

(第21回日本化学療法学会総会 特別講演 I)

敗血症治療の再検討

長谷川 弥人

慶応大学内科

はじめに

本学会第1回ならびに第10回の総会において、本学の三方^{1,2)}が亜急性細菌性心内膜炎(SBE)の治療に関し、特別講演を行なったが、本日第21回総会において、不肖私が敗血症について再び特別講演の機会を与えられたことは、甚だ光栄かつ大きな喜びとするところである。時代の変遷、学問の進歩により多少の訂正すべきもの、あるいは新しい事実があるので、それを中心に述べることにする。

SBE について

SBEの原因菌に関し、前回の全国統計²⁾および最近の真下教授の集計成績³⁾では緑連鎖菌はそれぞれ68.5%、64.1%であり、その他の連鎖球菌はそれぞれ7.5%、7.6%であつた(表略)。慶大内科の成績では緑連鎖菌は82.1%(昭21~26)、53.3%(昭27~37)、71.1%(昭33

~47)、その他の連鎖菌は10.7%、3.8%、11.5%であつた(表略)。すなわち、緑連鎖菌が今なお原因菌の大多数を占めていることを知つた。次に各種抗生剤に対する感受性をみると、PC-G, EM, SM, KM, TCなどは前回の報告と同様であつた。新しい抗生剤に対しては図1に示したが、AB-PC, AM-PCにおいて、腸球菌はPC-Gに比しかなり感受性がよいことを知つた。しかしながら、接種菌量が少いときはMIC, MBCがともに低いのが、一定菌量以上となるとMBCが著しく高値(100 mcg/ml以上)となり、本菌によるSBEの難治性は依然として強調すべきであることが知られた。次に致死率をみると今回は14.5%であるが、前回報告²⁾の治癒率は84.6%で、その間にほとんど差異を認めなかつた。次に入院時の γ -globulinの量と致死率を比較するとその高値を示すものほど、致死率が高い成績であり、死因は心不全がほとんど全例を占めていた(表略)。このことは早期診断、早期加療の重要性を示唆すると思われる。また主要症状の発

図1 緑連鎖菌に対する抗菌力(SBE患者血液分離株)(Keio Univ. Hosp.)

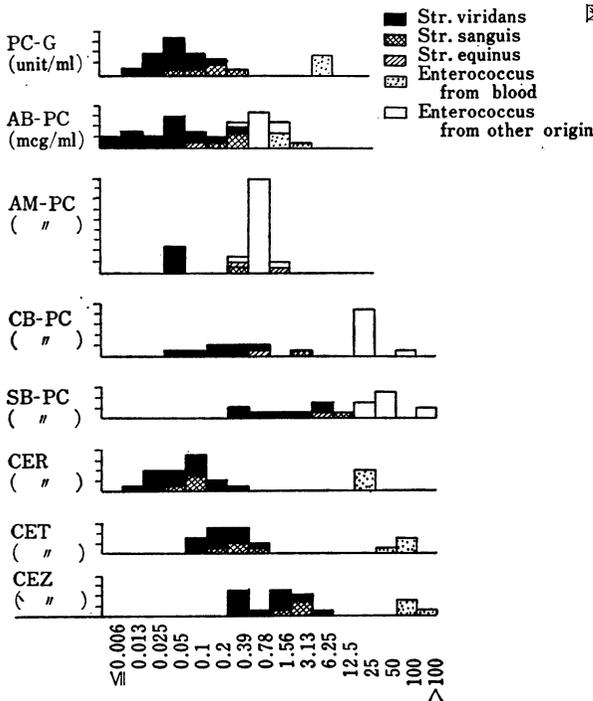
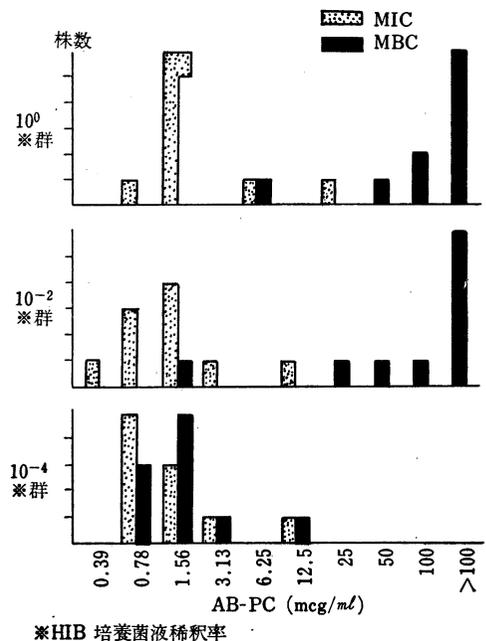


図2 *Enterococcus* の AB-PC における MIC と MBC (接種菌量との関係)



*H1B 培養菌液稀釈率

図3 動静脈血の分離菌数
(1958~71, Keio Univ. Hosp.)

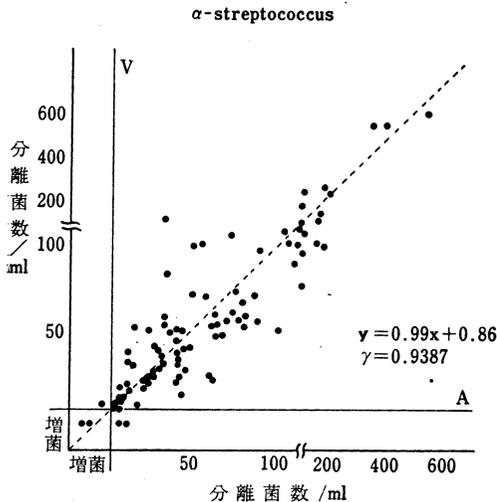


表1 SBE患者血中由来緑連菌の分類成績
(1961~72, Keio Univ. Hosp.)

菌種	例数
<i>Str. sanguis</i>	4
<i>salivarius</i>	1
<i>lactis</i>	3
<i>mitis</i>	3
未同定	8
<hr/>	
<i>equisimilis</i> *	1
<i>dysgalactiae</i>	1
<hr/>	
<i>faecalis</i>	4
<i>bovis</i>	2
<i>equinus</i>	1
Total	28

* β溶血

現頻度をみると、前回に比し、アレルギーの関与が多いと考えられる OSLER の痛班 (51.7%) や JANEWAY の発疹 (13.8%) の頻度が高いことが知られた。これは最近 PC-G 使用中アレルギー反応があつて Prednisolone (PSL) を併用する機会が多くなつた臨床経験と対比し、興味が深い。次に前回血液培養の成績で、動脈血の培養が静脈血に勝ると報告したが、今回はこのような事実を認めなかつた。その理由に関しては現在のところ不明である。次に緑

連菌群の亜型の頻度にも著しい差異をみとめないが、A 群溶連菌でないのに β 溶血を示すものがあつた (表1)。従がつて β 溶血を示したときは菌型決定に慎重を要する。要するに、SBE の治療は PC-G が第1選択で、最低血中濃度を MIC の 6~10 倍にすること、早期診断早期加療の重要性は前回の報告と全く同じである。原因菌が腸球菌の場合は PC-G の一部を AB-PC (AM-PC) に代えること、また PC-G 使用困難のとき、あるいは PC 耐性ブドウ球菌には Cephalosporin C 剤の使用可能であること、ならびに PSL 併用の機会が多くなつたことがあげられよう。

敗血症について

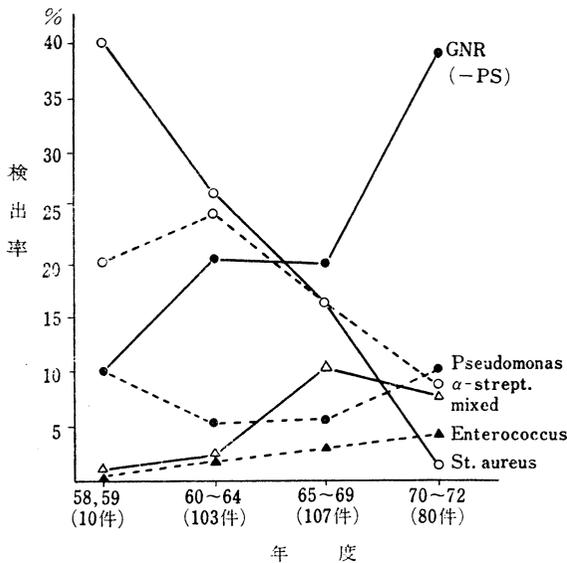
菌検出の状況と培養法の検討

菌種別に血液から菌検出の状況をみると、菌陽性検体数 520 中、113 回 (21%) は増菌によつて、はじめて検出した (表2)。そのうちブドウ球菌、グラム陰性桿菌についてだけみると増菌検出率は約 30% となつた。この事実は菌の検出に増菌培養の重要性を示唆するであろう。さらにこの増菌法による菌検出までの増菌培養時間をみると、3 日以内が 30 検体と大多数を占めるが、4 日以上になつてから検出し得たものが 8 回あつた (図略)。これは 4 日以降も、あきらめずに培養を続けるべきであることが知られる。次に年度別に菌検出の状況をみると、ブドウ球菌は激減を示し、グラム陰性桿菌 (緑膿菌を除く) が激増し、緑膿菌と、混合感染例がやや増加していた。この成績は真下⁹⁾が一昨年全国集計で示したのとはほぼ同様の傾向であつた。次に混合感染例を示すが (表略)、グラム陰性菌が大多数を占めていることと、内科では珍しい *Welchi* 菌があつたことが注目される。また動静脈血による培養の成績にはほとんど両者に差異を認めなかつた。実験的に緑膿菌を培養するとき、新鮮ヒト血液の添加量が多いと、菌の発育が阻止される事実を認め (図略)、採血培養には従来いわれているとおり血液の量が 10% 以下に止めるべきであることをとくに強調したい。

表2 菌種別にみた血液からの検出状況
(1958-72, Keio Univ. Hosp.)

分離菌数	検体数	培養成績						
		増菌	分離菌数/ml					
			> 9	10~29	30~49	50~99	<100~299	300<
<i>St. aureus</i>	122	36	25	27	4	7	14	9
<i>St. epidermidis</i>	34	12	10	4	2	3	2	1
<i>Enterococcus</i>	22	2	0	5	7	0	0	8
<i>α-Streptococcus</i>	219	17	29	39	40	47	40	7
GNR	123	46	38	20	5	7	3	4
計	520	113 (21%)						

図4 血中検出率の年度別推移 (1958~72, Keio Univ. Hosp.)



さらにカルチアボトルを使用した際に、好気性にしないと、緑膿菌の発育が甚だわるいので注意を要する(写真省略)。

臨床診断

われわれのグラム陰性桿菌敗血症では菌検出日(採血日)から、1週以内で死亡するものが過半数を占めていた(表3)。また外国文献⁴⁾でも、急性白血病のような、予後のわるい基礎疾患に伴う敗血症の致死率は他の致死的でない疾患に伴う敗血症に比し著しく高いといわれている。従がつて菌検出の成績を待たずに臨床的に診断し、かつ止むを得ず抗生剤治療を開始しなければならない症例が少なくないのが現況である。そこでまず基礎疾患をみると、われわれの病院では最も頻度の高いのは急性白血病と再生不良性貧血であつた。これは最近の外国の統計でも同様である。次に多いものは肝胆疾患であつ

表3 GNR敗血症における菌検出から死亡までの日数 (1959-72, Keio Univ. Hosp.)

検出菌	症例数	死亡例	死亡までの日数				
			-3	4-7	8-14	15-21	22-
<i>E. coli</i>	13	6	1		3	1	1
<i>Klebsiella</i>	14	6	3	2			1
<i>Enterobacter</i>	6	2	1				1
<i>Proteus & Providencia</i>	5	2		1			1
<i>Pseudomonas</i>	15	13	5	4		3	1
Other GNR	5	3	1		1		1
Mixed	13	7	4		1		2
Total	71	39	15	7	5	4	8

表4 血液疾患における敗血症発症時の成熟好中球数 (成熟好中球数/mm³)

	<100	100~<500	500~<1000	1000~<1500	>1500
例数	18	10	6	4	10

(慶応 25例, 東二 13例, 虎の門 10例)

表5 成熟好中球数と敗血症および重症感染症の発生頻度 (慶大内科)

成熟好中球数	件数	発熱	敗血症	重症感染症 (敗血症を除く)
≤100	94	67 (71%)	17 (18%)	14 (14%)
100<~500	151	54 (35.7%)	4 (2.6%)	9 (6%)
500<~1000	185	48 (25.9%)	4 (2.1%)	8 (4.3%)

AML 63例, Aplas 38例, その他 3例

た(表略)。さらに好中球のペルオキシダーゼ反応は好中球の殺菌力に関連深いといわれているので、その染色程度にあらかじめ点数を定め、正常者、急性白血病、慢性白血病、再発不良性貧血について検討した。4者間にほとんど差異がないが、急性白血病においてやや劣るような成績を示した(表略)。次に敗血症の発症時の成熟好中球数を調べたが、諸家の成績と同様減少の程度の著しいものに発症頻度が高いことが知られた(表4)。同様に成熟好中球の減少の著しいものに発熱、敗血症、その他の重症感染症(敗血症を除く)の頻度も高かつた(表5)。次に全血の殺菌能力を検査した。正常人では培養1時間ないし2時間で菌数は約1/10と減少した。しかしこの減少の度は急性白血病(未治療)、再生不良性貧血において、正常人とほとんど差異をみとめなかつた。しかし agammaglobinemia の1例は菌の減少度がわるく、また慢性白血病では却つて減少が著明であつた(図略)。さらに薬剤投与との関連をみると、glucocorticoid 投与

表6 敗血症発症と薬剤投与状況

分離菌	Glucocorticoid		抗白血病例		
	(+) 投与中	(-) 発病前投与 (7日以内)	(+) 投与中	(+) 発病前投与 (7日以内)	(-) 発病前投与 (7日以内)
GPC	8	0	0	5	2
GNR (PS)	31 (10)	1 (1)	4 (2)	14 (5)	8 (2)
その他*	3	0	0	0	0
Total	42 (91.5%)	1	4	19 (74.4%)	10

* mixed を含む () は再記 (慶応・東二・虎の門)

表7 敗血症発症時の症状*
(血液疾患)

体温	↑	45	血圧	↓	23
	→	5		→	22
	↓	3	白血球	↑	10
悪寒	+	23		→	8
	-	19		↓	29
頻脈	+	41	血小板	↑	4
	-	10		→	17
呼吸数	↑	19		↓	23
	→	10			
慶応	30		*	発症前との比較	
東二	11			但し記載ないものを除く	
虎の門	10				

中または抗白血病剤投与中のものが多かつた(表6)。また抗生剤の投与中にも拘わらず、敗血症の発症したものが60例中53例であつた(図略)。この事実は抗生剤投与中でも血液培養を励行して、原因菌の検出に努力すべきであることを示している。

以上要するに、敗血症となり易いのは血液疾患と肝胆道疾患で、かつ成熟好中球の減少、さらに glucocorticoid や抗白血病剤の投与中のものがあげられる。

臨床症状からの診断としては従来種々の症状があげられているが、われわれの血液疾患における調査では体温上昇、頻脈、白血球減少が信頼度の高いことを知つた(表7)。しかし全身症状の悪化などという表現困難な全身症状の重要なことは論をまたないだろう。

以上のような敗血症となり易い条件や敗血症を思わせる症状のあるときは即刻血液培養して、菌の検出、感受性試験、同定を行なうべきであることをかきかねて強調したい。

予後について

敗血症発症後の成熟好中球数の変動をみると、1週以内に死亡した17例中10例は減少を示し、2週以上生存した26例中17例は増加を示した(表8)。すなわち白血球増加は予後良好のいちおうの指針としてよいと思われる。また Shock の発生をみると、われわれの例ではブドウ球菌にそれがなく、グラム陰性桿菌では約40%(22/

表8 敗血症発症後の成熟好中球数の変動と予後との関係

生存日数	≤ 7	8~14	> 15
成熟好中球			
↑	3	1	17
-	4	3	7
↓	10	1	2

(慶応・東二・虎の門)

56) にみられた。これを血液疾患と非血液疾患に分けると前者は52.6%(10/19)で、後者は32.4%(12/37)であつた。また Shock になつた症例22例中18例は死亡し、致死率81.8%を示しており、例数は少ないが混合感染(1/1)、緑膿菌(6/6)がとくに高率であつた(表略)。

菌種による致死率はさきに示したが(表3)、緑膿菌は86%(13/15)で最高を示し、大腸菌46%(6/13)、肺炎桿菌42%(6/14)の順であつた。これは真下教授⁹⁾の本邦集計緑膿菌84%(21/25)、*Klebsiella-aerobacter* 77.9%(21/27)、変形菌50%(6/12)、大腸菌42%(34/80)の成績とはほぼ同じであるといえよう。

敗血症とくに緑膿菌敗血症の基礎的検討

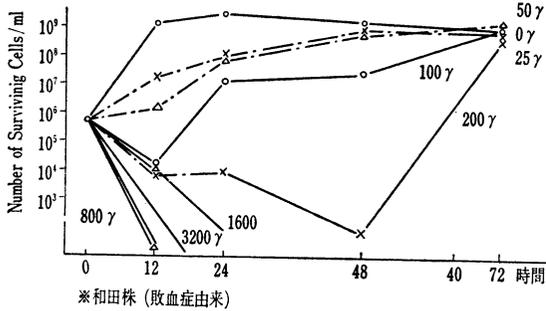
緑膿菌敗血症の致死率の高いのは、外国文献でも同様で、67.8%(NEELY⁵⁾の報告から算定)ないし95.6%(FORKNER⁶⁾の報告から算定)を示している。しかし最近BODEY(1969)⁷⁾やSCHIMPF(1971)⁸⁾は反応しないものが14~15%であると、彼等の従前と異なるところはCB-PCを使用していることである。そこでわれわれははじめに緑膿菌に対する各種抗生剤の感受性を検討した。その成績によると(表9)、CB-PC、SB-PCのMICは100mcg/ml以上の菌株がかなりの数にみられるし、またGMやDKBにおいても同様6.25mcg/ml以上のものがかなり多くみられた。さらにCB-PCの濃度を種々に変えて、緑膿菌と培養しその菌数を計算すると、敗血症由来の和田株(MIC 25mcg/ml)を使用したにも拘わらず、100mcg/ml、200mcg/mlでは12時間後に

表9 緑膿菌のMIC(平板法)

	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800
CB-PC								2	10	13	8
								5	14	9	5
SB-PC		1			3	14	8	3	1		
		1			2	8	12	7	0		
		0			1	2	13	1	2*		
		1			2	14	10	2	1		
GM		1	2		9	7					
		10	11		10	1					
		4	13		14		2				
		10	16		5	1	1				
		4	13		13	3					
DKB		4	21		6	1	1				
		4	24		4		1				
KM								1	5	9	13*
TC								1	25	2	

* ≤ を示す

図5 緑膿菌に及ぼす CB-PC の濃度による差異 (in vitro)



菌数が減少するが、72 時間では対照と同様であり、400 mcg/ml ではじめて計算不能まで菌が減少した(図 5)。この際 CB-PC の力価の減少がなかつたので、生体の防禦力なしに緑膿菌を殺滅するには、そうとう高濃度の CB-PC を必要とするし、また生体では容易に達し得ない濃度であるといえよう。また GM の緑膿菌に対する MBC をみると、平板法の MIC と大差はなかつた。しかし GM の血中濃度を1日中、高濃度に保つことはその投与量からみて、困難といわねばならない。

次に問題となるのは接種菌量と MIC, MBC との関係である。周知であるが接種菌量が多いと MIC, MBC の高くなるのが普通一般であるが、SB-PC で検すると緑膿菌数の濃度が高いと MBC が 800 mcg/ml 以上となる事実を認めた(図略)。この事実は CET と肺炎桿菌, CET と大腸菌との関係でも同様であつた(図略)。すなわち病巣の菌量の多いときは抗生剤の効果が滅殺されることが推定されよう。

次に敗血症にはときに混合感染があり、また急性白血病のような、腸管から菌の侵入が考えられるときは、原因菌に対する共存菌の影響をも考慮する必要がある。そこで肺炎桿菌と一定濃度の CB-PC を含有する寒天培地に、さらに同じ濃度の CB-PC を含有する寒天培地を重畳して培養後、その上に緑膿菌を接種して(Overlay 法)、緑膿菌の MIC を測定したところ、すべての菌株は 400 mcg/ml を示した(図 6)。同様のことが大腸菌、肺炎桿菌にもみられ、Enterobacter 存在下では CET の MIC がともに 800 mcg/ml またはそれ以上となつた。この方法は煩雑なので、次の方法を用いた。すなわち、一定濃度の CB-PC を含有する寒天に緑膿菌を混じ、その上に各種の菌液を浸した disc を置くとき、disc 周囲に緑膿菌の発育の有無をみる方法である。使用緑膿菌の MIC は 50 mcg/ml であるのに、CB-PC の高濃度に緑膿菌の発育をみとめた。とくに Enterobacter と肺炎桿菌の菌株が著しい影響を与えた(図 7)。さらに簡便にす

図6 Klebsiella の存在が緑膿菌に対する CB-PC の抗菌力 (MIC) に及ぼす影響 (Overlay 法)

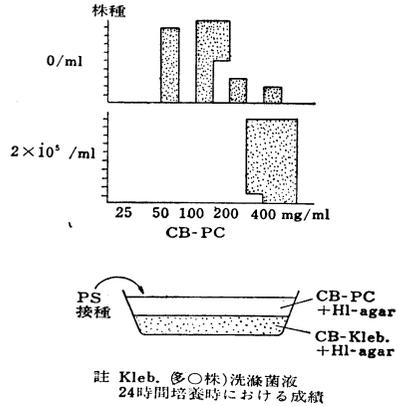
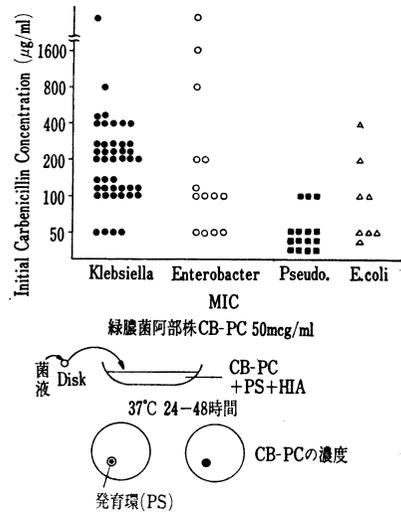


図7 各種菌株の存在が緑膿菌に対する CB-PC の抗菌力に及ぼす影響



るため PC または Cephalosporin 系抗生剤に感受性の菌株を寒天培地に混じ、それぞれの抗生剤の disc をのせる。当然発育阻止円が出来るからその近くに菌を含む disc (被検菌株) を置くとき、その菌株が Penicillinase または Cephalosporinase が産生すれば、発育阻止円が変形をきたすであろう。この方法で検すると種々の菌株がこの産生のあることが知られる(図 8)。

以上の事実は試験管の成績であるが、生体内でも類似のことがおこる可能性が推定され、治療上留意すべきことと信ずる。

以上のとおり、緑膿菌敗血症治療の基礎的成績は必ずしも良好ではなかつたので、併用療法の実験を試みた。すなわち、SB-PC 25 mcg/ml を併用すれば GM 0.39

図 8 菌種別にみた AB-PC, CET 分解能

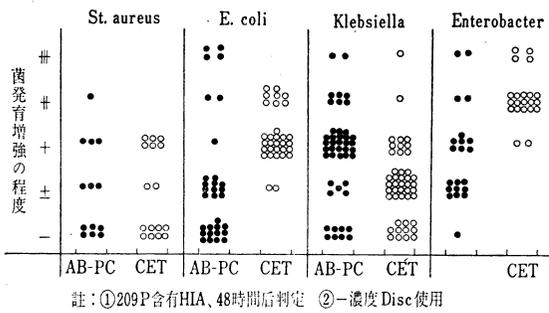
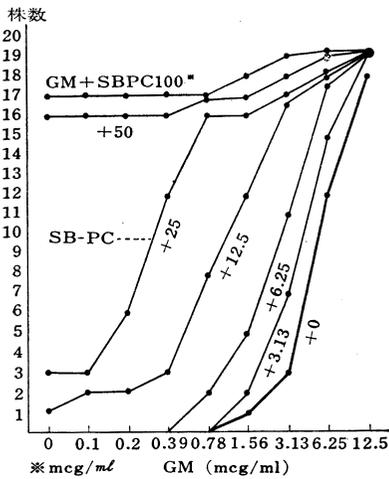


図 9 緑膿菌に対する SB-PC, GM 併用時の MIC の累積曲線 (平板法)



mcg/ml で 19 株中 12 株が発育を阻止され、また SB-PC 50 mcg/ml を併用すれば GM 0.79 mcg/ml で 17 株が発育を阻止されることを知った (図 9)。

次に CB-PC など血中に高濃度に保つとき、生体の本来の防禦機転に悪影響がないか考慮する必要がある。MIC 1,600 mcg/ml の緑膿菌江尻株を使用し、前記の全血の殺菌能を検した。全血による生菌の減少曲線は CB-PC 10 mcg/ml, 100 mcg/ml, 1,000 mcg/ml を加えても対照と差異がなかった。

以上を要約して模型に示した (図 10)。すなわち、抗生剤は菌の増殖力を抑えるに必要な量を投与することは勿論であるが、菌量の多いとき、あるいは他菌の併存するとき、抗生剤の効果が減殺されることを強調したい。またここでは十分に論じなかったが、生体の治癒力の増強に努力しなければならないと思われる。

治療の実際

症例 1 阿〇〇子, 40 才 (図 11)

急性白血病で入院したが、発熱がある。はじめに AB-

図 10 敗血症の治療の模型

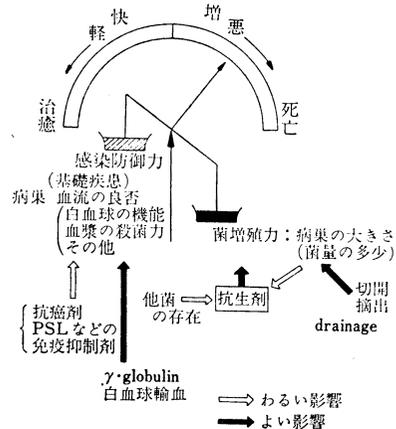
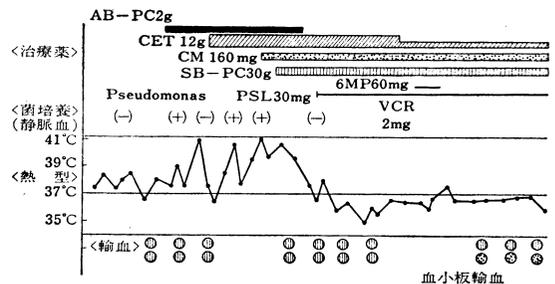


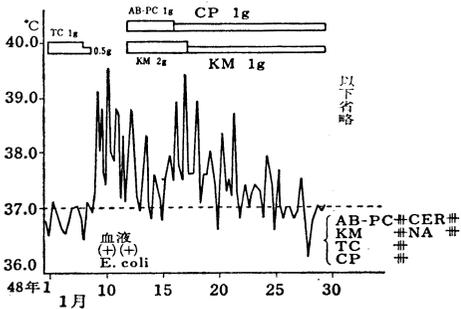
図 11 白血病に伴った敗血症 阿〇〇子, 女, 40 才



PC 2g 経口投与を開始し、血液培養を行なう (1 月 12 日)。次第に発熱が上昇する。そこで敗血症を疑い、1 月 14 日血液培養後、CET 2g を 4 時間毎に投与した。下熱傾向がないので、さらに GM 40 mg を 6 時間毎に筋注した。それにも拘わらず下熱しないので緑膿菌の敗血症を疑い、SB-PC 5g を 3 時間で点滴静注、次で CET 2g を 1 時間で点滴静注した。それを交互にくりかえした (GM は引き続き筋注を行なう)。6 回終了した 24 時後にはほぼ平温となった。その後、輸血などのため、投与間隔時間を延長したところ、少しく発熱をみたが、同じ方法を続けて、すぐ平温となった。その時点ではじめて緑膿菌の検出したことを知った。本例は現在 (6 月 21 日) なお白血病治療のため入院中である。本例の緑膿菌は平板法で SB-PC 50 mcg/ml, GM 6.25 mcg/ml であり、両者とも単独投与ではその推定血中濃度は MIC あるいはそれ以下である。しかし前記の併用の実験から類推するとこの患者の血中濃度は MIC の数倍に保たれたと推定出来る。

本例では GM 単独では無効であったこと (観察期間は短かいが)、原因菌の検出の決定が出来るので、原因

図 12 腎盂腎炎に伴なつた敗血症
山○菊○, ♀, 65 才



菌は推定で、治療を開始すべきことであり、そのためにも有効、無効を臨床的に決定するのに最低の血中濃度を推定菌株の MIC の数倍の濃度に維持するよう投与量、投与形式を考慮する必要があると思われる。

症例 2 谷○典○, 43 才 (図略)

第 1 例とはほぼ同様で、昭和 47 年 11 月白血病治療中、発熱をみたので CEZ 6g 投与した。発熱が次第に上昇するので GM 40mg 6 時間毎筋注を追加した。下熱せず Shock となる。そこで Prednisolone 60mg と輸液、昇圧剤を使用し、CB-PC を持続点滴静注を開始した (1 日量 15g)。開始後 2 日で、ほぼ平温となり、Shock も回復した。現在 (6 月 21 日) なお白血病治療のため入院中である。緑膿菌の敗血症の Shock は致死率がきわめて高いが、幸いに回復した例である。

症例 3 山○菊○, 65 才 (図 12)

腎盂腎炎で入院中微熱出沒し、TC を投与されていたが、高熱を發したので 1 月 9 日 TC を中止し、10 日に血液培養した。AB-PC 1g, KM 2g を投与を開始したが完全下熱しない。次で CP 1g と KM 1g に投与を変更し、約 3 週後に漸く平温となつた。本例の検出菌

E. coli は検査した多くの抗生剤に強度感受性 (ディスク法) であつた。さらに宿主側の条件 (自然治癒力) がよかつたと考えられる。もし急性白血病のような症例では下熱前に死亡したであろう。しかし、もし充分量の AB-PC が当初に投与されていれば 3~4 日で平温となつたと推定される。

結 語

敗血症の治療は原因菌に適切な抗生剤を、適当に (時間的、量的) 投与されねばならない。しかし、原因菌の種類や菌株によつては、それが不可能のこともあろう。また病巣の菌量の多いとき、あるいは共存菌のため、抗生剤の効果が減弱されることを強調した。また今回は論議することが少なかつたが、生体側の防禦力を充分に配慮する必要がある。このことは前記の模型に集約的に示した。

講演の機会を与えられた会長 真下教授、司会の勞をとられた上田教授、資料を提供された虎の門病院 浅井博士、東京第二病院 伊藤博士に深甚の謝意を表するとともに、共同研究者 富岡、内田、渡辺、外山、小川、藤山、増田、中沢の諸君の努力に感謝する。

文 献

- 1) 三方一沢: Chemotherapy 1: 41, 1953
- 2) 三方一沢: *ibid.*, 11: 105, 1963
- 3) 真下啓明: 診断と治療 59: 1813, 昭 46
- 4) MC CABE, W. R. *et al.*: Arch. Int. Med. 110: 847, 1962
- 5) NEELY, W. A. *et al.*: Ann. Surg. 173: 657, 1971
- 6) FORKNER, C. E. *et al.*: Ann. J. Med. 25: 877, 1958
- 7) BODEY, G. P. *et al.*: Ann. J. Med. Sci. 257: 408, 1969
- 8) SCHIMPF, S.: New Engl. J. Med. 284: 1061, 1971

ANTIMICROBIAL THERAPY OF ANAEROBIC INFECTIONS

S. M. FINEGOLD, M. D.

From the Medical Service, Wadsworth Hospital Center,
Veterans Administration and Department of Medicine,
UCLA Medical Center, Los Angeles, California, U.S.A.

(Presented as a Special Conference II at the 21st General Meeting of
the Japan Society of Chemotherapy held on July 22, 1973 in Sapporo.)

There are a number of good drugs available for the treatment of anaerobic infections. However, individual groups or strains of anaerobes may be resistant to the various agents so that care is necessary in prescribing therapy. Plate and tube dilution susceptibility tests are reliable for predicting response. Much progress has been made towards standardizing the disc diffusion test. Other factors such as toxicity and pharmacologic properties of the drug, allergy in the patient, available dosage forms, bactericidal activity and the renal and hepatic functional status of the patient, help determine choice of therapy.

Table 1 presents an overall view of the drugs which are potentially useful in the management of anaerobic infections together with their activity against various species or categories of anaerobic bacteria. Table 2 compares these drugs in terms of toxicity, pharmacologic properties, available dosage forms, bactericidal activity and other factors.

Penicillin G is active against most anaerobes other

than *Bacteroides fragilis*; however, certain strains of anaerobic cocci and other anaerobes (*viz. Clostridium ramosum*) require as much as 8.0 units/ml for inhibition. Ampicillin and cephaloridine are usually comparable to penicillin G but other penicillins and cephalosporins are often less active. Certain agents such as carbenicillin and cefazolin may be valuable because high blood levels are achieved safely. *In vitro* observations in our laboratory indicate that all anaerobes with the exception of 5% of strains of *Bacteroides fragilis* should fall within the therapeutic range carbenicillin. However, it is important to note that clinical data is not yet available with this compound. Other drugs in these groups such as cefoxitin may prove to be useful because of resistance to beta lactamases.

Tetracycline, formerly the drug of choice for treatment of anaerobic infections in the United States, is no longer valuable because many anaerobes of all types are now resistant to this compound. Two-thirds of *Bacteroides fragilis* isolates in our

Table 1. Susceptibility of anaerobes to antimicrobial agents

	Microaerophilic and anaerobic cocci	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Bacteroides melanino- genicus</i>	<i>Fuso- bacterium varium</i>	Other <i>Fusobacterium</i> species	<i>Eubacterium and Actinomyces</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	Other <i>Clostridia</i>
Penicillin G	+++	+	+++	##	+++	+++	+++ ^a	++ - ##
Lincomycin	##	+ to ++	##	++	##	++ to ##	+ to ++	+
Clindamycin	##	##	##	++	##	## ^b	## ^b	++
Metronidazole	++	##	##	##	##		##	##
Chloramphenicol	##	##	##	##	##	##	##	## ^b
Tetracycline	++	+ to ++	##	++	++ to ##	++	++	++
Erythromycin	++ to ##	+	++	+	+	++ to ##	+	++ - ## ^c
Vancomycin	++ to ##	+	+	+	+	?##	##	?## ^a

+++ Drug of choice

Good activity

++ Moderate activity

+ Poor or inconsistent activity

a A few strains are resistant

b Rare strains resistant

c Based on former studies (resistance may have developed subsequently)

Table 2. Comparison of antimicrobial drugs active *vs.* anaerobic bacteria

	Approved by U.S. FDA for anaerobic infections?	Toxicity	CSF Penetration	Effect on normal flora	Oral dosage form available?	Parenteral dosage form available?	Bactericidal activity
Penicillin	Yes	Low	Good	Minimal	Yes	Yes	Very good
Lincomycin	No	Low	Poor	Major	Yes	Yes	Little
Clindamycin	Yes	Low	Poor	Moderate-Major	Yes	Yes	Moderate
Metronidazole	No	Low	? Good	? Minimal	Yes	No	Excellent
Chloramphenicol	Yes	High	Excellent	Minimal	Yes	Yes	None
Tetracycline	Yes	Low	Good	Minimal	Yes	Yes	None
Erythromycin	No	Low	Mod. Good	Minimal-Moderate	Yes	Yes	None
Vancomycin	No	High	Poor	? Minimal	No	Yes	Very good ^b

a Parenteral form generally preferable for anaerobic infections (to facilitate higher dosage and higher blood levels)

b Not studied with anaerobes

hospital and in many other institutions in the United States are currently resistant to tetracycline. Two new tetracyclinederivatives, doxycycline and minocycline are much more active against anaerobic bacteria than is tetracycline. For example, all 63 strains of *Clostridium perfringens* studied in our laboratory were inhibited by 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less of doxycycline whereas in the case of tetracycline, 4 of these strains required 6.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 1 required 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for inhibition. All but 2 of 63 of strains of *Bacteroides fragilis* studied in our laboratory were inhibited by 6.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ whereas only 29 of 63 strains were inhibited by this concentration of tetracycline. While doxycycline and minocycline represent a distinct improvement over tetracycline, it is clear from the *in vitro* data that some anaerobic strains will still be resistant to these new agents. Data on clinical effectiveness is not available as yet.

The *in vitro* activity of erythromycin and lincomycin against anaerobes varies considerably with the test method utilized. When tested by the technique of INGHAM, *et al.*, they appeared considerably more active than is indicated by results obtained in our laboratory as noted in Table 1. Clinical correlation studies are needed to determine which of these techniques is most appropriate for predicting clinical response. Neither drug is presently approved by the Food and Drug Administration in the United States for treatment of anaerobic infections. In our hands lincomycin is comparable

to penicillin G *in vitro* except for less activity against clostridia and against *Fusobacterium varium*. Erythromycin is active primarily against Gram-positive nonsporeforming anaerobes when tested by our procedures.

The most important new development in the therapy of anaerobic infections is the introduction of clindamycin (7-chlorolincomycin). This drug has broad activity against anaerobes although *Fusobacterium varium*, *Crostridium ramosum* and strains of several other species of clostridia, other than *C. perfringens* are not uncommonly resistant. Toxicity is minimal and tolerance is good. Clindamycin has less impact on the normal human fecal flora than does lincomycin which eliminates the entire anaerobic flora. Nevertheless, the impact of clindamycin is significant. All Gram-negative anaerobic bacilli and anaerobic cocci, as well as lactobacilli were eliminated from 5 subjects studied in our laboratory. There was a significant reduction in *Bifidobacterium* and in *Clostridium perfringens*, though this was not observed in all subjects. Counts of *Eubacterium* and of clostridia other than *C. perfringens* tended to be unaffected by clindamycin therapy. There was significant ingrowth of members of the Klebsiella-Enterobacter-Serratia group. At the present time, there is no human pharmacologic data available to indicate that clindamycin would penetrate the central nervous system well. There is now considerable clinical experience with

clindamycin in the management of anaerobic infections and the reports have all been very favorable (BARTLETT, SUTTER and FINEGOLD; FASS *et al.*; HALDANE and VAN ROOYEN; and TRACY *et al.*).

Chloramphenicol is the most active drug against anaerobes of all types, with only rare strains resistant. It is of established clinical effectiveness in anaerobic infection in all sites in the body, including the central nervous system. However, because of the serious and unpredictable bone marrow toxicity which may, on occasion, be encountered with it, this drug should be reserved for very ill patients with inadequate bacteriologic data or for the treatment of infection with organisms resistant to less toxic drugs. Thiamphenicol, a drug which is closely related to chloramphenicol, has been studied extensively in Japan and in Europe and appears to offer considerable promise. It is not conjugated significantly in the liver and is excreted via the kidneys, mostly in the free form. While the reversible bone marrow depression which may be seen with chloramphenicol, as a pharmacologic property of the drug, is also seen with thiamphenicol, the idiosyncratic irreversible bone marrow depression which is the most dreaded complication of chloramphenicol therapy has not been described to date with thiamphenicol despite extensive use. Thiamphenicol has not been used clinically in the United States.

Metronidazole, a drug which has been in common use for many years, has been found to be very active against anaerobic bacteria *in vitro* and in experimental animal infections (UENO, *et al.*). This drug is unique in that it is active only against anaerobic organisms. Among the anaerobic bacteria, only certain of the cocci (particularly those that are microaerophilic) are resistant to this compound. It is the only compound which we have found which is consistently bactericidal against *Bacteroides fragilis*. At present, the drug is only available for oral use but a parenteral form is anticipated shortly. Early clinical experience (TALLY, SUTTER and FINEGOLD) is very encouraging. This drug is not approved by the U. S. Food and Drug Administration at this time. The drug is well tolerated. Preliminary studies in our laboratory indicate that the effect of metronidazole on the normal human fecal flora is minimal.

Vancomycin has good activity against many Gram-positive anaerobes but, again here, more information is needed on the validity of *in vitro* tests with

this drug. Rifampin is very active against anaerobes *in vitro* with several notable exceptions—*Fusobacterium*, *F. mortiferum*, *C. ramosum* and perhaps other Clostridia and certain strains of *Eubacterium*. However, as with facultative bacteria, populations of anaerobes not uncommonly contain resistant mutants and it is therefore not likely that rifampin would be suitable as a single agent for treatment of anaerobic infection. There is no clinical experience with this agent in anaerobic infections. Nitrofurantoin is active *in vitro* but would be useful primarily for urinary tract infections. There is no clinical experience with this compound.

Certain anaerobic bacteria are of special interest because of their resistance to antimicrobial agents. *Bacteroides fragilis* is more commonly recovered from anaerobic infections than any other anaerobe and is the most resistant to antimicrobials of all anaerobes. Only clindamycin, chloramphenicol and metronidazole are consistently active against it. *B. fragilis* is a predominant member of the normal blowel flora and is frequently found in the female genital tract as well and, as would be anticipated, is commonly found in infections related to these areas. It has been said that infections above the diaphragm usually may be effectively treated with penicillin. This clinical dictum is not always helpful in the individual case. Indeed, *B. fragilis* is found in 20~25% of anaerobic pleuropulmonary infections. It is also seen in central nervous system infections, particularly brain abscess and in chronic otitis media and sinusitis.

Clostridium ramosum is the second most resistant anaerobe next to *B. fragilis*. Although all strains are susceptible to penicillin G, it may require as much as 6.2 units/ml to inhibit the more resistant strains. About 15% of strains of *C. ramosum* are highly resistant to clindamycin; lincomycin is considerably less active. Many strains are resistant to tetracycline and to erythromycin. All strains studied in our laboratory are susceptible to achievable levels of chloramphenicol, vancomycin and metronidazole, although one strain required 25 μ g/ml of metronidazole for inhibition. This organism has been isolated from infections at various sites throughout the body. It has undoubtedly been overlooked or mis-classified (as a non-sporeformer) frequently.

Fusobacterium varium is also relatively resistant compared to other anaerobes. Occasional strains are resistant to penicillin. Over one-third of strains

tested in our laboratory required 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or more of clindamycin for inhibition (over 10% require 50 $\mu\text{g/ml}$ or more). This organism is slightly more resistant to lincomycin. Chloramphenicol and metronidazole are very active against *F. varium* although relatively few strains have been tested. *F. varium* is encountered less frequently than the two above-mentioned resistant anaerobes but may cause serious infection in essentially any part of the body. It is encountered most often in infections arising from the bowel.

Summary

Although several anaerobic organisms have shown rather striking resistance to certain antimicrobial agents, there are a number of very effective drugs available for the management of anaerobic infections and the application of appropriate *in vitro* susceptibility tests should permit successful management of most anaerobic infections. The various factors governing the choice of antimicrobial drugs in different situations have been discussed.

Bibliography

BARTLETT, J. G., SUTTER, V. L., & FINEGOLD, S. M.:

- Treatment of anaerobic infections with lincomycin and clindamycin. *New Eng. J. Med.* 287 : 1006, 1972
- FASS, R. J., SCHOLAND, J. T., HODGES, G. R., & SASLAW, S. : Clindamycin in the treatment of serious anaerobic infections. *Ann.Int.Med.* 78 : 853, 1973
- HALDANE, E. V. & VAN ROOYEN, C. E. : Treatment of severe *Bacteroides* infections with parenteral clindamycin. *Canad.Med.Assoc.J.* 107 : 1177, 1972
- INGHAM, H. R., SELKON, J. B., GODD, A. A., & HALE, J. H. : The effect of carbon dioxide on the sensitivity of *Bacteroides fragilis* to certain antibiotics *in vitro*. *J.Clin.Path.* 23 : 254, 1970
- TALLY, F. P., SUTTER, V. L., & FINEGOLD, S. M. : Metronidazole *vs.* anaerobes : *in vitro* data and initial clinical observations. *Calif.Med.* 117 : 22, 1972
- TRACY, O., GORDON, A. M., MORAN, F., LOVE, W. C., & MCKENZIE, P. : Lincomycin in the treatment of *Bacteroides* infections. *Brit.Med.J.* 1 : 280, 1972
- UENO, K., NINOMIYA, K., KOSAKA, S. *et al.* : Antibacterial action of metronidazole (Flagyl) against anaerobes *in vivo*. *Clinical Report (Japan)* 5 : 737, 1971

(第21回日本化学療法学会総会 特別講演 III)

薬物の吸収, 体液中濃度に影響する2,3の要因

—化学療法剤を中心として—

有 田 隆 一

北海道大学薬学部

投与された薬物はその有効性を発揮するためには、まず吸収され、適当な体液中濃度を示し、その平衡関係における組織中あるいは病巣中の濃度が保たれるように適当に排泄されてゆく必要のあることは言うまでもない。そして体液中の薬物濃度は吸収の速さと、代謝や排泄などによる消失の速さとのバランスによつて決る。また体液中での薬物の蛋白との結合率が、他の薬物の併用などの何等かの要因で低くなれば、当然非結合型の薬物濃度は大となり、その結果体内での平衡関係は変化して組織あるいは病巣における濃度は増大するが、いつぼう、排泄の速さも一般に増大することになる。

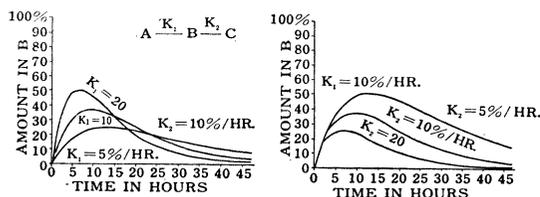
いま排泄などによる体液からの薬物の消失速度は一定で、吸収される速さがいろいろと変化した場合、および吸収される速さを一定として、消失する速さを変化させた場合の血中濃度の変化を示したのが Fig. 1¹⁾である。

例えば、点滴静注の時間を吸収時間とみなして、アミノベンジルペニシリンについて今までに発表されたデータから、血中からの消失速度を求めて計算したのが Fig. 2²⁾で、点滴静注による吸収の速さの差により血中濃度に差の生じることが考えられる。従つて点滴静注によつて一定の血中濃度を期待する場合は、その輸液中に化学療法剤を加える時期などについても予め検討しておく必要がある。さらに連続投与を行なう場合には、体内における組織などとの平衡をも充分考慮して血中濃度の推定を行なうことが必要である。

消化管からの吸収

内容の薬物は化学的には全く同じであっても、製剤が異なればその効果は同じではないことが知られ³⁾、クロ

Fig. 1 吸収速度または排泄速度を変化させたときの血中濃度



ラムフェニコール製剤やオキシテトラサイクリンなどで大きく問題となつたことはよく知られている。さらにまた多剤併用の問題が消化管吸収においても薬物相互作用の一面としてとり上げられて来ている。

薬物が消化管から吸収されるためには先ず溶解することが必要であり、錠剤、カプセル剤あるいは粉末などの固形の製剤では先ず溶解しなければならず、この溶解の速さがしばしば吸収の速さの律速段階となる場合が多い。

溶解の速さを考える時に第1にあげられなければならないのは薬物粉末の粒子径であろう。例えば、グリセオフルピンの場合、その直径を 10μ から 2.7μ にまで小さくすれば約2倍の吸収量が得られる。その他粒子径と血中濃度や吸収量の関係については、クロラムフェニコールなど多数の薬物について多くの報告がみられる。

薬物が粉末の場合では粒子径とともに、薬物の吸収、ひいては血中濃度に影響するものとして結晶多形を考慮に入れておく必要がある。すなわち、いくつかの薬物では無晶形のもの、結晶形のものがあり、また同じ

Fig. 2 種々の速さによるアンピシリンの点滴静注時の血清中濃度の計算値 (計算に必要な値は W. J. JUSKO らの Clin. Pharmacol. & Therap. 14, 90 (1973) から求めた。またはアンピシリン 0.5g を2時間で点滴静注したときの実測値である。)

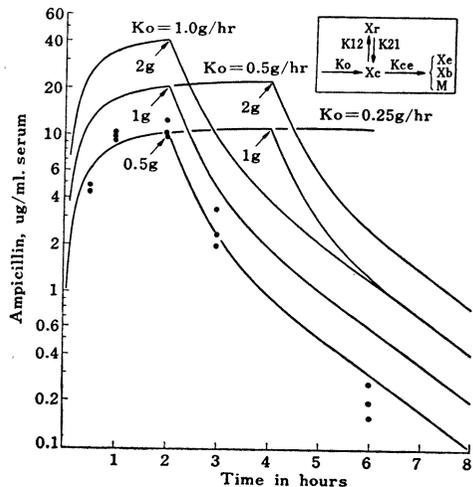
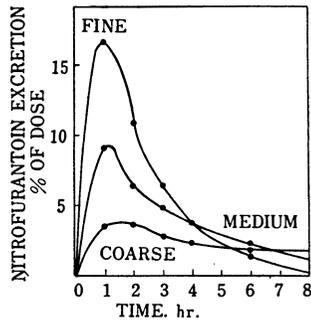
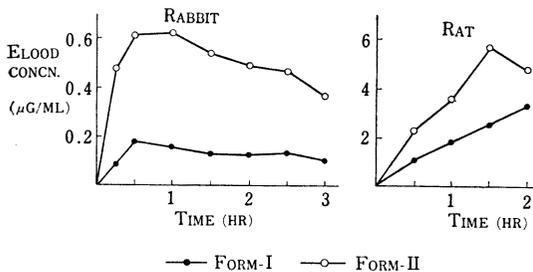


Fig. 3 各種粒子径のニトロフラントインの尿中への排泄率



Fine 75~10 μ またはそれ以下
 Medium 180~75 μ
 Coarse 300~180 μ

Fig. 4 テトラサイクリン多形の血中濃度 (4例平均値)



薬物でも、結晶形にいくつかの形がみとめられる。そしてそれぞれ溶解の速さが異なることが多く、その結果、吸収速度が異なり血中濃度に差を生じることになる。このように多形の溶解性が血中濃度に差を生じることにはノボジオシンでよく知られ、またクロラムフェニコールパルミテートにおいても、消化管で加水分解を受けてクロラムフェニコールになる速さが異なり、その結果、血中濃度に大きく差を生じることがよく知られている⁵⁾。

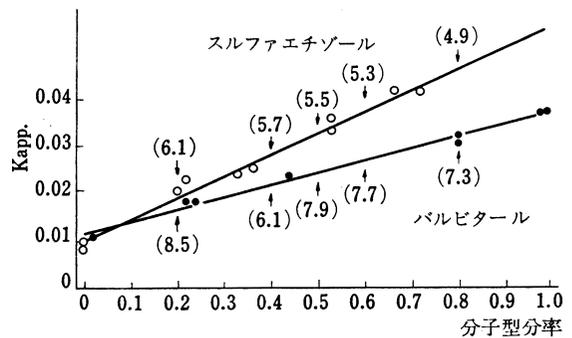
このように、結晶形が異なることからの溶解挙動の差によつて、吸収速度が異なり、その結果、血中濃度に差を生じる例として、私達の研究室においても、クロルテトラサイクリン塩酸塩や種々のテトラサイクリン塩基について検討を加えた結果、溶解性の異なる結晶形は同じく吸収性も大であることがわかった。

このようなことから、たとえ同じ薬物でも、固形製剤では、例えば錠剤などの製剤であれば、その製法の差から来る因子も加わり、その有効性に差のあることが理解される。

溶液からの薬物の吸収機構

薬物の吸収は、生体必須のビタミンやホルモンなどを除いて、ほとんどが受動輸送によつて吸収される。従が

Fig. 5 分子型分率と吸収速度 (カッコ内は pH の値を示す。)



つてさきにも述べたように溶解速度の大なるもののほうが消化管内の薬物の濃度は急速に大きくなる結果、吸収される量は大きくなる。しかし薬物の種類が異なるときには、脂溶性の大なるものほど吸収され易いことになるので、水に対して溶け易いことと共に、脂溶性をも兼ね持っている必要がある。私達がパルピツール酸誘導体について行なつた実験でも、分子量が大きくなつても脂に溶けやすい性質のものの方がよく吸収されることを見出している。このようなことから考えれば、溶液からは A-B ペニシリンよりもピバンピシリンのほうが吸収されやすいことは理解できる。

なお1つの薬物を分子型とイオン形にわけて考えると、とうぜん解離していない分子型のほうが吸収され易いことが考えられ、Fig. 5 はこの関係をよく示している。

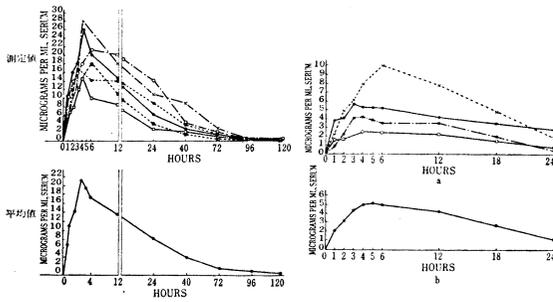
食物その他の影響

薬物の吸収については胃排出時間が大きく影響することが知られており、従がつて一般には食事は吸収を遅らせることになるし、また胃排泄時間を遅らせるような薬物は、胃からよく吸収されるようなものを除き一般に吸収を抑制あるいは遅延する場合が多い。

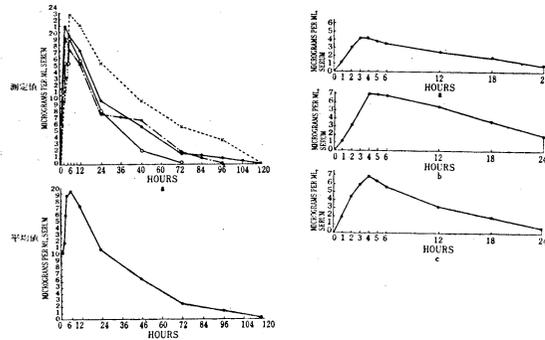
吸収を抑制する場合の例としては、テトラサイクリン誘導体である dimethyl chlortetracycline を経口投与した際、これにバターやミルクなどの乳製品を同時に与えると著しく吸収が抑制されるが、いつばう乳製品を含まない蛋白食ではほとんど抑制は認められない。このことはミルク中のカルシウムが吸収を抑制するのであろうといわれている⁷⁾。また水酸化アルミニウムゲルや鉄剤を与えた時も同様にテトラサイクリンの吸収を抑制し、血中濃度に影響を与えることが知られている。次の Fig. 6⁸⁾ は種々のテトラサイクリン誘導体に鉄剤を併用した時の血清中濃度を示したものである。

次に吸収を促進する場合としてはグリセオフルビンと脂肪食を与えた場合に、血中濃度の増加することが知ら

Fig. 6



給食時の血清中濃度 (300 mg 投与)
 200 ml の水酸化アルミニウムゲルを併用したときの
 血清中濃度 (300 mg 投与)



乳製品を含まない食事を摂取したときの血清中濃度
 (300 mg 投与)
 1/2 pint の全乳とともに投与したときの血清中濃度

れている。Fig. 7⁹⁾はこの関係を示したもので、粒子径よりも、脂肪食の影響のほうが大きいことがわかる。なお、このような食事性の脂肪の影響はエチニルエストラジオールの誘導体についても知られている¹⁰⁾。

胆汁中への排泄

WILLIAMS らの報告では投与量の 5~10% 以上が胆汁中に現われるものとして、陰イオン性の強い極性基を有していること、分子量が 300 以上であることが必要で、このため必要があれば代謝抱合が行なわれると述べている。しかし、例えば、クロラムフェニコールではかなりの比率でグルクロン酸抱合を受けて尿中に排泄されるのに、化学構造上は極めて類似のチアムフェニコールではクロラムフェニコールに較べてグルクロン酸抱合は受け難く、その機構は未だ充分明らかではない。

胆汁成分である Taurodeoxycholate や Deoxycholate などはしばしば薬物の吸収を促進するので胆汁増量剤などの影響も考慮する必要があるかも知れない。なお、カナマイシン、ナイスタチン、ポリミキシンなどは難溶性の複合体を形成することが知られている。

Fig. 7 グリセオフルビンの血中濃度におよぼす脂肪食の影響

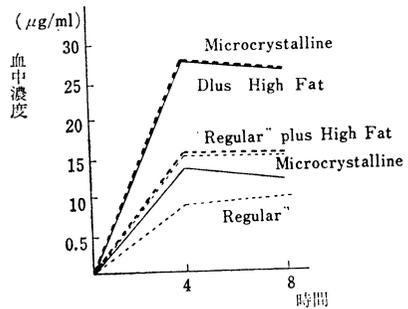
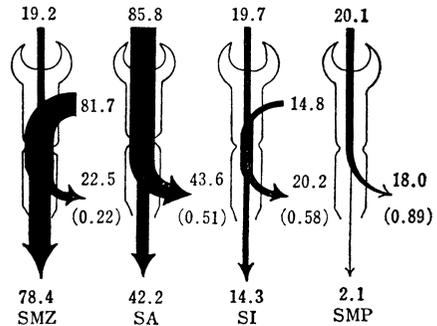


Fig. 8 各種サルファ剤の腎排泄



薬物の代謝と排泄

薬物の体液中からの消失の主なルートは代謝と排泄であろう。薬物代謝において特に注意すべきは最近しばしば問題となつている薬物相互作用の観点からの酵素誘導であろう。フェノバルビタールなどの酵素誘導を行なう薬物を連用している際には、予想以上に投与した抗生物質などの代謝が促進され、無効化するような現象についても考慮しておく必要がある。なお、薬物代謝を考えると注意すべきは定量の問題で、測定している目的の化合物を明らかにしておく必要があり、また代謝を考慮に入れて体液中濃度を考えるときはしばしば代謝物との分離定量法が必要となることは言うまでもない。

また尿への排泄において問題となるのは腎排泄であり、腎における糸球体濾過、分泌および再吸収の3方向の移動を考える必要があり、この3方向のサルファ剤の移動を求めたのが Fig. 8 であり¹²⁾、分泌が併用薬物等で阻害されれば、排泄速度は小さくなり、明らかに血中濃度は持続化の方向に向うことになる。このことはすでに古くペニシリンの腎排泄がプロベネシドによつて抑制され、その結果、血中濃度の持続することが知られている。このような現象は例えばプロクロムやオキシフェンブタゾンなどの併用によつても見られることが考えられる。

文 献

- 1) J. E. RANDALL : Arch. Environ. Health 7, 313 (1963)
- 2) 未公表
- 3) Subcommittee of the Policy Advisory Committee, Drug Efficacy Study : J. A. M. A. 208, 1171 (1969)
- 4) H. E. PAUL & A. R. BORGMANN : J. Pharm. Sci. 56, 882 (1967)
- 5) A. J. AGUIR, *et al.* : J. Pharm. Sci. 56, 848 (1967)
- 6) W. G. CROUTHAMEL, G. H. TAN, L. W. DIT-
TERT & J. T. DOLUISIO : J. Pharm. Sci. 60, 1160
(1971)
- 7) J. SCHEINER & W. A. ALTEMEIER : Surgery 114, 9 (1962)
- 8) N. J. GREENBERGER : Ann. Internal Med. 74, 792 (1971)
- 9) R. G. CROUNSE : Arch. Dermatol. 87, 176 (1963)
- 10) A. KRONDLE : Can. Med. Ass. J. 103, 360 (1970)
- 11) R. T. WILLIAMS, P. MILLBURN & R. L. SMITH :
Ann. N. Y. Acad. Sci. 123, 110 (1965)
- 12) E. OWADA, R. HORI & T. ARITA : Chem. Pharm.
Bull. 投稿中