

第 30 回日本感染症学会東日本地方会総会
第 28 回日本化学療法学会東日本支部総会

期日 昭和 56 年 10 月 8～9 日

会場 日本都市センター

会長 日本感染症学会東日本地方会総会

藤 森 一 平

(川崎市立川崎病院院長)

日本化学療法学会東日本支部総会

五 島 達 智 子

(東邦大学医学部教授)

教 育 講 演

マラリア対策の現状および将来への展望

鈴 木 守

群馬大学寄生虫学教室

マラリアを起こす病原体が *Plasmodium* 属の原虫であり、ハマダラカがマラリアの伝播の役目を果たしていることは、19 世紀の終りに相ついで見出された。いうまでもなくこれらの発見は、それまでのマラリア観を根底より変えた画期的な成果であった。第 2 次大戦下の経験を基盤として 1950 年代後半より開始されたマラリア撲絶対策も、その規模が全世界的であること、細部にいたるまで、基準化された組織と方法によって対策がおしすすめられていったこと、1 例余さずマラリアをなくす目標が、しばしば達成できたこと、などからして、これまた画期的成果であったといわなければならない。

しかし、このマラリア対策は、1970 年代に入ってから大きな後退をみるにいたり、再度マラリアの脅威が、人類にのしかかってきた。海外旅行・出張が日常的となった現時点で、マラリアが絶えて久しいわが国においても、マラリアは対岸の火災視できない実情となりつつある。マラリアは診断が早くつき、適切な処置をほどこすことによって完治させることができる。しかし、診断を誤ると患者の生命が危険にさらされる場合もでてくる。*Plasmodium falciparum* によって起こされる熱帯熱マラリアが、ヒトのかかるマラリアの中で最も恐ろしい。手当てをしない場合、患者の 25% は死の転機をとるといわれる。熱帯熱マラリアは重篤な合併症をまねくことも留意しなければならない。すなわち、急性腎不全、脳毛細

血管が冒されるマラリア脳症、急性呼吸器不全、DIC などが、単独に、あるいは合併して患者を危機に陥れることがある。

現在、抗マラリア剤のきめてとなってきたクロロキンをはじめとする薬剤に耐性を示す熱帯熱マラリアの拡散が、深刻な問題となってきた。クロロキン耐性の熱帯熱マラリアは、1960 年ごろより表面化してきたが、現在、東南アジア、南米など、多くの地域でクロロキンが無効となるにいたった。クロロキン耐性熱帯熱マラリアのみられなかったアフリカにおいても、ごく最近になって、ケニア、タンザニアにクロロキン耐性マラリアが報告されるにいたった。薬剤耐性のマラリアに対しては、キニーネ療法を主体とし、持続性サルファ剤 (Sulfadoxine, Sulfamonomethoxine) ピリメサミンなどの Antifols をこれに加えた多剤併用療法が、現状の日本においてはすすめられる。テトラサイクリン、クリンダマイシンなどの抗生物質も、併用剤として推奨できる。重症マラリア、特に腎不全、脳症などをみた患者に対してはキニーネの点滴静注が有効の場合がある。マラリア流行地に赴く場合においては、抗マラリア剤の内服によって予防をはかる方法がとられる。

通常、マラリア予防薬は 1 週間に 1 回内服させることによって効果が期待できる。クロロキン耐性熱帯熱マラリアの浸淫地帯においては、クロロキン 300 mg、上記いずれかの持続性サルファ剤 500 mg、ピリメサミン 25 mg を一度に 1 週 1 回服用することが一般的にすすめられる。あえてクロロキンを使うのは、多剤併用により、耐性マラリア原虫もおさえられる場合が多いことと三日熱マラリアに対する効果を狙うためである。クロロキンに関しては、長期滞在の場合でも、全量 100 g を超える服用はひかえなければならない。マラリア対策の主

役をなしてきた DDT をはじめとする殺虫剤に対し、耐性を示すハマダラカも、処々において出現し、実際の対策を困難にしている。

以上のような実情を前にして、将来のマラリア対策を考えると、ワクチンの開発が急務であることに気付く。マラリア・ワクチンの開発は、対マラリア攻勢の革命を可能にするだろう。元来 premunition といわれる免疫現象が、マラリアにおいて典型的に観察されているので、われわれは、弱毒生虫ワクチンによって最も有効な成果が期待できると考えている。現在マウスのモデルで得た成果を熱帯熱マラリア原虫に再現さす実験がすすめられている。

特 別 講 演

インターフェロン臨床応用の現況と展望

岸 田 綱 太 郎

京都府立医科大学微生物

IFN (インターフェロン) は常にごくわずかに生体内に存在する生物活性の高い物質で、赤血球を除くすべての細胞が生産する糖蛋白質である。この物質は特に細胞がウイルス感染を受けたとき数時間内に必要量生産され周囲の細胞をウイルス感染から防御する。ウイルス感染症のとき、もし IFN が生産されない (欠落) か、生産されても不十分 (産生不全) か、実験的に生産された IFN を無効にする (例えば、抗 IFN を投与して、IFN を中和) と、そのウイルス感染は予想外の激しさと本来の症状や経過を異にすることが明らかとなった。死亡率は 100 倍以上上昇し、感染から死亡までの期間は短縮される。したがって IFN は初回ウイルス感染に対して大きな生体防御の役割を担っており、免疫が成立するまでの重要な時期に働くと考えられている。

一方、IFN には抗ウイルス以外の多くの活性がある。例えば抗腫瘍性であるが、そのメカニズムは複雑で、IFN 単独での抗腫瘍活性はあまり強いものでなく、可逆的であるし、腫瘍細胞を破壊する力は弱い。しかし免疫に関係した細胞 (T. B. リンパ球やマクロファージ) を介して IFN は腫瘍細胞を破壊したり、さらには抗体と協同してウイルス感染細胞や腫瘍細胞を破壊 (ADCC) することができる。ウイルス感染の場合は未感染細胞を未然にウイルス感染から守るとともに、すでに感染した細胞を ADCC や NK 細胞の活性化、マクロファージの食作用亢進などによって破壊することによってウイルス疾患の進行を抑制すると考えられている。そこで現在種々のウイルス疾患の予防と治療に IFN が試用されて

いる中で、その効果が認められているものを列挙すると、局所的には流行性角結膜炎 (アデノ、8, 4, および 3 型ウイルスによる)、ヘルペス性角膜炎、带状疱疹などの皮膚ウイルス病などがある。さらに予防投与によって流行期の上気道感染の経過を軽くすることが二重盲検法で明らかであるが、インフルエンザに関しては、感染と抗体上昇には影響なく、症状を軽くすることが明らかとなった (名大小児科、府立医大のデータ)。

次に免疫抑制された骨髄移植患者の口内炎 (ヘルペス・ウイルスによる) や間質性肺炎 (サイトメガロ・ウイルスによる) には予防治療ともに IFN は効果があるというデータもみられつつある (大阪府立成人病センター、金沢大学医学部第三内科など)。ヘルペス性脳炎の 3 例は IFN と他剤との併用によってかなり期待されることを示しているが、症例が少ないので今後の成果をみる必要がある。肝炎、特に B 型肝炎は IFN 単独で完治させることが困難な疾患であるが諸パラメーターの推移から、少なくとも症状の改善は可能であるし、IFN の投与を転機として治療に向かわせることは可能だと判断する。次に、わが国には目下あまり危険がないが、将来輸入伝染病として問題のある狂犬病、黄熱病、出血熱 (ラッサ、エボラ、マールブルグ) に対しては、より多くの IFN が生産された暁には、実用化されるべきで、このような致死的なウイルス病には、ワクチン・抗血清・抗ウイルス剤との併用によって IFN の存在が不可欠となると想像する。

一方、IFN インデューサーと IFN の上手な併用が可能で、副作用の少ないウイルス疾病の治療法に発展する希望もたれている。

腫瘍についても同様で、バボウイルス群による小児咽頭乳頭腫 11 例に全例有効であった (スウェーデン、西独) ように、ヒトの腫瘍のうちにまずウイルスが関係あるものに試用すべきであろう。最後に IFN には ACTH 様のホルモン作用があるが、ガンマ型 IFN はリンフォカイン様の作用があり、このタイプの IFN は抗腫瘍効果も強いし、他のタイプの IFN との併用は抗ウイルス効果も高いといわれている。リンパ球は現在、このガンマ型 IFN の好適な材料であるから、このタイプの IFN が早く臨床用に生産されることと、臨床医学者の協力が得られることを切望するものである。

シンポジウム 1

司会者のことは

常在菌叢と感染
——化学療法に関連して——市 橋 保 雄
廣徳義塾大学小児科

よくいわれるように最近、感染症は変貌を来し、従来あまり病原性が強くないと思われていた、いわゆる弱毒菌による opportunistic infection や抗生物質使用による常在菌叢の変化が問題となってきた。

皮膚や粘膜の常在菌叢は外来性の細菌に対し、感染防御的に働く一方、免疫抑制剤投与などによる内因性感染症の原因菌の供給源ともなり、また化学療法による細菌叢の攪乱は菌交代症にもつながるものである。

人はこの世に生を受けて以後一生、微生物と関係を保ちながら成長していくもので、これは細菌ばかりでなくウイルスなど、他の微生物についてもいえることであろう。

ヒトが胎内では一般に、無菌であるものが、出生と同時に微生物とかわかり合いをもつということは極めて大切なことである。

生体の免疫、その他の感染防御能をもって、宿主は侵入した病原体に対抗する。事実、感染症の本来の治療は、むしろ生体の機能に負うところが大きい。

感染症の予後、経過は、抗生剤、病原体、宿主の相関関係によってことなつた道をたどるものといつてよいと思う。

免疫など、宿主の生体機能が正常であれば、感染症は抗生物質療法により治療せしめることができるが、老人、高齢者、幼弱な小児、特殊な病気にかかっているものなどでは、これらの機能は低下している場合が多く、したがって治療にも困難を来す。

しかし一方、新生児などでは、自然の摂理による免疫機構や Bifidus などの特殊な細菌も持っており、本題のようにヒトの微生物の侵入口である気道から排泄口へ連なる腸管の菌叢について、年齢を考慮に入れた観察に加えて、外科方面や基礎医学の面からのデータは、今後の感染症治療のみならず、感染免疫機序を考えるのにも有益な示唆を与えるものであり、化学療法学会と感染症学会の合同集会には、最も有意義なシンポジウムと確信する次第である。

1. 気道菌叢：小児

上 原 す る 子
千葉大学小児科

小児呼吸器疾患の細菌学的研究において、私どもは常在菌を含めた細菌叢を把握するため、細菌叢百分率を求めて年齢の特徴を明らかにし、原因菌判定にも役立ててきた。

この度、主題に関連して次の検討を行なった。

1) 新生児・未熟児の咽頭細菌叢と化学療法：最近、咽頭細菌叢の経日変動をみた新生児・未熟児 52 例中、健康新生児では生後 6 時間で好気性菌陰性、24 時間で α -Strept. 純培養状、48 時間で *Neisseria* が加わり、CNS や γ -Strept. は一過性で、病原菌は殆ど認められなかった。未熟児・新生児に感染症が疑われ、生後 1, 2 日 (α -の出現前) から化療 (ABPC・GM) を受けた児の咽頭細菌叢には、CPS, GBS, GNR (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* など)、時に *Candida* が長期出現し、 α -の発育は少なく、正常菌叢を示すまでに 1 月近くかかり、異常細菌叢が 2 月も持続する例があった。

2) 乳幼児・学童の上気道細菌叢と化学療法：1980, 81 年の入院児 162 例の観察では、化療剤非投与例では長期入院例でも、上気道常在菌叢は比較的保たれ ST 合剤連用の影響は少ない。広域性抗生剤併用例では感性の病原菌は消失し、常在菌は著減・軽減様々であった。

3) 洗浄喀痰中の原因菌と上気道細菌叢：喀痰洗浄により上気道常在菌は減少する (10^4 /ml 以下)。膿性痰 (好中球増多) には常在菌は一般に少ない。喀痰から消失後上気道に残存する病原菌 (例: *H. infl.*) は後日下気道炎を再発させる。なお洗浄喀痰延べ 1898 症例中 63% はほぼ上気道常在菌を主体とし、細菌感染は否定された。

私どもの成績から、上気道常在菌叢に属し呼吸器感染症の原因菌と考え難いものには、 α -, γ -, N のほか CNS, *H. infl.* 以外の *Haemophilus* 属があり、GNR は下気道で増殖しない限り病原性は発揮しないであろう。常在菌相互間、あるいは病原菌に対する関係を抗生剤の影響を含めて今後検討すべきである。

(協同研究者：寺嶋 周・中村 明・沖本由理・菅谷直子・佐藤武幸・岸本圭司・群 美夫)

2. 気道菌叢：成人

経気管吸引法による呼吸器疾患の常在菌叢の検討

谷 本 普 一

虎の門病院呼吸器科

上気道には種々の常在菌が存在するが、呼吸器に病原性を示す病原性常在菌と、病原性を示さない非病原性常在菌に大別され、また上気道に定着するものと、通過ないし一時定着するものに分けられ、その意義はなお明らかでない。

上気道常在菌と下気道由来菌を明確に分けることができる経気管吸引 transtracheal aspiration (TTA) を行ない、呼吸器疾患患者 452 名延べ 517 例における上気道常在菌の種類、頻度、気道各部の分布状態を検討した。

TTA と同時に行なった喀出痰の検出菌から TTA 検出菌を差引いた細菌、真菌を上気道常在菌とすると、1) 上気道常在菌は *Neisseria* 67.7%, α -*Streptococcus* 60.8%, *Candida albicans* 25.2% で、非病原性菌ないし平素無害菌が高率を占める。病原性細菌は *Klebsiella aerogenes* 14.1%, *Pseudomonas aeruginosa* 5.3%, *Haemophilus influenzae* および *Staphylococcus aureus* 各 3.9%, *Escherichia coli* 3.1% などである。2) 上気道常在菌は単一菌で存在することは少なく、多くは複数菌で存在する。その組合せは *Neisseria* と α -*Streptococcus* の組合せが 28.9% で、他の大部分はこれら両菌の組合せに、数々の細菌、真菌が加わる。非病原性菌同士の組合せは 24 種類で 72%, 非病原性菌と病原性菌の組合せは 45 種 28% である。3) 病原性細菌同士の組合せは 8 種類あり、*K. aeruginosa* との組合せが多いが、特定の細菌同士の親和性はみられず、種々である。4) 疾患別の非病原性および病原性常在菌の組合せの検出頻度は、肺化膿症、肺癌、基礎疾患をもつ入院患者に発症した肺炎で約 50% に認められ、感染要因の少ない気管支喘息や肺気腫などの 20% 代と差がみられる。5) 常在菌叢に及ぼす化学療法の影響をみると、固定常在菌と考えられる *Neisseria* や α -*Streptococcus* などは化学療法にほとんど影響されず、*H. parainfluenzae* などその他の非病原性細菌や病原性細菌は化学療法の影響を受け、多くは消失するが、*K. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli* など代表的なグラム陰性桿菌は不変のまま留るが、新たに出現することがある。6) 気道各部の常在菌の検出率からみると、*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* は下気道由来、*K. aerogenes* は咽頭常在、*S. aureus* は鼻腔常在、*H. influenzae* は気道各部由来の頻度が高い。

結論：1) 上気道の固定常在菌叢は *Neisseria* と α -*Streptococcus* で、感染、非感染を問わず、常在する頻度が高く、化学療法の影響は少ない。2) 上気道常在菌は大部分が複数および多数の組合せで存在し、その多くは *Neisseria* と α -*Streptococcus* の組合せが基本となるが、感染要因の強い呼吸器疾患では、主としてグラム陰性桿菌との組合せの頻度が明らかに高い。その理由として基礎疾患による抵抗力減弱および抗生物質の使用などが考慮される。3) 常在菌としての病原性常在菌は化学療法により多くは消失するが、グラム陰性桿菌は消失し難く、ときに菌交代として新たに出現することがある。

3. 腸内菌叢

砂 川 度 介

慶応義塾大学小児科

常在菌叢と感染に関して、われわれは新生児期の腸内細菌叢の形成、新生児期の感染症と腸内細菌、抗生剤投与後の腸内細菌の変動、について検討を加えた。

新生児の糞便中の菌数を経時的に測定し、乳児、幼児、成人の菌数と比較した。出生直後は無菌であるが、細菌は生後 24 時間までに出現し始め、定菌数は数日で 10^8 を超えるようになる。まず *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* が出現、続いて *Staphylococcus*, *Streptococcus*, 遅れて *Lactobacillus*, *Clostridia* が出現し、次第に成人の細菌叢に近づいていく。しかし、個々の症例でみると、出現する菌種、出現時期は各々異ったパターンを示した。ここで検出された *E. coli* の抗生剤に対する感受性を調べてみると、新生児期の感染症に使用する頻度の高い ABPC に対しては耐性を示す菌が多くみられた。しかし、新しく開発されたセファロスポリンに対しては非常に低い濃度で発育が阻止された。

新生児の感染症（敗血症、髄膜炎、肺炎）で、腸管から原因菌と同じ菌が有意に検出された例について報告した。

最後に 2 歳以下の小児に種々の抗生剤を投与した時の腸内細菌の変動について調べた。

ABPC の経口投与では *E. coli*, *Streptococcus* が減少し、代って *Klebsiella* が増加した。注射では、*E. coli* は変化せず *Streptococcus* が減少した。

新しいセファロスポリン剤の CMZ, LMOX では、*St. faecalis* を除いてほとんどの菌が減少し、代って *Yeast* が増加した。EM の経口投与では、嫌気性菌の著明な減少がみられた。ACPC の経口投与 CET, GM の

注射では細菌叢の変動はあまりみられなかった。

細菌叢の変動が大きい例ほど下痢の傾向が強かった。これらの例に *Bifidobacterium* を投与すると、細菌叢の変動に対して有効であると思われた症例を経験した。

4. 腸管：成人

島 田 馨

東京都養育院附属病院内科

腸管の常在菌叢は腸粘膜の一部といっても過言でないくらい、腸粘膜と生理的に不可分の関係にあり、構成菌は一定の調和を保って一つの生態系を維持している。化学療法によって、この ecological な調和が破壊されると菌交代現象が生ずるが、臨床的には消化管の真菌感染と、抗生物質による下痢の2つが問題となる。

1) 消化管の真菌感染と、それから派生する深部真菌症

東京都養育院附属病院での深部真菌症は *Cryptococcus* 髄膜炎8例、肺 *Aspergillus* 症5例を含め計20例あるが、消化管の真菌感染から臓器真菌症へ進展したことを病理形態学的に示唆する例はわずか3例である。この3例とも *Candida* 感染であった。化学療法で腸内菌叢のバランスが崩れ、腸管で *Candida* が増殖しても、生体側に不利な条件が幾つか揃わぬ限り、全身性 *Candida* 症に進展することはまずないと考えられる。

2) 抗生物質による下痢

抗生物質による下痢の発生要因に *Cl. difficile* の毒素があげられているが、本邦では ampicillin 内服時の激症下痢患者の血便から、*Klebsiella oxytoca* が純培養状に検出される症例報告が多数みられている。欧米で *Cl. difficile* による antibiotic-associated diarrhea とされた例で *Klebsiella oxytoca* の有無を記載した例はなく、逆に本邦で *Klebsiella oxytoca* 性血便と報告されている例では *Cl. difficile* の適切な検索を実施している例はほとんどない。最近、*Cl. difficile* と *Klebsiella oxytoca* の両者が検出された、antibiotic-associated colitis を経験した。症例は73歳、男子、気管支肺炎に対し、ampicillin 1日4gを筋注で使用中、発熱とともに1日数行の黒色泥状の下痢便をみた。大腸内視鏡検査で直腸からS字結腸にかけ発赤・出血と偽膜形成を認め、糞便からは *Klebsiella oxytoca* が(卅)、*Cl. difficile* が(卅)培養された。この *Cl. difficile* の培養濾液と抗毒素を counter immunoelectrophoresis で反応させると沈降線がみられ、本菌は毒素産生株であることが確認された。

この *Cl. difficile* と *Kl. oxytoca* でハムスターに実験

腸炎の作成を試みた。7週令の雄ゴールデン・ハムスターをエーテル麻酔下で開腹し、盲腸に overnight 培養菌液 0.5 ml を注入、3日後に屠殺し、盲腸炎の有無を検索、同時に腸内容物の細菌検査を実施した。ハムスターは5~10匹を1群とした。

Cl. difficile 接種ハムスターの盲腸には全例症の所見が認められた。主な変化は腸管の拡張、腸粘膜の充血とリンパ組織増生などを中心とする炎症像であり、腸出血はほとんど認められない。また屠殺時の腸内容物から *Cl. difficile* が検出されている。

Klebsiella oxytoca 接種ハムスター8匹中3匹は全く正常な盲腸で、極めて軽微な腸管拡張が3匹に、最も極めて軽微な粘膜充血が2匹に認められた程度で、どのハムスターにも盲腸の炎症反応はみられなかった。*Kl. oxytoca* は8匹中8匹から培養されている。

Cl. difficile と *Kl. oxytoca* を一緒に接種したハムスター10匹の盲腸は、*Cl. difficile* 単独接種のハムスターの病変と同程度であり、*Kl. oxytoca* が粘膜出血や炎症反応を増強している所見は得られなかった。10匹中6匹から *Cl. difficile* と *Kl. oxytoca* が腸内容物より検出されている。

今回の検討から、提示した antibiotic-associated colitis の例で、*Kl. oxytoca* の病原的意義を立証できず、*Cl. difficile* が腸炎の原因菌と考えられた。抗生物質誘発性出血性腸炎での *Klebsiella oxytoca* の病原性の有無を論議するには、今後動物実験モデルの妥当性の吟味と多数の臨床分離株についての検討が望まれる。また臨床例を診た場合は、適切な細菌学的チェックを用いて糞便の細菌学的検索を行なうことが必要である。

特別発言 大腸術後感染における大腸菌叢と化学療法

石 引 久 弥

慶応義塾大学外科

大腸手術後に手術創、腹腔・骨盤腔内に発生する局在性感染症は大腸常在菌に由来するものが主体である。大腸菌叢は菌種も広範で細菌濃度も高いため大腸術後局在感染症の頻度は高く、感染巣分離菌々種も多種、複数となる傾向が強い。したがって臨床対策の基本は大腸菌叢よりの術中汚染を防止することであり、このため、術前の腸管処理が実施されている。

今回は腸管内容を物理的に減少させる機械的処置（低残渣食、下剤、浣腸）とともに行なわれる種々の化学療法剤投与が大腸菌叢に与える影響を観察した。

機械的処置のみで抗菌剤経口投与を行なわない群では

E. coli, *Proteus*, *Bacteroides*, その他の嫌気性菌, *Enterococcus* などが大腸内容より 50% 以上の高率で証明され, 頻度は低下しても分離菌構成は正常大腸菌叢と同様であった。KM 投与群では *E. coli*, *Proteus* の陽性率は低下したが, *Enterococcus*, *Bacteroides* は不変で, 機械的処置のみの群とはほぼ同様の傾向がみられた。KM と Metronidazole 経口投与群では各菌種ともに陽性率は低下, 特に *Bacteroides* を中心とした嫌気性菌にその傾向が著しかった。PL-B と Metronidazole 経口投与群では好気性グラム陰性菌がさらに減少し, 嫌気性も著しく消失し, 創感染例も認められなかった。しかし, *Enterococcus* の増加が目された。

これらの成績から, 大腸菌叢は抗菌剤の抗菌特性を理解して選択, 経口投与を行なうと, 抑制をねらった菌種の減少目的をほぼ達成しうるが, 抗菌特性からもれた菌種の増加傾向も起こる可能性のあることが観察された。

従来, 一過性に腸管内に侵入する病原菌と常在菌との間には優先, 競合的な相互関連性が報告されてきているが, 常在菌種間の相関関係は充分理解されていない。化学療法剤投与時の常在細菌の変貌の規則性を追求することは, 消化管内菌叢の構成理論, 意義づけの解明にも役立つものと思われ, 今後の検討が期待される。

特別発言 感染と化学療法と *Bifidus* 菌

本 間 道

獨協医科大学小児科

演者らは, *in vitro* で *Bifidus* 菌の発育を抑制するグラム陽性球菌を見出した。当時, 協同研究者の一人であった西原は, 453 例の乳幼児につき調査した結果, 上気道炎をくりかえし, 湿疹があり, 慢性下痢を伴うという 3 条件の揃った乳幼児からは, 90.9% の高率にしかも純培養のように分離されることが判明した。演者らは本菌群をその生物学的性状から 5 群に大別したが, 本菌群による下痢は抗生剤により助長され, *Bifidus* 菌の大量投与により本菌群は駆逐され下痢も治癒することから, これを *Bifidus* 菌拮抗球菌と仮称し, このような疾患を *Bifidus* 菌拮抗球菌下痢症と呼んでいる。このようなことから, 抗生剤により助長される下痢には *Bifidus* 菌の投与がよいと思われる。

感染症や抗生剤の投与により, *Bifidus* 菌の他に *Bacteroidaceae* や *Peptococcaceae* などの嫌気性菌が減少し, *Clostridium* は減少ないしは不変であったが, 逆に好気性菌, 就中, *Bacillaceae* と *Streptococcaceae* が増加した。これらの現象は個人逐跡法により明瞭に示された。抗生剤についていえば, 静注の場合, SBPC の

方が PIPC や cephem 系よりも *Bifidus* 菌の減少が少ない傾向を示した。抗生剤の投与により *K. oxytoca* が出現した症例では, *Bifidus* 菌の経口投与により, *K. oxytoca* の減少がみられた。

抗生剤使用時の *Bifidus* 菌の減少に対して Laktulose と *Bifidus* 菌の同時投与を行なうと, 糞便 pH 値は低下し *Bifidus* 菌の増加が認められる傾向を示した。症例を増して検討する必要がある。*Bifidus* 菌の腸管内増殖に関する研究が必要な所以の一端を述べた。

特別発言 各菌種の易感染性状およびマウスに対する多菌種の易感染性と化学療法

辻 明 良

東邦大学医学部微生物学教室

常在菌による感染は常在菌が正常の棲息域から逸脱して, 他の器官や組織に迷入したとき, あるいは何らかの原因で常在菌相互の均衡が保たれなくなったとき, また宿主の抵抗性が減弱したとき, 感染症を起こしやすい。しかし, 特定の病原性をもたない菌種でも, 感染症を起こしやすい性状に差のあることは, 私どもの教室からすでに各種の実験 (各菌種の温度による増殖度, 複数菌種混合培養での増殖優位性, ヒト血清, ヒト白血球による食菌, 殺菌作用の受け方, マウスに対する菌力の差および複数菌種による感染力の増強など) を報告している。

今回, 病態モデルとして cyclophosphamide 処理により実験的白血球減少症マウスを作製し, 易感染化の程度を無処理正常マウスと比較し, 各菌種菌株の菌力 (MLD: 最小致死量) の変化を観察した。使用菌種は 16 菌種 72 菌株である。

正常マウスで感染を成立させるために大量の菌を必要とする菌でも, cyclophosphamide 処理により感染に対する防衛機能の一つである白血球数を減少させた状態では, 感染が成立しやすくなることが認められた。

易感染化の程度は菌種により差がみられ, 腸内細菌科の菌種 (*E. coli*, *Serratia*, *Klebsiella* など) の方がブドウ糖非発酵菌より著明に認められた。しかし, ブドウ糖非発酵菌の中でも臨床材料からの分離頻度の高い *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* などは腸内細菌科の菌種と同程度の菌力の増強がみられた。

一方, cyclophosphamide 処理マウスに *E. coli* あるいは *P. aeruginosa* で実験的敗血症を起こさせ, 各種抗菌剤治療を行ない, 正常マウスでの成績と比較した結果, とくに *P. aeruginosa* 感染で治療効果が著明に低下した。これらの実験から臨床において, 慢性消耗性疾患など防衛能の減弱した生体においては正常では起こり

えない菌数によっても感染症が成立しやすいこと、および治療効果についても基礎疾患のない感染症に比べ著しく低下すると考えられた。また、その程度は菌種、薬剤により異なることが示唆された。

シンポジウム 2

司会者のことば

アミノ配糖体剤の臨床適用

桑 原 章 吾

東邦大学医学部微生物学教室

清水 喜 八 郎

東京女子医科大学内科

わが国では、アミノ配糖体系抗菌薬は、ストレプトマイシンの輸入の時点以来、現在まで臨床用法として公けには筋注のみが許可され、静注がかなり広く普及している欧米各国とは全く異なる様相を呈している。こうした現象は、多分静注による副作用発現率の増加を懸念した結果であろうが、造血管疾患や小児科領域など静注が医師の責任において行なわれている現在、アミノ配糖体系抗菌薬の有用性の実態を究明し、安全な適用への具体的方策を確立する必要がある。

本シンポジウムでは、投与ルートによるアミノ配糖体群の体内動態の変化、毒性(腎および聴器毒性)発現の様相についての基礎的な成績を整理し、点滴静注を主体とする静注の臨床試験の実態を、血中濃度の迅速測定法の進歩と対比して検討し、問題点を明確化することを期待する。

1. 安全性、動物実験の成績から

梅 村 甲 子 郎

東邦大学薬学部薬物動態学教室

どの薬剤にも共通なことであるが、動物に大量投与すると、何らかの毒性が発現する。その毒性発現にいたる仕組みを解析し、治療的に副いながら、できるだけ毒性が発現しないような薬剤の用法、用量、すなわち“くすりのソフトウェア”を確立することが安全性の保証を意味するものと考ええる。

動物実験におけるアミノ配糖体剤の特徴的な毒性として、急性致死毒性、耳毒性、腎毒性が挙げられる。臨床の場における安全性を保証するには、これらの毒性の発現を極力回避できるようなソフトウェアをつくらなければならない。そのソフトウェアとして、投与ルート、方

法、量、投与間隔などがあるが、これらは薬物動態論の問題になる。そこで動物実験の成績について薬物動態論的な考察を加えた。解析したデータとしては、演者とその協力者の成績の他に、既発表の他の研究者の成績も一部使用した。

1. 血中濃度と急性致死毒性

アミノ配糖体剤の急性致死毒性の成績を通覧すると、物質によって毒性のレベルにかなりの差はあるが、次のような共通性がみられる。

(1) 性差がほとんどない。

① 筋注、皮下注、腹腔内注の毒性にはほとんど差がなく、ほとんど同じ LD_{50} が得られる。

③ 静脈内注(急速静注)の毒性は、以上の3ルートの場合に比べて格段に強く、 LD_{50} は $1/3 \sim 1/10$ である。

③の事実、本剤を静注剤として臨床適用するのに慎重にならざるをえなかった理由の一つと考えられる。

演者は協力者とともに、Dibekacin について、急速静注の毒性が何故に他の投与ルートに比べて強く発現するかについて検討した。

Dibekacin をマウスに、 LD_{100} 付近の投与量で、8~9分の静脈内 infusion、急速静注、筋注、腹腔内注と、ルート方法を変えて投与し、死の直後血液を採取して血清中濃度を測定した結果、表 1-1 に示すように、ルート、方法、投与量は異なっても、測定値はほとんど同じであった。この事実、急性致死毒性の発現が、血清中濃度そのものに依存することを示唆している。

この事実を確かめるため薬物動態論的に解析した。マウスに Dibekacin 2 mg/kg を急速静注した時の血清中濃度の推移を Two compartment open model により解析し、次のパラメータを算出した。

$$V_1 = 117.1 \text{ ml/kg}, K_1 = 0.0690 \text{ min}^{-1},$$

$$K_2 = 0.0640 \text{ min}^{-1}, K_3 = 0.0618 \text{ min}^{-1}$$

ただし V_1 は血液 Compartment の容量、 K_1 は血液→

表 1-1 Serum concentration of dibekacin determined immediately after the death of mice given almost the same dose as LD_{100}

Route of administration	Dose (mg/kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) Mean $\pm$ S. E.
infusion ^{a)}	280~330	880 $\pm$ 76 (n=9)
iv	75	825 $\pm$ 79 (n=8)
im	700	934 $\pm$ 66 (n=6)
ip	700	850 $\pm$ 78 (n=5)

a) infusion period : 8~9 min

(I. KOMIYA et al.)

組織, K_2 は組織→血液, K_3 は血液→排泄の移行速度定数である。

このパラメータによって, 同じ投与量 2 mg/kg を静脈内への infusion 時間 15 分, 30 分, 60 分で投与した時の血清中濃度の推移をコンピューターでシミュレーションすると, 投与量は同じでも血中濃度のピークは急速静注の場合の 17 $\mu\text{g/ml}$ から, 60 分 infusion の場合の 3.5 $\mu\text{g/ml}$ まで, infusion 時間が長くなるにしたがって低くなる。すなわち血中濃度のピークは, 血液中への薬物供給速度に大きく依存することがわかる。

線形 Compartment model のパラメータは, 投与量により不変であるとの仮定のもとに成立しているが, 臨床投与量のレベルである 2 mg/kg と, その数十倍以上の毒性発現レベルのように投与量を大きく変えたと, 上記の仮定に若干の修正が必要となり, 速度定数は不変とみなしても差支えないが, Compartment の容量すなわち分布容積は, 投与量の増大にともない大きな数値をあたえる必要がある。投与量の対数と, 分布容積の対数との間には直線関係が得られたので, 前記のパラメータをそれにより修正し, マウスの LD_{50} における血清中濃度のピークを計算したところ表 1-2 の結果を得た。 LD_{50} は急速静注では 68~61 mg/kg と低いが infusion 時間を 8 分, 16 分と長くするとともに 250~241.7 mg/kg

表 1-2 LD_{50} of dibekacin in mice and calculated maximum serum concentration at the dose level of LD_{50}

Route of administration	LD_{50} (mg/kg) ^{a)}	Maximum serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)
infusion I ^{b)}	250.0~241.7	492 ^{c)}
infusion II ^{b)}	267.0~266.0	489 ^{d)}
iv	68.0~61.0	430 ^{e)}
im	373.0~380.0	602 ^{f)}

a) infusion period : 8 min

b) infusion period : 16 min

c) calculated according to Eq. (1)~(3) on the basis of $V_d=477.7 \text{ ml/kg}$, $K_{el}=0.0156 \text{ min}^{-1}$, and $T_{\max}=8 \text{ min}$

d) calculated according to Eq. (1)~(3) on the basis of $V_d=483.5 \text{ ml/kg}$, $K_{el}=0.0156 \text{ min}^{-1}$, and $T_{\max}=16 \text{ min}$

e) calculated according to Eq. (4) on the basis of $V_1=158.1 \text{ ml/kg}$, and $T_{\max}=0 \text{ min}$

f) calculated according to Eq. (5) on the basis of $V_d=514 \text{ ml/kg}$, $K_a=0.2731 \text{ min}^{-1}$, $K_{el}=0.0174 \text{ min}^{-1}$, and $T_{\max}=10.8 \text{ min}$

g) calculated according to the method of LITCHFIELD-WILCOXON

(I. KOMIYA et al.)

kg, 267~266 mg/kg と増大し, 筋注の場合に近づくが, 血清中濃度のピーク値はほとんど変わらない。すなわち急性致死毒性を発現させるのは, 投与量そのものというよりは, 血清中濃度の高さによるものであり, その血清中濃度のピークは, 血液中への薬物の供給速度によって決まることが明らかになった。最初に述べた静注による急性毒性の発現が, 他の投与ルートに比べて強く, LD_{50} が低いのは, 静脈内に投与するからではなくて, 血液中への薬物の供給速度が大きい故であり, 静脈内投与でも時間をかけて infusion するならば, 筋注のそれに近い LD_{50} が得られるはずである。

これと同じような実験結果は, L. ALBIERO らによる Netilmicin についての実験でも得られており, Dibekacin のみでなく, アミノ配糖体剤共通の現象とみられる。

アミノ配糖体剤の急性致死毒性は, 端板遮断による呼吸麻痺が原因といわれるが, *in vitro* の実験での Dose response 曲線を見ると, 薬物濃度がある“しきい値”を超えた時遮断が起こっている。これを *in vivo* の動物実験にあてはめると, 致死毒性の発現は血中濃度がある“しきい値”を超えた時に起こることになるが, 前記の LD_{100} や LD_{50} の血中濃度が投与量の如何にかかわらずほぼ同じであるという実験成績から, 実際と一致していることがわかる。

以上を総合すると, アミノ配糖体剤の急性致死毒性の発現には, 血中濃度に“しきい値”があり, 血中への薬物供給速度を低くおさえて, 血中濃度がその“しきい値”を超えないようにコントロールすれば, 急性致死毒性は発現しないはずであるといえる。

2. 耳毒性と腎毒性

大谷ら：日耳鼻 83, 1482~1490 (1980) は, Dibekacin 50 mg/kg/day, Gentamicin 30 mg/kg/day, Kanamycin 100 mg/kg/day を 30 日間ウサギに, それぞれ筋肉内注射と急速静注によって投与し, 両投与方法間における耳毒性と腎毒性との発現の程度の差を検討し, 両投与方法間にはほとんど差が認められないことを報告している。また, このうち Dibekacin については投与後 4 時間, および 24 時間の前庭階外リンパ液, 鼓室階外リンパ液中の濃度を測定し, 両投与方法間に差のないことを報告した。

演者は薬物動態論の立場から, この事実を理論的説明を試みた。

血清中の薬物濃度の推移を $B(t)$, ある着目した組織 i 中のそれを $T_i(t)$ とし, 血清より組織への薬物移行速度は血清中濃度に比例し, 組織中の薬物の消失速度 (血清への薬物のもどりと, 組織中での代謝, 組織が排

泄器の場合は排泄などの和)は組織中濃度に比例すると仮定する。血清→組織 i , 組織 i →消失の速度定数をそれぞれ K_{1i} , K_{i2} とすると, $B(t)$ と $T_i(t)$ との間には前記の仮定から次の式が導かれる。

$$T_i(t) = \int_0^t B(t-\theta) K_{1i} \exp(-K_{i2}\theta) d\theta$$

K_{1i} , K_{i2} が既知であるならば, 血清中濃度の推移 $B(t)$ から上式の積分を行なうことによって組織 i 中の濃度推移 $T_i(t)$ が計算でき, また逆に $B(t)$, $T_i(t)$ の実測値が得られているならば, 上式を積分方程式として解き, その解 $K_{1i} \exp(-K_{i2}t)$ から K_{1i} , K_{i2} が計算できる。

アミノ配糖体剤の血清中濃度を $B(t)$, 外リンパ中濃度を $T(t)$ として, 耳外リンパと, 血液間の薬物移動定数 K_{1i} , K_{i2} の計算を試みた。使用したデータとして秋吉ら(1979)のモルモットに関する Gentamicin, Tobra-

mycin の成績について解析した。図 1-1 はその結果を示すもので, Gentamicin では $K_{1i}=0.0399 \text{ hr}^{-1}$, $K_{i2}=0.0908 \text{ hr}^{-1}$, Tobramycin では $K_{1i}=0.0459 \text{ hr}^{-1}$, $K_{i2}=0.1151 \text{ hr}^{-1}$ で両抗生物質間で大差はなかった。図 1-1 の○印および●印は, それぞれ血清中, 外リンパ中の濃度の実測値であり, 曲線は計算された K_{1i} , K_{i2} より前式を使ってシミュレーションしたものである。実測値とシミュレーション値とが図 1-1 の程度の一致をみていることは前記の仮定と, 計算された K_{1i} , K_{i2} とが妥当であることを示す。

この K_{1i} , K_{i2} を使って, モルモットに 50 mg/kg の両抗生物質を, 急速静注, 0.25 時間と 1 時間の infusion の 3 つの速度の異なる投与法で投与した時の耳外リンパ中濃度の推移を前式を使いコンピューターでシミュレーションした。その結果は図 1-2 に示すとおりで, 血中への薬物速度が大きく変わっても外リンパ中の両抗生物質の

図 1-1 Concentration of aminoglycosides in serum and perilymph of guinea pigs after a single sc injection of 50 mg of antibiotic/kg

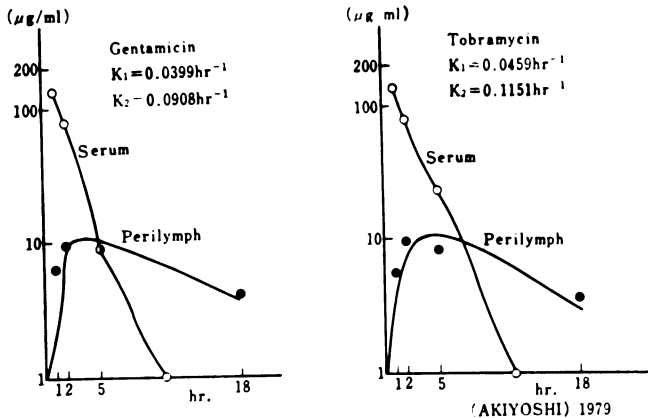
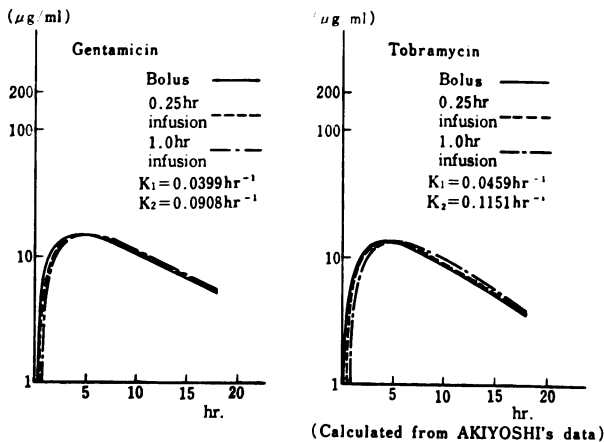


図 1-2 Simulated level of aminoglycosides in perilymph



濃度推移は大きな差がなく、濃度のピークはほとんど同じであった。

次にウサギに Dibekacin を投与した場合について、同様の計算を行なった。各組織に関する K_1 , K_2 の計算は、肺、脾、心の3組織については実測値から同様の方法で算出した値を、耳外リンパや腎についてはウサギについての適当な実測値がなかったので、耳外リンパでは前述の Tobramycin のモルモットについての計算値を、腎については Dibekacin をラットに投与した時の別の実験からの計算値を、物質や動物は異なっても大差はないものとして使用した。

ウサギに Dibekacin 20 mg/kg を急速静注、0.25 時間、1 時間の infusion との3通りの血中への薬物供給速度で投与した時の血清、肺、脾、心、耳外リンパ、および腎の薬物濃度の推移をコンピューターでシミュレーションした結果は図 1-3、図 1-4 に示すとおりであ

た。

このうち耳外リンパについてみると、曲線の立ち上りに若干の差はあるものの、投与開始後3~4時間には投与速度の如何にかかわらず曲線はほとんど重なった。前記の犬谷らの実験で、筋注は速い投与速度に相当すると考えられる故、急速静注と筋注とで耳外リンパ中の Dibekacin 濃度が、投与後4時間にはほとんど同じであったことは、理論的に計算した本結果とよく一致している。

この他、ラットの腹腔中に埋め込んだチャンパーについての実験でも、血液とバリアーを隔てた部位の濃度の推移は、血中濃度の推移の影響をあまり受けないことが認められており、耳や腎はそのような種類の部位であると考えられる。したがって耳毒性や腎毒性が、投与ルート方法の影響を受けることが少ないことは、薬物動態論的にも説明できる。

図 1-3 Simulated serum and tissue level of dibekacin in rabbits

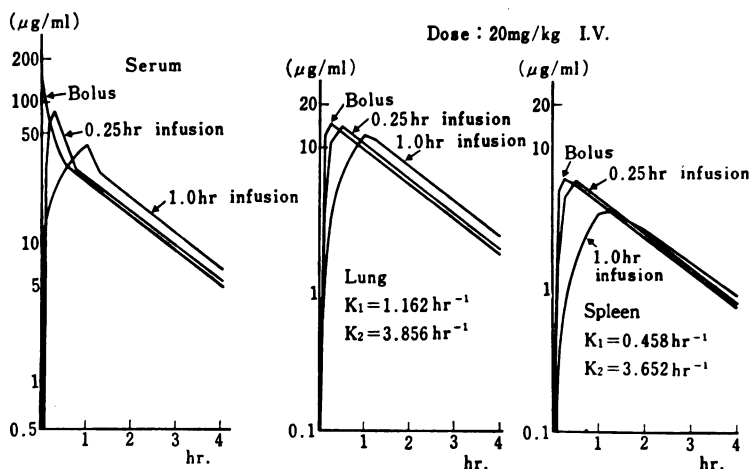
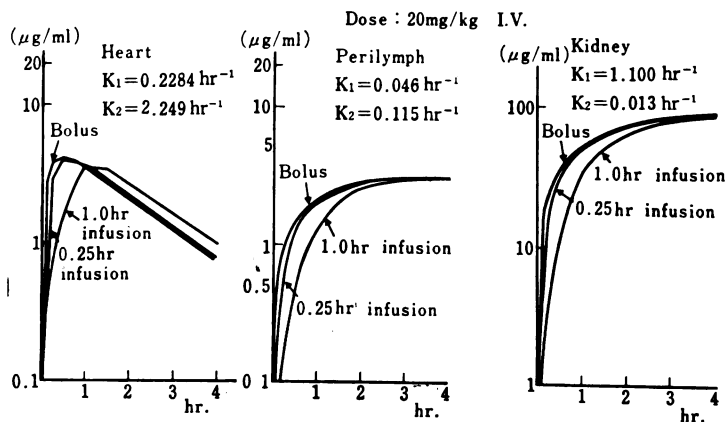


図 1-4 Simulated tissue level of dibekacin in rabbits



3. 毒性の物質差と静電的性質

アミノ配糖体剤の毒性レベルは物質によってかなり差があるが、その差を発生させる要因の一つとして静電的性質について考察した。

アミノ配糖体抗生物質は陽イオン性であるので、陰イオン性の生体高分子との間に静電的な結合性がある。陰イオン性生体高分子としてヘパリンを用い、陽イオン性の色素の一つである Acridine orange との競争反応を利用して、アミノ配糖体剤のヘパリンとの結合性（同一条件下でのヘパリンとの結合分子数）を測定した。すなわち Acridine orange は 490 nm に吸収スペクトルのピークがあるが、ヘパリンと共存すると、結合してピークの高さが低くなる。しかし、これにさらにアミノ配糖体剤が共存すると、結合した色素の一部が競争反応の結果遊離してその分だけピークが高い方へ変化する。そのピークの差 ΔE は、アミノ配糖体剤が色素を追い出して、代りに結合した分子数に比例し、アミノ配糖体剤の陰イオン性生体高分子との結合性の指標となる。

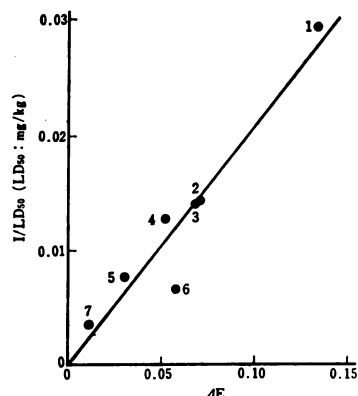
この ΔE と、マウスにおける LD_{50} （文献値）の逆数をプロットすると、図 1-5 のようによい直線関係がみられた。

この関係は、アミノ配糖体剤の毒性の程度が、その 1 分子当りでは大した差がなく、組織を構成する陰イオン性生体高分子への結合数（静電的）が主たる決定因子であり、分子の静電的性質、換言するならば陽イオンとしての強さが極めて重要であることを示唆している。

4. 総括

以上を総括すると、次のようなことがいえる。

図 1-5 Relationship between acute toxicity^{a)} and ΔE



a) K.FUJISAWA et al., J. Antibiotics, 27, 677-681 (1974)

1: Fradiomycin 2: Gentamicin 3: Dibekacin
4: Tobramycin 5: Bekanamycin 6: Paromomycin
7: Kanamycin

① アミノ配糖体剤の急性致死毒性は、血中濃度がある“しきい値”を超えた時、急に発現する。

② アミノ配糖体剤の血中濃度のピークの高さは、投与量というよりも、血中への薬物の供給速度によって決まり、①の事実と併せて、急性致死毒性の発現する要因として血中への薬物供給速度が重要である。

③ アミノ配糖体剤の耳毒性、腎毒性は、投与ルート、方法と無関係であり、これは組織内濃度の推移が、血中濃度の推移の影響を受けることが少ないことから説明できる。

④ アミノ配糖体剤の毒性の物質差は、陰イオン性生体高分子との結合性がその決定要因として重要である。

2. Aminoglycoside 剤の腎格積性について

石川 清文

北海道大学医学部第2内科

Aminoglycoside（以下 AG）による腎障害は、主に近位尿細管上皮内に取り込まれることにより生ずると考えられており、その腎組織への蓄積量、障害の程度が、投与量、投与期間の違いにより異なることは周知の事実である。しかしながら、投与方法の違いによるそれらの差異については、特に本邦では、検討が充分行なわれていないとはいえない。本論では、この点につき、家兎を用いて AG の筋注と静注を行ない、若干の比較検討を試みた。

〔方法〕

1. 実験動物は、体重 2~3 kg の白色雄性家兎を用い、1群3羽として比較した。

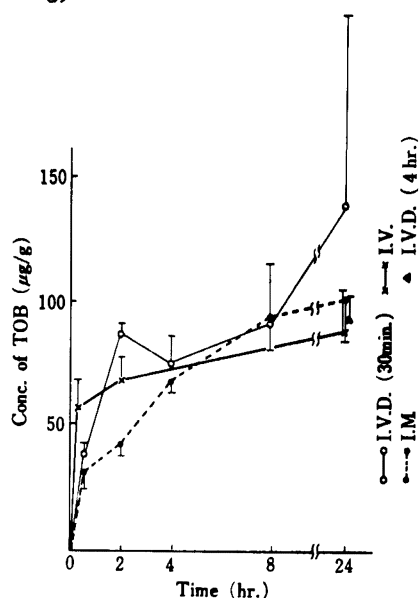
2. AG には Tobramycin（以下 TOB）を用い、投与量は主に 10 mg/kg/日とし、1日1回投与した。時に、3 mg/kg/日、30 mg/kg/日の投与も併せ行なった。筋注は 40 mg/ml の通常の濃度のもを用い、大腿部に行なった。点滴静注は 2.5 mg/ml の濃度に生理的食塩水（以下、生食）で希釈し、通常の点滴セットを用い、30 分間で耳静脈より投与した。急速静注は同じものを 2 分間で耳静脈より投与した。

3. 脱血は ethyl ether 吸入麻酔下に心臓穿刺にて行ない、その後、腎を摘出、生食にて洗浄脱血後、皮質と髄質とを分離、1/15 モル、pH=8.0 の phosphate buffer を 4 倍量加えて homogenate とし、その遠沈上清を測定に供した。

4. 尿は metabolic cage にて採取、同一の buffer にて希釈し、測定に供した。

5. 測定培地は Difco medium 5 を、検定菌は *Bac. subtilis* ATCC 6633 を用い、日本化学療法学会標準法

Fig. 2-1 Renal cortical concentration of TOB in rabbits after single injection (dose: 10 mg/kg)



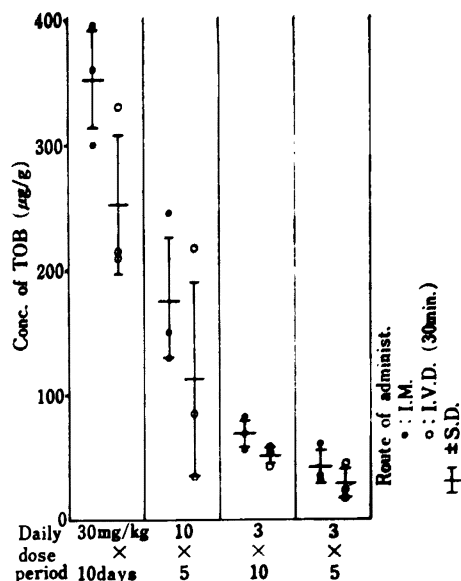
に準じ、薄層 disc 法にて測定した。

〔結果〕

1. TOB 10 mg/kg 1 回投与時の腎皮質内濃度 (Fig. 2-1): 30 分点滴群の方が急速静注群および筋注群に比べ、やや濃度の高い印象があるが、推計学的には、投与後 2 時間目の点滴群と筋注群との間で有意差が認められたのみであった ($P < 0.01$)。24 時間後の濃度は、30 分点滴群で 138.3 $\mu\text{g/g}$ 、筋注群で 100.8 $\mu\text{g/g}$ 、急速静注群で 87.5 $\mu\text{g/g}$ であった。また、4 時間で同量を点滴静注した場合の 24 時間後の濃度も 93.3 $\mu\text{g/g}$ と同様の値を示した。また、point のとり方が疎なので確定的なことはいえないが、筋注群および 30 分点滴群では、24 時間目までの測定では、24 時間値が最高濃度を示した。また、投与直後では、急速静注群が濃度の上昇が最も早かったが、その後は他の投与方法と同様の値を示した。

2. TOB 10 mg/kg 1 回投与時の血清濃度: 筋注時の peak は投与 30 分後にあり、平均 32.7 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分点滴終了時の濃度は 38.9 $\mu\text{g/ml}$ で、有意差は認められないが、投与後初期は点滴群の方が低下が速く、投与 2 時間目では筋注群の平均 8.0 $\mu\text{g/ml}$ に対し、点滴群では 4.1 $\mu\text{g/ml}$ と約 1/2 であった ($P < 0.01$)。4 時間目はともに $< 3 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間目は $< 1 \mu\text{g/ml}$ で、両者間に殆ど差は認められなかった。Half life は両群ともに 2 相性となり、筋注群では、 α -phase = 0.75 時間、

Fig. 2-2 Renal cortical concentration of TOB in rabbits after serial injections



β -phase = 1.4 時間、30 分点滴群では、 α -phase = 0.5 時間、 β -phase = 1.9 時間であった。8 時間目までの AUC は筋注群では 54.1 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 、点滴群では 51.9 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ で、ほぼ等しかった。

急速静注時、投与直後の peak 値は 76.8 $\mu\text{g/ml}$ で、他の 2 つの投与方法での約 2 倍であった ($P < 0.01$)。しかし、2 時間後の血清濃度は 8.8 $\mu\text{g/ml}$ と、筋注群とほぼ同様であった。2 時間目までの AUC は 46.7 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ で、30 分点滴群の 42.0、筋注群の 38.7 よりやや大であった。以上の 3 方法での 24 時間目の血清濃度は、いずれも $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. TOB 10 mg/kg 1 回投与後の尿中回収率: 0.5, 2, 8 時間目までの各尿中回収率には、筋注群と 30 分点滴群とは差を認めなかった。8 時間目までの回収率は、平均、筋注群で 81.5%、点滴群で 105.2% であった。腎 clearance は筋注群で 6.2 ml/min、点滴群で 8.5 ml/min と点滴群にやや大であった。

4. 毎日 1 回連続投与を行なった場合の最終投与後 24 時間目の腎皮質内濃度 (Fig. 2-2): ① 30 mg/kg/日 $\times$ 10 日間投与時。筋注群で 351.7 $\mu\text{g/g}$ 、30 分点滴群で 251.7 $\mu\text{g/g}$ 、② 10 mg/kg/日 $\times$ 5 日間投与時。筋注群で 175 $\mu\text{g/g}$ 、30 分点滴群で 112.3 $\mu\text{g/g}$ 、急速静注群で 154.2 $\mu\text{g/g}$ 、③ 3 mg/kg/日 $\times$ 10 日間投与時。筋注群で 68.7 $\mu\text{g/g}$ 、30 分点滴群で 51.3 $\mu\text{g/g}$ 、④ 3 mg/kg/日 $\times$ 5 日間投与時。筋注群 41.3 $\mu\text{g/g}$ 、30 分点滴群 28.5 $\mu\text{g/g}$ と各投与量で筋注群の方がやや高値を示したが、

推計学的に有意差は認められなかった。また、1日当りの投与量が大いほど、投与期間が長いほど、高濃度を示した。これら連続投与終了24時間後の血清濃度は30 mg/kg/日×10日間投与の場合のみ0.23~1.0、平均0.43 µg/mlの濃度を示したが、他の場合はいずれも<0.1 µg/mlであった。

同じ場合の腎臓質内濃度は、①の場合、筋注群で210 µg/g、点滴群で151.7 µg/g、②の場合、筋注群で31.8 µg/g、点滴群で17.7 µg/g、③の場合、筋注群で41.6 µg/g、点滴群で33.5 µg/g、④の場合、筋注群で26.0 µg/g、点滴群で10.8 µg/gとやはり筋注群でやや高い傾向が認められたが、有意差はなかった。

5. TOB 10日間連続投与前後の血清クレアチニン値：①30 mg/kg/日の場合。筋注群 1.1→1.0 mg/dl、30分点滴群 0.9→0.8 mg/dl、②3 mg/kg/日の場合。筋注群 0.7→0.6 mg/dl、点滴群 1.0→0.7 mg/dlといずれの投与量、投与方法でもむしろやや低下傾向を示した。

6. 5と同様の場合での尿中蛋白排泄量：①3 mg/kg/日の場合。投与前後、投与方法で特に違いを認めず、殆どが1.5 g/日以下の排泄量であった。②30 mg/kg/日の場合。投与3日目より排泄量が増加し、多い個体では、最高60 g/日にもなったが、投与方法間での差は認められなかった。

7. 連続投与時の光学顕微鏡による腎組織の病理学的所見 (Table 2-1) : score は GILBERT らの表によった。変化は、空胞変性、水腫様膨化、好酸性物質の出現などが主としてみられた。表に示したように、30 mg/kg×10日間投与群では全個体で明らかな変化が認められたが、その他の投与量群では、変化は軽度か、control群とあまり違いが認められなかった。また、表には示していないが、10 mg/kg/日急速静注×5日間投与群での組

織学的変化は、表2段目の同じ投与量での他の投与方法の場合と殆ど変わらない所見であった。以上から、Dose response はある程度認められるものの、投与方法間での差異は殆ど認められないと判断できた。

なお、この病理組織学的検討は、北海道大学医学部第1病理学講座の菊地山子講師によるものである。

【まとめ】

以上、TOB 10 mg/kg の同一投与量での筋注、30分点滴、急速静注の各場合を比較してみると、0.1回投与後の腎皮質内濃度は、血清濃度の場合と異なり、各投与方法間であまり違いが認められず、ほぼ同様の曲線を描き、24時間後には約100 µg/gの濃度を示した。④5日間連続投与を行なった場合の最終投与24時間後の腎皮質内濃度も3投与方法間で有意差がみられなかった。また、他の投与量の場合も、筋注と30分点滴の2方法間での比較であるが、腎皮質内濃度に有意差を認めなかった。3光頭レベルでの組織学的変化にも3投与方法間で特に差を認めなかった。これらの事実から、比較的短期間の1日1回投与ではあるが、正常腎機能を有するウサギにおいては、投与方法の違いは、腎内動態にはあまり影響せず、従って腎内濃度、ひいては組織学的変化にもあまり影響を与えないものと結論できるとと思われる。特に筋注時とほぼ同様の血中動態を与える30分(ないし60分)点滴時には、極めて類似した結果が得られることがむしろ当然とも思われる。従って、腎障害の発現に対しては、血清 peak 値や、trough 値、AUC などの意義が論議されているが、本実験の急速静注群と4時間点滴群との間で、24時間後の腎皮質内濃度にあまり差がみられないように、投与量、期間が臨床的範囲にあり、正常腎機能を有する場合、peak 値はあまり大きな意義を有さないように思われる。むしろ AUC、結局は投与量の差が意味があると思われる。

【補足】

次に明治製菓中央研究所での Dibekacin (以下 DKB) の腎蓄積性に関する研究を紹介させていただく。

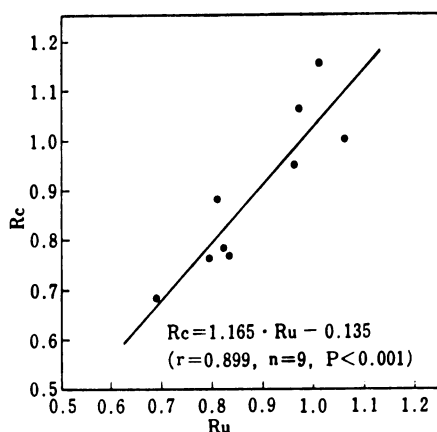
1. 方法：体重2~3 kgのウサギ9羽をNo. 1~5の5羽と、No. 11~14の4羽の2群に分け、それぞれ左、右尿管カテーテルを挿入し、別々に採尿できるようにしておく。No. 1~5は右腎に *E. coli* 0124株を感染させ、腎機能障害を起こしておく。No. 11~14はそのまま、controlとする。これら9羽にDKB 1 mg/kgを急速静注し、投与後24時間目までの尿中排泄量と、24時間後の腎皮質内濃度を測定し、各個体での左右の腎のDKB排泄量の比と、皮質内濃度の比との相関を検討した。

2. 結果：①尿中排泄量。control群では、同一個体内では、DKB排泄量に左右差が殆どなく、その右腎/

Table 2-1 Grades of histopathological changes of renal tissue of rabbits after serial injections of tobramycin

Route Doses	I.M.			I.V.D. (30min.)		
30mg/kg× 10days	++	++	++	++	+	+
10 × 5	+	-	-	-	-	-
3 × 10	-	-	-	-	-	-
3 × 5	-	-	-	-	-	-
Physical saline×10				-	-	-
No injection	-	-				

Fig.2-3 Relationship between the urinary excretion rabbits (Ru) and renal cortical concentration ratio (Rc) of dibekacin of the right to be left kidney



左腎の比は平均 1.0 であり、また、総排泄量も投与量の 86.6% と高率である。一方、感染ウサギでは、感染腎である右腎からの DKB 排泄量が少なく、その右腎/左腎の比は平均 0.79 であり、総排泄量も平均 48.6% と低率であった。この DKB 排泄量の右腎/左腎の比を Ru とする。②腎皮質内濃度。control 群では、同一個体の左右の腎皮質内 DKB 濃度は、ほぼ等しく、右腎/左腎の濃度比は平均 1.04、感染群ではこれに反し、平均 0.77 と低く、濃度の絶対値は control 群に比べかなり高値を示している。この右腎/左腎の濃度比を Rc とする。③ (Fig.2-3) Ru を横軸に、Rc を縦軸にとり、各個体ごとにプロットすると、図のように、 $r=0.899$ で非常に高度の相関が認められた。これより「同一個体においては、DKB の腎皮質内蓄積は、左、右それぞれの腎の処理した薬物量に比例する」と結論している。

これは、本論文での先の「腎皮質内蓄積は投与量により、投与方法にはよらない」との結論をうらづけるものと思われる。

なお、この実験は、前記研究所の T. WATANABE, Y. KAZUNO, I. KOMIYA ならびに東邦大学薬学部の K. UMEMURA の方々によるもので、その御好意により利用させていただきました。

終りに本研究に際し、TOB を提供された塩野義製薬に謝意を表します。

3. アミノ配糖体系抗生剤の体内濃度測定法

清水 喜八郎

東京女子医科大学内科

体内濃度の測定は、特に血中濃度の測定は有効性、安全性のチェックなどの面で重要である。

特にアミノ配糖体剤は血中濃度の治療域と中毒域が狭く、さらに投与方法が筋注使用から静脈内投与へ臨床的应用が広がれてくると、血中濃度のチェックが必要となってくる。

その測定法として、Bioassay 法は迅速性においては劣るものである。この点を補う種々の方法が提唱されてきている。これらの方法について、その臨床的应用を考えてみたい。

それでは臨床に必要な体内濃度の測定法とはどのような条件をもてばよいのか。

このスライドに示すように、まず再現性である。

次に迅速性であり、測定時間が短いほどベッドサイドでの応用が効く。また標準曲線を先に作製しておき、検体を逐次測定できるかも大切な点である。

3 番目として簡便性があげられる。検査前の準備や検体の前処理が簡単であること、また手順も少なく容易であり、ビベツト操作などが自動化できること、これらは個人差、施設間差をなくするために必要なことである。

4 番目として経済的であるかどうか。臨床面で、経時的に繰り返し測定するためには、試薬や設備の費用も考慮に入れる必要がある。今日、わが国の医療制度のうえから保険への採用が考えられなくてはならないし、この点が普及性という面で大きな問題であり、中小の臨床検査室でも持っている程度の測定機器が使えるかどうか大切な条件である。

現在までに報告されているアミノ配糖体剤の測定法の主なものは、Bioassay 法以外に、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法、Immunoassay 法と、Latex 凝集阻止法がある。

HPLC は測定域も広く、精度もよいが、迅速性の面では 1 回の測定が 15 分前後で、1 時間当り 3 検体程度の処理速度である。またアミノ配糖体剤は、蛍光検出法を利用するため、検体の前処理が繁雑であり、測定装置も高価で一般的でない。Gentamicin のようにいくつかの Component のある場合は、HPLC 法は不向きといえる。

Immunoassay 法は抗原特異性が高く、他剤併用時にも単独に測定できること、測定時間が短いなどの特徴を

もち、臨床的な応用が期待され、いろいろな原理のものが報告されている。

その主なものは、Radio immunoassay (RIA) と、Enzyme immunoassay (EIA) である。

RIA はアイソトープ取扱のための設備が必要であり、特定の施設でしか扱えない。またピペット操作も自動化しにくい難点がある。これに対して EIA は測定装置も他の臨床化学検査と共用できるなど、普及性の面で優れている。

臨床的に利用するには均一のものが安定に供給されることが必要で、その意味でキャット化されたものは、簡便に使用できるメリットがある。homogeneous 法のもものが Syva 社の "Emit", fluoroimmunoassay 法のもものが Ames 社の "TDA" があり、本日の学会においてもその報告がみられている。ピペット操作は、Syva は自動であり、Ames は途中で自動に変更した。

<測定成績>

これらの方法の相関について検討した。

Gentamicin 80 mg 筋注時の検体について *B. subtilis* による薄層カップ法での Bioassay, "Gammacoat" での RIA, Syva の Emit および Ames の TDA による EIA の4種の方法での測定値結果であり、ほぼ同じ成績を示している。このことは本日の報告、および従来の報告でもいづれもよい相関性が得られている。

通例用いられる相関係数 r を各測定法間で求めた成績であるが、Bioassay は他の方法との相関はやや低くでることは当然のことである。

次に半定量法である Latex 凝集阻止法について述べる。

スライドは使用キット Macro-Vue Card である。右側にカードがあり、左3列のサークルが検体希釈用で、右1列は標準血清用である。試薬は、上段左の色の異なる4本が標準血清 0.3 から 0.6 $\mu\text{g/ml}$ で、上段右が "ラテックス抗原懸濁液" である。下段左は "抗ゲンタマイシン・ウサギ抗体" で、右は Buffer である。各容器の横にある専用の注射針で、試薬を滴下するが、灰色の針は1滴 25 μl に調整されている。

本法は、検体希釈列の中で凝集を 100% 阻止した最も希釈倍数の大きい検体のゲンタマイシン濃度が、凝集を 100% 阻止した標準血清濃度と等しいので、血中濃度はこの標準血清濃度に検体希釈倍数を乗じて求めるもので、したがって測定値間隔は、0.4 または 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の整数倍になる。

スライドは、Bioassay, EIA, RIA と本法との測定成績で、測定値は 3~6 $\mu\text{g/ml}$ の間は 1 $\mu\text{g/ml}$ 間隔である。

本法と Bioassay, EIA との相関をみたものであるが、EIA の測定値と比較的よく相関しているように思われる。

縦軸より得る矢印は、本法での測定値列を示し、図の中の階段状の実線は 100% 凝集阻止がちょうど 0.5 $\mu\text{g/ml}$ で起こったとした時の相関関係を示したものである。EIA 測定値の誤差もあるが、本法の測定値はこの実線範囲と上下1段階の範囲に入っている。

本法は半定量検査であり、さらに希釈操作が滴下とマイクロピペットの組み合わせで、かつ希釈列も3種類の合成であるため、精度的には限度がある。許容誤差範囲にどれだけ幅をもたせて利用するかは希釈法の精度の改善などにより変わってくるものと思われる。

5 $\mu\text{g/ml}$ 前後における 1 $\mu\text{g/ml}$ の測定間隔は、これは Bioassay でいえば阻止円径を 0.5 mm 単位で測定した場合とほぼ同じ測定値間隔であり、臨床的に充分使用できると考えられる。測定装置不要で簡便である点はメリットになる。

以上、AGs 体液濃度測定法の現況について述べたが、EIA, Latex 凝集阻止テストなど簡便迅速の面から、臨床的に応用価値があるものと思われる。

4. 臨床適用の実態と問題点

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第2内科

近年、グラム陰性桿菌による opportunistic infection の増加に伴い、ペニシリン剤、セフェム剤はもとより、アミノ配糖体剤使用の機会も一段と増していることは周知のところである。ところが、アミノ配糖体剤はわが国では筋注法のみが許可されているにすぎず、症例によっては点滴静注法がとられている欧米諸国の実情とは、いささか趣を異にしている。しかしながら、感染症の変貌とともにわが国においてもアミノ配糖体剤臨床適用についての再検討を望む声が高まってきており、基礎および臨床両面から検討が進められていることもまた事実である。

今回、演者はアミノ配糖体剤静脈内使用の実態を調査し、併せて本系点滴静注時の薬動学的特徴を知るとともに、わが国で現在までに得られている点滴静注の際の臨床成績（有効性ならびに安全性）を筋注時のそれと比較した。

1. 成績

1) アンケート調査による検討

昭和 56 年 4 月から同年 6 月までの 3 か月間に、内科 28 施設、外科 6 施設、泌尿器科 7 施設、耳鼻咽喉科 1 施設

でのアミノ配糖体剤静脈内使用の頻度は、内科領域では本系剤全使用 387 例中 178 例 (46.0%) に対して、外科系領域では 264 例中 24 例 (9.1%) にすぎず、しかも、後者の場合は全例が外科領域での経験例であった。

年齢および性別分布は、内科領域では最低 6 歳から最高 89 歳までの各年齢層に幅広く分布したが、外科領域では小児外科での使用経験が比較的多かったためか、9 歳以下にピークが認められた。性別は内科、外科領域ともに男性が過半数を占めた。

アミノ配糖体剤を静脈内使用するに至った対象疾患は、内科領域では敗血症を含む全身感染症、不明熱ならびに肺炎を主とした呼吸器系感染症が圧倒的に多く、これらで全対象疾患延べ 223 例中 194 例 (87.0%) を占めた。

一方、外科領域では肝・胆道系感染症が 8 例と最も多く、そのほか術後感染予防 4 例、術後肺炎 3 例、腹膜炎 2 例などが主な対象疾患であった。

基礎疾患としては、内科領域では急性白血病の 97 例を筆頭に、慢性白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの血液疾患が最多で、悪性腫瘍（主として固型癌、26 例）がこれについだ。外科領域では胆石症、悪性腫瘍のほか、Hirschsprung 病、胆道閉鎖、腸重積、鎖肛などの小児外科的疾患が多かった。

アミノ配糖体剤静脈内使用の理由については、内科領域では基礎疾患としての血液疾患や悪性腫瘍を反映して、易出血性や重症であることが大きな理由の一つとして挙げられており、そのほか筋注による筋肉痛軽減、持続点滴中あるいは本系剤の移行性を期待してなどであった。これに対して外科領域では、小児のため筋注を避けたいが理由の第一であり、以下、筋肉痛軽減、持続点滴中、易出血性、重症の順であった。

以上の基礎疾患、対象疾患患者に対するアミノ配糖体剤静脈内使用の方法は、内科領域では延べ 223 例中 212 例 (95.0%) が点滴静注、10 例 (4.5%) が 3~20 分かけての静注であり、1 例 (0.5%) のみが点滴静注と静注の併用であった。外科領域では延べ 26 例中 22 例 (84.6%) が点滴静注、4 例 (15.4%) が 2 分前後の静注であり、後者において静注例の多い傾向がうかがわれた。

抗緑膿菌作用を有する Gentamicin (GM)、Dibekacin (DKB)、Tobramycin (TOB)、Amikacin (AMK) など 4 種のアミノ配糖体剤の 1 回使用量ならびに点滴静注時間は、GM では 1 回 40~60 mg を 1~1.5 時間かけての点滴静注、DKB では 100 mg、1 時間、TOB では 60~120 mg、1 時間、AMK では 100~400 mg、1~1.5 時間の点滴静注例が多かったが、2 時間あるいはそれ以上かけて点滴静注された症例も散見された。なお 1

日使用回数は 2~3 回が大部分を占めた。

アミノ配糖体剤を静脈内使用するような対象は極めて重篤な感染症のため、本系剤が単独で用いられることは少なく、内科、外科領域の合計延べ 249 例のうちアミノ配糖体剤単独は 19 例 (7.6%) であり、不明の 3 例を除いたほかはすべて他剤併用例であった。しかも、ペニシリン剤あるいはセフェム剤との併用、さらには両系剤との 3 剤併用例が多く、この傾向は内科領域においてより顕著であった。

アンケート調査による総括的な臨床効果は、内科領域では著効~有効が 50.3%、外科領域では 73.1% であった。副作用は 8 例 (3.6%、内訳は聴力関係 2 例、腎関係 5 例、GOT、GPT 上昇 1 例) にみられ、これらはすべて内科領域での点滴静注例であった。臨床効果と副作用を勘案しての有用性については、内科領域で 47.1%、外科領域で 61.5% が有用性ありと判定された。しかしながら、大部分が重篤な基礎疾患を有する症例であり、そのうち他剤併用例であることなどを考慮すると、アミノ配糖体剤の静脈内使用が有効性や安全性にどれほどの影響を与えたかは明らかでない。

〔小括〕 1. 内科領域ではアミノ配糖体剤使用例の約半数、外科領域では約 1 割が静脈内使用された。2. 基礎疾患ならびに対象疾患は、内科領域では急性白血病に代表される血液疾患あるいは悪性腫瘍に合併した全身感染症、不明熱、肺炎など、外科領域では胆石症、悪性腫瘍に合併した感染症あるいは小児外科的疾患が多かった。3. 静脈内使用例の多くは、GM、DKB、TOB、AMK の各 1 回量を 1~1.5 時間、ときには 2 時間かけて点滴静注し、しかも、大部分の症例でペニシリン剤、セフェム剤あるいはその両系剤との併用が行なわれた。

2) アミノ配糖体剤点滴静注時の薬動学的検討

GM 40 mg、1 時間点滴静注時の最高血中濃度は点滴終了時に得られ、その後は同量を筋注した際と同様の推移をとった。各種腎機能別にみた GM 40 mg、1 時間点滴静注時の血中濃度も筋注時のそれに類似し、腎機能の低下につれて最高値は高く、血中からの消退遅延がみられた。

DKB 100 mg、1 時間および 2 時間点滴静注したときの血中濃度推移を同量筋注時のそれと比較した結果、使用法の違いによって最高血中濃度に至るまでの時間には差がみられたが、1 時間点滴静注と筋注時の最高値はほぼ等しかった。2 時間点滴静注時にはそれらよりやや低値をとったが、その後の推移は前 2 法に類似し、one compartment model で解析した薬動学的パラメーターも各々の間に臨床上的問題となるほどの差は認められなかった。

TOB 1 mg/kg を筋注、1 時間点滴、30 分点滴および 15 分点滴静注したときの最高血中濃度値の比較では、筋注と 1 時間および 30 分点滴静注との間には有意の差を認めず、ほぼ同等と考えられた。本成績をもとに、TOB の点滴静注時間を種々変更した際の simulation curve を作製した結果、注入時間の短縮によって最高血中濃度値は上昇するが、その程度は次第に軽度となり、頭打ちの傾向がうかがわれた。

AMK 200 mg、1 時間点滴静注時の各症例ごとの血中濃度推移から、試みに標準偏差の 3 倍の危険率を見込んで血中濃度曲線を作製したが、この場合でも本剤の血中での毒性域とされている 30~40 $\mu\text{g/ml}$ を超えないことが予測された。

〔小括〕 4 種のアミノ配糖体点滴静注時の血中濃度推移ならびに薬動学的パラメーターを検討した結果、本系剤の各 1 回常用量を 30 分~1 時間かけて点滴静注した際の血中濃度推移は、同量筋注時のそれとほぼ同等と考えられた。

Table 4-1 Clinical effects of aminoglycosides

GM (120 mg/day)	DIV		IM	
	Excellent	No. of + Good cases (%)	Excellent	No. of + Good cases (%)
Septicemia	3/4	(75.0)	1/2	
Pneumonia	32/40	(80.0)	36/43	(83.7)
Peritonitis	30/33	(90.9)	26/29	(89.7)

DKB (100 mg/day)	DIV		IM	
	Excellent	No. of + Good cases (%)	Excellent	No. of + Good cases (%)
Septicemia	0/2		56/91	(61.5)
Pneumonia	25/37	(67.6)	1396/1736	(80.4)
Peritonitis	1/1		600/695	(86.3)

Table 4-2 Clinical effects of aminoglycosides

TOB (141~200 mg/day)	DIV		IM	
	Excellent	No. of + Good cases (%)	Excellent	No. of + Good cases (%)
Septicemia	5/6	(83.0)	5/10	(50.0)
Pneumonia	55/96	(57.3)	39/83	(47.0)
Peritonitis	20/26	(76.9)	7/13	(53.8)

AMK (400 mg/day)	DIV		IM	
	Excellent	No. of + Good cases (%)	Excellent	No. of + Good cases (%)
Septicemia	52/68	(76.5)	169/215	(78.6)
Pneumonia	156/189	(82.5)	1066/1335	(79.9)
Peritonitis	28/33	(84.8)	367/430	(85.3)

3) 全国集計による臨床成績の検討

先のアンケート調査の結果では、大部分が他剤併用例のため、アミノ配糖体剤を静脈内使用した際の利点および欠点をアンケート集計成績から推しはかるのは不適と判断し、2, 3 の感染症（敗血症、肺炎、腹膜炎）について、GM, DKB, TOB, AMK を単独で点滴静注（一部、静注を含む）使用したときの有効性ならびに安全性を同量単独筋注時のそれと比較した。

成績は表 4-1, 4-2 に示したとおりであり、各アミノ配糖体剤間上では、使用法の差によって有効性に有意の差は認められなかった。一方、全対象疾患に対する安全性の検討でも、本系剤にとって重要な第 8 脳神経障害、腎障害などで点滴静注例と筋注例の間には有意差がみられなかった。ただし、一部のアミノ配糖体剤点滴静注例において、増量使用時に肝障害発現率の増加傾向がみられたが、本剤だけに特有なものか否かは不明であり、今後の注意深い観察が必要と考えられた。

〔小括〕 アミノ配糖体剤を点滴静注使用した際の有効性、安全性は、ともに同量を筋注したときのそれに近似するものと推察された。

2. 結 論

アミノ配糖体剤は、1 回常用量を 1 時間前後で点滴静注するかぎり、有効性および安全性の両面から、現在広く用いられている筋注法と同等の結果が得られるものと判断される。したがって、対象症例を選び、かつ血中濃度監視下で用いられるならば、本系剤の点滴静注法は十分に臨床適用されうるものと考ええる。

御協力を戴いた各施設に感謝する。

協力施設

北海道大学

弘前大学

国立霞ヶ浦病院

順天堂大学

杏林大学

昭和大学

東邦大学

東邦大学

東京大学医科学研究所

東京医科大学

東京女子医科大学

東京慈恵会医科大学

東京厚生年金病院

東京共済病院

東京都養育院附属病院

横浜市立大学

第 2 内科

第 3 内科

内 科

内 科

第 2 内科

第 2 内科

第 1 内科

第 2 内科

内 科

内 科

内 科

第 2 内科

内 科

内 科

内 科

第 1 内科

川崎市立川崎病院
群馬大学
自治医科大学
新潟大学
金沢大学
名古屋市立大学
京都大学
京都大学結核胸部疾患研究所
近畿大学
岡山大学
川崎医科大学
九州大学
長崎大学
徳島大学
天使病院
慶応義塾大学
東京歯科大学
名古屋市立大学
京都大学
大阪市立大学
東京大学
東海大学
岐阜大学
金沢大学
神戸大学
広島大学
九州大学
札幌通信病院
萬有製薬株式会社
エッセクス日本株式会社
明治製菓株式会社
塩野義製薬株式会社

内 科
第 3 内科
第 1 内科
第 2 内科
第 3 内科
第 1 内科
第 1 内科
第 1 内科
第 3 内科
第 2 内科
呼吸器内科
第 1 内科
第 2 内科
第 3 内科
外 科
外 科
外 科
第 1 外科
第 2 外科
第 2 外科
泌尿器科
泌尿器科
泌尿器科
泌尿器科
泌尿器科
泌尿器科
泌尿器科
耳鼻咽喉科

(順不同)

症、髄膜炎、など重症な例が多かった。

③ 投与量は施設により異なるが GM では 0.5~4 mg/kg/回, TOB では 1~4 mg/kg/回, AMK は 1~8 mg/kg/回であった。一番多く使用されている量は GM, TOB は 2~2.5 mg/kg/回, AMK は 2~2.5 mg, 5 mg, 7 mg/kg/回であった。

④ 投与方法については、小児科では局所の副作用の問題もあり、筋注のみで静注を行わない施設は全くなく、90% の施設は静注が主であった。

⑤ 静注の場合の投与時間は、one shot が 3 施設、10~15 分 2 施設、20~30 分 1 施設、30 分点滴 5 施設、60 分点滴 5 施設、30~60 分点滴 11 施設で、80% に近い施設が 30~60 分で点滴を行っていた。

⑥ 副作用については 5 施設で 7 例みられた。内訳は聴力障害が 4 例で経過を追えた 3 例では一過性であった。その他、顆粒球減少 1 例、BUN 上昇 1 例、腎障害の疑い 1 例であった。

次に慶大小児科で測定した Tobramycin (TOB) の年齢別、投与方法別の血中濃度について述べる。投与量は 2.5 mg/kg を基準とし、点滴投与は、オートインフューザーを使用した。

乳児は例数が少なく、60 分点滴静注の 3 例のみであるが、ピークは点滴終了時の平均 5.2 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間値は 0.75 $\mu\text{g/ml}$ で、幼児、学童に比べ、ピーク値が低く、半減期が長かった。

幼児の筋注は 30 分値がピークで 7.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった ($n=5$)。

幼児の 30 分点滴静注は、30 分値が 10.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 0.5 $\mu\text{g/ml}$ で ($n=5$)、2.7 mg/kg/回 投与した 1 例で、ピーク値が 13.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

幼児の 60 分点滴静注では、血中濃度のバラツキが多く、点滴終了時の平均は 9.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった ($n=5$)。2.5 mg/kg を投与した 1 例にピーク値が 13.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

学童の筋注例は、2.5 mg/kg が 2 例、1.5 mg/kg が 2 例と例数は少ないが、40 kg 近い体重の例では 1.5 mg/kg でも幼児の 2.5 mg/kg に近い値が得られた。

学童の 30 分点滴静注では、終了時の平均が 8.6 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間値が 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった ($n=4$)。

学童の 60 分点滴静注では終了時の平均が 9.7 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間値は 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった ($n=3$)。

以上のように、年齢によって血中濃度、半減期が異なるが、筋注に近い血中濃度を得るのには、30~60 分の点滴が適当であり、十分な血中濃度を得るには、乳、幼児では 1 回 2~2.5 mg/kg、学童では 1 回 1.5~2 mg/kg が必要と考えられた。

特別発言 アミノ配糖体剤の臨床適用

砂 川 慶 介
慶応義塾大学小児科

アミノ配糖体剤の小児科領域での現況について、慶大小児科の関連病院 (29 施設) でのアンケート調査を行ない、次の結果を得た。

① 原因菌が不明の場合には、アミノ配糖体剤を単独に使用する例はなく、全施設が他剤と併用していた。併用薬剤としては、ABPC が約 60%、次いでセファロスポリン系薬剤が 30% であった。

② アミノ配糖体剤を使用する症例としては、敗血

特別発言 アミノ配糖体剤の臨床適用

紺 野 昌 俊

帝京大学医学部臨床病理学教室

抗生物質の歴史をひもとくまでもなく、ペニシリンに始まった抗生物質のヒトへの適用は、筋注から経口投与可能な薬剤へと開発は進んだ。その一方、より確実な効果をもたらす投与法はないかという need が生じてくるのも、ヒトであれば当然のことである。その意味では、“血管内に投与すれば!!”と考えることも道理というものであろう。

しかしながら、全くの素人であっても、血管内に投与した方が毒性が強くなるという素朴な考えをもつというのも道理であって、その辺りが静注より筋注の方が、少しは安全? であるという理念につながる。果してこれは、四頭筋拘縮症といった投与法に基く局所障害は除外したとしても、安全なのであろうか。

一般に毒性の問題は、投与量よりも生体への吸収速度に比例する。したがって、アミノ配糖体剤のように、筋注によっても血中への移行効率のよい薬剤の場合には、筋注の方が静注より安全であるという保障は、必ずしもないのである。むしろ点滴静注の方が点滴途上であれば、いくらでも修正はきく。その片側において点滴静注は、慢然と長時間かけて行なっているという事例も決して少なくない。

点滴静注による血中濃度は、点滴瓶中の薬物濃度と注入速度と排泄速度によって決定される。このことは専門家であれば理の当然だとわかっている、自らを振り返って、それではどの位の薬物量を、どの位に希釈して、どの位の速度で注入すれば最も効果的に臨床に应用できるか、となると果して答えられるのであろうか。

話は元に戻るが、小児の場合、四頭筋拘縮症の例を出すまでもなく、アミノ配糖体剤が筋注剤としてしか適用で認められなかったことは、まことに不都合であった。ことに腎機能が未熟な新生児に対して、どの位の量が適正投与量かということは、小児科医であれば極めて重要な関心をもっていたし、早く静注の適用を認めて欲しいという切実な気持をもっていた。

しかし、小児への薬物の適応は、成人での安全性と臨床経験を重ねることが先決であり、それらの確認がない限り、小児科領域での検討ができない。その点、カナマイシンが開発されてから 20 年以上経った今日において、初めてアミノ配糖体剤の静注がシンポジウムでとり上げられたわけである。このシンポジウムをとり上げられた藤森、五島両会長には、心からの敬意を払うが、欧

米においては、つとに静注以外の投与法は考えられなくなっていることを考えると、何とも時代離れをした話だと思わざるをえない。

私は、このことからあるメーカーに、開発の当初から筋注剤としてではなく、静注剤として開発したらどうかということは何回となく話してきたが、わが国特有の、先人の道を踏みはずすのは悪である。という企業体質が災いするのか、遂に今日まで目の目をみていない。正に患者不在の企業誘導型のわが国の新薬開発であり、今更ながらに問題の根深さを感じるのである。

本日のシンポジウムで得られるであろう重要なことが 2 つある。

1 つは、現存するアミノ配糖体剤であれば、筋注における適正投与量を静注しても、よほどの急速静注をしない限り、副作用の発生頻度が筋注のそれを上回らない。したがって、投与法としては、筋注における投与法を 30 分ないし 1 時間で点滴静注することで、臨床効果は十分に達し得る。

2 つめには、Enzyme immunoassay を始めとして、bed side で rapid に投与したアミノ配糖体の濃度を測定することができるようになったことで、このことを通じて、私達が今まで行なってきた新薬の開発の中で、ただ、症例があったから血中濃度を測定してみた、というような、極めて無責任な言い方ではなく、冒頭に述べた真の適正投与量を、個々の患者で control できるようになったことであろう。

これこそ本日のシンポジウムにおいて最も重要なポイントであると考えるし、その意味ではこの企画をされた、桑原、清水両司会に、新しい臨床医としての姿勢を示されたものとして、心から敬意を払うものである。