

泌 尿 器 科 紀 要

第 16 巻 第 6 号

1970年6月

随 想

抗 生 物 質 の 体 内 分 布

関西医科大学内科第1講座教授 おお 大 く 久 ほ 保 ひろし 混

化学療法剤の体内分布の意義

抗生物質その他、化学療法剤は、体内において、しかも感染がおこっている局所の組織内において起炎菌を攻撃してその効果を発揮するものである。したがって、起炎菌が投与された化学療法剤に対して高い感受性を持つことが第一条件であり、そのために試験管内感受性検査によるスクリーニングが行なわれているのであるが、たとえ起炎菌が感受性を持っていても、感染の局所に到達する化学療法剤の濃度が低いと、じゅうぶんな効果が得られない。化学療法剤の投与量や投与方法も、実はその組織への到達度によって決定されるべきものである。ここに、化学療法剤の体内分布を検討することの意義があり、これは、実は菌の試験管内感受性測定にまさるとも劣らぬ重要性を持っているものと考えられる。しかし、従来、化学療法剤の評価については、主要病原菌の感受性と、投与時の血中濃度とがそのおもな根拠とされてきた。血中濃度が重要であることは、これがじゅうぶんに高くなれば、よく吸収されていることが確実であり。また、組織への移行もある程度まで血中濃度と平行すると考えられるから、根拠のあることであるが、化学療法をもっと“科学的”に行なうためには、血中濃度ばかりでなく、進んで組織内の濃度ないしはその動態を知る必要がある。最近ではこのことが認識され、新しく登場した化学療法剤についてはこの方面の検討も行なわれるようになった。

血液以外の体液についても、とくに尿中および胆汁中の濃度がかなりよく検討されている。この両者は、化学療法剤の体外への排出という意味で、その動態をうかがうのに必要であるが、また、尿路、胆道の感染についても重要な意味をもっている。これは、単に管内の細菌を抑える効果ばかりでなく、尿や胆汁によく排泄される化学療法剤は、それぞれ、腎、肝における濃度が高く、これら臓器の感染巣への移行も良好であることにもよる。他の実質臓器の感染についても、その組織内濃度を知ることが治療効果を挙げるために必要であることはいうまでもない。

諸種抗生物質の臓器別分布からみた特性

われわれは多年、同一方法で、多数の抗生物質について臓器別分布を検討してきたが、その成績からみると、抗生物質にはそれぞれかなりの共通点と相違点とがみられる。

共通点としては、一般に主要排泄臓器である腎の濃度がもっとも高い。しかし、エリスロマイシンなど、いわゆるマクロライド系の抗生物質は肝のほうが高濃度であり、アミノ

ベンチル・ペニシリン，クロラムフェニコル（CP）などでは肝は腎に匹敵する．肺，脾の濃度は一般に血中濃度に近く，筋ではかなり低い．脳の濃度は一般にきわめて低く，これは blood brain barrier の機能によると考えられる．ただ，CP は比較的良好に移行する．

臓器別濃度の順位を示すと表のとおりである．抗生物質ごとにもっとも順位が変動するのは肝であり，その変動は胆汁内排泄の良否とよく平行する．この表に示したのは一般的な傾向であるが，くわしく見ると，臓器内濃度の時間的経過，あるいは臓器間の濃度差の幅などは抗生物質ごとに異なり，とくに注目されるのは CP の臓器間濃度差が少ないことと，ペニシリン-G の時間的推移が急速なことである．投与経路による差もあり，経口と筋注とでは，たんに吸収速度の差が現われるだけでなく，理論的に考えられるとおり，経口投与のほうが肝濃度が高い．

表 諸抗生物質の臓器別濃度順位（ラット，筋注）

Penicillin-G	$K \gg Lv > Bl \approx Lg$
Aminobenzyl-PC	$Lv \approx K > Bl > Lg$
Erythromycin	$Lv > K \approx Lg > Bl$
Chloramphenicol	$Lv \approx K > Lg \approx Bl$
Tetracycline	$K > Lv > Lg \approx Bl$
Streptomycin	$K \gg Lg \approx Bl > Lv$
Kanamycin	$K > Bl > Lg > Lv$
Cephaloridine	$K \gg Bl > Lg > Lv$

K：腎，Lv：肝，Bl：全血，Lg：肺

同系統の抗生物質を比較してみると，著明な相似性がみられる．マクロライド系の抗生物質は肝への親和性が共通しており，これに反して，いわゆるアミノ・グルコシッド系（ストレプトマイシン，カナマイシンなど）は肝濃度が低い．ただし，濃度の高さ，組織内移行率については，同系統のもの間にもかなりの差異がある．また，同系統の抗生物質でも，多数の新しい抗生物質を検討すると，臓器別分布にもある程度の差がみられるものがある．たとえば，セファロsporin系の新剤であるセファレキシンは従来のセファロリジン，セファロチンとやや異なり，肝濃度が腎に次いで高い．

抗生物質の臓器別分布についての問題点

以上は，われわれが考案した生物学的方法によって，正常ラットについて測定し，その実測値を，あらかじめ測定した各臓器別試験管内回収率で補正した成績に基づくものである．これは同じ方法で，熟練した人びとによって行なわれた実験成績であるから，各抗生物質の体内分布を相互に比較するためにはじょうぶな批判にたえるものと考えられるが，この成績を臨床効果と関連づけるまでには，なお多くの問題が残っている．

第1に，臓器成分による抗生物質の不活性化が問題となる．われわれは上述のように試験管内回収率で実測値を補正しているが，この回収実験でみられる不活性化は，測定過程における見せかけの不活性化（拡散の妨害），代謝による真の不活性化，臓器成分との可逆的結合などの総和と考えられ，組織内での真の活性は実測値と補正值との中間にあるものと考えられる．第2に，動物間の差，ヒトとの差があり，第3に，生体側の条件（全身的，局所的）による体内分布の変化がある．炎症巣における濃度が高いこと，髄膜炎では髄液中移行がよいこと，腎障害時には，腎を主要排泄路とする抗生物質は著しい体内停滞を示すことなど，この方面のデータも漸次集積されつつあるが，今後に期待されるところが多い．

文 献

- 1) 大久保滉：日本化学療法学会誌，17(10)：1895, 1969.
- 2) 大久保滉：臨床と研究，47(4)：781, 1970.