

抗生物質の体内停滞に及ぼす運動の影響 第3報

ストレプトマイシンに就いて副作用の発現との関係に関する考察

大井安弘

大阪市立大学医学部小田内科教室 (指導 小田俊郎教授)

(昭和 31 年 9 月 14 日受付)

I. 緒言

1944 年 WAKSMAN 等が *Streptomyces griseus* からストレプトマイシンを分離して以来、ストレプトマイシンは結核他の感染性疾患に広く用られ、卓効を示している。表記の点に関して、私はさきに第1報に於てはペニシリン筋注後、第2報に於てはクロルテトラサイクリン経口投与後に夫々運動を负荷した場合の成績を報告したが、今回はストレプトマイシンに就いて同様に検討し、併せて一過性に現れる顔面しびれ感や頭痛の如き副作用に就いても考察したので、ここにその成績を報告する。

II. 実験方法

被検者はストレプトマイシン筋肉内注射後一過性に副作用を呈し、泌尿生殖器其他に合併症のない小田内科外来通院肺結核患者7名(男5名、女2名)と、既往にストレプトマイシンを一度も投与されたことの無い健康者6名(男5名、女1名)計13名である。あらかじめ排尿させ、その直後に、坐位安静状態で、5ccの滅菌蒸留水に溶かした結晶硫酸ジヒドロストレプトマイシン(以下DHSMと略す)M社の1gを、既往の副作用に応じて、0.4~1g左上腕の筋肉内に注射する。同時に水300ccを飲用させて、直ちに30分間散歩させる。又健康者6名の中4名にはこれとは別に注射直後から自転車エルゴメーターを30分間踏ませている。DHSM注射後30分(即ち運動负荷直後)、1時間、2時間及び4時間に採血採尿し、夫々に就いてDHSM濃度を測定した。運動负荷後は実験終了迄坐位安静を保たせた。尚、対照として、同一人に同量のDHSMを与え、終始坐位安静状態の下に、同様方法で採血採尿し、その夫々に就いてDHSM濃度を測定した。又、夫々の場合に、注射後4時間迄の間、副作用に就いても観察した。採血は肘静脈から行い、採尿は規定時間に全量を排尿させ、その時の尿量をも測定した。実験終了迄食事水も与えなかつた。又、女子はすべて月経時を避けて実験を行つた。

DHSM濃度測定には重層法を用い、菌は枯草菌PCI 219を使用した^{4)~6)}。

III. 実験成績

運動负荷時及び安静時に於ける各時間毎のDHSMの血中濃度(すべて血清として濃度を測定した)、尿中濃度

及び尿中排出量並びに尿中排出量の注射総量に対する比率(排出率)等はすべて一括して表示した。又、運動负荷時及び安静時の血中濃度並びに排出率は別々に図示した(図a)及び図b)。実線は運動负荷時、点線及び破線は安静時のものである。運動した時間は図a)、及びb)の横軸に、時間に一致して—で表した。又、夫々の場合に於ける副作用に就いても図a)の下に症状別に発現並びに消失時間を横軸の時間に一致させて示した。

1. 肺結核患者に於ける成績

第1例, 21才男子、体重55kg

DHSM副作用の既往歴 本例はDHSM-PAS併用療法を受けているが、初回DHSM注射時から既に注射を受けて2時間後から、口の周囲のしびれ感が表れ、約1時間で軽快する。又、注射3時間後から、前額部の圧迫感が起り、約6時間続くと言う。但しDHSMの製造会社名は不明である。

今回の成績: 先ず1g注射後散歩時の血中濃度は、注射後30分、即ち散歩直後は53.5mcg/cc、注射後1時間では67.5mcg/cc、安静時の濃度は夫々40mcg/cc、45mcg/ccで、明らかに散歩時の方が高いが、その後低下して、4時間後では両者はほぼ同じ濃度を示している。血中濃度のピークは何れの場合でも注射1時間後である。尿中排出量も運動负荷後に於て、各時間毎の総排出量、従つて4時間後の排出総量は安静時に較べて多く、前者では注射量の84.23%、後者では55.80%である。副作用としては、何れの場合に於ても、眼瞼・口囲・頬部・額部の重感、頭痛等が出現したが、運動负荷時では、注射後15分(即ち散歩開始15分後)から、安静時では注射後1時間して出現し、第1図a)と対比すると、これ等副作用はDHSMの血中濃度と相関々係がある様に思われる。

第2例, 47才男子、体重53kg

DHSM副作用の既往歴: 本例もDHSM-PAS併用療法を行つている肺結核患者で、K社のDHSM1g1回注射後約30分して、頬部及び前額部のしびれ感や重感あり、約20時間持続する。そこで0.5g宛朝夕2回に分けて注射したが、副作用は軽度ながら訴えている。又、治療途中でM社のDHSMに変えたが、上述の副作

用は却つて強くなつたと言う。

今回の成績： 本例に就いては、0.5g 筋注を行った。本例に於いても DHSM の血中濃度は散歩負荷時に高く、且副作用も現れているが、安静時には血中濃度低く、副作用は全く認めていない。ここに於いても血中濃度と副作用の出現との間に相関々係がある様に見えるが、試み

に 1g 注射後安静時の成績を観察してみると、血中濃度は、注射後 30 分の値は 0.5g 注射後運動を负荷したものにほぼ等しいが、この時には副作用は未だ現われず、1 時間後血中濃度が更に上昇した時に始めて出現して、必ずしも血中濃度と相関していない。尿中排出量は、ほぼ同程度に排出され、4 時間後に於いて、0.5g 運動

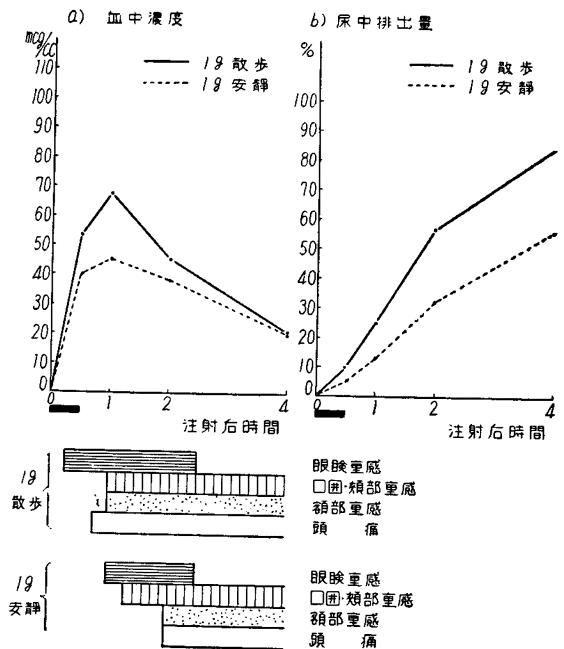
第 1 表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|----------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 53.5 | 67.5 | 45.0 | 20.5 | |
| | 濃度 mcg/cc | 2,550 | 2,550 | 830 | 560 | |
| | 量 cc | 37 | 62 | 380 | 490 | |
| | 尿 排出量 | mg | 94.35 | 158.10 | 315.40 | 274.40 |
| | | % | 9.44 | 15.81 | 31.54 | 27.44 |
| | 排出総量 | mg | 94.35 | 252.45 | 567.85 | 842.25 |
| | | % | 9.44 | 25.25 | 56.79 | 84.23 |
| | 1g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 40 | 45 | 38 | 20 |
| | | 濃度 mcg/cc | 235 | 250 | 610 | 860 |
| | | 量 cc | 225 | 315 | 307 | 278 |
| 尿 量排出 | | mg | 52.88 | 78.75 | 187.27 | 239.08 |
| | | % | 5.29 | 7.88 | 18.73 | 23.91 |
| 排出総量 | | mg | 52.88 | 131.63 | 318.90 | 557.98 |
| | | % | 5.29 | 13.16 | 31.89 | 55.80 |

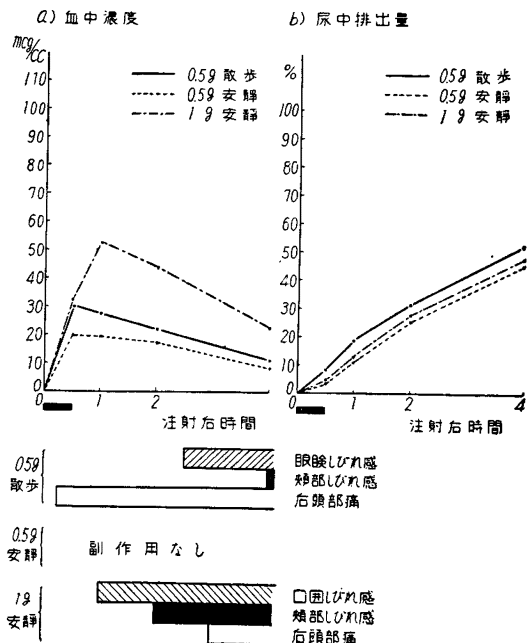
第 2 表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|------------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 0.5g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 30 | 27.5 | 22 | 11.4 | |
| | 濃度 mcg/cc | 1,125 | 520 | 390 | 640 | |
| | 量 cc | 36 | 105 | 176 | 162 | |
| | 尿 排出量 | mg | 40.50 | 54.60 | 67.64 | 103.68 |
| | | % | 8.10 | 10.92 | 12.53 | 20.74 |
| | 排出総量 | mg | 40.50 | 95.10 | 162.74 | 266.42 |
| | | % | 8.10 | 19.02 | 31.55 | 52.29 |
| | 0.5g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 19.5 | 19.25 | 17.25 | 8.4 |
| | | 濃度 mcg/cc | 243 | 175 | 270 | 400 |
| | | 量 cc | 76 | 213 | 268 | 245 |
| 尿 排出量 | | mg | 18.47 | 37.28 | 72.36 | 98.00 |
| | | % | 3.69 | 7.46 | 14.47 | 19.60 |
| 排出総量 | | mg | 18.47 | 55.75 | 128.11 | 226.11 |
| | | % | 3.69 | 11.15 | 25.62 | 45.22 |
| 1g 安静 | | 血中濃度 mcg/cc | 32 | 52.5 | 44 | 23 |
| | | 濃度 mcg/cc | 495 | 360 | 780 | 1,170 |
| | | 量 cc | 88 | 240 | 190 | 170 |
| | 尿 排出量 | mg | 43.56 | 86.40 | 148.20 | 198.90 |
| | | % | 4.36 | 8.64 | 14.82 | 19.89 |
| | 排出総量 | mg | 43.56 | 129.96 | 278.16 | 477.06 |
| | | % | 4.36 | 13.00 | 27.82 | 47.71 |

第 1 図



第 2 図



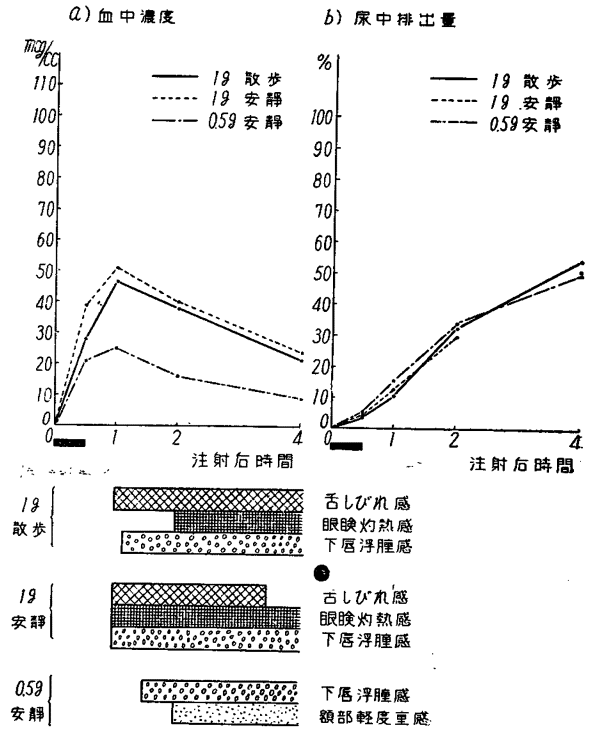
第3表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|------------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 28 | 46.5 | 38 | 21.5 | |
| | 濃度 mcg/cc | 245 | 660 | 1,350 | 540 | |
| | 量 cc | 156 | 106 | 161 | 400 | |
| | 尿 排出量 | mg | 38.22 | 69.96 | 217.35 | 216 |
| | | % | 3.82 | 7.00 | 21.74 | 21.60 |
| | 排出量 | mg | 38.22 | 108.18 | 325.53 | 541.53 |
| | | % | 3.82 | 10.82 | 32.55 | 54.15 |
| | 1g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 39 | 51 | 40 | 24 |
| | | 濃度 mcg/cc | 720 | 345 | 1,500 | 1,640 |
| | | 量 cc | 62 | 234 | 114 | 128 |
| 尿 排出量 | | mg | 44.64 | 80.73 | 141.00 | 209.92 |
| | | % | 4.46 | 8.07 | 17.10 | 20.99 |
| 排出量 | | mg | 44.64 | 125.37 | 296.37 | 506.29 |
| | | % | 4.46 | 12.54 | 29.64 | 50.63 |
| 0.5g 安静 | | 血中濃度 mcg/cc | 21 | 25 | 16 | 9.25 |
| | | 濃度 mcg/cc | 880 | 1,600 | 280 | 250 |
| | | 量 cc | 26 | 33 | 328 | 337 |
| | 尿 排出量 | mg | 22.88 | 52.80 | 91.84 | 84.25 |
| | | % | 4.58 | 10.56 | 18.37 | 16.85 |
| | 排出量 | mg | 22.88 | 75.68 | 167.52 | 251.77 |
| | | % | 4.58 | 15.14 | 33.51 | 50.36 |

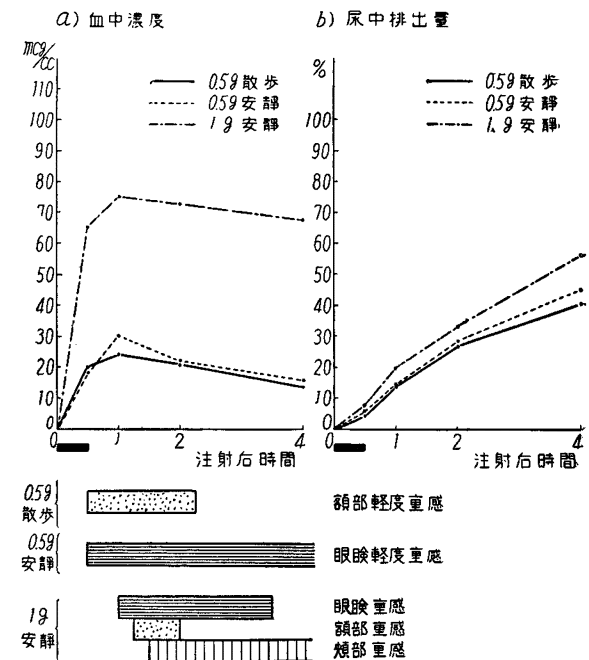
第4表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|------------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 0.5g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 19.5 | 24 | 21 | 13.5 | |
| | 濃度 mcg/cc | 150 | 215 | 160 | 200 | |
| | 量 cc | 150 | 220 | 408 | 346 | |
| | 尿 排出量 | mg | 22.50 | 47.30 | 65.28 | 69.20 |
| | | % | 4.50 | 9.46 | 13.06 | 13.84 |
| | 排出量 | mg | 22.50 | 69.80 | 135.08 | 204.28 |
| | | % | 4.50 | 13.96 | 27.02 | 40.86 |
| | 0.5g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 18.5 | 30 | 21.75 | 15.5 |
| | | 濃度 mcg/cc | 278 | 210 | 200 | 170 |
| | | 量 cc | 98 | 205 | 365 | 486 |
| 尿 排出量 | | mg | 27.24 | 43.05 | 73.00 | 82.62 |
| | | % | 5.45 | 8.61 | 14.60 | 16.52 |
| 排出量 | | mg | 27.24 | 70.29 | 143.29 | 225.91 |
| | | % | 5.45 | 14.06 | 28.66 | 45.18 |
| 1g 安静 | | 血中濃度 mcg/cc | 65 | 75 | 72.5 | 67.5 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,250 | 860 | 510 | 740 |
| | | 量 cc | 58.5 | 114.5 | 264 | 310 |
| | 尿 排出量 | mg | 73.13 | 124.27 | 134.64 | 229.40 |
| | | % | 7.31 | 12.43 | 13.46 | 22.94 |
| | 排出量 | mg | 73.13 | 197.40 | 332.04 | 561.44 |
| | | % | 7.31 | 19.74 | 33.20 | 56.14 |

第3図



第4図



時 52.29%，安静時 45.22%，1g 安静時 47.71% で，余り差は無かつた。

第3例 ，25才男子，体重 54 kg

DHSM 副作用の既往歴： K社の DHSM 1g 注射第1回目から，注射後約2時間して舌及び下唇のしびれ感，顔面硬直感が表れ，3時間位持続する。又，37.2°C 迄の微熱が時々出て，半日位持続する。そこで0.5g 宛朝夕2回に分けて1日1g 注射しても，1回1g 注射の時と副作用に差は無かつたと言っている。又，本例は注射後安静にしていると副作用の少いことを自覚している。

今回の成績： 1g 注射の場合，散歩時と安静時とで血中濃度・尿中排出量及び副作用に著しい差は無い。然し0.5g 注射後安静の場合は，血中濃度も低く，且副作用も1g 注射時に比してずっとおくれで現われ，且種類も少い。尚本例では，血中濃度のピークは何れの場合に於いても注射1時間後である。尿中排出率は，運動の如何を問わず，ほぼ同率であつた。

第4例 ，39才男子，体重 49 kg

DHSM 副作用の既往歴： 本例はK社の DHSM 1本目から既に眼瞼重感・頭痛の如き副作用を呈しているが，M社の DHSM を注射する様になつてから，かかる副作用が却つて強いと言っている。

今回の成績： 0.5g 注射時の成績を見るに，前の第3例と同じく，運動負荷後と安静保持の際の血中濃度・尿中排出量及び副作用に著しい差は無い。然し1g 注射後安静の場合は，血中濃度も著しく上昇し，副作用も強度に且多数現われているが，むしろ時間的にはおくれで出現していることは第2例に等しい。尿中排出の速さ及び率に就いては，運動時及び安静時に差は無い。

第5例 ，23才男子，体重 45 kg

DHSM 副作用の既往歴： M社の DHSM 1本目から副作用を自覚し，当内科外来でM社 DHSM 1g 注射後10分間歩いて帰宅するが，注射後約1時間して口の周囲から顔部に重圧感を感じ，2~3時間で軽快する。又同じ頃から顔面~胸部に灼熱感が起り，7~8時間持続する。時には一過性に軽度の眼調節障害や蕁麻疹様発疹を見たこともある。又顔部重圧感，K社よりもM社の方が強いと言う。

今回の成績： 1g を注射した場合，安静時の方がやや血中濃度が高く，これと比例してごく軽い副作用を呈しているが，散歩時には何等副作用を認めなかつた。本例に於いては，血中濃度のピークは，運動負荷時は注射30分後，安静時では1時間後であつたが，尿中排出は注射2時間後迄

は安静時の方が速やかで，以後は同程度に排出され，従つて総量としては安静時の方が多い。

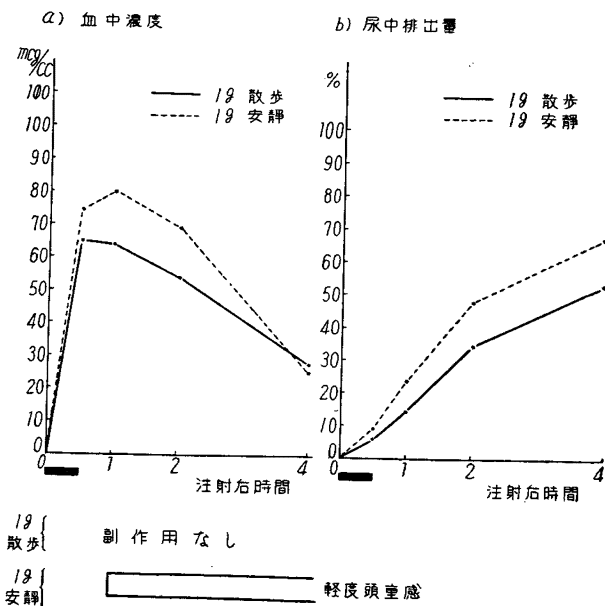
第6例 ，42才女子，体重 39 kg

DHSM 副作用の既往歴 DHSM-PAS 併用療法開始3ヵ月後から，PAS を内服すると口唇腫脹と顔面発疹を来す様になり，PAS のみ中止した。その頃(DHSM 28本目)から，T社の DHSM を臀筋内に注射すると，5分後から心窩部痛・悪心があつた。複合ストレプトマイシン0.5g にしても同様症状あり。何れも30分~1時間自然に恢復している。以後複合ストレプトマイシン

第5表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|----------|-------------|-------------|-----------|--------|--------|--------|
| 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 65 | 64 | 54 | 28 | |
| | 尿 | 濃度 mcg/cc | 600 | 1,200 | 1,020 | 1,500 |
| | | 量 cc | 98 | 73 | 196 | 127 |
| | | 排出量 { mg | 58.80 | 87.60 | 199.92 | 190.50 |
| | | { % | 5.88 | 8.76 | 19.99 | 19.05 |
| | 排出量 { mg | 58.80 | 146.40 | 346.32 | 536.82 | |
| | | { % | 5.88 | 14.64 | 34.63 | 53.68 |
| | | | | | | |
| | 1g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 74 | 80 | 69 | 25.5 |
| | | 尿 | 濃度 mcg/cc | 3,150 | 4,050 | 2,900 |
| 量 cc | | | 28 | 36 | 84 | 123 |
| 排出量 { mg | | | 88.2 | 145.8 | 243.6 | 196.8 |
| | | { % | 8.82 | 14.58 | 24.36 | 19.68 |
| 排出量 { mg | | 88.2 | 234.0 | 477.6 | 674.4 | |
| | | { % | 8.82 | 23.40 | 47.76 | 67.44 |
| | | | | | | |

第5図



ン 1/3 g 注射を続けているが、これでは心窩部痛も悪心も来さない。

今回の成績： 先ず 0.4 g 注射後散歩させたが、全く副作用を見なかつた。そこで次に 0.7 g 注射後安静時、更に注射後散歩時の成績を見たが、共に何等副作用を認めていない。この場合でもメーカーを異にするに従つて、副作用の出現に影響があることを思わせる。血中濃度は 0.7 g 注射の場合は、安静時も散歩時も大差無く、且何れの場合に於いても、血中濃度のピークは注射 1 時間後である。尿中排出速度及び率も両者ほほ等しい。

第 7 例, 24 才女子, 体重 52 kg

DHSM 副作用の既往歴： K社の DHSM 1 本目から

第 6 表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|------------|-------------|-------------|-------|-------|--------|--------|
| 0.7g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 39.5 | 45.0 | 39.5 | 37.0 | |
| | 濃度 mcg/cc | 350 | 300 | 510 | 690 | |
| | 量 cc | 75 | 192 | 183 | 247 | |
| | 尿 排出量 | mg | 26.25 | 57.60 | 93.33 | 170.43 |
| | | % | 3.75 | 8.23 | 13.33 | 24.35 |
| | 排出量 | mg | 26.25 | 83.85 | 177.18 | 347.61 |
| | | % | 3.75 | 11.98 | 25.31 | 49.66 |
| | 0.7g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 48.5 | 49.5 | 46.0 | 23.5 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,550 | 530 | 1,075 | 1,450 |
| | | 量 cc | 25.5 | 90 | 91 | 77 |
| 尿 排出量 | | mg | 39.53 | 47.70 | 97.83 | 111.65 |
| | | % | 5.65 | 6.81 | 13.98 | 15.95 |
| 排出量 | | mg | 39.53 | 87.23 | 185.06 | 296.71 |
| | | % | 5.65 | 12.46 | 26.44 | 42.39 |
| 0.4g 散歩 | | 血中濃度 mcg/cc | 26.5 | 29.5 | 27.5 | 17.5 |
| | | 濃度 mcg/cc | 105 | 145 | 640 | 600 |
| | | 量 cc | 162 | 320 | 108 | 148 |
| | 尿 排出量 | mg | 17.01 | 46.40 | 69.12 | 88.80 |
| | | % | 4.25 | 11.60 | 17.28 | 22.20 |
| | 排出量 | mg | 17.01 | 63.41 | 132.53 | 221.33 |
| | | % | 4.25 | 15.58 | 33.13 | 55.33 |

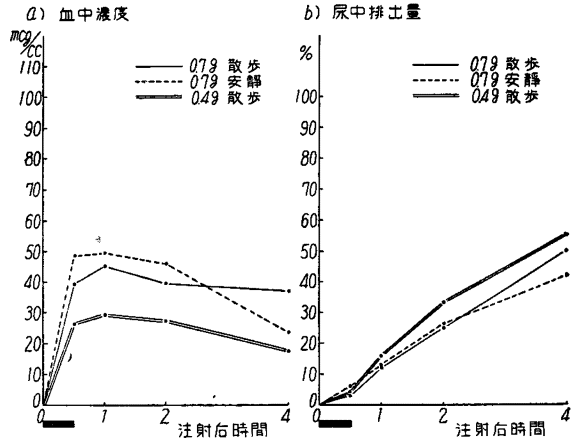
第 7 表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|----------|-------------|------|-------|-------|--------|--------|
| 1g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 72.5 | 95 | 112.5 | 52 | |
| | 濃度 mcg/cc | 450 | 390 | 760 | 820 | |
| | 量 cc | 81 | 158 | 132 | 335 | |
| | 尿 排出量 | mg | 36.45 | 61.62 | 100.32 | 274.70 |
| | | % | 3.65 | 6.16 | 10.03 | 27.47 |
| | 排出量 | mg | 36.45 | 98.07 | 198.39 | 473.09 |
| | | % | 3.65 | 9.81 | 19.84 | 47.31 |

注射後 30 分~1 時間かかつて丁度自宅へ帰つた頃から、頭重・全身倦怠 口唇落屑・両側耳鳴あり、約半日持続する。然し途中で T 社の DHSM に変つてから、かかる副作用は無くなつたと言う。

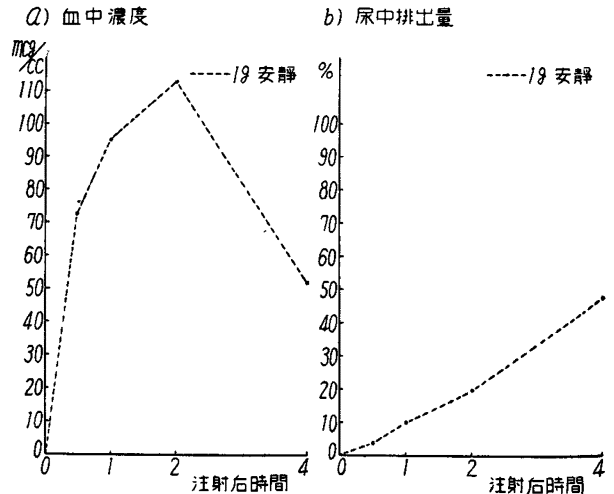
今回の成績 1 g 注射後安静時のみの成績で、図に示す如く、可成り高い血中濃度を示すに拘らず、副作用は全く認めない。ここでも副作用の出現が製品によつて変わることが分る。尚本例の血中濃度のピークは注射 2 時間後であつた。

第 6 図



0.7g 散歩 { 副作用なし
0.7g 安静 { 副作用なし
0.4g 散歩 { 副作用なし

第 7 図



1g 安静 { 副作用なし

2. 健康者に於ける成績

以下の6例は、既往に DHSM を一度も投与されたことの無い健康者に 1g 注射した場合で、中4例には散歩の外に自転車エルゴメーター運動 30分をも負荷して検査した。

第8例 , 20才女子, 体重 56 kg

散歩時の血中濃度曲線を見ると、注射後 30分 で 81.5 mcg/cc, 注射後 1時間 で 102.5 mcg/cc で、安静時に比してやや上昇し、その後低下して安静時とほぼ同じ濃度を示している。そのピークは何れに於いても注射 1時間後である。尿中排出量は最初の 2時間では散歩負荷時がやや多いが、以後は両者ほぼ等しく、従つ

第8表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|----------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 81.5 | 102.5 | 62.5 | 36.0 | |
| | 濃度 mcg/cc | 3,550 | 3,500 | 1,940 | 2,580 | |
| | 量 cc | 18 | 48 | 116 | 96 | |
| | 尿 排出量 { | mg | 63.9 | 168.0 | 225.04 | 247.68 |
| | | % | 6.39 | 16.80 | 22.50 | 24.77 |
| | 排出量 { | mg | 63.9 | 231.9 | 456.94 | 704.62 |
| | | % | 6.39 | 23.19 | 45.69 | 70.46 |
| | 1g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 54 | 76.5 | 63.5 | 42 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,440 | 1,370 | 750 | 910 |
| | | 量 cc | 25 | 122 | 171 | 242 |
| 尿 排出量 { | | mg | 36.00 | 167.14 | 128.25 | 220.22 |
| | | % | 3.60 | 16.71 | 12.83 | 22.02 |
| 排出量 { | | mg | 36.00 | 203.14 | 331.39 | 551.61 |
| | | % | 3.60 | 20.31 | 33.14 | 55.16 |

第9表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|----------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 30 | 71 | 55 | 36 | |
| | 濃度 mcg/cc | 1,070 | 1,170 | 600 | 450 | |
| | 量 cc | 26 | 70 | 279 | 513 | |
| | 尿 排出量 { | mg | 27.82 | 81.90 | 167.40 | 231.85 |
| | | % | 2.78 | 8.19 | 16.74 | 23.19 |
| | 排出量 { | mg | 27.82 | 109.72 | 277.12 | 508.97 |
| | | % | 2.78 | 10.97 | 27.71 | 50.90 |
| | 1g 安静 | 血中濃度 mcg/cc | 57 | 68 | 49 | 29 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,300 | 460 | 940 | 540 |
| | | 量 cc | 50 | 259 | 223 | 415 |
| 尿 排出量 { | | mg | 65 | 119.14 | 209.62 | 224.10 |
| | | % | 6.50 | 11.91 | 20.96 | 22.41 |
| 排出量 { | | mg | 65 | 184.14 | 393.76 | 617.86 |
| | | % | 6.50 | 18.41 | 39.38 | 61.79 |

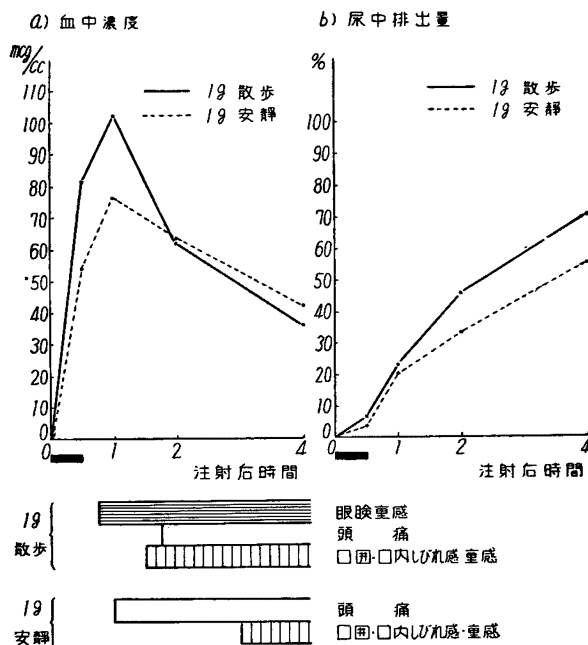
て4時間後の総排出量は散歩時にやや増加している。

本例は上述の如く、始めて DHSM を注射した健康者であるが、上述各症例同様副作用を訴えている。且、その副作用は血中濃度に比例して、散歩時にやや早く現われている。

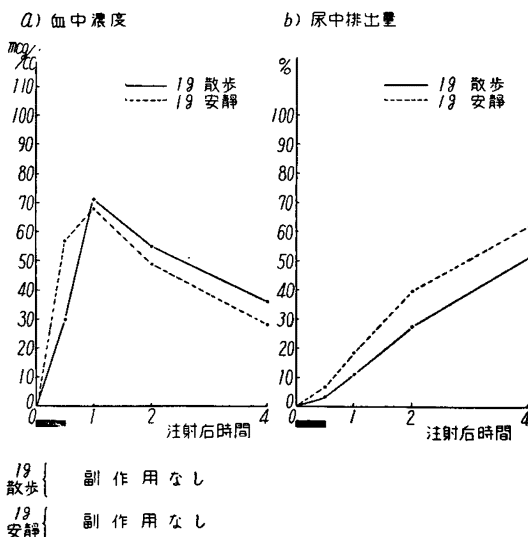
第9例 , 28才男子, 体重 54 kg

注射後 30分の血中濃度は、散歩時の方が低いが、その後は安静時と大差が無い。尿中排出は最初の 2時間では散歩負荷時に多いが、以後は著しい差を認めない。副作用

第8図



第9図



第 10 表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|-------------------------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 1g 自転車 4,524 mkg/30分 | 血中濃度 mcg/cc | 37 | 47 | 32 | 24.5 | |
| | 濃度 mcg/cc | 1,500 | 2,200 | 2,100 | 2,600 | |
| | | 量 cc | 29 | 36 | 74 | 53 |
| | 尿 排出量 { | mg | 43.5 | 79.2 | 155.4 | 137.8 |
| | | % | 4.35 | 7.92 | 15.54 | 13.78 |
| | 排出量 { | mg | 43.5 | 122.7 | 278.1 | 415.9 |
| | | % | 4.35 | 12.27 | 27.81 | 41.59 |
| | 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 39.5 | 60 | 37 | 27.5 |
| | | 濃度 mcg/cc | 5,000 | 12,400 | 9,600 | 6,200 |
| | | | 量 cc | 8.5 | 11 | 21.5 |
| 尿 排出量 { | | mg | 42.5 | 136.4 | 206.4 | 229.4 |
| | | % | 4.25 | 13.64 | 20.64 | 22.94 |
| 排出量 { | | mg | 42.5 | 178.9 | 385.3 | 614.7 |
| | | % | 4.25 | 17.89 | 38.53 | 61.47 |
| 1g 安静 | | 血中濃度 mcg/cc | 36.5 | 42 | 32 | 19 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,150 | 1,070 | 930 | 340 |
| | | | 量 cc | 34 | 44 | 148 |
| | 尿 排出量 { | mg | 39.10 | 47.08 | 137.64 | 189.04 |
| | | % | 3.91 | 4.71 | 13.76 | 18.90 |
| | 排出量 { | mg | 39.10 | 86.18 | 223.82 | 412.86 |
| | | % | 3.91 | 8.62 | 22.38 | 41.29 |

第 11 表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|-------------------------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 1g 自転車 3,849 mkg/30分 | 血中濃度 mcg/cc | 54 | 46.5 | 43 | 20 | |
| | 濃度 mcg/cc | 2,350 | 4,300 | 5,200 | 2,850 | |
| | | 量 cc | 12.5 | 13 | 27 | 88 |
| | 尿 排出量 { | mg | 29.38 | 55.90 | 140.40 | 250.80 |
| | | % | 2.94 | 5.59 | 14.04 | 25.08 |
| | 排出量 { | mg | 29.38 | 85.28 | 225.68 | 476.48 |
| | | % | 2.94 | 8.53 | 22.57 | 47.65 |
| | 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 34 | 30.5 | 24 | 14.25 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,700 | 1,700 | 2,150 | 880 |
| | | | 量 cc | 48 | 31 | 56 |
| 尿 排出量 { | | mg | 81.60 | 52.70 | 120.40 | 146.08 |
| | | % | 8.16 | 5.27 | 12.04 | 14.61 |
| 排出量 { | | mg | 81.60 | 134.30 | 254.70 | 400.78 |
| | | % | 8.16 | 13.43 | 25.47 | 40.08 |
| 1g 安静 | | 血中濃度 mcg/cc | 45 | 45 | 34 | 18 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,050 | 2,550 | 3,300 | 1,900 |
| | | | 量 cc | 73 | 38 | 77 |
| | 尿 排出量 { | mg | 76.65 | 94.35 | 254.10 | 224.20 |
| | | % | 7.67 | 9.44 | 25.41 | 22.42 |
| | 排出量 { | mg | 76.65 | 171.00 | 425.10 | 649.30 |
| | | % | 7.67 | 17.10 | 42.51 | 64.93 |

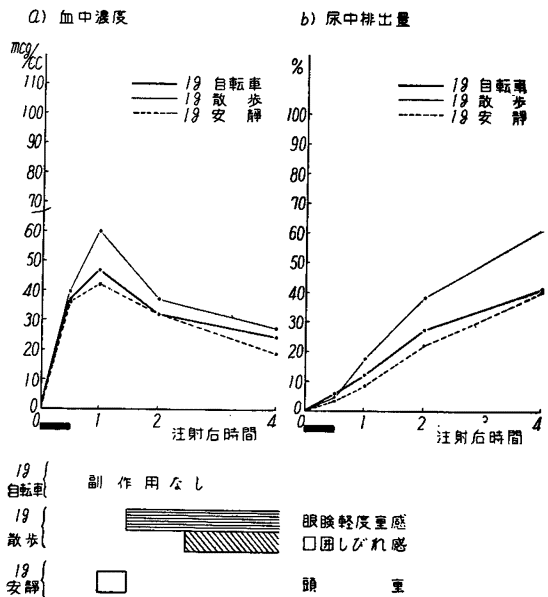
用は終始全く自覚していない。

第 10 例 , 21 才男子, 体重 58 kg

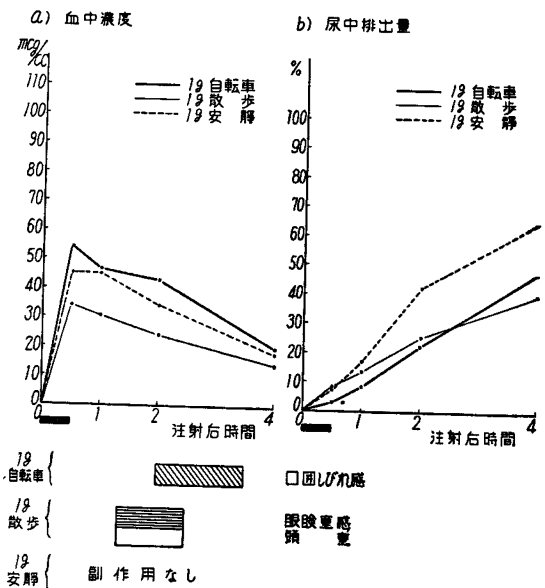
図で太い実線は自転車エルゴメーター運動を负荷した場合, 細い実線は散歩を负荷した場合, 及び点線は安静の場合の曲線である。又, 自転車エルゴメーター運動を负荷した時の運動量は, 第 10 表「自転車」の欄に附記した如く, 4,524 mkg/30分である。以下, すべてこれに準ずる。

本例は自転車エルゴメーター運動负荷時と安静時と

第 10 図



第 11 図



第 12 表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|------------------------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 1g 自転車 3,644 mg/80分 | 血中濃度 mcg/cc | 43 | 70 | 57.5 | 23.5 | |
| | 濃度 mcg/cc | 2,400 | 1,800 | 1,500 | 680 | |
| | | 量 cc | 50 | 85 | 167 | 376 |
| | 尿 排出量 { | mg | 100 | 153 | 250.5 | 255.68 |
| | | % | 10.00 | 15.30 | 25.05 | 25.57 |
| | 排出量 { | mg | 100 | 253 | 503.5 | 759.18 |
| | | % | 10.00 | 25.30 | 50.35 | 75.92 |
| | 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 45 | 45 | 36 | 20 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,080 | 1,670 | 1,330 | 950 |
| | | | 量 cc | 51 | 58 | 121 |
| 尿 排出量 { | | mg | 55.08 | 96.86 | 160.93 | 171.95 |
| | | % | 5.51 | 9.69 | 16.09 | 17.20 |
| 排出量 { | | mg | 55.08 | 151.94 | 312.87 | 484.82 |
| | | % | 5.51 | 15.19 | 31.29 | 48.48 |
| 1g 安静 | | 血中濃度 mcg/cc | 55 | 60 | 35 | 17 |
| | | 濃度 mcg/cc | 2,000 | 2,750 | 960 | 550 |
| | | | 量 cc | 74 | 60 | 244 |
| | 尿 排出量 { | mg | 148 | 165 | 234.24 | 350.90 |
| | | % | 14.80 | 16.50 | 23.42 | 35.09 |
| | 排出量 { | mg | 148 | 313 | 547.24 | 898.14 |
| | | % | 14.80 | 31.30 | 54.72 | 89.81 |

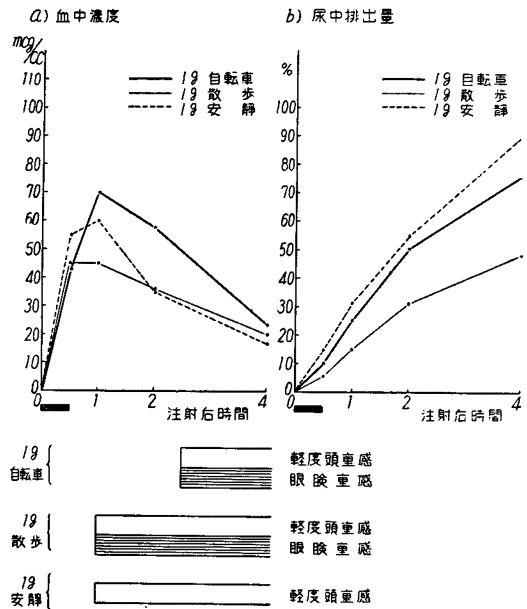
第 13 表

| 注射後時間 | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | |
|------------------------|-------------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 1g 自転車 4,309 mg/30分 | 血中濃度 mcg/cc | 47 | 41 | 32 | 14 | |
| | 濃度 mcg/cc | 2,800 | 2,800 | 2,100 | 820 | |
| | | 量 cc | 17 | 46.5 | 67 | 277 |
| | 尿 排出量 { | mg | 47.6 | 130.2 | 104.7 | 227.14 |
| | | % | 4.76 | 13.02 | 10.47 | 22.71 |
| | 排出量 { | mg | 47.6 | 177.8 | 282.5 | 509.64 |
| | | % | 4.76 | 17.78 | 28.25 | 50.93 |
| | 1g 散歩 | 血中濃度 mcg/cc | 39.5 | 46 | 40 | 17 |
| | | 濃度 mcg/cc | 1,500 | 610 | 1,000 | 1,500 |
| | | | 量 cc | 46 | 137 | 183 |
| 尿 排出量 { | | mg | 69 | 83.57 | 183 | 175.50 |
| | | % | 6.90 | 8.36 | 18.30 | 17.55 |
| 排出量 { | | mg | 69 | 152.57 | 335.57 | 511.07 |
| | | % | 6.90 | 15.26 | 33.56 | 51.11 |
| 1g 安静 | | 血中濃度 mcg/cc | 32 | 40.5 | 31.5 | 14.5 |
| | | 濃度 mcg/cc | 710 | 1,070 | 400 | 380 |
| | | | 量 cc | 65 | 72 | 516 |
| | 尿 排出量 { | mg | 46.15 | 77.04 | 206.40 | 194.94 |
| | | % | 4.62 | 7.70 | 20.64 | 19.49 |
| | 排出量 { | mg | 46.15 | 123.19 | 329.59 | 524.53 |
| | | % | 4.62 | 12.32 | 32.96 | 52.45 |

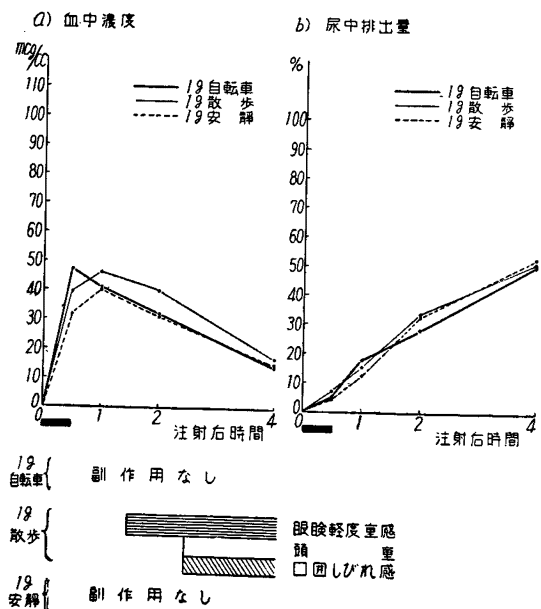
で、血中濃度及び尿中排出量共に大差なく、むしろ散歩時に血中濃度がやや上昇し、尿中排出量も増加している。しかし副作用は第 10 図の下に示した通りで、この例では自転車エルゴメーター運動負荷時が安静時に較べると血中濃度がやや高いに拘らず、この際は副作用を訴えず、逆に血中濃度のやや低い安静時に軽度の頭重を訴えている。

第 11 例 , 37 才男子, 体重 57 kg

第 12 図



第 13 図



本例は自転車エルゴメーター運動負荷時と安静時とで、血中濃度に大差なく、前の第 10 例とは逆に散歩時の血中濃度が最低値を示している。且、血中濃度のピークは何れに於いても注射後 30 分であり、尿中排出量はむしろ安静時が最も多い。この例に於いても、血中濃度の最も低い散歩時に眼眩重感 頭重等の副作用を訴え、逆に比較的、血中濃度の高かつた安静時に副作用は出なかつた。又、自転車エルゴメーター運動負荷時で見ると、ピークを相当過ぎてから副作用が出ている。

第 12 例, 34 才男子, 体重 54 kg

本例では、血中濃度のピークは、自転車エルゴメーター運動負荷では 1 時間後、散歩負荷では 30 分後、安静時に於いては 1 時間後で、その値は自転車エルゴメーター運動負荷、安静、散歩の順である。尿中排出は、安静時と自転車エルゴメーター運動負荷時とで大差なく、散歩時は時間的にも量的にも排出が遅い。副作用の出現に就いては、何れの場合にも現われているが、最もピークの高い自転車エルゴメーター運動負荷時に於いて最も遅く、しかもピークを遙かに過ぎてから出現している。

第 13 例, 24 才男子, 体重 53 kg

図で明かな如く、自転車エルゴメーター運動負荷時、散歩時及び安静時で、血中濃度及び尿中排出量に著しい差は無い。血中濃度のピークは、自転車エルゴメーター運動負荷時では注射 30 分後、この他では 1 時間後に見られる。副作用は、ピークに比較のおそく達した散歩負荷時のみ、ピークをやや過ぎてから現われている。

IV. 考 按

本実験に於いては、DHSM 筋注後の運動負荷が、DHSM の吸収及び尿中排出に及ぼす影響をしらべ、併せて一過性の副作用に就いても観察した。

まず、DHSM の吸収に及ぼす運動の影響に就いてみると、DHSM 筋注後安静を保たせた場合と、散歩或は自転車エルゴメーター等の運動を負荷した場合との吸収の速さを、血中濃度のピークに達する時間を指標として観察したが、その結果を一括すると第 14 表の様になる。即ち、安静時では 13 例中 30 分値が最高のも 2 例、1 時間値が最高のも 10 例、2 時間値が最高のも 1 例であり、散歩負荷時では 12 例中 30 分値最高のも 4 例、1 時間値最高のも 8 例である。自転車エルゴメーター運動負荷の 4 例では、30 分値又は 1 時間値が最高のもが夫々 2 例づつある。一見、一般的に言つて、運動負荷が大である程吸収が促進される様に見えるが、これを個々の例に就いて見ると、症例 3, 4, 5, 6 及び 12 の如く、ピークは何れの場合に於いても注射 1 時間後にありながら、安静時の血中濃度の方が高いか、又はほぼ等しい場合がある。又、ピーク時の血中濃度を散歩負荷

第 14 表 安静時及び運動負荷時の血中濃度のピークに達する時間

| 運動 | 注射後時間 | | | | | 計 |
|------------|-------|-----|-----|-----|--------|---|
| | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | | |
| 散歩 | 4 | 8 | 0 | 0 | 12 | |
| 自転車エルゴメーター | 2 | 2 | 0 | 0 | 4 | |
| 安静 | 2 | 10 | (1) | 0 | 12 (1) | |

() の数字は安静時のみ検査が行われたもの。

第 15 表 安静時及び運動負荷時の血中濃度のピークの比較

| 運動 > 安静 | 運動 = 安静 | 運動 < 安静 |
|---------|---------|---------|
| 4 (2) | 5 (2) | 3 |

() の数字は自転車エルゴメーターと安静の比較。

第 16 表 安静時及び運動負荷時の血中濃度のピークの高さ

| 運動 | mcg/cc | | | | | | | | | | 計 |
|------------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|---|
| | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | |
| 散歩 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 9 |
| 自転車エルゴメーター | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 安静 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 9 |

時と安静時とで比較すると、第 15 表の如く、運動時に高いもの 4 例、ほぼ等しいもの 5 例、安静時の方が高いもの 3 例となり、自転車エルゴメーター運動負荷と安静とでは、運動負荷時に高いもの 2 例、ほぼ等しいもの 2 例となり、これ等のことから見ると、筋注 DHSM の吸収に及ぼす運動の影響に就いては特定の傾向を認め得ないと言える。本多⁷⁾によれば、DHSM 筋注後の血中濃度は 30 分で最高となるが、リンパ液中のそれは約 3 時間後に最高に達することから、筋注された DHSM の吸収は血行によるものと考えられるが、今回の DHSM を用いた実験は、同じく血行性に吸収されると考えられるペニシリンを用いた前実験と異なる所である。又、ピーク時の濃度を見ると、第 16 表に示す如く、安静、散歩負荷、自転車エルゴメーター運動負荷を問わず、種々の濃度を示していて、運動負荷と血中濃度との間に一定の傾向を認めないのみならず、安静時に於いても、各個人間にその吸収率に相当の開きがあることが分る。この各個人間に吸収率の差のあることは既に先人⁸⁾¹⁴⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾の認める所であるが、何れにしてもこれ等の事実は、先の私のペニシリンを用いた実験と大いに異なる所である。同じく血行性に吸収されると考えられるペニシリンと DHSM の間に、この様な相異のある理由は不明であるが、或はその分子量の差による透過性の相異と、組織停滞時間の相異等が関係するのではなからうか。

次に尿中排出に就いて見ると、安静時に於いても、注

射4時間後の排出量の注射総量に対する比率(排出率)には、各個人間に可成りの相異がある点は、従来の報告⁹⁾の通りである。且その排出率は、大多数に於いて60%程度で、前報のペニシリンの場合に較べて可成り低率である。これは糸球体濾過によつて行われるDHSMの尿中排出⁸⁾¹⁰⁾は、DHSMが血漿蛋白⁸⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾と結合することが強いので、そのクリアランスが低い為と考えられる。G. F. BOXER⁹⁾によれば、DHSMクリアランスは、同時に測定した糸球体濾過値よりも30%低いと言ひ、J. D. ADCOCK¹⁴⁾によれば、クリアランスは、DHSMは38~67 cc/min、ペニシリンは750~1,120 cc/minと言ふ。

さて、運動負荷による影響に就いてであるが、運動によつて腎血流量の低下することは、既に第1報で述べた如く、BARCLAY¹⁵⁾やCHAPMANN¹⁶⁾¹⁷⁾の報告があるが、運動軽微な場合は、糸球体濾過値は殆ど変化¹⁸⁾しないと言われるから、尿中排出は血中濃度と比例すると考えてよい。事実、本実験に於いて、12例中11例に於いては、血中濃度と尿中排出の速さ並びに排出率との間には、明かな平行関係が見られている。即ち、運動負荷時血中濃度の高い例では運動負荷時の尿中排出が多く、逆に、安静時の方が血中濃度の高い例では安静時尿中排出量が多い。又、安静時と運動負荷時の血中濃度曲線のほぼ等しいものでは、尿中排出量も亦、安静及び運動負荷時に於いてほぼ等しい。

最後に副作用に就いて考察してみると、RICHES H. R.¹⁹⁾は散歩を負荷して血中濃度が上昇した時、その最高濃度と一致して副作用が現われ、血中濃度の低い安静時に於いては副作用を見なかつたと言ひ、内田等²⁰⁾は、1日用量が多いか、或は腎機能障碍の為に、血中濃度が高くなる場合に現われると言ふ。即ち、副作用の出現と血中濃度との間に或程度の相関があると述べているが、手塚²¹⁾によれば、血中濃度及び尿中濃度が中等度で、血中持続時間が長く、且尿量が減少している場合に副作用の出現を見ると言ふ。即ち、手塚の場合には、血中濃度の高さよりは、むしろ持続時間に関係する様である。私の今回の実験では、DHSM筋注後運動負荷のDHSM吸収に及ぼす影響に就いては、必ずしも特定の傾向を認めず、或場合は促進し、或場合はほぼ等しく、或場合は逆に低下する等、種々様々であるので、RICHES H. R.の言う様に、運動と副作用発現との間に一定の関係を認め得ない。症例1, 3, 5及び8等では、DHSM筋注後の安静或は散歩負荷を問わず、何れにしても血中濃度がより早くより高くピークに達した場合に副作用がより早く強く出現し、それがほぼ等しい場合には副作用の発現もほぼ等しい時期に等しい程度に現われて、一見血中濃度と副作用発現との間に相関がある様に見えるが、更に各

例を精細に検討すると、症例2及び4の1g注射後安静時に見る様に、注射30分後血中濃度は既に0.5g注射時の何れの場合よりも上廻つているにも拘らず、副作用は未だ現われず、ようやく1時間後、即ち血中濃度のピーク時から現われているし、又例症10では、安静時に副作用が出現し、血中濃度がそれよりもやや速かにより高くピークに達している自転車エルゴメーター運動負荷時では全く副作用がない。症例11及び12では、自転車エルゴメーター運動負荷時に血中濃度が最も高く、又、最も長く持続しているに拘らず、副作用は他の何れの場合よりも遙かにおくれてピークを過ぎて1時間以上してから、ようやく出現している。これ等のことから見ると、副作用の出現は必ずしも血中濃度或はピークに達する速さ或は持続時間とは相関しない様に思われる。その解決は今後の検討にまつ外はない。又、この副作用自覚時の血中濃度の高さは各個人で区々であつて、これは丁度呼吸困難が血液酸素飽和度と必ずしも一致しないのと同様であろう。尚既に各症例の中で述べた様に、これ等の副作用は、或社の製品によつては出現し、他社の製品に変えることによつて従来より大量を用いても現われない場合のあることは、これ等の副作用がDHSMそのものによるのではなく、その中に含まれる何等かの不純物によるものであることが推察される。このことはS. T. ALLISON²²⁾も既に述べている所である。

V. 総 括

既往のDHSM筋注後一過性に副作用を呈する合併症なき肺結核患者7名と、既往にDHSMを一度も投与されたことのない健康者6名、計13名に就いて、坐位安静時と散歩30分負荷時(健康者6名の中4名には自転車エルゴメーター運動30分をも負荷)とのDHSMの吸収・排出状態を検討し、併せて一過性副作用に就いても考察し、次の結果を得た。

(1) 安静時の血中濃度曲線、尿中排出量曲線は、第1報ペニシリンの場合と異り、可成り個人差がある。

(2) 血中濃度が散歩時に高かつた者4名、逆に散歩時に低かつた者3名、差の無かつた者5名である。従つて30分間散歩後の血中濃度には特定の傾向が認められない。このことは自転車エルゴメーター運動負荷時でも言える。

(3) 尿中排出量曲線は血中濃度曲線とほぼ比例している。

(4) 同一人に就いて比較すると、副作用の出現は必ずしも血中濃度の高さ、ピークに達する速さ、或は血中持続時間とは無関係であつて、将来の検討にまちたい。

(5) 人間を異にした場合には、血中濃度と副作用発現の間には関係がない。

(6)メーカーを異にすることによつて副作用が出没することから考えて、これ等の副作用は DHSM そのものによるのではなく、製品中の不純物の為と考えられる。

稿を終るに際し、御懇篤な御指導・御校閲を賜つた小田教授、塩田助教授、並びに御協力を頂いた本学公衆衛生学教室諸兄に深謝する。

本論文の要旨は昭和 31 年 11 月 26 日日本化学療法学会近畿支部第 3 回総会及び昭和 31 年 5 月 16 日第 4 回日本化学療法学会総会で発表した。

文 献

- 1) 玉川, 他 : J. Antibiotics 2 (11):774, 昭 24.
- 2) 鳥居, 他 : 臨牀 2 (9) : 562, 昭 24.
- 3) 鳥居, 他 : J. Antibiotics 3 (8) : 526, 昭 25.
- 4) 鳥居, 他 : J. Antibiotics 2 (11):719, 昭 24.
- 5) 鳥居, 他 : J. Antibiotics 3 (1) : 8, 昭 24.
- 6) 清水 : J. Antibiotics 3 (10) : 643, 昭 25.
- 7) 本多 : 抗酸菌病研究雑誌 7 (2) : 136, 昭 26.
- 8) BOXER, G. E., *et al.* : J. Pharmacol. & Exper. Therap. 97 : 93, Sept. 1949.
- 9) BUGGS, C. W., *et al.* : J. Clin. Invest. 25:94, Jan. 1946.
- 10) 古川 : J. Antibiotics, Ser. B 6 (1) : 42, 昭 28.
- 11) 上田, 他 : 科学試験研究報告集録医学編 24, 昭 28.
- 12) 上田, 他 : J. Antibiotics, Ser. B 6 (1) : 43, 昭 28.
- 13) MARSHALL, E. K. : J. Pharmacol. & Exper. Therap. 92 : 43, Jan. 1948.
- 14) ADCOCK, J. D., *et al.* : Arch. Int. Med. 77 : 179, Feb. 1946.
- 15) BARCLAY, J., *et al.* : J. Physiol. 104 : 14, 1945-46.
- 16) CHAPMANN, C., *et al.* : J. Clin. Invest. 27 : 639, Sept. 1948.
- 17) CHAPMANN, C. B., *et al.* : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 69 : 170, Oct. 1948.
- 18) WHITE, H., *et al.* : Federation Proc., 7 : 133, 1948.
- 19) RICHES, H. R. : Lancet, Lond. 266 (6811) : 540, 1954.
- 20) 内田, 他 : 日本内科学会雑誌 39 (7) : 255, 昭 25.
- 21) 手塚 : 医療 6 (3) : 156, 昭 27.
- 22) ALLISON, S. T., *et al.* : New England J. Med. 241 : 52, July 14, 1949.
- 23) 豊永 : 日本小児科学会雑誌 56 (5):270, 昭 27.
- 24) 佐々木 : 日本小児科学会雑誌 55 (8) : 387, 昭 26.
- 25) 佐々木, 他 : 小児科臨牀 4 (7) : 47, 昭 26.
- 26) 森久保, 他 : 横浜医学 2 (1-2) : 100, 昭 26.
- 27) 森久保, 他 : 日本臨牀結核 9 (4):187, 昭 25.
- 28) 駒野, 他 : 通信医学 1 (4) : 316, 昭 25.
- 29) 浜口, 他 : 日本外科学会雑誌 50 回, 10~12 号 395, 昭 25.
- 30) 数馬, 他 : 千葉医学会雑誌 25 (4) . 32, 昭 24.