

日本化学療法学会第5回総会一般講演要旨 II

昭和32年5月25日(第2日)

(74) 化学療法剤とビタミンB群代謝 (第8報)

抗生物質-ビタミン併用投与と生体内VB₂代謝
昭和医大第1内科 柳 沢 裕

最近抗生物質にビタミンを加える事が同物質単独の療法よりも合理的であり、優秀な効果を望み得るのではないかという問題が GOLDSMITH その他によつて報告されておる。諸種熱性疾患の感染時、生体内代謝亢進の結果、栄養素の必需量が増加し、それにしたがつて蛋白・糖質及脂肪代謝の酵素系に作用する諸種ビタミン類の必須量の増加も必然的に起ることが推定される。臨床的に熱性疾患患者にビタミン欠乏症状を呈する者があり、逆に感染症にビタミンの大量投与がビタミン代謝及び抗体の産生機転に好影響を与えるという WOOLEY 及 AXEL-ROD 等の報告もある。抗生物質投与に伴い生体内ビタミンの代謝障碍の生ずることは一般に知られて居るが、熱性疾患の治療に際し疾患それ自体並びに抗生物質投与の両要素が生体内ビタミン代謝に対して障碍を及ぼすということから、抗生物質にエステル型ビタミンを添加することに意味があると思われるが、現今の米国並に本邦製品では添加されたビタミンは遊離型のものであり、其等が抗生物質によるビタミン代謝障碍に有利な影響を与えるか否かが問題である。

吾々は抗生物質投与に伴う生体内ビタミンB群欠乏症の出現に際し遊離型とエステル型のビタミンB₁並にB₂添加が動物実験上好影響を与え得るか否かを既に報告したが、参考迄に述べると、Chlortetracycline 投与ラッテに遊離型B₁或はB₂の筋注を併用した群と、エステル型を併用した群と比較すると、付着されたエステル型B₁並にB₂の投与がChlortetracycline による肝・腎及び脳内エステル型B₁並にB₂量の減少を防止するが、遊離型B₁殊にB₂はその減少防止効果が劣ることを認めておる。

そこで、今回は5例の患者につき Chloramphenicol (S-F型) を経口投与し前記同様それぞれ、血中総B₂・エステル型B₂濃度及び尿中1日排泄量の定量を行い、比較検討した。方法は藤田氏リフラビン法を用いた。

CM投与前に比し総B₂・エステル型B₂共に血中濃度は1例を除いて減少の傾向を認め、それに伴つて尿中B₂排泄量の増加傾向があり、CM-SF投与では全例に総B₂及エステル型B₂の増加傾向を認め、尿中B₂排泄量の

著明な増加を認めた。此等血中B₂濃度及尿中B₂量の平均値の変動は、CM投与により血中総B₂・エステル型B₂濃度は減少し尿中B₂排泄量の増加傾向が知られ、CM-SF投与では、血中総B₂のみならず、エステル型B₂濃度の増加を認め、尿中B₂の排泄量が著しく増大するのを認めることが出来る。

本実験の結果、遊離型B群の大量添加が、血中エステル型B₂減少を防止するのみならず、むしろ増加する傾向のあることが知られたのである。

現在迄のところ症例が少い為結論に到らないが、抗生物質ビタミン添加剤は同物質単独よりも生体内ビタミンB₂代謝に好影響ある様に思われる。尚症例を増し、ビタミン添加剤がB₂代謝を改善する理由についても追及したいと思う。

(75) サルファ剤とビタミンB₁との拮抗作用

鈴木成美・久保周三
京都府立医大微生物教室

吾々は WOOLLEY らの云う化学構造からする代謝拮抗 (Antimetabolite) の概念から、ビタミンB₁ (B₁) と類似の構造部分、即ちサイアゾール、ピリミジン部分を有するサルファ剤とくにサルファダイアゼン (SD)、サルファチアゾール (ST) とB₁との拮抗現象を検するため、*Staphylococcus aureus*, *B. anthracis* 等の外に真菌類の *Candida*, 純培養可能な原虫 *Tetrahymena* またB₁分解菌など広範囲の微生物を用いて試験管内において実験を行なつたところ、構造上多少の類似性を有する代謝物質中、サルファ剤とよく拮抗するといわれるPABAにおいてはSD, STの増殖抑制作用軽減効果がすべての菌を通じて最もつよいのを知つた。例えば、*B. brevis*, *B. anthracis* のSD 10^{-4} ~ 10^{-5} M による増殖抑制はPABA 10^{-7} M を加えることによりよく除かれる。B₁, B₁-pyrimidin moiety (B₁のpm), B₁-thiazol moiety (B₁th), pteroyl glutamic acid (PGA) からも多少SD, ST作用に対する減弱効果はあるが、菌の種類によつて程度を異にし、またB₁の場合 *B. brevis* では 10^{-5} -M のSD, STの抗菌作用軽減効果は不確実であつた。*Tetrahymena geleii* のSD, ST 10^{-3} M による増殖抑制をB₁はよく除き、SD, ST 10^{-5} M とB₁ 10^{-7} M の共存はB₁ 10^{-7} M 単独添加の場合よりも却つて増殖促

進結果を示す。また *An* 菌において $SD\ 10^{-5}M$ の増殖抑制に対する PGA の軽減効果はみとめられず、*B. brevis* 等の菌に対しては PGA はよくその軽減効果を表わした。*An* 菌ではおそらく葉酸から PABA を遊離する酵素を欠くものと思われる。次に従来 SD, ST らのサルファ剤と拮抗するといわれた B_{12} , メチオニン, アデニンらでは私達の用いた濃度の範囲内ではほとんど効果がみとめられなかつた(メチオニン, アデニン $10^{-5}\sim 10^{-7}M$, $B_{12}\ 30\text{ mcg}-1\text{ mcg/cc}$)。

次いで *C. albicans*, *Tetrahymena* を実験材料とし微量呼吸測定法であるカーテンアンダイパー法を用い、微生物の呼吸面における SA 剤と B_1 の拮抗作用を実験した。SD あるいは $ST\ 10^{-3}M$ による呼吸抑制は B_1 , PABA $10^{-4}M$ を加えるとよく軽減される。*T. geleii* におけるサイアジンの実験、及び *T. geleii* に対するサルファメチールチアゾール (SMT) の実験では、何れの場合にも B_1 と多少の拮抗性を示す。このように SD, ST 以外のサルファ剤で B_1 と多少の構造類似部をもつサルファ剤は SD, ST の場合よりも弱い B_1 と或る程度拮抗しており、次は Sulfapyridin (SP), Sulfaguanidin (SG), Acetosulfamin (SF) の順であつた。 B_1 全検体である Thiamine propyl disulfide (TPD), Thiamine allyl disulfide (TAD), Diacetyl thiamine (DAT) についても実験したが、TAD 及び TPD が B_1 以上に SD, ST による *Tetrahymena* の呼吸抑制を軽減した。しかしいずれの場合も PABA による呼吸抑制効果は最も著明であつた。なお測定初期において B_1 , TPD, TAD が PABA より以上に SD, ST の呼吸抑制を軽減しているが、これは細胞内への吸収速度ないし細菌細胞のこれら薬剤に対する透過性如何に関係があるのではないかと考える。

次に腹腔内に ST の中毒量を与えたマウスに B_1 , PABA の種々量を与えた結果マウスの 60~70% に上る死亡率は B_1 , PABA の濃度に依りて減少し、 B_1 は SD, ST のマウスに対する毒性を軽減できると思われる。しかし前述の事柄は感染症におけるサルファ剤とくに SD, ST の治療効果に対してやや不利な結果をもたらすのではないかと考えられる。腹腔内に菌接種後 4~5 日で弊死するよう *B. anthracis* に感染させたマウスにすぐに $SD\ 10^{-4}M\ 0.4\text{ cc}$ のみを腹腔内に投与すると感染後 10 日目におけるマウスの死亡率は 100% から 73% に減少するが、更に B_1 , PABA の投与を行なうと、SD の治療効果がやや減弱し、マウスの死亡率が B_1 併用では 80%, PABA 併用では 94% に増加する。サルファ剤と B_1 との拮抗作用は構造類似性のみによるものではなから

う。しかし B_1 はサルファ剤の生体に対する毒性を除き得ることは事実であるが反面感染症に対するサルファ剤の治療効果を或る程度阻害するのを知つた。

(76) ストレプトマイシンの腸管各部菌叢(好気性)に及ぼす影響に関する実験的研究

日 浦 勇

国立大阪病院研究検査科

モルモットを供試動物とし、SM の 60 mg/kg を次の如き 3 様の形式で投与し、その好気性腸内菌叢に及ぼす影響について腸管の部位別に検討した。即ち、(1) 経口の投与、(2) 短期非経口の投与、(3) 長期非経口の投与とし、(1)(2) の場合は 5 日間 SM を投与して、投与前(対照動物)、投与後第 1, 2, 3, 5 日目及び第 10 日目(投与中止後 5 日目)に、(3) の場合は 1 週 2 回、60 日間筋注し、投与開始後第 15, 30, 45, 60 日目に実験を行なつた。モルモットを 2 頭 1 組とし、夫夫の実験日に放血して殺し、十二指腸、小腸、盲腸、直腸の内容を採取し、普通寒天培地によつて、生菌数を測定し、又菌株を分離してその所属菌種の決定をなし(BERGEY 分類により)、更に分離菌株について耐性獲得を検討し、尚、SM 投与による腸内菌叢の変動と供試動物体内における SM の分布(濃度)との関連性を追求するため、心、肺、肝、脾、膵、腎の各臓器、尿、血液及び十二指腸、小腸、盲腸、直腸とその内容について、SM の濃度を時間的に(1, 3, 6, 12 時間後)、並びに上述の実験日に測定した。即ち、本研究は次の 4 項目について実施されたが、今回はその I, II について報告する。

I 生菌数の消長について

II 菌種の変動について

III 分離菌株の耐性獲得について

IV 供試動物内における SM の濃度について

I の実験成績の要約

(1) 十二指腸、小腸に於ては、経口投与の場合、投与初期に却つて菌数の増加が見られ、ついで減少し、投与中止後再び増加する。短期注射の場合、初期の菌数増加を示すことなく減少を示し、投与中止後も著しい菌数増加を認めない。長期注射の場合、初期増加を示すことなく、実験の半頃迄は減少し、ついで投与を続行するにも拘らず却つて菌数は増加する。(2) 盲腸、直腸に於ては、経口投与の場合、菌数の減少は著明であつて、投与中止後は菌数増加の傾向を示すが、第 10 日目に於ても尚対照例以下である。短期注射の場合、菌数はやや減少し、ついで略々対照例の菌数にまで復する。次に、長期

注射の場合、菌数消長の曲線は緩慢であつて、投与回数を重ねるに従い、寧ろ増加の傾向を示す。

II の実験成績の要約

(1) ブドウ球菌については経口投与の場合、一時的ではあるが、減少乃至消失を認める。(2) 球菌は経口投与例及び長期注射例では投与回数と共に腸管下部にも多く検出される傾向を示す。(3) 経口投与例、短期並びに長期注射例共に、グラム陰性桿菌が十二指腸或は小腸にも検出されるという特異な変動が認められるが、之は *Proteus*, *Paracolon* 等の淘汰性増殖によるものである。特に、経口投与の回数が増加した場合に顕著であり、且つ投与中止後も斯かる異常像が認められることは注目に値する。(4) グラム陽性有孢子桿菌 (*B. subtilis* sp.) 及び無孢子桿菌 (*Bacterium* sp.) については、大体に於いて著明な変動は認められない。(5) 球菌とグラム陰性桿菌の出現は相互に拮抗的關係にあることが認められる。

(77) 諸種抗生物質の原形質膜に対する態度 (I)

岸 田 綱 太 郎

京都府立医科大学微生物学教室

諸種の抗生物質の抗菌作用が生体内で発現する場合に速やかに血中濃度が高くなりそれが長時間持続するものが有効であるのか、又特定の細胞内に侵入し易いものが有効であるかは病原体の種類によつても左右されるのであろう。又病原体の側から見て、抗生物質が表面に吸着するのみで発育を阻止するのか、或は細胞内に入つて特定の酵素系に働くものが有効なのかは1つの重要な問題であらう。そこで私は細胞の生死が明らかに肉眼的に判断され、しかも組織間隙を持たず比較的簡単に原形質膜内に滲透した抗生物質の定量が出来る生物を選び、抗菌スペクトルの非常に異なる又構造の明らかな抗生物質について、細胞内へ入る速度のパーセンテージの比較、更に原形質膜そのものに対する障害作用の大小を検討した。使用した細胞はニテラ及びヴァロニア等の巨大な植物細胞、及び純培養及び合成培養の出来る原生動物 *Tetrahymena geleii* W を使用した。ニテラに於ての生死は原形質流動の停止を以て制定した。いずれの場合も一定濃度(測定時間内には細胞を殺さない濃度)の抗生物質中の細胞を浸し時間的に取出し注射器、毛細管等で内液を採取し、又 *Tetrahymena* に於ては再三洗滌し、乳パチですりつぶし乾燥し、更めてもとの原虫総体積に相当する水を加えて、それぞれ直径4mmの特製の小カップに入れて阻止帯を測定する。結果のうち今回は Penicillin G (P-G), Dihydrostreptomycin (DHSTM) 及び Chl-

ortetracycline (Aureomycin) (Au) の原形質膜透過のデーターを生きていない半透膜であるコロジウム膜及び Fishskin に対する透過の速度と比較したものを報告する。上記3者の抗生物質のうちヴァロニア、ニテラ及びテトラヒメナともに Au は最も速かに細胞内に入り又そのパーセンテージも3時間内に50%以上に達するが、P-G, DHSTM は速度も遅く3時間内には10%にも達しない。しかるに非生活膜であるコロジウム膜及び Fishskin に対してはいずれの抗生物質もその透過速度に大差なく、コロジウム膜は一層では Fishskin より速かであるが2層ではいずれの抗生物質に於ても Fishskin よりも遅くなり、この様な非生活膜では膜の厚さや抗生物質の分子の形態、大小が関係する様に思われる。又生活膜に於ては海水産、淡水産の別、又動物、植物の別とは余り無関係に Au が非常に速やかに入ることは Au がウイルス等の細胞内寄生体にも多少有効であること、又更に原形質流動に対する阻止作用や原虫に対する毒性も最も強い事等と關聯している様に思われる。

(78) 各種抗生剤の鶏胎仔心臓に及ぼす影響に就いて

北 村 智 治

大阪市烏湯研究所

次の各種抗生剤の各濃度を孵化鶏卵に白内並に漿尿膜上に接種し、次の各孵卵日に破殻、取り出して鶏胎仔の心臓の病理組織標本に就いて次の結果が得られた。

(併用した抗生剤)

Leucomycin (LM), Erythromycin (EM),
Chlortetracycline (AM), Tetracycline (TC)。

(濃度)

500 mcg, 1,000 mcg, 2,000 mcg, 5,000 mcg。

(病理標本)

卵白内接種の場合は孵卵 9, 12, 15, 18日、漿尿膜上接種の場合は、12, 15, 18, 20日目に破殻、Haematoxyline eosin の二重染色並に永結切片による脂肪染色(川村、矢崎法)を行なつた標本に就いて心外膜、心筋層、心内膜各層にわたる病理組織学的変化に就いて検索した。

(成績)

1) 卵白内接種の場合

LM, EM では 1,000, 2,000, 5,000 mcg と接種量が多くなるにつれて、心外膜の血管充盈、心筋の萎縮、血管壁の充盈等が見られたが何れも軽度で、且 LM の方が EM より軽度であつた。

AM, TC に於いても略々同様の変化が見られたが、心筋の顆粒変性、類壊死、壊死等を高度の変化を示したものは無かつた。

2) 漿尿膜上接種の場合

病理組織学的変化は卵白内接種の場合と略々同様であったが、何れも軽度であつた。

以上の諸変化を通覧してみると、LM, EM, AM, TC の鶏胎仔心臓並に血管に及ぼす障害作用は非常に少いことになる。

(79) 抗原・抗体反応に及ぼすトリコマイシンの影響

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物学教室

東大伝研第5研究部

1) 腸チフス Vaccine 注射家兎の凝集素産生能に及ぼす TM の影響は 150 u/kg 連続投与により著明な抑制作用が認められた。

2) 馬血清注射家兎の沈降素産生能に及ぼす TM の影響は前者と全く同様約 1/2 に減少した。

3) TM 注射による正常抗体価、免疫抗体価の変動は認められなかつた。

4) 試験管内に於ての凝集反応、沈降反応に及ぼす TM の影響は認められなかつた。

(80) 抗生物質の胸腔内吸収機能に関する研究 (第2報)

柴田清人・平山 実・由良二郎

名古屋市立大学第1外科

我々は第3回本総会席上に於て臨牀例について術後胸腔に対する抗生剤局所性投与時の吸収機能を検討し、血胸、膿胸、気管支瘻、術後肋膜炎等の合併症発生時並びに肋膜癒着状況、癒着剝離程度と吸収機能との関係、肺再膨脹の問題について報告した。今回は家兎に就て正常並びに各種病的胸腔の抗生剤吸収機能を、胸腔内、胸管リンパ液及び血清中濃度を測定する事により比較検討した。

A. 正常胸腔に就て

胸腔内濃度：胸腔内に Penicillin 1,000 u/kg を注入すると血中濃度曲線に較べ高単位を長時間持続する。全身性投与の場合は著しく低い。尚非注入側胸腔内にも血中より遙かに高濃度に立証される事は興味がある。之は Penicillin が縦隔洞を通して反対側に移行する為である。

胸管リンパ中濃度：Penicillin を胸腔内に投与すると血中のそれに比し、ピークが早く且高単位を長時間持続する。全身性投与時と較べ著しい差がある。

胸管結紮の影響：胸管を静脈角合流部で結紮すると正常時に比し血中移行量は著しく低下する。

胸腔内墨汁注入の影響：5 cc の墨汁を予め胸腔内に

注入しておく、Penicillin の吸収は稍阻害され、血中移行は持長するが軽度で、peak には著変がない。かように Penicillin 吸収にあずかる胸管リンパの役割は大きい、血管からも相当量吸収されるものである。

胸腔内注入液量による差異 Penicillin の 1,000, 400, 200, 100 u/cc 溶液を夫々 1,000 u/kg となる様注入すると称薄溶液程吸収が不良である。気胸時には吸収は遅延するが高単位立証される。即ち胸腔内吸収は注入液濃度に著しく影響される。

B. 病的胸腔に就て

肺切除術の影響 開胸術、部分切除、上葉切除、肺切除例を比較すると、一般に手術によつて低下する傾向があるが3日目は比較的良好で10日目が最も悪い。一般に切除範囲の大なるもの程吸収が低下するので Penicillin の如き結晶質は肺肋膜からも一部吸収されるものであろう事は既に臨牀成績について報告したが、切除による胸腔内圧の変化、全身性の影響も考慮しなければならない。各術式の術後10日目の成績を比較すると肺切除例が最も悪い。

実験的血胸例に就て：自家血液 10 cc を注入して作成した血胸例に就て見ると、3日目が最も悪く、10日目には稍改善するが1カ月目には再び低下し不良となる。

実験的膿胸例：黄色葡萄球菌株ブイヨン培養液 1 cc と肝油 5 cc を良く振盪して胸腔内に注入すると総て膿胸に移行する。この Penicillin 吸収状態は1日目は稍稍良好で、3日目では著しく遅延するが吸収値は高い、この時期では肋膜は充血、出血が見られ、以後吸収値は低下肋膜は次第に肥厚し、肉芽、壊死組織、膿苔で被れる。20日目では壊死組織は少くなり吸収値は稍改善しているが、以後肋膜の結締組織性肥厚が高度で一部に硝子化が見られ吸収値も著しく低下している。

胸管リンパ中濃度は1日目は尚高値を示すが、次第に低下し3日、10日、20日目では血中濃度と略同一である。1カ月目では注入した墨汁が peel 中に浸入するのが見られ、胸管内 Penicillin 移行も稍改善の傾向がある。之は淋巴管の再成によるものと考えらる。

膿胸膿汁中移行は各時期を通じ著しく低い。

実験的肋膜炎：テレピン油 0.5 cc を注入すると多量の胸水が滲出する。1日目では吸収値は良好であるが以後呼吸促進とチアノーゼが現れ、リンパの採集は不可能となる。吸収値も3日目では著しく悪い。肋膜は炎症像が強く、次第に肺内に波及し peel の形成も高度となり膿胸例と同様の経過を示す。

結語：家兎の正常並に各種病的胸腔の吸収機能を検討し、臨牀成績と略同様な結果を得た。

(81) 経口投与抗生剤の腸管吸収機能に関する研究 (第2報)

柴田清人・平山 実・由良二郎

名古屋市立大学医学部第1外科学教室(柴田教授)

近時各種の抗生剤は経口的に投与される場合が多くなつて来たが特にペニシリンアレルギーの問題以来経口投与ペニシリン製剤の再検討が重要な課題となつて来た我々は昨年本会総会で経口投与抗生剤として Tetracycline を使用し開腹術、麻酔時及腸管運動異常時等の血中濃度について報告したが、今回は Penicillin V 遊離酸の経口投与時の血中濃度を家兎に就いて種々検討し、Tetracycline と異なつた2, 3の興味ある知見を得たので報告する。

実験方法 実兎に Pc V 遊離酸粉末、1万u/cc 溶液を5,000 u/kg の割合に胃カテーテルを使用して経口的に胃内投与を行なつた。Pc V の血中濃度は枯草菌 PCI 株を用い常培養法で定量した。

実験成績 経口的胃内投与の場合の血中濃度は peak の出現が早く5~15分にあり3時間では殆んど血中に証明出来ない例が多い。

食餌摂取後では空腹時に較べ peak は低く又これに達する時間が遅れる傾向がある。

Pc V の静注及筋注時の血中濃度を測定した。我々の胃カテーテルによる Pc V 溶液の経口的胃内投与の血中濃度は筋注例に近い吸収曲線を示した。

Pc V は酸に対し安定であり胃内で分解されずに通過して小腸上部で吸収されるといわれている。この点に就いて吟味する為に我々は消化管各部から出る静脈血内の Pc V 濃度を測定した。その結果は5分後で既に胃からの吸収を証明され、15分ではその吸収が最も高く、30分後では小腸上部に多くなつた。この間胆汁では常に著明に高い濃度が認められた。これは藤井博士も指摘して居られる如く、家兎では Pc V の相当量の吸収が胃から行われる事を示すものである。次に我々は Pc V を消化管各部位に注入した場合の血中移行濃度を測定した。その成績は胃内投与が最も早く且つ高い血中濃度を現わすに反し十二指腸、廻腸内投与で吸収が著明でなく寧ろ盲腸に於ける吸収の方が強い傾向を認めた。この点は白羽教授の Pc G に就いての実験で胃内に注入したものが低く小腸上部及中部が著明であるとの成績に較べ若干異つた傾向を示めた。

直腸に於ても Pc V の吸収は僅かに認められた。更に胃のみの吸収を検討する為に幽門結紮時の胃内投与の場合の血中濃度を測定した。Peak は5分にあり0.16 u と相当量吸収を認め、3時間後に於ても尚0.03 u が証

明された。

次に胃液酸度を高めた場合の吸収を検討した。即ち1% Histamin 0.1 cc/kg 注射例及び Imidarín 0.2 cc/kg 注射例では夫々 pH 2.4, 2.2 に上昇しこれに Pc V を経口的に投与した場合の血中濃度は peak の出現がやや遅れるが濃度そのものには対照と著しい差を認められなかつた。

最後に消化管の運動に異常のある場合の吸収を吟味した。即ち運動亢進剤として Vagostigmin 0.25 cc/kg 注射した場合は異常に吸収が低下するのみならずその発現が不規則である事を知つた。この原因については目下検討中である。尚 Tetracycline では Vagostigmin により吸収が僅かに亢進する事を第1報で報告しているとおりである。

又運動抑制剤として Pantopon-Atropin 0.2 cc/kg 注射例及び Chlorpromazin, Pyrethiazin を夫々15 mg/kg 注射例では peak の出現がやや遅れるが血中濃度は対照例と著しい差は認められなかつた。

結語 我々は Pc V の経口投与時の血中濃度を家兎に就いて測定し前回の Tetracycline 経口投与時の成績と異なる2, 3の知見を得たので報告した。

(82) 抗生物質の体内停滞に及ぼす運動の影響 (第4報)

ペニシリン臓器内分布に就いて

塩田 憲三・大井 安弘

大阪市立大学医学部小田内科

先に我々は健康青年男女を用いて、血中濃度・尿中排出量の両面からペニシリン (PC), クロールテトラサイクリン及びストレプトマイシンの成績を報告したが、今回マウスを用いて PC 臓器内分布に及ぼす運動の影響を観察したので、運動負荷直後の成績のみをここに報告する。

実験方法

体重20~30 g の白色マウス(雄)に蒸留水に溶かした10,000 u/cc の水溶性 PC-G'カリウム溶液を体重10 g 当り0.1 cc 項部皮下に注射し、直ちに30分間廻転装置により運動を負荷し、運動負荷後直ちにエーテルで軽く麻酔して開胸し、心尖に小切開を加えて瀉血致死せしめ、次いで速かに開腹して下空静脈を切開して再び瀉血し、心臓内血液・腎・肝・肺・脾及び脳に就いて、その PC 濃度を安静時のそれと、2匹を1群として各10群に就いて比較した。

PC 濃度測定には重層法を用い、菌は枯草菌 PCI 219 株を使用した。

実験成績

1) 心臓内血液

安静時に於ける成績を見ると、81.0~15.5 u/cc 平均 55.05 u/cc を示し、運動時に於ては 188.0~49.0 u/cc 平均 111.7 u/cc を示す。即ち両者を比較すると、運動負荷直後に血中濃度が安静時に比して上昇しているが、このことは第1報で既に述べた人体での成績に等しい。運動時の平均値は、安静時のその約2倍を示す。

2) 腎

安静時と運動時と比較すると、運動時は 410.0~43.0 u/cc, 平均 171.4 u/cc を示し、安静時の 160.0~77.0 u/cc, 平均 105.5 u/cc に比して上昇している。

3) 肝

安静時 192.0~10.0 u/cc, 平均 82.88 u/cc, 運動時 138.0~52.0 u/cc, 平均 89.3 u/cc で、両者の間に著しい差異を認めない。

4) 肺

安静時 38.5~11.0 u/cc, 平均 23.32 u/cc, 運動時 67.0~19.7 u/cc, 平均 43.22 u/cc で、運動負荷により肺の PC 濃度は約2倍に上昇している。

5) 脾

安静時 17.3~7.0 u/cc, 平均 10.81 u/cc, 運動時 34.0~10.0 u/cc, 平均 20.025 u/cc で、心臓内血液・肺と同じく、運動負荷で約2倍に上昇している。

6) 脳

他臓器に比して極めて低濃度で、測定可能閾以下の低濃度の場合もあり、運動の影響を考察するのは困難であるが、以上5つの臓器にて観察された如く、運動時に濃度が上昇する様に思われる。

総 括

白色マウス(雄)に PC を皮下注射し、30分間廻転装置により運動を負荷し、直ちに瀉血致死せしめ、心臓内血液・腎・肝・肺・脾及び脳の PC 濃度を、安静時と各10群(但し2匹で1群)に就いて比較し、次の結果を得た。

1) 安静時に於ける各臓器の PC 濃度の平均値は、高濃度のものから順に記すと、腎、肝、心臓内血液、肺、脾、脳の順である。運動時に於ては、腎、心臓内血液、肝、肺、脾、脳の順である。

2) 運動直後、心臓内血液は安静時に比してその PC 濃度が上昇し、これと比例して、腎・肺・脾の濃度も運動時に上昇している。脳にてもこれとほぼ同じ傾向を認めるが、肝では運動の影響が明らかでない。

(83) Novobiocin (Albamycin) の胆汁内排泄状況及び臓器内分布について

三方一沢・長谷川弥人・勝 正孝
海渡 裕・大 貫 寿 衛・水谷亦男
吉川達男・柳 沢 松 男・蔵原惟恭

慶 大 内 科

我々は前回、Novobiocin の基礎的並びに臨床的研究を行ない発表したが、今回はその胆汁内排泄状況及び臓器内分布の状況を観察したので報告する。

実験方法としては、正常健康家兎(約2kg 内外)を用い、Novobiocin 100 mg 及び 250 mg 筋注の2群に分け、各々開腹後総輸胆管にカニューレを挿入し、逐時的に胆汁を採取して、5~6時間に亘りその排泄状況を観察した。又筋注後一定時間にて家兎を斃死せしめ、各臓器を剔出し、pH 7.0 の生理的食塩水にてエムルジョンとし、臓器内分布状況を観察した。

測定方法としては、黄色ブドウ球菌 209 P を用い、直径 6 mm, 厚さ 1 mm の大きさの Disc を使用して測定した。

家兎の胆汁及び血清の、Novobiocin の阻止帯径に対する影響を検すると、夫々短縮がみられ、その抗菌力は胆汁によつては約1/2に、血清によつては約数分の1に低下する。

以上の結果により、胆汁内濃度及び血中濃度の測定には、各々その補正した値を用いてこれを示した。

Novobiocin 100 mg 筋注群に於ては、血中濃度は注射後15分にて10~40 mcg/cc となり、漸次下降し4時間後には10 mcg/cc 以下となるが、胆汁内濃度は15分にては血中濃度と略々等しく、30分後にはそれを遙かに凌駕し200 mcg/cc 前後に達し、以後数時間に亘り400 mcg/cc 前後の高濃度を維持する。排泄量も4時間に亘り、約30分間500 mcg 前後であつた。

250 mg 筋注群に於ても、血中濃度は15分後に20~70 mcg/cc となり、以後漸次下降し4時間後には20 mcg/cc 以下となるが、胆汁内濃度は15分後に100~200 mcg/cc となり、30分後には血中濃度を遙かに凌駕し400 mcg/cc 前後に達し、以後6時間の経過観察中600~700 mcg/cc の高濃度を維持し、最高900 mcg/cc であつた。又排泄量も4時間に亘り、毎30分700 mcg 前後を示した。

以上 Novobiocin 筋注による胆汁内濃度は、薬剤筋注後早期に上昇し、しかも比較的高値を示す血中濃度を遙かに凌駕し、5~6時間にても下降の傾向は著明でなく血中濃度の10倍以上の高濃度を維持する。又その排泄量も注射後4時間迄可成り多量で以後漸次減少する。

これを当教室で家兎を用いて実験した他種抗生剤の胆汁内排泄状況と比較する。

PC 筋注に於ては、比較的早期に血中濃度を凌駕し、可成り長時間に亘り約 10 倍の高濃度を維持する。排泄量も 2~3 時間に亘り比較的多量である。

TC 筋注に於ては、筋注後 30 分~1 時間にて血中濃度に達し、以後それを僅かに上まわり、平行して下降する。排泄量も 2 時間以後減少する。

SM 筋注に於ては、血中濃度に比し全般に低く、1/10 程度にしか達せず、排泄量も少い。

EM 及び LM の静注例に於ては、血中濃度は可成り急速に下降するに反して、胆汁内濃度は極く早期から高く、以後 3~6 時間に亘り 10 倍以上の高濃度を維持する。排泄量は早期には比較的多量で、以後減少する。

Novobiocin の胆汁内排泄状況を、以上の各種抗生剤のそれと比較すると、胆汁内濃度及びその消長と、血中濃度との関係は、PC のそれと類似するが、更に高濃度に排泄される。排泄量もより長時間に亘り多量である。

Novobiocin の臓器内濃度に関しては、先づホモジナイザーを用い pH7.0 の生理的食塩で各臓器の 5 倍のエムルジョンを作成し、これに既知量の Novobiocin を加え、4 時間放置後その上清を測定に供し、回収実験を行なつて、臓器エムルジョンの Novobiocin に対する影響をみた。Novobiocin は各臓器エムルジョンにより、可成りの力価の低下がみられ、殊に高濃度に於ては肝、脾、肺の影響が著しく、低濃度に於ては各臓器に著明の差は認められなかつた。

以上の予備実験に基づき、対数方眼紙を用いて、縦軸に実測値を、横軸に理論値をとり、各臓器毎に補正用グラフを作成した。

臓器内濃度測定に当つては、Novobiocin 筋注後一定時間にて家兎を斃死せしめ、各臓器を 5 倍エムルジョンとしてこれより実測値を求め、前述の補正用グラフにて補正した後 5 倍して、各臓器内の濃度を表わした。

Novobiocin 100 mg 筋注後 1 時間及び 4 時間後、又 250 mg 筋注後 1 時間後の各臓器に於ける濃度を検すると、肝、腎に於て比較的多量に証明され、血中濃度より高濃度に認められた。他臓器に於ては、250 mg 筋注後 1 時間にて肺に少量認められた以外は測定不能であつた。

結 語

Novobiocin は胆汁内に極めて高濃度に排泄され、長時間に亘り血中濃度の 10 倍以上の濃度を維持する。又その排泄量も、他種抗生剤に比し多量である。

臓器内分布については、排泄臓器たる肝、腎に比較的多量に認められるが、他臓器にては殆んど測定不能であつた。

(84) 1, 2 重金属の胆汁内排泄に及ぼ

す抗生物質の影響について (第 5 報)

池 田 哲 夫

広島大学医学部薬理学教室

Chlortetracycline (Aureomycin) (AM) が砒素中毒に対し庇護作用を示すことを前報で報告したが、今回は水銀中毒に対する AM の影響を体内分布、胆汁内排泄、SH 基を介しての拮抗作用並びに血清蛋白について行い次の如き成績を得たので報告する。

1) マウスにおける急性水銀中毒 (昇汞 40 mcg/g) に対し 48 h の生存率は昇汞単独群、Penicillin 75 u/g、及び Streptomycin 50 mcg/g 前処置群ではいずれも 0%、Oxytetracycline (Terramycin) 50 mcg/g、Chloramphenicol (Chloromycetin) 50 mcg/g 及び Tetracycline (Achromycin) 50 mcg/g でそれぞれ 30%、AM 50 mcg/g では 50% で延命効果を認めた。AM 連続適用群では 12~24 h の生存率は 1 回適用群に較べやや良好であつたが 48 h では同様の結果であつた。

2) マウス臓器内水銀分布に及ぼす AM の影響は 1 回適用群では腎、肝の分布は低下し、血液、尿及び胆汁内分布は亢まる。連続適用群においても上記と同様の成績を得た。

3) 胆嚢嚢犬の胆汁量及び胆汁内水銀排泄量は AM 適用群では昇汞単独群に較べ胆汁量の増加を認め且胆汁内水銀も胆汁量と並行し早汞単独群に較べ増加する。

4) Cysteine、乾燥脱脂肝臓末並びに血清のニトロプルシド反応に於て AM と昇汞は拮抗するか、その度は Cysteine で最も大で次に肝、血清では顕著でなかつた。

5) AM はマウス血清 Albumin 分劃を減少させ Globulin 分劃 β , γ を増加する。昇汞単独適用群は Albumin 分劃に水銀を証明するが、AM 適用群では Albumin 分劃のみならず Globulin 分劃にも水銀を証明した。

以上の成績から AM は水銀中毒に対し延命効果を示し、体内腎、肝の分布を減じ、胆汁内排泄、血液、尿中に増加することから SH 基阻害を防止し体外排泄を促進させるものと推測される。

(85) 孵化鶏卵法による抗癌物質のスクリーニングに就いて

星 匡・秦 藤 樹

北 里 研 究 所

我々は孵化鶏卵の漿尿膜上にエールリツヒ癌、吉田肉腫等の腹水腫瘍を接種して一定時間後に現在抗癌物質として報告されて居る所の Carzinophilin, Mitomycin-A,