

した。その後外来で経過を追っていたが8カ月後に再び右胸骨縁第2第3肋間に腫瘤を生じ又X線上所見も胸骨直下に腫瘍陰影を認めたので、Carzinophilinの静注1日5,000単位を開始し、15日後には腫瘍の縮小を認めたが、白血球減少2,600となり、腕胸壁に点状出血を認めるようになりCarzinophilin投与を中止し、胸骨を含めての広範囲の切除を行ない、経過良好であった。尚当腫瘍はThymonasと判明した。

又2例の慢性骨髓性白血病例では夫々33万8,000単位、14万7,000単位のCarzinophilin使用により白血球数は13万5,000より6,600に、及び24,500より3,900と減少し、脾腫の著明な縮小を認め緩解を来し得た。

Carzinophilinの副作用として白血球減少が11例、悪心、嘔吐、腹部膨満感4例、注射時血管痛更に血栓性静脈炎3例、発熱2例、倦怠感1例、出血傾向出現1例、及び剖検時肝腎の中毒性変性が認められCarzinophilin使用が関係あろうと推定された1例がある。

### (107) 抗腫瘍物質治療におけるムコ蛋白の変化(続報)

村上精次・江里川義夫・田中 武・小川良之  
鈴木 隆・池本秀雄・浪久利彦・塩川優一

順天堂大学第1内科

前回に引続き各種抗腫瘍物質の悪性新生物患者血清ムコ蛋白に及ぼす影響を検討し、併せて血清蛋白結合総糖質・ムコ蛋白分画中多糖類を測定し、抗腫瘍物質使用によるこれらの変動につき比較考察した。尚ムコ蛋白定量はSimkin-Winzler法により、多糖類測定はアンズロン試薬を用いて定量した。

1. 抗腫瘍物質投与せざる悪性新生物患者の血清蛋白結合総糖質とムコ蛋白分画中多糖類は正常者対照例に比し略略平行して増量しており、ムコ蛋白量とムコ蛋白分画中多糖類に於ても同様であった。

2. 悪性新生物患者に抗腫瘍物質(カルチノフィリン、ナイトロミン)を使用し、投与直前、投与後3, 7, 14日目の早朝空腹時に採血し、それぞれにつき総蛋白量、蛋白結合総糖質、ムコ蛋白量、ムコ蛋白分画中多糖類を測定して各々につき変動を検せるところ、

#### i) 胃癌・カルチノフィリン使用例

総蛋白量は初め上昇次いで下降、蛋白結合総糖質は3日目には正常値に下降、14日目には正常値より上昇、ムコ蛋白量は3日目にはやや下降、7日目には正常値に達し、ムコ蛋白分画中多糖類は3日目に正常値迄下降、14日目に至り正常値よりもやや上昇した。

#### ii) 胃癌・カルチノフィリン使用例

総蛋白量は初めより下降の傾向、蛋白結合総糖質は初

め下降せるも正常値に達せず7日目には強く上昇、白血球数減少して2,000台となり投与中止、ムコ蛋白量は初め正常値内で下降、7日目には正常値以下となり、ムコ蛋白分画中多糖類は初め正常値迄下降、7日目には正常値より上昇したが、この例では中止後1週目に肝腫脹及び肝機能障害が認められた。

#### iii) 胃癌・カルチノフィリン使用例

総蛋白量は初め変動せず、以後上昇の傾向あり、蛋白結合総糖質は初め極めて上昇、7日目に下降、14日目に再び上昇、ムコ蛋白量は初めより上昇の一途をたどり、ムコ蛋白分画中多糖類は初めより7日目迄上昇、14日目に至り下降せるも正常値に達せず、投与中止後11日目に死亡した。

#### iv) 肺癌・ナイトロミン使用例

総蛋白量は初めより7日目まで上昇して下降、蛋白結合総糖質は初め正常値迄下降7日目には強く上昇、白血球数減少のため10日目より投与中止、14日目に下降せるも正常値に達せず、ムコ蛋白量は初め正常値迄下降、14日目(投与中止後4日目)には正常値より上昇、ムコ蛋白分画中多糖類は初め正常値迄下降、7日目には正常値より上昇、14日目には更に上昇した。

#### v) 肺癌・カルチノフィリン使用例

総蛋白量は初め上昇以後下降、蛋白結合総糖質は初め正常値上限より下降7日目には正常値より上昇、副作用(頭痛嘔気)ありて9日目より投与中止せるところ、14日目には更にやや上昇、ムコ蛋白量・ムコ蛋白分画中多糖類も略々これに平行して変動した。

#### vi) 肺癌・ナイトロミン使用例

総蛋白量は初めより下降の傾向、蛋白結合総糖質は初め正常値迄下降14日目に正常値より上昇、ムコ蛋白量は初め正常値迄下降7日目に正常値上限に達し14日目も同値、ムコ蛋白分画中多糖類は初め正常値迄下降7日目に正常値内で上昇14日目に正常値より上昇。

#### vii) 乳癌肺転移・ナイトロミン使用例

総蛋白量は変動殆どなく14日目に至り下降、蛋白結合総糖質は初め正常値内で稍下降、7日目には正常値より上昇次いで更に上昇、ムコ蛋白量は初めより上昇の傾向を示し正常値より遠ざかり、ムコ蛋白分画中多糖類は初め稍下降せるも正常値に達せず7日目には上昇14日目には下降せるも正常値に達しなかつた。

#### 3. 蛋白結合総糖質と総蛋白量との比較

初めは共に正常値に近づく傾向にあるが、以後は遠ざかる傾向が見られ死亡例では初めより遠ざかり逆の経路をたどつた。

#### 4. 蛋白結合総糖質とムコ蛋白分画中多糖類との比較

両者は略々平行して変動する傾向強く、初め正常値に

近づき以後遠ざかる傾向にあり、死亡例では逆の経路をたどつたが、両者の平行しない部分はムコ蛋白変動の影響をうける様に思われる。

#### 5. ムコ蛋白量とムコ蛋白分画中多糖類との比較

両者は略々平行して変動するが如く思われ初め正常値に近づき次いで遠ざかるもの多く、平行せぬ部分は蛋白結合総糖質変動の影響をうけている如く思われ、死亡例では逆の経路をたどつた。

#### 6. 蛋白結合総糖質とムコ蛋白：ムコ蛋白分画中多糖類比との比較

初め蛋白結合総糖質の減少と比の増大とが平行するが、死亡例では前者の増加と比の減少が見られた。

#### 7. ムコ蛋白量と蛋白結合総糖質 ムコ蛋白分画中多糖類比との比較

ムコ蛋白量の減少と比の増大或は前者の増加と比の減小を見たるもの7例中5例、逆の関係にあつたもの2例で、初めよりムコ蛋白量の上昇をたどつた2例が14日目変動に於て同様の経路をたどり他の例と差違を認めたことに興味を抱いたが、更に症例を増し追及を重ねたい。

#### 発言 秦 藤樹 (北里研究所)

Mitomycin の報告で演者によつて或いはCまたはXとして報告されたものは、同一物質の異名であるから、混同を防ぐためにCと統一していただきたい。

### (108) 長期結核化学療法の動物実験に於ける各種併用療法の効果の比較及び殊に耐性検査成績について

内藤益一・前川暢夫・河崎 弘  
 養谷健比古・近藤勉夫  
 京大結研第3部

海猿の実験的前眼部結核症を対象として、凡そ1カ年間の長期に亘り、SM, INAH, PASの3種薬剤に依る2~3者併用療法を施行し、各々の間歇投与と毎日投与との治療効果を比較した成績に就いては、既に第4回化学療法学会近畿支部総会に発表した。即ち、前眼部病変の1年間の経過に就いて比較した成績では大体6カ月前後を経て各群の病変は差を表わし始め、3者毎日群とS<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>群との間及びI<sub>毎</sub>P<sub>毎</sub>群とI<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>群との間では、かなりその効果の差が認められ、毎日投与形式の動物群にきわめて良好なる治療効果が見られたが、SM, PAS投与群ではS<sub>毎</sub>P<sub>毎</sub>とS<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>投与方式の間には大なる治効上の差はなかつた。次に各動物の剖検所見及臓器定量培養に於ける成績では、3者毎日群とS<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>群との差及びI<sub>毎</sub>P<sub>毎</sub>群とI<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>群との治効上の差は比較的顯著であり、毎日投与法の効果が上廻つて居るが、S<sub>毎</sub>P<sub>毎</sub>

群とS<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>群ではその間の差は前2者程著しくなく、病変及培養成績は近似して且つ悪い。此の成績は前述の眼病変経過成績と大体一致する。

以上1年間(52週)に亘つた実験の後、今回は此の臓器の定量培養に依り検出された結核菌に対して1%小川培地を用いて、夫々SM, INH, PASに就いて耐性検査を施行した。

即ち、検出菌を更に1%小川培地に於て増菌しほぼ1mg/ccの菌液を作り、その0.1cc宛を夫々の耐菌培地に接種し、6週後判定した。3者併用群の耐性成績では毎日投与群の菌検出例が1例のみにて、為に比較は困難なるも間歇投与群に於てはSMに軽度の完全耐性が見られた。INH, PAS併用群ではI<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>群に於てやや耐性獲得の度が高い様である。SM, PAS併用群では前2者に較べて比較的高度の耐性獲得が見られた。特にSMに於ては著明の様であり、且つ間歇投与群に於ては毎日投与群より耐性発現の度合がやや強い様である。即ち以上耐性検査成績を総括すると、長期化学療法の本動物実験に於ては毎日投与群と間歇投与群の間に耐性獲得の上で著明なる差は認められず、却つて毎日投与群の方が有利である様な印象を受ける成績さえ一部には得られたのである。亦本実験では3者及びINH, PAS併用群では強い耐性出現は見られなかつたのであるが、SM, PAS併用例に於ては前2者より比較的著明なる耐性獲得が見られた。

一般にINHが入っている組み合わせの併用療法に於てはINH及びその併用薬剤の耐性発現が少なく、且つ弱い傾向を認めた。

以上と前回報告の成績とを総括すると、前眼部病変の経過に及ばず効果の上では3者毎日投与法はS<sub>2</sub>I<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>投与法に勝り、I<sub>毎</sub>P<sub>毎</sub>投与法はI<sub>2</sub>P<sub>毎</sub>投与の間歇法より成績がすぐれて居り、亦耐性獲得の面から見ても各併用法に於て間歇投与法と毎日投与法との間に著明な差はなく、必らずしも此の点では毎日投与法が不利であるとは云えない様な成績を得た。

### (109) 結核菌の耐性検査方法に関する吟味(第1報)

小川辰次・斎藤直蔵  
 北里研究所附属病院

抗結核剤に対する結核菌の耐性検査を正しく実施し、表れた耐性値を正しく把握する事は抗結核剤の使用にあつて最も大切な事である。耐性検査の方法に就ては、従来までも色々改良されているが、昨年11月には厚生省の改正試案も発表されている。吾々はその中の2, 3の問題に就て吟味してみたいと思う。

## (1) 接種菌量

接種菌量が多いとみせかけの耐性が表れると云われている。それで我々は SM, PAS, INH の耐性培地に感性菌の H<sub>37</sub>Rv 株を 5 mg, 1 mg, 10<sup>-1</sup> mg, 10<sup>-2</sup> mg, 10<sup>-3</sup> mg と接種してみた。すると SM では菌接種量の多い 5 mg, 1 mg では 2~3 週間から 10 mcg 或は 100 mcg に少量の菌が発育した。之をとって再検査してみるとそれぞれ 10 mcg, 100 mcg の不完全耐性を示していた。しかし PAS, INH ではこの様な事はみられなかった。この事実は感性菌の黒野株においてもみられた。即ち菌量を多く接種すると、少い耐性菌を発見する事が出来る。

次に H<sub>37</sub>Rv 株の感性菌と、それより人工的に作られた SM, PAS, INH の耐性菌と 4:1, 9:1, 49:1, 99:1 の様にまで 10<sup>-1</sup>~10<sup>-6</sup> mg まで接種してみた。すると予想の通り耐性菌の混入量が少くなるに従って、また接種菌量の少くなるにしたがつて、耐性値の出方が低くなる傾向がみられた。以上 2 つの実験から、耐性菌の Population を出す為に稀釈して接種菌量を少くすると少量の耐性菌が見失われる事がある事が推定出来る。

(2) 直接法で集落が 25 コ以下の時は間接法を実施すると云う事について

従来までは直接法で集落が対照に 25 コ以下の時は間接法によつて実施すると云う事になっているが完全耐性の時は、対照に 25 コ以下の場合でも矢張り耐性を示している。又前の耐性菌と感性菌とを混入して種々の菌量を接種した実験では、耐性菌の混入量の多い時には対照が 25 コ以下であつても耐性を示す事が多いし、25 コ以下の所で耐性を示しているものを再検査してみると、却つて耐性値の低くなるものもある。そんな事で対照は集落が 25 コ以下の場合でも耐性を示すものは間接法をやらなくてそのまま耐性菌である事を推定しても良いのではないかと考えられる。尚この場合、25 コ以下の集落の所が高い耐性を示しているのかかわらず対照の菌量が無数である所で低い耐性を示す事になるとこの推定は不可能となる。それで塗抹陽性の喀痰について 10<sup>1</sup> 倍、10<sup>2</sup> 倍、10<sup>3</sup> 倍稀釈して、その各の稀釈の所で耐性の検査をして、対照に 25 コ以下の集落の所と 10<sup>1</sup> 倍の沢山の集落の所で耐性値の表れ方を実験してみると、25 コ以下の所では沢山の集落の所に比して高い耐性値を示すものはなかつた。それで前述の我々の推定は可能と思われる。それで間接法とは、みせかけ上の感性菌から耐性菌を発見すると云う事になる。

むすび： 以上の実験から、我々は、接種菌量が少い時は少い耐性菌が見失われる事がわかつた。そこで Population と云う事を問題にする時には、この様な事がある事を念頭において検査してゆくと共に、少い耐性菌の

臨床的意義も検討する必要があるのではなからうかと考えている。又対照集落数が 25 コ以下の場合でも耐性を示すものは耐性である事を出来るのであるから、この様な場合には間接法を省いても良いのではなからうかと推定している。

## (110) 抗結核剤耐性結核菌に及ぼす界面活性剤の影響について

渡辺豊平

北海道大学医学部高杉内科

結核菌の発育に及ぼす界面活性剤の影響については従来より多くの報告があり、又、その炭素源としての代謝についても研究されて来ている。私は今回陽イオン、陰イオン、非イオン活性剤が、抗結核剤耐性鳥型結核菌の呼吸に及ぼす影響について検討したが、2, 3 の知見を得たので報告する。

実験材料及び実験方法：

使用菌株は鳥型結核菌竹尾株で、これを Sauton 液体培地に 5 日間培養せるものを集め、生理食塩水で 5 回洗滌し濾紙にて脱湿後秤量せるものを湿菌量とし、更にメノウ乳鉢で 20 分間磨砕後生理食塩水で所定の濃度となる様に稀釈した県濁液を材料とした。基質には陽イオン活性剤として Oronine を、陰イオン活性剤としてカプリン酸ソーダを、非イオン活性剤として Tween-80 を用いた。

菌の呼吸量は Warburg 検圧計を用いて酸素消費量を計測した。即ち、主室には前述の菌液 1.0 cc に pH 7.5 の M/15 磷酸緩衝液 1.5 cc を加え、側室には基質 0.5 cc を、中央小室には 20% KOH 0.2 cc と濾紙片を、それぞれ入れ、恒温槽の温度は 37.5°C、振盪回数は毎分 140~160 回とし、初め 20 分間振盪後基質を主室に注入し、以後 15 分おきに酸素吸収量を読んだ。

耐性菌は SM, INAH, PAS をそれぞれ加えた Sauton 寒天培地にて Step by step 法により耐性を上昇せしめて調製した。

実験成績：

1) 陽イオン活性剤 Oronine が菌の呼吸に及ぼす影響は、Oronine の終末濃度 0.4×10<sup>-4</sup> M より濃度を増すに従つて呼吸の抑制をみた。又、低濃度の基質、例えば 10<sup>-5</sup> 或いは 10<sup>-6</sup> M に於ても内部呼吸の増加は見られなかつた。INAH 耐性菌に於ては感受性菌に比しその阻害度に著明な差は認められなかつたが、Oronine が低濃度、即ち 0.8×10<sup>-4</sup> M 及び 0.4×10<sup>-4</sup> M では感受性菌より阻害度が少なかつた。

2) 陰イオン活性剤：カプリン酸ソーダが菌の呼吸に及ぼす影響は、その終末濃度 6.9×10<sup>-3</sup> M 以下で O<sub>2</sub>-up-

take の増加を示し  $1.7 \times 10^{-3} M$  で最高に達する。 $10^{-2} M$  では呼吸の阻害を示した。次にカプリン酸ソーダの濃度の変化による呼吸の増加と阻害との関係を明らかにするため、2時間目の基質添加呼吸と内部呼吸との差を内部呼吸で除した%を、呼吸の促進を見た場には促進度として表わし、阻害をうけた場には阻害度として両者をまとめた。

即ち、INAH 耐性菌では感受性菌に比し低度耐性菌では大差なく、高度耐性菌で促進度は感受性菌に比し上昇し、 $10^{-2} M$  に於てもなお促進、 $1.4 \times 10^{-2}$  で阻害される。

SM 耐性菌との関係は、SM 1,000 mcg 耐性、400 mcg 耐性菌共に促進度は上昇して居る。即ち SM 1,000 mcg 耐性では  $7 \times 10^{-3} M$  のカプリン酸で最高値を示し、 $1.4 \times 10^{-2} M$  でも僅かに促進、 $1.7 \times 10^{-2} M$  で阻害された。SM 4 mcg, 64 mcg 耐性菌では感受性菌に比し著明な差を認めなかつた。

PAS 耐性菌は、PAS 32 mg 耐性菌で SM 及 INAH 耐性菌の場合と、やや同様の傾向を示したが、僅かではあるが  $10^{-2} M$  のカプリン酸で阻害をうけた。

3) 非イオン活性剤：Tween-80 が菌の呼吸に及ぼす影響は、Tween-80 の終末濃度  $1.25 \times 10^{-2} M$  で最高の  $O_2$ -uptake を示し、以下 10 倍稀釈濃度の順で減少し、 $1.25 \times 10^{-5} M$  では殆んど内部呼吸に近づく。又、 $1.25 \times 10^{-2} M$  以上の濃度、即ち  $2.5 \times 10^{-2} M$  ではかえって  $1.25 \times 10^{-2} M$  よりも  $O_2$ -uptake の減少を示した。INAH 耐性菌に於ては、殊に  $1.25 \times 10^{-2} M$  の濃度で感受性菌に比し促進度の上昇を見せ、SM 耐性菌に於ても同様であつた。

#### 総括

1) 陽イオン活性剤の Oronine は一様に菌の呼吸を阻害したが、Oronine 低濃度の場合、INAH 耐性菌は感受性菌に比し阻害はやや少なかつた。

2) カプリン酸ソーダは INAH 高度耐性菌及び SM 高度耐性菌、PAS 耐性菌で共に呼吸促進度は感受性菌に比し高度であり、又程度の差はあつたが呼吸を阻害するカプリン酸ソーダの最低濃度は感受性菌に於けるそれよりも高濃度であつた。

3) Tween-80 の INAH 耐性菌及び SM 耐性菌に対する呼吸促進度は、感受性菌の場合よりも高度であつた。

### (111) 鳥型結核菌への Glycine-2-C<sup>14</sup> の Incorporation に対する SM の影響について

都築敏男・山田雄三  
名古屋大学日比野内科

SM の作用機作、或は SM 耐性菌の代謝に関する研究は各方面から行われているが、わが日比野内科に於ても今迄これらの問題を種々追求して来た。そしてその中で鳥型結核菌の SM 感性株では、SM が酸溶性磷酸化合物の代謝に著しい影響を与えること、又 RNA への P<sup>32</sup> の incorporation を著明に阻害すること、そして又 SM 耐性株ではこの様なことが起らないことを報告している。しかしこれらの実験が P<sup>32</sup> を tracer として行われている為に、代謝過程の追求が核酸の段階迄しか行われていない。そこで吾々は核酸代謝を改めて carbon の面から追求し、同時に SM による核酸殊に RNA の代謝阻害が、RNA の代謝に深い関係があると考えられる蛋白合成に、果してどの様な影響を与えるかということに注目して、C<sup>14</sup>-glycine を用い tracer 実験を行なつてみたのである。即ち SM に依つて起る鳥型結核菌の酸溶性劃分、lipoid 劃分、RNA 劃分、DNA 劃分、蛋白劃分への C<sup>14</sup> の incorporation の変化を、SM 感性株、耐性株について比較検討し、更に RNA 劃分については、イオン交換カラムクロマトグラフィーを用いて実験した。

#### 〔実験方法〕

先づ吾々は C<sup>14</sup>-Formate と Glycine-1-C<sup>14</sup> を使用して実験したのであるが、これらを Sauton 培地で鳥型結核菌と共に 37°C に incubate すると、これらが急速に脱炭酸されて、5 時間以内に C<sup>14</sup> の約 90% が CO<sub>2</sub> となつて逃げてしまうことを知つた。この脱炭酸の過程は色々の問題を含んでいるけれども、吾々の研究目的に合わないのでこの追求は後日にゆづり、以後の実験は総て Glycine-2-C<sup>14</sup> を使用した。

Incubation の条件は鳥型結核菌（竹尾株）SM 感性株と、1,000 mcg/ml 以上の SM 耐性株のグリセリンブイヨン 4 日培養菌 2.5g をミキサーで均等化して、SM 1,000 mcg/ml の培地（15 ml）に加え、37°C 2 時間 incubate し、その後 Glycine-2-C<sup>14</sup> 7.5  $\mu$ c（165,000 cpm）を加えて、37°C 12~14 時間 incubate した。対照は SM を加えないで同様に操作した。

培地は菌が Glycine-2-C<sup>14</sup> を最も良く摂取する条件を検討する為に、グリセリンブイオンを基本として、肉エキス、グリセリン、それに carrier としての glycine の濃度を色々変えた培地を使つて incorporate の予備実験を行なつた。その結果核酸と蛋白劃分への C<sup>14</sup> の incorporation は glycine を最も多く入れた組合せの group で一番少く、全く入れない group で一番多くなつており、グリセリン、肉エキスも共に少い方がよいことが分つた。結局窒素源、炭素源共に少く、carrier と

しての glycine は全く入れない、肉エキス 0.05%, グリセリン 0.5%,  $MgSO_4$  0.05%,  $KH_2PO_4$  0.05%, クエン酸鉄アンモン 0.005% の培地を使用することにした。

菌の分割は、OGUR and ROSEN の変法で行つたが、この場合 contamination, 殊に培地成分の除去には細心の注意を払つた。

$C^{14}$  の radioactivity は炭酸バリウムの形で測定した。試料の灰化は、Lindenbaum 改良型灰化装置で新 VANSLYKE-FOLCH 灰化試薬を用い、Peters らのマイクロ法に従つて湿式灰化を行なつた。試料中の炭素量、生じた炭酸バリウムは滴定及秤量により測定算出し、cpm は YANKWICH 等の自己吸収の data にて補正後 specific activity を算出した。尚灰化操作による炭素の recovery の誤差は  $\pm 3\%$  である。

#### 〔成績〕

各割分への  $C^{14}$  の incorporation を炭素 mg に対する specific activity で表わしてみると、先づ SM 感性株については 1) 酸溶性割分では SM を作用させたものは対照に比して著しく増加して約 5 倍になつており、2) リポイド割分では余り差がなく、3) RNA 割分では著しく減少して約 1/4 に、4) DNA 割分も同じく減少して約 1/5 に、5) 蛋白割分では最も著しく減少して約 1/6~1/9 になつている。これに対して SM 耐性株では RNA 割分だけが或程度阻害されているが、感性株の場合と較べるとその程度は少く、1/2 以内である。そしてその他の割分では SM を作用させたものと対照とに著明な差が認められない。この様に SM 感性株と耐性株の比較、各割分相互間の比較をしてみると、その成績は極めて印象的で、明かに一定の傾向を有することが分るのである。

RNA 割分だけは更に Dawex-1 を用いてイオン交換カラムクロマトグラフィーを行なつた。流出には Formic acid 及 HCl を用い、10 cc づつ約 50 本に分け、これらの全部について 260  $\mu$ m の吸光度、Orcinol 塩酸反応及 1ml 当りの cpm を測定した。成績は感性株では対照で、adenine, guanine の base と、アデニル酸、グアニル酸に cpm の peak があり、明かに  $C^{14}$  がプリンに入っている。これに反して SM を作用させたものは  $C^{14}$  の incorporation が少い。耐性株の成績をみると対照との間に著しい差が認められない。

#### 〔考察〕

以上 Glycine- $2-C^{14}$  を用いた tracer 実験の結果をみると、SM 感性株の場合、SM の作用を受けることによつて RNA の生合成が著しく阻害され、従つてその前段階の酸溶性割分に  $C^{14}$  が著しく蓄積されることと、RNA 代謝が阻害されることに依つて、2次的に蛋白合成が強

度に阻害されると考えて良いと思われる。又 SM はリポイド代謝には殆ど影響を与えないと考えられる。SM 耐性株では SM の作用に依つて感性株に見られた様な代謝の乱れる乃至は阻害が殆ど起らない。

#### 〔結語〕

以上吾々は今迄に知られている鳥型結核菌感性株の SM に依る RNA の代謝阻害、或は適応酵素産生阻害等から考えられる SM の蛋白合成阻害作用を  $C^{14}$  を用いて裏付け、又耐性株では感性株に見られない代謝過程によつて、これらの阻害が起らないのであろうことを実証し得たと思う。

### (112) 8-Quinololinol 誘導体の抗結核作用について

田子勝彦

東京医大細菌

菊井陶夫・矢島行賢

北里研究所

8-Quinololinol の抗菌性については古くから認められているが、結核菌に対しては試験管内に於て高度の抗菌力を示すに拘らず、治療実験では毒性が強いために満足すべき成績が得られていない。しかし最近、URBANSKI 等は数種の 8-Quinololinol 誘導体を合成、毒性の近い  $T_{28}$  と称する化合物の臨床実験を開始している。

私共は 8-Quinololinol の毒性低下を目的として北研化学部で新たに合成された 34 種類の誘導体について人型結核菌  $H_{37}R_v$  に対する試験管内発育阻止実験を行ない、抗菌価の高かつた若干の誘導体についての毒性試験及びマウスに対する治療実験を行なつたので、ここにその結果を報告する。

培地は PROSKAUER & BECK media に 10% の牛血清を加えた YOUMANS の培地を用い、人型結核菌  $H_{37}R_v$  株を各管に 0.1 mg 植付けた。検体はアルコール溶液とした後蒸留水で倍数稀釈して培地に加え、培養 2 週間成績を判定した。(第 1 表、略) 原型の 8-Quinololinol の最小阻止濃度は  $6.25 \times 10^{-6} M$ , mcg 換算約 1 mcg/cc という高い抗菌価をもつが、マウスに対する毒性はかなり高く、125 mg/kg であつた。8-Quinololinol の 5-カルボン酸誘導体では Butyl ester 及びその 7-nitro 置換体並びにカルボン酸ヒドラジッドが 8-Quinololinol のほぼ 1/4 の抗菌力を示した他は、Butyl ester の 7-amino, acetamino, iodo 置換体及び 5-カルボンアミドでは何れも著しい抗菌力は認められなかつた。一般に 5 位置のカルボン酸置換では抗菌価の増強は期待できないようである。

(第 2 表、略) 7-アミノ 7 及び 5-アセトアミノ置換

体では著しい抗菌力はない。次に 5-benzoyl, 5-cinnamoyl 誘導体は抗菌力強く特に前者は原型 8-Quinololinol のほぼ 2 倍の抗菌価を有し, mcg 換算 0.75 mcg/cc であつた。5-furfuriliden acetyl 誘導体では原型の 1/2 に減弱されたが, 5-acetyl 8-quinolinol が極めて高度の抗菌価を有することからみて, 一般にケトン置換基の導入によつて抗菌力は高められるようである。なお, クロール誘導体の抗菌価は原型の 1/2 であつたが, このものの 7-アミノ, 7-アセトアミノ置換体では, それぞれ 1/4, 1/8 と減弱した。

(第 3 表, 略) 8-Quinololinol が quinoline 及びグヤコールと ethylene 結合でつながつた型のものでは trans 型 ethiodide が原型の 1/2 の抗菌価を示した他は著しい抗菌力を有するものは認められない。Alcohol 誘導体も同様であつた。0-カルボキシ 7-benzoyl 8-quinolinol は, 前の 5-benzoyl 誘導体よりやや劣つたが原型の 1/2 の抗菌力が認められた。

(第 4 表, 略) 5-formyl 及び 5-cyano 誘導体は原型の 8-Quinololinol に等しい高度の抗菌価を示したが, 5-formyl 7-iodo 置換体及び 5-formyl thiosemicarbazone では抗菌力は減弱した。5-acetyl 8-Quinololinol は 34 種の化合物中最も高い抗菌力を有し  $1.6 \times 10^{-6}$  M, mcg 換算 0.28 mcg/cc は 8-Quinololinol のほぼ 4 倍の抗菌力に相当する。このものは毒性試験を経て, 感染マウスの治療実験に使用した。なお 7-amino, 5-dichloroacetyl 及び 5-acetyloxim 置換体では著しい抗菌力は認められない。

(第 5 表, 略) 毒性試験は CFW 純系マウスを用い検体溶液を静注, 腹腔内注射及び経口投与して 10 日間観察した。5-formyl 8-Quinololinol 及びその 4-iodo 置換体は原型とほぼ同程度の毒性があつたが, *in vitro* で最高の抗菌力を示した 5-acetyl-8-Quinololinol は I. PP. O ではほぼ INAH に匹敵する毒性の低下を認めた。ここでこの化合物を用い感染マウスの治療実験を行なつた。

(第 6 表, 略) CFW マウスに人型黒野株 1 mg 湿菌量を尾静脈に注射, 薬剤投与量は 5-acetyl 8-quinolinol 0.1 mg per mouse, 対照としてストマイ 1 mg per mouse, 感染の日から 2 週間皮下注射を行なつた。治療効果は BAKER 等の推奨する対数正規確率紙を用い,  $ST_{50}$  の値を求めて比較した。この方法では死亡百分率と生存日数との関係が直線として求められるので, この直線と 50% 死亡率との交点から容易に  $ST_{50}$  の値が得られ, これから  $ST_{50}$  は対照群 20.5 日, ストマイ治療群 39 日に対して, 5-acetyl 8-Quinololinol 治療群では 28 日であつた。

これらの  $ST_{50}$  の 95% 信頼限界は LITCHFIELD の

nomograph から簡単に求められるが, 5-acetyl 8-Quinololinol 治療群はストマイ治療群との間には有意差が認められ, 対照群との間には有意差が認められなかつた。

### (113) 各種抗結核剤の作用機序に関する動物実験 (第 2 報)

中院孝円・神 弘久・本山新三  
阪本彩児・生駒純郎・河本 和  
佐藤三郎・安井雅典・大江重百  
神戸医科大学第 1 内科学教室

吾々は前報に引続き PZA+INH 療法の作用機序追究の一部として PZA 及 INH の量的関係及び之に Neo-Mynophagen AT (以下 MAT と略) を併用した場合の効果に就いて (MAT を併用した目的は PZA の host-drug relation を考慮して) 動物実験を行なつた。

#### 〔実験 I〕

##### I. 実験方法

体重約 350 g の海猿に  $H_{37}RV$  株 0.1 mg を皮下に接種し下記の如き治療群を作り 3 週間後より毎日 2 ヶ月間治療し後剖検, 臓器重量, 臓器肉眼的所見, 臓器定量培養を行ない治効を比較した。

- 第 I 群 PZA 10 mg/kg+INH/mg/kg
- 第 II 群 PZA 10 mg/kg+INH/mg/kg+MAT 0.25cc
- 第 III 群 PZA 20 mg/kg+MAT 0.25 cc
- 第 IV 群 INH 2 mg/kg+MAT 0.25 cc
- 第 V 群 PZA 20 mg/kg
- 第 VI 群 INH 2 mg/kg
- 第 VII 群 MAT 0.25 cc
- 第 VIII 群 対照群

##### II. 実験成績

1) 臓器重量: 肺肝腎に於ては大差なく脾, 淋巴腺に差違が見られる。脾の平均重量を比較すると VII 群 (MAT) VIII 群 (対照) が特に重く, I 群 (PZA 10 mg/kg+INH 1 mg/kg) III 群 (PZA 20 mg/kg+MAT 0.25 cc) V 群 (PZA 20 mg/kg) VI 群 (INH 2 mg/kg) 各群が之に次ぎ各群間には大差ない。MAT 併用群即ち II 群 (PZA 10 mg/kg+INH 1 mg/kg+MAT 0.25 cc) IV 群 (INH 2 mg/kg+MAT 0.25 cc) は他群に比し著明に軽い。

ii) 臓器肉眼的所見: VII 群, VIII 群が最も病変高度で I 群, V 群が稍勝り, VI 群は比較的效果が認められた。MAT 併用群の II 群, IV 群は非併用群の I 群, VI 群に較べ著明な治効が認められたが, III 群は V 群と大差がない

iii) 臓器定量培養: I 群, V 群, VI 群, VII 群, 各群間では大差なく, これに比し MAT 併用群即ち II 群 III 群 IV 群に著明の治効が認められ II 群 > IV 群 > III 群の順に優れていた。

以上の成績から P<sub>ZA</sub> + INH 療法でも P<sub>ZA</sub>10 mg/kg + INH 1 mg/kg の如く少量では効果少く INH 2 mg/kg 単独の方が効果が見られた。MAT 0.25 cc 単独では、対照群と殆ど変らなかつたが、INH 2 mg/kg 及び P<sub>ZA</sub> 10 mg/kg + INH 1 mg/kg と併用すれば著明な効果があるも P<sub>ZA</sub> と MAT との併用は非併用群と大した治効の差が認められなかつた。

#### 〔実験 II〕

##### 1) 実験方法

体重 15 g の NA<sub>2</sub> 系純系マウスに H<sub>37</sub>Rv 株 0.1 mg を尾静脈より接種翌日より毎日 2 ヶ月間、下記の如く治療を行なつた。

- 第 I 群 P<sub>ZA</sub> 100 mg/kg
- 第 II 群 P<sub>ZA</sub> 100 mg/kg + SX 50 mg/kg
- 第 III 群 P<sub>ZA</sub> 50 mg/kg
- 第 IV 群 P<sub>ZA</sub> 50 mg/kg + INH 5 mg/kg
- 第 V 群 P<sub>ZA</sub> 50 mg/kg + INH 1 mg/kg
- 第 VI 群 P<sub>ZA</sub> 10 mg/kg + INH 5 mg/kg
- 第 VII 群 P<sub>ZA</sub> 10 mg/kg + INH 1 mg/kg
- 第 VIII 群 INH 10 mg/kg
- 第 IX 群 INH 1 mg/kg
- 第 X 群 対 照

##### II. 実験成績

1) 臓器重量：VIII群(INH 10 mg/kg) が肺，肝，脾すべて最も軽く IV 群，V 群，VI 群が之に次ぎ他の各群は甚しく劣る。

2) 臓器肉眼的所見：対照群が全例に肺に高度の病変が認められた。VIII群が最も効果著明で殆ど肉眼的病変が無かつた。IV 群と VI 群が之に次ぎ他群に比し甚しい治効を認めるが 2 群間では差違はない。他群間では P<sub>ZA</sub> 単独でも P<sub>ZA</sub> + INH 1 mg/kg でも差違はない。即ち、INH 5 mg/kg では併用する P<sub>ZA</sub> の量が 10 mg/kg ~ 50 mg/kg でも大差なく効果を認め、INH 1 mg/kg では P<sub>ZA</sub> の量に関係なく治効が劣り、P<sub>ZA</sub> 単独と同様である。

3) 臓器定量培養：同様に VIII 群が最も優れ IV 群，VI 群が之に次ぎ、他群は一様に劣る。

この結果、P<sub>ZA</sub> + INH 療法で治効に関係するものは INH の量であり、殊に INH 量が 1 mg/kg の如き少量の場合此に 10 mg/kg ~ 50 mg/kg の P<sub>ZA</sub> を併用しても治効の増強は殆ど認められず P<sub>ZA</sub> + INH 療法では或程度以上の INH 量を必要とし治効は INH 量に關係し P<sub>ZA</sub> 量は大きく影響がない。尚 INH 及び INH + P<sub>ZA</sub> に MAT を併用すれば甚だしく治効が認められた。

#### (114) 抗結核剤の抗原抗体反応に及ぼす影響 (II)

平野俊夫

慈大林内科

第 1 報で PAS が抗原抗体反応に抑制的に作用することを報告したが、引続き、SM, INAH の作用を PAS の実験と全く同じ方法で検索した結果を報告する。

##### 実験方法及び成績

PAS の実験同様 H<sub>37</sub>RV 死菌浮遊液にて家兔を経静脈的に感作し、その血清髄液を毎週採取し、それについて MIDDLE-BROOK-熊谷氏赤血球凝集反応、ツベルクリン皮内反応、及び過敏性抗体価皮内測定試験を行ない、それぞれ対照群と比較観察した。

(1) a 感作終了後より連日 3 週間にわたり、SM 100 mg/kg, INAH 20 mg/kg を夫々筋注し、感作開始日より 1 週間目毎の血清について赤血球凝集反応を行ない比較したところ、どの群においても感作開始後第 3 週を頂点としてその凝集価は漸次下降するが、SM 群の凝集価は感作せるのみの対照群とほとんど同じ経過を示し、SM の影響はみられない。

それに比し INAH の群の凝集価は対照群に比しかなり低下の傾向が著しく、INAH の影響が強いことがみとめられる。又同時に行なつた髄液では SM 群では対照群のそれと同様、第 3 週で 8 × ~ 2 ×、第 4 週で 2 × の凝集価を示し、1 例では 5 週、6 週で夫々 7 × の凝集価を示した。INAH の群では低い血清凝集価に比例し、2 例に第 3 週で 2 × の凝集価を示すものがあつただけである。

b: SM 100 mg/kg, INAH 20 mg/kg を筋注した後、30分、60分、2時間、3時間に採取せる血清を以てその短時間内に凝集価が変動するものかを追求したが、SM, INAH 両群、各血清とも注射前のそれに比し凝集価に変動がないとみとめられた。

c: SM, INAH の濃い生塩溶液中で血清凝集価がどの様に影響されるかを示すと、SM 群各例とも 100 mg/cc の濃度液中でも変化がみられず、200 mg/cc でも変化がなかつた。それに比し INAH 群は各例、10 mg/cc 以上の濃度液中では明らかな凝集価の低下がみとめられる。

(2) ツベルクリン皮内反応について比較すると、第 3 週の兔の腹部皮内に夫々 10 ×、100 ×、1,000 × 旧ツ液 0.1 cc を注射し 48 時間後に判定した。それによると INAH 群は 10 × 100 × ツ液にのみ反応し、SM 群では対照群と同じく 1,000 × ツ液に反応するものが多くみられ夫々の血清凝集価の高さに比例する傾向がある。

(3) 過敏性抗体価皮内測定試験の結果は、感作したのみの対照群と、SM, INAH 投与各群より任意に選んだ家兔血清で原血清と 10 倍、100 倍、1,000 倍の血清稀釈液を作り、薬剤を投与せぬ対照、及び SM, INAH の

3系列をツ反応陰性の無処置健康家兎の腹部皮内にならべて夫々 0.1 cc づつ注射し、更に 24 時間後その注射箇所を重ねて、すべてに 100×旧ツ液 0.1 cc を同様皮内に注射し、更に 48 時間たつてその部位の発赤で判定した。その結果は、凝集価の低い INAH 群は対照、SM 両群の凝集価の高いものにくらべ、反応の度が弱い傾向がある。

結論：先に報告した PAS 抑制作用に比較し、今回の SM, INAH の作用は、SM はほとんど諸種抗原抗体反応に影響を与えず、INAH は生体内、試験管内実験に於て共に PAS とほとんど同程度の抑制作用があるとみとめられる。この傾向は多くの研究者の業績にほぼ一致する。但しなお PAS, INAH, SM 箇々がいかなる作用機転を持つものが未だ明らかではない。

### (115) 実験的結核症に於る細網内皮系機能の研究 (第3報)

抗結核剤の投与量との関係について

塩田憲三・有光克典

大阪市立大学医学部小田内科教室

前回に引き続き、今回は各種抗結核剤の量と網内系機能の関係に付いて報告する。

#### 実験材料及び方法

健康、雄性、白色種で体重 2 kg 内外の家兎を撰び、これ等に人型結核菌 H<sub>37</sub>RV 株の 10 mg/cc の菌浮游液 1 cc 宛を一側耳静脈に注射、後 3 カ月目に次の各種抗結核剤を投与した。投与抗結核剤の量は、第 1、第 2 報にのべた実験から得た結果に基いて次の様にした。

- |         |     |               |            |
|---------|-----|---------------|------------|
| 1) SM   | 大量群 | (いずれも体重に関係なく) | 300 mg 筋注  |
|         | "   | 少量群           | " 25 mg 筋注 |
| 2) PAS  | 大量群 | "             | 3 g 静注     |
|         | "   | 小量群           | " 0.5 g 静注 |
| 3) INAH | 大量群 | "             | 30 mg 筋注   |
|         | "   | 小量群           | " 3 mg 筋注  |
| 4) PZA  | 大量群 | "             | 0.5 g 筋注   |
|         | "   | 小量群           | " 25 mg 筋注 |

これ等を 1 回投与し 24 時間後にそれぞれ翁氏法に従い、鶏赤血球核の処理機能を検索した。次に実験方法を簡単に述べると、健康家兎より無菌的に 3.8% 枸橼酸ソーダを加え採血、血球洗滌 5 回、可及的充分に白血球を除去し、滅菌生食水で、ほぼ 200 万/mm<sup>3</sup> の鶏赤血球浮游液を作り、家兎体重 1 kg 当り、5 cc の割で耳静脈に注射する。後 3 分、15 分以下 15 分毎に他側耳静脈より穿刺採血、白血球計算法に従い毎 mm<sup>3</sup> 中の鶏赤血球核

数を計算する。かくして時間の経過と共に血球計算盤上 0 となつた 1 つ手前を消失時間とする。これを以て、網内系機能判定の規準とした。

#### 実験成績

##### 1) 対照群

結核感染 3 カ月後に於る家兎網内系機能は前にも報告した様に、5 時間～5 時間 30 分である。

##### 2) 実験群

###### イ) SM 筋注群

大量筋注群は、SM 300 mg 筋注 24 時間後に於る、結核家兎の鶏赤血球処理能は 1 時間 45 分～2 時間 45 分と無処置結核対照群と比較すると、その網内系機能は著明な亢進が認められ、正常家兎のそれに匹敵する。少量筋注群にては 4 時間 45 分～5 時間で対照とかわらず、対照群の上に重つている。

###### ロ) PAS 静注群

PAS 大量静注群、静注 24 時間後に於ては 3 時間～3 時間 45 分で、網内系機能は可成りの亢進を認めるが、前回の SM 大量筋注群に較べるとその亢進程度は少ない様である。少量静注群に於ては 5 時間 45 分～6 時間 15 分と無処置結核家兎の網内系機能に比し少々低下を思わせる。

###### ハ) INAH 筋注群

INAH 大量筋注群、注射後 24 時間では 2 時間 45 分～3 時間 35 分と可成りの亢進が認められるが、少量筋注群は 4 時間 30 分～5 時間 30 分で、SM 少量筋注群と同様に対照群と略同程度である。

###### ニ) PZA 筋注群

PZA は水に難溶性のために 300 メツシユの網でふるつた、微粉末の所要量を、使用前に 3 cc の蒸溜水でエムルゲオンとして用いた。PZA 大量筋注群、その網内系機能は 3 時間 15 分～3 時間 45 分と亢進を認めるが少量筋注群にては 5 時間 30 分～6 時間 15 分と対照群よりも稍延長を思わせた。

#### 総括並びに考案

1) 人型結核菌感染 3 カ月後の家兎の網内系機能は著明に低下するが、この時期に SM, PAS, INAH, PAS の大量及び少量を 1 回注射すると大量投与 24 時間後の網内系機能は、SM, INAH, PAS, PZA の順に亢進が認められるが、少量投与に於ては、SM, INAH では殆んど影響を認めず、PAS, PZA ではむしろ尚低下するが如き成績を得た。この結果、第 1 報の成績と比較すると、抗結核剤の網内系機能に及ぼす影響に関しては、投与する抗結核剤の量が大きい意義をもつと云える。

## (116) 実験的結核性空洞症の化学療法に於ける血清鉄、銅、蛋白及び臓器鉄、銅の態度に就いて

吉田利雄・中山孝雄・久保田裕

日本医科大学行徳内科学教室

吾々は昨年来 H<sub>37</sub>Ra, H<sub>37</sub>Rv (35 mg) を用い実験的結核性空洞形成の実験を試みたが、此菌使用量では何れも空洞は第2週目に生成した。此際血清鉄は著減し、血清銅は逆に増加したが、其際指摘した様に前者は後者に比し其値の変動が遙かに大である。よつて血清鉄は空洞形成に重大な関係を持つものではあるまいか。之等の事実に基づき、第2次抗原接種直後より鉄を十分に供給するならば、生ずべき結核アレルギーによる抗原抗体反応はある程度制禦されうるのではあるまいか。更に鉄と化学療法剤の併用は、菌の増殖阻止により空洞形成が阻害され得るかも知れない。之等の実験成績と対比するために抗アレルギー剤強力ネオミノファーゲンC及び丸山ワクチンを使用し、且之等が血清鉄及び銅の変動に如何なる態度を顕わすかを窺知せんとして以下実験を行なつた。第1群 対照 (健康家兎を使用し、瀉血性貧血のないことを確めた)、第2群 無処置対照 (H<sub>37</sub>Ra 接種)、第3群 Fe(25 mg 週2回筋注) + SM (毎日 50 mg 筋注)、第4群 SM (毎日 50 mg 筋注)、第5群 丸山ワクチン (0.1 cc 週1回皮下注)、第6群 強力ネオミノファーゲンC (毎日 2.5 cc 静注)。

(1) 血清鉄及び銅 Fe+SM 群では1週後 745 mcg/dl となり、すでに飽和量を越えたが、第2週目では 462 mcg/dl となり低値を示したが、依然として飽和量を越えている。以後漸増し第5週目には 755 mcg/dl となる。SM 群及び強力ネオミノファーゲンC群は無処置対照群と余り異つた値を示さない。血清銅は各群共に無処置対照群に比して特に著しい変化は見られなかつた。

(2) 臓器鉄及び銅 SM+Fe 群及び強力ネオミノファーゲンCとの比較を第5週目に行なつた。前者は肝では ferritin は無処置対照群の約 1.6 倍、non-hemin 鉄は 3.5 倍を示し、ferr./N-h では無処置群よりも却つて低値を示した。腎、肺では ferritin, non-hemin 鉄は両者共に 2 倍を示した。

(3) 血清蛋白 処置群全例に於いて総蛋白量は著変が認められないが、Al の減少、γ-GI. の増加が認められた。

(4) 剖検 SM 群は全例 (3 例) に於いて、又 Fe+SM 群は 10 例中 3 例に於いて乾酪化が認められ、2 例に於いて空洞が認められたが、残り 5 例は顕著な病変が見られなかつた。強力ネオミノファーゲンCでは 3 例

中 1 例のみが乾酪化が見られたが 2 例は病変は殆ど見られなかつた。

以上の実験より見れば、Fe+SM 群と強力ネオミノファーゲンCとの間には大なる成績の相違はない様であるが勿論菌量及び其他の条件を考え、更に例数を重ねて検討し度い。

## (117) ポーラログラフによる抗結核剤の研究

谷奥喜平・銭坂藤隆

信大皮科

抗結核剤、特に INAH 及びその誘導体は複雑な代謝過程を営みその作用機序については尚不明な点を多く残している。吾々は INAH 及びその誘導体の作用機序の一端を明らかにせんものと之等薬剤を家兎に投与後尿中代謝産物についてポーラログラフを応用し 2, 3 の知見を得たので報告する。INAH の生体内分解及び抱合産物に対する分別定量はマゾトメトリー、ペーパークロマトグラフィー等が応用されているが尚疑問の存在するところである。INAH の還元性を応用したポーラログラフに関しては NEUSS (1952)、丸山 (1952) 等により酸性側で 2 段の波形を示すことが明らかにされた。又 TOMPKINS and SCHMIDT 及び丸山等は Nicotin 酸, Trigonelline, Pyridine の 3 者はポーラログラフで分別定量可能であると報告した。吾々は先づ家兎尿を支持塩 KCl を用いて pH 1~12 迄、0~-1.2 volt で還元される物質の有無をポーラログラフ上で追求した所上記の条件に於ては、INAH 及びその代謝産物の定量に影響を与えらるものを見出し得なかつた。家兎尿に INAH を溶解したポーラログラフは明らかな 2 段波を示す。然し水溶液の場合と比較すると、第 1 の還元波が抑制を受ける。之は 12,000 回転 50 分の遠心にて上層を取れば除去可能である。即ち極大波抑制に使用する Gelatin の場合も同様の態度を示すことより尿中に存在する高分子の有機化合物が Gelatin 様の作用を示すと考えられ尚追求中である。次に pH による INAH の還元波は、酸性側で 2 段波をアルカリ側で 1 段波を現す。INAH 及びその誘導体の濃度と拡散電流との関係を調べると、直線性があり定量に充分応用出来ると考えられる。INAH の代謝産物中ニコチン酸は 1 段波を現し、アセチル化物も 1 段波を示しこの波は INAH の還元波の第 2 の波に一致する。之等 3 者の半波電位の開きは酸性側で大きく明瞭な波形が得られる。INAH の誘導体は INAH とほぼ同一の半波電位を有する 2 段の還元波が得られる。即ち INAH の還元機構は、第 1 の還元によりイソニコチン酸アミドを成生し更にこのイソニコチン酸