

化学療法剤の生体防禦機転に及ぼす影響に関する研究 特に抗結核剤について

第1篇 白血球運動機能に及ぼす影響

国立愛知療養所 (所長 久野 馨)

名古屋大学医学部内科第一講座 (主任 日比野 進)

尾 関 一 郎

(昭和 26 年 7 月 31 日受付)

第1章 緒 言

Sulfamin 剤の体内治効機序に関し、始め多くの学者により抗体の産生、あるいは網内系を刺激して喰菌作用を強めると想像されていたが、Burgens¹⁾は感染局所への迅速な白血球の集りを誘致するその機能には影響を及ぼさぬといひ、Coman²⁾は白血球の趨化性は認めないが、白血球は Sulfamin 剤の近くでその運動性を停止するといひ、Marshall³⁾、Osgood⁴⁾、King⁵⁾、Long⁶⁾、Gay⁷⁾、長林・江沢⁸⁾等は白血球に対する作用は意外に僅少にしていずれも治療適量では何ら影響されぬといひ、その後、八子⁹⁾は白血球の局所への遊出を抑制するといひ、真下¹⁰⁾は白血球の喰喰機能及び免疫体産生の速度、量及び質は影響されないといひ、之に反して畔柳¹¹⁾は Sulfapyridin 注射により一過性の白血球機能低下を認めている。Penicillin に関しては Fleming¹²⁾、Chain、Flarey¹³⁾、Herrell、Heilmann¹⁴⁾等は白血球機能には変化を及ぼさぬといひ、Moore¹⁵⁾は喰喰機能充進及び肉芽組織の發育を促進するといひ、畔柳¹⁶⁾は白血球機能に対する賦活作用ありと云ひ、且つ、これは加熱によりても変化せずといひ。一方所謂抗結核剤に関するこれ等作用についての報告は乏しい。池崎¹⁷⁾は Streptomycin 及び Penicillin に対する白血球作用はその中の K, Na, Ca, に左右され血中濃度にあまり影響されないといひ、吉村¹⁸⁾は結核患者に Streptomycin 注射後、白血球墨粒喰喰率は短時間に著明な充進を認め、原川¹⁹⁾も同様な報告をしている。又久保²⁰⁾は Streptomycin 投与量に喰喰率は平行しないといっている。Para amino Salicylic acid に関しては Erdei²¹⁾は抗炎症的効果、及び白血球刺激作用ありといっている。TBI-698 に関しては Domagk²²⁾は生活機能の減弱した結核菌に対する喰細胞、殊に組織球の喰菌作用ありといっている。私は化学療法剤、殊に抗結核剤について、まず白血球の遊走機能に及ぼす影響を観察してみた。

第2章 実験材料及び実験方法

被検動物：生後 10 ヶ月以上の健康成熟家兎(体重

2kg 前後)を実験前3週間の観察飼育を行った。実験は食後 10 時間以上を経過せる空腹時に行つた。

実験方法：杉山氏²³⁾の白血球遊走速度測定法に従う(図はいずれも注射前を 100 として注射後の遊走距離を % にて表したものである)。

第3章 実験成績

第1項 対照実験(第一図)

1. 蒸溜水：3cc を健康成熟家兎大腿筋肉内注射し、その後の仮性エオジン白血球(以下仮エ白血球とす)の運動を時間的に経過を追つて観察したが、遊走速度は 2—3 n 内外の動揺範囲に属す。
2. propylene Glycol：毎 kg, 0.5cc 前同様筋肉内注射(以下筋注とす)するも仮エ白血球の遊走速度は著しい影響を認めない。

第2項 各種ホルモン製剤(第一図)

- 1) 脳下垂体前葉ホルモン製剤：prae hormon (塩野義)を用う。250 レツテ単位筋注するも著しい影響を受けない。
- 2) 脳下垂体後葉ホルモン製剤：pituiturin (Laxseed) 1cc (10, U. S. P. Units) 筋注するも殆んど影響を受けない。
- 3) 副腎皮質ホルモン製剤：Rindex (塩野義)を用う。1cc 筋注するも変化を見ない。
- 4) 卵胞ホルモン製剤：Pelamin (塩野義)を用う。500 M.U. 筋注するも影響を認めない。

第3項 自律神経毒(第一図)

- 1) Adrenalin：Adrenalin (三共), 0.5cc 筋注により仮エ白血球の遊走速度は 6 時間に到るも著しい変化を見ない。
- 2) Pilocarpin：10% Pilocarpin hydrochlorid (マルコ), 0.5cc 筋注するも著しい変化を受けない。

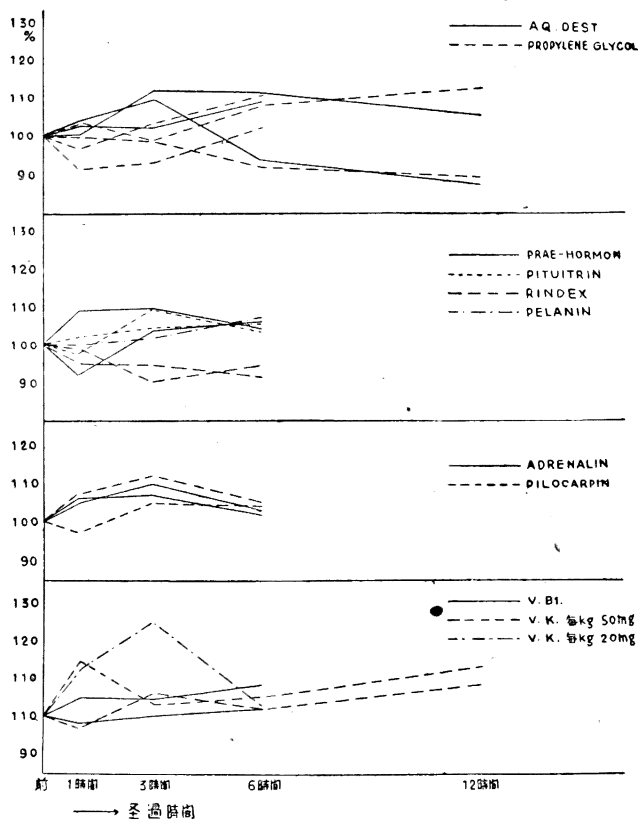
第4項 ビタミン製剤

- 1) ビタミン B₁ (武田)：1.5mg 筋注するも遊走速度には影響を認めない。
- 2) ビタミン K：多少の抗結核菌作用を有するといわれているが、V. K₃ (武田)毎 kg, 5mg 筋注では著しい影響を見ないが、毎 kg 20mg 注射では注射後 3 時間を頂点とする軽度な促進を認める。

第5項 (第二図)

ホー図

各種薬剤の假性工オチン白血球の遊走速度に及ぼす影響



1) 感光色素製剤: Lumin (日本感光色素研究所), 0.025mg 筋注により仮工白血球の遊走速度は軽度な促進を認める。2) Omnin (黒田): 0.5cc 筋注により2例中1例は注射後1時間を頂点とするかなりの促進を認めるも、他の例では明らかでない。3) A.O.: 1.5cc 筋注

により注射後1時間を頂点とする短時間内の軽度な促進を認める。4) シュワルツマン濾液: Communin (藤沢), 0.5cc 筋注により注射後1時間目を頂点とし、8時間に到るもなお軽度な亢進を認める。5) Cepharanthin; 0.05mg 筋注によりかなり長く亢進が認められる。

第6項 Sulfamin 製剤(第三図)

1) Acetosulfamin; 10% Acetosulfamin (日本薬品), 1cc 筋注によるも仮工白血球遊走速度には何ら影響は認められない。2) Sufapyridin; Trianon(田辺), 毎 kg, 40mg 筋注により注射後1時間を最大とする短時間の低下を認める。3) Sulfamethylthiazol: neo Disseptal(中外), 1cc 筋注により短時間内の軽度な低下を認める。4) Methylpromizol(中外): 毎 kg, 20mg 筋注により5例中3例は注射後1—3時間を最大とする機能低下を見るが、他の2例は寧ろ亢進を見る。毎 kg, 10mg 筋注では注射後3—6時間を最大とする軽度な促進を認める。5) Promin: 30% protomin(吉富), 0.5cc 静脈内注射により遊走速度は短時間低下を来す。

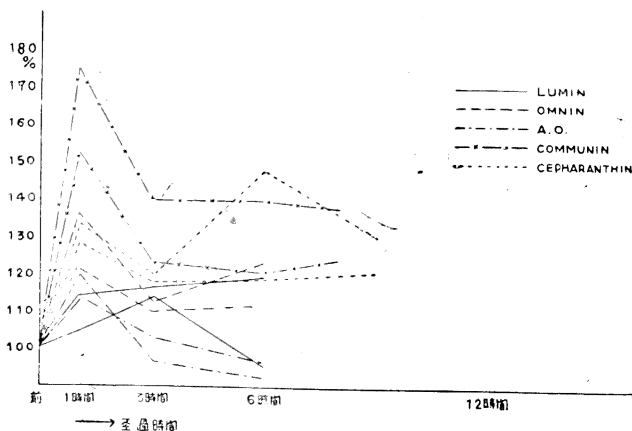
第7項 抗生物質(第四図)

1) Penicillin; 市販 Penicillin (三洋), 毎 kg 500u 筋注により仮工白血球の遊走速度は注射後1時間を頂点とし、3時間前後にて注射前の速度に近づく促進を認める。毎 kg, 1000u 筋注によりても同様な傾向が見られ、且つ投与量による遊走速度促進度の差は殆んど認められない。

〔加熱 Penicillin, 市販 Penicillin(三洋)を 100 度, 1 時間, 加熱せるものを, 毎 kg, 500u 筋注するも仮工白血球の遊走速度は注射後6時間に至るも殆んど影響を受けない。すなわち畔柳の成績と相反す。〕2) Streptomycin; Streptomycin Hydrochloride (Squibb), (以下 SM とす), 毎 kg, 2mg, 10mg, 20mg, 100mg 筋注により仮工白血球の遊走速度は注射後3—6時間を最大とする著明な促進を認め、その作用は12時間及びそれ以上に及ぶ。概ね注射量とは関係しないようである〔加熱 SM: 100度, 30分, 加熱せる SM, 毎 kg, 20mg 筋注によりては遊走速度は殆んど変化を見ない。寧ろ一時的低下の傾向を認める。〕3) Dihydro-SM; 毎 kg, 20mg 筋注により前同様、著明な促進を認める。3) Chloromycetin; 毎 kg, 50mg 筋注により注射後1—3時間を最大とする軽度な促進を認めるが、6時間前後で旧に復す。

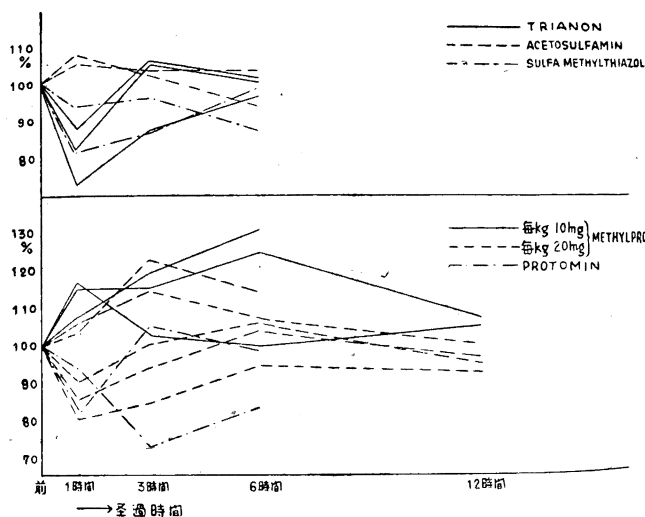
ホー二図

各種薬剤の假性工オチン白血球の遊走速度に及ぼす影響



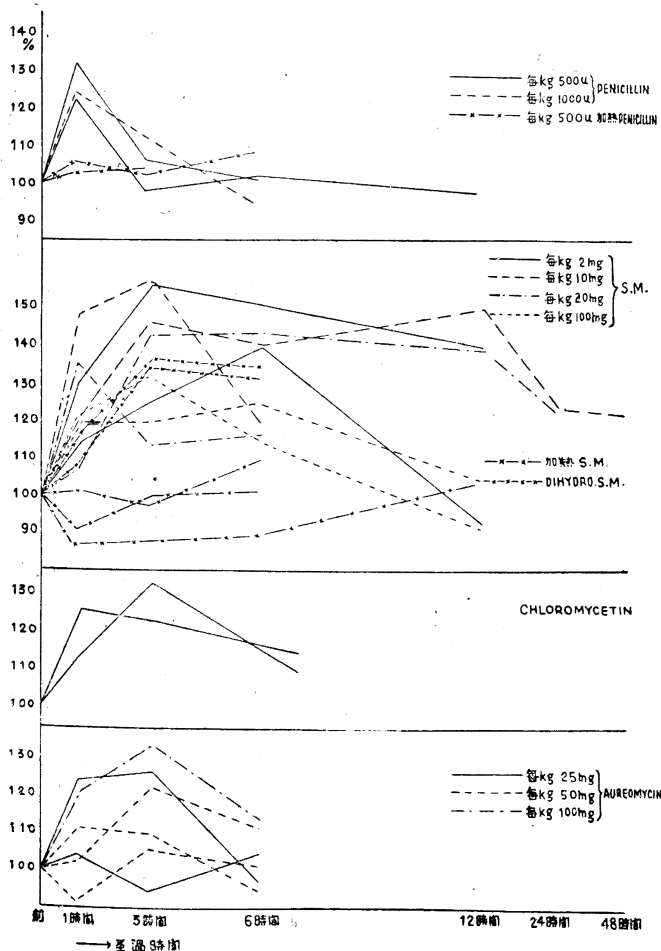
お 三 図

SULFAMIN 製剤の假性エオザン白血球の遊走速度に及ぼす影響



お 四 図

抗生物質の假性エオザン白血球の遊走速度に及ぼす影響



4) Aureomycin; 毎 kg, 100mg 筋注により注射後 3 時間を最大とし, 6 時間にて注射前の速度に近づく促進を認めるも, 毎 kg, 25mg 筋注では前者ほど著しい促進は見られない。

第 8 項 抗 結 核 剤 (第五図)

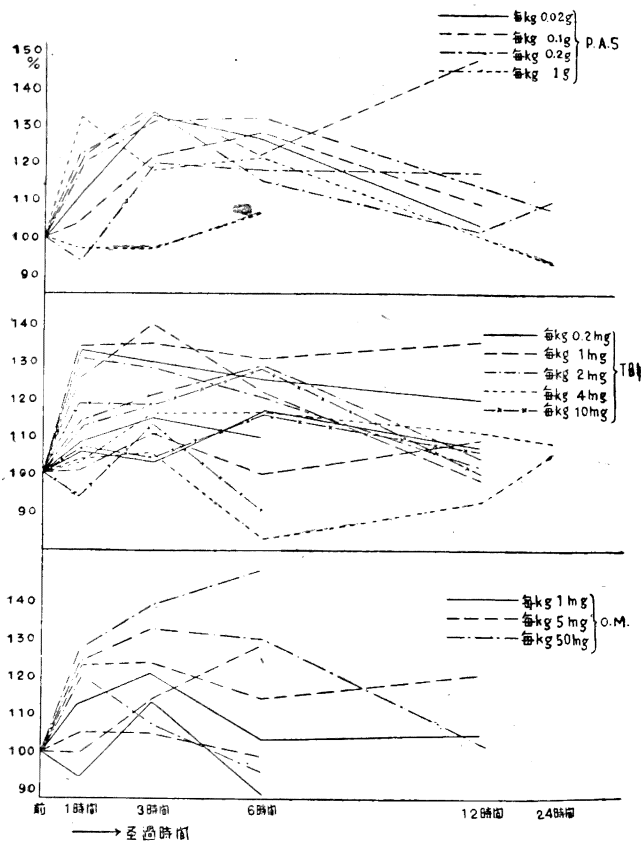
1) Para Amino Salicylic acid (PAS); Nippas (田辺), 毎 kg, 0.02g, 0.1g, 0.2g 筋注により, 一般に注射後 3—6 時間を最大とし, 12 時間以上にも及ぶ速度の促進を認めるも, SM 注射群に比すれば少々劣る感あり。且つ, この間における投与量によりは促進度に差違は認めない。毎 kg, 1g 筋注では速度は前群ほど著明でない。2) TBI—698 (TBI); Tebeu (武田), 毎 kg, 0.2mg, 1mg, 2mg 筋注により, 一般に注射後 3—6 時間を最大とする促進を認め, 且つそれは 12 時間以上にも及ぶ。毎 kg, 4mg, 10 mg 筋注では促進度低く, 寧ろ促進度低下に傾く例も認められる。3) Ortho amino phenol (OM); 毎 kg, 50mg 筋注により注射後 3—6 時間を最大とする促進を認めるが, 毎 kg, 1mg, 5mg 筋注では促進は著明でない。4) A O, Cepharanthin, は第 5 項に, Methylpromizol, promin は第 6 項に, SM は第 7 項にそれぞれ記載した。

第 4 章 総 括 及 び 考 察

健康成熟家兎の假エオザン白血球の遊走速度は蒸留水, propylene Glycol, ホルモン製剤 (脳下垂体前葉及び後葉ホルモン製剤, 副腎皮質ホルモン製剤, 及び卵胞ホルモン製剤), 自律神経毒 (Adrenalin, Pilocarpin), 及びビタミン製剤 (V. B₁ 及び V. K₃) 注射によるも 2—3u 内外の動揺にして牧野²⁴⁾のいう生理的動揺範囲にある。V. K₃ 大量注射では短時間内の促進を見る。感光色素製剤, Omuin, シュワルツマン瀝液, A.O, Cepharanthin の筋注により共に注射後 1 時間を頂点とする短時間の促進を認める。シュワルツマン瀝液に関しては畔柳¹¹⁾の成績と一致する。Sulfamin 剤に関しては 10% aceto Sulfamin, 1cc 筋注では何ら假エオザン白血球の遊走速度に影響を与えなかつたが, Sulfapyridin, 毎 kg, 40mg 及び 10% Sulfamethylthiazol, 1cc 筋注では

ホ 五 図

所謂結核化学療法剤の假性エオチン白血球の遊走速度に及ぼす影響



遊走速度は一時的に阻害されるが、注射後3時間内外で注射前に近づく。この場合投与量が問題になるが、牧野²⁴⁾は諸化学物質の注射量少なる場合は速度促進し、注射量大なときは低下を示すというも、久保²⁵⁾によれば Sulfapyridin の耐量は家兎では毎 kg, 500mg 程度であるといい、又 Dyke²⁶⁾は最低耐量は毎 kg, 400mg、耐過量、毎 kg, 2000mg であるといっているから、私の用いた Sulfapyridin 量は所謂中毒量ではない。Methylpromizol は毎 kg, 10mg 筋注では短時間内の軽度な促進を認めるも、毎 kg, 20mg 筋注では促進低下、相半ばする。30% protomin, 0.5cc 静注によりても短時間内白血球運動性の低下を認める。

Penicillin に関しては市販 Penicillin, 毎 kg, 500u, 1000u 筋注により共に注射後1時間前後を最大とする促進を認めるが、注射後3時間にして殆んど旧に復する。これは Ercoli, Lewis²⁷⁾のいうように血中濃度消失後もなお長時間感染防禦作用の残るということ、及び Tawetz, Bloonfied のいう血中有効濃度の維持できぬ投与間隔でもなお効ありということ、更に Gibson²⁸⁾, Eagle²⁹⁾ のいう一日投与単位が同じであれば注射時間隔には治効上

差を認めないということと関連して考えると興味ある問題である。又 100 度、1 時間、加熱により市販 Penicillin はその機能は消失するのは前記群柳¹⁶⁾の成績と相い反する。SM については毎 kg, 2mg, 10mg, 20mg, 100mg, 及び Dihydro-SM, 毎 kg 20mg, 筋注によりいずれも注射後 3—6 時間を最大とする仮エ白血球遊走速度の著明な促進を認め、且つそれは 12 時間及びそれ以上に及ぶ。又、この間の投与量では促進度に認むべき差違はなかつた。これはトルード協会の研究³⁰⁾による SM の効果は、1 日量、2g, 0.5g の頻回投与又間歇投与によりても治効には影響を認めない。更に岩崎³¹⁾は 1 日量、0.3g, 0.2g 投与によりても治効上の差は見られなかつたという臨床成績の説明に対する考按の一つの資料と考えられる。Chloromycetin, 毎 kg, 50mg, 及び Aureomycin, 毎 kg, 100mg 筋注により共に短時間内の亢進を認めるが、Aureomycin, 毎 kg, 50mg, 25mg 筋注では明らかでない。PAS に関しては、PAS, 毎 kg, 20mg, 100mg, 200mg 筋注により注射後 3—6 時間を最大とし、12 時間及びそれ以上も持続する遊走速度の促進を認めるが、SM のそれに比すれば稍々劣る感あり、毎 kg, 1g 筋注では牧野のいう投与量の大なためか速度の阻害を認める。T.B.I. に関しては毎 kg, 0.2mg, 1mg, 2mg 筋注により共

に注射後 3—6 時間を最大とする促進を認めるも、SM に比すれば稍々劣る感あり、又毎 kg, 4mg, 10mg 筋注では投与量の大なるためか促進度低く、寧ろ速度低下の傾向を思わせるものあり。OM については毎 kg, 50mg 筋注では注射後 3—6 時間を頂点とする促進を認めるが、毎 kg, 1mg, 5mg 筋注では著明でない。

第 5 章 結 論

私は健康成熟家兎を用い各種化学療法剤、殊に抗結核剤が、その仮エ白血球の運動に及ぼす影響を時間的に追及観察し、併せて他の薬剤とのそれを比較した。

1) 蒸溜水: Propylene Glycol, ホルモン製剤及びビタミン製剤は仮エ白血球の運動性に認むべき影響を及ぼさない。ビタミン K, 大量投与では軽度な促進を認める。

2) 感光色素製剤: オムニン, シュワルツマン濃液、及び Penicillin 注射により仮エ白血球の運動性は注射後 1 時間前後を頂点とし、Chloromycetin, Aureomycin では注射後 3 時間を頂点とする短時間の促進を認めるが、acetosulfamin では影響は認められず。Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol では寧ろ一過性の低下を認める。

又加熱 Penicillin はその機能を消失する。

3) 所謂抗結核剤: SM, PAS, TB₁, OM, Cepharanthin, AO, Methylpromizol, 及び Promin 等を一括して考察して見るに, SM, PAS, TB₁, 及び OM は共に健康家兎仮エ白血球の運動を著明に亢進させる。その作用は注射後 3—6 時間を頂点とし, 12時間及びそれ以上に及ぶ。促進度は SM>PAS≧TB₁>OM の順である。又 Cepharanthin, AO, 及び Methylpromizol も注射後 1 時間を最大とする短時間の運動性の促進を認めるが, Promin, 及び大量の Methylpromizol 注射では寧ろ一過性に阻害される。但し SM は加熱によりその機能を消失する。以上の如く一般に所謂抗結核剤は結核菌に対する直接作用の外に白血球運動機能に著明な影響を及ぼす。すなわち抗結核剤による結核症治効機序において生体防禦反応の演ずる役割を考慮の外に置くことはできない。

文 献

- 1) Burgens: D. M. W., 17, 672, 1937.
- 2) D. R. Coman: A. J. M. S., 196: 273, 1938.
- 3) E. K. Marshall & W. C. Cutting: J. A. M. A., 110: 252, 1938.
- 4) E. E. Osgood: J. A. M. A., 110: 349, 1938.
- 5) J. T. King, B. S. Green & A. F. Henschell: proc. Soc-exp. & Med., 38: 81, 1938.
- 6) E. A. Alies & P. H. Long: J. A. M. A., 109: 1524, 1939.
- 7) F. P. Gay & A. R. Clark: J. Exp. Med., 66: 535, 1937.
- 8) 長林・江沢: 医学と生物学, 9: 47, 昭21.
- 9) 八子: 医学と生物学, 10: 119, 昭22.
- 10) 真下: 診断と治療, 37: 29, 昭24.
- 11) 畔柳: 日新医学, 36: 60, 昭24.
- 12) A. Fleming: Brit. J. exp. Path., 10: 226, 1929.
- 13) E. Chain, M. A. Tennings, H. W. Flarey, J. Orr-Ewing, N. G. Heatley & A. G. Sanders: Lancet, 239: 226, 1940.
- 14) W. E. Herrell & p. Heilmann: A. J. M. S., 206: 221, 1943.
- 15) R. A. Moore: J. Lab. & clin. Med., 31: 1279, 1946.
- 16) 畔柳: 日新医学, 36: 314, 昭24.
- 17) 池崎: 医療, 5: 21, 昭26.
- 18) 吉村・久保: 日本臨床, 7: 32, 昭24.
- 19) 原川: 血液学会報告, 昭25.
- 20) 久保: ペニシリンⅢ: 534, 昭25.
- 21) Erdei, A.: Lancet, 1: 791, 2: 118, 1943.
- 22) Domagk: Chemo therapie d. Tuberculose Mit Thiosemi Karbazonen, 1950.
- 23) 杉山: 血液及び組織の新研究と其の方法(南江堂) 昭17.
- 24) 牧野; 十全会雑誌, 36: 863, 1180, 1732, 昭63 7: 1668, 昭7. 37: 1149, 1185, 昭11.
- 25) 久保: 日本伝染病学会雑誌, 16: 123, 昭16.
- 26) Dyke, H. B., Green, R. O., Fake, G. & Mackee, C. M.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 42: 410, 1939.
- 27) Er Coli. N. Lewis: proc. Soc. exp. Biol. & Med., 67: 227, 1948.
- 28) Gibson, C. D.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 67: 278, 1948.
- 29) Eagle: Inn. Int. Med., 260, 1946.
- 30) Streptomycin in the of Tuberculosis, Current, 138: 589, 1948.
- 31) 岩崎: 臨床内科小児科, 5: 219, 昭25.