

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 2 篇 白血球貪喰機能に及ぼす影響

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 8 月 14 日 受付)

第一章 緒 言

Sulfamin 剤の使用に際し, Marshall¹⁾, Osgood²⁾, King³⁾, Long⁴⁾, Gay⁵⁾, 長林⁶⁾, 等はいずれも治療適量では白血球機能に影響を及ぼさぬといひ, 真下⁷⁾も白血球貪喰機能の速度, 量及び質に影響を見ないといつてゐるが, Bigler, Kreuzmann, Remington, 八子⁸⁾等は白血球機能抑制作用ありといひ, 畔柳²⁴⁾も Sulfapyridin 投与により一過性の白血球貪喰機能の低下を認めている。Penicillin に関しては Fleming¹⁰⁾, Chain¹¹⁾, Herrel¹²⁾ 等は白血球機能には変化を及ぼさぬといつてゐるが, Moore¹³⁾, 畔柳²⁴⁾, 等は白血球貪喰機能の亢進を認めている。抗結核剤に関するこれら作用についての報告は乏しい。吉村¹⁴⁾は結核患者に Streptomycin(S.M)注射により白血球の墨粒貪喰率は短時間の亢進を認めるといひ, さらに久保¹⁵⁾は SM 投与量に貪喰率は平行しないといつてゐる。PAS に関しては Erdei¹⁶⁾ 白血球刺戟作用ありといひ, TB 1-698 (TB 1 と省略す) に関しては Domagk⁹⁾, は生活機能の減弱した結核菌に対する貪喰細胞の喰菌作用ありといつてゐる。私は化学療法剤, 殊に抗結核剤の生体防禦機転に及ぼす影響を観察し, 第一篇に白血球運動機能に及ぼす影響を記載した。本第二篇に白血球貪喰機能に及ぼす影響を報告する。

第二章 実験材料及び実験方法

第一節 実験材料

- 1) 被検動物, 生後 10 ヶ月以上の健康成熟家兎(体重 2kg 内外), 実験前 3 週間の観察飼育を行つた。
- 2) 墨汁液は田辺²⁵⁾に従ひ, ケン酸ソーダ液 (Nat. Citrat. 3.0g, NaCl, 0.09g, Aq. dest. 100cc) の 5cc をもつて古梅園製紅花墨により墨汁をつくり濾紙にて 3 回濾過す。この墨汁液の濃度を ZEISS プルリヒ比色計にて比色するにその 100 倍稀釈液は液槽 10mm のものを使用し Filter 青(波長 480), 緑(波長 510)を使用し検すれば青では 1.6, 緑では 2.6, 対照の蒸溜水とその色調が一致する程度のもの] これ等はすべて使用直前に毎回調製する。
- 3) 試験管は内径 0.6cm, 長さ 7cm にしてその内面

は薄く滑に封蠟せるものを用う。

第二節 実験方法

実験家兎の耳殻静脈より湧出する血液を直ちに孵卵器中より取り出せるピペットにてその 0.09cc の目盛まで吸引し, さらに墨汁液を 0.1cc 迄みだし, これを前記封蠟せる試験管内に吹き出す。この試験管を数回軽く振盪し直ちに孵卵器中に入れ折々軽く振盪し充分墨粒と血球とを混和せしむる。1 時間後この試験管内の混合物を一滴, 載物硝子に塗抹する。而して乾燥, メチールアルコールにて固定, ギムザ氏液にて染色を行う。しかして仮性エオジン嗜好性白血球(以下, 仮エ白血球とする) 200 個を数え, その墨粒貪喰率及び墨粒貪喰度を算定したが本篇においては主として貪喰率について報告する。

1) 墨粒貪喰率: 仮エ白血球を 200 個を数え, その際出現する墨粒貪喰細胞の百分率を算定し貪喰率とする。

墨粒貪喰度: 杉山¹⁷⁾に従ひ算定する。

2) 図は薬剤投与前を 100 としその後における墨粒貪喰率の数値の変化を示す。

第三章 実験成績

第一項 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(以下, 筋注とする)し, 仮エ白血球の墨粒貪喰機能への影響を時間的に経過を追つて観察したが, 注射後 12 時間に到るも墨粒貪喰率は生理的動揺範囲にある。

2) Propylene Glycol: 毎 kg, 0.5cc 前同様注射し仮エ白血球墨粒貪喰率は 12 時間追及するも生理的動揺範囲を出ない。

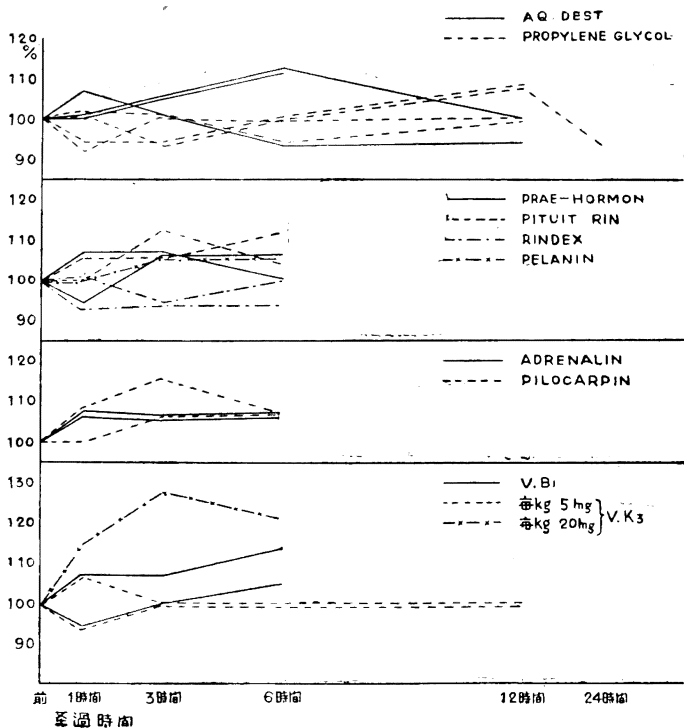
第二項 各種ホルモン製剤(第一図)

1) 脳下垂体前葉ホルモン製剤: Prae-Hormon (塩野義)を用う。250 ラツテ単位, 筋注するも仮エ白血球の墨粒貪喰率は注射後 6 時間に到るも著しい影響を認めない。

2) 脳下垂体後葉ホルモン製剤: Pituitrin(Laxeed)を用う。1cc (10.U.S.P. units) 筋注するも貪喰率は注射後 6 時間に到るも変化を見ない。

ホ一図

各種薬剤の假工白血球墨粒食喰率に及ぼす影響



3) 副腎皮質ホルモン製剤: Rindex (塩野義) 1cc 筋注するも食喰率は注射後6時間に到るも影響を見ない。

4) 卵胞ホルモン製剤: Pelanin (塩野義), 500M.U 筋注するも注射後6時間に到るも假工白血球墨粒食喰率には変化を見ない。

第三項 自律神経毒(第一図)

1) Adrenalin: Adrenalin (第一製薬) 0.5cc 筋注

より假工白血球墨粒食喰率は注射後1時間を頂点とし、3時間前後にて注射前に近づくかなりの亢進を認める。

3) A.O: 1.5cc 筋注により食喰率は注射後1時間を頂点とし、3時間前後にて注射前に近づく著明な亢進を認める。

第六項 Sulfamin 製剤(第三図)

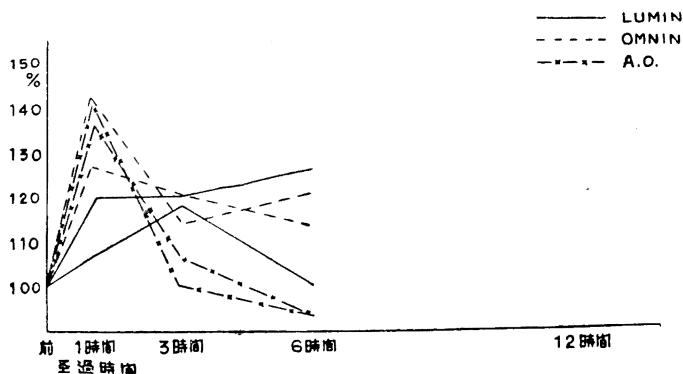
1) アセトスルファミン: 10% アセトスルファミン (日本薬品), 1cc, 筋注により假工白血球墨粒食喰率は注射後6時間に到るも何ら影響は認められない。

2) スルファピリヂン, トリアノン (田辺) を用う。毎 kg, 40mg, 筋注により食喰率は1時間を最大とする低下を認めるも注射後3時間前後にて投与前の食喰率に近づく。

3) メチールプロミゾール(中外): 毎 kg, 10mg, 筋注では注射後3~6時間を最大とする軽度な食喰率の亢進を認める。毎 kg, 20mg, 筋注では5例中2例は同様な亢進を認めるが、他の3例では注射後1~3時間を頂点とする食喰率の低下を認め、6時間前後で注射前の食喰率に近づく。

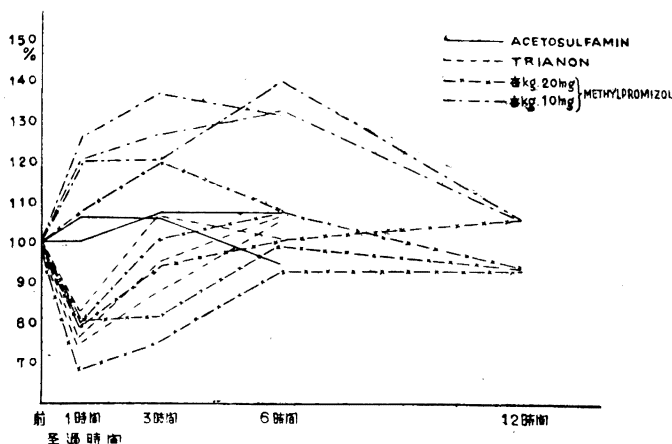
ホ二図

各種薬剤の假工白血球墨粒食喰率に及ぼす影響



第三区

SULFAMIN製剤の假エ白血球墨粒貪喰率に及ぼす影響



第七項 抗生物質 (第四図)

1) ペニシリン(三洋)：毎 kg, 500u, 筋注により假エ白血球墨粒貪喰率は注射後1時間を最大とし, 3時間前後で注射前の貪喰率に近づく著明な充進を認める。毎 kg, 1000u, 筋注によりても前同様な充進を認め, かつ投与量による貪喰率の差違は殆んど認められない。

2) ストレプトマイシン (Squibb)：毎 kg, 2mg, 10mg, 20mg, 100mg 筋注により假エ白血球墨粒貪喰率は注射後 3~6 時間を最大として, 12 時間及びそれ以上に及ぶ著明な充進を認める。かつ私の用いた投与量による貪喰率の差違は殆んど認められない。

3) オーリヲマイシン：毎 kg, 50mg, 100mg, 筋注により假エ白血球墨粒貪喰率は注射後 3 時間を最大とし, 6 時間前後にて投与前に近づく充進を認めるも, 毎 kg, 25mg 筋注では 2 例中 1 例は前同様充進を認めるも, 他の 1 例では注射後 6 時間に到るも殆んど影響は見られなかつた。

第八項 抗結核剤 (第五図)

1) パラミノサルチル酸：ニツパス(田辺)を用う。毎 kg, 0.02g, 0.1g, 0.2g, 筋注により假エ白血球墨粒貪喰率はそれぞれの家兎によりかなり個体差を認めるが, 一般に 3~6 時間を最大とする充進を認め, その作用は 12 時間及びそれ以上に及ぶ。かつ投与量により貪喰率には影響を認めない。毎 kg, 1g 筋注では 2 例中 1 例は前同様かなり貪喰率の充進を認めるも, 他の 1 例では注射後 6 時間に到るも無影響であつた。

2) TB1-698 (TB1)：Teben (武田)を用う。毎 kg, 0.2mg, 1mg, 2mg, 筋注により假エ白血球墨粒貪喰率はそれぞれの家兎によりかなり個体差を認めるが, 一般には 3~6 時間を最大とする貪喰率の充進を認め, その作用は 12 時間及びそれ以上に及ぶも, SM 注射群に

比すればやや劣る感がある。かつ投与量により貪喰率には影響を認めない。毎 kg, 10mg 筋注では貪喰率, 低く, 寧ろ低下の傾向を示す例も認められる。

3) オルトアミノフェノール(OM)：毎 kg, 1mg, 5mg, 50mg, 筋注により假エ白血球墨粒貪喰率はそれぞれの家兎により, かなり個体差を認めるが注射後 3 時間前後を最大とする短時間の貪喰率の充進を認める。

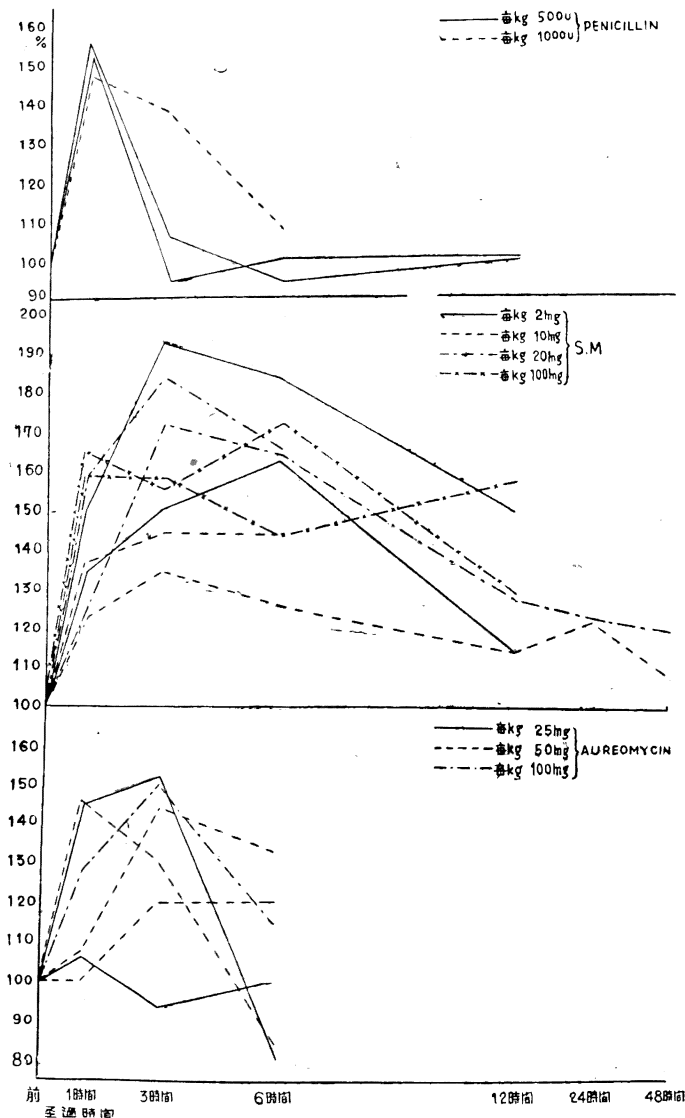
4) SM については第七項, メチールプロミゾールについては第六項, A. O. については第五項にそれぞれ記載した。

第四章 総括及び考察

私は前報²⁸⁾に假エ白血球の運動機能に及ぼす影響を抗結核剤と他の薬剤とを比較して報告した。白血球機能のうち遊走機能と並んで重要な貪喰機能について, これが化学療法剤, 殊に抗結核剤により如何に影響を受けるかについての報告は少ない。私は動物実験により, これ等の薬剤が白血球の貪喰機能に及ぼす影響を追及した。

健康成熟家兎の假エ白血球墨粒貪喰率は蒸留水, 及び Propylene Glycol 筋注により注射後 12 時間に到るも生理的動揺範囲にある。ホルモン製剤(脳下垂体前葉ホルモン, 脳下垂体後葉ホルモン, 副腎皮質ホルモン, 及び卵胞ホルモンの製剤), 自律神経毒 (Adrenalin, 及び Pilocarpine), 及びビタミン剤(ビタミン B₁, 及びビタミン K) 筋注によるも假エ白血球墨粒貪喰率は注射後 6 時間に到るも殆んど影響を及ぼさない。ビタミン K, 大量投与によりは注射後 3 時間を最大とし, 6 時間にて注射前に近づく貪喰率の充進を認める。感光色素製剤, オムニン, 及び AO は筋注により假エ白血球墨粒貪喰率は注射後 1 時間を頂点とし, 3 時間前後にて注射前の貪喰率に近づく充進を認める。感光色素剤に関しては津田²⁶⁾の成績と一致する。Sulfamin 剤に関しては前述の如く Colebrook¹⁹⁾, Marshall¹⁴⁾, Mac Mahon²⁰⁾, Osgood²⁾, King³⁾, Gay⁵⁾, Mellon, Mokinnay²¹⁾, 長林⁶⁾, 真下⁷⁾, 等は白血球機能には影響を及ぼさぬといひ, Bigler, Kveuzmann, Remington, 八子⁸⁾, 等は白血球機能抑制作用ありといひ, 畔柳²⁴⁾はスルフアピリヂン毎 kg, 30~50mg 投与により一過性の假エ白血球墨粒貪喰率の低下を認めている。私の成績では 10% アセトスルファミン, 1cc 筋注では假エ白血球墨粒貪喰率に認むべき影響はなかつたが, トリアノン, 毎 kg, 40mg 筋注により貪喰率は一時的に阻害され, 注射後 1 時間において最大にして, 3 時間前後で注射前の貪喰率に近づく。この場合投与量

水 四 区
抗生物質の假エ白血球墨粒貪喰率に及ぼす影響



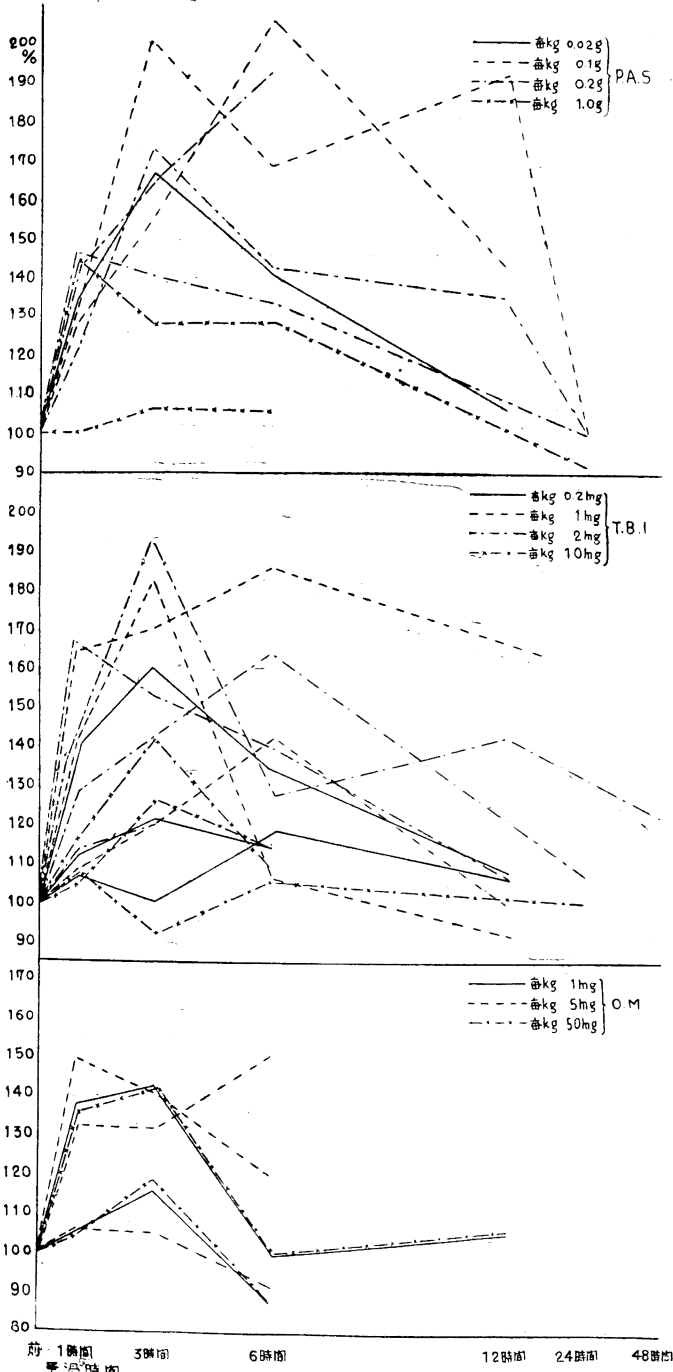
が問題となるが、久保²²⁾によればスルファピリヂンの耐量は家兎ではモルモットはほぼ同様、毎 kg, 500mg 程度であるといっているから、この程度の私の用いた量は所謂中毒量ではない。メチールプロミゾールに関して塩見²³⁾は喰菌作用の著明な変化は見られないといっているが、私の成績では毎 kg, 10mg 筋注では短時間の軽度な假エ白血球墨粒貪喰率の亢進を認めるも、毎 kg, 20mg 筋注では一部貪喰率の低下を認める例もあるが前述の如く恐らく毒性による低下と思われる。Penicillin については Fleming¹⁰⁾, Chain¹¹⁾, 等は白血球機能には何ら影響を及ぼさないといっているが、Moore¹³⁾, 畔柳²⁴⁾は貪喰

機能の亢進を認めている。私の成績では市販 Penicillin 毎 kg, 500u, 1000u, 筋注により假エ白血球墨粒貪喰率は短時間の亢進を認めるも、3~6時間で注射前に近づく、かつこの投与量においては貪喰率に差違を認めない。SM について海老名²⁷⁾は白鼠に SM を注射し結核菌に対する喰菌作用を検したが著明な影響は見られなかつたといひ、これは結核患者投与でも同様であるといひ。吉村¹⁴⁾は結核患者に SM, 0.5g を注射し白血球墨粒貪喰率を検し、注射後2時間を頂点とし、3~4時間で注射前の貪喰率に近く亢進を認めるといひ、原川¹⁸⁾も同様喰機能の亢進を認めているが、いずれも十分な検討はされていない。私の成績では、SM, 毎 kg, 2mg, 10mg, 20mg, 100mg 筋注によりいずれも注射後3~6時間を最大とする墨粒貪喰率の亢進を認め、その作用は12時間及びそれ以上に及ぶ。かつ投与量により貪喰率に著しい差違は認められない。オーリマイシンに関しては毎 kg 50mg, 100mg, 筋注では假エ白血球墨粒貪喰率は短時間の亢進を認めるが、毎 kg, 25mg 筋注では影響を受けない例も有する。恐らく投与量の少なるためと思われる。PAS に関して海老名²⁷⁾は結核菌の喰菌作用には影響を認めないといっているが、Erdei¹⁶⁾は白血球機能の刺戟を認めている。私の成績では PAS, 筋注後3~6時間を最大とし、12時間及びそれ以上に及ぶ假エ白血球墨粒貪喰率の亢進を認め、SM に比するも優るとも劣らざる感がある。PAS, 毎 kg,

0.02g, 0.1g, 0.2g, 筋注の間においては貪喰率亢進に著しい差違を見ないが、毎 kg, 1g 注射では寧ろ貪喰率の低下の傾向を示す例が見られる。TB1 については Domagk⁹⁾は結核菌に直接作用し、その生活機能を減弱せしめ、喰細胞に喰菌され易くなるといっているが、白血球自身の喰機能の状態については未だ報告されていない。私の成績では毎 kg, 0.2mg, 1mg, 2mg 筋注ではともに投与量による差違はなく、假エ白血球墨粒貪喰率は著しく亢進する。すなわち注射後3~6時間を最大とし、12時間及びそれ以上に及ぶ亢進を認めるも、SM に比すればやや劣る感がある。毎 kg, 10mg 注射では貪喰率の低下の傾向を示す例も見られる。これは恐らく投与

五 図

所謂結核化学療法剤の假エ白血球の墨粒貪喰率に及ぼす影響



量の大きなるためと思われる。O.M. については海老名²⁷⁾は結核菌に対する喰菌作用には何ら認むべき影響は見られないといっている。私の成績では毎 kg, 1mg, 5mg, 50mg 筋注により假エ白血球墨粒貪喰率はそれぞれの家兎によりかなりの個体差を認めるが短時間の亢進を認め

る。

これ等薬剤の假エ白血球墨粒貪喰度と貪喰率との関係を考察するに、蒸溜水 Propylene Glycol, ホルモン製剤 (Prae-Hormon, Pituitrin, Rindex, 及び Pelanin), 自律神経毒 (Adrenalin, 及び Pilocarpine) 及びビタミン製剤 (ビタミン B₁, 及び K) 筋注により假エ白血球墨粒貪喰度は注射後6時間に到るも著しい影響を受けない。ビタミン K 大量投与では貪喰度の短時間の亢進を認め、ルミン、オムニン、ペニシリン及びオーリマイシン注射では1~3時間を頂点とする短時間の貪喰度の亢進を認める。トリアノン注射では寧ろ貪喰度の一時的低下を認め、アセトスルファミン注射では貪喰度に無影響である。抗結核剤, SM, PAS, TB1, OM, メチールプロミゾール, 及び AO について見るに SM, PAS, TB1 投与群においては注射後3~6時間を最大とする貪喰度の著明な亢進を認め、OM, 及びメチールプロミゾール投与では1~3時間を、AO 投与では1時間を、それぞれ頂点とする貪喰度の亢進を認めるが、大量のメチールプロミゾール投与では一時的の貪喰度の低下の傾向を認める。すわちこれ等抗結核剤及び各種薬剤の假エ白血球貪喰率に及ぼす影響は貪喰度への影響とほぼ平行関係を有する。

次に前報に報告した假エ白血球運動機能に及ぼす影響と墨粒貪喰機能への影響との関係を考察すると、蒸溜水, Propylene Glycol, ホルモン製剤 (Prae-Hormon, Pituitrin, Rindex, 及び Pelanin), 自律神経毒 (Adrenalin, Pilocarpine) 及びビタミン製剤 (ビタミン B₁, 及び K) 注射により假エ白血球運動機能, 及び墨粒貪喰機能は共に著しい影響を受けないが、ルミン、オムニン、ペニシリン、及びオーリマイシン注射では注射後1~3時間を

頂点とする假エ白血球運動機能, 及び貪喰機能の亢進を認めるが、その亢進度は貪喰機能においてやや著しい。トリアノン注射では運動機能及び喰機能の一時的阻害を認めるが、アセトスルファミン注射では共に無影響である。抗結核剤, すなわち SM, PAS, TB1, OM, メチ

ールプロミゾール、及び AO について見るに SM, PAS, TB 1 注射では仮エ白血球運動機能及び貪喰機能は共に注射後 3~6 時間を頂点とする著明な亢進を認めるが一般的には貪喰機能亢進度が特に著明であり、殊に PAS 投与による貪喰機能亢進は著しく、SM のそれに優るとも劣らざる感がある。メチールプロミゾール、OM 及び OM 注射は注射後 1~3 時間を、AO 注射は 1 時間を、それぞれ最大とする短時間の運動機能及び貪喰機能の亢進を認め、大量のメチールプロミゾール注射では寧ろ共に低下の傾向を認める。

第五章 結 論

私は動物実験により健康成熟家兎を用い、各種化学療法剤、殊に抗結核剤が健康家兎の仮エ白血球貪喰機能に及ぼす影響を観察し、併せて他の薬剤のそれを比較した。

1) 蒸溜水, Propylene Glycol, ホルモン製剤, 自律神経毒, ビタミン B₁ 及び K は仮エ白血球墨粒貪喰機能に認むべき影響を与えないが、ビタミン K 大量投与では貪喰機能の亢進を認める。感光色素製剤, オムニン, ペニシリン, 及びオーリヲマイシン, 注射は短時間の仮エ白血球墨粒貪喰機能の亢進を認めるが、スルファピリヂンは短時間の負性効果を認める。アセトスルファミンは認むべき影響を及ぼさない。

2) 抗結核剤: SM, PAS, TB 1, OM, メチールプ

ロミゾール、及び AO を一括して見るに、SM, PAS, TB 1, 及び OM は健康家兎仮エ白血球墨粒貪喰機能を著明に亢進させる。かつ作用時間は注射後 3~6 時間を最大とし、12 時間及びそれ以上に及ぶ。墨粒貪喰機能亢進度は PAS \cong SM>TB 1>OM の順である。投与量による貪喰機能亢進は S.M. 毎 kg, 2~100mg, PAS, 毎 kg, 0.02~0.2g, TB 1, 毎 kg, 0.2~2mg, の間では著明な差違は認められないが、PAS 毎 kg, 1g, TB 1, 毎 kg, 10mg の大量投与では、白血球貪喰機能は寧ろ阻害される傾向を認める。AO, 及びメチールプロミゾールは注射後短時間の仮エ白血球貪喰機能の亢進を認めるが、メチールプロミゾール大量注射では寧ろ貪喰機能の低下を認める。

以上の如く一般に抗結核剤は結核菌に対する抗菌作用の外に白血球貪喰機能に著明な亢進を及ぼす。

文 献

- 1) より 23) 迄は第一篇参照。
- 24) 畔柳: 日新医学, 34:214, 昭 22.
- 25) 田辺: 日本血液学会雑誌, 2:309, 昭 13.
- 26) 津田: 能本医学会雑誌, 23:355, 昭 24.
- 27) 海老名: 医療, 4:506, 昭 25.
- 28) 尾関: 結核, 27 卷, 4: 昭 27.

結核関係者の必携月刊誌

特集

☆四・五・六月号に連載
の 結核新薬文献
の 総合的紹介

資料速報

結核文献の抄録速報

主幹 隈部 英雄 定価 6ヶ月 900 円 (〒共)

結核研究の世界の水準, 結核問題の新知見, 新資料を簡便に,
短時間にキヤッチできる 20 世紀のスピード雑誌!!

結核文献の総索引, 便利な整理カード, 親切な案内役たる雑誌!!

——多忙な研究の寸暇に是非——

東京都千代田区神田三崎町 1-2

(申込先) 財団法人 結核予防会

振替 東京 3320

国内医学誌 一四〇 より
外国医学誌 三二一 より
毎月二十日発行
抄録 毎月