

原 著

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3篇 Adler u. Reimann コンゴ赤係数に及ぼす影響

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 30 日受付)

第一章 緒 言

スルファミン剤の登場以来, Boose, Finkelstone等は網状織内皮細胞系(網内系と省略す)機能を刺戟して抗体産生の促進を見るという、桜根、松村等も同調しているが、その後 Fleming¹⁾, Whitby²⁾ は化学療法剤は専ら抗菌性に作用し免疫機構の進展には影響を及ぼさぬといひ、Long³⁾, Gay⁴⁾, Mellon⁵⁾, 長林⁶⁾, 真下⁷⁾ 等、いずれも抗体産生、及び網内系機能の刺戟は認められないといっている。ペニシリンについては Marshall⁸⁾ は免疫機構の進展には影響を及ぼさないといひ、宮岡⁹⁾ も注射後5—24時間以内では網内系機能には無影響であるといっているが、高橋¹⁰⁾ は網内系機能を刺戟し、血中抗体も一過性に増加するといっている。網内系機能に対するこれ等化学療法剤の態度は一定の見解に達していない状態である。抗結核剤の該系への影響に関して、ストレプトマイシン(SMとする)について宮川¹¹⁾, 坂田¹²⁾, 等は網内系機能を亢進させるといひ、メチルプロミゾール(MPとする)について坂田¹²⁾は軽症結核患者では網内系機能は亢進、低下、半ばするが、中等症結核患者では寧ろ機能低下に傾むくといっているが、他の抗結核剤に関する報告は殆んど見られない。私は Adler u. Reimann コンゴ赤法¹³⁾を用い、化学療法剤、特に抗結核剤の網内系機能に及ぼす影響をうかがつてみた。

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 2 kg 内外), 実験前 3 週間の観察飼育を行つた。

2) コンゴ赤(Grubler)液, 生理的食塩水にて1%溶液として加熱滅菌して使用する。この色素液は1週間を経過すると新調した。標準液の1%コング赤液は使用時新調した。

第二節 実験方法

1%コング赤液, 毎 kg, 1 cc を空腹時家兎

耳殻静脈内に注入し, 注射後 4 分及び 60 分の 2 回に注射反対側耳殻静脈内より採血する。採血には注射器に予め, 3.8%クエン酸ソーダ液を 0.1cc 入れ, 2cc まで採血する。採血後凝血を防ぎ, 直ちに遠心沈澱し, 血漿と血球とを分離して得たる血漿をドボスタ比色計にて前述の標準液と比色検査し, かくして得た値より次式により{ 60 分後の血漿コング赤液濃度 / 4 分後の血漿コング赤液濃度 } x 100 = コング赤係数} コング赤係数を求める。網内系機能亢進はコング赤係数小さく, 機能減退はコング赤係数大となると考えられる。

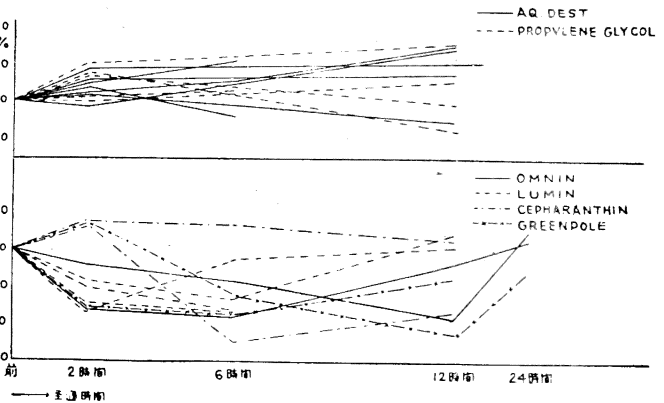
図は薬剤投与前のコング赤係数を 100% とし, その後におけるコング赤係数の変化を%にて示す。

第三章 実験成績

第一項 対照実験 (第一図)

1) 蒸溜水: 3 cc を健康成熟家兎大腿筋肉内注射(筋注と省略する)によりコング赤係数は時間の経過とともに軽度な増加の傾向を示すが, 注射後 12 時間以内においては著しい動揺を示さない。すなわち蒸溜水筋注により網内系機能は注射後 12 時間以内においては著しい影響を受けない。

2) Propylene Glycol: 毎 kg, 0.5 cc を前同筋筋注



によりコンゴ赤係数の僅かの変動をみたが、注射後24時間以内では著しい動揺を示さない。すなわち網内系機能は注射後24時間以内では著しい影響を受けない。

第二項 各種薬剤 (第一図)

1) 感光色素製剤: ルミン(日本感光色素研究所)を用う。0.025 mg 筋注によりコンゴ赤係数は4例中1例は注射後2時間を、3例は6時間を頂点とする減少を認めるが、注射後12時間においては注射前のコンゴ赤係数に近づく。すなわち網内系機能は注射後2時間、或いは6時間を頂点とする充進をみるが、注射後12時間においては注射前に近づく。

2) オムニン(黒田): 1cc 筋注によりコンゴ赤係数は2例中1例は注射後6時間を、1例は12時間を頂点とする減少を認め、24時間においてはともに注射前の値に近づく。すなわち注射後6時間、或いは12時間を頂点とする網内系機能の充進を認めるが、24時間においては旧に復する。

3) 葉緑素製剤: グリンボール(南方薬品)を用う。3mg 筋注によりコンゴ赤係数は2例中1例は6時間を、1例は12時間を頂点とする減少を認めるが、24時間では注射前に近づく。すなわち網内系機能は注射後6時間、或いは12時間を頂点とする充進を認めるが、24時間で注射前に近づく。

4) セファランチン: 0.1 mg 筋注によりコンゴ赤係数は2例中1例は注射後6時間を頂点とし、12時間にも及ぶ減少を示すが、他の1例では注射後12時間に到るもあまり変化は認められない。すなわち網内系機能は2例中1例では注射後6時間を頂点とし、その作用は12時間にも及ぶ充進を認めるが、他の1例では全く無影響である。

第三項 スルファミン製剤 (第二図)

1) アセトスルファミン: 10% アセトスルファミン(日本薬品)、2cc 筋注によりコンゴ赤係数は注射後2時間を頂点とし、6時間にも及ぶ減少を認める。すなわち網内系機能は注射後2時間を頂点とし、6時間にも及ぶ充進を認める。

2) スルファピリジン: トリアノン(田辺)を用う。毎kg、40 mg 筋注によりコンゴ赤係数は次第に増大し注射後6時間を頂点とし、12時間に到るもなお増加の傾向が見られる。すなわち網内系機能は注射後6時間を頂点とし、21時間に到るもなお低下の傾向が見られる。

3) メチールプロミゾール(中外): 毎kg、

50 mg 筋注によりコンゴ赤係数は次第に増大し、2例中1例は注射後6時間を、他の1例は12時間を頂点とする増大を認め、その作用は24時間にも及ぶ。すなわち網内系機能は注射後6時間、或いは12時間を頂点とする低下を認め、その作用は24時間にも及ぶ。

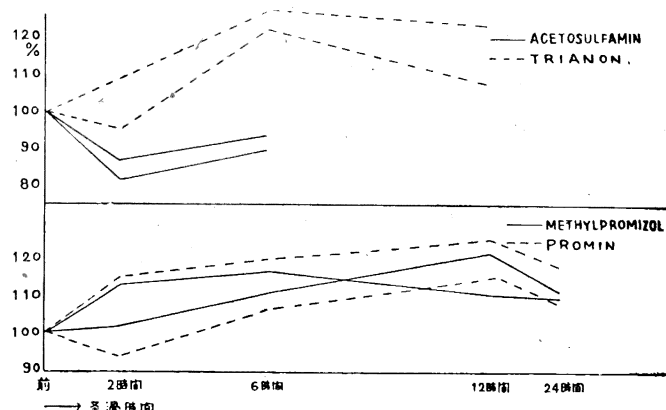
4) プロミン: 30% プロトミン(吉富)を用う。0.5cc 静脈内注射(静注と省略する)によりコンゴ赤係数は次第に増大し、注射後12時間を頂点とし、24時間にも及ぶ。すなわち網内系機能は注射後12時間を頂点とし、24時間にも及ぶ低下が認められる。

第四項 抗生物質 (第三図)

1) ペニシリン(三洋): 毎kg、500u 筋注により

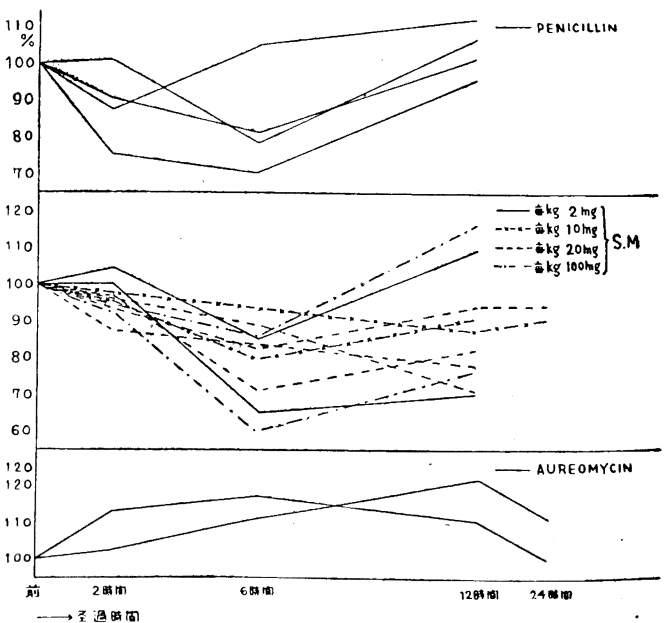
※ 二 図

SULFAMIN製剤のADLER u. REIMANNコンゴ赤係数に及ぼす影響



※ 三 図

抗生物質のADLER u. REIMANNコンゴ赤係数に及ぼす影響



コソ赤係数は、4 例中 1 例は注射後 2 時間を、3 例は 6 時間を頂点とする減少を認め、その作用は 12 時間にも及ぶ。すなわち網内系機能は注射後 2 時間、或いは 6 時間を頂点とする充進を認め、その作用は 12 時間にも及ぶ。

2) ストレプトマイシン(SM)：毎 kg, 2 mg, 10mg, 20 mg, 100 mg 筋注によりコソ赤係数は注射後 6 時間を頂点とする減少を認め、その作用は 12 時間及びそれ以上に及ぶ。私の用いた SM, 毎 kg 2—100 mg 投与間では注射量によるコソ赤係数減少度に著明な差違は認められない。すなわち網内系機能は注射後 6 時間を頂点とし、12 時間及びそれ以上に及ぶ充進を認める。かつ私の用いた SM, 毎 kg, 2—100 mg 投与間においては投与量による網内系機能充進度に著しい差違は認められない。

3) オーリヲマイシン：毎 kg, 50 mg 筋注はよりコソ赤係数は 2 例中 1 例は注射後 6 時間を、他の 1 例では 12 時間を頂点とする軽度の増大を認めるが、注射後 24 時間ではほぼ注射前の値に近づく。すなわち網内系機能は注射後 6 時間、或いは 12 時間を頂点とする軽度な低下を認め、その作用は 24 時間にも及ぶ。

第五項 抗結核剤 (第四図)

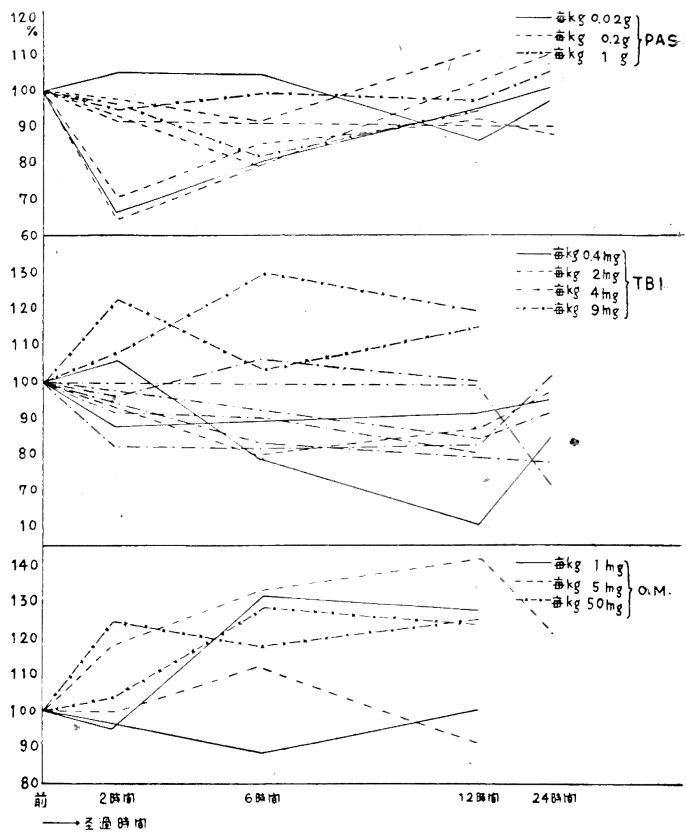
1) ペラアミノサルチル酸(PAS)：ニッバス(田辺)を用う。毎 kg, 0.02 g 筋注によりコソ赤係数は 2 例中 1 例は注射後 2 時間を頂点とし、24 時間にも及ぶ減少を認めるが、他の 1 例では 12 時間目に軽度な減少を認めたにすぎない。毎 kg, 0.2 g 筋注ではコソ赤係数は注射後 2 時間、或いは 6 時間を頂点とする減少を認め、その作用は 12 時間、及びそれ以上も持続する。毎 kg, 1 g 筋注ではコソ赤係数は 2 例中 1 例は 6 時間を頂点とする減少を認め、その作用は 12 時間以上に及ぶ。他の 1 例では注射後 24 時間に到るも著しい影響を受けない。すなわち網内系機能は、毎 kg, 0.2 g 筋注では 2 時間、或いは 6 時間を頂点とする充進を認め、その作用は 12 時間以上に及ぶ。毎 kg, 0.02 g 筋注では 2 例中 1 例は注射後 2 時間を頂点とする著明な充進を認め、その作用は 24 時間にも及ぶ。他の例では 12 時間目に軽度な充進を認めたにすぎない。毎 kg, 1 g 筋注では 2 例中 1 例は注射後 6 時間を頂点とする軽度な充進を認め、その作用は 12 時間にして投与前に近づく。他の 1 例では注射後 24 時間に到るも

著しい影響を受けない。

2) TB I—698: Teben(武田)を用う。毎 kg, 0.4mg 筋注によりコソ赤係数は 2 例中 1 例は注射後 2 時間を他の 1 例は 12 時間を頂点とする減少を認め、その作用は 24 時間にも及ぶ。毎 kg, 2 mg, 4 mg, 筋注では 6—12 時間を最大とするコソ赤係数の減少を認め、24 時間にて旧に復す。毎 kg, 9 mg 筋注ではコソ赤係数は 2 例中 1 例は注射後 2 時間を、他の 1 例では 6 時間を頂点とする増加を認め、その作用は 12 時間及びそれ以上に及ぶ。すなわち網内系機能は毎 kg, 0.4mg, 2mg, 4mg 筋注では一般に注射後 6—12 時間を頂点とする充進を認

第四図

所謂結核化学療法剤のADLER u REIMANNコソ赤係数に及ぼす影響



め、その作用は 24 時間にも及ぶ。毎 kg, 9 mg 筋注では 2 時間、或いは 6 時間を最大とする機能低下が見られその作用は 12 時間及びそれ以上に及ぶ。

3) オルトアミノフェノール(OM)：毎 kg, 1 mg 筋注によりコソ赤係数は 2 例中 1 例は注射後 6 時間を頂点とし、12 時間にて旧に復する軽度な減少を認め、他の 1 例では注射後 6 時間を頂点とする増加を認め、その作用は 12 時間以上に及ぶ。毎 kg, 5 mg, 50 mg 筋注ではコソ赤係数は注射後 6 時間、或いは 12 時間を頂点とす

る増加を認め、その作用は 24 時間以上に及ぶ。すなわち網内系機能は一般に注射後 6 時間、或いは 12 時間を頂点とする低下の傾向を認める。

4) SM については第四項、メチールプロミゾール、プロミンについては第三項、セファランチンについては第二項に、それぞれ記載した。

第四章 総括及び考案

私は化学療法剤、殊に抗結核剤が生体防禦機転としての白血球運動機能、及び貪喰機能に及ぼす影響をそれぞれ、第一篇¹⁴⁾、第二篇¹⁵⁾に報告した。本篇においては主として網内系機能に及ぼす影響を健康成熟家兎を用い、Adler u. Reimann コゴ赤法により観察した。

蒸溜水、及び Propylene Glycol 筋注により健康成熟家兎の網内系機能は前報に記載せる如く、仮性エオジン嗜好性白血球(仮白血球と省略する)の運動機能、及び貪喰機能と同様、注射後 12 時間に到るも殆んど影響を受けない。オムニン、感光色素製剤、葉緑素製剤、及びセファランチン筋注により網内系機能は一般に注射後 6 時間、或いは 12 時間を頂点とする亢進を認め、その作用は 12 時間以上、或いは 24 時間にも及ぶ。オムニン、感光色素製剤に関しては石田¹⁶⁾の成績と一致する。オムニン、感光色素製剤、及びセファランチンは仮白血球の運動機能、及び貪喰機能への影響に比すると、その作用頂点も遅く、作用時間も長きにわたる。スルファミン剤に関しては Bosse, Finkelstone, 桜根, 松村, Domagk 等は網内系機能を刺戟するといひ、Fleming¹⁾ Whitty²⁾ は免疫機構の進展には影響されないといひ。また Long³⁾, Gay⁴⁾, Mellon⁵⁾, 長林⁶⁾, 及び真下⁷⁾等、いずれも網内系機能を刺戟しないといひ。アセトスルファミンに関する私の成績では前述の如く、10%アセトスルファミン、1cc 筋注により仮白血球の運動機能、及び貪喰機能は認むべき影響を受けないが、2cc 筋注により網内系機能は注射後 2 時間を頂点とする短時間の亢進を認める。網内系機能に関しては石田¹⁶⁾の成績と一致する。スルファピリジン毎 kg, 40 mg 筋注では仮白血球の運動機能、及び貪喰機能は注射後 1 時間を頂点とする短時間の阻害を認めるが、網内系機能は注射後 6 時間を頂点とし 12 時間にも及ぶ阻害を認める。メチールプロミゾールに関しては、坂田¹²⁾は結核患者に使用し、軽症者では網内系機能は亢進、低下、半ばするが中等症では寧ろ機能低下に傾むくといひ、健康生体の網内系機能への影響についての報告は見ない。メチールプロミゾールについての私の成績では毎 kg, 50 mg 筋注により仮白血球の運動機能、及び貪喰機能は一般に注射後 3 時間を頂点とする短時間の阻害を認めるが網内系機能は注射後 6 時間、或いは 12 時間を頂点として 24 時間にも及ぶ低下を認める。プロミンについては 30% プロトミン、0.5 cc 静注により仮白血球の運動機能は

注射後 3 時間を頂点とする低下を認めるが、網内系機能は注射後 12 時間を頂点として 24 時間にも及ぶ低下を認める。ペニシリンに関しては、Marshall⁸⁾は免疫機構の進展には無影響であるといひ、宮岡⁹⁾も網内系機能は 5—24 時間以内は影響されないといひ、高橋¹⁰⁾は網内系機能を刺戟して血中抗体を一過性に増加させるという。私の成績では市販ペニシリン、毎 kg, 500u 筋注により仮白血球の運動機能、及び貪喰機能は前述の如く、注射後 1 時間を頂点とする短時間の亢進を認めるが、網内系機能は注射後 2 時間、或いは 6 時間を頂点とし、その作用は 12 時間にも及ぶ亢進を認める。かつ各々機能亢進度を投与前に比較して見るに、貪喰機能に及ぼす影響が最も大きく、次に運動機能に及ぼす影響にして、網内系機能に及ぼす影響は最も少ない。SM に関しては宮川¹¹⁾は病理解剖学的見地より、SM 使用屍体は然らざるものに比して、網内系の著明な発達を認めるといひ、坂田¹²⁾は SM、使用結核患者の網内系機能は不変か、または亢進を示しているといひ。私の成績では SM、毎 kg, 2 mg, 10 mg, 20 mg, 100 mg 筋注により前述の如く仮白血球の運動機能、及び貪喰機能は注射後 3—6 時間を頂点とし、12 時間にも及ぶ亢進を認めるが、網内系機能は注射後 6 時間を頂点とし、12 時間以上にも及ぶ亢進を認める。私の用いた毎 kg, 2—100 mg 筋注の間では投与量により機能亢進度には差異は見られないが、各々機能亢進度を投与前に比較して見るに貪喰機能に及ぼす影響が最も大きく、運動機能に及ぼす影響がこれに次ぎ、網内系機能に及ぼす影響が最も少ない。オーリマイシンについては、毎 kg, 50 mg 筋注では仮白血球の運動機能、及び貪喰機能は前述の如く注射後 1—3 時間を頂点とする短時間の亢進を認めるが、網内系機能は注射後 6 時間、或いは 12 時間を頂点とし、24 時間にも及ぶ低下が認められる。PAS に関する私の成績では仮白血球の運動機能、及び貪喰機能は前述の如く毎 kg, 0.02 g, 0.2 g 筋注により注射後 3—6 時間を頂点とする亢進を認めその作用は 12 時間にも及び、この投与量により機能亢進度には差違は見られない。毎 kg, 1g 投与では機能亢進は著明でない。網内系機能は PAS, 毎 kg, 0.2 g 筋注により 2 時間、或いは 6 時間を頂点とする亢進を認め、その作用は 12 時間以上にも及ぶ。毎 kg, 0.02 g 筋注では 2 例中 1 例は注射後 2 時間を頂点とし、24 時間にも及ぶ亢進を認めるが、他の例では注射後 12 時間に軽度な亢進を認めたにすぎない。これは恐らく投与量の小なるためと思われる。毎 kg, 1g 筋注では 2 例中 1 例は注射後 6 時間を頂点とする軽度な亢進を認めたが、他の 1 例では注射後 24 時間に到るも無影響である。PAS における各機能の亢進度を投与前に比較して見るに、貪喰機能に及ぼす影響が最も大にして、運動機能に及ぼす影響がこれに次ぎ、網内系機能に

及ぼす影響が最も少ない。TBI に関する私の成績では前述の如く、仮エ白血球の運動機能、及び貪喰機能は毎 kg , $0.4 mg$, $2 mg$, $4 mg$ 筋注により注射後3—6時間を頂点とし、12時間以上にも及ぶ充進を認める。かつ毎 kg , $0.4—4 mg$ 投与間においてはともに機能充進度に差違は見られない。また毎 kg , $10mg$ 筋注では寧ろ機能低下の傾向が見られたが、網内系機能は毎 kg , $0.4mg$, $2mg$, $4mg$, 筋注では注射後6—12時間を頂点として24時間にも及ぶ充進を認め、かつ投与量により充進度に差違は認められない。毎 kg , $9 mg$ 筋注では注射後2時間、或いは6時間を頂点とする阻害を認めるが、12時間で旧に復する。恐らく投与量の過大なるためと思われる。かつ各各機能の充進度を投与前に比較して見るに、貪喰機能に及ぼす影響が最も大にして、運動機能に及ぼす影響がこれに次ぎ、網内系機能に及ぼす影響が最も少ない。OM については前述の如く仮エ白血球の運動機能、及び貪喰機能は、毎 kg , $1 mg$, $5 mg$, $50 mg$, 筋注により注射後3—6時間を頂点とする充進を認めるが、網内系機能は一般に注射後6時間或いは12時間を頂点とする低下を認める。

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、特に抗結核剤の生体防禦機能に及ぼす影響のうち、主として網内系機能に及ぼす影響を、Adler u. Reimann コongo赤法により観察した。

1) 蒸溜水、及び Propylene Glycol は仮エ白血球の運動機能、貪喰機能、及び網内系機能に認むべき影響を及ぼさない。感光色素製剤、オムニン、葉緑素製剤、アセトスルファミン、及びペニシリンは注射後2時間、或いは6時間を頂点とする網内系機能の充進を認めるが、スルファピリジン、及びオーリマイシンは注射後6時間、或いは12時間を頂点とする網内系機能の低下を認める。また仮エ白血球の運動機能、及び貪喰機能は、第一篇及び第二篇に記載せる如く感光色素製剤、オムニン、ペニシリン及びオーリマイシンにより短時間の充進を認めるが、スルファピリジンは寧ろ一過性の機能低下を認める。アセトスルファミンでは無影響である。

2) 所謂抗結核剤、すなわち SM, PAS, TBI, OM, セファランチン、メチルプロミゾール、及びプロミンについて見るに、SM, PAS, TBI, 及びセファランチンは健康家兎の網内系機能を著明に充進される。かつその作用は一般に注射後6時間、或いは12時間を頂点とし、24時間にも及ぶ。かつ網内系機能充進度は $SM > PAS > TBI > セファランチン$ の順である。投与量による網内系

機能充進度は、SM, 毎 kg , $2—100 mg$, TBI, 毎 kg , $0.4—4 mg$ の間では著明な差違は認められないが、PAS, 毎 kg , $1 g$, TBI, 毎 kg , $9 mg$ の大量投与では寧ろ機能低下の傾向を認める。OM, メチルプロミゾール、及びプロミンは網内系機能を阻害せしめる。その作用は注射後6時間、或いは12時間を最大とする。特にOMにおいて著しい。仮エ白血球の運動機能、及び貪喰機能は前述の如く、運動機能については $SM > PAS \cong TBI > OM \cong セファランチン$ の順に充進を認め、貪喰機能については $PAS \cong SM > TBI > OM \cong セファランチン$ の順で充進を認め、メチルプロミゾール、及びプロミンは一般に運動機能、及び貪喰機能の低下を認める。これ等薬剤の仮エ白血球の運動機能、貪喰機能、及び網内系機能に及ぼす影響を一括して各々機能充進度を投与前に比較して見るに、貪喰機能に及ぼす影響が最も大きく、運動機能に及ぼす影響がこれにつぎ、網内系機能に及ぼす影響が最も少ない。かつ作用持続時間は網内系機能に及ぼす影響が最も長く、運動機能、及び貪喰機能に及ぼす影響がこれにつぐ。

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生体防禦反応としての網内系機能に著しい影響を及ぼす。

文 献

- 1) Fleming: Lancet. 2: 74, 1938.
- 2) Whitty: Lancet. 2: 1095, 1938.
- 3) Alies, & Long, : J.A.M.A., 109: 1524, 1937.
- 4) Gay, & Clark, : J. Exp. Med., 66: 535, 1937.
- 5) Mokinnay, & Mellon, : proc. soc. exp. Biol. & Med., 37: 333, 1937.
- 6) 長林: 医学と生物学, 9: 47, 昭 21.
- 7) 真下: 診断と治療, 37: 29, 昭 24.
- 8) Marshall, & Cutting, : J. A. M. A., 110: 252, 1938.
- 9) 宮岡・白羽: 日本医事新報, 1325号: 1875, 昭 24.
- 10) 高橋: ペニシリン. 3: 1925, 昭 25.
- 11) 宮川: 日本臨床結核, 11: 572, 昭 25.
- 12) 坂田: 医療, 4: 83, 昭 25.
- 13) Adler u. Reimann: Zeit. f. d. ges. exp. Med., 47: 617, 1925.
- 14) 尾関: 結核, 27, 4: 185, 昭 27.
- 15) 尾関: 結核, 27, 5: 219, 昭 27.
- 16) 石田: 日新医学, 36: 261, 昭 24.