

抗結核剤の自律神経系機能に及ぼす影響について

第2報 Para Amino Salicylic Acid 及び Iso Nicotinic

Acid Hydrazide の薬力学的研究

国立療養所 刀根山病院 (院長 渡辺三郎博士)

山崎 正保・大門 周治

(昭和 29 年 7 月 29 日受付)

(本論文の要旨は昭和 27 年 10 月 16・17・18 日, 第 7 回厚生省医務局総会) 昭和 28 年 4 月 1・2・3 日, 第 28 回日本結核病学会総会において報告した)

Para Amino Salicylic Acid(PAS) は Bernheim¹⁾, Lehman²⁾, Youmans³⁾, Feldman⁴⁾, Venesland⁵⁾, 等及びわが国の多数の学者によつて, *invitro* 及び *invivo* の実験にて, 抗結核菌作用をもつこと, また臨床的経験によつて, 肺結核症に対してかなり効果のあることが認められ, また最近 Iso Nicotinic Acid Hydrazide (INAH) においても, Steeken⁶⁾, Bernstein⁷⁾, Suter⁸⁾, Domagk⁹⁾ 等或いは堂野前¹⁰⁾, 日比野¹¹⁾, 海老名¹²⁾, 山村¹³⁾氏等その他諸学者によつて, 強力な抗結核菌作用を有すると共に肺結核症に対して有力な治療剤の一つであることが明らかにされてきた。

私は抗結核剤の作用機作に関する研究の一つとして, 前報¹⁸⁾において Streptomycin が抗結核菌作用及び抗「ツベルクリン様物質」作用の他に生体自律系機能に直接作用して, 副交感神経緊張亢進作用を有する事を明らかにした。前報に続いて PAS, INAH が生体自体に如何なる影響を及ぼすかをみるために以下の実験を試みた。

実験方法並びに実験成績

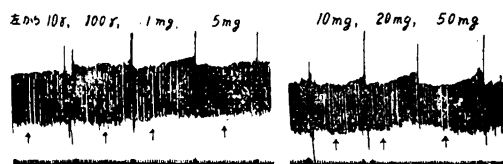
第1節 PAS, INAH の末梢器官系に及ぼす作用

1) 家兎摘出腸管に対する作用

(方法) 前報同様 Magnus 法により, 健康家兎 (2.5 kg) の腸管の十二指腸部を長さ 2~3cm 大に切り取り, 型の如く一端を固定し, 他端を絹糸で槓杆に接続して, 38°C の恒温槽内にて, Tyrode 氏液を充した容量 30 cc 容器内に懸垂して, 酸素を供給しつつ, その腸管運動を煤紙上に描記させ, 供試薬液は所要量を 1 cc 中に含有する如くして, Tyrode 氏液中に静かに注入する。

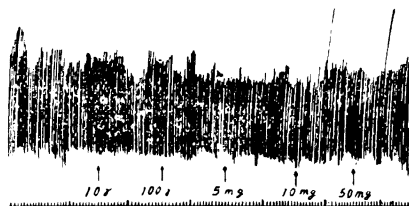
(成績) PAS を 1γ-1 mg を 1 cc の Tyrode 氏液に溶解後注入すると, 家兎別出腸管運動に対して影響を認めない。10 mg 以上の大量では腸管運動の振幅をやや増大するようである。しかしこの腸管運動の亢進と PAS 量との間には必ずしも平行関係は認められない(附図 I)。

附図 I 家兎摘出腸管に及ぼす PAS の影響



INAH は 50 mg の大量を用いるも腸管運動には何らの影響を及ぼさない(附図 II)。

附図 II 家兎摘出腸管に及ぼす INAH の影響



2) 家兎耳殻血管灌流試験に対する作用

(方法) Ringer 氏液で家兎別出耳殻血管の灌流を行い, Kanüle 近くのゴム管内に供試液 1 cc を注入して, 耳静脈から流出滴下する滴数の変化を観察する。

(成績) PAS, INAH はいずれも 10 mg を用いるも滴数の変化を認めることができなかった。すなわち PAS, INAH は耳血管系には影響を与えないものようである。

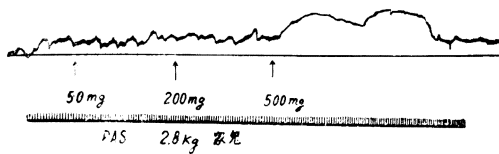
第2節 1) PAS, INAH の家兎血圧に及ぼす作用

(方法) ウレタン麻酔下の健康家兎頸動脈に Kanüle を挿入固定し, 供試液 1 cc を耳静脈内に一定速度 (20秒) をもつて注入し, これによる血圧の変動を煤紙上に描記せしめる。

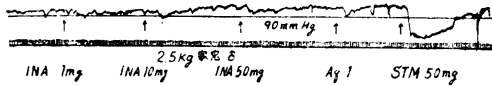
(成績) PAS は 200 mg を注入するも附図 (III) に示す如く家兎血圧に対して認むべき作用を与えない。500 mg の大量静脈内注射によつて, 家兎血圧は上昇し数分乃至十数分後に復元する。

INAH は附図 (IV) に示す如く, 50 mg の大量を注入するも血圧に対して認むべき影響を及ぼさない。

附図Ⅲ 家兎血圧に対する PAS の影響



附図Ⅳ 家兎血圧に対する INAH の影響

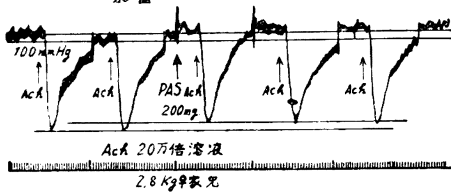


2) 家兎血圧試験法による Acetylcholin (Ach)-, 及び Adrenalin (Ad) 血圧曲線に及ぼす影響

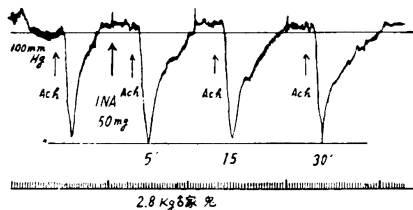
(方法) 麻酔下の家兎耳静脈から Ach (20 万倍溶液) 或いは Ad (4 万~7 万倍溶液) 1cc を注入して、型の如く Ach 血圧曲線, Ad-血圧曲線を描き, これを対照として, PAS (200mg) 或いは INAH (50mg) を注入後 15 分, 30 分後に再び Ach 或いは Ad を注入して, その Ach-, Ad 血圧曲線の変化を観察した。

(成績) PAS, INAH は附図(V), (VI) に示す如く Ach 血圧曲線に対して認むべき作用を与えない。すなわち Ach の作用を増強或いは減弱することはない。

附図Ⅴ 家兎の Ach 血圧曲線に及ぼす PAS の影響

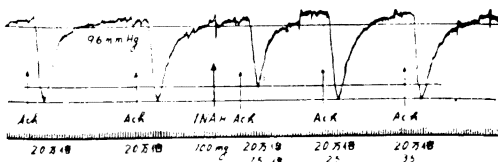


附図Ⅵ 家兎の Ach 血圧曲線に及ぼす INAH の影響



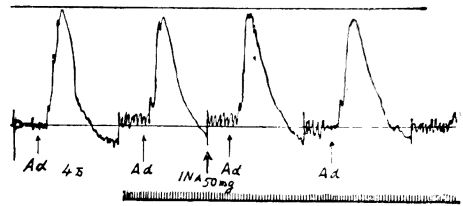
但し INAH 100mg によつては家兎は痙攣し, Ach 血圧曲線は一過性に減弱させるが, 時間の経過と共に Ach 血圧曲線は回復する(附図Ⅶ)。

附図Ⅶ 家兎の Ach 血圧曲線に及ぼす INAH 大量注射の影響

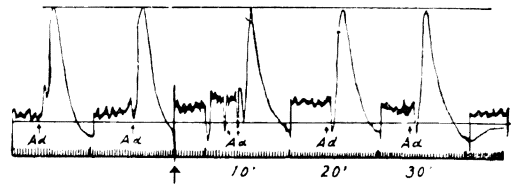


また PAS, INAH は附図(VII)(IX) に示す如く, Ad 血圧曲線に対しても変化を及ぼさない。すなわち Ad の作用を増強或いは減弱することは認められない。

附図Ⅷ 家兎の Ad 血圧曲線に及ぼす PAS の影響



附図Ⅸ 家兎の Ad 血圧曲線に及ぼす INAH の影響

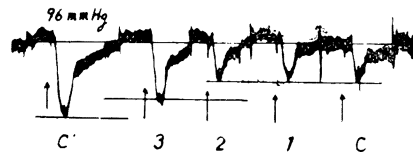


第3節 PAS, INAH の体液酵素系に及ぼす作用
家兎血圧試験法による血清内 Cholin-Esterase (Ch-E) に及ぼす影響

(方法) 人及び家兎血清を分離し, pH7.4 の燐酸緩衝液にて 5~10 倍に稀釈して, その 1cc に供試液 1cc を加え, さらに基質として Ach 20 万倍液 2cc を添加して, これを 37.5°C の恒温槽内に一定時間(5 分)作用させた後, その 2cc を直ちに麻酔下の家兎耳静脈

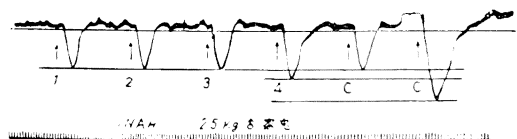
附図Ⅹ 血清内 Ch-E に及ぼす PAS の影響

C: 血清+ Ach+ Aq, C': 非動化血清+ Ach+ Aq
1: 血清+ PAS 1mg+ Ach, 2: 血清+ PAS 10mg+ Ach, 3: 血清+ PAS 100mg+ Ach



附図Ⅺ 血清内 Ch-E に及ぼす INAH の影響

C: 血清+ Ach+ Aq, C': 非動化血清+ Ach+ Aq
1: 血清+ INAH 500γ+ Ach, 2: 血清+ INAH 1mg+ Ach, 3: 血清+ INAH 10mg+ Ach, 4: 血清+ INAH 50mg+ Ach



から注入して、血圧の変化すなわちAch 血圧曲線の変化から Ch-E の活性度の消長を観察した(終末 pH7.2)。

(成績) PAS, INAH は 10 mg においてもなお血清内 Ch-E の作用を抑制することが出来ない。すなわち附図(X)(XI)に示す如く Ach 血圧曲線は対照 C のそれに等しく全く影響を認めない。

総括並びに考按

以上の実験成績より, PAS, INAH は家兎の末梢器官系に対しては勿論, 家兎血圧に対しても, また Ach 血圧曲線及び Ad 血圧曲線に対しても, さらに血清内Cholin-Esterase に対しても顕著な認むべき影響を与えない。従つて, これ等の薬剤は前報において証明したSTM の如き生体自体殊にその自律系機能の転調に強力な作用をもたないものと考えられる。

しかし INAH の大量使用によつて, 家兎の痙攣を惹起し, 一時的にも Ach の作用を減弱抑制することは, INAH の大量は交感神経刺激の状態をもたらすものと考えられる。この事実は, Rubin¹⁴⁾等が mous, 犬による実験で中枢性興奮及び痙攣を起すことを述べ, Benson¹⁵⁾等が Marsilid 投与患者にみる副作用は交感神経刺激によるものと報告していること, さらに中塚氏¹⁶⁾は INAH の薬理作用は顕著ではないが, 高濃度によつては末梢交感神経刺激の状態をきたすことを報告し, 今泉・久保井・佐藤氏¹⁷⁾等は PAS, INAH は Adrenalin 脱水素酵素を抑制することから交感神経緊張をきたす薬剤であると報告されている事実と一致するものと考えられる。

稿を終るに当り終始御懇篤なる御指導を戴き, 御校

閱を賜りました恩師渡辺三郎教授, 阪大薬理学教室今泉礼治教授に深甚の謝意を表します。なお絶えず御協力下さいました奥山紀捷博士, 奥田茂三君に深謝します。

文 献

- 1) Bernheim: Science, 92, 204, (1940) J. Bact., 41, 387, (1941)
- 2) Lehman: Amer. Rev. Tuberc., 55, 39, (1947)
- 3) Youmans et al: J. Bact., 54, 409, (1947)
- 4) Feldman et al: Proc. Mayoclin., 22, 473, (1947)
- 5) Venesland et al: Proc. Exp. Biol. Med., 68, 250, (1948)
- 6) Steeken et al: Amer. Rev. Tuberc., 65, 365, (1952)
- 7) Bernstein et al: ibid. 65, 357, (1952)
- 8) Suter: ibid. 65, 775, (1952)
- 9) Domagk: Deut. Med. Woch., 77, 573, (1952)
- 10) 堂野前他: 最新医学 7, 640, (1952)
- 11) 日比野: 臨床 5, 553, (1952)
- 12) 海老名: 日本医事新報 1459 号, 1186 (1952)
- 13) 山村: 総合医学 1, 510, (1952)
- 14) Rubin et al: Amer. Rev. Tuberc., 65~4, 392, (1952)
- 15) Benson et al: ibid. 65~4, 376, (1952)
- 16) 中塚: 広島医大誌 第4輯, 51, (1952)
- 17) 久保井・佐藤: 発表予定
- 18) 山崎: 発表予定