

結核化学療法剤投与時における血液の結核菌発育阻止力に関する研究

神経体液性因子の関与の有無についての検討

第1報 S. C. C. 法による各種薬剤の抗菌力比較実験

および薬剤1回投与時の阻止力の時間的消長

東京大学医学部冲中内科教室

加藤 和 市

(受付 昭和30年2月25日)

I 緒 言

1944年 Waksman によるストレプトマイシン (SM) の発見以来、パラアミノ安息香酸 (PAS), チビオン (Tb₁), さらに新しくイソニコチン酸ヒドラジド (INAH) と有力なる抗結核化学療法剤が出現し、種々な面からそれらの効果が報告されているが、著者は冲中内科および国立東京療養所において、これら SM, PAS, Tb₁ および INAH の効果につき、Slide Cell Culture 法 (S. C. C. 法) を用いて、2, 3 の事項を観察したのでここに報告する。

S. C. C. 法は A. E. Wright¹⁾²⁾ の創案せるいわゆる全血液内細菌培養法であり、わが国にても今村およびその門下を始め、多くの研究者³⁾⁻¹⁸⁾ によつて採用されて来ているが、著者等はこれが全血液のいわゆる免疫抗体、あるいは血球の機能など神経体液性防禦活動を示すものと解している。

およそ、化学療法剤の意義はその抗菌力又は殺菌力に存するから生体内にて活性の形で流血と共に病巣部に運ばれる事が必要である。その際、その抗菌力は S. C. C. の成績にも当然影響を与えるものと思われる。又一面、化学療法剤の生体に対する影響も無視出来ない。すなわち、生体内にて確実に殺菌的に働くと考えられる薬剤は未だなく、単に静菌的に作用するか、あるいは菌の毒力を減弱させるに過ぎないとされている現在、結核菌の最終処理は結局、生体の防禦力に委ねられており、したがつかかる防禦機構にも好ましい影響をもたらす薬剤が望まれている。

著者はかかる見地から、前記4種の抗結核剤の効果を比較検討する目的で S. C. C. 法を用い、次の実験を行った。

- 1) S. C. C. 法による各種薬剤の抗菌力比較実験 (準備試験)
 - 2) 各種薬剤1回投与時の阻止力の時間的消長
 - 3) 各種薬剤連続投与時の阻止の消長
- 紙面の都合で本報には 1), 2) の実験成績を記し、3)

の実験成績は第2報にて報告する。

II 実験方法

Wright の変法である当教室 本間¹⁹⁾ の方法にしたがい、岡・片倉培地に3週間継代培養した Frankfurt 人型結核菌を用い、瑪瑙乳鉢にて 10 mg/cc の滅菌蒸溜水浮游液を作成、3,000 回転、10 分間遠心し、その上清液を菌液とした。この菌液 0.04 cc と被検血液 0.4 cc をよく混和し、厚さ 0.07 mm の紙片を両端に附した滅菌戴物硝子板上の2カ所にその混和液を滴下し、他の1枚の戴物硝子板をこれに重ね、パラフィンで周囲を完全に封じ、37°C 孵卵器にて培養 10 日後、両板をはがし、5% フォルマリン液で固定溶血後、水洗、チール、ガベット法で染色し鏡検した。なお、この際、対照は培養のみを除外した。判定は今村⁴⁾ にしたがひ、対照と同じく菌の発育を見ず個々に散在しているものを (-) とし、多くの集落が 2~5 匹の菌体よりなれるものを (±), 以下同様に 6~10 匹を (+), 11~20 匹を (H), 21~80 匹を (H₁), 31 匹以上の菌体よりなれるものを (H₂) とした。

III S. C. C. 法による各種薬剤の 抗菌力比較実験

本実験の準備試験として健康人血液および結核患者血液を用い、S. C. C. 法により各種薬剤の全血中における阻止濃度を測定し、これを Kirchner 培地による試験管内阻止濃度と比較検討した。SM (メルグ), PAS-Na (ニッバス), INAH (ロッシュ及び山之内) はそれぞれ滅菌蒸溜水を用いて倍数稀釈し、1 mg/cc, 500 r/cc, 200 r/cc, ……1 r/cc, 0.5 r/cc なる濃度を含有する 11 の系列を作成し、水溶性の乏しい Tb₁ (武田) のみは最初、その 100 mg を 10 cc の Propylen glycohol にて加温溶解し、以後は前三者同様に稀釈した。かくて得たおのおの既知濃度の稀釈薬液 0.03 cc を被検血液 0.54 cc と混和し、これに菌液 0.03 cc を加えて S. C. C. を実施した。又試験管内実験は S. C. C. に使用した同じ Frankfurt 株を用い、

Kirchner 培地による2週間判定にしたがつたが、各薬剤の最少発育阻止濃度は SM 1.0 r/cc, PAS-Na 0.25 r/cc, Tb₁ 0.5 r/cc, INAH 0.05 r/cc であり、諸家¹⁹⁾の成績とほぼ一致した。

実験成績

1) 健康人血液を用いた場合

対照は薬液の代わりに蒸留水を用いた。その成績は表 1

表 1 S.C.C. 法による薬剤の抗菌力比較成績

薬液濃度	SM	PAS-Na	Tb ₁	INAH
50 r/cc	-	-	-	-
25	-	-	-	-
10	-	-	-	-
5	+	+	-	-
2.5	++	+++	±	-
1.0	+++	+++	+	-
0.5	+++	+++	++	-
0.25	+++	+++	+++	±
0.1	+++	+++	+++	+++
0.05	+++	+++	+++	+++
0.025	+++	+++	+++	+++
対 照	+++	+++	+++	+++
試験管内最少発育阻止濃度*	1.0	0.25	0.5	0.05

実験方法: 健康人血液 0.54 + 稀釈薬液 0.03 + 菌液 0.03 37°C 10 日間培養

* Kirchner 培地 2w. 判定 (r/cc)

の如く、SM では 1 r/cc にて軽度の阻止力を認め、5~10 r/cc 以上にて菌の発育を完全に阻止し、PAS-Na では 0.5 r/cc にて軽度の阻止力を示し、完全阻止は SM 同様 5~10 r/cc である。又 Tb₁ の阻止力は 0.25 r/cc に始まり 2.5~5 r/cc にて完全阻止を認め、一方 INAH ではすでに 0.1 r/cc にて若干の阻止力を認め、0.5 r/cc 含有血液中では菌の発育は完全に阻止されている。なお Tb₁ の溶媒に使用した Propylen glycol はその高濃度で結核菌の発育を阻止すると云われ²¹⁾、著者もその稀釈液を作り、S.C.C. にて検討したが、20 倍稀釈液では明らかに阻止作用を認めるも 200 倍稀釈液では対照と異ならない成績を得、したがって本実験では Propylen glycol の影響は無視出来るものと思われる。以上 S.C.C. による各薬剤の完全阻止濃度を前述の Kirchner 培地による成績と比較すると PAS-Na では 40 倍の差があり、他の 3 者では 10 倍の差を認めた。

2) 結核患者血液を用いた場合

結核患者血液は健康人血液に比し、一般にその阻止力が増強しているといわれる。したがって著者はさらに、阻止力が比較的弱く、全血中に或程度菌の発育が認められる患者血液を用いて、上記と同様の方法にて、SM および INAH の抗菌力を観察した。その成績は表 2 の如

表 2 種々の程度に比較的弱い阻止力を有する患者血液を用いた場合

SM 濃度 (r/cc)	患 者 名									
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	+	±	-	+	+	±	+	±	-	+
2.5	++	+++	+	++	/	/	++	+	/	/
1.0	+++	+++	+++	++	++	++	/	/	+++	++
	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	++

INAH 濃度 (r/cc)	患 者 名									
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-
0.25	+	±	±	+	±	-	±	+		
0.1	++	+	+	/	/	+++	+++	/		
0	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	

く、SM の場合 5 r/cc にて 10 例中 2 例に、又 INAH では 0.25 r/cc にて 8 例中 1 例に完全阻止を認めたが大部分の例では健康人血液と同じ濃度を要した。

小括ならびに考察

薬剤の結核菌に対する発育阻止濃度は菌株、菌量、培養方法等の要因によつて、或程度の差異が認められるのは当然である。著者は Frankfurt 人型結核菌を用い、Kirchner 培地、2 週間判定の試験管内実験を行うと共にまず健康人血液を用いて S.C.C. による各薬剤の抗菌力実験を行つた。S.C.C. では薬液と菌液を加えた量と血液との比を 1:9 にし、一般に実施されている S.C.C. の条件に類似せしめた。その成績を比較するに、各薬剤共その試験管内成績に比し、S.C.C. では高濃度を必要とした。この事実は小川²⁰⁾も指摘している如く、S.C.C. 法では集落の有無を肉眼的に観察する試験管内培地とは異なり、菌の増殖の状態を顕微鏡的に決定するものであり、かかる相違によるものと思われるが、その他薬剤が血液中で蛋白質等の作用を受け、一部不活性の形に変化することも関与するものと考えられる。著者の成績では SM, Tb₁, INAH では約 10 倍、PAS-Na のみは 40 倍の差を認め、他の 3 薬剤に比し血液中での抗菌力減弱の度が強いことを示している。北本²²⁾等の報告によれば生体内で臨床的效果を得るには Youmans 培地の成績に比し、SM では 5 倍、PAS では約 50 倍の濃度を必要とするといわれ、著者の成績もほぼこれと一致している。

薬剤による結核菌の形態的変化は INAH に最も強く、1.0 r/cc 含有血液中にてすでに鏡検上顆粒状を呈し、染色

性の変化の為か対照に比し菌数が減少して認められた。又 Tb₁ でもこの傾向を認めたが SM および PAS では S.C.C. 上、完全に発育が阻止されている菌も対照に比し、かえつて菌体の伸長を認める場合が多く、特に PAS ではこの傾向が著明であつた。

さらに阻止力が比較的弱く、かつ一定でない患者血液を用い、SM および INAH の抗菌力を検し、健康人血液の成績と比較したが著者の採用した稀釈薬液の系列においては、1, 2 の例を除けば完全阻止には同濃度を要し、したがつて薬剤を直接血液に混和して S.C.C. を実施した場合、血液自体の阻止力と薬剤の抗菌力とが著明な相加作用を示すとは考えられない結果を得た。

IV 各種薬剤 1 回投与時の阻止力の時間的消長

対象は主として国立東京療養所入所中の肺結核患者にて、体重 45~55 kg, 腎臓障害を認めず、又本実験前すくなくとも 2 カ月以内には化学療法を受けていない者を選び、又薬剤はおのその慣用量を 1 回投与し、その前後の血液を時間的に採取し、直ちに S.C.C. を実施した。この場合、薬剤の血中濃度が S.C.C. の成績の大きな要因となるが、同時に薬剤が生体に作用し、2 次的に生ずる血液の性状の変化も又 S.C.C. の値に影響するものと解し得る。

実験成績

1) SM

筋肉内注射量は 1.0 gm, 0.5 gm, 0.25 gm の 3 群において実施したがその成績は表 3 の如く、完全阻止を認

表 3 SM 1 回筋注時の S.C.C.

筋注量	患者名	前	30分	1時間	3	6	8	10	12	15
1.0 g	■	++	-	-	-	-	-	±	+	+
	■	卅	-	-	-	-	-	±	+	卅
	■	卅	-	-	-	-	±	±	±	卅
0.5 g	■	卅	/	-	-	-	-	/	+	/
	■	卅	/	-	-	-	+	/	++	/
	■	++	-	-	-	-	+	/	+	/
	■	卅	±	-	-	±	±	/	±	/
	■	++	-	-	-	-	+	/	++	/
	■	卅	/	-	-	±	+	/	卅	/
	■	卅	/	-	-	-	±	/	++	/
0.25 g	■	++	±	-	-	+	+	/	++	/
	■	++	±	-	±	±	+	/	++	/
	■	卅	±	-	±	+	卅	/	卅	/
	■	卅	±	±	±	++	++	/	卅	/

めたのは 1.0 gm 群では大体 8 時間迄、0.5 gm 群では 6 時間、0.25 gm 群では 1 時間又は 3 時間迄であつた。又注射前後の阻止力を検討する時、1.0 gm 群の 15 時間

の成績では 3 例中 2 例に、又 0.5 gm 群では 12 時間後もなお 7 例中 5 例において、かなりの阻止力の残存を認めた。

SM 投与時の血中濃度に関しては多くの報告があり、Kolmer²⁴⁾ は 1.0 gm 筋注時、その血中濃度は 1~2 時間後に最高 25~40 r/cc に達し、以後漸減し、12 時間後には 1~2 r/cc にすぎず、同じく 0.5 gm 筋注時は最高 15~20 r/cc にて 6 時間後、6~8 r/cc、12 時間後にはほとんど SM を認めないという。又わが国にて当教室北本・福原²⁵⁾ の成績(鳥居・川上の枯草菌による重層法²³⁾) では 0.5 gm 筋注時、1 時間後最高 28.0 r/cc、3 時間 14.2 r/cc、6 時間 6.2 r/cc、9 時間 3.12 r/cc、12 時間 1.8 r/cc であり、前記 Kolmer に比しやや高い値が出ているが堂野前²⁷⁾ の 20 例の成績もほぼ同値であり、中村²⁸⁾ の成績は Kolmer の成績に近似している。

先に述べた S.C.C. による抗菌力試験では SM 1.0 r/cc 含有血液では軽度の阻止力を認め、完全阻止には 5~10 r/cc 以上を必要としており、文献による血中濃度と対比する時、SM 1 回投与時の成績はほぼ血中濃度に相当して阻止力も消長するものと思われるが、前記血中濃度の平均値以下の成績を示したものは 1 例もなく、かえつて 1.0 gm 投与時の 15 時間後および 0.5 gm 投与時の 12 時間後の成績では血中濃度としてはほとんど阻止作用を示さないはずであるのに、なおかなりの阻止力を認めた例があり、SM が生体に作用して患者血液自体の阻止力をたかめたものの如き印象を得た。

2) PAS

投与量は 3.0 gms, 2.0 gms の経口投与および 2.0 gms 静注 (5% 溶液) の 3 群にて、さらに別の経口投与群では Benemid を併用しその効果を検討した。

PAS 単独投与の成績は表 4 の如く、3.0 gms 経口投与では 1 時間後、時に 3 時間後に完全阻止を認めたが

表 4 PAS 1 回投与時の S.C.C.

投与量	患者名	前	1時間	3	6
3.0 g 内服	■	卅	-	++	++
	■	卅	-	+	卅
	■	++	-	+	++
	■	卅	±	±	卅
	■	卅	±	-	卅
2.0 g 内服	■	卅	±	+	卅
	■	卅	±	+	卅
	■	卅	+	++	卅
2.0 g 静注	■	卅	-	-	+
	■	卅	-	+	++
	■	++	-	±	++
	■	卅	-	+	卅
	■	卅	-	++	卅

2.0 gms 群では完全阻止は1例も無く、6 時間後にはすべて服用前の阻止力に復した。2.0 gms 静注群ではほぼ 3.0 gms 経口投与群に匹敵又はそれ以上の成績を示し、5 例中 2 例では 6 時間後にも若干の阻止力を残していた。

Benemid 併用時の成績は表 5 に示したが、この際、

表 5 PAS と Benemid 0.5 g 併用内服時の S.C.C.

服用量	患者名	前	1時間	2	3	4	6
PAS 3.0 g + Benemid	■	++	-(-) /	-(+)	±	++(++)	
	■	+++	-(-) /	-(++)	++	+++(++)	
	■	+++	-(-) /	-(++)	++	+++(++)	
	■	+++	-(-) /	±(+)	+	+++(++)	
	■	+++	-(-) /	±(++)	++	+++(++)	
PAS 2.0 g + Benemid	■	+++	-(+)	-(++)	/	+++(++)	/
	■	+++	-(+)	±(+)	/	+++(++)	/
	■	++	±(+)	-(++)	/	++(++)	/
	■	++	-(-)	±(+)	/	++(++)	/

Benemid は PAS 服用前 30 分にその 0.5 gm を服用せしめた。PAS 3.0 gms 単独投与では 3 時間後には相当の阻止力減弱を示していた同一患者に対して、1 週後に実施した併用成績では 5 例共完全阻止又はそれに近い阻止状態を維持し、4 時間後でも単独 3 時間後の成績をしのぐ阻止力を示した。又 2.0 gm 投与群でも同様、併用時には明らかに阻止力増強の傾向を示した。しかし 3.0 gm 投与の 6 時間後および 2.0 gm 投与の 4 時間後にはほぼ服用前の阻止力に復している。

PAS の血中濃度に関する報告では個人差が強調されており、Simmonds²²⁾ は 3.0 gms 経口投与時 30 分後、最高 5.7~15.5 mg/dl 平均 8.6 mg/dl, 3 時間 2.4 mg/dl, 6 時間後 0.8 mg/dl と報告し、その他 Duncan²⁰⁾、北本³¹⁾、中村²⁾、三上³³⁾等幾多の報告があり、北本は Way の方法にて 1 時間 6.8 mg/dl, 3 時間 1.9 mg/dl, 5 時間 0.3 mg/dl なる値を示している。又静注時の血中濃度については Fischer³⁵⁾、篠井³⁶⁾、内藤³⁷⁾中村³²⁾等の報告があり、いずれも経口投与に比し高い濃度を維持すると報じている。著者の抗菌力成績では 5 r/cc にて相当強い阻止力を認め、10 r/cc では完全阻止を示したが 3.0 gms 経口投与時の成績では血中濃度として、例えば Duncan によれば 3 時間後 24 r/cc, 6 時間後 8 r/cc, 北本の成績でも 3 時間後 19 r/cc の存在が認められているが S.C.C. では 3 時間後、すでに減弱をみせ、6 時間後には全く阻止力を認めず、すなわち PAS 1 回投与時の S.C.C. の成績は血中濃度から考え得られる阻止力よりもはるかに低い阻止力を証明し得たに過ぎない。Benemid [p-(di-n-propyl-Sulphonyl) benzoic acid] に関しては Boger²⁸⁾ によればその併用により PAS の血中濃度を 1.6~4.1 倍に増すことが出来、その作用機序として

PAS が血中にてグリシンと結合する酵素系に Benemid が作用し、PAS の非動化および腎臓からの排泄を防ぐ為であるといわれ、Simmonds²²⁾、Rieber³⁹⁾、Israel⁴⁰⁾、Breitenhucher⁴¹⁾、三上³³⁾、臼井³⁴⁾等の報告があり、その程度は必ずしも一致しないが PAS の血中濃度を長く保つ効果が認められている。著者の S.C.C. による成績も Benemid 併用によつて阻止力が明らかに増強延長することを認め得た。

3) Tb₁

投与量は 30 mg および 20 mg の 2 群にて実施したが 30 mg 経口投与ではその多くは 3~6 時間に完全阻止を認め、20 mg 群では完全阻止は認め得なかつた。一般に阻止力の発現は他の薬剤に比し緩徐であるが 8 時間後にもかなりの阻止力が維持し、30 mg 群では 12 時間後にも 7 例中 4 例に若干の阻止力残存を認めた(表 6)。

表 6 Tb₁ 1 回内服時の S.C.C.

服用量	患者名	前	1時間	3	6	8	12
30 mg	■	++	++	-	-	±	+
	■	+++	+++	-	-	±	++
	■	++	++	-	-	±	+
	■	+++	++	-	-	±	+++
	■	+++	+	-	++	++	+++
	■	+++	+++	-	-	±	/
	■	++	+	-	±	/	/
	■	++	++	-	-	±	++
20 mg	■	+++	+	±	+	+++	+++
	■	+++	+++	+	±	++	+++
	■	++	++	±	±	++	/
	■	+++	/	+	++	/	++

Tb₁ の血中濃度に関する報告は比較的乏しく、Heilmeyer⁴²⁾ の成績では 300 mg 1 回投与時、4~6 時間後、最高 3~6 r/cc といひ、200 mg 投与時の楠等⁴³⁾ の成績も 3~4 時間後最高 4~5 r/cc であるが、同じく Simmonds⁴⁴⁾ の成績では最高 0.6~1.0 r/cc といひ、はるかに低い値である。一方全血を用いた木下⁴⁵⁾ の報告 (Wollenberg の変法) では 200 mg 投与にて 6 時間後最高 0.9~1.89 mg/dl と報じ、藤井⁴⁶⁾ は Tb₁ が赤血球に吸着される為 に血清による定量法は低い値を示すと述べている。著者の S.C.C. による抗菌力試験では完全阻止には 2.5~5 r/cc 以上の Tb₁ の濃度を要したが、本実験では前記の文献に見られる 1/10~1/7 に相当する 30 mg の投与量にて 3~6 時間後によく完全阻止を認め、すなわち 2.5~5.0 r/cc 以上の Tb₁ が血液中に含有されているに匹敵する成績を得た。

4) INAH

投与量は 50 mg, 100 mg, 150 mg の経口投与および

50 mg 筋肉内注射について実施し、その一部については国立東京療養所沼田等の協力を得て、同時に Rubin 法による血中濃度を測定し得た。その成績は表7および表

表7 INAH 1回投与時の S.C.C.

投与量	患者名	前	90分	1時間	3	6	8	12
50 mg 内服	■	##	/	-	+	##	/	/
	■	##	/	-	±	##	/	/
	■	##	/	-	+	##	/	/
	■	##	##	-	##	##	/	/
100 mg 内服	■	##	/	-	±	##	/	##
	■	##	/	-	±	##	/	##
	■	##	/	-	-	##	/	##
	■	##	/	-	±	##	/	##
	■	##	/	-	##	##	/	##
	■	##	/	-	-	##	/	##
50 mg 筋注	■	##	-	-	+	##	##	/
	■	##	-	-	+	##	##	/
	■	##	-	-	-	##	##	/
	■	##	-	-	##	##	##	/

表8 INAH 1回投与時の血中濃度 (r/cc) と S.C.C.

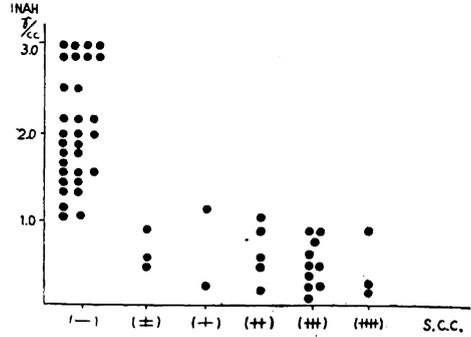
投与量	患者名	前	90分	1時間	2	3	4	6	8
50 mg 内服	■	## ₀	## _{0.4}	± 6.66	/	## ₀	/	## ₀	/
	■	## ₀	## _{0.6}	- 1.2	/	## _{0.3}	/	## _{0.1}	/
100 mg 内服	■	## ₀	-	- 1.9	-	/	## _{0.8}	/	## _{0.8}
	■	## ₀	-	- 1.9	- 1.5	/	## _{0.5}	/	## _{0.25}
	■	## ₀	/	- 2.8	- 1.5	/	##	/	## _{0.5}
	■	## ₀	/	- 2.5	-	/	+ 1.2	/	## _{0.3}
	■	## ₀	/	- 2.5	- 1.5	/	## _{0.5}	/	## _{0.25}
100 mg 内服	■	## ₀	- 3.0	- 2.0	- 1.8	± 0.8	/	/	## _{0.2}
	■	## ₀	- 2.9	- 3.0	- 2.0	- 1.4	/	/	## _{0.8}
	■	## ₀	- 1.6	- 3.0	- 2.2	- 1.8	/	/	## _{0.7}
	■	## ₀	- 2.2	- 3.0	- 2.8	-	- 2.0	/	## _{1.1}
	■	## ₀	- 1.1	- 2.8	- 2.2	-	- 1.6	/	## _{0.9}
50 mg 筋注	■	## ₀	/	- 1.5	- 1.4	± 0.5	/	+ 0.25	/
	■	## ₀	/	- 1.7	- 1.1	/	/	## _{0.25}	/

血中濃度: Rubin 氏法 東療, 沼田, 田中, 長村による 8 に示す如く, 完全阻止は 50 mg 内服では 1 時間後, 100 mg 内服および 50 mg 筋注で大体 2 時間, 時に 3 時間迄に, 又 150 mg 内服では 4 時間迄に認められた。この阻止力は 50 mg および 100 mg 内服群および 50 mg 筋注群の 3 群では 6 時間後にはほとんど投与前の阻止力に復したが, 一部の例ではかえつて弱い阻止力を一過性に示した。

血中濃度については Rubin⁴⁷⁾, Kelly⁴⁸⁾ を始めわが国でも堂野前⁵⁰⁾, 沼田⁴⁹⁾等多くの報告があり, ほぼ同様

な成績が報ぜられている。表8は本実験において, S.O.C. と同時に採血し測定した血中濃度値 (r/cc) を表わしているが, この関係を図示すると表9の如くである。す

表9 血中濃度と S.C.C. 値との関係 (INAH 1回投与時)



なわち投与前の患者血液の阻止力は S.C.C. (##)~(###) と異なつては、完全阻止を得るには、血中濃度値として 1.0 r/cc 以上を必要としており、Rubin 法による 1.0 r/cc 以下にて完全阻止を認めたものは 1 例も無かつた。しかるに前述の如く抗菌力試験では 0.25~0.5 r/cc にて完全阻止を認めており、その間にはかなりの差が認められた。

小结および考案

各種薬剤投与後の生体内におけるおのおのの薬剤の消長に関しては、従来血中濃度の形で理解され、それに基づいて投与量および投与時間が決定されている。著者は S.C.C. 法を用い各薬剤の慣用量 1 回投与時の血液の阻止力を時間的に追求した。その成績は薬剤によつては必ずしも血中濃度から推定される阻止力を示さなかつた。勿論薬剤の作用機序はなお不明の部分が多く、質的にも同一の抗菌性を有しているとは考えられない。又流血中での作用と病巣部における作用にも差異が存在するであろう事を否定出来ないが S.C.C. による阻止力消長の成績は生体内での薬剤のあり方の一端を表示しているものと思われる。結核患者血液にはそれ自身、若干の阻止力が認められているが薬剤投与時その血中濃度と共に阻止力は増強し、各薬剤共にその慣用量 1 回投与によつて結核菌の発育を完全に阻止したがその時間的消長にはかなりの差が認められ、又同一薬剤にても個人差が認められた。

SM では 1 gm 筋注時 8 時間, 0.5 gm 筋注時 6 時間迄完全阻止が認められ、5~10 r/cc 以上の血中濃度を有すると推定される時間は全例 S.O.C. (-) を示し、抗菌力試験の成績と一致した。しかし当然個人差があるにかかわらず、全例よく血中濃度の平均値に相当する阻止力を示し、又一部の例ではすでに血中濃度が低下していると推定される時間にもかなりの阻止力をよく保持した点は興味深い。SM の作用機序として、その抗菌力と共に

に生体への影響が注目されており、当教室久保⁵¹⁾等は SM 注射後白血球墨粒貪喰率の亢進を報告し、病理学的に岡⁵²⁾等もこれを認めており、尾関⁵³⁾の動物実験ではさらに網内系および抗体産生に好影響をおよぼす事が報告されている。又飯塚⁵⁴⁾等は血清中の結核毒素を中和する作用を認め、石田⁵⁵⁾等は代謝面への影響を、伊藤⁵³⁾等は間脳下垂体への作用を述べている。その他自律神経への影響に関しても、渡辺⁵⁷⁾・奥山⁵⁸⁾・佐保⁵⁹⁾等の報告があり、渡辺は SM にアセチル、コリン様の作用を認めているが最近 Scharnke⁷⁹⁾ も同様 SM は副交感神経刺激剤であると報告している。著者の一部の症例に血中濃度から推定されるよりも強い阻止力を観察したのも SM が生体に作用し、上述の如き神経体液性の好ましい変調を来したものと考えられる。

PAS 3.0 gms 投与では 8 時間後大部分の例ですでに阻止力の減弱を認め、6 時間後には全例共に PAS 投与による影響は消失しており、文献による血中濃度の成績とはかなりの差を認めた。Way⁶⁰⁾、Klyne⁶¹⁾によれば PAS は血中にてグリシンと結合し非動化されるが現在の定量法では活性なる遊離 PAS と非活性なる結合 PAS との区別は困難であるといわれ、著者の成績にて予想以上に早く阻止力が消失したのは血中の遊離 PAS と消長を共にした為と思われる。静脈内注射では経口投与に比し、遊離 PAS が長く血中に残り、Benemid 併用時も阻止時間の延長を認め、Boger⁷⁸⁾の説を或程度裏書きする成績を得た。PAS の生体への作用を述べた文献は SM に比し乏しく、Madigan⁶²⁾は末梢血管拡張などの薬理作用を認め、Erdei⁶³⁾、尾関⁶³⁾は白血球機能亢進を認めている。著者の成績では、血中濃度との差が大きいため、阻止力延長の有無を検討し得なかつた。

Tb₁ では 30 mg 内服にて 3~6 時間に完全阻止を認め、報告されている血中濃度の成績と比較する時、少量の投与にて意外にもよく完全阻止を認め得た。Tb₁ については主にドイツの臨床学者によりその生体への影響が注目され、Heilmeyer⁶⁴⁾、Klee⁶⁵⁾は血漿コロイドの変化を、Koch⁶⁸⁾は抗ヒスタミン作用を、又 Liebermeister⁶⁹⁾は血清銅との結合能、Sturm⁷⁰⁾は中間代謝への一定の酵素作用について述べている。その他、赤血球への作用として Wunderly⁷¹⁾は形状の変化、Almassy⁷²⁾は抵抗性の増加を観察し、Domagk⁷³⁾も白血球の喰菌作

用の亢進を認めている。又 Trautwein⁷³⁾、Scharnke⁷⁹⁾等は自律神経の変調、すなわち Tb₁ が副交感神経の緊張を増加せしめるといい、Birk⁷⁷⁾もアドレナリン試験の正常化を観察している。我国では沼田⁷⁴⁾等はカルシウム代謝への影響を述べ、中村⁷⁵⁾は臨床観察を報告している。著者の成績も Tb₁ が赤血球に吸着されやすい性質と同時に Tb₁ の非特異作用とも考慮して理解すべきものと思われる。

INAH では 100 mg 内服時、大体 2 時間まで完全阻止を認め 6 時間後にはほとんど服用前の阻止力に復したが、その際かえつて低い阻止力を示した例を観察した。50 mg 筋注群では大体 100 mg 内服群に匹敵する阻止力を呈した。血中濃度と比較する時、前述の如く完全阻止をみるには Rubin 法による測定値の 1.0 r/cc 以上を必要とし、著者の抗菌力試験の成績との間には明らかな差を認めた。Rubin 法は血漿中の INAH 分解物たるイソニコチン酸の呈色反応を応用して定量する方法であり、したがって活性の INAH と共に非動化されたイソニコチン酸も加つて反応し、ために高い値が出るものと考えられる。INAH の生体への作用として Selikoff⁷⁶⁾、Klee⁷⁷⁾は交感神経緊張に働くといい、Scharnke⁷⁹⁾は逆に抑制すると報じているが、著者の成績では化学的測定値との差が大なるために、真の血中濃度以上の阻止力の有無は観察不能であつた。しかし時にかえつて投与前より弱い阻止力を一過性に示した例を認めたのは、他の薬剤投与時には観察し得なかつた所見であり、この事実は INAH では菌の形態的变化が最も強く認められた観察とともにあるいは一部の学者⁷⁸⁾がいう如く、結核アレルギーの一過性の低下と関連があるかも知れないが、この点今後の研究にまたねばならない。

以上、第 1 報において著者はまず準備試験として SM、PAS、Tb₁、INAH の S.C.C. 法による抗菌力比較実験を行い、その成績を Kirchner 培地による試験管内抗菌力試験と比較検討し、次に各薬剤の慣用量を結核患者に 1 回投与した場合の全血抗菌力の消長を S.C.C. 法によつて追求し、その結果を各薬剤の血中濃度、菌体におよぼす影響、生体の神経体液性因子の変化、生体内における薬剤の消長、濃度測定法に附随する制約因子等の諸点から批判考察した。

文献は紙面の都合で第 2 報に総括して記した。