

# 肺結核に対する抗結核剤の大動脈弓内 注射療法に関する研究

## 第1編 基礎的事項, 特に血中ならびに肺組織内濃度について

国立岐阜療養所

(指導 名古屋大学医学部教授 青山進午・国立岐阜療養所所長 大野道夫)

黒 岩 翠

(受付 昭和 30 年 12 月 9 日)

### 第1章 緒 言

中山教授<sup>1)</sup>は高張糖液を溶媒として, その疾病の治療に最適の薬剤を病巣部に流入する動脈の比較的中枢部から衝撃的に注入すると, 在来の経口, 皮下, 筋肉および静脈内投与方法では全く得られない次の特異的な作用が期待出来ると述べている。

1) 濃厚薬剤が病巣部に流入し, その薬剤が一部組織内に沈着停留する。2) 高張葡萄糖液を注入した組織領域から流れもどる静脈血中の白血球の細菌喰喰度は生体の及び得る限度に充められる。3) 高張糖液が流入した組織領域の組織球は細菌喰喰度が亢進し, 又組織の生活力も旺盛となり, その生存期間も延長する。4) 他の方法では全く移行せしめ得ない関節腔内ならびに脳脊髄液内にまでも充分の有効量を移行せしめ得る。5) 高張糖はその薬理的特性と滲透圧による物理的作用に基づいて, 浮腫を急激に消褪せしめ, 種々の有毒物質および老廃物を中和, または結合によつて運び出す。以上の如き特異的な作用を持つ治療法を中山教授<sup>2)</sup>は特に動脈性衝撃療法と命名して著しい効果を挙げており, 肺結核に対しては, 飽和沃曹に等量の高張葡萄糖液を加えて右心房内に注入して, X線上空洞像の認められない浸潤像のみを有する1部の症例に治療効果を認めている。しかしながら, 中山教授の方法では肺結核病巣部に対する動脈注射の特異的な作用はほとんど期待出来ないものと考える。青木教授<sup>3)</sup>によると, 肺結核が亜急性または慢性に移行し増殖化するにしたがつて, 病巣部の肺動脈は内腔が狭小となり, 遂には消失すると云い, Goppel<sup>4)</sup>(1950年), 山下等<sup>5)</sup>も同様の事実を認めている。したがつて心房内に抗結核剤を衝撃的に注射しても意味がすくないものと考えられる。Wood<sup>6)</sup>(1938年) Wright<sup>7)</sup>(1939年), Cudkowicy および Armstrong<sup>8)</sup>等によると, 肺結核症においては病巣周辺部の肺動脈の態度とは反対に, 肺の栄養血管である気管支動脈は拡大, 蛇行し, 一見して増加, 発達が著明

で, 空洞壁はすべて気管支動脈のみから血液の供給を受けていると述べている。Cudkowicy<sup>9)</sup>は粟粒結節の近くにおいても気管支動脈が拡大しているのを認め, 松尾<sup>10)</sup>(1952年)は虚脱肺の被包乾酪巣も気管支動脈の支配を受けていると述べている。青木<sup>3)</sup>は結核屍 22 例についての研究で, 硬化性結核症或は虚脱療法を受けた例では肺動脈はほとんど消失し, 気管支動脈のみが無数の吻合を営んで豊富に存在していると述べている。もし肺結核に対して抗結核剤の動脈注射が有効であるとすれば, 右心房より肺動脈を介して病巣に到達させる方法より, 気管支動脈を介し到達させる方法の方が一層効果的であることは容易に考えられるところである。その為には, 気管支動脈の比較的中枢部から衝撃的に注入することが必要であるが, 気管支動脈の起始部は青木<sup>3)</sup>山下<sup>12)</sup>等の報告にみる如く甚だ複雑で個人差が認められる。しかしながら, 通常は Miller<sup>13)</sup>(1947年)の言う如く胸部大動脈の上部前面より右肺へ1本, 左肺へ2本分岐している例が多い。さらに, その分布について青木教授<sup>3)</sup>は主気管支に沿つて無数の吻合を営みつつ肺内に入った気管支動脈は気管支周囲を纏絡し, 主区域気管支より終末気管支に達するといつている。Cudkowicy<sup>9)</sup>によれば肺内では小葉間壁や肺胞道の近くに最小の気管支動脈の枝があり, また肺尖部の肋膜にも分布しているといわれる。したがつて, 抗結核剤を気管支動脈の起始部に近い大動脈弓部に注射すれば, 気管支動脈を介して病巣部に作用させることが出来ると考える。しかしながら, 大動脈弓部は全身の動脈の中で最も太く, 相当激しい速度で大量の血液が流れており, また気管支動脈は血管腔の広さが動脈弓部より分岐している他の動脈に比して狭い等の点から大動脈弓内注射によつて筋注法に勝る高濃度の抗結核剤が肺病巣内に移行し得るかどうかは疑問であり, この点を確認するため私は家兎を使用して次の実験を行つた。なお Verloop<sup>14)</sup>(1914年) Elles<sup>15)</sup>(1952年) 吉村<sup>16)</sup>(1952年)によれば家兎の気管支動脈は右の内胸動脈より分岐

するといひ、また浅井<sup>17)</sup>は家兎の気管支動脈は大動脈弓より分岐せる肋骨頸管より分れていると述べている。

第 2 章 実験材料ならびに方法

(1) 健康家兎を使用し、静脈内注射は耳静脈に、筋肉内注射は大腿部の筋肉に行ひ、大動脈弓内注射は観血的手術によつて確実に動脈弓部を肉眼で確めつゝ注射針の切口を下右方に向けて衝撃的に注射した。注射針は  $\frac{1}{4}$  針を使い、PAS は家兎体重 1kg に対し 80mg ストマイ は同様 1kg に対し 16mg を 40% 葡萄糖液と共に注入した。

(2) PAS の定量法は Klyne, Henry 等がサルファ剤の定量に用いた B. Ratton, Marschell の変法に準拠し、またストマイの定量は重層法によつて 209P 株を使用する石田<sup>18)</sup>、森久保<sup>19)</sup> の法にしたがつた。

(3) 血中濃度の測定は注射後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間に行ひ、ストマイではさらに注射後 15 分値を測定した。採血はいずれも心臓穿刺によつて行つた。肺組織内定量は 4 時間後の採血直後に開胸して肺を摘出し、乳鉢で完全摩滅して測定した。開胸により肺は急激に虚脱し、肺内の血液はほとんど流出するが、さらに濾紙その他を用いて可及的完全に臓器内の血液を除去した。

第 3 章 実験成績

第 1 節 PAS 注射時の成績

大動脈弓内注射 6 例、静脈内注射 3 例、腹部大動脈内注射 1 例の成績は第 1 表に示す如くである。第 2 表はその平均値を示したもので、第 1 図はそれ等をグラフに図示したものである。

第 1 表

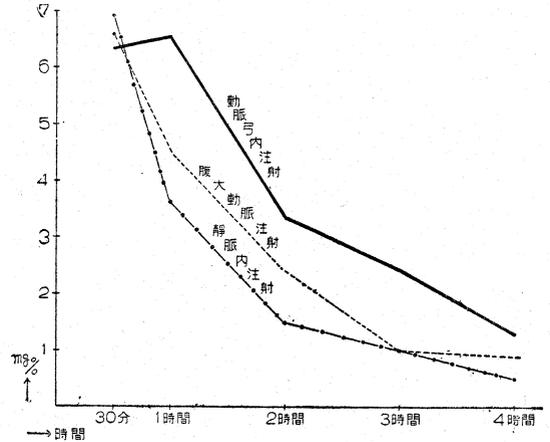
注射方法	家兎番号	家兎体重 kg	PAS 注射量 (40%) cc	血中濃度 mg% (心臓内)					肺組織内濃度 (4 時間後)	
				30分	1時間	2時間	3時間	4時間	右肺	左肺
大動脈弓内注射	1	1.6	0.32	6.0	4.2	2.2	2.0	—	3.5	
	2	1.6	0.32	4.8	16.0	3.0	1.7	0.5	2.8	2.6
	3	2.3	0.46	12.2	6.1	5.8	5.1	2.1	3.8	2.7
	4	2.4	0.48	—	6.0	4.2	3.2	2.2	3.0	
	5	2.2	0.44	3.0	3.7	2.3	1.0	0.8	2.0	
	6	1.8	0.36	5.4	3.2	2.8	1.4	1.0	2.1	
耳注射静脈内	1'	1.8	0.36	4.2	2.4	0.9	0.3	0.3	0	
	2'	2.5	0.5	5.0	2.0	—	1.5	—	0	
	3'	1.4	0.28	11.5	6.1	2.2	1.2	0.7	0.7	0.4
腹内大注射動脈	1°	2.2	0.44	6.6	4.5	2.4	1.0	0.3	0.3	0.1

(i) 血中濃度

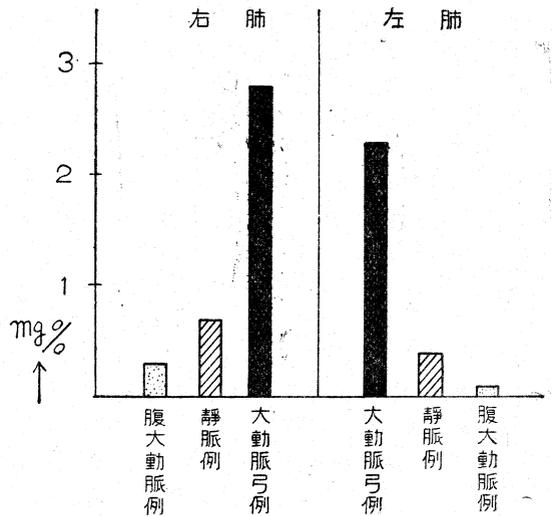
第 2 表

注射方法	30分	1時間	2時間	3時間	4時間	右肺	左肺
PAS 大動脈弓内	6.3	6.5	3.3	2.4	1.3	2.8	2.6
耳静脈内	6.9	3.7	1.5	1.0	0.5	0.7	0.4
mg% 腹大動脈内	6.6	4.5	2.4	1.0	0.9	0.3	0.1

第 1 図 (a) PAS 血中濃度



(b) 肺組織内濃度 (PAS 注射後 4 時間)



静脈内注射例は 30 分後に最高値 6.9mg% を示し、1 時間後に 3.7mg% に低下し、以後急速に下降して 4 時間後には 0.5mg% であつた。大動脈弓内注射例では 30 分後の値より 1 時間の方がやや高い値を示し、1 時間値は 6.5mg% であつた。2 時間値は 3.3mg%、3 時間値は 2.4mg%、4 時間値は 1.3mg% であつて、第 1 図に示す如く大動脈弓内注射例は静脈注射例に比して、長時間比較的高い血中濃度を維持し、腹部大動脈例では

両者の中間の値を示している。

(ii) 肺組織内濃度

大動脈弓内注射では左右の肺で多少の値の差異はあつ

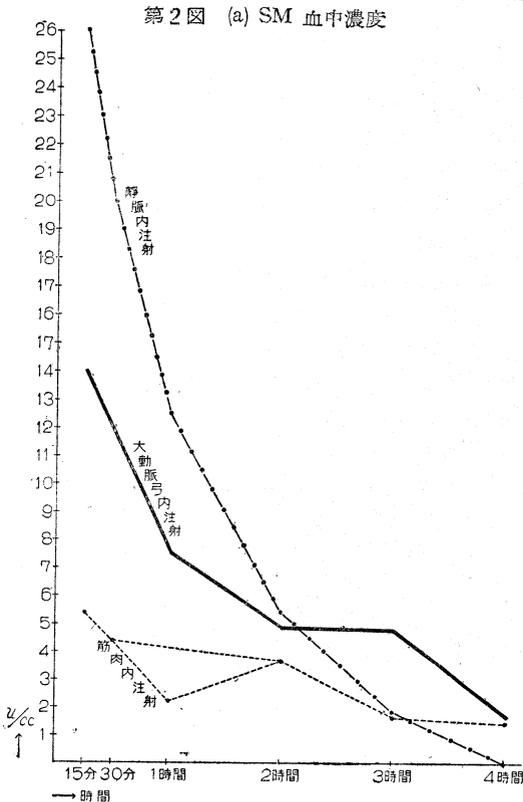
〜 第 3 表

注射方法	家兎番号	体重 (kg)	SM 注射量 (mg)	血中濃度 u/cc (心臓内)				肺組織内濃度 (4 時間後)		
				15分	30分	1時	2時	3時	4時	右肺
大動脈弓内注射	1	2.4	38.4	16	8.6	8.2	5.15	1.9	3.6	2.25
	2	2.2	35.2	12	7.5	5.85	5.7	4.9	3.9	3.9
	3	2.45	39.2	12	2.0	6.8	3.8	3.6	1.6	2.5
筋肉内注射	1	2.1	33.6	5.4	6.8	1.7	4.6	1.8	1.5	1.2
	2	1.9	30.4	5.4	2.1	2.8	2.9	1.78	1.5	0.2
静脈内注射	1	2.2	35.2	26.0	20.0	12.5	5.4	1.95	0	1.2

第 4 表

SM u/cc	注射方法	15分	30分	1時	2時	3時	4時	右肺	左肺
		大動脈弓内	14.0	12.0	7.5	4.9	4.8	1.7	3.6
耳静脈内	26.0	20.0	12.5	5.4	1.95	0	1.2	1.3	
筋肉内	5.4	4.4	2.2	3.7	1.7	1.5	0.8	0.6	

第 2 図 (a) SM 血中濃度

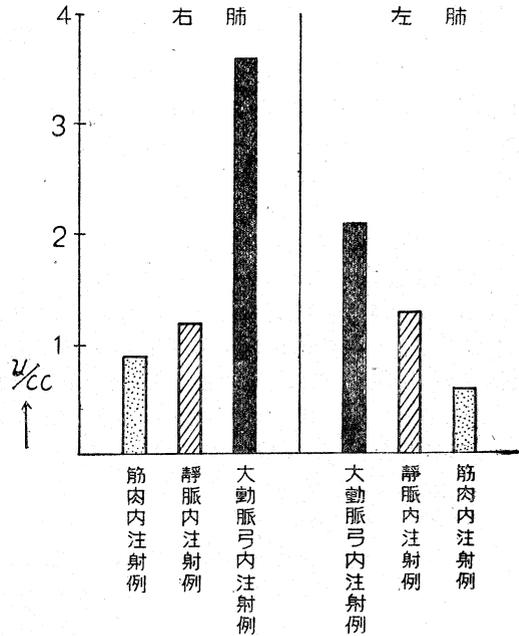


たが、全例とも他の注射方法に比してその濃度が高く、最高 3.8 mg%、最低 2.0 mg% であつた。静脈注射例では 3 例中 1 例にのみ僅かに 0.7 mg% を示したにすぎず、また腹部大動脈例では 0.3 mg% 程度であつた。

第 2 節 ストマイ注射時の成績

大動脈弓内注射 3 例、筋肉内注射 2 例、静脈内注射 1 例の成績は第 3 表の如くである。その平均値を第 4 表に示しさらにこれを第 2 図に図示した。

(b) 肺組織内濃度 (SM 注射 4 時間後)



(i) 血中濃度

筋肉内注射例では 15 分後に最高値 5.4 u/cc を示し、2 時間後 3.7 u/cc、4 時間後 1.5 u/cc であつた。大動脈弓内注射例では同様 15 分後に最高値 14 u/cc を示し 30 分後では 12 u/cc、1 時間後でもなお筋肉注射例の最高値より高濃度を示している。2 時間後、3 時間後はほぼ同値で 4.9 u/cc 程度を保ち、4 時間後に至つて 1.7 u/cc に下降した。静脈内注射例では 15 分値は 26 u/cc で前二者に比し著しく高値を示し、1 時間後には 12.5 u/cc、以後下降は著しく、4 時間後には全く測定し得なかつた。

(ii) 肺組織内濃度

大動脈弓内注射例では右肺は左肺よりもやや高い値を示し、右肺の最高 4.9 u/cc、最低 2.5 u/cc、左肺の最高 3.9 u/cc、最低 0.3 u/cc であつた。筋肉内注射例では右肺最高 1.5 u/cc、最低 0.2 u/cc、左肺の最高 1.2 u/cc、最低 0.1 u/cc であり、静脈内注射例においては右肺 1.2 u/cc、左肺 1.3 u/cc を示した。

すなわち、ストマイによる実験でも大動脈弓内注射例は、他に比し組織内濃度が高い。

## 第4章 総括ならびに考案

家兎に対して PAS, ストマイを大動脈弓内, 耳静脈内, 筋肉内および腹部大動脈内に注射し, その血中濃度の時間的推移, ならびに肺組織内濃度を測定して, 次の結果を得た。

### (1) 血中濃度

#### i) PAS 注射実験

静脈内注射では 30 分後に最高値  $6.9\text{ mg}\%$  を示し, 以後相当急角度に下降し, 4 時間後では  $0.5\text{ mg}\%$  であつた。大動脈弓内注射では 30 分値と 1 時間値はほとんど同じで, やや 1 時間値に高く,  $6.5\text{ mg}\%$  を示し, 以後下降するが, その程度は静脈内注射の如く甚だしくなく, 3 時間値は  $2.4\text{ mg}\%$  で, 4 時間値でも静脈内注射例の  $0.5\text{ mg}\%$  に対し  $1.3\text{ mg}\%$  を示した。

#### ii) ストマイ注射実験

筋肉内注射, 大動脈弓内注射, 静脈内注射ともに 15 分後に最高値を示すが, その値は静脈内注射, 大動脈弓内注射, 筋肉内注射の順に高値を示した。時間的推移では静脈内注射例は急速に下降し, 4 時間後には測定不能であつたが, 大動脈弓内, 筋肉内注射ではその下降線はいずれも緩かで, しかも大動脈弓内注射例の各時間における濃度は筋肉内注射例に比して高値を示した。

### (2) 肺組織内濃度

#### i) PAS 注射実験例

大動脈弓内注射例の肺組織内濃度は他に比して高く, その平均値は  $2.8\text{ mg}\%$  を示し, 最高  $3.8\text{ mg}\%$ , 最低  $2.0\text{ mg}\%$  で, 血中濃度  $1.3\text{ mg}\%$  より明かに高い。静脈内注射例では 3 例中 2 例は測定不能, 1 例は僅かに  $0.7\text{ mg}\%$  を示したにすぎず, 血中濃度より低値であつた。

#### ii) ストマイ注射実験例

大動脈弓内注射例では最高  $4.9\text{ u/cc}$ , 最低  $2.5\text{ u/cc}$ , 平均  $3.6\text{ u/cc}$  を示し, 血中濃度  $1.7\text{ u/cc}$  より高い値であつた。筋肉内注射例は平均  $0.8\text{ u/cc}$  (右肺), 静脈内注射例では平均  $1.3\text{ u/cc}$  (左肺) で, PAS 注射実験と同じく大動脈弓内注射例は他に比して高値を示した。

以上の実験成績から, 家兎の大動脈弓内に抗結核剤を注射すると筋肉内注射, あるいは静脈内注射に比べて肺組織内濃度は明らかに高値を保つ。このように注射方法

によつて肺組織内濃度に差が見られるのは, 大動脈弓内注射では気管支動脈を通じて直接抗結核剤が肺組織内に移行し, かつ長く停滞するためであり又高い血中濃度が長時間保たれるのも抗結核剤が組織内に長く停滞するためと考えられる。

以上の実験成績より, 臨床的に抗結核剤を大動脈弓内に注射する場合, 気管支動脈を経て, 他の方法では得られない高濃度の抗結核剤を長く病巣部に作用させることが出来得ると考える。殊に病巣部およびそれに通ずる気管支動脈に拡張ならびに増加がみられる肺結核症においては一層効果的に作用するものと考えられる。

## 第5章 結 論

家兎の大動脈弓内に抗結核剤を高張糖液と共に注射し, 4 時間後の肺組織内濃度を測定したところ, 筋肉内注射, 静脈内注射に比べて著しい高値を示した。また, 血中濃度の時間的推移を比較しても大動脈弓内注射例は他に比べて高濃度を維持した。かくて大動脈弓内注射においては抗結核剤が直接気管支動脈を介して肺組織内に移行し, かつ長時間停滞するものと考えられる。

## 文 献

- 1) 中山: 中山恒明著, 動脈衝撃療法 p. 65~114
- 2) 中山: 中山恒明著, 動脈衝撃療法 p. 11~19
- 3) 青木: 呼吸と循環 Vol2. No 5 (1953)
- 4) Gobbel: J. horacic Surg, 21: 385 (1950)
- 5) 山下: 29 回, 結核病学会 (昭和 29 年) 報告
- 6) Wood: Ther. Surg. 7, 649~670
- 7) Wright: J. Path. & Bact. 47, 489~499
- 8) Cudkowicy et Armstrong: Thorax 6~4, 260~270
- 9) Cudkowicy: Thorax. 7~3, 270~276
- 10) 松尾: 第 29 回日本結核病学会 (昭和 29 年)
- 11) 山下: 日本胸部外科会誌 2 卷 2 号
- 12) Miller: The Lung, II nd. Edition (1947)
- 13) Verloop: Acta. Anat 5, 171~205
- 14) Elles: Am. J. Path. I, 89~104 (1952)
- 15) 吉村: 呼吸と循環 Vol 2. No 5 (1953)
- 16) 浅井: 癌, 第 30 年第 6 号 (昭和 11 年 12 月)