肺結核病巣内PAS濃度について

第2編

—静注PAS-Na濃度の時間的推移II—

橋　本　　卓

結核予防会保生園（園長 御園生圭輔）

受付 昭和34年7月22日

I 緒　　論

第1編においては肺結核切除術時 PAS-Na 静注例について血漿，および全体的ならびに肺部位別にみた病巣，肺内 PAS 濃度の時間的推移を観察し，静注後約4時間までは血漿がもつとも高く，肺がこれにつぎ，病巣はもつとも低く推移するが4時間以後は3者ほぼ等濃度となることを認めた。また肺部位別には濃度差を認めなかつた。

本編ではさらに病巣について，その諸性状別，大きさ別濃度比較を行なつた。

II 実験材料および実験方法

実験材料は第1編で扱つた被検病巣材料と同一のもので，その性状別内訳は空洞 13 例，14 病巣，22 コ，被包乾酪巣（以下乾酪巣と略称）23 例，30 病巣，31 コである。なお条件を一定にするため含水状態の比較的等しい病巣について実験した。実験方法は既報のごとくで，津田氏試薬による呈色反応を利用し Pulfrich 分光光度計（Filter は S_{53}）により PAS 濃度を測定した。

III 実 験 成 績

1. 病巣の性状別濃度比較

本節以下では同一症例内濃度比較の可能な場合以外は2コ以上測定した症例の各被検材料は独立に扱い平均値を求めた。

1) 空洞および乾酪巣内濃度の時間的推移(表1，図1)

本小節では 1～2 時間区のみ 30 分ずつに区切り，他は1時間ずつに区切り平均時間および平均濃度を求めた。

まず空洞についてみると静注後 27 分で 16 γ を示し，1時間 22 分で最高 34 γ となり，その後は下降に転ずるが 2 時間 20 分以後は非常に緩徐となる。

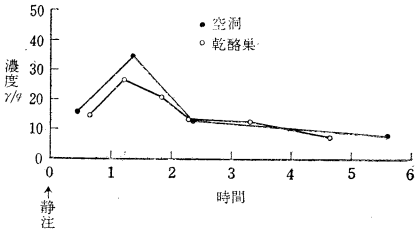
乾酪巣では推移の型は空洞とほとんど同様であるが，約2時間までは空洞より数 γ 程度低い状態で推移し，以後の緩慢な低下部では両者ほとんど等濃度で経過する。

表 1 空洞および乾酪巣内濃度の時間的推移

時間区域	空洞 平均時間	空洞 濃度 平均	空洞 濃度 標偏	空洞 被検数	乾酪巣 平均時間	乾酪巣 濃度 平均	乾酪巣 濃度 標偏	乾酪巣 被検数
時間	時分				時分			
0 ～ 1	.27	15.7	10.4	10	.39	14.6	9.2	8
1 ～ 1.5	1.22	34.3	10.3	6	1.13	26.4	11.3	5
1.5 ～ 2				0	1.50	20.8	13.0	10
2 ～ 3	2.22	12.9	8.2	5	2.18	13.3	5.7	2
3 ～ 4				0	3.19	12.4	7.1	4
4 ～ 5.5	5.36	7.7	0	1	4.39	7.4	3.6	2

濃度の単位は γ/g，標偏は標本標準偏差

図 1 空洞および乾酪巣内濃度の時間的推移



2) 空洞壁の厚薄と濃度の関係（表2）

全病巣中，厚壁空洞の被検材料数は 16 コ（10 空洞）薄壁空洞は 6 コ（4 空洞）である。また厚壁空洞の性状別内訳は線維性壁 13 コ（8 空洞），乾酪性壁 1 コ（1 空洞），線維性乾酪性壁 2 コ（1 空洞）であり，薄壁空洞はすべて未崩壊乾酪質のほとんどなくなつた比較的新鮮な空洞で厚さ約 3 *mm* 以内の壁をもつたものである。薄壁空洞例が少なく両者の時間的推移を比較することは困難なので，諸条件の比較的同等と思われる 1～1.5 時間区のみについて比較した。なおこの時間区の厚壁空洞例はすべて線維性壁のものである。その結果，厚壁空洞では平均1時間24分で 24 γ，薄壁空洞では平均1時間 19 分で 44 γ を示し後者のほうが 20 γ 高濃度であつた。この差は5分の時間差を考慮にいれても相当顕著なもので推計学的検定では 1 % 以下の危険率で有意差を

表 2　空洞壁の厚薄と濃度の関係

		時　間	濃　度
厚壁空洞	各被検例	時 分 1.18	23.0
		1.27	22.0
		1.27	28.0
	平　均	1.24	24.3
薄壁空洞	各被検例	1.05	41.0
		1.26	47.0
		1.26	45.0
	平　均	1.19	44.3

認めた。

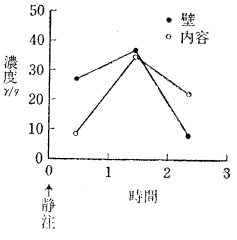
3)　空洞の壁と内容の濃度の関係（表3，図2）

本小節では同一空洞について，その壁と内容を別々に測定した8例の成績を検討した。ここで内容というのは空洞壁からの崩壊生成物または分泌物とみなされるものである。

表 3　空洞壁と内容の濃度の関係

		時　間	壁の濃度	内容の濃度
0～1時間区	各被検例	時 分 .17	32.0	6.1
		.22	33.0	18.0
		.26	20.0	5.1
		.51	22.0	5.2
	平均	.28	26.8	8.6
1～1.5時間区	各検被例	1.26	45.0	47.0
		1.27	28.0	22.0
	平均	1.27	36.5	34.5
2～2.5時間区	各検被例	2.12	11.0	26.0
		2.29	4.8	18.0
	平均	2.21	7.9	22.0

図 2　空洞の壁および内容内平均濃度の時間的推移



症例を0～1時間区，1～1.5時間区，2～2.5時間区の3群に分けて観察すると，壁も内容もともに1～1.5時間区がもつとも高く，その前後は低くなつている。両者の濃度関係は0～1時間区の4例ではいずれも壁のほうが高く，平均約18γの濃度差がある。1～1.5時間区の2例では壁と内容の差は接近し平均わずかに2γの差を示すにすぎない。さらに2～2.5時間区では両者の関係は全く逆転し，2例とも内容のほうが高く，平均14γの濃度差となる。これらの関係を推計学的に検定すると0～1時間区では1％以下の危険率，2～2.5時間区では5％以下の危険率で有意差を認め，1～1.5時間区では有意差を認めなかつた。

4)　乾酪巣の軟化崩壊の有無と濃度の関係（表4）

病巣の性状判断は肉眼的観察により行なつたのみで乾酪巣の軟化崩壊の有無も厳密なものとはいえないが，31コ（30病巣）の被検乾酪巣の内訳は崩壊あり（＋）5コ（5病巣），崩壊なし（－）24コ（23病巣），不明2コ（2病巣）で崩壊（－）例が非常に多い。それゆえ崩壊（＋）の被検材料を含む時間区域のみを選出し30～60分区と1.5～2.5時間区について検討した。

表 4　乾酪巣の軟化崩壊の有無と濃度の関係

時間区域	崩壊＋			崩壊－		
	平均時間	平均濃度	被検数	平均時間	平均濃度	被検数
30～60分	時 分 .48	17.0 (0)	1	時 分 .49	17.1 (10.1)	5
1.5～2.5時間	2.05	13.4 (10.4)	4	1.50	22.6 (12.2)	8

（　）は標準偏差

30～60分区では崩壊（＋）例は1コしかないが崩壊（－）例5コの平均時間および濃度と全く同等で，その間に差があるとは思われない。

次に1.5～2.5時間区では崩壊（－）例のほうが平均約9γ高いが，これは平均時間に約15分の差があるためで，全乾酪巣内濃度の推移（図1）と比較すれば両者の濃度差はほとんどないものとみてよいであろう。したがつて上記の結果からは静注後の時間に関係なく両者ほぼ等濃度で推移すると考えるのが妥当である。

2.　全病巣の大きさ別濃度の時間的推移（表5，図3）

病巣の大きさは次のごとく分類した。

細葉大（主に細葉性結節性病巣）…径約1～3 *mm*，亜小葉大…径約4～7 *mm*，小葉大…径約8～12 *mm*，超小葉大…径約13 *mm* 以上。なお最大病巣は空洞では径約30 *mm*，乾酪巣では約20 *mm* である。細葉大および亜小葉大病巣の被検材料は少数のため両者を1群とし3群について比較した。時間区域はすべて1時間ずつの区域とした。また空洞と乾酪巣では大きさ別の分布が異なるので，参考のため各大きさについて空洞，乾酪巣別被検数を表5のなかに示した。

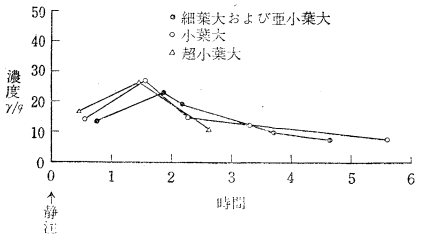
まず小葉大病巣においては平均1時間32分で最高27γに達し，その前後の時間的推移の型は全病巣の場合と大体同様である。超小葉大病巣では平均1時間26分で最高26γとなり，その前後の推移は小葉大の場合とほとんど差がない。平均2時間37分以後の経過はみられないが，全病巣ないしは小葉大またはそれ以下の病巣の場合からみて，やはり非常に緩徐に低下してゆく

表 5　病巣の大きさ別濃度の時間的推移

時間区域	細葉大および亜小葉大				小葉大				超小葉大			
	平均時間	濃度		被検数	平均時間	濃度		被検数	平均時間	濃度		被検数
		平均	標偏	全(空・乾)		平均	標偏	全(空・乾)		平均	標偏	全(空・乾)
時間	時分				時分				時分			
0 ～ 1	.45	13.5	4.5	4(0.4)	.33	14.0	11.4	5(1.4)	.27	16.6	10.5	9(9.0)
1 ～ 2	1.50	23.0	10.2	3(0.3)	1.32	26.6	11.9	12(2.10)	1.26	26.2	16.4	6(4.2)
2 ～ 3	2.10	19.0	0	1(0.1)	2.16	14.9	8.0	3(2.1)	2.37	*10.7	5.9	4(3.1*)
3 ～ 4	3.42	10.0	0	1(0.1)	3.18	12.3	9.8	2(0.2)				
4 ～ 5.5	4.39	7.4	3.6	2(0.2)	5.36	7.7	0	1(1.0)				

* 3時間0分 15γ 例を含む

図 3　病巣の大きさ別濃度の時間的推移



と考えてよいであろう。亜小葉大以下の病巣では平均1時間 50 分で最高 23 γ を示し，前2群に比しやや低いが，この群はすべて乾酪巣である点と約 20 分の時間差を考慮すれば大きさ別による濃度差はないものと考えるのが妥当である。ただし径 30 *mm* 以上の空洞，20 *mm* 以上の乾酪巣については被検例がないため不明であるが，のちに考案において述べるごとく比較的大きな乾酪巣ではＰＡＳの滲透はやや困難となる傾向がみられる。

Ⅳ　小　　括

1)　病巣の性状別濃度比較

a）まず空洞と乾酪巣では，静注後2時間までは空洞のほうがやや高い状態で推移する傾向がみられるが，2時間以後は両者ほとんど等しくなる。また両者とも時間的推移の型は全病巣の場合とほぼ同型である。

b）薄壁空洞では厚壁空洞より高濃度である。

c）空洞の壁と内容の濃度比較では静注後0～1時間区では壁のほうが高く，1～1.5 時間区の最高濃度部では両者はほぼ一致し，2～2.5 時間区では逆に内容のほうが高くなる。

d）乾酪巣の軟化崩壊の有無による濃度差は確認できなかつた。

2)　径約 30 *mm* 以下の病巣では大きさ別による濃度差は認められなかつた。

Ⅴ　総括および考案

第1編および第2編を通じて，その諸成績を総括すると，まず濃度差を現わすか，またはその傾向を示す要因として血漿・肺・病巣間，空洞と乾酪巣の間，空洞壁の厚薄，空洞の壁と内容，および同一肺内の不均等性などをあげることができ，一方濃度差の現われないと思われる要因には肺部位別，乾酪巣の崩壊の有無別，病巣の大きさ別などがある。

その他乾酪巣の被膜と乾酪質の同一病巣内比較の可能であつた1例では静注後 1 時間 50 分で被膜 12 γ，乾酪質 5.7 γ を示し前者が高かつた。

乾酪質の硬度との関係，また径 30 *mm* 以上の空洞，20 *mm* 以上の乾酪巣については検討不能であつた。

ＳＭ，INAH については既述のごとき人体諸組織内濃度を検討した文献がみられるが，ＰＡＳ では肺および病巣についての報告は動物実験のみである。したがつてこれら動物実験の成績と自験例の成績を比較した。

まず Alfred[1] は $H_{37}Rv$ 株で感染した海猽の腹腔内に C^{14}ＰＡＳ を注射し諸関係を検討しているが，血液内および乾酪巣内濃度の時間的推移の比較では，血液は腹腔内注射後 15 分以内に最高となり，2時間までは比較的急速に低下し，以後は緩徐に推移する。乾酪巣では 30 分で最高となり，1時間までやや急速に低下し，以後は緩徐となり約2時間で血液内濃度とほとんど一致するにいたる。これを自験例と比較すると推移の型に多少の相違がみられるが，対象と実験法の相違および全血と血漿の差[2] 注）などを考慮すれば全般的にきわめて類似している。

また Alfred の成績では注射後 30 分において血液内濃度は肺より高く健康海猽で 1.2 倍，感染海猽で約 1.6 倍高濃度を示している。自験例では静注後約4時間まで血漿は肺より高濃度を示すが，前記の注のごとく内服後1時間の成績では血漿は全血の約 1.7 倍高濃度のため直接比較できない。静注後 45 分の血漿内濃度は約 65 γ で，これを上記比率により全血内濃度に換算すると約 38 γ となり肺内濃度と一致する。したがつて 45 分以前では全血内濃度の場合でも肺より高濃度であると考えられ，やはり Alfred の結果と同じ傾向はみられるが人

注：自験2例の人血では PAS Na 2.5 *g* 内服1時間後の平均値は血漿内 54 γ，全血内 32 γ を示した。

肺では海溟ほどの差はないようである。

次に中村[3]は，家兎の実験的空洞に対するPASの経口投与後2時間の成績では空洞壁は健康肺部よりやや高濃度であり，また空洞内容は壁より常に多量であると述べている。自験例では静注後1～1.5時間区の被検空洞例では壁が肺より高濃度のものは3例中に1例もなかつた。しかし空洞壁と内容の比較では2～2.5時間区においては中村同様，内容のほうが高濃度を示した。なお自験例において，壁と内容の濃度推移の型を比較すると本編の図2のごとく内容においては壁より濃度上昇の開始がおくれ，かつ低下の速度もおそい。かかる点より壁から内容への分泌，または内容から壁への再吸収には多少の抵抗が存在するものと思われる。

以上のごとく人体と動物の相違はあるが，空洞壁と健康肺の関係を除けば諸種の濃度関係は比較的よく一致している。

自験例および文献における諸成績を総合的に考察すると，一部の関係を除けば，組織学的構造の相違が濃度差を現わす大きな要因と考えられる。その原因として，組織へのPASの滲透性または親和性の相違などがあげられるが，多くの関係は時間経過による濃度の低下とともに濃度差も減少する点から，その濃度差は主に組織の血管分布および密度または性状の相違によるPASの拡散性の相違にもとづくものと考えられ，PASとともに親和性の高い組織はみられなかつた。

つぎに相関関係の節において見出だされた異常例について考察する。本例は静注後1時間43分，S1a＋S2切除例で病巣は径約15 *mm* の超小葉大乾酪巣であり，乾酪質はかなりの硬度を有し，一部に軟化崩壊を認めた。病巣内濃度は0 γ，肺47 γ，補間法による血漿内濃度は56 γである。本例を含む1.5～2時間区の全病巣の平均値は1時間50分で20 γ，また肺では30 γであるから平均値にみられる関係とは非常に差のあることが分かる。本病巣の特徴は相当の硬度を有する大乾酪巣である点であるが，全病巣被検材料53コのうち超小葉大乾酪巣は3コにすぎず，かかる大乾酪巣の被検例ははなはだ少ない。他の2コの場合をみると1コは静注後1時間9分切除終了例で病巣の径約20 *mm* あり，病巣15 γ，肺38 γを示すが1～1.5時間区全病巣の平均は1時間17分で32 γ，肺は50 γを示し，やはり平均より低い傾向がみられる。他の1コは3時間0分例で径約15 *mm* あり，病巣15 γ，肺17 γを示す。本例は3～3.5時間区の全平均に比しむしろやや高い。

以上の点から考察すると全病巣の大きさ別濃度比較では判然とした差はみられないが，大乾酪巣では他の病巣に比しPASの滲透がやや困難であり，時間を要するものと考えられる。とくに異常値の1例では他の2例に比し硬い乾酪質を有していたためにかかる結果をきたしたものと思われる。

最後に内服時と静注時の条件の相違について考察する。本実験は内服例について行なうほうが臨床的により参考となる点が多いのであるが，対象が手術例のため術直前または術中に薬剤を経口投与することは好ましくないと考え，やむをえず静注例について検討した。

内服時の血漿または全血内濃度の最高に達する時間は諸家[4)～7)]の報告によれば30分～7時間にわたり非常に差があるが，いずれも静注の場合よりおそく，両者は推移の型を異にする。

関[8]は動物実験の結果から，静注による投与は排泄の速度を早めるのみで，必ずしも全身保有量を増加してはおらず，結局PASの生体通過を行なつたにすぎないと述べている。したがつて単に時間的推移の型のみでなく組織内または病巣内濃度も内服と静注では異なることが当然予想される。しかし自験例によれば，第1編の図1のごとく投与後1～3時間の成績では多少投与量の相違はあるが内服時と静注時の血漿内濃度に顕著な差はみられず，また組織の滲透性ないしは親和性が投与法により変動するとは思われないので，静注例の結果から内服時の諸組織内濃度の推移を類推することは相当程度可能であると考える。

VI 結　　論

肺切除例41例に対しPAS-Na 2 *g* 静注を行ない，その44病巣53コ，肺64コおよび経時的に採取した血漿を被検材料とし，津田氏試薬による比色法によりPAS濃度を測定し，次の結果を得た。

1) 血漿では静注後5分で最高濃度を示し，以後ほぼ4相を経て低下してゆくが肺，病巣では約1時間20分まで上昇し，以後は血漿同様の経過をとつて低下する。濃度順位は血漿，肺，病巣の順に低くなるが静注後約4時間で3者はほぼ等濃度となる。

2) 血漿・肺・病巣間の相関関係は肺・病巣間，肺・血漿間，病巣・血漿間の順に低くなり，またいずれの関係も静注後0～1.5時間より1.5～5.5時間のほうが高くなる。

3) 病巣性状別濃度比較では空洞＞乾酪巣，薄壁空洞＞厚壁空洞，また空洞の壁と内容では静注後0～1時間は壁＞内容，1～1.5時間は壁≒内容，2～2.5時間は壁＜内容となる。

4) 肺部位別，乾酪巣の崩壊の有無別および病巣の大きさ別などの要因は濃度差を示さなかつた。ただし大乾酪巣ではPASの滲透に時間を要する傾向がみられた。

5) 以上の結果から血漿・肺・病巣間および病巣の性状別など，組織構造の異なる場合に濃度差が現われるものと考えられる。ただし時間の経過による濃度の低下と

ともに濃度差も減少し，PAS に対してとくに親和性の高い組織は認められなかつた。

稿を終わるにあたり御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた結核研究所研究部長岩崎龍郎博士，保生園長御園生圭輔博士，日本医科大学教授村上勝美博士に心から感謝の意を表し，あわせて本研究に御協力いただいた保生園医局員諸氏ならびに西川（旧姓引間）悦子女史に感謝します。

文　　献

1）Alfred Heller et al.: Am. Rev. Tuberc., 75: 71, 1957.
2）吉村正也 他：胸部疾患，1：236，昭32.
3）中村滋 他：胸部疾患，1：232，昭32.
4）日比野進 他：結核の化学療法，医学書院，175，昭28.
5）Alin, et al.: Nord. Med., 33: 151, 1947.
6）Horne et al.: Lancet, 507, 1949-9.
7）高山英美 他：医療，5：130，昭26.
8）関誠一郎：胸部疾患，1：229，昭32.
5) 6) は佐藤彦次郎著「パスとチビオンの臨床」より引用した。