

実験的結核症における Ca 代謝の研究

第2篇 健康ならびに結核動物における Ca^{45} 分布に及ぼす化学療法の影響

井 門 英 明

北海道大学医学部第一内科教室 (主任 山田豊治教授)

受 付 昭 和 36 年 1 月 24 日

第1章 緒 言

抗結核剤による結核治療にさいして生ずる種々の副作用については多数の報告がみられるが、これに比べて諸種物質代謝に及ぼす影響に関する報告は少なく、最近ようやく増加しつつある現況であるが、抗結核剤の Ca 代謝に及ぼす影響に関してはきわめて少なく、胤森¹⁾ および中塚²⁾³⁾ らの SM と Ca 代謝に関する報告、永瀬⁴⁾、小林⁵⁾ その他の SM と血清 Ca の動揺に関する報告、Stadler⁶⁾ の INH と血清 Ca に関する報告、永瀬⁷⁾ の PAS 使用結核患者の血清 Ca に関する報告等があるにすぎない。そこで著者は各種抗結核剤治療の Ca 代謝に及ぼす影響、ことに実験的結核症の治癒過程における各種臓器組織中の Ca の動向について探究しようとし、 Ca^{45} を tracer として実験を行なった。

第2章 実験材料ならびに方法

第1節 実験材料

- 1) 抗結核剤としては、Dihydrostreptomycin (SM と略記)、p-Aminosalicylate-Na (PAS と略記) および Isonicotinicacid Hydrazid (INH と略記) の3種を用いた。
- 2) $\text{Ca}^{45} \text{Cl}_2$ 溶液 (実験開始時 20 $\mu\text{c}/\text{cc}$)
- 3) 実験動物：体重 300~350gr の健康雄性海猿を用

い一定飼料で飼育した、結核感染は前篇と同様の方法で行ない、感染後第 6 週目から化学療法 (化療と略記) を開始した。

第2節 実験方法

健康海猿および結核海猿をそれぞれ SM 群 (SM 50 mg/kg 投与)・PAS 群 (PAS 200 mg/kg 投与)・INH 群 (INH 20 mg/kg 投与) および対照群 (無処置) に 4 分し、抗結核剤はいずれも筋注とし連日投与した。剖検時期は化療開始直前、化療 2 週後および 5 週後とし、 $\text{Ca}^{45} \text{Cl}_2$ 溶液 1 cc/kg 宛を投与したのち、1 時間および 24 時間後にそれぞれ 5~6 匹宛をエーテル麻酔のもとに剖検を行なった。剖検方法は前篇の場合と全く同様で、尿は 24 時間後の場合のみ採取し実験に供した。

放射能計測および化学的定量法も前篇と同様である。なお Ca^{45} 投与 24 時間前に化療を中止し、12時間前に飼料投与を中止した。

第3章 実験成績

第1節 化学療法開始前における生体内 Ca^{45} 分布

表 1 に示すごとく、健康および結核海猿のいずれの成績も前篇における未成熟海猿と同様であるので、説明は省略する。

表 1 化療開始前における Ca^{45} 分布

投与後 時 間	群	例 数	体 重 g	脾重量 g	肺 %	脾 %	肝 %	腎 %	血 清 %	骨 %	尿 %
1	健康	4	373	98	0.477±0.049 (14.3±0.39)	0.305±0.036 (8.6±0.40)	0.260±0.044 (7.6±0.48)	0.448±0.061 (18.1±2.07)	0.465±0.066 (11.6±0.68)	1.924±0.302 (7.6±1.01)	
	結核	4	396	316	0.337±0.100 (18.7±1.85)	0.205±0.023 (15.8±2.85)	0.200±0.024 (8.9±1.56)	0.481±0.045 (18.5±1.13)	0.425±0.043 (11.5±0.73)	0.938±0.250 (6.1±0.92)	
24	健康	4	374	91	0.049±0.009 (14.2±0.77)	0.033±0.008 (8.0±0.33)	0.029±0.005 (7.4±0.67)	0.048±0.008 (17.9±1.51)	0.053±0.006 (11.4±0.46)	3.513±0.725 (7.9±0.69)	2.846±0.930 (4.8±0.60)
	結核	4	358	344	0.059±0.008 (18.5±1.28)	0.064±0.011 (19.5±3.45)	0.044±0.006 (9.0±1.05)	0.057±0.008 (18.7±1.21)	0.054±0.007 (11.1±0.70)	2.023±0.335 (5.9±0.90)	3.905±0.640 (5.5±0.64)

() 内は Ca 量 mg/dl を示す。ただし骨 Ca 量は g/dl 、尿は全尿中 Ca 量 mg を示す。以下同じ。

第2節 生体内 Ca^{45} 分布に及ぼす化学療法の影響第1項 Ca^{45} 投与 1 時間後における分布

表 2 および表 3 に示すごとく、肺における Ca^{45} 分布は、健康海鯊では SM 群および INH 群に増加がみられ、ことに化療 2 週後の SM 群にその傾向が著明であつた。また結核海鯊では SM 群・INH 群、ついで PAS 群の順に増加の傾向を示し、一見健康海鯊と同様の変動を示した。

脾においては、健康海鯊の SM・INH 両群はいずれも減少し、とくに SM 群の減少は著しく、これに對

して結核海鯊では各化療群とも増加傾向を示し、前者と反対の成績を示した。肝では健康海鯊の SM・INH 両群がやや減少し、結核海鯊では化療 5 週後の PAS・INH 両群がいささか増加の傾向をみせたが SM 群は明らかな変化を示さなかつた。

腎中 Ca^{45} 分布は、健康および結核海鯊の SM 群に増加傾向がみられたが、他群には著しい変化を認めなかつた。

血清においては各化療群とも対照群と明らかな差がなく、化療 2 週後の PAS 群にやや増加するとき傾

表 2 化療 2 週後および 5 週後の健康海鯊における Ca^{45} 分布 (1 時間後)

化療	群	例数	体重 g	脾重量 体重	肺 %	脾 %	肝 %	腎 %	血 清 %	骨 %
2 週 後	対 照	5	410	117	0.464 ± 0.070 (14.4 ± 0.61)	0.307 ± 0.030 (8.8 ± 0.77)	0.251 ± 0.034 (7.7 ± 0.43)	0.469 ± 0.102 (18.2 ± 0.94)	0.452 ± 0.087 (11.5 ± 0.83)	1.807 ± 0.266 (8.2 ± 1.15)
	S M	5	410	99	0.564 ± 0.071 (15.1 ± 0.60)	0.239 ± 0.035 (7.8 ± 1.77)	0.232 ± 0.039 (7.4 ± 0.30)	0.526 ± 0.075 (19.4 ± 2.56)	0.450 ± 0.069 (11.6 ± 0.76)	1.481 ± 0.248 (7.7 ± 0.89)
	PAS	4	401	101	0.454 ± 0.123 (14.2 ± 0.76)	0.303 ± 0.045 (8.8 ± 1.64)	0.252 ± 0.034 (7.7 ± 0.46)	0.461 ± 0.108 (18.3 ± 1.21)	0.496 ± 0.077 (11.9 ± 1.14)	1.823 ± 0.338 (8.4 ± 1.44)
	INH	5	411	113	0.498 ± 0.044 (14.9 ± 0.57)	0.260 ± 0.056 (8.4 ± 2.65)	0.239 ± 0.054 (7.5 ± 0.71)	0.452 ± 0.063 (18.2 ± 1.06)	0.436 ± 0.088 (11.3 ± 1.00)	1.662 ± 0.301 (7.9 ± 1.06)
5 週 後	対 照	5	498	117	0.439 ± 0.053 (14.7 ± 0.98)	0.292 ± 0.038 (8.7 ± 0.67)	0.260 ± 0.057 (7.9 ± 0.54)	0.482 ± 0.093 (18.5 ± 1.01)	0.444 ± 0.080 (11.4 ± 0.75)	1.680 ± 0.042 (8.3 ± 0.52)
	S M	5	487	134	0.496 ± 0.082 (14.8 ± 0.71)	0.230 ± 0.072 (8.0 ± 0.56)	0.229 ± 0.028 (7.2 ± 0.48)	0.489 ± 0.060 (18.9 ± 0.71)	0.447 ± 0.068 (11.4 ± 0.78)	1.503 ± 0.261 (7.9 ± 0.73)
	PAS	5	451	127	0.469 ± 0.109 (14.4 ± 0.61)	0.270 ± 0.061 (8.6 ± 0.85)	0.254 ± 0.042 (7.7 ± 0.77)	0.468 ± 0.060 (18.2 ± 0.95)	0.443 ± 0.044 (11.4 ± 0.39)	1.620 ± 0.225 (8.3 ± 0.53)
	INH	5	505	108	0.461 ± 0.052 (14.7 ± 0.77)	0.248 ± 0.059 (8.3 ± 0.56)	0.238 ± 0.048 (7.7 ± 0.85)	0.466 ± 0.089 (18.9 ± 1.47)	0.443 ± 0.045 (11.3 ± 0.63)	1.545 ± 0.288 (8.0 ± 0.30)

表 3 化療 2 週後および 5 週後の結核海鯊における Ca^{45} 分布 (1 時間後)

化療	群	例数	体重 g	脾重量 体重	肺 %	脾 %	肝 %	腎 %	血 清 %	骨 %
2 週 後	対 照	5	396	372	0.336 ± 0.073 (20.0 ± 1.10)	0.202 ± 0.055 (20.1 ± 0.36)	0.196 ± 0.047 (9.0 ± 0.97)	0.499 ± 0.133 (19.3 ± 2.10)	0.417 ± 0.086 (11.1 ± 0.70)	0.869 ± 0.208 (5.5 ± 0.60)
	S M	5	392	176	0.393 ± 0.076 (18.6 ± 1.73)	0.224 ± 0.072 (15.8 ± 0.75)	0.211 ± 0.043 (8.5 ± 0.84)	0.538 ± 0.045 (19.2 ± 1.08)	0.434 ± 0.060 (11.2 ± 0.74)	1.010 ± 0.454 (6.2 ± 1.27)
	PAS	5	398	322	0.387 ± 0.038 (18.6 ± 1.10)	0.246 ± 0.073 (17.0 ± 0.67)	0.204 ± 0.018 (8.7 ± 0.59)	0.449 ± 0.135 (18.4 ± 2.01)	0.437 ± 0.084 (11.4 ± 0.78)	1.114 ± 0.301 (5.9 ± 0.71)
	INH	5	400	158	0.386 ± 0.063 (17.9 ± 1.72)	0.229 ± 0.054 (15.9 ± 0.51)	0.207 ± 0.032 (8.4 ± 0.54)	0.509 ± 0.093 (19.4 ± 1.48)	0.415 ± 0.058 (11.1 ± 0.42)	0.993 ± 0.293 (5.9 ± 0.90)
5 週 後	対 照	5	449	434	0.340 ± 0.056 (20.1 ± 1.98)	0.206 ± 0.044 (20.2 ± 3.59)	0.201 ± 0.031 (8.1 ± 0.50)	0.488 ± 0.062 (19.1 ± 0.77)	0.414 ± 0.071 (11.0 ± 0.38)	0.853 ± 0.275 (5.6 ± 1.34)
	S M	5	450	197	0.402 ± 0.068 (17.8 ± 0.86)	0.223 ± 0.065 (13.3 ± 3.13)	0.213 ± 0.036 (8.1 ± 0.33)	0.518 ± 0.114 (19.4 ± 1.77)	0.421 ± 0.037 (10.9 ± 0.47)	1.129 ± 0.265 (6.6 ± 0.94)
	PAS	5	438	326	0.385 ± 0.060 (19.8 ± 1.65)	0.222 ± 0.045 (19.0 ± 1.79)	0.229 ± 0.044 (8.2 ± 0.72)	0.478 ± 0.092 (18.3 ± 1.64)	0.420 ± 0.047 (11.3 ± 0.40)	1.105 ± 0.251 (5.8 ± 0.25)
	INH	5	488	136	0.396 ± 0.067 (17.3 ± 1.07)	0.242 ± 0.096 (11.7 ± 2.78)	0.223 ± 0.052 (8.0 ± 0.66)	0.487 ± 0.106 (19.3 ± 2.65)	0.409 ± 0.033 (11.0 ± 0.39)	1.214 ± 0.348 (6.5 ± 0.80)

向がみられたのみであつた。また一般に結核群の Ca^{45} 分布は健康群より低値を示した。骨における Ca^{45} 分布は、健康海獣では $\text{SM} \cdot \text{INH}$ 両群が減少し、ことに化療 2 週後の SM 群に著しかつた。結核海獣では以上のごとき変化はみられず、むしろ増加の傾向を示し、ことに化療 5 週後の INH 群がもつとも著しく増加した。

Ca 量は結核海獣の SM 群および INH 群では病変改善とともに、肺、脾および肝では減少し、骨では軽

度の増加傾向を示した。

第2項 Ca^{45} 投与 24 時間後における分布

表 4 および表 5 に示すごとく、各化療群における Ca^{45} 分布をみると、健康海獣の肺では SM 群のことに化療 2 週後に増加を示したが、 $\text{INH} \cdot \text{PAS}$ 両群では明らかな増減がなかつた。結核海獣の肺では SM 群に明らかな増減がなく、 PAS 群は化療の進展に従い増加の傾向を、 INH 群は反対に減少する傾向を示した。脾においては、健康海獣の SM 群が肺と異なつ

表 4 化療 2 週後および 5 週後の健康海獣における Ca^{45} 分布 (24 時間後)

化療	群	例数	体重 g	脾重量 g	肺 %	脾 %	肝 %	腎 %	血 清 %	骨 %	尿 %
2 週 後	対 照	5	415	86	0.051 ± 0.008 (14.3 ± 0.47)	0.035 ± 0.004 (8.4 ± 0.63)	0.032 ± 0.008 (7.4 ± 0.44)	0.052 ± 0.013 (19.6 ± 1.35)	0.054 ± 0.011 (11.5 ± 0.77)	3.160 ± 0.571 (8.0 ± 0.62)	3.137 ± 1.000 (4.8 ± 0.47)
	S M	5	404	93	0.062 ± 0.011 (15.0 ± 0.97)	0.027 ± 0.008 (8.0 ± 0.95)	0.029 ± 0.004 (7.3 ± 0.39)	0.061 ± 0.005 (20.0 ± 0.43)	0.052 ± 0.008 (11.2 ± 0.47)	2.682 ± 0.282 (7.8 ± 0.79)	3.998 ± 0.820 (4.9 ± 1.00)
	P A S	5	397	97	0.055 ± 0.009 (14.3 ± 0.49)	0.037 ± 0.007 (8.8 ± 0.38)	0.036 ± 0.004 (8.0 ± 0.61)	0.052 ± 0.009 (19.8 ± 2.51)	0.061 ± 0.004 (11.8 ± 0.26)	3.124 ± 0.507 (8.2 ± 0.68)	3.496 ± 0.686 (4.7 ± 0.79)
	I N H	5	411	106	0.050 ± 0.010 (14.7 ± 0.84)	0.034 ± 0.010 (8.2 ± 0.92)	0.031 ± 0.008 (7.5 ± 0.76)	0.056 ± 0.008 (19.9 ± 2.55)	0.052 ± 0.008 (11.3 ± 0.62)	2.843 ± 0.491 (7.8 ± 0.48)	3.618 ± 1.01 (4.8 ± 0.59)
5 週 後	対 照	5	518	117	0.053 ± 0.005 (14.5 ± 0.47)	0.035 ± 0.009 (8.4 ± 0.73)	0.035 ± 0.006 (7.7 ± 0.41)	0.049 ± 0.006 (18.2 ± 0.87)	0.056 ± 0.008 (11.3 ± 0.61)	2.912 ± 0.491 (8.3 ± 0.81)	3.320 ± 0.653 (4.7 ± 0.32)
	S M	6	514	105	0.061 ± 0.008 (14.6 ± 0.99)	0.030 ± 0.007 (8.1 ± 0.65)	0.031 ± 0.009 (7.5 ± 0.36)	0.060 ± 0.011 (2.00 ± 1.87)	0.054 ± 0.008 (11.3 ± 0.67)	2.747 ± 0.367 (8.2 ± 0.71)	4.007 ± 0.440 (4.9 ± 0.58)
	P A S	5	472	118	0.053 ± 0.006 (14.4 ± 0.45)	0.034 ± 0.008 (8.6 ± 0.54)	0.037 ± 0.008 (7.8 ± 0.41)	0.048 ± 0.011 (18.2 ± 1.08)	0.059 ± 0.005 (11.7 ± 0.48)	2.902 ± 0.354 (8.4 ± 0.32)	3.209 ± 0.703 (4.5 ± 0.26)
	I N H	5	500	132	0.057 ± 0.010 (14.4 ± 0.47)	0.034 ± 0.009 (8.4 ± 0.84)	0.031 ± 0.008 (7.3 ± 0.36)	0.050 ± 0.006 (18.8 ± 1.71)	0.055 ± 0.007 (11.4 ± 0.38)	2.758 ± 0.305 (8.3 ± 0.65)	3.507 ± 1.000 (4.6 ± 0.31)

表 5 化療 2 週後および 5 週後の結核海獣における Ca^{45} 分布 (24 時間後)

化療	群	例数	体重 g	脾重量 g	肺 %	脾 %	肝 %	腎 %	血 清 %	骨 %	尿 %
2 週 後	対 照	5	378	584	0.060 ± 0.011 (19.4 ± 2.09)	0.068 ± 0.020 (21.0 ± 5.13)	0.046 ± 0.009 (9.9 ± 1.42)	0.060 ± 0.013 (20.6 ± 2.3)	0.055 ± 0.005 (11.3 ± 0.47)	1.872 ± 0.207 (5.7 ± 0.80)	4.082 ± 0.910 (5.5 ± 1.13)
	S M	6	409	144	0.063 ± 0.007 (19.4 ± 0.80)	0.058 ± 0.007 (15.9 ± 2.68)	0.035 ± 0.004 (8.4 ± 0.65)	0.064 ± 0.011 (21.3 ± 3.00)	0.053 ± 0.004 (11.2 ± 0.44)	2.064 ± 0.579 (6.5 ± 0.64)	4.415 ± 0.778 (6.0 ± 1.34)
	P A S	5	398	304	0.061 ± 0.009 (19.8 ± 2.20)	0.060 ± 0.007 (18.6 ± 3.78)	0.049 ± 0.017 (10.2 ± 1.91)	0.055 ± 0.013 (20.8 ± 3.12)	0.057 ± 0.009 (11.5 ± 0.66)	1.981 ± 0.515 (6.2 ± 0.93)	4.066 ± 0.781 (5.0 ± 0.64)
	I N H	5	405	139	0.057 ± 0.007 (17.1 ± 0.93)	0.044 ± 0.011 (14.0 ± 2.52)	0.038 ± 0.012 (8.6 ± 1.34)	0.060 ± 0.006 (20.0 ± 1.79)	0.050 ± 0.008 (11.2 ± 0.50)	2.127 ± 0.498 (6.3 ± 0.86)	4.056 ± 0.903 (5.6 ± 0.10)
5 週 後	対 照	5	437	578	0.067 ± 0.012 (19.7 ± 2.81)	0.066 ± 0.021 (19.3 ± 6.31)	0.047 ± 0.005 (9.2 ± 0.99)	0.058 ± 0.013 (20.2 ± 2.05)	0.057 ± 0.009 (11.5 ± 0.24)	1.704 ± 0.293 (5.9 ± 0.91)	4.205 ± 0.916 (5.6 ± 1.48)
	S M	6	451	117	0.063 ± 0.007 (16.8 ± 1.51)	0.048 ± 0.010 (13.5 ± 1.74)	0.036 ± 0.009 (8.1 ± 0.79)	0.063 ± 0.012 (20.3 ± 1.60)	0.053 ± 0.008 (11.4 ± 0.57)	1.916 ± 0.487 (6.8 ± 1.54)	4.130 ± 0.500 (5.3 ± 0.76)
	P A S	5	415	381	0.075 ± 0.019 (22.2 ± 2.97)	0.070 ± 0.018 (20.3 ± 4.83)	0.049 ± 0.011 (9.4 ± 1.14)	0.062 ± 0.012 (20.0 ± 1.5)	0.059 ± 0.008 (11.6 ± 0.59)	1.764 ± 0.290 (6.3 ± 0.98)	3.799 ± 0.692 (5.2 ± 0.53)
	I N H	5	471	123	0.057 ± 0.007 (16.5 ± 1.16)	0.038 ± 0.010 (9.1 ± 1.30)	0.038 ± 0.007 (8.0 ± 0.39)	0.056 ± 0.013 (19.6 ± 2.13)	0.055 ± 0.009 (11.4 ± 0.60)	2.054 ± 0.267 (6.8 ± 0.58)	3.813 ± 1.040 (5.2 ± 1.16)

て減少し、ことに化療2週後にこの傾向が強かったが、PAS群およびINH群では著明な増減がみられなかった。結核海獣ではSM群およびINH群が減少を示し、病変改善の著しいINH群のほうがSM群より強く、ことに化療5週後の減少が著明であつた。Ca量は各化療群のCa⁴⁵分布と同様の増減を呈した。

肝におけるCa⁴⁵分布は、健康海獣ではSM群およびINH群はいずれも減少傾向を有し、結核海獣でも脾と同様にSM群およびINH群に減少が認められた。腎においては、健康SM群では増加の傾向がみられ、結核SM群でも増加傾向があつたが、他の化療群では明らかな変化がなかつた。

各群の血清中Ca⁴⁵分布は、対照群と比較してSM群およびINH群はやや低値を、PAS群はやや高値を示したが、いずれも明らかな差が認められなかった。

骨においては、結核海獣各群のCa⁴⁵分布はいずれも健康海獣のそれより著しく低く、また両対照群は成長に従つてCa⁴⁵分布が減少する傾向がみられた。健康海獣のSM群およびINH群は対照群よりやや減少し、化療2週後のSM群がもつとも著しかった。これに対して結核海獣のSM群およびINH群は反対に増加傾向を示し、ことにINH群のほうが著明であつた。しかしPAS群には明らかな増減がなかつた。骨のCa量は成長とともに軽度増加し、結核海獣のSM群およびINH群が化療期間の長いほど増加する傾向があつた。

全尿中Ca⁴⁵分布は、一般に健康海獣より結核海獣のほうが多く、健康海獣のSM群およびINH群は増加傾向を示し、SM群のほうが著明であつた。結核海獣では化療2週後のSM群が多少の増加を示したが著明でなく、化療5週後のPAS群およびINH群は反対にやや減少した。

第4章 総括および考案

すでに緒言において述べたごとく、抗結核剤投与のCa代謝に及ぼす影響、ことに実験的結核症の治癒過程における各種臓器組織中のCaの動向を観察する目的で、Ca⁴⁵をtracerとして実験を行ない以上のごとき成績を得た。次にこれらの成績を総括し、諸家の報告と比較検討し、いささかの考案を加えたいと思う。

健康海獣においてはSMは肺、腎および尿中Ca⁴⁵分布を増加させるごとき傾向を示し、ことに化療2週後において著しく、5週後では軽度であつた。脾、肝および骨では減少させる傾向を示し、そのCa⁴⁵交替を不活発ならしめた。血清においては著しい影響がみられなかったが、24時間後の成績のごとき多少の減少傾向がみられなくもなかつた。以上からSMは肺のCa⁴⁵分

布を増加させるが、他の臓器中のCa⁴⁵分布を減少させ、これに伴つて二次的にCaの重要な排泄路である腎を介して、Ca⁴⁵の尿中排泄を促進させるごとき作用を有するものと推測される。

SMの血清Ca量に及ぼす影響に関する報告は少なく、この中で永瀬⁴⁾はSM使用の結核患者について、血清総Caおよび血清透析性Caを測定し、両Ca量の減少を認めている。また胤森¹⁾は抗生物質とCa代謝について研究し、その中でSMが血中Ca量を減少せしめ、これに随伴して二次的に臓器(肝、心、肺、脳および甲状腺)中Ca量の減少および腎中Ca量の増加をきたすものであるという。また胤森は血清Ca量に及ぼすSMの影響は一過性であり、5~6時間でおおむね旧に復し、24時間後までも持続する例はなかつたという。

これらの報告と以上の実験成績を比較すると、必ずしも一致しがたい点もあるが、肝での減少および腎での増加はよく一致している。しかし肺での増加、骨での減少およびSM投与後24時間以後にもその影響が観察された点で相違する。かかる相違は実験方法の差異によるものと考えられ、胤森はSMを1回投与し、投与前後のCa量の変化を視察したもので、静的解釈によるCa量をその尺度としたが、著者の実験では長期間のSM投与を行ない、かつ動的平衡に立つCa⁴⁵分布を指標とした点で差異を生じたものと考えられる。したがつて、抗生物質とCa代謝の関係を、Ca⁴⁵を用いて実験した板橋ら⁸⁾の報告とは類似点が多かつた。板橋らは諸種抗生物質のうち、SMについて家兎または海獣にCa⁴⁵と同時にSMを1回投与し、その後の諸臓器中のCa⁴⁵分布を観察したが、血清ではほとんど影響なく、肺および腎では増加し、心臓および甲状腺では減少したと報告しており、血清、肺、腎における著者の実験成績とよく一致している。なお肺におけるCa⁴⁵分布の増加はSMの抗結核菌作用とあわせ考え興味深い点である。竹内⁵⁾は鶏胎子のCa代謝に及ぼすSMの影響を検索し、SMの大量負荷は胎子Ca量を減少させるが、適量投与では胎子Ca量は増加したといい、SMの投与量の相違により異なつた態度をとることを報告しているが、個体差、種属差により、また同一個体でも臓器により薬剤に対する反応に差を示す場合があるごとく、海獣の肺においてもSMに対して、他の臓器と異なつた態度を示すものではなからうか。脾および骨中Ca量に及ぼすSMの影響に関しては、文献を見出だせないが、肝の場合と同一機転によるものと考えられ、永瀬および胤森らの報告したごとく、血清Ca量の減少は明らかでなかつたが、SM投与により組織中の透析性Caの減少をきたすため、Ca⁴⁵交替の低下、遅延を招来し、Ca⁴⁵分布の減少をみたものと考えられる。尿Ca⁴⁵分布の増加傾向は、主として骨中Ca⁴⁵分布の減少を反映

した結果であろう。

以上のごとく、 Ca^{45} 分布に及ぼす SM の影響は化療 2 週後にもつとも著しく、その後も影響が持続し、肺中 Ca^{45} 分布を増加させるが、他の臓器組織中 Ca^{45} 分布は減少し、腎を介して速やかに Ca^{45} を尿中に排泄させるごとき作用を有するものと考えられる。臓器組織中の Ca 量に対しては、多少の増減をきたさしめたが、とくに著明なものはなかつた。

次に結核海獣における SM の影響を観察すると、化療による病変の軽快とともに、健康海獣における成績に接近することが観察された。一般に海獣結核症の化療にさいしては、乾酪巣は分割吸収され、人体結核症と異なつて、ついには痕跡を残さず治癒するにいたるものとされ⁹⁾、したがって電子顕微鏡上石灰の結晶集合群として観察される乾酪巣中の Ca^{10} も吸収されていく。その結果病変改善に伴つて軟組織中の Ca 量は減少し、これに伴い肺中 Ca^{45} 分布の減少が予想されるが、実際には一見結核対照群と差のない成績を示した。これは SM の肺における Ca^{45} 分布の増加作用によるものと考えられる。脾および肝では、病変改善とともに Ca^{45} 投与 1 時間後では増加し、健康群と反対の傾向を示したが、これは病変改善に伴つて Ca^{45} の組織中への移行が正常に近くなつたためであり、24 時間後では SM の脾および肝における減少作用により、 Ca 量の減少とともに Ca^{45} 分布の著明な減少をきたすにいたつた。

骨中 Ca^{45} 分布は脾および肝の場合に比べて、健康対照群の成績に案外接近しなかつたが、SM による影響のほか、結核性病変の回復が他の臓器より遅れるためであろうと考えられる。

以上のごとく、結核 SM 治療群の成績は一見不定であるごときと思われるが、仔細に検討してみるとやはり健康海獣の場合と同様に SM による影響が観察される。

組織中 Ca 量は病変改善に伴い、骨組織では増加傾向を、肺、脾および肝では減少を示し、 Ca^{45} 分布はこの Ca 量の増減に平行して動揺したが肺におけるごとき平行しないものもあつた。

健康海獣における Ca^{45} 分布に及ぼす PAS の影響は、SM に比べて認むべき変化はきわめて少なく、血清において軽度の増加傾向を示したのみであつた。また結核海獣では血清のほかに、病変の著明な肺、脾あるいは肝において、化療の進展に伴い Ca 量および Ca^{45} 分布を増加させるごとき傾向が認められ、ことに化療 5 週後に強かつた。

PAS の Ca 代謝に及ぼす影響に関しては、ほとんどその報告に接しえず、わずかに永瀬⁷⁾の PAS 単独使用患者の血清 Ca の変動に関するもの等 2, 3 があるにすぎず、永瀬によると、血清総 Ca および透析性 Ca には変化を認めていない。しかし、PAS は抗菌作用

のほかに抗下垂体作用を有するといわれており¹¹⁾、さらに下垂体別出動物においては Ca^{45} の血清/骨の比が上昇するという¹²⁾。これらの一連の文献から考えると、PAS は血清 Ca を増加させるごとき作用を有すると想像され、著者の実験で血清 Ca^{45} 分布を多少増加させるごとき傾向を示したが著しくはなかつた。また諸臓器組織においてもほとんどその影響がみられなかつた。

次に INH の生体内 Ca^{45} 分布に及ぼす影響は、概して SM に類似した傾向を示したが、SM より軽度であつた。また SM と同様に化療 2 週後に影響が強く現われたが、健康海獣の肺におけるごとき、化療 5 週後に強い例もみられた。結核 INH 群の骨および脾における成績が、結核 SM 群の場合より著しい増減の変動を示したが、これは INH が SM より影響が強いためというよりは、むしろ INH の及ぼす作用が弱いためと、INH 群が SM 群より病変改善がより著明であつたためと考えられる。すなわち結核 INH 群における脾の病変改善は結核 SM 群より著明であり、ことに化療 5 週後における INH 群の Ca 量の減少が著しかつた。これがため INH の減少作用と相まつて、脾中 Ca^{45} 分布の著明な減少をきたしたのと考えられ、また骨においては病変軽快に伴い Ca^{45} 分布は健康対照群に接近すべく、結核 INH 群および結核 SM 群はいずれも軽度の増加傾向を示し、ことに減少作用の弱い INH による治療群がやや増加傾向が強かつたものである。

INH の Ca 代謝に及ぼす影響について、上述のごとく SM と類似している点から、SM と同様の作用機転が考えられる。Stadler⁶⁾によれば、彼は大量の INH を人間に投与して種々の副作用について観察したが、その中で血糖の低下と血中 Ca が生理的範囲ではあるが低下することを認めている。一方、柳沢¹³⁾は家兎に葡萄糖を負荷して血糖と血清 Ca との関係を観察し、血清総 Ca 量はあまり変動しないが、血清透析性 Ca 量は血糖と同様の増減を示したと報告している。これらの報告を一括検討してみると、INH の血糖低下作用に伴い、SM と同じく血清透析性 Ca の減少をきたすもののごとく、これがため諸臓器組織中 Ca^{45} 分布の変化をきたしたのと考えられる。

第5章 結 論

抗結核剤投与が生体の Ca 代謝にいかなる影響を及ぼすかについて、健康海獣および結核海獣を用い、 Ca^{45} を tracer として実験し、次のごとき結論を得た。

1) 健康海獣における Ca^{45} 分布に及ぼす SM の影響は、化療 2 週後にもつとも著明であり、その後も影響が持続し、肺中 Ca^{45} 分布を増加させるが、脾、肝および骨中 Ca^{45} 分布を減少せしめ、腎を介して Ca^{45}

の尿中排泄を促進させるごとき作用を認めた。結核海溟においては、SM治療による病変改善とともに組織中Ca量の著しい変動を示し、これに伴つてCa⁴⁵分布は複雑な変化を示したが、健康海溟において観察されたSMの影響が基本をなしていた。

2) 健康海溟のCa⁴⁵分布に及ぼすPASの影響として、血清中Ca⁴⁵分布を増加させるごとき傾向を示したが著明ではなく、他の臓器組織にもほとんどその影響がみられなかつた。しかし結核海溟においては、化療の進展に伴い病変の著しい肺、脾および一部の肝においてCa量の増加とともに、Ca⁴⁵分布の増加傾向が観察された。

3) 健康海溟のCa⁴⁵分布に及ぼすINHの影響は、概してSMに類似しているが、それより軽度であつた。結核海溟においては、SM群より病変改善が著明であり、かつ薬剤自身の影響が少ないため、健康対照群により接近した成績を示した。

稿を終わるにのぞみ御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師山田豊治教授に深謝の意を表する。

参 考 文 献

- 1) 胤森：原著広島医学，3：1，昭30.
- 2) 中塚 他：日本化学療法学会雑誌，2 (3)：87，昭29.
- 3) 竹内：昭和医学会雑誌：15：108，昭30.
- 4) 永瀬：新潟医学会雑誌，67：228，昭28.
- 5) 小林：日本内科学会雑誌，40：10，昭27.
- 6) Stadler L.：Dtsch. med. Wschr.，78：612，1953.
- 7) 柳沢文正：Ca及びMg新定量法と代謝，75，昭30.
- 8) 板橋 他：原著広島医学，3：586，昭30.
- 9) 青木 他：肺結核治癒の病理，その機転及び過程，186，昭30.
- 10) F.J. Bassermann：Beitr. Klin. Tub.，115：491，1956.
- 11) 林：日本臨牀結核，15：102，昭31より引用.
- 12) Törnblom：Acta endocrinol. Suppl.，4：1，1949.
- 13) 柳沢：栄養と食糧，7：93，昭29.