Viomycin (VM) による消化液の分泌と此等 消化液中の VM に就いて

日本医科大学附属医院内科 (指導行徳健助教授)

吉 田 利 雄・千 葉 品 雄

Toshio Yoshida Sinao Tiba

緒 言

1942 年ストレプトマイシン (SM) 発見以来, パラアミノサリチル酸 (PAS) チビオン (TBI) イソニコチン酸ヒドラジッド (INAH) 等の抗結核剤が発見され, 結核治療に革新がもたらされた。更に 1951 年には, Finlay 及び Barty 等により, バイオマイシン (VM) が発見され, その抗菌作用, 動物実験に就いて報告されている。又臨牀効果に就いても, Werner, Adcock, 笹本, 中村其の他の報告により卓効あることが報告されている。抗生物質療法を行うに当り, 病原体の感受性, 血中濃度の外に其の抗生物質の効果の有無が組織内への滲透速度及び其の親和性に考慮を払うは勿論であるが, 更に抗生物質の種類による生体内殊に臓器別の濃度差をも考慮に入れる事の重要性に就いて大久保等は強調している。私達は SM, PAS 等の抗結核剤に高度の耐性を示す患者にも VM を使用して一般状態の好転し, 殊に食慾の増進などが見られた事実から, VM 注射後消化液分泌に何等かの影響を及ぼすに非ざるか, 又 VM の胃液中に排出される状態を知ることは興味ある事と考えた。既に我が教室で SM が此の方面に及ぼす影響に就いては先年松坂博士等の研究があるが, 更に之が腸内細菌叢に及ぼす影響の想定を可能にし, 又その再吸収による結核病巣に及ぼす治療効果の判定に資する所もあらうかと考えたので, 治療の際の血中, 胃液, 脾液, 腸液, 胆汁内及び尿中の VM 量を時間的に測定して見た。

実験方法

血中及び消化液中 VM 濃度の測定法は, SM と同様鳥居, 川上両氏の考按せるメチレン青重層法を用いた。又重層液の pH に関しては, 余等の創案した吉田—松坂氏法によるアンモニア通気中和法により, 被検液の pH を至適 pH 7.0~7.2 に修正し測定した。又腸液を煮沸中の熱湯中に 1 分時間挿入して測定すれば, 雑菌による VM 測定障害が見られない事を知つ

たので此の方法を用いた。VM も SM と同様熱に対しては比較的弱く, 100°C で 5 分以上加熱すれば VM は一部破潰されてその濃度次第に減少し, 30 分以上加熱すれば半分以上の値になった。

実験成績

(1) VM 注射後その血中濃度並びに之が尿中及び胃液内に現われる状態。

VM 1.0 g を患者に筋注すれば, その血中濃度は SM と同様 30 分後に急速に上昇し, 大体 1 時間後に最高値を示し, 之より時経つと共に漸減し, 2 時間後には半減し, 之より益々減少するも尙お長時間証明され 12~24 時間にて大体消滅する。之が尿中に排泄されるは血中濃度に比し稍々遅れて現われるもので, 注射後 3 時間で最高を示し之より漸次減少するが, 然し 24 時間経つも尙お僅かに証明される事が多い。胃液に就いては其の分泌量が一時増量するかに見えるが, それより次第に減少し, 多くの場合 2 時間後には最小となり, 其の後再び増量する傾きが多い。此の分泌量の増加は SM の時と同じく必ず増加するとは限らず時には影響なき場合さえもある。然るに胃液中 VM の濃度は 2 時間半位で高い値を示すが, この頃に多く分泌されると云う事もあるが, 胃液量が減少する場合は多いので, こんな結果になり勝だと思われる。第一表に表示したものは其の一例で, 注射後 1 時間にして血中 VM 値は最高に達し, 3 時間後には遙かに僅微となつている。胃液量も初期に多少増加するかに見えるが, 酸度などから考察すれば, 分泌高まつたものとは云い難い。2~3 時間目頃の VM 含有量の大なるは液量減少した為の濃縮であらう。尿中から VM の排泄は注射後 1~3 時間の頃に増加している。之は血中濃度に関係するもので, 血中の値大なる時よりも 1/2~1 時間遅れて尿中に移行する原則によるものと思われる。

私は更に精確な実験結果を期するために, 胃瘻を造設せる犬を用い, VM 1.0 g を筋注して血中濃度, 胃液分泌量及び胃液内 VM 濃度を測定して見た。即ち

第一表 VM 1.0g 筋注時の一例
血中尿中 VM 濃度及び胃液分泌量と胃液内濃度

時間	血 中 VM 濃度 r/cc	胃液量 cc	胃液 pH	胃液中 VM 濃度 r/cc	尿 中 VM 濃度 r/cc
前	0	4.2	7.2	0	
1/2	56.0	1.5	7.1	痕跡	
1.0	69.4	2.8	7.1	0.5	1.341
1 1/2	53.0	2.0	7.2	1.20	
2.0	48.6	2.4	7.3	1.45	
2 1/2	33.8	1.0	7.3	3.60	
3.0	31.9	2.1	7.3	2.18	1.500
3 1/2	—	1.3	7.1	1.40	
4.0	15.5	2.0	7.1	1.40	
4 1/2	—	1.3	7.2	1.90	
5.0	—	1.5	7.2	1.10	
6.0	11.8	1.2	7.1	0.5	
9.0	9.0	—	—	—	275
12	4.6	—	—	—	30.5
24	0	—	—	—	1.60

第二表に示す如く胃液分泌にては、患者の試験に際して見た様に多少の変化を認める事が出来る。即ち VM を注射すれば、其の後 1~1 1/2 時間位は分泌高まり従つて酸度も高いが、其の後は明かに減少し、2 時間位は持続し、其の後は再び増加の傾きある事は臨牀成績と全く一致して居る。胃液量増加せる間は酸度も亦高いものであるが VM の含有量は却つて幾分高い傾きがある。之は前にも述べた様に其の排出が増加したと云うよりも胃液が減少したので、VM 量も亦濃縮された結果だと見るべきであらう。

第二表 胃瘻を造設せる犬 (15 kg) に VM 1.0g 筋注時の血中濃度及び胃液分泌量、胃液内濃度

時間	血 中 VM 濃度 r/cc	胃液量	胃液 pH	胃液中 VM 濃度 r/cc
前	0	4.0	1.6	0
1/2	51.5	6.5	1.6	
1	68.4	3.0	1.8	2.40
1 1/2	50.5	1.5	2.0	2.55
2	44.6	0.1	3.2	3.30
2 1/2	30.5	0.05	3.2	
3	21.1	0.35	3.2	
3 1/2	—	0.1	3.4	
4	16.4	0.8	3.2	2.20
4 1/2	—	3.2	2.0	2.85
5	9.5	3.8	1.8	2.80
5 1/2	—	2.0	1.4	2.10
6	9.5	2.0	1.8	2.10

(2) 次に VM が胃液中に於て破壊され変化を蒙るか否かを知らんとして人工胃液を作り、之に VM を加え時間の経つにより又は温度高まるにより (人間の体温位)、之が破壊されるか否かを測定した。即ち人工胃液に VM 1 cc (200 r/cc), (400 r/cc) を加え、37°C の恒温槽中に保ち、一時間おきに四時間迄 VM の濃度を測定したが、第三表に示す様に胃液の温度、酸度又はペプシンによつては之が殆んど破壊、又は減少することなく比較的安定性のあるものである事を証明した。

第三表 人工胃液に VM を添加し時間おきに VM の弱まるや否やを検せる実験

時間	人工胃液 + VM 1 cc 1 cc (200 r/cc)	人工胃液 + VM 1 cc 1 cc (400 r/cc)
1	78.4 r/cc	155.5 r/cc
2	77.2 "	141.5 "
3	71.5 "	148.6 "
4	72.4 "	139.2 "
対 照	同量の水に VM を添加せる実験成績 81.5 r/cc	169.2 r/cc

(2) VM の脾液中の濃度及び脾液量

筋注せる VM が脾液より如何なる状態で分泌されているかを調べるために、私は Pawlow の恒久性脾瘻を造設した犬を用いて検索を行つた。その結果脾液分泌量には特に影響を与えたとは考えられないが、第四表第五表に示す如く脾液中の VM 濃度は血中濃度が増加すれば大となり、又減少すれば脾液中のその含有量も亦減弱するものである。而して血中量の増減よりも脾液中の増減は半時間又はそれ以上遅れて現われるものであるが、VM の筋注量の大小、換言すれば血中含有量の如何によつて脾液中の含有量にも変化を示し、又最高度に現われる時間も多少のずれを認めるもので

第四表 VM 0.5g 注射時の脾液量、脾液中濃度及び血中濃度 (犬 12 kg)

時間	脾液量	脾 液 pH	脾液中 VM 濃度 r/cc	血 中 VM 濃度 r/cc
前	3.5	8.6	0	0
1/2	3.1	8.6	4.1	36.4
1	3.7	8.6	7.3	51.5
1 1/2	3.1	8.6	4.4	31.8
2	3.0	8.6	3.0	26.4
2 1/2	3.5	8.6	1.4	—
3	3.2	8.6	痕跡	19.0
3 1/2	3.4	8.6	0	—
4	3.0	8.6	0	11.7

第五表 VM 1.0 g 注射時の脾液量、脾液中濃度及び血中濃度（犬 16 kg）

時間	脾液量	脾液 pH	脾液中 VM 濃度 r/cc	血中 VM 濃度 r/cc
前	3.6	8.6	0	0
1/2	3.5	8.6	7.8	91.5
1	3.6	8.6	15.6	124.0
1 1/2	3.6	8.6	11.9	80.5
2	4.0	8.6	10.9	69.7
2 1/2	4.1	8.6	9.6	—
3	5.5	8.6	6.4	48.0
3 1/2	3.5	8.6	—	—
4	3.5	8.6	3.1	26.5
6	3.3	8.6	1.6	27.0
9	3.0	8.6	痕跡	13.5

ある。又脾液中に VM の消失する時間も VM の注射量により相当程度の相違を現わすもので、第四表、第五表の成績から見れば VM 0.5 g 注射の時は、脾液中 VM の消失は 3 時間後に現われ、1.0 g 注射の際には 9 時間にして消失するのが見られる。

VM は $C_{18}H_{31-33}N_5O_8$ の組成で強塩基性のポリペプチッドだと云う事である。著者等は脾液内又は腸液内でトリプシンによる破壊作用を受けるか否かを考えたので、トリプシン 800~1,000 単位溶液を作り、之に VM を加え、数時間内に数回定量して破壊作用を受ける事なきやを実験したが、第六表に示す如くその危険は全くない事を証明し得たと思う。

第六表 トリプシン溶液に VM を添加し時間おきに VM の弱まるや否やを検せる実験

時間	トリプシン 800 単位の溶液 1 cc に VM 1 cc (100 r/cc) 加う	トリプシン 1000 単位の溶液 1 cc に VM 1 cc (200 r/cc) 加う
1	77.1 r/cc	182.5 r/cc
2	70.3 "	180.4 "
3	71.6 "	181.5 "
対照	81.5 "	189.0 "

第七表 脾液に VM を添加し時間おきに VM の弱まるや否やを検せる実験

時間	脾液 2 cc + VM 2 cc (100 r/cc)	脾液 2 cc + VM 2 cc (200 r/cc)
1	76.4 r/cc	180.6 r/cc
2	71.8 "	175.0 "
3	69.3 "	163.8 "
4	69.6 "	166.2 "
対照	81.5 "	184.2 "

更に脾液中の酵素類即ちリパーゼ、ヂアスターゼに依る VM の力価に及ぼす影響の有無を知るため次の実験を行つた。即ち脾液 2 cc に VM 2 cc (100 r/cc) もしくは (200 r/cc) を加え 37°C の恒温槽中に保ち時間おきに VM の濃度を測定して見た。第七表に示す如く VM は脾液酵素の全てに依つても何等の影響も受けない事が知られた。

(4) VM の胆汁分泌に及ぼす影響と胆汁中の VM 含有量

先きに SM 等の抗生物質を筋注した場合に、胆汁中に相当量の SM が含有され分泌されることは、既に Zintel 及び Heilman 等により報告され、又教室の松坂によつても追試されている。私は此の実験の目的に家兎に総輸胆管瘻を作り、試験的に之にガラス管カニューレを挿入し時間的にその分泌量及び其の中の VM の濃度を測定した。その結果は第八表に示す如く分泌量は注射後 3 時間半位の間には軽度なれども然し第八表 VM 0.2 g 筋注時血中濃度及び胆汁内濃度 兎体重 3 kg

時間	血中 VM 濃度 r/cc	胆汁内 VM 濃度 r/cc	胆汁量 cc
前	0	0	3.5
1/2	56.5	16.8	3.5
1	76.5	25.9	4.4
1 1/2	—	30.4	4.2
2	—	37.1	3.8
2 1/2	—	40.6	5.0
3	40.1	23.2	4.1
3 1/2	—	14.0	3.6
4	—	16.5	2.8
4 1/2	—	10.5	2.0
5	—	12.5	2.1
5 1/2	—	12.0	2.4
6	21.8	12.0	2.0
6 1/2	—	—	1.8
7	—	9.5	1.4
7 1/2	—	—	1.0
8	—	7.2	1.0
8 1/2	—	—	0.6
9	11.2	5.5	0.8
9 1/2	—	—	0.8
10	—	7.5	0.9
10 1/2	—	—	0.4
11	—	4.6	0.6
11 1/2	—	—	0.5
12	4.19	0	0.6

確実に増加し、其の後は漸次減少するものである。凡そ胆汁量の分泌増減などは胃液腠液などの場合と異なり、極めて不鮮明に現われるもので、第八表に表示せる程度のものは明かなる増量と云う事が出来るものである。而して胃液腠液などでは液量増加の際には、VM 含有量が稀薄となり次いで液量減少すると共に濃厚となる性質が現われていたが、胆汁の場合には之とは全く異なり液量増加する際に VM の分泌も増加し濃厚となつて居るものである。この事は SM 分泌の際に於ても同様であつて他の消化液では見られない所である。即ち胆汁内 VM 含有量は其の血中濃度に左右されている事がわかる。

(5) VM の腸液中濃度及び腸液量

腸液の分泌量は腸の場所に依りかなり相違があるが、私は十二指腸より僅かに下部に於て、分泌量の多くなる位置に Thirry の腸瘻を造設した犬を使用し、VM 注射後の腸液分泌量及び腸液内 VM 濃度を測定した。即ち第九表第十表に示す如く VM 0.5g を与えた場合は注射後 1～2 時間の間に腸液量急に増加し、1.0g を与えた場合には注射後 1～3 時間位の間に可成り著明に増量しているのが目につく。此の分泌増加期を過ぎれば再び減量し之が長く持続する。腸液内 VM 含有量は注射後 30 分のものは既に顯著に増加し、液量大なれば VM の濃度も大体大である。而して 0.2g 注射の場合は其の後 2 時間半、又 1.0g 注射の場合には其の後 4 時間位に相当顯著に含有されているが、其の後は痕跡を証明するに過ぎないが可成り長時間続く様である。

結 論

(1) VM は胃液分泌量を一時的に増量させる様であるが、例外の場合も度々見られる。胃液内 VM 濃度は分泌量の最低時に最高濃度を示している。又 VM は胃液により何等破壊的影響を受けないようである。

(2) VM は腠液分泌量には著明な影響を及ぼさないが、VM の腠液中濃度は注射後 30 分にして得られたものには著明に証明され、0.5g 注射したものは 2 時間半、1.0g 注射したものは 6 時間後のものにも著明に認められ、大体血中濃度に左右されるものである。又腠液中の各種酵素類は VM を破壊し又はその力価を減弱する作用を示さない。

(3) VM は胆汁分泌を多少増量せしめるが、その胆汁内濃度は各種消化液中最高の値を示していることは特記すべき事であり、抗生物質の筋注が胆管系疾病

第九表 腸瘻を造設せる犬 (10 kg) に VM 0.2g を筋注せる場合

時 間	血 中 VM 濃度 r/cc	腸液量	腸液内 VM 濃度 r/cc	腸 液 pH
前	0	1.0	0	8.6
1/2	16.4	1.0	0.8	8.6
1	30.2	2.0	1.0	8.6
1 1/2	25.7	6.0	2.8	8.6
2	11.6	0.4	1.8	8.6
2 1/2	13.5	0.4	1.0	8.6
3	9.5	0.4	痕跡	8.6
4	6.0	0.4	〃	8.6
6	3.2	0.4	〃	8.6

第十表 腸瘻を造設せる犬 (10 kg) に VM 0.5g を筋注せる場合

時 間	血 中 VM 濃度 r/cc	腸液量	腸液内 VM 濃度 r/cc	腸 液 pH
前	0	1.0	0	8.6
1/2	29.6	0.8	2.6	8.6
1	63.2	2.2	6.8	8.6
1 1/2	—	4.0	6.7	8.6
2	33.7	4.5	4.1	8.6
2 1/2	—	3.6	2.9	8.6
3	24.9	4.0	2.6	8.6
4	19.5	0.8	2.3	8.6
6	16.2	0.6	痕跡	8.6

に効果を挙げ得る根拠であらう。更に腸内細菌叢にも影響を及ぼす事は、胆汁内濃度の高い事にも依るものであらう。

(4) VM は腸液分泌量に相当高度の影響を与える。腸液量は諸種の薬物その他の刺激物によつて増減する事は甚だ不鮮明であるが、VM の注射によつては急速に比較的顯著に増量し、VM の量により数時間に渉り持続する。含有量は血中濃度高き期間換言すれば腸液量大なる時期に濃厚となるものである。

参 考 文 献

- 1) 鳥居敏雄, 川上保雄: ペニシリン **1** (5), 281 (1948)
- 2) 川上保雄: ペニシリン **2** (9), 567 (1948)
- 3) 北村正夫: 抗酸菌病研究所雑誌 **6** (2), 133 (1950)
- 4) Zintel & Heilman: Am. J. Med. Sci. **210** 421, 576 (1945)
- 5) Finlay, et al: Am. Rev. Tbc. **63** (1), 1 (1951)
- 6) Bartz, et al: Am. Rev. Tbc. **63** (1), 4

- (1951)
- 7) Werner, et al : Am. Rev. Tbc. **63** (1) 49 (1951)
- 8) 松坂七郎 : 日本内科学会雑誌 **41**, (10), 606 (1953)
- 9) Adcock, et al : Am. Rev. Tbc. **69** (4) 543 (1954)
- 10) 大久保侃 : 日本内科学会雑誌 **43** (7), 518 (1954)
- 11) 横田英雄 : 臨牀内科小兒科 **9** (9), 625 (1954)
- 12) 堂野前維摩郷他 : 日本臨床結核 **13** (9), 639 (1954)
- 13) 笹本浩他 : 結核診療 **6** (5), 299 (1954)
- 14) 高階二郎 : 新薬と臨牀 **3** (12), 781 (1954)
- 15) 中村隆他 : 新薬と臨牀 **4** (7), 443 (1955)