腎結核の實驗的研究

其 1. 各種化學製劑の結核菌發育阻止作用

其 2. 各種化學製劑の腎臟内分布移行

今　　北　　力
大阪大學醫學部皮膚科泌尿器科教室　河　野　通　之
(主　任　谷　村　教　授)　　蔭　山　亮　市

T. Imakita, M. Kono and R. Kageyama: Experimental
Study of Renal Tuberculosis.

本論文の要旨は昭和 25 年 4 月第 38 回日本泌尿器科學會に於て發表した。

緒　　言

1935 年 Domagk がプロンドジールを發見して以來細菌性疾患に對する化學療法は異常な進歩をとげた。結核菌に對しては Rich & Follis がスルホンアミドをモルモットの實驗的結核症に用いたのが最初である。その後スルホン劑の出現に一時は結核の化學療法が確立されたかの感を与えたが之も萬能と云う所までは行つていない。1946 年瑞典の Lehmann のパラアミノサルチール酸(以下パスと略す)の創製、1948 年の Domagk に依るコンテベン(米國名チビオン)と結核の化學療法劑が次々と出現して來た。

吾々は實驗的家兎腎結核の化學療法の研究の第一段階として、先づ化學療法劑による結核菌の試験管内發育阻止作用と藥劑の腎内分布移行について實驗を試みた。使用藥劑中プロミンは第一製藥のデラミンを、プロミゾールは吉富製藥のプロトゾールを、パスは第一製藥のパスナールを、チビオンは日新化學のフチゾンと上野製藥のツベロンとを用いた。但し發育阻止試験に於てはプロミンとしてジアミノデフェニールズルホンを用いた。

其 1. 各種藥劑の結核菌發育阻止作用

(A) 鳥型結核菌に對する發育阻止作用

培地は 4% グリセリンブイヨン 5cc を用いた。鳥型結核菌竹尾株 10mg に對して 4% グリセリンブイヨン 1cc の割に加え、瑪瑙の乳鉢中で研磨して均等の乳濁液を作り、之をツベルクリン用注射器で 4 滴宛 (0.2mg の菌量となる) 各試験管に移植 37°C に培養した。培養第 3 日目と第 7 日目に發育の狀況を觀察記録した。判定規準は次の如くした。

(一) 移植當時のまゝで全然發育を認めぬもの。

(+) 移植當時よりやゝ發育したと思われるものの。

(++) 試験管液面を覆う程度に菌膜を作つて増殖したもの。

(+++) 試験管液面から壁管にまで菌膜ののびたものの。

其の成績は第 1 表及び第 2 表に示す如くであつて、培養第 3 日目迄ではテラミン、プロトゾール、パスナール何れも 100 萬倍迄で完全に發育を阻止し、フチゾン、ツベロンは 12 萬 5 千倍迄増殖を抑制し、可なり抑制力が劣る様に思われた。然し第 7 日目では之が逆になつて、フチゾン、ツベロンは 10 萬倍迄で完全發育阻止を示し、テラミン、プロトゾールは何れも 2 萬倍迄、パスナールは 1 萬倍迄で増殖を阻止した。

第1表 培養 第3日目

薬 劑 名	最終稀釋濃度 mg%						對 照
	1 10万×	0.8 12万5千×	0.5 20万×	0.1 100万×	0.05 200万×	0.01 1000万×	
テ ラ ミ ン	—	—	—	—	+	+	++
プ ロ ト ズ ー ル	—	—	—	—	+	+	++
パ ス ナ ー ル	—	—	—	—	+	+	++
フ チ ズ ン	—	—	+	+	+	+	++
ツ ベ ロ ン	—	—	+	+	+	+	++

第2表 培養 第7日目

薬 劑 名	最終稀釋濃度 mg%						對 照
	50 2千×	10 1万×	5 2万×	1 10万×	0.8 12万5千×	0.5 20万×	
テ ラ ミ ン	—	—	—	+	+	+++	+++
プ ロ ト ズ ー ル	—	—	—	+	+	+++	+++
パ ス ナ ー ル	—	—	+	+	+	+++	+++
フ チ ズ ン	—	—	—	—	+(—)	+(—)	+++
ツ ベ ロ ン	—	—	—	—	+	++	+++

(B) スライドセルカルチャー法による結核菌
發育阻止試験

テラミン、プロトゾール、パスナール、フチ
ズン、ツベロンの各種濃度溶液0.1ccをツベルクリン
陰性モルモット全血液0.2cc及び人型結核菌高垣
株菌液0.2cc(10mgに生理的食鹽水1ccを加え、
之を2000回同轉5分間遠心沈澱し、その上澄液を
ツベルクリン用注射器で吸収したもの)とを混じ

Wright の Sfide Cell Culture の今村教授改良法
に従つて檢した。その判定規準は、

- (一) 菌體個々に散在し集落無き場合
 - (±) 菌體2~4個相集つて集落をなす場合
 - (+) 菌體5~10個相集つて集落をなす場合
 - (++) 菌體11~30個相集つて集落をなす場合
 - (+++)
- 其の成績は第3表に示す如くである。

第 3 表

薬 劑 名	最終稀釋濃度 mg%							對 照
	16 6千×	10 1万×	2 5万×	1.6 6万×	1 10万×	0.2 50万×	0.16 60万×	
テ ラ ミ ン	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++
プ ロ ト ズ ー ル	—	±	++	+++	+++	+++	+++	+++
パ ス ナ ー ル	—	±	++	+++	+++	+++	+++	+++
フ チ ズ ン	—	—	—	—	—	—	±	+++
ツ ベ ロ ン	—	—	—	—	—	—	±	+++

テラミンは1萬倍迄、プロトゾール、パスナールは共に6千倍迄で、フチズン、ツベロンは50萬倍迄で完全發育阻止を示した。

其2. 各種化學製劑の腎臓内分布移行

スルホン劑の臓器内に於ける分布を測定せし
は、1949年 Smith & Jacksonその他がプロミン
の肺、脾、腎に於ける分布を、又サルフェエトロ
ンの癩患者皮膚に於ける分布を、Lowe & Smith
が測定しているが、本邦では未だ測定されていない

様である。而して腎結核の化學療法劑の腎臓内活
動機轉を知る爲には單に血中並びに尿中排泄濃度
のみでなく、進んで腎臓内分布移行を調べる要が
あり、吾々はテラミン、プロトゾール、及びパス
ナールの血中濃度と共に腎内分布移行濃度を測定
した。

I. 實驗方法

體重2Kg前後の雄性家兔に Pro Kgテラミン0.1
g, プロトゾール0.01g, パスナール0.1gの割合

で、テラミンは耳静脈内に、プロトゾール、パスナールは経口的に投與し、各3匹を1群として、1時間、2時間、3時間、5時間、24時間後脱血死せしめた後、腎皮質、腎髓質を各々0.5g秤量し、乳鉢で細く碎き、15%三鹽化醋酸2ccを加え、除蛋白の後、東洋濾紙No.7で濾過し、その濾液に蒸留水を加えて全量を10ccとした。血液は枸橼酸血1ccに蒸留水7cc加え溶血させた後、15%三鹽化醋酸2ccを加え、除蛋白の後、東洋濾紙No.7で濾過したもの何れも其濾液3ccにつき津田法により定量した。

II. 實驗成績

1) テラミンの血中濃度は注射直後より最高値を示し、以後下降し24時間では0となり、腎に於ても概ね之と平行を示した。之を圖示すれば第1圖に示す如くである。

2) プロトゾールは第2圖に示す如く其の吸収排泄の迅速な事がうかがわれ、少くともスルホンアミド劑が及ぼす如き腎障害が見られないのは當

第1圖 Promin(Pro Kg 0.1g 靜注)

第2圖 Promizole(Pro Kg 0.01g 經口投與)

第3圖 P. A. S. (Pro Kg 0.1g 經口投與)

然と思われる。

3) パスナールは第3圖に示す如くプロトゾールに比し吸収もやゝ緩慢であり、又體内に相當長く留つている事を示して居り、皮質より髓質の濃度が遙かに高い事は Ragaz の云う如く、パスの排泄は大部分細尿管の分泌によるものである事を示していると思われる。

以上の成績は實驗例数少く、且つ個體差に非常に左右されるのであるから、以上の成績から直ちに結論を引出す事は非常に危険であるので今後猶實驗例数を重ねて検討したい。

結 論

1. 吾々はテラミン、プロトゾール、パスナール、フチゾン、ツベロンの鳥型結核菌に對する試験管内發育阻止試験を行つて培養第3日迄はフチゾン、ツベロンの抗菌力が一番劣る如く思われたが、第7日目の藥劑の抗菌力はフチゾン、ツベロン、テラミン、プロトゾールの順となり、パスナールの抗菌力が一番劣つていた。

2. スライドセルカルチャーによる人型結核菌の發育抑制試験によつて、抗菌力を比較すると、フチゾン、ツベロンの成績がよく、プロトゾール、パスナールはやゝ劣る様に思われた。

3. 家兎に Pro Kg テラミン0.1g、プロトゾール0.01g、パスナール0.1gを投與し、時間的に腎内移行分布を測定した。各藥劑共血中濃度に比し、腎皮質、髓質中の藥劑濃度が高く、概ね、髓質中の藥劑濃度は皮質の濃度より高い。

微生物研究所藤野教授並びに同教室の方々に感謝の意を表する。

参考文献

1) Rich, A. & Follis, R.: Bull. John Hopkins Hosp. 62: 77, 1938. —2) Hinshaw, H. C. & Feidmann, W. H.: J. A. M. A. 117: 1066, 1941. —3) Lehmann, J.: Lancet 5 Jan. 1946. —4) Domagk, G.: Am. Rev. Tbc. 61, Jan. 1950. —5) 佐藤: 抗酸菌病研究雑誌, 第1巻, 第2號. —6) 石箱: 日新醫學, 第36巻, 第12號. —7) Wright, A. E.: Lancet 24: 364, 1923. —8) 廣田, 堀: 醫學の

進歩, 1, 昭和18年. —9) Lowe, J. & Smith, M.: Inter. Journ. Lepr. 17: 3, 1949. —10) Smith, M. I. & Jackson, E. L.: Am. Rev. Tbc. 59, June 1949. —11) 土屋, 川村: 皮膚科泌尿器科雑誌, 49巻. —12) 津田: 藥學雜誌, 2巻. —13) 津田, 松永: 藥學雜誌, 62巻. —14) 羽野: 臨床の進歩, 第1巻. —15) Ragaz, L.: Schweiz. Med. Wo. Nr. 50, 1948. —16) 石箱, 山本, 三浦: 日新醫學, 36巻, 12號.

學會抄錄

第138回東京地方會

(昭和22年11月14日, 於慈惠醫大)

異常なる経過をとれる腎結核の2例: 西田光一, 駒瀨元治(東大分院). 第I例—20歳男子. 10月2日排尿終末時陰莖先端に放散する疼痛, 尿意頻數あり, 某醫に急性膀胱炎として治療を受けたが輕快せず, 10月23日外來を訪れ膀胱鏡所見により右腎結核の疑にて入院. 既往歴に結核性疾患はない. 兩側輸尿管尿に結核菌を證明し, 逆行性腎盂造影によつても兩側に病變を認めた. 要するに本症は早期兩側性腎臟結核で兩側平行して乾酪空洞型に迄發育した早期腎結核の稀有例である. 第II例—45歳男子, 既往症に特記するものはない. 1年前に血尿が1週間續き放置したが昨年7月再び血尿があり, 膀胱鏡所見では右輸尿管口から血尿の噴出を認めるのみで他は全く正常. 結核菌は認めず, 右腎盂乳嘴腫の診斷にて右腎摘出す. 上部腎盞潰瘍状となり組織學的に上皮様結節と思われた. 此處から約2糎内部に示指頭大の空洞を認め, 始めて乾酪空洞型の初期腎結核と診斷し得た. 乳頭部の空洞が腎盞にまで開いて居なかつたので血尿以外所見がなかつたものと思われる.

淋疾の皮内反應に依る集團檢診に就て: 柳原宣, 小川坦二(日醫大). 抗元は加熱淋菌蒸留水浮游液(柳原, 日泌尿誌, 第35巻, 第5—6合併號, 昭和18年)の8倍液を豫備試験の後用いた. ダンサー439名中陽性1.8%, 疑陽性2.5%, 同月の局所檢診の陽性率は986名中1.4%, 街頭檢診20名中陽性5名, 疑陽性3名, 陰性12名, 尚淋疾罹患の既往症なしと云う7名は全部陰性であつた. 今

度の集團檢診に依り我々の淋疾の皮内反應は, 局所檢診を必要としない事, 操作が簡單であること, 感染源となりやすい慢性期の者に鋭敏に反應する點等淋疾の公衆衛生學的對策の有力なる手段となり得ることを確信した.(詳細は原著にゆする).

質問: 宮入正人(公衆衛生院). (1) 本反應完全治癒後, 陽性にあらわれる期間如何. (2) 判定法中48時間後をとれる理由如何.

答: 小川坦二. (1) 症例によりまちまちなれど2週間より1カ月間位は陽性である. (2) 柳原氏の實驗成績による.

尿道結石の稀有なる1例: 堀内誠三(東大). 53歳男子, 既往歴, 家族歴: 特記すべきこと無し. 現病歴: 17歳にて淋疾に罹患, その直後舟狀窩直上の腫脹を認む. 20歳頃その部に結石を觸れる. 23歳拇指頭大に成る. ハサミで切つた所小指頭大の黄白色の結石2個が出て以後瘻孔を形成す. 最近5—6年間に急激に結石が大きくなり尿線が細く成つたので外來を訪れる. 現症: 體格中等大で局所所見以外は正常, 陰莖は背面に屈曲し, 下面には鵝卵大の腫脹あり, 右方は平滑なるも左方は粗大なる凸凹あり, 正中線より右方冠狀溝より3cmの部に瘻孔あり, その部より黄白色の結石を認める. 陰莖の最も太き部は12.5cm, レ線上部尿路に結石を認めず, 尿道寫眞では造影劑が石の周圍に入ることを認める. ネラトソカテテルは結石の左方を廻る. 経過: 瘻孔を中心とした切開に