ペニシリン療法に關する實驗的研究

第3篇 實驗的家兎睪丸炎症巢内の

ペニシリン濃度について

東京大學醫學部泌尿器科教室

(主任: 市川篤二教授)

醫學士

川

井

博

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PENICILLIN TREATMENT THE 3 RD PART CONCENTRATION OF PENICILLIN IN THE EXPERIMENTAL INFLAMMATION OF RABBIT'S TESTICLES

Hiroshi Kawai

From the Urology Department, Medical Faculty, University of Tokyo

(Director: Prof. T. Ichikawa)

1) 緒 言

ペニシリン投與の場合に血中濃度を先ず示標として考えねばならぬ事は云うまでもないが、局所性炎症巢へのべの滲透は炎症の状態をも考慮に入れねばならない、

近時肺炎に對するべの大量長間隔療法が提唱されると共にべの作用機作に對する検討が加えられ、その一環として局所炎症巢のべ濃度が問題となり、これに關しては大谷³⁾、吉友⁴⁾等の報告を見るが、私は家兎の一侧睪丸に實驗的に急性炎症を發生せしめて、他側の健康睪丸とべ濃度の消長について比較検討を加えたので、茲に報告する。

2) 實驗方法

(i) 實驗材料

家兎は雄の成熟家兎を用いた。家兎の睪丸に急性炎症を起させるために白色葡萄球菌“種田”種を用いた。この菌の24時間ブイヨン培養液の1000倍稀釋液0.25ccを右側の睪丸に注射した、この際の菌量は 10^{-14} で500乃至2000であつた。

(ii) 炎症睪丸の組織學的檢索

先ずこの白色葡萄球菌を睪丸に注射した際に何等間でもどの様な炎症性變化をおこすかを検討した。肉眼的變化としては注射後24乃至48時間で、注射側の睪丸は浮腫狀を呈し、發赤、腫脹が認められる。以後睪丸内の炎症が進んで膿瘍を形成する様になつても、外觀には餘り變化

は認めない。

組織學的檢索では注射後48時間のもの、96時間のもの168時間(7日)目のものについて檢索した。第1圖は家兎の健康睪丸の組織像である。

注射後48時間に於ては白膜は注射部位を中心に浮腫狀を呈して肥厚し、血管膜の血管は充盈している。間質の血管の充血も亦著明である。血管の内被細胞は膨化している。

血管の周圍には核の濃染する淋巴球の著明な浸潤を見、多核白血球も相當數認める。注射針で穿刺をうけた部分はその機械的刺戟のため精細管は一部破壊し、その周圍の間質には充血と淋巴球の浸潤が特に著明となる。これから離れた處の精細管は正常の形を呈するが、その上被細胞は浮腫狀となつてゐる。

96時間を經過したものでは間質には部分的に強い浸出液の滲出及び血液を交えたものが充滿しているのを見る、全般に血管の充血が顯著であるが未だ血管壁の變化は著明でない。滲出液の認められる附近及び周邊部では精細管上皮の壞死が見られ染色性が悪くなつてゐる。特に周邊部では著明な精細管の壞死が認められる。その核は濃染し原形質は境界不明で Nekrobiose の状態となつてゐる。

菌液注射後1週間では白膜は多核白血球の浸潤のために浮腫狀に肥厚し、血管膜の血管は著明に充血している。間質は浮腫狀で大部分に炎症性細胞浸潤をともなつ

第1圖 家兎健康睪丸の組織像

第3圖 菌液注射後96時間の睪丸組織像

第2圖 菌液注射後48時間の睪丸組織像

第4圖 菌液注射後7日目睪丸組織像

た浮腫を認める。

浸潤細胞は大部分が多核白血球と小数のリンパ球とである。1週間目では睪丸の中心部に米粒大より稍々大きい膿瘍を見る。この膿瘍はまだ新しいもので中に精細管を識別し得るが、或部分では全く破壊されて壊死に陥っている。膿瘍壁は薄くその周囲には炎症性浮腫及び主として多核白血球からなる細胞浸潤が波及している。膿瘍は主として多核白血球と精細管上皮の破壊された種々の細胞からなり、Nekrobiose になつた精細管の中心には葡萄球菌の集落が見られる。

以上の経過から見ると菌液注射後48時間では注射部を中心に充血、浮腫、細胞浸潤等の初期の炎症が強く、4日目頃になると細胞浸潤變性、一部壊死が見られ、7日

目頃には膿瘍の形成を見る様になる。

(iii) 睪丸組織濃度の測定

上述した睪丸炎症の状況から考えて、48時間目の炎症睪丸について、健康睪丸との組織濃度を比較した。豫め所期のべを注射した家兎は所要の時間に全瀉血失血死せしめて直に睪丸を摘出し、重量、大きさを計測後、菌液注射穿刺部を中心に0.5 gの睪丸組織を切除し、之に3 ccの滅菌生理的食鹽水を加え、乳化器にかけて充分乳化し、之を3000回轉5分間遠心分離し、その上清液について重層法により濃度を測定した。

(iv) ペニシリン注射法

實驗に供した家兎は9匹で、之等を3匹づゝ3組に分け、第1組には水溶性ペG 5萬單位（2 ccの食鹽水に溶

第1表 水溶性ペニシリン5萬單位動注

家兎番號	ペニシリン濃度測定時間		摘出睾丸重量	大 き さ	組織中ペニシリン濃度	血中濃度
1	1時間	正常睾丸	2.0g	26.0mm × 10.8 × 9.6	2.20u/g	14.0u/cc
		炎症睾丸	2.4	26.0 × 12.0 × 10.0	3.80	
2	2 "	正常睾丸	2.8	32.6 × 12.6 × 11.2	0.9	0.25
		炎症睾丸	3.2	33.6 × 14 × 13	0.20	
3	4 "	正常睾丸	2.3	24.5 × 11.6 × 12.0	0.01	0.07
		炎症睾丸	3.0	26.2 × 12.0 × 12.5	0.29	

第2表 水性ペニシリン30萬單位筋注

4	2時間	正常睾丸	2.8g	31.5mm × 12.5 × 12.0	1.45u/g	6.9u/cc
		炎症睾丸	3.7	38.0 × 14.0 × 12.5	1.72	
5	6 "	正常睾丸	2.9	30.0 × 14 × 13.5	1.52	3.2
		炎症睾丸	3.6	36 × 15 × 13.5	1.83	
6	12 "	正常睾丸	3.0	33.9 × 14.0 × 14.0	0.03	0.00
		炎症睾丸	3.5	32.5 × 15.0 × 15.0	0.08	

第3表 油性ペニシリン30萬單位筋注

7	2時間	正常睾丸	2.3g	25.0mm × 14.5 × 11.0	1.53u/g	5.0u/cc
		炎症睾丸	2.7	30.4 × 12.0 × 11.0	1.92	
8	6 "	正常睾丸	2.7	31.0 × 11.8 × 10.7	2.0	4.9
		炎症睾丸	3.3	34.0 × 14.0 × 14.0	2.8	
9	12 "	正常睾丸	2.6	27.8 × 13.5 × 12.6	0.00	0.31
		炎症睾丸	3.0	32.6 × 14.2 × 13.0	0.03	

解)を動注し1時間、2時間、4時間目に各々その睾丸を摘出検査した。第2組には水性ペニシリン30萬單位、第3組には油性ペニシリン30萬單位を臀筋内に注射して2時間、6時間、12時間目に同様の検査を行つた。

3) 實驗成績

第1表及び第5圖に見る通りである。炎症性睾丸は健康睾丸に比較して重量及び大きさに於て多少なりとも増加している。

水溶性ペニシリン5萬單位動注に於ては1時間値、2時間値迄は血液が最も高く、次いで炎症睾丸組織で、正常睾丸組織ペニシリン濃度は最も低い。然し4時間値では炎症睾丸のペニシリン濃度が最も高い値を示している。正常睾丸組織にはペニシリンが證明されないにも拘らず炎症睾丸組織には尙相當高單位にペニシリンが滯溜している。

水性ペニシリン30萬單位筋注の例でもやはり同様で2時間値、6時間値迄は血液が最も高く、次いで炎症睾丸組織、正常睾丸組織の順であるが、12時間値に於ては炎症性睾丸組織中ペニシリン濃度が最も高くなつてゐる。

油性ペニシリン30萬單位筋注し例では血液中ペニシリン濃度が12時間値迄最高の値を示し、炎症時睾丸組織は正常睾丸組織よりも2時間値、6時間値は高いが12時間値が零になつてゐる。即ち以上の實驗成績から見ると炎症組織中のペニシリン濃度

第5圖

は正常組織のそれより高い値を示しており、殊に水溶性ペニシリン及び水性ペニシリンの場合に於ては炎症組織のペニシリン滯溜は血中濃度よりも長かつた。油性ペニシリンの場合には血中濃度が最も高

く且つ長く持続する結果を得た。

4) 考 按

以上の實驗成績について考察して見るに炎症巣殊に炎症の極めて初期の病巣に於ては毛細管透過性増加によつて體液の毛細管通過の増大のために、病巣部へ多量のペニシリンが漏出するために、正常睾丸組織に比較してペニシリンの濃度の高くなる事は考えられる。然も炎症巣に於ては體液轉換機能も減退するのでペニシリンの滯溜が永いものと考えられる。次に油性ペニシリンに於ては何故にペニシリンが炎症巣へ滯溜し難かつたか、この點についてはペニシリンの吸収性の難易によるものではないかと考えられる。水性ペニシリンは比較的吸収は速かに血中濃度も油性に比較して相當高いピークを示す。従つて炎症巣へ浸出するペニシリンの濃度も相當高くなり、この事がペニシリンの滯溜時間に重大な意義をもつものではないかと考える。

5) 結 論

私は家兎の睾丸に白色葡萄球菌“種田”種の24時間ブイヨン培養液を注射し、實驗的炎症を起さしめ、その炎症巣内ペニシリン移行について實驗し次の結論を得た。

(i) 家兎睾丸に白色葡萄球菌の24時間ブイヨン培養液の1000倍稀釋液0.25ccを注射した時の炎症は48時間目では充血、浮腫、細胞浸潤程度で、4日目では細胞浸潤と一部に壊死が見られ、7日目では膿瘍の形成を見る。

(ii) 炎症巣内のペニシリン濃度は正常睾丸に比較して常に高い値を示した。

(iii) 水性ペニシリン5萬單位動脈注射及び水性ペニシリン30萬單位筋肉注射に於ては炎症巣内のペニシリン濃度は血清中濃度よりも長時間證明された。

(iv) 油性ペニシリン30萬單位筋肉注射に於ては炎症巣内ペニシリン濃度は血清中のそれよりも短かつた。

(v) ペニシリン療法に於ける水性乃至油性ペニシリンの油性ペニシリンに對する優越性が考えられる。

擧筆するに當り、終始變らず御懇篤なる御指導と御激勵を賜わり、本稿を御校閲下された恩師市川教授に満腔の感謝を捧げる。

文 獻

- 1) Boger, W.P.: Proc. Exp. Biol. & Med., 68, 101, 1948.
- 2) Schachter, R.J.: Proc. Expr. Biol. & Med., 68, 29, 1948.
- 3) 大谷良三: J. Antibioticus, 3, 14, 1950.
- 4) 吉友睦彦: J. Antibioticus, 3, 14, 1950.