フオスファターゼに及ぼす二、三抗生物質の影響

和歌山醫大内科(指導 岩鶴龍三教授) 宮 野 義 美

Influences of some Antibiotics on the Phosphatase.

Yoshimi Miyano

第1章 緒 言

余はさきに二、三内科的疾患の血清並に尿のアルカリ及び酸フオの態度について報告する所があつた。然るにフオの作用は種々の化学物質の共存により賦活又は抑制されることが以前から知られている。その主なるものは第1表¹⁾に示される様に、多く無機イオンであつて、有機物の影響はあまり研究されていない。因に南條²⁾はメチール緑、メチーレン青、ピロール青、ブリラントクレシール青及びトリパフラビン等の有機色素が、試験管内試験において、牛腎皮質及び慢性骨髓性白血病患者血

液アルカリフオ力價を強度に減弱せしむることを知り、更に之等を家兎静脈内に注入して、その血液及び血清アルカリフオに及ぼす影響を検した。更に堀井³⁾はアルコール、アセトン、フォルマリンの酸及びアルカリフオに対する影響を検して、いずれも強く抑制作用を示すことを明かにしている。最近井上⁴⁾は、塩化ナトリウム、マイアネシン、塩化 d-tubocurarine、硝酸ストリキニン、炭酸グアニジン、等筋収縮に關係ある薬剤を家兎静脈内に用いて、その血清アルカリ並に酸フオに及ぼす影響を検討し、いずれの場合にも必然的な差

第1表 フオに及ぼす化学物質の影響

物 質 名	賦活又は抑制	備 考	文 献
K ⁺ , Sr ⁺⁺ , Ba ⁺⁺ , Li ⁺ , Be ⁺⁺	軽度抑制	腎 フ オ	Jenner, Kay: J. Biol. Chem., 93: 733, 1931
Zn ⁺⁺	軽度抑制	同 上	同 上
	賦 活	細菌フオ	Bett, Wynne: Biochem. J. 32: 563, 1938
Ca ⁺⁺	軽度抑制	腎 フ オ	Jenner, Kay: J. Biol. Chem., 93: 733, 1931
	賦 活	假骨フオ	桑原: J. Biochem., 16: 403, 1932
Ag ⁺ , Pb ⁺⁺ , Cu ⁺⁺ , Hg ⁺⁺ , Al ⁺⁺⁺ , Ni ⁺⁺	強く抑制		Jenner, Kay: J. Biol. Chem., 93: 733, 1931
Mn ⁺⁺	賦 活	例外もある	堀井等: Arb. III. Abt. aust. Inst. Kyoto, C, No. 37, 1932
Cl ⁻ , Br ⁻ , J ⁻ , JO ₃ ⁻ , CO ₃ ⁻ , SO ₃ ⁻ , SO ₄ ⁻	影響なし		Jenner, Kay: J. Biol. Chem. 93: 733, 1931
NO ₃ ⁻	時に軽度賦活		同 上
F ⁻ , BO ₃ ⁻ , MO ₄ ⁻	抑 制		同 上
CN ⁻	抑 制		Albers: B., 68: 1443, 1935
砒酸塩, 枸橼酸塩, 酒石酸塩	抑 制		Jenner, Kay: J. Biol. Chem. 93: 733, 1931
HS化合物(チスチン, H ₂ S)	抑 制	比較的純粋な腎フオに就て一般に影響は純粋度で左右される	Albers: B., 68: 1443, 1935
α-アミノ酸	賦 活		O. Bodansky: J. Biol. Chem., 114: 273, 1936. 115: 101, 1936
アスコルビン酸	抑 制	植物フオ	Giri: H., 245: 185, 1937.
		腸管フオ	Pyle, Fisher, Chark: J. Biol. Chem., 119: 283, 1937.
胆汁酸	抑 制		Euler: Ark. Kem. Mineral. Geol., 11B, Nr. 42, 1936
	賦 活		Uraki: J. Biochem., 14: 123, 1931
砒酸塩, 亞砒酸塩		解糖作用と共に見られる(細菌)	Pett, Wynne: Biochem. J., 32: 563, 1938
			Pett, Wynne: Biochem. J., 28: 365, 1934

異を認め得なかつたと報じている。

余は岩鶴教授の提案に基き、二、三抗生物質のフオに及ぼす影響を試験管内において実験し、興味ある成績を得たので、その概要を茲に報告する。蓋し感染症に對する抗生物質の使用は現今治療界の王座を占めるものであり、それ等がフオに及ぼす影響を検討しておくことは無意味ではなからうと考えられるからである。

第2章 實驗方法

アルカリフオ源として成年健康人血清を、酸フオ源として成年健康男子尿を用いた。抗生物質としては今日一般に用いられる市販のペニシリンカリウム(武田)(以下 PK と略す)、ジハイドロストレプトマイシン(三共)(SM)、テラマイシン(Le derle)(AM)、クロラムフェニコール(Park Davis)(CA)の5者を選んだが、この中 AM は強く燐の反応を呈し、フオ力價の測定を困難ならしめるので、之を除外せざるを得なかつた。

なお實驗方法の細部は第2表に示す通りで對照、第I試験、第II試験計3個のコルペンを採り、表の通り操作した。かくして得たるPの値より、同様操作を行つた上孵卵器内に保存することなく直に三塩化醋酸を加えて、室溫に放置せる對照試験により得たるPの値を差引いたものを夫々、對照値、第I試験値、第II試験値とした。

第2表 實驗方法

番 號	對 照	I	II
操 作			
基 質 溶 液	5.0cc	5.0cc	5.0cc
緩 衝 液	5.0cc	5.0cc	5.0cc
血清又は尿	1.0cc	1.0cc	1.0cc
抗 生 物 質	添加せず	50mg	10mg
38.0°C 48時間			
25%三塩化醋酸	2.0cc	2.0cc	2.0cc

濾液につきPの定量

茲に抗生物質の添加量を50mg、及び10mgと決定したのは、分子量の判明せるPK, SM, TM, CAにつき大約 $1/100M$, $1/500M$ 程度の試験管内濃度を得たい爲であつて他に特別の意味を有しない。又 PK, SMは完全に溶解せしめ得たが、TM, CMに

於ては所定の pH 並に 38°C に於ても完全な溶解は見られず一部コルペン底に沈澱として残存した。従つて嚴密な濃度は此の際敢えて介意しないこととした。

緩衝液としてはヴェロナール緩衝液並に醋酸緩衝液を夫々 pH 9.0 及び pH 4.4 に調製して使用した。又抗生物質添加の前後において pH の變動なきことを確めた事は勿論である。

第3章 實驗成績

第1節 ペニシリン

1929年 Flemmingにより發見せられ、Penicillium notatum 其他の Penicillia 及び Aspergillより抽出製造せられる。その構造⁵⁾は

と想定せられ F, G, X, K の4種夫々Rとして

を有する。強い一塩基酸で、有機溶媒に易溶であるが水には難溶である。然るにそのアルカリ金属との塩は容易に水に溶ける。グラム陽性菌、Neisseria, Treponema 及び或種の Hemophilusに對し 0.001~1.0γ/ml で有効とされている。この血中有効濃度は 20,000~100,000 單位の非経口的投與により獲得される。

余は武田製結晶ペニシリンカリウムを用いて上述の方法に従い實驗した。その成績を表示すると第3~4表のようになる。

第3表 血清アルカリフオに對する PK の作用

番 號	對 照	I	II
1	0.046	0.044	0.042
2	0.025	0.027	0.026
3	0.037	0.038	0.035

第4表 尿酸フォオに対する PK の作用

番 號	對 照	I	II
1	0.082	0.052	0.053
2	0.111	0.082	0.109
3	0.137	0.080	0.135

即ち PK は血清アルカリフォオに対しては何等の影響をも及ぼさないが、尿の酸フォオに対しては高濃度では之を或程度抑制し、その5倍稀釋では最早殆んど影響を示さない。

第2節 ストレプトマイシン

1944年 Schatz, Bugie 及び Waksman により *Streptomyces griseus* より取出され、その分子式は、 $C_{21}H_{37-39}N_7O_{12}$ と想定されている⁶⁾。強いアルカリ性で水に易溶、低級アルコールに難溶、他の有機溶媒には溶解しない。0.1~2.0r/ml でグラム陽性及び陰性菌、殊に結核菌に有効である。0.5g の注射で2~3時間血中有効濃度を保持する。

余はジハイドロストレプトマイシン(三共)を用いて實驗を行い、次の成績を得た。

第5表 血清アルカリフォオに対する SM の作用

番 號	對 照	I	II
1	0.048	0.032	0.051
2	0.040	0.023	0.039
3	0.046	0.029	0.048

第6表 尿酸フォオに対する SM の作用

番 號	對 照	I	II
1	0.170	0.168	0.170
2	0.160	0.157	0.165
3	0.099	0.098	0.099

即ち SM は高い濃度でアルカリフォオを抑制し、その5倍稀釋では殆んど影響せず、酸フォオに対しては高濃度、低濃度共に何等の作用をも及ぼさない。

第3節 テラマイシン

Finlay 等により1950年, *Streptomyces vimosus* から抽出せられ、分子式⁷⁾は $C_{22}H_{24-26}N_2O_9 \cdot 2H_2O$ と想定されている1~3~5r/ml で各種の細菌に對し有効で、1g宛6時間毎投與により血中有効量を持続することが出来ると言う。

茲には市販の Pfizer 製品を用いて行つた實驗成績を示す。

第7表 血清アルカリフォオに対する TM の作用

番 號	對 照	I	II
1	0.074	0.028	0.051
2	0.055	0.023	0.034
3	0.061	0.029	0.045

第8表 尿酸フォオに対する TM の作用

番 號	對 照	I	II
1	0.134	0.051	0.058
2	0.084	0.020	0.024
3	0.159	0.044	0.067

第7~8表に示す通り TM は血清のアルカリフォオ並に尿の酸フォオに對し可なり強く抑制作用を現わしている。

第4節 クロラムフェニコール

1947年, Ehrlich 等により、又1948年 Gottlieb 等により各獨立に *Streptomyces venezuelae* により得られ、次の様な構造⁸⁾の確定と共に近時は合成も可能となつた。

0.5~5.0r/ml で殊に陽チフス菌に有効で、0.2~0.3g の2~4時間毎経口投與により20~80r/ml の血中濃度が得られると言う。

余は Park Davis 社製品を用いて實驗し次の成績を得た。

第9表 血清アルカリフォに対するCAの作用

番 號	對 照	I	II
1	0.048	0.052	0.051
2	0.026	0.026	0.025
3	0.031	0.032	0.032

第10表 尿酸フォに対するCAの作用

番 號	對 照	I	II
1	0.281	0.234	0.268
2	0.247	0.191	0.225
3	0.178	0.155	0.158

即ち CA は血清のアルカリフォに対しては格別の影響を示さないが、尿の酸フォに対しては之を抑制するものと見られる。

第4章 總 括

血清のアルカリフォ及び尿の酸フォに対する

PK, SM, TM, CA の影響を試験管内で実験して次の成績を得た。

1. PK は血清アルカリフォに対しては何等の影響をも及ぼさないが、尿の酸フォを抑制する。

2. SM は反対に血清のアルカリフォを抑制し、尿の酸フォには影響を与えない。

3. TM は血清アルカリフォ並に尿の酸フォに對し強く之を抑制する。

4. CA は血清アルカリフォには影響せず尿の酸フォを抑制する。

(本論文の要旨は昭和27年4月第38回日本消化機病學會總會で発表した)。

文 献

- 1) 神前武和: 酵素學, 238, 昭 25, 至文堂. —2) 南條輝巳男: 大阪醫會誌, 37: 1295, 昭 13. —3) 堀井與喜: 大阪醫會誌, 43: 810, 昭 19. —4) 井上謙一: 日藥會誌, 48: 16, 昭 27. —5) A.L. Baron: Hand book of Antibiotics: 184, 1950. Reinhold Publishing Corporation. —6) A.L. Baron: p. 222. —7) A.L. Baron: p. 242. —8) A.L. Baron: p. 85.