の溶解度では、之は兩者共に、吸入の初めより終る迄其變化は極めて少く、抵抗少くして吸入を完了することが可能であることを明かにした(第6表, 第8表)。

(尙實驗裝置に關しては東大應用物理學教室菅教授の御助言を得た。)

参考文献

- 1) Abramson H.A.: J. Allergy. 16: 184~187, 1945.
- 2) Uhde, H. Dtsch. med. Wschr. 10: 51~54, 1952.
- 3) 鮫島: 煙霧質. — 4) 吉田: 日本醫科大學雜誌, 19卷, 1號, 183, 1952.
- 5) 吉田: 最近の霧の研究, 科學, Vol. 23, No. 11, 559~567, 1953.
- 6) 鶴見: 感電に就いて. 工業技術廳電氣試験所.
- 7) 伊東: エエロゾール, 自然, 第8卷, 第4號, 16~24, 4, 1953.

ア イ ロ タ イ シ ン 療 法

第3報 黄疸出血性レプトスピラ感染ハムスターに對するアイロタイシン治療成績

九 大 第 一 内 科

操 坦 道 廣 吉 清 一 勝 田 京 一 西 原 康 雄
桑 島 恵 一 小 林 讓

Ilotycin in the Treatment of Experimental Leptospirosis icterohaemorrhagica.

Tando Misao, Seiichi Hiroyoshi, Keiichi Katsuta, Yasuo Nishihara,
Keiichi Kuwajima, Yuzuru Kobayashi.

私共は前報¹⁾²⁾でアイロタイシン(以下 It と略)は黄疸出血性レプトスピラ(以下黄出レと略)に對し、ペニシリンに準ずる發育阻止作用を有し、しかもその作用は黄出レの發育期の早期程著明であることを報じたが、更に臨床應用の前段階として感染ハムスターに對する治療實驗を行つたのでその成績を述べる。

I. It のモルモット及びハムスターに對する毒性

先ず豫備實驗としてモルモット(以下モと略)及びハムスター(以下ハと略)に對する It の毒性試驗を行つた。即ち200~400gのモ15匹を5群に分ち、各々に It 錠の外套を除き滅菌生理的食塩水(pH 7.4)で溶かしたものを1日量4, 2, 1, 0.5及び0.2mgづゝ2回に分けて朝夕4日間腋窩部皮下に注射し、体温及び体重を測定しその経過を觀察した。0.5及び0.2mg注射群では一時相當衰弱をみたが全例これに堪えることが出來た。しかし

4, 2及び1mg注射群では注射開始2日目頃から食思減退し、一部に立毛を認め、体重は食思減退にもかかわらず減少を示さず次第に鼓腸、体温下降及び高度の衰弱を來たし、注射開始後7~10日目にはその過半数は痙攣のもとに斃死した。その剖檢所見は腸管の高度の膨滿と大腸に多量の糞便停滯とを認めたが、他に出血等の肉眼的所見は見當らなかつた。以上の如く It はモに相當の毒性を有するので、次にハを用いて毒性試験を行つた。即ち40~60gのハ6匹を2群に分ち、前同様各々に1日量2及び1mgを4日間皮下に注射したところ、一時輕度の衰弱をみたが体重にも大した變化がなく、すべて回復し十分堪え得ることを知つた。なおハの体温は口腔内檢溫を行つたが私共³⁾がすでに報じた如く變動甚だしく一定の値を得ることが出來なかつた。

II. 實驗方法

使用黄出レ株は最近本症患者から分離したも

ので、接種後5日目のモの肝腎乳劑の遠沈上清 (Leitz 對眼1, 對物 $1/12$ で1視野5~6條のレを含む) を1ccづつハの腹腔内に接種した。なお本レはモを5代通過し、6~8日で黄疸、出血を呈してモを斃死せしめ、又ハを5~7日で斃死せしめる毒力を有し、It 對する感受性は $0.06\mu\text{g}/\text{cc}$ であつた。It は毒性試験の場合と同様に1日量2mgを朝夕2回に分けて4日間皮下に注射し、接種から治療開始までの時間は24時間後及び72時間後の2群とし、その治療効果を觀察した。

治療實驗によつて回復したハは接種後2週間、3週間及び1カ月目にエーテル麻酔で致死せしめ直ちにその肝、腎を剔出し、滅菌乳鉢で充分磨碎の上生理的食塩水10倍乳劑をつくりその上清について暗視野鏡檢し、更にその2ccを凡そ200g前後のモの皮下に接種して發症の有無を觀察し、生存ハの肝腎中のレの檢索を行つた。又實驗中斃死したハについても同様にレの檢索を行つた。なお生存ハを殺す際に心血を採血し、その血清についてSchüffner-Mochtar 反應を行い抗体產生の有無を檢した。

III. 實驗成績

1) 黄出レ接種對照ハムスター群。60, 70及び80gの3匹のハを用いた。接種3日目頃から食思減退し、次第にやせ衰え歩行もよろめくようになつて3例とも接種6日目に斃死した。眼球結膜の充血及び黄疸は不明であつたが、ハ1號では斃死の際鼻出血及び下血を認めた。体重の平均値の變動をみると、第1圖の如く、接種翌日から急激に減少し、その後多少の動搖はあるが減少の傾向を示し接種6日目には体重激減のもとに斃死している。剖檢所見。黄疸はハ1號の皮下に軽度認めただけで、皮下、胸壁や腹壁の筋肉及び後壁腹膜の出血は全例に認められず、リンパ腺も腋窩部のものが僅かに腫脹充血していた。肺の出血斑は全例にこれを認めたが、肝、脾、腎、副腎及び膀胱には外觀的に著變はなかつた。小腸及び大腸には所所に充血及び小出血斑を見た。

2) 黄出レ接種24時間後 It 治療開始群。60~

第1圖 アイロタイシン治療群の體重の變化

80gのハ6匹を用い、前記の如く接種24時間目から It 2mg を4日間背部皮下に注射した。全例殆ど衰弱を來たさず、斃死するものはなかつた。体重の變化は接種翌日軽度の減少を見たが、治療開始と共に平衡状態を保ち、治療開始3日目頃から増加の傾向を示し、接種後8日目頃からは体重の増加著明となり實驗前よりも明らかに増加して來た。

3) 黄出レ接種72時間後治療開始群。60~100gのハ5匹を用い、平均体重は78gで前2群に比してやや大きかつた。接種4日目即ち治療開始2日目頃から食思減退及び衰弱著明となり、斃死寸前の状態にあつたが、接種8日目頃から幾分元氣となり次第に回復して遂に全例斃死を免がれた。体重の變化もほぼ上記の臨床症狀に一致し、接種3日目即ち治療開始の頃から次第に減少を來たし、接種5, 6日目頃には激減をみたが注射終了の翌日即ち接種7日目以後は減少は認めず次第に増加の傾向が現れて來た。しかし接種2週間目の平均体重は73gで實驗前の体重にはなお及ばなかつた。

4) ハムスターの肝、腎中のレの消長。對照群では斃死の際の肝腎乳劑中暗視野鏡檢によつて活

第1表 黄出レ接種ハムスターに対するアイロタイシン治療成績

		使用薬 用 量	動物No.	體重(瓦)	接 種 後 の 經 過 日 数					肝 腎 中 レの消長
					1~7	8~14	15~21	22~28	29~	
對 照 群		生 理 食	1	80	D (6)					+
		塩 水	2	60	D (6)					+
		1cc×4	3	70	D (6)					+
治 療 群	レ後 接治 種療 24開 時始 間	アシ	4	60		K (12)				—
		イン	5	70		K (12)				—
		ロ2mg	6	70			K (21)			—
		タ×	7	70			K (21)			—
		イ4	8	80				K (31)		—
			9	80				K (31)		—
		レ間始	10	80		K (14)				—
		接後	11	60		K (14)				—
		種治	12	70			K (21)			+
	タ×	13	100			K (21)			+	
	イ4	14	80				K (31)		—	

Dは斃死, Kはエーテル麻酔致死, ( )内の数字は接種後日数

潑に運動するレを全例に證明することが出来た。

治療群中ハ4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11及び14號では何れも肝, 腎乳劑中暗視野鏡檢によつてレを證明することは出来ず, 更にその乳劑を夫々モに接種したが, 遂に發症をみるに到らなかつた。ハ12號でも暗視野鏡檢でレを認めなかつたがモに接種したところ, 接種11日目に黄疸出血を呈し, このモノ肝腎乳劑からは暗視野鏡檢によつて定型的のレを證明出来た。又ハ13號では, その肝, 腎乳劑中鏡檢でレを證明し, その乳劑接種モも勿論發症した。

5) 生存ハムスター血清中の抗体產生の有無。
ハ6, 7, 8, 9, 12, 13, 及び14號について, 殺す際に心血を採血し, その血清について接種レ株を抗原として Schüffner-Mochtar 反應を行つたところ全例300~3000倍陽性の成績を得た。

IV. 考按並びに總括

上記の黄出レ感染ハに對するIt治療實驗の成績から, Itは黄出レ病に對して充分臨床應用の可能性を有することを知つた。即ち60~100gのハでは1日2mg4日間投與で充分臨床的効果を収めることが出来た。しかし接種24時間後治療開始群では殆ど衰弱を來たさず, 1カ月後までの觀察ではその肝, 腎中にレを證明しなかつたのに反し, 72時間後治療開始群では一時かなりの衰弱を來た

し, しかも体重の回復も充分でなく, 又生存ハの肝, 腎中から一部ではレを證明している。更に血清の Schüffner-Mochtar 反應では24時間後治療開始群でも陽性であり, 又前報²⁾でも述べた如くItの抗レ作用は主として發育阻止作用であつて, 強力なレ滅殺作用は望めない等のことから, Itの本症に對する臨床應用も, ペニシリン, オーレオマイシン及びテラマイシンに準じて發病早期, 即ち發熱期から可成りの大量投與が必要ではないかと思われる。Itの毒性は極めて低いとされ, Anderson et al⁴⁾も腹腔内投與でモに對するLD₅₀は413.4±51.7mg/kgといつている。私共は皮下注射で投與しモに對してかなりの毒性を示し, その所見はオーレオマイシン及びテラマイシンの毒性試験で Heilman⁵⁾及び私共^{3,6)}が認めた所と略々一致した状態であつた。又ハが黄出レに感受性を有することは Morton (1942) によつて見出され, すでに黄出レ感染動物の治療實驗に Heilman^{5,7)}, 私共³⁾及び Dunn and Thompson⁸⁾も用いている。ハは抗生物質に對する耐性はモに優るが, 黄出レ病としての病變はモに較べると著しく軽度で, 黄疸及び出血等の出現頻度や程度も少いようである。

V. 結 論

60~100gのハムスターに黄疸出血性レプトス

ピラを接種し、接種24時間後及び72時間後からItを1日量2mg、4日間皮下に注射したところ全例斃死を免れた。しかし72時間後治療開始群では接種3週間目のハムスターの肝、腎乳劑中レプトスピラを證明した。なお治療群中3週間目及び1カ月目のハムスターの血清中に抗体の存在を認めた。

(本論文の要旨は昭和28年10月25日第53回九州醫學會に於いて發表した。なお本實驗に際し種々御便宜を戴いた塩野義製藥に對し謝意を表します。)

文 献

- 1) 操他：アイロタイシン療法，第1報各種細菌に對する抗菌力と血中並びに臓器内濃度，日本內科學會雜誌，42(6)：402~405，昭28。—2) 操他：アイロタイシン療法，第2報 黄疸出血性レプトスピラに對する試験管内作用，日本內科學會雜誌，42(9)：708~710，昭28。—3) 操他：臨床と研究，30：408，昭28。—4) Anderson et al.: J. Am. Pharm. Assoc., XLI: 555, 1952。—5) Heilman, F.R.: Proc. Staff Meet. Mayo. Clin., 23, 569, 1948。—6) 操他：日本臨床，10：141，昭27。—7) Heilman, F.R.: Proc. Staff Meet. Mayo. Clin., 20: 169, 1945。—8) Dunn and Thompson: J. Inf. Dis., 92: 33, 1953。

カリウム代謝に関する研究, 特に赤血球カリウム保持機構

北大高杉内科 森

敬

Studies on the potassium metabolism, especially the
mechanism maintaining potassium in erythrocytes

Takashi Mori

I 緒 言

最近塩類代謝に於てもカリウムの意義が特に重視されて來ているが、その根本問題である細胞特に赤血球が血清に比し、多い場合には20倍にも及ぶカリウムを含む機構に就いては未だ充分に明かにされていない。従來は此の問題は膜の特殊性によるものとされていたが、放射性同位元素が應用されるようになってから、與えられたカリウムが一定の率によつてしか細胞内へ入らないことが認められた。そのことからイオン分布の不均等について Elkonton 等はカリウムが積極的に細胞によつて攝取されるとのべ、Conway はナトリウムが積極的に排除され、カリウムはその後の補充として入つてくるとのべている。1949年 Ussing¹⁾は此の問題に關してカリウムが積極的にとりこまれることはともかく不均等の維持は細胞のエネルギー活動によるものであらうとのべた。Wilbrandt²⁾は赤血球膜の透過性と赤血球の代謝との關係をしらべ、正常の代謝過程の際にのみ生理的な陽イオン

透過性が存在することをのべ、ついで Danawski³⁾や Harris 等は低温では赤血球カリウムが流出し37°Cにおくと流出したカリウムが、再び血球中に入ることを、又37°Cにおいてもグルコースがなくなるか、グルコースがあつても弗化ソーダで解糖作用を抑制するとカリウムが血球より流出することを認め、カリウム維持と解糖作用の關係をのべている。Küsel⁴⁾も略と同様のことをのべて居り、Raker 等は1mMのカリウムの交換と0.91mMのグルコースの消費とが對應するのを見ている。要するにカリウムの細胞内の維持は解糖が引續き行われていることが條件であるとなす人が多い。

以上とは別に Stratmann⁵⁾は赤血球内にカリウムが多いことをヘモグロビンのカリウムに對する親和力により或程度説明して居る。私は赤血球のカリウム保持機構を知るために、1)ヘモグロビンのカリウム親和性、2)グルコース以外のフルクトーゼ、ガラクトーゼ、マンノーゼに對する赤血球解糖作用とその際のカリウム、無機燐の移動、