

PAS-glucoside-sodium (PAS-G) に関する研究

[第2編] PAS-G 静脈内投与時の血中制菌力の消長及び血中 PAS 濃度の化学的並びに生物学的定量について

京都大学結核研究所 内科学第1 (教授 内藤 益一)

副 手 小 沢 晃

第1章 結 論

結核化学療法剤としての PAS-glucoside-sodium (PAS-G) に関する基礎的研究の一環として、著者は第1編においてその試験管内実験の成績を報告した。これに引き続き著者は、家兎及び健常人を対象として PAS-G 静脈内投与時の血中制菌力持続時間の消長を、志保田¹⁾の方法により検討すると共に、PAS-G 静脈内投与時の血中 PAS 濃度を Klyne & Newhouse²⁾の方法により化学的に定量し、更に生体内での有効な PAS のみを測定する意味で、中西³⁾の方法により生物学的に定量して血中 PAS 濃度の推移を検討した。

尚、PAS-G は溶液中において、一部が PAS-Na と Glucose とに解離して平衡状態にあるかも知れぬと考えられるため、PAS-Na と Glucose とを free PAS の含量において PAS-G の組成と等しくなるように混合した溶液を作成し、これを PAS-G そのものと対比して、血中 PAS 濃度の推移を生物学的に測定した。

第2章 実験材料及び実験方法

I. 実験材料

実験1 PAS-G 静脈内投与時の血中制菌力持続時間の検討

A) 対象生体

体重 3kg 前後の健常家兎 6 匹、健康なる成人 12 例について実験を行なった。

B) 結核菌浮遊液

Tween-albumin 培地に 10 日前後培養した人型結

核菌 H37Rv 株培養液を滅菌蒸留水を用いて、0.5mg/cc の菌液になるように希釈 (先に光電管比色計にて作製した標準菌液の 0.5mg/cc の濁度を基準として) し、これを実験に供した。

C) 使用培地

Kirchner 培地原液の蒸留水の量のみを変えた 3 種の基本培地即ち 10 倍濃厚、2 倍濃厚及び Kirchner 培地原液を調製し、後述する如き術式により血清を加えて、90%、50%、10% 血清加 Kirchner 培地を作製し実験に用いた。10 倍濃厚 Kirchner 培地原液の組成は第1編に示した如くである。これを滅菌蒸留水で夫々 5 倍及び 10 倍に希釈して、2 倍濃厚 Kirchner 培地及び Kirchner 培地原液を作製し、夫々実験に供した。

実験2 PAS-G 静脈内投与時の血中 PAS 濃度の化学的定量

A) 対象生体

実験1に同じ。

実験3 PAS-G 静脈内投与時の血中 PAS 濃度の生物学的定量

A) 実験動物

体重 3kg 前後の健常家兎について実験を行なった。

B) 結核菌浮遊液

実験1に同じ。

C) 使用培地

50% 牛血清加 Kirchner 培地を使用した。

II. 実験方法

実験1 PAS-G 静脈内投与時の血中制菌力持続時間の検討

A) 薬剤投与量及び投与方法

早朝空腹時に 1 回薬剤投与を行ない、実験終了迄食餌を与えなかった。家兎では耳静脈内に注射し、人間

表 1 術 式

培地血清濃度	血清量	使用原液及び量	計	菌液遊液
90%	0.9cc	10倍濃厚 Kirchner 培地原液 0.1cc	1.0cc	1 滴
50%	0.5cc	2倍濃厚 Kirchner 培地原液 0.5cc	1.0cc	1 滴
10%	0.1cc	Kirchner 培地原液 0.9cc	1.0cc	1 滴

では肘静脈内に5～10分で注射した。尚、この際、同一の家兎又は同一人で対照としてPAS-G投与後1週後にPAS-Naを投与して実験を行なった。

投与量は家兎ではPAS-G 66mg/kg、対照のPAS-Naは分子量の割合で35mg/kg、人間ではPAS-G 4g、PAS-Naは2gを投与し、PAS-Gは10%溶液を、PAS-Naも「パスナル」を滅菌蒸留水で溶解して夫々静脈内に投与した。

B) 採血及び血清分離方法

採血は薬剤投与前、投与後1, 3, 5, 7時間に家兎の耳静脈及び人間の肘静脈より無菌的に約5ccの血液をガラスキャップ付遠沈管内に採取し、24時間静置後3000r.p.m.で20分間遠沈分離し、分離せる血清を実験に供した。

C) 実験術式

3列に並べた「ガラスキャップ」付滅菌小試験管に先に分離した血清を採血時間毎に、夫々0.1cc, 0.5cc, 0.9ccとり、その上に先に述べた基本培地即ちKirchner培地原液0.9cc, 2倍濃厚Kirchner培地原液0.5cc 10倍濃厚Kirchner培地原液0.1ccの順に加え、各試験管いずれも1ccとする。次に、これを56°Cの温水槽中で30分間加温非働化して冷却後、予め調製した結核菌浮遊液を各1滴宛滴下し、ガラスキャップを施し孵卵器に納め、4週間培養の後菌の発育状態を判定した。尚、対照として薬剤投与前の家兎血清について同様の操作を行なった。この術式を表示すれば表1の如くである。

D) 成績判定

原則として判定は培養4週後に行なった。

成績判定に際しては、対照として薬剤投与前の血清を加えた培地と比較しつつ、各試験管内における菌発育状態を観察した。判定基準は表2に示す如くである。これは試験管内における菌発育を肉眼的に観察し得た結果を示したものである。尚、(-)をもって完全阻止とし、対照より弱い発育のものを不完全阻止とした。

実験2 PAS-G 静脈内投与時の血中PAS濃度の化学的定量

表2 判定基準

(-)	菌発育を全く認めないもの
(+)	管底にのみ菌発育を認めたもの
(++)	液面まで菌膜の発育を認めたもの
(+++)	管壁に迄増殖進展したもの

A) 採血法

採血は薬剤投与前、投与後1, 3, 5, 7時間に家兎の耳静脈及び人間の肘静脈より静脈血を採取し、1/10量の1%蓚酸カリ溶液を加えた。

B) 濃度測定法

Klyne & Newhouse²⁾の方法に従った。

1) 試薬

i) 20% p-Toluene sulfonic acid 溶液
p-Toluene sulfonic acid 20g を0.2N-HCl 100ccに溶解して作成。

ii) Disodium hydrogen citrate 溶液
39.4g A.R. Citric acid を2N-NaOH 溶液 188ccに溶解し、250ccとなるように蒸留水を加える。

iii) 20% p-Dimethylaminobenzaldehyde 溶液
p-Dimethylaminobenzaldehyde 2g を95% Et-hanol に溶解して作成した。

iv) PAS 標準溶液の作成

PAS-Na(水2分子含有) 13.8mg を100ccの蒸留水に溶解すれば10mg/dl液である。この溶液より1mg/dl, 3mg/dl, 5mg/dl, 10mg/dl 溶液を作成した。

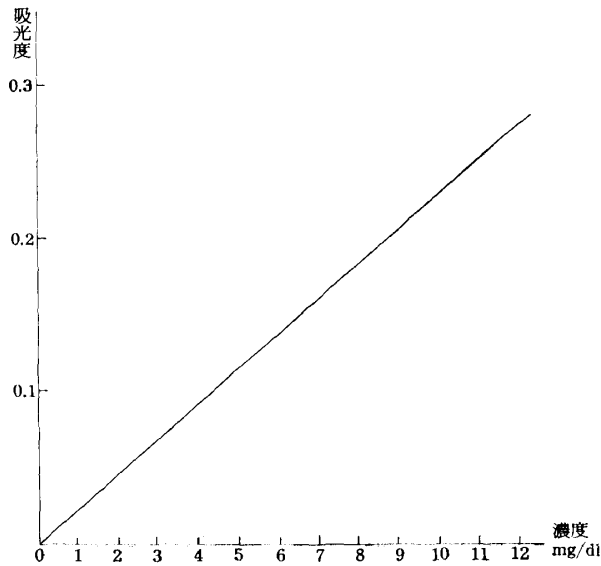
2) PAS 検量線の作成

上記PAS標準溶液より1mg/dl, 3mg/dl, 5mg/dl, 10mg/dl 溶液にしたものをSpectronic 20 [Bausch & Lombの光電比色計(波長450m μ)]にて検量線を作成すれば図1の如くである。

3) 測定方法

蓚酸カリで処置された血液1ccを試験管にとり、7ccになるように蒸留水を加えよく振盪し、更にこれを20% p-Toluene sulfonic acid 溶液3ccを加え振盪する。5分間放置後3000 r.p.m.で20分遠心沈澱を行

図1 PAS 検量線



ない、その上清 5cc を試験管にとり、枸橼酸緩衝液 1cc を加え、次に 2% p-Dimethylaminobenzaldehyde 溶液 2cc を加えると黄色を呈する。これを光電比色計(波長 450m μ)にて透過率を測定し、前以って作成した PAS の検量線よりそれらの濃度を算定した。

実験 3 PAS-G 静脈内投与時の血中 PAS 濃度の生物学的定量

A) 薬剤投与量並びに投与方法

早朝空腹時に家兎の耳静脈内に 5~10 分の時間をかけて注射し、実験終了迄食餌を与えなかった。投与量を各々について述べると次の如くである。

1) PAS-G : 製造後 1 カ月以内のものとして 2 カ月を経たものを使用し、投与量は 400mg/kg と 200mg/kg とし、10% 溶液として使用した。但し、200mg/kg 投与せるものは製造後 1 カ月以内のものを使用した。

2) PAS-Na : 投与量は 200mg/kg で「パスナール」を滅菌蒸留水に溶かして 10% 溶液となし使用し

た。

3) PAS-Na 200mg/kg と Glucose 170mg/kg との混合溶液{以後[PAS-Na+Glucose]と略記} : 用いのにぞんで混合し、直ちに使用した。

4) PAS-Na と Glucose とを分子量の割合にまぜた混合液で製造後 1 カ月を経たもの{以後 1M [PAS-Na+Glucose] と略記} : 投与量は両者混合物の 400 mg/kg である。

5) PAS-Na と Glucose とを分子量の割合にまぜた混合液で製造後 2 カ月を経たもの{以後 2M [PAS-Na+Glucose] と略記} : 投与量は両者混合物の 400 mg/kg である。

B) 採血並びに血清分離方法

採血時間を薬剤別に述べると表 3 の如くであり、採血並びに血清の分離方法は実験 1 と同様である。

C) 実験術式

無菌箱内で「ガラスキャップ」付滅菌小試験管 10 本を試験管立に並べ、「ガラスキャップ」を除いた後、第 1 管には 2 倍濃厚 Kirchner 培地原液 2cc を、第 2 管以下第 10 管迄には 50% 家兎血清加 Kirchner 培地の代りに、50% 牛血清加 Kirchner 培地 2cc を注入した。次に、滅菌した 2cc 駒込ピペットを用いて、第 1 管には検体注射後の血清 2cc を注加する。これで第 2 管から第 10 管迄は牛血清を含む Kirchner 培地となっており、第 1 管は 4cc で検体注射後の家兎血清を含み、第 2 管から第 10 管迄は 2cc で検体注射後の血清を含まない。

次いで、駒込ピペットで第 1 管の内容をよく混合し、その 2cc を取って第 2 管に移し、混合後第 3 管にその 2cc を移し、同様にして第 9 管迄 2 倍稀釈を続ける。これで被検血清は第 1 管で 2 倍に稀釈され、第 2 管では更に 2 倍に、第 3 管以下でも同様に 2 倍ずつ稀釈されて行き、第 9 管では (2 \times 2⁸) 倍に稀釈され、第 10 管は検体を含まぬ対照とした。

表 3 採 血 時 間

実 験 群	採 血 時 間
PAS-G 400mg/kg 投与群	投与前, 投与後 1, 2, 3, 5, 7 時間
PAS-G 200mg/kg 投与群	投与前, 投与後 1, 2, 3, 5, 6 時間
PAS-Na 200mg/kg 投与群	投与前, 投与後 1, 2, 3, 4, 5 時間
[PAS-Na+Glucose] 投与群	投与前, 投与後 1, 2, 3, 4, 5 時間
1M [PAS-Na+Glucose] 投与群	投与前, 投与後 1, 3, 5, 6, 7 時間
2M [PAS-Na+Glucose] 投与群	投与前, 投与後 1, 3, 5, 6, 7 時間

別に対照列として上に述べたと同様に10本の小試験管を並べ、第1管には50%牛血清加 Kirchner 培地を3.6cc、第2管から第10管には2ccづつを入れる。この第1管には、PAS-Na を50%牛血清加 Kirchner 培地で溶解希釈して得た 10%/γcc の溶液 0.4cc を加える。駒込ピペットで第1管の内容をよく混和後、その2cc を第2管に移し、同様の操作で第9管迄2倍希釈を続ける。これで第1管から順に PAS-Na を 10%/cc, 5%/cc 2.5%/cc…と2倍に希釈されたPAS-Naの列が出来る。

次いで、各試験管に結核菌菌液を接種するのであるが、その方法は次の如く行なった。

即ち、Tween-albumin 培地に培養約10~14日の発育旺盛なる人型結核菌 H37Rv 株の菌液を、同培地で0.5mg/cc となる如く希釈し、約25滴が1ccとなるような駒込ピペットを選んで、その1滴を各管に滴下した。この接種菌量は各管培地1ccにつき0.01mgとなる。菌液を滴下した後、「ガラスキャップ」を施し無菌箱より取り出して、37°C の孵卵器におさめた。

D) 判定及び血清中 PAS 濃度の計算

判定は4週間後に肉眼的に行なった。血清中 PAS 濃度の計算は検体投与後の血清の希釈列と、既知濃度の PAS-Na を含む対照列との両者における結核菌の完全発育阻止限界を比較して行なった。即ち、検体列、対照列の両者で、同様に結核菌の発育が阻止されている管では、略々同濃度の PAS-Na が含有されているものとして、対照列からその管の PAS 濃度を読み、被検列からその管の希釈倍数を計算して、この二つを乗じて求める血清中の PAS 濃度とした。

実験術式の項にも記した如く、対照列の PAS-Na 希釈には50%牛血清加 Kirchner 培地を用いており、被検列は50%家兎及び牛血清加 Kirchner 培地になっている。

阻止力実験では同一菌液を同一量用いても培地が異なれば菌の発育度も異なり、阻止力に差を生ずることが考えられるので、家兎血清と牛血清を50%含有する Kirchner 培地の各々で PAS-Na の阻止力の差異を調べて表4に示した。

即ち、PAS-Na の in vitro での阻止力は、両培地で差がないことが明らかとなったので、本実験ではすべて牛血清加 Kirchner 培地对照列に用いた時の値をとった。

尚、本実験において対照列で PAS-Na の MIC は多くの場合 0.313%/cc であったが、0.625%/cc を示したこともあり、PAS-Na の in vitro における MIC

はやや動揺するようであった。

表4 50%牛血清加 Kirchner 培地と50%家兎血清加 Kirchner 培地でのPAS-Naの結核菌発育阻止最低濃度(γ/cc)

	50%牛血清加 Kirchner 培地	50%家兎血清加 Kirchner培地
実験1	0.625	0.625
実験2	0.625	0.625

第3章 実験成績

実験1 PAS-G 静脈内投与時の血中制菌力持続時間の消長

I) 家兎耳静脈内投与時血中制菌力

PAS-G 66mg/kg, PAS-Na 35mg/kg を家兎に投与せる場合の血中制菌力持続時間を表示すれば表5の如くであった。

表 5

投与薬剤	投与量	家 兎 番 号	血清加 Kirchner 培地		
			90%	50%	10%
PAS-G	66mg/kg	1	5(7)	5	3(5)
		2	5	3(5)	3
		3	5	5	3
		4	5	5	3(5)
		5	5	3(5)	3
		6	5	5	3(5)
PAS-Na	35mg/kg	1	3	1(3)	1
		2	1(3)	1(3)	1(3)
		3	3	3	3
		4	3	3	3
		5	1(3)	1(3)	1(3)
		6	3	3	3

()は不完全阻止を示す。

1) 90%血清加 Kirchner 培地の場合

対照の PAS-Na 35mg/kg 静注では実験家兎6例の内4例が3時間迄、他の2例が1時間迄完全阻止を示し、PAS-G 66mg/kg 静注では実験家兎6例の全例に5時間迄完全阻止を認めた。

2) 50%血清加 Kirchner 培地の場合

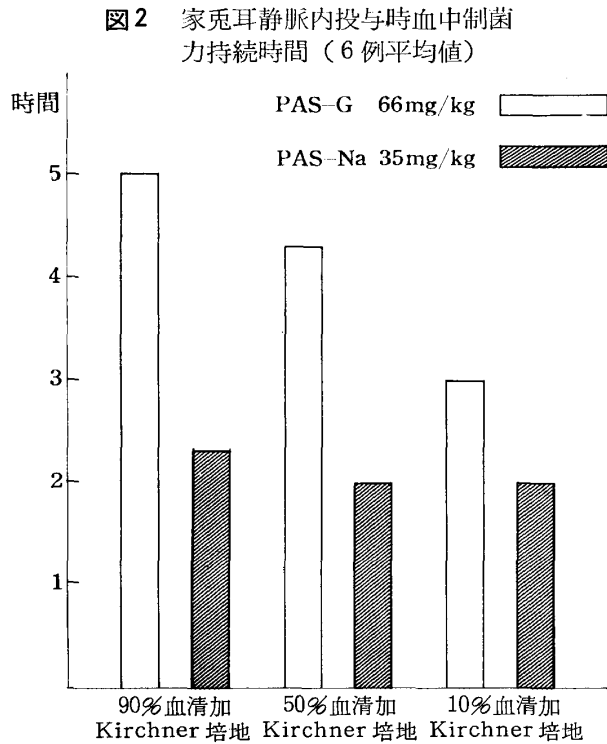
対照の PAS-Na 35mg/kg 投与では3例が3時間迄、他の3例が1時間迄完全阻止を示し、PAS-G 投与では4例が5時間迄、残り2例が

3時間迄完全阻止を示した。

3) 10%血清加 Kirchner 培地の場合

対照の PAS-Na 静注では3例が3時間迄, 他の3例が1時間迄, PAS-G 静注では実験家兎の全例が3時間迄完全阻止を示した。

以上の成績を図示すれば図2の如くである。



II) 人体肘静脈内投与時血中制菌力

PAS-G 4g, PAS-Na 2g を人体に静注せる場合の血中制菌力持続時間を表示すれば表6の如くであった。

1) 90%血清加 Kirchner 培地の場合

PAS-Na 2g 静注では10例の内, 7例が3時間迄, 3例が1時間迄完全阻止を示し, PAS-G 4g 静注は12例の内9例が5時間迄, 他の3例が3時間迄完全阻止を示した。

2) 50%血清加 Kirchner 培地の場合

PAS-Na 静注で10例の内4例が3時間迄, 他の6例が1時間迄完全阻止を示し, PAS-G 静注時では7例が5時間迄, 他の5例が3時間迄完全阻止を示した。

3) 10%血清加 Kirchner 培地の場合

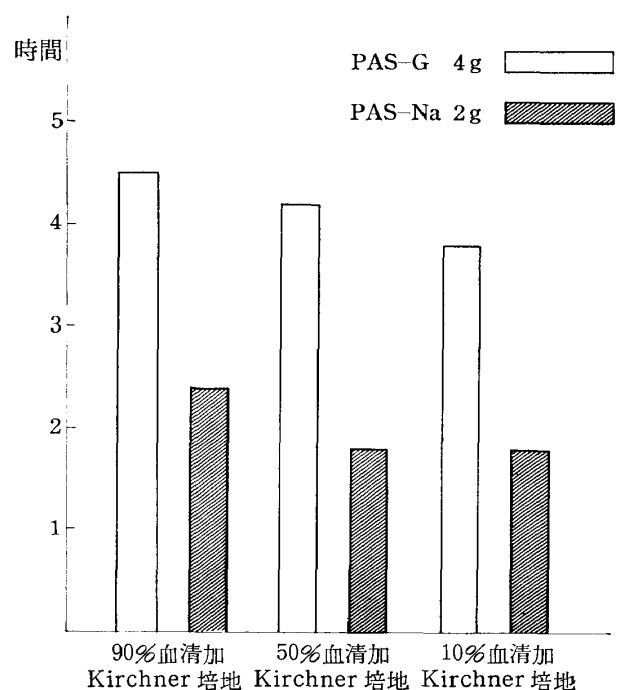
PAS-Na 静注時は10例の内4例が3時間迄, 他の6例が1時間迄完全阻止を示した。PAS-G 静注時は5例が5時間迄完全阻止を示し, 他の

表 6

投与薬剤	投与量	血清加 Kirchner 培地		
		90%	50%	10%
PAS-G	4g	5	5	5
		5	5	3(5)
		3(5)	3(5)	3(5)
		5	5	3(5)
		3(5)	3(5)	3(5)
		5	5	5
		3(5)	3	3(5)
		5	5	5
		5	3(5)	3(5)
		5	3(5)	3(5)
PAS-Na	2g	3	3	3
		1(3)	1(3)	1(3)
		3	1(3)	3
		1(3)	1(3)	1(3)
		3	3	3
		1(3)	1(3)	1(3)
		3	3	3
		3	1(3)	1(3)
		3	1(3)	1(3)
		3	3	1(3)

() は不完全阻止を示す。

図3 人体静脈内投与時血中制菌力持続時間 (PAS-G 12例平均値) (PAS-Na 10例平均値)



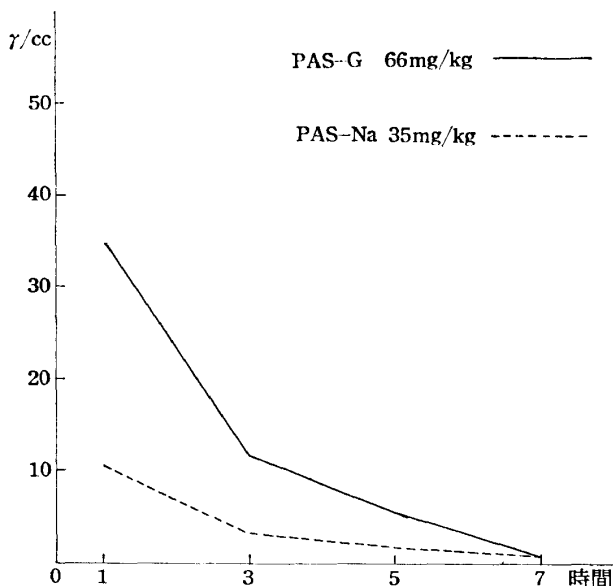
7例が3時間迄完全阻止を示した。以上の成績を図示すれば図3の如くである。

実験2 PAS-G 静脈内投与時の血中PAS濃度の化学的定量について

I) 家兎耳静脈内投与時血中PAS濃度

PAS-G 66mg/kg 静注と対照のPAS-Na 35mg/kg 静注による血中PAS濃度の時間的消長は、6匹の健康家兎について検討したが、その平均値を図示すれば図4の如くである。

図4 家兎耳静脈内投与時血中PAS濃度(6例平均値)



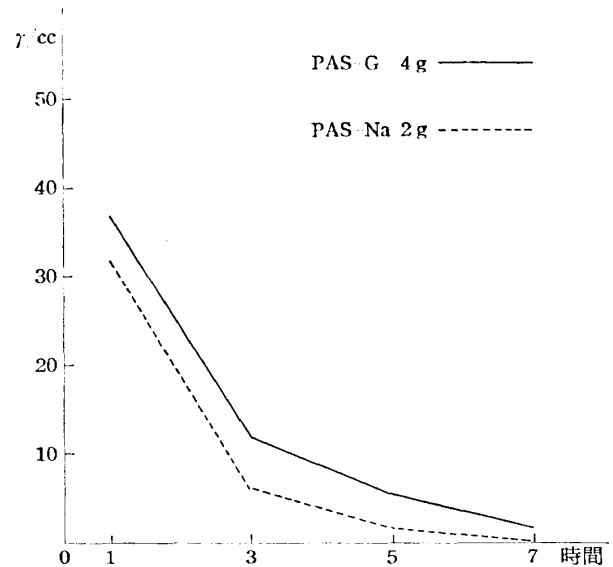
即ち、PAS-G 投与時1時間後で34.9γ/ccで最高濃度を示し、3時間後は12.3γ/cc、5時間後は5.2γ/cc、7時間後は0.9γ/ccであり、PAS-Na 投与時1時間後は10.4γ/cc、3時間後3.4γ/cc、5時間後1.8γ/cc、7時間後は0.9γ/ccであった。PAS-G 投与時血中PAS濃度は、注射後1, 3, 5の各時間でPAS-Na 投与時の略々3倍の高値を示している。

II) 人体肘静脈内投与時血中PAS濃度

PAS-G 4g 静注と対照のPAS-Na 2g 静注時の血中PAS濃度の時間的消長は、12例の健康成人について検討したが、その平均値を図示すれば図5の如くである。即ち、PAS-G 投与時1時間後が最高濃度を示して37.2γ/cc、3時間後は12.1γ/cc、5時間後は5.7γ/cc、7時間後は2.2γ/ccで、対照のPAS-Na 投与時1時間後は

32.1γ/cc、3時間後は6.7γ/cc、5時間後は1.7γ/cc、7時間後は0.3γ/ccであった。即ち、PAS-G 静注時にはPAS-Na 静注時に比べて、注射後1時間で1.2倍、3時間で1.8倍、5時間では3倍と、その差は家兎における場合程著明ではないが、血中PAS濃度は高く、且つ持続が延長されている。

図5 人体静脈内投与時血中PAS濃度(12例平均値)



実験3 PAS-G 静脈内投与時の血中PAS濃度の生物学的定量

1) PAS-G 投与時

i) 400mg/kg 投与時

製造後1カ月以内のPAS-Gと2カ月を経たものについて実験を行なったが、その血中PAS濃度の推移は表7及び表8に示す如くである。

即ち、製造後1カ月以内のPAS-Gでは、投与後1時間で160γ/ccの高値を示し、2時間では45γ/cc、3時間では18.5γ/ccに低下し、以後時間と共に下降しながら、投与後7時間では0.8γ/ccとなっているが、製造後2カ月を経たものも同様の傾向を示した。

ii) 200mg/kg 投与時

この実験には製造後1カ月以内の10% PAS-G溶液を使用した。その成績は表9に示す如く、投与後1時間では400mg/kg 投与時の約1/2となり、2時間では20γ/cc、以後時間と共に下降しながら5時間では1.5γ/cc、6時間で血中

表7 PAS-G (製造後1カ月以内のもの) 400mg/kg 投与時血中 PAS 濃度の消長 (γ/cc)

家兔 番号	採血 時間					
		1	2	3	5	7
No. 1		160	40	20	5	1.25
2		160	40	20	5	1.25
3		160	40	20	2.5	0
4		160	40	20	2.5	1.25
5		160	40	20	2.5	1.25
6		160	40	20	2.5	0
7		160	80	20	2.5	1.25
8		160	40	10	2.5	0
平均		160	45	18.5	3.1	0.8

表8 PAS-G (製造後2カ月) 400mg/kg 投与時血中 PAS 濃度の消長 (γ/cc)

家兔 番号	採血 時間					
		1	2	3	5	7
No. 1		160	40	20	5	1.25
2		160	40	5	2.5	0
3		160	40	20	5	1.25
4		160	40	20	2.5	1.25
5		160	40	20	1.25	0
6		160	40	20	5	1.25
7		160	40	20	2.5	1.25
8		80	40	20	1.25	0
平均		150	40	15.6	3.1	0.7

表9 PAS-G (製造後1カ月以内のもの) 200mg/kg 投与時血中 PAS 濃度の消長 (γ/cc)

家兔 番号	採血 時間					
		1	2	3	5	6
No. 1		40	10	2.5	0	0
2		80	20	10	2.5	0
3		80	20	5	1.25	0
4		80	20	5	0.625	0
5		80	40	20	2.5	0
6		80	20	10	2.5	0
7		80	20	10	2.5	0
8		40	10	5	0.625	0
平均		70	20	8.4	1.5	0

PAS 濃度は 0 となっている。

2) PAS-Na 投与時

表10に示す如く、静注後1時間では約45γ/cc、であり、2時間で15γ/cc、以後下降しながら4時間では0.86γ/cc、5時間で0となっている。

表10 PAS-Na 200mg/kg 投与時血中 PAS 濃度の消長 (γ/cc)

家兔 番号	採血 時間					
		1	2	3	4	5
No. 1		40	20	10	0.625	0
2		80	40	10	1.25	0
3		40	10	5	1.25	0
4		40	5	0.625	0	0
5		40	10	5	1.25	0
6		40	5	1.25	0.625	0
7		40	10	2.5	0.625	0
8		40	20	10	1.25	0
平均		45	15	5.5	0.86	0

3) [PAS-Na + Glucose] 投与時

PAS-Na 200mg/kg と Glucose 170mg/kg とを即ち分子量の割合に用いたのぞんで混合した溶液を静注したのであるが、表11に示す如く投与後1時間では約45γ/cc、2時間で11.3γ/ccであり、以後下降して4時間で0.55γ/cc、5時間で0となっている。

表11 [PAS-Na 200mg/kg + Glucose 170mg/kg] 投与時血中 PAS 濃度の消長 (γ/cc)

家兔 番号	採血 時間					
		1	2	3	4	5
No. 9		80	20	10	0.625	0
10		40	10	2.5	0.625	0
11		40	10	2.5	0.313	0
12		40	10	2.5	0.625	0
13		40	10	5	0.625	0
14		40	10	2.5	0.625	0
15		40	10	2.5	0.625	0
16		40	10	2.5	0.312	0
平均		45	11.3	3.8	0.55	0

4) 1M[PAS-Na + Glucose] 投与時

PAS-Na と Glucose を分子量比に混合して1

カ月を経たものを、混合物 400mg/kgの割合で静注したのであるが、成績は表12に示す如く、投与後1時間では約 80γ/cc, 3時間で 6.6γ/cc, 以後下降して6時間では 0.8γ/cc, 7時間で血中PAS濃度は0となっている。

表12 1M (PAS-Na+PAS-G) 400mg/kg 投与時血中PAS濃度の消長(γ/cc)

家 兔 番 号	採 血 時 間	時間				
		1	2	5	6	7
No. 9		80	5	2.5	1.25	0
10		80	2.5	1.25	0	0
11		80	10	2.5	1.25	0
12		80	5	2.5	1.25	0
13		80	10	1.25	0	0
14		80	10	2.5	1.25	0
15		80	5	0	0	0
16		80	10	2.5	1.25	0
平 均		80	6.6	1.9	0.8	0

5) 2M{PAS-Na+Glucose} 投与時

PAS-Na と Glucose との分子量比混合溶液で製造後2カ月を経たものを混合物 400mg/kgの割合で静注したのであるが、成績は表13に示す如く、PAS-G 400mg/kg 投与時とほぼ同様の成績を示し、1時間で約 150γ/cc の高濃度を示し、以後下降して7時間では 0.74γ/cc となり、約7時間血中PAS濃度の持続を認めた。

表13 2M (PAS-Na+Glucose) 400mg/kg 投与時血中PAS濃度の消長(γ/cc)

家 兔 番 号	採 血 時 間	時間				
		1	3	5	6	7
No. 9		160	20	2.5	1.25	0.625
10		160	20	5	1.25	0.625
11		160	10	5	1.25	1.25
12		160	20	5	2.5	0.625
13		160	20	2.5	1.25	0.625
14		160	10	5	2.5	1.25
15		80	10	2.5	1.25	0.313
16		160	20	1.25	0.625	0.625
平 均		150	16.3	3.6	1.4	0.74

以上の実験成績を図示すると図6及び図7となる。

第4章 総括及び考按

著者は化学療法剤の性能を検索する一つの手段として、家兎並びに健常人を対象として、PAS-G 静脈内投与時における血中制菌力の消長について検討した。

PAS-glucoside-natriumの血中制菌作用についての文献をみると、研究室の細木⁵⁾が 324mg/kgの割合で家兎に経口投与して、その血中制菌力持続時間をPAS-Ca 200mg/kg 経口投与時と比較検討しているが、それによると血中制菌力持続時間は略々5時間であり、PAS-Ca 投与時のそれよりも長いことを報告している。

著者の実験では静脈内投与であるが、PAS-Gの血中制菌力持続時間は90%, 50%, 10%血清加Kirchner培地で、等量のPASを含有するPAS-Na 静脈内投与時より明らかに長く持続するという結果を得た。

次に、やはり家兎及び健常人を対象として、PAS-G 静脈内投与時の血中PAS濃度をKlyne & Newhouseの方法により、等量のPASを含有するPAS-Naのそれと比較検討したが、家兎投与時においては注射後1, 3, 5の各時間でPAS-Na 静注時の略3倍の高値を示し、人間においては注射後1時間で1.2倍, 3時間で1.8倍, 5時間で3倍と、その差は家兎における程著明ではないが、血中PAS濃度は高く維持され且つ延長されている。これは実験1で述べた血中制菌力持続時間の実験成績とほぼ同様の傾向を示している。

然し、Klyne & Newhouse²⁾の測定法ではAldehyde反応によってNH₂-基の定量を行なっているため、既に抗菌力を失ったPAS様化合物をも測定する可能性がある。そこで著者は血液中における活性PAS濃度を測定するため中西³⁾の方法によりPAS-G 静脈内投与時の血中PAS濃度を家兎を対象として生物学的に測定した次第である。

その結果は図6に明らかなように、PAS-G

図6 血中 PAS 濃度曲線 (1)

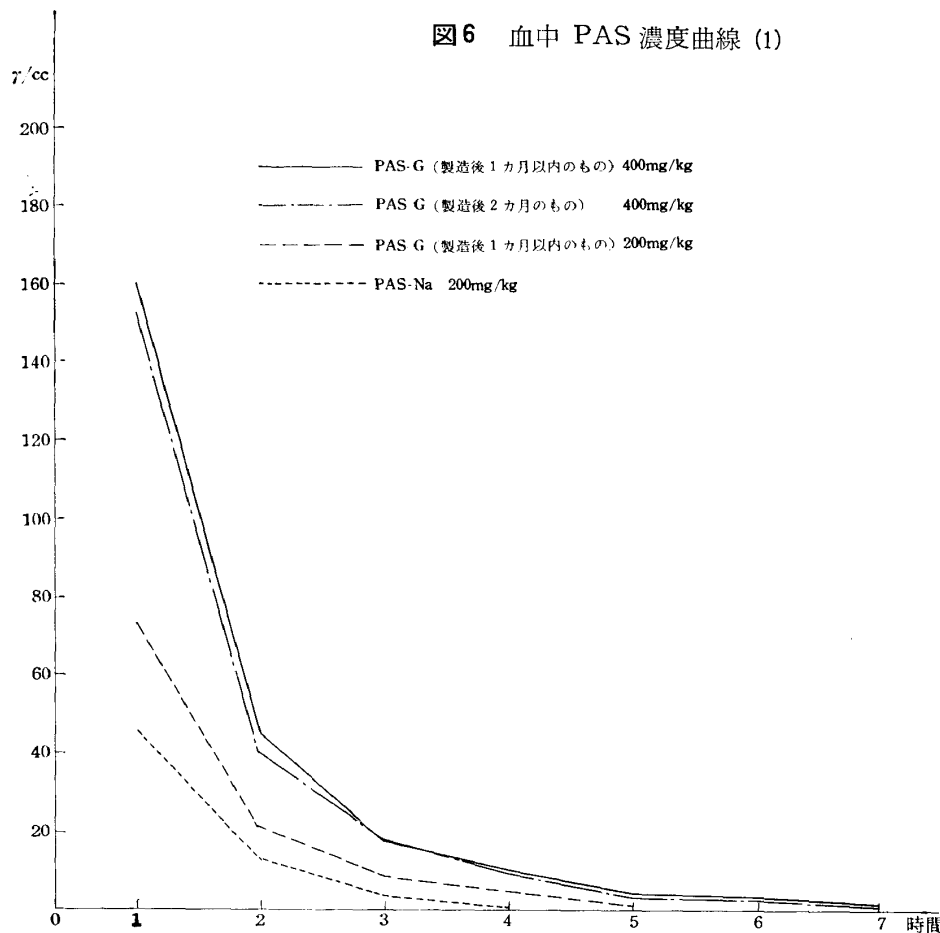
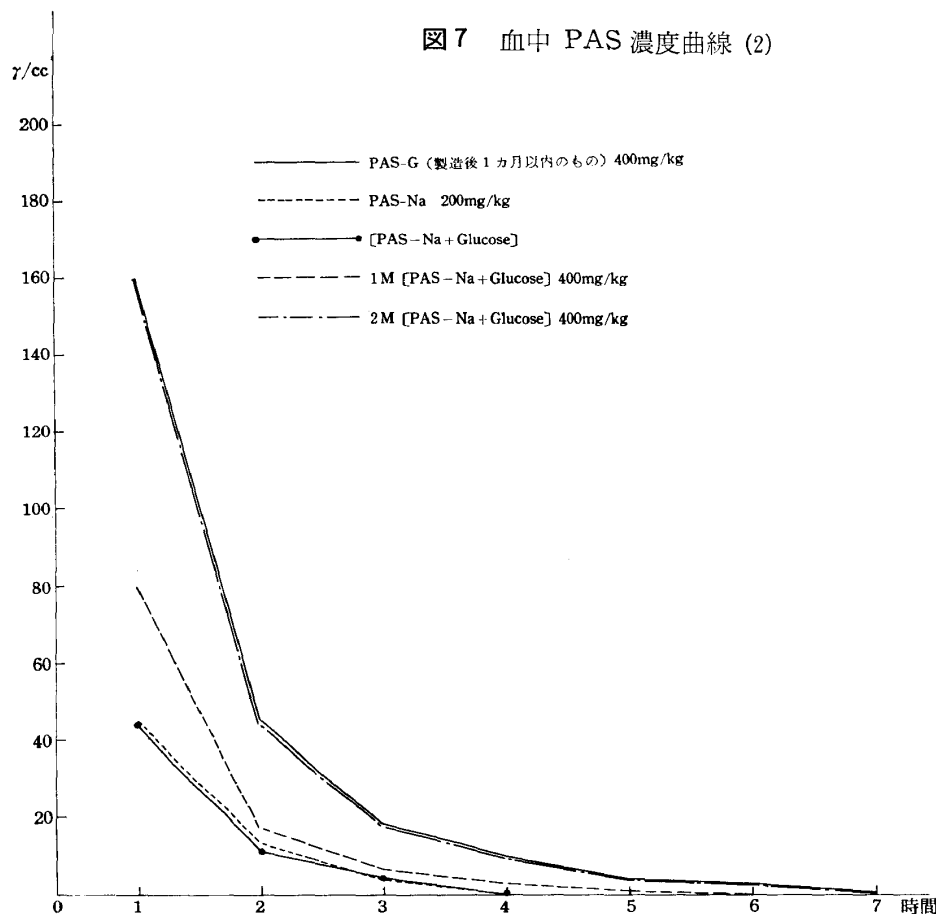


図7 血中 PAS 濃度曲線 (2)



400mg/kg 注射後の血中 PAS 濃度は略分子量比にとった PAS-Na 200mg/kg の場合に比べて、高く且つ長く保持され、半量の PAS-G 200mg/kg ですから対照の PAS-Na の場合よりややすぐれていることが解った。

そして PAS-G の効果は製造後の期間とは無関係であることが明らかとなった。

即ち、以上の諸実験の結果よりみて PAS-G の注射は PAS-Na の注射に比して血中の PAS の作用が高く、且つ長く保持されていると言って良いと思われる。

さて、PAS-G の注射液については重大な問題が残っている。それは PAS-G 水溶液において、すべての PAS-Na が Glucose の形で存在するのか、PAS-Na と Glucose との二つの化合物の混合であるのか、或いは PAS-G の一部が解離して、PAS-G, PAS-Na, Glucose の三つの化合物が平衡を保って混在しているのかという問題である。

著者の実験の結果は図7に明らかのように、PAS-Na と Glucose との混合直後の溶液の注射後の血中活性 PAS 濃度は PAS-Na 注射時と全く等しく、混合2カ月後の溶液注射後の血中活性 PAS 濃度は

PAS-G 注射時と全く等しい。そして混合1カ月後のそれは PAS-G と PAS-Na の場合の中間の成績を示したのである。この結果からみると、PAS-Na と Glucose との混合水溶液では両者が徐々に化合して2カ月の後には PAS-G 水溶液と略々等しい活性のものとなるように推定される。

一方本研究第1編で述べたように PAS-G は液体培地中で一部 PAS-Na と Glucose に解離するように推定されている。故に、PAS-G 注射液中には PAS-G, PAS-Na, Glucose の3者が平衡を保って混在しているのではあるまいかと推定されるのである。

第5章 結 論

PAS-G を家兎及び人間に静脈内投与して、その血中制菌力並びに血中 PAS 濃度を検討した結果次の如き結論を得た。

1) PAS-G を家兎及び健常人に静脈内投与した場合、等量の PAS を含有する PAS-Na 静注時に比較して、血中制菌力持続時間は長く、且つ血中 PAS 濃度も化学的定量法にて高く長い持続を認めた。

2) PAS-G 溶液 400mg/kg を家兎に静脈内投与した場合、製造後1カ月以内のものも2カ月を経たものも、等量の PAS を含有する PAS-Na 200mg/kg 投与時よりも生物学的定量法において、血中 PAS 濃度は高く、且つ長く持続

した。

尚、PAS-G 200mg/kg 投与でも PAS-Na 200mg/kg 投与時より血中 PAS 濃度は少々高く、且つ長く持続するのを認めた。

3) PAS-Na と Glucose との分子量比混合溶液を家兎に静脈内投与した場合、混合直後のものでは PAS-Na 200mg/kg 投与時と同様であったが、混合後1カ月のものではややすぐれており、2カ月を経たものでは、PAS-G 400mg/kg 投与時と同様に血中 PAS 濃度は高く、且つ長く保たれることを認めた。即ち、PAS-Na と Glucose とを水溶液として混合しておくこと化合して PAS-G となるようである。そして PAS-G 注射液は PAS-G, PAS-Na 及び Glucose が平衡状態を保って混在しているのではないかと推定される。

擧筆にあたり終始御指導を頂きました前川暢夫助教、吉田敏郎博士、津久間俊次博士をはじめ当研究室の各位に深謝いたします。

文 献

- 1) 志保田明：京結紀要，1：135，1953
- 2) Klyne, W. and Newhouse, J. P.：Lancet, 253：611，1947.
- 3) 中西通泰：京結紀要，7(3)増刊3号：40，1959
- 4) 津久間俊次他：第15回日本結核病学会近畿地方会，1957
- 5) 細木清文：京結紀要，6：46，1957