

抗結核剤の気道内注入療法に関する実験的並びに臨床的研究, 特に放射性同位元素 P^{32} 及び C^{14} 標識 IHMS を追跡子とする検討

〔第1篇〕 気道壁からする液体の吸収に関する実験的研究,
特に P^{32} を追跡子とする検討

京都大学結核研究所外科療法部 (主任 教授 長石 忠三)

京都厚生園 (園長 簗和田益二博士・副園長 長沢直幸博士)

岩 瀬 敬 治

(受付 昭和33年9月29日)

〔目 次〕

緒 言

第1章 実験材料及び実験方法

第2章 実験方法の吟味

第1節 放射性同位元素 P^{32} を追跡子とする実験方法の吟味

第1項 計数値の取扱い

第2項 追跡子としての P^{32} の吟味

第3項 Qualls 等の実験方法の吟味

第2節 抗結核剤の定量法の吟味

第3章 実験成績

第1節 静脈内注射時及び筋肉内注射時に於ける P^{32} の血中濃度

第2節 各種液体の吸収速度

第1項 蒸溜水の吸収速度

第2項 生理的食塩水の吸収速度

第3項 葡萄糖溶液の吸収速度

第4項 磷酸緩衝液の吸収速度

第5項 pH と吸収速度

第6項 SM 溶液の吸収速度

第7項 PAS-Na 溶液の吸収速度

第8項 INH 溶液の吸収速度

第3節 病的状態に於ける液体の吸収速度

第1項 自律神経毒の添加時

第2項 迷走神経の切断時

第3項 肺水腫の発来時

第4章 総括並びに考按

結 論

文 献

緒 言

1944 年ストレプトマイシンが発見されて以来, 肺結核に対する化学療法は長足の進歩をとげつつあり, 化学療法剤の投与方法に就いても種々の工夫が重ねられている。

これらのうち, 病巣に対して直接薬剤を作用せしめようとする所謂直達化学療法は, 多くの研究者によつて検討されているところである。即ち, 経皮的病巣内あるいは空洞内注入療法, 噴霧吸入療法, 気管支鏡的注入療法, 気道よりカテーテルを介して行う注入療法等である。

そして, 気道よりカテーテルを介して行う薬剤の注入療法には, 多くの場合 Métras のゾンデが用いられ, Scarinci²⁸⁾ (1951), Bern-

hard³⁾ (1951), 高原^{26) 27)} (1955), 篠原²⁴⁾ (1957) 中村¹⁸⁾ (1957) 及び加藤¹³⁾ (1957) 等によつてその臨床的研究が報告されている。

これ等の臨床成績をみると, 対象となる症例によつてかなりの差はあるようであるが, 抗結核剤の全身的投与によつては好転せしめ得なかつた症例に対しても良好な効果の得られている場合も少くない。

そこで, 著者は Métras のゾンデを用いて行う気道内注入療法に就いて検討するため, 気道内に注入された薬剤の吸収, 生体内分布, 注入に適する薬剤の選択, 臨床効果, 適応等に関する検討を行つた。

即ち, 第1篇に於いては, 気道内に注入され

た液体の吸収機転に就いて明らかにするため、予備実験として健常家兎の気道壁よりする液体の吸収に関する実験的研究を行つた。

又、第2篇に於いて、気道内に注入された抗結核剤、特にイソニコチン酸ヒドラゼット・メタンズルフオン酸ナトリウム（以下 IHMS と略記）の病巣内への分布状態を化学的、或いは形態学的に検討し、第3篇に於いて、主として臨床的効果、適応及び注入に好適な薬剤の選択等に就いて検討する。

気道内に液体が注入された場合、その液体は気道壁から容易に吸収されるということは古くから知られているところである。

即ち、肺が気道内に吸入された気体以外の物質をも吸収する能力を有することを Claude Bernard²⁾ (1857) が指摘して以来、多くの研究者によつて気道壁よりする各種の物質の吸収が検討され、液体のそれに関しても数多くの報告がなされている。

例えば、水の吸収に就いては Colin⁴⁾ (1873), Peiper¹⁹⁾ (1884) 等の報告があり、種々の低分子化合物の水溶液のそれに就いては Schwald²³⁾ (1886), Laqueur¹⁷⁾ (1920-1921), 梅田³²⁾ (1929) 等の報告が、又、アトロピンやストリヒニン等の薬剤のそれに就いては Wasbutzky³³⁾ (1879), 平川¹⁰⁾ (1925) 等の報告がある。

又、治療の目的で気道内に噴霧され或いは注入された化学療法剤の吸収に就いては Gaensler et al.⁷⁾ (1949), Lammers¹⁶⁾ (1951), 渡辺(林)³⁴⁾ (1953) 及び原田(利)⁹⁾ (1957) 等によつて夫々報告されている。

これ等の研究に於ける諸物質の血中濃度の測定には化学的方法あるいは生物学的な方法が用いられている。併しながら、Hevesy⁸⁾ (1913) によつて放射性同位元素が追跡子として利用されて以来、気道壁よりする種々の物質の吸収に関する研究にも放射性同位元素が盛んに利用されるようになった。これ等の中で、特に Qualls et al.²⁰⁾ (1953) による水、及び0.9%食塩水の吸収に関する実験は、その方法に再検討を要する点が若干残されているとはいえ放射性同位元素を追跡子として、吸収速度を述べているとい

う点で注目に値するものである。

放射性同位元素を追跡子として用いる場合には、従来の化学的方法、或いは生物学的方法によつては検出出来ない微量の物質をも容易に且つ精密に検出することが出来る。

従つて、著者は主として放射性同位元素 P^{32} を追跡子として、気道壁よりする各種溶液の吸収速度に就いて実験的研究を行い、更に、各種抗結核剤の吸収に就いても検討し、気道内に注入された液体の吸収機転を明らかにしたので、以下その大要を述べる。

第1章 実験材料及び実験方法

実験動物としては体重 2 kg 内外の健常な成熟家兎を用いた。

実験にあつては家兎を仰臥位に固定し、経口的に気道内に挿入した Nélaton のカテーテルを介して、 P^{32} 0.2 乃至 0.4mc を含む各種溶液 0.5 乃至 1.0cc を注入し、股動脈に挿入した注射針より 1 乃至 2 分毎に採血して血中の放射能を測定した。

使用した放射能測定装置は、オランダ、Philips 社製 Electronic Counter PW 4035 である。又、用いた放射性同位元素 P^{32} は、英国 Radiochemical Center より輸入されたもので、化学的には $H_3P^{32}O_4$ の稀塩酸溶液の形をとっており、PH は 2.0~3.0 である。

抗結核剤の血中濃度は一般に用いられている生物学的方法、又は化学的方法によつて測定した。即ち、ストレプトマイシン（以下 SM と略記）は鳥居の重層法³¹⁾、パラアミノサリチル酸ナトリウム（以下 PAS-Na と略記）は Klyne-Newhouse の方法¹⁵⁾、イソニコチン酸ヒドラゼット（以下 INH と略記）は Scott の変法²⁵⁾³⁵⁾ を夫々用いて測定した。

第2章 実験方法の吟味

第1節 放射性同位元素を追跡子とする 実験方法の吟味

第1項 計数値の取扱い

血液中の放射能を測定するに際しては、一定量の血液を同じ底面積を有する浅い円筒型の容

器に入れ、これを GM 管から一定の距離に置いて 1 分間の計数値をよんだ。

得られた計数値には Gauss 分布で示される標準偏差を伴うから、1 回の測定で得られた値 n には $\pm\sqrt{m}$ (m は計数値の真の平均値) の偏差を伴うことになる。 m は未知数であるが、 n に近い値であるから $m=n$ とおいて差支えない。従つて、1 回の測定で得られた計数値の確からしさは $n \pm \sqrt{n}$ であらわされる。又、計数値には必ず自然計数を伴うので、正味の計数値 N は、試料をおいて測定した値 N_s から自然計数 N_b を差引いた値、即ち、 $N_s - N_b$ となる。ここに各々の標準偏差を σ とすれば、 $\sigma_N^2 = \sigma_s^2 + \sigma_b^2$ であり、且つ、 $\sigma_s = \sqrt{n}$ 、 $\sigma_b = \sqrt{N_b}$ であるから、 $\sigma_N^2 = N_s + N_b$ 、故に、 $\sigma_N = \sqrt{N_s + N_b}$ となる。従つて、正味の計数値は $N \pm \sigma_N = N_s - N_b \pm \sqrt{N_s + N_b}$ の範囲内にあることになる。言い換えれば、正味の計数値は、 $N_s - N_b \pm \sqrt{N_s + N_b}$ の範囲内を動揺するものであつて、この範囲以上の差異がないことには有意の差といえない。

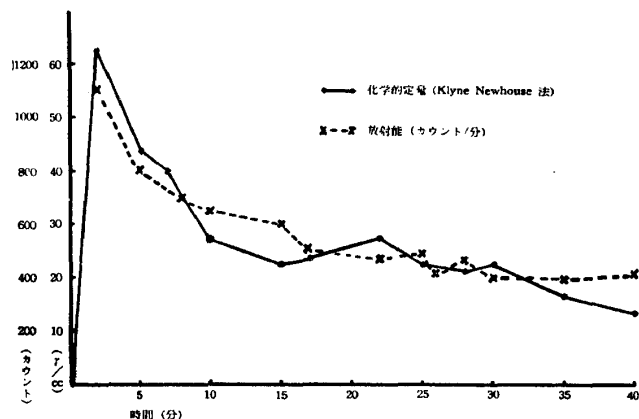
第2項 追跡子としての P^{32} の吟味

追跡子として用いている P^{32} は $H_3P^{32}O_4$ の形をとっているから、ブドウ糖や食塩水などとは全く別の化合物である。従つて、 P^{32} をそれらの溶液の追跡子として用いて差支えないものかどうかという疑問が当然おこってくる。そこで、血中濃度を化学的に測定し得る PAS-Na 溶液 (約 1Mol 濃度に相当する 0.23g/cc の溶液) 1.0cc に P^{32} 約 0.4mc を混じて家兎の気道内に注入し、PAS-Na の血中濃度と、血中の放射能とを夫々別個に測定した。その結果は第1図の通りであつて、両者が略々平行していることが判る。

即ち、この際混入された p^{32} は質量にすると極めて微量であるため、 p^{32} は PAS-Na 溶液の性状に影響を与えることなく、PAS-Na 溶液の吸収に伴つて血中に移行したものと考えられる。

従つて、この種の実験に各種溶液の追跡子と

して P^{32} を用いることは、その時間が40分内外であるならば、略々差支えないものと考えられる。



第1図 PAS-Na 0.23g/cc 溶液 1.0cc に P^{32} 0.4mc を添加して気道内に注入した場合の PAS-Na の血中濃度と放射能

第3項 Qualls 等の実験方法の吟味

Qualls 等 (1953) は水及び 0.9% 食塩水の、犬の気道壁よりする吸収速度を次のような方法で測定している。即ち、彼等は犬の肺内に、追跡子として放射性同位元素 I^{131} や Na^{24} を混じた水及び 0.9% 食塩水を 1kg 当り 1.0 乃至 6.0 cc を注入し、下肢動脈の直上部の皮膚面に密着させた GM 管により放射能の時間的消長を測定した。その結果、計数値が終局的に最高に達したその値を最終値とし、第2図に示すように最終値の 1/2 に相当する値に達する迄の時間を half-time と称している。図でも判るように、half-time はグラフ面で容易に求められるが、十数回の実験を行つた結果では、水を注入した場合の half-time は 3.8 ± 0.4 分 (S.D. 1.4) であり、0.9% 食塩水の場合にはそれよりもかなり長く、 15.5 ± 0.8 分 (S.D. 4.4) であつたと報告している。

彼等は血中濃度について検討していないので、著者は皮膚面に於いて得られる計数値が股動脈血中の放射能の推移を果して正確に反映しているか否かを確かめる目的で両者を比較検討してみた。

第3図は P^{32} 0.2mc を含む生理的食塩水 1.0 cc を静脈内に注射した場合の股動脈中の血液の放射能の推移と、反対側の股動脈直上部の皮

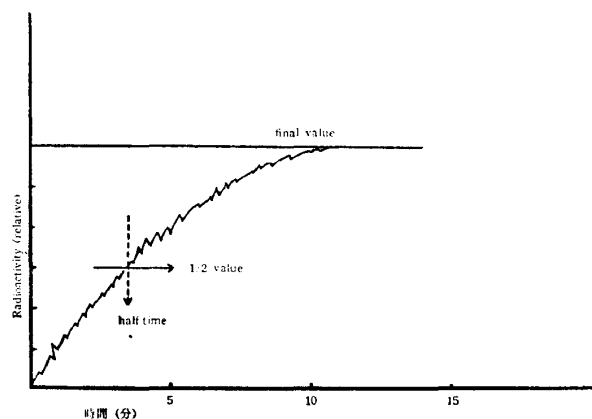
膚面に於ける放射能の推移とを比較したものである。この成績からも判るように、股動脈の直上部の皮膚面で測定した値は決して股動脈の内部を流れている血液中の放射能を忠実に示しているものではない。

一方、 P^{32} 0.2mc を混じた生理的食塩水を気道内に注入して、血中濃度が略々一定になつた頃に1000倍アドレナリン 0.25 cc を静注するとその成績は第4図のようであり、皮膚面に於ける放射能は皮膚面が蒼白化すると共に下降する。これに反して、股動脈血中の放射能は若干上昇する傾向さえ認められる。

このことからして、股動脈直上部の皮膚面に於いて測定している放射能は、皮膚に分布している血管内の血液の放射能であつて、それらの収縮や拡張等の状態によつて大きく左右されるものであることが判る。即ち、Qualls 等の方法は非常に簡便な方法ではあるが、股動脈血中の放射能を正確に測定し得るものではないといえよう。

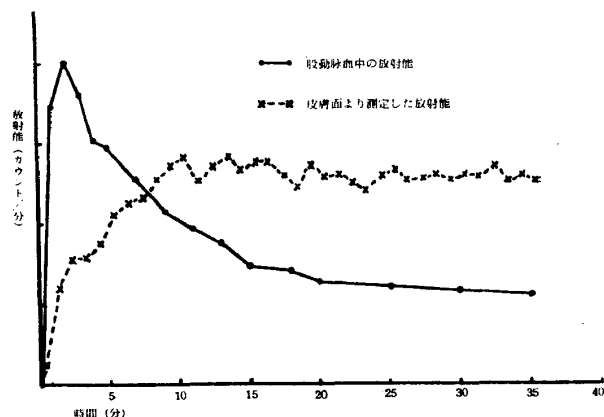
又、Qualls 等の行つた方法で測定されるのは一定時間内の放射能の総和であつて、ある瞬間の放射能を知ることが出来ない。

これに反して著者の方法では、中枢部の循環血液についてその放射能を測定しているために、気道壁よりする吸収状況が迅速に反映され、しかも採血時の瞬間的な血中濃度を測定することが出来る。従つて、以下に述べる測定値は、特に断つてない限り何れも著者の方法によつて得られたものである。

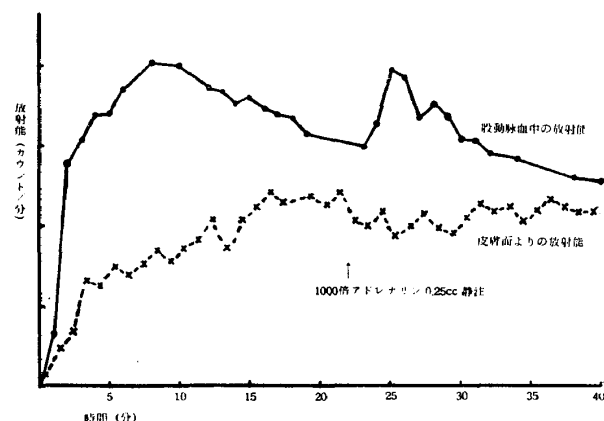


第2図 Qualls 等の half-time

第2節 抗結核剤の定量法の吟味



第3図 生理的食塩水 1.0cc (P^{32} 0.2mc) 静注時の血中放射能と皮膚面よりする放射能の推移



第4図 pH7.4 1/15 mol 磷酸緩衝液 0.5 cc (P^{32} 0.2mc) 気道内注入22分後 1000倍アドレナリン静注

SM の定量法には二、三の化学的方法も発表されているが、欠点が多いので、著者は生物学的方法によつて測定した。生物学的方法には重層法、濾紙法、カップ法、稀釈法及び比濁法等の方法があるが、その中で重層法は比較的簡便であり、多数の検体を同時に測定するのに適している。

PAS の定量法には一般に化学的方法が用いられており、Tennent(1947)の方法²⁰⁾、Klyne-Newhouse (1947) の方法などがあり、後者の方が簡便であり、且又、確実である。又、INH の定量法には種々の方法があり、比色法、ガスメトリー法及び紫外外部吸収スペクトル法等に大別される。そして比色法にはイソニコチン酸基を発色せしめる方法と、ヒドラジン基を発色せしめる方法があり、夫々 Rubin²¹⁾ (1952), Kelly¹⁴⁾ (1952), Scott²⁵⁾ (1952), 堂野前⁶⁾ (1952), Jacobs¹²⁾ (1953) 及び掛見¹²⁾ (1952) 等によつて多数の方法が報告されている。

以上のように抗結核剤の定量法には極めて多数の方法があり、それぞれ一長一短があつて実験目的その他に応じて適当な方法が採用されている。著者の実験に於いては、頻回に採血して定量を行う必要があるため、比較的少量の資料に適し、しかも比較的簡便な方法が望ましい。従つて、SM は鳥居³¹⁾ (1949) の重層法を、PAS-Na のそれには Klyne-Newhouse¹⁵⁾ (1947) の方法を、INH のそれには Scott²⁵⁾ (1952) の変法 (Willard Johnson et al.³⁵⁾ (1956) を夫々用いることにした。

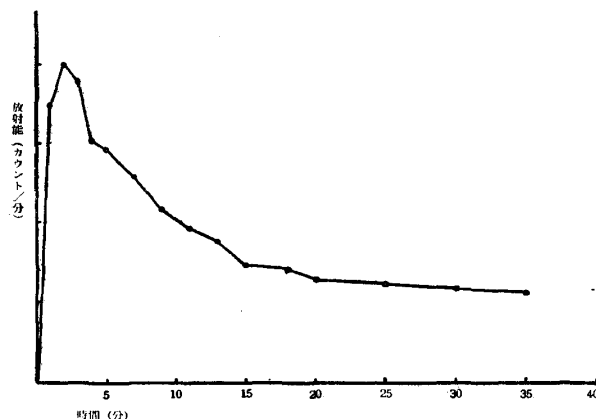
第3章 実験成績

第1節 静脈注射時及び筋肉内注射時に於ける P^{32} の血中濃度

気道壁からする P^{32} の吸収を実験的に検討するに先立つて、先ず予備実験として、静脈内注射時並びに筋肉内注射時に於ける P^{32} の血中濃度の推移を検討した。

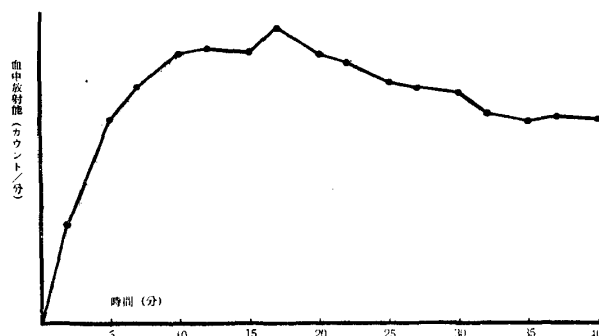
先ず、 P^{32} 約 0.2mc を含む生理的食塩水1.0 cc を静脈内に急速に注入し、その後1分間隔に股動脈より採血し、その血液中の放射能の時間的な増減をグラフに示すと、第5図のようになる。即ち、静脈内注射後2分で血中の放射能は最高値を示し、その後稍々急速に下降して注射後15分頃になると極めて緩やかに下降するようになる。

これに対して、 P^{32} 0.2 mc を含む生理的食塩水 1.0cc を大腿筋肉内に注射して同様の検討を行い、その結果をグラフに示すと第6図のよ



第5図 生理的食塩水 1.0cc (P^{32} 0.2 mc) 静注時の血中濃度推移曲線

うになる。即ち、この場合には血中の放射能は15分乃至20分まで徐々に上昇し、その後徐々に下降する。



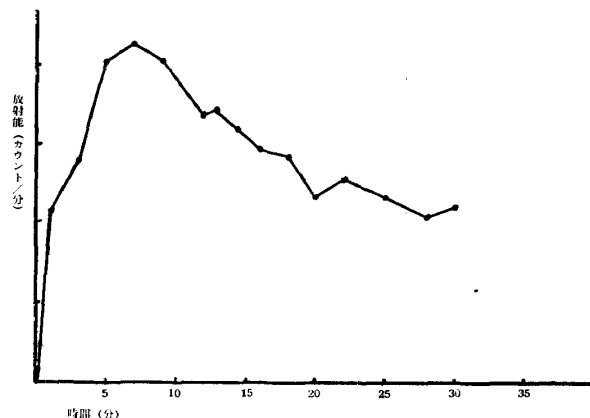
第6図 生理的食塩水 1.0cc (P^{32} 0.3 mc) 大腿筋肉内注射時の血中濃度推移曲線

第2節 各種液体の吸収速度

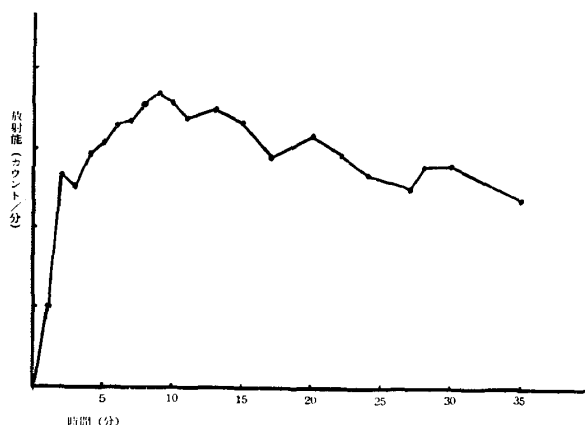
第1項 蒸溜水の吸収速度

蒸溜水 0.5cc, 及び 1.0cc に夫々 P^{32} 0.2 mc を混じて気道内に注入し、股動脈血中の放射能の推移曲線を作ると第7図及び第8図のようになる。

第7図は 0.5 cc の場合の曲線であり、第8図は 1.0 cc の場合のそれであつて、各々3例に就いて行つた測定値の平均を示している。即ち、0.5 cc の場合は注入後約7分で最高値に達し、20分前後まで比較的速やかに下降するが、その後の下降は徐々である。1.0 cc の場合には0.5cc の場合に比べて稍々遅れて最高値に達し、下降の速度は稍々緩やかである。



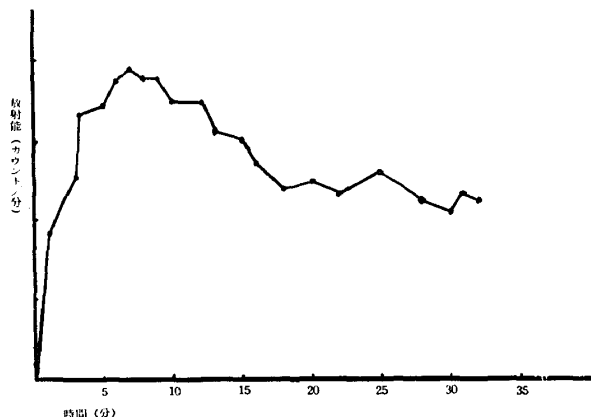
第7図 蒸溜水 0.5cc (P^{32} 0.2 mc) 気道内注入



第8図 蒸溜水 1.0cc (P^{32} 0.2 mc) 気道内注入

第2項 生理的食塩水の吸収速度

生理的食塩水 0.5cc に P^{32} 0.2 mc を混じて気道内に注入し、蒸溜水の場合と同様の実験を行った。その結果は第9図の通りであつて、股動脈血中の放射能は注入後7分前後で最高値に達し、その後15乃至20分前後までは比較的速やかに下降する。即ち、大体に於いて蒸溜水の場合と略々同様な曲線が得られる。



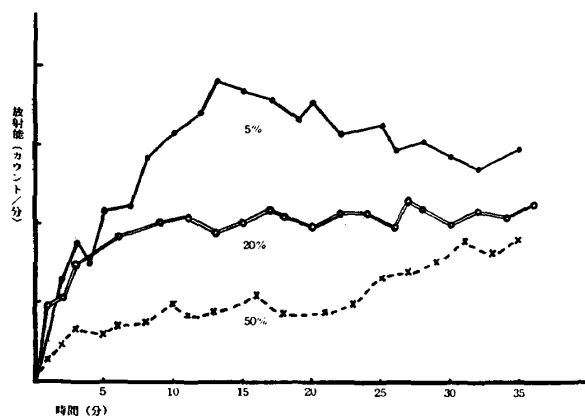
第9図 生理的食塩水 0.5cc (P^{32} 0.2 mc) 気道内注入

第3項 ブドウ糖溶液の吸収速度

5%, 20%及び50%のブドウ糖溶液 1.0cc に P^{32} 0.2 乃至 0.4 mc を混じて気道内に注入したが、その場合に於ける股動脈血中の放射能の推移は第10図の通りである。

即ち、5%のブドウ糖溶液を注入した場合には注入後13分前後で最高値に達し、その後徐々に下降する。20%のブドウ糖溶液の場合には11分内外で最高値に達するが、その後殆んど下降することなく、略々同様の濃度を持続している。又、50%の場合には、26分内外まで次第に

上昇を続け35分を過ぎても尚若干上昇の傾向が認められる。即ち、濃度の低いものほど血中濃度の上昇が早く、下降が速やかなようである。



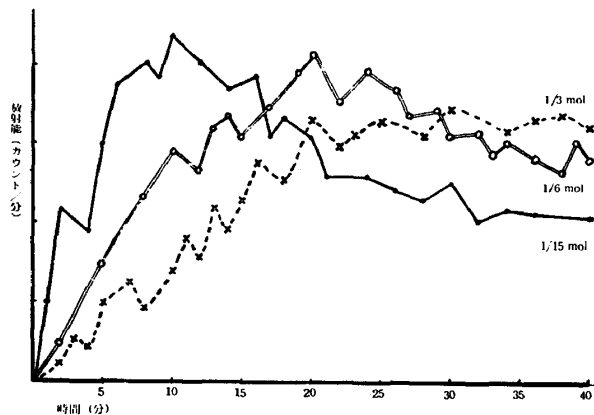
第10図 各種濃度のブドウ糖溶液 1.0cc 気道内注入

第4項 磷酸緩衝液の吸収速度

P^{32} は $H_3P^{32}O_4$ の稀塩酸溶液であるため、蒸溜水、生理的食塩水あるいはブドウ糖溶液等にこれを添加するとこれらの溶液の pH は 4.0 内外となる。著者は比較的中性に近い溶液に就いてその吸収を検討する為に、磷酸緩衝液に P^{32} を加えて実験を行った。

磷酸緩衝液は Sørensen の処方に従つて、1/3 mol, 1/6 mol 及び 1/15 mol の3種の濃度のものを作り、しかもそれらが pH 7.4 になるように調製した。そして、それ等の溶液 1.0 cc に P^{32} を加えて気道内に注入した。この場合の血中の放射能の推移は第11図に示す通りである。

即ち、1/3 mol 濃度のものでは、注入後20分内外まで次第に上昇してその後は略々一定の値



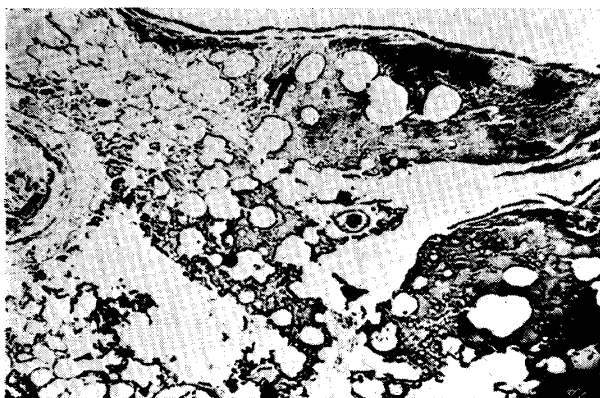
第11図 各種濃度の磷酸緩衝液 1.0cc 気道内注入

を保ち、40分内外までは殆んど下降しない。 $1/6$ mol 濃度のものでは、20分内外まで比較的速度やかに上昇し、その後は極めて徐々に下降する。更に $1/15$ mol のものでは、10分内外で最高値に達し、その後比較的速度やかに下降する。

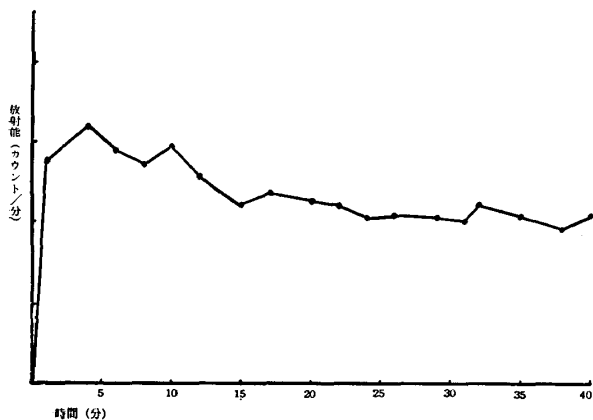
第5項 pH と吸収速度

略々中性及び pH 4.0 内外の液体の気道壁からする吸収に就いては前述の通りであるので、極端に酸性、又は塩基性に傾いた溶液に就いて実験を行つた。

pH 14.0 の NaOH 1.0cc に P^{32} 約 0.3mc を混じて気道内に注入すると、殆んどそれと同時に喘鳴を發し、次第に呼吸困難を招来して2乃至3時間後に死亡する。その肺を組織学的に検討すると第12図のように激しい出血乃至滲出が認められるにも拘らず、 P^{32} の血中濃度は第13図に示すように4分内外で最高値に達しその後徐々に下降している。



第12図 pH 14.0 NaOH 1cc 注入
3時間後の肺組織



第13図 pH 14.0 NaOH 0.5cc (P^{32} 0.3mc) 気道内注入

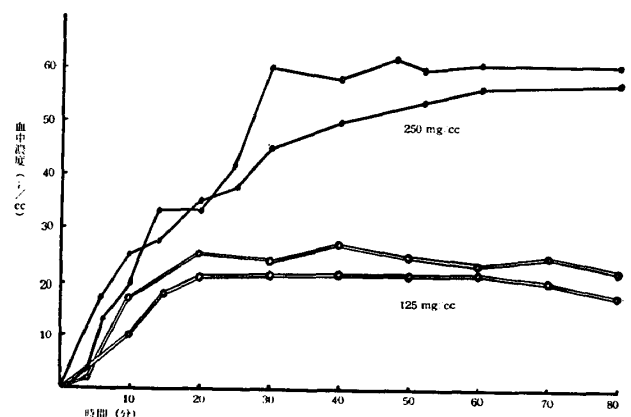
又、pH 1.0 乃至2.0の HCl に P^{32} を混じて気道内に注入した場合にも、血中の放射能の推移は NaOH の場合と略々同様である。

第6項 SM 溶液の吸収速度

1.0cc 当り 250mg 及び 125mg の SM が含まれるように、複合 SM を蒸留水に溶解し、その 1.0cc を気道内に注入した。その後時間を追つて股動脈血中の SM の濃度を鳥居の重層法で測定すると第14図のようになる。

即ち、250mg/cc の溶液の場合には、SM の血中濃度は30分内外で最高値に達し、1時間までは殆んど下降しないか、あるいは僅かながら上昇を示すこともある。そしてこの最高値は55 r/cc 内外である。

125mg/cc の溶液の場合には、SM の血中濃度は20分内外で最高値に達し、その値は25 r/cc 内外であつて、最高値に達した血中濃度は1時間までは極めて僅か下降するか、あるいは殆んど下降しない。



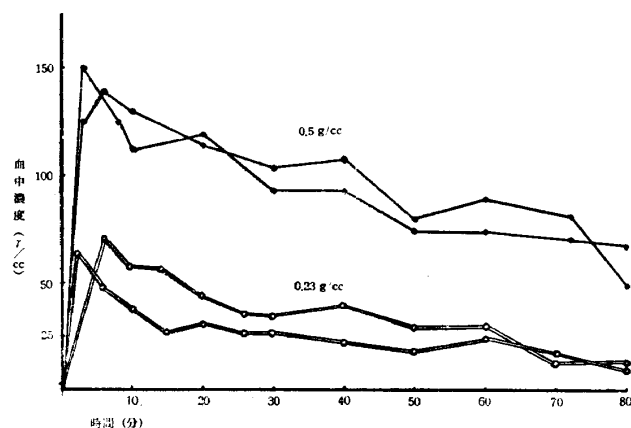
第14図 複合 SM 1.0cc 気道内注入

第7項 PAS-Na 溶液の吸収速度

1.0cc 当り 0.5 g 及び 0.23 g の PAS-Na を含む溶液を作り、その 1.0cc を気道内に注入して PAS の血中濃度を時間を追つて測定した。血中濃度は前述の諸実験と同様に股動脈から採血した血液について測定したが、測定方法は Klyne-Newhouse の方法に従つて行つた。その結果は第15図の通りである。

即ち、0.5g/cc 溶液では注入後3分乃至5分で血中濃度は最高値に達し、その値は、140 r/cc

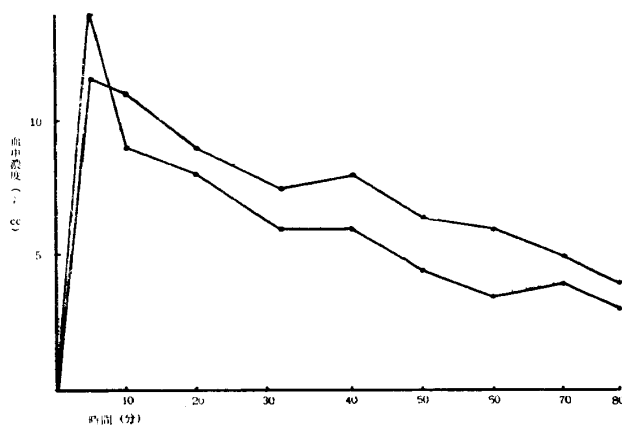
内外である。そしてその後血中濃度は比較的速やかに下降する。又、0.23 g/cc 溶液では、2分内外で最高濃度、即ち、65 r/cc 内外に達しその後比較的速やかに下降する。



第15図 PAS-Na 溶液 1.0cc 気道内注入

第8項 INH 溶液の吸収速度

INH は PAS-Na など比べて水に溶解難く濃厚な溶液を作ることは困難である。併しながら、比色法で濃度を測定する Scott の方法では、血中濃度が 1.0cc あたり 1 乃至 20r 前後の範囲内ないと誤差が大きくなり易いので、なるべく高い血中濃度を得るために、INH 50mg を 1.5 cc の蒸留水に溶解して気道内に注入した。第16図はこのようにして得た INH の血中濃度の推移を示す曲線である。即ち、注入後5分で血中濃度は最高値、即ち、14r/cc 内外に達し、30分までは比較的速やかに下降するが、その後の下降は徐々である。



第16図 INH (50mg) 1.5cc の気道内注入

第3節 病的状態に於ける液体の吸収速度

第1項 自律神経毒の添加時

P^{32} 0.3mc を混じた PH 7.4 の 1/15 mol 磷酸緩衝液 0.5cc に1000 倍アドレナリン 0.25cc を添加して気道内に注入した場合の股動脈血中の放射能の推移は第17図に示す通りである。

即ち、血中の放射能は注入後10乃至12分で最高値に達し、その後緩やかに下降する。

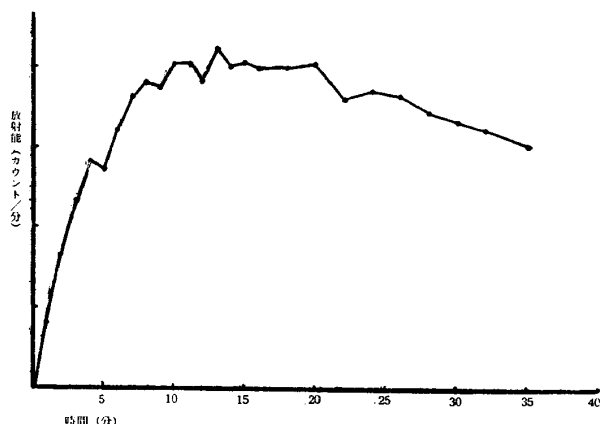
次に、pH 7.4 の 1/15mol 磷酸緩衝液 0.5cc を気道内に注入し、それから38分後に1000倍のアドレナリン 0.25cc を添加した同様の緩衝液を更に注入した場合に就いて血中の放射能を測定した。この場合の血中の放射能の推移は第18図の如くである。

即ち、初回の注入によつて血中の放射能は 8 乃至10分で最高値に達し、その後比較的速やかに下降するが、再注入と同時に血中の放射能は再び上昇し始め20分内外で最高値に達し、その後緩やかに下降する。

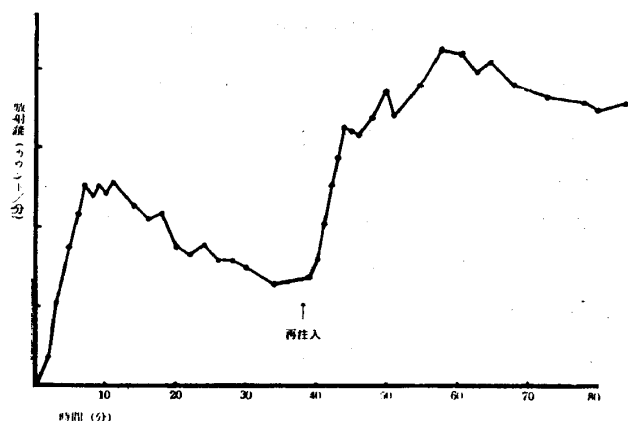
次に、 P^{32} 0.3mc を混じた pH 7.4 の 1/15 mol 磷酸緩衝液 0.5 cc に 1000倍のピロカルピン 0.25cc を添加して気道内に注入し、同様な実験を行つた。この場合の血中の放射能の推移は第19図の如くである。

即ち、血中濃度は注入後15分で最高に達し、その後極めて徐々に下降している。

臨床的には、気道内注入後 2 秒にして著明な唾液の流出がおこり、4 分で呼吸が大きく努力性となるが、7 分30秒頃にはこれらの症状は消失している。

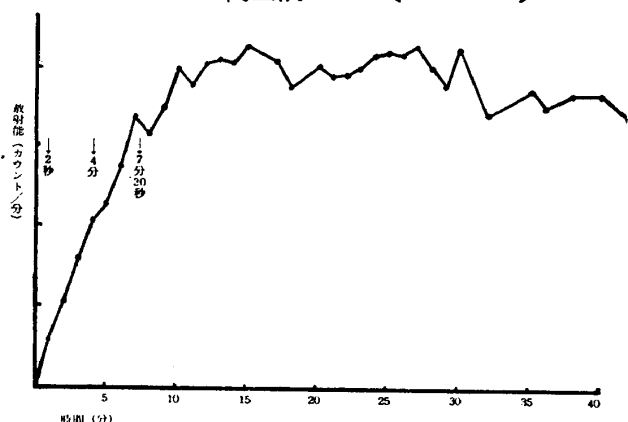


第17図 1000倍アドレナリン 0.25cc 添加 pH7.4 1/15mol 磷酸緩衝液 0.5cc の注入 (P^{32} 0.3mc)



第18図 初回注入：pH7.4 1/15mol 磷酸緩衝液 0.5cc (P³² 0.2mc)

再注入：1000倍アドレナリン 0.25cc 添加
同上液 0.5cc (P³² 0.2mc)



第19図 1000倍ピロカルピン 0.25 cc 添加
pH7.4 1/15 mol 磷酸緩衝液 0.5 cc (P³² 0.3mc) 注入

第2項 迷走神経の切断時

気道壁よりする液体の吸収に及ぼす神経性因子の影響を検討する目的で、頸部に於いて両側の迷走神経を切断した家兎に就いて実験を行った。実験例数は5例であり、何れも両側の迷走神経切断を行って1時間30分後に、pH 7.4 の1/15 mol 磷酸緩衝液 0.5 cc を気道内に注入した。

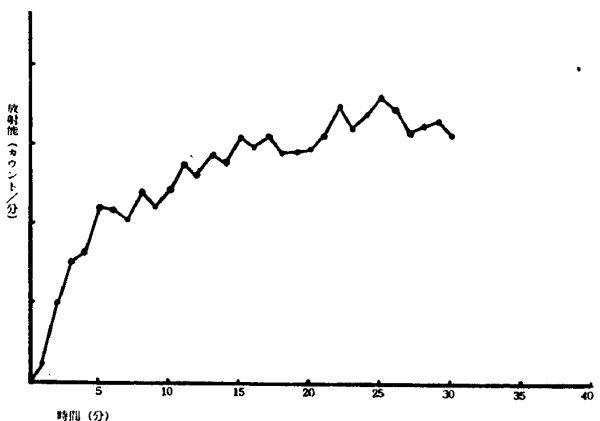
これ等の実験に於ける血中の放射能の推移を検討すると、相反する傾向を示す2群が認められる。

即ち、その1つは第20図のように5分内外で血中濃度が最高値に達した後比較的速やかに下降するもので、5例中の3例がこれに属している。

他の一つは第21図のように注入後25分内外まで血中の放射能が徐々に上昇を続けるもので、



第20図 両側迷走神経の切断時 (I)



第21図 両側迷走神経の切断時 (II)

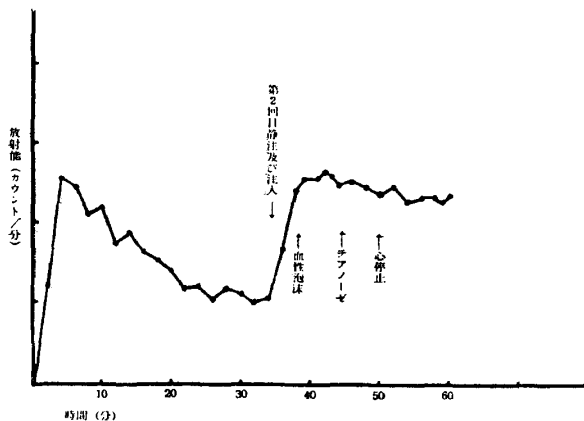
5例中2例がこれに属している。

第3項 肺水腫の発来時

体重 2 kg 内外の健常な成熟家兎の頸部に於いて両側の迷走神経を切断し、1時間30分後に生理的食塩水を 50cc 静脈内に注射し、それから5分後に pH 7.4 の 1/15mol 磷酸緩衝液0.5 cc を気道内に注入し、更に、それから35分後に再び生理的食塩水 50cc を静脈内に注射すると同時に、初回と同様の磷酸緩衝液 0.5cc を気道内に注入してこの間の血中の放射能の推移を検討した。

第22図はその結果である。即ち、第1回目の食塩水の静注では家兎は何等の症状も示さず、血中の放射能も3分で最高値に達し、その後比較的速やかに下降している。併しながら、第2回目の静注と殆んど同時に呼吸困難が招来され、2分後には血性泡沫液を喀出し始め、典型的な肺水腫像を呈して第2回目の静注を行ってから8分を経た頃にはチアノーゼを示し、16分

で心臓が停止した。そして、再注入された場合にも血中の放射能は、注入後4分で最高値に達した後ゆるやかに下降しているが、チアノーゼが著明になった頃から殆んど下降することがなくなっている。



第22図 肺水腫発来時

第4章 総括並びに考按

種々の溶液が健常肺から容易に吸収されるものであることは既に古くから知られているところである。即ち Colin⁴⁾ (1873) は馬の気道内に3時間半かかつて21 lの水を注入したが何等の症状を示さなかつたと報じ、Schrward²²⁾ (1886), Winternitz³⁶⁾ (1920), 等は食塩や黄血塩等の水溶液が気道壁から容易に吸収されるものであることを報告している。

又、Wasbutzky³³⁾ (1879), 平川(公)¹⁰⁾ (1952) 等はアトロピン、アドレナリン、ストリヒニン、ウロトロピン等を気道内に注入して、薬剤による生体の反応時間や、薬剤の尿中への発現時間等を測定し、その結果から経気道性に投与された溶液が速やかに血中に吸収される事実を確認している。梅田³²⁾ (1929) も沃化ナトリウムを経気道性に投与して、1分後に流血中に多量の沃度が証明されることを認め、気道壁よりする液体の吸収が極めて迅速なことを強調しているが、沃度の血中濃度を時間を追って定量的に追求するまでには至っていない。

又、Courtice et al.⁵⁾ (1946) は、犬の肺内に生理的食塩水、水、血清等を注入して一定時間後に動物を屠殺し、その肺の重量を測定することによってそれらの物質が血中に吸収され排

除される量を推定している。彼等の報告によると、最初の1時間で、水では注入した量の80%が、又、生理的食塩水では23%が吸収されるが、血清の吸収は非常に遅く、注入した量の全部が吸収されるには5日を要するとのことである。

最近に至つて、Qualls et al.²⁰⁾ (1953) が放射性同位元素を用いて水と0.9%食塩水の気道壁よりする吸収速度を詳細に比較していることは既に述べた通りであるが、その方法について尙疑問の点が残されていることは既に指摘した通りである。

又、抗生物質の気道壁よりする吸収についても多数の報告があり、特に Lammers et al.¹⁶⁾ (1951) はペニシリン、ストレプトマイシン、テラマイシン、オーレオマイシン等についてそれらの吸収速度を比較し、更に吸収速度に及ぼす表面活性剤の影響等も検討している。併しながら、彼等は注入後30分以内の比較的短時間内に於ける血中濃度の推移に就いては全く触れていない。

以上によつて判るように、気道壁よりする各種溶液の吸収に就いては、かなり多くの報告があるが、詳細な検討は殆んどみられないのである。そこで著者は、著者の実験成績に基いて各種溶液の気道壁よりする吸収機構に就いて考察を加えたいと思う。

或る物質を気道内に注入した場合、その物質が時が経つにつれて血中に吸収され、或いは排泄されて血中濃度に変化するが、このような気道内に注入された物質の血中濃度の時間的な推移を示す曲線を吸収曲線と呼ぶことにする。

今、 P^{32} を静注した場合と筋注した場合に於ける血中の放射能の推移を示す曲線を描き、これと吸収曲線とを比較すると、吸収曲線は寧ろ静注の場合の曲線に似ていることが判る。即ち P^{32} を含む液体を急速に静脈内に注射した場合には、血中の放射能は注射終了後2分で最高値に達し、その後15分まで急激に下降し、更にその後は徐々に下降するものであり、気道内に P^{32} を注入した場合にも略々近似した曲線が得られる。

血中の放射能の推移がこのような形をとるのは以下のような理由によるのであろう。

即ち、放射性物質は中枢部の血管に注入される為に股動脈中の放射能は短時間で最高に達し、その後全身の循環血液に稀釈されるために股動脈血中の放射能はやや急速に下降する。その後新たに血中に入ってくる放射性物質はなく、一方に於いては放射性物質は組織内に沈着したり、尿中に排泄されたりするので、股動脈血中の放射能は徐々に下降するのであろう。

これに反して、筋肉内に注射した場合には放射性物質は末梢循環血液や組織液に次第に稀釈されるが、一方に於いて依然として吸収が続けられているために股動脈血中の放射能はゆるやかに上昇を続け、吸収が完了して始めて下降するようになるものと考えられる。従つて、吸収曲線は放射性物質が血中に吸収される速度、吸収の終了する時間及び循環血液や組織液に稀釈される速度等の諸要素によつて決定されるものと考えられる。そして、このような事実は他の液体に関しても当てはまるものである。

実験成績からみて、気道壁よりする溶液の吸収速度に最も大きな影響を及ぼしているものは溶液の濃度であらうと考えられる。

例えば、1/3mol, 1/6 mol 及び 1/15 mol の磷酸緩衝液についてみると、1/15 mol の場合が最も静脈注射の場合に似ており、濃度の高いもの程筋注の場合に似ていることが判る。又、5%, 20% 及び 50% のブドウ糖溶液の場合にも同様の傾向が認められる。

以上は P^{32} を追跡子とした場合であるが、抗結核剤の吸収速度についても同様の傾向が認められる。即ち、0.5 g/cc の PAS-Na 溶液は 0.23g/cc の溶液に比べて、最高値に達する時間は僅かに遅いようであり、SM の場合でも 125mg/cc の溶液の吸収速度は 250mg/cc のそれよりも迅速である。

このように、滲透圧の高い溶液程吸収速度は遅延するものである。即ち、気道壁よりする液体の吸収は、血液の滲透圧と肺泡毛細管圧との圧力の差が原動力となつて行なわれるものであるために、滲透圧の高い溶液程吸収され難いもの

のと考えられる。

0.23g/cc の PAS-Na 溶液は、PAS-Na が殆んど解離することがないとしても、20% のブドウ糖溶液と略々等しい滲透圧を有することになる。しかるにその吸収速度を比べると、明らかに 20% のブドウ糖溶液よりも PAS-Na 溶液の方が遙かに迅速に吸収される。

又、生理的食塩水と 1/6 mol の磷酸緩衝液も略々滲透圧を同じくするにも拘らず、生理的食塩水の方が速やかに吸収される。

更に、複合 SM の 125 mg/cc 溶液は約 0.2 mol であり、5% のブドウ糖溶液は約 0.3 mol であるから、滲透圧からみればむしろ複合 SM の方が速やかに吸収される筈である。併しながら、実際には 5% のブドウ糖溶液の方が 125mg/cc の複合 SM 溶液より速やかに吸収される。

このように、気道壁よりする溶液の吸収速度は滲透圧のみならず溶質の種類にも左右されるものであり、一般的に言つて分子量の大きいものの方が小さいものより吸収速度は遅いようである。

実験成績から判るように、水素イオン濃度は気道壁よりする溶液の吸収速度に殆んど影響を及ぼさないようである。

そして、たとえ極度にアルカリ側や酸性側に偏つていても、短時間ではあるが吸収が行なわれている。即ち、気道内に注入された液体はたとえそれが肺胞組織に障害を与えるものであつても、極めて迅速に肺泡毛細管内に移行するために、その部に血流が認められる限り吸収が行なわれるものと考えられる。

P^{32} で標識された pH 7.4 1/15 mol の磷酸緩衝液に 1000 倍のアドレナリン、或いはピロカルピン 0.25 cc を添加して気道内に注入した場合の吸収曲線を、磷酸緩衝液のみを注入した場合のそれと比較すると、前者では最高値に達する時間が後者に比べて稍々延長し、下降の度合はゆるやかになつていく。

このことは、アドレナリンやピロカルピンによつて、気道壁よりする溶液の吸収が軽度ではあるが抑制されることを示すものである。

次に、頸部に於いて両側の迷走神経を切断し

て1時間30分後に、 P^{32} によつて標識されたpH 7.4, 1/15 mol の磷酸緩衝液を注入した場合は前述の通りであり、静脈注射の場合に似た吸収曲線を示す場合と、筋肉内注射の場合に似た吸収曲線を示す場合とがあり、一定した傾向が認められない。

即ち、迷走神経の切断は気道内からする液体の吸収に一定の影響を与えるものではないようである。

又、肺水腫の発来時に於ける吸収曲線をみると、肺水腫発来時に於いても気道内に注入された溶液はかなり速やかに吸収されていることが判る。

水腫肺を組織学的に検討すると、水腫性の変化は肺全体に均等に招来されるのではなくて、病変部と正常な部分とが混在していることが多い。これが肺水腫発来時に於いても尚肺が吸収能を有する理由と考えられる。

このように、肺水腫が発来しても気道壁はなお吸収能を有するものであるということは、一旦発来した肺水腫が消退する場合に重要な意義を有するものである。

気道壁よりする溶液の吸収には種々の因子が影響するものであるが、このことは抗結核剤の場合に於いても全く同様である。

例えば、吸収速度に及ぼす濃度の影響をみても、高濃度、即ち、滲透圧の高いものほど吸収が遅い傾向が認められ、又、分子量の小さいPAS-Na やINH が、分子量の大きいSM よりも遙かに速やかに吸収される事実が認められる。

更に、各種の抗結核剤が気道壁より速やかに血中に吸収され、しかも、かなり高い血中濃度を示すことは臨床的に意義が深いものといえよう。即ち、近時広く行なわれている気道よりする薬剤の注入療法に於いても、抗結核剤の効果は注入局所に止まらず、全身的にも効果を与え得ることが実験的に確認されたのである。

結 論

以上著者は、主として P^{32} を追跡子として気道壁よりする各種溶液の吸収速度について検討

し、更に、二、三の抗結核剤の溶液の吸収速度に就いても検討を加え、以下の結論を得た。

1. 気道壁よりする溶液の吸収は注入直後から始まるものである。

2. 気道壁よりする溶液の吸収速度は、その溶液の濃度に左右され、高濃度のものほど吸収は遅延する。そして、このような現象は高濃度のもの程滲透圧が高く血中に吸収され難いことを示している。

3. 気道壁よりする溶液の吸収速度は溶質の種類によつても影響され、一般に分子量の大きいものは小さいものに比べ吸収が遅延する傾向が認められる。

4. 吸収速度に及ぼす水素イオン濃度の影響は殆んど認められない。そして、たとえそれが組織に障害を及ぼすものであつても、肺泡毛細管に血流の存在する限り、短時間ではあるが吸収が行なわれる。

5. 気道壁よりする溶液の吸収は主として肺泡領域に於いて行なわれ、血液の滲透圧と肺泡毛細管圧との圧力差、呼吸運動、あるいはその他の生物学的要素によつて、極めて迅速に行なわれるものである。

6. ピロカルピンやアドレナリン等の自律神経毒を添加すると、その液体の気道壁よりする吸収速度は若干遅延する。

7. 両側の迷走神経の切断は、気道壁よりする液体の吸収に殆んど影響を及ぼさないか、或いはそれを遅延せしめる。

8. 肺水腫の発来時に於いても、気道内に注入された液体はかなり急速に吸収される。

9. SM, PAS, INH 等の抗結核剤の吸収速度も他の溶液の場合と同様であり、分子量の大きいSMの吸収速度は、PAS, INHのそれよりも遅い。

10. 抗結核剤の気道内注入によつても比較的高い血中濃度を得られる。従つて、気道よりする抗結核剤の注入療法では、局所的な効果と共に全身的な効果も期待し得る。

(本論文の要旨は第9回日本気管食道科学会に於いて発表した。)

文 献

- 1) 明石修三: P^{32} による動物体における追跡子実験とその医化学的解説; 第2回放射性同位元素講習会講義集
- 2) Bernard, C. : Lecons sur le effets des substances toxiques et medicamenteuses. , Paris (1857)
- 3) Bernhard P. & Radenbach K.L.: Gezielte endobronchiale Kavernenbehandlung.; Tbk. Arzt., 5 : 3 (1951)
- 4) Colin, G. : Traité de physiologie comparée des animaux., 2nd. ed., Vol. 2, J.-B. Bailliere et Fils, Paris (1873)
- 5) Courtice, F.C. & Phipps, P.J. : The absorption of fluid from the lung., J. physiol., 105 : 186 (1946)
- 6) 堂野前・青木等: 最新医学 7 : 955 (1952)
- 7) Gaensler, E. A., Beaky, J. F. & Segal, M.S. : Pharmacodynamics of Pulmonary absorption in man ; I. Aerosol and intratracheal penicillin., Ann. Int. Med., 31 : 582 (1949)
- 8) Hevesy, G., Paneth, F.Z., : Anorg. chem., 82, 322 (1913)
- 9) 原田利治: 肺結核患者に対し経気管枝鏡的に注入されたるストマイの血中及び喀痰中濃度について., 日本気管食道科学会会報 3 : 8 112 ~114 (1957)
- 10) Hirakawa, K. : Experimental studies on resorption, secretion and excretion on the permeability of the alveoli of lungs. I. permeability examined with soluble drugs and living bacteria., acta Schol. Med. Univ. Imp. Kioto 8 : 197 (1927)
- 11) Jacobs, morris. B. : Micro determination of isoniazids in blood., Science. Vol 118, (1953)
- 12) 掛見: 治療薬報 No. 496, 2. (1952)
薬剤部長年報12 : 75 (1953)
- 13) 加藤富三: メトラ氏ゾンデによる選択的経気管支 SM 注入療法を行った症例の治療形式について., 日本臨床結核, (昭32.9)
- 14) Kelly, J.M. & Poet, R.B. : The estimation of isonicotinic acid hydrazide in biologic fluids.,
Am. Rev. tbc., 65 : 484 (1952)
- 15) Klyne, W. & Newhouse, J. P. : Lancet., No. 6528 (oct. 1947)
- 16) Lammers, T. & Herold, K. : Uber die Inhalationstherapie mit antibiotischen Stoffen., Beitr. Klin. Tbk., 106 : 158(1951)
- 17) Laqueur, E. : Ueber künstlich erzeugtes (osmotisches) Lungenödem und über Resorption in der Lunge., Münch. Med. Wochschr., 66 Jahrg. (43) : 1221 (1919)
- 18) 中村惺他3 : 肺結核患者に対する化学療法剤の気管内注入療法について., 熊本医学会雑誌., 31 : 補冊 3
- 19) Peiper : Ueber die Resorption durch die Lungen., Zentralbl. f. Klin. Med., 8 : 293 (1884)
- 20) Qualls, G., Curtis, H. J. & Menecly, G. R. : Rate of uptake of fluid from lung measured with radioisotopes comparison of rapid rate for water with slower rate for saline., Amer. J. physiol., 172 : 221 (1953)
- 21) Rubin, S.H. ph. D., Leon Drekter. et al.: Determination of Blood Plasma Levels of Hydrazine Derivatives of Isonicotinic Acid., Disease of the Chest., Vol. XXI (April 1952) 439 (1952)
- 22) Sehwad, E. : Ueber die percutane Injection von Flüssigkeiten in die Trachea, deren Verbreitung in der Lunge und Wirkung auf Lunge und Gesammtorganismus., Dtsch. Arch. Kl. Med., 39 : 162 (1886)
- 23) Scarinci. C. : Il cateterismo endobronchiale guidato nella diagnostica e nella terapia delle atfezioni respiratorie., Arch. Tisiol., 6 : 6 (1951)
- 24) 篠原研二他: 気管支カテテリスム., 結核研究の進歩., 20号 (1957)
- 25) Scott, P. G. W. : The detection and determination of isonicotinyl hydrazide., J. Pharm. and pharmacol., 4 : 681 (1952)
- 26) 清水栄・石割隆太郎: 放射能の測定法., 化学の領域 増刊17 南江堂 東京
- 27) 高原満男他: メトラ氏ゾンデによる肺結核空

- 洞の選択的注入療法., 日本臨床結核., 14巻
522 (1955)
- 28) 高原満男: メトラ氏ゾンデによる肺結核空洞
の選択的経気管支薬剤注入療法並びにその治
療成績について., 治療., (昭 30. 9)
- 29) Tenneut, D.M., & Leland. M.L. : A pro-
cedure for the determination of 4-Amino-
salicylic Acid (p-Amino salicylic Acid)
in blood and urine., J. Biol. Chem. 177 :
873 (1949)
- 30) 徳島馨: 肺結核に対する「パス」静脈注射療
法の研究. 第2篇「パス」静脈注射による血
中濃度の化学的定量., 京大結研紀要 第2巻
第2号 148 (1954)
- 31) 鳥居敏雄: 血液及び体液中のストレプトマイシ
ンの定量法., 臨床 2巻 9号 562~565
(1949)
- 32) 梅田生: 気道並びに肺胞の異物吸収と特に気
管枝淋巴腺の態度に関する研究., 結核 7:
705 (1929)
- 33) Wasbutzky, J. : Uber die Resorption
durch die Lungen., Enaug-Diss. König-
brg (1879)
- 34) 渡辺林造: 肺結核の液体煙霧質の吸入療法に
関する研究. 第4篇 吸入によるパスの血中
濃度に関する研究., 京大結研紀要 2: 78
(1953)
- 35) Willard Johnson & George Corte : In-
hibition of isoniazid acetylation in vitro
in vivo.,
proc. Soc. Exp. Biol., 92 : 2 446~448
(1956)
- 36) Winternitz, M. C. & Smith, G. H. : pre-
liminary studies intratrachealtherapy
collected studies on the pathology of war
gas poisoning., Yale Univ. press, New
Haven (1920)