

実験的急性腹膜炎時の腸運動におよ ぼす化学療法剤の影響について

大阪市立大学医学部外科学教室（指導：白羽弥右衛門教授）

小 笠 原 一 男

（受付日付：昭和32年9月25日）

EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFECTS OF CHEMOTHERAPEUTICS AND ANTIBIOTICS UPON THE MOTILITY OF INTESTINE BY ACUTE PERITONITIS

by

KAZUO OGASAWARA

From the Department of Surgery, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. Dr. YAEMON SHIRAHARA)

A study has been made of the effects of several antimicrobial substances upon the peristalsis and tonus of extirpated intestinal loop of rabbit by means of MAGNUS' method. The results obtained revealed that almost all these substances in general inhibited the motility of the intestine in higher concentration than blood level demonstrated by ordinary clinical dosage.

But in experimental peritonitis of test animals caused by intraperitoneal injection of broth culture of Staphylococci and or Escherichia coli, they have enhanced the intestinal motility in vivo, following systemic administration, i. e. through intramuscular, intravenous or oral routes. Topical use of these chemotherapeutic substances through intraperitoneal instillation has shown the same effects in lower level, but inhibitory ones in higher concentration.

However, an analytical study has further revealed that these promoting effects of the chemotherapeutics upon the intestinal motility are brought about secondarily by their very antimicrobial activity.

目

次

緒 言

第1部 家兎腸管運動におよぼす各種化学療法 剤の影響について

第1章 実験方法

第2章 実験成績

第3章 小括と考案

第2部 実験的腹膜炎時の家兎腸運動におよぼす化 学療法剤の影響について

第1章 実験方法

第2章 実験成績

第1節 化学療法剤の非経口的全身性投与

第2節 抗生物質の経口的全身性投与

第3節 抗生物質の腹腔内局所性投与

第3部 細菌毒素性腹膜炎時の家兎腸運動におよ ぼす化学療法剤の影響について

第1章 実験方法

第2章 実験成績

第3章 小 括

考 察

結 論

文 献

緒 言

急性腹膜炎に対する各種化学療法剤ないし抗生物質の応用は、外科臨牀において日常遭遇する重要な問題の1つであり、わが教室においても数年来研究の対象としているところである。

とくに、抗生物質の腸運動におよぼす影響については、岩川¹⁾、前田²⁾らの研究があり、サルファ剤については Janssen & Enders³⁾、井沢⁴⁾⁵⁾の報告があ

る。さらに、化学療法剤の局所性腹腔内投与が腸運動におよぼす影響については、菅野⁶⁾の研究もあるが、腹膜炎時における腸管運動に対する効果についてはまだ研究されていない。

そこで、わたくしは家兎において実験的に腹膜炎をおこしたのち、各種化学療法剤ないし抗生物質を全身性あるいは腹腔内局所性に投与して、腸運動の変動を観察し、さらにその効力の原因をも究明しようとした。

第1部 家兎腸管運動におよぼす各種化学療法剤の影響について

第1章 実験方法

体重1kgから1.5kg程度の幼弱家兎を使用し、試験当日は絶食させて、ウレタン麻酔のもとで開腹後、廻腸末端部から約30cm口側にわたる範囲の小腸を3ないし4cmずつ剔出して、Magnus⁷⁾法によりその運動を記載させ、さらに各種化学療法剤を溶媒中に注入して、これによる腸運動状況の変動を観察した。なお、このさい使用した Tyrode 液量は100ccとし、被検薬剤の作用濃度を規正した。

第2章 実験成績

第1節 サルファ剤

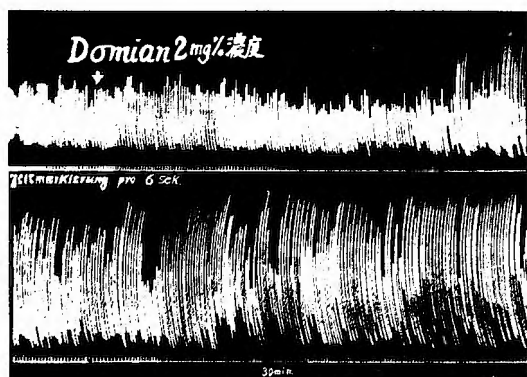
水溶性サルファ剤として、0.2% Domian (6-Sulf-anilamido-pyrimidine), 1.5% Acetosulfamin, 2% Acetosulfamin-natrium 液を、さらに10% 炭酸ソーダ液を溶媒として1% Sulfadiazine 溶液を、また蒸溜水浮游液として1% Sulfadiazine 液を使用した。

実験成績は第1表のごとく、Acetosulfamin, Sulfadiazine 炭酸ソーダ溶液, Sulfadiazine 浮游液はそれぞれ15mg%, 20mg%, 10mg%, 20mg%以上の作用濃度で、剔出腸管運動に対して、いずれも軽度抑制的かかなり抑制的に作用したが、Domianのみは、はじめやや抑制的に作用したのちは、さらに運動亢進的に作用した。第1図はDomianを2mg%濃度において作用させた場合で、はじめは幾分抑制的であるが13分目頃からはかなり腸運動の亢進が著明である。第2図は1% Sulfadiazine 10%炭酸ソーダ溶液2cc注加の場合で、最初約3分間は緊張、蠕動ともに亢進するが、以後は緊張、蠕動、収縮回数等いずれも減弱して10分以降はほとんど消失した。第3図は1% Sulfadiazine 浮游液5cc、すなわち50mg%作用濃度のときで、注加後腸運動は徐々に減弱したが、50分後にはほとんど注入前の状態に復帰した。

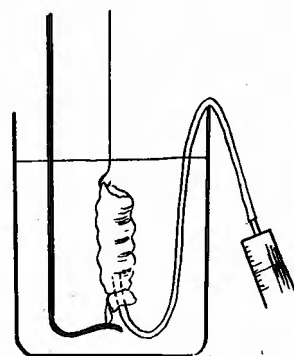
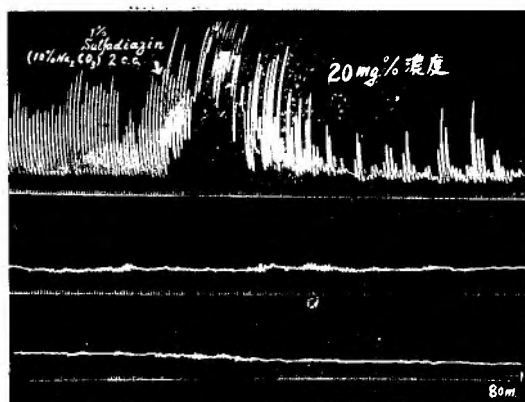
ついでわたくしは、薬剤を経口的に投与する場合を考慮して、腸管粘膜に直接薬剤を作用させるために、

第1表 家兎腸管運動と各種化学療法剤の作用濃度との関係

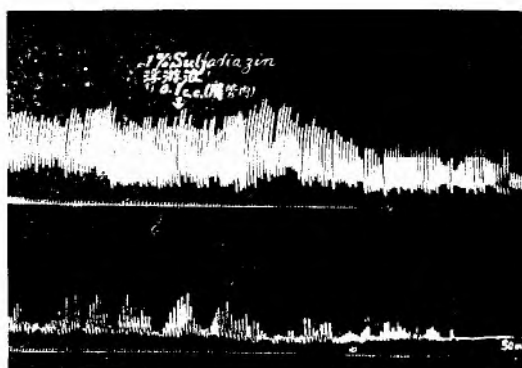
化学療法剤		腸運動状況	促	進	抑	制	無	影	響
サルファ剤	ドミアン	1~20 mg %							
	アセトスルファミン				15mg %	以上	10mg %		以下
	アセトスルファミンナトリウム				20mg %	"	15mg %		"
	サルファダイアジン炭酸ソーダ溶液				10mg %	"	5mg %		"
	サルファダイアジン蒸溜水浮游液				20mg %	"	15mg %		"
ペニシリン	ストレプトマイシン				5mg %	"	0.25~7.5	u/cc	
	クロールテトラサイクリン				1mg %	"	2.5mg %		以下
	クロラムフェニコール				2mg %	"	0.5mg %		"
	オキシテトラサイクリン				2mg %	"	1.5mg %		"
					20mg %	"	15mg %		"



第 1 図

〔第 4 図 Magnus法における
腸管内薬液注入法〕

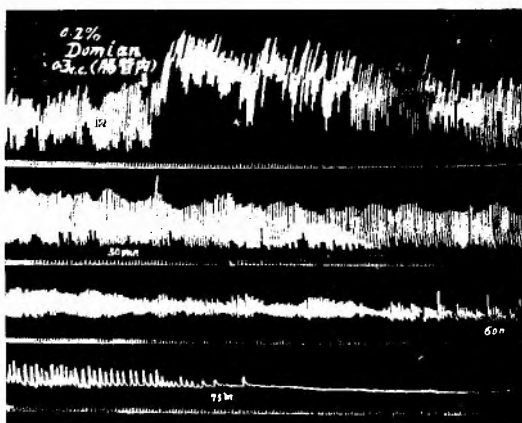
第 2 図



第 5 図



第 3 図



第 6 図

第4図のごとく、剔出腸管下端の内腔にビニール管を挿入して、ここから薬剤を注入してみた。その結果、1% Sulfadiazine 浮游液0.1ccの注入により、第5図のごとく、注入後1時的に緊張、蠕動ともにやや亢進するが、4分頃からのちは次第に腸運動が抑制せられ25分後には麻痺に移行した。第6図は0.2% Domian

0.3cc を注入した場合で、注入直後腸管緊張が上昇し、その運動も亢進的であるが、38分頃から漸次低下しはじめ、75分で全く麻痺状態となった。

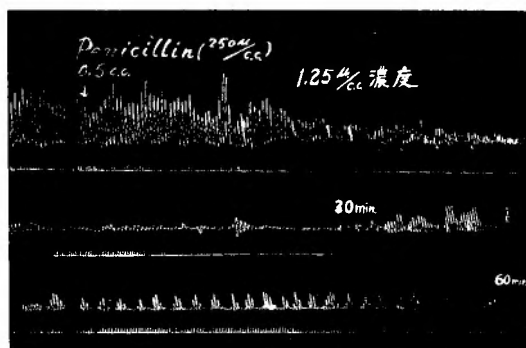
第2節 ペニシリン

結晶ペニシリン（以下 Pc. と略記する）を 250 μ /cc

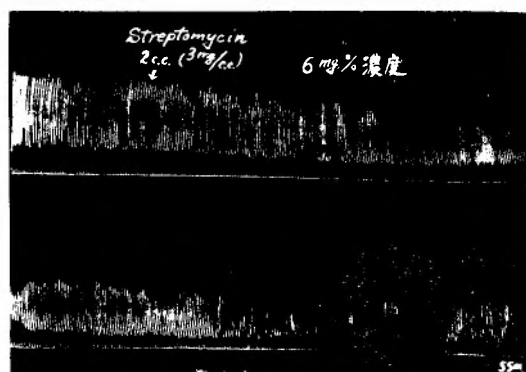
濃度で蒸留水に溶解せしめ、これを原液として行つた実験では、Pc. は $0.25\mu/\text{cc}$ から $7.5\mu/\text{cc}$ の間において腸運動に対してほとんど無影響であつた。ただ1例のみにおいて、第7図のように、作用濃度 $1.25\mu/\text{cc}$ で最初やや刺激的に、6分以降は徐々に抑制的に作用して、2時間後に復調した場合がある。

第3節 ストレプトマイシン

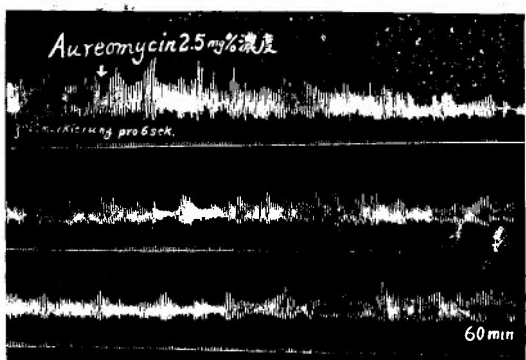
ストレプトマイシン (以下 S. M. と略記する) 3mg



第 7 図



第 8 図

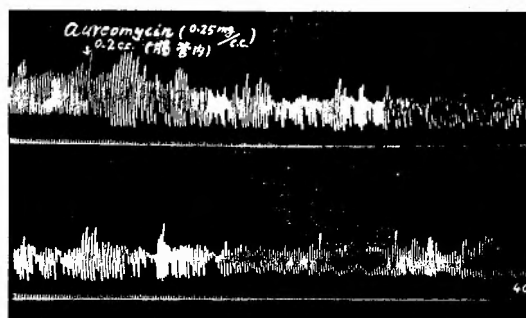


第 9 図

/cc 液を原液として種々の濃度に作用させたとき、 $2.5\text{mg}\%$ 以下の濃度では影響がなかつたが、 $5\text{mg}\%$ 以上では腸運動抑制的に作用した。第8図は原液 2cc すなわち $6\text{mg}\%$ 濃度のときで、注入後漸次抑制的に作用して、25分頃からは回復の徴を認められたが、55分でもなお完全に腸運動は回復していない。

第4節 クロールテトラサイクリン

クロールテトラサイクリン (以下 A. M. と略記する) $0.5\text{mg}/\text{cc}$ の溶液を原液として実験した結果は、 $1\text{mg}\%$ 作用濃度以上で腸運動を抑制した。第9図は $2.5\text{mg}\%$ 濃度を作用させたときで、薬剤注入直後はやや刺激的に作用したが、そののちは次第に抑制的となり、30分頃から徐々に回復して、60分後では注入前とほぼ同じ程度となつた。さらに、 $0.25\text{mg}/\text{cc}$ 液 0.2cc を腸管内に注入したときは、第10図のごとく、注入後2



第 10 図

ないし3分間はやはりやや刺激的であるが、5分目頃からは次第に運動抑制的となり、40分後でもなお注入前の運動にはおよばなかつた。

第5節 クロラムフェニコール

クロラムフェニコール (以下 C. M. と略記する) $1\text{mg}/\text{cc}$ 液を原液として使用すると、 $1.5\text{mg}\%$ 作用濃

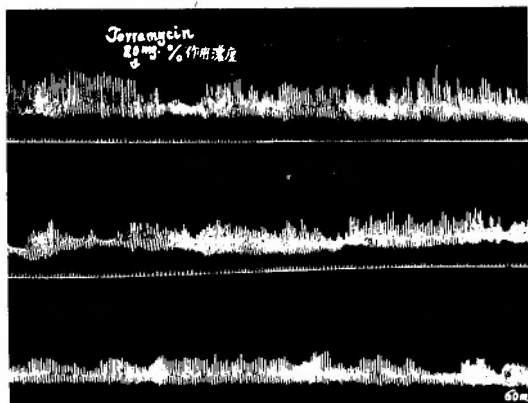


第 11 図

度以下では腸運動の変化はないが、2mg%濃度以上で腸運動を抑制した。第11図はC. M. 5mg%作用濃度のときで、薬液注入後次第に腸運動は減弱するが、50分後にはかなり回復している。

第6節 オキシテトラサイクリン

オキシテトラサイクリン（以下T. M.と略記する）1mg/cc液を原液として検討したが、15mg%濃度以下では影響がなく、20mg%濃度以上で抑制的に作用した。第12図はT. M. 20mg%作用濃度のときで、薬



第12図

液注入後の腸運動は徐々に減弱している。

第3章 小括と考按

以上の成績を総合すると、第1表のごとくで、サルファ剤はDomianが家兎の腸管運動に対してやや刺激的に作用する以外には、いずれも一定濃度以上において運動抑制的に作用した。しかし、Domianと

いえども、腸管内注入実験では最初刺激的に作用するが、漸次運動抑制作用に移行した。さらに、Pc.は無影響、S. M., A. M., C. M. および T. M. はいずれも高濃度で腸運動抑制的となり、岩川¹⁾、菅野⁶⁾、井沢⁴⁾⁵⁾らの実験成績とほぼ一致している。ただしこれらの濃度は、外科臨牀において日常化学療法剤ないし抗生物質の全身性投与によつてえられる腹腔内濃度に比較すれば、かなり高い濃度である。

このような化学療法剤の示す腸運動抑制作用に関して井沢は、交感神経亢進系をAdrenalinで刺激したのちにおいて、これにサルファ剤を加えても抑制作用を示さず、交感神経亢進系をErgotaminで麻痺させて、その運動を抑制されたものに対してもサルファ剤は作用をあらわさないこと、またPilocarpin, Physostigmin, Acetylcholinで副交感神経末梢を刺激すると運動は亢進するが、サルファ剤によつて抑制せられ、反対にサルファ剤で抑制せられたものはこれら副交感神経亢奮剤によつて運動の亢進されること、およびAtoropinで副交感神経を麻痺しておいたときには、サルファ剤は影響をおよぼさないなどの事実をあげて、サルファ剤は副交感神経末梢刺激剤と拮抗的に作用する。すなわちAtoropinのように副交感神経末梢を麻痺して腸運動を抑制すると考えた。また、菅野もAcetosulfamin以外のサルファ剤、S. M., A. M. および T. M. についても、腸運動抑制の場合には迷走神経刺激剤Acetylcholinにより著明に影響を受けるが、交感神経麻痺剤Ergotoxinでは影響を受けない事実を認めている。

第2部 家兎腸運動におよぼす実験的腹膜炎時の化学療法剤の影響について

第1章 実験方法

1) 実験動物：体重1.5kgないし2kgの家兎を用い試験前日はつぎに記載する方法で実験的腹膜炎をおこさせたのち、軽食を与えるが、試験当日には絶食させた。

2) 腹膜炎起炎法

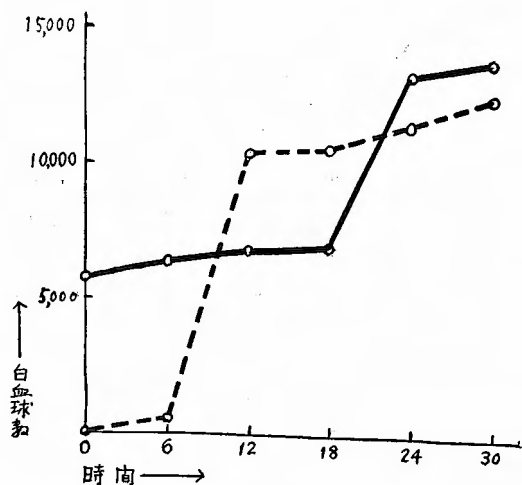
イ) ブドウ球菌性腹膜炎：黄色ブドウ球菌209P株の24時間Bouillon培養液10ccを、家兎下腹部正中線の中央部で腹腔内に注射して、24時間後に実験に供した。

ロ) 大腸菌性腹膜炎：大腸菌京大微生物学教室No. 11株の24時間Bouillon培養液10ccを注射後、24時間

で実験した。

なお、実験的な上記の方法によつて、はたして腹膜炎をおこしたか否かを確認するために、ブドウ球菌Bouillon培養10ccを腹腔内に注入したのちの家兎の血中および腹水中白血球数の消長をみると、第13図のよう、末梢血中および腹水中白血球はいずれも24時間後に著明に増加しており、また開腹所見でも、腹水や胆汁の潅留および線維素性癒着がみとめられ、組織標本所見でも、第14図のごとく、白血球浸潤、線維素の析出等が証明されて、明かに腹膜炎の惹起されていることが証明された。

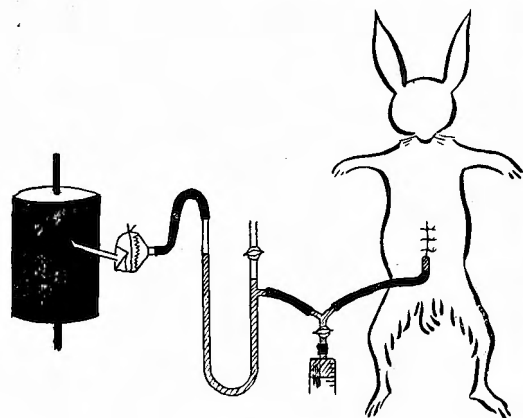
3) 腸運動試験方法：前述の方法で実験的腹膜炎をおこした試験獣をウレタン麻痺下で開腹して、第15図の



第13図 ブドウ球菌24時間 Bouillon 培養10cc腹腔内注入後の
家兎末梢血中 (—○—) および
腹水中 (.....○.....)
白血球数の消長



第14図



第15図 Straub 法

ように廻腸末端部に近いところで腸管を5ないし6cmの範囲にわたって結紮・遮断し、その肛門側端からカニューレを挿入、腹壁を一次的に閉鎖し、カニューレを Straub⁸⁾の方法で水圧計を介して Maas の容積描記器に連絡し、腸内圧の変動を記載せしめた。このさい、腸管結紮による腸閉塞症の症状の併発することをおそれ、試用腸管からさらに約30cm口側で腸管を結紮遮断した。また、腸管結紮にさいしては、腸管付着部の腸間膜血管を可及的に避けて結紮した。もち論被検薬剤投与前の腸管運動が一定するのを確かめてから本実験に移った。

4) 化学療法剤ないし抗生物質の投与方法：つぎの3方法に分けた。

- イ) 非経口的全身性投与
- ロ) 経口的全身性投与
- ハ) 腹腔内局所性投与

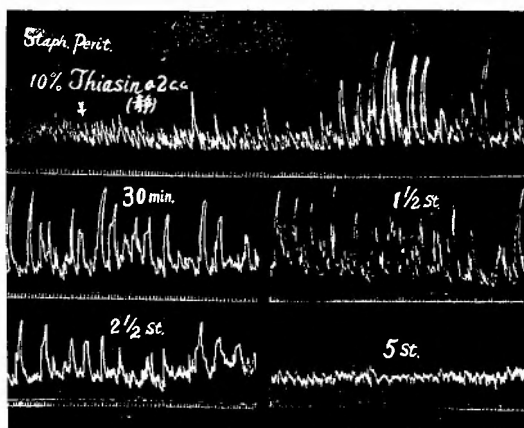
第1節 化学療法剤の非経口的全身性投与

今日の化学療法剤は、注射により全身性に使用される場合があるので、わたくしも家兎臀筋内に筋注し、または家兎耳静脈あるいは股静脈内に静注した。

第1項 サルファ剤

A) ブドウ球菌性腹膜炎

1) 10% Thiasin (3,4-dimethyl-5-sulfanilamido-isoxazole) : 静注のとき、0.2ccでは注射後8分目頃から腸蠕動が亢進しはじめ、30分目から1時間半頃まで著明な運動の亢進を示すが、3時間目前後からは次第に減弱した(第16図)。



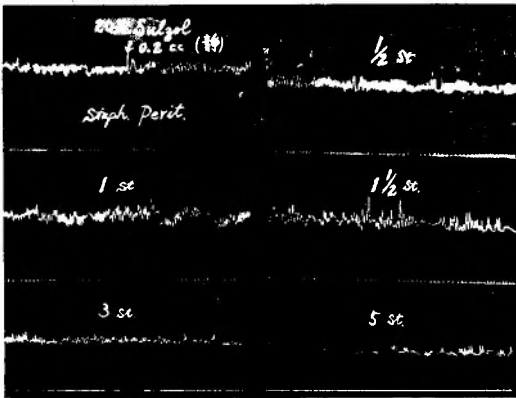
第16図

0.3cc 静注のときには、注射直後一時的に腸運動の抑制をみられたが、5ないし6分目頃からは次第に亢

進しはじめて、2時間半から3時間にいたるものなお著明な蠕動亢進がみられた。

0.5cc静注のさいにも、ほぼ同様の成績をえた。

2) 20% Sulzol (p-aminobenzol-sulfanilamido-thiazol): 0.2cc静注では、注射後20分で腸運動はやや亢進しはじめるが、この亢進の程度は比較的軽微である。これは1時間半後頃が最高となるが、その持続時間は2時間程度であつた(第17図)。



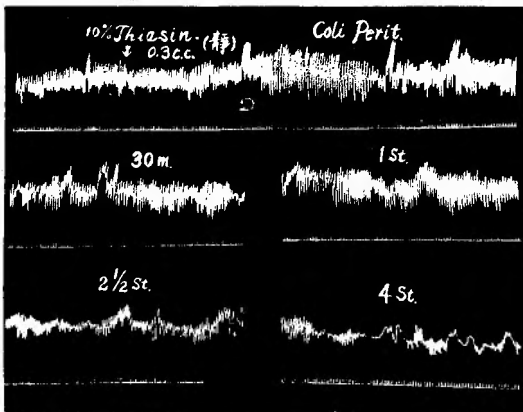
第 17 図

0.3cc 静注のときもほぼ同様であるが、効力の発現は前者より速で、静注後約12分であつた。

B) 大腸菌性腹膜炎

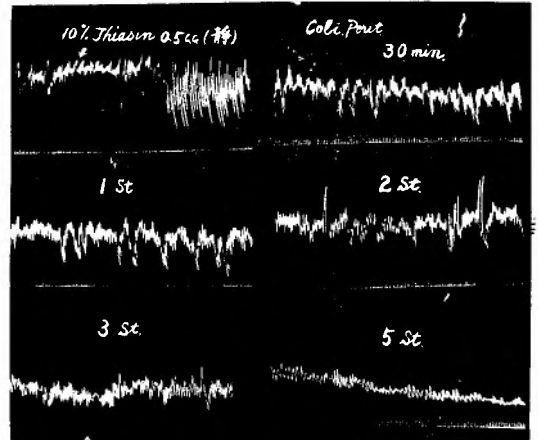
1) 10% Thiasin: 0.2cc静注では、注射後5分から軽度の運動亢進が認められ、1時間ないし2時間はやや亢進的であるが、その後は次第に低下の一途をたどる。

0.3cc 静注では、5分後から腸緊張もやや上昇し、蠕動運動も漸次亢進しはじめて1時間半まで持長するが、2時間半では、すでに低下している(第18図)。



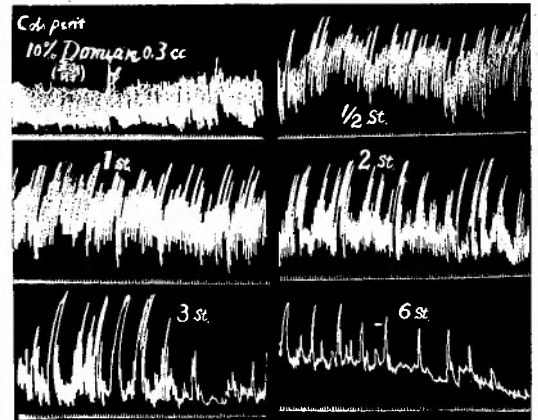
第 18 図

0.5cc使用のさいには、3分後一時的に Tonus が低下したが、蠕動は著明に亢進しはじめて2時間でなお亢進的であつた。しかし、2時間半ですでに注射前の状態にかえり、以後は収縮回数・Tonus・振幅ともに次第に減少した(第19図)。



第 19 図

2) 10% Domian: 0.3cc 静注では、注射後徐々に Tonus・蠕動ともに亢進し、とくに15分目頃から強くなり、1時間から3時間目までがもつとも著明で、5時間後にもなお著明な蠕動がみられた(第20図)。



第 20 図

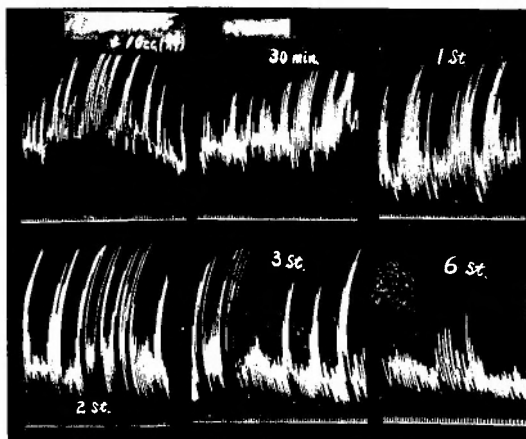
0.5cc 静注の場合には、12分後から蠕動が亢進し、1時間半でもつとも強く、6時間後においてもなお著明な運動亢進が認められた。

C) 対照実験

腹膜炎前処置を施されていない健常家兎において、開腹後同様な操作を行つて、10% Domian 1.0ccを静注した成績は第21図のごとく、注射後一時的に腸の

第2表 サルファ剤非経口的全身性投与時の腸運動の変動

化 学 剤	投 与 量	投 与 法	効 力 発 現 時 間	1/2時	1	1 1/2	2	2 1/2	3	3 1/2	4	4 1/2	5	5 1/2	6
ブドウ球菌性腹膜炎	10% サジン ア	0.2cc	静 注	8分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		0.3cc	"	5分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		0.5cc	"	5分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20% サルゾ ン	0.2cc	静 注	20分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		0.3cc	"	12分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
大腸菌性腹膜炎	10% サジン ア	0.2cc	静 注	5分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		0.3cc	"	5分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		0.5cc	"	3分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	10% ドミ ン	0.3cc	静 注	15分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		0.5cc	"	12分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
対 照	10% ドミ ン	1.0cc	静 注	注 射 後 運動低下	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+



第 21 図

Tonus・収縮回数・振幅ともにやや減弱するが、17分目頃から漸次注射前の状態に復帰し、2時間から3時間目頃までとくに亢進的で、5時間後にも注射前に較べて亢進していた。

D) 小括と考案

以上の実験成績を総括すると第2表のごとくである。

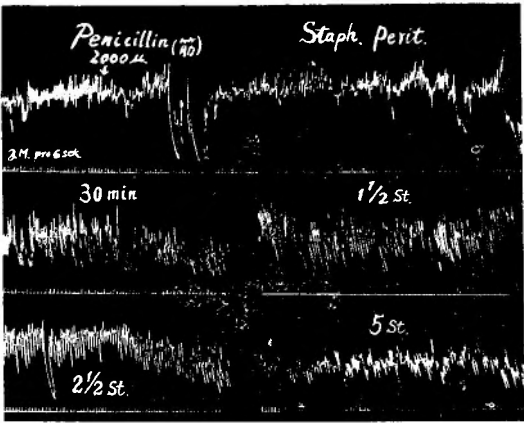
一般にサルファ剤の腸運動抑制の効果は、剔出腸管運動実験ならびに家兎生体内実験において、岩川・井沢・菅野も認めているところであり、わたくしも前述の剔出腸管実験において、Domian 以外のサルファ剤には腸運動抑制作用のあることを認めている。こ

れに反して、実験的腹膜炎においては、これらサルファ剤はその静注後間もなく腸運動促進の効果を示した。わたくしの実験に試用したサルファ剤の種類はなおすくなすぎる憾はあるが、実験的ブドウ球菌性腹膜炎時の腸運動に与える効果については、Thiasinの方がSulzolより有効で、10%Thiasin 0.2ないし0.5cc静注(体重50kgの人体に換算すれば5ないし12.5cc)で、注射後5ないし8分目から運動亢進効果を示し、その作用は2時間半から3時間半にわたって持長した。しかし、大腸菌性腹膜炎時の腸運動に対しては、Thiasinは余り効果的でなく、Domian 0.3ないし0.5cc静注で12ないし15分目頃から腸運動の改善がみられ、これはさらに5時間から6時間後にいたるまで持長した。これを、わたくしの行つた対照実験および剔出腸管運動実験においてみられた Domian の腸運動亢進効果と考えあわせてみると、大腸菌性腹膜炎時に Domian を投与することは、腸運動回復の上からみても有利ではなかろうかと思われる。

第2項 Pc.

A) ブドウ球菌性腹膜炎

結晶 Pc 2,000 単位を筋注すると、注射後 Tonus および蠕動は一時的に低下するが、漸次復調して、25分目頃から蠕動は規則正しくなり、振幅も増加し、30分から2時間半まで著明に亢進する。その後は次第に減弱するが、5時間後においてもなお注射前よりは良好な亢進運動を呈した(第22図)。



第 22 図

3,000単位および5,000単位筋注時もほぼ同様の結果をみられたが、効力発現時間は大体20分で、1時間から2時間半頃まで最良の蠕動運動を呈し、6時間後でもなお効果的であつた。

5,000単位静注の時には、15分前後から効力を發揮して、1時間前後にわたりとくに著明な蠕動の亢進をみたが、3時間以降は次第に減弱した。

B) 大腸菌性腹膜炎

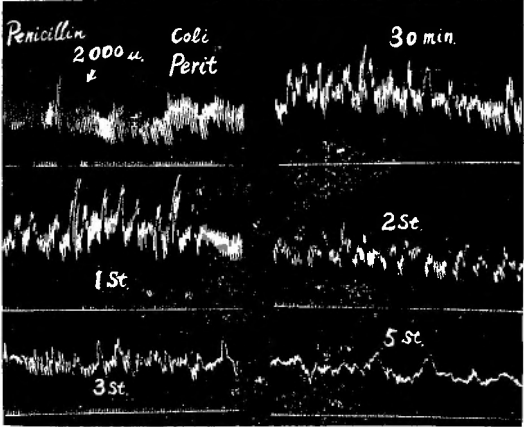
2,000単位筋注では、注射後3分程はTonus・蠕動ともに一時的に減弱したが、徐々に亢進して、30分から1時間目では運動は軽度亢進し、2時間目以降は運動減弱の一途をたどつた(第23図)。

5,000単位筋注の場合でもほぼ同様であつた。

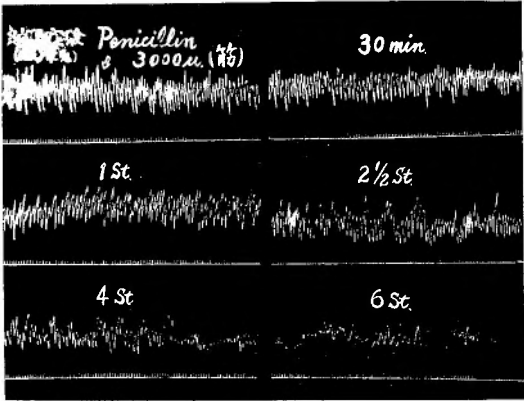
C) 対照実験

健康家兎にPc.3,000単位を筋注してえた成績は第24図の通りで、注射後2時間半頃までほとんど著明な変化がなく、それ以後は次第に腸運動の低下が認められた。

D) 小括と考察



第 23 図



第 24 図

岩川も剔出腸管および腹窓法実験において、Pc.を全身性に大量投与しても腸運動に対してほとんど影響のないことを認めているが、わたくしのMagnus法および生体内実験においても、Pc.の全身性投与は腸運動に大した変化をおよぼさなかつた。

第 3 表 ペニシリン非経口的全身性投与時の腸運動の変動

	投与量	投与方法	効力発現時間	1/2時	1	1 1/2	2	2 1/2	3	3 1/2	4	4 1/2	5	5 1/2	6
ブドウ球菌性腹膜炎	2,000u	筋注	25分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3,000u	"	20分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5,000u	"	20分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5,000u	静注	15分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
大性炎腸腹菌膜	2,000u	筋注	無効	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5,000u	"	"	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
対照	3,000u	筋注	無効	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-

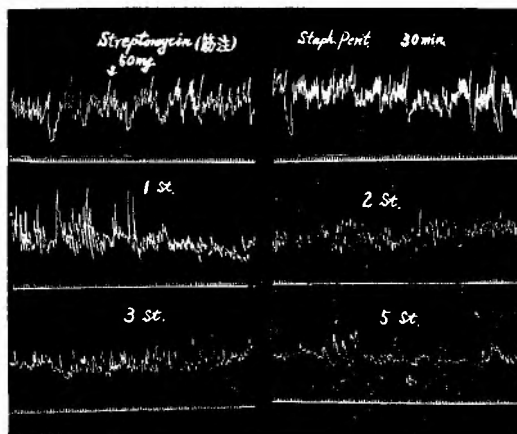
わたくしの実験成績を綜合したのが第3表で、ブドウ球菌性腹膜炎時における腸運動に対して、Pc. 2,000ないし5,000単位筋注で良果を発揮し、5ないし6時間後でもなお有効であつた。しかし、大腸菌性腹膜炎時にPc.を筋注するのみでは、その腸運動に対してほとんどみるべき効果をあげえなかつた。

第3項 S. M.

A) ブドウ球菌性腹膜炎

S. M. 30mg筋注では、注射後の腸運動はほとんど減弱の一途をたどり、無効であつた。

50mg筋注でも、注射後余り著明な変動がなく、30分から1時間前後やや亢進的であるが、それ以後は蠕動・振幅・収縮回数とも次第に減弱した(第25図)。



第 25 図

100mg筋注ののちは、20分目頃から効力を発揮し、1時間から3時間目で蠕動は著明に亢進し、それ以後は徐々に減弱したが、6時間後にもなお注射前よりは効果的であつた。

B) 大腸菌性腹膜炎

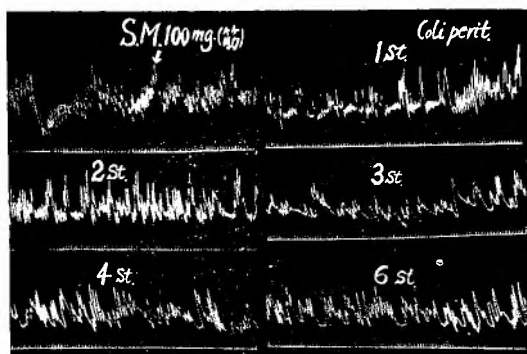
S. M. 30mgおよび50mg筋注では、約30分後軽度に運動亢進的であつたが、以後は次第に減弱した。

100mg筋注のとき、10分後から腸運動が亢進し、1時間目から3時間半頃まで著明な運動を続け、以後は次第に減弱した。しかし、6時間後でもなお良好な蠕動運動を呈している(第26図)。

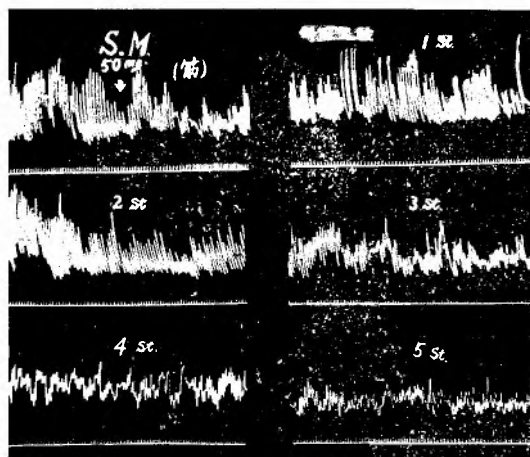
C) 対照実験

腹膜炎前処置を施されていない家兎に、S. M. 50mgを筋注しても、約2時間後までほとんど影響がなく、3時間以後は漸次減弱している(第27図)。

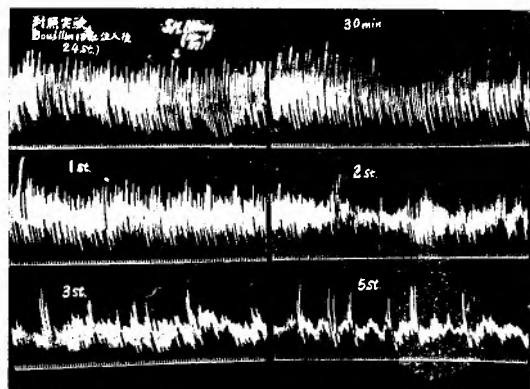
これに反して、実験前日家兎腹腔内へ無菌的 Bouillon 10cc を注射したのち、24時間目に行つた実験では



第 26 図



第 27 図



第 28 図

S. M. 100mg筋注で、注射後約30分目に腸運動のやや亢進する状況を認めえたが、それ以後蠕動は次第に不規則となるとともに減弱した(第28図)。

D) 小括と考案

以上の成績を綜合すると第4表のごとくで、ブドウ

第4表 ストレプトマイシン非経口的全身性投与時の腸運動の変動

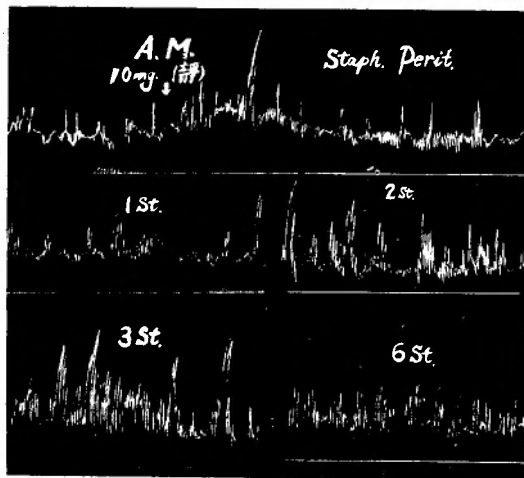
	投与量	投与方法	効力発現時間	1/2時	1	1 1/2	2	2 1/2	3	3 1/2	4	4 1/2	5	5 1/2	6
ブ菌炎 ド性 ウ腹 球膜	30mg	筋注	無効	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	50mg	〃	無効	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	100mg	〃	20分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
大腸菌性 腹膜炎	30mg	筋注	無効	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	50mg	〃	無効	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	100mg	〃	10分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
対照	50mg	筋注	無効	±	±	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—
	100mg (ブイオン 注入後)	〃	無効	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

球菌性および大腸菌性腹膜炎いずれの場合においても S. M. 30mg, 50mg 程度の筋注では著効がなく, 100mg を使用するとはじめて有効に作用し, しかもこのさいには, 注射6時間後にいたるまでその効果が持長された。

第4項 A. M.

A) ブドウ球菌性腹膜炎

A. M. 2.5mg/cc液 4ccすなわち 10mg を徐々に静注すると, 注射直後蠕動は一時的に亢進して, Tonus も上昇したが, 3分過ぎから徐々に低下して, 約20分後から再び亢進しはじめ, 2時間目から3時間半でもつとも強く, 6時間後もなお良好な蠕動を呈した(第29図)。



第 29 図

5mg 静注ののちもほぼ同様で, 2時間半から3時間半の間に著明な運動亢進を示した。

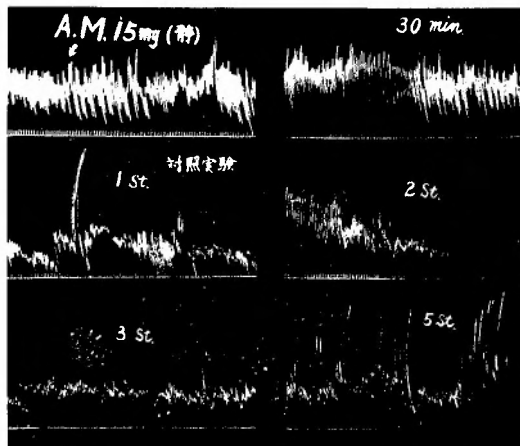
B) 大腸菌性腹膜炎

A. M. 5mg 静注のときには, 注射直後から徐々に蠕動が亢進して, 4時間半頃まで良好な運動を続けたがそれ以後は次第に減弱している。

15mg 静注では, 注射後一時的に腸運動の減弱をみたが, 19分目頃から亢進しはじめて, 6時間後まで有効に作用した。しかし, ブドウ球菌性腹膜炎の場合のように, 著明な運動亢進はみられなかった。

C) 対照実験

健康家兎に A. M. 15mg を静注したものの成績では, 注射直後の蠕動はその振幅を増加し, Tonus もまたやや上昇するが, 8分目頃からは徐々に減弱して, 30分前後で再びやや亢進的となり, 1時間目頃からは次第に蠕動の減弱がみられた(第30図)。



第 30 図

D) 小括と考案

以上の成績を総合すると第5表のごとくである。

岩川が行った健康家兎における腹窓法実験によれば

第5表 クロールテトラサイクリン非経口的全身性投与時の腸運動の変動

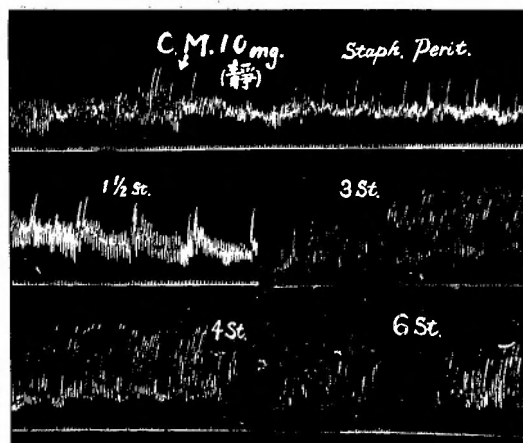
	投与量	投与方法	効力発現時間	1/2時	1	1½	2	2½	3	3½	4	4½	5	5½	6
ブドウ球菌性腹膜炎	5mg	静注	注射後徐々に亢進	+	+	+	+	++	++	++	+	+	+	+	+
	10mg	"	注射後一時的に亢進, 20分後亢進	+	+	+	++	++	++	++	+	+	+	+	+
大腸菌性腹膜炎	5mg	静注	注射後徐々に亢進	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-
	15mg	"	注射後低下, 19分後より亢進	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
対照	15mg	静注	注射直後より亢進	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

家兎体重毎kg A. M. 20mg静注で、蠕動はやや亢進し振子運動は小さくなり、その回数もやや抑制されたがとくに著明な影響はなかつたとのことである。わたくしの対照実験によれば、A. M. のみの静注後はじめは幾分刺激性的で、腸運動亢進的に作用したが、1時間目頃から次第に抑制的に作用した。このような注射時の刺激作用のためか、腹膜炎の場合にも注射直後から腸運動は亢進し、いずれも長時間有効に作用し、とくに同じ程度の使用量では、大腸菌性腹膜炎よりもブドウ球菌性腹膜炎時の腸運動に対する効果の方が大きいようであつた。

第5項 C. M.

A) ブドウ球菌性腹膜炎

C. M. 10mgを静注すると、注射直後からかなり運動抑制的に作用したが、1時間頃までに徐々に恢復して、それ以後は次第に腸運動亢進的となり、3時間目ないし4時間半頃までもつとも著明に亢進し、6時間後にもなお良好な運動を認めえた(第31図)。



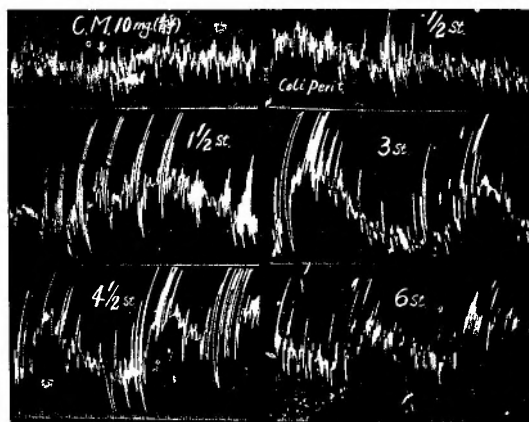
第 31 図

B) 大腸菌性腹膜炎

C. M. 5mg静注直後から腸運動は亢進して、2時間

頃までやや亢進的に作用したが、以後は徐々に低下している。

10mg静注直後 Tonus がやや上昇したが、蠕動には著変がなく、5分後頃から次第に運動亢進的となり1時間20分目頃からはとくに強化され、6時間後においてもなお著しい蠕動亢進効果を認めえている(第32図)。



第 32 図

C) 小括と考案

以上の成績を表示すれば、第6表のごとくなる。

ブドウ球菌性ならびに大腸菌性腹膜炎のいずれの場合においても、10mg静注では長時間におよぶ著明な腸運動亢進の効果が認められた。それゆえC. M. は腹膜炎時の腸運動促進の点からみても、きわめて有効な化学療法剤であると思われる。

第6項 化学療法剤併用の効果

以上はいずれも化学療法剤ないし抗生物質を単独投与した場合であるが、腹膜炎に対する抗生物質併用の効果はすでに諸家の認めるところであり、わたくしも実験的腹膜炎時の腸運動に対する影響について、Pc. と S. M. との併用の効果を検討してみた。

A) ブドウ球菌性腹膜炎

結果では前述の通り、Pc. 単独ではほとんど無効で、S.M. 単独でも 100mg を要したが、Pc. 1,000 単位と S.M. 20mg とを併用した場合には著効をえている。

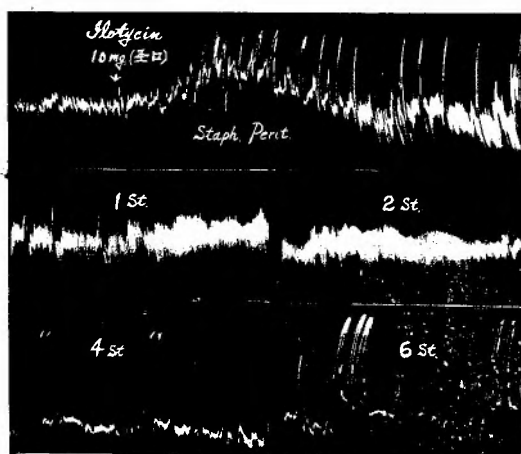
第 2 節 抗生物質の経口的全身性投与

サルファ剤、A. M., C. M., T. M. およびエリスロマイシン（以下 I. T. と略記する）等は今日主として経口的に使用せられている薬剤である。それゆえ、わたくしも家兎の口腔内から食道内にゴム管を通して各種化学療法剤を注入し、その腸運動におよぼす影響を観察した。

A) ブドウ球菌性腹膜炎

T. M. 10mg を生理食塩水 1cc に浮遊させ注入したところ、注入後徐々に蠕動は亢進して、とくに 4 時間目頃からは強い蠕動亢進を認められた。

I. T. 10mg 注入 2 分後からは、蠕動とともに Tonus も一時的に上昇した。この Tonus は 6 分程で復元したが、蠕動は著明に亢進したまゝで、2 時間過ぎまで規則正しい収縮運動を続け、その後は一時的に低下しつつも、4 時間目頃からは時折緊張性収縮を交えた強い収縮曲線を描いている（第 35 図）。



第 35 図

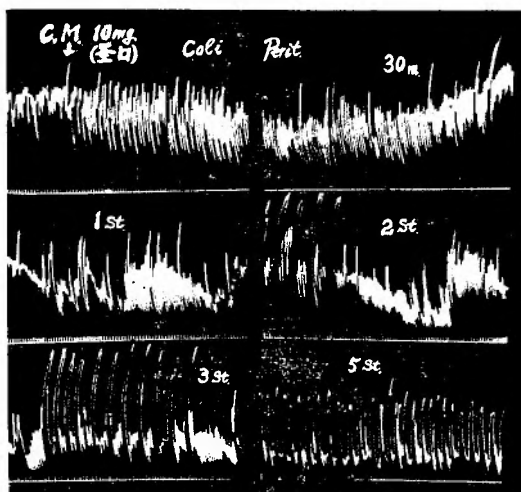
B) 大腸菌性腹膜炎

A. M. 10mg 注入後蠕動は徐々に亢進しはじめ、40 分から 2 時間目頃まで著明に亢進するが、それ以後の腸運動は次第に減弱するのが認められた。しかし、6 時間後でもなお注入前よりは亢進的であつた。

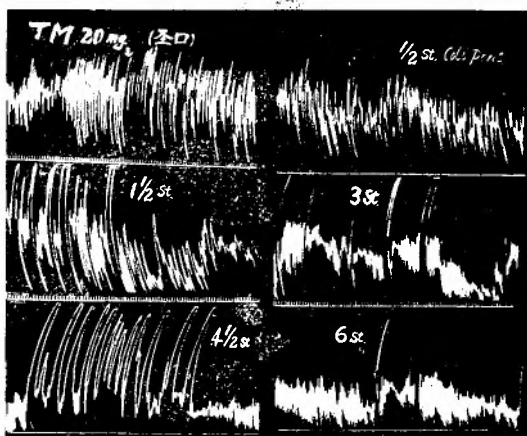
C. M. 10mg 投与後、腸運動は徐々に振幅を増加し、30 分目頃からは緊張性収縮をともなう著明な蠕動を示し、2 時間頃からは緊張性運動の回数が増加して、5 時間目頃には細かい運動のすくない緊張性収縮を反覆

する運動のみとなつた（第 36 図）。

T. M. 20mg 注入後一時的に蠕動は亢進して、やや不規則となつたが、間もなく恢復して、1 時間前後では注入前の運動よりも低下した。しかし、1 時間 15 分目頃から再び蠕動が亢進しはじめ、著明な緊張性収縮運動をともないつゝ、5 時間頃まで強い蠕動亢進が認められた（第 37 図）。



第 36 図



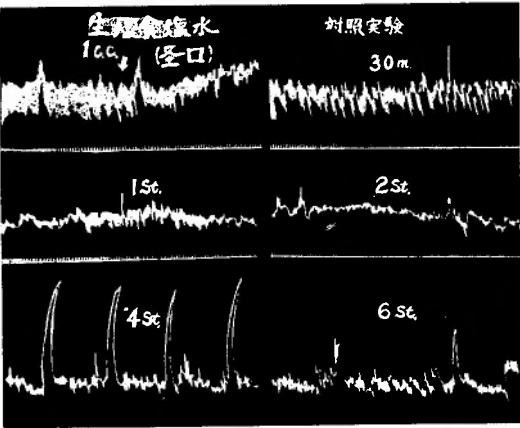
第 37 図

I. T. 5mg 注入後蠕動はやや亢進したが、とくに 10 分から 40 分頃まで強化され、その後 2 時間半頃までの運動は低下して、3 時間目には再び緊張性収縮を交えた運動を呈して亢進し、6 時間後にもなお著明な運動を認めている。

C) 対照実験

以上の抗生物質ないし化学療法剤を経口的に投与し

たのちにおける蠕動亢進に対して、薬剤の溶媒として注入された生理食塩水の影響いかんを検討するために、さらにブドウ球菌性腹膜炎をおこした家兎において、同じ方法で生理食塩水1cc経口投与した。その結果、注入直後 Tonus がやや上昇し、蠕動には変化が余りなかつたが、5分後には正常に復帰し、以後次第に運動が減弱して、2時間30分頃からときおり緊張性収縮を交えてやや亢進的となつた。これは注入された食塩水自体、またはそれによつてひきおこされた腸運動が小腸の結紮部位に到達して、腸閉塞症状を呈し、その刺激が試用腸管部に波及しておこつた運動亢進ではあるまいかと思われる（第38図）。



第 38 図

D) 小括

以上の成績を綜合したのが第8表である。

被検薬剤溶液の注入直後および2時間30分目頃からみられた腸蠕動の亢進に対しては、もち論同時に溶媒として注入された生理食塩水の影響があつたと考えねばならないが、しかも抗生物質投与群においては、薬液注入後比較的早期から長期間にわたり、腸運動の亢進がみとめられるようである。

第8表 抗生物質経口の全身性投与時の腸運動の変動

	抗生物質	投与量	効力発現時間	½時	1	1½	2	2½	3	3½	4	4½	5	5½	6
ブドウ球菌性腹膜炎	T. M.	10mg	投与後徐々に亢進	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	I. T.	10 "	2 分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
大腸菌性腹膜炎	A. M.	10 "	投与後徐々に亢進	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	C. M.	10 "	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	T. M.	20 "	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	I. T.	5 "	10 分	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
対 照	生理食塩水	1 cc	投与後一時的亢進	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

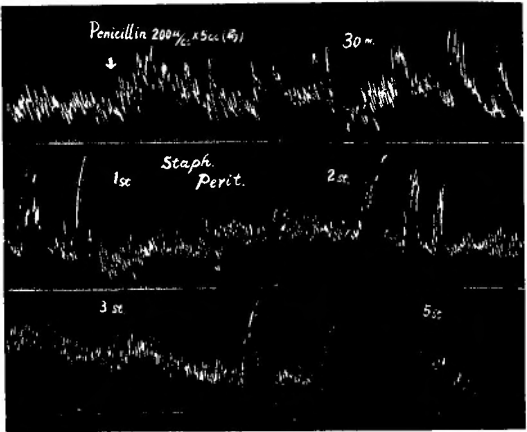
第3節 抗生物質の腹腔内局所性投与

高濃度抗生物質の抗菌効果を期待して、腹膜炎家兎の開腹と同時にあらかじめ腹腔内にビニール管を挿入しておき、前述の全身性投与時と同様の実験操作を加えたのち、挿入ビニール管から種々の濃度の抗生物質を注入して、腸管運動の変動を観察した。

第1項 Pc.

A) ブドウ球菌性腹膜炎

Pc. 200μ/cc の生理食塩水溶液5ccを家兎腹腔内に注入すると、注入直後から Tonus. 蠕動ともに約2時間にわたりとくに著明に亢進し、以後は次第に減弱の傾向をたどつたが、ほぼ5時間を経ても蠕動亢進の効果を認められた（第39図）。



第 39 図

Pc. 2,000μ/cc 液5cc注入後には著変がなく、20分後から徐々に蠕動が亢進しはじめ、3ないし6時間後が最高で、10時間後にもなお有効に作用した。

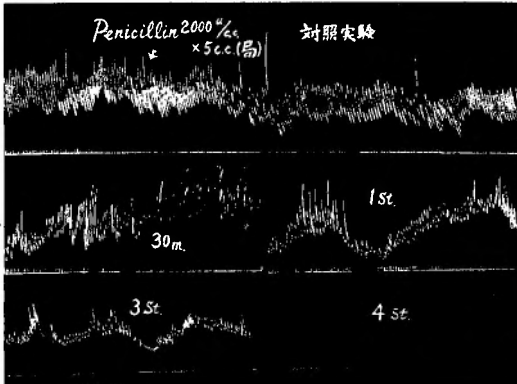
これに反して、Pc. 10,000μ/cc液1cc注入ののちには蠕動が徐々に減弱してやがて3時間目頃から腸管麻痺に移行した。

B) 大腸菌性腹膜炎

Pc. 2,000 μ /cc液5ccを注入したが、腸運動は漸次減弱して効果を認められなかった。

C) 対照実験

腹膜炎前処置を施されていない家兎の腹腔内にPc. 2,000 μ /cc液5ccを注入したとき、Tonus が漸次低下したが、蠕動には余り変化がなく、30分前後やや運動亢進的に作用し、その後は次第に抑制的に作用して、4時間目には麻痺状態となつた(第40図)。

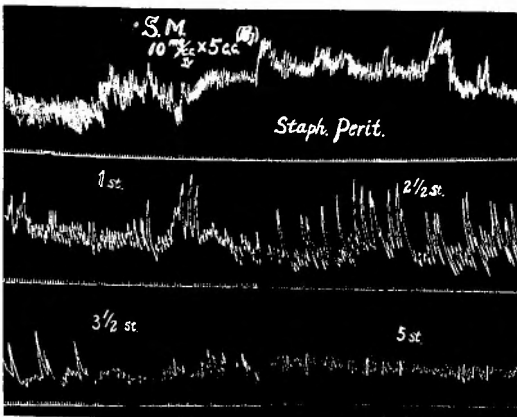


第 40 図

第 2 項 S. M.

A) ブドウ球菌性腹膜炎

S. M. 10mg/cc液5ccを注入したところ、一時的にTonus が上昇して振幅は減少したが、15分後には正常に復帰し、その後は徐々に蠕動の振幅を増加し、30分から2時間半頃までは著明に亢進した。しかし、3時間半頃から運動は次第に減弱した(第41図)。



第 41 図

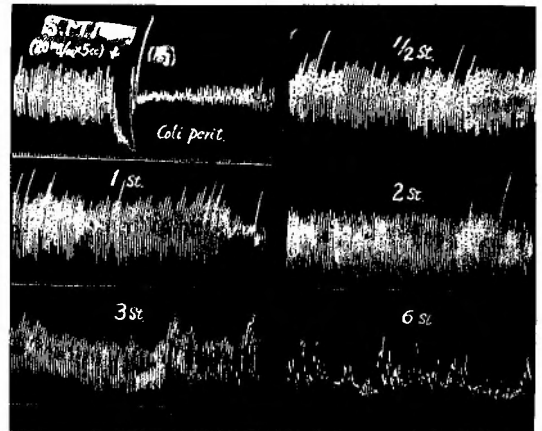
これに反して、S. M. 100mg/cc液1ccの使用では、注入直後から蠕動・Tonusともに低下して、以後腸

運動は減弱の一途をたどり、3時間目以降は全く麻痺状況に移行した。

B) 大腸菌性腹膜炎

10mg/cc液5cc注入では、注入直後の蠕動は亢進したが、1時間目頃から徐々に減弱して、4時間後に試験は死亡した。

20mg./cc液5cc注入のときには、注入後Tonusも一時的に低下して蠕動も小さくなつたが、徐々に恢復し30分ですでに注入前よりも亢進しており、さらに3時間後まで亢進的に作用したが、それ以後は減弱して、5時間から6時間目で再びやや亢進的となつた(第42図)。



第 42 図

C) 対照実験

健康家兎の腹腔内にS. M. 10mg/cc液5cc注入をしたところ、注入直後蠕動は弱くなつたが、間もなく恢復、35分頃までは著変がなく、以後は次第に減弱した。

第 3 項 A. M. および C. M.

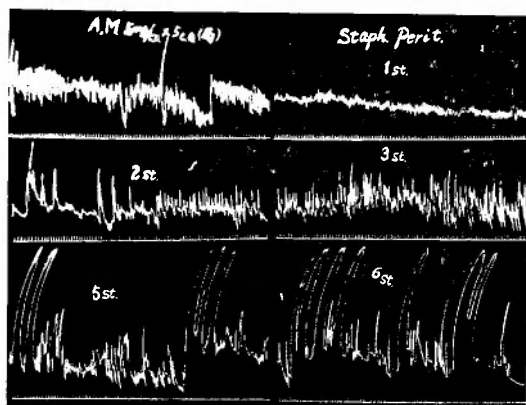
A) ブドウ球菌性腹膜炎

A. M. 5mg/cc液5cc注入後Tonusはやや低下したが、その運動はやや刺激的で、5分頃から徐々に振幅は縮小し、1時間20分頃から再び亢進しはじめ、2時間から3時間目でもつとも規則正しい蠕動を示し、5時間から6時間では著明な緊張性蠕動を反覆するにいたつた(第43図)。

C. M. 6mg/cc液5cc注入後Tonus・蠕動ともに亢進したが、5分程で正常に復帰し、30分から2時間前後まで再び亢進的となり、それ以後は次第に減弱した。

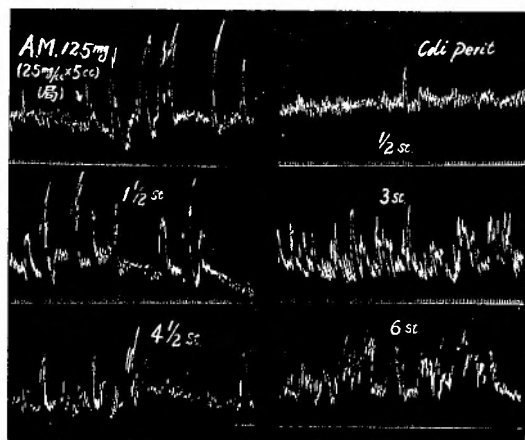
B) 大腸菌性腹膜炎

A. M. 2.5mg/cc液5cc注入後の蠕動は、一時的に著



第 43 図

明に亢進したが、6分頃から30分前後までは注入前と著変がなく、1時間目より再び亢進ははじめ、3時間から6時間にわたり著明な亢進状態をつづけた(第44図)。



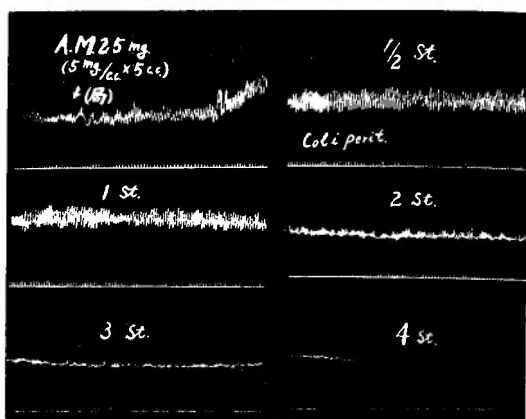
第 44 図

ところが、A. M. 5mg/cc液5cc注入の場合には、注入後から腸運動が徐々に亢進して、とくに4分頃からは Tonus の上昇とともに蠕動も亢進し、約1時間半まで亢進的に作用した。しかし、その後は次第に低下して、4時間目以降は腸管麻痺に移行した(第45図)。

第4項 小括と考案

実験成績の綜括が第9表である

菅野は動物実験で家兎腸管および腹窓法試験により、各種抗生物質ないし化学療法剤の腸運動におよぼす影響を観察した結果、Pc.は腸運動に対してやや



第 45 図

亢進的に作用するが、余り影響はないとのべた。わたくしの対照実験においては、Pc. 2,000 μ /cc液5cc注入で、はじめやや亢進的に、のちには抑制的に作用している。しかし、ブドウ球菌性腹膜炎に対しては、Pc. 10,000 μ /cc液1ccすなわち高濃度液によって腸運動が減弱し、麻痺状態に移行しているが、2,000 μ /cc液5ccまたは200 μ /cc液5cc程度の低濃度液の局所注入によつては、むしろ腸運動亢進の効果が認められた。大腸菌性腹膜炎に対しては、2,000 μ /cc液5cc注入のみの成績しかえられていないが、効果は余りなかつたようである。

S. M. は、わたくしの行つた対照実験において、腸運動抑制的に作用し、菅野の実験でも強い腸管の貧血と運動抑制作用を認めている。腹膜炎時の腸運動におよぼす作用をみると、20mg/cc液5ccを注入する程度の低濃度液では、そののち3時間前後まで腸運動亢進的に作用したが、100mg/cc液1ccの高濃度液注入では注入直後からかえつて強く抑制的となり、3時間目には麻痺状態を呈している。このことは、S. M. の腸運動抑制作用に基因するものではないかと思われる。

A. M. についても、菅野はその40mg腹腔内注入による腸運動の抑制を認めている。わたくしの成績でも大腸菌性腹膜炎の場合、5mg/cc液5cc注入で、はじめ腸運動亢進的に、のちには抑制的となつたが、2.5mg/cc液5cc注入では、6時間後にもむしろ良効を認めた。A. M. についても、やはり低濃度液が腸運動回復に有効に作用するものと思われる。

[illegible]

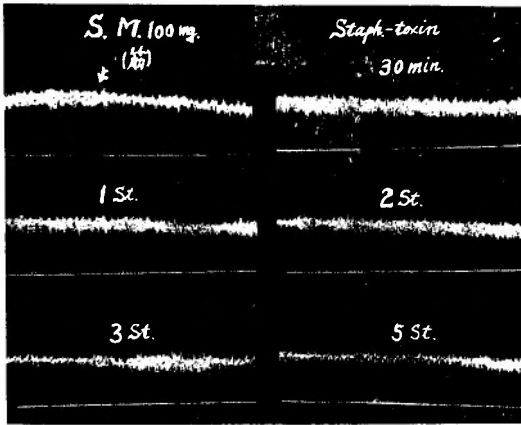
わたくしが第2部において述べた腹膜炎時の腸運動に与える抗生物質ないし化学療法剤の腸運動促進効果は、はたして抗生物質の細菌に対する一次的作用によるものか、または薬剤の細菌毒素におよぼす作用によるものかを検討するために、つぎのごとき実験を行った。

1 白金耳ずつ接種して、37°C 孵卵器で10日間培養したのち、これを松風Chamberland 型細菌濾過器 I₃ で濾過し、その濾液を細菌毒素液として、それぞれ5ccずつを家兎腹腔内に注入してから、24時間後に前編と同様の腸運動試験を試みた。

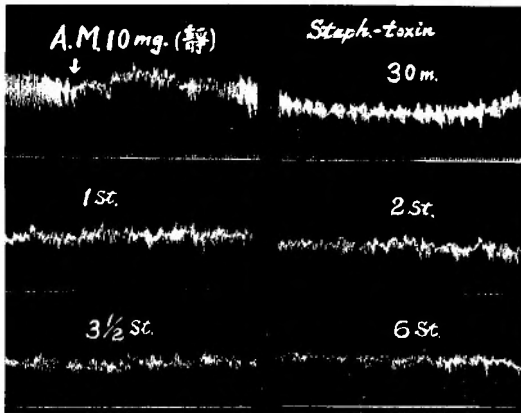
第1章 實驗成績

実験成績を表示すれば、第10表のごとくで、Pc., S. M. および A. M. はいずれも腸運動促進の効果をあら

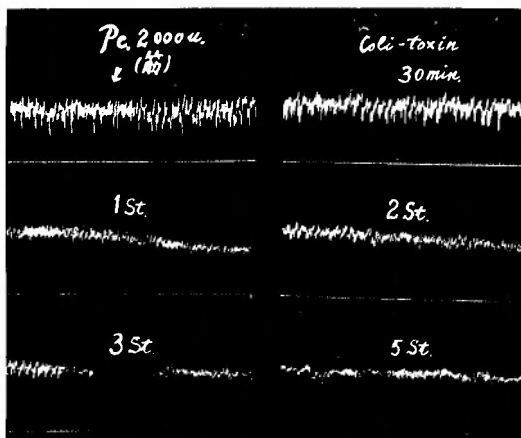
[illegible]



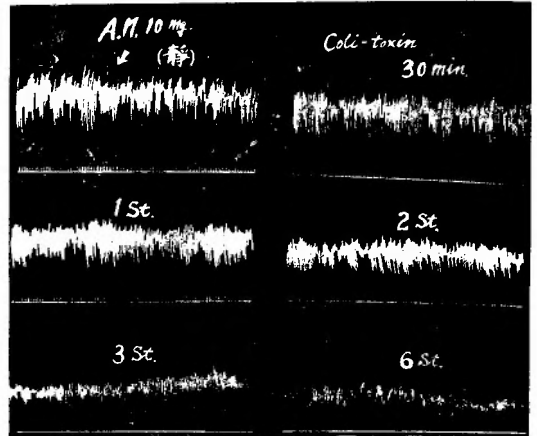
第 46 図



第 47 図



第 48 図



第 49 図

ときが、第46図で、第47図は A. M. 10mg 静注の場合であるが、いずれも腸運動に対しては大した影響がなく、腸運動は時間の経過とともに徐々に減弱している。

大腸菌性腹膜炎家兎に対する Pc. 2,000 単位筋注後の成績は第48図で、A. M. 10mg 静注の場合が第49図であるが、いずれもブドウ球菌毒素注入のときと同様に腸運動促進効果を認められなかった。

第3章 小括および考按

以上の結果からみると、抗生物質は細菌毒素性腹膜炎のさいの腸運動には無影響と思われ、ひいては第2部に記述された実験の結果、すなわち急性腹膜炎時の腸運動に与える各種抗生物質の効果は、主として抗生物質が病原菌に対して一次性に示す効菌効果に由来するものと考えねばならない。

考 察

1935年 Domagk¹⁰⁾がマウスの腹膜炎に対して Sulfonamid の有効なことを指摘して以来、Bower¹¹⁾は犬の実験的腹膜炎に Prontosil を使用し、Lockwood¹²⁾、Lehman¹³⁾らは臨床的にこれを追試した。ついで Jensen, Johnsurd, Nelson¹⁴⁾らはこれら薬剤の腹腔内使用をはじめ、Young & Cole¹⁵⁾はサルファ剤の腹腔内撒布が腹膜炎の予防とその治療とに有効であると述べた。これはわが国においても広く応用されたが、もともとサルファ剤の局所使用にあたっては、これが局所刺戟的に作用して腹膜炎を発生することがよくなくない。小林¹⁶⁾は実験的にも癒着の発生を認めており、かつサルファ剤は腹膜炎治療に対して効果のすぐ

わさなかつた。

ブドウ球菌性腹膜炎に対して、S. M. 100mg 筋注の

ないことをのべ、また石川¹⁷⁾は腸管癒着による再開腹症例を検討した結果、10% Homosulfamin が癒着防止の点および抗菌効果の点からみて、比較的良好であるとのべている。さらに木本・柳沢¹⁸⁾らは50%尿素液をサルファ剤に併用して腹腔内に注入すれば、尿素には線維素の折出を阻止する作用があるために、腹膜癒着を防止できるとした。しかし、加藤¹⁹⁾、菅野⁶⁾によれば、サルファ剤中 Homosulfamin のみには局所刺激作用がほとんどなく、適当の使用濃度においてはむしろ腸運動亢進的に作用することを明にし、それ以外のサルファ剤は局所刺激的かつ腸運動抑制的に作用し、尿素にも強い局所刺激作用があるので、むしろ強い癒着を生じやすいとのべている。

一方サルファ剤の腸運動におよぼす影響については前述の菅野の局所性投与に関する実験のほか、井沢、岩川らの剔出腸管ならびに生体内実験によるサルファ剤の全身性投与時の成績があるが、いずれもその腸運動抑制作用を認めている。わたくしの剔出腸管に対する実験でも、Domian 以外のサルファ剤はいずれも腸運動抑制的に作用したが、実験的腹膜炎においては、静注による全身性投与で、投与後3ないし20分目頃から2ないし3時間後にいたるまで、腸運動を促進し、とくに大腸菌性腹膜炎に対する Domian 静注の効果は著明で、長時間にわたり腸運動亢進的であつた。

Pc.については、Fauley & Duggan²⁰⁾が犬の実験的腹膜炎に使用し、また Crile²¹⁾が虫垂炎性腹膜炎に応用して以来、Altmeier,²²⁾ Colvin & Wallace²³⁾らは、とくに本剤の局所使用にその意義を認め、わが国においても坪井²⁴⁾、岡山²⁵⁾、笠笠²⁶⁾、柴田²⁸⁾、増田⁹⁾その他がいずれも臨床的あるいは実験的に良好な成績を報告している。ことに、増田は大腸菌50株中72%は20ないし50 μ /ccのPc.によつてその発育が阻止されたが、大部分の大腸菌はPenicillinaseを産生して、50株中の約半数は20 μ /ccのPc.を2時間で50%以上破壊すること、しかも大腸菌のPenicillinase産生能力には限度があることを報告し、さらに柴田はPc.は局所性にすくなくとも10万単位以上を使用せねばならぬと述べている。

一方Pc.の腹腔内局所使用と腸管癒着との関係について、石川¹⁷⁾は、開腹術のさいにPc.を局所性に注入された症例の再開腹時所見として、強度の腸管癒着のあることを認めて、Pc.の局所性使用が癒着の原因になるのではあるまいかと述べ、鈴木・栗田²⁹⁾も同様の経験および鶏胚心組織の体外培養、Pc.のマウス腹

腔内注入等の実験結果からみて、抗生物質を腹腔内に単独注入しても癒着は発現しないが、手術と併行すると、Pc., Acetosulfamin, Homosulfamin, S. M. の順に早期に高度の腹腔内癒着の発現することを認めている。菅野⁶⁾は家兎剔出腸管運動に対しては、Pc.の無影響なことをのべているが、さらに家兎腹窓法実験において、結晶Pc. 20,000単位(2cc)を腹腔内に注入すると、腸運動はやや亢進的となり、腸球の遊走・線維素の折出も増加して、4日目前後で癒着の形成をみるにいたるが、しかも局所的には悪影響が余りなく、腹腔内に大量のPc.を注入することは無意義なことではないと述べ、さらに木本・松葉³⁰⁾は50%尿素液5ないし10ccとPc. 10,000単位を腹腔内に併用すると、そのちにおけるPc.の血中濃度も高かつ有効時間も1時間程持長し、腹腔内残留Pc.濃度も高いので、9時間まで有効濃度を保持され、腹膜癒着も同時に防止できるとのべている。

また島田・羽鳥³²⁾は、開腹後家兎廻盲部に切開を加えて腸内容を塗布した1群と、開腹して大腸菌およびブドウ球菌培養菌液を注入した1群ならびに対照群に腹腔閉鎖と同時に腹腔内に種々の濃度のPc.を注入したうえ、さらに3日間Pc.を筋注して10日目に開腹し腹腔内癒着の状況、滲出液、膿瘍形成および腹膜炎の状況等を検した結果、1,000 μ /ccから2,000 μ /cc液を多量に注入すれば、腹膜癒着もすくなく腹膜炎に対してもつとも効果なことを認めている。わたくしの実験においても、全身性投与または局所性投与のいずれを問わず、Pc.は大腸菌性腹膜炎に対してほとんど無効であつた。また、ブドウ球菌性腹膜炎に対して、10,000 μ /cc液1ccを注入し、高濃度Pc.を局所性に作用させた結果、約3時間半後から腸管麻痺をおこすに至つたが、Pc. 2,000 μ /cc液5cc注入ではもつとも長時間にわたり、しかも著明に腸運動促進的に作用しており、この程度の局所使用が効果的であると思われ、羽鳥の実験成績と一致する点ははなはだ興味が深い。

S. M.については、Murphy, Ravdin および Zint-el³³⁾が犬の実験的腹膜炎に使用した結果、血中濃度よりも腹水中濃度が高く、腹膜炎に有効であつたとのべ、Pulaski, Seeley および Matthews³⁴⁾は臨床的腹膜炎症例に使用して著効をみとめ、限局性腹膜炎に対してはとくにPc.との併用がよいとのべている。この併用の問題に関しては後述する。

岩川¹⁷⁾は、家兎体重毎kg S. M. 0.1g 静注により腸蠕動がその強さおよび収縮回数ともに強く抑制される

ことを認め、菅野⁶⁾も家兎の腹腔内に注入された S. M. には腸運動を抑制する作用のあること、ならびに局所刺激作用を示すことを認めている。わたくしの実験においては、対照試験として行つた筋注による全身性投与のば合には、余り強くはないが蠕動抑制的に作用し、また大腸菌性あるいはブドウ球菌性腹膜炎をおこした家兎に対して、30mg ないし 50mg 程度の少量を投与するのみでは、腸運動の恢復の上に余り効果がなく、さらに投与量を増加して S. M. 100mg を筋注したとき、はじめて有効に作用した。また、S. M. の高濃度溶液を腹腔内に注入すると、局所刺激作用が強くて腸管は麻痺に陥るが、低濃度溶液の注入はかえつて腸運動亢進的に作用した。

腹膜炎に対する A. M. の効果についても諸家の報告がある。Ruthenberg & Schweinberg³⁵⁾は犬の実験的腹膜炎ならびに 67 例の腹部外科症例に対して A. M. が非常に有効で、A. M. 単独または Pc. と併用すると、とくに汎発性腹膜炎に著効があつたとのべ、柴田³⁶⁾も Pc. との併用によつて、術後の解熱までの日数および入院日数を短縮せしめたと報じている。Yeager & Byerly³⁷⁾は犬の実験的腹膜炎に対して、S. M., A. M. および C. M. の効果を比較して、14 日後の生存率は、対照 20%, S. M. (75mg 6 時間毎, 8 日間筋注) 60%, A. M. (100mg 1 日 4 回経口投与) 90% および C. M. (62.5mg 4 時間毎, 経口投与) 80% の成績をえている。また、Schweinberg & Glotzer³⁸⁾³⁹⁾は同様に犬の腹膜炎に A. M. を使用した結果、対照の生存率 10% に対して、経口投与例 75%, 筋注例 50%, 静注例では 12.5% の生存率をえたが、かように静注成績の悪いのは、薬剤の排泄が迅速なためと薬物の毒性に基因するとのべている。さらに、腹腔内局所注入例では生存率 80% となり、腹水の殺菌効果は腹腔使用例においてもつとも優秀であつたが、48 時間以上使用するとかえつて死を招く危険があり、ひいては実用上にも危険性があるとしている。

腹膜炎時の腸運動恢復の状況についてのわたくしの実験成績では、静注または経口投与のいずれのば合でも、注入後は腸運動が亢進され、しかもこれが長時間にわたつて持長した。また、局所性投与のさいには大腸菌性腹膜炎家兎に対して、5mg/cc 液 5cc の腹腔内注入後 4 時間で腸麻痺があらわれたが、2.5mg/cc 液 5cc の注入では、6 時間後にも著明な亢進運動を認められたから、A. M. の低濃度溶液を局所性に使用することは、やはり有効であると思われる。

C. M. に関する前述の Yeager³⁷⁾の実験において、A. M. の効果には劣るが、しかも A. M. 90% の生存率に対して C. M. は 80% を示しており、高田・藤田⁴⁰⁾は同じく腹膜炎犬に筋注したところ、対照の死亡率 100% に対して 18.2% の死亡率となり、臨床的にも虫垂穿孔性汎発性腹膜炎 4 例、限局性腹膜炎 3 例に手術に併用して C. M. を経口投与した結果、盲腸周囲膿瘍の 1 例には手術を行うことなく、C. M. の投与のみで全治せしめ、その他の症例にも良果をえている。

わたくしの実験においても、C. M. の静注または経口投与のいずれでも 10mg の使用で、腹膜炎時の腸の蠕動運動に対してきわめて有効に作用した。たゞ C. M. の腹腔内使用については、6mg/cc 液 5cc 注入のば合の成績のみしかえられていないが、腸運動に対する本剤の効果は余り認められなかつた。

T. M. については、Schatten & Abott⁴¹⁾は犬の腹膜炎に 2mg/cc の濃度で腹腔内に注入したところ、腹腔内変化がすくなく、良好な結果をえたと報告している。わたくしには経口投与時の実験成績しかないが、ブドウ球菌性、大腸菌性腹膜炎いずれのば合でも、腸蠕動の恢復に向つては有効であつた。

I. T. の経口投与についても検討したが、やはり腹膜炎時の腸蠕動亢進には有効であつた。

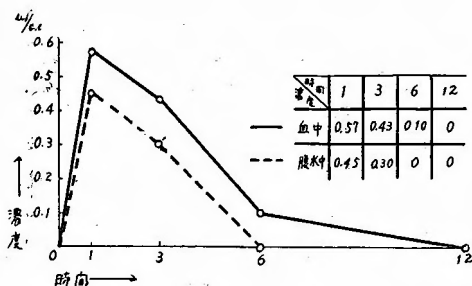
ついで、抗生物質併用の問題があるが、もともと腹膜炎は大腸菌、Welch 菌、腸球菌、ブドウ球菌などの混合感染によるものが多く、しかもこれら各種細菌の抗生物質に対する感受性は異なるのであるから、数種の抗生物質を併用して、その抗菌力の相加、相乗効果を発現させるとともに、耐性菌発現の防止および副作用の緩和が企てられるわけである。

Colvin & Wallace²³⁾は腹膜炎に対して、サルファ剤の局所使用、経口または静脈内投与、Pc. の腹腔内使用および筋注と、S. M. 筋注の各療法を適当に併用して著効があつたとのべ、Ruthenberg & Schweinberg³⁵⁾柴田、増田³⁶⁾も実験的臨床的に併用の効果を報告している。白羽および清水⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾は、試験管内実験および腹膜炎マウスの救命実験において、サルファ剤と Pc., Pc. と S. M. との併用効果を報告した。すなわち、大腸菌性腹膜炎マウスに対し単独救命量の 1/2 ~ 1/3 量の S. M. に、それだけでは到底救命量とはなりえないわずかの Pc. を併用することにより、すべての試験獣を救命しえている。わたくしの実験成績はきわめてわずかであり、しかも Pc. と S. M. との筋注併用効果についてのみの検討で、また Pc., S. M. の量的関

係を判然と規正することはできていないが、それぞれの単独投与量より遙かに少量の併用によつて、腸運動を著明に亢進せしめている。

さて以上の実験における腹膜炎時の腸運動亢進の効果は、細菌に対する抗生物質の一次的作用によるものか、あるいは細菌毒素に対する作用の結果現れる二次的現象かを検討するために、細菌毒素性腹膜炎に対する作用を検索した結果は、前述の通り、もとより細菌毒素に作用するものでないことが判明した。

今試みに、ブドウ球菌性腹膜炎家兎について、結晶Pc. 3,000 単位筋注後の腹腔内滲出液中のPc.濃度をバルブ重層法⁴⁵⁾⁴⁶⁾によつて検討したところ、第50図のごとく、注射後6時間まで有効濃度を維持していた。

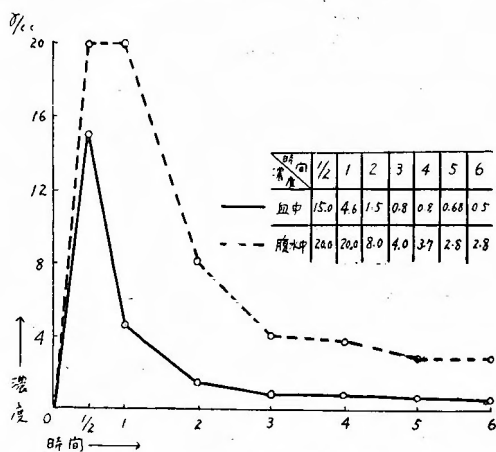


第50図 ブドウ球菌性腹膜炎家兎(体重1.5kg)に Pc. 3,000u 筋注後の血中および腹水中Pc. 濃度

矢島⁴⁷⁾の成績によれば、Pc. 500μ/kg を家兎の臀筋内に注射したのち、血中には7分30秒で0.19μ/cc ないし 0.39μ/cc の比較的高濃度 Pc. を証明できたが、このときの腹水中には証明されず、腹腔内では15分目から Pc. があらわれて、1時間で peak を示し、以後徐々に下降して4時間以上持長した。また Pc. の腹腔内使用のば合には、peak は7分30秒から30分の間にあり、右腹腔内に注入された Pc. は左腹腔内に速かに拡散して、腹膜漿液によつて30分後に約80倍に稀釈されたが約7時間にわたり有効濃度を持長していたとのべている。石井⁴⁸⁾はブドウ球菌性腹膜炎家兎に、Pc. 5,000単位を筋注して、腹水中への Pc. 移行濃度を検索した結果、1時間、2時間目は対照の方がやや著明に移行したが、炎症家兎では3時間で peak を作り、以後は対照群に較べて著明に移行しはじめ、6時間後でもなお高濃度を維持したとのべている。岡山²⁵⁾も臨床的に Pc. 30,000単位の腹腔内注入後、尿中排泄量および血中移行濃度を検索した結果、血中には6時間後でも 0.3μ/cc 程度が残留し、尿中には12時間後まで排泄さ

れ、かなり長時間にわたつて腹腔内に残留するものと推定した。さらに、松葉³¹⁾は家兎腹腔内に Pc. 10,000 単位(生理食塩水4ccに溶解) 注入後の腹水中 Pc. 濃度を検討したところ、5時間から9時間後においてもなお有効濃度を維持していた。しかもこのさい、50% 尿素液4ccを Pc. と同時に注入することにより、腹水中の Pc. 濃度を血中濃度とともに高く、かつ1時間程度より長く持長させることができたが、さらに注入する Pc. が高濃度のときには尿中排泄が速かであり、Pc. を稀釈するほど血中濃度が高くなりかつ持長時間を延長せしめうとのべている。わたくしの実験において、抗生物質を局所性に使用したさい、その濃厚溶液を用いたところ、腸運動が減弱したのは、高濃度抗生物質が腸運動抑制的に作用したほかに、高濃度 Pc. 溶液の使用時には、腹腔内残留 Pc. がかえつて速にすくなくなるといふこととも関係があるかも知れない。

Murphy および Ravdin は S. M. 筋注のば合、血中よりも腹水中濃度が高いとのべている。わたくしもブドウ球菌性腹膜炎家兎に A. M. 10mg を静注して、その腹水中および血中 A. M. 濃度を検索したところ、第51図のごとく腹水中移行濃度が比較的高くて、6時



第51図 ブドウ球菌性腹膜炎家兎(体重1.5kg)に A. M. 10mg 静注後の血中および腹水中 A. M. 濃度

間後においても2.8γ/ccを証明しえた。

腹腔内抗生物質有効濃度の以上のごとき消長は、わたくしの行つた腹膜炎時の腸運動の変動と相關関係をもつものと思われ、腹膜炎時の腸運動促進の効果は抗生物質の消長、ひいてはその細菌発育阻止作用に基因するものと推論される。もち論、腹膜炎時における腸

管麻痺について、Weil⁴⁹⁾は、1) 内臓神経の反射性抑制作用、2) 血管運動中枢麻痺と併行する中枢性麻痺、3) 腹膜後部神経節の外傷性傷害と同様な作用、4) 腸管血行障害と腸収縮運動との相互的悪影響、5) 腸よりの吸収の変化、ことに腸内ガス吸収の変化、6) 炎症により強く傷害された腸管の収縮能力の障害などをその原因としてあげており、横田⁵⁰⁾は炎症による交感神経の興奮ならびに血行障害を重視し、今永⁵¹⁾は門脈の Acidosis を、河石⁵²⁾は腸壁筋層、腸管の血管、腸壁内神経等に対する毒物の刺戟をその原因としている。すなわち、腹膜炎時にみられる腸運動の障害についてはこのようにきわめて種々の複雑な因子が関与しているものと考えられる。しかし、わたくしの実験結果からすれば、その主因をなす細菌活動の消長と腸運動の変動の間にも、一定の関係が保持されるものと思われ、抗生物質ないし化学療法剤は、この点において作用し、腹膜炎時の腸運動に対して効果を発揮するものと推定される。

結 論

わたくしは、腹膜炎時の腸運動に対して、化学療法剤ないし抗生物質がいかに作用するかを検討し、つぎのような実験結果をえた。

1) 家兎腸管運動に対して、ドミアン以外のサルファ剤、ペニシリン、ストレプトマイシン、クロールテトラサイクリン、クロラムフェニコールおよびオキシテトラサイクリンはいずれも高濃度において、腸運動抑制的に作用した。

2) 家兎の実験的腹膜炎において、経口および非経口の全身性投与により、これらの抗生物質は、腹膜炎のため減弱された腸運動に対して促進的に作用した。

3) 薬剤の腹腔内局所性抗与のば合、高濃度溶液を使用すれば腸運動はむしろ減弱して、最後には麻痺状態にまで移行するが、低濃度溶液を多量に使用すると腸運動はやはり亢進された。

4) 実験的腹膜炎のさいの腸運動に対しても、非経口の全身性に投与されたペニシリンとストレプトマイシンとの間には協力作用が認められた。

5) 細菌毒素性腹膜炎のば合の腸運動に対しては、これら抗生物質投与は全く無影響であつた。

6) 腹腔内抗生物質の有効濃度の消長と、腹膜炎における抗生物質投与後の腸運動の変動との間には、一定の併行関係が認められるようである、

7) 腹膜炎に対する抗生物質投与後にみられる腸運動亢進の効果は、抗生物質の細菌発育阻止作用に基因するものと思われる。

(なお本研究の要旨は、昭和27年10月18日日本抗生物質学術協議会関西支部第21回研究会、同年11月9日第72回近畿外科学会、同年同月22日日本抗生物質学術協議会第6回東西合同臨床部会、⁵³⁾および昭和28年4月2日第53回日本外科学会⁵⁴⁾などにおいて相ついで発表した。

拙筆するに当り、終始御指導・御鞭達下され、御校閲を賜つた恩師白羽教授、ならびに御助力をおしまれなかつた大阪市立大学外科学教室員の各位に、深甚の謝意を捧げる。)

文 献

- 1) 岩川克信：抗生剤の腸管運動に及ぼす影響、日本臨床、9, 596, 昭26.
- 2) 前田郁造：抗生物質の腸運動に及ぼす影響、東京医事新誌、69, 169, 昭27.
- 3) Janssen, S. u. A. Enders: Die Wirkung von Sulfonamiden auf die Darmperistaltik, Dtsch. Med. Wschr. 76, 1,401. 1951.
- 4) 井沢道：スルファミン誘導体の止痢作用に関する臨床的並びに実験的研究、スルファミン剤の家兎腸管運動に及ぼす影響、大阪市立医大雑誌、1,43, 昭26.
- 5) 井沢道：スルファミン誘導体の止痢作用に関する臨床的並びに実験的研究、スルファミン剤の作用拠点の研究、大阪市立医大雑誌、1,49, 昭26.
- 6) 菅野昌彰：サルファ剤、抗生物質及び尿素等の腹腔内使用に関する実験的研究、日本外科学会誌、53, 743, 昭28.
- 7) 福原武：生理学実験法、南山堂(東京)、203, 昭25.
- 8) 同上 201, 昭25.
- 9) 増田隆三：ペニシリンに対する大腸菌の態度、抗菌物研、3, 100, 昭25.
- 10) Domagk, G.: Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektion, Dtsch. Med. Wschr. 61, 250, 1935.
- 11) Bower, J. O., J. C. Burns and H. A. Menge: Prontosil and the Treatment of Spreading Peritonitis in Dogs, J. Lab. & Clin. Med., 24, 240, 1938.
- 12) Lockwood, J. S.: Observations on the Mode of Action of Sulfanilamide and its Application to Surgical Infections, Ann. Surg., 108, 801, 1938.
- 13) Lehman, E. P., & W. H. Parker: The Treatment of Intra-peritoneal Abscess arising from Appendicitis Ann. Surg., 108, 833, 1938.
- 14) Jansen, John-surd & Nelson: 菅野文献より引用
- 15) Young & Cole: 菅野文献より引用
- 16) 小林：急性汎発性腹膜炎の外科的療法に必要な化学療法の研究、日新医学、36, 165 および170, 昭24.
- 17) 石川一策・百瀬洋：開腹手術時の Homosulfamin 腹腔内使用について、外科、14, 430, 昭27.
- 18) 木本

- 誠二・柳沢三男他：尿素とサルファ剤との共同作用について，外科，**12**，134，昭25。19) 加藤謙・山瀬薫・菅野昌彰：サルファ剤・抗生物質及び尿素的の腹腔内使用に関する研究，日外会誌，**53**，393，昭28。20) Fauley, G. B., J. H. Duggan et al.: The Use of Penicillin in the Treatment of Peritonitis, J. A. M. A. **126**, 18, 1944.
- 21) Crile, G. J.: Peritonitis of Appendiceal Origin Treated with Massive Doses of Penicillin, Surg., Gynec. & Obst., **83**, 150, 1946.
- 22) Altmeier, W. A.: The Treatment of Acute Peritonitis, J. A. M. A., **139**, 347, 1949.
- 23) Colvin, E. M., & F. T. Wallace: Chemotherapy in Peritonitis due to Perforation of Abdominal Viscus, Surg., Gynec. & Obst., **87**, 440, 1948。24) 坪井晃：ペニシリン使用による急性腹膜炎の一次的閉鎖療法に就いて，臨床外科，**4**，177，昭24。25) 岡山義雄：急性腹膜炎のペニシリン療法，臨床外科，**3**，349，昭23。26) 日笠頼則：大腸菌性腹膜炎に対してペニシリンは効くか，抗菌物質研究，**2**，244，昭24。27) 日笠頼則：同上，臨床外科，**5**，82，昭25。28) 柴田清人・増田強三：虫垂炎手術時並にその後におけるペニシリン使用基準に就いて，抗菌物質研究，**2**，88，昭25。
- 29) 鈴木茂・栗田彰三：腹膜炎に関する研究(第1報) 日外会誌，**52**，395，昭26。30) 木本誠二・松葉卓郎：腹膜炎防止の問題，現況の概観と尿素的の効果，臨床外科，**4**，557，昭24。31) 木本誠二・松葉卓郎他：ペニシリンの外科的使用に関する二，三の検討，外科，**12**，71，昭25。32) 島田信勝：虫垂炎治療法，日本外科全書，**21**，245，昭32。
- 33) Murphy, J. J., R. G. Ravdin and H. A. Zintel: The Use of Streptomycin in Experimental Peritonitis, Surg., **20**, 445, 1946.
- 34) Pulaski, E. J., S. F. Seeley & C. S. Matthews: Streptomycin in Surgical Infections, Peritonitis, Surg., **22**, 889, 1947.
- 35) Ruthenberg, A. M., & F. Schweinberg: Clinical Experiences with Aureomycin in Surgical Infections, Ann. Surg., **133**, 334, 1951.
- 36) 白羽弥右衛門：急性腹膜炎に対する抗菌物質の応用，臨床外科，**8**，265，昭28。37) Yeager, G. H., & W. L. Byerly: Streptomycin, Aureomycin and Chloromycetin: Experimental and Clinical Comparison, Ann. Surg., **130**, 576, 1949。38) Schweinberg, F. B., et al.: The Therapeutic Effect of Aureomycin in Experimental Peritonitis in the Dog I. oral therapy, Ann. Surg., **133**, 208, 1951.
- 39) Schweinberg, F. B., & P. Glotzer: The Therapeutic Effect of Aureomycin in Experimental Peritonitis in the Dog II. Parenteral therapy, Ann. Surg., **134**, 5, 1951.
- 40) 高田善・藤田承吉他：虫垂炎性化膿性腹膜炎に対する C. M. の効果 I, II, 臨床外科，**8**，115 および178，昭28。41) Schatten, W. E., & W. E. Abott: Intraperitoneal Administration of Terramycin in the Treatment of Experimental Peritonitis, Surg. Gynec. & Obst., **97**, 445, 1953。42) 清水準三：抗生物質の併用に関する研究，抗菌物質研究，**6**，40，昭27。43) 白羽弥右衛門・清水準三・源河朝明：急性腹膜炎に対する各種抗生物質併用の効果，日本外会誌，**52**，394，昭26。44) 白羽弥右衛門：腹部外科における抗生物質の応用，日本臨床，**9**，126，昭26。45) 吉友睦彦：創液中のペニシリン検定法とその応用，抗菌物質研究，**3**，29，昭25。46) 吉友睦彦：炎症腫のペニシリンに関する研究，抗菌物質研究，**6**，117，昭28。47) 矢島忠久：腹膜炎に対するペニシリン局所投与の治療効果に関する実験的研究，抗菌物質研究，**6**，161，昭28。48) 石井良治：ブドウ球菌の感染とペニシリン療法，臨床外科，**8**，248，昭28。49) Weil: Ergeb. Chir. Orthop., **2**, 278, 1911。(島田信勝：急性腹膜炎，日本外科全集，**18**，175，昭32。引用) 50) 横田浩吉：急性腹膜炎，特殊症状の本態に関する研究並に之に立脚する治療方針，日外会誌，**39**，1,029，昭13。51) 今永一：急性汎発性腹膜炎の際に現われる腸運動麻痺の成立機転に関する実験的研究，福岡医誌，**27**，26, 24, 昭9。52) 河石九二夫：急性腹膜炎，日外会誌，**36**，769，昭11。53) 小笠原一男：実験的腹膜炎における各種抗生剤の腸運動におよぼす影響について，J. Antibiot., **6**，90，昭28。54) 小笠原一男：実験的急性腹膜炎時の腸運動におよぼす化学療法剤の影響について，日外会誌，**54**，481，昭28。