

皮膚内総ビタミンCの研究

第2編 結晶ペニシリンK注射による血液内および皮膚内 総ビタミンC量の消長について

岡山大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任 根岸教授）

副 手 藤 井 政 人

〔昭和29年6月20日受稿〕

第1章 緒 言

近時にわかに隆盛となつた化学療法に関する知識は、新たに抗生物質の最初のものとして現われたペニシリン（以下P）其他を加えて医薬学界に驚異的發展を遂げて来たがこれ等化学療法ないしは抗生物質の作用機転についてはなお不明な点が多い。抗生物質の抗菌作用には殺菌作用と増殖阻止作用の2様式が知られ、少くとも試験管内実験ではPは対象菌に対して顕著な拮抗作用をあらわし、病原菌の發育を停止せしめることがあきらかになつた。しかし試験管内におけると、生体内におけると同類か差異があるかも問題で、両者の混合作用による場合もすくなくないと思われる。Pは人体内では主として抑制的に働いて居り、使用に当つては組織内有効濃度の維持につとめるとともに、他方生体の防衛機構を強化する手段に意を用いることが極めて大切であるとされている。薬剤の作用形態については各薬剤により特性がありPとSulfamin剤とは可成相違があると思われる。スルファニール化合物が生体内作用と試験管内作用とではその濃度において全く同一であり、ただ生体内においては阻止物質があり、Woods-Fildes¹⁾とKuhn²⁾によりSulfaminとパラアミノ安息香酸の阻止作用がみとめられた。大森氏³⁾は実験的肺炎におけるSulfamin剤（以下S）による治療の場合自然免疫血清による治療の場合もV・Cが同一態度をとるとし、肺炎第1病日のV・Cの動きとS剤負荷第1日のV・Cの動きが全く同一であるのは

パラ・アミノ安息香酸が菌体に結びつく機序とS剤が体蛋白と結びつく機序と同一で、V・Cの働きを必要とする、そしてKuhnのいわゆる發育促進要素と發育阻止要素との拮抗関係という考え方を導入して、l-アスコルビン酸なる發育素のもつ役割は肺炎菌毒素、V・C、S剤の三角関係に極めて興味あることとしている。此点については異論のあるところであるが詳細はここに述べない。森安氏⁴⁾は家兎肺炎の治療機転はV・C代謝を指標として見るとき、SulfapyridinによるとPによるとは同方向にあると思われるが、還元型においては異なるところがあり、酸化型の動揺範囲はS剤よりPでははるかに活発であつたという。W. Blaich⁵⁾等は2週間Pを鼠に投与したが副腎皮質のV・C量に変化なく、3週間投与した場合、副腎皮質のV・Cは甲状腺能の亢進とともに15%減少し、Pは下垂体-副腎系刺戟作用があり、植物神経系に関連すると述べた。谷奥氏⁶⁾はPは細網内皮系刺戟作用乃至下垂体副腎系に作用すると考えている。

秋葉氏⁷⁾も述べる如く、S剤の作用機転について異論があるが、刺戟療法剤と呼ばれる薬剤ないしVitamin剤の併用はS剤の治療効果を高めるものであり、細菌感染に対してVitamin B、C就中Cが治療効果を有するという実験、あるいは単にS剤にV・Cを併用するとS剤の効果が増強されるという小泉氏の実験は、感染の結果被害を受けた生体機能をVitaminが復活させるという意味に解釈されるべきだと。なおPとS剤とは菌体への結合

点を異にすることはS剤耐性株がP耐性でないこと、P耐性株がS剤耐性を獲得しないことや、パラアミノ安息香酸がPに拮抗的にはたらないことより明かである。青柳氏はPは人血中においては発育阻止的濃度に巡還するのみであるという。

P注射後の血中および臓器内濃度は製剤により異なるが高濃度を必要とするときは結晶P-Gの水溶性、低濃度で長時間作用を続けさせるにはProcain Penicillin-Gを用い結晶P-G 30万単位筋注最高の場合血中5 u/mlを維持するのは15—20分間であり、0.03u/ml以上で6時間持続する。

かくして臨牀面にPが偉大な効果を発揮する反面此の無害とさたていた物質に意外の副作用が現われ始め死亡例を見たのでその乱用を警告する向が多くなった。

Higgins⁸⁾はPのAnaphylaxie様反応について、それは注射後3—10分後にあらわれ、衰弱感、発熱、蕁麻疹、関節痛、関節水腫、剝脱性皮膚炎、紅斑水疱性発疹、ショックによる滑平筋痙縮、毛細血管透過性亢進等があると、CormaはPでAnaphylaxie様の反応を起す患者はおおくは白癩症があるという。F. H. Wilson⁹⁾は抗生物質の危険性を警告して毒性ないしアレルギー様副作用のあることをのべ、蕁麻疹、皮膚炎、喘息をあげている。P. Beickert¹⁰⁾等はP過敏症による死亡例を、H. Ehrhardt¹³⁾等は抗生物質による蕁麻疹は、Allergie性のものであり、血栓様血管閉塞はAllergie反応により初めの炎症性血管が活性化される為であるという。Kathleen A. Riley¹⁴⁾等は2例のPによる血清病様症状を報じ、それは8—14日目に起ることをのべた。川村氏は文献上PはS剤より毒性が少い、しかしながらその副作用として多いのは蕁麻疹で、これは血清過敏症様症状で治療開始より1週間以上してしばしば発熱および腹痛をともない重篤な喘息が来ることがあり、紅斑小水疱性皮膚疹は注射開始から24時間目に来る、これ等はあらかじめ糸状菌感染により感作されたものに起り、また接触性皮膚

炎もあるという。細谷氏¹⁶⁾は純粋なPには副作用は全く認めない、したがっていくら大量を用いても無害であることは砒素剤、S剤その他すべての化学療法剤と全く趣が異なるという。W. T. Gorginson¹⁶⁾によればPの毒性についていう場合に市販および結晶Pはあきらかに各種のAllergie性反応をひき起す場合があり、皮膚反応、Prausnitz-Küstnerの反応、海猿のSchultz-Dale反応などで証明することができ、人体では紅斑、蕁麻疹、血管神経性浮腫、呼吸困難、エオジン好性細胞症等を見る。Pの局所貼布はときに全身性に感作させることがある。安尾氏¹⁷⁾はP-アレルギーについて各種Vitamin不足はアレルギー機序の準備状態であるとする説をのべVitamin B, C使用による経験を述べた。

Selye²⁰⁾はコリンエステラーゼは本来の生理的作用の他Allergie機序に重要な役割を演じ、アスコルビン酸はStressを受けた各種の状態に対し奏功する。Granzner¹⁹⁾はV・Cは海猿がアセチルコリンにより血液エオジノフィリーを起した場合、V・C注射によりエステラーゼを賦活しアセチルコリンは分解され、好酸球は減少すると述べている。原氏もV・Cとかアトロピンをアセチルコリンと併用すればエオジノフィリーは起らないとのべ、高橋氏¹⁸⁾は薬疹中毒疹にV・Cが治効を収め、野口氏²¹⁾はV・Cの大量静注により治効あり、血清コリンエステラーゼ活性値上昇を認め、本剤は解毒、抗アレルギー剤として有効であるという。

Muller²²⁾等は抗生剤の副作用は、非病原的腸内細菌の被害によるものがあると考えている。Carselli²³⁾は壊血病獣はSanarelli-Schwarzmon-Phänomenに影響をあたえるが、V・Cの投与により血管壁の回復以外にこのPhänomenに対する防禦作用はない、特に免疫性安定に影響は見られないとし岩田氏は白鼠の基本飼料にPを加えた臓器内還元型V・C含量は不変であつた。丸山氏はPenicillin KをCzapeck-Dox液に培養して培養液中の炭素源を各種濃度の糖類で置換し、そのV・C

合成状況を見、Glucose は最も有力に V・C 合成を示したという。このようなことも P の持つ性質の一面をあらわしていると思われる。P と V・C 代謝の関係については小崎氏²⁴⁾は P 注射後正常飼育家兎は臓器内総 V・C は減量する。酸化型は副腎のみ非常に増量する。海猿では還元型は肺脾に著明に増量すると。森安氏は肺炎家兎において著しく減量せる臓器内 V・C は P 注射により増量を続けるのとべている。この種の文献は 3 氏のみでわたくしは抗生物質と皮膚内総 Vitamin C 量の関係を追求するに当りまず P による影響を実験するものである。

第2章 実験動物および実験方法

実験動物は第1編において使用したものと全く同様で、2kg 以上の成熟白色雄性家兎を用い、これを1週間以上「おから」1日量約250g で (V・C 缺乏食) 飼養した後実験に使

用した。

実験方法もまた第1編に述べたところと全く同様である。P 注射後採皮採血迄の時間は30分、1、5、10、24、時間、3、4、5、7、9、日の10回に行つた。

使用ペニシリンは結晶ペニシリンカリウム(武田)で滅菌蒸留水に溶解して使用負荷量は2万単位 pro kilo で、実験期間は6月であつた。実兎はこの程度の負荷では外見上全く異常を認めなかつた。

第3章 実験成績

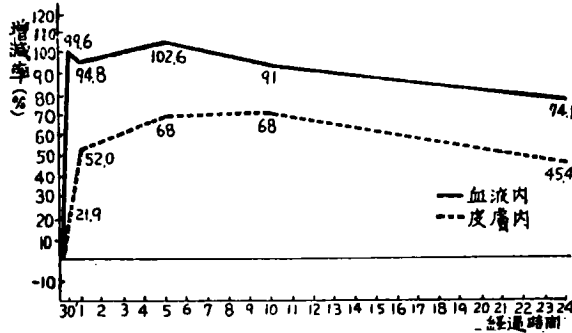
上記白色成熟雄家兎において、まず採血、採皮(対照)を行い、たゞちにPを筋肉内に注射し、その後経時日的に再び採血、採皮を行つて注射前後における血液内ならびに皮膚内総 V・C 量を測定した。その結果は第1表および第1図、第2表、第2図に示すとおりである。

第1表 結晶ペニシリンK 2万単位 pro kilo 筋性による血液内および皮膚内総V.Cの消長

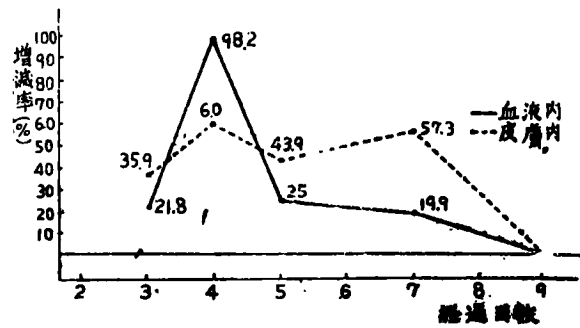
経過時間	家兎番号	体重 kg	血液内				皮膚内			
			注射前の総 V.C 量 (mg%)	注射後の総 V.C 量 (mg%)	注射前後の総 V.C 量の差 (mg%)	注射後の総 V.C 量の増減率 (%)	注射前の総 V.C 量 (mg%)	注射後の総 V.C 量 (mg%)	注射前後の総 V.C 量の差 (mg%)	注射後の総 V.C 量の増減率 (%)
三十分間	90	2.0	1.74	4.87	3.13	179.9	4.87	4.87	0.	0.
	92	2.4	2.78	4.17	1.39	50.0	4.26	4.87	0.61	14.3
	94	2.1	2.44	4.87	2.43	99.6	4.87	6.09	1.22	25.1
	平均		2.32	4.63	2.31	99.6	4.67	5.28	1.02	21.9
一時間	91	2.4	1.39	4.52	3.13	225.2	4.26	7.91	3.65	85.7
	95	2.4	3.13	4.17	1.04	33.2	4.26	7.30	3.04	71.4
	96	2.3	2.43	4.87	2.44	100.4	5.48	6.09	0.61	11.1
	平均		2.32	4.52	2.20	94.8	4.67	7.10	2.43	52.0
五時間	98	2.3	1.74	5.46	3.72	213.8	4.87	7.30	2.43	49.9
	97	2.3	2.78	6.26	3.48	125.2	4.20	9.74	5.54	131.9
	99	2.3	3.48	4.52	1.04	29.9	3.47	4.14	0.67	19.3
	平均		2.67	5.41	2.74	102.6	4.18	7.06	2.88	68.0
十時間	172	2.3	1.39	4.17	2.78	200.0	4.26	7.91	3.65	85.7
	93	2.2	3.13	6.26	3.13	100.0	4.26	10.96	6.70	157.3
	101	2.3	3.48	4.87	1.39	39.9	6.70	6.70	0.	0.
	平均		2.67	5.10	2.43	91.0	5.07	8.52	3.45	68.0

二十四時間	103	2.4	2.44	4.87	2.43	99.6	4.26	6.70	2.44	57.3
	100	2.3	2.08	3.48	1.40	67.3	4.17	6.26	2.09	50.1
	102	2.3	2.08	3.13	1.05	50.5	4.26	5.48	1.22	28.6
	平均		2.20	3.83	1.63	74.1	4.23	6.15	1.92	45.4

第1図 結晶ペニシリンK 2万単位 pro kilo 筋注による血液内および皮膚内総 V・C 増減曲線



第2図 結晶ペニシリンK 2万単位 pro kilo 筋注による血液内および皮膚内総 V・C 増減曲線



第2表 結晶ペニシリンK 2万単位 pro kilo 筋注による血液内および皮膚内総 V・C の消長

経過日数	家兔番号	体重 kg	血液内				皮膚内			
			注射前の総 V.C 量 (mg%)	注射後の総 V.C 量 (mg%)	注射前後の総 V.C 量の差 (mg%)	注射後の総 V.C 量の増減率 (%)	注射前の総 V.C 量 (mg%)	注射後の総 V.C 量 (mg%)	注射前後の総 V.C 量の差 (mg%)	注射後の総 V.C 量の増減率 (%)
三日	113	2.2	3.83	4.52	0.69	18.0	4.26	5.48	1.22	28.6
	112	2.4	4.17	5.22	1.05	25.2	4.26	6.09	1.83	43.0
	平均		4.00	4.87	0.87	21.8	4.26	5.79	1.53	35.9
四日	109	2.4	2.78	6.51	3.73	134.2	4.87	9.14	4.27	87.7
	111	2.3	1.74	2.44	0.70	40.2	4.26	5.48	1.22	28.6
	平均		2.26	4.48	2.22	98.2	4.57	7.31	2.74	60.0
五日	110	2.1	3.83	5.22	1.39	36.3	4.26	7.31	3.05	71.6
	108	2.2	3.13	3.48	0.35	11.2	5.48	6.70	1.22	22.3
	平均		3.48	4.35	0.87	25.0	4.87	7.01	2.14	43.9
七日	107	2.2	3.83	4.18	0.35	9.1	4.26	8.53	4.27	100.2
	106	2.3	1.39	2.08	0.69	49.6	4.26	4.87	0.61	14.3
	平均		2.61	3.13	0.52	19.9	4.26	6.70	2.44	57.3
九日	105	2.4	3.13	2.78	-0.35	-11.2	4.87	5.48	0.61	12.5
	104	2.1	2.78	3.13	0.35	12.6	6.09	5.48	-0.61	-10.0
	平均		2.96	2.96	0.	0.	5.48	5.48	0.	0.

すなわち注射後皮膚内、血液内共に総 V・C は著明な増加を示し、24時間乃至3日目に軽度低下しつつも4日目になお高値を示し8-9日目に正常値に回復するのを認めた。

この間の血中増加率は最高平均5時間目の102.6%、皮膚内平均最高増加率は同じく5時間目の68%であつた。なお個々の例における血中最高増加率は91番の235.2%であり、

皮膚内では93番の157.3%であつた。なお30分値で血中増加率179.9%を示すも、皮膚内では零のものがあり平均値は21.9%でなお低値であつた。

第4章 総括および考按

本章の始めに先ず次のことが考慮されなければならない。すなわち石山氏は、皮下筋肉内静脈内または動脈内いずれの注射の場合も、或時間より後は末梢淋巴中のP濃度が全身血清より常に高い値を示す外持続時間が長い。皮下注射された場合は先ず血中に移行するらしい。全身血行中からPが消失しても、注射局所から末梢淋巴中にはかなりの時間高度のPが証明されるとのべた。野村氏²⁵⁾は筋注されたPの血中濃度上昇は急速で30分で最高その後急下降し、3—4時間内に極微量となるという。またJensen等は皮膚はV・Cの貯蔵所である。と考えてをり健康者に50mgのアスコルビン酸を投与した後皮膚内V・Cは増量、或は減量を見、増減何れの場合でも容量曲線は完全な飽和点を示していたとのべている。また肝臓はV・Cの合成能ある動物においては、その合成を司ると考えられていること。

山崎氏²⁶⁾はMapharsmin 0.1mg pro kilo 負荷実験においてその絶対的総V・C増量曲線を次の如く解釈している。すなわちこの量の薬剤の量では体内諸臓器はほとんど障碍されることなく反つて軽い刺戟となり、家兎V・C合成能が上昇したのかも知れないと。伊藤氏²⁷⁾は過剰V・Cは急速に尿中に排泄されるのではないかと等が考えられている。

さてPとV・Cとの関係については小崎氏の家兎における実験がある、これによれば正常家兎臓器内総V・CはP負荷後4時間目の測定値では一様に減量し、肺炎菌接種後も減少を続けた。還元型は各臓器共減量であるが、酸化型では副腎のみ非常な増量を示す。そしてトリアノンとPとの比較において共にV・Cに対し消耗的に動くが還元型の態度に違つた点もあるとした。つぎに森安氏は実験的肺

炎家兎において病日を追つて総V・Cは減量よりP負荷後は各臓器は著しい増量を示す。たゞ副腎のみは減量するそしてP負荷により酸化型の動揺は著しいという。小崎氏の実験成績よりすれば、わたくしの皮膚内総V・C量はP負荷後減少すべきではないかと考えられるのであるが、わたくしはこの相違を次の如く考えている。小崎氏の実験家兎は飼料にV・Cを豊富にもつ青野菜を加えて居り、実験前家兎は充分の体内V・C量を保持し、常にV・C飽和状態にあると思われる。このような状況でPによるV・C合成能に対する刺戟は負荷のある限界において起り得ないのではないか。そこでPは異物としてV・C消耗的にのみ作用したと考えられる。つぎに森安氏の肺炎家兎の場合を考えてみると、この場合も家兎は青野菜を以て飼育されて居るが肺炎罹患のため著明なV・C減量を示して居り、このような時にPは肺炎に対するPの治癒機転と共にV・Cは盛んなV・C合成、或は摂取を家兎体内に起させるのではなからうか。そして臓器内V・Cは増量を続けると解する。わたくしの場合皮膚内V・Cは血中共に著しい増量を見たのは家兎飼料がV・C缺乏食である点を考えてみると或は森安氏の成績と一致する可能性があるのではないかと。すなわちP負荷はV・C缺乏家兎においては著しくV・C合成能を促進するのではなからうか。

つぎに絶対的V・C増加が約1週間も持続することはどのように解すべきであらうか。

小崎、森安両氏の実験においては肺炎の治癒機転に関する影響も考えられるが約5日目になおPの影響を認めて居る。Müllerは抗生物質の副作用は腸内非病原菌の被害によると考えたし、Pによる血清病様症状の発生は注射後8—14日目に起ることを観察して居る。これは人についてであるが小崎氏は海溟における実験も家兎と大体同様PによるV・Cの動揺期間を見て居る。この様な奇妙な符合よりわたくしの実験に見られるPの影響が7日間にも及んだことは有意と考えてよからう。

伊藤氏の Ponsil の例であきらかな如く V・C は Sulfa 剤で消耗破壊されるのであるが P では全く態度を異にすると見られる。小崎氏の場合 P 負荷により副腎に酸化型が著しく増量したことは体内 V・C が飽和状態にあつても酸化型が増量し、これは血液中総 V・C 量の増量を想像せしめるもので、P も臓器内 V・C 代謝に消耗的に動く性質をもつものと解され、Sulfa 剤と似た点もあることになる。このことは大森氏小崎氏も同様な考えである。

要約すれば P と Sulfa 剤とは V・C 代謝を指標として見る時に似た点もあり、また違った点もあるということである。しかも P においては V・C の最高増加率が 30 分ですでに現われる点は他の毒物投与の場合と全く趣を異にしている。

第 5 章 結 論

V・C 缺乏食で飼育した家兎に結晶 Penicillin K を 2 万単位 pro kilo 筋注し劃時的に血液内および皮膚内総 V・C を定量し次の結

果を得た。

1) 負荷後 30 分後に血液内総 V・C 量は 99.6%, 1 時間後には 94.8%, 5 時間後には 102.6%, 10 時間後には 91%, 24 時間後には 74.1% の増量を見た。皮膚内では 30 分後に 21.9%, 1 時間後には 81.0%, 5 時間後には 68.0%, 10 時間後には 68.0%, 24 時間後には 45.4% の増加をみた。(第 1 図参照)

2) 全上負荷後経日的に血液内および皮膚内総 V・C 量を測定し、血中皮膚内共に増量をつづけ 8—9 日目に正常に復帰するのを認めた。(第 2 図参照)

3) P 負荷によりて家兎は体内 V・C 合成能を刺戟され、その影響は 30 分—1 時間目に最高となり暫次低下するが 4 日目頃再び合成能は旺盛となり 8—9 日目迄持続した。(第 1 図)(第 2 図参照)

本研究に当り終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師根岸教授に衷心より感謝の誠を捧げます。なお種々御協力下さつた山崎輝男氏に満腔の謝意を表します。

主 要 文 献

- 1) 2) Woods-Fildes u Knhn 高川未次 日本臨牀 5, 10 (昭22) 引照
- 3) 大森: 日本医事新報 1126 (昭19), 日本臨牀 5 卷
- 4) 森安: ペニシリン 2 (3) 1949.
- 5) W. Blaich Arch. of. Dermat. 194, 184—192, 1952.
- 6) 谷典. 日本医師会誌 32 9 (昭29)
- 7) 秋葉: 手術と化学療法(市川篤二) 医学のあゆみ 13 卷 5 号, 綜合医学, 4 卷 4 号 (昭22)
- 8) Higgins: 医学のあゆみ, 15 卷 1 号
- 9) F. H. Wilson: Med. J, Austral 1952, 1, 869—870.
- 10) P. Beickert. Klin. Wschr. 37—39 1952.
- 13) H. Ehrhardt. Nervenarzt 23, 372—376 1952.
- 14) Kathleen: Arch of Dermat. 65, 727—730 1952.
- 15) 細谷. 手術と化学療法, 市川篤二他 63 頁.
- 16) W. J. Gorginson J. A. M. A 132 (15) 915—919 1946.
- 17) 安尾. 医学研究 24, 4 (昭29)
- 18) 高橋. 皮膚と泌尿 5, 413 (昭12)
- 19) Granzer: Fol. haemat., 63, 217, 1939.
- 20) Selye Textbook of Endocrinology, 2 Ed. Acta Endocrinologica Inc. 1949.
- 21) 野口. 臨牀皮膚科泌尿器科 7 卷 8 号.
- 22) R. Müller. Praxis (Bern) 1951, 1047—1052.
- 23) Carselli e G. Sammartano Rin. Pat. sper. 25, 305—320 1940.
- 24) 小崎: ペニシリン, 7 1948.
- 25) 野村: ペニシリン 1 1948.
- 26) 山崎. 岡医誌 66. 2, 700 (昭29)
- 27) 伊藤: 皮性誌 52. 6, 403 (昭17)

Dept. of Dermato-Urology. Okayama University Medical School.

(Director : Prof. Dr. H. Negishi)

Studies on Total Vitamine C content in skin
2nd Chapter

By injecting 20,000 unit/kg amount of crystal Penicillin K in a rabbit fed with vitamine-C-less food, I tried to determine the Total V.C. quantity in the blood and skin.

By

Masato Fujii

- 1) In half an hour after the injection of Penicillin, Total V.C. in blood proved an increase, which after 5 hours, reached 102.6% at the highest, and showed still an increase after 24 hours. The Total V.C. amount in skin has risen to 21.9% in an hour after the injection. 81.0% at highest after an hour, and still indicated an increase even after 24 hours.
- 2) The increasing tendency occurred for total amount after the injection of Penicillin has proved to lower in the course of time, yet showed an increase even after 7 days' duration.
- 3) By the injection of Penicillin, the rabbit fed with vitamine-C-less food had been stimulated its forming faculty of Vitamine C.