

# 皮膚内総ビタミンCの研究

## 第3編 ストレプトマイシン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

Streptomycin（以下 SM と略記）の毒性と副作用について Wachsmann は動物実験の結果体重 kg 当り 7g まで無毒であると発表した。その後の臨状実験により米国化学療法委員会は患者の堪え得る最大量は通常1日4~6g であると発表した。しかもこの量の範囲内で種々の副作用のあることも報告した。普通起る副作用は局所作用と全身作用とがあり、局所作用は他の抗生物質に見られるものと変わらないが、全身作用として最も多いものは Histamin 様作用である。けれども結晶性 SM ではほとんど起らない。その他皮膚炎、Allergie 様症状、神経症状がある。この種の副作用は結晶性 SM を用いても起り、Penicillin の副作用のごとく無視して大量を投与できないとしている。SM は1回の注射後24時間以内に 60~80 %が尿中に排泄されると云う。Bernhard Knick<sup>1)</sup>等は SM の毒性の危険界は恐らく 150~200mg pro Kg（家兎体重）であろうと云う。A. Matras<sup>2)</sup>は SM 接触により、蕁麻疹様、紫斑病様発疹を経験し、D. Panja<sup>3)</sup>は Penicillin（以下 P と略記）、SM 治療10日後に Pemphigus vulgaris 様症状を呈し、浮腫、出血を来し、22日後に死亡した症例を報じこの際 V・C 療法も無効に終つた。

P と SM とは Allergie 様の副作用を見ることは同様であるが SM には未だ Anaphylaxie-schock と思われる症例の報告はないようであるが副作用発生の頻度は P より遙かに多いと考えられる。

石崎氏<sup>4)</sup>は過敏性皮膚反応を發現せしめた場合にも皮膚内 V・C 量は減少した。皮膚反応發現に際しては感作源が蛋白質であろうと藥物であろうと、家兎においても海猿においても皮膚の総 V・C 量を減少せしめることを認めた。飯塚氏<sup>5)</sup>は動物実験上、過敏症ないしヒスタミン、ペプトン・ショックにおいてトアスコルビン酸はショック抑制作用を有し、実験的過敏症は抗原抗体反応の結果過敏症を生じ、その中毒により過敏症が惹起せられることは血清学上認められている所であつて、過敏毒はペプトン様物質あるいはヒスタミンまたはヒスタミン様物質であると考えられると云う。V・C の特性は Szent-Gyorgi はその強大な還元性にありといい、組織内酸化還元に関与して内呼吸を営むといい、Kühnau によれば Vitamin の作用部位は細胞物質にして、理学的には表面張力および細胞透過性に関与し、化学的には酵素作用および触媒作用により新陳代謝に作用すると飯塚氏は過敏症において V・C の過敏症發来前投与は 10 %の防止率であると云う。Hochwald は海猿の 2/3のみを救い、中村<sup>6)</sup>は過敏症發来前投与は無効であつて過敏毒と V・C を混合する時のみ有効であると云い諸家の意見は一致しないとしている。SM の上記副作用よりして抗生物質は他の化学療法剤と同様に V・C に対してなんらかの影響を有するものと考え、なお SM と V・C 量に関する実験的研究については未だ文献に接しない。藤井氏<sup>7)</sup>は臨牀上肺結核患者における血液中総 V・C 量を測定し、経過良好なるものおよび症状停止状態にある

ものは血液中総 V・C 量は漸次上昇の傾向を示し、病勢悪化するものは血液中総 V・C 量は漸次減少するが重症高熱持続の患者を除けば概してその動揺は正常範囲中にあることを認め、発熱の際 Vitamin 崩潰の第一過程である酸化型 V・C は増加し、体内における V・C 需要増加を示した。血液中 V・C が零となつても体内に V・C が存在しなくなつたというのではなく、だゞ必要な場所に V・C を輸送する余力がなくなつたのに外ならないと考えている。

SM の皮膚内総 V・C 量及び血液中総 V・C 量に及ぼす影響は、その抗生物質としての

毒性ないしは生体内代謝に及ぼす影響を考えるとときに得るところがあるのではあるまいか。

### 第2章 実験動物および実験法

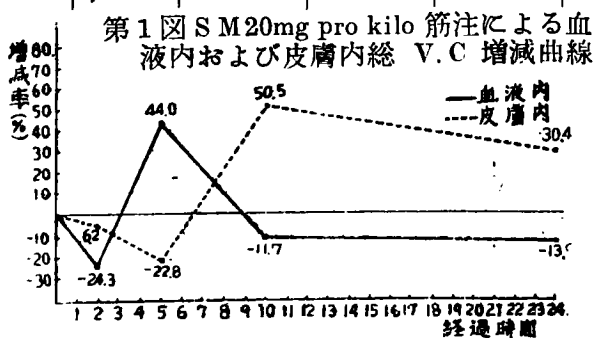
実験動物は第1編におけると同様であり、実験方法も変らない。実験期間は10月であつた。負荷 SM は硫酸ジヒドロストレプトマイシン（武田）を滅菌蒸溜水に溶解使用した。

### 第3章 実験成績

第1節 SM20mg pro kilo 筋注の場合注射前採皮採血（対照）を行い注射後経時的に

第1表 SM20mg pro kilo 筋注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 (%)	注射後の総 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 (%)
二時間	135	2.1	3.83	2.44	-1.39	-36.3	7.30	7.30	0.	0.
	130	2.4	4.52	3.83	-0.69	-15.3	6.70	6.10	-0.60	-9.0
	140	2.5	3.13	2.44	-0.69	-22.0	5.48	4.87	-0.61	-11.1
	平均		3.83	2.90	-0.93	-24.3	6.49	6.09	-0.40	-6.2
五時間	131	2.4	2.78	4.18	1.40	50.4	3.05	3.05	0.	0.
	341	2.2	2.08	4.52	2.44	117.3	4.87	3.05	-1.82	-37.4
	138	2.1	3.13	2.78	-0.35	-11.2	5.48	4.26	-1.22	-22.3
	平均		2.66	3.83	1.17	44.0	4.47	3.45	-1.02	-22.8
十時間	133	2.1	3.48	2.78	-0.70	-20.1	3.65	6.09	2.44	66.8
	139	2.3	3.13	2.44	-0.69	-22.0	6.09	5.48	-0.61	-10.0
	132	2.2	5.22	5.22	0.	0.	9.69	13.18	6.49	97.0
	平均		3.94	3.48	-0.46	-11.7	5.48	8.25	2.77	50.5
二十四時間	136	2.0	3.13	3.13	0.	0.	6.09	7.30	1.21	19.9
	137	2.3	2.78	1.39	-1.39	-50.0	3.05	2.44	-0.61	-20.0
	141	2.2	2.08	1.74	-0.34	-16.3	4.87	8.53	3.66	75.2
	平均		2.66	2.09	-0.37	-13.9	4.67	6.09	1.42	30.4



2, 5, 10, 24時間の4回に採皮採血を行い総 V・C 量を測定した。結果は第1表、第1図に示すとおりである。この間家兎は外見上全く正常であつた。

注射後2時間値は血中皮膚内共に総V・C量は減少であり、血中24.3%、皮膚内6.2%の減少率を見た、5時間値は血中では反対に平均値44.0%増加、皮膚内ではなお22.8%の減少率であり、10時間で皮膚内ではなお22.8%の減少率であり、10時間で皮膚内では反対に50.5%の増加率、血中では再び11.7%減少率を示し24時間でもなお平行状態にある。5時間、10時間値の動揺は甚だしく、複雑な曲線を示している。この総V・C増減曲線を一見して感ずることは血中、皮膚内両V・C量の曲線が鏡像をしめすことである。この鏡像的

曲線は伊藤氏<sup>9)</sup>、山崎氏<sup>10)</sup>等の例にしばしば現われるところであり、次節のSM60. mg、負荷の場合にも見られる。2時間値の血中皮膚内両V・C量の絶対的減少傾向は、次節SM60mgの場合、次編クロロマイセチン120mg、テラマイシン、60mg 負荷の場合にも現われる。

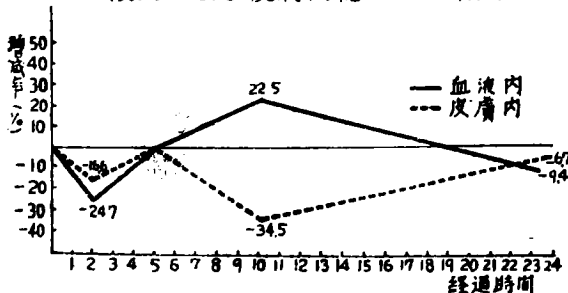
第2節 SM60mg pro kilo 筋注の場合

本例も前節同様注射前採皮採血(対照)を行い、注射後経時的に2, 5, 10, 24時間の4回に再び採皮採血を行い総C・V量を測定した。此間家兎は外見上全く正常であつた。結果は第2表、第2図に示すとおりである。

第3表 SM60mg pro kilo 筋注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(%)
二時間	142	2.2	3.13	2.78	-0.35	-11.2	4.26	3.65	-0.61	-14.3
	145	2.2	4.52	3.13	-1.39	-32.7	6.09	4.26	-1.83	-30.1
	166	2.4	2.44	1.74	-0.70	-28.7	4.26	4.26	0.	0.
	平均		3.36	2.55	-0.81	-24.1	4.87	4.06	-0.81	-16.6
五時間	146	2.4	1.74	2.78	1.40	60.5	5.48	3.65	-1.83	-33.4
	143	2.2	5.91	6.51	0.60	10.2	9.13	8.52	-0.61	-6.7
	144	2.3	5.22	3.48	-1.74	-33.3	7.31	9.74	2.43	33.2
	平均		4.29	4.26	-0.03	-0.8	7.31	7.30	-0.01	-0.1
十時間	155	2.3	3.83	5.22	1.39	36.3	6.70	2.44	-4.26	-63.6
	148	2.4	4.18	4.87	0.69	16.5	7.31	6.09	-1.22	-16.7
	150	2.2	2.78	3.13	0.35	12.6	5.48	4.26	-1.22	-22.3
	平均		3.60	4.41	0.81	22.5	6.50	4.26	-2.24	-34.5
二十四時間	147	2.2	3.48	3.13	-0.35	-10.1	4.87	4.26	-0.61	-12.5
	149	2.4	4.87	4.52	-0.35	-7.2	6.70	5.48	-1.22	-18.2
	151	2.4	2.78	2.44	-0.34	-12.2	6.70	7.31	0.61	9.0
	平均		3.71	3.36	-0.35	-9.4	6.09	5.68	-0.41	-6.7

第2図 SM 60mg pro kilo 筋注による血液内および皮膚内総V・C増減曲線



注射後2時間値は血中皮膚内V・C量は絶対的減少を示し血中平均減少率24.1%、皮膚内で16.6%の減少率である。5時間値は反対に増量傾向であり血中0.8%、皮膚内0.11%の減少率である。最高増加率を示し22.5%、皮膚内では再び反対の減少率最高34.5%を示し24時間で正常にの減少率である。10時間目では血中は復帰した。

五時間目の曲線像は伊藤氏の Adrenalin 負

荷の場合、わたくしの正常対照例および次編クロロマイセチン 120mg pro kilo 負荷の場合の5時間目に現われる曲線に類型が見られる。いずれにしても複雑な増減曲線を示すことは前節に変わりがない。

#### 第4章 総括および考按

硫酸ジヒドロストレプトマイシンをV・C 缺乏飼料で飼育した家兎に普通薬用量である20mg pro kilo およぶ3倍量の60mg pro kilo を負荷してこの2群で2, 5, 10, 24時間を経時的に血液内および皮膚内総V・C量を測定して、いずれも2時間では軽度の絶対的減少率を示し、その後は血中および皮膚内増減率は複雑な経過で鏡像的曲線を示した。

いまSMを筋注した場合の血中濃度および臓器内分布を文献的に見れば、SM 1gm筋注した場合25-40mg/mlで1-2時間、1mg/mlで12時間維持し、その分布は小林氏<sup>10)</sup>によれば常に尿中最高濃度を維持しPenillinと異なり肝臓にも脾、胃、小腸卵巣等殆ど同程度に高値を示したという。谷奥、高田両氏<sup>11)</sup>はSMはPと同じく細網内皮系刺戟作用ないし下垂体-副腎皮質系に作用するとかんがえている。Bernhard Knick等はSMの毒性の危険界は恐らく150-200mg pro kilo (家兎)であろうという。SMの副作用は主としてAllergie性のものであることを考えれば第1編に引用した如く、Selye<sup>12)</sup>のalarm reactionに際しAscorbin酸は著しく減少するといひ、SM投与の際体内にV・C代謝に殊にV・C 缺乏食で飼育した家兎においてはその自己V・C生成能に著しい変化を来すであろうことは想像に難くないところである。先ずSM負荷の初めの2時間値の減少はこの程度の薬物或は毒物の輸入により家兎はその解毒のために1時に大量の体内V・Cを消耗すると考えるべきであろう。この傾向は次編にのべるがクロロマイセチン120mg、負荷の場合に現われる曲線である。Ponsil, Terramycinの大量の場合には此の減少傾向はそのまゝ維持されるが本例などでは5時間以後複雑な曲線を示し

ている。伊藤氏はPonsilの際に此の傾向をV・Cは毒物に対する触毒作用を有し、その一部はこれに向つて消費されるものであることは一般に認められて居り、生物に対して血液毒であり、又肝臓毒であるが故にAscorbin酸が消費されることを想像に難くないとのべている。この程度のSMの量では家兎体内V・C合成能を障碍する迄には到らないで5時間目には合成機関より盛んに血中に輸入せられ始めると考えられ、10時間目には必要臓器内に充分な量が輸送されて、解毒ないしは諸臓器機能亢進に対して使用される為に増量し、これが皮膚内V・C量に現われ、血中の減少は山崎氏のMapharseminの例に説明されたように肝機能の障碍を受ける程度が極めて軽い場合には家兎内V・C生成能力が阻害されるまでには至らず、また網状内被系や脈管系未稍の受ける障碍はそれが強度の場合、これ等機能回復あるいは解毒作用増強のために、より一層多量のV・C量を必要とすると考えられ血中から多量のV・Cが組織内へ移行するかも知れないが、反面体内でV・Cは盛んに生成されてそれが血液を通して組織へどんどん補給され、組織はその機能力保持と解毒とに必要とする高いV・C含有量を維持するのではあるまいか。そして毒物が輸入されている異常状態にありながら体内V・Cは平衡を保つたために皮膚内に増加した分だけ血液から減少しているという形を呈しているのではないかと考えられ、そして毒物の影響がなくなるにつれて血液内および皮膚内総V・Cはあくまで平衡を保ちつゝ正常値に復して行くものと想像されるとのべていることは正に妥当な解釈と考えられる。なほSM 60mgにおける10時間以後の曲線は上記の解釈を以てすれば大量のSMによりその解毒と合成能障碍のためにV・Cは消耗を続けざるを得なくなり、たとえ5時間値において、皮膚内V・Cがかなり増加傾向を示して合成能回復の徴候を見せても、完全回復までに到らず、遂に減少を続けており、血中V・C量はわずかに増量して、必要臓器に盛んにV・Cを補給し、

上記平衡状態を保ちつゝ正常値に復帰するものと考えられる。なほ此のSM60mgにおける皮膚内V・C減少の像は伊藤氏のAdrenalin投与の曲線と、わたくしの対照実験のしめす曲線と同一であり、上記の解釈に従つて考えれば伊藤氏のAdrenalin注射の場合は旺盛な機能を営む体内諸臓器例えば副腎、脾などに向つて皮膚内V・Cを輸出するのではなからうかとの考え方、またJensen<sup>11)</sup>氏の皮膚は肝と共にV・Cの貯蔵所であるとの説も考慮されるべきであると思われる。かくてSMは少量V・C合成を盛んにし、大量では著しく消耗的に作用すると考えられる、しかし60mg pro kilo程度では完全なV・Cの生成能障害を起すことはないと思われる。

### 第5章 結 論

V・C缺乏食で飼育した家兎にStreptomycinを負荷し血液中および皮膚内総V・C量を測定し次の結果を得た。

1) SM20mg pro kilo筋注した場合血液内総V・C量は2時間後に24.3%の減少率を

しめし、5時間後には反対に4.40%の増加率をみ、10時間後には再び11.7%の減少率を見、24時間後にはなお13.9%の減少率をしめした。皮膚内総V・C量は2時間後に6.2%、5時間後には22.8%の減少率をしめし、10時間後には逆に50.5%の増加率をしめした。血中皮膚内両総V・C量の消長は複雑な曲線をしめした。(第1図参照)

2) SM60mg pro kilo負荷の場合は2時間後に血液内総V・C量24.1%、皮膚内16.6%の減少率を見、その後血液内では5時間後1.8%の減少率を、10時間後に22.5%の増加率を、24時間後には9.4%の減少率をしめした。皮膚内では5時間後に0.1%の減少を、10時間後には34.5%の減少率をしめし、24時間後にはなお6.7%の減少率をしめし複雑な増減曲線をしめした。(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。なほ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) Bernhard Knick Med. Wschr. **6**, 707—710 (1952)
- 2) A. Matras. Z. Hautkrkh. **14**, 237—242 (1953)
- 3) D. Panja. Indian Med. Gaz. **86**, 13—14 (1951)
- 4) 石崎：東京慈恵会医誌 **69**, 1 (昭29)
- 5) 飯塚：東京医事新誌 3073 (昭13)
- 6) 中村：医学のあゆみ **15**巻 1号
- 7) 藤井：日本内科学会誌 **28**巻 (昭15)
- 8) 伊藤：皮性誌 **52**, 6, 403 (昭17)
- 9) 山崎：岡山医学会誌 **66**巻 2号 (昭29)
- 10) 小林良：The J. of Antiviotics v. IV. 1951
- 11) 高田、谷奥：最新医学 **9**巻 2号
- 12) Sdlye. Textbook of Endocrinology, **2** Ed. 1949 Acta Endocrinologica Inc.
- 13) Gensen. Acta darmuto-vener., Stockholm **23**, 241—260 (1942)

Dept. of Dermato-Urology. Okayama University Medical School.  
(Director : Prof. Dr. H. Negishi)

**Studies on Total Vitamine C content in skin.**  
**3rd Chapter**

**After having injected some Dihydro-Streptomycin sulfate in a rabbit fed with vitamine-C-less food, I tried to determine Total Vitamine C amount.**

**By**

**Masato Fujii**

- 1) In case 20 mg/kg Streptomycin has been injected, Total V.C. content in blood indicated a decrease of 24.3% Within 2 hours, 44.0% increase after 5 hours on the contrary, but again a decrease happened after 10 hours. The changes that occurred to Total V.C. in skin proved a decrease of 6.2% in 2 hours, 22.8% in 5 hours, but in 10 hours, indicated an increase on the contrary.
- 2) In case 60 mg/kg Streptomycin has been injected, Total V.C. content within blood proved a decrease in 2 hours, but on the contrary, an increase of 22.5% in 10 hours ; after 24 hours, it again showed a decrease. Total V.C. content within skin kept on decreasing since 2 hours.