

皮膚内総ビタミンCの研究

第5編 テラ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

Terramycin (以下 TM) は1950年米国の Pfizer 研究所より発表された抗生物質である。化学構造はその後2~3年のうちに決定され、それは従来の化学的常識の意表に出たものであつて一見何等の類似性も他の天然物質に見出すことはできない。その分子式は $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot 2H_2O$ とされ学名を Oxytetracycline と呼ばれ、Chlortetracycline (Aureomycin) と抗生作用上大差がないとされている、そしてグラム陽性、陰性両菌、好気性、嫌気性両菌其他各種の細菌に対しても有効とされる。

土屋氏はそれを淋疾に使用して、Chloromycetin, Aureomycin より効果は劣るといつている。さてその抗菌作用は試験管内では増殖阻止作用を示すと見られ、Chloromycetin と同類とされ、しかも毒性は極めて軽微であるとされている。

Ynes Bureau¹⁾等は TM 使用により急性発疹を伴う葡萄状球菌症13例に1日1.5g 4~6日間投与し、2次的に皮膚炎を発生したものが7例あり、その3例では皮膚紅斑症を招来した。他に5例は消化器系障害を、残る1例では紫斑病を認めた。これ等副作用は大體 TM 使用開始より5日以内は現われたとのべている。Schmid²⁾等は20例の Aureomycin 無効例に使用して5例に有効であつたと云い、15例の局所使用例では急性皮膚炎を起したという。

TMの吸収排泄は Aureomycin, Chloromy-

cetin が血清により不活性化されるに反して、TM は活性のまま排泄されるといはれる。

TM は前編に述べた如く Chloromycetin と同様な抗生剤特有な態度を多くもつものであつて生体内物質代謝に関してもかなり類似性があるであろう。TM には静注用製剤があり、直接血清に触れるとき血中および皮膚内総V・C量に如何なる影響をあたへるであろうか。

第2章 実験動物および実験方法

実験動物は体重2kg以上の雄性家兎であるが、まず都合により幼弱家兎を使用した。約1週間以上「おから」1日量約250gだけで飼養した後早朝空腹時に第1回の採皮採血を行つた。

第2群の実験には成熟家兎を使用した。

実験方法はすべて第1編と同じである。ただし実験期間は11月であつた。

第3章 実験成績

第1節 TM (Pfizer) 20mg pro kilo 静注の場合

上記条件の下に白色雄性幼弱家兎を用い、採皮採血(対照)後たゞちにTM塩酸塩(静注用)を20mg pro kiloの滅菌蒸溜水に溶解して耳静脈内に注射してその後1, 2, 5, 10, 24時間目に採血採皮を行い、注射前後の血液内皮膚内総V・C量を測定した。TM注射直後家兎のあるものは軽度ではあるが弱つたように見受けられた、がそれも間もなく元気を回復するのが常であつた。結果は第1表および第1図に示す通りである。1時間値は

血中 12.9% の減少, 皮膚内で 8.2% の増量である。

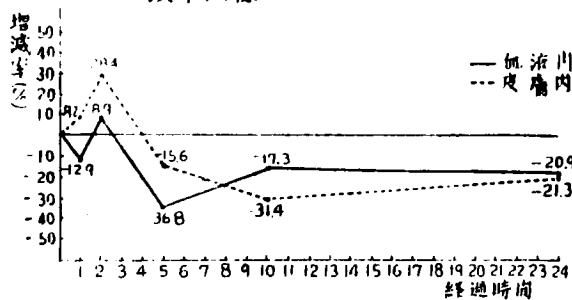
5 時間値で血中 36.8%, 皮膚内 15.6% と急速に減量し以後 24 時間でもなお減量を続けている。

2 時間値は血中 8.9% 軽度増量となり, 皮膚内ではなお 28.4% の増量をみた。

第 1 表 TM20mg pro kilo 静性による血液内および皮膚内の総 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 (%)
一時間	159	2.0	3.13	3.83	0.70	22.4	8.53	6.70	-1.83	-21.5
	164	2.0	4.18	3.13	-1.05	-25.1	3.05	4.26	1.21	39.7
	181	2.4	1.74	0.92	-0.52	-29.9	3.05	4.87	1.82	59.7
	平均		3.02	2.63	-0.39	-12.9	4.88	5.28	0.40	8.2
二時間	161	2.1	4.18	4.87	-0.69	-16.5	4.18	9.74	5.56	133.0
	169	2.2	6.51	6.51	0.	0.1	12.79	13.40	0.61	4.8
	180	2.1	5.22	5.92	0.70	13.4	11.03	12.79	1.76	16.0
	平均		5.30	5.77	0.47	8.9	9.33	11.98	2.65	28.4
五時間	162	2.1	4.17	3.48	-0.69	-16.6	6.70	4.87	-1.83	-27.3
	174	2.1	3.83	1.39	-2.44	-63.7	3.48	1.83	-1.65	-47.4
	176	2.0	2.44	1.74	-0.70	-28.7	4.26	5.48	1.22	28.6
	平均		3.48	2.20	-1.28	-36.8	4.81	4.06	-0.75	-15.6
十時間	173	2.1	4.87	3.83	-1.04	-21.4	9.14	5.48	-3.66	-40.0
	177	2.4	3.13	2.78	-0.35	-11.2	5.48	4.26	-1.22	-22.3
	179	2.1	2.09	1.74	-0.35	-16.8	4.87	3.65	-1.22	-25.1
	平均		3.36	2.78	-0.58	-17.3	6.50	4.46	-2.04	-31.4
二十四時間	167	2.4	3.13	2.78	-0.35	-11.1	5.48	4.87	-0.61	-11.1
	170	2.4	2.78	2.09	-0.69	-24.8	6.09	4.27	-1.82	-29.9
	178	2.3	2.43	1.74	-0.69	-28.4	5.48	4.27	-1.21	-22.1
	平均		2.78	2.20	-0.58	-20.9	5.68	4.47	-1.21	-21.3

第 1 図 TM 20mg pro kilo 静注による血液内および皮膚内総 V・C 増減率曲線



1 時間値の像は伊藤氏³⁾ の Neo-Spiralsen, 山崎氏の Mapharsmin, わたくしの第 4 編の

Chloromycetin (40mg) 負荷の場合に現われた形で此の解釈は前編に述べたものと同様に考えてよいと思う。たゞこの例では 1 時間値を特に選んで定量した理由は静注の場合 V・C 量の変動は筋注の場合より速かに現われると想像したからであり, このことは先輩諸家の例で明かである。しかし 1 時間値の変動は概して軽微である。2 時間値で血中皮膚内共に増量を示した。この曲線は山崎氏⁴⁾ の Mapharsemin の極少量 0.1mg pro kilo 使用例, V・B₁ 負荷の場合に見られる増量傾向

であり、少量の毒物は毒性をあらわす前に体内物質代謝を刺戟し、家兎 V・C 生成能を促進するのではないか、V・B₁ の場合は別の意義があると山崎氏は述べている。5 時間以後に見る絶対的減量は本剤が遂に体内 V・C を極度に消耗し、破壊的に作用し始めて絶対不足を来すようになったと解される。

第2節 TM 60mg pro kilo 静注の場合

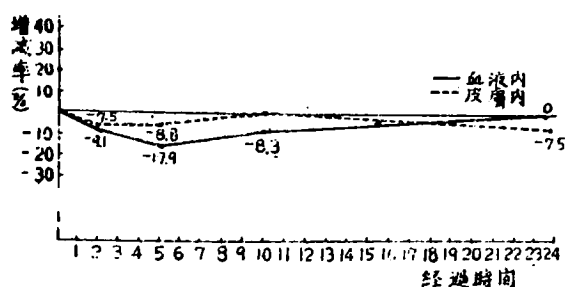
この一群の実験は成熟家兎を選んだ。実験方法は前上と同一であるが、TM は60mg pro kilo を静脈内に注射した。

家兎は前節幼弱家兎の場合と異り実験中いづれも正常状態と変らなかつた。結果は第2表第2図に見られる如く全経過時間中血液中心皮膚内共に減量で血中最高減少率17.9%皮膚内最高減少率8.8%であつた。

第2表 TM60mg pro kilo 静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	182	2.3	3.48	4.18	0.70	20.1	6.09	5.48	-0.61	-10.0
	183	2.3	4.87	3.83	-1.04	-21.4	5.48	6.09	0.61	-11.1
	186	2.4	3.13	2.44	-0.69	-22.0	4.87	3.65	-1.12	-23.0
	平均		3.83	3.48	-0.35	-9.1	5.48	5.07	-0.41	-7.5
五時間	185	2.2	5.22	4.52	-0.70	-13.4	7.31	7.31	0.	0.
	187	2.3	2.44	1.74	-0.70	-28.6	2.44	1.83	-0.61	-25.0
	184	2.4	1.74	1.39	-0.35	-20.1	4.26	3.65	-0.61	-14.3
	平均		3.13	2.55	-0.56	-17.9	4.67	4.26	-0.41	-8.8
十時間	188	2.3	3.13	2.78	-0.35	-11.2	5.48	6.09	0.61	11.1
	190	2.3	3.13	2.44	-0.69	-22.0	4.26	4.87	0.61	14.3
	207	2.2	2.09	2.44	-0.35	16.7	6.09	4.87	-1.22	-20.0
	平均		2.78	2.55	-0.23	-8.3	5.28	5.28	0.	0.
二十四時間	189	2.3	2.43	2.44	0.	0.	4.87	4.26	-0.61	-12.5
	206	2.2	2.44	2.09	-0.35	-14.3	5.48	6.09	0.61	11.1
	194	2.4	3.13	3.48	0.35	11.2	6.09	4.87	-1.22	-20.0
	平均		2.67	2.67	0.	0.	5.48	5.07	-0.41	-7.5

第2図 TM 60mg pro kilo 静注による血液内および皮膚内総 V・C 増減率曲線



皮膚内総 V・C 量減少率は対照とほぼ一致した率であり、血中量は減少曲線であり、い

づれにしても絶対的減少像と解すべきである。

しかしこれも 10 時間以後回復の徴候を認めるものである。本例は成熟家兎を使用した点前節と比較されるべきである。

第4章 総括考按

TM は幼弱家兎において初め少量では V・C 生成能に対し亢進的に作用し、その後次第に毒性を示すために体内 V・C の絶対的不足をみた。次に大量の場合は初めより V・C 破壊的であり、この量では TM は軽度ではあるが

毒性をしめし時間の経過とともに Neg-Spiralsen, Ponsil chloromycetin と同様の態度をしめすことをみとめた。こゝに Penicillin, Streptomycin の両抗生剤と TM は V・C 代謝を指標として考えるとき幾分作用機転が異なるのではないかと考へられる。

TM と V・C との関係についての文献はほとんど現われていない現在、わたくしの成績を比較検討することはできないが大体次のようなことがいえると思う。Chloromycetin と TM は毒性と見做すべき性質はほぼ同程度であり、前者は後者より幾分強いがいずれも極く軽いものであろう。だが幼弱動物に対して両剤は Sulfa 剤、砒素剤の示す毒性と同程度の障害をみることがあると考えられる。以上わたくしは TM の少量を幼弱家兎に、大量を成熟家兎に使用して血中皮膚内総 V・C 量の消長を実験し TM の毒性は前記諸抗生物質の中で最も軽いものとする。

第5章 結 論

V・C 欠乏食飼育家兎に Terramycin を静注し血液内および皮膚内総 V・C 量を測定し次の結果を得た。

1) TM 20mg pro kilo 静注により血液内

総 V・C 量は 1 時間後に 12.9% の減少率を、2 時間後には反対に 8.9% の増加率をしめし、5 時間後には再び 36.8%、10 時間後には 17.3%、24 時間後には 20.9% の減少率をしめした。皮膚内では 1 時間後に 8.2%、2 時間後に 28.4% の増加率をしめし、5 時間後には逆に 15.6%、10 時間後には 31.4%、24 時間後に 28.4% の増加率をしめし、24 時間後には 21.3% の減少率をしめした。すなわち 5 時間以後は絶対的減少曲線をしめした。(第 1 図参照)

2) TM 60mg pro kilo 静注の場合は血液内総 V・C は 2 時間後 9.1%、5 時間後 17.9%、10 時間後には 8.3% の減少率をしめし、24 時間後に正常に復帰した。皮膚内では、2 時間後に 7.5%、5 時間後に 8.8% の減少率を示し、10 時間後には増減率零となり、24 時間後には 7.5% の減少率をしめし常に軽度な絶対的減少曲線をしめした。(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) Yves Bureau Bull. Soc. franc Dermat. 59, 339—340 (1952)
- 2) Jacques Meyer de Schmid Bull. Soc. franc.

Dermat. 58, 569—570 1951

- 3) 伊藤・皮性誌 52, 6, 403 (昭17)
- 4) 山崎・岡医誌 66, 2 (昭29)

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

Studies on Total Vitamine C. content in skin.
5th Chapter

**Injecting some Terramycin (intravenous) to a rabbit fed with
vitamin-C-less food, I estimated Total V. C. content in blood
and skin.**

By

Masato Fujii

- 1) By injecting Terramycin 20mg/kg intravenously, Total V. C. content within blood decreased 16.5% in an hour; after 2 hours' duration, experienced an increase of 8.9% on the contrary. Within skin, it has increased 8.2% in an hour, 28.4% in 2 hours ; on the contrary, it has proved a decrease after 5 hours.
- 2) In case 60 mg/kg Terramycin has been intravenously injected, Total V. C. amount in blood kept on decreasing from 2 hours after, but returned to its normal state after 24 hours. In skin, it has also undergone a similar slight decrease, but has recovered to its normal state after 24 hours, without any noticeable influences.