



Title	非特異的反応と抗結核剤：第1報 非特異的炎症に及ぼす抗結核剤の影響について
Author(s)	板谷, 英世; ITAYA, Hideyo
Description	
Citation	結核の研究, 6, 40-58
Issue Date	1957-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26617
Type	departmental bulletin paper
File Information	6_P40-58.pdf



非特異的反応と抗結核劑

第1報 非特異的炎症に及ぼす抗結核劑の影響について

板谷 英世

北海道大学医学部生化学教室（主任：安田守雄）

北海道大学結核研究所（指導：西風 脩）

（昭和32年2月11日受付）

周知の如く理想的なる抗生物質とは、当該病原体に対して極めて有効な作用を保有すると同時に、その病体に対してその代謝の歪みをも矯正し得るものでなければならない。換言すれば、その薬劑が病原体に対して如何に有効な作用を保有しようとも、若しその病体に対して既存の代謝の歪みを更に進行せしめるものであるとしたならば、その薬劑は望ましいものとは言えず、時にそれが治療作用を妨げる場合すら生じて来る。従つて抗生物質の合成に際してはその研究の焦点をその病原体にのみおくことなく、同時にそれをその生体におき、生体反応側より把握して研究を進めることが望ましい。

近代化学療法は梅毒に対するサルバルサンに出発し、睡眠病に対するゲルマニン、カラアザールに対するエメチン、ヤトレン、マラリアに対するプラスモヒン、アテブリン等相つぐ出現に引つづき現在ではズルファミン劑、ペニシリン、ストレプトマイシン等の抗生物質、或はパス、テビオン、イソニコチン酸、ヒドラジッド、の発見にまで及んでいる。

然し一方に於いてこれ等化学療法劑、乃至抗生物質の作用機序に関しては尚不明の点が多くあることは周知の如くである。

一つの抗生物質、又は化学療法劑が発見された場合まず薬劑、病原体並に寄生体との三者の相関に於いて研究が進めらるべきであるが、従来は単にその觀察の焦点を病原体と当該薬劑及び病体とのみにおかれたため、その作用機序を把握せんとした時、多くの困難が生じた。しかして古くより化学療法劑が全身防禦的機序に関与すると言われ、殊にズルファミン劑に於いては始めこれら薬物は抗体産生の増進、或いは網内系を刺戟するのであると言われたが、現在ズルファミン劑について全身防禦的機序の上に考えら

れるということはなく、ズルファミン劑の種類によつては生体のもつ全身防禦力をむしろ阻害すると言ふ成績も見られるのである。ペニシリンに於ては白血球機能に影響を及ぼさぬとも言われ、或いは白血球機能に対する賦活作用の存在が主張され諸説がある。更に余の研究対象である抗結核劑に関してはその成績は乏しく又かかる意味の関心も比較的少い様である。

さて既に明らかな如く抗結核劑の研究に於てはその治療の対象である病体が他の疾病とは異り既に長期間に亘り内外環境に対し歪んだ適応反応を示している以上、抗結核劑の合成に際しては他の疫病の研究とは異り、投与される病体の示す生体反応をも同時に把握しなければならない。実際、臨床医が結核患者にストレプトマイシン (S.M.)、イソニコチン酸ヒドラジッド (INH)、パラアミノサルチル酸 (PAS) 等を用いた場合、喀痰中結核菌の減少よりも早期に気分良好、食欲の改善、解熱、咳嗽喀痰の減少等著明な症状の改善が認められるが、これはこれ等薬物が抗菌作用以外に生体に対して何等かの作用を及ぼす結果ではないかと考察されるのである。

又かくの如き症状の改善は Cortisone 及び ACTH 投与による肺炎に対する効果と極めて類似していることは注目すべきことである。即ち Finland 及び Kass₁₋₂ は肺炎球菌患者に ACTH を投与した處、解熱等症狀の消褪が直ちに認められたが菌血症、並びに多数の肺炎菌を含む鉄錆色の喀痰、及び肺の病変は尚数日間継続した。また Cortisone についても同様な報告がある。

かく考察するとき Cortisone 及び ACTH 投与による肺炎に対する治療効果は抗結核菌製劑投与による結核患者の劇的な症状の改善と類似しているのに気づくのである。

Cortisone 及び ACTH がリウマチ性疾患に対し速効のあることが発見されて以来 Cortisone 及び ACTH は皮質不全に対する代償療法と言う考え方とは全く異つた新分野が拓かれるに至つた。⁹⁾ 何となればリウマチ性関節炎は決して皮質不全を伴うものでなく、従つて皮質ホルモン不足の代償に基く治療効果ではないからである。

他方、副腎皮質とは全く無関係にリウマチ性疾患を含め所謂膠原病 (Collagen Disease) と総称される疾患群が主に病理学者により登場すると同時に、これ等に対しても ACTH 及び Cortisone 投与の有効性が明かとなり、更にアレルギー性疾患、或いは感染症等に用いられ始めて皮質ホルモン作用の多様性、特にその抗炎症作用の存在が注目されるに至つた。

余は抗結核菌製剤の作用機序究明の一環としてその抗菌作用以外に生体防衛機序に対する影響を観察すべく本実験を試みた。即ち抗結核剤としての INAH 及び S.M. に対して、ACTH 及び Cortisone の作用を観察することにより、抗結核剤投与時の示す生体の非特異的生体防衛機序について窺わんと欲した。

1) マウス後肢手掌側部に於ける急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす INAH 及び SM の影響

ACTH 及び Cortisone の示す著明な抗炎症作用については多くの報告がなされている。即ち Reeder 及び Mackey⁴⁾ は、型肺炎患者に Cortisone を吸入せしめ体温下降と自覚症状の改善を認め、肺炎菌そのものに対しては全く影響を見なかつたと報告し、Kass 及び Clauser は肺炎菌又は連鎖球菌感染マウスの死期を ACTH は若干延期したが、死亡率の減少は認められなかつたと述べている。又 Loosli⁶⁾ はマウスのインフルエンザ A 感染に対して ACTH 投与は影響を与えなかつたと称している。Woodward 等⁷⁾ 及び Smadel 等⁸⁾ は腸チフス患者に Cortisone を投与した場合、臨床症状の急速は好転を来し、クロランプエニコールとの併用はその治癒を速進するものと報告している。

一方リウマチ性疾患に Cortisone 及び ACTH が広く使用されるに及んで、潜在性結核が悪化する場合は認められ、又このことは動物実験に於ても確認されるに至つた。MC Dermott は ACTH 治療によつて結核が明かに症状的に軽快したが、レ線写真上の軽快は得られず治療中止後に再発し且つ進展したと報じ、Hench その他も同様な経験を持つている。この点に関して American Trudeau Society の Medical Research Committee から警告が発表された程である。

然しこれ等の薬剤が線維融解作用を示すので、浸潤並びに線維増殖の吸収を促進しその結果 S.M. の結核性病巣への滲透を容易ならしめ、結核菌が S.M. の影響下にあれば病巣の吸収を速進せしめるであろうと言う仮説らか、ACTH 或いは Cortisone と S.M. 又は P.S.A. の併用療法が考えられるのである。Spin⁹⁾ はモルモツの実験で S.M. と ACTH との併用療法は S.M. 単独療法より劣つていたと報告したが、Bogen によるモルモツの実験に於ても S.M. 単独療法より劣つていた。従つて Bogen は一般に活動性の結核患者に対しては ACTH 或いは Cortisone は使用を禁忌とし、若しこれら薬剤の適応症である場合は軽症、或いは非活動性の結核であつても充分な化学療法を併用して障害を減少するよう努めねばならぬと称している。

以上の如く、ACTH 或いは Cortisone は感染症に対し、その病原菌には何等の影響を及ぼさぬにも拘らず著明に自覚症状を軽快せしめ得るのである。かかる点は抗結核剤使用時に見られる早期のしかも劇的な症状の改善と明かに類似している。しかしてその作用機序は ACTH 及び Cortisone のもつ抗炎症作用との相関に於て成立つものと考えられるので、余はここに於いて S.M. 及び INAH に脳下垂体副腎皮質系ホルモン様非特異的抗炎症作用の存在を推察し次の実験を行つた。

実験条件並びにその方法

1) 実験動物：三週間同一生活条件下に於て飼育した 15~18 g 成熟せる DD 系マウスを用いた。

飼料としては燕麦、及び水のみを与えた。又、本実験に際して 10%ウレタン 0.15 ml 皮下投与による麻酔後、急性ホルマリン炎症経過を測定したのであるが、ウレタン麻酔は炎症度に対し何等の影響も及ぼさなかつたので、個々の実験に於ては必ずウレタン麻酔を用いた後、炎症経過を観察した。

一方、雌雄動物の間には明かな炎症反応の差異が認められた。即ち雄は雌に比しより強い炎症反応を示したのですべての実験を通じ雄動物のみを用いた。

2) 実験方法：S.M. 及び INAH の生体に対する抗炎症作用測定方法として H. Selye¹⁰⁾ が ACTH 及び Cortisone の抗炎症作用証明のため実施したホルマリンによる局所刺戟法を用いた。

即ち 3%ホルマリン液 0.05 ml をマウス後肢手掌側部に可及的細い針にて注射し、ホルマリン急性局所刺戟関節炎を惹起せしめた。しかしてこれにより生じた「はれ」を余の考案した特別の実験装置 (図 I) により測定した。この装置は以前に Wilhelmi 及び Domenjoz¹¹⁾ により記

載されたものを改良したものである。即ち図1, Cの部分にホルマリン炎症反応を示すマウスの後肢を入れA点よりB点まで水を満すに幾 ml を必要としたかを水柱の目盛により測定し, 炎症前の読みとの差をグラフ上に画いた。即ち炎症反応の強いものほど炎症前の読みとホルマリン炎症後の読みとの差が大となる。しかしして S. M. INAH 及び Cortisone はいずれもホルマリン注射前 30 分に背部皮下投与され, 炎症経過は毎 15 分測定された。

実験成績並びに考按

1) Cortisone の マウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響 : Cortisone は H. Selye の 報告に見る如く, マウス後肢ホルマリン炎症に対して著明な抗炎症作用を示した。しかしして Cortisone はその投与量を増加するほど炎症阻止作用は強化された。表1, 及び図2)

2) INAH のマウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響

INAH 0.03gm/g 投与は Cortisone 0.03mg/g 投与時とはほぼ同程度の炎症阻止傾向を示した。しかしして INAH 0.05mg 投与は 0.03 mg 投与群よりより強い抗炎症作用を示した。(表2 及び図3)

3) S. M. のマウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響

S. M. 0.1mg/g 及び 0.3mg 投与はいずれも INAH 同様, 抗炎症作用を示した。(表3 及び図4)

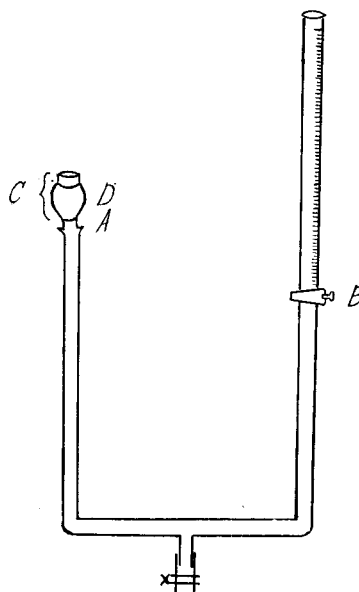
以上の実験結果より明かな如くに S. M. 及び INAH は結核菌の全く関与しないホルマリン局所注射による炎症性浮腫に対して抑制作用を示した。しかしして Cortisone,

INAH, 及び S. M はいずれも その投与量を増すほど炎症阻止の傾向は強化された。

小 括

3%ホルマリン液 0.05 ml をヤウス後肢手掌側部に注射し, 急性局所刺戟関節炎を惹起せしめ次の如き結果を得

第1図 急性ホルマリン炎症測定装置



た。

1) 雄マウスに於ては雌マウスのそれに比し, より強い急性ホルマリン炎症反応を示す。

2) ホルマリン注射前 30 分に Cortisone

0.01mg/g, 0.03mg, 0.05mg S. M. 0.01 mg/g 0.3 mg INAH

0.03mg/g, 0.05 mg 各背部皮下に投与し余の改良したホルマリン炎症測定装置により毎 30 分測定したとこ

ろ, S. M. 及び INAH に Cortisone とほぼ同様な抗炎症作用の存在を認めた。

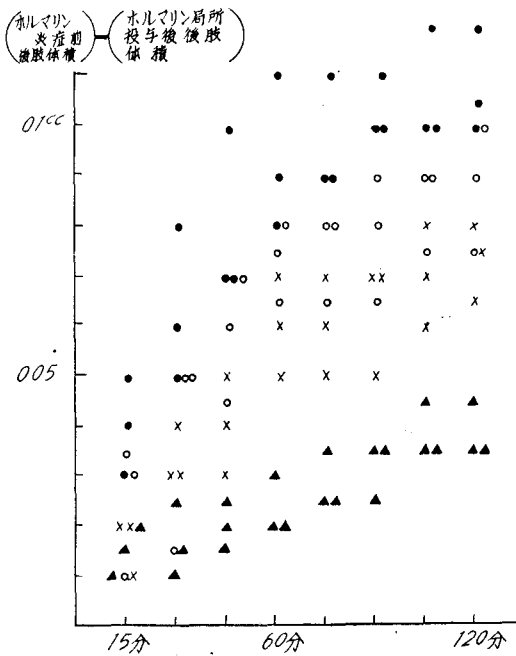
第1表 Cortisone のマウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響

実験番号	使用動物				ホルマリン炎症後の時間的測定値の変動								
	系	性	体重 (g)	炎症前数値 (cc)	15分	30分	45分	60分	75分	90分	105分	120分	
対 照 群	1	DD系	♂	16.5	0.95	0.9	0.89	0.88	0.86	0.86	0.85	0.85	0.85
	2	"	"	17.0	0.94	0.91	0.89	0.87	0.86	0.85	0.84	0.84	0.84
	3	"	"	16.8	0.95	0.91	0.88	0.86	0.85	0.85	0.85	0.84	0.84
Cortisone 0.01 mg/g 投与	4	"	"	17.0	0.95	0.92	0.9	0.88	0.87	0.87	0.87	0.86	0.86
	5	"	"	16.8	0.95	0.92	0.9	0.89	0.87	0.87	0.86	0.86	0.85
	6	"	"	17.4	0.93	0.92	0.91	0.88	0.86	0.86	0.86	0.85	0.85
Cortisone 0.03mg投与	7	"	"	16.6	0.96	0.95	0.93	0.91	0.9	0.9	0.9	0.89	0.89
	8	"	"	16.8	0.96	0.94	0.92	0.92	0.91	0.91	0.91	0.9	0.9
	9	"	"	17.2	0.94	0.92	0.91	0.91	0.87	0.87	0.87	0.86	0.86
Cortisone 0.05mg投与	10	"	"	17.5	0.93	0.92	0.92	0.91	0.91	0.9	0.9	0.89	0.89
	11	"	"	16.6	0.94	0.93	0.92	0.92	0.92	0.91	0.91	0.91	0.91
	12	"	"	17.2	0.95	0.93	0.93	0.93	0.92	0.91	0.91	0.9	0.9

第 2 表 INAH のマウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響

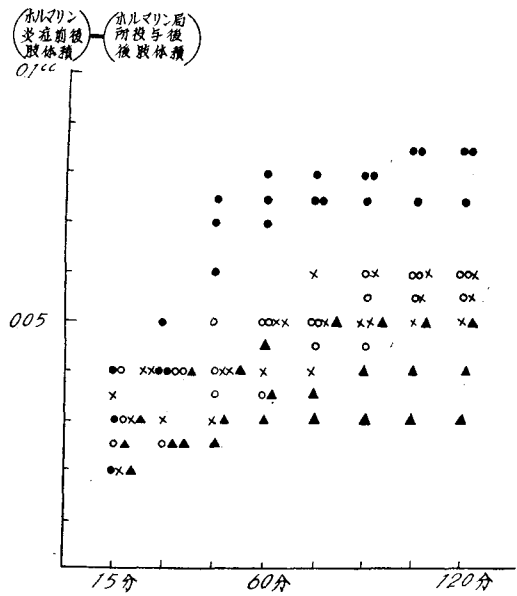
実験番号	使用動物				ホルマリン炎症後の時間的測定値の変動								
	系	性	体重 (g)	炎症前数値 (cc)	15分	30分	45分	60分	75分	90分	105分	120分	
対 照 群	1	DD系	♂	16.5	0.95	0.91	0.9	0.89	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88
	2	"	"	17.5	0.94	0.92	0.9	0.87	0.86	0.86	0.86	0.86	0.86
	3	"	"	17.0	0.94	0.91	0.9	0.87	0.87	0.87	0.86	0.86	0.86
Cortisone 0.03gm/g 投与	1	"	"	16.0	0.96	0.93	0.92	0.92	0.91	0.91	0.91	0.91	0.91
	2	"	"	17.2	0.94	0.91	0.91	0.9	0.9	0.89	0.89	0.88	0.88
	3	"	"	17.0	0.95	0.91	0.91	0.9	0.9	0.9	0.89	0.89	0.89
INAH 0.03gm/g 投与	7	"	"	17.2	0.94	0.91	0.9	0.9	0.89	0.88	0.88	0.88	0.88
	8	"	"	17.2	0.94	0.92	0.91	0.91	0.9	0.9	0.89	0.89	0.89
	9	"	"	17.0	0.95	0.92	0.91	0.91	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
INAH 0.05mg/g投与	10	"	"	16.0	0.95	0.92	0.91	0.91	0.91	0.9	0.9	0.9	0.9
	11	"	"	16.5	0.95	0.93	0.93	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92
	12	"	"	16.8	0.95	0.93	0.93	0.93	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92

第 2 図 Cortisone のマウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響



→ ホルマリン後肢手掌側部局所投与後の経過時間
 ● 対 照 群 ○ Cortisone 0.01mg/g 投与群
 × 0.03 mg 投与群 ▲ 0.05 mg 投与群

第 3 図 INAH のマウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響

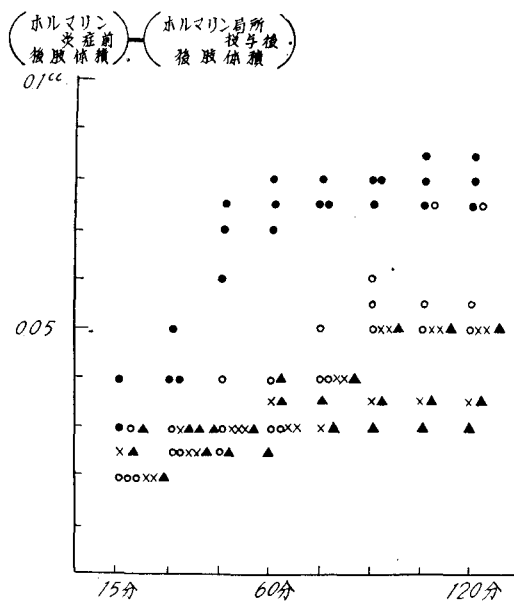


→ ホルマリン後肢手掌側部局所投与後の経過時間
 ● 対 照 群 ○ Cortisone 0.03 mg 投与群
 × INAH 0.03 mg 投与群 ▲ INAH 0.05mg投与群

第 3 表 S. M. のマウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響

実験番号	使用動物				ホルマリン炎症後の時間的測定値の変動								
	系	性	体重 (g)	炎症前数値 (cc)	45分	30分	45分	60分	75分	90分	105分	120分	
対照群	1	DD系	♂	16.5	0.95	0.91	0.9	0.89	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88
	2	"	"	17.5	0.94	0.92	0.9	0.87	0.86	0.86	0.86	0.86	0.86
	3	"	"	17.0	0.94	0.91	0.9	0.86	0.86	0.86	0.86	0.86	0.86
Cortisone 0.01mg/g 投与	4	"	"	17.2	0.94	0.91	0.91	0.9	0.9	0.9	0.89	0.89	0.89
	5	"	"	17.0	0.94	0.92	0.92	0.91	0.91	0.9	0.89	0.89	0.89
	6	"	"	16.8	0.95	0.93	0.93	0.93	0.92	0.9	0.89	0.88	0.88
S. M. 0.1mg/g 投与	7	"	"	16.5	0.95	0.93	0.92	0.92	0.92	0.91	0.9	0.9	0.9
	8	"	"	16.2	0.95	0.93	0.93	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92
	9	"	"	17.0	0.94	0.92	0.92	0.91	0.91	0.9	0.89	0.89	0.89
S. M. 0.3mg/g 投与	10	"	"	17.2	0.94	0.92	0.92	0.92	0.92	0.91	0.91	0.91	0.91
	11	"	"	1.65	0.95	0.93	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92
	12	"	"	16.5	0.95	0.92	0.92	0.92	0.91	0.91	0.9	0.9	0.9

第 4 図 S. M. のマウス急性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす影響



→ ホルマリン後肢手掌側部局所投与後の経過時間
 ● 対照群 ○ Cortisone 0.01 mg 投与群
 × S. M. 0.1 mg 投与群 ▲ S. M. 0.3 mg 投与群

2) 白鼠後肢手掌側部に於ける慢性ホルマリン局所刺戟関節炎に及ぼす INAH 及び S. M. の影響

余は既に炎症とホルモンとの関連についての観点から抗結核剤を吟味検討し、余の考按した特別の測定装置により急性ホルマリン炎症に及ぶ INAH、及び S. M. の影響を観察した。

しかしてマウス足関節部にホルマリンを注射し急性炎症を惹起せしめた際、S. M. 及び INAH で前処置した動物群に於てはその炎症反応は Cortisone 前処置動物群とほぼ同程度に阻止される傾向を認めた。

然し、上記急性炎症期に於ては、その抗炎症作用の強弱を肉眼的に判定することは困難であつた。しかして、かかる目的のため都合の良い方法が H. Selye¹²⁾ により示されている。即ち、H. Selye は次に述べる如き実験方法により DOCA が炎症性病巣を軽度促進し、又 STH も DOCA 同様線維性増殖を促進する作用を保有し、電解質ホルモンと糖質ホルモンが相拮抗的に作用することを実験的に証明するため用いた方法である。

実験条件並びにその方法

成熟雄岐阜系白鼠、120~150g のもの 40 匹を本実験に用いた。本実験に於いて、雄白鼠のみを使用した理由については既に述べた。然して、飼育環境は全実験を通じ可及的に一定した。

さて40匹の白鼠を各5匹、8群に細分し、第1群は対照群とし、第2群は Cortisone 10mg/kg 毎日皮下投与群、第3、第4、及び第5の各群は S. M. 50mg/kg、100mg/kg、150mg/kg 毎日皮下投与群、第6、第7、及び第8の各群は INAH 10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg 毎日皮下投与群とした。しかして対照群を除き、各薬物を14日間毎日皮下投与後、総ての動物の右後肢手掌側部に4%ホルマリン溶液0.1ml局所注射しホルマリン炎症を惹起せしめた。更に7日後、即ち薬物投与開始後第3週目、及び第4週目に4%ホルマリン溶液を反復局所注射した。勿論、その間 Cortisone S. M. 及び INAH の各薬物を休止することなく連日皮下投与した。

実験成績並びに考按

第1回目ホルマリン注射直後、数秒を出でずして注射された部位に著明なる炎症反応を認めた。しかして前記薬物による前処置群に於ては逐日炎症反応の消滅するもの多きを認め一方対照群に於ては炎症反応は逐日増強し、硬結に向つて進行した。しかも1回、3回とホルマリン注射の追加投与により増々この傾向は著明となつて現れた。(表4)

即ち、第3回目ホルマリン局所注射操作後一週目に各群を観察するに、対照群に於いてすべて著明な炎症反応の進行を認め、炎症部位には増殖性の硬結が認められたが、一方 Cortisone, S. M. 及び INAH 投与各群に於てはかろうじて軽度の炎症反応の存在を発見出来る程度のもが多かつた。只 S. M. 投与群に於ては INAH 及び Cortisone 投与群に比しその抗炎症作用は著明でなく中には全くその炎症阻止作用を認め得ないものも数多く見られた。以上の実験結果を要約すれば表5の如きである。

かくて余の考按した測定装置による、急性ホルマリン局所刺激関節炎測定に 出発した S. M. 及び INAH の脳下垂体副腎皮質系ホルモン様抗炎症作用保有の究明は、数週間にわたる白鼠慢性局所刺激関節炎観察の結果、更にその保有が明白となつた。

H. Selye は DOCA 及び LAP 前処置により炎症反応は強化され、又 ACTH 及び Cortisone 投与により阻止される経過を観察し報告しているが、余の実験結果から考察するに、もし S. M. 及び INAH が抗炎症作用を保有するならば、これら薬物が末梢作用の標的となる臓器即ち白鼠後肢ホルマリン炎症部位の感性を低下せしめ、その結果非特異的抗炎症作用を示すものと考えるのである。

小 括

4%ホルマリン溶液 0.1 ml を健康白鼠後肢手掌側部

に7日間隔で3回反復局所注射し、慢性ホルマリン局所刺激関節炎を惹起せしめ、これに及す S. M. 及び INAH の影響を観察した結果は次の如きである。

即ち上記関節炎を S. M. (50mg/kg, 100mg, 150mg) 及び INAH (10 mg/kg, 25mg, 50mg) 毎日皮下投与により阻止せしめ得ることを肉眼的に認めた。しかしてかかる作用は INAH に於て特に著明であつた。

第4表 Cortisone, S. M. INAH の白鼠慢性ホルマリン関節炎に及ぼす影響

実験番号	使用動物		炎症反応
	系 性	体重 (g)	
対 照 動 物 群			
1	岐阜系白鼠	♂ 130	中等度
2	"	" 150	高等壊死
3	"	" 146	"
4	"	" 142	中等度
5	"	" 125	高等壊死
Cortisone 10mg/kg 投与動物群			
6	岐阜系白鼠	♂ 130	軽度
7	"	" 150	"
8	"	" 146	炎症反応なし
9	"	" 142	中等度
10	"	" 125	軽度
S. M. 50 mg/kg 投与動物群			
11	岐阜系白鼠	♂ 140	軽度
12	"	" 136	中等度
13	"	" 124	"
14	"	" 130	軽度
15	"	" 148	中等度
S. M. 100 mg/kg 投与動物群			
16	岐阜系白鼠	♂ 120	中等度
17	"	" 124	炎症反応なし
18	"	" 139	中等度
19	"	" 125	軽度
20	"	" 145	高度壊死
S. M. 150mg/kg 投与動物群			
21	岐阜系白鼠	♂ 148	軽度
22	"	" 142	中等度
23	"	" 131	軽度
24	"	" 125	"
25	"	" 122	高度壊死

INAH 10mg/kg 投与動物群

26	岐阜系白鼠	♂	140	軽度
27	"	"	142	炎症反応なし
28	"	"	125	軽度
29	"	"	133	炎症反応なし
30	"	"	135	軽度

INAH 25mg/kg 投与動物群

31	岐阜系白鼠	♂	128	軽度
32	"	"	141	炎症反応なし
33	"	"	130	"
34	"	"	145	"
35	"	♀	122	"

INAH 50mg/kg 投与動物群

36	岐阜系白鼠	♂	144	軽度
37	"	"	125	炎症反応なし
38	"	"	136	軽度
39	"	"	120	"
40	"	"	149	中等度

第 5 表

投与薬物 及びその数量	炎症反応			
	炎症反応なし	軽度	中等度	高度 (壊死)
対照動物群			2/5	3/5
Cortisone 10 mg/kg 投与群	1/5	3/5	1/5	
S. M. 50 mg/kg 投与群		2/5	3/5	
S. M. 100mg/kg 投与群	1/5	1/5	2/5	1/5
S. M. 150mg/kg 投与群		3/5	1/5	1/5
INAH 10 mg/kg 投与群	2/5	3/5		
INAH 25 mg/kg 投与群	4/5	1/5		
INAH 50 mg/kg 投与群	1/5	3/5	1/5	

3) 肉芽反応に及ぼす INAH 及び S. M. の影響

環境の変化に対し生体組織の示す最も普通の局所反応である炎症は病理学的基本概念の一つになつている。周知の如く、炎症を起した組織に関する形態学的研究は病理学者、組織学者により幾代をも経て精細に研究された。然し

ここ 20 年来炎症の問題は漸く生理学者及び生化学者の対照となつた。

環境の変化、それが物理的、化学的、或は生物学的のいずれであるにせよ、それらが組織を刺戟又は傷害する場合、必ず次の如き反応が示されるのである。即ち、局所血管の拡張及び透過性の亢進、白血球の炎症集えの動員である。その結果、局所血液量の増加及びその中心部位に於ける血液の停滞が生じ、血球が凝塊となり小血栓が増加して行く。毛細管壁を通し液及び細胞が滲出すると組織は腫張し疼痛を起す。これは急性炎症時に必ず出現する現象であり、次いで血管以外の組織、殊に結合組織にも変化を起すに至るのである。而して、炎症の問題で重要な事項は、炎症の反応と、刺戟そのものが組織に与える物理的、或は化学的变化とを明確に区別することである。

即ち、炎症の概念を明確にするため、炎症性の反応とそれによる種々の結果、即ち壊疽、腐敗、硬化及び肉芽形成とを区別しなければならない。¹³⁾

さて余は既に抗結核剤、特に S. M. 及び INAH に脳下垂体副腎皮質系ホルモン様抗炎症作用の存在を形態学的に実験し報告したが、脳下垂体副腎皮質系ホルモンと併行し S. M. 及び INAH の抗炎症作用を実験的により確実に証明するため、換言すれば炎症の結果生ずる肉芽反応をより正確に測定する特別な目的のため他の変法が工夫され¹⁴⁾その測定により抗結核剤の炎症に与える影響を究明した。

関節に生じた肉芽組織の量は、それが非常に瀰漫的に分布しているため正確に測定することは困難である。これに反し、刺戟性の異物、例えば木綿、木材、コルク、或はガラス片等をネズミの皮下に挿入埋没すれば、この異物は直ちに厚い肉芽組織の被膜で包まれるのである。然してこの被膜は純粋な肉芽組織であり、重さを秤つたり、化学的又は組織学的に分析出来るのである。

余はこの肉芽チューブを白鼠の背部皮下に作り、Cortisone の肉芽反応に対する影響を観察し、並行して S. M. 及び INAH の影響をも吟味検討したので以下報告する。

実験条件並びにその方法

実験動物として、体重 250 g ~ 320 g の成熟せる健康岐阜系雄白鼠を厳選し使用した。余の経験によれば、ホルマリンによる刺戟関節炎の時と同様雄白鼠に於ては、雌白鼠に比し、より明確な肉芽チューブを作り得た。即ち、雌白鼠背部皮下に作った肉芽チューブは薄く、チューブに被膜された挿入異物が透見される程、発育は不良であつた。

実験方法について記述すると、先づエーテル麻酔のも

とに白鼠背部皮膚を約1 cm 切開し、異物を挿入埋没し縫合した。埋没異物としては、煙草マドロスパイプ掃除用ブラツシが特にこの実験に有用であることを発見使用した。この際、重量及び長さを一定にしたことは勿論である。即ち、長さ2.5 cmとし、重量は正確に85 mgとした。マドロスパイプ掃除用ブラツシの切片を白鼠背部皮下に切開埋没すると、10日以内に厚い肉芽組織がその周囲に形成された。本実験では7日目に結果を判定した。尚この際ブラツシを3%ホルマリン溶液に一昼夜浸して後使用した場合液状浸出物、又は膿様物でブラツシは肉芽から分離されているので、肉芽はブラツシの毛間に浸入することなく容易に分離出来た。かくして埋没縫合後7日目に切開し、肉芽チューブを分離摘出し、重量法により測定した。異物埋没後、Cortisone 10mg/kg, INAH 10 mg/kg, 20 mg, 50mg, 及び S. M. 50mg/kg, 100mg, 250 mgの各量を7日間毎日皮下投与し観察し当該薬物の肉芽形成に対する影響を究明した。

実験結果並びに考按

各群5匹として得た実験成績を表示すれば表6の如きである。

以上表示した結果を図示すれば図5の如きである。

先人が多くの患者につき観察し実験した結果によれば Thorn, Baker, 及び Whitaker 等が精細に報告している如く、副腎皮質ステロイド、及び ACTH は創傷の治癒力を減弱せしめ、又治癒期間を延長せしめるのである。同様な作用を Charles. Ragan その他¹⁵⁾が新鮮切開創、膿瘍切開創、及び褥瘡につき観察し報告している。

Raganet AI は Cortisone 及び ACTH の大量投与が線維芽細胞を抑制し肉芽形成を不良とするが、投与中止により再び肉芽形成の行われるのを報告した。

余は上記実験の結果、Cortisone 及びこれと密接な関係があると推察される INAH 及び S. M. を別個に白鼠に皮下投与し、人に肉芽の重量を分離秤量した結果、S. M. 及び INAH に肉芽発育阻止作用の存在を認めた。然し、S. M. 投与時に於ては INAH 投与時に於けるほど著明な阻止作用をみさなかつた。

さてその作用機転につき一言するに脳下垂体副腎皮質系ホルモンの膠原病に対する効果機転として Fibroblast への抑制作用が一応考えられるのであるが、Conn は Cortisone 200 mg の注射後数時間後に膠原病に対する効果を認めているが、この時期に於ては未だ代謝の変化は何等把握することは出来ず、かかる速効は線維組織の融解が速かに生ずる結果ではなく、恐らく何等かの酵素作用の関与する結果であろうと想像される。さて此の酵素系の中、こ

の問題と最も関係があると考えられるのは Hyaluronidase である。これについては Opsahl¹⁶⁾ その他が india-ink を皮内注射し Hyaluronidase を附加すると、拡散が著明となるが、副腎を剔出すると更に拡散し ACE を附加すると拡散を抑制すると報告しているものの、その作用機転については未だ未決定である。余は上記の如く INAH 及び S. M. に Cortisone 様の肉芽形成阻止作用の存在を認めたがその作用機転については今後の問題と思われる。

小 括

健康白鼠背部皮下に煙草マドロスパイプ掃除用ブラツシの切片を切開埋没したところ、7日目に異物周囲に肉芽組織を作り得た。然して INAH (10mg/kg, 20 mg, 30 mg, 50 mg) 及び S. M. (50 mg/kg, 100 mg, 250 mg) 毎日皮下投与群は Cortisone (10 mg/kg) 投与群と同様に肉芽形成阻止作用を示し、かかる作用は INAH に於て特に著明であつた。

第6表 Cortisone, INAH 及び S. M. の人工肉芽チューブ発育及び影響

実験番号	系, 性	体 重 (g)		肉芽チューブ重量	
		異物埋没前	肉芽チューブ摘出時	実測値	mg/100g 体重
対 照 動 物 群					
1	岐阜系 ♀	285	253	393	155
2	" "	315	280	425	151
3	" "	275	240	411	171
4	" "	270	245	380	155
5	" "	312	270	445	164
Cortisone 10 mg/kg 7日間投与動物群					
6	岐阜系 ♀	285	267	235	88
7	" "	300	260	405	155
8	" "	274	244	350	143
9	" "	265	250	365	146
10	" "	315	280	375	133
INAH 10 mg/kg 7日間投与動物群					
11	岐阜系 ♀	295	264	340	128
12	" "	300	255	374	148
13	" "	283	240	366	152
14	" "	280	272	360	132
15	" "	292	270	380	140

INAH 20 mg/kg 7日間投与動物群

16	岐阜系	250	235	316	136
17	" "	290	265	345	130
18	" "	274	240	352	145
19	" "	285	270	280	103
20	" "	292	275	272	98

INAH 30 mg/kg 7日間投与動物群

21	岐阜系	275	234	254	108
22	" "	252	235	210	89
23	" "	274	260	190	73
24	" "	288	280	250	89
25	" "	295	262	272	103

INAH 50 mg/kg 7日間投与動物群

26	岐阜系	315	280	312	107
27	" "	300	274	112	44
28	" "	284	250	180	72
29	" "	295	280	210	75
30	" "	275	268	250	93

S. M. 50 mg/kg 7日間投与動物群

31	岐阜系	305	245	400	163
32	" "	284	260	420	161
33	" "	285	280	395	141
34	" "	305	285	392	137
35	" "	290	265	360	135

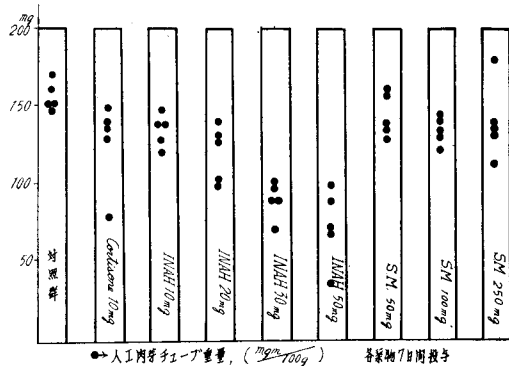
S. M. 100 mg/kg 7日間投与動物群

36	岐阜系	305	245	307	125
37	" "	315	288	420	145
38	" "	294	275	405	147
39	" "	280	267	350	131
40	" "	296	285	385	135

S. M. 250 mg/kg 7日間投与動物群

41	岐阜系	305	280	312	111
42	" "	294	265	455	171
43	" "	270	265	380	143
44	" "	290	282	410	145
45	" "	288	270	380	140

第5図 Cortisone, INAH 及び S. M. の人工肉芽組織に及ぼす影響



4) 内分泌腺重量に及ぼす INAH 及び S. M. の影響

余は前記一連の実験により抗結核菌製剤の作用機序の一つとして、周知の抗菌作用以外に非特異的抗炎症作用の関与を形態学的に証明した。然して、かかる作用の発見は脳下垂体副腎皮質系との相関に於て示されると言う観点に立ち、S. M. 及び INAH の内分泌腺重量に及ぼす影響を観察すべく次の実験を行った。

実験方法実験成績並びに考按

1) S. M. 及び INAH のマウス内分泌腺重量に及ぼす影響

成熟せる体重 15~24 g の健康 DD 系雄マウスを本実験に使用した。実験前1月間は飼料を一定とし、且つ充分与えた。

対照動物群は7匹とし、又 S. M. 及び INAH 投与群は各 15 匹としこれを更に5匹づつに細分、各 S. M. 50 mg/kg, 100 mg, 250 mg, 及び INAH 10 mg/kg, 25 mg, 50 mg の各量を10日間 毎日皮下投与した。この際、各薬物は 0.2 cc 以下の溶液として投与した。かくして10日目断頭し、目的臓器を摘出し血痕を除き速かに周囲脂肪組織から分離し、Torsion balance により 1 mg/10 まで秤量した。

以上の実験結果を表示すれば第7及び第8表の如きであり、更にこれを図示すれば第6及び第7図の如きである。

以上の結果については例数の問題、個体差の問題、統計学の問題と種々の議論のあるところであろう。

さて、上記実験結果によれば S. M. 及び INAH は共に副腎、脾臓、及び肝臓を肥大せしめ、一方睪丸及び精嚢を萎縮せしめた。注目の副腎については INAH 50mg

投与群に於て 168% と約 1.7 倍の肥大を認め、一方 S. M. 250 mg 投与群に於ては 116% とほとんど有意の差を認めなかつた。しかして INAH 投与群に於てはその投与量に比例し肥大の傾向を示した。

しからば S. M. 及び INAH の副腎機能亢進の作用機序は如何なるものであるか。かかる成立原因を究明するため 1) S. M. 及び INAH が直接副腎を肥大せしめるか 2) まず脳下垂体を刺激し二次的に副腎の肥大を生ぜしめるかを知る必要を生じた。

かかる疑問の分析解明のため前記実験動物の脳下垂体を他の内分泌腺測定と同時に秤量することが当然考慮されるのであるが、マウスに於てはその脳下垂体の重量は 1 mg 弱に過ぎず、高感度の化学天秤を以てしても測定に困難を感じた。そこで余は成熟白鼠を用い、抗結核剤の脳下垂体重量に及ぼす影響を観察すべく更に実験を進めた。

2) S. M. 及び INAH の白鼠脳下垂体重量に及ぼす影響

岐阜系成熟雄白 240~335 g 体重のものを用い、実験前 3 週間は同一生活条件下に於て飼育した。

対照動物群は 5 匹とし、INAH 50 mg/kg 投与群は 9 匹、S. M. 150 mg/kg 投与群は 12 匹とし、10 日間毎日皮下投与した。かくして 10 日目断頭屠殺し脳下垂体は化学天秤により又副腎は Torsion balance により秤量した。

以上の実験結果を表示すれば第 9 及び第 10 表の如きである。

即ち抗結核剤の投与により脳下垂体及び副腎は肥大した。かかる実験結果は脳下垂体の制約による二次的の副腎肥大と推定する一つの根拠を与えた。

さて余は更に脳下垂体、副腎及び抗結核剤の三者の相関関係究明のため、次の如く各薬剤の同時投与による副腎機能への影響を観察した。

3) S. M. (又は INAH) + ACTH 同時投与時のマウス副腎重量に及ぼす影響

本実験に於て DD 系雄マウスを使用した。S. M. INAH 及び ACTH 投与はいずれも副腎を肥大せしめることは前記実験結果により明かであるが、S. M. 又は INAH と ACTH 同時投与時の副腎重量に及ぼす影響は第 11、及び 12 表の如きであり明かな相乗作用を示した。但し精囊、肝臓及び睪丸に対しては ACTH 附加の影響は全く認められなかつた。

4) S. M. (又は INAH) + Cortisone (又は DOCA) 同時投与時のマウス副腎重量に及ぼす影響

第 8、11、13、及び 14 表より明かな如く S. M. 及び INAH 投与の副腎に対する影響は Cortisone 同時投与

により減弱され肥大傾向は抑制された。この際 Cortisone は少くも 1 mg/kg 投与を必要とし 10 mg 同時投与群に於ては完全に抑制されたのみならず副腎は萎縮した。一方 DOCA 同時投与は S. M. 及び INAH に比し副腎の肥大傾向を多少阻止した。この際 DOCA は 1 mg/kg 以上を必要とした。(第 8、11、15、及び 16 表)

以上の如く ACTH 附加投与は S. M. 及び INAH の副腎に対する機能亢進作用を助長し、一方 Cortisone 及び DOCA 附加投与は抑制する結果を示した。かかる実験結果は S. M. 及び INAH の示す非特異的抗炎症作用の作用機序が脳下垂体副腎皮質系との相関に於て発現すると言ふ一つの根拠とならう。

小 括

1) S. M. (50 mg/kg, 100 mg, 250 mg) 及び INAH (10 mg/kg, 25 mg, 50 mg) 10 日間毎日皮下投与は、健康マウスの副腎、脾臓、及び肝臓を肥大せしめ一方睪丸、及び精囊を萎縮せしめた。

2) S. M. (150 mg/kg), 及び INAH (50 mg/kg) 毎日 10 日間背部皮下投与により白鼠脳下垂体重量は増加の傾向を示した。

3) S. M. + ACTH, INAH + ACTH,
S. M. + Cortisone, INAH + Cortisone
S. M. + DOCA, INAH + DOCA,

の各薬物同時投与の結果、ACTH、及び Cortisone は S. M. 及び INAH の副腎肥大作用を助長し、DOCA 同時投与は肥大作用を阻止する結果を示した。

以上の実験結果より INAH のもつ非特異的抗炎症作用は脳下垂体副腎皮質系との相関に於て示されることを形態学的に把握することを得たが、一方 S. M. に於ては、その示す抗炎症作用が脳下垂体副腎皮質系との相関に於て示されるか否かは不明であつた。然して S. M. の副腎を肥大せしめる傾向は INAH に比し著明でなかつた。

第 7 表 S. M. 及び INAH のマウス内臓重量に及ぼす影響

マウス番号	性	投与日数	体重 (g)	臓器重量 (mg)				
				脾	副腎	肝	睪丸	精囊
対 照 動 物 群								
1	♂	10	17	37	6	675	194	58
2	♀	10	19	57	7	894	179	50
3	♀	10	20	53	7	870	207	60
4	♀	10	20	55	8	856	245	68
5	♀	10	22	57	7	950	205	61
6	♀	10	19	50	6	880	192	55
7	♀	10	21	55	7	980	220	75

S. M. 50 mg/kg 投与動物群

8	♂	10	16	17.5	77	7	991	185	84
9	"	"	17	20	64	8	865	178	40
10	"	"	21.5	18	50	8	865	178	40
11	"	"	17	19	78	7	805	164	51
12	"	"	19.5	21	88	7	920	195	63

S. M. 50 mg/kg 投与動物群

13	♂	10	21	20.5	85	8	993	177	85
14	"	"	19	21	83	8	1029	210	63
15	"	"	17.5	19	72	7	940	180	45
16	"	"	20	2.3	70	9	1035	205	60
17	"	"	18	18.5	65	8	930	131	41

S. M. 250 mg/kg 投与動物群

18	♂	10	16	16.5	70	7	934	152	45
19	"	"	21	20.5	75	9	1047	155	60
20	"	"	17	19	64	7	920	160	50
21	"	"	18.5	21.5	77	8	985	149	57
22	"	"	19	23	82	11	1224	185	58

INAH 10 mg/kg 投与動物群

23	♂	10	15	16.5	78	7	653	147	65
24	"	"	22	22.5	87	8	945	178	94
25	"	"	18.5	20	85	9	998	215	55
26	"	"	20.5	18	74	6	895	130	45
27	"	"	21	22	82	9	1250	185	59

INAH 25 mg/kg 投与動物群

28	♂	10	22	19.5	93	7	962	171	58
29	"	"	21	20	97	11	929	163	60
30	"	"	19.5	17	82	8	820	146	51
31	"	"	23	20	90	8	935	192	59
32	"	"	18	19	101	9	974	131	57

INAH 50 mg/kg 投与動物群

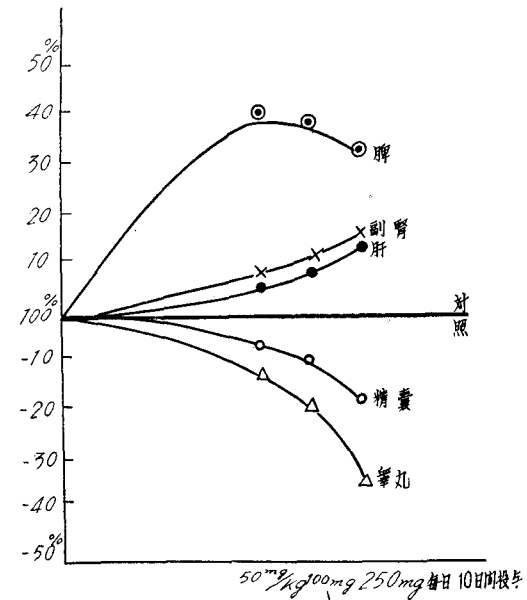
33	♂	10	21	20.5	99	8	1015	155	56
34	"	"	17.5	16	92	9	905	150	58
35	"	"	20.5	17	88	7	992	115	40
36	"	"	18	18.5	95	10	920	100	58
37	"	"	23.5	20	122	10	880	160	52

第 8 表 S. M. 及び INAH の内臓重量
に及ぼす影響

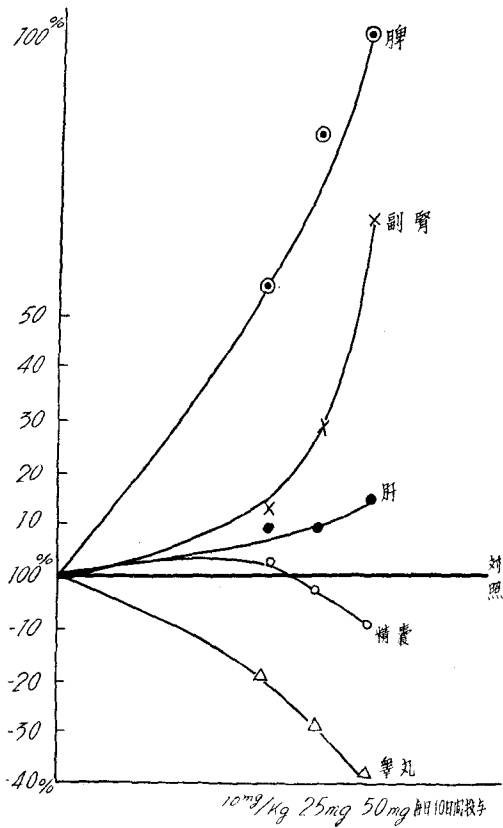
投与 日数	臓器重量比* (%)				
	脾	副腎	肝	睪丸	精囊
S. M. 50 mg/kg 投与動物群					
10日	141	109	106	89.6	93.5
S. M. 100 mg/kg 投与動物群					
10日	139	112	109	84.7	93.2
S. M. 250 mg/kg 投与動物群					
10日	134	116	111	74	84.1
INAH 10 mg/kg 投与動物群					
10日	155	112	108	82.6	103
INAH 25 mg/kg 投与動物群					
10日	184	129	109	75.9	96.4
INAH 50mg/kg 投与動物群					
10日	203	168	115	70.7	92.5

* 上記表は対照動物臓器重量（体重 100 g に対する）を 100 % として表示した場合の結果である。

第 6 図 S. M. のマウス内臓重量に及ぼす影響



第7図 INAH のマウス内臓重量に及ぼす影響



第9表 S. M. 及び INAH の白鼠脳下垂体重量に及ぼす影響

実験番号	使用動物		内分泌腺重量 (mg)	
	系	性	体重量 (g)	副腎
対照動物群				
1	岐阜系	♂	285	4.8 36
2	"	"	315	5.5 40
3	"	"	275	4.8 34
4	"	"	250	4.1 32
5	"	"	322	5.0 37
S. M. 150 mg/kg 10日間投与動物群				
6	岐阜系	♂	295	264 5.5 40
7	"	"	300	252 5.0 38
8	"	"	283	240 5.5 36
9	"	"	250	235 4.5 38

10	"	"	290	265	5.2	44
11	"	"	274	240	4.0	37
12	"	"	275	234	5.2	38
13	"	"	252	235	4.8	42
14	"	"	274	260	5.3	44
15	"	"	315	280	6.7	53
16	"	"	320	274	7.0	50
17	"	"	284	250	5.1	55

INAH 50 mg/kg 10日間投与動物群

18	岐阜系	♂	305	245	7	36
19	"	"	284	260	7.2	40
20	"	"	295	280	8.0	41
21	"	"	305	245	7	39
22	"	"	335	288	8	46
23	"	"	294	275	7.4	44
24	"	"	305	280	8.5	45
25	"	"	294	265	7.8	42
26	"	"	240	225	6.5	36

第10表

投与薬物及び量	投与日数	内分泌腺重量比* (%)	
		脳下垂体	副腎
S. M. 150 mg/kg	10	131	112
INAH 50 mg/kg	10	175	134

* 上記表は対照動物内分泌重量(体重100gに対する)を100%として表示した場合の結果である。

第11表 INAH (S. M.) + ACTH (DOCA) 同時投与時のマウス副腎, 肝, 精囊重量に及ぼす影響

実験番号	性	投与日数	体重量 (g)	臓器重量 (mg)		
				副腎	肝臓	精囊
対照動物群						
1	♂	10	17.0	6	673	58
2	"	"	19.0	7	894	50
3	"	"	20.0	7	870	60
4	"	"	20.0	8	856	68
5	"	"	22.0	2	950	61
6	"	"	19.0	6	880	55
7	"	"	21.0	7	980	75

INAH 25mg/kg + ACTH 1000 r/kg 同時投与群

8	10	22.0	20	12	912	57
9	"	21.0	17.4	10	905	47
10	"	19.5	20	9	1004	46
11	"	17.6	17.6	13	820	68

S. M. 100mg/kg + ACTH 1000 r/kg 同時投与群

12	10	21.0	20	9	863	53
13	"	17.7	19	10	720	42
14	"	18.5	18	8	960	64
15	"	16.5	17	14	913	55

INAH 50mg/kg + Cortisone 1000 r/kg 同時投与群

16	10	20.0	17	7		
17	"	19.0	16.5	9		
18	"	18.0	16.5	7		
19	"	20.5	20	11		

INAH 50mg/kg + Cortisone 5000 r/kg 同時投与群

20	10	20.0	18	8		
21	"	21.5	18.5	10		
22	"	19.5	17.5	6		
23	"	21.0	16	8		

INAH 50mg/kg + Cortisone 10mg/kg 同時投与群

24	10	19.0	17.5	5		
25	"	23.0	20	6		
26	"	20.5	18.5	6		
27	"	17.0	15	4		

S. M. 100mg/kg + Cortisone 1000 r 同時投与群

28	10	18.5	18	6		
29	"	20.0	19.5	8		
30	"	16.5	17	5		
31	"	21.0	19.5	7		

S. M. 100 mg/kg + Cortisone
5000 r/kg 同時投与群

32	10	23.0	22	7		
33	"	21.5	19	5		
34	"	17.5	16	6		
35	"	20.5	18	6		

S. M. 100 mg/kg + Cortisone

10 mg/kg 同時投与群

36	10	17.5	16	4		
37	"	18.5	17	5		
38	"	17.5	18	3		
39	"	21.0	17	4		

INAH 50 mg/kg + DOCA

10mg/kg 同時投与群

40	10	21.0	20	7		
41	"	23.0	21	9		
42	"	18.5	19	8		

INAH 50 mg/kg + DOCA

50 mg/kg 同時投与群

43	10	18.0	19.5	7		
44	"	19.0	18.5	5		
45	"	21.5	21	6		

INAH 50mg/kg + DOCA

100mg/kg 同時投与群

46	10	21.5	20	5		
47	"	18.5	18	6		
48	"	17.5	17	6		

S. M. 100 mg/kg + DOCA

10 mg/kg 同時投与群

49	10	18.5	19	6		
50	"	21.0	21	7		
51	"	22.5	23	6		

S. M. 10 mg/kg + DOCA

50 mg/kg 同時投与群

52	10	19.0	21	4		
53	"	18.5	19	4		
54	"	20.5	18	4		

S. M. 100 mg/kg + DOCA

100 mg/kg 同時投与群

55	10	21.0	20	4		
56	"	24.0	25	4		
57	"	16.5	18	5		

第 12 表

投与薬物	一日 投与量	投与 日数	臓器重量比*		
			副腎	肝	精囊
INAH 単獨	25 mg/kg	10	129	109	96
INAH + ACTH	INAH 25mg/kg ACTH 100 r/kg	10	167	109	94
S. M. 単獨	100 mg/kg	10	112	109	93
S. M. + ACTH	S. M. 100 mg/kg ACTH 100 r/kg	10	159	105	95

* 上記表は対照動物臓器重量（体重 100 g に対する）を 100 % として表示した。

第 13 表 INAH, Cortisone 同時投与時の
マウス副腎重量に及ぼす影響

臓器重量	INAH 投与 50 mg/kg 毎日 10日間 + Cortisone 毎日投与			
	INAH 単獨	1 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
副腎, 重量比*	168	139	113	85

* 12表註参照

第 14 表 S. M. Cortisone 同時投与時の
マウス副腎重量に及ぼす影響

臓器重量	S. M. 投与 100 mg/kg 毎日 10日間 + Cortisone 毎日投与			
	S. M. 単獨	1 mg	5 mg	10 mg
肝腎, 重量比*	112	101	92	68

* 12表註参照

第 15 表 INAH, DOCA 同時投与時の
マウス副腎重量に及ぼす影響

臓器重量	INAH 投与 50mg/kg 毎日 10日間 + DOCA 毎日投与			
	INAH 単獨	1 mg	5 mg	10 mg
副腎, 重量比*	168	112	88	86

* 12表註参照

第 16 表 S. M. DOCA 同時投与時のマ
ウス副腎重量に対する影響

臓器重量	S. M. 投与 100 mg/kg 毎日 10日間 + DOCA 毎日投与			
	S. M. 単獨	1 mg	5 mg	10 mg
副腎, 重量比*	112	87	60	59

* 12表註参照

5) 副腎 Cholesterol 含有量に及ぼす INAH 及び S. M. の影響

副腎皮質ホルモンは生体の防禦機序に重大な役割を演じ、且つ諸疾患発症にも密接な関連性が認められることから、副腎皮質分泌機能を測定する方法が諸種方面より次第に検索されるに至った。併し、今日尚これらの測定法には満足すべき直接的方法是発見されていない。併し乍ら、間接的方法については多くの研究が実施され、臨床上に於ても間接的に副腎皮質機能判定の指標が多数検討されている。

生化学的方法として副腎皮質のコレステロール、及びアスコルビン酸の濃度が最も価値あるものと見做されている。ACTH 投与及び Stress の場合には副腎皮質のコレステロール、及びアスコルビン酸は著明に減少することが知られており、而もかかる変動は下垂体別出動物に於ては認められない点よりかかる変化には副腎皮質機能との密接な関係が想像されている。⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ しかして副腎皮質のコレステロールは皮質中に多量に含有され、上述の如く皮質機能に伴つて変動する事実、及びその化学的構造より見て、副腎皮質ホルモンの前駆物質であろうと推定されている。⁽²⁰⁾

Cholesterol 代謝に関与する因子に就ての研究は報告が甚だしく Ludewig 等²¹⁻²²⁾ (1946) (1947) は正常白鼠に B-Chloroethyl Vesicant を静脈内に投与した所、血漿中の Cholesterol 含量は著明に且つ長期に亘り減少し、特に Ester 型 Cholesterol のみが減少するが、相当強烈な Stress に際しても Free Cholesterol は減少せず、此事實は Ester 型 Cholesterol が甚だ不安定であるが故であると結論している。Sayer²³⁾ 等は 1946 年 ACTH を単一、或は分割投与し副腎のこれらの化学的物質の減少及びその回復過程を時間的に観察した。⁽²⁴⁾

余は前記実験結果より S. M. 及び INAH に非特異的抗炎症作用の存在を実験的に証明し、而してかかる作用の発現は、これら抗結核剤のもつ脳下垂体副腎皮質系機能の亢進作用による結果であることを形態学的に究明した。

而して副腎中の Cholesterol 含有量と副腎皮質機能

亢進との間に密接なる関係が存在する以上 S. M. 及び INAH 投与により副腎 Cholesterol 含有量は如何に変動するかを追及し、よつて化学的に S. M. 及び INAH のもつ非特異的抗炎症作用の作用機転を求めんとし次の如き実験を行つた。

実験条件並びにその方法

実験動物は同一生活条件下で飼育した比較的系統の正しい岐阜系白鼠を使用した。雄のみを使用し又体重は 76g ~135 g に亘る成熟せるものを使用した。体重は 1 瓦まで測定し実験開始前 12 時間絶食せしめ注射後 1, 2, 4, 6, 12, 及び 12 時間後断頭屠殺した。

屠殺脱血後は速に腹腔を開き、副腎の乾燥を防ぐため腹膜上で周囲脂肪組織より分離し乍ら摘出し、Torsion Balauce を用い 1/10 mg まで秤量し Cholesterol 含有量定量に供した。

実験として次の二種を施行した。

A) 5 例の白鼠を用い両側副腎の含有量を定量し対照とした。

B) 正常白鼠に 150 mg/kg S. M. 及び 50 mg/kg INAH を皮下投与しその後 1, 2, 4, 6, 12 及び 24 時間後の Cholesterol 含有量を定量した。

即ち上述の如く白鼠より摘出せる副腎を秤量後速かに細挫磨滅し、これに $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 3 : 1$ 混合液にて時間重湯烈上に於て抽出した。

定量法は次の如くコレステロールのクロマトグラフによる分別法によつた。^{25-27, 28)}

先ず抽出液を蒸発乾固し、次で沈渣をエーテル 5 cc に溶解し、これを 50 cc 円沈管に移しアセトン 25 cc を加え約 30 分間放置した。次で毎分 2,000 回転で 10 分間円心沈澱し上清を蒸発乾固せしめ沈渣を 2 cc ベンゾールに溶解後、武田製クロマトグラフ用活性アルミナ 200 mesh 2.5 g を詰め柱高 9.5 cm とした吸着管に浸みこませ、20 cc ベンゾールを用い水流ポンプを半開にして展開した。(この間、30分~15分を要する。)

重湯烈上で蒸発乾固した沈渣を CHCl_3 5 cc に溶解後比色しエステル型コレステロールを定量した。

一方、遊離型コレステロールは、前記の如くベンゾール 20 cc で展開後、 CHCl_3 30 cc を用い全開水流ポンプにて吸引展開し 5 cc 迄蒸発せしめ比色定量した。

着色は目盛付有栓試験管を用いた。即ち、5 cc のクロロホルム溶液を比色試験管に移し冷却失水醋酸 20 cc に濃硫酸 1 cc を加えた混合液 (30 分以内に使用) 2 cc を加え、更にクロロホルムを 10 cc の目盛まで加え、20~25°C 温浴中にて 10 分間加温後室温に放置冷却後、Bl-ank を 100% 透過率目盛に合わせ被検液の透過率を求め定量

した。²⁹⁾

実験成績

17 表より 12 時間絶食後の正常白鼠の両側副腎の Cholesterol 含有量は明かとなる。

正常白鼠に INAH 50mg/kg 皮下投与した際に於ては、1 時間後 Cholesterol は減少の傾向を示し、2 時間及び 4 時間後にはその減少最も甚だしく 6 時間後に於ては薬物投与前値迄復帰した。而して 12 時間後には対照値を凌駕した値を示した。

これに対して S. M. 150mg/kg 皮下投与の際に於ては、投与後 1 時間、2 時間、及び 4 時間目にはほとんど有意の差を認めず、只 6 時間目に対照に比し増加を示した。

(17 表)

次に S. M. 及び INAH 投与後に示す Cholesterol 含有量の時間的消長を図示すれば図 8 及び図 9 の如きである。

考 按

正常白鼠に INAH を投与した結果副腎の Cholesterol 含有量は減少し、その減少は 6 乃至 24 時間後に正常に復帰し 12 時間後には一時正常値を凌駕することを明かにした。

一方 S. M. を投与した際には Cholesterol の減少は見られず、只 6 時間後にはかなり正常値を越える結果を示した。

副腎ステロイドホルモンの代謝に於ける Cholesterol の有する意義に就ては、その副腎中の濃度が他の如何なる臓器に於けるよりも高いこと、及び Cholesterol の構造が Steroid-Hormon と酷似している点より諸種の説が発表されているが現在に於ては Cholesterol は副腎皮質ホルモンの前階梯物質と考えられている。

さて INAH 投与後 4 時間後に正常対照値に比し、有意な減少を示し、又 12 時間後には寧ろ正常値を凌駕してモン実験結果は INAH 投与後の副腎内に於ける皮質ホルモンの消失が極めて速に産生機転によつて回復する事実を物語るものと考えられるのである。

即ち INAH 投与により生体が急激に膨大な量の副腎皮質ホルモンを必要としたため Cholesterol が一時減少して生体の慾求を満し、次で Cortisone に対する生体の要求に比し Cholesterol の副腎への動員が過大に増加したため正常値を凌駕したものと考える。即ち INAH 投与は当該動物の脳下垂体前葉を刺激し ACTH の分泌をうながし、それが上記の如く副腎皮質の Cholesterol 含有量に変動を与えたのである。換言すれば INAH は生体に対し Stress として作用したのである。

一方 S. M. の投与は Cholesterol 含有量に変動を与えず、やや不安定な状態を2乃至4時間後に示し、6時間後に一時正常値を越えたのみである。即ち生化学的に S. M. 投与は脳下垂体副腎皮質系に有意な影響を与えない。

小 括

正常白鼠に INAH 50mg/kg, S. M. 150 mg/kg を皮下投与し、24時間内に於ける副腎コレステロール含有量の消長を測定した結果、次の如き事実が明かとなつた。

1) 副腎コレステロール含有量は INAH 投与後速かに減少し2乃至4時間後に最も減少し、6時間後に上昇し12時間後には対照値を凌駕し、その後再び減少し24時間後には正常値まで回復した。

2) S. M. 投与による副腎コレステロール含有量は有意な影響を示さなかつた。

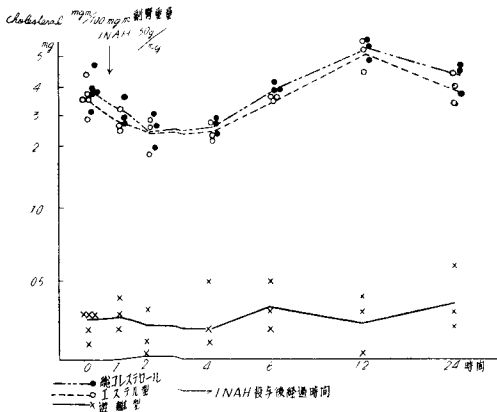
以上結論として INAH は生体に対し Stress として作用し Cortisone の産生をうながし前記の如き抗炎症作用を示し、一方 S. M. 脳下垂体副腎皮質系とは無関係に純然たる薬物的立場から抗炎症作用を示すものと考えらる。

第 17 表 S. M. 及び INAH 投与に際しての副腎 Cholesterol 含有量の消長

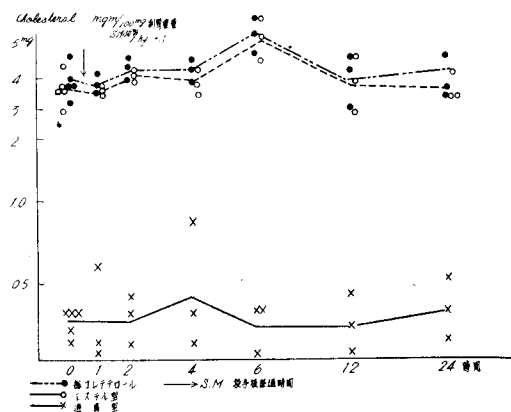
薬物投与後経過時間	動物番号	体重 (g)	副腎重量 (mg)	副腎重量 mg/100g 体重	Cholesterol 含有量						
					エステル型		遊離型		總コレステロール		
					r (実測値)	mgm/100mg 副腎	r (実測値)	mgm/100mg 副腎	r (実測値)	mgm/100mg 副腎	
対 照 動 物 群											
	1	115	26	22	756	3.5	90	0.2	816	3.7	
	2	120	25	20	720	3.6	70	0.3	790	3.9	
	3	105	25	23	680	2.9	60	0.3	740	3.2	
	4	98	22	22	824	3.7	25	0.1	849	3.8	
	5	131	30	22	968	4.4	85	0.3	1053	4.7	
INAH 50 mg/kg 投 与 動 物 群											
	1	6	129	27	20	640	3.2	85	0.4	725	3.6
	1	7	110	23	20	504	2.5	50	0.2	554	2.7
	1	8	95	20	21	560	2.6	50	0.3	610	2.9
	2	9	84	21	25	456	1.8	25	0.1	481	1.9
	2	10	96	21	21	544	2.5	60	0.0	544	2.5
	2	11	122	28	22	616	2.7	50	0.3	666	3.0
	4	12	115	23	20	488	2.3	90	0.5	578	2.8
	4	13	100	24	24	544	2.2	50	0.2	594	2.4
	4	14	87	19	21	592	2.8	25	0.1	617	2.9
	6	15	120	26	21	768	3.6	85	0.5	853	4.1
	6	16	105	20	19	680	3.5	60	0.3	740	3.8
	6	17	96	23	23	840	3.6	50	0.2	890	3.8
	12	18	102	23	22	984	4.4	85	0.4	1069	4.8
	12	19	127	26	20	1,104	5.5	50	0.0	1104	5.5
	12	20	99	24	24	1,200	5.0	140	0.3	1294	5.3
	24	21	122	25	20	704	3.5	50	0.2	754	3.7
	24	22	112	20	17	752	4.4	50	0.3	802	4.7
	24	23	135	29	21	856	4.0	115	0.6	971	4.6

薬物投与後経過時間	動物番号	体重 (g)	副腎重量 (mg)	副腎重量/mgm/100g 体重	Cholesterol 含有量					
					エステル型		遊離型		總コレステロール	
					γ (実測値)	mgm/100mg 副腎	γ (実測値)	mgm/100mg 副腎	γ (実測値)	mgm/100mg 副腎
S. M. 150mg/kg 投与動物群										
1	24	75	16	21	720	3.4	25	0.1	745	3.5
1	25	90	22	24	856	3.5	60	0.6	916	4.1
1	26	105	21	20	752	3.7	90	0.0	752	3.7
2	27	89	21	21	856	4.0	60	0.3	916	4.3
2	28	124	27	21	896	4.2	70	0.4	986	4.6
2	29	94	20	21	808	3.8	25	0.1	833	3.9
4	30	120	26	21	792	3.3	100	0.9	892	4.2
4	31	96	20	20	840	4.2	60	0.3	900	4.5
4	32	109	26	20	752	3.7	25	0.1	777	3.8
6	33	86	20	22	984	4.4	60	0.3	1044	4.7
6	34	96	22	22	1,120	5.0	50	0.3	1170	5.3
6	35	130	19	20	1,160	5.8	140	0.0	1160	5.8
12	36	101	22	21	784	3.7	85	0.4	869	4.1
12	37	122	26	21	576	2.7	50	0.2	626	2.9
12	38	130	30	23	1,040	4.5	100	0.0	1040	4.5
24	39	126	27	21	856	4.0	90	0.5	946	4.5
24	40	114	24	21	680	3.2	25	0.1	705	3.3
24	41	83	16	19	624	3.2	60	0.4	684	3.6

第 8 図 INAH 投与時に於ける副腎コレステロール含有量の時間的消長



第 9 図 S. M. 投与時に於ける副腎コレステロール含有量の時間的消長



6) 全篇の総括

結核の化学療法は茲数年の間に劃期的な進歩を示した。即ち Streptomycin が 1944 年 Waksman により発見され、之と相前後してスエーデンの化学者 Rosdahl の合成した para-aminosalicylic acid は 1946 年 Lehmann³⁰⁾ により抗結核剤としての価値が実証された。更に 1948 年ドイツの Domagk は para-amino benzaldehyde-thiosemi-carbazone を発見、又 1952 年にはアメリカ及びドイツに於ては殆んど同時に Isonicotinic acid hydrazide の卓越せる効果が実証され華々しく抗結核剤として登場した。

一方、結核菌の物質代謝の研究、並びに病理学者の人間を対照とする結核性病体の研究は当該菌が極めて強固にして環境に対し広い適応性を有する微生物であること、且つ人間の結核菌が複雑にして把握し難いことを教えてくれるのである。

更に方法論的にも結核の化学療法研究には多数の困難な問題が累積している。それにもかかわらずここ数年の間に上記の如き多数の抗結核剤が出現しその研究方法は広大なスケールを以つて一定の着想と計画の下に展開されて来た。然しその作用機序の究明は尚、緒についたばかりである。

結核化学療法剤は結核菌自体に作用しその発育阻止作用を第一義的のものとしていることは確実である。結核菌の発育阻止作用は結核菌の正常代謝機能の障害により達せられるのであり、その如き物質が結核菌の宿主である個体に摂取された場合、何等かの影響が個体にも現われることは当然であると考えられる。S. M. 投与により時に平衡感覚の障害を起し、TB₁ によるカルシウム代謝の影響、又 INAH 投与による植物神経系への影響等より特異的作用を伴うことは明かである。野中³¹⁾は S. M. 注射後に嗅細胞機能の亢進を認めこれが病巣の治癒に関与する一因子だと主張している。

余は既述せる如く

1) S. M. 及び INAH のマウスに於ける急性ホルマリン局所刺激関節炎に及ぼす影響を観察した。

即ち成熟雄マウスを対照とし、それを 4 群に分ち 3% ホルマリン 0.05 cc 右後肢手掌側部皮下に投与し急性炎症を惹起せしめた。しかしてホルマリン炎症前 30 分に Cortisone (0.01mg/g, 0.03 mg, 0.05 mg), S. M. (0.1 mg/g, 0.3 mg), INAH (0.03 mg/g, 0.05 mg) をそれぞれ背部皮下投与し、ホルマリン炎症に及ぼす影響を毎 15 分、特別の装置により観察した結果、前処置群に於てはその炎症度の弱きを認めた。

2) S. M. 及び INAH のラツテに於ける慢性局所刺激関節炎に及ぼす影響を観察した。

即ち成熟雄白鼠を対象とし 4 群に分ち Cortisone (10 mg/kg), S. M. (50 mg/kg, 100 mg, 150 mg), INAH (10 mg/kg, 25 mg, 50 mg) の各量を背部皮下に毎日投与し第 2 週、3 週及び第 4 週の 3 回にわたり 4% ホルマリン液 0.1 cc を右後肢手掌側部に皮下投与し慢性ホルマリン炎症の経過を観察したところ、対照群に於ては炎症性浮腫の進行、並びに硬結が伺われたが上記処置群に於てはホルマリン注射時のみ軽度の炎症が伺われたのみであつた。又硬結は S. M. 投与群にのみ認められ、Cortisone 及び INAH 投与群に於ては認められなかつた。

3) S. M. 及び INAH の人工肉芽反応に及ぼす影響について観察した。

即ち成熟雄白鼠を対象とし、これを 4 群に分ち Cortisone (10mg/kg), S. M. (50 mg/kg, 100 mg, 250 mg), INAH (10 mg/kg, 20 mg, 30 mg, 50 mg) をそれぞれ毎日皮下投与し 7 日後の肉芽形成(マドロス煙草パイプ掃除用ブラツシ背部皮下封入法)を重量法により測定したところ、上記薬物投与群に於ては肉芽反応進行の遅延が認められた。

4) S. M. 及び INAH 毎日連続皮下投与時のマウス臓器重量に及ぼす影響を観察した。

即ち成熟雄マウスを対象とし S. M. (50mg/kg, 100 mg, 250 mg), INAH (10 mg, 25 mg, 50 mg) を毎日 10 日間毎日皮下投与したところ、副腎、肝臓及び脾臓は肥大し、一方精嚢、及び睪丸に於ては重量の減少が認められた。又副腎重量の肥大は INAH 投与群に於て著明であつたが、S. M. 投与群に於てはほとんど有意の影響は認められなかつた。

5) S. M. 及び INAH の白鼠副腎コレステロール含量に及ぼす影響を観察した。

即ち S. M. 150 mg/kg 及び INAH 50mg/kg 皮下投与し副腎コレステロールの増減を各 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間後に測定したところ、INAH 投与群に於ては 2~4 時間後かなり著明に減少し副腎皮質機能の亢進を思惟したが、S. M. 投与群に於ては有意の影響は見られなかつた。

以上の実験結果の基盤に立ち、今一度、抗結核菌製剤の作用機序について考察を加えて見た。

結核症に対しては勿論、抗結核剤により体内に侵入増殖せる病原菌の発育増殖阻止を企図することは有力な手段である。他方、生体の抵抗力を強化し、生体自体の病原菌発育阻止能力の増強を企図することは一つの方法である。しかして結核症の軽快治癒はこの二つの機軸にのみ限定されるのであろうか。

余は前述せる如く INAH, 及び S. M. に抗菌力以外に非特異的抗炎症作用の存在を推定し, 更にその作用機序は脳下垂体副腎皮質系ホルモンとの相関に於て示されることを形態学的に, 又副腎コレステロール定量法により生化学的に証明した。然し S. M. に於ては INAH に於ける如き脳下垂体副腎皮質系との関係は著明でなかつた。S. M. の示した非特異的抗炎症作用は抗ヒスタミン剤等の如く, S. M. それ自体に抗炎症作用を内在せる結果示したものと考えられる。

一方 INAH についての実験結果は INAH が生体に対して一つの Stress として作用し脳下垂体副腎皮質系ホルモンとの相関に於て抗炎症作用を発現したことを教えた。

而して副腎皮質ホルモンは病原体の発育増殖を阻止し得ないことは明かであり, 又副腎皮質ホルモンが抗体産生に如何に影響するかについては諸家の研究は一致してない。最近の研究によれば ACTH 及び Cortisone は抗体産生に殆んど影響は及ぼさず長期投与により抗体, 並びに γ グロブリンの減少を来すとされている。

一方, 結核症の発症が侵入せる細菌の増殖を阻止せんとする生体の関心による以上, この生体の関心を軽減し無関心の方向に導く機転は又結核症の自覚症状をも軽快させる結果となるのであろう。

INAH は生体に対し Stress として作用し, 又 S. M. はそれ自体の作用により共に抗炎症作用をもち生体を無関心の方向に導き早期に自覚症状の軽減を起すのである。

以上結論として S. M. 及び INAH のもつ抗菌力が現在の如き段階の如き程度である限り INAH に於ては非特異的全身防衛機序が当該薬作用の成立に協力し, 又 S. M. は純然たる薬物の立場から抗炎症作用を示しているのである。換言すれば S. M. 及び INAH が臨床上に於て有力な成績を示しているのはその化学療法的性格によることは言うまでもないことであるが, 一面に於て, これ等薬物の臨床上の有用性には非特異的抗炎症作用の存在が一臂の力をかしているものと推論する。

(本論文の要旨は第 34 回北海道医学会, 第 31 回日本結核病学会及び第 29 回日本内分泌学会に於て発表した。)

(摺筆に当り安田守雄教授, 西風惻助教授より賜つた御懇篤なる御指導と国立小樽療養所菅野保次所長, 国立小樽療養所前所長阿久津勇先生の御忠言に対し深甚の謝意を表します。)

文 献

- 1) Kass, E. H., Ingbar, S. H. and Finland, M. : *Ann. Int. Med.*, 33, 1081, (1950)
- 2) Kass, E. H., Finland, M. : *New Engl. J. M.* ; 244, 464, (1951)
- 3) 小林六造 : 科学の統一 (1) 人文閣, 昭 22,
- 4) Reeder, W. H., and Mackey, G. S. : *Dis. Chest.*, 18, 528, (1950)
- 5) Glasen, R. J., Beery, J. W., Loeb, L. H., Wood, W. B., and Daughady, W. H. : *J. Lab & Clin. Med.*, 36, 826, (1950)
- 6) Loosli, C. G., Hall, R. B., Berlin, B. S., and Alexander, E. R. : *J. Lab & Clin. Med.*, 36, 950, (1950)
- 7) Woodward, T. E., Hall, H. E., Diasrivera, R., Hightower, J. A., Martinez, E., and Parker, R. T : *Ann. Int. Med.*, 34, 10, (1951)
- 8) Smadel, J. E., Ley, H. L. Jr., and Dievcks, F. H. : *Ann. Int. Med.*, 34, 1, (1951)
- 9) Spain, D. M., and Molomut, N. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 62, 337 (1950)
- 10) Selye, H. : *Brit. Med. J.*, 1129 (1949)
- 11) R, Domenjoz : *Schweiz. Med. Wochen.*, 40, 1023 (1952)
- 12) F. Gross. ; *Schweiz. Med. Wochen.*, 27, 697, (1950)
- 13) 医学のあゆみ, 17 (4), 215, 昭 29.
- 14) A. V. Muralt, and L. Ruzickd. : *Experientia.*, 6, 470, (1950)
- 15) Ragan. C., E. L. Howes., C. M. Plotz., K. Myer & J. W. Blunt. : *proc. Soc. Exp. Biol & Med.*, 72, 718, (1949)
- 16) Opsahl, J. C. : *Yale J. Biol. & Med.*, 21, 255 (1949)
- 17) Ludewig, S. et al : *Endocrinol.*, 38, 376, (1946)
- 18) Ludewig, S. et al : *Endocrinol.*, 42, 352, (1948)
- 19) Sayer, M. A. et al : *Endocrinol.*, 42, 379, (1948)
- 20) 中尾健 : 副腎皮質ホルモン, 医学書院, (1952)
- 21) Ludewig, S. et al : *Endocrinol.*, 38, 376, (1948)
- 22) Ludewig, S. et al : *J. Biol. Chem.*, 167, 313,
- 23) Sayers, G. et al : *Endocrinol.*, 37, 96, (1945)
- 24) Sayers, G. : *Physiol. Rev.*, 30, 241, (1950)
- 25) Kerr, Bauld : *Biochem. J.*, 55, 872, (1953)
- 26) Trappe : *Zeitschrift für phys. Chemie.*, 273, 177, (1942)
- 27) Schön, Gey. : *Zeitschrift für phys. Chemie.*, 303, 81, (1956)
- 28) Hess : *J. of. Lab. et Clin. Medicine.*, 32, 1163, (1947)
- 29) 齋藤正行 : 光電比色計による臨床化学検査, 南山堂, 昭 27.
- 30) Lehmann, J. : *Lancet.* 250, 14, (1946)
- 31) 野中広 : ストレプトマイシンの組織細胞作用に及ぼす影響の実験的研究, 日本病理学会会誌, 39, (1950)