

結核症と副腎皮質

第2編 結核症における金療法の副腎皮質ホルモン分泌に及ぼす影響

金沢大学医学部第二内科学教室(主任 村上元孝教授)

林 敏

(昭和35年10月31日受付)

著者は前報¹⁾において、実験的結核感染海猿並に結核患者における副腎皮質機能について述べ、結核症においては副腎皮質機能の低下がみられるが、副腎皮質の予備機能はよく保存されていることを報告した。古来、結核症は消耗性疾患の代表とみなされて来たが、結核症では、無力症、血圧下降、血糖値低下、胃腸障碍等、副腎機能不全の症状を伴うことが多く、又、アジソン氏病の重要な一因として結核症が挙げられて来たことは周知の如くである。

かかる慢性消耗性疾患たる結核症の治療法として、今日広く賞用され、その効果に対して何人も疑義を挿む余地のないストレプトマイシン、パラアミノサリチル酸、チオセミカルバゾン、イソニコチン酸ヒドラジド等、抗結核剤の出現をみるまでは、専ら対症療法に終始した以外に全身の抵抗性を高めんとする手段として、変質剤又は強壯剤が重要な役割を果たしたことは今日なお記憶に新しい。

強壯剤又は変質剤として用いられた薬物は枚挙にいとまがないが、無機塩類の多くも用いられ、特にヨード、砒素、燐化合物の他に重金属として金、銅が用いられた。就中、金は古来結核症の治療に用いられて来たが、協同研究者中出²⁾は、先に諸種金属塩の副腎皮質ホルモン分泌に及ぼす影響を観察した結果、実験動物並びに人を対象として、金塩又は金製剤のみが著しく血漿中副腎皮質ホルモン値を上昇せしめることを報じた。

著者は、かつて一世を風靡した結核症の金療法的作用機序の根拠は、副腎皮質ホルモン分泌亢進による生体の防禦力増強によるものであろうと推定して、金製剤を結核症患者に投与し、血漿中並びに尿中副腎皮質ホルモンの動態を窺つたのでここに報告する。

実 験

実験材料並びに実験方法

1. 被検対象. 当内科及び国立療養所金沢若松園に入園治療中の肺結核患者を対象とした。但し、患者の選択に当つて、死期の迫つた重症者並びに発熱者は被検対象から除いた。

2. 金製剤. Aurothioglucose の 0.01 g 及び 0.025 g を 3 日の間隔をおき各 1 回筋肉内に注射した。なお、本研究に用いた Aurothioglucose 注射液は Schering 社製 Solganal B-oleosum であつた。

3. 被検材料の採取. 血漿中螢光コルチコイド量測定のため、注射の前日及び最終注射の翌日の 2 回にわたつて、抗凝固剤としてヘパリンを用い 5~6cc を患者肘静脈から採血した。尿中副腎皮質ホルモン代謝産物測定のため、血液の場合と同様に注射前後の 24 時間尿を採取し、その尿量を採取し、その尿量を測定後、その一部を測定に供した。

4. 血漿中螢光コルチコイド測定法. 当教室において実施報告したつた Sweat-竹田法によつて測定した。詳細については竹田³⁾の原著に譲る。但し、同法により人の Glucocorticoids を測定する場合、Cpd. B 分劃は必ずしも Corticosterone 値を正確に反映するものではないので、これを記載することは省略した。

5. 尿中 17-Hydroxycorticosteroids 定量法. 教室本田⁴⁾が Glenn & Nelson 法を改良した術式によつて測定した。Glucuronides の水解に当つては、牛肝より精製した β -Glucuronidase を尿 1 cc 当り 3000 単位使用した。

6. 肝臓機能検査. 肝機能検査として尿中 Urobilinogen 定性試験、蛋白反応として血清高田氏反応並びに Lugol 反応、色素排泄試験として Bromsulphalein 排泄試験 (5mg/kg 注射45分法) を実施し、被検対象

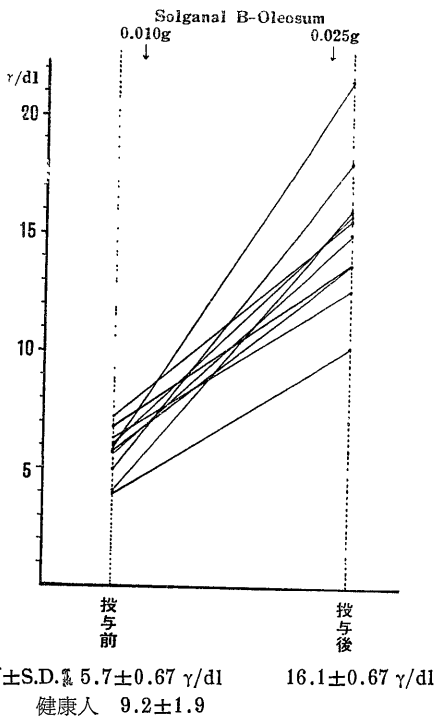
Tuberculosis and the Adrenal Cortex. Report 2. The Influence of the Gold-therapy on the Secretion of the Adrenal Cortical Hormones in Tuberculosis. Satoshi Hayashi, Department of Internal Medicine (II) (Director: Prof. M. Murakami), School of Medicine, University of Kanazawa.

中に肝機能異常者のないことを確かめた。

実験成績

第1図に金化合物 Aurothioglucose 投与前後の血漿中螢光コルチコイド値に及ぼす影響を示した。著者の被検対象の15例の何れの例にても、血漿中 Cpd. F 分劃値は金塩投与後著しく増量を示した。即ち症例の処置前の血漿中 Cpd. F 平均含有量 $5.7 \pm 0.67 \gamma/dl$ は、金製剤投与後、平均 $16.1 \pm 0.67 \gamma/dl$ に上昇した。

第1図 Solganal B-Oleosum の肺結核患者血漿中 Cpd. F に及ぼす影響 (3日間隔2回投与)



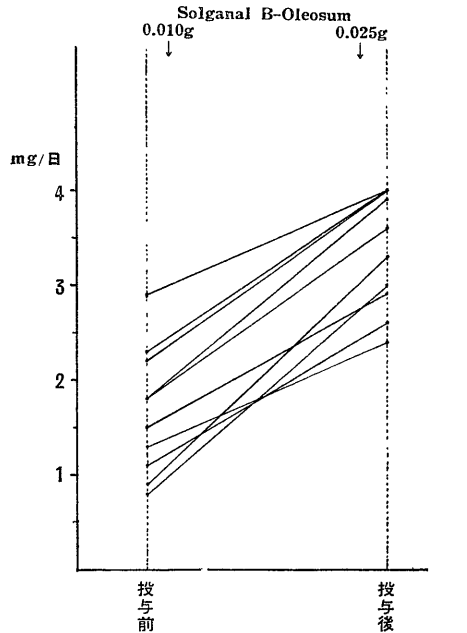
第2図には、同症例の尿中排泄 17-OH-CS 値に及ぼす影響に関する成績を示した。図示の如く尿中排泄 17-OH-CS 値は投与前平均値 $1.6 \pm 0.49 mg/日$ に比して投与後は $3.4 \pm 0.45 mg/日$ と増量しているが、これを正常人の平均値に比較すれば、なお低値を示した。

なお、被検者群の肝機能検査成績は第1表に示す如くであつて、何れの症例にても臨床的に機能障害と断定しうるものはなかつた。

総括並びに考按

上記実験の項に述べた如く、症例の血漿中 Cpd. F

第2図 Solganal B-Oleosum の肺結核患者尿中排泄総 17-OH-CS に及ぼす影響 (3日間隔2回投与)



$\bar{x} \pm S.D. \begin{matrix} 1.6 \pm 0.49 \text{ mg/日} \\ \text{健康人 } 4.2 \pm 0.3 \end{matrix}$ $3.4 \pm 0.45 \text{ mg/日}$

第1表 被検者の肝臓機能検査成績

姓	性	年齢	尿中 ウロビリ ノゲン	高田氏 反	ルゴール 反応	B.S.P. 試験
横山	♂	44	±	—	—	—
下村	♂	45	—	—	—	—
中江	♂	51	—	—	—	—
村上	♂	44	±	—	—	—
芝	♂	42	—	—	—	—
日吉	♂	55	—	—	—	—
角野	♀	29	—	—	—	—
松本	♀	20	—	—	—	—
酒井	♀	19	—	—	—	—
中島	♀	53	±	—	—	—

分劃値は、健康人の平均値 $9.2 \pm 1.9 \gamma/dl$ に比して稍々低値を示したが、これは著者が前報において報じた無熱に経過せる中等症乃至比較的重症に属する肺結核患者にあつては、血漿中副腎皮質ホルモン値が低値を示す成績と一致している。金製剤投与により血漿中 Cpd. F 分劃値は全症例において著しい増量を示した。又、尿中排泄 17-OH-CS 値は、投与前の低値に比して金製剤投与後増量を示した。しかし血漿中 Cpd. F 値の上昇に比すれば、その増量の程度は軽微であつ

て、全症例において健康人の平均値をこえる者を認めなかつたことは前報に述べた如き、外因性に ACTH を投与した場合に比して、尿中 17-OH-CS 値に及ばず影響が比較的微弱であつたことを物語つている。

金製剤は下垂体前葉副腎皮質系に作用して、その作用を亢進せしめるものと考えられるが、その作用は ACTH のそれに比すべくもなく、又その作用機序には更に何か異つた所のあるのは当然であろう。

そもそも金塩が消耗性疾患と称せられる諸疾患に使用せられたのは西紀 1 世紀頃に遡り、これが中世紀に至つて結核症を始めとする諸疾患に用いられたのは、当時錬金術が隆盛を極め、金があらゆる意味で最も貴重且つ靈驗あるものとして用いられたと考えるのが妥当ではあるまいか。しかるに、1811年 Chrestien⁵⁾ が肺結核症に対して塩化金その他を使用し効を奏して以来、19世紀前半においても金が結核症の治療に用いられたが、副作用のためにこの金療法は徐々に忘れ去られた。

19世紀末に至つて Robert Koch⁶⁾ がシアン化金が結核菌発育阻止作用を有することを *in vitro* で証して以来、20世紀の初めは金が結核の化学療法剤として特効的であるかの如くに喧伝され、いわゆる Chrysotherapy として世界各国において追試せられた。当初の無機金塩より毒性の著しく少ない諸種有機金塩が創製せられ使用されたが⁷⁾⁸⁾⁹⁾、この時既に金製剤の結核菌に対する静菌作用は否定せられ、遂に結核化学療法剤としての意義を失うに至つた。Feldt¹⁰⁾ は、金製剤は結核症の自然治癒に対して触媒作用を有するにすぎぬと称し、又ある者は、当時流行せる Walbum¹¹⁾ の金属療法との間に差異を認めないとなし、その効果の不確実性と副作用の故に、再び姿を消すに至つた。

しかし当時結核症において金療法の適応症とされたものは、1) 湿性胸膜炎、2) 新鮮な肺結核症であつた。就中胸膜炎に対しては極めて有効であるとされた。

近年結核の化学療法剤の進歩と共に、金療法の実施を企てんとする者は皆無といつてよいが、ここ数年來、抗結核剤と副腎皮質ホルモン剤との併用が結核症の治療に好成績をあげ得る事実が発見され、今日その初期にあつて禁忌とされた副腎皮質ホルモンの結核症の治療に欧米特にフランスで広く用いられ、本邦においてもこれを賞用している者もある。このことは副腎皮質ホルモンの抗炎症、抗アレルギー作用その他生体の防禦作用を増強せしめ、反応性病巣の治癒に資する点によるものと今日解釈せられている。而して、その際の適応にあげられるものは Chrysotherapy の場合

におけると同様、漿液膜結核を以て第一とし次いで新鮮な滲出性結核の他、更に抗結核剤のみを以てしては治療不十分と考えられる結核症に対してこれを試み、効ありと称する者もある。

今日の抗結核剤と副腎製剤との併用療法は、かつての金療法がまず化学療法として出発したが、抗結核剤としての目的を脱していわゆる変調療法とみなされるに至り、その作用機序の一部として Hypercorticism が我々によつて見出されたことは、古くから經驗的に又は他の観点より出発して、広く実施せられた金療法的作用機序の一端を説明するものといえよう。今日の抗結核並びに副腎皮質ホルモン療法は、以上の点からみれば金療法と甚だ類似したものといわねばならない。

結 論

著者は病状中等乃至重症に属し、無熱に経過せる肺結核患者に金製剤 Aurothioglucose を投与し、血漿中副腎皮質ホルモン値並びに尿中排泄総 17-OH-CS 値に及ぼす影響を観察した。

1) 金化合物 Aurothioglucose 投与により、血漿中副腎皮質ホルモン値は著しく増加した。

2) Aurothioglucose は肺結核患者の尿中排泄総 17-OH-CS 値を増加せしめたが、総排泄量は健康人の平均値をこえることは認められなかつた。

3) 金製剤投与により、Hypercorticism が惹起せられ、これがかつての Chrysotherapy の作用機序の一つを説明するものと思惟される。

稿を終るに臨み、御指導御教閲を賜つた恩師村上教授に衷心より感謝致します。又御懇篤な御指導をいただいた倉金丘一助教授に深甚の謝意を表します。又、本研究に際し種々の御便宜を与えられた国立療養所佐竹清隆博士に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 林 敏：十全医会誌，印刷中。 2)
- 中出隆治：日内分泌会誌，34，131 (1958)。
- 3) Takeda R.：Endocrinol. jap., 3，73 (1956)。
- 4) 本田重俊：内分泌，3，69 (1956)。 5)
- Chrestien, J. A.：Handbuch der Chemotherapie, Fischel und Schlossberger, 1934. 712 頁より引用。
- 6) Koch, R.：Therapie der Tuberkulose, Berberich und Spiro, 1937. 620 頁より引用。
- 7) Feldt, A.：Berlin Med. Wsch., 54, 1111 (1917)。 8) 都築宗正：結核誌，5，372, 421 (1923)。
- 9) Möllgaard, H.：Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanocrysin-Serum. Ergbe. inn. Med., 29, 213 (1926)。

- 10) Feldt, A. : *Klin. Wsch.*, 8, 73 (1928). lose, Berberich und Spiro, 1937. 419 頁より引用.
11) Walbum, L. E. : *Therapie der Tuberku-*

Abstract

Aurothioglucose was given to some patients with moderate and advanced tuberculosis but without fever, and the adrenal cortical glucocorticoids in blood plasma showed marked increase.

The urinary 17-OH·CS also showed increase, but the amount of urine was within the normal range. These findings show that aurothioglucose produces hypercoorticism and this explains one of the mechanisms of "chrysotherapy."
