

結核症と副腎皮質

第3編 金療法の副腎皮質ホルモン代謝に関する基礎的研究

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)

著者は前報において、結核症患者にあつては尿中排泄副腎皮質ホルモン代謝産物並びに、血漿中副腎皮質ホルモン値の測定を行った場合に、副腎皮質機能低下の像を認めるが副腎皮質の予備機能はよく保たれていることを報じ¹⁾、次いで、古くより消耗性疾患の治療に強壯剤として或いは変調剤として用いられて来た金が、実験動物又は結核患者に投与せられる場合に、血中副腎皮質ホルモン値を著しく上昇せしめることを見出した²⁾。この結果から、過去において広く実施されて来た結核症に対する金療法の作用機序は、実に、金による副腎皮質機能に起因する **Hypercorticism** によるものであろうと推察し、これを報告した。しかし、教室倉金、中出並びに著者³⁾が前報において認めた金塩の血漿中副腎皮質ホルモン値上昇作用は、僅かに1~2回の金塩投与の際の成績であり、金塩を長期間連続投与した場合に副腎皮質ホルモン分泌に対して如何なる影響を及ぼすか、或いは金塩が作用するならば、下垂体を介して副腎皮質に作用するのか或いは直接的に作用するのか、この点を解明すべく白鼠に長期間金塩を投与した後、血漿中副腎皮質ホルモンを測定すると共に、同動物群の副腎を剔出し **Warburg** 検圧装置を用いて副腎の *in vitro* における **Corticosterone** 産生能を窺つた。次いで健康白鼠の副腎切片を種々の濃度の金塩を添加したメジウム中に *incubate* し、金塩が副腎による **Corticosterone** 産生に及ぼす直接的影響を観察した。又、倉金、中出並びに著者が報告した如く、金塩が実験動物において血漿中副腎皮質ホルモン値を著しく上昇せしめ、人において金塩投与により、血漿中副腎皮質ホルモン値が上昇するにも拘らず、尿中排泄 **17-Hydroxycorticosteroids** 量の増加が比較的軽度すぎなかつた事実より、著者は金塩投与により肝における副腎皮質ホルモンのカタボリズムを障碍することによつて、**Hypercorticism** が認められ

るのではなからうかと推定し、放射性金を家兎に投与して体内におけるその分布を知ると共に、中毒量の金塩を投与した動物の肝を剔出し、**Warburg** 検圧装置を用いてメジウム中に添加された **Corticosterone** が金中毒動物の肝によつて如何に代謝されるかを検討し、得た成績を報告する。

実験材料並びに実験方法

1) 実験動物: 実験動物としては体重 100~150 g の雄性成熟白鼠を用いた。雄性成熟白鼠を使用した理由は、後述の如く白鼠の血漿中副腎皮質ホルモンたる **Corticosterone** の測定を **Zenker-Berstein** の方法⁴⁾ に準拠して施行するに当り、血漿中に存在する **Estradiol** の影響をできる限り回避せんとしたためである。

2) 金塩: $\text{AuCl}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ を用いた。動物に非経口的に投与する場合には **M/10** 塩化金溶液に少量の苛性ソーダ液を加えて、**pH** をほぼ7に修正した後、**1cc** 中 $\text{AuCl}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **15mg** を含有する如くに調整して使用した。この量は成熟白鼠の **LD₅₀** にはほぼ近いものである。又、長期間投与に際しては、注射によるストレスをできる限り避けるために経口的に投与した。即ち水道水を用いて **M/5,000** 及び **M/50,000** 塩化金水溶液を作製した。

3) **Progesterone**: 帝國臓器株式会社より分譲されたものを用いた。

4) **Corticosterone**: 米国 **Merck** 社より分譲されたものを用いた。

5) 放射性金: 著者の研究実験にはコロイド状金溶液を用いず、且つコロイド状金溶液ではその粒子の大きさによつて体内における分布を異にし実験成績に誤りを生ぜしめる恐れがあるので、コロイド金溶液を塩化金水溶液となす必要があつた。これは以下の如く作製した。即ち、放射性金 ^{198}Au コロイド溶液に少量の

Tuberculosis and the Adrenal Cortex. Report 3. Fundamental Studies on Metabolism of the Adrenal Cortical Hormones in the Gold-therapy. **Satoshi Hayashi**, Department of Internal Medicine (II) (Director: Prof. M. Murakami), School of Medicine, University of Kanazawa.

王水を加えて振盪すれば、直ちにコロイド金溶液特有の深赤色を失い、黄色透明を呈する。これに少量の蒸溜水を加え、沸騰水浴中で加熱し、塩酸及び硝酸を水と共にできうる限り蒸発除去せる後、N/10 苛性ソーダを加えて中和し、これを蒸溜水で稀釈して 1cc 中 5mC を含有する如く調製した。

Corticosterone 測定法

Corticosterone の測定には Zenker & Berstein 記載の方法⁴⁾に準じて施行した。但し使用したクロロホルムの量は、原法と異なり 35cc を用いて抽出し、原則としてクロロホルムの 30cc を正確に採つて測定に供した。測定には八木式螢光光度計 (使用したフィルターは一次フィルター UV-V₂, 二次フィルター UV-O₁ 及び FL540 を用いた。

実験成績

(A) 塩化金水溶液長期間投与の白鼠副腎重量、血漿中 Corticosterone 含有量並びに副腎皮質 Corticosterone 産生能に及ぼす影響

健康成熟雄性白鼠32頭を4群に分けた。即ち第I群8頭には M/5,000 塩化金水溶液、第II群8頭には M/50,000 塩化金水溶液をそれぞれ90日間投与した。第III群8頭には M/5,000 塩化金水溶液、第IV群8頭には M/50,000 塩化金水溶液をそれぞれ27日間投与した。なお別群の健康白鼠には、対照として水道水を投与した。但し長期間金塩投与に当つては、季節の変化による影響を避け、且つ金塩水溶液の一定量を随意的に飲用せしめるため、比較的高温、低温度の恒温室 (25±2°C) 内で飼育した。1頭1日当りの平均摂取量は 7cc であつた。

以上の如く金塩水溶液を経口的に一定期間摂取せしめた後、採血時の疼痛がストレスとなつて起る血漿中副腎皮質ホルモン値の上昇を避けるため⁵⁾に、ペントバルビタール 4mg/体重 100g を腹腔内に注射、30分後に心臓穿刺により採血し血漿を分離すると共に直ちに開腹して両側副腎を剔出して、できるだけ速く被膜を除いて秤量し、次いで左右各副腎をそれぞれ4個に細断して Progesterone 6γ を基質として含有せしめた Krebs-Ringer メジウム 3cc 中に入れ、Warburg 検圧装置を用いて 37.5°C、1時間振盪した。次いでメジウム中に放出された Corticosterone を Zenker-Berstein の方法に準じて測定した。Warburg 検圧装置にて振盪するに当つて用いた気相は空気であつた。被検副腎の単位重量 (10mg) によつてメジウム中に放出された Corticosterone 量 γ/10mg を以て、以下仮に副腎活性能と呼ぶことにする。

対照として使用した実験動物群の血漿中 Corticosterone 含有量は第1表の如く、平均 30.2±0.7 γ/100cc であつた。同動物群の両側副腎重量合計の平均値は第2表の如くで、同動物群の副腎活性能は 1.92±0.37 γ/100mg であつた。

第I群の血漿中 Corticosterone 含有量は第3表の如く、17.7±7.3 γ/100cc で対照群との間に有意な差を認めた。副腎活性能もまた有意の差を認めたが、副腎重量は対照群に比して大差がなかつた。

第II群の血漿中 Corticosterone 含有量は第4表の如く 23.2±3.3 γ/100cc で、前者におけるよりは稍々高値を示したとはいえ、同様に減少を認め副腎活性

第1表 健康成熟雄性白鼠

副腎重量 mg	血漿中 Cortico- sterone 含有量 γ/dl	副腎の Cortico- sterone 含有量 γ/10mg/1h.
17.0	30.2±0.7	1.92±0.37

第2表 健康成熟雄性白鼠の in vitro に
おける Corticosterone の産生能
(メジウム: Krebs-Ringer-Progesterone)

体 重 g	副腎重量 mg	Corticosterone 産生能 γ/10mg/1h./37.5°C
100	16.5	1.0
90	17.0	2.5
90	28.0	2.0
90	20.0	1.6
100	12.0	1.7
100	20.0	2.1
100	12.0	2.3
90	13.3	2.2
$\bar{x} \pm S.D.$	17.3	1.92±0.37

第3表 M/5,000 塩化金水溶液90日間投与
白鼠の血漿中 Corticosterone 含有量

番号	体重 g	副腎重量 mg	血漿中Corti- costerone 値 γ/100cc	副 腎 活性能 γ/10mg
1	140	16	41	1.3
2	160	20	16	1.3
3	140	—	11	—
4	140	15	13	0.4
5	120	15	16	0.9
6	120	16	16	0.6
7	120	14	16	0.5
8	140	18	13	0.9
$\bar{x} \pm S.D.$		16.2±1.4	17.7±7.3	0.84±0.26

能も亦対照正常動物群のそれに比して減少し、その間に有意の差を認めたが副腎重量には大差がなかつた。

第Ⅲ及び第Ⅳ群の血漿中 Corticosterone 含有量は、第5、6表の如く、それぞれ $26.8 \pm 11.2 \gamma/100cc$ 及び $17.2 \pm 4.0 \gamma/100cc$ で、M/5,000 溶液投与群が正

常値にほぼ等しい値を示したが、M/50,000 溶液投与群は著明に減少し、その間に有意の差を認めた。副腎活性能はそれぞれ、 $1.0 \pm 0.08 \gamma/10mg$ 、 $0.7 \pm 0.27 \gamma/10mg$ と低く対照値との間に有意の差を認めた。副腎重量は何れも対照群との間に有意の差を認めなかつた。

附. なお塩化金水溶液 (1 cc 中 $AuCl_3 \cdot HCl \cdot 4H_2O$ 15mg 含有) を健康成熟雄性白鼠に筋注後、24時間を経た動物副腎の *in vitro* における Corticosterone 産生能は第7表の如くであり、著明に低下して、対照群との間に有意の差のあることを知つた。

第4表 M/50,000 塩化金水溶液90日間投与白鼠の血漿中 Corticosterone 含有量

番号	体重 g	副腎重量 mg	血漿中Corticosterone 値 $\gamma/100cc$	副腎 活性能 $\gamma/10mg$
1	110	12	20	0.6
2	130	15	25	0.4
3	140	—	19	—
4	110	28	32	0.6
5	110	13	23	0.3
6	140	21	25	0.6
7	110	18	19	0.7
8	110	16	23	0.2
$\bar{x} \pm S.D.$	17.5 ± 4.6	23.2 ± 3.3	0.48 ± 0.14	

第5表 M/5,000 塩化金水溶液27日間投与白鼠の血漿中 Corticosterone 含有量

番号	体重 g	副腎重量 mg	血漿中Corticosterone 値 $\gamma/100cc$	副腎 活性能 $\gamma/10mg$
1	125	17	19	0.8
2	140	19	24	0.6
3	115	15	9	0.6
4	110	12	23	1.3
5	125	16	42	1.6
6	115	15	46	1.2
7	122	16	14	1.1
8	135	18	35	0.8
$\bar{x} \pm S.D.$	16.0 ± 2.23	26.8 ± 11.2	1.0 ± 0.08	

第6表 M/50,000 塩化金水溶液27日間投与白鼠の血漿中 Corticosterone 含有量

番号	体重 g	副腎重量 mg	血漿中Corticosterone 値 $\gamma/100cc$	副腎 活性能 $\gamma/10mg$
1	95	12	16	0.9
2	115	15	16	0.8
3	100	13	10	0.5
4	105	12	8	0.8
5	120	11	21	1.3
6	145	16	21	0.7
7	125	11	21	0.7
8	90	13	25	0.5
$\bar{x} \pm S.D.$	12.8 ± 1.0	17.2 ± 4.0	0.7 ± 0.27	

第7表 塩化金水溶液 15mg 投与健康成熟雄性白鼠の *in vitro* における Corticosterone 産生能

番号	体重 g	副腎重量 mg	Corticosterone 産生能 $\gamma/10mg/1h./37.5^\circ C$
1	190	20	0.50
2	130	11	0.80
3	135	18	0.23
4	120	16	0.80
平均値		16.2	0.58

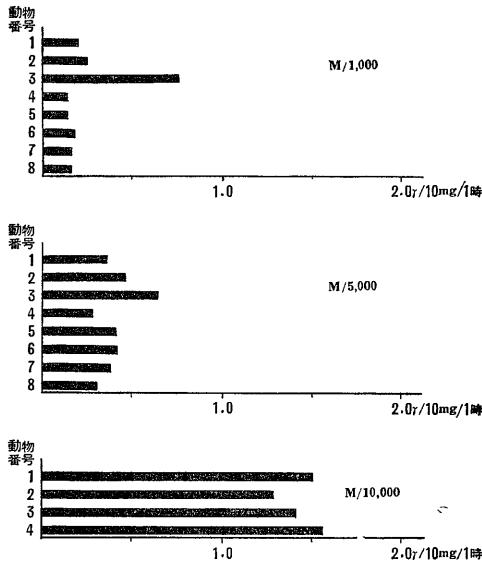
(B) 金塩の副腎皮質に及ぼす直接的影響

健康成熟雄性白鼠をペントバルビタールにより麻酔し、前実験の項の如くにして副腎切片を作製した。又、Progesterone を含有せる Krebs-Ringer メジウムに塩化金を添加して pH を修正し、金塩の終末濃度をそれぞれ M/1,000, M/5,000, M/10,000 になる如く作製した。この塩化金含有 Krebs-Ringer-Progesterone メジウム 3 cc 中に 8 個 (1 頭分) に細断した副腎組織を加え、前述の如く $37.5^\circ C$ にて 1 時間振盪せる後、メジウム中に産出された Corticosterone 量を測定した。対照として健康成熟雄性白鼠の副腎を金塩不含のメジウム中で同様に incubate し、産出された Corticosterone を定量した。その結果、第8表の如く、金塩はその濃度の増大するに比例して Corticosterone 産生能を低下せしめることが知られた。即ち M/1,000 濃度においては副腎の Corticosterone 産生能を著しく阻害し、M/10,000 濃度においては阻害の傾向が少なく、Corticosterone 産生能はほぼ正常値に近いことが窺われた。M/5,000 濃度では、この中間に位した。

(C) 金塩の下垂体剔出白鼠の血漿中副腎皮質ホルモン値に及ぼす影響

体重 150g 前後の雄性白鼠 10 頭に下垂体剔出手術を実施し、30 時間の後これを 5 頭 2 群に分ち、1 群に

第8表 塩化金の副腎組織 Corticosterone 産生能に及ぼす直接的影響 (メジウム: Krebs-Ringer-Progesterone 溶液)



は毎頭各々塩化金水溶液 1 cc (AuCl₃·HCl·4H₂O 15 mg を含有) を背部筋肉内に注射した。1 群はこれを対照として等容量の生理的食塩水を注射した。24 時間後にペントバルビタールにより麻酔し、抗凝固剤としてヘパリンを用いて採血、血漿を分ち、その血漿中の Corticosterone を測定した。金塩投与群中 1 頭は注射後 24 時間以内に斃死したため、測定に供し得なかつた。残余の動物につき測定し得た血漿中 Corticosterone 含有量は第 9 表の如くであつて、金塩非投与動物群においては血漿中 Corticosterone 量は余りにも微

第9表 金塩の下垂体別出雄性白鼠の血漿中 Corticosterone 値に及ぼす影響

	番号	体 重 g	血漿中Corticosterone 値 γ/100cc
金 塩 投 与 群	1	150	39.8
	2	140	37.3
	3	160	38.5
	4	160	25.7
	5	160	†
対 照 群	1	150	1.2
	2	160	*
	3	160	2.3
	4	150	*
	5	150	*

† 実験中斃死
* 微量のため測定不能

量にすぎ、得た血漿より測定することが不可能であつた。しかるに、金塩投与群の血漿より Corticosterone として測定し得た量は甚だ多く、被検動物の多くは正常値をこえる値を示した。

(D) 放射性金の家兎体内における分布

著者の白鼠における金塩の副腎皮質ホルモン分泌に及ぼす実験においては、使用せる金塩はすべて塩化金溶液を用いたので、本項における放射性金の体内分布測定に際しても、購入せる放射性金コロイド溶液は前述実験材料の項に述べた如く、コロイド状放射金溶液を一旦塩化金溶液として使用する必要があつた。即ち金コロイド溶液に王水を添加、振盪して塩化金水溶液とした後、その 5mC を健康成熟家兎の腰背部皮下に注射した。放射性金塩投与後 48 時間を経てペントバルビタール麻酔後、1 頭当り 1500cc の生理的食塩水を心臓穿刺によつて注入し、下大静脈を切断して流出せしめることによつて腹腔内臓器を灌流した。灌流後、肝、脾、腎、副腎の一定量 (50 mg) 及び下垂体の全部をとり、homogenize した。これら諸臓器粥を入れた試験管に王水を加え、沸騰水浴中にて加温し、組織片が溶解して透明液状を呈するに至つて 10N 苛性ソーダ液を加えて中和した。これを放射能測定用試料皿に定量的に移し、写真用電球を用いて乾燥せしめ、Geiger 計数器によつて放射能を測定し、放射性金の臓器内分布状況を観察した。

放射性金の分布は第 10 表に示した如く、肝において最も多量に証明せられ、次いで脾、腎に ¹⁹⁸Au が沈着することが証明せられたが、下垂体は微量のため、測定困難であつた。即ち投与せる放射性金の大部分が肝と脾に分布したことは、コロイド金を用いて実施せる諸家の報告に一致したが、大体、著者の実験において腎に低く、副腎に比較的多量に認められたことは、金投与後の灌流並びに投与せる金塩の化学的状態の差異によると考えられる。

(E) 金塩の白鼠肝の Corticosterone 代謝に及ぼ

第10表 放射性金の内臓諸臓器内分布 (¹⁹⁸Au5mC 布皮下注射24時間 Counts/組織 1g/分)

家兎番号	1	2
臓器		
副 腎	3890	2980
腎(皮質)	1120	1490
腎(髄質)	620	820
脾	20110	25760
肝	107520	100690
下 垂 体	測定困難	測定困難

す影響

健康成熟雄性白鼠に塩化金水溶液 1cc ($\text{AuCl}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 15mg 含有) を背部筋肉内に注射し, 24時間後にペントバルビタール麻酔を施し, 心臓穿刺により瀉血致死せしめた. これを直ちに開腹して肝を剔出し, 冷リング液で洗滌せる後, 凍結せしめ, ミクロトームによつて厚さ 0.2mm 内外の切片を作製した. この肝組織薄片の一定量を秤量し, Corticosterone 10 γ を含有する Krebs-Ringer-Glucose (0.2%) メジウム 3 cc 中に浮遊せしめ, Warburg 検圧装置を用いて 37.5 °C にて 1 時間振盪した後, メジウム中に残存せる Corticosterone 量を測定することによつて, 金塩投与白鼠肝の Corticosterone 消費機能を窺つた. 対象として, 健康成熟雄性白鼠の肝につき同様 Corticosterone 消費量を測定した.

その結果は第11表の如く, *in vitro* における肝薄片 100mg 当りの Corticosterone 消費量は健康動物においては平均 $0.865 \pm 0.51 \gamma/100\text{mg}/1\text{h}$. であつたが, 金中毒動物肝においては $0.52 \pm 0.17 \gamma/100\text{mg}/1\text{h}$. であり, その間に有意の差は認められなかつたが, 金障害肝においては健康白鼠肝に比して Corticosterone 代謝能において劣る傾向が窺われた.

第11表 金中毒白鼠の肝組織薄片の Corticosterone 消費量

	使用肝薄片重量 mg	Corticosterone 消費量 γ	Corticosterone 消費量 $\gamma/100\text{mg}/1\text{h}$
金塩投与群	389	3.7	0.41
	165	1.0	0.60
	159	1.2	0.63
	152	0.7	0.46
$\bar{x} \pm \text{S.D.}$		1.65 ± 1.98	0.52 ± 0.17
対照群	173	1.5	0.87
	183	1.0	0.55
	170	2.3	1.3
	215	1.6	0.74
$\bar{x} \pm \text{S.D.}$		1.6 ± 0.84	0.86 ± 0.51

総括並びに考按

諸種 重金属塩中毒の際における 副腎皮質機能に關し, 我々の教室において研究中, 諸金属塩の中毒症を白鼠に投与せる場合に独り金塩のみが血漿中 Corticosterone 値を著しく増量せしめ, 又, 患者を使用した場合, 金製剤投与によつて血漿中 Glucocorticoids が増量する事実を北出が見出し, 今日副腎皮質ホルモン

が適応症と見なされている諸疾患中, リウマチ様関節炎或いは気管支喘息に対して金塩の応用は甚だ微々たるものであるとはいえ, Forestier⁶⁾ の論文にもみられる如くフランスにおけるリウマチ研究者が, 今日なお金製剤の応用を実施し本邦でも杉原⁷⁾ がこれを気管支喘息に応用しているのをみるが, 著者等はその作用機序の一因は金塩によつて惹起せられる Hypercorticism によるものであろうかと結論した. しかるに著者は夙に結核症における副腎皮質機能に關して, 甚だ深い関心を示して來たのであるが, 金塩が疾患の治療に科学的に使用された当初において, まず試みられたのは結核症の治療に対してであつたこと, しかも金療法に適応症と今日副腎皮質製剤の結核症における適応症とが漿液結核或いは新鮮な滲出性病変を主とした結核症, 換言すれば, 結核菌による直接的侵襲よりも非特異的反応性炎症像を主体とせる結核症に有効であるとされている点において殆んど軌を一にしている事実から, 嘗て一世を風靡した Chrysotherapy の作用の一端は金塩による Hypercorticism によるものと考え, 結核症患者に対して金塩を投与することにより, 血漿中 Glucocorticoids の上昇の事実を認めたことを前報に述べたのである. しかし, 金塩が Hypercorticism を招来するとすれば, その作用機序は何処に存するのであろうか. 又, 金塩を長期間投与した場合, 下垂体副腎系特に副腎皮質ホルモン分泌に対して如何なる影響を与えるものであろうか. この点に答えるべく本報においては, 実験動物を用いて金塩の長期間投与が血漿中 Glucocorticoids 値に及ぼす影響並びに副腎皮質の *in vitro* における Corticosterone 産生能に及ぼす影響に關して検討した. 実験に際しては, ストレスによる血漿中副腎皮質ホルモンの上昇を避けるべく努めたことは実験の項に述べた如くである. 得られた成績からは M/5,000 及び M/50,000 塩化金を90日間投与した白鼠群においては, 血漿中 Corticosterone 値は対照動物群のそれに比してかなり低値を示した. 即ち M/5,000 塩化金水溶液投与群の血漿中 Corticosterone 値は $17.7 \gamma/100\text{cc}$ で, 対照群の $30.2 \gamma/100\text{cc}$ に比して低く, M/50,000 群のそれは幾分高いとはいえ $23.2 \gamma/100\text{cc}$ で, 対照群に比して低値を示した. 金塩 4 週間投与の動物群の血漿中 Corticosterone 値は M/5,000 塩化金を摂取せしめた場合は殆んど正常群に近く, M/50,000 塩化金投与群においては却つて低値を示した. 以上の実験成績より, 金塩の長期間投与によつて血漿中 Corticosterone の上昇は認められなかつた. 又, 上記金投与動物群の副腎組織の *in vitro* における Corticosterone 産生能を観察す

るに、何れの動物群においても対照群に比し **Corticosterone** 産生能は低下していることが認められた。ただ、M/5,000 塩化金27日間投与群においては、ほぼ正常値に近いものが比較的多数存した。しかし、金塩の長期間投与は副腎機能を亢進せしめる成績は得られず、却つて逆の結果を招くものようであつた。

次に、副腎が *in vitro* において、前駆物質たる **Progesterone** より **Corticosterone** の産生される過程に対して如何に作用するかを知るべく実施した実験からは、金塩は、著者の検討した濃度にあつては殆んど常に **Corticosterone** を阻害することを認めた。金塩が生体において **Hypercorticism** を惹起する如くに作用するとすれば、それは下垂体、副腎皮質、或いは又それ以下の部位の何れに対して作用するのであろうか。これを知るためには、下垂体剔出動物に対する金塩の影響を観察することを要した。

下垂体剔出動物においては、血漿中 **Corticosterone** 値は **Guillemin**⁵⁾ 等の報ずる如く低値を示すが、著者の動物においても下垂体剔出後54時間に採血した対照群にあつては甚だ低値を示した。しかるに金塩投与動物群の血漿中 **Corticosterone** 値が甚だ高値を呈したことは、即ち **ACTH** 分泌を全く欠く動物におけるかかる現象は、血漿中 **Corticosterone** 値の上昇は金塩が副腎に直接作用して **Corticosterone** 新生を高めるものか、或いは **Corticosterone** の代謝又は排泄過程が著しく障害されたものかという問題を提示する。過去の金療法の治療成績を顧み、又、著者の実験成績よりみれば肝における代謝障害を重視すべきであろう。即ち金療法においては、その実施中に肝障害の起ることが報告せられ、就中 **Cecil**⁶⁾ 等及び **Hench**⁹⁾ はリウマチ様関節炎の金塩による治療に際して黄疸の出現は疾患を著しく改善せしめることを報告しており、又、結核症における金療法においても黄疸の出現を認めるようでなくては、金療法の効果を期待し得ないとなす者すらあつた。即ち、肝障害時には諸種ホルモンのカタボリズムが障害されることは事実である。白鼠に放射性金を投与してその分布を測定した実験からは、前述の如く多量の放射性金が肝臓内に沈着固定せられることが証明されたが、この事実から金塩投与によつて一時的にせよ肝臓に多量に沈着し、その作用を **block** するか或いはホルモンのカタボリズムに阻害的に作用するものかと推定される。この点に着目して著者が実施した *in vitro* における正常肝並びに、金による障害肝の **Corticosterone** 消費能を比較するに、実験症例少なきため、なお研究がされなければならないが、金塩投与群の肝の **Corticosterone** 代謝能は金

塩非投与群のそれに比して低く、**Corticosterone** のカタボリズムに障害を来たしていることが推定される。

以上、著者は結核症に対する金療法の本態を知るべく結核症患者の副腎皮質機能を窺い、金塩投与により **Hypercorticism** の惹起せられることを知り、これを前報において報ずると共に本報において金塩による **Hypercorticism** の本態に関して諸実験を試みた結果、金塩の作用機序は少なくとも **ACTH** の分泌亢進によるものではなく、又、金塩を投与して副腎の **Corticosterone** 産生能を窺つた実験成績からは、副腎機能を亢進せしめると断ずるに足る成績を得ず、むしろ金投与時における末梢諸臓器、就中肝における副腎皮質ホルモン代謝過程の異常に起因するものと思考せられる成績を得た。

過去において隆盛を極めた金療法的作用機序に関し、その一因を明らかになし得、且つその作用機序の本態に関して更に近づき得たが、この問題は更になお、今後検討を要すべき幾多の問題を残している。

結 論

実験動物として健康成熟雄性白鼠及び家兎を用い、長期間経口的に金塩を投与した場合の血漿中副腎皮質ホルモン値並びに副腎組織の *in vitro* における **Corticosterone** 産生能につき測定を実施し、又金塩が *in vitro* において副腎組織の **Corticosterone** 産生能に及ぼす影響を観察した。次いで、下垂体剔出白鼠の血漿中副腎皮質ホルモン値に及ぼす金塩の影響並びに放射性金投与の際の体内における分布を窺い、金塩投与白鼠肝による *in vitro* における副腎皮質ホルモン代謝につき実験を実施して次の結論を得た。

- 1) 塩化金水溶液を長期間投与した白鼠の血漿中 **Corticosterone** 値並びに副腎 **Corticosterone** 産生能は共に正常群のそれよりも低値を示した。
- 2) *in vitro* において副腎組織の **Corticosterone** 産生能に及ぼす金塩の影響は、その濃度の増加に従つて **Corticosterone** 産生能を低下せしめた。
- 3) 金塩を投与した下垂体剔出白鼠の血漿中 **Corticosterone** 値は、金塩を投与されない下垂体剔出白鼠のそれに比して著しく高値を示した。
- 4) 家兎における放射性金の体内分布は肝に最も多く、脾、腎がこれに次いだ。
- 5) 金塩中毒投与白鼠の肝臓組織の **Corticosterone** 代謝能は対照とせる健常白鼠のそれに比し低値を示した。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を賜った恩師村上元孝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金沢若松園園長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)
 林 敏 : 十全医会誌, 印刷中. 3) 倉金
 丘一・中出公俊・林 敏 : 日臨, 16, 1477
 (1958). 4) Zenker, N. & Berstein, D.
 E. : J. Biol. Chem., 231, 695 (1958). 5)
 Guillemin, R., Clayton, G. W., Smith, J. D.

- & Lipscomb, H. S. : Endocrinol., 63, 349
 (1958). 6) Forestier, J. : Acta med.
 Scand., 162, Supp., 341, 241 (1958). 7)
 杉原仁彦・石原勝三郎・池部一郎・甲斐原八千代 :
 日臨, 17, 57 (1959). 8) Cecil, R. L.,
 Kammerer, W. H. & De Prume, F. J. : Ann.
 Int. Med., 16, 811 (1942). 9) Hench, P.
 S. : Proc. Staff Meeting Mayo Clinic 13, 161
 (1938). 10) Bloj, W. D. & van Goor,
 K. : Metabolism, Pharmacology and Therapeutic
 Uses of Gold Compounds, Charles C. Thomas,
 Springfield. 1956.

Abstract

The amount of corticosterone in the blood plasma of white mice receiving injection of Aurothioglucose for an extended period was found to be lower than normal.

The lowering was seen to parallel increase of the dose of the drug injected. In contrast the amount of the corticosterone in the blood plasma of hypophysectomised mice increased by injection of Aurothioglucose. In rabbits to which radio-gold was administered, the gold was found to be mostly distributed in the liver.

The corticosterone production of the liver of mice which were administered a toxic dose of Aurothioglucose was lower than that of the controls.