

結核化学療法劑の臓器組織呼吸に及ぼす影響

第2報 結核化学療法劑の実験的結核「マウス」 臓器組織呼吸に及ぼす影響

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下教授）

専攻生 本 多 幸 三 郎

Kōsaburo Honda

(受付 昭和28年9月1日)

Kōsaburo Honda:- Studies on the Influence of Chemotherapeutica upon the Tissue-Metabolism. Part II; Experimental Studies on the Influence of Chemotherapeutica upon the Tissue-Metabolism in Mice infected with Tubercule Bacilli. (From the Bacteriological and Immunological Department of the Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa)

(Director: Prof. M. Kakishita)

(Received for Publication, Sep. 1, 1953)

第一章 緒 論

結核罹患動物の組織細胞は結核菌毒やその代謝産物等の特殊物質に依り恒に刺戟されている状態にあるため、各種の薬劑に対し健康動物の組織細胞に比して異つた反応を呈することは考えられるところである¹⁾。従つてこれを新陳代謝の面より見れば、結核症の経過中に起る新陳代謝異常は複雑な調節系の機能失調もさることながら結核菌毒や代謝産物が組織細胞に影響を与え、同一の刺戟に対しても健康組織と異つた反応を示すことは想像に難くない。殊に抗結核

劑の如き薬物に対しては結核罹患組織が健康組織と異つた反応をしめすか否かは抗結核劑の作用機序の問題と関連して極めて興味ある事柄である。

私は第一報に記載せると同一操作を用い、摘出結核罹患動物臓器にして肉眼的に結核性病変を認める組織切片の組織呼吸が結核化学療法劑により如何なる影響をうけるかを検索し、一定の成績を得たので、これを記述して諸賢の御批判を仰ぎたいと思う。

第二章 実験材料並に実験方法

本実験に使用せる化学療法劑は、パラアミノサルチル酸ソーダ (PAS, 三共製薬製)、デヒドロストレプトマイシン (STM, Chas. pfeizer Co. 製)、オルトアミノフェノール (OM, 金沢大学結核研究所薬理製劑部製)、イソニコチン酸ソーダ (INAH, 住友化学製) を使用し、切片浮游液である0.2% 葡萄糖加リンゲル液にて上記薬劑を各々最終濃度100倍, 1,000倍, 10,000倍, 100,000倍に稀釈し、第一報に記載の通り酸素環

境にて Warburg 旧法に従い実験した。但し、OMは難溶なるため最終濃度を800倍, 1,600倍, 8,000倍, 80,000倍とした。呼吸測定には対照実験と同様に「マウス」の肝臓、腎臓を使用し、感染動物は教室保存の H₃₇ RV 菌の0.1cc. をその尾静脈中に注入し感染後3~6週間を経過せるものを選び、肉眼上結核性変化を証明する臓器切片につき呼吸を測定した。

第三章 実験成績

(1) PAS

第1表に見る如く、被験各濃度に於て肝臓、及び腎臓組織呼吸に及ぼす影響に有意の価を認

めなかつたが、100倍溶液では第1図に見る如く肝、腎共にその組織呼吸を抑制する傾向を認めた。

第 1 表 PAS の臓器組織呼吸に及ぼす影響

臓器	稀釈倍数	KO ₂ V _F =2.2 ccm.	乾燥 重量 mg.		10分毎のQO ₂						平均 QO ₂	増減%	
					10'	20'	30'	40'	50'	60'			
肝	1: 100	1.19	5.2	対照	9.61	9.62	9.62	10.99	9.61	10.99	対照	10.16	- 13.2
		1.16	3.8	実験	9.16	9.16	9.16	9.16	9.16	9.16			
		1.17	4.0	対照	10.53	8.78	10.53	10.53	10.53	10.53	実験		
		1.15	3.8	実験	9.08	7.26	9.08	8.17	8.17	9.08			
	1: 1,000	1.19	5.4	対照	14.54	9.25	9.25	9.25	9.25	11.90	対照	11.00	
		1.16	5.0	実験	12.53	9.74	9.74	9.74	9.74	9.74			
		1.17	4.1	対照	13.37	13.37	11.70	10.03	10.03	10.03	実験		
		1.15	4.6	実験	12.00	10.50	10.50	9.00	9.00	9.00			
1: 10,000	1.15	5.4	対照	10.22	10.22	10.22	10.22	10.22	10.22	対照	9.95		
	1.17	5.2	実験	12.15	12.15	12.15	12.15	12.15	12.15				
	1.19	6.8	対照	9.45	10.50	9.45	9.45	10.50	9.45	実験			
	1.17	5.8	実験	9.68	9.68	8.47	8.47	8.47	8.47				
1: 100,000	1.13	6.4	対照	10.59	10.59	10.59	10.59	10.59	10.59	対照	10.92		
	1.17	4.8	実験	10.24	10.24	11.70	11.70	10.24	11.70				
	1.17	5.4	対照	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	実験			
	1.18	4.8	実験	12.29	12.29	12.29	11.80	11.80	11.80				
腎 皮 質	1: 100	1.31	3.0	対照	21.96	21.96	21.96	21.96	20.13	20.13	対照	19.21	
		1.15	2.4	実験	14.79	14.79	14.79	14.79	14.79	14.79			
		1.28	2.9	対照	17.07	17.07	17.07	17.07	17.07	17.07	実験		
		1.29	3.3	実験	14.08	14.08	10.55	10.55	10.55	10.55			
	1: 1,000	1.31	3.8	対照	19.58	19.58	18.62	16.55	18.62	18.62	対照	19.53	
		1.15	3.0	実験	19.71	17.25	17.25	17.25	17.25	17.25			
		1.28	4.0	対照	21.12	19.20	19.20	21.12	21.12	21.12	実験		
		1.29	2.6	実験	23.22	20.64	23.22	23.22	23.22	23.22			
	1: 10,000	1.22	3.8	対照	19.52	19.52	19.52	19.52	19.52	19.52	対照	19.63	
		1.15	1.4	実験	18.29	18.29	20.08	20.08	20.08	20.08			
		1.28	2.4	対照	20.00	20.00	20.00	20.00	19.20	19.20	実験		
		1.29	1.6	実験	20.56	20.56	20.56	20.56	19.35	19.35			
1: 100,000	1.17	5.4	対照	20.80	22.10	22.10	22.10	22.10	22.10	対照	21.34		
	1.15	5.0	実験	19.32	20.70	19.32	19.32	19.32	19.32				
	1.28	4.0	対照	20.16	20.16	21.12	21.12	21.12	21.12	実験			
	1.29	3.8	実験	19.28	19.28	20.37	20.37	20.37	20.37				

第 2 表 STM の臓器組織呼吸に及ぼす影響

臓器	稀釈倍数	K ₂ O ₂ V _F =2.2 ccm.	乾燥 重量 mg.		10分毎のQ _{O2}						平均Q _{O2}	増減%	
					10'	20'	30'	40'	50'	60'			
肝	1: 100	1.15	4.8	対照	10.06	10.06	10.06	10.06	10.06	10.06	対照	10.17	+ 9.1
		1.17	4.8	実験	11.70	10.24	10.24	10.24	10.24	10.24			
		1.13	6.6	対照	10.27	10.27	10.27	10.27	10.27	10.27	実験	11.10	
		1.17	4.8	実験	11.70	11.70	11.70	11.70	11.70	11.70			
	1: 1,000	1.15	2.7	対照	10.22	10.22	10.22	10.22	10.22	10.22	対照	9.42	+10.85
		1.17	3.0	実験	11.70	11.70	11.70	11.70	11.70	11.70			
		1.19	3.0	対照	8.19	8.19	8.19	8.19	10.71	8.19	実験	10.43	
		1.17	3.0	実験	9.36	9.36	8.19	9.36	9.36	9.36			
	1: 10,000	1.13	4.6	対照	11.79	9.44	9.44	11.79	9.44	9.44	対照	10.62	- 1.7
		1.17	4.7	実験	11.95	9.56	9.56	11.95	9.56	9.56			
		1.17	5.9	対照	10.71	10.71	10.71	12.49	10.71	10.71	実験	10.44	
		1.18	4.2	実験	10.11	10.11	10.11	12.64	10.11	10.11			
1: 100,000	1.15	4.5	対照	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	対照	9.68	+ 33.7	
	1.17	3.1	実験	13.37	13.37	13.37	13.37	13.37	13.37				
	1.19	3.0	対照	10.35	10.35	10.35	10.35	10.35	10.35	実験	12.93		
	1.17	4.0	実験	13.17	13.17	13.17	13.17	13.17	9.15				
腎	1: 100	1.17	4.0	対照	19.31	21.06	21.06	21.06	21.06	21.06	対照	19.98	- 9.6
		1.18	4.0	実験	17.70	19.47	19.47	19.47	19.47	17.70			
		1.17	3.6	対照	17.55	19.50	19.50	19.50	19.50	19.50	実験	18.07	
		1.15	2.8	実験	17.25	17.25	17.25	17.25	17.25	17.25			
	1: 1,000	1.22	4.1	対照	22.32	22.32	20.09	20.09	20.09	20.09	対照	20.85	+ 5.3
		1.15	3.8	実験	22.70	22.70	20.43	20.43	20.43	20.43			
		1.28	4.3	対照	22.44	22.44	20.09	20.09	20.09	20.09	実験	21.97	
		1.29	4.3	実験	24.84	24.84	20.70	20.70	20.70	20.70			
	1: 10,000	1.17	4.0	対照	21.06	21.06	21.06	21.06	21.06	21.06	対照	21.21	+ 9.4
		1.17	3.8	実験	22.19	24.31	22.19	24.31	24.31	22.19			
		1.15	5.5	対照	21.08	21.08	21.08	21.08	22.83	21.08	実験	23.10	
		1.17	5.6	実験	22.97	23.33	22.97	23.33	22.97	23.33			
1: 100,000	1.22	4.3	対照	18.43	18.43	20.98	20.98	18.43	20.98	対照	19.36	- 0.3	
	1.15	4.3	実験	16.85	19.26	19.26	19.26	19.26	19.26				
	1.28	4.8	対照	18.53	18.53	20.00	18.53	18.53	20.00	実験	19.30		
	1.29	4.9	実験	19.75	19.75	19.75	19.75	19.75	19.75				

第 3 表 O・M の臓器組織呼吸に及ぼす影響

臓器	稀釈倍数	KO ₂ V _F =2.2 ccm.	乾燥 重量 mg.		10分毎のQ _{O₂}						平均Q _{O₂}	増減%	
					10'	20'	30'	40'	50'	60'			
肝	1: 800	1.17	4.0	対照	7.02	7.02	7.02	7.02	7.02	7.02	対照	7.41	+ 45.4
		1.17	4.0	実験	11.41	11.41	11.41	12.29	11.41	11.41			
		1.17	4.7	対照	7.80	7.80	7.80	7.80	7.80	7.80	実験	10.78	
		1.17	4.5	実験	10.14	10.14	10.14	10.14	10.14	10.14			
	1: 1,600	1.15	2.1	対照	11.50	11.50	11.50	11.50	11.50	11.50	対照	11.58	
		1.17	2.6	実験	13.50	13.50	13.50	13.50	12.15	13.50			
1.19		2.4	対照	11.90	11.90	11.90	10.41	11.90	11.90	実験	13.13		
1.17		2.3	実験	13.74	13.74	13.74	10.68	13.74	12.21				
1: 8,000	1.15	3.0	対照	12.32	12.32	9.86	9.86	9.86	9.86	対照	10.44		
	1.17	2.9	実験	11.70	11.70	11.70	11.70	11.70	11.70				
	1.19	2.6	対照	10.20	10.20	10.20	10.20	10.20	10.20	実験	11.11		
	1.17	2.4	実験	12.28	12.28	10.53	10.53	10.53	10.53				
1: 80,000	1.15	3.0	対照	8.05	8.05	8.05	8.05	8.05	8.05	対照	9.48		
	1.17	3.9	実験	9.90	9.90	9.00	9.90	9.90	9.00				
	1.19	3.6	対照	9.50	9.50	9.50	9.50	10.91	10.91	実験	8.89		
	1.17	4.0	実験	8.78	8.78	8.78	8.78	8.78	8.78				
腎	1: 800	1.13	2.5	対照	21.98	19.19	19.19	19.19	19.19	19.19	対照	20.44	+ 13.1
		1.18	3.0	実験	23.60	22.43	22.43	22.43	22.43	22.43			
		1.30	3.3	対照	21.27	21.27	21.27	21.27	21.27	21.27	実験	23.12	
		1.30	3.0	実験	24.70	23.40	23.40	23.40	23.40	23.40			
	1: 1,600	1.22	2.4	対照	21.35	21.35	19.83	19.83	21.35	21.35	対照	20.82	
		1.15	2.4	実験	18.69	18.69	18.69	17.25	17.25	17.25			
1.28		2.4	対照	20.80	20.80	20.80	20.80	20.80	20.80	実験	19.90		
1.29		2.5	実験	22.33	22.33	22.33	22.33	20.84	20.84				
1: 8,000	1.22	3.0	対照	17.57	16.10	17.57	17.57	17.57	17.57	対照	18.20		
	1.15	2.3	実験	19.17	19.17	19.17	19.17	17.25	17.25				
	1.28	2.2	対照	18.07	18.07	20.33	20.33	20.33	20.33	実験	19.37		
	1.29	2.0	実験	20.64	20.64	20.64	20.64	20.64	18.06				
1: 80,000	1.22	2.5	対照	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50	20.50	対照	19.85		
	1.15	2.1	実験	20.54	20.54	20.54	20.54	20.54	20.54				
	1.28	2.5	対照	18.43	19.97	19.97	18.43	19.97	18.43	実験	19.30		
	1.29	3.0	実験	18.06	18.06	18.06	18.06	18.06	18.06				

第 4 表 INAH の臓器組織呼吸に及ぼす影響

臓器	稀釈倍数	K ₂ O ₂ V _F =2.2 ccm.	乾燥 重量 mg.		10分毎のQ _{O₂}						平均Q _{O₂}	増減%	
					10'	20'	30'	40'	50'	60'			
肝	1: 100	1.16	2.5	対照	9.74	8.35	8.35	8.35	8.35	8.35	対照	8.45	- 15.0
		1.17	2.3	実験	9.16	9.16	6.10	6.10	6.10	6.10			
		1.17	2.8	対照	10.03	10.03	7.52	7.52	7.52	7.52	実験		
		1.17	2.3	実験	8.26	6.20	6.20	6.70	8.26	8.26			
	1: 1,000	1.17	3.0	対照	10.70	10.70	10.70	10.70	8.63	8.63	対照	9.66	
		1.17	3.1	実験	11.23	11.23	11.23	11.23	11.23	8.50			
1.17		3.8	対照	9.30	9.30	9.30	9.30	9.30	9.30	実験			
1.17		3.7	実験	10.53	10.53	10.53	10.53	8.42	8.42				
臓	1: 10,000	1.15	2.2	対照	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	9.44	対照	9.75	+ 8.3
		1.17	2.3	実験	10.43	10.43	10.43	10.43	10.43	10.43			
		1.19	3.5	対照	10.06	10.06	10.06	10.06	10.06	10.06	実験		
		1.17	2.9	実験	10.89	10.89	10.89	9.68	10.89	10.89			
	1: 100,000	1.15	7.0	対照	11.82	9.86	11.82	9.86	9.86	11.82	対照	10.61	
		1.17	7.0	実験	11.58	11.58	11.58	11.58	9.93	11.58			
1.19		9.4	対照	10.63	10.63	10.63	10.63	9.12	10.63	実験			
1.17		9.0	実験	10.92	9.36	9.36	10.92	9.36	9.36				
腎	1: 100	1.22	3.4	対照	21.54	17.22	17.22	17.22	17.22	21.54	対照	19.73	- 23.5
		1.15	2.9	実験	16.66	14.28	11.90	11.90	11.90	11.90			
		1.28	3.2	対照	21.60	21.60	21.60	21.60	19.20	19.20	実験		
		1.29	3.3	実験	20.33	20.33	20.33	18.76	16.42	16.42			
	1: 1,000	1.13	5.7	対照	22.24	22.24	22.24	19.84	19.84	19.84	対照	21.11	
		1.15	4.8	実験	23.72	23.72	23.72	22.13	22.13	22.13			
1.18		5.3	対照	21.37	21.37	21.37	21.37	21.37	20.04	実験			
1.17		6.5	実験	21.38	21.38	20.20	20.20	20.20	20.20				
皮	1: 10,000	1.22	3.6	対照	21.35	21.35	21.35	21.35	21.35	21.35	対照	21.31	- 7.8
		1.15	3.6	実験	20.13	20.13	20.13	20.13	20.13	20.13			
		1.28	2.8	対照	20.57	20.57	20.57	24.69	20.57	20.57	実験		
		1.29	3.2	実験	21.16	18.14	18.14	18.14	21.16	18.14			
	1: 100,000	1.22	8.0	対照	20.59	20.59	20.59	20.59	20.59	20.59	対照	20.89	
		1.15	8.0	実験	19.32	19.32	19.32	19.32	20.52	20.52			
1.28		8.3	対照	20.82	20.82	20.82	21.93	21.93	21.93	実験			
1.29		6.3	実験	18.43	18.43	18.43	21.96	21.96	21.96				

(2) STM

第2表に見る如く、被験各濃度に於て肝臓及び腎臓組織呼吸に及ぼす影響に有意の価を認めなかつたが、100,000倍溶液では第2図に見る如く肝臓組織呼吸を促進する傾向を認めた。

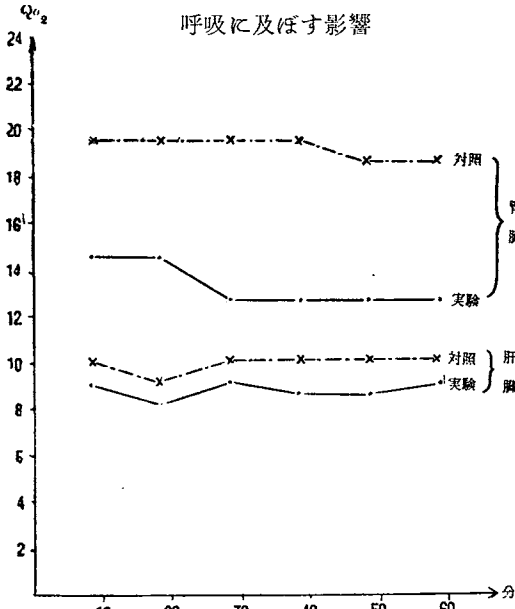
(3) OM

第3表、第3、4図に見る如く、肝臓組織呼吸は800倍溶液では、45.4%促進され、1,600倍溶液でも促進の傾向を認め、又腎臓組織呼吸は800倍溶液で促進の傾向を認めた。

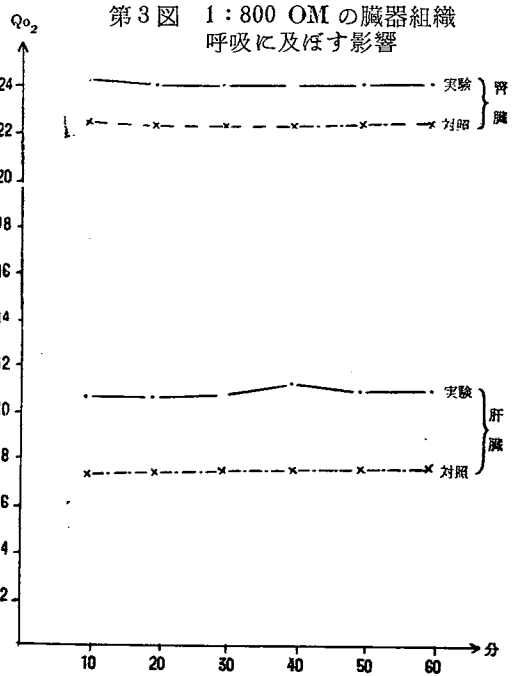
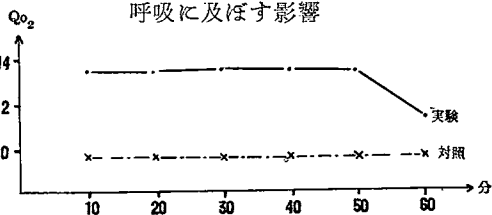
(4) INAH

第4表に見る如く、被験各濃度に於て肝臓及び腎臓組織呼吸に及ぼす影響に有意の価を認めなかつたが、100倍溶液では第5図に見る如く肝、腎共にその組織呼吸は抑制される傾向を認めた。

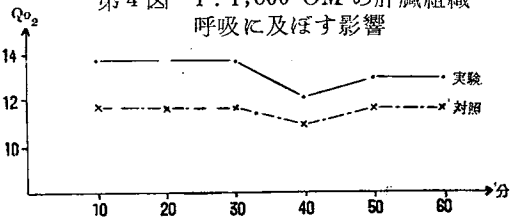
第1図 1:100 PASの臓器組織呼吸に及ぼす影響



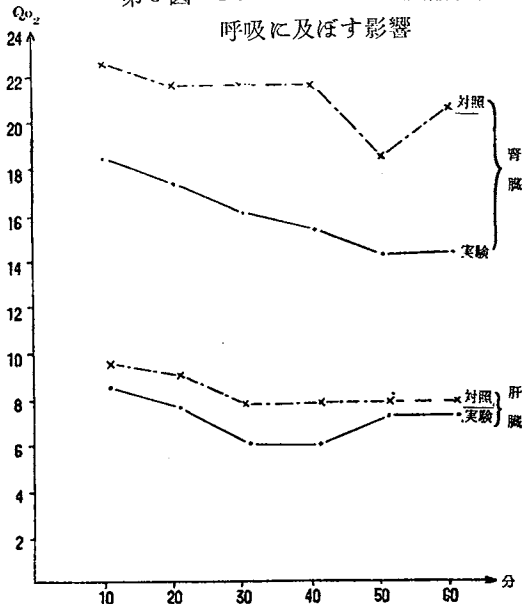
第2図 1:100,000 STMの肝臓組織呼吸に及ぼす影響



第4図 1:1,600 OMの肝臓組織呼吸に及ぼす影響



第5図 1:100 INAHの臓器組織呼吸に及ぼす影響



第四章 総括及び考按

各種抗結核剤の作用機序，換言すればそれ等が病原体の生活現象の如何なる点，乃至如何なる相に依るか又は完全に解明しておらず未だ仮説の域を脱していないが，病原体の正常生活に必要な酵素乃至代謝機転を何等かの方法によつて阻害するものと考えられている²⁾。然し観点をかえて菌体に対してではなく，組織細胞の呼吸が抗結核剤に対して如何なる態度を示すかを解明することも抗結核剤の作用機序の究明に方向を与えるものと考えられる。然しかかる検索をした実験報告には未だ接しない。

私は第1報において，健常「マウス」の肝臓及び腎臓組織呼吸に及ぼす抗結核剤の影響を検索したが，本報に於てH₃₇ RV株にて感染せしめた結核「マウス」の肝臓及び腎臓の病変を有する組織呼吸に及ぼす抗結核剤の影響を検し，健常「マウス」のそれと比較検討し各抗結核剤の組織呼吸代謝の面よりの特異性と薬剤の組織細胞に対する親和性について考察せんとした。抗結核剤の健常「マウス」の肝，腎組織呼吸に及ぼす影響と結核「マウス」のそれを茲に増減%を対比して一括すれば第5表の如くであ

第5表 臓器組織呼吸増減%比較

抗結核剤	臓器	「マウス」		健				常				結				核			
		稀釋度	臓器	1:100	1:1,000	1:10,000	1:100,000	1:100	1:1,000	1:10,000	1:100,000	1:100	1:1,000	1:10,000	1:100,000	1:100	1:1,000	1:10,000	1:100,000
PAS	肝			-44.3	+6.8	±0	+4.3	-13.2	-7.9	+5.6	+5.8								
	腎			-42.8	-5.8	-5.3	-3.6	-30.97	+3.5	+0.9	-7.3								
STM	肝			+3.9	-1.6	-4.9	+11.7	+9.1	+10.8	-1.7	+33.7								
	腎			-15.4	+4.4	-3.3	+6.2	-9.6	+5.3	+9.4	-0.3								
OM	肝			+14.9	+2.1	+8.9	+2.2	+45.4	+13.4	+6.4	-6.2								
	腎			-5.0	+9.1	-5.4	+6.1	+13.1	-4.4	+6.4	-2.8								
INAH	肝			-16.9	-6.4	+3.2	-5.7	-15.0	+6.6	+8.3	-0.2								
	腎			-13.9	-8.4	+4.4	-2.4	-23.5	-3.8	+7.8	-4.4								

但し OM は，1:800, 1:1,600, 1:8,000:80,000

る。即ち，健常組織を以つてせる実験と比較対照する時は，結核組織の抗結核剤による呼吸促進度は健常のものに比し著明にして，抑制度は軽度である。これは結核組織が是等薬剤に著しく敏感であることを示している。およそ生体は結核菌感染によりて諸機能に交調を来たすことは周知の事実で³⁾⁴⁾⁵⁾，私の本実験も抗結核剤が結核個体組織に対する特異なる態度を新陳代謝の面より証したと考える。又 Klemperer は結核患者の運命はその細胞内に於ける新陳代謝の強さに関するところ少なからずとして，新陳代謝を亢進せしむる方法を結核の治療に応用せんとして甲状腺療法を行つた。

結核治療に用いられる人工太陽燈，非特異性

蛋白療法は基礎代謝を高むるものであるが，甲状腺物質も亦新陳代謝を高めるといふ観点に立つた⁶⁾。依是觀之各種抗結核剤の組織新陳代謝に及ぼす影響は結核治療に重大なる役割を演ずるものと思はれる。

次いで臓器別に抗結核剤に対する態度を比較するに，肝臓は腎臓に比して極めて敏感である。即ち，肝臓は促進の側において健常組織に比しSTM 100,000倍溶液で22%，OM 800倍溶液で30.5%，同1,600倍溶液で11.3%の増加を見ている。又抑制の側に於て肝臓はPAS 100倍溶液で31.1%，腎臓は11.8%，OMの100倍溶液で8.1%の抑制の制動を見ているが腎臓のそれは有意の価と見られない。肝臓は結核の侵襲

を受け難い臓器であり、腎臓は結核に比較的侵され易い臓器であり、しかも両臓器ともに薬物に対し感受性の強いことは周知の事実である

が、新陳代謝の面より見た抗結核剤の両臓器に対するこの態度は極めて特異的である。

第五章 結 論

私は Warburg 検圧法により $H_{37}RV$ 株にて感染せしめた「マウス」の肝臓及び腎臓組織呼吸に及ぼす抗結核剤の影響を検索し、次の結果を得た。

(1) PAS の100倍溶液は肝臓、及び腎臓組織呼吸を抑制する傾向を有し、且つその程度は健常組織に比し肝臓、腎臓共に軽度にして特に肝臓組織呼吸に対する抑制度は軽微である。

(2) STM の100,000倍溶液は肝臓組織呼吸を促進する傾向を有し、且つその程度は健常組織に比し極めて著しい。

(3) OM の800倍溶液は肝臓組織呼吸を45.4%促進し、且つ腎臓組織呼吸をも促進する

傾向を有する。又1,600倍溶液も肝臓組織呼吸を促進する傾向を有する。これらを健常組織と比較すると促進の側に敏にして抑制の側に鈍である。

(4) INAH の100倍溶液は肝臓及び腎臓組織呼吸を抑制する傾向を有し、且つ健常組織と比較してほぼ同程度である。

(5) 叙上の成績を見るに結核個体の組織細胞は明かに変調を来し、健常組織とは異り抗結核剤は結核組織呼吸の促進を助長し、抑制を制動する方向に敏感である。

(6) 肝臓は腎臓に比して抗結核剤に対し敏である。

文 献

- 1) 柳沢康夫：結核，11：5，274 (昭8)。 2) 日本医師会：抗生物質の治療指針 (昭28)。 3) 渡辺三郎：結核，8：2，83 (昭5)。 4) 菊地清一：北海道医学雑誌，7：12，1805 (昭4)。 5) 中条

- 元一：結核，9：10，1405 (昭6)，10：7，451 (昭7)。 6) Klemperer：Therapie d. Gegenwart (1726)。 7) 本多幸三郎：金沢大学結核研究所年報，11。(下)，21 (昭28)。