

肺結核症に於けるリパーゼ及び脂肪の消長 に関する実験的研究補遺

京都大学医学部外科学教室第2講座 (青柳安誠教授 指導)

大学院学生 大 谷 明

EXPERIMENTAL STUDIES ON FAT METABOLISM IN TUBERCULOSIS

by

AKIRA ÔTANI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School.

(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

There have been many reports that it was effective to give fat for tuberculosis. In this experiment the fat emulsion, capable of injecting intravenously in safety, was made in our laboratory. I examined the following by using the above-mentioned fat emulsion.

(a) Its action upon the tuberculotoxin by examining the change of lipase value as an indicator.

(b) Its action for controlling the growth of the tuberculous bacilli themselves by the slide culture method.

(c) On an experimental tuberculous rabbit, the action of the fat emulsion used together with methionine and riboflavin as compared with the action of the fat emulsion used alone, on the change in lipase value, on the fat content in the serum, lung and liver, on the general condition, and on the body weight.

The results are as follows:

Ia) When, *in vitro*, I added the tuberculotoxin to the serum of a normal rabbit, the lipase value went down. When I added the toxin and fat emulsion simultaneously to the serum, the lipase value went down less than when the toxin alone was added.

Ib) When I added fat emulsion to the serum of a tuberculous rabbit, the lipase value went up.

Ic) When, *in vitro*, I added the tuberculotoxin to the serum of a normal rabbit which had been given daily intravenous injections of fat emulsion, I could hardly notice the fall of the value, which otherwise would have been obvious.

Id) In view of these results, it seems to me that the fat emulsion neutralizes the tuberculotoxin to some extent.

II) According to the slide culture method measured after seven days, the density of the fat emulsion that effectively controlled the growth of tuberculous bacilli was from 0.43% to 0.87%.

IIIa) When I gave daily intravenous injections of the mixture composed of the

fat emulsion, methionine and riboflavin to an experimental tuberculous rabbit after infection, his lung and liver showed no clear change either in the lipase value or in the fat content, whereas with the sole use of fat emulsion, the lipase value and fat content rose. Furthermore, the lipase value and fat content of his lung and liver returned to normal level from a rather early period when the mixture was used. Besides it was shown that the fat emulsion had been smoothly dissolved and made good use of.

As a result of this fact, a rabbit loses body weight only a little, and the trend of recovery is seen from an early period.

The serum lipase did not fall so low when the mixture was used in spite of its infection but returned to the normal level or rose higher from an early date.

These results seem to show that the condition of a disease takes a turn for the better with the use of the mixture.

The fat emulsion made of sesame oil showed a better result than that made of cod-liver oil.

IIIb) When I gave daily intravenous injection of the mixture for two weeks before infection and continued the injections after infection, the general condition of the rabbit was only little different from the normal one and the body weight loss was not to be seen. The lipase value and fat content in his lung and serum went down a little but they recovered in a short time. Tuberculous infection was 4mg/kg.

IIIc) When I gave daily intravenous injections of the mixture for two weeks before infection to a 8mg/kg tuberculous rabbit and continued the injections after infection, the condition of disease took a turn for the better, but a 8 mg/kg tuberculous rabbit that was not injected and a 8 mg/kg tuberculous rabbit treated with the mixture only after infection both died.

IIId) In view of these results, when I use the fat emulsion mixed with methionine and riboflavin for tuberculosis, I can expect to get a better result than when I use fat emulsion only.

The conclusion of this experiment is that the above mentioned mixture can play an effective role in the control of tuberculosis, because :

- (1) Fat neutralizes the tuberculotoxin to some extent.
- (2) Fat has the action of controlling the growth of the tuberculous bacilli.
- (3) Fat is smoothly dissolved and made good use of, and therefore nutrition of a body is improved and the power of its resistance to tuberculosis is increased.

目 次

<p>I 緒 言</p> <p>II 実 験 I</p> <p style="padding-left: 2em;">脂肪乳剤は果して結核菌毒素に対して中和的に作用するか</p> <p style="padding-left: 2em;">i) 緒 言</p> <p style="padding-left: 2em;">ii) L.値測定法</p> <p style="padding-left: 2em;">iii) 予備実験</p>	<p>1) 健常家兎のS.L.値</p> <p>2) 健常家兎血清に脂肪乳剤を加えた場合のS.L.値</p> <p>3) 健常家兎血清に結核菌培養濃液を加えた場合のS.L.値</p> <p>4) 結核家兎に於けるS.L.値</p> <p>5) 脂肪乳剤連続注射家兎のS.L.値</p>
---	--

iv) 実 験 1

- 1) 実験方法
- 2) 実験成績並に考察

v) 実 験 2

- 1) 実験方法
- 2) 実験成績並に考察

vi) 実 験 3

- 1) 実験方法
- 2) 実験成績並に考察

vii) 小 括

III 実 験 II

S.C.M.による脂肪乳剤の結核菌発育抑制作用に関する実験

i) 緒 言

ii) 実験方法

- 1) 実験材料
- 2) 培養方法

iii) 実験成績

iv) 小 括

IV 実 験 III

脂肪乳剤, メチオニン及びリボフラビン併用時の実験的家兎結核症に及ぼす影響

i) 緒 言

ii) 実験方法

- 1) 実験動物
- 2) 実験材料
- 3) L.値測定法
- 4) F.量測定法
- 5) 体重測定
- 6) 家兎の結核感染方法
- 7) 脂肪乳剤, メチオニン及びリボフラビン使用量

iii) 予備実験

- 1) 健全家兎に於けるL値及びF量
- 2) 4mg/kg結核家兎に於けるL値, F量及び体重の変化

iv) F.M.B.液の実験的4mg/kg家兎結核症に対する治療効果

- 1) 肝油を原料とした脂肪乳剤を用いた場合
- 2) 胡麻油を原料とした脂肪乳剤を用いた場合

v) 実験的結核家兎に対し, 感染2週間前からF.M.B.液(肝油)連続注射を5週間に亘り行つた場合の効果

- 1) 4mg/kg結核症に対する効果
- 2) 8mg/kg結核症に対する効果

V 総括並に結論

I 緒 言

さきに教室の財津は、教室創製の静脈内注入可能な脂肪乳剤を使用して実験的家兎結核症に対するその治療効果を検討し、脂肪乳剤の静注がある程度有効であることを明らかにすると共に、その有効である理由として、単にその持つ栄養学的意義のみではなく、注入脂質が結核菌毒素に対して中和的に作用し、更にはまた結核菌自身に対しても直接発育阻止的に作用し、一般栄養状態の改善と相俟つてこれらが総合的に本症に対して治療促進的に作用するものであらうと述べた。

我々は本研究に於てまず、われわれの脂肪乳剤が果して結核菌毒素を中和する作用を有しているか、あるいは又結核菌自身に対して発育阻止的に作用するかという点を検討し更に併せて脂肪代謝に重要な役割を演ずることが明らかにされているメチオニン及びリボフラビンの実験結核試獣の脂質代謝に及ぼす影響も討究した。

II 実 験 I

脂肪乳剤は果して結核菌毒素に対して中和的に作用するか

i) 緒 言

Buchner, Oppenheim, Michaelis等の提唱以来、結核症と血清リパーゼとの関係が盛んに検討せられ、今日結核病機と血清リパーゼ値の消長との間には一定の関係があり、従つてリパーゼ値の測定結果からある程度迄結核症の経過、予後等の判定をもなし得るとさえ唱導されるに至つた。病機或は予後不良の際に於ける斯る血清リパーゼ値の低下機序に關して飯塚は、結核菌死菌体を家兎に注射した際にも同様血清リパーゼ値が低下する事実から、これは恐らく結核菌毒素が家兎生体に対し中毒的に作用するためその中毒現象の一つのあらわれとしてリパーゼ値の低下をまねくものと推論し、財津も又 Kirchner 合成液及び結核菌毒素を含む Kirchner 培養濾液を夫々正常家兎血清に加えた際、後者に於ては前者に較べ著明に血清リパーゼ値が

低下する事実を認め、斯る血清リパーゼ値の低下は結核菌毒素による一種の中毒現象のあらわれと見做すべきであろうと述べている。

即ち我々は血清リパーゼ値の変動を指標となして、われわれの脂肪乳剤が結核菌毒素に対して果して如何なる作用を有するものかを実験に匡した。本実験に使用した脂肪乳剤は全て肝油を原料としたものである。

ii) L.値測定法

リパーゼ値(以下L値と略記する)測定には児玉桂三教授等の方法を採用、基質としては Triacetin を、指示薬には 2% Thymolblau Alcohol 溶液を使用した。又酵素液としては家兎血清を用いたので、磷酸緩衝液のpHを常に7.7とした。

iii) 予備実験

1) 健常家兎の S.L.値

財津は体重2.0~2.5kgの健常成熟家兎血清のL値は毛色や性別を考慮する必要がないと述べているが、私も亦この点を追試し同様の結果を得た。而して健常成熟家兎血清のL値は平均1.86であった。

2) 健常家兎血清に脂肪乳剤を加えた場合の S.L.値

健常家兎の耳動脈から空腹時に採血し、酵素液としてその血清0.5ccをとり、之を蒸留水で倍量に稀釈し、まずそのL値を測定した後、次いで同一血清0.5ccに対し原液として15%脂肪乳剤、更に同乳剤の10倍、50倍、100倍、250倍、500倍稀釈液を各0.25cc及び蒸留水0.25cc宛を夫々添加してL値を測定した。

その結果は図1に示す様に、脂肪乳剤を加えない場合に較べて、脂肪乳剤を添加した際は何れもL値は低下し、且つ濃度の濃いもの程低下の程度の強いことが判明した。この事実は本測定法の原理から考え、試験管内に於ても血清リパーゼが脂肪乳剤の主成分である

中性脂肪に対して分解的に作用して消費されているものと考えざるを得ない。即ち血清リパーゼは測定に使用する Triacetin を勿論のこと、中性脂肪をも分解する作用のあることはいふ迄もないが、斯る基質特異性の厳しくないリパーゼの試験管内実験に於ては、リパーゼの基質となりうる Triacetin と中性脂肪とが反応組成中に併存すれば、両者がリパーゼの結合基を競り合っている状態にあるため、リパーゼは前者 Triacetin に対してはこれを迅速且つ容易に分解し得るのに反して、後者中性脂肪に対してはこれを極めて徐々にしか分解できず、従つて元来その結果生ずる遊離酸の量を一定時間後アルカリで滴定し、それに要するアルカリ量を以てリパーゼ値とみなしている本測定法では、脂肪乳剤の主成分である中性脂肪に結合作用するリパーゼの量だけが血清リパーゼ値の低下として測定上認められるのであつて、後述の結核菌培養濾液、並に結核菌培養濾液と脂肪乳剤の両者を健常家兎の血清に添加して測定した血清リパーゼ値の成績から考えても、血清リパーゼの持つ Triacetin 分解能を添加脂肪乳剤が単に抑制しているためとはなし難いのである。

3) 健常家兎血清に結核菌培養濾液を加えた場合の S.L.値

結核菌培養濾液は、Frankfurt 株結核菌を Kirchner 培地上に 8 週間培養後、これを濾過し菌体を除去した濾液を蒸留水で 100 倍となして使用した。前記同様健常家兎血清0.5ccに対し、上述の結核菌培養濾液0.25cc及び蒸留水0.25ccを加えてL値を測定し、対照は100倍 Kirchner 合成液のみを加えた際のL値を以てした。

この際の平均値は図2に示すようで、結核菌培養濾液を添加したものは対照に較べてL値は著明に低下した。即ちこの事実は実際上該血清中のL値は正常であ

図1 健常家兎血清に脂肪乳剤を加えた場合のリパーゼ値

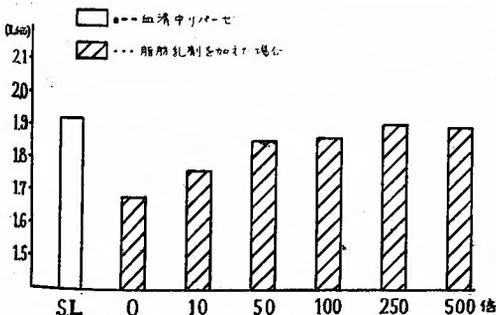
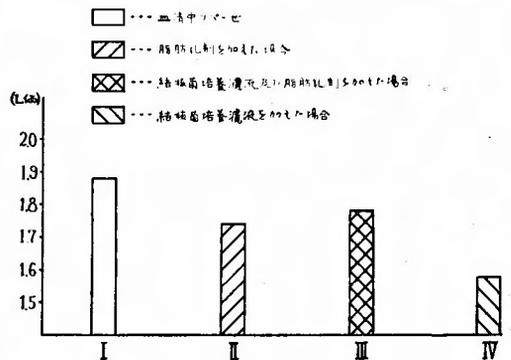


図2 健常家兎血清リパーゼ値



るにも拘らず結核菌毒素によつてリパーゼの作用が抑制される結果、本測定結果は見かけ上その定量値が低下したと思われる。なお対照のL値と正常のそれとでは、前者がやや高い値を示す傾向を認めたが、兩者殆ど同一と見做してよい。

4) 結核家兎に於ける血清リパーゼ値

結核症に於ける血清リパーゼ値（以下S.L.値と略記する）を測定した研究は極めて多く、一般にこの際のS.L.値は低下するものが多いと報告されている。我々も亦この点について種々の菌量の結核菌を、健常家兎の静脈内へ注入して惹起せしめた実験的結核家兎の第2, 4, 6, 8週目のS.L.値を測定した。その結果何れの場合も正常値より低く、特にその4週に於て最低値を示した（図3, 4参照）。

図3 4mg/kg結核家兎血清リパーゼ値

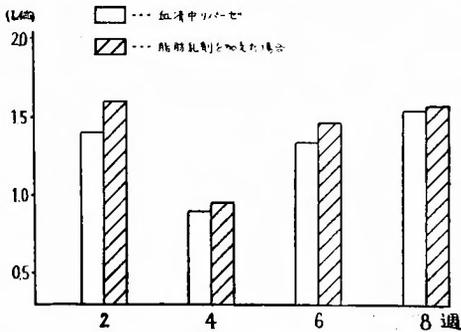
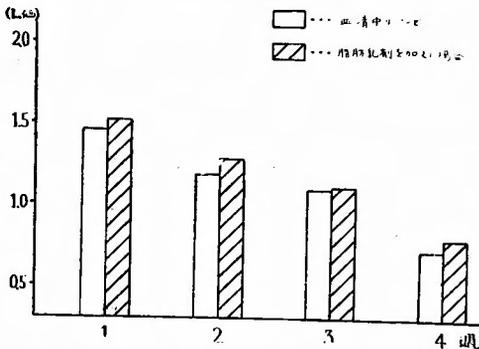


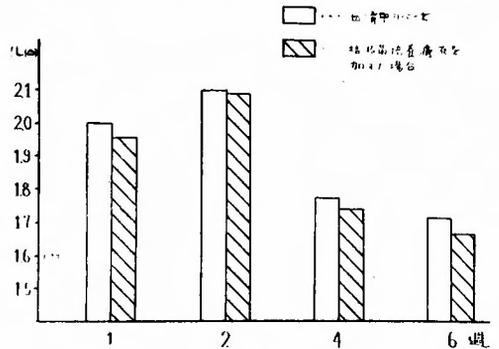
図4 8mg/kg結核家兎血清リパーゼ値



5) 脂肪乳剤連続注射家兎のS.L.値

脂肪乳剤の注射量は、教室の麻田、財津、塚田等の詳細な研究にもとずき、15%脂肪乳剤を体重毎斤当り1.5 ccの割合で6週間に亘り健常家兎の耳静脈内へ毎日注入し、その第1, 2, 4, 6週目のS.L.値を測定した結果、図5に示すように2週で最高値を示し、以後略々正常値に復した。

図5 脂肪乳剤連続静注家兎血清リパーゼ値



iv) 実験 1

健常家兎血清に脂肪乳剤と結核菌培養濾液を同時に混入して、結核菌培養濾液のみを混入した場合のL値及び正常値と比較した。

1) 実験方法

財津によれば、健常家兎に対し15%脂肪乳剤を体重毎斤当り1.5 ccの割合で連続静注した際の最高血清総脂酸濃度は平均0.49%であつた。従つて本実験に於ても添加脂肪乳剤の総脂酸濃度の割合をこの平均値に可及的近似たらしめるように加えて、同時にまた予備実験の結果比較の実験成績のつかみ易い同乳剤10倍稀釈のものを使用した。結核菌培養濾液は、予備実験と同様のものを使用、酵素液は一定期間同一飼料で飼育した健常家兎の耳動脈から、食後20~24時間の空腹時に採取した血清を使用した。

この血清0.5ccに対し、上述の脂肪乳剤及び結核菌培養濾液を夫々0.25cc宛の割合で添加してL値を測定した。従つて終始その成績を対比する關係上以下の実験に於ても脂肪乳剤は全て15%脂肪乳剤の10倍稀釈のものを使用した。

2) 実験成績並に考察

脂肪乳剤(II)及び結核菌培養濾液(IV)を各々単独に混入した場合のL値と、この両者を混和の上添加した際(III)のL値は、図2のように何れも健常家兎のS.L.値(I)よりも低い。併し乍ら脂肪乳剤と結核菌培養濾液を同時に混入した場合は、両者を各々単独に混入した場合よりも高い値を示した。

即ち既に述べたように結核菌培養濾液のみを混入した場合には、その毒素によつて血清リパーゼはその作用力が抑制され、従つて実際上は血清リパーゼ値は正常であるにも拘らず見かけ上その定量値は低下するものであり、また結核菌培養濾液と共に脂肪乳剤を併用

添加した際にはL値はそれに較べて遙かに高いという事実、脂肪乳剤によつてある程度迄培養濾液中に含まれている結核菌毒素を中和するため、リパーゼが Triacetin に作用する際の障碍因子が除去されたためであり、而も亦脂肪乳剤単独混入の場合よりも高い事実は、脂肪乳剤の添加が結核菌毒素に対し中和的に作用したために、それだけ復元された Triacetin を分解するリパーゼ力価の方が、脂肪乳剤中の中性脂肪に結合作用するリパーゼ値を上廻りはするが、而もなお健康家兎の血清に脂肪乳剤を添加した時のように、完全に血清のリパーゼ作用能が回復していないことを物語るものであろう。

v) 実験 2

実験的結核家兎血清に脂肪乳剤を加えた場合のL値の変動を検討した。

1) 実験方法

菌液作製：Kirchner培地上に7週間培養した Frankfurt 株結核菌を滅菌濾紙にとり、37.0°C 孵卵器中に1時間静置して乾燥せしめ、雑菌の混入を避けてこれを化学天秤で秤量後、滅菌メノウ乳鉢中にとり、1cc中の菌量が5mgとなる様に滅菌生理的食塩水を加えてよく混和し、菌の均等浮游液を作製した。

感染方法：菌の一定量を確実に注入し得て、而も滲出性肺結核を惹起し易いとされている経血行性注入法を採用した。

注入菌量：財津によれば、われわれの使用したF株結核菌を経血行性に注入後、家兎が3週間で斃死するに足る菌量は体重毎kg当たり12mgである。従つて本実験に於ては体重毎kg 4mg, 8mg, 12mgの3種の菌量を使用した。

実験的結核家兎血清：豆腐粕300~350gで一定期間飼育し、体重の増減を認めなくなつた体重2.0~2.5kgの健康家兎に、上記のように結核菌浮游液を体重毎kg当たり4mg, 8mg, 12mgの割合で注射した3群の結核家兎を作り、一定期間後それらの耳動脈から各々採血して、血清を分離し、その各血清0.5ccに対し、脂肪乳剤0.25ccを加えてL値を測定した。

2) 実験成績並に考察

12mg群では何れも注射後2~3週間で斃死するので、第2週目に採血した。

その結果は表1に示すように、何れの場合も脂肪乳剤を添加すると、脂肪乳剤添加前の血清L値よりも常に高い値を示した。

表 1 12mg/kg 結核家兎 2週

兎 番 号	血清リパーゼ値	脂肪乳剤を加えた場合
101	0.94	1.00
102	1.08	1.11
104	0.92	1.05
平均	0.98	1.05

次に8mg群についてはその第1, 2, 3, 4週目に、また4mg群についてはその第2, 4, 6, 8週目に採血し、同様の実験を行ったが、この際も図3, 4に示すように何れの時期に於ても脂肪乳剤を添加した場合は、その添加前のS.L.値よりも常に高かつた。

以上の事実は、さきに述べた結核症に於けるS.L.値の低下する機序に関する飯塚、山本、財津等の結核菌毒素のリパーゼに対する中毒作用説を併せ考えると、毒素によつて抑制されていた結核家兎血清中のリパーゼ作用力が、脂肪乳剤を加えることによつて毒素がある程度迄中和されて、抑制されていたリパーゼの作用力が増強し、L値が上昇し、正常値に近づくものと解釈される。

vi) 実験 3

脂肪乳剤を連続静注した家兎血清に結核菌培養濾液を加えた場合のL値について検討した。

1) 実験方法

財津によれば、健康家兎に15%脂肪乳剤を体重毎kg当たり1.5ccの割合で連続静注すると、注射開始後血清脂肪量は一過性に増加するが、1週以後には正常よりやや高い値を持続することを認めている。従つて本実験に於ては、健康家兎に対し同様の連続静注を6週間に亘つて行い、その第1, 2, 4, 6週目にその耳動脈から採取した血清に、予備実験と同様の結核菌培養濾液を加えてL値を測定し、その血清のL値と比較した。

2) 実験成績並に考察

図5に示すようにL値は何れの時期に於ても僅かに低下する傾向はあるが、実験1のように著明な低下は認められず、寧ろ実験誤差範囲内の減少に止まつた。

この事実はたとえ結核菌毒素を加えてもL値が低下しない事を示して居り、即ち脂肪乳剤の連続注射によつて、既に血清中に毒素を中和する作用を有するものが含まれていることを物語るもので、実験1, 2の成績とまた連続注射によつて血清脂質が増加する等の点から考へて、この毒素を中和する作用の本体は本脂肪乳剤に由来するものと思はざるを得ない。

vii) 小括

上述の実験 1, 2, 3 の成績を以下に要約すると試験管内に於て、

1) 健常家兔血清に、結核菌毒素を加えるとそのL値は低下し、またこの毒素と脂肪乳剤を同時にこれに混入すると、毒素のみを加えた場合よりもL値は高くなり、正常値に近い値を示した。この事実はリパーゼ作用を阻害せしめる結核菌毒素を、脂肪乳剤によつてある程度迄中和し得たためであると考えられる。

2) 実験的結核家兔血清に、脂肪乳剤を添加するとL値は上昇し正常のS.L.値に近づくが、これは既に結核菌毒素により作用力を抑制されていた結核家兔血清中のリパーゼ作用力が、脂肪乳剤の添加によつて毒素がある程度迄中和されたために、増強し、必然的にL値が上昇するに至つたものであろう。

3) 予め脂肪乳剤を連続静注した家兔血清に、結核菌毒素を加えた場合にはL値の著明な低下をみない。これは脂肪乳剤の連続静注によつて、既に血清中に毒素を中和する物質が存在する事実を示すもので、その本体は本脂肪乳剤に由来するものと考えられる。

以上から総合的に考えられることは、われわれの脂肪乳剤は結核菌毒素に対して、ある程度の中和的作用を有しているといふ得るのである。

III 実 験 II

S.C.M. による脂肪乳剤の結核菌発育抑制作用に関する実験

i) 緒 言

動植物性油脂は古くから結核症その他の疾患に対し、治療剤として使用されていて、殊にこれら油脂の含有成分の化学的研究の進歩から、それら含有成分あるいはこれに類似の合成物質を以て、結核症に対する化学療法が種々と試みられて来た。而してこれら油脂の結核菌に対する作用は1918年 Hernandez が生の Chaulmoogra 油を2%の割合に培養基に加えて結核菌を培養し、その発育が阻止される事実を見出してから、次々に種々の油脂を以ての実験成績が発表された。例えば Walker, Sweeny (1920), Lindenberg 及び Pestand (1920), Plätonow (1930) 等は Chaulmoogra 油或はその脂肪酸の結核菌発育阻止作用乃至は結核菌障害作用を認め、又肝油製剤についても、Rogers が鰵肝油のナトリウム塩が結核及び Lepra の治療に効果のある事実を見出し、更に Kirchner は鰵肝油の結

核菌に対する障害作用を認め、また Campbell 及び Kieffer も鰵肝油は結核菌の発育を阻止し、またはこれを殺菌し、その際結核菌は変形されて顆粒状となると述べているし、我国に於ても石川、遠藤、貝田、矢川等によつて、動植物性油脂或は脂肪酸の結核菌に対する障害作用乃至殺菌作用が認められるに至つた。併し他方 Schöbl, Caleagno 等のように上記鰵肝油のナトリウム塩といえども、結核菌その他の抗酸性菌に対する殺菌作用乃至発育阻止作用、または抗酸性に対する影響は認められないという学者もある。

そこで私はこの点について本脂肪乳剤が結核菌に対していかように作用するかを、山本寿氏の The New Slide Culture Method によつて検討した。

ii) 実験方法

1) 実験材料

菌液：石油ベンゼン約2ccを滅菌共陰試験管内に無菌的にとり、これに予め Kirchner 培地で約2週間培養したF株結核菌の1白金耳をとつて混和、約10分間強くこれを振盪後、30分間以上静置してその上澄を使用した。この上澄を予めスライド硝子上に塗抹、染色後、鏡検し、菌が略々一定の分布状態になるように適宜ベンゼンを加えて調節した。

培養基：蒸溜水半量の Kirchner 培地1cc宛を小試験管内に分注し、これに予め倍数稀釈した脂肪乳剤1cc宛を加え、これ等を滅菌し、なお対照としては、脂肪乳剤を加えない Kirchner 培地を作製使用した。

菌固定液：菌のスライド硝子上の固定を強固にして脱落を防ぐ目的で、滅菌共陰試験管内に、融点58~60°Cのパラフィンを500倍のベンゼンに溶解した。

2) 培養方法

山本寿氏の The New Slide Culture Method を採用した。その判定は、培養7日目に行い、判定方法としては染色後鏡検し、弱拡大(150倍)で唐草模様の菌集落を認めるものを \equiv 、弱拡大で点状或はコマ状の集落を認めるものを \pm 、強拡大(油浸)ではじめて集落を認めるものを \pm 、強拡大でも全く集落を認めないものを $-$ とした。

iii) 実験成績

我々は既に脂肪乳剤として、肝油を原料としたものと胡麻油を原料としたものの2種を作製しているのので、この両者について検討した。

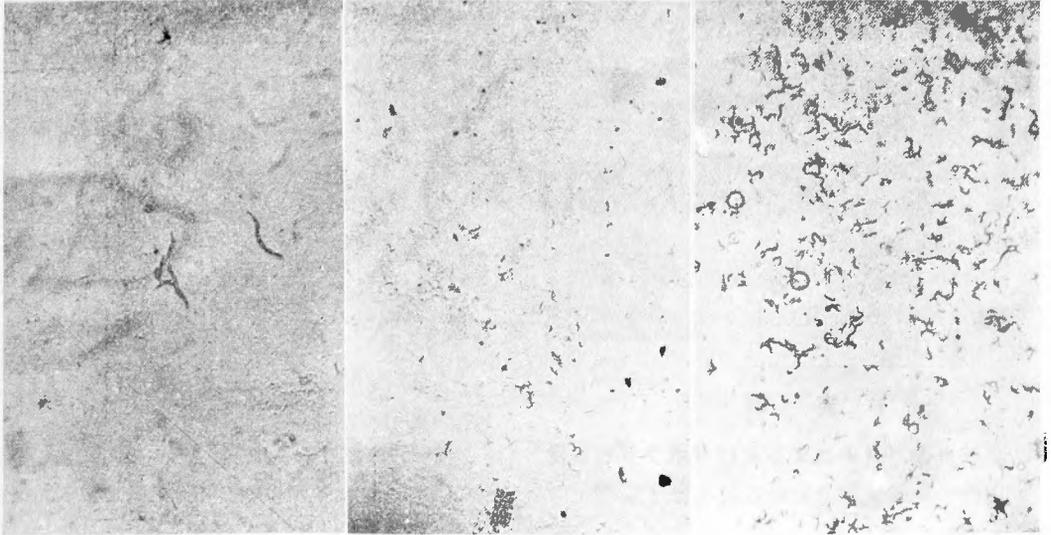
その結果は表2に示す様に、肝油を原料とした脂肪乳剤では(表2及び写真1)総脂肪酸濃度0.05%で菌の

表 2 S. C. M. による脂肪乳剤の結核菌 (F株) に対する發育抑制作用 (7日間培養後判定)

	稀釈倍数	2	4	8	16	32	64	128	256	512	0
肝油	菌集落	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+
胡麻油	菌集落	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	脂肪乳剤濃度 %	7	3.5	1.75	0.87	0.43	0.21	0.10	0.05	0.02	0

判定方法 卍……弱拡大にて唐草模様を認めるもの
 ±……弱拡大にて集落を認めるもの
 -……強拡大にて集落を認めないもの

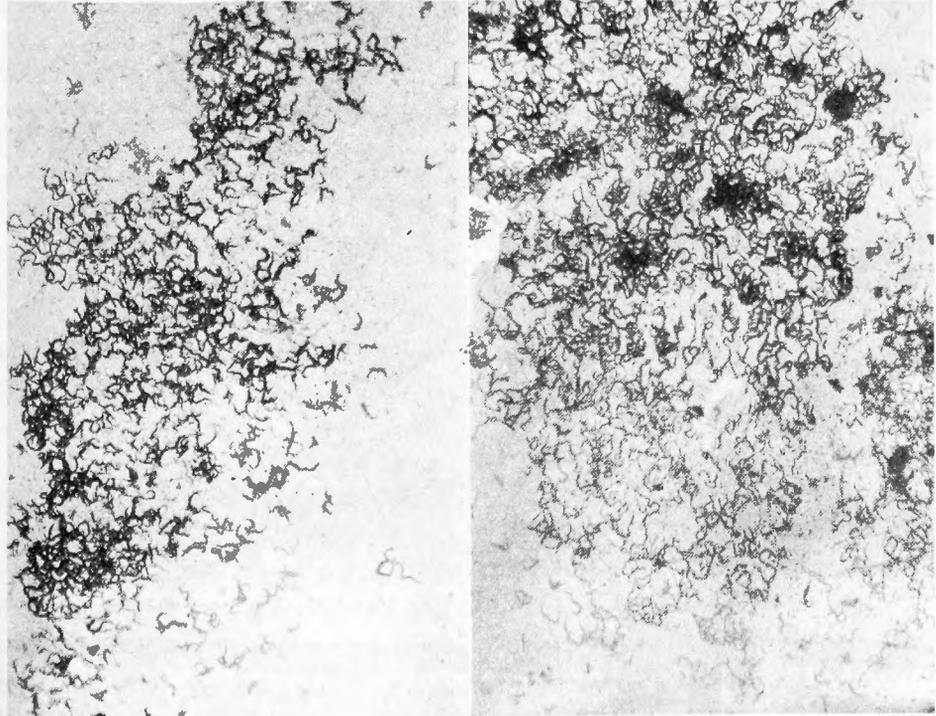
写真 1



脂肪乳剤濃度 0.2%

0.1%

0.05%



0.027%

対 照

唐草模様状発育は少くなり、一部珠数状を呈して、即ちその発育が少しく抑制される傾向を示し、0.2%になると、弱拡大では集落を発見出来ず、強拡大で単個菌が僅に1~2ヶの枝を出しているのを認めるに過ぎない。更に0.43%になると、強拡大を以てしても発育した菌は全く発見出来なかつた。また胡麻油を原料とした脂肪乳剤では、菌の発育抑制傾向を認めた総脂酸濃度は0.1%以上であり、強拡大を以てしても完全に発育した菌を認め得なかつた総脂酸濃度は0.87%であつた。

iv) 小括

我々の脂肪乳剤のF株結核菌に対する作用を、7日後判定のS.C.M.によつて検討した結果、肝油を原料とした脂肪乳剤では、総脂酸濃度0.43%でその発育は抑制され、胡麻油を原料としたものでは、0.87%でその発育が全く抑制された。

in vitro の実験結果からすれば、胡麻油製剤よりも、肝油製剤の方が、結核菌に対する直接の発育抑制作用が強いといえよう。

IV 実 験 III

脂肪乳剤、メチオニン及びリボフラビン併用時の実験的家兔結核症に及ぼす影響

i) 緒 言

さきに教室麻田、仲田、妹尾等はメチオニンが肺泡喰細胞、肝星細胞及び脾臓の網内系細胞群に於ける脂質処理能力を増強させ、中性脂肪のリポイド化機能を著しく促進することを明らかにすると共に、家兔のような脂質処理能力の弱い動物では、メチオニンの併用が脂肪乳剤の注入にあつて必要不可欠からざる事実を立証した。併しなおメチオニンの併用のみでは注入脂質の代謝過程が全面的に円滑化され得るわけではなく、教室塚田、西野等の実験結果から、リボフラビンも併用することによつて初めて注入脂質の体内代謝過程が全面的に円滑化され、経静脈性脂肪輸入の目的も果されることが明らかにされた今日、財津の行つた単なる脂肪乳剤を実験的結核家兔の静脈内へ注入した際の成績は更にメチオニン、リボフラビン等を併用した際のそれと比較検討する必要がある。

即ちここに脂肪乳剤をメチオニン、リボフラビンの併用下に実験的結核家兔の耳静脈内へ注入して、当該試獣の血清、肺臓、肝臓の脂質量にリパーゼ値の消長を逐時的に観察すると同時に、一般状態量に体重の変化をも併せ観察して、本脂肪乳剤の実験的結核症

に対する効果を再検討し、特に本脂肪乳剤単独注入時の成績と比較検討した。

ii) 実験方法

1) 実験動物

試獣として2.0~2.5kgの家兔を用い、豆腐粕約300g野菜約50gを1日1回一定時間与え、体重の増減を認めなくなつてから実験に供した。

2) 実験材料

前述のように結核症と極めて深い関係にあるリパーゼ値の検査用としての血清と、脂質消化に重大な役割を荷う肺臓、更に全身抵抗性に新陳代謝の状況をどうかどう意味に於て重要な臓器である肝臓の三者を対象として選んだ。

3) L値測定法

実験Iの方法に準じて行つたが、燐酸緩衝液は、酵素液を血清に採つた場合はpH7.7に、臓器液の場合はpH7.0とした。

4) F (総脂酸) 量測定法

Van de Kammer のA法 (総脂酸定量法)を採用。

5) 体重測定

試獣の体重は誤差を少なくする為に毎週2回飼料投与前定期的に測定し、その測定値は、その2回の値及び大小による体重増減率を考慮に入れて、その1週間毎の平均値を採つた。

6) 家兔の結核感染方法

結核菌菌型量に菌液作製法及び感染方法はさきに述べた実験IIの方法に準じた。

菌量：財津の実験結果によつたが、我々の再検討の結果は、体重毎kg当り8mgを経血行性に注入した結核感染家兔といえども感染後2~4週間に何れも斃死した。併し乍ら体重毎kg当り4mgの割合で注入したものは、財津の成績同様に8週間に至るも斃死する例は全くなく自然治癒の傾向を認めた。

従つて本実験に於ては、重症のものとして8mg/kg注入、軽症のものとして4mg/kg注入の兩群を作製した。

7) 脂肪乳剤、メチオニン及びリボフラビン使用量

脂肪乳剤は財津と同様に15%脂肪乳剤を体重毎kg当り1.5ccの割合で注入した。またこの際併用するメチオニン量については、教室塚田の実験成績から15%脂肪乳剤1.5ccに対してメチオニン3.75mgの割合とし、またリボフラビンについては塚田の実験成績から、ビタミンB₂ 燐酸エステルにして体重毎kg当り0.75mgを

使用した。

前述の方法によつて実験的家兎結核症を作製し、これに種々の時期から脂肪乳劑、メチオニン及びビタミンB₁₂磷酸エステル混合液(以下 F.M.B. 液と略記する)を5週間に亘り連続静注したもの、及び対照として F.M.B. 液を注射しない結核家兎を以てし、結核感染後8週間に亘つて、それらの血清、肺臓、肝臓に於けるリパーゼ値及び脂質の消長を検討し、同時に一般状態竝に体重の変化を観察した。

iii) 予備実験

1) 健常家兎に於けるL値及びF量

試獣を空腹時、頸動脈を切断、失血死せしめてL値及びF量を測定した結果、性別及び毛色による差異は殆んど認められず、血清リパーゼ値(S.L.)は1.50~2.22、血清総脂酸量(S.F.)は0.19%~0.28%、肺臓リパーゼ値(L.L.)は1.90~2.45、肺臓総脂酸量(L.F.)は2.90%~3.55%、肝臓リパーゼ値(H.L.)は4.10~5.05、肝臓総脂酸量(H.F.)は3.35%~4.50%であつた。

2) 4mg/kg 結核家兎に於けるL値、F量及び体重の変化

前述の方法によつて、4mg/kg 結核家兎を作製し、その第2, 4, 6, 8週に於けるL値及びF量を測定し、同時に一般状態竝に体重の変化を併せ観察した。

その結果L値及びF量については、図6, 7, 8, 9, 10, 11に、体重の変化は図12に示されたが、これらは何れも財津の行つた実験成績と略々同様の傾向を示した。

一般状態は、感染後2週頃から元気がなくなり、食思は衰え飼料を残すようになり且つ脱毛し易くなる。肺臓自身は灰黄白色を呈し、容積及び硬度を増し、表面に粟粒大結節を認める。

4週に至ると呼吸は荒く、試獣は殆んど動こうとしない。肺臓の腫脹は益々高度となりその表面は凹凸状を呈し、且つ境界不鮮明で形状の不規則な多数の結核結節を認めるようになり、その頃になると、肝臓に於ても亦粟粒大の結節を諸所に認め得たものもあつた。

6週になると、食思、元氣共にやゝ恢復し、脱毛は目立たなくなるが、肺臓はなお腫脹して居て、多数の結節を認め、その境界は比較的鮮明となり周囲に健常組織を思わせるような赤褐色の組織を認める。

8週に於ては、元氣、食思共に旺盛となるが、肺臓に於てはなお多少の腫脹を認め、灰黄色を呈し表面には散在性に小結節を認める程度となる。

以上の所見から、本結核症は感染後次第に病変が増

悪し、略々4週頃を最盛期として、以後再び漸次軽快し、自然治癒に向うものと考えてよい。

iv) F.M.B.液の実験的4mg/kg家兎結核症に対する治療効果

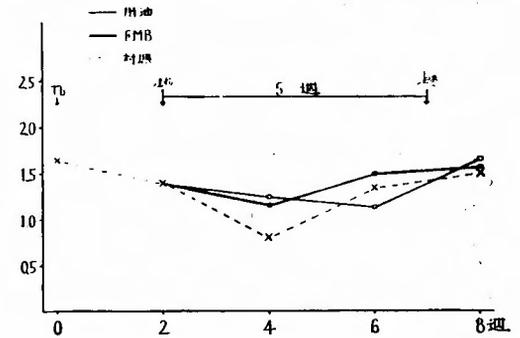
試獣に4mg/kg 結核症を惹起せしめ、感染後2週間目から F.M.B. 液を5週間に亘り連続静注し、財津の脂肪乳劑单独使用の場合の成績と比較検討した。脂肪乳劑は、肝油を原料としたものと胡麻油を原料としたものとの兩者を使用した。

1) 肝油を原料とした脂肪乳劑を用いた場合

a) L値及びF量

S.L.(図6)は F.M.B. 液静注と共に、その低下は対

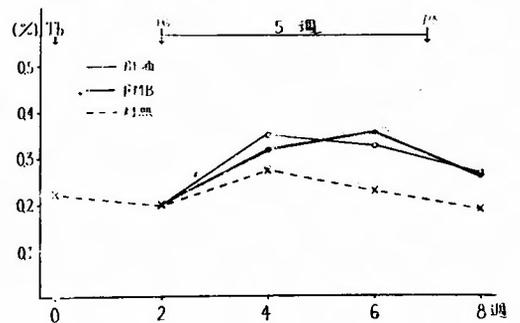
図6 4mg/kg Tb後 F.M.B.連続静注家兎に於ける血清リパーゼ値の消長



照より少く、結核感染4週では乳劑单独使用の際と略々同程度であるが、それ以後は徐々に上昇し、6週では、対照及び单独使用では依然低値を示しているにもかかわらず、略々正常値まで恢復した。

S.F.(図7)は結核感染4, 6週に於て対照よりは脂肪血の程度が強くと、单独使用の場合は4週に於て最高値

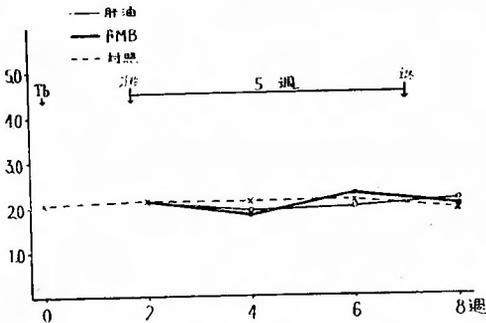
図7 4mg/kg Tb後 F.M.B.連続静注家兎に於ける血清脂質の消長



を示したが、F.M.B.液注射の場合は6週で最高値を示し、以後漸減して8週には正常値に近い値を示した。

L.L. (図8) は結核感染4週に於て、単独使用の場合

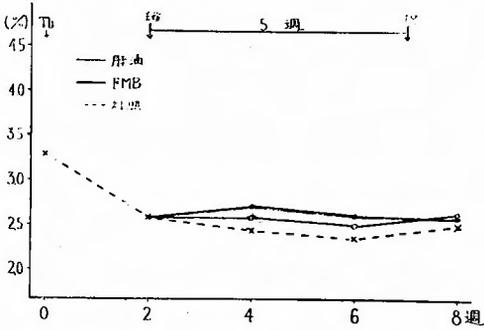
図8 4mg/kg Tb後 F.M.B.連続静注家兔に於ける肺臓リパーゼ値の消長



と略々同様で対照よりやゝ低い値を示したが、以後は正常範囲内の値で経過した。

L.F. (図9) は結核感染後急激に減少したが、F.M.

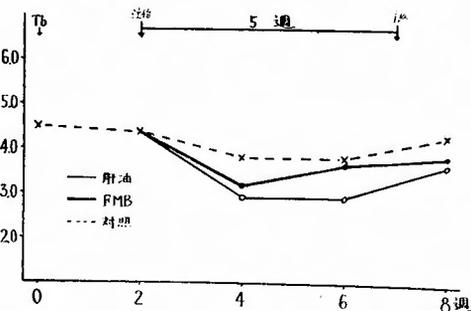
図9 4mg/kg Tb後 F.M.B.連続静注家兔に於ける肺臓脂質の消長



B.液静注開始とともに対照及び単独使用の場合よりやゝ高い値を維持して経過した。

H.L. (図10) は注射開始とともに対照よりは低い値

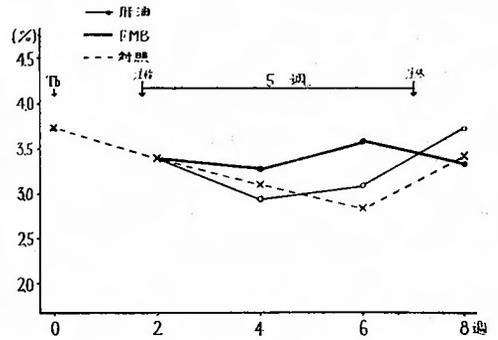
図10 4mg/kg Tb後 F.M.B.連続静注家兔に於ける肝臓リパーゼ値の消長



を示したが、単独使用の場合よりは高く、6週に於ては、なお低い値を示す単独使用の場合に較べ、対照とはほぼ同程度まで恢復した。

H.F. (図11) は F.M.B.液静注開始によつて、対照及

図11 4mg/kg Tb後 F.M.B.連続静注家兔に於ける肝臓脂質の消長



び単独使用の場合より減少程度は少く、結核感染6週では、他の場合よりも増加し、以後正常値に近い値を示した。

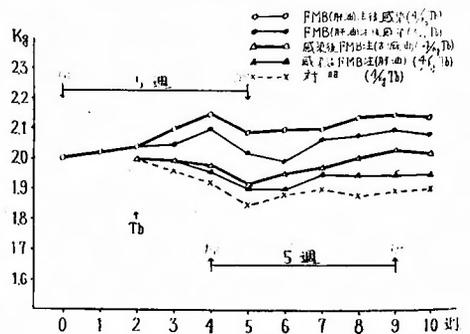
b) 一般状態並に体重

結核最盛期と思われる第4週 (F.M.B.液注射2週) に於ては、対照に較べ、食思は比較的良好であるが、依然元氣なく、脱毛を来し、肺臓は腫脹し、表面に多数の結節を認め、併し乍らなお周囲との境界は明かである。

結核感染6週になると、食思は平常と変わらないが運動は多少不活発で、肺臓は軽度に腫脹し、桃黄色を呈し、半米粒大の白色結節が斑点状に存在している。

8週になると元氣、食思共に旺盛で脱毛なく、肺臓は殆んど腫脹を認めず、灰白色の小結節を散在性に認める程度に過ぎない。

図12 F.M.B. 連続静注結核定兔の体重増減比較図



また体重の変化(図12)も対照よりは少く、且つ早くから回復に向つた。併し8週に於てもなお感染前の体重まで、あるいはそれ以上に増加することはなかつた。

c) 小括弧に考察

S.L.は対照及び単独注射の場合よりも結核感染による低下は少く、且つ早い時期から回復し、結核感染6週では略々正常範囲内に復した。この結果は、前述の結核症と血清リパーゼに関する多くの研究からすればよい症候であつて、而も6週で、単独注射の場合にはなお低下しているのに反して、既に正常範囲内まで回復しているということは、メチオニン及びリボフラビンを脂肪乳剤と共に混合注射することにより、生体の脂質代謝がより円滑に行われて、肝臓の負担も軽減され、他方リパーゼの産生も順調に行われ、前述のような脂質の結核菌毒素中和作用、更にはまた結核菌発育抑制作用等と相俟つて、結核症に対し好結果をもたらしたものと思われる。

S.F.は、注射開始と共に対照よりも増加し、正常よりやや高い値を示して経過したが、8週では正常に復した。この増加は、結核感染によつて貯蔵脂肪の動員が惹起される上に、更に本実験に於ては脂肪乳剤を注入するため、一時的に血中脂質の増加を示したものと思われる。従来結核症に於ける脂肪血の状態については、これは脂質を利用し得ない状況にあるという人もあるが、我々の場合、脂肪血の状態はさほど高いものではなく、6週以後はなお注射を継続しているのにも拘らず、漸次減少を示して正常値に復し、同時に体重の増加を認め、またその際の肝臓脂質(後述)も異常に増加して蓄積する傾向は全く認められない点からみても、注入脂質は円滑に利用され、よく要求を満しているものと考え。

L.L.は結核感染4週に於て僅かに低下する傾向を示すが、6週では寧ろ増加を示して、これは病勢の軽快することを意味するものであろう。

L.F.は対照及び単独使用の場合よりも高い値を示し、F.M.B.液注入によつて、結核感染によつて減少した脂質を多少とも補充していることが窺われる。

H.L.は、対照よりも低く、単独使用の場合よりも高い値を示した。これは結核症の際には前述のように全身の貯蔵脂質の動員が惹起されるが、この動員脂質の一次的処理は肺、肝、脾臓の網内系細胞群によつて脂肪分解酵素の作用下に行われる必要がある。然るに肺

臓はその結核性病変のため著しくその機能は阻害されて居り、ために勢い動員脂質は肝臓及び脾臓の網内系細胞群によつて処理されねばならなくなるであろう。従つてそれに伴つて肝臓のリパーゼ消費量も増加する結果、H.L.の低下をまねくものと思われるが、更にその上脂肪乳剤を注入するような本実験に於ては、なお一層肝臓のリパーゼ消費量は増大し、ために著明なH.L.の低下としてこれを認めるに至るものと解される。併し乍ら単独注入時に較べれば、その脂質処理能力もメチオニン、リボフラビンの併用により円滑化され、ひいては脂質処理に必要なリパーゼの消費を節約し得たものと解してよろしく、この点からみてもF.M.B.液注入の方が、脂肪乳剤の単独注入時よりも遙かに優つて居るものであろう。

H.F.は、対照及び単独使用の場合に較べて、結核感染後の減少も少く、4週以後は漸次増加して正常値に近ずいた。尙8週に於ても脂肪肝の場合のような異常増加は全く認められない。これらの事實は、注入脂質が円滑に利用されると共に、肝臓脂質の消費をよく補つて居ることを物語るものである。

以上の成績からすれば、F.M.B.液を注入する方が脂肪乳剤単独注入の際よりも、4mg/kg家兔結核症に対して、より一層有効であるといひ得るであろう。その原因については、メチオニン及びリボフラビンの作用によつて脂質処理能力が増強され、従つてリパーゼの消費節約ともなり、肝臓に対する負担も軽減され、注入脂質が全て円滑に利用されていることに大なる意義があるものと思つてよい。

2) 胡麻油を原料とした脂肪乳剤を用いた場合

a) 実験成績並に考察

L値及びF量：

実験成績は図13~18に示した。

S.L.(図13)は、肝油を原料とした場合には結核感染4週でなお少しく低下しているのに反して、結核感染による低下は注射開始と共に阻止されて徐々に上昇の一途をたどつた。これは前述のように結核症にとつてもよい症候である。

S.F.(図14)は単独注射の場合とほぼ同様の傾向を示した。即ち結核感染4週で最高の増加を示し、以後病勢の軽快と共に漸次減少して、8週では正常に復した。これは病勢に従つて脂質が順調に動員されていることを示すものである。而も前述の肝油乳剤に較べ、その正常値復帰も速やかであり血中蓄積の傾向も少な

図13 4mg/kg Tb後 F.M.B. (胡麻油) 連続静注家兔に於ける血清リパーゼ値の消長

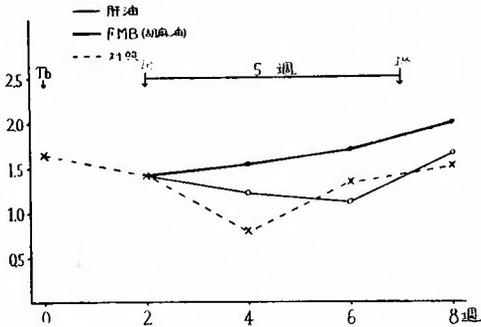
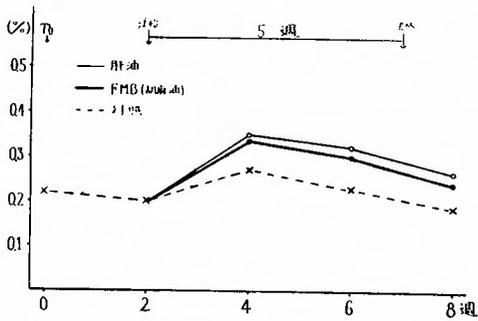


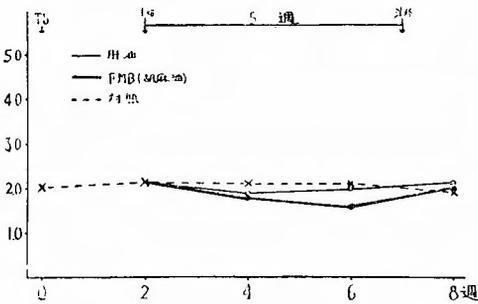
図14 4mg/kg Tb後 F.M.B. (胡麻油) 連続静注家兔に於ける血清脂質の消長



くて、胡麻油乳剤の方が遙かにその利用率も迅速且つ円滑であることを示しているものといつてよいであろう。

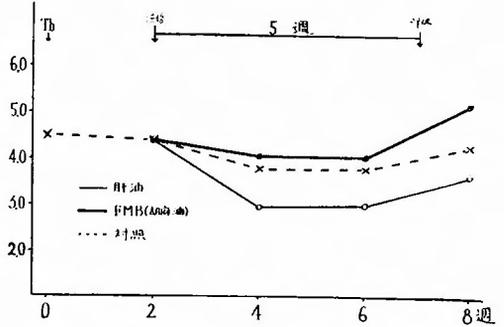
L.L. (図15) は、肝油乳剤注入時と殆ど同様の経過を示した。

図15 4mg/kg Tb後 F.M.B. (胡麻油) 連続静注家兔に於ける肺臓リパーゼ値の消長



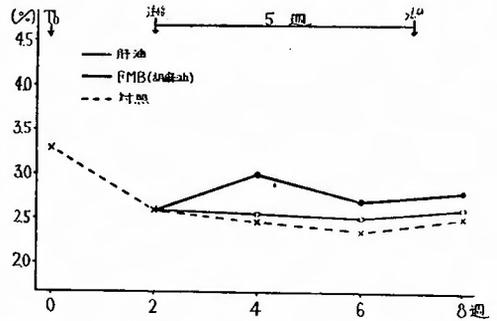
L.F. (図16) は、感染後の減少も注射開始と共に徐々に増加し、対照及び肝油乳剤単独使用、更には肝油乳剤と共にメチオニン及びリボフラビンを併用した場合よりも高い値を維持した。即ち結核感染後脂質の消費

図16 4mg/kg Tb後 F.M.B. (胡麻油) 連続静注家兔に於ける肺臓脂質の消長



が著しいに拘らず、F.M.B. 液注入によつて脂質処理は円滑に行われ、よくその減少が補充されているものと考えてよい。

H.L. (図17) については、結核感染4週、6週に於て 図17 4mg/kg Tb後 F.M.B. (胡麻油) 連続静注家兔に於ける肝臓リパーゼ値の消長



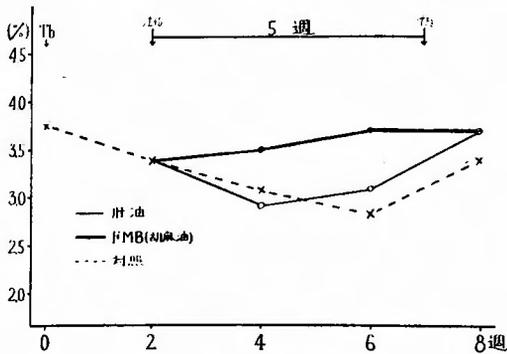
ける低下は、他の何れの場合よりも少く、以後徐々に上昇して8週ではむしろ正常より高い値を示した。これは注入脂質が結核症に対してより有効的に作用した結果、結核菌毒素にもとづくリパーゼ作用力の低下も少く、他方リパーゼの産生も充分に行われ、更にはまた本乳剤が、肝油乳剤よりも遙かに順調に処理される結果リパーゼ消費の節約を招来し、以上が総合的にL値の低下を防止するものであろう。

H.F. (図18) は F.M.B. 液注入開始と共に、他の場合何れもなお減少するのに反して、僅かながら増加し、6週以後は正常に復した。即ち注入脂質はよく利用され、消費された肝臓脂質を充分に補充しているものと思われる。

一般状態並に体重

一般状態は、結核感染4週でやゝ元気がなくなつたが、飼料を残すことはなく、ほゞ前者(肝油 F.M.B. 液

図18 4mg/kg Tb後 F.M.B. (胡麻油) 連続静注家兔に於ける肝臓脂質の消長



使用)の場合と大差は認められなかつた。

併し乍ら体重の増減は、図12に示すように、前者に較べて結核感染3週に於ける減少も少く、以後漸増して、6週以後は僅か乍らも結核感染前の体重を上回る傾向を示した。

b) 小括

S.L. は注射開始と共に結核感染による低下が阻止され、上昇の一途をたどつた。

S.F. 及び L.L. は、肝油を原料とした F.M.B. 液使用の場合とほぼ同様の成績であつた。

L.F., H.L. 並びに H.F. は、注射開始後何れも前者より高い値を示し、特に H.L. 及び H.F. では結核感染6週以後は正常値に復した。

一般状態では、前者との著明な差異は認められなかつたが、体重は前者より結核感染による減少は少く、且つその回復も、より一層早かつた。

以上の成績から、4mg/kg 家兔結核症に対して、胡麻油を原料とした脂肪乳剤を用いた方が、肝油を原料としたものを用いた場合よりも遙かによい結果を示して居り、この事実は、胡麻油乳剤の方が肝油のそれよりも、遙かにその利用率は円滑且つ迅速であるため、肺や肝臓の脂質の消耗をも迅速、且つ十分に補充し得て、ひいては体重の減少も少なく且つその回復も速やかであつた。従つてこの点からみると、結核症に対し脂質投与が有効であるとの機序に関しては、注入脂質が円滑に処理、利用されて栄養が著しく改善され、それに伴つて体の一般抵抗力が増強し、結核症に対しても治癒能力が著しく増強されるということにも重大な意義があるものと考えられる。またこのように胡麻油の方が肝油よりも生体内での利用率が高いことは、in vitro では胡麻油の結核菌発育阻止力が肝油

のそれよりも、やゝ劣つていた事实在 in vivo では問題にならないことでもわかるのである。

v) 実験的結核実兔に対し、感染2週間前から F.M.B. 液 (肝油) 連続注射を5週間に亘り行つた場合の效果

さきの実験で、結核家兔に対し治療的に感染2週間前から F.M.B. 液の連続注射を行い、その治療効果を検討した。而して注射開始と共に、血清、肺臓、肝臓に於ける L 値、F 量、一般状態及び体重の変化を追突した結果、本乳剤が実験的家兔結核症に対し、治癒機転促進的に働くことを知つた。

財津は、もし脂質自身が持つ高い栄養価のほかに、結核菌に対して直接あるいは間接的に、発育阻止乃至治癒機転促進的に作用するものであれば、予め脂質を与えてある個体は、結核菌に対して、そうでない個体よりも遙かに抵抗力が強いと考えられると述べ、かかる点を我々の脂肪乳剤の単独使用によつて吟味した。然るに我々のさきの実験によつて、脂肪乳剤の注入にあたりメチオン及びリボフラビン併用の意義の大なることを確認したので、これらを脂肪乳剤と併用し、上記の観点から、更に実験的家兔結核症に対する効果を再検討したのである。

1) 4mg/kg 結核症に対する效果

試験に前述の F.M.B. 液 (肝油) を予め連続静注し、リパーゼ値が最も高くなる2週間目に4mg/kg 結核症を起させ、更に3週間、計5週間の混合液連続静注を行い、更に5週間通計10週間に亘り、さきと同様、血清、肺臓、肝臓に於ける L 値及び F 量の消長を検討し、併せて一般状態並びに体重の変化を観察し、脂肪乳剤単独使用の場合と比較検討した。また対照としては、4mg/kg 結核感染せしめたのみのものをとつた。

a) L 値及び F 量

成績は図19~24に示した。

S.L. (図19) は注射開始と共に漸次上昇し、結核感染直前では単独注入の場合とほぼ同程度の高い値を示し、感染後は急速に低下し、結核2週で最低値を示した。併しこの際の低下も、単独使用の場合のように著明ではなく、以後漸次上昇し、4週では既に正常値に復して、その後はなお上昇の傾向を示した。

S.F. (図20) は F.M.B. 液注射開始後徐々に増加し、感染後やゝ減少したが、単独使用の場合は結核4週に至るまで減少は続いたのに反して、この場合2週以後は少しく増加して正常よりやゝ高い値を維持し、徐々

図19 F.M.B.連続静注後 4mg/kg Tb家兎に於ける血清リパーゼ値の消長

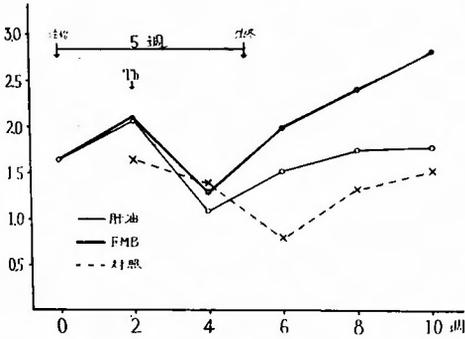


図20 F.M.B.連続静注後 4mg/kg Tb家兎に於ける血清脂質の消長

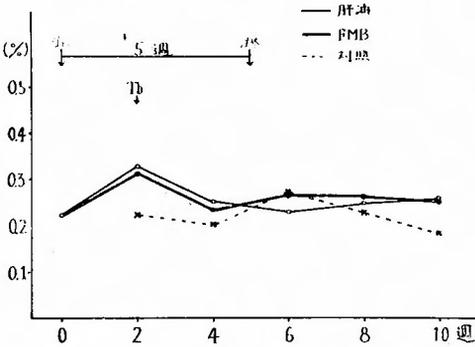
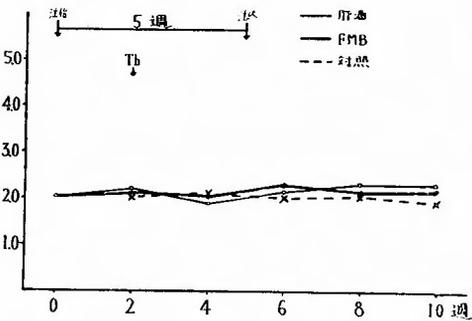


図21 F.M.B.連続静注後 4mg/kg Tb家兎に於ける肺臓リパーゼ値の消長

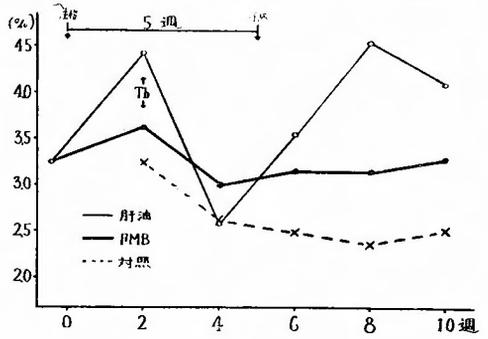


に正常に復していった。

L.L.(図21)は、単独使用の場合は、感染後少し低下したが、この場合は殆んど低下することなく、正常範囲内の値を保持した。

L.F.(図22)に於ては、対照は感染と共に漸次減少し、単独使用の場合は急激に減少して、結核感染2週以後再び急激に増加するという激しい増減を示しているが、この場合は結核感染による減少も前2者の場合

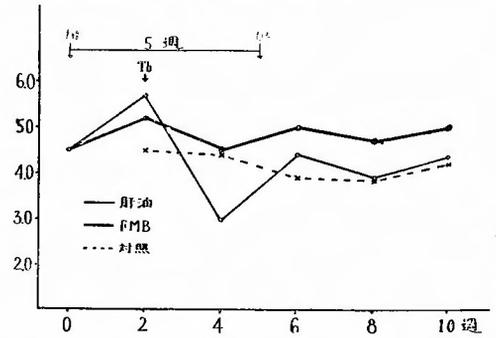
図22 F.M.B.連続静注後 4mg/kg Tb家兎に於ける肺臓脂質の消長



のように著明でなく、2週以後は徐々に増加して正常に復し、単独使用の場合の結核6週に於けるような異常な増加は全く認められなかった。

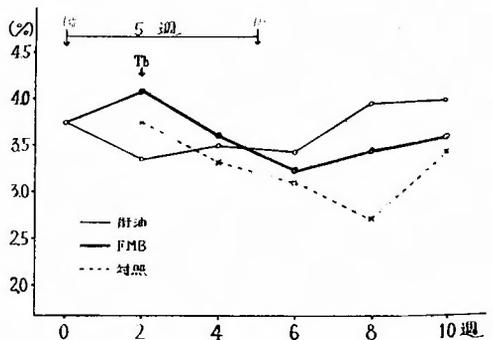
H.L.(図23)は、対照及び単独注射では結核感染後何れも正常以下に低下するに反して、この場合は、予

図23 F.M.B.連続静注後 4mg/kg Tb家兎に於ける肝臓リパーゼ値の消長



め行つた連続静注によつてやゝ上昇し、感染によつて2週では正常値まで低下したが、以後それよりやゝ高

図24 F.M.B.連続静注後 4mg/kg Tb家兎に於ける肝臓脂質の消長



い値を保持して経過した。

H.F. (図24) は結核感染によつて減少したが、4週以後は徐々に増加して正常に復した。併しこの際単独使用の場合のように、正常以上に増加することは、8週に於ても認められなかつた。

b) 一般状態並に体重

全経過を通じて元氣、食思共に減退するものは殆んどなかつた。肺臓の肉眼的所見は、結核感染2週で少数の結節を認めるようになり、4週ではその数は増したが、表面は比較的平滑で、対照にみられるような著明な腫脹、表面凹凸状、多数の結節が融合しているといった状態は認められない。6週以後は結節は減少し、8週では僅に散在性に小斑点として認める程度となり、肺臓自身の腫脹も殆んど消退した。

体重(図12)は、注射開始後徐々に増加し、感染2週から5週に至る間はやゝ減少したが、何れの時期も、注射前あるいはそれより少しく高い値を維持し、対照及び感染後注射を始めた例のように、注射前の体重以下に減少することはなかつた。

c) 小括並に考察

試験に、予めF.M.B.液の連続静注を行い、4mg/kg結核感染後も更に引続き静注を行つたものでは、食思減退並に体重の著明な減少は認められず、肺臓に於ける肉眼的所見も、結核最盛期に於ても、対照にみられるような、表面凹凸状で多数の顆粒状結節を認める病変の激しさを思ふすような状態ではなく、境界鮮明な結節を散在性に認める程度であつた。

S.L.は結核感染による低下も単独注射の場合よりは少く2週以後は比較的急速に上昇した。これは病勢が早くより軽快し、またリーパーゼ産生も盛んに行われていることを意味し、前述のように予後のよい事を物語るものと思われる。

S.F.は、結核感染後も激しい動揺はなく、正常よりやゝ高い値を維持して経過したが、これは注入脂質の処理が順調に行われるために寧ろ動員脂質の消耗も却つて防止される結果、体重の減少も阻止されるのである。

L.L.は著明な増減なく、ほぼ正常範囲内の値を維持した。これは病変が比較的軽度で、且つ残存する健常部がよく代償的に作用を増強しているものと考えられる。

L.F.及びH.F.は、結核感染後一時減少したが、以後単独使用の場合にみられるような激しい増減もなく、

徐々に増加して正常に復した。即ち結核感染により脂質が多量に要求されるにも拘らず、よくこれを注入脂質が補つて居り、少なくとも脂質処理が不充分のためその蓄積を来したと考えられるような異常な増加は毫も認められなかつた。

H.L.は正常よりやや高い値を保つたが、これは肺臓の病変も少ないため、肺臓の脂質処理能力が充分保持されて居り、従つて肝臓に対する負担も少なく、ためにリーパーゼ産生も充分行われ且つその消費も少なくて済むためであろう。

以上の実験成績から、試験に予めF.M.B.液連続注射を行い、4mg/kg結核症を起させた後も引続き注射を行つた場合は、治療的に注射を行つた場合よりも、本脂肪乳剤が遙かに有効的に働いている事を示すもので、更にまた脂肪乳剤単独使用時のような、結核感染にもとづくL値及びF量の激しい動揺も示すことなく、ほぼ正常範囲内の動揺を示すにとどまつた。

これらの点から考えると、F.M.B.液を予め注射して置いた場合には、結核感染をたとえ行つても肺臓の結核病変の程度も軽く、ために全身の脂質処理は極めて円滑に行われ、注入脂質も充分利用されて、結核症に於ける全身脂質の消耗もよく補充されてゆくものようである。また熊谷等の述べるように、予め脂質を注入したことによつて結核に対する免疫性も附与され、更にはまた結核菌に対する本脂肪乳剤の発育抑制作用、結核菌毒素中和作用等と相俟つて総合的に作用し、結核症に対して著しく治癒促進的に作用したものと考えられる。

2) 8mg/kg結核症に対する効果

さきに財津は、F株結核菌を使用し、3週間で家兎を斃死せしめる菌量は体重毎胚当り12mgであると述べたが、本実験に於ては結核8週間の経過を観察する目的で、その菌量を体重毎胚当り8mgに減じて検討した。併し乍らなお結核感染のみの家兎は勿論、感染後2週間目よりF.M.B.液連続注射を行つた例に於ても、この場合、結核感染後2~4週に於て殆んど斃死し、充分な実験を行うことが出来なかつた。

そこで予めF.M.B.液連続静注を行つている家兎に対し、その2週間目に8mg/kg結核症を起させ、更に引続き3週間静注を行い、結核感染後8週間に亘り前節に述べたと同様の検討を試みたが、併し前述のように対照はとれなかつたので、4mg/kg結核家兎及び予め脂肪乳剤単独連続静注を行い、4mg/kg結核感染後

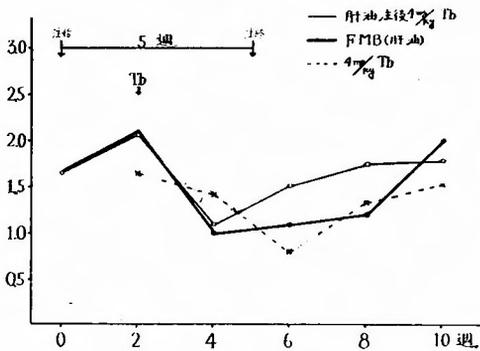
も引き続き静注を行つたものと比較した。

a) L値及びF量

成績は図25~30に示す通りである。

S.L.(図25)は結核感染後急激に低下し、2週では他の何れの場合よりも最低値を示した。而して2週以

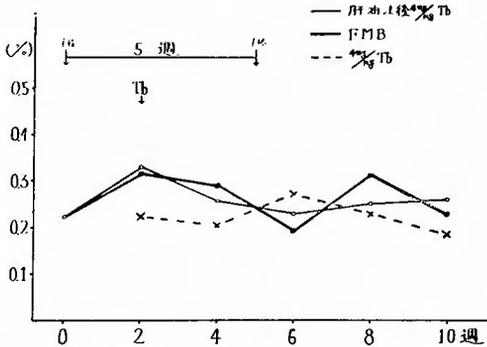
図25 F.M.B.連続静注後8mg/kg Tb家兎に於ける血清リパーゼ値の消長



後、4mg/kg結核症に対する単独使用の場合には比較的急速に上昇してゆくのに反して、この場合の上昇は極めて徐々に、長い間低い値を示して経過し、6週以後に至つて初めて上昇を示した。

S.F.(図26)は感染後減少して4週で最低値を示し、

図26 F.M.B.連続静注後8mg/kg Tb家兎に於ける血清脂質の消長



以後急激に増加して6週で他の場合よりも高い値を示し、8週では再び減少するというかなり激しい動揺を示した。

L.L.(図27)は感染後徐々に上昇し、4週以後は徐々に低下して正常に復した。

L.F.(図28)は感染後急激な減少を示し、2週以後は増加して一旦正常に復したが、8週では再びやゝ減少した。

H.L.(図29)は感染後低下し、2週以後は波状に上

図27 F.M.B.連続静注後8mg/kg Tb家兎に於ける肺臓リパーゼ値の消長

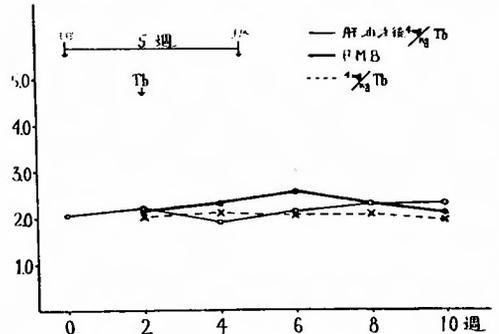


図28 F.M.B.連続静注後8mg/kg Tb家兎に於ける肺臓脂質の消長

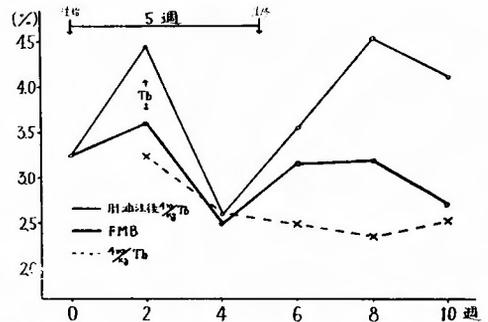
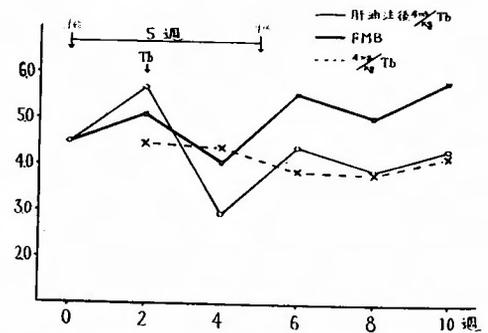


図29 F.M.B.連続静注後8mg/kg Tb家兎に於ける肝臓リパーゼ値の消長



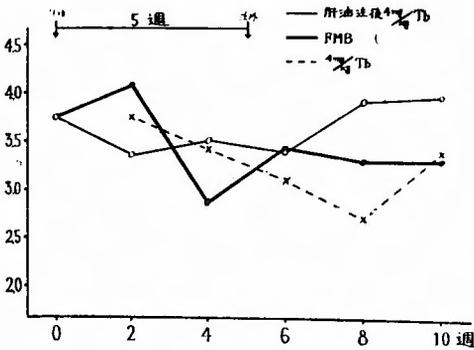
昇して、8週では正常よりやゝ高い値を示した。

H.F.(図30)は感染後急激に減少し、2週では他の何れの場合よりも低い値を示して、以後は或程度迄増加した。

b) 一般状態竝に体重

結核感染後2~3週に於ては短期間乍ら元氣、食思共にやゝ減退したが、後半では寧ろ食思が増進した。肺臓の肉眼的所見は、全身状態に較べかなり激しい病変

図30 F.M.B.連続静注後 8mg/kg Tb家兎に於ける肝臓脂質の消長



を思わせた。即ち2週では肺臓はかなり腫脹し、全体に粟粒大結節を多数に認め、4週に至ると腫脹は更に強く、表面は凹凸状で結節も大きさを増し、諸所に結節の融合を認めた、6、8週になると、腫脹はかなり減退し、結節はなお認められるが、周囲に健常組織を思わせる部分が多くなってくる。

他方この場合には、多数例に於て、肝臓もまた2、4週に於てやゝ容積を増大し、表面に多数の点状結節と思われるものを認めた。

体重(図12)は、感染後4週に於て最低値を示したが、特に著明な減少はなく、後半では感染前のそれよりもむしろやゝ増加した。

c) 小括竝に考察

予めF.M.B.液の連続注射を行い、8mg/kg 結核感染後も引続き注射を行つた家兎ではS.L.は感染によつて急激に低下したまま、恢復は極めて徐々であつたが、これは菌量が多いため病変も強く、従つてリパーゼ産生も不充分であり、結核菌毒素のリパーゼ障害作用も強く、ために激しく低下したものとと思われるが、その後徐々に上昇してゆくことは、漸次病勢が好転し治癒に向つてを思わせるものである。

S.F.はかなり激しい増減を示したが、これも強く個体が犯されているため、その最盛期には脂質処理が不充分で、注入脂質が円滑に利用されていない状態を示すもので、併しこれも8週には正常値を示して病勢の輕快を思わせた。

L.L.は一時やゝ高い値を示したが、この点については、従来結核組織にはリンパ球の増加に伴つてリパーゼも多いと云われていて、且つ肺泡貪食細胞の動員脂質並に注入脂質の摂取処理が困難となつて居るために、リパーゼが充分作用し得ず、従つて高い値を示す

ものであろう。

L.F., H.L., H.F.は何れも感染後急激に減少あるいは低下したが、これ等はやはり一時に多量の菌による感染のため病変が激しく脂質の消費が多いことを意味し、肺臓病変の著しい結果、肝臓に対する脂質処理の負担も大なることが窺われる。2~6週以後は何れも増加の傾向を示し、徐々ではあるが恢復に向つてを思わせる。

以上8mg/kg 結核症に於ける成績は、4mg/kg 結核症に於けるよりも、その最盛期にはL値及びF量の動揺は激しく、脂質処理もやゝ円滑を欠く傾向にはあるが、全く処理不能となることはなく、徐々ではあるが病勢が好転してゆく傾向を示している。而も他方一般状態は比較的良好で、体重は後半にむしろ増加している点、更には対照の8mg/kg 結核家兎及び8mg/kg 結核家兎に対し治療的にF.M.B.液を使用したものは何れも斃死した点を考え併せると、予めF.M.B.液を静注した場合には、8mg/kg 結核家兎に対してもなお有効であることが明かとなつた。何故に有効であるかは、以上の成績からして、F.M.B.液を予め注射することによつて栄養状態がよくなり、個体の一般抵抗力も増強されることに重大な意義があることは勿論ではあるが、また熊谷の如く、免疫学的意義も当然考慮すべきであろう。而もかゝる少量の注入脂質によつても、なお上述のような良結果を得ることは、実験I及びIIの成績と考え併せて、やはり注入脂質の結核菌発育阻止作用、更にはその毒素に対する中和的作用ということにもまた、大いなる意義があると云わざるをえない。

なお以上の動物実験に於ける肺臓及び肝臓の組織学的検討は、教室林学士によつてなされているが、本実験と略々同様の結果を得ている。

V 總括竝に結論

教室創製の静脈内注入可能な脂肪乳剤について、その結核菌毒素に対する中和的作用を、リパーゼ値を指標として試験管内実験により、また結核菌発育阻止作用を山本博士のS.C.M.により検討し、更に実験的家兎結核症に対し、本脂肪乳剤を脂肪代謝に関係の深いメチオニン及びリボフラビンと併用してその効果を、一般状態、体重、L値及びF量の消長を指標にして、脂肪乳剤単独使用の場合のそれと比較検討して、次の成績を得た。

1) 試験管内に於て、健常家兔血清に結核菌培養濾液を加えるとそのL値は低下するが、この培養濾液と共に脂肪乳剤を加えると、そのL値は前者より高い値を示す、これはリパーゼの作用力を低下せしめる結核菌毒素に、脂肪乳剤がある程度中和的に作用するためである。

2) 同様に結核家兔血清に脂肪乳剤を加えるとそのL値は上昇する。これは既に毒素によつて作用力を抑制されている結核家兔血清中のリパーゼは、脂肪乳剤を加えることによつて、それが結核菌毒素に対しある程度中和的に作用するために、こゝにリパーゼの作用力が増強したものと考えられる。

3) 予め脂肪乳剤の連続注射を行つた家兔血清に結核菌培養濾液を加えても、L値の著明な低下を認めない、即ちこの場合の血清中には、リパーゼに対する毒素の障害作用がある程度除く何物かが生じていると考えられ、このものは1)の成績と併せ考えると、全く脂肪乳剤の連続注射によつて生じたものである。

4) 以上の成績から、本脂肪乳剤はある程度結核菌毒素に対して中和的に作用するものと考えられる。

5) 7日後判定のS.C.M.によると、本脂肪乳剤の結核菌に対する発育抑制濃度は、肝油乳剤で0.43%、胡麻油乳剤で0.87%であつた。

6) 実験的家兔結核症に対し、感染後、脂肪乳剤、メチオニン及びリボフラビンの混合液を連続静注すると脂肪乳剤単独使用の場合のように、肺臓、肝臓に於けるL値及びF量の著明な変動は認められず、比較的早い時期から正常範囲内に復し、脂肪乳剤が極めて円滑に利用されていることを示した。従つてこの結果、体重の減少も少く、早くから回復の傾向を示した。

S.L.は、脂肪乳剤単独使用の場合に較べて、結核感染による低下も少く、且つ早期から上昇して病勢の好転を思わせた。

この際胡麻油を原料とした脂肪乳剤を使用した場合は、肝油を原料とした脂肪乳剤を使用した場合よりも、上記の傾向がやゝ著明で、より一層有利に処理、利用されている成績を示した。

7) 予め上記混合液を連続静注し、更に結核感染後も引続き注射を行つた結核家兔では、一般状態は殆んど正常と変わらず、体重も感染後僅に減少したのみで、後半では、むしろ感染前よりも増加した。感染後の血清、肺臓、肝臓に於けるL値及びF量の減少は、乳剤単独使用及び治療的に使用した場合よりも少く、且つ

短時日で正常に復し、早くより病勢の軽快を示し、予後のよいことを物語つた。

なおこの場合には、結核感染のみの家兔は勿論、感染後よりF.M.B.液連続注射を始めた場合に於ても、その斃死を免れ得なかつた重症と思われる8mg/kg結核家兔の病勢をも好転せしめることが出来た。

8) 以上の成績から、結核症に対しわれわれの脂肪乳剤を使用する場合、メチオニン及びリボフラビンとの併用は大いに意義あるものであつて、結核症に対し何故にこれらの併用が、より有効であるかの機転については、脂質処理が円滑に行われ、注入脂質がよく利用される結果、栄養状態も改善され、個体の一般抵抗力も増強されるということと共に、脂肪自体の結核菌自身に対する発育阻止作用、更に結核菌毒素に対する中和的作用もあづかつて意義あるものと考えられる。

稿を終るに臨み、終始御教示を戴いた教室日笠頼則講師に感謝の意を捧げる。

尙本研究は文部省科学試験研究費の援助を受けた。記して謝意を表する。

参 考 文 献

- 1) 麻川：日外資，**21**；1，1952. 2) Caleagno, O. : Semano. Med., **32** ; 1435, 1925. 3) Dettweiler : Verhand. d. Kongr. f. inn. Med., **6** ; 13, 1887.
- 4) 遠藤及び石川：結核，**3** ; 432, 1925. 5) 遠藤及び石川：結核，**4** ; 595, 1926. 6) Elvehjem : Ind. Eng. Chem., **33** ; 707, 1941. 7) 江崎：日本内分泌学会雑誌，**11** ; 4, 518, 昭10. 8) 藤井：生化学実験法定量編 9) Hernandez, J.G. : Jour. Amer. Med. Ass. **71** ; 1177, 1918. 10) 日笠：第50回日本外科学会発表 11) 日笠他：日外資，**21** ; 1, 1952. 12) 日笠：綜合臨床，**3** ; 1~2, 1954.
- 13) 林：未発表 14) 飯塚：乳兒学誌，**13** ; 101, 1933. 15) 石山：治療及び処方，**16** ; 175, 昭10.
- 16) 熊谷：日内会誌，**20** ; 1, 1932. 17) 加藤：大阪医新誌，**4** ; 1733, 1933. 18) Kodama : J. Biochem., **30** ; 283, 1939. 19) Kirchner, H. E. : Amer. Rev. Tbc., **6** ; 401, 1922. 20) 貝田：治療及び処方，**23** ; 499, 1942. 21) 熊野御堂：日外会誌，**27** ; 1, 1925. 22) Lindenberg, A.C. and Pestand, B. R. : Brazil. Med., **34** ; 603, 1920. 23) 森：東京医会誌，**38** ; 15, 1924. 24) 仲田：日外資，**23** ; 5, 1954. 25) 西野：日外資，**23** ; 6, 1954.
- 26) 長井：食養，**7** ; 8, 471, 昭10. 27) Platnow, G. : Amer. Rev. Tbc., **21** ; 362, 1930. 28) Rogers : Lancet, **28** ; 1297, 1921. 29) 箭頭：結核，**10** ; 190, 1932. 30) Schröder : Grundsetz. z. Allg.

Therap. d. Tub., 1931. 31) 徳山：東北医誌, **16**
; 3~4, 1934. 32) 塚田：日外資, **23**; 3, 1954.
33) 戸田：結核菌とB.C.G. 34) 植田：結核菌檢
査の実際. 35) Van de Kammer：J. Biol. Chem.,
177; 347, 1949. 36) Weigert：Berl. Klin. W.
Schr., **44**; 1209, 1907. 37) Walker, E. L. and

Sweeny, M. A.：Jour. Infec. Dis., **26**; 238, 1920.
38) 柳沢：結核, **11**; 265, 896, 1933. 39) 山本：
理研報, **13**; 1, 1934. 40) 矢川：日内会誌, **29**;
219, 1941. 41) Yamamoto：Acta Tuberculosea
Japonica, **2**; 2, 78, 1952. 42) 財津：日外資, **23**
; 1, 1954. 43) 財津：日外資, **23**; 2, 1954.