

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 (Ⅰ)

京都大学医学部外科学教室第2講座 (青柳安誠教授 指導)

山口県立医科大学外科学教室第2講座 (主任 岡村正教授)

助 教 授 財 津 晃

Ⅳ 脂肪乳剤の肺結核症に対する 治療的效果

緒 言

結核症治療上に脂肪豊富食が重大な意義を有することは既に述べたが、その作用については大体四説がある。

その第1は、脂肪がもつ高い熱量による栄養の面からの効果で、熊谷によれば、結核患者の多くは脂肪を摂取すると栄養状態が著しくよくなり、体重が増加し、はじめ陰性であつたツベルクリン皮内反応及び補体結合反応も早晚現われて来るのを常とし、一方脂肪食によつて著明な永続性の血中脂肪及び類脂体の増加を来すから、肺結核症患者の類脂体増加と免疫構成の間には何等かの因果関係があると想像している。

熊谷の説の後半は第2の免疫体増強を来すとの説と重複して来るが、筋頭によれば結核菌リポイドの注射により結核菌に対する免疫性を獲得させる事が出来るとしている。

第3に Rogers, Schröder 等はリパーゼが結核菌に特殊の作用を及ぼし、殊にその蠟被膜を酵素作用によつて侵害する可能性があり、従つてリパーゼの増量は予後を可良にするとしている。また他方脂肪投与によつてリパーゼが増加するから、脂肪食によつてリパーゼが増し、これが結核菌を侵害すると考えている。

第4に脂肪そのものの結核菌に対する発育阻止乃至障害作用についても多くの研究があり、特殊脂肪酸が Robinson のいうように結核の化学療法上重要な地位を占めるにいたつたほどである。

教室大谷も我々の脂肪乳剤の結核菌発育に対する影響を検討中であるが、0.4~0.8% 程度の乳剤でも猶発育阻止作用があるという。

以上の様に、結核症に対して脂肪が有効であるとする諸説に対して、森は結核個体は脂肪を利用し得ない状況にあるといい、畑山は脂肪投与により肝臓機能障害を認め、投与を中止したら回復したと述べ、中村は

実験的に脂肪より蛋白質に重点をおくべきだとしている。

かようにこれらの研究結果は必ずしも一致しないが、これは何れも脂肪の投与形式が経口的である為に、蛋白質や含炭素が食餌の形で入つて来て、純粋に脂肪そのものの効果を検したわけではなく、更に脂肪代謝状況が不明である為に、脂肪投与量の過重なども原因となつていのである。

こゝで我々は我々の脂肪乳剤を静脈内に注入して、脂肪そのものの効果を検した。

(1) 自然治癒が認められる肺結核症に対する効果

試験に 4/k 結核症を起させ、症状の発現する2週目からこれに15%脂肪乳剤を、体重毎 1.5cc 宛連続5週間静注し、結核感染後8週間に亘つて経過を観察し、その間体重、L価及びF量を測定した。

脂肪注射をしないのはじめの2週間については前述したから、注射開始後6週間についての所見をのべ、対照としては脂肪乳剤を使用しない単に結核に感染させたのみのものを検した。

a 症状及び経過

i) 結核感染3週脂肪静注1週

かなりやせ、毛が脱落しやすくなるが、食思はさまで悪くない。

肺臓は少しく腫脹するが、硬さは弾力性軟で、全体として黄色がかつた灰白色となり、貧血を認める。小さな結核結節が略々様に散在し、これをふれるが、割面には結節は少い。

ii) 結核感染4週脂肪静注2週

食思が衰え、呼吸困難を認め、肺臓は強く腫脹して硬くなり、褐色を帯びた赤色となる。結核結節は多くなり、これをふれるが、融合しない。割面にも結節が多い。

iii) 結核感染5週脂肪静注3週

食思はやゝ回復し、呼吸困難を認めない。肺臓は少しく腫脹しているが柔軟で、褐色を帯びた赤色を呈する。結核結節は少数ふれるが、融合しない。

iv) 結核感染6週脂肪静注4週

食思回復, 脱毛しにくくなり, 肺臓は尙腫脹しているが赤色で, 貧血状態はなくなる。

結核結節は蛙卵のように周囲が透明な部分でとりまかれた形になり, 最盛期のように澱粉をねつたような形はなくなる。

v) 結核感染7週脂肪静注5週

やせ方が著明でなくなり, 食思回復。肺臓は軟くなり, 結核結節は減少して弧在性となる。剖面にも少数の結節を認める。

vi) 結核感染8週脂肪静注5週無処置1週

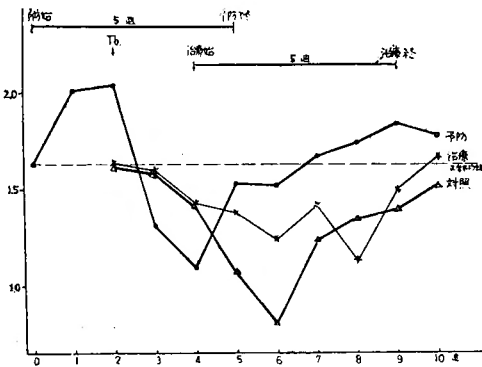
殆どやせず食思もよい。肺臓の腫脹はなくなり, 柔い。結核結節は尙少数みられる。

b L価及びF量

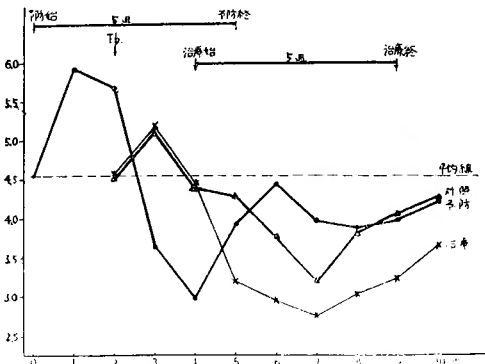
実験成績は第23表及び第14~19図のようである。

SL (第14図) は脂肪静注と共にその低下の程度が弱くなり, 対照よりやや高い値を保つた。

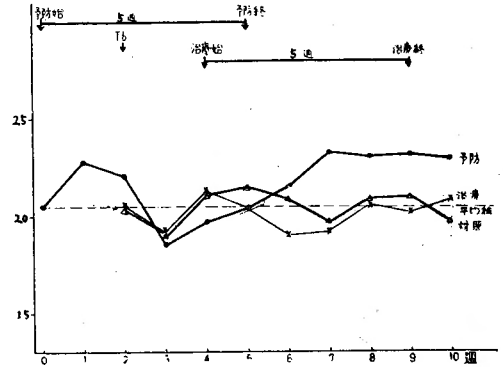
第14図 予防的注射及び治療的注射の SL に及ぼす影響の比較 (4/k)



第15図 予防的注射及び治療的注射の HL に及ぼす影響の比較 (4/k)



第16図 予防的注射及び治療的注射の LL に及ぼす影響の比較 (4/k)



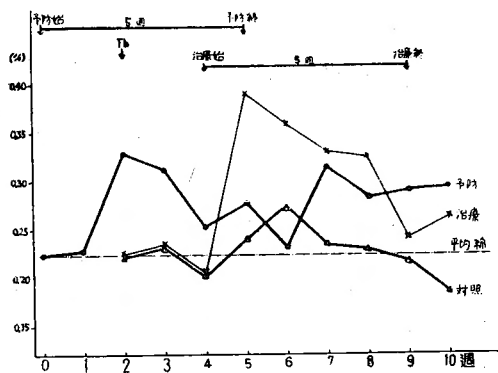
第23表 結核に及ぼす脂肪乳劑静注の影響 (4/k)

週	兎番号	血 清		肝 臓		肺 臓	
		L	F	L	F	L	F
正常	平均	1.63	0.224%	4.54	3.77%	2.05	3.29%
1	平均	1.59	0.234%	5.14	3.92%	1.91	3.13%
2	平均	1.42	0.204%	4.42	3.40%	2.12	2.61%
3	1676	1.34	0.412%	3.55	3.40%	2.04	2.74%
	2597	1.41	0.368%	2.85	3.52%	2.05	2.42%
	2598	1.39	0.392%	3.19	3.58%	1.73	2.61%
	平均	1.38	0.391%	3.20	3.50%	2.04	2.59%
4	2474	1.33	0.399%	2.97	2.92%	1.97	2.74%
	2595	1.15	0.301%	2.93	2.92%	1.82	2.44%
	2599	1.24	0.348%	2.95	3.03%	1.92	2.53%
	平均	1.24	0.349%	2.95	2.96%	1.90	2.57%
5	1578	1.54	0.363%	2.51	3.10%	1.81	2.55%
	1579	1.43	0.412%	2.77	2.78%	1.98	2.62%
	2594	1.29	0.245%	3.00	2.64%	1.97	2.78%
	平均	1.42	0.330%	2.76	2.84%	1.92	2.65%
6	1679	1.25	0.324%	3.05	3.16%	2.06	2.81%
	2274	1.15	0.308%	3.34	3.07%	1.97	2.42%
	2275	0.99	0.343%	2.69	3.04%	2.14	2.30%
	平均	1.13	0.325%	3.03	3.09%	2.06	2.51%
7	1580	1.49	0.240%	3.20	3.36%	2.03	2.48%
	2276	1.08	0.278%	3.16	3.64%	1.89	2.68%
	2596	1.93	0.204%	3.32	3.24%	2.15	2.70%
	平均	1.50	0.241%	3.23	3.41%	2.02	2.62%
8	1680	1.66	0.265%	3.65	3.77%	2.12	2.59%
	2273	1.74	0.221%	3.60	3.82%	2.07	2.20%
	2279	1.61	0.307%	3.72	3.62%	1.72	2.66%
	平均	1.67	0.264%	3.66	3.74%	2.09	2.62%

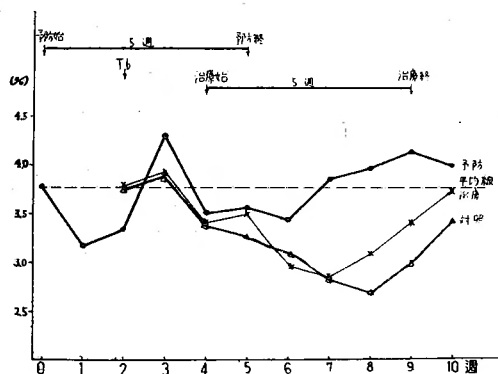
HL (第15図) は注射開始と共に対照より低くなった。

LL (第16図) は対照よりやや低く、正常に近い値を示した。

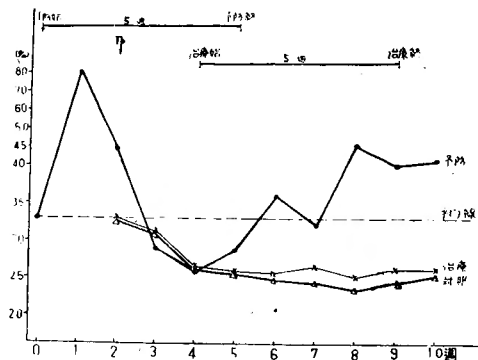
第17図 予防的注射及び治療的注射のSFに及ぼす影響の比較 (4/k)



第18図 予防的注射及び治療的注射のHFに及ぼす影響の比較 (4/k)



第19図 予防的注射及び治療的注射のLFに及ぼす影響の比較 (4/k)

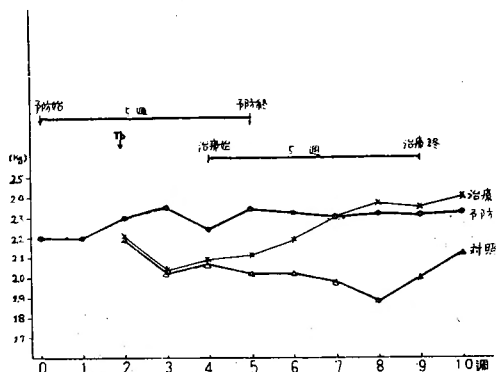


SF (第17図) は対照より脂肪血の程度が高く, HF (第18図) は対照よりやや高い値を示し, これは治療に向うにつれて差が大きかった。LF (第19図) は対照よりやや多かつた。

c 体重

第24表及び第20図に示すように, 対照では症状の回復に遅れて体重が増加したが, この場合にはむしろ体重減少を阻止するかにみえた。

第20図 予防的注射及び治療的注射の体重に及ぼす影響の比較 (4/k)



d 小括

症状並に経過に於て対照と同じように, 結核感染後4週が最もその症状が激しいが, 対照に於てみられたような肺臓の強い貧血や, 結核結節で充満した感じはなく, 症状並びに体重の回復が早い。

SLはその低下が阻止され, SFは増加して脂肪血の度が強い。これらの実験結果は, 既述の多くの研究からすれば, よい症候であつて, 即ち結核症に基いて貯蔵脂肪が動員され, 更に脂肪乳剤の注入が加わつたために来したものと考えられる。しかしその程度も漸次減少して, 同時に体重の増加を認めることは, 注入脂肪が円滑に利用されて, 個体の脂肪要求量を充すと共に, 一部は貯蔵されるものと考えられる。

この点について森は, 結核症に於て脂肪血の状態にあるのは脂肪を利用し得ない状況にあるためだから, 患者がやせているからといって脂肪を多量に与えるよりも, むしろ脂肪代謝を促進させるべきだとしているが, 関川, 田中, 飯田は結核患者の脂肪吸収率及びその利用率は高いのだから, 脂肪は結核に有効であるとしている。

HLは対照よりも低下したが, 金谷の家兎に於ける

第24表 結核感染後、脂肪静注時の体重 (4/k)

No.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	+
1578	2200		2200	2150		2050				Tb. 2W. 注 3W.
1579	2000		2100		2200	2200				同 上
1580	2300	2100	2200	2200	2300	2400	2500	2500		Tb. 2W. 注 5W.
1676	2200		2000	2150						〃 〃 1W.
1679	2200		2000	2100	2150		2300			〃 〃 4W.
1680	2100		1950		2100	2200	2300	2300	2300	〃 〃 6W.
2273	2000		2000		2200	2300	2350	2300	2300	同 上
2274	2100		2200	2200	2300	2350	2300			Tb. 2W. 注 4W.
2275	2000		1950		2000	2050	2050			同 上
2276	2300		2100	2200		2250		2300		Tb. 2W. 注 5W.
2279	2200		2100		2250	2300	2350	2350	2350	〃 〃 6W.
2474	2300		2200	2050	2050					〃 〃 2W.
2594	2300		2100	2100	2150	2200				〃 〃 3W.
2595	2100		1950	1900	1850					〃 〃 2W.
2596	2100		2000		2100	2200	2250	2250		〃 〃 5W.
2597	2400	2300	2300	2350						〃 〃 1W.
2598	2300	2100	2150	2200						同 上
2599	2000		1900	1900	2000					Tb. 2W. 注 2W.
平均	2200	2030	2080	2110	2190	2300	2370	2350	2400	

実験結果では、人為気胸を施したり又は窒息を起させるとL価の低下を来しているの、肺の呼吸面とL価の間にはかなり重要な関係があるものと考えられ、従つて結核症のために肺の呼吸面の縮小を来したような場合には、肺臓に於る脂肪処理が部分的に障碍され、それだけ肝臓の負担は荷重されるものと考えてよく、しかも肺結核症に於ては肝脂肪の消費が著しいためにその補充には相当リパーゼの消費を招くものと考えられる。しかるに对照に比べてSLが高い事は、充分にリパーゼ産生が行われていると思われるし、また我々の前述の実験で示された様に脂肪乳剤の投与が結核性毒素に基くリパーゼの脂肪分解能力の阻害を除去する結果、脂肪処理が順調に行われるものと考えてよい。

HFは对照に比して、殊に回復期には著明に増加する。これは減少した肝臓脂肪が補われ、注入脂肪がその要求を充しているものであろう。

LL及びLFの点からみても、肺臓が完全に脂肪処理能力を失っているとは思われず、脂肪乳剤注入によりこれが促進されるものと考えられる。

これらの事から比較的軽度の家兎結核症に於ては、我々の脂肪乳剤の単独注入でも、有効である事が判明した。

その機転として、脂肪が単にエネルギー源として利用されて、その結果として或程度の効果はもたらされるところと思われるが、静注された脂肪量が少い点から、そのみで説明することは困難であり、又脂肪静注の結果SLの上昇をみているが、これが結核菌の蠟様被膜を傷害するに足る程であるかどうかは疑わしい。

我々はむしろ脂肪による結核菌発育阻止作用、或は結核菌毒素の中和作用等がその本体であり、それに伴つて脂肪利用率の増強がもたらされ、栄養学的改善も順調に行われて、初めて治癒能力を増強するものと考えたい。しかしその詳細は今後の研究にまつべきものである。

(2) 感染後斃死する肺結核症に対する効果

試験に12/k結核症を起させ、症状の発現する1週目からこれに15%脂肪乳剤を体重毎kg 1.5cc 宛連続2週間静注し、感染後3週間に亘つて経過を観察し、体重、L価及びF量を測定した。

脂肪注射をしないはじめの1週間については前述したから、注射開始後2週間について述べて、結核に感染させたのみのものを对照として論ずる。

a) 症状及び経過

i) 結核感染2週脂肪静注1週

やせているのが目立たない。食事はやゝ衰える。
肺臓は腫脹して暗赤色となり、殆ど結核結節を認めない。

ii) 結核感染3週脂肪静注2週

強くやせて呼吸困難を認める。

肺臓は水腫様に腫脹し、白つぼく、やゝ赤色を呈する。かなり多くの結核結節を認め、且つこれをふれる。

b) L価及びF量

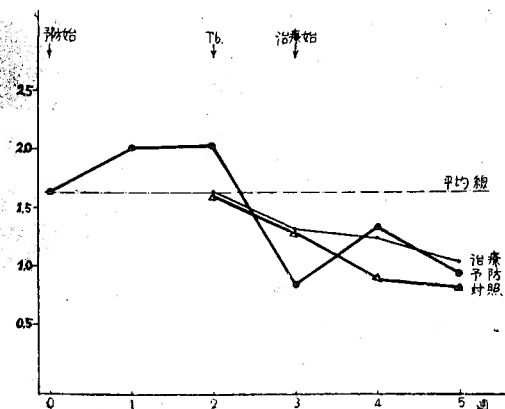
成績は第25表及び第21～26図に示したようである。

第25表 結核に及ぼす脂肪乳劑静注の影響 (12/k)

週	兎番号	血 清		肝 臓		肺 臓	
		L	F	L	F	L	F
正常	平均	1.63	0.224%	4.54	3.77%	2.05	3.29%
1	平均	1.31	0.213%	3.75	3.28%	1.46	2.25%
2	2317	1.29	0.399%	4.15	3.26%	1.71	2.39%
	2318	1.24	0.354%	1.65	3.28%	1.65	2.25%
	2745	1.22	0.330%	3.29	3.22%	1.53	2.04%
	平均	1.25	0.361%	3.72	3.25%	1.63	2.23%
3	2785	1.20	0.413%	2.94	3.02%	1.98	2.36%
	4110	0.84	0.530%	2.72	3.98%	2.42	2.46%
	4185	1.09	0.658%	2.81	4.31%	2.51	3.18%
	平均	1.04	0.534%	2.82	3.77%	2.30	2.41%

SL (第21図) は脂肪静注と共に一時的に低下が止り、対照よりやゝ高い値を示したが、3週目には著明な差が認められなくなった。

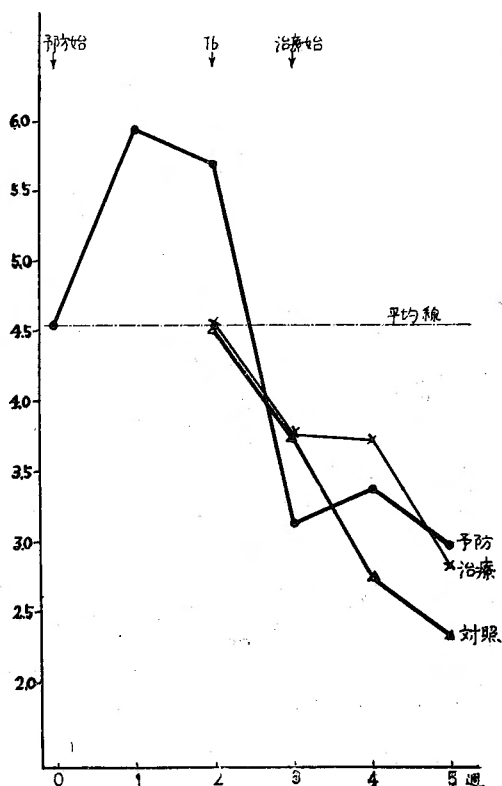
第21図 予防的注射及び治療的注射のSLに及ぼす影響の比較 (12/k)



HF (第22図) はSLと殆ど同様の経過をとるが、

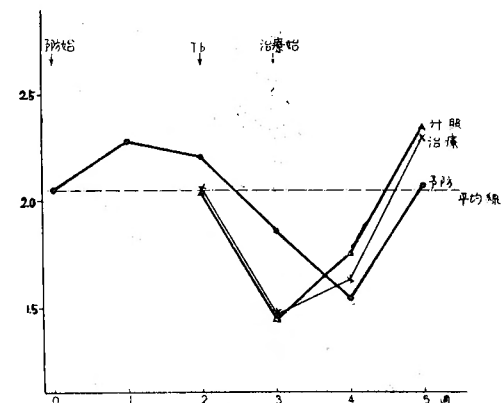
対照よりやゝ高かつた。

第22図 予防的注射及び治療的注射のHLに及ぼす影響の比較 (12/k)



LL (第23図) は対照との差が認められなかつた。

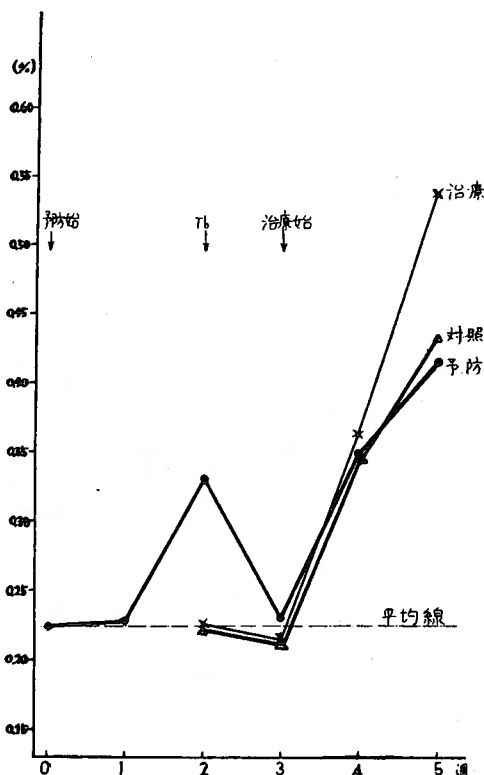
第23図 予防的注射及び治療的注射のLLに及ぼす影響の比較 (12/k)



SF (第24図) は死亡時には対照よりもその値が高

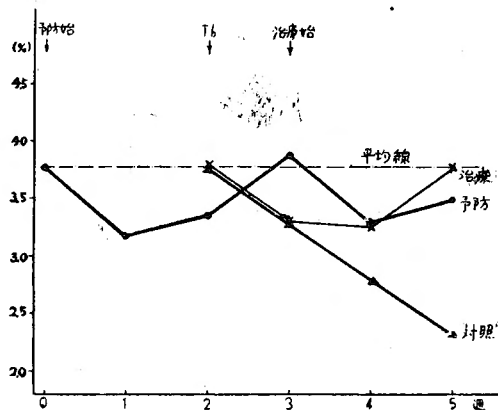
かつた。

第24図 予防的注射及び治療的注射のSFに及ぼす影響の比較 (12/k)



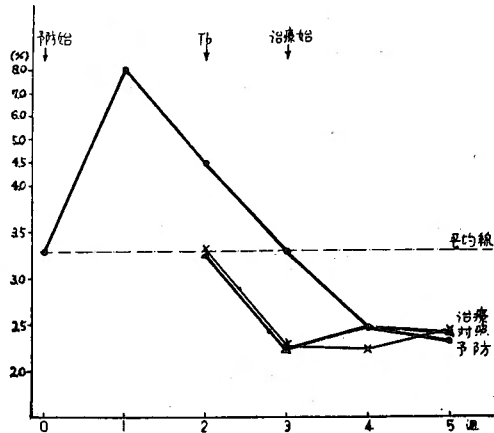
HF (第25図) は死亡時にはHLの低下に伴い、増加の傾向があつた。

第25図 予防的注射及び治療的注射のHFに及ぼす影響の比較 (12/k)



LF (第26図) は対照と大差がなかつた。

第26図 予防的注射及び治療的注射のLFに及ぼす影響の比較 (12/k)



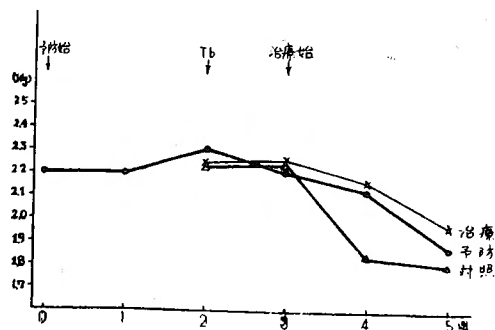
c 体重

第26表及び第27図に示す通り、体重の減少は少しく阻止されるかにみえるが、死亡時には殆ど差異を認めなかつた。

第26表 結核感染後脂肪静注時の体重 (12/k)

週 No.	0	1	2	3	+
2317	2500	2500	2400		Tb. 1W. 注 1W.
2318	2000	2050	1950		同 上
2745	2500	2500	2400		同 上
2785	2350	2500		2200	Tb. 1W. 注 2W.
4110	2200	2300		1900	同 上
4185	2150	2150		1800	同 上
平均	2240	2250	2160	1970	

第27図 予防的注射及び治療的注射の体重に及ぼす影響の比較 (12/k)



d 生存日数

12/k 結核症家兔の生存日数は第4表に示すように、19~23日で、平均20.8日となる。

同様結核に感染させ、その後脂肪静注を行つたものを、そのまま飼養しつゞけると結局は斃死するが、その生存日数は第27表に示すように、僅かな延長を認めたのみで、大した効果は認めなかつた。

第27表

兔 番 号	生 存 日 数
372	23
2159	23
2480	21
平 均	22.3

e 小 括

SL, HL共に一時的に低下は止るが、結局死亡時には対照との差が認められなかつた。これはLL, HF, LFに於ても同様である。これは菌量が多いため惹起される症状が激甚で、従つて少量の脂肪では影響が現れないと解釈される。

SFは利用されないまゝに死亡するに到つている。

又僅かに生存日数の延長をみているが、特に著明ではない。

以上、12/k 結核症の様な重症結核症では、脂肪注入によつてたとえ結核菌発育阻止作用や、結核菌毒素に対する中和作用などを招来しても、肺病変が高度であるために、注入脂肪を肺胞貪喰細胞で摂取処理することは不可能であり、却つて肝臓の負担を大にし、注入脂肪の利用が4/K結核症の場合の様に改善されず、その間に臓器内の直ちに利用し得る形の脂肪は速かに消費され、遂に死の転帰をとるものであり、この点からも重症結核症に対しては脂肪単独注入の効果は期待出来ない。

従来結核症に脂肪食療法が強調されて来たが、最近では高脂肪であると共に高蛋白食餌の摂取が強調される傾向にある。即ち中村によれば結核治療食としては蛋白質を増し、同時に脂肪を多くすべきで、脂肪豊富食のみでは意味がないというのである。

一方教室の研究によればmethioninは中性脂肪のRESに於けるリポイド化機能を促進し、円滑にすることが判明したが、この点からも高蛋白併用療法の意義が裏付けられよう。即ち高蛋白食をとれば、勢いmethioninの摂取量も増加し、脂肪の利用が円滑且つ速かになる

ことが考えられる。従つて脂肪消費の補充も速かになり、同時に肝臓の負担も軽減されるわけである。即ち我々の脂肪乳剤注射の際も12/K結核症の場合は勿論、4/K結核症の場合にもMethionin併用が望ましいことになる。

更に脂肪注射に当つて考慮すべきことは、Warburg及びChristianによつて明らかにされたRiboflavinの脂肪酸化機転への関与であろう。即ちRiboflavinの不足によつて脂肪酸化機転に障碍を招く事が知られており、更にElvehjemによれば脂肪摂取量が増すと共にVitamin B₂の要求量が増すにも拘らず、腸内でこれを合成している腸内細菌の繁殖状態の変化を招き、これらによるVitamin B₂の合成が不可能となる結果、その不足を来し、脂肪代謝が円滑になる為、著しい脂肪の毒作用の発現が指摘されるに到つており、桂、山崎の結核患者にバターを大量与えると、脂肪代謝障碍のためアセトン体の排泄が大であるということもなすけるわけである。

この点については教室の塚田、西野の実験によつても、Vitamin B₂の必要性が認められており、我々の実験に於てもMethionin, Vitamin B₂を併用すれば注入脂肪の利用を円滑且つ速かならしめて、12/K結核症の時でも、又4/K結核症の場合には更に一層の効果を認めたであろうと考えるが、この点については今後の研究にまたなければならない。

(3) 総 括

以上の実験によつて次の事が判明した。

a 実験的結核家兔に我々の脂肪乳剤を静注するとSLの低下を阻止するが、そのために結核菌が傷害されると考えられる程ではない。

b 比較的軽症な実験的結核家兔に我々の脂肪乳剤を単独静注すると、血清及び臓器の脂肪量が増加する。

c 比較的軽症、即ち多少とも脂肪処理に重要な役割を果す健全な肺組織が残つているような場合には、実験結核の経過が脂肪乳剤の単独静注によつても軽くなり、体重回復も早く、全般として脂肪静注は軽症肺結核症に対して有効である。且つSLはその症状と一致して上下する。

d この機転については注射する脂肪が少いから、唯エネルギー源としての効果のみとは考え難く、他に機転を考える必要がある。

e 重症家兔結核症のように健全な肺臓組織が殆ど

残存しないと思われる時には、SLは低下の一途を辿り、脂肪単独静注ではこの低下を阻止し得ないし、又一般状態の悪化も防ぎ得ず、注入脂肪の効果が上らないうちに死の転帰を招くようである。

従つてかゝるものでは注射した脂肪の利用を円滑且つ速かならしめることが必要で、Methionin, Vitamin B₂の併用によつてはじめて、その効果を期待出来ると思われる。

V 脂肪乳剤の肺結核症に対する 予防的効果

緒 言

前章で述べたように、もし脂肪自身がその持つ高い栄養価のほかに、結核菌に対して直接或は間接に発育阻止的乃至治癒機転促進的に作用するものであれば、予め脂肪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抵抗力が強いと考えられる。

而もSLの高低が結核症の予後を卜するもの、換言すれば結核症に対する抵抗力の高低を意味するものであれば、脂肪を与えて実験的にSLを高めた動物は結核症に対して、そうでないものよりも抵抗力が強いと考えられる。即ち脂肪を予め与えられた動物の結核に対する抵抗力の指標をL価を以てしてよいかという疑問に達する。

実際的には、我々日本人はもともと脂肪摂取量が少いために結核発病が多いと信ぜられているが果して、脂肪を常に摂取しておれば結核症にかゝりにくいかについては、これを検討した実験が見当らないので、これらの疑問をとく一助ともなるであろうと考えて、次の実験を行つた。

(1) 自然治癒が認められる肺結核症に対する効果

試験に体重毎肝1.5ccの15%脂肪乳剤を連続静注し、L価が最も高くなる2週目に4/K結核症に感染させ、その後3週間、計5週間連続脂肪静注を行い、更に5週間通計10週間に亘つてその経過を観察し、前章と同様、体重、L価及びF量を測定した。

はじめの連続脂肪静注の2週間の所見については前述したから、結核感染後8週間についての所見を述べる。対照として、脂肪静注を行わずに結核に感染せしめたのみのものをつた。

a 症状及び経過

i) 脂肪静注3週結核感染1週

殆どやせず、食思良好。

肺臓はやゝ暗赤色になるが、結核結節を認めず、割面にも異常を認めない。

ii) 脂肪静注4週結核感染2週

肺臓はやゝ腫脹するが尙柔軟で、灰白色を帯びた赤色となり、結核結節を少数認める。

iii) 脂肪静注5週結核感染3週

肺臓は腫脹し、硬さが弾力性硬となり、やや貧血性で、黄色を帯びた赤色を示し、結核結節も少し数を増す。

iv) 脂肪静注5週後1週休、結核感染4週

この頃には強くやせて食思不良になるものもある。

肺臓は腫脹して硬く、貧血を呈し、結核結節が多数認められるが、融合した形ではなく、透明な感じである。磨砕しやすくなる。

v) 脂肪静注5週後休2週、結核感染5週

食思は回復する。

肺臓は尙腫脹するが、弾力性があり軟い。黄色を帯びた赤色を呈し、結核結節を認め且ふれるが、少くなり、融合した形ではない。

vi) 脂肪静注5週後3週休、結核感染6週

食思よく、肺臓は尙少し腫脹するが柔い。オレンジ色を呈し、結核結節は少く、割面も殆ど正常に近くなる。

vii) 脂肪静注5週後4週休、結核感染7週

食思良好でやせていない。肺臓は殆ど正常の形となるが、オレンジ色を示し、結核結節を小さな斑点として認め、これをふれる。

viii) 脂肪静注5週後5週休、結核感染8週

外見殆ど正常で食思もよい。

肺臓はオレンジ色を呈する他は殆ど正常で、たゞ磨砕するのに硬い感じが残る。

b L価及びF量

成績は第28表及び第14~19図に示したようである。

SLは結核感染と共に激しく低下し、その状態が2週間つゞいて後上昇した。結核症の最盛期と思われる4週にも殆ど正常に近い値で、その後は正常値よりも高くなつた。

HLはSLと共に急激に低下し、やはり2週間続いて後上昇。その後は対照と略々平行し、正常よりやや低かつた。

L.Lは感染と共に少しく低下するが後上昇し、正常値よりやや高い値を保つた。

S.Fは感染と共にやゝ減少するが、後脂肪血の状態

第28表 脂肪静注後結核感染時の血清並に臓器の
L 價及びF 量 (4/k)

週	兎 番 号	血 清		肝 臓		肺 臓	
		L	F	L	F	L	F
正常	平均	1.63	0.228%	4.54	3.77%	2.05	3.29%
1	平均	2.01	0.228%	5.94	3.17%	2.28	8.02%
2	平均	2.04	0.330%	5.68	3.34%	2.21	4.45%
3	1982	1.30	0.315%	3.53	4.70%	1.71	2.60%
	1983	1.37	0.322%	3.81	4.23%	2.03	2.83%
	3014	1.25	0.298%	3.62	4.00%	1.82	3.24%
	平均	1.31	0.312%	3.65	4.31%	1.85	2.89%
4	2960	0.80	0.167%	2.69	3.34%	2.23	2.26%
	3012	1.39	0.333%	2.87	3.48%	1.76	2.58%
	3017	1.07	0.256%	3.36	3.71%	1.93	2.90%
	平均	1.09	0.253%	2.97	3.51%	1.97	2.58%
5	3011	1.51	0.230%	3.71	3.24%	1.98	2.57%
	3013	1.69	0.323%	4.13	3.86%	2.10	2.79%
	3190	1.40	0.280%	3.95	3.62%	2.04	3.25%
	平均	1.53	0.278%	3.93	3.57%	2.04	2.87%
6	1984	1.44	0.241%	4.24	2.20%	1.95	4.50%
	3015	0.95	0.219%	4.63	3.43%	2.33	3.10%
	3016	1.61	0.232%	2.74	3.46%	2.15	3.18%
	平均	1.52	0.231%	4.44	3.44%	2.15	3.59%
7	3188	1.65	0.301%	3.71	3.71%	2.33	3.34%
	3189	1.74	0.273%	4.34	3.99%	2.33	3.07%
	3618	1.62	0.371%	3.90	2.36%	1.72	3.21%
	平均	1.67	0.315%	3.98	3.85%	2.33	3.21%
8	3191	1.74	0.123%	3.45	4.13%	2.37	5.26%
	3681	1.88	0.292%	4.20	3.83%	2.25	4.00%
	3742	1.59	0.274%	3.99	3.94%	2.31	4.42%
	平均	1.74	0.283%	3.88	3.97%	2.31	4.56%
9	3193	1.89	0.228%	4.19	4.66%	2.37	3.75%
	3743	1.77	0.348%	4.00	4.00%	2.49	4.44%
	3930	1.86	0.296%	3.79	3.77%	2.10	3.86%
	平均	1.84	0.291%	3.99	4.14%	2.32	4.02%
10	3192	0.90	0.311%	3.77	4.60%	2.36	4.48%
	3744	1.80	0.290%	4.58	3.55%	2.41	3.75%
	2961	1.76	0.283%	4.32	4.04%	2.13	4.20%
	平均	1.78	0.295%	4.22	4.00%	2.30	4.14%

が永くつゞいた。

HFは感染によつて減少するが、対照よりも減少度が少く、回復に向うと少しく増加の傾向があつた。

LFは一時的に減少したが、その後は正常又はそれ

以上の値を保つた。

c 体 重

第29表及び第20図に示した様である。

即ちはじめ2週間行つた脂肪静注によつてみられた軽度の体重増加が、結核感染2週目には殆ど注射前に近く減少したほかは、殆ど体重の減少は認められなかつた。これは健常試験に連続5週間脂肪静注を行つたものと、大体同じ程度である。

d 小 括

予め脂肪静注を行つたものは、食思障碍及び体重の減少が少く、肺臓の病変が遅く出現し、治療は速かつた。特に体重は感染後2週目にやゝ著明な減少を認めただけで、これとても処置前の体重以下となるものは少く、単に脂肪乳剤の連続注射を行つたものと大差を認めなかつた。このことから次のように考えられる。

即ち健常家兎では普通飼料を与えてあれば、それ以上過分の脂肪を必要としないが、結核感染を来して脂肪の要求量が大となつて来た場合脂肪を与えると、これが結核菌に対しては発育阻止的に、結核菌毒素に対しては中和的に作用し、且つ個体に対しては栄養学的に良結果を及ぼし、治療転促進的にはたらいて、体重の減少もある程度阻止されるものと考えられる。

LLは結核感染を来すと共に一旦急激な低下を示すが、またその回復も速かで、しかもその後には正常又はそれ以上の値を保つた。これは脂肪静注によつてLLが増加している処に結核感染を招いたため、肺胞貪食細胞による注入脂肪の処理が急に障碍されたので、残存する健常部の作用が代償的に強まつたものと考えられる。

HLはSLよりも回復が遅いが、尙対照又は治療的注射を行つたものより高い値を示したことは、肺臓の脂肪処理能力がさほど障碍されないため肝臓の脂肪処理の負担が少く、リパーゼ消費も少くてすむ事を物語るものと解釈される。

SLは結核感染と共に一旦急速な低下をみるが回復が速かで、しかもその後正常又はそれ以上の値を保つ事は、充分なSLの産生が行われている事を意味し、SLの通念からいえば予後のよい事を示すものといえよう。SFははじめの脂肪静注により増加しているが、結核感染によつてやゝ減少し、引つゞいて注射を行つても、尙脂肪血の状態にはあるが、著明な増加を示さない。これは引つゞき脂肪処理能力が昂つており、従つて注射された脂肪の利用される率が高い為で

第29表 脂肪静注後、結核感染家兎の体重 (4/k)

No.	週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+
1982		2500		2400	2300								注 2W. Tb. 1W.
1983		2100	2100	2200	2250								同 上
1984		2300		2400		2350		2400					注 2W. Tb. 4W.
2960		2500		2500		2200							〃 2W. 〃 2W.
2961		2100	2100	2200		2250		2300		2300		2200	〃 〃 8W.
3011		2000		2100			2100						〃 〃 3W.
3012		2000		2200	2250	2200							〃 〃 2W.
3013		2200		2300	2400		2400						〃 〃 3W.
3014		2200	2200	2250	2350								〃 〃 1W.
3015		2300		2300	2400			2400					〃 〃 4W.
3016		2300		2300	2400			2300					同 上
3017		2200		2300		2200							注 2W. Tb. 2W.
3188		2200		2400			2500	2400	2200				〃 〃 5W.
3189		2200		2400			2500	2450	2300				同 上
3190		2000		2100			2300						注 2W. Tb. 3W.
3191		2200		2300			2200			2250			〃 〃 6W.
3192		2000		2100			2050			2250	2250	2200	〃 〃 8W.
3193		2200		2200			2300			2250	2250		〃 〃 7W.
3618		2300	2300	2300	2350		2350		2400				〃 〃 5W.
3681		2400	2400	2400		2300		2400		2500			〃 〃 6W.
3742		2000	2000	2100		2100		2200		2100			同 上
3743		2400		2500			2400	2350			2400		注 2W. Tb. 7W.
3744		2200		2300			2400	2450	2400	2400	2150	2150	〃 〃 8W.
3930		2200	2200	2350	2350		2350		2300		2300		〃 〃 7W.
平均		2200	2200	2300	2350	2240	2340	2320	2300	2320	2310	2320	

あろう。HFが対照より多いことは貯蔵脂肪の減少が少く、反面注入脂肪が臓器脂肪の消耗をよく補充している事を物語るものである。

LFは回復期の試験を屠殺した際の肺臓の色から、多いことを思惟したが、定量的にこれを実証し得た。即ち肝臓の場合と同様、肺臓の脂肪も注入脂肪によって充分補足されているものと思われる。

以上の所見からして、予め脂肪を注射し、その後もこれをつづけたものでは、全身状態、局所特に肺臓の状態が対照に比べて或程度良好である事を認め得たことになる。

即ち予め脂肪注射を行つて後、結核感染を来さしめた場合には、熊谷等の唱えるようにそれによつて既に結核に対する免疫性も附与されているだろうし、また本乳剤自身が結核菌発育阻止的に働いて、脂肪処理に重要な役割を果たす肺臓の結核菌による侵害が比較的軽度ですみ、引いては結核菌毒素に対する本乳剤の中和

的作用と共に、尙肺臓が充分に動員された又は注入された脂肪を円滑に処理し、従つて肝臓の脂肪処理のための負担が軽減されて、結核感染に基く既存の臓器脂肪の消耗を充分に補充する結果、体重減少も認めず、総合的に結核症に対して著しい治癒促進効果を示したものであろう。

しかしこゝで一応考えなければならぬ事は、我々の脂肪乳剤は肝油を原料としているということである。即ち肝油は大量のVitamin A, Dを含有しているものである。従来結核とVitamin A, Dとの関係は重要視されていて、Collazo, Hamburger等はVitamin Aとリポイド代謝との間には密接な関係があり、しかもリポイドは結核菌に対する免疫発生の上に極めて重要な役割を果たし、各種細胞の機能を良好ならしめ、抗毒素の生成を鼓舞し、生体の抵抗力を高める事を指摘している。即ちVitamin Aはリポイド代謝を介して結核と関係が深いものとされているし、またVitamin

D は Theiss, Menschel 等によればこれの投与によつて、結核病巣への石灰沈着を促進し、滲出性病変の制止並に硬化をみ、解熱、体重増加等、肺結核症の経過に好影響を示したとしている点からして、肝油を原料とした本乳剤の静注に当つては、かゝる点からの討究も今後必要であるといわなければならない。

(2) 感染後斃死する肺結核に対する効果

試験に体重毎斤 15cc の 15% 脂肪乳剤を連続静注し、L 価が最も高くなる 2 週目に 12/K 結核症に感染させ、その後 3 週間通計 5 週間つゞけて脂肪静注を行い、その間の経過を観察し、体重、L 価及び F 量を測定した。

前節と同様はじめの 2 週間については述べたから結核感染後の 3 週間についてのべ、結核に感染させたのみのものを対照とした。

a 症状及び経過

i) 脂肪静注 3 週結核感染 1 週

食思はやゝ衰え、肺臓は暗赤色となり、少しく腫脹。結核結節を認めない。

ii) 脂肪静注 4 週結核感染 2 週

食思は衰えるが、やせ方は目立たない。

肺臓はやゝ腫脹し、暗赤色となる。結核結節を少数認める。

iii) 脂肪静注 5 週結核感染 3 週

かなりやせ、食思不良。呼吸困難があり、肺臓は水腫様に強く腫脹するが、結核結節は少い。

b L 価及び F 量

成績は第 30 表及び第 21~26 図に示した様である。

SL は結核感染と同時に急激に低下し、その後少しく回復するかにみえるが、斃死時には対照との差が認

第 30 表 脂肪静注後、結核感染時の血清並に臓器の L 価及び F 量 (12/k)

週	兎番号	血 清		肝 臓		肺 臓	
		L	F	L	F	L	F
正常	平均	1.63	0.224%	4.54	3.77%	2.05	3.29%
1	平均	2.01	0.228%	5.94	3.17%	2.28	8.02%
2	平均	2.04	0.330%	5.68	3.34%	2.21	4.45%
3	2616	0.90	0.326%	3.03	3.26%	1.59	2.32%
	3745	0.73	0.114%	3.20	3.78%	2.05	4.85%
	3746	0.88	0.246%	3.17	4.57%	1.93	2.67%
	平均	0.84	0.229%	3.13	3.87%	1.86	3.28%
	2617	1.33	0.349%	3.24	3.22%	1.47	2.32%
4	3740	1.26	0.336%	3.27	3.35%	1.61	2.64%
	3931	1.39	0.356%	3.60	3.27%	1.53	2.41%
	平均	1.33	0.347%	3.37	3.28%	1.54	2.46%
	2618	0.98	0.420%	2.98	3.41%	2.03	2.30%
	2619	1.03	0.385%	3.04	3.33%	1.86	2.16%
5	3194	0.82	0.431%	2.87	3.70%	2.32	2.44%
	平均	0.94	0.412%	2.96	3.48%	2.07	2.30%

められない。

HL も SL と略々同様の傾向にあるが、対照よりもやゝ高い。

LL は結核感染と共に低下するが、その後上昇して、斃死時には殆ど正常値にある。

SF は感染後減少して正常値に近くなるが、後には脂肪血の状態にある。

HF は正常よりやゝ低くなる。

LF は低下の一途を辿るが、尙対照よりも多い。しかし死亡時には大差がない。

第 31 表 脂肪静注後、結核感染家兎の体重 (12/k)

週	0	1	2	3	4	5	+
No.							
2616	2100		2300	2200			注 2W. Tb. 1W.
2617	2000		2200		2050		〃 〃 2W.
2618	2400	2350	2500	2400	1950	1950	〃 〃 3W.
2619	2200	2200	2300		2050	1850	同 上
3194	2000	1900	2100	2050	2000	1800	同 上
3740	2300		2400		2150		注 2W. Tb. 2W.
3745	2300		2300	2200			〃 〃 1W.
3746	2200		2250	2150			同 上
3931	2100		2200		1950		注 2W. Tb. 2W.
平均	2200	2200	2300	2200	2120	1870	

c 体 重

第31表に示した通りで、急激な体重減少はみられないが、やはり徐々に減少して、死亡時には対照と殆ど差異が認められない。

d 小 括

予め脂肪静注を行つたものは、症状及び経過に於ては、特に肺臓の貧血状況が対照に比べて遅く出現し、体重は最後には対照と殆ど差を認めなかつたが、その減少は徐々にあつた。

SL及びHLは感染と共に急速に低下するが一時回復するかにみえる。しかし斃死時には大差がみられなかつた。

LLは一時低下し、後は正常値を示した。この事実にははじめ結核菌の大量が侵入したことによつて一時的低下を来し、その後肺臓が主病巣となるに及んで却つて上昇したものと考えられる。

SFは増加して脂肪血となつた。

HFは前節の場合と同様に減少するが、斃死時にはむしろL価の低下と共に増加の傾向があつた。

LFは、はじめは対照よりも多いが、斃死時には大差を認めなかつた。

以上の所見からすれば、あまりに菌量が多い場合には、結局菌の勢力に圧倒されて、脂肪乳剤の効果はさまで発揮され得ないものと考えてよい。

(3) 総 括

予め脂肪乳剤の静注をした試獣のL価は、何れの場合にも高められ、従つて脂肪処理能力の亢進が認められているが、之に結核菌を注射すると、L価は急激に低下し、引つゞき脂肪乳剤の静注を行つと、その後は上昇し、SLは症状が軽快する時には正常よりやや高くなり、HLも対照より高くなる。

SLの高い事が結核症の予後のよい事を意味するものとすれば、脂肪を予め注射しておいて、結核感染後もつゞけたことは、結核家兎の予後を可良ならしめ、即ち結核症に対する抵抗力を強めた事になる。

またF量の面から考えると、SF、HF及びLF共に対照よりも多く、前述した熊谷の所論が正しいとすれば、この点からも我々の脂肪乳剤静注は有効であるという根拠を得た事になる。

しかもこの場合に体重、症状及び経過などの面でも対照より良好な状態を示している。

しかし感染菌量が多いために急激に死の転帰をとる場合には、体重減少が徐々にあることや、L価の一時

的回復がみられるなど、一過性に症状の軽快を来すかにみえるものの、結局はその効果が十分に期待されない。即ちSFが増加しても、SLが低下の一途を辿るような場合には、脂肪が十分に利用されない中に斃死する事を意味するものと考えられる。

之を要するに、以上の我々の実験結果から、予め脂肪静注を行つた家兎では、ある程度結核菌に対する抵抗力の増進を来すことを期待出来る。そしてこの事実は実際には、脂肪摂取量の多い個体では、その代謝が円滑ならば、結核症にかゝりにくいといふ得ることになるであろう。

結 論

肺結核症に対して我々の脂肪乳剤の静注が、治療的、予防的に如何なる作用を及ぼすかを、結核感染家兎及びその対照として非感染家兎を使用し、症状及び経過、体重、L価及びF量を指標として吟味した。

その結果次の事実が認識された。

(1) 脂肪乳剤を静注すると、個体の脂肪処理能力が增強して、これが利用される事によつて、体の脂肪含有量が増し、その結果として体重の増加をみる。

(2) 実験的肺結核症を起させると、試獣家兎の血清及び肝臓のリパーゼ価は減じ、予後のよいものでは一般状態の回復と共に上昇するが、主病巣となる肺臓に於ては却つて上昇する。

(3) この際脂肪量は肝臓、肺臓では減少し、血清では増加する。その後予後のよいものでは肝臓、肺臓のL価が上昇すると共に脂肪量が増加するが、予後の悪いものではこの傾向がみられない。

(4) またこの際血清では予後のよいものではL価の上昇と共にF量が減るが、予後の悪いものではこの傾向がみられない。

(5) 実験的肺結核症に対して治療的に脂肪乳剤を注射したものは、一般状態が改善され、体重減少が阻止され、L価は上昇し、注入脂肪はその消耗を補充した。

しかし重症のものに対しては、一時病勢阻止的に作用するが、結局さしたる効果は期待出来ない。

(6) 予防的に脂肪乳剤の注射を行つた際は、病勢の進展や体重減少を阻止し、L価は上昇し、脂肪利用の向上等の効果がみられた。

重症のものに対しては、幾分有効かと思われたが、結局その予後を好転させることは困難であつた。

(7) 治療的注射と予防的注射の価値を比べると一般

状態, 体重, L 価及び F 量の面からすれば, 後者が優れた効果を示した。

(8) 結核症に何故に脂肪静注が有効であるか, その機転について考えると, 脂肪自身の栄養学的意義も無視できないが, 我々が用いたのは少量であつた点から, 直接脂肪が結核菌に发育阻止的に作用し, また結核菌毒素に中和的に作用して, 以上が総合的に治癒機転促進に向つて作用するのではないかと考えざるを得ない。即ち脂肪投与によつて L 価が上昇し, これが結核菌を溶解するという考え方は疑問である。

(9) リパーゼが脂肪代謝に重要な役割を演ずる事はいうまでもないが, 脂肪代謝にはこのほかにも Methionin, Vitamin B₂ などが不可欠のものとして関与している事が明らかであるから, これらを用いた場合の脂肪と結核症の問題は今後の研究にまたなければならない。

(なお本研究は文部省科学試験研究費の援助を受けた)

参 考 文 献

- 1) 天野: 結核, 2; 247, 1923. 2) 青木: 東北医誌 19; 714, 1936. 3) 麻田: 日外寶, 21; 1, 1952.
- 4) Bauer, J.: Win. Klin. W. Schr., 25; 1376, 1912.
- 5) Bergel, S.: Biochem. Z. Schr., 130; 533, 1922.
- 6) 朴: 朝鮮医学会誌, 23; 38, 1933. 7) Dettweiler: Verhand. d. Kongr. f. inn. Med., 6; 13, 1887. 8) Elvehjem: Ind. Eng. Chem., 33; 707, 1941. 9) 遠藤: 結核, 4; 595, 1926. 10) Fraser: J. Physiol., 94; 24, 1939. 11) 藤井: 生化学実験法定量篇 (南山堂) 1949. 12) 原村: 治療, 28; 546, 1946. 13) 畑山他: 北海道医誌, 21; 1956, 1946. 14) 林(春): 薬理学. 15) 林(正): 京府大誌, 19; 301, 1936. 16) Henschke: Beitr. z. Klin. d. Tub., 58; Bd. 3. 17) 日笠: 第50回日本外科学会発表. 18) 日笠他: 日外寶, 21; 1, 1952. 19) 同上: 臨床, 5; 223, 1952. 20) 同上: 臨床外科, 7; 267, 1952. 21) 本田: 日内会誌, 38; 18, 1949. 22) 本庄: 綜合医学, 9; 320, 1952. 23) 飯田: 消化器病誌, 2; 39, 1937. 24) 飯塚: 乳児学誌, 13; 101, 1933. 25) 岩鶴: 結核, 23; 9~10, 1948. 26) 貝田: 結核, 21; 107, 1943. 27) 上川: 熊本医学会誌, 4; 6, 1928. 28) 金谷: 結核, 8; 579, 1930. 29) 加藤: 大阪医新誌, 4; 1733, 1933. 30) 桂: 結核, 14; 824, 1936. 31) 桂: 結核, 18; 1238, 1940. 32) Kodama: J. Biochem., 30; 283, 1939. 33) Kollret: Beit. z. klin. d. Tub., 43; 1920. 34) 近藤: 京都医誌, 36; 715, 1939. 35) 神前: 酵素学. 36) 熊谷: 日内会誌, 20; 1, 1932. 37) 熊野御堂: 日外会誌, 27; 1, 1925. 38) 楠元: 日病会誌, 37; 70, 1949. 39) 町田: 結核, 10; 284, 1932. 40) 宮崎: 大阪医学誌, 28; 3314, 1929. 41) 森: 東京医学会誌, 38; 15, 1924. 42) 中村(盛): 日微病学誌, 23; 1455, 1929. 43) 中村(隆): 日臨結, 8; 150, 1949. 44) 中村(善): 結核, 3; 1030, 1925. 45) 仲田: 臨床外科, 7; 267, 1952. 46) Neumann u. Hermann: Biochem. Z. Schr., 43; 47, 1912. 47) 西垣: 結核, 14; 213, 1936. 48) 大森: 治療, 28; 537, 1946. 49) 大塚: 結核, 7; 668, 1929. 50) 大谷: 未発表. 51) Rogers: Lancet, 28; 1297, 1924. 52) Rona u. Michaelis: Biochem. Z. Schr., 31; 345, 1911. 53) Schröder: Grundsetz. z. allg. Therap. d. Tub. 1931. 54) 関川他: 東北医誌, 15; 471, 1932. 55) 関口: 兎の飼ひ方. 56) 妹尾: 未発表. 57) Sinclair: J. Biol. Chem., 82; 117, 1929. 58) 杉本: 未発表. 59) 竹内: 細菌学各論. 60) 戸田: 結核菌と B. C. G.: 61) 徳山: 東北医誌, 16; 3~4, 1934. 62) Tokunoyama: Tohoku J. exp. Med., 22; 263, 1934. 63) 辻: 日内会誌, 11; 97, 1923. 64) 塚田: 未発表. 65) 植田: 結核菌検査の実際. 66) Vande Kammer: J. Biol. Chem., 177; 347, 1949. 67) Verzár: Biochem. Z. Schr., 276; 11, 1935. 68) Verzár: Biochem. Z. Schr., 288; 356, 1936. 69) Warburg u. Christian: Biochem. Z. Schr., 254; 438, 1932. 70) Warburg u. Christian: Biochem. Z. Schr., 257; 492, 1933. 71) Warburg u. Christian: Biochem. Z. Schr., 258; 496, 1933. 72) Warburg u. Christian: Biochem. Z. Schr., 263; 228, 1933. 73) Warburg u. Christian: Biochem. Z. Schr., 266; 377, 1933. 74) Weigert: Berl. Klin. W. Schr., 44; 1209, 1907. 75) 山本: 理研報, 13; 1, 1934. 76) 山本他: 結核27回総会臨時号, 1952. 77) 柳: 朝鮮医学会誌, 24; 2, 1934. 78) 柳沢: 結核, 11; 265, 896, 1933. 79) 箭頭: 結核, 10; 190, 1932. 80) 吉田: 農化, 13; 120, 1937.