

強力モアリン S 長期投与における 実験マウスの病理学的研究

京都府立医科大学第2病理学教室（主任 田中秋三教授）

尾 松 譲
奥 村 雄 作
藤 尾 勲

Experimental Study of Pathologic Changes in Mice Produced by Long-Term Administration of "Mori-amin S"

Yuzuru OMATSU, Yusaku OKAMURA and Isao FUJIO

*From the Department of Pathology, Kyoto Pref. University of Medicine
(Director : A. Tanaka, M. D.)*

The authors studied changes in mice produced by long-term administration of "Mori-amin S". The results are as follows.

- 1) In long-term administration of "Mori-amin S", significant increase in body weight was observed by moderate dosis, but not by massive one.
- 2) No pathologic changes were produced by moderate dosis of "Mori-amin S", even in long-term administration.
- 3) Long-term administration of massive "Mori-amin S" produced some pathologic changes in liver and kidney, and the authors concluded that one should exercise caution in long-term administration of massive "Mori-amin S"

結 言

強力モリアミン S は、純粋な必須アミノ酸結晶と、アルギニン、ヒスチジン、グリシンの純結晶とを溶解したものであり、蛋白水解物を主とする他の製品に比してその利用率は極めて高いと考えられる。

強力モリアミン S の実地臨床上の応用価値に就いては、田坂、松下、佐川、日笠及び奥等多数の諸家によつてかなり応用価値の高いものであることが報告されている。

しかし、一方副作用について考慮を払うことも又重要な事であると思われる。

強力モリアミン S を実験的に幼若ラッテに投与した際に体重増加が認められる事を、既に田坂等が報告しているが、一方同報告には各投与群の病理学的な検索が行われていない。そこで我々は強力モリアミン S を用いて先述の特徴を確かめ、且、一方ではその副作用の有無を検索するために、幼若マウスを用い、一般の方法に

従つて飼育しつつ、強力モリアミン S を投与して、その体重増加を検討し、併せて各種臓器における病理学的変化を追求したのでその結果を報告する。

強力モリアミン S の組成

第 1 表

アミノ酸名	結晶配分 百分率	強力モリアミン S 成分(%)
L-Arginine. HCl	8.77	0.80
L-Histidin HCl. HO	4.39	0.40
L-Isoleucine	6.03	0.55
L-Leucine	13.49	1.23
L-Lysine. HCl. 2HO	24.45	2.23
L-Methionine	7.79	0.71
L-Phenylalanine	9.54	0.87
L-Threonine	5.92	0.54
L-Tryptophane	1.79	0.18
Glycine	6.69	0.61
計	100.00	9.12

実験材料並びに実験方法

体重 15 乃至 20 g の DD 系マウス計 82 匹を 2 週間、一定条件下に準備飼育し、体重の一定するのを待つ

て、強力モリアミンSの投与量により5群にわけ、以下の実験に供した。

各群の強力モリアミンS投与量及び各群に属するマウスの数は第2表に示すとおりである。

第 2 表

群	A	B	C	D	E	計
強力モリアミンS 投与群	0.01ml/g	0.025ml/g	0.05ml/g	0.1ml/g	対 照	
数	14	14	18	20	14	82

一般に、強力モリアミンSの人体における使用量は 5~200ml であつて、1kg 当り最高 10ml である。

本研究は、実験的に強力モリアミンSの効果、並びに副作用の有無を確かめることを目的としたために、その 3~5 倍に相当する量を使用した。従つてA群の量を人体使用量とすれば (100~170ml)、B群は (250~400ml)、C群は (500~800ml)、D群は (1,000ml) 以上の使用量に相当する。

強力モリアミンSの投与方法はマウスの頸部、下背部、及び大腿内側等の各皮下に、各群に応じた量を毎日注射し、体重測定に毎朝飼料投与前に 1 日 1 回ほぼ同じ時刻に行つた。

なお対照群は、強力モリアミンSを用いず 0.01ml/g 乃至 0.1ml/g の生理的食塩水を下背部皮下に注射した。

これら各群に属するマウスは、投与開始後10日、20日、30日、40日、50日、60日、90日及び120日経過後に断頭屠殺し、肺、肝、腎、心、脾及び骨髓を取り出して formalin 固定とし、大部分は型の如くパラフィン切片として Hematoxylin-Eosin 染色を行い、一部は氷結切片として Sudan III による脂肪染色を行い、検鏡に供した。

実 験 成 績

1. 体 重 増

各群の一匹当りの平均体重の増加率は、第1図に示すとおりである。併し乍ら大量投与群であるD群では、投与開始20日頃より次第に体重の減少を示すものが多く、全例中殆んどが40日乃至50日経過後に弊死した。

第1図の曲線によつてもわかるように、強力モリアミンS投与例は、D群即ち大量投与群を除き何れも対照群よりも著明な体重の増加を示すものである。

又、体重の増加は必ずしも投与量の多い程著明であるとは言ひ難く、むしろ少量投与群であるA群において体重増加率が最も著明である。更に、各群の自然死亡匹数は第2図のとおりである。即ち、A、B両群では殆んど自然死亡を認めないが、D群では全例中殆んどが40乃至50日にて弊死し、C群でも、かなりの例が弊死した。

病 理 学 的 所 見

A群における病理組織学的所見は、30日乃至60日の間は各種臓器に殆んど変化を示めさないが、90日及び120日目には、肝中心静脈部に軽い小円形細胞浸潤を認める例もある。即ちA群においては、諸臓器に殆んど変化を呈さないものの様である。

次にB群では何れの時期においても、肺、心、腎、脾の各臓器は、殆んど変化を認めないが、肝において60日頃より中心静脈周囲に小円形細胞の浸潤を認め、日数の経過と共に次第に強くなつた。

更にC群では、肺、心、腎、脾に殆んど変化を認めなかつた。又、肝においては50日頃より既に先述の様な細胞浸潤を認め、70日頃より軽い壊死像を認める場合もある。

最後にD群においては、肺、心、腎、脾に殆んど変化を認めないが、肝においては、20日頃より肝細胞の萎縮を認め、40~85日においては軽い壊死像や、肝細胞の増殖性変化を認める場合もある。

尚、骨髓においては何れの群も殆んど変化を認めなかつた。

次に、Sudan IIIによる脂肪染色では、各群の何れの時期においても脂肪変性は認められなかつた。

以上の病理組織学的所見を纏めると、少量投与においては各種臓器に殆んど変化を呈さないが、大量長期連続投与群においては、特に肝にある程度の退行変性

と思われる像が認められる場合もある。

総括並びに考按

強力モリアミンSの栄養剤、蛋白源及び輸液等としての効果は、既に諸家の明らかにしているところであるが、我々は、マウスを用いて強力モリアミンSの栄養剤としての効果と、その毒性に就いて実験的検討を行い、上記のような成績を得た。

それらの成績を総括しつつ2, 3の考按を加えると次のようになる。

即ち、我々の実験では強力モリアミンSの投与量が0.01ml/g乃至0.025ml/g程度の少量投与によつて対照群に比してかなり著明な体重の増加を示し、且つ0.05ml/g乃至0.1ml/g程度のかかなりの大量を投与する場合にも短期間の間、かなり著明な体重の増加を示した。これらの成績は、田坂等の得た成績と略々同じものである。併しながら大量投与を長く継続すると、肝にかかなりの変化が認められ、それが原因となつて衰弱死を來すものと思われる。

これらの成績から考えると実地臨床上、強力モリアミンSを使用量で長期間にわたつて使用することは確かに有効であるが、250ml以上の大量を長期間使用するに当つては、症例の選択や他の薬剤との併用等について充分な注意が必要であると考えられる。

勿論我々の実験は正常マウスに就いて行われたものであるからして、この成績をもつて直ちに栄養失調症や低蛋白血症等の症例に大量長期間投与が危険であるとの結論を導くことは出来ない。併しながら、単なる栄養剤として或は補液剤として本剤を大量且つ長期に使用することは無意味であるのみならず、場合によつては重篤な合併症を招来することも考えられる。

一方、大量長期投与に際して認める各種臓器の軽度の退行変性は、強力モリアミンSが不純物を含有するために起つたものであるとは考えられず、むしろ強力モリアミンSの含有成分中のアミノ酸の何れかがこの様な作用を呈しているとも考えられるわけで、この点に就いては目下検討中であり、その詳細に就いては稿を改

めて論じたいと考えている。

結 論

蛋白源としての強力モリアミンSの効果及びその副作用をマウスを用いて検討し、以下の成績を得た。

1) 強力モリアミンSは連続長期投与の場合は少量の方が大量の場合より、体重の増加が自然死亡率等より、より有効であると考えられる。

2) 強力モリアミンSは少量であれば長期連続投与によつても殆んど各種臓器に障害を与えないが、大量を長期間連続投与する場合は特に肝にかかなりの障害を招来するもののである。

3) 従つて、実地臨床上強力モリアミンSの大量長期連続投与は特に慎重を必要とするものと考えられる。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師田中秋三教授に深甚なる謝意を表し、併せて御教示を賜つた当教室の永井勝次博士に厚く感謝します。

実験に当り薬品の提供を受けた森下製薬に謝意を表します。

文 献

- 1) Madden et all J. Exp. Med., 77 : 277, 1943.
- 2) Madden et all J. Exp. Med., 79 : 607, 1944.
- 3) Howe et all : J. Biol Chem., 162 : 395, 1946.
- 4) Rose, W. G : Proc, Am, Philos, Soc., 91 : 112, 1947.
- 5) Rose, et all J. Biol, Chem., 182 : 541, 1950.
- 6) 寺田 田村：アミノ酸の臨床と薬理，医学書院，1955.
- 7) 田坂定孝・他：純アミノ酸結晶製剤の生体内利用について；臨床の日本，3 : 1, p 53.
- 8) 松下良司・他：純必須アミノ酸混合液の臨床応用，外科，20 : 4.
- 9) 佐川弥之助・他：外科領域における強力モリ

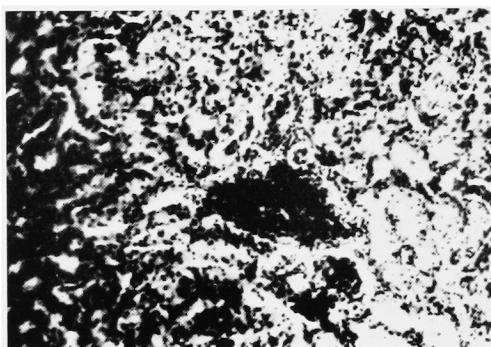
アミンS注射の検討，モリアミン綜合文献集，第1集。

- 10) 日笠頼則：必須純アミノ酸結晶注射液強力モリアミンSの反覆使用経験，モリアミン綜合文献集，第1集。

- 11) 広畑竜造：強力モリアミンSの分析結果について，モリアミン綜合文献集，第1集。

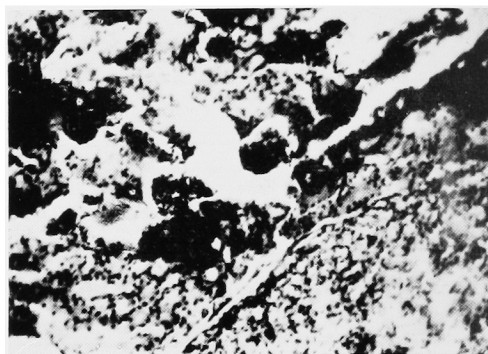
- 12) 奥孝行・他：放射線治療時の白血球減少症に対する強力モリアミンSの効果（第1報），モリアミン綜合文献集，第2集。

附図 1



0.1ml/g×85 日糸球体及び尿細管における
小円形細胞の浸潤

附図 4



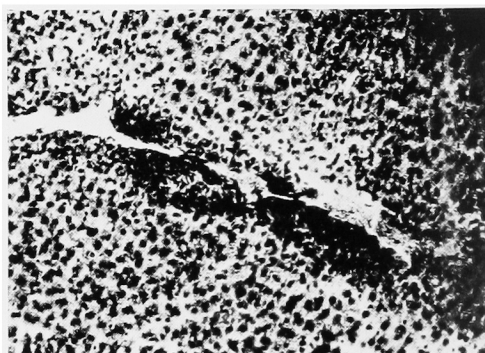
0.01ml/g×90 日糸球体及び尿細管におけ
る小円形細胞浸潤

附図 2



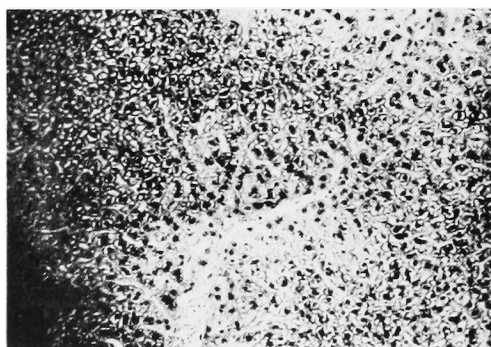
同 強 拡 大

附図 5



0.01ml/g×120 日グリソン氏鞘における
細胞浸潤

附図 3



0.1ml/g×43 日肝細胞の肥大腫脹