

Mono-4-chlorthymylphosphorsäures Natrium ノ實驗的結核ニ及ボス影響ニ就テ

北海道帝國大學醫學部有馬內科教室(主任 有馬教授)

醫學士 佐々木 幸

目次

第一篇 生體ニ及ボス影響ニ就テ	第二篇 實驗的結核ニ及ボス作用ニ就テ
第一章 緒論	第一章 緒論
第二章 Mono-4-Chlorthymylphosphorsäures Natrium ノ性状	第二章 實驗方法
第三章 毒性試験	第三章 肺臓内接種試験成績
第一節 家兎試験	第一節 喀痰中ノ結核菌接種
第二節 海狸試験	第二節 右肺 0.3 mg 菌接種
第四章 血液竝ニ赤血球沈降速度ニ及ボス影響	第三節 右肺 0.1 mg 菌接種
第一節 大量1回注射	第四節 右肺 0.8 mg 菌接種
第二節 適量1回注射	第五節 左肺 0.5 mg 菌接種
第三節 適量連續注射	第六節 左肺 0.3 mg 菌接種
第五章 「チモフォーゲン」注射ノ尿中「エーテル」 硫酸量ニ及ボス影響	第四章 靜脈内接種試験成績
第一節 實驗方法	第一節 1.0 mg 菌接種
第二節 適量注射	第二節 0.8 mg 菌接種
第三節 中等量注射	第三節 0.5 mg 菌接種
第四節 大量注射	第四節 0.03 mg 菌接種
第五節 糸狀織内被細胞系機能トノ關係	第五章 文獻考察
第六章 總括竝ニ考按	第六章 總括竝ニ考按
	第七章 全篇ノ結論 主要文獻

第一篇 生體ニ及ボス影響ニ就テ

第一章 緒論

結核治療タルヤ實ニ人類ニ與ヘラレタル最モ深刻必須ナル問題ノ一ニシテ、先人諸家ノ貴重ナル營爲ハ概近細菌學、病理學竝ニ「レントゲン」學ニ飛躍の進歩發展ヲ齎シ、結核治療ノ基礎的要素タル病竈蔓延機轉、或ハ病竈内組織化學的研索等ニ益々精緻ヲ極メツ、アリト雖モ、病竈ノ發展擴大ヲ阻止シ、或ハ更ニ積極的ニ生體內結核菌ヲシテ盡ク殲滅セシメントスル手段方法

ノ完成ニ至ラズ、所謂 Ehrlich ノ Chemotherapie ハ沈鬱ノ治療學ニ一ノ偉大ナル指標ヲ與ヘ、爾來 Goldtherapie ヲ初メトシ、諸家苦心研鑽ヲ重ネタル各種化學療法ニ關スル業績相踵イデ現レタルモ未ダ完璧ノ域ニ達スルコト遠ク吾人ヲシテ隔靴搔痒ノ憾ヲ嘆ゼシムルモノアリ。病竈ニ於ケル結核菌發育阻止、更ニ進ンデ結核菌殲滅ヲ達成セントスル念願ハ、先人諸家

即チ「チモフーゲン」(以下「チモ」ト略稱ス)ハ白色ノ粉末ニシテ、用ニ臨ミ滅菌蒸留水ヲ以テ溶解シ、直チニ靜脈内ニ注射スルニ適ス。

「チモ」蒸留水溶液ノ各種濃度ガ溶血現象ヲ惹起スベキ範圍ヲ定メントシ、1%ヨリ10%ニ至ル各種濃度ノ水溶液ヲ作製シ、人及ビ家兎血球ニ對スル溶血現象ヲ檢シタルニ第1表ノ如ク、人血球ニ於テハ1%以下及ビ7%以上ノ濃度ニ於テ溶血ヲ來シ、家兎血球ニ於テハ7%以上ノ濃度ニ於テ溶血反應陽性トナリタリ。從ツテ余ハ

「チモ」注射實驗ニ際シテハ約4%水溶液トシテ用ヒタリ。

第1表 「チモ」溶液ノ溶血範圍

「チモ」液		「チモ」水溶液濃度(%)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
血球	人、A.	±	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	人、B.	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	家兎	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±

第三章 毒性試験

第一節 家兎試験

動物ハ總ベテ白色健康成熟家兎ヲ用ヒ、食餌ハ一定ノ雪花菜ト、少量ノ野菜トヲ以テシ、少クトモ1週間以上當教室内ニ飼養セルモノヲ供試セリ。

「チモ」溶液ハ約4%ノ割ニ滅菌蒸留水ヲ以テソノ都度溶解シ、ソノ10ccmヲ家兎耳緣靜脈ヨリ注意深ク緩徐ニ注入セリ。體溫ハ直腸檢温ニヨリ體重ト共ニ隔日ニ測定シ、一般生活狀態ト共ニ記載シオキタリ。

第2表 「チモ」隔日0.4g注射

家兎	第1號♀			第2號♀			第3號♂		
	體重 g	體溫 C°	食慾 運動	體重 g	體溫 C°	食慾 運動	體重 g	體溫 C°	食慾 運動
29/XII	1580	38.3	每日益々旺盛活潑	1250	38.4	同前例	1400	38.5	同前例
2/I	1750	38.5		1430	38.4		1570	38.5	
4	1640	38.6		1430	37.8		1470	38.3	
6	1700	37.9		1400	38.2		1530	38.3	
8	1710	38.2		1430	37.2		1580	38.4	
10	1790	37.9		1410	38.2		1600	37.8	
12	1890	37.6		1500	38.0		1630	38.4	
14	1850	38.2		1560	37.9		1650	38.5	
16	2000	37.9		1590	38.2		1710	39.0	
18	2020	38.0		1570	37.9		1810	38.3	
20	2030	38.2		1660	38.6		1780	38.2	
22	1960	38.2		1640	38.0		1800	38.7	
24	2000	37.8		1580	37.8		1940	38.8	
26	2050	38.0		1660	37.9		1800	38.5	
28	2100	37.9		1730	38.2		1860	38.6	
30	2150	38.2	1800	38.1	1910	38.7			

即第2表ニ示ス如ク、1ヶ月間ニ亙リ、0.4g(10ccm)ヲ隔日ニ注射セルモ食慾運動共ニ良好ニシテ、體溫ハ著シキ昇降ヲ示サズ、體溫次第ニ増加シ、一般狀態良好ニ經過セリ。

斯クシテ「チモ」量ヲ増加シ、0.8乃至1gヲ隔日注射スルニ、注射數回ニ及ブ頃ヨリ「チモ」溶液ノ刺戟ニヨリ注射部位ノ皮下組織竝ニ血管ニ損傷ヲ來シ、血行障礙ニヨリ耳翼ノ浮腫化膿等ヲ惹起シ、遂ニ靜脈注射ニ困難ヲ來スモノ甚ダ多ク、尙ホ増量シテ2gヲ毎日注射セルニ、第3表ニ見ル如ク、孰レモ注射時悲鳴ヲアゲ、逃脫セントシテ足搔キ、一過性ノ呼吸速迫ヲ來シ、第7號ノ如キハ、第1回注射終了直後動物固定

第3表 「チモ」大量注射

家兎	日/月	體重 g	「チモ」 注射量	一般 狀態	備 考
第4號♀	11/I	2970	2g + 水20cc	良	注射時悲鳴ヲアグ
	12	2980	"	"	"
	13	2970	"	"	"
	14	2880	"	注射後斃死	肉眼的内臟器ニ著變ナシ
第6號♂	11/I	2240	2g + 水20cc	良	注射時悲鳴ヲアグ
	12	2100	"	"	"
	13	2000	"	"	"
	14	斃死	"	"	大腸ニ輕キ粘膜炎下出血斑ヲ認ム
第7號♂	11/I	2200	2g + 水20cc	注射後斃死	注射時悲鳴ヲアグ、肉眼的内臟器ニ著變ナシ

器ヨリ開放セルニ臍臑トシ臍臑シ2時間ノ後斃死シ、第4號ハ比較的健康ナリシモ第4日目一腹腔内ニ注射セルニ直チニ斃死セリ。

斃死家兎ハ直チニ解剖シ内臟諸器管ヲ肉眼的ニ精査セルモ第6號ニ於テ大腸ニ粘膜下出血ノ小斑ヲ少數認メタル他著變ヲ認知シ得ザリキ。

第二節 海猿試驗

供試海猿ハ體重大ナル成熟健康海猿ヲ選ビ、當教室ニ於テ一定條件ノ下ニ1週間以上飼養セルモノヲ用ヒ、白色、或ハ「ムク」毛ノモノハ往々ニシテ虛弱ナルヲ以テ實驗ニ供セザリキ。

海猿ハ長期ニ互ル靜脈内注射ハ施行不可能ナルヲ以テ腹腔内注射ヲ行ヒ、「チモ」0.2乃至0.4gヲ毎日注入セルニ第4表ニ示ス如ク、初メノ4頭ハ注射毎ニ次第ニ體重減少シ、食慾不振、元氣喪失ヲ來シ、3乃至4日目ニ斃死セリ。之ヲ解剖檢査スルニ、腹腔内ニハ孰レモ強度ノ出血性滲出液ヲ瀦溜シ、腹膜ハ充血シ諸所ニ小溢血斑ヲ認メタリ。第5號ハ14日目ニ至リ體重甚シク減少シ、食慾、元氣共ニ衰ヘタルヲ以テ注射ヲ一時中止シ放置シオキタルニ、ソノ後再び元氣ヲ恢復シ注射中止後1週間ニシテ元氣甚ダ旺盛トナリ體重ハ試驗前ニ略々復歸セリ。

「チモ」ヲ溶解スルニ生體ニ必需タル葡萄糖液ヲ以テ溶解スルトキハ毒作用少ク、吸收亦良好ナラント思考シ、5%葡萄糖液ヲ以テ前例ノ如キ海猿腹腔内注射試驗ヲ試ミタルニ第5表ノ如キ成績ヲ得タリ。即第6號ハ注射開始ト共ニ體重ノ減少著明ニシテ一般狀態不良トナリ第11日目ニ斃死シ、腹腔内ニ出血性滲出液ヲ多量ニ瀦溜シ、腹膜ハ高度ノ充血ヲ呈シタリ。第7、第8號ハ3乃至4日ニシテ斃死シ、腹腔内所見ハ前例ニ一致セリ。第9號ハ反之一般狀態良好ニシテ注射ニヨル障礙ヲ來サズ、依テ一時注射ヲ中止シ、再び増加シ2倍量ヲ注射シ初メタルニ遂ニ一般狀態ノ不良ヲ來シ、第3日目ニ斃死シ、ソノ腹腔内所見ハ前例ニ一致シタリ。

腹腔内「チモ」注射試驗ノ對照トシテ、2頭ノ海猿ニ就キ蒸溜水ノミ5ccmヲ注射シ2週間ニ互

第 4 表 海猿 注射

海猿	日/月	體重 g	腹腔内「チモ」注射量	一般狀態	腹膜所見
第1號	3/X	575	(-)	良	腹腔内ニ出血性滲出液ヲ多量ニ瀦溜シ、腹膜ハ強ク充血ス
	4	580	0.4g+水5ccm	、	
	5	500	、	稍々不良	
	6	斃死			
第2號	3/X	388	(-)	良	同上
	4	380	0.4g+水10ccm	、	
	5	330	、	元氣衰フ	
	6	斃死			
第3號	3/X	535	(-)	良	同上
	4	540	0.4g+水10ccm	、	
	5	490	、	稍々不良	
	6	斃死			
第4號	24/X	535	(-)	良	同上
	25	530	0.2g+水5ccm	、	
	26	520	、	稍々不良	
	27	斃死			
第5號	24/X	710	(-)	良	{ 以後注射中止放置
	25	715	0.2g+水5ccm	、	
	26	680	、	、	
	27	630	、	、	
	28	625	、	、	
	29	590	、	、	
	30	600	、	稍々不良	
	31	580	、	、	
	1/XI	550	、	、	
	2	550	、	、	
	3	520	、	、	
	4	500	、	元氣恢復	
	5	500	、	良	
	6	460	、	不良	
	7	430	(-)	、	
13	550	(-)	良		
15	630	(-)	、		

リ續行シタルニ對照海猿ハ孰レモ元氣旺盛ニシテ生活狀態ニ著變ヲ認メズ、長期間ノ注射ニ耐エ得タリ。

以上本章ニ於ケル「チモ」注射ノ及ボス毒作用ヲ觀察スルニ、海猿ニ於ケル腹腔内注射ハ刺戟甚

第 5 表 海猿注射 (葡萄糖液ニテ溶解)

海猿	日/月	體重 g	腹腔内「チモ」注射量	一般状態	腹膜所見
第 6 號	23/X	575	(-)	良	シ、腹膜ハ強ク充血ス 腹腔内ニ出血性滲出液ヲ多量ニ瀦溜
	24	570	0.2g+葡液 5ccm	”	
	25	520	”	”	
	26	510	”	”	
	27	490	”	”	
	28	480	”	稍々不良	
	29	450	”	”	
	30	450	”	”	
	31	430	”	不良	
	1/XI	410	”	”	
	2	400	”	甚不良	
	3	斃死	
	第 7 號	23/X	590	(-)	
24		590	0.2g+葡液 5ccm	”	
25		520	”	不良	
26		斃死	
第 8 號	16/XI	645	(-)	良	同
	17	650	0.2g+葡液 5ccm	”	
	18	600	”	”	
	19	530	”	稍々不良	
	20	450	”	不良	
	21	斃死	
第 9 號	16/XI	605	(-)	良	上
	17	600	0.2g+葡液 5ccm	”	
	18	600	”	”	

第 9 號	19	640	”	”	同
	20	650	”	”	
	21	650	”	”	
	22	640	”	”	
	23	630	”	”	
	24	620	”	”	
	25	600	”	”	
	26	600	”	”	
	27	605	”	”	
	28	600	以後中止放置	”	
	5/XII	610	0.4g+葡液 10ccm	良	
	6	600	”	”	
	7	580	”	稍々不良	
8	斃死		
對照	蒸留水 5ccノミ 2 週間注射セル對照海猿 2 頭ハ生活状態ニ著變ナシ				

シク強烈ニシテ海猿ノ生存ヲ斷ツニ至ルヲ以テ、腹腔内注射ハ甚ダ危険ナルコトヲ知り得タリ。然レドモ家兎ニ於テハ、0.4gノ永續的靜脈内注射ハ生活状態ニ障碍ヲ來サズ、體重ノ増加ヲ立證シ得タルヲ以テ余ハ「チモ」注射ノ適量ハ家兎ニ於テ 0.4gト判定シタリ。0.4gヲ越エ 1g 或ハ 2gノ大量ニ於テハ家兎ニ於テモ毒作用甚シク、生活状態ニ障碍ヲ來シ遂ニハ生命ヲ脅威スルニ至ルコトヲ觀察シ得タルヲ以テ、更ニ家兎血球ニ對シ如何ナル影響ヲ及ボスベキカヲ追及セントシテ次ノ研究ニ進ミタリ。

第四章 血液竝ニ赤血球沈降速度ニ及ボス影響

第一節 大量 1 回注射

家兎ニ於ケル「チモ」連續注射最大忍耐量ハ前章ノ結果ニヨリ、1回 0.4gト認定シ得タルヲ以テ、此適量ノ 2 倍半、即 1.0gヲ 1 回ニ注射シ、此大量 1 回注射ニヨル赤血球、白血球、血色素量、赤血球沈降速度竝ニ白血球細胞百分率ノ變動ニ及ボス影響ヲ、「チモ」注射直後ヨリ 24 時間ニ亙リテ觀察シ、第 6 表ニ示ス如キ結果ヲ明ニスルコトヲ得タリ。實驗ニ當リ家兎血液ノ赤沈速度ハ Westergreen 法ニヨル 3.8% 枸橼酸曹

達液 0.4cc 使用一テハ沈降甚ダ緩徐ニシテ、沈降速度測定及ビ比較ハ困難ナルヲ以テ、余ハ此方法ヲ便宜上變更シ、枸橼酸曹達液 1.0ccニ家兎血液 1.0ccヲ加ヘルコトニヨリ赤血球ノ沈降ヲ稍々昂進セメメ、理論的ニハ稍々正鵠ヲ缺ケルモ、時間的實驗觀察一ハ甚ダ明瞭ナル識別ヲ得、實驗結果ノ比較判定ヲ容易ナラシムルヲ以テ、之ノ變法ヲ以テ Katz-Rabinowitch 中等價ヲ算出記載スルコト、セリ。

白血球細胞染色ハ Giemsa 染色ヲ行ヒ細胞 200

第6表 「チモ」大量(1.0g)1回注射ニヨル血液變化

家 兎	注 射	赤血球數 萬	白血球數	血 色 量	赤沈速度	白 血 球 細 胞 %					
						假性 「エオジン」	小淋 巴球	大淋 巴球	單核	「エ オジン」 嗜好	鹽基 嗜好
第8號 ↑ 2730 g	注射前	503	8700	83	2.0	30	60	3	0	0	0
	後 10'	508	8000	83	2.25	22	68.5	6	2	0	0.5
	30'	521	7600	78	2.5	17	75	7	1	0	0
	1°	542	6000	80	3.0	38	56.5	4	1	0	0.5
	2°	571	10000	85	6.75	44	49	5	1	0.5	0.5
	24°	510	9000	80	3.5	34	61	4	1	0	0
第9號 ↑ 2640 g	注射前	543	10600	87	2.0	36	57	5	1	0	0
	後 10'	520	11200	80	3.0	21	75	3	1	0	0
	30'	500	11650	80	3.75	15	78	3	2	1	1
	1°	511	11850	84	2.5	23	71	6	0	0	0
	2°	539	11500	83	3.25	34	61	4	1	0	0
	24°	510	10900	81	8.75	38	59	2	1	0	0
第10號 ↓ 2250 g	注射前	577	6900	82	2.25	42.5	48	7	1.5	1	0
	後 10'	563	5500	78	2.25	38	57	4	1	0	0
	30'	626	6150	82	1.25	30	60	8.5	1	0	0.5
	1°	600	6400	83	2.50	32	64	4	0	0	0
	2°	555	7700	85	3.25	43	52	4	1	0	0
	24°	535	7000	80	4.50	45	49	3	0.5	0	0.5
第11號 ↑ 2050 g	注射前	718	7600	98	4.25	58	38.5	3	0.5	0	0
	後 10'	693	6250	83	2.50	50	48	2	0	0	0
	30'	622	4500	87	2.25	62	48	8	2	0	0
	1°	604	6650	90	2.0	53	42	4	0.5	0	0.5
	2°	613	6950	95	3.75	51	46	2	1	0	0
	24°	709	7200	97	4.5	62	33	4	1	0	0
第12號 ↑ 2100 g	注射前	558	11200	83	2.25	41.5	46	8	3	1	0.5
	後 10'	542	10800	74	2.5	44	50	4	2	0	0
	30'	540	7900	70	2.75	41	53	4	1	0	1
	1°	552	13600	74	2.25	40	52	6	1	0.5	0.5
	2°	548	15750	80	2.75	36	56	5	3	0	0
	24°	509	11400	75	10.5	37	56	5	2	0	0

個ヲ數ヘテ百分率ヲ換算表示セリ。
 實驗家兎5頭ニ於ケル成績ハ即、表ニ示ス如ク、
 家兎第8號ニ於テハ注射後赤血球ハ2時間目ニ
 至リ約13%ノ増加ヲ示シ、各時間ニ於ケル最大
 値571萬ヲ數ヘ、24時間後ニ至リテ注射前ノ値
 ニ復シタリ。血色素量ハ同ジク2時間ニ最大値
 ヲ示シタルモノノ變動ハ僅少ノ範圍ニ止マレ
 リ。白血球ハ反之、注射後稍々減少ヲ示セルモ、
 2時間目ニハ一過性ノ増加ヲ來シ(約15%)、
 24時間ニ至リテ略々注射前値ニ復シタリ。赤沈

速度ハ2時間目ニ稍々亢進ヲ示セルモ、24時間
 後ニハ略々舊値ニ復セリ。白血球各細胞ニ於テ
 ハ注射後30分ニ至リテ假性「エオジン」細胞ハ
 既ニ45%ノ減少ヲ示シ、反之、小淋巴球ハ増加
 シ、30分後ニ最大値ヲ示シ、然モ兩者トモ24
 時間後ニハ舊値ニ復シタリ。大淋巴球ノ推移モ
 小淋巴球ニ略々一致スルモノ、如ク、ソノ他ノ
 細胞ニ於テハ著變ヲ認メ得ザリキ。第9號ニ於
 テハ赤血球ハ、注射後稍々減少シ、24時間後尙
 ホ軽度ノ減少ヲ示シ、血色素量ハ略々之ト一致

セル推移ヲ示シ、白血球ハ反之、輕度ノ増加ヲ來セルモ、24時間ニ至リ舊値ニ恢復シ、赤沈速度ハ24時間後ニ於テ著明ナル亢進ヲ示シタリ。白血球各細胞ノ變動ハ、第8號ト同様ノ傾向ヲ示シタリ。第10號ニ於ケル赤血球ハ注射後30分ニ輕度ノ増加ヲ來セルモ、ソノ後減少ノ傾向ヲ示シ、血色素量ニハ著變ヲ認メズ、白血球ハ注射直後稍々減少セルモ後次第ニ増加シ舊値ニ復セリ。赤沈速度ハ24時間ニ稍々亢進ヲ示シタリ。白血球各細胞ハ前2例ト同様ニ注射直後假性「エオジン」細胞ノ減少ト、小淋巴球ノ増加トヲ認メ得タリ。第11號ニ於テハ赤血球ハ輕度ノ減少ヲ示シ、血色素量モ之ニ並行シ、白血球ハ30分目一ハ約40%ノ著明ナル減少ヲ示シタルモ、24時間ニ至リ略々舊値ニ復シ、赤沈速度ハ1時間後稍々遲延ヲ示セルモ24時間後ハ舊値ニ達セリ。白血球各細胞ニ於ケル移動ハ前3例ト全ク反對ニシテ、假性「エオジン」細胞ノ増加ト、小淋巴球ノ減少トヲ示シ、是等ハ孰レモ注射後30分ニ於テ最モ著明ニシテ、24時間後ニハ注射前値ニ恢復セリ。第12號ニ於テハ、赤血球並ニ血色素量ハ共ニ稍々減少シ、白血球ハ30分ニ稍々著明ナル減少ヲ來シタルモ24時間後ニハ再ビ舊値ニ復セリ。白血球各細胞ノ變

移ハ第11號ヲ除ク前3例ニ一致セル經過ヲ示シタリ。赤沈速度ハ24時間著明ノ亢進ヲ示シタリ。

要之、實驗家兔5頭中、赤血球ハ、第9、11、12號13頭ニ於テ注射直後ヨリ減少ヲ來シ、2時間後ヨリ次第ニ舊値ニ復シ、他ノ2例ハ之ト反對ノ經過ヲ示セリ。白血球ハ、第8、10、11、12號ノ4例ニ於テ、注射直後ヨリ減少シ、2乃至24時間後ニハ舊値ニ歸リ、反之、第9號ノミハ注射直後稍々増加ヲ示シタリ。血色素量ハ赤血球數ノ推移ニ略々並行シ、赤沈速度ハ注射後30分ニ於テ、第10、11號ハ遲延ヲ示シ、注射後24時間ニ於テハ、第9、12號ノ2例ハ著明ノ速度亢進ヲ示シタリ。白血球細胞ニ就テハ、4例ハ注射直後ヨリ假性「エオジン」細胞ノ著明ナル減少ト、小淋巴球ノ激増トヲ來シ、然モ24時間後ニ於テハ兩者略々注射前ノ値ニ復シタリ。單核細胞、「エオジン」嗜好細胞、鹽基性嗜好細胞等ニ於テハ著變ヲ認メザリキ。

第二節 適量1回注射

家兔ニ對スル適量0.4gヲ4頭ノ家兔ニ注射シ、血液變化ヲ注射後24時間マデ追及セルニ第7表ノ如ク、赤血球ニ於テハ第16號ヲ除ク3例ニ於テ注射直後凡テ一過性ノ減少ヲ示セルモ高度

第7表 「チモ」適量(0.4g)1回注射ニヨル血液變化

家兔	注射	赤血球數萬	白血球數	血色素量	赤沈速度	白血球細胞%					
						假性「エオジン」	小淋巴球	大淋巴球	單核	「エオジン」嗜好	鹽基性嗜好
第13號 ↑ 2300g	注射前	625	7600	81	2.5	61	35	3	1	0	0
	後 10'	610	8200	85	3.0	35	60	4	1	0	0
	30'	633	8000	81	2.5	20.5	71	5.5	1.5	0	0.5
	1°	648	7800	84	2.0	39	54	6	1	0	0
	2°	645	7900	83	2.5	53	42	3	2	0	1
	24°	640	7700	81	3.0	58	37	4	1	0	0
第14號 ↑ 2680g	注射前	585	6600	75	2.5	33	62	2	1	1	1
	後 10'	575	6100	75	3.0	21	75	3	1	0	0
	30'	593	7900	77	3.0	15	78	5	1	0.5	0.5
	1°	620	8100	74	2.5	24	71	4	1	0	0
	2°	613	7100	74	2.75	30	67.5	2	0	0	0.5
	24°	600	6900	75	2.5	33	63.5	2	1	0	0.5

第15號 ↑ 2820 g	注射前	718	7100	88	2.75	54	39	4.5	2	0	0.5
	後 10'	703	6600	85	3.25	38	57	4	1	0	0
	30'	700	7500	86	1.75	33	64	2	1	0	0
	1°	742	8100	89	3.0	49	49	2	0	0	0
	2°	721	7400	86	2.5	39	44	3	3	0.5	0.5
	24°	720	7200	85	2.5	55	41	2	2	0	0
第16號 ↑ 2280 g	注射前	641	6200	74	3.25	58	38	3	1	0	0
	後 10'	634	5500	71	3.75	51	42	4	2	0	1
	30'	660	5950	74	4.0	34	59	6	1	0	0
	1°	605	6700	75	2.25	19	72	6	2	0.5	0.5
	2°	618	7300	76	2.75	44	51	3	1	0	1
	24°	620	7000	75	3.5	56	41	2	1	0	0

ナラズ、而シテ 24 時間後ニ至レバ反ツテ軽度ノ増多ヲ示シ、白血球及ビ色素量モ略々赤血球ノ推移ニ並行ノ態度ヲ示シ、赤沈速度ハ注射ニヨル動搖甚ダ輕微ニシテ注射ノ影響トシテ著變ヲ認メズ。然レドモ白血球細胞ノ變化ハ前節ト同様甚ダ著明ニシテ、4 例トモ注射後 30 分乃至 1 時間ニシテ假性「エオジン」細胞ノ激減ト、小淋巴球ノ相對的激増トヲ來シ、ソノ後速カニ次第ニ注射前ノ値ニ復シ、24 時間後ハ全ク舊值ヲ

示シ、殊ニ小淋巴球ハ反ツテ軽度ノ増加ヲ示ス傾向ヲ認メ得タリ。ソノ他ノ各細胞ニ關シテハ、前節ノ例ノ如ク著變ヲ認メ得ズ。

第三節 適量連續注射

「チモ」1 回注射ニヨリテ稍々著明ナル血液變化ノ招來ヲ認メ得タルヲ以テ、更ニ健康家兔 5 頭ニ就キ適量 0.4 g ヲ 2 週間ニ互リ毎日注射シ、注射開始前ノ血液所見ト、2 週間注射後ノ夫レトヲ比較スルニ第 8 表ニ示ス如ク、5 頭トモ體

第 8 表 「チモ」適量連續毎日注射ニヨル血液變化

家兔	注 射	體 重 g	赤血球數 萬	白血球數	血 色 素 量	赤沈 速 度	白 血 球 細 胞 %					
							假性 「エオ ジン」	小淋 巴球	大淋 巴球	單核	「エオ ジン」 嗜好	鹽基 嗜好
第17號 ↑	注射前	2340	582	7600	87	2.25	53.5	40.5	4	2	0	0
	2 週後	2500	545	8500	88	2.25	51.5	44	3.5	1	0	0
	增 減	+160	-37	+ 900	+ 1	0	-2	+3.5	-0.5	- 1		
第18號 ↑	注射前	2100	620	12100	100	2.5	63	26	8	3	0	0
	2 週後	2450	610	13400	103	2.75	61	30.5	4	4	0	0.5
	增 減	+350	-10	+1300	+ 3	+0.25	-2	+4.5	- 4	+ 1		
第19號 ↑	注射前	2570	659	9100	108	2.25	52	43	4	1	0	0
	2 週後	2750	728	11500	112	2.25	50	47	3.5	2.5	0	0
	增 減	+180	+69	+2400	+ 4	0	-2	+ 4	-0.5	+1.5		
第20號 ↑	注射前	2550	563	8500	82	2.25	60.5	35.5	3.5	0.5	0	0
	2 週後	2800	584	9000	87	3.25	57	39.5	5.5	8	0	0
	增 減	+250	+21	+ 500	+ 5	+ 1	-3.5	+ 4	+ 2	+7.5		
第21號 ↑	注射前	2050	593	7900	85	2.5	66	30.5	3.0	0.5	0	0
	2 週後	2350	620	8100	89	3.0	53	39	6.5	1.5	0	0
	增 減	+300	+27	+ 200	+ 4	+0.5	-3	+8.5	+3.5	+ 1		

重ハ増加シ、赤血球、白血球並ニ色素量モ亦同様ニ軽度ノ増加ヲ認メ、然モ赤沈速度ニハ殆

ンド變化ヲ認メ得ザリキ。白血球各細胞ニ就テハ假性「エオジン」細胞ハ著變ヲ認メザリシモ、

小淋巴球及ビ大淋巴球ニ於テ輕度ノ増加ヲ示シ、從ツテ白血球總數ノ増加原因ハ、主トシテ淋巴球ノ增多ニ基因スルモノト認メ得タリ。以上本章ニ於ケル實驗成績ヨリ、血液像ニ對シ、「チモ」溶液ガ或種ノ影響ヲ及ボスモノタルコト

ヲ認メ得タルヲ以テ、更ニ生體各細胞ニモ進ンデ關係ヲ有シ、從ツテ「チモ」自身ガ一定ノ變化過程ヲ辿リ遂ニ排泄セラルベク、斯クシテ余ハソノ吸收排泄ノ一端ヲ窺ハントシテ次ノ研究ニ進ミタリ。

第五章 「チモフォーゲン」注射ノ尿中「エーテル」硫酸量ニ及ボス影響

動物ガ日常攝取スル食物蛋白質體竝ニ「アミノ」酸ガ、腸管内ニ於テ腐敗分解ノ過程ヲ經テ「フェノール」系ノ有毒物質ヲ生ジ、之ガ血中ニ吸收セラル、ヤ既ニ血中ニ存在スル硫酸基ト結合シ、尿中「エーテル」硫酸、或ハ「グルクロン」酸抱合體トナリテ排泄セラル、ハ既ニ Baumann⁽²⁾ガ證明セルトコロニシテ、コノ解毒機轉ノ主要ナル母地ハ主トシテ肝臟竝ニ腎臟タルハ現今殆ンド疑ヒナキ所トナレリ。

鱗ツテ、血中ニ注入セラレタル「チモ」ガ既述セル如キ分解過程ヲ以テ果シテ 4-Chlorthymolヲ遊離シ得ルヤ、而シテ 4-Chlorthymolヲ遊離シ得タトスレバ生體ノ微妙ナル解毒機構ニヨリ、「グルクロン」酸、或ハ硫酸ト抱合シ速ニ尿中ヘ排泄ノ運命ヲ辿リ得ルヤ、此疑問ハ「チモ」ガ生體內ニ於テ發現セントスル獨自ノ殺菌作用機轉ニ對スル緊密ナル問題ニシテ、余ハ「チモ」注射ニヨリ、尿中「エーテル」硫酸量ノ動搖ヲ追究シ血中「チモ」ガ所期ノ目的ニ向ヒ妥當ナル運命ニ終始シアリヤ否ヤヲ確メントシ、尿中「エーテル」硫酸量ヲ測定シタリ。

第一節 實驗方法

動物ハ白色雄性成熟健康家兎ヲ選ビ、飼養方法ハ前例ノ食餌ヲ以テ 1 頭宛身體運動自由ナル家兎飼養器内ニ養ヒ、尿ハ毎回早朝一定時ニ排尿瓶ノ内容ヲトリ、之ニ「カテーテル」ヲ以テ採尿セル量ヲ合シテ 1 日ノ全量トナセリ。

「チモ」注射前 2 3 日間毎日「エーテル」硫酸量ヲ定量シ、ソノ値ノ略々一定セルヲ確メテ之ヲソノ家兎ノ對照值トシ、實驗値ト比較セリ。

「エーテル」硫酸定量法ハ Folin⁽³⁾法ニ依リ、尿 125ccm ニ水 75ccm 及ビ稀鹽酸 30ccm ヲ混和

シ、5%鹽化「バリウム」液 20cc ヲ振盪スルコトナク靜ニ滴下シ、1 時間放置後之ヲ混和シ濾過ス。濾液 125ccm ヲ砂浴上ニ靜ニ 30 分間煮沸シ、之ヲ冷却、濾過、洗滌シ、坩堝内ニテ灰化秤量ス。残りタル灰ハ即チ BaSO₄ニシテ之ニ 0.3430 ヲ乘ジ無水硫酸トシテ算出セリ。尙ホ尿定量ニ際シ、尿比重竝ニ反應、蛋白等ヲモ併セ檢シ之ヲ記載セリ。

第二節 適量注射

家兎 3 頭ニ「チモ」適量 0.4g ヲ 4 日間ニ亙リ毎日注射シ 5 日目ニ尿中「エーテル」硫酸量ヲ測定セルニ第 9 表ニ示ス如ク、3 例トモ注射前對照

第 9 表 「チモ」0.4g 注射ニヨル尿中「エーテル」硫酸量

家兎	日/月	體重 g	尿量 ccm	尿反應	比重	尿蛋白	「エーテル」硫酸量 g	
第 22 號	1/XII	2430	114	中性	1011	(-)	0.004562	
	2	2480	112	..	1012	(-)	0.004691	
	3 乃至 6 日「チモ」0.4g 毎日注射							
	7	2520	105	..	1012	(-)	0.011683	
	8	2540	130	..	1010	(-)	0.004702	
	9	2550	116	..	1010	(-)	0.004539	
	第 23 號	1/XII	2580	143	中性	1012	(-)	0.004703
		2	2610	125	..	1012	(-)	0.004061
		3 乃至 6 日「チモ」0.4g 毎日注射						
7		2630	156	..	1012	(-)	0.011446	
8		2700	136	..	1012	(-)	0.006249	
9		2710	130	..	1012	(-)	0.005101	
第 24 號		1/XII	2090	125	中性	1010	(-)	0.005416
		2	2000	118	..	1010	(-)	0.005506
		3 乃至 6 日「チモ」0.4g 毎日注射						
	7	2120	122	..	1010	(-)	0.011146	
	8	2140	147	..	1010	(-)	0.006686	
	9	2200	135	..	1010	(-)	0.005851	

値ニ比シテ約 2 倍以上ノ著明ナル増量ヲ示シ、而シテ注射中止ノ翌日ヨリ急速ニ減量シ、48 時間後ニハ各例トモ注射前對照値ニ恢復セリ。尿量ハ注射後稍々増加ノ傾向ヲ示シ、尿反應ハ毎回中性ヲ持續シ注射ニヨル直接ノ影響ヲ認メズ、比重ニ於テモ著明ナル増減ナク、尿中蛋白反應ハ凡テ陰性ニシテ、尿沈渣顯微鏡所見ニモ異常成分ノ存在ヲ證明シ得ザリキ。試獸ノ食慾運動等一般狀態ハ日々活潑良好ニ經過シタリ。

第三節 中等量注射

注射「チモ」量ヲ稍々増加シ、1 回量ヲ 0.6g トシ之ヲ 4 頭ノ家兔ニ毎日注射シ、尿中「エーテル」硫酸ノ排泄量ヲ毎日測定セルニ第 10 表ノ如ク、注射翌日早クモ著明ナル増量ヲ來シ、第 25、27 兩號ニ於テハ對照ニ比シテ約 3 倍以上ニ達シ、他ノ 2 例ニ於テモ殆ンド 3 倍ニ近キ増加ヲ示シタリ。尿量ハ各例トモ第 1 回「チモ」注射ニヨリ翌日著明ノ増加ヲ來シ、尙ホ「チモ」注射ヲ續ケタルモ尿量ハ稍々減少ノ傾向ヲ示シ次第ニ對照時ニ近ヅケルモ然モ對照時ノ夫レヨリハ稍多量ノ傾向ニアルモノ、如シ。尿反應、比重、

第 10 表 「チモ」0.6g 注射ニヨル尿中「エーテル」硫酸量

家兔	日/月	體重 g	尿量 ccm	尿反應	比重	尿蛋白	「エーテル」硫酸量 g	注射「チモ」量
第 25 號 ↑	16/XII	2120	124	中性	1010	(-)	0.004034	
	17	2200	114	,,	1010	,,	0.004407	← 0.6 g
	18	2240	250	,,	1012	,,	0.014161	← "
	19	2230	230	,,	1010	,,	0.012231	← "
	20	2250	115	,,	1010	,,	0.014253	← "
	21	2180	200	,,	1010	,,	0.013612	← "
	22	2210	105	,,	1010	,,	0.007033	
	23	2220	166	,,	1010	,,	0.004421	
第 26 號 ↑	16/XII	2870	145	中性	1010	(-)	0.005083	
	17	2890	165	,,	1010	,,	0.003051	← 0.6 g
	18	2850	215	,,	1012	,,	0.014127	← "
	19	2880	200	,,	1010	,,	0.013341	← "
	20	2900	180	,,	1010	,,	0.013863	← "
	21	2830	100	,,	1014	,,	0.009324	← "
	22	2920	124	,,	1010	,,	0.004733	
23	2910	105	,,	1010	,,	0.004558		

第 27 號 ↑	16/XII	2380	118	中性	1010	(-)	0.005132	
	17	2400	124	,,	1010	,,	0.004967	← 0.6 g
	18	2370	216	,,	1010	,,	0.014126	← "
	19	2410	205	,,	1010	,,	0.015483	← "
	20	2400	168	,,	1010	,,	0.013446	← "
	21	2430	140	,,	1010	,,	0.011635	← "
	22	2450	105	,,	1010	,,	0.005601	
第 28 號 ↑	16/XII	2550	125	中性	1010	(-)	0.005741	
	17	2580	140	,,	1010	,,	0.005618	← 0.6 g
	18	2560	235	,,	1011	,,	0.014786	← "
	19	2590	197	,,	1011	,,	0.013357	← "
	20	2630	175	,,	1010	,,	0.016324	← "
	21	2620	120	,,	1010	,,	0.011125	← "
	22	2650	130	,,	1010	,,	0.006638	
23	2680	145	,,	1010	,,	0.005841		

蛋白等ニハ全ク著變ヲ認メ得ズ。「チモ」注射日毎ニ「エーテル」硫酸ハ毎日稍々同程度ニ、然モ多量ヲ排出セルモ、注射中止ノ翌日ニ於テ早クモ尿中「エーテル」硫酸量ノ低下ヲ來シ、翌々日ニハ全ク正常排出量範圍ニ復歸スル傾向ヲ認メタルハ前節ノ試驗成績ニ一致シタリ。

第四節 大量注射

「チモ」注射量ヲ適量ノ 2 倍量、即チ 0.8g ニ増量シ、家兔 3 頭ニツキ 3 日間注射持續セル後ノ尿ニツキ「エーテル」硫酸量ヲ測定セルニ第 11 表ニ示ス如ク、「チモ」注射ノ影響トシテ尿中「エーテル」硫酸量ノ増加甚ダ著明ニシテ、第 30、31 兩號ハ平常値稍々一般ヨリ低値ヲ示セルモ「チモ」注射ニヨリ平常値ノ 3 倍量ヲ排出シ、第 29 號モ著明ナル増量ヲ示シタリ。然モ 24 時間後ニ至レバ亦著明ニ減量シ、48 時間後ニハ殆ンド平常値ニ近ク恢復シタリ。尿量ハ「チモ」注射後 3 例トモ著明ニ増量セルヲ認メ、日ヲ經過スルト共ニ平常時尿量ニ復スル傾向ヲ認メタリ。尿反應ハ「ラクムス」ニ對シ注射前ノ中性反應ヲ持續シ、比重及ビ蛋白反應ニハ著變ヲ認メズ、尿沈渣鏡檢上異物ヲ認メズ、試獸ノ一般狀態ハ前節各例ノ如ク良好ニシテ體重ハ増加ノ傾向ヲ示シタリ。

第11表 「チモ」0.8g注射ニヨル尿中「エーテル」硫酸量

家兎	日/月	體重 g	尿量 ccm	尿反應	比重	尿蛋白	「エーテル」硫酸量 g	
第29號 ↑	13/XI	2860	132	中性	1012	(-)	0.005286	
	14	2880	106	..	1012	..	0.003658	
	15乃至17日「チモ」0.8g毎日注射							
	18	2890	140	..	1012	..	0.018734	
	19	2920	113	..	1013	..	0.006694	
第30號 ↑	20	2900	126	..	1012	..	0.004219	
	13/XI	2710	110	中性	1011	(-)	0.003196	
	14	2730	112	..	1011	..	0.003698	
	15乃至17日「チモ」0.8g毎日注射							
	18	2750	137	..	1012	..	0.013483	
第31號 ↑	19	2800	103	..	1011	..	0.008648	
	20	2750	132	..	1011	..	0.004431	
	13/XI	2710	110	中性	1011	(-)	0.003192	
	14	2730	112	..	1011	..	0.003694	
	15乃至17日「チモ」0.8g毎日注射							
第31號 ↑	18	2750	137	..	1012	..	0.012867	
	19	2800	108	..	1011	..	0.006892	
	20	2770	132	..	1011	..	0.004482	

第五節 網狀織内被細胞系機能トノ關係

前節ノ實驗ニヨリ明カナル如ク、血流中ニ注入セラレタル「チモ」ハ、生體內臟器「フ、ス、フ、タ」

一ゼ」ニヨリ分解セラレ而シテ遊離シタル 4-Chlorthymol ハ速ニ排出ノ運命ヲ辿ルベク、此ノ經過ニ關シテハ肝臟、腎臟、脾臟竝ニ生體內各組織球細胞等ノ活潑ナル解毒機轉ニヨリ「グルクロン」酸、或ハ抱合硫酸トシテ急速ニ體外ヘ排出セラルベキヲ立證シ得タルヲ以テ、更ニ網狀織内被細胞系機能ト如何ナル程度ニ於テ直接關係アリヤ、即チ網狀織内被細胞系統機能障得時ニ於ケル抱合硫酸排出機轉ニ對シ、「チモ」注射ガ如何ナル影響ヲ及ボシ得ルヤ、余ハ其間ノ微妙ナル生體機構ノ一部ヲ窺ハントシ、健康家兎4頭ヲ選ビ、1%「コラルゴール」生理的食鹽水溶液ヲ以テ毎日3ccm宛3日間靜脈内注射ヲ行ヒ、家兎ヲシテ或程度ノ網内系機能不全ヲ惹起セシメタル後「チモ」0.8gヲ注射シ、「エーテル」硫酸合成排出ニ及ボス影響ヲ觀察シ第12表ノ成績ヲ得タリ。即チ「コラルゴール」液注射ニヨリ網内系封鎖ヲ受ケタル家兎4頭ハ、共ニ尿量ハ減少シ、比重ハ孰レモ輕度ノ増加ヲ來シ、尿反應ハ「ラクムス」ニ對シ常ニ中性ノ態度ヲ維持シ、尿中蛋白反應モ陰性ヲ持續シタルモ、尿中「エーテル」硫酸量ハ各例トモ著明ニ減少ヲ來シ、而シテ之ニ「チモ」0.8gヲ注射シタルニ「エ

第12表 「コラルゴール」及ビ「チモ」注射ニヨル尿中「エーテル」硫酸量

家兎	日/月	體重 g	尿量 ccm	尿反應	比重	尿蛋白	「エーテル」硫酸量 g	注 射
第32號 ↑	16/V	2310	155	中 性	1010	(-)	0.005288	←「コラルゴール」3ccm宛3日間 ←「チモ」0.8g
	17	2400	160	..	1011	..	0.005816	
	20	2300	142	..	1016	..	0.004163	
	21	2180	200	..	1010	..	0.010835	
	22	2240	155	..	1012	..	0.005784	
	23	2380	160	..	1016	..	0.004981	
第33號 ↑	16/X	2050	125	中 性	1011	(-)	0.006833	←「コラルゴール」3ccm宛3日間 ←「チモ」0.8g
	17	2150	145	..	1012	..	0.006217	
	20	2030	120	..	1013	..	0.005103	
	21	2100	155	..	1011	..	0.010343	
	22	2200	173	..	1011	..	0.007019	
	23	2130	135	..	1011	..	0.006514	

第 34 號 ↓	16/V	2480	160	中 性	1008	(-)	0.007171	←「コラルゴール」 3ccm 宛 3 日間 ←「チモ」0.8 g
	17	2510	145	”	1008	”	0.007873	
	20	2440	125	”	1012	”	0.006384	
	21	2400	158	”	1012	”	0.001114	
	22	2480	160	”	1011	”	0.008273	
	23	2540	173	”	1010	”	0.006331	
第 35 號 ↓	16/V	2560	170	中 性	1010	(-)	0.006865	←「コラルゴール」 3ccm 宛 3 日間 ←「チモ」0.8 g
	17	2600	188	”	1010	”	0.005962	
	20	2550	160	”	1014	”	0.004468	
	21	2580	200	”	1010	”	0.010408	
	22	2610	166	”	1011	”	0.006937	
	23	2593	180	”	1010	”	0.005482	

一テル)硫酸量ハ前節實驗ノ場合ト略々同様ニ
著明ナル増量ヲ來シタルモ、ソノ増量率ハ前節
ニ比スレバ明ニ低率ヲ示セリ。而シテ「チモ」注

射後 3 日目ニ至レバ激減シ殆ンド平常時排出量
ニ近ヅケリ。試獸一般状態ニハ著明ナル變化ヲ
認メズ。

第六章 總括竝ニ考按

血流中ニ注入セラレタル各種溶液ハ生體ニ對ス
ルニ異物ニシテ、之ニ對シテ生體ノ各機能ハ微
妙ナル機轉ニヨリ、ヨク同化、吸収竝ニ排泄ヲ
遂行シ、生活機轉ニ障碍ナカラシメ以テ藥劑本
來ノ目的ヲ達成セシムルモノナリ。

W. Autenriet und Zoltán von Vamóssy⁽⁴⁾ノ
主唱セル如ク Phenogruppe ノ Phosphorsäure-
ester ハ有機體ニ對シ殆ンド無毒ニシテ、而シ
テコノ磷酸「エステル」ハ Organphosphatase
ニヨリ初メテ分解セラル、ニ至ル。余ノ實驗第
2 表ニ示セル如ク、「チモ」注射ヲ家兔ニ長期連
續施行セルモ一般状態益々良好ニシテ、靜脈内
注射ノ異物トシテ障碍ヲ認メ得ザル程度ノモノ
ナリキ。然レドモ之ヲ海狸ノ腹腔内ニ注入スル
時ハソノ刺戟甚ダ強烈ニシテ、試獸ハ孰レモ強
度ノ出血性腹膜炎ヲ惹起シ、早キハ注射翌日斃
死シ、斃死ニ至ラザル少數例ニ於テモ體重ハ注
射ヲ續ケルト共ニ漸減シ、食慾及ビ運動不活潑
トナリ次第ニ一般状態惡化スルヲ認メ、注射ヲ
中止スルニ及ビ再ビ元氣ヲ恢復シ、食慾旺盛、
體重増加ヲ來シ一般状態良好トナレリ。即チ血

流中ニ於テハ無毒ナル磷酸「エステル」モ、腹腔
ニ於テハ分解セラル、カ、或ハ直接「エステル」
自身ガ敏感ナル腹膜ヲ刺戟シ炎症ヲ惹起スルモ
ノナラン。「チモ」粉末ハ蒸餾水ヲ以テ溶解シタ
ルモ、別一之ヲ 5% 葡萄糖液ヲ以テ溶解シ注射
シタルモ、海狸腹膜ニ對シテハ同様ノ刺戟障碍
ヲ招來シタルヲ以テ、「チモ」溶液ハ血流中ニ於
テハ障碍ヲ來サザルモ、血管以外ニ直接注入ス
ル時ハ甚ダ強烈ナル刺戟作用ヲ惹起シ生體ニ著
明ナル障碍ヲ及ボスモノト認メ得タリ。血液中
ニハ一般ニ「フォスファターゼ」無キモノト考
フレドモ、Forrai⁽⁵⁾ Demuth⁽⁶⁾等ハ血液中ニ極
メテ僅カニ存在スルコトヲ證明シ、梅野⁽⁷⁾、南⁽⁸⁾
氏等モ同様ニ確認シ、殊ニ白血球ニ存在シ、赤
血球ニハ殆ンド存在セズト稱シタルモ、赤松⁽⁹⁾
氏ハ赤血球ニモ僅微乍ラ存在スト云ヘリ。然シ
孰レニスルモ血液中ニ存在スル「フォスファター
ゼ」量ハ甚ダ僅少ニシテ注入サレタル磷酸「エ
ステル」ヲヨク分解セシムル程度ノモノニ非ズ、從
ツテ「チモ」ノ血流中ニ於ケル分解作用ハ考慮
入ル、必要ヲ認メズト余ハ斷定セリ。如斯、

「チモ」一定量ノ靜脈内注射ハ外的ニハ影響ヲ來サザルモ、大量注射ニ於テハ注射直後一過性ノ赤血球、白血球竝ニ血色素量ノ減少ヲ認メ、而シテ2時間後ハ24時間後ニ至リ注射前ノ數量ニ恢復スルヲ認メ、適量注射ニ於テハ血球及ビ血色素量トモ24時間後ニハ反ツテ軽度ノ増加ヲ來シタル點ヨリ考察スルニ、「チモ」ノ適量注射ハ造血管管ヲ刺戟鼓舞スルガ如ク作用シ、大量注射ニ至レバ一過性ノ血液濃度稀釋ヲ招來スルト共ニ、造血臟器ニ輕度ノ障碍ヲ與ヘ、一過性ノ血球減少ヲ來スモノナラン。赤血球沈降速度ニ於テモ大量注射後輕度ノ亢進ヲ認メタルモ之ハ溶液ノ大量ガ一時ニ注入サレタルタメ赤血球數ニ一時的動搖ヲ來シ、又血球ノ陰性荷電状態ニ輕度ノ動搖ヲ來スニヨル一過性ノ現象タルベク、殊ニ適量注射ニ於テハ、連續注射スルモ何等亢進ヲ來サザル點ヨリ觀ルニ、「チモ」注射ハ體組織破壊等ノ作用ヲ及ボサザルモノト認メタリ。

白血球細胞ノ變化ハ甚ダ著明ニシテ、「チモ」注射後一過性ニ假性「エोजン」嗜好細胞ノ減少ト、小淋巴球ノ増加トヲ認メソノ程度ハ甚シク高度ニシテ、2時間後ニ次第ニ注射前ノ値ニ恢復シタリ。適量連續注射後ニハ凡テ小淋巴球ノ増加ト假「エ」ノ減少トヲ示シタリ。結核、或ハ惡性腫瘍ニ於ケル淋巴球ノ減少ハ著明ナルモノニシテ、淋巴球ノ増減ハ免疫學的ニ重大ナル關係アリトシ、之ニ關スル業績多數現レ、又各種藥物注射ニヨリ、家兎血液像ハ興味アル變化ヲ呈スルト謂ハレ、片瀨⁽¹⁰⁾及ビ川村兩氏ハ巽ニ「カルシウム」鹽ガ家兎骨髓及ビ淋巴組織ノ機能ヲ亢進セシメ、赤血球、白血球ノ増加、殊ニ淋巴球ノ著明ナル增多ヲ來スコトヲ證明シ、又同門下ノ鈴木氏⁽¹¹⁾ハ「カリウム」鹽注射ニヨリ家兎血液成分ハ減少シ、特ニ白血球ノ減少著明ニシテ該鹽ノ持續的注射ニ依リ半數以下ニ迄減少シ、之ハ淋巴球ノ減少ニ負フトコロ多シト謂ヒ、造血臟器ノ變化トシテハ、造赤血球現象ノ低下ト脾臟及ビ淋巴腺ニ於ケル濾胞ノ縮小トヲ證明セ

リ。齋藤氏⁽¹²⁾ニ依レバ「マグネシウム」鹽ノ作用ハ「カルシウム」鹽ノ作用ニ反對的デアルト謂ヒ、又「ナトリウム」鹽ニ就テ黒川氏⁽¹³⁾ハ「カルシウム」鹽ニ近似ノ作用アリト謂ヘリ。最近栗原氏⁽¹⁴⁾ハ鹽化「バリウム」1%液ヲ家兎靜脈内ニ注射シテ白血球及ビ淋巴球ノ著明ナル增多ヲ證明セリ。余ノ「チモ」注射ニヨル家兎白血球ノ動搖推移ハ「カルシウム」鹽ニヨル影響ニ近似セリ。抑々、淋巴球ハ生體內ニ起ル凡テノ現象ニ多大ノ關係ヲ有シ、殊ニ人類最大ノ苦惱タル結核ノ分野ニ於テハ、免疫學上重要ナル意義ヲ有シ、結核解決ノ鍵ハ實ニ淋巴球增強ヲ左右シ得ルヤ否ヤニ存在スルトサヘ思考シ得ルモノニシテ、「チモ」注射ニヨリ淋巴球ノ増加ヲ招來スルトイフ事實ハ、結核ヲ對象トシテ考フル時一脈ノ光明ヲ投ズルモノニシテ免疫學上多大ノ興味ヲ喚起スルトコロナリ。此ノ如クシテ血行中ニ注入セラレタル「チモ」ハ血球、殊ニ淋巴球ノ増加ヲ招來シ、然モ生體ニ對シ障碍トシテ認ムベキモノナキヲ以テ、余ハ「チモ」ガ造血臟器ニ對シ刺戟增強作用ヲ有スルモノト認メタリ。

以上ノ如ク家兎血流中ニ注入セラレタル「チモ」ハ特別ノ障碍ヲ及ボサザルモ、「チモ」ガ鮎川氏ノ實驗ノ如ク、「フォスファターゼ」ニヨリ分解サレ4-Chlorthymolヲ遊離スルトスレバコノ有毒ナル4-Chlorthymolハ微妙ナル生體機轉ニヨリ速ニ體外ニ排泄セラレザルベカラズ。

生體ニ受理セラレタル「フェノール」類ハ抱合「グルクロン」酸及ビ「エーテル」硫酸トシテ合成排出セラレル運命ニ在リ、恐ラクハ肝臟ガ主要ナル形成母地ナラントハ既ニBaumann⁽¹⁵⁾ガ主唱シ、Pelkan u. Whipple⁽¹⁶⁾及ビHäudel⁽¹⁷⁾等モ肝臟機能障碍時「エーテル」硫酸ノ排出ハ減少スト謂ヒ、中谷氏⁽¹⁸⁾ハ、「エーテル」硫酸ノ形成母地ハ主トシテ肝臟ナレドモ腎臟、筋肉、脾臟等モ之ニ與リ、尚ホ又全身ノ組織球細胞系統ノ作用ニヨツテモ合成サル、コトヲ實驗的ニ證明セリ。「エーテル」硫酸ノ增量ハ又體蛋白分解亢進時ニモ認メラル、コト言ヲ俟タズ、内田氏ハバセドー

氏病患者ニ就テ「エーテル」硫酸排出ノ増加ヲ證明シ Andryejewsky ハ結核患者ニ就キ、宮崎氏⁽²⁰⁾ハ實驗的結核家兎ニ於テ疾病ノ進行ニ伴ヒ尿中「エーテル」硫酸ノ排出ハ漸次増加シ、同時ニ總硫酸モ亦増量セルヲ報告シ、而シテ「エーテル」硫酸量ノ増加ハ即チ結核菌毒ニヨルト謂ヘリ。實驗的發熱時ニ於テモ體蛋白分解亢進アルハ諸家ノ認ムルトコロニシテ、吉中氏⁽²²⁾ハ實驗的發熱家兎ニ於テ尿中「エーテル」硫酸ノ増量ヲ認メタリ。即チ生體解毒機轉ノ化學的考察ニヨレバ、酸化、還元並ニ合成ノ三作用ヲ考ヘ得ベク就中最モ廣範圍ニ行ハル、ハ「グリコ、ル」、
「グルクロン」酸及ビ「エーテル」硫酸ニヨル合成作用ナリトセラレ、從ツテ石炭酸解毒劑トシテ無機有機硫黃含有物ヲ要シ、就中動物體內ニ自然ニ存在スル有機性硫黃含有物質、殊ニ「チステン」ハ解毒機轉ニ關與スルトコロ大ナリトスル所以ナリ。如斯、生體解毒機構ノ先行ト「エーテル」硫酸排出トハ密接ナル關係アリテ、曩ニ中谷氏⁽¹⁸⁾ハ墨汁、又ハ「カルミン」ノ注射ニヨリ組織球形細胞ヲ飽和ニ近キ狀態ニ置キソノ機能ヲ減弱セシメタル後ニ於テ、家兎尿中「エーテル」硫酸量ハ常ニ減少スルコトヲ認メ、更ニ組織球形細胞系統ノ機能不全家兎ニ「フェノール」ヲ注射スルニ、尿中「フェノール」排泄ハ對照ニ等シキ増量ヲ認ムルモ、尿中「エーテル」硫酸ハ對照ニ比シテ増量著明ナラズ、即チ「エーテル」硫酸合成機能ハ減弱セラルト云ヒ、長谷川氏⁽²³⁾モ「チステン」投與ニヨル石炭酸解毒機轉ヲ精査セルニ、「カルミン」生體染色施行サレタル家兎ニ於テハ「チステン」投與ニ依ツテモ尿中「エーテル」硫酸ノ排出著明ナラズ、ソノ際ノ解毒機能ハ減弱セルモノト認ムト云ヒ、生體各組織機能旺盛時ニハ「エーテル」硫酸量排出増加シ、反之、網狀織内被細胞系統ノ機能不全時ニハ排出減少スル傾向ハ一般ノ認ムルトコロニシテ、余ノ實驗ニ於テモ網内系機能不全ヲ惹起セシメタル家兎ニ於テ「エーテル」硫酸排出ハ減少シ、之ニ「チモ」注射ヲ行フニ、肝臟、脾臟及ビ組織球形細胞

系ヲ刺戟賦活セシメ、遊離 Chlorthymol ナシテヨク「エーテル」硫酸ニ合成シ排出機轉ヲ遂行セシメタリ。網内系、或ハ脾臟ト結核感染トノ關係ニ就キ Schröder⁽²⁴⁾ハ實驗的ニ、結核海猿ニ家兎又ハ犢ノ脾臟「エキス」ヲ投與スル時ハ結核ノ豫後甚ダ良好トナルヲ認メ、Foot⁽²⁵⁾ハ脾臟剔出家兎ハ有脾家兎ニ比シテ實驗的結核感染ノ肺ニ於ケル病變ハ輕度ナリシヲ報告シ Jaffe⁽²⁶⁾モ亦之ヲ肯定セリ。反之、Lewis & Margot⁽²⁷⁾ハ剔脾白鼠ハ對照有脾白鼠ヨリ結核菌ニ對シ抵抗強キヲ實驗シ、辻川氏⁽²⁸⁾ハ海猿ニ就キ剔脾後 1 ヶ月ニシテ人型結核菌ヲ接種シ剔脾海猿ハ有脾海猿ニ比シ却テ抵抗強シト謂ヒ、脾臟ハ結核免疫ニ對シ重要ナルモノニ非ズシテ却テ結核菌ニ對シ好培地トナルベシト結論セリ。然レドモ渡邊氏⁽²⁹⁾ノ實驗ニヨレバ、網内系統ヲ廣範圍ニ封鎖スル時ハ、結核菌ニ對スル海猿ノ抵抗力ハ著シク減少セルヲ認メ、戸田氏⁽³⁰⁾ハ墨汁注射家兎ニ於テハ「チフス」菌凝集素產生ハ次第ニ障碍セラル、ニ至ルト謂ヒ、中村氏⁽³¹⁾モ亦「トリパフラビン」液注射スル時ハ遂ニ抗體產生ノ障碍ヲ來スニ至ルト謂フハ、孰レモ網内系ガ免疫學上甚ダ重大ナ位置ニ在ルコトヲ證明スルモノニシテ、上田、原田⁽³²⁾兩氏ハ Adler u. Reimann⁽³³⁾法ニヨリ各種患者網内系機能ノ一端ヲ窺ヒ、結核患者ニ於テハ網内系機能低下ノ傾向アルヲ認メ、現今一般ニ結核ト網内系機能トノ密接ナル關係ヨリシテ、結核患者ニ於テハ機能低下スル説ニ略々一致セリ。然モ余ノ實驗ニ於テ「チモ」注射ガ網内系機能ヲ亢進セシメ、殊ニ機能障碍時ニ於テスラ之ヲ刺戟鼓舞セシメルガ如キ結果ヲ示シタルハ、結核治療ニ當リ甚ダ意義深キ影響ヲ及ボスモノト思考シ得ベシ。

網内系封鎖時ハ生體內酸化機能著シク減退⁽³⁴⁾シ、尿反應ハ酸性トナリ、血清酸中和能減弱⁽³⁵⁾スルハ既ニ一般ニ認ムルトコロナレド、余ノ網内系障碍家兎ハ封鎖高度ナラズ未ダ「アチドージス」ノ狀態ニ達セザルモノ、如ク、尿反應ハ孰レモ著變ヲ示サザリキ。

「チモ」注射ニヨリ各家兎ノ尿量ハ著明ニ増加セルモ、尿量増加ト共ニ尿中各成分ノ排出モ増多スルハ必然ニシテ、利尿劑トシテノ「カフェイン」屬ハ尿量ヲ増加スルト共ニ尿中諸成分ノ増加ヲ來シ、尿中無機成分、例ハ鹽化物排泄ニ就テハ Pototzky⁽³⁶⁾ Loewi⁽³⁷⁾ Grünwald⁽³⁸⁾ 等ガ既ニ實驗的ニ證明シ、又「デウレチン」ニ就テハ尿量ノ増加ト共ニ尿中硫酸排出ノ增量著明ナルコトハ内村⁽³⁹⁾ 及ビ大城兩氏ニヨリ實驗證明セラレ、

之ノ硫酸排出増加機轉トシテ「デウレチン」ガ直接腎臟ニ作用スルノミナラズ、副交感神經系統ニ屬スル硫酸代謝調節中樞ヲモ刺戟スル結果ナラント謂ヘリ。余ノ實驗家兎ニ於ケル尿量ノ増加ト、「エーテル」硫酸排出增量トガ相伴ヒ、然モ網内系障得時ニ於テ尙ホ「エーテル」硫酸排出ノ增量スル現象ハ、「チモ」ガ網内系統ヲ刺戟鼓舞スルト共ニ、副交感神經系統ニ屬スル硫酸代謝調節中樞ヲモ刺戟動員セシムル結果ナラン。

第二編 實驗的結核ニ及ボス作用ニ就テ

第一章 緒論

Ehrlich ニヨリ初メテ Chemotherapie 叫導セラル、ヤ、結核化學的療法ヘノ關心ハ翕然トシテ興リ、各種有機、無機化合物ヲ以テ眞ノ化學的療法ヲ完成セントシ、諸家ノ研究ハ全ク此ノ方向ニ集中セラレ、殊ニ金化合物トシテ Feldノ Aurocanthan, Krysolgan, Triphal 等ノ提唱ニ次デ、Möllgaard ハ Sanoerysin ヲ以テ最モ理想的結核化學的治療劑ナリトシテ世ノ注目ヲ牽キタルモ、多數學者ノ追試ハ之ヲ承認スルニ至ラズ、近時 Solganal ヲ以テ遙カニ無毒ナリトテ賞用セラル、モ、然モ要スルニ金化合物ノ結核治效作用ハ非特殊性刺戟療法ノ域ニ列セラル、ニ至レルモノト見ラル。而シテ各種殺菌消毒劑ニ對シ結核菌ガ甚ダ強キ抵抗力ヲ有スル所以ノモノハ、結核菌體成分トシテ類脂肪體ヲ有スルト、結核組織ハ血管ニ乏シク從ツテ殺菌劑ノ組織内浸透不十分ナルガ爲メナリトセラレ。故ニ結核菌體減ノ爲メニ、此類脂肪體ヲ溶解スベキ各種油類ノ研究ニ向ツテ諸家研鑽ノ報告多數アリテ、何レモ、一定ノ油劑ハ結核菌ノ抗酸性竝ニ發育防止上稍々良好ナル作用ヲ及ボス事ヲ實驗的ニ證明シタルモ未ダ全ク満足スベキ境地ニ達セズ、從ツテ臟器結核ノ臨牀的治療

ニ關シテハ從來ノ消極的方法ニ據リ、未ダ化學的療法トシテ充分ナル手段ヲ見出シ得ザルハ寔ニ遺憾ノ極ミナリ。

E. Hailer⁽⁴⁰⁾ガ1928年、各種殺菌劑ノ結核菌ニ對スル作用ヲ比較研究シ、Chlorthymol ハ0.02%或ハ0.03%ニテ強烈ナル殺菌力ヲ現ハシ、他ノ殺菌劑ニ比シ最モ優レタルコトヲ實驗的ニ證明シタルガ、之ヨリ莫、北大醫化學教室鮎川助教授ハ殺菌力旺盛ナル Chlorthymol ニ著目シ、之ヲ磷酸「エステル」ノ形ニ合成シ、血流中ニ於テ分解セラレズ、各臟器ニ到リテ Organophosphatase ノ作用ニヨリ分解セラレ、4-Chlorthymol ヲ遊離スル事實ヲ實驗的ニ證明シ、生體內殺菌劑トシテ之ガ製劑 Thymophogen ヲ提示シタリ。余ハ該劑ノ生體ニ及ボス影響ヲ觀察シ、第一篇ニ於テ示シタル如キ成績ヲ得、之ヨリ適量ノ連續注射ハ生體ニ無害ナルコトヲ確認セルヲ以テ、更ニ之ガ實驗的家兎結核ニ對シ如何ナル作用ヲ有スルヤニ就キ研究ヲ進メ、些カ見ル可キ結果ヲ得タルヲ以テ茲ニ報告シ、酵素化學ニ立脚セル結核化學的療法ノ一新分野ノ展開ニ資セントス。

第二章 實驗方法

實驗動物ハ凡テ白色健康成熟家兎ヲ用ヒ、當教

室ニ於テ豫メ1週間以上一定ノ雪花菜食餌ヲ以

テ飼養セルモノニシテ、實驗ニ際シテハ各 4 頭ヲ以テ一群トナシ、是等各群ハ全ク同様ノ條件下ニ於テ實驗ヲ行ヘリ。

使用結核菌ハ北大細菌學教室保存ノ毒力強キ人型結核菌 S 株ニシテ Loewenstein 培養基ニ 4 週日培養セルモノヲ用ヒタリ。

結核菌浮游液調製ハ、培養基ヨリ菌體ヲ剝離シ濾紙ヲ以テ水分ヲ除キ正確ニ秤量セル後滅菌瑪瑙乳鉢内ニテ充分細挫シ、菌體ガ一様ニ分離セル後一定量ノ滅菌生理的食鹽水ヲ以テ菌浮游液トナシ、ソノ 0.5ccm 中ニ菌量 0.003mg ヨリ 1.0mg マデヲ含ム如キ各種ノ菌浮游液ヲ調製セリ。

家兎接種法ハ、耳靜脈内及ビ肺臟内ニ直接注入セリ。即チ家兎ヲ仰向ニ固定シ、右或ハ左前胸部ノ中肺野肋間ヲ選ビ、局所ヲ拔毛沃度丁幾塗布酒精消毒後、所要菌浮游液 0.5ccm ヲ徐々ニ注意深ク肺臟内ニ注入セリ。

然ル後一群ハ對照群トシテ操作ヲ施サズ、他ノ一群ヲ試驗群トシテ隔日ニ「チモフーゲン」0.4g ヲ注射シ實驗ニ供セリ。實驗ニ先チテ各家兎ノ體重、體溫竝ニ一般狀態ヲ記載シ、實驗中毎日同様ニ觀察記載シ置キタリ。

觀察ノ期間ハ 30 日間トシ、30 日目ニ試驗竝ニ對照ノ兩群ヲ同時ニ撲殺、直チニ解剖シ、肺臟ハ勿論、腹部諸臟器ニ於ケル病變ノ有無ヲ肉眼

的ニ精査シ、尙ホ諸臟器ハ一部若クハ悉クテ 10%「フォルマリン」液内ニ貯藏シ、必要ニ應ジテ組織的檢査標本作成ニ便ナラシメタリ。

各臟器ニ於ケル罹患程度ノ記載判斷ハ最モ正確慎重ヲ要スル所ニシテ、余ハ觀察主眼ヲ肺臟ニ置キ、佐藤⁽¹⁰⁾教授ノ記載方法ヲ斟酌シ、病變ノ有無ヲ肉眼的ニ精査シ陰性(-)及ビ陽性(+)ノ記號ヲ以テ表ハシ、(+)ノ合計ヲ以テ對照群ト比較セリ。即チ肺臟ニ於ケル結核病變ノ全ク發見シ難キモノヲ(-)トシ、結核結節少數ニ發見シ得ルモノヲ(+)、稍々多數ナルモノ(++)、多數ニ存在スルモノ(++)、甚ダ多數或ハ病變組織ノ高度乾酪化セルモノ存在スルトキハ(+++)ヲ以テ夫々標示セリ。

以上ノ標示法ニ依リ試驗群及ビ對照群ノ各動物ニ就キ肺臟ソノ他諸臟器ニ於ケル病變ノ(+)數ヲ合計シ、方眼紙上ノ小 1 割ヲ以テ(+)1個ニ相當セシメ、之ヲ合計シテ大ナルモノヨリ順次積重ネ、方眼紙ノ左側ハ常ニ試驗群、右側ハ對照群ノ變化程度ヲ夫々示スコト、ナシ、對照群ノ罹患程度ヲ 1 トスル時、之ニ對スル試驗群ノ罹患程度ガ 1 以下ニ圖示セラル、時、ソノ罹患程度ハ對照群ヨリ僅少ナリト推定セリ。

如斯比較觀察ヲ行フト共ニ、各家兎ノ體重、體溫及ビ一般狀態ヲモ監視シ以テ參考トナセリ。

第三章 肺臟内接種試驗成績

第一節 喀痰中ノ結核菌接種

有馬内科入院中ノ肺結核患者喀痰少量ヲ滅菌試驗管ニトリ、住吉氏結核菌分離培養法ニ於ケルガ如ク、7%ノ硫酸水ヲ加ヘ強ク振盪スル時ハ少時ニシテ平等ナル乳劑トナル。溶ケ難キ時ハ再三強ク振盪ス。之ヲ 30 分間靜置シタル後電氣遠心器 1 分間約 3000 迴轉ニテ 20 分間遠心沈澱ス。然ル後上清液ヲ棄テ之ニ滅菌生理的食鹽水ヲ加ヘ振盪後遠心沈澱ス。同様ノ操作ヲ更ニ 1 回繰返ス。即チ 3 回遠心沈澱ス。斯クシテ得タル沈渣ヲ滅菌生理的食鹽水ヲ以テ稀釋シ、1 白

金耳約 100 菌體ヲ數ヘ得ル如キ菌浮游液ヲ調製シ、此ノ菌浮游液 0.5ccm ヲ家兎 8 頭ノ右肋中野ニ注入シ、之ヲ試驗竝ニ對照ノ 2 群ニ分カチ、試驗群ニハ菌接種直後ヨリ 1 ヶ月間ニ亙リ「チモフーゲン」0.4g ヲ滅菌蒸餾水ニ溶解シ、隔日靜脈内ニ注射シ、對照群ニハ「チモフーゲン」注射ヲ施行セズ、此ノ兩群ニ就キ毎日體重、體溫、食慾、運動等ノ一般狀態ヲ觀察記載シ置キタリ。此記載ヲ略記スレバ第 13 表ニ示ス如ク、試驗群ニ於テハ何レモ體重ノ増加ヲ來シタルモ、對照群ニ於テハ第 44、45 號ノ 2 例ニ於テ食

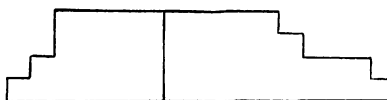
慾、運動稍々衰へ、體重ハ著明ニ減少セリ。兩群各例ノ體溫ニ就テハ著變ヲ認メズ。1ヶ月後是等ヲ撲殺解剖シ諸臟器ニ於ケル結核病變形成度ヲ精査シ、前述ノ記號式ニ依リ第13表ノ如ク表示セリ。兩群各例共左右兩肺野ニ結核病變ヲ明ニ認メ得タルモ、之ヲ對比スルニ試驗群ハ明ニ對照群ニ比シ病變形成ノ輕度ナリシヲ認

メ、殊ニ對照家兔第45號ハ體重ノ[減少甚シカリシト共ニ脾臟ニ轉移セルヲ認メタリ。此表ヲ明瞭ナラシムル爲メ圖型ヲ以テ示セバ第13表附圖型ノ如ク、試驗群ハ對照群ニ比シテ結核病變遙カニ僅少ニシテ「チモフォーゲン」注射ニヨリ結核形成ハ明ニ阻止セラレタルモノ、如ク思惟セラル。

第13表 咯痰ヨリ分離セル結核菌右肺接種

所見 家兔	接種	體重 g	體溫 C°	食慾運動	結核病變度						
					右肺葉			左肺葉		脾	
					上	中	下	上	下		
試驗群	第40號♀	接種前	2490	38.5	良						
		1月後	2770	38.7	..	卅	+	+	-	-	-
		増減	+280								
	第41號♀	前	2430	38.3	良						
		1月後	2920	38.8	..	-	卅	卅	-	-	-
		増減	+490								
	第42號♀	前	2250	38.2	良						
		1月後	2400	38.0	..	+	+	+	+	+	-
		増減	+150								
	第43號♀	前	2680	39.2	良						
		1月後	2810	38.8	..	卅	+	+	+	-	-
		増減	+130								
對照群	第44號♀	前	2780	39.1	良						
		1月後	2000	38.1	稍不良	卅	+	+	-	-	-
		増減	-780								
第45號♀	前	3000	39.2	良							
	1月後	2350	39.0	稍不良	卅	卅	卅	卅	卅	+	
	増減	-650									
第46號♂	前	2620	38.2	良							
	1月後	2890	38.0	..	+	+	+	+	+	-	
	増減	+270									
第47號♀	前	2420	38.3	良							
	1月後	2700	38.7	..	卅	卅	+	+	+	-	
	増減	+280									

第13表 圖型示 試驗 對照



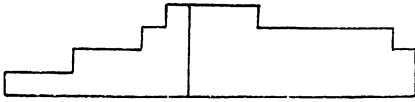
第二節 右肺 0.3mg 菌接種

前節像備試驗ニ於テ稍々興味アル結果ヲ得タルヲ以テ、更ニ接種菌量ヲ正確ナラシメンガ爲メ、

純培養ノ結核生菌ヲ以テ家兔ニ肺結核ヲ罹患セシメ實驗ヲ行ヘリ。

試驗群4頭、對照群4頭トシ各例ノ右肺中野ニ結核菌 0.3mgヲ注入セリ。試驗群ハ菌注入ト同時ニ「チモ」注射ヲ1ヶ月間ニ互リ隔日ニ注射シ、兩群ノ一般狀態ヲ記載シ置キタリ。此記載ヲ1週間毎ニ略記スレバ第14表ノ如シ。即チ試驗群ニ於テハ1例ヲ除ク他凡テ輕度ノ體重増

第14表 圖型示
試 驗 對 照



加テ示シ、一般状態亦良好ニ經過シタルモ、對照群ハ凡テ體重ノ減少ヲ來シ第52號ハ一般状態稍々不良トナリ體重ノ減少亦著明ナリ。兩群體温ハ著變ヲ認メズ。1ヶ月後ニ等ヲ撲殺解剖スルニ各例ニ於テ左右兩肺野ニ結核病變ヲ認メタルモ脾臟、肝臟ニ轉移セルモノナシ。第50號ニ於テハ左肺ニ病變形成ヲ認メズ。此成績ヲ圖示スレバ第14表附圖ノ如ク、試驗群ノ結核病變甚ダ僅少ナリ。本例ニ於ケル8例中ヨリ第49號試驗家兎及ビ第52號對照家兎ノ肺臟病變部ニ於テ可及的變化ノ強度ナル數ヶ所ニ就キ、又其他ノ主要臟器ニ就キ、各小切片ヲ作り、24時間水洗、「アルコール」脱水後「パラフィン」包埋法ニヨリテ5μノ切片標本トナシ、「ヘマトキシリン・エオジン」重複染色法ヲ施シ鏡檢セリ。即チ所見次ノ如シ。

第49號試驗家兎：

肺臟：肺泡隔壁ハ至ル所一様ニ肥厚シ、大部分ノ肺泡ハ原形質ノ「エオジン」ニ濃染セル Grosse Exsudatzellen ノ浸潤著明ニシテ殆ンド空氣ヲ含有セズ、一部ニハ上記 Grosse Exsudatzellen ノ他少許ノ小圓形細胞ノ混在ヲ認ム。ソノ周圍ニハ上皮様細胞、竝ニ多數ノ淋巴球性細胞ノ浸潤アリ。然レドモ、本結核結節附近ニ於テ巨態細胞ノ出現ヲ缺ケリ。

結節ニ近接セル部位ノ血管ニハ充血ノ他著變ヲ認メズ。氣管枝粘膜ニハ核染色不良、或ハ粘膜細胞ノ脱落等アリテ輕度ノ退行性病變ヲ認ムル他特記スベキ變化像ヲ認メズ。

心臟：肉眼ニハ心臟ノ大イサ、形狀尋常、心房内ニ暗赤色ノ流動性血液ヲ容ル。

心筋ハ一般ニ染色可良、筋纖維間ノ毛細管ニ時時輕度ノ鬱血ヲ認ムル他、細胞浸潤、又ハ退行性病變像ナシ。

肝臟：中心靜脈竝ニ肝細胞索間毛細管腔ハ幾分擴張シ赤血球ヲ充タス。肝細胞索ノ配列稍々亂レ肝小葉ハ中心帶、周邊部ノ別ナク細胞ノ境界不定且ツ不明瞭トナレルモノアリ、核ノ濃縮、大小不同、染色度低下セルモノ多數混ズ。クッペル氏星芒細胞中ニハ褐色色素ヲ攝取セルモノアリ。又グリソン氏鞘ニハ細胞浸潤又ハ結締織、膽管上皮ノ増殖等ヲ認メズ。

脾臟：淋巴濾胞ハ概ネ明確ニシテ發育良好、脾竇ハ輕度ニ擴張シ赤血球ヲ充タス。脾髓細胞ニ綠褐色ノ色素沈著アリ。

腎臟：著變ナシ。

副腎：著變ナシ。

第52號對照家兎：

肺臟：病變部ノ肺泡ハ互ニ融合シテ構造不明トナル。健常部ニ近接スル所ニノミ肺泡中ニ脱落上皮細胞、浸潤細胞ヲ含有スル肺炎初期ノ像ヲ呈スル所ヲ認ム。病變ノ大部分ハ上記脱落細胞、纖維性細胞、白血球、淋巴球等雜然ト混在セル病竈ヲ形成ス。所々ニ於テ上記諸細胞ノ崩壞ニ依ル壞死及ビ更ニ高度ナル乾酪化ヲ示ス部位ガ局部的或ハ廣泛ニ散在ス。上記ノ諸變化ハ所謂乾酪性肺炎ノ定型の所見ナリ。又諸所ニ見ラレル肺動脈枝ノ内膜著シク肥厚シ動脈内膜炎ノ像ヲ示スモノアリ。氣管枝腔内ニハ多數ノ脱落上皮細胞ヲ容ル。而シテ粘膜上皮ニハ輕度ノ退行性病變像ヲ認ム。

心臟：特記スベキ變化ナシ。

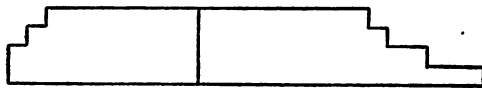
肝臟：中心靜脈及ビ肝細胞索間毛細管ニハ可ナリ高度ノ鬱血アリ、肝細胞索ノ配列ハ異常ナク、クッペル氏星芒細胞ノ肥大セルモノアリ、肝細胞中ニハ核ノ染色不良トナレルモノ、細胞濃縮セルモノ、代償性ニ著シク大トナレルモノ等至ル所ニ散在シ、該變化ハ肝小葉ノ中心部ニ於テ強度ナリ。グリソン氏鞘ニ著變ナシ。

脾臟：淋巴濾胞ニハ著變ナク、脾髓ハ稍々萎縮ス。間質ノ増加、色素ノ沈著等ヲ認メ難シ。

腎臟：絲毬體ニ鬱血ヲ來セルモノ二、三アリタル他著變ヲ認メズ。

試 驗 群	第83號 ♀	前	2150	38.1	良	+	+	+	+	冊	-	
		1月後	2380	38.1	„							
		増減	+230									
	第84號 ♂	前	2080	38.2	良	++	+	+	冊	冊	-	
		1月後	2250	38.2	„							
		増減	+170									
	第85號 ♂	前	1880	38.0	良	++	++	++	++	++	+	
		1月後	2070	38.1	„							
		増減	+190									
	對 照 群	第86號 ♂	前	1680	39.0	良	冊	冊	冊	冊	冊	+
			1月後	1720	38.7	„						
			増減	+40								
第87號 ♂		前	1900	38.2	良	+	+	+	冊	冊	-	
		1月後	2050	38.3	„							
		増減	+150									
第88號 ♂		前	1690	37.8	良	+	+	+	++	冊	-	
		1月後	1910	38.3	„							
		増減	+220									
第90號 ♂		前	1610	38.0	良	+	++	++	冊	冊	+	
		1月後	2000	38.0	„							
		増減	+380									

第 17 表 圖 型 示
試 驗 對 照



第六節 左肺 0.3mg 菌接種

家兎 4 頭宛ヲ試驗及ビ對照ノ兩群トシ、左肺中

野ニ菌量 0.3mg ヲ夫々接種セリ。兩群一般狀
態ハ何レモ良好ニシテ體溫ニ著變ヲ認メズ。
「チモ」注射試驗群中 1 例ノミ體重輕度ニ減少シ
他ハ凡テ著明ニ増加ヲ示シ、對照群中 2 例ハ體
重減少シ、他ノ 2 例ハ増加セリ。解剖シ肺臟病
變ヲ檢スルニ第 18 表ニ示ス如シ。即チ試驗家
兎 2 例ニ於テハ右肺ニ結核病變ヲ認メズ、對照

第 18 表 0.3mg 左肺接種

家 兎	所 見	接 種	體 重 g	體 溫 C°	食慾運動	結 核 病 變 度					
						右 肺 葉			左 肺 葉		脾
						上	中	下	上	下	
試 驗 群	第91號 ♂	接種前	2170	38.2	良	-	-	-	+	-	-
		1月後	2300	38.1	„						
		増減	+130								
	第92號 ♂	前	1920	38.5	良	-	冊	-	冊	冊	-
		1月後	1890	38.4	„						
		増減	-30								
	第93號 ♂	前	1990	38.8	良	-	-	-	冊	+	-
		1月後	2070	38.3	„						
		増減	+80								
	第94號 ♂	前	2250	38.5	良	++	-	+	冊	++	-
		1月後	2710	38.5	„						
		増減	+460								

對 照 群	第95號 ♂	前	2060	38.1	良	+	+	+	卅	卅	-
		1月後	2400	38.5	„						
		増減	+340								
	第96號 ♂	前	2020	38.4	良	+	-	-	卅	卅	-
		1月後	2150	38.5	„						
		増減	+130								
	第97號 ♀	前	2180	38.9	良	+	-	+	+	卅	-
		1月後	2140	38.0	„						
		増減	-40								
	第99號 ♀	前	2010	38.4	良	+	-	+	卅	+	-
		1月後	2000	38.4	„						
		増減	-10								

第 18 表 圖 型 示
試 驗 對 照

圖示スレバ第 18 表附圖ノ如シ。即チ對照群ニ比シテ試驗群ノ結核罹患程度ハ稍々輕度ナレド、一般ニ左肺菌接種試驗例ニ於テハ右肺菌接種試驗例ヨリモ結核發生著明ニシテ、「チモ」注射ニ依ル結核形成阻止作用ハ比較の著明ナラザルモノ、如シ。

ニ於テハ輕度ナレド凡テ右肺轉移ヲ發見シ得タリ。脾臟ニハ兩群各例トモ結節ヲ認メズ。之ヲ

第四章 靜脈内接種試驗成績

第一節 1.0mg 菌接種

前章ニ於テハ家兔胸廓外ヨリ直接肺臟内ニ注射針ヲ突入シ、稍々衝擊のニ生菌ヲ接種セシメタル實驗的家兔肺結核ニ及ボス「チモ」注射ノ影響ヲ追究シ、「チモ」注射試驗家兔ニ於テハ對照ニ比シテ肺臟内結核形成度僅少ニシテ病變進行ハ明ニ阻止セラレタルモノト認メタルヲ以テ、更ニ余ハ家兔耳靜脈内ヨリ血流中ニ菌浮游液ヲ接種シタル實驗的結核家兔ニ就キ、「チモ」注射ノ及ボス影響ヲ追究セリ。

即チ試驗竝ニ對照家兔ヲ夫々 4 頭トナシ、菌量 1.0mg 靜脈内接種後ハ前章ト同様ノ觀察竝ニ「チモ」注射ヲ行ヒタルニ第 19 表ニ示ス如ク、第 104 號 1 例ヲ除ク他凡テニ於テ體重漸減シ、食慾及ビ運動衰へ、對照群中 2 例ハ遂ニ斃死シ、一般狀態甚ダ不良トナルニ從ヒ體重ハ次第ニ稍々下降スル傾向ヲ認ム。斃死竝ニ撲殺家兔解剖所見ハ第 19 表ノ如ク、兩群ニ於テ肺結核病變程

度全ク一致シ、粟粒大結節甚ダ多数ニ散在シ、脾臟内ニ明瞭ニ轉移結節ヲ認メ、各例ニ於ケル罹患程度ハ優劣多寡ノ差ヲ認メ得ザリキ。即チ圖示ヲ省略セリ。

第 19 表 1.0mg 靜脈内接種

所見	接種	體重 g	體溫 C°	食慾 運動	結核病變度			
					肺 左	臟 右	脾臟	
試 驗 群	第101號 ♀	接種前	2500	38.3	良	卅	卅	+
		1月後	2190	38.0	„			
		増減	-310					
	第102號 ♀	前	2600	38.5	良	卅	卅	+
		1月後	2200	37.7	„			
		増減	-400					
	第103號 ♂	前	2680	38.6	良	卅	卅	+
		1月後	2280	37.7	稍不良			
		増減	-400					
	第104號 ♀	前	2360	38.4	良	卅	卅	+
		1月後	2390	37.9	„			
		増減	+30					

對 照 群	第105號 ♀	前	2870	38.6	良	卅	卅	+
		4週後	2350	37.3	不良			
		増減	-520	斃死				
	第106號 ♀	前	3200	38.7	良	卅	卅	+
		1月後	2750	37.8	不良			
		増減	-450	斃死				
	第107號 ♀	前	2510	38.7	良	卅	卅	+
		1月後	2470	37.8	„			
		増減	-40					
	第108號 ♂	前	2910	38.2	良	卅	卅	+
		1月後	2770	37.6	„			
		増減	-140					

第二節 0.8mg 菌接種

靜脈内接種菌量ヲ前節ヨリ稍々減ジ[0.8mg トナシ、試験對照兩群各3頭ノ家兎ニ接種シ、試驗成績ヲ觀察スルニ體重ハ各例トモ著明ニ減少シ一般狀態不良トナリ對照群中1例ハ斃死セリ。解剖所見ハ第20表ノ如ク前節1.0mg 菌接種ノ場合ニ全ク一致シ、「チモ」注射ノ影響ハ全ク認め得ザリキ。依ツテ附圖ヲ省略セリ。

第三節 0.5mg 菌接種

靜脈内接種菌量ヲ更ニ減ジ、0.5mg ヲ以テ6頭ノ家兎ニ接種シ、3頭ヲ試験群トシ「チモ」注射ヲ行ヒ、他ノ3頭ハ對照群トシテ處置ヲ行ハズ、ソノ一般狀態ヲ觀ルニ試験群3頭ハ凡テ體重ノ増加ヲ來シ、食慾、元氣良好ナリシモ、對照群中2例ハ體重ノ減少ヲ來シ、食慾及ビ運動稍々衰ヘタリ。1ヶ月後撲殺解剖スルニ第21表

第20表 0.8mg 靜脈内接種

所見	接種	體重 g	體溫 C°	食慾 運動	結核病變度			
					肺 左	肺 右		
家 兔 試 驗 群	第111號 ♂	接種前	2760	38.8	良	卅	卅	+
		1月後	2530	38.6	„			
		増減	-230					
	第112號 ♀	前	2640	38.3	良	卅	卅	+
		1月後	2350	38.0	„			
		増減	-290					
	第113號 ♀	前	2950	38.6	良	卅	卅	+
		1月後	2670	38.1	„			
		増減	-280					
	第114號 ♀	前	2760	38.7	良	卅	卅	+
		4週後	2150	37.7	不良			
		増減	-610		斃死			
第115號 ♀	前	2150	38.7	良	卅	卅	+	
	1月後	1980	37.9	不良				
	増減	-430						
第116號 ♂	前	2380	38.3	良	卅	卅	+	
	1月後	2050	38.4	„				
	増減	-330						

ニ示ス如ク、試験群中2例ニ於テ結核形成甚ダ僅少ニシテ、他臟器ニ轉移ヲ認メズ、反之、對照群ハ凡テ脾臟轉移ヲ認メ、肺臟結核病變モ甚ダ著明ニシテ之ヲ圖示スレバ附圖ノ如ク一目瞭然タル差異ヲ認ムベシ。即チ0.5mg 菌接種家兎結核ニ於テハ、「チモ」注射ニヨリ結核形成ハ明ニ阻止セラル、モノト認ム。

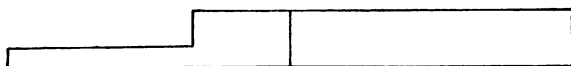
第21表 0.5mg 靜脈内接種

所見	接種	體重 g	體溫 C°	食慾 運動	結核病變度						
					右肺葉			左肺葉		脾	
					上	中	下	上	下		
家 兔 試 驗 群	第121號 ♂	接種前	2290	38.4	良	卅	卅	卅	卅	卅	+
		1月後	2340	38.7	„						
		増減	+50								
第122號 ♂	前	2200	38.7	良	+	+	+	+	+	-	
	1月後	2670	38.5	„							
	増減	+470									
第123號 ♀	前	2870	38.3	良	+	+	+	+	+	-	
	1月後	2990	38.3	„							
	増減	+120									

對 照 群	第124號 ♂	前	2230	38.6	良	卅	卅	卅	卅	卅	+
		1 月後	2160	38.7	„						
		增 減	- 70								
	第125號 ♀	前	2400	38.4	良	卅	卅	卅	卅	卅	+
		1 月後	2280	38.1	稍：不良						
		增 減	-120								
	第126號 ♀	前	2180	38.5	良	卅	卅	卅	卅	卅	+
		1 月後	2240	38.4	„						
		增 減	+ 60								

第 21 表 圖 示 型

試 驗 對 照



續行ニヨル結核病變形成度ヲ觀察スレバ第 22 表ニ見ル如ク、一般狀態ニ於テハ第 128 號ノミ體重増加ヲ示シタル他ハ凡テ減少ヲ來シ、殊ニ對照群ニ於テ著明ニシテ食慾及ビ運動モ稍々不良

第四節 0.03mg 菌接種

結核菌量ヲ甚ダ微量 0.03mg トシ、6 頭ノ家兔靜脈内ニ接種シ、3 頭ヲ試驗群トシ「チモ」注射

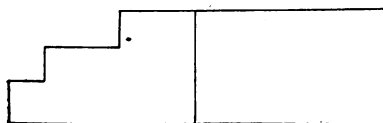
トナレリ。一般狀態不良家兔ニ於ケル體溫ハ稍々下降ノ傾向ヲ示セリ。1 ヶ月後撲殺解剖スルニ肺臟ニ於ケル結核病變甚ダ僅少ニシテ、各肺

第 22 表 0.03mg 靜 脈 内 接 種

所見 家兔	接 種	體 重 g	體 溫 C°	食慾運動	結 核 病 變 度						
					右 肺 葉			左 肺 葉		脾	
					上	中	下	上	下		
試 驗 群	第127號 ♂	接種前	2980	38.7	良						
		1 月後	2800	38.3	„	+	+	+	+	+	-
		增 減	-180								
	第128號 ♂	前	2700	38.3	良						
		1 月後	2810	38.3	„	-	-	+	-	+	-
		增 減	+110								
第129號 ♂	前	3000	38.7	良							
	1 月後	2880	38.8	„	+	+	+	-	+	-	
	增 減	-120									
對 照 群	第130號 ♂	前	2300	38.2	良						
		1 月後	2000	38.0	„	+	+	+	+	+	-
		增 減	-300								
	第131號 ♂	前	2500	38.7	良						
		1 月後	2100	38.1	不良	+	+	+	+	+	-
		增 減	-400								
第132號 ♂	前	2810	38.6	良							
	1 月後	2450	37.8	不良	+	+	+	+	+	-	
	增 減	-360									

第 22 表 圖 型 示

試 驗 對 照



野ニ漸ク 2 乃至 3 個ノ結節ヲ發見スル程度ニシテ、試驗群第 128 號ニ於テハ肺上野ニ結節ヲ認メ得ズ。之ヲ圖示スレバ附圖ノ如ク、試驗群ハ對照群ニ比シテ「チモ」注射ニヨリ結核形成ハ阻止セラレタルモノト認ム。

第五章 文獻考察

以上本篇ノ實驗成績ヲ總括考按セントスルニ當リ、今茲ニ先人探究ノ一端ヲ想起シ、研鑽ノ跡ヲ辿ルハ、後進余等ニ偉大ナル指標ヲ示スモノタルコトヲ信ズ。

1890年 Robert Koch 一ヨリ Goldcyanid ガ結核菌ニ對シ殺菌力ヲ有スト報告セラル、ヤ、各種金屬ニ依ル結核化學的療法ノ研究ハ甚シク諸家ノ興味ヲ喚起シ、東西ヲ通ジ研究ハ廣汎多岐ニ亙リ、幾多貴重ノ業績ヲ齎シ、何レモ結核治療上有力ナル光明ヲ點ジタル觀アリ。

1912年 Roma ニ開催セラレタル國際結核病學會ニ於テ、v. Linden, Meissen u. Strauss⁽⁴¹⁾ ハ實驗的結核海狸ニ對シ銅鹽療法ハ Spezifisch, Parasitotrop ナリト報告シタルモ、間モナク Feld⁽⁴²⁾ニヨリ否定サレ、又 Kolle u. Schlossberger⁽⁴³⁾ハ實驗的白鼠結核ニ於ケル結果ヨリ、銅鹽ノ作用ハ特殊性化學的治療劑ニ非ズシテ Protoplasma-aktivierung ニ依ルモノト主張セリ。Schroeder⁽⁴⁴⁾ハ銅化合物ガ腎炎ヲ惹起セルヲ報告シ、Bürgers⁽⁴⁵⁾, Eggers⁽⁴⁶⁾ハ銅ニハ結核治療效果ナシト謂ヘリ。而シテ金化合物ノミハ諸家ノ注目スルトコロニシテ、初メ Bruck u. Glück⁽⁴⁷⁾, Spiess u. Feld⁽⁴⁸⁾ 等ニヨリ研究サレ、殊ニ Feld ハ Aurocanthan (Monocantharidin-aethylendiaminaurocyanid), Krysolgan (Parorthoauropenolcarbonsäures Natrium), Triphal (Aurothiobenzimidazolcarbonsäures Natrium) ヲ提唱シ、又各方面ヨリ Lopion, Aurophos 等推獎サレ、是等化合物ノ金含有量ハ 23.5%乃至 50%ナリト稱セラレタリ。是等ノ研究ガ刺戟トナリ Copenhagen ノ生理學者 Möllgaard⁽⁴⁹⁾ハ新ター金ト次亜硫酸曹達トノ複鹽タル Sanocrysin ヲ合成シ、之ハ Natrium-aurothiosulfat 一シテ雪白色結晶粉末一シテ、2倍容ノ水ニ溶解シ、此溶液ハ動物膜ヲ通ジテ迅速ナル滲透性ヲ有シ、AuS₂O₃ 「イオン」ハ陰性ニ荷電ヒラレ且ツ動物體內ニ於テハ容易ニ分

解セズ、從ツテ金屬「イオン」又ハ他ノ有毒性ノ物質ガ遊離シテ動物ニ金屬中毒ヲ惹起スルコトナク、又試験管内ニ於テハ百萬倍溶液ニ於テ既ニ結核菌ノ發育ヲ障碍シ、10萬倍液ニ於テハ完全ニ發育ヲ阻止スル作用ヲ有シ、結核菌ニ對シ特殊性親和力ヲ有シ抗酸性ヲ失ハシムル作用アリト謂ヘリ。而モ生體內ニ於テ Aetiotrop 一作用スルヲ以テ Ehrlich ノ考ヘタル如キ結核ノ眞ノ Chemotherapeuticum ナリト主張セリ。初メ Spiess u. Feld モ金鹽ノ作用ハ細菌ヲ直接死滅セシムル如ク考ヘタルモ、間モナクソノ誤リナシヲ認メ金鹽ノ中毒作用ヲ肯定セリ。然レドモ Möllgaard 及ビソノ支持者等ハ Sanocrysin ニヨリ結核菌ガ死滅破壊サレ、Endotoxin ガ遊離シ Toxinaemie ヲ招來シ、之ガ所謂金中毒ト考ヘラレタルモノナリト主張セリ。Möllgaard ノ動物實驗ニ次イデ Secher⁽⁵⁰⁾ガ初メテ人體ニ應用シ良好ナル成績ヲ報告シ、更ニ 148例ノ患者10年間ニ亙ル詳細ナル觀察ノ結果多數ノ輕快例⁽⁵¹⁾ヲ報告セリ。Fritz⁽⁵²⁾モ亦 80名ノ肺結核患者ニ Sanocrysin ヲ用ヒ、他ノ 80名ノ患者ヲ對照例トシ、ソノ治療成績ヲ比較セルニ、試験患者ニ於テハ咳嗽、喀痰ヲ減ジ、體溫降下、體重増加ヲ來シ、喀痰中結核菌ヲ減ジ、對照患者ニ比シ甚ダ良好ナル成績ヲ得タルモ、重症患者ニハ副作用強ク禁忌ナリト報告セリ。Muralt⁽⁵³⁾, Bernard⁽⁵⁴⁾ 等ハ全く副作用ナク有效ナリト謂ヒ、Gravesen⁽⁵⁵⁾ハ Sanocrysin ハ病理學的説明及ビ用量ヲ論外ニ置ケバ結核ニ效果アリト謂ヘリ。Sanocrysin ノ效果ヲ稱揚スル一派ニ對シ、金中毒說ニ重點ヲ置クモノ甚ダ多く、Jannasch⁽⁵⁷⁾, Jesen⁽⁵⁸⁾, Zinn⁽⁵⁹⁾, Gustav⁽⁶⁰⁾, Reventos⁽⁶¹⁾ 等ハ Sanocrysin ノ副作用ト稱スルモノハ即チ金中毒症ニ他ナラズト謂ヒ、使用法ニ就キ注意ヲ喚起セリ。Jansen u. Weber⁽⁶²⁾ハ Sanocrysin 治療患者中重篤ナル尿毒症ヲ併發セルヲ報告シ Weise u. Jakobsohn⁽⁶³⁾ハ精細

ナル動物實驗ニヨリ Sanocrysin ノ作用ヲ追究シ、Möllgaard ノ謂フ如ク結核菌ガ死滅破壊サレ、爲メニ Toxinaemie ヲ惹起スル如キハ考ヘラレズ、試獸ハ重金属中毒ニヨル斃死ニ他ナラズト断定シ、Le. Blanc⁽⁶⁴⁾、Neufeld⁽⁶⁵⁾等モ同様ナル實驗證明ヲ齎シ、Sylvest⁽⁶⁶⁾ハ Sanocrysin ニ依ル死體解剖ニ於テソノ所見ハ金屬中毒死ニ一致セルヲ報告セリ。Heubner⁽⁶⁷⁾、Schroeder⁽⁶⁸⁾、Bacmeister⁽⁶⁹⁾ 等ハ死滅結核菌毒素ガ血行中ニ移行シ、一過性ノ生體反應ヲ招來スト云フ點ニ多大ノ疑問ト否定ヲ與ヘタリ。獨逸ニ於ケル Sanocrysin 調査委員タリシ Klemperer⁽⁷⁰⁾ ハ Möllgaard ノ所說ヲ批判シ、Sanocrysin-behandlung ハ非化學的療法ニ屬スルモノニシテ、「ツベルクリン」療法ト同様ノ機轉ヲ以テ組織ニ作用スルモ使用ニ際シ副作用多シト謂ヒ、而シテ一面ニ於テ結核治療上他ノ多クノ研究ヲ促ス有力ナル動機トモナル故一意義ヲ認メ得ルト謂ヘリ。Goldscheider⁽⁷¹⁾ モ之ニ贊シ「ツベルクリン」療法ノ作用機轉ヲ以テ説明シ、Ulrici⁽⁷²⁾ニ依レバ in vivo ニテ bakteriotrope u. bakteri-zide Eigenschaften ヲ有セズ病的組織或ハ金ニ過敏トナレル組織ノ反應ニ過ギズト主張セリ。Krusius⁽⁷³⁾ ハ眼結核ニ於テ Deist⁽⁷⁴⁾ ハ實驗的結核家兎ニ於テ夫々無効ナリシ結果ヲ報告セリ。Krysolgan 及ビ Solganal ノ創製者 Feld⁽⁷⁵⁾ ハ Sanocrysin ノ構造式ニ疑問ヲ抱キ、Sanocrysin ニ於ケル金「アトム」ハ三價トシテ存在スル如キモ、Feld ノ考ヘニヨレバ此ノ場合金「アトム」ハ當然一價ナラザルベカラズト反駁シ、動物ニ惹起サル、反應ハ即チ金中毒ニ他ナラズト稱シ Sanocrysin ヲ否定セリ。金化合物一般ノ招來スル中毒作用ニ就テ、Heubner⁽⁷⁶⁾ハ金ノ末梢血管ニ及ボス障碍作用ナリトシ、Kapillargifttheorie ヲ以テ説明シタリ。然レドモ Feld ハ結核組織ニ對スル金製劑ノ作用ヲ金「アトム」ニ依ル作用ト考ヘ、血管ニ及ボス障碍ヲモ Katalytische Wirkung ト説明シタルモ Schroeder 等ハ Heubner ノ毛細血管中毒說ニ賛成

セリ。此ノ如ク金ノ作用機轉ニ就テハ甚ダ不明ナル點多カリシモ、最近諸家ノ研究更ニ進展シ、Feld u. Schott⁽⁷⁷⁾、Jungebluth⁽⁷⁸⁾、Kritschewski⁽⁷⁹⁾、Kroo u. v. Jancso⁽⁸⁰⁾ 等ノ研究ニヨリ免疫學的ニ網狀織内被細胞系機能ト關係ツケルニ至レリ。即チ Mesenchym ハ化學的藥物ノ治癒作用ニ對シ重大ナル意義ヲ有シ、主トシテ間質ニ於ケル Histiozyten ガソノ能力ヲ保有シ、之ガ化學的藥物ヲ攝取スルコト明カニシテ、又結核竈ノ周圍ニ於ケル反應性炎衝性變化ニ對シ Histiozyten ハ重要ナル意義ヲ有スルモノナリ。即チ Wanderzelle トシテ化學的藥物ヲ病竈組織ヘ運搬スル能力アリ。此ノ如キ過程ニ於テ網狀織内被細胞系ノ機能ガ未ダ全ク闡明サレザルトハ云ヘ、是等ノ一定細胞群ハ化學的ニ作用サレル藥物ニヨリ必ず影響サレルノミナラズ、全身細胞ガ亦同様ニ作用ヲ受クベキハ Schlossberger⁽⁸¹⁾等ノ認ムルトコロナリ。此ノ故ヲ以テ網狀織内被細胞系ニヨリ金攝取サル、時ハ病體ノ抵抗力ヲ昂メ、主要組織ノ感染ニ對シ拮抗的ニ賦活サレ、侵入病原菌ニ對シ豫防的效果ヲ齎スコト明カナリ。斯クシテ又、金鹽ノ長期間存在スル作用ガ病竈自身ニ達スルコトモ思考シ得ル過程ナリ。諸家ハ金ノ作用ヲ以テ蛋白質、脂肪體、或ハソノ他ノ刺戟劑ニ依ルト同様ナ單純ナル刺戟作用ナリト斷ジタルモ、Schroeder ハ他ノ結核刺戟療法劑トハ異レル有力點ヲ有スルモノト考ヘタリ。Henius⁽⁸²⁾ニ依レバ結核性肉芽組織ニ殊ニ多量ノ金沈著ヲ認メ、Brahn u. Weiler⁽⁸³⁾、Henius u. Weiler⁽⁸⁴⁾ ハ結核家兎肺臟ニ於テ、又眼結核角膜ニ於テ最モ多量ノ金沈著ヲ組織學的ニ證明シタリ。

金ノ排泄ハ主トシテ腎臟ニ依ルモノニシテ、又金ノ中毒作用ニ就テハ、腎臟ノ金含有量多キ程ソノ金製劑ノ中毒作用大ナリト謂ハル。金中毒症狀トシテ主ナルモノハ皮膚發疹、胃腸炎及ビ腎臟刺戟等ニシテ、Möllgaard ハ之ヲ結核菌毒素ニヨル「シヨック」ニ因スルモノナリトシ、結核免疫血清ノ注射ニヨリ阻止シ得ルト稱シタル

モ、Neufeld⁽⁸⁵⁾, Lange, Bruno u. Feld⁽⁸⁶⁾等ハ憤ニ就テノ實驗ヨリ之ヲ否定セリ。斯クシテ金製劑ノ副作用ハ諸家ノ齊シク認ムルトコロトナレルモ、Feld ハ更ニ Sanocrysin ヨリモ無害ナル金製劑トシテ Solganal (金ノ Sulfoxylat-verbinding) ヲ提唱シ、Mandel⁽⁸⁷⁾ハソノ無害有效ナリシヲ實驗證明シ、近時更ニ「オリーブ」油ヲ以テ浮游液トナシ筋肉内注射ヲ行ヒ得ル如ク製セラレ Dumarest, Lebeuf u. Mollard⁽⁸⁸⁾ニ依リ無害ナル如ク報告セラレタリ。Schroeder⁽⁸⁹⁾ハ喉頭結核ニ甚ダ有效ナル成果ヲ擧ゲ、金製劑療法ハ第二期及ビ第三期結核ニ用ヒ得ベク、殊ニ粘膜炎及ビ皮膚結核ニ著效アリト稱シ Krysolgan 及ビ Solganal ヲ以テ障得少キ金製劑ナリト推稱シタリ。Freund⁽⁹⁰⁾ハ肺結核患者ニ用ヒテ腎臟障得ヲ認メズト謂ヒ、Ernst⁽⁹¹⁾, Saegler⁽⁹²⁾, Hacker⁽⁹³⁾等ハ Solganal ヲ賞用シ、尙ホ氣胸療法ト併合スレバ效果更ニ良好ナリト謂ヒ、Harmus u. Edinger⁽⁹⁴⁾, Coste, Forestier u. Bourderon⁽⁹⁵⁾モ Sanocrysin ヨリ副作用少ナシト謂ヘリ。Zinkernagel ハ Solganal B oleosum ノ筋肉内注射ヲ推稱シ、Solganal ヲ多年實驗使用セル Mandel⁽⁹⁷⁾ハ Solganal ニヨリ肺空洞閉塞、結核菌消失等ノ事實ヲ認メ、而シテ之一氣胸療法ヲ併用スル時ハ效果更ニ大ナリト報告セルモ、腸竝ニ腎臟結核ニ於テハ他ノ學者ノ報告ニ一致シ Solganal ハ禁忌ナリト謂ヘリ。Halberkaun ハ Solganal ヲ注射シテ死亡セル患者ヲ解剖シ、注射金成分ノ約20%ガ猶ホ體組織内ニ停滯セルヲ認メ Solganal ト雖モ金製劑ノ使用ニハ深甚ノ注意ヲ要スト警告セリ。蓋シ金製劑ノ功罪ハ相半バシ、Möllgaard 等ガ考ヘタル如キ殺藥作用ハ認メラザルニ至レルモ、組織内金ハ網狀織内被細胞系機能ヲ亢進シ、生體機轉ヲシテ免疫學的ニ賦活シ、非特殊性刺戟療法トシテ注目サレル所トナリシモ、金化合物ニヨル結核化學的療法ノ本質ニ關シテハ、未ダ全ク闡明セラレタルニハ非ズ、更ニ多數ノ實驗研究ニヨリ Chemotherapie ノ完成ヲ期セシ

トスルハ、諸家ノ齊シク希求スルトコロナリ。繚ツテ本邦ニ於ケル諸家ノ Goldtherapie ニ對スル批判竝ニ態度ヲ通覽スルニ、曩ニ斯界ノ權威ヲ集メテ「サノクリジン」調査委員會ヲ設置シ、精細ナル研索ヲ試ミ、之ガ委員會ニ於ケル渡邊⁽⁹⁸⁾、佐藤氏ノ報告ニ依レバ、金中毒甚シクシテ眞ノ化學的療法タル意義ヲ有セズト斷定セラレ、又宮川教授⁽⁹⁹⁾ハ人結核患者52例ニ應用シ45%ノ輕快率ヲ得タルモ、然モ結核ニ對スル特效藥トハ認メ難ク、西洋ニ於ケル諸家ノ批判セル如ク之ハ一ノ刺戟劑ト見做スベキ性質ノモノナリト報告シ、岡氏⁽¹⁰⁰⁾ハ佐藤、白岩兩氏ト共ニ動物實驗ヲ行ヒ、生體內ニ於テ結核菌ヲ死滅セシメ得ザルコトヲ證明シ、化學的療法トハ謂ヒ難シト主張セリ。其ノ他多數ノ實驗者モ略々同様ノ結論ニ達シ、近年之ガ追試使用ノ跡ヲ斷ツニ至レリ。

斯クシテ「サノクリジン」ノ毒作用ヲ恐レタル諸家ハ化學的療法發見ノ至難ナルヲ痛感シ、茲ニ再ビ思考ヲ古來ヨリノ諸種化合物ニ轉ジ、何等カノ進展ヲ求メントセリ。即チ古來ヨリ結核化學的療法劑トシテ用ヒラレタルモノハ先ヅ有機化合物トシテハ各種ノ色素、「クレオソート」、「グアヤコール」及ビ是等ノ誘導體、脂肪及ビ脂肪酸、大楓子油、「エーテル」性油、「ベンツォール」核ヲ有スル簡單ナル有機化合物、及ビ有機金屬化合物、「アルカロイド」等ニシテ、又無機化合物トシテハ金屬鹽類及ビ「コロイド」金屬、沃度及ビ沃度化合物等ヲ擧ゲ得ラルベシ。是等有機無機化合物ヲ以テ試ミラレタル化學的療法ニ關スル報告ハ甚ダ多數ニ上リタルモ、未ダ何レモ完成ノ域ニ達セズ、本邦ニ於ケル結核化學的療法ノ研究ハ既ニ傳染病研究所佐藤教授ニヨリ精細ニ追究セラレ、同教室ヨリ幾多貴重ノ業績相踵イデ發表セラレツ、アリ。曩ニ佐藤教授⁽¹⁰¹⁾ハ門下ノ青木氏ト共ニ同「モル」溶液ノ金、銀、銅、砒素、蒼鉛、「アンチモン」化合物ノ實驗的結核ニ及ボス影響ヲ檢シ、金、銀、銅ハ溶液ニ於テハ金屬陽「イオン」トシテ遊離スル傾向アルニ反

シ、砒素以下ノモノハ金屬ノ酸化物トシテ陰「イオン」トナリ遊離スル傾向ヲ認メ、實驗的結核ニ就テハ對照ニ比シテ前者ヲ注射セル場合結核罹患度輕微ナリシニ、後者ノモノヲ用ヒタル例ニ於テハ對照ヨリ反ツテ結核罹患高度ナリシヲ發見シ、溶液中ノ「イオン」狀態ガ結核罹患程度ニ影響スルコトヲ暗示シ、青木氏⁽¹⁰²⁾ハ更ニ血液毒「フェニールヒドラゼン」ガ脂肪及ビ類脂肪體ニ可溶性ニシテ、且ツ之ニヨリ惹起サレタル貧血動物ニ於テハ組織學的ニ結核形成ニ重要ナル意義ヲ有スル網狀織内被細胞系ノ增生ヲ來ス等ノ點ニ著眼シ、同物質注射ニヨリ實驗的結核海狸ノ結核病變形成ノ推移ヲ追究シ、鹽酸「フェニールヒドラゼン」貧血海狸ハ、對照ニ比シ結核病變形成ニ阻止的作用ヲ有シタルヲ認メ、之ヲ報告セリ。之ニ由來シテ諸種化合物ニヨル貧血ノ實驗的結核ニ及ボス影響ニ就テ多クノ⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁴⁾業績出デタリ。「フェニールヒドラゼン」ハ1個ノ「ベンツ、ール」核ヲ有スル簡單ナル化合物ニシテ、ソノ遊離鹽基ハ油性ニシテ類脂肪體溶解性ヲ有スルヲ以テ更ニ井村氏⁽¹⁰⁶⁾ハ類脂肪體溶解性ニ注目シ、之ガ油性藥品トシテ各種「エーテル」性油劑ヲ選ビ用ヒ、實驗的結核海狸ニ及ボス影響ヲ追究シ、良好ナル結果ヲ得タリ。之ヨリ早く遠藤⁽¹⁰⁷⁾、石川兩氏ハ「ツューデル」油、「メントール」油、「テルベンチン」油等ヲ用ヒテ、培養基上ニ於ケル結核菌發育ヲ檢シ、油劑ヲ用ヒタル場合ハ著シク發育ノ阻害セララル、ヲ認メ、

戶田氏⁽¹⁰⁸⁾モ同様ノ報告ヲ齎シ、八谷氏⁽¹⁰⁹⁾ハ「メントール」油ノ一定量投與ハ實驗的結核白鼠ニ對シ好影響ヲ及ボスト謂ヘリ。更ニ又佐藤教授⁽¹¹⁰⁾及ビ安藤氏ハ酸化還元電位ノ一程度以下ニ低キ物質、即チ Nile blue, Indigo-di-sulphonic Potassium, Neutral red, Safranin 等ガ結核形成阻止作用ヲ有スト實驗的ニ證明シタリ。而シテ同門下ノ柳澤氏⁽¹¹¹⁾ハ同教室ニ於ケル化學的療法藥物ヲ通覽シ、是等藥物ハ何レモアル程度ノ還元作用ヲ有スル點ニ興味ヲ感ジ、藥物ノ還元作用ト結核トノ間ニ何等カノ關係アルベキヲ豫想シ、化學的構造ノ極メテ簡單ナル諸種ノ無機還元物質9種ヲ選ビソノ結核ニ及ボス影響ヲ檢シ、「チオ」硫酸曹達ハ結核形成ヲ著シク阻止シタルモ、鹽化第一「マンガン」、硫化「ナトリウム」、亞硝酸曹達ハ反ツテ病變形成ヲ促進スル等ノ事實ヲ發見證明シ、「サノクリジン」ノ結核有效成分ハ、「サノクリジン」ノ分子中ノ「チオ」硫酸曹達ニ依存スルニ非ザルヤト述ベタリ。茲ニ Walbum⁽¹¹²⁾ガ實驗的ニ證明シタル如ク「マンガン」鹽、或ハ鐵鹽ハ實驗的結核ニ影響全ク無シト謂ヒ、Helms⁽¹¹³⁾ガ鹽化第一「マンガン」ハ結核患者ニ有效ナリト報告セル如ク、化學的療法藥物ノ結核ニ對スル作用ハ必ズシモ一元的ニ決定シ得ザルモノ、如ク、結核化學的療法ノ完成ハ、基礎的諸要的ノ闡明ト共ニ愈々困難ヲ加ヘ、茲ニ余等ノ新ナル基礎ニ據ル酵素化學的考察ノ從爲ナラザルヲ信ズルモノナリ。

第六章 總括竝ニ考按

以上ノ實驗的家兎結核ニ於ケル試驗成績ヨリ Mono-4-Chlorthymylphosphorsäures Natrium (Thymophogen) ノ影響ヲ總括スルニ、比較的少量菌ヲ以テ結核感染ヲ行ヒタル場合ニハ、對照ニ比シテ著明ナル結核病變形成阻止作用ヲ有スルモノト認メ得タリ。

抑モ、生體內殺菌ノ目的ヲ以テ直接生體內ニ移入セララル、藥物ハ、毒力少ク然モ細菌ニ對シテハ強キ親和性ヲ有スルコト第一ノ必須條件タ

リ。各種金化合物ガ、結核化學的療法藥劑トシテ夫々一曙光ヲ與ヘタルハ事實ナルモ、其ノ中毒副作用恐ルベク使用危険ナリト斷定セララル、ニ至レリ。茲ニ於テ鮎川氏ガ Chemotherapie ノ基礎ニ立脚シ Parasitotropie ヲ高メ、Organotropie ヲ減少セシメンガ爲メ、殺菌劑トシテ Phenolgruppe ニ著目シタルハ甚ダ妥當ナリト謂フベシ。「フェノール」類ノ殺菌力ト化學構造トノ關係ハ藥物學的ニ甚ダ明瞭ナル解答ヲ與

フル所ニシテ、鮎川氏ハ之ヲ化學的操作ニヨリ一層殺菌力ヲ増大セシメ且ツ毒力ヲ減少セシメントシテ Chlorthymol ヲ合成シ、in vitro ニ於テ結核菌ニ對シ強力ナル殺菌ヲ示セルヲ知り、而シテ此ノ Chlorthymol ヲ生體ニ無害ナラシムル爲メ Mono-4-chlorthymylphosphorsäures Natrium ニ合成セリ。而シテ之ガ血清ニ依リテハ毫モ分解サル、コトナク、各臟器磷酸酵素ニヨリ分解シ、4-Chlorthymol ヲ遊離スルハ鮎川氏ノ化學實驗ニヨリ明快ニ證明セラレタル事實ニシテ、余モ其ノ實驗ヲ共ニシ、分解過程ニ於テ 4-Chlorthymol ガ特有ノ芳香ヲ放チ分解ノ進行ヲ認め、之ヲ 36°C ノ恒温器ニ 10 日間放置セル後石油「エーテル」ト共ニ振盪シテ遊離 4-Chlorthymol ヲ抽出シ、石油「エーテル」ヲ蒸發セシムレバ 4-Chlorthymol ノ美シキ無色菱形板狀ノ結晶ヲ得タルヲ以テ「チモフォーゲン」ノ化學分解ヲ承認スルモノナリ。

斯クシテ余ハ此ノ「チモフォーゲン」ヲ以テ實驗的結核ニ及ボス影響ヲ檢シ、總括的ニ良好ナル結果ヲ得タルモ、蓋シ結核治療ニ於テモ、他ノ細菌ニ對スルト同様、ソノ菌數、菌毒力、殺菌劑ノ強弱ニヨリ成績ヲ左右セラル、ハ既ニ細菌學ノ教フル所ニシテ、余ノ實驗ニ於テ接種菌量僅少(0.6mg 以下)ナル場合ハ對照ニ比シ、結核病變形成ハ著明ニ防止セラレタルモ、菌量大トナルニ從ヒテ對照トノ比較差異ハ僅小トナル傾向ヲ示セリ。殊ニ第四章第一節ニ於ケル靜脈内大量接種(1.0mg)ノ場合ヲ見ルニ、試驗、對照兩群共高度ノ結核形成ヲ招來シソノ多寡判別ヲ難カラシメ、「チモフォーゲン」ノ結核形成阻止作用ノ影響ヲ認め得ザリキ。即チ家兔ニ於ケル實驗的結核感染ガ菌量 0.6mg 程度以下ニ依ル場合ニハ、「チモフォーゲン」ニヨリ結核病變形成ハ著明ニ阻止セラルモノト認め得タルモ、蓋シ肺臟内ニ於ケル殺菌機轉ニ關シテハ簡單ニ斷定シ盡サレザルモノ、如ク思惟セラル。

即チ試験管内磷酸酵素ノ存在ニヨリ 4-Chlorthymol ヲ遊離シ強烈ナル殺菌作用ヲ及ボスベキ

「チモフォーゲン」モ生體內ニ於テハ殺菌作用充分發揮シ得ザルモノ、如ク、殊ニ肺臟ハ心臓ニ最も近接シ、其ノ循環血流速度ハ他臟器ニ比シテ甚ダ速カニシテ肺臟内血管分布亦稠密ニシテ、「チモフォーゲン」ガ遊離分解セラレズシテ通過スル量相當アルベク、又肺臟内ニ於テ分解遊離ヲ完行シタリトスルモ、有效成分 Chlorthymol ノ排泄ハ甚ダ速カニシテ、結核病竈ニ停滯シソノ特殊偉力ヲ發揮シ得ザルガ如キ狀態ニ在ルナラン。第一篇ニ於テ余ハ Chlorthymol ガ生體解毒機轉ニヨリ甚ダ速カニ合成排出ノ運命ヲ辿ルヲ證明シタルガ Schröder u. Vollmer⁽¹⁴⁾モ「ゲアヤコール」ノ排泄及ビ臟器中ノ分布ヲ檢シ、24 時間ニシテ尿中ニ速カニ排泄セラレ、肺臟ニ於テハ投與 1 時間ニシテ含量著明トナリタルモ、肺臟内ニ蓄積セラル、コトナシト謂ヘルヲ以テ、Chlorthymol 獨自ノ作用モ之ヲ遂行シ得ザル狀態トナルモノト認めラル。

結核竈ハ又血管ニ乏シク從ツテ藥物ノ侵襲ハ殆ンド不可能ナル如ク思惟セラルベキモ、既ニ Jessen⁽¹⁵⁾ノ實驗ニヨレバ色素連續注射スル時ハ遂ニ粟粒性「ネクローゼ」竈ノ中ニマデ色素ノ侵入セル事實ヲ證明シタル如ク、注入藥物ノ量ト時間ニヨリテハ必ズヤ菌體ト藥物トノ結合ハ可能ナルベク、即チ Chemotherapie ノ高唱セラル、所以ナリ。

化學的療法ノ目的ニ合致スト思惟セラル、藥物ガ、理論的ニ細菌ニ對シ親和性ヲ確保スルト共ニ、一面生體各組織ヲ障碍セザルハ勿論、進ンデ組織ノ機能亢進ヲ齎シ、或ハ抗體產生等ニマデ關與スル所アラバ、人體ニ適用スル藥物トシテ完全無缺ナルモノト謂ヒ得ベシ。金製劑ノ王座ニ位シタル「サノクリジン」ガソノ金中毒作用ノ故ヲ以テ敬遠サレタリト雖モ、該物質ノ網狀組織内被細胞系統ニ對スル刺戟トシテノ價值ヲ認め得ベク、功罪相半スル點諸家ノ等シク認ムル所ナリ。最近 Havas⁽¹⁶⁾ハ Adler⁽¹⁷⁾、Stefko⁽¹⁸⁾等ノ所說ニ一致シテ、肺結核ノ發展ハ肺組織ノ「アレルギー」性狀態ニ關係スルモノニシテ、之

ハ又網狀織内被細胞系統ノ機能ニ左右サレル所甚大ナリト謂ヒ、結核ノ新シキ擴大ヲ防止セントスルナラバ、「サノクリジン」ノ少量ヲ病竈ノ一時休止期ニ注射シ、網狀織内被細胞系統ヲシテ刺激賦活セシメ置クコト必要ナリト唱へタルガ、余ノ實驗ニ於テ「チモフ、ーゲン」ガ網狀織内被細胞系統ヲ鼓舞シ、機能ヲ稍々亢進セシムルガ如キ成績ヲ得タルハ、結核ガ網狀織内被細胞系統機能ト重要ナル關係ニ在リト謂ハレル折柄、甚ダ満足スベキ結果ヲ得タルモノト思惟セリ。

「チモフ、ーゲン」ガ生體ニ無害ニシテ、然モ結核形成ニ阻止的作用ヲ有スルハ、余ノ組織學的所見ニ依ツテ殊ニ明瞭ナレドモ、偶々、吉田氏⁽¹⁹⁾

ハ實驗的子宮結核ニ及ボス「チモフ、ーゲン」ノ作用ヲ精査シ、試獸ニ於テハ子宮結核形成ハ完全ニ阻止サレタリト甚ダ驚クベキ好成績ヲ報告シタルガ、余ノ肺結核ニ於ケル實驗成績ト比較シ、余ハ肺結核治療ノ益々難事タルコトヲ痛感シ、結核化學的療法完成ノ彼岸甚ダ遙カナルヲ覺エタレドモ、余ハ更ニ各種「ハロゲン」ノ附加等ニヨル殺菌劑ノ研究ニ進ムベキ用意アリ、今余ハ茲ニ藥物學及ビ酵素化學ニ立脚セル新結核治療劑ヲ以テ稍々良好ナル實驗成績ヲ擧ゲ得タルヲ以テ、之ヨリ更ニ新意圖ニ據リ結核治療上發展進歩ヲ促シ得バ余ノ最モ欣快トスル所ナリ。

第七章 全篇ノ結論

以上第一篇及ビ第二篇ニ於ケル「チモフ、ーゲン」ノ生體竝ニ實驗的結核ニ及ボス影響ヲ追究シ、余ハ次ノ如キ結論ヲ得タリ。

即チ生體ニ及ボス影響トシテ

- 1) 家兎ニ於テ「チモフ、ーゲン」Pro. Kg 0.2gヲ連續注射スルモ障碍ヲ來サズ。家兎最小致死量ハ Pro. Kg 0.8gト認ム。
- 2) 海狸腹腔内注射ハ甚シキ炎衝ヲ惹起ス。
- 3) 「チモフ、ーゲン」注射ニヨリ、赤血球、白血球、血色素量ハ増加シ、殊ニ淋巴球ノ増加著明ナリ。
- 4) 「チモフ、ーゲン」注射ハ赤血球沈降速度ニ著明ノ動搖ヲ來サズ。
- 5) 「チモフ、ーゲン」注射ニヨリ尿中「エーテル」硫酸量ハ著明ニ増加シ、又ソノ排出機轉ハ甚ダ速カニ作用ス。
- 6) 網狀織内被細胞系機能障碍家兎ニ於テモ「チモフ、ーゲン」注射ニ依リ、尿中「エーテル」硫酸量ハ著明ニ増加ス。

7) 「チモフ、ーゲン」ハ生體內ニ於テ分解セラレ、「クロールチモール」ヲ遊離シ、更ニ「エーテル」硫酸ニ合成セラレ尿中へ排出セラル。

更ニ實驗的結核ニ及ボス作用トシテ、

- 1) 肺臟内直接菌接種家兎 (菌量 0.1mg 乃至 0.8mg)ニ於テハ、接種ガ左右肺何レノ場合ニテモ結核病變形成ヲ著シク阻止ス。
- 2) 耳靜脈内接種ニ於テハ、接種菌量 0.8mg 以上ニテハ結核病變形成ニ何等影響ヲ及ボサズ。0.6mg 以下ニテハ明ニ結核病變形成ヲ阻止ス。
- 3) 結核病變形成阻止作用ハ結核感染度ト藥物ノ使用法トニ密接ナル關係ヲ有スルモノト認ム。

摺筆ニ當リ本研究主題ヲ與ヘラレ終始御懇篤ナル御指導竝ニ御校閲ヲ賜リタル恩師有馬教授ニ滿腔ノ謝意ヲ表シ、併セテ助言ヲ惜マザリシ鮎川博士ニ深謝ス。

(本論文要旨ハ第 14 回日本結核病學會總會ニ於テ演說セリ)

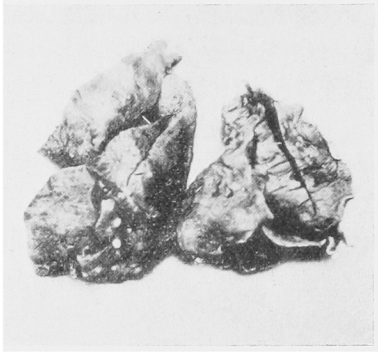
主 要 文 獻

1) 鮎川、皮膚科及泌尿器科雜誌. 第 30 卷. 第 12 號. 昭和 5 年. 2) Baumann, Zeits. f. Phys.

Chem. Bd. 6. 1882.

3) Folin, J. of Biol. Chem. Vol. 1, 1906. 4) Autenriet u. Zoltan

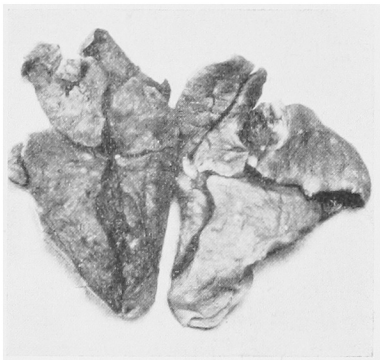
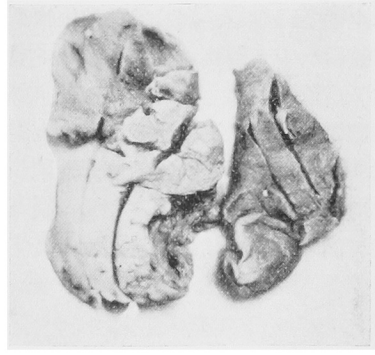
肺 臟 所 見

試 驗 例
第 49 號

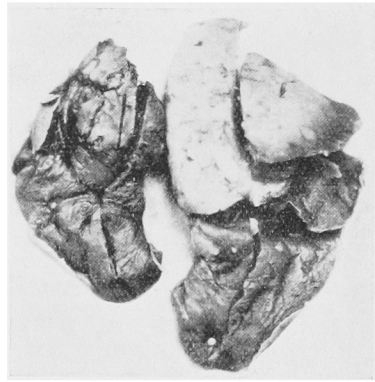
第 50 號



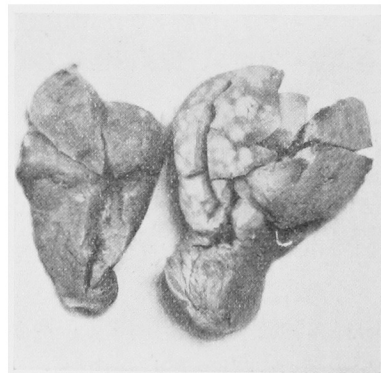
第 51 號

對 照 例
第 52 號

第 54 號



第 55 號



von Vamossy, Zeits. f. Phys. Chem. Bd. 25. 1898. 5) Forrai, Bioch. Zeits. Bd. 142, 1923. 6) Demuth, Bioch. Zeits. Bd. 159, 1925. 7) 梅野, Bioch. Zeits. Bd. 231, 1931. 8) 南, 大阪醫學會雜誌. 第31卷. 第4號. 昭和10年. 9) 赤松, 日本生化學會會誌. 第7卷. 昭和7年.

10) 片瀬, 川村, 佐多博士記念論文集. 大正9年. 4月. 11) 鈴木, 大阪醫學會雜誌. 第21卷. 第7號. 大正11年. 12) 齋藤, 大阪醫學會雜誌. 第19卷. 第6號. 大正9年. 13) 黒川, 大阪醫學會雜誌. 第21卷. 第7號. 大正11年. 14) 栗原, 大阪醫學會雜誌. 第30卷. 第1號. 昭和6年.

- 15) **Baumann**, Pflüg. Arch. Bd. 12, 1886. 16) **Pelkan u. Whipple**, J. of Biol. Chem. Vol. 50, 1922. 17) **Händel**, Zeits. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, 1924. 18) **中谷**, 大阪醫學會雜誌. 第26卷. 第5號. 昭和2年. 19) **内田**, 辻内科甲狀腺論文集. 第1卷. 20) **宮崎**, 大阪醫學會雜誌. 第24卷. 第4號. 大正14年. 21) **宮崎**, 大阪醫學會雜誌. 第28卷. 第3號. 昭和4年. 22) **吉中**, 岡山醫學會雜誌. 第46卷. 第8號. 昭和9年. 23) **長谷川**, 大阪醫學會雜誌. 第26卷. 第2號. 昭和2年. 24) **Schröder**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 12, 1909. 25) **Foot**, J. of exp. Med. Bd. 33, 1921. 26) **Jaffe**, Amer. Rev. of Tbc. Vol. 13, 1926. 27) **Lewis & Margot**, J. of exp. Med. Vol. 19, 1913. 28) **辻川**, 結核. 第6卷. 第12號. 昭和3年. 29) **渡邊**, 日本外科學會雜誌. 第31回. 第5號. 昭和5年. 30) **戸田**, 微生物學雜誌. 第21卷. 第8號. 昭和2年. 31) **中村**, 熊本醫學會雜誌. 第6卷. 第6號. 昭和5年. 32) **上田, 原田**, 日本內科學會雜誌. 第16卷. 第8號. 昭和3年. 33) **Adler u. Reimann**, Zeits. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47, 1925. 34) **谷口, 田淵**, 大阪醫學會雜誌. 第32卷. 第6號. 昭和8年. 35) **村上**, 熊本醫學會雜誌. 第6卷. 第6號. 昭和5年. 36) **Pototzky**, Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 91, 1902. 37) **Loewi**, Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm. Bd. 48, 1902. 38) **Grünwald**, Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm. Bd. 60, 1909. 39) **内村, 大城**, 實驗藥物學雜誌. 第11卷. 第3號. 昭和11年. 40) **v. Linden, Meissen u. Atrauss**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 23, 1912. 41) **Feld**, D. m. W. Jg. 39, 1913. Mün. m. W. Jg. 61, 1914. 42) **Kolle u. Schlossberger**, Z. Hyg. Bd. 100, 1923. 43) **Schröder**, Tuberkulose Jg. 8, 1928. 44) **Bürgers**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 57, 1924. 45) **Eggers**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 29 u. 47, 1914, 1921. 46) **Bruck u. Glück**, Mün. m. W. Jg. 60, 1913. 47) **Spieß u. Feld**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 30, 1914. D. m. W. Jg. 40, 1911. 48) **Møllgaard**, Kongresztbl. f. inn. Med. Bd. 39, 1925. Brit. med. J. No. 3355, 1925. 49) **Secher**, Kongresztbl. f. inn. Med. Bd. 39, 1925. 50) **Secher**, Kl. W. Jg. 7, 1928. 51) **Secher**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 75, 1930. 52) **Fritz**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 73, 1930. 53) **Muralt**, Schw. m. W. Jg. 57, 1927. 54) **Bernard**, Arch. Med. Mil. 1927. 55) **Gravesen**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 75, 1930. 56) **Jannasch**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 64, 1926. 57) **Jessen**, Mün. m. W. Jg. 73, 1926. 58) **Zinn**, D. m. W. Jg. 52, 1926. 59) **Gustav**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 66, 1927. 60) **Reventos**, Rev. Méd. Barcelona 1927. 61) **Jansen u. Weber**, Kl. W. Jg. 5, 1926. 62) **Weise u. Jakobssohn**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 66, 1926. 63) **Le Blanc**, Mün. m. W. Jg. 73, 1926. 64) **Neufeld**, D. M. W. Jg. 52, 1926. 65) **Sylvest**, Kongresztbl. f. inn. Med. Bd. 40, 1925. 66) **Heubner**, Kl. W. Jg. 4, 1925. 67) **Schröder**, Zeit. f. Tbk. Bd. 42, 1925. 68) **Bacmeister**, D. M. W. Jg. 51, 1925. 69) **Klemperer**, Therap. d. Gegenw. Jg. 66, 1925. D. M. W. Jg. 52, 1926. 70) **Goldscheider**, D. M. W. Jg. 52, 1925. 71) **Ulrici**, Kl. W. Jg. 1 u. 5, 1925, 1926. 72) **Krusius**, D. M. W. Jg. 51, 1925. 73) **Deist**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 62, 1925. 74) **Feld**, Kongresztbl. f. inn. Med. Bd. 40, 1925. 75) **Heubner**, D. M. W. Jg. 39, 1913. Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 59, 1924. 76) **Feld u. Schott**, Z. Hyg. Bd. 107, 1927. 77) **Jungebluth**, Z. Hyg. Bd. 107, 1927. 78) **Kritschewsky**, Zbl. Bakt. Bd. 104, 1927. 79) **Kroo u. von Jancso**, Z. Hyg. Bd. 112, 1931. 80) **Schlossberger**, Zbl. Bakt. Bd. 110, 1929. 81) **Henius**, Zeit. f. Tbk. Bd. 45 u. 58. 82) **Brahm u. Weiler**, Bioch. Z. Bd. 197, 1928. 83) **Henius u. Weiler**, Bioch. Z. Bd. 214, 1929. 84) **Neubeld**, D. M. W. Jg. 52, 1926. 85) **Lange, Bruno u. Feld**, Z. Hyg. Bd. 106, 1926. 86) **Mandel**, Zeit. f. Tbk. Bd. 61, 1931. 87) **Dumarest, Lebeuf u. Mollard**, J. Méd. Lyon 1931. 88) **Schröder**, Tuberkulose Jg. 13, 1933. 89) **Freund**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 68, 1928. 90) **Ernst**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 69, 1928. 91) **Saegler**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 71, 1929. 92) **Hacker**, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 66, 1927. 93) **Harmus u. Edinger**, Tuberkulose Jg. 11, 1931. 94) **Coste, Forestier u. Bourderon**, Zbl. ges. Tbcfors. Bd. 37, 1932. 95) **Zinkernagel**, Beit. f. Kl. Tbk. Bd. 86, 1935. 96) **Mandel**, Zeits. f. Tbk. Bd. 61, 1931. Ztbl. ges. Tbcfors. Bd. 35, 37, 42, 1931, 1932, 1935. 97) **渡邊, 佐藤**, 結核. 第5卷. 第6號. 昭和2年. 98) **宮川**, 結核. 第5卷. 第6號. 第8號. 昭和2年. 99) **岡, 佐藤, 白岩**, 結核. 第5卷. 第6號. 昭和2年. 100) **佐藤, 青木**, 結核. 第6卷. 第5號. 昭和3年. 101) **青木**, 實驗醫學雜誌. 第13卷. 第8號. 昭和4年. 102) **黒屋**, 實驗醫學雜誌. 第13卷. 第8號. 昭和4年. 103) **白井**, 實驗醫學雜誌. 第14卷. 第6號. 昭和5年. 104) **佐藤, 南, 井村**, 結核. 第9卷. 第5號. 昭和6年. 105) **井村**, 上海自然科學研究所彙報. 第3卷. 1933.

107) 遠藤, 石川, 結核. 第4卷. 第6號. 大正15年. 108) 戸田, 滿洲醫學雜誌. 第7卷. 第5號. 昭昭2年. 109) 八谷, 原澤, 小野, 結核. 第6卷. 第12號. 昭和3年. 110) 佐藤, 安藤, 實驗醫學雜誌. 第18卷. 第5號. 昭和9年. 111) 柳澤, 實驗醫學雜誌. 第20卷. 第6號. 昭和11年. 112) Walbum, Z. Immunfors. Bd. 47, 1926. 113) Helmus, D. M. W. Jg. 51, 1925.

114) Schröder u. Vollmer, Arch. f. exp. Pharm. Bd. 168, 1932. 115) Jessen, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 72, 1929. 116) Havas, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 85, 1934. 117) Adler, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 80, 1932. 118) Stefko, Beit. z. Kl. Tbk. Bd. 82, 1933. 119) 吉田, 日本婦人科學會雜誌. 第31卷. 第5號. 昭和11年.