

Squalin (C₃₀H₅₀) = 關スル實驗補遺

(主トシテ結核治療劑トシテノ生化學的 活性問題ニ就テ) (特掲)

東京 鴻上病院

醫學博士 鴻上慶治郎

(昭和 13 年 7 月 1 日受領)

目 次

緒 言	結 論
第 1 章 Squalin 製出ニ要スル容器ノ問題	文 獻
第 2 章 Squalin ノ活性度ヲ測定スル標準	

緒 言

著者ハ、既ニ結核誌上ニ於テ、Squalin ニ就テ種々ナル方面ヨリ實驗攻究セル顛末ヲ詳細ニ發表シタルガ、就中、Squalin ノ生化學的性能ノ問題ハ、其ノ當時ニモ記載シタルガ如ク、其ノ性能ノ點ニ於テ、將又、其ノ機轉等ニ於テ、眞ニ變現出沒曰ク端倪スベカラズ、其ノ眞諦ヲ把捉スルコト實ニ難澁ノモノナリシガ、大體ニ於テ、既述セルガ如キ要綱ニ依ル時ハ Squalin ノ生化學的活性問題ニ對シテ、其ノ全般ヲ盡シ得ズトスルモ、其ノ眞髓ノ大半ハ之ニ由ツテ達成シ得タ。即チ Squalin ノ生化學的ニ活性ヲ示ス所以ハ、一ツニ懸ツテ、適當ニ酸化機構ノ進展セル原料ヨリ適切ナル減壓蒸餾法ニ依ツテ之ヲ分取スルト云フ 要點ニ歸著スル。然シ乍ラ、其後は等永年ノ智見ヨリ得タル妙諦ニ從ツテ

Squalin ヲ分取スルモ、由ツテ得タル Squalin ガ、必ズシモ其ノ生化學的性能上ニ於テ均等ナラズ。例ヘバ其ノ動物實驗上ノ成績ニ於テ、或ハ試験管内ノ成績ニ見テ、或ハ又、之ヲ直接人體ニ使用シタル場合ノ效果等ニ於テ、毎常歸一、均等ナラズ、往々其ノ結果ニ隔段ノ相異點ヲ認ム。抑々、斯ク性能上ニ時トシテ差異ヲ惹起スルコトアルハ、其ノ因那邊ニアルヤ、未ダ闡明シ得ザル微妙ナル處ニ或ル祕密ガ包藏セラルルモノナラント感じ、爾後實驗ヲ各方面ニ向ツテ重ネタル結果、此ノ點ニ關シ、尙ホ不足不備ナル要項ノ存在セルコトヲ認メタルガ故、茲ニ之ヲ補綴シテ諸彦ノ參考ニ資セントスル所以デアル。

第 1 章 Squalin 製出ニ要スル容器ノ問題

余等ハ既ニ前著ニ於テ生化學的ニ活性ヲ示ス Squalin ヲ得ル爲ニ必要ナル要項ハ仔細ニ互ツテ實驗的ニ追究之ヲ公ニシタガ、其後實驗ヲ繼續スルニ當ツテ、尙ホ茲ニ逸脱セラレタル一ツノ重用ナル Factor ノアルコトヲ認メタ。ソレ

ハ Squalin ヲ溜取スルニ要スル容器ノ點デア。余ハ從來、Squalin ヲ製出スルニ使用シタル クライセン氏「コルベン」ハ、某硝子器具製造業者ヲ通ジテ購入セルモノナルガ、購入ノ都度、多少トモ其ノ形態上ニ異動アルコトヲ認

メ、其ノ形態ノ異動ニ因ツテ Squalin ノ生活學性能ニモ亦異變ヲ惹キ起ス。茲ニ於テ、斯界ノ専門家ニ就テ、クライセン氏「コルベン」ニ確タル規格ノアルヤ否ヤヲ糺シタルモ、ソレ程ニ嚴密ナル數量の規定ガ制限セラレズトノ意見デアツタ。試ミニ、日本工業化學會ヨリ發行セラレタル硝子器具規格ナルモノヲ通覽スルニ、蒸餾「フラスコ」ノ規格トシテハ工化規格第14號蒸餾「フラスコ」A及Bノ2型ニ分チテ記載セラレテアルガ、クライセン氏「コルベン」ニ對スル規格ハ掲グラレテ居ラヌ。茲ニ於テ、余ハ先ヅクライセン氏「コルベン」ノ形態ノ相異ニ依ツテ生ズル Squalin ノ生化學的性能ノ異動ニ就テ比較實驗ヲ試ミルコトハ尙ホ取り殘サレタル必須缺グ可カラザル Factor デアルト思考シタ。以下實驗ノ要點ヲ記載スル。

(i) 他ノ條件ハ悉ク一様トナシ、只、枝管ノ頸管ヨリ出ズル位置ヲ様々ニ變更セシメタル場合。但シ枝管ノ外徑ヲ悉ク14mm分別蒸餾受器ト枝管トノ接合管ノ外徑モ14mmトナス。

此ノ場合ニ於テハ、Squalin 蒸餾沸點、屈折率、比重等ニ於テ、何レノ位置ニ枝管ヲ附スルモ、大シタ相異ヲ認メズ又其ノ生化學的性能モ相互間ニ著明ナ差異ヲ示サヌ。

(ii) 他ノ條件ヲ悉ク同一トナシ、只枝管ノ外徑ヲ様々ニ變更セシメタル場合。但シ枝管ノ出ズル位置ハ「コルベン」球狀部ヨリ25mmトシ、接合管尖端ノ外徑ヲ14mmトス。

此ノ場合ニハ、大體ニ枝管ノ外徑ニ逆比的ニ Squalin 蒸餾沸點ノ上昇ヲ認ム。例ヘバ枝管ノ外徑14mmノ際ニ其ノ蒸餾沸點、減壓3mm Hgニ於テ240°Cヲ示シタルモノガ、枝管ノ外徑ヲ4mmトナス時ハ、同等ノ減壓下ニテ、其蒸餾沸點270°Cヲ示スニ至ルガ如シ。

(iii) 他ノ條件ヲ悉ク同一トナシ、只、無作用性瓦斯導入管ヲ様々ニ變更セシメタル場合。

瓦斯導入管ヲ蒸餾液ノ最深部ニ達スル程度ヨリ次第ニ短縮セシメ、遂ニ蒸餾液面外トナサシメル際ニ、其ノ蒸餾沸點ハ導入管ノ短縮ニ大體逆

比例シテ上昇スル。例ヘバ瓦斯導入管ヲ蒸餾液ノ最底部マデ達セシムル時ハ、減壓3mmトシテ、蒸餾沸點252°Cナル場合ニ、導入管ヲ短縮シテ蒸餾液ニ到達セシメザル状態デハ、260°Cヲ示スガ如シ。

(iv) 他ノ條件ヲ悉ク一様トナシ、只枝管ノ出ズル副頸管ノ高サヲ様々ニ變更シタル場合、但シ其ノ高サ190mmヨリ220mmニ至ル間ニ於テ。此ノ場合ハ、蒸餾沸點ニ著明ナル異動ヲ示サルモ、多少頸管ノ高サニ逆比シテ沸點ノ低下スルヲ認ム。例ヘバ頸管ノ高サ190mmノ場合、其ノ蒸餾沸點260°Cヲ示シタルモノガ、是ト同壓ノ下ニ於テ、頸管ノ高サ220mmノ時ハ256°Cトナルガ如シ。

(v) 他ノ條件ヲ悉ク一様トナシ、只枝管ノ長サヲ様々ニ變更セシメタル場合。但シ枝管ノ長サヲ500mmヨリ700mmノ間ニ於テ。

此ノ場合ニ於テモ、蒸餾沸點ニソレ程著明ナ異動ヲ認メヌガ、多少枝管ノ長サニ逆比シテ蒸餾沸點ノ低下スルヲ認ム。例ヘバ枝管ノ長サ500mmノ場合ニ其ノ蒸餾沸點260°Cヲ示シタルモノガ是ト同壓ノ下ニ枝管ノ長サ700mmノ時ハ285°Cトナルガ如シ。

(vi) 他ノ條件ヲ悉ク一様トナシ、只、主副頸管ノ直徑ヲ様々ニ變更セシメタル場合。但シ主頸管ノ直徑ヲ29mmヨリ32mmノ間、副頸管ノ直徑ヲ25mmヨリ27mmノ間ニ於テ。

此ノ場合ハ、其ノ蒸餾沸點ノ間ニ殆ド差異ヲ認メヌ。

(vii) 其他「コルベン」球狀部ノ「丸ミ」(最小半徑)ノ具合、枝管ト頸管トノナス角度等ヲ様々ニ變更シタル場合ニ時トシテ其ノ蒸餾沸點ニ多少ノ異動ヲ示スガ如ク思ハル、モ特記スル程度ニ恒定性デハナイ。

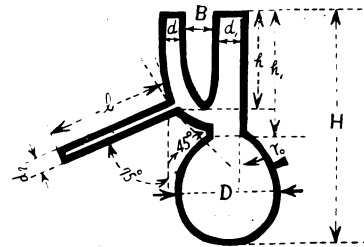
次ニ纏ツテ斯ク様々ニ其ノ形態ヲ變更セシメテ分取シタル Squalin ノ各々ニ就テ、其ノ生化學的性能ヲ動物實驗上ニ、或ハ試驗管内ニ、或ハ直接結核患者等ニ對シテ比較實驗ヲ試ミタル結果ノ大要ハ次ノ通りデアル。

分別蒸餾受器トノ接合管ノ尖端ノ短徑6mm、長徑9mmナル場合ニ溜出スルSqualinノ蒸餾沸點最高溫度ガ258°C以上(減壓3mm Hg)ヲ示スガ如キモノハ、總ジテ生化學的ニ著明ナル作用ヲ發揮スルモノデ、動物實驗上ニテハ、完全ニ結核ノ感染發病ヲ防止スル、試験管内デハ、又結核菌ノ發育ヲ完全ニ阻止シ、且ツ之ヲ死滅ニ至ラシメ、或ハ之ヲ直接結核患者ニ使用スレバ、優秀ナル效果ヲ認ム。故ニ余ハ從來行ヘル實驗結果ヨリ觀テ、眞ニ生化學的ニ活性ヲ有スルSqualinヲ得ントセバ、既ニ前著ニ於テ記載シタルガ如キ注意ス可キ要綱ヲ考慮中ニ採擇スルト共ニ、今茲ニ記載シタル容器ニ對スル注意ヲモ忽セニスベキデナイ。各要項ニ甚深ナル注意ヲ拂ヒタル上、前記シタルガ如キ蒸餾沸點ニ相當スルSqualinヲ分取スレバ、ソレハ生化學的ニ極メテ優秀性ヲ示スモノナルガ故ニ、凡テノ條件ヲ考慮按配シテSqualinノ1物理學的性狀デアル蒸餾沸點ガ、之ニ近似スルガ如ク、其ノ製出ニ對シテ注意スルガ最モ肝要點デアル。余ハ前記實驗結果ニ基キ適切ナリト思惟スルクライセン氏「コルベン」ノ型ハ大體次ノ通りデアル。

スベテ單位ハ mm 煮沸容量 1 l トス。

球狀部ノ外徑D	136±2
高サH	306
頸部外徑d	25±0.8
頸部外徑d ₁	31±0.9
頸部ノ高サ約h	190
頸部ノ高サ約h ₁	230
丸ミ(最小半徑)r	12
壁ノ厚サ	1.0~1.5
枝管ノ外徑(約)d ₂	4.0~7.0
枝管ノ長サ(約)l	400~500
主、副頸管間ノ距離(約)B	3.00

Squalin 減壓蒸餾ニ著者ノ規格使用セル
クライセン氏「コルベン」



本章實驗ニ於テ、Squalinノ物理學的ノ性狀トシテハ、主トシテ其ノ蒸餾沸點ヲ基調トシタガ、或ル特別ナル場合ヲ除イテ、蒸餾沸點ノ上昇ニ伴ツテ其ノ屈折率及比重等モ、比例シテ増強スルガ普通デアル。

第 2 章 Squalinノ活性度ヲ測定スル標準

Squalinガ生化學的ニ活性化ナルカ否カヲ判定スル方法トシテハ、既ニ前者ニ於テ數々ノ點ヲ列記シテ置イタガ、此ノ機會ニ、尙ホ一層強調スベキ點ト前著ニ不足シタ事實ヲ補綴シテ置ク。

(1) 生化學的ニ活性化セラレタルSqualinハ、之ヲ卵黃「アルカリ」水ノ如キモノニ滴下シテ血温ニ貯藏スル時ハ1~7日ノ内ニ、滴下セルSqualinニ白濁ヲ生ジ、不澄明性トナル。斯カルSqualinハ、培地内ニテハ結核ノ發育ヲ完全ニ阻止シ、次第ニ之ヲ死滅セシム。培地ハ次第ニ褐色調ヲ増強シ、遂ニ濁濁、小豆色ニ凝固スル。

(2) 活性化ヲ有スルSqualinハ、其ノ表面張力ニ於テ、非活性ノモノニ比較シテ遙ニ減弱スル。粘稠度ハ反對ニ増加スル。乾燥性頗ル増強シ、試験管内ニ於ケル還元性能モ増大スル。

(3) 活性化セラレタルSqualinハ、非活性ノモノニ比シ、其ノ蒸餾沸點ガ高クナル。例ヘバ3mm Hgニ於テ非活性ノモノガ其ノ最高溫度250°Cノ場合ニ、活性ノモノガ258°C以上ヲ示スガ如シ。又其ノ屈折率及比重等ニ於テモ非活性ノモノニ比シ遙ニ數値ガ高クナル。

(4) 活性化ヲ有スルSqualinハ、其ノ活性度高マルニ連レテ、之ヲ結核患者等ニ注射(皮下或ハ筋肉等)スレバ、次第ニ局所ニ硬結ト輕度

ノ疼痛及發赤(注射後多クハ1~數日後ニ現ル)ヲ惹キ起ス傾向ガ増強シテ來ル。但シ此ノ硬結ヲ起ス物質全部ガ、決シテ生化學的ニ活性ヲ現ス所以デハナイ。其ノ故ハ、斯カルSqualinヲ「アルカリ」性酒精溶液(50~90%)デ洗滌後、更ニ水洗ヲ數回繰リ返シテ行ヘバ、硬結ヲ起ス程度ハ遙ニ減弱スルガ、其ノ生化學的性能ニハ何等減弱ヲ認メヌ。活性化優秀ナルSqualinデ全く無反應のニ吸收セラル、モノヲ得ルコトハ、現在デハ出來ナイ。尤モ此ノ硬結ハ、非常ニ個性的ニ相異スルコトデ、頻回ニ大量ヲ注射スルモ良ク吸收セラレテ何等局所ニ異狀ヲ止メヌ者モ多イ。總ジテ、活動性結核ノ進行程度ニ比例シテ吸收性ガ良好トナル傾向ヲ多分ニ認メル。假令、多少ノ硬結ヲ惹キ起スコトハ避ケ難イトスルモ、結核ヲ治療スルニ、ソレガ若シ眞ニ有效ノモノトスレバ、斯カル問題ハ、殆ド齒牙ニモカ、ラヌニ一些事ニ過ギナイ。但シ無反應のデ、生化學的活性ニ於テ何等ノ遜色ヲ認メヌSqualinガ出來レバ、コレニ越シタコトハナイ。余ハ目下此ノ方面ニ就イテ努力ヲ重ネテ居ル。

(5) 活性化セラレタSqualinハ、之ヲ結核患者ニ注射スレバ、注射後ノ尿中ニ變異性結核菌ヲ出現スル。而シテ、活性度ノ未ダ尙ホ薄弱不充充分ナルSqualinニ由ツテ現ル、菌ハ、其ノ形態及染色狀等ニ於テ、殆ド典型的結核菌ノ示ス處ト同様デアルガ、其ノ毒力ノ點ニ到ツテハ、極メテ薄弱トナレルカ、或ハ無毒性トナレルモノデ、之ヲ海狸ニ注射スルモ、1代接種ノミニテハ決シテ典型的結核病變ヲ起サヌ。以上ノ如キ

結

Squalinニ生化學的活性ヲ賦與セシムルFactorsトシテハ、既ニ前著ニ於テ記述セル以外ニ、更ニ蒸餾容器(クライゼン氏「コルベン」)ニ對シテ一定ノ規格ヲ設クル必要ガアル。必要ニシテ充充分ナルFactorsヲ完備シテ、減壓蒸餾ニヨリ分取セラレタルSqualinハ、3 mm Hgニ於テ

狀態デ結核菌ヲ尿中ニ排出、出現セシムルSqualinハ、其ノ沸點ヨリ見テ、250~259°C(3 mm Hg)ニ溜出スル。更ニ活性度ガ進ムニ伴ツテ、尿中ニ現レル菌ノ抗酸性薄弱トナリ、チール、ネールゼン氏法デ微カニ赤味ヲ帶ビル程度トナル。尙ホ一層活性度ガ進展スルト、典型的抗酸性桿菌ノ出現スルコトナク、假令、抗酸性ノ場合ニモ、著シク變異シテ來ル。例ヘバ肥大短桿菌、橢圓狀、球菌、雙球菌、顆粒狀等ヲ示ス。更ニ尙ホ一層活性度ガ優秀トナレバ、抗酸性菌ヲ認ムルコトガ甚ダ罕デ、主トシテ各種ノ非抗酸性菌ヲ出現スル。或ハ青染スルモノ或ハ色素變態ニ陥ツテ紫、暗紫、藍乃至黑色ニ近い染色狀ヲ示スニ至ル。是ト同時ニ活性化優秀ナルSqualin注射後、無菌のニ採血、之ヲ寒天扁平板培地トナス時ハ、各種ノ變異性結核菌ノ分離培養ガ出來ル。而シテ流血中ヨリ斯カル變異性結核菌ヲ分離培養スルニ當ツテ、極メテ優秀ニ活性化セラレタSqualinデハ、注射後既ニ數時間以内ニ陽性成績ヲ得可ク、活性化ノ未ダ鈍イSqualinデハ、注射後數時間以上ヲ經過セヌト培養成績ガ陽性ニ現レヌ。活性化優秀ナルSqualinヲ結核患者ノ筋肉内ニ0.3cc注射シ、注射後3時間目ニ其ノ血液寒天扁平板培養ヲ試ミ著者ハ屢々變異性結核菌ノ聚落ヲ培地面上ニ無數ニ發生シタルコトヲ經驗ス。斯カル事實ヲ實際ニ目撃スレバ、只、此ノ一事ノミニテモ、如何ニSqualinガ生體內結核菌ニ對シテ、震天動地的ノ波瀾ヲ卷キ起サシムルモノデアルカタ何人ト雖モ沁々ト感得セラル、デアラウト思フ。

論

其ノ示ス蒸餾沸點ノ最高溫度ハ258°C以上ヲ示ス。斯カル蒸餾沸點ニアルSqualinハ、生化學的ニ最モ優秀デ殆ド常ニ動物實驗ニ於テ、試験管内ニ於テ、或ハ直接結核患者ニ使用セル場合ニ於テ、一定ノ成績ヲ示ス。其ノ極微量ヲ靜脈道ヨリ注射スレバ、強毒牛型結核菌株ノ大量ヲ

接種シタルガ如キ、極メテ強烈ナル感染方法ヲ探レル場合ニモ、完全ニ感染罹患ヲ阻止ス。試験管内ニテモ亦、結核菌ノ發育ヲ完全ニ防止シ、次第ニ之ヲ殺滅スル。之ヲ結核患者ニ使用スルモ、其ノ治療的效果頗ル優秀デ、生體內結核菌ニ Squalin ガ作用シタル結果トシテ、各種ノ興味アル現象ヲ惹起スルコト極メテ著明デア

ル。

Squalin ノ生化學的活性度ヲ計測スル大體ノ標準トシテ、次ノ如キコトガ掲ゲラレル。

(1) 實驗的家兎結核ニ於テ、完全ニ結核病變發生ヲ阻止スル能力ノアルコト。

(2) 試験管内ニテ、結核菌ノ發育ヲ阻止シ、且ツ之ヲ死滅ニ至ラシムルコト。

(3) 結核患者ニ使用シタル際ニ、Squalin ガ生體內結核菌ニ作用シタル結果トシテ發露スル實驗室裡ニ於ケル種々ナル現象上ニ著變ヲ醸成シ、且ツ治效上ニモ優秀性ヲ示スコト。

(4) Squalin ノ物理的性狀ヲ基調トシテ研索スルトセバ、其ノ屈折率、比重、蒸餾沸點、粘稠度、表面張力等ニ就テ觀察スルコトガ必要デ、是等ノ關係ガ重大ナル役目ヲ演ジテ居ル。

(昭和 13 年 5 月 10 日了稿)

文 獻

鴻上慶次郎及共同作業、結核. 第 14 卷. 1 號.

15 卷. 1 號. 15 卷. 5 號.