

l-Ascorbinsäure ノ實驗的結核ニ及ボス影響 (第三報)

「モルモット」臟器ノ Vitamin C 含有量ト
實驗的結核トノ關係

九州帝國大學醫學部細菌學教室(主任 戸田教授)

醫學士 石 田 守 一

(8月20日受領)

目 次

I. 序 論	A. 實驗方法
II. 實驗第一	B. 實驗成績
A. 實驗方法	IV. 綜括考按
B. 實驗成績	V. 結 語
III. 實驗第二	VI. 文 籍

I. 序 論

前2回ノ實驗結果ニヨツテ、實驗結核ニ於テ l-Ascorbinsäure ナ人型結核菌感染前ニ相當長期間ニ互リ大量注射スレバ、結核感染ニ對シテ可ナリノ抵抗力ヲ得ルコトヲ知ツタ。

然シ、一般ニハ l-Ascorbinsäure ハ生體內ニ過量ニ攝リ入レラレテモ、過飽和ノモノハ直ニ尿中カラ體外ニ排出サレテ、生體內ニ過剰ニ貯ヘラレルコトハナイト云ハレテキル。從ツテ l-Ascorbinsäure ノ體外ニ及ボス非特異的作用モ、ソノ出現ハ一過性ノモノダト考ヘラレル。然ラバ、前2回ノ實驗(第一報、第二報ノ實驗)ニ於テ l-Ascorbinsäure ノ前處置ダケニヨツテ相當ナ成績ヲ得タノハ如何ナル理由ニヨルノ

デアラウカ。勿論第2回(第二報)ノ實驗ニ於テ、B.C.G. 接種後、人型結核菌感染前ダケニ、l-Ascorbinsäure ナ前注射シタ場合ハ、各注射ノ度毎ニ、ソノ非特異的作用ヲ受ケテ B.C.G. ニヨル免疫力ガ昂メラレタトイフコトハ考ヘラレルガ、l-Ascorbinsäure (以下 Ask. S. ト略記スル)ダケノ前處置ノ場合ニ連續注射デ抵抗力ノ増加ヲ認メルコトハ、當ニ、注射期間ソノ非特異的ナ影響ガ集積サレルトイフダケデナク、長期間ノ注射ガ臟器ノ Vitamin C 含有量一モ何等カノ變化ヲ及ボスモノデハナイト考ヘラレル。

II. 實驗第一

實驗第一デハ長期間ニワタル Ask. S. ノ連續注射ガ「モルモット」臟器ノ Vitamin C 含有量

ニ變化ヲアタヘルカ否カラ檢シタ。

A. 實驗方法

8 匹ノ體重 400 乃至 500 gr ノ雄性「モルモット」
— Ask. S. 10 乃至 20 mgr ナ毎日 (時ニ隔日)
腹腔内ニ 60 日間注射シタ。Ask. S. ハ Dr. T.
Schuchardt 製作 (ドイツ製) 結晶性化學純品ヲ
用ヒテ、用ニ臨ンデ秤量シ滅菌生理的食鹽水ニ
溶解シ、ソノ 1.0 ccm ガ所要量 (10—20 mgr)
ヲ含ムヤウニ作ツテ注射シタ。注射日數 60 日、
1 匹宛ノ注射全量ガ 700 mgr ニ達シタトキニ、
最後ノ注射カラ 60 乃至 72 時間ヲ經テ瀉血シテ
殺シ、各臓器ノ還元型 Vitamin C 量ヲ測定シ
タ。尙同時ニ何等裝置ヲシナカツタ略々同體重
ノ雄性「モルモット」8 匹ヲ對照トシテ、瀉血シ
テ殺シ、ソノ臓器ノ還元 Vitamin C 含有量ヲ
測定比較シタ。

還元型 Vitamin C ノ定量

藤田・海老原氏法ニ從ツテ測定ヲ行ツタガ、Pul-
frich 光度計ガナカツタカラ、少シ煩雜ダツタ
ガ比色法ニヨツテ測定シタ。

實驗「モルモット」ト對照「モルモット」トヲ交互ニ
瀉血シテ殺シ、直ニ臓器 (肺、肝、脾、腎、副
腎) ヲ取り出シテ、臓器ノ一定重量ノ 2 倍量ニ
5% Meta 磷酸液ト純化海砂ヲ加ヘ水ヲ加ヘテ
混和、遠心沈澱シテ濾過シ、臓器ノ 5 倍稀釋除

蛋白液ヲ得タ。副腎及ヒ脾臓ハ重量ガ輕イカラ
5 倍稀釋液ニヨルト少量ノ除蛋白液シカ得ラレ
ナイノデ、10 倍稀釋除蛋白液ヲ作ツタガ、他ノ
臓器ニ比シ Vitamin C 含有量ガ多カツタメ
ニ比色定量ニツイテモアマリ不便ハナカツタ。
コノ除蛋白濾液 4.0 ccm ニ磷酸緩衝液 2.0 ccm
ト Mono 沃度醋酸液 1.0 ccm ヲ加ヘテ混和シ
40°C ノ水浴中ニ 5 分間放置シ、更ニ Mb ヲ除
キ結晶水ヲ含マヌヤウニ精製シタ Na-Wolfra-
mat ヲ用ヒテ作ツタ Folin 氏試藥 1.0 ccm ヲ
加ヘテ 40°C ノ水浴中ニ 10 分間置キ、取り出
シタモノヲ流水中デ 10 分間以上冷却シタ。コノ
場合白色ノ雲絮狀ノ沈澱ガ出來ルカラコレヲ遠
心沈澱シ、カクシテ得ラレタ青色ノ上清ヲ Leitz
製萬能比色計ヲ用ヒテ測定シタ。

尙對照液トシテ、注射ニ用ヒタ Ask. S. ノ結
晶ヲ精確ニ秤量シ蒸餾水ニ一定量溶解シタモノ
ヲ、同様ナ操作デ呈色反應ヲ呈サセテ使用シ
タ。コノ場合、還元型 Vitamin C 含有量ノ少
イ臓器除蛋白液ハ比色ノ目的ニハ呈色度ガ薄
ク、各種ノ濃度ノ Ask. S. 含有對照液ヲ作ツテ
周到ナ注意ノモトニ比色ヲ行ハネバ結果ガ動搖
シ易カツタノデ、カナリ困難且ツ煩雜デアツタ。

B. 實驗成績

第 1 表 還元型 Vitamin C 含有量 (mg%)

群	「モル モット」 番號	臓器					群	「モル モット」 番號	臓器				
		肺	肝	脾	腎	副			肺	肝	脾	腎	副
Ask. S. 注射 群	211	13.4	10.5	55.6	15.7	59.8	對 照 群	221	18.9	20.3	22.9	10.3	21.1
	212	37.0	17.2	50.6	17.9	83.3		222	8.3	30.9	45.9	13.7	25.7
	213	14.3	17.2	39.2	18.5	54.3		223	12.7	23.6	39.9	15.3	35.6
	214	20.4	40.0	51.5	18.7	83.3		224	17.8	23.1	25.2	16.6	41.7
	215	16.7	44.6	45.7	16.9	75.6		225	9.8	16.7	23.3	21.7	53.8
	216	9.9	29.1	46.0	23.1	55.2		226	22.3	18.3	21.5	12.5	15.4
	217	21.1	55.6	71.4	28.2	74.0		227	11.7	21.4	40.8	7.3	26.1
	218	17.8	27.5	52.1	15.6	69.4		228	8.9	23.1	35.2	16.6	41.7
	平 均	18.8	30.2	51.5	19.3	69.4		平 均	13.8	22.2	31.8	14.3	32.6

測定ノ成績ハ第 1 表ニ示シテアル。注射群、對照群ヲ通ジテ、表ニ見ラレルヤウニ非常ニ個體差ガ多イノデアアルガ、還元型 Vitamin C 含有量が最も多量ナノハ脾臟ト副腎デアツテ、Ask. S. 注射後ノ含有量ハ此ノ二者デハ少シク増加シテ居ルヤウニ思ハレル。含有量ノ少イノハ肺臟ト腎臟デ、肝臟ノ含有量モ割ニ少ク、コレ等ノ含有量ハ Ask. S. ノ注射ニヨツテモ著シイ變化ヲ來シテナイヤウニ思ハレル。

然シナガラ、全般的ニ見テ各臟器ノ Vitamin C 含有量ヲ平均シテ比較スルト、明カニ脾臟ト副腎トニ於テハ増加ガ認メラレ、他ノモノモ少

シハ含有量ノ増加ヲ來シテキルヤウニ思ハレル。

尙コノ實驗ト同時ニ、別ニ 3 匹ノ「モルモット」ニ同様 Ask. S. 10.0 mgr ヲ 10 日間注射後ニ、對照 3 匹トトモニ、上與那原氏法ニヨリ Soda-Carmin ヲ腹腔内ニ 5—10 ccm 宛 1 日 1 回 7 日間注射シテ生體染色ヲ行ツテ、撲殺後 Formalin デ固定シテ顯微鏡標本ヲ作成シタ。檢鏡ノ結果 Ask. S. 注射群デハ脾臟ノ内皮細胞及ビ肝臟ノ星芒細胞等ノ Carmin 沈著ガ對照ニ較ベテ少シク著明ノヤウニ思ハレタ。

III. 實驗第二

實驗第一ノ成績ニヨツテ少クトモ Ask. S. ノ連續注射ニヨリ「モルモット」臟器ノ還元型 Vitamin C ノ含有量が、殊ニ脾臟及ビ副腎ニ於テ明カニ増加スルコトヲ知ツタ。シカシ、1 個體ノ臟器ノ還元 Vitamin 含有量ノ多イコト、換言スレバ過剰ニ貯藏サレタ状態ニアルコトガ、實驗的結核感染ニ果シテ防禦的ニ良好ナ影響ヲ及ボスカドウカト云フコトガ問題トナラネバナラヌ。既ニ實驗第一デ知ツタ通り「モルモ

ット」ノ 1 臟器例ヘバ脾臟等、Vitamin C 含有量ノ多イ個體デハ他ノ臟器ニ於テモ含有量ガ多ク、而モコレ等「モルモット」ノ還元型 Vitamin C ノ含有量ハ個體間ニ於テ非常ナ差ガアルノデアアルガ、若シモコノ差異ガ「モルモット」ノ結核感染ニ於ケル病變ノ個體差ト關係ガアルトスレバ、感染ニ對スル個體差トイフ問題ノ解決ニ一ツノ具體的ナ示唆ヲ與ヘルモノトナルカモ知レヌト考ヘテ次ノ實驗ヲ行ツタ。

A. 實驗方法

「モルモット」ノ脾臟ヲ剔出シタ後、剔出脾臟ノ還元型 Vitamin C 含有量ヲ測定シ、手術後 1 週間目一人型結核菌ヲ感染シ、ソノ經過ヲ觀察シタ。脾臟剔出ハ「モルモット」ヲ腹位ニ固定シテ Aether ノ輕イ麻醉ノモトニ、脊柱ノ左側季肋部ニ 1 ccm 位ノ切開ヲ施シ、容易ニ脾臟ヲ挾出シ血管結紮後剔出シタ(茲ニ教室ノ吉村學士ノ助力ニ感謝ノ意ヲ表ス)。術後ハ殆ド何等

ノ障礙モナク 1 週間後ニハ手術創ハ完全ニ治癒シ、體重モ術前同様ニ恢復シタ。

感染ニハ Frankfurt 株人型結核菌ノ Petraghani 氏培地上 1.5 月培養ノモノヲ正確ニ秤量シ、生理的食鹽水中ニソノ 0.5 ccm ガ菌量 0.01 mgr ヲ含ムヤウニ平等ノ浮游液ヲ作り、各 0.5 ccm ヲ即チ 0.01 mgr ヲ脾臟剔出「モルモット」ノ右側大腿部外側皮下ニ接種シタ。

B. 實驗成績

個々ノ「モルモット」ノ間デハ體重ノ増減ニ就テハ、ソノ還元型 Vitamin C 含有量ニ並行シタ差異ハ認メラレナカッタ。

10 倍 Tuberkulin 皮内反應ヲ感染後 2 週間目カラ毎週 1 回宛行ツタガ、2006 號ニ於テ既ニ第 2 週目ニ著明ニ陽性ヲ呈シタ他ハ第 3 週目カラ

陽性トナリ、各個體ノ間一ハコレモ格別ノ差ハ認メラレ難カツタ。

剖檢所見ハ、剖檢時日ガ一致シタモノノ數ガ少イタメニ確言ハ出來ナイガ、脾臟還元型 Vitamin C 含有量ノ差ニ基クト思ハレル病變ノ差ハナイト考ヘタガヨイト思ハレル。2008 號ハ 37 日目、2010 號ハ 10 日目ニ死ンデ臟器ノ結核性變化ハ認メラレナイ。モットモ 88 日目ニ殺シタ 3 匹ノ中デハ 2007 號ガ病變ガ最も輕度デアリ、脾臟ノ Vitamin C 含有量ハ 39.2 mgr% デ最も多量デアリ、140 日目ニ殺シタ 3 匹ノ中デハ 2003 號ガ Vitamin C 含有量 31.5 mgr% デ最も多ク且ツ病變ハ輕イノデアルガ、全體ヲ綜合シテ考ヘテ見レバ特ニ還元型 Vitamin C 含有量ノ多寡一ヨツテ病變ノ輕重ガ存スルトハ直ニハイヘナイ(第 2 表参照)。

第 2 表ノ臟器病變ノ程度ハ、肉眼的ニ粟粒結節

第 2 表

「ト モ」 番 號	生 存 日 數	體 重 増 減 (gr)	脾臟 還元 V.C 含有量 mg%	肺 臟	肝 臟	腎 臟
2002	140	170	20.0	+	+	—
2003	„	—140	31.5	—	±	—
2004	„	220	22.5	++	+++	—
2006	88	80	27.1	++	++	—
2007	„	40	39.2	++	±	—
2009	„	—80	30.8	++	+++	—
2008	37*	—40	19.0	—	—	—
2010	10*	—20	22.5	—	—	—

* 印ハ死

ノ少數ノモノ±、粟粒結節 10 個内外又ハ少數ノ米粒大ノモノ存スル場合±、大豆大以上ノ結節及ビ多數ノ米粒大以下ノ結節ヲ認メルモノ±、結節ガ臟器ノ全體ニ互ツテ大小密ニ存スルモノ±、トシテ大體ノ標準トシタ。

IV. 總括考按

Vitamin C ガ Ask. S. ト同一ノモノトセラレテ以來、臟器ノ Vitamin C ノ定量ハ屢々試ミラレ、又多數ノ人ニヨツテ報告サレ、最近 Giroud ニヨリ詳細ニ纏メテ發表サレタ。最近マデハ定量方法ガ異ルニ從ツテ測定ノ結果モ亦區々デアルコトガ免レ得ナカツタガ、1936 年藤田・海老原氏等ノ勝レタ 定量法ガ報告サレテ以來、日本ノミデナク外國デモ使用サレ、定量法ノ問題ハ一段落ノ状態ニアルト考ヘラレル。

Ask. S. ノ經口的又ハ非經口的投與後、動物臟器ノ Vitamin C 含有量ノ定量ヲ試ミ、小林氏ハ「モルモット」ノ肝臟及ビ脾臟中ノ含有量ハ増加シ、副腎ノソレハ減少スルト報告シ、又 Jacobsen ハ肝臟ノ含有量ハ 4 時間後ニ最高値トナリ副腎ノ含有量ハ 20 時間後最高ニ達スルトイヒ、尙同氏ハ 8 乃至 15 日間 Vitamin C 缺乏食餌ヲ與ヘテ後、毎日 Ask. S. ヲ投與スルト投與後 4 乃至 9 日後含有量ハ一定ニ達シソレ以後ハ變化シナイトモ報告シテキル。一般ニ Schroeder, Gabbe, Ammon 及ビ Enmerie 等ノ

最近ノ實驗ハ、過剰ノ Ask. S. ハ直ニ尿中カラ體外ニ排出サレテ貯藏ハ行ハレナイトフ事實ヲ證明シ、廣ク信ゼラレテ居ルガ、シカシコノ問題ニ就テハ未ダ全ク解決サレテハキナイ。何レニセヨ、コノヤウニ Ask. S. ノ形デ Vitamin C ガ生體ニ與ヘラレ、ソレガ尿中ニ排出サレルヤウーナツタ、即、飽和シタ状態ニアルト考ヘラレル 個體內ノ 連續注射或ハ投與後ノ Vitamin C 含有量ノ状態ヲ知ルコトガ必要デアルノニ、コノ點ニ關シテハ全ク實驗ガ試ミラレテ居ナイノハ遺憾デアル。私ノ實驗第一ハ序論デモ述ベタヤウニコレトハ少シ異ツタ目的デ行ハレタモノデアルガ、結果ニ於テハ、連續注射後ハ數個ノ臟器内ニ輕度デハアルガ貯藏サレトイフ成績ヲ得タ。コレハ一時ニ「モルモット」1 日ノ需要量 0.25—0.5 mgr ト云ハレテ居ルモノニ較ベテハ可成リ大量ノ 10.0—20.0 mgr ヲ連續シテ毎日(時ニ隔日ノコトモアツタガ)注射シタコトガ、非常ナ大量ヲ一時ニ投與スルコトトハ餘程異ツタ影響ヲ與ヘタモノトモ考ヘラレル。

何レニシテモ、「モルモット」臓器ノ還元型 Vitamin C 含有量ニ於テハ個體差ガ著シク大デア
ルカラ實驗成績ガ明瞭デナイガ、注射群ト對照
群トノ平均ヲ比較スルト明カニ差ガ認めラレ
ル。シカシ注射ニヨル Vitamin C 含有量ノ増
加ガ注射ノ中止トトモニ何時迄繼續スルカ、含
有量ノ増加ガ逆ニ個體性ノ上ニトヤウナ影響
ヲ及ボスカガ明カニセラレナイ限り、コノ事實
ヲ直ニ Ask. S. ノ前處置ノミガ人型結核菌感
染ニ對シテ良好ナ結果ヲ來サシメタ原因ダト斷
定スルコトハ勿論出來ナイコトデアル。

尙私ノ行ツタ Ask. S. 注射群ニ於ケル生體染
色實驗ノ結果、及ビ教室ノ川口氏ニヨル實驗結
果、即、Ask. S. ノ注射ヲ重ネルニ從ツテ Adler-
Reiman 氏法ニヨル Kongorot-Index ノ低下
ガ増ストイフ事實ヲ併セ考ヘレバ興味アルモノ
ト思ハレル。

「モルモット」臓器ノ還元型 Vitamin C 含有量
ハソノ個體差ガ著シケレドモ、第一實驗ノ結
果カラ見レバ、一個體ノ内部デハ大體一定ノ臓
器ノ含有量ノ多量ナモノガ、他ノ臓器ノ含有量
ニ於テモ、他ノ個體ニ比シテ多量デアル。ソレ
デ前ニモ述べタヤウニ、例ヘバ脾臓ニ於ケル還

元型 Vitamin C 含有量ノ多少ニヨツテ、ソノ
個體ノ臓器或ハ個體全體ノ含有量ノ多寡ガ大體
推定シ得ラレル。而シテコノ見地カラ私ノ第二
實驗ノ成績ハ判定サレネバナラナイ。既ニ結核
動物ニ於ケル臓器ノ Vitamin C 含有量ノ變化
ニ就テハ西垣、山上氏等ニヨツテ報告サレ、肺
臓ノ還元性 Ask. S. ノ減少ノ著明ナコトガ結
核ニ特有ナ變化ダトサレ、一方又柳澤氏等ノ藤
田・海老原氏定量法ヲ用ヒタ實驗報告デハ、試
驗動物ノ個體差ガ著明デ結核臓器ト對照臓器ト
ノ間ニハ特異的ナ還元型 Vitamin C 含有量ノ
差ガ認めラレナイコトガ述べタアル。シカシ、
コレ等ノ實驗デハ感染前ノ含有量ト結核病變ト
ノ關係ヲ知ルコトハ出來ナイ。私ハ既ニ述べタ
通り、Vitamin C 含有量ト結核感染ニ對スル
個體差トノ間ニ何等カ直接的ナ關係ノ存在ヲ豫
想シタノデアルガ、實驗ノ結果ハ充分満足ナモ
ノデハナカツタ。勿論脾臓ノ還元型 Vitamin C
含有量が最も多量デアツタ 1、2 ノモノニ輕度
ナ病變ヲ示スモノハアツタガ、コレ等含有量ノ
差ガ恒存的ナモノデアルカ、即、ソレガ個體的
ニ定ツタモノデアルカノ決定ガ先決問題ダト考
ヘラレル。

V. 結 語

Ask. S. ノ大量ノ連續注射ハ或程度「モルモット」
臓器ノ、殊ニ副腎、脾臓ノ還元型 Vitamin C
含有量ヲ、著明デハナイガ増加サセルヤウニ思
ハレル。

「モルモット」デハ個體的ニ臓器ノ還元型 Vita-
min C ノ含有量ガ異ルガ、コレガ「モルモット」

ノ結核症ニ對スル個體差ノ原因の一因子ダトハ
直ニハ考ヘラレナイ。

(戸田教授ノ不斷ノ御指導、御鞭撻及ビ御校閱
ニ對シ深く感謝ノ意ヲ表ス)。

VI. 文 籍

(第一報及第二報ト重複スルモノハ除イタ)

- 1) Ammon, R. u. K. Hinsberg, Klin. Wschr. I, S. 85, 1936. 2) Enmerie, A. u. M. van Eekelen, Klin. Wschr. I, S. 348, 1936. 3) 藤田, 海老原, 東京醫事新誌. 3031號. 3445頁. 1936. 4) Gabbe, E., Klin. Wschr. I, S. 292, 1936. 5) Giroud, A., Ergeb. d. Vitamin- u. Hormonforsch. Bd. 1. S. 68, 1938. 6) Jacobsen, E., Skand. Arch. Physiol. Bd. 72. S. 259, 1935. 7) Jacobsen, E.,

- XV. Intn. Physiologenkongress. 1935. Augst. 8) 小林, 慶應醫學. 16卷. 102頁. 1936. 9) 清野. 杉山, 生體染色綜説總論. 1933. 10) 西垣. 山上, 結核. 12卷. 886頁. 1935. 11) Schroeder. H., Harris u. Ray, Lancet, p. 228, 1935. 12) 山上. 野村. 西垣, 結核. 13卷. 975頁. 1936. 13) 柳澤. 續木, 實驗醫學雜誌. 21卷. 1126頁. 1937.