

抗結核剤の自律神経系機能に 及ぼす影響に就いて

第1報 STREPTOMYCIN の薬力学的研究

国立療養所 刀根山病院(院長 渡辺三郎博士)

山崎 正保

(昭和 29 年 3 月 8 日受付)

Streptomycin (以下 STM と略記す) が抗結核剤として異色ある作用をもつことは周知の事実である。

この STM の作用機作に関しては幾多の研究報告があり、本院においても山村等¹⁾²⁾ は結核菌の物質代謝の側から、殊にその酵素化学的立場から研究を進め、STM が鳥型結核菌に作用して、その適応酵素形成機能を阻害することを明らかにした。欧米においても既に STM が結核菌の安息香酸々化を抑制すること、高級脂肪酸々化を阻害すること或いはチアミン酸化酵素作用を減弱阻害すること等³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ が報告され、これ等の結核菌酵素系の阻害抑制によつて、STM がその発育を阻止することが述べられている。

しかし結核病体自体に対する STM の顕著な効果が、単にこれが生体内において結核菌の発育を阻害する結果のみによるものとしては理解し難い点が少なくない。このことから飯塚・吉田・松田・下村等⁷⁾⁸⁾⁹⁾ は STM が「ツベルクリン様毒物」を中和することを、赤血球の「ハイנטツ」氏小体出現の抑制制度から証明している。更にその他臨床的に、動物実験的に或いは病理解剖学的立場から種々検索が行われて、STM が結核症の治癒機能を顕著に促進する機作の究明がつけられてきた。しかし今日なおその作用機作に就いては不明の点が多い。

既に院長渡辺博士¹⁰⁾¹¹⁾ は臨床病態生理の立場から、STM が結核病体の植物性機能系に作用する一種の植物神経剤の作用をもつ物質であることを指摘され、それが結核病体の現わす交感神経優位反応位相を交感神経低位反応位相或いは副交感神経優位反応位相へ向つて転調し、その結果結核症の治癒機転が促進されることを述べられた。又今泉・桜井・吉田・久保井等¹²⁾ は STM が血漿内アドレナリン脱水素酵素を賦活することによつて、生体に副交感神経緊張の状態をもたらすことを報告している。

私は STM の生体に及ぼす作用殊に自律神経系機能に及ぼす影響に就いて、これを臨床的に観察し²¹⁾、更にこれを薬力学的立場から検討をすすめるために以下の実験を試みた。

第1章 実験方法並びに実験成績

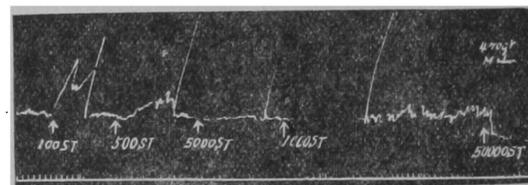
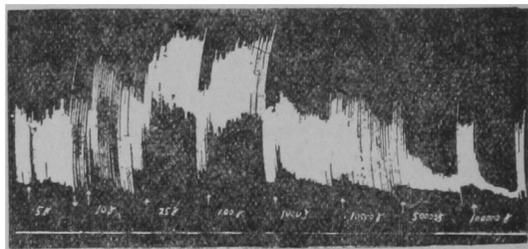
第1節 STMの末梢器官系に及ぼす作用

1 家兎及び海狸摘出腸管に対する作用

(方法) Magnus 法により健康家兎(2.5kg 内外)及び海狸(350g 内外)の十二指腸及び回腸部を長さ 2cm 大に切り取り、型の如く一端を固定し、他端を絹糸で横杆に接続して、38°C の恒温槽内で Tyrode 氏液を以つて充した容量 30 cc の容器内に懸垂し、酸素を供給しつつ、その腸管運動を煤紙上に描記させた。供試薬液は所要量を Tyrode 氏液 1 cc に溶解して、それを容器内に静かに注入して、その影響を観察した。

(成績) STM (Merck) の 25~100 γ を注入すると、附図 (I), (II) に示すように腸管の緊張は亢進し、且つ振幅も稍々増大するが、10mg 以上では逆に振幅は減弱し、緊張は低下する。又 Dihydrostreptomycin (DST と略記す) は STM と略々同様の作用を現わすが、STM に比べて腸管運動の亢進の程度は弱い。更に STM の化学構造中に含まれる Inosit, Guanidin(Arginin を用う)及び Methyl-Glucosamin 更に Streptocidin に就て、同様の実験を試みたが、これ等は腸管運動に対して顕著な作用を現わさない。

I 図, II 図 家兎(上)及び海狸摘出腸管に及ぼす STM の影響



2 別出家兎耳殻血管灌流試験に対する作用

(方法) 家兎の耳殻を切り取り、耳動脈から 38°C に加温した Ringer 氏液を灌流させ、カニューレ接続部のゴム管内に供試薬液 1 cc を 30 秒の速度にて注入

し耳静脈から一定時間内に流出滴下する滴数の変化を観察した。

(成績) STM, DST は比較的大量(10 mg 以上)にては稍々血管拡張的に作用するが、一般に認むべき作用を示さない。又 Inosit, Arginin, Methylglucosamin も同様耳血管に対しては作用しない。

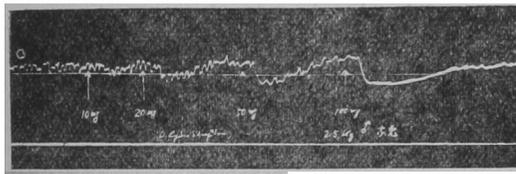
第2節 STM の家兎(猫)の血圧に及ぼす作用

(方法) 2.5 kg 内外の健康家兎(猫)をウレタン(抱水クロラル)麻醉下に、頸動脈を露出して型の如く、これにカニューレを挿入し、その動脈圧を煤紙上に描記させ、供試薬液注入は 1cc を耳静脈又は頸静脈から一定の速度(20秒)をもつて行つた。

(成績) 1 STM の血圧下降作用に就いて

STM, DST はともに毎 kg 10 mg 以上では家兎(猫)の血圧を明らかに下降させ、濃度に比例して下降度は強く、且つ下降持続時間も長い(附図Ⅲ)。しかし Inosit, Arginin, Glucosamin, Streptocidin は STM と等モル或いは等濃度を用いても血圧には認むべき影響を及ぼさない。

Ⅲ図 STM の家兎血圧に及ぼす影響



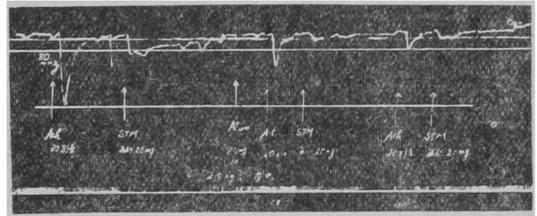
更にこの STM の血圧下降作用が、STM 製剤中に含まれる夾雑物所謂ヒスタミン様物質によるものか否かをみるために Histamin-HCl の微量を用いて、これが血圧に及ぼす作用をみると、その血圧下降の態度は STM のそれとは大いに異なり、作用は一過性であつて、濃度を高くすると所謂「ヒスタミンショック」症状を呈する。又抗生物質の一つである Penicillin は毎 kg 3~5 万單位の高濃度を用いても血圧下降作用は認められない。

しかも STM のかかる血圧下降作用は Atropin によつて阻害されるが、その程度は Acetylcholin が Atropin によつて阻害される程度に較べて稍々弱い。すなわち附図(Ⅳ)に示す如く Atropin 10-20 mg を 10 cc の蒸留水に溶解し耳静脈から注入後、血圧が旧値に戻るを俟つて、30 分後 Acetylcholin (以下 Ach と略記す) を注入して、Ach の作用の抑制されることを確めた後、STM を注入すると、対照の STM 血圧下降度に比べて著しく抑制される。

2 STM の Ach- 及び Adrenalin(以下 Ad と略記す) 血圧曲線に及ぼす影響に就いて

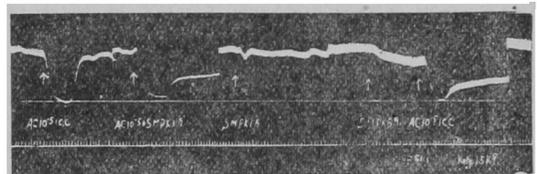
対照として Ach の 20 万倍溶液 1cc を注入して、Ach 血圧曲線を描き、次に STM 毎 kg 10 mg を注入、

Ⅳ図 STM の血圧下降作用に及ぼす Atropin の影響

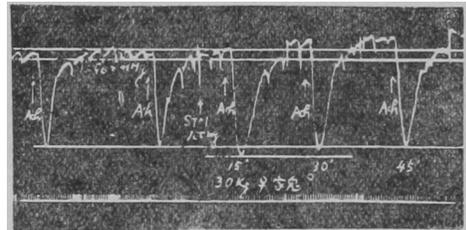


し直ちに又は 15 分後に同量の Ach を注入すると、Ach 血圧曲線は附図(Ⅴ)の如く下降度は対照のそれと大差を認めないが、上昇脚は著明に変化をうけ、復元時間はかなり遅延する。この現象は猫において特に著明である。更に STM の濃度を毎 kg 40~50 mg, 総量 100 mg 注入後血圧の旧値に戻るのを俟つて、直ちに又は 15 分後に Ach を注入すると、附図(Ⅵ)の如くその Ach 血圧曲線は対照のそれに較べて著しく増強される。

Ⅴ図 STM の Ach 血圧曲線に及ぼす影響(猫)

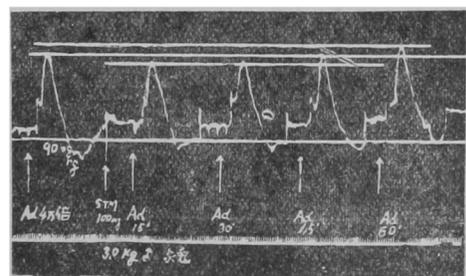


Ⅵ図 STM の Ach 血圧曲線に及ぼす影響(家兎)



又 Ad 4 万~7 万倍溶液 1cc を注入して、Ad 血圧曲線を描き、STM を前同様 100 mg を注入して血圧の旧値に戻るのを俟つて後 15 分或いは 30 分後に Ad を同量注入すると、附図(Ⅶ)の如く Ad 血圧曲線は対照に較べて上昇度は明らかに低下する。

Ⅶ図 STM の Ad 血圧曲線に及ぼす影響



第3節 STM の体液酵素系に及ぼす作用

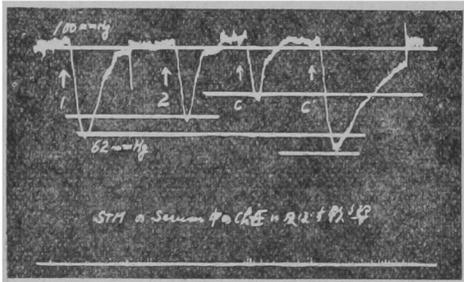
家兎血圧試験法による血清内 Cholin-Esterase (以下 Ch-E と略記す) に対する作用

1 試験管内における STM の Ch-E 活性度に及ぼす影響に就いて

(方法) 人及び家兎血清を分離し、これを pH 7.4 の磷酸緩衝液にて一定稀釈 (5~10倍) して、その 1cc に供試液 1cc を加え、更に基質として 20 万倍溶液の Ach 2cc を添加して、37.5°C の恒温槽中で正確に一定時間 (5分) 作用させ、直ちにその 2cc を麻酔下の家兎耳或いは頸静脈から注入して、家兎血圧の変化即ち Ach 血圧曲線の変化の程度から血清内 Ch-E の活性度を測定する (終末 pH 7.2)。

(成績) 附図 (VIII) に示す如く STM は 100γ 以下の濃度では対照 (C) と略同様の Ach 血圧曲線を画くが、100γ 以上殊に 500γ 以上の濃度では明らかに Ach 血圧曲線は対照に較べて顕著に強く、濃度に比例して、その程度は強く現れる。すなわち STM は 500γ 以上では明らかに血清内 Ch-E を抑制する。しかし Inosit, Arginin, Glucosamin では 10mg の大量を用いても Ch-E の作用を抑制することができない。

VIII 図 STM の Ch-E に及ぼす影響



2 人及び家兎に STM 注射後の各時間における血清内 Ch-E 活性度の消長

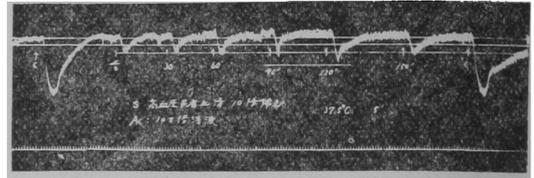
(方法) 本態性高血圧患者 (STM 1g 筋肉内注射) 及び家兎 (150mg 静脈内注射) に STM を注入して、注射前及び注射後時間的に採血して、その血清を分離し、前同様一定稀釈後その 2cc に、Ach 20 万倍溶液或いは 10 万倍溶液 2cc を加え、37.5°C の恒温槽内にて 5 分間作用させ、直ちに麻酔下の家兎耳又は頸静脈からその 2cc を注入、その Ach 血圧曲線の変化の程度から Ch-E の活性度を測定する。

(成績) 附図 (IX) の如く患者血清の場合、STM 注射後は時間を追って Ach 血圧曲線は次第に強く、殊に 120分において著しく強い。すなわち患者血清内 Ch-E は STM 注射後次第にその活性度は抑制され徐々に復元することを認めた。これを患者の血圧測定値附図 (X) と比較すると、明らかに患者の血圧の下降と一致して、血清内 Ch-E の活性度は低下抑制されることが証

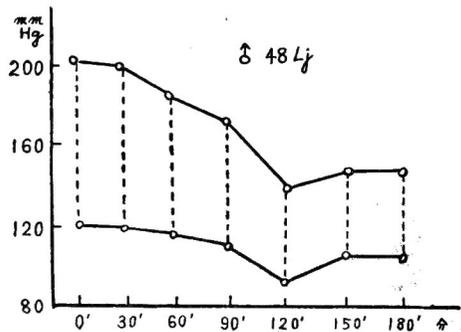
明できる。

更に家兎の場合、耳静脈から STM を注入後 15 分、30 分、60 分後に採血、前同様処置後、注射前血清 Ch-E 活性度と比較検討すると、附図 (XI) の如く明らかに STM 注射後の血清内 Ch-E は抑制され、60 分後においてもなお且つ Ch-E 活性度は対照 (O') に比べて低下している。

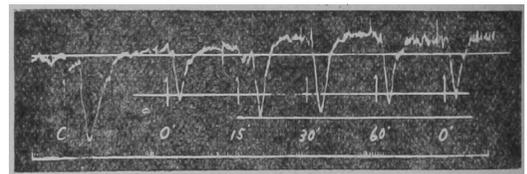
IX 図 STM の Ch-E に及ぼす影響 (患者血清)



X 図 STM の高血圧患者の血圧値に及ぼす影響



XI 図 STM の Ch-E に及ぼす影響 (家兎血清)



第4節 STM の自律中枢電氣的刺戟効果 (黒津) に及ぼす作用

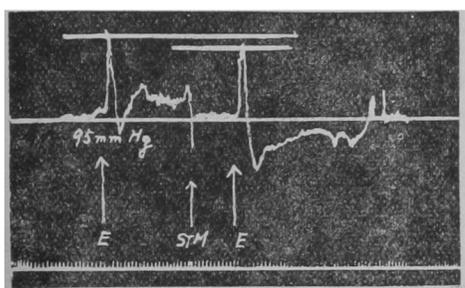
(方法) 黒津教授¹³⁾ の創案による電氣刺戟針を用いて麻酔下の家兎の交感帯 (b 細胞群) 及び副交感帯 (o 細胞群) に電氣的刺戟を与え、STM 注入前後の家兎血圧の変化をその効果の指標として煤紙上に描記させた (du Bois-Raymond の感応コイルを用い、コイル間隔 7cm, 刺戟時間 7秒)。

(成績) 1 交感帯 (b 細胞群) 刺戟実験

b 細胞群に電氣的刺戟を与えると、家兎の瞳孔は散大し、鬚は立ち、呼吸は促進する。更に血圧は一過性に上昇して、続いて二次的に稍々下降した後に旧値に戻る。附図 (XII) に示す如く STM を 100mg 耳静脈から注入して、血圧の旧値に戻るを俟つて、30分後に同様の電

氣的刺戟を与えると対照に比較して、血圧上昇は稍々低く、且つ二次的血圧下降の程度は対照のそれに較べて極めて強く、徐々に復元する。

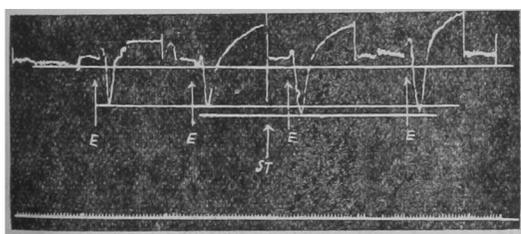
XII 図 STM の b 細胞群刺戟効果に及ぼす影響



2 副交感帯(c細胞群)刺戟実験

○細胞群に電氣的刺戟を与えると、家兎の瞳孔は縮小し、呼吸は稍々深く緩徐となる。更に血圧は一過性に下降して、続いて二次的に上昇し数分後に旧値に戻る。STM を 100 mg 耳静脈から注入し血圧の旧値に戻るを俟つて、同様の電氣的刺戟を与えると、附図 (XIII) の如くその血圧下降の程度は対照に較べて、著しく強く、更に 15 分後再び電氣的刺戟を与えるもなお同程度の血圧下降を示す。

XIII 図 STM の c 細胞群刺戟効果に及ぼす影響



すなわち STM は交感帯電氣的刺戟の際は、血圧上昇を稍々抑制し、しかもその反対調節作用として現れる二次的血圧下降の程度を明らかに増強する。他方副交感帯電氣的刺戟の際は明らかに血圧下降作用を増強する。

第 2 章 考 察

従来抗結核剤の作用機作に関する研究はその多くは抗結核菌作用或いは抗ツベルクリン作用の追求であつて、生体自体に及ぼす直接作用の研究は甚だ少ない。

茲に私は以上の生物学的的方法によつた実験成績から、STM が生体の自律神経系機能に及ぼす影響の大なることを明らかにすることができた。すなわち末梢器官殊に腸管に作用して、その運動を旺盛ならしめること、血圧下降作用を認め、これが Atropin によつて影響されることは、STM 自体が Cholinergic な作用をもつことを示すものである。しかも一方 Acetylcholin の作用を増強し、他方 Adrenalin の作用を減弱させることは、STM の上述の作用による他に STM が血清内 Cholin-Est-

erase の作用を抑制することによつて、Acetylcholin の分解を抑制し、Acetylcholin の作用を増強する。且つ一方今泉教授等¹²⁾によつて実証された Adrenalin 脱水素酵素の作用を賦活することによつて、Adrenalin の分解を促進し、その作用を減弱させるものと考えられる。

なお、また自律中枢電氣的刺戟実験において、副交感帯刺戟の場合、その血圧下降度を増強し、交感帯刺戟の場合、その血圧上昇度を稍々減弱すると共に、その反対調節作用としての二次的血圧下降度を増強する等の事実によつても、明らかに STM が副交感神経緊張度を亢進させることを認めることができる。

以上の事実は STM が神経的並びに体液的の両方面から生体の自律系機能を副交感神経緊張の状態所謂 Vagotone Reaktionstage に転移し、この位相を賦与することの証拠である。

そもそも肺結核症においては結核菌及び結核菌毒更に生体の防禦作用とも見らるべき抗原抗体反応素質の成立の上に基因する二次的産生物質等の作用によつて、生体の交感神経系機能が優勢となり、その結果発熱・酸血症・白血球增多等の一列の病徴が現れ、且つ一方新陳代謝異常が分解亢進の方向に偏して行くことは周知のことである。かかる Kampfphase の時期に次いで、生体は一応 Überwindungsphase すなわち副交感神経優位反応位相期に移行し、病勢の沈静を来す。

しかし肺結核症は外的内的状勢の変化によつて、再燃し易く所謂 Schubweise に血行性或いは管内性に転移病巣を作り、これが再び生体の自律機能を交感神経優位反応位相の状態に変調して、この変転の反復のもとに発展増悪することは、恰も Selye¹⁴⁾¹⁵⁾の言う連続 Stress による生体の Adaptation-Energy の消耗を来し、生体調節機能の低下減弱を招き、癒て死の転帰をとるものと考えられる。従つて Duvel¹⁶⁾、Haenel¹⁷⁾ 等も言う如く Kampfphase の比較的早期に自律系機能の転調を整復するか、或いは Überwindungsphase を高度に増強維持することができ所謂 Schub を抑圧することが可能であるならば、生体の防衛機構は自ら賦活されて、結核症の治癒機転を促進することができると考えられる。

かかる意味から最近肺結核症の Prostigmin 療法が、堀・浜本・中田¹⁸⁾、Kreetz¹⁹⁾、Duvel¹⁶⁾、Haenel¹⁷⁾、Prinke 等によつて試みられ、その治療成績が報告されていることは甚だ興味あることであつて、以上の如く肺結核症の様相を考察し、STM の作用機作を吟味すると、STM が抗結核剤として有力な薬剤であることが理解される。

第 3 章 結 論

1) 家兎並びに海狗摘出腸管に対して、STM は低濃度でその運動を旺盛ならしめる。高濃度では却つてその

運動を低下減弱せしめる。

2) 剔出家兔耳殻血管に対しては、STMは認むべき顕著な作用を及ぼさない。

3) 家兔及び猫の血圧に対して、STMは明らかにその血圧を下降せしめ、その持続は長い。

4) STMの血圧下降作用はAtropinによつて抑制されるが、その程度はAcetylcholinがAtropinによつて抑制される程度に較べて弱い。

5) STMはAcetylcholinの血圧下降度を増強し、Adrenalinの血圧上昇度を抑制する。

6) STMは血管内Cholin-Esteraseを抑制する。

7) STMは自律中枢電氣的刺激実験において、その副交感神経緊張性効果度を増強する。

8) STMの以上の作用は、STMそのものもつ特異的作用であつて、STMの化学構造をなす物質すなわちInosit, Guanidin, Glucosamin 或いはStreptocidin等の単一作用によるものではなく、又STM製剤中の夾雑物質によるものでもない。

稿を終るに当り終始御懇篤な御指導、並びに御校閲を賜りました恩師渡辺三郎教授、更に大阪大学薬理学教室今泉礼治教授に謹んで御礼申し上げます。なお本実験の御便宜を賜りました厚生省関誠一郎先生及び医局長山村雄一博士に深謝し、本実験に絶えず御協力下さいました奥山紀捷博士、大門周治学士、中村滋学士及

び奥田茂三君に謝意を表します。

文 献

- 1) 山村・笹川・安立：医療，3，17，1949.
- 2) 山村：綜合医学，9～7，15，1952.
- 3) Bernheim et al: Science, 105, 435, 1947.
- 4) Oginsky et al: J. Eact., 59, 29, 1950.
- 5) Umbreit et al: J. Bact., 61, 595, 1951.
- 6) Zeller et al: Proc. MayoClin., 24, 490, 1949.
- 7) 飯塚・吉田・松田・下村：結核，25，572，昭25.
- 8) 下村：京府大医誌，51～2，210，昭27.
- 9) 松田：京府大医誌，49～5，435，昭26.
- 10) 渡辺：最新医学，5～2，34，昭24.
- 11) 渡辺：臨床の進歩，5，105，1951.
- 12) 今泉・桜井・吉田：発表予定
- 13) 黒津：脳研究，3，39，1949.
- 14) Selye: J. Clin. Endocrinol., 6, 117, 1946.
- 15) Selye: J. Clin. Endocrinol., 6, 471, 1946.
- 16) Duve: Tuberk. Arzt, 5, 644, 1951.
- 17) Haenel: Tuberk. Arzt, 6, 341, 1951.
- 18) 堀・浜本・中田：最新医学，3～9，38，昭23.
- 19) Kreetz: Tuberk. Arzt, 5, 343, 1951.
- 20) Prinke: Dtsch. med. Journ., 3, 113, 1952.
- 21) 山崎：発表予定