

# 實驗的結核症における植物神経系機能に関する研究

## その2. 結核動物の Adrenalin, Acetylcholin に対する反応態度について

大 門 周 治

国立療養所刀根山病院一指導 渡辺三郎博士

受付 昭和31年5月17日

結核症と植物神経系機能との関連については、古くから多くの学者によつて研究され、結核罹患と植物性機能異常および緊張の変動、あるいは疾病経過とその機能の変化などの問題については、数多くの業績が挙げられている。われわれも肺結核患者の病機と植物性機能の変化の様相を、Adrenalin, Acetylcholin を用い、これらに対する生体の反応態度を指標として、研究しその一部をすでに報告したり<sup>1)~2)</sup>。

しかし結核症の増悪進展あるいは軽快治癒の過程において、宿主である生体の植物性機能の変化が、いかなる役割を演じているか、あるいは生体の植物性機能の異常が、結核症の経過にいかなる影響をおよぼしているかについては今日なお詳らかではない。

そこでわれわれはこれらの点を、実験的に明かにしようとして、まず以下の意図のもとに実験をすすめた。

1. 結核菌培養濾液が動物の植物性機能の変調にいかなる影響を与えるか。
2. 接種する結核菌の菌株、あるいは菌種の相違によつて、宿主である生体の植物性機能の情勢も差異を示すか。

### 実験資料

供試動物：体重 2.5~3.0kg の健康家兎および 350~450g の健康海鯊を前報<sup>3)</sup> 同様に餌育し、予め「ツ」反応の陰性なることを確めて、24時間絶食後実験に供した。

結核菌培養濾液（以下ロ液と略）：人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv（液体培地に継代培養した発育2週目の菌膜）を Kirchner あるいは Sauton 無蛋白液体培地に1ヵ月間培養し、これを加熱滅菌した後に、濾過し、この濾液を10分の1に濃縮して（pH7.0—9.0）、これを正確に pH7.2 に修正して実験に供した。

接種結核菌：1. Glycerin-Agar に継代培養せる人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv を、同固形培地に1ヵ月間培養したものを、生理的食塩水 0.1cc 中に所要菌量を浮遊させた。（H<sub>37</sub>Rv a 菌と略）

2. Sauton 培地に継代培養せる人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv および H<sub>37</sub>Ra を同液体培地に2週間培養したものを、前同様生理的食塩水中に浮遊させた。（前者を H<sub>37</sub>Rvb 菌と

略）

供試薬剤：Adrenalin（以下 Ad と略）は三共エピレナミン、Acetylcholin（以下 Ach と略）は第一製薬オピソートを使用し、用に臨み蒸溜水または生理的食塩水にて稀釈した。

### 実験方法ならびに成績

#### I. 健康家兎における Ad の血糖上昇反応におよぼすロ液の影響

（方法）同一家兎について1週間間隔に、次の要領で血糖値の時間的変動を観察した。

第1週はロ液（0.25cc を生理的食塩水にて 1cc とする）を静脈内、第2週は Ad（1:10<sup>4</sup>, 1cc）を家兎の背部皮下に、第3週はロ液を静脈内に、Ad を背部皮下に注射して、注射前および後に時間を追つて、心穿刺にて採血して、それぞれの血糖値を測定した。

血糖値の測定は Mendel, Kemp and Myers<sup>4)</sup> の方法によつて比色定量した。

（成績）ロ液（0.25cc）を静脈内に単独注射して、時間的にその血糖値の変動をみると、ほとんどロ液の影響をみとめることはできない。すなわちわれわれが使用したロ液量では、直接血糖値に変調を与えることはない。またロ液を静脈内に、Ad を皮下に同時に注入して、その後の血糖値の変動をみると、表1に示す如く、Ad 単独注射の場合と比較して、ほとんど著しい差異をみとめることはできない。むしろ血糖値が却つて低下するものがみとめられる。しかし表2に示す如く、ロ液を予め静脈内注射し、30分後に Ad を皮下注射して、時間的に血糖値を測定すると、対照の Ad の単独注射の場合に比較して、軽度ではあるが、明かに Ad による血糖上昇値は高い。すなわちロ液を予め注入しておくと、Ad による血糖上昇作用が増強されるのであつて、ロ液が Ad の作用を増強する効果のみとめるためには、ロ液注射後一定の時間を必要とするようである。

#### II. 結核感染海鯊摘出腸管におよぼす Ad および Ach の影響

（方法）前報同様 Magnus 法によつた<sup>5)</sup>。腸管の摘出部位および方法は前報と同じ。なお実験はすべて同一

表1 □液およびAdを同時に注射した場合 (mg/cc)

No.	時間		30'	60'	120'	180'
	注射液	注射前				
1	□液	90.0	—	92.0	89.6	—
	Ad	86.7	115.0	130.1	120.5	115.0
	□液 + Ad	89.5	110.4	125.3	123.3	—
2	□液	85.4	86.6	86.0	84.0	—
	Ad	89.0	116.4	130.1	157.7	—
	□液 + Ad	90.9	123.3	131.1	132.4	127.3
3	□液	—	—	—	—	—
	Ad	75.7	88.6	92.8	110.0	120.0
	□液 + Ad	81.6	85.0	98.7	92.1	81.6
4	□液	—	—	—	—	—
	Ad	78.5	92.8	78.5	180.0	128.5
	□液 + Ad	76.3	85.6	121.0	172.0	94.7

表2 □液注射30分後にAdを注射した場合 (mg/cc)

No.	時間		30'	60'	120'	180'
	注射液	注射前				
11	□液	88.0	—	91.0	90.4	85.0
	Ad	92.5	110.5	187.0	140.0	132.5
	□液 + Ad	90.5	172.0	177.4	208.2	155.8
12	□液	—	—	—	—	—
	Ad	62.0	64.4	75.5	70.0	64.4
	□液 + Ad	67.5	70.0	71.3	83.8	76.2
13	□液	96.3	95.8	93.2	95.8	—
	Ad	90.5	101.0	109.5	116.5	95.8
	□液 + Ad	90.0	126.4	130.0	141.5	97.2
14	□液	—	—	—	—	—
	Ad	111.0	116.6	130.0	131.1	110.6
	□液 + Ad	108.7	115.0	126.3	131.0	117.8

横杆によつて行つた。Adは 1:10<sup>4</sup>, Achは 1:10<sup>8</sup>溶液 1ccを用いた。

結核菌の接種方法: 接種菌はすべて生理的食塩水 0.1 cc中に下記の菌量を浮游させて、海猿の脳内に接種して、接種後4~5週目に実験に供した。

- I群: H<sub>37</sub>Rv a菌 0.1mg (生菌)
- II群: H<sub>37</sub>Rv b菌 0.01mg (生菌)
- III群: H<sub>37</sub>Ra 0.01mg (生菌)
- IV群: H<sub>37</sub>Rv a菌 0.1mg (加熱死菌)
- V群: 生理的食塩水 0.1cc

(成績) Ad に対する摘出腸管の反応態度についての判定標準は、前報にならび Ad 添加によつて緊張の低下するものを(-), ほとんど影響のみとめられないものを(±)とし、かえつて緊張の上昇するものを(+)とし、そ

の強度に応じて, (+), (H), (H), (H)として判定した。また Ach に対する判定標準は Ach 添加によつて緊張上昇が1.5cmまでのものを(±)とし、それ以上を強度に応じて, (+), (H), (H)として判定した。

(1) Ad に対する各群の反応態度について、表3に示す如く、第I群、第II群すなわち H<sub>37</sub>Rv の生菌感作

表3 Ad に対する各群の反応態度

緊張度 群	緊張度						匹数
	—	±	+	H	H	H	
I群	2	1	5	7	5	5	25
II群	4	2	8	6	3	2	25
III群	7	3	4	1	0	0	15
IV群	6	4	6	2	0	0	18
V群	8	3	3	1	0	0	15

動物群においては、Ad によつて緊張の上昇をきたすものが多く、またその緊張上昇の程度も甚だ強い。(H)以上の緊張上昇度を示すものは、第I群では25例中17例(68.0%)、第II群では25例中11例(44.0%)で、対照の第V群はもちろんのこと、第IV群の死菌感作群では18例中2例(11.1%)にすぎない。しかも第III群の Ra 生菌感作群においても15例中わずかに1例のみをみとめるのみである。この事実は Rv 生菌感作群においては、生体が Ad に対して過敏な状態にあることを示している。

(2) Ach に対する各群の反応態度について、表4に示す如く、第I群、第II群においては対照の第V群とは

表4 Ach に対する各群の反応態度

緊張度 群	緊張度					匹数
	±	+	H	H	H	
I群	3	13	4	1	—	21
II群	7	8	3	1	—	19
III群	1	5	4	5	—	15
IV群	0	6	18	9	—	33
V群	11	12	2	0	—	25

ば同様の反応態度を示すが、死菌感作の第IV群および Ra 生菌感作の第III群においては、明かに Ach に対する反応の鋭敏なるものが多く、かつその強度も著しい。

すなわち(H)以上の反応を示すものについてみると、第I群は21例中5例(23.8%)、第II群は19例中4例(21.0%)、第V群は25例中2例(8.0%)であるのに較べて、第III群は15例中9例(60.0%)、第IV群は33例中27例(81.8%)をしめしている。したがつてAchに対する生体の興奮性は、H<sub>37</sub>Rv の死菌感作群において最も強く、Ra の生菌感作群がこれに次ぎ、Rv の生菌感作群では遙かに弱いといふことができる。

III. 流パラ加熱死菌感作海猿摘出腸管の Ad および Ach に対する反応態度

(方法)  $H_{37}Rv$  菌を加熱滅菌し、これを流動パラフィン、脱水ラノリンを2:1の割合に調製した混合液中に50mg/ccに懸濁させ、その0.1ccを海狸の大腿部皮下に3日毎に3回接種した。

最終接種後4~5週目に屠殺して、その腸管を摘出して、前同様の方法で Ad, Ach に対する反応態度を観察した。

(成績) 表5に示す如く、流バラ加熱死菌感作動物に

表5 流バラ加熱死菌感作群の Ad および Ach に対する反応態度

緊張度 (Ad)	—	±	+	++	+++	匹数
	4	2	1	9	2	0

  

緊張度 (Ach)	±	+	++	+++	匹数
	1	2	4	11	18

おいては、Achに対する反応が極めて著しく、かつその大多数が(+++)の反応強度を示し、(++)以上のものをみると18例中15例(83.3%)をしめる。これは前の Rv 死菌感作群の場合とはほぼ同様である。しかし一方 Ad に対する反応においても、本群はかなり鋭敏に反応し、(++)以上の反応を示すものは18例中11例(61.1%)をしめており、この点死菌感作群と大いに異なり、むしろ Rv 生菌感作群のそれに類似している。したがって流バラ加熱死菌感作動物は、Ad および Ach の両者に対して過敏な状態にあるものと考えられる。

### 総括ならびに考案

日常の臨床における結核患者の中毒症候群は結核症による患者の植物神経性機能の変調によるもので<sup>5)</sup>、しかもこの変調は菌の増殖に伴う毒素、および生体の過敏性(アレルギー性)によつて惹起されるものと考えられている<sup>6)</sup>。したがって結核症の進展治癒の過程を規制する因子は、寄生体である結核菌の侵襲力(増殖力、毒素産生力)とその菌量、および宿主である生体の反応性と過敏性ならびに抵抗性であつて、これらの相関関係によつて、結核症が成立し、かつ経過することは論を俟たない<sup>7)~8)</sup>。しかし結核菌々体物質あるいは「ツベルクリン」等の寄生体側の研究は数多くあるが、寄主側の反応性、過敏性あるいは抵抗性と、その個体のもつ植物性機能との関連については、いまだに明かにされていない。そこでわれわれは動物実験によつて、感染個体の植物性機能の情勢をまず知り、つづいてこれらの情勢と過敏性(アレルギー性)あるいは抵抗性(免疫性)との関係を追求しようとしてみたのである。

1. 結核菌培養濾液が生体の植物性機能を変調させる

こと

われわれは結核症の進展に、ことに生体の機能に大きな変調を齎す主要な因子として、前報にて詳述した1次毒なるものを仮定している。すなわち結核菌の侵襲によつて、その繁殖に伴う毒素、および菌融解物質、あるいは菌と生体との闘争によつて産出される組織細胞の崩壊、壊死物質等々が、生体の機能を転調させ、かつさらに疾病経過に大きな役割を演ずるものと考えている。しかしこの1次毒が直接生体の植物性機能にいかなる影響を与えるかについては、今後さらになさるべき多くの実験の結果をまたねばならないが、おそらくわれわれが仮称する1次毒が含むであろうと考えられる結核菌培養濾液の生体機能に及ぼす影響を観察することによつて、1次毒の作用を推測することができるであろう。

さてロ液は前報の如く、明かに生体機能の体液性の変調を齎すことができる。しかも血圧反応あるいは血糖反応を指標として、ロ液の Ad に対する効果をみると、軽度ではあるが明かに Ad の作用を増強することができる。

しかしこれらの増強効果は Ad の注射前に予めロ液を注射しておくことが必要である。もちろんわれわれが使用したロ液の量は微量であつて、それ自体では生体の機能に何ら影響を及ぼさないいわゆる無作用量である。かかる無作用量によつて、なおある一定時間の経過によつて、その個体の Ad に対する感受性を変化させるところの潜在的効果をもつていることが明かになった。しかしこの潜在的効果が中枢性のものであるか、末梢性のものであるかについては今後の研究に俟たねばならないが、われわれは中枢性の変調効果によるところが大であろうと想像している。いずれにしてもロ液は生体の植物性機能を Ad に対して反応亢進の状態に齎らす作用のあることは疑いない事実であつて、われわれはこの現象を交感興奮優位の状態と呼称している。したがってわれわれの1次毒なるものも恐らく生体の交感興奮を惹起するものと考えられる。

2. 結核菌の毒力の相違によつて、生体の反応態度が異なること

上述の如くロ液の生体に及ぼす影響から、1次毒の作用を推論したのであるが、この根拠をさらに菌種の相違によつて、これに対応する宿主の機能情勢の相違するという事実求めた。すなわち毒力菌と称せられる  $H_{37}Rv$  無毒菌として認められている  $H_{37}Ra$  の2種の菌、および Rv 菌の生菌とその加熱死菌の2種の菌を用いて、これらを接種した動物の植物性機能の情勢を観察した。

強毒菌である  $H_{37}Rv$  においても、その培養条件によつて毒力の相違することは周知のことであるが、われわれも  $H_{37}Rv$  菌を2種の培養条件によつて培養し、それぞれ  $H_{37}Rv$  a 菌、  $H_{37}Rv$  b 菌として、その生体に及ぼす

毒力の相違をみた。すなわち  $H_{37}Rv$  b 菌は  $H_{37}Rv$  a 菌と同一量の接種では、悉くが 3~4 週までに海溟は斃死する。したがって b 菌は明かに a 菌よりも毒力が強く、われわれの実験には b 菌は a 菌の 1/2 量を使用して、海溟に接種して、その海溟の生体反応を観察することにした。これらの強毒菌の接種動物はすべて 4~5 週後において、Ad に対して極めて鋭敏に反応し、Ach に対してはほとんど反応しない状態にあつて、いわゆる生体の植物性機能は交感性興奮の優位の状態にあると考えられる。

しかるに  $H_{37}Rv$  の死菌感作によつては  $H_{37}Rv$  の生菌接種の場合と全く逆に、生体は Ad に対してほとんど反応せず、むしろ Ach に対して極めて鋭敏に反応する状態にある。すなわち死菌接種動物では接種後 4~5 週においては明かに副交感性興奮の優位の状態にあると考えられる。しかも無毒菌の Ra 生菌感作動物においては、その反応性はやや劣るが、死菌接種動物の機能変調に類似し、いわゆる副交感性の興奮が優位の状態にある。以上の事実から  $H_{37}Rv$  の如き強毒菌は生体への侵襲力すなわち増殖力はもちろん、毒素産生力も強く、また生体の組織細胞の破壊力も大であつて、いわゆる 1 次毒の産生が強大であるために生体の機能は交感性的興奮異常を現わすのであつて、一方  $H_{37}Ra$  の如き無毒菌は生体への侵襲力が弱く、増殖力ならびに毒素産生力もほとんどなく、いわゆる 1 次毒の産生が弱いことから、死菌感作の場合と同様に生体の貪食機能が優位に立つために、むしろ副交感性興奮の亢進が出現するものと考えられる。

しかもここに興味ある事実は、流バ加熱死菌感作動物の生体反応の変調の状態であつて、この場合には Ad および Ach の両者に対して著しく鋭敏に反応すること、すなわち植物性機能が交感、副交感の両相の興奮性が亢進しているという現象が観察されたことである。

この事実は脳内接種法による感作動物の場合と異なり、流バ死菌感作動物では皮下に大量の結核死菌 (15 mg) を接種しており、なお流動パラフィン中に溶解する菌物質あるいは抗原物質等の作用によつて、ながくかつ絶えず生体を刺戟しているために、生体の貪食機能および修復機構がまだ不十分な状態にあつて、いわば生体の機能が不安定な状態にあるために、あるいは交感性興奮あるいは副交感性興奮の亢進を示すことになるものと考えられる。

3. 生体の過敏性 (アレルギー性) および抵抗性 (免疫性) と植物性機能との関連について

結核菌の感染方法として最も確実性のある安定した方法は脳内接種法および静脈内接種法である。われわれは実験の性質上前者を採り、「ツ」皮膚反応を接種後 3 週目に検したところ悉くの動物が陽性を示し、かつ 4 週、5 週と週を追うに従つて「ツ」反応の大きさは増大する。

しかし  $H_{37}Ra$  生菌および  $H_{37}Rv$  死菌感作動物におい

ては、 $H_{37}Rv$  生菌感作動物に較べて、「ツ」アレルギーは、はるかに弱く、また週を追つてもほとんど増大することはみとめられない。これらの事実はすでに多くの研究者によつても明かにされているところであつて、一般に強毒生菌接種後 3 週目より次第に「ツ」アレルギーは増大し、4、5 ないし 6 週において最も強く、次で次第に減弱するとされている<sup>9)~10)</sup>。したがつてわれわれが実験に供した 4~5 週においては、「ツ」アレルギーの最も強大な時期に相当している。この時期において生体は Ad に極めて鋭敏に反応するいわゆる交感性興奮の亢進状態にあることは甚だ興味のある事実である。また一方最近 Dubos ら多くの学者が結核の免疫に関する研究において、死菌感作によつてもかなりの免疫効果を期待しうることを報告している<sup>11)~13)</sup>。これをわれわれの実験からみると、死菌感作によつて生体が副交感性興奮亢進状態をきたすことは、免疫効果の上に何かの役割を演じているものと考えられる。

なお Freund<sup>14)15)</sup> が実験的アレルギーの研究において流動パラフィンを使用して、強いアレルギーを動物におこさせることに成功して以来、流バ加熱死菌感作によつて、「ツ」反応を強力に、かつ永く持続させることができるようになり、また一方感染防禦作用を生体に賦与することができることも報告されている<sup>16)</sup>。かかる流バ加熱死菌感作動物の呈する二相性すなわちアレルギー性と免疫性をわれわれの実験にみられた二相性すなわち交感性興奮と副交感性興奮亢進の状態を較べると、両者の間に明かに関連性のあることが示唆されるのである。

しかしわれわれの観察した生体機能の変調は特異的反應ではなく、むしろ非特異的反應であつて、アレルギーあるいは免疫現象との深い関連については今後の研究にまたねばならない。

## 結 論

1. 口液は Ad の血糖上昇作用をさらに増強する。しかしこの効果をあらわすためには口液を Ad の注射前に予め注射しておく必要がある。
2.  $H_{37}Rv$  生菌感作動物では一般に 4~5 週後において、Ad に対して極めて鋭敏に反応し、 $H_{37}Ra$  生菌感作および  $H_{37}Rv$  死菌感作動物では、逆に Ach に対して極めて鋭敏に反応する。
3. 流バ加熱死菌感作動物では、4~5 週後においては Ad および Ach の両者に対して極めて鋭敏に反応する。

本論文の要旨は第 29 回日本結核病学会、第 10 回日本結核病学会近畿地方会にて発表した。

稿を終るに当り終始御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜りました恩師渡辺三郎教授に深甚の謝意を表し、ま

た絶えず御協力下さいました山崎正保博士、土生信夫博士に深謝します。

### 文 献

- 1) 山崎・大門：日本臨床結核, 14, 362, 1955.
- 2) 山崎・大門：綜合臨床, 4, 27, 1955.
- 3) 大門：結核, 31, 79, 1956.
- 4) B. Mendel, A. Kemp and D.K. Meyers :  
Biochem. J., 56, 639, 1954.
- 5) 大繩：結核, 14, 811, 昭11.
- 6) Pottenger : Tuberculosis in the child and  
adult., St. Louis, 212, 1934.
- 7) Dubos : The bacterial cell, Harvard Univ-  
ersity Press, Cambridge, Mass., 1945.
- 8) Rich : The pathogenesis of tuberculosis.,  
Thomas Springfield Illinois, 1951.
- 9) 清水：結核, 25, 198, 1950.
- 10) 三浦・浅見：結核, 31, 69, 1956.
- 11) Opie, E.L. and Freund, J. : J.Exp. Med.,  
66, 761, 1937.
- 12) Damerow, A.P. : Am. Rev. Tuberc., 41,  
512, 1940.
- 13) R.J. Dubos, W.B. Schaeffer and C.H. Pierce:  
J. Exp. Med., 97, 221, 1953.
- 14) Freund, J. and Gottschall, R.Y. : Arch. Path.,  
34, 73, 1942.
- 15) Freund, J. : Ann. Rev. Microbiol., 1, 231,  
1947.
- 16) 金井・志賀・伊藤：結核, 26, 319, 1951.