

実験的結核症における植物神経系機能に関する研究

その1 健康動物の Adrenalin, Acetylcholin に対する 反応におよぼす結核菌培養濾液の影響について

国立療養所 刀根山病院(指導 渡辺三郎博士)

大 門 周 治

(受付 昭和30年10月8日)

肺結核患者の植物神経系機能に関しては、Eppinger u. Hess¹⁾ 以来多くの学者が、あるいは薬効的検査法²⁾、³⁾、⁴⁾、⁵⁾ により、あるいは Wenger 氏法⁶⁾ によつて検討してきた。薬効的検査法による研究の多くは、肺結核患者において Adrenalin に鋭敏に反応するものは軽症に多く、かつその予後は良好であるとし、病機の進行増悪にしたがつて、その反応は低下減弱するという。一方これに反して結核症の早期にはむしろ Adrenalin に対する反応が低下しているという報告もある。⁷⁾

われわれも Adrenalin, Acetylcholin の両者を併用して、肺結核患者の該機能を検討し、病機の軽症においては交感神経系の興奮性が優位であることを報告した。^{8,9)}

したがつてわれわれは結核症の早期において、生体の植物性機能が如何に変調するか、あるいはまた変調をきたすとすれば、その変調誘発物質は如何なるものであるかを実験的に把握しようとした。

そこでまず結核菌培養濾液が健康動物に対して、如何に作用するかを検討してみた。

従来から結核菌培養濾液いわゆる「ツベルクリン」の活性因子に関する研究は、Seibert をはじめ多くの学者によつて明かにされつゝあるが¹⁰⁾、「ツ」そのものゝ生物学的性状殊に生体の植物性機能におよぼす作用については、その研究は少ない。松村¹¹⁾は「ツ」を皮内あるいは皮下に接種して、一定の時間後に Adrenalin を皮下注射すると、家兎の血圧は上昇し、かつ、結核動物においては「ツ」の Adrenalin 血圧上昇作用はさらに増強されるという。また「ツ」そのものの直接作用を家兎の血圧実験あるいは摘出腸管実験によつて、Levy¹²⁾、井下¹³⁾、Smith¹⁴⁾、勝木¹⁵⁾らは報告している。しかしこれらの人人は「ツ」の比較的少量を投与して観察したものである。われわれは上述の意図のもとに、比較的少量の培養口液*を用いて、これが生体におよぼす潜在的な作用効果を Adrenalin, Acetylcholin に対する生体の反応態度によつて観察して、その植物神経系機能の様相を識別する目

的をもつて以下の実験を試みた。

註※ われわれが結核菌培養濾液を「ツ」とせずに、あえて口液と称するのは、「ツ」が培養口液、菌体成分等にも同様の名称が与えられ、また結核症において、結核菌の繁殖に伴う菌体外毒素および菌毒ならびに組織細胞の崩壊産物等を総称して、「ツ」と呼称されているところから混同をさけるために用いたものである。

実験資料

供試動物：体重 350—450g の健康海狸および 2.5kg 内外の健康家兎を、2 週間以上豆腐粕、フスマおよび野菜をもつて飼育し、予め「ツベルクリン」皮膚反応を検して、陰性なることを確め、かつ、実験後剖検により健康なることを確認した。ただし「ツ」皮膚反応は実験の際における「ツ」の影響を顧慮して、任意に数匹に行い、これらの動物は実験から除外した。なお実験前 24 時間は絶食させて供試した。

結核菌培養濾液（以下口液と略記す）：人型結核菌 H₃₇Rv、ならびに B.C.G. を Kirchner 無蛋白培地にて、1 カ月培養し、これを加熱滅菌した後濾過して、その濾液を 1/10 に濃縮して使用した。非病原性抗酸性菌すなわち鳥型菌、チモテー菌は約 2 週間、E. Coli comm. は 1 週間同培地に培養して、以下前同様に処理して使用した。すべての口液は使用前に正確に PH 7.2 に修正した。

供試薬剤：Adrenalin（以下 Ad. と記す）は三共エピレナミン、Acetylcholin（以下 Ach. と記す）は第一製薬、オピソートを使用し、用に臨み蒸留水又は生理的食塩水にて稀釈して供試した。

（なお実験は季節的影響を考慮して、11月から4月迄の期間に試みた。）

実験方法ならびに実験成績

I. 健康海狸摘出腸管におよぼす Ad. の作用

（方法）Magnus 法による。すなわち健康海狸の回盲部から約 1cm 上方の回腸部を長さ約 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 氏液をもつて充した容量 30cc 容器内に懸垂し、酸素を供給しつゝ、その腸管運動を煤紙上に描記させた。すべて実験は同一横杆を用いて行つた。Ad. は 10^{-4} 溶液 1cc. を Tyrode 氏液中に静かに注入してその影響を観察した。

(成績) Ad. に対する摘出腸管の反応態度をその緊張が低下するものを(-)、ほとんど無影響のものを(±)、かえつて緊張が上昇するものを(+)とし、緊張上昇の強度に応じて、便宜上 1cm までを(+), 2cm までを(≡), 3cm までを(≡≡), それ以上のものを(≡≡≡)として判定した。

第1表 健康海猿摘出腸管におよぼすAd.の作用
Ad. 10^{-4} 1cc.

緊張上昇度	-	±	+	≡	≡≡	≡≡≡	総数
健康海猿	14	8	16	6	1	0	45匹

第1表に示す如く45匹の健康海猿摘出腸管の Ad. に対する反応態度は、緊張の低下するもの14匹 (31.1%), 無影響のもの8匹 (17.8%), 緊張の上昇するもの23匹 (51.1%) で、約半数以上に緊張の亢進するものが認められた。

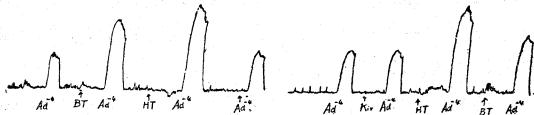
II. 健康海猿摘出腸管におよぼす口液の影響

(方法) 前同様 Magnus法により、Ad. に対して(±) および(+)の緊張上昇反応を示す健康海猿摘出腸管について、 $H_{37}Rv$ (HT), BCG (BT), 鳥型菌 (AT) チモテ-菌(TT), E. Coli (Co) の培養口液をそれぞれ 0.1~0.2cc. を容器中に注入し、ついで Ad 10^{-4} 溶液 1cc. を注加して、その Ad. による腸管反応を、対照と比較して口液の影響を観察した。

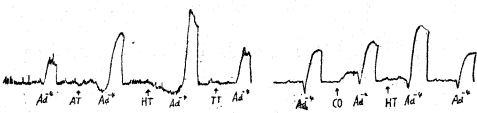
(成績) HT, BT, AT, TT, 0.1~0.2cc を注加するもこれらが直接腸管運動に対して影響をおよぼすことはない。しかし口液注加後 Ad. を添加すると、腸管の緊張は亢進して対照の Ad. のみによる反応に比較すると、著しく増強される。

その増強効果はHT>AT≧BT>TT, CO の順であつた。(第1, 2 図)

第1図 結核菌培養濾液のAd.作用におよぼす影響



第2図



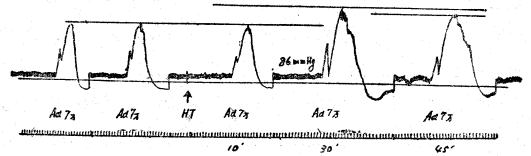
なお同様の実験方法によつて、Ach. 10^{-8} , 1cc 添加による腸管緊張上昇作用におよぼす口液の影響をみると、口液は Ach. の緊張上昇作用を増強することなく、むしろその緊張上昇作用をやゝ抑制する傾向が窺われる。

III. 健康家兔における Ad. 血圧上昇作用に及ぼす口液の影響

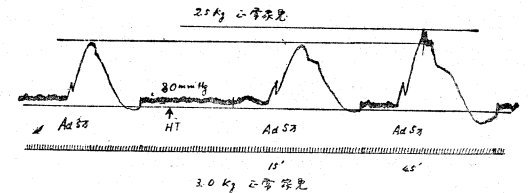
(方法) ウレタン麻酔下の家兔の頸動脈を露出して、型の如くこれにカニューレを挿入し、その動脈圧の動きを煤紙上に描記させた。供試液の注入は耳静脈から一定の速度 (1cc: 20秒, 2cc: 40 秒) をもつて行つた。

(成績) Ad. 7万倍~10万倍溶液 1cc. を耳静脈内に注入すると、家兔血圧は上昇し、所謂 Ad. 血圧曲線を描く。ついで HT 0.5cc を生理的食塩水にて 2cc. とし、これを他側の耳静脈内に注入した。(HT のこの注入量では家兔の血圧に対してほとんど直接影響をおよぼすことはない)。HT 注入後10分, 30分, 45 分後にそれぞれ同量の Ad. を注入すると、第3, 4 図に示す如く 30 分ないし 45 分においては、Ad. による血圧上昇曲線は著明に増強し、対照の Ad. 血圧曲線よりもその上昇度は強い。

第3図



第4図

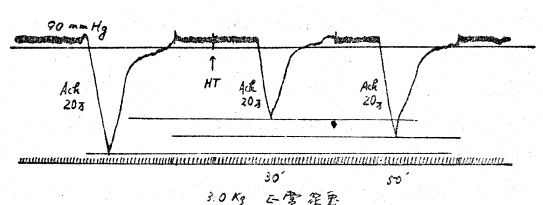


IV. 健康家兔における Ach. 血圧下降作用におよぼす口液の影響

(方法) III. に同じ。

(成績) Ach. 20万~40万倍溶液 1cc. を耳静脈内に注入すると、家兔の血圧は下降し、いわゆる Ach. 血圧下降曲線を描く。ついで口液を前同様注入して後、30分後に Ach. の同量を注入すると、第5図の如く Ach 血圧曲線の下降度は著しく抑制される。しかし BT の血圧下降抑制効果は HT よりも弱い。

第5図



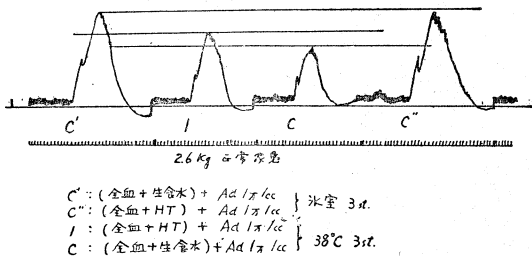
V. 試験管内における Ad. の消長におよぼす口液の影響

(方法) 人血液 20cc に 38% 枸橼酸曹達 4cc を加えて凝固を防ぎ、その 4cc. 宛を試験管内に分注して次の如く処理した。

全血 4cc + 生理的食塩水 2cc …… 2 本および全血 4cc + 口液 (×20) 2cc …… 2 本をそれぞれ 38°C, 30 分間加温し、その各々に Ad 1 万倍溶液 1cc 宛を添加した後、その各群の 1 本宛を氷室内に、他の 1 本宛をさらに 38°C の恒温槽内に、それぞれ 3 時間放置して、これらを取り出し、各管の 1cc. を麻酔下の家兎の耳静脈から注入して、その Ad. 血圧曲線の変化の程度を観察した。

(成績) 第 6 図の如く氷室内に放置した両群においては、Ad. 血圧曲線は等しく、Ad. 7 万倍溶液 1cc を注入した場合と略同様の血圧上昇曲線を描くが、38°C の恒温槽内に incubate した場合は生理的食塩水添加群は前者に比較して、Ad 血圧上昇曲線は著しく低い。しかし口液添加群においては略々両者の中間あるいは前者に近い Ad. 血圧上昇曲線を描く。すなわち口液が全血による添加 Ad. の消費を抑制している。

第 6 図



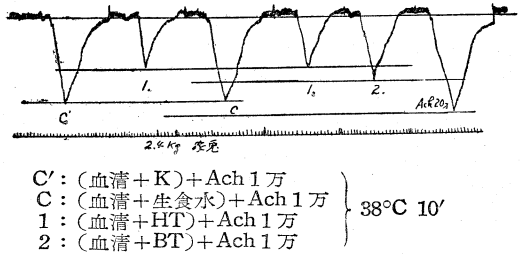
VI. 試験管内における Ach. の消長におよぼす口液の影響

(方法) 人血清を分離し、これを生理的食塩水にて 5 ~ 10 倍に稀釈して、次の如く処理した。血清 2cc + 生理的食塩水または Kirchner 培地 4 滴、および血清 2cc. + 口液 4 滴をそれぞれ 38°C, 5 分間加温し、直ちに Ach 10⁻³ 又は 10⁻⁴ 溶液 1cc. を急速に注加して、38°C, 一定時間 (10 分—30 分間) 正確に加温した後に、直ちにその 1cc. を麻酔下の家兎の耳静脈から注入して、その Ach 血圧下降曲線の変化の程度を観察した。(実験は正確に且つ迅速に行う)。

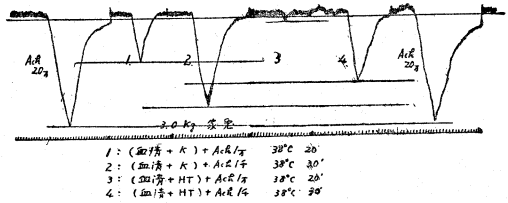
(成績) 第 7, 8 図に示す如く明かに口液添加血清群の Ach. 血圧下降曲線は、生理的食塩水または Kirchner 培地添加血清群のそれに比較して減弱している。すなわち口液が血清による添加 Ach の消費分解を促進している。なお、第 7 図の如く HT は BT に比較して、Ach の消費分解促進効果は強い。

さらに血清にワゴスチグミン (ワゴス) を添加し、血清内のコリンエステラーゼ (Ch-E) を抑制して、これに

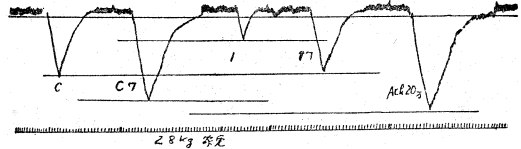
第 7 図



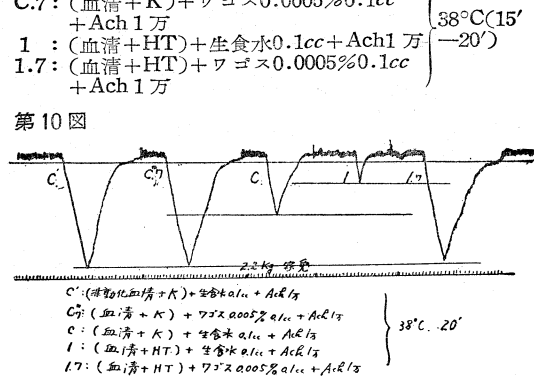
第 8 図



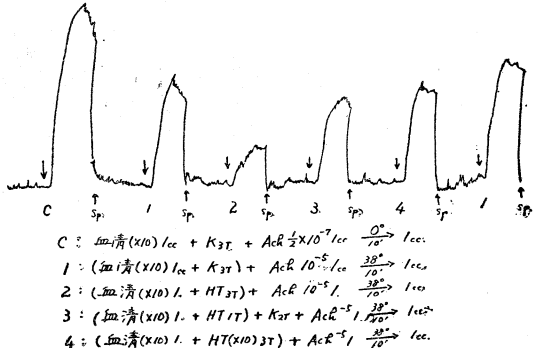
第 9 図



第 10 図



第 11 図



およぼす口液の影響を観察すると、第 9, 10 図に示す如くワゴスの低濃度 (0.0005% 0.1cc) 添加の場合には、Ch-E の抑制効果が充分でなく、口液添加群において、

口液による Ch-E の賦活様現象がみられる。しかしワゴスの 0.005% 0.1cc 添加の場合は Ch-E の抑制効果が顕著であつて、口液による Ch-E の賦活様現象はもはや認められない。

なお海猿摘出腸管を用いて同様の実験を試みたが、第 11 図の如く口液添加によつて、血清内の添加 Ach の消費分解が促進されることを認めることが出来た。

総括ならびに考案

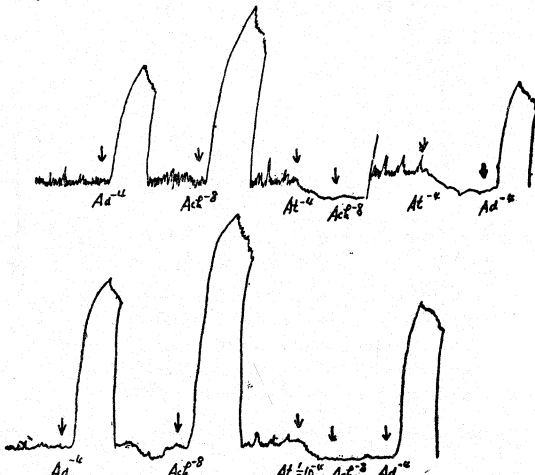
従来の薬物学によれば Ad. は摘出腸管の緊張を低下或は弛緩させるとされているが、われわれの実験では Ad 10^{-4} を添加すると健康海猿摘出腸管の半数以上において、その緊張を亢進させることが認められ、また口液添加によつてこの亢進作用が増強されること、および第 2 表に示す如く結核感染動物 ($H_{37}Rv$ 0.1mg を脳内接種し感染後 4-5 週後に屠殺) の摘出腸管は、Ad. によつてその緊張が著しく亢進することが明かになつた。したがつて Ad. は摘出腸管に対して二相性の作用があり、一つは緊張低下あるいは弛緩をきたす作用であつて、一つは逆に緊張上昇或は収縮をきたす作用である。

第 2 表 結核海猿摘出腸管におよぼす Ad. の作用
結核海猿: $H_{37}Rv$ 0.1mg 0.1cc 生理的食
沙水を脳内接種
対 照: 生理的食沙水 0.1cc 脳内接種

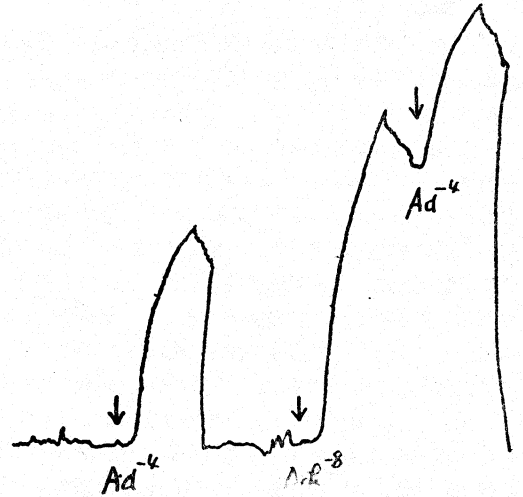
緊張上昇度	-	±	+	卅	卅	卅	総数
結核海猿	2	1	5	7	5	5	20
対 照	8	3	3	1	0	0	15

そこでこの Ad 作用の二相性が添加 Ad の量的変化によるものであるかどうかを確かめるために、結核海猿摘出腸管を用いて、Ad の 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} をそれぞれ添

第 12 図



第 13 図

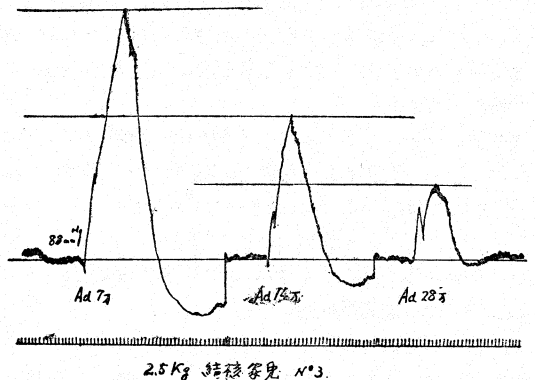


加して腸管緊張におよぼす影響を観察したがいずれの場合においても緊張を亢進させ、その強度は添加 Ad の濃度に比例することを知つた。また Ad の緊張亢進作用が如何なる機序によるかを確かめるために、Atropin の影響を検したが、第 12 図の如く Ach の作用とは異なり、Atropin の抑制効果は認め難いことを知つた。なお第 13 図の如く、Ach による緊張亢進の極点において Ad を添加すると、緊張の低下をきたすことなく、かえつてさらに緊張を亢進することが明かになつた。

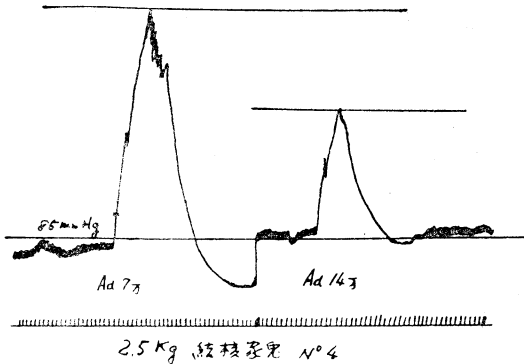
したがつて Ad. による腸管緊張亢進作用は、Ad の量的変化によるものでなく、また Ach. のそれとは作用機点を異にするものであつて、腸管の Ad. に対する感受性によるものであると思われる。さらに口液添加あるいは結核感染によつて Ad. による緊張亢進作用が著しく強くなることは、その腸管が Ad. に対して過敏な状態に変調していることをしめしてをり、その変調の機序は今後の研究にまたねばならない。

なお健康家兎の血圧実験において、口液注入後一定時間後に Ad. の血圧上昇作用が亢進すること、および逆

第 14 図



第15図



に Ach の血圧下降作用が抑制されること、さらに結核家兎 ($H_{37}Rv$ 0.1mg 耳静脈内接種後4週)において、第14、15図の如く Ad. の血圧上昇作用が極めて顕著に増強すること等の事実も、先に述べた如く、かかる操作によつて生体が変調して Ad. に対する反応が著しく増強されたことを示すものであつて、以上の成績から少くとも結核感染動物にみる Ad. の過敏現象は「ツベルクリン」アレルギーの高度に出現している時期において、生体の Ad. に対する興奮性が極めて強く亢進することを物語るものである。しかもこの過敏現象を惹起する一つの因子に唾液成分が或程度の役割を演じているものと考えられる。

しからばこの生体の Ad. に対する過敏現象すなわち植物性機能の変調が、中枢性に惹起されるものであるかあるいは末梢性に惹起されるものであるかについてはなお不明であるが興味あることは体液性にもかゝる変化が窺われることである。すなわち全血に唾液を添加した場合、添加 Ad. の消費が抑制され、かつ血清に唾液を添加した場合添加 Ach. の消費が促進される事実である。

前者では血漿を用いた場合には、かかる抑制効果が現われ難いことから、Middlebrook & Dubos¹⁶⁾ の血球凝集反応において考えられている如く、唾液が赤血球の表面に吸着して、Ad の血球内への透過吸収が抑制される結果起る現象ではないかと考えられる。また一方後者はワゴスによる血清 Ch-E の抑制実験結果から、唾液が一過性に軽度ではあるが Ch-E を賦活するが如き現象によつて惹起されるものと考えられる。しかし Ch-E を賦活する物質としてはマイアネシンの他1~2を除いてほとんど報告されておらず¹⁷⁾、また唾液の如き複雑な構成成分をもつ物質が、Ch-E を賦活すると断定することは猶早きに失するであろうが、一応以上の如き現象が明かにされたことは甚だ興味あることである。

かくの如く結核菌培養口液は明かに生体の変調に一役を担うものであつて、病原性、結核菌口液が非病原性抗酸性菌口液に較べて、その変調作用が強いことは、結核菌の毒力とほぼ平行しているように思わしめる。しかし鳥型菌口液がかなり変調作用の強いことは、鳥型菌がい

わゆる「ツ」物質を多量に産生し、家兎等に対して病原性を示す事実¹⁸⁾ から甚だ興味ある現象である。

以上のことから結核症の早期にみられる中毒性現象は、いわゆる広義の「ツ」物質(われわれはこれを一次毒と表現している)、すなわち、結核菌の増殖に伴う菌体外毒素、菌融解による菌毒素、および生体の組織細胞の崩壊によつて産生される毒物等々が、生体の植物性機能を中枢性に、末梢性にあるいは体液性に一定の変調すなわち交感神経系の興奮をもたらすことによつて出現するものであつて、これを Ad. あるいは Ach. に対する反応態度から観れば、Ad に対する過敏現象として表現されるところのものと考えられる。したがつて今日結核症の治療に用いられる化学療法剤殊に Streptomycin が中毒症状を極めて速やかに消失させることは、渡辺¹⁹⁾、Schranke²⁰⁾、山崎²¹⁾ の報告の如く、Streptomycin が生体の副交感神経系の興奮性を亢進させる事実におうところが大きく、この点で化学療法剤の効果について 極めて明瞭な説明を与えることが出来る。

しかし結核患者の示す複雑多岐に亘る生体反応の全貌は容易に把握することが出来ないけれども、われわれの行つた生物学的的方法による実験において、結核症の早期における生体反応の一部の様相がある程度窺い知ることができたと考える。

結 論

われわれは生物学的的方法によつて、結核菌培養口液の生体の植物性機能におよぼす影響を観察して次の結果を得た。

- ① 口液は健康海狸摘出腸管に対する Ad. の作用を増強する。その増強効果は $HT > AT \geq BT > TT$ の順であつた。また口液は腸管に対する Ach. の作用を増強することはなく、むしろやゝ抑制する傾向がある。
- ② 口液は健康家兎に対する Ad. の血圧上昇作用を増強し、Ach. の血圧下降作用を抑制する。
- ③ 口液は全血の添加 Ad. の消費を抑制する。
- ④ 口液は血清の添加 Ach. の消費を促進する。
- ⑤ 結核海狸摘出腸管は Ad. によつて著しくその緊張を亢進する。
- ⑥ 結核家兎は Ad. による血圧上昇反応が極めて著しい。

本論文の要旨は第29回日本結核病学会、第8.10回日本結核病学会近畿地方会において発表した。

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に深甚の謝意を表し、また絶えず御協力下さいました同僚山崎正保博士に深謝します。

文 献

- 1) Eppinger u- Hess: Z. Klin., Med., 67, 345.

- 1909
- 2) Guth: *Beit. z. Klin. & Tbk.*, 60, 39, 1925
- 3) 渡辺: *結核* 8, 83, 昭5.
- 4) 近: *結核* 3, 381, 大14
- 5) 平山: *結核* 25, 163, 昭25
- 6) 小川: *結核* 28, 361, 419, 775, 昭28
- 7) 岡村: *長崎医学会雑誌* 29, 597, 604, 613, 623
昭29
- 8) 山崎, 大門: *日本臨床結核* 14, 362, 1955
- 9) 山崎, 大門: *綜合臨床* 4, 27, 1955
- 10) 戸田, 武谷: *日新医学* 41, 351, 1954
- 11) 松村: *結核* 8, 1162, 昭6.
- 12) Levy: *Beit, z. Klin. & Tbk.*, 4, 99, 1905
- 13) 井下: *結核* 15, 1362, 昭12.
- 14) Smith: *Amer. Rev. Tbc.*, 63, 100, 1951
- 15) 勝木: *臨床と研究* 29, 16, 1952
- 16) Middlebrook & Dubos: *J. Exp. Med.*, 88, 525,
1948: *医学のあゆみ* 15, 167, 昭28
- 67) 祖父江他: *最新医学* 7, 477, 1952
- 18) Rich: *The pathogenesis of tuberculosis c.c.*
Thomas. Springfield Illinois, U.S.A. p. 28—79
1951
- 19) 渡辺: *臨床と進歩* 5, 105, 昭25
- 20) Schranke: *Tbk-Arzt*, 7, 350, 1953
- 21) 山崎: *結核* 29, 286, 1954

