

慢性ヒロポン中毒の実験的研究

ヒロポンの肝に及ぼす影響 (第2報)

昭和30年7月16日 受付

信州大学医学部第二内科学教室 (指導 大島良雄教授)

佐竹 清人 荻原 洋三 宮下 務
栗田 広志 白木 秀男 小林 和雄

緒言

著者等はさきに慢性ヒロポン中毒患者について内科学的検索を行い、その成績を總括して第51回日本内科学会總會(昭29)^①に報告し、更に個々の身体諸機能の検索成績については、それぞれの担当者が既に発表した。^{②③④⑤⑥⑦}これらの所見の中で特に著者等の興味を引いたものは、慢性ヒロポン中毒患者における肝機能検査成績で、黄疸指数、血清高田反応、同コバルト反応、同ルゴール反応、尿中ウロピリン体排泄、B. S. P. 排泄試験、血沈を一組とする肝機能検査上、多少とも異常を証明し得たものは52例中46例(88.5%)に及び^⑧、又少数ではあるが、肝生検を実施したもののについて肝に脂肪変性を思わせる所見を得た事実である。^⑦

諸種薬物が肝の機能及び形態に障害的作用を有することに関する実験的、臨床的研究は枚挙にいとまがないが、^⑧ヒロポンについては本邦では河村^⑨の報告があり、又著者の一人荻原^⑦もマウスについて実験を行っている。しかし共に形態学検索に止まり、実験的慢性ヒロポン中毒の経過に従つて、如何なる肝機能が障碍せられ又如何なる組織像を呈するかを併せ検索していないので、著者等は今回この点を追及し興味ある成績を得、さきに報告した臨床的成績と併せて考察を試みる次第である。

実験方法

健常成熟家兎5頭(体重2.5kg前後)を用い、一定飼料で飼育しつゝこれにヒロポンの連日皮下注射を行つた。注射量は漸増方法を取り、第1旬毎日0.5mg、第2旬同1mg、第3旬同5mg、第4旬同15mg、第5旬同18mg、第6旬同20mgとした。5頭中2頭は第5旬の実験終了直後死亡し、3頭は第6旬実験終了後殺したので注射総量は、前者が各395mg、後者が各595mgとなる。

肝機能検査として、血清高田反応、同沢田・宋反応、^⑩チモール反応、血清コバルト反応、プロトン

ビン時間、血清總コレステリン量、^⑪同コレステリン、エステル比、血清コリンエステラーゼ活性値、^⑫B. S. P. 排泄試験の8種を選び原則として実験前及び毎旬毎に心臓穿刺によつて得た血液について施行したが、一部の試験については実験前及び最後の2回又は途中から施行したのものもある。(表参照)

家兎は死亡或いは殺した後直ちに肝臓をとつて固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色、ズダンⅢ染色、アザン・マロリー染色、リリー染色を以てその組織学的所見を検索した。

実験成績

1) 一般状態: ヒロポン注射期間中、家兎は1例も体重の減少を来さず一般状態は良好であつた。たゞ第4旬頃より一般にやゝ興奮性を増した様に思われ、ヒロポン中毒を考えさせる様相を呈した。第5旬実験直後に2頭が死亡したが、剖検では内出血等を認めず直接死因は明らかでない。これを直ちにヒロポン投与と関係づけるのは早計であろうが、何等かの関係があるのではないかと想像される。

2) 肝機能検査成績:

i) 血清高田反応; 明らかな絮状沈澱3本以上を認めたものを陽性として、その程度を第1表欄外に記した基準によつてわけると、第3旬の終りに全例共陽性成績を示し、しかもこの陽性度は旬を追うに従い増強する。

ii) 血清沢田・宋反応; 第2表に示した様な佐藤・橋本の判定基準^⑭を適用すると、第3旬の終りに5例

第1表 高田反応

	前	I	II	III	IV	V	VI
1	-	-	-	卅	卅	卅	卅
2	-	-	-	卅	卅	卅	×
3	-	-	-	+	卅	卅	×
4	-	-	±	+	卅	卅	卅
5	-	-	-	卅	卅	卅	卅

判定基準: 絮状沈澱

2本(±), 3本(+), 4本(卅)
5本(卅), 6本以上(卅)

第2表 沢田・宋反応

	前	I	II	III	IV	V	VI
1	-	-	-	±	+	卅	卅
2	-	-	-	±	+	卅	×
3	-	-	-	±	+	卅	×
4	-	-	-	-	±	卅	卅
5	-	-	-	+	卅	卅	卅

判定基準: (佐藤, 橋本)

0.76cc以上 (-), 0.75~0.66cc(±)
0.65~0.51cc(+), 0.50~0.36cc(卅)
0.35~0.21cc(卅), 0.20cc以下 (卅)

中1例が陽性成績を示し、第4句の終りには残りの4例中3例が陽性となり、第5句の終りには全例陽性成績を呈した。本反応も句を追うに従い陽性度の増強傾向が認められる点は高田反応と同様である。

iii) チモール反応; 健康家兎血清はチモール反応で

第3表 チモール反応

	前	I	II	III	IV	V	VI
1	-	-	-	-	+	+	+
2	-	-	-	-	-	+	×
3	-	-	-	-	-	+	×
4	-	-	-	-	+	+	+
5	-	-	-	-	+	+	+

判定基準: 絮状物なし (-)
絮状物形成 (+)

殆んど濁濁を来さないし、又沈澱形成もない。ヒロポン中毒家兎においても濁濁度を基準にすると、全経過を通じて Mclagan 3 単位以下でこれから判定すばチモール反応は異常を呈しないことになるが、1昼夜放置すると明らかな絮状沈澱をみるものがある。これを陽性と判定すると、第3表の如く第4句の終りに5例中3例が陽性となり、第5句以後は全例陽性成績を示す。

iv) 血清コバルト反応; 第4表に陽性試験管数を示してあるが、5本以上をコバルト反応陽性(右側反応)とすると、第3句の終りに5例中2例に陽性成績を得、第4句には残りの3例中2例が陽性となつたが本反応について

第4表 コバルト反応

	前	I	II	III	IV	V	VI
1	1	3	4	5	5	2	3
2	3	3	2	4	6	3	×
3	3	3	4	4	3	3	×
4	2	3	2	5	5	4	7
5	2	3	3	4	5	4	8

数字は陽性試験管数

は必ずしも一定の陽性度増強傾向が認めれずら、第3例の如く全経過中略不変の成績を示すものもある。

v) 血清コリンエステラーゼ活性値; 柴田・高橋法によつて得た成績を第5表に示す。たゞし原法では血清0.1ccを用いているが、家兎血清では非常に小さい

第5表 血清コリンエステラーゼ活性値

	前	I	II	III	IV	V	VI
1	/	/	/	0.5	0.3	0.3	0.3
2	/	/	/	0.6	0.4	0.3	×
3	/	/	/	0.6	0.4	0.4	×
4	/	/	/	0.7	0.6	0.6	0.2
5	/	/	0.6	0.6	0.4	0.3	0.4

正常家兎6羽の値
0.6, 0.8, 0.8, 0.6, 0.5, 0.6

外に掲げた。表に示す如く、ヒロポン中毒家兎におい

ては、第4句以後血清コリンエステラーゼ活性値下降の傾向が認められる。

vi) プロトロンビン時間; 第6表に示す如く、第5例が第5句の終りに一度延長を示したが第6句には略

第6表 プロトロンビン時間

	前	I	II	III	IV	V	VI
1	/	/	11.5	11.0	/	/	13.0
2	/	/	11.0	10.0	/	11.0	×
3	/	/	10.0	11.0	/	11.5	×
4	/	/	11.0	10.0	/	13.0	11.0
5	/	/	10.0	8.0	10.0	28.0	13.0

単位: 秒

旧に復し、他の4例については経過中殆んど変動を認め得ない。

vii) 血清総コレステリン量、血清コレステリン・エステル比; 第7表、第8表に示した如くこれらの変動は区々であり、一定の傾向を認め難い。

第7表 血清総コレステリン量

	前	I	II	III	IV	V	VI
1	90	90	95	/	90	90	85
2	65	95	95	/	102	97	×
3	70	100	105	/	78	/	×
4	75	/	100	/	85	85	92
5	94	100	90	/	75	65	78

単位: mg/dl

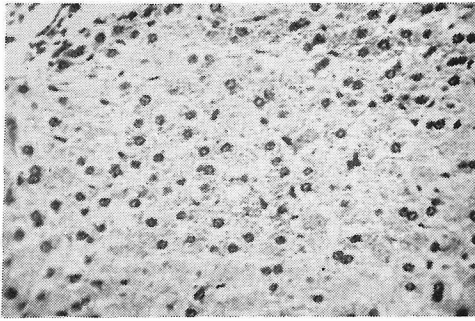
第8表 血清コレステリン・エステル比

	前	I	II	III	IV	V	VI
1	0.67	0.71	0.64	/	0.79	0.76	0.55
2	0.66	0.73	0.68	/	0.71	0.67	×
3	0.74	0.70	0.73	/	0.62	/	×
4	0.71	/	0.70	/	0.60	0.58	0.68
5	0.66	0.72	0.64	/	0.53	0.54	0.54

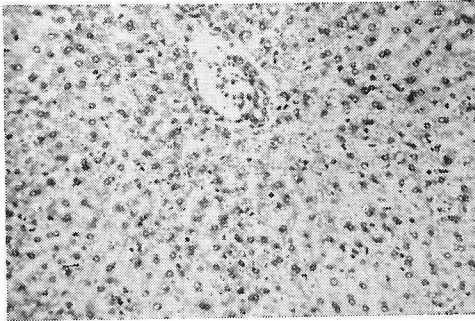
viii) B. S. P. 排泄試験; 実験前と第5句以後のみに試験を行つたが、第4例が第6句の終りに5%の停滞を認めたにすぎず、他はすべて異常を認め得なかつた。

3) 組織学的検査成績: 組織学的所見を總括的に述べると、全例において認められる主要なる変化は軽度乃至中等度の肝細胞濁腫腫脹像である。この変化は小葉周辺部に特に著明であり、これはヒロポンが動脈性に作用することから当然首肯出来ることである。変性像と共に再生像を呈する変化を認めるものもあり、プラスモスターゼの像を認めるものもある。5例中2例にはヘマトキシリン・エオジン染色で多数の空胞を認

第1図 H.E 染色



第2図 H.E 染色



第3図 H.E 染色



めたが、これにズダンⅢ染色を施して検すると脂肪顆粒の増殖は認められず、従つてこの像は空胞変性というべきものである。

以下掲げる図について個々に説明をつけ加える。

第1図；第1例に認められた溷濁腫脹像で、小葉周辺部に特に著明である。

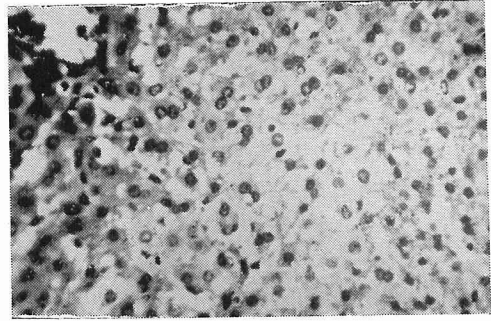
第2図；第2例における空胞変性像を示す。

第3図；第2例を更に強拡大で検すると、空胞変性が著明に認められる他、溷濁腫脹像は随所にみられ、又プラスモスターゼも認められる。

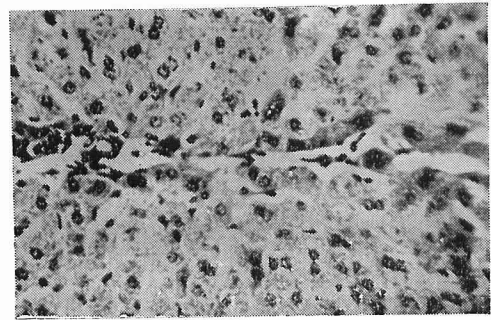
第4図；第3例に認められた空胞変性像。

第5図；第4例に認められた溷濁腫脹像で小葉周辺部を出してあるが、溷濁腫脹像と共に濃染して核分裂を示す再生像が認められる。

第4図 H.E 染色



第5図 H.E 染色



考 按

Axelrod^⑬の報告によると、犬における d-Amphetamine (Benzedrin) の排泄は1時間8%という遅いものであるという。覚醒アミン剤の連用が肝に何等かの影響を及ぼすであろうことはこの報告からしても想像に難くないところであり、著者等が臨床的に肝の機能ならびに形態学的異常を慢性ヒロポン中毒患者についてたしかめ得た事実は、荻原^①が指摘している様に患者の生活環境殊にその食餌状況が問題であるとはいえ、ヒロポンと肝の関係を示すものと考えて差支えなからう。今回の家兎における長期ヒロポン投与に際して得られた肝機能検査成績と、臨床的肝機能検査成績^⑭とを比較してみると、共に主として血清膠質反応に異常が認められる。

著者等の得た組織学的検査成績で興味のあることは、ヘマトキシリン・エオジン染色で空胞を多数認めながら、ズダンⅢ染色では脂肪球を証明出来ず、従つて空胞変性というべき像を得たことで、さきに荻原^①がヒロポン中毒患者肝生検によつて得た空胞像は、脂肪染色を行っていないので何とも云えないが、或いは空胞変性ではなかつたかと思われる。

Axelrod^⑬によると兎の肝細胞には l-Amphetamine を Phenylacetone と NH₃ に分解する脱アミノ酵素があり、モルモット、ラット、犬等においてはこの酵素は証明し難いという。この所見からすると家兎は覚醒アミン中毒を起させるには不適当な動物かもしれぬが、

それを用いても上述の如く、機能的、形態学的に肝障害を証明し得た事実は、ヒロポンの肝に及ぼす有害作用を確実に証し得たものといえよう。

結 語

著者等は家兎5頭に50日乃至60日にわたりヒロポンの連続皮下注射を行い、ヒロポンの肝に及ぼす作用を検索して次の成績を得た。

1) 血清高田反応, 同宋・沢田反応, チモール反応, 血清コバルト反応, プロトロンビン時間, 血清総コレステリン量, 同コレステリン・エステル比, 血清コリンエステラーゼ活性値, B. S. P. 排泄試験を1組とする肝機能検査を毎旬行い, 血清膠質反応の異常を主徴とする肝機能障害を認めた。

2) 肝の組織学的検査により肝細胞の濁濁腫脹を全例に認め, 一部には空胞変性像を証明した。

3) ヒロポンの長期連用が機能的、形態学的に肝障害的に働くことを臨床的検査成績と併せ考察した。

撰筆するに当り、御指導と御校閲を賜つた恩師大島教授に心より感謝の意を捧げ、又組織学的検査の御指導を受けた病理学教室那須教授に深謝する。

尙本論文の要旨は昭和30年4月第41回日本消化機病学会總會において発表した。

文 献

- ①佐竹等; 日内誌, 43, 9: 663, 1954. ③原; 信州医誌, 3, 3: 244, 1954. ④安藤; 信州医誌, 3:249, 1954. ④宮下, 芦沢; 信州医誌, 3, 3: 252, 1954.
 ⑤今野; 信州医誌, 3, 3: 255, 1954. ⑥小口; 信州医誌, 3, 3: 258, 1954 ⑦荻原; 信州医誌, 3, 3: 261, 1954. ⑧Lichtman, S. S.; Diseases of the Liver, Gallbladder and Bile Ducts, Lea & Febiger, Philadelphia, 3rd ed., vol I, p. 366, 1953. ⑨河村; 日本薬理学雑誌, 49: 382, 1953. ⑩宋; 福岡医誌, 41: 665, 1950. ⑪Schoenheimer, R. & Sperry, W. M.; J. Biol. Chem., 106: 745, 1934.
 ⑫柴田, 高橋; 医学と生物学, 20, 3: 96, 1951.
 ⑬橋本; 鹿児島医大紀要, 2: 38, 1950. ⑭Axelrod, J.; J. Pharmacol. & Exper. Therap., 110: 315, 1954,
 ⑮Axelrod, J.; J. Pharmacol. & Exper. Therap., 110: 2, 1954.

Experimental Studies on the Injurious Effect of Philopon (Phenyl-isopropyl-methylamine) upon Rabbit Liver

Kiyoto Satake, Yozo Ogiwara
 Tutomu Miyashita, Hiroshi Kurita,
 Hideo Shiraki & Kazuo Kobayashi
 Department of Internal Medicine, Faculty
 of Medicine, Shinshu University
 (Director: Prof. Y. Oshima)

Five rabbits were intoxicated with Philopon (Phenyl-isopropyl-methylamine) injected daily subcutaneously for fifty or sixty days (total dosis: 395 mg in tow rabbits and 595 mg in three).

During the experimental period, liver function tests including serum TAKATA reaction, serum SO-SAWADA reaction, thymol flocculation test, serum cobalt reaction, prothrombin time, serum total cholesterol concentration, ratio of cholesterolesters serum choline esterase activity and B. S. P. excretion test were performed every ten days.

Animals died or were killed on the fiftieth or the sixtieth day and livers were studied histologically.

Of various liver function tests the serum colloidal reactions (i. e. TAKATA reaction, SO-SAWADA reaction, cobalt reaction and thymol flocculation test) and serum choline esterase activity were proved to turn positive on the thirtieth or the fortieth day.

Histologically cloudy swelling of liver cells was demonstrated in every specimen and vacuolar degeneration in two of five specimens.

From these results the authors concluded that the injurious effect of philopon upon liver was demonstrated not only functionally but also morphologically