〈原 著〉

注射によるオロット酸投与の研究

——オロチックスの基礎的検討——

山 田 弘 三 川 口 幸 平*

1. 序

オロット酸の内服が肝、腎を初めとして多くの疾患に有効であることは実験的¹⁾にも臨床的²⁾にも多数の報告がある。本剤が核酸代謝³⁾と密接に関係を有することについてもよく研究されている。肝または腎の障害時に乱された核酸代謝を改善することがオロット酸の奏効する主因の1つと考えられている。

本剤は水に難溶であるが、2, 3の方法により注射液がつくられ非経口的にも生体の諸反応を有利に展開せしめることが報告された⁴⁾。しかしこれらの注射液は皮下、腹腔内、静脈内いずれに用いても白鼠の細尿管および肝に脂肪の沈着を認めることはすでにビタミン学会において発表した⁵⁾。

今回オロチックス (10cc 中オロット酸 100 mg ビタミン B₁₂ 10 γ, ニコチン酸アミド 30 mg, コリン, グリシン, glucose) を試用する機会をえたので主として白鼠に対する脂肪増量作用の面から検討した。

2. 実験方法

すべて体重 70~100 g の雄白鼠を用い、とうもろこしパン粉、魚粉、野菜を以て飼育した。肝腎は 10% ホルマリン、純アルコールに固定し、脂肪染色、糖原染色、ヘマトキシリンエオジン染色、核酸染色等を行なった。

3. 実験成績

まず種々のオロット酸注射の成績をのべる。

1) 各種オロット酸製剤注射による腎および肝の脂肪沈着

各製剤を皮下腹腔および静脈内に注射した場合の成績

* K. Yamada (教授), K. Kawaguchi: 名古屋大学 山田内科

は表1に示すごとくである。なお肝、腎の脂肪沈着の程度は次のごとく分類した。

腎	肝
卅. ほとんどの細尿管に脂肪がある。	
卅. 半分以上の細尿管に	小葉末梢から中間層にかけて
十. 大体半分位に	末梢部のみに脂肪
土. 半分以下	小葉末梢部に少し
土. 散在性に少しの脂肪	末梢部に極少し

表1のごとくオロット酸モノエタノールアミン塩 (136.6 mg/2cc, オロット酸として 100 mg/2cc) の1回腹腔内注射においては 10, 5 mg で腎、肝の脂肪の増加を示すが、1 mg 以下では変化はない。10 mg 3回の静脈内注射では腎に著明な脂肪沈着が生ずる。皮下注射では4~5回で 5 mg では著明に、1 mg, 0.2 mg では僅かに脂肪がみられる。即ち1回の注射では 5 mg 以上でなければ変化はみられないが数回の注射では 0.2 mg/100 g (皮下) でも腎、肝に脂肪沈着のみられる点は注意を要する。

次にリジンと共に溶解したもの (2.5 cc 中リジン 194 mg オロット酸 100 mg) は (すべて4回注射の成績である) 腹腔内注射では 0.04 mg でも相当に、静注では 0.2 mg で2匹中1匹に相当な脂肪をみる。皮下注射では 0.2 mg の1例にのみ変化をみないが、0.04 mg まで多少に拘らず、脂肪がみられる。

さらににオロット酸を 5 mg/cc の割合に 0.2% 重曹水に溶かしたものは1回注射で 1 mg まで脂肪がみられる。5 mg 4~6 回の皮下注射では特に腎の脂肪は著明である。1 mg および 0.2 mg を 11~14 日間注射したものは4日間注射の変化に比較して、特に増強した所見ではない。肝の変化はの場合全般に軽い。最後にオロット酸を 5 mg/cc に蒸溜水に溶解したものの 10 mg 1回腹腔内注射では明かにそれ以下の量では軽度であるが、1 mg までいずれも変化がみられる。4回注射では 0.2

表 1. オロット酸注射による腎細尿管および肝の脂肪沈着 (1 回量は白鼠体重 100 g につき)

注射部位	量	回数	腎	肝	注射部位	量	回数	腎	肝	注射部位	量	回数	腎	肝	
モノエタノールアミン塩					腹腔内	0.04	4	+	+	皮下	5	4	+	±	
腹腔	10mg	1	+	+		"	"	+	±		"	"	+	+	
	"	"	+	+		"	"	±	±		"	"	+	+	
	5	"	+	±		"	"	+	±		"	6	+	+	
	"	"	±	±	静脈	0.2	"	-	-		1	11	±	-	
	1	"	-	-		0.2	"	+	±		"	11	±	±	
静脈	10	4	+	±	皮下	5	"	+	±		0.2	14	±	-	
	"	4	+	±		1	"	+	-		0.2	"	±	-	
皮下	5	3	+	-		1	"	+	±	蒸留水に 5 mg/cc に加熱溶解					
	"	3	+	-		0.2	"	-	±	腹腔内	10	1	+	±	
	"	5	+	±		0.2	"	+	+		5	"	-	+	
	"	"	+	±		0.04	"	±	+		"	"	±	±	
	1	"	±	±		0.04	"	±	±		1	"	-	±	
	"	"	±	±	0.2% 重曹水に 5 mg/cc にとかす						"	"	±	±	
	0.2	"	+	+	腹腔内	1	1	±	±		0.2	"	±	±	
"	"	±	±	"		"	±	±	"		"	-	±		
リジンを共に溶かしたもの						0.2	"	-	+		10	4	+	±	
腹腔	0.2	4	±	±		"	"	-	-		"	"	+	±	
	"	"	+	±		0.04	"	-	-		5	"	±	-	
	"	"	+	±		"	"	-	-		1	"	±	-	
	"	"	+	+	皮下	5	1	+	+		0.2	"	±	-	
						"	"	±	±		0.04	"	±	-	

mg まで脂肪がみられる。

以上のごとく製剤により多少の差異はあるが本質的には同一の変化を示した。即ち上記の脂肪沈着は溶媒の影響のみではない。

ここで腎の変化を詳しく観るに、脂肪沈着が軽い場合はまず主部細尿管の上皮細胞基底部に脂肪滴が出現する。変化高度となればヘンレ氏係蹄、集合管さらに髓質にも脂肪がみられる。

他方肝はいずれも小葉末梢部に脂肪沈着を示し脂肪は肝細胞内に微細脂肪滴として存在し、核には著変なくミ

トコンドリアにも著明な変化はみられなかつた。一般に同一白鼠では肝の脂肪は腎に比較して少なく、肝に相当の脂肪をみるものは 5 mg 以上の注射例に多い。

即ち以上の実験からオロット酸自体に腎細尿管および肝に脂肪を増加せしめる作用のあることは間違いない。さらに腎においては 0.04 mg (60 kg の体重とすれば大体 24 mg に当る) という小量注射でも脂肪がみられることは重要である。

2) オロット酸経口投与の再検討

上述の変化はオロット酸の非経口的投与にのみみられ

表 2. オロット酸経口投与の影響

投与量	40mg	"	"	"	10mg	"	"	"	50	"	10	"	5	"	"	1	"
日数	3日	"	"	"	"	"	"	"	15日	"	"	"	"	"	"	"	"
腎脂肪	±	±	—	±	±	±	—	±	+	+	+	+	—	—	—	±	±
肝脂肪	±	—	±	±	—	±	±	±	+	+	+	+	—	±	±	±	±

図 1. 腎, スダンⅢ染色 ×100
オロチン酸モノエタノールアミン塩 10 mg 1 回
腹腔内注射

図 2. 腎, スダンⅢ染色 ×100
オロト酸 10 mg 15 日間内服

図 3. 肝, スダンⅢ染色 ×100
オロト酸 10 mg 15 日間内服

図 4. 腎, スダンⅢ染色 ×100
オロチックス 10 mg 4 回腹腔内注射

る特異的な現象か否かをみるために内服の影響を再検討した。オロト酸は空腹時にまず食わせついで食餌を与えた。その成績は表 2 に示すごとく、40, 10 mg の内服 3 日間でも脂肪は僅かにみられるにすぎない。

連続投与 15 日に及べば 50 mg は勿論 10 mg 群においても脂肪沈着は著明である。腎、肝ともに 10 mg 群の所見を図 2, 3 に示す。両者の脂肪存在の様相は注射の場合と同様であるが、内服の場合は肝の脂肪沈着が、腎に比べ高度であるのが目立つ。これは腸管から吸収されまず肝に運ばれるためであろう。5~1 mg では 15 日間の内服もさしたる影響はない。

3) 「オロチックス」注射の影響

オロチックスについて注射の影響をみた。成績は表 3 のごとく 1 回腹腔内注射では 5 mg の一匹に僅少の脂肪をみたが 10 mg, 1 mg には脂肪はみられない。4 回腹腔内注射では 10 mg の 1 例は腎の脂肪沈着は著しいがそれ以下では軽度であり、1 mg ではほとんど変化はな

い。肝は全般に脂肪沈着が軽い。図 4 は 10 mg 4 回腹腔内注射の腎である。

表 3. オロチックス腹腔内注射の影響

一回量	10mg	5	1	10	10	5	5	1	1	0.2	0.2
回数	1	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4
腎脂肪	—	±	—	+	±	±	±	±	—	—	—
肝脂肪	—	+	—	—	—	—	—	±	±	—	—

4. 考 察

オロト酸の注射はどの製剤を用いても 0.2~0.04 mg/rat 程度まで主として腎に次で肝にも脂肪沈着を生ずることがわかった。この変化が溶媒によるものでないことは経口的にオロト酸を投与しても大量長期となれば全く同じ形の脂肪沈着をみることから明らかである。内服では 1 日 10 mg/rat 以上の量では著明な脂肪を生ずるが、それ以下では大した変化を招来しない。即ち現在

の常用量程度では著変はない。

荒木ら⁴⁾がオロット酸 50 mg の内服または皮下注射後の体内分布を蛍光法を用いてしらべた成績によれば、腸管、腎、肝、睾丸等に多いという。経口投与のさい肝に比較的脂肪が多いのは、吸収後高濃度でまず肝に作用する結果であろう。以上の成績からみて注射によりオロット酸を投与するには量、期間、他剤との併用等に検討の余地を残していると考える。いずれにしてもオロット酸の大量投与はさけるべきであろう。

さてオロチックスはオロット酸に B₁₂、ニコチン酸アミド、コリン、グリシン、glucose が配合してあり、前述のごとく腹腔内 4 回注射でも腎脂肪沈着は 1 mg/100 g までであり、肝にはほとんど変化のないことをみた。他の製剤に比べ脂肪増加作用が弱い。配合された薬剤が予防的に働いたためであろうか。

Standerfer ら⁶⁾はすでに 1955 年に精製食に 1% の割にオロット酸を加えると著明な脂肪肝が発生し、コリン、メチオニン、B₁₂ 等の Lipotropic Factor では予防できないといっている。もちろんこれは個々に用いての実験であり、併用によりある程度の予防効果の生ずる可能性

は推測しうる。

この点に関しさらに研究を進めることは臨床上のみならずオロット酸の作用機序解明の上からも重要であろう。

5. 結 論

1) オロット酸を白鼠に注射すれば腎細尿管と肝小葉末梢に脂肪の沈着を生ずる。1 回の注射では 5 mg 以上に、数回の注射では 0.2~0.04 mg においても腎肝の脂肪沈着を認める。

2) 「オロチックス」注射は上記脂肪増量作用がある程度軽度であり、特に肝に対する影響は少ない。

引用文献 1) 山形敏一ほか：最新医学，15：432，1960。 2) Valagussa, L.: Acta vitaminol., 11：253，1957。 3) Tenoconi, L. T.: ibid., 12：155，1958。 4) 荒木正哉ほか：ビタミン，18：253，1959。 5) 林宏治：ibid., 19：75，1960。 6) Standerfer, S. B., Handler, P.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 90：270，1955。 7) 山田弘三，川口幸平：ビタミン，20：304，1960。

* * * * *

* * * * *