

肺結核患者の血清トリプトファンに関する研究

第 1 報 血清トリプトファン量と各種の測定値との関係ならびに 種々の薬剤投与による変動について

柿 木 ヒ ズ (旧姓 橋谷田)

北海道大学医学部第一内科教室 (主任 山田豊治教授)

受付 昭和 34 年 10 月 30 日

緒 言

結核患者の血清中には、健常人に比してかなり高値のトリプトファン (T) が含まれるということは、Undritz¹⁾ その他により報ぜられている。私はこの事実を、さらに多数例について推計学的に検討して確認するとともに、赤沈、肝機能、血色素、ウロクロモージェン、尿インヂカンとの関係を追求した。またストレプトマイシン (SM)、パラアミノサリチル酸 (PAS)、イソニコチン酸ヒドラチッド (INH)、ビタミン B₆ (VB₆) ならびにアントラニール酸 (按酸) 投与による影響を観察し、さらに INH と VB₆ との間の拮抗作用が血清 T への影響にどう現われるかを検討した。

実験方法

合併症のない肺結核患者 236 例を対象とした。

血清 T 定量法

今井氏法²⁾ の変法によつた。すなわち早朝空腹時の血液より 0.50 cc の血清を得、n/10 苛性ソーダ 1.50 cc、1% パラジメチルアミノベンツアルデヒド稀塩酸溶液 1.0 cc、濃塩酸約 16 cc を加え混和し、10 分間放置する。ついで亜硝酸ソーダ溶液 0.50 cc を加え、濃塩酸をもつて全量を 20.0 cc として混和し、5 分を経て光電比色計により標準液と比色する。標準液は、精製 T の 0.1% n/10 苛性ソーダ溶液を作つておき、その 0.50 cc をその都度上記と同様に処理して作製する。

赤沈は Westergreen 氏法、血色素は Sahli・小宮氏法³⁾、ウロクローム、ウロクロモージェンは Weiss 氏法⁴⁾、尿インヂカンは Jolles 氏法⁵⁾ によつた。

肝機能検査法³⁾ は高田氏血清反応、チモール混濁反応 (チ反応)、アズルピリン試験、プロムサルファレイン試験、尿ウロビリノーゲン反応、Schlesinger 氏ウロビリリン反応、Millon 氏反応によつた。

実験成績

肺結核患者 236 例を NTA の分類法に従つて重・中等・軽症の 3 群に分け、健常人群を加えた 4 群につ

いて、Snedecor⁶⁾ の統計的方法⁷⁾ に従い血清 T 量の分散分析を試みた (表 1, 2)。軽症者と健常人との間には有意差を認めなかつたが、軽症群と中等症群、中等

表 1 健常人ならびに結核患者 3 群の血清トリプトファン量およびその分散分析

	例 数	平均値	最低値	最高値
		mg/dl		
健常人	8	98	90	113
軽症	61	97	81	125
中等症	96	107	83	180
重症	79	128	91	225

分散分析

	自由度	平方和	平均平方
全 体	243	1,250	5.1
群 平均	3	392	130.7
個 体	240	858	3.6

$$F = 130.7/3.6 = 36.31 \quad p < 1\%$$

F: 分散比 p: 危険率

表 2 血清トリプトファン量の 2 群ごとの分散分析

	自由度	平方和	平均平方	分散比
健常人と軽症				
全 体	68	73	1.1	0
群 平均	1	0	0	
個 体	67	73	1.1	
軽症と中等症				
全 体	156	398	2.6	16.52
群 平均	1	38	38.0	
個 体	155	360	2.3	
中等症と重症				
全 体	174	985	5.7	44.44
群 平均	1	200	200.0	
個 体	173	785	4.5	

症群と重症群の間にみられる差は、いずれも1%以下の危険率で有意である。この成績は、肺結核患者の血清Tが健常人より高値でありかつ病度に併行して増大するというUndritz¹⁾、Adler⁷⁾らの報告と一致する。

赤沈と血清T量とを同時測定しその相関関係をみるに、1%以下の危険率で有意の正の相関が存する(表3)。3回以上両値を同時測定しえた92例につきその

表3 血清トリプトファン量の各測定値との相関関係

	例数	平均値	血清トリプトファン量との相関係数
赤沈	102	41 mm	0.601 p<1%
血色素	73	76 %	-0.182 p>5%
ウロクローム	170	1,409 単位	0.048 p>5%
ウロクロモゲン	28	2,096 "	-0.039 p>5%
尿インヂカン	76	27.6 mg	-0.197 p>5%

描く曲線を比較すると、42例において併行していた。他の50例中赤沈に変動なく血清T量のみ変動しているもの23例、血清T量に変動なく赤沈のみ変動せるもの5例、反対の彎曲を描くもの22例であった。血色素および尿インヂカンの量は、血清T量と有意の相関がない(表3)。ただ尿インヂカンの24時間排泄量の結核患者76例の平均値は27.6 mg (95%信頼限界±3.78 mg)で、成書に記載されている正常値4~22 mgに比してやや大である。

ウロクローム量、ウロクロモゲン量ともに血清T量と有意の相関はないが(表3)、ウロクロモゲン反応陽性群と陰性群の2群に分けてその血清T量を比較すると、その平均値は130.7 mg/dl と 111.8 mg/dl となり、前者において有意的に高値を示す。

表4 血清トリプトファン量と肝機能

例数	T 平均 値 mg/dl	高田反応またはチモール混濁試験				
		陰性群		陽性群		
		例数	T 平均 値 mg/dl	例数	T 平均 値 mg/dl	
肝障害(-)	7	100	7	100	0	0
肝障害(±)	7	106	6	101	1	136
肝障害(+)	22	119	13	101	9	145
全 体	36	113	26	101	10	144

T:血清トリプトファン量

36例の肺結核患者について前記の7種の肝機能試験を行ない、2種以上に異常を認めたものを肝障害(+), 1種のみに異常を認めたものを肝障害(±), いずれの試験も正常であったものを肝障害(-)として3群に分

ち、同時期に測定した血清T量との関係をみると(表4)、肝障害(-)群と(±)群との間には有意差がないが、前者と肝障害(+)群との間には5%以下の危険率で有意の差がある。さらに個々の試験についておのおの血清T量との関係を検討すると、陽性例と陰性例との間に血清T量の差が明らかでない試験と、陽性例において明らかに血清T量高値を示す試験との2種類が認められた。すなわち高田氏反応、チ反応が後者に属し、他の試験は前者に属する。そこで肝障害(+)群を、高田氏反応またはチ反応陽性群と陰性群とに分かつと、2群の血清T量平均値の間には1%以下の危険率で有意の差がある。

血清T量の薬剤投与による変動は表5に示すごとくで、SM・PAS併用の場合、投与後120日で有意的に減少している。該群を重・中等症群と軽症群の2群に分けそのおのおのについて前後値を比較すると、後者では有意差がないが、前者においては1%以下の危険率で有意の差を認める。しかしこの減少傾向はすでに投与開始後30日にみられ、5%以下の危険率で有意である。PAS30日間単独投与では有意の増減はない。

INH投与では、25例の30日後の値、15例の60日後の値いずれも有意的減少を示している。VB₆投与では、全24例の比較における前後値の差は有意ではないが、投与前値111 mg/dl以上の群と110 mg/dl以下の群とに分けて比較すると、前者は有意的減少を、後者は有意的增加を示す。

INH・VB₆併用群では、前後値に有意差なく、該群を重・中等症群と軽症群、また前値111 mg/dl以上と110 mg/dl以下の2群に分けて比較しても、有意の変動はみられない。

按酸投与でも有意の増減は認められない。

薬剤投与による血清T量の変動に関しては、SM・PAS併用時のそれについての報告⁸⁾があるのみで、この報告において石井は、赤沈、胸部X線所見が好転する以前に血清T量が正常値に下がるといつており、使用開始後1カ月で減少をみた私の成績と一致する。しかしPAS単独では30日後には影響を認めえなかつたので、SM・PAS併用によるこの早期の減少効果は、主としてSMによるものと考えられる。

考 察

肺結核患者の血清T量増加が何に由来するかについて、今井²⁾、桂⁹⁾は血清蛋白中のグロブリン増加の結果であろうと推測したが、Baroneは血清T量と血清グロブリン量とは比例しないとし、石井⁸⁾は主原因として肺組織蛋白の崩壊産物が流血中に移行することをあげている。また上野¹⁰⁾によれば血清中遊離T量も結核患者において増加しているという。

表5 薬剤投与による血清トリプトファン量の変動

	例数	投 与 法	投 与 前	30 日 後	60 日 後	120 日 後
			血清トリプトファン量 <i>mg/dl</i>			
SM・PAS投与群 重・中等症 軽 症	19	SM 1g 週2回注射 PAS 10g 毎日内服	110	102	102	92
	10		124	104	105	90
	9		95	98	99	94
PAS 投 与 群	20	PAS 10g 毎日内服	108	113		
INH 投 与 群	25	初 100mg, 250mg まで漸増, 毎日内服	113	105		
	15		115		100	
VB ₆ 投 与 群 前値 111 以上 110 以下	24	20mg 毎日注射	115	104		
	13		133	104		
	11		93	104		
INH・VB ₆ 投与群	10	上の2群に同じ	101	96		
按 酸 投 与 群	18	10mg 毎日内服	118	108		

結核患者の血清蛋白像については、アルブミン減少、 α および γ グロブリン増加、A/G 低下という点では諸家の報告はほとんど一致している。

結核患者の赤沈を変動せしめる因子のうち、血清蛋白像はそのもつとも重要なものの1つであつて、グロブリン増加は促進因子となり、アルブミン増加は遅延因子となつている。血清 T 量はこの赤沈とかなり密な相関関係をもつ。変動の曲線は必ずしも相似ではないが、これは赤沈の変動には他になお多くの因子が関与しているためであろう。

血清 T 量はまた7種の肝機能試験のうち高田氏反応およびチ反応とよく併行するが、この2反応はともに血清の蛋白組成により左右される反応であるといわれている。

SM ならびに INH 投与による血清蛋白像の変動に関する報告はきわめて多く、両薬剤ともにアルブミンについては増加が認められている。グロブリンの各分画については諸説は区々であるが、これもグロブリン全体としてみるといずれも減少の方向を指しているとみなすことができる。INH では、私の実験でも次報に述べるとおりアルブミンの増加、グロブリンの減少を認めた。すなわち SM ならびに INH は結核患者の血清に対して、その T 量を減少せしめると同時にグロブリンを減少せしめ、アルブミンを増加せしめるのである。

人血清グロブリンが、アルブミンよりもその構成アミノ酸としての T を多く含むことは、以前より知られていたが、近來の知見¹¹⁾では前者は各分画とも後者の10~17倍のTを含むことが認められており、また以上の私の実験事実から推しても、血清 T 量は血清蛋白中のグロブリン分画と併行して増減していると考えられる。このことについては、次報でさらに詳述したい。ま

た肝障害(+)群の血清 T 量は有意的に大である。血漿蛋白成分のうち、肝で作られることのほぼたしかなのはアルブミン、プロトロンピンで、フィブリノーゲンもこれに準ずる。グロブリンは、直接肝で作られるものとは断じがたいが、その生合成に肝もなんらかの関与をしているものと推定されている。結核患者の血清 T 量の増加には、肝機能障害、ことに血清グロブリンの生合成に関与する機能の障害が、一原因をなすと考えられる。

血色素形成と T 代謝とは無縁ではない。T およびその中間代謝産物である按酸には、血色素形成促進、網状赤血球増多、血中鉄量増量等の作用があるといわれ¹²⁾、私も既報¹³⁾のごとく、結核患者に按酸を投与して血色素の増量を認めえた。T がヘムのピロール核合成の材料となるのではないかというはじめの予想は T のピロール核の N に N¹⁵を入れた同位元素試験¹⁴⁾によりくつがえされたが、T およびその代謝産物の一部が造血機能に強い影響力をもつことはたしかなようである。したがつて、T そのものの代謝異常は、おそらく血色素になんらかの変化をもたらさずにはおかないであろう。しかし、血清 T 量が大部分血清蛋白を構成する結合 T であつて、その値の異常は T という1つのアミノ酸の異常を表現するよりもむしろ血清蛋白像の異常の反映にすぎないとすれば、血清 T 量と血色素との間に濃い相関関係の存しないのもうなづけることである。

ウロクロモーゲン¹⁵⁾は Ehrlich 氏チアゾ反応の本態であるといわれ⁴⁾、その色素源は T の代謝産物の1つである3オキシキヌレンが中心をなすと報告¹⁵⁾されている。血清 T 量とウロクロモーゲン量との関係について、星¹⁶⁾は両者の併行関係を認め、細胞崩壊による血清 T 量の増加をウロクロモーゲン排泄増加の第一条件とみな

し、増加分解せる T に菌毒素等に基づく中毒作用が加わつて酸化不全を起しウロクロモーゲンを由来するとしている。しかしこの場合も、血清 T 量が血清蛋白の一構成成分としての結合 T を表現しているのみとすれば、ウロクロモーゲンとの間に星のいうような直接の因果関係はない。私の実験では両値の間に有意の相関を認めなかつた。

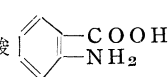
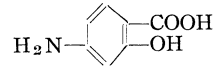
尿インヂカンは T に由来する。しかし哺乳動物は T をインドールに分解することはできず¹²⁾、人体内にインドールが生ずるのは、腸内に寄生する細菌による代謝の結果であるといわれる。すなわち腸内で産生されたインドールが吸収され肝を経てインドキシル硫酸カリとなり血中に移行し、しかるのち腎を経て排泄されるものである。したがつて尿インヂカン量は、腸内容中の T の多寡、腸内細菌の代謝の様相、腸内容停滞の有無、肝および腎の機能により左右される。血清 T 量も尿インヂカンもともに T に有縁のものではあるが、両者を増減せしむる因子に共通のものはむしろ少ない。永江¹⁷⁾によれば、一般に結核患者は健常人よりも尿インヂカン多く、腸結核患者においてはことに著明な増量を示すという。尿インヂカンはそれ自身 T の終末産物の1つではあるが、その異常は T 代謝異常の標識とはなりえないのであつて、結核患者においてはむしろ腸の機能の表現として意義あるごとくである。

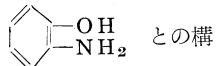
VB₆ およびその誘導体を助酵素とする酵素はきわめて多種類に上るが、それらのほとんどすべてがアミノ酸を基質とするということは、VB₆ 酵素の大きな特徴の1つとされている。ことに T に対しては、トリプトファンナーゼ、トリプトファンデスマラーゼ、キヌレニナーゼ、キヌレニンアミノ基転移酵素の助酵素として、代謝の数種の段階に関与している。そのほかに脂肪代謝への関与^{18) 19)}、副腎皮質機能への影響²⁰⁾も報告されている。かくのごとく VB₆ の生理作用は多岐にわたつており、またその作用の仕方とも一方的ではない。血清 T 量の高値の例は減少し低値の例は増加するという私の成績も、VB₆ の作用のかかる多面性の現れと解せられる。

INH と VB₆ との拮抗作用は、すでに各方面から検討されている。その由来については、あるいは構造類似による代謝拮抗の結果であるといひ²¹⁾、また INH のヒドラチン基とピリドキサルのアルデヒド基とでヒドラゾンを形成することによるともいひ²²⁾、あるいはまた INH が金属とキレート化合物を作ることによともいわれるが²²⁾、いずれにせよ INH が VB₆ 酵素系に拮抗的、阻害的に作用することは明らかである。INH・VB₆ 併用群では、血清 T 量に変動なく、INH 単独使用の場合にみられた影響力も VB₆ 単独使用の場合のそれとともに現われていないが、これは両

者が相拮抗し、互いに影響を相殺しあつた結果と解すべきものと思う。

按酸は T の中間代謝産物で、キヌレニンにキヌレニナーゼが作用して生ずることが明らかにされている¹²⁾。大量では毒性強くアニリンと同様な中毒症状をきたすが、その適量を用いれば、催乳、赤血球増加、食欲増進、酵母および培養組織増殖、肝解毒亢進、発癌抑制等多くの生理作用を示すものである。結核に対する作用としては、中西²³⁾は家兎の実験的結核症に対し好影響を与えたとし、山中²⁴⁾は結核患者に按酸を経口投与し増加せる尿ウロクロモーゲンを減少せしめかつ食欲の亢進を認めたと報じている。結核に対する作用を考えると

き、按酸  は PAS 

ならびにオルトアミノフェノール  との構造の類似が注意をひく。しかし血清 T 量に対しては SM, INH に比肩しうるとき影響を認めえなかつた。この点は PAS も同様である。

結 論

肺結核患者の血清 T 量に関して次のような成績を得た。

- 1) 重症および中等症では、健常人より高値であり、かつ病度に併行して増大する。
- 2) 赤沈と密接な相関関係がある。
- 3) 肝障害群において高値であり、高田氏血清反応、チモール混濁反応のごとき血清膠質反応とよく併行する。
- 4) 血色素量、ウロクロームおよびウロクロモーゲン量、尿インヂカン量との間に有意の相関はない。ただしウロクロモーゲン反応陽性群の血清 T 量平均値は、陰性群に比し有意的に大である。
- 5) SM 使用により減少した。
- 6) INH 使用により減少し、VB₆ 使用により使用前値が高値のものに減少、低値のものに増加を示した。この2剤の影響は、両者を併用した場合には現われなかつた。これは両者の拮抗の結果と解すべきものと思う。
- 7) PAS ならびに按酸の1カ月間単独使用では有意の変動を示さなかつた。

擲筆するにあたり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師山田豊治教授に深甚の謝意を表します。

本論文の概要は、第29回および第30回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Undritz: Z. Tbk., 67: H. 1/2, 1933.

- 2) 今井：東京医事新誌，2820：686，昭8.
- 3) 金井：臨牀検査法提要，第18版，昭31.
- 4) Weiss：Biochem. Z., 30：333，1911.
- 5) Jolles：Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 94：79，1915.
- 6) Snedecor：畑村他訳：統計的方法，第1版，昭28.
- 7) Adler：Beitr. Klin. Tbk., 84：291，1934.
- 8) 石井他：長崎医学会雑誌，29：132，昭29.
- 9) 桂：結核，14：824，昭11.
- 10) 上野：結核，30（増刊号）：137，昭30.
- 11) 赤堀他：蛋白質化学II，昭29.
- 12) 市原：蛋白質及びアミノ酸の生化学，第2版，昭27.
- 13) 橋谷田：結核，29（増刊号）：195，昭29.
- 14) Schayer：J. Biol. Chem., 187：777，1950.
- 15) 牧野他：Nature，170：977，1952.
- 16) 星：東北医学雑誌，24：314，昭14.
- 17) 永江：結核，25：519，昭25.
- 18) 古武：生体の科学，4：269，昭28.
- 19) Witten, et al.：Arch. Biochem., 41：266，1953.
- 20) Butler, et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 83：655，1953.
- 21) Lichstein：ibid., 88：519，1955.
Pope：Am. Rev. Tbc., 68：938，1953.
- 22) 和田他：結核，34：417，昭34.
- 23) 中西：和歌山医学，2：99，152，189，昭26.
- 24) 山中：大阪大学医学雑誌，39：1775，昭15.