

肺結核患者の血清トリプトファンに関する研究

第2報 血清トリプトファン量と血清蛋白分画との関係について

柿 木 ヒ デ (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

I 緒 言

前報において私は、結核患者血清のトリプトファン(T)量が高値であることを確認し、同時にそれが赤沈、血清膠質反応と密接な相関をもつことをみ、また種々の薬剤投与下における消長を観察した。本報においては、さらに血清蛋白分画との関係を検討して血清 T 量増加の由来を追求し、また INH と VB₆ との拮抗を血清蛋白像への影響の面で検討した。

II 除蛋白血清における今井氏トリプトファン定量法

今井氏 T 定量法¹⁾は、インドール核に基づく Ehrlich 氏反応を応用した比色定量法であつて、T はそれが遊離であるか否かを問わず呈色するはずである。ゆえに、除蛋白血清中にこの定量法により呈色する物質があるかどうかをみるために、次の3種の試料につき今井氏法による T 定量を試みた。

- 1) 10 g/dl トリクロール醋酸 9 cc に血清 1 cc を加えて混和、10 分間静置後濾過する。その濾液 5 cc。
- 2) 1) と同じ血清 1 cc に 0.1% T 溶液 1 cc を加えたものを 10 g/dl トリクロール醋酸 9 cc に加え、1) と同様に除蛋白し、その濾液 5 cc。
- 3) 10 g/dl トリクロール醋酸 9 cc に 0.1% T 溶液 1 cc および蒸溜水 1 cc を加え混和、10 分間静置後濾過する。その濾液 5 cc。

その結果、1) は呈色せず、したがつて定量不能、2)、3) は加えた T 溶液の量に相当して、全く同じ程度の呈色を示した。

すなわち、今井氏法により定量される全血清の T は、遊離のものではなくて、血清蛋白中に含まれる結合 T であることが知られた。(ただし、この事実に基づいて血中の遊離 T の存在を否定しようとするものではない。私の実験において 1) の試料が定量不能であつたのは、今井氏法の感度の限界を示すものであろう。しかしこの今井氏法の限界内においても、結核患者の血清 T 量は明らかに増加を示すのである。)

III 血清トリプトファン量と血清蛋白分画との関係

実験方法

1. 実験対象

合併症のない肺結核患者 38 例 および 健常人 8 例を 対象とした。

2. 血清 T 定量法

前報同様今井氏法の変法によつた。

3. 血清総蛋白定量法

硫酸銅法²⁾と日立の蛋白計とを併用した。

4. A/G 測定法

斎藤・吉川氏法³⁾によつた。

5. γ グロブリン定量法

Milne 氏法変法⁴⁾によつた。

6. 投薬方法

- 1) INH 単独使用群: 1 日量 100 mg より始め 250 mg まで漸増経口投与、30 日間、10 例。
- 2) VB₆ 単独使用群: 20 mg 毎日皮下注射、30 日間、9 例。
- 3) INH・VB₆ 併用群: INH は 1) と同方法、VB₆ は 2) と同方法で投与、30 日間、10 例。

実験成績ならびに考察

1. 肺結核患者の血清蛋白分画およびその健常人との比較 (表 1)

表 1 健常人ならびに結核患者の血清蛋白分画

	例数	総蛋白	アルブ	$\alpha \cdot \beta$	γ グロ	A/G
		g/dl				
		ミン	ミン	グロブリン	ブリン	
健常人	8	8.0	5.0	2.0	1.0	1.8
結核患者	38	7.8	4.3	2.1	1.4	1.4

結核患者の血清蛋白分画を健常人のそれと比較し、アルブミンの減少、 γ グロブリンの増加、A/G の低下を認めた。

結核患者の血清蛋白像が健常人に比してかかる変動を示すことは、すでに諸家の一致した見解である。血清総蛋白量については、あるいは増加するといひ⁵⁾、あるいは減少するといひ⁶⁾ 一致をみていないが、私の実験では有意差を認めえなかつた。

2. 血清 T 量と血清蛋白分画との相関関係 (図1~6)

肺結核患者においては、血清蛋白分画の各測定値が、すべて 1% 以下の危険率で血清 T 量と有意の相関を示した。このうちアルブミン量および A/G との相関は負である。

これらの測定値のうち、総蛋白量と総グロブリン量とは密な相関関係を有し (相関係数 0.508, 1% 以下の危険率で有意), 結核患者で血清総蛋白の増量を見る場合, それは主として総グロブリン就中 γ グロブリン (総蛋白量との相関係数 0.577, 1% 以下の危険率で有意) の増加に負うものごとくである。この事実は, Eicherberger および McCluskey⁵⁾ の報告と一致する。

また総グロブリンとアルブミンとは相関係数 -0.841 というきわめて高い負の相関を示している。すなわち, 総グロブリン高値を示す例はおおむねアルブミンの低下を伴っているのである。グロブリンとアルブミンの相関については, Baldwin⁸⁾ も, $\alpha_1 \cdot \alpha_2$ および γ グロブリンが増加するときこれと併行してアルブミンが減少すると記載している。

ゆえに, 血清 T 量とアルブミン量および A/G との負の相関は, 総グロブリン量との正の相関と表裏をなすものとみなすことができ, したがって, 図1~6にみられる血清 T 量と各測定値との相関は, 総グロブリン量との相関のみに要約することが可能である。

表 2 人血清蛋白分画のトリプトファン含有率

報告者名	アルブミン	α グロブリン	β グロブリン	γ グロブリン	フィブリノゲン
赤堀・水島*	0.19	1.90	2.00	2.86	3.30
Brand*	(0.20)	1.90	2.00	2.90	3.30
Tristram**	1.0			14.20	16.00

* : 蛋白質 100 g 中のトリプトファン含量
 ** : 蛋白質 100 g 中のトリプトファンのモル数

人血清蛋白各分画の T 含有率は, 表 2 のごとく⁹⁾ ~11) で, グロブリンはアルブミンの 10~17 倍の T を含んでいる。

石井¹²⁾ らは, グロブリン増加に基づく T の量よりはるかに大量が血清中に存在すると主張し, 結核患者の血清 T 量増加の一因をグロブリン増加に認めつつも, より重要な原因として肺組織蛋白崩壊産物の流血中移行を強調している。

しかし私の得た成績では, Brand の掲げる含有率を基として血清蛋白分画値から算出した血清 T 量 (表 3) は, 実測の血清 T 量とほぼ一致するのであつて, 血清蛋白の構成アミノ酸としての T 以外のものが全血清 T 量の増減を左右するとは考えにくい。また次項においても述べるとおり血清 T 量の消長は常にグロブリン量の消長と併行しており, さらにまた前報に記載せる赤沈な

表 3 血清蛋白分画中のトリプトファン (T) 含有率に基づく血清 T 量算出例

患者名	宮田充男	花田一
アルブミン	3.06	4.66
該分画中の T	0.0061	0.0035
$\alpha + \beta$ グロブリン	3.94	1.44
該分画中の T	0.0788	0.0288
γ グロブリン	2.0	0.91
該分画中の T	0.0580	0.0264
計	9.00	7.01
実測値 (T)	0.1429	0.0645
実測値 (T)	0.1470	0.0700

らびに 2 血清反応 (高田氏 血清反応, チモール 混濁反応) との 併行関係からみても, 血清 T 量増加の主因は, やはりグロブリン増加に帰すべきものと思う。

3. I NH · V B₆ による血清蛋白分画の変動および血清 T 量との関係 (図 7)

I NH 単独投与群の投与前後値の比較において, アルブミンの有意的增加, $\alpha \cdot \beta$ グロブリンおよび γ グロブリンの有意的減少をみた。I NH による血清蛋白像の変動については, アルブミン増加, グロブリン減少という点で諸説は一致しており, 私の得た成績もこれらと軌を一にする。

図 1 結核患者の血清トリプトファン量と血清総蛋白量との関係

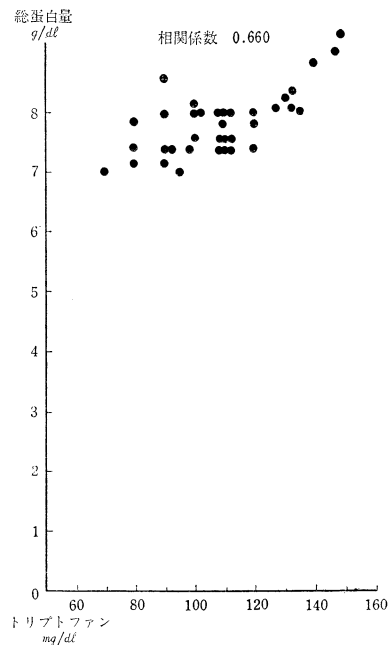


図2 結核患者の血清トリプトファン量と血清アルブミン量との関係

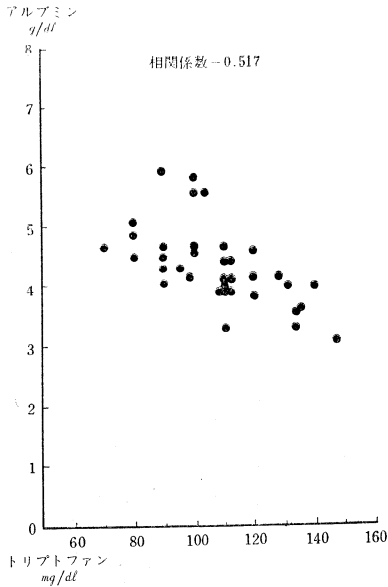
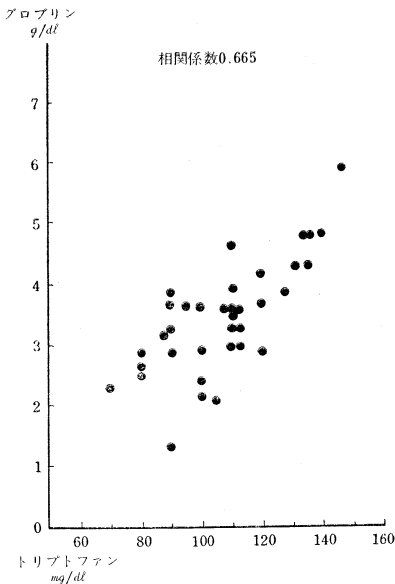


図3 結核患者の血清トリプトファン量と血清グロブリン量との関係



しかして、INHにより血清T量が減少することは前報に記載したとおりであつて、これはグロブリン減少の現れとみなしうる。同時測定した血清T量と血清蛋白分画との、INH使用前後値の差の相関関係をみるに、 $\alpha \cdot \beta$ グロブリンと血清T量との間に1%以下の危険率で有意の正の相関(相関係数0.785)を認めしたが、 γ グロブリンとT量との相関(相関係数0.196)は有意ではない。またアルブミン量の前差と血清T量との間にも有意の負の相関(相関係数-0.757)が認め

図4 結核患者の血清トリプトファン量と血清 α -および β グロブリン量との関係

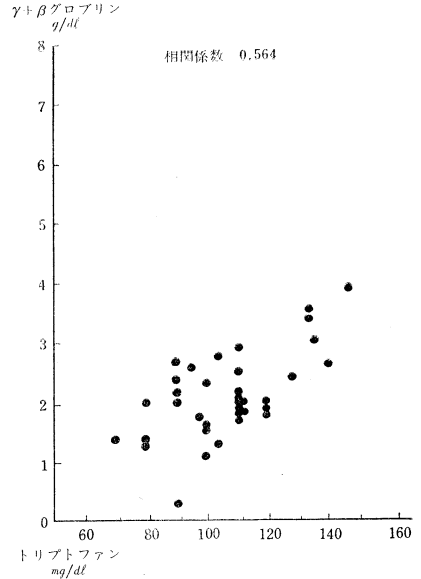
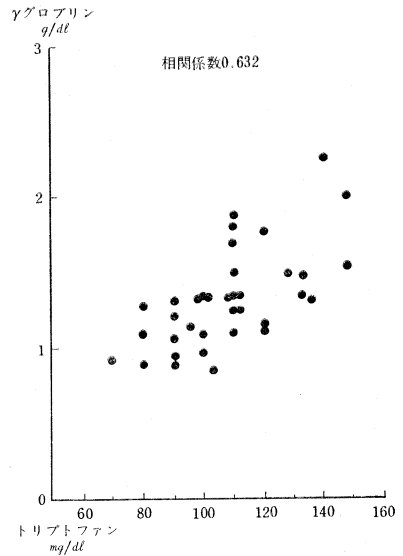


図5 結核患者の血清トリプトファン量と血清 γ グロブリン量との関係



られるが、これは、前項に述べたごとく、グロブリンとの正の相関の裏面と解すべきものと思う。すなわち、INHによる血清T量の減少は主に $\alpha \cdot \beta$ グロブリンの減少に負うものごとくである。

VB₆単独投与群の投与前値と後値との比較においては、アルブミンおよび $\alpha \cdot \beta$ グロブリンには有意の増減を認めないが、 γ グロブリンは有意の増加を示した。

山田¹⁵⁾によれば、VB₆欠乏状態において γ グロブリン減少し、抗体産生もまた減少するという。VB₆投与により、その中に抗体を含むと推定される γ グロ

図6 結核患者の血清トリプトファン量とアルブミン・グロブリン比との関係

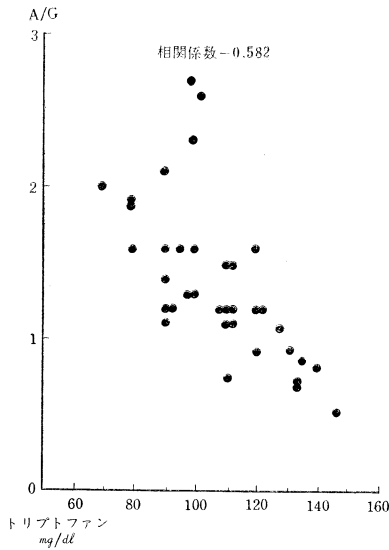
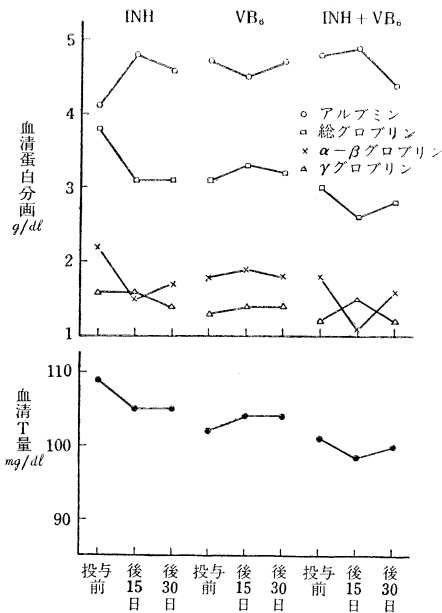


図7 薬剤投与による血清蛋白分画, 血清T量の変動



アルブミンのみ増加したことは、山田の成績と呼応するものである。

血清 T 量と血清蛋白分画とを同時測定しえた 9 例について、おのおのの VB₆ 使用前後値の差の相関関係をみるに、 γ グロブリンにおいて 5% 以下の危険率で有意の正の相関を示した (相関係数 0.680)。すなわち VB₆ により血清 T 量増加する場合、それは主に γ グロブリンの増加に負うと考えられる。

INH・VB₆ 併用群の併用前値と後値とを比較する

と、血清総蛋白量の有意的減少を認めたが、各分画はいずれも有意の変動を示さなかつた。結核患者の血清蛋白像は特有の変化を示すものであり、INH 使用後は正常像に近付くことよりして、結核患者の血清蛋白像に対する INH の影響は、抗結核作用の結果としての病的変化の是正がその一因と考えられる。しかし他覚的所見の改善よりはるかに早期に変化が現われることは、INH 自身にも原因を求むべきことを示唆するものである。

INH が VB₆ 酵素系に阻害的に作用すること、VB₆ 酵素系がきわめて多種類にのぼりそれらのほとんどすべてがアミノ酸を基質としており、またその作用範囲もはなはだ広くかつ多様であることは、すでに前報において述べた。したがって、INH 使用の場合、アミノ酸代謝ひいては蛋白代謝がある程度阻害せられる可能性は、考ええないことではない。INH の血清蛋白像への著明な影響力が、VB₆ との併用の場合には現われないということは、人の血清蛋白代謝においても両剤が互いに拮抗していることを裏書きするものである。また私は、INH 使用時、血清蛋白像にアルブミン増加、グロブリン減少という変化が現われると同じ時期に、同一患者の尿に遊離アミノ酸ことに不可欠アミノ酸の排泄増加を認めた。この所見は、同化抑制、異化促進の徴と解しうる。すなわち INH の血清蛋白に及ぼす影響のある部分は、VB₆ 酵素系への阻害に基づくのではないかと考えられるのである。

IV 結 論

- 1) 今井氏法による血清 T 量の肺結核患者における増量は、遊離 T その他の非蛋白窒素によるものではない。
- 2) 肺結核患者の血清蛋白分画は健常人に比し、アルブミン減少し、 γ グロブリン増加し、A/G は低下している。
- 3) 肺結核患者の血清 T 量は、血清のグロブリン分画と密接な相関関係をもつ。
- 4) INH の 1 カ月間使用により、血清のアルブミン増加、グロブリン減少をみた。このさい血清 T 量の変動は、 $\alpha \cdot \beta$ グロブリンの変動と正の相関を示した。
- 5) VB₆ の 1 カ月間使用において、血清の γ グロブリンの増加をみた。このさい血清 T 量の変動は、 γ グロブリンの変動と正の相関を示した。
- 6) 血清蛋白各分画中の T 含有率から算出した推定値と、実測の血清 T 量とはほぼ一致した。
- 7) 今井氏法により測定される血清 T は、主として血清蛋白の組成アミノ酸としての結合 T であり、しかしてグロブリンがアルブミンの 10~17 倍の T を含有する関係上、グロブリンの変動に伴つて変動する。
- 8) INH・VB₆ 1 カ月間併用においては、各分画

に有意の変動を認めなかつた。このさいには血清 T 量にも有意の変動がなかつた。すなわち I N H の血清蛋白像に対する影響は、V B₆ の併用により相殺されたと考えられる。

I N H の血清蛋白像に及ぼす影響のある部分は、V B₆ 酵素系への阻害に基づくものと推定される。

稿を終わるにのぞみ、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜わつた山田豊治教授に深甚の謝意を表するとともに、この研究のために種々の便宜をお与え下さつた国立北海道第一療養所原岡壬吉所長に厚く御礼を申し上げます。

本論文の概要は、第 30 回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 今井：東京医事新誌，2820：686，昭8.
- 2) Phillips et al.：J. Biol. Chem., 183：305，1950.
- 3) 斎藤 他：病室と研究室，5：136，昭23.
- 4) 柴田：臨床化学の技術，第1版，昭26.
- 5) Eicherberger et al.：Arch. Internal. Med., 40：831，1927.
- 6) 増本：結核，14：419，昭11；京都府立医科大学雑誌，36：33，昭17.
- 7) 松岡：日本内科学会雑誌，42：206，昭28.
- 8) Baldwin et al.：Amer. Rev. Tbc., 68：372，1953.
- 9) 赤堀 他：蛋白質化学II，昭29.
- 10) Brand et al.：Ann. Rev. Biochem., 16：223，1947.
- 11) Tristram：Advances in Protein Chem., 5：83，1950.
- 12) 石井 他：長崎医学会雑誌，29：132，昭29.
- 13) 山田 他：日本内科学会雑誌，42：257，昭28.