

結核症ならびにストマイ長期投与時のパントテン酸 代謝に関する研究

中村 愛三郎・巴 徳 安・小松原 誠一
植 嶋 達 之・佐々木 龍象*
日 谷 国 一・村 田 幸 美**

*明和病院内科 (院長 友国説郎)

**明和病院検査科

受 付 昭 和 35 年 11 月 24 日

結 言

結核症患者ではしばしば諸種中間代謝異常ならびに副腎皮質機能障害等が招来され、またストマイ (SM) 投与時各種副作用のみられることは周知のところである。しかしながらこれらと密接な関連を有するパントテン酸 (PaA) 代謝に関する報告はきわめて少ない。われわれは結核症ならびに SM 長期投与時における PaA 代謝様相を明らかにするとともに、このさいみられる諸種中間代謝異常に及ぼすビタミン等投与の影響につき検討し、さらに SM 副作用を示した結核症患者に PaA の治療的応用を試みた。

実 験 方 法

結核症患者のアセチル化能は化学療法を 3~5 日間中止してパラアミノ安息香酸 (PABA) 0.5 g 内服後の 12 時間尿を、また動物のアセチル化能は PABA 2 mg/100g 腹腔内注射後の 24 時間尿をそれぞれ用い Bratton-Marschall の方法¹⁾ により測定した。

グルタチオン (GSH) 測定は黒岩氏沃度 滴定法²⁾、 α -ケト酸は清水・島園氏法³⁾ により焦性ブドウ酸 (PyA)、 α -ケトグルタル酸 (KGA) を分離測定した。PaA 測定は Skeggs-Wright⁴⁾ の方法に準じ *Lactobacillus arabinosus* 17-5 を用い微生物学的に行なつた。このさい鈴木・田中氏法⁵⁾ により複合 SM 10,000 γ に耐性を示す *Lact. arab.* 17-5、10000 (以下耐性菌と略す) を作製してこの菌を用いた。肝、腎、肺、脾の組織学的検索にはヘマトキシリンエオジン染色を、副腎はさらにズダン III 染色もあわせ行なつた。

SM 長期投与実験は体重 100 g 前後の白鼠に複合 S M 5 mg/100g、6 週間連日腹腔内注射した。治療群として体重 100 g 宛パントテン酸カルシウム (Ca-PaA) 1 mg、コンドロイチン硫酸 1 mg、リボ酸 (LiA) 1 mg、Coccarboxylase (CoC) 1.5 mg、VC 5 mg、VA 5,000 単位をそれぞれ 6 週間腹腔内注射した。さらに SM 中毒を増強する目的で 0.1 %昇汞 0.1 cc/100 g 宛隔日に 4

回腹腔内注射し、その後複合 SM 50 mg/100 g を 4 週間連日腹腔内注射した。このさい治療群として体重 100 g 宛 Ca-PaA 2 mg, Rindex 0.1 cc を同様 4 週間腹腔内注射した。

結核の実験的発症には体重 20 g 前後の廿日鼠を用い、人型結核菌 H₃₇Rv 株を尾静脈より注射した。このさい治療として結核菌注射後 1 週間目より複合 SM 少量 (10 γ /g) および大量 (30 γ /g)、ならびに複合 SM (10 γ /g) Ca-PaA (10 γ /g) の併用をそれぞれ背部皮下に注射した。

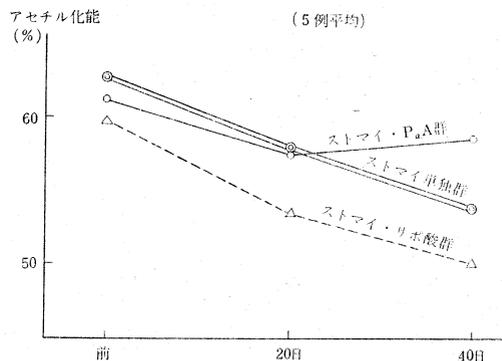
実 験 成 績

I SM 長期投与鼠の PaA 代謝ならびに中間代謝

1. SM 単独投与および各種治療群

i) アセチル化能: 図 1 のごとく 20 日、40 日と経目的に漸次下降した。PaA 治療群では低下軽度であつたが LiA 群では対照と大差をみながつた。

図 1 ストマイ投与とネズミのアセチル化能 (5例平均)



ii) α -ケト酸代謝: 肝 PyA, KGA は SM 投与でいずれも上昇したが、治療群ではいずれも上昇軽度であつた。とくに CoC 群で低下正常化傾向がもつとも顕著であつた (図 2)。

iii) グルタチオン (GSH) 代謝: 血液総 (TSH) および還元型グルタチオン (RSH) とともに SM 群で著し

図2 ストマイ投与ネズミの α -ケト酸代謝とこれに及ぼす諸種薬剤投与の影響

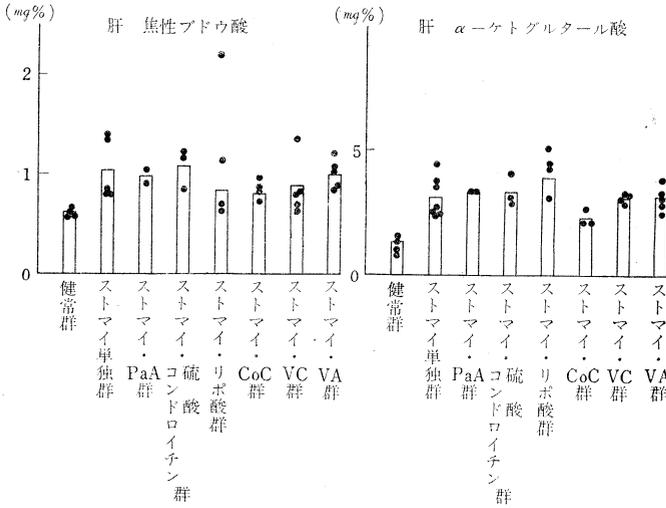


図3 ストマイ投与ネズミの血液グルタチオン代謝とこれに及ぼす諸種薬剤投与の影響

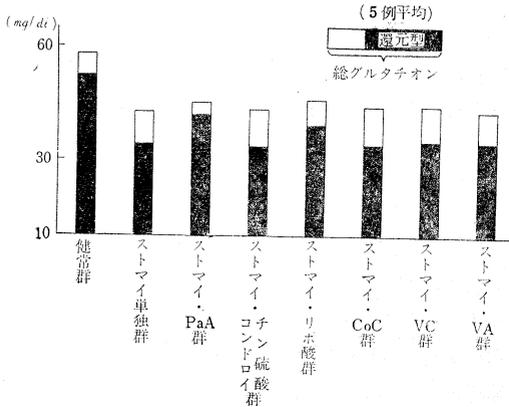
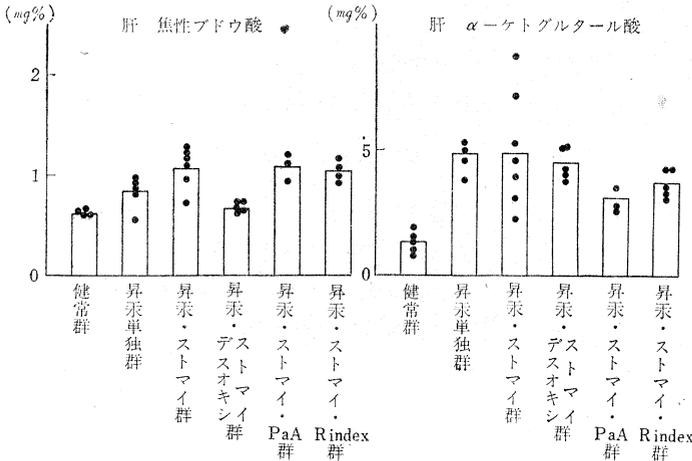


図4 昇汞・ストマイ投与ネズミの α -ケト酸代謝とこれに及ぼす諸種薬剤投与の影響



く低下したが、PaA 治療群では RSH の低下が比較的軽度であった (図3)。

iv) 肝 PaA 量: 肝総および結合型 PaA 量は SM 群および VC, VA, CoC 各治療群でいずれも健常群と大差を認めなかった。

v) 組織所見: 肝および腎は著変を認めず、副腎は SM 単独群で束状層の原形質は淡染し空胞化を認め、さらに脂肪顆粒のやや増加を示す例がみられたが壊死は認めなかった。一方 PaA 治療群では上記障害はほとんど認めないかまたはきわめて軽度であった。また LiA 治療群でも副腎障害像は比較的軽度であった。

2. 昇汞・SM 併用投与および各種治療群

i) α -ケト酸代謝: 肝 PyA は昇汞・SM 群で著しく上昇した。このさい PaA および Rindex 治療群でもこれと大差をみなかった。

一方デスオキシストマイ (DOSM) 群では上昇はきわめて軽度であった。肝 KGA も昇汞・SM 群で著明に上昇したが PaA 治療群では上昇が比較的軽度であった (図4)。

ii) グルタチオン代謝: 昇汞・SM 群では TSH, RSH ともに著しく低下したが、DOSM 群では RSH の低下が比較的軽度であった (図5)。

iii) 肝 PaA 量: 昇汞・SM 群で総および結合型 PaA 量の著減する例がみられたが、このさい肝組織障害の著しい例に低下顕著であった。

これに対し PaA 治療群では減少ほとんどみられず、また Rindex 治療群ではかえって増加傾向を示した (図6)。

iv) 組織所見: 腎は各群いずれも細尿管主部の濁濁腫脹がみられた。肝では原形質の脂肪変性ならびに空胞化、中心帯の萎縮等を認めたが、昇汞・SM 群で変化もつとも顕著であった。

副腎では皮質束状層の脂肪顆粒の増加、空胞化等がみられた。これに対し PaA 治療群では脂肪顆粒の増加軽度であった。一方 Rindex 治療群では対照群に比しさらに脂肪顆粒の増加顕著であった (組織標本)。

II 結核患者の PaA 代謝

1. アセチル化能: 肺結核患者のアセチル化能は低値を示す例が少なくなく、とくに耳鳴を訴える例に低下傾向が著明であった。

図5 昇汞・ストマイ投与ネズミのグルタチオン代謝とこれに及ぼす諸種薬剤投与の影響

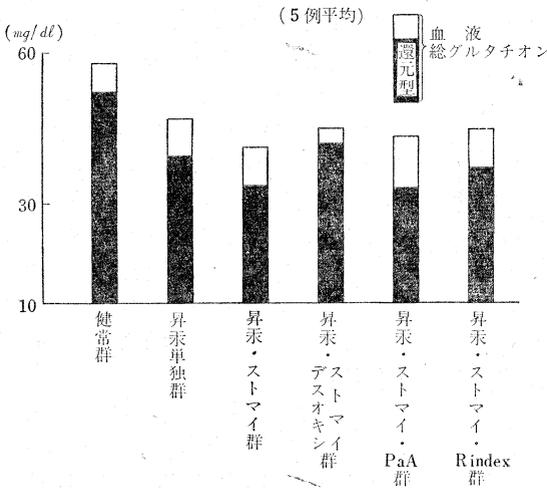


図6 昇汞・ストマイ投与ネズミの肝パントテン酸量とこれに及ぼす諸種薬剤投与の影響

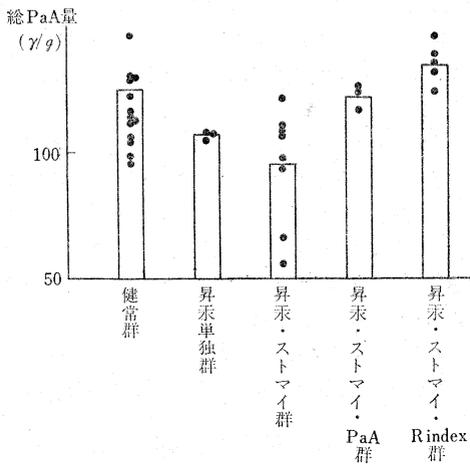
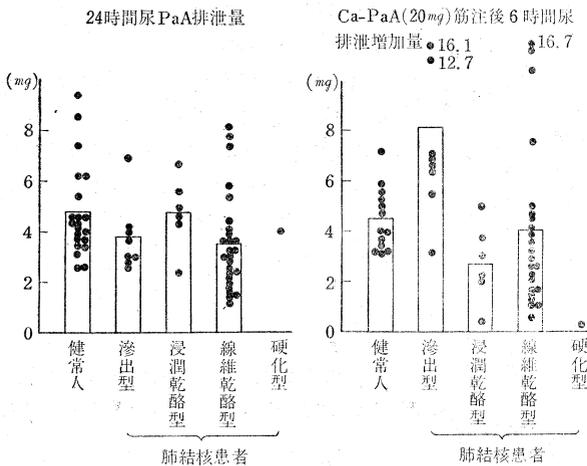


図7 肺結核患者の尿パントテン酸排泄量と病型



2. 尿 PaA 排泄量：肺結核患者 (41 例) の 1 日尿 PaA 排泄量は平均 3.8 mg (1.2~8.1) で、健常人 [4.7 mg (2.6~9.0)] に比しやや低値を示した。また Ca-PaA 20 mg 筋注後 6 時間尿 PaA 排泄増量は 4.45 mg (0.4~16.7) で、健常人 [4.5 mg (2.9~7.1)] と大差をみながつたが症例により低値を示す例と逆に著しく高値を示す例がみられた。

3. 尿 PaA 排泄量と病型：尿 PaA 排泄量は線維乾酪型患者で低下例が多かつた。また負荷後排泄増量は浸潤ならびに線維乾酪型患者の一部では健常人に比し著増を示す例がみられた。かかる例は病巣が広汎で臨床的に重症と考えられる例が多かつた (図 7)。

胸部レ線写真上空洞の有無と尿 PaA 排泄量との間にはとくに著明な関係はみられなかつた。

4. 尿 PaA 排泄量と臨床症状：尿 PaA 排泄量は化学療法 6 カ月以内 (23 例) 4.02 mg, 6 カ月~1 年 (9 例) 4.78 mg, 1 年以上 (9 例) 2.75 mg, 負荷後排泄増量は 6 カ月以内 6.95 mg, 6 カ月~1 年 5.47 mg, 1 年以上 3.03 mg でいずれも 1 年以上持続例にやや低下傾向を認めた。赤沈値と尿 PaA 排泄増量との関係を見るに赤沈 1 時間値 10 以下 (27 例) 4.4 mg, 11~20 (7 例) 4.5 mg, 20~50 (4 例) 7.3 mg, 50 以上 (2 例) 8.0 mg であつた。すなわち赤沈 20 以上の例では健常人に比し負荷後排泄増量が著増を示す傾向がみられた。

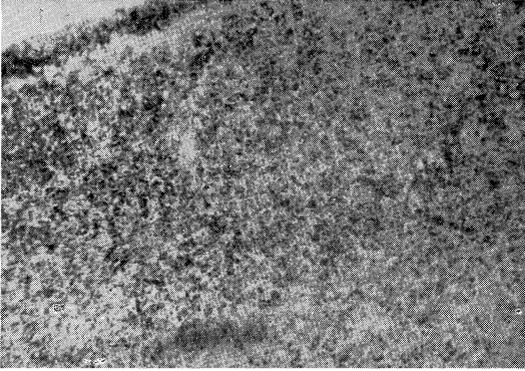
5. 尿 PaA 排泄量と SM 副作用：耳鳴、難聴を認めた 15 例の尿 PaA 排泄量は 3.16 mg, 負荷後排泄増量は 3.46 mg であつた。他方なら副作用を認めない 14 例ではそれぞれ 4.09 mg, 4.24 mg, 耳鳴、難聴、耳閉塞感以外の副作用を訴えた 14 例では 4.34 mg, 5.54 mg であつた (図 8)。

6. 尿 PaA 排泄量と BSP 試験：BSP (45 分値) 5% 以上の異常者は 30 例中 9 例 (障害率 30%) であつた。このさい尿 PaA 排泄量と BSP 値との相関関係を見るに、BSP 値の異常著しいものは尿 PaA 排泄量も低い傾向を認めた (図 9)。

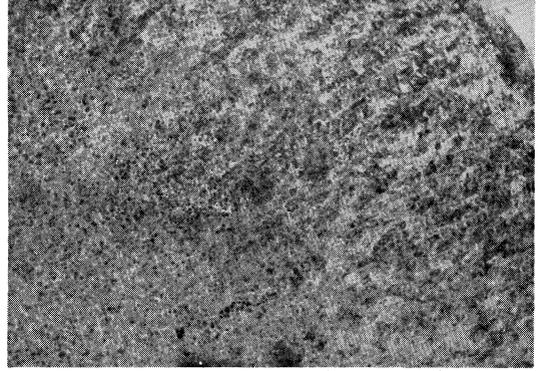
III 実験的結核廿日鼠の PaA 代謝

健常廿日鼠の肝総 PaA 量 (9 例) は平均 70 γ/g (54~90), 実験的結核鼠 (17 例) の結核菌注射後 3 週間目肝総 PaA 量は 45.9 γ/g (23~64) で健常鼠に比し著しく低値を示した。他方 SM 大量 (30 γ/g) 治療群 (14 例) 41.4 (28~64), SM 少量 (10 γ/g) 治療群 (4 例) 35.9 (32~40), S M (10 γ/g) PaA (10 γ/g) 併用治療群 (8 例) 37.4 (31~51) でいずれも対照群と大差をみながつ

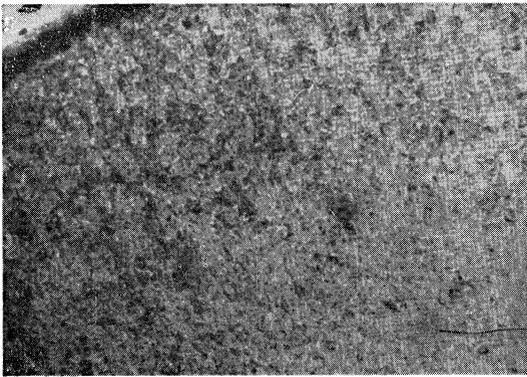
副 腎 皮 質 (スズンⅢ染色)



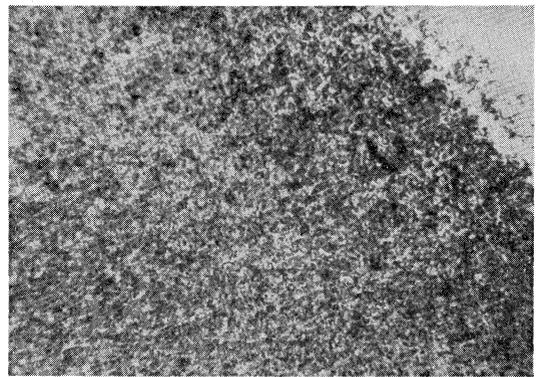
正 常



昇 汞・ス ト マ イ 群



昇 汞・ス ト マ イ・P a A 群



昇 汞・ス ト マ イ・R i n d e x 群

図8 肺結核患者の尿パントテン酸排泄量と
ストマイ投与時の副作用

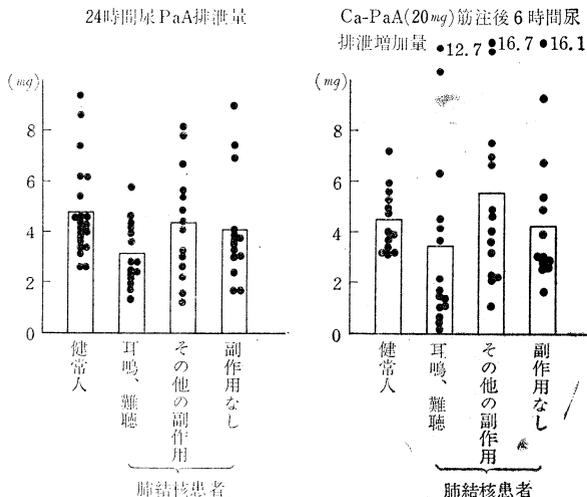


図9 結核患者の尿パントテン酸排泄量と BSP の相関

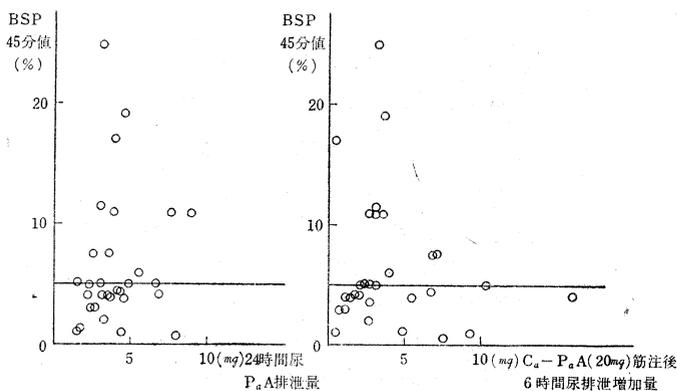
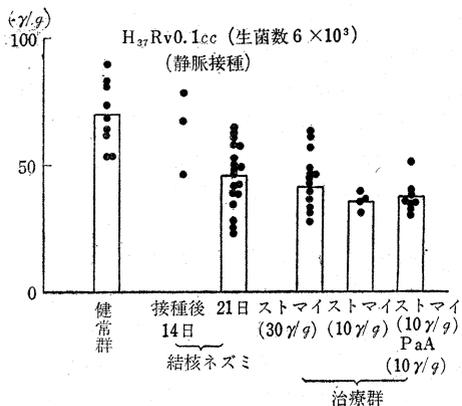


図10 実験的結核甘日鼠の肝パントテン酸量



た(図10)。

IV SM 副作用に及ぼす PaA の治療的効果

SM 治療中の結核症患者138例中、なんらかの副作用

を訴えたもの(一過性に出現したものも含む)は97例(発現率70%)であった。副作用のうちもっとも多いのは顔面口唇のしびれ感27.7%、ついで頭重感、頭痛22.5%、耳鳴、難聴、耳閉塞感15%等で、これら患者にCa-PaA(40mg)の筋注を行ない多数例に改善傾向を認めた(表1)。当院芦田⁶⁾は耳鳴、難聴例に50~100mg1カ月間筋注または静脈内注射を行ない耳鳴は10例中8例に、難聴は8例中6例にそれぞれ効果を認めている。また肝機能障害を伴う例ではその改善を認める場合が多かつた。さらにACTH-Z注射後のソーネテストおよび尿ステロイド値より副腎皮質機能異常を認めた3例の高令肺結核患者にパンテノール(40mg)2週間筋注し2例に改善を認めた。

V デスオキシストマイ副作用に及ぼす PaA の治療的効果

SM 使用により副作用を訴えた44例の肺結核患者にSMの代りにDOSMを用い38例においてSMに比し副作用の少ない傾向を認めた。このさいDOSMにPaAを併用した結果、しびれ感11例には著効(副作用の消失したもの)を認めたもの4、有効(軽減したもの)7、不変1、頭重頭痛9例には著効4、有効4、不変0、増悪1、耳鳴には著効0、有効4、不変1、増悪0であった。

VI SM 耐性結核菌の増殖に及ぼす PaA の影響

3%小川培地に各種濃度のSMおよびCa-PaAを加え、SM耐性結核菌を

表1 ストマイ副作用に及ぼすパントテン酸カルシウム投与の影響

(40mg 1カ月間筋注)

副作用の種類	効果
皮膚紅潮・頭痛、悪心、嘔吐 (ヒスタミン反応)	著効 8例 11例中 有効 3 無効 0
聴前庭・視神経障害 (神経障害)	著効 7 23例中 有効 11 無効 3 増悪 2
発熱、関節痛、喘息、皮膚変化 アテフィラキシー、血液像変化 (過敏性反応)	著効 11 14例中 有効 2 無効 1

さい BSP 試験がもつとも鋭敏といわれる⁹⁾。われわれの成績でも BSP (45分) 値 5% 以上の異常者は約 30% にみられ Overath⁹⁾ の報告とほぼ一致した。

このさい BSP 値の異常著しいものは尿 PaA 排泄量も低い例が多い傾向を認めた。かかる成績より本症患者にみられる PaA 代謝異常の発現には肝機能障害の関与も考慮すべきことが思推された。

また実験的結核鼠の肝 PaA 量は健常群に比し著しく低値を示したが SM 治療群, SM・PaA 併用治療群でもこれと大差をみなかった。SM 投与は腸内菌による PaA 合成を抑制する可能性が考えられ、これが対照と大差をみなかった一因と考えられる。事実 Lichstein¹⁰⁾ は SM 投与時 PaA 欠乏の起こりやすいことを実証している。

SM 使用時しばしば各種の副作用が出現しその対策として諸種薬剤が使用されていることは周知のところである。われわれは SM 副作用を訴えた患者に PaA を治療的に応用し前述のごとく多数例に効果を認め、Keller¹¹⁾, Ducrot¹²⁾, Kimmerle¹³⁾ らの報告とほぼ一致をみた。また SM 長期投与鼠で肝 PaA 量の減少, 肝 α -ケト酸およびグルタチオン代謝異常, アセチル化能低下, 肝および副腎皮質の組織障害像を認めたが、このさい PaA, CoC 等の投与はある程度有効であった。守田¹⁴⁾ 氏によれば SM による聴器障害の発現は肝ないし腎障害の併発により増強されることを指摘している。われわれも SM 投与動物においてあらかじめ昇汞による腎障害を惹起せしめた場合, SM 単独群に比し明らかに諸代謝障害の増強されることを認めた。

立川氏¹⁵⁾ は SM 長期投与鼠で肝, 脾の組織学的障害, 肝カタラーゼの低下, 肝エステラーゼおよびヘルオキシダーゼの減少, アルカリ性フォスファターゼの増強を報告している。

中村氏¹⁶⁾ は SM 難聴の病因として内耳および聴神経中枢の含水炭素代謝異常をあげ、本症の治療予防には解糖呼吸系の復調をはかるべきで、これに関与するビタミンの併用が合理的であるという。このさい PaA の有効なことを立証している。福井氏¹⁷⁾ も PaA が SM による聴器障害の防止に有効なことを動物実験成績より証明している。SM による副作用の発現機序に関してはなおその詳細は不明の点が少ない。Keller¹¹⁾, Kimmerle¹³⁾ は Ca-イオン欠乏と SM 副作用を関係づけて考えている。われわれは動物実験成績より SM 長期投与が肝および副腎皮質の組織障害, 諸種代謝異常, PaA 欠乏等を招来することを明らかにした。かかる機能異常が本症患者にみられる SM 副作用の発現になんらかの役割を演ずる可能性も考えられる。PaA 投与は上記諸機能異常の改善を介し, SM の毒性軽減, 副作用の防止に有効的に働くものと考えられる。一方 DOSM

が SM に比し副作用の少ないことはすでに諸家により指摘されているところである。われわれも前述のごとく結核患者において副作用の少ないことを実証したが、これは DOSM 長期投与鼠の諸代謝異常が SM 投与群に比し軽度であった成績からも裏付けされ興味深い。

Fernando¹⁸⁾ は SM, パス, ヒドラ併用で効果のなかつた患者に SM の代りに SM-Pantothenate と DSM-Pantothenate を等分に含む製剤を用い、単に自覚症状の好転のみならず他覚所見とくにレントゲン像の改善も半数以上に認められたという。またこの製剤は *in vitro* の実験で SM に抵抗性を示す *Mycobacterium tuberculosis* の Strain に対してもその一部に有効であったと述べている。われわれが 10 例の SM 耐性結核菌と同様の検索を行なった結果, PaA 添加により著明に発育の抑制をみる例は認められなかった。

結 論

1) 複合ストマイ 6 週間投与鼠ではアセチル化能低下, 肝 α -ケト酸およびグルタチオン代謝異常, 副腎皮質組織軽度障害像を認めたが、このさい PaA ないし CoC 治療はある程度有効であった。

2) 昇汞注射後複合ストマイ 4 週間投与鼠では上記諸代謝異常はさらに強度であり肝総および結合型 PaA 量の低下もみられた。このさい PaA 治療はある程度有効であった。またデスオキシストマイ投与は複合ストマイに比し肝 α -ケト酸およびグルタチオン代謝障害が軽度であった。

3) 結核患者では PaA 欠乏状態と考えられるものが少なくなく、また重症例ではしばしば利用能低下を思わせる例がみられた。一方 BSP 値の異常者は尿 PaA 排泄量も低値を示す例が多かつた。

4) H₃₇Rv 株注射結核鼠では肝 PaA 量の著減を示す例多く、このさい複合ストマイ治療群でも大差をみなかった。

5) ストマイ副作用を訴える結核患者に PaA を治療的に応用し多数例に副作用の消失ないし軽減を認めた。

6) デスオキシストマイ投与は複合ストマイに比し副作用が軽度であった。また PaA はデスオキシストマイ副作用の治療にも有効であった。

終りにのぞみ終始御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜わつた恩師阪大吉田内科王子喜一助教授、明和病院友国説郎院長に深く感謝の意を表します。また結核の実験的発症に種々御援助頂いた阪大堂野前内科野村博士に感謝いたします。

本論文の要旨は昭和 35 年 4 月第 35 回日本結核病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Bratton, A.C. & Marschall, F.K. : J. Biol. Chem., 128 : 537, 1939.
- 2) 黒岩芳郎 : 農化誌, 28 : 976, 昭29.
- 3) 清水・島園 : 医学と生物学, 17 : 102, 昭25.
- 4) Skeggs, H. R. & Wright, L. D. : J. Biol. Chem., 156 : 21, 1944.
- 5) 鈴木友二・田中文彦 : ビタミン, 16 : 694, 昭34.
- 6) 芦田慎吾 : 耳鼻咽喉科, 投稿中.
- 7) 王子喜一・友国説郎・中村愛三郎 他 : 第2回 Microbioassay 集談会にて発表, 昭35.
王子喜一・植嶋達之 : Microbioassay, 第2号, 29, 昭35.
- 8) 王子喜一 他 : 診療, 10 : 33, 昭32.
植嶋達之 : 診療, 12 : 26, 昭34.
 ビタミン, 10 : 108, 昭31 ; 11 : 531,
 昭31 ; 14 : 27, 235, 昭33.
- 9) Overrath, H. : Tbk. arzt, 13 : 325, 1959.
- 10) Lichstein, H.C., Gieffillan, R.F. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 77 : 459, 1951.
- 11) Keller, H. et al. : Arzneimittel Forsch., 5 : 170, 1955 ; 6 : 61, 585, 1956.
- 12) Ducrot, R. et al. : Antibiotics & Chemotherapy 6 : 404, 1956.
- 13) Kimmerle, G. & Gösswald, R. : Arz. Forsch., 6 : 379, 1956 ; 7 : 380, 1956.
- 14) 守田晃 : 日本耳鼻咽喉科学会会報, 58 : 1, 昭30.
- 15) 立川寛 : 広島医学, 7 : 2025, 昭34)
- 16) 中村文雄 : 日本の医学の1959 (第15回日本医学学会総会学術集会記録, 2 : 285, 昭34)
- 17) 福井齊 : 京大結核研究所紀要, 7 (増刊2) : 93, 昭34.
- 18) Fernando Das Neues Almeida & José Manuel Das Neues Almeida : Acta Tuber. scand., 35 : 290, 1958.