



Title	結核症と尿係数：第2報 物質代謝機能測定法としての尿係数よりみたるINAH-Methionine併用結核性病体
Author(s)	西風, 脩; NISHIKAZE, Osamu; 北村, 義二郎 他
Description	
Citation	結核の研究, 4, 78-84
Issue Date	1956-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26598
Type	departmental bulletin paper
File Information	4_P78-84.pdf



結核症と尿係数

第2報 物質代謝機能測定法としての尿係数よりみたる INAH-Methionine 併用結核性病体

西 風 脩
北 村 義二郎
竹 内 秀

(北海道大学結核研究所 国立北海道第一療養所)

(昭和31年2月29日受付)

緒 言

衆知の如く理想的な抗生物質とは当該病原体に対し極めて有効な作用を保有すると同時に、その条件付けられた病体(宿主)に対しその代謝の歪みをも矯正し得るものでなければならない。換言すれば当薬剤が当該病原体に対し如何に有効な作用を保有しようとも、当該病体に対しその既存の代謝の歪みを更に進行せしめるものとしたならば、当薬剤は望ましき薬剤とはいえず、時にそれがその治療をも妨げる場合すら生じて来る。

従つて抗生物質の合成研究に際しその研究の Focus を当該病原体にのみおこことなく、同時にその生体におき、それを生体反応側より把握し研究を進めて行くことが望しく、特に抗結核剤の研究においてはその治療の対象である病体が他の疾病のそれとは異り、すでに長期に亘り内外環境に対し歪んだ適応を示している以上、当薬剤の合成に際し、それを生体反応側より把握し、有機的研究を行うことが望ましくなる。

余等(5-6)はかかる観点より既存の抗結核剤並びにその誘導体に対し、それを生体反応側、特に内分泌領域より求めし抗結核剤合成の研究の方向に新たなる指針を与えんとして研究中であるが、今回は本研究の一環として INAH の結核性病原体との相関における Methionine 併用の治療効果につき、それを臨床領域、特に生体反応側領域よりそれを把握せんとし研究を行つた。ここにその結果を報告する。

観察対象並びにその方法

1) 観察対象:

国立北海道第一療養所入所患者中 20~40 歳の男子中等

症患者中より耐性検査追求上、菌の把握可能な INAH 未使用または耐性なきもの 30 名を選出し、それを 2 群に分け INAH 単独投与群、INAH-Methionine 併用投与群とし、それ等に対し下記の観察を行つた。但し INAH-Methionine 併用投与群中一名において薬物投与後 2 週目に副作用基しきを認めためその研究観察を中止した。

2) 研究方法:

1) 薬物投与条件

上記被検者に昭和29年5月中旬より7月下旬に至る10週間、INAH 毎日 per kg 4mg, Methionine 毎日 3g をそれぞれ1日2回分服投与、その他薬品の投与をさけた。

ロ) 臨床所見

臨床所見は転帰、体温、食慾、体重、咳嗽、赤沈、レ線所見及び喀痰中結核菌(塗抹染色は Ziehl-Neelsen 氏法、培養は 3%小川氏培地法に依る)について、10週間の投与薬終了時に厚生省結核療法研究協議会の「肺結核の症状の軽状及び増悪並びに軽帰の判定基準」に従つて判定した。

ハ) 耐性検査

薬物投与前及び投与終了時の喀痰を採取し、3%小川氏培地を使用、5~6週後の結果を観察し、その判定は厚生省結核治療指針に従つた。

ニ) 尿係数、尿 PH

採尿は薬物投与後7日目毎に10週にわたり、各被検者に対しそれぞれ10回行い、それらにつき西風氏¹⁾の尿係数(O/K₄, Ku/K₄, Kp/K₄, Ka/K₄)、並びに同尿 PH₁, PH₂ を測定した。

註1: 原尿における PH を PH₁ とし、それに中性ホルマリン液(ホルマリン原液に N/20 苛性ソーダを加え、B. T. B. を指示薬として PH 7.0 に補正する)²⁾ を等量加え、混合 5~10 分後その PH を測定してこ

れを PH₂ とした。

研究成績

A 臨床所見

転帰、体温、食慾、体重、咳嗽、喀痰、赤沈、レ線所見、
 喀痰中結核菌についての成績は第1表~第9表に示す如く
 であり、INAH-Methionine 併用投与群において INAH
 単独投与群に比し、食慾、体重の増加の傾向が窺われ、赤
 沈において遅延の傾向を示した。その他の所見については
 両者の間に変化は見られなかった。

第1表 転 帰

転 帰	転 帰						計
	略 治	軽 快	不 変	軽悪 快後化	悪軽 化後快	死 亡	
INAH-Methionine 群		3	11				14
INAH 群		3	12				15
検査例数 29		6	23				29

第2表 体 温

体 温	体 温						有熱者計
	解平 熱熱	下 降	不 変	上 昇	始り 平熱	不 検	
INAH-Methionine 群		4	10				14
INAH 群		2	13				15
検査例数 29		6	23				29

第3表 食 慾

食 慾	食 慾						減退者計
	著 しく 加	増 加	不 変	減 少	始り あり	不 検	
INAH-Methionine 群		11	3				14
INAH 群		7	8				15
検査例数 29		18	11				29

第4表 体 重

体 重	体 重						減少者計
	著 しく 加	増 加	不 変	減 少	始り 肥満	不 検	
INAH-Methionine 群	5	6	1	2			14
INAH 群		6	4	5			15
検査例数 29	5	12	5	7			29

第5表 咳 嗽

咳 嗽	咳 嗽						有咳者計
	全消 失	減 少	不 変	増 加	始り あり	不 検	
INAH-Methionine 群		7	7				14
INAH 群		4	11				15
検査例数 29		11	18				29

第6表 喀 痰

喀 痰	喀 痰						有痰者計
	全消 失	減 少	不 変	増 加	始り あり	不 検	
INAH-Methionine 群		3	11				14
INAH 群		3	12				15
検査例数 29		6	23				29

第7表 赤 沈

赤 沈	赤 沈						促進者計
	正以 常値下	遅 延	不 変	促 進	始り 正常	不 検	
INAH-Methionine 群		8	2	3	1		13
INAH 群		5	8	1	1		14
検査例数 29		13	10	4	2		27

第8表 レ線所見

レ線所見	レ線所見						計
	活陰 動影 性なし	軽 快	不 変	悪 化	始り あり	不 検	
INAH-Methionine 群		3	11				14
INAH 群		4	11				15
検査例数 29		7	22				29

第9表 結 核 菌

結 核 菌	結 核 菌						陽性者計
	陰性 化	減 少	不 変	増 加	始り あり	不 検	
INAH-Methionine 群	4	2	6	2			14
INAH 群	4	2	5	3			15
検査例数 29	8	4	11	5			29

B 耐性検査

第10表に示す如く、INAH-Methionine 併用投与群は
 INAH 単独投与群に比し耐性獲得度は低い傾向を示した。

第10表 耐性獲得度

耐性	獲得度				計
	0	1r	10r	100r	
INAH-Methionine 群	9	1	3	1	14
INAH 群	6	3	3	3	15
検査例数	29	4	6	4	29

C 尿係数

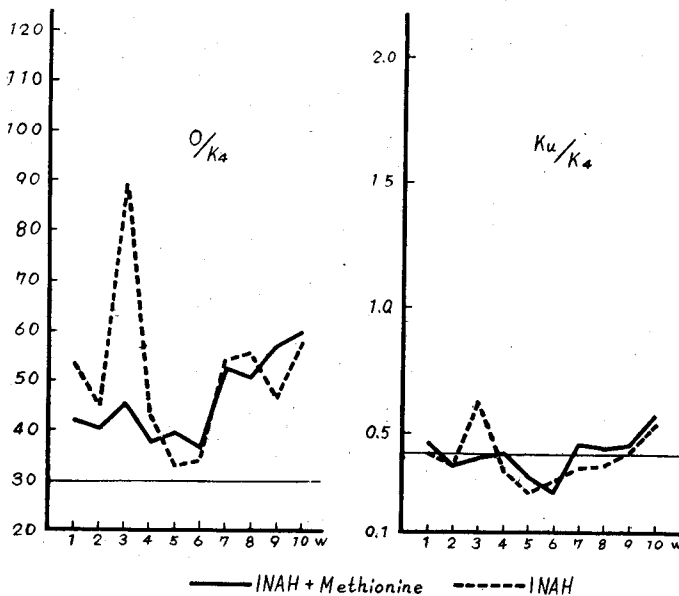
各群における各週毎の尿係数平均の動きをグラフにて表わしたのが第1図～第4図である。(各図の横の実線は正常値を示す)

1) O/K₄

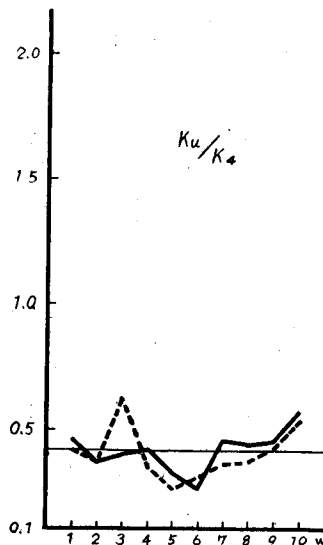
第1図に示す如く、INAH 単独投与群(被検者 15 名)における本係数は投与後 1～2 週においてすでに正常値を(30.0±5.77)²⁾ 上回る高値を示し、それが 3 週に至り著明の上昇を示し、5～6 週において正常値範囲内に下降するが、7～10 週においては上記 1～2 週のそれと略々同値を示す程度に上昇した。

しかるに INAH-Methionine 併用投与群(被検者 14 名)のそれについてみるに、投与後 3 週において一時値を示すも、その上昇に統計上での有意性が認められず、4～6 週に到り正常値に近ずき、7～10 週に上昇し、その投与期間中最高を示し、INAH 単独投与群と略々同様の数値を示した。

本法は体内の酸化の障害の度を客観的に把握する方法であり、その正常値(正常男子睡眠時尿)は約 30 (25～35)



第1図



第2図

で、体内の酸化機転の障害の度に応じ上昇し、余等の経験した最高値は胸成術後患者尿(被検者 1 次、2 次延 50 名における手術後 24 時間尿)³⁾ において 800～1000²⁾、重症癌⁴⁾のそれにおいては極限值(∞値)を認めている。本研究において見るに、INAH 単独投与群においては、その投与後 5～6 週においてのみ正常値を呈し、第 3 週を除く他の週におけるその値は約 50 を示す高値を認め、特に第 3 週において大きく上昇し、INAH 投与による生体の酸化機転の障害が認められる。INAH-Methionine 併用投与群においては、投与期間の前半第 6 週までにおいて本係数の上昇少くその障害の少きを認めるも、以後上昇し INAH 単独投与群との間にその差が認め難くなる。要するに INAH の投与は生体の酸化機転に対し何等かの形にて障害をもたらすも、Methionine 併用によりその初期の軽減をはかり得たということになる。

註 2: Vakato-O (O) は尿中に排出される不完全酸化物の概量を表示するものであり、K₄ (第 4 沃度酸値) はその生体におけるその瞬間の Vitality を表示するものとされている。なおそれについて詳事は「結核の研究(第 2 集)⁴⁾」を参照され度い。

ロ) Ku/K₄

第 2 図に示す如く、INAH 単独投与群における本値は、投与後 1～2 週においてはその変化を認めず、3 週において初めて上昇し、以後下降し 9～10 週において再び上昇する傾向を認めた。この場合 INAH-Methionine 併用投与群では変化少く、10 週においてのみその上昇を認めた。

本 Ku/K₄ 法は尿中に排出される尿色素の概量を客観的に把握する方法であり、本正常値は約 0.4 (0.25～0.55) であるが、余等の胸成術患者における術後 24 時間尿の最高は 6～10 であり²⁾、本係数は肝機能障害により上昇するものとされている。かかる観点よりすれば、INAH 単独投与群においては投与後第 3、10 週に、両投与群においては第 10 週に肝機能障害が認められるということになる。

註 3: Ku は尿中の尿色素に対する反応値であり、K₄ については上記の如くである。

ハ) K_P/K₄

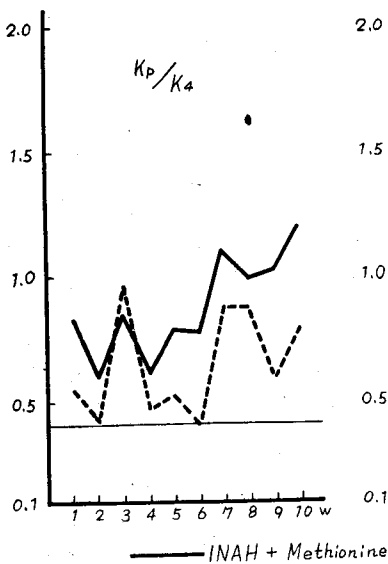
第 3 図に示す如く、INAH 単独投与群における本値は第 3 週に最高値を示し、第 4～6 週に正常値(0.41±0.100)となり、以後再び上昇の傾向を示す。しかるに INAH-Methionine 併用投与群においては前者と異

り第3週において上昇することなく6週に至るも平坦な経過をとり、7週以後において始めて上昇を示した。しかしこの場合その全期間を通じて正常値を上回る他と異つた経過を示している。

本 K_p/K_4 法は体内で産出される Adrenaline 様物値並びにそれに近接せる Phenol 体の量を客観的に把握する方法であるが、その正常は約 0.4 (0.3~0.5) であり、余等の胸成術患者術後の 24 時間尿においてその最高 10~15 を経験³⁾している。

註4: 本 K_p 法は Adrenaline 様物質並びにそれに近接せる Phenol 体に反応を示すが、その他本研究に用いられている INAH 及びその誘導体にも反応する。従つて INAH を投与せざる時期においては、本 K_p 法は生体内における Phenol 体の産出量を把握し得るが、INAH を投与した場合それによつてもその値は左右される事となる。従つて今回の INAH を投与する如き研究では、 K_p 法は生体の Adrenaline 様物質の体内産出の度をそのまま表示するものとは考えられず、与えられた INAH がそのまま (あるいはある程度まで付謝され) 排出されるとすれば当然それによつて K_p は高値を示すことになる。

しからは第3図における上記兩群における K_p/K_4



第3図

値の差を如何に解釈すればよいか。再群共に同量の INAH が投与されている以上、Methionine 併用投与群における対照群に比する K_p/K_4 の全投与期間を通じての高値は、その併用投与群においてその投与された INAH が体内で当該菌体に対し作用したか否かは兎角として、INAH が体内である程度解毒され、あるいはそのままの状態において尿中に排出さ

れる率の多いことがその原因の一つと考えられる。換言すれば Methionine 併用投与群における K_p/K_4 の対照群に比する高値は INAH 並びにその代謝物質の尿中排出量の増大によるものと解釈したい。またかかる考え方をした場合、Methionine の INAH 併用の病体に対する副作用すなわちそれによる体内酸化の増悪 (O/K_4 の上昇)、生体反応の惹起 (Ka/K_4 の上昇)、肝臓機能障害 (Ku/K_4 の上昇) への軽減に対し容易に解釈されるところがある。

ニ) Ka/K_4

第4図に示す如く、INAH 単独投与群においては第3週において大きく上昇し、5~6週に正常値 (0.53 ± 0.144) に近く下降し以後再び上昇を示した。一方 INAH-Methionine 併用投与群においては投与直後比較的高値を示すも、第5~6週において下降し平坦な経過をとり、以後7~10週において INAH 単独投与群と同様の上昇を示した。

本 Ka/K_4 法は生体内で産出される尿酸及びそれに類する物質の産出の度を客観的に把握する方法であるが、本値の正常値は約 0.5 (0.4~0.7) であり、余等の胸成術患者術後 24 時間尿においてその最高 10~20 を経験している。

かかる観点より第4図を見るに INAH 単独投与群においてはその投与後5~6週においてのみ正常値を呈し、第3週を除く他の週におけるその値は 0.8~1.3 に分散し、ここに正常値に比し高値を示し、特に第3週において 2.0 と異常の上昇が認められ、INAH 単独投与により生体反応の惹起、換言すれば生体の ACTH-Cortisone 系の機能亢進の像が窺われる。INAH-Methionine 併用投与群においてその初期1~6週において本値は 0.8~1.0 に分散し、対照群に比較しその異常の亢進は抑制されるも後期にはその抑制をも困難になつたと解釈される。

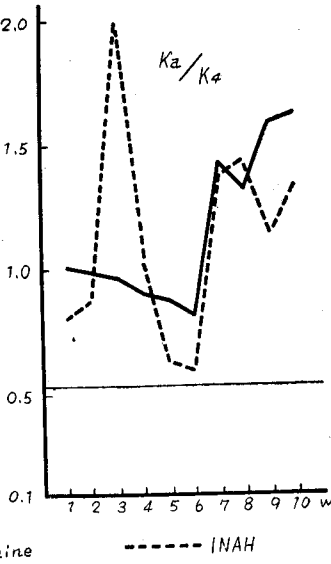
註5: Ka は尿酸並びにその近接体 Cratinine 等に対する反応値である。

D 尿 PH

1) PH₁

PH₁ とは原尿の PH をさすが、第5図に示す如く INAH 単独投与群においては第2~4

週において特に下降し酸性となり、6~7週に恢復し、以後再び酸性となる。INAH-Methionine 併用投与群においては前者に比し投与直後酸性であり、3~4週において PH 6.0 を示し以後著明な変化を示さない。すなわち INAH-Methionine 併用投与群は一般に全経過を通じ酸性を示しその変化が少いという事になる。



第4図

の度において大きな差がみられ、その経過において緩徐なるが窮われた。

次に尿係数の推移よりみるに、

1) O/K_4 よりみた場合 (第1図):

INAH 単独投与直後に生体における酸化機転は障害され (O/K_4 の上昇), 中間期に正常に近ずき, 後期において再びその酸化機転に障害があらわれる。Methionine 併用投与群においてはその併用により初期の酸化障が抑制された。

2) Ku/K_4 よりみた場合 (第2図):

INAH 単独投与に際し, 投与3週において肝機能は障害され (本係数の上昇), 以後正常に復するも10週に至りて再び障害される。しかしこの場合 Methionine 併用により上記の如き初期肝障害を抑制し得た。

2) Kp/K_4 よりみた場合 (第3図):

INAH 単独投与に際し, 投与3週において Adrenaline 様物質の高度の体内産出が見られ, 中間期に正常に復するも, 後期7~10週において再びその産出の上昇が認められた。この場合 Methionine 併用投与によりその初期の異常産出を抑制し得るが, Methionine 併用の場合において全期間を通じ INAH 単独投与に比し Kp/K_4 は高値を示す。これは Methionine 投与により INAH 及びその代謝産物の尿中排出の高まつたのが原因と思われる。

4) Ka/K_4 よりみた場合 (第4図):

INAH 単独投与に際し, 投与直後特に3週において尿酸並びにそれに類する物質の排出増加を認めるが (本値の著明な上昇), 中間期において排出が正常に近ずき, 以後再び同物質の排出増加がみられる。この場合 Methionine の併用により投与直後の同物質の排出増加を抑制し得るが, 後期においては前者と同じ経過を示した。

さて最近において西風, 板谷^{9), 10)} の INAH の Ratte ホルマリン刺戟関節炎並びに異物肉芽反応に及ぼす生体反応側 (特に内分泌学的領域) よりみた報告によると, INAH は上記炎症を抑制するのみならず肉芽形成をも抑制する。すなわち INAH それ自体に ACTH ひいては Cortisone 様の作用を有すること, 換言すれば H. Selye のいう所謂非特異的抗炎症作用の有することを認めている。更に二十日鼠による実験において, INAH の毒性は Cortisone によつて更に増加し, しかも INAH 及び Cortisone の毒性は共に脳下垂体後葉ホルモンによつて抑制される事実を認めている。

翻つて INAH 投与による余等の研究成績をみるに, INAH 投与により O/K_4 値の上昇 (生体内酸化機転の障害) Ka/K_4 値の上昇 (生体内における尿酸の増加, 更に Kp/K_4 値の上昇 (生体内における Adrenaline 様物質の増

加) が窮われ, 更に尿 PH は下降し, 固定塩基 (Na) の捕足が窮われる。更に Ku/K_4 値の上昇はその結果としての肝機能低下を証明している。かかる事実は上述せる西風, 板谷の実験による結論を更にうらずけるものであろうが, かかる場合 Methionine 併用の, その投与後期 (7~10週) における著明な影響を与えず, その投与期間の前期において, これらに対する抑制的な作用を認められた。かつる事実と生体 SH 物質の抗 Cortisone 作用とを併せ考える時誠に興味あるものがある。

結 論

余等は国立北海道第一療養所入所患者中20~40歳の中等症男子患者29名を対象とし, INAH 単独投与及び INAH-Methionine 併用投与の2群に分け, 10週間に亘り, INAH per kilo 4 mg, Methionine 3 g 毎日投与し, 下記の臨床所見並びにその尿所見より Methionine 併用の物質代謝に及ぼす影響ひいてはその治療効果に及ぼす影響を観察せんとし次の結果を得た。

1) 臨床所見:

転帰, 体温, 咳嗽, 喀痰, レ線所見, 喀痰中結核菌, 食欲, 体重, 赤沈について観察したが, 食欲, 体重, 赤沈の三者において Methionine 併用によりその多少の効果を経験した。

2) 菌耐性獲得度:

Methionine 併用により耐性獲得度は低い傾向を示した。

3) 尿所見:

a) 尿 PH

イ) PH_1 は INAH 単独投与直後に下降を示し, 投与中間期にその恢復がみられ, 後期において再び下降を示した。

ロ) PH_2 は PH_1 と同様の経過を示した。

ハ) PH 差は INAH 投与直後上昇し, 中間期に下降を示し, 後期において再び上昇するを認めた。

以上のイ), ロ), ハ) の全経過を通じ, INAH-Methionine 併用投与群は, INAH 単独投与群に比し低値を示した。

b) 尿係数

イ) O/K_4

INAH 単独投与群において初期に著しく上昇し, 以後下降を示し後期において再び上昇した。この場合 Methionine の併用は初期の上昇を抑制した。

ロ) Ku/K_4

INAH 単独投与群においては, 投与3週において本値の上昇を認め, 以後下降し10週に再び有意の上昇を認めた。この場合 Methionine の併用は初期の上昇を抑制し

た。

ハ) Kp/K₄

INAH 単独投与群においては、投与3週において著明の上昇を認め、以後下降を示し後期において再び著明の上昇を認めた。しかしこの場合 Methionine の併用は初期の上昇を抑制した。また INAH-Methionine 併用投与群は投与期間全般を通じて、INAH 単独投与群に比し一般に高値を示した。

ニ) Ka/K₄

INAH 単独投与群においては、投与直後特に3週に著明の上昇を認め、以後正常値に近ずき、後期に再び上昇を示した。この場合 Methionine の併用は初期の上昇を抑制した。

本論文の要旨は第33回北海道医学会（昭和29年）において発表した。なお本研究は昭和29年度厚生省医務局国

立療養所課栄養療法協同研究班よりの研究費に基き行われたものである。

文 献

- 1) 西風脩：医学と生物学，30（4）：154～157，昭29.
- 2) 野崎徳治外2名：医学と生物学，31（1）19～22，昭29.
- 3) 北村義二郎，竹内秀：結核の研究発表予定
- 4) 西風脩：結核の研究，2集：1～42，昭30.
- 5) 西風脩，板谷英世：昭和31年日本内泌学会発表，医学と生物学投稿予定
- 6) 西風脩，板谷英世：昭和31年日本結核病学会発表.
- 7) 西風脩，岩田教栄：医学と生物学，37（3）：86～90，昭30.
- 8) 西風脩，野崎徳治：結核の研究，3集：昭31.