腎結核におけるビタミンCの研究

第1編 Rotter 皮内反應の成績

北海道大學醫學部皮膚科泌尿器科教室

(主任: 岩下健三教授)

飯 田 孝 雄

RESEARCH CONCERNED TO VITAMIN C IN NEPHROTUBERCULOSIS

Takao Iida

From the Department of Dermato-urology, Medical Faculty, Hokkaido University.

(Director: Prof. K. Iwashita)

In 1927, Szent-György succeeded in finding out a crystal which had powerful reduction activity, "Heuxron saure, and 1932, this substance was confirmed as identical with vitamin C. And in the same year, quantitative estimation of vitamin C was established by Harris, Ray and others, then a great progress was made in this field.

There are many research works concerned to vitamin C in lung tuberculosis, however, no work on nephrotuberculosis. By above mentioned facts, I performed a systemic research on vitamin C in skin, urine, serum and kidney tissue of many human nephrotuberculsis.

Method

Materials used in it is phase of experiment were adult of human who had no complications, except nephrotuberculosis. which influenced vitamin C metabolism. And in the period from autumn to winter in which the human had less perspiration compared to other seasons were chosen for this research work. All patients were feeded in constant diet for one week, then in the period from 8th to 3th day, assays were carried out in the morning before food was taken.

Assays of vitamin C in skin was performed by Rotter's skin test, which measured the decolorization time after intradermal injection of 0.1cc of 40mg% 2-6-Dichlorphenolindophenol solution.

Assay of vitamin C in urine, serum and tissue were determined by Fujita's Indophenol method.

Result

(A) Rotter's skin test :

1) 31 cases of nephrotuberculosis revealed delay of decolorization, 33.4 minutes in mean, compared to 18.6 minutes (average) of 10 controls. The decolorization time was delayed in parallel to the severity of the disease, namely, 7 cases of the most light unilateral nephrotuberculosis showed 25.4 minutes on average, and 3 cases of progressed and later stage nephrotuberculosis showed great delay in decolorization with an average of 41.6 minutes.

2) The decolorization time of 22 cases of unilateral nephrotuberculosis who had neph-

rectomy, was shortened their time from the 10th day of nephrectomy and became so close to those of controls day by day.

Due to the above mentioned facts, I confirmed that vitamin C concentration was influenced by grade of nephrotuberculosis.

(B) Vitamin C in urine :

1) Urine of bladder : The low concentration of vitamin C was noted in 48 cases of fasting urine sample and 24 hour urine sample with average 0.94mg% and 25.2mg respectively, compared with those of 21 cases controls (average 1.96 mg% and 47.3mg respectively).

2) Also vitamin C tolerance test, decreased excretion of that was noted in 21 cases of nephrotuberculosis with 26.9% on average compared with 74.1% of 6 control cases.

The above mentioned low concentration and decreased excretion of vitamin C were parallel to the grade of the disease.

3) Urine from ureter : Urine from diseased side kidney revealed concentration parallel to the progress of the disease.

a) In unilateral nephrotuberculosis, in disease side revealed slight lower concentration of vitamin C compared that of the bladder, and healthy side also showed low concentration parallel to the progress of disease side.

b) In bilateral nephrotuberculosis. lower concentration was noted compared that of same stage of unilateral one, and parallel to the degree of the progress.

4) The above data represented that pathologic change of kidney played a great role in vitamin C metabolism.

(C) Vitamin C in serum :

1) 24 cases of nephrotuberculosis showed low concentration of vitamin C, 0.56mg% compared with 1.13 mg% of those of 12 controls in average. And the concentration had relation with grade of the disease, namely, slight decrease was noted in 4 cases of early unilateral nephrotuberculosis and lowest figure (0.11 mg%) was noted on 3 cases of late stage of nephrotuberculosis.

2) By 100mg subcutaneous injection of vitamin C, 24 cases of nephrotuberculosis revealed only 0.24mg% increase compared with 0.33mg% increase of 9 cases of control on average. This degree was also parallel to the severity of the disease, and also in the disease, the peak of increases was revealed after 3 hours of the injection, all through the stage of the disease. however, in controls peak of that was 1 hours after the injection.

3) In 22 cases of nephrotuberculosis, vitamin C concentration of serum in arteria and vena renalis, both revealed the decrease parallel to the progress of the disease, and arterial serum revealed a little higher concentration than venous blood(0.06mg%) and its amount was most remarkable (0.11mg%) in the later stage of the disease and early of them placed in between (0.05mg%).

4) In progressed stage a amount of vitamin C in the blood was consumed in the spot of the disease and moderate of them in the early stage, and in the later stage almost all of the cells lost their function due to necrosis.

(D) Vitamin C in kidney tissue :

1) By the nephrectomized tissue, the following results were observed: In the non-diseased part, rich concentration was noted in the cortex (2.66mg%) than medulla (2.15 mg%). And in the medulla in the laterale zone contained more (2.42mg%) than medial zone 1.88mg%).

2) Tuberculum and fresh small cavity revealed high concentration of vitamin C compared that of cortex (3.80mg% and 3.20mg% respectively) and old large cavity showed low concentration of vitamin C than medulla of non-diseased part And concent of cavity revealed very low concentration (0.12mg%) or none.

3) By above mentioned facts, in the relatively early progressive part consumption of vitamin C was large and in the later necrosis stage low consumption of vitamin C was revealed.

(本論文の要旨は昭和27年4月第40回日本泌尿器科学會總會に於て報告した.)

(1) 緒 言

1927年 Szent-György が Heuxronsäure となすけた強力な還元性を有する物質を純結晶として抽出に成功し、1932年に至りこのものがビタミンCと同一物質なる事が證明され、同年 Tillman, Harris u. Ray 等により定量法の發見以來ビタミンCの研究は各方面に互り長足の進歩を遂げた。結核とビタミンCとの關係に就いても幾多の論文が見られ、とくに肺結核とビタミンCに関する研究は多數あるが腎結核に就いての研究業績は殆んどなく、且つ系統的な研究は全く見當らないので私は腎結核に於けるビタミンCを皮内、尿、血清、腎組織に就いて定性又は定量して結核腎とビタミンCの關係を追求した。

Rotter(1937)が 2-6.Dichlorphenol-Indophenol 色素溶液を皮注し、その青色斑の脱色される速度により、生體內ビタミンCを定性的に判定し得ると發表以來、多數の追試により生體中のビタミンC含有量と平行する事が認められた。Beck, Krieger は尿、Portony, Wilkinson は血清、重松は各臓器に就いてこれらの量と反應時間とが或る程度平行状態にある事を確めた。依つて私は本反應を腎結核に試みた成績に就いて考究して見た。

(2) 實驗方法

A) 實驗材料

健康成人男10, 女10, 16~23歳計20名, 腎結核男15, 女16, 16~43歳計31名に就いて實驗を行つた。

實施するに當り實驗前はビタミンCを多量に含有する食物を一切禁じ、大體食餌を一定にして1週間後に早朝空腹時3日間の平均値を求めた。實驗終了までは常に絶對安靜を保たしめた。疾患例では總て腎以外の結核、腸障礙、發熱、疲勞、月經時、妊婦及び授乳中、出血性諸疾患、化膿性疾患、色素異常を伴う皮膚疾患等盡く除外した症例に就いて實驗したものであり、更に多量の發汗を伴う嚴暑時を避け秋より冬にかけて實驗を行つた。

B) 實驗方法

(イ) 試薬: このものゝ調製に當つては濃度が最も重要であり、Rotter 自身は N/400として實驗し、この濃度では本邦に於て追試せる成績では數十分となつており實驗に不便を感じるので、余の場合は Portoney, Wilkinson, 久保田の方法により且つ山添の精製法に據つて、Hoffman La Roche Co. A.G. Basel (Schweiz)のビタミンC定量用の Indophenol 色素粉末(1 Tab. entspricht 1mg 1-Ascorbinsäure) 4mg を生理的食鹽水 4.9cc に溶解し、濾過滅菌して 40mg%溶液を調製實驗した。1週間に1回本邦製アスコルビン酸(Vitacimin田

邊製)で力價を補正し、又色素液は常に冷暗所に貯えた。濾過及び滅菌の際にしばしば力價の減量のある爲め多量の溶液を調製し力價検定を度々行うようにした。

(ロ) 實施方法: Rotterは注射量を特に指示せず單に直形2mmの發斑を作つており、又鈴木、益澤、長野等は0.01ccを皮内注射しているが余は重松、加藤、本間等に倣いツベルクリン用の注射器で0.1ccを皮注した。原則として前膊2個所注射し、二つの平均値をとつた。同一人に反覆實施する際には前回注射部位を避けた。勿論注射部位の摩擦は固く禁じた。脱色時間の判定は分單位とした。判定の際には軽く皮膚を緊張させ硝子スパーテルをあて眞上より判定した。注射針のさゝつた部が暗青紫色點として時に長く残る事もあつたがこの部分は算定していない。

(3) 豫備及び對照試験

(イ) 豫備試験

1000倍メチレン青滅菌水溶液0.1ccを皮注し、色素の脱色時間を2-6D.I.色素液のそれと比較し

第 1 表

症例	性	年 齡	2-6D.I. 色素 脱色時間(分)	メチレン青色素 脱色時間(時)
1	♂	26	17	12
2	♀	20	21	7
3	♀	19	18	11
4	♂	27	19	14
5	♀	29	27	8
6	♂	24	14	16
7	♀	18	11	17
平 均 値			15.6	13.8

第 2 表

健 康 男 子			健 康 女 子	
症 例	年齢	脱色時間(分)	年齢	脱色時間(分)
1	24	19	19	18
2	25	24	20	21
3	26	18	24	23
4	24	23	19	17
5	25	17	17	16
6	18	16	18	17
7	21	22	22	20
8	32	17	24	20
9	19	25	19	15
10	20	18	18	14
平 均 値				19.7
				17.5

た成績が第1表である。

メチレン青では7例の平均が13.8時間であるに反して2-6D.I.溶液は7例の平均15.6分で、メチレン青では單に皮内より完全に吸収されるに要した時間である事を示した。

(ロ) 對照試験

成人健康男(18~26歳, 10例)の成績は16~24, 平均19.7分を示し、同様女(19~24歳, 10例)では14~23, 平均17.5分を示し女が2.2分短かつた。全20例の平均は14~24, 18.6分を示した。この成績はRotterの5~10分, Beck, Kriegerの10~15分に比しては大きいが、本邦では重松の21分, 伊藤の21.8分, 本間の20~25分と大差はなかつた。

小 括

1) 2-6D.I.色素の40mg%溶液0.1ccを皮内注射したが、試薬は常に濃度を補正し、實驗に際しては食事、運動、疲勞など色々の條件に左右されるので、早朝空腹時を選び條件を可及的同一にして行つた。

2) 男3名, 女4名に1000倍メチレン青0.1ccを皮内注射し、その脱色時間を測定するに7~17, 平均13.8時間を示し、2-6D.I.色素液の脱色時間とは著しい差があり、メチレン青では皮内より完全に吸収されるに要した時間である事を示した。

3) 成人健康男(10例, 18~26歳)の2-6D.I.脱色時間は16~24, 平均19.7分を示し、同様女(10例, 19~24歳)の14~23, 平均17.5分より僅かに遅れていたが大差なく、全20例の平均値は18.6分を示した。

(4) 實驗成績

ビエログラムによる病變の分類は志賀氏の著書によつた。即ち初期は1個乃至2個の腎盞の不鮮明像及び輕度の缺損、崩壊像を呈したもので、完成期とは明かな崩壊像及び空洞性病像を認めたもので、末期は缺損、崩壊像が甚しく又多數の空洞重疊した像を呈したものである。

A) 單側腎結核(第3表)

22例(16~43歳, 男12, 女10)の實驗成績は術前の脱色時間は18~46, 平均29.6分で對照に比し

第 3 表 單 側 腎 結 核

症例	性	年齢	病 期	2-6.D.I. 色素脱色時間(分)				短縮率(+) 延長率(-) (%)	備 考
				術 前	術 後				
					10 日	20 日	30 日		
1	♂	25	完	27	25	26	24	+11.1	(最後17日目測定)
2	♂	18	完	29	31		23	+20.7	
3	♂	32	初	26	27	24	25	+ 3.9	
4	♀	26	完	22	24	21	20	+10	
5	♂	24	初	28	27	28	31	-10.7	
6	♀	39	完	37	39	32	34	+ 8.0	
7	♂	38	未	39	42	46	48	-23.5	33日目死亡 腸瘻形成
8	♂	35	完	40	41	46	46	-15.5	
9	♀	34	完	42	38	39	43	- 2.4	
10	♂	19	初	24	25	26	28	- 9.6	
11	♀	21	完	21	22		23	+ 9.1	16日目最後の測定 瘻孔形成
12	♀	35	未	46	44	45	48	- 4.3	
13	♀	16	初	25	22	21	22	+12.0	
14	♀	29	未	37	38	34	35	+ 5.0	
15	♀	40	初	29	34	30	27	+ 6.7	
16	♀	32	完	28	27	26	24	+14.3	
17	♂	19	未	31	33	29	25	+19.3	
18	♂	32	初	18	23	19	18	—	
19	♂	35	初	26	24	23	22	+15.3	瘻孔形成 瘻孔形成、再手術
20	♂	43	完	21	23	20	24	-14.2	
21	♂	22	完	24	27	34	28	-16.6	
22	♂	28	完	25	22	23	20	+20.0	
平 均 値				29.6	30.4	27.6	25.4	+ 8.6	

36.7%の遅延を示し、而して術前の反応時間を病期別に見ると、初期7例18~28、平均25.4分で對照に比し6.8分遅延し、No. 18を除き他は總て對照値より遅延を示した。完成期11例では21~42、平均値は32.3分を示し、初期より更に6.9分の遅延が認められ、且つ總ての例が對照閾より遅延を示し、更に末期では4例全部對照値より著しい遅延を示し、31~46、平均37.2分であつた。

腎切除後の變化を見るに全般的には術後10日目に極く僅かに遅延を示したが、20日目には2.0分短縮し、30日後には4.2分短縮した。個々の例に就いて見ると経過良好な4例(No.12, 4, 6, 19)は總て10%以上の短縮率を示したに反して死亡(No. 7), 瘻孔形成(No.8, 12, 20, 21)例では逆に遅延し、4.3~23.5、平均14.6%の延長率を示した。又一般に経過不良例では術前の反應時間もNo.7, 8, 13に見る如く夫々39, 40, 46分と著しい延長が見られた。

B) 兩側腎結核(第4表)

第4表 兩側腎結核

症 例	性	年 齡	病 期	2-6.D.I. 色素脱色時間(分)				短縮率(+) 延長率(-) (%)	備考
				入院時	10日	20日	30日		
1	♀	29	初 完	38	35	27	36	+ 5.0	
2	♂	26	未 完	42	44	42	44	- 4.9	
3	♀	29	初 初	31	29	34	32	- 3.6	
4	♀	28	完 初	37	40	52	56	-17.2	死亡
5	♀	27	初 初	29	28	24	26	+ 4.6	
6	♂	31	初 初	26	22	27	29	- 3.7	
7	♀	21	初 完	27	24	26	26	+ 4.6	
8	♀	27	未 完	40	37	44	48	-20.0	死亡
9	♂	29	未 完	43	42	38	36	+13.6	
				37.2	34.7	27.5	39.2	- 6.2	

9例(21~31歳、男3、女6)の實驗成績は入院時の脱色時間は26~43分で總て健康値より著しい

遅延を示し、平均37.2分で健康成人値は勿論單側値(平均29.6分)より更に7.6分の延長が認められた。更に病期別に検討して見るに兩側とも初期病變を有する3例(No. 3, 5, 6)は26~31分、平均28.6分で單側のみ初期の値(25.4分)より更に遅延を示し、初期+完成期3例(No.1, 4, 7)では27~38, 平均32.6分で初期のみの例より更に4.2分延長を示し、更に單側の完成期の値(32.3分)より僅かに遅延していた。一側完成期他側末期3例(No. 2, 8, 9)は最も著しい遅延を示し、夫々42, 40, 43分と總て40分以上でその平均は41.6分であり單側の末期の値(37.2分)よりも更に遅延し、高度の病變を有するもの程遅延が著しかった。死の轉歸をとつた2例(No.4, 8)は入院時既に37, 40と遅延し、死亡前既に17.2, 20.0%と甚しい延長率が見られた。

小 括

1) 成人單側腎結核(22例, 男12, 女10, 16~43歳)では18~46, 平均29.6分を示し、健康成人値(平均18.6分)より著しく遅延し、病期別には初期(7例)では18~28, 平均25.4分であつたが、完成期(11例)になると22~42, 平均32.3分を示し、更に末期(4例)では31~46, 平均37.2分となり、病變の進むに従ひ明に脱色時間の遅延を示していた。即ち病期の進むに連れて體內ビタミンCの不飽和度が高度になる事を物語っている。

2) 成人兩側腎結核(9例, 男3, 女6, 21~31歳)では26~43, 平均37.2分を示し、單側腎結核の際より更にかなり遅延し、その程度は兩腎の病變度に大體平行し、一腎完成期他腎末期(3例)の如きは40~43, 平均41.6分を示していた。

3) 單側腎結核では全22例に腎切除術を行つたが、術後10日には8例, 20日には13例, 1ヵ月後には18例が術前に比し短縮し、之等の例は何れも良好な経過を採つたものであるが、短縮の見られなかつた残り4例は何れも不良の経過(術創の化膿, 瘻孔形成, 瘻孔形成, 死亡等)を採つた。

(5) 總括並びに考按

以上腎結核に Rotter 皮内反應を試みたが、次にその成績を總括すると共に二, 三考按を試みよう

と思う。

1) Rotter 皮内反應が單に皮内より吸収されて脱色するものでない事は1000倍メチレン靑液が皮内注射後13.8時間の脱色時間を要したに反し, 40 mg%インドフェノール溶液では15.6分という大きな差を示した事より明で、これは皮内に存在する還元型物質によるもので、その主役は還元型ビタミンCであろう。皮内組織中のビタミンCの存在に就いては多くの研究者により現在では疑う餘地はないし、又體內ビタミンC量との關係に就いても Portoney, Wilkinson は血清, Beck, Krieger は尿, 重松は各臓器の量と大體平行關係にある事を明かにしている。

2) 對照として健康人男(18~32歳)10例, 女(17~24歳)10例に試み、男19.7分, 女17.5分, 平均18.6分を示し、性別では僅かに男が遅延度が高かつたが著しい差は見られない。男女20例の平均は18.6分で、Rotter は5~10分を Portoney, Wilkinson は血清値と比較しつゝ5分前後を完全飽和値としたが、私の成績はこれらに比しはるかに長い時間を要したのは人種的な差異、攝取食物、試薬の濃度、注射量の相異に影響されるものと思う。本邦の文獻を見るに重松の21分、伊藤の21.8分、本間の20~25分を夫々正常値としているが、私の成績はこれら本邦の成績に比して稍々低値であつた。

3) 病期別に觀察すると反應時間は初期、完成期、末期の順に遅延を示し、兩側の場合にも一側に高度の病期を有する例はやはり遅延していた。最も著しい延長を示したものは完成期+末期例の41.6分で健康値より23分も遅れていた事を認めた。更に腎切除術後不良の経過をとつた例では術前既に著しい遅延を示し、體中ビタミンCが感染防禦、肉芽組織の形成促進に影響を及ぼすものである事を認めた。

一般に炎症性疾患の際ビタミンCの消費が促進され、體內不飽和の状態を來たすといわれているが、腎結核に於ても本實驗結果より同一の事を認め、且つ腎の病變度にも大體平行する事が認められた。

(6) 結 語

健康成人20例(男18~26歳, 10, 女19~24歳, 10), 成人腎結核31例(單側腎男12, 女10, 16~43歳, 兩側腎男3, 女6, 21~31歳)に Rotter 皮内反應を試み次の結果を得た.

(1) 男は16~24, 平均19.7分, 女14~23, 平均17.5分より僅かに遅れ性別に大差なく, 全20例の平均値は18.6分であつた.

(2) 單側腎では18~46, 平均29.6分を示し健康値より著しく遅延し, 病期別に初期, 完成期,

末期夫々25.4, 32.3, 37.2分で病變の進むに連れて體內ビタミンCの不飽和度が高度になる事を認めた.

(3) 兩側腎では26~43, 平均37.2分で單側腎より更に遅延し, その程度は兩腎の病變度到大體平行していた.

(4) 腎剔除術後良好の経過をとつたものは殆んど短縮し, 遅延したものには不良の経過を採つたものに多かつた.

(文獻は第4篇に譲る.)