肺結核患者血中メチオニン量について (第4報)

The Studies on the Methionine in Serum of the
Patients of Pulmonary Tuberculosis

IV. 肺切除術前後の肝臓機能との関連

IV. Relation between the Methionine Contents and the
Liver Functions after Lobectomy

(昭和31年9月20日受理)

横 田 英 夫
(Hideo Yokota)

I. 緒 言

昭和28年以降、国立東京療養所入所中の肺結核患者について、血中メチオニン量(以下Mと略記)を測定し、血清蛋白水解物中総M量は、病状・年齢・性別には関係なく、血清総蛋白量と一定の相関関係を有することを明らかにした¹⁾。更に引続き血清遊離M量を測定し、病状安定せる肺結核患者19例、活動性肺結核患者22例では、何れも健康人正常値に比し有意の増加を認めたが、両群の間には有意差を認めなかつたことを報告した²⁾。この理由として結核患者に合併する肝機能障害が最も大きく影響して居るものと推測されたので、今回は

肺結核手術前後の血清遊離M量の変動を測定し、同時に測定した肝機能検査との関連を中心として検討を加えた。

II. 被検者並びに実験方法

1) 表1.に示すとおり肺切除術を受けた18例の肺結核患者について、術前、術後3日目、7日目、3週目、2カ月目に肝機能検査を施行すると共に、血清遊離M量を定量した。

2) 採血は早朝空腹時静脈より行い、血清を分離し、ウラニール醋酸により除蛋白を行い、Bioassay法により遊離メチオニン定量を行った。

表 1. 症 例

	氏	名	性	年 齡	手 術 名	出 血 量	輸 血 量	備	考
1	野	○	♂	30	右上葉切除	337 ml	1800 ml	切除後成形術施行	
2	尾	○	♂	27	左上区域切除	335	1200	血清肝炎併発	
3	渡	○	♂	27	左上区切	382	1600	3 週後気管支瘻閉鎖術	
4	佐	○	♂	29	左剥皮術	178.5	2200		
5	梅	○	♂	24	左上区切	307	1000	血清肝炎	
6	島	○	♂	22	右上切+剥皮術	593	2400	血清肝炎	
7	大	○	♂	31	右上切	428	1000	切除後成形術	
8	○	本	♂	44	左上区切	693	1600	切除後成形術	
9	伊	○	♀	31	右上切	820	1800	切除後成形術	
10	山	○	♂	22	右上区切	164.5	1400	血清肝炎	
11	堀	○	♂	32	左上区切	277	1000	切除後成形術血清肝炎	
12	深	○	♂	44	左上切	1330	2600	切除後成形術	
13	野	○	♂	31	右上切	373	1600	切除後成形術血清肝炎	
14	金	○	♀	25	左上区切	228	1400		
15	菱	○	♂	24	右上区切	139	800		
16	小	○	♂	40	左上区切	823	2400	切除後成形術	
17	内	○	♀	46	右上切	64	800	切除後成形術	
18	○	口	♀	25	左全肺	1666	2600	切除後成形術	

3) Bioassay 法, *L. mesenteroides* P-60 を使用菌株として 37 C, 72 時間培養を行い^{1/20} N. NaOH で生成乳酸量の滴定を行った。

4) 肝機能検査としては患者血清について, 血清黄疸指数, B. S. P. 試験, C. C. F. 試験, カドミウム反応, 高田反応等を施行した。

III. 実 験 成 績

1) 胸廓成形術或いは肺切除術後, 肝機能障害を来すことは, 多くの報告^{14, 15, 16)}によつて明らかであるが, 手術直後が最も甚だしく, 3~4 週間で次第に正常に復帰すると言われて居る。今回の成績によれば, 術後 2 カ月以降は血清肝炎を合併するものが少くないので, 術後 3 週目迄の成績について考察を加えることとした。全 18 例中 7 日目の B. S. P. 検査直後, 悪感戦慄を以て発熱した第 17 症例と, 術後 3 日目の血中 M 量が異常に低い値を示した第 18 症例は別に論ずることとする。

以上の 2 症例を除いた全 16 例の平均は表 2. に示すとおり, B. S. P. 値は 3.4, 9.3, 8.8, 6.7% (数字は術前,

術後 3 日目, 7 日目, 3 週目の各平均値を示す。以下同じ) であつた。血清総蛋白量は, 大量の出血及び大量の輸液が行われるために, 術後著しい低下を来し, 7.7, 6.8, 7.1, 7.6 g/dl で 3 週目には殆んど術前に復帰するのが認められた。之に反し血中 M 量は術後増量し, 4.9, 6.6, 6.1, 4.2 γ /ml で 3 週目には同様に正常に復帰するのを認めた。

2) B. S. P. 値の増減と, 血中 M 量の増減の相関を一層明らかにするために, 術後の肝障害が比較的軽度で, 術後 7 日目に正常化の傾向を示した症例 (第 1 群) と, 7 日目尙増悪して術前値に比して異常に高い値を示した症例 (第 2 群) に大別して成績を比較すると, 表 2. 図 1. のとおり, 第 1 群 8 例の B. S. P. 値平均は, 4.1, 9.9, 6.0, 5.6% と順調に正常化の傾向を示し, 之と平行して血中 M 量も, 4.2, 6.8, 5.3, 4.5 γ /ml と正常に復帰した。之に反して第 2 群 8 例では, B. S. P. 値は 2.6, 8.8, 11.5, 7.4% と 7 日目尙増悪し, 3 週目で正常化の傾向を手にしたが, 血中 M 量は 5.5, 6.5, 7.0, 4.0 γ /ml と之とほぼ平行して変動した。以上の結果から肺切除術後の肝障

表 2. 実 験 成 績

		B. S. P. 値				血 中 M 量				血 清 総 蛋 白 量			
		前	3 日	7 日	3 週	前	3 日	7 日	3 週	前	3 日	7 日	3 週
第 1 群	1	3	13	3	8%	2.7	4.9	3.9	4.6 γ /ml	7.7	7.2	6.4	7.8 g/dl
	2	0	3	3	3	3.4	5.2	4.1	3.8	7.4	6.4	6.4	7.7
	3	0	8	6		3.7	6.8	2.5		7.8	6.1	6.4	
	4	3	8	6	10	4.2	5.8	7.2	4.4	7.4	6.6	6.9	7.1
	5	3	6	6	5	6.3	10.1	8.6	5.1	7.7	6.5	7.6	7.0
	6	7	8	8	25*	4.4	6.4	3.7	5.5	7.4	6.7	6.8	7.1
	7	11	13	8	8*	4.9	9.4	8.3	8.8	7.2	6.4	7.3	7.6
	8	6	20	8	2	3.9	5.4	4.4	4.7	9.4	7.0	6.7	7.5
	平均	4.1	9.9	6.0	5.6	4.2	6.8	5.3	4.5	7.8	6.6	6.8	7.4
第 2 群	9	3	8	8	10	5.3	8.3	6.1	3.4	7.1	6.2	7.0	8.4
	10	3	8	8	8	7.7	7.0	10.0	3.4	7.4	6.9	8.3	7.2
	11	0	2	13	8	6.6	6.1	6.2	3.4	7.8	7.8	8.0	7.6
	12	3	15	15		5.4	6.3	7.5		8.4	7.0	7.0	
	13	1	8	15	8	4.6	5.7	7.2	4.2	7.7	7.0	7.2	7.9
	14	1	11	10	4	4.3	5.3	5.8	4.4	7.4	7.0	7.2	7.9
	15	1	5.5	10	7	4.7	5.3	7.1	5.3	8.1	6.4	7.1	7.4
	16	9	13	13	7	5.4	7.9	5.8	3.7	7.4	7.0	7.0	7.6
	平均	2.6	8.8	11.5	7.4	5.5	6.5	7.0	4.0	7.7	6.9	7.5	7.7
平 均		3.4	9.3	8.8	6.7	4.9	6.6	6.1	4.2	7.7	6.8	7.1	7.6
	17	3	15	15	8	3.2	8.3	16.1	4.9	7.7	7.7	8.0	8.4
	18	3	10	15	15	6.6	1.4	6.6	4.2	7.4	6.8	7.9	8.6

* 発熱, 血痰持続せる例

図 1. 肺切除術前後の B. S. P 値と血中 M 量の推移

害の程度と、血中M量の増減は極めてよく一致して変化すると結論出来る。

3) 以上 18 例の手術患者中より、術後 2 カ月余を経

て、血清肝炎患者（内 2 例は無黄疸性）が 6 例発生した。

この中の 4 例（第 5, 6, 10, 13, 症例）について経過を

示せば表 3. のとおりであつて、手術直後一過性に血中M

表 3. 血清肝炎発病と血中M量の変動

		血中M量	B.S.P.	黄疸指数	C.C.F.	備 考
第 5 症例	術 前	6.37/ml	3%	6	- 卅	
	術後 3 日	10.1	6	4	- -	
	7 日	8.6	6	3	- 卅	
	3 週	5.1	5	5	- 卅	
	2 月	7.7	60	12.5	- 卅	黄疸出現
	3 月半	6.0	12	5	- 卅	症状軽快
	6 月	4.9	5	4	- -	
第 6 症例	術 前	4.4	7	4	+ 卅	
	3 日	6.4	8	4	- 卅	
	7 日	3.7	8	5	- 卅	
	3 週	5.5	25	4	- 卅	発熱血痰持続
	4 月	5.5	19	5	- -	術後 2 月黄疸出現、4 月目黄疸消失
第 10 症例	術 前	7.7	3	4	- -	
	3 日	7.0	8	5	- -	
	7 日	10.0	8	5	- -	
	3 週	3.4	8	5	- 卅	
	1 月半	6.2	15	6	+ 卅	無黄疸性血清肝炎、食思不振
	2 月	4.6	15	4	- 卅	症状軽快
第 13 症例	術 前	4.6	1	5	- -	
	3 日	5.7	8	5	- -	
	7 日	7.2	15	5	- 卅	
	3 週	4.2	8	5	- -	
	2 月	6.1	18	5	- 卅	無黄疸性血清肝炎、食思不振

図 2. 血清肝炎の1例 (第5症例)

量の増量を認め、3週目には略々正常に復帰したにもかかわらず、2ヵ月後 B.S.P. 値の上昇と共に黄疸出現し、同時に血中M量の増量を認めた。特に第5症例では3ヵ月半、6ヵ月後、次第に肝機能が正常化するに伴い、M量も正常に復帰した。

この他第6、第7症例は、術後3週目に B.S.P. 値の上昇を示したが、これは血清肝炎によるものではなくて、術後3週目に至つても尙解熱せず、高熱血痰が持続し、

気管支膿の形成が疑われる状態であつたために肝機能障害を来し、B.S.P. 値の上昇と共に血中M量も又増量したものと考えられる。

4) 昭和30年1月以降、東京療養所入所中の肺結核患者に発生した血清肝炎及びピラジナマイドによる肝障害患者中、血中M量を測定し得た13例の平均は、表4. のとおり 8.56 γ /ml で、正常値に比し明らかに有意の増加を認めた。

表 4. 血清肝炎及び PZA* 肝障害時の血中メチオニン量

氏名	性	年齢	血中 M 量	B. S. P.	C. C. F.	黄疸指数	カドミウム反応	
血清肝炎	白尾山堀倉島菅関	○ ♀	26	6.8 γ /ml	40%	- 卅	13	
		○ ♂	27	3.3	60	卅 卅	18	
		○ ♂	22	6.2	15	十 卅	6	
		○ ♂	32	3.9	22	十 卅	9	
		○ ♀	19	3.9	25	- 卅	5	
		○ ♂	22	5.5	20	- -	5	
		○ ♂	24	9.3	60		45	
		♂	26	6.3	25		12	- 卅
PZAによる肝障害	荒石須林伊	○ ♂	60	6.7	60	- 卅	26	十 十 十 十 卅
		○ ♀	28	5.8	60	十 卅	6	
		○ ♀	21	5.9	60	十 卅	5	
		○ ♂	32	7.4	100	卅 卅	30	
		○ ♂		40.3	40		70	
平均			8.56					

*ピラジナマイド

IV. 総括並びに考察

肺結核手術後の肝機能障害については多くの報告があり、術後3乃至7日目最高に達し、3乃至4週目では術前値に復帰するといわれる。佐藤⁶⁾は剝皮術、肺切除術、胸成術等合計143例について、術前、術中、術直後、1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28日、3ヵ月目に肝機能検査を行つたところ、B.S.P. 値は術直後が最高で、第1病日、3病日と次第に減少し、2乃至3週では術前値に復帰し、3乃至6ヵ月では更に好転して、健康値に近づいたと報告して居る。又広田⁹⁾は肺区域切除術の方が肺葉切除術に比べ、肝機能に及ぼす影響が大であり、その回復も区域切除では2乃至4週後、肺葉切除では2週後であり、前者は後者より回復が遅いと述べて居る。

肺結核手術後肝機能障害を起す原因としては、大量の出血のため循環血液量が減少し、肝流血量の減少することと、急激な呼吸面積の減少によつて動脈血酸素飽和度が低下し、肝の酸素欠乏をひき起すためと言われる。特に出血量が肝機能障害の程度と密接な関連をもつとの報告もあるが、私の例では手術の種類、出血量の多寡と肝障害の程度との間には相関関係は認められなかつた。

私の測定した18例の患者では、術後3日乃至7日目B.S.P. 値は最高に達し、3週目には次第に正常値に復帰するのが観察されたが、血清総蛋白量、並びに血清M量の回復は一層速かで、3週目には殆んど術前値に復した。

血清M量は手術直後かなり著明に増量し、術前値に比し平均1.7 γ /mlの増量を示した。之等の変動は同時に測定した肝機能検査成績と比較的よく平行して増減するのを認めたが、これらも術後の肝障害に基づく二次的の現象と見なすほかに、Stress時の生体反応をも考慮に入れなければならない。Stress時の蛋白アミノ酸代謝については、Selye,⁷⁾ Moore⁸⁾等によれば、侵襲後N平衡は負となり大量のNが尿中に排泄され、血中アミノ酸濃度は増量し、尿中にも多量のアミノ酸が失われると言われる。

又手術前後のアミノ酸代謝に関しては、石原⁹⁾等は肺結核患者1日尿の尿中遊離アミノ酸を一次元、二次元ベークトグラフイーで分析し、胸成術の影響としては、強度のStressの結果として始め尿中アミノ酸の減少、ペプチド尿の増強、次いで2乃至3日以後の著しいアミノ酸の排泄増加を報告して居る。又伊藤¹⁰⁾等は胸成術前後の血清遊離アルギニン量について、術後第1週は著明に減少し、第2週目には極度に増量し3乃至6週迄は多少の増減を示すという。

先に特異の症例として除外した第17症例は、術後の

経過は極めて順調に経過したにもかかわらず、術後7日目のB.S.P. 検査時、悪感戦慄と共に38.6°Cの発熱を来したためか、血清M量は16.1 γ /mlと著しい増量を見たものであり、Stress時の血中M量の態度を如実に示して居るものと考えられる。次に第18症例は術後3日目の血清M量が極めて低い値を示したために特異の例として除外したが、本症例は手術時間は5時間にわたり、出血量も1666ml、輸血量は2600mlに及び左側全肺切除術を受けたものであつて、手術侵襲が極めて大きかつたために、石原、伊藤等の報告して居る手術直後のアミノ酸減少期が、遅れて表われたものかも知れない。

以上述べたように、手術直後の血清M量の変動はStress時の変動としても理解されるが、その後のM量の増減は肝機能障害の程度と極めてよく一致して、両者の間に平行関係を認めた。このことは表2、図1のとおり、肝障害の程度によつて2群に大別して観察すれば一層明らかである。更にこの中血清肝炎を併発した4例では、術後いつたん正常化した血中M量が、肝炎発病と共に再び増量し、黄疸消失し肝機能の回復するに伴い正常値に戻るのを観察した。この他血清肝炎及びビリジナミドによる肝障害患者13例について血清M量を測定したところ、平均8.56 γ /mlで明らかに正常値に比し有意の増加を認めた。

肝臓は蛋白アミノ酸代謝を司る最も主要な器官であり、急性黄色肝萎縮症ではチロジン、ロイシン等難溶性アミノ酸が多量に尿中に排泄されるのは周知の事実である。又Schreier¹¹⁾は重症肝炎、或いは肝硬変症の末期、即ち肝臓が慢性且つ高度の変化を蒙る場合、血清M量は特異的に増加すると報告して居る。我々の測定結果からも血清M量は肝機能障害と密接な関連を有し、肝障害時に増量するのを認めた。

V. 結 論

1) 国立東京療養所に於いて肺切除術を施行された肺結核患者18例について、手術前後にわたり肝機能検査を施行し、同時に血清M量を測定した。

2) 手術後全例肝機能障害を認めたが、血清M量は手術直後増量を示し、術前に比し平均約1.7 γ /mlの増加を見た。

3) 之等の患者を手術後の肝機能障害の程度により2群に大別して考察した結果と、血清肝炎を併発した症例についての観察の結果から、血清M量は肝機能障害とかなり密接に平行して増減するのを認めた。

4) 昭和30年1月以降血清肝炎に罹患した患者及びビリジナミド服用による肝障害患者中13例について血清M量を測定したところ、平均約8.56 γ /mlで正常値

に比し有意の増加を認めた。

5) 以上の結果から血清M量は、Stress 時並びに肝臓機能障害時に増量すると考えられる。

稿を終るにあたり御指導御校閲いただいた東京大学島蘭教授、当療養所 砂原所長、国立栄養研究所 田村盈之輔博士、ならびに当医局矢戸技官の御協力に深甚の謝意を表する。

(尙本論文の要旨は昭和 31 年 5 月、第 10 回栄養食糧学会において発表した)

文 献

- 1) 横田：栄養と食糧誌 8 巻 213 (1956)
- 2) 横田：栄養と食糧誌 8 巻 235 (1956)
- 3) 広田：胸部外科 7 巻 219 (1954)

- 4) 桃井：同上誌 3 巻 60 (1950)
- 5) 吉村：同上誌 4 巻 44 (1951)
- 6) 佐藤：日本胸部外科誌 4 巻 193 (1956)
- 7) H. Selye: The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Acta. Inc. Med. Publ. Montreal (1950)
- 8) F. D. Moore & M. R. Ball.: The Metabolic Responseto Surgery. C. C. Thomas, Springfield (1952)
- 9) 石原他：医学と生物学 29, 50 (1953)
- 10) 伊藤他：臨床外科 8 巻 362 (1953)
- 11) K. Schreier: Deutsche Med. Wschr. 76 Nr 26 (1951)

(国立東京療養所)

粉 乳 食 と 糖 質 添 加

離乳期の雄ネズミに、ビタミンおよび稀有塩類を補充した全粉乳食と、これに糖質を添加した食餌を与えて、生長、体成分、水分摂取制限の影響を調べた。

全粉乳食と粉乳^{2/3}+糖質(ブドウ糖、蔗糖、dextrin または澱粉)^{1/3}添加食ともネズミの生長も健康状態も同様に良好であつた。水分の摂取は糖質添加食の方が少い。動物体の脂質の含量は糖質添加食の方が多く、蛋白質含量は同じだ、乳糖^{1/3}+粉乳食^{2/3}ではネズミの生長が悪い(乳糖含量が多く下痢を来す)。粉乳に糖質を加えることは、水の必要量と腎臓および内分泌腺への

負担をへらす。

次に全粉乳食と澱粉添加食とで水分投与を 80%, 60% に制限した成績をみると、澱粉添加食では全乳食に比し、体重の増加度の減少割合が少く、食物の摂取量の減少度も少く、体脂質の沈着がより多く、腎臓や副腎の肥大の程度は軽い。

Effect of adding carbohydrate to milk diets I. Growth and body Composition. II. Water restriction. H. P. Sarett and L. P. Snipper. J. Nutr. 58, 529, 543 (1956) (野崎 幸久)

食 餌 と 血 清 中 の コ レ ス テ リ ン 量

Minnesota や Sardinia 島等に於て、食餌中のコレステリン量と血清コレステリン量との関係や食餌中のコレステリンを増減して血清コレステリン量の変化を調べたが、成人男子では、血清コレステリンは自然食の範囲では食餌中コレステリン量とは無関係であつた。

小児、幼児、婦人でも同様であると考えられると。

Diet and serum cholesterol in man: Lack of effect of dietary cholesterol A. Keys J. T. Anderson, O. Mickelsen, S. F. Adelson and F. Fidanza. J. Nutr. 59, 39 (1956)

(野崎 幸久)