

## 原 著

## 結核化学療法中にみられた糖代謝異常

佐 藤 俊 夫

信州大学医学部第一内科学教室 (主任: 戸塚忠政教授)

GLUCOSE METABOLISM ABNORMALITY  
DURING THE COURSE OF ANTITUBERCULOUS  
CHEMOTHERAPY

Toshio SATO

Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. T. Tozuka)Key words: 結核化学療法 (antituberculous chemotherapy), ブドウ糖負荷試験 (glucose tolerance test), insulin like activity (I.L.A.), vitamin B<sub>6</sub>

## 緒 言

肺結核と糖尿病との相互関係に関しては、以前から多数の研究者達の注目を集め、多くの論文が発表されてきた。

著者の教室においても結核患者にしばしば糖尿病が合併する例が経験され、また入院当初は全く正常血糖値を示していた患者が、結核化学療法を続けているうちに、比較的短期間中に糖尿病と診断しうる血糖値を示してくる例を経験した。そこで結核化学療法が何等かの原因となり、血糖値を上昇させるのでないかと考え、入院結核患者に対し定期的に血糖検査、Insuline Like Activity (以下ILAと略す) の測定、尿糖検査を施行し、その成因に関し若干の見解を得たので報告する。

## 対象および方法

対象としたのは昭和40年1月1日から昭和41年12月31日まで戸塚内科結核病棟において結核化学療法を行なった結核患者のうち、著者の検査対象として検査可能であった63例であり、男45名、女18名。その年齢構成は17才~67才、平均42才であった。

## 方 法

I 尿糖 Lilly 社の Testape を使用し血糖採血時に採尿し判定した。

II 血糖 検査前の晩、夕食後から患者を絶食にし、翌朝9時から50g G.T.T. を施行した。血

液は耳朶血を使用し、空腹時およびブドウ糖負荷後1時間、2時間、3時間目に採血した。血糖値の測定はHoffman法のAutoanalyser変法により行なった。同法による空腹時正常値は70~100mg/dlであり、Hagedron-Jensen法のそれは80~120mg/dlであり、Somogyi-Nelson法のそれは60~110mg/dlであり、著者の方法はHagedron-Jensen法に比し2~3%低目に出る。

## III ILA

ILA測定に使用する血清は血糖採血時に肘静脈より採血した血液を遠心分離器で分離した。ILAの測定法はin Vitro Bioassay法のうち、ラットの副睾丸脂肪組織を利用し、glucose uptakeをみる方法を用いた。測定法はほぼ辻(1)に準じて行なった。使用するラットはWister系の雄を麦を主食とする高含水炭素飼料で養い、体重110~120gのものを使用した。使用に供する前24時間は絶食にした。ラットは断頭後出来るだけ速かにその下腹部を開腹し、副睾丸を腹腔中に押し出し、そこに付着している大きな略3葉に分れた白色の脂肪組織を根部の大きな血管を避けて切りとり測定に供した。Warburg fraskに入れる脂肪組織は3分割プール法によって得た脂肪組織を3片ずつ入れた。即ち各副睾丸脂肪組織を図1のように6片に分け、それを各々図2のように3片ずつ組み合わせて各fraskに入れた。各1ヶのfrask中の脂肪組織の重量は100mg前後である。

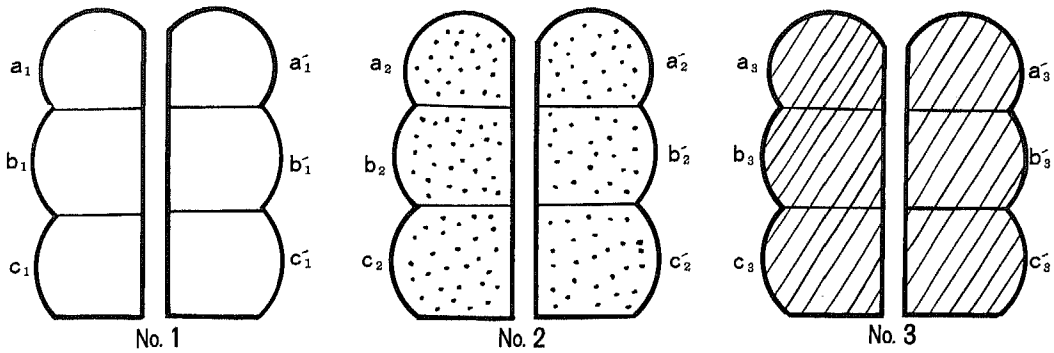


図1 副睾丸脂肪組織の分け方

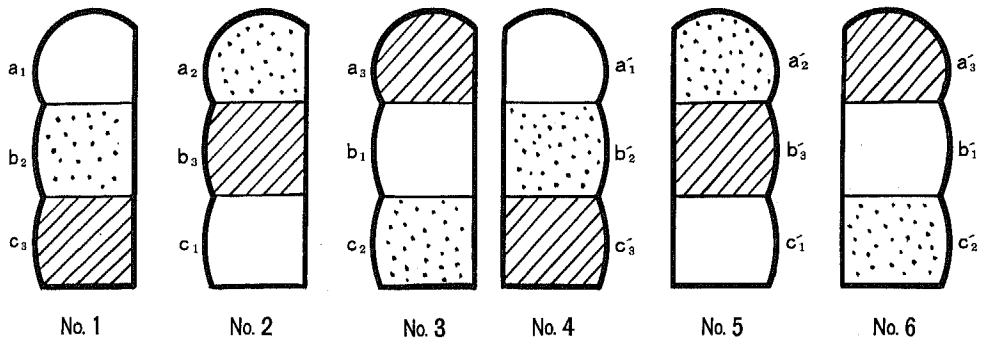


図2 副睾丸脂肪組織の組み合わせ方

そのfrask中に以下のようなMediumを入れ、Warburg 恒温槽で37℃、180分、振盪回数90~120回/分でincubationした。glucose uptake をみる糖液としては、200mg/dlのブドウ糖を含む Krebs-Ringer phosphate Buffer (以下 KRG と略す)を使用した。インスリン基準液は乾燥ブタインスリンを Krebs-Ringer phosphate Buffer (以下 KR と略す)で溶解して使用し $10^{-3}$ ~ $10^{-5}$  u/mlのものを作製した。検体である血清は10倍に稀釈した。各 Warburg frask の Medium の内訳は KRG 2 mlだけのもの1コ、KRG 2 ml + インスリン基準液 1 mlのもの3コ、KRG 2 ml + 10倍稀釈した血清 1 mlのもの10コである。上記条件下でincubationしたのち、各 Medium および原血清各 1 ccづつに除蛋白のため、Trichlor 酢酸 1 ccを加え遠沈し、その上澄 0.2 mlに濃硫酸に水を 6 : 1の割合で混ぜた硫酸を加え、100℃で3分間加熱、それを水冷した。それに 3%塩酸チステイン 0.2 mlを加え、日立FPW-4型光電光度計を使用し 570m $\mu$ の波長で比色し、各 frask 中の糖の濃度を測定した。各 Medium 中のブドウ糖消費量の度合を求め対照との比較により、インスリン効果を算定した。

No. 2, 1971

成績および症例

糖尿病の判定基準は戸塚内科で採用しているものに従った。即ち

I 糖尿病

50 g GTT のさいの頂値180mg/dl以上で、2時間値が140mg/dl以上であるもの。

II Borderline

頂値又は2時間値のいずれかが、糖尿病である条件を満たしている場合。

表1 検査対象の耐糖能別例数及びその年齢構成 (初回検査時)

耐糖能による検査対象分類	例数	年齢別例数		
		0-29才	30-39才	40才以上
血糖値正常群	56	13	18	25
境界例群	3	0	0	3
糖尿病群	4	1	2	1
総数	63	14	20	29

III 正常

頂値180mg/dℓ以下で2時間値が140mg/dℓ以下であるもの。

以上の判定基準に照した場合、検査対象のうち、初回検査で正常者群56例、Borderline群3例、糖尿病群4例である。糖尿病4例はいずれも糖尿病であることを初めて発見されたものである。その血糖値、尿糖の有無、空腹時ILA値およびその後の経過は次に記す通りである。糖尿病例4例のうち、1例は結核化学療法中に著明な血糖変化を示した群の中で述べてある。

I 糖尿病群

その血糖曲線、尿糖の有無は図3に示す。

第1例 T.H. ♂ 32才 肺結核 ガフキー4号  
入院 昭和40年3月15日

糖尿病遺伝歴なし。入院時体重は標準体重より20%少なかったが、その後標準体重にまで増加。使用薬剤は強力3者療法(SM 1g毎日, PAS, 1NAH)。しかしSMアレルギー反応のため、脱感作の後再使用。入院約1年前から外来で普通3者療法(SM 1g週2回, PAS, 1NAH)を行っていた。肝機能検査成績では膠質反応のみ弱陽性。

第2例 K.H. ♂ 46才 肺結核 ガフキー0号  
入院 昭和41年2月15日

糖尿病遺伝歴なし。入院時標準体重より5%肥満。普通3者療法。初回治療。肝機能検査成績は正常。

第3例 M.O. ♀ 38才 肺結核 ガフキー2号  
入院 昭和41年3月13日

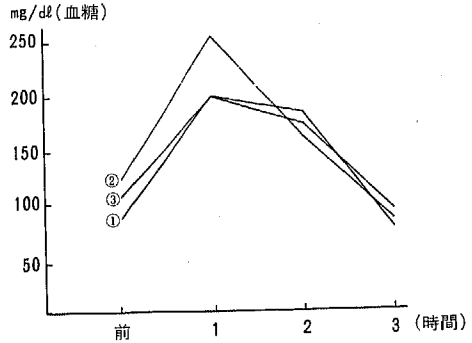
糖尿病遺伝歴なし。入院時標準体重より5%やせていた。強力3者療法。初回治療。肝機能検査成績は正常。

以上の3例はいずれも軽症糖尿病であったため、北本(2)の意見を参考にした。北本によれば抗結核薬の進歩にともない、ある程度高血糖を示してもかなり肺結核治療が奏効する例があるので、栄養補給の面も考慮に入れ、肺結核合併糖尿病患者の糖尿病コントロールの基準を多少ゆるめて、空腹時血糖値を140mg/dℓ以下、最高血糖値を250mg/dℓ以下にしている。著者もそれにならい、糖尿病に対しては経口糖尿病薬またはインスリンを使用することなく、特別な糖尿病食も出さず、経過を観察した。

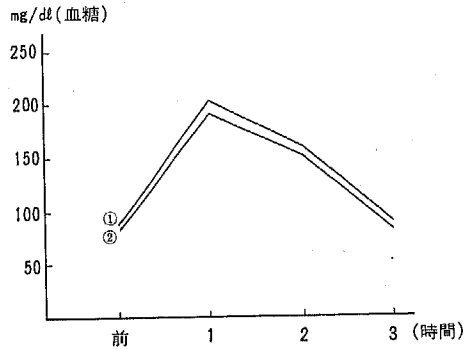
II Borderline群

その血糖曲線、尿糖の有無は図4に示す。

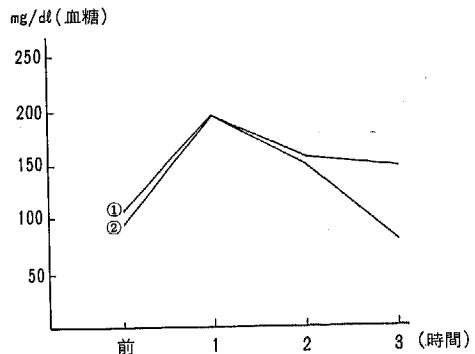
第1例 K.A. ♀ 40才 肺結核 腎臓結核  
ガフキー0号



第1例 T.H. ♂ 32才 ガフキー4号  
入院 昭和40年3月15日  
50g G T T 施行日  
① 昭和40年3月17日 (尿糖2時間 (+))  
② 昭和40年9月5日 (尿糖1時間 (+))  
③ 昭和41年2月10日

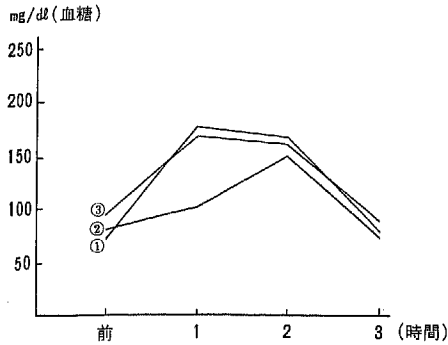


第2例 K.H. ♂ 46才 ガフキー0号  
入院 昭和41年2月15日  
50g G T T 施行日  
① 昭和41年2月17日 (尿糖1, 2時間 (+))  
② 昭和41年8月20日 (尿糖1, 2時間 (+))

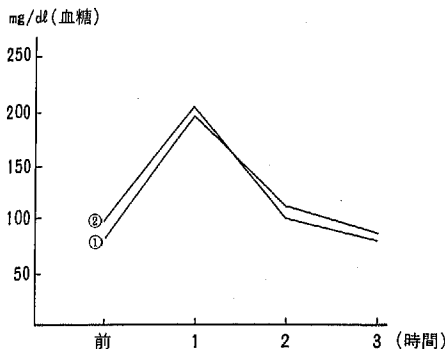


第3例 M.O. ♀ 38才 ガフキー0号  
入院 昭和41年3月13日  
50g G T T 施行日  
① 昭和41年3月14日 (尿糖1, 2, 3時間 (+))  
② 昭和41年9月2日 (尿糖1, 2時間 (+))

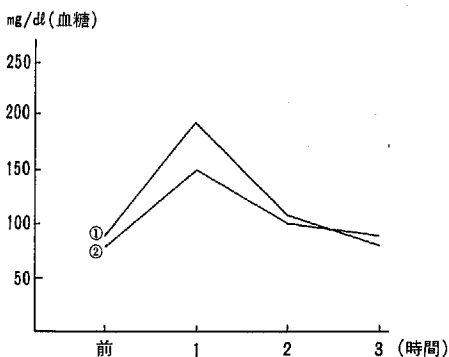
図3 糖尿病群の経時的血糖検査および尿糖



- 第1例 K.A. 女 40才 ガフキー0号  
入院 昭和40年3月8日  
50g G T T 施行日  
① 昭和40年3月17日 (尿糖2時間 (+))  
② 昭和40年9月21日 (尿糖2時間 (+))  
③ 昭和41年3月5日



- 第2例 W.M. 男 45才 ガフキー2号  
入院 昭和41年7月18日  
50g G T T 施行日  
① 昭和41年7月21日 (尿糖1時間 (+))  
② 昭和41年11月6日



- 第3例 K.S. 男 40才 ガフキー0号  
入院 昭和41年8月11日  
50g G T T 施行日  
① 昭和41年8月12日 (尿糖1時間 (+))  
② 昭和41年11月8日 (尿糖1時間 (+))

図4 境界例群の経時的血糖検査および尿糖

入院 昭和40年3月8日

糖尿病遺伝歴なし、15年の結核病歴を有する患者。当科入院前も結核化学療法を受けていた。入院時体重は標準体重より20%少く、その後も体重の増加なし。KM・CS・1NAHによる治療を行なった。肝機能検査成績正常。尿毒症のため死亡。

第2例 W.M. 男 45才 肺結核 ガフキー2号  
入院 昭和41年7月18日

糖尿病遺伝歴なし。入院時体重は標準体重より20%少く、入院中にも体重の増加は認められなかった。強力3者療法。肝機能検査成績では膠質反応に軽度の異常を認めた。

第3例 K.S. 男 40才 肺結核 ガフキー0号  
入院 昭和41年8月11日

糖尿病遺伝歴なし。体重は入院時、入院中共標準体重、普通3者療法。肝機能検査成績正常。

以上3例中2例は Borderline のまま経過し、うち1例の女は尿毒症のため死亡。第3例は Borderline の状態から正常血糖曲線を示すようになった。以上の3例はいずれも  $VB_6$  を抗結核薬と併用した。 $VB_6$  を抗結核薬と併用した根拠については、考察で詳細に記載するが、概略次のような理由による。即ち古武(38)は  $VB_6$  欠乏時に Tryptophan 代謝産物として産出される Xanthrenic Acid の比較的少量を連続投与することにより、相当期間潜在性を有する慢性糖尿病発現に成功した。また Vilter(40)は1NAH投与によりその投与量に比例して  $VB_6$  の尿中への排泄量が増加することを認めている。他方山田(42)も糖尿病患者に  $VB_6$  を静注して60%に耐糖能の改善したことを認めている。

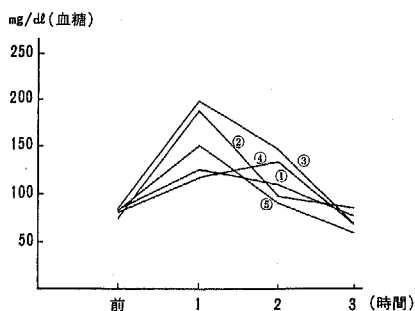
### III 化学療法中に著明な血糖変化を示した群

その血糖曲線、尿糖の有無は図5に示す。

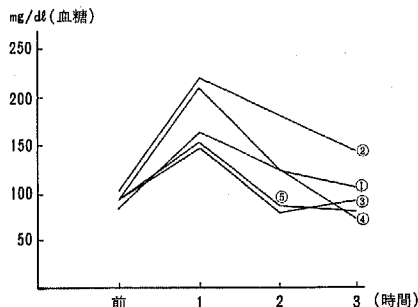
第1例 Y.T. 男 47才 肺結核 ガフキー6号  
入院 昭和38年11月20日

昭和38年秋、会社の健診で右上肺野に空洞を発見された。当時ガフキー6号。当科入院後強力3者療法、その後昭和39年6月からCS, 1NAH, Sulfa剤、昭和40年7月からTuberoson, CS, INAHによる治療を行なっていたが、空洞が残存しているため外科で右胸廓成形術を行ない、当科に再転科し、SM, 1NAH, CSによる化学療法を行なった。患者には糖尿病の遺伝歴なく、また体重は入院時標準体重を15%下まわっていた。その後退院時までに約4kgの体重増加がみられたが、いぜん標準体重を10%下まわっていた。昭和40年12月、血糖値上昇後とくに食餌制限を行なうこともなく、昭和40年12月20日

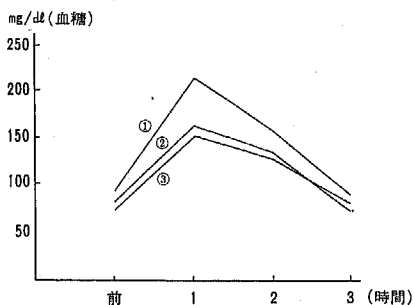
表2 I L A 測定結果  
(ネズミ副腎丸法 空腹時)  $\mu\text{u}/\text{m}^2$



第1例 Y.T. ♂ 47才 ガフキー6号  
入院 昭和38年11月20日  
50g G T T 施行日  
① 昭和40年2月15日  
② 昭和40年8月11日 (尿糖1時間 (+))  
③ 昭和40年12月15日 (尿糖1時間 (+))  
④ 昭和41年2月16日  
⑤ 昭和41年9月1日



第2例 K.H. ♂ 18才 ガフキー2号  
入院 昭和40年8月26日  
50g G T T 施行日  
① 昭和40年8月27日  
② 昭和41年2月21日 (尿糖1, 2時間 (+))  
③ 昭和41年5月10日  
④ 昭和41年9月10日 (尿糖1時間 (+))  
⑤ 昭和41年12月14日



第3例 H.K. ♀ 18才 ガフキー0号  
入院 昭和40年5月20日  
50g G T T 施行日  
① 昭和40年5月25日 (尿糖1時間 (+))  
② 昭和40年8月27日  
③ 昭和41年6月21日

図5 化学療法中に著明な血糖変化を示した群の  
経時的血糖検査および尿糖

氏名性別年齢	回数	初 回	3ヶ月後	6ヶ月後	9ヶ月後
糖 尿 病 群					
M.O. ♀ 38		10 ↓	70	60	
T.H. ♂ 32		114	40	85	80
K.H. ♂ 46		900	750	880	
*H.K. ♀ 18		80		60	
境 界 群					
K.A. ♀ 40		20		80	
W.M. ♂ 45		64			
K.S. ♂ 40		10		105	
正 常 群					
Y.I. ♂ 36		445			
*Y.T. ♂ 47		72	65	90	
H.T. ♂ 42		85	10		
Z.K. ♂ 35		910		90	10
K.S. ♂ 38		97			
T.M. ♂ 56		560			
S.T. ♂ 52		1,000 ↑	840	850	
D.H. ♂ 63		1,000 ↑			
Y.O. ♀ 22		1,000 ↑			
T.U. ♀ 45		540	350		
K.Y. ♂ 25		45	55	95	20
S.S. ♂ 29		1,000 ↑	780		
S.H. ♂ 38		1,000 ↑			
K.K. ♂ 42		1,000 ↑	600		
S.N. ♂ 28		900			
I.T. ♂ 45		80	700		
M.I. ♀ 50		94	65	210	
S.Y. ♀ 28		1,000 ↑	800		
I.T. ♂ 38		1,000 ↑	670		
M.M. ♀ 34		95			
S.Y. ♂ 40		520			
H.O. ♂ 42		50			
H.Y. ♂ 22		940			
*K.H. ♂ 18		10 ↓		70	
M.N. ♂ 30		90			
N.M. ♂ 41		25			
S.K. ♂ 45		950			
M.K. ♂ 30		10 ↓			
G.Y. ♂ 41		1,000			
U.S. ♀ 60		900			
G.K. ♂ 45		1,000	780		
Y.Y. ♂ 46		530			

\*印の患者が結核化学療法中に著明な血糖値変動を示した。

より、VB<sub>6</sub> 60mg/日経口投与を開始し、約2カ月後には血糖値正常となり、その後も血糖値の上昇を認めなかった。肝機能検査成績正常。

第2例 K.H. ♂ 18才 肺結核 ガフキー2号  
入院 昭和40年8月26日

職場の定期検診で右上肺野に異常陰影を発見され当科に入院。入院後強力3者療法を施行し、3週間後にはガフキー0号となった。糖尿病遺伝歴なく、体重は標準体重を約8%下まわっていた。肝機能検査成績正常。この患者は入院時からVB<sub>6</sub>20mg連日服用していたが、血糖値上昇後VB<sub>6</sub>60mg連日服用に切替えた。約3ヶ月後に血糖値正常となったが、再び高血糖値を示した。同量のVB<sub>6</sub>の服薬を続けたところ間もなく再び正常血糖値を示すようになった。入院中体重の変動はほとんど認めなかった。

第3例 H.K. ♀ 18才 肺結核 ガフキー0号  
入院 昭和40年5月20日

入院約5年前に肺結核を発見され、当科外来で普通3者、次いでSM, 1NAH, CSによる化学療法を受けている。VB<sub>6</sub>の投与は受けていなかった。糖尿病は入院時に始めて指摘され、糖尿病の遺伝歴もない。体重は標準体重であり、肝機能検査成績も正常であった。糖尿病に対しては食餌制限および特別な治療を行なうことなく、VB<sub>6</sub>20mgを連日投与した。空腹時ILAの測定結果を表2に示す。

血糖値正常者群は56例中、無差別に選んだ32例を記載した。副睾丸脂肪組織法による健常者の空腹時ILA値はWilliams(56)によれば1-1200 $\mu$ u/mlである。一方臍臓を剔出した人の場合、代謝を正常に維持するために必要なインスリン量はおよそ40u/日であるから予測される真の血中インスリン濃度は10 $\mu$ u/ml以下であると想像される。しかしILAの測定に供される試料は著者の場合には10倍に稀釈して使用しており、常に全血漿であるか稀釈血漿である。

そのため測定されたILAはあくまでもインスリン単独の作用結果ではなく、血漿全体の有する生物学的効果の集約とみなければならない。副睾丸脂肪組織法による健常者のILAの測定結果に非常にばらつきの多いのは、脂肪組織の代謝様式の多様性に原因があると思われる。各種ホルモン、各種物質により脂肪組織がうける影響は非常に大きい。即ち、血中の各種ホルモンとくにglucagon、成長ホルモン、副腎髄質および皮質ホルモン、ACTHまた血中の代謝産物である乳酸、遊離脂肪酸、その他リポ蛋白、血漿アルブミンおよび $\gamma$ -グロブリンなどが脂肪組織に影響をおよぼすとともに、何らかの機序でインスリン作用に影響すると思われる。そのことも各例または測定日によるILA値の変動の1つの原因ではないかと思われる。著者の測定結果でも空腹時ILA値が血糖値正常群で10以下および1000 $\mu$ u/ml以上、境界群で10-105 $\mu$ u/ml、糖尿病群10以下から900 $\mu$ u/mlと多岐に亘っているが、ほとんどすべてがWilliamsの測定した正常範囲内に属している。従って、空腹時ILA値のみでは耐糖能が正常か異常であるかを決定することは出来ない。またVB<sub>6</sub>投与によって耐糖能が正常になった場合にも、空時ILA値には有意な変化を認めることは出来なかった。

対象患者の初回検査時の抗結核薬使用状況を表3に示す。各群間に有意の差を認めることは出来なかった。

### 考 察

糖尿病の病因について葛谷(3)は一次性糖尿病と二次性糖尿病とに分類している。

#### 一次性糖尿病の病因

糖尿病発生の素因に遺伝因子が関係することは16-17世紀頃から認められてきた事実であるが、近年益々確実視されてきた。二次性糖尿病を除けば、

表3 耐糖能群別抗結核薬使用状況

(初回検査時)

薬剤名 検査対象	SM	PAS	1NAH	CS	KM	SF	1314TH	CPM	EMB
血糖値正常群	50	51	56	14	8	5	4	1	1
境界例群	2	2	3	1	1	0	0	0	0
糖尿病群	4	3	4	1	0	0	0	0	0
総 数	56	56	63	16	9	5	4	1	1

すべての糖尿病は遺伝性であるといっても差支えない。その遺伝様式に関し山形(4)は劣性遺伝と考えるのが妥当と思われるとしている。一次性糖尿病の病因には遺伝子のほかに、発症因子があると考えられている。これらの発症因子として挙げられるものには a) 肥満, b) 感染症, c) 頻回妊娠, d) 精神的苦悶, e) 甲状腺機能亢進症, f) 膵臓疾患, g) アクロメガリー h) クッシング症候群, i) 副腎髄質腺腫等である。糖尿病遺伝因子の強さと発症因子の強さの組合せによって糖尿病発症に導くのであるが, f) ~ i) の発症因子は時には遺伝因子が全く存在しない場合にも糖尿病を発症せしめることがあると考えられる。この場合には二次性糖尿病となる。a) ~ e) については遺伝因子のないものに糖尿病を発症せしめることは先ずないと考えられる。著者の検査対象では入院時糖尿病, 境界例, 入院加療中に血糖値に著明な異常を来した例はいずれも遺伝歴は有していなかった。

遺伝因子の有無に関係なく起る糖尿病, 即ち一次性糖尿病以外の病因としては上に挙げた f) ~ i) の他にいわゆる薬剤糖尿病 (実験的糖尿病を含む) がある。現在までに知られている実験的糖尿病は, 長谷川・古武(5)によれば,

- I A) 膵摘出
- B) 膵部分摘出85%
- C) 膵部分摘出
  - 1. 高脂肪食 (イヌ, ネコ)
  - 2. thyroxine 投与 (イヌ)
  - 3. 下垂体前葉粗エキスマたは GH 投与
- II D) Alloxan 投与
- E) 8-Hydroxy chinoline, Dithison 投与
- F) Xanthuren 酸投与 (ダイコクネズミ)
- III G) 前葉粗エキスマたは GH 投与 (成イヌ, 成ネコ)
- H) ブドウ糖連続大量投与 (ネコ)
- I) ACTH 投与
- J) ACTH + GH 投与
- K) Cortison 投与
- IV L) 高カロリー食
  - 1. 高カロリー強制食
  - 2. 高脂肪高蛋白 (高トリプトファン食)
  - 3. 多食
    - イ) Hypothalamus の傷害
    - ロ) 遺伝 (ハツカネズミ)
- M) Estrogen 投与 + 高カロリー食
- N) V.B<sub>6</sub> 欠乏

## V O) Insulin 抗体

である。また diabetogenic な作用を有する薬剤としては, 平田(6)によれば副腎皮質ホルモン(7) ~ (13), Chlorothiazide(14)~(18), 男性ホルモン, 蛋白同化ホルモン(19), ニコチン酸(20)(21)および INAH 等の報告がある。

結核と糖尿病の合併に関しては非常に多くの報告がある(2, 22~37)。糖尿病に結核の合併する率は Boucot によれば8.4%, Siedhoffによれば7.6%, 三上等の報告によれば11.9%である。一方肺結核に対する糖尿病の合併率は赤永(28)によれば1.2%, 中村(22)によれば1.3%, 水田(35)によれば3.06%であり, 著者の症例では63例の入院患者中, 入院時に糖尿病と診断されたのは4例6.3%であった。糖尿病と肺結核の合併例でその先行疾患を調べてみると①糖尿病先行 ②肺結核先行 ③同時発見と分けた場合, 中村(22)は①38.3%②24.3%③38.3%, 中野(23)は①36%②50%③14%, 富山(32)は①32%②60%③8% 三上(36)は①61%②30%③8.4% 東(37)は ①+ ③26% ②74%であり, Graefe の報告した80%が糖尿病先行であるといった極端な数字は認められない。また中村(22)によれば先行疾患を調べた場合, 糖尿病が先行している例では高令者が多く, 結核が先行している場合には若年者が多いという。著者の調査結果をみると, 入院時糖尿病と診断された4例はいずれも同時発見であり, その年齢構成は18才, 32才, 38才, 46才であり平均33.4才と比較的若年であり, 入院加療中に血糖曲線が糖尿病様の変化を示した3例も17才, 18才, 47才と若年のものが多く, 中村の報告と一致する。

結核感染の糖代謝に及ぼす影響について, 中村(22)はモルモットに結核を感染させ, それが膵臓, 甲状腺, 副腎などに及ぼす影響を調べている。即ちモルモットの結核感染実験では膵臓ラ氏島は感染後15~30日まではラ氏島の萎縮,  $\alpha, \beta$ 細胞の萎縮, 1部に崩壊像などが認められたが, 50日後になると著しい変化はみられなくなる。また膵臓P<sup>32</sup>集積度や亜鉛量をみると, 比較的感染初期には高いが後次第に低下して来る。これらの事実から結核感染により膵臓機能は低下傾向を示すことが窺われた。一方副腎皮質をみると, 感染ストレスの影響の強い初期はP<sup>32</sup>集積度が高く, 副腎アスコルビン酸量は減少し, また甲状腺はI<sup>131</sup>摂取率やPBIは増加し, そのうち次第に減少していくのが認められた。即ち副腎皮質および甲状腺機能は感染初期には亢進し, のち次第に低下するのが窺われた。これら内分泌系の一連の

変化は、糖質代謝位相からみれば、血糖を高める方向に働くものであるとしている。結核化学療法中に認められる糖代謝異常に関しては、第2回日本糖尿病学会において討議され、三上(東大)はINAH, PAS, SM, TB<sub>1</sub>のいずれかの影響によるのではないかとし、永野(慈恵医大)はINAHによるのではないかとしている。先に著者が記した結核化学療法中、比較的短期間に血糖値が正常のそれから糖尿病血糖曲線を示した2例および入院時から糖尿病血糖曲線を示した1例、計3例はV.B<sub>6</sub>を投与またはその量を増すことにより、食事制限、抗糖尿病薬またはInsulinを使用することなく正常曲線に復している。この臨床的事実からV.B<sub>6</sub>が可成り有力な血糖調整因子であると考えられた。

実験糖尿病を起す薬剤としてはDunn等により研究されたAlloxan, 岡本耕造により研究されたoxinがある。しかし以上2つの物質は生体内の代謝産物としての存在根拠はうすい。古武(38)はV.B<sub>6</sub>欠乏時にTryptophan代謝の代謝産物として産出されるXanthrenic Acid(以下XAと略す)の比較的少量を連続投与することにより、相当期間潜在性を有する慢性糖尿病発現に成功した。XAは白ネズミの尿中よりイタリーのMusajoにより1935年に発見された。Lepkovsky(39)はV.B<sub>6</sub>欠乏時にXAが多量に生成されることを証明し、またVilter(40)はINAHを活動

性結核を有する患者に20mg/kg/day, 3 mg/kg/day, およびINAH無投与群に分けて投与した場合、それまでSMのみにより治療していた場合には健常者と同程度にしかみられなかったV.B<sub>6</sub>の尿中への排泄がその投与量にほぼ平行して非常に増加したことを認めた。そのV.B<sub>6</sub>排泄機序はINAHとV.B<sub>6</sub>が結合してHydrazoneを形成して排出されるためであるとしている。図6。またその場合Tryptophanを投与すると非常に多量のXAの排泄をみた。その多量XA排泄の機序はGale(41)およびBraunsteinによると、Kynureninaseがピリドキサル磷酸を補酵素にしているため、V.B<sub>6</sub>欠乏によりKynureninaseの活性が低下しキヌレニンよりアントラニル酸、または3オキシキヌレニンより3オキシアントラニル酸への代謝が障害され、体内に3オキシキヌレニンが貯留し、このものよりXAが生成される。即ち図7に示す如くである。以上のようにTryptophanの代謝産物であるXA、またはV.B<sub>6</sub>欠乏高Tryptophan食で、白ネズミに慢性糖尿病を起させ、その白ネズミを屠殺し、その臍切片を作り、Gomori法で染色検索した結果、ランゲルハンス島β細胞に一定の病変を示すことを認めた。これらの追試はドイツのWeitzelおよび名大内科で行なわれ、いずれも成功している。また1950年代にM.M. Priceにより、人尿中にTryptophanの1つの代謝産物であるMXA(XA 8メチル

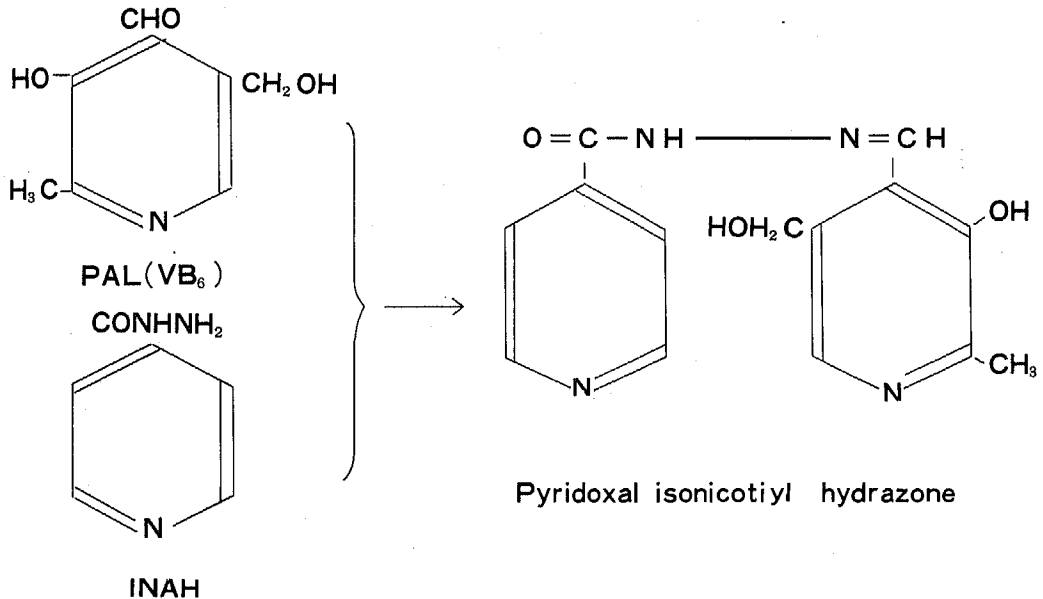


図 6 Pyridoxal isonicotinyil hydrazone の代謝



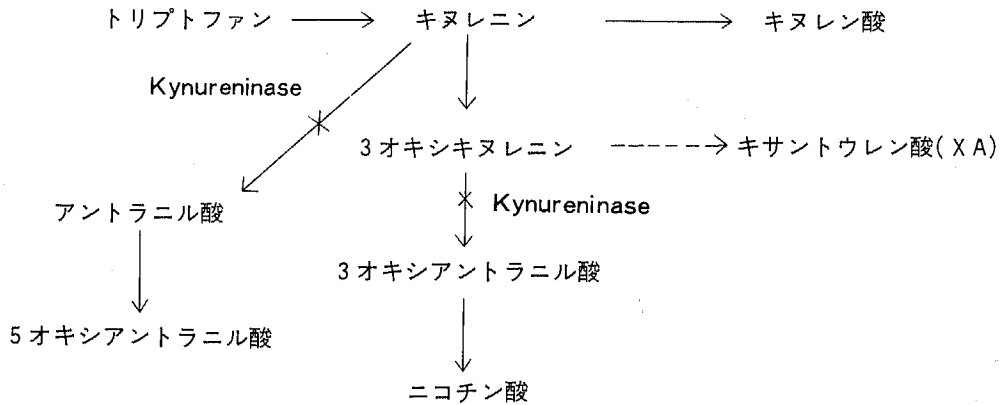


図 7 ビタミンB<sub>6</sub>欠乏時におけるトリプトファン代謝

エーテル)が発見され、このものは古武(38)の研究によると、XAに拮抗してXAの糖尿病症状発現作用を阻止するという。なおシロネズミにおいては、XA生成時にXAのグルクロン酸抱合体、あるいは硫酸抱合体が生成され、これらの物質もXAに対して抗糖尿病作用を有している。動物体内でXAが生成されるとき、同時に生成されるこれら抗XA糖尿病作用を有している物質量の不均衡が、高血糖を示すものと考えられる。著者の対象例では表3にみるように、ほとんどすべての例において、SM、PAS、INAHを使用したのが、大多数の例では血糖値に著変を示さず、数例においてのみ血糖上昇を来たした。もしその原因がINAH投与によるV.B<sub>6</sub>排泄増加、ひいてはV.B<sub>6</sub>欠乏によるXAの排泄増加に起因するXAによる糖尿病であるとすれば、血糖上昇の原因はXAと、抗XA糖尿病作用を有する物質との量的関係によるのではないかと考えられる。V.B<sub>6</sub>の欠乏が糖尿病を発生せしめたと考えうる根拠の1つは、そのような患者にV.B<sub>6</sub>を投与することにより、食事療法あるいは薬物療法を行なうことなく、それが正常に復したという臨床的事実である。山田(42)も罹患年数0-10年の糖尿病患者に90-150mg/dayのV.B<sub>6</sub>を30日以上毎日静注し、60%に耐糖能の改善をみたことを報告している。

インスリンの絶対的または相対的不足が糖尿病であることは異論のないところである。即ちインスリンが不足するか、インスリンの働きが悪くなるか

ということであり、この意味でILAが非常に重要となる。即ちインスリンの働きを悪くする因子、それこそ糖尿病の本態であると考え、著者はILAの測定を行なった。吉田(43)によれば Immuno Reactive Insulin (IRI)は免疫インスリンを測定するもので、純粋にインスリンそのもののように考えられているが、インスリンの全部か、インスリン活性のあるものを見逃すのではないかという危険が否定出来ないという。そして糖尿病の本態を究明する立場に立つと、ILAこそ重要で、その参考としてIRIが考えられるとしている。

血中インスリンを測定するには、インスリンの血糖下降作用を指標とする *in vivo* の方法、ラットなどの別出横隔膜、あるいは副睾丸脂肪組織の糖代謝促進作用にもとづく *in vitro* の検定法およびインスリンの抗原抗体反応という特異性にもとづく免疫学的測定法 *immunoassay* がある。以下著者が採用した *in vitro* によるインスリン様活性(ILA)に関し、少しく考察を加えてみたい。

Gemmill(44)(45)はラットの別出横隔膜のブドウ糖摂取能、あるいはグリコーゲン合成能が *in vitro* に添加された微量インスリンによって、著しく促進されることを見出した。それ以来、数々の研究者がこの現象に注目し、血中インスリンの測定に活用した(46)~(48)。本法によるインスリンの最低検出濃度は1-100 $\mu$ uであるという。Renold(49)はインスリンが直接脂肪組織の代謝に作用することを *in vivo*, *in vitro*

の実験から明らかにし、この現象を利用するインスリン測定法を考案した。インスリン測定の指標としては、1) 脂肪組織へのブドウ糖の摂取 (glucose uptake), 2)  $C^{14}$ 標識のブドウ糖の  $C^{14}O_2$ へのとり込み, 3) 総ガス産生量の測定などが用いられている。著者は1)の方法を採用した。本法のインスリンに対する感度は、横隔膜のそれに勝るといわれ、インスリンの最低検出濃度は1~10 $\mu$ uである。しかし現在用いられている試料は、全血清、稀釈血清、あるいはその1部抽出物であるために、得られるILAというものを、標準結晶インスリンによって得られた dose response curve と比較して、それをもって直ちに真の血中インスリン値であるといえないという欠点がある。即ち、血中に存在するインスリンとインスリン以外の各種拮抗、あるいは協調因子の作用結果の集約をみている訳であり、ここに *in vitro* の Bioassay の特異性という点で、最大の難点が秘められているといわねばならない。横隔膜法と脂肪組織法とはその測定値に大きな差をみる。横隔膜法では、主としてインスリンの作用に拮抗、ないしは阻害的に作用するインスリン拮抗ないしは阻害物質による影響が重要である。これらに属するものとしては、グルカゴン、成長ホルモン、副腎皮質ホルモン、インスリン抗体、インスリナーゼなどの非特異的蛋白分解酵素、さらにアルブミン、NEFA、ケトン体などの体液性因子などが注目されている。一方池田(50)によると、横隔膜法ではインスリン拮抗ないしは阻害物質であったアルブミンまたは NEFA は脂肪組織では抑制効果がみられないばかりか促進効果さえ示すという。横隔膜法と脂肪組織法との測定値に、相違のみられるもう1つの理由は、血中インスリンの存在様式に関連しているのではないと思われる。

Antoniades(52)は血中インスリンが遊離型 (free form) と結合型 (bound form) の2つの様式で存在することを提唱した。free form のインスリンは生物学的に活性であり、bound form は塩基性蛋白と複合体を形成し、生物学的には不活性であるという。この bound form は筋肉組織に対しては、活性を示すことがないのに、脂肪組織では bound form の解離が起り、インスリン活性が現れるという。糖尿病患者の中には脂肪組織法では正常値、もしくはそれを上回るILAが示されているのに対し、横隔膜法では低い値が得られている。(53)(54)。

また Samaan(55)は血中インスリンの免疫学的性状について、ラットの副腎丸脂肪組織法を用いて検索を行ない、抗インスリン血清により抑制しうる

typical insulin と、抑制し得ない atypical insulin の存在を主張し、前者は横隔膜法で検出しうる生物学的に活性のインスリンであり後者は脂肪組織法のみで測定出来るインスリンであるという可能性を述べている。

Williams(56)によると各測定法による空腹時の血中インスリン濃度は次のようであり、値の変動が非常に大きい。即ち *in vivo* 0~1150 $\mu$ u/ml, Rat diaphragm 0.1~4.600 $\mu$ u/ml, Rat fat Pad 1~1200 $\mu$ u/ml, IRI 0~66 $\mu$ u/ml である。

著者の対象例での空腹時ILA値を検討してみると、少数例であるので断言は出来ないが、糖尿病患者および境界例では比較的その値は低く、1.000 $\mu$ u/ml を越えた例は1例もなかった。それに比し、健常者例では1.000 $\mu$ u/ml以上のものが、かなりみられた。またV.B<sub>6</sub>投与により血糖値の改善をみた例では、3例共にILA値は低く100 $\mu$ u/ml以下である。また血糖値改善によるILA値の変化は著明でなかった。

## 結 語

1) 検査対象の結核入院患者63名中、初回検査時糖尿病病と診断されたのは4名6.3%であり、今までの報告より合併率は高率であった。

2) 初回検査時、肺結核・糖尿病合併者の先行疾患別分類では、すべてが同時発見であった。

3) 初回検査時、境界例であった3例はいずれも境界例のまま経過し、糖尿病に変化した例は1例もなかった。

4) 初回検査時、血糖値正常であった者のうち、2名が化学療法を続けている間に糖尿病血糖曲線を示すようになった。

5) 初回検査時、糖尿病であった1例および化学療法中に糖尿病になった2例、計3例が食事療法、抗糖尿病薬またはインスリンを使うことなく、V.B<sub>6</sub>のみで正常血糖値を示すようになった。

6) ILA検査で、空腹時ILA値は正常例に比し、糖尿病例および境界例では比較的低い値を示したが、正常者の中にも似たような値を示すもののみられた。空腹時ILA値に関しては、糖尿病例または境界例と正常例との間に有意の差を認めなかった。

7) V.B<sub>6</sub>投与によって糖尿病血糖値が正常血糖値になった場合にも、空腹時ILA値には特別の変化を認めなかった。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師戸塚忠政教授に深謝致しますと共に、

種々御助言、御教示頂いた草間昌三助教授、須沢春雄博士に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第10回日本糖尿病学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) 辻 昇三：鼠副辜丸脂肪組織によるインスリン力価の測定法について，糖尿病，2：15-24，1959
- 2) 北本 治，松宮恒夫，小林宏行：肺結核合併糖尿病について，治療，46：1619-1628，1964
- 3) 葛谷信貞：糖尿病の成因，診断と治療，53：1701-1710，1965
- 4) 山形敬一，後藤由夫，内山 樹，涌井 昭，朽木 渉，大根田 昭，大里篤志，三田正紀，平吹禎佑，丸浜喜亮：糖尿病の遺伝，日新医学，49：789-800，1962
- 5) 長谷川敬彦，古武弥人：糖尿病，医学のあゆみ，40：149-158，1961
- 6) 平田幸正：治療薬剤による糖尿（ステロイドを除く），診断と治療，53：1747-1752，1965
- 7) 梅原千治，川下典典，初芝澄雄，大隅 彰：ステロイド糖尿病，日本臨床，18：1223-1231，1960
- 8) 山形敬一，後藤由夫，宇塚善郎，内山 樹，湧井 昭，中里道彦，大内栄悦，大根田昭，横山正和，小山内信昭，林 淳夫，笹野信昭，綿貫勤，出村 博，菅原省吾：血液疾患に対する副腎皮質ホルモン長期療法の副作用，最新医学，17：2942-2954，1962
- 9) 中山光重，大森安恵：ステロイド糖尿病，臨床と研究，40：513-519，1963
- 10) 山形敬一，後藤由夫：ステロイド糖尿病の発生とその臨床的特徴，糖尿病，6：12-20，1963
- 11) 杉本民雄，宮城 健，大沢和四，大兼俊太郎，梅原千治：ステロイド糖尿の臨床的観察，治療，46：1287-1295，1964
- 12) 平田幸正：ステロイド糖尿病およびサイアサイド糖尿病（医原性糖尿病），臨床と研究，41：1746-1753，1964
- 13) 上田英雄，内田康美，太田明生：血液疾患におけるステロイド糖尿—とくに輸血のステロイド糖尿発生に及ぼす影響—，内科，14：964-970，1964
- 14) Wilkins, R.W. : New drugs for the treatment of hypertension. Ann. Intern. Med., 50 : 1 - 10, 1959
- 15) Goldner, M.G., Zarowitz, H. and Akgun, S. : Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. New. Eng. J. Med., 262 : 403-405, 1960
- 16) Shapiro, A.P., Benedek, T.G. and Small, J.L. : Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. New. Eng. J. Med., 265 : 1028-1033, 1961
- 17) Carliner, N.H., Schelling, J.L., Russell, R. P. and Okun, R.: Thiazide-and phthalimidine-induced hyperglycemia in hypertensive patients. J.A.M. A., 191 : 535-540, 1965
- 18) Freis, E.D. : Benzothiadiazines and diabetes mellitus, J.A.M.A., 187 : 462, 1964
- 19) 和田正久，繁田幸男，王子亘由：糖尿病と蛋白同化ステロイド，最新医学，16：1606-1613，1961
- 20) Gurian, H. : The effect of large doses of nicotinic acid on circulating lipids and Carbohydrate tolerance. Am. J. Med. Sci., 237 : 12-22, 1959
- 21) parsons, W.B. : Reduction in serum cholesterol levels and other metabolic effects of large doses of nicotinic acid. Circulation, 20 : 747-748, 1959
- 22) 中村 隆，赤坂喜三郎：糖尿病と肺結核，糖尿病，2：74-81，1959
- 23) 中野恭平，西川和典，三木成孝：肺結核合併糖尿病，日内会誌，49：1448，1961
- 24) 北本 治，松宮恒夫：糖尿病と肺結核症との合併例について，糖尿病，5：108，1962
- 25) 塩田憲三，山本嘉幸，鳥辺博正，藏田典光：肺結核と糖尿病，内科，11：339-344，1963
- 26) 中野恭平，三木成孝，西川和典：肺結核合併糖尿病に関する臨床観察，診療，16：877-880，1963
- 27) 中野恭平，山城主計，魚川 寛，大谷良三：糖尿病合併肺結核の結核病像，日内会誌，52：825，1963
- 28) 弥永竜琅：肺結核を合併した糖尿病の統計的観察，糖尿病，7：52，1964
- 29) 北本 治，松宮恒夫，小林宏行：肺結核合併糖

- 尿病について, 糖尿病, 7 : 140, 1964
- 30) Paffenberg, R. & Jahler, H. : Der Lungen Kranke Diabetiker (Fürsorge und Klinik), Z. Tuberkulose, 122 : 348-355, 1964
- 31) Cheminat, M.C. : Les troubles endocriniens au cours de la chimiothérapie antituberculeuse. Poumon, 20(4) : 355-371, 1964 (結核抄録速報 15 : 2860, より引用)
- 32) 富山元次郎 : 肺結核と糖尿病, 通信医学, 15(7) : 553-558, 1963
- 33) Plauchu, M., Brun, J. & Perrin-Fayolle, M. : Les complications respiratoires du diabète sucré et leur traitement actuel, Poumon, 19-3 : 219-234, 1963 (結核抄録速報, 14 : 1663より引用)
- 34) 中村幸二 : 糖尿病と感染, ホルモンと臨床, 10 : 613-618, 1962
- 35) 水田 実, 渡辺 裕, 中山 純, 三島登志男, 加藤康展 : 肺結核と糖尿病合併頻度, 糖尿病, 2 : 94-95, 1959
- 36) 三上理一郎, 金東照雄, 尾形安三, 吉原枝郎 : 糖尿病患者の肺結核合併に関する臨床的観察, 糖尿病, 2 : 97, 1959
- 37) 東 治男 : 結核療養所における糖尿病のスクリーニングテストの成績, 結核, 41 : 1706-1707, 1961
- 38) 古武弥人 : トリプトファン代謝異常と実験糖尿病, 診療, 14 : 1706-1713, 1961
- 39) Lepkovsky, S., Roboz, E. and Haagen-Smit, A.J. : Xanthurenic Acid and its role in the tryptophan metabolism of pyridoxine-deficient rats. J. Biol. Chem., 149 : 195-200, 1943
- 40) Biehl, J.P. and Vilter, R.W. : Effect of isoniazid on vitamin B<sub>6</sub> metabolism : its possible significance in producing isoniazid neuritis. Pvo. Soc. Exper. Biol. Med., 85 : 389-392, 1954
- 41) Taylor, E.S. and Gale, E.F. : Studies on bacterial aminoacid decarboxylases. Biochem. J., 39 : 52-58, 1945
- 42) 山田弘三, 勝又一夫, 尾崎英和, 阿部和世, 古田雄彦, 堀田 饒 : Pyridoxal-Phosphate 大量投与に関する研究, 糖尿病, 9 : 315-316, 1966
- 43) 吉田秀雄 : 血中インスリン活性に影響する諸因子について, 日本内分泌学会誌, 44 : 471-481, 1968
- 44) Gemmill, C.L. : The effect of insulin on the glycogen content of isolated muscles 1. 2. Johns Hopk. Hosp. Bull., 66 : 232-244, 1939
- 45) Gemmill, C.L. : The effects of glucose and of insulin on the metabolism of the isolated diaphragm of the rat 1. 2. Johns Hopk. Hosp. Bull., 68 : 329-336, 1941
- 46) Randle, P.J. : Assay of plasma insulin activity by the rat-diaphragm method. Brit. Med J., 1 : 1237-1240, 1954
- 47) Vallance-Owen, J. : Estimation of plasma-insulin by the rat diaphragm method. Lancet, 1 : 68-70, 1954
- 48) Wright, P.H. : Plasma-insulin estimation by the rat-diaphragm method. Lancet, 2 : 621-624, 1957
- 49) Renold, A.E., Marble, A. and Fawcett, D.W. : Action of insulin on deposition of glycogen and storage of fat in adipose tissue. Endocrinology, 46 : 55-66, 1950
- 50) 池田義雄, 種瀬富男, 阿部正和 : インスリン・アンタゴニスト, 最新医学, 19 : 615-621, 1964
- 51) 池田義雄 : インスリン-in vitroでのBioassayにおける2, 3の問題点について-日本臨床, 23 : 964-973, 1965
- 52) Antoniadis, H.N., Gundersen, K., Beigelman, P.M., Pyle, H.M. and Bougas, J.A. : Studies on the state, transport and regulation of insulin in human blood. Diabetes, 11 : 261-270, 1962
- 53) Phear, D.N. : The normal and diabetic patterns of insulin response to glucose. Lancet, 2 : 955-958, 1962
- 54) Steinke, J., Taylor, K.W. and Renold, A.E. : Insulin and insulin antagonists in the serum of untreated juvenile diabetes. Lancet, 1 : 30-31, 1961
- 55) Samaan, N. : "Typical" and "atypical" serum insulin-like activity in untreated diabetes mellitus. Lancet, 2 : 311-314, 1963
- 56) Williams : Textbook of endocrinology, (3 ed.) p. 598, W.B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1966

(1971, 8, 23受稿)