

氏 名(本籍) わ だ よし ろう
和 田 義 郎

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 博 第 3 8 6 号

学位授与年月日 昭 和 4 1 年 3 月 2 5 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

研究科専門課程 東北大学大学院医学研究科
(博士課程)小児科学専攻

学位論文題目 先天性代謝異常症殊にバリン並に Nucleotides
の代謝異常における新しい二症候群

(主 査)

論文審査委員 教授 荒 川 雅 男 教授 菊 地 吾 郎

教授 吉 沢 善 作

論 文 内 容 要 旨

第 1 編 各種疾患における Purine, Pyrimidine 代謝産物の尿中排泄について

従来 Purine, Pyrimidine に関する代謝異常を臨床的に追究した文献は数少い。

筆者は偶々オロチン酸尿症にみられたような VB_{12} 、葉酸の治療に反応しない巨赤芽球性貧血の症例(荒川・東症候群)に遭遇したことから、かかる Purine, Pyrimidine 系の間代謝異常症が実際はかなり在り得るのではないかと考え、イオン交換液体クロマトグラフィーを用いて各種疾患々々の Purine, Pyrimidine 代謝産物の尿中排泄状況を検索した。

強塩基性イオン交換樹脂と強酸性イオン交換樹脂を用い、前者で Nucleotide 等の酸性区分を後者で Base, Nucleoside 等の塩基性区分をフラクションに分取し、特定波長の吸光度を測定し、更に紫外線吸収スペクトル・ペーパークロマトグラフィー等で物質の同定を行った。

その結果 47 例中 12 例に異常所見が認められたが、その内で疾患特異性を持つと思われたのは荒川・東症候群における Uracil, UMP, UDP の排泄(第 2 編参照)、抗生物質投与群におけるオロチン酸様物質の排泄である。

一般の患者で Uracil は $0 \sim 1.5 \text{ mg/kg/day}$ の排泄がみられたが他の Base 類は検出されなかつた。5-Ribosyl-uracil 等 Minor component が検出されないことに関して本法は改良の必要があると考えられる。少数例乍ら Nucleotide の排泄を示す症例が有ることは、この分野にも代謝異常が存在してそれが尿にも反映する可能性を示し更に一層の検索が必要とされるであろう。

抗生物質投与時にオロチン酸様の物質が排泄される機序については未だ解決されていない。

第 2 編 Peroxidase 反応陰性の好中球を伴った Uracil 尿性不応性貧血

7才4ヶ月の女児で低色素性、巨赤芽球性貧血を来した症例について、尿の Purine, Pyrimidine 代謝産物を第 1 編に述べたイオン交換液体クロマトグラフィーを用いて追究し知見を得たので報告する。

患児の一般検査では血清 VB_{12} 、鉄が異常に多く磷脂質は減少し、電気泳動で血清 β リポ蛋白のバンドが欠損して居たが葉酸は正常でヒスチジンを負荷しても異常は無かつた。

VB_{12} 、葉酸、副腎皮質ホルモン剤を投与しても血液上の反応は何も見られず、敗血症に伴って起つた類白血病性の変化を来して死亡したが、全経過を通じて末梢血液像と骨髓像に約 50% の Peroxidase 染色陰性の好中球・単球系細胞が存在し残りの 50% は陽性であつたことは

極めて特異的な所見であり、Oxidase 染色、Sudan-black B 染色、Succinic dehydrogenase 染色でもほぼ同様な傾向が見られた。

尿中のPyrimidine 系代謝産物としてUracil, UMP, UDP が常に多量に排泄されていることがイオン交換クロマトグラム・紫外線吸収スペクトル・ペーパークロマトグラム・赤外線吸収スペクトル等の上で同定された。

以上の事柄と患児の骨髓細胞のMitosis index が著明に減少している事、UMP からDNA の合成がやゝ遅延していると考えられる事、succinate-1, 4-C¹⁴からのC¹⁴O₂の産生が減少している事、尿にCoproporphyrin III の排泄が増している事等から、ヘムの合成障害と共にTCA サイクル機能低下があつて、ATP が欠乏する結果UMPからDNA が合成される迄の過程の機能低下が起つてかかる不応性貧血を来したものと考え、若干の考察を加えた。

第3編 特発性高バリン血症

生後間もなくから頻回の嘔吐があり体重増加不良を示し、2ヶ月目に入院した女児について各種の検索を行った結果、胃腸管に器質的障害なく一般検査にも殆んど異常は無かつたが、アミノ酸分析でバリンが尿中に正常の約10倍量排泄されて居り、血清レベルも亦約5倍に増量していることを明らかにし、特発性高バリン血症と命名、報告し、9ヶ月目からバリン除去特殊粉乳混入による食餌療法を行い乍ら更に3年間経過を観察した。

側鎖アミノ酸を負荷すると、バリンの場合にのみ血清レベルが異常に上昇し且つ元のレベルへの復帰遅延が見られること、ロイシン・イソロイシンの場合には対照との間に有意の差がないこと、いずれの場合にもケト酸の増量は見られないことから本症の障害部位がロイシン・イソロイシンとは無関係に、バリンの代謝路にのみ存在し、そのアミノ基転移反応の低下があると推測されたので患児の肝組織と白血球においてロイシンアミノ基転移酵素に比してバリンアミノ基転移酵素の活性が著しく低下していることを実証した。

従つて三つの側鎖アミノ酸に共通な酸化的脱炭酸酵素の障害によつて起る楓糖尿症とは明らかに異なる疾患であることが知られた。

低バリン食餌による治療で嘔吐は止り4肢の運動亢進は減弱し脳波でも成熟する傾向を示したが水平性眼球振盪・易感染性は改善されず体重の増加は著明でなかつた。これは食餌療法の開始が遅れた為と考えられる。

更に嘔吐、4肢の運動度、脳波の変化等が患児のバリン摂取量と相関することを確かめ、バリンの毒性について若干の考察を加えた。

両親に対する検索では、ヘテロである証明はなされなかつた。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、著者が、小児期各種疾患において、尿アミノ酸分析および尿ヌクレオチド分析を実施中に、たまたま発見した二つの新しい病態の臨床的・生化学的研究である。

第1編においては尿中プリン、ピリミジン代謝産物の測定方法の検討および各種疾患47例における測定成績をのべている。

第2編においては、尿中ウラシルUMP、UDPの異常に多量に排泄している女児を発見し、その他の臨床的特徴として白血球過酸化酵素反応の陰性を示す好中球が50%も出現すること、B₁₂、葉酸何れにも反応しない巨又は大赤血球性貧血のあることをあげこれらの特種所見と、尿中ウラシル、UMP、UOPの異常な多量な排泄との関連性について追及している。

第3編は、血情バリン、尿中バリンの濃度のみが異常に高い精神発育障害児を発見し、これと既知のmaple sugar urine diseaseとを対比して検討した結果、本症では単にバリンの代謝のみがみられロイシン、イソロイシン代謝は正常であることを明かにし、特発性高バリン血症と命名した。

更に低バリン食料が臨床所見並に脳波所見に好影響をもたらすことをみとめ、治療上にも期待をもたせる成績をあげている。

したがって本論文は学位を授与するに値するものと認める。