

血液疾患におけるアミノ酸代謝に関する研究

第 1 編

諸種血液疾患における血清遊離アミノ酸について

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木潔教授）

副 手 川 西 泰 男

〔昭和44年 5 月17日受稿〕

I) 緒 言

アミノ酸は組織蛋白質の合成のみならず、生体の種々の生理的有効物質の生成材料となり、分解してはエネルギー源となり、他の栄養素では代償することのできない重要な役割を果たしている。造血過程においても、アミノ酸は不可欠な素材であり、その代謝は活発に行なわれていると考えられる。古くよりアミノ酸と造血との関係については、数多くの研究がなされており、本邦に於いても古武教授一派の業績がみられる。古武等⁶⁰⁾は 5-OH-anthranil 酸が著明な造血作用を有することを明らかにし、一方 Pyrrol 核を有する tryptophan が glycine, serine と共に hem 合成に関与することを示した。その他、Hays¹⁾, Sebrell²⁾, Whipple³⁾⁴⁾, 小池⁵⁾, 吉田⁶⁾, 森田⁷⁾等の研究があり、教室に於いても岩崎⁸⁾, 李⁹⁾, 高木¹⁰⁾ が骨髓の体外液体培養ならびに体外組織培養に添加実験を行ない数種のアミノ酸に血色素生成促進、或は白血球系造血促進作用のあることを報告している。すなわち岩崎⁸⁾は骨髓赤血球系造血に対する phenylalanine, tryptophan, histidin 等の促進作用を認め、李⁹⁾は白血球系造血に対する hydroxyproline, proline, arginine 等の促進作用を明らかにし、更に再生不良性貧血患者の骨髓培養に添加実験を行ない、hydroxyproline に時に著明な造血促進作用のあることを認め、これを実際に再生不良性貧血患者に投与して白血球系の回復ならびに赤血球数の増加をきたして、良好な経過をとつた症例を経験している。教室ではまた本症患者に、総合アミノ酸製剤であるポリタミンの大量投与を行なつて、ほとんど全快した症例をも経験¹¹⁾している。著者等は、またアミノ酸代謝に関係すると思われる ATP, あるいは核酸とその前駆物質等の骨髓培養に対する添加

実験より、これらが多少なりとも造血機能を促進することを認め、造血とアミノ酸代謝との間に密接な関係があることを確めた。

従つて、造血機能に異常をきたした血液疾患のアミノ酸代謝の様相を知ることは、その病因の一端を察知する一方法となり得るものと考えられる。そこで著者は血液疾患、特に悪性貧血と並べられ、しかも年々増加の傾向¹²⁾¹³⁾をみていながら今日なおその原因が明らかでなく、治療に於いても根本的なものがなくて、難治とされている特発性再生不良性貧血を中心に考察を加え、その病因解明ひいては治療法の確立を期して、表題の如く血液疾患のアミノ酸代謝の研究を行なつた。

本編に於いては、諸種血液疾患患者の血清遊離アミノ酸について検索を行ない、同時に行なつた健康者の成績と比較検討した結果について報告するが、再生不良性貧血患者の場合については、別に第2編および第3編で一層詳細に述べることとする。

II) 実験材料並びに実験方法

本研究には、従来アミノ酸測定に使われていた paper chromatography, 電気泳動法が定量に不適当なので、Stein-Moore¹⁴⁾等によつて始められた column chromatography を応用した。即ちイオン交換樹脂 (Dowex 50-X₄) を用いて、150×0.9cm column により pH およびイオン強度を連続的に変えて、分割測定を行なつた。

a) 実験材料

すでに診断の確定している血液疾患を主とし、それら患者の早朝空腹時血清を用いた。対照としては、教室所属の健康な医師並びに看護婦の早朝空腹時血清を用いた。

b) 実験方法

まず早朝空腹時に25cc採血，血清を分離し，その血清 10cc にメタノール・アセトン (3:1) を加えて 60cc とし，30分間氷室に安置した後，3000r. p. m. で5分間遠沈し，その上清を80°C 以下の waterbath にて1cc に濃縮し，これに20cc のエーテルを加えて 3000r. p. m. で5分間再び遠沈を行なつて，下部の透明層1ccを試料として取り出す。一方 Dowex50-X₄ (200~400mesh, H⁺type) の resin 500g を次の順序で洗浄する。

- 1) 4N-HCl 4~8 l.
- 2) 蒸溜水 4~8 l.
- 3) 2N-NaOH 4~8 l.
- 4) 3倍量の 1N-NaOH で waterbath 中で3時間煮沸。
- 5) 30分間静置。
- 6) 別に温めた 1N-NaOH を同量加える。
- 7) 120 mesh filter でこす。
- 8) 蒸溜水中に保管。

この洗浄した resin を 150×0.9cm column に，次の順序で充填する。

- 1) 1N-NaOH 1 l で洗浄。
- 2) 0.2 N-pH 5.1 buffer 1 l で洗浄。
- 3) resin の2倍量の buffer と共に column へ充填。
- 4) 0.2 N-NaOH (含0.5%ポリエチレングリコール) で24時間 column 中を流す。
- 5) pH 2.2 buffer で同様24時間流す。

以上の操作で準備の整つた Column 中のイオン交換樹脂表面に，先に濃縮して得た1ccの試料を静かに加えて後，pH 3.1 の buffer を Column の上に注意して注ぎ，buffer を満たした分液漏斗をつなぐ。column は fraction collector の上に設置し，ジャケットに30°Cの水を循環せしめる。そして eluate 2cc ずつを分取する。eluate 210cc 流出後，ジャケット中の水温を 50°C に上昇させ，340cc 流出後には，混合装置を用いて pH 5.1 の buffer をマグネチック・スターラーで攪拌しながら徐々に加えて，pH を上げて行く。eluate 710cc 流出後より75°C に温度を上昇させ，850~900cc 流出した所で分析を終了させる。なお各 buffer の組成は，次の如くである。

イ) pH2.2 緩衝液

citric acid	42.0 g
HCl	32.0 g
NaOH	16.8 g

蒸溜水を加えて 1000 cc とする。

ロ) pH3.1 緩衝液

Citric acid	42.0 g
HCl	23.0 g
NaOH	16.8 g

蒸溜水を加えて 1000 cc とする。

ハ) pH5.1 緩衝液

Citric acid	210.0 g
CH ₃ COOH	43.0 cc
CH ₃ COONa	272.0 g
NaOH	93.8 g

蒸溜水を加えて 1000 cc とする。

次いで，2cc ずつ分劃採取した各 fraction 内より1cc を各試験管にとり，ninhydrin 試薬を0.5cc ずつ加えて激しく振盪後，15分間煮沸発色せしめ，これに蒸溜水+エチルアルコール (1:1) を8cc ずつ加えてよく振盪してから，570 mμ のベックマン光電比色計にて比色する。なお proline, hydroxyproline のところは 440 mμ で比色する。試薬の作成は次の通りである。

イ) ninhydrine 試薬

ninhydrine	1.0 g
hydrindantine	150 mg
methyl cellosolve	37.5 cc
pH5.51 buffer	12.5 cc

ロ) hydrindantine

A 液；5g の ninhydrin を 90°C 125cc の蒸溜水に溶かす。

B 液；5g の L-アスコルビン酸を 40°C 25cc の蒸溜水に溶かす。

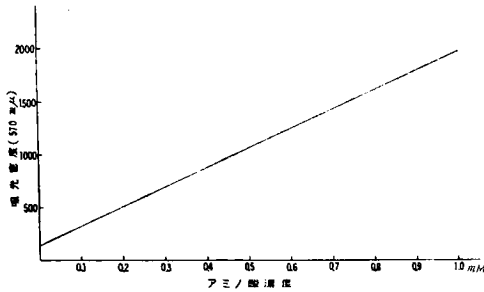
A 液の中にB液をまぜながら加えると白い結晶が出来る。30分間室温に放置してから，結晶を吸引鐘で水洗しながら濾過し，真白になるまで洗う。濾過器のまま五酸化リンのデシケーターの中で減圧乾燥し，褐色瓶に保存する。

ハ) pH5.51 緩衝液

CH ₃ COONa	27.2 g
CH ₃ COOH	5 cc
蒸溜水	20 cc

なおベックマン光電比色計にて得られた各捕集液の吸光密度から盲験値を差引き，第1図の如くあらかじめ測定して得たロイシンの標準曲線を利用して，各アミノ酸量を mM に換算して溶出液量を決定し，各アミノ酸の呈色比で除すれば，アミノ酸の mM

第1図 ロイシン標準曲線



単位の含量が得られる。疾患によっては、ニンヒドリン陽性の不明物質が認められることがあるが、これは分子量不明のため、ロイシンの標準曲線によって得られた mM 数で示した。

Ⅲ) 実験成績

第Ⅱ章で述べたイオン交換樹脂を用いて、諸種血液疾患の血清遊離アミノ酸分割の検索を行ない、次の如き成績を得た。

1) 健康人

正常対照群として健康人3名のアミノ酸分割の平均値は第2図のごとくで、glutamine+asparagineのpeakを最高としてalanine, valine, isoleucine, leucineがこれに続いている。各アミノ酸の量的関係は第1表の如くである。

2) 再生不良性貧血

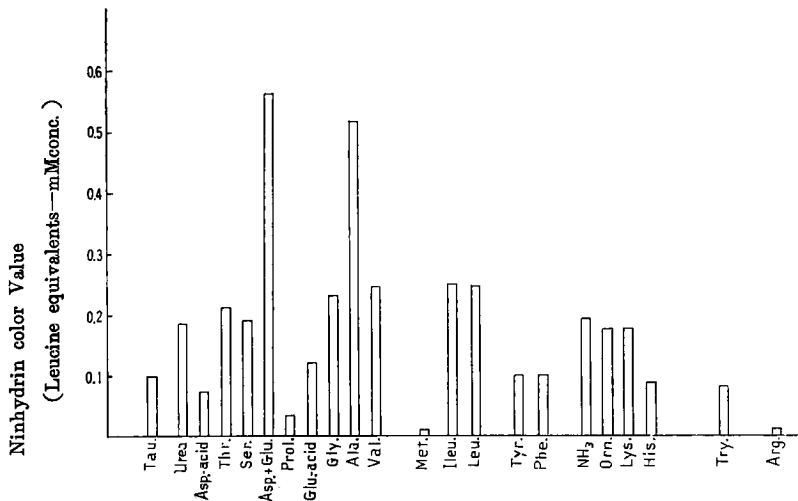
本疾患患者の血清遊離アミノ酸は特異な分割像を示し、第3図にみられる如く各アミノ酸のpeakは

第1表 健康人血清遊離アミノ酸

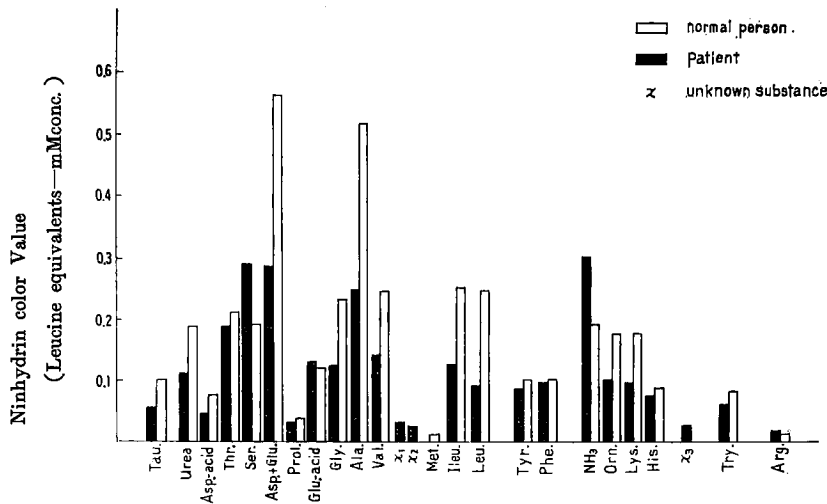
γ % average	No. 1	No. 2	No. 3	平均
Taurine	420	416	476	437
Urea	1210	820	1318	1136
Asparatic acid	236	242	227	235
Threonine	953	911	948	937
Serine	1050	1126	1114	1096
Glutamine + Asparagine	4278	4190	4371	4280
Proline	500	595	511	535
Glutamic acid	1052	1170	1170	1131
Glycine	944	920	1019	961
Alanine	2690	2757	2717	2721
Valine	2090	2215	1895	2033
Methionine	26	59	35	40
Isoleucine	1113	950	1072	1045
Leucine	1328	1302	1410	1347
Tyrosine	1050	1112	1145	1102
Phenylalanine	1107	1075	1177	1120
NH ₃	247	175	253	225
Ornithine	1212	820	1278	1103
Lysine	1370	1830	1565	1588
Histidine	953	632	740	775
Tryptophan	1796	1954	1890	1880
Arginine	390	292	464	382

概して低く、特に glycine, alanine が著減してゐる。またニンヒドリン陽性の不明物質を認めた。他の血液疾患患者のアミノ酸分割と比較して興味深いので、特に第2編に於いて詳細に述べる。

第2図 Free Amino Acids in Normal Human Serum



第3図 Free Amino Acids in Serum
Aplastic Anemia before treatment



3) 本態性低色素性貧血

第2表にみられる如く、本患者のアミノ酸分割は健康人のそれと比較してほとんど差がなく、不明物質も存在しない。本患者に鉄剤を投与すると貧血は恢復するが、アミノ酸分割には何んらの変化をも認

第2表 本態性低色素性貧血患者血清遊離アミノ酸

7% average	初○	徳○	石○	石○	平均
Taurine	675	802	857	814	787
Urea	1032	1090	961	722	951
Asparatic acid	75	26	17	10	32
Threonine	766	830	895	802	826
Serine	1327	1197	897	731	1038
Glutamine + Asparagine	4408	4100	4067	3933	4127
Proline	355	444	496	442	459
Glutamic acid	715	907	951	1008	895
Glycine	1687	1521	1495	1313	1504
Alanine	2687	2711	2806	2572	2694
Valine	1006	1165	1190	1120	1120
Methionine	72	76	40	53	60
Isoleucine	1834	1902	1942	1766	1861
Leucine	1834	1761	1545	1348	1622
Tyrosine	749	902	870	1007	882
Phenylalanine	796	790	952	823	840
NH ₃	190	176	207	207	195
Ornithine	897	840	1030	1017	946
Lysine	1400	1345	1322	1377	1361
Histidine	697	591	712	553	638
Tryptophan	1456	1420	1507	1257	1410
Arginine	576	508	611	598	573

めなかった。

4) 白血病

(イ) 単球性白血病

本疾患患者のアミノ酸分割像は第4図、第3表にみられる如く、一見再生不良性貧血患者のそれと似て、低アミノ酸の pattern を示しているが、不明物質は存在しない。また glycine と NH₃ の peak のみがやや高く、alanine はあまり減少していないが、methionine は認められなかった。その他、asparatic acid, isoleucine, ornithine, histidine に減少が認められた。また本患者に副腎皮質ホルモン、抗白血病剤の投与によつて病状が改善されてくると、表の如く各アミノ酸の量は多くなり、健康人のそれに近付いて来る。

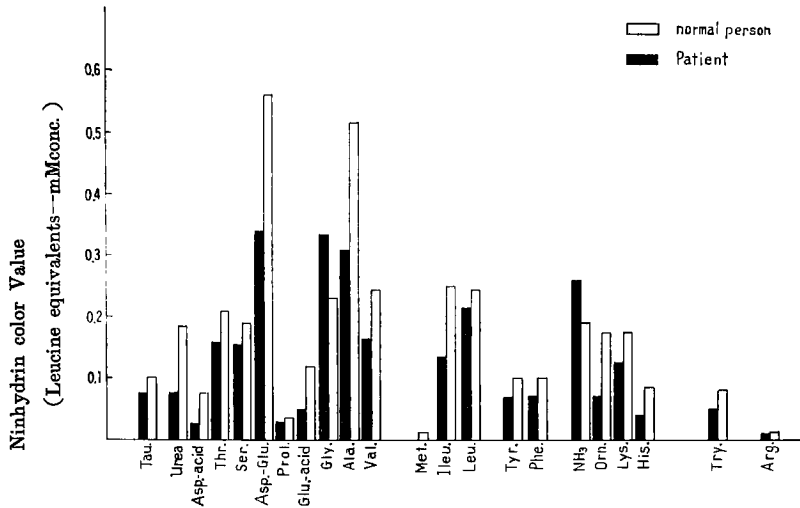
(ロ) 急性淋巴球性白血病

第4表にみられる如く、各アミノ酸量は健康人のそれと比較して高く、特に glutamine, asparagine, glycine, alanine, phenylalanine, lysine, arginine 等は著明に増加し、次いで threonine, urea, tyrosine に増加がみられる。一方 asparatic acid は減少し、methionine は消失している。不明物質は認められない。なお副腎皮質ホルモンの投与によつて病状の改善をみると、表の如く各アミノ酸量は減少し、健康人のそれに近づくか、または反対にやや低い値を示す。

(ハ) 慢性骨髓性白血病

本疾患のアミノ酸分割は第5表にみられる如く、健康人のそれとあまり大差がない。ただ一般に低ア

第4図 Free Amino Acids in Serum
Monocytic Leukemia before treatment



第3表 単球性白血病血清遊離アミノ酸

7% average	青 〇		岩 〇		定 〇		平 均	
	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
Taurine	337	421	317	385	331	376	328	394
Urea	735	402	256	240	292	292	461	311
Asparatic acid	180	191	25	132	29	191	78	141
Threonine	672	1215	884	1072	584	725	713	1004
Serine	890	1456	735	966	1057	1299	894	1240
Glutamine + Asparagine	2878	4190	2116	3125	2871	3460	2622	3592
Proline	460	597	511	529	445	465	472	530
Glutamic acid	393	1017	508	744	512	783	471	848
Glycine	1287	1767	1610	1483	1302	1010	1400	1420
Alanine	1642	2916	1483	2872	1435	2311	1520	2700
Valine	1687	2100	1216	1990	1204	1634	1369	1908
Methionine	—	—	—	—	—	—	—	—
Isoleucine	889	1211	403	1052	400	873	564	1045
Leucine	999	1556	1276	1497	1271	1318	1182	1457
Tyrosine	937	1290	747	1165	633	1345	772	1267
Phenylalanine	993	1372	800	1190	559	1303	784	1288
NH ₃	345	301	262	185	317	144	308	210
Ornithine	428	1015	387	1182	509	1016	441	1071
Lysine	1316	1606	1077	1921	1010	1917	1134	1815
Histidine	148	607	390	756	419	687	319	683
Tryptophan	1289	1140	1137	972	1100	1038	1175	1050
Arginine	299	512	395	607	452	599	382	573

第4表 急性リンパ球性白血病血清遊離アミノ酸

7% average	掛 〇		〇 屋		平 均	
	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
Taurine	415	404	386	384	400	394
Urea	2121	1070	1809	872	1965	921
Asparatic acid	90	256	68	338	79	297
Threonine	1622	1047	1518	961	1570	1004
Serine	1510	1090	1782	990	1646	1040
Glutamine+Asparagine	6739	3552	5871	2944	6305	3248
Proline	1405	111	1095	93	1250	102
Glutamic acid	1298	1007	1248	855	1273	931
Glycine	2256	1722	1714	1578	1985	1650
Alanine	3900	3870	4034	3864	3967	3867
Valine	2613	1702	2283	1538	2448	1620
Methionine	—	—	—	—	—	—
Isoleucine	911	445	803	395	857	420
Leucine	1260	1603	1048	1585	1154	1594
Tyrosine	1872	970	1428	902	1650	936
Phenylalanine	2915	3195	2347	2631	2631	2913
NH ₃	192	280	178	252	185	266
Ornithine	1416	1300	1294	1220	1355	1260
Lysine	3781	1803	3119	1645	3450	1724
Histidine	1100	770	904	690	1002	730
Tryptophan	2103	1673	1897	1381	2000	1527
Arginine	1048	327	1252	93	1150	210

第6表 尿毒症患者血清遊離アミノ酸

7% average	福〇	難〇	中〇	蒲〇	平均
Taurine	490	552	597	463	525
Urea	2516	2270	2702	1815	2300
Asparatic acid	410	455	387	317	392
Threonine	877	1115	940	1080	1004
Serine	1325	1508	1320	1050	1300
Glutamine+Asparagine	2700	2996	2851	2918	2866
Proline	—	—	—	—	—
Glutamic acid	—	121	50	—	—
Glycine	—	42	21	—	—
Alanine	—	52	45	—	—
Valine	1010	1282	1270	1418	1245
Methionine	20	73	39	—	44
Isoleucine	780	821	835	578	753
Leucine	1445	1461	1372	1443	1430
Tyrosine	151	120	87	820	294
Phenylalanine	96	110	128	123	114
NH ₃	352	290	345	198	296
Ornithine	450	371	413	286	380
Lysine	672	811	508	370	590
Histidine	713	685	470	506	593
Tryptophan	1516	1092	1271	1301	1295
Arginine	570	725	551	453	575

第5表 その他の血液疾患の血清遊離アミノ酸

7% average	慢性骨髓性白血病	慢性腎炎	骨髓腫	顆粒球減少症
	大〇	山〇	三〇	片〇
Taurine	375	546	1071	624
Urea	1049	2240	2571	1382
Asparatic acid	184	60	67	501
Threonine	836	759	515	2285
Serine	892	2710	703	2192
Glutamine+Asparagine	3830	4169	1014	3126
Proline	—	78	153	—
Glutamic acid	377	707	377	1221
Glycine	897	418	786	982
Alanine	2240	501	667	1282
Valine	1015	788	3176	2927 ×1 0.2
Methionine	—	207	101	—
Isoleucine	899	1776	—	1707
Leucine	2357	550	—	1400
Tyrosine	918	2535	—	1417
Phenylalanine	775	4490	224	1122
NH ₃	282	195	103	287
Ornithine	1562	1636	459	1395
Lysine	3315	499	456	1170
Histidine	439	684	1555 ×1 0.04 ×2 0.035	920
Tryptophan	1025	1527	2757	1980
Arginine	267	955	—	950

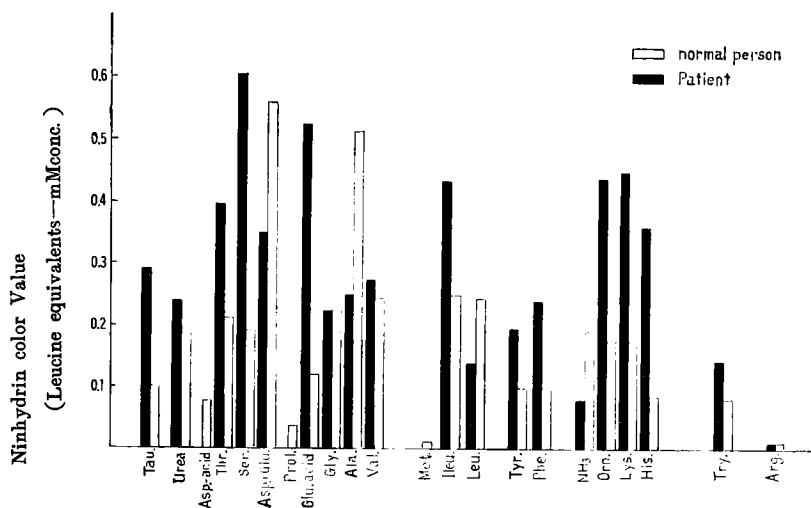
ミノ酸像を呈するが leucine, lysine のみが反対に高い値を示した。methionine は消失し、不明物質は存在しなかった。

5) 腎性貧血

第5表に示す慢性腎炎の患者のアミノ酸分劃をみると、glycine, alanine, valine に於いて著明な減少を認める他は、健康人と同程度あるいはやや高い値を得た。不明物質は存在しない。一方尿毒症の患者に於いては、第6表の如く proline は全例に認められず、glutamic acid, glycine, alanine は2例で消失、2例で著減しており、valine, isoleucine, tyrosine, phenylalanine, ornithine, lysine 等と一般に低いアミノ酸の pattern を示し、再生不良性貧血患者のそれに非常によく似ている。しかし不明物質は認められない。

6) 悪性貧血

第5図、第7表にみられるように、本患者のアミノ酸分劃は健康人のそれに比較して高い値を示している。taurine, threonine, serine, glutamic acid,

第5図 Free Amino Acids in Serum
Pernicious Anemia before treatment

第7表 悪性貧血患者血清遊離アミノ酸

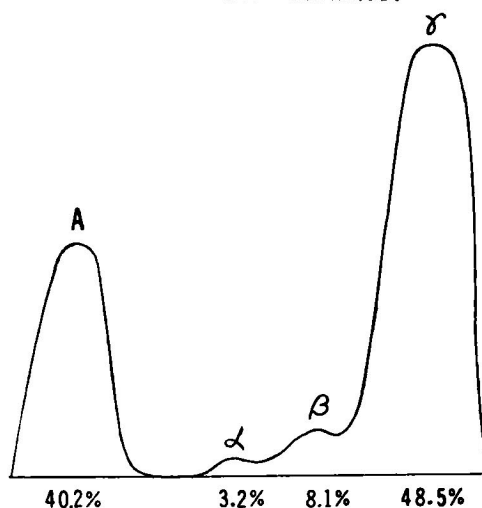
γ% average	西 〇		橋 〇		池 〇		平 均	
	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
Taurine	1527	920	1264	832	1599	892	1460	881
Urea	1752	307	1602	223	1420	101	1591	210
Asparatic acid	—	—	—	—	—	—	—	—
Threonine	2315	897	1892	812	1563	701	1920	803
Serine	3715	997	3508	853	3527	930	3480	923
Glutamine+Asparagine	2201	1579	3100	1816	2724	1621	2675	1672
Proline	—	—	—	—	—	—	—	—
Glutamic acid	4765	2358	4390	2090	4045	1583	4400	2010
Glycine	940	3166	897	2960	878	2634	905	2920
Alanine	1507	4513	1186	3390	1327	3797	1340	3900
Valine	2600	1409	2473	1652	2758	1820	2620	1627
Methionine	—	—	—	—	—	—	—	—
Isoleucine	1800	690	1699	610	1895	752	1798	684
Leucine	852	310	776	271	743	244	790	275
Tyrosine	2350	2420	1846	2231	2002	2711	2066	2454
Phenylalanine	3125	598	2270	404	2706	510	2700	504
NH ₃	127	812	96	790	78	603	100	735
Ornithine	3010	1181	2313	1132	2657	1137	2660	1150
Lysine	3413	820	3096	769	2582	729	3030	773
Histidine	2830	277	2591	220	2081	211	2501	236
Tryptophan	3256	810	3017	760	2508	686	2927	752
Arginine	1208	307	1061	287	881	266	1050	287

tyrosine, phenylalanine, ornithine, histidine, tryptophan 等とほとんどのアミノ酸の値が高く認められる。なお aspartic acid, proline, methionine は認められなかった。しかるにビタミン B₁₂ によつて、治療を開始して病状が恢復するにつれて、表に示す如く各アミノ酸は glycine, alanine, tyrosine, NH₃ を除いてすべて減少をみた。

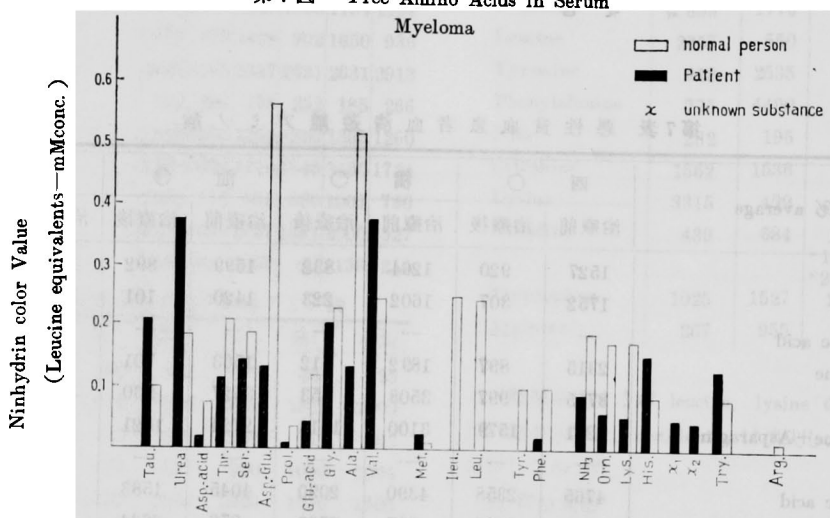
7) 骨髓腫

本患者の末梢血液所見は再生不良性貧血と区別が困難であつたが、第6図に示すごとく蛋白分割像にてグロブリンの増加が明らかに認められた。第7図、第5表にみられる如く、アミノ酸分割に於いても低アミノ酸の pattern を示し、再生不良性貧血に酷似している。taurine, urea, valine, histidine を除いては、他のアミノ酸はいずれも健康人のそれに比較

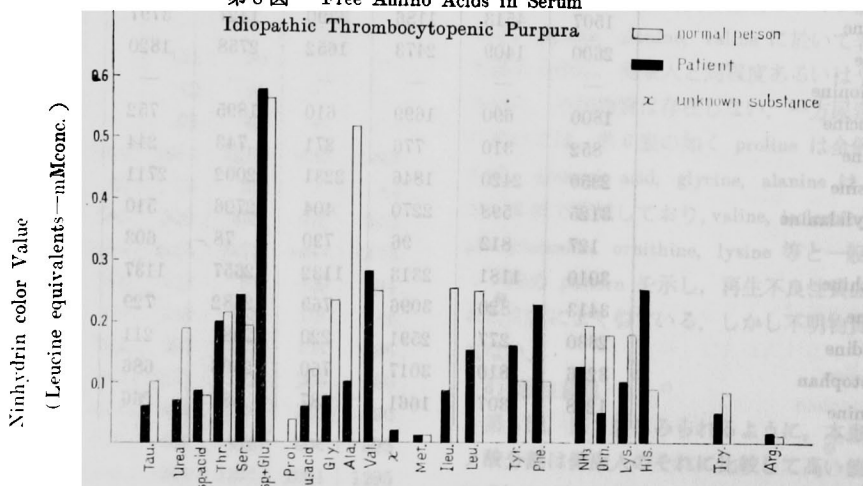
第6図 骨髓腫血清蛋白分割



第7図 Free Amino Acids in Serum



第8図 Free Amino Acids in Serum
Idiopathic Thrombocytopenic Purpura



第8表 特発性血小板減少性紫斑病

7% average	黒○	多○	平均
Taurine	220	318	269
Urea	405	456	430
Asparatic acid	275	259	267
Threonine	836	944	890
Serine	1296	1469	1382
Glutamine + Asparagine	4167	4614	4390
Proline	—	—	—
Glutamic acid	583	546	565
Glycine	297	333	315
Alanine	485	576	530
Valine	2450	2595	2322
X ₁	0.038	0.032	0.035
Methionine	45	40	43
Isoleucine	402	311	357
Leucine	772	878	825
Tyrosine	1539	1986	1762
Phenylalanine	2676	2370	2523
NH ₃	135	1660	150
Ornithine	356	274	315
Lysine	875	938	906
Histidine	2040	2521	2230
Tryptophan	1200	1165	1182
Arginine	521	630	575

して低く、特に asparagine + glutamine, alanine, lysine が低下し, isoleucine, leucine, tyrosine, arginine の peak は消失している。なお histidine と tryptophan の間で、不明物質の peak が 2 箇所認められた。

8) 特発性血小板減少性紫斑病

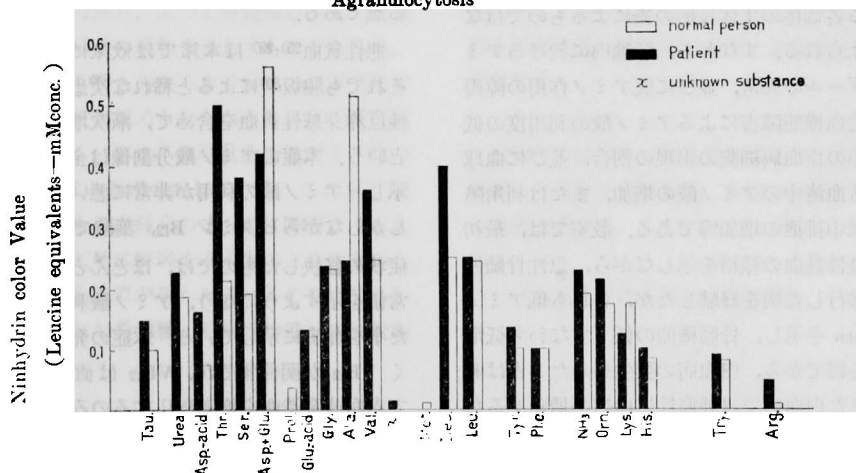
本疾患は再生不良性貧血との類縁疾患であるが、アミノ酸分離に於いても第8図、第8表の如く低アミノ酸を示し, urea, glutamic acid, glycine, alanine, isoleucine, ornithine が特に減少している。proline は消失して認められない。なお再生不良性貧血患者と同じく, valine と methionine の間で不明物質を証明した。

9) 顆粒球減少症

本疾患も同じく再生不良性貧血との類縁疾患であるが、第9図、第5表にみられる如く, glutamine + asparagine, lysine を除いては、他の各アミノ酸の peak は、いずれも健康人のそれよりも高い値を示している。急性淋巴球性白血病も高い peak を示したが、その pattern は異質のものである。また本疾患も valine の後で不明物質を認めたが, proline, methionine は認められなかった。

IV) 考 按

緒言に於いて述べた如く、造血機能障害の原因の一つとして、造血の素材となる物質の代謝異常が当然考えられ、就中蛋白質並びにアミノ酸は血球生成に直接的に関連を有するから、それらの各種血液疾患における代謝の状態を検索することは、非常に意味のあることと考えられる。そこで諸種血液疾患の血清遊離アミノ酸を、column chromatography によつて分割測定し、健康人のそれと比較対照して、考察を加えた。血液疾患といつても、それぞれ病因を異にし、赤血球系、白血球系、栓球系の三系の障碍

第9図 Free Amino Acids in Serum
Agranulocytosis

の様相もいろいろであり、白血病のように腫瘍性の増殖を来たすものまで多種であり、それぞれのアミノ酸代謝過程に於いても、種々の pattern がみられることは当然であると推察される。

健康人のアミノ酸分劃における pattern は、あまり個人差を認めず、asparagine+glutamine, alanine の peak を最高に valine, isoleucine, leucine の順で低くなっており、特に methionine は低い値を示している。必須アミノ酸である isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, valine はいずれもすべて認められた。

本態性低色素性貧血¹⁵⁾の pattern は健康人のそれとあまり変化なく、貧血の回復によつても何ら変動がみられない事は、その原因が主として、慢性の胃腸障害や胃酸欠乏などによる腸管からの鉄吸収障害によるものであり、アミノ酸代謝には何んら異常を認めないがためと考えられる。本症では鉄不足のためポルフィリン環に鉄が入つて hem になる過程が十分に進展しないものであろう。

単球性白血病¹⁶⁾は、教室考案の簡易骨髓組織培養法を用いる事によつて、診断が容易となり、本邦においては、白血病の中では極めて稀なものとされていたが、それ以来予想よりも多い疾患であることが判明した。このアミノ酸分劃像は、3例共に低アミノ酸の pattern を示しており、一見再生不良性貧血型である。しかるに急性淋巴球性白血病¹⁷⁾に於いては高アミノ酸の pattern を示し、慢性骨髓性白血病は健康人の pattern に近い成績を得た。このように同じ白血病¹⁸⁾でありながら、アミノ酸分劃像に於ける pattern が異なるのは、例数が少いためになお断定は出来ないが、単球性とリンパ球性の違いよりも急性期に於ける各個体の生体反応の差によるものではないかと考えられる。すなわち、肝臓内に於けるアミノ酸代謝プールの異常、並びに脱アミノ作用の障害や骨髓の造血機能障害によるアミノ酸の利用度の低下、流血中の白血病細胞の出現の割合、並びに血球崩壊による血清中のアミノ酸の増加、または利用障害による尿中排泄の増加等である。教室では、最初は再生不良性貧血の様相を示しながら、急性骨髓性白血病に移行した例を経験したが、これも低アミノ酸の pattern を示し、骨髓機能の低下すなわち低形成の状態を経てから、白血病の発生をみたことは興味深い。また白血病では腫瘍性に血球が増殖するため、アミノ酸の利用も活発であろうとも推測される。慢性骨髓性白血病のアミノ酸分劃像が健康人に近い

pattern を示すのは、生体内に於けるアミノ酸代謝が、それなりに一応の平衡状態を保っているからと考えられる。中村¹⁹⁾は血球アミノ酸、特に白血病細胞のアミノ酸を paper chromatography によつて検索し、白血病細胞の占める割合が高い時期のアミノ酸斑は種類も多く、濃度も強い傾向を認めている。また蛋白の合成、核酸、purin 体の合成に関与する glycine の著明な増加を認めているが、これは著者の成績とも一致する。なお副腎皮質ホルモンを使用して病状が改善されると、健康人の pattern に近づいて来るが、これは副腎皮質ホルモンのアミノ酸代謝への関与を示すものと考えられる。

さて最近、腎機能と貧血の関係が注目されており、腎性貧血の成因に関する多くの業績²⁰⁾⁻²³⁾がみられる。教室の有森²⁴⁾は残余窒素量その他の生理学的並びに病的代謝産物との関係を指摘し、窒素化合物よりなる不明因子が骨髓の赤血球系に長期に作用して、その機能を抑制低下さすのであろうとのべている。また骨髓造血機能が低下して、貧血の程度が進むと再生不良性貧血型に移行するが、これは尿中に常に大量の蛋白が排泄され、低蛋白血症を呈して低アミノ酸となる事も関係があるように思える。アミノ酸分劃像に於いても、慢性腎炎患者では glycine, alanine, valine 等が著明に減少して低アミノ酸の pattern を示すが、尿毒症では更に著明で proline, glutathione に必要な glutamic acid 並びに glycine, methionine, alanine 等はほとんど認められず、pattern 全体が低アミノ酸となつて、再生不良性貧血の pattern に非常に似て来る。しかし再生不良性貧血に認められる不明物質は存在せず、また再生不良性貧血では腎機能の荒廃が認められない事が全く異なる点である。

悪性貧血²⁵⁾⁻²⁹⁾は本邦では欧米に比較して少いが、それでも脇坂³⁰⁾によると稀な疾患でもなく、症候性巨赤芽球性貧血を含めて、漸次増加の傾向にあるという。本症のアミノ酸分劃像は全体的に高い値を示し、アミノ酸の利用が非常に悪い事を示している。しかしながらビタミン B₁₂、葉酸で治療をおこない症状の軽快したものでは、ほとんどのアミノ酸は正常値を示すようになり、アミノ酸利用が活発になつた事を如実に示している。本症の発現には周知の如く VB₁₂ が関係するが、VB₁₂ は直接骨髓に作用して赤血球系造血を増進³¹⁾するのみならず、アミノ酸代謝にも VB₆ と共に関係しており、また核酸代謝にも関与している。本疾患の血清遊離アミノ酸の

pattern の特色としては、治療前のものにおいて血小板崩壊時に増加する taurine の増量と hem 合成に必要な histidine の増量を認めた。

骨髓腫³²⁾⁻³⁴⁾においては、骨髓組織に形質細胞が腫瘍性に増殖するため赤血球生成組織が圧迫されて貧血を起すが、本来蛋白代謝障碍の代表的疾患であつて高蛋白血症、尿中 Bence-Jones 蛋白体の出現及び Paraamyloidosis を来すことなどが特徴である。アミノ酸分割像は低アミノ酸の pattern を示して、再生不良性貧血の pattern と類似するが、本症では特に必須アミノ酸である isoleucine, leucine の消失、並びに lysine の減少をみ、partly indispensable amino acid である arginine, tyrosine の消失を認め、ヘモグロビン中に多く含まれている histidine が比較的増加している。これらの所見は、hem 合成が円滑に行なわれていないことを示すのかもしれないし、不明物質を証明した事はアミノ酸代謝異常を如実に物語つていて興味深い。

特発性栓球減少性紫斑病³⁵⁾は、脾臓よりの抑制因子による巨核球機能低下が原因であろうと考えられるが、本疾患は Bock の模式図でも明らかなように、再生不良性貧血と類縁関係にあつて、アミノ酸分割像もやや低アミノ酸の pattern を示し、特に蛋白合成に関与する glycine, alanine の減少と、各必須アミノ酸の減少をみるところが再生不良性貧血と似ている。日野³⁶⁾は血小板に taurine が特異的に多く含まれ、血小板崩解により taurine が著明に増大すると述べているが、著者の症例では histidine の増加を認めると共に不明物質の存在を認めた。なお本症並びに顆粒球減少症に ACTH が有効であることは、ACTH が造血刺激作用を有すると共にアミノ酸代謝異常の正常化をはかり、よつて骨髓像の回復、栓球並びに末梢白血球数の増加を来すものであろう。

顆粒球減少症³⁶⁾³⁷⁾も再生不良性貧血の類縁疾患であるが、不明物質は認められながらもアミノ酸分割の pattern は高く、再生不良性貧血の低アミノ酸の pattern とは異なる様相を示している。この事は類縁疾患であつても三血球系のすべてに障害がくるものと、一血球系だけに障害をみるものとの相違から、アミノ酸分割にも差異が現われているのではないかと考えられる。なお骨髓腫、特発性栓球減少性紫斑

病、顆粒球減少症に於いて認められた不明物質は、アミノ酸代謝異常による中間代謝産物であろうと推測されるが、現在のところ明らかでなく、今後の検査が必要である。

以上の成績より、各血液疾患に夫々特徴的なアミノ酸分割の pattern があることが窺え、造血とアミノ酸代謝の関係の非常に密接なことが解明出来たと考える。

V) 結 論

1) 再生不良性貧血患者の血清遊離アミノ酸は概して低い peak を示し、特に glycine, alanine が著減してニンヒドリン陽性の不明物質の出現を認めた。

2) 本態性低色素性貧血のアミノ酸分割は、対照にとつた健康人のそれとほとんど差異を認めない。

3) 白血病では、病型によりアミノ酸の peak が、対照より高値あるいは低値を示すが、治療により軽快すると全例において健康人の pattern に近づいてくる。

4) 腎性貧血に於いては、一見再生不良性貧血に似た低アミノ酸の pattern を示すが、不明物質は存在しない。

5) 悪性貧血では、治療前にはアミノ酸の利用が悪いためか、高アミノ酸の pattern を示すが、治療により回復に向うと、健康人の pattern に近づいてくる。

6) 骨髓腫のアミノ酸代謝は、特異的で再生不良性貧血に似ており、異常中間代謝産物と考えられる不明物質が存在する。

7) 特発性血小板減少性紫斑病並びに顆粒球減少症のアミノ酸分割中には、不明物質が存在する点で再生不良性貧血に似ているが、全体の pattern は多少異なる。

拙筆するに当り、終始ご懇篤なるご教示、ご指導を戴いた恩師平木潔教授、岩崎一郎助教授に深甚なる謝意を表する。

(引用文献は巻尾に一括掲載)

Studies on Amino Acid Metabolism in Blood Diseases

Part I

Amino Acid Metabolism in Various Blood Diseases

By

Yasuo KAWANISHI

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School
(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

Amino acid metabolism in various blood diseases was studied by the method of column chromatography of Stein-Moore.

1) Serum free amino acid levels in hypoplastic anemia was low, especially glycine and alanine, and was found unidentified ninhydrine positive substances.

2) Amino acid fractionation in essential hypochromic anemia revealed no significant abnormalities in comparison to that of normal individuals.

3) In leukemia the peaks of amino acid fractions were either higher or lower depending upon the type of leukemia, but as the disease was controlled by treatment, the pattern of amino acid fractionation approached the normal pattern in all the cases.

4) In renal anemia a low amino acid fractionation pattern apparently resembling that of hypoplastic anemia was obtained.

5) In pernicious anemia there was a high amino acid fractionation pattern, indicating poor utilization of amino acids before treatment, but after treatment the pattern was normalized.

6) In multiple myeloma amino acid metabolism was unique and as in hypoplastic anemia there were unidentified substances, X substance, which were considered to be intermediate metabolites.

7) The pattern of amino acid fractionation in idiopathic thrombocytopenic purpura and in agranulocytosis exhibited some resemblance to that of hypoplastic anemia in that it contained unidentified substances, but the overall pattern of the former was different from that of the latter.
