

血液疾患におけるアミノ酸代謝に関する研究

第 2 編

再生不良性貧血におけるアミノ酸について

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

再生不良性貧血に関しては、1888年に Ehrlich³⁸⁾ が *Aplastische Anämie* として一症例を報告して以来多数の研究業績があり、種々の名称が提唱されており、またその定義内容も諸家によつて多少の相違がある。それはその骨髓所見が一定でなく、骨髓の無形成を示すものから過形成と思われる如き像を示すものまで種々の段階があるためで、いずれにしても特発性に起つて来る本症の血球生成障碍の発生機序は未だ不明であり、従つてまた根本的な治療法も確立されていない。

そこで本症患者の病型分類を行なつて考案を加えると共に、本疾患の病因を知るための一手段として、造血代謝過程において不可欠な素材である蛋白質、特にアミノ酸の本疾患における代謝の様相を検索することとした。従つてベンゾール等の化学薬品や放射線障碍等による続発性再生不良性貧血は除き、主として原因不明の特発性再生不良性貧血を検索の対象とした。本症のアミノ酸代謝に関しては日野³⁹⁾、中村⁴⁰⁾が本症患者の尿中遊離アミノ酸を、中村⁴¹⁾⁴²⁾が各血球のアミノ酸について検索しているが、いずれも *paper chromatography* によるものである。著者は定性的、並びに定量的に精密を期するため Stein-Moore¹⁵⁾ 等によつて始められた *Column chromatography* を用いて、再生不良性貧血患者の尿中遊離アミノ酸、血清遊離アミノ酸、及び血清結合アミノ酸についてそれぞれ検索を行ない、一応の成績を得ることが出来た。

II) 実験材料並びに実験方法

第1編で述べた如く、アミノ酸分析には Stein-Moore¹⁵⁾ 等によつて始められたイオン交換樹脂 (Dowex 50-X₄) に 150×0.9 cm column を用いて尿

中遊離、血清遊離及び血清結合各アミノ酸分割測定を行なつた。

a) 実験材料

イ) 尿

健康人及び診断の確定した再生不良性貧血患者の尿を24時間蓄尿し、その全尿をよくかくはんしてから 4 cc を検材として採取する。

ロ) 血清

第1編に示した如く、健康人及び再生不良性貧血患者の早朝空腹時の血液を採取し、分離した血清を用いた。

b) 実験方法

イ) 血清遊離アミノ酸測定時の血清処理法

第1編の実験方法の所で述べた通りである。

ロ) 血清結合アミノ酸測定時の血清処理法

早朝空腹時に 2 cc の血液を採取し、これより 0.5 cc の血清を分離し、次の順序で処理する。

i) 血清 0.5 cc に 6N の HCl を 7 cc 加える。

ii) 105°Cで48時間加水分解する。

iii) 真空中で HCl を溜去する。

iv) 蒸留水を加え 3 回濾過し、減圧濃縮によつて 1 cc とし、検材とする。

ハ) 尿中遊離アミノ酸測定時の尿処理法

24時間の全尿をガラス容器に蓄尿し、よくかくはんしてから 4 cc を取り出す。

i) 4 cc の尿に 1N HCl 1 cc を加える。

ii) 3 回濾紙で濾過する。

iii) 4 cc をとり検材とする。

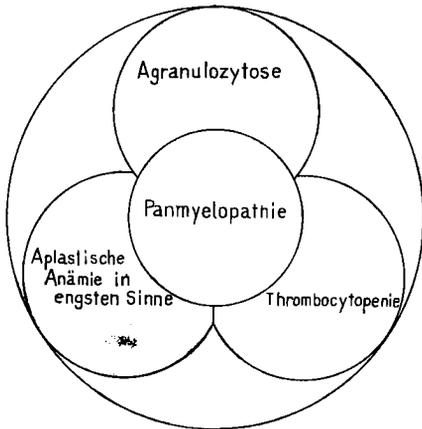
以上イ)ロ)ハ)によつて得たそれぞれの試料を、Dowex 50-X₄ (200~400mesh, H⁺type) のイオン交換樹脂を充填した 150×0.9cm の column の resin の表面に静かに加え、その後は第1編で述べたと全く同じ操作で行なう。

Ⅲ) 実験成績

1) 再生不良性貧血患者の病型分類

再生不良性貧血に対しては、Ehrlich の報告以来諸家により種々の名称が使用されているが、いずれにしても本症は第1図の模式図でよく理解出来る如く、赤・白・栓三血球系の造血機能が同時に障害され、その機能障害の程度によつて種々の病型に分けることが出来る(43-49)。教室(50)でも骨髓内血球抑制、血球成熟抑制及び血球生成機能障害の3方面より別けて考え、骨髓穿刺所見を基礎としてI型：The type of blood cell arrest (骨髓内血球抑制型)、II型：The type of maturation arrest (成熟抑制型)、III型：

第1図 Bock の模式図



第1表 教室における再生不良性貧血患者の病型転帰

	死亡	不変	軽快	計
I型：骨髓内血球抑制型	8	7	13	28
II型：成熟抑制型	4	0	0	4
III型：生成障害型	5	2	6	13
IV型：混合型	6	0	3	9
V型：汎骨髓癆型	4	0	0	4
計	27	9	22	58

第2表 再生不良性貧血患者

氏名	年令	性別	病型	職業	転帰
牧 綾○	36	♀	I	農業	略治
西○八○子	46	♀	I	農業	死亡
大○捨○	27	♂	I	会社員	不変
岡 年○	38	♂	I	農業	軽快
藏○数○	57	♂	I	農業	軽快
近○浦○	66	♂	II	旅館業	軽快
森○勝○	34	♀	II	農業	不変
弥○未○鶴○	62	♂	II	農業	軽快
森○尉○	17	♂	III	学生	軽快
河○石○	51	♀	III	農業	不変
辻○護○	42	♀	III	事務員	不変
平○修	13	♂	IV	学生	死亡
阿○和○	11	♂	IV	生徒	軽快
名○半○	47	♂	IV	農業	不変
富○一○	50	♂	V	会社重役	死亡

第3表 再生不良性貧血患者末梢血液像

患者氏名	牧	大○	岡	藏○	近○	森○♀	弥○未	森○♂	河○	辻○	平○	阿○	名○	富○	
血色素量 (%)	52	58	74	25	50	63	57	45	25	50	35	23	30	55	
赤血球数 (×10 ⁴)	189	218	260	105	211	289	240	251	129	205	142	88	178	238	
色素指数	1.37	1.33	1.31	1.19	1.2	1.09	1.1	0.9	1.03	1.22	1.23	1.3	0.84	1.1	
栓球数 (×10 ³)	24.57	39.24	20.8	12.6	58.45	52.0	57.6	52.7	15.48	4.1	14.2	17.6	42.5	19.0	
白血球数	2500	5400	3500	2800	2600	4400	2400	4300	2400	4600	2550	4150	3000	1300	
白血球百分率	好中球	6	9	3	8	5	4	14	6	8	5	0	1	2	3
	II~V	40	60	50	33	28	17	38	32	9	36	10	13	33	6
淋球	大淋球	13	14	7	0	0	6	4	6	19	27	4	34	23	41
	小淋球	26	13	38	56	48	68	39	50	56	14	60	52	34	47
百分率	好酸球	3	0	0	1	10	2	1	0	2	0	1	0	0	1
	好塩基球	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	単球	12	4	3	2	6	4	4	6	7	18	5	0	6	2
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
網赤血球(%)	19	1	8	2	6	6	12	11	14	14	2	20	1	4	

The type of regeneration disturbance (生成障碍型), IV型; The mixed type (混合型), V型; The type of panmyelophthisis (汎骨髄癆型) の5型に分類している。

この分類に従った教室における最近の再生不良性貧血患者の転帰は表1の如くで、そのうち本研究の対称とした再生不良性貧血者については表2にみられる通りで、I型5名、II型3名、III型3名、IV型3名、V型1名であり、性別では男子10名、女子5名となっている。年令的特色は本症では認められないが、患者の職業別よりみて、経済的に恵まれて

いる人は比較的小さいような感があり、食餌と本症との間に何らかの関係があるのではないかとも思え、緒言に於いて述べた如く、本症を代謝の面から追究することに非常に意味があると考えた。

次に病型分類の基礎とした各患者につき、その血清中の遊離並びに結合アミノ酸と尿中遊離アミノ酸を測定した時点における末梢血液像及び骨髄像を示せば、表3・4の通りである。

2) 再生不良性貧血患者の血清遊離アミノ酸分割
健康人の血清遊離アミノ酸分割を対照として、再生不良性貧血患者のアミノ酸分割を行なった。各病

第4表 再生不良性貧血患者骨髄像

患者氏名		牧	大○	岡	藏○	近○	森○♀	弥○未	森○♂	河○	辻○	平○	阿○	名○	富○	
有核細胞数 (×10 ⁴)		6.29	26.13	21.00	18.26	6.06	8.51	1.53	8.1	2.08	8.48	2.40	6.10	2.04	1.53	
赤芽球系	原赤芽球	0	0	0.6	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2	0	0	0	
	大	塩基性	1.6	0.6	6.6	4.5	2.4	3.9	0.5	0	0.4	5.6	1.2	0.8	0	4.0
		多染性	2.4	2.4	5.4	6.0	2.0	1.5	4.5	1.0	0	2.0	0.8	1.8	1.2	7.2
		正染性	0	0.2	0	0.5	0	0.3	0.5	0	0	0	0	0.2	0	0.6
	正	塩基性	3.6	0	11.4	2.5	3.0	4.0	0.5	1.0	5.2	4.2	2.4	0	3.2	6.8
		多染性	21.2	3.8	37.8	18.0	26.8	14.3	10.0	7.0	13.4	19.8	4.8	25.4	4.4	14.2
		正染性	5.2	0.8	6.2	6.0	5.4	1.2	5.0	4.0	6.2	2.0	4.2	4.6	0	1.2
核分割像	0.8	0	0.6	0.5	0.1	1.6	1.0	0	0.2	0.6	0.3	0.8	0	1.4		
顆粒球系	骨髄芽球	0	2.6	0	1.0	0.4	0.8	0.5	2.0	0.6	1.4	0.4	0.4	1.2	1.0	
	好中	前骨髄球	5.2	14.4	9.8	5.0	1.6	8.0	8.0	6.0	6.4	9.6	0.4	4.4	6.0	3.6
		骨髄球	8.8	23.2	2.8	8.5	4.2	12.3	15.5	8.0	3.4	5.8	3.6	4.8	9.2	4.4
		後骨髄球	11.2	12.6	4.0	20.5	6.4	14.0	12.5	12.0	6.8	8.2	2.6	10.4	10.4	7.8
		桿核球	9.6	18.0	3.4	11.0	3.6	4.3	19.5	13.0	6.0	6.6	4.2	11.6	13.6	2.2
	好酸	分節核球	8.0	7.6	0.2	10.0	8.4	7.9	14.0	15.0	1.0	4.4	6.4	7.8	14.4	2.0
		前骨髄球	0	0	0.2	0	0	0.4	0	0	0.4	0	0	0	0.6	0.6
		骨髄球	0	0.4	0.8	0.5	0.2	1.1	1.0	0	0.2	0.4	0.4	0.2	1.4	0.4
		後骨髄球	0	0	1.2	0	0.2	0.3	0.5	0	0.4	0.2	0	0	0.8	2.0
	好塩基球	桿核球	0	0	0	0	0	0.8	0	1.0	0.4	0.2	0.2	0	0.4	0.4
		分節核球	0	0.2	0.4	0	0.6	0.3	0.5	2.0	0.8	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4
		好塩基球	0.8	0	0.4	0	0	0	0	0	0	0.4	0.2	0.2	0	3.0
	その他	単球	単芽球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前単球			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
単球			1.6	1.8	1.2	0.5	2.2	1.2	1.0	1.0	0.2	3.2	0.2	1.2	2.4	1.6
淋巴		淋巴芽球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		大淋巴球	6.4	8.4	1.2	0	6.4	7.5	0.5	1.0	20.4	6.6	4.0	1.0	6.8	12.6
		小淋巴球	12.4	2.6	7.8	3.5	29.6	12.5	3.0	26.0	25.0	12.6	62.6	20.4	20.0	22.4
形質細胞		形質細胞	0.4	0.2	0.8	0	0.2	1.5	0	0	1.6	4.2	0.2	1.0	3.4	0.4
	細網細胞	0.8	0.2	1.2	1.0	0.4	0.3	1.5	0	0.6	1.2	0.2	0.4	0.2	0	
	巨核球	0	0	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0	0	0	
	核分割像	0	0	0.2	0	0	0	0	0	0.4	0	0	0	1.2	0	
所属不明その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.8	0	0	0		

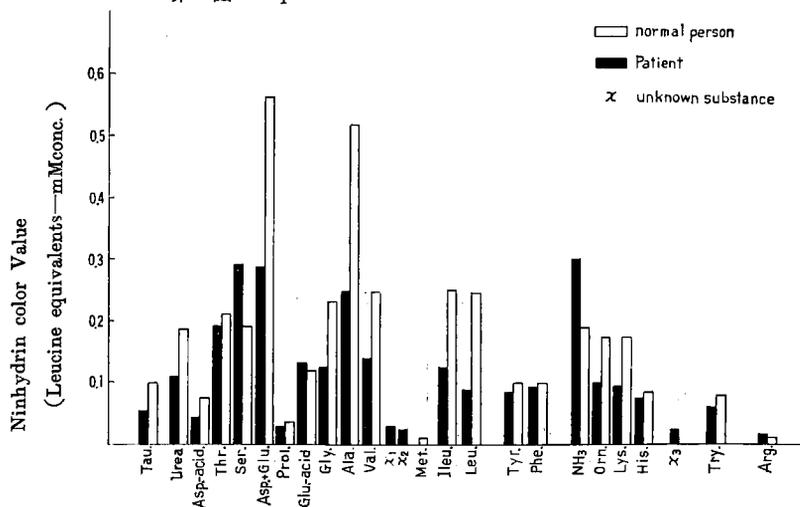
型に分類された12名について検索した結果は表5に示す通りで、各病型の間にアミノ酸分析の上で特に有意な差を認めなかつた。即ち一般に低アミノ酸の

pattern を示し、一定の傾向を示していると考えられる。即ち12例の平均を求めたものは図2の如くであり、全体的に明らかに低アミノ酸の pattern を示

第5表 再生不良性貧血患者血清遊離アミノ酸

7% average	牧	西○	大○	近○	森○♀	森○♂	河○	辻○	平○	阿○	名○	富○	平均
Taurine	145	350	655	35	221	145	316	121	76	87	135	420	226
Urea	17/33	35/33	42/33	13/33	14/33	10/33	11/33	95/33	24/33	5/33	10/33	42/33	27/33
Asparatic acid	122	134	157	134	220	120	77	240	7	70	285	168	145
Threonine	1023	1165	647	950	407	625	856	722	66	1520	860	921	813
Serine	2150	2636	2653	362	765	1856	1260	1567	76	2044	1836	2754	1663
Glutamine+ Asparagine	2421	5731	3982	746	1510	1221	3250	1471	347	1935	2160	4017	2404
Proline	425	530	—	65	372	184	274	122	72	1834	416	210	410
Glutamic acid	3341	2163	424	366	1205	2250	1072	957	13	—	1080	1470	1304
Glycine	277	704	634	292	546	262	1060	482	99	128	363	662	459
Alanine	431	942	242	862	545	1052	2025	137	296	107	296	190	593
Valine	2811	2465	747	1557	1117	3230	1726	1205	401	1081	865	779	1498
X ₁	312	792	—	—	211	341	—	—	—	220	910	—	464
X ₂	—	710	330	320	230	—	215	320	—	232	286	365	334
Methionine	—	—	210	—	—	—	—	—	—	—	—	65	—
Isoleucine	1663	405	320	554	820	867	1120	395	101	447	430	725	654
Leucine	561	365	561	780	652	1251	1206	449	270	2217	842	954	842
Tyrosine	754	1005	992	1136	561	1352	985	808	138	464	696	1100	833
Phenylalanine	616	2236	1008	840	1095	1416	1050	786	144	1792	616	607	1017
NH ₃	41/36	35/36	21/36	23/36	22/36	42/36	37/36	53/36	24/36	18/36	27/36	25/36	32/36
Ornithine	472	1702	472	570	516	1201	876	327	97	220	980	662	675
Lysine	980	420	453	1170	729	890	1260	529	216	421	1870	981	827
Histidine	562	559	592	517	701	465	690	671	79	196	780	432	520
X ₃	—	—	—	280	—	—	172	—	—	172	—	365	247
Tryptophan	1221	952	1175	1800	1516	1560	1722	1620	162	628	1504	1900	1313
Arginine	245	250	955	712	230	243	260	372	—	570	400	311	413

第2図 Aplastic Anemia Free Amino Acids in Serum



しており、就中 taurin, glycine, alanine, valine, isoleucine, leucine 等に著減を認める。なお glutamic acid, serine のみは健康人よりも増加を認めた。最も特異的なことは、Valine と methionine との間と、histidine の後に未同定の ninhydrin 陽性物質

を認めることである。未同定の ninhydrin 陽性物質は第1編で述べた如く、本疾患の類縁疾患である血小板減少性紫斑病及び顆粒球減少症、更に蛋白代

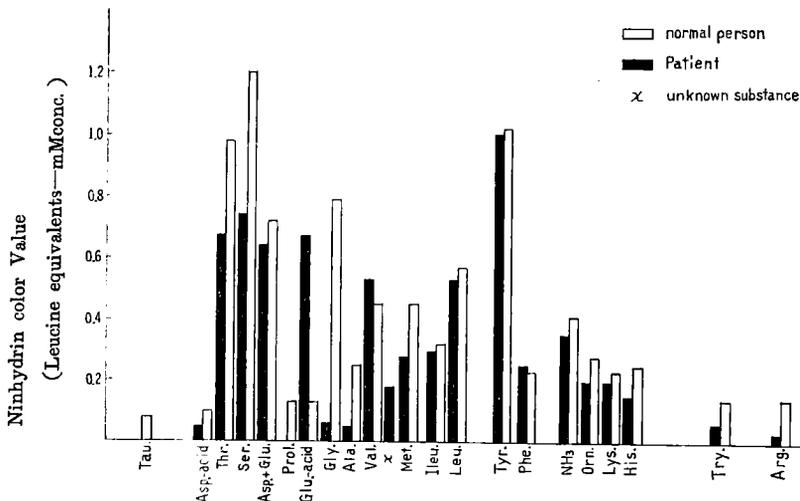
第6表 健康人血清結合アミノ酸

7% average	No. 1	No. 2	平均
Taurine	265	291	278
Urea	—	—	—
Asparatic acid	306	366	336
Threonine	5925	4279	5102
Serine	7952	6265	7108
Glutamine+Asparagine	4651	4878	4764
Proline	1673	1419	1546
Glutamic acid	1209	1464	1336
Glycine	3552	3196	3374
Alanine	1240	1452	1346
Valine	3950	3834	3892
Methionine	1956	1645	1800
Isoleucine	1250	1394	1322
Leucine	3162	2914	3038
Tyrosine	6571	6653	6612
Phenylalanine	2411	1989	2240
NH ₃	74/36	76/36	75/36
Ornithine	1675	1854	1764
Lysine	1908	1828	1868
Histidine	2056	2248	2152
Tryptophan	3251	2765	3008
Arginine	4425	4743	4584

第7表 再生不良性貧血患者血清結合アミノ酸

7% average	岡	弥○未	名○	富○	平均
Taurine	—	—	—	—	—
Urea	—	—	—	—	—
Asparatic acid	265	128	95	169	164
Threonine	3672	2953	4026	3488	3285
Serine	3517	4853	5112	3968	4363
Glutamine+Asparagine	1856	4801	4965	4770	4098
Proline	—	625	—	—	—
Glutamic acid	3125	6570	5252	6885	5458
Glycine	572	798	1851	256	869
Alanine	655	521	1050	323	637
X ₁	—	465	320	—	—
Valine	1306	4962	1952	4584	3201
X ₂	520	—	495	1032	682
Methionine	751	1752	662	1120	1071
Isoleucine	825	768	1390	1280	1066
Leucine	1572	1451	2452	5789	2816
Tyrosine	4050	9507	782	11600	6484
Phenylalanine	2305	1851	2560	2688	2351
NH ₃	42/36	92/36	49/36	60/36	61/36
Ornithine	1165	957	731	1260	1028
Lysine	1223	2650	1905	1307	1771
Histidine	2066	789	995	861	1512
Tryptophan	1670	1362	1120	1503	1414
Arginine	2251	876	566	765	1115

第3図 Aplastic Anemia Conjugated Amino Acids in Serum



謝異常疾患である骨髓腫にも認められるが、その他の血液疾患では認められなかつた。以後この ninhydrin 陽性物質を、X物質と呼称することとする。かかる特異的なアミノ酸分割の pattern は、副腎皮質ホルモン、総合アミノ酸製剤、ATP、核酸系物質、摘脾等の治療によつて貧血回復、病状改善されても

殆んど変ることなく、本疾患に特有のものと考えられる。なお本症の各種治療を行なつた後のアミノ酸分割像については第3編にて述べることにする。

3) 再生不良性貧血患者の血清結合アミノ酸分割
本症患者の血清遊離アミノ酸分割では前述の如き特有な pattern を認めたが、結合アミノ酸分割測定

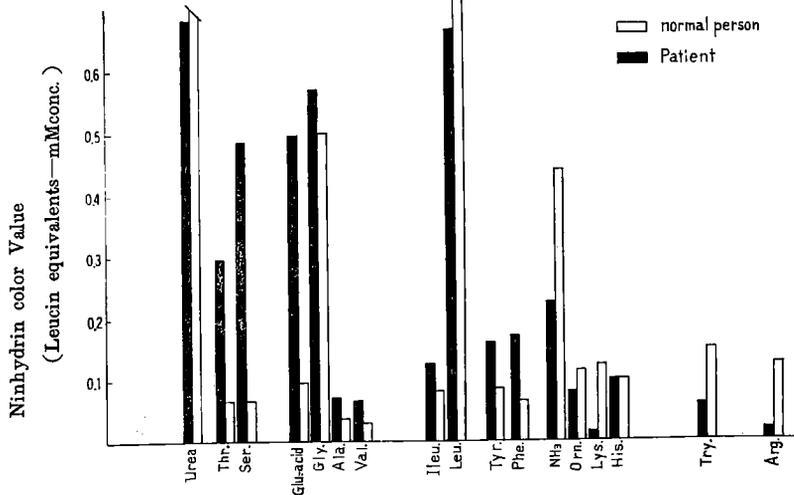
第8表 健康人尿中遊離アミノ酸

7% average	No. 1	No. 2	No. 3	平均
Taurine	—	—	—	—
Urea	6357	6068	6320	6248
Asparatic acid	—	—	—	—
Threonine	196	180	249	208
Serine	251	192	237	243
Glutamine+ Asparagine	—	—	—	—
Proline	—	—	—	—
Glutamic acid	941	972	889	934
Glycine	2065	2070	2271	2135
Alanine	195	207	162	188
Valine	240	262	275	259
Methionine	—	—	—	—
Isoleucine	361	329	334	341
Leucine	3950	3762	3667	4250
Tyrosine	1020	972	967	633
Phenylalanine	730	752	702	728
NH ₃	570	501	580	550
Ornithine	697	710	768	725
Lysine	1207	1182	1111	1167
Histidine	901	820	862	861
Tryptophan	3803	3792	3685	3760
Arginine	4712	4693	4921	4775

第9表 再生不良性貧血患者尿中遊離アミノ酸

7% average	藏○	辻○	森○♀	平均
Taurine	—	—	—	—
Urea	5077	7055	5920	6017
Asparatic acid	—	—	—	—
Threonine	721	962	407	697
Serine	3840	3555	4114	3836
Glutamine+ Asparagine	—	—	—	—
Proline	—	—	—	—
Glutamic acid	4570	3720	4065	4118
Glycine	3072	2365	2882	2973
Alanine	322	390	298	333
Valine	407	395	356	386
Methionine	—	—	—	—
Isoleucine	516	473	406	465
Leucine	3211	4526	4975	4237
Tyrosine	1120	2852	1708	1893
Phenylalanine	1563	1821	1332	1572
NH ₃	272	302	465	346
Ornithine	270	146	450	262
Lysine	96	—	121	109
Histidine	830	—	902	866
Tryptophan	2951	620	1126	1566
Arginine	772	—	623	698

第4図 Aplastic Anemia Free Amino Acids in Urine



の結果は表6・7, 図3の如くである。即ち健康人では threonine, serine, glycine, tyrosine の peak が高く認められるが, 本症患者ではいずれの患者でも, 遊離アミノ酸分割の場合と同様に全体的には低アミノ酸の pattern を示しており, glutamic acid, valine 等は健康人より多いが, 遊離アミノ酸の場合と同様に taurin, glycine, alanine, proline 等は著明に減少している。また valine と methionine との間に X物質の存在が認められ, 結合アミノ酸分割に於いても本疾患は特異的な pattern を示すことが判明した。

4) 再生不良性貧血患者尿中遊離アミノ酸分割

表8・9, 図4の如く健康人の尿中遊離アミノ酸像では glycine, leucine 等がかなり多量に認められているが, 再生不良性貧血患者のそれでは, threonine, serine, glutamic acid, glycine, alanine, valine, tyrosine 等いずれも健康人のそれよりも多く排出されている。このことは glycine, alanine, valine 等多くのアミノ酸が体内で充分利用されないために排出されるのか, 体蛋白の消耗の程度が強いためによるものであ

第10表 X物質の家兎皮下注射に於ける末梢血液像

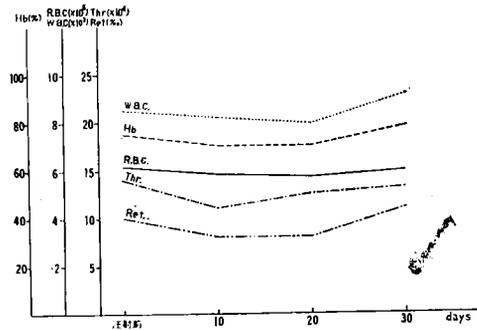
家兎		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
		(2.2kg)	(2.3kg)	(2.0kg)	(2.4kg)	(2.0kg)
赤血球数 ($\times 10^6$)	注射前	462	641	614	571	473
	10日後	433	620	584	587	435
	20日後	451	625	568	562	447
	30日後	488	637	594	569	466
	注射前	6400	9400	8500	7400	7600
白血球数	10日後	5100	7500	8200	7100	6700
	20日後	5400	8100	7900	5800	7000
	30日後	6500	8800	9100	7300	8200
	注射前	70	85	75	90	90
	血色素量 (%)	10日後	75	85	70	85
20日後		75	80	70	88	90
30日後		75	80	78	90	92
注射前		85.4	115.4	141.2	142.6	171.1
栓球数 ($\times 10^6$)		10日後	67.5	92.7	111.8	135.2
	20日後	82.0	103.1	125.4	158.6	166.0
	30日後	96.1	129.2	133.7	154.0	175.9
	注射前	8	15	10	9	9
	網状赤血球 (%)	10日後	5	10	8	7
20日後		7	13	8	9	9
30日後		9	13	11	10	10

ろうかと考えられる。つまり体内に於けるアミノ酸代謝過程に於いて, 何んらかの障害があることを示していると思われる。なお X物質は認められなかった。

5) X物質が家兎の造血機能に及ぼす影響

X物質を家兎に皮下注射すると表10, 図5にみら

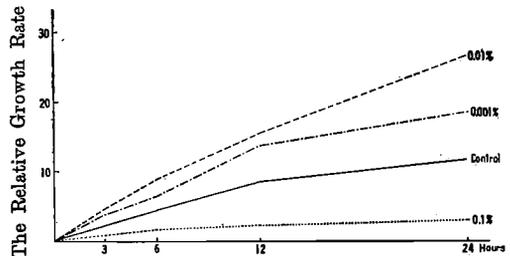
第5図 X物質の家兎皮下注射に於ける末梢血液像



れる如く, 注射後10日で赤血球数, 白血球数, 栓球数共に減少をみたが, 30日後にはほぼ注射前の値に回復をみた。

また X物質を家兎骨髓培養に添加実験を試みたところ, 図6の如く高濃度の時は著明な造血抑制作用

第6図 X物質の家兎骨髓培養への添加実験



を有し, 低濃度の場合は反対に促進作用を示した。

この促進作用と見える実験成績は X物質が erythropoietin 的作用を有する物質ではないかという考えを指向するが如きであるが, 濃度による作用の相異, あるいは尿中に見出せず, 末梢血液像に殆んど影響を与えない点等から, やはりアミノ酸代謝の中間代謝産物と考えるべきであろうと思う。

IV) 考 按

特発性再生不良性貧血の病因に関しては, 古来種々の説があるが, 現在のところ決定的なものはまだ

見当らない。Stodtmeister⁵¹⁾, Lawrence⁵²⁾, Hammon⁵³⁾等が感染症より本症に移行するとする感染説を述べているが、再生不良性貧血の病態生理は、感染症の貧血と種々の点で異つているので、確かなものとはいえない。

前川⁵⁴⁾, 熊谷⁵⁵⁾等はアレルギーが本症に関与しているとし、Evans⁵⁶⁾, Bingelow⁵⁷⁾, Stefanini⁵⁸⁾は本症の類縁疾患である血小板減少性紫癍病に、また Moeschlin⁵⁹⁾等は顆粒球減少症に抗体を検出し、Smith⁴⁵⁾は本症にも血液型にもとづく抗体を証明している。教室でも本症患者に抗体を認めた例があるが、反復輸血が治療として行なわれており、このための抗体出現とも考えられ、いまだ抗体説も確かでない。しかし岩崎⁶¹⁾⁶²⁾等は動物に免疫学的操作を加えて、再生不良性貧血を思わせる状態を作製しており、今後の免疫学的解明がまたれる所である。

他種貧血より本症に移行するとする説もあり、教室の上原⁶³⁾は鉤虫症より本症に移行したと考えられる症例を報告している。特に白血病との関連については Mills⁶⁴⁾, Jackson⁶⁵⁾, Henning⁶⁶⁾, Block⁶⁷⁾, Stodtmeister⁶⁸⁾等の報告があり、また Schulten⁶⁹⁾, Thompson⁷⁰⁾, 天野⁷¹⁾, 渡辺⁷²⁾等は両者の鑑別が病理解剖上困難であつた症例を報告しており、平福⁷³⁾らも数多くの症例を検討して、白血病に於ける前白血病期即ち refractory anemia, 再生不良性貧血, 無顆粒球症, 脾機能亢進症等を考えさせる如き時期の白血病と再生不良性貧血との鑑別に困難が多いことを認めている。教室でもメチルコラントレン塗布による DBA マウス⁷⁴⁾と、X線照射による RF 系マウス⁷⁵⁾の白血病発生実験において、その前白血病期に骨髓機能低下の状態を呈することを認めている。これらのことから白血病と再生不良性貧血の間には、解明されねばならぬ幾多の問題点が、数多く存在するものと考えられる。

Summers⁷⁶⁾, Bloom⁷⁷⁾等は下垂体機能不全による本症の発生を報告し、内分泌異常説をととなえており、また ACTH, 副腎皮質ホルモンの使用⁷⁸⁾により本症の病状が軽減するとの報告もみられ、事実教室⁶²⁾においても副腎皮質ホルモンあるいは ACTH の長期投与によつて、良好な経過をとつている再生不良性貧血患者が多く、内分泌異常と本症発生との間に何らかの関係があるとする考えも、あながち否定は出来ないように思われる。教室の木畑⁷⁹⁾らの研究によると本症では脂質代謝にも異常がみられ、しかも副腎皮質ホルモン投与に影響されるようである。し

かし既に述べた通り、著者の実験成績では、治療により本症の病状が改善されても、アミノ酸代謝の面では殆んど変化なく、このことは本症の完全治癒が如何に難しいかを物語つているようである。なお本症の基盤として、先天的体質異常が考えられるとする説もあるが、これも確かでない。

古くよりサルバルサン、アミノピリン、ベンゾール等の薬物類や放射線障害等によつて再生不良性貧血が発生することはよく知られているが、特発性再生不良性貧血も何らかの内因性毒物によつて惹き起されるのではなからうかと種々の研究が試みられており、Rhoads⁸⁰⁾は肝機能障害の存在その他から環状化合物の異常産生の仮説を、Watson⁸¹⁾はポルフィリン代謝より中毒性物質の存在を報告している。本邦でも本症の血清並びに尿中に菊池⁸²⁾, 長谷川⁸³⁾, 新⁸⁴⁻⁸⁶⁾, 説田⁸⁷⁾⁸⁸⁾, 野々内⁸⁹⁾⁹⁰⁾, 秋沢⁹¹⁾, 清水⁹³⁾, 安部⁹²⁾ら及び教室の大藤⁹⁵⁾, 池田⁹⁴⁾, 岩崎⁸⁾, 奥橋⁹⁶⁾が催貧血性物質が存することを報告している。大藤⁹⁵⁾らは家兎骨髓の体外組織培養に本症患者血清を添加することにより赤血球, 白血球の両系の増生を抑制するをみ、またこの物質は100°C 30分で破壊されず、アルコール及びエーテルに易溶性を有し、酸性物質であることを明らかにしている。池田⁹⁴⁾は再生不良性貧血患者の血清を家兎に注射すると著明な貧血を認めている。また河北⁹⁷⁻⁹⁹⁾らは摘脾が本症に有効であると述べているが、このことより脾臓も本症発生に関して何らかの役割を演じているのかも判らない。

造血促進因子として中尾¹⁰⁰⁾らは腎組織の JG 細胞に ACTH 等が直接作用して erythropoietin を産生せしめ赤血球の増生を促す可能性を示し、清水¹⁰¹⁾¹⁰²⁾らはこれを銅蛋白 coeruloplasmin として抽出しているが、教室¹⁰³⁾の実験では coeruloplasmin 単独ではあまり効果なく、ATP や ACTH, prednisolone の併用によつてのみ良い成績を得ている。

次に造血に必要な粗材の欠乏が、本症の発生に関与しているのではないかとの考えのもとに、多くの研究がなされている。即ち菊池¹⁰⁴⁾は VB₁₂, 葉酸が奏効したと報告している。VB₁₂ の欠乏は著者が第1編で述べた如く、貧血の発生と平行してアミノ酸の利用障害を惹起し、血清中のアミノ酸の値を増高せしめるが、既に述べた如く再生不良性貧血ではアミノ酸が高値を示すことはないので、このことから VB₁₂ の欠乏即ち再生不良性貧血の発生原因とは考えられない。葉酸は核酸あるいは蛋白質代謝に関

係して、これが欠乏すると骨髓に巨赤芽球増殖を併う大赤血球性貧血の出現を認めるものであるが、再生不良性貧血ではかかることは認められない。VB₆は hem 合成に関与し、これの欠乏は小赤血球性低色素性貧血を来すが、一般に再生不良性貧血患者では VB₂, B₆, B₁₂ の欠乏は認められず、これらのビタミンの欠乏が再生不良性貧血の直接原因とは考えられない。教室の岡本¹⁰⁶らの報告でも葉酸, VB₁₂ の本症に対する効果は著明でなく、この点からもこれらの欠乏が本症発現の直接原因とは考えられない。

ある種のアミノ酸に造血促進作用のあることは古武教授一門の業績にみられる他、Hays¹¹, 小池⁶, 森田⁷, 広井¹⁰⁶, 教室の岩崎⁸, 李⁹, 平木¹⁰⁷等と多くの報告にみられるが、前述の統計からも明らかなように、本症患者の多くはあまり経済的に恵まれず、低栄養、低アミノ酸摂取者が多いようであり、このことから栄養条件が本症発現に関係しているのではないかと考えさせられる。また教室において輸血並びにポリタミン大量投与¹¹¹により本症患者を治癒せしめ得た症例を経験したことは、本症とアミノ酸代謝障害との間に密接な関係があるという考えを、一層強調するかの如く思われる。更に蛋白質代謝の異常から再生不良性貧血が惹起されることは、クロラムフェニコール等の薬剤による貧血発生が、一部はアレルギー現象によるものと考えられるが、大部分は蛋白質代謝過程の進行阻止によるものであるということが、岩崎⁶¹らの動物実験によつて明らかにされていることからいえる。

著者の検索成績では、前述の如く再生不良性貧血患者の血清遊離並びに結合アミノ酸は、全般的に低アミノ酸の pattern を示し、ある種のアミノ酸は欠除し、特に alanine, glycine は血清中では著減し、反対に尿中に多量排出されている。このことは、本症においてはこれ等アミノ酸が体内で充分利用されないままに体外に排出されているものと考えられ、血球造成に関連してアミノ酸代謝に何んらかの障害があるのであろうと推察される。特に glycine は蛋白質の合成、核酸、purin 体の合成に関与している重要なアミノ酸であり、また glutamic acid, cystine と共に細胞中の SH 基を有する酵素系と関連して細胞の代謝（解毒作用）に重要な役割をはたす tripeptide である glutathione を構成しているから、この glycine の血中からの減少と尿中への多量の排出は、本症の貧血発生に大いに関係しているのではな

いかと思われる。また tryptophan の減少は円滑な hem 合成を妨げることを意味する。paper chromatography による中村⁴⁰, 日野⁸⁹の本症患者の尿中アミノ酸の検索によると、中村は健康人に比してやや特異的であるとし、日野もアミノ酸代謝が本症発生に何か関係があるのではなからうかと述べている。いずれにしても本症において、その造血機能の障得と並んでアミノ酸代謝の異常が認められることは、本症の病因を考えるに際して非常に重要な意味をもつものである。

ここで注目すべきことは、本研究に於いて血清遊離アミノ酸分劃で、valine と methionine の間に X 物質が 2 箇所、histidine の後で 1 箇所検出されたことである。この X 物質は fraction よりみて異常中間代謝産物と考えられ、現在の所不明であるが、再生不良性貧血患者血清中に特異的に認められるものである。なお尿中遊離アミノ酸分劃に於いては X 物質を証明することが出来なかつた。

前述の実験成績⁵)にみられる如く、この X 物質を家兎に皮下注射すると一時的な造血機能低下を認めた。骨髓添加実験では高濃度では抑制作用を示し、低濃度では反対に促進作用を認めたが、この X 物質は、前述の造血因子¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾と何んらかの関係があるのか、あるいは逆に催貧血性物質⁸²⁾⁻⁹⁶⁾の一種であるのかは、今後の研究をまたねばならない。しかし現在までの段階では、著者は本物質は本症の発生原因となるべきものというよりは代謝異常による副産物と考えている。

以上、諸説の検討と著者の実験成績より、再生不良性貧血の成因の一つに、造血粗材であるアミノ酸の代謝障害が大きく関係しているものと考えられる。

V) 結 論

1) 再生不良性貧血患者の血清遊離アミノ酸分劃は、低アミノ酸の pattern を呈し、特に glycine, alanine が著明に減少し、ninhydrin 陽性の X 物質の存在が証明される。

2) 再生不良性貧血患者の血清結合アミノ酸分劃も低アミノ酸の pattern を呈し、glycine, alanine が減少しており、同じく X 物質が証明される。

3) 再生不良性貧血患者の尿中遊離アミノ酸は健康人のそれに比して概して多く排出され、特に glycine の排出が著明である。なお X 物質は証明されな

かつた。

4) 以上より再生不良性貧血患者のアミノ酸代謝は特異的であるといつてよい。

5) X物質を家兎に注射することにより、一時的にも軽度の貧血を起さしめることが出来た。

6) 以上より再生不良性貧血の成因としてアミノ

酸代謝異常が重大な関係を有するものと推定した。

撰筆するに当たり、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 II

Amino Acid Metabolism in Hypoplastic Anemia

By

Yasuo KAWANISHI

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

1) The free amino acids in the serum of patients with hypoplastic anemia showed a low amino acid fractionation pattern with a marked decrease of glycine and alanine and the presence of unidentified X substances.

2) The conjugated amino acids from the same source demonstrated a similar fractionation pattern with reduction of glycine and alanine and accompanying X substances.

3) The free amino acids in the urine of patients with hypoplastic anemia were generally increased in comparison to those of normal individuals. The urinary excretion of glycine was particularly prominent.

4) From these finding it is concluded that amino acid metabolism in hypoplastic anemia is unique.

5) Injection of X substances into rabbits induced a temporary, slight anemia.

6) The author believes that derangement of amino acid metabolism has something to do with the development of hypoplastic anemia.
