

氏名	野々内保孝 の の うち やす たか
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第8号
学位授与の日付	昭和34年3月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	再生不良性貧血患者の尿中催貧血性物質に関する研究 (主査)
論文調査委員	教授 三宅 儀 教授 前川孫二郎 教授 脇坂行一

論文内容の要旨

I 再生不良性貧血（以下再不貧と略す）患者の1/10濃縮尿ならびにその弱酸性メディウム（pH 6.0）における酢酸エチル（以下酢エチと略す）抽出液の催貧血作用を詳細に追求し、かつその臨床経過との関係を検討した。すなわち 1) 再不貧患者11例の1/10濃縮尿を白鼠(wistar系)の皮下に体重100g当たり0.4ccづつ毎日1回連続5日間注射した場合、赤血球数および血色素量の最大減少率は、それぞれ平均 $-18.9 \pm 3.27\%$ および $-19.0 \pm 3.07\%$ で、健康人尿（3例）の場合の $-0.8 \pm 1.49\%$ および $-3.5 \pm 1.92\%$ に比べて著明な催貧血作用のあることを認めた。また上述の値について推計学的検定を行ない、それぞれ両者の間に1%の危険率で有意の差を認めた。患者尿10例の酢エチ抽出液についても同様の結果を得た。2) 再不貧患者2例の1/10濃縮尿を、同一患者について、その臨床経過別に催貧血作用を検討すると、その催貧血作用は増悪期に強く、寛解期に弱く認められた。

II 1) 再不貧患者の尿中催貧血性物質をイオン交換樹脂を用いたカラム・クロマトグラフィ（以下C.C.と略す）により精製せんとして、その溶離に要する溶媒の種類および濃度を検討した結果、0.5-N塩酸が最も適当であることを見出した。再不貧尿の酢エチ抽出液を陽イオン交換樹脂に通じ、その濾液を陰イオン交換樹脂に吸着せしめ、0.5-N塩酸で展開し、その流下液をA、BおよびCの3 fractionに分ち、各 fractionを白鼠の皮下に注射した結果、催貧血性物質が主として fraction Bに集まることを7例の患者尿について実施し、同様の結果を収め得た。またその際順次一定量ずつを集めて、ブタノール・酢酸・水（4:1:2）の混合液を展開液としてペーパー・クロマトグラフィ（以下P.C.と略す）を行なうと、催貧血性物質に特有のRf 0.62~0.66のジアゾ陽性の呈色斑を fraction Bに相当する部分に認められた。2) 患者尿の酢エチ抽出液を活性炭に吸着せしめ、その溶離液についてブタノール・酢酸・水（8:1:1）、ベンゼン・プロピオン酸・水（2:1:1）の2種類の展開液を用いて二次元P.C.を実施し、健康人尿に認められないところの再不貧尿に特有と思われるRf (0.53, 0.43) および Rf (0.34, 0.19) の2個のジアゾ陽性の呈色斑を見出した。

以上の成績から患者尿中の催貧血性物質はオキシ・フェニール核を有する酸性の有機物であることが推定され、したがってチロジンの中間代謝産物が関与していることが考えられる。

Ⅲ 各種白血病患者の尿中催貧血性物質と再不貧患者尿中の該物質とを比較検討するために種々の実験を行なった。1) 各種白血病(骨髓性3例, 淋毒性2例および緑色腫2例)患者の1/10濃縮尿および酢酸エチル抽出液には白鼠に注射した場合, 全例に催貧血作用が認められた。2) 各種白血病患者の尿中催貧血性物質は再不貧患者尿中の該物質と同様に酢エチで抽出可能であり, かつ各種イオン交換樹脂に対する態度等から互いにその性質のよく似た物であると思われるが, さらにその異同を比較検討するために, 骨髓性および淋毒性白血病各1例および緑色腫患者2例の尿について再不貧尿について行なったと同様にイオン交換樹脂によるC.C.によりA.B.およびCの3 fractionに分けると, その催貧血性物質は再不貧では常にfraction Bに集まるのとは異なり, 白血病の種類によりそれぞれAおよびB, CならびにAおよびBの種々のfractionに集まることを知った。3) 慢性骨髓性白血病患者の1例の1/10濃縮尿を白鼠に注射すると白血球増多症を惹起する物質が含まれていることを認めた。この物質は弱酸性メディウムでは酢エチで抽出されがたいものである。

以上要するに再不貧と白血病患者の尿中催貧血性物質は化学的に性状のよく似たものであるが, 各種白血病および再不貧患者尿中の他の諸成分により干渉されるために, このC.C.において溶出されるfractionが両疾患で異なるものと考えられる。またこの方法は両疾患の鑑別に若干参考になるものと考えられる。

Ⅳ 上述の成績ならびにその他の文献より, 再不貧ではチロジン中間代謝の異常が疑われるので, 催貧血性物質とチロジン中間代謝異常物質との関係を検討せんとし, 健康成人(8例), 再不貧(3例), 白血病(3例)および肝疾患(4例)患者について, 遊離チロジン, パラオキシフェニール乳酸(p-HLA)およびパラオキシフェニール焦性葡萄糖(p-HPA)の尿中排泄量を測定した。1) 遊離チロジン排泄量は再不貧, 白血病および健康成人で大差なく, 肝疾患ではやや高値を示した。2) p-HLAの排泄は健康人も含めて全例に認められた。3) p-HPAの尿中排泄は再不貧, 白血病および肝疾患患者の全例に認められ, 健康人には認められなかった。

要するに, 再不貧患者の尿中催貧血性物質とチロジン中間代謝異常との間の関係は明らかでない。しかし再不貧と白血病の間にはともにチロジン中間代謝異常の発生する近縁性の認められることについて述べた。

論文審査の結果の要旨

再生不良性貧血は本邦では欧米に比して比較的多い疾患であって, これに関する研究業績は少ないが, 本症の病因ならびに本態についていまだ明らかでない点が多い。

野々内は本症患者の尿中に催貧血作用物質が排泄せられることを証明し, かつその物質の性状について生化学的検索を行なった。

まず, 本症患者の尿中に弱酸性メディウム(pH6.0)において酢酸エチルに抽出される催貧血作用物質が排泄せられ, これをWistar系白鼠に注射すれば著明な貧血を惹起せしめ, かつこの物質が病勢の増悪期には多量に, 寛解期には少量に排泄されることを証明した。

次にこの物質をイオン交換樹脂を応用したカラム・クロマトグラフィによって分割し、またブタノール・酢酸・水（4：1：2）、イソプロピルアルコール・アンモニア・水（8：1：1）およびベンゼン・プロピオン酸・水（2：1：1）の各二次元ペーパークロマトグラフィならびにイソプロピルアルコール・アンモニア・水（8：1：1）を一次元、ベンゼン・プロピオン酸・水（2：1：1）を二次元とする二次元ペーパークロマトグラフィを行なって、この物質がオキシ・フェニール核を有する酸性の有機物質であることを証明した。

さらに骨髄性白血病、リンパ性白血病および緑色腫の場合にも上記物質と化学的性状の類似した催貧血作用物質が排泄されることを証明した。また尿中催貧血性物質とチロジン中間代謝異常との関係をも検討して、本症と白血病とはともにチロジン中間代謝異常の発生する近縁性のあることを証明した。

以上のごとく、本研究は再生不良性貧血患者尿中に催貧血性物質が排泄せられることを証明し、かつ、この物質の化学的性状を明らかにしたもので学術的にも臨床医学上にも貢献するところが多い、したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。

〔主論文公表誌〕

第1編 内科宝函 第6巻（昭.34）第9号

第2編 内科宝函 第6巻（昭.34）第10号

第3編 内科宝函 第6巻（昭.34）第12号

第4編 内科宝函 第7巻（昭.35）第1号

〔参 考 論 文〕

1. 2, 3血液疾患における副腎皮質の形態学的研究（説田 武ほか8名と共著）
公表誌 最新医学 第13巻（昭.33）第10号
2. 白血病の臨床統計、特に患者生存期間に及ぼす治療の影響について（三宅 儀ほか5名と共著）
公表誌 内科宝函 第6巻（昭.34）第4号
3. 筋注用鉄剤（Ferrobalt）による鉄欠乏性貧血の治療（小林 功ほか9名と共著）
公表誌 内科宝函 第6巻（昭.34）第8号
4. 17- α Ethyl-19-Nortestosterone の蛋白同化作用について
公表誌 総合臨床 第8巻（昭.34）第9号
5. 近畿地区に於ける正常人血液像に就いて（説田 武ほか29名と共著）
公表誌 内科宝函 第6巻（昭.34）第11号
6. コレステリン性肋膜炎の1症例
公表誌 内科宝函 第6巻（昭.34）第9号
7. 内分泌臓器腫瘍の病理学的統計学的考索
公表誌 北野病院紀要予定