

氏 名	佐 野 萬 瑤 壽 さ の ま さ じゅ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 458 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 3 月 23 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	BIOCHEMICAL AND CLINICAL STUDIES ON 4 CASES OF HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASE (肝糖原病の4例に関する生化学的及び臨床的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 本 庄 一 夫 教 授 沼 正 作 教 授 深 瀬 政 市

論 文 内 容 の 要 旨

糖原病は先天的な酵素欠損にもとづく疾患であり、現在では6種以上の病型が存在し、中には複数の酵素欠損を有する例があることが判明している。そして少くとも4種の病型では肝に病変が存在することが明らかにされている。また本病の臨床像、病理組織学的所見は各病型につき特徴的な所見に乏しく、病型の確実なる診断は肝及びその他臓器の酵素活性の測定に依らねばならない。しかし臨床的に各種の負荷試験を実施することにより糖原病の病型の診断がある程度可能とされる。

本論文においては肝糖原病の4症例を検索対象とし、種々の臨床生化学的検査を実施すると共に、生検肝組織及び筋組織を用い糖代謝に関する諸酵素活性を測定し糖原病の病型診断及び病態に関して検討を加えた。

実施した臨床検査の中、主なるものはブドウ糖負荷試験、ガラクトース負荷試験（ガラクトース負荷により血糖値の上昇を観察）、エピネフリン試験（エピネフリン投与による血糖上昇観察）、グルカゴン二重負荷試験（空腹時及び食後2時間にグルカゴンを投与し血糖値の上昇を観察）である。開腹手術で得られた肝及び同時に得られた筋肉につきグリコーゲン含有量の測定、グリコーゲンの構造決定を実施すると共に、3症例については Glucose 6 phosphatase, phosphorylase, Amylo 1, 6 glucosidase, α Glucosidase 活性を測定したが、残り1症例については更に18種類の糖代謝に関する諸酵素活性を追加測定した。

第1例は肝、筋の生化学な分析結果から Glucose 6 phosphatase 欠損症 (type 1, von Gierhe) と診断されたが、ガラクトース負荷試験、エピネフリン試験、グルカゴン二重負荷試験の成績は何れも肝内に正常な構造を有するグリコーゲンの多量沈着が肝の Glucose 6 phosphatase 欠除に基くものであることを示した。

第2例及び第3例の肝と筋の生化学的分析結果の特色は short outer chain を有するグリコーゲン量の増大及び Amylo 1, 6 glucosidase の欠損であり、肝においては同時に Glucose 6 phosphatase の減少があり、とくに第3例で著明であった。従って Amylo 1, 6 glucosidase の欠損 (type 3, Cori) と Glucose

6 phosphatase の欠損の複數酵素欠損症の疑いがもたれた。しかし G-6-Pase の著明な減少を認めた第3例においてガラクトース負試験、エピネフリン及びグルカゴンの二重負荷試験の成績は実施した2回の中1回で明らかに肝における G-6-Pase の存在を示した。この事実は糖原病の病型を確実に診断するためには単に臓器の酵素活性を測定するのみならず、負荷試験を繰返し実施する必要がある、また臓器の酵素活性測定も負荷の条件下における測定を併せ実施する必要があることを示している。

第4例は發育不良、低血糖があり、各種のホルモン測定により性腺發育不全が証明された例であり、脾に病変を認めず肝グリコーゲン量の増大を認め糖原病の一種と考えられた。しかしグリコーゲンの構造及び肝、筋について糖代謝に関する殆んどすべての22種に亘る酵素活性を測定したが、グリコーゲンの沈着を説明しうる酵素活性の異常を認め得なかった。

以上の成績から糖原病の病型を診断するに際しては肝及び筋の糖代謝に関する酵素活性を測定するのみならず、臨床生化学的に種々の負荷試験を繰返し実施する必要がある、また酵素欠損を証明し得ない糖原病が存在することを明らかにし得た。

論文審査の結果の要旨

糖原病の本態は先天的な酵素欠損とされるが、中には酵素欠損のない例或いは複數の酵素欠損を推定させる報告がある。然しこれらは何れも確証に乏しい。著者は肝糖原病の4症例を対象として肝の糖原の合成及び分解酵素22種の活性測定、グリコーゲン構造の決定と共に糖代謝障害の部位を明確にし得る臨床検査を繰返すことによりこの問題を検討した。一例においては肝内 Amylo 1, 6-glucosidase の欠損とそれに伴う外枝の短いグリコーゲンの蓄積を示し糖原病の中 Debranching enzymes の欠損は確実であったが同時に肝の G-6-Pase も著明に低下し複數酵素欠損の如き所見を呈した。然し諸種の臨床検査特にグルカゴン二重負荷試験は G-6-Pase の存在を示した。この成績は G-6-Pase 活性の低下は欠損ではなくて何らかの機序による二次的な変化である事を示し、同時に複數酵素欠損の確診には肝内酵素活性の測定のみでは不備である事を示した。又他の一例では性器發育障害を伴う極希な糖原病例であるが、解糖系22種の酵素検索の結果欠損酵素を証明し得ず酵素欠損のない糖原病の存在する事を確認した。以上の知見は糖原病の本態を追究する上に有用な示唆を与えるものである。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。