

【 33 】

氏 名	安 藤 博 章
	あん どう ひろ ぶみ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 5 1 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 36 年 12 月 19 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	葉 酸 及 び Citrovorum Factor に関する臨床的研究

(主 査)
 論文調査委員 教授 脇坂 行一 教授 三宅 儀 教授 前川孫二郎

論 文 内 容 の 要 旨

第 1 編 胃切除、特に部分切除者に於ける血液葉酸及び Citrovorum Factor 濃度の推計学的考察と葉酸負荷試験

第 2 編 各種疾患に於ける葉酸負荷試験

第 3 編 人体に於ける静脈内に負荷した葉酸の運命

附 人体葉酸代謝に於けるアミノプテリンの影響及び Heat Labile CF に関する考察

著者は、葉酸 (FA) および Citrovorum Factor (CF) の代謝を知るために研究を進め、以下の結論を得た。

第 1 編において、胃切除特に部分切除者における空腹時の血液 FA および CF をそれぞれ Streptococcus faecalis 法および Pediococcus Cerevisiae 法により測定し、これに推計学的考察を加え、1 部に PGA (Pteroylglutamic Acid) 負荷試験を行なった。胃部分切除者では血液 FA 値はほとんど変化を認めなかったが、血液 CF 値は術後 3 年より低下し、大赤血球性のもの、あるいは貧血のあるものは、貧血のないものあるいは健康人より推計学的に有意の差をもって低値を示し、また血液 CF 値は血液 B₁₂ 値ともある程度の正の相関を有した。胃亜全摘および全摘出者では、血液 CF 値のみならず、血液 FA 値の低下を示すものもみられた。胃切除者では、健康人に比し、PGA 負荷後の尿中への FA 排泄量の増加、CF 排泄量の減少傾向を認めた。胃切除者における血液 CF 値の低下は、肝機能障害および B₁₂ 欠乏により FA より CF への転換障害、B₁₂ 欠乏に基づく CF の代償的需要増大に起因するものと推定され、平均赤血球容積の増大、貧血の発生に CF 値の低下が一因となっているものと思われる。

第 2 編においては、葉酸の代謝を詳細に知るためには、単に空腹時の血液 FA, CF を測定するよりも、PGA を負荷した後の血液 FA, CF の変動を見るほうがすぐれていると考え、体重 1kg 当り 20 μ g の PGA を静脈内に負荷し、各種疾患について、血液および尿の FA, CF の変動を観察し、次の結論を得た。すなわち健康人 16 例における平均値では、PGA 負荷後 30 分の血液 FA は、前値の約 3 倍、 $26.4 \pm 4.7 \mu\text{g/cc}$ に

達し、以後徐々に減じて、3時間後ほぼ元の水準にまで復帰する。PGA 負荷後24時間以内における FA および CF の尿中排泄量は体重 1kg 当りそれぞれ $5.7 \pm 1.3 \mu\text{g}$, $0.19 \pm 0.05 \mu\text{g}$ であった。巨赤芽球性貧血では、FA 欠乏に基づくものと、FA 利用機転の障害によるものとがあることが考えられる結果を得、鉄欠乏性貧血、パンチ氏症候群では一定の傾向を見いだし得なかったが、本質的には FA 代謝に異常がないと考えられた。白血病、真性赤血球增多症、悪性腫瘍では、FA の需要増加を、再生不良性貧血では FA の利用障害を推定せしめる結果を得た。肝硬変症では、FA より CF への転換および利用の障害を、また急性肝炎では正常成績ないし FA の欠乏を示し、これに対し慢性肝炎では急性肝炎と肝硬変症の中間の像を呈した。糖尿病、甲状腺機能亢進症、筋神経疾患では、PGA 負荷後の血液 FA 濃度は低いにかかわらず尿中 FA 排泄量は多く、この機序に関しては、なお不明である。

第3編、負荷した PGA は、血液から細胞間液を経て細胞内に摂取され、1部は、腎を介して尿中に排泄される。また細胞間液に移った PGA は、血液 FA 濃度の減少とともに再び血中へ逆流すると考えられる。かかる負荷後の PGA の状態を知らんとし、血管外摂取なる概念の下に実験をすすめ、次の結果を得た。すなわち FA の血管外摂取量は負荷後急速に増加し、負荷15~30分後、最高に達した後、血管外より血液中へ逆流し、次第にその程度を減じて3時間後ほぼ一定となる。一方尿中排泄量は、その勾配を減じながら増加し、PGA 負荷後3時間の FA の血管外摂取は、負荷量の 50~70% となる。以上の結果と種々の考察より、かかる FA の血管外摂取は、肝臓を介して組織の FA に対する要求の大小を知る手段たり得ると考えた。前編における PGA 負荷試験をより詳細に検討するため、この FA の血管外摂取なる概念にしたがって、さらに負荷後短時間内の採血と、分割採尿を行ない、第2編の結論を確認した。またアミノプテリン投与前後において、同様な方法により、本薬剤は FA より CF への転換を障害することにより葉酸拮抗物質として作用するという従来の説を裏付け得た。次に測定時試料にビタミンCを添加し酸化を抑制することにより、CF 活性は従来測定値の1.5~10倍に及ぶことを観察し、人体においても CF 測定法になお多くの問題を残していることを示唆し得た。以上により著者は、葉酸代謝の研究に若干の知見を加え得たものと思う。

論文審査の結果の要旨

葉酸および Citrovorum Factor (CF) の代謝に関する研究は多数あるが、臨床的に両者の代謝の関係を研究したものは比較的にすくない。著者は臨床的に造血機能障害および肝障害と、葉酸ならびに CF の代謝との関係を検討し、興味ある知見を得ている。すなわち、第1編では胃部分切除者において術後3年より大赤血球性貧血を呈するものでは、血液 CF 値の低下、葉酸負荷後の尿中葉酸排泄量の増加、尿中 CF 排泄量の減少を認め、また血液 CF 値は血液ビタミン B_{12} 値ともある程度正の相関を有することを証明し、血液 CF 値の低下は、胃切除後の肝機能障害およびビタミン B_{12} 欠乏による葉酸より CF への転換障害と、ビタミン B_{12} 欠乏による CF の代償的需要増大によるものと考え、大赤血球性貧血の発生に CF の減少が一因となることを推論している。第2編では各種の巨赤芽球性貧血において葉酸負荷試験を行ない、巨赤芽球性貧血にはビタミン B_{12} の欠乏によるもののほかに、葉酸欠乏によるものと葉酸の利用障害によるものとがあること、白血病、真性赤血球增多症、悪性腫瘍等の増殖性疾患では葉酸の需要増加があること、再生不良性貧血では葉酸の利用障害があることを明らかにしている。

また肝硬変症では葉酸の利用障害および葉酸より CF への転換障害, 急性肝炎では正常成績または葉酸の欠乏, 慢性肝炎では急性肝炎と肝硬変症との中間像を示すことを認めている。第 3 編では葉酸静脈内負荷後の血中葉酸量と尿中葉酸排泄量の推移から血管外葉酸摂取量を算定し, この値が体内組織の葉酸需要量の大小を知る指標となり得ることを考案し, この方法を用いて第 2 編において得た各種病態時の葉酸代謝に関する推論が正しいこと, またアミノプテリンが葉酸より CF への転換を障害することなどを証明している。

以上, 本論文は造血機能障害および肝障害時における葉酸および CF 代謝について学術的に有用な知見を加えたもので, 医学博士の学位論文として価値あるものと認める。