

離乳期に高率であるという。

CMV感染症は流死産、低体重出生、全身性CMV感染症、肝脾腫、肺炎、肝炎、胆道閉鎖症、伝染性単核症、小頭症、知能障害などとの関連が注目され研究されているが、健康者からもウイルスが分離されることが少なくない。

すなわち患者材料からウイルス分離が陽性であったからといって、それだけで原疾患の病因とするわけにはいかない。血中抗体価の有意上昇を伴えば有力な証拠となり得よう。

ウイルス分離をみても多くのウイルス粒子が尿中に排泄されているときは接種細胞にCPEを認めることも多く、かつ早いと云えるし、このような場合はCMVと原疾患との関連も密接である可能性が高く、この限界は接種後7日以内であることが多い。

またCMVの先天性感染症ではHanshawらの云うように蛍光抗体間接法による特異的IgM抗体の検出も有用であると思われる。

以上の点を考慮して結論すれば、第1例T.K.例はCMVの感染関与が十分に疑われ、全身性サイトメガロウイルス感染症とされようが、第2例M.A.例はCMVの感染があったことは確認されるが、原疾患に直接関与したとは考え難い。

小児肝疾患におけるアミノ酸代謝に関する研究

筑波大学臨床医学系小児科

滝田 斉

肝臓はアミノ酸代謝において中心的な地位を占めている。腸管で吸収されたアミノ酸を最初に受入れる臓器であり、アミノ酸の同化と異化を行う場であり、さらに循環血液中にアミノ酸を供給する貯蔵庫でもある。また最近の研究によると、肝臓にはアミノ酸代謝を調整する複雑な機能のあることもわかってきた。

したがって肝臓が障害されると、さまざまな「二次的アミノ酸代謝障害」を起してくる。肝炎における一過性高アミノ酸血症や、内因性肝性昏睡における重篤なアミノ酸代謝障害などがその例である。しかし、このようなアミノ酸代謝障害の病態は、まだあまりよくわかっていない。とくに小児では、それが肝臓その他の臓器の発達や、全身の発育に影響をおよぼすことも十分に考えられるが、これらの点もほとんど明らかにされていない。

そこで筆者は、まず肝障害によるアミノ酸代謝の異常を解明するため、ラットに実験的肝障害をつくり、血漿中ならびに白血球中遊離アミノ酸を測定した。その結果若干の知見を得たので、引き続き小児肝疾患を対象として研究を進めている。以下、それらの成績を簡単に報告する。ただし、小児肝疾患については、研究をはじめから日も浅く、症例数も少ないので、ここでは予報的にのべ

ることとする。

I 対象と方法

1. 実験的肝障害

生後30日、60日および120日以上Wistar ラット計328例を対象とした。内訳は生後30日群が165例、60日群が84例、120日以上群が79例であった。また対照群と肝障害群別の内訳は、前者が雄91例、雌84例、後者が四塩化炭素中毒群(雄)75例胆管結紮群(雄)78例であった。(表1)

表 1 対 象

Wistar ラット	年 令 群			計
	生後30日	60日	120日以上	
対照群(♂)	50	21	20	91
対照群(♀)	44	20	20	84
四塩化炭素中毒群(♂)	35	20	20	75
胆管結紮群(♂)	36	23	19	78
計	165	84	79	328

四塩化炭素中毒群では、四塩化炭素の20%オリーブ油溶液を1日2回、連続3日間腹腔内に注射し、最後の注射をしてから24時間後

に採血した。胆管結紮群では、開腹して総胆管を2カ所で結紮し、その間の総胆管を切除して閉塞性黄疸をつくり、21日後に採血した。

血漿中遊離アミノ酸は、血漿0.1mlに0.5M HCl 0.4mlを加え、混和して約20分間室温に放置したのち、遠沈し、その上清を5N KOHでpH 6.0に調整してその0.1mlをとり、全自動超微量アミノ酸分析装置で測定した。白血球中遊離アミノ酸は、Dextran-glucose溶液を全血の3分の1量加えて白血球浮遊液をつくり、これを遠沈して白血球を分離し、homogenizeしたのち、0.5N HClO₄で除蛋白し、その後は血漿と同様の方法で測定した。

2. 小児肝疾患

正常小児5例、先天性胆道閉鎖症による胆汁性肝硬変症1例、新生児肝炎2例、急性肝炎1例、慢性肝炎3例、計12例のべ16例を対象とした。慢性肝炎の3例中1例は活動性慢性肝炎であった。

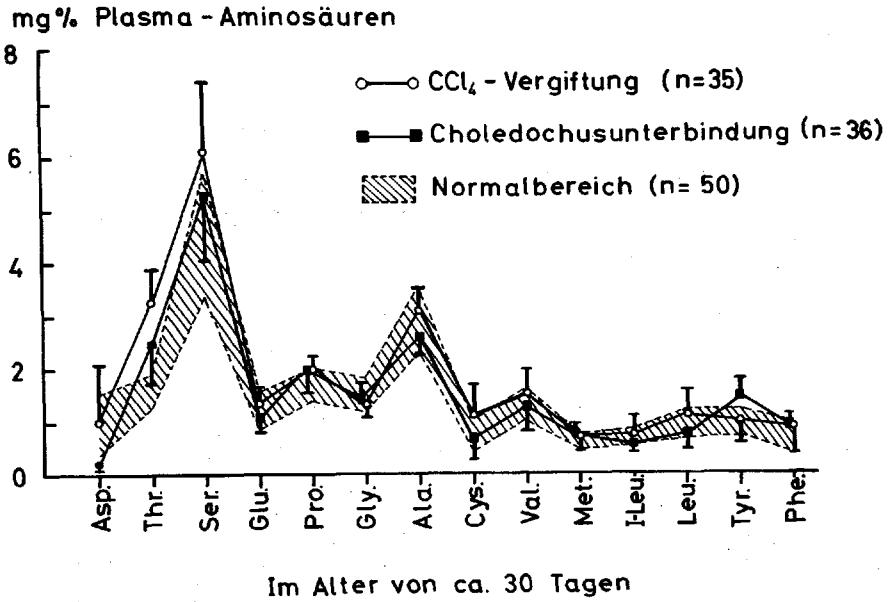
血漿中および白血球中遊離アミノ酸は前項にのべた方法で分析した。

II 成 績

1. 実験的肝障害

四塩化炭素中毒群では図1~3に示したように、血漿中の threonine, serine, proline

図 1



cystine, valine, leucine, phenylalanine が増加し、白血球中の aspartic acid, threonine, glutamine, glycine が逆に減少していた。しかし、その程度はいずれも軽度であった。

胆道結紮群では血漿中のアミノ酸には一定の傾向がめられず、threonine, serine, proline tyrosine, phenylalanineが軽度に増加し、aspartic acid, glutamine, alanine, isoleucine, methionineが軽度に減少していた。これに反し、白血球中のアミノ酸には著明な変化がみられ、すべてのアミノ酸が高度に減少していた(図2~図3)

図 2 n Mol / 10⁷ Leukozyten

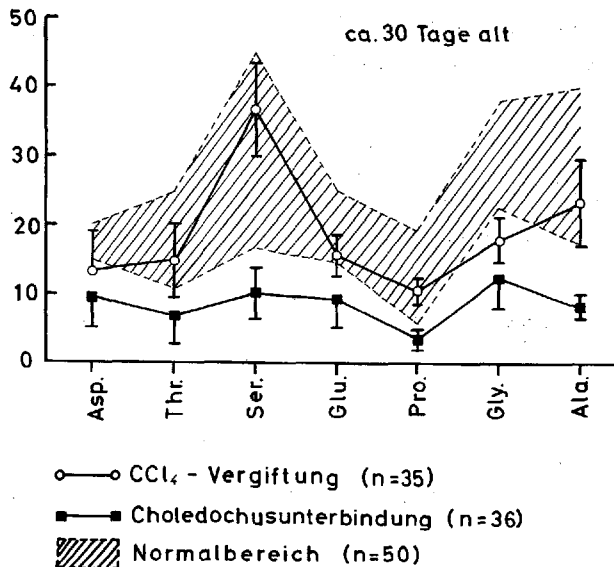
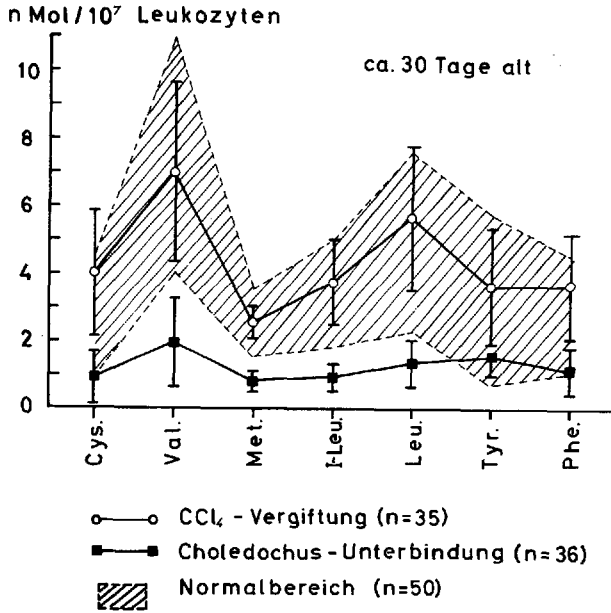


図 3



2. 小児肝疾患

対象とした肝疾患の全例において、血漿中遊離アミノ酸の総量が増加していた。増加の程度は急性肝炎がもっとも大きく、ついで活動性慢性肝炎、胆汁性肝硬変症の順であり、新生児肝炎がもっとも小さかった。個々のアミノ酸についてみると、胆汁性肝硬変塞では図4のように

図 4

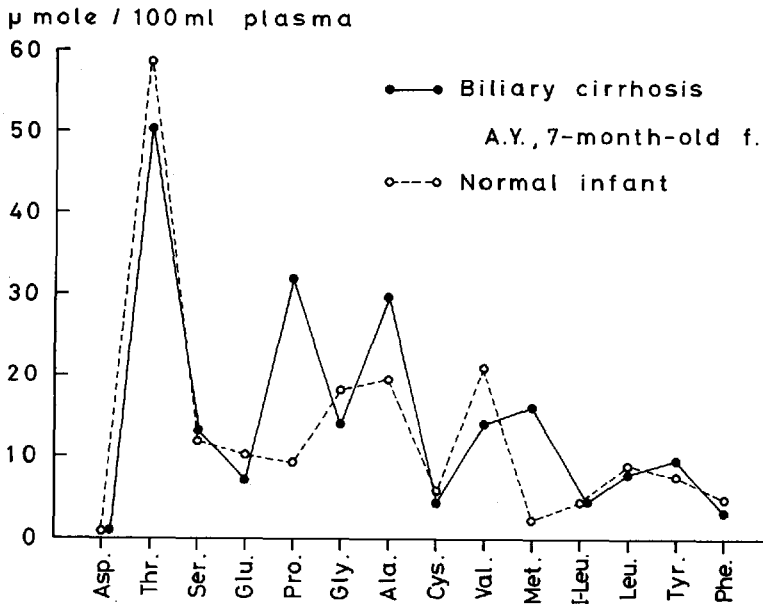


図 5 μ mole / 100ml plasma

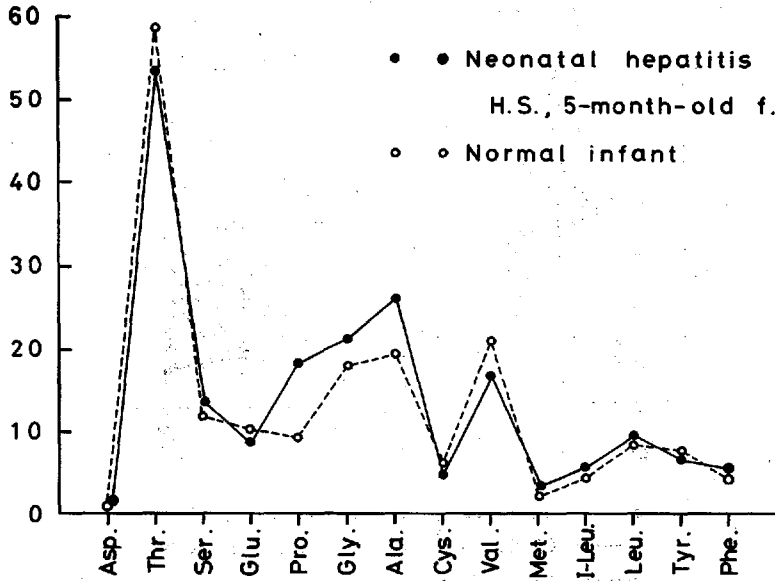


表 2

Plasma Amino Acid Levels
(mole/100ml)

	Normal child	Acute hepatitis
		S.T., 13yrs.f.
Asp.	0.7	0.7
Thr.	53.7	67.4
Ser.	17.3	13.9
Glu.	5.3	8.6
Pro.	11.2	33.9
Gly.	22.6	22.2
Ala.	23.6	37.0
Cys.	7.0	3.9
Val.	18.0	25.2
Met.	2.6	6.1
I-Leu.	5.0	9.6
Leu.	8.7	13.9
Tyr.	6.0	11.3
Phe.	4.2	9.6

proline, alanine, methionine, tyrosine が増加していた。新生児肝炎と急性肝炎では図5および表2のように, proline, alanine, valineが共通に増加しており, そのほかに前者では glycine が, 後者では methionine, isoleucine, leucine, tyrosine phenylalanine が増加していた。慢性肝炎では aspartic acid, serine がすべての例で増加しており, 活動性慢性肝炎の1例(T.H.13才男)ではさらに alanine, valine, leucine が増加していた(表3)。

逆に白血球中遊離アミノ酸の総量は対象とした肝疾患の全例で低下していた。低下の程度は活動性慢性肝炎がもっとも大きく, ついで胆汁性肝硬変症慢性肝炎(非活動性), 急性肝炎の順

表 3

Plasma Amino Acid Levels
(n mole/100 ml)

	Normal child	Chronic hepatitis	
		H.I., 11yrs .m.	T.H., 13yrs.m.
Asp.	0.7	5.3	14.7
Thr.	57.7	68.7	53.1
Ser.	17.3	26.2	26.1
Glu.	5.3	2.1	3.1
Pro.	11.2	8.5	11.6
Gly.	22.6	24.5	25.4
Ala.	23.6	24.9	35.8
Cys.	7.0	5.3	2.2
Val.	180	18.8	28.1
Met.	2.6	2.2	2.6
I-Leu.	5.0	5.5	6.8
Leu.	8.7	8.5	12.5
Tyr.	6.0	5.9	5.7
Phe.	4.2	4.2	5.0

であり、新生児肝炎がもっとも小さかった(図6~7, 表4~5)。とくに低下の著しかった胆汁性肝硬変症では、proline, methionine以外のアミノ酸が、活動性慢性肝炎ではすべてのアミノ酸が低下していた。

図 6

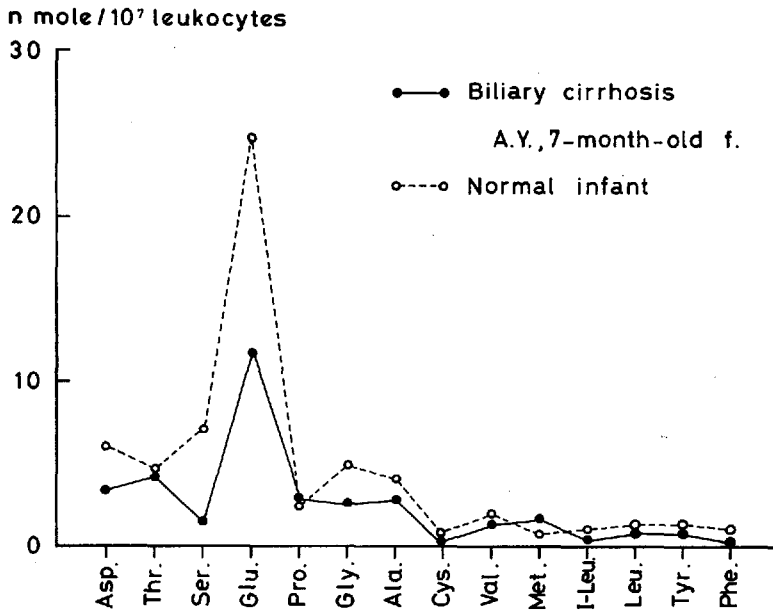


图 7

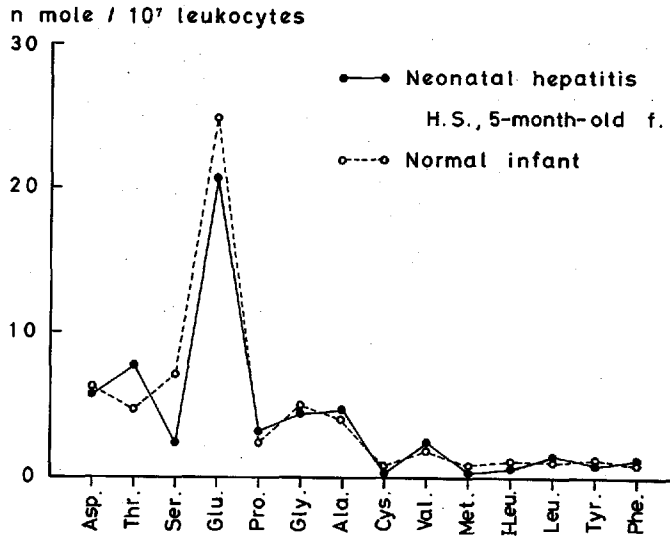


表 4

Amino Acid Levels in Leukocytes
(n mole/10⁷)

	Normal	Acute hepatitis
	child	S.T., 13yrs.f.
Asp.	10.3	5.1
Thr.	34.3	27.9
Ser.	12.9	8.8
Glu.	38.6	32.2
Pro.	6.8	12.5
Gly.	17.2	13.2
Ala.	15.8	17.1
Cys.	2.6	1.0
Val.	11.8	8.7
Met.	3.1	2.5
I-Leu.	3.6	3.9
Leu.	6.3	5.6
Tyr.	3.9	1.9
Phe.	4.3	1.8

表 5

Amino Acid Levels in Leukocytes
(n mole/10⁷)

	Normal	Chronic hepatitis	
	child	H.I., 11yrs.m.	T.H., 13yrs.m.
Asp.	10.3	6.3	2.9
Thr.	34.3	13.9	7.6
Ser.	12.9	3.5	6.2
Glu.	38.6	18.0	9.5
Pro.	6.8	7.3	2.5
Gly.	17.2	6.5	4.5
Ala.	15.8	5.4	5.9
Cys.	2.6	0.6	0.4
Val.	11.8	5.0	4.5
Met.	3.1	1.2	0.5
I-Leu.	3.6	1.6	1.2
Leu.	6.3	3.3	2.5
Tyr.	3.9	2.3	1.0
Phe.	4.3	2.7	0.7

III 考 按

動物実験の成績で第一に注目されることは、血漿中遊離アミノ酸の組成に特異的な変化がみられなかったということである。これは体内のアミノ酸の分布やその調整機構から考えて、当然予想される結果であった。すなわちScriver(1973)によれば、ヒトでは血漿中の遊離アミノ酸は総量わずか2 mMであり、体内の全遊離アミノ酸の約9%, 全アミノ酸の0.1~0.2%を占めているにすぎない(表6)。

表6

Table Distribution of Amino Acids in Body*

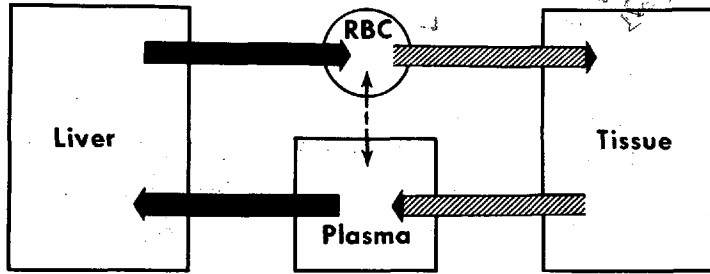
Plasma	{	Free amino acid	2 mM
		as Protein	600 mM
Intracellular Space	{	Free amino acid	20 mM
		as Protein	600 - 1200 mM

* Scriver, C.R., and Rosenberg, L.E.: Amino Acid Metabolism and its Disorders. W.B.Saunders Company, Philadelphia, pp.39, 1973.

おそらく、この分布はラットでも大差はないものと思われる。この血漿中のアミノ酸の量は全体のアミノ酸代謝異常を推し量るには余りにも少量である。それに加えて、血漿中の遊離アミノ酸はホルモンと肝臓自体の代謝調整機構が働いて、つねに一定のレベルに維持されよう調整されている。したがって、血漿中の遊離アミノ酸の組成は、体内のアミノ酸代謝異常を直ちに表わすとは考えられないからである。

第2に、総胆管結紮後の肝実障害すなわち実験的胆汁性肝硬変症ともいえる群では、白血球中遊離アミノ酸が極端に低下していたということである。これは白血球ひいては肝細胞の重篤なアミノ酸代謝障害を示唆しているように思われる。アミノ酸代謝における白血球の意義はまだ仮説の域を出ていないが、おそらく赤血球と同様に、アミノ酸のcarrierの役割を果たしているであろうと考えられている。図8はElwynら(1972)によって唱えられた赤血球のアミノ酸Carrier説を模式的に描いたものであろう。血球がもしアミノ酸のCarrierの機能をもっているとすれば、血球中の遊離アミノ酸の変化は、かなり適確に肝細胞のアミノ酸代謝の異常を表わしていると考えられる。このばあい、測定の対象としては赤血球でも白血球でもよいが、筆者が白血球を選んだ理由は、後者の方が遊離アミノ酸の濃度が高いためであった。すなわち、赤血球と白血球の遊離アミノ酸濃度を比較すると、前者ではわずか1.5倍であるのに対して、後者では5倍

図 8



以上となっている。血漿と血球の遊離アミノ酸濃度の差が大きければ大きいほど、肝細胞のアミノ酸代謝の異常を血球を介してとらえやすいと考えたからである。

そして第3に、四塩化炭素中毒群と胆道結紮群の白血球中アミノ酸濃度に顕著な差がみられたということである。これは肝疾患の新しい診断法や治療法を探る手がかりとして、まことに興味深い成績であった。

小児肝疾患の成績については、症例数が少ないので立入った考察は避けるが、1) 血漿中の総遊離アミノ酸が全例で増加していたこと、2) 白血球中のそれは逆に減少していたこと、3) この増加または減少の程度または減少の程度は肝実質障害の強いものほど大きく、新生児肝炎ではそのどちらも最小であったこと、などが目立った点であった。これを前述の実験的肝障害の成績と比較すると、1) 血漿中の遊離アミノ酸の組成に疾患に特異的なパターンがみられなかったこと、2) 胆汁性肝硬変症の白血球中の遊離アミノ酸が proline と methionine を除いてヒトでも明らかに減少していたこと、の2点がよく一致した。しかし実験的肝障害では、白血球中の遊離アミノ酸の減少が四塩化炭素中毒群で軽度にとまったのに対し、小児の活動性慢性肝炎では胆汁性肝硬変症を凌ぐ減少を示したことが、若干異なっていた。この点は今後さらに症例を重ねて検討していきたい。

最後に標題の研究の意義について簡単にのべてみたい。

1. 肝障害の成長、発達におよぼす影響

小児の肝臓は形態学的にも生化学的にも発達途上にある。とりわけ新生児や乳児では、酵素系の機能が未熟である。このような小児が肝障害をうけたらば、アミノ酸代謝の異常を介してその後の成長、発達に障害の現われることが予想される。これを解明することは臨床的にきわめて重要である。

2. 肝障害の予後の判定

肝障害によるアミノ酸代謝異常は、肝細胞の修復機転や再生に影響をおよぼすことが知られている。したがって、その異常を把握することは肝障害の予後の判定に役立つであろう。

3. 肝障害の治癒の判定

肝炎の回復期では、肝機能検査成績が正常化しても、血中のアミノ酸組成に非特異的な異常のみみられることが多い。とくに重症例においてその傾向が強い。そこで血中のアミノ酸濃度は、

肝炎の治癒の指標に应用することができる。

4. 肝障害の重症度の判定

同様の理由で、一般の肝機能検査ではとらえにくい慢性肝炎や肝硬変症などの重症度の判定に有用である。

5. 肝障害の鑑別診断

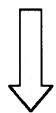
Reye症候群による肝障害では、血中のアミノ酸組成に特異なパターンのみられることが知られている。したがって、本症候群と他の原因による肝性昏睡との鑑別診断に応用できる。

6. 肝障害の治療法の開発

アミノ酸製剤は古くから肝庇護剤として使用されている。最近では *cystine* や *cystine* を含む複合アミノ酸の投与が経験的に推奨されている。これらのアミノ酸製剤の作用機序がこの研究によって解明されれば、それによって新しい治療法の手がかりが発見される可能性もある。

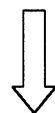
IV 結 語

肝障害によるアミノ酸代謝異常について、実験的肝障害と小児肝疾患の成績を併せて報告し、若干考察を加えた。なお、本文の一部は小児科臨床、27:1366~1374(1974)で発表した。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



肝臓はアミノ酸代謝において中心的な地位を占めている。腸管で吸収されたアミノ酸を最初に受入れる臓器であり、アミノ酸の同化と異化を行う場であり、さらに循環血液中にアミノ酸を供給する貯蔵庫でもある。また最近の研究によると、肝臓にはアミノ酸代謝を調整する複雑な機能のあることもわかってきた。