白血病における体液遊離アミノ酸について

石 原 一 郎
南 川 豊
小 森 義 隆
名大日比野内科

Free Amino Acids in the Body Fluids in Leukemias.
Ichiro Ishihara, Yutaka Minamikawa and Yoshitaka Komori.

I. 緒 言

白血病においては造血組織の態度は多少とも腫瘍性増殖の傾向をとりその蛋白合成機轉がいちじるしく促進し、いわゆる増殖性疾患としての特徴を示している。増殖する組織に對し、アミノ酸はおのの一定の割合をとつてその蛋白の素材として利用せられるが、その他細胞構成要素の非蛋白性窒素化合物の前身物質としての意義を担っている。従つてアミノ酸代謝の問題は増殖性疾患における病態生理を明らかにする爲にも必要な問題である。従來白血病について、アミノ窒素を豊富に有する白血球が末梢血液に増加し、全血のアミノ窒素の増すことや、(Peters, T.P. and Van Slyke, D. D. 1946) 白血病患者の尿へアミノ酸が多量に排泄せられることが報ぜられている。(Pincussen, L. 1925)しかし各個アミノ酸に關する知見は得られていない。唯これらの細胞の破壊により由來するアミノ酸が基礎代謝率亢進の原因をなすことが推定せられているに過ぎない。(Balldridge, C.W. and Barer, A. 1933) 各個のアミノ酸をそれぞれ分離定量する従來の方法では變化を動的に見て行く上にきわめて困難であることもこの方面の研究のおこなわれなかつた一つの原因といえよう。

我々は分析方法として Paper chromatography をとつた。定量的には精密は期し難いが、各個のアミノ酸の大きい動きは十分檢證することが出来るし、臨床的に経過をおう場合には殊に適している。我々はこの方法により血球、血漿及び尿にふくまれる遊離アミノ酸の pattern (型) をしらべたのであるが、殊に尿の pattern を連日分離定性して見た。現在白血病に適用せられている化學療法

劑の作用の機序は完全には解明せられていないが當然組織蛋白代謝に影響を與えるものと思われる。そこでこれらを用いた場合、尿アミノ酸がどのように變化するものであるかを特に注目した。

II. 觀察方法及びその成績

對象は29症例の白血病及びその類縁疾患で、慢性骨髓性白血病12例、亞急性骨髓性白血病1例、急性骨髓性白血病14例、緑色腫1例、慢性リンパ性白血病1例である。これらの患者について、血漿、血球及び尿遊離アミノ酸を檢討した。同時に血液像、骨髓像、出血傾向、肝機能等の臨床檢査、血漿蛋白の電氣泳動分析、血液殘餘窒素、尿中總窒素、血液及び尿中尿酸値、血液磷等の計測を行つたのであるが、本論文においては、アミノ酸の体液分布及びその變動を血液像等と對比してのべるにとどめた。

A) 血液遊離アミノ酸について

尿酸リチウムを2mg/ccの割に加え凝固を阻止した靜脈血を靜置して血球がゆるやかに沈降して來たところで血漿と白血球層の上部(赤血球の混入をできるだけ少くする)をとり、3000r. p. mで30分遠沈して血漿、白血球層のそれぞれ一定容積をとる。白血球層を除いた残りを遠沈して一定容積の赤血球層をとる。ついで血漿、血球各1容に無水エタノール4容を加え、各血球部分は homogenize する。このアルコール混液を濾過し、その濾液を水浴上で蒸發乾固したのち残渣を水に溶解し、これに3倍容のクロロホルムを加え振盪して靜置しその上清を分離し、再び水浴上で乾固してそのものを適當量の水を加えて溶解して Paper

chromatography にかける。原量にして血漿0.5, 白血球0.1, 赤血球0.2ml に相當する量を用いた。

血液には二次元法を用いた。濾紙は東洋No.2, 40×40cm, 展開は溶媒として 80% Phenol 及び Collidine-Lutidine (1:1, 35%含水)を用い解籠中20°Cにおいて行う。呈色は 0.2% Ninhydrin-butanol 水溶液を噴霧し加温發色せしめる。

成績: 1. 血漿。慢性骨髓性白血病の血漿中の遊離アミノ酸は正常者の血漿にみられるように Alanine, Glutamine, Glycine, Valine, Leucine 等が最も濃い斑としてあらわれる他, Taurine が常に増強していることが注目せられる。その他 Glutamic acid, Cysteic acid, Serine, Aspartic acid, 時に Tyrosine 等が加わっている。急性白血病の例ではアミノ酸濃度が一般に低くなり。(検出に 0.7ml を要するものもあつた)ことに Glycine, Glutamic acid をかく場合が多いのは注目すべきである。(第1圖)

第1圖 血漿遊離アミノ酸

- I. 健康者
II. 慢性骨髓性白血病
III. 急性骨髓性白血病
IV. 急性骨髓性白血病

1. Aspartic acid 2. Glutamic acid 3. Serine
4. Glycine 5. Alanine 6. Glutamine 7. Valine
8. Leucine 9. Taurine 10. Cysteic acid 11. Tyrosine
12. Glutathione 13. Lysine 14. Histidine
X. 未定アミノ酸

2. 白血球劃分。白血球數10万を超える數例についてのみ検討した。骨髓芽球から分節球にいたる各成熟過程の白血球, リンパ球等を含む, 慢性骨髓性白血病の白血球劃分では, やはり Alanine, Glutamine, Glycine, Valine, Leucine 等は濃い斑であるが Glutamic acid は血漿の場合よりもずつと比較的濃度が増強し, 又 Taurine は他の斑に對して圧倒的に増強している。又 Glutathione も常に明確に検出せられる。急性症の白血球劃分(ほとんど骨髓芽球よりなるもの)では上記同様のアミノ酸を検出し得たが Taurine の増強は慢性症の際のように著しくはなかつた。Aminopterin 投與の後, P³² の投與後 Lysine, Arginine 等の斑も加わつていた。(第2圖)

第2圖 白血球遊離アミノ酸

- I. 慢性骨髓性白血病 (骨髓芽球1.5%, 前骨髓球4%, 骨髓球19%, 後骨髓球20.5%, 桿核17%, 分節球18%, 好酸球6.5%, 好塩基球9.5%, リンパ球4%)
II. 慢性骨髓性白血病 (赤芽球3%, 骨髓芽球1%, 前骨髓球16%, 骨髓球18%, 後骨髓球27%, 桿核16.5%, 分節球15%, 好酸球4%, 好塩基球0.5%)
III. 慢性骨髓性白血病 (骨髓芽球6%, 前骨髓球3.5%, 骨髓球8.5%, 後骨髓球15%, 桿核35.5%, 分節球23%, 好酸球4%, リンパ球4%, 單球0.5%)
IV. 急性骨髓性白血病 (赤芽球1.5%, 骨髓芽球96%, 前骨髓球0.5%, 好酸球0.5%)

3. 赤血球割分. 白血球割分に比して濃度は低くなるがほぼ同様のアミノ酸, Aspartic acid, Glutamic acid, Glycine, Alanine, Glutathione, Glutamine, Valine, Leucine 等が濃く出ている. Taurine は慢性骨髓性白血病の赤血球にのみ見出され, 正常者, 急性白血病, 各種貧血(溶血性黄疸2例, 萎黄病, 悪性貧血各例, 再生不良性貧血2例)の赤血球には検出せられなかつた.(第3圖)

第3圖 赤血球遊離アミノ酸

B) 尿遊離アミノ酸について

尿は24時間尿を連日検討した. 使用量は0.025 ml, 0.005 ml あて乾燥したのち5回重ねてつける. 濾紙は40×40 cmの方形のもの或いは短冊形(2×40 cm), 前者は2.5 cmの間隔でつけ連続計測が同じ条件で行われる爲に便である. 80% Phenolをもつて一次元法(上昇法)で展開する. Rf値を狂わせる尿中阻碍物を除くには血液と同様にエタノールとクロロホルムの前操作を行つてから展開した例もあるが, 原尿のまゝでも十分行いうる. 尿の場合アミノ酸は比較的少数で一次元法でも同定し得るが, 二次元法(二次元法には0.050 ml使用)を併用して確定した. なお多数のアミノ酸の出現する

際には二次元法によらないと同定が出来ない. Rf値は種々の条件によつて影響を受けるから, Reference diagramを用い, 又既知アミノ酸を添加して展開して比較する方法をとつた.

成績: 尿遊離アミノ酸は健康者では Glycine, Alanine の斑が主体となつている. それに Glutamic acid, Serine, Taurine 或は Histidine, 未定アミノ酸(X)のごく僅かに加わる程度である.

除蛋白尿を加水分解(6N HCl, 24 時間, 100°C)後塩酸を除いて Paper chromatography に行くと, 加水分解後多くのアミノ酸が増加してくる. Leucine, Valine, Tyrosine, Threonine, Arginine, Lysine 等の必須アミノ酸は通常加水分解後のみ検出せられる. 原尿を加水分解せずに検出せられるアミノ酸はほとんど遊離型のものと考えられる.

白血病患者では未定アミノ酸排泄の持続的な増強が見られる場合が多い. この斑の Phenol における Rf 値は0.75附近で, 通常の Phenol-Collidine-Lutidine の展開では Methionine sulfoxide, γ -Amino-butyric acid と區別し得ない²⁾. しかし Methionine sulfoxide とは Butanol-acetic acid-water (2:1:1)によつて區別せられることを認めた.(Rf 値X: 0.70, Methionine sulfoxide: 0.49)記載²⁾によると γ -Aminobutyric acid とは同じRf値を有するが尙同定にいたつていない. それで X と假稱した.(既に発表した論文¹⁾ではこのものと Valine, Leucine 等が, 昭和26年4月の日本内科学會總會の講演では Methionine sulfoxide と混同せられていた.)觀察29症例中かなり濃く持続的に排泄せられたのは20例であつた.(正常者では17例中1例のみに見られたに過ぎない.)慢性症でも急性症でも増強排泄せられる例はほぼ同数に見られ, 又血液, 骨髓の構成とその排泄状態とに直接の相關は見出し得なかつた. 後にのべるように, レ線, Nitrogen mustard, Urethane 等を使用し, 使用前には薄いか或は検出し得なかつたのが, 排泄が増強し持続した例がある. 又他のアミノ酸が検出せられずこれのみが著しく強く排泄持続している例もある. 汎發性アミノ酸尿に伴つ

て、この排泄が増加してくる場合もあるが、必しも然らざる場合があつた。

その他 Taurine の排泄もほとんどの症例で見られる。これは治療によつて白血球減少を來すとき他のアミノ酸の排泄の増加と共に排泄が著しくなる。

塩基性アミノ酸のうちでは Histidine が屢々検出せられる。汎發性アミノ酸尿のときは増加し、又急性症末期で未定アミノ酸と共に増強する場合が注目せられた。Histamine が同時に検出せられることもある。

尿遊離アミノ酸の pattern は同一個人についてかなりよく一定しているが、急激な造血状態（末梢白血球数の増多等）がおこると尿アミノ酸は明らかに減じ、殊に Glycine の斑の消失が起る。我々は悪性貧血に B_{12} を用い網赤血球分利の際にもこの消失を認め得た。一方治療によつて末梢白血球数が急に減少する場合アミノ酸尿が對應して現われるが、治療法によりその状態がことなつているので、次に症例について述べる。

1) レ線, 例1. 26歳, ♀, 慢性骨髓性白血病。200rのレ線を脾, 肝, 胸部部位に交互に照射した。照射前は尿は Glycine のみの斑であつたが、照射後は Glutamic acid, Glycine, Serine, Cysteic acid, Taurine, Alanine, Histidine, X 等を含む汎發性アミノ酸尿を示した。末梢白血球数は50,000より10,000に低下している。脾前面に對する照射の場合最も強いアミノ酸尿を來している。

2) P^{32} , 例2. 48歳, ♂, 亞急性骨髓性白血病。この例は P^{32} 0.4 mc の注射前既に慢性骨髓性白血病から急性型へ血液像において推移の見られていた例であるが、X の排泄はきわめて著しく而も持続的で他のアミノ酸がむしろ減少し或は消失してもつゞいていた。 P^{32} は病勢の進行をとゞめ得なかつた。尿アミノ酸への變化も與えなかつた。

例3. 31歳, ♀, 慢性骨髓性白血病。この例は初め Glycine, Alanine のみの pattern を示し経過も安定していたが、急激な末梢白血球数増多 (30,000 から50,000) と共にほとんど尿中かすかな Glycine の斑のみしか見られなくなつていり。 P^{32} 0.45 mc の投與によつて一過性の白血球減少と汎發性アミノ酸尿 (Aspartic acid, Glutamic acid, Glycine, Taurine, Alanine, Tyrosine, Histidine, X) を來した。

3) Nitrogen mustard (HN2), 例4. 55歳 ♀, 慢性骨髓性白血病。この例では投與前には Glycine と Alanine の検出せられるのみであつたが、HN-25mg 連日投與し、投與直後から X が出現し引續いて排泄せられるようになった。投與直後は Alanine, Glycine の斑が消え X のみの排泄があるが、6日以後から Glycine, Alanine, Glutamic acid, X 等をふくむアミノ酸尿を間歇的に來している。この間に白血球数は55,000から15,000に減じた。HN2の投與によつて X の出現、アミノ酸尿を來した例である。

例5. 2歳, ♂, 緑色腫。末梢血液像は急性骨髓芽球白血病的像を呈している。HN2の投與によつて血球数は著しく低下したが、尿は投與前から汎發性アミノ酸尿を認め、Histidine の著しい排泄があり X は見られず、HN2投與の影響はほとんどない。

例6. 55歳, ♀, 慢性リンパ性白血病。尿は Glycine と Alanine の排泄を續けていたが、HN2投與直後のみ2~3日間の汎發性アミノ酸尿 (Aspartic acid, Glutamic acid, Glycine, Serine, Alanine, Histidine, X, Valine, Leucine を検出) を來した。末梢血球数及びリンパ組織、脾臓の大きさの變動は不定であつた(第4圖)。

第4圖 健康者の尿遊離アミノ酸, HN2の投與による變動の例

- I. 健康者
II. 健康者 (taurine 及び X が多い比較的稀な例)
III. & IV. 慢性リンパ性白血病, Nitrogen mustard 投與前(III). 後(IV).

4) Urethane, 例7. 42歳. ♀. 慢性骨髓性白血病, 尿アミノ酸としては Glycine, Alanine を見るのみで, 末梢白血球数は100,000より200,000を動揺していた. Urethane 1日量0.5より3.0gmまで増量して投與せられたが, 投與直後はアミノ酸が減少し末梢白血球数もいくらか上昇の傾向をとる. 投與開始24日後に一過性の著明な汎發性アミノ酸尿が來てそれ以後末梢白血球数は著しく減少し180,000から60,000となつた. アミノ酸尿は Glutamic acid, Cysteic acid, Serine, Glycine, Taurine, Alanine, Tyrosine, Histidine, X, Valine, Leucines を含む(第5圖).

第5圖 Urethane, Colchicine の投與による
尿遊離アミノ酸の變動の例

I. & II. 慢性骨髓性白血病, Urethane投與前(I) 後(II).

III. & IV. 急性骨髓性白血病 Colchicine 投與前(III) 後(IV).

例8. 33歳. ♀. 急性骨髓性白血病. Urethaneは最初筋肉内に1日量0.5より2.0gmまで増量して與え, ついで経口的に1.0より3.0gmまでを總計82.5gmを55日間にわたって投與した. この例は Alanine, Glycine と薄いXの斑がみられていたが投與直後は Alanine, Glycine, が消失してXはむしろ次第に増強して排泄せられるようになりしかも持続的になつた. そして時々アミノ酸尿 (Taurine, Glycine, Alanine, Histidine, X, Leucines) を來し白血球数は55,000から10,000に低下した.

5) Colchicine, 例9. 19歳. ♂. 急性骨髓性白血病(非白血性). 投與後たゞちに Mitose の阻止, 末

梢白血球の減少と共にいちじるしい汎發性アミノ酸尿を來した. Cysteic acid, Glutamic acid, Glycine, Serine, Taurine, Alanine, Histidine, X, Leucines, Lysine, 等をあきらかに認めた. (第5圖)

6) Aminopterin, 例3(前掲) Aminopterin 1mg 1日量10日投與, 投與開始後10日後より白血球数は500,000から160,000に漸減した. アミノ酸尿は12日後から(大体白血球数減少と期を同じうして)持續的に現われてくる. Glutamic acid, Glycine, Taurine, Alanine, Tyrosine, Histidine 等が著明に出ている.

例10. 26歳. ♀. 急性骨髓性白血病, 尿アミノ酸は Glycine, Alanine, Histidine と X であつたが, Aminopterin を投與後5日以後より汎發性アミノ酸尿 (Glutamic acid, Serine, Glycine, Taurine, Tyrosine, Alanine, X Histidine, Leucines) を來している. 投與前にみられた Reticulocytosis は低下し末梢白血球数も減少した. (第6圖)

第6圖 Aminopterin の投與による尿遊離
アミノ酸變動の例

I & II 急性骨髓性白血病 Aminopterin 投與前(I) 後(II).

7) 葉酸, 例9(前掲), 葉酸投與に先立つて1日100ccの輸血を1ヵ月うけておりアミノ酸は X, Histidine の消失を來していた. 葉酸15~60mg 21日間の投與が行われたが尿アミノ酸には著しい變化はみられなかつた.

例11. 20歳. ♂. 急性骨髓性白血病(非白血性) 葉酸 15~30mg 1日量1週間(計150mg)投與ししばしば輸血を行つた. Xの排泄は減じ遂に消失した. 末梢白血球数はあまり變化をうけないが, 骨髓では僅かながら赤血球造生が促進せられ, 白血球造生が抑制せられている.

8) p-Aminobenzoic acid(PABA), 例12. 40歳. ♂. 慢性骨髓性白血病. Glycine, Alanine と共にXがきわめて著しく排泄せられている例で, PABA 15gm 6日間, 總量90gmの投與は血液像に著明な變化を與えなかつた.

つたが、投與中 Alanine, Glycine, の排泄が減少消失し投與中止後ただちに舊に復した。

例13. 44歳. ♂. 急性骨髓性白血病. PABA の投與前には Glutamic acid, Glycine, Alanine, Histidine, Histamine の斑があらわれていたが, PABA 20gm 8日間, 計 160gm の投與及び頻回輸血によつて Histamine, Histidine の斑は消失, 末梢白血球は比較的成熟形のもの増す傾向をとつた。

9) Guanazolo, 例 14. 21歳. ♂. 慢性骨髓性白血病, X の排泄が特に著明で持続した例, Guanazolo 200mg 8日間投與, 末梢白血球数は減少の傾向をとるが尿アミノ酸に變化がない。

例 8 (前例). Guanazolo 140mg 4日間投與によつて一過性の白血球数減少の傾向にあるが尿アミノ酸は變動しない。

III. 考 按

血液遊離アミノ酸についての成績ではまず血漿白血球, 赤血球においてかなり相似の pattern をとつていて, いわゆる必須アミノ酸としては通常 Leucine, Valine のみが検出されるにすぎないことは注目すべきである。しかし血球中では血漿におけるよりも各アミノ酸の濃度がいちじるしく上昇しており, 又 Glutathione は血球中のみに見出される。慢性骨髓性白血病の白血球中 Taurine が著しく増強していることは一つの著しい知見である。

血球中に各種遊離アミノ酸が集中する機作については色々の因子が考えられるが²²⁾(Zamecnik, P. C. and Frantz, I. D. Jr. 1950) それは細胞蛋白質の形成修復等に適切な濃度をとるものと考えられる。従つて細胞の機能成長と密接に關係する。赤血球においては白血球程には集中せられていない。

Glutathione は血球中にのみ検出せられるが, SH基を有する active なペプチドとして所謂SH Enzyme とも関連し細胞代謝に重要な役割をもつと考えられている²³⁾。

Taurine はほとんど骨髓芽球のみの急性症の白血球よりは骨髓球等の比較的成熟型の白血球の多い慢性症の白血病の白血球にいちじるしく多い。又赤血球でも正常者ないし貧血のそれには見られ

ず, 慢性骨髓性白血病の赤血球にみられること等より, 遊離 Taurine の細胞内増加は細胞の成熟過程に關連しているものと推定せられる。Taurine は含 S アミノ酸より由來するものであるから, 血球成熟の過程における含 S アミノ酸代謝の亢進を示唆すると云えよう。なお Taurine が蛋白合成ないし貯藏の大なる臓器に豊富に存在するとの報告がある²⁴⁾。

急性症の血漿は一般にアミノ酸濃度が低い, pattern としても Glycine, Glutamic acid 等を欠いている。Glycine は蛋白質の素材であるばかりでなく, Purine⁴⁾, Porphyrins⁵⁾の前身物質であることが確められている。従つて造血における蛋白, 核酸の合成のいちじるしい促進を示唆するものといえる。悪性貧血にB₁₂を投與して Reticulocyte の起るとき尿から Glycine が消失するが同義の所見とおもわれる。

尿遊離アミノ酸の pattern は個体差のあることは既に指摘されているが, 同一個体ではかなり一定の pattern を示す。Glycine, Alanine 等を主として必須アミノ酸は遊離型では排泄せられないのが通常である。

白血病患者の尿遊離アミノ酸のうち注目すべきは未定アミノ酸(X)である。われわれはそれが29症例中20例においてかなり強く且つ持続的に排泄せられるを見た。最近 Crumpler, Dent 等²⁵⁾は X 斑と同じ Rf を示す T 斑を β -Aminoisobutyric acid (α -Methyl- β -alanine) と同定し健康者(459例)にもかなりの濃さにあらわれる場合が4.8%にあると云い, Fink²⁶⁾も人尿中に同じ未定アミノ酸をみとめ, 腫瘍, 精神遺傳性疾患に増加することを報じている。われわれも白血病以外の疾患では進行性筋ジストロフィやウイルソン氏病に増量持続排泄する例を見, 又肺結核等にもかなりの率にそれを見ている。

このものは血漿中には検出し得ない。従つて腎の細尿管の再吸収閾の低いアミノ酸代謝過程産物と考えるが, その前身のアミノ酸は不明である。その代謝過程が究明せられて X の尿排泄増強の意義も解明せられるものと思われる。但し白血病患

者でレ線, Nitrogen mustard, P^{32} , Urethane の投與によつて増強持続排泄を來す例を見ることは注目すべきで, これらの薬剤が細胞酵素系ないし gene への影響をもつことと何らかに関連するものではないかと思われる。

Histidine の増加は腦下垂体副腎皮質ホルモンの調節をうけることが報ぜられているが塩基性蛋白の破壊亢進も考慮すべきである。Histamine は急性症末期に見られることもあるがなお方法上検討を要する。

末梢白血球數, 骨髓像等より造血の状態をみてゆくと, 造血の状態が比較的安定しているときは尿アミノ酸の pattern はかなり一定であるが, 急激な亢進があると尿アミノ酸は減少し, 殊に Glycine, Alanine 等は減少ないし消失し, 逆に治療劑等によつて抑制がおこるとき汎發性アミノ酸尿がくる。もつとも含まれるアミノ酸の種類は相違している。

レ線照射及び P^{32} は penetrating radiation の生物學的効果をもち, 容易に細胞壁を透過し細胞の内部構成成分に作用し, 細胞の成育を支配する機構に阻止効果を及ぼす。細胞分裂を阻止するにはごく僅かのエネルギー量をもつて効果を發揮し得る, そして少くともそれは一つの連鎖反應にもとづいているといわれる。この ionizing radiation の作用によつて一つの遺傳的な變異即ち突然變異がその細胞の遺傳子構成に起りうると考えられる³⁾。上記の觀察例ではレ線, P^{32} の効果は比較的早期からあらわれアミノ酸尿を來しているが, これは Lawrence⁹⁾等(1948)の言うように Selye のいわゆる警告反應のカテゴリーに屬する症狀, 即ち Stress に續く副腎皮質の分泌亢進によつて引起された catabolic な變化と見なすべきであるかもしれない。

Nitrogen mustard, Urethane は上記 radiation の有する Gene への變化, Chromosome break, Mutation, 發癌性を有する化合物であるとせられている。(Auerbach(1949), Demerc(1947), Boyland(1949)等) Nitrogen mustard, Urethane では投與初期にはむしろ尿アミノ酸を減じ, 造血狀

態はやゝ促進せられる感があるが, 次第に間歇的にアミノ酸尿を來し白血球數の減少を來すものであり, レ線等の場合と異なっている。この傾向は Urethane において特に強い。これら薬剤はいわゆる細胞内の酵素型(Gene の支配をうける)の變調を來して造血抑制を來す可能性を示している。X を持続的に強く排泄せしむるにいたつた例があることはこの觀點から注目すべきであると思われる。

Colchicine は Mitose における Spindle 形成の阻止¹⁰⁾を起すが, 觀察例においても Metaphase における分裂阻止が見られ同時に著明なアミノ酸尿を伴つた。細胞成育の阻止はアミノ酸の incorporation の抑制の爲か(Friedberg, F., Schulman M. P. and Greenberg, D. M. 1948)或いは蛋白 Catabolism の阻止が除かれる爲(Rittenberg, D. and Shemin, D. 1946) かいずれとも決定されていないが, Mitose の阻止をうけた白血球は容易に破壊し, それより遊離せられたアミノ酸が肝の機能の餘力を越え腎の閾を通過して排泄せられるものとみられる。

Aminopterin は葉酸拮抗物質であつて, 葉酸欠乏状態を來して造血抑制をなすとせられている。葉酸は Thymin の生成に補酵素として働くことが推定せられている(Stokes, J. C. 1944)。従つて Aminopterin 投與は核酸代謝の阻碍をなすと考えられる。觀察例においては白血球減少に伴つて尿中尿酸排泄は減少し著しいアミノ酸尿を來し血漿蛋白 γ 劃分の減少を見ている。

葉酸(+輸血)の投與はむしろ骨髓造血促進, 尿アミノ酸の減少を來す傾向をとる。PABA は使用中尿アミノ酸は減ずる傾向をとるようである。

Guanazolo(5-Amino-7-hydroxy-1-H-v-triazolo(d)pyrimidine の Na 塩)はプリン代謝拮抗物質で, 核酸合成の障礙をなすと推定せられるが, 僅かの白血球數減少の傾向を來し, 尿酸の排泄は減じたが, アミノ酸には影響がなく, 核酸合成への軽度の抑制が推定せられる。

以上のように各種治療方法によつて尿アミノ酸の發來がそれぞれ趣を異にすることが認められ

る。

IV. 結 語

1. 白血病及びその類縁疾患29症例における血液、尿の遊離アミノ酸を Paper chromatography により検討し、各種治療の尿アミノ酸に及ぼす變動を14症例について述べた。

2. 血球ことに白血球劃分には遊離アミノ酸が豊富にふくまれる。赤血球に比して白血球殊に慢性白血病のそれには Taurine が著しく増量している。

3. 血漿では急性白血病の場合アミノ酸は減少し、殊に Glycine, Glutamic acid を欠く場合が多い。

4. 尿遊離アミノ酸として未定アミノ酸(X)の著しく増強し且つ、持続的に排泄せられる例が多い。又 Nitrogen mustard, Urethane, レ線によつて出現ないし増強持続排泄せられる例をみた。

5. 急激な白血球増多造血の促進が推定せられる場合、尿遊離アミノ酸(殊に Glycine)は減少する。

6. Nitrogen mustard, Urethane, P³², レ線,

Colchicine, Aminopterin は白血球減少と共に汎發性アミノ酸尿を來すがその趣は夫々相違している。Guanazolo は尿アミノ酸に変化を與えない。葉酸, PABA, 輸血はむしろ尿アミノ酸を減少せしめる傾向を示した。

主要文献

- 1) 小川豊, 石原一郎: 白血病論文集, p. 121, 日本血液學會(1951). — 2) Christensen, H. N. and Streicher, J. A.: J. Biol. Chem. 175:95, (1948). — Christensen, H. N., Rothwell, J. T., Sears, R. A. and Streicher, J. A.: J. Biol. Chem. 175:101, (1948). — 3) 市原碩: 醫學の進歩, 第2輯 p. 85, 共立東京(昭18). — 4) Sonne, J. C., Buchanan, J. M. and Delluva, A. M.: J. Biol. Chem. 166:395 (1946). — 5) Sherrin, D.: Cold Spring Harbor Symposia. 13:185, (1948) — 6) Crumpler, H. R., Dent, C. E., Harris, H. and Westall, R. G.: Nature. 167:307, (1951). — 7) Fink, K.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 76:693, (1951). — 8) Tobias, C. A.: Federation Proc. 10:595, (1951). — 9) Lawrence, J. S., Valentin, W. N. and Dowdy, A. H.: Blood. 3:593, (1948). — 10) Danielli, J. F.: Cell Physiology and Pharmacology. p. 86, Elsevier Publ. Co. Inc. Amsterdam. (1950).