OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	家族性アミロイドポリニューロパチーのカテコールアミン代謝に関する研究
Author(s)	柘植, 勇夫
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32123
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【10】

氏名・(本籍)	柘植勇夫
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4231 号
学位授与の日付	昭和53年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 内科系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**家族性アミロイドポリニューロパチーのカテコールアミン代謝に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 山村 雄一 (副査) 教授 西川 光夫 教授 熊原 雄一

論文内容の要旨

〔目　的〕

家族性アミロイドポリニューロパチーFamilial amyloid polyneuropathy（以下FAP)は知覚障害と重篤な自律神経症状を主徴とし，病理学的に末梢神経を始めとして各種臓器にアミロイドの沈着が認められる常染色体優性の遺伝性疾患である。その本態はまだ明らかでないが本疾患はアミロイドーシスの成因解明と自律神経失調症の病態追求の両面から貴重なモデル疾患であると考えられる。本研究ではＦＡＰの末梢自律神経系，特に交感神経系の病態の代謝的背景を明らかにする目的でカテコールアミン（以下ＣＡ）代謝を検討した。

〔方法及び成績〕

方法：被験者は熊本県荒尾市及びその近郊に在住のＦＡＰ第１型患者７家系23名，ＦＡＰ発症の危険性のある家系内成人14名，小児10名，ＦＡＰ患者の配偶者６名及び一般健康者41名とからなる。臨床的に病症度は試みに第１期（初期），第２期（中期），第３期（末期）の３期に分類した。

尿は食餌，運動，薬物制限下で24時間蓄尿，また血清は原則として早朝空腹時に採取した。尿中ノルエピネフリン（以下ＮＥ），エピネフリン（以下Ｅ）の定量はAnton & Sayre法，ドーパミン（以下ＤＡ）はAtack法，血清ドーパミン-β-水酸化酵素（以下ＤＢＨ）活性は分光学的方法によった。

L-DOPAはFAP同胞患者４名に対して内服で200 *mg* から始めて1 *g*/日まで漸増し，臨床記録と共に採尿，採血を経時的に行なった。オクトパミン塩酸塩50*mg*，DL-スレオージヒドロキシフェニルセセリン（以下DL-DOPS）200*mg*，L-DOPS100 *mg*はそれぞれ６名，２名，５名に対し，いずれも2時間に亘って点滴静注した。その間血圧，脈搏数，血清DBH活性などを経時的に測定した。

成績：①尿中カテコールアミン排泄量：ＦＡＰ発症の危険性のある成人及び第１期のＦＡＰ患者の尿中ＣＡ排泄量，即ちDA，NE，Eはいずれも対照に対して有意の差はなかった。しかし，第２期，第３期ＦＡＰ患者では病症度の進行につれて対照に対し３種類のＣＡのいずれも有意に減少した。この結果は末梢交感神経や副腎髄質における機能低下を反映していると同時にアミロイドの沈着による二次的影響も加わっていると考えられる。

②血清ＤＢＨ活性：ＦＡＰ患者の血清ＤＢＨ活性は第３期でのみ対照に比して有意に低下していた。またＦＡＰ患者の血清ＤＢＨ活性と尿中CAの排泄量との間には有意の相関はなかった。末期における血清ＤＢＨ活性の低下は主として非特異的な栄養障害に起因するものと考えられる。

③カテコールアミン前駆体の負荷：(i)L-DOPA；L-DOPA内服により尿中ＤＡ排泄量の著明な増加をみたが，尿中ＮＥ，Eの増加はなかった。この結果はＤＡの大部分は神経外で産生されたことを示唆している。

(ii)オクトパミン及びDL-又はL-DOPS；前記の点滴負荷条件ではいずれの薬物に対しても正常者の血圧は変化しなかったのに対し，ＦＡＰ患者の血圧は有意に上昇を示した。その反応の特徴はオクトパミンでは血圧は速やかに上昇，点滴終了後速やかに下降したがＤＯＰＳでは血圧の上昇及び下降はいずれも緩徐であった。いずれの場合も負荷中血清ＤＢＨ活性の有意の変化は認められなかった。オクトパミン及びＤＯＰＳに対する患者の過敏な反応はdenervation supersensitivityによると考えられる。

〔総　括〕

ＦＡＰにおける末梢交感神経系の病態の代謝的背景を明らかにする目的でＣＡ代謝を検討した。

ＦＡＰ患者の尿中ＣＡ排泄量は病症度の進行につれて低下し，末期では血清ＤＢＨ活性も有意に低下した。ＣＡ前駆体負荷ではL-DOPA内服は尿中ＤＡ排泄量を増加させたが，NE，Eの排泄量には有意の変化はみられなかった。また，オクトパミン及びDL-又はL-threo DOPSの点滴負荷に対してＦＡＰ患者の血圧は対照者のそれに比して敏感に反応した。

以上の所見よりＦＡＰにおいては末梢神経系の未知の代謝異常にアミロイド沈着による二次的影響も加わって，末梢交感神経はdenervationによる慢性のＣＡ欠乏状態にあると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢交感神経系異常の代謝的背景を明らかにする目的でカテコールアミン代謝について研究したものである。その結果

①本症の尿中カテコールアミン排泄は病症度の進行と共に減少し，末期にはきわめて低い状態にある。

②血清ドーパミン-β-水酸化酵素活性も本症末期では有意に低下する。

③オクトパミン及び3,4-ジヒドロキシ，フェニールセリン（L-，又はDL-threo DOPS）の負荷

に対して本症患者は健常者にみられない敏感な反応を示す。

以上の所見から本症の末梢交感神経系はdenervationによって慢性のカテコールアミン欠乏状態にあると結論される。

本研究はこれまで，病理形態学的研究に終始して来た本症の病態解明に新しく神経化学的立場から重要な新知見を加えるもので，特に本症患者の予後を，左右すると考えられる末梢交感神経異常の本態解明に大きく貢献するものと考える。