



Title	小児における有機酸の研究（正常値および種々の疾患での尿中有機酸変動の検討）
Author(s)	児玉，浩子
Citation	大阪大学，1982，博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33418">https://hdl.handle.net/11094/33418</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	こ 児 だま 玉 ひろ 浩 こ 子
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 7 6 5 号
学位授与の日付	昭和 57 年 7 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	小児における有機酸の研究 (正常値および種々の疾患での尿中有機酸変動の検討)
論文審査委員	(主査) 教 授 薮内 百治 (副査) 教 授 田中 武彦 教 授 垂井清一郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

TCA サイクル構成酸を含む有機酸の動態の研究は、従来のガスクロマトグラフィーによる分析法に煩雑な前処理、回収率の問題などがあるため、十分なされていない。小児においては、その尿中排泄有機酸の定量的正常値の検討も不十分である。TCA サイクルは解糖系を介して、糖代謝と、さらにグルタミンを始めアミノ酸代謝と密接に関連しており、糖質代謝異常症、アミノ酸代謝異常症での TCA サイクルの動態を知ることは、その病態を解明する上で意義のあることと思われる。また先天性有機酸代謝異常症のスクリーニングのためにも、より簡便な有機酸検索法が望まれていた。

カルボキシル基に対する特異的反応を利用した液体クロマト法を用いたカルボン酸分析計は、前処理がきわめて簡単で、安定した定量が可能である。著者は、カルボン酸分析計を用い、各年令における小児の尿中有機酸排泄量の正常値を測定した。また有機酸の異常を伴う糖原病、高アンモニア血症、ケトーシス患児での尿中有機酸の病的動態を検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

#### 1) 尿中有機酸の同定および定量

カルボン酸分析計附属カラム (陰イオン交換樹脂) に尿を注入し、0.2 N 塩酸で溶出、分取し、ガスクロマトー質量分析計で尿中カルボン酸を同定した。カルボン酸分析計に尿 0.33 ml を注入し、各々の尿中有機酸を測定した。正常人では、乳酸、ピルビン酸、クエン酸、イソクエン酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、プロピオン酸、コハク酸、アジピン酸が定量できた。

#### 2) 尿中排泄有機酸の正常値

健康児(新生児8, 生後1カ月4, 2カ月~1歳5, 1~2歳3, 2~7歳9例), 成人4例の早朝尿を用い, 各年令別の尿中有機酸の正常値を求めた。新生児期は, 尿中ピルビン酸, クエン酸,  $\alpha$ -ケトグルタル酸が成人に比べ著明に高値で, それらは年令が長ずるにつれ減少し, 2才で成人の値になった。

### 3) 糖原病患児の尿中有機酸

糖原病Ⅰ型患児7名, Ⅲ型患児2名の尿中有機酸を調べた。

また, 糖原病Ⅰ型患児にブドウ糖投与, ピルビン酸脱水素の補酵素 (lipoate 75 mg, thiamine 150 mg) 投与, およびクエン酸投与を行ない, 血中乳酸, ピルビン酸および尿中有機酸の変動を調べた。糖原病Ⅲ型患児では, 3ヒドロキシ酪酸が増加しており, ケトーシスの状態であることを示していた。Ⅰ型患児では, 尿中乳酸, ピルビン酸,  $\alpha$ -ケトグルタル酸の増加をみた。尿中 $\alpha$ -ケトグルタル酸は lipoate, thiamine 投与では, 減少しなかったが, ブドウ糖投与により, 血中乳酸, ピルビン酸の減少と平行して, 減少した。また, クエン酸投与で尿中 $\alpha$ -ケトグルタル酸は著明に増加した。

4) Ornithine Transcarbamylase 欠損症患児1名(8才, 女児)に塩化アンモン負荷, クエン酸投与を行ない, 血中アンモニア値, および尿中有機酸の変動を調べた。早朝空腹時尿で $\alpha$ -ケトグルタル酸, クエン酸が増加しており, これらは, 塩化アンモン負荷により, 血中アンモニアが増加するのに平行して, より増加した。一方, 尿中コハク酸は塩化アンモン負荷によりわずかに減少した。クエン酸投与により, 尿中クエン酸,  $\alpha$ -ケトグルタル酸は, 2時間目まで著明に増加していた。しかし血中アンモニアは, 投与後1時間目まで減少したが, 2時間目には, 負荷前の値を示した。

### 5) ケトーシス患児の尿中有機酸

周期性嘔吐症患児10名(2~8歳)の外來受診時の尿中有機酸を調べた。尿中3-ヒドロキシ酪酸, アジピン酸が増加していた。尿中クエン酸,  $\alpha$ -ケトグルタル酸は正常児に比べて, やや減少していた。

### [総括]

1) カルボン酸分析計は, 前処理が簡単で少量の検体で分析可能であり, 先天性有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症, イソ吉草酸尿症, 高乳酸血症等)のスクリーニング, および種々の疾患での有機酸の動態を検討するのに有用である。

2) 糖原病患児にみられた $\alpha$ -ケトグルタル酸尿の成因としては, 著者の種々の負荷テストの結果より,  $\alpha$ -ケトグルタル酸(ピルビン酸)脱水素酵素の補酵素の欠乏によるものではなく, ピルビン酸過剰により, 二次的に $\alpha$ -ケトグルタル酸の蓄積をきたしているものと考えられた。すなわち,  $\alpha$ -ケトグルタル酸脱水素はTCAサイクルでrate limiting step になっているであろうと考えられた。

3) OTC 欠損症患児の $\alpha$ -ケトグルタル酸尿の成因は, 高アンモニア血症により,  $\alpha$ -ケトグルタル酸脱水素酵素が抑制されたことによると考えられた。また OTC 欠損症患児へのクエン酸療法は,

その結果は、一過性で、持続しないことが示された。

4) ケトーシス時、アジピン酸増加より、脂肪酸の $\omega$ 酸化が亢進していることが示された。

### 論文の審査結果の要旨

TCA サイクル構酸を含む有機酸の動態の研究は、従来のガスクロマトグラフィーによる分析法に煩雑な前処理回収率の問題などがあるため、十分なされていない。本研究は、カルボン酸分析計を用い、各年令における小児の尿中有機酸排泄量の正常値を明らかにした。また、糖原病Ⅰ型、高アンモニア血症での $\alpha$ -ケトグルタル酸尿症、ケトーシスでのアジピン酸増加の成因に関して、検討することができた。本法は、先天性有機酸代謝異常症のスクリーニングのみならず、種々の疾患での有機酸の動態を経時的に検討するのにも有用な方法である。