The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	家族性アミロイドポリニューロパチーの交感神経障害の病態とその治療に関する研究
Author(s)	佐古田, 三郎
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34838
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【34】

氏名・（本籍）	佐古田　三郎（さこだ　さぶろう）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第　6578　号
学位授与の日付	昭和59年8月6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	**家族性アミロイドポリニューロパチーの交感神経障害の病態とその治療に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教授　岸本　進 （副査） 教授　和田　博　教授　西村　健

論文内容の要旨

（目　的）

familial amyloid polyneuropathy（FAP）第1型は常染色体性優性遺伝の晩発性の末梢神経疾患である。起立性低血圧を始めとする自律神経失調は予後を決定する重要な要因である。本研究では交感神経の障害を生化学的および薬理学的に検索し，その結果を踏まえ主として起立性低血圧に対してDL-threo-3，4-dihydroxyphenylserine（DL-threo-DOPS）を初めて臨床応用した。DL-threo-DOPSの中，L-threo-DOPSは生体内にはいると芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素により直接（-）-ノルエピネフリン（NE）に変換される人工アミノ酸である。

（方　法）

交感神経機能検査：1）体位変換試験．起立性低血圧を有するFAP患者5名を対象とし，起立前，起立後5分及び10分に血圧及び血中NEを測定した。2）希薄NE静注試験．4名のFAP患者を対象とし，希薄（±）-NEを段階的に増量しながら静注した。その間1分毎に血圧を測定した。

L-及びDL-threo-DOPS服用試験：1）L-及びDL-threo-DOPS頓服試験．6名の正常者と7名のFAP患者を対象とし，L-threo-DOPS 300 mg頓服前後で経時的に血中L-threo-DOPS，NE及びドーパミン-β-水酸化酵素（DBH）活性，血圧を測定した。又DL-threo-DOPS 600 mgについても同様の方法で行った。2）〔^{13}C，D〕-L-threo-DOPS点滴静注負荷試験．FAP患者1症例に〔^{13}C，D〕-L-threo-DOPS 100 mgを点滴した。終了直前の起立試験を含め，点滴前と終了後1時間に採血し〔^{13}C，D〕-（-）-NEと内因性NEの個別の定量に供した。3）DL-threo-DOPS 4週間内服試験．FAP患者6名（3名は起立性低血圧を有していた）を対象とし，単純盲検法により，DL-threo-

DOPS 1,200 mgとプラセボ各4週間投与した。効果の判定には自覚症状の問診と血圧を用いた。

定量方法：1）血中NEおよびL-threo-DOPSの測定法．血漿1 mlに内部標準としてNE-αD_2 βD_1およびα－メチル－DOPAを加え硼酸ゲルカラムにのせ，10%ソルビトールによりthreo-DOPSを溶出し，その後1.3 M酢酸メタノールでNEを溶出した。NEはガスクロマトグラフィ／マススペクトロメトリー（GC／MS）により，又L-threo-DOPSは高速液体クロマトグラフィにより測定した。2）内因性NEおよび〔^{13}C，D〕－（－）－NEの同時測定法．〔^{13}C，D〕－（－）－NEの標準品はラットの腎臓より得た芳香族L－アミノ酸脱炭酸酵素を用いて〔^{13}C，D〕-L-threo-DOPSからin vitroで調製した。（－）－NEの標準品も非標識L-threo-DOPSから同様の方法で調製した。内部標準として（±）－イソプロテレノール塩酸塩を用いて上述の方法で抽出し，GC／MSにて測定した。3）DBH活性の測定法．分光学的方法を用いた。

（成　績）

1. 体位変換試験．FAP患者の血中NEは正常者に比し低く，起立により増加を示さなかった。
2. 希薄NE静注試験．正常者では全く昇圧を示さない濃度の希薄NEの静注によりFAP患者では過敏な昇圧を示した。
3. L-およびDL-threo-DOPS頓服試験．正常者において血中L-threo-DOPS濃度は頓服後緩徐に増加して3時間で最高濃度（1.50 ± 0.31 μg／ml）に達した。血中NE濃度は前値（246 ±37pg／ml）に達した。この間DBH活性，血圧に変化はなかった。一方FAP患者では，L-threo-DOPS血中濃度は服用後5時間で最高濃度（1.14 ± 0.37 μg／ml）に達した。血中NE濃度は異常に低い前値（99±16pg／ml）より増加して8時間後に最高濃度（238 ±64pg／ml）に達した。血圧は血中NEの推移と平行して上昇したが，血漿DBH活性には有意の変化はみられなかった。DL-threo-DOPS 600 mg頓服時の血中NE濃度と血圧は正常者及びFAP患者ともにL-threo-DOPSのそれと同様の挙動を示した。
4. 〔^{13}C，D〕-L-threo-DOPS点滴静注負荷試験．点滴前の血中NE濃度は36 pg／mlと極端に低値であったが，点滴終了直前の総NE濃度は外因性NE（〔^{13}C，D〕－（－）－NE）の著明な増加により，156 pg／mlまで回復した。
5. DL-threo-DOPS 4週間内服試験．起立性低血圧を有していた3症例において，DL-threo-DOPS服用後3～5時間で平均動脈血圧の有意の上昇がみられ，自覚的にめまい，立ちくらみが軽減した。一般臨床検査上も自覚的にも副作用は認められなかった。

（総　括）

FAPの交感神経においては，神経伝達物質であるNEが欠乏し，その為交感神経レセプターがdenervation supersensitivityの状態にある事を示した。この様な交感神経障害の病態を踏まえNEの非生理的前駆アミノ酸であるDL-threo-DOPSの治療的応用を検討した。L－およびDL-threo-DOPS頓服によるkinetics，安定同位体トレーサー法によるL-threo-DOPSの薬理学的作用機序の検討およびDL-threo-DOPSの8週間の単純盲検法による治療試験でDL-threo-DOPSがFAPの起立性低血圧に有効である事を明らかにした。

論文の審査結果の要旨

本研究は家族性アミロイドポリニューロパチーにみられる自律神経失調が交感神経のノルアドレナリン欠乏に由来することを明らかにし，その病態を改善する為にDL-あるいはL-threo-3，4-dihydroxyphenylserineを合成し，患者および健常人に投与し臨床薬理学的に検討し，その有効性を明らかにしたものである。