

Title	特発性副甲状腺機能低下症における運動筋プリン体異化亢進——筋糖原病におけるプリン体異化を伴う筋原性高尿酸血症との比較
Author(s)	原, 尚子
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35997
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	原 尚 子
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8120 号
学位授与の日付	昭和 63 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	特発性副甲状腺機能低下症における運動筋プリン体異化亢進——筋糖原病におけるプリン体異化を伴う筋原性高尿酸血症との比較
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 熊原 雄一 教授 田川 邦夫

論文内容の要旨

〔目的〕

代表的な筋糖原病である V 型 (筋ホスホリラーゼ欠損症), VII 型 (筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症) では, 筋解糖系が障害される結果, 運動に伴って ATP 分解が亢進し, 筋から多量のイノシン, ヒポキサンチンが血中に放出されることを既に報告してきた。一方, 後天性疾患である特発性副甲状腺機能低下症 (IHP) に伴うミオパチーでは, しばしば運動時に筋硬直などの筋糖原病に似た症状がみられる。そこで, IHP でも筋糖原病と同様な病態が認められるか否かを検討する目的で, IHP 患者の運動筋におけるプリン体異化代謝を分析し, さらに治療に基づく変動を観察した。また, これらの病態における筋プリン体異化代謝と尿酸代謝およびその関連を検討した。

〔方法〕

- 1) 自転車エルゴメーター運動: 糖原病 III 型 (脱分枝酵素欠損症) 2 例, V 型 1 例, VII 型 1 例を対象に, 各々の運動能力に合わせ 15-75W, 13-40 分の自転車エルゴメーター運動を行い, 血中・尿中のアンモニア, イノシン, ヒポキサンチン, 尿酸の変動を分析した。
- 2) 長期ベッド安静: VII 型患者では, 48 時間のベッド上安静による血中・尿中のプリン代謝物質の変動も検討した。
- 3) 部分的阻血下前腕運動試験: ミオパチーを呈する IHP 患者 2 例を対象とした。本試験は, 中間血圧 ((収縮期血圧 + 拡張期血圧) / 2) での血流遮断条件下で (部分的阻血), 前腕運動 (2 分間で 120 回の掌握運動) を行う。運動後, 運動側肘静脈より経時的に (2, 3, 4, 6 分) 採血し, 血中の乳酸, アンモニア, ヒポキサンチンの前値からの変動 (Δ) を分析し, 上記の糖原病患者 4 例の成績と比較し

た。IHP患者には活性型ビタミンD₃治療後にも同試験を行い、その治療効果を検討した。

乳酸、アンモニア、尿酸は酵素法で、イノシン、ヒポキサンチンはHPLC法で測定した。

[結 果]

1) 糖原病Ⅲ, V, VII型患者における分析

自転車エルゴメーター運動：血中アンモニア濃度は、糖原病Ⅲ, V, VII型いずれの患者においても対照に比し著しく上昇した。イノシン、ヒポキサンチンも著増し、運動後30分以内に頂値を示した。血中尿酸濃度はいずれの患者も運動後2時間にわたって徐々に増加した（尿酸値の増分Ⅲ型：5.0, 5.3, V型：1.5, VII型：4.0mg/dl）。対照群では、これらの物質濃度は運動後もほとんど変動しなかった。患者の尿中への尿酸排泄は運動中は減少せず、運動後に増加した。

ベッド安静：VII型患者の血中・尿中の尿酸、ヒポキサンチン、イノシンは、来院時著しく高値であったが、ベッド安静によりヒポキサンチン、イノシンは速やかに正常化した。血中尿酸も18.6mg/dlから48時間で10.6mg/dlまで低下した。尿中尿酸排泄も安静により減少した。

2) IHP患者における分析

IHP患者では、治療前・後ともに本試験における乳酸増加反応は正常範囲（ $2690 \pm 240 \mu\text{mol}/\ell$ 、平均 \pm SE）であった。一方、治療前のアンモニア、ヒポキサンチンは、筋糖原病患者と同様に正常に比べ著しい増加を示した（ Δ アンモニア120, $85 \mu\text{mol}/\ell$ 対照 22 ± 4 , Δ ヒポキサンチン14.8, $12.9 \mu\text{mol}/\ell$ 対照 5.2 ± 0.8 ）。しかし、活性型ビタミンD₃で3か月間治療した後は、アンモニア、ヒポキサンチンは正常反応となった。本試験において Δ 乳酸と Δ アンモニアは正常対照群では強い正相関を示す（ $r=0.83$, $P<0.001$, $n=25$ ）が、治療前のIHP患者では Δ 乳酸に比し Δ アンモニアが過剰な増加反応を呈した。治療後のIHP患者では、 Δ 乳酸と Δ アンモニアは対照群と同様の相関を示した。これら2例の血中尿酸値は各々2.8, 6.0mg/dl（正常値2.0-6.0）であった。

[総 括]

1) 糖原病Ⅲ, V, VII型患者では運動によって高尿酸血症がひきおこされ、安静によって改善する。また、血中尿酸の上昇に先立って血中のイノシン、ヒポキサンチンが増加する。既に報告した成績とあわせ、筋糖原病では筋プリン体異化亢進により高尿酸血症が発現することが明らかになった（筋原性高尿酸血症）。

2) IHPに伴うミオパチーでも、運動に伴い筋プリン体異化が亢進するが、治療によりこのような代謝異常は是正され、プリン体代謝変動の可逆的であることが示された。この場合の筋プリン体異化亢進は、筋糖原病に比しその程度が軽く、著明な高尿酸血症を示すには至らなかった。

論文の審査結果の要旨

本論文は、特発性副甲状腺機能低下症に伴うミオパチーにおいて、筋運動の持続により筋プリン体異化が亢進することを示すとともに、これが可逆的な変化であり原疾患の治療によって正常化せしめうる

ことを明らかにした。一方、先天的に筋肉の解糖が障害される脱分枝酵素、筋ホスホリラーゼ、筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症においては、運動持続によるプリン体異化亢進の程度が更に著しく、その結果しばしば高尿酸血症を引き起こすことを実証し、筋原性高尿酸血症という新しい概念を提唱した。学位に値する研究と判断される。