

【 74 】

氏名	吉見輝也 よし み てる や
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第128号
学位授与の日付	昭和38年12月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Aldosterone および Cortisol の分泌と代謝に関する臨床的研究
論文調査委員	(主査) 教授 三宅 儀 教授 前川孫二郎 教授 脇坂行一

論 文 内 容 の 要 旨

比活性度の高い H^3 または C^{14} で標識した Cortisol および Aldosterone を正常人, 各種内分泌疾患患者および肝疾患患者に静注し, これら放射性ホルモンの血漿中減衰曲線を解析し, また同時に, その尿中代謝産物を Paperchromatography により単離し, その比活性度を測定して, 上記各種疾患における Cortisol および Aldosterone の1日分泌量, 1日平均血漿濃度, Metabolic clearance rate および Miscible space の容積を Tait 等の Two compartmental model にしたがって算出し, これらホルモンの分泌と代謝の様相を動的に追求した。

正常人における Cortisol の1日分泌量は $20.9 \pm 3.7 \text{ mg/day}$, 1日平均血漿濃度は $5.02 \pm 0.62 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Miscible pool は $701.2 \pm 98.6 \mu\text{g}$, 代謝速度は $39.1 \pm 1.6 \text{ Units/day}$, Metabolic clearance rate は $415 \pm 39.6 \text{ l/day}$, Miscible space の容積は $14.0 \pm 0.6 \text{ l}$ であり, Aldosterone の1日分泌量は, $128.3 \pm 22.1 \mu\text{g/day}$, 1日平均血漿濃度は $0.0085 \pm 0.0004 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Miscible pool は $2.94 \pm 0.58 \mu\text{g}$ 代謝速度は $57.6 \pm 3.8 \text{ Units/day}$, Metabolic clearance rate は $1385 \pm 158.2 \text{ l/day}$, Miscible space の容積は $34.5 \pm 6.7 \text{ l}$ であった。Aldosterone の血漿濃度は Cortisol に比べて著明に低値であるが, これは分泌量が少ないためのみならず, 代謝速度の早いことにも基因している。

生体内に分泌されたこれらのホルモンは主として肝臓で代謝され, その大部分が24時間以内に尿中に排泄されるが, その一部, すなわち, Aldosterone : 0.3~0.7%, Cortisol 0.5~1.0% が遊離型として尿中に排泄される。尿中代謝産物のうち, 結合型は主として Glucuronide であるが (Aldosterone 11.5~24.2%, Cortisol 27~43.6%), Aldosterone の場合は 3-oxo-conjugate と呼ばれる代謝産物が尿中に排泄される (1.9~4.0%)。Cortisol の Glucuronide のうち, Tetrahydrocortisone (THE) は 13.2~22.3%, Tetrahydrocortisol (THF)+Allo-tetrahydrocortisol (Allo-THF) は 10.0~17.0% で, THE/THF 比は 13.1~13.6 であった。

クッシング症候群では Cortisol の分泌量, 平均血漿濃度および Miscible pool が著増し, 代謝速度は

やや遅延する傾向がみられた。Aldosterone の分泌量は軽度に増加した。アジソン病では Aldosterone, Cortisol ともその分泌量は減少し、平均血漿濃度 Miscible pool も著減したが、代謝速度は一定の傾向がみられなかった。また原発性 Aldosterone 症の分泌量・血漿濃度・Miscible pool は増加し、腫瘍摘出により、これらは低値となったが、その前後で代謝速度の変化はみられず、いずれも正常値であった。このように、血漿濃度および分泌量の増減は必ずしも代謝速度と直接の関係はみられなかった。

肝疾患の場合には、これらホルモンの分泌と代謝の様相が著明に障害され、肝硬変症、急性肝炎の場合、その代謝速度の遅延を来し、尿中代謝産物の分画にも異常がみられる。これは単に肝の循環血液量の減少によるのみでなく、肝酵素系の障害に基因すると推定される。肝硬変症の Aldosterone 分泌量は一般に増加するが、代謝速度の遅延のため血漿濃度は著増し、続発性 Aldosterone 症の原因となっている。

甲状腺ホルモンは肝におけるこれらホルモンの代謝を促進させる。甲状腺機能亢進症では、Cortisol および Aldosterone の代謝が促進するに反し、機能低下症では遅延しており、肝における酵素系の異常のため、尿中代謝産物の分画にも変動がみられた。

これら Steroidhormone の肝における代謝障害は、その血漿濃度を変化させ、下垂体その他の分泌調節中枢を介して間接的にこれら hormone の副腎からの分泌に影響を及ぼしている。

論文審査の結果の要旨

Steroid hormone の分泌ならびに代謝は未だ充分あきらかでない。著者の放射性 Steroid hormone を応用した研究によれば、肝障害とくに肝硬変症では肝有効流血量の減少と肝細胞の酵素系の障害のために Steroid hormone の代謝速度が遅延する。これら Hormone の代謝産物の尿中排泄時間の延長およびその濃度の低下は肝流血量の減少を示し Glucuronide の形成障害 THE 分画の減少 Aldosterone の 3-Oxo-Conjugate の増加は酵素系の異常を示す。Cortisol の代謝速度の遅延はその血漿濃度を増加させ、分泌中枢を抑制するが、Aldosterone の場合はその血漿濃度の変化が直接分泌中枢に作用するのでなく Volume receptor を介する分泌調節があり、肝硬変症における代謝速度の遅延は続発性 Aldosterone の一因となる。また甲状腺機能亢進症で肝におけ 11β -Hydroxysteroid dehydrogenase の活性が増加し逆に機能低下症でその活性が低下することを認め、甲状腺ホルモンの肝酵素系における作用点をも臨床的に解明した。このように本研究は正常および病的な状態における Steroid hormone の分泌と代謝に関し重要な新知見を加えたもので、学術上貢献するところが少なくない。したがって本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。