

氏名	広瀬正 ひろせ まさし
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第238号
学位授与の日付	昭和40年12月14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	<b>SUCCESSIVE MEASUREMENTS OF URINARY 5-HIAA IN MENTAL ILLNESS WITH SPECIAL REFERENCE TO DIURNAL CHANGES AND LOADING TEST WITH TETRABENAZINE</b> (精神疾患に於ける尿中5-HIAAの動態一日内変動及びテトラベナジン負荷反応を中心として)
論文調査委員	(主査) 教授 村上 仁 教授 山田 肇 教授 三宅 儀

### 論文内容の要旨

セロトニンと精神疾患に関する従来の研究をみると、或る疾患群に対する単なる横断面的検索に終わっているものや、或いは単に量的に疾患特異的な所見を期待したものが多く、この点、方法論的に問題があると思われる。今日までに明らかにされたセロトニンの脳内分布の様相や、その生理学的作用に対する諸説より見れば、本物質が脳機能の homeostasis に重要な役割を果たしていることは想像にかたくなく、或る精神疾患群に恒常的、或いは疾患特異的な量的変化を示すものと考えよりは、むしろ情動変動や意識障害等、継時的な脳機能の変化と関連して消長すると考える方が妥当であろう。したがって脳機能の homeostasis に急激な破綻を生じた場合にはその原因のいかんにかかわらず顕著な変動が見られるであろうし、また何らかの力動的な障害が潜在する可能性もあるであろう。

以上のような観点にもとづいて著者は Udenfriend の方法により精神疾患に於ける尿中5-HIAAの排泄動態を検討した。

臨床症状と尿中5-HIAAとの関連について比較的病像変化の顕著な症例につき継時的に5-HIAA値を追求してみると、疾患別に関係なく乱錯、譫妄状態や躁病様興奮または緊張病性興奮時には、いずれも尿中5-HIAAの相対的増加を認め、セロトニンを高濃度に有する間脳、辺縁系等の機能的異常と相関関係があるものと考えられた。

さらに3時間分割尿法を用いて慢性分裂病者群を主とする2、3の臨床類型につき、その日内変動を比較すれば、急性精神病において最も顕著であり、器質性精神病、慢性分裂病、対照群の順に変動が小さかった。急性精神病群にあってはやはり病状の改善にしたがって変動も少なくなる傾向を認めたが、寛解状態に近いものでもなおかなりの変動が認められ、こうした状態のものにあっては精神生物学的な不安定性が内在していることを示唆するものと思われる。しかし一方本疾患群にあっては興奮状態がかなり長期にわたり慢性化の兆しを示すものにはむしろ日内変動が少なくなっている。この点は注目すべき所見であり急性精神病におけるセロトニンの動態には二つの方向があることを示している。すなわち一方は正

常化への方向であり他方は固定化へのそれである。固定化への方向はとりもなおさず反応能力の貧困化であり慢性病態への移行を意味すると言えよう。慢性分裂病の 5-HIAA 日内変動の比較的僅少性もこのような homeostasis の硬化の現われと考えられる。

以上述べたごとく慢性分裂病はその日内変動において正常群とは現象的類似性を示しており、これのみにては両者の区別は困難である。

次に負荷試験による所見を観察するに、まずセロトニンの母体である L-tryptophan の経口投与を行ない、その代謝過程に有意差があるか否かを検討したが有意差は認められなかったので、脳内のみの serotonin releaser として知られているテトラベナジンをを用いて検索した。

テトラベナジンを筋注投与し3時間分割尿法により尿中 5-HIAA 排泄動態を検討した際、最も特徴的な所見は慢性分裂病群においては 5-HIAA の増加反応が著しく遅延していることと予後良好な急性精神病群においては 5-HIAA の増加が極めて大きいことである。セロトニンの遊出機構については充分解明されていないが、一般にセロトニンを含む細胞内顆粒膜の透過性が高まるためと考えられている。この点から見ると慢性分裂病では何らかの原因によりその感受性の変化が起こっていると考えられる。しかし一方急性精神病においてはその増加が極めて大きく、時間的要因の他に量的要因を考慮する必要がある。Brodie らはセロトニン遊出機構についてさらに“mobile pool” “reserve pool”なる概念を用いており、これによれば精神疾患におけるセロトニン遊出機構をより力動的に把握することができよう。いずれにしてもこの遊出機構の問題に関してはなお検討すべき多くの問題を残していると考えられる。

要するに精神疾患におけるテトラベナジン負荷において尿中 5-HIAA の3つの異常反応が認められた。すなわち慢性分裂病における遅発、遷延反応、急性精神病における過剰反応、器質性精神病における遷延反応である。

## 論文審査の結果の要旨

Serotonin と精神疾患との関係についての従来の研究は、ある疾患群に対する単なる横断面的検索によって疾患特異的な所見を期待したものが多く、著者は精神病の経過を追って継時的にその変動を追跡し、興味ある所見を得た。

すなわち、まず Udenfriend の方法により精神疾患における尿中 5-HIAA の排泄動態を検討すると、疾患別に関係なく錯乱、譫妄状態や躁病様または緊張病性興奮状態では尿中 5-HIAA の相対的増加を認めた。

さらに3時間分割尿法を用いて、諸疾患における日内変動を比較するに、急性精神病において最も顕著であり、器質性精神病、慢性分裂病、対照群の順に変動が小であった。

次に脳内の serotonin-releaser として知られている tetrabenazine を負荷して、尿中 5-HIAA の排泄動態を検討した結果、慢性分裂病では増加反応が著しく遅延し、予後良好な急性精神病群ではその増加がきわめて大であった。この所見を著者は Brodie の serotonin 遊出機構に関する理論を適用して説明しようとしている。

以上のごとく本論文は学術上有益であり医学博士の学位論文として価値あるものと認める。