

氏名	加藤讓 かとう ゆづる
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第455号
学位授与の日付	昭和49年3月23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	ヒト成長ホルモン (HGH) の分泌動態に関する臨床的研究

(主査)
論文調査委員 教授 奥田六郎 教授 西村秀雄 教授 深瀬政市

論文内容の要旨

近年蛋白性ホルモンの研究の著しい進歩によって、血中の微量の下垂体ホルモン量を測定できる radioimmunoassay が開発された。著者は、正常人および種々の疾患におけるヒト成長ホルモン (Human growth hormone, 以下 HGH と略す) の分泌動態を観察する目的で、Schalch and Parker の二抗体法に準じて HGH の radioimmunoassay を確立した。HGH (Li) を用いてモルモット抗 HGH 抗体を製し、標準物質ならびに ^{131}I 標識 HGH の作製には Wilhelmi の HGH を用いた。基礎的検討において、血漿をそのまま用いても HGH の測定が可能であり、最小検出量は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であることを認めた。特異性、再現性、回収率についても満足できる成績を得た。

正常人の基礎血漿 HGH 値は $3.38 \pm 2.32 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. D) であった。正常人に正規インスリン (0.1 単位/kg), またはトルブタマイド (1g) を静注, あるいはアルギニン (30g) を点滴静注した場合には、血漿 HGH 値は、いずれも60分後に、それぞれ $41.5 \pm 5.20 \mu\text{g/ml}$, $24.0 \pm 5.41 \mu\text{g/ml}$, $35.2 \pm 6.04 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. E) と明らかに増加した。 50g のブドウ糖を経口投与すると血漿 HGH は減少し90分後に最低となり、180分後には再び増加する傾向を示した。

正常人に β 交感神経遮断剤 propranolol (10mg) を点滴静注すると血漿 HGH 値は明らかに増加した。この増加は β 交感神経刺激剤 isopropylnorepinephrine (0.36mg) の同時点滴静注, またはブドウ糖経口負荷によって抑制された。 α 交感神経刺激剤 methoxamine (25mg) の点滴静注は血漿 HGH を増加させた。 α 交感神経遮断剤 phentolamine ($20 \sim 60 \text{mg}$) の点滴静注はインスリン低血糖やアルギニン負荷に対する血漿 HGH の反応を抑制した。生理的食塩水のみ点滴静注は血漿 HGH に著変を来たさなかった。以上の成績は HGH の分泌に adrenergic mechanism が関与しており、 α 受容体は HGH の分泌に促進的に β 受容体は抑制的に働いていることを示唆する。

活動性の先端肥大症の基礎血漿 HGH 値は明らかに高値であり、その値はブドウ糖負荷によって正常人のように抑制されなかった。下垂体凍結破壊術を行なった先端肥大症の血漿 HGH は、術後短時間に

著明に減少した。下垂体機能低下症ならびに下垂体性侏儒症では基礎血漿 HGH 値は低値の傾向にあり、インスリン低血糖やアルギニン負荷に対して明らかな増加を示さなかった。神経性食思不振症では基礎血漿 HGH 値は正常ないし高値であり、インスリン低血糖によって著明に増加した。原始性侏儒症ではインスリン低血糖、アルギニン負荷に対して血漿 HGH の有意の増加が認められた。従って、血漿 HGH の測定はこれらの疾患の診断、鑑別診断、治療効果の判定に有用である。

甲状腺機能亢進症ではインスリン低血糖や propranolol 静注負荷に対する血漿 HGH の増加は正常人に比して軽度であった。甲状腺機能低下症においてもインスリン低血糖に対する血漿 HGH の反応は不良であった。これらの疾患において治療後に再検したものは正常の反応を示した。

クッシング症候群や単純性肥満症では血漿 HGH 値は低値の傾向にあり、インスリン低血糖や propranolol 静注負荷に対する血漿 HGH の反応は不良であった。

褐色細胞腫の症例の一部では基礎血漿 HGH 値は持続的に高値を示した。またインスリン低血糖に対してやや過剰な血漿 HGH の増加が認められた。殆んど全ての症例において、ブドウ糖負荷によって正常人のような血漿 HGH の減少が認められず、なかには逆に増加を示す症例もあった。これらの HGH 分泌の異常はいずれも腫瘍の摘出によって正常化されたので、過剰に分泌されていたカテコラシンの影響と考えられる。

以上正常人、各種疾患の HGH 分泌動態を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

ヒト成長ホルモン (HGH) の radioimmunoassay を確立し、正常人および各種疾患患者の血漿 HGH の動態を観察した。正常人では基礎血漿 HGH 値は通常 $5 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ 以下であり、insulin, tolbutamide や arginine の投与によって増加し、glucose 負荷後には減少した。 β 受容体遮断剤や α 受容体刺激剤の投与は血漿 HGH を増加させ、 α 受容体遮断剤や β 受容体刺激剤は血漿 HGH を減少させた。先端肥大症では血漿 HGH は高値でかつ glucose 負荷によって抑制されなかった。Cryohypophysectomy は血漿 HGH 値をすみやかに減少させた。下垂体機能低下症や下垂体性侏儒症では血漿 HGH 値は低値の傾向にあり、insulin や arginine 負荷に対して増加しなかった。原始性侏儒症や神経性食思不振症では血漿 HGH の明らかな増加反応がみられた。褐色細胞腫の一部では血漿 HGH は高値で insulin 負荷に対して過剰反応を示し glucose 負荷によって抑制されなかったが、腫瘍の摘出後これらの異常は全て改善された。甲状腺機能異常症、Cushing 症候群や単純性肥満症では、insulin や propranolol 投与に対する血漿 HGH の増加反応は不良であった。以上 HGH の分泌調節とくに HGH 分泌と adrenergic mechanism との関係、各種疾患における HGH 分泌動態の異常を明確にした。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。