

氏 名	井 村 裕 夫
	い むら ひろ お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 8 3 号
学位授与の日付	昭 和 37 年 6 月 19 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	糖質コルチコイドの投与による副腎皮質不全に関する 実験的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一 教 授 前 川 孫 二 郎

論 文 内 容 の 要 旨

目的：糖質コルチコイドが近時各種疾患の治療に広く用いられるにつれ，その際招来される副腎皮質不全が注目されつつあるが，その病態にはなお未知の点が少なくなく，また有効な対策もまだ確立されていない。そこで著者は糖質コルチコイド投与中および中止後の副腎皮質機能の変動・糖質コルチコイドの副腎皮質への直接作用の可能性・各種合成コルチコイドの副腎皮質抑制作用の比較・ACTH あるいは蛋白同化ステロイドの併用による副腎皮質不全の治療などの問題について実験的研究を行なった。

方法：実験動物として体重 150～200g の Wistar 系雄白鼠を使用し，各種薬剤はすべて背部皮下に注射した。副腎皮質機能の指標としては血中ならびに副腎 Corticosterone およびそれらの Zinc-ACTH (ACTH-Z) に対する反応性を螢光法により測定した。また副腎重量を秤量するとともに，Hematoxylin-Eosin 染色および Sudan III 染色による副腎の組織学的検索も行なった。一部の実験では副腎以外の臓器についても組織学的に検索した。

結果：糖質コルチコイドとして Prednisolone acetate (Pr.) を連続投与すると血中ならびに副腎 Corticosterone およびそれらの ACTH への反応性はかなりすみやかに抑制されたが，20日間で投与を中止すると3日後には回復の傾向が見られ，7日後にはほぼ正常に復した。かような Pr. 投与時の副腎皮質機能の変動は下垂体摘除後の変化と種々の点で類似したが，組織学的にはかなり著明な相異も見られた。この相異の原因としては Pr. の副腎への直接作用より，他の内分泌腺の関与を重視すべきものと思われる。糖質コルチコイドが下垂体を介さず直接副腎を抑制する可能性についても検討したが，通常の使用量の程度では明らかな直接作用を認めなかった。

副腎重量および血中 Corticosterone を指標として観察した各種合成コルチコイドの副腎皮質抑制作用は，肝グリコーゲン蓄積を指標とした糖作用の力価とは明らかに平行しなかったが，ホルマリン濾紙法によって検定した抗炎症作用の力価とは概ね平行した。糖質コルチコイドの投与により副腎以外の臓器に見られる変化としては，下垂体前葉の塩基好性細胞の百分比の減少と脱顆粒，酸好性細胞の百分比の増加・

甲状腺上皮の変性・胸腺の退縮、脾ラ氏島の肥大などである。

副腎皮質不全に対する治療として ACTH-Z を併用すると、副腎重量・血中ならびに副腎 Corticosterone の ACTH への反応性には著明な改善が見られた。しかし、血中ならびに副腎 Corticosterone は投与中止3日後にはかえって Pr. 単独投与群より低値となり、この時期には Stress に対する反応もなお不良であった。

糖質コルチコイドに同化ステロイドを併用すると、副腎の重量と組織像は明らかに改善されたが、血中ならびに副腎 Corticosterone およびそれらの ACTH への反応性には有意の変化が見られなかった。また同化ステロイドは糖質コルチコイドによる体重減少をある程度防止したが、上述の諸臓器の変化を改善することはできなかった。

断案：糖質コルチコイドの投与により副腎皮質機能とくにその予備能はかなり急速に抑制されるが、投与を中止すると通常は比較的速やかに回復するものと考えられる。しかし糖質コルチコイドの副腎皮質抑制作用はその抗炎症作用の力価とほぼ平行するため、現在の段階では副腎皮質の抑制は不可避のものである。かような副腎皮質不全の対策として ACTH の併用は副腎皮質の予備能を正常化し得るが、内因性 ACTH 分泌の障害を改善することはできず、ある時期には反って ACTH の放出を抑制するかのごとくである。また、同化ステロイドの併用は副腎萎縮をある程度防止できるが、機能の明らかな改善は見られない。

論文審査の結果の要旨

糖質コルチコイド治療の進展とともに、それに由来する副腎皮質不全すなわち Iatrogenic adrenal insufficiency およびその対策は重要な臨床医学上の問題であるが、著者はその様相および対策についての検討を実験的に行なった。合成糖質コルチコイドを連続投与すると速やかに皮質不全が発生し、また投与中止後速やかに回復することを証明し、かつこの不全と下垂体剔除の際の皮質不全の様相とを比較検討した。また合成コルチコイドの皮質抑制作用がその糖代謝作用と並行せずして抗炎症作用と並行することを証明した。現在不可避のものと思われるこの皮質不全に対する対策として長期作用性の Adrenocorticotropin の併用が皮質予備能を正常化せしめ得るが、内在性 Corticotropin 分泌障害を改善し得ないこと、および Anabolic steroids の併用が皮質萎縮を防止し得るが機能の低下を防止し得ないことを証明した。

以上のように Iatrogenic adrenal insufficiency の様相およびその防止対策の効果について明らかにした。以上のことは学問的に意義が深いのみならず臨床内分泌学にも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める。