

氏 名	倉 八 博 之 くら はち ひろ ゆき
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 763 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 11 月 24 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	グルカゴンの分泌動態に関する研究

(主 査)
論文調査委員 教 授 井 村 裕 夫 教 授 藤 原 元 始 教 授 戸 部 隆 吉

論 文 内 容 の 要 旨

血糖調節に重要な役割を果たす膵グルカゴン（以下「G」と略す）の分泌刺激試験にはアルギニンの点滴静注が主として用いられているが、その分泌刺激機序の詳細には不明の点が多い。そこでその分泌機序の一端を明らかにする目的で、モノアミン作動性薬剤および糖質コルチコイドがヒトでの「G」の基礎値とアルギニンへの「G」反応に及ぼす影響を及ぼすかを検討した。

I] モノアミン作動性薬剤の影響

健常人に一侧の静脈よりエピネフリン 0.72 mg, エピネフリン 0.72 mg + プロプラノロール 10 mg (β 遮断剤), メソキサミン 30 mg (α 刺激剤), フェントラミン 20 mg (α 遮断剤), プロプラノロール 10 mg, イソプロテノール 0.36 mg (β 刺激剤) あるいはネオフィリン 600 mg (phosphodiesterase 阻害剤) を点滴静注し、他側の静脈よりアルギニン 30 g を45分間にわたって点滴静注し、「G」値の変動を健常対照群のアルギニン単独点滴静注時と対比して検討した。また膵ラ氏島内でドーパミンに転換する事が知られている L-DOPA 100 mg を点滴静注して「G」値の変動を観察した。

(結果) エピネフリンは「G」の基礎値のみならずアルギニンへの「G」反応も高めた。プロプラノロール自体は「G」分泌に影響を与えなかったが、エピネフリンによる「G」分泌を低下させた。メソキサミンは「G」分泌に有意な影響を与えなかった。しかしフェントラミンは「G」基礎値には影響を与えなかったものの、アルギニンへの「G」反応を有意に高めた。イソプロテノールは明らかにアルギニンへの「G」反応を高めた。ネオフィリンの「G」分泌への影響は明らかでなかった。この事実はアルギニンの「G」分泌刺激機序には少なくとも“adrenergic system”が関与しており、 β 受容体刺激効果は「G」分泌を高めることを示唆している。しかし α 受容体刺激効果の「G」分泌への影響は明らかでなかった。エピネフリンとネオフィリンはアルギニンへの「G」とインスリン反応に相異なる影響を与えたがその機序の詳細は明らかでなかった。また L-DOPA 100 mg の点滴静注では「G」値は有意に変動しなかった。

II] 糖質コルチコイドの影響

副腎皮質過形成によるクッシング症候群 4 名、同症例の術後 3 名、アジソン病 3 名、長期糖質コルチコ

イド投与者 5 名およびプレドニゾン 10 mg を検査前 8 時間半および 2 時間前に服用させた 健常者 5 名にアルギニン 30 g を 45 分間にわたって点滴静注した。また他の健常者 3 名にハイドロコチゾン 150 mg をアルギニンと同時に点滴静注し、「G」値の変動を健常対照群のアルギニン単独刺激時と対比して検討した。

（結果）クッシング症候群および一部の糖質コルチコイド投与者では明らかに「G」基礎値が高くなり、アルギニンに対する「G」反応も著明に高くなった。クッシング症候群の術後例では 3 名中 2 名で明らかに「G」反応は低下した。アジソン病では「G」の基礎値のみならずアルギニンに対する「G」反応も低下していた。健常人にプレドニゾンを前処置した場合、「G」基礎値は上昇したが、アルギニンへの「G」反応は対照群と比べその増加度は不変であった。糖質コルチコイドが「G」分泌に直接作用を有するか否かは、促進作用が一部で認められたものの明らかでなかった。糖質コルチコイドの慢性効果は明らかに「G」分泌を高め、いわゆる“ステロイド糖尿病”の催糖尿病因子として大きな役割を果す可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

アルギニンの膵グルカゴン分泌刺激機序の一端を明らかにする目的で以下の研究を行った。〔Ⅰ〕正常人にエピネフリンをはじめ α および β 刺激剤また α および β 遮断剤をアルギニンと同時に点滴静注して次の結果を得た。アルギニンのグルカゴン分泌刺激機序には少なくとも“adrenergic mechanism”が関与していて、エピネフリンおよび β 受容体刺激効果は明らかにグルカゴン反応を高めたが、 α 受容体刺激効果の影響は明らかでなかった。〔Ⅱ〕クッシング症候群の術前および術後、糖質コルチコイド長期投与者、アジソン病、また糖質コルチコイドを短期にあるいは急性投与した正常者を対象にして糖質コルチコイドのグルカゴン分泌に及ぼす影響を検討した。糖質コルチコイドの慢性過剰状態はグルカゴンの基礎値およびアルギニンに対する反応を高め、「ステロイド糖尿病」との関連が示唆された。逆に糖質コルチコイドの慢性不足状態はグルカゴン分泌の低下をもたらした。糖質コルチコイドのグルカゴン分泌への直接の影響は明らかでなかった。

以上、本研究は糖代謝に重要な役割を演ずるグルカゴン分泌動態の解明に貢献するもので、従って、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。