

|             |                                            |
|-------------|--------------------------------------------|
| 氏 名         | 菅 野 泰<br>すが の ゆたか                          |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士                                    |
| 学 位 記 番 号   | 医 博 第 214 号                                |
| 学位授与の日付     | 昭 和 40 年 6 月 22 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 | 諸種内分泌疾患における尿中カテコールアミンについての<br>臨床的研究        |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

従来尿中カテコールアミン (CA) 測定法には種々の欠点がある。著者は新しい正確な尿中CA測定法を考案し、Trihydroxyindole 法の特異性を減せずに蛍光安定性を増大させ、酸化型 blank 値の低下と各尿標本による blank 値分散度の減少、蛍光阻害現象の著明な低下、室温差による測定誤差の減少を来し、能率的な測定を可能とした。測定限界は  $0.005 \sim 10.0 \mu\text{g}$ 、アドレナリン (A) とノルアドレナリン (NA) の分離精度は  $0.005 \sim 0.5 \mu\text{g}$  の範囲で測定誤差は 10% 以下、尿添加CA回収率は  $A = 71.9 \pm 4.3\%$ 、 $NA = 73.9 \pm 5.6\%$  であり、再現性はAで5.88、NAで6.28の変異係数を示した。

著者は以上の測定法を用いて諸種内分泌患者の尿中CA排泄量を測定して次のような成績を得た。

健康成人の尿中CA値 ( $\mu\text{g/day}$ ) は男子  $A = 10.6 \pm 3.7$ 、 $NA = 56.5 \pm 19.5$ 、女子  $A = 7.7 \pm 2.3$ 、 $NA = 52.0 \pm 15.4$  で、男子のAが女子より高く、Aは秋に、NAは春に高値を示し、年令別と昼夜別のCA排泄量には有意の相違はなかった。健康人に較べて、甲状腺機能亢進者64例では1日尿中CA特にAが、同低下者14例ではA、NAが著明に高く、単純性甲状腺腫32例では差がなく、これら疾患群のCA排泄値は治療により正常化した。甲状腺機能亢進者のA値はPBI、サイロキシン崩壊量と正相関し、昼間A排泄値が夜間より高いこと、TSH、Triiodothyronine 投与によるCA排泄増加、Reserpine 投与によるCA排泄減少、Bretylum Tosylate 投与でCAの変動が少い点から、機能亢進症では甲状腺ホルモンが中枢性に交換神経系特にA分泌機構の外來刺激に対する感受性を亢進させて、A分泌量が増加したと推定されたが、機能低下者のA、NA排泄高値の意義は今後の検討を要する。心電図異常所見は甲状腺機能亢進者ではA高値例に洞徐脈、左室肥大、冠不全、ST降下を、同低下者ではA、NA高値例に洞徐脈、PQ延長を多く認めた。クローム親和細胞腫症の尿中CA ( $\mu\text{g/day}$ ) は3例で、 $A : 189.0 \sim 3670.0$ 、 $NA : 306.0 \sim 660.0$ 、 $A/NA (R)$  は  $0.62 \sim 5.56$  と異常高値を示し、腫瘍摘出で著減したが、術後1カ月～3年でおお4例中3例で  $A : 23.2 \sim 83.5$ 、 $NA : 94.3 \sim 161.0$  と高値を示し、ヒスタミン誘発発作時3時間尿ではNA排泄増加が著明で、Rは0.44と減少し、発作によるCA排泄増加は少くとも6時間持続した。CA

異常高値は非発作時にも認められ、発作の有無に関せずC A値の日差変動は少く、休止性分泌は無視できなかった。Reserpine, Bretylium Tosylate 投与で尿中C Aは減少、発作も減弱した点より、発作の発現に或る程度の自律神経性調節の関与が推定され、また  $l$ - $\alpha$ -Methyldopa 投与により著明な低血糖発作を認めた。Cushing 症候群6例の尿中C A値は健康人と有意の相違を認めず、腺腫例と増殖例、筋注ACTH-Z によく反応する例と不良の例、治療前後の各症例間のC Aに相違を認めず、Addison 病6例ではNA, AとNAの合計(総C A)が高値を、汎下垂体機能低下者8例では総C Aが低値を示した。なおCushing 症候群とAddison 病には差を認めず、Cushing 症候群中ACTH-Z 筋注によく反応する3例は、Addison 病よりNA, 総C Aが低値を、Cushing 症候群とAddison 病では汎下垂体機能低下症よりNA, 総C Aが高値を示した。神経性食欲不良症8例でNA, 総C Aが低値を示した。原発性アルドステロン症3例、先端巨大症3例、単純性脂肪過多症11例では健康人と差がなく、副腎性器症候群2例中1例にA高値、他の1例にNA低値を、尿崩症2例にA高値、2例中1例にNA高値を、小体症6例中原始性の1例にA高値、下垂体性の2例中1例にNA高値を、頭蓋咽頭管腫に合併した早発性青春期症1例にNA高値を認めた。ACTH-Z 負荷或いは合成糖質コルチコイド負荷時の尿中C A値の変動は一定せず、クローム親和細胞腫、甲状腺機能亢進者へのSU-4885投与当日にA, NAは減少した。島性糖尿病14例の尿中C Aは健康人値と差がなく、空腹時血糖値と総C Aは負の相関を示した。ブドー糖経口負荷(GTT)により、GTT異常者では糖負荷後のC Aは負荷前値に比し増加の傾向を示し、総C Aは有意に増加した。

以上の成績から諸種内分泌疾患の病態に、C Aが重要な役割を演ずることが推定された。

## 論文審査の結果の要旨

著者はカテコールアミン分泌代謝に関する臨床的研究を行なった。甲状腺機能亢進症者ではAdrenalin排泄値が高く、その値は甲状腺機能示標値と正の相関を示し、また、健常者とことなつてDiurnal Rhythmを示し、かつ、TSH 負荷によってカテコールアミンが増加しReserpine およびSU-4885 投与によって減少するがBretylium Tosylate によって影響されない。甲状腺ホルモンがAdrenalin 分泌機構の外來性の刺激に対し感受性を高めるものである。しかし甲状腺機能低下症においてもAdrenalin, Noradrenalin 排泄がともに増加し、かつ、治療によって正常化することはHomeostasis の表現が推察される。発作型のクローム親和細胞腫症ではAdrenalin 排泄の著しい増加を認め、多発性腺腫症例にReserpine, Bretylium Tosylate,  $l$ - $\alpha$ -Methyldopa の負荷によって発作の発現に自律神経性調節が関与することを証明した。副腎皮質機能の異常はカテコールアミン排泄値に直接関連を認めないが、汎下垂体機能低下症にはその排泄値の減少がある。島性糖尿病では総カテコールアミン排泄値が空腹時血糖値と負の相関を示すがブドー糖負荷によって排泄量が増加することを認めた。

本論文は学問上有益であつて医学博士の学位論文として価値あるものと認める。