

氏 名	山 田 秩 やま だ ざとし
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 434 号
学位授与の日付	昭 和 48 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	尿 中 6β -Hydroxycortisol に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 加 藤 篤 二 教 授 深 瀬 政 市 教 授 沼 正 作

論 文 内 容 の 要 旨

尿中 6β -Hydroxycortisol (6β -OH-F) は Cortisol の尿中遊離型 (非抱合型) 主要代謝産物のひとつである。これは従来の測定法による尿中遊離型 17-OHCS の測定値のなかに含まれてこない極めて極性の高い遊離型ステロイドであって、Frantz らによって開発された無水硫酸ナトリウムによる塩析を利用した抽出法によってはじめて定量的に測定することが可能になった。著者は Frantz らの方法を改良して、より正確に測定しうる方法を考案し、またこれまでに内部標準を使用して測定された正常値が、Katz らおよび山路らによって報告されているにすぎないので、まず正常男女について測定した結果を第一編で報告し、各種疾患および各種薬物投与のさいの尿中 6β -OH-F の変動について第二編で報告した。

正常人の尿中 6β -OH-F の測定値は、39歳以下男子13例では 363 ± 102.3 、40歳以上男子8例では 386 ± 36.1 、39歳以下女子9例では 429 ± 124.7 、40歳以上女子7例では $448 \pm 151.9 \mu\text{g}/24 \text{ hr}$ で、女子がやや高値を示す傾向が認められた。同時に測定した総遊離型 17-OHCS は男女とも39歳以下において高めの値をとった。

これまで Cushing 症候群、ACTH 負荷時、O, P'-DDD 投与時および妊娠末期に尿中 6β -OH-F の増加することが報告されているが、著者もそれらにおいて同様の所見を認めた。また肝疾患のさいに尿中 6β -OH-F の増加することのあることが報告されているが、著者の測定では多くは正常範囲内の値を示した。また肝機能検査所見との相関関係も認められなかった。しかし急性肝炎に Cortisol 60 mg を投与して尿中 6β -OH-F を測定すると正常人の $\frac{1}{2}$ 以下の値を示し、急性肝炎においては潜在的に肝 hydroxylase 活性の低下していることが明らかになった。

メトピロンは下垂体機能の予備能判定のために使用されるが、そのさいの尿中遊離型 cortisol 代謝産物に与える影響についてはこれまで報告されていない。メトピロン投与当日の尿中 6β -OH-F は前日または翌日の値と比較して多少減少していた。Cushing 症候群においてはメトピロン投与による尿中 6β -OH-F の減少がより著明であった。さらに cortisol 60 mg を数日間負荷し、その間にメトピロンを投与して測

定した尿中 6β -OH-F は前日または翌日の値の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ に減少していた。そのさい尿中 Tetrahydro-11-de-soxycortisol (THS) の排泄値は正常範囲内であったので、メトピロンが肝における cortisol 代謝におよぼす影響を純粹に反映していると考えられた。したがってメトピロンは尿中 6β -OH-F を減少させる副腎外作用を有するものと考えられた。これまで尿中 6β -OH-F を減少させる物質は報告されていない。尚、正常人においてメトピロン投与当日に尿中総遊離型 17-OHCS が前日または翌日の 2~3 倍に増加することが認められたが、これは非ステロイド物質による干渉に起因するものと考えられた。

最後に、薬物投与のさいの尿中 6β -OH-F の増減を適確に見出すために、cortisol 60 mg を経口負荷する方法について検討し、この方法が薬物の急性投与および慢性投与のいずれの場合においても有効であることを見出したので報告した。

論文審査の結果の要旨

6β -Hydroxycortisol (6β -OH-F) は cortisol の主要代謝物の一として非抱合型で尿中に排泄されるが未だその研究が少く、代謝過程ならびに病態生理学的意義について不明の点が多い。著者は本ステロイドの測定法である Frantz 法の吟味を行い、その欠点であるエマルジョン形成阻止法ならびにクロマトグラフィーによる分離をよくするための新しい溶媒系 S_1 及び S_2 を開発している。この方法による 1 日尿中の 6β -OH-F 量は健康成人では約 400 μ g で性及び年齢による有意差はない。妊娠末期、Cushing 症候群、ACTH 負荷、O-P'-DDD 投与により増加するが、バセドウ氏病、肝疾患では正常人に比し著変はない。次に尿中 6β -OH-F 以外に、THS, THE, THF その他のステロイドの測定を併せ行い、下垂体副腎系の腫瘍性疾患以外の場合にはコルチゾール 60 mg/day の投与は下垂体副腎系の機能を略完全に抑制しうることを示し、従ってこのような条件下で行えばコルチコステロイドの副腎外代謝を知りうることを明にした。この方法により著者はメトピロンの投与、急性肝炎ではコルチゾールの代謝は障害されることが、cyclandelate 及び acenocoumarine は代謝を亢進することを示し、後者の機構としてこれらの薬物は hydroxylase の induction をおこすことを推定している。

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。