

【170】

|             |                                                    |
|-------------|----------------------------------------------------|
| 氏 名         | 江 崎 正<br>え ざき ただし                                  |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士                                            |
| 学 位 記 番 号   | 論 医 博 第 239 号                                      |
| 学位授与の日付     | 昭 和 40 年 12 月 14 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 | 諸種内分泌疾患における尿中 Vanillylmandelic Acid に<br>ついての臨床的研究 |
| 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

著者は尿中 Vanillylmandelic Acid (以下 VMA) の測定に際し, Sandler の Vanillin 比色法を検討し, 樹脂カラム吸着時の尿の pH 調整, 葡萄糖の干渉を防ぐためにカラム洗滌, 溶出量, 呈色反応時の温度の調整等改良を加え, 回収率 ( $80.2 \pm 4.6\%$ ), 再現性, 特異性に満足する結果を得た。本法による 18~29 才健康成人男子 23 例, 女子 18 例, 計 41 例の尿中 VMA 排泄量は  $6.0 \pm 1.9\text{mg/日}$  で性別による差はなく, 季節別で春季に最も多く冬季に少なく, 昼夜別で昼間尿でやや高値を示す傾向を認めた。

1) 甲状腺疾患 甲状腺機能亢進症 52 例の尿中 VMA は  $8.8 \pm 1.8\text{mg/日}$  で有意の増加を示し, 治療後正常値に復し, 同亢進症, 単純性甲状腺腫で尿中 VMA と PBI,  $I^{131}$  摂取率 (24 時間値) の間に正の相関を示し, さらに甲状腺疾患患者に  $T_3$ , TSH を負荷した際同亢進症で最も著明に尿中 VMA の増加を認めたことは, 亢進症で CA 分泌が増加し甲状腺ホルモンが CA 分泌に影響することを推定させた。同亢進症に各種薬剤を負荷し, ことに Reserpine 長期投与で尿中 VMA は漸減し自覚症状が軽快し, PBI に影響がなかったことから臨床症状が CA により仲介されることを認めた。さらに同亢進症で VMA が夜間に比し昼間尿で有意に増加し, 季節的に春季に増加したことから外来性刺激に対する自律神経系の反応性の増加もうかがわれた。甲状腺機能低下症 15 例の尿中 VMA は  $7.8 \pm 0.8\text{mg/日}$  で有意に高く, 治療により正常化した, これは CA に対する組織の感受性の低下または Receptor 組織での摂取能力の低下が想像され, 代償性に分泌が増加したと考えられる。また CA/VMA 比, MN/VMA 比は甲状腺機能亢進症で低値を, 同低下症で有意の高値を示したことは CA 代謝異常を思わせ, ことに, 同低下症で Monoamine-oxidase 阻害剤投与時の尿中 VMA 排泄態度と類似し, MAO 活性低下が推論された。

2) クローム親和細胞腫 2 例の尿中 VMA は  $16.7\text{mg/日}$ ,  $65.3\text{mg/日}$  と異常高値を示し, CA/VMA 比, MN/VMA 比も健康人の約 6.5~9 倍の高値を示し, 腫瘍摘出後はいずれも正常値に近づく傾向を示すことは, 本症での CA の分泌異常の外, 代謝異常をも推定させた。多発性発作性高血圧型の症例で, Histamine 静注および自然発作後尿中 VMA は一過性に増加したが, 非発作時にもなお高値を示し CA

分泌の resting level の高いことを示し、かつ発作時血漿中 CA の異常増加を示し、腫瘍細胞内 VMA 含量が CA に比し微量であったことは CA の大部分が組織内代謝を受けず直ちに血中に遊離することを認めた。本症例で Reserpine, Bretylium Tosylate, *l*- $\alpha$ -Methyldopa 投与で VMA は減少し、ことに *l*- $\alpha$ -Methyldopa では高血圧発作が軽快したが、同時に一過性の低血糖発作を認めたことは本症での糖代謝異常の発生機序の考察に興味ある事実と思われる。

3) 間脳下垂体副腎疾患 尿中 VMA は Addison 病で正常値を示したが、CA/VMA 比はやや高値を示し、汎下垂体機能低下症でも同様の傾向を認めたが、これは CA がより多く遊離の形で分泌排泄されることを暗示し、腺腫による Cushing 症候群 3 例で尿中 VMA 高値を、副腎増殖による Cushing 症候群 3 例では正常値を示し、全例で CA/VMA 比は低値を示したことは、副腎皮質ホルモンの CA 代謝への関与を思わせるが、ACTH、合成副腎皮質糖質ステロイド投与で尿中 VMA に一定の変動がなく、SU-4885 投与で VMA は減少し、副腎性器症候群で増加したことは、下垂体副腎皮質系と交感神経系の関係の複雑さをうかがわせ、副腎皮質ホルモンの直接作用よりも、電解質、血圧調節、糖代謝等を介して CA 分泌代謝に影響を及ぼすものと推定される。

4) 島性糖尿病 本症 11 例の尿中 VMA は  $8.8 \pm 2.4$  mg/日 と有意の増加を示し、CA の分泌増加を思わせるが、葡萄糖負荷試験、空腹時血糖の間には密接な関係は認められなかった。しかし解糖作用を持つ CA の分泌が増加することは糖代謝の Homeostasis に逆行するもので興味あることと思われる。

### 論文審査の結果の要旨

著者は諸種内分泌疾患 VMA 排泄値を中心にして CA 分泌代謝についての臨床的研究を行なった。健康成人の VMA 排泄値は  $6.0 \pm 1.9$  mg/day で春季にやや高く、夏間にやや高いが性別の差はない。甲状腺機能亢進の場合には PBI,  $^{131}\text{I}$ -uptake などの機能指標に比例して VMA 値の増加がみられるが、同機能低下症でも VMA 排泄値は有意に高い。しかし CA/VMA 比ならびに MN/VMA 比は前者では低く、後者では有意に高い。機能亢進症に Reserpine を長期投与すれば PBI に影響はないが VMA 値の低下と自覚症状の軽快がみられた。クローム親和細胞腫では発作時にも非発作時にもともに VMA 排泄の異常高値がみられ、発作時血漿中の CA の異常高値がみられ、摘出腫瘍細胞内の VMA 含量は CA 量に比して微量である。単一腫瘍は切除によって CA 分泌代謝の正常化がみられ、多発性のものでは Reserpine, Bretylium tosylate, *l*- $\alpha$ -methyldopa によって VMA 値の減少がみられ、*l*-methyldopa では低血糖発作をも起こした。下垂体副腎皮質系機能異常の場合の VMA 値 CA/VMA 比などの変移は皮質ステロイドの諸種物質代謝作用を介しての間接の影響と推定された。島性糖尿病でも CA 分泌の増加、VMA 排泄値の有意の増加がみられた。

本論文は学術上有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。