

氏 名 千 葉 のり 男

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 7 年 3 月 7 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 2 9 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 尿 中 5 - Hydroxyindole 酢 酸 ( 5 - HIAA ) に  
関 する 研 究  
特 に 甲 状 腺 機 能 異 常 時 に お け る 尿 中 排 泄 量 に つ い て

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 鳥 飼 龍 生

東 北 大 学 教 授 菊 地 吾 郎

東 北 大 学 教 授 中 村 隆

## 千葉典男提出論文内容要旨

Serotoninは体内で代謝されて5-Hydroxyindole 酢酸(以下5-HIAAと略)となつて尿中に排泄される。著者はUdenfriend法をやゝ簡易化したMacfarlane法により尿中5-HIAAの定量を試みた。まず本法の信頼性を確めた後、正常対照例および諸種疾患例について検索を行つた。

尿を酢酸でpH3とした後、5-HIAAをエーテルで抽出し、0.1% Nitrosonaphtholとアルコール溶液とで稀薄亜硝酸と呈色せしめた。これを酢酸エチルで2回抽出した後、比色した。別に5-HIAAの純品の水溶液を直ちに呈色させて作成した標準曲線は、200  $\mu$ gまで直線を示した。また5-HIAA純品水溶液からのエーテルによる1回抽出率は、食塩を飽和することによつて84%以上昇せしめることが出来た。尿に純品の一定量を添加した場合に、その回収率は、平均81%であつた。またエーテルによる抽出率pH3で最も高率であつた。尿を酢酸でpH3とし、常温で保存した場合には、その5-HIAA含量は2週ないし7週後にはほぼ半減した。同一の尿についてその5-HIAAの定量を2回反復した場合の再現性は平均95.3%であつた。

被検例5例について尿中5-HIAAの日内変動をみたところ、特に一定した傾向はなかつた。また6例について午前および午後の各4時間排泄量を比較した結果でも、特に一定の傾向は見られなかつた。次に正常および( )疾患例、計15例について測定した昼食後2時間までの毎時排泄量は、24時間平均排泄量より高値を示すものが多かつた。即ち食後には尿中5-HIAA排泄量は、増加の傾向を示すことが認められた。

健康者2例に5-HIAAの純品を内服させ、その後の尿中排泄を追究した結果、2時間以内にその大部分が排泄されることをみた。バナナはSerotoninを含んでいることが知られているが、このバナナの食後にも、尿中5-HIAAは増加した。

6例につき24時間の5-HIAA尿中排泄量を連日測定した結果では、逐日変動が著しい例と比較的一定している例とがみられた。

次に薬剤投与の5-HIAA排泄量におよぼす影響を調べた。まずReserpine 10mgの内服によつて、その後24時間の5-HIAA排泄量は2~3倍程度に増量することが認められた。またReserpine 2mgの筋注によつても、その後24時間の排泄量は同様に著増したが、その後には前値よりやゝ低下した例が多かつた。内服および注射のいずれによつても尿量には特に変化を来さなかつた。Monoamine Oxidase阻害剤JB-516の1日12mg内服によつて

は、5-HIAA排泄量は漸次低下する傾向がみられた。

正常人36例における24時間尿中排泄量は、平均 $3.19 \pm 0.27 \mu\text{g}$ であり、そのうち男子の方が女子よりもやゝ高値を示した。高血圧症18例における平均値は $4.05 \pm 0.34 \mu\text{g}$ で、正常に比し有意の高値を示した。肝疾患14例でもやゝ高い値を示した。心疾患、腎疾患では大抵において正常値と有意差がなかつたが、糸球体濾過値が $20 \text{cc}/\text{分}$ 以下に低下した重症腎不全の5例では、全例とも $1 \mu\text{g}$ 以下の低値を示した。

甲状腺機能亢進症の46例では平均 $5.96 \pm 0.28 \mu\text{g}$ と上昇し、機能低下症10例では平均 $2.85 \pm 0.32 \mu\text{g}$ とやゝ低下していた。これら甲状腺機能亢進症および機能低下症につき、治療前の24時間尿中5-HIAA排泄量を検定したところ、基礎代謝率および血清PBI値と有意の相関を示すことが認められた。

さらに甲状腺機能亢進症では、 $\text{I}^{131}$ 、メチルサイオユラシル、Reserpine等の投与により、基礎代謝率が低下するにつれて尿中5-HIAA排泄量も低下することが多かつた。逆に機能低下症においては甲状腺製剤の投与により基礎代謝率が上昇するに伴い、尿中排泄量も上昇する傾向がみられた。

## 結 論

尿中5-HIAAをMacfarlaneらの方法により測定した。健常者では従口投与した5-HIAAは尿中に速かに排泄された。5-HIAA排泄量は食後に増加の傾向を示し、バナナ摂取後には著るしく増加した。またこの尿中内因性5-HIAA排泄量はReserpineの投与により著増し、MAO阻害剤の投与によつては減少した。

高血圧症および肝疾患例における尿中5-HIAAはやゝ高い値を示し、重症腎不全例では極めて低下していた。

甲状腺機能亢進症例では一般に高値を示し、逆に低下症例では低値を示すことが多かつた。これらの例では、基礎代謝率と尿中5-HIAA排泄量は正の相関を示した。両者とも治療により甲状腺機能が正常化するに伴い尿中排泄量も、正常の域に近づいた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Serotoninの代謝産物である5-Hydroxyindole酢酸(5-HIAA)の尿中排泄量をMacfarlane法によつて測定した。本法の特異性、回収率および再現性を検討し、充分実用に供しうることを確めた後、本法により正常例および諸種疾患例における5-HIAA尿中排泄量を測定した。

得た結果は次の通りである。

尿中5-HIAA排泄量は、特定の日内変動および午前と午後との差異を示さなかつたが、食後2時間にはやゝ増加の傾向を示した。またReserpineの投与によつて著増し、MAO阻害剤投与によりほゞ半減し、バナナの食後には著増した。5-HIAAは、その純品を内服した後は速かに尿中に排泄された。

正常者36例における5-HIAA 24時間尿中排泄量の平均は $3.19 \pm 0.26 \mu\text{g}$ で、性差はなかつた。高血圧症18例では平均 $4.05 \pm 0.34 \mu\text{g}$ 、また肝疾患14例では平均 $3.96 \pm 0.41 \mu\text{g}$ で、ともにやゝ高い値を示した。重症腎不全例を除外した腎疾患5例の平均は $3.87 \pm 0.40 \mu\text{g}$ で、有意の変化を示さなかつたが、重症腎不全の5例では全例 $1 \mu\text{g}$ 以下の低値を示した。Cushing症候群、原発性Aldosteron症および副腎性器症候群等の副腎皮質機能亢進症7例における平均は $3.04 \pm 0.45 \mu\text{g}$ と低下し、Addison病3例の平均は $5.63 \mu\text{g}$ と上昇していた。

甲状腺機能亢進症46例における平均は $5.96 \pm 0.28 \mu\text{g}$ で、明らかに高値を示し、機能低下症10例における平均は $2.85 \pm 0.32 \mu\text{g}$ で低値であつた。これらの例の尿中5-HIAA排泄量は基礎代謝率および血清蛋白結合率値と明らかな相関を示した。これに反し尿量、身長および体重とは相関を示さなかつた。治療により甲状腺機能が正常化すると共に、尿中5-HIAA排泄量も正常化することが、多くの例に認められた。

以上、著者は諸種疾患時における尿中5-HIAA排泄量の変化を追究し、特に甲状腺機能亢進症においてこれが明らかに増加することを認めた。