

|               |  |         |         |         |
|---------------|--|---------|---------|---------|
| 氏 名 (本籍)      | し<br>清   | みず<br>水 | やす<br>泰 | ゆき<br>行 |
| 学 位 の 種 類     | 医  | 学       | 博       | 士       |
| 学 位 記 番 号     | 医  | 博       | 第 895   | 号       |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 昭 和 58 年 3 月 25 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     | 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科<br>(博 士 課 程) 内 科 学 系 専 攻   |         |         |         |
| 学 位 論 文 題 目   | 正 常 人, 原 発 性 ア ル ド ス テ ロ ン 症 お よ び 特 発 性 ア ル ド ス テ ロ ン 症 の ミ ネ ラ ル コ ル チ コ イ ド 分 泌 に お け る ド ー パ ミ ン 作 動 機 構 の 意 義 |         |         |         |

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 吉 永 馨 教 授 石 森 章

教 授 笹 野 伸 昭

## 論 文 内 容 要 旨

〔目的〕 生体内のドーパミン (DA) はアルドステロン (A) の分泌に抑制的作用を及ぼし、また、原発性アルドステロン症では血中、尿中の DA 濃度が上昇していることが報告されている。そこで著者は正常人、原発性アルドステロン症 (PA)、特発性アルドステロン症 (IHA) 患者を対象とし、DA リセプター拮抗剤である metoclopramide (MCP) に対する血漿 A および血漿 18-OH-B, 18-OH-DOC, DOC の反応性を検討し、また、正常人では DA 単独ないし、DA と MCP の併用試験を行い、これらのステロイドホルモン分泌に対する内因性 DA の関与につき検討を加えた。

〔方法〕 対象は正常人 6 例、PA 8 例、非家族性 IHA 2 例、家族性 IHA 4 例である。尚、PA は全例共手術後組織学的に腺腫の存在が確認されている。上記の症例に対し、早朝空腹時、安静臥床後、肘静脈に生理的食塩水を点滴しながら血管を確保し、基礎値用の採血後、種々の検査を施行した。初めに MCP に対する A の容量反応性を検討するため MCP を各々、5 mg, 10 mg, 20 mg 静注し、負荷後 180 分まで血漿 A を測定した。更に上記症例の MCP 10 mg 静注負荷試験においては血漿 A の他に血漿コルチゾール (F) も測定し、同時に負荷前と負荷後 30 分の血漿 18-OH-B, 18-OH-DOC, DOC 値を測定した。また、正常人 5 例に対し、infusion pump を使用し、DA を  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の割合で 90 分間 infusion し、infusion 後 180 分までの血漿 A, F を測定し、同様に DA infusion 終了時 MCP 10 mg を静注し、血漿 A, F を測定した。血漿 A, F の測定は RIA でを行い、血漿 18-OH-B, 18-OH-DOC, DOC は血漿を Dichloromethane 抽出後、Sephadex LH-20 Column chromatography に apply し、RIA で測定した。結果の統計学的処理には student's paired t test を使用し、値は mean  $\pm$  SEM で表示した。

〔結果〕 正常人においては MCP に対する血漿 A の反応を基礎値からの最大増加量の平均値で示すと、明らかな容量反応関係が認められた。また、MCP 10 mg 負荷後、血漿 ACTH, F, PRA, 血清 K, Na, Cl に大きな変動を認めず、全例において血漿 A は負荷後 15 分で頂値  $13.2 \pm 0.6 \text{ ng}/100 \text{ ml}$  に達し、基礎値  $8.8 \pm 0.8 \text{ ng}/100 \text{ ml}$  に比し、有意に高値であった。血漿 18-OH-B も基礎値  $31.9 \pm 7.1 \text{ ng}/100 \text{ ml}$  より負荷後  $78.6 \pm 15.9 \text{ ng}/100 \text{ ml}$  へと約 2.5 倍増加し、血漿 18-OH-DOC も基礎値  $6.4 \pm 1.6 \text{ ng}/100 \text{ ml}$  より負荷後  $13.9 \pm 5.2 \text{ ng}/100 \text{ ml}$  へと増加傾向、血漿 DOC も基礎値  $17.8 \pm 3.5 \text{ ng}/100 \text{ ml}$  より負荷後  $28.1 \pm 4.9 \text{ ng}/100 \text{ ml}$  へと軽度増加した。また、PA においては血漿 18-OH-B, DOC の基礎値が正常人に比し、有意に高値であり、MCP 負荷後、血漿 A, 18-OH-B, 18-OH-DOC, DOC が共に増加し、特に血漿 18-OH-DOC,

の増加率（頂値／基礎値×100％）は正常人の約2.4倍に対し、PAは約7.5倍と著明であった。一方、非家族性IHAでも正常人同様、血漿A、18-OH-B、18-OH-DOC、DOCの増加を認め、家族性IHAでは血漿18-OH-DOCとDOCは増加反応を示したものの、血漿18-OH-Bは明らかな増加を示さなかった。また、DA infusion に対しては血漿Aは明らかな低下を示さず、更にDAとMCPの併用投与の際もMCP単独投与に比較し、血漿Aの反応性には明らかな抑制傾向が認められなかった。

〔結論〕 正常人、PA、IHA共にMCPに対し、有意な血漿Aの増加を認めた。正常人ではMCPとAの反応との間に容量反応関係が認められたのみならず、MCP投与後も血漿ACTH、Fが有意な上昇を示さなかったことから、血漿Aの反応はACTHを介するものでなく、MCPが直接副腎に作用し、内因性のDAの作用を抑制した結果であると考えられた。従って、上記症例においてはAの分泌に内因性DAが抑制的に関与していることが考えられた。殊にPA、IHAではAの反応性が著しかったことから、内因性DA濃度が高まっていることが推定された。また、正常人、PA、非家族性IHAにおいてはMCP投与に対し、Aのみならず、その前駆物質である18-OH-B、18-OH-DOC、DOCも増加傾向を認めたことから、これらに対しても内因性DAが生理的抑制作用を及ぼしている可能性が考えられた。一方、PAでは18-OH-DOCの反応性が著明であったのに対し、家族性IHAでは18-OH-Bの増加反応が認められなかったこと等、PA、非家族性IHA、家族性IHAではAの前駆物質の反応性に微妙な差異が認められた。これらのことより、かかる病態下ではAの前駆物質の生合成経路におけるDAの関与が各々異なっていること、ないし腺腫や過形成細胞でのDAに対する感受性が異なっている可能性が推定された。また、DA infusion 試験やDAとMCPの併用試験の結果より、Aの分泌は内因性DAによって最大限に抑制されているものと思われた。

以上より、MCP test は単にミネラルコルチコイド分泌における内因性DAの役割を知るだけでなく、高A血症を示す種々の疾患の鑑別、病態の解明に有益であると考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

近年、ドパミンは副腎皮質に働いてアルドステロンの分泌を抑制されているが、その実態および生理学的意義は不明である。そこで清水泰行は、正常人およびアルドステロン症患者において、ドパミンが如何にアルドステロンの分泌に関与するかを研究した。

清水は、ドパミン拮抗剤メトクロプラミドを静注し、アルドステロンの分泌が増加することを確かめた。ドパミンを点滴静注すると、アルドステロンの分泌は低下せず、むしろ軽度の上昇を示した。

これらの反応は原発性アルドステロン症や特発性アルドステロン症の患者でも認められ、むしろ反応が過大となる傾向があった。メトクロプラミドの投与量とアルドステロン分泌増大との間には用量依存性が証明された。

以上の成績より、副腎皮質のアルドステロン分泌は、通常状態において、ドパミンにより最大限に抑制されていると結論された。また、メトクロプラミド試験は、単にアルドステロン分泌における内因性ドパミンの役割りを知るだけでなく、高アルドステロン血症を示す疾患の鑑別・病態の解明に有益であると考えられた。

以上、清水の研究は、アルドステロン分泌調節機序の一面を明らかにし、その知見の臨床応用を可能にしたところに意義がある。よって本研究は学位に値するものとする。