

内臓下垂症の内分泌学的研究

Ⅲ. 尿中ヘモコルチコイドと尿中ウロペプシンについて

昭和34年10月24日 受付

信州大学戸塚内科(指導:戸塚忠政教授)

遠 藤 亮

Endocrinological Studies of Enteroptosis

Ⅲ. Urinary Excretion of Chemocorticoids and Uropepsin

Akira Endo

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: prof. T. Tozuka)

緒 言

間脳下垂体副腎皮質系を形態的関聯のみでなく機能的な統一系態として把握しようとする試みが近年の傾向である。胃の分泌、運動機能は主に胃分泌細胞及び平滑筋組織状態に左右されることは既に解明されていることであるが、胃分泌細胞と平滑筋と同時に神経性、内分泌性、栄養等の多くの要因が関与していると云う見解が Gray^① によつて提唱され、間脳下垂体副腎皮質-胃系なる概念から胃疾患が検討されつゝある。三宅^②は胃分泌機能と糖質ホルモンの消長は緊密であり、特にウロペプシンと皮質ホルモン排泄とは密接な相関があると述べており、Krakauer^③は常時の胃分泌機能は副腎皮質機能に半自動的に平行しており、ストレス状態では一層緊密な相関を示すことを強調している。私は前に内臓下垂症の尿中ケトステロイド中性ケトン分画を測定し、それが低値を示すことを報告し、更にそのα分画も低値を示すことを報告したが、今回は副腎皮質機能の端的な指標であるとされる尿中ヘモコルチコイドの排泄を検し、併せて尿中ヘモコルチコイドと尿中ウロペプシンとの関聯を検討して、本症の内分泌機能の一端を考察したのでその成績を述べる。

検査対象

昭和33年3月以降当内科入院及び外来治療を行った内臓下垂症37例について尿ヘモコルチコイドのうち比較的特異性を有するとされている尿ホルムアルデヒド発生ヘモコルチコイドを測定し、同時に尿ウロペプシンを測定し比較検討を加えた。37例のうち Rovsing の Virginelle 型に相当するもの男8例、女13例、Maternelle 型に相当するもの女16例である。

検査方法:尿中ホルムアルデヒド発生ヘモコルチコイド(以下 F. S. と略す)測定方法

Daughady^④, Corcoran^⑤ に準じ24時間尿の一部

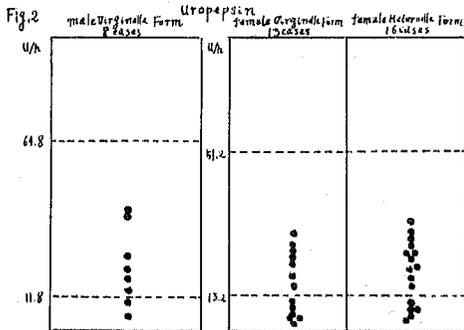
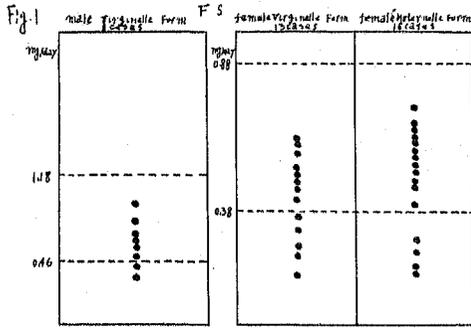
200ccを5M 硫酸でPH 1.7 とし、クロロホルム 200, 500 及び50ccで3回抽出、クロロホルム抽出物を無水硫酸ソーダで乾燥、40°C 以下で減圧蒸発乾固、乾固物をベンゾール 10cc で浸出、ベンゾール 5及び3ccで洗滌、ベンゾール浸出物を40°C 以下で減圧蒸発乾固、乾固物をベンゾール抽出、ベンゾールで0.5ccで洗滌、ベンゾール抽出物を蒸留水 5cc で4回抽出、水溶性物を得、水溶性物を4cc 過沃度酸試薬 2cc で酸化、次いで塩化第一錫試薬を1cc 加え、5M 硫酸 3cc を加え、この酸化混合物を蒸留、5cc をとり硫酸アルコール 1cc を加え、蒸留物 3cc にクロモトローブ酸試薬 5cc を加え、100°C 分加熱、次いで9M硫酸を加えて呈色させ、550m μ で比色、標準曲線 尿量から算出した。標準物質はハイドロコルチゾンを使用した。

尿 Uropepsin 測定方法

牛乳凝固作用を利用した West 法^⑥に準じ、2~3時間尿の一部にメチルオレンジ、2N 塩酸を加えてPH 3以下とし、37°C 孵卵器に1時間放置、処理尿 0.1cc、蒸留水 0.9cc、酢酸緩衝液 0.5cc を加え混和、次いで牛乳緩衝液 0.5cc を加え振盪 37°C 水中に置き、牛乳緩衝液混和からカゼイン凝固が始つた時間を計測、West のノモグラムにより算出した量の記載は West に従い、100秒でカゼイン凝固を起させる尿量 10の倍をもつて単位とした。

健康人 25 例の F. S. 測定成績

健康人の F. S. は成人男子 10 例 (17才~59才) 分布 0.5mg~1.0mg、平均 0.82mg、棄却限界値 0.82 \pm 0.36mg、成人女子 15 例 (16才~55才) 分布 0.4mg~0.8mg、平均 0.63mg、棄却限界値 0.63 \pm 0.25mg で男女の排泄値に殆んど差を認めなかつた。Daughady, Corcoran の測定値より稍低いが、三宅^⑦の測定値に略等しく、Hollander 拡散法による馬場、古村^⑧の測定値も略同様な値を報告している。



健康人 25 例のウロペプシン測定成績

健康人のウロペプシンは成人男子 10 例 (17 才 ~ 59 才) 分布 12 単位 ~ 15 単位, 平均 38.3 単位, 棄却限界値 38.3 ± 26.5 単位, 成人女子 15 例 (16 才 ~ 55 才) 分布 14 単位 ~ 35 単位, 平均 32.2 単位, 棄却限界値 32.2 ± 19.0 単位で男女の排泄値に差を認めず, West の測定値に略一致した値を得た。Sircus^①, Hirschwiz^②, Spiro^③ は性による差の有意性を認めないと云っており, Eastcott^④, Bridgwater^⑤, 竹腰^⑥ 田多井^⑦ は性差ありとし一般に男子は女子より高値を示すと云っているが, 私は殆んど差を認めなかつた。

内臓下垂症の F.S. 測定成績 (Fig. 1.)

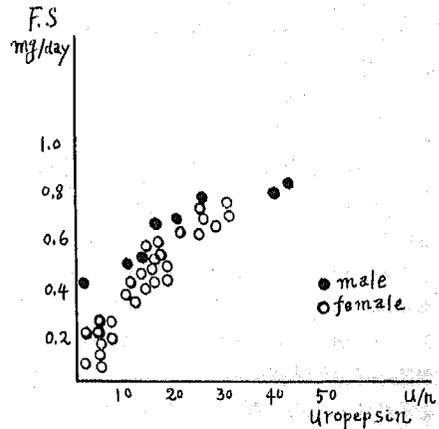
男 Virginelle 型 8 例のうち高値を示すものはなく, 正常値を示すもの 6 例, 低値を示すもの 2 例であった。女 Virginelle 型 13 例のうち 8 例は正常値を示し, 5 例は正常値以下であった。女 Maternelle 型 16 例のうち 12 例は正常値を示し 4 例は正常値以下であった。F.S. は男女各型を通じて正常値を示すもの 26 例 70.3%, 正常値以下のもの 11 例 29.7% で正常値を示すものが多いことを認めた。

内臓下垂症のウロペプシン排泄値測定成績 (Fig. 2.) 男 Virginelle 型 8 例のうち 6 例は正常値を示し 2 例は正常値以下であった。女 Virginelle 型 13 例のうち 7 例は正常値を示し 6 例は正常値以下を示し, 女 Maternelle 型 16 例のうち 11 例は正常値を示し, 5 例は正常値以下であった。ウロペプシンは男女各型を通じ

て正常値を示すもの 24 例 164.9%, 正常値以降のもの 13 例 35.1% で正常値を示すものが多く認められた。

内臓下垂症の F.S. 及びウロペプシンとの関係 (Fig. 3.)

男 Virginelle 型では F.S. 低値のものはウロペプシンも低値を示し, F.S. 正常値のものはウロペプシンも正常値を示し両者平行する傾向が認められた。女 Virginelle 型では F.S. 正常値を示すものはウロペプシンも正常値を示し, F.S. 低値例はウロペプシンも低値を示し, 女 Maternelle 型では F.S. 低値例はウロペプシンも低値を示し, F.S. 正常値を示すものはウロペプシンも正常値を示し, 両者平行した傾向を認めた。内臓下垂症の男女各型を通じて F.S. 低値のものは同時にウロペプシンも低値を示すものが多く, F.S. 正常値を示すものは同時に正常値を示し両者は極めて密接な相関を有することを認めた。



総括並びに考按

内臓下垂症の F.S. 値は男 Virginelle 型, 女 Virginelle 型, 女 Maternelle 型 37 例を通じて正常値を示すもの 26 例 70.3%, 正常値以降のもの 11 例 29.7%, で正常値を示すものが多く, ウロペプシン値は男 Virginelle 型, 女 Virginelle 型, 女 Maternelle 型 37 例を通じて正常値を示すもの 23 例 62.%, 正常値以降のもの 14 例 37.8% で正常値を示すものが多いが, 男女各型を通じて F.S. 値とウロペプシンの減少傾向は一致した傾向を示すことを知つた。生体内環境保持に下垂体副腎皮質系機能が重大な役割を有していることは既に明らかにされているところであり, 下垂体副腎皮質系機能について現今かなり精細な研究が展開されているが, 下垂体前葉ホルモンの直接

化学的定量が可能でなく、生物学的定量も感度、特異性の点から疑があるとされており、従つて本系機能は Target Gland である副腎皮質、甲状腺、性腺等の機能検査所見から間接的に帰納されている現状であるので尿中へモコルチコイドの消長を検することは下垂体副腎皮質系機能を窺ふことに大きな意義を有する。而しながら尿中へモコルチコイドは副腎皮質ステロイドの生体内代謝における経末産物の他にコルチコステロイド体内合成過程に生ずる中間物質の混入の可能性は否定できず殊にコルチコステロイドの眞の生体内有効物質が略々ハイドロコルチゾンに近い物質であろうとされているが未だ確認されていない現在臨床的に下垂体副腎皮質機能を適確にとらえることは至難である。而して Pincus¹⁶⁾ の示している実験的事実即 ACTH はコルチコステロイド合成を促進させ、ハイドロコルチゾンが最も多く合成されること、尿中にもハイドロコルチゾンが証明されることから下垂体前葉の Target Gland である副腎皮質、甲状腺、性腺等の機能検査所見から本系機能を帰納しても臨床的には大きな過誤はないものと考えられる。ハイドロコルチゾン等の生物学的活性を有するコルチコステロイドは α -ケトール或いはグリコール側鎖を有しており、これが酸化されるとホルムアルデヒドが発生するが、Daughady, Corcoran はこの性質を利用する測定方法を報告している。この方法は高い特異性を有するものとされているので、本症のあるものにホルムアルデヒド発生へモコルチコイドの低値を認めたことは副腎皮質活性低下乃至副腎皮質機能低下を示すものとしてよいであろう。而しながら正常値を示したものが多くことは本症の副腎皮質機能が絶対的機能絶状態ではなく比較的な機能低下を示唆するものと考えられる。本症には少なくとも下垂体副腎皮質機能の不均衡又は劣弱性が存在すると考えてよいであろう。男女各型でホルムアルデヒド発生へモコルチコイドの全く排泄されないものはなかつたが、一部に著しい低値を示すものがあり、臨床症状との関聯からこれ等は Bergmann の下垂体性羸瘦症、kylin の Pubertätsmagersucht, Reye の病型、Korbsch の Magersucht mit Magenschleimhautatrophie 等に類似し本症とこれ等疾患の間の関連を示すものであろう。Spiro は ACTH 投与後ウロベプシンと胃液ペプシンの増加することを認めてウロベプシンの動態は下垂体副腎皮質機能と密接な関係があるとし、Gray は ACTH, コルチゾン投与により尿中ウロベプシンが増加することを認め間脳下垂体副腎皮質-胃系なる概念を提唱し、従来あまり考慮されなかつた内分泌系に支配される胃分泌機能が注目さ

れるようになった。内臓下垂症の自験例のうちあるものはウロベプシン排泄が減少していることを認めたが、胃を Target Gland とする上述の Gray の概念から下垂体副腎皮質機能の低下が類推され、Janowitz¹⁷⁾, Hollandier は胃主細胞で生成されるペプシノーゲンの1%は体液中に分泌されると述べ、Balfour¹⁸⁾ はペプシノーゲンの腎通過はかなり自由で血中停滞はないと云っていることから本症の胃主細胞は分泌機能が低下しているものと考えられる Baker, Abraham¹⁹⁾ は下垂体剔除により胃の酵素産生細胞の萎縮とペプシンの減少が見られたと述べ、Burton, Bridgmann²⁰⁾ は副腎皮質剔除により胃の酵素産生細胞は萎縮すると述べており、本症のウロベプシン低値が見られるものは下垂体副腎皮質機能低下が関与しているものと考えられる。Gray は17-ケトステロイド, 11-オキシステロイドの動向とウロベプシンの消長を調査して両者は一致した増減の傾向を示すことを指摘しているが、内臓下垂症自験例のうち若干の背馳は認められたが概して F. S. 値とウロベプシン値は良く一致した傾向を認めた。三宅も糖質ホルモンとウロベプシンは密接な相関を有し、ウロベプシン値は糖質ホルモンのかなり有用な指標であると述べている。本症のあるものは F. S. 値、ウロベプシン共に低値を示し少くとも Bauer の云ふ Blutdrüsenformel の低格があるものと云えよう。

結 論

- 1) 内臓下垂症 37 例の尿中ホルムアルデヒド発生へモコルチコイドを測定し正常値を示すものは 26 例 70.3%, 正常値以下を示すものは 11 例 29.7%, で正常値を示すものが多い。
- 2) ウロベプシンは正常値を示すものは 23 例 62.2%, 正常値以下を示すものは 14 例 37.8% で正常値を示すものが多い。
- 3) 尿中ホルムアルデヒド発生へモコルチコイドとウロベプシンの動向は平行した傾向を示し、本症のウロベプシン低値は下垂体副腎皮質機能低下が関与していると考えられる。

文 献

- ① Gray, S. J. et al : Gastroenterology, 25 : 159, 1953
 ② 三宅 : 日内誌, 45 : 960, 昭31 ③ Krakauer, P. et al : J. Clin. End. & Metab. 17 : 165, 1957
 ④ Daughady, W. H. et al. : J. Clin. Endocrinol. 8 : 166, 1948 ⑤ Corcoran, A. C. et al. : J. Lab. & Clin. Med. 33 : 1326, 1948 ⑥ West, P. M. : J. Lab. & Clin. Med. 39 : 1951 ⑦ 三宅 : 最新医学,

- 8 : 515, 昭28. ⑥馬場.他 日内誌, 40 : 995, 昭30
 ⑨Sircus, W. : Quart. J. Med. 23 : 261, 1954.
 ⑩Hirschwiz, B. I. : Lancet, i : 66, 1953 ⑪Spiro,
 H. M., et al. : New. England J. Med. 253 : 261,
 1955 ⑫Eastcott, H. H. G. et al. : Lancet, i : 1068,
 1953 ⑬Bridgwater, A. et al. : Am. J. Physiol.
 179 : 621, 1954. ⑭竹腰 : 日内分泌誌, 31 : 544,
 1955. ⑮多田井 : ウロベプシンの動態, 33, 昭31
 ⑯Pincus, G. et al. : Federation Proc. 8 : 170,
 1949. ⑰Janowitz, H. D. et al. : Am. J. Med.
 Soc. 220 : 679, 1950 ⑱Balfour, P. C. Jr. :
 Gastroenterology, 10 : 880, 1948 ⑲Baker, B.
 L. et al. : Am. J. Physiol. 177 : 409, 1954. ⑳
 Burton, L. B. et al. : Am. J. Anat. 94 : 363, 1955.