Osaka University Knowledge Archive

Title	血糖変動時の尿中Catecholamineの消長に関する研究
Author(s)	桝谷, 郁男
Citation	大阪大学, 1962, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28470
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【43】

氏　名・(本籍)	桝谷郁男（ますたにいくお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第　329　号
学位授与の日付	昭和37年7月21日
学位授与の要件	医学研究科　内科系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**血糖変動時の尿中 Catecholamine の消長に関する研究**
論文審査委員	(主　査) 教授　今泉　礼治 (副　査) 教授　吉田　常雄　教授　吉井直三郎

論文内容の要旨

〔目　　的〕

生体に Insulin を投与した際，尿中 Catecholamine（CA と略記す）排泄の増加することは従来よりよく知られており，この場合血糖が正常値以下に低下することがCA の分泌刺戟となると考えられている。しかし臨床上，糖尿病患者の Insulin 治療中，血糖が正常値以下に低下しない場合にも，時に低血糖症状の発現することが経験され，この際にも低血糖時同様，CA 分泌の亢進があると推定される。そこで糖尿病患者を含めた広い範囲の血糖値の変動と尿中 CA の消長との関係を分析し，さらに尿中 CA 増量の機序についても検討を行なった。

〔方法並びに成績〕

尿中 CA 定量には佐野馨氏らの発表せる測定法を使用した。すなはちアルミナ吸着後，溶出液をさらに Amberlite CG-50 カラムに流して，その filtrate および eluate に Ethylenediamine 法および Trihydroxyindole 法を併用し，Adrenaline（AD と略記す），Noradrenaline（NA と略記す），Oxytyramine（OT と略記す），3，4—dihydroxyphenylalanine（DOPA と略記す），その他の酸および中性 Catechol 体を分画定量した。

尿中 Metanephrine および Normetanephrine は，Pisano 氏法により両者を含め MA値として測定した。また Vanillylmandelic acid（VMAと略記す）は Sandler 氏法に従い測定した。血糖値の測定は Somogyi-Nelson 法によった。

〔I〕臨床実験

1）正常人および糖尿病患者を早朝より絶食，安静にせしめ，Regular Insulin は体重kg当り 0.1u. 静注，前2時間尿1回，後2時間づつ2回採尿し，尿 Catechol 体を分画定量，前値を 1.0 としてその変動を検討した。この場合 AD は著しい増量を示し，NA および OT も AD に比べ軽度ではあったが増加の傾向

がみられた。これに反して DOPA 並びにその他の酸および中性 Catechol 体はほとんど有意の変動を示さなかった。

この際血糖変動に関する諸量の中，血糖降下速度を前値で除した値すなはち「単位時間における血糖降下率」に比例して AD 増量があり，その相関係数は 0.72（$P<0.01$）であった。

2) 同様な条件下にて MA，VMA を測定すると，血糖降下とともに MA は AD の増加とほぼ平行して尿中に増量され，またVMA の排泄増量の傾向も認めたが，両者の増加倍数は AD のそれにおよばなかった。従って短時間内の急激な血糖降下に対する副腎髄質の反応は AD 測定によって最も鋭敏に把握されるが，長期の糖尿病コントロールの際の CA の消長は，資料の安定性からも主として MA，VMA の測定が適当と考えられる。

3) 糖尿病患者において Insulin により治療を行なった場合，尿中 MA および VMA は治療初期一過性に排泄増加が認められ，その後は同様な Insulin 投与を続けてし増量を示さない。

〔Ⅱ〕動物実験

1) Alloxan 糖尿家兎に 6 時間にわたり Insulin を注入し，同時に glucose 投与を行なってなお同じレベルの高血糖を保持せしめた，そして Glucose を中止して正常範囲までの血糖降下を起さしめた所，尿中 AD は著明に増量した，すなはち糖尿病状態において，正常範囲までの血糖降下でも低血糖刺戟となることは，Insulin 欠乏によるものではなく，むしろ生体の代謝が高血糖に適応している結果と解すべきであろう。またこの事実は，糖尿病患者に対する Insulin 治療時，その初期には一過性に MA，VMA 排泄増加が見られるが，さらに Insulin 投与を同様に続行しても，MA および VMA が初期のごとく尿中に増加しない現象をよく説明する実験的根拠と考える。

2) 組織内低血糖を起す 2-Deoxyglucose（2-DGと略記す）投与実験を行なった。正常家兎に 2-DG を静注すると血糖は漸次上昇し，尿中 AD 排泄も明らかに増加する。この場合 AD 増量と投与2-DG 量との log dose response を求めると，2-DG10*mg/kg* を境として 2-DG 投与量の増大とともに AD 排泄も増大した。そこで 10*mg/kg* を頸動脈に注射し，同量の 2-DG 静注の場合と比較すると，明らかに前者において著明な尿中 AD 排泄増加を認めた。この場合，AD 分泌促進は主として中枢の糖利用低下が刺戟となっているものと考えられる。

3) 次に 2-DG 30*mg/kg* を両側副腎神経切断家兎に静注すると，血糖上昇は少く，AD 増加もほとんど認められなかった。これにて，2-DG による副腎の AD 排泄増加には直接的な関係がないものと解した。

4) 家兎における Insulin による血糖降下の場合，同時に Glucose を静注し，血糖を降下せしめない状態にすると，AD 排泄増加は全く認められない。このことは Insulin 自体が AD の releaser ではなく，血糖変動が副腎髄質よりの分泌に関係があることを裏づける。

〔総　　括〕

1) Insulin 投与時の血糖降下にともなう尿中AD排泄は「単位時間における血糖降下率」に高度に相関する。この場合 Insulin は AD を直接 release するものではなく，血糖変動自体が AD 分泌に関与する。

2) 血糖降下剤による糖尿病患者治療の際，その初期に一過性の MA，VMA 排泄増量を認める。

3) 糖尿病患者にて血糖降下時，低血糖にいたらずして AD 排泄増加の起るのは，主として中枢が高血糖

状態に適応しているためと考えられる実験成績を得た。

論文の審査結果の要旨

Insulin 投与を行なった生体では，血糖が低下し，副腎髄質より Cate-cholamine (CA) の分泌が起るが，この場合一般に血糖が正常値以下に低下することが分泌刺戟となると解釈されている。しかし臨床上 Insulinまたはその他の血糖降下剤により糖尿病患者を治療する際，血糖がなお正常値以上にありながら時として低血糖症状の発現をみることがあり，こうした時にも低血糖時同様CA分泌の亢進があることが予想される。従って著者はまず糖尿病患者を含め，広い範囲の血糖値の変動と尿中CAとの関係を詳細に分析し，両者の統一的な関連を追求した。その結果，Adrenaline(A) 排泄は血糖変動に関する諸量の中，血糖降下速度を前値で除した値，すなはち「単位時間における血糖降下率」に最も相関することを証明した。そして必ずしも低血糖にいたらずともA泌を招来し得ることを明確に示している。

最近CAに関する研究が進みその代謝産物に対する理解が深められているが，CAに比べ安定な Metanephrine(MA)および Vanillylmandelic acid(VMA) を糖尿病患者の Insulin 治療時に経日的に測定し，治療初期にのみ一過性のこれらの排泄増加をきたすという現象を見出した。さらに Alloxan 糖尿家兎に対する実験では，6時間にわたる Insulin 注入で糖尿病状態を正常化し，同時に Glucose を投与してなお高血糖を保持せしめ，その後に Glucose を中止して正常範囲までの血糖降下を起させると，血糖降下の際に著明な A 排泄増加の起るのを確認した。すなはちこの事実は生体の代謝が高血糖に適応しているために，糖尿病状態においては正常範囲までの血糖降下でも低血糖刺戟となることを示し，また糖尿病患者の Insulin 治療時の CA 代謝産物の変化をよく説明し得る。

著者はさらに血糖降下時における副腎髄質の反応に関する中枢の役割についても検討を行なっている。この目的に対して，組織内低血糖を起す 2-Deoxyglucose(2-DG) を使用し，家兎でまず至適量を決定した後静脈注射と頸動脈注射においてその効果を比較した結果，後者においてより顕著なA排泄増加を確認した。さらに両側副腎神経切断家兎に 2-DG を静注した時は A 排泄増加をほとんど認めず，2-DGによるA分泌増加は結局副腎に対する 2-DG の直接作用によるものではなく，主として中枢の糖利用低下が刺戟となっているという知見を得ている。

以上本研究によって血糖変動と尿中CA増量との関係が統一的に解明され，従来より知られていた血糖値と臨床症状との間の奇異な解離現象，さらに血糖降下時の尿中CA増量に対する中枢の役割の大きいことが明確に把握され，糖尿病に対する Insulin 治療上の一指針となる有益な論文といえる。