

Title	尿中ホモバニール酸測定とその臨床的応用
Author(s)	室, 徹
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29069">https://hdl.handle.net/11094/29069</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	室 徹 むろ とおる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 7 3 6 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 4 月 1 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	尿中ホモバニール酸測定とその臨床的応用
論文審査委員	(主査) 教 授 吉 田 常 雄
	(副査) 教 授 今 泉 礼 治 教 授 山 村 雄 一

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

カテコールアミン (CA) 研究の分野では, 尿中 CA 代謝産物であるメタネフリン (MA), ノルメタネフリン (NMA), バニールマンデル酸 (VMA) 等を測定する重要性が強調され, 臨床に應用されているが, CA の一つであるドーバミン (DA) の代謝産物であるホモバニール酸 (HVA) に関する研究は, 最近外国に於いて漸く注目されるに至ったが, 本邦に於けるその研究は皆無といつてよい。著者は尿中 HVA 測定法を考案, 各種条件下の尿中 HVA 排泄の動向を検索して尿中 HVA 測定の意義を解明し, 臨床的に應用しようと試みた。

### 〔方法並びに成績〕

#### I 定 量 法

(I) HVA 定量法尿 5ml を塩酸酸性下でエチルエーテル抽出を行なう。エーテルを除去した後, 少量の水に溶解して, Dowex 1×2 によるカラムクロマトグラフィー (acetate form, 0.7×15cm, 展開液は 1M 醋酸アンモン緩衝液 pH4.8) を行なう。HVA 分画を塩酸で再び強酸性とし, 醋酸エチルで抽出した後醋酸エチルを完全に蒸発させ, 水を加えて加温し, HVA を充分溶出させる。エタノールを加え良く混和した後, ジアゾ呈色反応を行ない, 比色定量した。355 m $\mu$  に於ける吸光値(R)より尿中 HVA  $\mu$ g/ml は (R-0.04) ×52として求められた。

(II) 尿中総メタネフリン量 (total MA) は谷口氏法, 尿中 VMA 量は T. P. Connolian 氏法に従って測定した。

#### II 動 物 実 験

成熟雄性家兎にウレタン麻酔を施し, dextrose-Ringer を点滴静注しながら持続導尿して分時尿を採取した。HVA 5 mg 静注では, 1時間以内に 4 mg, DA 10 mg 静注では 2時間以内に 1.88mg, DOPA 30 mg 静注では 2時間以内に 1.86 mg の HVA が尿中にそれぞれ排泄された。又,

l-tyrosine(ty) 100 mg を静注しても、尿中 HVA の排泄増加はみられなかった。

### Ⅲ ヒトに於ける実験

健常成人 3 名にそれぞれ dl-DOPA 50mg, 100mg, 150mg, を経口投与し 2 時間毎に採尿し尿中 HVA 量を測定した。50 mg 投与では 4.6 mg, 3.2 mg, 2.2 mg…の尿中 HVA 排泄を 100 mg 投与では 6.0 mg, 3.6 mg, 2.5 mg…, 150 mg 投与では 9.7 mg, 4.6 mg, 2.8 mg…の尿中 HVA 排泄をみた。

一方健常成人 3 名に ty を経口投与し、同様の方法で採尿し、尿中 HVA 値を測定した。ty 1g, 2g, 及び 3g の投与では尿中 HVA の排泄増加はみられなかった。これらの実験より、投与された DOPA は急速に脱炭酸を受けて DA となる事が推測され、かつ尿中 HVA 値は食餌によって殆んど影響を受けない事が予想された。

### Ⅳ 健常成人に於ける尿中 HVA 排泄動向について

男 9 名, 女 8 名の健常成人 17 名の一日平均 HVA 排泄量は  $10.90 \pm 1.83$  mg で、単位時間当りの HVA 排泄量の昼夜の比は  $1.171 \pm 0.141$  であった。(creatinine mg 当りの昼夜の比は  $0.882 \pm 0.219$ )、同時に total MA, VMA の両者を測定したが、単位時間当りの昼夜の比は、前者で  $1.528 \pm 0.120$  (creatinine mg 当りの昼夜の比は  $1.234 \pm 0.199$ )、後者で  $2.344 \pm 0.221$  (creatinine mg 当りの昼夜の比は  $1.892 \pm 0.223$ ) で total MA, VMA 共夜間排泄は減少しているのに比し、HVA 排泄量は昼夜の差が殆んどないといえる。

### Ⅴ 交感神経起源の腫瘍患者に於ける尿中 HVA 排泄動向について

交感神経起源の腫瘍患者 3 例について尿中 HVA, total MA 及び VMA を測定し、比較検討した。total MA (3.8 mg/day) 及び VMA (27.2 mg/day) の排泄著増より褐色細胞腫と診断され、その後該腫瘍の存在を確認し得た症例では、尿中 HVA (7.5 mg) は正常域にあった。

組織学的に神経芽細胞腫と診断された 2 例中 1 例では、HVA (136 mg/day) は著明な排泄増加をみるが、total MA (0.4 mg/day), 及び VMA (4 mg/day) 排泄量は全く正常域にあり、DA 産生性腫瘍といえるが、他の 1 例では HVA (420 mg/day) のみならず total MA (4.5 mg/day) VMA (36.0 mg/day) も同時に著増を示した。即ち交感神経系に由来する一連の腫瘍中に存在する酵素系が質的量的に異なっており、この種腫瘍の性格判定には単に組織学的な観点よりのみならず生化学的検索も必要である。

### Ⅵ 本態性高血圧症患者に於ける尿中 HVA 排泄について

臥位最高血圧 160 mm Hg 最低血圧 90 mm Hg 以上の本態性高血圧症患者 25 名の一日 HVA 排泄量は  $14.59 \pm 1.26$  mg で前述の健常成人に比し高値を示し単位時間の排泄量の昼夜の比は、 $1.205 \pm 0.176$  (creatinine mg 当りの排泄量の昼夜の比は  $1.241 \pm 0.144$ ) で健常人に比しやや増加している。同時に VMA を測定してみると、逆にその一日排泄量は  $6.02 \pm 0.66$  mg で健常人に比し減少傾向がみられ、かつその昼夜の比は  $1.135 \pm 0.118$  (creatinine mg 当りの排泄量の昼夜の比は  $1.310 \pm 0.218$ ) で健常人に比し有意の低下を認めた。

### 〔総括〕

1 尿中 HVA 定量法を考案した。

- 2 尿中 HVA 排泄は食餌性因子によって受ける影響少なく、生体内 DOPA, ないし DA の指標となり得る事を明らかにした。
- 3 健常人一日 HVA 排泄量は  $10.90 \pm 1.83\text{mg}$  で 5~20 mg の範囲を越えない。
- 4 交感神経系起源の腫瘍の診断には、組織学的検索のみでなく、尿中 HVA をも測定する事が重要である事を指摘した。
- 5 本態性高血圧症患者で昼間 HVA 排泄量は正常人に比し増加傾向にあり、VMA 排泄量は逆に減少を示した。

### 論文の審査結果の要旨

ホモバニール酸 (HVA) に関する研究は、カテコールアミン (CA) 研究の一環として、当然重要視されるべきもので、最近ではユダヤ人に発見される家族性自律神経失調症に於ける尿中 HVA 測定の診断的意義が特に注目をあびている。

然るに我国における現在までの HVA 研究は皆無に等しかった。その理由として尿中 HVA 測定の意義が解明されていなかった点及びその測定法の困難が挙げられよう。

著者は現在まで公表されている方法とは異なった新しい尿中 HVA 定量法を考案し、これを臨床的に応用した。

周知の如く尿中には HVA 構造類似物質が多数存在する為、HVA の分離には多くの困難をともなうが、著者は臨床的に充分利用し得る尿中 HVA 定量法を考案した。

又家兎に於ける実験及び自家実験より、尿中 HVA 量は食餌性因子による影響が少ない事を明らかにし、かつチロジンより DOPA (dihydroxy-phenyl alanine) に至る過程が CA 生合成を強力に制限する事を示し尿中 HVA 値は生体に於ける DOPA Dopamine の指標となり得る点を指摘した。

更に著者が実際に経験した交感神経系腫瘍患者の尿中 HVA 値を測定し、該腫瘍の診断には組織学的検索以外に尿中 HVA 測定の重要性を強調した。

他方本態性高血圧症患者に於ける CA 代謝動向については単に CA 代謝産物の 1 日尿中排泄量の多少を検索するのみでなく、「活動時」及び「睡眠時」におけるそれぞれの尿中 CA 代謝産物を測定して、健常人との間に明白な差異のある事を指摘しそれが functional adaptation による結果と想定した。