

シンポジウム IV. RI のステロイド代謝

司会 三宅 儀 (国立京都病院)

1. 小児科領域における Cortisol 代謝を中心とした 2-3 の知見について

加藤精彦 輿水 隆
(慶應大学 小児科)

小児が成人とかなり異なった cortisol 代謝動態を有することは既に報告されているが、その詳細についてはなお不明の点も多い。今回はわれわれが行なった小児 cortisol 代謝の研究のうち、まず第1にその年令的推移について述べた。C¹⁴-cortisol 静注後の尿中主要 cortisol 代謝物を THE, allo-THF, THF, cortolones, cortols に分け、更にこれらより極性の高い部分をわれわれのいわゆる high polar fraction (H.P.) とし計 6 分画に分け検討してみると、まず年長児では成人に比し 11-keto 代謝物の優位が著明であり、また H.P. も成人に比し有意に高比率であった。新生児、幼若乳児で、日令および月令を追ってその代謝パターンの変動を見ると、新生児期には日令の若いほど、未熟であればあるほど、H.P. 即ち 6 β -OHF 等の high polar free metabolites の比率は大である。この H.P. の比率は新生児期中に比較的速やかに低下すると共に、THE の増加が著明になる。T.H.F. allo THF は生後 2~3 カ月迄は余り増加せず、生後 5~6 カ月より増加し始める。従って $\frac{11\text{-keto}}{\text{THE}}$ 比、 $\frac{\text{THF+ATHF}}{\text{THE}}$ 比は 1~2 カ月で peak となる。3 β , 20-OH 代謝物は新生児早期にはやや低いが、比較的年令による変動は少ない。従って新生児では conjugated fraction 中に占める比率が大である。次に 2~3 の内分泌疾患時および steroids 投与時の代謝 pattern について述べたが、単純性肥満症児では正常児に比し 11-OH 代謝物の増加と H.P. の減少が認められより成人に近い pattern を有していた。甲状腺疾患では機能亢進症で成人に見られる 11-Keto 代謝物の増加は著明ではなかったが、低下症では allo-THF の減少および THF, cortols の増加が認められまた H.P. も有意に高比率であった。steroids 投与者では C.P.R. の著明な低下にもかかわらず有意の変動を認めなかった。副腎疾患では adrenal cancer で THF の著明な増加を認めたが、addison 病、C.A.H. では有意な変動を認めなかった。第三に cortisol 半減期については、乳児は年長児に比し ACTH の投与の有無にかかわらず大差なかった。両群で ACT HZ 20u. 筋注 8 時間後の血中 11 OHCS, 17 OHCS を比

較すると、乳児群から明らかに高値であり、また ACT HZ 各10および80単位筋注8時間後の T.C.L. 上の cortisol 相当部位の P-S chromogen は明らかに乳児群で高値であるとの併せ乳児の副腎皮質予備能は年長児に比し良好であることが推測された。最後に C.P.R. については新生児、幼若乳児では年長児に比しやや高値であった。steroid 投与児では大量投与および微量長期投与群共、著明な低値であった。単純性肥満症では体重当たりにすると正常と差がなかったが、体表面積当たりにするとやや高値であった。甲状腺機能亢進症では正常の倍以上の高値を示したが、低下症では正常と有意の差は見い出しえなかった。副腎疾患では C.A.H. (21-OH-lase deficiency) では simple type で、正常の約 1/2, salt-losing type では 0 に近い低値であった。addison 病 paroial type の 1 例では ACTH response の欠如にもかかわらず、C.P.R. は正常下限値であった。なおこれら副腎疾患児の steroids 維持治療量についてはわれわれが測定した小児各年令層の正常 C.P.R. 値より計算して従来の治療量の約 1/4~1/2 量で治療し、従来見られた身長発育の抑制、感染症誘発、血中 HGH の抑制も見られず、いずれもよく control されている。

*

2. Radioisotope を利用した
Cortisol 代謝の検討大藤 真 高原二郎
(岡山大学 第3内科)

われわれは in vivo および in vitro での cortisol 代謝を RI 標識 cortisol を用いて検討した。in vivo での cortisol 代謝は、生体に ³H または ¹⁴C で標識した cortisol を投与し、放射性 cortisol の減衰曲線から two compartmental model で cortisol の体内分布 space, 代謝速度, metabolic clearance rate 等を算出し、また cortisol の尿中代謝産物より isotope dilution method で cortisol 産生量を、更には cortisol から cortisol 尿中代謝産物へ如何に distribute するかを測定した。方法は高い比活性度を持つ ³H (または ¹⁴C) 標識 cortisol を静注、以後 2 時間の間、経時的に採血した。また 48 時間尿を採取せしめた。48 時間尿の一部を酵素水解後酢酸エチル抽出し、次いで floril column で 17OHCS 分画

を分離、乾固後、TLC で展開 gas flow scanner で各分画の radioactivity を確認し、各 17OHCS 分画をできるだけ正確に薄層より搔取り、一部は parten-silber-chromogen として、一部は liquid-scintillation counter (LSC) で radioactivity を測定した。次に THF の比活性度を求め cortisol 産生量を算出した。また、cortisol の尿中代謝産物への distribution rate は 17OHCS 各分画の radioactivity を百分率で表わした。cortisol 産生量は正常人10例の平均では 19.08mg/day であり、Cushing 症候群、甲状腺機能亢進症で高値を、甲状腺機能低下症および慢性肝炎では低値を示した。cortisol の尿中代謝産物への distribution rate は甲状腺機能亢進症では THE, cortisol, cortolone 分画比の増加が、また cushing 症候群では cortisol および THF 分画比の増加がみられた。cortisol dynamic analysis は経時に採取した plasma に ¹⁴C (または ³H) cortisol を入れ CH₂Cl₂ で抽出し、TLC で cortisol を分離し、LSC で ³H + ¹⁴C を同時計測した。次に ³H (または ¹⁴C) の radioactivity を算出し、片対数グラフに cortisol の減衰曲線を描き two compartmental model で解析を行なった。mixcible space は慢性肝炎で大きく、甲状腺機能亢進症では幾分小さい傾向があった。metabolism rate および metabolic clearance rate は甲状腺機能亢進症で促進が、また cushing 症候群および各種肝疾患では遅延の傾向がみられた。

次に in vitro の cortisol 代謝を犬の肝および腎の homogenate およびその subcellular fraction で検討した。subcellular fraction の分離は Hogeboom and Schneider の方法に準じて行なった。分離した各分画は Krebs-Ringer phosphate buffer に溶かし ¹⁴C-cortisol を加え 38°C 4 時間振動を加えながら incubate した。CH₂Cl₂ で抽出し乾固後、TLC で両面に展開し、cortisol 代謝産物を分離、gas flow scanner にて radioactivity を確認した後 silica gel を搔取り、LSC にて測定した。その結果、腎の homogenate およびその mitochondria 分画では cortisol は cortisone, Reichstein's E, Reichstein's U へは代謝されるが tetrahydro 型にはほとんど代謝されなかった。また、microsome および supernatant 分画では Reichstein's E および U の検出はできなかった。肝の homogenate および subcellular fraction では腎の場合と異なり、主として tetrahydro 型に代謝されており、20位の還元型代謝物はほとんど認められなかつた。

*

3. 内科領域における放射性ステロイド ホルモンの代謝

河野 剛 吉見輝也 山田重樹 大迫文麿
(京都大学 第2内科)

合成 glucocorticoid と男性ホルモンの成人における代謝について研究した成績の一部を報告する。正常男子の 1 例に H³-prednisolone を経口投与後の24時間尿中の総 H³ は投与量の52.6%で、Cope and Black¹⁾ の報告した H³-cortisol のそれより低く、また遊離および glucuronide 分画中の H³ はそれぞれ 13.1% および 10.2% で、C¹⁴-cortisol 静注後の場合に比べてそれぞれ高値および低値を示した。別の正常男子の 2 例に C¹⁴-paramethasone を経口投与後の24時間尿中の遊離および glucuronide 分画中の C¹⁴ は投与量のそれぞれ 8.23, 7.05% および 19.9, 25.6% で、C¹⁴-cortisol 静注後の場合に比べてそれぞれ高値および低値を示し、また門脈・大静脈吻合術をうけた肝硬変症の 1 例に C¹⁴-paramethasone を経口投与した場合には、これら分画中の C¹⁴ はそれぞれ 16.43% および 16.4% で、それぞれさらに高値および低値を示し、投与後の血漿中放射能の減衰も正常男子の 1 例より遅かった。以上の成績から、合成 glucocorticoid は恐らく肝にその特異的代謝酵素系を持たず、非特異的代謝酵素系によって代謝されるため、前者を有する cortisol よりも代謝が遅く、ホルモン活性も強くなり、また肝における代謝効率を減弱させた場合には、一層代謝が遅れると思われる。

次に各1例の正常男子にそれぞれ H³-androstenedione および H³-dehydroepiandrosterone (DHA) を静注した。その血漿中減衰曲線からえた体重 kg 当りの分布容積はそれぞれ 0.6561 および 0.5831 で、metabolic clearance rate (MCR) はそれぞれ 2250l/day および 1326 l/day であった。また正常男子 3 例に H³-DHA sulfate (DHA-S) を静注した場合には、体重 kg 当りの分布容積は 0.062~0.0931 で非常に小さく、MCR も 1.72~2.96l/day と、極めて遅い代謝を示した。前者の値は Wang ら²⁾ の正常女子の値と類似するが、後者の値はこれよりも低い。この代謝の遅い原因と考えられる DHA ⇌ DHA-S の相互転換をしらべるため、H³-DS と DS-S³⁵ の混液を静注後の血漿 DS の H³/DS 比をしらべると、正常人、甲状腺機能亢進症および肝硬変症の各 1 例で、この比は時間とともに増加し、体内の非放射性 sulfate pool が大きいことを示したが、肝硬変例ではこの増加はわずかで、本症においては DHA-S → DHA に働く