Tolbutamide の副腎皮質 cortisol 及び下垂体 prolactin 分泌抑制作用

群馬大学第一内科
(指導 小林節雄教授)
星 野 林次郎

The Inhibitory Effect of Tolbutamide on Both Secretions of Cortisol in the Adrenal Cortex and of Prolactin in the Pituitary Gland

Rinjiro HOSHINO

(Director: Professor Setuo Kobayashi)
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Gunma University, Maebashi, Japan

It has been frequently postulated that insulin-induced hypoglycemia is widely employed clinically to assess the function of the hypothalamo-pituitary axis, being known to stimulate several pituitary trophic hormones such as HGH, ACTH, PRL (Prolactin), etc. Although tolbutamide produces hypoglycemia through the increase of endogenous insulin secretion, in the present study tolbutamide was used instead of insulin, and the effect of tolbutamide on the secretion of PRL from the pituitary gland and also on the secretion of cortisol from the adrenal cortex as well as HGH was studied, using 44 healthy normal subjects (male 35 and female 9, from 15~75 years of age).

(1) PRL : One gram of tolbutamide injected into 5 normal subjects did not increase the serum concentration of PRL up to 120 minutes after the administration of the drug, while the concentration of PRL in the serum was increased clearly by the injection of insulin (0.1U/kg), with maximum PRL levels (approximately 50pg/ml) occurring at 60 minutes after the insulin administration. These results indicated strongly that tolbutamide inhibited the secretion of PRL from the pituitary gland.

(2) Hypothalamo-Pituitary-Adrenal cortex : The same dose of tolbutamide as in the PRL experiment was also injected intravenously, and changes of serum cortisol levels were measured until 180 minutes after the injection of tolbutamide. It was found that levels of serum cortisol were clearly depressed within 30 minutes, and then the cortisol values started to increase up to 120 minutes after the administration of tolbutamide. The stimulatory effect of ACTH on the secretion of cortisol from the adrenal cortex was also strongly abolished by tolbutamide in the early phase as stated above.

The data suggest that tolbutamide might have a direct inhibitory effect on the

adrenal cortex as well as on pituitary PRL secretion.

緒 言

competitive protein binding assay (CPBA 法) 及び radioimmunoassay (RIA 法) を代表とする radioassay が開発され、臨床的に応用されるようになって以来、視床下部 - 下垂体 - 各種内分泌腺系の臨床的な進歩はめざましいものがある事は衆知の事実である。従来、視床下部 - 下垂体系の生理学的理論は専ら推論されてきた訳であるが、TRH (thyrotropin releasing hormone) や LH - RH の合成の成功以来、この系の診断は比較的容易となり、更に加えて下垂体 hormone の日内リズム、各種負荷法を応用しての下垂体 hormone の動態の追求が進むにつれ、血中 hormone の測定が容易になった。かかる意味で下垂体 hormone 分泌負荷法として最も広く応用されているのは insulin 低血糖法¹⁴⁾であるが、我々は外因性 insulin を用いる代わりに内因性 insulin を増加させる目的で tolbutamide^{4) 7) 13)}を用い、下垂体プロラクチン (prolactin=PRL)、ヒト成長ホルモン (human growth hormone=HGH) 及びATCH (adrenocorticotrophic hormone) 等の分泌作用機序を追求してきた。これら一連の研究をすすめているうちに tolbutamide が直接下垂体及び副腎皮質に抑制的に作用すると言う興味ある事実を PRL 及び cortisol についてみいだしたので、本研究では tolbutamide の血中 cortisol 低下作用機序を追求すると同時に、甲状腺機能亢進症及び低下症等の甲状腺機能異常者について特に cortisol 変化を比較検討したので報告する。

研究対象並びに方法

本研究には消化性潰瘍、急性肝炎、肺炎、及び腎盂炎等で入院した15~74才の男性35例、女性9例、甲状腺機能亢進症8例(20~47才の男性2例、女性6例)及び原発性甲状腺機能低下症4例(30~54才の男性2例、女性2例)を研究対象とした。消化性潰瘍、急性肝炎、肺炎及び腎盂炎等が完全に治癒した者を正常対照群とした。これら正常対照群は、volunteersとして本研究に同意したもので、下垂体 - 副腎皮質系或は下垂体 - 甲状腺系に異常のない症例である。早朝空腹時午前8時30分に採血し、次いでこれらの症例に対し、正常対照群を tolbutamide 群19例(男性17例、女性2例) insulin 群7例(男性5例、女性2例) ACTH 群9例(男性6例、女性3例) 及び ACTH + tolbutamide 群9例(男性7例、女性2例)の4群に分け、下記の如く処理した。なお、甲状腺機能異常者については血清中の T_4 (thyroxin)、 T_3 (triiodothyronine)、 T_3 -RSU (T_3 resin sponge uptake) 及びTSH (thyroid stimulating hormone) を測定し、診断を確定した。

1) tolbutamide 群

早朝空腹時 (AM 8:30) 採血後直ちに1.0 g tolbutamide を静注し、5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150及び180分後に採血し、血糖、IRI (immunoreactive insulin)、ヒト成長ホルモン (HGH) プロラクチン (PRL) 及び cortisol を測定した。但し甲状腺機能亢進症には0.5 g tolbutamide を投与し、血糖 IRI 及び cortisol を測定した。

2) insulin 群

正常対照群及び原発性甲状腺機能低下症に対して、採血は tolbutamide 群と全く同じように行なったが、本群では tolbutamide を用いるかわりに0.1U/kgの正規 insulin を静注して低血糖を招来させた。なお、甲状腺機能亢進症には insulin 負荷は行なわなかった。

3) ACTH 群

正常対照群 (volunteers) に対し, 早朝空腹時採血後直ちに 合成 1-24 ACTH 0.25mg を静注し, tolbutamide 群, insulin 群と同様に採血し, 血中 cortisol を測定した。

4) ACTH+tolbutamide 群

正常対照群に対し, 早朝空腹時採血後直ちに 合成 1-24 ACTH 0.25mg を静注し, 次いで 5 分, 15 分後 cortisol 測定のための採血をし, その後直ちに 1.0g tolbutamide を静注し, 以後 tolbutamide 群と同様に cortisol 測定のための採血を行なった。血糖は Somogyi-Nelson 法で IRI, PRL, HGH 及び cortisol は radioimmunoassay で測定した。IRI, PRL 及び HGH はダイナボット社の IRI, PRL 及び HGH immunoassay 用 Kit を用い, cortisol は第一ラジオアイソトープ社の immunoassay 用 kit を用いた。

結 果

各群の早朝空腹時 cortisol 値を示したのが Fig. 1 である。各群の早朝空腹時 (AM 8:30) 血中 cortisol 値は $6.0 \sim 22.4 \mu\text{g}/100\text{ml}$ との間に存在し, それぞれの群では多少差異は認めたが tolbutamide 群 19 例の値 (平均値 $\pm$ S E) は $13.9 \pm 0.8 \mu\text{g}/100\text{ml}$, insulin 群では $10.3 \pm 0.9 \mu\text{g}/100\text{ml}$, ACTH 群では $12.5 \pm 0.8 \mu\text{g}/100\text{ml}$ 及び ACTH + tolbutamide 群では $10.6 \pm 1.3 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であった。これらの正常対照群に対しては早朝空腹時値は可成り広い分布を示したが, 正常対照群 44 例の平均値は $12.4 \pm 0.4 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であった。甲状腺機能亢進症の午前 8 時 30 分における cortisol 値は $7.8 \pm 1.1 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であり, 正常対照群との間に明らかに差を認め, 統計学的には有意に甲状腺機能亢進症の cortisol 値が正常対照群より低値であった ($P < 0.02$)。しかし, 甲状腺機能低下症では, こ

Fig. 1. Cortisol levels of normal subjects at fasting time AM8:30.

Tolb. : Tolbutamide group

Ins. : Insulin group

ACTH : ACTH group

ACTH + Tolb. : 1.0g tolbutamide i.v. was injected to each person at 15 min. after 0.25mg ACTH i.v. administration.

の cortisol 値が $9.8 \pm 2.5 \mu\text{g}/100\text{ml}$ で甲状腺機能亢進症及び正常対照群の早朝空腹時 (A M 8 : 30) cortisol 値とは特に有意差は認められなかった。

I 正常対照群の血中 cortisol 値の変化

1) tolbutamide 群

内分泌学的に特に異常を認めなかった19例に 1.0 g tolbutamide を静注すると Fig. 2 に示す如く tolbutamide 投与 5 分後に著明な IRI の上昇がみられ、その後急速に低下する IRI 分泌曲線が得られた。これに対して血糖値は空腹時 $89.8 \pm 2.7 \text{mg}/100\text{ml}$ (Mean $\pm$ SE) が tolbutamide 投与 30 分後には $49.3 \pm 2.7 \text{mg}/100\text{ml}$ と著明に低下し、次いで次第に空腹時の値まで上昇する反応曲線が得られた。又 HGH は空腹時値 $1.7 \pm 0.2 \text{ng}/\text{ml}$ であった。しかし、tolbutamide 投与 60 分後に頂値 $27.9 \pm 3.2 \text{ng}/\text{ml}$ を示す従来の報告に一致する結果が得られた。^{7) 8)} この時の血中 cortisol 値の変化は同じく Fig. 2 に示した如く、早朝空腹時 cortisol 値は $13.9 \pm 0.8 \mu\text{g}/100\text{ml}$ で、tolbutamide 投与 5 分後 $8.2 \pm 0.8 \mu\text{g}/100\text{ml}$ 、15 分後 $8.6 \pm 0.8 \mu\text{g}/100\text{ml}$ 、30 分後 $9.3 \pm 0.9 \mu\text{g}/100\text{ml}$ 、45 分後に $11.2 \pm 1.2 \mu\text{g}/100\text{ml}$ と tolbutamide 投与 5 分より 30 分まで明らかに血中 cortisol 値は低下し ($P < 0.01$)、次いで上昇するという反応曲線が得られた。tolbutamide 投与後の cortisol 頂値は 90 分後に得られ、その値は $14.4 \pm 0.8 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であった。しかし、この値は早朝空腹時の cortisol 値と比較して統計学的に有意な上昇ではなかった。tolbutamide 投与後 60 分までの血中 cortisol の変化を各症例毎に示したのが Fig. 3 である。tolbutamide 投与 5 分後に全例とも明らかな cortisol 値の低下がみられ、大部分の症例では軽度であるが 30~60 分後に血中 cortisol 値が上昇した。

Fig. 2 Effect of tolbutamide on BS, IRI, HGH and cortisol concentration in the serum of 19 normal subjects.

BS : Blood Sugar

HGH : Human Growth Hormone

IRI : Immunoreactive Insulin

Fig. 3. Early changes in serum cortisol concentration after 1.0g tolbutamide injection within 60 min. in each control.

Fig. 4. Effect of cortisol secretion from the adrenocortex induced by regular insulin injection i.v.

2) insulin 群

0.1U/kg insulin を投与した時の血中 cortisol 値と血糖値を Fig. 4 に示した。早朝空腹時血糖値 $87.3 \pm 4.0 \text{ mg/100ml}$ (Mean $\pm$ SE) が insulin 投与30分後に $39.0 \pm 12.3 \text{ mg/100ml}$ と明らかに低下した。この時の cortisol 値の変化は早朝空腹時値 $10.3 \pm 0.9 \mu\text{g/100ml}$ は15分後 $7.7 \pm 0.7 \mu\text{g/100ml}$ と有意差をもって ($P < 0.05$) 低下し, 60分後には $15.7 \pm 2.7 \mu\text{g/100ml}$ と明らかに上昇した。これは早朝空腹時の cortisol 値と比較し統計的に有意で ($P < 0.05$), その後150分まで有意 ($P < 0.02$) に血中 cortisol 値は上昇した。

3) tolbutamide 群と insulin 群との比較

tolbutamide を投与しても insulin を投与しても血中 cortisol 値が低下することが明らかとなったので, 両者の血中 cortisol 反応曲線を比較するため, 前値を 0 としてその後の変動を前値との差で示した (Fig. 5)。

図の如く, 両群共に30分以内に血中 cortisol 値が低下することが明らかであるが, 両群間には 1 % 以内の危険率で tolbutamide 群の方が insulin 群より, より有意に cortisol 値が低下していることが統計学的に明らかとなった。tolbutamide 群でも tolbutamide 投与60分以後血中 cortisol 値は上昇を示したが, 早朝空腹時値以上には上昇しなかった。一方 insulin 群では60分後明らかに早朝空腹時 cortisol 値以上に上昇した ($P < 0.02$)。

Fig. 5. Changes in cortisol levels in the serum of normal subjects were demonstrated as Δ cortisol.

Fig. 6. Inhibitory effect of tolbutamide on ACTH induced cortisol secretion from the adrenal cortex.

4) ACTH 群及び ACTH + tolbutamide 群

正常者に 1-24 ACTH 0.25mg を静注すると, Fig. 6 に示した如く, 血中 cortisol 値は ACTH 投与 5 分後より上昇し, 15 分後には明らかに血中 cortisol 値は上昇した。ACTH 投与 90 分後に最も高い値となり, その値は $24.5 \pm 2.0 \mu\text{g}/100\text{ml}$ (Mean $\pm$ SE) であった。ACTH を投与し, その後 15 分後に 1.0g tolbutamide を追加静注すると, 同じく Fig. 6 に示した如く ACTH による血中 cortisol の上昇は抑制され, むしろ一時的に血中 cortisol は低下した。この両群に用いた症例は 18 例であるが, 早朝空腹時の cortisol 値は $7 \sim 20 \mu\text{g}/100\text{ml}$ と可成り幅広い範囲に分布していたので, ACTH 投与時 tolbutamide の抑制程度を更に明確に示すため Δ cortisol で Fig. 7 に示した。

Fig. 7 の如く Δ cortisol を用いても ACTH の副腎皮質 cortisol 分泌促進作用を tolbutamide が一過性に抑制することが明らかとなった。

5) 血糖低下度と血中 cortisol 値との関連々係について

tolbutamide を投与した正常対照群 19 例の tolbutamide 投与時最低血糖値を縦軸にとり, そして最高血中 cortisol 値を横軸にとり (Fig. 8), 統計学的な有意差の検討を行なった。血糖値と cortisol 値との間には有意な関連々係は認められなかった。一方 insulin 投与群についても tolbutamide 群同様正常対照群 7 例の最低血糖値と血中最高 cortisol 値について同様に統計学的検討を行なった (Fig. 9)。

その結果は $r = -0.7517$ ($P < 0.05$)。 $y = 81.7 - 2.94x$ の有意な関連々係が認められた。

Fig. 7. Changes in serum cortisol concentration observed ACTH and ACTH + tolbutamide groups were figured out as Δ cortisol.

Fig. 8. No correlation was found between maximum cortisol values and minimum blood sugar values in the tolbutamide-induced hypoglycemia of normal subjects.

Fig. 9. Correlation of cortisol and blood sugar levels in the insulin-induced hypoglycemia.

Blood Sugar: Minimum blood sugar values found in the course of insulin-induced hypoglycemia was taken as vertical.

Cortisol : Maximum cortisol values was taken as abscisso.

II 甲状腺機能亢進症の cortisol 値の変動

臨床的に甲状腺機能亢進症を有し、血中甲状腺ホルモン濃度の明らかに高い (Table. 1) 8例の未治療の甲状腺機能亢進症を対照とした。なお、1.0 g tolbutamide を用いると臨床的に強い低血糖の誘発される症例の多い事を経験しているので、本症には0.5 g tolbutamide を用いた。又、外因性 insulin を用い、十分な低血糖を誘発すると臨床的に危険を伴うおそれがあるので insulin 負荷は行わなかった。

Fig. 10に示した如く0.5 g tolbutamide 投与により血中 IRI は5分後に $118.5 \pm 12.2 \mu\text{U/ml}$ (Mean $\pm$ SE) と正常対照群より明らかに上昇し、これに伴い血糖は tolbutamide 投与30分後に $56.0 \pm 3.0 \text{ mg/100ml}$ と著明に低下した。血中 cortisol 値は早朝空腹時 (AM 8:30) $7.8 \pm 1.1 \mu\text{g/100ml}$ と正常対照群と比較し、明らかに低値 ($P < 0.02$) を示し、又、正常対照群と異なり、tolbutamide 投与60分後にはその値が $14.5 \pm 2.2 \mu\text{g/100ml}$ と明らかに上昇した ($P < 0.01$)。以後低下し120~180分後には早朝空腹時値に近い値を示した。

Hyperthyroidism (n=8)

	T ₃ -RSU	T ₃	T ₄
E.O.(♂)	57.6	737	20.7
K.F.(♂)	39.9	255	20.7
F.T.(♀)	45.8	(-)	22.7
M.N.(♀)	43.0	314	22.0
S.I.(♀)	53.3	800	25.0
T.I.(♀)	56.8	316	23.3
T.M.(♀)	54.8	398	21.6
K.H.(♀)	46.5	370	25.0
Mean ± S.E.	49.7 ± 2.2	455.7 ± 77.8	22.3 ± 5.4

Table 1. The finding of thyroid function parameters of hyperthyroidism.

T₃-RSU : T₃-resin sponge up takeT₃ : TriiodothyronineT₄ : Thyroxin

Mean ± SE : Mean ± Standard Error

Hyperthyroidism

No. of patients 8

Fig. 10. Changes of IRI, BS, Cortisol and GHG in the tolbutamide induced hypoglycemia of hyperthyroidism.

BS : Blood sugar

IRI : Immunoreactive insulin

GHG : Human growth hormone

Ⅲ 原発性甲状腺機能低下症の血中 cortisol 値の変動

診断の確定した (Table. 2) 原発性甲状腺機能低下症 4 例を対照とし, 1 週間間隔で 1.0 g tolbutamide 試験及び 0.1 U insulin/kg 負荷試験を行い, 血糖値及び血中 cortisol 値の変化を比較した。血糖値の変化は Fig. 11 に示した如く, tolbutamide 群も投与 30 分後に最低値となり, 以後次第に上昇した。その値は tolbutamide 群 53 ± 4.0 mg/100ml, insulin 群 51.0 ± 9.0 mg/100ml であった。この時の血中 cortisol 値は Fig. 12 に示した如く, tolbutamide でも insulin 群でも 30 分後まで血中 cortisol 値は低下の傾向を示したが, 統計学的に有意な低下ではなかった。

tolbutamide 投与により血中 cortisol 値は 90~120 分以後 11.0 ± 1.8 μ g/100ml (90分), 11.3 ± 1.8 μ g/100ml (120分) と軽度の上昇を示したが, 有意な上昇ではなかった。これに対して insulin 群では insulin 投与 90~180 分後まで有意な上昇が認められた ($P < 0.05$)。

Primary Hypothyroidism (n=4)

	T ₃ -RSU	T ₃	T ₄	TSH
T.T.(♂)	16.6	17	1.0	209
C.N.(♂)	21.3	22	1.6	467
N.H.(♀)	16.3	84	2.4	374
T.T.(♀)	19.1	76	3.1	83
Mean $\pm$ S.E.	18.3 ± 1.3	49.8 ± 16.8	2.0 ± 0.5	283.3 ± 97

Table 2. The thyroid function parameters in hypothyroidism.

Fig. 11. Comparison of BS curves induced tolbutamide and insulin injections in the primary hypothyroidism.

Fig. 12. Change of cortisol induced by tolbutamide and insulin hypoglycemia of primary hypothyroidism.

At 15 min. after tolbutamide injection, significant reduce of serum cortisol was found in tolbutamide injection but not insulin group. Also, there were significant higher levels of cortisols in insulin group than in tolbutamide group both at 150 and 180 min. after both drags injections.

Fig. 13. Comparison of PRL values of tolbutamide-or insulin-induced hypoglycemia in the normal subject.

Fig. 14. Schematic demonstration of mechanism of the tolbutamide action in inhibiting the secretion of cortisol from the adrenal cortex.

IV 正常対照群における下垂体 PRL 分泌能に対する tolbutamide の効果

低血糖発作により下垂体 PRL の分泌が促進される事は既に良く知られている。Fig. 13に insulin 低血糖時と tolbutamide 低血糖時の血中 PRL 値の変動を示したが、従来の報告の如く血中 PRL 値は insulin 投与45分後に明らかに上昇した ($P < 0.01$)。一方 tolbutamide 投与30分後まで血中 PRL 値は低下し、次いで軽度であるが上昇した。又 insulin 群と tolbutamide 群の血中 PRL 値の頂値を比較してみると、insulin 群の方が明らかに有意 ($P < 0.01$) に高い値を示した。

考 察

視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系の機能検査法として insulin 負荷試験, metyrapon 試験, pyrogen 試験, vasopressin 試験, ACTH 負荷試験, dexamethasone 抑制試験が知られている。

insulin 負荷試験では, HGH, PRL や ACTH が下垂体より分泌され, 又 gastrin 分泌が促進される事が知られている。我々は従来 insulin を投与するかわりに内因性 insulin 分泌を促進させる tolbutamide を用い, insulin 低血糖を惹起せしめ, 下垂体より HGH と胃 G-cell よりの gastrin 分泌をおこす成績を報告してきた。¹¹⁾

今回はこの tolbutamide 負荷試験と insulin 負荷試験を用い, 正常対照群において下垂体 ACTH 分泌を促し, 血中 cortisol 値の増加がみられるかどうか検討した。0.1IU/kgの正規 insulin 投与で明らかに血中 cortisol 値が低下し (Fig. 4), 次いで上昇するという極めて興味ある所見が得られたが, その作用機序については全く明らかでない。同様の所見は 1.0g tolbutamide を投与しても得られたが, この血中 cortisol 値の低下作用は insulin 投与時より tolbutamide 投与時の方が著明であった。しかし, tolbutamide 投与ではこれに引き続いて血中 cortisol 値は早朝空腹時値以上には上昇しなかった (Fig. 2)。この事は恐らく tolbutamide が薬物として cortisol 分泌を何らかの作用で抑制している事を強く示唆するので, 本研究では tolbutamide の早期 cortisol 分泌作用機抑制機序

を検討する目的で0.25mg ACTH を投与し、次いで1.0 g tolbutamide を投与してみたところ、Fig 6 及び Fig. 7 に示す如く ACTH の副腎皮質よりの cortisol 分泌を抑制すると考えられる結果を得た。cortisol 分泌調節には 1) 所謂 feed back mechanism 2) stress 3) 間脳-下垂体-副腎皮質系の circadian rhythm の 3 者が関与しており、これらが ACTH の分泌調節と複雑にからみあって分泌を調節しているとされている。¹⁾ 又 cortisol の分泌は ACTH の日内リズムに支配され、ACTH の日内リズムは視床下部に存在する ACTH 放出因子 (CRF) の日内変動に基づいていると考えられている。ACTH と cortisol との関係については種々の報告があるが、Donald ²⁾ らによると insulin 負荷による ACTH 分泌は45分後に前値の2～3倍になり、その15～45分後に cortisol 値は頂値となると言うが、Krieger ¹²⁾ らや Gallagher ³⁾ らは必ずしも両者の間には相関は認められないと報告している。

ACTH や cortisol 分泌には日内リズムが存在しているため、早朝空腹時の採血と言った時には早朝何時に採血したかが問題となる。負荷時間に関しこの報告では、午前9時と午後9時の比較⁶⁾や午前10時と真夜中との比較¹⁵⁾等種々あるが、いずれの場合も反応のピーク値はほぼ同程度であったが、増加分で比較すると夜間の方が日中より、より大きな反応を示している。かかる意味で本研究では早朝空腹時を覚醒約2時間後の午前8時30分に一定した。しかし、日内リズムにも個体差があり、その為 Fig. 1 に示した如く症例毎に検討してみたところ午前8時30分の cortisol 値が大きく変化していると思われる。かかる意味で各実験群毎に検討した場合 tolbutamide 群、insulin 群、ACTH 群及び ACTH + tolbutamide 群の午前8時30分の cortisol 値を統計処理した場合に有意となる可能性が含まれている訳であるが、tolbutamide の早期抑制効果はこの早朝空腹時に関係なく全例にみられているので、本研究の結果には全く影響していないと言える。

本研究では tolbutamide 及び insulin 投与で、これら薬物投与5～60分後まで血中 cortisol 値は早朝空腹時より低下するという結果を得たが (Fig. 3), 血中よりの cortisol の消失過程、即ち、cortisol の半減期と言う問題を一方向において考慮する必要がある。従来の報告によれば cortisol の半減期 (half life) は70分前後⁵⁾¹⁰⁾と報告されているが、tolbutamide 投与では症例により5分で既に前値の半分位に cortisol 値が低下しているので tolbutamide が極めて早期に cortisol を分解している可能性も否定出来なかった。しかし、本研究ではこの点の検討を行っていないので、結論は出し得なかった。しかし、ACTH の副腎皮質への刺激抑制作用を tolbutamide が抑制している事は確かなので (Fig. 6), この点も考慮して tolbutamide の作用機序を模式的に (Fig. 14) 示した。即ち、tolbutamide を投与すると膵β細胞より内因性の insulin 分泌が促進され、その結果低血糖が招来する。この低血糖が従来の考え方に従えば視床下部に作用し、cortisol 分泌を促進する事になる。本研究の成績は実際には血中 cortisol 値は早期に低下し、ACTH 投与に対する副腎 cortisol 分泌も tolbutamide が抑制するという結果が得られているので、恐らく tolbutamide が副腎皮質に直接かつ抑制的に作用し、cortisol 分泌を一時的に抑制していると考えられた。

又 tolbutamide 投与で従来の報告にみられるように、下垂体より HGH 分泌が促進される事が重ねて明らかになったが、tolbutamide が PRL 同様 (Fig. 13) 下垂体に直接作用し、ACTH 分泌も抑制している可能性も考えられるが、本研究の成績は tolbutamide が直接副腎に作用し、何等かの機序で cortisol 分泌を抑制している事を示唆するものである。

最近甲状腺機能亢進症に関する副腎皮質機能について種々の報告がみられ、一定の結論は引き出し得ないと言うのが現状のようである。そこで本研究では本症の副腎皮質機能が正常者と全く同じなのか、或いは多少なりとも差異が認められるのかを8例の甲状腺機能亢進症について検討を行な

った。0.5g tolbutamideを静注し、早朝空腹時cortisol値を正常対照群と比較してみると、明らかに甲状腺機能亢進症の方が正常対照群より低い値が得られたが、0.5g tolbutamide 投与で誘発された低血糖に対する cortisol の反応は特に障害されているとは考えられなかった。

即ち本研究に関する限り本症に慢性的副腎皮質機能低下を伴っていると考えられる所見は認められなかった。又正常対照群のような tolbutamide の早期 cortisol 分泌抑制効果も甲状腺機能亢進症では認められなかった。

空腹時血中 cortisol 値を正常対照群と甲状腺機能亢進症及び原発性甲状腺機能低下症で比較してみると (Fig. 2, Fig. 10 及び Fig. 12), 正常対照群より甲状腺機能亢進症の方が明らかに低い cortisol 値を示し、この点に関する限り甲状腺機能亢進症では比較的低い cortisol 値を示した事となるが、臨床的には特に、低 cortisol 値を思わせる症状を呈した症例は 1 例も認められなかった。臨床問題となる可能性のある insulin 投与はあえて甲状腺機能亢進症には試みなかったので、tolbutamide と insulin との比較は出来なかった。

原発性甲状腺機能低下症では一般に一日尿中副腎皮質 hormone 排泄量の低下があると言われていたが、本研究に用いた 4 例に関しては特に早朝空腹時の cortisol 値を正常対照群と比較し特に低値は得られなかった。更に insulin 及び tolbutamide 低血糖 に対しては正常対照群と同じような反応曲線が得られた。

即ち甲状腺機能亢進症では明らかな早朝空腹時 cortisol 値の低値が認められ ($P < 0.02$), 特に tolbutamide の早期 cortisol 分泌抑制作用はみられなかったが、原発性甲状腺機能低下症では正常対照群と同じく tolbutamide の早期副腎皮質 cortisol 分泌抑制効果も認められ、insulin-induced hypoglycemia に対して正常対照群と同じように分泌され、原発性甲状腺機能低下症における副腎機能の異常は特に認められなかった。次に一般に本研究に用いた 1.0g tolbutamide より 0.1U/kg insulin を用いた方がより血糖値が低下するので、tolbutamide 投与時は insulin 投与時に比較し、下垂体に対する stress 作用が弱いのではないかと考えられるので、tolbutamide で惹起させる低血糖とこの時の最高 cortisol 値、insulin 投与時の最低血糖値と、この時の最高 cortisol 値について相関々係を調べてみたところ insulin 群 (Fig. 9) では両者の間に有意な相関々係 ($P < 0.05$) がみられたのに対して、tolbutamide 群 (Fig. 8) では有意な相関々係は認められなかった。この事は恐らく tolbutamide の副腎皮質 cortisol 分泌抑制作用にもう一つの何等かの因子が加わった為にみられた現象と推測された。以上の如く tolbutamide が副腎皮質に直接作用し副腎皮質の cortisol 分泌を抑制するという興味ある知見を明らかにした訳であるが、更に詳しい作用機序については今後明らかにする必要がある。一方 prolactin は視床下部に存在する分泌抑制因子 (prolactin inhibiting factor = PIF) と分泌促進因子 (prolactin releasing factor = PRF) との二重支配をうけている。⁹⁾ PIF や PRF については明らかではないが、加藤らは PIF の少なくとも一部は dopamine である可能性があり、PRF の分泌は serotonin と深い関係があると報告している。⁹⁾

prolactin は chlorpromazine や reserpine 等の視床下部 catecholamine 活性を抑制する薬物や、insulin, 5-hydroxytryptophan 及び乳房刺激等で増加し、L-DOPA、水負荷及び bromocriptine 等で低下する。insulin 負荷では低血糖 stress が視床下部に作用し、PIF の分泌を抑制し、その結果下垂体の prolactin の分泌を促進すると考えられている。insulin 投与時と同じように tolbutamide でも十分な血糖低下を認め、下垂体に対する stress として十分であるにも拘わらず、血中 prolactin の上昇が認められなかった。その作用機序として一応次の事が考えられる。

即ち tolbutamide で誘発された低血糖により視床下部の PIF が抑制され、本来なら下垂体より、insulin 投与時同様 prolactin は分泌される訳であるが、実際には血中 prolactin は上昇しなかった訳で恐らく tolbutamide そのものが下垂体に直接作用し、強力に下垂体の prolactin 分泌を抑制したと考えられた。

以上の如く本研究では tolbutamide が副腎及び下垂体に直接作用し、cortisol 及び prolactin の分泌を抑制すると考えられる興味ある結果が得られた。

結 語

正常対照群に tolbutamide 負荷試験、insulin 負荷試験を行い、経時的に血中 cortisol、血糖、HGH 及び PRL を測定し、それぞれについて比較検討し次の結果を得た。

1) HGH に関しては tolbutamide 投与60分後に最高値をとると言う従来の報告に一致した結果を得た。

2) tolbutamide 投与5分ではほぼ全例において血中 cortisol 値は速やかに低下し、投与30分後まで血中 cortisol 値は投与前より明らかに低下した。

3) insulin 投与でも副腎よりの cortisol 分泌は早期に抑制されるが、tolbutamide の方がより著明に cortisol 分泌を抑制した ($P < 0.01$)。

4) ACTH 投与15分後に tolbutamide を追加投与すると血中 cortisol 値は一過性に低下し、以後再び血中 cortisol 値は上昇した。

5) tolbutamide は下垂体の prolactin 分泌を早期に抑制した。これは恐らく tolbutamide が下垂体に直接抑制的に作用したのと考えられた。

6) 甲状腺機能亢進症及び低下症では特に副腎皮質機能が正常者より低下或いは亢進していると思われる結果は認めなかった。

稿を終るにのぞみ、御指導と御校閲をいただいた小林節雄教授、また直接御指導をいただいた独協医科大学内分泌内科下田新一教授に深く感謝いたします。また、本研究に御協力下さいました総合太田病院内科の諸先生方及び RI 検査室スタッフ一同に謝意を表します。

本論文の要旨は第50回日本内分泌学会総会 (1977年) 及び第25回日本内分泌学会東部会 (1977年) において発表した。

文 献

- 1) 出村 博, 出村黎子, 飯野正典, 三浦 清: 前葉機能 ACTH 系。総合臨床, 17: 1861—1871, 1968.
- 2) Donald, R.A.: Plasma immunoreactive corticotrophin and cortisol response to insulin hypoglycemia in normal subjects and patients with pituitary disease: J Clin Endocr. 32: 225—231, 1971.
- 3) Gallagher, T.F., Yoshida, K., Roffwarg, H.D., Hukushima, D.K., Weitzman, E.D. and Hellman, L.: ACTH and cortisol secretory patterns in man. J Clin Endocrinol Metab. 36: 1058—1068, 1973.
- 4) Gonda, O.P. M.D., Kahn, C.B. M.D., Soeldner, J.B. M.D. and Gleason, R.E. Ph.D.: Dynamics of tolbutamide, glucose and insulin interrelationships following varying doses of intravenous tolbutamide in normal subjects.: Diabetes. 24: 354—361, 1975.
- 5) Ichikawa, Y.: Metabolism of Cortisol-

- 4-C¹⁴ in Patients with Infectious and Collagen Diseases. *Metabolism* 15: 7. 613—625, 1966.
- 6) Ichikawa, Y., Nishikai, M., Kawagoe, M., Yoshida, K. and Homma, M.: Plasma corticotrophin, cortisol and growth hormone response to hypoglycemia in the morning. *J Clin Endocr.* 34: 895—898, 1972.
- 7) 笠井貴久男, 菊地敏徳, 下田新一: 成長ホルモンに関する研究。日内分泌誌, 50: 1353—1366, 1974.
- 8) 加藤 譲: ヒト成長ホルモン (HGH) の分泌動能に関する臨床的研究。日内分泌誌, 48: 343—351, 1972.
- 9) 加藤 譲, 大郷勝三: 千原和夫, 西岡美子, PIF と PRF。ホルモンと臨床 23: 39—43, 1975.
- 10) 川越光博: 甲状腺機能異常症の視床下部下垂体副腎系に関する研究。日内分泌誌 53: 1004—1021, 1977.
- 11) 小林正巳, 下田新一, 笠井貴久男: 正常者, 甲状腺機能亢進症 原発性甲状腺機能低下症及び糖尿病における Tolbutamide 投与による血中 Gastrin の動能。日内分泌誌 54: 143-157. 1978
- 12) Krieger, D.T., Allen, W., Rizzo, F. and Krieger, H.P.: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocr.* 32: 266—283, 1971.
- 13) 国吉南海夫: 糖尿病においてブドウ糖負荷後及び Tolbutamide 投与後にみられた血中 immunoreactive insulin の変化とその臨床的意義。日内分泌誌 48: 333—342, 1972.
- 14) Landon, J., Wynn, V. and Janes, V.H.J.: The adrenocortical response to insulin-induced hypoglycemia *J. Endocrin.* 27: 183—192, 1963.
- 15) Takabe, K., Kumita, H., Sawano, S., Horiuchi, Y. and Mashimo, K.: Circadian rhythm of plasma growth hormones and cortisol after insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 29: 1030—1633, 1969.