

| | |
|------------------|---|
| Title | Corticoid投与による血中Vitamin Cの変動 |
| Sub Title | Studies on the change of blood vitamin C content by administration of corticoid |
| Author | 宮本, 貞一(Miyamoto, Sadaichi) 三島, 和子(Mishima, Kazuko) 田丸, 美也子(Tamaru, Miyako) 回陽, 栄子(Kaiyo, Eiko) |
| Publisher | 共立薬科大学 |
| Publication year | 1965 |
| Jtitle | 共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.10 (1965.) ,p.28- 32 |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | |
| Genre | Technical Report |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000010-0028 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Corticoid 投与による血中 Vitamin C の変動

宮本貞一, 三島和子, 田丸美也子, 回陽栄子

Studies on the Change of Blood Vitamin C
Content by Administration of Corticoid

Sadaichi MIYAMOTO, Kazuko MISHIMA, Miyako TAMARU, and Eiko KAIYO

By administration of corticoid, blood vitamin C content decreases markedly for 48 hours. Gradually increasing thereafter, the value becomes higher on the 3rd to 4th day than that before administration. Then, repeating some fructuations it returns to the normal value about 8 days after administration.

副腎は生体内の臓器中、最も多量に vitamin C (V.C) を含有し、ラットあるいはモルモットでは副腎の V.C 含有量は臓器 100 g 当り 400~500 mg にも達する。また ACTH の注射を行なつて副腎皮質ホルモンの産生分泌を亢進させるときは副腎の cholesterol とともに V.C も減少することもよく知られている。Cholesterol の減少はこれが直ちに corticoid に転換するためと考えられているが、V.C がなぜ減少するかについては論議がまちまちで定説がない。元来副腎の V.C は cholesterol が corticoid に生合成される際必要とされるといわれてきたが Bacchus¹⁾ はあらかじめ大量の V.C をラットに与えておくと epinephrine の注射によつて流血中の好酸菌の減少が正常の場合のように起こらず、あたかも副腎皮質ホルモンの産生が抑制されたかのようにみえると報告し、またラットの寒冷刺激の際通常みられる副腎の肥大は V.C 投与で防止される²⁾ などのことから、V.C は corticoid 合成のある過程を阻害するのではないかという見解³⁾ も有力である。これに対して Huges⁴⁾ は壊血病モルモットに ACTH または DOC (11-desoxycorticosterone) を投与しても無効であるが、cortisone を投与すれば好転することを認め、V.C の欠乏が C-11 に酸素官能基を有する corticoid の合成を抑制するとみている。また Bacchus⁵⁾ はその後の詳細な報告⁶⁻⁸⁾ で V.C の作用は産生 corticoid の Δ^4 -3-keto 構造および α -ketol 側鎖の分解抑制であると結論している。V.C が corticoid 産生の際の hydroxylation に関与しこれを促進せしめるという報告⁹⁻¹¹⁾ もあり、Bacchus¹¹⁾ も 11-desoxycortisol の cortisol への転換、すなわち 11- β -hydroxylation は V.C 欠乏によつて抑制され、V.C の添加で正常に復すると述べて、Hayano¹²⁾ の牛副腎の mitochondria を用いた実験におい

- 1) H. Bacchus, C. A. Toompas : Science, **113**, 269 (1951).
- 2) L. P. Dugal, M. Thérien : Endocrinol. **44**, 420 (1949).
- 3) M. Hayano, *et al.* : Recent Progress in Hormone Res., **XI**, 79 (1956).
- 4) C. D. Huges, *et al.* : Science, **116**, 252 (1952).
- 5) H. Bacchus, *et al.* : Endocrinol., **51**, 302 (1952).
- 6) *Idem* : Am. J. Physiol., **173**, 33 (1953).
- 7) H. Bacchus : Endocrinol., **53**, 617 (1953).
- 8) H. Bacchus, J. H. Lampkin : *Ibid.*, **57**, 531 (1955).
- 9) F. W. Kahnt, A. Wettstein : Helv. chim. acta., **34**, 1790 (1952).
- 10) A. S. Ketson, M. Corsoitis : Arch. Biochem. & Biophys., **52**, 282 (1954).
- 11) H. Bacchus : Am. J. Physiol., **188**, 297 (1957).
- 12) M. Hayano, *et al.* : Recent Progress in Hormone Res., **XI**, 113 (1956).

て V.C は 11- β -hydroxylase を抑制するという意見とは見解を異にしている。要するに V.C が corticoid 生合成に際していかなる役割を演ずるかについて確実なことはわかっていない現状である。

私共はモルモットに ACTH を投与する代わりに corticoid そのものを投与し、その際血中 V.C がどのように変動するかを検することによつて corticoid 生合成と V.C との関係を明らかにしようとして実験を行なつたので、その結果を報告する。

実験方法

1. 実験動物は体重 300 g 以上の雌モルモットをオリエンタル固型飼料 MC-5 で 1 週間以上飼育した後、実験に供した。
2. Corticoid としては日本メルク万有株式会社製の酢酸ヒドロコルチゾン水性懸濁注射液 (25 mg/ml) を用い、投与法は皮下注射とした。
3. モルモットの採血には心臓穿刺法¹³⁾、血中 V.C の定量には 2,6-dinitrophenylhydrazine 法¹³⁾を用いた。
4. Corticoid の投与量は常用量 0.2 mg/kg 体重としてモルモットの体重 300 g に対しては 0.06 mg となるので、その約 6 倍量を用いた。すなわち、酢酸ヒドロコルチゾン水性懸濁注射液 (25 mg/ml) の 0.2 ml を生理食塩水で 15 ml とし、その 1.0 ml (corticoid 0.334 mg) を投与した。

実験結果および考察

ACTH 投与後、副腎の V.C は急激に減少することから、短時間内に血中 V.C の変動が現われる可能性もあるので、まず予備実験として corticoid 投与後、30 分、1 時間、2 時間、3 時間における血中 V.C を測定した結果、この時間の範囲内では全体として V.C の量は減少することを認めた。しかしこれは採血の際の心臓穿刺による stress の影響とも考えられるので、さらに長時間 (6 ~ 72 時間) にわたつて血中 V.C の変動を検することとした。また投与 corticoid の量によつて血中 V.C 濃度に差があるか否かを、常用量、3 倍量、6 倍量について検した。その結果、常用量の 0.06 mg では V.C の変動はほとんど現われないがその約 3 倍量の 0.167 mg では血中 V.C は減少の一途を示すのみであつた。ついでその 2 倍量 0.334 mg 投与の予備実験を行なつてみたところ、2 日目までは血中 V.C は減少するがその後増加する現象がみられたので、これらの傾向を一応の目安として常用量の約 6 倍 (corticoid 0.334 mg) 投与で本実験を行ない、Table I に示す結果を得た。その平均変動率をグラフで表わしたものが Fig. 1 である。

Corticoid の投与によつて血中 V.C は投与後 48 時間までは著しく減少するが、その後徐々に増加しはじめ、3 ~ 4 日目には投与前よりもかえつて高い値を示す。その後多少の変動はあるが 8 日目頃平常値に復する。初期の血中 V.C の減少は心臓穿刺による stress が大きく、多量の corticoid を消費することから、投与した corticoid の作用が始まるまでは副腎で corticoid 合成が急激に増加するため血中 V.C が副腎に動員された結果とみることができる。48 時間以後になると、動物は採血に際しても大分馴れてきて、初めの頃のような stress は受けなくなる上に、投与した corticoid も吸収されその作用が徐々に強く現われてくるために corticoid 合成の必要度が減じるであろうことは十分予想される。この時期に当り血中 V.C 濃度が上昇していることは、corticoid 合成に V.C が深い関係をもつことを示しているといえよう。血中 V.C

13) 宮本貞一、他：共立薬科大学年報 10, 24 (1965).

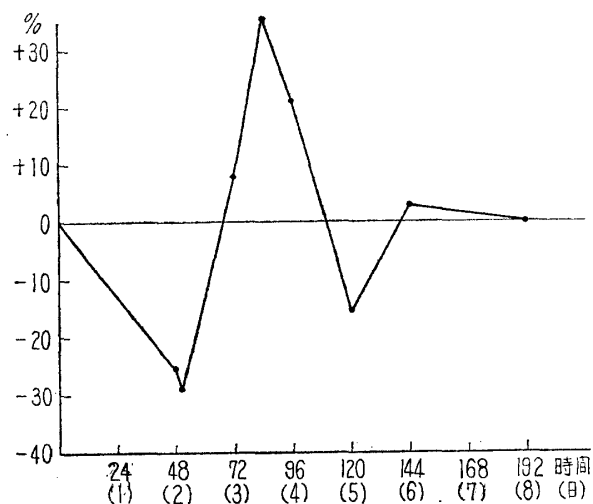


Fig. 1 Corticoid 投与による血中 V.C の平均変動率

Table I. Corticoid 投与による血中 V.C の変動
(V.C mg/dl)

| モルモット No. | 経過時間 | 投与前 | 投与後 | 差 | 変動率 (%) | 平均変動率 (%) |
|-----------|------------|------|------|-------|---------|-----------|
| 1 | 48 (2日) | 0.95 | 1.60 | +0.65 | | -26.4 |
| 2 | | 0.95 | 0.87 | -0.08 | - 8.4 | |
| 3 | | 1.11 | 0.78 | -0.33 | -29.7 | |
| 4 | | 1.13 | 0.89 | -0.24 | -21.2 | |
| 5 | | 0.95 | 0.82 | -0.13 | -13.7 | |
| 6 | | 1.12 | 0.78 | -0.34 | -30.4 | |
| 7 | | 1.36 | 0.86 | -0.50 | -47.8 | |
| 8 | | 1.53 | 1.02 | -0.51 | -33.3 | |
| 9 | 50 | 1.12 | 0.54 | -0.58 | -51.8 | -29.0 |
| 10 | | 0.95 | 0.89 | -0.06 | - 6.3 | |
| 11 | 72 (3日) | 0.65 | 0.73 | +0.08 | +12.3 | + 0.8 |
| 12 | | 1.14 | 1.06 | +0.08 | + 7.0 | |
| 13 | | 0.95 | 1.00 | +0.05 | + 5.3 | |
| 14 | | 1.12 | 0.79 | -0.33 | -29.4 | |
| 15 | | 1.06 | 0.66 | -0.40 | -37.7 | |
| 16 | | 0.95 | 1.18 | +0.23 | +24.2 | |
| 17 | | 0.61 | 1.04 | +0.43 | +70.5 | |
| 18 | | 1.12 | 1.36 | +0.24 | +21.4 | |
| 19 | | 0.75 | 0.72 | -0.03 | - 4.0 | |
| 20 | | 1.36 | 1.27 | -0.09 | - 6.6 | |
| 21 | | 1.36 | 1.18 | -0.18 | -13.2 | |
| 22 | | 1.53 | 0.88 | -0.65 | -42.5 | |
| 23 | | 1.13 | 0.84 | -0.29 | -25.7 | |

| モルモット No. | 経過時間 | 投与前 | 投与後 | 差 | 変動率 (%) | 平均変動率 (%) |
|--------------|-------------|------|------|-------|------------|--------------|
| 24 | 84 | 0.81 | 1.00 | +0.19 | +23.5 | +35.6 |
| 25 | | 0.82 | 1.20 | +0.38 | +47.6 | |
| 26 | 96 (4日) | 0.73 | 0.80 | +0.07 | +9.6 | +21.2 |
| 27 | | 1.10 | 1.30 | +0.20 | +18.6 | |
| 28 | | 0.64 | 1.24 | +0.60 | +93.6 | |
| 29 | | 0.74 | 1.08 | +0.34 | +46.0 | |
| 30 | | 1.26 | 1.42 | +0.16 | +12.7 | |
| 31 | | 1.10 | 1.04 | -0.06 | -5.5 | |
| 32 | | 1.06 | 0.88 | -0.28 | -26.4 | |
| 33 | 120 (5日) | 0.95 | 0.86 | -0.09 | -9.5 | -15.3 |
| 34 | | 1.12 | 0.74 | -0.38 | -33.9 | |
| 35 | | 1.10 | 0.95 | -0.15 | -13.6 | |
| 36 | | 1.06 | 0.80 | -0.26 | -24.5 | |
| 37 | | 1.34 | 1.10 | -0.24 | -17.6 | |
| 38 | | 0.75 | 0.70 | -0.05 | -6.6 | |
| 39 | | 0.64 | 0.69 | +0.05 | +7.8 | |
| 40 | | 1.36 | 1.03 | -0.33 | -24.3 | |
| 41 | 144 (6日) | 0.95 | 0.84 | -0.11 | -11.2 | +2.8 |
| 42 | | 0.95 | 1.11 | +0.16 | +16.8 | |
| 43 | 192 (8日) | 0.95 | 0.95 | 0 | 0 | 0 |

は4日目頃最高値を示し、その後投与 corticoid の作用の消滅とともに V.C 濃度も徐々に正常に復し、8日目頃には投与前の状態に戻る。すなわち投与 corticoid の影響は大体8日間くらい続くものと思われる。

12人の老人(平均年齢70才)に50mgのACTHを投与して血中V.Cを測定した報告¹⁴⁾によれば、投与前0.6mg%であった血中V.C濃度は、1日後0.9mg%に増加、2日目に正常値となり、3日、4日目にはそれぞれ0.5mg%、0.4mg%となつて正常値より減少している。同様のことを若人について行なつたところ、やはり1日目は増加、2日目以後減少、4日目に最も減少という傾向は変わらない。4日目以後の実験は行なわれていないので不明であるが、おそらくその後徐々に増加して正常値に復するものと想像される。また、この場合は投与によるstressは当然除かれるから、われわれの実験結果に一致している。実際stressによるV.Cの消費が相当なものであることはWoods¹⁵⁾の行なつた実験によつても窺うことができる。彼は家ネズミと野ネズミに寒冷刺激、聴覚刺激および外科的手術による刺激を与えたところ、家ネズミは副腎V.Cに低下を来したのに対し、野ネズミには全然影響がなかつたという。彼はまたcorticotropin 10 γ /kg体重の筋肉内注射は家ネズミの副腎V.Cを明らかに減少せしめ、野ネズミに同様の効果を求めるには投与量を増加せねばならなかつたということである。Gallardo¹⁶⁾

14) D. Indovina: Acta. Gerontol., 8, 196 (1958).

15) J.W. Woods: J. Physiol., 135, 390 (1957).

16) N.T.D. Gallardo: Clin. y lab.: 70, 34 (1960).

は 10 人の健康人について 25 I. U. の ACTH を注射すると、血中 V. C はやや減少したのみであつたが 10 人の外科手術を受けた人ではさらに大きな血中 V. C の低下をみたという。生体が受ける stress の大小に応じて副腎の V. C がいかに敏感に反応し、動員されるかを知ることができる。Gallardo はまたウサギの血中 V. C は 4 mg/kg の ACTH 注射後、1 時間でかなり低下、その後増加するが、8 mg 投与のときは 24 時間にわたつて正常値よりも低下が続くとしており、われわれが予備実験の際、知つたように、血中 V. C の低下については、低下せしめる薬物の投与量の影響も大きいことを念頭に置かなければならない。

以上の実験において、corticoid が体内の要求を満たすに十分であるときは血中 V. C 濃度は上昇する。逆に corticoid 不足の場合、または corticoid の生合成が急がれる場合は血中 V. C は副腎に動員されるために減少する。V. C と corticoid とは常に密接な関連を保ちつつ生体内で変動していることを想像し得る。また同時に stress によつて副腎の V. C および corticoid が多量に消費されることもあわせて知ることができる。

本研究に当り実験に協力された仲宗根絃子、三浦まり子および永田穂波の諸嬢に感謝申し上げます。