

甲状腺機能亢進症におけるカテコールアミン代謝に関する研究

第二編 バセドウ氏病のカテコールアミン代謝に及ぼす抗甲状腺剤、外科的治療並びにレセルピンの影響

昭和39年10月23日 受付

信州大学医学部丸田外科教室
篠原光男

Studies on Catecholamin Metabolism in Patients with Hyperthyroidism

Part II. Effects of antithyroid drug, Reserpine and subtotal thyroidectomy on urinary catecholamine and VMA in patients with hyperthyroidism

Mitsuo Shinohara

Prof. Maruta's surgical clinic, Shinshu University

緒言

著者は第一編において、バセドウ氏病においては血漿 NA 量は正常であるが、血漿 A 量は増加し、一方尿中 NA 量並びに A 量はともに増加していると報告した。ただし尿中 VMA の排泄量は正常であることから、本症においては CA 分泌の亢進並びにその代謝異常があると述べた。

本編においてはバセドウ氏病における尿中 A, NA 並びに VMA 量に及ぼす抗甲状腺剤並びに外科的治療の影響を検討し、更に甲状腺機能亢進症状の緩解に効果があり、かつ CA 代謝と密接な関係を有すると考えられている Reserpine の影響についても検討を加えた。

研究材料及び方法

研究材料は丸田^①の分類によるバセドウ氏病であつて、対照には単純性結節性甲状腺腫を用いた。尿の採取法並びに CA, VMA の測定法は第一編で述べたと同一の方法によつた。

抗甲状腺剤の影響を検討するためにバセドウ氏病に手術前処置として Mercazole (Mercaptoimidazole 製剤) 1 日量 30 ~ 50mg を 4 ~ 8 週間投与し、甲状腺機能亢進症状の軽快した時期に尿中 A, NA 並びに VMA を測定した。

外科的治療の影響を検討するために甲状腺腫面全切除後 3 週以上経過し、手術の影響の消失した時期に尿中 A, NA 並びに VMA 量を測定した。

Reserpine の影響を検討するために対照例並びに未治療のバセドウ氏病に Reserpine 1 日量 0.3 ~ 0.5mg

を 1 週間経口投与し、投与前から投与後 1 週間にわたり経日的に蓄尿して尿中 A, NA 並びに VMA 量を測定した。

研究成績

I 抗甲状腺剤の影響

抗甲状腺剤投与後における尿中 A 量は表 1, 図 1 に示す如く 2.5 ~ 15.6r/24hrs, 平均 6.9 ± 3.48r/24hrs, 尿中 NA 量は 3.5 ~ 22.2r/24hrs, 平均 12.1 ± 6.00r/24hrs でともに正常値に接近し、尿中 VMA 量は 2.2 ~ 6.1mg/24hrs, 平均 3.6 ± 1.07mg/24hrs で正常値を示している。尿中 VMA 量対尿中 CA 量比は 70.7 ~ 388.9 : 1, 平均 219.4 : 1 で正常値より僅かに低下している。

II 外科的治療の影響

外科的治療後の尿中量 A は表 2, 図 2 に示す如く、1.9 ~ 91.7r/24hrs, 平均 5.4 ± 2.27r/24hrs, 尿中 NA 量は 3.1 ~ 12.0r/24hrs, 平均 6.3 ± 3.93r/24hrs でともに正常値を示し、尿中 VMA 量は 1.4 ~ 4.6mg/24hrs, 平均 2.6 ± 0.88mg/24hrs であつて抗甲状腺剤投与後の値よりも減少して正常低値を示している。尿中 VMA 量対尿中 CA 量比は 159.2 ~ 333.3 : 1, 平均 239.5 : 1 でほぼ正常値である。

III Reserpine の影響

対照例に Reserpine を経口投与し、尿中 CA 量並びに尿中 VMA 量を 1 週間経日的に測定した結果、表 3 に示す如く、投与 1 週後の尿中 CA 量及び尿中 VMA 量は投与前と比較して明らかな変動はない。

バセドウ氏病に Reserpine を経口投与し、尿中

表1 バセドウ氏病の抗甲状腺剤投与後における尿中A, NA, VMA量並びに尿中VMA量中尿中CA量比

	症 例	年令	性	A γ /24hrs	NA γ /24hrs	VMA mg/24hrs	VMA/CA
1	駒 込	19	♀	2.5	6.5	3.5	388.9
2	宮 坂	17	♀	4.0	9.6	3.5	257.4
3	西 村	21	♀	4.6	6.7	3.0	265.5
4	西	24	♀	5.7	16.5	2.2	99.1
5	増 田	29	♂	5.8	22.2	6.1	217.9
6	馬 場	19	♀	5.9	9.5	2.7	175.3
7	飯 田	44	♂	7.2	14.8	4.5	204.5
8	有 賀	48	♂	8.6	10.9	4.1	210.3
9	吉 川	21	♀	9.3	3.5	3.9	304.7
10	坂 巻	37	♀	15.6	21.2	2.6	70.7
平 均				6.9	12.1	3.6	219.4
標 準 偏 差				±3.48	±6.00	±1.07	

表2 バセドウ氏の外科的治療後における尿中A, NA, VMA量並びに尿中VMA量対中CA量比

	症 例	年令	性	A γ /24hrs	NA γ /24hrs	VMA mg/24hrs	VMA/CA
1	西 村	21	♀	1.9	3.6	1.8	327.3
2	馬 場	19	♀	4.1	3.2	1.4	194.5
3	西	24	♀	4.2	6.5	2.2	205.7
4	飯 田	44	♂	6.3	3.1	3.1	333.3
5	吉 川	21	♀	6.5	9.2	2.5	159.2
6	坂 巻	37	♀	9.1	12.0	4.6	217.0
平 均				5.4	6.3	2.6	239.5
標 準 偏 差				± 2.27	± 3.93	± 0.88	

図1 バセドウ氏病の尿中カテコールアミン並びにVMA量
—メルカゾール治療後—

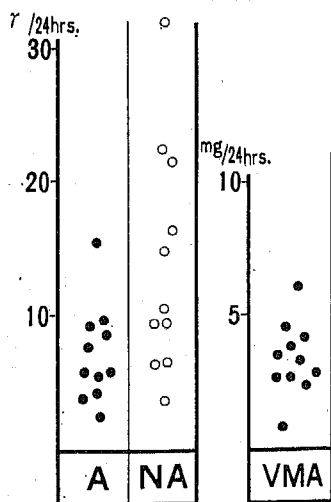


図2 バセドウ氏病の尿中カテコールアミン並びにVMA量 —外科的治療後—

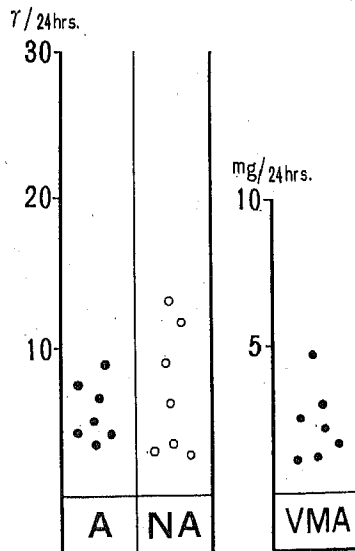


表 3 対照例の Reserpine 投与による尿中 CA 量及び尿中 VMA 量の変動

	症 例	年 令	性	Ar/ 24hrs		NAr/ 24hrs		VMA mg/24hrs	
				投与 前	投1 週 与後	投与 前	投1 週 与後	投与 前	投1 週 与後
1	丸山	65	♀	2.3	2.0	3.0	3.0	5.4	2.7
2	井出	20	♀	2.5	3.2	3.4	4.0	2.6	3.1
3	久保田	58	♀	2.5	2.5	2.8	8.7	4.1	4.1
4	浮山	50	♀	3.5	5.4	8.8	4.2	8.0	1.0
5	宮坂	46	♀	5.6	4.9	6.8	3.3	2.5	0.5
6	小松	22	♀	7.8	2.7	14.3	7.9	2.9	2.5
7	北原	54	♀	8.9	5.8	18.3	9.5	3.8	3.5
平 均				4.7	4.7	8.2	8.2	4.2	2.5

表 4 パセドウ氏病の Reserpine 投与による尿中 CA 量の変動

	症 例	年 令	性	A r/24hrs		NA r/24hrs	
				投与 前	投与 後	投与 前	投与 後
1	栗山	46	♀	28.4	14.0	—	—
2	田ノ下	36	♂	26.1	24.1	3.9	4.3
3	山 口	40	♀	20.9	9.3	28.8	10.3
4	中 沢	26	♀	20.7	8.4	8.5	12.4
5	有 賀	48	♂	19.8	8.0	23.1	21.8
6	坂 卷	37	♀	19.2	6.8	4.1	11.7
7	駒 込	19	♀	14.7	7.2	31.2	11.5
8	飯 田	44	♂	13.9	6.0	6.6	10.0
9	増 田	29	♂	13.2	13.0	12.9	22.5
10	馬 場	19	♀	13.0	5.4	6.3	9.1
11	佐々木	23	♀	10.5	8.5	13.6	3.8
12	内 山	20	♀	10.1	2.8	7.5	1.8
13	宮 下	19	♀	10.0	2.9	17.0	6.5
14	吉 川	21	♀	9.0	2.5	12.0	8.2
15	宮 坂	17	♀	8.3	4.4	16.6	10.6
16	西 村	21	♀	7.2	6.2	18.4	9.9
17	江 本	28	♀	6.5	5.6	4.3	10.4
平 均				14.8	7.9	13.4	10.5
標 準 偏 差				±6.42	±5.25	±8.34	±5.99

CA 量並びに尿中 VMA 量を 1 週間経日的に測定した結果、表 4、図 3、4 に示す如く、尿中 A 量は投与後 24~48 時間頃に全例において一時的に増加するが、以後次第に減少し、1 週後には投与前の値に較べて明らかに低い値を示す。尿中 NA 量も同様に Reserpine 投与後 24~48 時間頃に一時的に増加するが、以後減少し、1 週後には投与前の値と同等となる。しかしなが

図 3 パセドウ氏病の Reserpine 投与による尿中 A の変動

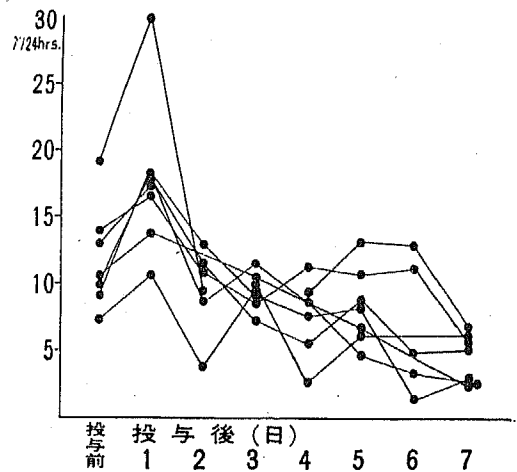


図 4 パセドウ氏病の Reserpine 投与による尿中 NA の変動

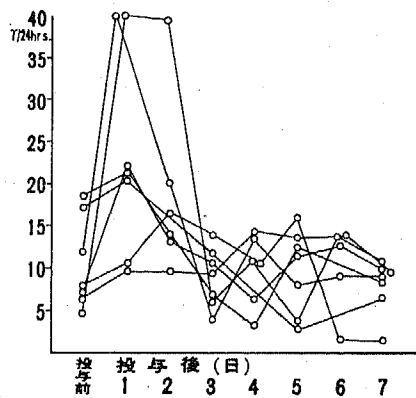
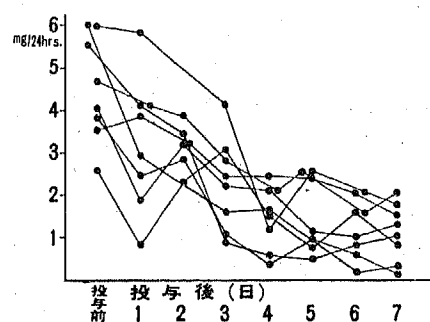


図 5 パセドウ氏病の Reserpine 投与による尿中 VMA 量の変動



ら尿中 VMA 量は図 5、表 5 に示す如く、投与後増加することなく 24 時間目より次第に減少し、投与 1 週後には著明に減少して正常低値ないし低値を示す。

表5 パセドウ氏病の Reserpine 投与による尿中VMA量の変動

				VMA mg/24hrs	
症例	年齢	性	投与前	投与後	
1	西	24	♀	1.4	0.9
2	江本	28	♀	2.4	1.5
3	飯田	44	♂	2.4	0.2
4	宮下	19	♀	3.3	0.3
5	吉川	21	♀	4.0	1.3
6	佐々木	23	♀	4.2	1.3
7	坂巻	37	♀	4.3	1.5
8	有賀	48	♂	4.5	2.6
9	内山	20	♀	4.5	2.1
10	柄木	28	♂	4.8	3.0
11	田ノ下	36	♂	4.9	3.5
12	宮坂	17	♀	5.7	4.8
13	西村	21	♀	5.7	2.1
14	馬場	19	♀	5.7	1.1
15	駒込	19	♀	6.0	2.2
16	増田	29	♂	6.3	1.9
17	中沢	26	♀	8.0	2.4
18	栗山	46	♀	8.4	4.4
平均				4.8	2.1
標準偏差				± 1.73	± 1.26

表6 パセドウ氏病の Reserpine 投与による尿中VMA量対尿中CA量比

症例	年齢	性	VMA/CA	
1	飯田	44	♂	13.1
2	宮下	19	♀	37.2
3	増田	29	♂	53.7
4	馬場	19	♀	75.9
5	有賀	48	♂	79.3
6	江本	28	♀	93.8
7	佐々木	23	♀	105.7
8	中沢	26	♀	115.3
9	駒込	19	♀	117.6
10	吉川	21	♀	122.4
11	田ノ下	36	♂	123.2
12	西村	21	♀	130.4
13	宮坂	17	♀	320.0
14	坂巻	37	♀	367.6
15	内山	20	♀	447.8
平均			146.9	

Reserpine 投与前と投与1週後における尿中 CA

量並びに尿中 VMA 量について推計学的に検討してみると、表4に示す如く、尿中A量は投与前平均14.8±6.42r/24hrs、投与1週後平均7.9±5.25r/24hrsで両者の間には推計学的に t=3.852, P<0.001 で有意の差が見られるので、パセドウ氏病における尿中A量は Reserpine 投与によつて有意の減少を示すことがわかる。尿中 NA 量は投与前13.4±8.34r/24hrs、投与1週後平均10.5±5.99r/24hrsで、両者の間には t=1.095, p=0.3~0.2 で有意の差がない。尿中 VM A量は、表5の如く、投与前平均4.8±1.73mg/24hrs、投与1週後平均2.1±1.26mg/24hrsで推計学的に t=5.619, P<0.001 で有意の減少を示している。

またパセドウ氏病の Reserpine 投与による尿中 VMA量対尿中 CA 量比は、平均146.9:1 (表6)であつて、Reserpine 投与前の値128.9:1に比較して明白な差異はなく、いずれも正常値300.5:1より低値を示している。

考 按

甲状腺機能亢進症の種々の症状は抗甲状腺剤の投与により改善することは周知の事で、交感神経機能亢進症状も同時に改善されるが、このような症状の改善とCAの代謝について検討した報告は意外に少ない。本症における尿中CA量は多くの場合正常人に比較して増加しており、かつ内科的並びに外科的治療により症状が軽快すると共に減少して正常値に復することが報告され^{②③④}、この際辻等^⑤は治療前高値を示したもののほど著明な減少を示すとのべている。

著者は第一編において甲状腺機能亢進症における血漿A量並びに尿中A、NA量は推計学的に有意の差を以つて増加しているのに対して、尿中VMA量はほぼ正常であることを述べたが、本編においては手術前処置として投与した抗甲状腺剤によつて甲状腺中毒症状改善するとともに尿中A、NA量も次第に減少してほぼ正常値となることを認めた。更に本症の外科的治療後、甲状腺中毒症状が全く消失した時期には尿中A及びNA量はともに正常値となつた。また抗甲状腺剤投与後並びに外科的治療後の尿中VMAを測定し、尿中VMA量対尿中CA量比を求めてみると、未治療のパセドウ氏病では、第一編で述べた如く、129:1であるが、抗甲状腺剤投与後には219:1と上昇し、外科的治療後にはさらに上昇して240:1となつて、甲状腺中毒症状の改善とともに漸次対照例の値301:1に近づくことが認められた。すなわちパセドウ氏病におけるCA分泌の亢進並びにその代謝異常は症状の軽快とともに正常化するものと考えられる。

近年、種々の薬剤殊に自律神経機能に関係ある薬剤

が甲状腺機能亢進症に投与されるようになったが、*Rauwolfia serpentina* の単一アルカロイドである Reserpine は副腎髄質の CA 量を減少せしめるのみならず^{⑥⑧}、血中、心臓、脳、交感神経節、末梢臓器組織、血管壁薬の CA 量を減少させる作用もあると報告されている^{⑦⑧⑨⑩⑪}。

Reserpine を甲状腺機能亢進症に使用して有効であつたという報告は多いが^{⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱}、その作用機序についてはなお詳らかでない。Reserpine が甲状腺機能を直接低下させると主張する学者の中には、血中 PBI の低下を認めるもの^⑭、或いは Thyroglobuline 生合成の抑制を認めるもの^⑱等がある。また Stern et al^⑲は Reserpine は視床下部下垂体系を介して TSH の分泌を抑制すると推測し、Egdahl 等^⑳は Reserpine は副腎皮質ホルモンの分泌を亢進させ二次的に甲状腺中毒症状を改善させるとのべている。しかしながら一方 Reserpine は甲状腺機能亢進症における交感神経機能亢進にもとづく症状を軽快させるが、甲状腺機能には直接の影響を与えないと主張するものも多い^{⑫⑬⑭⑮⑰}。丸田等^{㉑㉒}は Reserpine は甲状腺機能亢進症の PBI を低下させる作用はないと述べている。たとえ Reserpine が甲状腺機能に対して影響を与えないとしても、その CA 分泌に対しては明らかに影響を与えるものゝ如くで、教室の島田^㉓は実験的甲状腺機能亢進症のラットにおいて Reserpine を投与すると副腎髄質の CA が減少すると報告し、教室の中多^㉔は Reserpine は甲状腺機能亢進症の自律神経失調症状を著明に改善し、尿中 CA 量、殊に覚醒時の尿中 A 量を減少させると報告している。著者はバセドウ氏病における尿中 CA 量が Reserpine 投与によつて如何なる影響をうけるか、また CA の終末代謝産物である VMA の尿中排泄量が如何なる影響をうけるかを検討して、CA 代謝に及ぼす Reserpine の影響を追求した。すなわち対照例の尿中 A、NA、VMA 量には Reserpine 投与による影響がほとんど見られないのに反して、バセドウ氏病における尿中 A 量並びに NA 量は Reserpine 投与後 24~48 時間でもとに一時的増加し、以後経日的に減少した。一方尿中 VMA 量は Reserpine 投与により一時的な増加を示すことなく減少の一途を辿つた。これらの事実より、Reserpine はバセドウ氏病の組織に蓄積せる CA を一時的に放出させるが、CA の代謝障害があるので CA はそのまま尿中に排泄され、したがつて尿中 CA 量は一時的に増加するが、VMA 量は増加しないものと考えられる。さらに Reserpine の投与を続けると、1 週後には尿中 A 量は投与前の値より

も減少し、NA 量は投与前の値にまで減少したが、尿中 VMA 量対尿中 CA 量の比は、依然として低下していることから、Reserpine はバセドウ氏病における CA の分泌、とくに A 分泌を低下させる作用はあるが CA 代謝を正常化する作用はないものと解される。

結 論

I バセドウ氏病において増加している尿中 CA 量は抗甲状腺剤の投与により減少してほぼ正常値に近づき、又尿中 VMA 量対尿中 CA 量比も正常値に近づく。

II バセドウ氏病の外科的治療後には尿中 CA 量は正常値となり、尿中 VMA 量対尿中 CA 量比もほぼ正常値を示す。

III Reserpine 投与によりバセドウ氏病の尿中 CA 量は一時的に増加するが、以後減少し、投与 1 週後においては尿中 A 量は投与前の値よりむしろ減少し、尿中 NA 量は投与前の値に復する。又尿中 VMA 量は一時的増加を示すことなく次第に減少する。

IV すなわちバセドウ氏病においてはその病状の軽快するとともに CA 分泌の亢進並びにその代謝異常は正常に復帰する。又 Reserpine はバセドウ氏病における組織の脱 CA 作用を有するとともに CA 分泌、とくに A 分泌を抑制する作用があるものと推測されるが、CA 代謝を正常化する作用はないものと考えられる。

本論文の要旨は第 37 回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- ①丸田；日外会誌，40：881，昭.14 ②田坂等；
総合臨床，6：9，32，1957 ③辻等；日内分泌誌，
40：6，523，1964 ④中多；信州医誌，8：6，
1115，昭.34 ⑤Holzbauer & Vogt；J. Neuro-
chem.，1：8，1956 ⑥Kroneberg et al；Arch.
exper. Path. u Pharmacol.，231：349，1957
⑦Bürger；Arch. exper. Path. u Pharmacol.，u
230：489，1957 ⑧Bartler et al；Naturwiss-
enschaften，43：521，1956 ⑨Burn et al；
Brit. Med. J.，5076，1958 ⑩Muschohl et al；
Brit. J. Pharmacol.，12：532，1957
⑪Muschohl et al；Arch. exper. Path. u Phar-
macol.，240：234，1960 ⑫Vanotti；Schw.
med. Wschr.，(supple 14) 60：412，1957
⑬Canary et al；N. England J. M.，257：435，
1957 ⑭Saarenmaa；Acta Chir. scand.，112：
199，1957 ⑮Newman et al；J. Clin. Endo-
crinol. & Metab.，18：11，1296，1958

⑯Stern et al; Schw. med. Wschr., 16: 415, 1956
 ⑰Waldstein et al; Ann. int. Med., 52: 3, 626, 1962
 ⑱Egdahl et al; Science, 123: 418, 1956
 ⑲Pokorny et al; Growth, 21: 89, 1957
 ⑳丸田, 志田; 綜合臨床, 7: 769, 昭.33
 ㉑丸田, 志田; 手術, 12: 746, 昭.33
 ㉒島田; 信州医誌, 8: 7, 1373, 昭.34
 ㉓中多; 信州医誌, 8: 6, 1121, 昭.34

ABSTRACT

Following the administration of antithyroid drug (Mercazole) urinary catecholamine level of hyperthyroidism showed a decrease and the ratio of urinary VMA and urinary catecholamine showed an elevation. Furthermore, after the performance of subtotal thyroidectomy, urinary catecholamine level was decreased to normal level and the ratio of urinary VMA and Urinary catecholamine of hyperthyroidism was elevated to normal.

In conclusion, it is likely that antithyroid drug administered as preoperative prepara-

tion improves catecholamine metabolism of hyperthyroidism to some extent and subsequent surgical procedure completely improves catecholamine metabolism.

Concerning the effect of Reserpine on catecholamine metabolism of hyperthyroidism, urinary catecholamine level of hyperthyroidism was increased 24 to 48 hours after the administration of Reserpine and after that it was gradually decreased to subnormal level. On the other hand, urinary VMA level of hyperthyroidism was decreased immediately after the administration of Reserpine. Also, the ratio of urinary VMA and urinary catecholamine of hyperthyroidism was not improved after the administration of Reserpine. Therefore, it appears that reserpine produces a release of tissue catecholamines in patients with hyperthyroidism, however, it has no action to improve catecholamine metabolism.