

甲状腺機能亢進症に於る交感神経 - 副腎髓質機能に関する研究

第1編 甲状腺機能亢進症に於るカテコールアミンについて

昭和34年5月25日 受付

信州大学医学部 丸田 外科教室
中 多 巽

Studies on the function of the sympathicoadrenal system in hyperthyroidism

Part 1. On catechol amines in hyperthyroidism

Tatsumi Nakata

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. K. Maruta)

緒 言

自律神経系の化学的伝達物質については主として Acetylcholine を中心とした神経体液説が古くから唱えられてきたが、その後 Barger & Dale^①, Cannon & Rosenthal^②, Bacq^③, Gaddum & Goodwin^④, Euler^{⑤⑥}等の研究により著しい発展をとげ、交感神経伝達物質としてはノルアドレナリン（以下NAとする）が主役を演ずることが明らかにされ、NAは副腎髓質ホルモンであるアドレナリン（以下Aとする）と並んでカテコールアミンと総称され、自律神経及び内分泌系の機能調節に重要なホルモンとされている。最近 Euler^⑦は内部環境を維持する Homeostatic Reflex には NA が働き、Aは Alarm Reaction に際して作用するという二元的見解を主張している。

一方甲状腺機能亢進症の症状と自律神経機能とは密接な関係にあることは古くから認められて来たが、その血中A量については過剰説と減少説があつて、未だ一定の見解はない。余は甲状腺機能亢進症について血漿並びに尿中カテコールアミンを測定し、興味ある成績を得たので報告する。

実験方法

測定方法

血漿カテコールアミン値の測定についてはLund氏法^⑧を改良して用いた。即ち原法に於てはアルミナによるカテコールアミンの吸着は pH 8.4 で行つているが、メルク製アルミナを用いる場合には pH 6.5 前後で最高の吸着を示し、またカテコールアミンのクロム転化に要する二酸化マンガンの量は原法では200mgを用いているが、10mgを用いる方が成績が良好であることを認めたので、この点を改良した。その他Aと

NAの分離方法についても二、三の改良を加えた。余の改良した方法により回収率は80%以上に達した^⑨。

尿中カテコールアミンの測定については Euler & Orwen氏法^⑩により蓄尿し、その50.0ccをpH 1.5~2.0にして沸騰水中で20分間加熱し、結合型カテコールアミンを加水分解して遊離型とし、以後血漿カテコールアミンの測定法と同様の方法によつて定量した。

実験材料

被検者の体位によつてカテコールアミン分泌が影響を受けるとされているので^⑪、採血はすべて臥床中に行つた。採血時期として早朝覚醒時は覚醒直後から30分以内に、覚醒時は少くとも1時間以上安静に臥床した午後2時に、睡眠時は午前2時の熟睡中に肘静脈から約30cc採血し、予め準備したFluride thiosulfate 溶液 (NaF 2.0g+Na₂S₂O₃ 3.0g+蒸溜水 100.0cc) 10.0ccに加えて遠心し、血漿をとつてその量を計量して実験材料とした。

尿については予め濃塩酸を24時間尿の場合には6.0cc、覚醒時尿の場合には4.0cc、睡眠時尿の場合に2.0ccを取り、これに水を加えて全量10.0ccとして蓄尿瓶に加えておき、蓄尿の総尿量を計量し、その中の50.0ccを実験材料として用いた

実験成績

I. 血漿カテコールアミン値

A. 早朝覚醒時の血漿カテコールアミン値

1. 対照例

健康人5例について測定するに第1表の如く、血漿A値は1.1~5.6 μ g/l. 平均3.2 μ g/lで、血漿NAは全例に検出されなかつた。

2. 甲状腺機能亢進症

未治療の甲状腺機能亢進症6例について測定するに第2表の如く、血漿A値は1.5~11.9 $\mu\text{g/l}$ 、平均4.9 $\mu\text{g/l}$ で、血漿NAは6例中1例にのみ検出された。即ち甲状腺機能亢進症の血漿A値は1例を除いては対照例との間に特に差を見出しがたい。血漿NA値についても同様である。

B. 覚醒時並びに睡眠時の血漿カテコールアミン値

1. 対照例

健康人5例について測定した成績は第3表の如く、覚醒時の血漿A値は2.2~6.7 $\mu\text{g/l}$ 、平均4.6 $\mu\text{g/l}$ で、血漿NAは全例に検出されず、また睡眠時に於ては血漿A、血漿NA共に全例に検出されなかつた。

第2表 早朝覚醒時の血漿カテコールアミン値
甲状腺機能亢進症

	性	年令	診 断	A $\mu\text{g/l}$	NA $\mu\text{g/l}$	
1	三 村	♀	29	甲状腺中毒症	1.5	0
2	大 石	♀	26	バセドウ氏病	2.0	0
3	吉 原	♀	59	甲状腺中毒症	3.3	0
4	青 木	♀	20	バセドウ氏病	4.4	4.1
5	平 林	♀	32	甲状腺中毒症	6.1	0
6	小 林	♀	28	バセドウ氏病	11.9	0
平 均				4.9		

第3表 覚醒時並びに睡眠時の血漿カテコールアミン値

第1表 早朝覚醒時の血漿カテコールアミン値
対照例

	性	年令	A $\mu\text{g/l}$	NA $\mu\text{g/l}$	
1	中 多	♂	36	1.1	0
2	高 山	♀	38	1.2	0
3	高 橋	♀	26	3.8	0
4	吉 沢	♀	23	4.5	0
5	本 田	♀	32	5.6	0
平 均			3.2	0	

対照例

		覚 醒 時		睡 眠 時			
	性	年令	A $\mu\text{g/l}$	NA $\mu\text{g/l}$	A $\mu\text{g/l}$	NA $\mu\text{g/l}$	
1	宮 原	♀	32	2.2	0	0	0
2	佐 藤	♂	28	3.5	0	0	0
3	林	♂	47	4.5	0	0	0
4	大 石	♂	26	6.4	0	0	0
5	松 本	♂	25	6.7	0	0	0
平 均			4.6	0	0	0	

第4表 覚醒時並びに睡眠時の血漿カテコールアミン値
甲状腺機能亢進症

				覚 醒 時		睡 眠 時		
	性	年令	診 断	A $\mu\text{g/l}$	NA $\mu\text{g/l}$	A $\mu\text{g/l}$	NA $\mu\text{g/l}$	
1	山 之 井	♂	46	バセドウ氏病	3.0	5.5	0	0
2	原	♂	50	バセドウ氏病	3.6	0	0	0
3	小 林	♀	45	バセドウ氏病	3.7	0	2.1	0
4	富 田	♀	28	バセドウ氏病	5.2	0	0	0
5	小 林	♀	28	バセドウ氏病	5.7	0	0	0
6	辻	♀	28	バセドウ氏病	6.5	0	3.1	0
7	市 川	♀	20	甲状腺中毒症	7.1	0	1.9	0
8	青 沼	♀	20	バセドウ氏病	7.9	0	0	0
9	田 島	♀	25	甲状腺中毒症	8.0	0	1.5	0
10	林	♀	25	バセドウ氏病	8.7	0	0	0
11	原 田	♀	28	バセドウ氏病	11.8	0	0	0
12	中 村	♀	27	バセドウ氏病	12.1	0	3.7	0
13	飯 田	♀	30	バセドウ氏病	13.1	0	2.5	0
14	浜	♀	20	甲状腺中毒症	13.2	10.5	8.8	0
15	今 井	♀	38	バセドウ氏病	15.6	0	0	0
平 均				8.3			0	

第 5 表 甲状腺機能亢進症の治癒後の血漿カテコールアミン値

	性	年齢	診 断	覚 醒 時		睡 眠 時	
				A	NA	A	NA
				$\mu\text{g/l}$	$\mu\text{g/l}$	$\mu\text{g/l}$	$\mu\text{g/l}$
1 林	♀	25	バセドウ氏病	2.3	0	0	0
2 田 島	♀	25	甲状腺中毒症	2.7	0	0	0
3 小 林	♀	45	バセドウ氏病	2.8	0	0	0
4 中 村	♀	27	バセドウ氏病	2.9	0	0	0
5 小 林	♀	28	バセドウ氏病	4.5	0	0	0
6 辻	♀	28	バセドウ氏病	5.7	0	0	0
			平 均	3.5	0	0	0

第 6 表 24時間尿中のカテコールアミン排泄量
対 照 例

	性	年齢	A	NA
			μg	μg
1 高 山	♀	38	6.2	9.4
2 本 田	♀	32	7.6	0
3 小 牧	♀	39	8.9	13.5
4 吉 沢	♀	23	10.6	0
5 新 倉	♀	48	10.7	0.3
6 林	♂	47	10.9	0
7 小 口	♀	48	14.1	3.5
		平 均	9.9	

2. 甲状腺機能亢進症

未治療の甲状腺機能亢進症15例について測定するに第4表の如く、覚醒時の血漿A値は3.0~15.6 $\mu\text{g/l}$ 、平均8.3 $\mu\text{g/l}$ で、血漿NA値は15例中2例にのみ検出された。睡眠時の血漿A値は7例にのみ検出され、その値は1.5~8.8 $\mu\text{g/l}$ であった。睡眠時の血漿NAは全例に検出されなかつた。

C. 甲状腺機能亢進症の治癒後の血漿カテコールアミン値

第5表の如く覚醒時の血漿A値は2.3~5.7 $\mu\text{g/l}$ 、平均3.5 $\mu\text{g/l}$ で、血漿NAは全例に検出されなかつた。又睡眠時に於ては、血漿A、血漿NAは全例に検出されなかつた。

II. 尿中カテコールアミン排泄量

A. 24時間尿中のカテコールアミン排泄量

1. 対 照 例

健康人7例について測定した成績は第6表の如く、尿中A排泄量は6.2~14.1 μg 、平均9.9 μg で、尿中NA排泄量は0~13.5 μg であった。

第 7 表 42時間尿中のカテコールアミン排泄量
甲状腺機能亢進症

	性	年齢	診 断	A	NA
				μg	μg
1 三 村	♀	29	甲状腺中毒症	10.7	19.8
2 山之井	♂	49	バセドウ氏病	17.0	15.4
3 青 木	♀	20	バセドウ氏病	18.1	4.7
4 田 中	♀	48	バセドウ氏病	18.3	0
5 小 林	♀	28	バセドウ氏病	20.5	19.3
6 吉 原	♀	57	甲状腺中毒症	20.9	20.6
7 辻	♀	28	バセドウ氏病	22.4	9.3
8 飯 田	♀	30	バセドウ氏病	22.5	119.0
9 小 林	♀	45	バセドウ氏病	32.3	71.5
10 林	♀	25	バセドウ氏病	39.0	0
11 伊井島	♂	44	バセドウ氏病	49.4	62.2
12 原	♂	51	バセドウ氏病	58.6	0
		平 均		27.4	

2. 甲状腺機能亢進症

未治療の甲状腺機能亢進症12例について測定した成績は第7表の如く、尿中A排泄量は10.7~58.6 μg 、平均27.4 μg で、12例中11例は対照例に比較して増加し、尿中NA排泄量は0~119.0 μg でかなりの変動が見られ、12例中7例は対照例に比較して増加している。

B. 覚醒時並びに睡眠時の尿中カテコールアミン排泄量

1. 対 照 例

健康人5例について測定した成績は第8表の如く、覚醒時の尿中A排泄量は2.3~7.5 μg 、平均5.3 μg で、尿中NA排泄量は4.9~18.0 μg 、平均9.2 μg である。睡眠時の尿中A排泄量は0.9~4.4 μg 、平均3.0

μgで、NAは2例に検出されたのみである。

2. 甲状腺機能亢進症

未治療の甲状腺機能亢進症7例について測定した成績は第9表の如く、覚醒時の尿中A排泄量は15.1~44.8μg、平均26.2μgで、NAは3例に検出されたのみである。睡眠時の尿中A排泄量は4.7~29.9μg、

第8表 覚醒時並びに睡眠時の尿中カテコールアミン排泄量

				対 照 例		覚 醒 時		睡 眠 時	
	性	年令		A	NA	A	NA	A	NA
				μg	μg	μg	μg	μg	μg
1	伝田	♀	33	2.3	4.9	0.9	0		
2	青木	♂	52	3.8	5.1	3.3	0		
3	武井	♀	34	5.8	11.0	4.4	0		
4	岩下	♀	38	7.3	11.8	3.8	6.0		
5	古畑	♀	26	7.5	6.8	3.7	4.0		
平均				5.3	9.2	3.0			

平均11.8μgで、NAは3例に検出されたのみである。

C. 甲状腺機能亢進症の治療後の尿中カテコールアミン排泄量

第10表の如く、覚醒時の尿中A排泄量は4.8~13.7μg、平均8.5μgで、NAは2例にのみ検出された。又睡眠時の尿中A排泄量は1.5~4.7μg、平均2.9μgで、NAは1例に検出されたのみである。

考 按

従来一般に甲状腺機能亢進症は交感神経緊張状態にあると考えられ、その血中A値に関しては、Kraus & Friedenthal¹⁹, Frankel²⁰, Bröking, Trendelenburg²¹, 西川²², 今泉²³²⁴, 土生²⁵等の如く過剰説を唱えるものが多い。今泉²³²⁴はバセドウ氏病に於ては副腎髄質のA生産は必ずしも増加していないが、ThyroxineがAを不活性化するAmine oxidaseの作用を抑制する結果、血中のAが蓄積されて過剰になると考えており、土生²⁵によればThyroxineはAdrenaloneよりAdrenalineへの還元反応を営む

第9表 覚醒時並びに睡眠時の尿中カテコールアミン排泄量 甲状腺機能亢進症

				覚 醒 時		睡 眠 時	
	性	年令	診 断	A	NA	A	NA
				μg	μg	μg	μg
1	富田	♀	28	15.1	0	4.7	9.3
2	原田	♀	28	16.3	22.5	8.9	10.1
3	浜	♀	20	22.1	33.3	10.5	9.9
4	田島	♀	25	24.4	58.1	11.7	0
5	青沼	♀	20	25.2	0	7.7	0
6	今井	♀	38	35.2	0	29.9	0
7	中村	♀	27	44.8	0	9.3	0
平均				26.2		11.8	

第10表 甲状腺機能亢進症の治療後の尿中カテコールアミン排泄量

				覚 醒 時		睡 眠 時	
	性	年令	診 断	A	NA	A	NA
				μg	μg	μg	μg
1	田島	♀	25	4.8	0	2.5	0
2	浜	♀	20	5.8	0	3.0	0
3	今井	♀	38	7.7	0.4	1.9	0
4	中村	♀	27	8.2	7.9	4.7	7.5
5	富田	♀	28	11.0	0	1.5	0
6	青沼	♀	20	13.7	0	3.9	0
平均				8.5		2.9	

アドレナリン脱水酵素の活性を増強すると云う。Spinks & Burn²⁶⁾は甲状腺銅畜動物に於ては血中並びに肝臓中の Amine oxidase 活性が減弱することを観察し、暗に血中A値の増加を示唆している。又教室の島田²⁷⁾は甲状腺未授与ラットの副腎髄質の組織化学的及び細胞学的検索を行い、甲状腺未を授与すると髄質内のA量は次第に増加するが、動物が疲憊状態に陥ると減少し、他方NA量は最初より減少の一途を辿ることを観察した。

しかしながら Gottlieb²⁸⁾, Stewart²⁹⁾, Gley³⁰⁾, Rogoff³¹⁾, 辻²⁷⁾,³²⁾,³³⁾等の如く血中A値の減少説を唱える学者もあり、教室の徐³⁴⁾,³⁵⁾は血球ヨード酸値を以つて血中A量を推測し得るものとすれば、甲状腺機能亢進症の血中A量は減少しているであろうと述べ、宮崎³⁶⁾,³⁷⁾も線維溶解現象に関する実験より甲状腺機能亢進症の血中A量の減少を推測せしめる成績を得ている。以上の如く甲状腺機能亢進症の血中A値に就ては種々の見解があるが、これは従来血中Aの定量法には確実なものではなく、且つ甲状腺機能亢進症の血中A値は著しく変動しやすいため、採血時の患者の状態によつて種々の値を示すことによるものと考えられる。

カテコールアミンの定量法は、生物学的測定法と化学的測定法とに大別されるが、最近では化学的定量法、特に蛍光法³⁸⁾が広く用いられている。余のLund氏法を改良した方法によれば、早朝覚醒時の甲状腺機能亢進症の血漿カテコールアミン値は対照例との間に差違を見出しがたい。これは血漿カテコールアミン、ことに血漿A値は採血時の患者の生活状態に鋭敏に反応して変動するが、早朝安静時には甲状腺機能亢進症に於ても特に異常値を示すものではなく、対照例との間に差違を見出しがたいものと考えられる。このことは覚醒時(午後2時)と睡眠時(午前2時)との2回に測定した血漿カテコールアミン値の変動を検討すれば容易に理解される。即ち対照例に於ても甲状腺機能亢進症に於ても血漿A値は覚醒時に増加し、睡眠時に減少するが、甲状腺機能亢進症においてはその変動は特に著しいことが観察された。但し血漿NA値は覚醒時に於ても睡眠時に於ても検出されないものが多く、従つて一定の変動を認め得なかつた。血漿NA値は極めて微量であるため、現在のLund氏法ではその変動を確実に知ることは困難である。Renton & Weil-Malherbe³⁹⁾も睡眠時と覚醒時との静脈血中のA値、NA値を測定し、覚醒時のAは睡眠時のAより高いのに対して、NAは明らかな変動を示さないと述べているから、血中NA値は恐らく実際には著しい変動を示

さないものであろう。以上の如く血漿カテコールアミン、特に血漿Aは生活状態に反応して鋭敏に動揺し、日内変動が著しいから、血漿カテコールアミン値の高低を以つて直ちにカテコールアミン分泌量を推測することは困難である。Goldenberg & Rapport⁴⁰⁾は交感神経-副腎髄質系の機能を論ずるには血中A値、NA値を測定するよりは尿中排泄量を測定する方が適切であるとし、尿中のAは副腎髄質に由来するが、NAは主として末梢交感神経終末からの分泌を起源とするもので、正常状態では副腎髄質からのNA分泌は少いと述べている。

余が測定した尿中カテコールアミンの成績では、甲状腺機能亢進症の尿中A排泄量は12例中11例が高値を、尿中NA排泄量は12例中7例が高値を示した。この成績から甲状腺機能亢進症の交感神経副腎髄質系の機能は亢進しているものが多いと推測される。

次に Euler, Bjökman & Orwen⁴¹⁾, Elmadjian, Lamson & Neri⁴²⁾はA, NAの尿中排泄を覚醒時尿と睡眠時尿とに分けて検討し、A, NA共に覚醒時尿の方が高値を示し、とくにAの増加が著しいと報告しているが、余の成績に於ても、対照例の覚醒時に於ける尿中A, NAは共に睡眠時のそれよりも増加しているが、甲状腺機能亢進症に於ては覚醒時の尿中A排泄量は睡眠時のそれに比べて特に著しく増加している。但し甲状腺機能亢進症の尿中NA排泄量には一定の傾向を認め得ない。

以上の成績から甲状腺機能亢進症の副腎髄質機能は覚醒時に特に亢進し、睡眠時には比較的鎮静状態にあるものと考えられる。このことは甲状腺機能亢進症に於ては一般に脈搏が頻数でかつ不安定であるが、夜間の熟睡時には比較的減少し、且つ安定しているという臨牀的事実ともよく一致している。

尚甲状腺機能亢進症に於ても、治療により症状が消失する時期には血漿並びに尿中のカテコールアミンは正常値を示して、甲状腺機能と交感神経-副腎髄質系の機能とは極めて密接な関係にあることを示し、甲状腺機能亢進症の症状の発現にはカテコールアミンの関与する面がすくなくないことが想像される。

結 論

1. 早朝覚醒時の血漿カテコールアミン値は、対照例と甲状腺機能亢進症との間に殆んど差違がない。
2. 血漿カテコールアミン値を覚醒時と睡眠時とに分けて測定すれば、一般に覚醒時には高値を、睡眠時には低値を示しているが、甲状腺機能亢進症に於ては覚醒時と睡眠時との差が特に著しい。
3. 尿中カテコールアミン排泄量は、甲状腺機能亢

進症に於て著しく増加している。

4. 尿中カテコールアミン排泄量を覚醒時と睡眠時とに分けて測定すれば、一般に覚醒時には増加し、睡眠時には減少しているが、甲状腺機能亢進症の尿中A排泄量は覚醒時に於てとくに著しく増加している。但し尿中NA排泄量には一定の傾向は見られない。

5. 甲状腺機能亢進症の治療後には血漿カテコールアミン値並びに尿中カテコールアミン排泄量はいずれも正常値を示している。

6. 即ち甲状腺機能亢進症に於ける交感神経-副腎髓質系の機能は一般に亢進し、覚醒時に於ては特に亢進し、睡眠時に於ては比較的鎮静するものゝ如く、治療により症状消退すれば交感神経-副腎髓質系の機能も亦正常に復するものである。

文 献

- ①Barger & Dale: J. physiol., 41: 19, 1911.
 ②Cannon & Rosenblueth: Am. J. physiol., 104: 557, 1933. ③Bacq: Ann. physiol., 10: 467, 1934.
 ④Gaddum and Goodwin: J. physiol., 105: 357, 1947. ⑤Euler: Acta physiol. scandinav., 12: 73, 1949. ⑥Euler: Acta physiol. scandinav., 19: 207: 1949. ⑦Euler: Noradrenaline, 東京, 昭32.
 ⑧Lund: Acta pharmacol. et toxicol., 6: 137, 1950.
 ⑨藤村・桜井・降旗・中多: 第32回日本内分泌学会総会に於て講演発表. ⑩Euler & Orwen: Acta physiol. scandinav., 33, suppl., 118: 1, 1955 ⑪Sundin: Acta med. scandinav., 134: Suppl., 313, 1956.
 ⑫Kraus & Friedenthal: Bel. Klin. Wschr., 45: 1709, 1908. ⑬Frankel: Arch. f exper. path. u. pharmacol., 60: 395, 1909. ⑭Bröking & Trendelenburg: Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 103: 168, 1911. ⑮西川: 日外会誌., 50: 5, 1949. ⑯今泉: 最新医学., 6: 69, 1951. ⑰今泉: 綜合臨床, 1: 157, 1952. ⑱Imaizumi: Med. J. Osaka Univ., 3: 431, 1952. ⑲土生: 日薬理誌., 52: 260, 1956.
 ⑳Spinks and Burn: Brit. J. pharmacol., 7: 93, 1952. ㉑島田: 第32回日本内分泌学会総会及び第59回日本外科学会総会に於て発表, 原著は信州医誌, 第8巻に発表の予定. ㉒Gottlieb: Dtsch Med. Wschr., 37: 2161, 1911. ㉓Stewart: J. Exper. Med., 15: 547, 1912. ㉔Gley & Quinquaud: Arch. internat. de physiol., 14: 152, 1914.
 ㉕Rogoff et al: J. Lab. Clin. Med., 26: 981, 1941.
 ㉖辻: 実験医報., 8: 729, 1922. ㉗辻: 実験医報., 8: 832, 1922. ㉘辻: 実験医報., 8: 1066, 1922. ㉙辻: 実験医報., 8: 1172, 1922. ㉚徐: 日外会誌., 58: 270, (昭32). ㉛徐: 日外会誌., 58: 395, (昭32). ㉜徐: 日外会誌., 58: 463, (昭32). ㉝宮崎: 信州医誌., 2: 235, 1953. ㉞宮崎: 信州医誌., 2: 246, 1953. ㉟宮崎: 日外会誌., 54: 234, (昭28). ㊱Weil-Malherbe, and Bone: Biochem. J., 51: 311, 1952. ㊲Weil-Malherbe, and Bone: Biochem. J., 58: 132, 1954. ㊳Renton & Weil-Malherbe: J. physiol., 131: 170, 1956. ㊴Goldenberg & Rapport: J. Clin. Invest., 30: 641, 1951. ㊵Euler, Björkman, and Orwén: Acta physiol. scandinav., 33, Suppl. 118: 10, 1955. ㊶Elmadjian, Lamson and Neri: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 16: 216, 1956.