

腹部神経症患者及び末梢血管障害患者の 尿中カテコールアミンに就いて

京都大学医学部外科教室第2講座（指導：木村忠司教授）

山 木 孝 昭

〔原稿受付：昭和42年1月10日〕

Catecholamine in the Urine of Patients Suffering from Abdominal Neurosis and Peripheral Vascular Diseases

by

TAKA AKI YAMAMOTO

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. CHUJI KIMURA)

Painful stimuli given to the human body cause an increase of secretion of adrenaline. There are patients complaining of postoperative abdominal pain, constipation or abdominal bloating without notable organic lesion in the abdominal organs. ARAKI and KIMURA called those syndrome as abdominal neurosis supposing that psychoneurotic factors are playing a main role in these patients. The author tested the catecholamine quantity in the urine of them in order to study the reaction of the adrenal gland to pain. The urine of them showed abnormally small doses of adrenaline, but a marked increase of urinary adrenaline was measured after some other painful stimuli. This suggested that the adrenal medulla in these patients did not show an exhaustion to painful stimuli but an adaptation for a specific chronic pain. The same phenomenon was observed in patients suffering from peripheral vascular diseases.

第1章 緒 言

20世紀の初期より始められたカテコールアミン(CA)の研究は1920年頃よりCAの分泌にどのような因子が影響を与えるかに向けられ、最近に至つてアドレナリン(A)又はノルアドレナリン(NA)の分泌に対してどの因子が有効に働くかが分つて来た。

種々のストレスも又、CAの分泌に影響を与え、その中、生体に対する疼痛性刺激はAの分泌を促すことが知られている。

慢性的疼痛性疾患である腹部神経症患者並びにピュ

ルゲル氏病、レイノー氏病等の末梢血管障害患者の体内に於ては疼痛刺激によりAの分泌の増加があるものと考えられ、又これ等疾患は共に自律神経と密接な関係があることから、CAとしても何等かの分泌に変化があるものと期待せられ、又逆にCAの分泌の変化から何かつかめるのではないかと考えられた。

一方、正常尿中にCAが存在する事が確かめられ、又人や動物にCAを投与すると、その投与量の一部、数パーセントが尿中に排泄せられる。この投与量と尿中の回収量との比較的一定的な関係から、一定時間に尿中に排泄せられる量を測定すれば、ある程度分泌量

を推定することが出来る。幸い、尿中CAの定量は比較的簡単に正確な方法が考え出されているので、上記疾患患者のCAの分泌の状態を知るために、その尿中のCAの測定を行なつた。

第2章 尿中CAの測定法

Euler & Floding 氏蛍光測定法を若干改良した杉谷、由良氏法を用いた。この測定法を簡単に記述すると、(表1, 2参照) 塩酸酸性にして蓄尿し、これを15分間煮沸して加水分解する。加水分解尿を濾過し、その100ccに対してエチレンジアミン4 酢酸ソーダ1.0gと活性化した酸化アルミナ2.5gを投入し magnetic stirrerで攪拌しつつ5N苛性ソーダでpH8.5とし、グラスフィルターを用いて吸引濾過する。尿中カテコールアミンはこれによりアルミナに吸着される。

このアルミナを10ccの蒸留水で2回洗い、0.25N硫酸5cc×2を用いて溶出する。溶出液は10%重曹水によりpH4.0とした後、蒸留水で20ccまで希釈する。この希釈溶出液を2本の試験管に夫々5ccずつ分注する。その一方に蒸留水0.5ccを添加し、他方にNA及びA各200γ/dlの標準液を0.5cc(すなわちNA及びA各1γ)を添加して夫々試料S₁, S₂とする。S₁, S₂を夫々0.5ccずつ第2表の如く5本の10cc目盛付試験管に分注して酸

表1 尿中カテコールアミン測定法

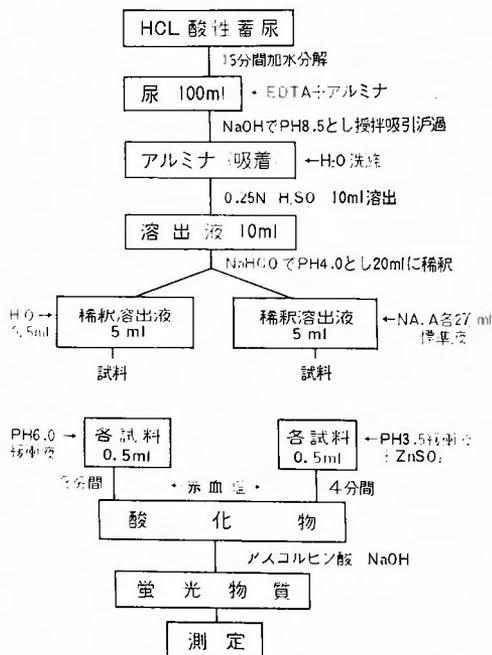


表 2

試料	S ₁			S ₂	
	I	II	III	IV	V
試験管番号	I	II	III	IV	V
IN酢酸緩衝液					
1.0cc	pH 3.5	6.0	3.5 又は6.0	3.5	6.0
0.5%硫酸亜鉛					
0.4cc	+	-	-	+	-
0.25% 赤血塩					
0.1cc酸化	4分	3分	-	4分	3分

化する。

酸化後、直ちに2%アスコルビン酸1ccと20%苛性ソーダ9ccの混液1ccを加え、水で10ccまで希釈して蛍光を測定する。

I, IVの蛍光値はそれぞれS₁, S₂中のAの全量とNAの1/10の蛍光を示し、II, VはそれぞれS₁, S₂中のA及びNAの全量の蛍光を示す。IIIはブランクである。I, II, IV, Vの蛍光値よりIIIの蛍光値を減じたものをそれぞれa, b, c, dとすると尿中のA, NAの量は次の如く算出する。

$$S_1 \text{中のNAの蛍光} \quad f_N = \frac{10}{9} (b-a)$$

$$S_1 \text{中のAの蛍光} \quad f_A = b - f_N$$

$$S_2 \text{中のNAの蛍光} \quad F_N = \frac{10}{9} (d-c)$$

$$S_2 \text{中のAの蛍光} \quad F_A = d - F_N$$

S₂中に添加した1γのAの蛍光

$$A_S = F_A - f_A$$

1γのNAの蛍光

$$N_S = F_N - f_N$$

故に溶出液2cc中、すなわち原液100cc中の

$$A \text{量} = \frac{f_A}{A_S} \times \frac{20}{5} (\gamma)$$

$$NA \text{量} = \frac{f_N}{N_S} \times \frac{20}{5} (\gamma)$$

この改良法による尿中に添加したNA及びAの回収率はそれぞれ70~90%, 80~90%であり、又同一尿を再三測定した場合の測定誤差は20%以内である。この測定法による健康人の一日尿中排泄量はNA20~70γ, A1~6γである。

第3章 腹部神経症患者の尿中のCA

1. 安静時に於ける尿中CA

A) 実験対象及び方法

腹部神経症患者11名に対し、24時間尿を2~3日間採取し、そのそれぞれにつきCAを測定し、その平均

値を出した。

B) 実験結果

表3に示す如く、Aが正常値より少ないものが7例で大半を占め、正常値3例、正常値より多いもの僅かに1例である。NAが正常値より少ないものは1例もなく、正常値7例で大半を占め正常より多いもの4例である。

表3 腹部神経症患者のA及びNAの尿中排泄量 (入院安静時)

患者氏名	A r/24H	NA r/24H	備 考
甲 中	0	147.0	
福 波	0	117.0	
村 上	0	33.8	
川 端	0	42.7	
玉 井	0	44.7	
梶 原	0.1	121.0	
清 水	0.5	61.9	
安 藤	1.9	61.3	
天 海	1.9	24.9	
中 島	2.8	106.0	
庄	7.7	37.7	

C) 考 察

上記の結果から、腹部神経症患者の尿中のCAはAに就いていえば正常より少くなつており、NAは正常か又は多きに傾いているといえる。従つて又Aの%が正常よりかなり小さくなつている(平均約2%)ともいえる。表4を見れば分かる様に生体に対する疼痛性刺激はAの分泌を促し、ひいては尿中のAの増加を来すことは、既に認められた事実であり、又表5に示す如く、Euler & Hellnerの実験によるとAの%は16~57

表4

条 件	分 NA	泌 A
低血糖症	(+)	+
軽い筋労作	?	-
重い筋労作	+	+
弱い寒冷	-	-
強い寒冷	?	+
低血圧	+	(+)
疼痛刺激	(+)	+
情緒的興奮	?	+

表5 訓練された被検者の筋労作時の尿中NAとAの排泄量 (Euler and Hellner, 1952)

酸素消費量 l/min	NA mg/min	A mg/min	A %	最高乳酸量 mg%
		<		
安 静	25	5	17	
安 静	31	19	38	
1.85	22	8	28	
2.10	24	6	21	
2.40	34	6	16	
2.40	41	29	42	
3.10	26	34	57	
3.80	150	29	16	
4.00	350	78	18	47
4.10	390	110	22	47

であり安静時、労作時を通じて一定の認むべき変化がないといつていることなどからして、正常人より体内において疼痛性刺激が多いはずの腹部神経症患者の尿中のAが減少し、Aの%が非常に小さいという事は注目し得る結果と思われる。

2. カトロン服用による尿中CAの変動

A) 実験対象及び方法

腹部神経症の患者2名にカトロン12mgを連続1週間服用せしめ、その服用前後及び服用中の数日間の24時間尿を採取し、それらの尿中のCAの測定を行なつた。

B) 実験結果

図1に示す如く、カトロン服用中とその前後の尿中のCAを見ると、カトロン服用第1日目はA及びNA共に高値を示し、殊にAは著明な増加がある。しかし服用中といへども、第1日目以外はAが多少増加している様であるがNAは認むべき変化はない。

C) 考 察

カトロンはモノアミンオキシダーゼ(MAO)抑制剤であり、体内のアミン類をこわしてしまうMAOの作用をカトロンで抑制すれば、血中のCAは増加し、当然尿中のCAも又増加するという事は容易に想像されるところである。ところが面白いことにCAが著明に増加したのはカトロン服用第1日目で第3日目以後はAのみが僅かに増加しているだけで、NAに就いては増減いづれともいえないことである。そして又、CAが著明に増加した第1日目に2人の患者が共に腹部症状の悪化即ち腹部の膨満及び腹痛の増強を来し、治療前の最悪の状態にもどつたという訴えをしたこと

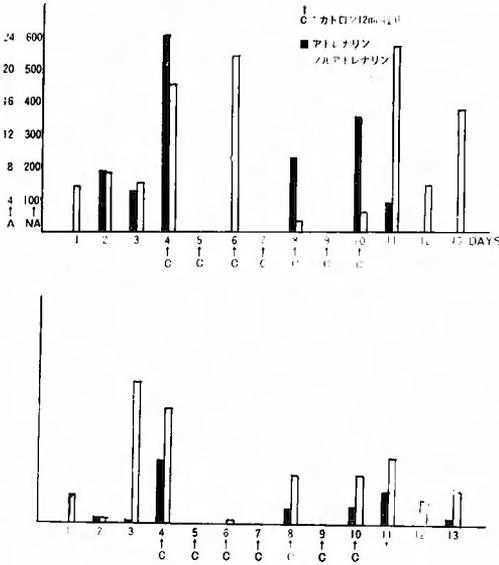


図1 カトロン投与による尿中カテコールアミンの変動

である。

このことから、腹部神経症は他のいわゆる神経症がCAの血中増加によつて症状が改善せられるのに反し、逆に症状の悪化を来すということはCAの血中増加は腹部神経症の患者には不利な条件である事は明らかである。その上共に第3日目以後はCAの著明な変動を見ていないことはこの不利な血中の変動に対して内分泌系又は中枢系に於て、対応すべき何らかの反応があつたものと推察される。

第4章 末梢血管障害患者の尿中のCA

1. 寒冷刺激及び血管撮影による尿中CAの変動

A) 実験対象及び方法

末梢血管障害患者に寒冷刺激は寒冷時1時間外出、血管撮影は末梢血管撮影を行ない、その日の24時間尿を採取し、CAを測定した。

B) 実験結果

寒冷刺激に於ては図2に示す如く、Aは明らかに増加を示し、NAは不変とみられる。血管撮影に於ては図3の如くA、NA共に増加している。

C) 考 察

寒冷刺激については既に Wada, Seo & Abe (1939)によつてAの分泌が増加することが知られているので、1例のみにとどめたが確かに増加することが分つた(表4参照)。

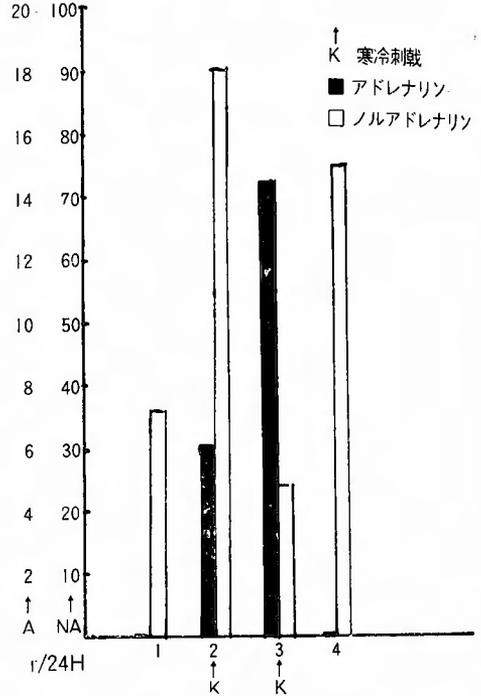


図2 寒冷刺激による尿中カテコールアミンの変動

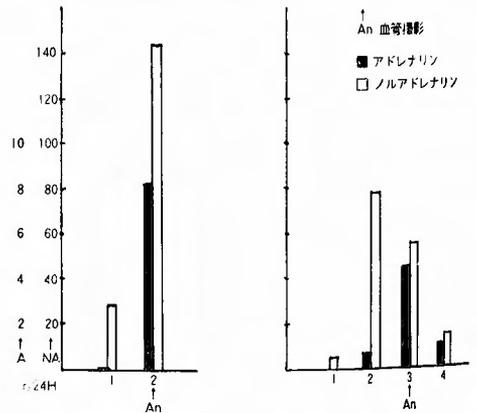


図3 血管撮影により尿中CAの変動

この寒冷刺激では寒さのためのふるえが影響しないかとも思つたが、ふるえ運動が影響するとすれば表4.5を見れば分かる様に、AのみならずNAも増加せねばならぬ故、寒冷刺激はAの分泌を促すものと考えて間違いない様である。

次に血管撮影であるが、結果はA、NA共に増加している事になつてはいるが、これをそのまま血管撮影のみによる結果と決めるのはいささか早計の様に思われ

る。というのは血管撮影は寒冷刺激の様に日常誰もが経験している事とは異なり、初めての事故、その撮影前及び撮影中の患者の不安緊張等も関係しているからである(表4参照)。

ところで血管についての Euler, Luft & Sundin, 1955の興味深い実験がある。彼等は同じ安静時に於ても臥位の排泄量に比して、75度傾斜位のNAとAの排泄量がかかなり大量になることを明らかにした(表6参照)。

表6 臥床位と75度傾斜位における安静時尿中NAとAの排泄量, 15名の平均 (Euler, Luft, and Sundin, 1955)

体位と時間	尿中排泄量, $\mu\text{g}/\text{min}$	
	NA	A
臥床位 5.00~8.00	11 \pm 1.5	3.9 \pm 0.9
75度傾斜位 8.00~11.00	31 \pm 1.1	31 \pm 1.8

そしてこの結果に対して75度傾斜位のNAの排泄増

加は、血管恒常反射の活動からすぐ説明できるが、Aの増加は軽度の不快感から起つたのであろうといっている。彼等の実験と血管撮影とは聊か趣を異にしているが、同じ血管に関する実験で同様な結果が出ているという事は、全く無関係とも思われず、ここに付記する次第である。

2. Paraganglionektomie u. Adrenale Medullektomie による尿中CAの変動

A) 実験対象及び方法

末梢血管障害患者に Paraganglionektomie (P) u. adrenale Medullektomie (AM) 又は, Paraganglionektomie のみを行ない、その術前の数日間及び術後1週以上経過し、疼痛、発熱等消退し、手術侵襲による影響の全くなつたと思われる時期の数日間の24時間尿を採取し、それぞれの数日間の24時間尿中のA及びNAを測定した。

B) 実験結果

P. u. AM では術前と術後とを比べてみると、Aは減少し、NAは反対に増加している。Pみの場合はA

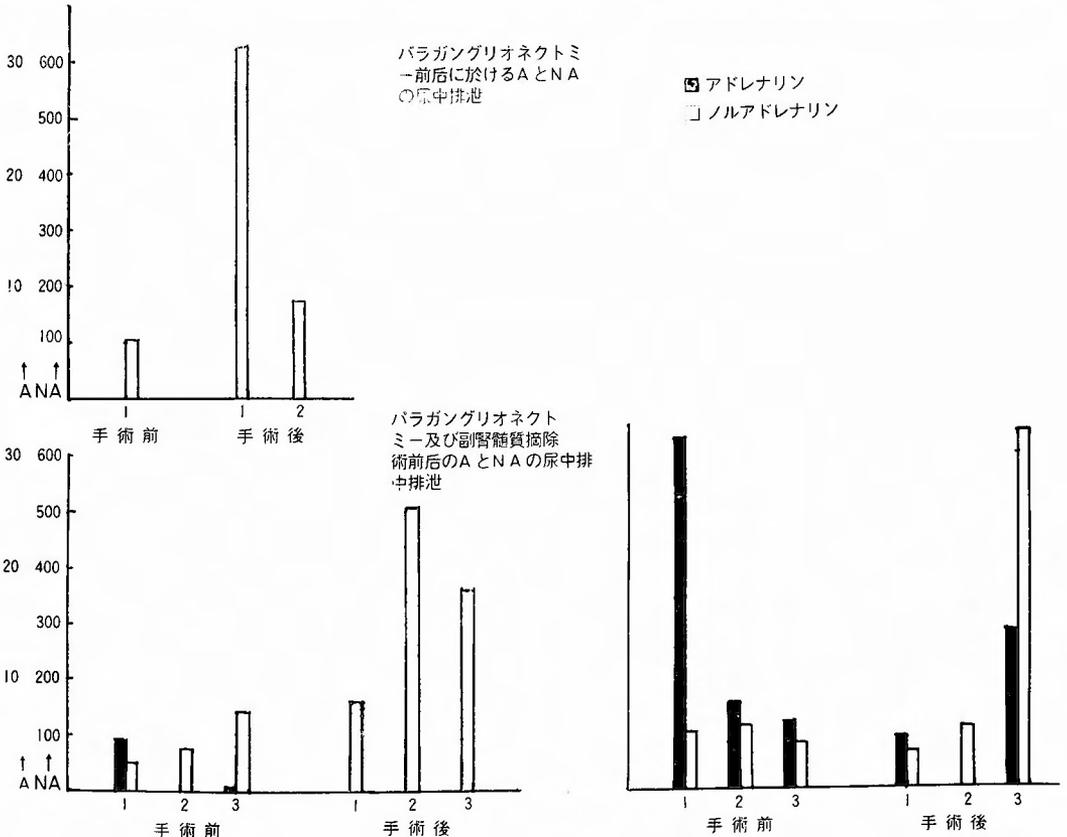


図 4

は不変でこの場合もNAが増加している(図4)。

C) 考 察

Euler, Franksson & Hellström 1954等は人の全副腎摘除前後のNAとAの尿中排泄量を研究して、Aの排泄は非常に減るのにNAの排泄はほとんど変化がない。もし変化があれば増加の方向にあるといつている(表7参照)。これと上記の結果とはよく一致している。これは副腎摘除によるA分泌の減少、これを補う意味でのNAの分泌の増加という事は当然の様に思われるが、Pのみの術後にもNAが増加しているのは奇妙に思われる。

表7 ヒトの副腎摘除術前後におけるNAとAの尿中排泄 $\mu\text{g}/24\text{hr}$
(Euler, Franksson and Hellström, 1954)

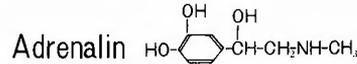
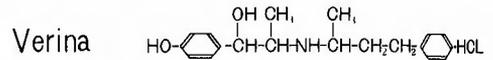
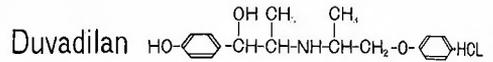
手術前		副腎摘除後			
NA	A	片側		両側	
		NA	A	NA	A
平均 41 \pm 5.2	5.4 \pm 0.52	27	5.1	54 \pm 7.4	1.0 \pm 0.13

3. アドレナリン類似の化学構造を有する血管拡張剤投与後に於ける尿中カテコールアミンの変動

A) 実験対象及び方法

末梢血管障害患者8名にズファジラン及びベリーナなるCA殊にAに類似の化学構造を有し、しかも薬理作用は末梢血管を拡張し、Aとは相反する作用を有する薬剤を服用せしめて、その投与前数日と投与中の数日との24時間尿を採取し、その24時間尿のA及びNAを測定した。なお、ズファジランは1日60mgを、ベリーナは1日18mgを3回に分割投与した(表8参照)。

表 8



B) 実験結果

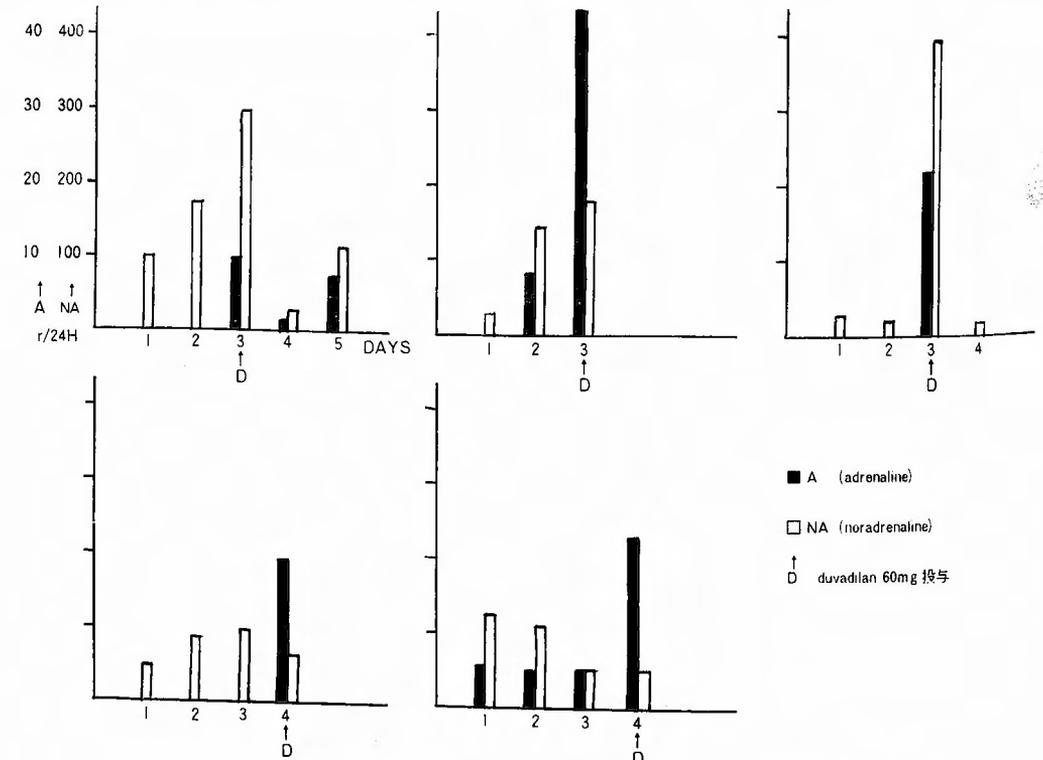


図5 Duvadilan 投与後に於ける尿中カテコールアミンの変動

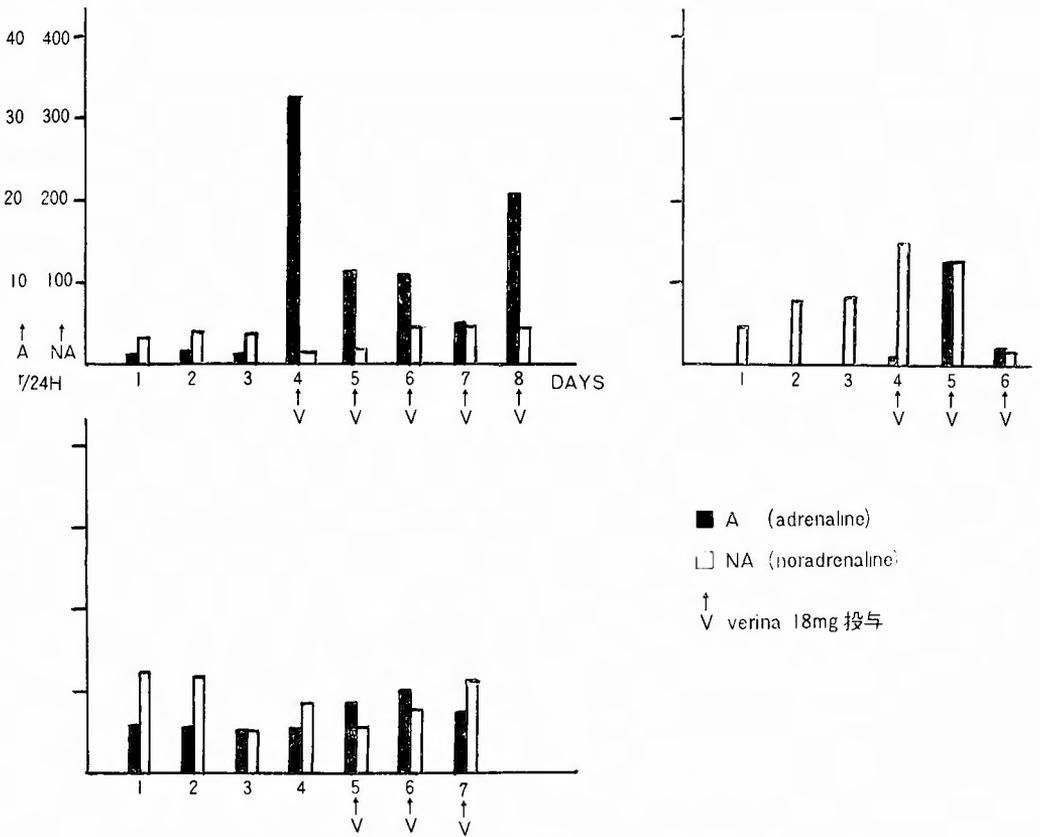


図6 Verina 投与後に於ける尿中カテコールアミンの変動

ズファジラン 投与中に於てはAは全例に於て増加し、NAは5例中3例が増加し、残り2例は増減が認められない。

ベリーナ 投与中に於てもAは全例に於て増加し、NAは全例に於て増減が認められない(図5、図6)。

C) 考 察

CA自身を投与して尿中にCAが排泄せられる事は前述の通りであるが、その他の薬剤によつてもまた、尿中に排泄せられるCAが増加することが知られている。

例えば、インシュリン低血糖症が副腎髄質の分泌を促すことを Cannon, McIver & Bliss (1924) が指摘したのを始め、向シナップス性薬剤即ちニコチンやアセチルコリン等はすべて副腎髄質の一種の分泌を促すこと、カリウムやヒスタミンが髄質細胞に対する直接作用によつて副腎髄質の分泌を促すこと等である。

さて、ズファジラン (D) やベリーナ (V) の投与によつて、尿中のAが増加したが、この場合、前述のいつれかの例にあてはまるかは問題であると思う。む

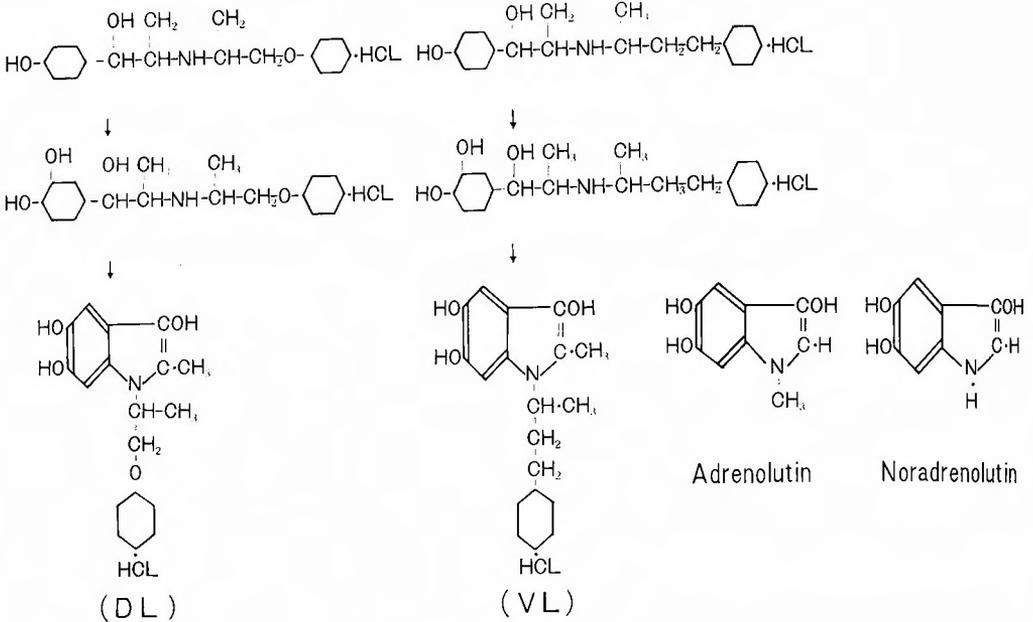
しろ前述のどの例にもあてはまらないのではないかとと思われる。というのは、この両薬剤が共にAに非常によく似た化学構造をもっているという点にある。

この点より考えられる事は、第一に類似化学構造を有する物質の血中混入がAの血中濃度の上昇と同じ様な結果を惹起し、尿中へのA排泄を容易にしたか、又更に排泄を促進したのではないかということ。第二に体内に於て、Phenol核にOH基が入つてカテコール核が形成せられ、尿中に排泄せられた場合、上記測定法によつて生ずる蛍光物質もまたアドレノルチンに似た構造を持つている事から、その蛍光スペクトルまた似たものを持つているという事、第三に化学構造が非常に似ているため体内でCA殊にAになるのではないかと等である。これ等3つの考えはどれももつともらしく思われるが、中でも第一の考えはこれ等の薬物即ちD及びVの薬理作用から考えてもうなずける事からして最も確からしく思われる。

表 9

Duvadilan

Verina



4. 安静時に於ける尿中CA

A) 実験対象及び方法

末梢血管障害患者17名の入院安静時の24時間尿を2～3日間採尿し、それぞれの24時間尿に就き、A及びNAを測定し、その平均値を出した。

B) 実験結果

表10に示す如く、末梢血管障害患者の安静時の尿中Aは、正常値8例、正常より高値を示すもの3例、低値を示すもの6例であり、NAは正常値6例で高値10例、低値1例である。

C) 考 察

上記の結果から、末梢血管障害患者の安静時の尿中のCAに就いては特記すべき変化がない様に思われる。即ち、Aに就いていえば大半が正常値を示し、高値のものより低値を示すものの方がやや多い。NAは高値を示すものが大半で正常値より多く、低値を示すものは僅か1例でNAは多きに傾いているといえよう。

ところでこの結果は腹部神経症の場合と同様慢性の疼痛性刺激によつて尿中のAが増加しているであろうという初めの想像とは逆の様な結果が出た事になる。

しかし、ここで発病からの期間の若いものから順に並べてみると面白い事に気付く。即ち、発病1年のと

表10 末梢血管障害患者のA及びNAの尿中排泄量 (入院安静時)

患者名	発病後月数	A (μ/24H)	NA (μ/24H)
矢 森	1	5.5	46.8
大 塚	1	4.7	147.0
谷 垣	3	9.0	250.0
福 井	4.5	0.0	28.0
小 西	5	1.5	89.9
木 村	6	2.2	104.4
杉 本	6	15.1	98.2
岡 田	6	1.4	60.0
神 南	11	0.0	17.0
上 川	12	4.6	113.7
樺	12	7.0	300.0
藤 林	12×3	1.4	29.0
石 川	12×5	0.0	44.7
谷 内	12×7	0.0	38.1
中 村	12×7	0.0	105.6
藤 原	12×10	3.0	120.0
芝 田	12×10	0.0	7.7

ここで線を引き、1年以内のもののみ結果を見ると、Aは正常値6例、高値3例、低値2例となり、

正常値を示すものが大半を占めてはいるものの、高値を示す3例全部がこのうちに含まれる事となり、しかも全体の結果とは逆に高値を示すものが低値より僅か1例ながら多いこととなり、初めの想像に近い結果が出た事となる。そしてこれとは逆に1年以上のもののみを見るとAは低値を示すものが4例と全体の2/3を占め、他は正常で高値を示すものは1例もない。ますます初めの想像とは逆の方へ向つた結果を得られたこととなる。

第5章 総 括

1. 腹部神経症患者及び末梢血管障害患者の尿中のCAの測定を行なつた。

2. 腹部神経症患者にモノアミンオキシダーゼ抑制剤で血中のCAの増加を来す所謂神経症の治療剤であるカトロンを投与して、CA殊にAの増加をみたが症状の改善は見られる事なく、かえつて悪化を来し、特にA増加の著しかつたカトロン投与第1日目に症状の悪化がひどかつた。

3. 末梢血管障害患者で安静時Aの分泌の正常値より少ないものでも新たなストレス、即ち寒冷刺激や血管撮影によつてA又はNAの分泌増加を来し、正常値又は高値を示した。

4. 末梢血管障害患者にパラガングリオン及び副腎髓質の摘出術を行なうと、尿中のAは減少し、NAは増加し、症状の改善をみた。

5. A類似の化学構造を有し、しかも薬理作用はAとは逆に末梢血管を拡張するベリナ及びズフェジランなる薬剤を投与してその尿中にA及びNAの排泄増加を認めた。

6. 腹部神経症患者及び末梢血管障害患者の入院安静時の尿中へのCAの排泄は疼痛性刺激により、Aの増加があるものとの最初の考えとは逆に、両疾患患者共Aが減少し、NAは多少増加の傾向があり、殊に腹部神経症に於てはAの減少が著しい。

このAの減少は意外であるが、末梢血管障害患者の場合をみると、先述の如く発病後1年以内のもののみに限つていえば正常人と異なる所はないが僅か1例ながら高値のものが低値のものより多く、いささか最初の期待に沿つている様に思われるが、発病後数年を経たものではますますA減少の傾向を示す。面白い事にこの結果は腹部神経症患者のそれと非常によく似ている。ここで腹部神経症という疾患について考えてみる

と末梢血管障害患者の如く発病後数ヵ月でその診断が下されるという事はまづないという事である。即ち、発症初期に於ては急性又は慢性の虫垂炎や腸管癒着症等として取扱われ、数年を経てはじめて腹部神経症なる診断が下されるのが常である。してみると腹部神経症では発病後1年以内のものは含まれていない事になるから、共に慢性の疼痛性疾患である末梢血管障害患者の数年を経たものと腹部神経症患者とが同じ様な結果が出た事にうなづけると同時に、数年を経た慢性の疼痛性疾患患者の尿中のCAはAは減少し、NAは増加するといふのではないかと思う。

ではこの様なCAのアンバランスな状態が何故に起つたのであろうか。第一に考えられる事は生体が疼痛性刺激なるストレスに数年の内に一種の順応、或は抗ストレス性を獲得する。第二に、この様なCAのアンバランスな状態が病因である。第三に、副腎髓質に萎縮又は退化がある等である。

ところでAが低値を示していた末梢血管障害患者に寒冷刺激や血管撮影を行なうと、この新たなストレスによつてAが正常値、又は高値を示した事から、第三の場合は考え難く、またカトロン投与の場合を見ても、モノアミンオキシダーゼ抑制剤で血中のCAの増加を来す所謂神経症の治療剤である、カトロンを腹部神経症の患者2名に投与した所、尿中CA殊にAに増加があつたにも拘わらず、症状の改善はみられる所かかえつて症状の悪化をみた。しかもA増加の著しかつた投与第1日目にひどかつた事からも、そしてパラガングリオン及び副腎髓質の摘出術によつて、Aが減少し、NAが増加して末梢血管障害患者の症状が改善せられている事から、第二の「病因である」という考えも当らず、また進んでこの手術によつてAが減少し、NAが増加し、慢性疼痛性疾患のCAのアンバランスの分泌状態に近づく事によつて、症状の改善があつた事を考えると、第一の考えであつた順応又は抗ストレス性の獲得により、この様なCAのアンバランスな分泌状態が起つたものとするのが至当かと思われる。

なお、この場合NAの増加については深く触れなかつたが、先述の副腎髓質の摘出術やEuler等の同じ実験からもAを減少させると、そのかわりにNAが増加する傾向があり、これはA減少を生体がNAの増加によつて生理状態を正常に保つていないのではないかと考える。