尿中カテコールアミンの排泄からみた外科手術と 電気ショック療法のストレスについて

Study for Stresses of Surgical Operation and Electroshock with respect to Urinary Catecholamine Excretion

国立栄養研究所 (National Institute of Nutrition)

真 田 宏 夫 (Hiroo Sanada) 中 嶋 洋 子 (Yoko Nakashima)

河 田 正 治 (Shoji Kawada)

国立東京第一病院 (The First National Hospital of Tokyo)

守 屋 巳代治 (Miyoji Moriya)

It is necessary for the study of nutrition under stress to clarify the hormonal control caused by the stressing factor. Adrenomedullary hormone is known to be the most important hormone to control the metabolism and physiological state under acute stresses. In this experiment, we studied about the electroshock therapy and surgical operation in relation to the urinary catecholamine excretion. The marked increase in epinephrine and norepinephrine excretion was observed immediately after electroshock or surgical operation. Injection of pentothal (anesthetic) and/or inderal (sympathetic β blocking agent), however, resulted in the depression of the increased amount of norepinephrine. While, in the operation, norepinephrine was shown to be very variable in each case. Therefore, it was suggested that the release of norepinephrine was affected by the sensitivity of nervous system to the stressing factor. On the other hand, the release of epinephrine was not changed by the anesthetic or sympathetic blocking agent, and also the change of its daily excretion for a week after operation was similar to each case. These results suggested that release of epinephrine was not significantly affected by the sensitivity of nervous system.

ストレスと栄養に関する研究を行なう場合、ストレスの性質を明らかにしておくことは重要なことである。ストレスに関する研究は Selye 等の脳下垂体-副腎皮質系¹⁾と Cannon 等の副腎髄質系²⁾の確立によって発展し、ストレス時の生理的及び代謝的变化について基本的な説明ができるようになった。つまり、ストレス時に副腎皮質から放出されるステロイドホルモンと髄質から放出されるカテコールアミンがそれぞれ別の役割をもって生体の生理的代謝的变化をひき起こすというものである。Euler 等はさらに髄質ホルモンがエピネフリンとノルエピネフリンから成り、ノルエピネフリンは交感神経末端からも放出されることを明らかにした³⁾。これら2種のカテコールアミンは生理的にも代謝的にも異なった働きをもち⁴⁾、外からの刺激に対して生体内で起こる反応に関しても、それぞれ別の重要性があると考えられている。ステロイドホルモンが主にアミノ酸代謝に重要な役割を果たすのに対し、これらのカテコールアミン類は糖と脂質の代謝に大きな影響を与えることが知られている。その例として、糖代謝については c-AMP を介して組織中の Phosphorylase b kinase を活性化し⁵⁾、結果としてグリコーゲンからのグルコースの生成が高められ高血糖が起こる。この作用はエピネフリンでは強く、ノルエピネフリンでは弱い⁴⁾。一方脂質代謝については、やはり c-AMP を介して脂肪組織中のホルモン感受性リパーゼを活性化することにより⁶⁾、血中の遊離脂肪酸を増加させる。この作用はエピネフリンもノルエピネフリンも同じくらい強い。また循環系に対するこれらのカテコールアミンの作用は、そ

の強さにおいてかなりの相異がみられる⁴⁾。

以上のようなエピネフリンとノルエピネフリンの作用の相違から考えれば、ストレス時におけるこれらのホルモンの分泌の差について調べることは意義のあることと思われる。今回の研究は、電気ショック療法と外科手術の際にこれらのホルモンがどのように変動するかを調べ、また、2 種のカテコールアミンの変動の差が何に起因するかを、麻酔剤や神経遮断剤を用いた場合の結果から考察を加えたものである。

方 法

1. 電気ショック療法

被検者は精神病患者（分裂病、鎮痛剤中毒、側頭葉てんかん）14名で、無麻酔群5名（第1群）、麻酔群4名（第2群）、麻酔してインデラル（交感神経 β 遮断剤）を投与した群5名（第3群）、麻酔してヒデルギン（交感神経 α 遮断剤）を投与した群6名（第4群）の4群に分けた。ただし数名の被検者については繰返し治療を行なった。すべての患者は電気ショックをかける前にアトロピン 0.5~1.0 mg を静注し、筋弛緩剤としてサクシンを使用した。麻酔剤としてはペントタールを使用し 4~6 mg/kg を静注した。第3群についてはインデラル 0.3 mg をショック前15~30分の間に静注し、第4群についてはヒデルギン 0.3 mg をショックの1時間前に皮下注射した。電気ショックは耳介通電により 100V, 380~400 mA の電流を5秒間ずつ3度、5分以上の間隔をおいて通じた。患者の尿はショック前24時間のをコントロールとして集め、ショック後の尿はショック終了直後から2時間のものを導尿により集め、pH を3~4に調整して一定量に稀釈し、冷暗所に保存した。

2. 外科手術

被検者は成人男子で胃または十二指腸切除の手術を受ける者とした（5人）。手術前日の24時間尿をコントロールとして集め、手術当日から1週間、毎日24時間尿を集め、pH を3~4に調整し、一定量に稀釈して冷暗所に保存した。

3. カテコールアミンの定量

尿中カテコールアミンの定量は Euler 等の THI法⁷⁾を吉永等が改良した方法⁸⁾に準じて行なった。ただしアルミナは和光純薬のクロマトグラフィー用のものを用い、酸処理と再活性化を行なってから使用した。カテコールアミン類のアルミナへの吸着は、パッチ法⁹⁾により 100 ml の尿に10% EDTA・Na 10 ml とアルミナ2.5 g を加え pH 8.4 にしてから10分間攪拌し吸着を行なった。また、カテコールアミンを吸着したアルミナは目皿ロート上に集め、20 ml の水で洗浄した後 0.2N 酢酸 20 ml でピーカー中に洗い落とし、10分間攪拌して溶出を行ない γ 過して溶出液を集めた。溶出液中のカテコールアミンの測定時には、反応停止液中にエチレンジアミンを加えた¹⁰⁾。エピネフリンとノルエピネフリンの分離定量と計算は次頁の表のように行なった。蛍光分光光度計は日立 203 Fluorescence Spectrometer を使用した。

結 果

図1に示すように、電気ショックによって尿中のエピネフリンとノルエピネフリンはともに著しい上昇を示した（第1群）。これに対し、ペントタール麻酔を施した場合（第2群）にはノルエピネフリンのみ減少傾向を示し、交感神経 β 遮断剤であるインデラルを投与して麻酔した群（第3群）ではノルエピネフリンの量は明らかに減少した。一方エピネフリンはペントタール麻酔や神経遮断剤によって大きな影響は受けなかった。

Fig. 1. Effect of various forms of electroshock on the excretion of catecholamines in urine.

1, straight shock; 2, +pentothal; 3, +pentothal +inderal; 4, +pentothal +hydergine. Mean and standard error are illustrated in each group.

Fig. 2. Effect of surgical operation on epinephrine and norepinephrine excretion (average of 5 cases).

次に図2に示すように手術によるストレスについてのエピネフリンとノルエピネフリンの量の経日変化について調べた。その結果、両カテコールアミンとも手術当日から第一病日にかけて著しく増加し、その後徐々に減少して約1週間後には術前値に復した。この傾向は、我々が前に胃切除について測定した血中アミノ酸の経日変化¹¹⁾と一致しており、また手術時の副腎皮質ホルモンの変化とも一致していることから、両カテコールアミンはともにストレスの一般的な指標として適していると思われる。しかし詳細にみればエピネフリンとノルエピ

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8*
緩衝液 1 ml の pH	6.0	3.5	6.0	3.5	6.0	3.5	6.0	
溶出液 1 ml	+	+	+	+	+	+	+	+
0.5% ZnSO ₄ 0.2 ml	-	+	-	+	-	+	-	
pH 補正 * ¹	+	-	+	-	+	-	+	+
規準液 * ²	-	-	E	E	N	N	-	
0.25% K ₃ Fe (CN) ₆ 0.1 ml	+	+	+	+	+	+	-	
反応停止液 1 ml * ³	+	+	+	+	+	+	+	
水 (10 ml にメスアップ)	+	+	+	+	+	+	+	
蛍光計の読み	S ₆	S ₃	E ₆	E ₃	N ₆	N ₃	B	

- * 1. 8 本目の試験管で溶出液 1 ml を中和する 2 % NaOH 量を決める。
- * 2. E : Epinephrine 0.1 μg/tube, N : Norepinephrine 0.4 μg/tube
- * 3. 20% NaOH : エチレンジアミン : 2 % アスコルビン酸 (9 : 0.2 : 1)

Epinephrine 濃度 = $\frac{S_3 - B - K_e (S_6 - B)}{(K_e - K_n) (E_6 - S_6)} \times 0.1$ (μg/tube)

Norepinephrine 濃度 = $\frac{K_e (S_6 - B) - S_3 - B}{(K_e - K_n) (N_6 - S_6)} \times 0.4$ (μg/tube)

ただし $K_e = \frac{E_3 - S_3}{E_6 - S_6}$
 $K_n = \frac{N_3 - S_3}{N_6 - S_6}$

このことから、電気ショックによるストレスは副腎と交感神経の両方に働き、エピネフリンもノルエピネフリンもともに上昇させるが、麻酔や交感神経遮断等の結果にみられるように、ノルエピネフリンの放出はストレスに対する神経の反応の強さによって変化すると考えられた。α 遮断剤とペントタルを投与した場合 (第 4 群) の結果は個人差が大きく、はっきりした結論は得られなかった。

ネフリンの経日変化は必ずしも一致していない。

この不一致は、前の電気ショックの結果からわかるように、ノルエピネフリンの排泄量が神経の感受性の変化によって影響を受けるためと考えられる。事実図3に代表例を示すとエピネフリンの経日変化は各手術例によってそれほど大きな差はないが、ノルエピネフリンの量の変化はかなり異なっている場合があり、手術後の精神的、肉体的苦痛などとも関係しているのではないかと推察される。以上の結果から、手術によるストレスは副腎と交感神経末端からのカテコールアミンの放出をともに上昇させるが、ノルエピネフリンの放出は、個々の手術の状況により異なった動きを示すことが明らかとなった。

考 察

Euler らは各種のストレスとカテコールアミンの尿中排泄の関係について研究し、ストレスの性質とこれらのホルモンの関係を明らかにしようとした¹²⁾。飛行中の乗員¹³⁾や落下傘降下者¹⁴⁾あるいは飛行訓練用の遠心装置に乗った者¹⁵⁾についての研究から、これらすべての場合にエピネフリンの増加がみられるが、ノルエピネフリンの増加は飛行中の一般の乗員にはみられず、操縦士や落下傘降下者では増加すると報告されている。また Goodall ら¹⁵⁾はエピネフリンが飛行訓練をする時の不安のみによっても増加することを確認した。一方、知能的なテストの場合、Frankenhaeuser ら¹⁶⁾や Pekkarinen ら¹⁷⁾の実験によって、ノルエピネフリンや副腎皮質ホルモンは増加しないが、エピネフリンは増加することが報告されている。これらの報告から、エピネフリンは一般にほとんどのストレスに対し増加を示すが、ノルエピネフリンはストレスの種類によって異なっていることがわかる。今回の研究においてもエピネフリンはそれほど個人差がなく、また麻酔や神経遮断の影響を受けなかったのに対し、ノルエピネフリンは個人差があり、麻酔や神経遮断の影響を受けた。人の場合に、副腎を摘出するとエピネフリンの尿中排泄は著しく減少するが、ノルエピネフリンはほとんど変化しないことから¹⁸⁾¹⁹⁾、ノルエピネフリンは主として交感神経末端から、エピネフリンは副腎から放出されることが明らかとなっている。従って、この実験における両カテコールアミンの間の増加率の差は、その受けたストレスが最終的に交感神経末端を刺激するか、副腎髄質を刺激するかの違いによると考えられる。しかしこれらの刺激は両者とも脳を通じて伝達されると考えられ、脳における外的刺激に対する反応が複雑であることから、明確な結論を得ることはまだ困難である。

手術時におけるこれらのカテコールアミンの経日変化は、尿中副腎皮質ホルモンや血中アミノ酸の変化¹¹⁾とはほぼ同様の傾向を示すが、Pekkarinen¹⁷⁾や Euler¹³⁾らの研究からわかるように、ストレスの種類によってはカテコールアミンと副腎皮質ホルモンの変動は必ずしも一致していない。従って、手術時には ACTH を介する下垂体-副腎系と神経を介する副腎髄質系がそれぞれ独立の機構で盛んになるものと考えられる。

これらストレス時のエピネフリンとノルエピネフリンの分泌の相違は、副腎皮質ホルモンの動きと合わせて、糖、脂質、アミノ酸代謝に変化を及ぼしていると考えられ、また両カテコールアミンの循環系への作用の

Fig. 3. Effect of surgical operation on epinephrine and norepinephrine excretion (individual cases).

大きな違いを考慮すれば、今回みられたような外科手術や電気ショックをはじめ種々のストレスでの両カテコールアミンの変化を知ることが、栄養や代謝を考える上で重要な意義を持つものと思われる。

要 約

ストレスと栄養の関係を解析するためには、ストレスによるホルモンの変化を調べる必要があると考え、今回は電気ショック療法と外科手術を行なった際のカテコールアミン類の尿中排泄を調べた。その結果、電気ショックによっても、外科手術によっても、エピネフリンとノルエピネフリンの著明な増加がみられた。しかし麻酔剤や神経遮断剤を投与することにより、ノルエピネフリンの増加のみが抑制され、また手術後のノルエピネフリンの変動が患者によって異なることから、ノルエピネフリンの放出は神経のストレスに対する感受性や、精神状態により影響を受けるものと考えられた。一方エピネフリンの放出は麻酔剤や神経遮断剤によってそれほど顕著な変化を示さず、また手術後の経日変化にも個人差が少ないことから、ノルエピネフリンにみられるような神経の感受性等による影響は少ないものと考えられた。

文 献

- 1) H. Selye: The physiology and pathology of exposure to stress, ACTA Inc., Medical Publishers, Montreal (1950)
- 2) W. B. Cannon: *Ergebn. Physiol.*, **27**, 380 (1928)
- 3) U. S. V. Euler: *Acta Physiol. Scand.*, **12**, 73 (1947)
- 4) A. M. Goldenberg: *Am. J. Med.*, **10**, 627 (1951)
- 5) D. A. Walsch, J. P. Perkins and E. G. Krebs: *J. Biol. Chem.*, **243**, 3763 (1968)
- 6) R. W. Butcher, R. J. Ho, H. C. Meng and E. W. Sutherland: *J. Biol. Chem.*, **240**, 4515 (1965)
- 7) U. S. V. Euler and F. Lishajko: *Acta Physiol. Scand.*, **45**, 122 (1959)
- 8) 吉永 馨: 日新医学, **47**, 775 (1960)
- 9) A. F. De Schaepdriver: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **115**, 233 (1958)
- 10) U. S. V. Euler and F. Lishajko: *Acta Physiol. Scand.*, **51**, 348 (1961)
- 11) 今田英俊, 真田宏夫, 谷口洋子, 河田正治: 昭和40年度国立栄養研究所研究報告, 19 (1965)
- 12) U. S. V. Euler: *Clin. Pharmacol. Therap.*, **5**, 398 (1964)
- 13) U. S. V. Euler and U. Lundberg: *J. Appl. Physiol.*, **6**, 551 (1954)
- 14) G. Bloom, U. S. V. Euler and M. Frankenhaeuser: *Acta Physiol. Scand.*, **58**, 77 (1963)
- 15) McC. Goodall and M. L. Berman: *J. Clin. Invest.*, **39**, 1533 (1960)
- 16) M. Frankenhaeuser and B. Post: *Acta Physiol. Scand.*, **55**, 74 (1962)
- 17) A. Pekkarinen, O. Castrén, E. Iisalo, M. Koivusalo, A. Laihinén, P. E. Simola and B. Thomasson: Biochemistry, pharmacology and physiology, p. 117, Pergamon Press Inc., New York (1961)
- 18) U. S. V. Euler, C. Franksson and J. Hellstroms: *Acta Physiol. Scand.*, **31**, 1 (1954)
- 19) U. S. V. Euler and C. Franksson: *Acta Physiol. Scand.*, **38**, 275 (1957)

(受付: 昭和47年 3 月 20 日)