Insulin and Hypothalamo-Pituitary Adrenal System

By

Yoshihiko HAYASHI

From the First Department of Internal Medicine, University School of Medicine,
Nagoya University. (Director: Prof. S. Hibino)

Insulin given exogeneously changes the hormone balance in which hypothalamo pituitary adrenal system plays an important role and these changes are reflected in the fluctuations of the several components of body fluids. As, among these, the pattern of circulating eosinophil leucocytes count considerably relates with function of hypothalamo-pituitary adrenal system, I attempted a test method for this system, using eosinophil count as an indicator after subcutaneous injection of insulin 0.15 unit per Kg. Body weight in fasting state, and investigated the responses in various neuro-endocrine disorders.

In healthy controls, 50 per cent decrease of eosinophils occurred 4 hours after injection of insulin.

By the prevention of hypoglycemia with glucose administration, eosinopenia was not induced in healthy controls. Adrenolytic agent and hypnotica (Isomital) change the pattern of eosinopenia. Therefore, the response is primarily conditioned by the hypoglycemia and is related with neural factors.

Abnormal responses of eosinophils were found in all cases of adrenocortical insufficiency. This finding suggests that the insulin eosinopenia occurs with intact adrenal cortex.

In spite of absence of adrenal insufficiency, acromegalic patients also showed abnormal response. This observation indicates the interference of pituitary other than adrenal cortex.

Diabetes mellitus, diabetes insipidus, hyperthyroidism and obesity showed abnormal responses.

In conclusion, abnormal patterns of insulin eosinopenia indicate the dearrangement of the activity of hypothalamo-pituitary adrenal system, and would render means of interpretating the pathologic physiology of the diseases.

Experimental Carbohydrate Metabolism in vitro and its Critical Analysis

By

Masaji TAKEDA, Shigeaki BABA and Rokuro NAKAI

Kobe Medical College, Department of Internal Medicine, Division 2.

SUMMARY

The authors have reported in numbers of occasions ever since 1940 when the studies on carbohydrate metabolism in vitro after Yamamoto's method have been undertaken. At present, the investigation is being made in the effort to have a contrast with in vitro on the metabolic studies by the use of Warburg's apparatus, and with liver slice and diaphragm method, and subsequent analytical

インシュリンと間脳下垂体副腎系の態度

名古屋大学医学部日比野内科教室（主任 日比野進教授）

研究員 林 良 彦

緒 言

生体が外界からの刺激に反応し、内部環境の変化を調整して生命を営んでゆく過程の中には多くの因子が含まれているが、近来、脳下垂体副腎系の果す役割が Selye⁵⁰⁾の Genesal adaptation syndrome の概念を中心として特に注目をひくようになってから、一般臨床医学の分野においても、種々の疾病病理の理解、治療の實際に際して、本系の機能状態を知る事が、他の臓器、器官の機能の分析と共に重要な課題となつて来た。

脳下垂体副腎系の機能を判定する方法については、副腎皮質のみについてみると、ACTH が精製され³¹⁾ 40)、臨床的にひろく用い得るようになってからは、それを一定量投与して副腎皮質を特異的、定量的に刺激する事が可能で、その活性化の程度を流血中好酸球⁴⁵⁾⁴⁶⁾、又は血液、尿中ステロイドの変動を指標として¹²⁾ 32)57)比較的明瞭に示す事が可能となるに到つた。副腎皮質の反応性はこのようにして観察可能であるとしても、副腎皮質の反応性を維持せしめ、又生体のその時々々の要求に応じて、その内分泌を調節する上位の下垂体、更に下垂体からの ACTH 分泌を統制する間脳を中心とする中枢神経系の機能¹⁸⁾を知る事が一層望まれる。

間脳下垂体副腎系を一つの系統として、その機能を臨床的に知るのに良い方法は、現在の所あまり見られない。アドレナリンの注射が間脳下垂体を経由して副腎皮質を活性化せしめるとの考えの下に、その結果の流血中好酸球減少を ACTH 投与時のそれと比較して下垂体機能検査とする方法は⁴³⁾⁵⁴⁾、必ずしも正しい判断を与えるものでない事が³⁷⁾⁶¹⁾既に発表されている。

一方、脳下垂体ホルモン、殊に生長ホルモンと ACTH、及び副腎皮質ホルモンは、腺臓内分泌たるインシュリンに拮抗して、含水炭素及びアミノ酸代謝に種々の影響を与えることはよく知られてをり⁷⁾¹⁷⁾²²⁾³⁴⁾⁴⁴⁾⁴⁶⁾、体外より少量のインシュリンを与える事は、これらホルモン間の平衡に変化を与えて内部環境の攪乱を起す。この攪乱の下垂体副腎系に及ぼす影響を追及する事によつて、又、本系の機能変化が存在すると考えられる症例においてインシュリン投与による代謝変化の相違を観察する事によつて、下垂体副腎系の機能をうかがう一手段となる事を考えた。

インシュリン投与が流血中好酸球を減少せしめ、下垂体副腎系の活性化をひき起す事が既に報告されてをり¹⁰⁾¹⁶⁾³⁰⁾⁴¹⁾⁵⁸⁾、動物実験においても副腎皮質分泌亢進の起る事が、副腎皮質アスコルビン酸⁹⁾、又はリポイド³³⁾の減少によつてみられると報告されている。その時血中及び尿中のステロイドの増加するという報告^{1) 40)}もある。これらの報告においては、インシュリン或いは精神科方面におけるショック療法として 100 乃至 150 単位、或いは体重 1 疋当たり 1 乃至 2 単位を静脈注射する方法で、極めて大量であるが、吾々は²⁵⁾、体重 1 疋当たり 0.15 単位の少量のインシュリンを皮下投与しても、健康者においては充分な好酸球減少が起り、この反応が種々の病的変化を示す条件を検計した結果、所謂ホルモンバランスの立場から考察して、これがインシュリンテストとして臨床的に間脳下垂体副腎系の機能検査法として有用な事をみたので、以下これについて論じてみる。

インシュリンテストの実施方法

早朝空腹時にインシュリンを皮下注射して、それより 4 時間に亘つて血糖と流血中好酸球の変動を追及する。被検者は検査当日は起床以来絶食せしめ、午前 8 時乃至 9 時に試験を開始する。検査施行中は静かに横臥

するか又は椅子に腰かけさせ、欲すれば少量の水を与える外、試験中は勿論、一切飲食せしめない。

インシュリンは通常インシュリン (Regular insulin) を体重 1 斤につき 0.15 単位、上膊外側皮下に注射する。注射量の正確を期して、注射器はツベルクリン反応用のそれを用い、針は皮下注射用のなるべく細いものを用いる。

血糖は耳朶にメスを用いて小切開を加えて 0.1cc の血糖用ビベットに採血し、Hagedorn-Jensen 氏法の石原氏による変法²⁴⁾によつて測定した。測定はインシュリン注射前、その後 30 分、1 時間、1 時間 30 分、2 時間、3 時間及び 4 時間後に行つた。

好酸球の測定はインシュリン注射前及びその後 1 時間毎に 4 時間迄行う。血糖と同様に耳朶から白血球計算用メランジュールに採血し、エオジン-アセトン液²⁵⁾を用いて 10 倍に稀釈、約 30 秒間なるべく穏かに振盪混和してフックスローゼンタール計算板に満し、3 分間静置して後、計算板全区劃内 (16mm²×0.2mm) の赤色に染つた好酸球を数え、それを 3 倍したものを 1 立方觔中の数とする²⁶⁾。

I 健康者に於ける実験

1. 健康者のインシュリンテスト

自覚的他覚的に認むべき疾病を有せず、殊に神経内分泌疾患を除外し得る健康者 12 名について、上記の方法に従つて施行した成績は第 1 表に示す。

第 1 表 健康者のインシュリンテスト

被検者名	性	年齢	インシュリン量	血 糖 (mg/dl)				好 酸 球 (/mm ³)			
				注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
I. H.	♂	25	7.0	84	65	79	-28	306	279	66	-79
O. T.	♀	23	7.0	95	87	95	-4	261	75	54	-79
K. Y.	♂	27	7.0	87	70	81	-14	105	39	33	-68
O. Y.	♂	22	9.6	86	67	83	-22	405	402	153	-62
I. M.	♂	24	7.8	93	57	64	-39	627	501	249	-60
A. A.	♂	24	7.0	104	70	95	-33	57	45	21	-58
O. N.	♂	22	8.1	92	65	82	-11	121	87	52	-57
A. K.	♂	27	8.4	84	39	60	-29	735	684	330	-55
M. T.	♂	31	9.0	96	72	81	-25	894	580	447	-51
H. Y.	♂	27	7.0	118	87	95	-4	222	156	111	-50
O. S.	♂	30	9.0	81	68	69	-16	384	393	222	-42
M. Y.	♂	29	9.0	121	71	73	-41	222	225	135	-39

健康者においてはインシュリン注射後、血糖は時間の経過と共に次第に減少し、1 時間乃至 2 時間後に、多くの場合には 1 時間 30 分後に最低値に達する。この最低値は 39mg/dl を示す 1 例を除き、他は凡そ 60mg/dl 乃至 80mg/dl の間にあつて、注射前値によつて差はあるが、その低下率の平均は -24% である。その後血糖は上昇し 4 時間後には注射前値に近く、又はそれ以上に達する。

流血中好酸球は同じく注液後、次第に減少し、多くは 4 時間後に最低に達する。少数例においては 3 時間にして最低に達し、4 時間には既に稍々増加し始めるものもあつたが、それらの間には大きな差はない。そして 12 例中 10 例は注射前値の 50% 以上の減少を示し、残り 2 例は -42%、-39% の減少率を示した。

この好酸球減少率の値と空腹時血糖値、血糖低下率の大小、又は好酸球の空腹時絶対数との間には特別の関連は認められなかつた。

表は血糖については注射前値、1 時間乃至 2 時間の間の最も低い値、及び 4 時間値を示し、好酸球につい

ては注射前値，2時間後の値，及び4時間値を示した。

好酸球の減少率，血糖の低下率は共に（最低値/注射前値－1）×100を以て計算した値である。

この表示方法は以下の諸表においても，別に但し書きをしない限り同様である。

以上の健康者の例においては，体重1疋当り0.15単位のインシュリン皮下注射による血糖低下は，精神病治療にショック療法として用いられるような大量を静脈内に投与して低血糖症状を起さしめた場合³⁰⁾⁵⁸⁾に比べると，その程度は小さいが，好酸球の方は同様に略々50%以上の減少を示す。唯，静脈内大量注射の場合には好酸球減少率が－90%にも達する例があるに反し，現在のべている少量皮下注射によつては－79%に達するのが最高である。

インシュリンによる好酸球減少の機構の説明については，アドレナリン投与による好酸球減少反応と対比して⁴⁷⁾⁵⁴⁾，インシュリン低血糖に対して副腎髄質よりアドレナリンが血中に駆出され，それが脳下垂体に働いてACTHの分泌を促し，その結果副腎皮質ホルモンの血中への増量が起つて好酸球減少を来たとされている¹⁰⁾³³⁾⁵⁸⁾。然し乍ら，インシュリン低血糖に際して，必ずしも血中アドレナリンの増量がみられないという報告もある⁵⁹⁾。又，アドナリンが好酸球減少を起すについても，副腎を剔出せる患者にアドレナリンを投与して充分な好酸球の減少を示す場合があつて，その説明に疑問を抱かせる報告⁵⁷⁾⁶¹⁾がある。

又，表にみる如く，インシュリン少量皮下投与時の血糖低下は凡そ60mg/dlであつて而も充分な好酸球減少が起る。静脈内大量投与の報告³⁰⁾⁴¹⁾では，低血糖症状をあらわす程度の臨界値（35mg/dl以下）迄血糖低下が起ると始めて好酸球減少が50%以上になるとされているが，これについても稍々異つた成績が得られた。

インシュリン好酸球減少反応には次に述べる如きインシュリンによる血糖低下以外の各種代謝物質の変動も与つていると考えられるが，又後に述べる実験の如く，全く血糖低下を防ぐときは好酸球減少反応も阻止されるので，インシュリンによる血糖低下が何らかの道を通じて，好酸球減少を起す副腎皮質活性化に与つているものと考えられる。

2. インシュリンによるその他の代謝変化

インシュリンを体外から投与すると，血糖の低下，好酸球の減少と共に，更に種々の体液成分の変化を示すことは詳細に亘つて報告があり論議されているが，こゝに用いた体重1疋当り0.15単位皮下注射の場合にも以下に述べる如き変化がみられた。

好酸球は上述の如く減少を示すに際し，他種白血球は又別の態度をとる。淋巴球は副腎皮質分泌亢進によつて減少し²⁰⁾²⁸⁾，好酸球減少と同じく副腎皮質活性化又は血中副腎皮質ホルモン増量を間接に示す指標とし

第2表 インシュリンによる体液成分変化

成 分	被検者名 時間 測定 単位	O. N. ♂ 22才			O. Y. ♂ 22才			I. M. ♂ 24才			O. S. ♂ 30才		
		前	2	4	前	2	4	前	2	4	前	2	4
好 酸 球	/mm ³	121	87	52	405	402	153	627	501	249	384	393	222
血 糖	mg/dl	92	65	82	86	67	83	93	57	64	81	68	69
好 中 球	/mm ³	5015	5050	14325	4360	6000	9850	5560	13150	9750	5830	6960	17450
淋 巴 球	〃	2056	1868	2077	1700	2536	1133	1720	3810	1220	1600	1080	3570
ナトリウム	mEq/l	170	165	168	157	157	155	144	151	143	136	134	141
カリウム	〃	5.08	4.06	4.12	5.57	5.00	5.00	4.94	3.45	3.52	5.52	5.21	4.27
遊離型コレステロール	mg/dl	46.5	47.5	44.8	38.3	38.3	43.7	70.5	70.5	62.5	39.4	36.2	36.2
エステル型コレステロール	〃	92.5	97.5	94.2	76.5	76.5	68.3	90.5	90.5	88.5	43.6	48.8	50.8
無 機 燐	〃	2.69	2.34	3.13	2.59	2.33	2.59	2.85	1.65	2.37	2.64	2.40	2.75

て用いられる試みもあるが²⁹⁾、インシュリンによつてはその減少は著明でなく、又例によつては好中性白血球と同一方向の変動を示すものもあつた。

白血球総数は時間の経過と共に増加し、その増加は塗抹標本の分類によると好中球によるものであるが、4時間後にはどの例に於いても70%以上、最高例にては+200%に達し、これらはACTH又は副腎皮質ホルモン投与時に比すべき変動¹⁵⁾²⁰⁾である。

インシュリン投与によつて血中ナトリウムは殆んど変化しないのに対し、カリウムは減少し、且、その減少は既にインシュリン注射後2時間において著明で、この減少はインシュリンによる体細胞内への葡萄糖摂取増加の酵素学的機構に関係するものと考えられる¹¹⁾⁵¹⁾。電解質代謝は副腎皮質によつて大きく影響される⁶⁾²¹⁾²⁹⁾。然しインシュリン注射時にみられる早期の血中カリウム減少は好酸球減少と同様な副腎皮質活性化によるよりも、インシュリンの体細胞自身への影響と考えられる。

血中無機磷もカリウムと同様に早期に減少し、4時間後には略々インシュリン注射前値に恢復し、これも葡萄糖の細胞内移行に与る変化であると考えられる。

血中コレステロールは遊離型、エステル型共に4時間内に著変はない。

3. インシュリン好酸球減少反応を変化せしめる二、三の条件について

健康者のインシュリンによる好酸球減少反応の機構の詳細は明らかでなく、その説明の一端として、又、次項に述べる神経内分泌疾患の患者にみられる反応の変化と比較するため、健康者に神経内分泌系に変動を与える処置を施した。その時の好酸球反応は次の如くである。

(1) 葡萄糖投与

インシュリンテスト施行に際して、注射前から終了迄の間、最初は20分毎に、後には30分毎に総計100瓦の葡萄糖を経口的に与えると、血糖は注射前値以下に低下する事なく、且、葡萄糖を単独投与したときに比して血糖の上昇は少い。このときの好酸球変動は極めて少く、4時間後においても減少率は平均-15.5%に止り、最大の減少率を示す例においても-25%である。

故にインシュリンによる好酸球減少には先づ血糖低下が与つていることは前にも述べた如く、当然考えられる所である。

(2) 交感神経遮断剤

交感神経遮断剤として臨床的に用いられる Tetraethylammonium bromide (TEAB) 200 毫をインシュリン注射10乃至15分前に皮下注射したときの血糖低下はインシュリン単独投与時と変りないが、好酸球減少率は最高-25%である。好酸球数変動に与る交感神経系の役割は明瞭になつていないが、ACTH 投与による好酸球減少反応は同様な TEAB 処置を行つても、それを行わないときと等しい好酸球減少率が得られるという²⁾。故に、インシュリン好酸球減少反応において、若しインシュリンが ACTH 分泌亢進をひき起すものであれば、下垂体における ACTH 分泌の部位又はそれより上位で TEAB 阻止が行われると考えられる。何れにしてもインシュリン好酸球減少反応には交感神経系が正常の活動力を有している事が必要であると言える。

(3) 脳幹麻酔

脳幹麻酔剤たるイソミタール0.2瓦を上記の交感神経遮断剤にけると同様に、テスト開始30分前に経口的に投与した。血糖の低下は無処置のときに比し、稍々大なる傾向にあり、例によつては4時間内に低下せる血糖の恢復を示さないものもあるが、好酸球減少はやはり正常値に達するものがない。イソミタール麻酔の部位は正確に決定し得ないが、中枢神経系の下垂体副腎系機能に關与する事は、その見解は一致しない迄も種々の報告がみられる³⁾⁴²⁾。

インシュリンによつて50%以上の好酸球減少を起す健康者に対して上記の処置を施した場合は何れも、血糖変化は葡萄糖投与時以外同様の、或いはそれ以上の低下を示すが、好酸球の減少は全例共正常対照に達しない。このような好酸球減少不全は次項に述べる神経内分泌疾患にみられ、特に間脳下垂体系の変化を考えられるものに不全型が多い。健康者に於いても中枢神経系、交感神経系がインシュリン好酸球減少反応に關

第3表 健康者に薬剤負荷時の成績

(1) 葡萄糖 (100 gm)

被検者名	性	年齢	インシュリン量	血 糖				好 酸 球			
				注射前	(最高値)	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
S. Y.	♂	30	8.7	91	115	80	—	372	360	402	+ 8
K. Y.	♂	29	7.0	96	148	93	—	170	168	134	-21
S. K.	♂	27	8.0	87	122	82	—	333	345	253	-24
T. T.	♂	27	9.0	73	113	85	—	1289	1221	984	-25

(2) T E A B (200 mg)

被検者名	性	年齢	インシュリン量	血 糖				好 酸 球			
				注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
O. N.	♂	22	8.3	87	77	80	-12	447	486	488	+ 9
K. Y.	♂	23	9.6	85	61	—	-28	108	126	105	- 3
I. K.	♂	22	8.0	80	60	87	-25	217	156	190	-12
U. H.	♂	22	8.5	67	60	—	-10	237	192	194	-18
O. A.	♂	21	8.5	89	74	80	-17	909	963	702	-23
M. Y.	♂	23	8.5	97	63	71	-35	258	249	192	-25

(3) イソミタール (0.2 gm)

被検者名	性	年齢	インシュリン量	血 糖				好 酸 球			
				注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
H. Y.	♂	30	7.0	95	56	67	-41	57	48	81	+42
O. N.	♂	23	8.3	113	62	—	-45	825	768	828	0
K. S.	♂	24	7.0	85	42	—	-50	814	675	678	-16
O. K.	♂	23	7.5	87	56	62	-36	201	200	144	-28
M. N.	♂	25	7.3	79	67	81	-15	327	354	201	-38

与してをり、それに影響を与える処置が好酸球減少反応を不全型に変化せしめると考えられる。尚葡萄糖投与による実験は、血糖低下が本反応に関与している事を示すものである。

II. 各種神経内分泌疾患時におけるインシュリン好酸球減少反応の変化

上に述べた少量のインシュリンによる好酸球減少反応は健康者に於いて、副腎皮質以外の神経系に影響を与える処置によつても変化を示すのであるが、同様に副腎皮質のみならず、間脳下垂体系の異常を有すると考えられる諸疾患に施行した結果は以下の如くである。

1. 糖尿病

耐糖試験の成績その他によつて真性糖尿病である事を証明された24症例のインシュリンテストの成績は第4表に示す如くである。

糖尿病患者の空腹時血糖値は病症の軽重その他の条件によつて高低種々であり、0.15単位のインシュリン皮下注射による血糖低下率の大小は空腹時血糖値と直接関係ないが、多くの症例において試験中4時間に亘つて低下を続ける。4時間以内に最低値に達し、後血糖上昇を示す例でもその最低値に達する時間は健康者

より遅く、多くは3時間後である。

好酸球減少率は健康者に等しい値を示すものは7例であるが、それに達しないもの及び4時間内に増加しているものは18例で、全症例の約7%以上を占める。然し、好酸球減少反応異常のものと正常のものとの間には、即ち好酸球減少率と血糖値又は血糖低下率との間には関連を認めなかつた。

糖尿病は相対的或いは絶対的インシュリン不足がその病像を形成する主軸であるが、この点に関連して、脳下垂体より成長ホルモン及び向副腎皮質ホルモン、副腎皮質より各種ステロイドの分泌されることが、主たる抗インシュリン作用をなし、糖尿病の発生病理に重要な役割を有することが知られている⁷⁾⁶²⁾。勿論その他の内分泌腺の機能状態の変化も糖尿病の性状の変化に与ると考えられるが、特に下垂体副腎系は糖尿病においてホルモン平衡の考えからみると、そのアンバランスの中心をなすものといえる。そしてインシュリンによる好酸球減少反応も上記の如く多数の例で異常を示すが、又病症の軽重、性状と直接の関係を認められなくても而も正常の反応を示す少数例もある。よつて糖尿病には症例によつてこの反応の差を生ずるようになり、下垂体副腎系を中心として血糖並びに含水炭素代謝一般に関する調節系の変位があると考えられる。

第4表 糖 尿 病

症 例	年 令	性	インシュリン量	血 糖				好 酸 球			
				注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
K. T.	68	♂	7.5	244	134	—	-46	195	45	27	-85
K. Y.	15	♂	5.7	326	157	—	-52	47	18	15	-68
K. I.	52	♂	9.3	119	87	106	-27	401	162	162	-60
M. R.	40	♂	7.0	124	73	96	-30	324	235	147	-55
W. S.	51	♂	9.7	228	118	—	-48	408	297	186	-54
Y. H.	16	♀	7.6	238	162	182	-32	1344	768	624	-53
H. R.	32	♀	7.5	208	143	—	-36	302	225	159	-47
I. Y.	45	♂	7.0	206	165	—	-20	225	282	153	-32
K. E.	73	♀	6.0	212	154	191	-27	42	30	30	-29
S. K.	24	♀	8.0	140	98	123	-30	1518	1353	1068	-29
K. S.	58	♂	8.4	224	100	106	-55	933	591	660	-29
Y. S.	43	♂	8.5	149	110	—	-26	398	318	297	-24
H. H.	14	♂	4.5	189	87	108	-54	222	213	183	-18
M. K.	56	♀	6.0	206	113	—	-45	519	534	435	-16
T. M.	26	♀	5.2	218	141	—	-35	177	156	159	-10
K. M.	58	♀	9.5	308	282	288	- 8	210	252	201	- 7
N. K.	54	♂	9.0	117	107	134	- 9	305	292	285	- 6
Y. T.	50	♀	8.0	233	146	—	-42	795	774	780	- 2
K. S.	61	♀	7.0	291	90	93	-69	99	57	99	0
M. T.	21	♂	8.0	106	98	103	- 8	400	418	460	+15
N. H.	54	♂	8.5	118	90	96	-23	768	978	804	+16
I. H.	32	♂	7.2	221	125	170	-44	165	99	194	+18
M. T.	64	♂	8.5	122	73	86	-40	315	405	375	+19
K. K.	23	♀	11.0	147	89	—	-40	250	276	327	+32
K. M.	48	♀	5.0	244	193	—	-21	78	114	117	+50

(註) 血糖が4時間迄低下をつづけるものはその値を最低値の欄に記載して、4時間の欄は空白とした。

糖尿病患者に ACTH を投与するのは禁忌とされているが、Eik-Nes¹³⁾らによると ACTH 静脈内点滴投与に対する血中 17-hydroxycorticosteroid の増加は健康者に等しいといわれるので、それに比して、インシュリン好酸球減少反応がかく変化を示すことは興味深い事である。

第5表 腎性糖尿病

症 例	性	年齢	インシュリン量	血 糖 (mg/dl)				好 酸 球			
				注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
N. K.	♂	19	6.0	72	54	58	-25	58	13	9	-85
Y. O.	♀	39	7.5	80	52	56	-35	84	51	21	-75
H. T.	♂	52	7.8	90	72	90	-20	192	156	84	-56
S. I.	♂	65	7.0	84	61	72	-22	135	132	81	-40

尚、真性糖尿病に似て、検尿の結果尿糖が常に証明されるが、葡萄糖負荷時の血糖曲線が正常で糖中間代謝に異常を認めない真性及び偽性の腎性糖尿の患者4例のインシュリンテストの好酸球減少率は-40%以上であつて、大多数の糖尿病患者と異つた成績であり、これらには直接、間脳下垂体副腎系の異変を推定し得ない。

2. 尿崩症

第6表 尿 崩 症

症 例	性	年齢	インシュリン量	血 糖 (mg/dl)				好 酸 球			
				注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
S. T.	♂	48	8.0	128	76	132	-41	255	235	153	-40
H. H.	♀	46	7.0	140	47	76	-66	252	222	141	-44
			7.5	97	63	84	-35	102	123	66	-35

尿崩症の2例3回の成績では、その好酸球減少率は-35%乃至-40%であつて、正常に達しないけれども比較的大である。本症は下垂体後葉ホルモン分泌不足が病因をなし、下垂体後葉と共に視床下部に於ける神経分泌の不全⁵²⁾が間脳下垂体系に影響を与えていることは当然想像される。更に実験的にも後葉抽出物又は Vasopressin は剔出せる下垂体から ACTH の分泌を増加させる作用があり⁴⁸⁾、アジソン氏病の水利尿の不全は抗利尿物質増加によると考えられるので⁵²⁾⁵⁶⁾、これらに関連して尿崩症の間脳下垂体副腎系の変化がこのようなインシュリンテストの変化を示すものであろう。

3. アジソン氏病

副腎皮質機能不全症を、臨床症状及び水、電解質代謝異常、アドレナリン又は ACTH 試験の成績から証明された5症例のインシュリンテストの成績を第7表に示す。その内、症例 S. S. 及び N. Y. は経過中副腎発症を起して入院、治療により発症は恢復して略々正常の生活を営み得る状態の下に於いて施行した成績であり、H. K. は同じく発症を起して後死亡したのであるが、その前に施行した成績である。症例 T. I. 及び M. Y. は ACTH 20 厩点滴静脈内注射による好酸球減少反応が第1日には不全型なるに反し、以降同様の ACTH 投与連続によつて反応性の恢復せる所謂続発性副腎皮質不全症である⁵⁴⁾⁵⁵⁾。即ち第7表にみる如く、ACTH 25 厩筋肉注射による4時間後の好酸球減少率は何れの症例も-50%に達しない。点滴注射の場合には、原発性副腎皮質不全の症例 S. S., N. Y. では勿論正常値の-75%に達せず、翌日もその成績が恢復しないが、続発性の症例 T. I., M. Y. では連続投与の第2又は第3日目には正常の反応性を示している。

アドレナリン 0.3 厩注射4時間後の好酸球減少率は同じ表に掲げたが、症例 S. S., T. I. においては夫々

第7表 アジソン氏病

症例	性	年齢	インシュリン量	血 糖				好 酸 球				ACTHテスト*		△ アドレナリン テスト
				注射前	最低値	4時間	低下率	注射前	2時間	4時間	減少率	筋肉注射	点滴静注	
S. S.	♂	43	8.0	70	39	53	-44	657	441	453	-33	- 8	(-9 -31)	-48
N. Y.	♂	32	6.8	78	68	78	-31	408	351	333	-18	—	-32	-27
H. K.	♂	33	6.8	—	—	—	—	450	375	471	+ 4	+ 3	—	—
T. I.	♂	45	7.0	99	55	91	-44	69	45	75	+10	+25	(-32 -89)	-63
M. Y.	♂	33	8.5	80	58	68	-27	1119	1098	906	-29	+ 5	(-62 -75 -91)	- 7
			8.2	76	55	97	-28	384	264	228	-41			
			8.1	69	31	69	-55	282	322	207	-26		-74	

* ACTH 筋肉注射は ACTH 25 I. U. を筋注後、4 時間の好酸球減少率を示す。

ACTH 点滴注射は ACTH 20 I. U. を500ccの5%の葡萄糖液に溶解して8時間に亘り点滴注射、注射開始後12時間の好酸球減少率を示し、括弧で結んだものは同一点滴を連日繰返した時の値を示す。

△ アドレナリン 0.3mg 皮下注射後4時間の好酸球減少率

-48%、-63%であつて、アドレナリン好酸球減少反応が必ずしも副腎皮質、脳下垂体に直接関係のない場合があるという³⁷⁾⁶¹⁾例を示している。

インシュリンテストの成績は副腎皮質不全症のどの例にも正常の反応がみられなかつた。症例M. Y.においては ACTH 連日投与により反応性の恢復がみられても、その前後において、インシュリンに対する反応は不全であつた。

副腎皮質不全症は常に副腎皮質ホルモンの不足を有し、ストレスに際してはその急性症状たる副腎発症に陥るが、ACTH、アドレナリンに対する好酸球減少反応が不全であると同じく、インシュリンによつても全例正常の減少を示さない。インシュリンによる好酸球減少は前にも述べた如く間脳下垂体系の機能状態に大きく左右される事が考えられるのであるが、短時間内に好酸球の減少のみられるのは、他の刺激方法による場合でも intact な副腎皮質の存在の下に或いは副腎皮質分泌増進に条件づけられて起るものであり¹⁴⁾、インシュリンによつても同様に間脳下垂体副腎系の末端の器官たる副腎皮質の欠損によつては本反応は全く不全な形となるのである。

第8表 末端肥大症

症例	性	年齢	インシュリン量	血 糖				好 酸 球				ACTHテスト*	
				注射前	最低値	4時間	低下率	注射前	2時間	4時間	減少率	筋肉注射	点滴静注
K. K.	♂	49	7.0	114	73	91	-36	375	303	303	-15	+ 9	-97
			8.0	162	83	—	-49	343	343	375	+12		
K. Ka	♂	35	8.0	85	61	69	-28	243	282	87	-64	—	—
S. M.	♂	28	13.5	92	71	80	-23	504	519	630	+25	- 3	-82
			14.7	94	78	78	-17	609	651	588	- 1		
T. Y.	♀	41	11.0	96	63	75	-34	159	234	208	+31	- 8	-76
			10.5	156	95	—	-39	148	174	120	-19		
T. S.	♀	29	10.5	89	69	76	-27	303	297	360	+22	-17	-26

* 註は前表に同じ

4. 末端肥大症

末端肥大症5症例のインシュリンテストは第8表に示す。その好酸球減少率は1例(K.Ka)が-64%を示すのを除き、4例7回に於いて何れも正常減少率に達せず、而も副腎皮質機能不全症における好酸球減少不全が4時間の値が増加するものでも10%が最高であるのに反し末端肥大症においては好酸球増加の例が多く、且、その増加の率が大である。このような好酸球の増加は糖尿病の一部の症例にもみられ、糖尿病と末端肥大症の各々一部の症例に共通の病理機構の存在が想像されるが、本症例の末端肥大症に於いて糖尿病の証明されたのは1例(K.K.)のみであつた。

同一患者について成績を二回示してあるものはX線照射、テストステロンによる治療を行つた前後の成績で、一時的に自覚症状の好転を示しても、インシュリンテストはそれによつて大きくは変化を示していない。

末端肥大症は成長ホルモン過剰によるものであり、成長ホルモンは下垂体の糖尿病惹起作用の主たる役割を演じ⁷⁾⁴⁴⁾、又下垂体内で成長ホルモン産生が他種ホルモン産生と拮抗する事は副腎ステロイド、性ホルモン投与で抑制される事からも知られている²⁵⁾⁶²⁾。故に末端肥大症にはホルモン産生の面に於いても下垂体内の変位(Shift)が考えられ、下垂体副腎系に起り得る変化も又大であることが考えられる。

尚、ACTH 投与に対する好酸球減少率は25筋肉内注射後4時間では、各例共に-50%の正常値に達しないが、20筋を8時間に亘つて点滴静脈注射すると4例中3例が12時間後に75%以上の減少を示して、副腎皮質の反応性に異常は認められない。このような筋肉注射と静脈注射によるACTHの効果の差がみられるのは、ACTHを不活性化する物質が混在して⁴⁾、末端肥大症にはそれを促進する局所の条件が存在するものと考えられる²⁰⁾。

5. 甲状腺機能亢進症

第9表 甲状腺機能亢進症

症 例	性	年 令	インシュリン量	血 糖				好 酸 球				基礎代謝率
				注射前	最低値	4時間	低下率	注射前	2時間	4時間	減少率	
K.K.	♀	52	4.5	60	44	54	-27	366	507	112	-70	+141
K.G.	♂	20	5.4	102	70	90	-22	375	363	90	-76	+98
I.T.	♀	21	5.1	67	50	84	-25	142	147	45	-68	+23
S.K.	♀	32	6.5	82	80	98	-2	44	18	15	-66	+67
M.M.	♀	27	7.0	110	72	79	-35	642	469	425	-33	+35
O.T.	♀	25	6.9	—	—	—	—	201	147	159	-21	+60
H.T.	♀	26	8.0	93	68	—	-27	27	12	24	-11	+34
Y.H.	♀	24	7.0	69	65	85	-6	597	627	615	+3	+12
F.T.*	♀	23	8.0	84	63	85	-25	324	168	150	-54	—
N.Y.*	♀	38	6.3	75	44	64	-41	222	246	198	-11	—

* 甲状腺切除後

甲状腺機能亢進症を有する10例のインシュリンテストの成績を、インシュリンテスト施行時に最も近い時に測定した基礎代謝率の値と共に第9表に示す。その内、治療として甲状腺切除を行つた後のもの2例が含まれている。インシュリンに対して正常の好酸球減少を示すものと不全なるものとが約半数づつに分れているのがみられる。これらの症例では有意の差ではないが、基礎代謝亢進の大なるもの程好酸球減少率が大である傾向がみられる。原因的考察によつては、中枢性又は甲状腺原発の機能亢進の間に好酸球減少率大小の差は認められなかつた。

甲状腺と副腎皮質とは互いに機能的に拮抗する関係にあつて^{5) 39)}、甲状腺機能亢進症には下垂体副腎系の変化の存在し得る場合のある事は充分推察し得る。又、本症には甲状腺自身の原発的失調によるものと原因

が中枢神経系或いは脳下垂体に存在するものがあり、殊に後者の場合は他種内分泌系統への影響は大であると考えられる⁵⁹⁾。

本症のインシュリンテストの成績は各症例によつて種々な値を示したが、不全例においてはこれらの原因によつて間脳下垂体副腎系に何らかの変位を有するものと考えらる。又一部の症例にむしろ高度の好酸球減少をみたことは、次に述べる羸瘦症と対比して興味ある所見である。

6. 羸瘦症

体重減少又は羸瘦を主訴とし、他の臓器にその羸瘦の原因となるべき器質的疾患を有せず、且、内分泌諸腺の機能低下を思わせる症状を有して、臨床的に下垂体機能不全症として取扱われたものの成績を第10表に示す。これらの患者はその他の機能検査の成績及び臨床症状が、所謂 Simonds 氏病又は Sheehan 氏病の症状を完全に具えたものは少く、その亜型と考えられるものであり、或いは詳しい既往歴調査によつて精神的傷害を原因とする症例も含まれている²⁷⁾⁶⁰⁾。

第10表 羸 瘦 症

症 例	性	年令	体重 kg	インシュ リン 量	血 糖				好 酸 球			
					注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
A.T.	♀	20	40	6.0	71	48	54	-32	24	0	0	-100
W.S.	♀	33	41	6.0	91	51	93	-41	120	39	12	-90
K.H.	♀	29	39	6.0	109	76	107	-30	303	129	39	-87
Y.H.	♀	26	39	6.0	73	41	61	-42	60	48	18	-70
M.T.	♀	21	37	5.7	84	70	67	-12	171	108	54	-68
S.H.	♂	19	36	5.5	75	42	67	-44	204	171	78	-62
T.K.	♀	33	35	5.5	96	69	74	-28	189	66	75	-60
N.M.	♂	21	38	5.8	86	71	—	-18	104	60	51	-52
K.T.	♂	17	43	6.5	83	69	73	-27	63	69	30	-52
H.H.	♀	32	27	4.0	77	55	84	-28	87	54	45	-48
I.A.	♀	21	30	4.5	71	44	57	-38	57	33	48	-47
K.S.	♀	18	33	5.0	98	52	61	-15	405	414	313	-18
O.H.	♀	21	30	4.5	71	44	57	-38	57	33	48	-16
I.H.	♂	16	27	4.0	78	66	99	-55	414	342	414	0

そしてこのような患者には脳下垂体機能不全の結果、インシュリンテストの成績も又異常であろうと想像していたのに反して、表にみる如く不全例は15例中僅か3例に過ぎない。しかも、その12例は充分な好酸球減少を示し、症例によつては正常にみられるよりも大なる減少率を示すものもある。又、これらの患者のインシュリン注射前好酸球絶対値の小なる例が多いという所見と共に、果してこの減少率が正常と考えてよいかという疑問を抱かせる。血糖の変動は健康者にみられるものと大差ないが、好酸球の減少は高度で、羸瘦症に於いて、間脳下垂体副腎系の変位があるとすれば、その機構は少々興味ある問題である。

第11表 肥 胖 症

症 例	性	年令	体重 kg	インシュ リン 量	血 糖				好 酸 球			
					注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
I.K.	♂	11	50	7.5	67	60	80	-11	585	599	423	-28
A.T.	♀	39	60	9.0	128	90	142	-10	192	216	147	-23
M.T.	♂	36	67	10.0	93	80	—	-14	201	192	156	-22

ACTH 投与による副腎皮質機能検査については、症例 K. H., T. K. では ACTH 筋肉注射による好酸球減少率は夫々-40%, -68%, 症例 K. T., M. T. では静脈内投与によつて-70%, -100%で、略々正常の値を示した。

羸瘦症と対照的な、体重増加を主訴として又他に明瞭な器質的疾患を有しない肥胖症3例のインシュリンテストは3例とも不全であつた。

7. 関節ロイマチスム、その他

第12表 関節ロイマチスム、気管支喘息、羣皮症

症 例	性	年令	診 断	インシュリン量	血 糖				好 酸 球			
					注射前	最低値	4 時間	低下率	注射前	2 時間	4 時間	減少率
F. S.	♂	41	関節ロイマチスム	8.5	89	59	73	-34	334	336	87	-74
N. N.	♀	17	〃	6.0	80	66	80	-23	144	66	45	-69
M. K.	♀	35	〃	6.3	72	53	78	-27	217	117	78	-64
Y. F.	♂	58	気 管 支 喘 息	8.0	78	58	63	-26	1440	1092	777	-46
M. S.	♂	20	〃	7.5	83	58	—	-30	930	840	642	-31
S. S.	♀	48	羣 皮 症	6.6	123	85	117	-31	633	435	336	-47

第12表に示すのは、副腎皮質研究の進歩と共に、ACTH, コーチゾンがその治療に有効な場合があつて、頻繁に用いられるようになった一群の疾患である¹⁰⁾。即ち、関節ロイマチスム、気管支喘息症及び羣皮症のインシュリンテストは、何れも正常に近い好酸球減少を示している。これらの疾患は副腎皮質ホルモン過剰状態が臨床的に好影響を与えることから、間脳下垂体副腎系の状態に興味を惹くものであるが、表にみる如くインシュリン反応に著変を認めなかつた。

III. 要 約

脳下垂体副腎系は腺臓内分泌たるインシュリンに拮抗的な働きを以て、生体ホルモン平衡の一翼を構成しているが、逆に体外からインシュリンを投与すると、その平衡に衝撃を与え、その結果、体液諸成分の種々の変動を起す。それらの中、流血中好酸球数の変動は間脳下垂体副腎系の反応性によつて、いろいろの差を示すので、之を指標として本系の機能をうかがう方法として用い得る事を考えた。即ち、早朝空腹時に、体重1疋当り0.15單位のインシュリンを皮下注射すると、健康者において4時間後に50%の好酸球減少をひきおこすので、この方法をインシュリンテストとして各種条件下に試みた結果は次の如くであつた。

健康者において、葡萄糖投与による血糖低下防止の処置が好酸球減少をも阻止する。又交感神経遮断剤、脳幹麻酔剤の投与によつても、正常反応が阻止される。

これらのことから、インシュリン好酸球減少反応には血糖の低下が条件となつており、又神経系が関与している事が考えられる。

副腎皮質不全症には全例共、正常反応がみられない。即ちインシュリン好酸球減少反応には健全な副腎皮質の存在が必要である。

更に、副腎皮質不全症を有しないと考えられる末端肥大症——これは脳下垂体におけるホルモン産生の平衡が変化していると考えられる——の症例でも好酸球変動は健康者に於ける場合と異つている。

其の他、糖尿病、尿崩症、甲状腺疾患、肥胖症等の間脳下垂体系の変化がその病因の一部をなしている諸疾病にも、多くの症例においてインシュリン好酸球減少反応の変化がみられた。

かくて、インシュリンテストの成績の変化のみられる疾病においては、間脳下垂体副腎系の果す役割を充分考慮して、疾病病理の解釈、実際の治療方針の決定を行うべきであると考えらる。

終始、御懇切な御指導を賜わつた日比野教授並びに環境医学研究所石原助教授に厚く感謝いたします。

文 献

- 1) **Albeaux-Fernet, M. et al.**: Ann. d'endocrinol. 15: 264, 1954.
- 2) **Arthunkel, S. S. et al.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13: 1122, 1953.
- 3) **Briggs, F. N. & Munson, P. L.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14: 811, 1954.
- 4) **Cohen, H. et al.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14: 1013, 1954.
- 5) **Conner, C. S.**: Endocrinology 55: 45, 1954.
- 6) **Danowski, T. S.**: Amer. J. Clin. Pathol. 23: 1095, 1953.
- 7) **DeBodo, R. C. & Sinkoff, M. W.**: Rec. Progr. Hormone Res. 8: 511, 1953.
- 8) **Dougherty, T. F. & White, A.**: J. Lab. & Clin. Med. 32: 584, 1947.
- 9) **Dury, A.**: Amer. J. Physiol. 163: 96, 1950.
- 10) **Dury, A.**: Endocrinology 47: 387, 1950.
- 11) **Dury, A.**: Endocrinology 53: 564, 1954.
- 12) **Eik-Ness, K. et al.**: J. Clin. Invest. 33: 1502, 1954.
- 13) **Eik-Ness, K. et al.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 15: 13, 1955.
- 14) **Essellier, A. F. et al.**: Blood 9: 531, 1954.
- 15) **Forsham, P. H. et al.**: J. Clin. Endocrinol. 8: 15, 1948.
- 16) **Goldowski, Z. Z.**: Brit. Med. J. 1: 46, 1950.
- 17) **Griffin, A. C. et al.**: J. Biol. Chem. 209, 1954.
- 18) **Harris, G. W.**: Physiol. Rev. 28: 139, 1948.
- 19) **Hench, P. S. et al.**: J. Amer. Med. Assoc. 144: 1327, 1950.
- 20) **Hills, A. G. et al.**: Blood 3: 755, 1948.
- 21) **Hills, A. G. et al.**: J. Clin. Invest. 32: 1236, 1953.
- 22) **Houssy, B. A. et al.**: J. Exp. Med. 75: 547, 1942.
- 23) **飯田, 外**: 日本内科学会雑誌, 41: 831, 昭28.
- 24) **石原一郎**: 環境医学研究所年報, 1: 123, 昭24.
- 25) **石原, 外**: 日本内科学会雑誌, 41: 740, 昭28.
- 26) **Ishihara, I. et al.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. in press.
- 27) **Israel, S. L.**: J. Amer. Med. Assoc. 148: 189, 1952.
- 28) **Kinsell, L. W. et al.**: J. Clin. Endocrinol. 8: 1013, 1948.
- 29) **Kumagai, L. F. & Dougherty, T. F.**: Endocrinology 55: 90, 1954.
- 30) **Laragh, J. H. & Almy, T. P.**: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 69: 499, 1948.
- 31) **Li, C. H. et al.**: J. Biol. Chem. 149: 413, 1943.
- 32) **Liddle, G. W. et al.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14: 837, 1954.
- 33) **Long, C. N. H. & Gersberg, H.**: J. Clin. Endocrinol. 8: 587, 1948.
- 34) **Lotspeich, W. D.**: J. Biol. Chem. 185: 221, 1950.
- 35) **松浦篤実**: 内分泌学の新動向, 大阪, 昭25.
- 36) **Mendelsohn, M. L. & Pearson, O. H.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 15: 409, 1955.
- 37) **Meyer, R. J.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13: 123, 1953.
- 38) **Nelson, D. H. et al.**: J. Clin. Invest. 31: 843, 1952.
- 39) **O'Neal, L. N. & Heinbecker, P.**: Endocrinology 53: 60, 1953.
- 40) **Paschkis, K. E. et al.**: Endocrinology 47: 338, 1950.
- 41) **Perlmutter, M. & Mufson, M.**: J. Clin. Endocrinol. 11: 277, 1951.
- 42) **Porter, R. W.**: Rec. Progr. Hormone Res. 10: 1, 1954.
- 43) **Recant, L. et al.**: J. Clin. Endocrinol. 10: 187, 1950.
- 44) **Reid, E.**: J. Endocrinol. 9: 210, 1953.
- 45) **Renold, A. E. et al.**: J. Clin. Endocrinol. 12: 763, 1952.
- 46) **Renold, A. E. et al.**: J. Biol. Chem. 204: 533, 1953.
- 47) **Ronzoni, E. & Reichlein, S.**: Amer. J. Physiol. 160: 490, 1950.
- 48) **Saffran, M. et al.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 15: 840, 1955.
- 49) **Sayers, G. et al.**: J. Biol. Chem. 149: 425, 1943.
- 50) **Selye, H.**: The Physiology and pathology of exposure to stress. Montreal, 1950.
- 51) **Sheppard, C. W.**: Science 144: 2952, 1951.
- 52) **Slessor, A.**: J. Clin. Endocrinol. 11: 700, 1951.
- 53) **Smith, H.**: The Kidney, New York, 1951.
- 54) **Thorn, G. W. et al.**: J. Amer. Med. Assoc. 137: 1005, 1948.
- 55) **Thorn, G. W. et al.**: Rec. Progr. Hormone Res. 4: 229, 1948.
- 56) **Thorn, G. W.**: The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency. Illinois, 1949.
- 57) **Thorn, G. W.**: Rec. Progr. Hormone Res. 8: 171, 1953.
- 58) **Tsai, S. Y.**: Proc. Soc. Exp. Med. Biol. 69: 782, 1950.
- 59) **Weil-Mahlerbe, H. & Bone, A. D.**: J. Endocrinol. 11: 285, 1954.
- 60) **Whitaker S. R. F. et al.**: Brit. Med. J. 1: 265, 1954.
- 61) **Wolfson, W. Q.**: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13: 123, 1953.
- 62) **Young, F. G.**: Rec. Progr. Hormone Res. 8: 471, 1953.