Studies on Catecholamine Output in Urine Before and After Bilateral Adrenalectomy

Ken KAWAHARA

The Second Department of Surgery, Nagoya University, School of Medicine

(Director : Professor Dr. Hajime Imanaga)

Catecholamine, as well as adrenal cortical hormone, has been recently recognized as indispensable to maintain the homeostasis of the circulatory system. There are few reports about the relation between adrenal cortical hormone and catecholamine in bilateral adrenalectomized patient. In this paper, the urinary output of catecholamine before and after adrenalectomy was investigated and the effects of cortisone, ACTH, and DOCA on urinary catecholamine excretion were also studied.

The results were as follows:

1) Adrenaline excretion decreased one third or one fifth of normal value after the bilateral adrenalectomy, and, even three years after the operation, the excretion still remained at low level. It is noteworthy that the urinary excretion of adrenaline was always found after the operation in all cases, although the quantity was small. It might be supposed that the persistent adrenaline is derived from chromaffine cells other than adrenal medulla.

2) On the other hand, the excretion of noradrenaline was about twice as much of that before the bilateral adrenalectomy at one month after the operation, and it rose up to three or four times at three months after surgery. But this elevated value declined again to normal level in about six or twelve months later.

3) The urinary excretion of noradrenaline, that increased after the bilateral adrenalectomy, was significantly decreased by cortisone, whereas there was no change by DOCA. These findings suggest that the excretion of noradrenaline is mostly influenced by glucocorticoid rather than mineralocorticoid.

4) The blood pressure was labile immediately after the bilateral adrenalectomy, but stabilized four days after the operation by a proper supply of corticoids. Only nine of twenty four cases required noradrenaline in order to maintain normal blood pressure during the operation; none of the cases required it four days after the operation. The above results lead to the conclusion that the replacement therapy in adrenalectomized patients does not require catecholamine substitution.

5) The blood pressure fell markedly after the withdrawal of corticoid replacement therapy in bilateral adrenalectomized patients. It returned to normal level by the administration of corticoids. Pressor effects of noradrenaline was slight in adrena-

lectomized patients, whereas the effect was increased by the combined administration of noradrenaline and glucocorticoid. These facts suggest that the role of noradrenaline is synergistic with corticoids.

6) The response of blood pressure to subcutaneous administration of noradrenaline was depressed soon after the bilateral adrenalectomy but it returned gradually to normal. This may be one of the reasons why the urinary excretion of noradrenaline increased after the adrenalectomy.

(pp. 1327~1344)

副腎全剔後の尿中 Catecholamine の推移

名古屋大学医学部今永外科 (指導 今永 一教授)

河 原 健

(昭和39年7月28日受付)

目 次

第1章 緒 論	第3節 各種薬剤投与による尿中 Catecholamine 排泄量への影響
第2章 実験対象及び実験方法	第1項 Cortisone 負荷による影響
第1節 実験対象	第2項 ACTH 負荷による影響
第2節 実験方法	第3項 DOCA 負荷による影響
第3章 実験成績	第4節 全剔前後の血圧変動と Catecholamine
第1節 副腎全剔例の尿中 Catecholamine 排泄量	第5節 全剔患者の Adrenaline 及び N-oradrenaline に対する感受性
第1項 副腎全剔前後の尿中 Catecholamine 変動	第4章 総括及び考察
第2項 副腎全剔前後の長期観察	第5章 結 論
第2節 副腎髓質剔除例との比較	

第1章 緒 論

Adrenaline (A) 及び Noradrenaline (NA) によつて代表される所謂 Catecholamine は副腎髓質ホルモンとして生体内分泌系に関与すると共に交感神経刺激伝導物質として生理的意義は大なるものがある。

NA は既に古く1904年に S. Stolz により合成され、1906年 Biberfeld は強力な Vasoconstrictor として血圧上昇物質として臨床の利用を暗示し、1946年 Euler, P. Holtz が各殆んど同時に動物の体内に存在する事を発見して以来急に注目の的となり、近年その代謝機序の解明と測定法の確立によりその研究は急激なる発展を遂げた。Catecholamine の生合成については1947年 Gurin, Delluva¹⁾ に始まる放射性同位元素を用いる Tracerexperiment によつてその生合成の経路は解明され、現在では Blaschko²⁾ の示した経路 Phenylalanine→Tyrosine→Dopa→Dopamine→Noradrenaline→Adrenaline の順で生合成される事には疑問の余地はない。又、代謝機序の研究は Armstrong³⁾ の Vanillyl mandelic acid の発見以来急に進展し Monoamine Oxidase による酸化的脱アミノ、Catechol-O-Methyl-Transferase による O-メチル化、硫酸抱合、グルクロン酸抱合等の代謝機序がかなり明らかになつた。

一方その微量定量法の進歩も著しく古くは Bioassay による定量が行なわれていたが、アルカリ性溶液中の Catecholamine の蛍光反応を応用した蛍光定量法が Pekkarinen⁴⁾ (1948年), Lund⁵⁾ (1950), Weil Malharbe & Bone⁶⁾ (1953) 更には Euler & Floding⁷⁾ (1955) 等により改良され、最近 Goodall⁸⁾ はイオン交換樹脂カラムを用いた方法を報告し精製濃縮法、分離法が進歩し定量法の感度が上昇して臨床的应用も近年著しく盛んになつた。

Engel & Euler⁹⁾ (1950) が Pheochromacytoma の患者の尿中 NA を測定して以来多くの研究者により手術、発熱、低血糖、筋労作、麻酔、寒冷、出血、腰麻ショック、高血圧やその他種々の内分泌疾患の Catecholamine の動態が追求され最近では精神疾患との関連性も注目されて来た¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

NA は Steroid Hormone と共に循環系の Homeostasis を維持するに必要欠くべからざるものとして今日重要視されているが¹⁴⁾、副腎全切除後の A, NA の動態を追求する事は髄質と Catecholamine との関係、副腎皮質ホルモンと Catecholamine との関係或いは循環系に及ぼす影響を知る上に意義大なるものがあると考えられる。

而して副腎全切除後の Catecholamine の研究は非常に少い。幸、教室に於ては末期乳癌患者の治療の1つとして副腎卵巣全切除を施行しているが筆者は全切除前後の Catecholamine の動態を観察し、髄質切除例と比較しながら又 Cortisone, ACTH, DOCA 等の投与による尿中 Catecholamine の変動をしらべ、Catecholamine と皮質ホルモンとの関係、血圧との関係を追求せんとした。

第2章 実験対象及び実験方法

第1節 実験対象

当今永外科教室に於ける末期乳癌患者で両側副腎全切除、両側卵巣全切除を施行せる女子で (Hydrocortisone 20~40mg/day で維持) 年齢は34才より62才までの25例を選んだ。

対照として特発性脱疽にて両側副腎髄質切除術を施行せる1例を、又入院患者で安静臥位を保つた乳腺良性腫瘍、虫垂炎、下腿骨骨折等の軽症者を選んだ。

第2節 実験方法

Catecholamine の測定法として初期は生物学的定量法が用いられていたが、手技感度の点でその誤差は大きく殆んど用いられていない。しかるにアルカリ溶液中での Catecholamine の蛍光反応を応用した微量蛍光定量法が研究改良されて⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾今日では殆んど此の方法が用いられている。

著者は佐野氏法¹⁶⁾を用いた。それは Catecholamine をアルミナに吸着後弱酸にて溶出しその溶出液を Amberlite CG-50 カラムに通し、更に塩酸により溶出した Eluate に Trihydroxyindol 法 (THI 法) を施行するものである。

THI 法では PH 3.5 で NA は殆んど酸化されず A のみ酸化され、PH 6.0 では A, NA 共に酸化されて Lutin となり蛍光を発するものでありこれを利用して A, NA の分離定量を行うものである。

(試薬及び操作)

尿はあらかじめ少量の濃硫酸及び EDTA 1g を入れた蓄尿瓶に冷蔵庫中にて採取した。尿はすべて24時間尿で安静臥位時のものである。

24時間尿中の100ccを取り活性アルミナ 2.5gr¹⁶⁾ EDTA 1gr, 更に指示薬として 2% BTB アルコール溶液数滴を加え充分攪拌しつつ20%苛性ソーダを滴下し青変後 5%苛性ソーダを加え Test Paper CR にて可及的速に PH 8.5 に調整し更に 5 分間攪拌し静置して上静を傾瀉する。この Catecholamine を吸着せるアルミナを No. 3 のガラスフィルター上に移す。0.2N 醋酸 5 cc をこれに注ぎ 3 分間攪拌後小試験管内に溶出し更に 4 cc を用いて同様に溶出する。このアルミナの醋酸溶出液を 1 分間1500回転で 5 分間遠沈しその上清に重碳酸ソーダを加えて正確に PH 6.5 に調整、水を加えて 10cc とした後、あらかじめ調整した Amberlite CG 50カラム¹⁶⁾に通す。続いて 10cc の PH 6.5 の 0.2M 磷酸ナトリウム緩衝液で洗う。この Effluent は Dopa, 酸性及び中性 Catechol 体の測定に用いる。次いで N-塩酸 15cc を通しこの Eluate は A, NA 及び DA の測定に使用する。

(蛍光定量)

尿抽出物に依る蛍光障害を避けるために内部規準法を採用した。

Table 1 の如く上記 Effluent から Blank, Sample, Sample+Dopa 0.2 μ g を取り Sample 及び Sample+Dopa に各 0.5% 硫酸亜鉛 0.1cc, 0.25%フェリシアン化カリ 0.1ccを加えて酸化させ 5 分後にアルカリ性アスコルビン酸 (2%アスコルビン酸と20% NaOH を 1 : 9 に混合) 1 ccを加え酸化反応を停止せしめこの蛍光を測定する。

Eluate からも Blank, Sample, Sample+A 0.2 μ g, 又は Sample+NA 0.2 μ g の内部規準液を作り各醋酸

Table 1. THI-Method

1) Reaction systems in the determination of DOPA

	Ef	Distilled Water	DOPA 1 μ g/cc	0.5% ZnSO ₄	0.25% K ₃ Fe(CN) ₆	20% NaOH + 2% Ascorbic Acid
Blank	2.0	0.4				1.0
Sample	2.0	0.2		0.1	0.1	1.0
Sample + DOPA	2.0		0.2	0.1	0.1	1.0

2) Reaction systems in the determination of adrenaline and noradrenaline

	El	IM Acetate Buffer		Distilled Water	A or NA 1 μ g/cc		0.5% ZnSO ₄	0.25% K ₃ Fe (CN) ₆		20% NaOH + 2% Ascorbic Acid
		pH 3.5	pH 6.0		A	NA				
Blank	1.5	1.0		0.4						1.0
Blank	1.5		1.0	0.4						1.0
Sample	1.5	1.0		0.2			0.1	0.1		1.0
Sample	1.5		1.0	0.2			0.1	0.1		1.0
Sample + NA	1.5	1.0				0.2	0.1	0.1		1.0
Sample + NA	1.5		1.0			0.2	0.1	0.1		1.0
Sample + A	1.5	1.0			0.2		0.1	0.1		1.0
Sample + A	1.5		1.0		0.2		0.1	0.1		1.0

緩衝液にて PH 3.5 及び PH 6.0 の2群に分け Effluent と同様酸化反応による蛍光を測定する。

測定は八木式微量蛍光光度計を用い、一次フィルターに UVV₁, 二次フィルターに F₁B₂, UVO₂ を用いた。なお酸化反応は室温によりかなり影響されるため常に一定温度内にて行うよう努めた。尚尿中 Catecholamine には遊離型と結合型があるが加水分解、酵素的分解等には問題があり誤差を生じ易いためここで測定した値はすべて遊離型のものである。

又、17KS は Drecker 変法、17OHCS は Reddy-Jenkins-Thorn 変法により測定した。

第3章 実験成績

第1節 副腎全剝例の尿中 Catecholamine について

第1項 副腎全剝前後の尿中 Catecholamine の変動

副腎全剝前及び後の尿中 Catecholamine を12例について測定し比較した。その結果は Table 2 の如くである。

Aは Fig. 1 の如く全剝に於て全剝後排泄量は減少し、術前の1/3から少い例では1/5になつており術後3ヶ月後にも 0.37 μ g/day (術前 2.46 μ g/day), 0.31 μ g/day (術前 1.85 μ g/day), 1.74 μ g/day (術前 6.8 μ g/day), 0.66 μ g/day (術前 2.57 μ g/day) と何れも減少したままである。

しかしここで興味があるのは全剝後の尿中Aは減少はするが0にならない事であり全剝後にもなお排泄されるAは副腎髄質以外に由来するものと考えられる。

次に NA は Fig. 2 の如く全剝後Aと反対に術前値よりむしろ増加の傾向が見られた。1ヶ月後に測定した例では術前の約2倍前後の増加が見られ、3ヶ月後では3倍から4倍、中には10倍近くも増加した例があり、術後3ヶ月に於てもなお高値を示し且つ1ヶ月後よりもむしろ排泄量が多くなつてゐる。

又 A と NA の比 (NA/A) を比較して見ると Table 2 の如く術前平均 3.77 であつたものが術後平均 38.49と約10倍近くになつており、これはAの減少と相まつて NA の増加によりかかる高値を示したもので

Table 2. Catecholamine output in urine before and after bilateral adrenalectomy

Name of the patient	Age	A $\mu\text{g/day}$		NA $\mu\text{g/day}$		NA/A	
		Before	After	Before	After	Before	After
S.N.	37	2.80	0.82	10.97	15.84	3.91	19.31
A.M.	34	2.46	0.37	7.68	22.86	3.12	61.78
S.M.	48	2.57	0.66	8.32	27.95	3.23	42.34
A.K.	37	1.85	0.31	8.94	17.24	4.83	55.61
T.T.	43	4.61	1.14	4.18	30.61	0.90	26.85
Y.N.	42	3.30	1.26	12.06	15.37	3.09	12.19
T.O.	35	3.21	1.00	20.14	47.55	6.27	47.55
K.K.	58	6.80	1.74	4.46	54.56	0.65	31.35
T.H.	52	2.35	0.32	7.24	12.73	3.08	39.78
T.K.	42	1.55	0.17	5.74	12.87	3.67	75.70
Y.H.	43	1.61	0.58	6.85	10.25	4.25	17.67
M.T.	40	2.58	1.11	5.73	14.36	2.22	12.93

Fig. 1. Changes in adrenaline output in urine before and after bilateral adrenalectomy

Fig. 2. Changes in noradrenaline output in urine before and after bilateral adrenalectomy

ある事が理解される。

第2項 副腎全剝前後の長期観察

前項に於て全剝前後の尿中 Catecholamine を比較して、全剝後Aは減少し NA は増加する事を知ったが、更に長期にわたり観察し尿中 Catecholamine が如何なる経過を取つて変動するかを検討した。その結果は Table 3 の如くである。

症例1. 58才、女、Fig. 3. 術前Aは $6.8\mu\text{g/day}$ であるが術後第1日目に $6.44\mu\text{g/day}$ 第4日目に $1.20\mu\text{g/day}$ と減少し、その後多少の増減はあるが術前値より低値のままで術後約1年後に於ても $0.96\mu\text{g/day}$ と増加していない。

一方 NA は術前 $4.46\mu\text{g/day}$ であるが術後第1日目 $3.95\mu\text{g/day}$ と一時低下しその後増加し始め術後14日目に $12.74\mu\text{g/day}$ 、90日後には $54.56\mu\text{g/day}$ と最高値に達した。しかるに術後120日後には $30.92\mu\text{g/day}$ と減少し、約1年後には $15.06\mu\text{g/day}$ となり術前値に近い値に戻つた。

症例2. 35才、女、Fig. 4. 術前A排泄量は $3.21\mu\text{g/day}$ であつたものが術後第1日目に $0.53\mu\text{g/day}$ と減少し、その後第1例同様に多少の増減は見られるが増加の傾向はない。NA は術前 $20.14\mu\text{g/day}$ で術後

Table 3. Catecholamine output in urine before and after bilateral adrenalectomy ($\mu\text{g/day}$)
 Case 1, K.K. 58 F Case 2, T.O. 35 F Case 3, Y.N. 42 F Case 4, T.T. 43 F

Days	D	A	NA	Days	D	A	NA	Days	D	A	NA	Days	D	A	NA
Before	6.66	6.80	4.46	Before	11.92	3.21	20.14	Before	5.44	3.30	12.06	Before	7.79	4.61	4.18
1	4.78	6.44	3.95	1	6.87	0.53	3.24	1	5.75	2.34	11.34	1	10.66	3.74	5.58
4	12.65	1.20	6.65	7	8.00	1.21	3.57	3	8.72	1.42	8.12	3	15.37	0.00	31.13
7	23.25	1.93	3.41	17	11.87	5.79	2.94	7	6.18	1.35	10.24	9	11.45	1.28	12.67
14	12.70	1.34	12.74	27	9.21	1.33	4.96	14	17.18	1.50	13.53	14	11.76	0.95	79.38
28	33.66	2.85	20.30	37	34.65	2.36	40.21	28	11.63	1.26	15.37	21	16.21	1.14	30.61
54	98.00	4.31	22.70	47	44.08	1.83	53.59								
90	47.73	1.74	54.56	60	36.51	1.00	47.55								
120	18.08	2.03	30.92	151	5.32	0.00	25.92								
200	4.79	0.60	16.62												
372	5.79	0.96	15.06												

Fig. 3. Changes in catecholamine output in urine before and after bilateral adrenalectomy

Case 1, K.K. 58yrs F

Fig. 4. Changes in catecholamine output in urine before and after bilateral adrenalectomy

Case 2, T.O. 35yrs F

第1日目 3.24 $\mu\text{g/day}$ と一時減少するがやがて第1例同様増加し始め47日後には 53.59 $\mu\text{g/day}$ となり術前の2倍以上に増加し以後減少して約5ヶ月後には 25.92 $\mu\text{g/day}$ の値を示した。

症例3. 42才, 女, 術後約1ヶ月で死亡した症例でAはやはり術後減少したままであるがNAには増加の傾向が見られる。

症例4. 43才, 女, Aは術後減少し逆にNAは増加しており以上3例と同様の傾向を示している。なおCatecholamineの前駆物質たるDOPAの尿中存在については種々議論されている所であるが本測定法により測定し得たDOPAも以上4例に見られる如く術後NAと殆んど同様の増減経過を取った。

第2節 髄質剔除例との比較

全剔除後数倍も尿中NA排泄量が増加する原因として手術によるstress, A分泌減少, 皮質ホルモン欠落による影響, 分泌中枢の問題等種々のFactorが考えられる。

そこで先ず髄質のみの剔除による尿中Catecholamineの変動を観察し全剔除例と比較してみた。

Table 4, Fig. 5は特発性脱疽で髄質剔除を行つた症例の術前後の尿中Catecholamineの変動を示したものである。Aは術前2.41 $\mu\text{g/day}$ であつたものが術後第5日目に0.93 $\mu\text{g/day}$, 10日目0.37 $\mu\text{g/day}$, 82日目にも0.70 $\mu\text{g/day}$ で術前の約1/3に最高1/7にも減少した。又82日後においても減少したままで増加の傾向はなく, 又排泄量が0になる事もなく副腎全剔除例と比較して全く同様の経過を取っている事がわかる。術

Table 4. Catecholamine output in urine before and after bilateral adrenalectomy ($\mu\text{g/day}$)

Days	D	A	NA	17-OHCS*	17-KS*
Before	8.94	2.41	15.35	14.6	1.0
2	1.73	1.40	13.58	29.2	0.1
5	9.27	0.93	14.08	31.8	1.4
10	8.38	0.37	17.21	5.9	4.5
15	7.13	0.81	29.01	2.9	1.1
22	9.27	1.58	21.87		0.1
34	10.27	0.83	17.96	4.9	2.9
82	9.25	0.70	6.21	4.5	3.0

* mg/day

後なお排泄されるAは髄質以外に由来するものであろう。

次に NA は術前 $15.35\mu\text{g/day}$ であったものが術後第5日目には $14.08\mu\text{g/day}$ と僅に減少したが、10日後には $17.21\mu\text{g/day}$ と逆に増加し、15日後には $29.01\mu\text{g/day}$ と最高値を示し以後減少して34日後には $17.96\mu\text{g/day}$ となった。即ちNAは術後一時減少するがその後増加し約2週間後に最高値を示し約1ヶ月後には減少して術前のレベルに戻った。これは副腎全剔除例と同様な pattern を取って増減しているが全剔除例では術後の最高値が $50\mu\text{g/day}$ 前後で、多いものでは $80\mu\text{g/day}$ にも達している点、又髄質剔除例では約1ヶ月後には既に術前値のレベルに戻っているが全剔除例では更に長期間にわたり高値を持続しその後始めて術前値のレベルに減少する点に相違が認められた。

なお尿中 17-OHCS, 17KS は Table 4 の如くで一般の手術侵襲時と同様の経過を取っており皮質不全は見られなかった。即ち髄質剔除術に際し起る皮質損傷による副腎不全は認められない。

第3節 各種薬剤投与による尿中 Catecholamine 排泄量への影響

全剔除後尿中 NA が術前より数倍も増加する原因として手術時の stress やAの分泌減少を代償するために

Fig. 5. Changes in catecholamine output in urine before and after bilateral adrenalectomy

T.I. 47yrs M

Table 5. Catecholamine output in urine after the administration of cortisone in normal subjects ($\mu\text{g/day}$)

Case	1		2		3		4		5	
	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA
Before	1.85	8.94	0.91	4.17	1.71	16.01	0.65	7.46	1.77	5.52
1	1.21	10.86	1.21	6.29	1.26	13.89	0.74	6.77	0.91	3.60
2	2.07	12.95	0.80	4.70	0.87	9.16	0.65	5.81	1.33	5.01
3	2.52	19.40	1.59	8.57	2.63	20.50			3.31	6.20

一過性に NA の分泌亢進が起る事も予想される。しかし前節に述べた如く髄質剔除例では最高値が全剔除より低い事、1ヶ月後には既に術前値のレベルに戻っている事など全剔除後かなり長期間にわたりしかも高値を持続する事実と異なりこれのみで説明できない。髄質のみの剔除例と副腎全剔除(皮質髄質全剔)とを比較した時、術後の副腎皮質ホルモン供給の有無が原因とも考えられ、Cortisone, ACTH, DOCA の負荷を行い負荷前後の尿中 NA を測定し比較検討した。

なお検査中は安静を保つた。

第1項 Cortisone 負荷による影響

Cortisone 200mg を朝夕2回に分けて経口投与して投与前及び第1日、第2日、第3日目の尿中 NA を測定し比較した。

(1) 正常例

Table 5, Fig. 6 の如く5例中2例は投与後 NA は僅に増加し減少傾向は見られなかった。他の3例は投与後第1日目に平均 $1.57\mu\text{g}$ の減少があつたが、第3日目には何れも投与前の値近く戻つた。なおAには著明な変化は見られなかった。即ち正常例では投与後 NA が増加するもの、減少するもの、相半ばして一定の傾向はなかった。

(2) 全剔除例

7例につき測定した結果は Table 6, Fig. 7 の如くであつた。7例中1例を除いて投与後に NA は著明に減少した。投与後第1日目には平均 $3.26\mu\text{g}$ 減少し正常例と比較すると約3倍多く、第2日目には平均 $6.10\mu\text{g}$ と第1日目より約2倍の減少を見た。

Cortisone を投与して24時間以後にその効果をもつとも強く現われる様に思われた。

例外として第7例は術後3年を経過したもので投与前の NA は $7.86\mu\text{g/day}$ で既に正常値に戻つた時期にあり従つて投与後にも $8.64\mu\text{g/day}$, $7.39\mu\text{g/day}$ で正常例と同様殆んど変化を示さなかつた。

これに反して投与前 NA の排泄量の多い例では Table 6 の如く投与前 $27.95\mu\text{g/day}$ が第1日目 $23.57\mu\text{g/day}$ 第2日目には $16.15\mu\text{g/day}$ となり強く減少したが、比較的排泄量の少い例では投与前 $17.24\mu\text{g/day}$, 第1日 $15.04\mu\text{g/day}$, 第2日 $16.33\mu\text{g/day}$ で前者に比して Cortisone 投与の影響が弱い傾向が見られた。

又、Cortisone 50mg を連日投与し2週間後に測定した所 Fig. 8 の如く投与前 $7.56\mu\text{g/day}$ であつたものが $2.50\mu\text{g/day}$ となりやはり同様減少した。

Fig. 6. Changes in urinary noradrenaline after the administration of cortisone in normal subjects

Table 6. Catecholamine output in urine after the administration of cortisone in bilateral adrenalectomized patients ($\mu\text{g/day}$)

Case	1		2		3		4		5		6		7	
Days	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA
Before	0.31	17.24	0.66	27.95	0.97	10.24	0.45	17.29	0.17	12.87	1.11	14.36	0.61	7.86
1	0.65	15.04	1.11	23.57	0.39	7.00	0.71	14.16	0.96	11.85	1.07	8.75	0.09	8.64
2	0.51	16.33	0.16	16.15	0.41	6.48	0.47	7.30	0.68	8.98	2.20	8.09	0.71	7.39
3	0.44	16.36	0.44	31.04	0.51	3.75			1.12	7.74	0.52	11.59	0.32	7.54

Fig. 7. Changes in urinary noradrenaline after the administration of cortisone in bilateral adrenalectomized patients

Fig. 8. Relationship between the doses of cortisone and urinary catecholamine in bilateral adrenalectomized patient

第2項 ACTH 負荷による影響

ACTH 負荷により皮質ホルモンの release を促進させてそれによる尿中 NA の変動を全剔除前, 全剔除後, 髄質剔除例について検討した。

ACTH Depot 40I.U. を3日連続投与し投与前後5日間の尿中 A, NA を連続測定した。

(1) 全剔除前

Table 7 の如く何れも ACTH 負荷により尿中 NA は減少した。第1例では投与前 20.17µg/day で投

Table 7. Catecholamine output in urine after the administration of ACTH before bilateral adrenalectomy (µg/day)

Case	1		2		3		4			
Days	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA	17* OHCS	17K S*
Before	3.73	20.17	1.80	15.31	2.43	25.27	1.61	6.85	9.7	0.9
1	3.65	24.90	1.97	10.03	1.89	25.89	2.00	5.48	14.7	1.1
2	2.70	18.73	1.95	9.92	2.10	21.10	1.49	5.06	7.6	0.8
3	3.44	13.06	2.60	10.41	1.99	26.27	1.08	4.02	10.8	1.6
4	3.99	22.61	1.30	14.51			2.46	7.74	22.9	1.3

* mg/day

与後第1日目には 24.90µg/day とやや増加したが第2日目には 18.73µg/day と減少, 第3日目には 13.06µg/day と投与前より 7.17µg の減少があつた。

第2例では 15.31µg/day であつたものが第1日目には 10.03µg/day と減少, 更に第2日目には 9.92µg/day と投与前より 5.39µg 減少し, 第3例では第2日目に強く減少し, 第4例では投与前 6.85µg/day 第3日目には 4.02µg/day となり 2.83µg に減少した。

一方Aは殆んど変化なく ACTH による影響は考えられない。又尿中 17-OHCS は増加し皮質は ACTH に反応した事を示している。

(2) 全剔除後

全剔除例では Table 8 の如く NA は ACTH を負荷しても投与前値と殆んど同じで著明な変動を示さなかつた。A も減少したままで変化はなかつた。勿論尿中 17-OHCS にも変動なく皮質性の反応がない事がわかる。

(3) 副腎髄質剔除例

Table 9 の如く投与前 17.96µg/day であつたものが第1日目 12.78µg/day, 第2日目には 12.16µg/day

Table 8. Catecholamine output in urine after the administration of ACTH in bilateral adrenalectomized patients ($\mu\text{g/day}$)

Case	1		2		3			
Days	A	NA	A	NA	A	NA	17* OHCS	17K S*
Before	0.82	10.00	0.37	22.86	0.84	15.84	18.1	0.8
1	1.10	10.58	0.78	21.11	1.11	18.54		0.3
2	0.54	10.92	0.40	23.57	1.54	14.48	17.6	0.6
3	0.37	10.32	0.60	21.08	2.57	13.91	19.0	0.0
4	0.58	10.25	0.36	24.82	0.68	16.29		0.8

*mg/day

Table 9. Catecholamine output in urine after the administration of ACTH in bilateral adrenalectomized patient ($\mu\text{g/day}$)

Days	A	NA	17* OHCS	17K S*
Before	0.83	17.96	4.9	2.9
1	0.88	12.78	6.3	3.6
2	0.23	12.16	10.2	3.7
3	0.49	16.79	15.3	4.8
4	0.75	13.18		4.6

* mg/day

Fig. 9. Changes in urinary noradrenaline after the administration of ACTH

となり全剔前と同様著明に ACTH に反応した。又 A は術後の低値のままで ACTH 投与による影響は何ら受けなかった。尿中 17OHCS は増加し皮質性の反応がある事を示している。

なお Fig. 9 は以上 3 群の ACTH 負荷後に於ける尿中 NA の増減を示したものである。

第 3 項 DOCA 負荷による影響

副腎皮質ホルモンは Glucocorticoid と Mineralocorticoid に分けられており、前項では Cortisone 及び ACTH 負荷により Glucocorticoid と Catecholamine との関係について検討したが本項では Mineralocorticoid との関係を追求した。

Table 10. Catecholamine output in urine after the administration of DOCA before bilateral adrenalectomy ($\mu\text{g/day}$)

Case	1		2		3		4	
Days	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA
Before	1.48	22.48	1.71	24.23	3.99	22.61	2.02	22.23
1	1.37	22.08	1.61	24.24	4.21	17.66	2.91	25.55
2	1.35	21.90	1.16	25.55	1.68	13.22	2.82	30.93
3	1.70	28.56	0.93	22.68	4.39	29.22	3.12	25.62
4	1.17	12.72	1.64	13.73				

全切除前後について DOCA 5mg 又は10mgを連続皮下注射を行い尿中 Catecholamine の変動を観察した。
(1) 全切除前 (Table 10)

第1例は DOCA 5mg を4日連続投与したものである。投与後第1日目、第2日目には殆んど NA の変化はないが第3日目に僅に増加し第4日目には $12.72\mu\text{g/day}$ となり投与前より約 $10\mu\text{g}$ の減少を見た。Aには殆んど変化は見られなかつた。第2例は DOCA 10mg を朝夕2回に分けて4日連続投与したもので投与前値 $24.23\mu\text{g/day}$ 、第1日、第2日目には殆んど変化なく第3日目に $22.68\mu\text{g/day}$ とやや減少、第4日目には $13.73\mu\text{g/day}$ となり投与前より約 $10\mu\text{g}$ の減少を見た。

Aには第1例同様著明な変化は認められなかつた。

第3例は DOCA 5mg を2日間投与したものであるが投与後 NA は著明に減少し投与を中止すると再び投与前値に戻つた。この例では投与後尿量が著明に減少し尿中 NA 排泄量に影響を与えたとも考えられる。

第4例は前例同様 DOCA 5mg を2日連続投与したもので NA 排泄量はむしろ増加した例である。

以上総括すれば DOCA 負荷による尿中 NA は 10mg 4日連続負荷によつても著しい変化のない例もあれば、5mg 2日投与により減少した例もあり一定の傾向は見られなかつた。なおこの際 DOCA 投与後の尿量減少による影響を一応考慮する必要があると思われる。

(2) 全切除後 (Table 11)

Table 11. Catecholamine output in urine after the administration of DOCA in bilateral adrenalectomized patients ($\mu\text{g/day}$)

Case	1		2		3		4	
Days	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA
Before	0.17	15.89	0.47	20.31	1.41	14.18	0.82	14.47
1	0.00	15.31	0.42	21.60	1.00	14.89	0.98	16.96
2	0.61	16.48	0.24	21.31	0.04	14.22	0.56	18.56
3	0.25	18.29	0.24	22.50	0.00	14.79	0.37	13.10
4					0.34	16.52	0.76	14.07

第1例: DOCA 10mg を3日連続投与した所尿中 NA は投与前 $15.89\mu\text{g/day}$ 、第2日 $16.48\mu\text{g/day}$ 、第3日 $18.29\mu\text{g/day}$ でやや増加の傾向はあるが著明な変動は見られなかつた。Aも同様変動なく減少したままである。

第2例: DOCA 10mg を5日連続投与し第3日目、4日目、5日目に NA を測定したものである。投与前 $20.31\mu\text{g/day}$ 、第3日目 $21.60\mu\text{g/day}$ 、第4日目 $21.31\mu\text{g/day}$ 、第5日目 $22.50\mu\text{g/day}$ で NA の著明な増減は見られなかつた。Aも同様変動はなかつた。

第3例: DOCA 10mg を3日連続投与したが NA 及びA排泄量には影響は見られなかつた。

第4例: DOCA 5mg を3日連続投与した所第1日目 $16.96\mu\text{g/day}$ 、第2日目 $18.56\mu\text{g/day}$ となり投与前より僅に増加し減少傾向は見られなかつた。

以上何れも NA は殆んど変化がないかむしろ僅かながら増加の傾向が見られ Cortisone 投与時の如く減少傾向はなかつた。全切除後の維持 Steroid を Cortisone から Dexamethasone に10日切り換え、その後再び Cortisone にて維持し尿中 NA を測定して見た。測定結果は Fig. 10 の如くで Cortisone 維持で NA 排泄量 $32.65\mu\text{g/day}$ 、Dexamethasone 維持で $32.43\mu\text{g/day}$ 、再び Cortisone 維持に切り換えた10日後には $30.58\mu\text{g/day}$ で殆んど同様の値を示した。Cortisone には糖質作用の他に電解質作用をも有しており、一方 Dexamethasone には殆んど電解質作用がないと云われている。

全切除後の維持に両者を使用しその尿中 NA 排泄量を比較した場合何ら有意の差は見られなかつた事、又

DOCA 投与では Cortisone 投与時程 NA の変動が見られなかつた事から主として Glucocorticoid と NA との間に関係性があるものと考えられる。

第4節 全剝前後の血圧変動と Catecholamine

副腎髓質ホルモンとしての NA 及び A, 皮質ホルモンとしての Glucocorticoid, Mineralocorticoid は血圧調節に重要な Factor と考えられている。それ故副腎全剝後の血圧変動が如何なる形で起るかを観察して見た。

術前皮質ホルモンを投与しない患者の副腎全剝術中の血圧変動は Fig.11 の如くである。即ち左副腎剝出後右側副腎からのホルモン分泌が存続するにも拘らず速かに血圧が下降する。この時 Hydrocortisone 100mg を静注すると血圧は正常にまで恢復し、更に右側の剝除と共に再び血圧が下降するが、同様 Hydrocortisone の投与により血圧は上昇して来る。この様な術前無処置例では術中血圧は著明に下降し稀にはショックに陥るものがあり皮質ホルモンの投与が絶対となる。しかし必ずしも Pressor amine (NA) は必要としない。術前から術中に Hydrocortisone 200mg 前後を投与した例では術中血圧変動は Fig.12 の如く、左及び右副腎剝出後にも血圧は非常に安定し血圧降下は見られない。それ故教室では全剝術中の副腎

Fig.10. Comparison between cortisone and dexamethasone in their effects on urinary catecholamine output in bilateral adrenalectomized patient

Fig.11. Changes in blood pressure during operation
Case 1, M.T. 40yrs F

Fig. 12. Changes in blood pressure during operation
Case 2, S.O. 45yrs F

Fig. 13. Changes in blood pressure during operation
Case 3, K.K. 58yrs F

不全による血圧降下を予防する為すべて術前より Hydrocortisone を投与している。

しかしながら中には Fig. 13 の如く Hydrocortisone を投与してあるにも拘わらず副腎剔除後血圧は下降し NA を投与しなければならぬ場合がある。

この様に Steroid Hormone の他に NA を併用しないと血圧を正常に維持し得ない症例は24例中9例であつた。しかしこの中には比較的重症なる例、手術時間の延長した例があり必ずしも髄質ホルモンに依存性が高かつた為とは考えられない。術後24時間から36時間頃まではなお血圧は不安定であるが、術後4日以後には Fig. 14 の如く適当な Steroid Hormone の投与により血圧は安定した。術後48時間までに血圧維持の目的で NA の投与を必要とした例は24例中僅に1例(術中に必要とした9例中の1例)に過ぎず、又48時間以後には全く無く、全剔除患者の術後維持に Catecholamine を必要としない事が解つた。

Fig. 14. Changes in blood pressure after bilateral adrenalectomy

Fig. 15. Changes in blood pressure after the withdrawal of replacement therapy in bilateral adrenalectomized patients

Fig. 16. Changes in blood pressure after the administration of noradrenaline and adrenaline before bilateral adrenalectomy

Fig. 17. Changes in blood pressure after the administration of noradrenaline and adrenaline at 2.5 months after bilateral adrenalectomy

Fig. 18. Changes in blood pressure after the administration of noradrenaline and adrenaline at 24 months after bilateral adrenalectomy

術後30日後、60日後の尿中 NA 排泄量の多い時期に特に血圧が上昇する様な傾向はなく血圧と NA 排泄量とは必ずしも相関関係にない様に考えられた。なお Steroid 維持を中止する時には Fig. 15 の如く多くの場合中止 2 日にして種々の全身症状 (全身倦怠、頭重感、吐気、冷汗等) と共に血圧は著明に下降し始める。しかし Cortisone を投与する事により速にかかるとの自覚症状が消失、血圧は上昇して中止前の状態に戻った。この際 NA 単独投与では血圧上昇は全く見られないか、あつても極めて弱く Glucocorticoid を併用して始めて強い上昇が見られる事は注目に値する。

即ち生体内 Catecholamine の態度は主として Steroid Hormone によつて決定される様に思われた。

第 5 節 全剝患者の A, NA に対する感受性

最近高血圧症の Catecholamine に対する感受性の問題が議論されているが全剝後尿中 NA 排泄量が増加するにもかかわらず血圧上昇がそれに伴つて起らない事実から NA に対する感受性の低下が予想され、A 及び NA に対する全剝患者の反応を検討して見た。NA 0.5mg, A 0.5mg の皮下注射を行い 5 分間隔で血圧、脈その他の一般状態を観察した。

(1) 全剝前

i) NA Test: Fig. 16 の如く負荷前収縮期圧112, 拡張期圧70であつたものが5分後は既に収縮期圧162, 10分後には164と最高になり血圧上昇は約25分間にわたつて観察され NA に充分反応した, なお拡張期圧及び脈搏数には殆んど変化が見られなかつた.

ii) A Test: NA 投与時にくらべて上昇度は低いが上昇持続時間は延長した.

(2) 全剝後2ヶ月半

1) NA Test: Fig. 17 の如く投与前収縮期圧140から5分後に於ても144と僅かな血圧上昇あるのみで10分後には130となり負荷前値より低くなつた. 拡張期圧も同様殆んど変化が見られなかつた.

ii) A Test: 殆んど血圧上昇は見られなかつた. なおこの例は尿中 NA 排泄量が増加している時期にあたりこの時期に殆んど NA に反応していない点は注目に値する.

(3) 全剝後24ヶ月

1) NA Test: Fig. 18 の如く5分後収縮期圧188, 10分後192となり負荷前より約90の上昇があり全剝前と同様著明に NA に反応した. 血圧上昇時間も大体25分から30分で全剝前と同様の pattern を取つた.

ii) A Test: 投与後血圧上昇が著明でやはり全剝前と同様Aに強く反応している.

以上の結果より全剝後2ヶ月半には負荷した NA に反応しないで血圧は殆んど上昇せず NA に対する感受性が低下した事を示し, 全剝後24ヶ月には全剝前と同様の経過を取つて著明な血圧上昇が起り感受性が正常に戻つた事を意味している.

又Aに対する反応は全剝後2ヶ月半には僅な低下が見られたが NA に対する程著明でなかつた. 以上総括すれば全剝直後 NA に対する感受性の低下が一時的に起り日数の経過と共にやがて感受性が徐々に正常に戻つて来るものと考えられる.

第4章 総括及び考按

副腎全剝後の Catecholamine の動態を追求した報告は少く臨床実験では Euler¹⁷⁾, 及び Schaeppdryver⁴⁰⁾, 動物実験では Leduc¹⁸⁾ 等の報告がある.

Euler¹⁷⁾ は1953年両側副腎を剝出した乳癌, 高血圧, 前立腺癌患者の尿中 Catecholamine を Bioassay により測定し, Aは全剝後減少, NA は不変かしばしば上昇する傾向がある事を報告している. 筆者の成績では尿中A排泄量は全剝後全例に減少が見られ, 術前の 1/3 から少い例では 1/5 になつておりしかも数ヶ月後更に3年後に測定した例でも減少したままである.

1946年 Euler¹⁹⁾ は adrenergic nerve より分泌されるのは主として NA である事を報告しているが, 更に全剝患者の体位を傾斜させた時尿中 NA が増加しAの増加は殆んどない事を見ており²⁰⁾, 又 Sundin²¹⁾ はこの際 ganglion blocking agent をあらかじめ投与しておくとな NA の分泌増加が起らない事を報告している. 又 Leduc²²⁾ は全剝 rat に寒冷刺激を与えた時 NA のみの増加を見ており, Dunner²³⁾ は Insuline 低血糖時の副腎静脈血を直接分析し低血糖時の分泌増加はAに限られる事を見ており, Aは主として副腎髄質に由来し NA は髄質よりもむしろ交感神経に由来すると考えられ, 全剝後A排泄量が直ちに減少する事が理解される.

しかしAの排泄量が副腎全剝後決して0にならないのは副腎髄質以外に由来するAの存在が考えられる. Armin, Grant²⁴⁾ や Eulerら²⁵⁾ は全剝患者に Insuline を投与する時, 正常人よりは少いが僅なA排泄量の増加を見ており, この事は髄質がA分泌の唯一の源でない事を示し, 全剝後なお排泄されるAは, Eulerら¹⁷⁾ の云う所の髄質以外の他の器管にあるクローム親和細胞群から来るものと考えられる. 此の事は筆者の髄質剝除例で, Aのみが術後強く減少し又排泄量が0にならなかつた事実からも理解される.

一方 NA は全剝後Aとは逆に増加の傾向にあり, 1ヶ月後に測定した例では術前の約2倍前後の増加が

見られ、3ヶ月後においてもなお3倍から4倍、多いものでは10倍近くも高値を示した。又AとNAの比を比較した場合術前平均3.77であつたものが術後38.49と約10倍の増加が見られ、Aの減少と共にNAの排泄量増加のためにかかる高値を示したものと考えられる。

髄質剔除例と比較する時、術後のNA最高値が全切除例より低値である事や、1ヶ月後には既に術前値に戻っている事など全切除後かなり長期にわたりしかも高値を持続する事実と異なり、単に手術のstressやAの分泌減少を代償するために一過性にNAの分泌亢進が起るとは考えられない。

髄質剔除例と全切除例とを比較した時、皮質ホルモン供給の有無が原因とも考えられるのである。

皮質ホルモンとCatecholamineとの関係について田坂ら¹¹⁾は発熱時の尿中A、NAと17Ketosteroidとを測定し両者に相関関係は明らかでないと報告しているが横田、徳久等²⁶⁾は体温上昇期にA、NAと共に皮質ホルモンの増加を見ており、Halme等²⁷⁾も手術前後で17KS、17-OHCSとCatecholamineとが相関した動きがあるとし、又Frankson¹⁰⁾は手術時のStressによりcortical activityのみならずadrenomedullary activityやadrenergic nervous systemのactivityの増加が起る事を報告しており、皮質ホルモンとCatecholamineの間には何らかの関連性が考えられる。

そこでCortisone, DOCA, ACTHを投与して尿中NAの変動を検討した所、全切除後Cortisone負荷により尿中NA排泄量は著明に減少し、しかもNA排泄量の多い時期程Cortisoneの影響が強くあらわれる様に思われた。又ACTH負荷では影響がなく、DOCA負荷でも著明な変化が起らずLuft等²⁸⁾の正常人に対する報告と一致した。又Cortisone維持でもDexamethasone維持でもNA排泄量には差異がなくNAはGlucocorticoidにのみ影響されしかも両者の間に逆の相関関係がある様に思われた。

Selyeのmodern adaptation theoryに於けるalarm reactionではhypothalamusの刺激により先ずadrenal medullary hormoneの分泌が起りACTH分泌を促進し二次的にadrenal cortical hormoneの分泌増加が起るとしており²⁹⁾、実験的にMoor³⁰⁾やPickford等³¹⁾はA、NAを静注するとき副腎皮質ホルモンの分泌が高まると報告し、又Elmadjian³²⁾やEuler等³³⁾は逆にACTHを投与して尿中Catecholamineの減少を見ており、CatecholamineがACTHの分泌を促進し逆にACTHがCatecholamineの分泌を阻止する作用がある事を意味している。

Leduc²²⁾は全切除ratにcold stressを加えた場合例へ適當なるSteroidで維持してもganglionic blockadeでNAの分泌を抑制すればstressにたえ得ない事を見ており、stressに対する反応にNAは欠くべからざる重要なFactorであるとしている。

上記の如く皮質ホルモンと髄質ホルモンとの間に、又stressと両者との間にも密接な関係があると考えられ、副腎皮質の余備能を欠く全切除患者のstressに対するreactionとしてCatecholamineの分泌が正常より強く起るものと考えられる。

血圧の調節機構にCatecholamineが関与している事は疑いのない事実であるが近來高血圧症の病因の1つとしてAldosterone系及び副腎皮質系と共に注目されるに至つた。しかしながら必ずしも高血圧とこれらHormoneの間には相関関係があるとは云えず、前川が云える如く高血圧の成因に対して内分泌系は必要条件ではあるが決して充分な条件でない。

全切除後NAの分泌亢進があるにもかかわらず血圧は決して上昇しない事実からもこの事は理解される。

前川³⁴⁾は内分泌系の血圧調節機構として、低食塩食下の高血圧患者はNaによる昇圧手段を奪われるため先ず第一にAldosterone系を動員して上昇血圧を維持しこの機構で代償不全があれば第二次的にCatecholamine系が動員されるとした。して見れば副腎全切除後の血圧降下をCatecholamineのみにより代償せんがためにNAの分泌亢進が起るとも考えられる。

他方今一つNAに対する感受性の問題がある。Rothman³⁵⁾は脳性高血圧は交感神経系のover activeのため、腎性高血圧は末梢血管の交感神経緊張に対する感受性の増大によるとし、Duffは悪性高血圧では良性高血圧に比して3倍も感受性が亢進しているのを見ており。又Greisman³⁶⁾も同様な慢性高血圧患者にA、NAに対するhyperreactivityがある事を報告、鳥飼も同様の報告をしている。一方Fowler³⁷⁾は副腎不全

の動物には Pressor agent に対する反応を欠いていると述べ、又 Ramey等³⁸⁾は全剔犬では NA に対する感受性が低下し従つて NA に対する反応が弱く正常なる血圧上昇は起らないが Glucocorticoid (Mineralocorticoid では不変) 投与により回復する事を報告、Fritz³⁹⁾も同様全剔動物の NA に対する感受性の低下が Glucocorticoid の投与により回復するとしている。筆者も長期間 Cortisone 服用のため副腎不全を起した患者に NA 投与による血圧上昇反応が全く無く、A投与により shock を起した例を経験しており又両側性の巨大褐色細胞腫の患者で一方の腫瘍剔出後、片側になお巨大な腫瘍が残つており正常以上に多量の Catecholamine の分泌があるにもかかわらず血圧降下が著しく、血圧維持に多量の NA を術後しばらく必要とした例を経験しているが NA に対する感受性の問題がこれを或る程度理解させてくれる。そこで全剔前後の NA に対する感受性を検討した結果全剔直後 (NA 排泄量の多い時期) には NA に対する血圧反応が極めて弱い事実より、この時期に一時的に感受性の低下が起り血圧調節に正常条件下の最少必要量以上の NA を必要とし従つて NA の分泌亢進が起つたものと考えられ、又 Cortisone 投与により尿中 NA が減少する事実は感受性が回復する為と考えられる。全剔後2年経過した例では NA に対する反応は敏感で全剔前と同様の血圧上昇が見られるが、これは NA に対する感受性が正常に戻つて来たものと見てよく、又比の時期には尿中 NA も全剔前値に減少している。Leduc¹⁸⁾は全剔 rat に cold stress を与えた際尿中 NA の排泄量が急に上昇し、更に寒冷下に放置しておく時 NA 排泄量が徐々に減少していくのを観察しこれは NA に対する感受性が正常に戻るためとしているが、これと同様に全剔後一時 NA に対する感受性の低下が起り血圧維持のため正常以上に NA の需要が高まり、従つて NA 分泌量が増加し、やがて感受性が全剔前の正常な状態に戻るため NA 分泌量も正常値近くに回復するものと考えられる。

第5章 結 論

副腎全剔前後の尿中 Catecholamine を佐野氏法にて測定し、又 Cortisone, ACTH, DOCA 等の負荷による尿中 Catecholamine の変動を検討、更に髄質剔除例と比較して次の如き結果を得た。

(1) 副腎全剔後尿中A排泄量は著明に減少し数ヶ月後更に3年後に於ても減少したままで増加は見られず、又排泄量が決して0にはならなかつた。これは髄質以外に由来する分泌と考えられる。

(2) NA は全剔後増加の傾向があり、1ヶ月後に約2倍、3ヶ月後に於てもなお3倍から4倍の増加が見られた。しかし増加せる NA は6~12ヶ月後には再び術前のレベルにまで減少した。

(3) 髄質剔除例ではAはやはり著明に減少し増加の傾向はなく、NA は一時増加するが約1ヶ月後には正常値に戻つた。

(4) 全剔後増加せる尿中 NA 排泄量は Cortisone 投与により減少し、DOCA 負荷では著明な変動は見られず主として Glucocorticoid に NA は影響される様に思われた。

ACTH 負荷では全剔前には NA 排泄量の減少傾向が見られたが全剔後では不変であつた。

(5) 全剔術直後には血圧は不安定であつたが4日以後には安定となり、且、尿中 NA 排泄量の多い時期に特に血圧が上昇する傾向が見られなかつた。

(6) 全剔術中に血圧維持のため NA を必要とした例は24例中9例のみで又術後48時間以後に NA を必要とした例は無く、全剔患者の術後維持に Catecholamine を必要としない事を知つた。

(7) 全剔患者の維持 Steroid を中止する時起る著明な血圧下降は Cortisone 投与により速かに恢復するが NA 単独投与では殆んど血圧は上昇せず Glucocorticoid を併用して始めて強い血圧上昇が見られ、生体内 Catecholamine の態度は Steroid Hormone によつて決定される様に思われた。

(8) NA に対する感受性テストで全剔後早期には感受性が低い傾向にあるが、その後感受性が正常に戻る事が解つた。これは全剔後に NA の分泌亢進が起る原因の一つと考えられる。

(本論文の要旨は第35回日本内分泌学会総会において発表した)

稿を終るにあたり終始御懇切な御指導並びに御校閲を賜つた恩師今永一教授に深く感謝の意を表すると共

に直接御指導御助言をいただいた永井良治助教授並びに仙石光彦、吉田穰両博士に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) GURIN, S., DELLUVA, A.M. : J. Biol. Chem., 170 : 545, (1947). 2) BLASCHKO, H. : Brit. med. Bull., 13 : 162, (1957).
- 3) ARMSTRONG et al : J. Biol. Chem., 226 : 255, (1957).
- 4) PEKKARINEN, A. : Acta physiol. scand., 16, Supple. 54, (1948). 5) LUND, A. : Acta pharmacol., 6 : 137, (1950).
- 6) WEIL MARHERBE, H. and A.D. BONE : Lancet, 264 : 974, (1953).
- 7) EULER, U.S.V. and FLODING, I. : Acta physiol. scand., 33, Supple. 118, (1955).
- 8) KIRSCHNER, N. and GOODALL, M. : J. Biol. Chem., 226 : 207, (1957). 9) ENGEL, A. and EULER, U.S.V. : Lancet, 2 : 387, (1950).
- 10) C. FRANKSSON, M.D., C.A. GEMZELL, M.D. and U.S.V. EULER, M.D. : J. Clin. Endo. and Metab., 14 : 608, (1954).
- 11) 田坂定孝, 吉植庄平, 山田律爾 : 綜合臨床, 8 (3), 149, (1959).
- 12) U.S.V. EULER and S. HELLNER : Acta physiol. scand., 26 : 183, (1952).
- 13) A.M. LANSING and J.A.F. Stevenson : Am. J. Physiol., 193 (2) : 289, (1958).
- 14) U.S.V. EULER : Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 4 : 254, (1952).
- 15) U.S.V. EULER : Noradrenaline, 248, (1956).
- 16) 佐野 馨, 蒲生達三, 橋本裕一 : 日内分泌誌, 35 (1) : 86, (1959).
- 17) U.S.V. EULER, C. FRANKSSON and J. HELLSTRÖM : Acta physiol. scand., 31 : 1, (1954).
- 18) J. LEDUC : Acta physiol. scand., 51 : 94, (1961).
- 19) U.S.V. EULER : Acta physiol. scand., 12 : 73, (1946).
- 20) U.S.V. EULER and C. FRANKSSON : Acta physiol. scand., 38 : 275, (1957).
- 21) SUNDIN, T. : Acta physiol. scand., Supple. 336, (1958).
- 22) J. Leduc : Acta physiol. scand., Supple. 183, Vol 53, 50, (1961).
- 23) H. DUNER : Acta physiol. scand., 32 : 62, (1954).
- 24) J. ARMIN and R.T. GRANT : J. physiol., 149 : 228, (1959).
- 25) U.S.V. EULER and R. LUFT : Acta Endocrinol., 38 : 441, (1961).
- 26) 徳久梯次郎 : 日内分泌誌, 45 : 879, (1956).
- 27) HALME, A. et al. : Acta Endocrinol. Supple. 32 : 1, (1957).
- 28) R. LUFT, and U.S.V. EULER : Metabolism, 1 : 179, (1952).
- 29) O. FORSSMAN, G. HANSSON, and C.C. JENSEN : Acta medica scand., Vol CXLII, fasc. VI, 442, (1952).
- 30) P. De.MOOR, E. MENLEPAS, M. HINNEKENS. and A. HENDRIKX : Acta Endocrin., 38 : 262, (1961).
- 31) M. PICKFORD and M. VOGT : J. Physiol., 112 : 133, (1951).
- 32) F.ELMADJIAN et al : J. Clin. Endo. Metab., 16 : 222, (1956).
- 33) U.S.V. EULER and R. LUFT : Acta Endocrinol., 3 : 323, (1949).
- 34) 前川孫三郎 : 日内分泌誌, 38 : 779, (1962).
- 35) SOL. ROTHMAN and DOUGLAS R. DRURY : Am. J. Physiol., 188 : 371, (1957).
- 36) SHELDON E. GREISMAN : J. Clin. Invest., 31 : 782, (1952).
- 37) J.L.A.FOWLER and R.A. CLEGHORN : Am. J. Physiol., 137 : 371, (1942).
- 38) E.R. RAMEY, M.S. GOLDSTEIN and R. LEVINE : Am. J. Physiol., 165 : 450, (1951).
- 39) I. FRITZ and. R. LEVINE : Am. J. Physiol., 165 : 456, (1951).
- 40) AF De. SCHAEPPDRYVER and W. SMETS : Arch. int. Pharma. et de therap., No. 3~4, 467, (1961).