Effect of Stress, Exercise and Other Factors on the Secretion of Human Growth Hormone

Haruo IWATSUBO

Center for Adult Diseases, Osaka, Japan

Kiyoshi MIYAI and Yoshiaki OKADA

The First Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

The effects of stress, exercise and other factors on human growth hormone (HGH) secretion were investigated in normal subjects and various disorders. Plasma HGH was measured by chromatoelectrophoretic radioimmunoassay.

1) Exercise: Exercise by double two step test of Master was associated with a slight increase of HGH secretion only in female, but successively 6 times of the test with a remarkable increase both in female and in male. This rise of plasma HGH level was accelerated by arginine infusion or beef ingestion.

2) Operation: Major abdominal surgery under general anaesthesia with feuothane and nitrous oxide was followed by a remarkable elevation of plasma HGH with a peak at 60-90 minutes after the operation started. On the other hand, brain operation under the same anaesthesia but with hypothermia did not lead to significant changes or rather led to decrease in plasma HGH while cooling, but to a remarkable increase as rewarming commenced.

3) Cold Exposure: No increase in plasma HGH level was found during exposure of normal subjects to 4°C for 1-2 hours but a significant elevation of plasma HGH level was observed following recovery to room temperature (23°C).

4) Drugs: Intravenous injection of 35 mg of histamine caused a moderate increase in plasma HGH. In 6 of 8 normal subjects, simultaneous injection of aminophyllin enhanced the increased response of plasma HGH by insulin-induced hypoglycemia.

5) HGH secretion in primary hypothyroidism: Plasma HGH response to hypoglycemia and exercise (two step test) was significantly lower in patients with untreated primary hypothyroidism than in normal subjects.

6) HGH secretion in hypopituitarism: Studies on secretion of trophic hormones in hypopituitarism showed that, of 12 patients, panhypopituitarism was found in 3 cases, partial deficiency in 8 and selective ACTH deficiency in 1. Of 9 subjects with pituitary dwarfism, panhypopituitarism was found in 1 case, partial deficiency in 5 and isolated GH deficiency in 3, of which two cases were siblings.

Some cases, of which basal HGH secretion was detectable at overnight fast and suppressed by glucose administration, showed a dissociative response to various stimuli: a significant elevation of HGH level by arginine infusion despite no responses to insulin or pyrogen injection. Others showed parallel responses to such various stimuli as insulin-induced hypoglycemia, arginine infusion and or exercise. (pp. 987~992)

シンポジウム IV 成長ホルモンの臨床

2. ストレス及び運動の成長ホルモン分泌に及ぼす影響

大阪府立成人病センター

岩 坪 治 雄

阪大阿部内科

宮 井 潔

共同研究者 阪大阿部内科

岡 田 義 昭

Greenwood,¹⁾ Glick²⁾ 等が成長ホルモンの Radioimmunoassay に成功して以来、血中成長ホルモンの分泌動態が明らかとなり、本ホルモンが単に成長促進作用のみならず蛋白、糖、脂肪等の代謝に密接な関係を有している事が明らかになった。このホルモンは運動、睡眠、食事等の生理的刺激や種々のストレスにより分泌が促進されるが、健常人でのこれら生理的刺激やストレス時の血中成長ホルモン（以下 GH と略す）の動きを知り、逆に病的状態でのこれら刺激に対する血中 GH の反応異常を検索することは間脳下垂体系の機能異常を知る有力な手がかりとなると思われる。以下血中 GH の〔I〕運動による影響、〔II〕ストレス時の変動、〔III〕病的状態での反応異常に就いて述べる。

方 法

血中 GH の測定は Glick²⁾ 等の DEAE paper を用いた chromat-electrophoresis 法を、血中 cortisol は蛍光法を、NEFA は Dole の滴定法を用いた。又被検者は入院させるか、又は少なくとも1.5時間以上安静状態にした後検査を開始した。

成 績 並 び に 考 案

〔I〕 運動による影響

運動時の血中 GH の変化に就いては Greenwood,³⁾ Glick⁴⁾ 等の報告があるが我々は短時間の定量的な運動を行う目的で Master の2階段試験時の血中 GH の変動を検討した。二重負荷1回では男子は全例血中 GH の上昇が認められなかったが、女子では3例中2例に有意の増加を認め、Frantz⁵⁾ 等のいう如く女子では男子より運動刺激に対し GH 分泌が起り易い事が確認された。二重負荷試験を連続3回行くと Fig. 1 に示す如く男女共全例に30～60分後に著明な血中 GH の増加を認めた。この運動による GH 上昇は、葡萄糖投与により低下するが、逆に肉食後運動を行うと肉食単独の場合より更に血中 GH の増加が起り、Fig. 2 に示す如くアルギニン 15g 点滴静注後運動負荷を行つても同様、運動及びアルギニン負荷をそれぞれ単独に行つた場合より血中 GH の増加は大で、Sukkan⁶⁾ 等の云う如く蛋白食が運動後の血中 GH 上昇を促進する事が認められた。これ等の運動時の血中 GH 上昇は GH の lipolytic な作用により運動に必要なエネルギーを NEFA の形で速やかに供給し、体内での高次のエネルギー調節に重要な役割をなしているものと想像される。

〔II〕 ストレス時の血中 GH の変動

ストレスは生体に ACTH や副腎髄質ホルモンと共に GH の著明な分泌増加をもたらす事が知られているが、ストレスの種類により血中 GH の動きは必ずしも同一ではない。

Fig. 1. Effect of exercise on plasma GHG

Fig. 2. Effect of arginine infusion and exercise on plasma GHG

Fig. 3. Effect of surgery stress on plasma GHG and cortisol 5% glucose infusion

S.H. 58 Y.O. ♀
gastric cancer (early stage) gastrectomy

Fig. 4. Effect of hypothermic surgery on plasma GHG and cortisol

1) 手術ストレス

a) 開腹手術. Fig. 3は開腹手術時の血中 GH の動きを示したもので麻酔は中枢刺激の比較的少ないといわれている Fluothane, N₂O を用いた.

図に示す如く手術開始と共に血中 GH は上昇し, 60~90分で最高となり以後低下し, 葡萄糖を投与し血糖を上昇させてもこの GH 上昇は抑制出来なかつた.

b) 低体温麻酔下頭部手術. 低体温麻酔下での頭部手術時の動きはこれとは逆で, 体温を 30°C 迄低下させると, 先ず NEFA の著明な増加が起るが, 血中 GH は不変か軽度上昇を示すのみで, Fig. 4に示す如く手術が終了し, 体温を再び上昇させる頃に増加する事を認めた. この血中 GH の変化には, 低体温, 頭部手術等のストレス及び使用薬剤の影響等の種々の因子が関与しており, 特に GH 分泌を抑制するクロールプロマジンの投与を受けている. しかし注射の量及び時間的關係より見て, 本薬剤の影響のみとは考えられない.

2) 寒冷刺激に対する血中 GH の影響を検討するため健康人に空腹時 23°C の室温で 1.5 時間安静にさせた後薄着で 4°C の氷室に 1 時間入れ再び室温にもどした. Fig. 5 に示す如く, 4°C 1 時間の寒冷刺激期間中には

Fig. 5. Effect of cold stress on plasma GHG normal subject

Fig. 6. Effect of cold stress on plasma GHG normal subject

血中 GH の上昇は認められず、各例共室温にもどしてから血中 GH の増加を認めた。同一症例で寒冷刺激時間を更に延長し 4℃ 2 時間行つた際の血中 GH は Fig. 6 に示す如くで、寒冷刺激開始と共に NEFA の上昇が起るが血中 GH は不変で 2 時間後軽度上昇し、室温にもどすと明らかな増加が認められた。4℃ 1 時間でも 2 時間でも同様室温にもどすと血中 GH の上昇反応を認めた事より、寒冷刺激を受けてから血中 GH 上昇反応を起す迄の潜伏時間の影響とは考えられず、このような条件下では人間の寒冷刺激に対する血中 GH の反応は寒冷刺激の極期には起り難く、室温にもどしストレスの軽減される際に増加する傾向にあると思われる。最近 Schach⁷⁾ 等は白鼠で強いストレスでは血中 GH 分泌は抑制される事を指摘しているが、人間でも寒冷刺激ではその可能性が推定される。

3) 発熱物質、及びヒスタミン刺激。発熱物質 pyrogen も著明な GH 上昇作用を有している事が知られている⁸⁾。健康人に pyrogen CB を 0.1ml/kg 静注投与すると体温の上昇と共に血中 GH の増加が認められた。(図略) その他 Knobil⁹⁾ はヒスタミンも猿で GH 上昇作用のある事を示しているが、健康人にヒスタミン昇圧試験時と同様ヒスタミン 35mg を静注投与すると明らかな血中 GH の上昇が認められた。

4) Insulin 低血糖刺激、Insulin 低血糖で著明な GH 上昇の起る事は Roth 等により早くから見出され下垂体機能検査法として広く利用されつつあるが、最近この刺激が低血糖そのものよりも低血糖ストレスとしての刺激であるという考え方が有力になりつつある。そこで我々は健康人に 0.1 u/kg Regular Insulin 負荷時の血中 GH と Cortisol の値を比較したが両者には必ずしも平行関係は認められなかつた。しかし Fig. 7 に示す如く cortisol の上昇が 10 γ/dl 以上のものとそれ以下の群を比較すると、血糖の低下量、低下率、最低血糖値等には有意の差は認められないが、前者では明らかに血中 GH の増加量が後者より大であつた。この事より血糖の低下量や、低下率よりも、むしろ低血糖に対する個体の感受性が GH 上昇に関係している事が想像される。

Fig. 7. Relationship between plasma cortisol and GHG during insulin-induced hypoglycemia

Fig. 8. Effect of aminophylline on the increased response to insulin-induced hypoglycemia

5) Insulin 低血糖刺激に及ぼす Aminophylline の影響. 健康人 8 例に極く軽度の Insulin 刺激を行う為, Insulin 0.025 u/kg 静注投与し aminophylline は Insulin 投与10分後に0.25g静注投与した. Insulin 単独時と Insulin, aminophylline 併用時とでは, 30分後の血糖の低下率には差は認められないが, Fig. 8 に示す如く血中 GH 上昇は 8 例中 6 例に於いて Insulin, aminophylline 併用時の方が大であり, 特に女子ではその程度が大で Insulin 30分後に血中 GH の最大値を示すものが多かつた. この事から aminophylline は Insulin 低血糖による GH 上昇反応を促進する傾向があると思われる.

これに就いては更に両薬剤の投与量を変えて検討する事が必要と思われるが, その作用機序として aminophylline の脳血管に対する作用, カテコールアミンその他に対する作用及び間脳下垂体系への直接作用等が考えられる. 最近 *in vitro* で Theophylline が下垂体の GH 放出作用を示す事から Cyclic AMP が下垂体の GH 放出に関係しているという報告¹⁰⁾もあり, この点より見て興味深い現象と思われる.

〔Ⅲ〕 病的状態での変化

1) 原発性甲状腺機能低下症. 本症では Insulin 低血糖に対する GH 上昇反応が低下する事を我々は既に報告したが, 本症での運動負荷時の血中 GH の上昇も同様健康人に比し低下傾向を示した. (図略) 又下垂体機能低下症では全く上昇は認められなかつた.

2) 下垂体性侏儒症. 下垂体機能低下症特に下垂体性侏儒症でのストレスその他の刺激に対する血中 GH の反応を検討した. Table 1. は下垂体性侏儒症の下垂体前葉ホルモン機能, 早朝空腹時の血中 GH 値及び Insulin 低血糖刺激に対する GH 分泌反応を示したものである. Insulin 低血糖刺激に対する GH 上昇反応は全例欠除しているのは勿論であるが, 空腹時の血中 GH は必ずしも皆無でなく 2~3 m μ g/ml 程度の値

Table 1. Anterior pituitary hormones secretion in pituitary dwarfism

No.	Name	Age	Sex	Bone Age	Height cm	Anterior pituitary hormones				
						Gonado.	TSH	ACTH	HGH	
									at fasting	response
									m μ g/ml	
1	J. K.	17	♂	8	122.5	(-)	(-)	(-)	2.3	(-)
2	J. K.	17	♂	6~7	121.0	(-)	(+)	(±)	<	(-)
3	Y. S.	13	♂	3~4	105.2	(-)	(+)	(+)	1.3	(-)
4	Y. K.	4	♀	2	74.9		(+)	(+)	<	(-)
5	Y. K.	8	♂	3	91.2		(+)	(+)	<	(-)
6	Y. T.	21	♀	14~17	136.4	(-)	(+)	(+)	2.6	(-)
7	T. M.	19	♂	adult	120.0	(+)	(+)	(+)	2.2	(-)
8	M. T.	25	♂	adult	114.0	(+)	(+)	(+)	<	(-)
9	Y. T.	31	♀	adult	97.0	(+)	(+)	(+)	2.0	(-)

を示す症例もある. その中症例 7, 8, 9, は Selective GH deficiency であり, 症例 8, 9, は家族性に出現した例である. この二症例の種々の刺激に対する血中 GH の変化を示したものが Fig. 8 で, Insulin, Arginine 負荷に反応せず, 葡萄糖 50g 経口負荷を行つても同様, 血中 GH の低下は起らなかつた. これに反し症例 6 は 21 才の女子で下垂体性侏儒症で性腺刺激ホルモンの分泌障害を伴う症例であるが, Fig. 9 に示す如く Insu-

Fig. 9. HGH secretion in selective GH deficiency

lin 低血糖では血中 Cortisol が著明に上昇するにもかかわらず GH の上昇は起らず、又 Estrogen の補償療法を行つても同様反応性は回復しなかつた。Pyrogen 投与でも同様 cortisol の著明な上昇を認めるが血中 GH は不変である。所が前述の症例と異なり葡萄糖負荷で GH の低下を起し Arginine で明らかな GH の増加を認めた。この症例では Insulin 及び pyrogen 負荷時に著明な Cortisol 上昇を認めた事より共にストレスとして充分

Fig. 10. Dissociated HGH secretion in a patient with growth retardation

感知していたはずであるが GH 上昇を認めなかつた事から、ストレスに対する GH 上昇反応は障害されているが Arginine にのみ反応したと考えられる。我々はこれを一応「反応解離型」の GH 分泌障害と呼んでいるが、同様の症例が更に 2 例見出された。第 2 例は 20 才の男子で Craniopharyngioma で性腺刺激ホルモン、ACTH、TSH いずれも障害されているが GH 分泌に関しては前例と同様 Insuline, pyrogen に反応せず Arginine 負荷で増加し、糖負荷で 30 分後に速やかに血中 GH の低下を認めた。第 3 例は尿崩症を伴う下垂体性の侏儒症で同様 Arginine にのみ反応し、糖負荷で GH の低下を認めた。これ等の反応解離型 GH 分泌障害患者は、いずれも下垂体性の發育障害を伴うか、又は間脳下垂体に機能異常と思わせる症状を示す事より部分的 GH 分泌障害の一種と考えられる¹¹⁾。

又 3 例共 GH の基礎分泌があり糖負荷に対し比較的容易に血中 GH の低下を示した。ここで Arginine に対する反応性と糖による抑制とは如何なる関係にあるのかは不明であるが、最近 Mccann 等¹²⁾ が間脳に Growth Hormone Releasing factor (GRF) と Growth Hormone Inhibiting factor (GIF) とがあると報告している。もし仮りにその二者により下垂体 GH 分泌調節がなされていると仮定すれば、下垂体性侏儒症のある種のもの、この二者共障害されており、反応解離型の部分的 GH 分泌障害のものは GIF の作用は残りストレスに対する GRF の分泌が悪いというような解釈も出来るが、この点の機序については更に検討を要するものと思われる。

む す び

以上我々は健康人及び疾患的の運動並びにストレスに対する血中 GH の動きについてのべ、特に寒冷ストレス時には GH 分泌は抑制されるが室温にもどしストレスが軽減される頃に増加すること、Aminophylline が Insulin 低血糖時の GH 分泌を促進する傾向にあること及び GH 分泌障害患者の中には、Insulin 低血糖には反応しないが Arginine に反応する型のもがありこのような「反応解離型」の場合には糖負荷による抑制反応がみられる場合が多いことなどを明らかにした。ただ運動及びストレスに対する GH 分泌機序は複雑であり未だ不明の点が多く今後更に検索を重ねるべきと思われる。

終に臨み本シンポジウムに参加する機会を与えられた吉田秀雄会長並びに鎮目と夫座長に深謝する。又本研究に際し御指導を賜つた千田信行所長、阿部裕教授、熊原雄一助教授、大森清彦部長に心より感謝し、御協力下さつた土井啓、藤田紀美子両姉、並びに鳥取大学第二内科原田義道助教授、阪大麻酔科・曲直部外科、大阪府立成人病センター外科の諸先生に謝感する

質 問：名大 第一内科 松井 信夫 Insulin test における血糖降下率と GH 分泌の response には関係がなかつたとの事です、同様な条件降下での ACTH 分泌の response は血糖降下率と血糖前値が共に

関連している事から, 同じ Index を用いられたか否か御教示下さい.

応 答: 大阪府立成人病センター 岩坪治雄 同一人で Insulin の投与量を 0.05u/kg と 0.1u/kg で比較すると後者では血糖降下率及び GH 分泌量は前者より大である. しかし Insulin を 0.1u/kg と一定として健常人での血糖降下率, 血糖前値と GH 分泌量との間の関係を見たが有意の関係は認められなかった.

文 献

- 1) HUNTER, W.M. and F.C. GREENWOOD : Biochem. J., 91 : 43, (1964)
- 2) GLICK, S.M., J. ROTH, R.S. YALOW and S.A. BERSON : Nature, 199 : 784, (1963)
- 3) HUNTER, W.M. and F.C. GREENWOOD : Brit. Med. J., 1 : 804, (1964)
- 4) GLICK, S.M., J. ROTH, R.S. YALOW and S.A. BERSON : Recent Progr. Horm. Res., 21 : 241, (1965)
- 5) FRANTZ, A.G. and M.T. RABKIN : J. Clin. Endocr., 25 : 1470, (1965)
- 6) SUKKAR, M.Y., W.M. HUNTER and R. PASSMORE : Lancet II : 1020, (1967)
- 7) SCHALCH, D.S. and S. REICHLIN : International Symposium on Growth Hormone. International Congress Series No. 142, (1967) 13, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam/New York/London/Milan/Tokyo/Buenos Aires
- 8) KOHLER, P.D., B.W. O'MALLEY, P.L. RAYFORD, M.B. LIPSETT and W.D. ODELL : J. Clin. Endocr., 27 : 219, (1967)
- 9) MEYER, V. and E. KNOBIL : Endocrinology, 80 : 163, 1967.
- 10) SCHOFIELD, J.G. : Nature, 215 : 1382, (1967)
- 11) PARKER, M.L., J.M. HAMMOND and W.H. DOUGHADY : J. Clin. Endocr., 27 : 1129, (1967)
- 12) KRULICK, L., A.P.S. DHARIWAL and S.M. MCCANN : International Symposium on Growth Hormone, International Congress Series No 142 (1967), 32, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam/New York/London/Milan/Tokyo/Buenos Aires