視床下部—下垂体—副腎系ホルモン分泌の日内リズムと feedback 機構に関する研究

——高位中枢の感受性の日内変動について——

札幌医科大学内科学第1講座 (主任：和田武雄教授)

上條 桂一, 鈴木 三章, 大原 弘通, 和田 武雄

Studies on Circadian Rhythm and the Feedback Mechanism of Hormone Secretion from the Hypothalamic- Pituitary-Adrenal System —Pertaining to the Circadian Variation of Feedback Sensitivity in the Hypothalamic-Pituitary Axis—

**Keiichi KAMIJO, Mitsuaki SUZUKI, Hiromichi OHARA
and Takeo WADA**

1st Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College
(Chief Director : Professor Takeo WADA)

In order to investigate the relationship if any between the circadian rhythm of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and of feedback sensitivity in the hypothalamic-pituitary axis, temporal changes of serum corticoid level and of ACTH responsiveness to metyrapone were studied in 5 controls, 4 patients with loss of consciousness due to central nervous system diseases (Group A), 2 blind subjects (Group B) and 2 patients with psychiatric disorders accompanied with sleep-wake cycle disturbance (Group C).

Two patients in Group A with normal circadian rhythm of serum corticoid levels exhibited abnormal rhythm in ACTH responsiveness to metyrapone. In contrast, 2 other patients in Group A with normal rhythm in ACTH responsiveness to metyrapone exhibited abnormal circadian rhythms of serum corticoid levels. In spite of the disturbed circadian rhythm of serum corticoid levels, 2 patients in Group B showed normal rhythm in ACTH responsiveness to metyrapone. Two patients in Group C exhibited abnormalities in both circadian changes.

It was concluded that there might be different control mechanisms between the circadian rhythmicity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and of the feedback sensitivity.

緒 言

視床下部—下垂体—副腎系ホルモン分泌における日内リズムの形成と明暗, 睡眠—覚醒周期あるいは中枢神経系病変とが密接に関係することが次第に明らかにされ, 一方また metyrapone test による視床下部—下垂体の feedback 機構の上でも, その感受性に日内変動の存在することが報告^{1)~5)}されている. しかしこれらの現象がどのような機序によつて形成され, また統御されているか, あるいはその日内リズムとの間にはどのような関係があるのか, それらの点についてはなおほとんど明らかにされていない.

今回著者らは意識障害, 失明者および睡眠—覚醒周期の乱れている精神疾患例を対象として, 視床下部—下垂体—副腎系の日内リズムと, その feedback 機構の上での高位中枢にみられる感受性の日内変動について検討を行ない知見を得たので報告する.

実験対象ならびに方法

対象: Table. 1 のごとく比較的長期間にわたり意識消失を来した状態の患者 4 例 (Group A), 失明者 2 例 (Group B), 睡眠—覚醒周期の著明な乱れを示す非発作性律動性脳波異常 (脳幹症)⁶⁾ならびに narcolepsy の各 1 例 (Group C) を選び, 血中 (血清) corticoid の日内リズム および metyrapone 投与後における血中 (血漿) ACTH の変動を測定した. 対象として肝, 腎機能障害や内分泌疾患のみられない軽症疾患対照 5 例を選んだ.

血中 corticoid 分泌の日内リズム: 午前 8 時, 正午, 午後 4 時, 同 8 時, 翌日の午前 0 時および同 4 時に採血を行ない, 既報⁷⁾のごとく Murphy⁸⁾ の competitive protein binding assay 法によつて血中 corticoid を測定した.

metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動: metyrapone 0.5g を午前 9 時から翌朝午前 5 時まで 4 時間おきに 6 回, 計 3g を経口投与した. 意識消失患者については鼻腔カテーテルを用いて同様に投与した. metyrapone 投与後の ACTH 測定用被検血漿は投与日の午前 9 時, 正午, 午後 4 時, 同 8 時, 翌日の午前 0 時, 4 時, 6 時ならびに同 9 時および正午に, また一部の症例ではさらに午後 4 時および同 8 時にヘパリンを加えて 7~10ml の採血を行ない, 直ちに血漿を分離して測定まで -20°C に凍結保存した.

血漿 ACTH の測定は既報⁹⁾のごとく英国 RCC 社の ACTH immunoassay kit を使用する radioimmunoassay によつた.

Table 1. List of the subjects tested

Patient	Age	Sex	Diagnosis
Group A: (loss of consciousness)			
1	69	M	cerebral infarction
2	69	F	cerebral hemorrhage
3	62	F	carbon monoxide intoxication
4	27	M	head injury
Group B: (blind)			
5	41	M	pituitary tumor
6	69	F	diabetic cataracta and trauma
Group C: (psychiatric diseases with sleep-wake cycle disturbance)			
7	43	F	truncocencephalosis
8	35	M	narcolepsy

実験成績

1. 対照における血中 corticoid の日内リズムと metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動

1) 血中 corticoid の日内リズム

対照5例のうち4例について血中 corticoid の日内リズムを調べたが、Table 2a のごとき変動パターンが得られた。正常対照6例の日内リズムは既報⁷⁾した成績を参考までに併記したが、今回の対照も全くこれと同じ正常パターンを示した。したがって日内リズムの正常域はすでに報告した $\text{mean} \pm 2\text{S.D.}$ を以て表わすこととした。

2) metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動

Table 2b に示すごとく対照群では metyrapone に対して血中 ACTH は全例2相性の反応を示した。すなわち metyrapone 投与後、午後には血中 ACTH 値は上昇し、翌日の午前4時に一たん下降して午前6時ないし9時に最大の反応を示すから、まず午前6時ないし同9時に最大反応を示すもので、それ以外の各時間帯について午前9時、 $62 \pm 62 \text{ pg/ml}$ 、正午 121 ± 120 、午後4時ならびに8時それぞれ、 183 ± 114 、 185 ± 238 、および翌日の午前時0ならびに同4時それぞれ 150 ± 72 、 134 ± 86 の範囲にあるものを正常領域とした。

2. 意識障害群における血中 corticoid の日内リズムと metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動

1) 血中 corticoid の日内リズム

Table 2a. Circadian rhythm of serum corticoid levels ($\mu\text{g/ml}$) in normal and disease controls

	Subject	8a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.	12m.	4a.m.
disease control (4)	H.A.	16.0	2.5	1.0	1.0	2.0	4.0
	K.S.	12.0	7.0	3.0	3.0	2.5	6.0
	A.K.	8.0	7.0	3.8	1.5	1.2	4.8
	M.M.	9.5	5.3	5.3	1.3	1.0	9.5
		11.4 ± 6.8	5.4 ± 4.2	3.3 ± 3.2	2.3 ± 2.2	1.7 ± 1.4	$6.1 \pm 4.6^*$
normal control (6)		10.6 ± 5.2	4.7 ± 4.0	4.6 ± 2.0	1.9 ± 2.2	1.7 ± 2.6	$4.7 \pm 5.4^*$

* $M \pm 2\text{S.D.}$

Table 2b. Change of plasma ACTH levels (pg/ml) after administration of metyrapone orally in controls

Subject	Day-1					Day-2					
	9a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.	12m.	4a.m.	6a.m.	9a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.
K.O.	111	168	187	100	100	138	313*	313	313		
H.A.	35	100	225	388	125	162	1175	1400*	1300	1037	162
K.S.	60	115	132	148	198	132	330*	247	115	247	148
A.K.	35	35	120	100	—	63	50	275*	200		
M.M.	71	187	250	187	175	175	300*	250	187	175	
Mean	62	121	183	185	150	134	434	497	423		

*Maximum

*500mg metyrapone was given every four hours for six times.

Table 3a. Circadian rhythm of serum corticoid levels ($\mu\text{g}/\text{dl}$) in cases with loss of consciousness

Subject	8a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.	12m.	4a.m.
1	8.0	9.0	6.5	4.8	3.8	9.5
2	16.5	7.0	5.0	2.5	4.0	6.5
3	7.5	7.0	2.8	2.3	3.0	6.5
4	16.5	5.0	3.5	—	13.5	2.0

Table 3b. Changes of plasma ACTH levels (pg/ml) after administration of metyrapone in cases with loss of consciousness

Subject	Day-1					Day-2		
	9a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.	12m.	4a.m.	6a.m.	9a.m.
1	119	107	59	89	130	130	155	417
2	173	—	187	167	100	600	516	200
3	90	48	89	19	59	119	89	119
4	130	267	—	267	100	267	939	625

意識消失患者4例における血中 corticoid の日内リズムは Table 3a に表わしたが、症例2と3は正常パターンとみなされるものの症例1および4は明らかに異常値を示した。

2) metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動

Table 3b は metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動を示したものである。症例1と4は午前9時および同6時にそれぞれ最大反応値を示して正常のパターンを示したが、症例2は午前4時に最大反応を認め、症例3は全く無反応であつて、それぞれ ACTH の変動上異常性を示した。

3. 失明患者における血中 corticoid の日内リズムと metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動

1) 血中 corticoid の日内リズム

失明患者2例における血中 corticoid の日内リズムは Table 4a のごとく、2例とも正常対照にみられる

Table 4a. Circadian rhythm of serum corticoid levels ($\mu\text{g}/\text{dl}$) in cases with blind subjects

Subject	8a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.	12m.	4p.m.
5	5.5	2.0	7.0	5.5	4.0	2.0
6	3.0	5.0	3.5	4.5	4.0	2.0

Table 4b. Changes of plasma ACTH levels (pg/ml) after administration of metyrapone orally in cases with blind subjects

Subject	Day-1					Day-2				
	9a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.	12m.	4a.m.	6a.m.	9a.m.	12n.	4p.m.
5	180	312	275	188	125		400	275	400	137
6	35	50	125	250	190	125	275	438	225	

午前8時の peak がみられず、午後4時あるいは正午に peak を示し、かつ変動は平たんで正常の日内リズムは完全に失われていた。

2) metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動

Table 4b のごとく症例6の血中 ACTH は午前9時および正午に高値を示したが、metyrapone に対する血中 ACTH の反応は共に2相性を示し、最大値は午前6時または同9時にみられた。つまり feedback 機構の上で視床下部一下垂体の感受性をめぐる日内変動は正常と考えられた。

4. 睡眠-覚醒周期の乱れている疾患群における血中 corticoid の日内リズムと metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動

1) 血中 corticoid の日内リズム

narcolepsy 例における血中 corticoid 値は Table 5a のごとく、正常対照群で peak を示す午前8時には $3.0\mu\text{g/dl}$ と低く、代つて午前0時に $9.0\mu\text{g/dl}$ と peak を示してリズムの逆転がみられた。なお脳幹症例における下垂体-副腎系の日内リズムを血中 ACTH の測定結果から推測すると、午前9時 50 pg/ml 、午後4時 91 、同8時 166 および同10時 137 pg/ml を示してこの場合にもリズムの逆転がうかがわれた。

2) metyrapone 投与後の血中 ACTH の変動

narcolepsy および脳幹症の症例における metyrapone 投与後の血中 ACTH 反応は Table 5b のごとく、いずれも対照群にみられる一定のパターンを示さない。

以上の成績をまとめて Table 6 に掲げた。視床下部一下垂体-副腎系の日内リズムと視床下部一下垂体の feedback 機構における感受性の日内変動との関係は、前者が正常で後者が異常を呈したものは2例、逆

Table 5a. Circadian rhythm of serum corticoid levels ($\mu\text{g/dl}$) in a case with narcolepsy accompanied with sleep-wake cycle disturbance

Subject	8a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.	12m.	4p.m.
8	3.0	4.5	4.5	2.5	9.0	6.0

Table 5b. Change of plasma ACTH levels (pg/ml) after administration of metyrapone orally in cases with psychiatric diseases accompanied with sleep-wake cycle disturbance

Subject	Day-1					Day-2			
	9a.m.	12n.	4p.m.	8p.m.	12m.	4a.m.	6a.m.	9a.m.	12n.
7	60	200	—	100	300	100	100	338	83
8	71	188	88	250	150	275	250	113	188

Table 6. Summarizing data of relationship between circadian rhythm of serum corticoid and circadian variation in ACTH responsiveness to metyrapone

Circadian rhythm of blood corticoid or ACTH levels	Normal	Abnormal	Abnormal
Circadian variation in ACTH responsiveness to metyrapone	Abnormal	Normal	Abnormal
Subject	2 & 4	1, 4, 5 & 6	7 & 8
Number of cases	2	4	2

に前者が異常で後者の正常であつたものは 4 例, さらに両者とも異常を示したものは 2 例であつた。

考 按

視床下部一下垂体—副腎系ホルモンの日内リズムは, Pincus¹⁰⁾ の報告以来早朝に peak のあることが指摘されているが, Krieger¹¹⁾ によると血中 corticoid 分泌量は深夜から午前 9 時までの間に 1 日量の 75% を分泌するという。一方 Martin ら²⁾ によつて, 11β -hydroxylase inhibitor である metyrapone を投与して高位中枢における feedback 機構を吟味すると, この感受性にも日内リズムと同様に早朝に最大反応が認められることが報告された。すなわち metyrapone 2g ずつを午前 0 時から午前 6 時までと, 正午から午後 6 時までの各 6 時間点滴静注した群と, 午前 4 時から同 8 時まで, および午後 4 時から同 8 時までの各 4 時間点滴静注した群について比較すると, いずれの群においても尿中 17-OHCS 量は早朝投与群の方が午後投与群よりも有意に高値を示し, 一方早朝投与群では点滴開始後 4 時間で尿中 17-OHCS は著明に上昇するのに対し, 午後投与群では翌早朝になつてはじめて投与前値よりも有意に上昇することが認められている。また Berson ら³⁾ は metyrapone の投与方法を 4 群に分けたが, 第 1 群は午前 9 時に 750mg を投与し, 引き続き午後 3 時から翌朝午前 7 時まで同量を 4 時間ごとに 5 回経口投与, 第 2 群は午後 6 時から 4 時間ごとに翌朝 6 時まで 750mg を 4 回経口投与, 第 3 群は午前 9 時から午後 11 時まで 750mg を 2 時間ごとに投与し, さらに翌日午前 3 時および同 7 時に同量を経口投与, 第 4 群は午後 4 時から同 10 時まで 2 時間ごとに 750mg を 4 回と, さらに午前 2 時と同 4 時にそれぞれ同量を投与する等の方法を試みたところのいずれの群においても視床下部一下垂体—副腎系ホルモンの日内リズムと同様に, 血中 ACTH も午前 8 時ないし同 9 時に最大反応値を示すことを認めている。Jubiz ら⁴⁾ は午前 8 時から毎 6 時間, 36 時間にわたつて metyrapone 750 mg を経口投与し, 血中 metyrapone 濃度, ACTH, cortisol および desoxycortisol の変動を調べて血中 metyrapone の明らかな動揺, 血中 cortisol の metyrapone 投与後 2 時間での減少開始と午前 0 時から朝 8 時にかけての低値, これに対する血中 ACTH の 2 相性反応, つまり午後一度有意に上昇した後午前 4 時までには下降し, さらに翌早朝に最大反応を示す, 等のことを認めている。また metyrapone 投与と同時に hydrocortisone を点滴静注して血中 cortisol 濃度を $7.5\mu\text{g}/\text{dl}$ に維持すると, metyrapone に対する血中 ACTH 等の反応が完全に消失することをみて, その点から ACTH の上昇は feedback 機構による反応であることを再確認したが, さらに metyrapone 点滴静注による ACTH の反応は, peak のはじまる前の早朝に与えた方がより高く反応することを報告している。つまり feedback 機構における視床下部一下垂体の感受性は, 本来の日内リズム機構と同様に早朝に最大となること, そしてその日内変動が比較的安定していること, 等が各研究者の一致した結果によつて明らかにされて来たと言えよう。

著者らの成績においてもこの点を裏づけることが出来たが, さらに今回はこの両機構が同一の統御機序の支配下におかれているか否かを調べる目的で, 意識消失例, 失明あるいは睡眠—覚醒周期の乱れている症例等を選んで検討を行なつたものである。

その結果, 意識障害例および失明例においては両者の日内変動の上に一致しない成績が得られたが, この事実からすると両者の統御機構が単一ではなく, この間には異なつた機序の存在を考えざるを得ない。関連した研究として武部ら¹²⁾ は, 血中 cortisol が異常高値を示して日内リズムの喪失している副腎過形成において, metyrapone に対する尿中 17-OHCS の反応性にも日内変動が存在することを述べている。換言すれば副腎過形成という病態においても両者の不一致が認められるということであり, この現象はさらに中井ら¹³⁾ によつても血中 ACTH を指標として確かめられている。

視床下部一下垂体—副腎系の日内リズムに干渉する因子ないし条件についての報告をみると, 意識障害を伴う重篤な中枢神経系障害例¹⁴⁾ や睡眠—覚醒周期の關係^{15)~17)} が知られ, 夜間労働者での日内リズムの逆転などが報告¹⁸⁾ されている。また明暗と日内リズムとの關係についても失明者ではそれが乱れ¹⁹⁾²⁰⁾, ヒトでの睡眠—覚醒周期よりも明暗の方がより強く影響するという報告²⁰⁾ もある。このように視床下部一下垂体—副腎系の日内リズムに関してはある程度明確にされてきている。

そこで本研究においては metyrapone を投与して血中 ACTH を測定し、血中 corticoid の日内リズムとの関連を検討したものであるが、その結果意識障害 4 例中血中 corticoid 日内リズムの正常な 2 例においても、feedback 機構の上では高位中枢の感受性について日内変動の異常性をうかがうことが出来た。一方この高位中枢の感受性の日内変動については正常と思われる 2 例が血中 corticoid の日内リズムには異常を示した。また日内リズムに異常を示した失明患者 2 例では metyrapone に対する血中 ACTH は正常反応を示した。つまり明暗は両統御機構に対して異なる影響を与えるものと考えられるのである。さらに睡眠—覚醒周期の乱れている症例において視床下部—下垂体—副腎系の日内リズム、および視床下部—下垂体の feedback 機構上の感受性の日内変動が共に乱れていると考えざるを得ない結果を得たが、それらの点からも示唆を与えられることである。

以上の知見によると視床下部—下垂体—副腎系の日内リズムと、feedback 機構の上で高位中枢における感受性の日内変動とは、疾病状態あるいは生理的環境条件のいかんによつて必ずしも一定した相関関係を保持得るものではないことを教える。

著者らは metyrapone 投与後 indwelling catheter 法によつて 10~20 分ごとに採血して血中 ACTH を測定した結果かなりの動揺を認めることを報告⁹⁾したが、最近 Krieger ら²¹⁾は Addison 病の血中 ACTH は従来から報告されている様に高値を示しながらも、日内リズムはよく保持され、そのさい頻回の採血によつてかなり動揺することを指摘している。この場合にも採血条件等がどの程度まで影響するかについてはむろん考慮されなければならないが、それらの点を考慮にいれたとしてもなお対照との間に得られた以上の結果は興味ある知見と言えよう。

結 語

視床下部—下垂体—副腎系ホルモン分泌における日内リズムと、feedback 機構の高位中枢における感受性の日内変動との関係を追究した。これらの両機構に対して意識、明暗および睡眠—覚醒周期の及ぼす影響を検討した結果、両者の統御機構には異なる機序を推測せざるを得ない知見を得、その点に 2、3 の考察を加えた。

文 献

- 1) Gold, E.M., DiRaimond, V.C. and Forsham, D.H.: Quantitation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11- β -hydroxylase inhibitor (SU-4885). *Metabolism*, 9: 3-20, (1960).
- 2) Martin, M.M. and Hellman, D.E.: Temporal variation in Su-4885 responsiveness in man: Evidence in support of circadian variation in ACTH secretion. *J. Clin. Endocrinol.*, 24: 253-260, (1964).
- 3) Berson, S.A. and Yallow, R.S.: Radioimmunoassay of ACTH in plasma. *J. Clin. Invest.*, 47: 2725-2751, (1968).
- 4) Jubiz, W., Matsukura, S., Meikle, W., Harada, G., West, C.D. and Tyler, F.H.: Plasma metyrapone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and desoxycortisol levels. *Arch. Intern. Med.*, 125: 468-471, (1970).
- 5) Donald, R.A., Espiner, E.A. and Beaven, V.W.: The effect of metyrapone on corticotrophin secretion. *J. Endocrinol.*, 52: 517-524, (1972).
- 6) 下田又季雄: 心身症と脳波, 精神医, 13: 13-24, (1973).
- 7) 上條桂一, 大原弘通, 和田武雄: 血中コルチコイドの日内変動に関する臨床的研究, ホと臨床, 21: 413-417, (1973).
- 8) Murphy, B.E.P.: Some studies of the protein-binding of steroid and their application to the routine micro and ultramicro measurement of various steroids in body fluid by competitive protein-binding radioassay. *J. Clin. Endocrinol.*, 27: 973-990, (1967).
- 9) 上條桂一, 鈴木三章, 大原弘通, 和田武雄: ACTH radioimmunoassay の基礎的検討とその臨床応用による研究, ホと臨床, 23: 59-64, (1975).
- 10) Pincus, G.: Diurnal rhythm in excretion of urinary ketosteroids by young men. *J. Clin. Endocrinol.*, 3: 195-199, (1943).
- 11) Krieger, D.T., Allen, W., Rizzo, F. and

- Krieger, H.P. : Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticoid levels. *J. Clin. Endocrinol.*, 32 : 266-284, (1971).
- 12) Takebe, K. : Temporal rhythm in the response of urinary 17-OHCS to metyrapone in Cushing's syndrome due to bilateral adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol.*, 36 : 433-438, (1973).
- 13) 中井義勝, 松倉 茂, 平田結喜緒, 井村裕夫 : 人における間脳—下垂体—副腎皮質系の日内リズムについて, 最新医学, 28 : 1058-1064, (1973).
- 14) Eik-Nes, K. and Clark, L.D. : Diurnal variation of plasma 17-hydroxy-corticosteroids in subjects suffering from severe brain damage. *J. Clin. Endocrinol.*, 18 : 764-768, (1958).
- 15) Perkoff, G.T., Eik-Nes, K., Nugent, C.A., Fred, H.L., Nimer, R.A., Rush, L., Samuels, L.T. and Tyler, F.H. : Studies of the diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 19 : 432-443, (1959).
- 16) Weitzman, E.D., Schaumburg, H. and Fishbein, W. : Plasma 17-hydroxy-corticosteroid levels during sleep in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 26 : 121-127, (1966).
- 17) Orth, D.N., Island, D.P. and Liddle, G.W. : Experimental alteration of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 27 : 549-555, (1967).
- 18) Conroy, R.T.W.L., Elliott, A.L. and Mills, J.N. : Circadian rhythm in plasma concentration of 11-hydroxycorticosteroids in men working on night shift and in permanent night workers. *Brit. J. Indust. Med.*, 27 : 170-174, (1970).
- 19) Krieger, D.T. and Rizzo, F. : Circadian periodicity of plasma 11-hydroxycorticosteroid levels in subjects with partial and absent light perception. *Neuroendocrinol.*, 8 : 165-179, (1971).
- 20) Orth, D.N. and Island, D.P. : Light synchronization of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 29 : 479-486, (1969).
- 21) Krieger, D.T. and Gewitz, G.P. : The nature of the circadian periodicity and suppressibility of immunoactive ACTH levels in Addison's disease. *J. Clin. Endocrinol.*, 39 : 46-52, (1974).