Insulin分泌不全を伴う原因不明の 老年者空腹時低血糖症例における末梢血中CRHの検討

—糖代謝における末梢血中CRHの意義—

福山友愛病院神経精神科¹⁾, 高知医科大学第二内科学教室²⁾

末 丸 修 三¹⁾, 末 丸 紘 三¹⁾, 西 岡 達 矢²⁾, 橋 本 浩 三²⁾

Peripheral Plasma Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) in an Aged Patient with
Fasting Hypoglycemia Associated with an Insufficient Secretion of Insulin :
An Implication of Plasma CRH in Glucose Metabolism

Shuso SUEMARU¹⁾, Koso SUEMARU¹⁾, Tatsuya NISHIOKA²⁾ and
Kozo HASHIMOTO²⁾

1) Department of Neuropsychiatry, Fukuyama Yuai Hospital

2) Second Department of Internal Medicine, Kochi Medical School

We present a 66-year-old man with morning fasting hypoglycemia from an unknown cause associated with markedly suppressed levels of insulin. In this patient we examined the diurnal changes of plasma corticotropin-releasing hormone (CRH), ACTH, cortisol, glucose, insulin and body temperature, and the correlations among them. We also discussed an implication of plasma CRH in glucose metabolism by taking these findings together with results from previous studies on plasma CRH in diabetic or hypoglycemic animals and human beings. In this case, the stress induced by severe spontaneous hypoglycemia in the morning fasting state increased CRH in plasma compared to the euglycemia state and simultaneously activated the hypothalamic-pituitary-adrenal system as well as the sympathetic nervous system remarkably. The daily intravenous infusion of glucose brought the fasting hypoglycemia to normal and hypothermia to normothermia in the morning, and improved no or blunt responsiveness of insulin to glucose. On the 50th day of therapy, the i.v. infusion of glucose quickly produced moderate hyperglycemia and an increase in plasma insulin, and inhibited secretions of CRH, ACTH and cortisol. The source of plasma CRH remains obscure. However, the positive correlations of plasma CRH with both plasma ACTH and cortisol and several lines of evidence indicate that CRH in peripheral plasma is derived from both the hypothalamus and extrahypothalamic peripheral tissue and that during stressed conditions, in particular, the CRH increase in plasma is derived mainly from the paraventricular nucleus of the hypothalamus. The role of CRH not only in the systemic circulation but also in the endocrine pancreas for glucose metabolism remains to be clarified.

Keywords: hypoglycemia, corticotropin-releasing hormone (CRH), pituitary-adrenal axis, glucose, insulin

はじめに

Corticotropin-releasing hormone (CRH) は、視床下部をはじめ中枢神経系に広く分布するとともに、脾臓、副腎髄質、腸、精巣など末梢組織にも存在することが明らかにされている^{1)~4)}。そして、末梢血中CRHは、視床下部室傍核および末梢組織の双方に由来するものと考えられているが^{5)~7)}、その血中への分泌動態は未だ十分に明らかにされていない。

我々は、糖尿病 (NIDDM) 患者⁸⁾⁹⁾、糖尿病モデル動物のWBN/Kobラット¹⁰⁾やOLETFラット¹¹⁾、ならびに老年期痴呆患者¹²⁾において、糖代謝と血中CRHにつき検討し報告してきたが、さらに検討を重ねるべき余地が残されている。

最近、insulin分泌不全を伴う原因不明の空腹時低血糖fasting hypoglycemiaの老年者症例において、glucose点滴静注治療前後での血中CRH、ACTH、cortisol、glucose、insulinおよび体温の日内変動、ならびにこれらの相関を検討する機会を得たので、糖代謝における血中CRHの意義につき、若干の文献・報告を併せて、考察した。

症 例

患 者：66歳，男性。

主 訴：早朝空腹時低血糖，意識障害。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：昭和20年頃より約8年間，覚醒剤依存の既往あり。また，慢性閉塞性肺疾患を合併している。

現病歴：覚醒剤禁断後，いわゆるフラッシュ・バック現象と考えられる幻覚妄想状態のため，平成元年9月より，当院に入退院を繰り返していたが，入院中の平成4年11月17日より，ほぼ連日，早朝空腹時に低血糖症状と意識障害を認めるようになった。

現 症：早朝空腹時，朝食前に低血糖症状，意識消失発作，低体温（34.9℃）を認めた。血圧107/88mmHg，頻脈・整。軽いそうおおよび軽度の貧血があり，黄疸や表在リンパ節腫脹は無い。頸胸部には異常無く，腹部は平坦で，肝脾や腫瘤を触知しない。腹水は無いが両側足背に浮腫を認めた。腱反射は正常で，病的反射無し。精神医学的には，食欲の異常な亢進と異食を認め，しばしば幻覚，妄想，興奮を伴った。

一般検査成績：軽度の貧血，低アルブミン血症，ZTTの上昇，コリンエステラーゼの低下，PSTI (Pancreatic Secretory Tripsin Inhibitor) およびCEAの軽度高値を認めたが，その他の肝機能検査，腎機能，電解質，脂質，免疫学的検査や尿便検査には異常を認めなかった。平成4年11月19日の早朝空腹時血糖は23mg/dlと著しい低値であった（表1）。なお，レ線と画像診断上，腹部には悪性腫瘍などの異常な所見は認めなかった。

内分泌検査成績：血中CRHは，既報^{13)~16)}のように，plasmaを塩酸グアニジンで処理した後，SEP-PAK C₁₈カートリッジで抽出し，抗ヒトCRH血清（三菱油化提供）と¹²⁵I-Tyr⁰-CRH（NEN社）を用いるラジオイムノアッセイ（RIA）法で測定した。

平成4年11月19日の著しい低血糖（23mg/dl）時の血中CRHは7.0pg/mlであり，ACTHは222pg/ml（三菱油化IRMAキット使用），cortisolは60μg/dl以上，norepinephrineは2.71ng/ml，epinephrineは2.33ng/ml，growth hormone（HGH）は43.9ng/mlと，いずれも異常高値を示し，またprolactin（PRL）も29.4ng/mlと軽度増加した。これら一連のホルモンの異常な増加は，低血糖ストレスによるストレス反応と考えられた。

その他の下垂体ホルモンや副甲状腺ホルモン, aldosterone (PAC), plasma renin activity (PRA) には異常を認めなかった。T₄, free T₄は正常で, T₃, free T₃は低値を示したが, TSHが正常レベルであったことから, 低栄養状態に伴うようなlow T₃症候群 (non-thyroidal illness) と考えられた。著しい低血糖にもかかわらず, 血中insulin (IRI) は1.0 μ U/ml以下と測定感度以下, 尿中CPRは2.9~9.6 μ g/日と低値で, insulin分泌不全を伴う低血糖であることが明らかになった。なお, insulin抗体は4.9%で陰性, また, 血中glucagonおよびsomatomedin-C (IGF-I) は正常レベルであった。75g OGTTでは, glucose, insulin共に低値, 低反応を示した (表2)。

表1 一般検査成績

WBC	5,000 /cmm	Na	132 mEq/l
RBC	354 $\times$ 10 ⁴ /cmm	K	3.9 mEq/l
Hb	10.6 g/dl	Cl	99 mEq/l
Ht	31 %	Ca	8.9 mg/dl
Plt	25.4 $\times$ 10 ⁴ /cmm	P	2.9 mg/dl
T-Bil	0.5 mg/dl	BUN	13.9 mg/dl
GOT	12 IU/l	Cr	0.7 mg/dl
GPT	7 IU/l	UA	3.9 mg/dl
ALP	213 IU/l	CEA	3.9 ng/ml
LDH	313 IU/l	CA19-9	22.0 U/ml
γ -GTP	9 IU/l	Thyroid t.	<100 $\times$
ChE	2,808 IU/l	Microsome t.	<100 $\times$
TTT	0.9 U	ANF	< 20 $\times$
ZTT	14.4 U	CH ₅₀	34.1 U/ml
TP	6.2 g/dl	TPHA	(-)
Alb	3.0 g/dl	HBs Ag	(-)
T-Chol	137 mg/dl	HCV Ab	(-)
TG	50 mg/dl	CRP	(-)
S-Amylase	65 U	FBG	23 mg/dl
PSTI	50.9 ng/ml	Urinalysis	n.p.

ALP, p-ニトロフェニルリン酸法 (基準値) 70~240 IU/l; ChE, ヨウ化ブチリルチオコリン-DTNB法 3,500~7,500 IU/l; S-Amylase, PNP 法 50~180 U; PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor), RIA法 5.9~22.7 ng/ml.

表2 内分泌検査成績

CRH (pg/ml)	7.0	(4.0-10.3)
ACTH (pg/ml)	222	(<80)
Cortisol (μ g/dl)	>80	(4.5-15.0)
Norepi. (ng/ml)	2.71	(0.05-0.40)
Epi. (ng/ml)	2.33	(<0.10)
Dopamine (ng/ml)	<0.20	(<0.20)
HGH (ng/ml)	43.9	(<5.0)
PRL (ng/ml)	29.4	(<10)
TSH (μ U/ml)	0.8	(0.5-5.5)
LH (mIU/ml)	3.3	(1.1-8.8)
FSH (mIU/ml)	3.3	(1.8-13.6)
AVP (pg/ml)	3.73	(0.3-4.2)
PAC (pg/ml)	40	(18-91)
PRA (ng/ml/h)	1.5	(0.2-2.7)
17-OHCS (mg/day)	3.3-4.6	(2.1-7.6)
17-KS (mg/day)	5.7-5.9	(3.0-9.0)
PTH-C (ng/ml)	1.0	(0.1-1.1)
PTH-M (ng/ml)	0.6	(0.3-1.0)
TBG (μ g/ml)	17	(14-28)
T ₃ (ng/ml)	0.27	(0.70-1.90)
F-T ₃ (pg/ml)	0.4	(2.7-4.5)
T ₄ (μ g/dl)	7.3	(5.1-12.8)
F-T ₄ (ng/dl)	1.2	(0.8-2.1)
Glucagon (pg/ml)	46	(23-197)
IGF-I (U/ml)	0.50	(0.36-2.00)
Insulin (μ U/ml)	<1.0	(3-18)
Insulin Ab (%)	4.9	(<10)
U-CPR (μ g/day)	2.9-9.6	(54-130)
75g OGTT		
Min	Glucose (mg/dl)	Insulin (IRI) (μ U/ml)
0	38	<1.0
30	83	<1.0
60	45	<1.0
90	46	<1.0
120	82	2.7
180	88	2.8

Values in parentheses indicate normal ranges.

結 果

1. Glucose点滴静注治療前後での血中CRH, ACTH, cortisol, glucose, insulinおよび体温の日内変動

Glucose点滴静注治療前の11月19日午前9時（朝食前空腹時）および12月1日の日内変動と1mg dexamethasone抑制試験の結果を図1-Aに示す。12月1日早朝の空腹時血糖（FBG）は49mg/dlと低血糖であったが、11月19日のFBG（23mg/dl）に比べると、その程度は軽度であった。11月19日の著しい低血糖時、血中CRHは7.0pg/mlであり、ACTHは222pg/ml、cortisolは $> 60\mu\text{g/dl}$ と異常高値であった。また、12月1日の比較的軽度の低血糖時、血中CRHは5.4pg/mlであった。図1-Aで明らかなように、低血糖ストレスの程度が強いほど、血中CRHレベルは上昇するとともに、下垂体-副腎系の反応が増大している。血中CRHは、朝食後に低下したが、その後さほど変化が認められなかった。血中cortisolは、朝から夜を通して常に高値であり、正常な日内リズムは消失していた。また、1mg dexamethasoneではcortisol, ACTHおよびCRHレベルは全く抑制されなかった。これは、12月2日朝の再度の低血糖（38mg/dl）ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎系の反応によるものと考えられた。

図1-Bに示すように、低血糖でありながらinsulinは測定感度以下の低値であり、また低血糖時には 35°C 以下の低体温を呈した。患者は、与えられた三度の食餌を常に100%摂取した。摂食（朝食、午前8時；昼食、正午；夕食、午後5時）のみの効果で、午後4時には血糖は140mg/dlまで上昇したが、insulin分泌反応はほとんど無反応であった。一方、体温は血糖の上昇に伴い上昇したが、血糖のピークの後に体温のピークを認めた。

図2および図3に示すように、glucoseを以下の要領で連日朝夕二回投与した。まず、午前6時に50% glucose 20mlを静注後、10% glucose 500mlを午前8時まで2時間かけて点滴静注した。さらに、午後7時より9時まで2時間かけて、10% glucose 500mlを点滴静注した。患者は、いつも通り、食事を一日三回、100%摂取した。治療開始後5日目（図2-Aおよび2-B）、FBGは66mg/dlで、すでに低血糖より脱した。Glucose投与と朝食摂取により、午前9時には、血糖レベルは140mg/dlに上昇するとともに、insulinの反応は若干回復し、体温のレベルも上昇した。血糖の上昇とともに、血中CRHレベルは低下し、cortisolの日内リズムは回復した。

治療開始後50日目（図3-Aおよび3-B）、FBGは73mg/dlと正常、glucose点滴静注終了直後の午前8時（朝食前）、血糖は292mg/dlと高値を示した。血中insulinの基礎値はやはり測定感度以下であったが、午前8時には血糖上昇とともに $22.9\mu\text{U/ml}$ に上昇、血中CPRは1.4ng/mlから12.2ng/mlへと良好な反応を示した。早朝の体温は 36.7°C と正常化した。Glucose点滴静注後、血中glucoseおよびinsulinの増加反応とは対照的に、CRHレベルは低下し、ACTH, cortisolのレベルも低下した。

2. Glucose点滴静注治療前後での75gOGTTにおける血中glucose, insulinおよびCPRの反応性の変化

Glucose点滴静注治療前および治療開始後約2ヶ月での、75gOGTTにおける血中glucose, insulinおよびCPRの反応性を図4に示した。治療開始前は、破線で示すように、glucose, insulinの低値、低反応を認めた。治療開始後約2ヶ月においては、FBGは正常域にあり、血糖の反応は改善し、また、insulin反応も若干改善、CPRは遅延反応を呈した。

Fig. 1-A Diurnal variations of plasma CRH, ACTH and cortisol, and dexamethasone suppression test before treatment with glucose infusion

Fig. 1-B Diurnal variations of body temperature, plasma glucose and insulin before treatment with glucose infusion

Fig. 2-A Diurnal variations of plasma CRH, ACTH and cortisol on the 5th day of treatment with glucose infusion

Fig. 2-B Diurnal variations of body temperature, plasma glucose and insulin on the 5th day of treatment with glucose infusion

Fig. 3-A Diurnal variations of plasma CRH, ACTH and cortisol on the 50th day of treatment with glucose infusion

Fig. 3-B Diurnal variations of body temperature, plasma glucose and insulin on the 50th day of treatment with glucose infusion

Fig. 4 Responses of plasma glucose, insulin and CPR in 75g OGTT before and after treatment with glucose infusion for 2 months

3. 血中glucose, insulin, CRH, ACTH, cortisolおよび体温の、朝の基礎値ならびにglucose静注負荷後値と変化量の推移

血中glucose, insulin, CRH, ACTH, cortisolと体温の、朝の基礎値およびglucose静注・点滴静注負荷後値と変化量の推移について、表3にまとめた。治療により、FBGと体温（B.T.）のレベルは上昇し正常化した。insulinの基礎値はなお測定感度以下の低値であった。著しい低血糖ストレス時（平成4年11月19日）には、軽度の低血糖時（平成4年12月1日）および非低血糖時（平成4年12月7日；平成5年1月20日）に比べ、血中CRHは高値であり、また、ACTHとcortisolレベルも著しく上昇した。平成5年1月20日のCRH, ACTH, cortisol値は、平成4年12月7日に比べ、いずれも若干上昇しているが、採血時に何らかの軽いストレスが存在していたかもしれない。

朝のglucose負荷後の血糖レベルの上昇の度合に応じて、insulin分泌量も増加した（平成4年12月7日；5年1月20日）。一方、平成5年1月20日において認められるように、正常なFBGレベル（73mg/dl）から急激な高血糖（292mg/dl）への変化は、insulinの相当な分泌増加（ $<1.0 \rightarrow 22.9 \mu\text{U/ml}$ ）をもたらすと同時に、血中CRH, ACTHおよびcortisol濃度の減少（各々、 $6.2 \rightarrow 4.7 \text{ pg/ml}$, $59 \rightarrow 19 \text{ pg/ml}$ および $23.0 \rightarrow 15.6 \mu\text{g/dl}$ ），即ち、視床下部－下垂体－副腎系の抑制をもたらした。

4. 血中CRH, ACTH, cortisol, glucose, insulinおよび体温の間の相関の検討

合計13回の末梢静脈血採血により得られたサンプルのdataについて、可能な全ての組合せで相関を検討したところ、血中CRHとACTH, CRHとcortisol, ACTHとcortisol, glucoseとinsulin, glucoseと体温の間に、各々、有意な正の相関が認められた（図5-a, b, c, d, e）。しかし、血中CRHとglucose, CRHとinsulin, CRHと体温の間には、有意な相関を認めなかった（表4）。また、表3に示している朝の6回のサンプルについて、血中glucoseとCRHの相関を検討したところ、有意ではないが、逆相関の傾向（ $r = -0.663$, $n = 6$ ）がうかがわれた。

表3 血中Glucose, Insulin, CRH, ACTH, Cortisol及び体温の、朝の基礎値ならびにGlucose静注負荷後値と変化量の推移

	Morning Basal				After Glucose Infusion in the Morning		Increment	
	No Therapy		During Therapy					
	Nov 19	Dec 01	Dec 07 (Day 5)	Jan 20 (Day 50)	Dec 07 (Day 5)	Jan 20 (Day 50)	Dec 07 (Day 5)	Jan 20 (Day 50)
Glucose (mg/dl)	23	49	66	73	139	292	73	219
Insulin ($\mu\text{U/ml}$)	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	6.9	22.9	>5.9	>21.9
CRH (pg/ml)	7.0	5.4	5.3	6.2	4.3	4.7	-1.0	-1.5
ACTH (pg/ml)	222	54	12	59	19	19	7	-40
Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	>60.0	19.0	15.8	23.0	18.0	15.6	2.2	-7.4
B.T. ($^{\circ}\text{C}$)	34.9	35.0	35.4	36.7	36.0	36.7	0.6	0

Fig. 5-a, b, c, d, e Correlations among variables

表4 血中ACTH, Cortisol, Glucose, Insulin, 体温と血中CRHとの相関について

	Coefficients of Correlation with Plasma CRH	N	Significance
Plasma ACTH	0.651	13	p<0.05
Plasma Cortisol	0.562	13	p<0.05
Plasma Glucose	-0.390	13	n.s.
Plasma Insulin	-0.271	13	n.s.
Body Temperature	-0.033	12	n.s.

n.s., not significant.

考 察

本例では、insulin製剤の投与や経口血糖降下剤の服用もなく、また他の低血糖をきたしうる薬物の服用もないので、外因性低血糖は明らかに否定される。また、治療前の血中insulinは測定感度以下の低値で、CPRも低値であり、insulin分泌不全を伴う空腹時低血糖症であること、insulin抗体も陰性であることから、insulin産生腫瘍（インスリノーマ）やinsulin自己免疫症候群は否定された。さらに、ACTH単独欠損症、GH分泌低下を含む下垂体機能低下、副腎機能低下や低glucagon血症も認めなかった。ところで、本例ではIGF-Iは正常範囲内にあったが、最近、空腹時低血糖の原因として、むしろIGF-IIの産生腫瘍あるいは不適切分泌が注目され、特に大分子IGF-IIやIGF結合蛋白の異常が低血糖の原因として重要である可能性が報告されている^{17)~20)}。本例では、IGF-IIに関する検討をしていないので、somatomedin産生異常による低血糖発症の可能性は否定できない。また、肝癌などの悪性腫瘍の存在は、生化学的検査や画像診断上から否定された。治療前の75gOGTTでは、血糖は十分なレベルまで上昇しなかったことから、消化管からのglucose吸収障害の可能性も否定できなかった。さらに、空腹時低血糖であることから、何らかの原因による肝からのglucose放出の低下、あるいはまた脳や末梢組織でのglucose利用の亢進が推測され、また低血糖・低insulin血症および臨床症候から、いわば「飢餓」の状態に類似したが、原因の詳細は不明である。原因不明の低血糖症が、文献を調べるかぎり、本邦で過去において一例のみ報告²¹⁾されている。Insulin分泌能が低下している点で、本例と類似しているが、その例では、insulin receptor以後の作用点において、insulin作用の増強を示す疾患ないし状態であるかもしれないとしている。本例では、その症例のような可能性を考えるほどの検査成績を得ていないが、覚醒剤依存後の中枢神経系の機能障害が、糖代謝異常を引き起こした可能性も全く否定できないかもしれない。連日のglucoseの静脈内投与により、早朝空腹時の低血糖と低体温は正常化し、経口的糖負荷に対するinsulinやCPRの反応性も改善したことから、glucoseによるinsulin分泌刺激不足状態が慢性的に存在していたものと考えられた。

我々は、以前、血中CRHをアセトン-石油エーテルで抽出しRIAで測定する方法で、老年期痴呆患者を含む各種神経精神疾患患者の末梢血中CRHを髄液中CRHと同時に測定し、血中CRHと髄液中CRHが相関せず、血中CRHと血中ACTHが相関することから、血中CRHの一部は視床下部室傍核由来であり、髄液中CRHは主に視床下部外組織由来であることを報告した^{7)22)~24)}。今回のように、plasmaを塩酸グアニジン

で処理した後、SEP-PAK C₁₈ カートリッジを用いて抽出する方法による検討^{14)~16)}では、血中CRHは健常成人で4.0~10.3pg/mlの範囲にあり、平均値は7.8pg/mlであった。視床下部障害では血中CRHが低値を示す例が多く、低値例での平均値は2.4pg/mlであり、また、長期合成ステロイド内服者で低値を示す例が多く認められ、副腎腺腫によるクッシング症候群では全例低値であった¹⁴⁾¹⁵⁾。さらに、我々は、動物実験において、持続性ストレス、即ち、エーテル-開腹ストレスや水浸拘束ストレス下で、血中ACTHが著しく増加するとき、血中CRHが有意に増加したが、これは視床下部室傍核CRHニューロンの終末が存在する正中隆起部からの放出に由来すること（hypothalamic knife cutによるstudy）、そしてまた、副腎髄質などの末梢臓器組織におけるCRH含量が変動するとしてもごく微量の範囲内であり、末梢組織由来のCRHはACTH放出にはほとんど関与しないことを報告した²⁵⁾²⁶⁾。以上の報告や今回、血中CRHがACTHやcortisolと正相関したことを併せ考えると、やはり、血中CRHの大半は視床下部由来、一部は視床下部外末梢組織由来であり、とくにストレス時に増加する血中CRHは、ほとんどが視床下部由来であると考えてよからう。

視床下部組織を用いるin vitro studyで、CRH放出が、低濃度のglucoseで刺激され、高濃度で抑制されるとの報告²⁷⁾があるので、末梢血中CRHも、glucoseによってある程度regulateされているかもしれないという仮説に基づき、本例において、血中CRHを検討した。実験動物でのinsulin低血糖による下垂体門脈血中へのCRH放出に関する報告は、麻酔下と非麻酔下、insulin投与量の差、種差などの条件の違いもあり、insulin低血糖時のACTH分泌刺激因子としてCRHとarginine vasopressin（AVP）のいずれがmajorであるかは、なおcontroversialである^{28)~30)}。また、ラットにおけるinsulin低血糖時の視床下部CRH mRNAについて、Sudaら³¹⁾は増加するとし、一方、Robinsonら³²⁾は変化しないと報告しており、この点においてもcontroversialである。後者は、同時に測定した末梢血中CRHレベルに有意な変化を認めなかったと報告している。しかし、本邦諸家の、人での検討によれば、健常成人におけるinsulin低血糖負荷試験（ITT）による血中CRHレベルは、やはり、多くの例で軽度ながら有意に上昇した⁵⁾⁶⁾³³⁾が、なかには、変化しない例も存在した³⁴⁾。本例では、著しい低血糖ストレス時に、血中CRHは7.0pg/mlで、非低血糖時に比べ高値であったが、そのレベルは健常成人の正常範囲内にとどまった。このように、insulinの投与による外因性低血糖時の血中CRHに関する報告はいくつか見られるが、本例のような自発低血糖症例において血中CRHを検討した報告は、文献を調べるかぎり未だ無く、また、同一のcaseで低血糖ストレスからある程度（約300mg/dl）の高血糖に至る様々なレベルで血中CRHを検討し得たことは、きわめて貴重であると考ええる。さらに、本例は、原因不明のinsulin分泌不全を伴う空腹時低血糖症であり、かつ老年者症例である点からも病態生理学的に興味深く思われる。

Glucoseの静脈内投与を連日施行することにより、FBGは正常レベルに回復した。低血糖から正常血糖に回復するとき、また正常血糖からある程度の高血糖へ急激に変化するとき、血中CRHレベルは低下した。そのメカニズムとして、以下のことが考えられる。血中に増加したglucoseは、視床下部レベルでは、腹内側核（ventromedial hypothalamus：VMH）のglucose受容ニューロンを脱分極により活性化し、VMH機能が高まり、室傍核（paraventricular nucleus：PVN）小細胞領域のCRH産生ニューロンの活性を抑制するというVMHを介する可能性³⁵⁾³⁶⁾と、PVN自体に存在するglucose感受性ニューロンへの刺激による膜の過分極によって³⁷⁾、PVNのCRH産生ニューロンの活性が抑制される可能性が共に推測される。本例では、血糖レベルが上昇するとともに血中CRHレベルが低下したが、Sasakiら⁶⁾の健常若年者（20-26歳）5名での検討によれば、75g glucose経口負荷後30分で、平均血糖レベルが、負荷前81mg/dlから136mg/dlに上昇したとき、血中CRHレベルは有意に上昇したものの、ACTHレベルは全く変化しなかったので、増加したCRHは腸管あるいは脾臓など視床下部外末梢組織に由来するのであろうと推測している。本例とは、対象者の年

齢, glucose投与量および方法, 採血のタイミングなどの差異があり, また本例ではinsulin分泌不全を伴う空腹時低血糖症という疾患の特異な病態が存在していることから, discrepancyを生じたものと思われる。我々も, 平均年齢36歳の健常人12名について, 75g OGTTを施行し, 血中CRH, ACTHおよびcortisolの反応性を検討したが, Sasakiら⁹⁾の結果と異なり, いずれも無反応であった⁸⁹⁾。本例では, 血糖の増加とともに血中CRHの減少を認めたが, glucoseとCRH, insulinとCRHの間に統計学的に有意な相関を認めなかった。それは, 血中CRHには, 視床下部由来のものと, 視床下部外の末梢組織由来のものが混在しており, 必ずしもglucoseの刺激に対して反応しない部分が存在するためと考えられる。

また, 最近の我々の検討によれば, 中等度の高血糖を有するinsulin非依存型糖尿病(NIDDM)患者における末梢血中CRHの基礎値は, 健常者に比べて有意に低値であった⁸⁹⁾。さらに, Streptozotocin (STZ) 糖尿病ラットで, 視床下部PVNのCRH産生細胞体の形態学的萎縮変性も指摘されており (personal communication), 併せ考えると, 中等度の高血糖が慢性的に持続する状態では, 視床下部のCRHニューロンの活性が低下している可能性が示唆される。NIDDM患者の血中CRH基礎値は低値にもかかわらず, ACTHとcortisolの基礎値は高値であることから, CRHとは別のACTH secretagogues, 即ち, vasopressin, angiotensin IIやinterleukinsなどの活性が高まっている可能性や, 下垂体レベルでのcortisolによるnegative feedbackが障害されている可能性も推測される。このような状態では, 75g OGTTによる血糖の変動に対して, もはや血中CRHの反応は認められなかった⁸⁹⁾。NIDDMのような特殊な慢性の中等度高血糖および低insulin反応の状態とは異なり, 本例のような視床下部CRHニューロンや下垂体ACTH産生細胞の機能が正常に保たれていると思われる低血糖症例において, 低血糖や正常血糖レベルからの急性な血糖レベルの上昇変化は, 視床下部-下垂体-副腎系を抑制するのであろう。一方, 著しい高血糖(約600mg/dl)を有する第48週令のWBN/Kobラットでは, 下垂体ACTH分泌は有意に増加しており, 胸腺の萎縮が著明であることから, 慢性的なcorticosteroneの分泌過剰が示唆され, さらに, 血中CRHレベルに変化は無いものの, 下垂体前葉のCRH受容体のdown regulationを認めており, 異常な高血糖によるストレス反応として, むしろ視床下部CRH活性の亢進が示唆された¹⁰⁾。また, Scribnerら³⁸⁾や沼田ら³⁹⁾も, 各々, 著しい高血糖を有するSTZ糖尿病ラットやWBN/Kobラットにおけるストレスに対する視床下部-下垂体-副腎系の過剰な反応性ならびにその原因として中枢神経系レベルでのglucocorticoid feedback sensitivityの異常を示唆している。

一方, 視点を変えて, 末梢組織とくに脾臓に相当な含量が存在するCRH⁹⁾の, 局所での糖代謝関連ホルモン, insulinやglucagonの分泌における役割について, 最近, いくつかの報告がある。灌流ラット脾臓を用いたin vitro studyで, CRHはinsulin分泌を抑制したが, glucagon分泌には影響を与えなかったという報告⁴⁰⁾がある一方, leanおよびobese fa/fa ratsでのin vivo studyより, ivあるいはicv投与したCRHは, 迅速にinsulin分泌を刺激し, それはcephalic phase insulin releaseに類似したvagally mediated insulin riseであり, その後にglucoseレベルが上昇したという報告⁴¹⁾がある。また, miceのin vivo studyより, iv CRHは, 投与初期にむしろinsulin分泌を抑制, glucagon分泌を刺激したが, 投与後10分で, 各々逆転し, glucoseのレベルは, その間, 一過性に上昇したとの報告⁴²⁾もある。このように, CRHの脾ホルモン分泌に及ぼす効果については, controversialであり, 今後, 明らかにされる必要がある。

さらに, 視床下部CRH分泌に及ぼすinsulinの直接的効果について適切な報告をみないが, 視床下部VMHでのinsulin結合能は高く, insulinとglucoseをVMHに同時に作用させると, VMHへのglucoseの取り込みを促進し脱分極を促進するためVMHニューロン活性は亢進し, 摂食が抑制される⁴³⁾⁴⁴⁾とともに, PVNでのCRH産生が抑制される³⁵⁾³⁶⁾⁴³⁾可能性が考えられる。従って, 治療開始後50日の朝のglucose点滴終了直後, glucoseとinsulinがともに増加した反面, CRH, ACTHおよびcortisolのレベルが低下したのは, 前に述

べたhigh glucose levelによる効果のみならず，増加したinsulinによる効果も無視できないかもしれない。

以上のように，これまでの報告や今回得られた結果の検討から，糖代謝における血中CRHの意義を考えるにあたっては，様々に異なる病態や条件で，CRHの分泌動態が異なってくることに留意する必要があると思われる。

結 語

Insulin分泌不全を伴う原因不明の空腹時低血糖症の老年者症例において，glucose投与治療前後での血中CRH，ACTH，cortisol，glucose，insulinおよび体温の日内変動，ならびにこれらの相関を検討するとともに，最近の我々の糖代謝に関連した血中CRHの研究結果を振り返り，若干の文献・報告を併せて，糖代謝における血中CRHの意義につき，考察した。著しい低血糖時には，非低血糖時に比べ，血中CRHレベルは上昇し，下垂体-副腎系は著しく亢進したが，連日のglucose点滴静注負荷により，FBGの正常化，insulin反応の改善を認めるとともに，急激に高血糖へ移行するときには，CRH，ACTHおよびcortisolレベルの抑制を認めた。血中CRHのoriginについては明らかでないが，今回CRHがACTHおよびcortisolと正相関したことやこれまでの数々のevidenceから，視床下部および視床下部外末梢組織由来のものが混在しているものの，その大半は視床下部室傍核由来であり，とくにストレス時に血中に増加するCRHのほとんどは，そうであると考えられた。また，低血糖症や糖尿病など糖代謝異常を含め，糖代謝における血中CRHの意義を考えるにあたっては，様々に異なる病態や条件で，CRHの分泌動態が異なってくることに留意する必要があると思われる。さらに，膵臓などの末梢組織に存在するCRHの，局所における，glucoseや糖代謝関連ホルモンとの相互作用など，糖代謝における役割の更なる解明が待たれる。

なお，本論文の要旨は，第66回日本内分泌学会秋季学術大会（1993年10月，青森市）において発表した。

文 献

- 1) Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 1983;36:165-186
- 2) Thompson RC, Seasholtz AF, Douglass JO, Herbert E. Cloning and distribution of expression of the corticotropin-releasing factor (CRF) gene. In: De Souza EB, Nemeroff CB, eds, *Corticotropin-releasing factor: basic and clinical studies of a neuropeptide*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc., 1990:1-12
- 3) Hashimoto K, Murakami K, Hattori T, Niimi M, Fujino K, Ota Z. Corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity in the adrenal medulla. *Peptides* 1984;5:707-711
- 4) Petrusz P, Merchenthaler I, Maderdrut JL, Vigh S, Shally AV. Corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity in the vertebrate endocrine pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:1721-1725
- 5) Suda T, Tomori N, Yajima F, Sumitomo T, Nakagami Y, Ushiyama T, Demura H, Shizume K. Immunoreactive corticotropin-releasing factor in human plasma. *J Clin Invest* 1985;76:2026-2029
- 6) Sasaki A, Sato S, Murakami O, Go M, Inoue M, Shimizu Y, Hanew K, Andoh N, Sato I, Sasano N, Yoshinaga K. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone present in human plasma may be derived from both hypothalamic and extrahypothalamic sources. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:176-182
- 7) Hashimoto K, Ogasa T, Kageyama J, Hirasawa R, Makino S, Suemaru S, Suemaru K. Correlations among levels of corticotropin-releasing hormone in plasma and cerebrospinal fluid and plasma ACTH. *Exp Clin Endocrinol (Life Sci Adv)* 1991;10:109-113
- 8) 西岡達矢，高尾俊弘，沼田幸子，橋本浩三：インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）における血漿CRH。ACTH RELATED PEPTIDES 1993;4:61-66
- 9) Hashimoto K, Nishioka T, Takao T, Numata Y. Low plasma corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Endocrine Journal* 1993;40:705-709

- 10) 東條千粧, 高尾俊弘, 西岡達矢, 黒川久幸代, 武田京子, 沼田幸子, 末丸修三, 橋本浩三: II型糖尿病モデルラットにおける視床下部・下垂体・副腎系 (HPA axis) について. 日内分泌会誌 1993;69:879 (抄録)
- 11) 東條千粧, 高尾俊弘, 西岡達矢, 黒川久幸代, 末丸修三, 橋本浩三: II型糖尿病モデルラット (OLETF) における視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) について. 日内分泌会誌 1994;70:335 (抄録)
- 12) Suemaru S, Suemaru K, Hashimoto K. Relationships between plasma corticotropin releasing hormone (CRH) and ACTH, cortisol, glucose or insulin in patients with senile dementia. Ninth International Congress of Endocrinology Abstracts, Nice, France, 1992;86 (Abstract)
- 13) Hashimoto K, Hattori T, Murakami K, Suemaru S, Kawada Y, Kageyama J, Ota Z. Reduction in brain immunoreactive corticotropin-releasing factor (CRF) in spontaneously hypertensive rats. Life Sci 1985;36:643-647
- 14) 橋本浩三, 小笠貴司, 平沢龍登, 菅原正憲, 末丸修三, 太田善介: 血中CRHの検討. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班 平成2年度総括研究事業報告書 1991:106-109
- 15) Hashimoto K, Nishioka T, Numata Y, Ogasa T, Kageyama J, Suemaru S. Plasma levels of corticotropin-releasing hormone in hypothalamic-pituitary-adrenal disorders and chronic renal failure. Acta Endocrinol 1993;128:503-507
- 16) Suemaru S, Hashimoto K, Suemaru K, Maeba Y, Matsushita N, Ota Z. Hyperkinesia, plasma corticotropin releasing hormone and ACTH in senile dementia. NeuroReport 1991;2:337-340
- 17) Ron D, Powers AC, Pandian MR, Godine JE, Axelrod L. Increased insulin-like growth factor II production and consequent suppression of growth hormone secretion: a dual mechanism for tumor-induced hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:701-706
- 18) Teale JD, Marks V. Inappropriately elevated plasma insulin-like growth factor II in relation to suppressed insulin-like growth factor I in the diagnosis of non-islet cell tumor hypoglycemia. Clin Endocrinol 1990;33:87-98
- 19) Fukuda I, Hizuka N, Takano K, Asakawa-Yasumoto K, Shizume K, Demura H. Characterization of insulin-like growth factor II (IGF-II) and IGF binding proteins in patients with non-islet-cell tumor hypoglycemia. Endocrine Journal 1993;40:111-119
- 20) Enjoh T, Hizuka N, Perdue JF, Takano K, Fujiwara H, Higashihashi N, Marumoto Y, Fukuda I, Sakano K. Characterization of new monoclonal antibodies to human insulin-like growth factor-II and their application in western immunoblot analysis. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:510-517
- 21) 佐藤幸示, 筒井一哉, 渋谷 隆, 須田陽子, 伊藤正毅, 百都 健: 原因不明の低血糖症の1例-新しい低血糖症か-. ホと臨床 (内分泌 興味ある症例 第五集) 1984;32:261-266
- 22) 橋本浩三, 末丸修三, 小笠貴司, 太田善介, 末丸紘三: 各種神経精神疾患における髄液中CRHの検討. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班 平成元年度総括研究事業報告書 1990:142-144
- 23) Suemaru S, Hashimoto K, Ogasa T, Hirasawa R, Makino S, Ota Z, Kageyama J, Suemaru K. Cerebrospinal fluid and plasma corticotropin-releasing hormone in senile dementia. Life Sci 1991;48:1871-1879
- 24) Suemaru S, Suemaru K, Hashimoto K, Ogasa T, Hirasawa R, Makino S, Kageyama J. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone and ACTH, and peripherally circulating choline-containing phospholipid in senile dementia. Life Sci 1993;53:697-706
- 25) Nishioka T, Iyota K, Nakayama T, Suemaru S, Numata Y, Hashimoto K. Effects of ether-laparotomy and water immersion-restraint stress on CRH concentration in the hypothalamus, extrahypothalamic tissues and peripheral blood. Endocrine Journal 1993;40:213-220
- 26) Nishioka T, Iyota K, Takao T, Suemaru S, Numata Y, Hashimoto K. Plasma CRH response to water immersion-restraint stress in rats bearing a hypothalamic knife cut. Endocrine Journal 1994;41:453-459
- 27) Widmaier EP, Plotsky PM, Sutton SW, Vale WW. Regulation of corticotropin-releasing factor secretion in vitro by glucose. Am J Physiol 1988;255:287-292
- 28) Plotsky PM, Bruhn TO, Vale WW. Hypophysiotropic regulation of adrenocorticotropin secretion in response to insulin-induced hypoglycemia. Endocrinology 1985;117:323-329
- 29) Guillaume V, Grino M, Conte-Devolx B, Boudouresque F, Oliver C. Corticotropin-releasing factor secretion increases in rat hypophyseal portal blood during insulin-induced hypoglycemia. Neuroendocrinology 1989;49:676-679
- 30) Caraty A, Grino M, Locatelli A, Guillaume V, Boudouresque F, Conte-Devoix B, Oliver C. Insulin-induced hypoglycemia stimulates corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin secretion into hypophyseal portal blood of conscious, unrestrained rats. J Clin Invest 1990;85:1716-1721
- 31) Suda T, Tozawa F, Yamada M, Ushiyama T, Tomori N, Sumitomo T, Nakagami Y, Demura H, Shizume K. Insulin-induced hypoglycemia increases corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid levels in rat hypothalamus. Endocrinology 1988;123:1371-1375

- 32) Robinson BG, Mealy K, Wilmore DW, Majzoub JA. The effect of insulin-induced hypoglycemia on gene expression in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat. *Endocrinology* 1992;130:920-925
- 33) Watabe T, Tanaka K, Kumagae M, Itoh S, Takeda F, Morio K, Hasegawa M, Horiuchi T, Miyabe S, Shimizu N. Hormonal responses to insulin-induced hypoglycemia in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1189-1191
- 34) 吉見輝也, 田中一成, 沖 隆, 南野正隆: 末梢血中CRF測定について. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班昭和63年度総括研究事業報告書 1989:98-100
- 35) Dallman MF, Darlington DN, Suemaru S, Cascio CS, Levin N. Corticosteroids in homeostasis. *Acta Physiol Scand* 1989;Suppl 583:27-34
- 36) Suemaru S, Darlington DN, Akana SF, Cascio CS, Dallman MF. Ventromedial hypothalamic lesions inhibit corticosteroid feedback regulation of basal ACTH during the trough of the circadian rhythm. *Neuroendocrinology* (in press)
- 37) 大村 裕: 中枢および末梢性摂食調節機構. *治療学* 1988;21:451-458
- 38) Scribner KA, Walker CD, Cascio CS, Dallman MF. Chronic streptozotocin diabetes in rats facilitates the acute stress response without altering pituitary or adrenal responsiveness to secretagogues. *Endocrinology* 1991;129:99-108
- 39) 沼田幸子, 西岡達矢, 伊与田孝一郎, 中山富雄, 武田京子, 末丸修三, 橋本浩三: 自然発症糖尿病ラットにおけるストレス負荷に対する過剰反応の機序の検討. *日内分泌会誌* 1992;68:452 (抄録)
- 40) Moltz JH, Fawcett CP. Corticotropin-releasing factor inhibits insulin release from perfused rat pancreas. *Am J Physiol* 1985;248:E741-E743
- 41) Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Acute intravenous corticotropin-releasing factor administration: effects on insulin secretion in lean and genetically obese fa/fa rats. *Endocrinology* 1992;130:1903-1908
- 42) Karlsson S, Ahren B. Effects of corticotropin-releasing hormone on insulin and glucagon secretion in mice. *Acta Endocrinol* 1988;117:87-92
- 43) 荒瀬高一, 坂田利家: ホルモンによる摂食調節. *治療学* 1988;21:477-481
- 44) Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocrine Rev* 1987;8:256-287

(受付日: '94.10.19)

(採択日: '95. 2.27)