CATECHOLAMINES AND E. N. T. DISEASES
PART II: PLASMA NOREPINEPHRINE LEVEL IN VARIOUS E. N. T. DISEASES

JUN-ICHI YOSHIDA, M. D., KUNITOSHI YOSHINO, M. D. AND
TORU MATSUNAGA, M. D.

Department of Otolaryngology, Osaka University Medical School, Osaka
(Director: T. Naito, M. D.)

In order to determine the sympathetic nervous function, plasma norepinephrine (NE) level in patients with otologic disease was examined using specific, sensitive gas chromatography-mass spectrometry system. Mean NE level at rest was 0.244 ng/ml in the cases of Meniere's disease (n=15). These values were 0.273 ng/ml in peripheral vestibular impairment (n=16), 0.326 ng/ml in central vestibular impairment (n=11), 0.244 ng/ml in vertigo with unknown cause (n=15), 0.267 ng/ml in post-traumatic vertigo (n=3), 0.200 ng/ml in hypotension (n=2), 0.280 ng/ml in vertebro-basilar insufficiency (n=2), 0.243 ng/ml in sudden deafness (n=11), 0.238 ng/ml in recurrent sensory neural hearing loss (n=4), 0.365 ng/ml in low tone deafness (n=2), 0.225 ng/ml in sensory neural hearing loss (n=2), 0.350 ng/ml in dysautonomia (n=2), 0.438 ng/ml in others (n=12) and 0.304 ng/ml in healthy subjects (n=9).

There was no significance difference in resting NE level between healthy subjects and patients with above-mentioned diseases.

A83-0434-90542

耳鼻咽喉科領域疾患とカテコールアミン (第2報)

耳鼻咽喉科疾患における血中ノルエピネフリン値

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 内藤 偶教授)

吉 田 淳 一, 吉 野 邦 俊, 松 永 亨

I 緒 言

血中ノルエピネフリン(NE)は交感神経系の指標の一つと考えられており、すでに本態性高血圧症、起立性低血圧症などにおいて測定され、これら疾患における交感神経系の関与の重要性が報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾。

いっぽう耳鼻咽喉科領域においては、メニエール病、突発性難聴など、その発症にストレスが関係していることは臨床上しばしば認められることである。そこでこれら疾患と交感神経系との関係をみるため、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC-MS) を用いて血中 NE を

測定する方法を開発したことはすでに報告した。

今回耳鼻咽喉科領域疾患のうち、めまい、難聴患者を中心に血中 NE 値を測定し、これら疾患における交感神経系の状態を観察したので報告する。

II 方 法

1. 対象

大阪大学耳鼻咽喉科に通院中および入院中の患者および健康成人 108名を対象とした。その内訳はメニエール病 17名、末梢性眩暈症 11名、中枢性眩暈症 16名、中

枢末梢の区別のつかない眩暈症 15名, 外傷性眩暈症 3名, 低血圧による眩暈症 2名, 椎骨脳底動脈不全症 2名, 突発性難聴 11名, 反復性難聴 4名, 低音障害型感音性難聴 2名, 感音性難聴 2名, 自律神経失調症 2名, その他 12名, である。また対照として健康成人 9名を選んだ。

2. 採血方法

採血時間は午後2時より4時の間で行った。採血に際しては疼痛刺激を避けるため, あらかじめ採血部位の皮膚に2%キシロカインにて麻酔後, 原則として静脈カテーテルを留置し, 血圧, 脈拍の安定を待ってヘパリン血として採血を行った。採取した血液は直ちに4°C, 10分間(3000 r.p.m.)遠心分離し, 血漿を得た。得られた血漿は測定まで sodium metabisulfite (0.5mg/ml)を加え, -20°Cで冷凍保存した。

3. 血中 NE の測定方法

血中の測定方法についてはすでに報告⁷⁾したので詳細は省略するが, 血漿 1 ml に内標準物質 (NE α D₂ β D₁) 10ng を加え, 硼酸ゲルカラム, アルミナにて NE を分離し, 乾燥後, PFP 誘導体とした後, GC-MSにて定量を行った。

Ⅲ 結 果

1. 疾患別血中 NE 値

疾患別の安静時血中 NE 値は表1および図1に示した。各疾患の平均値および標準偏差は, メニエル病 $0.244 \pm 0.105 \text{ ng/ml}$ (以下単位略す)。末梢性眩暈症 0.273 ± 0.130 , 中枢性眩暈症 0.326 ± 0.135 , 末梢中枢の区別のつかない眩暈症 0.244 ± 0.116 , 突発性難聴 0.243 ± 0.075 , 少数例ではあるが, 外傷性眩暈症 0.267 ± 0.051 , 低血圧による眩暈症 0.200 , 椎骨脳底動脈不全症 0.280 , 反復性難聴 0.238 ± 0.158 , 低音障害型感音性難聴 0.365 , 感音性難聴 0.225 , 自律神経失調症 0.350 , その他 0.438 ± 0.194 であった。これらの値を対照とした健康成人 0.304 ± 0.097 と比較すると末梢性眩暈症, 中枢性眩暈症ではほぼ同程度, メニエル病, 突発性難聴ではやや低い傾向がみられたが, 有意の差はみられなかった。

2. 性別血中 NE 値

対象症例 108名の性別血中 NE 値は, 男性(70名) 0.280 ± 0.138 , 女性(38名) 0.287 ± 0.133 であり, 男女の間には全く差が認められなかった。

3. 年齢別血中 NE 値

対象症例全例の年齢別血中 NE 値を表2および図2に

表1 各種疾患における安静時血中ノルエピネフリン値

症 例	例数	ノルエピネフリン値 (ng/ml)
メニエル病	17	0.244 ± 0.105
末梢性眩暈症	16	0.273 ± 0.130
中枢性眩暈症	11	0.326 ± 0.135
眩暈症(部位不明)	15	0.244 ± 0.116
外傷性眩暈症	3	0.267 ± 0.051
低血圧による眩暈症	2	0.200
椎骨脳底動脈不全症	2	0.280
突発性難聴	11	0.243 ± 0.075
反復性難聴	4	0.238 ± 0.158
低音障害型感音性難聴	2	0.365
感音性難聴	2	0.225
自律神経失調症	2	0.350
そ の 他	12	0.438 ± 0.194
健康成人	9	0.304 ± 0.097

図1 各種疾患における安静時血中ノルエピネフリン値

示した。各年代における平均値および標準偏差は, 20歳まで 0.272 ± 0.121 , 20歳代 0.254 ± 0.060 , 30歳代 0.238 ± 0.069 , 40歳代 0.263 ± 0.123 , 50歳代 $0.273 \pm$

表 2 年代別血中ノルエピネフリン値

年 齢	例数	ノルピネフリン値(ng/ml)
～19	10	0.272±0.121
20～29	22	0.254±0.060
30～39	20	0.238±0.069
40～49	26	0.263±0.123
50～59	16	0.273±0.136
60～69	11	0.371±0.147
70～	3	0.300±0.087

図 2 年代別血中ノルエピネフリン値

0.136, 60歳代 0.371±0.147, 70歳以上 0.300±0.087 であり, 60歳以上でやや高い傾向がみられたのみで, 他の年代間には差はみられなかった。

4. 血中 NE と血圧との関係

対象症例全例について, 血中 NE と血圧(平均動脈圧)との関係を調べた。結果は図 3 に示したごとく, 血中 NE と血圧の間には弱い相関関係 ($r=0.231$ $p<0.02$) がみられた。

図 3 血中ノルエピネフリンと血圧との関係

NE は交感神経末端より分泌される神経伝達物質として知られている。交感神経末端より分泌された NE の一部は血液中に放出される。それゆえ血中 NE は交感神経系の指標とみなされている²⁾。Eegelman ら⁴⁾ De Quattro ら³⁾ は本態性高血圧症の患者の血中 NE を測定し, その値が対照に比し有意に高いことを指摘し, 高血圧症の成因に交感神経系の緊張状態が重要な要因であるとしている。また Louis ら⁵⁾ は本態性高血圧症では血圧と血中 NE との間に強い相関関係がみられ, 交感神経系の遮断剤の投与による血圧の低下と血中 NE の低下との間に強い関係がみられたことより, 高血圧の原因が交感神経系の緊張によるものであろうと推察している。いっぽう Ziegler ら⁶⁾ は特発性起立性低血圧症においては, 血中 NE が著明に低く, 起立負荷においても健康人にみられたような血中 NE の増加がみられないことが起立性低血圧症の原因と結論している。また Christensen¹⁾ は糖尿病において, 神経症状を伴うものは血中 NE が著明に低下していることより, 交感神経系の機能低下がみられたと報告している。すなわち, 血中 NE の高値は交感神経系の機能緊張状態を示し, 血中 NE の低値は交感神経系の機能低下状態を反映しているものと考えられている。今回著者らは耳鼻咽喉科領域における疾患, とくに眩暈症, 難聴症を中心に血中 NE を測定し, 交感

神経系の機能状態を観察した。内藤⁶⁾はメニエール病の宿題報告において、メニエール病は文明社会に多く、ストレスがその発症に深い関係があり、近代病の一つであるとしている。このような疾患における交感神経系の機能の解明は興味がある。今回測定を行った症例のなかで比較的多数例であったメニエール病、末梢性眩暈症、中枢性眩暈症および突発性難聴のうち、メニエール病、および突発性難聴の血中 NE 値はそれぞれ $0.244 \pm 0.105 \text{ ng/ml}$, $0.243 \pm 0.75 \text{ ng/ml}$ であり、対照とした健康成人の $0.304 \pm 0.094 \text{ ng/ml}$ よりやや低い値を示し、いっぽう末梢性眩暈症では $0.273 \pm 0.130 \text{ ng/ml}$, 中枢性眩暈症では $0.326 \pm 0.135 \text{ ng/ml}$ であり、健康成人とほぼ同じ値を示したことより、メニエール病、突発性難聴ではやや交感神経系の低下の傾向がみられたが有意の差はみられなかった。しかしながらメニエール病、突発性難聴における血中 NE 値の低い傾向は単に交感神経系の低下と考えるより、これら疾患においては測定時すでにストレス後の状態であり、これら低値はストレス後の状態を反映しているとも考えられるが、現在の時点では明確な結論は得られず、今後各症例における長期的な観察が必要である。また安静時の血中 NE 値で交感神経系の機能を論じる場合、前述のような血中 NE の低値＝交感神経系の低下、血中 NE の高値＝交感神経系の緊張と言う考えを今回対象とした症例にあてはめてよいかどうかは問題となる。現在まで報告されている疾患は主とし器質的疾患であり、今回著者らが対象とした疾患は主として機能的な疾患である。それゆえ安静時血中 NE 値のみで交感神経系の機能を論じるのは危険であり、Christensen ら¹⁾、Ziegler ら⁹⁾、Louis ら⁵⁾が行ったように、何らかの負荷による血中 NE 値の変化を観察する必要がある。また Ziegler ら⁶⁾が報告するがごとく、血中 NE 値に及ぼす要因のうち、年齢は重要であり、年齢と共に血中 NE 値は上昇する。著者らの今回対象とした症例では60歳代以上に血中 NE の上昇をみたが、他の年代間では差はみられなかった。また今回対象とした症例においては Louis ら⁵⁾が本態性高血圧症において指摘したような安静時血中 NE と血圧との間の強い相関関係はみられなかったが、今後交感神経系の状態を観察する上で、血圧との関係は重要な指標になり得ると考えられる。

V ま と め

耳鼻咽喉科領域疾患のうち眩暈症、難聴症を中心に種々の疾患につき安静時血中 NE を測定し、交感神経系の

状態を観察した。各疾患における血中 NE 値の平均および標準偏差は、メニエール病 (17名) $0.244 \pm 0.105 \text{ ng/ml}$, 末梢性眩暈症 (16名) $0.273 \pm 0.130 \text{ ng/ml}$, 中枢性眩暈症 (11名) $0.326 \pm 0.135 \text{ ng/ml}$, 末梢中枢の別不明の眩暈症 (15名) $0.244 \pm 0.116 \text{ ng/ml}$, 外傷性眩暈症 (3名) 0.267 ng/ml , 低血圧性眩暈症 (2名) 0.200 ng/ml , 椎骨脳底動脈不全症 (2名) 0.280 ng/ml , 突発性難聴症 (11名) $0.243 \pm 0.075 \text{ ng/ml}$, 反復性難聴 (4名) $0.238 \pm 0.158 \text{ ng/ml}$, 低音障害型感音性難聴 (2名) 0.365 ng/ml , 感音性難聴 (2名) 0.225 ng/ml , 自律神経失調症 (2名) 0.350 ng/ml , その他 (12名) $0.438 \pm 0.194 \text{ ng/ml}$ であった。これらの値は健康成人 (9名) $0.304 \pm 0.097 \text{ ng/ml}$ と比較して有意の差はみられなかった。

参 考 文 献

- 1) Christensen N J: Function of small blood vessels and plasma catecholamines in diabetes mellitus. Acta Diabet. Lat. 8 (Suppl. 1): 203-213, 1971.
- 2) Cryer P E and Louis S: Isotope-derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. Diabetes 25: 1071-1082, 1976.
- 3) De Quattro V and Chan S: Raised plasma catecholamines in patients with primary hypertension. Lancet 1: 806-809, 1972.
- 4) Engelman K, Portnoy B and Sjoerdma A: Plasma catecholamine concentrations in patients with hypertension. Circulation Research 27 (Suppl): 141-145, 1970.
- 5) Louis W J, Doyle A E and Anavekar S: Plasma norepinephrine levels in essential hypertension. N. Engl. J. Med. 288: 599-601, 1973.
- 6) 内藤 備: 宿題報告 メニエール病 教室における最近の業績を中心に 第74回日本耳鼻咽喉科学会総会 耳鼻臨 66 (増1): 1-48, 1973.
- 7) 吉田淳一, 吉野邦俊, 松永 亨: 耳鼻咽喉科領域疾患とカテコラミン (第一報) ガスクロマトグラフィー質量分析計による血中ノルエピネフリンの定量 日耳鼻 82: 541-546, 1979.
- 8) Ziegler M G, Lake C R and Kopin I J: Plasma noradrenarine increases with age. Nature 261: 333-335, 1976.
- 9) Ziegler M G, Lake C R and Kopin I J: The

sympathetic nervous system defect in primary
orthostatic hypotention. N. Engl. J. Med. 296:
293-297, 1977.

稿を終るにあたり、本研究に御協力、御指導頂きました
本学第三内科比嘉定吉医学士、鈴木友和博士、林 昭
博士、また御校閲を賜りました内藤 僞教授に深謝致
します。

(原稿受付 昭和54.11.21日)

別刷請求先 〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室 吉田 淳一