破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血症例における生理活性アミンの変動とその臨床的意義

吉田 康成・峰岸 明美・阿波根朝光・柴田 憲男・楠野 幸次・石崎 高志

Changes in Biogenic Amines and their Metabolites in Subarachnoid Hemorrhage

Yasuaki YOSHIDA, Akemi MINEGISHI, Asamitsu AHAGON, Norio SHIBATA, Kouji KUSUNO and Takashi ISHIZAKI

Section of Neurosurgery, 2nd Department of Surgery, St. Marianna University, Kawasaki, Kanagawa

Abstract

Plasma levels of physiological amine metabolites are rarely reported because of the technical difficulties in their measurement. The authors measured plasma levels of both physiological amines and their main metabolites in 14 patients with subarachnoid hemorrhage, using a simplified method of high-performance liquid chromatography employing electrochemical detection, devised by one of the authors (A.M.). Sequential measurements were made during the acute stage (generally, for a 2-week period). The amines and their main metabolites assayed were norepinephrine (NE), epinephrine (EN), dopamine (DA), 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG), 3-methoxy-4-hydroxyphenyl acetic acid (HVA), 3,4-hydroxyphenyl acetic acid (DOPAC), and 5-hydroxy-indole-3-acetic acid (5-HIAA). Five patients were seriously ill and nine were not seriously ill. In the seriously ill group the average maximum concentrations were as follows: NE, 550.4 ± 303.4 pg/ml; EN, 672.4 ± 567.6 pg/ml; DA, 119.8 ± 83.2 pg/ml; MHPG, 17.3 ± 6.2 ng/ml; DOPAC, 2.0 ± 1.9 ng/ml; HVA, 33.3 ± 23.0 ng/ml; and 5-HIAA, 11.2 ± 8.0 ng/ml. In the group not seriously ill the averages were as follows: NE, 764.0 ± 550.4 pg/ml; EN, $1,258.7 \pm 2,199.8$ pg/ml; DA, 122.4 ± 91.1 pg/ml; MHPG, 7.5 ± 2.6 ng/ml; DOPAC, 4.9 ± 7.5 ng/ml; HVA, 17.2 ± 9.0 ng/ml; and 5-HIAA, 12.4 ± 9.0 ng/ml. The only significant difference between the two groups was in plasma MHPG, a major metabolite of brain NE, which is highly concentrated in the hypothalamus. Therefore, its marked elevation in plasma in the seriously ill group, and the lack of a significant correlation with plasma NE, may reflect accelerated metabolism of NE in the brain and possibly in the hypothalamus. Thus, measurement of plasma MHPG may be of use in studying the role of the hypothalamus in cerebral angiospasm in subarachnoid hemorrhage. Although there was no significant difference in HVA levels between the two groups, its elevation in plasma coincided with deterioration of the consciousness level in the group who were not seriously ill.

Key words: subarachnoid hemorrhage, catecholamine, 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol, 3-methoxy-4-hydroxyphenyl acetic acid, liquid chromatography

I はじめに

クモ膜下出血後の生理活性アミンの変動に関して多くの

報告がみられる^{3,9,13,18,32,33)}が、その臨床的意義^{4,11,30,34,35,37)}についてはなお不明の点が多い。生理活性アミンは通常脳血液関門を通過しない^{21,25,31)}。したがって、循環血液中で

聖マリアンナ医科大学第2外科学教室脳神経外科診療科

Address reprint requests to: Y. Yoshida, M.D., Department of Neurosurgery, Chiba Tokushukai Hospital, 1-27-1 Narashinodai, Funabashi, Chiba 274.

受稿 1986年5月2日 受理 1987年3月2日

これらの物質の増加が中枢神経の状態を直接どの程度反映しているかは、常に問題になるところである²⁾。Nor-epinephrine (NE)と脳血管攣縮との関係もすでに多く論じられている^{7,18,25,28,32,33,42)}が、これについての否定的な報告もある^{4,19,21,36,38)}。

今回我々は、クモ膜下出血と生理活性アミンの関係をさらに明確にするために、クモ膜下出血症例での生理活性アミンをその代謝産物とともに経時的に測定した。特に、3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG)はNEの代謝産物であり、中枢神経由来の率が高いとみなされていることより、NEと同時にこの代謝産物を測定することはクモ膜下出血の病態分析に有用であると考えた。従来、測定手技上の問題より、これら代謝産物の臨床例での系統的検討はほとんどなされていない^{6,20,22)}。最近 Minegishi ら^{26,27)}は、高速液体クロマトグラフィー電気化学検出器により、生理活性アミンおよびその代謝産物を効率的に測定しうる方法を開発した。この測定法により、クモ膜下出血14例の血漿につき、NE, epinephrine (EN), dopamine (DA), MHPG, 3-methoxy-4-hydroxyphenyl acetic acid (HVA), 3,4-dihydroxyphenyl acetic acid (DOPAC), 5-hydroxy-indole-3-acetic acid (5-HIAA)を、原則として発症より約2週間にわたり測定し、主にMHPGの変動を中心に臨床経過との関連性を検討した。

II 対象および方法

1. 対象

1983年9月より1984年2月までの6ヵ月間に、破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血のため本院へ入院した14症例を対象とした。年齢は35～86才、平均56.7才であり、男性4例、女性10例である。これらを、試料採取期間中の意識レベルが昏睡あるいは半昏睡の状態に達したものを重症群(5例)、意識障害がそれよりも軽度であったものを非重症群(9例)の2群に分けた。なお、重症群5例中3例は、クモ膜下出血が直接の原因で死亡した。非重症群9例中には、試料採取時以後にクモ膜下出血が直接の原因となり死亡した例はなく、また要介助の状態で症状が固定した例もなかった。なお、発症より試料採取までの間に動脈瘤根治術を施行された症例は、重症群5例中3例、非重症群9例中6例であった。

2. 方法

検体採取は、発症後1週以内に初回採取を行い、以後2週間に4回の計5回行うことを原則としたが、実際には発症後平均3.9日から16.8日までの12.9日間に5.0回の試料採取を行った。

測定は、高速液体クロマトグラフィー電気化学検出器

(high-performance liquid chromatography with amperometric detection, HPLC-ECD)を用いて行った。血液はあらかじめEDTA-2Naおよびメタ亜硫酸ナトリウム各8mgを含む遠沈管に8ml採取し、3,000回転10分間遠心分離により血漿を分離後、測定まで -80°C にて保存した。カテコールアミン(CA)は、従来通りのアルミナ吸着法で抽出後、HPLC-ECD法にて分析した。抽出には、あらかじめ活性アルミナ30mg(CA抽出用、和光純薬)を加えた遠沈管に血漿2ml、内部標準物質としてdihydroxybenzyl amine (DHBA) 1mg、1M トリス buffer (pH 8.6) 1mlを添加して5分間振盪したのち、3,000回転で3分間遠心し上清を吸引除去した。アルミナは精製水5mlで3回洗滌し精製水を吸引除去したのち、200 μl の0.2N HClを添加してボルテックスで10秒間攪拌し、4,500回転5分間遠心分離により上清中のCAを抽出した。通常、上清20～50 μl をHPLCに注入し分析した。HPLCでの分析は、Yanapak ODS-Aカラムを用い、移動相12%メタノール、10 μM EDTA-2Naおよび2.5mM 1-octane-sulfonate 含有0.1M リン酸カルシウム buffer (pH 3.2)、温度 25°C 、流速1.2ml/min、加電圧650mVの条件で行った。アミン代謝産物の測定には、酸性代謝物およびMHPG測定用試料の調製に血漿1mlを用いた。酸性代謝物測定用には、血漿1mlに1N HCl 250 μl および内部標準物質として5-HIAA 10mg添加後、調製済みの容量1mlのC₁₈ Bond-elut®カラム (Analytichem International 社)に減圧下で通し吸着させ、精製水1mlで洗滌したのち吸着物質をメタノール200 μl で溶出した。同様に、MHPG測定用には、血漿1mlに内部標準物質としてvanillylalcohol 5mg添加後Bond-elutカラムに吸着させ、精製水0.75mlで洗滌したのち、吸着物質を200 μl の0.1M リン酸 buffer (pH 4.8):メタノール混合液(比率60:40)で溶出した。各抽出液20 μl をおのおのHPLCに注入し、分析した。HPLCでの分析条件は次の通りである。カラムはYanapak ODS-Aを用い、酸性代謝産物の測定には移動相18%メタノール、10 μM EDTA-2Na 含有リン酸カリウム buffer (pH 3.2)、温度 40°C 、流速1.2ml/min、加電圧600mV(第1電極)および750mV(第2電極)の条件で、またMHPGの測定には移動相10%メタノール、10 μM EDTA-2Na 含有リン酸カリウム buffer (pH 4.8)、加電圧700mVの条件で分析を行った。検量線は、毎回既知量の標準物質を添加した試料を同時抽出し、内部標準物質とのピーク比を算出することにより作成した。

各物質の血中での正常値は、5例の健常者の背臥位での測定により、NE 289.4 ± 42.9 (221～257) pg/ml, EN 120.2 ± 31.8 (45～262) pg/ml, MHPG 5.76 ± 1.28 ng/ml, HVA 12.9 ± 3.2 ng/ml, DOPAC 2.02 ± 0.28 ng/ml, 5-HIAA 9.22

± 2.79 ng/mlであった。また DA は、通常検出限界に近い値(10~20 pg/ml)であることが多いが、50 pg/ml 以下を正常範囲とみなした。

Ⅲ 結 果

Norepinephrine (Fig. 1A) : 正常上限を 600 pg/ml⁵⁾ とすると、正常以上の増加例は重症群で 5 例中 3 例、非重症群では 9 例中 4 例であった。各症例の最高値の平均は重症群では 654.2 ± 303.4 pg/ml、非重症群では 764.0 ± 550.4 pg/ml で、有意差は認めなかった。各症例の最高値は、重症群では発症後 5 日以内に多く(5 例中 4 例)、発症後平均 3.0 ± 1.9 日であり、非重症群では発症後 7 日から 10 日までの間に多く(9 例中 5 例)、発症後平均 9.7 ± 5.7 日であった。すなわち、両群間の差異として、血中 NE のピークが非重症群において重症群よりも遅い傾向が認められた。しかし、非重症群 9 例中、血中 NE の増減が意識レベルの変動にほぼ呼応したのは 1 例(〈症例 13〉)のみであり、重症群中 trouble operation の症例(〈症例 3〉)においても術前 NE の有意な変動は認めず、また他の手術例でも術後に有意の増加を認めていない。典型的な脳血管攣縮の経過を呈して死亡した症例(〈症例 10〉)でも、血中 NE 値は終始正常であった。

Epinephrine (Fig. 1B) : 正常上限を 300 pg/ml⁵⁾ とみなした場合、重症群では 5 例中 4 例、非重症群では 9 例中 6 例が正常以上の増加を呈した。各症例の最高値の平均は重症群 672.4 ± 567.6 pg/ml、非重症群 $1,258.7 \pm 2,199.8$ pg/ml であったが、有意差は認めなかった。各症例の最高値の時期は、重症群では発症後 6.6 ± 2.7 日、非重症群では 12.9 ± 7.1 日であり、重症群に比して非重症群でやや遅れる傾向がみられたが、両群ともに大部分の症例(重症群 5 例全例、非重症群 9 例中 8 例)において、2 回目以後の試料で最高値を呈していた。しかし、手術症例で術後に血中 NE の有意な変動をみなかったことを含めて、血中 EN 値の上昇と臨床症状との関係などにつき指摘しうる特徴は認めなかった。たとえば、〈症例 4, 7〉では 1,000 pg/ml 以上、〈症例 6〉では 7,024 pg/ml という高値を認めたが、これらの著明な高値の際に意識レベルは明らかな変動を呈し

ていない。

MHPG (Fig. 1C) : 正常上限を 7 ng/ml^{20,27)} とすると、重症群 5 例全例で正常以上の増加の時期を認め、うち 4 例(〈症例 3~5, 10〉)では 14 ng/ml 以上の著明な高値を認めた。非重症群では 9 例中 5 例で 7 ng/ml 以上の増加を認めたが、いずれも 12 ng/ml を越えることはなく、増加は比較的軽度であった。各症例の最高値は重症群 17.3 ± 6.2 ng/ml、非重症群 7.5 ± 2.6 ng/ml であり、重症群での最高値は有意に高値であった($p < 0.01$)。最高値の時期は、重症群では症例により試料採取の期間が多少異なるものの発症後平均 3.0 ± 1.4 日、非重症群では 11.7 ± 6.7 日で非重症群のほうが遅かった。ちなみに、重症群では 5 例中 4 例で初回採取の試料が最高値を呈した。重症群のうち血管攣縮で死亡した症例(〈症例 10〉)は、意識清明期にすでに 20.2 ng/ml の高値が認められた。Trouble operation の症例(〈症例 3〉)では、術前の正常値が術後 2 回目の試料で 16.96 ng/ml まで著増した。非重症群の血中 MHPG の変動は重症群に比して軽度であり、この群では血中 MHPG と意識レベルとの間に緊密な関係を指摘しがたく、また手術による明らかな影響も認めなかった。血中 MHPG 値と NE 値の関係 (Fig. 1D) では、MHPG が 12 ng/ml 以上であったのは全 65 検体中 8 検体であったが、このうち NE が 600 pg/ml を越えたのは 1 検体のみであり、8 検体の NE 値の平均は 365.1 ± 26.35 pg/ml と正常値であった。一方、NE 値が 600 pg/ml 以上であったのは 65 検体中 16 検体であり、このうち MHPG 値 12 ng/ml 以上は 1 例のみであった。これら 16 検体の MHPG の平均値は 7.9 ± 2.1 ng/ml であった。

DA (Fig. 1E) : DA, DOPAC, HVA については、dopamine 系薬剤を使用した 1 例(〈症例 4〉)を除く 13 例を対象とした。DA の正常上限を 50 pg/ml とすると、重症群では 4 例中 3 例、非重症群では 9 例中 7 例がこれ以上の増加を示した。各症例の最高値の平均は、重症群 119.8 ± 83.2 pg/ml、非重症群 122.4 ± 91.1 pg/ml と両群ともかなり高値であったが、両群間に有意差はなかった。最高値の時期は、重症群で発症後平均 5.8 ± 2.1 日、非重症群で 12.2 ± 5.0 日と重症群のほうが早い傾向を示した。個々の症例での DA 値の変動は比較的大幅なものが多かったが(100

Fig. 1 A-C and E-H: Sequential changes of biogenic amines and their metabolites in plasma. A: Norepinephrine (NE), B: epinephrine (EN), C: 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG), E: dopamine (DA), F: 3,4-hydroxyphenyl acetic acid (DOPAC), G: 3-methoxy-4-hydroxyphenyl acetic acid (HVA), and H: 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA). *left*: Seriously ill group, *right*: not seriously ill group. Numerals in parentheses are patients' numbers. Open circle indicates time of surgery. D: Correlation between plasma levels of NE and MHPG. Closed circle indicates sample of the seriously ill group and open square, those of the not seriously ill group. The area enclosed by a solid line represents samples in which the concentrations of MHPG were more than 12 ng/ml and those of NE were less than 600 pg/ml. The area enclosed by a broken line contains samples in which the concentrations of MHPG were less than 12 ng/ml and those of NE were more than 600 pg/ml.

pg/ml 以上は13例中6例), 手術も含め臨床経過となんらかの関連を有する変動傾向は認められなかった。

DOPAC (Fig. 1F) : 正常上限を $3 \text{ ng/ml}^{26)}$ とすると, これを越える増加を呈したものは重症群4例中1例, 非重症群9例中3例の計4例であった。うち2例(重症群, 非重症群各1例)は 3.5 ng/ml 以下の程度であり, 著明な増加は13例中2例でしか認めていない。各症例の最高値の平均は重症群で $2.0 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$, 非重症群で $4.9 \pm 7.5 \text{ ng/ml}$ であり, 有意差は認めなかった。各症例での最高値の時期は, 重症群で発症後平均 3.8 ± 2.1 日, 非重症群で 12.3 ± 6.1 日と非重症群で遅い傾向を認めた。臨床経過との関係では, 1例(<症例13>)のみで血中 DOPAC の著増(24.6 ng/ml)の時期と血管攣縮による意識レベルの低下時期とがほぼ一致したが, この症例以外については臨床症状と関連性のある動きは認められなかった。

HVA (Fig. 1G) : 正常上限を $17 \text{ ng/ml}^{26)}$ とすると, これを越える増加は重症群で4例中3例(75%), 非重症群で9例中3例(33%)であり, 重症群で高率であった。各症例の最高値の平均は, 重症群で $33.3 \pm 23.0 \text{ ng/ml}$, 非重症群では $17.2 \pm 9.0 \text{ ng/ml}$ と重症群で高い傾向であったが, 重症群の症例数が少ないため有意差は証明できなかった。最高値の時期は, 重症群で発症後平均 4.8 ± 1.9 日, 非重症群で 11.6 ± 7.6 日と非重症群で遅い傾向を示した。症状との関連では, 重症群の trouble operation の症例(<症例3>)で術後明らかな増加傾向を認めたが, 典型的な血管攣縮の臨床経過を辿った症例(<症例10>)では有意の変動を認めなかった。非重症群については, 正常上限を越えた3症例において, 血中 HVA 値の増加時期と意識レベルの低下時期とがよく相関することが認められたが, 手術による影響は認められなかった。

5-HIAA (Fig. 1H) : 正常上限を $13 \text{ ng/ml}^{26)}$ とすると, これを越える増加例は重症群5例中1例, 非重症群9例中2例であった。各症例の最高値の平均は重症群 $11.2 \pm 8.0 \text{ ng/ml}$, 非重症群 $12.4 \pm 9.0 \text{ ng/ml}$ であり, 両群間で有意差は認められなかった。また, 症状との関連で指摘しうる点は認めていない。

IV 考 察

クモ膜下出血後に血中 NE および EN が増加することについてはすでに多くの報告があり^{2,9,13,18,32,33)}, 脳血管攣縮との関連を指摘する報告も認められる^{12,18,28,32)}が, この増加はクモ膜下出血に特異的とは言えない^{9,11,29)}。たとえば, 脳出血においても類似の程度の血中 CA の増加が認められ^{8,14,16,17)}, 脳出血がその治療に際し全身的異常として把握されるべき論拠ともされている¹⁰⁾。いずれにせよ, それ

らの主張の背景に脳幹あるいは視床下部機能の異常が考慮されている点^{3,7,30,32,38-40)}に異論はないものと考えられるものの, 血中 CA 値がどの程度直接的に視床下部あるいは脳幹機能異常を反映しうるかは常に問題となるところである。したがって, クモ膜下出血を含む脳血管障害の病態解析をアミン代謝の面から試みる場合, 生理活性アミン代謝全般にわたる従来よりさらに系統的な検討の必要がある。そのためには, CA だけでなくそれらの主要代謝産物の測定が重要な意義を有するものと考ええる。なかんずく, NE は視床下部との関係が深いとみなされている。したがって, クモ膜下出血などの脳血管障害において, その脳内代謝産物である MHPG^{6,8,23)}の動向は興味を引かれるところである。しかし, 今までのところ血中 MHPG の測定についての報告は少ない。たとえば, Elsworth ら⁸⁾のサルについての報告, Maas ら²⁰⁾, Markianos ら²²⁾のヒトでの報告をみる程度であり, クモ膜下出血例での報告はまだみられない。今回の我々の測定では, 各症例での血中 MHPG の最高値は重症群において非重症群よりも有意($p < 0.01$)に高値を呈し, 重症群の5例中4例で 14 ng/ml 以上という Maas らの報告ではみられない程度の高値を認めた。

脳損傷での NE 系の代謝産物についての従来の測定は, 主に動物実験によるものである。また, CA のみを測定した場合には, 脳内 NE の供給源の問題, 病巣より血中あるいは周辺組織内への NE の遊離の可能性¹⁾, あるいは介在する MAO の機能などの諸要素を考慮して, その考察はきわめて複雑とならざるをえない。この血中 CA 値の意義付けの複雑さは, 一つにはその代謝産物の測定が困難であったためと思われる。我々は, 血中 MHPG 値の推移により視床下部損傷あるいは脳内 NE 系障害を推測しうるのでないかと考え本研究を開始した。意識障害が高度な症例でみられた MHPG の高値(12 ng/ml 以上)に際し NE は高値を呈していないこと(Fig. 1D)や, 他の症例で血中 NE の増加に際し MHPG の増加を伴っていないことなどは興味深い点であるが, 血中 MHPG の著増から視床下部機能異常をただちに推測し, さらにこの機能異常が脳血管攣縮と関係を有するか否かを考察することは, 今回は症例数が少なく不可能であった。ちなみに, 対象とした14例中重篤な脳血管攣縮症状を呈した例は, 手術を行えず死亡した1例(<症例10>)と, trouble operation により血管攣縮を著しく増強させたと思われる1例(<症例3>)の2例のみであったが, この2例ではいずれも MHPG の高値をみている。重症群の死亡2例(<症例4, 8>)は, いずれも合併巨大血腫による initial brain damage によるものであり血管攣縮によるものではなかったが, うち1例では MHPG は高値を呈した。非重症群では血管攣縮によると考えられる種々の

程度の神経症状を認めたが、いずれも脱落症状を残すほど高度なものではなく、MHPGは高値を示さなかった。しかし、前述の血管攣縮のため死亡した〈症例10〉で意識清明期にすでに血中MHPGが20.2 ng/mlの高値を呈していたこと、術後血管攣縮症状が高度となった〈症例3〉が全手術症例中唯一の術後MHPG増加例であったことは、この2例ともにNEが終始正常範囲であったことと合せて注目すべき点と思われる。

血中NEおよびENのクモ膜下出血後の増加については多くの報告がある^{3,9,13,18,32)}。しかし、脳内出血でも同程度の増加がみられており^{10,14,16)}、Benedictら³⁾の指摘ほどクモ膜下出血に特異的な変化とはみなしがたい。今回はNEおよびENともに重症群と非重症群の間で増加の程度に有意差を認めなかった。このことから、これらアミンそのものの血中での増加は、中枢での交感神経系の刺激状態のみを直接的に反映するものではないことが窺われる。したがって、脳血管攣縮を視床下部障害との関係で検討すること^{7,30)}の意義は認めるが、血中でのNEの単なる増加を血管攣縮と直接関係付けることは妥当性を欠くと思われる¹¹⁾。ただ、今回統計的有意性は説明しえなかったが、NEの変動の傾向として重症群では高値からの減少傾向、非重症群では正常付近から増加したのち減少する傾向が認められた。同様にENについては、重症・非重症群のいずれにおいても正常付近から一度増加したのち減少する傾向が認められた。非重症群のNE、重症・非重症両群のENで認められたこの変動傾向は、後藤¹⁰⁾の指摘することく、出血によって惹起された全身的病態を反映している可能性があると思われ、彼らの指摘する二峰性の変動^{10,17)}はこれに近いものも含めて14例中NEに関して4例、ENに関して6例に認められた。

動物実験における血中DA系代謝産物の増加を、Bacopoulosら²⁾は脳に由来するものとし、Meffordら²⁴⁾はなお由来不明としている。脳血管障害臨床例での血中DA測定の結果も散見される。たとえば、Kandaら¹⁵⁾、Myersら²⁹⁾はそれぞれ脳梗塞症例での血中DA値の増加を報告し、Kandaら¹⁵⁾はこの増加を交感神経活動のもう一つの指標とみなしている。血管障害での血中DA代謝産物に関する報告はみられないが、この増加を中枢での交感神経活動のもう一つの指標とみなす点に異論は少ないであろう²⁾。しかし、今回の測定結果では血中MHPGと血中DOPACあるいはHVAの値の間に有意の相関性を認めなかった。これは、DA系が単に交感神経系のみの指標ではないことと、NE系やDA系の脳内分布の違い^{2,23)}によるものと考えられる。血中DA値は13例中10例で正常以上の増加を示し、3例で150 pg/ml以上の著増を呈したが、

現在のところ臨床的意義付けは困難である。血中DOPAC値は13例中4例のみで正常以上の増加を呈したが、これも症状との関連を指摘することが困難である。血中HVA値の推移は、17 ng/ml以上の増加を呈した6例全例で意識レベルの変動に呼応して増減する傾向が著明であったことは、逆にこの代謝産物のかなりの部分が中枢由来²⁾であることを示すものではないかと思われた。また、5-HT代謝のもっとも盛んな部位をMeffordら²³⁾は脳幹縫線核、上オリブ核、および視床背外側核としている。このような位置的な関係からも、クモ膜下出血において5-HT代謝異常の発現を予測したが、血中5-HIAAの明らかな増加は一部の症例のみにしかみられず、臨床的意義^{25,41,42)}についての検討は不可能であった。

V 結 語

クモ膜下出血症例での血中アミン(NE, EN, DA)と主要代謝産物(MHPG, DOPAC, HVA, 5-HIAA)を経時的に測定し、その変動の臨床的意義につき検討を行った。

1. MHPGは、重症例において高率に一過性の高値を呈し、視床下部機能異常を反映していることが窺われた。しかし、MHPGの増加はNEの増加を伴わず、逆にNEの増加もMHPGの増加を伴わなかったことより、NEは交感神経中枢の機能状態を直接反映するものではないことが推測された。したがって、脳血管攣縮と視床下部異常との関係はなお不明であるが、その検討に当りMHPGの測定は視床下部の指標としての意義を持つものと考えられる。

2. HVAは、非重症例において意識レベルの変動と呼応して増減する傾向を呈した。これは、中枢でのDA系の分布から考えて、脳全体の機能状態を反映している可能性があると思われた。

3. その他のアミンおよび代謝産物については、今回の測定結果からは臨床症状との関連性を見い出しえなかった。

文 献

- 1) Ahagon A, Ishikawa M, Handa H: Histochemical changes of brain dopamine in an acute stage of cerebral ischemia in gerbils. *Stroke* 11: 622-628, 1980
- 2) Bacopoulos NG, Hattox SE, Roth RH: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid in rat plasma: Possible indicators of central dopaminergic activity. *Eur J Pharmacol* 56: 225-236, 1979
- 3) Benedict CR, Loath AB: Clinical significance of plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41: 113-

- 117, 1978
- 4) Ben-Menecham E, Johansson BB, Svensson TH: Increased vulnerability of the blood-brain barrier to acute hypertension following depletion of brain noradrenaline. *J Neural Transm* 53: 159-167, 1982
- 5) Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 303: 436-444, 1980
- 6) DeMet EM, Halaris AE: Origin and distribution of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in body fluids. *Biochem Pharmacol* 28: 3043-3050, 1979
- 7) Doshi R, Neil-Dwyer G: A clinicopathological study of patients following a subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 52: 295-301, 1980
- 8) Elsworth JD, Redmond DE, Roth RH: Plasma and cerebrospinal fluid 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol (MHPG) as indices of brain norepinephrine metabolism in primates. *Brain Res* 235: 115-124, 1982
- 9) Feibel JH, Hardy PM, Campbell RG, Goldstein MN, Joynt RJ: Prognostic value of the stress response following stroke. *JAMA* 238: 1374-1376, 1977
- 10) 後藤文男: 脳血管障害の病態生理. 脳卒中 2: 64-70, 1980
- 11) Graf CJ, Rossi NP: Catecholamine response to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 49: 862-868, 1978
- 12) Harper AM, Deshmukh VD, Rowan JO, Jennet WB: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. *Arch Neurol (Chicago)* 27: 1-6, 1972
- 13) 池田幸穂, 中沢省三: 破裂脳動脈瘤患者の血中カテコールアミン値の変動と予後について. 脳神経外科 12: 571-578, 1984
- 14) 神田 直: 三次元における脳循環の代謝と診断 —カテコールアミン代謝異常—. 最新医 38: 32-40, 1983
- 15) Kanda T, Gotoh F, Yamamoto M, Sakai F, Takeoka T, Takagi Y: Serum dopamine- β -hydroxylase activity in acute stroke. *Stroke* 10: 168-173, 1979
- 16) 神田 直, 林 英人, 小林祥泰, 古橋紀久, 山崎義昭: 脳卒中急性期における血中カテコールアミンの変動. 脳卒中 2: 299-305, 1980
- 17) 小松本悟, 後藤文男, 荒木信夫, 五味慎太郎: 脳血管障害における血中カテコールアミン動態. 脳卒中 4: 127-134, 1982
- 18) Loach AB, Benedict CR: Plasma catecholamine concentrations associated with cerebral vasospasm. *J Neurol Sci* 45: 261-271, 1980
- 19) Lobato RD, Marín J, Salaices M, Burgos J, Rivilla F, García AG: Effect of experimental subarachnoid hemorrhage on the adrenergic innervation of cerebral arteries. *J Neurosurg* 53: 477-479, 1980
- 20) Maas JW, Hattox SE, Greene NM, Landis DH: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol production by human brain in vivo. *Science* 205: 1025-1027, 1979
- 21) MacKenzie ET, McCulloch J, O'Keane M, Pickard JD, Harper AM: Cerebral circulation and norepinephrine. Relevance of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 231: 483-488, 1976
- 22) Markianos E, Beckmann H: Diurnal changes in dopamine-beta-hydroxylase, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in serum of man. *J Neural Transm* 39: 79-93, 1976
- 23) Mefford IN, Foutz A, Noyce N, Jurik SM, Handen C, Dement WC, Barchas JD: Distribution of norepinephrine, epinephrine, dopamine, serotonin, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid and 5-hydroxyindole-3-acetic acid in dog brain. *Brain Res* 236: 339-349, 1982
- 24) Mefford IN, Ward MM, Miles L, Taylor B, Chesney MA, Keegan DL, Barchas JD: Determination of plasma catecholamines and free 3,4-dihydroxyphenylacetic acid in continuously collected human plasma by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci* 28: 477-483, 1981
- 25) Meyer JS, Stoica E, Pascu I, Shimazu K, Hartmann A: Catecholamine concentrations in CSF and plasma of patients with cerebral infarction and hemorrhage. *Brain* 96: 277-288, 1973
- 26) Minegishi A, Ishizaki T: Rapid and simple method for the simultaneous determination of 3,4-dihydroxyphenyl acetic acid, 5-hydroxyindole-3-acetic acid and 4-hydroxy-3-methoxyphenyl acetic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 308: 55-63, 1984
- 27) Minegishi A, Ishizaki T: Determination of free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol with several other monoamine metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography with amperometric detection. *J Chromatogr* 311: 51-57, 1984
- 28) Mirzayan RS: Pharmacological analysis of the adrenergic control of the cerebral circulation. *Med Biol* 53: 493-500, 1975
- 29) Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Sole MJ: Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 12: 200-204, 1981
- 30) Nagai H, Katsumata T, Ohya M, Kageyama N: Effect of subarachnoid hemorrhage on microcirculation in hypothalamus and brain stem of dogs. *Neurochirurgia (Stuttg)* 19: 135-144, 1976
- 31) 永津俊治: カテコールアミンの代謝と関連酵素. 蛋白質 26: 247-260, 1981
- 32) Neil-Dwyer G, Cruickshank J, Stott A, Brice J: The urinary catecholamine and plasma cortisol levels in patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Sci* 22: 375-382, 1974
- 33) Peerless SJ, Griffiths JC: Plasma catecholamines following subarachnoid hemorrhage. *Ann Roy Coll Phys Surg Canada* 5: 48-49, 1972
- 34) Rosenblum WI: Neurogenic control of cerebral circulation. *Stroke* 2: 429-439, 1971
- 35) Rosenblum WI, Guilianti D: Participation of cerebrovascular nerves in generalized sympathetic discharge. *Arch Neurol (Chicago)* 29: 91-94, 1973
- 36) Shigeno T, Saito I, Sano K, Takakura K, Brock M: Roles of subarachnoid blood clots and norepinephrine in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 63: 277-280, 1982
- 37) Silverberg AB, Shah SD, Haymond MW, Cryer PE: Norepinephrine: Hormone and neurotransmitter in man. *Am J Physiol* 234: 252-256, 1978

- 38) Skinhoj E: The sympathetic nervous system and the regulation of cerebral blood flow in man. *Stroke* 3: 711-716, 1972
- 39) Stavrakys GW: Response of cerebral blood vessels to electric stimulation of the thalamus and hypothalamic regions. *Arch Neurol Psychiat* 35: 1002-1028, 1936
- 40) Wilkins RH: Hypothalamic dysfunction and intracranial arterial spasms. *Surg Neurol* 4: 472-480, 1975
- 41) Zervas NT, Candia M, Candia G, Kido D, Pession MS, Rosoff CB, Bacon V: Reduced incidence of cerebral ischemia following rupture of intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 11: 339-344, 1979
- 42) Zervas NT, Lavyne MH, Negoro M: Neurotransmitters and the normal and ischemic cerebral circulation. *N Engl J Med* 293: 812-816, 1975

〔別刷請求先：〒274 千葉県船橋市習志野台1-27-1, 千葉徳洲会病院脳神経外科, 吉田康成〕