

尿中 Adrenaline 及び Noradrenaline の産科学的研究

Obstetrical Studies on the Adrenaline and Noradrenaline found in the Urine

金沢大学医学部産科婦人科学教室 (主任 赤須文男教授)

助手 村上 是正 Koremasa MURAKAMI

第1章 緒 論

近年カテコラミン (以下CAと記する) の定量法に急速な進歩がみられ^{1)~6)}, 加えてラジオアイソトープの利用⁷⁾⁸⁾, 細胞化学的研究方法の進歩^{9)~12)} 或は電子顕微鏡の応用などにより^{13)~15)} CAの生体内における代謝経路並びにこれに関与する酵素系の動態や生体内の分布状態が解明され, 相次いで新知見が発表されつつあり^{16)~21)}, 今日医学領域においてこれ程基礎的臨床的研究の協調による進歩が要求されている分野はほかには少いと思われる。

尿中にCAの排泄されることは10数年前から Holtz et al²²⁾ や Euler et al²³⁾ らにより証明され, 現今ではも早や常識となつていながらもかかわらず, その生理的並びに病的状態下の分泌機転や個々の前駆物質或は代謝産物のもつ意義, 又はそれらの相互関係などについては不明な点が甚だ多い。

臨床面では副腎外科の発達と相まって Pheochromocytoma の診断²⁴⁾ の目的又は高血圧に対する検索²⁵⁾ 或はモノアミンオキシターゼ阻害剤の臨床応用^{26)~28)} などを見るに至つていながら, 未だ前途に山積する問題が多く, この面における研究は未だ黎明期にあると云わざるを得ない。特に産婦人科領域における報告は極めて少い。

他方かつての Cannon や Selye によるストレスに対する考え方も副腎の髓質や皮質のホルモン定量法並びに自律神経系の研究の発達により更に再検討が加えられつゝあるのが現況ではないと思われる。

私は前回主として婦人科領域における尿中Adrenaline (以下Aと略す) 及び Noradrenaline (以下NAと略す) 分泌の意義について, 特に性ホルモンとの相関性などについて研究報告したが²⁹⁾, 他面, 産科領域においても妊娠中毒症, 異常陣痛あるいは弛緩性出血などCAの分泌と直接間接に何らかの関連を有するのではないかとと思われる場合が甚だ多く, よつて今回これらに関連して尿中A, NAを測定しいささかみるべき知見をえたと信

ずるので以下その成績を報告する。

第2章 実験方法及び実験材料

第1節 尿中 A, NA の測定方法

尿中A及びNAの測定は Euler らの方法¹⁾ に基づいて行つたが, この方法による特異性や正確度については種々の吟味が必要であり, 詳細は著者の前報に記した²⁹⁾ のでここでは省略する。

第2節 実験材料

当科に入院し手術又はレ線照射により去勢されその後, 相当時日を経て平常状態に戻つたいわゆるストレスから解放された状態下の患者 (16例), 産科手術を受けたもの (7例), 正常妊, 産, 褥婦 (24例), その他健康看護婦などの尿を材料とした。蓄尿瓶には予め濃塩酸を少量入れておき, 蓄尿中もできるだけ冷暗所に保存してCAの分解をさけるようにつとめ, 実験は主として秋から冬にかけて行つた。

第3章 実験成績

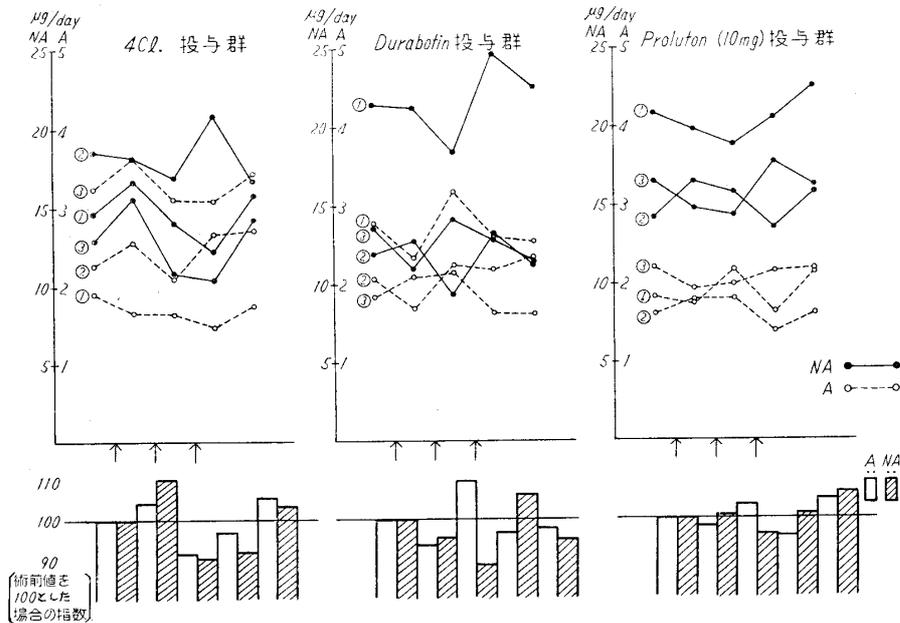
第1節 去勢婦人尿中 A, NA に及ぼす種々ホルモンの影響

私は前回 Estradiol benzoate, Estriol, 或は Testosterone propionate などの投与が去勢婦人尿中 A, NA 値に及ぼす影響について報告したが, 今回は Progesterone, Protein anabolic Steroids (Duraboline 及び 4 Chlorotestosterone acetate) などの作用について実験し次の結果を得た。

(1) Progesterone 投与の影響

去勢婦人に Progesterone (Proluton, Deutsche Schering) 1日1回10mgを連続して3日間注射し, その前後並びに投与中の A, NA の変動をみ, 第1表及び第1図の成績をえた。すなわち, 術前値を100とした場合の指数でその変動をみると, Aは3例平均で第2日に103.6で最高値を, 第3日に95.3で最低値をそれぞれ示し, NAは第3日100.9で最高値, 第2日95.8で最低値を示した。これを個々の場合についてみてほゞ明らか

第1図 種々ステロイドホルモン投与の尿中A, NAに及ぼす影響



第1表 種々ステロイドホルモン投与の尿中A, NAに及ぼす影響

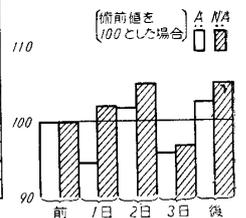
投与群	氏名	μg/24 hrs.	尿中A, NA (μg/day)				
			前	1	2	3	後
4CL 投与群	MU	A	1.90	1.67	1.64	1.48	1.74
		NA	14.70	16.65	14.10	12.21	15.62
	AI	A	2.25	2.54	2.08	2.65	2.70
		NA	18.51	18.10	16.90	20.82	16.72
	KK	A	3.23	3.61	3.10	3.08	3.42
		NA	12.90	15.51	10.84	10.43	14.20
Dur. 投与群	MO	A	2.78	2.34	3.16	2.60	2.55
		NA	21.45	21.31	18.18	24.70	22.56
	MK	A	2.06	1.69	2.24	2.18	2.32
		NA	11.96	12.70	9.35	13.23	11.28
	SK	A	1.82	2.08	2.14	1.64	1.62
		NA	13.73	11.00	14.05	12.80	11.55
Prol. 投与群	MA	A	1.82	1.74	2.16	1.87	2.14
		NA	20.82	19.80	18.96	20.65	22.50
	SK	A	1.61	1.76	1.78	1.39	1.60
		NA	14.22	16.45	15.64	13.70	15.81
	KK	A	2.21	1.92	1.98	2.14	2.15
		NA	16.45	14.82	14.24	17.69	16.30

なように一定の傾向を認めることは出来なかつたが、たゞ健康人に比し日差変動の程度が A, NA 共に比較的少かつたように思われる。

次に Progesterone の投与量を2倍(即ち Proluton

第2表及び第2図 Proluton (20mg×3回) 投与による尿中A, NA及びBBTの変動

氏名	種	尿中A, NA (μg/day)				
		前	1	2	3	後
T.K.	A	2.05	2.88	2.48	2.55	2.76
	NA	18.50	21.90	20.42	20.05	20.90
	BBT	36.7	36.9	36.9	36.7	36.8
S.K.	A	3.32	2.94	3.06	3.18	3.44
	NA	19.40	18.31	20.90	19.33	18.75
	BBT	36.4	36.7	36.7	36.9	36.9
H.Y.	A	2.36	1.82	2.51	2.24	2.45
	NA	18.05	18.88	19.72	17.05	19.20
	BBT	36.8	36.4	36.7	36.6	36.4
K.Y.	A	2.05	2.12	2.36	1.94	2.02
	NA	14.81	13.90	14.20	12.95	15.92
	BBT	36.3	36.5	36.4	36.6	36.4



1日1回20mg)とし尿中 A, NA の変動を、日々の基礎体温(BBT)と共に観察すると第2表及び第2図の如き結果をえた。すなわち連日3日間投与した4例の平均値を術前値を100としてみるとAは第1日は94.5, 第2日は101.8第3日は95.6, 術後102.5, NAは第1日は101.9, 第2日は104.9, 第3日は96.7, 術後105.1という結果を見10mg投与の場合とほぼ同様に A, NA 共に比較の変動は少く, Progesterone 増加の場合においても身体的状態は比較的平温に経過することがうかがわれた。またBBTは1例を除外し, いずれも程度は異なるが上昇の傾向を示した。

(2) 蛋白同化ステロイド投与の影響

(i) 19-nortestosterone phenylpropionate 投与の場合 anabolic Steroids として近時注目され臨床的に応用されつつある Durabolin (19-nortestosterone phen-

ylpropionate) を1日1回25mg宛隔日に3回去勢婦人に投与しその前後並びに投与中の尿中 A,NAの変動を観察した(第1表, 第1図)。これを投与前値を100とした場合, 3例平均でAは第2回投与後最高で109.7を示し, 第1回目投与後最低で93.5を示し, NAは第3回目最高106.3, 第2回目88.4で最低値を示した。その結果は著明な変動を見ることはできなかった。

(ii) 4-Chlorotestosterone acetate 投与の場合

Dulabolin と同様の Protein anabolic Steroids である 4-Chlorotestosterone acetate を1日1回10mgを連日3日間去勢婦人に投与し, その前後及び投与中の尿中 A,NA を測定しその変動を観察した(第1表, 第1図)。術前値を100としてその変動をみると3例平均でAは最高第1日目104.2, 最低第2日目91.7, NAは最高第1日目110.4, 最低第2日目90.3であり同様これも特異な変動を認めることはできなかった。要するに同じく Androgen 群であつても Anabolic Steroids は Testosterone propionate などと異り A,NA の分泌を抑制しない印象をうけた。

(3) 合成-Oxytocin 投与の尿中 A,NA に及ぼす影響

du Vigneaud^{20) 21)} らにより蛋白体ホルモンとして合成に始めて成功した Oxytocin(Syntocinon)を投与した場合の尿中 A,NA に及ぼす影響について実験し第3表の如き成績を得た。即ち尿中 A,NA の投与前値を100として正常成熟婦人に Syntocinon 5国際単位を静注した場合についてみると, 投与によりAは85.7となりほぼ正常範囲内ではあるが幾分抑制の傾向を示し, NAは明らかに増加を認めたものもあるが投与中平均104.3で著明な変動が見られなかった。

同様去勢婦人に Syntocinon を投与した場合の尿中 A,NA の増減を見ると(第3表) Aは平均91.4で非去勢群に比し抑制傾向が僅少に思われ, NAは平均106.1で一定傾向は認められなかった。

第2節 産科手術前後における尿中 A,NA の変動

(尿中 A,NA の変動面からみた婦人科手術侵襲と産科手術侵襲の比較)

婦人科領域における手術前後の尿中 A,NA の変動については前回その実験報告をしたので²⁰⁾今回産科手術時におけるそれらの事項について検索し, 尿中 A,NA 値の変動面からこれら両者の手術侵襲度を比較検討した。

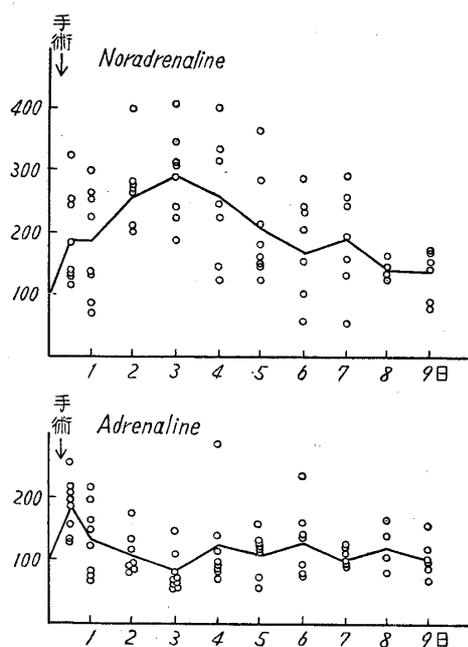
産婦人科領域における各種手術のうち広汎子宮全別除術を除けば, 腹式帝王切開術の侵襲度は切開創の大きさ, 出血量の多さ, 腹腔内の操作程度あるいは腹圧の点

第3表 Syntocinon 投与の尿中 A,NA 値に及ぼす影響

	氏名	μg/hour	投与前	投与中	投与後	投与前後平均値を100とした増減率
非去勢群	H. E.	A	0.12	0.09	0.11	-21.7
		NA	0.70	0.72	0.78	-2.7
	K. S.	A	0.09	0.10	0.08	+17.6
		NA	0.62	0.84	0.70	+27.3
	K. T.	A	0.14	0.09	0.12	-30.8
		NA	0.80	0.68	0.74	-11.7
A. T.	A	0.08	0.07	0.10	-22.2	
	NA	0.58	0.64	0.65	+4.1	
去勢群	T. M.	A	0.12	0.10	0.12	-16.7
		NA	0.78	0.69	0.76	-10.4
	M. I.	A	0.07	0.08	0.08	+6.7
		NA	0.66	0.72	0.70	+5.9
	S. K.	A	0.10	0.08	0.09	-15.8
		NA	0.72	0.81	0.60	+22.7

などからみても可成な大きいものといわねばならない。にもかかわらず術後の回復は比較的速にかつ平滑に経過することは赤須が共同研究者との結果から論及している²²⁾ように妊体にはすでに大量の副腎皮質ホルモンが充満しているためかと考えられる。同様なことは妊娠中の

第3図 婦人科手術侵襲前後の尿中 Adrenaline Noradrenaline 値の変動(術前値を100とした場合)



第4表 各種産科手術前後における尿中A, NAの変動

		Adrenaline ($\mu\text{g}/\text{hour}$)									
氏名年令	疾患名又は手術名	術前値	1	2	3	4	5	6	7	8	9
K. T. (31)	子宮外妊娠	0.11 (100)	0.14 (127.3)	0.10 (90.9)	0.09 (81.8)	0.14 (127.8)	0.11 (100)	0.11 (100)	0.08 (72.7)	0.12 (109.1)	0.10 (90.9)
M. K. (26)	子宮外妊娠	0.13 (100)	0.20 (153.8)	0.11 (84.6)	0.13 (100)	0.16 (123.1)	0.14 (107.7)		0.09 (69.2)	0.11 (84.6)	0.11 (84.6)
A. T. (24)	妊娠6ヵ月 卵巢嚢腫	0.07 (100)	0.16 (228.6)	0.15 (214.3)	0.08 (114.3)	0.12 (171.4)	0.06 (85.7)	0.10 (142.8)	0.12 (171.4)	0.09 (128.4)	0.13 (85.7)
E. K. (21)	帝王切開	0.14 (100)	0.19 (135.7)	0.11 (78.6)	0.13 (92.9)	0.18 (128.6)	0.12 (85.7)	0.17 (121.4)	0.15 (107.1)	0.10 (71.4)	0.18 (128.5)
H. H. (27)	帝王切開	0.22 (100)	0.50 (225.4)	0.08 (36.3)	0.13 (59.1)	0.33 (150.0)	0.35 (159.1)	0.20 (90.9)	0.32 (145.4)	0.18 (81.8)	0.20 (90.9)
T. S. (29)	帝王切開	0.28 (100)	0.32 (114.3)	0.47 (167.8)	0.41 (146.4)	0.15 (53.6)	0.19 (67.9)	0.37 (132.2)	0.23 (82.2)	0.23 (8.22)	0.26 (92.9)
K. K. (28)	帝王切開	0.13 (100)	0.28 (215.4)	0.22 (169.2)	0.10 (76.9)	0.12 (92.3)	0.08 (61.5)	0.09 (69.2)	0.13 (100)	0.14 (107.7)	0.09 (69.2)
		Noradrenaline ($\mu\text{g}/\text{hour}$)									
K. T. (31)	子宮外妊娠	0.62 (100)	1.20 (193.5)	1.15 (185.5)	1.41 (227.4)	0.89 (143.5)	1.18 (190.3)	0.84 (135.5)	0.59 (95.1)	0.72 (116.1)	0.70 (112.9)
M. K. (26)	子宮外妊娠	0.88 (100)	1.25 (142.0)	1.49 (169.3)	0.96 (109.1)	1.30 (147.7)	1.10 (125.0)		0.70 (79.5)	0.91 (103.4)	0.72 (81.8)
A. T. (24)	妊娠6ヵ月 卵巢嚢腫	1.32 (100)	1.90 (143.9)	2.04 (154.5)	1.73 (131.0)	1.76 (133.3)	0.84 (63.6)	0.66 (50.0)	1.07 (81.0)	0.75 (56.8)	0.85 (64.4)
E. K. (21)	帝王切開	0.81 (100)	1.56 (192.6)	0.90 (111.1)	1.72 (212.3)	1.44 (140.7)	0.84 (103.7)	1.46 (180.2)	1.02 (125.9)	0.63 (77.8)	0.58 (71.6)
H. H. (27)	帝王切開	0.70 (100)	4.05 (578.6)	1.66 (237.1)	0.98 (140.0)	1.40 (200.0)	1.74 (246.8)	1.08 (154.3)	1.40 (200.0)	0.90 (128.6)	0.76 (108.6)
T. S. (29)	帝王切開	1.41 (100)	2.70 (191.5)	1.89 (134.0)	1.71 (121.3)	1.86 (131.9)	1.96 (139.0)	2.02 (156.0)	1.99 (141.1)	1.35 (95.7)	1.74 (123.4)
K. K. (28)	帝王切開	0.74 (100)	1.18 (159.5)	1.91 (258.1)	1.36 (183.8)	1.49 (201.3)	0.57 (77.0)	1.09 (147.3)	0.72 (97.3)	0.96 (29.7)	0.90 (121.6)

虫垂切除や、卵巢嚢腫剔除などにも云い得るように思われる。かような課題についての臨床的研究は極めて少ないので、私は婦人科及び産科手術前後の尿中 A, NA を経日的に測定比較検討した。

第4表はその結果を示し、第4図は個々の手術例の術前値を100とした場合の変動を示した。これらを各日毎に平均してみると、A, NA 共、術後24時間で最高値を認め夫々 171.5, 228.8となり、婦人科手術における最高値 A : 187.4, NA : 291.7と比しいずれも低値であることを知った。その後 A, NA は速かに減少し5~7日頃から正常値に回復する。図表で明らかのように、産

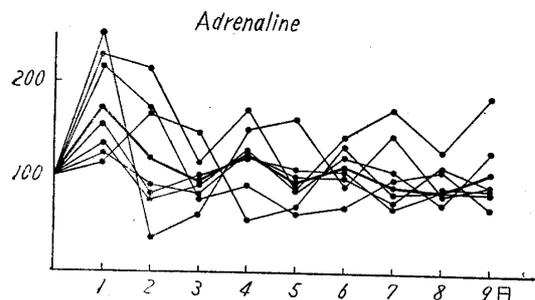
科手術後においても、その最高値は夫々の手術侵襲度の大きさに応じて可成り高値を示すことは婦人科手術の場合と殆んど変りないものと思われる。特に帝王切開術などでは、日常多い一般婦人科手術などより A, NA 共に高値を示すものもあつたが、NA値が或程度まで出血量に平行関係のあることから²⁹⁾考えれば了解し得るところであろう。又いずれの場合も特にNAの消退が速かて、婦人科手術ではNAのピークが術後3日頃にあつたのに比し(第3図参照)産科手術では術後初めの第1日目に認められ、しかもその程度が軽いという事実は両者の相違点として認めねばならないと思う。

昭和36年8月1日

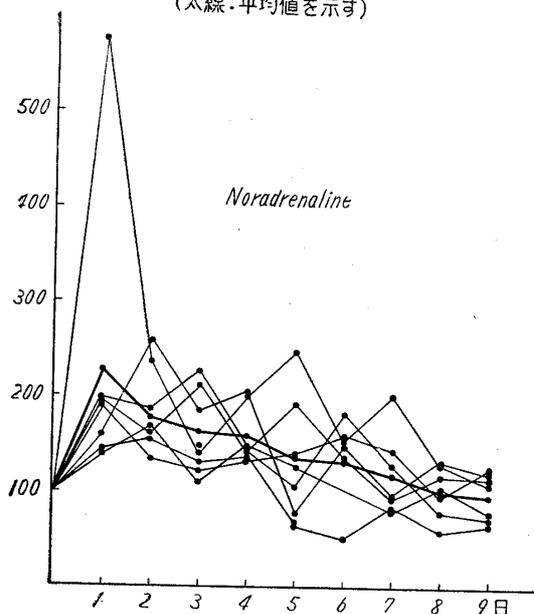
村上

1019-19

第4図 産科手術前後における尿中A, NAの変動 (術前値を100とした場合)



(太線:平均値を示す)



第3節 産科領域の各種状態下における尿中A,NAの分泌

(1) 妊娠各期における尿中A,NA値

一般に妊娠時は嘔心嘔吐などのいわゆる悪阻症状や浮腫或は血圧の上昇などを発生することが多く母体に変調を来たすことがありがちである。この様な妊娠性変化には自律神経系の不穏状態又は変調が関与することが推知される。自律神経系は中枢性に支配されるのみならず、体内局所では化学的にpHの変動や電解質濃度がかかりの影響をもち、交感神経系と副交感神経系の両者が高まっている場合、共に低調の場合、或は各臓器又は部位によつて両者の調子の程度が夫々異つた態度を示している場合などいろいろあると考えられて単調劃一的なものとはいえない。しかし早期妊娠中毒症の諸症状は迷走神経の過度興奮性を、又晩期妊娠中毒症症状については交感神経系亢進を思わせられる場合が多いことは従来諸家

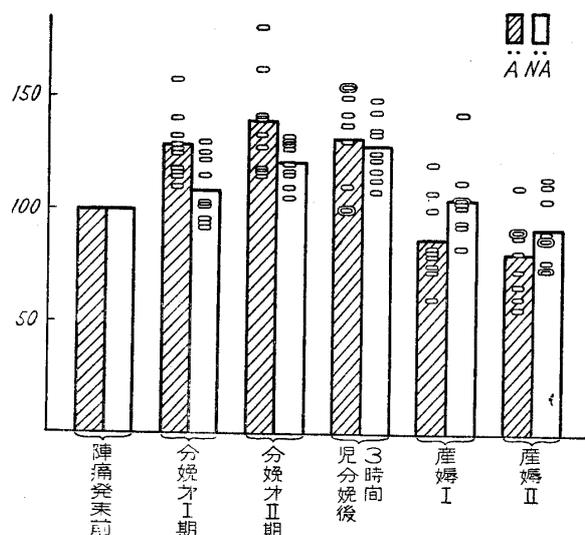
により述べられてきた³³⁾³⁴⁾ところである。この問題について尿中A,NAの変動面より原は既に報告している³⁵⁾ところであるが、私も妊婦尿中A,NAを測定し、妊娠全期について追究し第5表の結果を得た。即ちほぼ正常妊娠と思われる11例をみるとA:1.68 μ g/day~5.28 μ g/day, 平均2.85 μ g/day, NA:14.25 μ g/day~31.68 μ g/day, 平均18.51 μ g/dayで過半例においてはA,NA両者共正常範囲内の値を示しているが妊娠月数が進むにつれて共に幾分増加の傾向を思わせた。早期妊娠中毒症の

第5表 妊婦尿中A, NA値

*印:中毒症患者

氏名	年齢	妊娠月数	A μ g/day	NA μ g/day
M. S.	28	II *	1.82	14.50
Y. T.	25	II	1.92	12.30
Y. Y.	33	III	2.30	14.28
T. A.	24	III *	2.60	13.45
K. K.	31	IV	2.52	18.85
S. K.	23	IV	2.81	17.22
K. T.	31	V	2.24	15.72
A. T.	24	VI	1.68	31.68
E. K.	21	VIII	3.36	19.44
T. E.	25	VIII *	2.81	20.38
Y. S.	28	IX *	3.68	27.74
K. K.	28	X	3.12	17.67
H. Y.	26	X	2.64	16.80
H. H.	27	X	5.28	16.80
H. K.	22	X	3.60	20.64

第5図 正常分娩前後における尿中A, NA値の変動 (陣痛発来前を100とした場合)



第6表 正常分娩前後における尿中A, NA値の変動

氏名 年令	経産 回数	分娩 所要時間	出血量 (gr.)	陣痛発来 の調子と 強弱	児の体 重 (gr.)	μg/ hour	陣痛 発来前	分 第1期	分 第2期	分 第3期	産褥 I	産褥 II	陣痛発来前 を100とし た場合の最 高値
H. K. 22	0	17.29'	260	不調 やや微弱	2880	A	0.14	0.22	0.18	0.20	0.17	0.12	157.1
						NA	0.95	0.98	1.05	1.12	0.88	0.85	117.9
M. S. 27	1	8.20'	210	順 普通	3120	A	0.12	0.16	0.17	0.18	0.13	0.11	150.0
						NA	0.71	0.66	0.86	0.81	0.74	0.79	121.1
H. Y. 25	0	23.00'	100	順 普通	2740	A	0.11	0.13	0.13	0.17	0.09	0.08	154.5
						NA	0.70	0.64	0.89	0.94	0.73	0.80	134.3
K. M. 23	0	14.10'	160	不調 やや微弱	2940	A	0.16	0.20	0.25	0.22	0.12	0.09	162.5
						NA	1.14	1.48	1.20	1.63	1.28	0.88	142.9
M. T. 22	1	7.12'	280	順 普通	3450	A	0.19	0.21	0.22	0.19	0.14	0.13	115.8
						NA	0.80	0.93	1.06	1.19	0.75	0.59	148.8
T. T. 29	0	2.25'	240	順 普通	2880	A	0.15	0.19	0.20	0.15	0.09	0.09	133.3
						NA	0.86	1.05	1.00	1.18	0.89	0.75	137.2
H. K. 40	3	15.43'	111	不調 やや微弱	2450	A	0.11	0.14	0.20	0.17	0.11	0.09	181.8
						NA	0.67	0.69	0.79	0.84	0.96	0.70	143.3
H. E. 24	0	9.17'	150	順 普通	2580	A	0.10	0.14	0.14	0.11	0.08	0.11	140.0
						NA	0.77	0.74	0.98	0.95	0.79	0.68	127.3
S. T. 28	2	6.40'	80	順 普通	3220	A	0.12	0.14	0.14	0.16	0.10	0.11	133.3
						NA	1.06	1.32	1.39	1.15	0.88	0.79	131.1

2例では正常なものとは著変は認め難く、晩期妊娠中毒症の2例ではA, NA共に明らかな増加傾向をうかがわせた。

(2) 正常分娩前後の尿中A, NAの推移

分娩は生理的現象ではあるが大きなストレスであることは否めない。即ち精神的負担、疼痛、子宮の収縮、腹圧、努責、更に出血などすべて生体に対するストレスとみなし得る。私はほゞ正常分娩と認め得る種々の型の分娩について、陣痛発来前より逐次経過を追って産褥期に至るまで尿中A, NAを測定し単位時間当りのA, NA分泌量の変動を追究し、第6表第5図に示す様な結果を得た。即ちAは分娩全経過中緩やかなピークを示すのに対しNAはやゝ遅れて児分娩後3時間にピークを示すことを知った。このさい、Aについてはそのピークの部位は個々の場合でかなり別々に分散しており、A, NAの上昇度は分娩時の母児の状態や陣痛の強弱、或は出血量とは必ずしも関連性があるようには思われず、今のところ例数も多くないので断定はし兼ねるが、むしろ陣痛発来の調子と何らかの関連があるように思われ、微弱陣痛や調子よく陣痛が発来して分娩の進行しない場合A値が幾分高いように思われ、しかも比較的早期にそのピークが現われるような印象をうけた。

第4章 考案並びに結論

尿中のAとNAとの測定に際してはこれら以外のCA代謝産物が常に問題とされるところであるが、このことについては著者の前報でも吟味したので省略することとする。

私は前回、臨床実験でアンドロゲン或はエストロゲンがA, NAの尿中排泄値の面からみて自律神経系と密接な関係を有することを知ったが、今回更に、黄体ホルモン投与の影響を観察し上述の結果を得た。ProgesteroneはEstradiol benzoateと構造上類似した点が多いにもかかわらず、生体に対しては子宮内膜に分泌期像を呈せしめ、基礎体温の上昇を招き、実験的には組織呼吸の面でもEstrogenと対称的である³⁶⁾。前述の如くProgesterone 10mg或は20mgを1日1回3日連続投与した場合尿中A, NAには著変は見られなかつたが、経日変動差が比較的少い様に思われたことは同時に自律神経の中樞が幾分抑制されていたとも解することができよう。

男性ホルモンが蛋白同化作用を示す事は赤須³⁷⁾その他により³⁸⁾³⁹⁾臨牀的にも証明されているところであるが、多量に使用した場合、特に未熟児などにおいてその男性作用の発現に対する懸念も簡単に否定することはできない。今日、性作用が少く蛋白同化作用の強いものとして

臨床的に期待されている Durabolin, 4-Chlorotestosterone acetate あるいは Androstanolone などのいわゆる蛋白同化ステロイドが全然性作用を有しないとはいわれないことが教室の鶴海ら⁴⁰⁾の研究で知られているが、蛋白同化ステロイドの投与が尿中 A,NA に対し殆んど影響を与えなかつたことはエストロゲンやアンドロゲンのような尿中 A,NA 分泌に対する大きな影響力を有しないことを示すものであろう。

次に, Adrenaline はほとんど副腎髄質から分泌されると思われていたが、体内の他の種々の部位も夫々生合成にあずかっているだろうという考えが高まってきたため、クローム親和性細胞のみならず体内CA代謝に関与する諸酵素の分布なども再検討される必要性を生じてきた感がある。今日このような分布状態や代謝の問題はかなり明らかにされてきたが、AとNAが同時に分泌されるものか全々別個の態度で分泌されるものか、また中枢のどこかにAやNAの分泌を調節する部位があるのかどうかなどについても十分な説明はえられていない。しかし Brüche (1952) らは猫の視床下部に電気的刺激を与え副腎髄質のA量が数倍に増量することを認め、Folkow & Euler (1954) らもこれを承認している⁴¹⁾ という事は少くとも間脳のどこかに A,NA の分泌を支配する部位の存在を思わせる。

一方、性ホルモン分泌の中枢性機序についても次第に明らかにされ⁴²⁾、その最も高位の中枢は間脳とされているが、おそらく極めて近接した部位に分泌調節の中枢が存在すると思われる性ホルモンとCAとの相関性についての報告は極めて少い。この点臨床的には前述のような結果を得たのであるが、これら両者が中枢を介して相互に関与していることも考えられるし、直接組織内代謝に影響し合うことも考えられるがその裏づけは今後の基礎的研究にまつところが大きい。倉智⁴³⁾は交尾によつてのみ排卵を起すとされている家兎の成熟メスに一定の電気的刺激を視床下部交感帯に属する諸核に与えると交尾せしめた場合と同様の効果が性器に現われることを報じている。しかも排卵に導びく刺激量は前葉ホルモン分泌系の態勢による内的条件、いいかえれば発情と密接な関係があり、また交感帯刺激による排卵は活動性黄体により抑制されることが知られている。又 Tsutsulopulos⁴⁴⁾は腸管に及ぼす影響より、Efkemann は瞳孔に及ぼす影響から黄体ホルモンが夫々副交感刺激作用のあることを認め、しかもこれが自律神経中枢に作用する結果であることを証明し⁴⁵⁾、更に卵胞ホルモンには交感神経刺激

作用のあることをのべ、これは上記交感帯を刺戟し排卵に好都合の場をつくらせることを述べている⁴⁶⁾。倉智・武田⁴⁷⁾もまた胃及び子宮の運動について研究し性ホルモンが自律中枢の場に対し大きな影響を与えることを明らかにし、倉智・杉田⁴⁸⁾は同様に発情期又は卵胞ホルモン投与は交感系場の優位、妊娠時は副交感系優位であることを自律中枢の脳波より証明している。これらの実験の結果より黒津らは⁴⁹⁾視床下部には特に性中枢といったものはなく、それは交感帯という語でおきかえればよいとしている。片倉⁵⁰⁾も子宮發育不全や卵巣機能不全患者に Vagotonie を多く認め、これに高単位の卵胞ホルモンを注射して効果のあつた患者の多くが Sympathikotonie に移行し同時に血液像に好中球の増加と核の左方移動を見たを報じている。けれども赤須らは^{51)~53)}アレルギー性疾患に副腎皮質ホルモン剤が有効なことやアセチルコリンによりアレルギー性疾患の発現がみられることに着眼し、産婦人科領域において案外性ホルモンのアンバランスから自律神経緊張状態(特に副交感神経優位)を示す疾患の多いことを指摘すると共に、この性ホルモン不均衡の発現機序についてモルモットを用いて実験的にアナフィラキシー発作を誘発せしめその生物学的、生化学的検索の結果はアセチルコリン投与の場合と甚だ近似した所見を呈することを認め、更に発作誘発前に諸種の性ホルモン投与を行つた結果明らかにエストロゲンが発作誘発を促進し黄体ホルモン或は男性ホルモンの投与はこれを阻止あるいは軽減せしめることを認めている。アナフィラキシー発作とアセチルコリンとの関連性についてはすでに中村(1956)も述べているところであるが、赤須らは更に摘出腸管で Schultz-Dale の実験を Magnus 法によつて行い灌流液に諸種ホルモンを添加した場合について検討した結果、エストロゲンが副交感神経優位を招来し、黄体ホルモン或は男性ホルモンが交感神経優位を招来することを認め、我が領域におけるアレルギー性疾患がエストロゲンがアンドロゲンあるいは黄体ホルモンとのバランスの上で優位にあることから発生するものとなし、松田⁵⁴⁾も月経周期の卵胞期に副交感神経優位にあり、黄体期に交感神経優位のあることを認めている。これらは一見相反する結果の如くみられるが、生体では常に中枢と末梢が動的バランスを保っている事や、中枢を介入させて時間的ズレなどを考慮すれば必ずしも矛盾しえないものと考えられる。また九嶋⁵⁵⁾らはいわゆる自律神経性諸疾患に対する諸種ホルモンの対中枢作用についての種々の方角より検索し、これらの疾患に対するホ

ルモンの作用機転は自律神経中枢の変調にもとづくものと解している。

Oxytocin の生理作用には平滑筋特に子宮筋収縮作用や射乳作用の他精子移送にも関与していることが知られており、しかも Oxytocin は末梢性刺激の神経性上達により分泌され、これが体液性に末梢に達して作用するものと考えられる。私の実験結果から考えればこのさいおそらく副交感神経が介在しているものと思わざるを得ない。去勢婦人において Syntocinon 投与が尿中 A 分泌に及ぼす影響が正熟婦人の場合に比して比較的軽度であったことは、これら両者の間に性ホルモンが何らかのかたちで介在しているためと解さねばならない。

さて、婦人科手術と産科手術における尿中 A, NA の分泌については上記の如き相違を見出したのであるが、これは主として妊婦と非妊婦における内分泌環境の相違に基づくものと解さざるを得ない。即ち、妊娠中は Estrogen や Progesterone の他副腎皮質ホルモンなどが体内に充満しているためと考えられる。しかもこれらのホルモンが胎盤より多量に分泌されていることが非妊婦の場合との大きな相違点である。赤須⁵⁹⁾らは産科と婦人科手術を尿中 Chemocorticoids 値について手術前と手術後について比較し妊婦においては明らかにその増量が低調であることを認め、これは妊娠時すでに充分の Corticosteroids を体内に保有しているからとしている。又血糖値の面からも同様の事を比較研究しその変動は婦人科開腹術では術後 3 時間から血糖は上昇し 6~12 時間で最高、24 時間頃で復元するのに反し、産科手術では血糖変動は殆んど見られなかつたと云い、更に血清中 AsA や Cholesterol, 更に N-balance などからも同様に産科手術では変動が少いと述べている。これらの事実や A, NA の分泌が産科手術時に低調である事は妊娠による一連の傾向とみなされる。

妊娠によつて起る母体の変化は極めて多種多様であるがその主要原因は胎盤より分泌される種々のホルモンに負うところが大きい。一般に尿中排泄 Pregnanediol, Estrone, Pregnenolone は妊娠月数が進むと共に増量し、17-KS も末期に向つて徐々にではあるが増加を示す一方 Gonadotrophin は妊娠 2 カ月末に極値に達しその後比較的速かに下降することが知られている。妊娠中における自律神経機能の変動についても中野⁵⁷⁾らにより報告されており、私の実験において尿中分泌 A, NA 値からみて妊娠月数の進むにつれ Vagotonie より漸次 Sympathikotonie の傾向を示すことが推察されたが、この

事実も前述のように妊娠による性ホルモンの変動が視床下部にも作用して自律神経系の変調を来たすことも一因であろうと思われる。

早期妊娠中毒症では肝臓を中心とした代謝面、特に含水炭素の代謝障害による糖質の欠乏とアセトン体の増加、更に脂質代謝不全によるケトン体の増加、これらの結果起るアチドージスなどが重視され、晚期妊娠中毒症では中毒症胎盤の機能障害に起因する Mineralcorticoids と Glucocorticoids のアンバランスなどが問題視されているが⁵⁸⁾ (赤須・小西)、このようなことが、妊娠後期特に晚期妊娠中毒症において尿中 A, NA 値が高いことに何らかの影響を及ぼしているのか否かについては今後の検討にまきたい。

分娩は生理的現象とはいえ大きなストレスと見なされることは前にも述べたところであるが、分娩時における生体内の変動を内分泌や血液の面より追究した報告もみられるが必ずしも多いとはいえない。赤須、小西、松下⁵⁹⁾、谷山⁶⁰⁾らは尿中排泄 17-KS から、赤須は尿中排泄 Chemocorticoids (総 17-OHCS 及び遊離 Chemo.) から、小野⁶¹⁾は流血中好酸球数、白血球総数並びに好中球数及びリンパ球実数などから、松下⁵⁹⁾、谷山⁶⁰⁾も好酸球から分娩現象をとりあげている。彼らの研究によると 17-KS は分娩当日に、尿中 Chemo. 値は産褥第 1 日に、血液像では胎盤娩出後 3 時間に夫々ピークを示し、いずれも開腹術のように激変を示さないのが特徴であると報じている。私の実験では尿中 A は分娩第 II 期に、NA は第 III 期に夫々ピークをみるものが最も多く、その上昇率はいずれも開腹手術例に比して明らかに低かつた。分娩経過中の尿中 A, NA 分泌の推移からみると陣痛発来の不調な場合に A の分泌程度が多少著しいように思われたことは A 分泌がおそらく反対に Oxytocin 分泌に対し抑制的に働いていたと解してもよいのではなかろうか。もしそうであるとすれば陣痛微弱や遷延分娩などでは可成り精神的因子が作用しその感情的ストレスが A 分泌を誘い、これが Oxytocin 分泌抑制に働くことも考えられる。授乳期婦人に計画的に感情的ストレスを加える事により授乳現象を抑制し得ること (Newton & Newton⁶²⁾) や、Adrenaline 注射で同様の効果をきたさしめ得ること (Ely & Petersen⁶³⁾) などとその意味するところは類似のものがあると云える。M. Telko¹⁴⁾ は NA 投与が陣痛発来に好都合の場を与えることを報じているが、私の実験では Syntocinon 投与で尿中 NA に著変なく、NA の分娩機転における役割は把握し得なかつた

のでこれらの問題を今後の課題としてゆきたいと思つて
いる。

以上の実験より次の如き結論が得られた。(1)黄体ホルモンの投与は尿中 A,NA の分泌に対し軽度の抑制傾向を示すが、蛋白同化ステロイドはこのような影響力を示さない。(2)合成 Oxytocin の投与により尿中 A 分泌は低減する傾向が認められた。(3)産科手術においては婦人科手術におけると同様手術後尿中 A,NA は増加するがそのピークは共に婦人科手術に比し早期にみられ、しかも上昇率は軽度でその消退も比較的速かである。

(4)妊娠尿中 A,NA 分泌は妊娠月数が進むにつれ次第に上昇する傾向があり、明らかに晩期妊娠中毒症においては特に著しい。(5)分娩経過中の尿中 A,NA の推移をみると尿中 A は分娩第Ⅱ期に、NA は児分娩後 3 時間中にそれぞれピークを示すものが多く、陣痛発来不調のものに A 分泌亢進の傾向があるように思われた。

稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師赤須教授に心から感謝致します。

主要参考文献

- 1) Euler, U.S. von and I. Floding: Acta Physiol. Scand., 33: Suppl. 118: 45, 1955. — 2) Weil-Malherbe, H., and A.D. Bone: Biochem. J., 67: 65, 1957. — 3) Kirshner, N. and McC. Goodall: J. Biol. Chem., 226: 207, 1957. — 4) Goodall, McC. et al.: J. Clin. Invest., 38: 707, 1959. — 5) Burn, G.P.: Brit. Med. J., 17: 1152, 1956. — 6) 今泉礼治: 最近医学, 15: 2278, 1960. — 7) Gurin, S. and A.M. Delluva: J. Biol. Chem., 170: 545, 1947. — 8) Schayer, R.W., R.L. Smiley and J. Kennedy: J. Biol. Chem., 202: 425, 1953. — 9) Eränko, O.: Endocrinol., 57: 363, 1955. — 10) Carlsson, A. et al.: Science., 127: 471, 1958. — 11) Hillarp, N.A. and B. Höckfelt: Endocrinol., 55: 255, 1954. — 12) Hillarp, N.A. and B. Höckfelt: J. hist. Cytochem., 3: 1, 1955. — 13) Lever, J.D.: Endocrinol., 75: 621, 1955. — 14) Wetzstein, R.: Z. Zellforsch., 46: 517, 1957. — 15) 藤田尚男: 最新医学, 15: 2315, 1960. — 16) Axelrod, J.: Physiol. Rev., 39: 751, 1959. — 17) Shaw, K.N.F., A. Mc. Millan and M.D. Armstrong: J. Biol. Chem., 226: 255, 1957. — 18) Weil-Malherbe, H., J. Axelrod and R. Tomchick: Science., 129: 1226, 1959. — 19) Whitley, L.G., H. Weil-Malherbe and J. Axelrod: Fed. Proc., 19: 295, 1960. — 20) Blaschko, H.: Brit. med. Bull., 113: 162, 1957. — 21) 吉田博: 化学の領域, 12:

- 759, 1958. — 22) Holtz, P., K. Credner and G. Kromberg: Arch. Exp. Path. u. Pharm., 204: 228, 1947. — 23) Euler, U.S. von and S. Hellner: Acta Physiol. Scand., 22: 161, 1951. — 24) Euler, U.S. von and I. Floding: Scand. J. Clin. a. Lab. Invest., 8: 288, 1956. — 25) Euler, U.S. von: Acta med Scand., 154: Suppl. 312: 78, 1956. — 26) Euler, U.S. von: Circulation., 15: 1, 1957. — 27) 田坂定考他: 最新医学, 15: 554, 1960. — 28) 佐野勇, 谷口和寛: 日本臨床, 17: 1801, 1959. — 29) 村上是正: 日産婦誌, 12: 1675, 1960. — 30) Pierce, J.G. and V. du Vigneaud: J. Biol. Chem., 199: 929, 1952. — 31) Nicherson, K. et al.: Am. J. Obst. Gynec., 67: 1028, 1954. — 32) 赤須文男: 副腎皮質と胎盤, 1955, 医学書院版. — 33) 中山栄之助: 産婦人科全書18/2 (引用). — 34) 冲中重雄: 生理学講座, 10: Ⅱ, 1, 2, (引用). — 35) 原達弥: 産婦の世界, 11: 1583, 1959. — 36) 田中勤也: 日産婦誌, 12: 1773, 1960. — 37) 赤須文男: 第12回日産婦総会シンポジウム. — 38) Saunders, F.J. and V.A. Drill: Endocrinol., 58: 567, 1956. — 39) Overbeck, G.A. and J. de Visser: Acta Endocrinol., 24: 209, 1957. — 40) 鷺海正平: 日産婦誌, 13: 7号, 683, 1961. — 41) Euler, U.S. von: Noradrenaline: Charles C Thomas Publisher., 1956 (引用). — 42) 小林隆: 日産婦誌, 8: 475, 1956. — 43) 倉智敬一: 阪大医誌, 1: 1—2—3号, 12—23—79 p, 1949. — 44) Tsutsulopulos, G: (45) より引用. — 45) Effkemann, G. u. H. Strüver: Zbl. f. Gynäk., 63: 1248, 1939. — 46) Effkemann, G.: Arch. f. Gynäk., 169: 307, 1939. — 47) 倉智敬一, 武田睦男: 阪大医誌, 2: 11p, 117p, 1950. — 48) 倉智敬一, 杉田長久: 第2回日本脳学会, 1953. — 49) 黒津敏行: ホと臨, 1: 290, 1953. — 50) 片倉純: 東北医会誌, 24: 222, 1939. — 51) 赤須文男: 日内分泌誌, 34: 606, 1958. — 52) 赤須文男: 内科, 5: 669, 1960. — 53) 赤須文男他: アレルギー, 6: 46, 1957. — 54) 松田正二: 第11回日産婦総会, 宿題報告. — 55) 九嶋勝司: 第12回日産婦総会, シンポジウム. — 56) 赤須文男: 産婦の世界, 6: 504, 1954. — 57) 中野実: 日産婦誌, 7: 1515, 1955. — 58) 赤須文男, 小西行男: 産と婦, 22: 290, 1955. — 59) 松下享: 日産婦誌, 5: 1191, 1953. — 60) 谷山宗一: 臨婦産, 9: 553, 1955. — 61) 小野修二: 臨婦産, 8: 175, 1954. — 62) Newton, M. and N.R. Newton: J. Pediatr., 33: 698, 1948. — 63) Ely, F. and Petersen, W.E.: J. Dairy. Sci., 24: 211, 1941. — 64) Telko, M. von: Zbl. f. Gynäk., 82: 817, 1960.

(No. 1401 昭36・5・12受付)