

# 気管支喘息患者のカテコラミン分泌能 — 重症度と副腎皮質ホルモン投与の影響について

メタデータ	言語: ja 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 谷口, 正実 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/900">http://hdl.handle.net/10271/900</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 47号	学位授与年月日	昭和62年 3月26日
氏名	谷口正実		
論文題目	気管支喘息患者のカテコラミン分泌能 —重症度と副腎皮質ホルモン投与の影響について—		

医学博士 谷口正実

論文題目

気管支喘息患者のカテコラミン分泌能

—重症度と副腎皮質ホルモン投与の影響について—

論文の内容の要旨

はじめに

気管支喘息の主たる病態として気道過敏性が挙げられ、その要因として交感神経機能異常は古くから想定されているものの一つである。近年までその異常は $\beta$ アドレナリン作用に対する障害、特に $\beta$ 受容体機能を中心に研究がなされてきているが、ヒト気道平滑筋における $\beta$ 受容体機能低下によって気道の反応性が実際に亢進したという結果までは得られていないのが現況であろう。またヒト気道平滑筋において、交感神経線維の直接の分布が認められていないことや、 $\beta$ 受容体が気管支肺組織に豊富に存在する事実は、交感神経機能を全体としてとらえて考えた場合、 $\beta$ 受容体を刺激、調節する側である血中のカテコラミンの重要性を示すものといえる。しかしながら、血中カテコラミンを指標とした気管支喘息症例のカテコラミン分泌能を評価した研究は皆無に近いため、今回はインスリン低血糖負荷を用い、本症でのカテコラミン分泌能を重症度との関連、および副腎皮質ホルモン投与の影響を中心に検討を加えたので報告する。

対 象

気管支喘息患者 24 例（軽症 7、中等症 9、重症 8：日本アレルギー学会重症度分類）、健常人 8 例、副腎皮質ホルモン（以下ステロイド）長期投与中の非喘息患者 4 例

方 法

喘息発作寛解状態が 10 日以上続いている日の早朝空腹時に、インスリン 0.1 U/kg を静注。前、30、45、60 分後に還元型グルタチオン、EGTA を含む試験管に採血し、ただちに冷凍遠沈。-20℃にて血漿保存し、ラット肝 COMT を用いた酵素アイソトープ法（single isotope method）により、アドレナリン（Ad）ノルアドレナリン（NA）ドパミン（DA）の 3 者を測定。なお有意負荷の条件として、血糖の前値が 110 以下で 30 分値が 45 mg/dℓ 以下の症例に限った。

結 果

血糖値は平均 80~90 mg/dℓ から 30 分後は 30 mg/dℓ 前後に低下し、各群の差異はなかった。また Ad、NA とも負荷前値において各群差異なく、反応のピークは 45 分値でえられた。DA の増加は前値の 2 倍以内にとどまり、各群の差異はなかった。

- (1) 重症度との関連：Ad はピーク値において健常人と軽症例で差異はないものの、(2000 pg/ml 以上)、中等症 (1,000~2,000 pg/ml)、重症 (1,000 pg/ml 以下) と有意の低下を認めた。NA は重症化するにつれ低下傾向を示すものの、明確な差異はなかった。しかし、中等症、重症例にはステロイド依存例が多く含まれることや、中等症のステロイド非依存例では、健常人と同等の Ad の反応を示したことから、ステロイド投与の影響を(2)で検討した。
- (2) ステロイド投与の影響：健常人とステロイド非投与喘息の Ad の反応は差異をみとめず（軽症、中等症にかかわらず）、ステロイド投与喘息例は Ad のピーク値が、1,000 pg/ml に達せず、ステロイド連用非喘息疾患例でも同様の低下傾向を示した。
- (3) 急激に大発作をきたす症例の Ad 分泌能：特に誘因なくして急激に大発作をきたす 5 例すべてステロイド依存で Ad のピーク値の著明低下 (456~917 pg/ml) を認めた。

考 察

今回の低血糖負荷における結果から、気管支喘息の重症化とともに Ad の低下が認められるものの、これらは喘息患者が一次的に有したのではなく、ステロイド連用による影響が大きいと考えられた。ステロ

イド連用により Ad の低下がおこることは、内因性ステロイド過剰症のクッシング症候群で Ad の分泌が保たれることを著者は確認していることから、内因性のステロイド分泌低下による可能性が推察される。この機序として副腎髄質における NA から Ad への変換酵素であるコーチゾール依存の PNMT 活性の低下がまず考えられるが、CRF や ACTH にも直接 Ad を分泌促進するとの報告もあり、それらの低下による機序も関与している可能性もある。一方、気管支喘息の病態への影響も充分あると考えられる。それは、生理的変動域や発作時の Ad 濃度 (50~250 pg/ml) で、喘息発作防御効果が、肺機能上認められることを著者は証明しており、速効性のある Ad の低下により喘息発作の急激化、難治化につながると考えられる。結果(3)はそれを支持する成績と思われる。

従来、ステロイド依存喘息に急激な発作による死亡が多いものの、その原因は明らかでなかったが、今回の結果は Ad の分泌不全、つまり副腎髄質不全が関与している可能性を初めて示したものと見える。

### 論文審査の結果の要旨

気管支喘息の主要な病態として気道過敏性が考えられており、 $\beta$  受容体機能を中心に研究がなされてきたが、ヒト気道平滑筋において  $\beta$  受容体機能低下による気道反応性の亢進は確認されていない。ヒト気道平滑筋で交感神経線維の分布がみられないことや、気管支肺組織に  $\beta$  受容体が豊富に存在することは、むしろその  $\beta$  受容体を刺激調節する血中カテコラミンの重要性を示すものである。しかしながら血中カテコラミンを指標として、気管支喘息の重症度とカテコラミン分泌能を評価した報告は少なく、またその評価も充分明らかにされていない。

本研究は、インシュリン低血糖負荷刺激を用いカテコラミンの分泌能と気管支喘息の重症度との関連ならびに副腎皮質ホルモン投与の影響を中心に検討を加えた。気管支喘息患者のカテコラミン、特にアドレナリン分泌能は重症例で軽症例に比し低下を認めた。重症例ではステロイドを連用していることが多いのでカテコラミンの分泌能に及ぼすステロイド投与の影響について検討した結果、血漿アドレナリン値の 45 分後のピーク値での比較では、ステロイド非投与喘息群は健常群との間に有意差を認めなかったが、ステロイド投与コルチゾール無反応喘息群では前二者に比し有意の低下を認めた。しかし、このようなアドレナリンの分泌抑制は喘息発作が比較的重症でもステロイド非投与喘息群では見られなかった。

これらの結果から気管支喘息発作の重症化そのものにアドレナリン分泌低下が関与している可能性は少なく、むしろステロイド連用自体による影響、もしくは、その連用による二次性の副腎皮質機能低下がアドレナリン分泌の低下をきたし、そのための発作防御能の低下が発作死に関与している可能性を示唆している。

本論文は副腎髄質不全(アドレナリン分泌低下)が気管支喘息発作の重症化急激化または発作死の要因として関与している可能性を示唆し、喘息の治療薬であるステロイドの継続投与により、逆に病態の悪化、ステロイドからの離脱困難にもつながる可能性を示しており、新しく啓蒙すべき事実を示した点は高く評価されるべきものと思われた。

この研究に対して審査委員から次のような質疑がなされた。

1. 気管支喘息の重症度分類について
2. 健常対照群 8 名の内容と選らび方について
3. インシュリン低血糖負荷刺激の副作用について
4. 本研究に対する患者の同意書について
5. 酵素アイトープ法による血中カテコラミン測定法の利点について
6. ステロイド投与量・投与期間とインシュリン低血糖負荷による血漿アドレナリン値との関係について
7. ノルアドレナリンとアドレナリンの分泌部位について
8. ステロイド連用患者の副腎髄質の病理学的変化について
9. 副腎皮質機能低下と副腎髄質機能低下との関連性について

これらの質問に対し申請者はおおむね適切な回答を行った。

以上審査の結果、本審査委員会は、本論文が学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 山崎 昇  
副査 教授 吉村 敬三 副査 教授 中島 光好

副査 助教授 金 井 弘 一      副査 助教授 森 田 豊 彦