

Catecholamine Dynamics and Dopamine Receptor Function in Four Cases of Periodic ACTH-ADH Discharge Syndrome

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8230

小児期におけるドーパミンの役割と動態

II. 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症におけるカテコールアミンの動態ならびにドーパミン受容体機能の検討

金沢大学医学部小児科学講座 (主任: 谷口 昂教授)

五十嵐 登

(平成2年11月1日受付)

周期性副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotropin, ACTH)-抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone, ADH) 分泌過剰症 4 例においてカテコールアミン (catecholamine, CA) の動態及びドーパミン (dopamine, DA) 受容体機能を検討した。発作時には血液・尿中のノルエピネフリン (norepinephrine, NE)・エピネフリン (epinephrine, E) 及び中枢 NE 系を反映する 3-メトキシ-4ヒドロキシ・フェニルグリコール (3-methoxyhydroxy phenylglycol, MHPG) の髄液レベルならびに尿中排泄は発作間歇期に比較して有意に増加していた。一方血中 DA, 尿中 DA/NE 比, 及び中枢 DA 系に由来するホモバニル酸 (homovanillic acid, HVA) の髄液レベルならびにジヒドロキシフェニル酢酸 (dihydroxyphenyl acetic acid, DOPAC) の尿中排泄は発作時有意に減少した。一例において中枢 α_2 受容体作動薬のクロニジンを発作時に投与したところ血中 NE・E の低下に伴い血圧は正常化し, またクロメニジン離脱下において発作が誘発された。本症患児に DA 受容体拮抗剤であるメトクロプラミド負荷を発作時・間歇期に施行したところ, DA により抑制的制御を受ける NE・E・プロラクチンの分泌反応は発作時過大傾向を示した。また本症患児末梢リンパ球の DA 受容体の結合容量はコントロール群の 1/2~1/3 に低下していた。以上より中枢 NE 系の活動性の亢進が本症の発作時の病態に深く関わること, 更に DA 受容体機能を含めた抑制系としての内因性 DA 系の作動不全が発作時にみられる中枢・末梢交感神経系の活動性亢進に関与する可能性が示唆された。

Key words ドーパミン, ドーパミン受容体, カテコールアミン, 副腎皮質刺激ホルモン, 抗利尿ホルモン

Sato ら¹⁾は傾眠傾向, 低ナトリウム血症を伴う頑固な嘔吐, 高血圧発作を周期的に反復し, 発作時に副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotropin, ACTH), 抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone, ADH), コルチゾール, 尿中 17-ヒドロキシコルチコステロイド (17-hydroxycorticosteroid, 17-OHCS) の過剰分泌を認めるが発作間歇期にはこれら異常検査所見が全く正常化する症例を周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症として報告した。本症の病因は未だ十分には解明されていないが, 中枢, 末梢におけるカテコールアミン (catecholamine, CA) 代謝の周期的異常が本症の本態

と密接に関連すると想定されている²⁾。今回本症 4 例につき CA 代謝の動態を検討するとともに CA 代謝抑制系としてのドーパミン (dopamine, DA) 系の作動不全という立場より本症の病態を解析した。

対象および方法

I. 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症における CA の動態ならびに DA 受容体機能に関する検討

1. 対象

表 1 に症例の臨床像, 発作時の検査所見を示した。いずれも傾眠傾向もしくは鬱状態及び高血圧を伴う頑

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropin; ADH, antidiuretic hormone, ALD, aldosterone; CA, catecholamine; CTZ, chemoreceptor trigger zone; DA, dopamine; DBH, dopamine β -hydroxylase; DOPAC, dihydroxyphenyl acetic acid; E, epinephrine;

固な嘔吐発作を長期にわたり周期的に反復した。発作時尿量は著減し、発作の収束とともに急激に増加した。図1に典型例として症例1の経過を呈示した。症例1は上記症状に加え発作時に顔面紅潮、発汗を認めることもあった。症例2は発作時上腹部痛と著しい唾液分泌亢進、及び唾液腺由来の高アミラーゼ血症を伴っていた。症例3は10歳時に本症と診断され、13歳で思春期の発来とともに一旦発作は自然消滅した。しかし18歳時に再発した。症例4は思春期女兒例は発作終了後に月経が発来し、発作と性周期の一致することが特徴的であった。発作時一般検査所見上共通して末梢白血球数は $10,000\sim 20,000/\text{mm}^3$ と増多し、血液像にて好酸球は見られず。また低ナトリウム血症($<135\text{mEq/l}$)及び軽度の血糖上昇を認めた。尿中ケトン初期には陰性。内分泌学的にはいずれも血中ACTH, ADH, コルチゾール、尿中17-OHCS排泄は著増していた。これらの異常検査所見は発作間歇期には全く正常化した。図2に症例1の一回の発作における臨床ならびに検査所見の推移を示す。なおいずれの

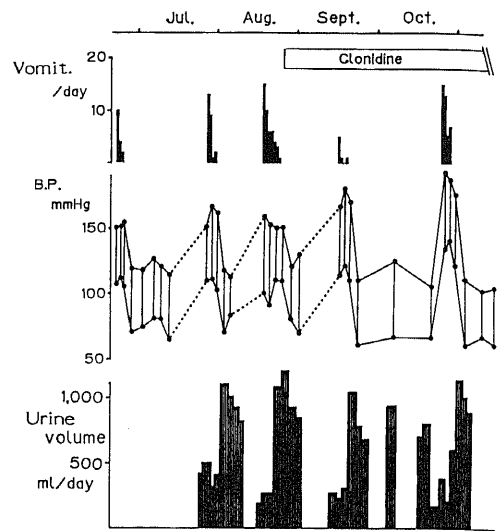


Fig. 1. Clinical course of case 1 during the attacks and the attack-free periods. Upper panel, frequency of vomiting (vomit.)/day; middle panel, blood pressure (B.P.) (mmHg); lower panel, urine volume (ml/day).

Table 1. Clinical features laboratory findings during attacks of 4 cases of periodic ACTH-ADH discharge syndrome

Clinical features and data	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age (years)	3	13	19	15
Sex	female	male	male	female
Age of onset (years)	2	12	9	10
Periodicity of attacks (weeks)	3-4	2-3	3	3
Duration of attack (days)	5-7	3-5	2-4	5-7
Symptoms				
Vomiting	+++	+++	+++	+++
Hypertension (mmHg)	150-180	150-160	150-170	150-180
Psychotic depression	+	+	+	+
Abdominal pain	-	+	-	+
Excessive salivation	-	+	+	+
Laboratory data				
Leukocytosis and eosinopenia	+	+	+	+
Plasma Na (mEq/l)	$132\pm 1(6)$	$133\pm 1(4)$	$134\pm 1(9)$	$137\pm 1(5)$
Blood glucose	$110\pm 10(3)$	98-119	90-123	/
Ketonuria	(-/+)*	(-/+)*	(-/+)*	/
ACTH (pg/ml)	$150\pm 57(5)$	$332\pm 290(4)$	135, 40	$262\pm 238(5)$
ADH (pg/ml)	$46\pm 24(6)$	$19\pm 12(4)$	65	$12\pm 6(5)$
Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	$54\pm 3(7)$	$45\pm 6(4)$	87, 96	$40\pm 14(5)$
Urinary 17-OHCS (mg/day)	$17\pm 3(17)$	$19\pm 7(5)$	$21\pm 6(5)$	/

Values are mean \pm SD. Figure in parenthesis, number of samples.

*. Initially negative but positive as the attack progressed.

5-HIAA, 5-hydroxyindole acetic acid; HPLC, high performance liquid chromatography; HVA, homovanillic acid; MHPG, 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol; MCP, metoclopramide; NE, norepinephrine; PRL, prolactin; VMA, vanillylmandelic acid

症例も嘔吐、高血圧の原因となる器質的病変は見いだし得なかった。

2. 血液、尿中 CA

アルミナにて CA を描出した後、電気化学的検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー (high perform-

ance liquid chromatography, HPLC) にて定量した²⁾。尿中 CA は Jaffe 法にて求めたクレアチニン (クレアチニンテストワコー・和光純薬、大阪) にて補正した。

3. 血清ドーパミン・ベータ・ヒドロキシラーゼ

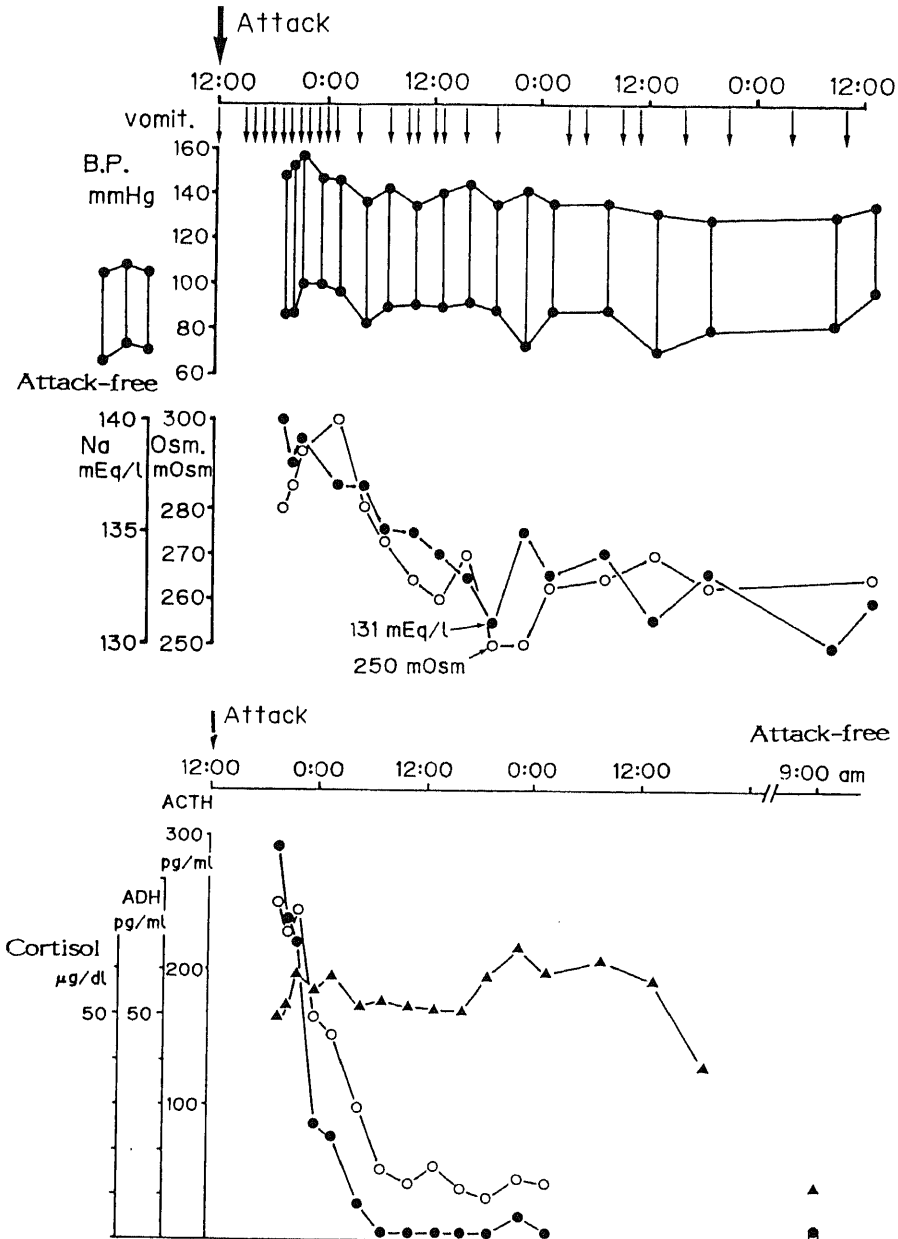


Fig. 2. Clinical course and laboratory data during the attack of case 1. Upper panel, vomiting (↓) and blood pressure; middle panel, plasma Na (●) and osmotic pressure (○); lower panel, plasma ACTH (●), ADH (○) and cortisol (▲).

(dopamine β -hydroxylase, DBH) 活性 Nagatu らの方法に従い測定した²³⁾.

4. クロニジン抑制試験

症例1の発作時にクロニジン (カタプレス[®]) (ペーリンガー, 東京) 0.075mg を経口投与し, 3時間後まで

30分毎に血圧測定, また1時間毎に採血し CA を測定した.

5. メトクロプラミド (metocloplamide, MCP) 負荷試験

症例2, 3につき発作時, 間歇期に MCP 10mg を

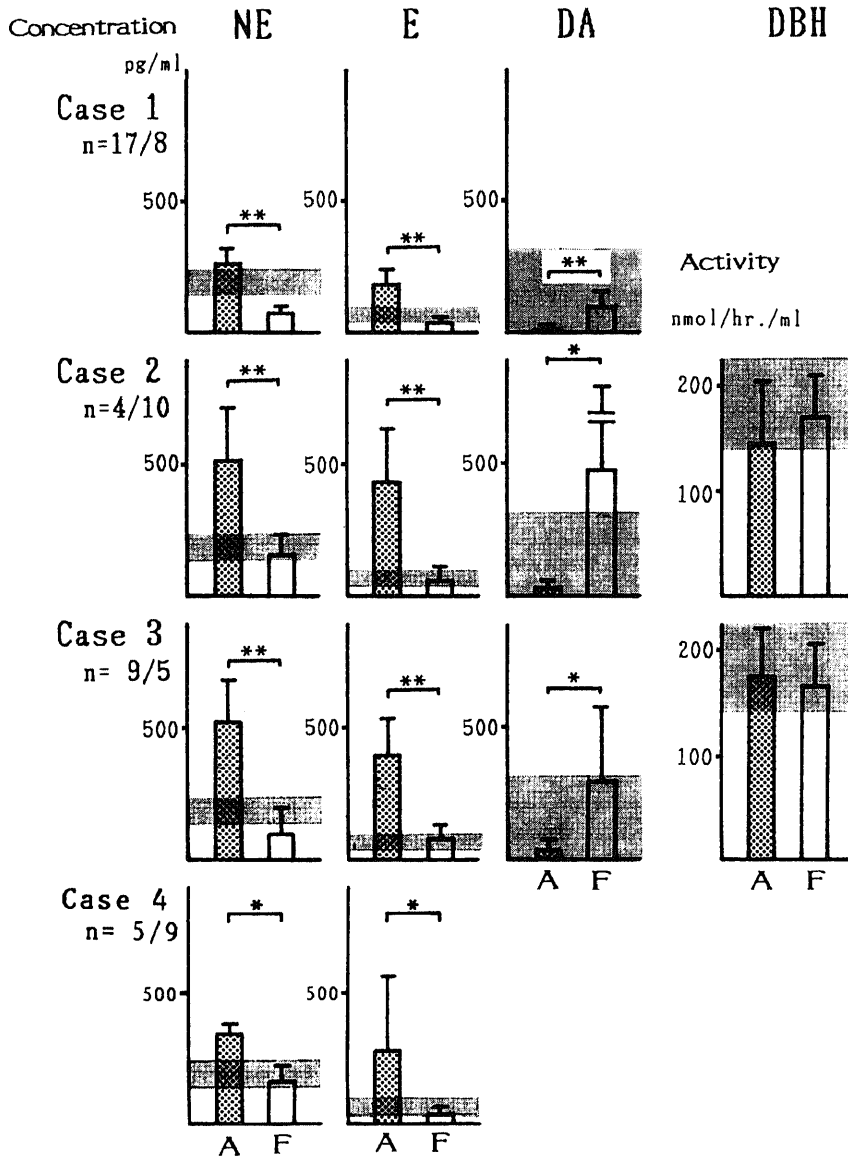


Fig. 3. Plasma norepinephrine (NE), epinephrine (E), dopamine (DA) levels and serum dopamine β -hydroxylase (DBH) activities during attacks (A, closed bar) and attack-free periods (F, open bar) in four cases of periodic ACTH-ADH discharge syndrome. Vertical bar, mean \pm SD. Figure under the case number, number of samples during attacks/number of samples during attack-free periods. *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$. Shaded area indicate the mean \pm SD of the age-matched control subjects.

静注し、負荷前及び30分後の血中 CA、アルドステロン (aldosterone, ALD)、プロラクチン (prolactin, PRL) を測定した。ALD, PRL は市販の RIA キットにて測定した²⁰⁾。

6. 尿中 CA 代謝産物

メトキシヒドロキシフェニールグリコール (3-methoxy-4-hydroxy phenylglycol, MHPG)、バニルマンデル酸 (vanillylmandelic acid, VMA)、ホモバニル酸 (homovanillic acid, HVA)、ジヒドロキシフェニル酢酸 (dihydroxyphenyl acetic acid, DOPAC)、ヒ

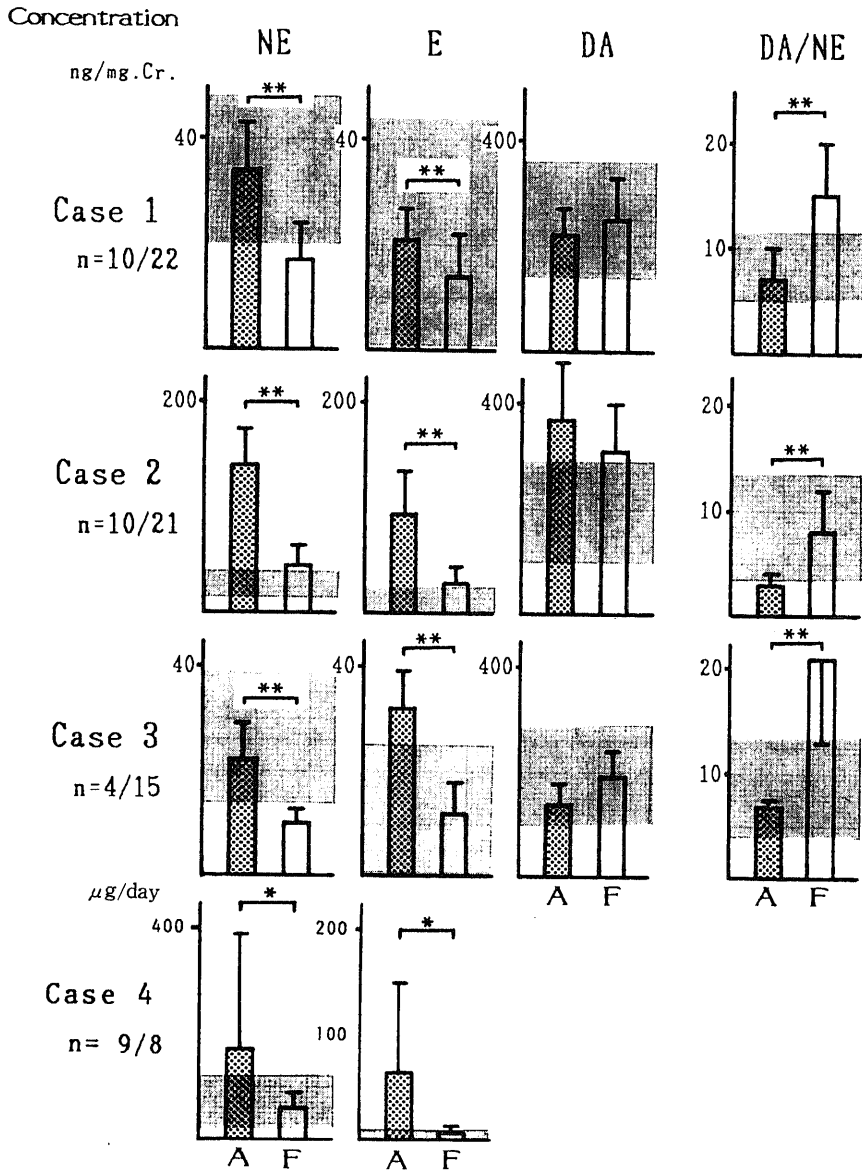


Fig. 4. Urinary norepinephrine (NE), epinephrine (E), and dopamine (DA) levels, and DA/NE ratios during attacks (A, closed bar) and attack-free periods (F, open bar) in four cases of periodic ACTH-ADH discharge syndrome. Vertical bar, mean±SD. Figure under the case number, number of samples during attacks/number of samples during attack-free periods. *, p<0.05, **, p<0.01. Shaded area indicate the mean±SD of the age-matched control subjects.

ドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA) を電気化学的検出法による HPLC にて同時検出した³⁾. HPLC の条件はカラム Shimadzu-CLC-VMA 6×150mm (島津, 京都) カラム温度40°C, ポンプ ShimadzuLC-5A (島津) 流速1.0ml/分, 検出器 Coulochem Model 5100A (ESA, Bedford, U.S.A.) (検出器1+0.15V, 検出器+0.30V, ガードセル+0.35V), 移動相 5mM 酒石酸:アセトニトリル=97:3である. 検出器1でDOPAC, 5-HIAAを, 検出器2

で MHPG, VMA, HVA を検出した.

VMA, HVA, DOPAC, 5-HIAA は酸性蓄尿した検体を0.1規定の塩酸にて20倍希釈し, 孔径 0.45 μ m のメンブレンフィルター (日本ミリポア工業, 千葉) にて濾過した後直接その20 μ lを注入した. MHPGは尿検体1ml, 1モル酢酸ナトリウム緩衝液 pH5.11ml, サルファターゼ (Sigma, St. Louis, U.S.A.) 40U, ベータ・グルクロニダーゼ (和光純薬) 500Uを37°C, 24時間インキュベーションして硫酸基を脱抱合した⁴⁾. 次

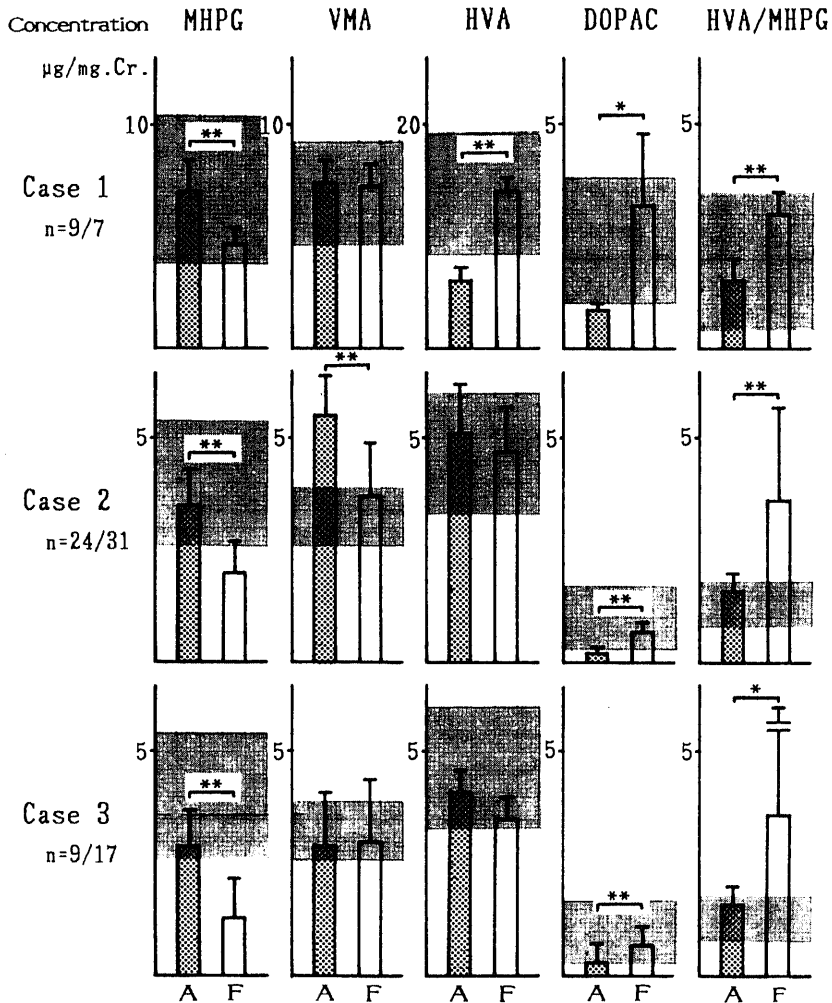


Fig. 5. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), vanillylmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA) and dihydroxyphenyl acetic acid (DOPAC) levels, and HVA/MHPG ratios during attacks (A, closed bar) and attack-free periods (F, open bar) in three cases of periodic ACTH-ADH discharge syndrome. Vertical bar, mean \pm SD. Figure under the case number, number of samples during attacks/number of samples during attack-free periods. *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$. Shaded area indicate the mean \pm SD of the age-matched control subjects.

いで陰イオン交換樹脂 (AG2×8, Cl⁻ form, 200~400 mesh) 0.4ml を充填したミニカラムにて VMA を除去した後測定に供した。本測定系のカラムでは VMA と MHPG とが近接して分離されるためである。標品より求めた本カラム操作による回収率は MHPG 90.4±0.6%, VMA<0.1%で VMA のみが選択的に除去された。データはいずれもクレアチニン補正した。髄液検体は終濃度0.1規定となるように60%過塩素酸を添加した後、コンデショニングセルを備えた HPLC システムに直接注入し MHPG と HVA を同時検出した²⁰⁾。なお本測定系の測定内及び測定間変動係数はいずれもそれぞれ5%及び10%以内であった。

7. 末梢リンパ球の DA 受容体

症例2, 3, 4の発作間歇期に採取したリンパ球につき³H-スピペロン結合能を求めた²⁰⁾。

1~7の結果はいずれも10例前後の年齢相当対象と比較検討した。

II. 統計学的処理

データはいずれも平均値±標準偏差にて標記した。

2群間の平均値の差の検定には Student の対応のない標本の t 検定もしくは Wilcoxon 検定を用いていずれも危険率5%以下をもって有意差ありと判定した。

成 績

1. 血中 CA 及び DBH 活性 (図3)

4症例とも発作時ノルエピネフリン (norepinephrine, NE), エピネフリン (epinephrine, E) は間歇期に比較して有意に増加, 一方 DA は有意に低下した。DBH 活性には有意の変動はみられなかった。

2. 尿中 CA (図4)

いずれも発作時に NE, E 排泄の増加, 及び DA/NE の比の低下を認めた。しかし NE, E の上昇は症例2を除きほぼ正常域に留まった。

3. 尿中 CA 代謝産物 (図5)

いずれも発作時 MHPG 排泄は増加し, 一方 DOPAC 排泄と HVA/MHPG 比は低下した。一部の症例では発作時 VMA 排泄の増加, HVA 排泄の低下を認めた。しかしいずれの症例も MHPG の上昇は正常域に留まった。発作時の 5-HIAA 排泄は間歇期あるいはコントロール群と比較しても有意の変動はみられなかった (データ未呈示)。

4. 髄液中 CA 代謝産物

症例1において髄液中の MHPG は発作時 13.3ng/ml, 間歇期 9.3ng/ml (コントロール 16.4±3.4ng/ml), HVA は発作時 56ng/ml, 間歇期 70ng/ml (コントロール 85.2±29.1ng/ml) であった。

5. クロニジン抑制試験 (図6) 及びクロニジン離脱現象 (図7)

症例1において発作中に施行したクロニジン負荷では血圧低下に伴い血中 NE, E は明らかに減少した。また症例1において治療目的にクロニジンを3ヶ月間経口投与 (0.075mg/日) したが発作のコントロールは出来なかった。しかしクロニジン投与を中止したところ本症の周期性よりみて最も発作の起こりにくい時期であるにもかかわらず発作が誘発され, この間血中, 尿中の CA は著増した。

6. MCP 負荷試験 (表2)

症例2, 3とも発作時の MCP 負荷に対する NE, E の分泌反応は発作歇期, 正常対象群に比較して基礎値, 頂値とも高値であり, また増加量も多い傾向がみられた。症例3において発作時の PRL の反応は間歇期に比して過大であり, また ALD は頂値に大きな差異はなかったが基礎値は正常域であるが間歇期に比して高値であった。

7. 末梢リンパ球の DA 受容体 (図8)

症例2, 3, 4において患児末梢リンパ球の³H-スピペロン結合能は IC₅₀にはコントロール群と差異はみ

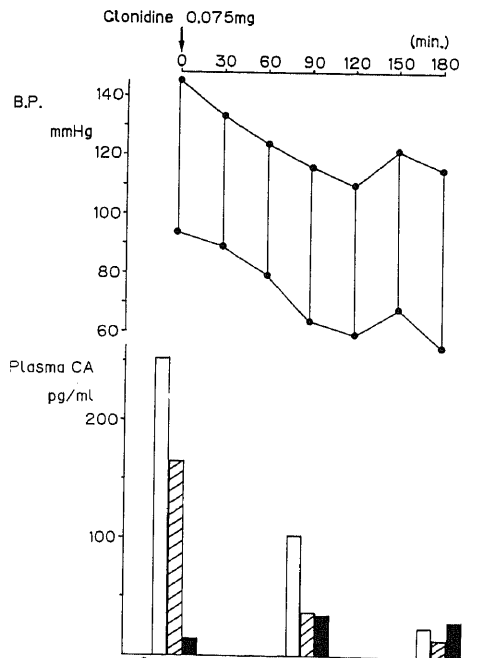


Fig. 6. Clonidine suppression test in case 1 during the attack. Serial changes of blood pressure (upper pannel) and plasma norepinephrine (□), epinephrine (▨) and dopamine (■), levels (lower pannel) after oral clonidine administration (0.075mg).

られなかった。特異結合能はいずれも約1/2~1/3に低下していた。

考 察

これまで周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症における発作の周期性、発作時の鬱状態あるいは傾眠傾向、及び発作時にみられる下垂体ホルモンの放出より病因が

中枢神経系にあることが疑われてきた¹⁾。そして佐藤らは視床下部を含めた中枢における CA 代謝の周期的機能亢進が本症の本態に密接に関連していると推察した²⁾。佐藤らの報告の如く今回の検討においていずれの症例でも血液、尿中において NE, E の周期的な分泌過剰が確認された。かかる発作時の CA 過剰放出は嘔吐等のストレスに由来するのではなく、本症の病因

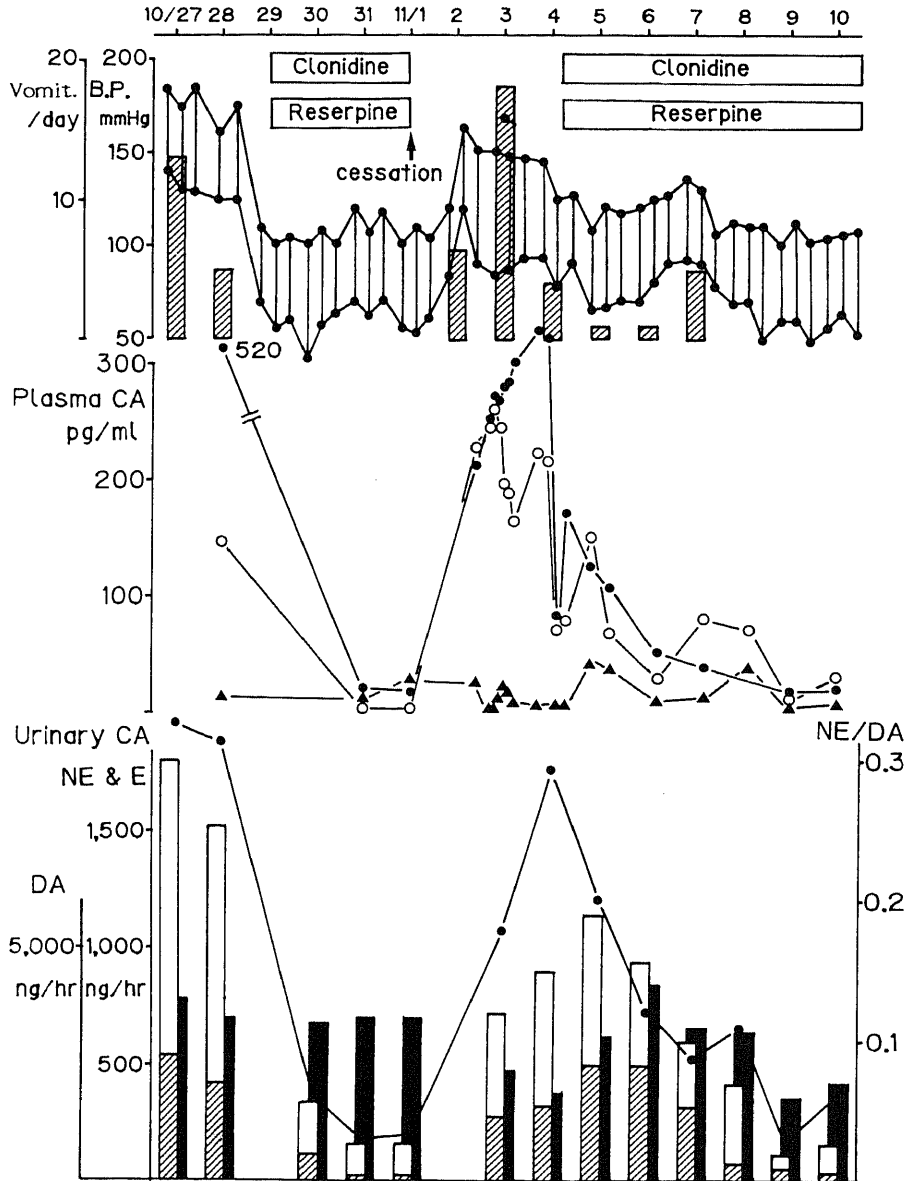


Fig. 7. Clonidine withdrawal reaction observed in case 1. Upper panel: blood pressure (●) and frequency of vomiting (▨). Middle panel, plasma norepinephrine (NE) (●), epinephrine (E) (○), and dopamine (DA) (▲) levels. Lower panel, urinary NE (□), E (▨) and DA (■) levels, and NE/DA ratios (●).

に深く関わる動態と思われる。その根拠として、第一に発作時髄液、尿中において NE の代謝産物である MHPG は間歇期に比較して有意に増加していた。尿中 MHPG は約60%が中枢 NE 系に由来し、その動態は中枢交感神経系の活動性をよく反映すると考えられている⁶⁾。以上の知見より発作時末梢の交感神経-副腎系の反応としてばかりでなく中枢 NE 系が過緊張

状態にあることが示唆される。第二に発作中に施行したクロニジン抑制試験で血中 CA の低下に伴い血圧が正常化したことは、本症の高血圧が中枢 CA 系の過緊張状態に由来することを示唆する。なぜならクロニジンの降圧作用は中枢の α_2 受容体を介した NE 系神経の活動性の抑制により発現することが示されているからである⁷⁾。第三にクロニジンを数ヶ月以上投与した

Table 2. Responses of norepinephrine(NE), epinephrine(E), prolactin(PRL) and aldosterone(ALD) to metoclopramide loading in case 2 and 3 during attack and attack-free period

Case number	Period of metoclopramide loading	Serum concentration of							
		NE (pg/ml)		E (pg/ml)		PRL (ng/ml)		ALD (pg/ml)	
		0'	30' ¹⁾	0'	30'	0'	30'	0'	30'
2	During attack	380	480	423	521	/ ²⁾	/	/	/
	Attack-free	212	271	61	102	/	/	/	/
3	During attack	351	686	241	554	26	180	125	178
	Attack-free	79	62	50	10	22	115	40	157
Control (n=10)		194±14 ³⁾	235±121	76±7	65±52	26±4	101±36	80±53	149±93

1) 0', Before loading; 30', 30 min after the loading.

2) not tested.

3) Mean±SD.

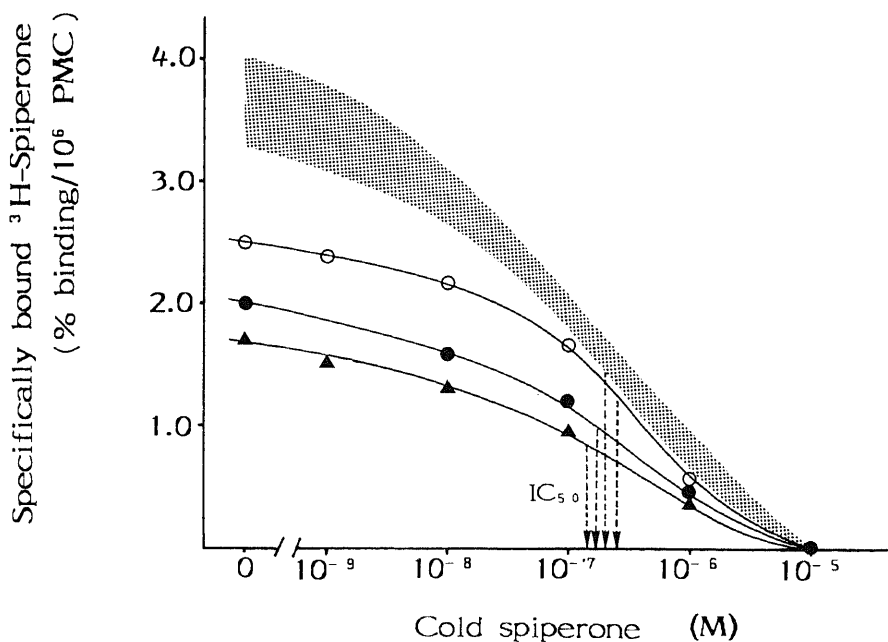


Fig. 8. Displacement curve of the binding of ³H-Spiperone to peripheral lymphocytes from three cases of periodic ACTH-ADH discharge syndrome. Shaded area indicate the mean ±SD of age-matched control subjects. Each data are expressed as percentages to the total count of added radioligand. Specific binding (%/10⁶ lymphocytes): control (n=7), 3.6±0.3; case 2, 2.5; case 3, 2.0; case 4, 1.7. IC₅₀(×10⁻⁷ M): control, 2.0±0.5; case 2, 2.5; case 3, 1.9; case 4, 1.4. ○, case 2; ●, case 3; ▲, case 4.

後に中止すると離脱現象として48時間以内に血圧は反跳し、この間交感神経系の活動性は亢進し血中 CA は上昇するという⁹⁾。この現象は中枢神経系 α 受容体の感受性の変化に関連すると推察されている⁹⁾。今回の症例1ではクロニジンの中止時に見られた発作は、かかる中枢 CA 系の活動性亢進に由来する可能性がある。

上述の如く本症では発作時中枢 CA 系の活動性は亢進しており、病像の一部をよく説明しうると考えられる。しかしながら CA の動態をコントロール群と比較すると尿中 NE, E, MHPG 排泄はほぼ正常域に留まった。また血中 NE, E も頂値はせいぜい 500~600pg/ml 程度であった。つまり個々の症例で発作時に相対的な交感神経系の機能亢進は認めるが、病的な CA 過剰分泌はないと思われた。このことは、例えば褐色細胞腫において高血圧等の臨床症状が末梢循環中への CA 病的過剰分泌により説明し得るとい病態とは明らかに異なっている。そこで本症を CA 代謝単独の異常としてではなく、CA 代謝制御因子との相互作用の問題として捕らえることは可能であろう。今回 CA 制御因子として DA につき検討した。これまで本態性高血圧でみられる交感神経系機能亢進の発症、維持機構として内因性 DA の作動不全を指摘する報告もあること¹⁰⁾¹¹⁾や、MCP が褐色細胞腫で発作を誘発し得ること¹²⁾は本症で DA 系を検討することの妥当性を支持しよう。また本症で特に DA に注目したその他の理由として、1) 嘔吐中枢への情報伝達を仲介するケモレセプター・トリガー・ゾーン (chemoreceptor trigger zone, CTZ) と DA 系とは密接に関連しており、CTZ の DA 受容体刺激は嘔吐を誘発する¹³⁾。西原ら¹⁴⁾は DA 作動薬のプロモクリプチンが自家中毒患者とは対象的に本症患者においてのみ嘔吐を誘発したと報告しており、本症の DA 受容体機能の考える上で興味深いこと、2) 今回の症例4では発作と性周期が一致していた。Paradis ら¹⁵⁾は成人女性において尿中 HVA・DOPAC 排泄 (いずれも中枢 DA 系を反映) が卵胞期前期には黄体期早期に比較して有意に低下することを報告しており、本症において中枢 DA 系の関わりが想定されること、3) 発作時に放出される ADH もまた DA による分泌抑制を受けているからである¹⁶⁾。

今回の検討では、いずれの症例も発作時血中 DA は低下し、尿中でも DA/NE 比は相対的に低下していた。DA より NE への転換酵素である DBH 活性に変動を認めなかったことより、DA の低下は単に DA より NE への代謝回転の亢進に由来するのではなく、末梢 DA 系神経の活動性が発作時に低下することによ

ると思われた。また発作時の尿中 DOPAC 排泄や尿中 HVA/MHPG 比、あるいは髄液中 HVA 濃度も間歇期に比較して有意に低下していた。尿中 DOPAC は主に中枢 DA 系に由来し、また尿中 HVA も約40%は中枢 DA 系に由来すると言う⁹⁾。以上より本症では発作時末梢、中枢において DA 系の活動性は相対的に低下しているものと推察された。そこで MPC 負荷試験を発作時、間歇期に施行し、DA 制御下にあるホルモンの反応性を検討した。その結果 NE, E, PRL の発作時の反応は間歇期、コントロール群に比較して過大傾向を示した。また ALD の頂値に大きな差はなかったが、発作時の基礎値は正常域であるが間歇期に比して高値を示した。更に本症患者の末梢リンパ球の DA 受容体の解析では親和性を反映する IC₅₀には対象群と差異は認めなかったが、結合容量はコントロールの 1/2~1/3に低下していた。以上の所見は第一編に述べた如く幼若ラット副腎が成熟ラットに比較して DA 受容体の結合容量、親和性とも低く、かつ MCP 負荷に対して CA を過剰分泌したと類似する所見である。即ち、本症では DA 受容体機能を含めた抑制系としての内因性 DA 系の作動不全が発作時にみられる中枢、末梢交感神経系の相対的亢進に関与する可能性が示唆された。中枢、末梢において NE 系と DA 系とは密接に関連しており、いくつかの精神、神経疾患では両者の相互作用の異常が病因として想定されている¹⁷⁾。本症も単に NE 系の活動性亢進ばかりでなく、DA 系との相互作用の異常という立場から捕らえることは可能かもしれない。これまで本症の治療として中枢 NE 系の抑制的作動薬であるクロニジンの使用例が多く報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。本剤は確かに発作頻度、期間を修飾するが発作が完全に消失したとの報告は少ないようである。筆者も症例1にクロニジンを投与し血液・尿中の NE, E は著しく低下したが発作のコントロールはできなかった。このことは、おそらく単に NE 系を抑制するだけでは本症を制御しきれないことを示している。一方発作が完全に消失した後に血液・尿中の DA が上昇し長期に渡り安定化した症例を経験している²⁰⁾。以上の CA の動態からも NE 系に加え DA 系も本症の病因に関与する可能性が支持される。

本症の病態と、ラット副腎における DA による NE 分泌制御機構の成熟過程とを同列に論じることにはもちろん無理があるかもしれない。ただ前述の如くヒトにおいても内因性 DA 系は年齢とともに機能的に成熟すること、また本症の予後も年単位ではあるが一般には良好で成人に達するまでには自然寛解する症例も経験する²¹⁾。

以上を考え合わせると本症に想定される“DA 受容体機能を含めた DA 系の作動不全”も、各個人の中枢神経抑制系の成熟過程において年齢依存性の回復可能な病態として位置づけることが出来るかもしれない。

結 論

1. 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症 4 例において発作時には血液・尿・髄液中の NE 及びその代謝産物は発作間歇期に比較して相対的に増加した。一例において発作時に施行したクロニジン抑制試験で血液 NE, E の低下に伴い血圧は正常化し、またクロニジン離脱下に発作が誘発された。

2. 一方血液・尿・髄液中の DA 及びその代謝産物は発作時にはいずれの症例においても発作間歇期に比較して減少した。

3. 本症患児では MCP 負荷に対する発作時の CA 分泌反応は間歇期、コントロール群に比較して過大であった。また本症患児末梢リンパ球の DA 受容体の結合容量はコントロール群の1/2~1/3に減少していた。

以上より本症の発作時にみられる中枢・末梢交感神経系の機能亢進には DA 受容体機能を含めた抑制系としての内因性 DA 系作動不全が関与する可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師谷口昂教授に深く感謝の意を表します。また終始直接の御指導と御助言を頂きました佐藤保助教授はじめ、研究に御協力頂きました小児科内分泌グループならびに教室員の諸先生方に心より感謝いたします。また周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症につき貴重な症例を御紹介頂きました富山県立中央病院小児科石黒和正先生、大井仁先生ならびに国立療養所富山病院小児科京谷征三先生、スピベロンを供与いただきましたエーザイ薬品に深謝致します。

なお本稿の要旨は第21回及び第23回日本小児内分泌学会(於千葉, 1987及び於山梨, 1989)において発表した。

文 献

1) Sato, T., Uchigata, Y., Uwadana, N., Kita, K., Suzuki, Y. & Hayashi, S.: A syndrome of periodic adrenocorticotropin and vasopressin discharge. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **54**, 517-522 (1982).

2) 佐藤 保, 鈴木裕吉, 内湯安子, 舟橋 隆, 武藤和彦, 上棚直人, 京谷征三: 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症 5 例の内分泌学的検討—周期性嘔吐との異同に関する考察—. *日児誌*, **88**, 2468-2478 (1984).

3) Joseph, M. H., Kadam, B. V. & Risby, D.: Simple high-performance chromatographic method for the concurrent determination of the amine metabolites VMA, MHPG, 5-HIAA, DOPAC and HVA in urine using electrochemical detection. *J. Chromatogr.*, **226**, 361-368 (1981).

4) Wybenga, D. & Pileggi, V. J.: Quantitative determination of MHPG in urine. *Clin. Chim. Acta*, **16**, 147-154 (1966).

5) Kurata, K., Kurachi, M., Hasegawa, M., Kido, H. & Yamaguchi, N.: A simultaneous analytical method for catecholamines, indoleamines, and related compounds in 11 rat brain regions. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, **41**, 291-300 (1987).

6) Cooper, J. R., Bloom, F. E. & Roth, R. H.: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 5th ed., p203-314, Oxford Univ. Press, New York, 1986.

7) Metz, S. A., Halter, J. B., Porte, D. & Robertson, R. P.: Suppression of plasma catecholamines and flushing by clonidine in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **46**, 83-90 (1978).

8) 富樫宏子, 南 勝, 斎藤秀哉: Clonidine 関連物質の降圧作用と withdrawal 症候群. *最新医学*, **41**, 750-759 (1986).

9) Reid, J. L., Campbell, B. C. & Hamilton, C. A.: Withdrawal reaction following cessation of central α -adrenergic receptor agonists. *Hypertension*, **6**, 71-75 (1984).

10) Sowers, J. R., Golub, M. S., Berger, M. E. & Whitfield, L. A.: Dopaminergic modulation of pressor and hormonal responses in essential hypertension. *Hypertension*, **4**, 424-430 (1982).

11) 寒原誠一: 高血圧の発症維持機構に占めるドーパミンの役割. *京府医大誌*, **95**, 595-609 (1983).

12) 福田一郎, 山門 実, 多川 斎, 田中 茂: Metoclopramide により高血圧発作が誘発された褐色細胞腫の一例, ホルモンと臨床, 内分泌興味ある症例, 第6集, 229-231 (1985).

13) 佐藤 保: 嘔吐に伴う内分泌異常. *小児内科*, **18**, 187-190 (1986).

14) 西原久豊, 林 正樹, 美濃 真: 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症におけるプロモクリプテンに対する反応. 第20回日本小児内分泌学会抄録集, **67**, (1986).

15) Paradis, R., Grossi, G. & Flamigni, C.:

Evidence for a physiological reduction in brain dopamine but not norepinephrine metabolism during the preovulatory phase in normal women. *Acta Endocrinol.*, **116**, 293-298 (1987).

16) **Nomura, K., Kurimoto, F., Demura, H. & Shizume, K.**: Effect of metoclopramide on plasma vasopressin in man. *Clin. Endocrinol.*, **21**, 117-121 (1984).

17) **Antelman, S. M. & Caggiula, A. R.**: Norepinephrine-dopamine interactions and behavior. *Science*, **195**, 646-653 (1977).

18) **水野三省, 藤本猛雄**: 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症の 1 例. 第 22 回日本小児内分泌学会抄録集. **120**, (1988).

19) **白川悦久, 宮尾益英**: 周期性 ACTH-ADH 分泌

過剰症の 1 例. 第 20 回日本小児内分泌学会抄録集. **66**, (1986).

20) **Sato, T., Igarashi, I., Minami, S., Okabe, T., Hashimoto, H., Hasui, M. & Kato, E.**: Recurrent attacks of vomiting, hypertension and psychotic depression: a syndrome of periodic catecholamine and prostaglandin discharge. *Acta Endocrinol.*, **117**, 189-197 (1988).

21) **佐藤 保**: 周期性 ACTH-ADH 放出群. 新小児医学体系・年刊版/小児医学の進歩 '89C. 第一版, 119-127 頁, 中山書店, 東京, 1989.

22) **五十嵐登**: 小児期におけるドーパミンの役割と動態. I. カテコールアミン分泌制御因子としての内因性ドーパミン系の成熟過程. 十全医学会雑誌, 投稿中.

Catecholamine Dynamics and Dopamine Receptor Function in Four Cases of Periodic ACTH-ADH Discharge Syndrome Noboru Igarashi, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - *J. J. Med. Soc.*, **99**, 979 - 990 (1990)

Key words dopamine, dopamine receptor, catecholamine, adrenocorticotropin, antidiuretic hormone

Abstract

The author examined the catecholamine (CA) dynamics and dopamine (DA) receptor function in four cases of adrenocorticotropin (ACTH) and antidiuretic hormone (ADH) discharge syndrome. During attacks, plasma levels and urinary excretion rates of norepinephrine (NE) and epinephrine (E) were increased in all cases. Cerebrospinal fluid (CSF) levels and urinary excretion rates of 3-methoxy-4-hydroxy phenylglycol, a metabolite of central NE system, were significantly higher than those in attack-free periods. In contrast, plasma DA levels and urinary DA/NE ratios decreased during attacks. CSF levels of homovanillic acid and urinary dihydroxyphenylacetic acid excretion rates, metabolites of the central DA system, were significantly lower than in attack-free periods. In one case, clonidine, which inhibits sympathetic tone via the central α_2 receptor, lowered the elevated blood pressure and plasma CA levels, and the attack was induced following abrupt cessation of clonidine after three months medication. During the attacks, metoclopramide loading, a DA receptor antagonist, induced excessive increments of NE, E and prolactin, which have been shown to be inhibited by DA. Binding studies of ^3H -spiperone, a DA antagonist, to peripheral lymphocytes revealed that in the patients the binding capacity of radioligands was decreased to one-half or two-thirds of those in control subjects. These results indicate that the increased activity of the central NE system is closely related to the pathogenesis of this disorder, and the impaired dopaminergic regulation, via its specific receptor, on NE metabolism appears to be involved in the development of this disorder.