甲状腺中毒性周期性四肢麻痺における誘発麻痺発作時のレニン・アルドステロン系及び下垂体・副腎系の変動に関する研究

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: 宮森, 勇
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8644

甲状腺中毒性周期性四肢麻痺における誘発麻痺発作時のレニン・アルドステロン系及び下垂体・副腎系の変動に関する研究

金沢大学医学部内科学第二講座（主任：竹田亮祐教授）

宮　森　　勇

(昭和51年9月18日受付)

緒　　言

低K血性周期性四肢麻痺と甲状腺機能亢進症の合併頻度は，欧米に比べ日本や中国では高く，甲状腺機能亢進症患者の約2％に認められる[1]。甲状腺中毒性周期性四肢麻痺発作は甲状腺機能異常を除くと，家族性周期性四肢麻痺発作に極めて類似している[2]。

1957年，Conn ら[3]は周期性四肢麻痺患者では，麻痺発現前より尿中アルドステロン様物質の排泄増加が認められることを見いだし，周期性四肢麻痺発現機構に，アルドステロンが積極的な役割を演じている可能性を示唆した。しかしその後，必ずしも麻痺発現前に，尿中アルドステロン排泄増加が認められないとの報告[4)~6)]もあり，アルドステロンの四肢麻痺発現におよぼす役割については，未だ一定の見解は得られていない。また，ACTH 投与時，18-hydroxy-corticosterone (18-OH-B)の軽度増加がみられ，ACTH 投与による誘発麻痺発現は，副腎でのステロイド合成阻止剤である，Metyrapon 或は SU 9055 の前処置により防止しうることから 18-OH-B の四肢麻痺発現への関与を示唆する報告[7]もみられる。近年，高血圧や浮腫などの病的状態に Deoxycorticosterone (DOC) や 18-OH-DOC などの ACTH 依存性鉱質コルチコイドの関与が注目されており，甲状腺中毒性周期性四肢麻痺の麻痺発作にも，この種のコルチコイドが関与している可能性も想定される。著者は，甲状腺中毒性周期性四肢麻患者の誘発麻痺発作発現における、アルドステロン及び ACTH 依存性コルチコイドの関与を検討する目的で，グルコース・インスリン (G.I) 負荷を行い，誘発された麻痺発作前後の血漿レニン活性 (PRA)，血漿コーチゾール (PC) 及び血漿アルドステロン (PA) の経時的変動を調べた。その結果，甲状腺中毒性四肢麻痺における誘発麻痺発作には，アルドステロンは積極的に関与しておらず，又 ACTH, PC の変動から，ACTH 依存性鉱質コルチコイドの関与も否定的で，発作時の Renin-Aldosterone 系，ACTH-Cortisol 系の上昇反応は他の要因によって生じた，水・電解質の細胞内外 Shift に二次的に生じたものであると結論するに至ったので若干の考察を加えて報告する。

実 験 方 法

I．対　　象

周期性四肢麻痺の既往を有する甲状腺機能亢進症男子患者9名につき検討した。甲状腺機能は，BMR, T_3-RSU, T_4, 24時間 ^{131}I 摂取率のいづれも高値を示した（表1）。これらの患者の腎機能は正常で,うっ血性心不全の徴候も認めなかった。入院中，食事の食塩摂取量は，200mEq/日に制限した。

II．四肢麻痺誘発法

四肢麻痺誘発試験に際しては，あらかじめ患者の承諾を得た後，Cardiac monitoring の下で午後より，正規インスリン20国際単位を含む50％グルコースを，毎分10～15mℓの速度で肘静脈より点滴注入した。麻痺の程度は Shishiba ら[8]に準じて4度に分類した。即ち，0度＝正常筋力，1度＝下肢あるいは上肢の重力に対する軽度の筋力低下，3度＝腱反射消失を伴う四肢の完全弛緩性麻痺，2度＝上肢および下肢における3度と1度の間の筋力低下とした。

Studies on the Renin-Aldosterone System and the Pituitary-Adrenal System in the Induced Thyrotoxic Periodic Paralysis. **Miyamori Isamu** Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. Ryoyu Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

Table 1. Basal metabolic rate (BMR), triiodothyronine resin uptake (T_3-RSU), serum total thyroxine (T_4) and radioiodine uptake at 24 hours (24h-^{131}I-Uptake) in nine patients with a history of thyrotoxic periodic paralysis

Patient	Age (years)	Sex	BMR (%)	T_3-RSU (%)	T_4 (μg/100 ml)	24h-^{131}I-Uptake (%)
T. Y.	54	M	+ 21.2	41.6	16.7	45.8
S. N.	18	M	+ 18.8	43.2	14.3	71.3
I. M.	28	M	+ 55.5	44.2	14.6	61.6
Y. Y.	23	M	+ 29.4	45.0	16.6	68.6
T. I.	19	M	+ 25.0	43.5	13.8	54.5
Y. B.	45	M	+ 27.1	46.2	18.3	83.0
T. M.	27	M	+ 42.4	45.0	16.7	70.0
N. K.	27	M	+ 66.5	59.7	15.9	66.5
K. T.	33	M	+ 44.0	48.2	12.1	72.5
Mean	30		+ 36.7	46.3	15.4	66.0
±SD	12		16.5	5.4	1.9	10.9

Normal values: BMR = ±10%, T_3-RSU = 25 to 37%, T_4 = 7.0 to 13.0 μg/100 ml, 24 h-^{131}I-Uptake = 10 to 40%

Table 2. Changes of blood pressure in five patients with an induced complete quadriplegia.

Patient	Before		During complete quadriplegia		Within 30 min after the onest of complete quadriplegia	
	Syst.	Diast.	Syst.	Diast.	Syst.	Diast.
T. Y.	132 mmHg	62 mmHg	156 mmHg	72 mmHg	122 mmHg	54 mmHg
I. M.	114	60	162	58	116	58
Y. Y.	114	40	136	44	112	38
T. I.	108	48	134	44	110	40
K. T.	116	50	166	52	120	46
Mean	117	52	151	54	116	47
±SD	9	9	15	12	5	9

III. 検査項目と方法

血清電解質，ヘマトクリット (Hct), PRA, PC, PA および血糖測定用採血は，G・I 負荷前および後15～30分間隔で行い，麻痺発現後は1～2時間間隔で採血した。PRA は Skinner 改良法による Bioassay [9] にて行った。pooled plasma の変動係数は10.9%以内であった。PC は radioimmunoassay により測定し，PA は Bayard ら[10] の方法に準じ paperchromatography により分離抽出後 radioimmunoassay により測定した。pooled plasma の within- 及び between-assay の変動係数は，PC では10.0%以内，PA では14.3%以内であった。Hct は毛細管法，血清 Na

およびKは，Technicon Auto Analyzer により測定した。血糖は糖酸化法[11]により測定した。

有意差検定は Student's t-test により行った。

結　　果

9例中5例にG・I 負荷後90分以内に完全四肢麻痺（3度）に発展する麻痺発作が認められた。他の3例では，G・I 負荷後30分，120分，160分に一過性に下肢に1度の麻痺が認められ，他の1例では，観察期間中，麻痺は発現しなかった。

1．G・I 負荷により完全四肢麻痺発作が誘発された5例における血圧，血尿中電解質，Hct，PC，PRA，

Table 3. Changes of plasma electrolytes, hematocrit (Hct), plasma renin activity (PRA), plasma cortisol (PC), plasma aldosterone (PA) and blood sugar during glucose and insulin infusion in five patients with an induced complete quadriplegia.

Patient	Before	Within 15 min before the onset of attack	Within 15 min after the onset of attack	During complete quadriplegia
		Serum sodium concentration (mEq/1)		
T. Y.	143	127	–	147
I. M.	136	134	134	140
Y. Y.	149	138	135	144
T. I.	147	129	131	146
K. T.	144	135	128	142
Mean	144	133	132	144
±SD	5.0	4.5	3.2	2.9
		Serum potassium concentration (mEq/1)		
T. Y.	4.2	2.9	–	2.4
I. M.	3.9	3.0	2.7	2.0
Y. Y.	3.7	3.6	2.2	1.8
T. I.	4.8	3.0	1.7	1.6
K. T.	4.5	3.3	2,1	1.7
Mean	4.2	3.2	2.2	1.9
±SD	0.4	0.3	0.4	0.3
		Hematocrit (%)		
T. Y.	44.5	44.5	–	50.5
I. M.	43.5	36.5	41.5	45.0
Y. Y.	45.0	43.0	42.0	50.0
T. I.	40.5	38.0	35.0	43.7
K. T.	42.0	39.0	39.0	47.8
Mean	43.1	40.5	40.0	47.3
±SD	1.9	3.9	3.2	3.2
		Plasma renin activity (ng/ml/h)		
T. Y.	1.8	1.3	–	8.9
I. M.	2.7	2.1	2.6	12.1
Y. Y.	2.8	2.0	1.8	9.2
T. I.	2.3	2.8	2.3	8.3
K. T.	1.7	1.6	1.9	7.3
Mean	2.3	2.0	2.2	9.2
±SD	0.5	0.6	0.4	1.8

Cont.

Table 3 (cont.).

Patient	Before	Within 15 min before the onest of attack	Within 15 min after the onest of attack	During complete quadriplegia
		Plasma cortisol (μg /100 ml)		
T. Y.	14.0	7.0	10.8	19.2
I. M.	9.2	6.6	9.2	14.0
Y. Y.	8.2	8.2	9.6	18.6
T. I.	7.6	9.0	12.0	22.5
K. T.	10.0	10.8	14.7	24.2
Mean	9.8	8.3	11.3	19.7
±SD	2.5	1.7	2.2	3.9
		Plasma aldosterone (ng /100 ml)		
T. Y.	8.2	5.6	—	36.8
I. M.	10.4	4.7	7.5	37.6
Y. Y.	13.8	7.1	6.5	51.8
T. I.	11.8	11.8	8.2	42.3
K. T.	9.2	7.2	7.6	37.6
Mean	10.7	7.3	7.5	41.2
±SD	2.2	2.7	0.7	6.3
		Blood sugar (mg/100 ml)		
T. Y.	113	952	—	258
I. M.	92	656	800	237
Y. Y.	123	920	964	297
T. I.	90	470	501	300
K. T.	87	858	1144	142
Mean	101	771	852	247
±SD	16	204	273	67

PA，血糖及び尿量の変動。

1．血圧の変動（表2）

5例の血圧の平均値は負荷前，収縮期 117±9mmHg 拡張期52±9mmHg で完全四肢麻痺時には，各々 151±15，54±12mmHg となり，収縮期圧は有意に上昇し（P<0.001），完全四肢麻痺発現後，30分以内に前値に復した。

2．血清電解質，Hct，PRA，PC，PA 及び血糖の変動（表3）

1）G・I 負荷前の平均値

血清 Na は 144±5.0mEq/ℓ，血清Kは4.2±0.4mEq/ℓ，Hct は43.1±1.9%，PCは9.8±2.5μg/100mℓ，血糖は 101±16mg/100mℓであった。PRAは2.3±0.5ng/mℓ/h，PAは10.7±2.2ng/100mℓで，正常対照者（PRA1.2±0.6ng/mℓ/h，PA7.6±1.2ng/100mℓに比し，PRA及び PAは有意の増加(P<0.05)を示した。

2）誘発麻痺発現前15分以内の平均値

血清Naは133±4.5mEq/ℓ，血清Kは3.2±0.3mEq/ℓ，Hct は40.5±3.9%，PRAは2.0±0.6ng/mℓ/h PCは 8.3±1.7μg/100mℓ，PAは 7.3±2.7ng/100mℓと，いづれも低下傾向を示した。これらの値は G・I 負荷前の値に比し，有意であった（P<0.05)。血糖は771±204mg/100mℓと，G・I 負荷前の値に比し，有意に増加した（P<0.001)。

3）誘発麻痺発現後15分以内の平均値

血清 Na は132±3.2mEq/ℓ，Hct は40.0±3.2%と麻痺発現前15分値に比し，有意の変動は認められなかった。血清Kは2.2±0.4mEq/ℓと，誘発麻痺発現前15分以内の値に比し，有意に低下した（P<0.05)。PRAは2.2±0.4ng/mℓ/h，PCは11.3±2.2μg/100mℓで，この数値は，G・I 負荷前値の各々の値に比べて，有意の変動は認められなかった。血糖は852±273mg/100mℓと高値に留まった。

4）完全四肢麻痺発現時の平均値

血清 Na は144±2.9mEq/ℓと，誘発麻痺発現後15分以内の値に比し，有意に増加した（P＜0.01)。血清Kは，1.9±0.3mEq/ℓと低値に留まった。Hct は，47.3±3.2%と，誘発麻痺発現後15分以内の値に比し，有意の増加が認められ（P＜0.01)PRAは，9.2±1.8ng/mℓ/h，PAは41.2±6.3ng/100mℓ，といづれも著明に増加し（P＜0.001)，PCも19.7±3.9μg/100mℓと誘発麻痺発現前15分以内の値に比し，有意に上昇した（P＜0.05)。血糖は247±64mg/100mℓと低下した（P＜0.001)。

以上，G・I 負荷により完全四肢麻痺発作を来した5例の結果をまとめたが，図1にその典型例(患者K. T.

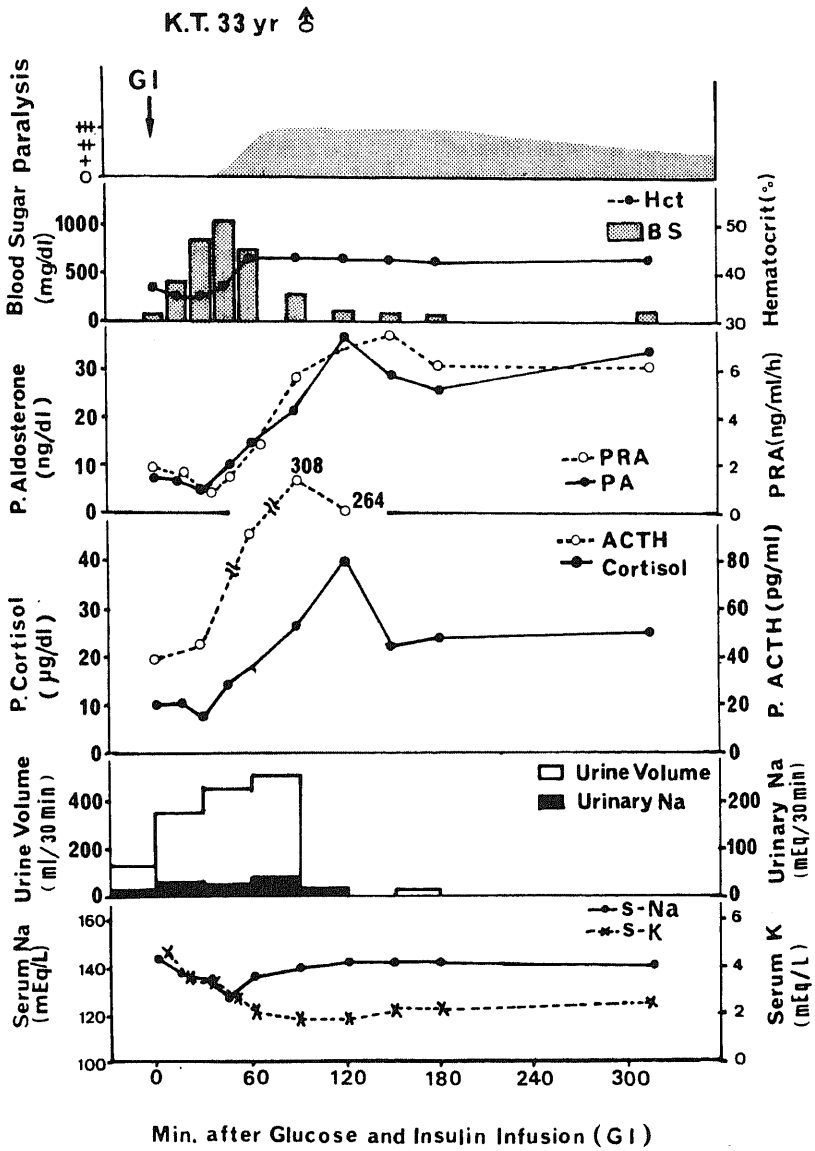

Fig. 1. Serial changes in blood sugar, hematocrit, plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone, plasma ACTH, plasma cortisol, urine volume and electrolytes in serum and urine during glucose and insulin infusion in patient K. T. with an induced complete quadriplegia.

における，各パラメーターの経時的変動を示した。GI負荷開始後45分後にて，上肢より始まる麻痺が誘発され，90分で完全四肢麻痺(3度)に移行した。血糖は30分で858 mg/100mℓと上昇し，尿量は，GI負荷後約90分間にNa排泄増多を伴って1010mℓに達した。血清Kは急速に低下し負荷開始後120分で1.8mEq/ℓの低値を示した。Hct，PRA，PC，PAは，麻痺発現前後では，いづれも変動を示さず，完全四肢麻痺移行時にHctは増加し，PRA，PAとも著明に増加した。radioimmunoassayにより測定した血漿ACTH（RCC Co. England, within- 及び between-assayの変動係数は各々13.4，17.6%，正常値10～80pg/mℓ）は，麻痺発現時では40.0pg/mℓと正常値を示したが，完全麻痺に移行した時期では308 pg/mℓと上昇した。PCは，やや遅れて，血漿ACTHと類似の上昇を示した。

3．尿量及び尿中電解質の変動（表4）

採尿を行った4例におけるGI負荷開始時より，完全四肢麻痺発現時までの平均尿量は，1055±182mℓで平均Na及びK排泄量は各々56.2±14.0，3.4±0.9mEqであった。完全四肢麻痺発現より後，2時間の平均尿量は308±120 mℓ，平均Na及びK排泄量は各々13.8±5.7，1.6±1.0mEqであった。

II．GI負荷により麻痺が軽度又は全く誘発されなかった4例における血圧，血尿中電解質，Hct，PC，PA，血糖及び尿量の変動

1．血圧の変動（表5）

3例の平均血圧は，負荷前収縮期123±12mmHg，拡張期56±12mmHgであった。観察期間中，有意の変動は認めなかった。

2．血清電解質，Hct，PRA，PC，PA及び血糖の変動（表6）

血清Naは負荷前145±2.4mEq/ℓから負荷負荷開始30分後143±1.4mEq/ℓと低下がみられたが，有意の変動ではなかった。Hct，PRA，PC，PAはGI負荷前の各々の値に比べ，有意の変動はみられなかった。血清Kは，負荷前4.4±0.4mEq/ℓから負荷開始

Table 4. Urinary volume, urinary sodium and potassium excretion before and after the onset of complete paralysis in four patients with an induced complete quadriplegia

Patient	From the biginning of infusion till the onest of complete paralysis	During 2 hours after the onset of complete paralysis
	Urinary volum (ml)	
I. M.	1320	170
Y. Y.	980	370
T. I.	910	–
K. T.	1010	385
Mean	1055	308
±SD	182	120
	Urinary sodium (mEq)	
I. M.	39.8	7.5
Y. Y.	73.6	15.2
T. I.	53.0	–
K. T.	58.2	18.6
Mean	56.2	13.8
±SD	14.0	5.7
	Urinary potassium (mEq)	
I. M.	2.9	0.4
Y. Y.	3.5	2.3
T. I.	2.5	–
K. T.	4.5	2.0
Mean	3.4	1.6
±SD	0.9	1.0

Table 5. Change of blood pressure in four patients in whom an induction produced only slight weakness of the legs or failed.

Patient	Before		60 min		90 min	
	Syst.	Diast.	Syst.	Diast.	Syst.	Diast.
N. K.	124 mmHg	58 mmHg	138 mmHg	58 mmHg	130 mmHg	54 mmHg
T. M.	118	40	120	46	118	52
Y. B.	138	68	132	76	148	80
N. S.	110	56	114	60	116	54
Mean	123	56	126	60	128	60
±SD	12	12	11	12	14	13

Table 6. Changes of electrolytes, hematocrit (Hct), plasma renin activity (PRA), plasma cortisol (PC), plasma aldosterone (PA) and blood sugar during glucose and insulin infusion in four patients in whom an induction produced only slight weakness of the legs or failed.

Patient	Before	30 min	60 min	120 min	180 min
		Serum sodium concentration (mEq/1)			
N. K.	143	141	140	143	143
T. M.	143	144	142	145	140
Y. B.	144	143	144	146	148
N. S.	148	144	142	146	148
Mean	145	143	142	145	145
±SD	2.4	1.4	1.6	1.4	3.9
		Serum potassium concentration (mEq/1)			
N. K.	4.6	4.8	4.2	4.4	4.1
T. M.	3.9	3.0	2.3	2.3	3.3
Y. B.	4.7	4.6	4.7	4.2	3.6
N. S.	4.5	4.1	4.3	4.2	4.5
Mean	4.4	4.1	3.9	3.8	3.9
±SD	0.4	0.8	1.1	1.0	0.5
		Hematocrit (%)			
N. K.	41.0	41.0	41.0	40.0	43.0
T. M.	43.0	41.5	41.5	43.5	44.2
Y. B.	36.5	36.0	34.5	35.5	38.0
N. S.	46.0	43.0	44.0	46.0	46.0
Mean	41.6	40.4	40.3	41.3	42.8
±SD	4.0	3.0	4.1	4.6	3.4
		Plasma renin activity (ng/ml/h)			
N K	2.5	2.3	2.3	2.3	2.1
T M	2.0	1.8	1.8	2.5	2.9
Y B	2.8	2.6	2.4	2.6	2.4
N S	2.6	2.2	2.1	2.2	2.8
Mean	2.5	2.2	2.2	2.4	2.6
±SD	0.3	0.3	0.3	0.2	0.4

Table 6 (cont).

Patient	Before	30 min	60 min	120 min	180 min
		Plasma cortisol (μg /100 ml)			
N. K.	12.4	8.2	9.0	12.8	6.8
T. M.	6.6	5.9	8.0	11.6	10.6
Y. B.	9.4	—	12.5	10.1	—
N. S.	8.0	6.8	10.2	9.6	6.0
Mean	9.1	7.0	9.9	11.0	7.8
±SD	2.5	1.2	1.9	1.5	2.5
		Plasma aldosterone (ng/100 ml)			
N. K.	11.2	10.8	10.5	9.3	10.4
T. M.	13.0	8.4	9.1	12.6	16.4
Y. B.	12.8	10.6	11.8	14.7	12.8
N. S.	13.6	10.4	8.6	10.0	14.0
Mean	12.7	10.1	10.0	11.7	13.4
±SD	1.0	1.1	1.4	2.5	2.5
		Blood sugar (mg/ 100 ml)			
N. K.	104	424	450	250	183
T. M.	140	480	536	138	132
Y. B.	96	382	451	481	57
N. S.	78	427	495	200	70
Mean	105	428	483	267	110
±SD	26	40	41	150	59

Table 7. Urinary volume, urinary sodium and potassium excretion during the first three hours after the biginning of infusion in four patients in whom an induction produced only slight weakness of the legs or failed.

Patient	Urinary volume (ml)	Urinary sodium (mEq)	Urinary potassium (mEq)
N. K.	620	53	1.7
T. M.	380	31	6.0
Y. B.	400	30	4.3
N. S.	460	42	2.2
Mean	465	39	3.6
±SD	109	11	2.0

後120分で3.8±1.0mEq/ℓと低下傾向を示したが，有意の変動ではなかった。血糖は負荷前の平均105±26mg/100mℓから負荷開始後60分で頂値483±41mg/100mℓと有意に増加した（P<0.01)。この値は，完全四肢麻痺誘発患者5例の血糖の頂値に比し，有意に低下していた（P<0.05)。

3．尿量及び尿中電解質の変動（表7）

GI 負荷開始後3時間の平均尿量は465±109mℓで，尿中 Na 及びKの平均排泄量は各々，39.0±11.0，3.6±2.0mEq/ℓであった。

考 案

1．誘発麻痺発作におけるレニン・アルドステロン系，および下垂体副腎系の関与について。

低K血性周期性四肢麻痺患者の自然，あるいは誘発による麻痺発作時の尿中アルドステロン排泄値に関し

ては，麻痺発現前より増加しているとするもの[3]，増加がみられない，或は一定の傾向が認められないなどの報告[4)~6)]があり，アルドステロンの麻痺発作に果たす役割については，未だ一定の見解は得られていない。この様に相反する成績が得られる理由には，一般に自然麻痺発作を予知することは困難であり，各種の誘発試験を行ったとしても，麻痺が誘発されるまでの時間に，ずれが生ずることなどが関係していると考えられる。甲状腺中毒性周期性四肢麻痺は甲状腺機能異常を除けば，家族性周期性四肢麻痺に極めて類似しているといわれ，[2]著者の行った G・I 急速点滴静注法では，9例中5例で，負荷後90分以内で完全四肢麻痺に移行する麻痺発作が誘発され，Shizume ら[12]の成績と同様の結果であった。これら完全四肢麻痺を誘発しえた患者5例では，麻痺発作発現前および後15分以内で血清 Na，Hct，PRA，PCおよびPAの変動はみられなかったが，血清Kは更に低下した。Hct，PRA，PCおよびPAは，完全四肢麻痺に発展した時点ではじめて，著明な増加を示した。これらの観察から，麻痺誘発試験にみられた高アルドステロン血症は，麻痺後，二次的に惹起された事は明らかであり，誘発麻痺発作発現機序への，アルドステロンの関与はないと結論された。最近，Streeten ら[7]は，ACTH投与後，或は，G・I 負荷による誘発麻痺発作の発現は各々，Metyrapon 或は，Spironolactone 前処置により予防しうること，及び，麻痺に際し，18－hydroxy corticosterone が僅かながら増加していることを報告した。又，高血圧や浮腫などの病的状態に Deoxycorticosterone (DOC)・や，18-hydroxy-DOC など，ACTH依存性鉱質コルチコイドの関与が注目されてきており，誘発麻痺においても，ACTH 依存性鉱質コルチコイドが関与している可能性も否定し難い。しかし，患者K.T.にみられた如く，血漿ACTHは，麻痺発作発現前および，直後では変化せず，完全四肢麻痺移行時において，急速に上昇し，これに伴って，PCの増加が認められた。又，G・I 負荷により，完全四肢肢麻痺発作が誘発された他の4例でも，麻痺発作発現前および後15分以内では，PCに有意の変動は認めなかった。

これらの成績は，誘発麻痺の発現時点では，ACTHの過剰分泌がみられないことを示唆しており，従って，ACTH依存性コルチコイドの分泌増加は，麻痺発現前に生じなかったと推定される。しかしPCが，副腎での全ての，ACTH依存性コルチコイドの産生を反映しているとは考え難く，又，各種のACTH依存性コルチコイドが，種々の病態で，同一の変動を示すとは限らず，事実，低レニン性本態性高血圧症では，DOCやコルチコステロンの増加を伴わず，18-hydroxy-DOCの分泌のみが，亢進しているという報告[13)14)]もある。この様な，副腎における，コルチコイド産生の異常が，低K血性周期性四肢麻痺においても生じているとすれば，正常域のACTH下でも，鉱質コルチコイドが増加している可能性も想定され，これらのコルチコイドが，麻痺発現に関与している可能性は否定できない。

2．完全四肢麻痺移行時にみられた高アルドステロン症の成因について

完全四肢麻痺移行時には，著明な高アルドステロン血症がみられたが，この成因に関し，次の可能性が考えられた。先ず，誘発により完全四肢麻痺がみられた5例の電解質，Hct PRAおよびPAの変動をみると，血清 Na は，G・I 負荷直後より低下し，Hct，PRAおよびPAも軽度に低下し，麻痺発現時点でも著変を示さなかったが，完全四肢麻痺に発展すると急速に Hct が増加すると共に，PRA，PAの著明な増加がみられた。人に高張糖液を速やかに点滴注入すると，血清 Naの低下を伴って著明な水利尿が起こることが報告[15]されている。完全四肢麻痺誘発例においてみられた如く，Hct は Na，水利尿後に，血清 Na 正常化と共に増加した。この様な，水，電解質の変動は，高浸透圧非ケトン性糖尿病昏睡時の変動に類似しており[16]，血清 Na 正常化を伴った Hct の増加は，細胞外液量の減少を示唆していると考えられた。細胞外液量の増減は，Hct の増減を伴って，PRA[17]およびアルドステロンの分泌[18]を，それぞれ，抑制，刺激するので，G・I 負荷後にみられた血清 Na，Hct，PRAおよびPAの一連の変動は，細胞外液量の変動により惹起されたものと考えられる。

次に，完全四肢麻痺の誘発された5例では，G・I 負荷直後より，血清Kが低下し，一過性の過血糖を伴って，完全四肢麻痺に移行した。同様の所見は，Zierler や Andres，[19] Grob や Johns，[20] Shizumeら[12]により，家族性及び甲状腺中毒性周期性四肢麻痺において認められている。Andres ら[21]は，動，静脈血のK濃度の差から，血清Kの低下は，細胞外液より細胞内に，Kが取り込まれる為に生ずることを示唆した。今回の成績では，完全四肢麻痺が誘発された5例の平均点滴速度は，毎分14mℓであり，完全麻痺の起こらなかった4例の毎分11mℓに比して速く，血清Kの低下も著明であった。

Otsuka や Ohtsuki [22]らによって，インスリンと細胞外液のK濃度の低下が，麻痺発作の誘因に，重要な因子であることが，低K血性周期性四肢麻痺及び動

物実験において，証明されている。それ故，G・I の急速な注入により，生じた過血糖が内因性インスリンの分泌を惹起し，外因性インスリンと共に，細胞内へのKの移動を促進し，麻痺を誘発するものと考えられる。

レニン分泌は，血清Kの濃度により影響をうけることが知られている。[23)~25)] Himathongkam ら[26)]は，正常人にグルコースを静注負荷した際，先ず血清Kの低下が起こり，次いでPRAの上昇が認められること，及びアルドステロンは，負荷開始後，低K血症により，抑制されるが，PRAの上昇に伴い，これよりやや遅れて増加することを報告している。従って，完全四肢麻痺移行時に認められた高アルドステロン血症は，血清Kの著明な低下が，レニン分泌を更に促進させ，この増加が，アルドステロン分泌を一層刺激した結果とも考えられた。一方，副腎皮質細胞内のK濃度が，アルドステロンの分泌の調節に重要であることが，動物実験で示されている[27)~29)]。Birkhäuser ら[30)]は，正常人において，アンジオテンシンIIの持続注入に加えて，高浸透圧及び高膠質溶液を注入することにより生じたアルドステロンの低下は，極く少量のKを負荷することにより，血清K濃度と無関係に防止しうることを見いだし，アルドステロンの分泌調節には，細胞外液K濃度よりむしろ，副腎における細胞内K濃度が重要であることを示唆している。Olgard ら[31)] は，K平衡に変化を生じない無腎患者において，G・I 負荷後，PAと血清Kとの間に負の相関があることを証明しているが，Cooke ら[32)] は，この様な相関はなかったと報告している。

完全四肢麻痺誘発5例において，血清K濃度は，PAの急激な上昇と共に，更に低下したが，完全四肢麻痺移行時にK排泄の増加が認められなかったことから，この血清K濃度の低下は，K平衡を変化させることなく，Kが細胞内へ移動することにより生じたものと推定される。副腎皮質における細胞内K濃度の増加は，直接アルドステロン分泌を刺激する可能性も考えられる。しかし G・I 負荷時の，血清K濃度の低下が，細胞内K濃度の増加を伴っていることは，肝[33)34)]および筋[21)]において証明されているが，副腎皮質に関しては現在なお何らの知見も得られていない。又ACTHはアルドステロンの分泌刺激因子として知られている。Gollagher ら[35)]は，正常人において，血漿ACTH及び，コーチゾールの分泌パターンは類似しており，コーチゾールの上昇はACTHの分泌増加後10分以内に起こることを報告している。従って完全四肢麻痺移行時，5例で認められたコーチゾールの増加は，ACTH分泌亢進を示唆していると考えられ，完全四肢麻痺移行時にみられた高アルドステロン症には，ACTH分泌亢進の関与も想定された。患者K.T.においてみられたごとく，麻痺誘発時の血漿ACTHの増加は，Hct の上昇及び著明な浸透圧利尿を伴っていたことから，細胞外液量の変動が刺激となり生じたものと推定された。

3．誘発麻痺発作の増悪因子としてのアルドステロン及びACTH依存性コルチコイドの可能性について

完全四肢麻痺が誘発された5例では，完全麻痺移行時にPA及びPCの著明な増加が認められたが，観察期間中，K排泄の増加は認められず，増加したアルドステロンが直ちに，K平衡を変化させ，麻痺に影響を与えた可能性は少いと考えられた。高アルドステロン症があったにもかかわらず，Kの排泄増加が認められなかったが，これは，アルドステロンが，電解質作用を生ずるまでに要する time lag によるものと考えられる。[36)] 又，DOC，18-OH-DOC，18-OH-B も，アルドステロンと類似の電解質作用を有するが，この作用は，アルドステロンに比し弱く，ACTHによりこれらの鉱質コルチコイドの分泌が亢進したとしても，アルドステロンを上回る影響を及ぼしている可能性はないと推定された。

結　　語

甲状腺中毒性周期性四肢麻痺患者9名に，G・I 負荷による麻痺発作誘発を行い，血清電解質，Hct，PRA PC及びPAの変動と麻痺発作の関係を検討し，次の結果を得た。

1．G・I 負荷により9例中5例に完全四肢麻痺が誘発され，他の4例中3例は軽度（1度）の下肢麻痺が認められ，他の1例では，麻痺は誘発されなかった。

2．完全麻痺が誘発された5例では，G・I 負荷直後より，血清 Na，Hct，PRA，PA および PCは，不変ないし軽度低下を示した。これらの数値は，麻痺発現前15分以内でも，G・I 負荷前値に比し，有意の変動はみられなかった。この間の血清Kは急速に低下した。完全四肢麻痺移行時には，Hct，PRA，PAおよびPCは，急激に上昇した。患者K.T.で測定した血漿ACTHは麻痺発現前は不変で，麻痺発現後完全四肢麻痺移行時に急激な上昇を示した。尿量，尿中Na は，G・I 負荷直後より，完全四肢麻痺移行時までの間，著明な過血糖を伴って，急激に増加し，完全四肢麻痺移行後は，急速に低下した。尿中Kは不変であった。

3．軽度下肢麻痺誘発3例および麻痺非誘発1例では，G・I 負荷後の血糖上昇は，完全四肢麻痺誘発例に

比し，有意に低く，尿量，尿中 Na，Kの著明な変化はみられなかった。G・I 負荷後より，3時間の観察期間中，血清 Na，Hct，PRA，PAおよび PCには有意の変動はみられなかった。血清Kは軽度に低下したが，G・I 負荷前値に比し有意ではなかった。

4．以上の結果から，G・I 負荷後の麻痺発作誘発には，アルドステロンは積極的に関与しておらず，又，麻痺発作の発現前に，ACTH及びPCの増加が認められなかった事から，ACTH依存性鉱質コルチコイドの関与も否定的であると推論された。なお，完全四肢麻痺移行時に認められたアルドステロンの分泌亢進は主として，Hct，PRAの急激な上昇により示唆された如く，体液量の急激な減少により，惹起された二次的現象と考えられるが，K平衡異常，および，血漿ACTHの増加も，補足的にアルドステロン分泌に関与している可能性は否定できない。

謝辞，稿を終わるに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜わりました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。また直接の御指導と御教示を賜わりました森本真平助教授に深甚なる謝意を表します。また，日夜御協力下さいました斉藤善蔵博士，内田健三博士，上田操学士および研究室諸先生に感謝いたします。

文　　献

1) **Okinaka, S., Shizume, K., Watanabe, A., Irie, M., Noguchi, A., Kuma, S. and Ito, T.** : J. Clin. Endocrinol. Metab. **17**, 1454 (1957).

2) **Talbott, J. H.** : Medicine, **20**, 85 (1941).

3) **Conn, J. W., Louis, L. H., Fajans, S. S., Streeten, D. H. and Johnson, R. D.** : Lancent **1**, 802 (1957).

4) **Jones, R. V., McSwiney, R. R. and Brooks, R. V.** : Lancet **1**, 177 (1959).

5) **Rowley, P. T. and Kliman, B.** : Am. J. Med **28**, 376 (1960).

6) **Dieckman, H., Mertens, H. G., Voigt, K. D. and Vokwein, U.** : Klin. Wochenschr. **41**, 178 (1963).

7) **Streeten, D. H. P. and Speller, P. J.** : J. Clin. Endocrinol. Metab. **39**, 326 (1974).

8) **Shishiba, Y., Shimizu, T., Saito, T. and Shizume, K.** : Metabolism **21**, 285 (1972).

9) **Skinner, S. L.** : Circ. Res. **20**, 391 (1967).

10) **Bayard, F., Beitins, I. Z., Kowarski, A. and Migenon, C. J.** : J. Clin. Endocrinol. Matab. **31**, 1 (1970).

11) **Cawley, L. P., Spear, F. E. : and Kendall, R.** : Am. J. Clin. Pathol. **32**, 195 (1959).

12) **Shizume, K., Shishiba, Y., Sakuma, M., Yamauchi, H., akao, K. and Okinaka, S.** : Metabolism **15**, 138 (1966).

13) **Melby, J. C., Dale, S. L. and Wilson, T. E.** : Circ. Res. **28 4(Suppl II), II-143 (1971).**

14) **Messerli, F. H., Kuchel, O., Nowaczynski, W., Seth, K., Honda, M., Kubo, S., Boucher, R., Tolis, G. and Genest, J.** : Circulation **53**, 406 (1976).

15) **Seldin, D. W. and Tarail, R.** : Am. J. Physiol. **159**, 160 (1949).

16) **Kleeman, C. R. and Liberman, B.** : In Maxwell, M. H. and C. R. Kleeman (eds) Clincal Disorders of Fluid and Electrolytes Metabolism. McGraw-Hill, New York, p.971－994 (1972).

17) **Pickens, P. T. and Enoch, B. A.** : Cardiovasc. Res. **2**, 157 (1968).

18) **Bartter, F. C., Liddle, G. W., Duncan, L. E. Jr., Barber, J. K. and Delea, C.** : J. Clin. Invest. **35**, 1306 (1956).

19) **Zieler, K. L. and Andres, R.** : J. Clin. Invest. **36**, 300 (1957).

20) **Grob, D. and Johns, R. J.** : Amer. J. Med. **23**, 356 (1957).

21) **Andres, R., Baltzan, M. A., Cader, C. and Zierler, K. L.** : J. Clin. Invest. **41**, 108 (1962).

22) **Otsuka, M. and Ohtsuki, I.** : Amer. J. Physiol. **219**, 1178 (1970).

23) **Veyrat, R., Brunner, H. R., Mannine, E. L. and muller, A. F. : Urol. Nephrol. 73**, 1969 (1967).

24) **Dluhy, R. G., Underwood, R. H. and Williams, G. H.** : J. Appl. Physiol. **28**, 299 (1970).

25) **Brunner, H. R., Bear, L., Searley, J. E., Ledingham, J. G. G. and Laragh, J. H.** : J. Clin. Invest. **49**, 2128 (1970).

26) **Himathongkam, T., Dluhy, R. G. and Williams, G. H.** : J. Clin. Endocr. **41**, 153 (1975).

27) **Cushman, P. Jr.** : Endocrinology **84**, 808 (1969).

28) **Boyd, J. E., Palmore, W. P. and Mulrow, P. J.** : Endocrinology **88**, 556 (1971).
29) **Baumer, J. S., David, J. O., Johnson, J. A. and Witty, R. T.** : Amer. J. Physiol. **220**, 1094 (1971).
30) **Birkhäuser, M., Gaillard, R., Riondel. A. M., Scholer, D., Valloton, M. B. and Muller, A. F.** : Europ. J. Clin. Invest. **3**, **307 (1973)**.
31) **Olgaard, K.** : Acta Med. Scand. **198**, 213 (1975).
32) **Cooke C. R., Horvath, J. S., Moore, M. A., Bledsoe, T. and Walker, W. G.** : J. Clin. Invest. **52**, 3028 (1957).
33) **Fenn, W. O.** : J. Biol. Chem. **128**, 297 (1939).
34) **Fenn, W. O. and Haege, I. F.** : J. Biol. Chem. **136**, 87 (1940).
35) **Gallagher, T. F., Yoshida, K., Roffwarg, H. D., Fukushima, D. K., Weitzman, E. D. and Hellman, L.** : J. Clin. Endocrinol. **36**, 1058 (1973).
36) **Ross, E. J., Reddy, W. J., Rivera, A. and Thorn, G. W.** : J. Clin. Endocrinol. **19**, 289 (1959).

Abstract

Changes in serum electrolytes, hematocrit (Hct), plasma renin activity (PRA), plasma cortisol (PC) and plasma aldosterone (PA) induced by glucose and insulin (GI) infusion were serially investigated in nine patients with periodic thyrotoxic paralysis. An attack which developed into complete quadriplegia was induced within 90 min after the initiation of GI infusion in five of nine patients. Only a slight paralysis of the legs was produced in the other three patients and induction did not materialize in one. In five patients with complete quadriplegia, the mean values of serum sodium and potassium concentrations, Hct, PRA, PC and PA slightly decreased immediately after the initiation of the GI infusion. Induction of paralytic attack was not accompanied by any significant changes in serum sodium concentration, Hct, PC and PA either 15 min before or after the onset of attack, while the serum potassium concentration progressively decreased and an increase in PC and PA associated with an increase of Hct and PRA reached a peak level at the stage of complete quadriplegia. In patient K. T. plasma ACTH did not show any change before the onset of paralysis, while it increased abruptly during the developement of complete paralysis. The marked increase in urinary volume, urinary sodium and blood sugar was observed after the initiation of GI infusion and rapidly decreased after the developement of complete paralysis. On the other hand, in four patients in whom an infusion produced slight or no paralysis of the legs, changes in serum sodium concentration, Hct, PRA, PC and PA were insignificant while serum potassium concentration was slightly but insignificantly decreased. Th rise of blood sugar was significantly lower than in those who developed complete paralysis.

These results suggest that aldosterone does not play an active role in the induction of paralytic attack by GI infusion, and the ACTH dependent mineralocorticoids (MC) will also be unlikely to be involved since an increase of endogenous ACTH secretion was not observed preceding the onset of an attack, although the possible role of increased MC due to altered steroidogenesis still remains to be elucidated.

Hyperaldosteronism seen during the developement of complete quadriplegia was considered to be secondarily caused by volume depletion, as demonstrated by simultaneous increase in PRA and Hct, and partly by a change in potassium homeostasis and the increase in ACTH secretion.