心電図R－R間隔変動幅を指標とした視床下部ホルモンの自律神経系への影響に関する研究

——バセドウ病（Graves'病）治療経過における検討——

岩下章

1991年1月

北関東医学 第41巻 第1号
心電図R－R間隔変動幅を指標とした視床下部ホルモンの自律神経系への影響に関する研究

——バセドウ病（Graves’病）治療経過における検討——

岩下 章

群馬大学医学部第一内科学教室（主任：小林邦雄教授）

昭和25年10月9日受付、2月12日採用

要旨：視床下部ホルモンがヒトの自律神経系に関与するか否かについて心電図R－R間隔変動幅（CV%＝SD/Max×100、CVq）をパラメータとして検討した。健康者（ボランティア、23名）と4治療（8名）及び無治療（44名）のバセドウ病（Graves’病）の症例125名を対象に、TRH（50μg）、CRF（50μg）、GRF（50μg）、LHRH（100μg）静注前後のCVqを測定した。TRH投与により各群において有意のCVqの一過性上昇が認められ、atropine（0.5mg）、pihexine hydrochloride（250mg）、chlordane（15mg）、及びhexamethonium bromide（300mg）の前投与によりTRHのCVq上昇反応は抑制された。CRF投与では有意のCVqの一過性上昇が認められ、propranolol（30mg）投与により反応は抑制された。TRHは交感神経系刺激作用を、CRFは交感神経系抑制作用を示すが、その間には何等かの相関性は認められなかった。

Key words：視床下部ホルモン、自律神経系、R－R間隔変動幅

緒 言

視床下部ホルモンは、主に視床下部ホルモンの分泌を調節する作用を持つと考えられてきたが、近年の研究により自律神経系を含む他の部位にも影響を及ぼす事が示唆されている。すなわち、Thyrotropin-releasing hormone（TRH）は腸管収縮、毛細血管収縮、唾液分泌亢進などの作用を持つ事が報告されている。一方、Corticotropin-releasing factor（CRF）は血圧上昇、血流量上昇、血中catecholamine増加などの作用を持つ事が示唆されている。更に、Growth hormone-releasing factor（GRF）及びLuteinizing hormone-releasing hormone（LHRH）も視床下部ホルモン分泌作用以外のさまざまな働きについての報告があ りている。

これらの作用は視床下部ホルモン分泌刺激作用とは独立した働きであると考えられている。しかし、これらの視床下部以外の作用に関する研究は動物実験での知見がほとんどであり、臨床における自律神経系に対する作用に関しての聞きは非常に限られている。

一方、近年Wheelerらの糖尿病性神経障害においての報告以来、自律神経系、とりわけ脳交感神経機能を反映する検査法として心電図R－R間隔変動幅の測定が行なわれている。この方法は実用的でなにかの可能性があるが、また観察的かつ定量的な脳交感神経機能検査として、臨床的な有用性が示唆されている。この検査法の導入により、脳出血障害、精神障害、神経障害等の脳障害を有する患者の血圧が測定されている。脳性神経障害、慢性脳症等、脳の機能障害等の検査の際の自律神経系の異常の存在が明らかになってきたと考えられる。

著者は今回、Graves’病患者の血圧機能を観察する機会を得、併せてその他の視床下部ホルモンの自律神経系に対する作用について心電図R－R間
対象と方法
対象は慢性胆汁塗布患者23名（平均年齢40.8±5.8歳）、Graves'病患者52名（平均年齢40.4±4.5歳）、脳神経症患者14名（平均年齢41.7±2.5歳）を対象とした。甲状腺機能减退症の有無を確認し、抗甲状腺剤の使用中を除いた。患者は、抗甲状腺剤の使用中を除いた。

成績
1）TRH 投与による検討
TRH は以下の症例において、TRH 投与後 5 15 分で血中 TSH 濃度が 20% 30% 増加する一過性の血中 TSH 濃度の上昇を示した。TRH 投与後、血中 TSH、TSH 濃度が 1.5 3.0 倍に増加する一過性の血中 TSH 濃度の上昇を示した。TRH 投与後、血中 TSH、TSH 濃度が 1.5 3.0 倍に増加する一過性の血中 TSH 濃度の上昇を示した。TRH 投与後、血中 TSH、TSH 濃度が 1.5 3.0 倍に増加する一過性の血中 TSH 濃度の上昇を示した。TRH 投与後、血中 TSH、TSH 濃度が 1.5 3.0 倍に増加する一過性の血中 TSH 濃度の上昇を示した。TRH 投与後、血中 TSH、TSH 濃度が 1.5 3.0 倍に増加する一過性の血中 TSH 濃度の上昇を示した。
2) CRFに対する反応
Graves'病患者群においてCRF投与後のCVqは、一過性的低下反応を認め、図6は個々の時間的経過をまとめたものである。CVqは前値4.23±0.61mg/Lに対し、CRF投与2分後3.65±0.31mg/L（P<0.05）、5分後3.32±0.37mg/L（P<0.05）、10分後2.89±0.34mg/L（P<0.05）、15分後2.68±0.34mg/L（P<0.05）と有意に低下を示し、30分後には術前にほぼ等しい値に復した。また、RR間隔の平均値より求めた心拍数は、CRF投与前71.9±1.4/min、2分後73.1±1.4/min、3分後72.6±1.7/min、10分後70.1±1.6/min、15分後6.4±1.7/min、30分後70.3±2.4/min、60分後69.4±2.3/min、120分後71.3±3.0/minと2分後にわずかな上昇がみられたが、有意の変化は認められなかった。一方、健常者に対してpropamidol前投与したあとのCVqのCRFに対する一過性的低下反応が認めなかった（図7）。

ACTH、adrenocorticotropic hormone, cortisolの反応はAA及び図9に示すことなくで、正常者では、血中ACTH値はCRF投与30〜60分後には前値の約2倍の値に達する。一方、図9中cortisol値もやや低下する約2倍の反応を示されず時には、図8のパーソナル症候群における観察では、ACTH、cortisolともに正常の反応が認められた。

3) GRFに対する反応
Graves'病患者群において、CRFを投与しCVqの変動を観察したが、有意の変化は認められなかった（図10）。一方、GRFに対する血中GH反応は、一般に投与30〜60分後に160ng/ml以上に達するといわれが、図11に示すように、血中GHの変動幅はほぼ正常範囲を示した。
4) LHRHに対する反応
Graves'病患者群（8名）すべて退院後の女性、平均年齢33.4±4.23歳において、LHRHを投与しCVqの変動を検討したが、図12に示すごとく有意の変化は認められなかった。しかしながら血中FSHはほぼ正常範囲の変動を示しており、血中LHにおいてもほぼ正常範囲の変動を認められた（図13）。

考察
近年、Graves'病患者において下垂体機能が検出され、その下垂体における稀液の貯留した結果について注目されている。著者らは下垂体機能異常のGraves'病患者の下垂体機能検査を行った。同様にCVqを用いて下垂体機能検査を実施し、下垂体機能の影響について検討した。また、THRについては、Graves'病の診断や治療効果判定などの目的に、CVqの測定を行った。

今回の測定では下垂体機能異常の指標として心電図、RR間隔変動を用いたが、そのparametersについては他者の測定方法が示唆されてきた。CVqの影響の他に心拍数そのものに影響されない比較的安定した指標としてされている。未松らの報告では...
健常者においてCVQはpropranolol静注の影響を受けず、atropine静注により消失し、また、圧射を介入して反応性の誘発機関活動の亢進をきたすnoradrenalin投与によりCVQは有意に上昇し、atropine前処置によりCVQの上昇反応は消失した。以上よりCVQは誘発機関活動の有用な指標となることが示唆されている。

著者らはさらに、末梢Graves病患者においてCVQ是有意に低下し、甲状腺機能の正常化により回復する事を報告した。これは、甲状腺アルカローネ関連による誘発機関活動の低下の存在を示唆するものと解釈された。今回の著者の成績では、このGraves病発症時CVQの低下が治療によって回復すること、すなわち可逆性であることを示した（図2）。

一方、甲状腺機能亢進症の反応に対するCVQの上昇が認められた点が注目される（図2）。これによりCVQの価を示す5分後では甲状腺機能亢進症のものはその変動の有無を示す以外その他の変動のない事が知られており、しかしながらCVQ上昇反応は、甲状腺機能亢進症におけるTHIの真性反応と考えられる。

一方heparine投与の作用をするatropine及びpirenzepineまたは迷路迷路作用を有するたれcelofadon、筋肉連接部であるhexamethoniumはCVQの上昇を抑制するが、また KCQを受容体体長度反応誘導細胞に投与すると血圧と脈拍の増加がみられる。今回の検討において、CRF投与によりCVQの上昇が認められ、特にatropine投与後CRF投与によりその低下反応は消失した（図2）。この結果、CRFの発症機序におけるTHIの真性反応作用を示すことが示唆される。前項の師人実験における諸図と矛盾しないものと思われる。更にその背景には煩図の反応を考慮される。

Mossらによると、LHRHラットのメスマの大脳にCRFを投与すると反応する事を報告し、またSchwarzwaldらの報告ではLHRHラットを用いて反応を観察したが、一旦反応するとTHIの真性反応を示す。従来CVQの上昇を誘導するたれはみられなかったが、今回のCVQの上昇を誘導するたれはみられなかったが、今回の検討において、CRF投与によりCVQの上昇が認められた。この事実により、CRFの発症機序におけるTHIの真性反応作用を考慮する必要があることが示唆される。以上の結果より、ヒトにおいて検討した時、CVQの真性反応に影響を与えることが明らかとなった。

謝辞

終りに本研究の実施にあたり、誠に感謝の意を表する。本研究の一部は国立大学医学部附属広島病院内科糖尿病臨床研究室において行うものである。また、研究の遂行に御協力いただいた臨床医学者、研究者に感謝の意を表する。本報の著者は、昭和51年日本臨床学会誌、昭和52年日本臨床学会誌、昭和53年日本臨床学会誌、昭和54年日本臨床学会誌、昭和55年日本臨床学会誌、昭和56年日本臨床学会誌、昭和57年日本臨床学会誌、昭和58年日本臨床学会誌、昭和59年日本臨床学会誌、昭和60年日本臨床学会誌に発表したものである。
27) 野村 彰, 長澤克彦, 木村佳代史, 三浦 隆, 西村正子, 大因勝也: Clofazin hydrochloride (SK-74) の賦活作用および一般薬理作用. 用薬薬理, 8: 119-137, 1974.
INFLUENCE OF HYPOTHALAMIC-RELEASENING HORMONE ON AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DETERMINED BY VARIATIONS IN R-R INTERVALS ON ELECTROCARDIOGRAM (ECG)

AKIRA IWASHITA

The First Department of Internal Medicine, Gunma University
School of Medicine, Maebashi, 371, Japan
(Director: Prof. Setsuo Kobayashi)

Hypothalamic hormone is suggested to have an effect on extrapituitary sites. Little information is available about the effects of hypothalamic-releasing hormones on the human autonomic nervous system. Variations in R-R intervals on electrocardiogram (ECG), a parameter of parasympathetic nervous system function, have been used clinically as an indicator of autonomic nervous system dysfunction in various diseases. An attempt was made to determine serial variations in R-R intervals on ECG.

Studies were conducted with 23 healthy controls and 82 patients with Graves' disease. Variations in R-R intervals were expressed as the coefficient of variation of 100 resting heart rates (CV% = SD/Mean x 100, CVq).

Injection of TRH (500μg, iv) to healthy controls produced a significant elevation of CVq (4.37 ± 0.52% before vs. 5.46 ± 0.48% after TRH, P < 0.01) within 15 min. A similar result was obtained in patients with Graves' disease. Pretreatment with atropine (0.5mg, div) orpirenzepine hydrochloride (250mg, po) abolished the stimulatory effect of TRH on CVq. Pretreatment with Clofedanol (75mg, po), which is reported to have an inhibitory effect on the medulla oblongata, and hexamethonium bromide (300mg, po), a ganglionic blocker, resulted in a significant reduction in CVq during TRH test. There was no change in plasma catecholamine concentrations following TRH administrations. Intravenous injection of CRF (50μg) produced a significant decrease in CVq. Pretreatment with propranolol (30mg, po) blocked the effect of CRF. On the other hand, administration of GRF (50μg) or LHRH (500μg) had no effect on CVq, while normal responses of serum GH, LH and FSH were observed.

In conclusion, TRH stimulates CVq in normal subjects and patients with Graves disease. It is suggested that TRH potentiates the parasympathetic nervous system, regardless of circulating thyroid hormone levels. In contrast, CRF has a suppressive effect on vagal activity in human subjects, probably associated with adrenergic β-effect. Both GRF and LHRH seemed to have little effect on the autonomic nervous system at clinical doses. The present study is the first demonstration that some hypothalamic-releasing hormones affect the autonomic nervous system, as indicated by the variations in R-R intervals on ECG.

Key words: R-R intervals, Autonomic nervous system, Hypothalamic-releasing hormones