

論文の内容の要旨

論文題目

外科侵襲後の Euthyroid sick syndrome の成因と意義

— 交感神経系との関わり —

指導教官 上西紀夫 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 11 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 大河原健人

<背景>

手術や外傷、重症感染症などの侵襲を受けた後に血中の甲状腺ホルモン濃度が低下する病態は、euthyroid sick syndrome (ESS)として知られている。ESSでは血中 triiodothyronine (T₃)濃度が低下した状態にあり、thyroid stimulating hormone (TSH)の血中濃度も正常から低値を示す。また、ESSの程度は疾患の重症度や予後と相関する。ESSにおける血中 T₃濃度の低下は、末梢における T₄から T₃への脱ヨード反応の抑制と視床下部や下垂体などの中枢性の抑制が考えられているが、そのメカニズムについては不明である。

生体は侵襲に対して神経系・免疫系・内分泌系などのさまざまな生体反応 (neuro-immuno-endocrine system) を示す。侵襲後には炎症性サイトカインが増加することから、最近では、ESSと炎症性サイトカインとの関係が研究されている。また、一方で生体は侵襲を受けると交感神経系が賦活する。交感神経活性が中枢性サイトカイン産生に影響したり、視床下部—下垂体—副腎系などの内分泌系を調節したりすることから、ESSの成因に交感神経系が関与すると推測する。ESSもこれらのneuro-immuno-endocrine systemによる生体反応の一つと考えると、交感神経系の賦活が侵襲後のESSの発症に重要な役割を果たしている可能性がある。

ESSが発症し甲状腺ホルモンが低下することは、侵襲下の生体にとって消費エネルギーを節約するという合目的な反応のように見える。しかし、甲状腺ホルモンの低下が著しい場合の予後は不良であり、ESSが生体にとって有利なのか不利なのかについての結論は出ていない。本研究の目的は、1) ESSの成因に交感神経系が関与しているか？、2) ESSは生体にとってどのような意義があるか？ の回答を得ることである。

＜臨床研究＞ 消化器外科手術後にESSが発症するのか、もし発症するとすれば、手術侵襲の程度が異なるとESSの程度に影響するかどうかを知るため、以下の臨床研究を行った。

〔方法〕 東京大学医学部附属病院分院外科に入院した患者のうち、2000年4月から5月に開腹により胃切除術を受けた患者（OS群）8例と腹腔鏡下に胃切除術または胆嚢摘出術を受けた患者（LS群）4例を対象とし、術後7日間の甲状腺機能の変化と術後3日間の血漿catecholamine濃度を比較した。

〔結果〕 OS群はLS群より有意に手術時間は長く術中出血量は多かった。また、OS群での術後の血漿catecholamine濃度もLS群より有意に増加した。OS群の血清T₃値はLS群より有意に低下し、術前値までの回復も遅延した (Fig. 1)。

〔考察〕 手術時間、術中出血量、術後の血漿 catecholamine 濃度はいずれも OS群でLS群より有意に増大しており、OS群で手術侵襲の程度が大きかった。血清T₃値はOS群でLS群より有意に低下し、回復も遅延したことから、侵襲の大きい手術でESSの程度は増大した。

＜実験1＞ ラットのESSモデルを確立する目的に、ラットにLPSの腹腔内投与または胃切開術という侵襲を加えESSを誘導した。

〔方法〕 体重250 - 350 gのWistar系雄性ラットを用いた。LPS群 (n=9)には腹腔内にLPSを1 mg/kg投与し、Gx群 (n=7)は開腹して胃切開を施行し再縫合した。Control群 (n=8)はLPSの代わりにsalineを腹腔内投与した。各群は持続輸液しながら48時間の経時的な甲状腺ホルモンの変化を調べた。

〔結果〕 LPS群とGx群の血漿T₃値は6時間後よりcontrol群に対して有意に低下し、血漿TSH値はcontrol群との有意差はなかったが、両群とも6時間後に低下した。

〔考察〕 ラットにLPS腹腔内投与および胃切除術を行ってESSを誘導することができた。

＜実験2＞ 実験1で確立したLPSによるラットのESSモデルを用いて、1) epinephrineの投与によりESSを誘導できるか、2) 交感神経遮断薬の投与によりESSを抑制できるかどうかを知ることを目的とした。

〔方法〕 体重220 - 270 gのWistar系雄性ラットを用い、実験1と同様に、LPS (1 mg/kg)またはsalineを腹腔内に投与し、24時間の持続輸液を行った。輸液内に加える交感神経系作動薬または遮断薬の有無によりラットを以下の各群に分けた。

＜実験2-1＞ LPS + E群 (n=7) : LPS + epinephrine, saline + E群 (n=8) : saline + epinephrine, LPS + saline群 (n=7) : LPS + saline, saline + saline群 (n=7) : saline + saline. 交感神経作動薬はepinephrineを5 μg/kg/minの速度で投与した。

＜実験2-2＞ LPS + α-blocker群 (n=8) : LPS + phentolamine, LPS + β-blocker群 (n=7) : LPS + propranolol, LPS + saline群 (n=7) : LPS + saline, saline + α-blocker群 (n=7) : saline + phentolamine, saline + β-blocker群 (n=8) : saline + propranolol, saline + saline群 (n=7) : saline + saline. α受容体遮断薬はphentolamineを10 mg/kg/day, β受容体遮断薬はpropranololを10 mg/kg/day投与した。

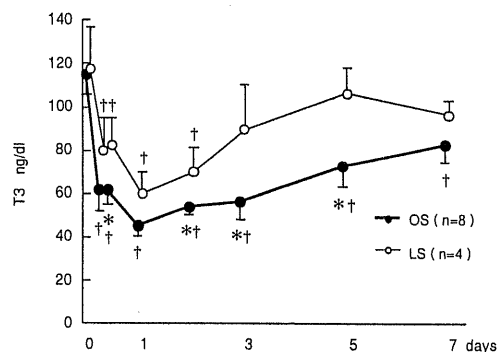


Figure 1. Changes of serum levels of triiodothyronine (T₃) after open surgery and laparoscopic surgery. OS: open surgery group, LS: laparoscopic surgery group. Data are expressed as means ± SE. *Significant difference from the values in laparoscopic surgery, $p < 0.05$, unpaired t -test. †Significant difference compared with baseline values, $p < 0.05$, one-way ANOVA.

[結果] Epinephrineの投与 (saline + E群) により血漿 T₃ 値は 6 - 24 時間後で saline + saline 群より有意に低下した (Fig. 2). α -blocker (LPS + α -blocker 群) は LPS による血漿 T₃ 値の低下を改善しなかったが, 血漿 T₄ 値の低下を 6 時間後から改善し 24 時間後では有意な改善となった. β -blocker (LPS + β -blocker 群) は LPS による血漿 T₃ 値の低下を 6 時間後で有意に改善したが, 24 時間後ではその効果は見られなかった. また, LPS による血漿 T₄ 値の低下を 6 時間後に有意に改善したが, 24 時間後ではその効果はなくなった (Fig. 3).

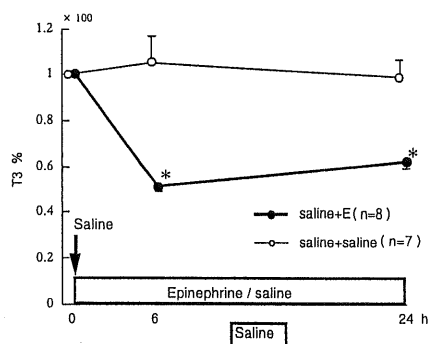


Figure 2. Changes of plasma levels of triiodothyronine (T₃) with or without epinephrine administration in rats. Saline+E: epinephrine-treated and saline-injected rats, Saline+saline: saline-treated and saline-injected rats. Data are expressed as means \pm SE. *Significant difference from saline-treated rats, $p < 0.05$, unpaired t-test.

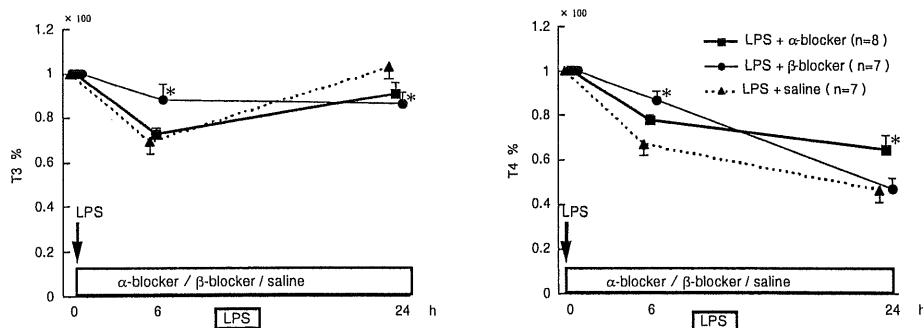


Figure 3. Changes of plasma levels of triiodothyronine (T₃) and thyroxine (T₄) after administration of adrenergic receptor blockers in LPS-injected rats. LPS+ α -blocker: α -blocker-treated and LPS-injected rats, LPS+ β -blocker: β -blocker-treated and LPS-injected rats, LPS+saline: saline-treated and LPS-injected rats. Data are expressed as means \pm SE. *Significant difference from saline-treated rats, $p < 0.05$, Dunnett's multiple comparisons.

[考察] Epinephrineの投与により血漿T₃値は有意に低下し, LPSにより誘導されたESSと類似した甲状腺ホルモンの低下を示した. ESSの6時間後にみられる血漿T₃値の低下は末梢での脱ヨード反応の抑制による効果と考えられ, 6時間後からみられる血漿T₄値の低下は甲状腺でのT₄の合成と分泌の抑制による効果と考えられる. 従って, ESSでは甲状腺からのT₄の分泌は α 受容体を介して抑制され, 末梢でのT₄からT₃への合成は β 受容体を介して抑制されていると推測される.

<実験3 -A> LPSで誘導したラットのESSにおいて血漿T₃値を改善した場合の肝機能, サイトカイン産生および窒素バランスに与える影響を調べた.

[方法] 体重220 - 270 gのWistar系雄性ラットを用い, 実験1と同様に, LPS (1 mg/kg)またはsalineを腹腔内に投与し, 24時間の持続輸液を行った. ESSを誘導する群と誘導しない群, 輸液中にT₃ (10 μ g/kg/day)を加える群と加えない群で, 以下の4群に分けた.

LPS + T₃ 群 (n=7): LPS (1 mg/kg ip) + T₃, LPS + saline 群 (n=7): LPS (1 mg/kg ip) + saline, saline + T₃ 群 (n=7): saline (0.2 ml ip) + T₃, saline + saline 群 (n=7): saline (0.2 ml ip) + saline.

カニューレ直後 (baseline値) とLPSまたはsalineの腹腔内投与から6時間後の血漿中のT₃, T₄, free T₃, free T₄, interleukin-6 (IL-6)濃度と24時間後の血漿中の aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)濃度を測定した. また, 24時間内の尿中総窒素量を測定した. 輸液中に窒素を含んでないため, 尿中総窒素量がそのまま窒素バランスとみなした.

[結果] T₃の投与は血漿AST, ALT値と血漿IL-6値, 窒素バランスに影響はなかった (saline + T₃群 vs saline + saline群). ESSを誘導したラットにT₃を投与すると血漿AST, ALT値と血漿IL-6値 (Fig. 4) は有意に増加したが, 窒素バランスは変化しなかった (LPS + T₃群 vs LPS + saline群).

<実験3 -B> マウスに致死量のLPSを投与し, T₃を投与した場合の生存率の変化を調べた.

[方法] マウスを2群に分け, 致死量 (10 mg/kg) のLPS, または, saline 0.1 mlを腹腔内に投与した. それぞれの群をさらに2群に分け, T₃ (10 μg/kg) または saline 0.08 mlを後頸部の皮下に投与し, 以下の4群を作成した. LPS + T₃群 (n=25), LPS + saline群 (n=25), saline + T₃群 (n=15), saline + saline群 (n=15). マウスを飼育用ケージに戻し, 水分と飼料の自由摂取の管理下で1時間毎にマウスの生死を観察し, 48時間の生存率を比較した.

[結果] saline + T₃群, saline + saline群とも48時間以内に死亡例はなく, T₃による生存率への影響はなかった. LPS + T₃群ではLPS + saline群より有意に生存率が低下した (Fig. 5).

[考察] LPS投与によりESSを誘導したラットにT₃を投与すると, T₃を投与しないESSラットと比較して, 窒素バランスには影響なかったが,

血漿AST, ALT値および血漿IL-6値は有意に増大した. また, 致死量のLPSを投与したマウスにT₃を投与すると, T₃を投与しないマウスと比較して48時間の生存率は有意に低下した. これらよりESSにおいて血中のT₃値を改善することは, 生体にとって不利であると言える.

<総括>

ICUやCCUなどでみられる重症疾患のみならず, 消化器外科手術後の患者にもESSは発症していた. また, このESSの程度は手術侵襲の大きさによっても異なっていた.

ラットにepinephrine投与するとLPSで誘導したESSと同様の血中甲状腺ホルモン値の低下がみられ, ESSの成因には侵襲下での交感神経系の賦活が重要な役割を演じていた. Epinephrine刺激による血中甲状腺ホルモン値の低下は, 下垂体からのTSHの分泌や甲状腺からのT₄の分泌, 肝でのT₃の合成を抑制した結果であり, それぞれα作用, β作用の異なる受容体を介していることが示唆された.

ESSにT₃を投与して血中のT₃濃度を改善したラットの実験では, ESSを改善させたときのタンパク異化反応に与える有意な影響はみられなかったが, IL-6産生は有意に増加し肝機能は有意に悪化した. また, ESSを改善したマウスの実験では, T₃を投与することにより生命予後は増悪した. これらの結果から, ESSを改善することは生体にとって不利であると考えられる. 今後, ESSを改善すると, なぜ炎症性サイトカインの産生が増大し肝機能が障害されるのか, なにが生命予後に影響するのかについては追及することは重要である.

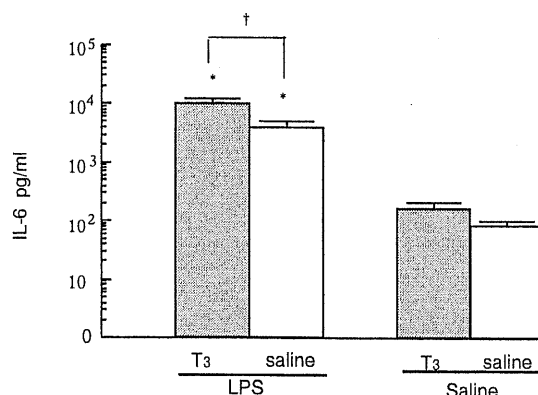


Figure 4. Plasma interleukin-6 (IL-6) levels at 6 h with or without triiodothyronine (T₃) treatment. Data are expressed as means ± SE. *Significant difference compared with saline-injected group, $p < 0.05$, ANOVA. †Significant difference compared with saline treatment group, $p < 0.05$, ANOVA.

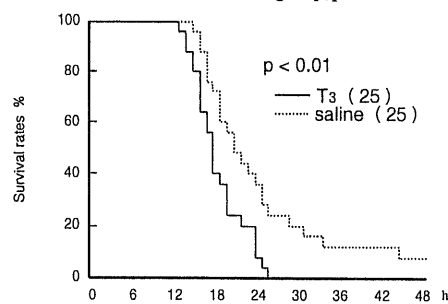


Figure 5. Survival rates in LPS- (lt panel) or saline-injected mice (rt panel) with or without triiodothyronine (T₃) treatment. T₃: T₃-treated mice, saline: saline vehicle-treated mice. Parentheses represent the numbers of animals. There were significant differences between LPS- and saline-injected mice groups, $p < 0.01$, Log-rank test.