

甲状腺機能亢進症患者における運動時循環応答と血中カテコラミン反応の検討

Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism

北村 秀之  
衣川 徹  
都田 裕之  
荻野 和秀  
友国 晃  
斎藤 誠  
長谷川純一  
小竹 寛  
真柴 裕人

Hideyuki KITAMURA  
Tohru KINUGAWA  
Hiroyuki MIYAKODA  
Kazuhide OGINO  
Akira TOMOKUNI  
Makoto SAITO  
Jun-ichi HASEGAWA  
Hiroshi KOTAKE  
Hiroto MASHIBA

**Summary**

To investigate cardiac and sympathoadrenal responses to dynamic exercise, heart rate, systolic blood pressure, serial plasma norepinephrine (NE) and epinephrine (E) concentrations during multi-stage treadmill exercise were measured in 24 hyperthyroid patients (mean age;  $42 \pm 16$ ) and 24 age-sex matched control subjects. Eleven patients were re-examined in the euthyroid state after antithyroid therapy. Exercise duration was shorter in patient with hyperthyroidism. Also, the heart rates and systolic blood pressures at rest and in the early stage of exercise were significantly higher in hyperthyroidism. NE at rest (normal vs hyperthyroid:  $124 \pm 10$  vs  $80 \pm 7$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) and NE at peak exercise ( $475 \pm 38$  vs  $310 \pm 38$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) were lower in hyperthyroidism. E at rest ( $22 \pm 2$  vs  $29 \pm 4$  pg/ml, n.s.) did not differ, however, E during the first stage of exercise ( $30 \pm 3$  vs  $69 \pm 12$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) was higher in hyperthyroidism. Re-examination for the euthyroid state revealed the decreases in the heart rates and systolic blood pressures at rest and in the early stage of exercise, and the normalization of the NE and E response. Thus, patients with hyperthyroidism was in the hyperdynamic cardiac state at rest and during dynamic exercise, which was accounted for by decreased sympathetic nervous activity and increased adrenomedullary responses. These modifications of sympathoadrenal response seemed reversible when patients were controlled by antithyroid therapy.

**Key words**

Plasma catecholamines

Hyperthyroidism

Exercise test

鳥取大学医学部 第一内科  
米子市西町 36-1 (〒683)

The First Department of Internal Medicine, Tottori  
University School of Medicine, Nishimachi 36-1,  
Yonago 683

Received for publication August 24, 1990; accepted January 10, 1991 (Ref. No. 37-138)

### はじめに

甲状腺機能亢進症患者においては, 交感神経亢進状態に類似した循環動態を示すことから, 本症の病態と交感神経系の相互関係について多くの検討がなされてきている<sup>1-7)</sup>. しかし現在でも甲状腺機能亢進症と交感神経系の関連は必ずしも明らかとは言えない.

交感神経活性を表わす指標として, 血中カテコラミン値が用いられており, 本疾患においても安静時のカテコラミン濃度に関する報告<sup>8-10)</sup>は認められる. しかし運動負荷時のカテコラミン反応の経時的変化に関する検討はこれまでなされていない. 本研究では, 甲状腺機能亢進症における循環動態と交感神経活性の関係を, 律動運動時の循環応答と血中カテコラミン濃度変化から検討した.

### 対 象

嚙漫性甲状腺腫を有し, 甲状腺ホルモン値の高値, 放射性ヨード摂取率の高値と臨床症状から,

バセドウ病と診断された甲状腺機能亢進症患者(亢進群)24名(男性9名, 女性15名, 平均年齢 $42 \pm 16$ 歳)と, 性および年齢を対応させた健常者(健常群)24名を対象とした. 亢進群24例中11例は, 抗甲状腺剤投与により甲状腺機能が正常化した時点にて再点検した(**Table 1**).

### 方 法

#### 1. 運動負荷試験

修正 Bruce 法による亜最大負荷トレッドミル試験を施行した. 修正12誘導心電図, 血圧をモニターし, 運動中止徴候は息切れ, 下肢疲労等の自覚症状, 年齢別予測最大心拍数の85%到達および stage V 終了(運動時間15分)とした.

#### 2. 血漿カテコラミン濃度測定

安静臥位, 運動中各 stage の終了時, 運動終了直後, および5分後に, 肘静脈留置針より採血を行ない, 血漿ノルエピネフリン(NE), エピネフリン(E)濃度を HPLC-THI 法にて測定した.

#### 3. 統計学的検討

統計学的有意差の検討には, unpaired Stu-

**Table 1. Study subjects**

	n	Sex (M:F)	Age	Free T <sub>3</sub> * (pg/ml)	Free T <sub>4</sub> ** (ng/dl)
Normal	24	9:15	42±16 (16-69)		
Hyperthyroidism	24	9:15	42±16 (19-71)	13.4±6.9	5.6±3.3
Euthyroidism	11	4:7	40±14 (19-64)	3.9±1.7	1.1±0.4

Values are means±SD.

Normal range: \*=2.2-5.2, \*\*=0.70-1.96.

**Table 2. Exercise duration and reasons for termination**

	Exercise duration (min) (mean±SD)	Reasons for termination (No. of subjects)		
		Target heart rate	Finish of stage V	Symptoms
Normal	11.9±2.9	17/24	5/24	2/24
Hyperthyroidism	6.8±2.7	21/24	0/24	3/24
Euthyroidism	9.0±2.5	10/11	0/11	1/11

\* p<0.05, \*\* p<0.01.

dent's t-test を用い、5% 未満の危険率をもって有意とした。

## 結 果

### 1. 運動持続時間と中止徴候

Table 2 に運動持続時間と中止徴候を示す。対象の大部分が目標心拍数到達にて運動を終了した。運動持続時間は健常群に比し、亢進群で有意に短く治療後に延長した。

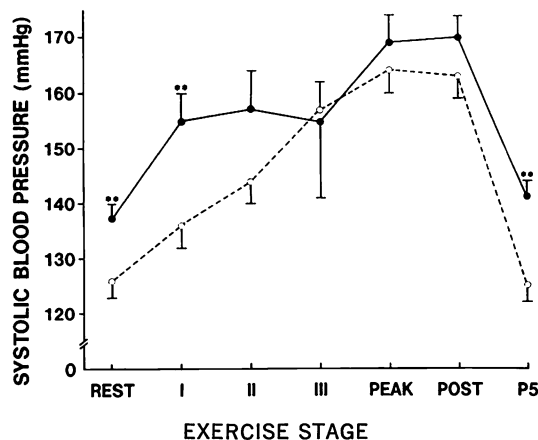
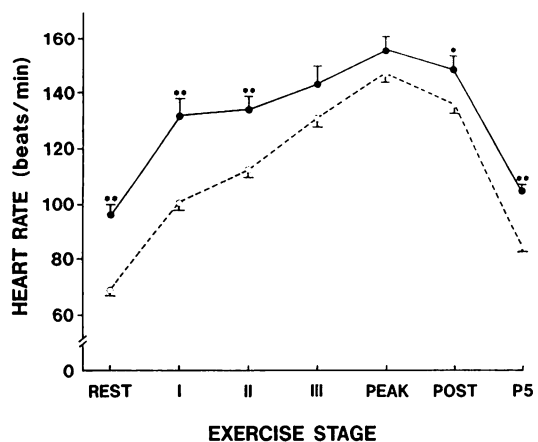


Fig. 1. Changes in heart rate and systolic blood pressure in response to exercise in patients with hyperthyroidism (solid line) and normal subjects (dashed line).

P5=5 min after exercise

Values are means  $\pm$  SE. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

### 2. 運動時の心拍数血圧反応

安静時および stage I, II における心拍数は亢進群で有意に高値を示したが、運動ピーク時では差を認めなかった。収縮期血圧は安静時および stage I において亢進群で有意に高値を示し、特に stage I においては過大反応を示した (Fig. 1).

### 3. 運動時のカテコラミン反応

安静時 NE は、健常群に比し亢進群にて有意に低値 (健常群 vs 亢進群:  $124 \pm 10$  vs  $80 \pm$

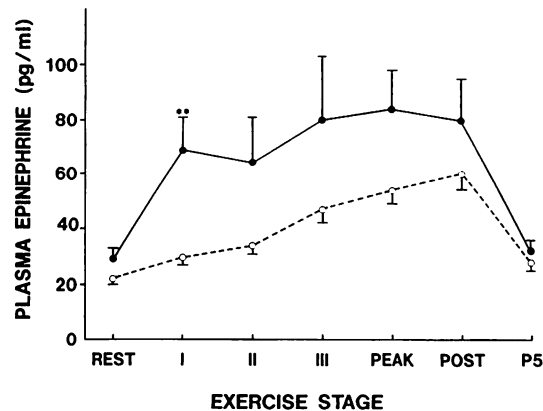
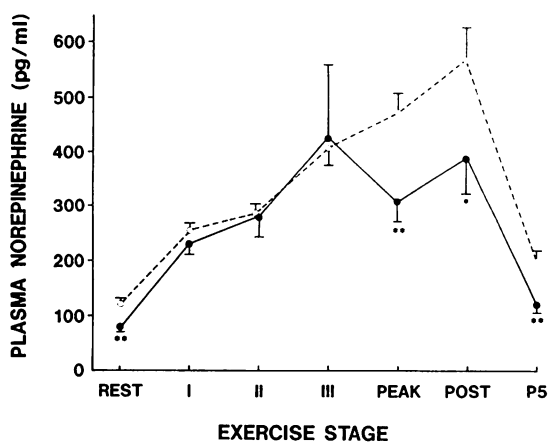


Fig. 2. Changes in plasma norepinephrine and epinephrine concentrations in response to exercise in patients with hyperthyroidism (solid line) and normal subjects (dashed line).

Values are means  $\pm$  SE. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

7 pg/ml,  $p < 0.01$ ) を示した. NE は運動ピーク時 ( $475 \pm 38$  vs  $310 \pm 38$  pg/ml,  $p < 0.01$ ), 運動直後 ( $573 \pm 59$  vs  $393 \pm 59$  pg/ml,  $p < 0.05$ ) においても亢進群で有意に低値を示した. E は安静時 ( $22 \pm 2$  vs  $29 \pm 4$  pg/ml, n.s.) に差を認めず, 運動時には全体として反応が大であり, 特に stage I ( $30 \pm 3$  vs  $69 \pm 12$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) において有意に高値を示した (Fig. 2).

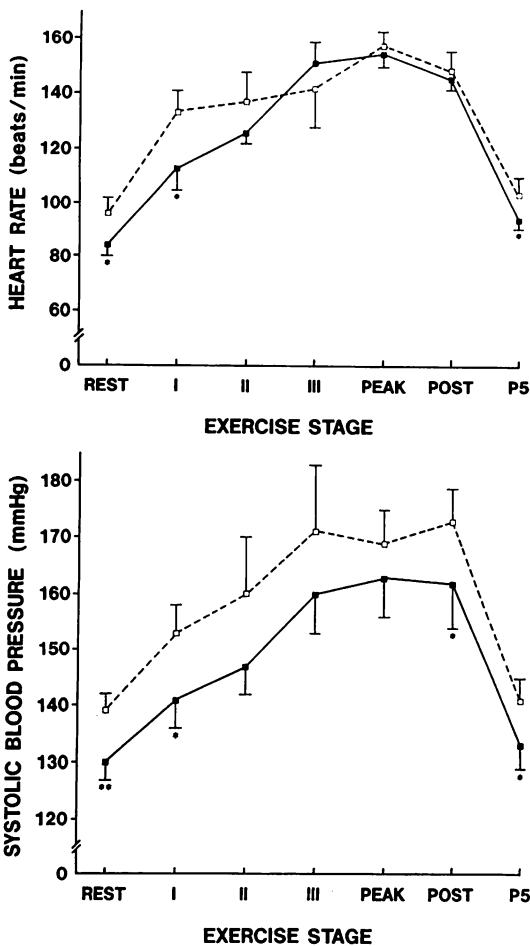


Fig. 3. Comparison of changes in heart rate and systolic blood pressure between hyperthyroid (dashed line) and euthyroid patients (solid line) during exercise.

Values are means  $\pm$  SE. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

#### 4. 治療前後における心拍数血圧反応, カテコラミン反応の比較

治療後に運動負荷試験を再検した 11 例について治療前後での循環応答を比較すると, 心拍数, 収縮期血圧は安静時, stage I および運動直後において有意に低値となり, 治療前に認められた循環動態の亢進が改善された (Fig. 3). 治療前後での NE 反応および E 反応を比較すると, 安静時, 運動ピーク時, 運動直後において NE は有意に

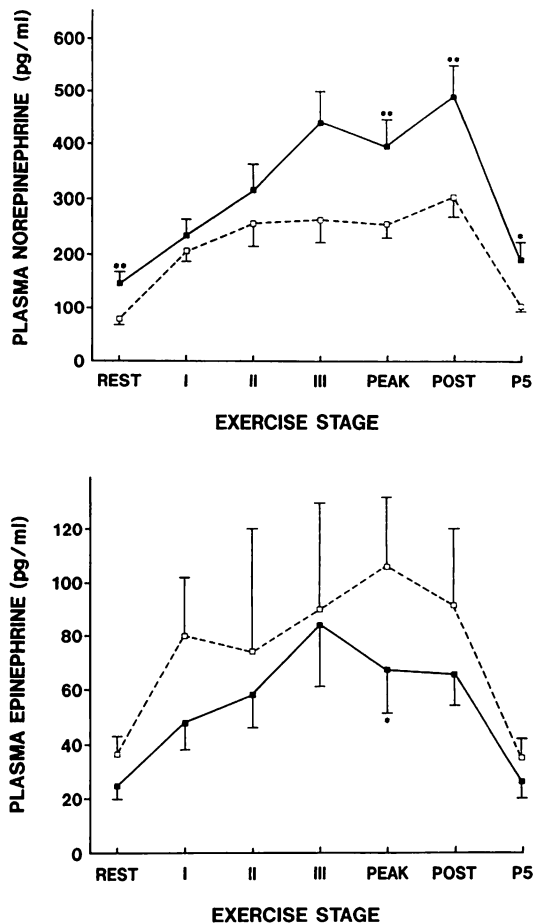


Fig. 4. Comparison of changes in plasma norepinephrine and epinephrine concentrations between hyperthyroid (solid line) and euthyroid patients (dashed line) during exercise.

Values are means  $\pm$  SE. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .

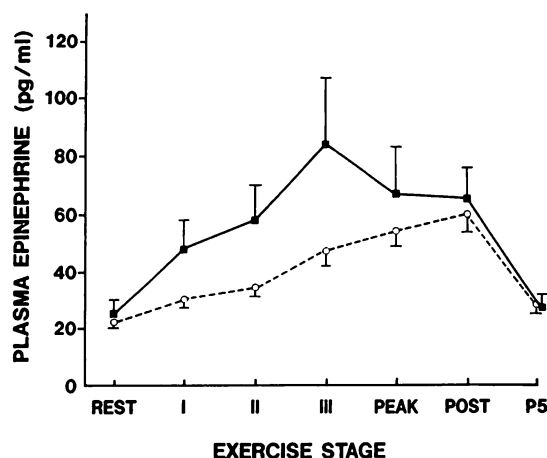
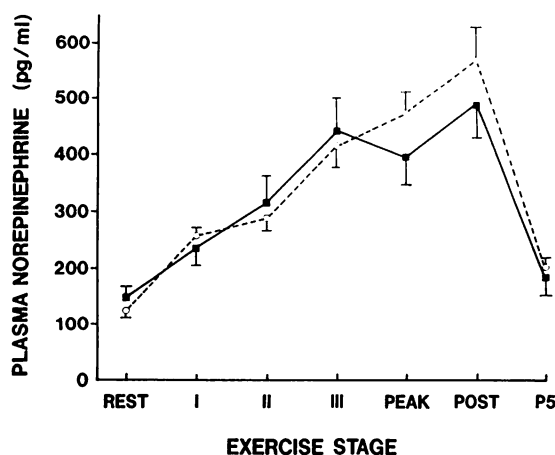


Fig. 5. Changes in plasma norepinephrine and epinephrine concentrations in response to exercise in euthyroid patients (solid line) and normal subjects (dashed line).

Values are means  $\pm$  SE.

上昇し、一方、E 反応は甲状腺機能亢進時に認められた過大反応が抑制された (Fig. 4)。治療後の NE 反応および E 反応を健常群と比較すると、いずれの時点においても有意差を認めず、治療後カテコラミン反応は正常化した (Fig. 5)。

### 考 按

今回の検討では、甲状腺機能亢進症患者は、安

静時および運動初期において心拍数、収縮期血圧は高値を示し、循環応答の亢進が示された。運動持続時間は甲状腺機能亢進症患者において短く、治療後には延長を認めたが、健常者に比して有意に低値であった。これは機能亢進時には運動にて容易に心拍数が上昇し、早期に目標心拍数に到達したためと考えられ、疾患群の運動耐容能の低下が示唆された。運動ピーク時には、両群間で心拍数、収縮期血圧に有意差を認めなかったが、これは対象の大部分が目標心拍数到達にて運動を終了したためと考えられた。

カテコラミン濃度に関するこれまでの検討では、安静時 NE 濃度は低下<sup>8,9)</sup>あるいは不変<sup>10)</sup>と報告されている。今回の検討でも、安静時 NE 値は、性、年齢を対応させた健常者に比し有意に低値を示した。さらに運動ピーク時、運動直後においても、NE 濃度は有意に低値を示した。以上の結果は、甲状腺機能亢進症患者では安静時、運動時とも交感神経活性が低下していることを示唆するものと考えられた。

甲状腺機能亢進症で循環動態の亢進が認められることを考えると、交感神経活性を反映する NE 濃度が低値を示した点は、興味深い事実と考えられる。この理由については明らかではないが、次のような機序が考えられている。

第一に、交感神経末端より遊離された NE は、代謝と再取り込みを受けて一部が血中に遊離する。これら一連の動態に甲状腺ホルモンが修飾を加え、ホルモン過剰状態でカテコラミン代謝の亢進と再取り込みの増加をきたす可能性のあることが示唆されている<sup>1)</sup>。第二に、甲状腺ホルモン自体が、交感神経系とは独立して直接の心作用を有していることが報告されている<sup>3,11)</sup>。Christensen<sup>8)</sup> は、甲状腺機能亢進症患者の安静時 NE の低値の機序を、甲状腺ホルモンの直接作用の代償機転によるものと推察している。第三には、過剰の甲状腺ホルモンの存在下でカテコラミンに対する心筋の感受性の亢進が認められていることである<sup>5)</sup>。現在、いまだ論議の多いところではある

が<sup>3,12,13)</sup>, 甲状腺機能亢進症患者において交感神経  $\beta$  レセプター数の増加が認められること<sup>14,15)</sup>, cAMP の産生にかかわるアデニレートシクラーゼのカテコラミンに対する反応性が亢進していること<sup>16,17)</sup>がこの機序に関与していると考えられている。本研究において, 甲状腺機能亢進症患者が安静時および運動時に循環応答の亢進と NE 反応の低下を示した点は, 交感神経刺激に対する循環系の感受性亢進を示唆する諸家の報告と同一の意義を有するものと考えられた。

血漿 E 濃度に関しては, 低血糖, 心理的・精神的ストレス, 等尺運動, 全身運動等がその上昇因子として知られている<sup>18-20)</sup>。甲状腺機能亢進症患者においては, 安静時 E 濃度は健常者に比して有意差を認めないと報告されている<sup>8,10)</sup>。また E 分泌速度は不変<sup>21)</sup>で, 低血糖に対する反応も健常者と変わらない<sup>22)</sup>との報告がある。しかし西大條ら<sup>23)</sup>は, 疾患群で立位負荷に対する E 反応の亢進を認めている。本研究では, 安静時の E 濃度は健常者と有意差を認めなかったが, 運動負荷時には E 反応の亢進を認めた。以上より, 甲状腺機能亢進症患者の副腎髄質活性は安静時には不変であるが, 律動運動時には亢進していると考えられた。

抗甲状腺剤治療により甲状腺機能が正常化した時点で検討すると, 安静時および運動時のカテコラミン反応は健常者と差を認めず, 治療後にカテコラミン反応が正常パターンに回復していることが示された。未治療甲状腺機能亢進症患者においては, 交感神経活性の低下と副腎髄質応答の亢進が認められたが, 甲状腺ホルモンが正常化した時点では運動に対するカテコラミン反応は正常化した。これらの結果は, 本症における運動時の交感神経副腎髄質系の変化が, 少なくとも部分的には, 治療により可逆性であることを示すものと考えられた。

## 要 約

甲状腺機能亢進症患者の運動時循環応答とカテ

コラミン反応を検討した。未治療バセドウ病患者 24 例 (亢進群) (男 9 例, 女 15 例, 平均年齢  $42 \pm 16$  歳) と性, 年齢を対応させた健常者 24 例 (健常群) にトレッドミル試験を施行し, 経時的に血漿ノルエピネフリン (NE) とエピネフリン (E) 濃度を測定した。亢進群のうち 11 例は, 抗甲状腺剤治療により甲状腺機能の正常化後再検した。

亢進群では安静時および運動初期の心拍数, 収縮期血圧は有意に高く, 運動持続時間は短かったが, 運動ピーク時の心拍数, 収縮期血圧に差はなかった。安静時 NE (健常群 vs 亢進群:  $124 \pm 10$  vs  $80 \pm 7$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) は亢進群で有意に低く, 運動ピーク時 ( $475 \pm 38$  vs  $310 \pm 38$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) および運動直後においても有意に低値を示した。E は, 安静時 ( $22 \pm 2$  vs  $29 \pm 4$  pg/ml, n.s.) に差を示さず, 運動初期の stage I ( $30 \pm 3$  vs  $69 \pm 12$  pg/ml,  $p < 0.01$ ) にて亢進群で有意に高値を示した。治療前後の比較では, 安静時および運動初期の心拍数, 収縮期血圧は有意に減少し, NE は有意に上昇, E の過大反応は消失し, 運動に対するカテコラミン反応は正常化した。

甲状腺機能亢進症では運動時の循環応答の亢進が存在するが, NE 反応は低下, E 反応は亢進しており, 治療によりその反応は正常化した。これは, 本症における運動時の交感神経副腎髄質系の変化が, 治療により少なくとも部分的には可逆的であることを示唆するものと考えられた。

## 文 献

- 1) Harrison TS: Adrenal medullary and thyroid relationships. *Physiol Rev* **44**: 61-185, 1964
- 2) Waldstein SS: Thyroid-catecholamine interrelations. *Ann Rev Med* **17**: 123-132, 1966
- 3) Levy GS: Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: A reevaluation. *Am J Med* **50**: 413-420, 1971
- 4) Landsberg L: Catecholamines and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **6**: 697-718, 1977
- 5) Landsberg L, Youg JB: Catecholamines and sympatho-adrenal system in hyperthyroidism: *in* A Fundamental and Clinical Text (ed by Werner

- SC). 4th ed, Harper & Row, New York, 1979 pp 910-919
- 6) Klein I, Levy GS: New perspectives on thyroid hormone, catecholamines, and the heart. *Am J Med* **76**: 167-171, 1984
  - 7) Forfar JC, Caldwell GC: Hyperthyroid heart disease. *J Clin Endocrinol Metabol* **14**: 419-509, 1985
  - 8) Christensen NJ: Plasma noradrenaline and adrenaline in patients with thyrotoxicosis and myxoedema. *Clin Sci & Mol Med* **45**: 163-171, 1973
  - 9) Stoffer SS, Jiang NS, Gorman CA, Pikler GM: Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* **36**: 587-589, 1973
  - 10) Coulombe P, Dassault JH, Walker P: Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabol* **25**: 973-979, 1976
  - 11) Buccino RA, Spann JF Jr, Pool PE, Sonnenblick EB, Braunwald E: Influence of thyroid state on the intrinsic contractile properties and energy stores of the myocardium. *J Clin Invest* **46**: 1669-1682, 1967
  - 12) McDevitt DG, Riddell JG, Hadden DR, Montgomery DAD: Catecholamine sensitivity in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Br J Clin Pharmacol* **6**: 297-301, 1978
  - 13) Forfar JC, Sawers JSA, Toft AD: Cardiovascular responses in hyperthyroidism before and during  $\beta$ -adrenoceptor blockade: Evidence against adrenergic hypersensitivity. *Clin Endocrinol* **16**: 441-452, 1982
  - 14) Ginsberg AM, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE: Triiodothyronine-induced thyrotoxicosis increases mononuclear leukocyte  $\beta$ -adrenergic receptor density in man. *J Clin Invest* **67**: 785-791, 1981
  - 15) Anderson RGG, Nilsson OR, Kuo JF:  $\beta$ -adrenoceptor-adenosine 3', 5'-monophosphate system in human leukocytes before and after treatment for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* **56**: 42-45, 1983
  - 16) Malbon CC, Moreno FJ, Cabelli RJ, Fain JN: Fat cell adenylate cyclase and  $\beta$ -adrenergic receptors in altered thyroid states. *J Biol Chem* **253**: 671-678, 1978
  - 17) Arner P, Wennlund A, Östman J: Regulation of lipolysis by human adipose tissue in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* **48**: 415-419, 1979
  - 18) von Euler US: Quantitation of stress by catecholamine analysis. *Clin Pharmacol Ther* **5**: 398-404, 1964
  - 19) Dimsdale JE, Moss J: Plasma catecholamines in stress and exercise. *JAMA* **243**: 340-342, 1980
  - 20) Jörgensen LS, Bönlökke L, Christensen NJ: Plasma adrenaline and noradrenaline during mental stress and isometric exercise in man: The role of atrial sampling. *Scand J Clin Lab Invest* **45**: 447-452, 1985
  - 21) Coulombe P, Cussault JH, Simard SJ: Catecholamines metabolism in thyroid diseases: I. Epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* **42**: 125-131, 1976
  - 22) Nilsson OR, Karlberg BE, Soderberg A: Plasma catecholamines and cardiovascular responses to hypoglycemia in hyperthyroidism before and during treatment with metoprolol or propranolol. *J Clin Endocrinol Metabol* **50**: 906-911, 1980
  - 23) 西大條靖子, 早川みち子, 二宮石雄, 尾前照雄: 甲状腺ホルモン作用の臨床的指標としての血圧: 甲状腺機能亢進症における血圧調節異常について. *ホルモンと臨床* **35**: 167-175, 1987