

敗血症における adrenomedullin の意義

奈良県立医科大学救急医学教室

植田 史朗

SIGNIFICANCE OF ADRENOMEDULLIN IN SEPSIS

SHIRO UEDA

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University

Received August 28, 1998

Abstract: The author measured the plasma levels of adrenomedullin (AM), a novel vasodilating peptide, in 12 patients with severe sepsis and 27 patients with septic shock, with 13 healthy volunteers as controls. Plasma levels of AM in sepsis (severe sepsis 48.3 ± 12.1 fmol/mL; septic shock, 203.5 ± 32.8) were significantly elevated as compared with those in controls (5.1 ± 0.2). The patients with septic shock showed higher levels of plasma AM than those with severe sepsis. Subsequently, we measured the plasma levels of some mediators such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-8, plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 and thrombomodulin (TM) in patients with severe sepsis and septic shock to compare with severity of illness. Plasma levels of AM and TNF- α in septic shock correlated with hemodynamic variables characterized hyperdynamic state. Plasma AM, TNF- α and IL-8 levels correlated positively with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II score, multiple organ failure score. Plasma AM, IL-8 and PAI-1 levels correlated with prognosis. These observations suggest that plasma AM level might serve as a useful marker of severity in septic shock. Furthermore, we examined mononuclear cells derived from four septic patients for the expression of AM messenger RNA (mRNA) by using the reverse transcription-polymerase chain reaction method. AM mRNA was expressed in the mononuclear cells from septic patients, but not in those from healthy subjects, suggesting that mononuclear cells constitute one of the sources to elevate plasma AM level in sepsis. These data showed that AM may play an important role in the pathophysiology of sepsis. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 49, 400~411, 1998)

Key words: adrenomedullin, sepsis, septic shock, SIRS, mononuclear cell

緒 言

Adrenomedullin(アドレノメデュリン, 以下 AM と略す)は, ラット血小板中の 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP)の増加作用を指標に, ヒト褐色細胞腫から, 1993年に Kitamura¹⁾らによって発見された降圧ペプチドである。52 残基のアミノ酸からなる AM は, ジスルフィド結合による 6 個のアミノ酸の環状構造と C 末端がアミド化されているという構造において, cal-

citinin gene-related peptide (CGRP)や amylin と相同性を有する。AM の血管拡張作用は最も強力な血管拡張性ペプチドとされる CGRP に匹敵し, 用量依存性かつ持続的であり²⁾, おもに cAMP を介するものとされるが³⁾, 一部 NO から cGMP を介する経路の存在も示唆されている⁴⁾。ヒト AM の mRNA の発現は, 豊富に存在する副腎髄質以外にも心臓, 肺, 腎臓, 膵臓, 小腸などの多くの組織に分布し, 幅広く AM の産生・分泌が行われていると考えられている⁵⁾。その後の研究で, 培養血管内皮細

- 35 : 843-849, 1995.
- 22) **Britton, T. C., Meyer, B. U., Herdmann, J. and Benecke, R.** : Clinical use of the magnetic stimulator in the investigation of peripheral conduction time. *Muscle. Nerve.* **13** : 396-406, 1990.
- 23) **Mills, K. R. and Murray, N. M. F.** : Electrical stimulation over the human vertebral column : Which neural elements are excited?. *Electroencephalogr. Clin. neurophysiol.* **63** : 582-589, 1986.
- 24) **Birouk, N., Gouider, R., Guern, E. L., Guern, M., Tardieu, S., Maisonobe, T., Forestier, N. L., Agid, Y., Brice, A. and Bouche, P.** : Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* **120** : 813-823, 1997.
- 25) **Hoogendijk, J. E., Visser, M. D., Bolhuis, P. A., Hart, A. A. M. and Visser, B. W. O. D.** : Hereditary motor and sensory neuropathy type I : Clinical and neurographical features of the 17p duplication subtype. *Muscle. Nerve.* **17** : 85-90, 1994.
- 26) 山本正彦, 祖父江元, 安田武司, 山本浩二, 熊沢和彦, 満間照典 : PMP-22 遺伝子の重複を有する Charcot-Marie-Tooth 病(CMT1A)の臨床徴候の多様性. *臨床神経.* **35** : 1085-1091, 1995.

胞および血管平滑筋細胞でも AMmRNA の発現が認められ、それが副腎の数倍から数十倍にも達することが明らかにされ^{6,7)}、さらに、これら血管壁細胞が AM に特異的な受容体を有することも報告されたことから⁸⁾、AM が autocrine および paracrine 因子として血管緊張に関与する可能性が指摘されている。血管壁細胞での AM の産生・分泌の調節は種々の因子により行われているが、最も強力な産生刺激因子は、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor (TNF)- α 、interleukin (IL)-1 や lipopolysaccharide (LPS) であり⁹⁾、AM が炎症の病態と密接に関与する可能性が推測されている。

炎症の最も重症な病態のひとつに敗血症がある。現在敗血症は、集中治療室での死亡原因の多くを占め、治療に難渋した場合、多臓器不全などを併発し、患者を死に至らしめる¹⁰⁾。以前、敗血症の定義には混乱がみられたが、最近、アメリカ胸部疾患学会とアメリカ救急医学会の合同会議 (ACCP/SCCM) により、細菌やウイルスなどの感染による全身性炎症反応症候群 (SIRS) であると定義された。SIRS とは、生体に加えられたさまざまな侵襲 (感染、外傷、熱傷など) が強大であった場合に、局所生体防御機構としての炎症反応が制御不能となり、全身性に炎症反応が惹起された病態である¹¹⁾。その病態形成にはホルモン、カテコラミンやサイトカインなど種々の液性因子が関与しており、特に炎症性サイトカインは中心的な役割を果たしていると考えられている^{10,12)}。この SIRS の概念の中で敗血症は sepsis, severe sepsis, septic shock と重症度により分類される¹³⁾。この重症度にしたがい、臓器不全数や死亡率が上昇することが証明されている¹³⁾。severe sepsis (重症敗血症) とは、血圧低下を伴うが、fluid resuscitation により十分な血圧を得られる状態である。septic shock (敗血症性ショック) とは、fluid resuscitation に反応せず、十分な血圧を得るために昇圧剤を必要とする状態である。最重症型である septic shock は血管拡張性のショックであり、心拍出量の増大などを伴う hyperdynamic state として知られている¹⁴⁾。敗血症の病態形成には initial stimulator とされる LPS や、initial mediator としての TNF- α や IL-1 などが重要な役割を担っていると考えられているが¹⁵⁾、これらの因子が、血管壁細胞において最も強力な AM 産生・分泌亢進作用を有することを考えると、敗血症では血漿中 AM が上昇していると推察される。

今回、筆者は、AM が敗血症の病態と密接に関与しているものと考え、敗血症患者の血漿中 AM 濃度を測定し、敗血症の重症度と AM の関係を検討した。つまり、様々な観点から表現される敗血症患者の重症度 (ACCP/

SCCM) の定義¹¹⁾ から表現されるもの、血行動態から表現されるもの、種々のパラメーターから算出される重症度スコア、臓器不全の程度から算出されるもの、予後などと、血漿中 AM 濃度とを比較し、敗血症の重症度の指標としての有用性につき検討した。さらに、以前より敗血症の重症度と相関すると報告された種々の因子 (TNF- α 、IL-6、IL-8、thrombomodulin (TM)、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)) についても同様に検討した。また、血漿中 AM は血管壁細胞から供給されると考えられているが、敗血症においては、炎症性細胞が AM 産生能を有する可能性を考え、敗血症性ショック患者末梢血より単核球を抽出し、AMmRNA の発現を調べた。

対 象

対象は、奈良県立医科大学救急科に入院した、低血圧 (収縮期血圧 < 90 mmHg) を認めた敗血症患者 39 人で、13 人の健常成人 (内訳は男性 7 人、女性 6 人で平均年齢は 32 歳) を対照とした。全ての患者は明らかな感染巣を有し、ACCP/SCCM により定義された SIRS 基準¹¹⁾ を満たす。この SIRS の診断基準とは以下の 4 項目のうち 2 項目以上を満たすものである。1、体温 > 38.0°C または < 36.0°C。2、心拍数 > 90 回/分。3、呼吸回数 > 20 回/分または PaCO₂ < 32 mmHg。4、白血球数 > 12000/mm³ または < 4000/mm³ または桿状白血球数 > 10%。さらに、39 人の敗血症患者を ACCP/SCCM の基準¹¹⁾ に従い、重症度により以下の 2 群に分類した。1) 重症敗血症群 12 人 (57.4 ± 5.6 歳)、2) 敗血症性ショック群 27 人 (63.4 ± 2.8 歳)。

方 法

1. 検体採取

患者が重症敗血症または敗血症性ショックと診断されたから 6 時間以内に、橈骨動脈カテーテルより採血した。AM 測定用の全血に ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA)/2 Na (終濃度 1 mg/ml) および aprotinin (Trasylo, Bayer, Leverkusen, Germany) (終濃度 500 KIU/ml) を添加し、4°C、2300 xg にて 10 分間遠心して血漿を分離し、測定を行うまで -80°C で凍結保存した。その他の因子測定用の全血にはヘパリンを添加し、同様に血漿分離し、-80°C で凍結保存した。

2. 血行動態

採血時に、心電図モニターと動脈圧モニターより心拍数 (HR)、平均血圧 (MABP) を測定した。また、治療のうえで、肺動脈カテーテルによる循環管理が必要と考えられた敗血症性ショック群のうち 23 人には、スワン・ガン

ツカテール(Baxter Healthcare, Round Lake, IL, USA)を挿入し, HR, MABPのみならず, 熱希釈法により末梢血管抵抗係数(SVRI), 心拍出係数(CI), 肺動脈楔入圧(PCWP)の測定も血液採取時に行った。

3. APACHE-II スコアおよび多臓器不全スコア

本研究では, 敗血症の重症度を示すスコアとして, APACHE-II スコア¹⁶⁾および日本救命救急医療研究会の提唱する多臓器不全スコア¹⁷⁾を用いた。APACHE-II スコアは, 体温, 平均血圧, 心拍数, 呼吸数, PaO₂, 動脈血 pH, 血清ナトリウム, 血清カリウム, 血清クレアチニン, ヘマトクリット, 白血球数, Glasgow coma scale を生理学的指標として, そこに年齢, 発症前の健康状態評価を加え, 算出される重症度評価法で, 最高点は 74 点である。各患者の APACHE-II スコアは来院時から 24 時間以内の最高値を使用した。多臓器不全スコアは各臓器(腎, 呼吸器, 肝, 膵, DIC, 心血管系, 消化器, 中枢神経)の不全状態を臓器別に 0~2 点にスコア化, ただし膵のみ 0~1 点にスコア化し, その総和で表した多臓器不全の重症度評価法で, 最高点は 15 点である。各患者の多臓器不全スコアは, 最初の 1 か月間の最高スコアで示した。

4. 予後

予後に関して, 生存群は当科を退院したもの, 死亡群とは当科で死亡退院となったものと定義した。

5. 血漿中 AM 濃度測定

2 ml の血漿を 2 ml の生理食塩水および 0.08 ml の 1 M HCl で希釈する。この希釈した血漿を Sep-Pak C-18 カートリッジ(Waters Corporation, MA, USA)に添加し, 6 ml の生理食塩水でカートリッジを洗浄後, 5 ml の 0.1 % (容量/容量) trifluoroacetic acid (TFA), 続いて 10 ml の 20 % acetonitrile/0.1 % TFA で洗浄し, その後 6 ml の 60 % (容量/容量) acetonitrile/0.1 % TFA にて溶出した。溶出液を凍結乾燥させた後, 0.4 ml の RIA 用標準緩衝液(50 mM sodium phosphate (pH 7.4), 0.5 % N-ethylmaleimide 処理した牛血清アルブミン, 0.5 % Triton X-100, 80 mM 塩化ナトリウム, 25 mM EDTA-2 Na, 0.05 % アジ化ナトリウム, 500 KIU/ml aprotinin)にて再溶解した。溶解した液を 4°C, 2300 xg にて 10 分間遠心して, 上清を得, その希釈列を作成した。同時に, 標準ヒト AM(ペプチド研究所)の希釈列(0.25 倍-128 倍)も作成した。これらに, 抗ヒト AM ウサギ抗血清(AM-M-2, 1:20,000, 宮崎医科大学江藤胤尚教授, ならびに北村和雄講師御提供による)を 200 μ l 加え, 12 時間 4°C に放置した。そしてトレーサー液(moniodinated ヒト AM, 18000 cpm/100 μ l)を 100 μ l

添加し, 36 時間 4°C に放置し, 第二抗体として抗ウサギ IgG ヤギ血清を加えた後, 免疫複合体を完全に沈澱させるために, 正常ウサギ血清を加えた。その後 20 時間 4°C に放置し, 1600 xg, 30 分間遠心を行った。そして上清を吸引し, 沈澱部分の放射能を γ カウンターで測定し, ヒト標準 AM を用いて作製した標準曲線からサンプル中の血漿中 AM 濃度を決定した¹⁸⁾。

6. 各種因子の測定

各患者において, 血漿中 TNF- α 濃度, IL-6 濃度, IL-8 濃度, TM 濃度, PAI-1 濃度を測定した。血漿中 TNF- α 濃度, IL-6 濃度, IL-8 濃度の測定は, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キット(IMMUNOTECH International, Tassigny, France)を用いた。その測定限界は TNF- α : 5 pg/mL, IL-6: 3 pg/mL, IL-8: 8 pg/mL であった。血漿中 TM および PAI-1 濃度測定は, それぞれ enzyme immunoassay キット(富士レビオ), ELISA キット(Momozyme, Hoersholm, Denmark)を用い, その測定限界はそれぞれ 1 FU/mL, 100 pg/mL であった。

7. 単核球 AMmRNA 発現の検索

4 人の敗血症性ショック患者と対照として 1 人の健常成人から末梢血を採取し, Ficoll-Isopaque 比重遠心法にて単核球を分離した。Acid Guanidinium-Phenol-Chloroform 法にて total RNA を抽出し, 0.5 μ g に調整した。ついで cDNA 合成モジュール(RPN 1256, Amersham International, Buckinghamshire, England)を用いて complimentary DNA (cDNA)を合成した。そしてヒト AMmRNA の塩基配列から primer として 5'-GAAGACAGCAGTCCGGGATGC-3'を sense, 5'-CGTTGTCCTTGTCTTATCTGTGA-3'を antisense, size 163 bps として使用し, internal control として β -actin を使用した。PCR amplification kit (TaKaRa Code R 011, 宝酒造)を用い, reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)法にて denaturation を 94°C, 1 分, annealing を 63°C, 2 分, extension を 72°C, 3 分を 1 cycle として, 30 cycle で増幅し, AMmRNA の発現をみた。次に増幅した PCR products 6 μ l を 1.5 % アガロースゲル上で電気泳動し, AMmRNA 発現の有無を検討した。

8. 統計処理

本研究で測定した各種因子の値の 2 群間比較では, 差の検定は t 検定を用い, 相関関係には Pearson の検定を用いた。重症度などのスコアの 2 群間比較では, 差の検定は Mann-Whitney の U 検定, 相関関係には Spearman の順位相関検定を用いた。なお, $p < 0.05$ を有意差

ありとした。

結 果

1. 患者背景

重症敗血症群と敗血症性ショックの2群間に年齢および性別に有意差はなかったが、死亡率は、重症敗血症群0%(生存12例,死亡0例),敗血症性ショック群66.7%(生存9例,死亡18例)で、敗血症性ショック群の方が有意に高かった(Table 1).

2. 血行動態

各種血行動態の平均値を以下に示す。重症敗血症群はHR:107.2±6.7 beat/min, MABP:70.9±4.4 mmHgであった。敗血症性ショック群はHR:115.7±4.5 beat/min, MABP:71.5±2.9 mmHg, SVRI:1012.0±85.4 dynes·sec·cm⁻⁵·m²(正常範囲:1970~2390), CI:5.3±0.4 L/min/m²(正常範囲:2.5~4.0), PCWP:14.3±0.9 mmHg(正常範囲:6~18)で、両群共に頻拍、血圧低下傾向を認め、HRおよびMABPについては2群間に有意差は認めなかった。敗血症性ショック群では頻拍、血圧低下に加えて、末梢血管抵抗係数低下、高心拍出量の循環動態を認めた。

2. APACHE-IIスコア、多臓器不全スコアおよび予後

重症敗血症群と敗血症性ショック群のAPACHE-IIスコアは、それぞれ12.3±1.8, 25.9±1.6であり、多臓器不全スコアは、3.9±0.4, 7.4±0.6であった。両スコアともに、重症敗血症群に比して敗血症性ショック群で有意に上昇していた。

3. 血漿中AM濃度

健康成人の血漿中AM濃度は、4.1から6.6 fmol/

mLの範囲で、平均5.1±0.2 fmol/mLときわめて一定であった。一方、敗血症患者全体の血漿中AM濃度は、10.0から786.4 fmol/mLの範囲に分布し、平均値は155.7±25.6 fmol/mLであり、健康成人に比して有意に上昇していた($p < 0.01$)。その内訳は重症敗血症群:48.3±12.1 fmol/mL(10.0~125.7 fmol/mL),敗血症性ショック群:203.5±32.8 fmol/mL(13.6~786.4 fmol/mL)で、各群とも平均値は健康成人に比して有意に上昇していた。2群間にある程度の値の重なりはあるものの、敗血症性ショック群は重症敗血症群に比して血漿中AM濃度が有意に上昇し、150 fmol/mL以上の血漿中AM濃度を示す症例は敗血症性ショック群でのみ認められた(Table 2, Fig. 1).

4. 腎機能と血漿中AM濃度の関係

血漿中AMに対する腎排泄の影響をみるために血清クレアチニン値と血漿中AM濃度を比較した。血清クレアチニン値は、重症敗血症群:1.13±0.27 mg/dL,敗血症性ショック群:2.38±0.36 mg/dLであった。重症敗血症群では、血漿中AM値と血清クレアチニン値に有意な正の相関を認めたが($r=0.834$, $p < 0.001$),敗血症性ショック群では血漿中AM濃度と血清クレアチニン値に相関を認めなかった($r=0.059$, $p=0.757$).

5. 各種液性因子血漿濃度

血漿中TNF- α 濃度は、重症敗血症群24.0±4.7 pg/mL,敗血症性ショック群142.9±24.1 pg/mLであった。血漿中IL-6濃度は、それぞれ676.9±339.7 pg/mL, 23917.1±7039.0 pg/mLであった。血漿中IL-8濃度は、それぞれ171.5±133.8 pg/mL, 2097.1±603.3 pg/mLであった。血漿中TM濃度は、それぞれ4.5±0.4 FU/mL, 8.4±1.0 FU/mLであった。血漿中PAI-1濃

Table 1. Characteristics of patients with sepsis

	severe sepsis	septic shock	<i>p</i> value
numbers of patients	12	27	—
age(yr)	57.4±5.6	63.4±2.8	0.293
gender (male/female)	8/4	22/5	0.311
prognosis (survivor/nonsurvivor)	12/0	9/18	<0.001
APACHE-II score	12.3±1.8	25.9±1.6	<0.001
MOF score	3.9±0.4	7.4±0.6	<0.001

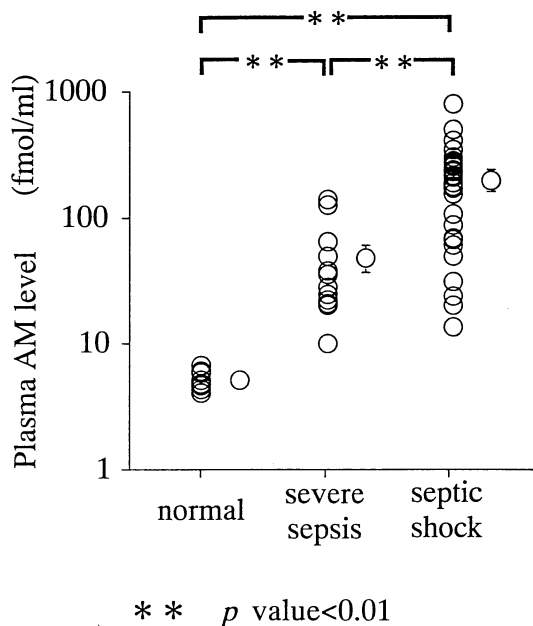


Fig. 1. Plasma level of adrenomedullin in patients with severe sepsis and septic shock, and in controls. Open circles and bars indicate the mean \pm SEM.

度は、それぞれ 296.4 ± 54.6 ng/mL, 1587.0 ± 386.6 ng/mLであった(Table 2)。重症敗血症、敗血症性ショックにおける各種液性因子の平均血漿濃度はすべて正常上限より上昇していた。また、本研究で測定したすべての液性因子が、重症敗血症群に比して敗血症性ショック群で有意に上昇していた。

6. 血漿中 AM と各種液性因子血漿濃度

各種液性因子が、血漿中 AM 濃度に影響を及ぼしている可能性を検討するため、血漿中 AM 濃度と各種液性因子血漿濃度の相関を検討した。重症敗血症群では、血漿中 AM は、血漿中 IL-8($r=0.600, p=0.039$)および血漿中 TM($r=0.611, p=0.035$)と正の相関を示し、血漿中 TNF- α ($r=0.294, p=0.354$)、血漿中 IL-6($r=0.546, p=0.066$)および血漿中 PAI-1($r=0.165, p=0.609$)とは相関を示さなかった。一方、敗血症性ショック群では、血漿中 AM は血漿中 TNF- α と有意に正の相関を示したが($r=0.509, p=0.007$)、血漿中 IL-6($r=0.218, p=0.274$)、血漿中 IL-8($r=0.240, p=0.228$)、血漿中 TM($r=0.076, p=0.706$)、血漿中 PAI-1($r=0.335, p=0.087$)とは相関を認めなかった。

7. 血行動態と AM および各種液性因子血漿濃度との比較

血行動態と AM および各種液性因子血漿濃度とを比較し、相関係数を Table 3 に示した。重症敗血症群で

Table 2. Plasma levels of humoral mediators in patients with sepsis

	(normal range)	severe sepsis	septic shock	p value
TNF- α (pg/ml)	(<5)	24.0 ± 4.7	142.9 ± 24.1	0.002
IL-6(pg/ml)	(<10)	676.9 ± 339.7	23917.1 ± 7039.0	0.035
IL-8(pg/ml)	(<10)	171.5 ± 133.8	2097.1 ± 603.3	0.042
TM(FU/ml)	(<4.5)	4.5 ± 0.4	8.4 ± 1.0	0.012
PAI-1(ng/ml)	(<50)	296.4 ± 54.6	1587.0 ± 386.6	0.034
AM(fmol/ml)	(4.3~5.9)	48.3 ± 12.1	203.5 ± 32.8	0.004

Table 3. Correlation coefficient between plasma levels of humoral mediators and hemodynamic variables in patients with sepsis

	severe sepsis		septic shock				
	HR	MABP	HR	MABP	SVRI	CI	PCWP
TNF- α	-0.230	-0.046	0.110	-0.531**	-0.475*	0.232	0.046
IL-6	0.458	-0.421	-0.144	-0.556**	-0.286	-0.120	-0.179
IL-8	0.653*	-0.448	0.347	-0.127	-0.202	0.073	0.007
TM	-0.348	0.124	-0.402*	-0.342	-0.268	-0.008	-0.146
PAI-1	-0.046	0.378	0.274	-0.243	-0.320	0.170	-0.140
AM	0.227	0.171	0.430*	-0.538**	-0.599**	0.603**	0.029

*p value<0.05

**p value<0.01

は、血漿中 IL-8 濃度と HR に、正の相関を認めた。敗血症性ショック群では、血漿中 AM 濃度は HR (Fig. 2a) および CI (Fig. 2d) とは正の、MABP (Fig. 2b) および SVRI (Fig. 2c) とは負の相関を認めた。血漿中 TNF- α 濃度は MABP, SVRI とは負の相関を認めた。血漿中 IL-6 濃度は、MABP とは負の相関を認めた。血漿中 TM 濃度は HR と負の相関を認めた。血漿中 IL-8 および PAI-1 濃度は血行動態を示すパラメーターとは相関を認めなかった。一方、PCWP と相関を認めた液性因子はなかった。

8. APACHE-II スコア、多臓器不全スコアと AM および各種液性因子血漿濃度との比較

各患者の APACHE-II スコア、多臓器不全スコアと

AM および各種液性因子血漿濃度との関係を検討した。Table 4 には、各スコアと各因子濃度との相関関係につき、Spearman の順位相関検定にて得られた p 値を示す。重症敗血症群では、APACHE-II スコアおよび多臓器不全スコアと相関を示した液性因子はなかったが、敗血症性ショック群では APACHE-II スコアは血漿中 AM (Fig. 3a), TNF- α , IL-6, IL-8, TM 濃度と、多臓器不全スコアは血漿中 AM (Fig. 3b), TNF- α , IL-8, PAI-1 濃度と有意な正の相関を認めた。

9. 生存・死亡群間における AM および各種液性因子血漿濃度比較

重症敗血症群では死亡例を認めなかったため、敗血症性ショック群について、AM および各種液性因子血漿濃度

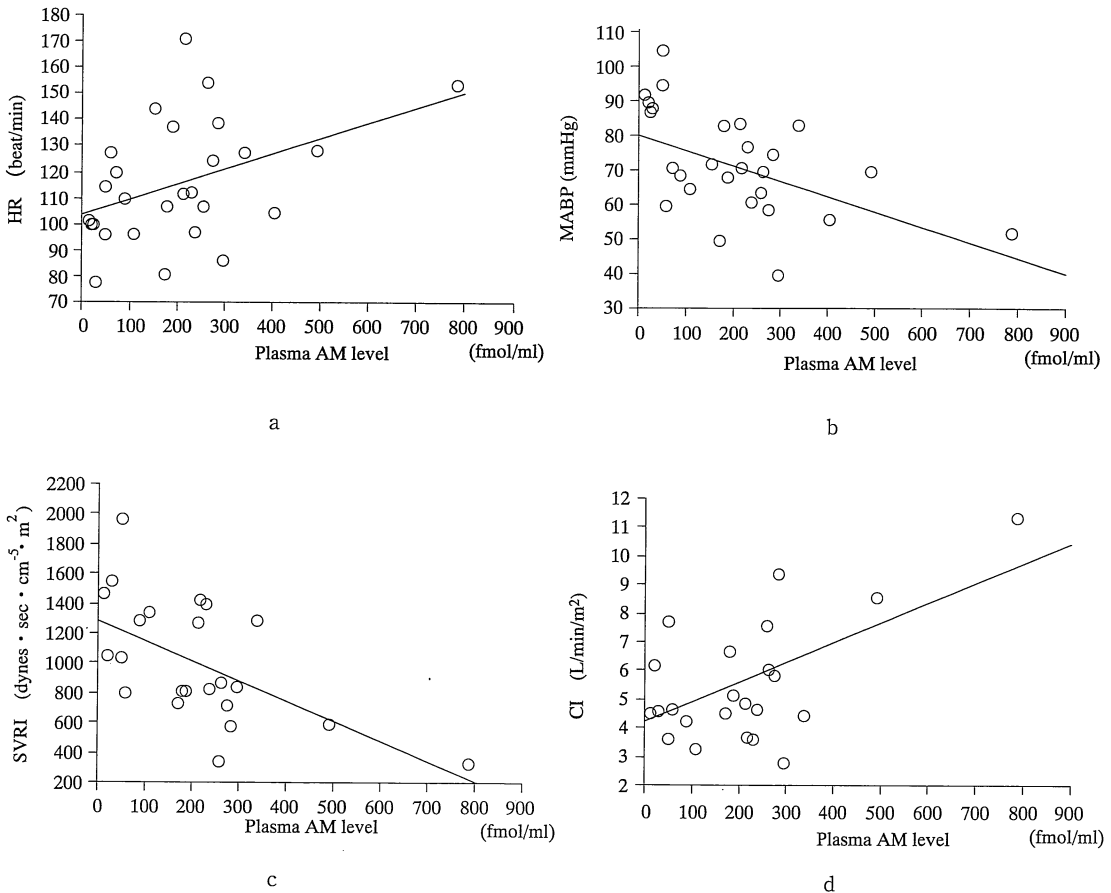


Fig. 2. Correlation between the plasma level of adrenomedullin and heart rate (HR, 2a), mean arterial blood pressure (MABP, 2b), systemic vascular resistance index (SVRI, 2c) and cardiac index (CI, 2d) in patients with septic shock.

度における生存・死亡群間の比較により得られた p 値を示す。血漿中 AM : $p=0.045$, 血漿中 TNF- α : $p=0.341$, 血漿中 IL-6 : $p=0.090$, 血漿中 IL-8 : $p=0.003$, 血漿中 TM : $p=0.280$, 血漿中 PAI-1 : $p=0.018$ で, 有意差を認めたのは血漿中 AM, IL-8, PAI-1 濃度で, それぞれとも死亡群が生存群よりも高値を示し, 血漿中 AM 濃度は, 死亡群 226.8 ± 28.7 fmol/mL, 生存群 157.0 ± 81.0 fmol/mL であった (Fig. 4)。血漿中 IL-8 濃度は, それぞれ 2898.0 ± 819.4 pg/mL, 495.6 ± 463.1 pg/mL であった。血漿中 PAI-1 濃度は, それぞれ

2099.0 ± 541.1 ng/mL, 563.1 ± 126.5 ng/mL であった。

10. 敗血症性ショック患者の末梢血単核球での AM-mRNA の検出

Fig. 5 に示すように, 検索したすべての敗血症性ショック患者で, AM の primer より予測される塩基数とほぼ同様の位置に, 明瞭なバンドを認めた (case 1~4)。しかし, 健常成人においては同様のバンドを認めなかった (control)。すなわち, 健常成人の末梢血単核球では AM の産生は行われていないが, 敗血症性ショック患者の末梢血単核球では, AM の産生が行われていると考えられる。

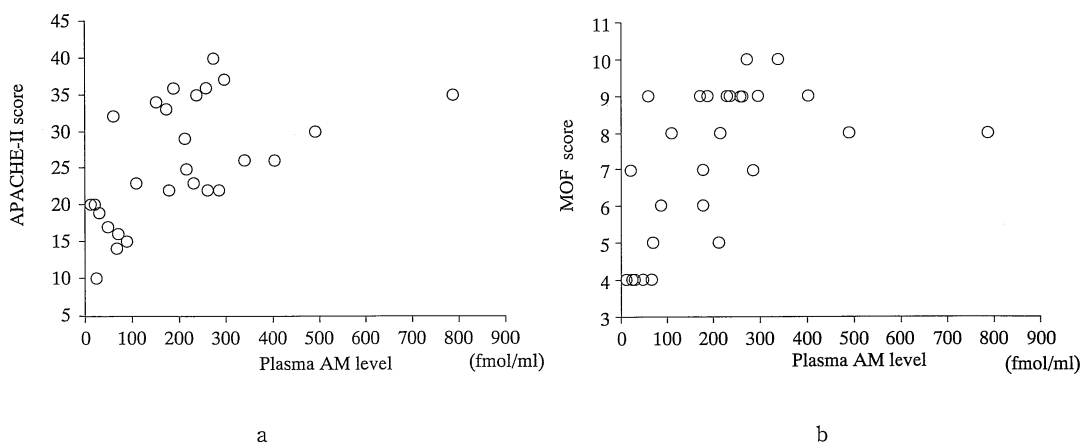


Fig. 3. Correlation between the plasma level of adrenomedullin and APACHE-II score (3a) and MOF score (3b).

Table 4. p value between disease severity scores and plasma levels of humoral mediators in patients with sepsis

	severe sepsis		septic shock	
	APACHE-II	MOF	APACHE-II	MOF
TNF- α	0.1658	0.8392	0.0032	0.0019
IL-6	0.3750	0.4545	0.0098	0.0793
IL-8	0.7942	0.1020	0.0071	0.0124
TM	0.6637	0.1362	0.0294	0.1548
PAI-1	0.0810	0.2782	0.0679	0.0060
AM	0.3271	0.7410	0.0012	0.0005

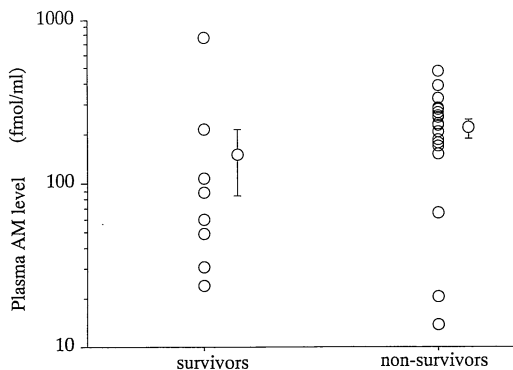


Fig. 4. Plasma levels of adrenomedullin in survivors and non-survivors in patients with septic shock. Open circles and bars indicate the mean \pm SEM.

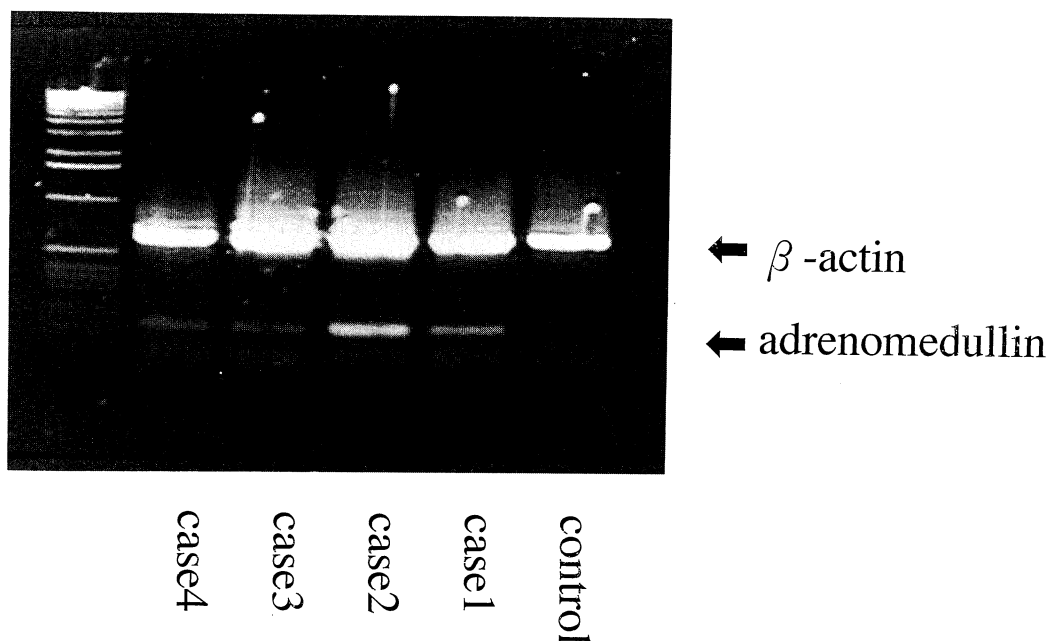


Fig. 5. AM mRNA was expressed in total RNA extracted from mononuclear cells of septic patients (case 1-4), but not in that from controls.

考 察

AMは、強力かつ持続的な血管拡張作用を有する活性ペプチドである^{1,2)}。AMを多量に産生する血管内皮細胞および血管平滑筋細胞は、AMのレセプターも多量に発現し⁶⁻⁸⁾、血管壁細胞を内分泌器官とする新しい循環調節システムの中心として、1993年の発見以来、AMは注目されてきた。特に、血漿中AM濃度測定法の確立以降、心血管系疾患とAMの関係について、さまざまな興味深い知見¹⁸⁻²¹⁾が得られてきた。例えば高血圧患者では、WHOの重症度分類に応じて血漿中AM濃度は上昇し、最も重症なIII期では、健常成人の約3倍まで上昇するとされる¹⁸⁾。また心不全患者においてもNYHAの重症度に応じて上昇し、最も重症なIV度では健常成人の約4倍まで上昇している²⁰⁾。これらのことから、AMは局所における血管拡張因子としてだけでなく、全身を循環するホルモンとしても、各種心血管疾患の病態生理に関与している可能性が指摘されている。しかしながら、心血管系以外の疾患とAMの関連性についての報告は少な

い。特に、血管壁細胞でのAMの産生・分泌を最も強力に刺激するものが、LPSやTNF- α であること⁹⁾より推察される。AMと炎症の関わりについては、ほとんど報告されていない。

今回筆者は、SIRSの中でも重症と考えられる敗血症とAMの関連につき検討した。まず、敗血症患者の血漿中AM濃度を測定した。敗血症患者全体の血漿中AM濃度は 155.7 ± 25.6 fmol/mLであり、対照の約31倍程度まで上昇していた。群別では、重症敗血症群(48.3 ± 12.1 fmol/mL)は対照の約10倍、敗血症性ショック群(203.5 ± 32.8 fmol/mL)では約40倍の上昇を認めた。これらの値は、今まで報告された高血圧患者^{18,19,21)}や心不全患者²⁰⁾の血漿中AM濃度より、数倍から十数倍の高値を示す。これはAMが、心血管疾患の病態生理よりも敗血症の病態生理により強く関与することを示唆するものと考えられる。

著明に上昇している敗血症患者の血漿中AMでさえ、fmol/mLという極微量な濃度であるが、実際に敗血症患者の血漿中AMが生理学的活性を有するか否かは不

明である。しかしながら、ラットの摘出腸間膜標本を用いた実験では、約 30 fmol/mL の濃度で腸間膜還流圧の低下を示したことや²²⁾、Cockcroft らの動脈内 AM 持続注入実験で、心不全患者に認められる血漿中 AM 濃度程度でも、十分な血管拡張作用をヒトにて認めたとの報告²³⁾を考慮すると、今回検討した敗血症患者の血漿中 AM は、生理学的に活性を發揮し、末梢血管を拡張し、その結果、血圧低下を惹起するのに十分な濃度であると推定される。

敗血症患者における血漿中 AM 濃度上昇の機序は明らかにはなっていない。尿中 AM は、血漿中 AM の約 6 倍の濃度があることや、高血圧患者¹⁹⁾や慢性腎不全患者²¹⁾では血清クレアチニン値と血漿中 AM 濃度が正の相関を示すことなどから、腎は AM の排泄に大きく関与していると考えられている。本研究の重症敗血症群では、血漿中 AM 濃度が血清クレアチニン値と正の相関を示したことから、重症敗血症群では AM の排泄低下が血漿中 AM 上昇に寄与している可能性がある。しかしながら、終末期腎不全患者の血漿中 AM 濃度でも対照群の 3 倍程度の上昇であることを考慮すると、敗血症患者の血漿中 AM 濃度の上昇を排泄の低下のみで説明することは困難であり、AM 産生の亢進が強く関与しているものと推察される。さらに、本研究の敗血症性ショック群の血漿中 AM 濃度は、血清クレアチニン値とは相関を示さず、強力な AM 産生刺激物質である TNF- α の血漿中濃度と正の相関を示したことから、血漿中 TNF- α が血管壁細胞などでの AM 産生・分泌を亢進させたことが、血漿中 AM 濃度の上昇に寄与した可能性がある。以上より、敗血症における血漿中 AM 濃度の上昇は、主に産生亢進により惹起されると考えられるが、より重症度が低い病態においては、腎臓からの排泄の低下による影響が強くなるものと推察される。

現在血漿中 AM のおもな供給源は、血管壁細胞と考えられている。ラットに LPS を 5 mg/kg を静注した実験では、血漿中 AM 濃度は約 20 倍にまで上昇し、ほぼ全ての組織で AMmRNA 量が増加していることが報告され、AMmRNA 量の増加の大部分は各組織が共通に含む血管壁細胞による遺伝子発現の増加によると推察され²⁴⁾、敗血症における AM 産生亢進も、血管壁細胞が主体と推察されている。しかしながら筆者は、敗血症においては、炎症性細胞が AM 産生能を有する可能性も考え、敗血症性ショック患者末梢血より単核球を抽出し、AMmRNA の発現を調べた。健康成人では認められないが、敗血症性ショック患者の末梢血単核球では AMmRNA の発現を認め、単核球での AM 産生亢進も、敗血症患者の血漿

中 AM 濃度上昇の一因であると推察している。最近、AM が Swiss 3 T 3 細胞(マウス胎児線維芽細胞)における IL-6 の産生を亢進させると報告されたが²⁵⁾、AM は敗血症において、循環調節のみならずサイトカインのように働いているのかもしれない。

以上より、AM は敗血症の病態生理に関わっていると推察されるため、続いて筆者は、血漿中 AM 濃度と敗血症の各種重症度を比較検討した。同様に、各種液性因子の血漿濃度と重症度の関連性についても検討した。これら各種因子は、敗血症の重症度の上昇に応じて血漿中濃度が上昇し、それぞれ敗血症の重症度の指標として有用と報告されている。しかしながら、これらの多くは単一の因子だけを測定して報告されており、他の因子と比較しての報告は少ない。よって、今回同時に各種因子を測定し、敗血症の重症度の指標としての有用性を比較検討することは有意義であると考えられる。まず、筆者は、様々な観点から表現される敗血症患者の重症度を 5 つ(定義から来るもの、血行動態から表現されるもの、種々のパラメーターから算出される重症度スコア、臓器不全数から算出されるもの、死亡率)にわけて、それぞれにつき各因子との関連性につき検討することとした。ACCP/SCCM により定義された¹¹⁾重症敗血症と敗血症性ショックは、前向きの研究にて、敗血症性ショックの方が死亡率がより高いことが証明されている¹³⁾が、本研究にて測定した AM および各種因子の血漿中濃度は、すべて敗血症性ショック群の方が、重症敗血症群より、有意に高かった。これより、AM および各種液性因子は、ACCP/SCCM により定義された¹¹⁾重症度に応じて上昇するとと言える。

次に、血行動態と比較した。今回の検討では、敗血症性ショック群で、血漿中 AM 濃度は MABP および SVRI とは負の相関を、HR および CI とは正の相関を認めた。このことは、血管拡張かつ心拍出量の増大などを特徴とする hyperdynamic state の重症度に応じて、血漿中 AM 濃度が上昇することを示し、血漿中 AM 濃度は敗血症性ショックの血行動態の良い指標になりうると推察される。この結果は、筆者らが以前報告した敗血症性ショック患者 9 例において認められた結果²⁶⁾と同様であった。また血漿中 TNF- α 濃度は MABP、SVRI と相関を示したが、HR、CI と相関を認めなかった。他の因子で、敗血症性ショックの特徴である血管拡張または心拍出量の増大の程度と相関するものは認めなかった。よって、本研究で測定した AM および各種因子の中で、まず血漿中 AM 濃度、次に血漿中 TNF- α 濃度が、血行動態より表現される敗血症性ショックの重症度の指標に適し

ていると考えられた。このことは、AM が敗血症性ショックという循環動態異常形成に重要な役割を担っていることを示しているものと推察される。また以前より、敗血症性ショックに特徴的な血管拡張の原因物質として、一酸化窒素(NO)が報告されているが²⁷⁾、AM は inducible NO 合成酵素の産生を刺激し、また血管拡張作用を発揮するときに一部はNO系を介する²⁸⁾とされ、両者ともに協同的に敗血症性ショックの循環動態形成に貢献していると推察される。

さらに、APACHE-II スコアおよび多臓器不全スコアと比較した。APACHE-II スコアおよび多臓器不全スコアは、重症敗血症群に比して、敗血症性ショック群で有意に上昇していた。これは Frausto ら¹³⁾の報告と一致していた。重症敗血症群では、APACHE-II スコアおよび多臓器不全スコアと相関を示した液性因子はなかった。敗血症性ショック群ではAPACHE-II スコアおよび多臓器不全スコアの両者に相関を認めたものは、血漿中AM濃度、血漿中TNF- α 濃度と血漿中IL-8濃度であった。これらの因子は、両群を含む敗血症患者全体のAPACHE-II スコアおよび多臓器不全スコアとも、同様に相関関係を示した。この結果と同様に、血漿中TNF- α 濃度や血漿中IL-8濃度とAPACHE-II スコアおよび多臓器不全スコアが正の相関を示しているという報告は、多数認められる²⁹⁻³⁴⁾。いずれにしても、敗血症性ショック患者の敗血症発症時の血漿中AM、TNF- α およびIL-8濃度で、その後の多臓器不全が予測できる可能性がある。このことは、これらの因子濃度が、敗血症の炎症の程度を忠実に表現していることを示すものと考えられる。また、多臓器不全が、TNF- α をinitial mediatorとして、全身性の血管内炎症により起こる組織損傷であると考えられていること³⁵⁾を考慮すると、AMもinitial mediatorもしくはsecond mediatorとして、臓器不全の進展に関与しているのかもしれない。

続いて、敗血症性ショック群において、予後とAMおよび各種液性因子濃度の関係について検討したところ、生存・死亡群間に有意差を認めたのはAM、IL-8およびPAI-1の血漿中濃度であった。以前から、血漿中IL-8およびPAI-1濃度は予後予測因子として重要であるという報告されている^{31,33,36)}。また、血漿中AM濃度150 fmol/mLを予後のcut off pointに設定するとsensitivity 88.2%、specificity 70%であり、敗血症患者の予後を予測するのに有用であると考えられた。また血行動態、APACHE-II スコアと多臓器不全スコアと相関を認めた血漿中TNF- α 濃度は予後とは相関を認めなかったが、血漿中AM濃度は血行動態、APACHE-II スコアと

多臓器不全スコアおよび予後と相関を認め、本研究で検討した全ての敗血症の重症度と相関し、敗血症の重症度の指標として最も有用であると考えられた。

結 語

血漿中AM濃度は、敗血症で著明に上昇しており、その上昇は敗血症の重症度とよく相関し、特に敗血症性ショックの重要な指標となりうると考えられた。さらに、AMが敗血症の病態形成に積極的に関与している可能性も示唆された。

今後、さらに敗血症の病体生理とAMの関係がより詳細になり、新たな治療法が展開されることが期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御高聞を賜りました宮本誠司教授に深甚なる謝意を表します。さらに本研究に際して抗体を提供して下さいました宮崎医科大学江藤胤尚教授、ならびに北村和雄講師に深謝いたします。また本研究を遂行するにあたり直接の御指導、御助言を頂きました西尾健治講師に深謝いたすとともに、御協力いただきました救急医学教室の諸兄に感謝の意を表します。

本研究の一部は、文部省科学研究費補助金の助成により行った。

文 献

- 1) Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Ichiki, Y., Nakamura, S., Matsuo, H. and Eto, T.: Adrenomedullin; A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **192**: 553-560, 1993.
- 2) Ishiyama, Y., Kitamura, K., Ichiki, Y., Nakamura, S., Kida, O., Kangawa, K. and Eto, T.: Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **241**: 271-273, 1993.
- 3) Kohno, M., Kano, H., Horio, T., Yokokawa, K., Yasunari, K. and Takeda, T.: Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* **25**: 1185-1190, 1995.
- 4) Hirata, Y., Hayakawa, H., Suzuki, Y., Suzuki, E., Ikenouchi, H., Kohmoto, O., Kimura, K., Kitamura, K., Eto, T., Kangawa, K., Matsuo, H. and Omata, M.: Mechanisms of

- adrenomedullin in the rat kidney. *Hypertension* **25** : 790-795, 1995.
- 5) **Ichiki, Y., Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Matsuo, H. and Eto, T.** : Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.* **338** : 6-10, 1994.
 - 6) **Sugo, S., Minamino, N., Kangawa, K., Miyamoto, K., Kitamura, K., Sakata, J., Eto, T. and Matsuo, H.** : Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **210** : 1160-1166, 1994.
 - 7) **Sugo, S., Minamino, N., Shoji, H., Kangawa, K., Kitamura, K., Eto, T. and Matsuo, H.** : Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells : augmented production by tumor necrosis factor- α . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **203** : 719-726, 1994.
 - 8) **Kato, J., Kitamura, K., Kangawa, K. and Eto, T.** : Receptors for adrenomedullin in human vascular endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* **289** : 383-385, 1995.
 - 9) **Sugo, S., Minamino, N., Shoji, H., Kangawa, K., Kitamura, K., Eto, T. and Matsuo, H.** : Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **207** : 25-32, 1995.
 - 10) **Bone, R. C.** : The pathogenesis of sepsis. *Ann. Intern. Med.* **115** : 457-469, 1991.
 - 11) **Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee** : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* **20** : 864-874, 1992.
 - 12) **Shapiro, L. and Gelfand, J. A.** : Cytokines and sepsis : Pathophysiology and therapy. *New horizon* **1** : 13-22, 1993.
 - 13) **Rangel-Frausto, M. S., Pittet, D., Costigan, M., Hwang, T., Davis, C. S. and Wenzel, R. P.** : The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *J. A. M. A.* **273** : 117-23, 1995.
 - 14) **Wilson, R. F., Thal, A. P. and Kindling, P. H.** : Hemodynamic measurement in septic shock. *Arch. Surg.* **91** : 121-129, 1965.
 - 15) **Tracey, K.** : Tumor necrosis factor (cachectin) in the biology of septic shock syndrome. *Circ. Shock.* **35** : 123-128, 1991.
 - 16) **Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. and Zimmerman, J. E.** : APACHE II : a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **13** : 818-829, 1985.
 - 17) **原口義座** : 総合討論. MOF の診断基準. 救命救急医療研究会雑誌. **4** : 126-140, 1990.
 - 18) **Kitamura, K., Ichiki, Y., Tanaka, M., Kawamoto, M., Emura, J., Sakakibara, S., Kangawa, K., Matsuo, H. and Eto, T.** : Immunoreactive adrenomedullin in human plasma. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.* **341** : 288-290, 1994.
 - 19) **Kohno, M., Hanehira, T., Kano, H., Horio, T., Yokokawa, K., Ikeda, M., Minami, M., Yasunari, K. and Yoshikawa, J.** : Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension.* **27** : 102-107, 1996.
 - 20) **Nishikimi, T., Saito, Y., Kitamura, K., Ishimitsu, T., Eto, T., Kangawa, K., Matsuo, H., Omae, T. and Matsuoka, H.** : Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **26** : 1424-1431, 1995.
 - 21) **Ishimitsu, T., Nishikimi, T., Saito, Y., Kitamura, K., Eto, T., Kangawa, K., Matsuo, H., Omae, T. and Matsuoka, H.** : Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J. Clin. Invest.* **94** : 2158-2161, 1994.
 - 22) **Nuki, C., Kawasaki, H., Kitamura, K., Takenaga, M., Kangawa, K., Eto, T. and Wada, A.** : Vasodilator effect of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in rat mesenteric vascular beds. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **196** : 245-251, 1993.
 - 23) **Cockcroft, J. R., Noon, J. P., Gardner-Medwin, J. and Bennett, T.** : Haemodynamic effects of adrenomedullin in human resistance and capacitance vessels. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **44** : 57-60, 1997.
 - 24) **Shoji, H., Minamino, N., Kangawa, K. and**

- Matsuo, H.** : Endotoxin markedly elevates plasma concentration and gene transcription of adrenomedullin in rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **215** : 531-537, 1995.
- 25) **Isumi, Y., Minamino, N., Kubo, A., Nishimoto, N., Yoshizaki, K., Yoshioka, M., Kangawa, K. and Matsuo, H.** : Adrenomedullin stimulates interleukin-6 production in Swiss 3T3 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **244** : 325-331, 1998.
- 26) **Nishio, K., Akai, Y., Murao, Y., Doi, N., Ueda, S., Tabuse, H., Miyamoto, S., Dohi, K., Minamino, N., Shoji, H., Kitamura, K., Kangawa, K. and Matsuo, H.** : Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit. Care. Med.* **25** : 953-957, 1997.
- 27) **Ochoa, J. B., Udekwu, A. O., Billiar, T. R., Curran, R. D., Cerra, F. B., Simmons, R. L. and Peitzman, A. B.** : Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann. Surg.* **214** : 621-626, 1991.
- 28) **So, S., Hattori, Y., Kasai, K., Shimoda, S. and Gross, S. S.** : up-regulation of rat adrenomedullin gene expression by endotoxin : relation to nitric oxide synthesis. *Life Sci.* **58** : PL 309-15, 1996.
- 29) **Offner, F., Philippe, J., Vogelaers, D., Colardyn, F., Baele, G., Baudricaye, M., Vermeulen, A. and Leroux-Roels, G.** : Serum tumor necrosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock. *J. Lab. Clin. Med.* **116** : 100-105, 1990.
- 30) **Lin, R. Y., Astiz, M. E., Saxon, J. C., Saha, D. C. and Rackow, E. C.** : Relationships between plasma cytokine concentrations and leukocyte functional antigen expression in patients with sepsis. *Crit. Care. Med.* **22** : 1595-1602, 1994.
- 31) **Damas, P., Canivet, J. L., de Groot, D., Vrin-dts, Y., Albert, A., Franchimont, P. and Lamy, M.** : Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit. Care. Med.* **25** : 405-412, 1997.
- 32) **Gardlund, B., Sjolind, J., Nilsson, A., Roll, M., Wickerts, C. J. and Wretling, B.** : Plasma levels of cytokines in primary septic shock in human : Correlation with disease severity. *J. Infect. Dis.* **172** : 296-301, 1995.
- 33) **Fujishima, S., Sasaki, J., Shinozawa, Y., Takuma, K., Kimura, H., Suzuki, M., Kanazawa, M., Hori, S. and Aikawa, N.** : Serum MIP-1 α and IL-8 in septic patients. *Intensive Care. Med.* **24** : 1169-1175, 1996.
- 34) **Marty, C., Misset, B., Tamion, F., Fitting, C., Carlet, J. and Cavillon, J. M.** : Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit. Care. Med.* **22** : 673-679, 1994.
- 35) **Edward, M. J., Heniford, B. T. and Miller, F. N.** : Tumor necrosis factor mediates disseminated intravascular inflammation (DII) in the genesis of multiple organ edema. *J. Surg. Res.* **54** : 140-144, 1993.
- 36) **Pralong, G., Calandra, T., Glauser, M. P., Schellekens, J., Verhoef, J., Bachmann, F. and Kruthof, E. K. O.** : Plasminogen activator inhibitor 1 : A new prognostic marker in septic shock. *Thromb. Haemostas.* **61** : 459-462, 1989.

症例報告

精神分裂病に下垂体性巨人症を合併した1症例： ブロモクリプチン併用についての考察

奈良県立医科大学精神医学教室

森川 将行, 飯田 順三, 岸本年 史

医療法人南風会下市病院

伊藤 直人, 畑 和也, 南 尚希, 中井 貴

A CASE OF SCHIZOPHRENIA WITH PITUITARY GIGANTISM : CONCOMITANT BROMOCRIPTINE THERAPY WITH NEUROLEPTICS

MASAYUKI MORIKAWA, JUNZO IIDA and TOSHIFUMI KISHIMOTO

Department of Psychiatry, Nara Medical University

NAOTO ITO, KAZUYA HATA, NAOKI MINAMI and TAKASHI NAKAI

Shimoichi Hospital

Received July 31, 1998

Abstract : Bromocriptine is an ergot alkaloid derivative that possesses both dopamine agonist and antagonist activity. This biphasic action has allowed bromocriptine to be used for many psychiatric disorders. We describe a rare case of schizophrenia with pituitary gigantism, whose psychiatric symptoms were improved by concomitant bromocriptine therapy with neuroleptics. The patient (a 30-year-old single female) had been suffering from schizophrenia during the past 12 years. In remission, she was employed in accounting. At age 25, brain CT scanning revealed a pituitary tumor, but operation was not indicated. At age 30, she discontinued neuroleptics by herself. As a result, she had a relapse and entered a psychiatric hospital for the first time. Her psychiatric symptoms were auditory hallucination, delusion of persecution, reference and control, and depersonalization. Neurological symptoms were not present. Serum growth hormone ranged from 4 to 13.6 ng/ml (normal 0.6-3.7 ng/ml). Brain MRI scanning also revealed a pituitary tumor, of a size less than 1 centimeter and localized in sella turcica. Bromperidol improved her symptoms for the most part, but depersonalization continued obstinately. After a while, she was started on bromocriptine 2.5 mg daily together and increased gradually. At 7.5 mg daily her depersonalization began to be reduced and then at 15 mg daily it disappeared. Through the course of treatment, there were no side effects of bromocriptine therapy. Generally at low doses bromocriptine acts on the presynaptic autoreceptor as antagonist