

副腎皮質機能の静脈麻酔時間に及ぼす影響に関する研究

第 2 編

副腎皮質正常家兎における Thorn-test 値と麻酔時間との関係について

岡山大学医学部第1（陣内）外科教室（指導：陣内教授）

川 崎 俊 夫

〔昭和34年7月3日受稿〕

第1章 緒言ならびに文献

薬剤に対する感受性は年齢、性別、そのときの状態等により異なることは誰も知るところである。麻酔に対する抵抗はその個体のそのときにおける Reflex Irritability の程度に同向するものであると Guedel はいつている。茂木は栄養不良なるものは麻酔に対する抵抗が弱くなるといい、教室の田中¹⁾は網状織内被細胞系機能減退及び肝臓機能減退は麻酔時間を延長する、とのべている。以上のように麻酔薬に対する反応の個体差の原因は多岐に亘っている。

外部環境の変化がいかようであろうとも、内的環境の恒常性維持によつて、生体はストレスから守られるという W. B. Cannon²⁾ の homeostasis が唱えられ、次いで Selye³⁾ の適応症候群の説以来、副腎皮質機能がストレスに著明に反応することが認められ、外科的侵襲については、今日内分泌機能を無視することは不可能で、下垂体、副腎、性腺、甲状腺の状態をよく把握していないと、思わぬ事故に遭遇する。

1952年に Thorn は循環好酸球が下垂体副腎皮質系の機能と密接な関係にあることをのべ、1953年には副腎皮質機能検査法として、いわゆる Thorn-test⁴⁾ を提唱した。すなわち ACTH 15 mg の筋肉内注射をおこない、4時間後の好酸球減少率を測定して、その価が50%を越えるものが副腎皮質機能正常で、50%以下は副腎皮質機能不全とみることができる。これが臨床的な副腎皮質機能の推定に最もよい指標とされている。

この循環好酸球の減少率は、Na 貯留率と有意の相関関係にあり、Cl とも同様の関係を、またK排

泄率とも同様の関係を見出すことができる⁵⁾。尿 corticoid 排泄量とは負の相関関係にあり、循環好酸球の消長は物質代謝の面からも副腎皮質機能をよく反映することが明らかにされている。

そこで私は副腎皮質機能検査法としての Thorn-test が果して麻酔時間と一定の関係にあるかどうかをみるために、本編においては、まず正常家兎に Thorn-test をおこなつた際における循環好酸球を計算し、ついで静脈麻酔をおこない、その麻酔時間との関係を検討し、併せて副腎皮質の組織化学像をも観察した。麻酔薬としては第1編の結果に基き静脈麻酔剤のうちで呼吸抑制が最も少く、かつ麻酔作用の強いイソゾールを使用した。

第2章 実験方法

第1節 循環好酸球数測定法

実験動物には 2.3~2.8 kg の白色雄性家兎を使用した。

循環好酸球数測定には、湿性エオジンペルオキシダーゼ桜田変法⁶⁾⁷⁾によつた。

実験は午後5時から6時の間におこない、耳静脈より採血、検鏡した。

第2節 湿性エオジンペルオキシダーゼ桜田変法

本法は家兎における真性好酸球と仮性好酸球を簡単に鑑別する特殊な方法である。

試 薬

第1液 a) 25 g/dl 尿素水溶液

b) 2%エオジン水溶液

第2液 10%硫酸銅液 10 cc に対し 25 g/dl 尿素水溶液 90 cc を加える。

第3液 ベンチデン 1.0 g を乳鉢に入れ、グリセ

リン 0.5 cc を加えてよく摺り交ぜ、これに蒸溜水 50 cc を加え、次いで 25 g/dl 尿素水溶液 4 cc と、3%過酸化水素液 3 滴を加えて蒸溜水にて 100 cc とし濾過して褐色瓶に貯える。

【註】 使用時には a 液 60 cc に b 液 1.5 cc を加えたものを第 1 液として使用する。

操作 小試験管内に第 1 液を 0.9 cc とり血糖測定用ピペットをもつて、家兎の耳静脈より血液を 0.1 cc 正確にとり、直ちに第 1 液と混和する⁸⁾。1 分後に第 2 液を 1.0 cc 加えて泡を立たせぬようによく混和して、4 分後に第 3 液を 1.0 cc 加えて混和すると、やや暗褐色の透明な溶液となる。この液をピペットで吸い上げて計算板に流しこんで検鏡する。真性好酸球は濃紫色の最も明瞭な像を示し、仮性好酸液はわずかに小数の青色顆粒を認めるが、淋巴球及び骨髓性細胞は染色しない。

上にのべた方法で 30 倍希釈した液を Fuchs-Rosenthal 型の計算盤に移すと、 $4 \times 4 \times 0.2 \text{ mm}^3$ であるから全視野の好酸球数を 10 倍すれば大体 1 mm^3 中の値が出る。1 標本につき 4 回数えてその平均値を出した。

第 3 節 Thorn-test

ACTH 10 mg を午後 5 時に筋注し、5 時間後の好酸球数と、注射前の好酸球数とで減少率を出し、家兎の Thorn-test とした。人では 4 時間後であるが本 test は同一家兎について 1 週間毎に 3 回行い、50 例の家兎についておこなった。家兎の場合は 5 時間で減少率が最大となるので 5 時間後とした。

第 4 節 麻酔方法及び麻酔時間測定法

午後 6 時から 8 時の間に実験をおこなった。家兎を頭部固定箱に入れ、イソゾールを 1.25% 溶液とし、1 cc/kg の量を 1 cc/1 分の速度で耳静脈より注入する。約半分を注入したら直ちに固定箱より出して、床の上で残りの半分を注入する。全量入れるまで固定箱に入れておくと、頭が前に垂れて気道の圧迫をきたすおそれがあるので、注射が終ると直ちに右側腹壁を下に横臥させ、鼻の先に人參をおいておき、左側腹壁全面にわたり 30 秒間隔で疼痛刺激を加える。疼痛刺激には $1/1$ の注射針に 50 g の錘りをつけた刺激器を使用する。

麻酔時間測定には、注射終了直後から頭及び顔を

動かして、眼前の人參をヒクヒク嗅ぐまでの時間を測定した。

第 5 節 副腎皮質組織化学像

副腎剔出後、直ちに 10%ホルマリン液に固定し、4 日後に Sudan III 染色 (Daddi 氏法)⁹⁾ をおこなった。

Daddi 氏法

- 1) ホルマリン固定
- 2) 凍結切片作製
- 3) 切片を 50%アルコール液でごく短時間 (約 30 秒) 洗う。
- 4) 次の液に入れ 37°C で 15~30 分間染色
ズダン III 0.2~0.3 g
70%アルコール 100 cc

上記の混合液を充分振盪し、パラフィン炉中に保存する (約 57°C)。数時間後取り出し冷却後濾過し濾液を使用する。

- 5) 50%アルコールで切片を短時間 (約 1 分) 洗い、附着している過剰のズダン III を除去する。
- 6) 水洗、ヘマトキシリン液で核染色
- 7) 水洗、グリセリン封入

所見 脂肪物質は橙色ないし赤橙色に着染する。

第 3 章 実験成績

第 1 節 好酸球数の正常値

湿性エオジンペルオキシダーゼ桜田変法により算出した値を示せば表 1 のごとくである。これは正常家兎における値である。家兎別にみれば好酸球数は 30~110 で大分差があるが、同一家兎について 1 週間毎に 3 回行つた値は大体一定していたので、ここにはその平均値を記載した。

第 2 節 Thorn-test の正常値

表 1 のごとく ACTH 筋注後 5 時間における好酸球減少率は 50% から 65% までのものが圧倒的に多い。

第 3 節 麻酔時間の正常値

それぞれの家兎により麻酔時間に相当なひらきがあつたが、同一家兎では、かなり安定した値を示した。麻酔は 6 回おこない、各回における差の著しい例は除外した。

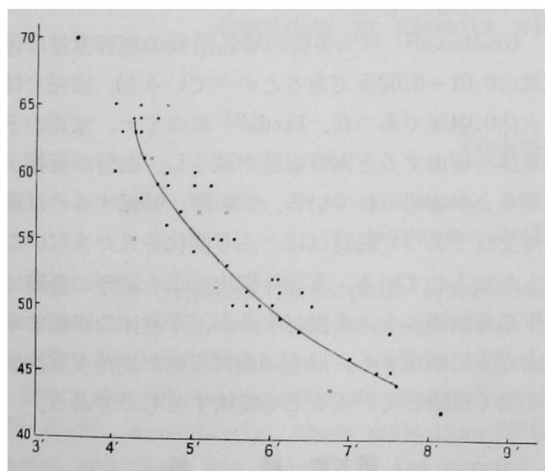
第 4 節 Thorn-test 値と麻酔時間との関係

表 1 より Thorn-test と麻酔時間との関係をあらわしたのが図 1 である。すなわちこの図よりみても、好酸球減少率の小さなものほど麻酔時間が延長しており、好酸球減少率と麻酔時間との間には、対数曲線的関係が成立することを知った。

表 1 家兎の好酸球 Thorn-test, 麻酔時間の正常値

家兎 番号	体 重 (kg)	好酸球数	ソ ー テ ス ト	麻酔時間	家兎 番号	体 重 (kg)	好酸球数	ソ ー テ ス ト	麻酔時間
1	2.8	54	50	5'50"	26	2.5	90	42	8'10"
2	2.6	105	50	6'30"	27	2.3	53	50	6'00"
3	2.4	36	51	6'23"	28	2.6	78	55	5'30"
4	2.4	62	55	5'30"	29	2.3	66	45	7'30"
5	2.7	88	59	5'00"	30	2.3	51	63	4'05"
6	2.4	86	63	4'19"	31	2.4	64	60	4'00"
7	2.5	57	59	5'13"	32	2.5	45	60	4'40"
8	2.3	43	50	12'39"	33	2.5	35	60	3'00"
9	2.5	38	50	5'40"	34	2.5	52	55	4'15"
10	2.3	44	57	5'04"	35	2.7	64	58	4'20"
11	2.4	48	52	6'04"	36	2.5	38	65	4'00"
12	2.3	103	50	6'00"	37	2.4	86	50	5'30"
13	2.3	31	52	6'00"	38	2.3	100	48	7'30"
14	2.3	56	51	6'05"	39	2.4	48	70	3'30"
15	2.4	73	55	5'15"	40	2.3	63	65	4'40"
16	2.3	35	57	5'25"	41	2.4	50	45	7'20"
17	2.6	28	64	4'32"	42	2.5	36	45	7'20"
18	2.7	64	55	5'21"	43	2.3	88	60	5'00"
19	2.8	45	61	4'22"	44	2.4	66	57	4'50"
20	2.4	44	61	4'27"	45	2.3	53	46	7'00"
21	2.3	90	65	4'00"	46	2.8	73	51	5'40"
22	2.3	78	48	12'00"	47	2.7	78	48	6'20"
23	2.3	73	65	4'19"	48	2.6	90	54	5'00"
24	2.4	53	64	4'19"	49	2.4	56	59	4'40"
25	2.3	66	63	4'15"	50	2.3	43	56	4'40"

図1 家兎の Thorn test と麻酔時間との関係



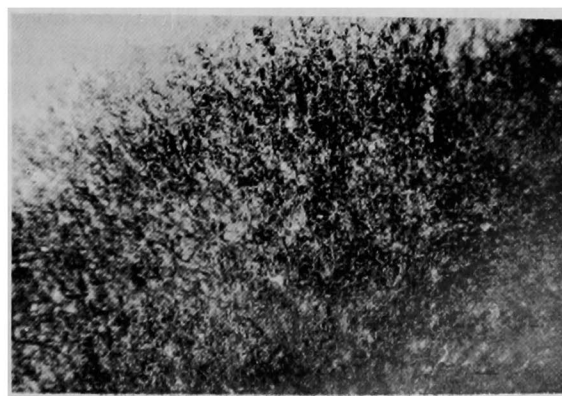
第5節 副腎重量及び組織化学像

体重の一定した 2.3 kg の家兎では 700 mg + 25 mg であり、左右差はほとんど認められなかった。ズダンⅢ染色所見は図2のごとく球状帯にはかなりのリポイド顆粒が認められるが、外束

状帯ほど多くはない。外束状帯ではズダン顆粒が最も多く、内束状帯では一般に急激に少なくなっているが、顆粒の大きさは比較的そろっている。網状帯ではこれに反して顆粒は不規則な大きさを示している。

図2 正常の組織化学像

倍率 80



第4章 総括ならびに考按

家兎の好酸球数は、他の動物にくらべて算出し難く、わずかに庄司⁶⁾、Kellum らの報告をみるに過ぎない。なぜなら家兎においては好酸球の染色がむつかしく、普通の染色では仮性好酸球が、真性好酸球とよく混同される。湿性エオジンペルオキシダーゼ法が佐藤¹⁰⁾により報告されてより、正確な好酸球がえられるようになった。

家兎の好酸球数について、庄司⁶⁾は 1 mm^3 中 30~120、桜田は 20~76、Kellum and Forkner¹¹⁾ は 79~316 と報告しているが、私の実験では 30~110 であつた。家兎別にみるとかなり差があるが、同一家兎ではほぼ一定している。

人の場合と同様に、動物においても日内変動がある。そこで私は一定時刻に好酸球測定をおこなつた。同じ動物でも種や性別によつて大いに異なるので、性腺の影響の少ない白色雄性家兎のみを使用した。マウスやラットでは人と違つて夜間に好酸球減少がおこる。これらはいずれも夜間に活動する動物であるからである。1951年に勝沼¹²⁾ は血液塗抹標本をしらべ、夜間睡眠中に好酸球とリンパ球が増加し、昼間はこれらが減少するとともに、好中球、単球がふえ、好塩基球は好酸球と平行的に変化すると報告した。好酸球の日内変動には副腎皮質の関与が大きく、副腎摘除によつて、日内変動は全く消失するという。夜間は普通の生活をする動物にとつては睡眠と休養の時間であり、外界からの刺激は少くなり生体内の諸機能も減退あるいは鎮静状態となる。このときには下垂体副腎皮質の機能が抑制され、17-OH コルチコステロイドその他のホルモンの血中への分泌も減退してくるため血中の好酸球が増加してくる。すなわち日常活動のリズムが副腎皮質を介して好酸球数を調節しているのである。

ACTH による好酸球減少は、副腎皮質の糖質コルチコイドを介しておこるが、筋肉内注射では、投与量を増すにつれて好酸球減少率が高まり、最大減少率は増加し、最大減少率に到達する時間が長くなる。

Martin¹³⁾ らは犬の副腎皮質機能検査法として 10 単位の ACTH 投与によつて 7 時間後の好酸球減少率 70% 以上を正常値としているが、私は家兎において、ACTH 10 mg の筋肉内注射にて、5 時間後にはほぼ一定の減少率 50~65% に達したので、好酸球減少率 50% 以上を家兎の副腎機能正常とし、50% 以下

を機能不全とした。

麻酔薬濃度は、できるだけ人における使用濃度 2.5% 溶液を使用したかつたが、この濃度では極めて徐々に注射しても呼吸抑制が著明にあらわれ、真の麻酔時間を測定できない。濃度を 1.25% に稀釈してはじめて、呼吸抑制が少く、しかも十分な麻酔がえられた。麻酔時間に最も大きな影響を与えるものは呼吸抑制による炭酸ガス蓄積であるから、その程度の最も軽いイソゾールを使用した。これは血液中より速かに脳、肝、筋組織に移行するのであるが、最終的には体内の脂肪中に移行する。故に麻酔時間は血漿中の濃度だけでなく脂肪中に移行して貯留された予備量によつても左右される。

従つて静脈麻酔後、放置しておくの家兎はかなり長く眠つている。しかしそのときは疼痛反射はあらわれている状態であるから、真の意味では麻酔期とは考えられない。この時間を除くために、私は 30 秒間隔に疼痛刺激を加えて、疼痛反射が出るまでを麻酔時間とした。このようにして正常家兎について麻酔時間を測つてみると、各家兎により相当のひらきがあるが、同一家兎ではかなり安定した値を示している。そして Thorn-test 値と麻酔時間との関係をグラフで表わしてみるときれいな対数曲線の関係をなしていることを知つた。すなわち好酸球減少率の小なるものほど麻酔時間が延長することがわかり副腎皮質機能検査としての Thorn-test の値を知ることによつてその個体の麻酔剤に対する抵抗性をうかがうことができる。

Grollman¹⁴⁾ は大多数の哺乳動物の副腎重量は体重の 0.01~0.02% であるとのべているが、家兎では大体 0.04% であつた。Ikeda¹⁵⁾ によると、家兎の下垂体を剔出すると副腎重量が減少し、副腎が萎縮することが認められている。この際、萎縮するのは副腎皮質であつて髄質はほとんど変化をきたさないことが知られている。下垂体剔出による副腎の萎縮は、下垂体前葉エキスを投与するか、下垂体を移植すると完全に恢復する。以上は副腎重量が副腎皮質機能をよく反映していることを意味するものである。

第5章 結 論

1) 正常家兎の好酸球を、湿性エオジンペルオキシダーゼ桜田変法にて求めた値は 30~110 であつたが、同一家兎については一定していた。

2) 家兎における Thorn-test として ACTH 10 mg を筋肉注射し、5 時間後の値にて好酸球減少

率を求めた結果、50～65%のものが大多数で、したがって50%以上は副腎皮質機能正常、50%以下は機能不全であるとした。

3) Thorn-test 値と麻酔時間との間には、対数曲線的関係があり、その値の小なるものほど麻酔時間が長い。

4) 副腎重量は $700 \text{ mg} \pm 25 \text{ mg}$ で体重の約0.03～0.04%にあたり、左右差はほとんどない。

稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜った恩師陣内教授に深甚な謝意を捧げます。

文 献

- 1) 田中：岡山医学会雑誌，64，545～581，1952.
- 2) Cannon, : Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage, E. D. Appleton Co. 1927.
- 3) Selye : The Alarm reaction. M. A. J 34, 706～717, 1936.
- 4) Thorn : Recent Progress in Hormone Research. 8, 171～215, 1953.
- 5) 渋谷他：外科の領域，2，211～226，1954. 渋谷：手術，6，437～448，1952. Sayers : Physiol. Rev. 30, 244～320, 1950. 渋谷他，ホルモンと臨床，1，473～494，1953.
- 6) 庄司：東北医学雑誌，9，288～306. 大正15.
- 7) 楼田：東北医学雑誌，9，306～311，大正15.
- 8) 小泉：日新医学，38，252～254.
- 9) 岡本他：顕微鏡的組織化学，医学書院，昭32.
- 10) 佐藤：東北医学雑誌，9，269～288
- 11) 田多井他：好酸球の動力学，医学書院，1956.
- 12) 勝沼：日本血液誌，14，42～51，1951.
- 13) Martin, et al. : Am. J. Veterinary Res. 15, 489～494, 1954.
- 14) Grollman : The Adrenals, London, Bailliere, Tindall and Cox, 1936.
- 15) Ikeda : Jap. J. Obst. Gynec. 15, 213～217, 1932.

The Influence of the Function of Adrenal Cortex upon the Duration of Intravenous Anesthesia

Part 2. The relationship between Thorn-test value and anesthetic duration in rabbits with normal adrenal cortex.

By

Toshio Kawasaki

1st. Dept. of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. D. Jinnai M.D.)

1) The value of eosinophile leukocytes of normal rabbits estimated by SAKURADA's modification with wet eosinperoxydase was 30-110. It was constant in the same rabbit.

2) For the Thorn-test in rabbits, 10 mg of ACTH was injected intravenously and after 5 hours the decreasing ratio of eosinophile leukocytes was estimated. The greater part was 50—65%. Accordingly, those more than 50% are regarded as the normal function of adrenal cortex and those less than 50% are counted as hypofunction.

3) Between the Thorn-test value and the duration of anesthesia, there is a logarithmic curve relation: the less the value is, the longer the duration of anesthesia stands.

4) The weight of adrenalin is $700 \pm 25 \text{ mg}$ i. e. it applies to nearly 0.03—0.04% of body weight. There is no difference between left and right side.