

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 3 編

副腎皮質異常家兎におけるThorn-test 値と麻酔時間との関係について

岡山大学医学部陣内(第1)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

麻酔に対する反応性は、いろいろの因子によつて異なることが、諸家^{1,2)}により報告されている。

W. B. Cannon³⁾の homeostasis 説の出現により副腎皮質の役割は重要であることが認められ、今日外科的侵襲を加うるにあたり、副腎皮質機能がその予後の決定に極めて大きな座を占めている^{4,5)}ことは衆知の事実である。

麻酔を施行する場合にも同様のことが想像される。すなわち第2編において、Thorn-test による副腎機能不全と思われるものでは、麻酔時間は延長していることを知つた。そこで本編においては実験的に副腎皮質の萎縮、亢進、庇護の状態を作り、これらの家兎について Thorn-test 及び麻酔時間の測定をおこない、両者の関係を検討してみた。

Jackson⁶⁾が初めて、副腎重量は青春期に達すると雌性副腎は雄性副腎を凌駕することを指摘した。哺乳動物の副腎については、大体雌性副腎は雄性副腎より大きいといわれている。しかして副腎重量の変動は、皮質機能の最も明確な指標となるもので、これは各細胞の肥大や増殖の程度に由来するのみならず、血液、水分等の増加も考えられ、副腎重量の増加は一般に機能亢進状態をあらわし、一方副腎重量の減少は機能低下を示すとされている。

以上の事実より、雌性は雄性より副腎皮質機能が亢進しているものと考えられ、雄性では睪丸除去により移行層は消失し、雌性では卵巣剥出により出現する^{7,8,9)}。さらに estrogen 投与によつて移行層は雄性からも消失し、androgen 投与によつて雌性にも出現する。これらの実験より、移行層の出現、消失は副腎皮質機能と密接な関連を有するものと想像

される。

そこで私は静脈麻酔における麻酔時間が副腎皮質機能異常によつてどのように影響をうけるかを知ろうとして、家兎で副腎皮質機能低下、亢進、副腎庇護の状態を作り実験をおこない、さらに麻酔後に副腎皮質異常の状態を組織化学的に検討した。

第2章 実験方法

第1節 副腎皮質機能不全群

第1項 Scheroson 連続注射後中止した群^{10,11,12)}

Scheroson 12.5 mg (0.5 cc) を1日に3回、8時間毎に筋肉注射をおこない5日間続けてから注射を中止し、中止してから3日目の家兎群につき Thorn-test をおこない、12時間後 ACTH の影響が消失するのをまつて麻酔を行つた。

第2項 1側の副腎剥出群¹³⁾

1% 塩酸プロカインの局所麻酔下に左側副腎剥出をおこなつてから、5時間を経た家兎群について同じく Thorn-test と麻酔を行つた。

第3項 両側の副腎剥出群^{14,15)}

局所麻酔下に、両側副腎剥出後、5時間を経た家兎群。

第2節 副腎皮質機能亢進及び庇護群

第1項 ACTH 連続注射群^{10,12)}

ACTH 10 mg (1 cc) を1日に3回、8時間毎に筋肉注射し5日間連続した家兎群。

第2項 インシュリン + 5% 葡萄糖注射群⁴⁾

インシュリン1単位を皮下注射し、同時に5% 葡萄糖 40 cc を5日間静脈注射した家兎群。

第3節 性ホルモン注射群

第1項 androgen 注射群¹⁶⁾¹⁷⁾

ホルトン (Testosterone Propionate) 5 mg (0.5 cc) を3回筋肉注射してから2日を経た家兎群。

第2項 estrogen 注射群⁹⁾

フェミノン (安息香酸エストラジオール) 0.2 mg (1 cc) を3回筋肉注射してから2日を経た家兎群。

以上の家兎群について、好酸球減少率と麻酔時間を測定し、同時に組織化学像をズダンⅢ染色にて検した。

第4節 実験対照

本実験は、個体差もあるのでどうしても同一家兎について対照をとらねばならない。そのため Scheroson 及び ACTH 注射群では、注射開始2週間前に、蒸溜水の筋肉注射を5日間おこなつてそのときの成績を実験対照とした。

インシュリン注射群では、注射開始2週間前に、5%葡萄糖のみを40 cc、5日間静脈注射し、そのときの成績を実験対照とした。

性ホルモン注射群では、注射開始2週間前に、蒸溜水の筋肉注射を3日間おこなつたときの成績を実験対照とした。

1側の副腎剔出群では、まず1%塩酸プロカインの局所麻酔下に開腹し、1側副腎剔出に要する時間と同じ程度の15分間、空気にさらして腹腔を閉じる。5時間後にThorn-testをおこなつて、その12時間後に麻酔時間を測定して対照とし、その2週間後に左側副腎剔出をおこなつたものにつき本実験をおこなう。両側の副腎剔出群では、局所麻酔下に開腹し、両側の副腎剔出に要する時間と同じ程度の30分間、空気にさらして腹腔を閉じる。5時間後にThorn-testをおこなつて、その12時間後に麻酔時間を測定して対照とし、その2週間後に両側副腎剔出をおこなつたものに対し、本実験をおこなう。

以上の各群について、いずれも対照実験の2週間後に、本実験をおこなつた。

使用動物は第1編、第2編と同じく白色雄性家兎である。

第3章 実験成績

第1節 副腎皮質機能不全群

第1項 Scheroson 連続注射後中止した群

Scheroson 連続注射後中止した群の成績を示せば表1のごとくで Thorn-test の値は著明に減少し、

表1 Scheroson 連続注射後中止した群の好酸球減少率、麻酔時間ならびに副腎重量

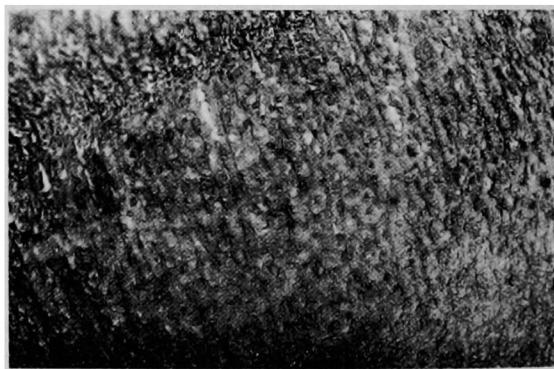
家兎番号	体重(kg)	対照家兎群		Scheroson 連続注射後中心した群		
		好酸球減少率	麻酔時間	好酸球減少率	麻酔時間	副腎重量(mg)
8	2.3	52%	7'30"	35%	11'45"	600
9	2.5	60	5'00"	27	19'05"	550
10	2.3	55	6'00"	45	9'58'	600
11	2.4	68	4'50"	31	15'00"	550
12	2.3	53	7'30"	33	16'37"	600
13	2.3	60	4'42"	30	14'40"	600
14	2.3	53	6'30"	28	16'00"	550
16	2.3	58	5'51"	40	10'00"	550
17	2.6	57	5'45"	35	13'30"	650
18	2.7	50	8'20"	29	15'00'	600

麻酔時間は明らかに延長し、著しいものでは3倍にも及ぶ時間を示した。副腎重量も正常に比し著明な減少を示した。

組織化学的には、球状帶ではリポイド顆粒が全層にわたり増加し、粗大顆粒が出現しており、その直下には厚い移行層が存在し、束状帶では粗大顆粒が蓄積した像を示し、萎縮像を呈している(図1)。

図1 Scheroson 連続注射群で移行層が存在し萎縮像を示す。

倍率 80



第2項 1側の副腎剔出群

1側副腎剔出群の成績を示せば表2のごとくでThorn-test の値は、明らかに減少し、麻酔時間は著しく延長し4倍近い時間を示した。

第3項 両側の副腎剔出群

両側の副腎剔出をおこない、皮質ホルモンを与えるに放置すると、24~96時間で死亡する。

この場合の成績を示せば表3のごとくで、好酸球減少率は零が圧倒的に多く、好酸球の増加さえみら

表2 1側の副腎剔出群の好酸球減少率及び麻酔時間

家兔番号	体重(kg)	対照家兔群		1側副腎剔出家兔群	
		好酸球減少率	麻酔時間	好酸球減少率	麻酔時間
29	2.3	48%	7'05"	33%	19'15"
30	2.3	50	6'00"	25	23'05"
31	2.4	46	6'30"	13	24'00'
32	2.5	54	4'30"	30	22'00"
33	2.5	50	6'20"	28	20'10"
44	2.4	55	5'00"	34	20'15"
45	2.3	43	7'30"	19	19'30"
46	2.8	45	6'00"	44	23'00"
47	2.7	45	6'20"	26	20'00"
48	2.6	50	5'50"	35	19'50"

表3 両側の副腎剔出群の好酸球減少率及び麻酔時間

家兔番号	体重(kg)	対照家兔群		両側副腎剔出家兔群	
		好酸球減少率	麻酔時間	好酸球減少率	麻酔時間
19	2.8	50%	5'00'	10%	38'00"
20	2.4	55	5'30"	0	40'00"
21	2.3	45	6'30"	+10	25'00"
22	2.3	38	12'00"	0	50'00"
23	2.3	60	5'00"	0	23'00"
49	2.4	50	6'00"	+15	55'00"
50	2.3	59	6'20"	0	43'00"
1	2.8	58	5'40"	0	30'00"
2	2.6	43	7'40"	0	29'00"
3	3.4	45	8'30"	+5	51'00"

れるものがある。麻酔時間は7倍近くも延長しているものがあるが、要するに著しい延長をみた。

第2節 副腎皮質機能亢進及び庇護群

第1項 ACTH 連続注射群

ACTH を連続注射した群の成績を示せば表4のごとくである。

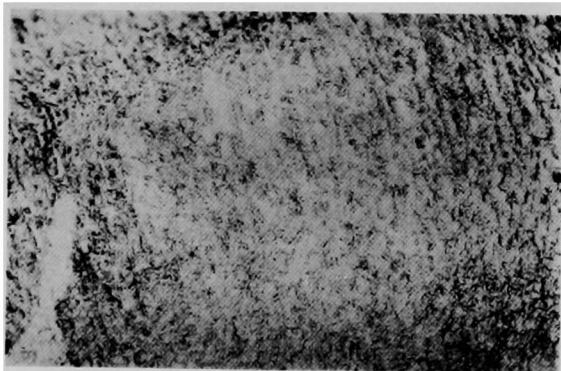
すなわち好酸球減少率は大となり、麻酔時間は明らかに短縮し、副腎重量は増加している。

組織化学的には、リポイド顆粒は束状帯では著明に微細化し、かつ減少を示したが、球状帯には著変を認めなかつた。移行層は不明瞭となつてゐた。一方、網状帯ではリポイド顆粒はほとんど消失している(図2)。

表4 ACTH 連続注射群の好酸球減少率及び麻酔時間ならびに副腎重量

家兔番号	体重(kg)	対照家兔群		ACTH 連続注射家兔群		
		好酸球減少率	麻酔時間	好酸球減少率	麻酔時間	副腎重量(mg)
5	2.7	50%	6'45"	70%	4'40"	800
15	2.4	50	6'30"	56	5'40"	900
4	2.4	55	5'30"	70	3'15"	800
6	2.4	60	6'00"	68	2'10"	900
7	2.5	55	5'45"	80	2'35"	900
51	2.3	50	12'00"	75	5'30"	850
52	2.5	45	6'35"	65	5'40"	900
53	2.3	55	5'40"	70	3'20"	850
54	2.4	52	7'00"	90	2'00"	850
55	2.3	50	6'00"	58	6'00"	850

図2 ACTH 連続注射群で、束状帯のリポイド顆粒が減少し、移行層は不明瞭となつてゐる。



第2項 インシュリン+5%葡萄糖注射群

インシュリン+5%葡萄糖注射群の成績を示せば表5のごとくである。すなわち好酸球減少率はACTH の場合よりもさらに著明となり、麻酔時間

表5 インシュリンと5%糖注射群の好酸球減少率及び麻酔時間ならびに副腎重量

家兔番号	体重(kg)	対照家兔群		5%糖注射家兔群		インシュリンと5%糖注射家兔群		
		好酸球減少率	麻酔時間	好酸球減少率	麻酔時間	好酸球減少率	麻酔時間	
24	2.4	64	4'19"	80	3'15"	88	1'30"	800
25	2.3	63	4'15"	65	3'30"	75	1'15"	850
26	2.5	42	8'10"	50	4'00"	80	0"	800
27	2.3	50	6'00"	55	5'00"	80	2'20"	850
28	2.6	55	5'30"	65	4'00"	75	2'00"	850

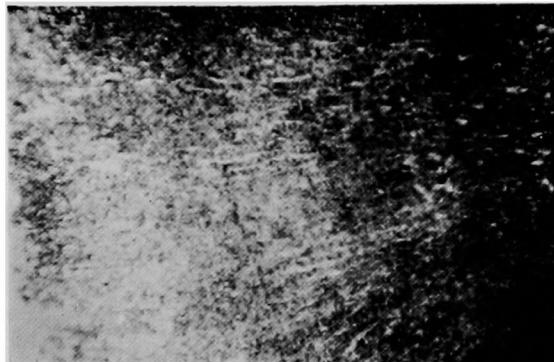
は極度に短縮する。

5%葡萄糖のみの注射群でも、前者ほど著明ではないが、好酸球減少率は大となり麻醉時間も幾分短縮する。

副腎重量は、インシュリン投与時には幾分増加する。

組織化学的には、球状帯は一般に巾が広く、ズダン顆粒が多く、束状帯は微細顆粒がかなり存在するけれども、移行層も出現している(図3)。

図3 インシュリン、葡萄糖群で、束状帯は微細顆粒がかなり存在し、移行層が出現する。



第3節 性ホルモン注射群

第1項 androgen 注射群

androgen 注射群の成績を示せば表6のごとくで、好酸球減少率は減少し、麻醉時間は延長している。

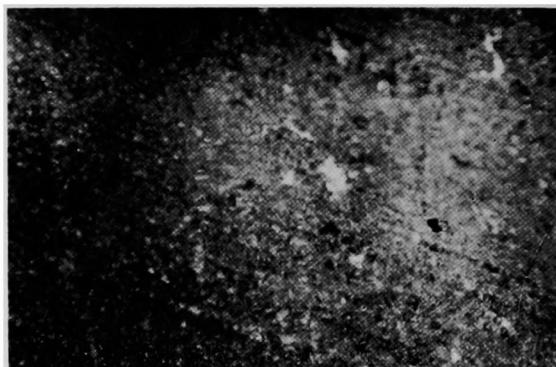
副腎重量は androgen 注射により明らかに減少する。

表6 androgen 注射家兎群の好酸球減少率及び麻醉時間ならびに副腎重量

家兎 番号	体重 (kg)	対照 家兎群		androgen 注射家兎群		副腎重量 (mg)
		好酸球 減少率	麻醉 時間	好酸球 減少率	麻醉 時間	
34	2.5	55%	4'20"	38%	5'45"	600
35	2.7	60	4'10"	40	10'00"	550
36	2.5	62	4'25"	45	7'48"	550
37	2.4	48	5'10"	42	7'50"	600
38	2.3	48	7'00"	45	15'00"	600

組織化学的には、束状帯には、リポイド顆粒の減少がみられ、ところどころに粗大顆粒が認められる。移行層の無リポイド層は出現しているが、この部の細胞内のリポイド顆粒は微細である(図4)。

図4 束状帯にはリポイド顆粒の減少がみられ、ところどころに粗大顆粒が認められ、移行層は出現しているが顆粒は微細である。



第2項 estrogen 注射群

estrogen 注射群の成績を示せば表7のごとくで、好酸球減少率は大となり、麻醉時間は著明に短縮する。

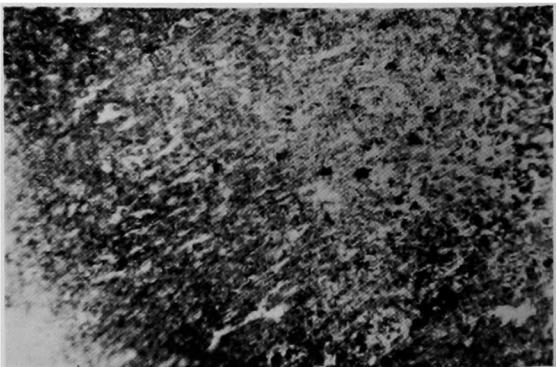
副腎重量は著明な増大を示す。

表7 estrogen 注射家兎群の好酸球減少率及び麻醉時間ならびに副腎重量

家兎 番号	体重 (kg)	対照 家兎群		estrogen 注射家兎群		副腎重量 (mg)
		好酸球 減少率	麻醉 時間	好酸球 減少率	麻醉 時間	
39	2.4	70%	4'00"	77%	2'00"	900
40	2.3	63	4'30"	78	2'35"	850
41	2.4	45	9'00"	60	6'00"	850
42	2.5	50	7'40"	67	4'05"	900
43	2.3	58	5'06"	88	2'40"	900

組織化学的には、球状帯にやや微細化したリポイド顆粒が認められるが、束状帯及び網状帯には、リポイド顆粒はほとんど消失しており、移行層は認められない(図5)。

図5 estrogen 注射群で、束状帯にはリポイド顆粒はほとんど消失して、移行層は認められない。



第4章 総括ならびに考按

ホルモン投与をおこなう際、すべてのホルモン製剤、とくに非脳下垂体性ホルモンは、脳下垂体に作用しその刺激ホルモンの産生分泌を抑え、該下位内分泌腺に抑制的に作用する。すなわちコチゾン投与により ACTH 副腎皮質ホルモンの分泌抑制をおこす。よって投与したコチゾンの作用が消失すると、副腎皮質が抑制されている状態となる。

1 側の副腎剔出後、時間的余裕を与えると必然的に残存副腎の代償作用があらわれてくるので、可急的すみやかに実験をしなければ 1 側のみの副腎剔出による状態を逸するおそれがある。そこで私は局所麻酔下に副腎偏側剔出後 5 時間の家兎を使用して、1 側副腎剔出家兎群とした。

以上の副腎皮質機能不全家兎群においては好酸球減少率は著明に減少し、とくに両側副腎剔出家兎群では零となり、一方麻酔時間はいずれも延長した。このことは臨床的に副腎皮質機能不全群では麻酔時間が延長することを意味する。

副腎重量の変動は、皮質機能を最もよく反映するものであるが、Schereson 注射後中止群では、明らかに副腎重量は減少しており、組織化学像¹⁸⁾においても厚い移行層が存在し、束状帯に粗大顆粒が蓄積した像があり、明らかに萎縮像を呈していた。

生体に外的刺激が加わると、下垂体 ACTH の分泌が亢進する結果、副腎重量の増大を来す他に、副腎皮質機能亢進像を惹起する。従つてストレスによつておこる副腎皮質の分泌亢進像は、すべて ACTH によつて惹起される変化と同一性格のものであると考えられる。それ故、実験的に副腎皮質機能亢進状態を惹起せしめるためには、ACTH 投与による観察が最もよい方法と思われる。すなわち、ACTH 投与により、副腎皮質機能は亢進するのだが、ここに投与量についていさか問題がある。内分泌機能が正常である場合には、小量のホルモン剤を投与しても、このホルモンが脳下垂体の前葉に作用して、刺激ホルモンの産生分泌を抑えるので、結果的には全く効果の出ない場合が生じる。そこで私は 3 kg に足らない家兎に、やや大量と思われる ACTH 10 mg × 3 を 5 日間連続注射した。この群は明らかに機能亢進像を呈し、移行層は不明瞭となり、束状帯にはリポイド顆粒が微細化し減少していた。この群では好酸球減少率は著明となり、麻酔時間は短縮した。

インシュリン及び 5 % 葡萄糖注射群でも同様に好酸球減少率は著しく増大し、副腎重量も増加し、麻酔時間は極度に短縮し、臨床的にも副腎機能亢進状態と一致する。しかるに組織化学的には、移行層がなお出現しており、束状帯には微細顆粒がかなり存在する。これは一見機能低下像のようにみられるが、Cannon は球状帯が異常に増殖しているため、その結果として移行層が出てくるのだという。元来、移行層は予備層であつて皮質機能が亢進したときに、ここから細胞が動員されるともいつている¹⁹⁾。要するに球状帯が著明に増殖する結果、かかる準備層の過剰を惹起したか、または抵抗期に達して一旦機能亢進状態が停止したために、移行層があらわれたのかも知れない。

Cannon はインシュリン投与により惹起される低血糖が、アドレナリンの分泌を刺激し、その結果として副腎に変化がおこるといつているが、下垂体剔出鳩においてもインシュリン投与により副腎を肥大せしめることが認められており、インシュリンには下垂体を介しない副腎皮質に対する直接作用がある。

男性ホルモンの副腎皮質に及ぼす作用は、一般に機能抑制的作用といわれている²⁰⁾。私の実験でも androgen 注射群では好酸球減少率は減少し副腎重量も明らかに減少した。かかる男性ホルモンの作用は、下垂体前葉の ACTH の分泌機能を抑制するもので、下垂体を介する二次的な作用と考えられている。組織化学的には、移行層が認められたが、これは副腎皮質機能減退の一つのあらわれと解される。一般に Testoid は副腎皮質の Cholesterol の減少をきたし、Sudan 顆粒の消失をきたす特異作用があるが、これは副腎皮質機能亢進時の状態とは違う。大樋²⁰⁾は Testoid によるリポイドの減少は下垂体剔出白鼠においても認めており、直接 Testoid が皮質細胞に働いて、リポイド顆粒の減少、消失をきたすものと考えている。これは、とくに束状帯、網状帯において著明であり、球状帯はほとんど変化を示していない。卵胞ホルモンの副腎皮質に及ぼす作用は、一般に機能亢進的作用といわれている²⁰⁾。私の実験で、estrogen 注射群では、好酸球減少率は増大し、副腎重量は著しく増加した。これは下垂体 ACTH の分泌を亢進せしめて、二次的に副腎皮質機能が亢進せしめるのである。

以上の各家兎群において、好酸球減少率は副腎皮質機能をよく反映しており、それらの結果は副腎重

量及び組織化学像ともよく一致した。すなわち臨床的及び組織化学的に、副腎皮質機能の亢進または減退状態をとらえることができ、前者では麻酔時間が短縮し、後者では延長するというきわめて明らかな結果をうることができた。

第5章 結論

- 1) 副腎皮質機能不全群として Schererson の連続注射後中止群、1側副腎剔出群、両側の副腎剔出群の3群について検討したが、いずれも Thorn-test の好酸球減少率は小となり、麻酔時間は延長し、組織化学像、副腎重量の点からも機能減退を示した。とくに両側副腎剔出群では顕著であつた。
- 2) 副腎皮質機能亢進及び庇護群として ACTH 連続注射群、インシュリンと5%葡萄糖注射群の2

群について検討したが、いずれも Thorn-test の好酸球減少率は大となり、麻酔時間は短縮した。組織化学像、副腎重量の点からも機能亢進を示した。とくにインシュリン葡萄糖注射群では顕著であつた。

3) 性ホルモン注射群として androgen 注射群、estrogen 注射群について検討したが、Thorn-test の好酸球減少率は androgen は小、estrogen では大となり、麻酔時間は前者では延長し、後者では短縮した。組織化学像、副腎重量は前者では機能減退、後者では機能亢進を示した。

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

文

- 1) 田中 岡山医学会雑誌, 64, 545~581, 1952.
- 2) 茂木 日本外科学会雑誌, 16, 昭5.
- 3) Cannon : Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage, E. D. Appleton Co. 1927.
- 4) 八田 臨床と研究, 34, 139~146, 1957.
- 5) Salassa, et al. : J. A. M. A. 152, 1509~1515, 1953.
- 6) Jackson : Am. J. Anat. 25, 221~228, 1919.
- 7) Jones, et al. : J. Endocrinol. 10, 245~272, 1954.
- 8) Biskind, et al. : Endocrinol. 32, 97~102, 1943.
- 9) Dodds, et al. : Lancet. 1, 1389~1391, 1938.
- 10) Brock, et al. : Kl. Wschr. 17, 23~26, 1938.
- 11) Blunt, et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73, 678~681, 1950.
- 12) Baxter, et al. : Am. J. Surg. 83, 374~380, 1952.
- 13) Barton : Federation Proc. 10, 160~197, 1951.
- 14) Bergenstal, et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 12, 921~941, 1952.
- 15) Butler, et al. : J. Urol. 70, 657~664, 1953.
- 16) Keutman, et al. : Am. J. Med. 5, 518~527, 1948.
- 17) 渋沢, 他 : 最新医学, 7, 693~701, 1952.
- 18) Cameron : J. Endocrinol. 7, 73~71, 1951.
- 19) Deane, et al. : Endocrinol. 43, 133~140, 1948.
- 20) 大樋 日本内分泌学会雑誌, 31, 468~508, 昭31.
- 21) 濑口 日本内分泌学会雑誌, 31, 229~241, 昭31.
- 22) 林 日本内分泌学会雑誌, 31, 229~241.
- 23) 八田 : ホルモンと臨床, 7, 21~26, 1959.
- 24) 吉村 ホルモンと臨床, 7, 95~109, 1959.
- 25) 渋沢 : 日本外科全書, 6(I), 昭30.
- 26) 渋沢 : 外科研究の進歩, 1, 57~68, 昭32.
- 27) 中尾 : 日本臨床, 15, 719~725, 昭32.
- 28) 斎藤 : 外科研究の進歩, 1, 131~144, 昭32.
- 29) 松倉 : 外科研究の進歩, 1, 145~155, 昭32.
- 30) 城谷 : 医学研究, 28, 1991~2003, 昭33.
- 31) 渋沢 : 日本臨床, 15, 1215~1235, 昭32.
- 32) 締貫 : 日本臨床, 15, 1243~1248, 昭32.
- 33) 三宅 : 日本臨床, 15, 1280~1287, 昭32.
- 34) 大森 : 日本臨床, 15, 1294~1302, 昭32.
- 35) Papper : J. A. M. A. 19, 174~179, 1952.
- 36) Swerdlow : Brit. J. Anaesth. 24, 25~35, 1952.

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

Part 3. The relationship between Thorn-test value and anesthetic duration in rabbits with abnormal adrenal cortex.

By

Toshio Kawasaki

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

1) As for groups of dysfunctional adrenal cortex, three groups were studied i. e. interrupted group, unilateral extirpation group and bilateral extirpation group, after SCHERSON's continuing injection. In each case, the decreasing ratio of eosinophile leukocytes by Thorn-test became small, the duration of anesthesia prolonged and in respect to histochemical figures or weight of adrenalin, it showed hypofunction. Especially it was marked in the group of bilateral extirpation.

2) As for the hyperfunction of adrenal cortex and protecting group two groups, continuing injection of ACTH and Insulin with 5% dextrose, were studied. In each case the decreasing ratio of eosinophile leukocytes by Thorn-test became larger and the duration of anesthesia reduced. In respect to histochemical figures and weight of adrenalin, it showed hyperfunction. Especially, it was marked in the case of injecting with Insulindextrose.

3) As for the sexual hormone injection group, Androgen and Estrogen injection groups were studied. The decreasing ratio of eosinophile leukocytes by Thorn-test was small when Androgen was used and was large when Estrogen was used. The duration of anesthesia was prolonged in the former and was shortened in the latter. The histochemical figures and the weight of adrenalin showed hypofunction in the former and hyperfunction in the latter.
