

急性心臓死の生化学的研究

第2編 *Macacus irus* による実験的研究

昭和40年5月11日 受付

信州大学医学部法医学教室

(主任: 野田金次郎教授)

沼田 一 杉山 昭武 北浜 陸夫 中島 純一
金箱 房枝 小野 節郎 遠藤 育男

Biochemical Studies on the Acute Cardiac Death

II. Experimental Observation by *Macacus irus*Hajime Numata, Shoni Sugiyama, Mutsuo Kitahama,
Junichi Nakajima, Fusae Kanebako,
Setsuro Ono and Ikuo EndoDepartment of Legal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. Dr. K. Noda)

まえがき

前編で心疾患死亡群を中心として人屍例について左右心室壁筋中の代謝成分を測定, 器質的心疾患と他の死亡群との間の相互関係を追求, また形態学的証明困難な急性心臓死の診断について考察を述べた。

一方急性心臓死の追求に当つて, これを実験的に発生原因, 変化の過程等について解明することは極めて重要な課題であるが, 現在の段階では幾多の困難な問題を存している。

何川等¹⁴³⁾はこれに関して実験的心筋壊死を中心とし, 従来から用いられている冠動脈結紮法によらず, 兎等に対して Papain 等蛋白分解酵素を静注して心筋に Papain 壊死を起させ, この Papain Heart について種々な検討を行つている。

我々は先の実験に於いて心疾患死亡群が Creatin, 無機P等に低値を示す事, 及びこれ等エネルギー代謝系の障礙が心疾患と密接な関係を有するであろう事を認めたが今回この点についてカニクイザル *Macacus irus* を用いて実験的に検討を加えた

サルについては, 最近実験動物として医学研究面に屢々用いられる様になり, 実験の急性心臓死についても種々な点で人に近似しているサルの使用は, 一層実際に近い推測を行い得るものと考え, これに代謝阻害剤として 2,4 Dinitrophenol (DNP) 及び 2,4 Dinitro-Fluorobenzen (DNFB) を投与, その影響を EKG 及び前編と同様生体代謝成分を測定してこれ等の変動について追求を行つた。

従来 DNP は Oxidative phosphorylation の酸化反応と磷酸化反応の共軛を阻害する薬剤 "uncoupler" として広く物質代謝の機構を考究する上で使用されている。¹⁴⁴⁾

一方 DNFB についてみると Sanger 等¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾は蛋白質に作用させて Dinitrophenyl 誘導体を形成させ, これにより蛋白質の末端アミノ基を決定するのに用い, また Kuby 等¹⁴⁷⁾は ATP-Creatin transphosphorylase の "active sites" に結合させ, 非可逆的にこの酵素を阻害することを報告している。この ATP-Cr. transphosphorylase は Lohmann 反応を触媒する酵素¹⁴⁸⁾であり, また最近 Lorand¹⁴⁹⁾は K イオン, Mg イオン, ATP 及び CP の存在で Glycerol 処理筋を弛緩する作用があることを発見, 弛緩因子 (Relaxing Factor) として筋肉の Contraction cycle に於ける Actomyosin 系との関係等について注目している。更にこの酵素は P-Chloromereuricbenzoate 等 SH 反応剤により阻害され¹⁵⁰⁾, これは第一編にて述べた SH 阻害剤が心筋の収縮性停止をひきおこすこと⁹¹⁾に関係して甚だ興味があり, 我々は特にこの DNFB を中心とし実験を進めた。

尚サルについての生体成分測定については Butner¹⁵¹⁾が *Papio hamadryas* の血液について日中及び年間のコレステリン, 残余N, 血漿蛋白, 無機P等の変動を報告している。

実験材料並方法

実験材料

出来得る限り温度、飼料等同一条件下で飼育したカニクイザル *Macacus irus*(♂)を用い、これに Nembutal (Pentobarbital sodium 5w/v%) 5 mg/kg を皮下注射し、抵抗を示さなくなった後に、又対照42例は頸動脈より採血失血死せしめ、薬剤投与4例では Nembutal で麻酔後薬剤を投与致死せしめた。死後直ちに心臓及び肝臓を摘出、前量と同様凍結せしめ、以後可及的速かに実験に供した。血液は薬剤投与前及び後について約4cc 採血を行って実験に供した。

実験方法

(1) 薬剤投与法

No.1 体重 2.3kg 0.5% DNP 10cc (22mg/kg) 静注
No.2 体重 1.7kg DNFB 0.16cc (0.1cc/kg) 静注
No.3 体重 7.4kg DNFB 0.3cc (0.04cc/kg) 静注
No.4 体重 6.0kg DNFB 0.6cc (0.1cc/kg) 静注

DNP は飽和水溶液としてこれを用い、DNFB は油状液体 (b. p. 136~138°/2mm) のため原液で投与した。尚 DNFB の致死量は皮下注射100mg/kg (マウス) であり、人の皮膚に対しては軽い発泡作用を有するが¹⁵²⁾、DNP (皮注 MLD 25~35mg/kg ラット)¹⁵³⁾ に比べて毒性は少い。

(2) 測定法

EKG は日光電製 MC8D 型を用い、麻酔により何等の反射を示さなくなった後仰臥位に固定し、誘導電極として1/4 皮下針を四肢の一定部位に刺入固定、肢誘導により記録し、また化学的成分 (残余 N, 蛋白性 N, 無機 P, $\Delta 7P$, Aldorase, GOT) については前報の方法に準じ、左右心室壁、肝臓、筋肉、血清について測定を行った。

実験成績

薬剤投与後、EKG 所見から明らかに心停止と認められた時間は No.1<3<2<4 即ち夫々13分、15分、45分、3時間7分であり、DNFB 静注例では投与量とは逆の成績値を示したが、DNP と共に短時間で弊死、この間痙攣等の所見は何らみられなかった。

[I] 心筋成分含量

(1) 残余窒素 (N)

対照残余 N 含量 (mg/g) は左 1.91 ± 0.12 (信頼限界 95%) (最低 0.6~最高 4.06)、右 1.83 ± 0.17 (最低 0.92~最高 3.82) を示し、(左)>(右)ではあるが、人屍例に較べ右心室壁含有量は高く左右の差は僅少であった。薬剤投与例では(左) No.4>2>3>1 であり、DNFB 例では DNP 例に比べて高く且弊死時間と平行した傾向を示し、特に致死時間が極めて長かつた No.4 では4.30と、著るしく高い値をえた。この様な

例は対照ではみられなかつたものである。(右 は(左)と異り No.1>2>3>4 と逆の成績値を示したが、これ等の間には大きな差異は認められなかつた。この関係を第1表、第1図に示してある。

(2) 蛋白性窒素 (N)

対照蛋白性 N 含量 (mg/g) では(左) 24.48 ± 0.70 (最低 18.4~最高 29.6)、(右) 24.64 ± 0.60 (最低 20.64~最高 27.68) であり、その(左) L/(右) R N 比 (%) は 99.9 ± 3.39 (最低 81~最高 117) と、略々左右 N 含有量は等しく、内 L/R N が最 81~90 低の範囲にあつたものの6例、最高の 110~117 にあつたものの5例を認めたが、120% を越えた例は1例もみられなかつた。薬剤投与例で蛋白性 N 含有量をみると、(左) No.2>3>4>1、(右) No.4=1>2=3 であり、L/R N は左の N 含有値と一致して No.2>3>4>1 を示し、特に No.4 及び1では90.4、85.5と低値であつたが、No.2、3の DNFB 静注例では正常値を示し、その変動は認められなかつた。詳細は第1表、第1図に示してある。

(3) 無機磷酸 (P)

対照無機 P 含量 ($\mu g/g$) をみると(左) 637 ± 31.9 (最低 424~最高 812)、(右) 522 ± 29.9 (最低 228~最高 780) であり、又 N 1mg に対する含有値では(左) 26.31 ± 1.63 、(右) 20.44 ± 1.38 であつた。この含有値は死後一定時間を経た人心筋含有量についての所見と比較してみると、その差が認められず、(左)では人屍例の第 V 群 (CO-中) の639、第 VII 群 (その他) の673 \pm 43.7に略々近似し、(右)では各死亡群の含有量よりも高い値を示し、また N 1mg に対しては左右共に人屍例に於ける(左) 17.69~29.50、(右) 18.06~23.44 に比して略々その中間の成績値であつた。

薬剤投与例では、左右共に No.1>4>3>2 と DNFB 例で低下が見られ、特に静注 No.3、2 では夫々(左) 212 (8.12/Nmg)、172 (6.31/Nmg)、(右) 260 (10.06/Nmg)、92 (3.56/Nmg) と著明な減少が認められ、左心室では最少対照例 (424) の 1/2 以下であつて、人屍例ではこの様な例はみられなかつた。これに反して DNFB 筋注例では対照との差が少く、DNP 例では対照平均含量以上の高い成績を示した。この事實は静注により DNFB が直接に心筋に作用したものと考えられ、この磷酸代謝障害作用は甚だ興味深い。その詳細を第1表、第2・3図に示してある。

(4) $\Delta 7P$

対照 $\Delta 7P$ 含量 ($\mu g/g$) では(左) 252 ± 50.5 (最低 95~最高 515) (右) 156 ± 37.4 (最低 40~最高 345) を示し、また N 1mg に対する含量では(左) 10.50 ± 2.50 、(右) 6.88 ± 2.0 であり、人屍例に比して左右共

第1表

心筋成分含有量

		対 照		薬 剤 投 与			
		$\bar{x} \pm \delta$	min - max	No. 1 /g	No. 2 /g	No. 3 /g	No. 4 /g
心 重 量		11.01 0.74					28.20
残 余 N mg/g	L	1.91 0.12	0.6 4.06	1.75	2.08	1.84	4.30
	R	1.83 0.17	0.92 3.82	2.29	2.13	1.73	1.88
蛋白性 N mg/g	L	24.48 0.70	18.4 29.6	22.72	27.20	26.08	24.00
	R	24.64 0.65	20.64 27.68	26.40	25.92	25.76	26.56
蛋白 N 比 %	L/R	99.9 3.39	81 117	85.50	104.90	101.20	90.40
無 機 P μ g/g	L	637 31.90	424 812	732	172	212	584
	R	522 29.90	228 780	640	92	260	492
Δ 7P μ g/g	L	252 50.50	95 515	130	310	450	110
	R	156 37.40	40 345	130	195	220	100
Aldorase Ext/g	L	879 110	332 1693	590	910	1110	810
	R	915 100	399 1744	620	740	640	370
G O T $\times 100$ Unit/g	L	1867 454	1425 2500	1550	450	1550	550
	R	1538 331	1075 1850	650	200	1000	75

に極めて高く、この場合 high energy rich phosphate の死後変化は僅少であることが予想される。然し含有量の各個体差は著るしく、その関係を詳細に論ずることは困難であるが、薬剤投与によつて無機 P が明らかな低下をみせた DNFB 静注例 No. 2, 3 の Δ 7P 含量は逆に他に較べて高く、夫々 (左) 310 (11.38/Nmg), 410 (17.25/Nmg), (右) 195 (7.5/Nmg), 220 (8.56/Nmg), と、No. 1 及び 4 に比してその 3~4 倍の成績を示した。詳細は第 1 表、第 2・3 図に示してある。

(5) Aldorase

Aldorase 活性値 (Ext/g) は対照例では (左) 879 \pm 111 (最低332~1693), (右) 915 \pm 100 (最低399~最高1744), N 1mg に対しては (左) 36.56 \pm 4.63, (右) 37.56 \pm 4.81 であり、人屍例と同様右心壁では左心壁に比べて酵素活性は高かつたが、前者と異つてその差は僅少であつた。薬剤投与例では (左) No. 3 > 2 > 4 > 1, (右) No. 2 > 3 > 1 > 4 であり、右心壁では対照に比して各例共に低く、特に No. 1 では左心壁でも 590 (26.94/Nmg) と活性値の低下がみられた。但し DNFB 投与量の少かつた No. 3 では他に比べて左心

壁での減少は僅少であつた。

(6) GOT

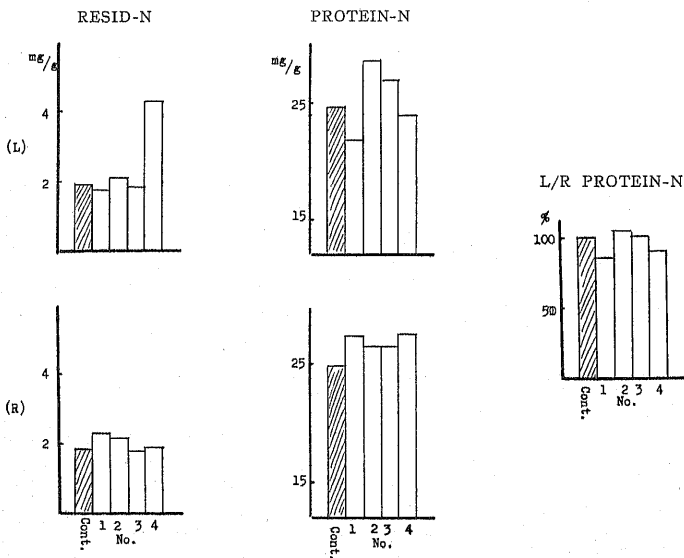
対照 GOT 活性値 ($\times 100$ u/g) は (左) 1867 \pm 454 (最低1425~最高2500), (右) 1538 \pm 331 (最低1075~最高1850) であり、N 1mg に対する活性値では (左) 78.17 \pm 21.06, (右) 60.38 \pm 10.25 で、両者の値は (左) > (右) であり、また人屍心筋に比して左右共に高い活性値を示していた。薬剤投与によつては一般に活性の低下をみせるが、特に DNFB 投与の No. 2, 4 では著るしい減少を示し、夫々 (左) 450 (16.56/Nmg), 550 (22.94/Nmg), (右) 200 (7.69/Nmg), 75 (2.81/Nmg), と対照に比して (左) $1/3$ 以下, (右) $1/7$ 以下の値であり、No. 4 の右心壁の如きは $1/20$ 以下であり明らかに GOT 阻害が認められた。然し DNP 及び DNFB 投与量が少かつた No. 1 及び No. 3 では左心壁での減少は僅少であつた。

〔II〕肝臓成分含有

次いで、収縮、弛緩等の自主作用を特徴とする心筋、骨格筋とは本格的に全く異なる実質臓器に対する DNFB の影響として肝臓に於ける代謝成分の変動を静注例 No. 2, 3 について検討した。

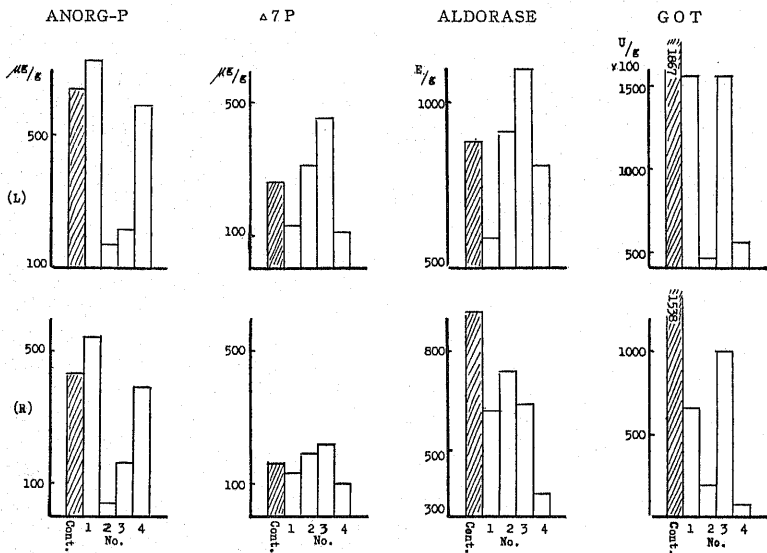
第 1 図

心 筋 成 分 含 有 量



第 2 図

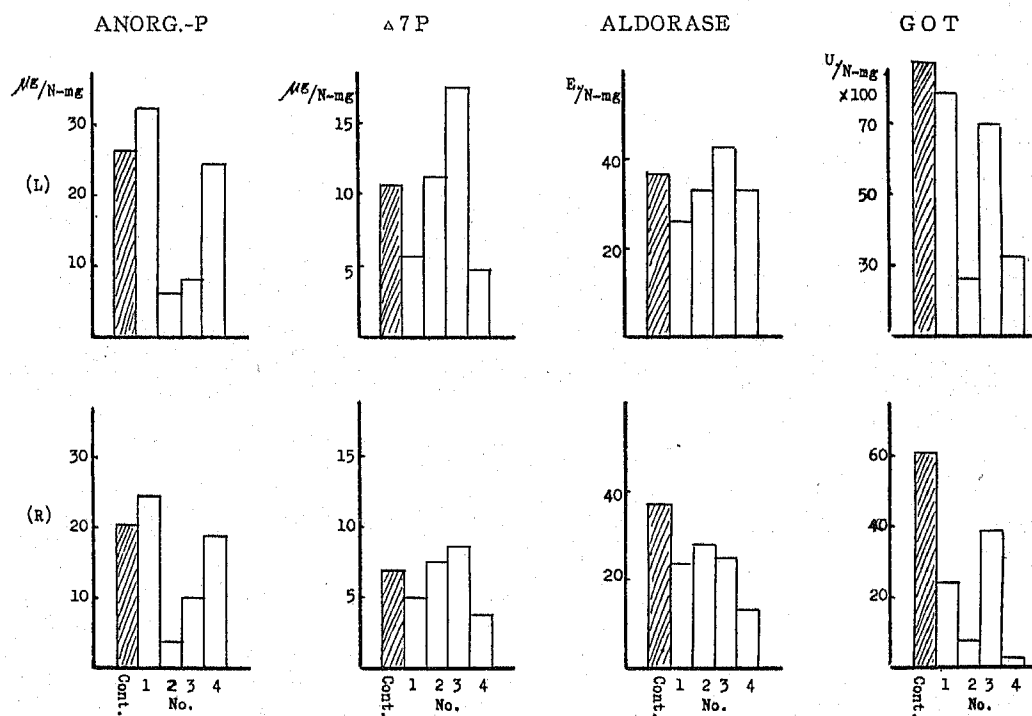
心 筋 成 分 含 有 量



第2表 心筋成分含有量
(N-1mg に対する)

		N 1mg に対する含量				
		対 照	薬 剤 投 与			
			No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
		$\bar{x}/Nmg \pm \delta$	/Nmg	/Nmg	/Nmg	/Nmg
無 機 P	$\mu g/g$					
	L	26.31 1.63	32.16	6.31	8.12	24.31
	R	20.44 1.38	24.25	3.56	10.06	18.50
$\Delta 7P$	$\mu g/g$					
	L	10.50 2.50	5.75	11.38	17.25	4.56
	R	6.88 2.00	4.94	7.50	8.56	3.75
Aldorase	Ext/g					
	L	36.50 4.63	25.94	33.75	42.56	33.75
	R	31.56 4.81	23.50	28.56	24.88	13.94
G O T $\times 100$	$\times Unit/R$					
	L	78.19 21.06	68.25	16.56	59.44	22.94
	R	60.38 10.25	24.63	7.69	38.81	2.81

第3図 心筋成分含有量
(N-1mg に対する)

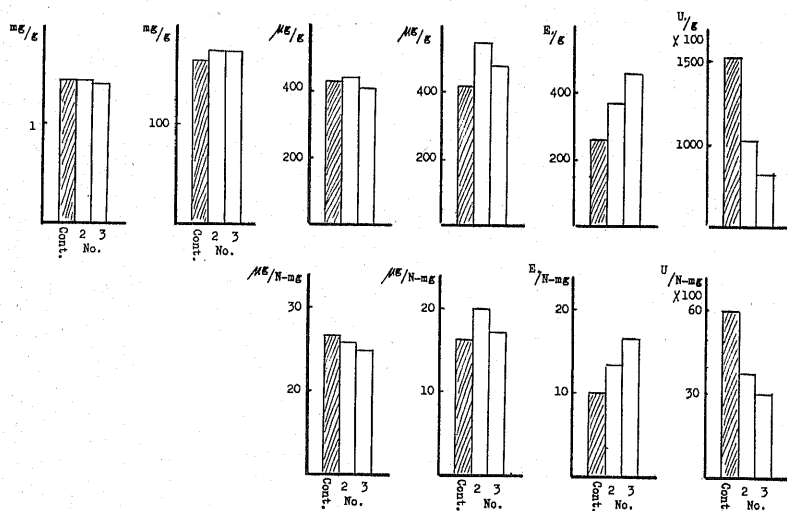


対照6例の成績は第3表、第4図に示した如くである。即ち心筋成分に比し残余N、無機P、Aldorase、GOTは何れも低く、その含有値は左心壁(対照群)に

比して夫々 1:0.75, 1:0.67, 1:0.30, 1:0.81 であり、N1mg に対しては 1:0.63 (無機P), 1:0.27 (Aldo-rase), 1:0.75 (GOT) を示し、特に

第 3 表 肝 臓 成 分 含 有 量

		対 照		薬 剤 投 与	
		\bar{x}	min - max	No. 2	No. 3
残 余 窒 素	mg/g	1.44	1.32 1.52	1.43	1.39
		—	—	—	—
蛋 白 性 N	mg/g	26.08	19.52 30.72	27.68	27.84
		—	—	—	—
無 機 P	$\mu\text{g/g}$	429	352 500	440	408
	$\mu\text{g/Nmg}$	16.56	15.81 18.06	15.88	14.63
$\Delta 7\text{P}$	$\mu\text{g/Nmg}$	417	205 635	550	480
	$\mu\text{g/Nmg}$	16.13	8.25 20.88	19.88	17.25
Aldorase	Ent/g	260	180 399	370	460
	Ent/Nmg	10	7.31 13.12	13.38	16.50
G O T $\times 100$	Unit/g	1525	1025 2175	1025	825
	Unit/Nmg	58.8	40.25 7081	37.80	29.63

第 4 図 肝 臓 成 分 含 有 量
RESID.-N PROTEIN-N ANORG.-P $\Delta 7\text{P}$ ALDORASE GOT

Aldorase ではその値が低かった。これに対して蛋白質N及び $\Delta 7\text{P}$ では心筋の含有量より高く、同様

(左)に比較して夫々 1:1.07 及び 1:1.65 (N1mg)に対して 1:1.54) と $\Delta 7\text{P}$ について大きな差異をみとめた。

薬剤投与例でみると、先に DNFB 静注により心筋で著しい変動を示した No. 2, 3 の猿の肝臓では、これに反してその変化は極めて僅少であり、心筋に於いて著明な減少をみせた無機Pは対照と何ら変わらず、これと共に $\Delta 7P$, 残余N, 蛋白性Nも対照値の範囲を出なかった。只 Aldorase 活性値は増加を示し、また GOT 活性値は心筋と同様に減少する傾向がみられ、特に No. 3 では両者共に対照の両端値を越え平均対照値に比しては Aldorase 117%, GOT 54%, N 1mg では前者 165%, 後者 50% と明らかな変化が認められた。

〔Ⅲ〕 骨格筋 (DNFB 筋注部筋肉) の成分変動

No. 4 の DNFB 筋注例についてみると、当然その化学的性質より接触部で蛋白質等と直接に結合反応を生じ、その筋肉部の代謝に影響を与えることが予想される。実際本例では、その筋注部の有腎部附近及び正常左腎部附近の筋肉に触れてみると、前著では硬直が著明に現れ、少々強い圧迫によつても弾力性は全く認められなかった。従つてこれについて心筋との関係を検討するため、右側注射部位及び同部に相当する左側の Gluteal muscle 約 2g 宛を採取してその成分含

量を前記の方法によつて測定した。

その成績は第4表 第5図に示した如く、残余N及び蛋白性Nは殆どその差異がみられなかつたが、無機Pでは No. 2, 3 即ち DNFB 静注による心筋に対する影響とは逆に正常筋の 168% と著明な増加を示し、 $\Delta 7P$ も同様 171% を示していた。また Aldorase 及び GOT は共に減少し、特に後者は 37% と心筋例と同様に著しい活性の低下が認められた。

尚正常左筋肉の成分含量は心筋左心壁 (対照群) の平均含量に比して無機Pは略々等しく、前者の 95%, 残余N, 蛋白N, Aldorase 性は高く、夫々前者の 149, 131, 396%, $\Delta 7P$ 及び GOT は夫々 56, 25% と低い値を示した。

〔Ⅳ〕 血清成分の変動

心疾患特に心筋梗塞により血清諸酵素の活性値に変動がみられることは先に触れたが、同様に薬剤投与による生体組織の代謝の変化が血液成分に対して如何なる影響を与えるかは、これ等の関係を知るための一指標になるものと考えられる。

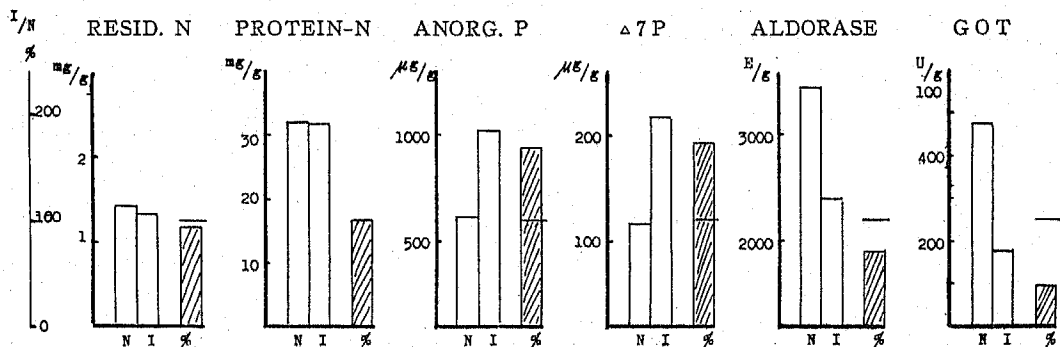
即ち、Nembutal 麻酔直後に肘静脈より採血、分離して得た血清及び弊死後の血清について諸成分変化を検討した。尚 No. 4 は薬剤投与 1 時間後の血液につい

第4表 薬剤投与による筋肉中成分量

Component	Part	R-Gluteal Muscle (Normal)	L-Gluteal Muscle (DNFB-Inject. Part)	L/R %
Resid-N	mg/g	2.85	2.67	94
Protein-N	mg/g	32	31.84	100
Anog.-P	$\mu g/g$	608	1024	168
$\Delta 7P$	$\mu g/g$	140	240	171
Aldorase	Ext/g	3448	2391	69
GOT	$\times 100$ Unit/g	475	175	37

第5図 薬剤投与による筋肉中成分量

N-正常筋肉部 (右)
I-DNFB投与肉部 (左)



でも行つた。

第5表、第6図にその成績を示してあるが、心筋の残余Nが著明に増加したDNFB筋注例のNo.4では蛋白性Nと共に血清でも何ら変化が認められなかった。然しながら無機PはDNFB投与量がNo.2, 4の $\frac{1}{2}$ 以下であつたNo.3を除いては、何れも著明に増加し、No.2及びNo.4の如きは注射前に比して夫々約5倍及び9倍以上の含有量を示した。このことはDNFBによる心筋中の量の特異的減少とは逆に、筋注部のGluteal muskelが血清と同様著しく増加したことと併せて生体内組織代謝の差異を考えるに甚だ興味ある事実と考えられる。Aldorase及びGOTはDNP投与例では変化を認めず、DNFB例では何れも稍々増加する傾向をみせ、注射前後でAldoraseは約1.5~2倍、GOTは約1.2~1.9倍の増加を示した。

〔V〕EKG所見

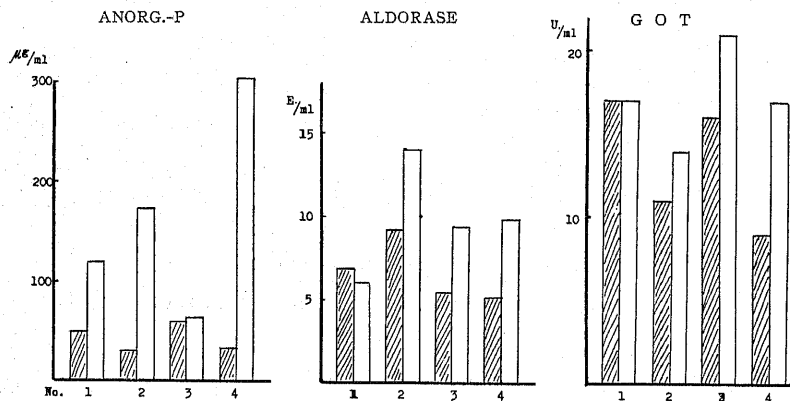
(1) No.1 (第7図)

(a) - Nembutal 注射後脈膊数 125, PQ

第5表 薬剤投与による血清成分量

薬剤投与	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
残余窒素 mg/g	前	—	—	0.19
	後	—	—	0.19 0.19
蛋白性N mg/g	前	—	—	12.19
	後	—	—	10.96 11.34
無機P μg/g	前	50	33	60
	後	120	172	64
Aldorase Ext/g	前	6.84	9.07	4.84
	後	5.84	13.95	11.77
G O T Unit/g	前	17	11	16
	後	17	14	21

第6図 薬剤投与による血清成分量



0.08, ST 正常, DNP 注射後1分で脈膊数25, で徐脈著明(洞徐脈)。Rの高さは0.3で減高, STは上昇し, Tの増高0.3をみとめた。

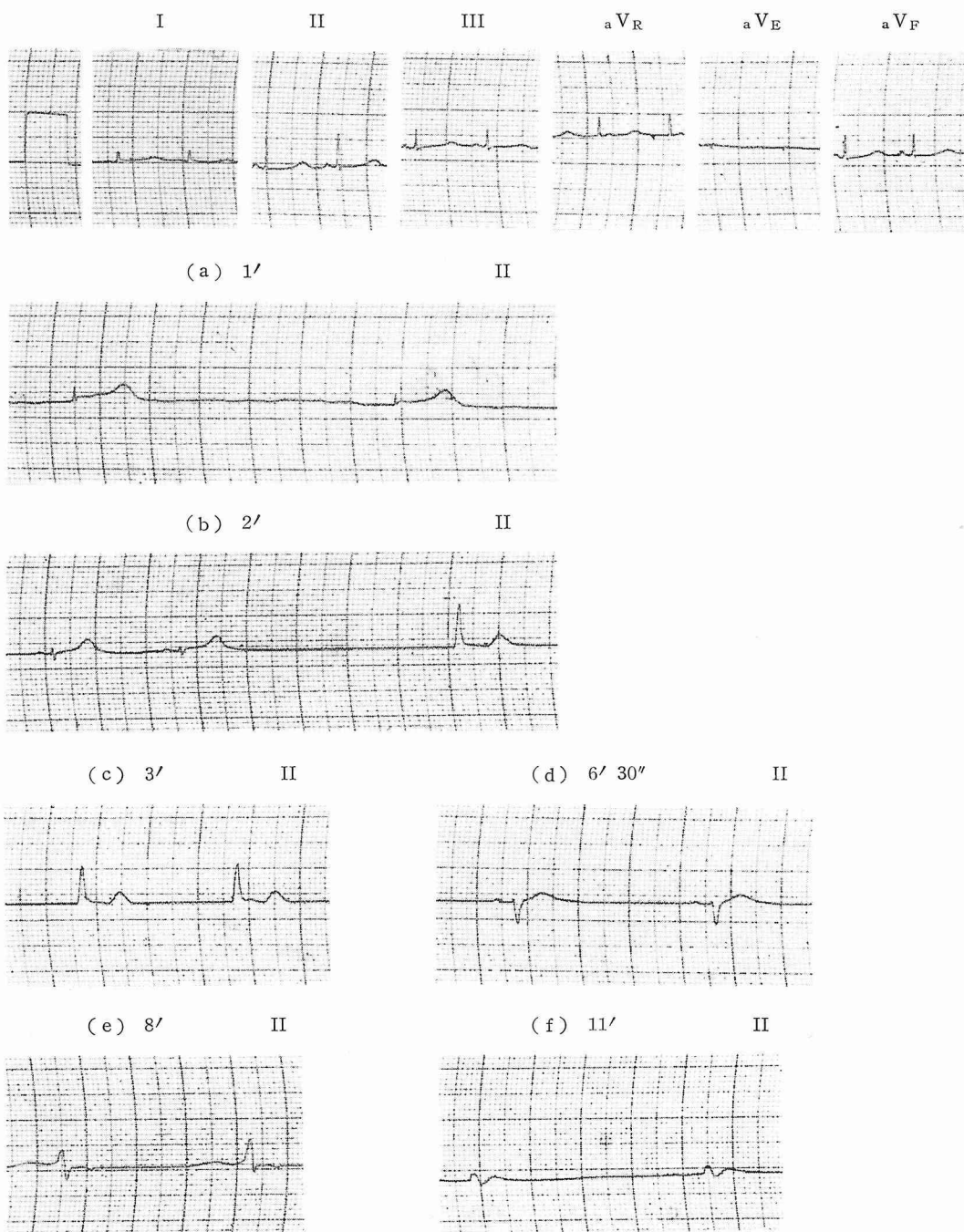
(b) - 2分後ではTは稍減高(0.25)し, Rの減高もみられた。心室期外収縮が頻発しPが不明となつて

いる。

(c) - 3分近くから心室自動を起し, 脈膊数は45であつた。

(d) - 6分後ではととき心室期外収縮をみ, PQも0.08と延長し, 6分30秒では脚ブロックで脈膊37と

第7図



徐脈が著明であつた。

(e) - 8分後では同じ脚 Block のまゝ ST 低下, T 陰性, QT 延長はその程度を増し, (f) - 11分後では完全 Block となり, 完全な心室自動の型をとり QRS の巾が広くなり徐脈が著明, 13分後に心停止を

来たした。

(2) No. 2 (第8図)

Nembutal 注射後, 脈膊68, PQ 0.12, ST 数延長 或いはU波の出現がみられ, QT も延長し, ST に軽度の上昇をみた。

(a)-DNFB 注射後 ST の上昇は程度を増し、T の増高がみられ、(b)-3分、4分後ともに ST 上昇の程度がすゝみ、10分後迄同様の EKG 所見を示した。

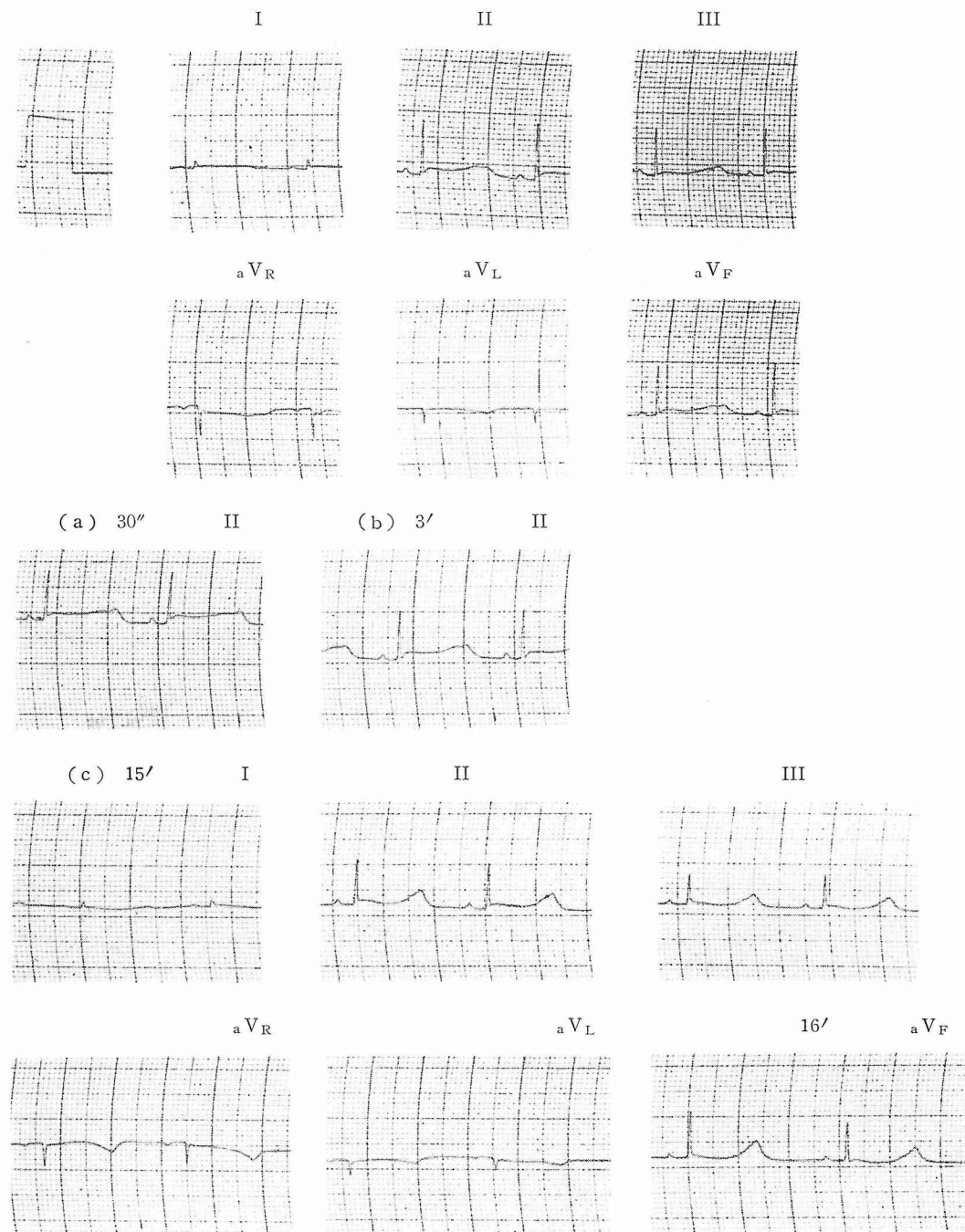
(c)-15分後では脈搏数は同じTでの増高が著明、

16分後では ST 上昇が続いてみられ、脈搏数も50に減少して来ている。45分で心停止を来した。

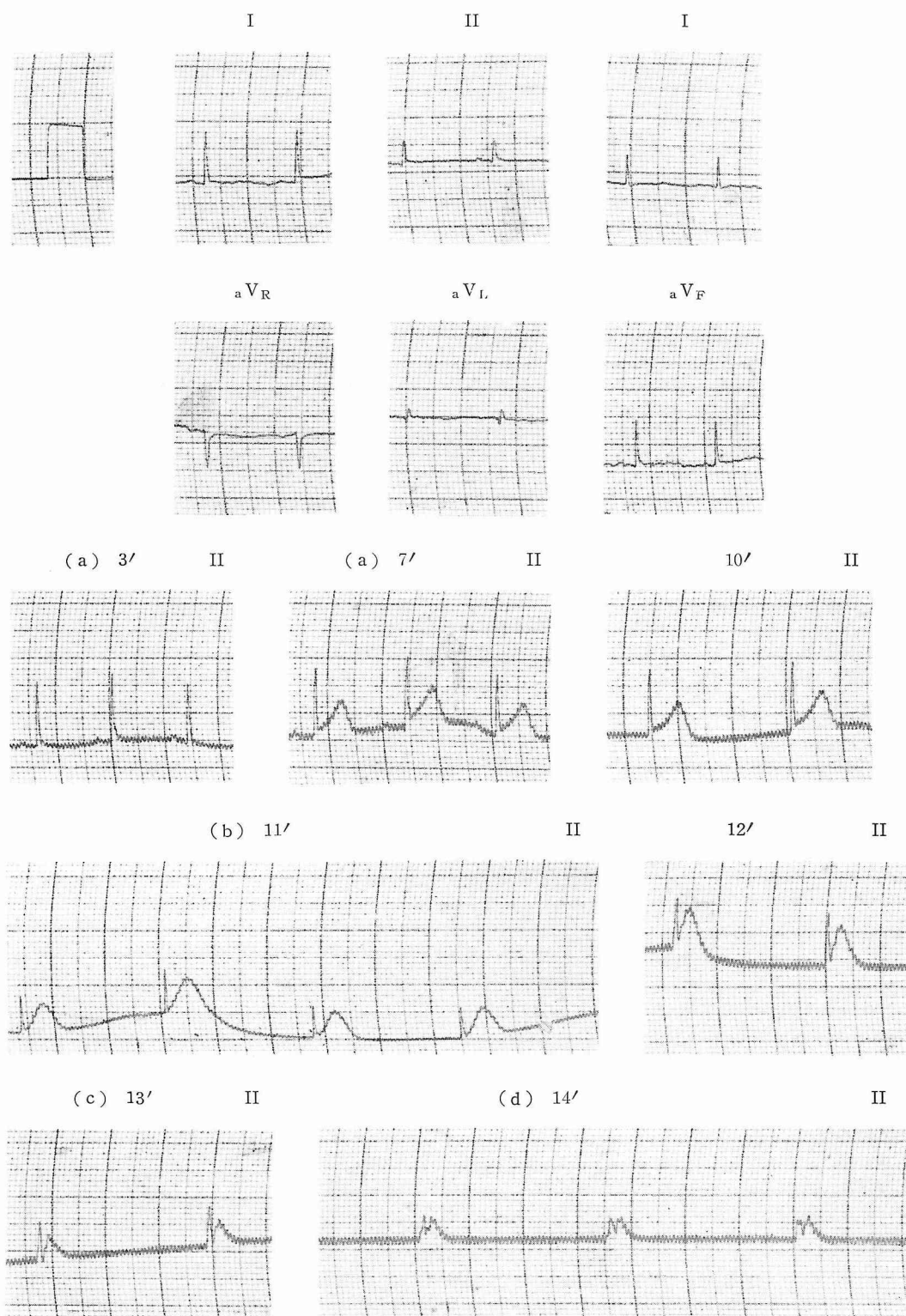
(3) No. 3 (第9図)

Nembutal 注射後、脈搏数92、PQ 0.12、ST、T 正常、DNFB 注射後、交流が入つてはいるが T_{aV_L}

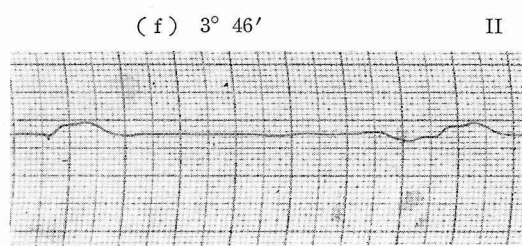
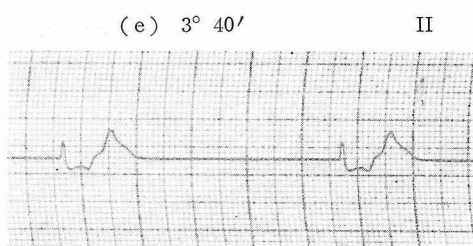
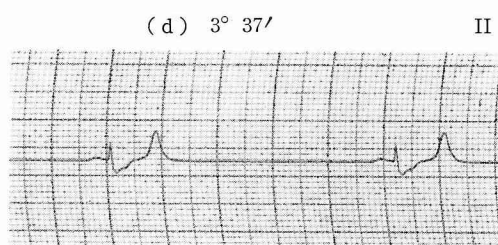
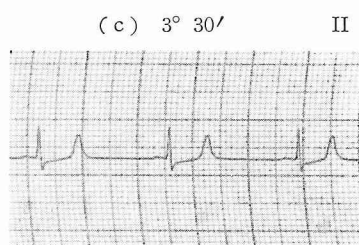
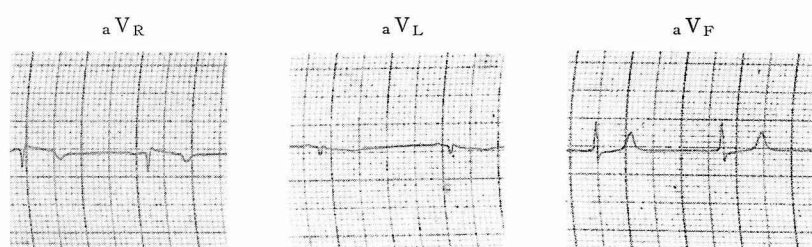
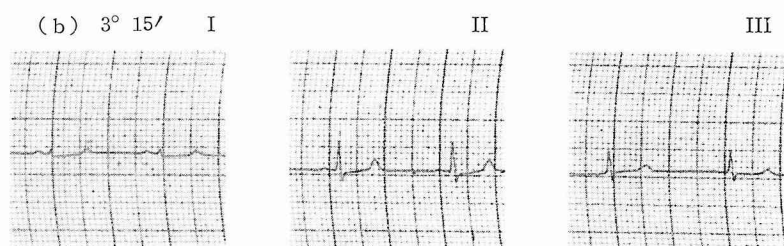
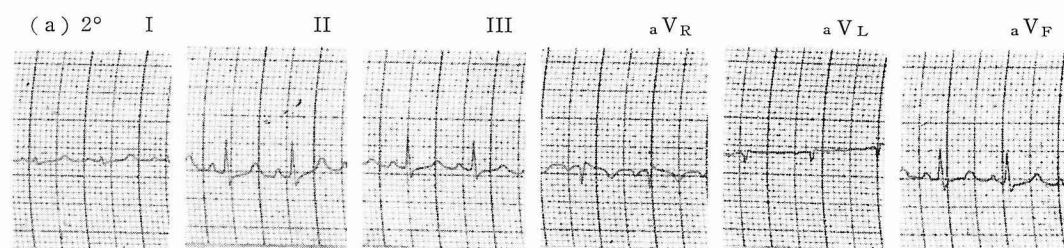
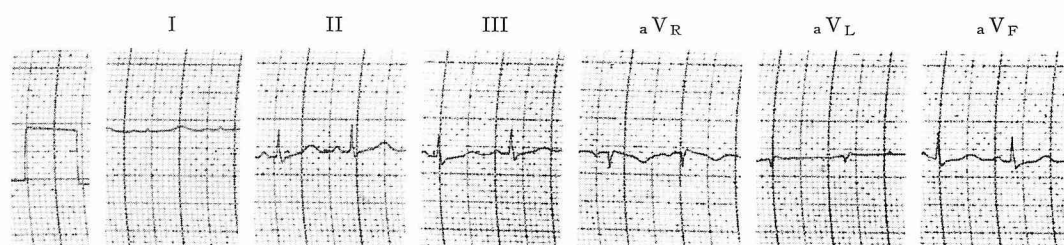
第 8 図



第 9 图



第 10 図



陰性。

(a) - 7分後 ST_T 上昇。T 増高, 10分後脈搏は60と緩徐になり, ST_T 上昇, T の増高が続いてみられた。

(b) - 11分後には ST 上昇, T 増高の程度を増し, 心筋梗塞のときと同様な所見を来し, (c) - 13分後では室期外収縮となり, R 及び T の減高がみられ, (脈搏数40)。(d) - 13分30秒では QRS の巾が広くなり, T_T の減高も著明となり, 14分30秒で心室自動, 15分後に心停止を来した。

(4) No. 4 (第10図)

Nembutal 注射後, 脈搏数 112, PQ 0.14, ST 正常, 採血により脈搏数 115, P_T 増高, T_T の減高をみ, DNFB 投与により T_T の軽度の減高が現われ, 4~5分後も同様で脈搏数に変化がなかった。

(a) - 120分後, 脈搏 126, $P_{I+II} V_F$, $T_{I+II} V_F$ の増高をみ, P は mitral P の型を示した。 ST の下降は続き, $T_a V_F$ は増高している。

(b) - 3時間15分後, 脈搏数 75, PQ 0.13, QRS 0.07で脈搏数の減少がみられ, ST_I 低下が著明にみられ, $S_a V_R$ 上昇, $T_a V_F$, T_T の増高がみられた。

(c) - 3時間30分後, 脈搏 63, PQ 数短0.07, ST_T 縮は低下をつづけ T_T は増加している。

(d) - 3時間37分後, 脈搏数 28, $ST_a V_R$ 上昇, $ST_a V_L$ 低下, $T_a V_L$ 陰性。

(e) - 3時間40分後, 房室干渉解離を示し, 脈搏 28, QRS 0.16, 基線に T が戻らない心室自動, 以後時間を追って QRS の巾が広くなり, ST 低下の程度を増し, 脈搏数の減少をみ, (f) - 3時間46分後では flatern となり, PQ が判然とせず, 脈搏数 25, 3時間41分心室自動, 3時間47分で心停止を来した。

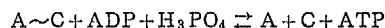
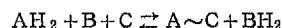
総括ならびに結論

従来 DNP による心筋代謝の影響については多くの検討がなされて居る。木村等⁴²⁾は犬に対して DNP を点滴投与して, 冠硬化に似た EKG 所見を得, その心筋内 ATP, CP 量の著しい減少及び無機 P の増加を認め, また田坂等⁸⁰⁾も DNP, 青酸, 代謝毒等を犬に投与して水分, K, Na, $\Delta 7P$ を測定し, その減少傾向を見, この K 減少と $\Delta 7P$ との間に或る程度の正相関をみたことを報告している。然し木村等は Succinic oxidase, Cytochrom oxidase, Lactic Dehydrogenase, Oxygen consumption 等呼吸酵素系に対する影響については何も認めていない。

DNP により生体内無機 P が増加することは他の筋

肉組織でも認められ, 且 ATP の減少と共に筋伸展阻害が極めて速に起ることが報告¹³⁷⁾¹⁵⁴⁾されている。

この DNP の uncoupling action については, 次式の A~C を brocking するため, 反応が阻止され, その結果として無機 P の濃度が高まるものと考えられている。¹⁴⁴⁾



然しながら, 先の人屍例に於ける実験では, この現象とは逆に心疾患死亡群で無機 P の明らかな減少を認め, また Fawazi 等¹⁵⁹⁾は心不全で CP が増加することを報じている。このことは DNP による代謝行程阻害と異つた作用が, 心不全の際起ることを予想させる。

従つて薬剤による心筋代謝の追求に当つては DNP と共に筋肉収縮と密接な関係を有する ATP-Crtr-ansphosphorylase を阻害する DNFB を用いたが, 後者については今迄に心筋代謝との関係は知られていない。

先ず Macacus irus の正常心筋諸物質含有値を人屍例と比較してみると, 残余 N, 蛋性 N, 無機 P では左心壁で人屍中心疾患以外の死亡群と殆ど変わらず, 只右心壁で一般に高い成績を示していた。従つて左心壁/右心壁 蛋白性 N 比は $99.9 \pm 3.37\%$ と, 左右含有値は殆ど同じであり, また心肥大者にみた 120% 以上の例は 1 例もなく最高 117% であつた。

$\Delta 7P$, Aldorase 及び GOT についてみると, 人屍例に比べ, 特に前二成分で著しく高い値を示し, 死後経過による影響が大きく作用しているものと考えられた。

(1) 薬剤投与による生体成分の変動

DNP 及び DNFB を静注で又 DNFB を筋注で夫々投与したが, 静注例では 13~45 分と短時間で, また筋注例では約 4 時間を要して弊死した。この死亡後の心筋代謝成分をみると, DNP 静注例では従来の報告と同様に無機 P の増加及びの $\Delta 7P$ 減少がみられ, また残余 N, Aldorase 並び GOT にも同様減少の傾向を示し, Aldorase は左右共に, GOT は右心壁で減少が著しかつた。

然しこれに対して DNFB 静注例では DNP と異なり, 逆に無機 P 量は著明に減少, 正常平均含有値 ($\mu g/g$) (左) 637 ± 31.9 , (右) 522 ± 29.9 が, 注射により (左) 27~33%, (右) 18~50% に減少, 対照例中左心壁最低値 424 と比較しても, その約 $1/2$ 以下に過ぎなかつた。この減少が CP 及び ATP 等 high energy rich phosphate 起因していることは $\Delta 7P$

が対照に比して遙に高く、正常含有値 ($\mu\text{g/g}$) で (左) 252 ± 50.5 , (右) 156 ± 37.4 であるのに、(左) $310 \sim 450$, (右) $195 \sim 220$ の値を示したことより明らかである。

DNFB 静注による無機P減少は、先の人屍例での実験に於いて主として心疾患死亡群にみたと同様特異的であつたことは注目し値する。即ちこれと同時に測定を行つた実質臓器、肝臓では何ら減少がなく、対照例の正常値 429 と同じ成績を示し、また DNFB を筋注した右骨格筋では、心筋と全く異なつてこれとは逆に、左正常筋の約 170% 近くに増加している。更にこの筋注例の心筋無機P量では (左) 584 , (右) 492 と、殆どその減少が認められなかつた。

これに対して GOT は心筋、骨格筋、肝臓等の区別なく著明に減少、且この活性低下は、静、筋注に関係なく、大量投与 (0.1cc/kg) により、心筋での正常値 (U/g) が (左) 186700 ± 45400 , (右) 153800 ± 33100 であるのに対して、(左) 活性値はその $24 \sim 29\%$, (右) ではその約 $15 \sim 5\%$ と著明に低下、一方少量投与例 (0.04cc/kg) では (左) 38% , (右) 65% と、前者に比べてその低下が僅少であつた。尚直接作用された骨格筋では正常筋の 37% , 肝臓では $67 \sim 54\%$ の成績を示した。

Aldorase でも同様に心筋右心壁、骨格筋では著しく活性が低下しているが、心筋左心壁及び肝臓では明らかな関係がみられなかつた。

この心筋等の代謝成分の変動が血清成分に及ぼす影響をみると、無機P量では DNFB 少量投与例を除いて両薬剤共に著しい増加をみせ、特に DNFB 筋注例では約 10 倍近い成績を示しているのに対して Aldorase 及び GOT は稍々増加の傾向を有するがそれは極めて僅少であり、正常範囲内を出なかつた。

(2) 薬剤投与による EKG 所見

DNP 静注例では注射後間もなく除脈 (洞除脈) となり、 T_x , T_H の減高がみられ、心室期外収縮が頻発し、脚 Block, 心室自動を起して猝死。DNFB 筋注例では猝死に近づくに従つて T_H は増高し天膜状となり、また ST_x 降下は著明、 ST_{aVR} 上昇、 ST_{aVL} 降下、 T_{aVL} 陰性となつて房室干渉解離を示し、心筋障碍が起つていることが予想された。一方無機P減少を示した DNFB 静注例では前者と異なり、 ST_x 上昇、 T_x 増高が著しく心筋梗塞の様な所見を呈し、次いで期外収縮となり R 及び T の減高と共に心室自動を起して猝死に致している。

勿論 EKG 所見の変動を考察するに当つては電解質についても考慮すべきであるが、これ等の変化は明ら

かに薬剤による重篤な刺激伝導系、心筋の障害を思はせる成績を示している。

以上の実験から特に DNFB による特異的心筋代謝障碍を認めたが、この現象を先に触れた relaxing Factor としての ATP-Creatintransphosphorylase 阻害のみに限定すべきか否かについては、この物質が一般的に蛋白体と結合し易い化学的性質からみて、心筋蛋白、ATPase 等他の条件をも考慮しなければならぬと考えられる。

心筋代謝の特異性として、大江¹¹²⁾は骨格筋と比較して前者は収縮機能が第一義的であるのに対し、後者ではこれ以外に自動興奮性を考慮すべきであり、従つてこれに関与するエネルギー代謝系列の発達は当然期待されるとし、また水溶性 ATPase の心臓内分布は心臓自動性発達の程度と或る程度平行していると報告している。一方 Olson 等¹⁵⁰⁾は心筋エネルギー代謝を次の様に説明している。(第11回参照)

この図で判る通り、もし単に ATP-Cr.transphosphorylase の阻害、-ATP の生成阻害のみにあるとすれば、DNP と同様、無機Pは増加を示す筈であり、これ等から考えて DNFB の作用は心筋蛋白に直接に作用し、筋収縮に関係する myosin・ATPase また刺激伝導系等の阻害によるエネルギー利用面での障害に起因しているのではなからうか。

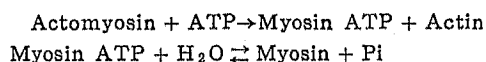
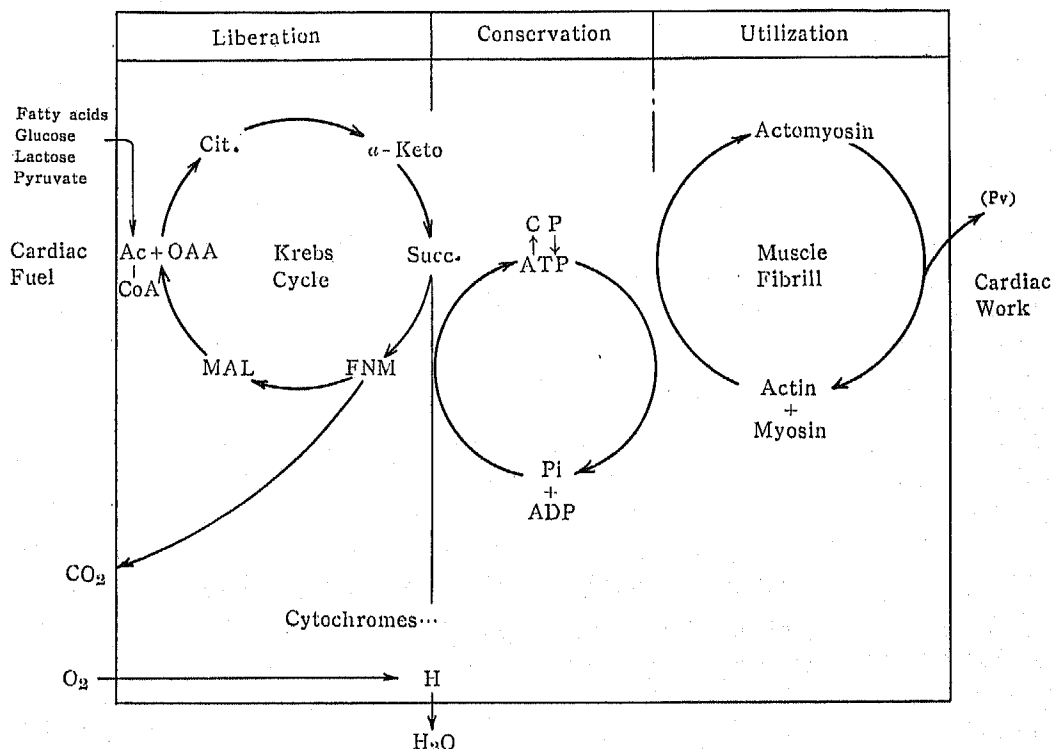
また EKG に於ける ST 上昇は、何川等¹⁴⁰⁾も Pain heart において認め、更に宮下¹⁵⁰⁾は O_2 張力と ST 上昇との間に逆相関があり、ST 上昇は冠結紮後 $20 \sim 30$ 秒で始まり、血中 K 濃度は $30 \sim 60$ 秒では上昇をみなかつたと報告している。一方前川¹⁵⁰⁾は「ボックリ病」は神経因性狭心症、しかも重篤且つ広範な心筋虚血症だと考え、その直接の証明としては EKG が最もよく、その特徴として単相化の変化で直面前導心電図 ST のが上昇することであると述べている。これ等は人屍例に於ける心疾患死亡群と心筋成分に於いて同様な傾向を示した DNFB 静注例で同様に ST の上昇をみたこと、また人屍例の CO-中毒群が心疾患死亡群に近い成績を示したことと共に、これ等に起因する心筋蛋白に関係したエネルギー代謝面の利用障碍、また先にみられた左右心筋蛋白不均衡の問題として注目すべきものと考えている。

結 語

Macacus irus に対し 2.4 Dinitrophenol (DNP) 及び 2.4 Dinitro Fluorobenzen (DNFB) を投与し、その生体内代謝の変動について検討した。

第 11 図

Schema of energetics in cardiac muscle
(From Olson & Piatnek¹⁵⁵)



Pi: 無機磷

(1) DNP 静注により、心筋成分は無機磷酸の増加、 $\Delta 7P$ の減少を認め、また残余窒素、Aldorase 及び GOT は減少傾向を示した。

(2) DNFB 静注により、心筋成分では特異的に無機磷酸が著るしく減少、これと共に $\Delta 7P$ の増加をみたが、この変動は肝臓では認められなかった。DNFB 筋注例では心筋無機磷酸及び $\Delta 7P$ は殆ど変化なく、また注射部に於ける骨格筋では無機磷酸は正常骨格筋の約 170% 近い増加を示した。

(3) GOT は DNFB 静注、筋注に関係なくその投与量に平行に、心筋、骨格筋、肝臓に於ける著るしい活性低下を示し、Aldorase は心筋右心壁及び骨格筋にその低下をみた。

残余窒素は DNFB 筋注例で、心筋左心壁が著るしく増加、蛋白性窒素では明らかな変動がみられなかった。

(4) DNP 及び DNFB 投与後の血清無機磷酸は

著明に増加、その作用は投与量に平行し、かつ DNFB 筋注>静注>DNP の順に弱く、また Aldorase 及び GOT は少々増加する傾向があつたが、正常値を出なかった。

(5) DNP 及び DNFB 筋注により ST_T 降下、T 陰性化、DNFB 静注により ST_T 上昇、T 増高を示し、重篤な刺激伝導系、心筋障害を思わせる EKG 所見が得られた。

(6) DNFB は刺激伝導系及び心筋障害によるエネルギー代謝の利用障害を起すものと予想され、急性心臓死の起因との関係に於いて注目すべきと考える。

稿を終るに臨み、試料の蒐集に御援助下さつた東京都監察医務院各位に対して深甚の謝意を表します。

(本論文要旨は第16回日本医学会総会シンポジウムで報告した。)

参考文献

- 1) 広島大学医学部法医学教室：急死に関する本邦文献目録，明治36年—昭和32年 2) 文部省総合研究報告集録（医学及薬学編）p.97, 昭33, p.181, 昭34
- 3) 宮内義之介他：日法医誌，11：607, 1957, シンポジウム 急死について 4) 何川 涼：日本医事新報，1953：35, 昭36 5) Gonzales T. A. et al. : Legal Medicine Pathology and Toxicology p. 102, 1954, New York 6) Detling J. et al. : Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin p.74, 1951, Switzerland 7) Weyrich G. : Deut. Z. f. ges. Ger. Med. 18:211, 1932 8) Helpert H. & Rabson S. M. : New York State J. Med. 45: 1198, 1945 9) Simpson K. : Modern Trend in Forensic Medicine p.53, 1953, London 10) 瀬木三雄：診断と治療，46：693, 昭33 11) 吉村三郎：日本医事新報，1681：18, 昭31, 1780：117, 昭33, 2073：124, 昭39 12) 吉村三郎：診断と治療，45：163, 昭32 13) 村上元孝・吉川政己：日新医学，38：283, 昭26 14) 木村 登・中村元臣：総合臨床，5：1686, 昭31 15) 木村 登・西本昭二：ibid. 6：123, 昭32 16) 木村 登・西本昭二：日本臨牀，15：62, 昭32 17) 木村 登・西本昭二：内科，3：638, 653, 昭34 18) 田坂定孝：最新医学，15：2999, 新光叢，ibid. 3005, 昭35 19) 伊藤良雄：医学のあゆみ，42：467, 昭37 20) 伊藤良雄・松原弘昌・五島雄一郎・中村治雄：胸部疾患，6：135, 143, 153, 昭37 21) 小林太刀夫他：日本臨牀，21：429, 昭38 22) Holland W. C. & Klein R. L. : The Chemistry of Heart Failure : 1960, U. S. A. 23) Bing R. J. : Adr. Cardiol. Vol. 2 pp.148—155 (Karger, Basel/ New York 1959) 24) 小片重男他：日法医誌，15：335, 348, 361, 1961 25) 吉川春寿：最新医学，10：97, 昭30 26) 吉 利和：総合臨床，5：1648, 昭31 27) 後藤昌義他：日新医学，50：265, 昭38 28) Willkins W. E. & Cullen G. E. : J. Clin. Invest., 12：1063, 1933 29) Mangun G. H. et al. : Arch. Int. Med. 67：320, 1941 30) 田坂定孝他：日本循環器学誌，20：297, 昭31 31) 山田喜久馬：日新医学，40：89, 昭28 32) Harrison T. R. et al. : J. Clin. Investigation 8：325, 1930 33) 草刈一友：京都医誌，4：259, 昭28, 山口臨牀医学 2（2）：98, 100, 昭29 34) 吉村三郎・青木利彦：日法医誌，12（3）：291, 1958 35) 催 達 俊：日法医誌，16（2）：74, 1962 36) Hitching G. H. et al. : Am. J. Physiol. 138：721, 1940 37) Bing R. J. & Michal G. : Ann New York Acad. Sc., 72：555, 1959 38) Pearson O. H. et al. : Amer. J. Physiol., 158：251, 1949 39) Lohmann K. : Biochem. Z., 271：264, 1934 40) Herrmann G. et al. : Amer. Heart. J., 12：689, 1936 41) Myers V. C. : Bull. New York Acad. Med., 18：303, 1942 42) 木村 登他：日本循環器学誌，20：291, 1956 43) 上田政雄他：日法医誌，9：195, 1955 44) 何川 涼：日法医誌，10：212, 1956 45) 瀬川 清：日法医誌 11：614, 1957 46) 何川 涼：神戸医大紀要，9：427, 1957 47) 小片重男・沢野祐三：日法医誌，13：351, 1959 48) 野田金次郎・沼田一：日法医誌，15：131, 1961 49) Wollenberger A. : Am. J. Physiol. 150：733, 1947 50) 須田正己：最新医学，10：1, 昭30 51) Szent György A. : Chemistry of Muscular Contraction Acad. Press. New York 1951 52) 永井寅男：筋収縮の物理化学 —AM・ATP系に関する最近の進歩— 昭31, 医学書院 53) Heglin, R. : Schweiz. Med. Wschr., 47：1211, 1952 54) Mangun G. H. & Meyers, W. : Arch. Inter. Med. 78：1946 55) 木村 登・西本昭二：総合臨床，7：338, 昭33 56) 小金沢清美：日大医学雑誌，19：3513, 昭35 57) Burdette W. J. et al. : Archives of Surgery, 85：20, 1962, —医学のあゆみ—, 44（2）：61, 昭38より引用 58) 北条春光他：日法医誌，9（4）：357, 1955 59) 戸山靖一：実験治療，356：30, 9, 310, 1969 60) 山田弘三他：日本循環器学誌，25：1163, 1961 61) 吉村三郎他：日法医誌，497, 1957 62) 青木利彦：東京慈恵会医誌，11：76：2846, 1962 63) 松倉豊治・福井己芳：日法医誌，15：132, 1961 64) 間木十吉：ibid., 13：349, 1959 65) 副田真輔：ibid., 16：174, 1962 66) Solback : Frankf. Ztschr. Path., 55：159, 1941 67) Müller, Rotter : Beitr. Path. Anat., 107：156, 1942 68) 寺内弘知・魚谷嘉男：日法医誌，8：171, 1954 69) 竹中隆：ibid., 11：483, 1957 70) 何川 涼・田和伸男：ibid., 13：311, 1959 71) 小林太刀夫他：総合臨床，5：1838, 昭31 72) Michal G. et al. : Am. J. Physiol. 195：417, 1958 73) 中西淳雄他：日本臨牀，16：1049, 昭33 74) 小林太刀夫他：最新医学，15：3091, 昭35 75) 小山晋太郎・高橋光光：ibid., 18：100, 昭38 76) La Due

- J. S. Wroblewski F. et al.: Science, 120: 497, 1954 77) Wroblewski F. & La Due J. S.: Ann. Int. Med. 45: 801, 1956 78) 船尾忠孝・杉本光彦: 日法医誌, 14: 552, 1960 79) 中館久平・船尾忠孝: 日新医学, 49: 219, 1962 80) 四方一郎・福井己芳: 日法医誌, 13: 349, 1959 81) 玉置嘉広: ibid., 16: 174, 1962 82) Williams R. H. et al.: Arch. Int. Med., 72: 353, 1943 83) Edlbacher S und F. Leut. hardt: Lehr. d. Physiol. Chemie, 11: Anfl. W. de. Gruyter, Berlin, 1954 84) 永井寅男・高橋 宏: 診療, 16: 1577, 昭38 85) 小林: 内科, 9: 615, 昭37 86) Blain J. M. et al.: Amer. J. Med., 20: 820, 1956 87) Olson R. E.: Amer. J. Med., 30: 692, 1961 88) 平出順吉郎: SHの進歩, 1954, 医学書院 89) Todrick J., Walker E.: Biochem. J. 31: 292, 1937 90) Barron E. S. G, Singer J. P.: Science, 97: 356, 1943. Pro. Soc. Exptl. Biol. Med. 56: 120, 1944 91) Mendez: Science, 104: 5, 1946 92) 梶田昭彦: 生化学, 26: 547, 1954 93) Wilkins ana Cullen: J. Clin. Invest., 12: 1063, 1933 94) Calhoun et al: ibid., 9: 393, 1930 95) 吉村三郎他: 東京慈恵会医誌, 76: 126, 1961 96) 花岡真吾: 日法医誌, 7: 172, 1953, 12: 59, 1958 97) 福西泰三・奈倉道治: 信州医誌, 8: 152, 1959 98) 那須 毅・衣笠和夫: 日病会誌, 37: 22, 1948 99) 那須 毅・塩沢久要: ibid., 43: 511, 1954, 45: 468, 1956 100) 塩沢久要: 信州医誌, 7: 162, 184, 1958 101) 奈倉道治: ibid., 9: 363, 1960 102) Awe-dejew M. I. et al: Virchow Arch., 293: 351, 1934 103) 橋本虎文: 診療, 16: 1584, 昭38 104) Aronson S. M. & Volk B. W.: Am. J. Med. 22: 414, 1957 105) 里吉菅二郎: 日本医事新報, 1994: 7, 昭37 106) Volk B. W. et al.: Am. J. Med Science, 232: 38, 1956 107) Hahn A. und Schäfer L: Zeitschr. f. Biologie, 78: 155, 1923 108) Folin O: J. Biol. Chem., 17: 469, 1914 109) Haugen & Blegen: Scand. J. Clin. Lab. Invest, 5: 58, 1953 110) 高橋泰常: 生化学, 26: 690, 1955, 化学の領域, 増刊, 34: p. 19, 昭33, 南江堂 111) 吉川春寿・高橋泰常: 燐酸代謝実験法 [I], 昭33, 広川書店 112) 大江正純・ほか3名: 札幌医誌, 5 (2): 77, 5: 297, 1954 113) 古川美採他: 生化学, 24: 76, 1952-53 114) Reitman S. & Frankel S: Am. J. Clin. Path., 28: 56, 1957 115) 横山好夫・大谷啓造: 大阪市立医誌, 9: 4775, 4797, 1960 116) Sibley D. J. A. & Lehninger A: J. Biol. Chem. 177: 859, 1949 117) Green D. F. et al.: J. Biol. Chem. 161: 559, 1945 118) Karmen A.: J. Clin. Invest., 34: 131, 1955 119) 安井秀子: 東女医誌, 30: 1639, 1960 120) 玄番昭夫・小田喜君代: 臨床病理, 10: 190, 1962 121) 竹村幸子: 東京女医誌, 30: 2769, 1960 122) 日野原重明: 治療, 46: 262, 1964 123) 草刈一友: 日法医誌, 7: 252, 1953 124) 何川 凉・山田高路: 名古屋市立大医誌, 11: 509, 1960 125) Thompson R. A. & Vignos R. J.: Arch. Int. Med., 103: 55, 1959 126) Karmen A, Wroblewski F. & La Due J. S.: J. Clin. Invest., 34: 126, 1955 127) Mangun G. H. et al.: Arch. Int. Med 67: 320, 1941 128) Mangun G. H. & V. C. Myers: J. Biol. Chem., 135: 411, 1940 129) 呉 健・坂本恒雄: 内科書 (下), p. 478, 昭27, 南山堂 130) 恵木 永: 日法医誌, 13: 349, 1959 131) 青山進午他: 日本循環器学誌, 25: 268, 844, 1961 132) Ennor A. H. & Stocken L. A.: Biochem. J. 42: 557, 1948 133) Ennor A. H. & Rosenherg H.: ibid., 51: 606, 1952 134) 呉 枝 添: 東京医科大学誌, 17: 1219, 1959 135) 来栖重郎他: 日法医誌, 4: 184, 1950 136) 秋谷七郎他: ibid., 4: 185, 1950 137) 橋上保二: ibid., 9: 366, 1955 138) 高部福太郎: ibid., 12 (1): 139, 1953 139) 四方一郎: ibid., 12 (1): 247, 1958, 四国医学雑誌, 19: 1, 1963 140) Sibley J. A. & Fleischer G. A.: Proc. Staff. Meeting Mayo Clin., 29: 591, 1954 141) Chinsky M. & Sherry S: Arch. Int. Med. 99: 556, 1957 142) Katlus et al.: Circulation, 15: 502, 1957 143) 何川 凉: 日法医誌, 14: 191, 1960, 15: 115, 1961, 16: 172, 1962 144) 化学の領域: 増刊, 20: 続ワールブルグ検定計, p. 149, 昭30, 南江堂 145) Sanger F: Biochem. J., 39: 507, 1954, 40: 261, 1946 146) Potler R. R. & Sanger F.: ibid., 42: 287, 1948 147) Knby S. A. & Mahowald T. A.: Federation. Proc. 18: 267, 1959 148) Kuby S. A., Noda L. and Lardy H. A: J. Biol. Chem. 209: 191, 1954, 210: 65, 83, 1954 149) Lorand L: Nature 172: 1181, 1953 150) Bailey K. & Marsh B. B.: Biochim. Biophys. Acta. 9: 133, 1952 151) Bull. exp. Biol. Med.

53: 51-55, 1962 -医学のあゆみ, 42 (4): 151, 昭和37より引用 152) Cook H. G. & Saunders B. C: Biochem. J., 41: 558, 1947 153) 池田良雄: 薬物致死量集 97, 昭和28, 南山堂 154) 稲野願武他: 日法医誌, 8: 160, 1954 155) Olson R.

E. & Piatnek D. A.: Ann New York Acad. Sc 72: 466, 1959 156) MIYASHITA H: 日循誌, 26: 114, 1962 157) 前川孫二郎: 最新医学, 18: 2, 昭和38 158) Fawazi G. and Hawa F. S: Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 84: 227, 1953