

コリンエステラーゼに関する研究

第三編 コリンエステラーゼ活性値に及ぼすX線
並びに低体温の影響

昭和34年5月23日受付

信州大学医学部第一外科教室

指導 (星子直行教授)
(岩月賢一教授*)

小林 正 昭

Studies on Cholinesterase

Part 3 Effects of Radiation and Hypothermia upon
Cholinesterase Activity

Masaaki Kobayashi

Department of Surgery, Faculty of Medicine
Shinshu University

(Directors: N. Hoshiko & K. Iwatsuki*)

第1編, 第2編では, ヒト及び各種の動物における Acetylcholine (以下 Ach) 分解値及び Saccinylcholine chloride (以下 S. C. C.) 分解値, 及びこれらに影響を及ぼす2, 3の薬物につき, 特にこれらが筋弛緩剤の効果に及ぼす影響との関聯の上から検討を加えて来た。その結果, 筋弛緩剤, 特に S. C. C. への影響にはこれら薬剤による Cholinesterase (以下 ChE) 活性値の変化のみが必ずしも一義的に関与するものではないことを述べた。

最近, 教室の横沢^①によるとX線照射が筋弛緩剤の效果に著しい影響を及ぼすことが分つた。又低体温も筋弛緩剤の效果に影響を及ぼすので^②, 本編においては, X線照射及び低体温が ChE 活性値に如何なる影響を及ぼすかについて実験した結果を報告する。

実験方法

10kg 前後の雑種成犬を使用し, 全例ペントバルビタール 25-30 mg/kg 筋注に依り麻酔した。

I) X線照射

肝臓部照射を行い, 照射全量を 500r と 1000r との2群に分け, 共に3頭ずつ使用した。

照射条件は, 管電圧 180KV, 2次電流 15mA, 濾過板 0.5mmCu+0.5mmAl, 皮膚焦点距離 30cm, 照射野 6×8cm², 1回照射量は 500r 又は 1000r とした。照射時間は約6分又は12分必要とした。

* 東北大学医学部麻酔学教室

採血は股動脈より, 照射前, 照射後, 6時間後, 12時間後, 24時間後の5回にわたり行つた。尚採血に当り全例 Heparin を使用した。

II) 低体温

カクテリンH使用群と非使用群の2群に分け, 各群各々3頭ずつ使用した。

全身麻酔後約30分経てカクテリン H 1mg/kg 筋注, その後約30分経て直腸温度 29-30°C に下降する迄全身冷却を続けた。冷却にはビニール膜を使用して全身を濡すことなく氷槽に入れ, 且つ頸動脈, 股動脈からも氷嚢により冷却した。カクテリン非使用群においては, 全身麻酔後約30分経て全身冷却を行つた。尚冷却には約90-120分を要した。

採血に際して, カクテリン使用群では, 麻酔直後, カクテリン注射直前, 全身冷却直前, 直腸温度 29-30°C に下降した時の4回。非使用群では, 麻酔直後, 冷却直前, 直腸温度が 29-30°C に下降した時の3回, 共に股動脈より採血し全例 Heparin を使用した。

測定方法及び条件

第1編に述べた方法に従つた。

成績

I) X線照射群

A) 500r 肝臓部照射群

表 1a, 図 1a に示す様に血球 Ach 分解値は, 時間の経過と共に減少する傾向が認められたが, 照射前,

照射后においては殆んど不変であり、経時的変動も5%の危険率では有意の差があるとはいえない。血漿 Ach 分解値においては表 1b, 図 1b に示す様に、経時的減少の傾向は血球 Ach 分解値に比べ軽度で、照射前后的変動も殆んど変化が認められず、経時的変動においては1%の危険率では有意な差があるとは云えなかつた。

表 1a 500r 照射 血球

要因	S	f	u ²	F ₀
H	271,6031	4	67,9008	4,36*
B	1054,4592	2	527,2296	33,88**
H×B	124,4805	8	15,5601	
HB	1450,5428	14		

H: 時間 B: 犬

図 1a 500r 肝臓部照射 犬の血球 ChE の変動

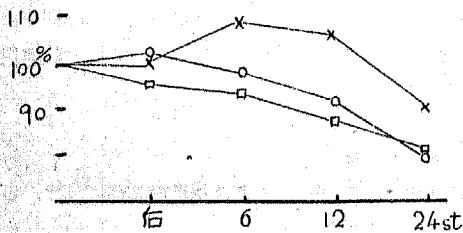
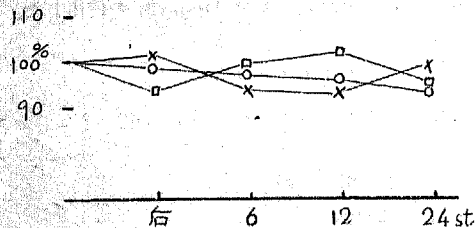


表 1b 500 照射 血漿

要因	S	f	u ²	F ₀
H	9,2169	4	2,3042	0,44
B	304,1408	2	152,0704	29,17**
H×B	416,9902	8	52,1238	
HB	730,2479	14		

H: 時間 B: 犬

図 1b 500r 肝臓部照射 犬の血漿 ChE の変動



B) 1000r 肝臓部照射群

前者に比べて2倍量のX線照射を行つたが、表 2a,

図 2a に示す様に血球 Ach 分解値は、照射前后において経時的変動は全く得られなかつた。又血漿 Ach 分解値についても経時的増減の傾向は認められず(表 2b, 図 2b), 両者共に有意な差があるとはいえなかつた。

表 2a 100r 照射 血球

要因	S	f	u ²	F ₀
H	22,8437	4	5,7109	1,11
B	103,6808	2	51,8404	10,09**
H×B	41,0961	8	5,1370	
HB	167,6206	14		

H: 時間 B: 犬

図 2a 1000r 肝臓部照射 犬の血球 ChE の変動

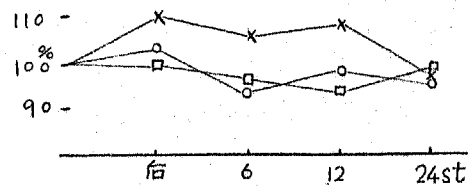
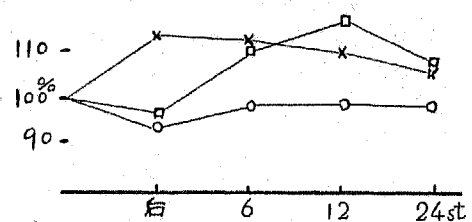


表 2b 1000r 照射 血漿

要因	S	f	u ²	F ₀
H	20,9184	4	5,2296	1,33
B	709,9693	2	354,9847	90,48**
H×B	31,3881	8	3,9235	
HB	762,2758	14		

H: 時間 B: 犬

図 2b 1000r 肝臓部照射 犬の血漿 ChE の変動



II) 低体温

A) カクテル使用群

表 3a, 図 3a に示す様に血球 Ach 分解値の変動は、ペントバルビタール筋注后約30分で約10%の減少を認めたが、カクテル使用后、及び直腸温度が29-30°C

に下降した時には対照値近く迄恢復し、1%の危険率では両者の間には有意な差があはるといえなかつた。血漿 Ach 分解値についても、表 3b, 図 3b に示す通り、血球 Ach 分解値と同様で有意な差があるとはいえなかつた。

表 3 a 低体温 カクテル使用 血球

要因	S	f	u ²	F ₀
H	40,2901	3	13,4300	0,25
B	604,3486	2	302,1743	5,68*
H×B	319,4366	6	53,2394	
HB	964,0753	11		

H: 時間 B: 犬

図 3a 低体温 (直腸温 30-29°C) の犬の血球 ChE 変動

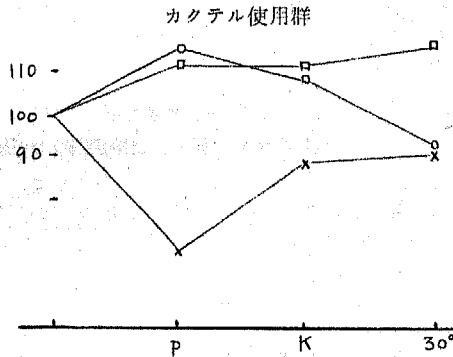
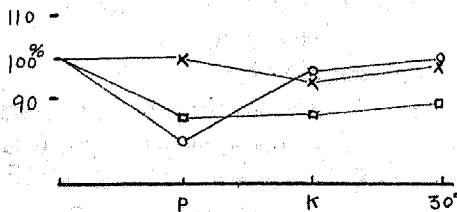


表 3 b 低体温 カクテル使用 血漿

要因	S	f	u ²	F ₀
H	25,5027	3	24,1676	1,96
B	264,5426	2	132,2713	10,72**
H×B	74,0345	6	12,3391	
HB	411,0798	11		

H: 時間 B: 犬

図 3b 低体温 (直腸温 30-29°C) の犬の血漿 ChE の変動



P.....ペントバルビタール注射后 30分-45分
K.....カクテル注射後 30分
30° 直腸温が 30-29°C に下降した時

B) カクテル非使用群

表 4a-b, 図 4a-b に示す通り、血球及び血漿 Ach 分解値の経時的変動には差は得られなかつた。

表 4 a 低体温 カクテル非使用 血球

要因	S	f	u ²	F ₀
H	21,4458	2	10,7229	2,72
B	4,0166	2	2,0083	0,51
H×B	15,7556	4	3,9384	
HB	41,2180	8		

H: 時間 B: 犬

図 4a 低体温 (直腸温 30-29°C) の犬の血球 ChE の変動

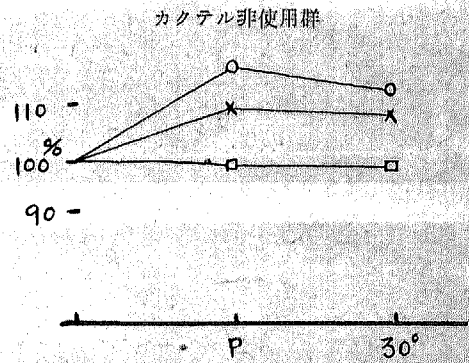
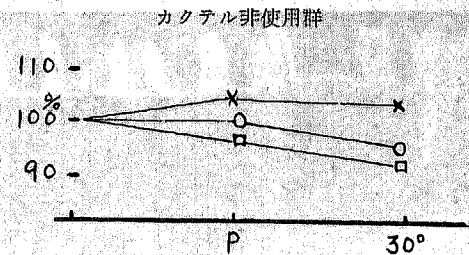


表 4 b 低体温 カクテル非使用 血漿

要因	S	f	u ²	F ₀
H	6,1750	2	3,0853	0,92
B	168,9168	2	84,4584	25,24**
H×B	13,4627	4	3,3457	
HB	188,5500	8		

H: 時間 B: 犬

図 4b 低体温 (直腸温 30-29°C) の犬の血漿 ChE の変動



P.....ペントバルビタール注射后 30分-45分
30° 直腸温が 30-29°C に下降した時

Ⅲ) 動物実験

A) X線照射例

麻酔した犬に S. C. C. を投与し、脛骨筋収縮をキモグラフィオンに描記し対照例とした。尚、S. C. C. の投与方法、及び脛骨筋収縮方法は、第2編に述べた方法に従った。

1000r を肝臓部、又は全身に照射した後、約20分経て前回対照対量の S. C. C. を投与して筋収縮状態、及び血液 Ach 分解値を比較測定した。採血に当つては、照射前と、照射後の筋収縮の最低時を撰んだ。

肝臓部及び全身照射例について見ると、表5、図5a-b-6a-b に示す様に、血球及び血漿の Ach 分解値は

表5 肝臓及び全身X線照射例
μl/ml/min

肝臓部照射	照射前		照射後		
	血球	55.03	血漿	52.52	50.15
全身照射	照射前		照射後		
	血球	50.07	血漿	31.18	54.36

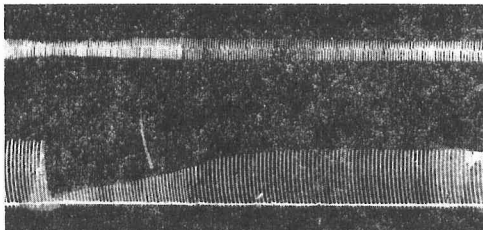


図5a

犬 8Kg ♂
S. C. C. 0.18mg
対照例

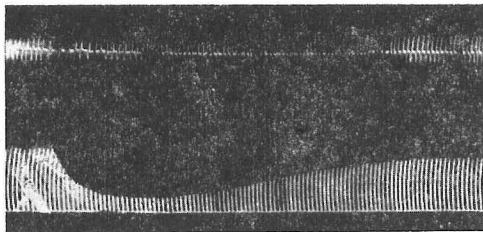


図5b

1000r 照射 (肝)
血球 Ach 分解値
前 55.03 μl/ml/min
后 50.15 μl/ml/min
血漿 Ach 分解値
前 52.52 μl/ml/min
后 50.82 μl/ml/min

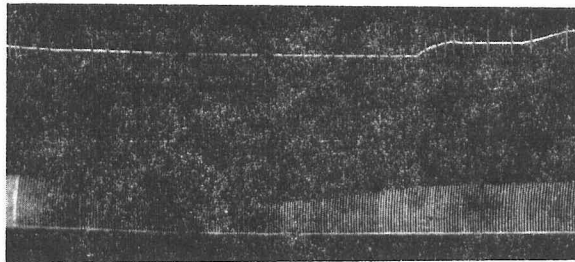


図6a

犬
S. C. C. 0.12mg
対照例

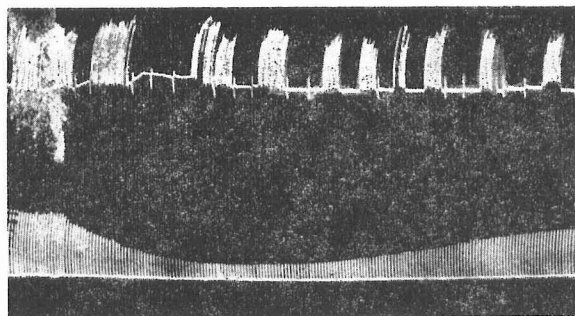


図6b

1000r (全身)
血球 Ach 分解値
前 50.07 μl/ml/min
后 54.36 μl/ml/min
血漿 Ach 分解値
前 31.18 μl/ml/min
后 31.34 μl/ml/min

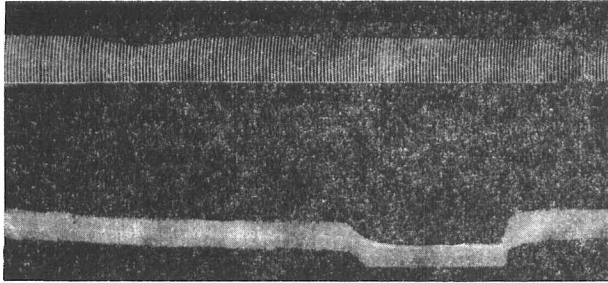


図 7 a

犬 11kg
 常温時 (37.2°C)
 S. C. C. 0.16mg
 対 照 例

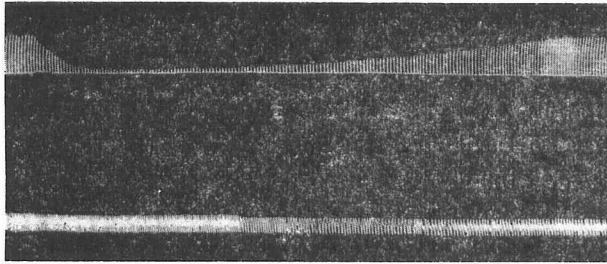


図 7 b

低体温 (30°C)
 S. C. C. 0.16mg
 血球 Ach 分解値
 前 46.46 $\mu\text{l/ml/min}$
 后 47.14 $\mu\text{l/ml/min}$
 血漿 Ach 分解値
 前 46.94 $\mu\text{l/ml/min}$
 后 48.09 $\mu\text{l/ml/min}$

前後において殆ど変化は認めない。しかし S. C. C. の効果は X 線照射により明らかに延長した。

B) 低 体 温

冷却開始前及び低体温後に S. C. C. を与え、それぞれ効果最大の時に採血し Ach 分解値を測定、併せて筋収縮状態をキモグラフィオンに描記し比較観察した。

表 6, 図 7a-b に示す様に血球及び血漿の Ach 分解値は前後において殆ど変化を認めなかつたが、S. C. C. の効果は直腸温度 30°C においては対照例に比し著明に増強、且つ延長した。

表 6 低体温例 (直腸温30°C)		$\mu\text{l/ml/min}$	
		37, 2°C	30°C
血 球		46, 46	47, 14
血 漿		46, 94	48, 09

総括及び考按

X 線照射と ChE との関係について藤田 (1953)^③ は、二十日鼠の肝臓に含まれる ChE 活性度を日を追って観察した所、1回 500r 照射では 4 日目に、又 1000r 照射では 3 日目に亢進が認められたと報告している。これに反し五味 (1955)^④ は、ヒトの血球及び血清の ChE の in vitro における X 線照射後の変動を検べた結果、5000r 迄は X 線による阻害作用を認めなかつたと述べている。又家兎の肝臓部照射では 500r

から 1000r と線量が増加するのに従い、血清 ChE に減少の傾向が認められたと述べているが、これには恐らく X 線照射によつて生じた肝臓機能障害が関係するのではないかと推論している。以上両者の相反する成績は、動物種別に依る結果かもしれないが、偶々著者の成績では X 線照射に依る ChE 活性値の変動に有意な差は認められず、従つて犬に対して肝臓部 X 線照射は 500r 及び 1000r 共に 24 時間以内では Ach 分解値に変化を与える程の影響は見られなかつた。最近、犬及び家兎に対し、X 線照射後は S. C. C. の筋弛緩効果が延長するという実験が行われた^⑤。著者も検べた所、図 5-6 に示す様に X 線照射後において明らかな S. C. C. の効果延長を認めたのにもかかわらず、Ach 分解値に関しては血球及び血漿共に有意の差は得られなかつた。この事は S. C. C. の筋弛緩作用に対する X 線照射の影響は単に ChE 活性値への影響のみでは説明困難である。この点については、更に今後の研究により究明されるべきであろう。

低体温と ChE 活性値に関する報告は殆ど見られない。低体温時における各臓器の機能状態についての報告は見られるが^⑥、その病態生理は未だ完全に解明しつくされている訳ではない^⑥。Holmes 等 (1951) は、Curare の鼠の横隔膜に対する in vitro 実験では、温度を下降させた時筋弛緩効果は 26°C 迄は拮抗的に作用したが、更に温度を下降させると増強的に作用したと報告しており、続いて Bigland 等 (1958) は、犬及び猫の in vitro の実験、又鼠の横隔膜の in vitro の実験では脱分極性筋弛緩剤は、低温度にはそ

の筋弛緩作用は増強且つ延長したと述べ、一方 Curare は低温時にはその効果が減弱したと述べている。山田^②は(1959)、低体温下では S. C. C. のみならず d-Tubocurarine chloride は増強したと報告した。低体温下の S. C. C. の筋弛緩作用の増強が果して ChE 活性値の低下に依るものであるか否かを追究した所、図7の如く犬を直腸温度 30°C 迄下降させた時の Ach 分解値は、処置前に比べ著変を認めないのにもかかわらず筋弛緩効果は対照例に比べ著明な増強及び延長を示した。Bigland 等(1958)は、かかる筋弛緩効果の増強は低温による局所の筋温度に関係する所であつて、低温度により生じる血圧下降、心搏量の減少及び局所筋肉の血流速度の遅延等には影響されないと述べている。結局、低体温時に S. C. C. の効果が強く現われたことは低体温の ChE に及ぼす影響以外の面にその原因があると考えられる。

結 論

犬の肝臓部及び全身に 500r, 1000r の X 線照射を行い、又直腸温 29-30°C の低体温を試みて、前後の ChE 活性値を測定し、併せて X 線照射及び低体温下での S. C. C. の効果を観察し、ChE 活性値の変化と S. C. C. の効果とを比較検討した。

1) 500r, 1000r X 線照射は共に ChE 活性値には著変を与えなかつた。しかし X 線照射後は S. C. C. の効果は増強した。

2) 低体温下の ChE 活性値にも著変は認められなかつたが低体温下では S. C. C. の効果は増強した。

3) 以上の点から、X 線照射及び低体温の筋弛緩剤への影響は、ChE への影響によるものとは考えられない。

稿を終るにあたり、御懇得なる御指導、御校閲を賜つた星子教授、岩月教授に深く感謝の意を捧げると共に、御協力、御教示を戴いた薬理学教室大鳥居助教授、衛生学教室野村助教授、広沢助手、本院薬局浅川技官、並びに教室員各位の御厚意を感謝する。

参 考 文 献

- ①横沢：信州医誌，8巻掲載予定 ②山田：低体温の筋弛緩剤に及ぼす影響について、麻酔 8：86，昭34(会) ③藤田：Hodstin の X 線致死過程に及ぼす影響，日放誌，13：517-521，昭28 ④五味：X 線の Cholinesterase に及ぼす影響の実験的並びに臨床的研究，日放誌，15：17-34，昭30 ⑤柳：低温と生体，日外会誌，44：644-685，昭18 ⑥Laborit, H. & Huguenard, P.: 人工冬眠療法の実際，(内蘭耕二訳) 金芳堂，1955 ⑦Holmes, P. E. B. et al.: The analysis of the mode of action of curare on neuromuscular transmission; the effect of temperature changes, J. Pharmacol. & Exper. Therap. 103: 382-420, 1951 ⑧Bigland, B. et al.: The effect of lowered muscle temperature on the action of neuromuscular blocking drugs, J. Physiol. 141: 425-434, 1958