

〔原 著〕

窒息時における副腎皮質ホルモンの動態 (1)

—器械的窒息時における血漿コルチゾールの変動—

東京女子医科大学法医学教室 (主任：吉成京子教授)

講 師 猪 熊 テ イ
イノ クマ

(受付 昭和51年6月16日)

Behavior of Adrenocortical Hormone in Suffocation (1)

—Changes of Plasma Cortisol in Mechanical Suffocation—

Tei INOKUMA, M.D.

Department of Legal Medicine (Director: Prof. Kyoko YOSHINARI),
Tokyo Women's Medical College

The author has studied, by analysing the behavior of plasma cortisol, as basic research in suffocation, the influence of suffocation on the function of the adrenal cortex, which is one of the most vital hormone producing glands to maintain life in an organism.

Dogs were used as the experimental animal.

The applied method of suffocation was acute suffocation such as compression of trachea, strangulation, experimental drowning etc., as well as chronic suffocation caused by encasement in an asphixiator.

Obtained results were:

1. In acute suffocations, excluding experimental drowning and chronic suffocation resulting from encasement in the asphixiator, the plasma cortisol increased with the progress of asphyxia with a peak at the time of death.
2. In the case of experimental drowning, the plasma cortisol showed an increase from the early stage of submergence until the stage of the first convulsion; however, the plasma cortisol at the time until the stage of the first convulsion; however, the plasma cortisol at the time of death decreased due to the dilution of the blood caused by the water which had invaded the lungs after the said first convulsion.
3. In both acute and chronic suffocation, the plasma cortisol decreased after death.

目 次

- I. 緒言
- II. 実験方法

1. 実験動物
2. 麻酔および前処置
3. 窒息方法

A) 急性窒息

i) 気管圧閉

ii) 絞頸

iii) 溺死

B) 慢性窒息

i) 窒息箱による窒息

ii) 閉鎖循環式麻酔器による窒息

4. 検査材料および採血時間

5. 血漿コルチゾールの蛍光定量法

III. 実験成績

1. 死亡までの時間

2. 窒息過程における血漿コルチゾールの変動

3. 窒息各期の前後差の比較

IV. 考察

V. 総括および結論

文献

I. 緒 言

窒息に関する研究報告は古くから多数発表されているが、主として窒息の生理学的、病理組織学的研究であり、物質代謝の面から検討した生化学的研究が行なわれるようになったのは比較的近年のことである。

窒息時のタンパク代謝については、当教室の岩本¹⁾、高木²⁾、斉藤³⁾が血液ならびに臓器の非タンパク性窒素につき、阿部⁴⁾は血液アミノ酸窒素につき報告した。次いで小栗⁵⁾、沢口ら⁷⁾は濾紙電気泳動法、免疫電気泳動法などの研究方法をとりいれ、血清タンパク分画、複合タンパク分画の研究を行なっている。

窒息時、血糖上昇の起ることは周知のことで、これについても多くの報告があり、当教室からも白倉⁹⁾、吉成ら¹⁰⁾の成績がある。酒井¹¹⁾、池本¹²⁾はアドレナリン過血糖に関連して、窒息時の血液Folin 陽性物質の変動を生化学的に追求した。なお酒井¹³⁾はカテコールアミン類の消長を濾紙クロマトグラフ法で研究した。最近沢口ら¹⁴⁾は糖質代謝とインスリンの問題をとりあげ、窒息時における血中インスリンの動態を検討した。

このように窒息時の糖質代謝に関係の深いアドレナリン、インスリンについての研究はあるが、同じく糖質代謝、タンパク代謝、さらには脂質代

謝にも密接な関係をもつ副腎皮質ホルモンの窒息時の研究はみあたらず、ただ田村ら¹⁵⁾の低圧暴露時の報告をさがし得ただけであつた。そこで著者はここ数年間進歩の目ざましい副腎皮質ホルモンの問題をとりあげ、生命維持に最重要である副腎皮質機能に及ぼす窒息の影響を血漿コルチゾールレベルから研究したので、第1報として器械的窒息すなわち、気管圧閉、絞頸、溺死などの急性窒息、密閉器中で起こる慢性窒息につき報告する。

II. 実験方法

1. 実験動物

体重 8.0kg前後のオスの成犬27頭を使用した。

2. 麻酔および前処置

ミンタール（ベントバルビタールナトリウム）を5%の溶液として用い、40~50mg/kgを前肢の静脈から注射した。麻酔後直ちに大腿静脈に長さ70cm、内径1mmのビニールチューブを挿入し、採血の準備として、チューブを通してヘパリン 100単位/kgを静注し、その後2時間静置した。これは実験イヌに与えた拘束、麻酔薬注射行為および血管剝離などの影響をさけるためである。全実験例とも静置後、窒息前の採血を行なつた。

3. 窒息方法

A) 急性窒息

i) 気管圧閉

イヌを仰臥位に固定し、前頸部正中線上で気管を剝離し、これを9号絹糸で2重結紮して圧閉し、窒息死させた。

ii) 絞頸

イヌを仰臥位に固定し、直径5mmの細紐を頸部に一周させ両端を結び、そこへ体重の約1.5倍の錘りをさげて窒息死させた。

iii) 溺死

イヌを仰臥位に固定し、水温9~14℃の水道水を充した水槽中に頭部を没入し死亡させた。

B) 慢性窒息

i) 窒息箱による窒息

窒息箱は厚さ1cmの透明な合成樹脂板で作られた内径42cm×42cm×72cmの箱で、これにイヌをいれ密閉し窒息死させた。

ii) 閉鎖循環式麻酔器による窒息（図1）

閉鎖循環式麻酔器の吸入器部分とキャニスターを応用して窒息実験を行なつた。すなわち気管内チューブ、容

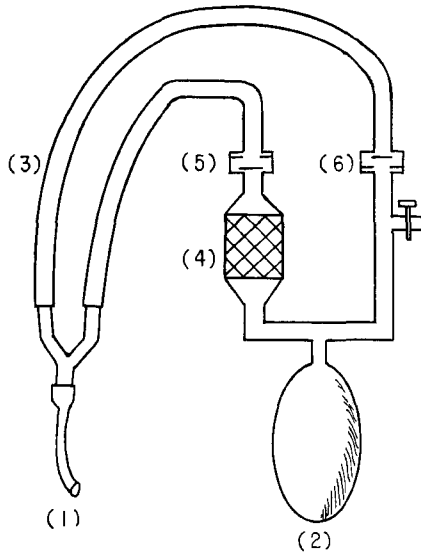


図1 閉鎖循環式麻酔器の模型図

(1) 気管内チューブ, (2) バック, (3) ゴム蛇管, (4) 炭酸ガス吸収缶 (キャニスター) (5) 呼吸弁, (6) 吸気弁

量15lのバック, ゴム蛇管および炭酸ガス吸収缶にガス吸収剤をいれず中空のキャニスターを連結し, その内腔に包蔵する空気のみを閉鎖循環式に呼吸させて窒息死させた. その空気量はバック内15l, キャニスター内 650 ml, 蛇管内 200ml, 合計約16lである.

4. 検査材料および採血時間

検査材料は窒息前, 窒息後および窒息死後に採血した. 血液は注射用ヘパリン液で注射筒内を湿らせた5 ml 注射器で, 大腿静脈内ビニールチューブを通して採取し, 直ちに血漿を遠心分離し, これを凍結保存して検体とした.

各種窒息における採血時間は次のようである.

A) 急性窒息

i) 気管圧閉: 窒息開始直前, 開始後1分(窒息初期), 3分(中間期), 死亡時, 死後30分に採血した.

ii) 絞頸: 絞頸開始直前, 開始後5分(初期), 15分(中間期), 死亡時, 死後30分に採血した.

iii) 溺死: 溺没開始直前, 開始後1分(初期), 3分(中間期), 死亡時, 死後30分に採血した.

B) 慢性窒息

i) 窒息箱による窒息: 窒息箱にいれる直前に採血し窒息前とし, 窒息箱内で死亡した時点, および死後30分に採血した.

ii) 閉鎖循環式麻酔器による窒息: 窒息開始前, 開始後10分(初期), 45分(中間期), 死亡時, 死後30分に採血した.

5. 血漿コルチゾールの蛍光定量法

自記分光蛍光光度計(島津 RF-502)を用い, Rudd法¹⁰⁾により血漿コルチゾールを測定した.

i) 使用機器

NEGs-1 スクリューバイアル (20mm×37mm, 硬質硝子製血漿凍結保存瓶), 2 ml ホールピペット, 共通摺り合わせスピッツ型遠心管 (20mm×100mm, 容量15ml, 14/10, コルチゾール抽出用), 10ml 注射器および吸上げ針 (2mm×113mm), 合成樹脂製振盪箱 (90mm×365mm×145mm, 20本立て, スピッツ型遠心管垂直方向振盪用), 蒸溜装置, 窒素ガスボンベ (減圧弁を付す), 微量濃縮装置, 分光蛍光光度計. コルチゾール抽出用の遠心管, 振盪箱, 微量濃縮装置は特別注文した.

ii) 試薬

99.5%エタノール

塩化メチレン:

1 l 分液漏斗に塩化メチレン 800ml, 硫酸80ml を注入し, 5分間振盪後10分間放置. 下層の硫酸層を捨てる. この操作は3回行なう. 硫酸ナトリウムを約2cmの厚さにいれたガラスフィルターで上層の塩化メチレン層を濾過し, 還流冷却蒸溜後, 冷蔵保存しておき, 使用時に再蒸溜を行なう.

四塩化炭素: 特級

水酸化ナトリウム: 0.25 N 溶液

75%硫酸—25%エタノール v/v 液:

エタノール25ml を容量 250ml のメスフラスコにとり, 氷水中に浸し, それに硫酸75ml をゆつくり絶えずゆり動かしながら混合する.

試薬は使用30分前に調製し, 室温に放置する. なおエタノールは血清コレステロール定量用の超特級品を使用した.

コルチゾール標準液:

ホルモン定量用のコルチゾール20mgを99.5%エタノール5 ml に溶解し, 再蒸溜水で1 l に希釈後冷蔵保存し, 使用時にこの溶液1 ml を再蒸溜水で100ml に希釈し, 585nmol l⁻¹ 溶液を調製する.

調製した試薬類はクロム硫酸洗浄褐色びんにいれ, 使用時まで-4℃に保存しておく.

iii) 測定法

蛍光定量法を用いる Rudd 法(表1)で行なつた.

表1 血漿コルチゾールの測定法

抽 出:	血漿 2 ml に 0.25 N NaOH 0.2 ml, CH ₂ Cl ₂ 10 ml を加え振盪
蒸発乾固:	CH ₂ Cl ₂ 層 9 ml をとり蒸発乾固
洗 滌:	残滓をエタノール 0.5 ml, H ₂ O 1.5 ml で溶解し CCl ₄ 10 ml で 2 回洗滌
抽 出:	エタノール層 2 ml をとり CH ₂ Cl ₂ 10 ml を加え振盪
呈 色:	CH ₂ Cl ₂ 層 9 ml をとり硫酸エタノール試薬 (硫酸 75% : エタノール 25% v/v) 3 ml を加え振盪後室温で 15 分放置
蛍光測定:	CH ₂ Cl ₂ 層を除去して 15 分のうちに測定 分光蛍光光度計: 島津 励起波長: 470 nm 蛍光波長: 530 nm

第1段階 抽出

15ml 共栓つき遠心管に血漿 2.0ml, 0.25 N 水酸化ナトリウム液 0.2ml, 精製塩化メチレン 10ml を加え, 15 秒間振盪箱で振盪してから 1500rpm で 3 分間遠心分離する。

第2段階 粗抽出物の純化

遠心分離後, 下層の塩化メチレン抽出液を吸上げ針つき 10ml 注射器を用いて別の遠心管に移し, これをドラフト内で微量濃縮装置を用い, 30℃で, N₂ ガス噴射下で約 20~30 分を要して蒸発乾固させる。乾固残滓にエタノール 0.5ml を加え溶解させ, さらに蒸溜水 1.5ml を加えてよく混ぜ, その上に四塩化炭素 10ml を加えて 30 秒間振盪後, 1500rpm で 3 分間遠心分離する。この操作は再度行なう。吸上げ針つき 10ml 注射器で下層をすべて取り去り, 上層の水性エタノール約 2 ml を回収し, 塩化メチレン 10ml を加えて 30 秒間振盪後, 1500rpm で 3 分間遠心分離する。下層の塩化メチレン 9 ml を別の遠心管に移し, 硫酸エタノール溶液 3 ml を加えて 30 秒間振盪後, 15 分間室温に静置する。その間に硫酸エタノール層は呈色する。

第3段階 自記分光蛍光光度計による定量

呈色後, 上層の塩化メチレン層を吸引除去する。その後 15 分のうちに硫酸エタノール層の蛍光を測定し, 計算式より血漿コルチゾール量を算出する。

a) Blank: 水 2.0ml

b) 標準溶液: 585nmol l⁻¹ コルチゾール

a) および b) については sample と同様の操作を行なう。ただし b) の標準液についてのみ 0.25 N 水酸化ナトリウム添加の手技をはぶく。

c) 蛍光測定波長:

励起 470nm, 蛍光 530nm.

d) 計算法:

$$\frac{T_{\text{test}} - T_{\text{blank}}}{T_{\text{standard}} - T_{\text{blank}}} \times 585 = \text{nmol l}^{-1} \text{ コルチゾール}$$

T = fluorescence reading.

III. 実験成績

1. 死亡までの時間 (表 2)

死亡の判定は, 呼吸が停止し, 対光反射が消失し, 心臓の鼓動が触れなくなつた時を死亡時とした。各例における窒息開始から死亡までの時間を表 2 に示した。

表 2 窒息による死亡までの時間

No.	急性窒息			慢性窒息	
	気管圧閉	絞 頸	溺 死	窒息箱による窒息	閉鎖循環式麻酔器による窒息
1	10分	45分	5分	150分	110分
2	5	25	7	130	90
3	5	20	7	150	85
4	5	20	7	120	85
5	5	35	5	150	70
6				130	80
平均	6	29	6	140	87

急性窒息は合計 15 例で, 死亡までの時間は, 気管圧閉と溺死が短かく, 絞頸が長かつた。

慢性窒息は合計 12 例で, 窒息箱による窒息の方が閉鎖循環式麻酔器による窒息より長時間を要した。

2. 窒息過程における血漿コルチゾールの変動

A) 急性窒息

i) 気管圧閉 (図 2)

血漿コルチゾール値は窒息前 0.751nmol l⁻¹ であつたものが, 窒息初期 0.865nmol l⁻¹, 中間期 1.017nmol l⁻¹ と次第に上昇し, 死亡時には 1.141nmol l⁻¹ と最高になり, 死後 30 分では 0.710nmol l⁻¹ と下降した。これは窒息前値以下であつた。

ii) 絞頸 (図 3)

絞頸前 0.552nmol l⁻¹ コルチゾールに比べ, 絞頸初期では 0.561nmol l⁻¹ と変化がなく, 中間

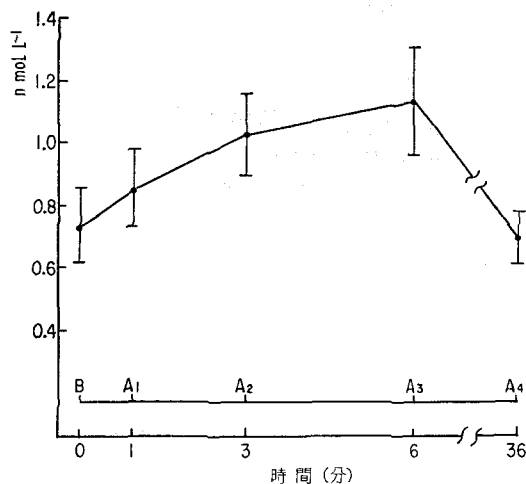


図2 気管圧閉塞時血漿コルチゾールの変動
B: 窒息前値, A₁: 窒息初期値, A₂: 中間期値
A₃: 死亡時値, A₄: 死後30分値

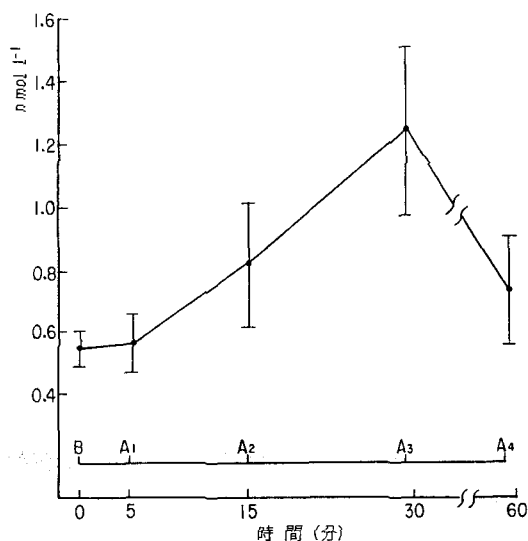


図3 絞頸時血漿コルチゾールの変動
B: 窒息前値, A₁: 窒息初期値, A₂: 中間期値
A₃: 死亡時値, A₄: 死後30分値

期には上昇し $0.820 \text{ nmol l}^{-1}$ となり, 死亡時には更に上昇し $1.249 \text{ nmol l}^{-1}$ であった. 死後30分では $0.729 \text{ nmol l}^{-1}$ に下降したが絞頸前の値よりもまだ高い値であった.

iii) 溺死 (図4)

溺没前 $0.583 \text{ nmol l}^{-1}$ コルチゾールに対し溺

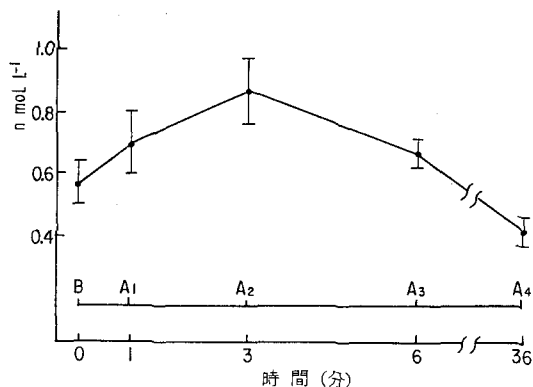


図4 溺死時血漿コルチゾールの変動
B: 溺没前値, A₁: 溺没初期値, A₂: 中間期値
A₃: 死亡時値, A₄: 死後30分値

没初期 $0.696 \text{ nmol l}^{-1}$, 中間期 $0.856 \text{ nmol l}^{-1}$ と次第に上昇したが, 中間期が最高で, 死亡時には $0.666 \text{ nmol l}^{-1}$ と下降し, 死後30分では $0.409 \text{ nmol l}^{-1}$ になり, これは溺没前の値より著明に低い.

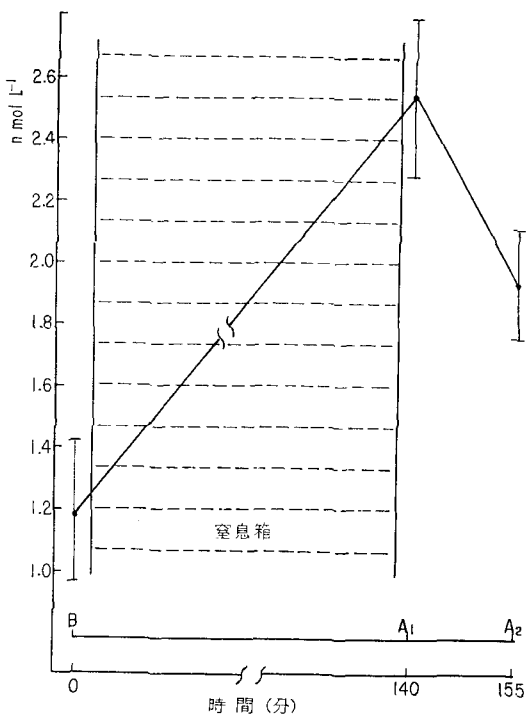


図5 窒息箱による窒息時の血漿コルチゾールの変動
B: 窒息前値, A₁: 死亡時値, A₂: 死後15分値

B) 慢性窒息

i) 窒息箱による窒息 (図5)

血漿コルチゾール値は窒息前 1.19 nmol l^{-1} に対し死亡時 $2.536 \text{ nmol l}^{-1}$ と著明に上昇していた。死後15分では $1.906 \text{ nmol l}^{-1}$ とやや下降していた。

ii) 閉鎖循環式麻酔器による窒息 (図6)

窒息前 $1.177 \text{ nmol l}^{-1}$ コルチゾールであつたものが、窒息初期には $1.075 \text{ nmol l}^{-1}$ とやや下降したが、中間期では $1.478 \text{ nmol l}^{-1}$ 、死亡時には $2.210 \text{ nmol l}^{-1}$ と著明に上昇し死亡時が最高で、

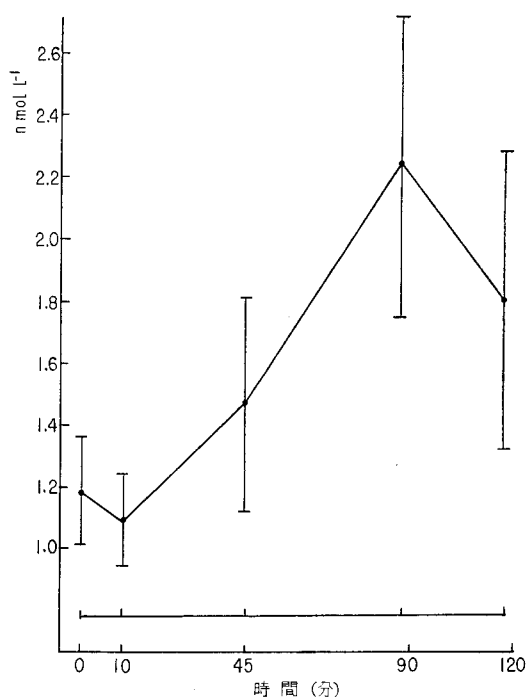


図6 閉鎖循環式麻酔器による窒息時の血漿コルチゾールの変動

B: 窒息前値, A₁: 窒息初期値, A₂: 中間期値
A₃: 死亡時値, A₄: 死後30分値

死後30分では $1.798 \text{ nmol l}^{-1}$ とやや下降した。しかしこの値は窒息前および窒息初期、中間期のそれぞれの値に比較してなお高い。

3. 窒息各期の前後差の比較

A) 急性窒息

i) 気管圧閉 (表3)

表3 気管圧閉窒息血漿コルチゾールの変動 (nmol l⁻¹)

	B	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
B					
A ₁	+0.114				
A ₂	+0.334	+0.276			
A ₃	+0.390*	+0.276*	+0.044		
A ₄	-0.041	-0.155	-0.382	-0.431*	

B: 窒息前

A: 窒息後

A₁: 1分 A₃: 6分 (死亡時)

A₂: 3分 A₄: 死後30分

* P < 0.05

気管圧閉では死亡時が窒息前と窒息初期に対し有意の増加を示し、死後30分の値が死亡時に対し有意の減少を示した。

ii) 絞頸 (表4)

絞頸では死亡時の値が窒息前、窒息初期、中間期に対し有意の増加を示し、死後30分の値が死亡時に対し有意の減少を示した。

表4 絞頸による血漿コルチゾールの変動 (nmol l⁻¹)

	B	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
B					
A ₁	+0.008				
A ₂	+0.268	+0.260			
A ₃	+0.696*	+0.688*	+0.428*		
A ₄	+0.177	+0.169	-0.091	-0.519*	

B: 窒息前

A: 窒息後

A₁: 5分 A₃: 29分 (死亡時)

A₂: 15分 A₄: 死後30分

* P < 0.05

iii) 溺死 (表5)

溺死各期における血漿コルチゾールの増加あるいは減少は有意ではなかつたが、死後30分では溺没前および溺死各期に対し有意の減少を示した。

B) 慢性窒息

i) 窒息箱による窒息 (表6)

死亡時の値は窒息前に対し有意の増加を示した。死後は窒息前に対し有意の増加を示し、死亡

表5 溺死による血漿コルチゾールの変動 (nmol l⁻¹)

	B	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
B					
A ₁	+0.113				
A ₂	+0.273	+0.160			
A ₃	+0.083	-0.030	-0.191		
A ₄	-0.174*	-0.287*	-0.448*	-0.257**	

B: 溺没前

A: 溺没後

A₁: 1分 A₃: 6分(死亡時)A₂: 3分 A₄: 死後30分

* P<0.05 ** P<0.01

表6 窒息箱による窒息の血漿コルチゾールの変動 (nmol l⁻¹)

	B	A ₁	A ₂
B			
A ₁	+ 1.350**		
A ₂	+ 0.715*	- 0.630*	

B: 窒息前

A: 窒息後

A₁: 140分(死亡時)A₂: 死後15分

* P<0.05 ** P<0.01

表7 閉鎖循環式麻酔器による血漿コルチゾールの変動 (nmol l⁻¹)

	B	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
B					
A ₁	-0.102				
A ₂	+0.301	+0.403			
A ₃	+1.033*	+1.135*	+0.732*		
A ₄	+0.724*	+0.854*	+0.558	- 0.124	

B: 窒息前

A: 窒息後

A₁: 10分 A₃: 87分(死亡時)A₂: 45分 A₄: 死後30分

* P<0.05

時の値に対しては有意の減少を示した。

ii) 閉鎖循環式麻酔器による窒息(表7)。

窒息経過中の変化で有意なものは窒息死亡時の値と死後30分値である。窒息死亡時の値は窒息前、窒息初期、中間期に対し有意の増加を示し、

死後30分でも窒息前と窒息初期に対し有意の増加を示した。窒息初期が窒息前に対し軽度の減少を示したが有意ではなかった。

IV 考 察

副腎皮質ホルモンについて成書¹⁷⁾によれば、Addisonの症候群が報告された1855年以来、副腎が生命現象に不可欠の役割を果たすことが実証されたが、副腎皮質の近代史は1929年までは開始されたとはいえない。

Pfiffner と Swingle は、はじめて副腎皮質から活性抽出物を得ることに成功した。当初においては唯一のホルモンを含むものと推定されたが、Reichstein および Kendall の研究室において、1963年副腎皮質抽出物から多くのステロイドが単離されることを報告しはじめたと記載されている。

ここ20年間に副腎ホルモンの生理機能と臨床的有効性について多くの知見が山積され、その中で最も重要な皮質ホルモンはコルチゾールである。

コルチゾールは Kendall によれば Compound F, Reichstein によれば Substance M と呼ばれるものであつた。

コルチゾールの同義語としては、17-hydroxy-corticosterone, hydrocortisone がこれにあたる。

副腎皮質においてACTHの支配下に3種のsteroidホルモンすなわちglucocorticoid (cortisol), mineralocorticoid (aldosterone), および androgen が合成分泌されている。そのうちACTHのみで合成分泌が調節されているのは glucocorticoid である。そして glucocorticoid の代表的なものはコルチゾールである。

glucocorticoid は糖代謝の調節作用を主とするが、タンパクや脂肪の代謝にも関与している。mineralocorticoid は塩類および水分代謝に関係がある。副腎皮質から分泌するこれら二つの重要ホルモンの作用から推論すれば、副腎皮質は各種新陳代謝の上に調節的役割をもつ臓器であるといえる。

副腎皮質は3つの細胞層、すなわち外から順に球状帯、束状帯、網状帯から成り、glucocorticoid

は束状帯から、mineralocorticoid は球状帯から、androgen は網状帯から分泌されると推測されている。

生合成：

コルチゾールは副腎皮質の束状帯によつて毎日30mgの割合で産生されている。その生合成はアセチル CoA を出発物質として、コレステロールを経て最終的にはコルチゾールとなる。その合成と血中への分泌は負のフィードバック機構により ACTH の分泌を抑制している。副腎摘除又は脳下垂体摘出の哺乳動物では、血中ならびに尿中へのコルチゾールの濃度は著しく低下している。コルチゾールは副腎静脈を通つて循環系へ入るが、その時点における血中濃度は末梢循環のその約50倍にも達する。ひとたび血液の中に入ると血漿と血球中に分布される¹⁸⁾。血漿中でのコルチゾールの75%は急速に α -グロブリン（トランスコルチン）と可逆的に結合し、15%はアルブミンと緩やかに結合する¹⁹⁾²⁰⁾。そして10%が結合せずに存在している。コルチコステロイド結合グロブリンの平均的正常値は血漿1lあたり約35mgであり、コルチゾールとの結合能力は1lあたり0.66nmolといわれる。この結合能力を超過するとき、過量のコルチゾールは血漿中に遊離するか、アルブミンと結合する。

現在では代謝的に活性であるのは非結合コルチゾールであつて、コルチコステロイド結合グロブリンは血漿中に存在する非結合コルチゾールの濃度を一定に保つために重要である。この非結合コルチゾールは正常状態では約10%であるが、なんらかの原因で皮質機能亢進症となつた場合、この区分は増加することになる。この増加は尿中の遊離型コルチゾールの排泄増加として反映される。

生理学的作用：

コルチゾールはヒトにとつては主要な循環C-21副腎皮質ステロイドであつて、強力な糖質代謝作用を有し、タンパク質、脂質の代謝と同様に糖質における特異的变化をもたらす²¹⁾²²⁾。糖質の代謝にはグルコース新生、すなわちアミノ酸からの糖質の産生を促進する作用を及ぼし、結果的には血

中グルコースの増加、肝でのグリコーゲンの生成を促進することになる。脂肪の代謝では、脂肪の求心的分配は Cushing 症候群の特性であり、タンパク質の消失において全脂肪の増加をもたらす。

タンパク代謝では、タンパク窒素の異化作用が増し、同化作用は減少する。炎症反応、リンパ球減少症、好酸球減少症の阻止作用があり、水の膜透過性を減少し、胃液の分泌減少が起こる。

異化作用：

コルチゾールは約2時間の半減期をもち、生体では速く分解する部類に属する。この異化過程で最もその作用の著しいのは肝臓であつて、C-4 と C-5 との間の二重結合を還元する。C-3 と C-20 でも還元作用が起こり、その代謝産物はすみやかにグルクロン酸と抱合し、腎臓から排泄されやすいような水溶性化合物を形成する。C-6 は6 β ヒドロキシ誘導体に酸化され、それもまた尿中へ排泄される。C-17 のジヒドロキシアセトン側鎖は酸化によつて除去され、17ケトステロイドを形成する。

コルチゾールの多様な代謝効果は、多くの臨床検査法で副腎皮質機能を数値として求めることができ、これらはグルコース耐性試験、好酸球数算定、水負荷試験、尿中カルシウム排泄試験と同様の間接的方法である。

そして、直接的試験法とは、副腎皮質ホルモンの定量である。

コルチゾールの日内変動：

血中コルチゾールレベルには日内変動があることがよく知られている。この変動は睡眠・覚醒周期に関連するといわれている。規則的な睡眠をとるヒトにおいては、睡眠3～5時間後に急速に血中レベルが上昇し、覚醒直後の時間に最高に達し、以後不規則に下降し、睡眠の初期に最低となる²³⁾。しかし最近の測定法により少量の血液を頻回に採取して血漿コルチゾールレベルを測定してみると、副腎は決してつねにコルチゾールを分泌しているのではなく、ときどき分泌を行ない(episodic secretion)²⁴⁾、その間にはほとんど分泌していないことが明らかになつた。睡眠数時間

後、早期に分泌がしばしば大量に起こり、これが統合されて朝8～9時頃最高潮に達し、睡眠の初期に最低となる日内変動が形成される。このコルチゾールの変動はACTHの変動とよく一致し、この変動が副腎皮質自身によるものではなく、血中ACTHの変動に由来するものであることが示されている²⁵⁾。

このコルチゾールの日内変動は新生児には認められず、生育に従って出現する。

このようにコルチゾールにはほぼ24時間をサイクルとする周期性があるので、著者も実験時間を一定にし、コルチゾールレベルの最高である午前9時に採血を行なった。

以上でコルチゾールの概念、作用を述べた。次にコルチゾールの正常値、病気または外的侵襲時のコルチゾールの変動についての諸家の報告を述べ、著者の窒息実験成績について考察する。

正常値：

コルチゾールも含めホルモンの正常値というのは相当な幅がある。正常ヒトのコルチゾールレベルの平均は $0.276 \sim 0.414 \text{ nmol l}^{-1}$ で、バラツキの範囲は $0.138 \sim 0.690 \text{ nmol l}^{-1}$ とする報告が多い。ヒト、サル、イヌでは血漿コルチゾールレベルはほぼ等しいとされている。表8は各報告者によるヒト、ウマ、イヌ、モルモット、ウサギなどの動物の種類による正常値である。著者の成績では、窒息前の平均値は $0.875 \pm 0.085 \text{ nmol l}^{-1}$ で、Silber らの値に近かった。

病気または外的侵襲による血漿コルチゾールの変動については多くの報告がある。

病気で多くなるのはCushing症候群、異所性ACTH産生腫瘍、甲状腺機能亢進症、肥満、慢性肝炎などがある。

分泌量の低下するものではAddison病、Sheehan症候群、甲状腺機能低下症があり、ステロイド長期投与例では下垂体副腎皮質機能低下のため血漿コルチゾール値は低い²⁶⁾。

妊婦では、血漿コルチゾールはタンパク結合コルチゾールの増加のための異常高値を示すことはよく知られているが、尿中遊離型コルチゾールは

表8 血漿 cortisol 正常値

動物の種類	cortisolレベル $\mu\text{g/dl}$	方 法	報 告 者
ヒ ト	23.5 ± 0.48	蛍光比色法	Silber 他
サ ル	40.0 ± 0.82		
モルモット	34.0 ± 0.71		
ヒ ト	8～19	蛍光比色法	Vies
ウ サ ギ	2～6		
イ ヌ	3～9		
モルモット	5～27		
ヒ ト	14.6 ± 3.7	蛍光比色法	Vermeulen 他
ヒ ト	10.3 ± 3.1	R I A	Bronson
ヒ ト	$11.8 \sim 38.9$	蛍光比色法	Batsakis 他

正常といわれる²⁷⁾²⁸⁾。

外的侵襲いわゆる stress による変動：

生体は手術侵襲などの stress に直面したとき生体防衛反応の一つとして、副腎皮質が鋭敏に反応してこれに対処することが知られており、工藤らは尿中 17-OHCS 量からこれを推定している²⁹⁾。

エーテル麻酔ではコルチゾールの増加が認められるが、麻酔中に起こる hypoxia によるものであらうといわれている³⁰⁾。

その他、外傷、火傷、大出血、筋肉運動、薬物使用、X線照射、細菌感染、精神的影響などでも一連の変化が起こり、これは間脳・下垂体・副腎皮質系の作用である。

これらの stress が加わると、その反応としてまず epinephrine の分泌亢進があり¹¹⁾、これにより血圧、血糖を上昇させるが、間もなく epinephrine 分泌は下降してしまう。その間に副腎皮質ホルモンの分泌が起こり、stress が相ついで加わってゆくときはShock-Phase→Counter-Shock→Resistance→Exhaustion と移行する。この Stress の場合には血中コルチゾールの低下なしに ACTH-cortisol 分泌が促進される³¹⁾³²⁾。

窒息はストレッサーの一つであり、著者の実験でも急性窒息では窒息開始後、血漿コルチゾールは下降することなく上昇した。血漿コルチゾールの上昇はACTHの刺激によつて起こり、ACTHの血中への放出はACTH放出因子Corticotropin-

releasing factor (CRF) の作用により起こる。stress による刺激は神経路を介して間脳へ行き、CRFを放出させ、それは下垂体門脈を通つて前葉内へ送られACTHを分泌放出させるものと考えられる。放出されたACTHは血流により副腎皮質細胞に達し、細胞膜の特異的結合部位（レセプター）と結合する。ACTHとレセプターが結合すると不活性アデニールサイクラーゼが活性化され、ATPよりcyclic AMP (C-AMP) の産生が促進される。生じたC-AMPは不活性のprotein-kinaseと結合し、そのC-AMPレセプター部分と酵素部分を分離させることにより、プロテインキナーゼはタンパク質をATPを利用してリン酸化することによりコルチゾールができる。この場合ACTHは細胞内にはいらず、単に細胞膜レセプターに結合することによりその作用を発揮する⁸³⁾。このようにACTHに反応して副腎皮質ではStressに応じて貯蔵材料から急速にコルチゾールができ、血中に送り出され⁸⁴⁾、下垂体ホルモンの代りに標的器官での効果を発揮する。その速度はACTH注射の場合、注射後数分で副腎静脈血中に平素の100倍の皮質ホルモンを認めるという。

表9は各種窒息経過中の血漿コルチゾールの変化率を比較したもので、死亡までに長時間を要し

第9 窒息各期の血漿コルチゾール変化率

	窒息前	窒息初期	中間期	死亡時	死後
気管圧閉	100.0	115.0	135.2	151.8	94.4
絞 頸	100.0	101.5	148.5	226.0	132.0
溺 死	100.0	119.4	146.9	114.2	70.1
窒 息 箱	100.0			212.9	160.0
閉鎖循環式 麻酔器	100.0	91.3	125.5	187.7	152.8

たものでは死亡時のコルチゾールの増加が大であった。

一般には流血中のコルチゾールレベルの上昇は、コルチゾールのように中枢性のACTHだけの支配で増加する場合は直接的に腺の活性に関連

をもち、コルチゾールの産生増加によるのであるが、一方、肝臓でのホルモンの破壊速度の減少にもよる。

軽度のhypoxiaの場合はACTHの放出を増加させるが、hypoxiaが高度になると、ステロイドの生合成に対する副腎皮質酵素系の抑制が起こり、副腎皮質からのコルチゾールの分泌は減少するといわれるので⁸⁰⁾、著者の実験での窒息死をおこすような窒息末期の著明なコルチゾールの増加は、肝臓でのホルモンの破壊速度の減少によるものと思われる。

絞頸で死亡までの時間が気管圧閉に比べ著しく長いのは、絞頸では気管圧閉ほど気管が完全に閉鎖されないこと、頸部の紐の圧迫により頸部交感神経が刺激され、epirenamineが早期に多量に分泌されるからであろう。山本は実験的にウサギにepirenamineを注射して窒息させると、その経過は、これを注射せずに窒息させたものの1.7倍であつたという⁸⁵⁾。著者の実験でも気管圧閉では死亡までの時間が6分であつたものに対し、絞頸では29分を要した。そして絞頸後6分で測定した血漿コルチゾールはほとんど上昇せず、窒息症状の最も激しい中間期には気管圧閉より高くなり、死亡時には気管圧閉が窒息前の51.8%増加したのに対し、絞頸は126.0%の増加であつた。

溺死も窒息であるので、血液酸素の減少、炭酸ガスの増加が起こる。溺死で特有なことは溺水による血液の希釈である。溺死では気道に吸入した溺水による呼吸障害のため、溺没初期と中間期に血漿コルチゾールは、気管圧閉、絞頸と同程度に増加したが、呼吸困難期の終り頃には肺に入つた溺水が肺から循環系に移行し血液は希釈される。したがって中間期に上昇した血漿コルチゾールレベルは死亡時には著明に低下した。

慢性窒息については当教室からも多くの報告がある⁴⁾¹⁰⁾³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾。

窒息が徐徐にくる場合と急激にくる場合では症状は大部異なる。急性窒息では激しい呼吸困難とけいれんが起こり、血圧上昇、流血中の赤血球数・白血球数の増加が起こる。慢性窒息では吸気

運動は増強するが呼吸側には増強せず、けいれんはほとんど起こらず、血圧の上昇は認められない⁸⁶⁾。流血中の赤血球数、白血球数も徐々に減少する⁸⁷⁾⁸⁸⁾。沢口らは急性窒息と慢性窒息につき血清トランスアミナーゼ活性値を測定し、慢性窒息ではGOT活性値は急性窒息の5倍、GPT活性値は4倍も上昇していることを認め、慢性窒息では脳、心臓、肝臓などの組織の機能的、器質的障害が著しいからであろうという⁸⁹⁾。また慢性窒息では病理組織学的にミトコンドリアの膨脹が認められるという報告がある⁴⁰⁾⁴¹⁾。

著者の実験で、窒息箱にイスを閉じこめた場合は140分で死亡し、閉鎖循環式麻酔器を使用した場合は87分で死亡した。この違いは容器内の空気量の違いによることと思われる。窒息箱は42cm×42cm×72cmで容量は約127lである。そこへ8kg=8lのイスをいれると6.3%がイスの体積で占められることになり、残りの空間は119lである。閉鎖循環式麻酔器は、バック内空気15l、キャニスター内650ml、蛇管内200ml、合計約16lである。空気量から考えても窒息箱の方が死亡までの時間が長いことがわかる。血漿コルチゾールは窒息箱では窒息前に比べ死亡時に112.9%の増加を示し、閉鎖循環式麻酔器のそれは87.7%の増加であった。

窒息箱では窒息前と死亡時と2回の採血であったが、死亡までの途中の変化をみるために閉鎖循環式麻酔器を用いて窒息させた。窒息開始後経時的に採血し、血漿コルチゾールの消長をみると、血漿コルチゾールレベルは窒息開始後10分で軽度に減少したが、これは推計学的に有意ではなかった。以後次第に増加し死亡時で最高になった。

死後の血漿コルチゾールレベルは急性窒息、慢性窒息いずれにおいても死亡時の値より減少している。死後は血液循環がないためこの変化は、腰部大静脈管内での血液成分の融解、または血管周囲組織から血管内へ向つて起こる組織液の侵入によるなど、死後の血液の物理的、化学的变化によるものと思われる。

V. 総括および結論

イスを用い、実験的63急性窒息および慢性窒息を起こさせ、その経過中の血漿コルチゾールを測定し、下記の結果を得た。

1. 溺死を除いた急性窒息および窒息箱ならびに閉鎖循環式麻酔器による慢性窒息では、窒息の進行とともに血漿コルチゾールレベルは上昇し、死亡時が最も高かった。

2. 血漿コルチゾールレベルの高い順に挙げると、絞頸、窒息箱による窒息、閉鎖循環式麻酔器による窒息、気管圧閉窒息の順であった。

3. 溺死では溺没初期、中間期までは血漿コルチゾールレベルが上昇するが、以後は溺水による血液の希釈により死亡時の血漿コルチゾールレベルは低下した。

4. 急性窒息および慢性窒息ともに死後の血漿コルチゾールレベルは低下した。

稿を終るにのぞみ、吉成京子教授、本学生化学教室、松村義寛教授のご校閲を深謝いたします。

またご指導いただきました現東大第三内科小坂樹徳教授、本学内科田坂仁正講師、前講師大沢仲昭先生に厚く御礼申し上げます。

(本研究は第56次および第57次日本法医学会総会、第39回東京女子医科大学学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 岩本千鶴子：東女医大誌 29 1082 (1959)
- 2) 高木松江：東女医大誌 30 2733 (1960)
- 3) 斎藤寿賀子：東女医大誌 30 2743 (1960)
- 4) 阿部和枝：東女医大誌 30 2441 (1960)
- 5) 小栗備恵：東女医大誌 32 167 (1962)
- 6) 小栗備恵：東女医大誌 33 132 (1963)
- 7) 沢口彰子：東女医大誌 36 438 (1966)
- 8) 沢口彰子・白倉悦子：東女医大誌 38 105 (1968)
- 9) 白倉悦子：東女医大誌 38 98 (1968)
- 10) 吉成京子・猪熊テイ・沢口彰子：東女医大誌 38 879 (1968)
- 11) 酒井節子：東女医大誌 26 198 (1956)
- 12) 池本卯典：科学警察研究所報告 13 292 (1960)
- 13) 酒井節子：東女医大誌 26 200 (1956)
- 14) 沢口彰子・吉成京子：東女医大誌 24 439 (1970)
- 15) 田村好弘・藤井建策・小林義隆・松井信夫・石原一郎：日生理誌 31 340 (1969)
- 16) Rudd, B.T., P. Sampson and B.N. Brooke: J Endocrin 27 317 (1963)

- 17) 織田敏次・鈴木秀郎・川村次良監訳：サンダーマン内分泌疾患の診断その検査法のすべて 広川書店東京 466頁 (1975)
- 18) Migeon, C.J., B. Lawrence, J. Bertrand and G.H. Holman: J Clin Endocrin Metab 19 1411 (1959)
- 19) Booth, M., P.F. Dixon, C.H. Gray, J.M. Greenaway and N.J. Holness: J Endocrin 23 25 (1961)
- 20) Daughaday, W.H., J. Holloszy and I.K. Mariz: J Clin Endocrin 21 53 (1961)
- 21) Fajans, S.S.: Metabolism 10 951 (1961)
- 22) Gleen, E.M., B.J. Bowman, R.B. Bayer and C.E. Meyer: Endocrin 68 386 (1961)
- 23) Or, N.D., D.P. Island and G.W. Liddle: J Clin Endocrinol Metab 27 549 (1967)
- 24) Hellman, L., F. Nakada, J. Curti, E.D. Weitzman, J. Kream, H. Roffwarg, S. Ellman, D.K. Fukushima and T.F. Gallagher: J Clin Endocrinol Metab 30 411 (1970)
- 25) Krieger, D.T., W. Allen, F. Rizzo and H.P. Krieger: J Clin Endocrinol Metab 32 266 (1971)
- 26) 尾山 力・滝口雅博・木村邦之・佐藤一雄：日外会誌 73 1049 (1972)
- 27) Cohen, M., M. Stiefel, W.J. Reddy and J.C. Laidlan: J Clin Endocrinol 18 1076 (1958)
- 28) 赤須文男：日内分泌会誌 42 632 (1966)
- 29) 工藤茂宣・舟生富寿・白岩康夫・田村瑞穂・寺山百合子・二川原和男：外科 34 713 (1972)
- 30) Brunt, E.E. and W.F. Ganong: Anesthesiology 24 500 (1963)
- 31) 赤須文男：産科と婦人科 38 1209 (1971)
- 32) 大沢仲昭：ホルモンと臨床 18 779 (1970)
- 33) 吉田 尚：臨床外科 37 660 (1975)
- 34) 木村正方・保坂 剛・松本一仁：弘前医学 22 540 (1971)
- 35) 山本晴久：東医大誌 5 57 (1947)
- 36) 酒井節子・内山貴美子：東女医大誌 28 481 (1958)
- 37) 阿部和枝・小栗備恵・高木松江・斎藤寿賀子：東女医大誌 29 1024 (1959)
- 38) 池本卯典：科学警察研究所報告 13 272 (1960)
- 39) 沢口彰子・吉成京子：東女医大誌 40 627 (1970)
- 40) Reidbord, H.E. and W.U. Spitz: Arch Path 82 80 (1966)
- 41) Harreveld, A. and F.I. Khattab: J Neuropath Exp Neurol 26 521 (1967)