

デカドロン痙攣に関する実験的研究

第 2 編

デカドロン注射液中の痙攣惹起成分に関する実験的研究

(本論文の要旨は第36回日本生化学会総会において発表した)

岡山大学医学部第1(田中)外科教室(指導: 陣内傳之助教授
: 田中早苗教授)

医学士 三宅新太郎

[昭和38年9月10日受稿]

第1章 緒言

本論文第1編において、私は性ホルモン及び副腎皮質ホルモン等15種の steroid hormon 製剤をイヌ大槽内に注入したさいの影響を検討中、デカドロン注射液(以下これを「デ」注射液と略す)が特異の強直性痙攣(以下これを TK と略す)を惹起することを見出し、その痙攣の経過を詳細に観察するとともに、脳波により異常波を確認し、また生化学的に acetylcholine の増加, cholinesterase 活性の低下の起ることを明らかにした。また、さらにマウス、ラットについても同様な痙攣がおこることを報告し、この痙攣をデカドロン痙攣(以下これを「デ」痙攣と略す)と呼称することにした。

さて、この「デ」痙攣発現の本態についてであるが、「デ」注射液には dexamethasone-21-phosphate disodium(以下これを DM-P と略す)以外に種々の安定剤或は緩衝剤が混入されており、これらと痙攣発現との関係も検討する必要がある。

従つて本編では、「デ」注射液中の痙攣発現に対する有効成分を明らかにするため、それらの成分すなわち DM-P, Phenol, Creatinine, Sodium Citrate, Sodium Bisulfite, Sodium Hydroxide 等それぞれ本注射液に含まれる量をマウスの硬膜下腔に注入したさいの影響について検索を行った。

第2章 実験方法

第1節 実験動物

体重 25g 前後の成熟 CF₁ 系マウスを雌雄をとわず使用した。

第2節 腹腔内注入法

第1編、第2章、第6節にのべた実験方法により、

CF₁ 系マウスの硬膜下腔にそれぞれの薬液を 0.01 ml 注入した。

第3節 「デ」注射液成分の痙攣惹起に関する探究法

第1項 「デ」注射液 1ml の組成

「デ」注射液 1ml は、下記のごとき順序に 1 から 5 までの薬物を蒸留水にて溶解後、水酸化ナトリウムにて pH 7.8 に調整したものである。

- | | |
|----------------------------------|--------|
| 1) Phenol | 5mg |
| 2) DM-P | 4mg |
| 3) Creatinine | 8mg |
| 4) Sodium Citrate | 10mg |
| 5) Sodium Bisulfite | 3.5mg |
| 6) Sodium Hydroxide to | pH 7.8 |
| 7) Water for Injection, q. S. ad | 1ml |

第2項 「デ」注射液各組成成分の注入法

第1項の「デ」注射液成分のうち、まず下記のごとく 1) から 5) までの成分個々について痙攣誘発作用を検索し、つづいて種々の組み合わせを作つてその痙攣誘発作用を検すると同時に、単独の化学物質にて惹起された痙攣との差異を比較観察し、「デ」注射液成分の痙攣惹起に関する相乗作用をも探究しようとした。すなわち

- Phenol 5mg を蒸留水 1ml に溶解して注入
- DM-P 4mg を蒸留水 1ml に溶解して注入
- Creatinine 8mg を蒸留水 1ml に溶解して注入
- Sodium Citrate 10mg を蒸留水 1ml に溶解して注入
- Sodium Bisulfite 3.5mg を蒸留水 1ml に溶解して注入

- f) DM-P 4mg を蒸溜水 1ml に溶解後 Sodium Hydroxide にて pH 7.8 として注入
 h) 第1項の 1) から 7) まで、すなわち「デ」注射液を合成して注入
 i) h) のうち DM-P を除いて注入
 j) h) のうち Sodium Citrate を除いて注入
 k) 第1項の 1) から 5) までを溶解すると pH 4.2となるが、このまま pH を調整することなく注入
 l) h) のうち DM-P, Sodium Citrate を除いて注入
 m) DM-P 4mg と Sodium Citrate 10mg を蒸溜水 1ml に溶解して注入
- の順に実験観察した。なお注入量は全例 0.01ml とした。

第3章 実験成績

第1節 「デ」痙攣に関与すると思われる「デ」注射液中の成分

「デ」注射液成分を第2章、第3節、第2項において列挙した順に、マウスの硬膜下腔に注入観察すると、第1表のごとき結果をえた。

第1表 「デ」注射液成分と痙攣との関係

実験番号	注入せる組成々分	痙攣誘発の有無
a)	Phenol	(-)
b)	DM-P	(±)
c)	Crestinine	(-)
d)	Sodium Citrate または Citric Acid.	(+)
e)	Sodium Bisulfite	(-)
f)	DM-P pH 7.8	(±)
g)	Sodium Citrate または Citric Acid pH 7.8	(+)
h)	合成せる「デ」注射液	(++)
i)	h)-DM-P	(+)
j)	h)-Sodium Citrate	(±)
k)	h)-Sodium Hydroxide pH 4.2	(++)
l)	h)-DM-P-Sodium Citrate	(-)
m)	DM-P+Sodium Citrate	(++)

なお第1表で

- (-) は、全く変化の認められなかつたもの。
 (±) は、尾の挙上、呼吸促進がみられたが、後弓反張、四肢の TK のみられなかつたもの。
 (+) は、後弓反張、四肢の TK がみられたが、

潜時が長く、全般にやや軽度の「デ」痙攣と見做しうるもの。

(++) は、「デ」痙攣そのものである。

以上の実験成績より、「デ」注射液成分中、Phenol, Creatinine, Sodium Bisulfite は全く痙攣を起さず、また第1表の b) と f) および d) と g) とをみるに、注射液の pH は全く「デ」痙攣に関係なく、「デ」注射液そのものほどではないが Sodium Citrate または Citric Acid によつてのみ「デ」痙攣と同種の痙攣発作を惹起しうることを知つた。

なお Citric Acid も Sodium Citrate と全く同型の痙攣を誘発し得るので、これをクエン酸痙攣と呼称し、節を改めてその痙攣の経過をのべることにする。

第2節 CF₁系マウスにおけるクエン酸痙攣の経過

前節のごとく、Sodium Citrate は「デ」痙攣と強弱の差こそあれ非常に類似した痙攣を惹起し、また Citric Acid も全く同様な痙攣を惹起したので、ここにマウスを用いてさらに経過を観察し、「デ」痙攣とクエン酸痙攣との相違を比較することにした。その結果を表示すれば次頁第2表のごとくである。

なお潜時は5匹のマウスの平均値である。

第 2 表 「デ」痙攣とクエン酸痙攣との比較

注入後の時間	クエン酸痙攣	「デ」痙攣	備考
注入	反応なし	振尾、呼吸促進、後弓反張、顔面ビクビク、耳を後、四肢に交代性痙攣	「デ」痙攣では注入直後に反応あり。
5秒	振尾、呼吸促進、後弓反張、耳を後、顔面ビクビク、四肢に交代性痙攣	全身強直、四肢TK、頸椎強度前屈、呼吸停止	「デ」痙攣では全身強直により、死亡することがある。
10秒		全身の強直状態消失、呼吸回復、呼吸促進、顔面ビクビク、耳を後	クエン酸痙攣では全身強直がなく死亡することはない。
15秒	振尾、四肢の交代性痙攣及び後弓反張消失、呼吸促進、顔面ビクビク、耳を後、持続		
20秒		振尾、後弓反張、四肢にTK発現、脱糞、放尿、流涎、発泡	「デ」痙攣では潜時は平均20秒
25秒	振尾、後弓反張、四肢にTK発現、脱糞、放尿、流涎、発泡		クエン酸痙攣では潜時は平均25秒
30秒			
35秒			痙攣中、「デ」痙攣の方が四肢のTK、後弓反張、振尾は強度
40秒			
45秒	振尾、後弓反張、四肢のTK消失		クエン酸痙攣の持続時間は平均20秒
50秒	呼吸促進、顔面ビクビク、耳を後持続		
55秒	安静状態に戻る		
4分		振尾、後弓反張、四肢TK消失、顔面ビクビク、呼吸促進、耳を後、持続	「デ」痙攣の持続時間は平均4分
5分		安静状態に戻る	

第4章 考 按

「デ」注射液には DM-P の他、前述のごとく、安定剤或は緩衝剤として Phenol, Creatinine, Sodium Citrate, Sodium Bisulfite, Sodium Hydroxide が混合されており、pH が7.8に保たれている。

従つて、本編においては、これらの成分及び pH

が痙攣誘発に関係あるかどうかを検索してみたところ、Sodium Citrate および Citric Acid が「デ」痙攣と最も類似した痙攣を惹起しうることを知つた。

Sodium Citrate を尾状核に作用させると痙攣がおこることは、すでに高橋²⁾が観察しており、また

山崎ら³⁾はその脳腔内投与により惹起される痙攣の生化学的機序についても検討しているが、その点については第3編において討議することにする。

いずれにせよ、Sodium Citrate および Citric Acid によつてのみ「デ」痙攣と最も類似せる痙攣を観察しえたのであるが、これによる痙攣と「デ」痙攣との相違点は、「デ」痙攣の方が潜時がやや短かいこと、及び痙攣が強烈でクエン酸痙攣では死に至ることがないが、「デ」痙攣では死に至ることがしばしば見られることである。すなわち、第1節(m)において Sodium Citrate に DM-P を加えて注入した場合は、「デ」痙攣とまったく同様な強さの痙攣が観察されること、及び DM-P のみによつても、TK はみられないまでも尾の挙上、呼吸促進、眼球振盪が認められることから、Sodium Citrate と DM-P とは痙攣誘発に対して相乗作用を有するか、少なくとも Sodium Citrate の痙攣誘発作用を増強させる作用を有するものと考えられる。

また、Cortisone や Cortisol の痙攣に対する作用⁴⁾⁵⁾⁶⁾は、第1編で私が Predonine について行つた実験において明らかなごとく、きわめて軽微で痙攣というほどのものではなく、したがって直接作用

とは考えられず、あたかも本実験の DM-P において明らかにされたと同様に、他の痙攣因子の activator として作用するものと推定される。

第5章 結論

マウスを用いて「デ」注射液成分のうちに含まれる痙攣誘発物質を検討した結果、次のごとき成績をえた。

- 1) 「デ」注射液成分中、クエン酸ソーダのみが「デ」痙攣と類似の痙攣を起しうる。
- 2) DM-P それだけでは、尾の挙上、呼吸促進などが認められるのみで、四肢の痙攣が起らないが、クエン酸と同時に与えると、「デ」痙攣と同程度の強さのかつ、同型の痙攣を惹起する。
- 3) 「デ」注射液成分中、Phenol, Creatinine, Sodium Hydroxide, Sodium Bisulfite には痙攣誘発作用はない。

稿を終るにあたり御指導、御鞭撻下さり、御校閲を賜つた恩師陣内教授および田中教授に深い感謝の意を表するとともに、実験にあたり種々御助言をいただいた当教室の森博士に深謝する。

参 考 文 献

- 1) 三宅：岡医誌，75，15.
- 2) 高橋：条件反射，16，153～166，1961.
- 3) 山崎，滝川：条件反射，32，1301～1303，1962.
- 4) Lowell, F. C., Franklin, W., Beale, H. and Schiller, I. W.: New Engl. J. Med. 244, 49, 1951.
- 5) Geppert, L. J., Dietrick, A. C., Johnston, E. H. and Lind, C. J.: Amer. J. Dis. Child. 84, 416, 1952.
- 6) Wayne, H. L.: J. Clin. Endocrin. 14, 1039, 1954.

Studies of Convulsive Seizure Induced by Decadron
Part 2 Studies of the Active Principle in Decadron Solution
Effective in Inducing Convulsion

By

Shintaro MIYAKE

Department of Surgery and Neurosurgery, Okayama Univ. Med. School

(Director: Prof. D. Jinnai)
Prof. S. Tanaka)

Decadron solution for injection contains Dexamethasone-21-phosphate disodium, phenol, creatine, sodium citrate, sodium bisulfite, and sodium hydroxide. Therefore, the question of which substance of these is really effective for inducing convulsion, was investigated using mice. The results of the present studies were as follows:

- 1) Sodium citrate is the only substance in the Decadron solution which induces a convulsive seizure, similar to the Decadron Convulsion.
 - 2) Erection the tail and tachypnea were observed in mice after administration of dexamethasone-21-phosphate disodium, but no convulsive seizure was recognized by dexamethasone-21-phosphate disodium itself.
 - 3) In the case of simultaneously administered sodium citrate and Dexamethasone-21-phosphate, a Decadron type of convulsive seizure was observed. Therefore it was suggested that dexamethasone played the roll of an activator for the convulsive seizure.
-