口腔内侵襲によって起こるいわゆる Reilly 現象と 下垂体副腎系の反応に関する研究

片 浦 俊 久

Studies on the reaction of Pituitary-Adrenal System to Reilly phenomenon induced by intraoral stress

Toshihisa KATAURA

I. 緒 言

生体に外的侵襲が加えられた時、生体はその侵襲の強さによって異なるが、加えられた侵襲に反応し、自己保全のために適応しようとする。Cannon¹⁾ はこれら一連の反応を、交感神経系を軸としたホメオスタシスという言葉で説明し、一方、Selye²⁾ は下垂体副腎系を軸として反応する general adaptation syndrome であると解説した。また Reilly はこれら 2 人の概念を結ぶ接点ともいべき Reilly 現象^{3,4)} なる、自律神経系を介して展開する非特異的現象として述べている。

われわれが取り扱っている口腔領域は、三叉神経、迷走神経、舌咽神経、自律神経が複雑に入りくみ、非常に被刺激性の高い領域とされており、日常臨床でも、抜歯など歯科施術に際して突如発生するいわゆるデンタルショックと呼ばれている一次性ショックにたびたび遭遇する。これらは安静を指示するのみで回復するものがほとんどであるが、まれには重篤な症状をきたし、不幸にも死に至る症例も報告されている⁵⁻⁸⁾。このことより口腔外科や耳鼻科領域では古くから、口腔・咽頭への侵襲に対する生体の反応に関する臨床的研究⁹⁻¹⁵⁾、実験的研究¹⁶⁻²⁴⁾ が数多くなされてきた。しかし、侵襲に対する生体の反応は複雑多岐にわたり、現在でも解明されていないところが多い。特に内分泌系との相関は実験系そのものがストレスとなってしまうことや、指標となるホルモンの測定方法が煩雑であることなどから、もっとも解明されていない分野である。慢性ストレスを負荷した場合の内分泌系の変動については、当教室の江口^{25,26)} が、口腔底におけるブドウ球菌実験炎症という慢性ストレスを負荷

した場合のコルチコステロイドの動向について詳しく報告したが、歯科施術などの急性ストレス下での内分泌系の相関については、わずかに染谷ら²⁷⁻³⁰⁾ の研究が散見されるにすぎない。そこで著者は、口腔内侵襲、特に歯科施術などの急性ストレスに対して内分泌系がどのように反応しているのかを知るために、クロトン油を翼突下顎隙に局注して、Reilly 現象を生ぜしめ、下垂体副腎系の反応の指標として血中 ACTH と血中コルチコステロイドの消長を動物実験により検索した。

II. 予 備 実 験

1. 血中 ACTH の測定方法^{31,32)}

血中 ACTH の測定には、(株)ミドリ十字社製 Radioimmunoassay-Kit を使用したが、このキットは本来ヒト血中 ACTH の測定用に開発されたものであるため、このキットがウサギ血漿中の ACTH 測定に応用できるかどうかの検討を行った。ACTH は 39 個のアミノ酸残基からなるペプチドホルモンであり、C 末端側の 25～33 番目のアミノ酸配列は動物の種類によって異なるが、N 末端側の 1～24 番目のアミノ酸配列は各動物に共通である。このキットの抗血清の結合部位は N 末端から 15～18 位にあるとされており、ウサギ血漿中の ACTH 測定にも本キット応用の可能性が示唆された。そこで、ウサギ血漿中での回収率と希釈直線を作製したところ、85.5～90.2% の回収率と (表 1)、ほぼ良好な希釈直線 (図 1) を得ることができた。しかし、低濃度では測定精度が落ちる傾向がみられた。

2. 血中コルチコステロイドの測定方法^{33,34)}

血中コルチコステロイドの測定には、蛍光法を用いた。C-11 位に水酸基をもつステロイドが硫酸アルコール中で紫外線照射を受けると、強い蛍光を発することを利用し、コルチゾールとコルチコステロンの総和を測定する De Moor³³⁾ の原法を改良し、検体量が少なく、抽出、洗浄法の簡易化をはかった宇田川ら³⁴⁾ の方法で行った。コルチコステロイドの測定には、蛍光法の他にラ

愛知学院大学歯学部第 2 口腔外科学教室 (主任：河合 幹教授)

The Second Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery School of Dentistry, Aichi-Gakuin University (Chief: Prof. Tsuyoshi Kawai)

受付日：昭和 56 年 7 月 3 日

表 1 家兎血漿中での ACTH 回収率

無添加試料値(pg/ml)	40	40	40
添 加 量(pg/ml)	430	215	107
回 収 量(pg/ml)	414	234	132
回 収 率(%)	87.0	90.2	85.5

表 2 家兎血漿中でのコルチコステロイドの回収率

無添加試料値 (μg/dl)	9	9	9
添 加 量 (μg/dl)	20	40	60
回 収 量 (μg/dl)	30	48	66
回 収 率 (%)	105	97.5	95

図 1 ACTH の希釈直線

図 2 コルチコステロイドの標準直線

ジオアイソトープを利用した radiostereoassay や、radioimmunoassay など、特異性や精度の面で優れた測定法が開発されてきているが、細木ら³⁵⁾は、蛍光法やラジオアイソトープを使用した方法など5つの測定法を比較検討し、どの測定法でも、互いに補正せずとも十分に比較でき、副腎皮質機能の指標となり得ると報告している。著者の用いた蛍光法では、検量線はコルチコステロンを用い、relative fluorescence intensity との間に5～80 μg/dl の間で直線的関係を認め(図2)、ウサギ血漿中での回収率は95～105%といずれも良好な結果を得た(表2)。

表 3 刺激物質の選択と量の決定

	数	局注量 (ml)	ショック 発現	ショック 死	死亡率 (%)
生理食塩水	5	0.5	0	0	0
2%キシロカイン	5	0.5	0	0	0
クロトン油原液	5	0.15	2	0	0
	5	0.25	5	2	40
	5	0.3	5	5	100
	5	0.5	5	5	100

3. 刺激物質の選択と量の決定

実験的に Reilly 現象を発生させるのに最適な刺激物質として、刺激の程度や局所への停滞性および刺激の持続性などの面から、従来よりクロトン油が多用されており、佐々木²⁴⁾は9種類の刺激物質について比較検討し、クロトン油がショック発現物質として最適であり、また、頸静脈囊法^{4,24)}を用いた実験で、このショック発現が薬物の中毒によるものではなく、自律神経の過剰刺激によるいわゆる Reilly 現象によって発現するものであると報告している。著者も実験を始めるにあたり、クロトン油で Reilly 現象を確実に発現させるか否かと、その使用量を確認する目的で、クロトン油、2%キシロカイン、生理的食塩水の3種類について比較を行った。実験動物は雌成熟家兎を用い、各群5匹とし局注量は0.5 ml とした。クロトン油では全例にショックが発現し、100%の死亡率を示したのに比較し、2%キシロカイン、生理的食塩水ではショック発現は認められず、死亡したものも無かった。このことより、クロトン油が本実験の目的にかなった刺激物質であると確認した。また、クロトン油の局注量が0.3 ml 以上になると全例が24時間以内に死亡してしまい、また、0.15 ml 以下では Reilly 現象を生じないものも生じるため、クロトン油の局注量は全例に Reilly 現象が発生し、死亡率が40%程度におさまる0.25 ml を局注量と決定した(表3)。

III. 実験方法

1. 動物実験

実験動物は3.5～4.0 kg の雌成熟家兎を使用した。実験動物は1週間、毎日体重を測定し、体重の著明な変動

のないものを実験に使用した。また、飼育室の室温は $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度は $60 \pm 10\%$ と一定条件で飼育し、動物の移動によるストレスが加わらないように実験は同一飼育室内で行った。実験は処置の内容によって次の4群に分け、各群5匹とした。

A群：対称群で、採血箱に2分間固定し、その後経時的に採血を行った。

B群：下顎孔伝達麻酔に準じて、翼突下顎隙に生理的食塩水 0.25 ml を局注し、その後経時的に採血を行った。

C群：下顎孔伝達麻酔に準じて、翼突下顎隙にクロトン油 0.25 ml を局注し、Reilly 現象を生ぜしめた後、経時的に採血を行った。局注前には必ず吸引により血管内にクロトン油が注入されないことを確認した。

D群：背部皮下にクロトン油 0.25 ml を局注した後、経時的に採血を行った。

2. 試料の採取

すべての処置および採血は同一時刻に行うようにした。すなわち、午前9時に処置前の採血を行い、午前11時に処置を行った。そして、処置後20分後（午前11時20分）、1時間後（午後0時）、2時間後（午後1時）、4時間後（午後3時）、6時間後（午後5時）、8時間後（午後7時）、24時間後（翌日の午前11時）に耳介動脈から採血を行った。1回の採血量は約 1 ml で、抗凝固剤として EDTA を 1 mg/ml 加え、採血後は直ちに 0°C 、3,000 rpm で30分間遠心分離し、血漿は測定まで -20°C で凍結保存した。

3. 血中 ACTH の測定^{31,32)}

血中 ACTH の測定は、(株)ミドリ十字社製 ACTH Radioimmunoassay-Kit を使用した。血漿 0.1 ml に緩衝液 0.3 ml、 ^{125}I -ACTH 0.1 ml、ACTH 抗体 0.1 ml を試験管にとり、ボルテックスミキサーで混和後、 4°C で48時間インキュベートする。インキュベート終了後、デキストラン炭末懸濁液 0.3 ml を添加し十分混和してから、正確に5分間放置し、直ちに 4°C 、3,000 rpm で15分間遠心分離する。遠心終了後は直ちに上清液を放射能測定用試験管に移し、Beckman 社製ガンマカウンタで5分間放射能測定を行った。なお、測定までの操作はすべて氷浴中で行った。

4. 血中コルチコステロイドの測定^{33,34)}

血中コルチコステロイドの測定は、検体量が少なくてすむ宇田川らの蛍光測定法で行った。すなわち、血漿 0.2 ml に塩化メチレン 2.0 ml を加え10数秒間振盪抽出した後、室温で 2,500 rpm 10分間遠心分離する。上層は除去し、塩化メチレン層 1.0 ml に蛍光試薬（蛍光スペクトル用濃硫酸：特級エタノール $=70:30$ v/v）1.5 ml を加え混和後、 15°C 、45分間静置し十分発色させた後、Aminco-Bowman 蛍光分光光度計で測定した。励起波長は 468 m μ 、蛍光波長は 520 m μ に設定した。

5. 病理組織標本の採取

翼突下顎隙へのクロトン油局注が、Reilly 現象を惹起せしめ、遠隔臓器に循環器系の病変を生ぜしめているか否かを確認するために、実験中に死亡したものは死亡後直ちに、心・肺・肝・腎・副腎の各臓器を摘出し、10%ホルマリン液で固定後、通法により病理組織標本作製した。死亡に至らなかったものは、実験終了後屠殺し、各臓器を摘出、病理組織標本作製した。また、A・B・D群についても同様に病理組織標本作製し、C群と比較した。

IV. 実験結果

1. クロトン油局注後の臨床的变化

C群のみがクロトン油局注直後に、興奮、過剰な動き、呼吸促進などを示し、5分から10分経過するとクシャミや異常な鳴き声を出したり、脱力状態になり腹ばいになってしまったり、いわゆるショック様症状が、軽重の差はあるが発現した（写真1）。局注後20～60分に症状のピークがみられ、以後回復に向かうもの、またそのまま回復せず数時間後死に至るものも認められた。また、なかには数時間後に局注部と同側の眼瞼結膜に潰瘍

写真1 翼突下顎隙へのクロトン油局注によりショック状態に陥った家兎

写真2 Reilly 現象の一環として眼瞼結膜に発生した潰瘍

表 4 Reilly 現象発現家兎（C群）の病理組織学的変化

No	心 臓			肺 臓			肝 臓			腎 臓			副 腎			備 考
	鬱血	充血	出血	鬱血	充血	出血	鬱血	充血	出血	鬱血	充血	出血	鬱血	充血	出血	
1	++	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	++	++	++	死 亡
2	++	++	+	++	+	+	++	+	-	++	++	+	++	++	++	
3	+	+	-	+	+	+	+	+	+	++	+	-	++	+	+	
4	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	死 亡
5	++	++	++	+	+	+	++	+	+	++	++	+	++	++	++	

写真 3 C群の病理組織学的所見（A：心，B：肺，C：肝，D：腎，E：副腎）
いずれの臓器にも鬱血，充血，出血を主体とした循環障害病変がみられる。

の形成をみたものもあった（写真2）。

2. 病理組織学的変化

C群においてのみ，心・肺・肝・腎・副腎のいずれの臓器にも，これまでに報告されているのと同じ Reilly 現象に特有の鬱血，充血，出血など循環障害病変が認められた。それは実験中に死亡するに至るものほど，ショック症状が強かったものほど病変の程度が強く，各臓器別では副腎において，もっとも激烈であった（表4，写

真3）。

3. 血中 ACTH の経時的変化（図3）

a) A群

処置前の午前9時では $120 \pm 59.4 \text{ pg/ml}$ であったのが，採血箱へ2分間固定するという処置を行ったためか，処置後20分では $173.8 \pm 93.8 \text{ pg/ml}$ と軽度の上昇をみた。しかし，1時間後では $99.8 \pm 58.9 \text{ pg/ml}$ と処置前の値よりも減少し，2時間後，4時間後，6時間

図 3 ACTH の経時的変化

後、8時間後ではさらに減少し、 31.6 ± 19.7 pg/ml, 60.6 ± 33.8 pg/ml, 33.6 ± 20.2 pg/ml, 41.8 ± 23.6 pg/ml とほぼ一定の値を示した。このことから採血箱に固定して採血を行う行為は、かなりのストレスとして ACTH 分泌を増加させるが、回数を重ねるに従っていわゆる慣れの現象により、採血行為はストレスとして働かなくなったと思われる。

b) B群

A群と同じように、処置前の午前9時では、 232.3 ± 89.2 pg/ml と採血によるストレスの影響がみられ、午前11時の処置を行うことにより 300.3 ± 65.2 pg/ml と軽度上昇した。処置後1時間では 293.0 ± 11.7 pg/ml とあまり変化はなかったが、A群と比較すると $p > 0.05$ で有意に高値であった。しかし、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後では、それぞれ 75.0 ± 66.4 pg/ml, 94.6 ± 71.6 pg/ml, 109.0 ± 66.8 pg/ml, 93.6 ± 59.4 pg/ml と減少し、A群と有意差を認めなくなった。

c) C群

処置前の午前9時では、 213.3 ± 73.9 pg/ml と採血によるストレスの影響がA群と同じくみられたが、処置後20分では 503.3 ± 66.5 pg/ml と約1.5倍の有意の上昇を示し、さらに1時間後では 660.0 ± 156.6 pg/ml と約3倍に上昇した。しかし、処置後1時間が上昇のピークで、2時間後では 374.6 ± 56.8 pg/ml と減少し、4時間後、6時間後、8時間後では 178.0 ± 10.0 pg/ml, 194.6 ± 11.5 pg/ml, 147.0 ± 39.3 pg/ml とほぼ一定の値を示したが、A群と比較すると有意に高値を示した。

d) D群

D群はC群とはほぼ同じパターンを示したが、処置後20分、1時間、2時間後の値をC群と比較すると20分後ではC群 503.3 ± 66.5 pg/ml, D群 244.8 ± 81.5 pg/ml と

$p > 0.01$ でC群に有意の高値を、また、1時間後ではC群 660.0 ± 156.6 pg/ml, D群 347.4 ± 104.0 pg/ml と $p > 0.05$ でC群に有意の高値を認めた。しかし、上昇のピークを過ぎた2時間後では、C群 374.6 ± 56.8 pg/ml, D群 202.0 ± 102.4 pg/ml となおC群に高値を認めるも有意差は認められなかった。4時間後、6時間後、8時間後では、それぞれ 208.4 ± 90.0 pg/ml, 165.8 ± 75.8 pg/ml, 151.2 ± 66.2 pg/ml とC群と同じくA群に比較して有意の持続的な高値を認めた。

4. 血中コルチコステロイドの経時的変化 (図4)

a) A群

処置前の午前9時の値は 9.7 ± 2.1 μ g/dl を示したが、採血操作により 12.2 ± 2.6 μ g/dl と軽度の上昇を見、1時間後には 9.2 ± 2.4 μ g/dl, 2時間後には 7.5 ± 2.4 μ g/dl と減少し、4時間後には 10.8 ± 1.9 μ g/dl とやや上昇し、以後6時間後 9.0 ± 1.8 μ g/dl, 8時間後 10.1 ± 3.8 μ g/dl とほぼ一定の値を示した。

b) B群

午前11時の処置を行うことにより、20分後には 12.3 ± 1.3 μ g/dl, 1時間後には 13.1 ± 5.2 μ g/dl と上昇するがA群との間に有意差は認めなかった。以後、2時間後には 9.1 ± 3.3 μ g/dl と減少し、4時間後、6時間後、8時間後では、それぞれ 8.5 ± 3.7 μ g/dl, 7.2 ± 3.6 μ g/dl, 5.9 ± 2.2 μ g/dl とほぼ一定の値を示し、A群との間に有意差を認めなかった。

c) C群

処置前の午前9時の値は 8.8 ± 1.9 μ g/dl と他の群との間に有意差を認めなかったが、処置後20分では 17.2 ± 3.1 μ g/dl と有意の上昇を示し、さらに1時間後では 21.8 ± 3.8 μ g/dl とピークを認めた。2時間後には 19.1 ± 4.0 μ g/dl, 4時間後には 15.2 ± 2.8 μ g/dl と軽度の

図4 コルチコステロイドの経時的変化

減少をみたが、他の群と比較すると、なお、 $p > 0.05$ で有意の差を認めた。また、6時間後、8時間後でも $15.4 \pm 3.4 \mu\text{g/dl}$, $15.0 \pm 3.2 \mu\text{g/dl}$ と他の群に比較すると高濃度を示したが、24時間後では $10.0 \pm 2.1 \mu\text{g/dl}$ とA群との間に有意差を認めなくなった。

d) D群

D群はB群とほぼ同じような経過を示した。処置前の午前9時では $6.9 \pm 1.9 \mu\text{g/dl}$ であったのが、処置後20分で $10.9 \pm 2.6 \mu\text{g/dl}$ と増加し、1時間後に $13.6 \pm 4.7 \mu\text{g/dl}$ とピークを示したが、2時間後には $9.1 \pm 3.3 \mu\text{g/dl}$ と減少し、4時間後、6時間後、8時間後では、それぞれ $7.9 \pm 3.0 \mu\text{g/dl}$, $6.9 \pm 3.2 \mu\text{g/dl}$, $6.6 \pm 2.6 \mu\text{g/dl}$ とほぼ一定の濃度を示した。

V. 考 察

1. 実験方法について

1) Reilly 現象とその発現に関する実験方法について
自律神経末端に過剰刺激が加えられた時、自律神経を介して遠隔臓器に、鬱血、充血、出血などの循環病変が生じてくる非特異的現象を Reilly 現象と呼んでいる。飯田¹⁶⁾、深沢¹⁷⁾らは、耳鼻咽喉科領域の手術時に発生するショックに関連づけて、動物実験的にクロトン油を刺激物質として口蓋に局注しショックを発生させ、これが自律神経の過剰刺激による Reilly 現象によるものであると病理組織学的に証明している。この現象が刺激物質そのものの中毒によるものではなく、自律神経を介して発生する現象であることは、頸静脈囊法で山口⁴⁾、佐々木²⁴⁾らも証明しており、今回の著者の実験においてもクロトン油の背部皮下注射では、心・肺・肝・腎・副腎に全く変化がみられないのに、クロトン油の翼突下顎隙注射では、はっきりした変化が現れていることによっても明

らかである。ショック発現物質としては、佐々木²⁴⁾や著者の実験データ(表3)で示されているように、クロトン油が最適である。また、口腔内に刺激を加えた場合に最もショックが発生しやすい領域は、臨床的事実や、佐々木²⁴⁾、関根²³⁾らの実験的研究から翼突下顎隙であると考えられる。以上の事実から、クロトン油を翼突下顎隙に局注することが Reilly 現象を発現させるために最も確実な方法であると考え、著者のショック発生実験の設定条件としたところ、全例にショック発生を見、病理組織学的にも諸家の報告にあるような心・肺・肝・腎・副腎に Reilly 現象特有の循環病変が認められた(写真3)。

2) 各実験群と実験時間の設定について

生物の機能は一定不変ではなく、24時間を一周期とした日内変動をくりかえしている。ホルモン分泌もその例にもれず一定のリズムで分泌されている。また、ストレスに反応する下垂体副腎系ホルモンの分泌は、それが生体のホメオスタシスを保つ重要な役割を持っているがゆえに、わずかなストレスに対しても鋭敏に反応し血中濃度の上昇をきたす。そこで著者は、各群の実験時間を同じにすることで日内変動の影響を除外し、採血というストレス行為に反応した状態、A群をコントロールとして実験結果を比較検討することにした。被刺激性の低い部位(背部皮下)にクロトン油を局注したD群と、被刺激性の高い口腔内(翼突下顎隙)にクロトン油を局注したC群とを設定し、また、同じ口腔内刺激でもデンタルショックの実験モデルともいえるべき Reilly 現象を生じるほど刺激が強度で、かつ、持続的なC群との比較に単なる軽度の刺激を与えたB群とを設定した。これらA, B, C, D群を比較することにより、口腔内の自律神経への過剰刺激が Reilly 現象を発生せしめ下垂体副腎系にも大いなる刺激を与え、また、口腔領域が外的侵襲に対して非常に鋭敏に反応する特殊な領域であることを確

認することができた。

3) ACTH の測定方法について

ACTH の血中濃度は微量であるため、従来、その測定は非常に困難であるとされていた。ACTH の測定方法は、(1) 生物学的測定法と、(2) 免疫学的測定法に大別される。測定感度や、操作が煩雑である、力価の高い抗体を作製することがむずかしいなど、いろいろな面で問題があったが、近年、特異性と抗体価の高い抗 ACTH 血清が得られるようになり、測定キットも市販され、測定操作が簡単な radioimmunoassay が多用されているようである。著者も ACTH の測定には、市販の(株)ミドリ十字社製のキットを用い、ウサギ血漿中の ACTH 測定への適用を検討した結果、85.5~90.2%の回収率と良好な希釈直線を得ることができ、この測定キットにより家兎血中 ACTH 測定が十分に可能であることを確認し得た。

4) コルチコステロイドの測定方法について

コルチコステロイドの濃度は ACTH に比しはるかに大であり、構造も特殊であることから、従来、蛍光法が繁用されてきた。最近、特異性や精度の面でラジオアイソトープを利用した優れた測定法が開発されてきたが、しかし、細木ら³⁵⁾も報告しているように蛍光法を用いても、十分副腎皮質機能を判定できることから、著者は、血中コルチコステロイドの測定には操作の簡単な宇田川ら³⁴⁾の蛍光法を用いた。家兎血漿中での回収率は 95~105%であり、5~80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の間における relative fluorescence intensity との関係も直線関係を示し、本実験の測定に使用しうることを確認することができた。

2. デンタルショックと Reilly 現象および下垂体副腎系の反応について

われわれが日常の歯科施術の際に遭遇する、いわゆるデンタルショックと一般にいわれている不快症状は、血圧の急激な下降、顔面蒼白、冷汗、脈拍数の減少、脈拍微弱、悪心、嘔吐など、主として自律神経系の症状として発症する。大目¹⁰⁾、吉沢¹¹⁾らは口腔内観血処置を行った患者の血圧、脈拍、心電図、指尖容積脈波、皮膚電気反射などを克明に記録し、不快症状発現のメカニズムについて、有害な自律神経反射が起動力となっていると報告している。一方、前にも述べたように飯田¹⁶⁾、深沢¹⁷⁾らは、モルモットを使用して口蓋咽頭部に与えた過剰刺激が、いわゆるデンタルショック様症状を惹起せしめることを実験的に証明し、これが口蓋咽頭部に複雑に入り込んでいる自律神経への過剰刺激によって生ずる Reilly 現象によるものであると述べている。また、関根²³⁾は口腔内の易ショック発生部位である翼突下顎隙の神経支配について、解剖学的に検索した結果、舌咽神経と迷走神経がかなり重要な意義を有し、さらに三叉神経が複雑に高密度に交錯して神経叢を形成し、さらに自律神経が豊富に存在しているため、非常に刺激を受けやすい部位と

なっていると報告している。いずれにしても、口腔内施術に際する不快症状の発現には、口腔・咽頭に豊富に存在する自律神経系が大きく関与していることは、諸家の研究により明らかであり、自律神経と密接な連絡のある内分泌系にも大いに影響を与えるものと考えられる。

生体に外的侵襲が加えられた時、自己保全のためにもっとも強く反応する内分泌系は下垂体副腎系で、その主動力となるのは、下垂体前葉から分泌される ACTH であり、それによって刺激分泌される副腎皮質ホルモン、特にグルココルチコイドが主として侵襲に対して反応する生体各所の変化を自己保全の方向へ適応させてゆくといわれてきた³⁶⁾。ACTH の分泌調節は常時においては、血中コルチコステロイドによるネガティブフィードバックによる調節機構によって分泌が調節されている。しかし、生体に外的侵襲が加わった時は、その刺激が種々な経路で視床下部、下垂体に伝達され、緊急反応として刺激分泌される ACTH が侵襲から生体を守るべく作動するといわれ³⁷⁾、その伝達経路は、(1) 分泌刺激物質が循環系を介して視床下部、下垂体へ伝達される場合と、(2) 末梢神経系、脊髄神経、中枢神経系など神経経路を介して視床下部、下垂体へ伝達される場合の2つに大別される。前者に関しては、コルチコステロイドのフィードバックにみられるような循環系を介する調節機構が古くから知られていたが、後者の神経経路を介して ACTH の分泌が起こることが知られるようになったのは比較的新しい。血圧低下が ACTH 分泌の刺激となることは諸家の報告^{38~41)}によって明らかであるが、Redgate ら⁴²⁾は、その刺激伝達経路について、(1) 迷走神経により伝達される求心性刺激(特に圧受容器への刺激)、(2) 頭頸部の自律神経への刺激(特に頸部交感神経節)、(3) kidney-renin-angiotensin 系の3つをあげており、自律神経系を介する刺激伝達の重要性を指摘している。歯科施術によって惹起される自律神経への直接的な刺激や、迷走-迷走神経反射、三叉神経-迷走神経反射、三叉神経-自律神経反射などの有害な神経反射による急激な循環器系の変動が、いわゆるデンタルショックと呼ばれる不快症状の大部分を占めていることを考えると、その自律神経系への刺激や、循環動態の急激な変化が ACTH 分泌の大きな刺激となりうることは容易に推論される。著者の実験で、クロトン油を局注した場合、局注後早期に ACTH の急激な分泌増加をみるのは、おもに神経経路を介してのいわゆる体性一下垂体反射⁴³⁾によるものと解釈することができ、しかも、翼突下顎隙と背部皮下へのクロトン油注射の結果を比較した場合、翼突下顎隙局注群の方に有意の差で ACTH 分泌増加が認められることは、口腔内に分布した自律神経系への過剰刺激が直接的または血圧変動を介する神経刺激により、ACTH 分泌増加に大きく作用しているものと推定される。

副腎皮質ホルモンの分泌は、おもに ACTH によって

調節されており、生体に外的侵襲が加えられた場合には、ACTH の分泌増加が起こり、それが循環系を介して副腎皮質ホルモンの分泌増加をうながし、体液性にホメオスターシスを保ってゆくというのは古くからの定説であるが、著者の実験においても、A、B、C、D群とも ACTH の変動と併行してコルチコステロイドも変動しており、体液性ホメオスターシスの機構を肯定できる成績を示している。一方、副腎皮質ホルモン分泌の神経性支配の可能性について古くから研究がなされてきたが、Swingyard⁴⁴⁾、Sato⁴⁵⁾、その他多くの人々によってそれは完全に否定され⁴⁶⁾、大勢は副腎皮質ホルモン分泌の神経性支配を否定する情勢であるが、山口⁴⁷⁾は下垂体摘出モルモットの腹部大内臓神経を電気刺激すると、副腎中アスコルビン酸値が2～8時間もの長い間減少することを報告し、井林⁴⁸⁾も内臓神経の電気刺激時、副腎静脈中の 17-OHCS 量が増加することを報告しており、直接的な神経刺激によって何らかの形で副腎皮質ホルモンの分泌が促進されることの可能性に言及している。また、菅谷⁴⁹⁾は電気生理学的に、三叉神経と内臓神経との間に反射弓が存在することを証明し、また、持田⁵⁰⁾はラットを用いてクロトン油による三叉神経の持続的刺激により、副腎神経叢中からの分枝より自発放電に増強がみられ、trigemino-suprarenal reflex と呼ぶべき反射経路が存在すると報告しており、三叉神経、迷走神経、舌咽神経、さらに自律神経が口腔内に加えられた侵襲により刺激されると、その刺激が神経経路を介して内臓神経に伝達され、副腎皮質ホルモン分泌に影響を与える可能性は十分に考えられる。著者の実験では、A、B、D群では処置後1～2時間で処置前の値にまで ACTH の分泌と平行してコルチコステロイドの分泌が減少し、かつ、各群間に有意の差を認めなくなっているが、翼突下顎隙にクロトン油を局注したC群では局注後8時間にわたり ACTH の分泌低下後も、持続的なコルチコステロイドの分泌増加を認め、山口⁴⁷⁾、井林⁴⁸⁾らの実験結果と同じような傾向がみられた。このことは、前述した trigemino-suprarenal reflex を介して伝達された刺激が、何らかの形でコルチコステロイドの分泌に影響を与えたものと考えられる。

最近、ACTH や副腎皮質ホルモンの分泌に対する情動の影響、すなわち大脳辺縁系の扁桃や海馬などの高位中枢神経による分泌調節についての研究^{51, 52)}も進んでおり、緒言でも述べたように、口腔内侵襲と内分泌系との相関を研究するには、非常に種々な要素が複雑に絡んでくるため、その解釈には十分な配慮を払う必要があるが、今回の著者の実験で、口腔内侵襲に対する内分泌系の反応を下垂体副腎系について検索した結果、従来からいわれているように、口腔、咽頭領域は他の部位に比較して非常にデリケートで、被刺激性が高いということを実験的に証明し得たことは、これからのこの方面の研究

方法ならびに、口腔内侵襲と内分泌系との相関を解明するために重要な糸口を得たものと考えている。

VI. 結 論

著者は、口腔内侵襲に対して内分泌系がどのような反応しているかを知るために、家兎を用いてクロトン油を翼突下顎隙に局注して Reilly 現象を生ぜしめ、下垂体副腎系の反応の指標として血中 ACTH と血中コルチコステロイドの消長を動物実験的に検索した。実験は、採血箱に2分間固定する処置のみを行ったもの(A群)、下顎孔伝達麻酔に準じて生理的食塩水を翼突下顎隙に0.25 ml 局注したもの(B群)、B群と同様にクロトン油を0.25 ml 局注したもの(C群)、背部皮下にクロトン油を0.25 ml 局注したもの(D群)の4群に分けて行った。

1) クロトン油を翼突下顎隙に局注したC群では全例に Reilly 現象なるショック様症状が発現し、その症状のピークは局注後20～60分にみられ、以後回復に向かうもの、そのまま回復せず数時間後死亡してしまうものも認められた。

2) 各群に加えられた処置が、心・肺・肝・腎・副腎の各臓器に及ぼす影響を病理組織学的に検索すると、A群、B群、D群では特に変化は認められなかったのが、C群では軽重の差はあるが全例に、これまでに報告されているのと同じ Reilly 現象に特有の循環障害病変が認められた。

3) 血中 ACTH 濃度の経時的変化は、各群とも処置直後に、体性一下垂体反射によると思われる ACTH 濃度の上昇が認められるが、C群ではその上昇率が最も著しく、クロトン油の翼突下顎隙に密に分布する自律神経への過剰刺激や、それによって惹起される急激な循環動態の変化が原因となっていると推定される。

4) 血中コルチコステロイドの濃度は、処置直後に上昇する ACTH の変動と併行しており、体液性ホメオスターシスの存在が肯定できる。しかし、A群、B群、D群では処置後1～2時間で分泌が低下するが、C群では8時間までも分泌増加の傾向を示しており、口腔内に局注されたクロトン油の持続的刺激が、神経経路を介してコルチコステロイドの合成分泌に影響を与えている可能性が示唆された。

5) 以上のことから、従来からいわれているように、口腔、咽頭領域は他の部位に比較すると、非常にデリケートで被刺激性の高い領域であるといえる。

稿を終えるに臨み、終始ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜った河合幹教授ならびに本学生化学教室早川太郎教授に、そして終始、ご教示ならびにご鞭撻を頂いた山田祐敬講師ならびに第2口腔外科学教室員各位に感謝いたし

ます。

なお本研究の一部は、昭和55年第25回日本口腔外科学会総会において発表した。

引用文献

- 1) Cannon, W.B.: Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage. ed 2, Appkton, New York, 1939.
- 2) Hans Selye: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J Clin Endocrinol 6: 117 1946.
- 3) 山口与市: Reilly 氏の現象—植物神経系の過剰反応による非特異的症候群の発生について—最新医学 10: 366 1955.
- 4) 山口与市: レーリー氏植物神経過剰興奮と2・3の実験成績. 日本医時新報 1665: 8 1956.
- 5) 稲垣一臣, 他: いわゆる脳貧血様発作をくりかえし発現した症例について. 歯科学報 72: 82 1972.
- 6) 遠藤至六郎: 口腔外科診療の実際. 復刻版, 医学書房, 東京, 1970, 191頁.
- 7) 鈴木信吉: 抜歯後の黄疸を併発して死の転帰をとった一臨床知見例に就いて. 北海道歯科医師会誌 7: 29 1952.
- 8) 近藤達雄, 他: 抜歯の約25時間後に急死した1症例. 口外誌 2: 38 1956.
- 9) 内田安信: 歯科愁訴および口腔外科手術と自律神経機能. 口科誌 17: 398 1968.
- 10) 大目 享: Dental Shock の発生機序ならびに予防方法に関する臨床的研究. 日口外誌 18: 40 1972.
- 11) 吉沢信夫: 局所麻酔下口腔内観血処置時に発現する不快症状の病態生理学的研究. 歯科学報 73: 869 1973.
- 12) 吉沢信夫, 他: 局所麻酔下口腔内観血処置の自律神経系に及ぼす影響—分時心拍数について—自律神経 15: 275 1978.
- 13) 影山六郎: 侵襲の見地より見たる抜歯の影響について. 口病誌 25: 107 1958.
- 14) 依田雄弘: 口腔侵襲の末梢脈波に及ぼす影響 第2報 外来患者の抜歯時, 入院患者の口腔外科侵襲時の末梢循環(頭部脈波と指尖部脈波)の変動. 口外誌 11: 173 1965.
- 15) 國分正廣, 他: 口腔外科手術患者の血漿コルチゾル値の変動について—radioimmunoassay を用いた方法—. 日歯麻誌 7: 112 1979.
- 16) 飯田 稔: モルモットの口蓋刺激によるショック様症状ならびにショック死の発現について. 耳喉 30: 158 1958.
- 17) 深沢久夫: モルモットの口蓋注射により惹き起されるショック症状の阻止についての研究. 耳喉 30: 169 1958.
- 18) 井上寿樹: モルモット口唇過剰刺激による頸部並びに腹腔交感神経節の変化について. 日耳鼻 63: 995 1960.
- 19) 徳丸 徹: エピネフリン口蓋注射によるモルモットのショック死とその阻止について. 日耳鼻 69: 210 1966.
- 20) 鈴木理文: 脳神経刺激特に三叉神経刺激のvago-vagal reflex に対する影響. 日耳鼻 69: 536 1966.
- 21) 木村友七: 口腔侵襲とそれに伴う諸変化が生体に及ぼす影響 第1編 ラットの口腔内外科的侵襲の影響について, 肉眼的観察ならびに病理組織学的研究. 口科誌 11: 72 1962.
- 22) 鈴木正臣: 口腔外科手術時における自律神経機能と線維素溶解現象についての研究. 日口外誌 17: 472 1971.
- 23) 関根清恵: 顎間壁部の易ショック性と神経支配に関する研究. 日口外誌 20: 324 1974.
- 24) 佐々木 一: Dental-Shock 発生機序に関する実験的研究. 日口外誌 21: 2 1975.
- 25) 江口敏雄: ブドウ球菌実験炎症における corticosteroids の動向, 血漿中 11-Hydroxy-corticosteroids (11-OHCS) について. 口科誌 22: 76 1973.
- 26) 江口敏雄: ブドウ球菌実験炎症における corticosteroids の動向 第2報 副腎中11-OHCSについて. 口科誌 23: 34 1974.
- 27) 染谷たき: 歯牙抜去手術の侵襲による生体反応に就いて(好酸球数の変動). 大日歯会誌 2: 69 1960.
- 28) 倉繁準之助: 好酸球数の変動から見た口腔内手術(抜歯)の侵襲度. 歯科学報 60: 809 1960.
- 29) Shannon, Ira L., et al.: Stress in dental patients II The serum free 17-Hydroxycorticosteroid response in routinely appointed patients undergoing simple exodontia. Oral Surg 15: 1142 1962.
- 30) 角田 隆, 他: マウス上顎切歯抜歯後の血中 5-hydroxytryptamine, 尿中 5-hydroxyindolacetic acid および尿中 catecholamines の動態(抄). 歯基礎誌 21(補冊): 331 1979.
- 31) 稲田満夫, 他: ACTH Radioimmunoassay-Kit (CEA-IRE-SORIN) の基礎的検討とその臨床応用について. ホルモンと臨床 26: 807 1978.
- 32) 橋内芳一, 他: 抽出操作を要しない ACTH RIA Kit の改良. 核医学 15: 1025 1978.
- 33) Pieter De Moor, et al.: Fluorimetric determination of free plasma 11-Hydroxycorticosteroids in man. Acta Endocrinol 33: 297 1960.
- 34) 宇田川美佐子, 他: 11-OHCS の蛍光測定はどこまで簡易化できるか. 臨床病理 XXIV (総会号): 152 1976.
- 35) 細木秀美, 他: 各種血漿 corticosteroid 測定法による測定値の比較検討. ホルモンと臨床 23: 1145 1975.
- 36) 三宅 儀, 山本 清綱: 内分泌学Ⅱ. 第1版, 朝倉書店, 東京, 1964, 960頁.

- 37) Allen, J.P., et al.: Stress-Induced Secretion of ACTH. In: Brain-Pituitary-Adrenal Interrelationships, edited by A. Brodich and E.S. Redgate. Basel: Karger, 1973, p 99.
- 38) Donald S. Gann: Vagus mediated control of adrenal corticosteroid secretion in the dog. *Am J Physiol* 221: 1004 1978.
- 39) Georje, L. Cryer and Donald, S. Gann: Right atrial receptors mediated the adrenocortical response to small hemorrhage. *Am J Physiol* 227: 325 1974.
- 40) Baertschi, Alex J., et al.: Role of atrial receptors in the control of ACTH. *Am J Physiol* 231: 692 1976.
- 41) Donald S. Gann., et al.: Neural pathways controlling release of corticotropin (ACTH). In: Interaction within the Brain-Pituitary-Adrenocortical System, edited by Mortyn T. Jones, et al. Academic Press, London, 1979, p 75.
- 42) Redgate, E.S., et al.: Effects of the Nervous System on Pituitary Adrenal Activity. In: Brain-Pituitary-Adrenal Interrelationships, edited by A. Brodich and E.S. Redgate. Basel: Karger, 1973, p 152.
- 43) 市岡正道, 中浜 博, 山村秀夫編: 痛み—基礎と臨床— 朝倉書店, 東京, 1980, 109頁.
- 44) Swingyard, C.A.: The innervation of the suprarenal glands. *Anat Rec* 68: 417 1937.
- 45) Sato, A.: Innervation of Corpus Suprarenal in Human Adult. *Tohoku J Exp Med* 55: 259 1952.
- 46) 勝木司馬之助編: 内分泌の中樞調節. 第1版, 医学書院, 東京, 1965, 88頁.
- 47) 山口与市, 他: 侵襲時生体反応に於ける内分泌と植物神経の態度. *ホルモンと臨床* 11: 911 1963.
- 48) 井林 博: 副腎皮質ホルモン分泌, 特に内臓神経 (N. Splanchnicus) の意義について. *ホルモンと臨床* 11: 953 1963.
- 49) 菅谷英一: 口腔内侵襲と自律神経反射. *日歯床誌* 4: 1 1976.
- 50) 持田 昭: 歯科領域 Reilly 現象と自律神経—内分泌相関. *歯基礎誌* 20: 690 1978.
- 51) 小池上春芳: 大脳辺縁系と自律神経系—とくに視床下部への投射について—. *臨床生理* 3:349 1973.
- 52) Bela Bohus: The Hippocampus and the Pituitary- Adrenal System Hormons. In: The Hippocampus vol. 1, edited by Robert L. Isaacson and Karl H. Pribram. Plenum Press, New York, 1975, p 323.