光過敏症ラットの心電図所見と血清電解質の変化

磯部 明彦*, 加藤 純二**, 木村 修一*

* 東北大学農学部栄養化学教室 ** 東北大学抗酸菌病研究所肺病教室

Changes of Electrocardiogram Observations and Serum Electrolytes on the Hypersensitive Rats

Akihiko ISOBE,* Juneji KHATO** and Shuichi KIMURA*

* Laboratory of Nutrition, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai

** Department of Oncology, Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer, Tohoku University, Sendai

In the previous paper it was suggested that the hypersensitiveness of the photodynamic sensitization was mainly responsible for myocardial damage.

In order to confirm this speculation, the electrocardiographic observation was carried out.

The electrocardiogram showed closely resemble to a pattern of the hyperkalemia.

Then, the levels of serum electrolytes were determined on the female rats, and the high level of potassium in serum was observed.

These facts suggested that the hemolysis was induced by hypersensitiveness of the photodynamic sensitization with pheophorbide.

(Received June 14, 1976)

著者ら¹⁾は、先に光過敏症の成因解明のため、病態生理学的、特に、脳血管透過性の亢進の有無について検討したところ、有意の変動は認められず、むしろ心筋障害あるいは溶血による血清電解質異常による急速死の可能性が示唆された。そこで今回、光過敏症ラットについて、心電図検査および血清電解質の測定を行ない、光過敏症による死因を考えるうえで重要な異常所見を認めたので、ここに報告する。

実験方法

1. 心電図撮影

光過敏症の原因物質であるヘオホーバイド 25 mg/kg 体重をジメチルスルホキシド (以下 DMSO と略す) 0.5 ml に溶解し、約 200 g のウィスター系雌ラットの腹腔内に注射し、5時間、1万ルックスの光照射を行な

い光過敏症ラットを作製した²⁾。また、正常および光過敏症ラットにペントバルビタール (アボットラボラトリーズ製造) を 35 mg/kg 腹腔内に注射し、ラットを水平背位固定し、上下肢の皮下に電極針を刺入し、標準肢誘導で心電図記録を行なった³⁾⁴⁾。心電計は人で普通用いるもの (福田電子株式会社製) で、感度は 1 mV, 10 mm, 速度は 25 mm/秒、および 50 mm/秒で行なった。同時に、熱電対式温度計 (宝熱電対器械株式会社製) を用い、直腸内温度を測定し、肉眼的に呼吸数を測定した。

2. 血清電解質の測定

正常および光過敏症ラットをエチルエーテルで麻酔し、開腹し腹部大動脈より血液を採取し、37°C, 1時間静置し、凝固した血液を 3,000 rpm, 15分間遠心して血清を得た。採血には、シリコン処理ディスプレイブルシリンジと 19G 注射針 (仁丹体温計株式会社製) を用いた。

血清電解質の測定については、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、リンは炎色比色定量法により、マグネシウムはアルカリ性でキシリジルブルー II と結合させて、515 nm に吸収極大をもつ赤紫色の水溶性キレート⁵⁾を測定して行ない、試薬は和光純薬工業株式会社製キットを使用した。

† 光力学的物質による過敏症成立とそのメカニズム (第4報)

Appearance of Hypersensitiveness by Photodynamic Agent and Its Physiological Mechanism (Part IV)

* 〒980 宮城県仙台市堤通南宮町 1-1

** 〒980 宮城県仙台市広瀬町 4-12

結果と考察

1. 心電図の所見について

心電図測定は、光過敏症ラットの死因について、なんらかの情報、特に、心臓循環器系異常の動態的把握に適していると考えられる⁶⁾。

Fig. 1 は正常ラットの心電図の第1, 2, 3 各誘導を示す。ここで、心房波であるP波が正常に出現し、P波からQ波までの房室間興奮伝導時間、QRSの心室内興奮伝達、STの心室内興奮の持続、Tの心室内興奮の終止、QT (QRSの起始部からTの終末部)の距離等、すべて正常であることが観察された。

心拍数は320~330/分でほぼ正常範囲にあり⁷⁾、体温は37.5°C、呼吸数は85~90回/分であった。

1) 実験1 正常ラットの心電図に対して、光過敏症ラットでは、光照射5時間後の心電図測定開始時には、Fig. 2に示すごとく、体温はすでに約28°Cまで下降していた。しかしながら、心電図波形には特に変化が認められなかった。

Fig. 3は測定開始25分後の心電図であるが、QRSのvoltageが著しく低下し、第2, 3誘導でSのdeflectionが増加し、STの上昇が著明となった。Fig. 4はFig. 3撮影後5分、すなわち、心電図撮影開始後30分の心電図である。P波とQRSとの間に一定の関係がみられず、完全房室ブロックであり、しかも、QRSの幅が広く不規則な心室性調律がみられる。Fig. 5はその数分後の心

電図であるが、ここではP波が消失し、幅の広いQRS波が不規則に出現し、高カリウム血症の心電図所見によく一致している。なお、これはラットの死亡直前の心電図である。

2) 実験2 つぎに、このような心電図変化に光照射が確かに関与しているかどうか検討を試みた。ヘオホー

Fig. 2. Changes of body temperature on the hypersensitive rats.

Symbols indicate the geometrical mean and S.D. of three rats.

Fig. 1. Electrocardiograms of normal rat.

I: the first lead, II: the second lead, III: the third lead, voltage: 1 mV, velocity: 25 mm/sec.

Fig. 3. Electrocardiograms of rat under the S deflection (5 hr and 25 min later).

I: the first lead, II: the second lead, III: the third lead, voltage: 1 mV, velocity: 25 mm/sec.

バイドを投与したラットに約4時間光照射を行ない、心電図、体温、呼吸数の測定を開始した。Fig. 6, 7 は心電図、呼吸数の測定結果を示す。心電図所見、呼吸数、

Fig. 4. Electrocardiograms of rat under the atrioventricular block (5 hr and 30 min later).

I : the first lead, II : the second lead, III : the third lead, voltage : 1 mV, velocity : 25 mm/sec.

Fig. 5. Electrocardiograms of rat under similar Hyperkalemia (before death).

I : the first lead, II : the second lead, III : the third lead, voltage : 1 mV, velocity : 25 mm/sec.

体温ともに、光過敏症は軽度でやや回復傾向が認められたが、Fig. 7 の矢印の時期で再び約30分間の光照射を行なったところ、Fig. 8に示すごとく特徴的な心電図変化が出現し、呼吸数も減少、ラットは約30分後に死亡した。明らかに、光照射中断前と光照射後の心電図には、時間的な因子以外に光照射という因子が重要な役割りを演じていることが確認された。

2. 血清電解質の検討

上記、心電図撮影の結果、光過敏症ラットにおける著

Fig. 6. Electrocardiogram of rat under the experiment 2).

a : before photoirradiation, II : the second lead, voltage : 1 mV, velocity : 25 mm/sec.

Fig. 7. Changes of respiratory rate (experiment 2).

Symbols indicate the geometrical mean and S.D. of three rats.

Fig. 8. Electrocardiogram of rat under the experiment 2).

b : after photoirradiation, II : the second lead, voltage : 1 mV, velocity : 25 mm/sec.

Table 1. Quantitative analysis of serum electrolytes.

	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
Control	136±8.3†	5.3±0.22	102±15	9.9±0.97	7.9±0.9	3.7±0.3
Sample	133±6.8	6.9±0.24	100±13	9.7±0.93	11.6±0.5	3.4±0.4

Na, K, Cl: mEq/l, Ca, P, Mg: mg/dl, †: mean±S.D. (5 rats).

明な心筋障害が確認されたが、その原因の1つとして血清電解質の異常が推定された。そこで、光過敏症ラットにおける血清電解質の測定を行なった。

Table 1 にその結果を示す。ナトリウム、塩素、カルシウムおよびマグネシウム値については、正常ラットのそれに比較し、有意の差は認められなかった。しかしながら、光過敏症のラットにカリウム、リンの上昇がみられた。カリウム、リンの上昇には溶血の影響が考えられるが、採血は腹大動脈から太い 19G 注射針で注意深く行ない、採血時の溶血は考えられない。このカリウムの上昇は心電図所見とよく合致し、光照射後一定時間後にカリウムの上昇が進行し、心電図にみられるような影響を心筋に及ぼした可能性がある。また、DMSO 単独では腹水貯留は認められないが、ヘオホーバイド (DMSO に溶解) では著明な腹水貯留がみられた。光過敏症により死亡したラットには、体重の約 2.5% に相当する腹水が貯留した。この腹水貯留は循環血液量の約 30% に当り、短時間にこれだけの腹水貯留をきたしたことは、ヘオホーバイド投与後の光照射が、ラットの体液中の電解質の濃度異常をもたらすような変化を生じさせたことを強く示唆している。

要 約

ヘオホーバイドという光過敏症原因物質による光過敏症のメカニズム探究の一端として、今回は、短時間で死亡するという事実をもとにして心電図撮影を試みた。

その結果、重篤な不整脈による死亡であることが確認され、さらに、不整脈を惹き起こす原因については、血清電解質のうちのカリウムの上昇がもっとも大きいと考えられる。すなわち、カリウムアンバランスが1つの要因になっていることは確実であろうと思われる。

また、同時に観察された体温下降、腹水貯留等も光過敏症ラットにおける異常所見として重要と考えられる。

文 献

- 1) 磯部明彦, 木村修一: 栄養と食糧, 29, 221 (1976)
- 2) 磯部明彦, 木村修一: 栄養と食糧, 29, 225 (1976)
- 3) Nakamura, K. and Suzuki, K.: GANN, 60, 483 (1969)
- 4) 奥木 実: 実験動物“取り扱いと実験手技”, 162 (1962), 南山堂
- 5) 緒方英世, 広井 功: 分析化学, 8, 21 (1959)
- 6) 金井 泉: 臨床検査法提要, IX-21 (1962), 金原出版
- 7) 奥木 実: 実験動物“取り扱いと実験手技”, 174 (1962), 南山堂

(昭和51年6月14日受理)