

アナフィラキシーショック時に於ける血中自律神経 液性作用物質の消長に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (主任 青柳安誠教授)

山 村 政 一

[原稿受付 昭和29年6月3日]

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE BALANCE OF HUMORAL ACTIVE SUBSTANCES IN THE BLOOD IN ANAPHYLACTIC SHOCK.

by

MASAICHI YAMAMURA

From the 2nd Surgical Division Kyoto University Medical School.

(Director : Rrof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

By Müsser-Grimm's Method, I investigated the balance of the humoral active substances to the autonomic nervous system in the blood of rabbits in anaphylactic shock and reached the following conclusions :

(1) The blood of normal rabbits caused almost no change in the tonus or movement of the isolated duodenum of a rabbit.

(2) After sensitization with oxserum or albumen the blood of rabbits gradually became cholinergic.

(3) During anaphylactic shock caused by resensitization with these antigens, the blood of rabbits showed a marked adrenergic reaction.

(4) The adrenergic blood in anaphylactic shock definitely contained an increased quantity of adrenalin-like substance.

(5) The change of the blood to adrenergic during anaphylactic shock did not occur in the rabbits whose adrenal glands had previously been excised.

(6) whenever acetylcholin or histamin was injected the balance of the humoral active substances in the blood became adrenergicinst as in anapylactic shock.

(7) A small amount of acetylcholine (1-2) injected into the viscera caused no change in the balance of the humoral substances in the blood of rabbits, whereas a large amount (1000-2000) of acetylcholine injected into the blood vessel caused an immediate change of the blood to adrenergic.

(8) Curare was injected into rabbits sufficiently sensitized with anti-gen, then the rabbits were resensitised.

They went into shock without convulsions, and the blood was not adrenergic.

Therefore, excitation of the adrenal medulla and convulsions play the major role in the occurrence of adrenergic blood in shock.

(9) The excitation of the adrenal medulla in anaphylactic shock is not due to the direct action of the antigens on the adrenal gland through the blood circulation, but chiefly to the nervous stimulation from the muscle spasm through adrenal

nerves.

(10) The quantity of cholinesterase in rabbit's serum tended to decrease slightly with sensitisation and greatly with resensitisation. From this fact alone we cannot explain the mechanism where by adrenergic blood appeared following resensitization.

(11) The convulsion due to the stimulation of the nervous center by cardiazol injection also caused the adrenergic blood, but the degree was very slighter than the anaphylactic case.

This suggests that there are some other elements beside the muscle spasm which cause the adrenergic blood.

Probably the fall of blood pressure in the anaphylactic shock stimulates the presso-receptors in the carotid sinus or aorta and also results in the reflex adrenalin secretion.

内 容 目 次

緒 言

- 第1章 アナフィラキシーショック時に於ける家兎の血中液性作用物質
- 第2章 家兎のアナフィラキシーショック時に於ける血中アドレナリン様物質の量的変動
- 第3章 両側副腎剔除後に再感作を行つた際の家兎血中液性作用物質の消長
- 第3章 補 遺
- 第4章 アセチルコリンショック時の血中液性作用物質の消長
- 第5章 ヒスタミンショック時に於ける血中液性作用物質の消長
- 第6章 感作家兎及びアナフィラキシーショック時に於ける血中コリンエステラーゼの消長
- 第7章 試験管内に於て抗原抗体反応を惹起せしめてその沈殿子を正常家兎の耳静脈内に注射した際の血中液性作用物質の消長

- 第8章 血中に於けるアセチルコリンの増量程度と血中液性作用物質の消長
- 第9章 副腎神経を刺戟したときの血中液性作用物質の消長
- 第10章 副腎支配交感神経の不完全切断時及び完全切断(剔除感作副腎灌流)時に於けるアナフィラキシーショックとその時の血中液性作用物質の消長
- 第11章 感作せる家兎に「クラール」を注射して筋肉を麻痺せしめ、然る後に再感作を行つた場合の血中液性作用物質平衡に就て
- 第12章 健康家兎にベンタメチレンテトラゾール(カルデアゾール)を注射し全身痙攣を起した際の血中液性作用物質平衡に就て
- 第13章 総括並に考案
- 結 論

緒 言

人体の血液中には自律神経系に対する血中液性作用物質としてアドレナリン様物質とアセチルコリン様物質とが含まれて居り、この両者は互に平衡を保ち必要に応じて或る時はアドレナリン様物質が増加し、(adrenergic) 又或る時はアセチルコリン様物質が増加する (Cholinergic) ものと考えられる (勝田泰成 日本外科宝函22巻2号)。勝田は Müsser 及び Grimm の方法に依つて実験を行い、その結果通常は薬力学的にワゴトニーと判定された患者の血液が必ずしもコリ

ナージックであるとは限らず、反対にアドレナージックである場合もあり、又逆にジンパチコトニーと判定された患者に於て血液がコリナージックの反応を示す場合も屢々あることを立証して此の一見矛盾するが如く思われる事実を次の如く説明した。即ちワゴトニーに於ては、通常迷走神経刺戟物質の産生を自ら抑制しているもので、自律神経系の過緊張状態に陥る危険を避けて居ると解釈し、此のために自律神経緊張度と血中液性作用物質とは必ずしも同一方向を示すものではないと述べているが、私も勝田の実験を追試して彼と同様の成績を得た。

特に開腹術後は一定期間血中液性作用物質はアドレナージックに傾き、外観上ショック症状を呈する場合でも、此の事実は著明に現われることを知った。

一体、生体が急激にショック状態に陥つた際その血圧を常態に維持し生命を保持せんとして神経性並びに体液性因子が如何様に作用するかの問題に関しては、今日尚多くの未知な点が残されている。そこで私はショックの定型的なものとしてアナフィラキシーショックを撰び、此の場合に於ける血中液性作用物質の変化を探究して、これと自律神経系の緊張度との関係を追求すべく本研究を開始したのである。

第1章 アナフィラキシーショック時に於ける家兎の血中液性作用物質

実験目的

緒言にも述べたように本研究に於ては、ショック時に於ける自律神経系の緊張状態と血中液性作用物質との平衡関係を追求せんとするものであるが、その最初に於て本章には健康家兎に於ける血中液性作用物質の平衡状態、牛血清及卵白感作時に於けるその変化並びに再感作時に於けるその変化等基礎的事実からしらべたのである。

実験方法

i 感作方法

体重2kg前後の健康家兎に抗元として牛血清又は2%卵白液の初回感作量として2~3ccを耳静脈から注入、以後は徐々に増量して最高5ccに達せしめた。注射の間隔は隔日として感作回数は5~6回、再感作は最終感作2~3週間後に再び耳静脈から3~4ccの抗元を注射した。

ii 血中液性作用物質の測定法

大体 Müsser 及び A. E. Grimm の方法に従い家兎の耳静脈から空気を注入して屠殺し、十二指腸を剔出し、これを1.5cmの長さに切断し、水温36~38°Cのタイロッド氏液50ccの中に懸垂して、これに絶えず一定の空気を送つた、斯くすれば懸垂腸管は規則的に収縮運動を続けるから、これのキモグラムをとり腸管の運動が一定の振幅を以て描記されているときに被検家兎の耳静脈から採取した血液、1ccをタイロッド氏液中に滴下するのであるが、再感作ショック時には血管の甚しい収縮のため耳静脈からの採血は不可能となるので、特に頸静脈から採血した。

又アセチルコリンはコリンエステラーゼに

よつて直ちに分解されるため、毎常採血後直ちに(1分以内)実験に供した。

この際添加血によつて懸垂腸管の運動振幅が増加した時は被検家兎血中にアセチルコリン様物質が増加して副交感神経系が血液により刺激されている状態と考え、この血液を Grimm の記載に従つて Cholinergic (以下 CHO と略記) となし、逆に懸垂腸管の運動が抑制された時は被検家兎血中にアドレナリン様物質が増加しており、これにより交感神経系が刺激されている状態と考えてこれを adrenergic (以下 ADR と略記) とした。又家兎の血液を加えても懸垂腸管の運動に変化を及ぼさない場合には、両液性作用物質は血中に於て平衡状態を保ち、相互に自律神経系への刺激作用を打ち消し合つていてと考えて、斯かかる血液を Negative (以下 NEG と略記) なる語を以て表わすことにした。此の際、アセチルコリン様物質とヒスタミン様物質との相異はアトロピン試験により鑑別し、又毎実験タイロッド氏液を取り換え、前実験の影響のない様に心掛けた事は勿論である。

実験成績

実験の結果は一括して第1、2及び第3表に示した如くである。

なお対照として健康家兎に再感作時に使用した際と同一量の抗元を注射し、直ちに頸静脈から採血した際は ADR 血を示さなかつた。

第1表 アナフィラキシーショックによりて死亡せる家兎の血液反応。

家兎番号	体重kg	感作前	感作後	再感作前	再感作時	備考
1	2.5	NEG	CHO	CHO	ADR	約1時間後死亡
6	2.1	CHO	CHO	CHO	NEG	2~3分後死亡
7	1.8	NEG	CHO	CHO	NEG	2~3分後死亡
9	1.8	NEG	CHO	CHO	NEG	2~3分後死亡

第2表 アナフィラキシーショックに依り死亡しなかつた家兎の血液反応。

家兎番号	体重kg	感作前	感作後	再感作前	再感作時	NEG血になるまでの日数	備考
2	2.1	NEG	CHO	CHO	ADR	2	3日後 CHO
3	2.4	NEG	CHO	CHO	ADR	2	4日後 CHO
4	2.1	CHO	CHO	CHO	ADR	4	5日後 CHO
5	2.4	NEG	CHO	CHO	ADR	2	3日後 CHO
8	2.0	NEG	CHO	CHO	ADR	1	3日後 CHO

第3表 対照として無感作家兎に再感作時使用せると同量(3~4cc)の抗元を静脈内に注入したる後その血液を別出腸管に作用させた場合の反応。

家兎番号	体重kg	注 射 前	注 射 後
10	1.9	CHO	CHO
11	2.0	CHO	CHO
12	2.0	CHO	CHO

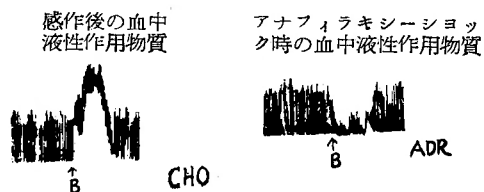
第1章の所見小括

健康家兎は大体に於てNEG血であり、これを馬血清を以て感作すれば次第に CHO 血となる傾向があり、再感作ショック時に於ては内臓諸器官の態度からすれば明かにワゴトニーの状態であるにも拘らず、その際は著明に ADR 血に傾く事実を知つた。

即ち健康家兎に於ては一般にその血中液性作用物質は NEG 血で即ち自律神経の何れか一方に対する刺激作用を示すことはなく、ごく稀に僅か乍ら CHO 血のものがある。ところが感作家兎では常に CHO 血に変化する傾向を示した。

而して再感作によりショック状態となつた際に、ショック最中に於ける血液を検査すると、ショックにより死亡しなかつたものは何れも著明な ADR 血反応を示したのである。而も此の際家兎の一般状態は気管支痙攣によつて呼吸は停止し、腹壁を通して著明な腸管の蠕動亢進が透視され、又尿尿の失禁が起る等、いづれの点からしても副交感神経系の爆発的興奮状態にあると考えられるのであるが、併し事実にて此の際は反対に著明な ADR 血反応を示し、只痙攣後直ちに死亡したものの中3例(家兎番号 6, 7, 9)に於てのみ NEG 血を示した。而して ADR 血を示してなお死を免れた家兎は2~4日後には第2表の如く NEG 血となりその後 CHO 血に還元したのである。

附 図 1



第2章 家兎のアナフィラキシーショック時に於ける血中アドレナリン様物質の量的変動

実験目的

第1章に於ては我々は牛血清の再感作によつてアナフィラキシーショックの状態に陥つた際、家兎は著明に ADR 血に変化する事実を知つたのであるが、然らば此のショック時に於ける ADR 血は如何なる機序によつて起るか、即ち血中液性物質相互間に於て相対的な平衡状態の変化が起つたためであるか、又は血中のアドレナリン様物質が実際に増加したものであるか、此の点が問題となるのであるが、佐藤、大栗、和田等はショック発現によつて副腎静脈中のアドレナリンが著明に増加すると報告しておりまた小川、広岡等は副腎内のアドレナリンはその際減少すると報告し、Smith 及び Ravitz は副腎内アドレナリンの増減は招来されないと報じている。そこで私は Block の方法に従つてアナフィラキシーショック時の血中アドレナリン様物質を生物学的に測定して、まずこの問題を吟味した。

実験方法

10匹の蛙を用意して、夫々の蛙の両眼紅彩筋を損傷せぬ様に注意しながら眼球を摘出、その1つ宛を0.6%の食塩水 1.0cc を容れた小容器に浸漬し同一蛙の1眼は血中アドレナリン様物質の検定に他眼はその対照用として使用した。食塩水中には実験前約1時間浸漬放置して、検定用及び対照用の瞳孔の大きさが等大となつた眼球を10対撰んで不等のものは除外した。

次に被検家兎の耳静脈から採血し0.6%食塩水を以て2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 倍の9種の稀釈液を作り更に非稀釈原血の合計10種をそれぞれ検定用眼球を浸した食塩水中に1.0cc 宛加え、時間を追つて観察し常に対照用瞳孔の大きさと比較して判定を下した。かくして瞳孔散大を来す最大稀釈値を以て各被検動物の血中アドレナリン様物質の増減を比較検討したのである。即ち本法は勿論血中アドレナリン様物質含有量の化学的定量法ではなく生物学的、相対的比較に過ぎないのであるが、我々の実験目的はこれで充分に果し得るのである。瞳孔の大きさはルーペを用いて肉眼的に検し、出来るだけ誤差を少くする様努めた。

蛙の瞳孔は同一稀釈度液中にあつても長時間作用せしめる程瞳孔は散大するので、大体3時間迄の散大度を標準とした。判定記入法は第4表の如くである。

実験結果は第5表の如くである。

即ち感作後の血液では殆んど瞳孔の散大を認め得なかつたものが、再感作時の血液では10~30倍稀釈度迄瞳孔散大を明らかに認め、これによつて再感作後 ADR

第 4 表

稀釈度 時間	原血	2 倍	6 倍	8 倍	10 倍	20 倍	30 倍	40 倍	50 倍
30 分	+	+	+	—	—	—	—	—	—
60 分	+	+	+	+	±	—	—	—	—
2 時間	+	+	+	+	+	+	—	—	—
3 時間	+	+	+	+	+	+	+	—	—

十；瞳孔散大

—；瞳孔の大きさ不変

±の如き場合は30倍まで陽性と判定した。

第 5 表

家 兎 号	体重kg	感 作 後	再 感 作 後
13	2.0	—	30倍十
14	1.9	—	20倍十
15	1.9	—	30倍十
16	2.0	—	30倍十
17	2.0	—	10倍十

血反応を呈する際にはやはり血中にアドレナリン様物質が実際に増加するものであることが判明した。

第 2 章の所見小括

牛血清を以て感作した家兎が再感作時に ADR 血の反応を呈する理由は血中にアドレナリン様物質が実際に増量するからである。

第 3 章 両側副腎剔出後に再感作を行つた時の家兎血中液性作用物質の消長

実験目的

牛血清再感作による家兎アナフィラキシーショック時には血中アドレナリン物質は著しく増量するが、然らばこの増量は果して副腎から分泌されるアドレナリン様物質そのものであらうか、此の疑問を解くために、次で副腎剔出家兎に就て再感作試験を行い、その血中液性作用物質の態度を検討した。

実験方法

感作 2 週間後の家兎を腹位に固定し、背側から皮膚切開を加え腹膜外より腎臓に達すると、腎臓の稍々上方に副腎が現われ容易に之を剔出し得る。但しこの際下空静脈を損傷すると出血死を招くから注意を要する。

又両側副腎を同時に剔出するときはショック死を来す場合が多いので一側剔出後、他側はショック状態の輕快した 4～5 日後に剔出する。また一側のみ剔出する

場合は脱落症状として一過性の食慾不振が現われるのみで間もなく恢復するが、両側を剔出すると強度の食慾不振、体温下降、呼吸促進を来して遂に衰弱のため死亡するか、或は一時次第に諸症状が恢復しても大体 6～7 日後には死亡し、特に感作させた家兎は健常家兎に較べて副腎剔出後の生存期間が非常に短縮されているので、私は止むをえず諸症状の回復するのを待つて両側腎剔出後 1～3 日目に再感作を行つたのである。

実験成績

実験成績は第 6 表の如くである。

第 6 表 両側副腎を剔出せる家兎に再感作実験を行つた場合の血液反応。

家 兎 番 号	体 重 kg	感 作 後	両 副 腎 剔 出 後	再 感 作 後
18	2.2	CHO	NEG (2 日目)	CHO→ADR (死亡)
19	2.0	CHO	NEG (3 日目)	CHO (死亡)
20	1.9	CHO	ADR (1 日目)	CHO (死亡)
21	2.0	CHO	ADR (1 日目)	CHO (死亡)
22	2.0	CHO	NEG (2 日目)	CHO (死亡)

感作後は前述の如く大体 CHO 血に傾くがこれに両側副腎剔出を行つと一時 ADR 血となり、その後 2～3 日で NEG 血となる。これは剔出前の副腎が外科的浸襲を受けることにより刺戟されてアドレナリン様物質が血中に一時増量した為にか又は他の不明の原因により CHO 血状態が消失して NEG 血の形となるものであらう。

而して両側副腎剔出後にアナフィラキシーショックを起した家兎は例外なく死亡し、その際はすべて CHO 血でその内 1 例のみは CHO 血弱 ADR 血となつたが、既にアドレナリン様物質の主産地と考えられる副腎の存在しない時にはアナフィラキシーショック時にみられる副交感神経系の緊張亢進に対して血液の反応も亦平行的であつて即ち CHO 血が立証される。而して此の際全例とも再感作後間もなく死亡したものである。

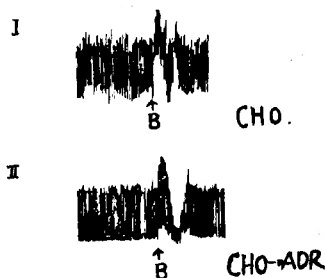
第 3 章の所見小括

アナフィラキシーショック時には臨床症状として副交感神経系の爆発的緊張亢進が現われるが、血液はこれに反して自律神経系の平衡を維持せんとする如く著明な ADR 血となる。而もそのためには副腎が主要な役割を演ずるものであつて、個体はこの際のアドレナリン様物質に依つてアナフィラキシーショック死から

免れるものと考えられる。

本実験家兎は再感作後何れも間もなく死亡しているが、第1章副腎保有家兎の実験に於てもアナフィラキシーショック時 NEG 血であつた家兎は痙攣後 2~3 分で死亡しているが、此の事実もこれ等家兎の副腎が既に何等かの理由で機能不全に陥つており、ショック時にアドレナリン様物質を分泌して副交感神経系の過緊張状態を軟げ、血圧の致命的の下降を防止し得なかつたためと考えられる。

附図2 副腎剔出後アナフィラキシーショックの血中液性作用物質



第3章の補遺

試みに健常家兎の両側副腎を剔出して後極く微量の抗尤を注射して感作実験を行つたところその成績は第7表の如くになった。

第7表

家兎番号	体重 kg	死亡するまでの注射回数
23	1.9	3
24	2.0	3
25	1.9	1
26	2.0	1
27	2.1	2

全試験は1~3回の感作で死亡した。此の事実は副腎の機能脱落は再感作時のショックは勿論、感作という異種蛋白の輸入にさえも堪え得ない程その個体の抵抗力が減弱するものであることが物語っている。

第4章 アセチルコリン ショック時の血中液性作用物質の消長

実験目的

然らば何故に以上の我々の実験結果が示すように感作すると CHO 血となり、また再感作後は如何なる過程を経て血中のアドレナリン様物質の分泌が促進されるのであろうか。この問題の解決の一助として以下次

の実験を試みた。

一俵アナフィラキシーショック時に於けるショック発現に就ては現在なお種々の議論があり、例えば化学説でもヒスタミン学説 (Code, 四島, 岡田, 中根) にあつては該ショック時にヒスタミンの血中増加を認め、これを本現象の本態と考えているが、一方アセチルコリン学説 (中村, 大賀) を主張する一派は、アセチルコリン注射時の状態の方がヒスタミン注射時の夫よりもアナフィラキシーショックに近似すると述べている。

そこで先ずアセチルコリンを注射した場合の血中液性作用物質がどのような状態を示すかを検査した。

実験方法その1

健常成熟家兎の耳静脈からアセチルコリンの1~2γを注射してショックを起させ、頸静脈から1.0 ccの血液を採取して血中液性作用物の平衡状態をMüsser及びGrimmの方法に依り観察した。

実験成績

実験成績は第8表に示した如くである。

第8表 アセチルコリン1~2γを静注せる家兎の血液反応。

家兎番号	体重 kg	注射前	アセチルコリンショック時
28	1.9	CHO	ADR
29	2.1	CHO	ADR
30	2.0	CHO	ADR

即ちアセチルコリンショック時にもアナフィラキシーショック時と同様に ADR 血となつた。

実験方法その2

次に両側副腎剔出家兎にアセチルコリンショックを起させた。

実験成績

実験成績は第9表に示した如くである。

第9表 両側副腎剔出家兎にアセチルコリン(1~2γ)静注せる際の血液反応。

家兎番号	体重 kg	副腎剔出後	ショック時
31	2.0	NEG (2日目)	CHO
32	2.2	ADR (1日目)	CHO
33	2.0	NEG (2日目)	CHO

即ち両側副腎剔出後の再感作時と同様に此の場合は CHO 血となり決して ADR 血とはならなかつた。

第5章 ヒスタミン ショック時に於ける血中液性作用物質の消長

実験目的

次にアナフィラキシーショックに対するヒスタミン学説に基きこれを注射した場合の血中液性作用物質の平衡状態を検討した。

実験方法

第4章と同様な実験方法を採用し唯アセチルコリン静注の代りにヒスタミン 1~2 γ を家兎の耳静脈から注射して、ショックを誘発せしめ、頸静脈から 1.0 cc の血液を採取して Müsser 及び Grimm の方法に依り検査した。

実験成績

実験成績は第10表の如くで、この場合もやはりことごとく ADR 血に傾くのである。而して両側副腎剔出家兎に於ては ADR 血の反応を示さないのである。

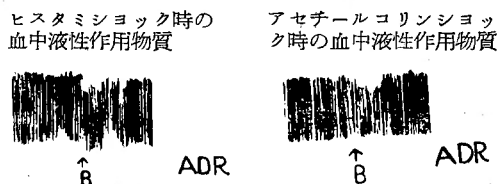
第4章及び第5章の所見小括

以上の如くアセチルコリンを注射しても、或は又ヒスタミンを注射しても血中液性作用物質の平衡は何れもアナフィラキシーショック時の時の夫と同様に ADR 血となるものである。

第10表 ヒスタミン (1~2 γ) を静注してショックを発現せしめた場合の血液反応。

家兎番号	体重 kg	注 射 前	ショック時
34	2.1	CHO	ADR
35	1.9	CHO	ADR
36	1.8	CHO	ADR

附 図 3



第6章 感作家兎及びアナフィラキシーショック時に於ける血中コリンエステラーゼの消長

実験目的

前章迄に我々は感作家兎は次第に CHO 血に傾く事実を知り、之が再感作アナフィラキシーショック時に

於ては突如として著しい ADR 血に変化する事実を知った。感作家兎が何故に CHO 血に傾くかということが此の際新しい問題の一つであるが、又再感作時 ADR 血に傾く理由も尙検討の余地がある。然るに前章に於てヒスタミン、アセチルコリン等を家兎に注射した際これ等薬物の作用から見れば CHO 血に傾くであらうとの予想に反して事實は此の際もショック状態の発現と共に寧ろ著明に ADR 血となつたのである。

その理由を考えてみると、先ず血中に増加したアセチルコリン様物質が副腎神経 (Cholinergic nerve) を刺戟して大量のアドレナリンを血中に放出せしめた結果血液にはアセチルコリン様物質が増量しているにも拘らずアドレナリン様物質の量がこれを上まわつて全体としては相対的に Adrenalinämie の状態となり ADR 血に傾いたと考えるか、或は又アナフィラキシーショックにせよヒスタミンショックにせよアセチルコリンショックにせよ総て痙攣を誘発することが共通であるから、全身の筋痙攣が反射的に副腎に作用して大量のアドレナリン様物質の放出を招来したものと考えるかのいずれかであろう。

そこで之等の予想を逐次実験的に吟味せんとして先ず感作時に於けるコリンエステラーゼ量をしらべ、それによつて此の酵素の変動が感作後の血中液性作用物質の平衡状態に影響するものであるか否かを検査した。

実験方法

墓の剔出心洞房標本を使用して生物学的検出方法に依り、アナフィラキシーショック時の家兎血中コリンエステラーゼ (以下 ChE と記称) の消長を検した。

即ち家兎の血清をリンゲル氏液で 5 倍に稀釈し、それに 10 γ のアセチルコリンリンゲル氏液を同量に加えたものを 0.1 cc 宛 5 分毎に逐次的に墓の洞房標本に作用させて、アセチルコリン分解の経過を時間的に追求して行き、アセチルコリンが分解し尽され、洞房標本の収縮高にもはや変化を及ぼさなくなる迄の時間を以て ChE の活性を測る指標とした。

注意：墓の ChE 量は季節的变化が大であるので〔菊野〕ChE の変化の最も少い時期、特に 11~12 月の間を撰んで本実験を行つた。又標準アセチルコリンとしてはオピソード (第 1 製薬製) を使用した。

実験成績

実験成績は第 11, 12 表に示す如くである。

即ち健常家兎に於ては 5~10 分間 (第 11 表) 感作後

第11表 対照無処置家兎の血液中コーリエステラーゼ量をアセチルコーリン分解時間にて示せるもので時間の大なる程コーリンエステラーゼ量の少いことの意味す。

家兎番号	体重 kg	健 常 家 兎
37	1.9	5 分
38	2.0	10分
39	2.0	5 分

第12表 再感作前後の家兎血中コーリンエステラーゼ量をアセチルコーリン分解時間にて示せるもの。

家 兎 番 号	体重 kg	再 感 作 前	再 感 作 後
40	1.9	15分	20分
41	1.9	10分	20分
42	2.1	15分	25分
43	2.0	10分	20分
44	1.8	15分	25分

の家兎では10～15分の間（第12表）でアセチルコーリンが分解される。家兎の血清の ChE は特異的 ChE であり、アセチルコーリンの加水分解に主要な役割を果たすものであるから、上述の実験成績からすると感作家兎の ChE は減少し、体内で産生されたアセチルコーリン様物質の加水分解度は低下しそれによつて感作後は CHO 血となり得ることが一応考えられる。然るに再感作後は20～25分で初めてアセチルコーリンが加水分解され、即ちその際血中の ChE は感作時の夫より更に一層減少しているのであつて、而も此の際はADR血となるから ChE の消長を以て感作血から再感作血への液性作用物質平衡変化の模様を統一的に説明することは不可能である。

所見小括

家兎血清中の ChE 量は感作により稍々減少の傾向を示し、再感作時には更に一層減少してくる如くであるから ChE の消長から感作時の CHO 血、再感作時の ADR 血の発現機序を説明することは不可能である。

第7章 試験管内に於て抗元抗体反応を惹起せしめてその沈澱子を健康家兎の耳静脈に注射した際の血中液性作用物質の消長

実験目的

アナフィラキシーショックに於て ADR 血をもたら

す直接作用者は抗元抗体反応の抗元であろうか、それとも反応の結果産出されるある種の物質であろうか、この点を吟味するために試験管内に於て抗元抗体反応を惹起せしめて沈澱子を分離し、食塩水と混じた後健康家兎の耳静脈内に注射してその時の血中液性作用物質の消長を検査した。

実験方法

先ず充分感作した家兎の血清 5 cc を採しこれに同一抗元である牛血清 5 cc を加えて抗元抗体反応を惹起せしめこの沈澱子を分離し、沈澱子を 3 cc の生理的食塩の中に入れてよく攪拌しこれを健康家兎の耳静脈から注入した。

実験成績

実験成績は第13表の如く ADR 血に変化する兆候は全く認められなかつた。

即ち此の結果からみて抗元抗体反応が生体内に於て起る時に始めて ChE の減少を來たし、他方に於て ADR 血に傾くものなることが判つた。

第13表 試験管内抗元抗体反応によりて生じたる沈澱子を家兎に静注した際の血液反応。

家兎番号	体重 kg	注射前	注射後	沈澱反応
45	2.0	CHO	CHO	27 まで(十)
46	2.2	CHO	CHO	210 まで(十)
47	2.0	CHO	CHO	28 まで(十)

第8章 血中に於けるアセチルコーリンの増量程度と血中液性作用物質の消長

実験目的

前章迄に我々は感作動物及び再感作動物の ChE は正常以下に減少することを知つたが、この事實は感作動物が CHO 血に傾くことの説明には適するが、再感作動物が、反対に ADR 血に傾く事實とは相反する。然るに我々は他方に於てアセチルコーリンを大量に血中に送り込みショックの状態を誘発した際には却つて ADR 血に傾く事實を捉えている。其処で血中のアセチルコーリン様物質の量と液性作用物質の平衡状態とを追及して此の一見矛盾せる現象を解明せんとした。

実験方法

家兎を2群に分け第1群には腸管漿膜下に極く少量即ち 1～10γ のアセチルコーリンを注射し、第2群

には2000~6000 γ という大量のアセチルコリンを注射して両者の血中液性作用物質平衡をしらべた。

実験成績

実験成績は第14表の如くである。

第14表 家兎の腸管漿膜下に種々なる量のアセチルコリンを注入した際の血液反応。

家兎番号	体重 kg	注射前	注射量	注射後	
48	2.0	CHO	1—10 γ	CHO	第1群
49	2.0	CHO	1—10 γ	CHO	
50	1.8	CHO	2000→6000 γ	ADR	第2群
51	2.1	CHO	2000→6000 γ	ADR	

即ちアセチルコリンの少量注入後は血中液性作用物質はCHO血であるが、大量を注入すると却つてADR血に変化するのである。

所見小括

Feldberg, Minz 及び辻村等は副腎髓質の神経支配を解明し、副腎からアドレナリン様物質の放出を促進する神経はコリン作働性であることを報告している。従つて血中のアセチルコリン様物質増量は当然副腎神経末端に作用してこれを刺激し、アドレナリン様物質を血中に放出せしめる筈であるが、本実験結果から見ると少量のアセチルコリン注入は尙副腎髓質を刺激するに到らず血中のアセチルコリン様物質の作用を凌駕して全体としてADR血に変化せしめることは出来ないが、これに反して血中にアセチルコリン様物質が大量に増加した際のみ初めて副腎髓質は充分の刺激を受けることになり、従つて其処から血中に放出されるアドレナリン様物質の量は莫大なものとなり、却つてADR血に変化せしめるものと考えられる。

併し又一方アセチルコリンの大量注射は屢々全身の筋痙攣を誘発しショック症状を出現するものであるから、此の際の筋痙攣の有無がアドレナリン血の出現を左右する原因であるかも知れぬ。

第9章 副腎神経を刺激したときの血中液性作用物質の消長

実験目的

前章記載の如くアナフィラキシーショック時に於てはADR血に傾くが、これは副腎神経に対するアセチルコリンの刺激に依るものではないかとの推定を

確める一段として本章に於ては健康家兎の副腎神経を電氣的に刺激して其の際ADR血に傾く程度からアドレナリン様物質が放出されるか否かを検した。

実験方法

健康家兎を腹臥位に固定し、背部から腹膜外に副腎を求め、次で副腎に来る交感神経を探し出してこれに静かに細い糸をかけ、軽く牽引して電気刺激(Du Bois Raymond 4 Volt. 極間距離5~15cmの間)を30~60秒間持続的に行つて、2~3分後にその耳静脈から血液1.0 ccを採り、前同様の方法で血中液性作用物質をしらべた。

実験成績

実験成績は第15表の如くであつて電気刺激直後は尙CHO血であつたが2~3分後には凡てADR血に変化した。

第15表

家兎番号	体重 kg	刺激前	刺激後採血までの時間	刺激後
52	2.0	CHO	直 後	CHO
53	1.8	CHO	直 後	CHO
54	1.9	CHO	2—3分後	ADR
55	2.0	CHO	2—3分後	ADR
56	1.9	CHO	2—3分後	ADR

第10章 副腎支配交感神経の不完全切断時及び完全切断時に於けるアナフィラキシーショックとその際の血中液性作用物質

実験目的

前章に於て我々は副腎支配交感神経幹の一本を刺激することに依りADR血に変化することを知つたが、然らばアナフィラキシーショック時に於て副腎神経がどの程度まで重要な役割を占めるものであらうか、此の点を解明するために次の2実験を行つた。

実験その一

実験方法

先ず副腎神経を切断して手術的侵襲の影響が消退した後、即ち手術後2~3日で家兎に再感作を行つたのであるが、腹腔を開いて左右の交感神経を完全に切断せんとすれば、手術的侵襲が余りに大となり試獣は凡てショックにより死亡したので、腹膜外に入る方法を撰んだが、此の方法では到底完全なDenervationは不可能であつた。併し副腎神経の支配力をこれによつて

比較的に確めることは可能である。そこで斯かる状態に於て先ず実験を行う事として腹膜外から内臓交感神経幹(左右1本づつ)を切断した感作家兎を造り、その後2~3日で再感作実験を行った。

実験成績

実験成績は第16表の如くである。

第 16 表

家兎番号	体重 kg	切 断 後	再感作(2~3日後)
57	1.9	CHO	ADR
58	2.2	NEG	ADR
59	2.1	NEG	ADR

即ち副腎支配交感神経幹左右1本づつの切断のみではアナフィラキシーショック時の ADR 血を阻止する事は出来なかつた。

実験その2

実験方法

実験第2として我々は神経の完全な切除後に於て再感作副腎髓質のアドレナリン様物質放出をどれ程 Mobilisieren (刺激) するか、即ち再感作用抗元が経血行性にどれ程副腎を刺激し得るかをしらべた。

実験方法

家兎を十分に牛血清を以て感作した後、その左右副腎を動静脈を附したまゝ丁寧に剝離剔出した。この剔出標本の動脈又は静脈に注射針を挿入し動脈→副腎髓質→静脈又は静脈→副腎髓質→動脈の方向に生理的食塩水及び感作用抗元の1滴を加えた生理的食塩水等を

灌流してその灌流液中に現われて来るアドレナリン様物質の量を募心洞房標本によつ生物学的に測定した。

実験に用いた副腎標本は最後にメチレンブラウ色素液を灌流し、然る後標本を切開して灌流色素が完全に副腎髓質を青染しているか否かを確め、青染の不完全なものは灌流実験が成功しなかつたものとして、そのデータは破棄した。

実験成績

実験成績は第4図の如く対照として副腎を生理的食塩水を以て灌流した場合その灌流液は多少ともアドレナリン反応を示し募心の運動は増大するが、感作用抗元加食塩水を以て灌流しても募心の運動は無変化であるか、少くとも対照以上のアドレナリン様物質の放出を示さなかつた。

従つて完全に Denervation された副腎が血中の再感作用抗元によつて特に大量のアドレナリン様物質を放出するとは考えられない。

第11章 感作した家兎にクラールを注射して筋肉を麻痺せしめ、然る後に再感作を行った場合の血中液性作用物質平衡について

実験目的

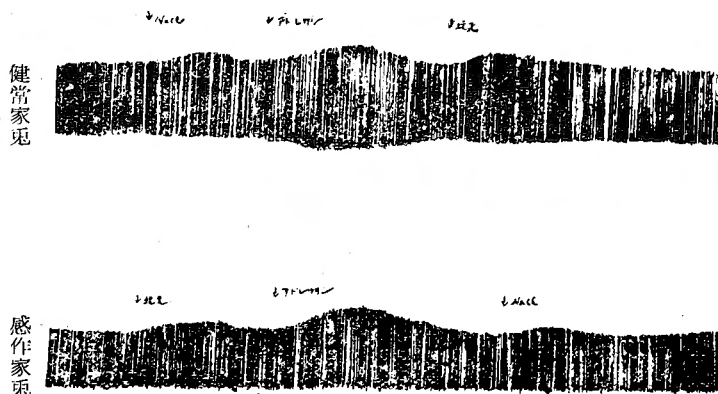
我々は前章の実験に依て再感作による副腎からのアドレナリン大量放出は、経血行性に副腎髓質が抗元により直接刺激されるのではなくて神経性反射によつて刺激されるものであろうことを知つたが、然らば此の

反射の源は何であらうか。我々は先に全身性の筋痙攣をも問題とした。何故ならば、アセチルコリンショックにせよヒスタミンショックにせよ筋痙攣なる症状はアナフィラキシーショックと共通であつて、此の際は何れも ADR 血が出現するからである。即ち筋痙攣と ADR 血なる共通な2つの現象の間に相関性を考えるのは此の際当然であると云わざるを得ない。

実験方法

感作した家兎が呼吸麻痺を起して死亡しない程度即ち体重1

附 図 4



kgに対して0.1cc程度のクラレを耳静脈から除々に注射し、しばらく家兎の状態を観察した後初めて再感作を行った。

実験成績

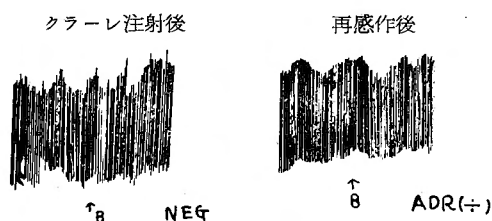
実験成績は第17表の如くである。

第 17 表

家兎番号	体重 kg	クラレ注射後	再感作後	症状 (再感作後)
60	2.5	NEG	ADR (+)	軽い痙攣
61	2.3	CHO	ADR (+)	痙攣なし
62	2.2	NEG	ADR (+)	痙攣なし

即ち再感作後に於て筋痙攣は殆んど或は全く認められずその際ADR血士で、即ち筋痙攣の抑制によりアナフィラキシーショック時の ADR 血化は阻止されるのである。而して痙攣を起さなかつた家兎2頭は間もなく死亡した。

附 図 5



第12章 健康家兎にペンタメチレンテトラゾール(カルジアゾール)を注射し全身痙攣を起した際の血中液性作用物質平衡について

実験目的

クラレの注射により筋痙攣と ADR 血なる共通な2つの現象の間に相関性を考えられたのであるが更に確実にするためペンタメチレンテトラゾール(カルジアゾール)等の注射により中枢性全身痙攣を起させて血中液性作用物質を検査した。

実験方法

健康家兎にカルジアゾール50~100mgを耳静脈より注射し痙攣時の血中液性作用物質を検査した。

実験成績

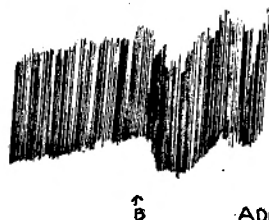
実験成績は第18表の如くである。

即ちカルジアゾール痙攣はアナフィラキシーショック等と異り血流は良好に保たれて危険はなく死亡しな

第 18 表

家兎番号	体重 kg	注 射 前	注 射 後
63	2.2	CHO	ADR
64	2.1	CHO	ADR
65	2.2	CHO	ADR (+)

図6 カルジアゾール注射時の血中液性作用物質



い。この時の血中液性作用物質はアナフィラキシーショックの時程著明でないが ADR 血に傾き筋痙攣と ADR 血の相関性が考えられる。

第 9, 10, 11, 12 章の所見小括

前章及び本章の実験結果に依れば、アナフィラキシーショック時の副腎髓質刺激は経血行性に再感作抗原が直接副腎に作用するものではなくて、神経反射性になるものでありその際ショック時の筋痙攣から反射性に副腎神経を介して副腎髓質を刺激し、その強きに応じてアドレナリン様物質の大量放出を誘発することが有力な原因となることが判るのである。

而してアナフィラキシーショック時に比してカルジアゾール注射時の血液アドレナリン反応が軽度なる理由は先づ筋痙攣の程度が前者に於て後者よりも強力に現われるがためと考えられるが、然し此の他にアナフィラキシーショック時はカルジアゾール注射時に比して甚しい血圧低下を来すが故に此の際、頸動脈竇や大動脈弓部に於ける圧感受器より反射が起り、既知の如く副腎髓質のアドレナリン放出を促進する事実をも考慮しなければならぬ。

第13章 総括並に考案

以上の如く我々は家兎に実験的アナフィラキシーショックを招来せしめ、その過程中に於て Müsser 及び Grimm の方法に従つて血中液性作用物質の消長を観察した。

その結果家兎の血液は牛血清或は卵白を用いて感作すると、この家兎の血液は剔出腸管に対して運動促進的に作用するようになる。即ち Grimm 等の記載に従えば CHO 血に傾くものであることが判つた。而して斯かる家兎に再感作を行うとその個体の消化管その他

に爆発的副交感緊張性症状を出現するに拘らず著明な ADR 血の状態を示すものである。即ち此のショック状態にある家兎の血液はこの為に用意された家兎剔出腸管の運動を著しく抑制した。

そこで此の間の血中液性作用物質平衡変化の発現機序を知らんとして実験に匡したのであるが、先ず感作時の家兎ではコーリンエステラーゼが減少する事実を見出したので、此の事が感作家兎の血中アセチルコーリン様物質の分解を抑制して CHO 血を出現せしめるかの如くに思われたのである。

併しアナフィラキシーショック時に於ける ADR 血の由来を Block の生物学的測定法を以て分析的に検査した結果は明瞭にアドレナリン様物質が血中に増強されることを知り、またこの際のコーリンエステラーゼは初回感作時よりも更に減少していることを確認し得たのでコーリンエステラーゼの面からは以上の事実を説明し得ないと知つたのである。

其処で更に我々は血中にアセチルコーリンそのものを注入して人為的に血液のアセチルコーリンを増量させたのであるが、其の結果 1~2 γ の如き少量のアセチルコーリン注入では ADR 血とはならず、反つて 1000 γ 以上の大量を注入すると初めて ADR 血に変化する事実を認めた。

即ち血中のアセチルコーリン様物質にせよヒスタミン様物質にせよその量が充分に増加してショック症状が発現するに及んで初めて副腎は大量のアドレナリンを血中に放出するものである。

然らば感作動物の副腎は如何なる刺激に反応してアドレナリン様物質を大量に放出するかが問題であるが、両側副腎剔出を行つた感作家兎は再感作時に ADR 血を示さず、ADR 血の発現に此の際副腎の存在は欠くべからざるものであることがわかつた。次で然らばかかる副腎が神経反射性に反応する結果か、或はまた直接に抗元に対しては体液性に反応する結果か、換言すれば再感作時に於て副腎髓質が抗元に対して異常な反応を示した結果であるか問題となるので、これを分析的にしらべた結果、剔出感作副腎は抗元灌流によつて何等特別な態度を示さず、即ちアドレナリン様物質の大量放出なる現象が現われぬ事から考えると再感作抗元が直接副腎髓質に作用してアドレナリン様物質の大量放出を促すことは考えられない。

次に副腎の神経刺激実験結果は確実に ADR 血をもたらすので、副腎が神経反射性にアドレナリン様物質

を放出するということが確認された。

然らば此の反射源は何であらうか。我々はクラールを以て筋痙攣を抑制し然る後に再感作を行つたところ副腎が存在するにも拘らず ADR 血とはならなかつた。即ちアナフィラキシーショック時に神経反射性副腎髓質亢奮を惹起せしめる有力な源は他の血圧感受装置よりの反射を除けば筋肉の痙攣であることが判るのである。

更に我々はヒスタミン、アセチルコーリン等に依るショック時に於ても ADR 血を見て居るか斯る血液反応はアナフィラキシーなる抗元抗体反応に独特の物ではなくて全身のショック症状に共通の生体反応なる事実を知つたが故に、寧ろアナフィラキシー時の ADR 血は全身副交感系の爆発的亢奮に際して副腎が生命維持のために反射性亢奮を生じ髓質から大量のアドレナリン様物質を血中に放出して危期を免れんとするものであると考えざるを得ないのである。

Selye はアセチルコーリン、ヒスタミン等により誘発される、ショック時に於て副腎髓質が大量のアドレナリン様物質を放出することを認めて、これを彼の警告反応 Alarm reaktin の概念に於て統一的に説明しているが、我々の実験結果からすればアナフィキシーショック時の ADR 血もまさにその範疇に属するものである。彼は斯かる際副腎髓質はやはり神経反射性に反応するもので直接的反応ではないと言つて居るが我々の見解も全くこれと一致するものであり、而して斯かる反射源として筋痙攣が一つの頗る重要な地位を占めるものであることを知つたのである。

結 論

家兎を用いてアナフィラキシーショック時の血中液性作用物質の消長を検査して次の如き結果を得た。

1) 健康家兎は大体に於て NEG 血であり、これを感作すれば次第に CHO 血となる傾向が認められ、再感作時には著明に ADR 血となつた。

2) かく再感作時 ADR 血の反応を呈する理由は血中にアドレナリン様物質が実際に増量するからである

3) アナフィラキシーショック時には副交感神経系の爆発的緊張亢進が現われるが、血液はこれに反して自律神経系の平衡を維持せんとする如く著明な ADR 血となるが、その為には副腎の存在が主要な役割を演ずるものである。

4) アセチルコーリンショック時でも、或は又ヒ

ヘタミンショック時でも、血中液性作用物質の平衡は何れもアナフィラキシーショック時と大差なく ADR 血となる。

5) 家兔血清中の ChE 量は感作によつて少々減少の傾向を示し、再感作時には更に一層減少してくるから ChE の消長から感作時の CHO 血と再感作時の ADR 血の発現機序を説明することは不可能である。

6) アナフィラキシーショック時の副腎髓質刺激は経血行性に再感作抗原が直接副腎に作用するものではなくて、ショック時の筋痙攣その他から反射性に副腎神経を介して副腎髓質を刺激し、それによつてアドレナリン様物質の大量放出を誘発するものである。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる指導を賜つた木村助教、その他余の研究作業に援助を惜しまなかつた研究室各員に深謝し、且つ本研究は文部省科学研究費の援助を受けたことを併記して感謝の意を捧げる。

主 要 文 献

- 1) Barsoum G. S, Acetylcholine equivalent of nervous tissues. J. Physiol. 84, 3, 1935. 2) M. J. & A. Grimm. Determination of adrenergic and Cholinergic substances in the blood of man. J.

- Clin. Invest. 28, 4, 1949. 3) Block, R. Das enuklierte Froschauge als biologisches Testobjekt. Zeitschr. F. d. ges. exper. med 87. 4) Harves R. C. & G. A. Alles, Cholinesterase determinations. J. Lab. Clin. Med. 26, 1948. 5) 木村忠司：腹痛の実験と臨床診断。臨床 3, 7, 昭25. 6) 勝田泰成：自律神経液性作用物質に関する実験的研究，日本外科宝函 22, 2, 昭28. 7) 木村忠司：内臓のいたみをめぐる諸問題，日本外科宝函 22, 2, 昭28. 8) 沖中重雄：コリーニエステラーゼに関する最近の進歩。日新医学 37, 1, 昭25. 9) 木村潔：化学剤による末梢神経系統内の刺激傳達，日新治療。232, 昭12, 10) 石川光昭：アナフィラキシー概論。昭25. 11) 高木博司：コリーニエステラーゼについて，薬学研究 22, 5, 昭25. 12) 菊野正隆：気候順応に関する基礎的研究。36. 1. 昭24. 13) 高石守：過敏性現象と副腎との関係，成医会雑誌 55, 6, 昭11. 14) 岡村榮雄：感作モルモット竝に過敏症モルモットの副腎アドレナリン量，日本聯合衛生学会雑誌。11, 2, 昭14. 15) 山田肇：化学傳導説から見た薬理学最近の進歩，日新医学，36, 10, 昭24.

乳 癌

Carcinoma of the Breast

Results, Evaluation of X-radiation, and Relation of Age and Surgical Castration to Length of Survival

George V. Smith, M. D., F. A. C. S., and Olive W. Smith, ph. D., Surg. Gyn. & Obst. Vol. 97. 1953. 508~516

結果，X線照射の評価，及び年齢と外科手術の去勢と生存期間との関係。

George V. Smith, M. D., F. A. C. S., and Olive W. Smith, ph. D., Brookline, Massachusetts

著者の病院に於ける1905~1946間の乳癌739名に就て，其の治療5~10年後の結果，及びX線治療，手術時の年齢及び予防的去勢と生存期間との関係に就て以下の結論を出して居る。

- ① 外科に関連したX線治療は腋窩淋巴腺転移の患者に於て生存を延長した。
癌の組織学的悪性度を軽度のものより1.2.3.とした場合，X線照射は第3度のものにのみ有効であり，此の場合腋窩淋巴腺転移の有無は無関係である。
 - ② 最も生存期間の短いのは40~60才の月経閉止前後即ち更年期の患者である。
 - ③ 予防的卵巣切除は40才以下及び59才以上の患者ばかりでなく40~59才の患者の生存期間を延長する。
 - ④ 卵巣の予防的X線照射は生存を永くすると云う証拠を得た。
- 併して②③④の説明として，更年期の卵巣の生理的退縮に帰せられる変化が乳癌の臨床的悪性度を一層増大するのではないかと，即ち，
- (i) 更年期には estrogen の効果は progesterone の週期的産出により，その代謝の変化と分泌の一時的減少を来し月々中断される（若い婦人の乳癌の急速な発育の場合は progesterone の欠乏が関係しているかもしれない。
 - (ii) 更年期の間は estrogen の効果は初期には少し不完全に週期的に中断されるが，後には progesterone の分泌欠乏と欠除により全く中断されない。
 - (iii) 老婦人の場合は estrogen の効果は，極く少量とは云え持続的分泌により継続する。
- 勿論脳下垂体は直接に又は逆に此の過程に含まれるに違いなく，多分 estrogen が逆に脳下垂体に影響すると云う事が estrogen それ自体より乳癌の刺激にもつと重要性があるのではなからうか。

(林 敏 彦)