

## Congo red 静注の催リンパ作用とその機序について

岡山大学医学部薬理学教室 (主任: 山崎英正教授)

上村之雄 田坂賢二 西嶋克巳 久米政夫

〔昭和32年7月25日受稿〕

## 緒 言

Congo red 其の他のコロイド状物質の静注により、アナフィラキシー様症状の起ることは古く Hanzlik<sup>1)</sup>により記載されており、この原因に関しては諸家によりそれぞれ見解が発表されているが、近年真崎ら<sup>3)</sup>は猫で Mastixsol 及び Congo red を静注時の血漿中に出現する活性物質が ATP と類似した薬理作用を有すること及びこの血漿が 250~260 m $\mu$  に極大吸収を示す物質を含有することを見出し、Adenine nucleotides がコロイドの作用による凝血現象の結果、傷害された赤血球から血漿中に游出しショック現象を招来するものと推論した。更に又氏ら<sup>4)</sup>は犬のコロイドショック時の血漿にも 255~260 m $\mu$  極大吸収がみられたという。

従来コロイドショックの研究の示標となつたものは主に急性死に直接関係するとみられる血液凝固及び動脈血圧に関するものが多いが、一方、コロイドによる急性死は血液凝固防止によつて阻止できても、その後続く遅発死はそれによつて防禦できぬという松山<sup>5)</sup>の観察があり、遅発死例で熊谷<sup>6)</sup>は血液水分の血管外脱失による濃縮現象を注意しており、最近 Kiersz & Zakl. Fizjol<sup>7)</sup>も犬の色素ショックで腹腔及び肝臓に著明な鬱血の生ずる事実を報告している。従つて、コロイド静注の生体傷害に関してはこの方面の研究も頗る重要と考えられる。最近教室の高岡<sup>8)</sup>は ATP (Adenosine triphosphate) の門脈内注射が肝臓の腫大及び門脈血圧の上昇を来し、且つこの際胸管リンパ流の催進を伴う事実を見出した。この新知見を真崎ら<sup>3)4)</sup>及び熊谷<sup>6)</sup>の報

告と併せ考えると、コロイド静注時にも胸管リンパの生成が増加することが予想されるところである。

今回の研究では先づこの点を追究したところ Congo red 溶液が犬に於て果して強力な催リンパ作用を有することを確認しえたので、更にその作用の機序に関する二、三の実験をも行つた。

## 実験材料及び方法

**実験材料** Merck 製 Congo red (CRと略す) を磨砕しつづつ0.85% NaClを加え、2%液とし、東洋濾紙 No. 2 で濾過したものを実験に用いた。この CR 液の氷点降下度は実測したところ平均 0.81°C (1.3% NaCl と略等滲透圧)であつた(因みに石津製 CR の同様の方法で作つた液を参考のため測つてみるに平均氷点降下度は 0.65°Cであつた)。7~11 kg の健康な成犬が Urethane 1 g/kg, Morphine-HCl 10 mg/kg (皮下注射)、1部の実験には Pentobarbital-Na 35 mg/kg 静注麻酔の下に用いられた。

**実験方法** 胸管リンパ液採取法、リンパ液凝固性測定法は教室の高岡<sup>8)</sup>の記載と同様であるから省略する。

毎10分採取リンパ液のほか、CR 液注射前及び後一定時間毎に大腿静脈から採血し、分離した血清乃至血漿について Pulfrich 氏水浸屈折計で屈折率を測定した。その主な目的は蛋白濃度を測定するためであつたが、CR 液注射後には溶血による Hb の血漿内出現により血漿及びリンパの屈折率の増加がみられることが判つたので、その変化を Scale division の読みで表現することにした。

動脈血圧は大腿動脈から、15% Na-citrate を介して水銀マンノメーターにより、門脈血圧は脾静脈（この場合脾摘出手術を行う）より、大腿静脈血圧は動脈血圧測定用大腿動脈と同側の静脈より10% Na-citrate を介し、山崎式タンブール<sup>9)</sup>で、何れも同時に煤紙上に記録した。

肝臓容積の描記法は山崎<sup>10)</sup>の方法に従った。又リンパの Histamine 含量測定は Code 法<sup>11)</sup>によった。

血漿の紫外線分光分析：CR 液注射前、注射直後及び30分後に大腿静脈及び肝静脈より Heparin-Na 添加注射器で血液約8 ccを採血（採血方法の詳細は高岡論文<sup>8)</sup>参照）。採血直後遠沈し、各その2 ccに2% 冷 Perchloric acid 8 ccを加え除蛋白後遠沈、濾過。濾液を中和後更に遠沈濾過して沈澱を除く。最終液量を10 ccに調整し、その5 ccを凍結乾燥し、残りの5 ccにつき注射前のものを対照に注射直後及び30分後のものにつき230~290 m $\mu$ の波長範囲につき分光分析を行つた。凍結乾燥血漿は溜水0.2 ccで溶解しその0.1 ccを東洋濾紙 No. 50に適合し、Isoamyl alcohol-5% Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 溶媒にて16°~21°Cで展開、同時に展開した市販 ATP-Na 塩 [ADP (Adenosine diphosphate) 及び AMP (Adenosine-5-monophosphate) 含有] からえ

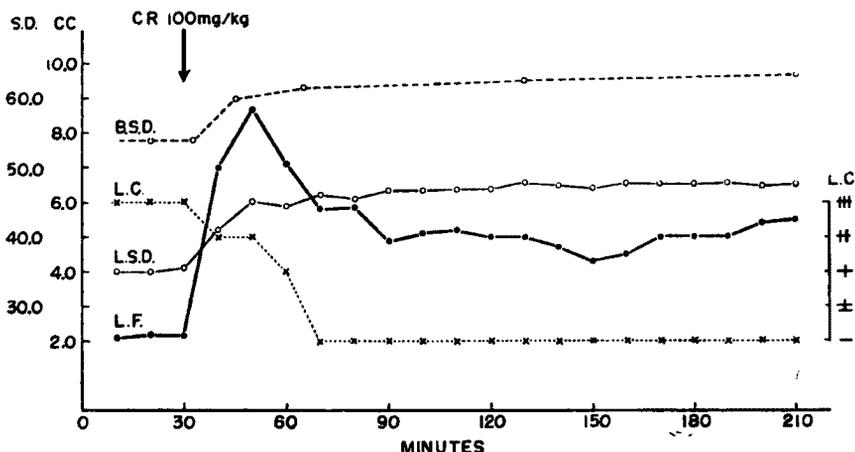
た ATP, ADP 及び AMP スポットを科研遠紫外 Filter 2537 を通した紫外線で検出、その Rf 値に従つて試料濾紙の該当 area を切り出し、0.01 N-HCl で24時間溶出する。注射前の試料濾紙からえた該当 area 溶出液を対照として上記波長範囲につき分光分析を行つた。本法の詳細は山崎ら<sup>12)</sup>により本誌に別に報告されている<sup>12)</sup>。

注射後の血漿中の Hb 検出は松葉<sup>13)</sup>の方法に従い、CR を含む血漿 2 cc に Na-sulfite 1 刀尖と 0.4% Ammonium 液 0.2 cc を加え CR を還元脱色したのち分光分析により 555 m $\mu$  波長極大吸収物質（還元 Hb）の検出によつた。

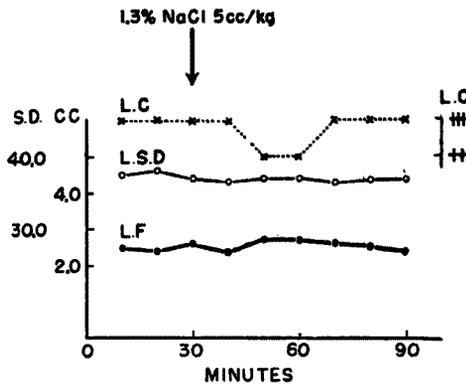
## 実験成績

### 1. CR 静注の催リンパ作用

CR 100 mg/kg (2%, 5 cc/kg, 全量を60秒で大腿静脈内注射) 注射により一時呼吸の促進を来し、それと同時に胸管リンパ流の催進が開始された。リンパ流の増加は通常注射後30分までに最高に達するものが多く、増加の最大は毎10分流出量について注射前値の2~5倍に達し、多くは1時間後には増加は半減するが、それ以後かなり長い時間に亙り殆んど復旧の傾向がなかつた(第1図)。5時間に亙つて観察した1例ではその期間増加



第1図. CR の犬胸管リンパ流 (L.F.), リンパ凝固性 (L.C.), 血漿 S.D. (B.S.D.) 及びリンパ S.D. (L.S.D.) に対する作用. CR 100 mg/kg (2%, 0.85% NaCl 溶液) 大腿静脈内注射. L.F.: cc/10分, L.C.: 卍, 卍, +, ±, — はそれぞれリンパ採取後10分, 30分以内に凝固したもの, 30分, 2時間及び24時間以内に凝固しなかつたものをあらわす. これらの符号は以下の図に於ても同様である.



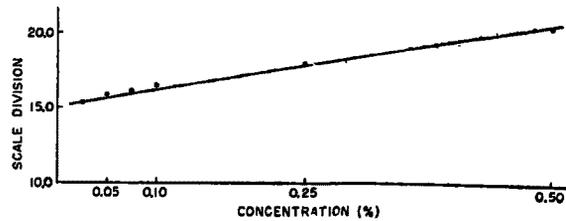
第2図. CR液と等張、同量のNaCl液の胸管リンパ流(L.F.), 血漿及びリンパS.D.に及ぼす影響.

がついた。このような変化をみたのは11例中7例であるが、他の2例では約2倍程度のリンパ流の増加が約30分間持続したのち復旧し、他の1例は50分後から再度の増加をきたし注射後100分で最高5倍に達したという異例がみられた(第6図)。このような著明な催リンパ効果は用いたCR液と等張の1.3% NaCl同量静注によつては認められなかつた(第2図)ので、注射流量に帰せられるべきものではない。

増加したリンパはすべて凝固性を著しく減少し、採取後24時間放置で非凝固のものが多く(第1及び第6図)、又その間の採取血液もまた著しく凝固性を減退した。CR注射後リンパ及び血漿ともCRによる着色がみられるが、同時にその屈折度(Scale divisionによる、以下SDと略記)の増加がみられた。このSDの増加をReiss<sup>14)</sup>の表によつて蛋白濃度に換算すると、増加の大きい例ではリンパ清は約4%の増加となり、又血清では約5%の増加となつた。従来第1類催リンパ物質の作用からみて、リンパ蛋白のかゝる著しい増加は異例であり、又リンパ蛋白の増加は血漿蛋白濃度の減少を伴うのが例で<sup>16)18)17)</sup>、従つて血漿蛋白のリンパ移行によるものと考えられるので、この両体液のSDが同時に増

加することは蛋白濃度の変化のみには帰し難いところである(第1図)。

今、CR液そのものについて濃度—SD間係曲線を検らべてみるに第3図の如くCR液は静注直後血漿中で存在しうる最高濃度0.2% (犬血漿量を51 cc/kgとして計算<sup>18)</sup>)以下ではSD 1.5程度(蛋白換算量、約0.3%)しか変化を与えず、又リンパ又は血漿にこれを0.2%の割合に混じてもSDの変化は殆んどみられない程度であつた。更に又CR 100 mg/kg静注後の血漿及び胸管リンパの赤着色度をCR標準液の色調を基準として比色法で測定するとCR 0.2%液色調より強い

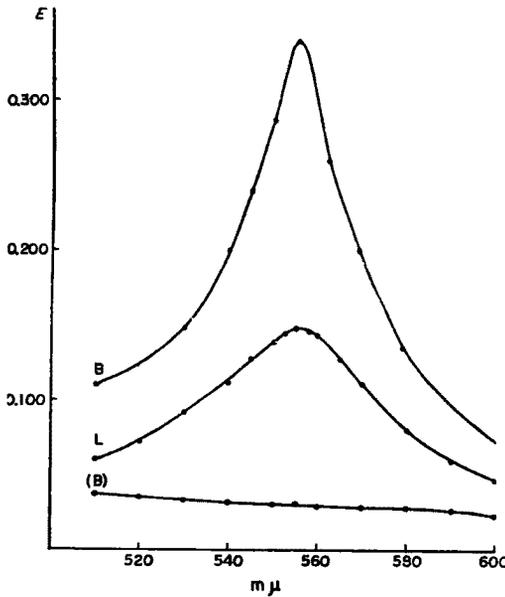


第3図. CRの濃度と屈折率(Scale division)の関係。媒液は蒸溜水。

ことが判つた。そこでおそらくこの場合の血漿リンパSD増加の一因はCR静注時の溶血に基因するものであらうと考えられた。

## 2. CR 静注による溶血

CR 100 mg/kg静注前の胸管リンパ及び血漿ならびに注射後30分の血漿及び注射後30~40分のリンパについて、既述の方法でCRを脱色させ、注射前の同じ処置を加えたものを対照としBeckmanのSpectrophotometerにより波長500~600 m $\mu$ の範囲の分析を行うと555 m $\mu$ に於てピークを示す物質を多量に含有することが判つた。吸光度から判定すると本物質は血漿中にはリンパ中より普通3倍弱多くみられた(第4図)。555 m $\mu$ は還元Hbの $\lambda_{max}$ に相当する<sup>19)</sup>。従つて、CR静注後の血漿及び胸管リンパ中には溶血によるHbが存在していると考えうる。今犬の赤血球を分離し洗滌したものを蒸溜水で溶血させ溶血度とSDの関係曲線



第4図. CR 100 mg/kg 静注後の血漿及び胸管リンパの吸光曲線.

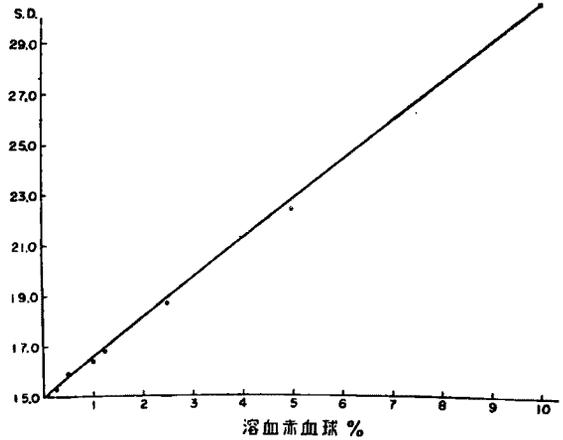
B: 血漿, 注射後30分, 100倍稀釈

L: リンパ, 注射後30-40分, 100倍稀釈

(B): 血漿, 注射後15-30分, 100倍稀釈 (Heparin 処置犬)

をもとめると第5図の如くである。即ち Hb の血漿又はリンパ中に少量増加した場合でも SD にはかなり変化の生じることがわかる。

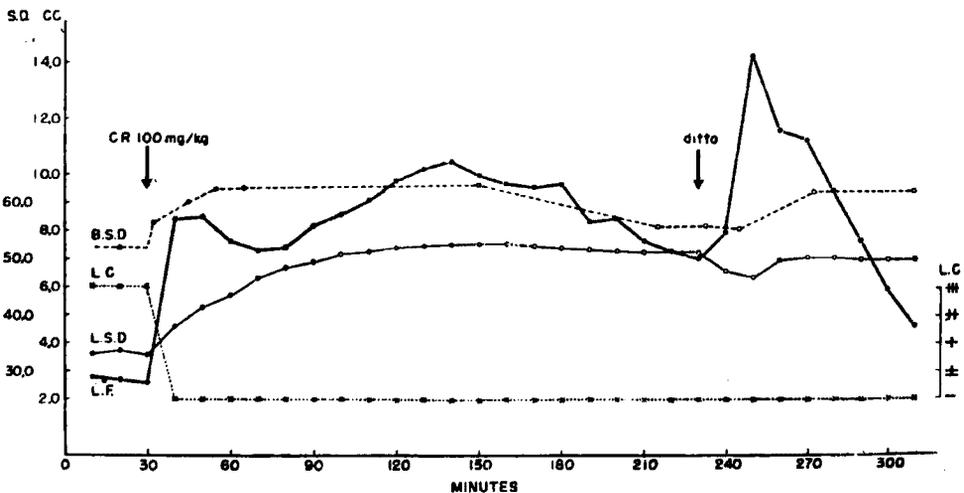
3. 反復投与した CR の催リンパ作用の変化 動脈血圧下降を標示とするコロイドショック



第5図. 溶血と屈折率 (Scale division) との関係. 洗滌犬赤血球を蒸留水で溶血. 原血に含まれる赤血球容量比の溶血を100%とする.

がコロイド液の反復投与に際しては出現しないか又は著明に減弱することが熊谷<sup>6)</sup>及び真崎ら<sup>2)</sup>によりいわれている。催リンパ作用及びリンパ及び血漿の SD の変化についても同様のことがみられるかどうかを検べてみた。

第6図はその成績である。第2回目 CR 投与により矢張り著明な催リンパ効果がみられたが、この場合血漿及びリンパの SD 上昇は第1回注射の場合に比して著しく不顕著であった。又第2回目注射の催リンパ効果は前回の場合より早く回復したが、大抵動物が注射後1時間余で死亡したので、犬の衰弱による



第6図. CR の犬胸管リンパ流, リンパ凝固性, 血漿 S. D. 及びリンパ S. D. に対する作用と反復投与の影響. CR の用量その他の説明は第1図に同じ.

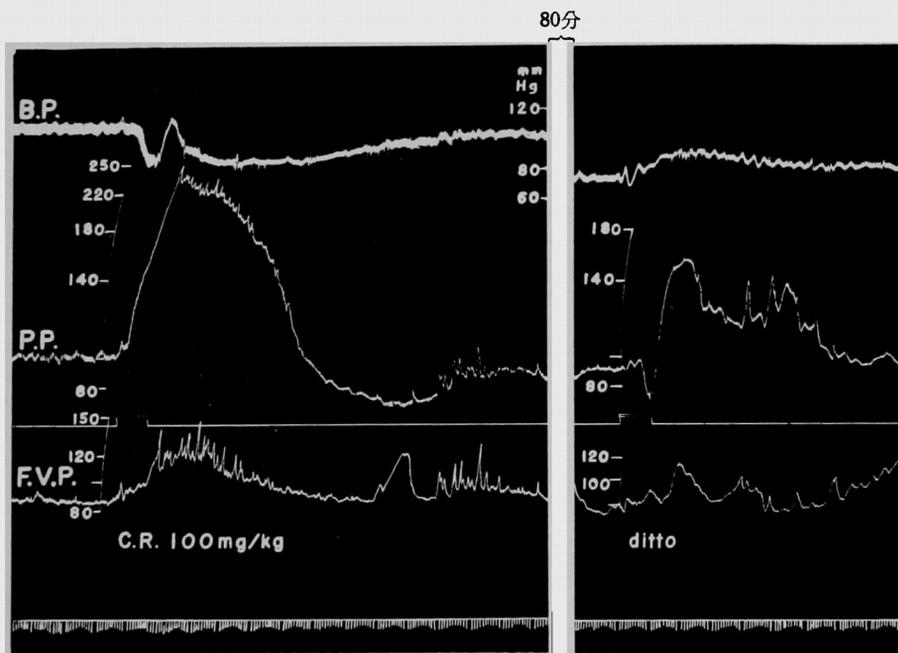
ものではないかと考えられる。

#### 4. CR の循環系作用

動脈血圧, 門脈血圧及び大腿静脈血圧 CR

100 mg の大腿静脈内注射により, 動脈血圧の下降及び門脈血圧の上昇をきたした。しかし, それらの程度は動物の個性により一定せず, 動脈血圧下降は比較的強く(下降率約50%)で且長時間(60分間に及ぶ)の持続を示すものが少数例にあり又軽度, 且一過性の下降を示すに過ぎないものが比較的多数例にみられた。動脈血圧は注射後下降の途中一旦上昇の山を描き, 二段的下降の形式をみ

るのが普通であつた。門脈血圧上昇は動脈血圧の反応に比らべいずれも比較的著明ではあつたが, 10% Na-citrate 液柱で 100~200 mm の上昇範囲を動揺し, 持続時間も 10~60 分間の種々程度であつた。ここで注意すべき点は動脈血圧の下降度と門脈血圧上昇度が, 必ずしも平行しないことで, 動脈血圧下降の殆ど認め難い例でも門脈血圧上昇の強いものがかかり認められたことである(第7図)。使用した CR 液と等張の 1.3% NaCl, 5 cc/kg の同じ速度の静注では動脈血圧は殆ど変化なく, 門脈血圧は僅かに 10 mm 程度の上昇をみたに過ぎない。



第7図. CR の循環系作用と反復投与時の作用の変化. B.P. 大腿動脈血圧, P.P. 門脈血圧, F.V.P. 大腿静脈血圧, 静脈血圧スケールは10% Na-citrate液柱高。

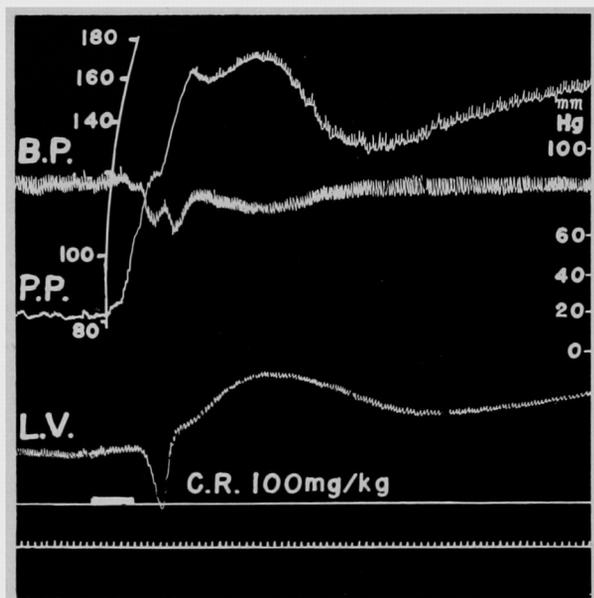
CR 初回注射後1時間以上を経て行つた第2回目注射ではそれらの反応はいずれも初回注射時に比らべやや軽減したが, 完全な Tachyphylaxis のみられたものは稀であつた(第7図)。

大腿静脈血圧は多くの場合上昇の傾向をとつたが, その程度は門脈血圧の上昇度に比らべると遙かに微弱であり, 且つ正常みられる変化とはいへなかつた(第7図)。従つて, 門

脈血圧上昇の原因は単に心臓機能及び肺循環の障碍には帰し難い。

**肝臓容積** 注射後肝臓容積の増大が認められた。この変化にみられる曲線の形と持続時間は門脈血圧の変化と略平行するのがみられた(第8図)。

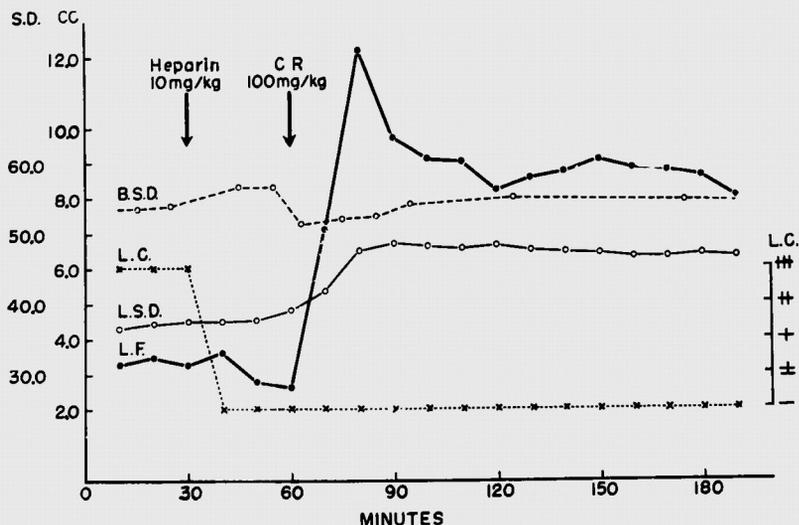
以上の循環系にみられた諸変化には Histamine<sup>15)</sup> 又は ATP の作用<sup>8)</sup> と類似するものがある。



第8図. CR の循環系作用. 門脈圧(P. P.)と肝容積(L. V.)との関係.

#### 5. CR 作用に対する Benadryl 前処置の影響

催リンパ作用 Benadryl 10 mg/kg 注射30分後に CR 100 mg/kg を静注するに、リンパ流及びリンパ並びに血漿のSDに於ける変化は、Benadryl 無処置の対照例に比較して格段の相違を認められなかつた。Benadryl投与後リンパ凝固性は普通やゝ減退するが、そ



第9図. CR の犬胸管リンパ流、リンパ及び血漿 S.D. に対する作用. 30分前に Heparin-Na 10 mg/kg 静注. 他の説明は第1図に同じ.

の減退の著明でない例においては CR 注射によりリンパ凝固性の著しい減退がみられた.

循環系作用 Benadryl 10 mg/kg 注射前処置により CR 100 mg/kg の既述の循環系作用はどれも殆ど修飾されなかつた.

#### 6. CR の胸管リンパ Histamine 含量に及ぼす影響

CR 100 mg/kg 大腿静脈内注射前後の胸管リンパ Histamine 含量を Code 法<sup>11)</sup>で測定した成績は第1表の如くである (Histamine 同定には Neo-Antergan を使用). 3例中2例では注射前後の Histamine 含量に殆ど差違を認めず、他の1例に於ては注射後 0~20分に軽度、20~40分リンパに对照の約4倍の増

第1表. CR 100 mg/kg 静注前後の胸管リンパ Histamine 含量 ( $\mu\text{g}/\text{cc}$ ).

| 犬 体重, 性別   | 注射前   | 注 射 後 |        |        |        |  |
|------------|-------|-------|--------|--------|--------|--|
|            |       | 0-20分 | 20-40分 | 40-60分 | 60-80分 |  |
| 7.0 kg, ♀  | 0.046 | 0.068 | 0.253  | 0.068  | 0.054  |  |
| 14.5 kg, ♂ | 0.060 | 0.053 | 0.053  | 0.050  | 0.056  |  |
| 9.8 kg, ♀  | 0.046 | 0.053 | 0.050  | 0.053  | 0.056  |  |

加がみられる。しかしその後間もなく復帰している。

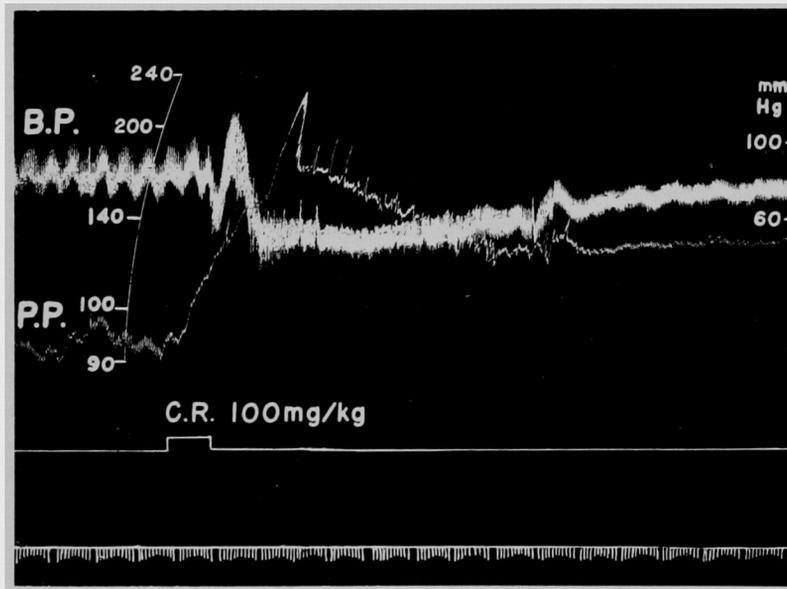
#### 7. CR 作用に及ぼす Heparin の影響

Heparin-Na 10 mg/kg 静脈内注射により血液及びリンパはともにも少くとも30分間以上の期間に互り完全に非凝固になる。この処置後30分してCRを静注し、催リンパ作用、リンパ及び血漿SD変化及び循環系に対する作用をみた。

催リンパ作用及びリンパ及び血漿SDの変化代表的な1例を第9図に示した。即ち、CR

による胸管リンパ催進作用は正常麻酔犬の場合と全く同程度にみられる。又この場合リンパSDの上昇も認められるが、血漿SDの変化は正常麻酔犬の場合とは反対に下降に転じている。注射後15~30分の血液から血漿を分離し、既述の方法でCRを脱色後、分光分析を行うに第4図(B)のようで、Hbに該当する曲線がみられない。従つて、Heparin処置後にはCR静注は溶血を起さないことがわかる。

循環系作用 動脈血圧の下降作用及び門脈血圧上昇度に特に Heparin 処置の著明な影



第10図、Heparin 10 mg/kg 静注30分後のCR循環系作用。その他の説明は第7図に同じ。

響を認めることができなかつた(第10図)。

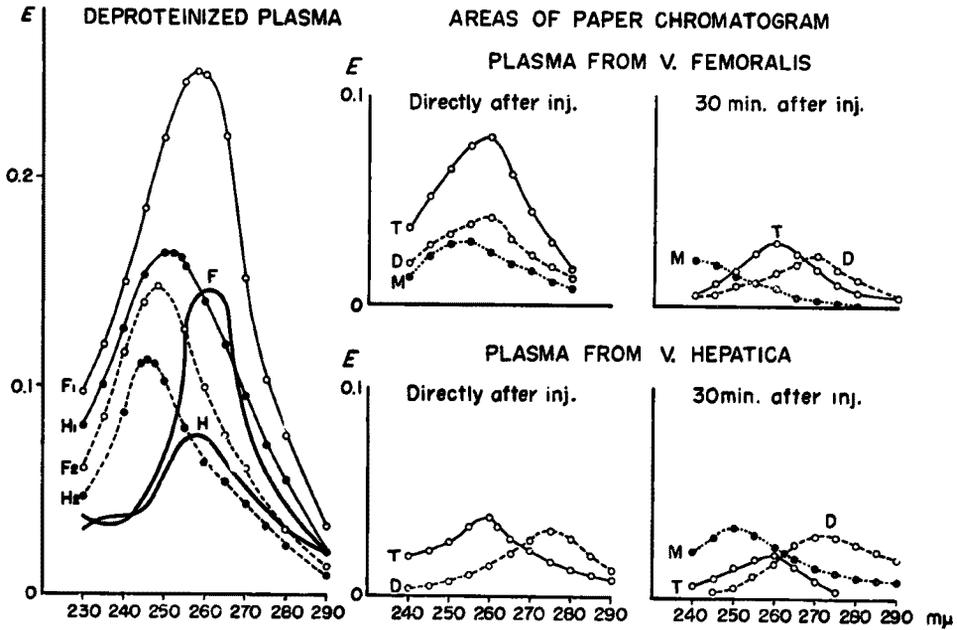
#### 8. CR 静注後の血漿の分光学的所見

4頭の犬についてCR 100 mg/kg 大腿静脈内注射直後及び30分後の大腿静脈及び肝静脈採血血漿について除蛋白後、注射前血漿のそれを対照としてえた $\lambda_{max}$ は第2表左欄に示した如くで、両静脈血とも250~260 m $\mu$ のものが多し。

高岡<sup>8)</sup>は Adenine nucleotides を遊離するとみられるシジミエキスの実験において、注射直後の吸光度曲線から30分後のものを差しひ

いた曲線では $\lambda_{max}$  260 m $\mu$ のものが認められやすいことをのべ、注射後血行中に紫外外部吸収に干渉する別の物質の導入されるためであると考えている。今回の場合でもそのような傾向のみられるものがある。 $\lambda_{max}$ の吸光度について比較してみると260 m $\mu$ 極大吸収物質の出現は肝静脈血より大腿静脈血の方に多い。

Paper chromatogramのATP areaに $\lambda_{max}$  260 m $\mu$ 曲線の検出が多く例に於て認められた。第11図は犬No. 4についてえられた曲線データである。



第11図. CR 100 mg/kg 静注後の除蛋白血漿の紫外線吸収スペクトル(左)とPaper chromatogram からの Adenine nucleotides の検出所見.

〔左図〕 H<sub>1</sub>: 注射直後の肝静脈血漿, H<sub>2</sub>: 注射30分後の全, F<sub>1</sub>: 注射直後の大腿静脈血漿, F<sub>2</sub>: 注射30分後の全, H: H<sub>1</sub> と H<sub>2</sub> の差の曲線, F: F<sub>1</sub> と F<sub>2</sub> の差曲線.

〔右図〕 T, D, M はそれぞれ ATP, ADP 及び AMP area の溶出液のスペクトル.

第2表. CR 100mg/kg 大腿静脈内注射後の肝静脈及び大腿静脈血漿の分光分析所見. 左欄は除蛋白血漿の λ<sub>max</sub>, 右欄は濃縮除蛋白血漿の Paper chromatogram 上の ATP, ADP 及び AMP area に λ<sub>max</sub> 260を検出しえたるものを示す. 表中に「差」と記載した欄は注射直後と30分の吸光度曲線の差の λ<sub>max</sub>である. カッコ内の数字は λ<sub>max</sub> の吸光度を示す.

| 犬 No. | 体 重<br>及 び<br>性 別 | λ <sub>max</sub> (mμ)と吸光度 (除蛋白血漿) |                |                |                |                |                | Paper chromatogram 上に検出された該当 Nucleotides |                |                                  |                |
|-------|-------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|----------------|----------------------------------|----------------|
|       |                   | 肝 静 脈                             |                |                | 大 腿 静 脈        |                |                | 肝 静 脈                                    |                | 大 腿 静 脈                          |                |
|       |                   | 注射直後                              | 注射後30分         | 差              | 注 射 後 直 後      | 注射後30分         | 差              | 注 射 後 直 後                                | 注射後30分         | 注 射 後 直 後                        | 注射後30分         |
| 1     | 8.6kg, ♂          |                                   |                |                | 252<br>(0.328) | 250<br>(0.124) | 260<br>(0.247) |  |                | ATP<br>(0.055)                   | —              |
| 2     | 9.2kg, ♀          |                                   |                |                | 275<br>(0.133) | —              | 275<br>(0.108) |  |                | ATP<br>(0.037)                   | ATP<br>(0.015) |
| 3     | 10.0kg, ♀         | 255<br>(0.104)                    | 250<br>(0.076) | 260<br>(0.039) | 260<br>(0.168) | 250<br>(0.108) | 265<br>(0.103) | ATP<br>(0.056)                           | —              | ATP<br>(0.065)                   | —              |
| 4     | 9.6kg, ♂          | 252<br>(0.164)                    | 247<br>(0.114) | 255<br>(0.077) | 258<br>(0.251) | 249<br>(0.148) | 260<br>(0.149) | ATP<br>(0.038)                           | ATP<br>(0.023) | ATP<br>(0.080)<br>ADP<br>(0.041) | ATP<br>(0.030) |

これらの所見は Adenine nucleotides の血漿中への出現は肝静脈血よりもむしろ全身血に多く、且注射後一時的のものであることを示している。

### 考 察

CR 100 mg/kg (2%, 5 cc/kg) 静注により著者らは犬で著明な胸管リンパ流促進作用を認めた。この作用は、この液と等張の1.3% NaCl 液の同じ液量の使用では認められなかつたので、この色素による、おそらくはこの色素のコロイド性質によるものであらうと思われる。この場合、血液及びリンパの凝固性が著しく減退したことも、他のコロイド液について静注後血液非凝固状態を認めている諸家<sup>1)2)3)6)20)</sup>の知見と一致するものである。

犬ではこの場合動脈血圧の下降がみられるが、その程度は少数の例をのぞけば多くは軽度で而も一時的のもので、急性ショックと呼びうる程のものではない。これに反して、門脈血圧の上昇は各例とも頗る著明で 100~200 mm (10% Na-citrate 液柱) に達した。その持続時間は一様ではないが、かなり長時間に及ぶものも認められた。そしてその上昇変化は同時に肝臓容積の増大を平行的に伴っている。胸管リンパの主要な源泉は腹部内臓域であるが、それら領域のうち毛細血管壁透過性の極度に高い肝臓内に血液鬱滞を生ずる場合極めて容易にリンパ流の促進のみられること、特に蛋白濃度の高いリンパ増生を来すことが既によく知られている<sup>15)21)</sup>。Heparin の静注前処置によつて CR による溶血が阻止された場合において、リンパ屈折率の増加とともに、血漿屈折率の減少をみた事実は、血漿蛋白のリンパへの移行の増大を意味すると考えられるので、この場合のリンパ濾過生成の増加は、これら臓器内静脈内血圧の昇騰に加えて、透過性の大きい肝臓血管からの著しい濾過促進か、さもなければ内臓血管壁一般に透過性亢進の原因となる傷害の生じた状態の発生を推定すべきものとなる。

所謂コロイドショックの成因に関する従来

の見解は導入コロイドに基因する凝血の生成 (Fibrin 析出<sup>6)20)22)</sup>) 乃至それに関連しておきる血球の傷害<sup>3)4)6)</sup>に主体をおいて論ぜられる傾向にあるように思われる。真崎らの近年の研究<sup>3)</sup>は赤血球傷害に続発する Adenine nucleotides の血漿中への遊離を直接ショック症状の原因ではないかとみている。Adenine nucleotides の遊離される事実は吾々も今回の実験に於て行つた分光学的検索の範囲に於て認めたと思つている。又 ATP が犬の門脈血圧を上昇せしめ、又その胸管リンパ促進作用を有することも教室の高岡<sup>8)</sup>の既に報告しているところである。真崎ら<sup>4)25)</sup>は犬のコロイドショック時血漿中に時に Histamine 類似の分光曲線が認められる場合があるといふ、又猫では Collargol 及び Inulin ショック血漿に Code法<sup>11)</sup>で Histamine の増加を認めたが、CR ショックではこれがみられなかつた (氏は CR を国産鹿印使用) と報告している。吾々の犬での実験では CR 静注後一部の例に Histamine 増加を定量的に認められた。しかし、この増加は僅少であり、且つそのような変化の認められぬものもあつた。又抗 Histamine は CR 静注時の催リンパ及び門脈血圧上昇現象を殆んど阻止しない事が認められた。従つて、体内 Histamine 遊離はこの場合の催リンパ機序には第一義的な意義をもつものではあるまい。

吾々の実験の結果では CR 静注時にかなり著明な溶血の随伴する事実を確認した。この溶血は同時に ATP の血球からの起源を考えさせるものである。しかし、Heparin による血液非凝固の場合 CR 静注による溶血は全く阻止されたので、この場合依然強度の催リンパ作用及び門脈血圧の上昇のおきることを、この Nucleotides の主要な起源を血球にもとめる限りにおいて、この物質の遊離によつて説明することは困難を覚える。尚又正常麻酔犬に於ても色素注射直後に遊離される Nucleotides、特に Adenine nucleotides の血漿中での存在時間は頗る短いので、これをもつて数時間に亘る催リンパ作用を説明するこ

とも無理があると思う。

しからば、その原因は何であろうか。

現在吾々には以上の実験成績のみをもつてそれに充分の解答を与えることは出来ないが、CR 固有の、あるいはこれと類似のコロイドの何らかの作用機序によつて血管系特に腹部内臓血管に対する一定の傷害的作用が与えられるためではないかを疑うものである。CR の上記作用に反復投与に際して幾分作用の減弱のみられたことは、二次的な薬理学的活性物質の遊離を一応考えさせるところではあるが、その作用特に催リンパ作用が、既知の催リンパ物質のうち Histamine<sup>24)25)</sup>, Adrenaline<sup>26)27)</sup> 及び Adenine nucleotides<sup>8)16)</sup> の如き催リンパ性活性物質の遊離を介する諸物質のいずれに比較しても、遙かにより持続的のものであり、その点恰も砒素化合物特に亜砒酸-Na<sup>28)</sup> にみられる催リンパ作用と類似するところがあるという点、むしろ、血管壁傷害の可能性を思わしめるところが大きい。この問題は尚追究を要するものであるが、コロイド静注時の生体に生ずる障碍、特に循環系障碍についての関心を凝血の生成や動脈血圧下降にのみに限らず、広く一般組織特に脈管系の局所障碍に関する方面にもむけるべきものであることを示唆するものであると思う。特にコロイド静注による遅発性の障碍を考える場合、一層このことの重要性を覚える。

CR 静注後血液及びリンパの非凝固性を招くことは他の研究者も既に報告している著名な事実であるが、この際 Histamine 遊離の不充分な点からみて、肥満細胞の傷害<sup>29)</sup>を強度のものと考えられないので、従つて、この細胞からの Heparin 遊出<sup>29)30)31)</sup>にも大きな期待がもてない。高岡<sup>8)</sup>は ATP 静注は犬の胸管リンパを非凝固にすることをみている。従つて、遊離された Adenine nucleotide の作用に一部帰しうるものと思われる。従つて、Histamine 遊離物質静注又はアナフィラキシーショックの場合とは原因を異にすることが推考される。しかしこの点に関する詳細な説明は新らしい研究の課題としたい。

今回の CR 静注についての観察所見は犬についてのものであり、他の種属に適用しうるか否やは問題である。又 CR 以外のコロイドについて如何ということも問題である。しかし、熊谷<sup>6)</sup>はコロイド銀を用い兎の遅発死例で胸腔には少量だが腹腔には比較的大量の滲出物(淡褐色)を認めたことを記述している。ので、おそらく、他の一定コロイド類、他の種族にもある程度適用しうる現象ではないかと思う。

## 総 括

1. 犬に Merck 製 Congo red (2%, 5 cc/kg) 液を静注すると長時間持続する著明な胸管リンパ流の催進がみられる。同時にリンパ凝固性は著しく減退する。この変化はそれと等張の NaCl 液の同じ液量の静注ではみられない。

2. Congo red 液の静注によつて動脈血圧の下降は一般に比較的軽度だが、門脈血圧の著明な上昇とこれに平行する肝臓容積の増大がみられる。これらの変化は大腿静脈血圧の変化とは平行しないので心臓又は肝循環の障碍によるものとは考えられない。これらの変化もまた上述の NaCl 液では招来できぬ。

3. Congo red 液静注後の血漿とリンパ中に多量の Hemoglobin の出現が分光学的に検出される。

4. この溶血現象は Heparin 静注前処置により完全に阻止されるが、その条件下においても上述の催リンパ及び循環系作用は修飾されずに出現する。こうして溶血を防止した状態でリンパ屈折率の上昇と血漿のその下降をみとめられる。この所見は血漿蛋白のリンパへの著明な移行(濾過促進)を示すものとみることが出来る。

5. Congo red 液静注後の増成リンパ中には Histamine の増加をみることもあるが、毎常ではない。又抗 Histamine 剤によつて上述の諸変化は抑制されない。

6. Heparin 処置をしない犬で、Congo red

静注後の血漿に分光分析及び Paper chromatography で Adenine nucleotides の出現が示唆された。この出現は肝静脈血よりも全身循環血に著しく、且つ一過性のものである。

7. 以上の実験知見から、Congo red による著明且つ持続的な催リンパ作用は肝臓その他の腹部内臓に生じた著しい血液鬱滞に関連するもので、それらの主要な原因は従来急性コロイドショックの原因とみられている凝血

の生成や血球内有毒物質の溶血に随伴する一過性の血中遊離によるものではなく、又 Histamine 遊離によるものでもない。恐らくそれら臓器血管に傷害を生ずるコロイドのものと別個の作用によるものであろうと推論した。

この論文の要旨は昭和32年6月16日、第3回日本薬理学会近畿部会（奈良）で発表した。

### 引用文献

- 1) Hanzlik, P. J. and Karsner, H. T.: J. Pharmacol. **23**, 173 (1924)
- 2) Hanzlik, P. J.: J. Amer. med. Assoc. **82**, 2001 (1924)
- 3) 真崎健夫, 長浜光, 小原則敏, 笹森良彦: 日本薬理学雑誌, **50**, 275 (1954)
- 4) 真崎健夫, 小原則敏, 笹森良彦: 日本薬理学雑誌, **51**, 21 § (1955)
- 5) 松山嘉: 日本薬理学雑誌, **40**, 83 § (1944)
- 6) 熊谷直俊: 日本薬理学雑誌, **35**, 243 (1944), **38**, 312 (1943)
- 7) Kiersz, J. and Zakl. Fizjol, A. M.: Acta physiol. pol. **6**, 177 (1955) [Excerpta med. II, **9**, 1207 (1956)]
- 8) 高岡健男: 岡山医学会雑誌, **69**, 1 (1957)
- 9) 山崎英正: 日本薬物学雑誌, **25**, 267 (1938)
- 10) Yamasaki, H.: Folia pharmacol japon. **28**, 53 (1940)
- 11) Code, C. F.: J. Physiol. **89**, 257 (1937)
- 12) 山崎英正, 田坂賢二, 西嶋克巳: 岡山医学会雑誌, **69**, 2111 (1957)
- 13) 松葉貢: 医学研究, **23**, 403 (1953)
- 14) Reiss, E.: Abderhalden's Hdb. biol. Arbeitmeth. IV, **3**, 299 (1924)
- 15) Yamasaki, H.: Folia Pharmacol. japon. **27**, 35 (1939)
- 16) 山崎英正, 森木博太郎, 小林孝次, 吉岡政七: 日本薬物学雑誌, **31**, 22 (1941)
- 17) 大倉由資: 岡山医学会雑誌, **68**, 1045, 1061 (1956)
- 18) 中西淳雄: 日本循環器雑誌, **15**, 19 (1951)
- 19) Lemberg, R. and Legge, J. W.: Hematin Compounds and Bile Pigments p. 228, Interscience Publ. New York, (1949)
- 20) 半田勇: 東京医学会雑誌, **42**, 437 (1928)
- 21) Starling, E. H.: J. Physiol. **16**, 224 (1894), **17**, 30 (1894/95)
- 22) Rost, F.: Zbl. Path. **24**, 97 (1913)
- 23) 真崎健夫, 笹森良彦, 伝住晋: 日本薬理学雑誌, **52**, 48 § (1956)
- 24) 小林孝次: 日本薬理学雑誌, **35**, 119 (1942)
- 25) Mayeda, H.: Jap. J. Pharmacol. **3**, 62, 73 (1953/54)
- 26) Yokozawa, M.: Jap. J. Med. Sci. IV, **15**, 1 (1942)
- 27) 則武光夫: 日本薬物学雑誌, **37**, 523 (1943)
- 28) 塚田守人: 日本薬物学雑誌, **41**, 338 (1944)
- 29) Riley, J. F.: Pharmacol. Rev. **7**, 267 (1955)
- 30) Jorpes, J. E.: Heparin in the Treatment of Thrombosis, 2nd ed. Oxford Univ. Press, London (1946)
- 31) Riley, J. F., Shepherd, D. M., West, G. B. and Stroud, S. W.: Nature, Lond. **176**, 1123 (1955)

## Mechanism of Lymphagogue Action of Congo Red Injected Intravenously

By

Yukio KAMIMURA, Kenji TASAKA, Katsumi NISHIJIMA  
and Masao KUME

Department of Pharmacology, Okayama University Medical School  
(Director: Dr. H. Yamasaki)

Intravenous injection of 2% normal saline solution of Congo red in a dosage of 5 cc/kg in a dog resulted in marked increase of lymph flow from the thoracic duct over several hours and the lymph was apparently less coagulable after injection of the dye. In a majority of cases, arterial pressure showed only a slight fall by this injection, while portal pressure showed a marked elevation accompanied with an increase of liver volume. Such changes in the flow of lymph and circulation could not be reproduced by the injection of a saline solution isosmotic with the dye solution.

Appearance of a fairly large amount of hemoglobin in the plasma and lymph after injection of the dye solution was observed by spectrophotometer. This hemolysis was completely protected by the previous injection of heparin into the vein before injection of the dye solution but the increased flow of lymph and elevation of portal pressure effected by the dye solution could not be modified. In a dog administered with heparin to remove the effect of hemolysis, injection of the dye solution was observed to cause increase in refractive index of the lymph and decrease of the same of the plasma. This is an indication that a large amount of plasma protein had filtrated into the lymph.

After injection of the dye solution, histamine content in the lymph was practically unchanged. Antihistamines failed to suppress the increased flow of the lymph and elevation of portal pressure. In a non-heparinized dog, appearance of a substance or substances assumed to be adenine nucleotides was observed in the plasma by spectrophotometry and paper chromatography immediately after injection of the dye solution.

It was concluded from these results that the increased flow of the thoracic lymph caused by Congo red is related to congestion of blood in the liver and other organs in the abdominal cavity, and further it was deduced that the cause common to these phenomena is not blood coagulation and liberation of toxic substances (including adenine nucleotides) from blood cells into plasma, which are considered to be the cause of acute dye shock, but is some kind of injuries to peripheral vessels, especially to vascular system in the abdominal organs.

---