

肝 臓 循 環 の 薬 理 学 的 研 究

第 二 編

諸種薬物の犬肝臓内循環に対する作用

岡山大学医学部薬理学教室（主任：山崎教授）

横 山 五 郎

〔昭和30年4月12日受稿〕

I. 緒 言

広大な流血床をしめている腹部内臓血行の背後の閥門としての位置にある肝臓では、それを通ずる血流の如何はこの臓器自身が血液臓器としての役割をなすというだけでなく、直接腹部内臓灌流域の血行や心臓への帰還血量に変化を与えることによつても、全身循環血流の配置に重大な変化をおこし循環系機能に影響を与える性質のものであるが、更にこの影響は又当然肝臓及び諸内臓機能の上にも及ぶものであるから、これらの意味に於て頗る重要視されるべきものである。従つて、古くからこの臓器の循環については極めて多数の研究が行われてきた。しかし、それにも拘らず、肝臓内血管の血行調節の機序に関しては未だ意見の一致をみないところが多い。その原因は一つにはこの臓器の血行が上流門脈流床の血管態度及び下流の大静脈血圧に影響される位置にあり、あるいはその血管緊張が血管反射によつて動脈血圧の影響を蒙る (Ginsburg & Grayson, 1954)¹⁾ ためであるが、今一つは肝動脈及び門脈の二重血液供給を受けている肝臓内血管系の複雑性にもとづくもので、特に動脈及び門脈の Sinusoids を中心とする相互関係やそれらと肝静脈との関係についてなお多くの不明な点をのこしていることである。生体位の肝血行を論じた多くの研究ではこの意味で肝臓個有の血管の態度を適確にとらえ難く、又摘出肝臓灌流実験に於ても門脈灌流のみによつている従来多くの研究が、肝動脈血行の重要性を軽視してい

る点に於て正鵠を欠ぐのはやむをえない。

私はかような事情に鑑み、前編²⁾に詳述した如き肝動脈及び門脈より同時にそれぞれ恒常圧で摘出肝臓灌流を行い、その間に肝動脈及び門脈よりの流入量、肝静脈よりの流出量及び肝容積の変化を同時に平行的に描記測定のできる装置を考案したので、この装置を用い犬の摘出肝臓について、従来屢々肝血行薬理の研究対象となつている Adrenaline, Histamine, 及び Acetylcholine のほか、従来摘出肝臓の血行作用について余り詳しく検索されていない若干の薬物の作用についても実験を行い、それら薬物の肝内血管の作用部位と作用態度について検討を加えた。

1915 Mautner & Pick³⁾は Histamine あるいは Peptone のような Shock 毒によつて犬の肝静脈が閉塞され肝鬱血を生ずることを知り、所謂 Sperrmechanismus の概念をもたらしたが、ついで Wien 学派の諸家 (Mautner & Pick, 1922⁴⁾, 1929⁵⁾; Lampe & Méhes, 1926⁶⁾; Baer & Roessler, 1926⁷⁾ ら) によつてこれに関する多くの研究が紹介された。そして、この機能はその後氏ら及び Bauer ら (1932)⁸⁾ により犬に於て特に著しい事が判り、又この動物の肝静脈枝の特異構造についての解剖学的知見 (Elias & Feller, 1931⁹⁾; Tischendorf, 1939¹⁰⁾; Arey, 1941¹¹⁾) によつても支持されてきた。しかし一方人間の肝静脈が一定の物質に対してこれと類似の反応を示すという報告もある (Miyake, 1928¹²⁾; Popper, 1931¹³⁾; Thomas & Essex, 1949¹⁴⁾)。犬を用いた今回の実験に於ては薬物の作用を

介して特に本機構の性質及び局在部位について知見をうることをも重要な目的とした。

II. 実験材料及び方法

実験には 10kg 前後の体重を有する犬の肝臓 (170~300g) を使用した。灌流実験の方法は前編に詳述した通りであるが、灌流開始後暫らくの間流入、流出量及び肝容積の一定をまつて、肝動脈カニューレ又は門脈カニューレになるべく近接した、肝臓保温槽外のゴム導管内に薬物を注入した。使用被検薬物は塩酸 *l*-Adrenaline (三共)、塩酸 *dl*-Noradrenaline (三共)、塩酸 Histamine (武田)、塩化 Acetylcholine (Roche)、塩酸 Pilocarpine (日局)、硫酸 Atropine (日局)、Witte-Peptide (Bayer)、塩酸 Sinomenine (塩野義)、塩化 Barium、塩酸 Papaverine、塩酸 Tyramine、*g*-Strophanthin (以上 Merck)、塩酸 Ephedrine (大日本製薬)、Pituitrin (Parke-Davis) 及び Atonin (帝國臓器) であつた。

III. 実験成績

1. 肝動脈及び門脈血流の相互補償現象

肝動脈及び門脈よりの同時灌流を行つた Bauer ら (1932)⁸⁾ はこれらの 1 つに於ける流入血量の変化が他のものゝ流入血量に影響を与え、不完全ながら相互に補償的態度を示す事実を認めている。私の実験に就ても明瞭にこの事実がみられた。第 1 図は (a) 門脈流入及び次で (b) 肝動脈流入をそれぞれ停止した場合の模様を示したものである。即ち、先ず門脈への供給管を圧迫し、その流入を停止すると、肝動脈の流入量が増加している。次で肝動脈の流入を同様に停止せしむると、門脈の流入量に増加がみられる。ところで門脈流の毎分 95cc の停止に対する動脈血流の補償は僅かに毎分 5cc に過ぎないのに対し、動脈流毎分 57cc の停止に対し門脈血流は $115 - 95 = 20\text{cc}$ (毎分) で、遙かに多量である。そして、補償流量の僅少な前者の場合、その比較的大きい後者の場合に比して肝静脈流量及び肝容積の補償もまた軽度である。し

かし、何れの場合に於ても流量相互補償は部分的にしか過ぎないことは、爾後の薬物の作用を解析する上に必要である。

2. Adrenaline 及び Noradrenaline

内臓神経又は肝臓神経叢の刺激に反応して肝臓門脈枝が能動的収縮を起すことが古くから知られている (v. Basch, 1875¹⁵⁾; Bayliss & Starling, 1894¹⁶⁾; François-Frank & Hallion, 1896¹⁷⁾) が、かような交感神経分枝の刺激と同様一定量の Adrenaline 注射もまた肝動脈及び門脈枝の収縮を来することがつゞいて明らかにされた (Burton-Opitz, 1910~13¹⁸⁾; Edmund, 1915~21¹⁹⁾; Clark, 1928²⁰⁾; Griffith & Emery, 1930²¹⁾; その他)。その後 Adrenaline の作用について研究者たちの興味をひいたのはその排出血行側、即ち肝静脈に対する作用である。内臓神経を刺激した場合肝静脈からの血流が増加することを示唆する観察はかなり古くからあり、Ikalowicz & Pal (1887)²²⁾; François-Frank & Hallion (1896)¹⁷⁾; Macleod & Pearce (1914)²³⁾; McLaughlin (1928)²⁴⁾ の報告の中に既にみられるのであるが、Adrenaline が流出部血管装置の弛緩を呼ぶ作用をもつことについて示唆を与えたのは Mautner (1923)²⁵⁾ である。そして次で Dale (1929)²⁶⁾ 及び Bauer ら (1932)⁸⁾ により摘出犬肝臓の Adrenaline に対する血流反応におけるこの現象の重要性が供覧された。肝臓灌流実験に於てこの肝静脈に対する神経刺激及び Adrenaline を主とする薬物の作用を詳細に検討した Bauer らは少量の Adrenaline 注射が肝静脈からの流出液量を増加するにかゝらず、肝臓容積を著明に縮小することをみて静脈側に於ける抵抗の減少を推定している。そして、比較的大量の Adrenaline では流入液量の減少とともに流出液量の減少がみられるに拘わらず、肝容積の減少度が少量の場合に比らべて却つて軽度であつたことから、この肝静脈弛緩効果は大量では微弱か又は却つて収縮的であろうとみている。併し、その後氏らと類似の方法を用いて実験を行つた Chakravarti & Tripod (1940)²⁷⁾ は Bauer

らの観察した2つの反応型は用量の相違によるものでなく、むしろ血管自身に関する条件のちがいにともなうものであつて、BauerらのAdrenaline大量でみた型というのはもともと肝静脈流出量の多い場合の肝臓にみられる型であるとのべている。

近年 Daniel & Prichard (1951)²⁸⁾ は種々の動物で門脈内に造影剤を注入し、X-線映画撮影法によつて肝血行を検索する所謂 Serial angiography の方法により、交感神経分枝の刺激又は Adrenaline の門脈内注射が末梢細門脈枝の収縮によつて肝血行の範囲を著明に縮少し、そのため主に比較的大い門脈枝と肝静脈枝の間に存在する短かい通路によつて造影剤の迅速な肝横断循環(Transhepatic circulation)が行われ同時に肝血行量の増加を来すことを報告しており、交感神経刺激及び Adrenaline 注射が肝静脈の弛緩と関係なしに流出量の増加を起しうる可能性を示唆している。

a) 少量の Adrenaline の作用

私の実験例のうち少量2~5 γ の Adrenaline 肝動脈内注射の場合の代表的な成績が第2図a及び第4図a, bに示されている。何れも肝静脈流出量に明らかに増加がみられている。肝動脈流入量の減少(肝動脈圧の増加)と同時に門脈流入量の一時減少の気配をみせ、又はそれなしにその増加(門脈圧の減少)がみられる。この様子は門脈分枝のAdrenalineに対する反応が薬物の直接注射された動脈のそれに比べて著しく微弱であるために、動脈の抵抗増加に伴う門脈血流のさきへの補償的增加によることが一応考えられるのであるが、しかし、相互補償の現象が前述のように常に不十分にしか行われえない事実を照せば、この場合の肝静脈流出量の増加をそれだけでもつて説明することはできない。そのみならず、この場合肝容積の著明な縮少がみられている。従つて、Sinusoidsより下流の血管、即ち、肝静脈の拡張による肝臓内収容血液の放出の行われることを考えるのがもつとも無理のない説明であらうと思う。

Adrenalineの少量を門脈内に注射した場合のもつとも普通な反応型が第2図bに示されている。動脈内注射と比べて相違するのは、先ず動脈流入量の減少程度が少く、反之、門脈枝の収縮を思わせる門脈流入に対する抵抗の増加が、動脈内注射の場合よりも著明にみられることである。そして肝静脈からの流出量は肝動脈内注射に比らべては軽度であるが、やはり増加しておる。この流出量の増加はこの場合動脈枝に収縮が殆どなくて、しかも門脈流入が減弱している時期に於てみられるので、肝臓内動脈及び門脈枝の態度とは無関係に生じたものであることを示すものであつて、やはり静脈側の抵抗の減退によるものとみるべきである。そして肝臓容積の減少は増加した流出量の出所を説明する変化とみることができる。

門脈内注射の場合の流出量増加の程度は動脈内注射の場合のそれにくらべて明らかに軽度である。又肝容積の縮少程度もやはりそれに比例して少い。これらの変化が主に肝静脈側における抵抗の変化によるものであるとすると、これらの注射部位の相違が薬物の肝静脈側への作用に強弱を生じうるものと考えべきである。この点については後述の実験例とあわせて考察することにする。

b) 比較的大量の Adrenaline の作用

Adrenalineの20~50 γ 肝動脈内注射に際してみられる反応には2種の違つた型のものが認められた。1つの型は第3図に示したように動脈及び門脈の流入の減少と静脈からの流出量の著明な減少を特徴とするものであつた。この型の変化はBauerら(1932)⁸⁾が大量のAdrenalineの作用型として示したものと一致しており、肝動脈枝及び門脈枝の収縮性反応を第一義的な作用とみるものに属する。この曲線に先行してこの肝臓において5 γ の少量Adrenaline注射によつてえた曲線ではやはり流出量の増加と肝容積の減少がみられたが、肝容積の減少度はBauerらもみているようにむしろ少量5 γ のAdrenalineの場合の方が著明であつた。従つて、この点から

みると大量の Adrenaline に対するこの型の反応に於ては肝血行排出側（肝静脈側）における血行阻止機構の緩解作用は少量の Adrenaline の場合に比べると却つて微弱であるとみるべきであろう。Chakravarti & Tripod (1940)²⁷⁾ は灌流液に Adrenaline の一定少量ずつを添加して灌流液の流出量を持続的に増加させた状態の肝臓では少量の Adrenaline でもこの型の変化を起しうることを経験したといふ、反応型の相違をきたす原因は Adrenaline の用量よりもむしろ肝臓血管の緊張状態であろうとのべているが、私の実験では第3図の変化をみた場合と、同じ肝臓で5r注射によつて肝静脈流出量の増加をみた場合とでは注射前の灌流の状態に相違はなく、流出液流の状態も殆ど両者の場合が同様であつた。従つて、流出抑制のみられたこの反応型の出現は Chakravarti のいうように血管の状態のみによるものではなくて、この場合の例が示したように用量のちがいによつて生じたものと考えるべきものである。

Adrenaline の大量によつてみられた他のも1つの型は、第4図eに示されているもので、動脈流入量の極めて著明な制限がおきたのかゝらず、門脈流入量が著明に増加し、静脈からの流出もかなり増加するという、いわば、既述の少量 Adrenaline 作用の型と同じ傾向のものであるが、その後に流出に対する抑制のつくのが特徴である。第4図に於て示されている2rから10rまでのAdrenaline の作用は肝動脈流入量の減少、門脈流入量の増加、静脈よりの流出量の増加及び肝容積の縮少のすべてが用量の増加するに従つて増強されている。ところが、この例で50r投与の場合には静脈流出量は増加するが、そのあとで10rの場合にみられた、やゝ持続的な増加とは反対に持続的な抑制がついてみられる点がかつていふ。この肝静脈からの流出量に対する初めの促進は肝血行の排出側に於ける制禦の緩解されることによつて理解されうるものであるが、そのあとの流出量の抑制は10rの場合の変化とくらべて、

(1) 動脈枝の収縮の増強、(2) 門脈枝の流入量増加に一定度の抵抗が加わつてきたこと、又は(3) 肝静脈側における収縮反応の出現したこと、のうちいずれかによつて説明されるべきものである。ところで、このうち(1)及び(2)はいずれも10rの場合よりも肝容積の減少を一層強度にすべき性質の変化である。しかし、実際には肝容積の縮少の程度は10rのときと著変がみられない。それ故大量の Adrenaline ではそういった流入側の変化に加えて静脈側に Adrenaline の一定量迄の間は漸次増加してきた緩解的作用がその限界をこえる大量（高濃度）に達すると失われるものと解釈すれば理解できる。即ち、この型の肝臓は静脈側の血行に対する制禦が大量 Adrenaline によつても一過性にはあるがやはり弛緩される反応を示すものである。

こういつた大量 Adrenaline に対する反応の2つの型は私の多数の実験に於てその頻度に於てほぼ相半していた。そしてその間に流出量の初期増加がわずかにみられ、二次性の減少の著明な移行型とみられるものも屢々出合つた。又これらのいずれに於ても少量の Adrenaline の作用はつねに同様であつた。こういつた事情からみてこの2つの反応型を生ずる理由はもともと肝臓血管の反応態度に本質的なちがいがあるためとは考えられない。おそらく肝静脈側の Adrenaline に対する緩解的反應の感受性に於ける程度の相違に関連するものであらうと思われる。

第4図c及びdには同じ10rを動脈と門脈に注射した場合の反応に著しい差があるという知見が示されている。このちがいほど甚だしくはないが第2図に於ても門脈内注射(b)の流出増加が動脈内注射(a)の場合に比べて格段に弱いことが示されている。この反応の相違の関連する重要な要素の一つは明らかに薬物の肝静脈に対する作用に関するものであらう。

肝動脈と肝静脈の間を細い動脈で連絡する所謂 Translobular arterial branches の存在が Braus (1924)²⁸⁾ 及び Andrews & Maegraith

(1953)³⁰⁾ によつて記載されている。Andrewsらは犬の肝臓灌流実験に際して、薬物に対する肝静脈の反応は薬物の門脈内注射時よりも動脈内注射の場合に於て強大であること、そして特に Acetylcholine や Adrenaline のような血中で急速に破壊される性質のものに於てこれがよく認められるという知見をえて、かような動脈枝の存在を裏付ける生理的証左となしている。氏らの Adrenaline の肝静脈に対する作用は専ら収縮的のものとして観察されている点に疑義があるけれども、私のえた上の成績は Andrews らの解剖学的な知見を前提とする場合同様に説明されるものであると思う。

c) Noradrenaline

この薬物の肝臓血管作用は質的に Adrenaline の作用と全く同様で、たゞ僅かに弱い点を異にした(第5図参照)。但し、こゝに用いたのは *dl*-Noradrenaline である。Internal colorimetry によつて生体位でラット及び兎の肝血行を研究した Grayson & Johnson (1953)³¹⁾ は Noradrenaline の方が Adrenaline よりも肝臓血管に対する収縮作用が著明にみられることをのべているが、前者が racemic か *l*-isomer であつたかについての記載がない。

3. Ephedrine 及び Tyramine

Adrenaline に就ての業績の豊富なのに反して、他の交感神経興奮薬の肝臓循環作用についてはあまり深く研究されていない。大谷、小林 (1941)³²⁾ は Tyramine, Hordenine, Ephedrine 及び Sympathol の催リンパ作用機序に関する研究に於て生体位内臓循環について検索し、これが何れも門脈血圧を初め一時下降し次で上昇し肝容積の縮少をみとめたとのべている。歌代 (1942)³³⁾ は Tyramine によつて肝動脈及び門脈ともに収縮がみられるが、肝動脈の収縮が強度であるといつてゐる。Chakravarti & Tripod (1940)²⁷⁾ は Bauer ら (1932) と類似の肝灌流実験に於て Tyramine, Ephedrine, Sympathol, Veritol 及び Benzedrine の作用を検しいずれも用い

た用量では肝容積の減少及び流出液流の増加を認めている。

私の実験では Ephedrine 及び Tyramine について 1~2mg 肝動脈内注射した場合(第6図及び第7図)両薬物ともに動脈流入に抵抗の増加がみられ門脈流入はやゝ増加し、静脈流出は軽度ではあるが減少の傾向を示した。そして肝容積には比較的明瞭な減少がみられたのである。この型の変化は Adrenaline の比較的大量によつて観察された第3図に示されたものと類似し肝動脈枝の収縮による流入の抑制が第一義的な反応であつて、静脈側の流出血管の弛緩又は収縮は認め難い型のものである。門脈血流の増加はの場合殆ど動脈流入の減少に伴う流入補償の現象によるものと考えられる。即ち、肝動脈内注射ではこれら薬物の門脈枝に対する能動的な収縮作用は認められない。両薬物の作用の Adrenaline の場合と著しく異るのはその作用が頻る持続的な点である。

4. Acetylcholine, Pilocarpine 及び Atropine

迷走神経による犬の肝臓流血量の調節についてはあまり確定的な知見がえられていない。Mautner ら (1915)³⁾ は迷走神経を刺戟すると流出量の減少をきたすとのべており、Grab, Janssen & Rein (1929)³⁴⁾ は Atropine 注射が長時間に亘つて流出液量の増加をきたすのをみている。これらの研究者たちの観察は Chloralose 麻酔の犬で肝動脈、門脈及び肝臓の上流及び下流側の大静脈に於ける血流速度の記録にもとづくものである。このような観察からみると迷走神経調節の存在を思わしめるものがあるが、Bauer 及びその共同者 (1932)⁸⁾ の犬肝臓灌流実験では Acetylcholine の効果は僅か1例をのぞいて容易には認められぬものであつた。又 Griffith & Emery (1930)²¹⁾, McMichael (1933)³⁵⁾ は猫の肝臓における迷走神経刺戟又は Acetylcholine の注射による効果をみとめなかつたという。しかし又、一方 Deysach (1941)³⁶⁾ のように兎、猫及び猿の摘出肝臓で Pilocarpine, Eserine,

Mecholyl が肝臓の腫脹と下大静脈への流出の減少を認めたというものもある。動物の種類による薬物の効果の相違も考えられる (Mautner & Pick, 1929⁵⁾; Bauer ら, 1932⁸⁾) けれども犬の肝血行に於ける迷走神経性調節についてはなお検討の余地があるものと考えられる。

私の実験では Acetylcholine 10 γ 肝動脈内注射により静脈流出量は軽度減少の例もあつたが一時涸渇する程度に一過性であるが著明な減少がみられたものがある。それと同様に門脈流入の著明な減少、肝容積の増加が認められた。このような例にみられた変化は Bauer らが同じ 10 γ で僅か 1 例にしか認めえなかつたという反応の程度に比らべるとかなり顕著である。又 Bauer らの場合よりも明瞭な動脈流入量の減少をみたものがある (第 8 図 a)。このような変化から推定される血管の主要な収縮的反應部位が静脈側にあることはいうまでもないのであるが、他に別に上流側、即ち門脈枝乃至動脈枝に一部の収縮的反應があるかどうかについては確定的なことはいえない。

このような定型的な比較的単純な変化をみた例のほかに、第 8 図 b の例にみるようにかような変化に引きついて流出量のかなり明瞭な増加を示したものがある。このような例では流出量の二次的な増加に対応して門脈流入量の増加と肝臓容積の減少への転向の傾向が認められた。この変化は肝臓静脈の血行抑制機構の緩解を考えることによつて理解できるものである。こういつた例にも割合よく遭遇したところからみるとこれが Acetylcholine の固有の作用のようにも思われる。しかし、一方この薬物の作用が極く一過性であるところからみて、むしろ、静脈の収縮が急速に除去された結果、肝臓内に鬱積した灌流液の排除が一時的に促進された姿としてこれを考えることも可能ではないかと思う。(第 8 図 a に於ても僅かではあるが流出量の二次的の増加の傾向がみとめられる。これもそういつた後者の説明にふさわしい所見である。

Acetylcholine の門脈内注射に際しては、動脈内注射時に比べその作用は格段に僅少に過ぎなかつた。この所見は既述の Adrenaline の場合と同様肝静脈への作用濃度の相違によるものとみるべきであろう。

Pilocarpine の効果は Acetylcholine よりも微弱であつたが、第 9 図の示すように全く同質のものであることが知られる。

Atropine の肝臓循環については横沢 (1942)³⁷⁾ は門脈血圧の下降と肝臓容積の減少をみ、則武 (1943)³⁸⁾ は門脈流入量の増加を報告している。私の実験でも Atropine 2mg 動脈内注射により静脈流出量の増加及び流入量特に門脈流入量の増加がみられ、同時に肝容積は縮小した (第 10 図)。静脈の流出量の増加は流入量の増加に負うことも考えうるところであるが、同時に肝臓容積の縮小を説明するためには静脈側の抵抗の減少を前提としなければならない。Atropine 自身の作用によつて肝動脈及び門脈分枝が能動的に拡張する可能性は他の血管系に対する作用からみて考えられないことはないが、この場合その役割の大きさについては余り大きくは評価できない。

第 10 図には Atropine 2mg の後 Acetylcholine の 20 γ の作用が完全に抑制されているのが示されているが、Atropine の肝血行作用を殆ど示さない 30~50 γ に於てもかような抑制効果は明らかに認められた。

5. Histamine, Peptone 及び Sinomenine

1915年 Mautner & Pick³⁾ は Histamine 又は Peptone のような Shock 毒の肉食動物の肝臓に対する作用について注意を喚起した。氏らは Histamine の影響下にこの臓器の腫大と血流々出の減少を起す神経的な機序を説いたのであるが、1922年の報文で Histamine は犬の肝臓静脈の閉塞を起し肝臓毛細血管の鬱血と拡張を呼ぶものであり、他方 Adrenaline は肝臓毛細管の収縮によつて流入並びに流出の減少を招くものであるとのべた。この Histamine によつて閉塞される肝静脈の所謂 Sperrmechanismus, Sluice mechanism の概念はかくて Mautner & Pick によつて

提唱され、Baer & Rössler (1927)⁷⁾ らによつて確認されるとともに、Arey & Simonds (1920)³⁹⁾、Elias & Feller (1926)⁹⁾、Popper (1931)¹³⁾ らの解剖学的な支持をうけた。

Mautner & Pick は当初この Histamine に反応する肝静脈の機構を犬と猫に存在するものと述べたが、1929年の論文⁵⁾ で猫にはこれがないと説明し、Bauer ら (1932)⁸⁾ は肝灌流実験に於て猫及び山羊の肝臓静脈が Histamine に対する反応の不定又は不顕著であつて、犬肝臓に特異的に認められることを供覧している。しかし、その後の研究者のなかには、Histamine による犬の肝臓腫大に対する肝静脈の Sperrenmechanismus の意義を疑うものもあり、Ebbecke (1923, 1926)⁴⁰⁾ は Histamine による肝容積の増大を毛細管透過性の増加によつて浸出液が組織間に滲透して血行に抵抗を生じ肝臓循環障害を招来するためと解した。又岡村 (1941)⁴¹⁾ は肝臓動脈の結紮された犬の肝臓では Histamine による肝容積の増加は起らなかったといひ、Mautner らの所謂 Lebersperre は肝臓容積増大に対して無関係ではなくとも重要な意義を有しないといつている。

一方 Peptone の肝臓循環作用についても Mautner らの報告以来、多数の Wien 学派の諸家や米国の Simonds & Brandes (1929)⁴²⁾ によつて Histamine と同様の作用のあることが唱えられてきたが、その後このものが肝臓組織から Histamine 遊離を行うという事実が知られた (Feldberg & O'conner, 1937⁴³⁾; Holmes, Ojers & Dragstedt, 1941⁴⁴⁾; 前田, 1954)⁴⁵⁾。

最近前田 (1954)⁴⁵⁾ は Sinomenine がやはり犬の肝臓 Histamine 遊離を行うことを見出したが、この薬物は Histamine 及び Peptone と同様催リンパ作用を存し (石割, 1921⁴⁶⁾; 小林, 1942⁴⁷⁾)、又動脈圧下降、門脈圧の上昇と肝臓容積の増加を来す (小林, 1942) 点に於ても類似している。私はこれら3種の薬物について本実験装置による灌流実験により、これらの諸点に考慮しつつ実験を行つてみた。Peptone は Permutit で混入 Histamine を

充分除去して用い、塩酸 Sinomemine は結晶を新たに溶解して用いた。

先ず、Histamine の作用をみるに、5γ の小量動脈内注射により一過性の流出液量の減少がみられ、同時に肝臓容積の増大、動脈及び門脈流入量の減少がおきた (第11図 a)。この一組の変化は肝静脈側における血行の阻止作用によつて招来されうるものである。この場合肝動脈及び門脈の側圧の上昇が静脈側の抵抗の増加のみによつて生じたものでなくて、一部はそれらの分枝の能動的な収縮反応によるものであるという可能性が考えられる。しかし、同じ薬物量をつゞいて門脈内注射した場合、門脈圧により一層強い上昇を認めなかった (第11図 b) ところからみると、こゝで用いられた用量ではその可能性は特に門脈分枝に関する限り乏しいものとみられる。第11図 b は門脈内注射によるその他の曲線の変化もまた動脈内注射の場合と比べて極く僅かに弱いという点をのぞけば修飾をうけていないことをしめしている。

このように Histamine 注射では肝動脈流入量に減少がおこることや、その門脈内注射によつても同様の肝臓血反応がみられるという所見からみると、Histamine による肝臓鬱血は肝静脈の収縮よりもむしろ肝動脈の拡張による血液流入の増加によるものであるという岡村の意見には同意しがたい。岡村のこの考えは生体犬を用いた彼の実験で予め肝臓動脈を結紮しておいた場合 Histamine によつて肝臓容積が増大しなかつたという実験成績に根拠をおいている。しかし、Thomas & Essex (1949)¹⁴⁾ によると肝動脈結紮による酸素欠乏自体が肝静脈の攣縮をおこすという事実がある。この状態に於ける Histamine に対する反応が正常肝と相違することは当然とすべきである。従つて、Histamine に対する肝臓血反応はあくまでも肝臓静脈域に於ける機序を主体として考へべきものである。

門脈内注射の Histamine の効果が動脈内注射の場合と殆ど近似の強さで認められることは Adrenaline や Acetylcholine の場合門

脈内注射の効果に甚しい減衰のみられるのは明らかに相違しており、このちがいはこれら薬物に比べて Histamine のはるかに安定な性質に基くものであると考えられる。

Histamine によつて生じた、肝静脈流出量の減少、肝容積の増加、門脈流入量の減少は Adrenaline 5 γ の注射により速かに緩解消失、肝静脈流出量の増加に転ずるのがみられた、(第12図)。

Peptoneによつてえた作用曲線はHistamineの場合と全く同様であつたが、第13図の例に示したように、その反応をみるのにかなり大量を要した。Rocha e Silva 及びその共同研究者 (1947)⁴⁸⁾ によると犬の灌流肝臓に於ては灌流液にTyrode液又はクエン酸ソーダ非凝固血液を用いた場合には Peptone による Histamine 遊離は殆ど起らぬことが知られており、Silicone 被覆の容器を用いて非凝固に保つた全血でもつて灌流された場合にのみ著明にみられたといわれる。Peptone の作用がこの灌流液の状態ではこういった事情によつて微弱なことが考えられる。

Sinomenine の作用も亦 Histamine 及び Peptone の作用と頗る類似しているが、その作用は 30mg 以下でもつてかなり強く且つ持続的にみられる点を特徴とした(第14図)。この薬物の Histamine 遊離は血液の共存しないメジウムでよく行われることが犬の皮膚及びモルモット肺を用いた *in vitro* 実験 (山崎, 上村, 田坂, 1954)⁴⁹⁾ によつて認められておるので、この条件で Peptone に比べ Histamine 遊離が遙かに容易であるためであろうと思われる。

Peptone 及び Sinomenine の循環系作用には比較的著明な Tachyphylaxis が知られているが、灌流肝臓に対する上述の作用にも、各々明らかに Tachyphylaxis をみたのみならず、両薬物の何れか一方を注射した肝臓では他のものゝ反応は著しく微弱かもしくは全く出現しなくなつた。

6. Barium, Papaverine, Pituitrin 及び Strophanthin

Mautner & Pick (1915³⁾, 1922⁴⁾) は犬及び猫の肝臓を門脈より灌流し、灌流液に塩化 Barium を添加した場合流出量の減少するのをみており、その後の実験 (1923)⁵⁰⁾ で、犬と猫の頸静脈に注射した Pituitrin が Adrenaline の場合と同様に肝臓容積の減少をきたすのをみている。Lampe & Méhes (1926)⁶⁾ は犬、猫及び兎の灌流肝臓で下垂体エキス及び塩化 Barium がともに流出量の減少と容積縮少を起すのをみ、McLaughlin (1928)²⁴⁾ もこれらの動物の肝臓灌流でやはり同様の成績を報告している。上妻 (1940)⁵¹⁾ も犬の生体位で Atonin による肝容積縮少をのべている。しかし、塩化 Barium はモルモット肝臓にのみは流出量の増加をみるという。犬及び猫の肝臓灌流に於て氏は亜硝酸ソーダの流出量増加を観察しているが、Papaverine については実験していない。

Dock & Tainter (1930)⁵²⁾ は Digitalis が犬に於て門脈血圧を上昇し、肝臓を腫大せしめ、静脈血圧を低下する作用のあることをみ、Digitalis 投与後人間にみられる心臓の容積の縮少及び搏出量の減少は Digitalis の肝静脈に対する直接の収縮作用に基くものであるという仮説をたてた。Wollheim (1931)⁵³⁾, Katz 及びその共同者 (1938⁵⁴⁾, 1939)⁵⁵⁾ も同様の観察にもとずき Dock らの意見に同調している。しかし、Digitalis のかような作用は猫ではみられない (Gold & Cattel, 1940⁵⁶⁾) し、又人間に於ても肝容積の増大をみない (Cohn & Steele, 1932⁵⁷⁾) というものもあつて、Gold らはこの作用は Bauer らの犬にのみ観察している肝静脈の肥厚した筋層に対するものであろう。そして Digitalis の心臓の鬱血除去効果は人間の場合、この薬物の肝臓血行作用とは関係のないものであると主張している。

第15図は私の実験における塩化 Barium 及び塩酸 Papaverine の作用の代表的な曲線を示したもので、先づ塩化 Barium 動脈内注射によつて流出量に明らかな減少が認

められる。この場合肝臓容積が減少しているので流出量の減少は肝静脈よりも上流の血管の収縮を主体とする変化の結果であるとみるべきである。実際肝動脈の流入量が著明に減少している。門脈分枝の Barium による収縮は微弱で、この図では流入量に殆ど変化がみられない。動脈の収縮による補償的な流入量増加が門脈枝の Barium に対する弱い収縮反応と相殺しているものと考えられる。肝静脈に対する収縮作用の可能性を否定できないが、この方法で検出することは困難である。Barium の作用はかなり持続的である。

塩酸 Papaverine の注射は以上の Barium 作用を瞬時にして完全に消却したのみでなく、動脈及び門脈よりの流入量をむしろ Barium 注射前よりも増加し、肝容積流出量の変化にもその傾向がみられる。

Pituitrin 又は Atonin 10 i. u. 動脈内注射の場合の変化には2様の型がみられた。1つは第16図aのような流出量の減少を一過性に示すもので、更に又動脈及び門脈流入量の減少を来したにかゝらず肝臓容積の増加をみせたもので、その主要な血管収縮反応部位は肝静脈である。つまりこの型の反応は Histamine についてみられたところとよく類似している。もう1つの型は丁度前者とは逆に流出量に著明な増加をみたもので、門脈流入量に増加がみられているが、同時に肝臓容積の軽度の減少がある(第16図b)。それ故に肝静脈の緊張の弛緩が第一義的であつて、門脈血行の増加は一部それによる受動的な変化とみることが出来る。即ち、Adrenaline 様の作用である。このような2つの Pituitrin に対する反応型が出現した頻度は大体相半していたので、そのいずれをも偶然の反応とみることはできない。この2型の生じた理由については Pituitrin の2つの成分 Vasopressin 及び Oxytocin の何れかに対する比較的感受性の均衡の相違によるという想像もなしえないことはないが、それについては更に実験的な検討を必要とする。第16図bに示した第2型反応の肝臓はその前に Acetylcholine 注

射によつて流出量の減少後著明な増加を示した第8図bと同じ肝臓であつた。この事実はこの型の反応が肝静脈の Sperre がもともと拡張しやすい傾向にある肝臓に起る可能性を暗示するものである。

Strophanthin 注射による変化は第17図のようで、流出量の減少と肝容積の増加、門脈流入量の減少を伴う変化から、肝臓静脈の収縮による肝臓内鬱血の像とみることができる。その変化は Digitalis についての生体位で観察された所見とよく一致するものである。

IV. 総括及び考察

個々の実験成績については一通りの考察を行つたので、こゝでは成績を総括し、二、三の残されたことがらについて付け加える。

従来の実験者の観察と同様に、今回の実験に於ても肝臓内血管の諸種薬物に対する反応が部位的に特異なものであることが明らかにされたが、特に肝臓静脈側の抵抗に著明な増減を呼ぶ薬物が多い。又肝臓動脈と門脈静脈の分枝の薬物による反応にもかなりの相違がみられる。従来の肝臓循環に関する多くの研究が生体位なると灌流実験なるとを問わず、門脈血圧乃至その血流に多く依存し、肝臓動脈枝の態度が看却され勝ちであるのは、この意味に於て反省すべきである。これらの血管反応の薬理学的考察はその解剖学的な知見の上に立つものであるから、今回の実験成績に関連する、肝静脈の所謂 Sperrmechanismus の局在と肝動脈並びに門脈静脈と肝静脈の吻合の状態に関する知見に先ずふれておく。

Mautner & Pick (1915) が Shock 毒に対する肝臓の Sperrmechanismus の概念を提唱した以前に既に肝静脈の壁が他の血管と相違する事実を注目した人たち (Brissaud & Sabourin, 1888⁵⁸⁾; Mall, 1906⁵⁹⁾; Gilbert & Villaret, 1909⁶⁰⁾) の報告があるが、その構造の特異性が生理的な意義と関連して関心をもたれるに至つたのは Mautner ら以後で、Arey & Simonds(1920)³⁹⁾, Popper(1931)¹³⁾

Arey (1941)¹¹⁾, Tischendorf (1939)¹⁰⁾ らにより豊富な知見がもたらされた。Snyder (1942)⁶¹⁾ は肝静脈の解剖に関する文献を綜説し, Pfuhl & Tischendorf のこの主題に関する綜説と考察を強調して次のようにのべている。即ち, 多数の脊椎動物の肝臓静脈が滑平筋の特有な分布をもっている。そして犬及び両棲哺乳動物の肝静脈及び肝細静脈に於ては滑平筋細胞は普通の静脈におけるように連続した層をなした配列ではなくて, 細い螺旋状配列の帯になつて集つており, 特に肝静脈の中へ肝細静脈の移行する場所ではその帯の厚みが増し, むしろ輪状となり括約筋の様子をなしている, とのべている。そして彼は人間の肝静脈には滑平筋の輪状及び縦走の層があり, 大静脈への開口部では丁度消化管の括約筋と同じ状態で役立つ輪状括約筋が存在するという。

一方 Deysach (1941)³⁶⁾ は Sinusoids から小葉中心静脈を経て, 介在静脈へという径路のほかに, Sinusoids から介在静脈(小葉下静脈)の壁を直角に穿通した多数の短路通路の存在を発見し, Small sluice channels とよんでいるが, 介在静脈の収縮によつてこの Channels の閉塞のおこることをみており, Sperrmechanismus を説明する新しい構造として注目をよんでいる。彼の観察は兎, 猫及び猿を主体とし, その他多数の種属についてもなされている。

薬理的に認められる Sperre の局在に関し, Mautner & Pick (1915³⁾, 1929⁵⁾) は既述のように細静脈域を考えているが, その後 Bauer ら (1932)⁸⁾ は下大静脈への開口部の特に発達した輪状筋の反応を重視する意見を主張した。しかし, 上述のように静脈壁の滑平筋の発達を主とする特異な構造が細静脈にまで及んでいる事実は Bauer らの見解を理解せしめるには不都合である。最近教室の高岡 (1955)⁶²⁾ は頸静脈から肝静脈に大静脈への開口部より数 cm 深く挿入した X-線カテーテルをもつて肝静脈血の採血中に Shock 毒静注後一時血液の吸引が困難になることを経験し

た。この事実は Thomas & Essex (1949)¹⁴⁾ が大静脈開口部から 8 cm 深く挿入した Polythene カテーテルによる静脈圧の測定値が, 蛔虫エキス静注による門脈圧昇騰時に却つて低下したという所見と一致し, Sperrmechanismus の局在を深部静脈とする見解を支持する有力な証拠とみられる。

肝動脈と門脈との末梢吻合及びそれらと肝静脈枝との関係に就ては詳細に関して不明なところが多い。動脈系と門脈系の吻合を小葉の周辺部に於ける毛細管にのみ限られるとする Olds & Stafford (1930)⁶³⁾ の見解に対して, 土居 (1953)⁶⁴⁾ は猫の肝臓血管の合成樹脂による Cast について Glisson 氏鞘内を並んで走る肝動脈と門脈静脈の間に H 型の交通枝をみたといっている。一方肝動脈が肝静脈に直接交通枝をおくるという事実を支持する若干の間接的証拠が挙げられている (Chronsczewski, 1886⁶⁵⁾; Braus, 1924²⁹⁾; Elias, 1949⁶⁶⁾; Seneviratne, 1949⁶⁷⁾) が, 最近 Andrews & Maegraith (1953)³⁰⁾ は “Hycar” latex 注入血管 Cast についてこの Translobular arterial branches の存在を供覧した。この事実は私の Adrenaline 及び Acetylcholine についてえた知見の考察にも重要である。

私の実験成績を総括すると次のようである。

1. 肝動脈及び門脈よりする同時灌流に於ては両者のうち何れかの血流が減少する場合, 他方の血流に増加がおり, 相互補償が行われる。しかし, その補償は完全ではなく減少分の一部に過ぎない。動脈流の減少に対する門脈流の増加は, その逆の場合よりも大きいという事実が示された。

2. Adrenaline の肝動脈内注射では少量の場合, 肝静脈の流出量が増加した。この増加は動脈流入量の減少と門脈流入量の増加を伴うが, 肝臓容積の著明な縮小をみたので, 肝静脈側 Sperre の弛緩によるものと考えられる。薬物の門脈内注射に際し門脈圧の上昇期に於てもこの静脈流出量の増加がみられた点, Daniel & Prichard (1953)²⁸⁾ のいう末梢門脈枝の収縮による Transhepatic circulation

の促進ということも考えられるが、この場合流出量の増加程度は動脈内注射に比して軽度であつたから、その主な機序をなすものではない。門脈内注射により Adrenaline の肝静脈に対する効果の著しく減弱する事実は Andrews ら³⁰⁾ の Transhepatic arterial branches の存在を支持する知見である。

Adrenaline の比較的大量の肝動脈内注射により肝静脈流出量の減少した場合と減少に先立つて増加した場合がある。前者は Bauer らの観察した反応型であるが、後者については従来報告がない。単純な流出量の減少型では、動脈と門脈圧に上昇（両血管の収縮）がみられたが、肝容積の縮小が少い。この型では肝静脈は Adrenaline に対し弛緩反応を示さないか、比較的それが弱いものであろう。後者では動脈圧の上昇に反して、門脈圧の下降があり、肝臓容積は著明に縮小する。肝静脈の初期拡張反応の起きる点が前者と相違する。両者の移行型が屢々みられるところからみて、両型の生ずる理由は肝静脈 Sperrmechanismus の Adrenaline に対する弛緩反応に関する感受性と動脈枝と門脈枝、殊に後者の収縮反応感受性との均衡に関するものと考えられる。

Histamine による流出量の減少及び肝臓の腫大が少量の Adrenaline により完全に除去される点からみて、両薬物の肝静脈に於ける作用点は同一と推考される。

Noradrenaline の作用も Adrenaline と同様とみられる。Ephedrine 及び Tyramine の作用も Adrenaline と類似するが、その作用持続性は遙かに長い。

3. Acetylcholine の作用は Bauer らの経験に比らばはるかに著明であつた。即ち 10 γ 動脈内注射によつて流出液量に一過性の涸渇に至る程度の減少がみられ、又肝容積の腫大がみられた。この作用は明らかに肝静脈に対する収縮作用である。Acetylcholine により流出液量の減少後、増加する場合がある。この後の変化は肝容積の減少と門脈流入量の増加を伴うので、肝静脈の拡張によるものであ

る。しかし、この反応が Acetylcholine の肝静脈に対する直接作用であるかどうかは不明で、肝静脈収縮の急速な消退による鬱積灌流液の一時的放出による可能性も考えられる。Acetylcholine の作用の肝静脈に対する以上の作用は門脈内注入に際して著しく微弱であるが、この所見も動脈より静脈に通ずる交通枝の存在を示唆するものである。

Pilocarpine の作用は Acetylcholine よりはるかに微弱であるが、作用型は同様である。Atropine は前 2 者の作用をその小量前処置で拮抗するのみでなく、それ自ら肝静脈を拡張する。

これらの知見には肝静脈の Sperrmechanismus を中心とする自律神経支配のうち、従来兎角問題視されている副交感神経支配の意義に関して注意をよぶものがある。

4. Histamine の作用については Bauer らの所見と一致し、特に附記すべき点はないが、その作用専ら肝静脈に局限するものと考えられる。従つて肝容積の増大を肝動脈流入量の増加に帰した岡村 (1941)⁴¹⁾ の説には同意し難い。又肝静脈に対する作用が動脈内注射時に比らべて特に著しい減弱のない点 Adrenaline 及び Acetylcholine と相違する。この点は Translobular arterial branches を否定するものでなくて本化合物の比較的な安定性によるものであろう。

Peptone 及び Sinomenine の作用は Histamine と同型である。おそらく両薬物の Histamine 遊離作用によるものであろう。両者個々の間のみならず、交互の間にも Tachyphylaxis のみられる事実はこれを支持している。たゞ、Peptone の作用が微弱で Sinomenine の作用の強大なのはこの条件に於ける Histamine 遊離の難易に関係するものと考えられる。

5. 塩化 Barium の肝動脈内注射は肝動脈の収縮による流入量の減少を主徴として理解できた。この作用が肝静脈にも及ぶ可能性はある。Barium のこの作用は Papaverine により完全に拮抗された。

6. Strophanthin の作用は Histamine 型

を示し、肝静脈 Sperre の収縮反応をきたすものである。

7. Pituitrin (Atonin) には肝静脈流出量を減少し、肝容積を増加する Histamine 型の変化と流出量を増加し肝容積を減少する Adrenaline 型の変化のものとが認められた。この相違が Pituitrin の2つの薬理的成分に対する肝静脈の感受性の相違によるか否かは今後の検討にまたねばならない。

V. 結 論

1. 肝動脈及び門脈静脈よりする二重血液供給の循環肝臓灌流装置によつて犬の肝臓灌流を行い、肝動脈及び門脈静脈流入量、肝静脈流出量及び肝臓容積の変化に及ぼす諸種薬物の影響を記録的に測定して、薬物の肝臓内血管に対する作用態度及び作用部位を研究した。

2. 肝動脈及び門脈静脈流入の相互の間にはそれぞれの流量の制約に対して部分的な補償的關係の機構が存在する。

3. Adrenaline は小量では主として肝静脈域に拡張的に作用し、比較的大量では一般にこの作用弱くむしろ肝動脈及び門脈静脈分枝に対する収縮作用が主要である。しかし、肝静脈拡張作用反応がかなり高濃度 Adrenaline に対してもみられる場合がある。Noradrenaline の作用も Adrenaline と同様である。Ephedrine 及び Tyramine の作用も類似するが、弱く且つより持続的である。

4. Histamine は肝静脈に収縮的に作用し、他の血管に対する作用は微弱である。小量の

Adrenaline は肝静脈に於ける Histamine のこの作用と完全に拮抗する。Peptone 及び Sinomenine の作用は Histamine のそれと類似し、肝臓組織からの Histamine 遊離を介して作用を発現するものとみられる。この条件では後者の方がはるかに作用が強大である。

5. Acetylcholine の主要作用は肝静脈に対する収縮である。この作用はこの動物で従来知られていたものよりも強力であるが、極めて一過性である。そして、屢々その後二次的な肝静脈拡張をみることがある。Pilocarpine の作用は同型であるが、はるかに微弱である。Atropine は小量でよくこれらの作用を阻止し、それ自身肝静脈を拡張する。これらの知見は従来等閑視された肝循環の副交感神経支配の存在を示唆する。

6. Barium 塩は肝動脈を強く収縮し、この作用は Papaverine によつて除去される。

7. Strophanthin は Histamine 型の作用をしめし、Pituitrin にも亦これと類似作用をみるが、後者では又 Adrenaline (小量) 型の作用態度のみみられることがある。

8. 主として肝静脈に作用する薬物のうち、比較的安定な Histamine では門脈内注射によつて、肝動脈内注射時の作用に殆ど減弱がみられないが、小量の Adrenaline 及び Acetylcholine の効果には著明な減衰がみられる。この事実は肝動脈から直接静脈への交通枝の存在を示唆するものである。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を頂いた恩師山崎英正教授に満腔の謝意を表す次第である。

引 用 文 献

- 1) Ginsburg, M. & Grayson, J.: J. Physiol., **123**, 574 (1954)
- 2) 横山五郎: 岡山医学会雑誌, **67**, 5. p919 (1955)
- 3) Mautner, H. & Pick, E. P.: Münch. med. Wschr., **2**, 1141 (1915)
- 4) Mautner, H. & Pick, E. P.: Biochem. Z., **127**, 72 (1922)
- 5) Mautner, H. & Pick, E. P.: Arch. exp. Path. Pharmac., **142**, 271 (1929)
- 6) Lampe, W. & Méhes, J.: Ibid., **117**, 115; **119**, 66, 73 (1926)
- 7) Baer, R. & Rössler, R.: Ibid., **119**, 204 (1926)
- 8) Bauer, W., Dale, H. H., Poulsson, L. T. & Richards, D. W.: J. Physiol., **74**, 343 (1932)
- 9) Elias, H. & Feller, A.: Berl. klin. Wschr., **10**, 1694 (1931)
- 10) Tischendorf, F.: Z. mikr.-anat. Forsch.,

- 45, 266 (1939)
- 11) Arey, L. B.: *Anat. Rec.*, **81**, 21 (1941)
- 12) Miyake, M.: *Arb. Med. Univ. Okayama*, **1**, 166 (1928)
- 13) Popper, H.: *Klin. Wschr.*, **10**, 2129 (1931)
- 14) Thomas, W. D. & Essex, H. E.: *Amer. J. Physiol.*, **158**, 303 (1949)
- 15) v. Basch, S.: *Arb. physiol. Anst. Leipzig*, **10**, 229 (1875), Bauer *et al.* による.
- 16) Bayliss, W. M. & Starling, E. H.: *J. Physiol.*, **16**, 159 (1894)
- 17) François-Franck, Ch. & Hallion, L.: *Arch. physiol. norm. path.*, **8**, 908 (1896)
- 18) Burton-Opitz, R.: *Quart. J. exp. Physiol.*, **3**, 297; **4**, 93, 103, 113; **5**, 83, 189, 197, 309, 325, 329; **7**, 57 (1910—13)
- 19) Edmunds, C. W.: *J. Pharmacol.*, **6**, 569 (1915); **18**, 155 (1921)
- 20) Clark, G. A.: *J. Physiol.*, **66**, 274 (1928)
- 21) Griffith, F. R., Jr. & Emery, F. E.: *Amer. J. Physiol.*, **95**, 20 (1930)
- 22) Ikalowicz, C. & Pal, J.: *Wien. med. Pr.*, **28**, 696 (1887)
- 23) Macleod, J. J. R. & Pearce, R. G.: *Amer. J. Physiol.*, **35**, 87 (1914)
- 24) McLaughlin, A. R.: *J. Pharmacol.*, **34**, 147 (1928)
- 25) Mautner, H.: *Wien. Arch. inn. Med.*, **7**, 251 (1923)
- 26) Dale, H. H.: *Lancet*, **216**, 1180 (1929)
- 27) Chakravarti, M. & Tripod, T.: *J. Physiol.*, **97**, 316 (1940)
- 28) Daniel, P. M. & Prichard, M. M. L.: *Ibid.*, **114**, 538 (1951)
- 29) Braus, H.: *Anatomie des Menschen*, Bd. 2, p. 321, Berlin, Springer (1924)
- 30) Andrews, W. H. H. & Maegraith, B. G.: *Nature*, **171**, 222 (1953)
- 31) Grayson, J. & Johnson, D. H.: *J. Physiol.*, **120**, 73 (1953)
- 32) 大谷進, 小林孝次: *日本薬物学雑誌*, **33**, 150 (1941)
- 33) 歌代繁敏: *名古屋医学会雑誌*, **54**, 19 (1941)
- 34) Grab, W., Janssen, S. & Rein, H.: *Z. Biol.*, **89**, 324; *Klin. Wschr.*, **8**, 1539 (1929)
- 35) McMichael, J.: *J. Physiol.*, **77**, 399 (1933)
- 36) Deysach, L. J.: *Amer. J. Physiol.*, **132**, 713 (1941)
- 37) 横沢幸: *Jap. J. Med. Sci.*, **IV**, **15**, 1 (1942)
- 38) 則武光夫: *日本薬物学雑誌*, **38**, 199 (1943)
- 39) Arey, L. B. & Simonds, J. P.: *Anat. Rec.*, **18**, 219 (1920)
- 40) Ebbecke,.: *Klin. Wschr.*, **37138**, 1725 (1923); *Natur-wissenschaften*, **14**, 1135 (1926)
- 41) 岡村潔: *日本薬物学雑誌*, **33**, 485 (1941)
- 42) Simonds, J. P. & Brandes, W. W.: *J. Pharmacol.*, **35**, 165 (1929)
- 43) Feldberg, W. & O'Connor, W. J.: *J. Physiol.*, **90**, 288 (1937)
- 44) Holmes, C. A., Ojers, G. & Dragstedt, C. A.: *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., **46**, 576 (1941)
- 45) 前田寛: *Jap. J. Pharmacol.*, **3**, 73 (1954)
- 46) 石割仁三郎: *中外医事新報*, No. 991, 767 (1921)
- 47) 小林孝次: *日本薬物学雑誌*, **35**, 119 (1942)
- 48) Rocha e Silva, M., Scroggie, A. E., Fidler, E. & Jaques, L. B.: *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., **64**, 141 (1947)
- 49) 山崎英正, 上村之雄, 田坂賢二: *日本薬理学雑誌*, **50**, 160 § (1954)
- 50) Mautner, H. & Pick, E. P.: *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **97**, 306 (1923)
- 51) 上妻貞介: *医学研究*, **14**, 259 (1940)
- 52) Dock, W. & Tainter, M. L.: *J. clin. Invest.*, **8**, 467; **8**, 485 (1930)
- 53) Wohlheim, E.: *Z. klin. Med.*, **116**, 269 (1931)
- 54) Katz, L. N., Rodbard, S., Friend, M. & Rottersman, W.: *J. Pharmacol.*, **62**, 1 (1938)
- 55) Katz, L. N. & Rodbard, S.: *Ibid.*, **67**, 407 (1939)
- 56) Gold, H. & Cattell, McK.: *Arch. Intern. Med.*, **65**, 263 (1940)
- 57) Cohn, A. E. & Steele, M.: *J. clin. Invest.*, **11**, 871 (1932)
- 58) Brissand & Sabourin: *C. R. Soc. Biol. Paris*, **40**, 757 (1888)
- 59) Mall, F. P.: *Amer. J. Anat.*, **5**, 227 (1906)
- 60) Gilbert, A. & Villaret, M.: *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.*, **21**, 373 (1909), Thomas, W. E. & Essex, H. E. による.
- 61) Snyder, C. D.: *Physiol. Rev.*, **22**, 54 (1942)

- 62) 高岡健男：未発表 153 (1886)
 63) Olds, J.M. & Stafford, E.S.: Johns Hopk. Hosp. Bull, 47, 176 (1930) 66) Elias, H.: Amer. J. Anat., 85, 379(1949)
 64) 土居政良：日本薬理学雑誌, 49, 51 § (1953) 67) Seneviratne, R.D.: Quart. J. exp. Physiol., 35, 77 (1949)
 65) Chronsiewicz, N.: Virchow's Arch., 35,

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

Pharmacology of Circulation Through the Liver

Part 2.

Experiments with Dog's Liver Using Our Newly Devised Perfusion Apparatus

By

Gorô Yokoyama

Perfusion of a dog liver was carried out with a circulating liver-perfusion apparatus, provided with two blood supplies from the artery and the portal vein, and the effect of various drugs on the changes of arterial and portal inflow, hepatic venous outflow, and the liver volume were recorded. From these recordings, sites and modes of action of drugs on blood vessels of the liver were examined.

It was observed that there was a partially reciprocal relationship between the inflow of hepatic artery and of the portal vein.

Adrenaline chiefly caused dilating action on the hepatic veins in a small dose, but when the dose was comparatively large, constriction of the arterial and portal branches being more predominant. However, the hepatic veins were opened in some liver preparations even when the dose of adrenaline was fairly large. The action of *nor*adrenaline seemed to be fundamentally similar to that of adrenaline. The action of ephedrine and tyramine was similar to that of adrenaline though much weaker and more lasting.

Histamine itself caused constriction of the hepatic veins but its action on blood vessels in other parts was much weaker. A small dose of adrenaline completely counteracted the histamine action on the hepatic vein. The actions of peptone and sinomenine were similar to that of histamine and it was assumed that the actions appeared through histamine release from the liver tissues. Under the experimental conditions employed, the action of sinomenine seemed to be stronger.

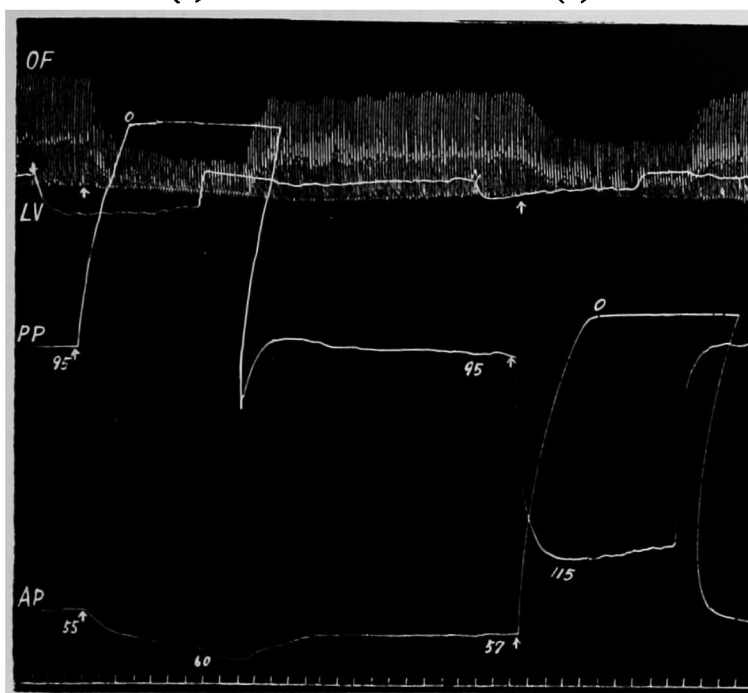
The principal action of acetylcholine was constriction of the hepatic veins, which was far stronger than that reported by the previous workers on this animal, although this action was transitory and a secondary dilatation of the hepatic veins often followed. The action of pilocarpine was of the same type as that of acetylcholine but far weaker. A small dose of atropine suppressed these actions and itself dilated the hepatic veins. These observations strongly suggest the presence of the parasympathetic control of the liver circulation which had been overlooked to date.

Barium salts effected strong constriction of the tributaries of the hepatic artery and this action was removed by papaverine. Strophanthine showed a histamine-type action and the action of pituitrin was also similar, though the action of pituitrin was sometimes similar to that caused by a small amount of adrenaline.

Of the drugs acting chiefly on the hepatic veins, the comparatively stable histamine showed about the same effect by the arterial and portal injections, but the effect of adrenaline and acetylcholine which are unstable was far weaker when given into the portal vein. These facts suggest the presence of direct communications from the hepatic artery to the vein, i.e. the transhepatic arterial branches.

(a)

(b)

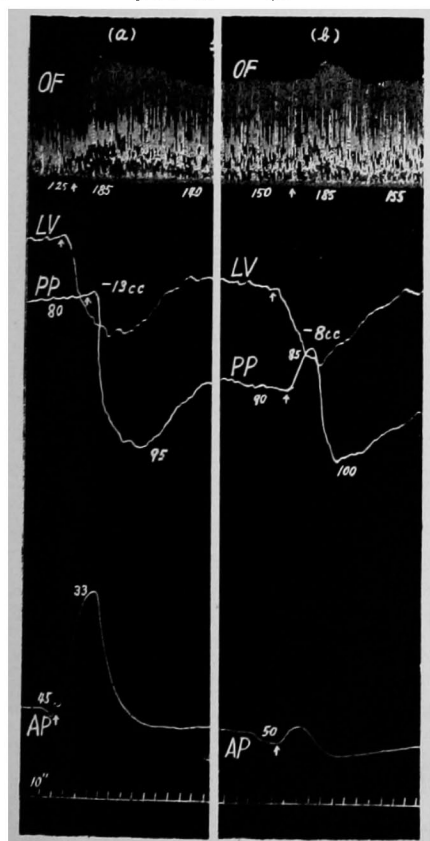


第1図 肝動脈及び門脈流入量の相互補償関係

OF: 肝静脈流出量, LV: 肝臓容積の変化, PP: 門脈カニューレ側圧, その上昇は肝臓への流入量の減少を, その下降は同流入量の増加をしめしている. 数字は毎分流入量 (cc) をあらわす. AP: 動脈カニューレ側圧, 上と同様に同時に流入量 (数字はcc/分) をしめしている.

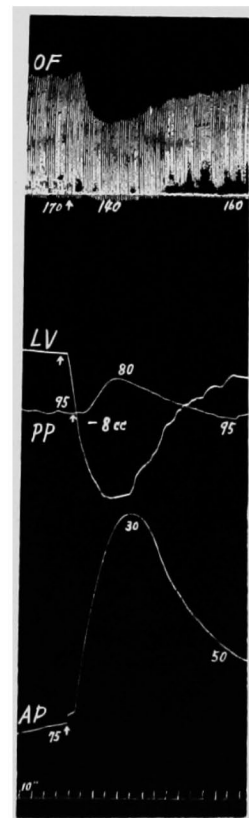
(a) は門脈流入を停止, (b) は肝動脈流入を停止した場合の変化をしめす.

(犬No. 47, 8kg ♀, 肝 330g)



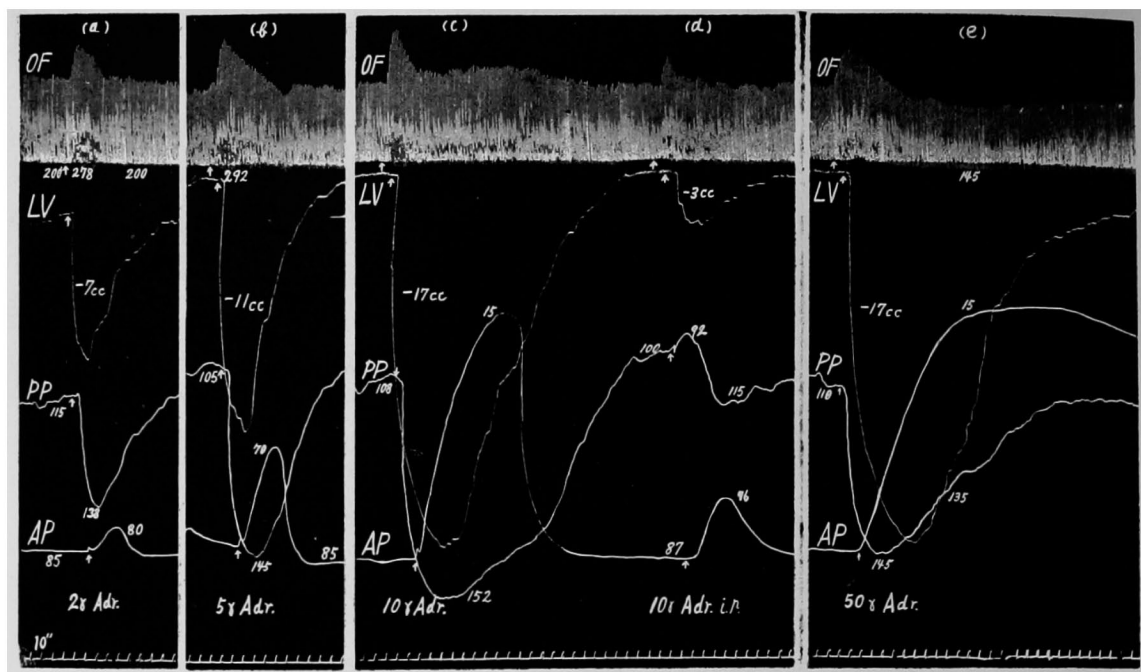
第2図 小量 Adrenaline の作用

(a) 5 γ 肝動脈内注射, (b) 5 γ 門脈内注射時の変化をしめす. OFの数字は肝静脈流出量 (cc/分) を, LVの数字は肝容積の変化をccでしめしている. その他の記号第1図と同様. (a, bとも同じく犬No. 61, 7.8kg ♂, 肝170g)



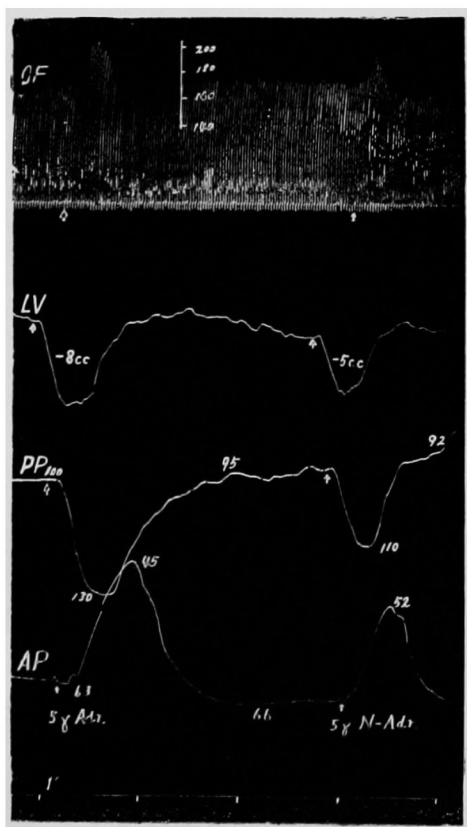
第3図 大量 Adrenaline の作用

30 γ 肝動脈注射 (犬 No. 56, 8.5kg ♀, 肝 200g)



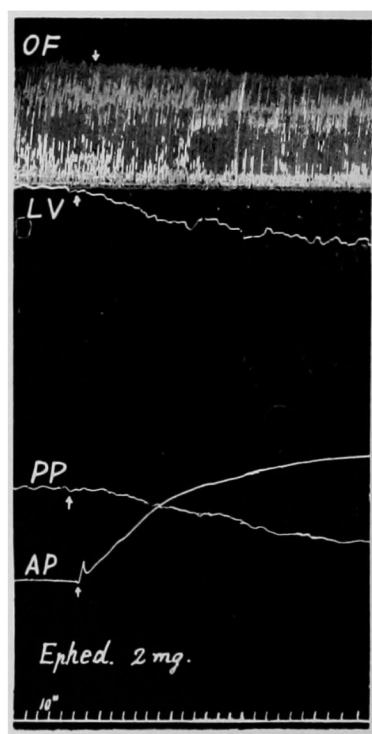
第4図 大量 Adrenaline が肝静脈流出量の増加を示した
肝臓における Adrenaline の作用

(a) 2γ肝動脈内, (b) 5γ同, (c) 10γ同, (d) 10γ門脈内注射, (e) 50γ肝動脈内注射.
(犬 No. 67. 9.8kg ♂, 肝250g)

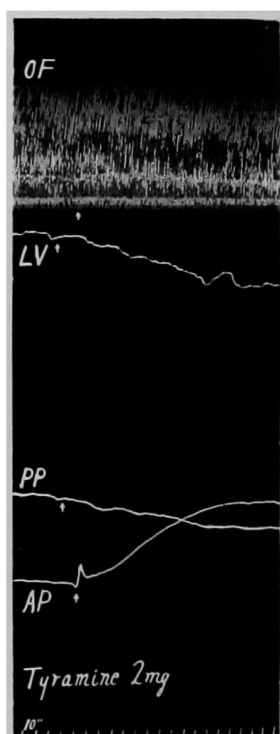


第5図 Adrenaline 及び Noradrenaline の作用

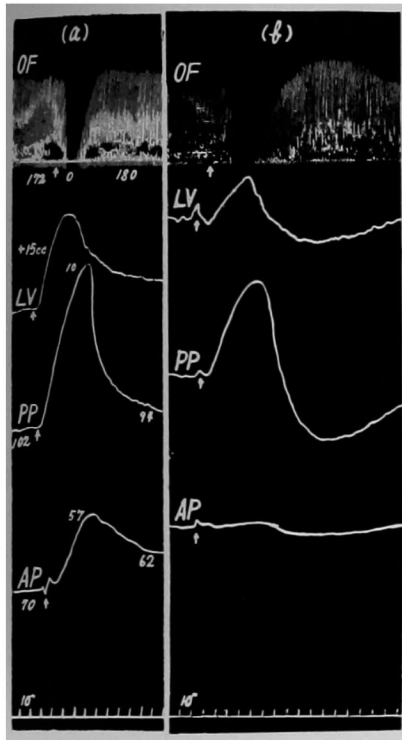
各5γ肝動脈内注射. 左 Adrenaline, 右 Noradrenaline. (犬 No. 42, 9.8kg ♂, 肝210g)



第6図 Ephedrine 2mg
肝動脈内注射の作用
(犬 No. 90, 7.4kg ♂,
肝200g)

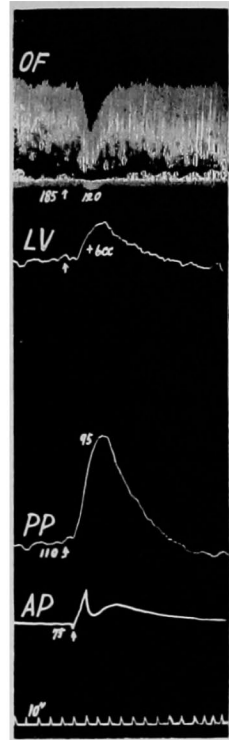


第7図 Tyramine 2mg
肝動脈内注射
の作用
(犬 No. 90, 7.4kg ♂,
肝200g)



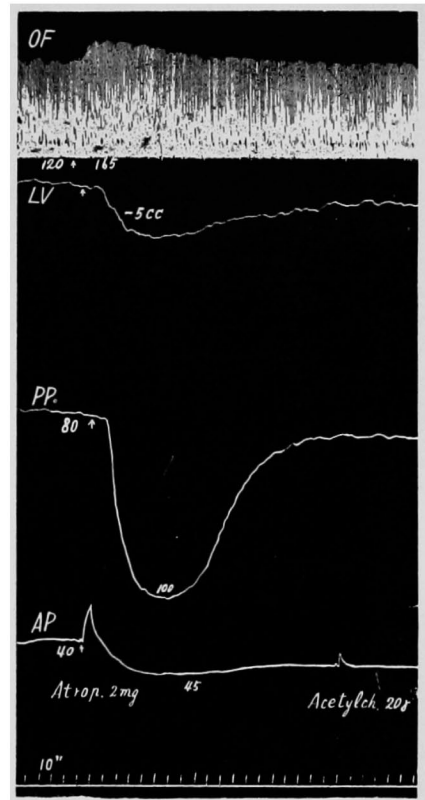
第8図 Acetylcholine 10 γ 肝動脈内注射の作用

(a) 犬 No. 80, 10.4kg ♂, 肝 310g,
(b) 犬 No. 106, 8kg ♀, 肝 180g,



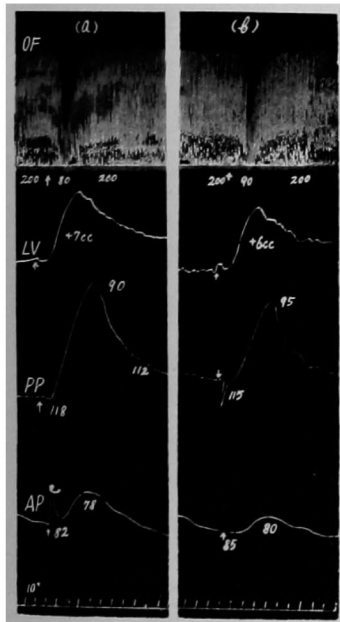
第9図 Pilocarpine 50 γ 肝動脈内注射の作用

(犬 No. 79, 9.4kg ♂, 肝 300g)



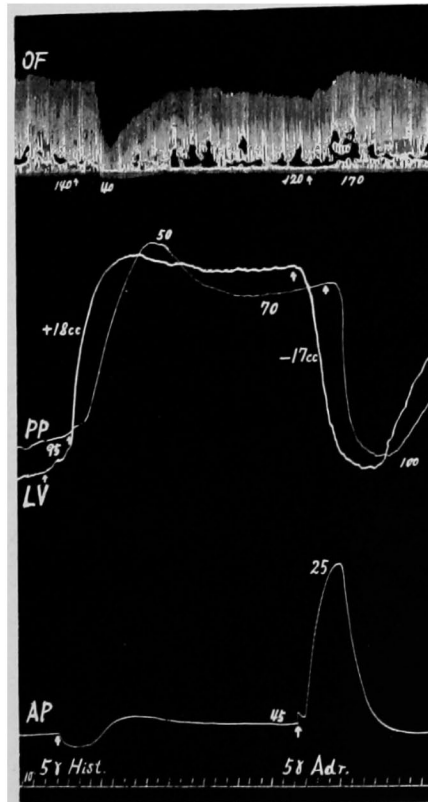
第10図 Atropine 2mg 肝動脈内注射の作用. ついで Acetylcholine 20 γ 肝動脈内注射.

(犬 No. 131, 7.7kg ♂, 肝 300g)



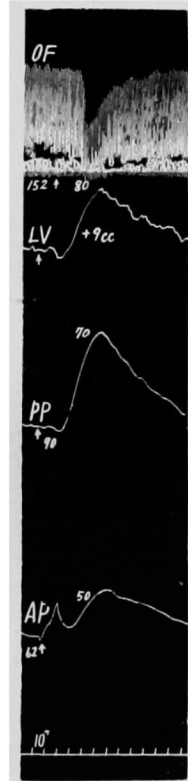
第11図 Histamine の作用

(a) 5 γ 肝動脈注射, (b) 5 γ 門脈注射 (犬 No. 64, 8.3kg ♂, 肝 280g)



第12図 Histamine に対する Adrenaline の拮抗作用

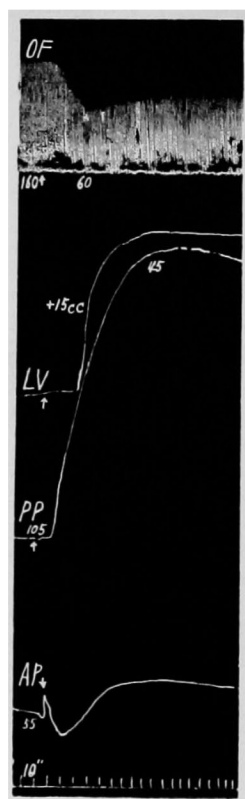
Histamine 5 γ 作用後 Adrenaline 5 γ , 何れも肝動脈内注射. (犬 No. 61, 7.8kg ♂, 肝 170g)



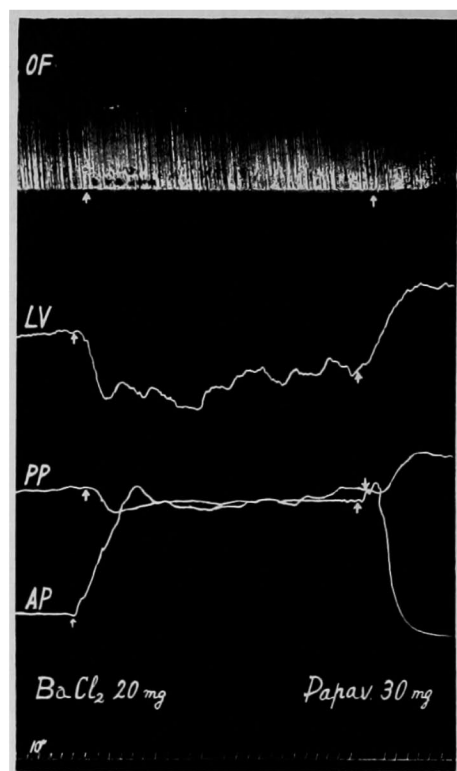
第13図 Peptone 50mg

肝動脈内注射の作用

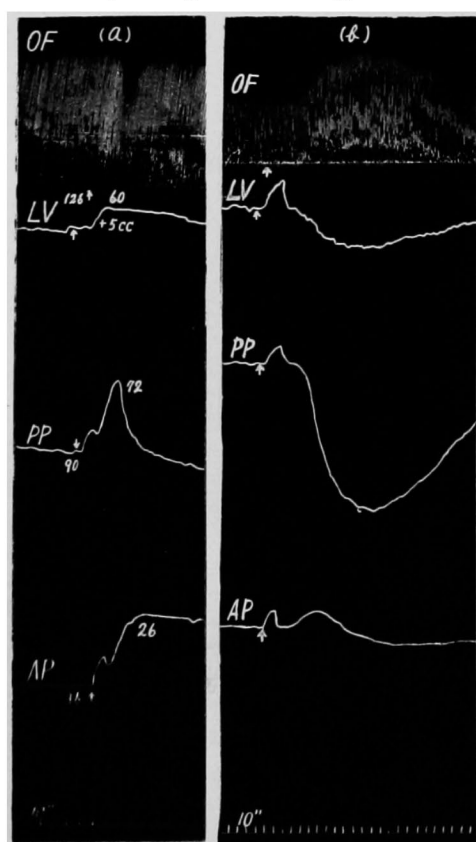
(犬 No. 74, 7kg ♂, 肝 180g)



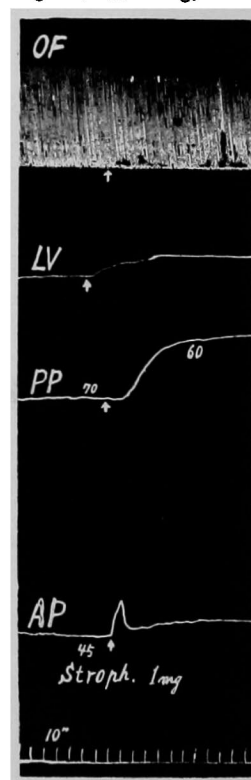
第14図 Sinomenine 3mg 肝動脈内注射の作用
(犬 No. 133, 8.4kg ♂, 肝 260g)



第15図 BaCl₂ と Papaverine の作用
何れも肝動脈内注射
(犬 No. 112, 8kg ♂, 肝 310g)



第16図 Pituitrin 10 i. u. 肝動脈注射の作用
(a)犬 No. 107, 8.8kg ♂, 肝 210g (b)犬 No. 106, 8kg ♀, 肝 180g



第17図 g-Strophanthin 1mg
肝動脈内注射の作用
(犬 No. 135, 6.6kg ♀, 肝 200g)