

岡山醫學會雜誌第55年第11號(第646號)

昭和18年11月30日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 55. Nr. 11. November 1943.

95.

612.146:616.13-002.2

實驗的動脈硬變症ニ關スル研究

(第3編)

酸化セル「アドレナリン」ニ依ル 實驗的動脈硬變症ノ成生ニ就テ

岡山醫科大學生理學教室(主任 生沼教授
林 教授)

副手 醫學士 橋 本 明

第1章 緒言

「アドレナリン」動脈硬變症ノ成因ニ關シテハ、
1. 中毒說。2. 血壓亢進說。3. 血壓亢進ト中毒ト
ノ共同作用說。4. 榮養血管ノ障礙說等ノ諸說唱
ヘラルモ、第4ノ血管榮養血管ノ收縮若クハ肥
厚等ノ榮養障礙ニ因スルトナス說ハ現今勢力無ク
信ズルモノ少シ即チ Phylosophow ハ標本ニ於テ
大動脈ノ外膜及ビ脂肪組織ニ貧血ヨリモ寧ロ充血
ノ傾向アリト云ヒ、Otto ハ家兎外膜ニ於ケル血管
ノ輕キ肥厚ヲ見、犬ニ於テハ更ニ屢々其ノ肥厚及
ビ增生ヲ認ムルコトアルモ之ニ重キヲ置カズ。其
ノ他ノ諸家モ榮養血管ノ變化ハ續發性ノモノト見
做シ、今モ亦コノ說ニ贊セリ。而シテ中毒說ヲ主張
シ、血壓亢進說ヲ否定セル學者トシテ B. Fischer
ハ大動脈ノ變化ヲ惹起セシムルニハ、必シモ「ア
ドレナリン」ナルヲ要セス、尙ホ他ノ物質ヲ以テシ
テモ能ク其ノ目的ヲ達スルコトヲ得、又何等處置
ヲナサズ自然ニ惡液質ニ陥リシ家兎ニ於テ、往々

血管硬變症ヲ發見シ且「アドレナリン」ノ血壓亢進
ハ極メテ一過性ナルコトヲ指摘セリ。Lubarschハ
門下ノ Steinbiss ヲシテ肝臟、副腎ヲ以テ家兎ヲ
飼養セシメ、大動脈ニ石灰沈着ヲ來サシメ、カカル
實驗ニ於テ著シキ血壓ノ上昇アリシトハ思ハレズ
トシ、Braunハ「アドレナリン」ト「アミールニト
リット」ノ混合液ヲ靜脈内ニ注射シ、Watermann
ハ「アミールニトリット」ヲ氣管内ニ注入スルト同
時ニ「アドレナリン」ヲ靜脈内ニ注射セシニ、孰レ
モ「アドレナリン」ノミヲ注射セシ時ト同様ナル變
化ヲ認メタリ。Lissauerハ從來血壓亢進作用ヲ有
スルニ拘ラズ血管變化ヲ起スコトヲ示シテ云フ點ヨ
リシテ、Coffeinヲ家兎ノ靜脈内ニ注射セシモ變
化ヲ起サザリシト、更ニ Loeb 及ビ Gittens ハ
「アドレナリン」ノ構成要素ニシテ、特ニ強キ血壓
亢進作用ヲ有スル「ピロカチン」ヲ靜脈内ニ注射
シ、コノ際發見セシ血管ノ壞死病竈ハ「アドレナ
リン」ノ夫レニ比シ極メテ輕微ナリシ等ノ下ニ血

脈充進作用ガ大動脈ノ變化ニ對シ何等關與スル所ナク、專ラ中毒作用ニ據ルモノナリト主張セリ。

之ニ反シ血壓充進作用ヲ主因トナス學者ハ「アドレナリン」血管硬變ヲ惹起セシムル藥物ノ大部分ノモノハ、血壓ヲ上昇セシムル作用アルコト、Klotz 及ビ Starkadomsky u. Scobolew ノ倒懸法、Harvey ノ腹部大動脈壓迫法ハ、單ニ機械的ノ方法ニ依リ血壓ヲ上昇セシムルノミナルモ、同變化ヲ來セシメ得ルコトハ看過ス可ラザルコトニシテ、又動物性物質ノ飼養試験ノ如キ全ク血壓ト關係無キガ如キモ、Hecht 等ノ試験ニ依レバ肉類ノ過食ニヨリテ食餌ノ血壓充進ヲ見ルコト確實ノミナラズ、Braun ノ實驗ニ依リテ肉食ノ結果尿中「パラオキシフェニールエチールアミン」ノ增量ヲ來タスノ事實アリ。細菌珠ニ連鎖狀球菌ハ de. Vecci ニ依ルニ血壓充進ヲ起サシムルノ事實アリ。血壓充進ト實驗ノ血管變化トハ益々親密ナル關係アルヲ明カニスルニ到レリ。而シテ一方血壓充進性藥物ト血壓低下藥トノ混合注射試験ノ成績ヲ見ルニ、Klotz ノ「アドレナリン」ト「ニトログリセリン」トヲ共用セシ實驗及ビ Schrank ノ「アドレナリン」ト「スベルミン」トヲ合併セシ實驗ハ、共ニ或程度マデ硬變ヲ抑制セシコト、又 Braun 等ハ「アミールニトリツト」ヲ以テ「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ヲ除去セリト云フモ、其ノ後 Miesowicz ノ實驗セシ所ニヨレバ致死量ニ達セザル最大量ノ「アミールニトリツト」ヲ以テスルモ尙ホ「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ヲ全ク除クコトヲ得ザリシコト、尙ホ Lissauer ノ使用セシ Coffein ハ Bock ノ實驗ニ依レバ稍々大量ナレバ却テ血壓ヲ降下セシメ、少量ナレバ血壓ヲ上昇セシムト、又 Miesowicz モ亦 Coffein ノ種々ナル量ヲ皮下又ハ靜脈内ニ注射セシ實驗ニ於テ家兎ニ著シキ血壓ノ上昇ヲ見ザリキ。之ヲ以テ Otto ハ「アドレナリン」ト Coffin トヲ血壓上昇作用ニ關シ比較スルコトハ根本的ニ誤リアリテ何等血壓充進説ノ反證トナラズ全ク無意義ナリト駁セリ、又今ハ自己ノ實

驗例ニ於テ、血管壁ニ膨出ヲ形成セルモノハ凡ソ其ノ長軸ニ一致スルノ事實ニ對シ血壓上昇作用ヲ看過シ得ズト云ヘリ。

然レドモ、多數ノ學者ハ中毒及ビ血壓充進ノ共同作用説ニ贊成ス。即チ Josué, Erb-Jung, Külbs, Ernst, Hedinger 等ハ「アドレナリン」ハ血壓ヲ上昇セシメ且血管筋ニ對シ毒物トシテ作用スト。而シテ Külbs ハ「アドレナリン」ノ中毒作用ノミヲ考慮シ、血壓充進作用ヲ否定セバ何故ニ動脈壁ノミヲ侵シ、靜脈壁ニハ作用セザルカ、更ニ動脈壁ニ於テモ其ノ中膜ノミヲ襲フヤヲ説明シ得ズトナシ、中毒作用ヲ認ムルト同時ニ血壓充進作用ヲモ之ニ關與スルモノナリト。Lubaasch ハ中毒作用ガ主ナル原因ナルモ血壓充進作用モ亦硬變症ノ成因ニ對シ確カニ意味ヲ有シ、殊ニ侵襲スル場所ヲ限定スルコトニ關シ有意義ナラン但シ單ニ血壓充進作用ノミヲ以テ唯一ノ動機ナリトナスコトヲ得ズトシ、Mario ハ「アドレナリン」ハ血管壁ニ對シ特種ナル中毒作用ヲ有シ、夫レト同時ニ起レル血壓充進作用ニ依リテ病變ヲ動脈ノミニ限定スルモノナリト。Bennecke ハ「アドレナリン」ノ作用ハ特異ナル中毒ニシテ血壓充進ハ單ニ病變ヲ起サシムル機會ヲ作ル動機ヲ附與スルニ過ギズト主張セリ。

斯クノ如ク、中毒説、血壓充進説及ビ中毒及ビ血壓充進ノ共同説等唱ヘラルルモ未ダ尙ホ定説ヲナスニ到ラズ、余ハ「アドレナリン」ノ血壓充進ガ動脈硬變ノ成生ニ如何ナル意義ヲ有スルカヲ探究セント欲シ「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ヲ除去シタルモノヲ反覆注射シ以テ之ガ結果ヲ觀察セルヲ以テ茲ニ之ヲ發表セント欲ス。

第2章 實驗方法及ニ實驗材料

實驗動物トシテハ體重2kg内外ノ若キ白色雄性家兎ヲ選ビ毎日一定量ノ豆腐粕及ビ野菜ヲ與テ飼養シ、約3週間ヲ經過シ體重ノ安定スルヲ待テ健康ト認メタルモノノミヲ實驗ニ供セリ。

「アドレナリン」トシテハ、三共製 1000 倍「鹽化アドレナリン」ヲ使用セリ。

「アドレナリン」ノ酸化法：

硫酸銅ノ 4×10^{-4} mol 溶液ヲ作製シ、コレト H_2O_2 ノ生理的食鹽水稀釋液即チ 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/20, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512, 1/1024 H_2O_2 トフ夫々等量ニ混合シ、更ニコノ混合溶液ト「アドレナリン液」(生理的食鹽水ニテ 10 倍ニ稀釋ス) トフ等量ニ混合シタルモノヲ $37^\circ C$ ノ孵卵器ニ 2 時間保テ酸化セシム。

次ニ家兎ノ皮下ニ 10% Urethan 溶液ヲ pro kilo 10 cc ノ割合ニ注射シ充分麻痺セシメタル後、頸動脈ヲ露出シ周圍ノ結締組織ヨリ充分遊離セシメ、之ニ「動脈カニューレ」ヲ挿入シ、之ヲ水銀血壓計ニ接続シ、血壓ノ變動ヲ Kymographion ニ描寫セシムル様ニ装置シタル後、耳殼靜脈ヨリ前記ノ H_2O_2 ノ種々ナル稀釋度ニ於テ酸化セシメタル「アドレナリン溶液」ヲ注射シタルニ、1/20 H_2O_2 ニ於テ「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ハ殆ド消失セルヲ認メタリ。依ツテ 1/16 H_2O_2 溶液ト 4×10^{-4} mol 硫酸銅溶液トフ等量ニ混合セル溶液ト更ニ「アドレナリン液」(生理的食鹽水ニテ 10 倍ニ稀釋ス) トフ等量ニ混合シ酸化セシメタルモノハ、血壓上昇作用全クナキヲ以テ實驗ニ供セリ。コノ溶液ハ硫酸銅ハ 1×10^{-4} mol トナリ、 H_2O_2 ハ原液ノ 4 倍、「アドレナリン」ハ 10 倍「アドレナリン液」ノ 2 倍ニ稀釋セラレタルコトトナリ、

第3章 酸化セル「アドレナリン」ニ依ル實驗的動脈硬變症ノ成生

前記ノ如クニシテ酸化セシメタル「アドレナリン溶液」4 cc (「アドレナリン」) 原液 0.2 cc ニ相當ス) ヲ毎日常兎ノ耳殼靜脈内ニ注射シ、6 週間ヲ經タル後空氣栓塞ノ下ニ致死セシメ、動脈硬變ノ有無ヲ觀察セリ。

家兎番號	實驗日數	酸化セル「アドレナリン」注射		體 重			大動脈内眼の所見			
		回数	總量 cc	實驗前	實驗後	其ノ差	弓部	胸中	胸下	腹部
1	42	42	168	2170	2200	+	30	—	—	—
2	42	42	168	1990	2030	+	40	—	—	—
3	42	42	168	2210	2180	—	30	—	—	—
4	42	42	168	2080	2090	+	10	—	—	—
5	42	42	168	2010	2280	+	170	—	—	—
6	42	42	168	1920	1900	—	20	—	—	—
7	42	42	168	2090	2350	+	260	—	—	—
8	42	42	168	1970	2150	+	180	—	—	—
9	42	42	168	2130	2150	+	20	—	—	—
10	42	42	168	2180	2380	+	200	—	—	—

酸化「アドレナリン液」4 cc ハ「アドレナリン原液」0.2 cc ニ相當ス

即チ「アドレナリン」ヲ注射セル場合ノ如ク著明ナル體重ノ減少ヲ認メズ、却ツテ増加ノ傾向ヲ示ス。又大動脈ノ所見ヲ觀察スルニ何レノ家兎ニ於テモ何等ノ硬變性所見ヲ認メズ、即チ血壓上昇作用ヲ除去セル「アドレナリン」ヲ注射スルトキハ、何等硬變性變化ヲ呈セザル點ヨリ考察スルニ「アドレナリン」動脈硬變症ニ於テ血壓上昇ガ其ノ成生ニ有力ナル一因ヲナスモノ考ヘラル。

第4章 總括並ニ結論

「アドレナリン」動脈硬變症ノ成因ニ關シテハ、既ニ緒言ニ於テ述べタルガ如ク、中毒說、血壓亢進說、中毒及ビ血壓亢進ノ共同作用說、榮養血管ノ障害說等唱ヘラルルモ、余ハ血壓亢進ガ「アドレナリン」動脈硬變症ニ於テ有力ナル原因ヲナスニアラズヤト考ヘ、「アドレナリン」ヲ過酸化水素及ビ硝酸銅ニ依リテ酸化セシメタルモノヲ動脈試驗ニ依リテ血壓上昇作用ノ消失セルコトヲ確認セル後、「アドレナリン」0.2 cc ニ相當スル量即チ 4 cc 宛毎日注射シ 6 週間後大動脈ヲ檢索セルニ何レノ家兎ニ於テモ硬變性病變ヲ認ムル能ハザリキ。之ニ依リテ考フルニ血壓上昇ガ「アドレナリン」硬變症ノ成生ニ關シ重要ナル意義ヲ有スルコ

トハ確實ニシテ、結言ニ述ベタルガ如ク、「アドレナリン」動脈硬變症ヲ惹起セシムル藥物ノ大部分ノモノハ血壓ヲ上昇セシムル作用アルコト、Klotzノ倒懸法、Harvey等ノ腹部大動脈壓迫法ハ單ニ機械的ノ方法ニ依リテ血壓ヲ上昇セシムルノミナルモ、動脈硬變ヲ來サシメ得ルコト、又Külbsノ云ヘルガ如クノ硬變ガ靜脈壁ニ起ラズ動

脈壁ニ發生シ且中膜ニ限定セルノ事實ハ血壓充進ガ其ノ原因ナルコトヲ證明スルモノニシテ、若シ他ノ原因ノ介在ヲ許容スルトシテモ血壓充進ハ主要ナル成因タルモノト考ヘラル。

撰筆スルニ當リ、終始御懇切ナル御指導ト御校閱ヲ賜ハリタル恩師生沼教授ニ深謝ス。

文 獻

1) *B. Fischer*, Deutsch. Med. Wochschr. S. 693, 1905. 2) *Braun*, Münch. Med. Wochschr. Jg. 52, 1, 1905. 3) *Bain*, Lancet Bd. 212, 3, 1911. 4) *Bennecke*, Virchow's Archiv Bd. 191, S. 208, 1908. 5) *de. Vecci*, Zentralbl. f. Bact. 1908, Nr. 6. 6) *Harvey*, Virchow's Archiv Bd. 196, H. 2, 1909. 7) *Hecht*, Zeitschr. f. KL. Med. Bd. 76, S. 87, 1912. 8) *Klotz*, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat, Bd. 19, S.

535, 1908. 9) *Lubarsch*, Münch. Med. Wochenschr. 31, S. 1819, 1909. 10) *Otto*, Virchow's Archiv Bd. 203, S. 352, 1911. 11) *Phylosophow*, Virchow's Archiv Bd. 199, S. 238, 1910. 12) *Starkadomsky u. Scobolew*, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. III, 1909. 13) 今, 日本病理學雜誌, 第3卷, 大正3年.

(特掲 昭和18年9月4日受稿)

Aus dem Physiologischen Institut der Med. Fakultät Okayama.

(Vorstand: Prof. Dr. S. Oinuma)

Studien über die experimentelle Arteriosklerose.

(III. Mitteilung.)

Über das Entstehen von Arteriosklerose durch das oxydierten Adrenalin.

Von

Akira Hasimoto.

Eingegangen am 4. September 1943.

Die intravenöse Injektion von Adrenalin, welches durch Wasserstoffsperoxyd und Kupfersulfat oxydiert wird und nicht mehr blutdrucksteigernd wirkt, führt keine Arteriosklerose beim Kaninchen herbei. Daraus kann man vermuten, dass die arteriosklerosierende Wirkung von Adrenalin auf seinen pressorischen Faktor zurückzuführen ist.

(Autoreferat)