

22.

611.15

家兔摘出肝臟灌流實驗

(其1) 藥物灌流

岡山醫科大學稻田內科教室

脇本正規

[昭和6年9月3日受稿]

Ein Durchströmungsversuch der Kaninchenleber mit verschiedenen Arzneimitteln.

Von

Masanori Wakimoto.

*Aus der Medizinischen Universitätsklinik, Okayama
(Direktor: Prof. Dr. Inada).*

Eingegangen am 3. September 1931.

Die Durchströmung der isolierten Kaninchenleber ist dem Verfasser in der Richtung des natürlichen Blutstromes (V. Porte - V. Hepatica) gelungen. Die Lebergefäße des Portalkreislaufes beim Kaninchen sind recht wenig pharmakologisch beeinflussbar.

1) Urethan, Atropin, Pilocarpin zeigten keinen nennenswerten Einfluss auf die Gefäßweite der Kaninchenleber.

2) Verengert wurden die Kapillaren des Lebergefäßes durch Adrenalin, Barium, Strophantin. Pituitrin, indessen.

3) Eine Erweiterung derselben nach Durchleitung von Chinin, Antiphrin, Amylalkohol, Chloralhydrat, Coffein, Cocain, erfolgte.

4) Die Lebergefäße werden auch wie andere Organe mit Sympathicus und parasympathicus versorgt. Die Erregung des Sympathicus führt zu vorübergehender Verengung der Lebergefäße. Der Parasympathicus verursacht keine sichtbare Wirkung auf die Gefäßweite der isolierten Kaninchenleber. *(Kurze Inhaltsangabe).*

緒 言

肝臓ハ腺性臓器中最モ大ナル容積ヲ有シ且極メテ重要ナル臓器ノ一ツナルコトハ周知ノ事デア
 アル。而シテ其機能學的方面ノ研究ハ既ニ古クヨリ多クノ學者ニ依リテ研究セラレタル所ナル
 モ肝臓血管系ノ藥物學的研究ニ至リテハ其數極メテ少ク尙ホ未知ノ點ノ多ク存スル事ハ身體他
 部ノ臓器血管ニ於ケル此方面ノ研究殆ド枚擧ニ遑ナキ今日寧ロ不思議ノ事ト云ハザルヲ得ズ。
 抑々肝臓ハ特種ノ血管系統ニヨリテ灌流セラル即チ一方ハ肝動脈ニヨリ他方ハ又門脈系ノ流入
 ヲ受ク。而シテ後者ハ他ノ臓器ニ見ザル肝臓固有ノ血液循環ニシテ腹部内臓特ニ胃、腸、脾臓
 等ヨリ出デ來ル靜脈ハ相集リテ一大靜脈即チ門脈トナリ。コノ門脈ハ肝臓内ニ於テ膽道及ビ肝
 動脈ト共ニ肝小葉間ニ至リ肝小葉ヲ網卷シ、小葉内ニ毛細管ヲ送り此毛細管ハ再ビ小葉中心ニ
 集マリ中心靜脈トナリ之ガ集リテ肝靜脈ヲナス次デ肝靜脈ハ下大靜脈幹ニ開口ス。

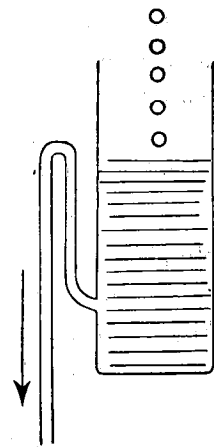
而シテコノ肝臓門脈系ノ生理及ビ藥理ヲ決定スルコトハ肝臓機能上及ビ血液循環ノ上ニ極メ
 テ必要ナル事項ナリトス。故ニ余ハ此方面ノ實驗ヲ重ネ聊カ肝臓血管作用ニ關スル知見ヲ補フ
 トコロアラントス。

實 驗 方 法

家兎ヲ頸部毆打ニ依ルカ或ハ輕キ「ウレタン」麻醉
 ノモトニ腹部ヲ劍狀突起ヨリ正中線ニ於テ臍下ニ至
 ル迄切開ヲ施シ腸ノ一部ヲ引キ出スコトニヨリテ左
 肝葉ヲ露出シ得、ココニ於テ門脈ノ肝臓ニ近ク「カ
 ニューレ」ヲ挿入シ、コレヨリ體温ニ温メ、且酸素ヲ
 通ジタル Ringer 氏液ヲ流入シ、下大靜脈ノ横隔膜上
 部ヨリコレヲ流出セシメ肝臓中ノ血液ヲ Ringer 氏
 液ヲ以テ洗滌ス。コノ間肝動脈ヲ結紮シ、下大靜脈
 ヲ右側副腎ノ所ニ於テ結紮ス。次デ横隔膜ヲ切開シ
 テ動物ヲ窒息死ニ至ラシメタル後、細心ニ肝臓ヲ周
 圍組織ヨリ剔出シ、横隔膜内血管ヲ結紮シ、肝臓ヲ
 摘出シ、保温装置内ノ脫脂綿ノ座ニ持チ來シ、其表
 面ヲ同ジク體温ニ温メタル Ringer 氏液ニテ潤セル
 「ガーゼ」ニテ輕ク蔽ヒ、上記下大靜脈ヨリノ流出量
 ヲ「キモグラフィオン」煤紙ニ上ニ畫セリ。灌流液ハコ
 レヲ 2 箇ノマリオット氏瓶ニ充シ温浴上ニ於テ攝氏
 38 度ニ温メ 1 側ノ灌流液内ニハ豫メ藥物ヲ溶解セ
 シメコレヲ他側ノ正常 Ringer 氏液灌流状態ト相對
 比シ、其灌流ニ及ボス影響ヲ窺知セリ。而シテ兩瓶

ハ Y 字狀管ニヨリテ連絡シ、各活栓ノ開閉ニヨリテ
 自由ニ Ringer 氏液又ハ試驗液ヲ血管内ニ流入セシ
 メ得ルガ如クセリ。其他臨時「ゴム」管ヨリ藥液ヲ注
 射器ヲ以テ注入セリ。流出量ハ多量ナルヲ以テコレ
 ヲ滴數ニテ數フル能ハズ。故ニ圖ニ示スガ如キ硝子
 管ヲ以テ一定量溜リタル時
 「サイフォン」ノ理ニヨリテ
 流出セシメコレヲ「キモグ
 ラフィオン」上ニ描寫セリ。
 而シテ 1 回ノ流出量ヲ 8 cc
 トセリ。

實驗ニ使用セル藥品ハ鹽
 化「アドレナリン」、鹽化
 「バリウム」、ウレタン、
 鹽酸「ヒューン」、ストロフ
 アンチン、「アンチピリン」、
 硫酸「アトロピン」、鹽酸「ピロカルピン」、アミール
 アルコール、抱水「クロラール」、鹽酸「コカイン」、
 「ビツイトリン」、「コフエイン」ナリ。



實驗成績

鹽化「アドレナリン」

「アドレナリン」ノ血管ニ對スル直接作用ニ關スル
 文獻ヲ管見スルニ本劑ガ交感神經ノ末端ヲ刺戟シ動
 脈血管ニ對シ著大ナル收縮作用ヲ招來スルモノナル
 ハ周知ノ事實ナリ。

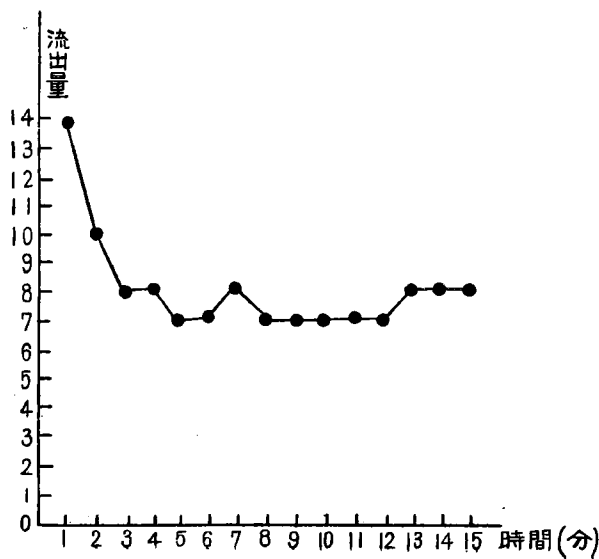
然ルニ Langley ハ本劑ハ靜脈ニ對シテ其收縮作用
 ヲ認メ難シト云ヘリ、然ルニ Donegan ハ皮膚靜脈及
 ビ腸間膜靜脈ハ著シク「アドレナリン」ニヨリ收縮セ
 シメ得ルコトヲ實驗シ又 Bricker ハ家兎竝ニ犬ノ種
 種ナル部位ニ於ケル靜脈ノ研究、Anitsokow ノ家兎
 耳殼靜脈ニ於ケル研究ニヨレバ「アドレナリン」ハ
 靜脈ニ於テハ動脈ノ夫レニ比シテ遙ニ弱キ觀アリト
 云ヒ、Lampe u. Méhes ハ「アドレナリン」ノ肝臟血
 管ニ於ケル收縮作用ヲ認メ、Morita ハ蛙肝臟血管ノ
 灌流實驗ニ於テ蛙門脈ハ「アドレナリン」ニ對シテ收
 縮作用ヲ現サズト云ヘリ、Edmund ニヨレバ健常動
 物ニ於テハ單ニ「アドレナリン」ヲ注射スルコトノミ

ニヨリテ門脈系ニ血管運動神經ヲ證明シ得ズト云ヘ
 リ。

余ノ實驗ニ於テ千萬倍ノ濃度ニテハ作用著明ナラ
 ズ、百萬倍ニ及ビテ漸ク滴數減少ノ傾向ヲ示スモ尙
 ホ著シカラズ、十萬倍 1cc 注射スルニ常ニ流出量ノ
 減少稍々著明トナリ「アドレナリン」本來ノ作用現レ
 タリト思ハレ、一萬倍 1cc ノ濃度ニ達スレバ正常流
 出量ニ比シテ 50% ノ減少ヲ來シ、千倍 1cc ニ至レ
 バ急峻ナル流出量ノ減少ヲ認メ Ringer 氏液ニテ交
 換灌流スルニ藥液流出ト共ニ漸次舊狀ニ復スルヲ見
 ル。

今上記諸氏ノ成績ト余ガ實驗ノ結果トヲ比較スル
 ニ余モ亦 Lampe u. Meher ノ認ムル如ク「アドレナ
 リン」ハ家兎肝臟靜脈ニ對シ收縮的ニ作用スルモ正
 常血管ニ對スル收縮作用度ニ比シテ概シテ微弱ナル
 ヲ認ム。

第 1 圖 鹽化「アドレナリン」(0.01%) 1cc



鹽 酸「ピロカルピン」

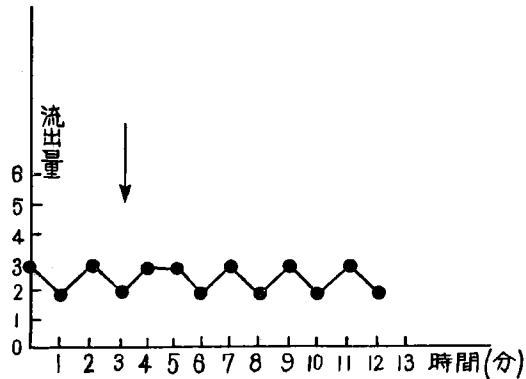
「ピロカルピン」が副交感神経ヲ刺激スルハ既知ノ事實ナルモ「ピロカルピン」ノ血管ニ對スル末梢性作用ニ就テハ學者ノ所説區々ニシテ未ダ一致スルニ至ラズ。

Kobert 氏ハ同氏ノ考案セル血液灌流法ニヨリ犬ノ後肢及ビ腎臟血管ニツキ試験シ、何レモ灌流液ノ減少ヲ認め、Brodie u. Dixon 氏モ四肢、内臟、腎臟等ニ於テ血管收縮ヲ認め、Beresin ハ家兎肺臟血管ヲ收縮セシムト云ヘリ、コノ他吳氏ハ金線蛙小腸血管ニ於テ若松氏ハ家兎耳殻血管ニ於テ共ニ「ピロカルピン」ノ血管收縮作用ヲ見タリ。之ニ反シテ「ピロカルピン」ニヨル血管擴張作用ヲ認メタル學者モ亦尠カラズ即チ Fröhlich u. Pick 兩氏ハ「ピロカルピン」ハ蛙血管ノ緊張ヲ減弱セシムルモノナリト云ヒ、Burn 氏ハ猫ノ下肢ニ於テハ微弱ナルモ、犬ノ下肢ニ於テハ著明ナル擴張作用ヲ有スト主張シ、加古氏ハ温血並ニ冷血動物ニ就テ實驗シ、「ピロカルピン」ハ家兎ノ腎臟、下肢、耳殻並ニ青蛙後肢血管ニ於テ交感神経性收縮纖維ヲ麻痺セシメ比較的大量ニ於テハ血管自己ヲ麻痺セシメテ血管ヲ擴張セシムト云ヘリ。靜脈ニ關シテハ Franklin ガ牛、羊ノ腸間膜靜脈及ビ羊ノ腎臟靜脈截片ニ本劑ヲ適用セシニ何等

認めベキ作用ヲ呈セズト報告セリ。

余ガ鹽酸「ピロカルピン」ヲ用ヒテ家兎肝門脈ニ就テ得タル成績ハ Franklin ノ腸間膜及ビ腎臟靜脈ニ於ケルト大體ニ於テ同ジク、0.01% 迄ノ溶液ニテハ勿論何等變化ナク、1.0% ノ溶液ノ 1cc ツツ再三灌流液内ニ注射セシガ一般ニ大シタル變化ヲ見ザリキ。豫メ「アドレナリン」ヲ前驅灌流スルモ何等影響ヲ被ラズ又「ピロカルピン」1.0% ヲ 1cc 注射後「アトロピン」1cc ヲ注射セシニ流出量ノ増減ヲ見ズ。次ニ「ピロカルピン」注射後鹽化「バリウム」ヲ灌流スルニ直チニ流出量減少シテ血管ハ收縮状態ニ移行ス。

第 2 圖 鹽酸「ピロカルピン」(0.1%) 1 cc



硫 酸「アトロピン」

「アトロピン」が副交感神経ノ末梢ヲ侵襲スルコトハ既知ノ事實ナリ。Hildebrandt 氏ハ「アトロピン」ガ蛙皮膚並ニ内臟血管ニ於テ一時的收縮作用ヲ呈スルカ又ハ全く無作用ナリト唱ヘ、Henderson u. Loewi, Benzold, Heidenbain ハ血管運動神経ガ「アトロピン」ニヨリ毫モ影響セラルルモノニ非ズト唱ヘ、F. Pick ハ末梢血管ノ擴張ヲ認メタルモ腦血管ニ於テハ之ヲ認めズ、長澤氏ハ蛙後肢灌流試験ニ於テ0.01% 「アトロピン」ハ僅ニ血管ノ擴張ヲ示スコト多クレド

モ亦一定時程度ノ收縮ヲ經テ擴張ニ移行スト云ヒ。Lampe u. Méhes ハ温血動物ノ肝臟血管ニハ何等作用ヲ有セザルコトヲ主張セリ。

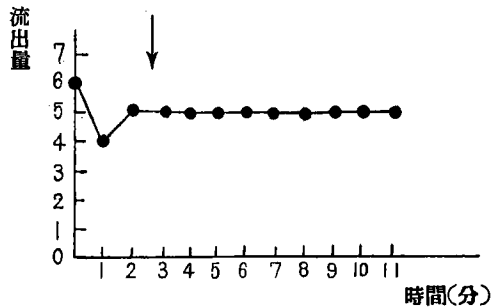
靜脈血管系ニ對スル末梢作用ヲ見ルニ Franklin ハ牛、羊ノ腸間膜靜脈及ビ羊ノ下空大靜脈截片ニ作用セシメタルニ何等認め可キ血管ノ變化ヲ認めザリキ。瀬戸氏モ家兎耳殻靜脈及ビ蛙腸靜脈ニ本劑ガ無作用ナルヲ確メタリ。

石上氏ハ家兎ノ各所動、靜脈ニ就テ等シク擴張作

用ヲ呈スルヲ見、而シテ静脈ニ於ケル反應ハ動脈ノ夫レニ比シテ強度ナルヲ認メタリ。

余ガ肝門脈灌流実験ニ於テ 0.0001% ヨリ 0.1% 迄ノ濃度ヲ作用セシメタルニ血管ノ擴張及ビ收縮共ニ其變化ヲ示サズ、只時ニ流出量ニ於テ極メテ僅少ノ動搖ヲ認ムルコトアルニ過ギザリキ。「アトロピン」注射後「バリウム」又ハ「アドレナリン」ヲ灌流スル時ハ尙ホ能ク其收縮作用ヲ發揮スルヲ見ル。

第3圖 硫酸「アトロピン」(0.1%)
0.5 cc



抱水「クロラール」

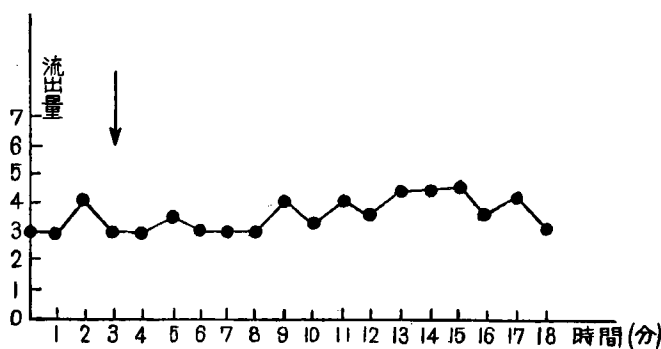
Kobert ハ家兔ノ耳殻、後肢並ニ豚、犬ノ腎臓血管灌流実験ヲ行ヒ、血管擴張現象ヲ見、Heinz モ亦該藥物研究ノ結果 Kobert ト同様ノ結論ニ達シ、且本劑ノ少量ガ血管運動神経中樞ヲ麻痺セシメ、大量ニ於テ末梢血管ノ擴張ヲ認メタリ、Morita ハ青蛙肝臓血管灌流ニ於テ流出量ニ大シタル變化ヲ認メズト云ヘリ。

兔ノ腸間膜靜脈截片ニ作用セシメ少量ニテハ擴張其大量ニテハ收縮作用ヲ呈スト報告セリ。瀬戶氏ハ本劑ハ青蛙並ニ家兔ノ靜脈ニ作用シテ僅ニコレヲ擴張セシムト云ヘリ。

余ガ肝門脈灌流実験ニ於テモ上記諸氏ノ實驗成績ト一致セリ。即チ 0.1% 以下ノ濃度ニ於テハ見ル可キ變化ナキモ 0.1% ニ於テハ數分ニシテ僅少ノ擴張状態ヲ示セリサレド其度タルヤ決シテ著シカラズ。

靜脈ニ對スル作用ニ關シテハ Franklin ハ羊及ビ家

第4圖 抱水「クロラール」(0.1%)

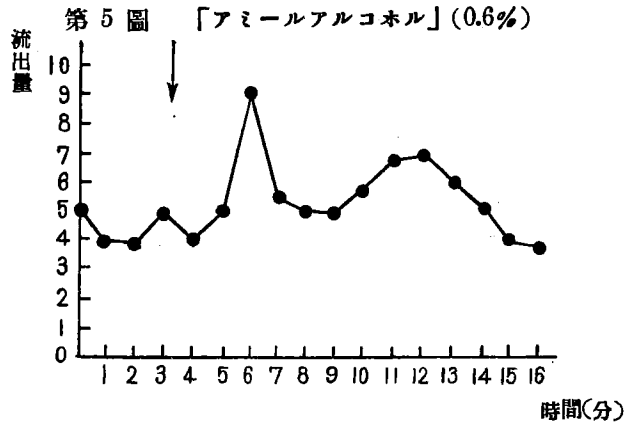


「アミールアルコール」

「アルコール」ノ末梢血管ニ對スル作用ニ就テハ Kobert ガ本劑ノ 0.1%—0.2% 溶液ハ犢ノ脚血管ニ對シテ大ナル影響ナキヲ報ジ、Koehmann ハ家兔腎臓並ニ後肢血管ニ於テ Kobert ト同様ナル結果ヲ得

タリ。Dixon ハ之ニ反シテ其 0.5% 溶液ハ蛙ノ、1—2% 溶液ハ温血動物ノ摘出血管ヲ收縮セシメ、其作用本態ハ恐ラク筋ヲ襲撃スルニアルナラント報ゼリ。

余ノ肝門脈ニ於ケル實驗成績ハ
0.3%—0.6%ニ對シテ常ニ先ヅ輕
度ノ收縮ヲ示シ次デ漸次擴張シ、
其擴張狀態ヲ持續ス。若シ再ビ
Ringer 氏液ヲ以テ交換灌流スル
時ハ又漸次以前ノ正常滴數ニ復歸
ス。而シテ血管擴張ノ強度及ビ持
續ハ總テ藥液ノ濃度ニ比例ス。



鹽化「バリウム」

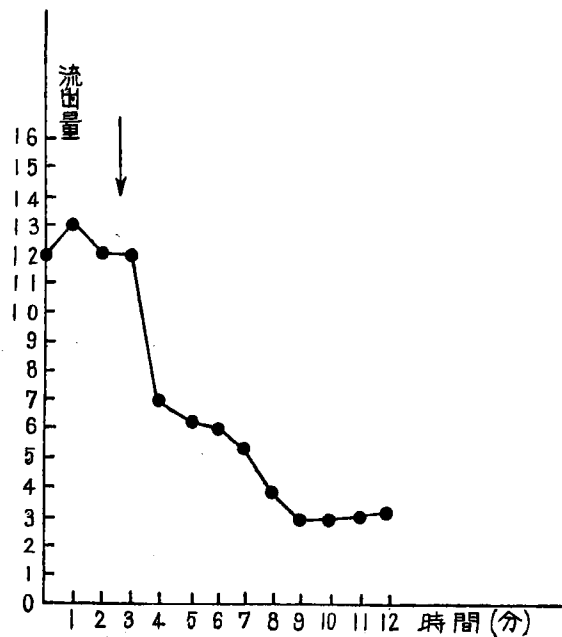
「バリウム」ノ末梢血管收縮作用アルハ周知ノ事實
ニシテ其作用ハ「アドレナリン」ノ場合ト異リ平滑筋
又ハ血管筋自己ヲ侵襲シ之ヲ收縮セシムルモノトナ
セリ。サレド血管領域ノ如何ニヨリテハ或ハ作用セ
ザルカ、或ハ之ヲ擴張セシムト云フ論者アリ。

靜脈ニ於テ Briker ハ家兎竝ニ犬ノ靜脈ヲ收縮セ
シムト云ヒ。 Lampe u. Méhes ハ肝臟血
管ニ於テ Anitshkow ハ家兎耳殼靜脈ニ於
テ些カニコレヲ收縮セシムルガ如キ觀アリ
ト云ヘリ。

余ノ肝門脈灌流實驗ニ於テ五十萬倍溶液
ニテ殆ド毎常收縮作用ヲ發揮スルモ其度微
弱ニシテ著明ナラザルコトアリ。0.01%—
0.02% 溶液ニテハ其作用明カニシテ毎常
Ringer 氏液灌流時ノ流出量ノ約 1/2 トナル。
コノ時 Ringer 氏液ニテ交換灌流ヲナスニ
毒液流出ト共ニ漸次舊態ニ復スルヲ見ル。
0.1%ニ於テハ血管ニ對シ強度ノ收縮作用ヲ
アラハシ須臾ニシテ著明ナル流出量ノ減少
ヲ來スモ、流出量ノ杜絶ニハ至ラズ強度ノ
收縮狀態ノ儘ヲ續行ス。ココニ於テ Ringer
氏液ニテ交代灌流スルニ漸次回復シ來ル。
即チ余ガ實驗ノ結果トシテ「バリウム」ハ肝

門脈ニ於テ其血管ヲ收縮セシムルコトヲ確メタリ。
而シテ時ニ該收縮度ハ濃度ノ増加ト共ニ常ニ必ズ強
大トナルモノニ非ラズシテ比較ノ少量ニ因ルモ比較
的大量ヲ用フルモ殆ド其間ニ顯著ナル差ヲ認メ得ザ
ルコト稀ナラズ。

第 6 圖 鹽化「バリウム」(0.11%)



「ストロファンチン」

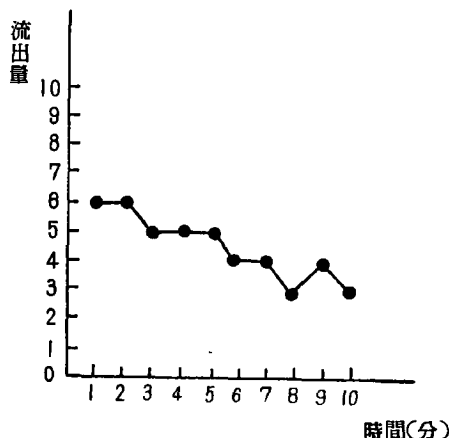
阿部氏ハ肺血管灌流實驗ニ於テ收縮作用ヲ認め、Gottlieb u. Magnuss ハ犬ノ脾臟ニ於テ「ストロファンチン」ガ血管收縮作用ヲ呈スコトヲ認め、Kaszten ハ該藥劑ガ腸血管ヲ收縮セシメ、腎臟血管ニ於テハ少量ニテ血管擴張ヲ見、大量ニテハ收縮作用ヲ呈スト云ヘリ。落合氏ハ靜脈ニ對シテ殆ド無作用ナリト云ヘリ。然ルニ Lampe u. Méhes ハ「ストロファンチン」ニ依ル肝臟靜脈ノ收縮ヲ見タリ。

余ガ行ヘル實驗成績ハ次ノ如シ。

0.001% ヲ 1 cc 注射スルニ收縮的ニ作用スル者ト然ラザルモノト相半ス。0.01% 液 1 cc ニテハ收縮性ヲ發揮スルモ未ダ著明ナラズ。0.1% 液ヲ 0.5 cc 注射スルニ著明ニ流出量ノ減少ヲ來シ流出量約 $\frac{1}{2}$ 迄トナリ血管收縮作用明カナリ。

之ヲ要スルニ「ストロファンチン」ハ肝臟靜脈ニ對シテ血管收縮作用ヲ示ス。

第 7 圖 「ストロファンチン」(0.1%)
0.5 cc



鹽酸「ヒニン」

解熱劑ノ解熱作用機轉ニ關シテ現今一般ニ認メラルル處ハ一ハ直接物質代謝機轉ニ作用シテ體溫ノ發生ヲ抑制スル場合ト他ハ體溫調節中樞ニ働キテ之ヲ鎮靜セシメ依テ體溫ノ放散ヲ増加セシムル場合トニシテ前者ノ代表的藥物ハ「キニーネ」ニシテ後者ハ「アンチピリン」ナリ。物質代謝ノ變調ト云ヒ、體溫放散ノ増加ト云ヒ共ニ局所的或ハ全身の血行乃至ハ血管狀態ノ變化ニ少ナカラザル關係ヲ有スルコトハ明カナリ。コレガ皮膚血管ニ對スル作用ハ摘出臟器或ハ生體實驗ニヨツテ多クノ信賴スベキ報告ヲ認ムレドモ全身血行ニ甚大ナル影響ヲ有スル内臟血管特ニ肝臟ニ於テノ實驗ハ之ヲ見ズ。

鹽酸「ヒニン」ノ血管ニ及ボス作用ノ文獻ヲ按ズルニ Biberfeld ハ蛙後肢血管ニ於テ收縮ヲ認メタレドモ其他ノ冷血動物並ニ溫血動物血管ニ於テハ常ニ擴張ヲ認メタリト云フ。小管氏ハ青蛙後肢血管ニ對シテ稀薄溶液ニアリテハ之ヲ擴張セシムルモ濃厚液ニアリテハ却テ之ヲ收縮セシム。家兔耳殼血管ニ對シ

テ「ヒニン」ハ其稀薄溶液ニ於テハ主トシテコレヲ收縮セシメ其濃厚液ハ主トシテコレヲ擴張セシムト云ヘリ。

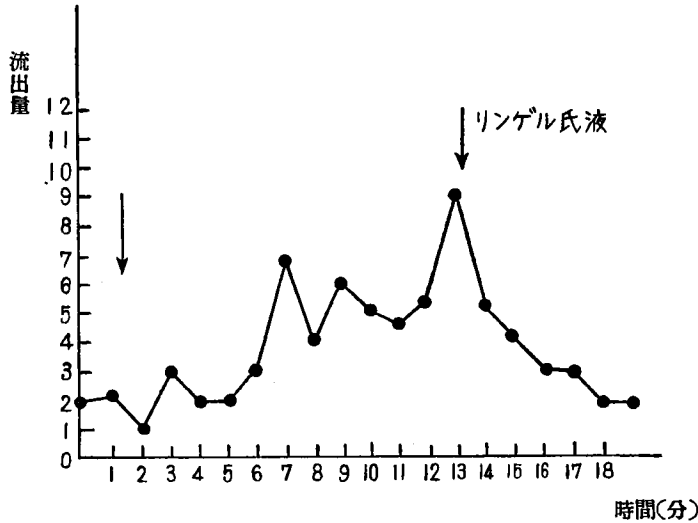
靜脈ニ及ボス作用ニ就テノ研究ハ瀬戸氏ガ本劑ノ青蛙靜脈及ビ家兔耳殼靜脈ニ於テ等シクコレヲ擴張スト云ヘリ。

余ガ肝臟靜脈ニ鹽酸「ヒニン」ヲ使用シテ得タル實驗成績ハ次ノ如シ。

0.00001% 溶液ニテ常ニ滴數ノ増加ヲ招致シ血管擴張作用ノ發現ヲ明確ニ觀取シ得。0.001% 溶液ヲ以テ灌流スルニ元流出量ノ 2 倍ニ増加スルヲ見タリ。而シテ Ringer 氏液ト交換灌流セシニ數分ニシテ流出量略ボ藥液灌流前ノ値ニ近ヅケリ。0.01% ニ至リテハ最初ヨリ著シク滴數ノ増加ヲ來シ正常流出量ニ比シ約 3 倍ニ増加ス。0.02% ニ至レバ流出量ノ増加モ著シク其作用時間モ亦長シ。併シ此狀態モ正常 Ringer 氏液ノ再灌流ヲ行フ時ハ容易ニ作用前ノ狀ニ復セシメ得タリ。

要スルニ本劑ハ家兎肝臟靜脈ニ對シ稍々著明ノ血管擴張ヲ來スモノト考ヘラル。

第 8 圖 鹽酸「ヒニン」(0.02%)



「アンチピリン」

Kobert ハ豚ノ腎臟ヲ灌流シ3例中其1例ハ0.04%ノ「アンチピリン」液ニテ他ノ1例ハ0.1%ノ液ニテ血管ノ擴張ヲ來タセルモ最後ノ1例ハ0.2%ノ液ニテ却テ之ヲ收縮セシメタリキ。又犬ノ後肢ハ0.1%ノ者ニハ反應セザリキト述べ、次デ Thomson 氏ハ約0.2%ノ濃度ノ液ヲ以テ羊ノ脾臟ヲ灌流セシニ血管ノ擴張ヲ見タリト告グ。

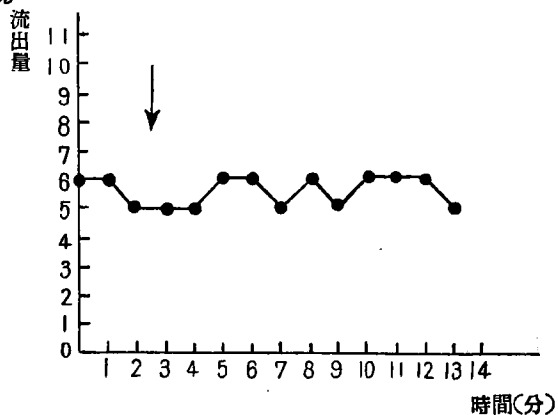
瀬戸氏ハ本劑ガ青蛙腸靜脈竝ニ家兎耳殼靜脈ニ作用シ之ヲ擴張セシムト云ヘリ。

余ノ實驗ニ於テハ0.1%以下ノ濃度ノ灌流ニ於テハ時ニ血管ノ擴張ヲ來セルカノ觀アルモ著シカラズ。

要スルニ「アンチピリン」ハ肝門脈系ニ於テハ

見ル可キ作用ヲ示サズサレド時ニ擴張ノ傾向ヲ示スコトアリ。

第 9 圖 「アンチピリン」



「ウレタン」

阿都氏ハ「ウレタン」ガ氣管支筋ニ對シテ弛張作用ヲ有シ肺血管ニ對シテハ收縮作用ヲ有シ其作用ハ「アドレナリン」ノソレト頗ル克ク類似セルヲ以テ「ウレタン」ノ作用點モ亦交感神經ノ末梢ヲ刺戟スル

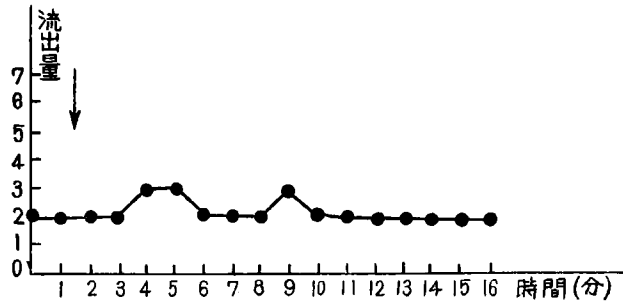
ナラント云ヘリ。Brodie and Dixon ハ「ウレタン」ガ氣管支筋ニ作用シテ「ムスカリン」ノ收縮作用ヲ阻止スルハ「ムスカリン」ガ迷走神經ノ末梢ニ作用スルニ反シ「ウレタン」ガ交感神經末梢ニ作用スルタメナ

リト云ヘリ。Franklin ハ牛及ビ家兔ノ腸間膜靜脈ニ對シテ「ウレタン」ノ擴張作用アルコトヲ認メ。瀬戸氏ハ本劑ガ青蛙靜脈ニ對シテ僅ニ之ヲ擴張セシムルモ家兔靜脈ニ對シテハ其作用ヲ認ムル事能ハズト云ヘリ。

余ハ肝臟門脈ニ於テ0.1%以下ノ「ウレタン」溶液ヲ以テ灌流セルニ時ニ多少流出量ノ増加ヲ來スカノ感アルモ著明ナル流出量ノ影響ヲ認メザリキ。

要スルニ余ノ實驗ニ於テハ肝臟門脈ニ對シ「ウレタン」ハ變化ヲ齎ラサザリキ。

第 10 圖 「ウレタン」(0.1%)



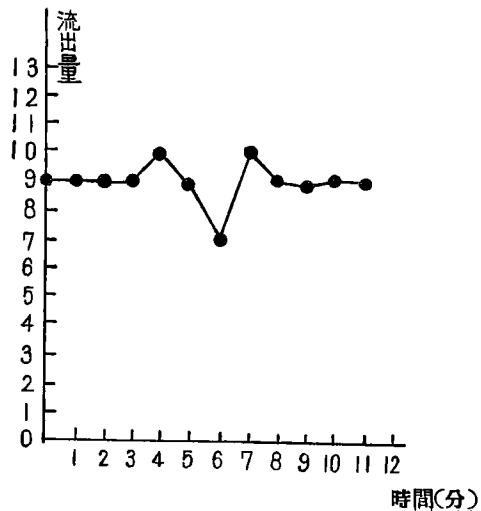
「コフエイン」

「コフエイン」ハ血管系ニ對シテ中樞及ビ末梢ノ兩作用ヲ有ス。其末梢血管ニ對スル作用ニ就テモ諸家ノ業績頗ル多シ。即チ Mung, Sacroff 氏等ガ其擴張作用アル事ヲ認メタルヲ初メトシ, Eppinger u. Hess, Hedbom, Loeb 等ハ末梢動脈ノミナラズ心臟冠狀動脈ヲモ擴張セシムルコトヲ認メ, Gottlieb u. Magnus, Becc u. Plumier 及ビ Cow 等ノ諸氏ハ溫血動物ノ腎臟血管ハ本劑ニヨリテ末梢的ニ擴張セラルルモノナリト稱シ, Philips, Bradford, Eletscher, Henderson u. Loewi 等モ亦溫血動物ノ腎臟血管ニ對スル擴張作用ヲ認メタレドモ家兔ノ腸血管ニハ著變ナシト主張ス。然ルニ A. K. E. Schmidt 氏ハ蛙後肢血管ニ就テ「カフエイン」ノ少量ハ之ヲ擴張セシムルモ大量ハ反對ニ收縮セシムルコトヲ實驗シ。山本氏ハ家兔耳殼血管, 白鼠竝ニ青蛙後肢血管ニ就テ灌流實驗ヲ行ヒ同様ニ少量ハ擴張作用ヲ大量ハ收縮作用ヲ呈スルヲ認メ, 而シテ前者ハ血管擴張神經ノ興奮, 後者ハ血管筋自己ノ刺激ニ基因スルモノナリト論ゼリ。Bricker ハ家兔竝ニ犬ニ於テ「コフエイン」ハ靜脈ニ全然作用セザルカ或ハ僅ニ之ヲ收縮セシムコトヲ認メ,

Anitshkoff ハ家兔耳殼靜脈灌流ヲナシ少數ノ例ニ於テ靜脈ヲ收縮セシムルモ多數例ニ於テ之ヲ擴張セシムルヲ認メタリ。瀬戸氏ハ家兔耳殼靜脈ニ對シ少量ハ收縮ノ大量ハ擴張的ニ作用スト云ヘリ。

余ノ實驗成績ヲ見ルニ0.1%ノ濃度ニ於テハ輕度ノ一過性擴張作用現レ流出量ノ増加ヲ見ルモ, 多クハ其後流出量ノ減少ヲ來ス。0.1%ヨリ以下ノ濃度ニ

第 11 圖 「コフエイン」



於テハ流出量ニ見ル可キ増減ヲ來サズ. 0.1% 以上ナレバ多ク擴張作用ヲ見ル. 即チ余ガ實驗成績ニ現レタル所ニ據レバ「コフエイン」ハ單ニ肝臟靜脈ニ對シ收縮作用ヲ有スルニ止マラズ尙ホ血管ヲ擴張セシムル機轉ヲモ併有スルモノノ如シ. 即チ血管收縮作用

ヲ發揮スルニ先チ時ニ反ツテ血管ヲ擴張セシムルコトアリ, 是ニ由テ觀ルニ其作用本態ニ關シテハ山本其他諸氏ノ云ヘル如ク大體ニ於テ「カフエイン」ガ血管擴張神經ヲ刺戟スル作用ト同時ニ血管自己ヲモ侵襲シテ之ヲ收縮セシメ得ルモノノ如シ.

鹽酸「コカイン」

鹽酸「コカイン」ノ侵襲點ガ果シテ那邊ニ存スルヤニ就キ從來幾多ノ論争アリト雖モソガ中樞竝ニ末梢兩作用ヲ併有スルコトハ諸家ノ一致スル見解ナルガ如シ. 溫血動物ニ於テ Schmeiderberg, Hermann, Meyer u. Gottlieb, 山本, 郷原等ノ諸氏ハ收縮作用ヲ認メ, Oscar B. Meyer, 安藤ノ諸氏ハ擴張作用ヲ見ルト云フ. Kobert ハ無作用ナリト云ヒ. 黒田氏ハ蛙後肢血管灌流試験ニ於テ明カニ擴張ヲ認メ. 井上氏ハ蛙血管灌流ニ於テ流通直後ニハ一時滴數ヲ増加スルモ直チニ著シキ減少ヲ來タスモノナリト云ヘリ.

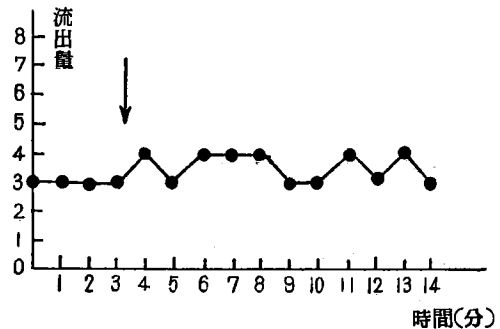
靜脈ニ關シテハ Franklin ハ羊ノ腸間膜靜脈截片ニ於テ何等認ム可キ作用ヲ呈セズト報ゼルモ, 瀬戸氏ハ青蛙腸靜脈及ビ家兎耳殼靜脈ニ對シテ擴張作用ヲ認メタリ.

余ガ鹽酸「コカイン」ヲ用ヒテ得タル實驗成績次ノ

如シ. 「コカイン」0.01% ヲ以テ肝門脈ヲ灌流スルニ認ム可キ收縮或ハ擴張作用ノ發現ヲ觀ザルモ 0.1%ニ於テ極メテ微弱ニシテ明確ヲ失スルモ常ニ血管ハ擴張セラル傾向ヲ有ス.

之ヲ要スルニ「コカイン」ハ微弱ナガラ肝門脈血管ヲ擴張セシムルモノノ如シ.

第 12 圖 鹽酸「コカイン」(0.1%)



「ピツイトリン」

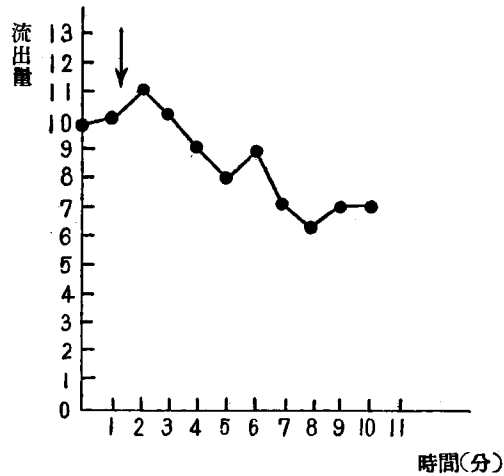
「ピツイトリン」ハ未ダ其侵襲點明カナラズ然レドモ Biebl, Salvioli, Carraro, Schimpert, Kepinow 諸氏ニヨル時ハ血管壁ノ滑平筋自身ニ作用スル他交感神經ヲモ興奮セシムルモノノ如シト云ヘリ. 清水, 江島兩氏ハ家兎及ビ蛙ノ後脚血管ニ於テ阿部氏ハ猫ノ肺血管ニ於テ「ピツイトリン」ガ同様ニ收縮作用ヲ有ストナス. 本田氏ハ家兎耳殼血管ニ於テハ收縮作用ノミヲ認メタルモ家兎腎臟血管ニ於テハ收縮後擴張作用ヲ見タリ. 山口氏ハ「ピツイトリン」ガ其濃度ノ如何ニヨリテ血管作用ヲ異ニスルヲ説キ. Rothlin

ハ「ピツイトリン」ノ血管收縮作用ハ多クノ學者ニヨリテ認メラルルモ生活セル血管ニ對シテハ何等一定セル血管作用ヲ認メ難シト云ヘリ.

余ガ肝門脈ニ於ケル實驗成績ハ 0.1 cc 注射スルニ流出量ノ減少ヲ見ルモ間モナク元流出量ニ回復ス. 1 cc 注射ニ於テハ流出量ハ時ニ 40% ノ減少ヲ見且コノ流出量ノ減少状態ヲ長ラク持續ス.

即チ「ピツイトリン」ハ「アドレナリン」ニ比シテ血管收縮作用弱キモ明カニ肝門脈血管ノ收縮作用ヲ有ス.

第13圖 「ピツイトリン」1cc



考 察

肝臓血行=障碍ヲ來セシ時即チコレヲ通過スル血量ニ一定程度ノ制限加ハル時ハ自然腹部臓器ノ鬱血ヲ來シ次デ第二次的ニ一般血液循環ノ障碍ヲ來スモノト考ヘラル從ツテ肝臓モ亦血行ヲ調節スル一臓器ト云フコトヲ得ベシ。以下余ガ實驗セシ諸種藥劑ガ肝血行ニ及ボス影響ヲ綜合考察スルニ「アドレナリン」, 「バリウム」, 「ストロファンチン」, 「ピツイトリン」ハ家兎肝臓摘出灌流ニ於テ肝臓門脈血管ヲ收縮セシメ, 肝血流量ノ減少ヲ來シ。「ヒニン」, 「アンチピリン」, 「アミールアルコール」, 抱水「クロラール」, 「コカイン」, 「コフエイン」ノ大量ハ之ヲ擴張セシメ肝血流量ノ増加ヲ來ス。「ウレタン」, 「アトロピン」及ビ「ピロカルピン」ニ於テハ擴張, 收縮ノ兩作用共ニ大シタル變化ヲ示サザリキ。

併シ之等ノ藥品ヲ生體ニ使用シタル時ハ肝門脈血行以外ニ心臟動作, 血壓及ビ他ノ諸組織ニ於ケル血管ニ對スル夫等藥劑ノ反應ヲモ併セテ考慮ニ入レザル可カラザルガ故ニ以テ直ニ全血行ニ就テノ斷定ヲ下ス事能ハザルハ勿論ナルノミナラズ尙ホ生活體中ノ臓器ガ藥物ニ對スル反應ハ摘出臓器ノ夫レト異ルモノアル可キモ考ヘザル可カラズ。從ツテ著者ガ摘出臓器ニ就テ得タル藥物ノ感受性ニ關スル知見ハ蓋シ生活體中ノ肝臓血管ニ其儘適合スルモノニ非ザレドモ之等ノ觀察ハ疾病治療ニ當リテ如何ナル藥物ヲ選ベキカニ就テ基本ノ一端ヲ示スモノナリ。

次ニ之等藥品ガ肝門脈ニ對シ如何ニ作用シテ, カク收縮又ハ擴張ヲ起スカヲ見ルニ, 先ヅ普通ニ方面ヨリ考察ヲ要ス。一ツハ血管筋自己ヲ襲撃スル場合ト, 他ハ植物性神經系ニ作用スル場合ナリ。前者ノ代表的ノモノハ鹽化「バリウム」ニシテ平滑筋ニ直接作用シテ之ヲ收縮セシムル藥品ナルコトハ周知ノ事實ナリ。故ニ余ノ實驗ヨリ考察スレバ肝門脈ハ血管自己ヲ侵襲スル

藥品ニヨリテ作用ヲ受クルコトヲ知ル。植物性神経系統ニ就テノ現今ニ於ケル吾人ノ知識デハコレヲ形態學的ニ交感神経纖維ナルカ、或ハ副交感神経ナルカノ區別ヲ決定スベキ確實ナル根據ナキガ故ニ肝門脈系ニ就テ血管運動神経ノ關係ハ藥物學的ニ研究スル事ヲ要ス。

「アドレナリン」ガ交感神経末梢毒トシテ植物性神経系統ノ検査ニ當リ必要缺ク可カラザルハ今更贅言ヲ要セズ。Moritaハ青蛙肝臓内ノ門脈分枝ニ於ケル神経分佈ハ極メテ不完全ニシテ大多數ノ藥物ハ該血管口徑ニ對シ殆ド影響スル所ナシト云ヘリ。Edmundモ健常動物ニ於テ單ニ「アドレナリン」ノ注射ガ門脈系ノ血管運動神経ノ存在ヲ證明シ得ズト説ベタリ。然レドモ余ノ實驗成績ニ於テハ「アドレナリン」ガ肝門脈ヲ收縮スルコト他ノ末梢血管ニ於ケルト異ナル所ナシ。故ニ肝門脈モ亦交感神経ニヨリ支配セラルルコトハ明白ナリ。然レドモ其作用程度ハ他ノ動脈血管ニ於ケルヨリモ弱シ是レ恐ラクハ門脈ニ於ケル交感神経分化度ガ他ノ血管ニ比シテ弱キカ、或ハ血管筋ノ發育弱キガタメ充分ニ其能力ヲ發揮シ得ザル爲メナル可シ。平滑筋臟器ガ交感神経竝ニ副交感神経ノ兩者ヨリ支配セラルルニ拘ラズ獨リ血管ノミガ從來交感神経ノミニヨリテ支配セラルルカノ如ク考ヘラレシニ、近來多クノ學者ハ副交感神経モ亦血管運動ニ關與スルモノナルベシト唱フルニ至レリ。然レドモ副交感神経ノ血管支配ニ關シテハ未ダ諸説統一セラルル所ナク又近時藥物學の見地ヨリ副交感神経性血管擴大纖維ノ存在ヲ主張スルモノアリ。余ハ現今藥物學上主トシテ副交感神経ニ屬スル末梢神経ニ作用シ之ヲ興奮若シクハ麻痺セシムト認メラルル藥物中其代表的ナルモノトシテ「ピロカルピン」、 「アトロピン」ヲ用ヒテ實驗セルニ肝門脈血管ニ對シテハ兩者共ニ見ル可キ反應ヲ示サズ。故ニ肝臓血管ニハ副交感神経ヲ有セザルモノナルカ、或ハ之ヲ有スルトセバ全ク他ノ一般血管系ニ配セラレタル血管神経トハ其發育ノ度又ハ其性質、其他ニ於テ大イニ趣ヲ異ニスル所アルガタメナラン。余ハ恐ラク肝門脈ニ於テモ他ノ臟器血管ノ如ク交感、副交感神経ノ支配ヲ受ケ互ニ拮抗作用ヲ以テ血液循環ノ調節ヲ營ミ居ルモ其血管筋、神経支配等ハ他ノ部ノ血管ニ比シテ其化成ノ程度ヲ異ニスル爲メ植物神経毒ニ對シ他ノ部ノ血管ニ於ケルガ如キ著明ナル反應ヲ示サザルモノト信ズ。

結 論

家兔ノ肝臓ヲ摘出シ、門脈ヨリ灌流液ヲ流入ナシ下大静脈ヨリコレヲ流出セシメ、諸種藥劑ノ作用ヲ研究シ次ノ成績ヲ得タリ。

- 1) 鹽化「アドレナリン」、鹽化「バリウム」、 「ストロファンチン」、 「ピツイトリン」、 「コフエイン」ノ少量ハ肝臓門脈血管ヲ收縮セシム。
- 2) 鹽酸「ヒニーン」、 「アンチピリン」、 「アミールアルコール」、 抱水「クロラール」、 「コカイン」ハ肝臓門脈血管ヲ擴張シ、 「コフエイン」ノ大量モ亦之ヲ擴張セシム。

3) 「ウレタン」, 硫酸「アトロピン」, 鹽酸「ピロカルピン」ハ擴張, 收縮兩作用共ニ大シタル變化ヲ示サザリキ。

4) 肝臟ハ交感, 副交感神經ノ支配ヲ受ケ互ニ拮抗作用ヲ以テ血液循環ノ調節ヲナシ居ルモ植物神經毒ニ對シ他ノ部ノ血管ニ於ケルガ如キ著明ナル反應ヲ示サザルモノトス。

拙筆ニ臨ミ恩師稻田教授ノ御懇篤ナル御指導ト御校閱ニ對シ滿腔ノ謝意ヲ表ス。

文 獻

- 1) *Anitschkow*, Pflügers Archiv. Bd. 202, S. 139, 1924. 2) *Bricker*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 434, 1924. 3) *Beresin*, Pflügers Archiv. Bd. 158, S. 219, 1914. 4) *Biberfeld*, Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 79, S. 361, 1916. 5) *Donegan*, Journ. of Physiol. Vol. 55, p. 226, 1921. 6) *Dixon*, Journ. of Physiol. Vol. 35, p. 346, 1907. 7) *Edmund*, Journ. of Pharm. and exp. Therap. Vol. 6, p. 569, 1915. 8) *Franklin*, Journ. of Pharm. and exp. Therap. Vol. 26, p. 215, 1926. 9) *Gohara*, Act. Scholae. Med. Univers. Imp. Kiyoto. Vol. 3, Fasc. 3, 1920. 10) *Herman*, Zeitschrift f. Biol. Bd. 61, S. 287, 1913. 11) *Hildebrandt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 86, S. 225, 1920. 12) *Hedbow*, Zit. u. Cushny. Heffers. Handbuch. Bd. 2, S. 615, 1924. 13) *Isigami*, Folia Pharmacol. Japon. Vol. 5, p. 417, 1927. 14) 井上, 京都醫學會雜誌, 17卷, 9號, 44頁, 大正9年. 15) *Kepinow*, Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 67, S. 247, 1912. 16) *Kwota*, Journ. of Pharm. u. exp. Therap. Vol. 7, p. 425, 1915. 17) *Kobert*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22, S. 77, 1887. 18) *Kochmann*, Arch. intern. de. Pharm. e. d. Therap. 13, p. 329, 1918. 19) *Langley*, Journ. of Physiolog. Vol. 27, p. 237, 1901—2. 20) *Lampe u. Mehes*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 119, S. 66, 1927. 21) *Morita*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 232, 1915. 22) *Meyer u. Gottlieb*, Exper. Pharmacologie. 5 auf. S. 135, 1913. 23) 長澤, 京都醫學會雜誌, 22卷. 24) *Oscar B. Meyer*, Zeitschr. f. Biolog. Bd. 50, S. 93, 1908. 25) *Schimpert*, Monatschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 38, S. 8, 1913. 26) *Schniederberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 2, S. 62.

