

〔特別掲載〕

ショックによる家兎脂血症
明澄作用に関する研究

東京女子医科大学第一生理学教室 (主任 篠島高教授)

篠 崎 正 典
シノ ザキ マサ フリ

(受付 昭和34年8月7日)

緒 言

近年老化現象の重要な一つとして動脈硬化症に關しては、脂質代謝の面から盛んに研究されている。特に人の動脈硬化症に極く類似した病変を作るのに成功した、Anitschkow⁸⁾のコレステロール(以下 chol. と略す)飼育によるウサギ実験的動脈硬化症に關する研究発表も夥しい。先に篠島教授が指導された、北大第一生理学教室の研究題目の一つ「老化の生理と予防に關する研究」として多くの業績が発表されている^{1)~7)}。

1916年 Howell のもとで McLean^{9)~10)}が犬の肝臓より抽出した血液抗凝固性物質であるヘパリンが抗脂血症を有することは Hahn¹¹⁾により発見され、ヘパリンを *in vitro* で脂血症血清に加えても、それが充分抗凝固作用を示す量にも拘らず明澄作用はみられないが、Anderson と Fawcett¹²⁾はヘパリン静注後の血漿は *in vitro* で脂血症血清を明澄化すると発表して以来、いわゆる明澄因子は組織中の一種の酵素 lipoprotein lipase と見做されている。このようなヘパリンは生体内の肥胖細胞の顆粒のメタクロマジー物質であることを発見したのは、Holmgren と Wilander¹³⁾らである。その後現在疑問視されてはいるが²¹⁾、Jorpes¹⁴⁾により組織肥胖細胞数とヘパリン量はよく一致することを認めた。1953年に至り Riley^{15)~19)}はヘパリンは顆粒中にヒスタミンと結合した状態に存在することを主張し最近では Asboe-Hansen^{20)~22)}によれば、肥胖細胞には酸性多糖類である

ヒアルロン酸の特性があるといい、Benditt²²⁾らはセロトニンの産生に關与すると述べている。本細胞の機能と動脈硬化症の關係について一層関心が持たれるようになってきた。

肥胖細胞は1877年エールリツヒ²⁴⁾により結締組織中にトルイジン青、または他の塩基性色素に対して異染色性の顆粒を有する細胞として発見された。組織肥胖細胞は胎生期の後期に既に認められるが、その発生については未だ充分明らかではない。成長期には結締組織原細胞から由来するともいわれている²²⁾。普通毛細血管細網、血管外層、上皮、漿液および滑液膜下あるいは類似の組織中に存在し、年令、周囲の組織構造あるいは水分含有量などに影響され、種々な形、大きさがみられる。人間を含めた凡ての下等、高等脊椎動物に広く分布し、その分布状態は種属特有である¹⁶⁾。他方血液中の塩基性白血球はエールリツヒにより血液肥胖細胞と呼ばれ、骨髓、脾臓など造血器官から造られ、例えば魚類は特に組織肥胖細胞は多く、猫、マウス、ラットなども同様であるが、これに対しウサギは血液肥胖細胞が非常に多いことは特色である。下等動物では血液肥胖細胞は組織肥胖細胞に移行するともいはれており²²⁾、血液肥胖細胞と組織肥胖細胞との同一性についてはなお異論の存在するところであるが、しかし血液肥胖細胞中にもヘパリンが含まれていることは認められている^{25) 26)}。Code²¹⁾はウサギの血液ヒスタミンの多いのは血液肥胖細胞が多いからかもしれない

いといつている。Wilander,⁸⁵⁾ Mac Intosh & Paton,^{28) 85)} Rocha e Silva,^{31) 85)} Jaques⁸⁵⁾および Quivy³²⁾らにより、犬にペプトンあるいは他のヒスタミン遊離物質を静注した場合、またはアナフィラキシーショックの際に血液非凝固性になるのはこの動物のショック臓器である肝臓からヒスタミンと同時に多量のヘパリンが血液中に遊離するためだとされ、該肝臓が肥満細胞に富むのと関聯するものと考えられた。Riley¹⁷⁾は螢光性のヒスタミン遊離物質 (histamin liberator: stilbamidine または 2-Hydroxystilbamidine) をラットに静注すると、肥満細胞の崩壊することを認めた。Fawcett³³⁾は同様にネズミに化学物質 Compound ⁴⁸/s₀ の腹腔内注射により腸間膜組織内肥満細胞から顆粒の放出とヒスタミン游出とが平行することをみた。本邦においては山崎⁵⁴⁾門下の河本³⁵⁾はラットの皮下組織肥満細胞が塩酸シノメニンの静注で崩壊することを生体染色で観察している。最近Riley & West¹⁸⁾は種々な組織中のヒスタミン含有量と肥満細胞の間に正の相関々係を認めている。最近また Högberg & Uvnäs^{29) 30)}は compound ⁴⁸/s₀ の肥満細胞崩壊機序について酵素説を発表し、本細胞の細胞膜の透過性を重要視している。このような知見から他種動物のヒスタミン遊離に際しても同様なことが推論しうると考えられる。以上のごときヒスタミン以外、コロイドショックの際には、真崎⁵⁶⁾は A.T.P. (adenosine triphosphate) の遊離、あるいは Humphrey & Jacques⁵⁸⁾、渋沢⁴⁰⁾、Waalkes & Weissbach³⁹⁾らはセロトニンの血小板よりの遊離、また中村³⁷⁾のアセチルコリンの遊離などショック時血流中に種々な活性物質の遊離することは勿論考えられるのである。

一般にヒスタミン遊離物質の投与の際にはいわゆるショック臓器は、薬物の種類または動物の種類により非常に異なるのである³⁶⁾。モルモットにおける肺、犬における肺、および肝臓、特にウサギにおいては肺および右心のごとくである。ヒスタミンは血小板にも多量にあり、ショックの際には血小板と共に臓器組織の肥満細胞が関与するものと考えられている³⁶⁾。このようにショックの際に肥満細胞が崩壊し、血流中に放出された内因性ヘパリンにより賦活された明澄た因子のために、脂血症明澄作用が惹起されることは当然予想されるこ

とである。Levy, Swank,⁴¹⁾ Havel, Boyle⁴²⁾および Worley, LeQuire⁴³⁾らは、犬において、ショックの際の脂血症明澄作用を認めているが、なお充分解決されたとはいえない。ウサギにおいてはほとんど未解決の状態である。

著者はウサギの chol. 投与による実験的脂血症を惹起し、またかつペプトンショックによる明澄作用の変動について実験し、新知見を得たのでその成績を報告し、内因性ヘパリンの意義を述べ、あはせて他の研究者の成績と比較検討を試みようと思う。

実験方法

1. 実験動物には体重 3 kg 内外健康成熟ウサギを使用した。
2. ショック前食餌と共に 5 日乃至 10 日間コレステロール (chol.) を第 1 日 4 gr, 第 2 日 3 gr, 第 3 日に 3 gr, 第 4 日に 2 gr, 第 5 日に 2 gr 投与し、ウサギによつては充分脂血症を呈しない時にはなお追加投与し、脂血症を起すようにした。
3. ペプトンショック

(1) ペプトンショックに供用したペプトンは Difco ペプトンである。

(2) 20% ペプトン溶液をウサギの体重 1 kg 当り 3—5 ml を耳静脈内に注射しペプトンショックを惹起せしめた。特に 4 ml を多く用いた。ペプトン溶液を静注するとウサギは耳動静脈は蒼白となり、急に元気がなくなり、呼吸は速くなり、体温は降下し、著明なショック症状を呈する。早いのは 10 分位、遅いのは 1 時間足らずで回復した。

(3) 採血は主に耳静脈より行つた。先ず chol. 投与前の正常血液を採る。次に chol. 投与後の血液を採り、ショック前とした。ペプトンショック惹起後、30分、1 時間、2 時間、24 時間と採血した。

(4) 各採血時には硫酸銅法により、血液比重を測定した。

(5) 各採血時には黒田⁴⁴⁾氏ガラス毛細管微量定量法により、血液水分量を測定した。

(6) 各時間に採血した血液は、30分室温放置後、30分、3000 廻転により遠心分離し、血清を採つた。

(7) 各血清の一部を蒸溜水により 25 倍稀釈した。

(8) 各稀釈血清を日立光電比色計 (波長 430 m μ) で比濁し、 $-\log T$, すなわち optical density を求めた。ただし T は transmission を表わす。

(9) 各血清の残余を濾紙電気泳動法により、血清蛋白、血清脂質を定量した。すなわち

① 小林式濾紙電気泳動器を使用した。濾紙は東

洋濾紙 No. 51, 緩衝液はペロナル緩衝液 (pH 8.6 μ = 0.05), 泳動時間 5~6 時間, その他の条件は小林⁴⁵⁾ および電気泳動研究会濾紙電気泳動標準操作法⁴⁶⁾ (昭和 32 年) に準じた。

② 染色法は蛋白染色には bromphenol blue (B.P.B.), 脂肪染色には Sudan black B を使用した。

③ 定量法には小林式デンシノメータを用い, 濃度曲線を求め, これから面積比率測定法を用い, 各分層の百分率を求めた。

4. ヒスタミンシヨックには 0.1% ヒスタミン溶液 per kg 0.3 ml を耳静脈内に注射して, ヒスタミンシヨックを惹起せしめた。その他の操作は上記ペプトンシヨック時と同様に行つた。

5. ペプトンシヨック時における硫酸プロタミンの中和試験は, 0.2% 硫酸プロタミン溶液をペプトン溶液 per kg 0.2~0.4 ml を, ペプトン溶液注射後 15 分にして注射し, その後は上記ペプトンシヨック時と同様の操作を行つた。

6. 抗ヒスタミン剤の影響は, シヨック前 5 分に抗ヒスタミン剤, 塩酸ジフェンヒドラミン (商品名: ペナ注) 7~30 静注後, ペプトン溶液を静注し, 上記と同様 optical density を求めた。

実験成績

〔実験 I〕 ペプトンシヨック時における時間的

変動

1. 血清の optical density の変動

表 I はウサギの正常血清, chol. 投与後の脂血症血清, およびペプトンシヨック後 1/2 時間, 1 時間, 2 時間, 24 時間の血清の $-\log T$ 値, すなはち optical density の値, およびペプトン注射量を列記した。ウサギ番号 13 より 28 までは脂血症ウサギである。No. 24, 25, 30 は正常ウサギの例で各ウサギにおけるペプトンシヨックによる血清の optical density の成績である。正常血清は chol. 投与により, 各例とも optical density は増加, すなはち混濁は強くなっている。シヨック後 1/2 時間では 14 例中 optical density の減少, すなはち明澄化したもの 5 例, 混濁したもの 7 例, 測定不能 2 例, 1 時間では, 14 例中 8 例明澄化し, 4 例混濁し, 1 例測定不能, 1 例不変であり, 2 時間では 13 例中ほとんど全例明澄化し, 24 時間では 12 例中, 6 例明澄化し, 6 例混濁す。正常ウサギにおいては各例共各時間においてほとんど混濁す。シヨック前の脂血症血清の optical density, シヨック後の optical density の差の増加したもの, すなはち混濁したものを (-) で

表 I ペプトンシヨックによるウサギ実験脂血症血清の
Optical density の成績 ($-\log T$)

ウサギ番号	時 間	正 常	シヨック前	シヨック後 1/2°	1°	2°	24°	ペプトン 注射量 g/kg
13		—	0.148	0.160	0.150	0.125	死	0.8
14		0.020	0.103	0.108	0.090	0.088	0.130	0.8
15		—	0.240	—	0.220	0.140	0.160	0.8
16		0.025	0.075	0.062	0.060	0.078	0.078	0.8
17		0.030	0.045	0.092	0.045	0.040	0.035	0.8
18		0.015	0.110	0.108	0.108	0.090	0.150	0.8
19		0.025	0.380	0.385	0.375	0.335	0.400	0.8
20		0.015	0.315	0.330	0.270	0.290	0.270	0.8
21		0.013	0.280	0.282	0.275	0.255	0.310	0.8
22		0.015	0.570	0.530	—	—	—	0.8
23		0.018	0.070	0.093	0.060	0.060	0.045	1.0
26		0.030	0.125	0.120	0.140	0.120	0.110	1.0
27		0.015	0.075	0.068	0.080	0.060	0.098	1.0
28		0.013	0.030	—	0.038	0.028	0.033	1.0
24※		0.010	—	0.015	0.015	0.010	0.023	0.8
25※		0.022	—	0.035	0.015	0.025	0.010	0.9
30※		0.020	—	—	0.070	0.023	0.020	1.0

(註 ※印は正常ウサギ No. 15, 3° は 0.195)

表2 ペプトンシヨックによるウサギ実験脂血症血清の optical density の変動 (-log T)

時間 ウサギ 番号	シヨック 後 1/2°	1°	2°	24°
13(A)	-0.012	-0.002	0.023	—
14(B)	-0.005	0.013	0.015	-0.027
15(C)	—	0.020	0.100	0.080
16(D)	0.013	0.015	-0.003	-0.003
17(E)	-0.047	0.000	0.005	0.010
18(F)	0.002	0.002	0.020	-0.040
19(G)	-0.005	0.005	0.045	-0.002
20(H)	-0.015	0.045	0.025	0.045
21(I)	-0.002	0.005	0.025	0.030
22(J)	0.040	—	—	—
23(K)	-0.023	0.010	0.010	0.025
26(L)	0.005	-0.015	0.005	0.015
27(M)	0.007	-0.005	0.015	-0.025
28(N)	—	-0.008	0.002	-0.003
24(O)*	-0.005	-0.005	0.000	-0.013
15(P)*	-0.013	0.007	-0.003	0.010
30(S)*	—	-0.005	-0.003	0.000

(註 * 正常ウサギ No. 15, 3, 0°. 045)

表はし、減少したもの、すなはち明澄化したものを (+) で表はし、optical density の変動を一括したのが表2である。これを図示すると図1のごとくなる。これよりみるとシヨック後1時間より漸次明澄化し、シヨック後2時間において各例とも一様に明澄化していることが特長である。他の時間では一定していない。

ペプトン注射量と optical density の関係を見ると表3、図2のごとく、per kg 0.8 gr のペプトン注射量が最も良い成績を示している。

2. 血液比重の変動

正常ウサギ、脂血症後のウサギ血液、および各シヨック後の血液比重の成績を一括したのが表4である。正常ウサギ血液が chol. 投与により脂血症を惹起した場合には、12例中7例減少し、3例は増加、2例不変で血液比重では減少例が多くなっている。シヨック前に比し、シヨック後1/2時間では14例中5例減少し、8例不変で、1例増加し、1時間では13例中7例減少し、5例不変で、1例増加した、2時間では13例、全例共減少した。24時間では12例中、8例減少し、3例不変

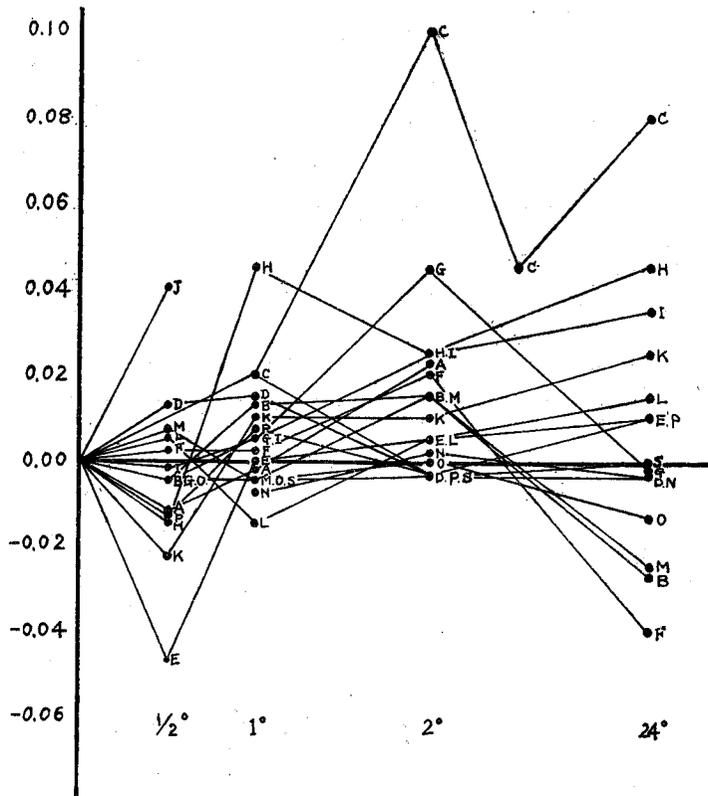


図 1

表3 ヘプトン注射量と Optical density の関係

ヘプトン 注射量 (gr)	シヨツク 後 1/2°	〃 1°	〃 2°	〃 24°
0.4(A)	0.002	-0.028	0.008	-0.030
0.6(B)	0.008	-0.027	0.007	-0.060
0.8(C)	-0.005	0.013	0.015	-0.027
0.8(D)	-0.015	0.045	0.025	0.045
1.0(E)	-0.023	0.010	0.010	0.025
1.0(F)	0.005	-0.015	0.005	0.015

(20% Difco ヘプトン水)

で、1例増加した。すなはちシヨツク後1時間より血液比重は漸次減少し、2時間では全例減少した。正常ウサギにおいてもシヨツク後血液比重は脂血症ウサギの時と同様に時間的に減少を示している。

3. 血液水分量の変動

正常ウサギ、脂血症後のウサギ血液および各シヨツク後の血液水分量を一括したのが表5である。正常ウサギ血液水分量は、chol. 投与により脂血症を惹起した場合には、10例中8例は水分量

表4 ヘプトンシヨツクによる実験
脂血症ウサギ血液比重の変動

時間 ウサギ 番号	正常	シヨツク 前	シヨツク 後 1/2°	〃 1°	〃 2°	〃 24°
	13	—	1.053	1.050	1.0495	1.048
14	1.060	1.0525	1.0525	1.0525	1.050	1.0525
15	—	1.062	1.062	1.062	1.0585	1.0605
16	1.061	1.0615	1.060	1.059	1.057	1.057
17	1.062	1.0525	1.5025	1.0525	1.0525	1.0525
18	1.0525	1.0525	1.0525	1.0525	1.050	1.052
19	1.056	1.0525	1.0525	1.0525	1.0525	1.0525
20	1.054	1.0525	1.0525	1.052	1.051	1.052
21	1.0525	1.049	1.047	1.0475	1.0465	1.0465
22	1.0525	1.050	1.0485	—	—	—
23	1.052	1.049	1.0485	1.047	1.0465	1.0465
26	1.050	1.050	1.050	1.0485	1.047	1.049
27	1.047	1.049	1.049	1.0485	1.0465	1.047
28	1.050	1.053	1.055	1.058	1.0505	1.0505
24*	1.052	—	1.052	1.051	1.0505	1.049
25*	1.052	—	1.052	1.0525	1.0505	1.050
30*	1.0535	—	1.0535	1.0545	1.051	1.049

(* 印正常ウサギ)

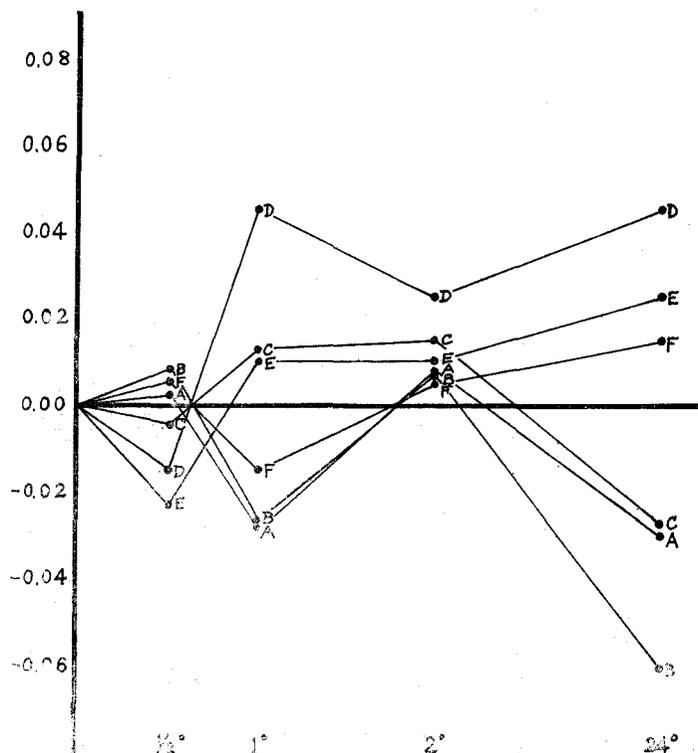


図 2

表5 ペプトンショックによる実験脂血症
ウサギ血液水分量の変動

ウサギ 番号	時間 正常	シヨツク		%		
		前	後 $\frac{1}{2}$ °	1°	2°	24°
13	—	78.94	81.28	84.57	78.47	—
14	84.21	78.96	76.79	82.48	84.13	79.95
16	82.71	78.20	74.32	77.91	82.96	83.57
17	81.40	79.95	79.11	81.92	81.02	82.22
20	85.08	81.40	81.51	82.49	83.70	83.03
21	72.21	79.51	80.85	81.80	82.42	81.87
22	82.43	78.98	79.88	—	—	—
23	80.62	81.54	83.58	83.17	83.57	83.55
26	81.46	81.01	81.12	80.86	81.79	83.23
27	83.13	82.79	80.72	80.36	82.34	81.33
28	82.14	79.42	—	80.02	81.61	80.88
24*	81.68	81.58	81.87	81.91	82.63	82.87
25*	81.24	—	73.02	81.99	82.47	82.87
30*	79.90	—	78.98	78.17	80.55	80.65

(* 印 正常ウサギ)

は減少し、2例は増加、水分量は減少の傾向あり、ショック前に比し、各ショックによる水分量の変動は、ショック後 $\frac{1}{2}$ 時間においては、10例中、6例は増加し、4例は減少している。1時間においては、10例中、7例は増加し、3例は減少した。2時間においては、10例中全例増加した。24時間では9例中、8例増加し、1例僅かに減少した。すなはちショック後1時間より漸次血液水分量は増加し、2時間においては全例増加した。正常ウサギにおいても同様ショック後漸次水分量は増加した。

4. 沪紙電気泳動図

正常ウサギ血清、脂血症後ウサギ血清、および各ショック後の血清の沪紙電気泳動による蛋白分層、および各分層血清脂質の消長は表6、表7のごとくである。

蛋白分層においては、chol. 投与により血清アルブミンの減少例は多い。βグロブリンは14例中

表6 ペプトンショックによるウサギ実験脂血症血清蛋白の濾紙電気泳動的消長 (%)

ウサギ 番号	時間	A1	α_1	α_2	β	γ	A/G	β/α
No. 13	正 常	65.02	6.23	7.97	9.04	11.71	1.859	0.636
	シヨツク 前	51.01	7.95	6.54	16.51	17.96	1.042	1.139
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	57.08	7.38	6.60	12.25	16.68	1.386	0.876
	1°	48.00	8.39	9.68	13.41	20.32	0.923	0.735
	2°	56.89	7.24	6.54	10.60	18.74	1.320	0.772
No. 14	正 常	65.48	4.54	4.79	8.08	17.08	1.898	0.865
	シヨツク 前	56.86	5.14	4.98	13.12	19.91	1.318	1.299
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	55.68	5.94	7.08	11.96	19.32	1.257	0.918
	1°	57.06	7.03	4.89	11.38	19.57	1.331	0.954
	2°	57.36	6.99	5.63	12.50	17.49	1.346	0.990
No. 15	正 常	62.00	6.11	6.64	9.34	15.90	1.632	0.734
	シヨツク 前	67.39	4.51	4.86	11.70	11.55	2.067	1.252
	シヨツク 後1°	63.18	6.69	4.52	11.16	14.42	1.717	0.995
	2°	61.56	6.77	5.28	11.77	14.60	1.060	0.978
	3°	59.63		12.69	12.06	15.59	1.478	0.950
No. 16	正 常	68.39	3.63	7.45	6.75	13.65	2.158	0.609
	シヨツク 前	53.54	7.22	4.70	16.81	17.69	1.153	1.410
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	48.22	8.99	7.23	12.17	23.34	0.932	0.750
	1°	60.98	4.10	9.48	11.74	13.68	1.563	0.865
	2°	63.04	4.48	8.27	11.28	12.90	1.706	0.885
24°	60.20	5.97	7.86	13.46	12.49	1.513	0.974	

No. 17	正 常	65.80	9.44	6.24	12.99	6.50	1.924	0.828
	シヨツク前	45.07	24.24		24.24	12.27	0.821	1.258
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	46.97	9.35		21.90	12.76	1.129	1.194
	1°	51.24	16.70		21.84	10.20	1.051	1.265
	2°	50.19	16.14		22.04	11.53	1.008	1.367
	24°	49.14	16.76		19.30	14.78	0.966	1.150
No. 18	正 常	62.84	6.40	6.22	6.67	17.85	1.692	0.529
	シヨツク前	65.34	5.94	6.65	9.19	12.86	1.885	0.730
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	53.80	8.32	7.61	11.22	19.03	1.165	0.704
	1°	69.76	6.44	6.37	8.17	9.23	2.308	0.638
	2°	62.85	6.43	7.85	9.10	13.66	1.692	0.637
	24°	58.22	6.08	7.87	10.54	17.26	1.394	0.755
No. 19	正 常	57.88	9.85		9.33	22.92	1.350	0.947
	シヨツク前	62.44	10.75		10.38	16.41	1.663	0.965
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	57.24	12.65		10.39	19.70	1.339	0.821
	1°	53.01	12.19		10.69	23.12	1.126	0.956
	2°	58.19	11.57		10.45	19.77	1.392	0.903
	24°	49.44	11.47		15.11	23.97	0.978	1.318
No. 20	正 常	66.59	4.14	6.01	7.39	14.84	2.09	0.72
	シヨツク前	66.65	4.53	2.94	10.36	15.33	2.00	1.41
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	68.97	5.91	4.44	7.65	13.01	2.22	0.73
	1°	65.27	6.59	5.42	9.59	13.11	1.87	0.79
	2°	63.21	7.37	5.20	10.14	14.05	1.71	0.80
	24°	64.06	6.50	5.97	8.86	14.59	1.78	0.71
No. 21	正 常	61.70	12.02		12.04	14.21	1.61	1.00
	シヨツク前	51.18	8.07	7.20	15.37	18.16	1.04	1.00
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	50.04	8.37	7.42	14.22	19.93	1.01	0.90
	1°	58.36	5.99	7.41	13.24	14.97	1.40	0.98
	2°	49.76	7.08	6.03	11.47	25.64	0.99	0.87
	24°	49.65	7.60	7.08	17.29	18.30	0.98	1.17
No. 22	正 常	63.65	5.07	7.39	7.47	16.40	1.75	0.59
	シヨツク前	53.09	6.21	10.12	15.18	15.37	1.13	0.92
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	59.91	4.02	8.28	15.62	12.16	1.16	1.26
No. 23	正 常	63.55	4.82	5.27	10.03	16.30	1.74	0.99
	シヨツク前	41.20	11.82	7.24	19.16	20.56	0.70	1.00
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	49.31	9.91	7.75	17.30	15.71	0.98	0.97
	1°	48.73	10.60	7.95	18.20	14.50	0.95	0.98
	2°	46.38	10.34	8.61	19.24	15.41	0.86	1.01
	24°	43.55	12.59	8.57	21.15	14.10	0.77	0.99
No. 26	正 常	62.64	6.33	6.47	10.43	14.11	1.67	0.81
	シヨツク前	66.39	4.42	5.31	11.01	13.19	1.98	1.31
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	65.19	4.84	6.11	10.26	13.57	1.87	0.93
	1°	60.11	6.34	6.48	9.80	17.25	1.51	0.76
	2°	66.16	5.45	5.26	9.38	13.75	1.96	0.88
	24°	62.10	6.50	5.81	10.41	15.15	1.64	0.85
No.	正 常	65.63	6.53	5.17	9.53	13.10	1.91	0.81
	シヨツク前	64.05	7.05	4.62	12.36	11.90	1.78	1.06
	シヨツク後 $\frac{1}{2}$ °	60.61	6.65	5.45	12.12	15.13	1.54	1.00

27	1°	65.56	6.48	2.74	13.03	12.16	1.90	1.41
	2°	65.10	6.05	4.20	10.35	14.29	1.87	1.00
	24°	60.06	7.12	4.80	9.49	18.51	1.50	0.80
No.	正 常	71.01	5.83	5.19	8.06	9.89	2.45	0.73
	シヨツク 前	59.20		12.26	12.20	16.34	1.44	1.00
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	55.87	6.20	6.71	15.64	15.55	1.26	1.21
	1°	66.53	4.78	5.78	8.55	14.34	1.99	0.81
	2°	61.55	4.97	5.73	9.25	18.27	1.60	0.87
28	24°	62.53	6.68	5.85	11.20	13.71	1.67	0.90
	正 常	62.73	5.10	5.89	7.50	18.76	1.68	0.68
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	46.77	8.84	7.78	9.47	27.07	0.87	0.57
No.	1°	50.34	6.49	6.66	9.37	27.12	1.01	0.71
	2°	52.26	5.00	7.04	8.69	26.98	1.09	0.72
	24°	53.35	8.04	7.12	9.27	22.19	1.14	0.61
	正 常	50.48	7.50	7.69	15.09	19.21	1.02	0.99
No.	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	57.74	6.95	6.26	14.26	14.77	1.37	1.08
	1°	55.81	9.68	6.67	13.27	14.56	1.30	0.81
	2°	60.77	5.45	5.15	12.94	15.68	1.55	1.22
	24°	57.64	7.50	4.37	15.29	15.17	1.36	1.29
	正 常	59.91	4.08	6.94	10.04	19.08	1.49	0.92
No.	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	59.22	3.83	6.58	13.28	17.05	1.45	1.27
	1°	61.50	5.82	5.73	9.62	17.29	1.60	0.83
	2°	61.44	4.68	6.14	10.37	17.36	1.59	0.96
	24°	57.87	4.75	6.83	12.10	18.45	1.37	1.05
	30*	正 常	59.91	4.08	6.94	10.04	19.08	1.49

(* 印 正常ウサギ)

全例増加し、 γ グロブリンの増加例は多くなっている。アルブミンとグロブリンの比、A/Gは減少し、 β グロブリンと α グロブリンの比、 β/α は増加している。すなはち chol. 投与により血清アルブミンは減少し、 β および γ グロブリンは増加した。またA/Gは減少し、 β/α は増加している。シヨツク前に比し、シヨツク後 $\frac{1}{2}$ 時間においては、血清アルブミン、 β グロブリンの減少例は多くなっている。シヨツク後1時間では、 β グロブリンの減少、A/Gの増加例が多くなり、かつ β/α の減少が目立つ。シヨツク後2時間では、血清アルブミンは増加し、 β グロブリンは減少した。またA/Gの増加例が多くなっており、 β/α の減少例が増加し、正常値に近づくことが注目される。シヨツク後24時間では各分層に増減あり、一定の関係は認められなかった。

血清脂質においては、chol. 投与により、全例とも α グロブリン脂質の著明な減少、 β グロブリン脂質の増加が大きい。従つて β/α が非常に大きくなることが特長である。シヨツク前に比し、シ

ヨツク後 $\frac{1}{2}$ 時間では、 α グロブリン脂質の増加、 β グロブリン脂質の減少例が多くなり、 β/α は減少していくことが目立つ。シヨツク後1時間では、 β グロブリン脂質の増加、 β グロブリン脂質の減少する症例は多くなり、 β/α の減少例は増加し、13例中11例である。すなはち β/α は漸次正常値に近づく。シヨツク後2時間においては全例 β グロブリン脂質は減少し、 β/α は正常に近づくことが特長である。シヨツク後24時間では、再び β グロブリン脂質の増加、 β/α が逆に増加する例が多くなっている。

〔実験Ⅱ〕ヒスタミンシヨツク時における時間的変動

1. 血清の optical density 変動

表8にはウサギの正常血清、chol. 投与後の脂血症血清、およびヒスタミンシヨツク後 $\frac{1}{2}$ 時間、1時間、2時間、24時間の血清の optical density の値を列記した。正常血清は chol. 投与により各例とも混濁しているが、ヒスタミンシヨツクにより各例とも、1時間において1例僅に明澄化した

表7 ヘプトンシヨツクによるウサギ実験脂血症血清脂質の濾紙電気泳動的消長 (%)

ウサギ 番号	時 間	A1	α	β	γ	f	β/α
No. 13	正 常	11.99	34.69	50.28	9.32	5.11	1.449
	シヨツク 前	0.981	4.08	58.17	20.09	16.71	14.234
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	1.05	5.29	67.00	15.64	10.98	12.644
	1°	0.949	6.58	53.65	24.52	10.06	8.147
	2°	1.91	7.32	55.99	19.05	15.71	7.640
No. 14	正 常	5.50	12.27	31.08	30.79	20.37	2.53
	シヨツク 前	1.23	11.20	48.65	18.32	20.58	4.34
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	1.27	7.55	27.96	38.55	24.64	3.70
	1°	1.62	13.01	27.60	34.16	23.46	2.12
	2°	1.52	9.42	47.09	27.58	14.34	5.00
	24°	0.88	8.00	27.89	38.20	24.97	3.47
No. 15	正 常	4.04	10.79	48.31	25.17	11.69	4.48
	シヨツク 前	0.65	4.99	60.48	16.26	18.00	12.10
	シヨツク 後 1°	1.42	8.00	50.23	21.56	16.49	6.28
	2°	1.71	4.23	45.14	35.58	14.60	10.67
	24°	0.92	4.41	61.28	17.31	16.27	13.85
No. 16	正 常	15.88	14.73	34.49	17.61	17.37	2.34
	シヨツク 前	1.10	4.66	61.28	21.61	11.33	13.13
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	0.24	6.17	60.14	23.96	9.47	9.74
	1°	0.96	7.35	56.76	22.70	12.19	7.86
	2°	0.58	5.38	59.46	17.54	9.43	11.04
	24°	1.52	5.57	52.28	26.50	14.10	9.37
No. 17	正 常	8.70	23.34	30.22	27.05	10.68	1.29
	シヨツク 前	0.62	6.43	50.10	31.12	11.72	7.80
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	0.98	12.07	43.17	33.10	10.66	3.58
	1°	0.83	8.31	40.53	34.25	16.06	4.87
	2°	0.88	7.97	44.14	35.08	11.89	5.53
	24°	0.79	5.44	34.20	45.65	13.81	6.25
No. 18	正 常	8.12	16.24	27.33	27.95	20.30	1.69
	シヨツク 前	2.40	10.51	44.64	24.92	17.52	4.25
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	2.81	10.61	38.17	30.27	18.71	3.60
	1°	1.66	9.67	44.09	25.25	19.30	4.56
	2°	1.66	6.55	23.55	36.66	33.53	3.59
	24°	0.98	5.54	38.59	27.79	27.09	6.97
No. 19	正 常	13.35	23.50	26.16	26.59	10.03	1.11
	シヨツク 前	1.61	5.76	39.86	19.36	33.44	6.92
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	0.89	8.10	46.97	24.40	19.62	3.03
	1°	1.49	6.92	36.10	31.84	23.63	5.22
	2°	0.709	4.69	28.08	36.20	29.52	5.99
	24°	1.12	5.82	42.96	26.92	23.18	7.38
No. 20	正 常	14.65	35.33	17.53	19.89	12.56	0.50
	シヨツク 前	1.04	6.37	49.84	10.63	32.83	7.82
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	0.50	6.01	46.72	17.96	28.83	7.77
	1°	0.84	6.42	46.20	27.29	18.82	7.19

	2°	0.80	6.42	39.29	19.63	33.82	6.12
	24°	1.15	5.25	42.51	23.59	27.48	8.09
No. 21	正 常	12.50	20.58	25.00	30.14	11.76	1.22
	シヨツク 前	2.20	10.69	39.20	21.35	26.56	3.67
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	0.92	4.02	45.96	27.14	21.93	11.43
	1°	3.08	11.68	31.73	30.54	22.95	2.72
	2°	1.77	6.43	26.59	36.94	28.26	4.14
	24°	1.81	7.06	40.36	29.24	21.54	5.71
No. 22	正 常	16.82	23.77	10.59	28.55	20.24	0.45
	シヨツク 前	1.29	2.93	57.59	18.81	19.35	19.60
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	2.25	6.41	38.55	26.23	26.62	6.00
No. 23	正 常	22.14	36.90	15.40	21.40	4.15	0.42
	シヨツク 前	1.93	5.32	54.41	22.13	17.41	10.21
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	3.64	8.66	58.07	17.02	12.59	6.70
	1°	2.51	6.16	44.15	25.53	21.63	7.16
	2°	1.40	4.31	46.44	34.03	13.76	10.76
	24°	1.65	7.68	65.16	19.62	5.89	8.48
No. 26	正 常	11.92	32.78	22.18	17.54	15.56	0.67
	シヨツク 前	4.22	12.59	29.18	27.59	26.39	2.32
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	5.27	10.29	23.65	45.89	14.89	2.30
	1°	5.15	8.02	41.23	24.74	20.83	5.14
	2°	4.45	10.16	20.73	37.04	27.59	2.04
	24°	4.30	11.89	38.73	26.07	18.96	3.26
No. 27	正 常	13.73	16.18	30.12	26.69	13.24	1.87
	シヨツク 前	4.43	7.92	49.55	12.47	25.65	6.26
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	3.94	8.31	47.53	21.51	18.66	5.72
	1°	3.73	10.55	49.04	18.59	18.07	4.67
	2°	4.37	7.79	45.93	24.59	17.29	5.89
	24°	2.13	4.76	42.62	31.74	18.73	8.95
No. 28	正 常	12.11	30.86	20.66	23.59	12.76	0.67
	シヨツク 前	3.78	9.17	49.78	25.18	11.79	5.43
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	3.05	7.02	50.48	26.67	12.76	7.19
	1°	5.06	16.00	45.60	20.26	13.01	2.85
	2°	3.30	10.15	33.43	32.01	21.08	3.29
	24°	2.74	10.16	42.34	26.55	18.18	4.17
No. 24*	正 常	21.48	23.48	22.94	17.77	1.43	0.98
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	20.72	35.34	26.10	17.15	6.59	0.74
	1°	28.14	46.10	17.36	8.38	—	0.38
	2°	27.38	26.83	27.92	13.69	4.16	1.04
	24°	16.73	31.90	27.23	21.01	3.11	0.85
No. 25*	正 常	8.91	27.85	30.13	20.90	11.40	1.11
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	9.81	26.68	28.89	17.80	17.43	1.08
	1°	8.42	41.66	24.03	14.10	11.76	0.58
	2°	6.99	28.82	23.40	22.55	17.59	0.83
	24°	10.96	28.17	34.26	14.72	12.18	1.22
No.	正 常	16.08	39.30	27.69	11.81	5.09	0.70
	シヨツク 後 $\frac{1}{2}$ °	17.06	36.00	29.06	13.06	4.80	0.81

30*	1°	17.34	32.90	32.65	12.50	4.59	0.99
	2°	22.24	30.22	23.54	15.84	8.13	0.78
	24°	16.84	29.58	23.54	21.38	8.63	0.80

(*印 正常ウサギ)

表8 ヒスタミンシヨツクによるウサギ実験脂血症血清の optical density の成績 (-log T)

時間 ウサギ 番号	正 常	シヨツク前	シヨツク後 ½°	1°	2°	24°	ヒスタミン 注 射 量 μg/kg
32	0.025	0.070	0.085	0.080	0.073	0.038	300
33	0.020	0.020	0.030	0.018	0.040	0.035	〃
34	0.055	0.070	0.080	0.105	0.095	0.108	〃
35	0.040	0.088	0.120	0.103	0.125	0.078	〃

表9 ヒスタミンシヨツクによるウサギ実験
脂血症血清の Optical density の変動
(-log T)

時間 ウサギ 番 号	シヨツク 後 ½°	1°	2°	24°
32 (A)	-0.015	-0.010	-0.003	0.032
33 (B)	-0.010	0.002	-0.010	-0.015
34 (C)	-0.010	-0.035	-0.025	-0.038
35 (D)	-0.032	-0.015	-0.037	0.010

(ヒスタミン 1000 × 0.3 cc per kg)

のを除き、各時間において、特に2時間において全例混濁している。24時間では半分混濁し、他は明澄化している。ヒスタミンシヨツクの optical density の変動を一括したのが表9で、これを図示したのが図3である。これよりみればヒスタミンシヨツクでは、½時間、1時間、2時間において各例とも、ペプトンシヨツク時とは逆に混濁しているが、特に2時間において全例混濁することが注目すべき点である。また24時間ではペプトンシヨツク時と同様の現象がみられた。

2. 血液比重の変動

正常ウサギ、脂血症後のウサギ血液、および各

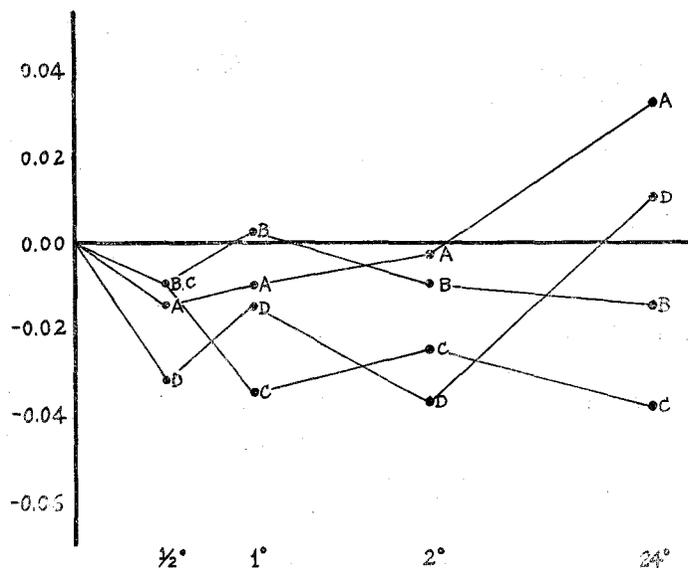


図 3

表10 ヒスタミンシヨックによる実験脂血症ウサギ血液比重の変動

ウサギ番号	時間	正 常	シヨック前	シヨック後 1/2°	1°	2°	24°
3 2		1.052	1.049	1.0505	1.0505	1.048	1.048
3 3		1.0535	1.0535	1.053	1.0525	1.051	1.0505
3 4		1.0575	1.050	1.0485	1.051	1.047	1.049
3 5		1.0565	1.0535	1.0565	1.0535	1.0535	1.0505

シヨック後の血液比重の変動を一括したのが表10である。chol. 投与により血液比重は減少している。シヨック前に比し、シヨック後1/2時間、1時間では増減あり、2時間では全例減少し、24時間においても減少している、すなはちヒスタミンシヨックにおいてもペプトンシヨック時と同様シヨック後漸次血液比重は減少し、2時間においては全例減少した。

は増加の状態を呈している。シヨック前の比し、シヨック後1/2時間では各分層に増減あり一定の關係は認められない。 β/α は減少の傾向あり。シヨック後1時間では血清アルブミンは増加し、 β グロブリンは減少し、A/G は増加、 β/α は減少している。2時間では各分層、A/G、 β/α に一定の關係は認められない。24時間においても同様であつた。すなはちヒスタミンシヨックではペプトン

表11 ヒスタミンシヨックによる実験脂血症ウサギ血液水分量の変動

ウサギ番号	時間	正 常	シヨック前	シヨック後 1/2°	1°	2°	24°
3 2		81.00	81.33	79.78	81.53	81.99	81.27
3 3		79.85	78.42	79.85	80.14	81.73	82.33
3 4		84.21	81.54	81.44	—	81.28	81.99
3 5		80.25	80.50	78.68	79.38	80.81	81.33

3. 血液水分量の変動

正常ウサギ、脂血症後ウサギの血液、および各シヨック後の血液水分量を一括したのが表11である。chol. 投与により、血液水分量は増加の傾向あり。シヨック前に比し、シヨック後1/2時間、1時間までは増減あり、2時間、24時間では全例増加している。すなはちヒスタミンシヨックにおいても、ペプトンシヨックと同様に血液水分量はシヨック後2時間では全例増加している。

4. 滲紙電気泳動図

正常ウサギ血清、脂血症後の血清、およびヒスタミンシヨック後各時間の滲紙電気泳動による蛋白分層、および各分層血清脂質の消長は表12、表13のごとくである。

蛋白分層においては、chol. 投与により上記ペプトンシヨック時と同様、血清アルブミンは減少し、 β グロブリンは増加し、A/G は減少し、 β/α

シヨックのごとき現象は認められなかつた。

血清脂質に於ては、chol. 投与により、 α グロブリン脂質は減少し、 β グロブリン脂質の増加、 γ グロブリン脂質、f 分層ともに増加している。したがつて β/α は著しく大きくなつている。シヨック前に比し、シヨック後1/2時間では、 β グロブリン脂質、f 分層共に増加しており、 β/α はペプトンシヨック時に比し、逆に全例増加している。1時間においても、 β グロブリン脂質、 γ グロブリン脂質は増加し、f 分層は減少している。 β/α は増加していく。2時間においては各分層に増減あり一定の關係はみられない。すなはち β/α が一定しないことがペプトンシヨックと異なる点である。24時間においても同様であつた。

〔実験Ⅲ〕 ペプトンシヨックに対する硫酸プロタミンの影響

1. 血清の optical density の変動

表12 ヒスタミンシヨックによるウサギ実験脂血症血清蛋白の濾紙電気泳動的消長 (%)

ウサギ 番号	時 間	Al	α_1	α_2	β	γ	A/G	β/α
No. 32	正 常	61.19	5.72	7.37	11.30	14.40	1.58	0.86
	シヨック 前	51.49	9.41	6.17	15.50	17.40	1.06	0.99
	シヨック 後 $\frac{1}{2}$ °	52.51	9.16	7.76	14.26	16.30	1.11	0.84
	1°	58.94	7.08	7.01	13.39	13.55	1.44	0.95
	2°	55.55	6.23	6.20	12.36	19.62	1.25	0.99
	24°	52.24	7.62	7.88	15.10	17.13	1.09	0.97
No. 33	正 常	56.22	5.52	7.10	12.69	17.87	1.28	1.00
	シヨック 前	54.57	5.86	8.88	13.55	17.12	1.20	0.90
	シヨック 後 $\frac{1}{2}$ °	62.09	4.89	7.80	9.44	15.74	1.64	0.75
	1°	58.30	6.52	6.38	11.48	17.29	1.41	0.89
	2°	61.39	5.09	7.77	7.98	17.75	1.59	0.62
	24°	62.86	5.57	8.32	9.13	14.10	1.69	0.66
No. 34	正 常	57.64	9.27	7.47	10.97	14.62	1.36	0.66
	シヨック 前	57.53	6.49	6.80	10.24	18.90	1.35	0.77
	シヨック 後 $\frac{1}{2}$ °	55.74	7.78	5.74	12.89	17.81	1.26	0.95
	1°	58.30	8.30	6.06	9.02	18.31	1.40	0.63
	2°	48.18	7.75	5.93	13.94	24.17	0.93	1.02
	24°	54.21	9.87	4.91	12.11	18.87	1.18	0.82
No. 35	正 常	55.49	7.17	5.36	11.46	20.51	1.24	0.91
	シヨック 前	60.80	4.80	5.99	13.66	14.82	1.52	1.27
	シヨック 後 $\frac{1}{2}$ °	53.56	6.65	5.91	14.82	19.06	1.15	1.18
	1°	60.33	5.17	4.86	12.14	17.50	1.52	1.21
	2°	54.59	6.03	7.46	11.24	20.65	1.20	0.83
	24°	51.56	7.26	6.19	18.20	18.20	1.06	1.35

表14はペプトンシヨックによるウサギ脂血症血清の明澄化に対し、硫酸プロタミンにより中和されるとき optical density の値、および対照としてペプトンのみと硫酸プロタミンのみを注射したときの optical density の値、ならびにペプトン、および硫酸プロタミンの注射量を列記した。中和試験時の optical density の変動を一括したのが表 15 であり、これを図示したのが図 4 である。対照としての No. 40 はペプトンのみの場合は前述、図 1 と同様、シヨック後 2 時間において明澄化している。No. 42 は硫酸プロタミンのみの場合はシヨック後 24 時間を除き他の各時間で混濁している。No. 38 のシヨック 後 2 時間において明澄化しているが、これは硫酸プロタミンが 2 mg で割合に少なかったためだと思われる。他は全例ペプトンシヨック後 2 時間の明澄化は硫酸プロタミンにより、中和され混濁していることは注目すべき点である。

2. 血液比重の変動

硫酸プロタミンの中和試験時におけるウサギ血液比重の変動は表 16 である。ペプトン注射後、硫酸プロタミンを注射した中和試験時の場合においても、上記ペプトンシヨック、ヒスタミンシヨック時と同様、血液比重はシヨック後 1 時間より漸次減少していく。対照の硫酸プロタミンのみの場合も同様の現象である。

3. 血液水分量の変動

ペプトンシヨックによる脂血症血清の明澄化の硫酸プロタミンの中和試験時のウサギ血液水分量の変動は表 17 である。上記ペプトンシヨック、ヒスタミンシヨックと同様に、ペプトン、硫酸プロタミン併用注射した場合、また対照として硫酸プロタミンのみの場合にもシヨック後 1 時間より漸次水分量は増加し、シヨック後 2 時間においてはほとんど全例水分量は増加している。

4. 濾紙電気泳動図

表13 ヒスタミンショックによるウサギ実験脂血症血清脂質の濾紙電気泳動的消長 (%)

ウサギ番号	時 間	AI	α	β	γ	f	β/α
No. 32	正 常	9.48	27.52	45.23	12.84	4.91	1.64
	シ ョ ッ ク 前	2.31	6.69	50.43	17.78	22.77	7.54
	シ ョ ッ ク 後 $\frac{1}{2}$ °	1.55	6.69	53.59	18.05	19.91	7.78
	1°	3.42	10.98	51.80	18.51	15.26	4.72
	2°	5.29	8.00	48.69	23.35	14.64	6.08
	24°	3.41	13.57	47.97	23.52	11.50	3.53
No. 33	正 常	20.43	39.42	23.74	10.69	5.75	0.60
	シ ョ ッ ク 前	11.54	24.55	40.50	16.08	7.31	1.65
	シ ョ ッ ク 後 $\frac{1}{2}$ °	15.82	18.71	42.84	15.91	6.71	2.29
	1°	10.61	18.91	34.83	24.22	11.43	1.84
	2°	12.21	20.00	36.15	21.23	10.41	1.81
	24°	9.30	15.59	34.69	25.42	14.99	2.22
No. 34	正 常	13.26	30.46	22.75	18.76	14.74	0.75
	シ ョ ッ ク 前	5.07	5.71	40.13	28.84	20.24	7.00
	シ ョ ッ ク 後 $\frac{1}{2}$ °	4.53	7.53	43.90	24.08	19.96	5.83
	1°	3.10	6.67	49.78	23.27	17.18	7.46
	2°	4.77	7.40	47.15	24.71	15.96	6.38
	24°	4.65	5.98	52.66	20.97	15.74	9.08
No. 35	正 常	14.89	20.71	43.33	15.39	5.64	2.09
	シ ョ ッ ク 前	3.76	8.44	48.72	18.04	21.03	5.77
	シ ョ ッ ク 後 $\frac{1}{2}$ °	2.36	4.72	54.10	20.29	18.52	11.46
	1°	2.63	6.86	40.77	40.12	9.62	5.94
	2°	2.12	3.22	58.14	18.92	17.60	18.06
	24°	2.95	5.66	55.04	20.77	15.58	9.73

表14 ペプトンショックによるウサギ実験脂血症血清の optical density に対する硫酸プロタミンの中和試験成績

ウサギ番号	時 間	正 常	シ ョ ッ ク 前	シ ョ ッ ク 後 $\frac{1}{2}$ °	1°	2°	24°	ペプトン 注 射 量 g/kg	プロタミン 注 射 量 mg/kg
	対 照								
36		0.020	0.055	—	0.100	0.120	0.123	0.8	4
37		0.020	0.015	—	0.060	0.060	0.025	0.8	2
38		0.018	0.180	0.240	0.180	0.150	0.200	0.8	2
39		0.013	0.145	0.200	0.195	0.180	0.220	0.8	2
41		0.025	0.108	0.225	—	0.130	0.095	0.8	4
対 照	40	0.020	0.260	0.258	0.273	0.240	0.220	0.8	—
	42	0.030	0.070	0.115	0.103	0.105	0.058	—	4

ペプトンショックによるウサギ脂血症血清の明澄化の硫酸プロタミンによる中和試験時のウサギ血清の血清蛋白、血清脂質の濾紙電気泳動的消長は表18、表19である。

蛋白分層においては、chol 投与により上記ペプトンショック時と同様全例とも、血清アルブミンは減少し、 β グロブリンは増加、A/Gは減少、 β/α は増加している。ペプトン、硫酸プロタミン

表15 ペプトンショックによるウサギ実験脂血症血清の硫酸プロタミンの中和
試験時における optical density の変動

時 間 ウサギ 番 号	ショック後 1/2°	1°	2°	24°	プロトン 注 射 量 g/kg	プロタミン 注 射 量 mg/kg
36 (A)	—	-0.045	-0.065	-0.068	0.8	4
37 (B)	—	-0.045	-0.045	-0.010	0.8	2
38 (C)	-0.060	0.000	0.030	-0.020	0.8	2
39 (D)	-0.055	-0.050	-0.035	-0.075	0.8	2
41 (E)	-0.117	—	-0.022	0.013	0.8	4
対 照	40 (F)	0.002	-0.013	0.020	0.8	—
	42 (G)	-0.045	-0.033	-0.035	—	4

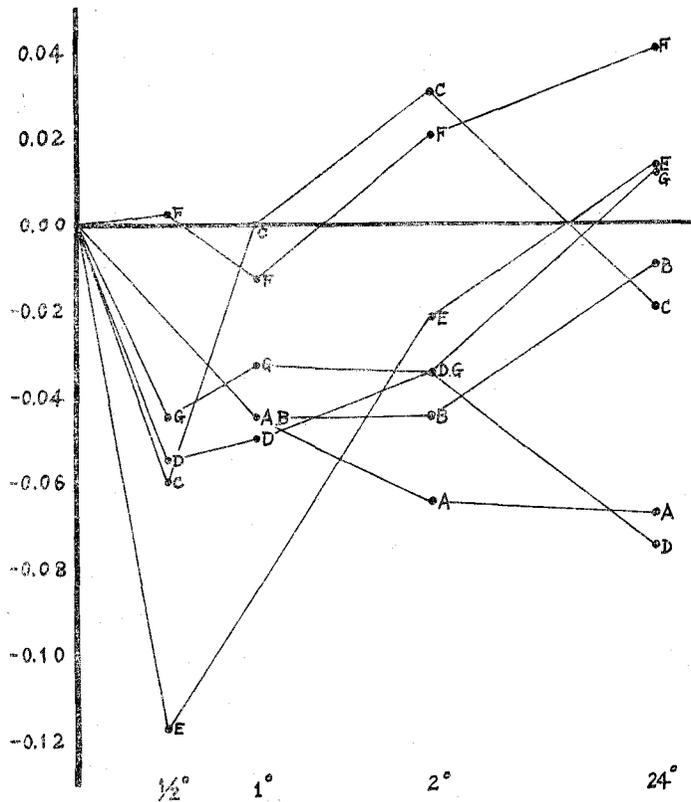


図 4

併用注射後1/2時間においては、ショック前に比し、血清アルブミン、 β グロブリンは減少し、 γ グロブリンは増加、A/G、 β/α ともに減少している。1時間においては血清アルブミンは増加、 β グロブリンは減少、A/Gは増加、 β/α は不定である。

2時間においては再び血清アルブミンは減少し、 β グロブリンは不定にして、 γ グロブリンは増加し、A/Gは減少し、 β/α は増加していることはペプトンショック時の消長と逆の結果がみられた。24時間においては各分層に増減あり、A/G

表16 ペプトンショックによるウサギ実験脂血症血清の硫酸プロタミンの
中和試験時における血液比重の変動注射量

時間 ウサギ 番号	正 常	ショック 前	ショック 後 1/2	1°	2°	24°	ペプトン 注射量 g/kg	プロタミ ン mg/kg	
3 6	1.0530	1.0530	—	1.0575	1.0525	1.0465	0.8	4	
3 7	1.0475	1.0475	—	1.0465	1.0465	1.0465	0.8	2	
3 8	1.0535	1.0540	1.0595	1.0565	1.0530	1.0525	0.8	2	
3 9	1.0525	1.0510	1.0485	1.0480	1.0465	1.0465	0.8	2	
4 1	1.0505	1.0505	—	1.0505	1.0480	1.0470	0.8	4	
対 照	4 0	1.0525	1.0510	1.0525	1.0500	1.0485	1.0480	0.8	—
	4 2	1.0525	1.0505	1.0520	1.0510	1.0500	1.0480	—	4

表17 ペプトンショックによるウサギ実験脂血症血清の硫酸プロタミンの
中和試験時における血液水分量の変動

時間 ウサギ 番号	正 常	ショック 前	ショック 後 1/2	1°	2°	24°	ペプトン 注射量 g/kg	プロタミ ン注射量 mg/kg	
3 6	81.62	80.81	—	81.03	81.09	81.91	0.8	4	
3 7	83.03	83.65	—	84.24	83.68	82.99	0.8	2	
3 8	79.27	79.09	77.46	78.68	80.54	81.15	0.8	2	
3 9	81.04	81.22	82.69	80.05	83.72	83.16	0.8	2	
4 1	82.60	79.82	78.58	80.14	80.33	81.52	0.8	4	
対 照	4 0	80.69	80.71	80.13	81.06	81.99	82.41	0.8	—
	4 2	81.67	80.55	80.42	80.62	80.70	82.28	—	4

β/β には一定の関係はみられなかった。

血清脂質においては, chol. 投与により, 各例とも, β グロブリン脂質の減少, β グロブリン脂質の増加, したがって β/α 増は大している。ショック前に比し, ショック後1/2時間においては, α グロブリン脂質の減少, β グロブリン脂質の増加, β/α は大きくなつていく。1時間においても同様の消間で, β/α は大きくなつていく。2時間においてはなお α グロブリン脂質は減少し, β グロブリン脂質は増加し, β/α は大きくなつていくことはペプトンショックのみのときは異つている点である。24時間においても同様の現象を呈している。すなはちペプトンショックの場合には α グロブリン脂質は増加し, β グロブリン脂質は減少

し, β/α は小さくなり正常に近づくのに反し, 硫酸プロタミン併用注射した場合には逆の消長を示すことが特に注目すべき事である。

〔実験IV〕 ペプトンショックに対する抗ヒスタミン剤の影響

1. 血清の optical density の変動

表20 は実験ウサギの正常血清, chol. 投与後の脂血症血清, および抗ヒスタミン剤, ペプトン併用注射後の各時間の optical density の値, および抗ヒスタミン剤, ならびにペプトン注射量を列記した。optical density の変動は表21 でこれを図示したのが図5である。No. 12のごとくペプトン注射量 per kg 0.4 gr, 抗ヒスタミン剤 15 mg では混濁し, No. 56のごとくペプトン注射量 per

表18 ペプトンショックによるウサギ実験脂血症血清の硫酸プロタミンの中和試験時における血清蛋白の濾紙電気泳動的消長 (%)

ウサギ番号	時 間	AI	α_1	α_2	β	γ	A/G	β/γ
No. 36	正 常	56.52	5.36	8.53	14.66	14.95	1.30	1.05
	シ ョ ッ ク 前	55.46	8.04	6.66	16.37	13.47	1.25	1.11
	シ ョ ッ ク 後 1°	59.22	3.67	6.89	14.54	15.68	1.45	1.38
	2°	54.88	4.68	6.40	12.78	21.19	1.22	1.15
	24°	51.78	6.46	6.70	18.65	16.48	1.07	1.42
No. 37	正 常	59.81	8.77	4.61	15.02	11.57	1.49	1.14
	シ ョ ッ ク 前	48.98	11.57	5.67	18.00	15.79	0.96	1.04
	シ ョ ッ ク 後 1°	53.73	5.97	7.91	20.29	12.09	1.16	1.46
	2°	46.98	6.65	9.75	22.11	14.51	0.89	1.35
	24°	39.64	15.10	6.64	19.43	19.14	0.65	0.89
No. 38	正 常	62.35	7.29	7.40	14.57	8.39	1.66	0.99
	シ ョ ッ ク 前	54.55	8.00	6.85	16.57	14.04	1.37	1.11
	シ ョ ッ ク 後 1/2°	53.92	8.91	4.34	13.38	19.45	1.17	1.07
	1°	56.13	8.14	7.91	14.91	12.92	1.14	0.93
	2°	51.92	7.25	7.19	16.32	17.33	1.08	1.13
	24°	63.44	4.66	6.25	14.61	14.04	1.73	1.34
No. 39	正 常	49.81	10.04	5.61	20.18	14.30	1.00	1.29
	シ ョ ッ ク 前	48.53	8.57	8.21	22.74	11.95	0.94	1.35
	シ ョ ッ ク 後 1/2°	47.80	7.46	9.62	20.81	14.30	0.92	1.22
	1°	49.08	8.03	9.30	18.86	14.74	0.96	1.09
	2°	47.08	8.60	7.62	23.04	13.46	0.90	1.42
24°	44.33	11.07	6.95	25.81	11.84	0.80	1.43	
No. 41	正 常	54.94	7.94	5.66	16.95	14.59	1.22	1.25
	シ ョ ッ ク 前	49.78	5.66	6.48	19.21	18.87	0.99	1.58
	シ ョ ッ ク 後 2°	52.55	7.30	2.95	16.42	20.77	1.11	1.67
	24°	45.08	10.17	8.21	19.31	17.22	0.82	1.05
No. 40 (対照)	正 常	57.79	7.09	5.34	14.70	15.07	1.37	1.18
	シ ョ ッ ク 前	50.76	6.11	8.74	19.66	14.72	1.04	1.32
	シ ョ ッ ク 後 1/2°	50.41	8.72	6.18	19.00	15.68	1.02	1.27
	1°	49.77	6.10	8.67	19.56	15.90	0.99	1.32
	2°	48.30	7.63	8.23	17.81	18.02	0.94	1.12
24°	51.74	8.42	7.74	18.27	13.84	1.07	1.13	
No. 42 (対照)	正 常	54.32	6.64	7.99	14.58	16.48	1.19	1.00
	シ ョ ッ ク 前	61.74	5.17	8.05	13.58	11.46	1.61	1.03
	シ ョ ッ ク 後 1/2°	55.02	5.92	6.18	14.06	18.81	1.22	1.16
	1°	57.68	6.98	6.67	13.94	14.73	1.36	1.02
	2°	63.62	5.45	5.70	11.60	13.64	1.75	1.04
24°	62.61	6.00	6.84	11.34	13.21	1.67	0.88	

kg 0.8 gr 抗ヒスタミン剤 15 mg では明澄化した。しかし No. 61, 62 ごとく抗ヒスタミン剤 30 mg に増量した場合には混濁した。その他の例においては同様に混濁した。すなわち抗ヒスタミン

剤で充分ショックを阻止した場合にはペプトンショックによる脂血症明澄化はみられなかった。

総括および考按

chol. 飼育によるウサギ実験的脂血症血清は、

表19 ペプトンシヨツクによるウサギ実験脂血症血清の硫酸プロタミンの中和試験時に
おける血清脂質の濾紙電気泳動的消長 (%)

ウサギ 番号	時 間	AI	α	β	γ	f	β/α
No. 36	正 常	14.79	23.56	31.55	19.23	10.93	1.34
	シヨツク 前	5.76	8.91	45.18	24.68	15.47	5.07
	シヨツク 後 1°	2.49	4.55	55.77	20.14	17.05	12.26
	2°	4.48	5.97	59.80	16.68	13.07	10.01
	24°	3.46	6.47	51.66	20.06	18.35	7.99
No. 37	正 常	8.44	19.44	21.79	28.17	22.16	1.12
	シヨツク 前	7.04	19.52	38.08	23.57	11.79	1.95
	シヨツク 後 1°	9.60	15.04	42.43	20.91	12.02	2.82
	2°	8.81	14.91	34.05	26.35	15.88	2.28
	24°	7.28	15.18	46.39	18.64	12.52	3.06
No. 38	正 常	19.39	31.58	26.58	13.89	8.56	0.84
	シヨツク 前	3.69	8.10	47.63	21.92	18.66	5.88
	シヨツク 後 ½°	3.32	5.58	64.37	15.30	11.43	11.54
	1°	3.43	6.79	55.20	23.48	11.10	8.12
	2°	5.16	9.77	55.30	3.38	26.40	5.66
No. 39	正 常	26.45	34.94	22.91	11.46	4.27	0.66
	シヨツク 前	7.06	9.52	38.74	30.98	13.70	4.07
	シヨツク 後 ½°	4.36	7.03	64.85	11.48	12.30	9.23
	1°	2.33	8.31	47.64	23.03	18.69	5.73
	2°	5.68	6.79	44.62	25.67	17.23	6.57
No. 41	正 常	17.09	40.95	20.09	12.60	9.28	0.49
	シヨツク 前	3.89	7.63	47.46	21.04	19.98	6.22
	シヨツク 後 2°	3.38	5.93	59.77	16.12	14.84	10.07
	24°	2.61	6.32	58.89	13.90	18.27	9.32
	No. 40 (対照)	正 常	11.89	20.22	35.48	20.52	11.89
シヨツク 前		1.37	4.56	58.52	23.99	11.56	12.83
シヨツク 後 ½°		1.11	2.66	58.03	26.16	11.98	21.78
1°		1.39	3.83	61.53	25.03	8.23	16.02
2°		2.09	5.15	59.04	17.80	15.89	11.46
No. 42 (対照)	正 常	15.24	27.44	27.86	19.49	9.93	1.02
	シヨツク 前	3.91	10.45	44.05	23.10	18.49	4.22
	シヨツク 後 ½°	2.55	5.16	39.90	23.05	29.33	7.73
	1°	3.75	10.27	44.05	21.52	20.40	4.29
	2°	4.45	9.34	49.48	22.02	14.71	5.30
No. 42 (対照)	24°	4.87	10.28	43.25	23.45	18.15	4.21

ペプトンシヨツクにより、シヨツク後1時間より漸次明澄化し、2時間において全例明澄化した。ヒスタミンシヨツクにおいては各時間、特に2時間においては逆に全例混濁した。このペプトンシ

ヨツクによる明澄作用は硫酸プロタミンに阻止された。またウサギの chol. 投与により低下した血液比重は、各シヨツク剤の注射およびペプトン、硫酸プロタミン併用注射のいずれの場合にお

表20 ペプトンショックによるウサギ実験脂血症血清の Optical density に対する
抗ヒスタミン剤の影響 (-log T)

ウサギ 番 号	時 間	正 常	ショック 前	ショック 後 1/2	% 1°	% 2°	% 24°	抗ヒスタミン 剤注射量 mg/kg	ペプトン 注射量 g/kg
1 0 (A)		—	0.080	0.115	0.112	0.185	0.050	7	0.6
1 1 (B)		—	0.030	0.042	0.035	0.036	0.032	7	0.4
1 2 (C)		0.028	0.093	0.113	0.110	0.120	0.100	15	0.4
5 6 (D)		0.008	0.203	0.228	0.193	0.188	0.120	15	0.8
6 1 (F)		0.015	0.060	0.098	0.070	0.078	—	30	0.8
6 2 (E)		0.013	0.072	0.093	0.080	0.075	0.098	30	0.8

表21 抗ヒスタミン剤投与せる場合の Optical
density の変動 (log T)

ウサギ 番 号	時 間	ショック 後 1/2	% 1°	% 2°	% 24°
1 0 (A)		-0.035	-0.032	-0.105	0.030
1 1 (B)		-0.012	-0.005	-0.006	-0.002
1 2 (C)		-0.020	-0.017	-0.027	-0.007
5 6 (D)		-0.025	0.010	0.015	0.083
6 1 (F)		-0.038	-0.010	-0.018	—
6 2 (E)		-0.021	-0.008	-0.003	-0.026

いても漸次低下し、ショック後2時間において一様に低下した。すなはちペプトンショックの明澄化は血液比重、および水分量には無関係であった。沪紙電気泳動的検索においては、chol. 投与により、血清蛋白においては、血清アルブミンの減少、 β グロブリンの増加、したがってA/Gの減少、 β/α の増加がみられた。血清蛋白脂質においては、 β グロブリン脂質の減少、 α グロブリン脂質の増加、したがって β/α の増加がみられた。ペプトンショックにより、血清蛋白においては、 β グロブリンは減少し、A/G、 β/α は正常値に近づき、血清蛋白脂質においては、 α グロブリン脂質の増加、 β グロブリン脂質の減少、したがって β/α は正常値に近づくに反し、ヒスタミンショックにおいては、この関係は逆になり、また硫酸プロタミンにより、血清蛋白、血清蛋白脂質において、 β/α は逆に増加した。24時間の長時間観察においては、ペプトンショック、ヒスタミンショック、およびペプトン、硫酸プロタミン併用注射の

いずれにおいても、血清の明澄化する例、混濁する例があり、一定の関係はみられなかつた。ペプトンショック前に、抗ヒスタミン剤を投与し充分ショックを阻止した場合には、ペプトンショックによる明澄化は認められなかつた。

一般にヘパリンとヒスタミンは肥肝細胞の顆粒中に存在し、heparinate of histamine' という形の塩で結合した状態で存在し¹⁶⁾、一度血流中に遊離したヘパリンは、再びヒスタミンと結合することはなく、他の特殊な補助因子との親和性を發揮するといはれている¹⁶⁾。また Sylvén⁴⁷⁾らは肥肝細胞中において既に、その補助因子と結合し、その儘の形で血流中に遊離すると発表している。このようにヘパリンとヒスタミンは磷脂質、蛋白、あるいはその他の要素から精巧に結合され、肥肝細胞中の顆粒の一部として存在すると考えられる。既述のごとく、ショックの際に肥肝細胞は崩壊し、脱顆粒 (degranulation) によりヘパリンはヒスタミンと共に遊離する。このような内因性ヘパリンにより賦活された明澄因子の抗脂血作用については、ウサギにおける実験発表は、著者の知る範囲ではほとんどなく、本実験を嚆矢とするかと思うのである。犬においては、Levy, Swank⁴¹⁾らは in vivo において、食餌性脂血症が、アナフィラキシーショック、compound 48/80あるいは DA 10 (diamino decane) などのヒスタミン遊離物質によるショックの際の明澄作用を、ショック後、10分、20分、30分における血漿内の chylomicron 数を暗視野装置で算定して証明し、同時に血液中のヘパリン量をメタクロマジー法で測定し、犬の食餌性脂血症血清の明澄化

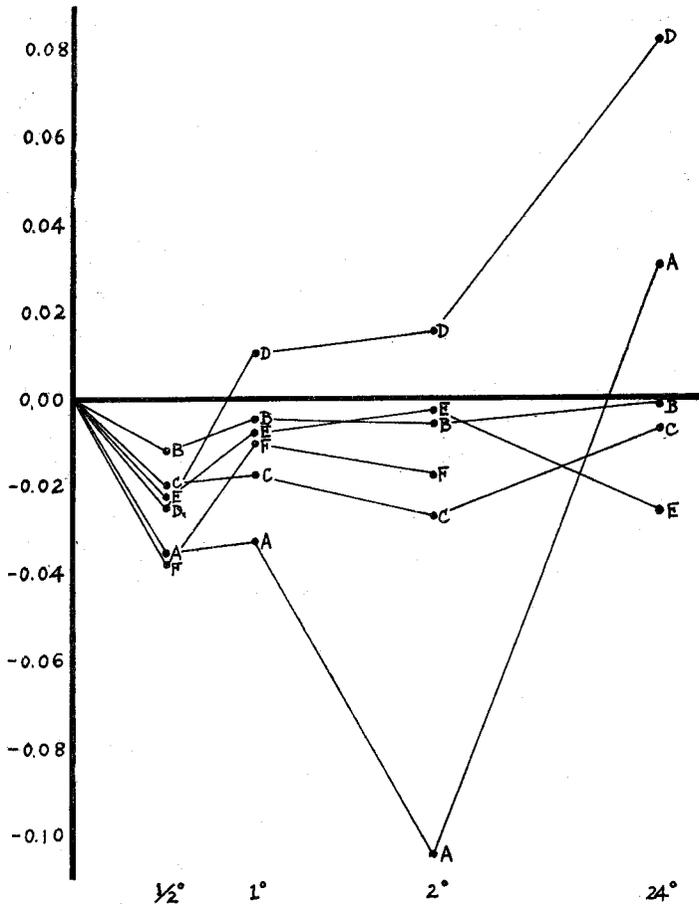


図 5

とショック時遊離する内因性ヘパリンの間に一定の関係を証明することできず、彼らは明澄作用には必ずしも内因性ヘパリンは必要でない、すなわち脂血症明澄作用は犬の血液中の微量な内因性ヘパリンの有無に拘らず惹起するとした。Havel, Boyle⁴²⁾らはペプトン, compound 4^g/s₀, stilbamidine, diisoethionate らのヒスタミン遊離物質を犬に静注し, *in vitro* において, ショック後の血漿中に出現する内因性ヘパリンによる脂血症明澄因子の作用を光電比色計を用い測定した。彼らは上記のヒスタミン遊離物質の静注前に, 抗ヒスタミン剤を注射した。それは犬のショックによる苦悩と死亡を防ぐ意味において使用した。ショック後 10 分, 20 分, 1 時間の血漿と 38° C に保温された人間の脂血症血漿を混合し, 2 時間でショック後の各時間における optical density の減少度を測定し, 少くとも 0.02 減少した場合は明澄因子の作用は満足すべきだとしている。かか

る明澄化は硫酸プロタミンにより中和され, 再び混濁することを認めた。彼らは明澄因子の作用の最高はショック後 30 分, あるいはそれ以上の時間だとしている。ショックにより産生すると思われる明澄因子の量は, 同一程度の凝固時間の延長を示すヘパリン静注時の明澄因子より実質上少ないといっている。このように明澄作用の弱いことは, ショック自身の影響と見做している。ヘパリン静注後の明澄因子の出現は, ショックにより約 1/4 に減少する事実を認め, ショックはヘパリンそのものの明澄作用を妨害することを実証した。Levy-Swank の成績との相違は実験方法によるのだしといっている。かかる Levy-Swank と Havel-Boyle の相違点を Worley, LeQuire⁴³⁾らはペプトンショック, アナフィラキシーショック後 5 分, 10 分, 30 分時採血し, ショック後の血漿で *in vivo* で明澄化しない場合に *in vitro* で 6 時間, 37° C で加温し, 明澄化することより,

in vivo は Levy-Swank の成績を in vitro で Havel-Boyle の成績と一致し、これは ショックによる低酸素症 (Hypoxia) がこれに関係するとした。すなはち彼らの実験の根拠は LeQuire, Worley et Gray⁴⁸⁾ らは犬におけるヘパリンの脂血症明澄因子の酵素性質は細胞毒素 (青酸化合物) により、無酸素症にすることより生体内で変化せしめることができる実実を認め、ヘパリンの脂血症明澄因子の産生には細胞内の酸化酵素に起因するという事実によるといのである。

著者のウサギ脂血症のペプトンショックによる明澄成績と比較検討するに、本実験においてもショック後30分においては、明澄化するもの、逆に混濁するものあり in vivo における Levy-Swank と同じ傾向を示している。しかしショック後1時間より漸次明澄化し、2時間において全例明澄化した。かかる明澄因子による明澄化は抗ヘパリン剤である硫酸プロタミンにより阻止され、混濁した、これは in vitro における Havel-Boyle の成績と一致するものと考えられる。一般にショック直後においては血清アルブミンは減少するといはれており⁶²⁾、本実験の浮紙電気泳動の消長においても同様に血清アルブミンは減少している。

Gorden, Boyle, Brown, Cherkes at Anfissen⁴⁹⁾ らは、血清アルブミンは明澄因子の妨害因子である脂肪酸と結合し、脂血症明澄作用を増強するとしている。また血清アルブミンは明澄作用における唯一の補助因子ではなく、受容するものであるとしている。Roseman および Friedman⁶⁰⁾ らは血清アルブミンが、内因性あるいはヘパリンにより活性化された脂血症明澄作用に、必須の役割を演ずることを in vivo で証明している⁶⁰⁾。Spitzer⁶⁰⁾ は明澄因子はアルブミン分画にあるとしている。また McDaniel, Grossman⁵¹⁾ は C¹⁴ を label した脂肪 emulsion にヘパリン静注後の血漿を加えて浮紙電気泳動を行うと、C¹⁴ はアルブミン分画に主として認められ、この辺に明澄因子があるのではないかといつている。村上⁵²⁾ ⁵³⁾ らは浮紙電気泳動法により、蛋白分画と明澄因子の関係を見ており、一定の傾向を示さないが、大体アルブミン分画に多い傾向が認められるという。一方 Graham,⁵⁴⁾ Anfinsen,⁵⁵⁾ Inderbitzin⁶¹⁾ は γ グロブリンにあるとしている。現在のところでは一定の関係は分らないが明澄因子の分布に

は可成りの幅があると思われるようである。最近 Hollet & Meng⁵⁷⁾、本邦においては田中⁶⁾ ⁷⁾ がヘパリン静注後の犬の血漿中に出現する脂血症明澄因子を、飽和硫酸を用いて分層を行い、6分層に分け、各分層に明澄因子の存在を認めているが、特に飽和硫酸の容積比 64% の第6分層において最も強力な明澄因子を見出している。しかし当教室の勅使河原⁵⁶⁾ の研究ではむしろ第5分層などに最大の明澄作用を認めているという。いずれにしても、ショック直後の血清アルブミンの減少は、一時的にせよ、ショックの明澄作用に悪影響を与えるものと考えるのである。味沢⁵⁸⁾ 氏はペプトンショックの際に、ウサギの血液循環量は、16%減少することを認めている。このような生体内変化⁶²⁾ を血液比重と水分量からみるに、血液比重と水分量は密接な関係にあり、田崎⁵⁹⁾、山口⁶⁰⁾ らは逆の相関々係にあるといい、血液固形物質と血液比重の間に相関々係があるとしている。このように血液比重と水分量を左右する因子は、血液固形成成分すなはち血球中の血色素、蛋白質、塩類および血漿あるいは血清の蛋白質、塩類の変動であると考えられており、鈴木⁶¹⁾ は血液水分量は環境あるいは諸種の薬剤の注射により、増減し、かかる変化には肝臓が大きい役割を演ずるとしている。また渡辺⁶²⁾ は種々な混合ワクチン、環境気温の変化が一つの stress として作用した場合、最初血液水分量は減少し、血清蛋白量は増加し、次いで惹起する発熱時には逆に水分量は増加し、血清蛋白量は減少する。分画においてはアルブミンは減少し、 γ グロブリンは増加するとしている。これは生体防衛反応の現れと解し、水分量の増加は homeostasis を維持せんとする生体反応だと説明している。本実験において、ペプトン、ヒスタミン、あるいはペプトン、硫酸プロタミン併用注射いずれの場合においても、ショック後1時間より漸次血液比重は低下し、水分量は増加し、2時間においては全例血液比重が低下し、逆に水分量が増加したことは、このような薬剤注射によるショックから homeostasis を維持せんとする生体反応の時期に一致するものと考えられるのであり、ショックの影響が漸次減少し、血液の状態が正常化する時間が、ウサギにおいてはショック後2時間と思うのである。かかる観点よりすれば、LeQuire, Worley のいうショック後の血液低酸

素症も回復する時間と推考するのである。ウサギにおけるペプトンショック後2時間において全例明澄化がみられることは、ショックにより肥胖細胞から血液中に遊出したと思はれる、内因性ヘパリンのために賦活された明澄因子が種々なショックの影響の減弱する時間、すなはちショック後2時間において良い成績が得られたことは容易に肯定せられると著者は考えるのである。ペプトンショック後24時間の長時間観察において、一度ショック後2時間において明澄化したウサギ血清が更に明澄化を続けるものと、逆に再び混濁するものがあり、ヒスタミンショック、ペプトン、硫酸プロタミン併用注射においても同一の現象がみられるのである。このような現象はウサギの個体差と考えられるのであり、またかかる明澄因子の酵素反応においては一種の可逆反応のみられると想像されるのである。Hewitt, Hayes, Gofman, Jones et Pierce⁶⁵⁾ 80)らはウサギに強度の放射線照射の場合、ショック状態を伴う際に、血清リポ蛋白の多量の減少を、超遠心法により測定し、最初の12時間において明澄化が急速に行はれるが、これは初期において活性因子が過剰に産生されるがこれは次第に消耗し更に24時間では脂血症をみるといつており、同様な現象が本実験においてもみられると思うのである。

ウサギの血液はアナフィラキシーショックの際には非凝固性になる事は、Auer,⁶⁴⁾ Scott,⁶⁵⁾ Eagle, Johnson, Ravidin⁶⁶⁾らは認めており、抗トロンボゲン性物質によるとみなし、Adams⁶⁷⁾はアナフィラキシーショックの際におけるウサギの血液非凝固性物質は抗ヘパリン剤である硫酸プロタミンにより中和されない点より、ヘパリンではなく他の因子によると述べている。Swank, Levy⁶⁹⁾はヘパリンによる明澄因子の産生は、血液非凝固性に影響するより、もつと微量、約 $1/10$ で産生されることを証明している。明澄作用には $20\gamma/\text{kg}$ で充分にして⁶⁸⁾、ホルモンの作用を思はしめるといはれており、ラットにおいて compound 48/s₀による肥胖細胞の崩壊、脱顆粒によるヘパリン遊離量はヒスタミン遊離量の半分にすぎないとされている⁸⁵⁾。ウサギのペプトンショック時遊離するヒスタミンは、前述のごとく血小板も関与し、臓器の肥胖細胞より出るヒスタミン及びヘパリンは微量と考えられ、血液凝固には関与し

ないとも考えられるのである。ヘパリンは生理的に存在する血液非凝固性物質として発見されてから既に久しいのであるが、その化学構造式には、Wolfrom⁷⁰⁾により一定の式が与えられており、Dグルコサミン、Dグルクロン酸の等モルと硫酸からなるズルフオムコ多糖類であり、硫酸基の含有量が大きいために、塩基性色素とよく結合することからも分るように、生体内で最も強酸性化合物で、電気泳動により2つの部分に分れ、一方が硫酸を含まず、他方の硫酸の含んでいる部分に凝固阻止作用があるとされ⁷¹⁾、硫酸プロタミンにより、この物質の荷電が中和されると、非凝固作用が失うといはれている。Marbt⁷²⁾がグルコサミンの代りにガラクトサミンの入つたものを β ヘパリンと称し、Meyer⁷⁹⁾はコンドロチン硫酸といつており、明澄作用はなく、僅かな非凝固作用があるとされている。またヘパリンは抗脂血作用を失うことなしに、血液凝固阻止作用を破壊することができるのであり⁷⁵⁾、ヘパリンの化学組成は単一なものではなく、各種の硫酸化したムコ多糖類の混合物と見做されている⁵⁵⁾ 68)。したがつてこれと類似の多くの sulfated arginic acid, Dextrahsulfat, Treburon, sulfonic polypentose⁶⁸⁾らに明澄作用がみられる。またグリコーゲン、アラビヤゴム⁷⁶⁾にも明澄作用があり、勿論前者はヘパリンより多量の注射時に起るのであり、これらは血液凝固機転には何等関係なしとされている。

動脈硬化症とコレステロール、リポ蛋白の関係は極めて重要で、これが定量法には、近年 cohn の低温における蛋白の種々な溶解性を利用したエタノール分層法、Gofman のリポ蛋白分子の比重の大ききの差を利用した超遠心法、また電場における蛋白の移動度の差を利用した沝紙電気泳動法、および zone electrophoresis らを用いた多くの研究があるが⁷⁷⁾、Hebst⁷⁴⁾らはリポ蛋白の沝紙電気泳動を行い、蛋白、脂肪染色により分析しており、藤田⁸⁾は chol. 投与によるウサギの実験的動脈硬化症の沝紙電気泳動的研究を行い、chol. 投与により β グロブリンと γ グロブリンの増加、アルブミンの減少、A/G 比の減少したのが、ヘパリンあるいはヘパリンよう物質の注射によりこの関係が正常に近づくことを認めており、また他の研究者によるとリポ蛋白においては、 β リポ蛋白の増加、 β/α ⁷⁸⁾

比の増加または $\beta + \gamma / \alpha$ ^{52) 53)}比の増加が正常化する事が報告されている。著者のペプトンシヨックにおいても同様な現象がみられたが、ヒスタミンシヨックあるいはペプトン、硫酸プロタミン併用注射においては、かかる現象はみられなかつた。Stuart⁷⁵⁾はアナフィラキシーシヨック時組織肥胖細胞の崩壊が、抗ヒスタミン剤により最少限度に阻止できると報告しており、またヒスレミンそのものの注射によるヒスタミンシヨック時にはヘパリンは遊離しないとされているが¹⁶⁾本実験において抗ヒスタミン剤投与時、ペプトンシヨック時の明澄化はみられなかつた。またヒスタミンシヨック時も明澄化のみえない事実は、肥胖細胞よりヘパリンの流出しなかつたことと裏書きするものと思うのである。

ウサギは chol. 投与により容易に動脈硬化症 (atherosclerosis) に罹るが、ネズミは罹り難い。Constantinides⁸⁴⁾は両者の各臓器のメタクロマジー染色により系統的に比較検索した結果、ウサギの肥胖細胞が少く、その發育が若くヘパリンの分泌が悪い点に歸している。Marax, Rucker, Ruggeri & Freeman²¹⁾らは、Michels, Constantinides, その他の多くの研究者がウサギには肥胖細胞は少いと述べているけれども、これは実験動物の種類、年齢、さらにウサギの肥胖細胞の顆粒は非常に融解し易いために、標本の固定の不完全性による相違だとしており、実際はかなり多いと報告している。彼らによれば、肥胖細胞は、胸腺を除いてはウサギの方がネズミよりむしろ多いのであるが、ヘパリン含有量はネズミの方が遙かに多く、これはネズミの肥胖細胞はウサギに比し、大きく且つ濃く染色されることより、メタクロマジー物質を多く含有するとしている。また同一動物の臓器の組織ヘパリンと肥胖細胞の分布が平行しない。かかる点より、体内のヘパリン分布は、肥胖細胞の顆粒成分あるいは細胞より遊離したヘパリンの組織吸収能力に左古されるとしている。恐らく組織のヘパリン含有量が動脈硬化への抵抗性を示す一つの要因だとしている。また肥胖細胞は内分泌系と密接な関係があり注目されている⁸⁵⁾。

老化現象には加齢の因子の影響を受けて、肥胖細胞の機能が低下し^{6) 7) 78)}、それがためにヘパリンの産生が悪くなり、血清における脂質代謝異常

がみられ、動脈硬化症発生の重要な一つの原因となるものと考えるのである。

以上のごとく内因性ヘパリンにより賦活された明澄因子により、ウサギ脂血症の明澄作用を実証し得たことは、ヘパリンが他の抗脂血剤と異なり、生体内個有の物質である点からしても、その生理的意義、ならびに老化現象の一つである動脈硬化症の予防という立場からも、なお一層重要な意義があると思うのである。

結 論

ウサギに chol. 投与後、ペプトンシヨックによる脂血症明澄因子の産生について実験し、次の結果を得た。

1. ペプトンシヨック時、肥胖細胞は崩壊し、血流中に遊離した内因性ヘパリンで賦活された明澄因子により、ウサギ実験脂血症は *in vivo* において、シヨック後2時間で全例明澄化した。
2. ペプトンシヨック後2時間における明澄化は、血液比重、血液水分量には無関係であつた。
3. ペプトンシヨック後2時間における明澄化は、血液比重および水分量よりみれば、シヨックの明澄因子に及ぼす影響の減弱した時間に一致した。
4. ペプトンシヨック後2時間における明澄化は、抗ヘパリン剤である硫酸プロタミンにより阻止された。
5. ヒスタミンそのものによるシヨックでは明澄化はみられなかつた。
6. ペプトンシヨック後24時間において明澄化に一定の関係が認められなかつた。
7. 血清蛋白、血清蛋白脂質の濾紙電気泳動法による検索の結果、ペプトンシヨックでは、ヘパリンあるいはヘパリン様物質注射時と同様の消長がみられたが、ヒスタミンシヨックあるいはペプトン、硫酸プロタミン併用注射時にはみられなかつた。
8. 本実験成績と犬におけるシヨック時の脂血症明澄成績との比較検討し、ペプトンシヨック後2時間における明澄化を理論的にも肯定される点について論じた。
9. シヨック時肥胖細胞の崩壊により游出するヘパリンの抗脂血作用と血液抗凝固性に関し、ヘパリンの化学組成より論及した。
10. 肥胖細胞と動脈硬化症の関係について論

じ、かつ内因性ヘパリンの意義を考察した。

(本論文要旨は第 21 回日本血液学会に報告した。)

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師箕島高教授に深謝すると共に、種々御助力下さった青島講師、小峰助手御助言を頂いた清原講師に感謝する。

文 献

- 1) 箕島 高：臨床病態生理学大系 老化 8 No. 3 54 (1957)
- 2) 箕島 高：総合医学, 12, 184 (1955)
- 3) 奥山文雄：第 33 回 日本生理学会発表 (1955)
- 4) Nakamura, H., Fujita, H. & Okuyama, Y.: Jap. J. Physiol., 5 375 (1956)
- 5) 藤田平治郎：総合医学 13 740 (1956)
- 6) 田中茂保：通信医学 9 1072 (1957)
- 7) 田中茂保：通信医学 9 1078 (1957)
- 8) Anitschkow, N. & Chalutow, S.: Zentralbl. f. allg. Path. u. Path. Anat., 24 1 (1913)
- 9) Mc Lean: Am. J. Physiol., 41 250 (1916)
- 10) Howell, W.H.: Am. J. physiol., 63 343 (1922/23)
- 11) Hahn, P.F.: Science, 98 19 (1943)
- 12) Anderson, N.G. & Fawcett, B.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 74 768 (1950)
- 13) Holmgren, H & Wilander, O.: Zsch. Mikr. anat. Forsch., 42 242 (1937)
- 14) Jorpes, E., Holmgren, H. & Wilander, O.: ibid., 42 279 (1937)
- 15) Riley, J.F.: Science, 118 332 (1953)
- 16) Riley, J.F.: Pharmacol. Rev., 7 267 (1955)
- 17) Riley, J.F.: J. path. Bact., 65 471 (1953)
- 18) Riley, J.F. & West, G.B.: J. Physiol., 120 528 (1953)
- 19) Riley, J.F.: Lancet., 266 841 (1954)
- 20) Asboe-Hansen, G.: J. invest. Dermat., 15 25 (1950)
- 21) Marx, W. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 94 217 (1957)
- 22) Fulton, G.P. et al.: Physiol., Rev., 37 221 (1957)
- 23) Benditt, E.P. et al.: Proc. Soc., Exp. Biol. & Med., 90 303 (1955)
- 24) Ehrlich, P.: Arch. F. Mikro-Anat., 13 263 (1877)
- 25) Behrens, M. & Taubert, M.: Klin. Wschr., 30 76 (1952)
- 26) Martin, Von, H. & Roka, L.: Acta Haemat., 10 26 (1953)
- 27) Code, C.F.: Physiol. Rev., 32 47 (1952)
- 28) Mac Intosh, F.C., & Paton, W. D. M.: J. Physiol., 109 190 (1949)
- 29) Högberg, B. & Uvnäs, B.: Acta Physiol. scand., 41 345 (1957)
- 30) Högberg, B. & Uvnäs, B.: ibid. 44 157 (1958)
- 31) Rocha e Silva, M.: Brit. Med. J., 1 779 (1952)
- 32) Quivy, D.: Arch. internat pharmacodyn therap., 105 429 (1956)
- 33) Fawcett, D.W.: J. Exper. Med., 100 217 (1954)
- 34) 山崎英正：生体の科学 6 2 (1954)
- 35) 河本昭二郎：岡山医誌 70 3171 (1958)
- 36) 真崎健夫：第 14 回 日本医学会総会特別講演集 (1955)
- 37) 中村敬三：最近医学 15 16 (1957)
- 38) Humphrey, J.H. & Jacques, R.: J. Physiol., 128 9 (1955)
- 39) Walkes, J.P., Weissbach, H. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 95 479 (1957)
- 40) 渋沢喜守雄：日本血液学会雑誌 19 484 (1956)
- 41) Levy, S.W., & Swank, R. L.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 8 553 (1953)
- 42) Havel, R. J. & Boyle, E.: ibid. 85 468 (1954)
- 43) Warley, L.M. & LeQuire, V. S.: ibid. 89 181 (1955)
- 44) 黒田嘉一郎：臨床病理 6 251 (1958)
- 45) 小林茂三郎・森 五彦：濾紙電気泳動法の実際 南江堂 (1956)
- 46) 宮本 璋・杉本良一：濾紙電気泳動シンポジウム第 I 集 文光堂 (1958)
- 47) Snellman, O., Sylven, B. & Julen, C.: Biochim. et biophys Acta, 7 98 (1951)
- 48) LeQuire, V. S., Worley, L. M. & Gray, M.E.: Anat. record., 118 324 (1954)
- 49) Gorden, R.S., Boyle, E. et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 84 168 (1953)
- 50) Spitzer, J.J.: Am. J. physiol., 17 492 (1952)
- 51) Daniel, R.A.M. & Grossman, M. I.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 89 442 (1955)
- 52) 村上元孝：日本臨床 15 74 (1957)
- 53) 村上元孝：臨床生理化学 1 47 (1957)
- 54) Graham, D. M. et al.: Circulation, 4 465

- (1951)
- 55) **Anfinsen, C. R. et al.** : Science, **115** 583 (1952)
- 56) 勅使原弘子 : 発表予定
- 57) **Hollet, C. & Meng, H. C.** : Biochem. Biophys. Acta., **20** 421 (1956)
- 58) 味沢喜三 : アレルギー **6** 28 (1957)
- 59) 田崎啓介 : 医学と生物学 **12** 126 (1948)
- 60) 山口賢次 : 大阪医大誌 **17** 97 (1957)
- 61) 鈴木徳松 : 新潟医誌 **64** 511 (1950)
- 62) 渡辺誠之 : 日本血液誌 **16** 178 (1953)
- 63) **Hewitt, J.E. et al.** : Am. J. physiol., **172** 579 (1953)
- 64) **Auer** : J. Exp. Med., **14** 476 (1911) (67) より引用
- 65) **Scott** : J. Path. Bac., **15** 31 (1911) (67) より引用
- 66) **Eagle et al.** : Bull. Johns. Hopk. Hosp., **60** 428 (1937) (67) より引用
- 67) **Adams, S.S.** : J. Pharm and Pharmacol., **9** 580 (1953)
- 68) **Schöll, H. and Schettler, G.** : Duet, Mediz. Wschr., 35—1 1405 (1957)
- 69) **Swank, R.L. & Levy, S.W.** : Am. J. Physiol., **171** 208 (1952)
- 70) **Wolfrom, M.L. et al.** : J. Am. Chem. Soc., **72** 5796 (1950)
- 71) **Haurowitz, F.** : Progress in Biochemistry (1950) 鈴木訳
- 72) **Marbet, R. & Winterstein** : Experientia., **8** 41 (1952)
- 73) **Zöllner, N. Rothemund, E. u. Seitz, W.** : Klin. Wschr., **32** 1096 (1954)
- 74) **Herbst, F.S. et al.** : J. Clin. Invest., **34** 581 (1955)
- 75) **Stuart, E.G.** : Anat. Rec., **112** 394 (1952)
- 76) **Schuler, W., Müller, G., Maier, F.** : Schweiz. Med. Wschr., **87** 787 (1957)
- 77) 大島研三 : 内分泌と代謝 **1** 125 (1958)
- 78) 大島研三・外 : 診療 **11** 940 (1958)
- 79) 大島良雄 : 診療 **11** 1110 (1958)
- 80) **Kraupp, O.** : Wien. Klin. Wschr., **68** 937 (1956)
- 81) **Interbitzin, Th.** : Schweiz Med. Wschr., **84** 1150 (1954)
- 82) **Green, H.D.** : Shock and Circulatory Homeostasis, (1955)
- 83) 小黒昌夫 : 新潟医誌 **72** 1061 (1958)
- 84) **Constantinides, P.** : Science, **117** 505 (1953)
- 85) **Riley, J. F.** : The Mast Cells. Edinburgh, London (1959)
- 86) **Rosenman, R.H. & Friedman M.** : J. Clin. Invest., **36** 700 (1957)