大阪大学医学部、第1解剖学教室（指導：高木教授）

と薬理学教室（指導：今泉教授）。

I. Anat. Inst. (Prof. TAKAGI) a. Pharmacol. Inst.

(Prof. IMAIZUMI), Med. School, Osaka Univ.

コカイン過敏家兎肝の組織細胞學的研究。

Histological and Cytological Studies on the Liver of Rabbits, Sensitized with Cocain.

吉野谷清美，松井正彦，白山任男，山本巖，三上憲一。

Kiyomi YOSINOYA, Masahiko MATSUI, Takao SHIRAYAMA,

Iwao YAMAMOTO a. Kenichi MIKAMI.

〔昭和26年3月20日原稿受付〕

家兎に少量のコカインを連続投与すれば、犬の場合の如く耐量上昇を示す事なく却つて過敏の状態を示すに到り、遂に正常家兎の致死量以下に於て斃死する事実は Aducco (1893) Richet (1908) 氏等により認められてゐた。然しこの種の生体変化が如何なる器官に於て司られるかは明かでなく、従つてこの種過敏症の形態學的研究は殆どその例を識らない。唯余等の渉猟した処では Ehrlich (1890) はコカインの亞急性中毒に於ては肝細胞に空胞形成が著明であると云ひ、又 Oelker (1933) はコカイン慢性中毒は肝に實質性変性を起すと報じてゐるのみである。

著者等の中、山本、三上は曩にコカイン過敏症の本態に關して研究を行ひ、コカインを連続注射せる家兎は交感神経の感度が上昇している事實を実験証明し、又他方家兎肝の解毒機轉に就て研究を進めた処、コカインは家兎肝のエステラーゼ様酵素によつて分解される事實、及びこの分解能力はコカインを連続注射せる家兎肝にあつては正常家兎肝のそれに比較して著しく低下している事實を認めた。即ち家兎のコカイン過敏症は肝の変化に伴ふ現象であることが略々確實となつた。茲に於て吉野谷、松井、白山はこの機能的研究に平行し、コカイン過敏症肝の形態學的变化を知らんとして本研究を企図した。

I. 材料と研究方法。

実験動物は体重 2.5kg 前後の成熟家兎で、之に体重 1.0kg 当り 0.02g の割に塩酸コカインを連続注射した。而して少きは 8 日より多きは 112 日に至るものを取材した。然し実験中斃死するものが続出するので規則正しく階段的に材料を得ることが出来ず、コカイン注射連続 8, 20, 41, 45, 65, 69,

71, 80, 109, 112 日の 10 種の個体より取材した。肝は左, 中葉の辺縁近くで小片を取り, Zenker 氏液, Kolster 氏液, Carnoy 氏液にて固定, 型の如く処理して 4μ 乃至 8μ のパラフィン切片となし, ヘマトキシリン-エオジン重染色, Heidenhain 鉄ヘマトキシリン染色, Best 氏カルミン染色を施した。

II. 自家所見.

抑々肝小葉の中心部と周辺部とは細胞の形態並に微細構造に可成りの差異を認め得る。従つて機能的には相当の徑庭ある如く推察せられるのであるが, 本実験に於ては肝細胞は中心部, 周辺部共一樣の形態変化を示し, この両者を区別して記述する必要を認めない。依つて余等は兩者の中間部を代表像として選んだ。

1. 対照例 (Fig. 1). 肝細胞索は中心静脈より放線状に整然たる配列を示してゐる。肝細胞索を構成する肝細胞は丸味少く軽き稜角を現はし緊縮の状を呈してゐる。而して細胞原形質内には多数の pl. を抱有する。之等 pl. は細胞中心部にあつては染色性稍々弱く, 多くは顆粒状で略々均等に而も疎に分布し, 豪も集積状況を示す事がない。然るに他方細胞周辺部にあつては濃染し短桿状体を主とし之に顆粒状, 連珠状又は少数の啞鈴状を混じてゐる。又大多数の細胞は胞体中には多数の空胞様明調部を示し, 此等は相連りて核を圍繞してゐるものもある。核は一般に稍暗調で円形を呈してゐる。クロマチンは小さな顆粒状を呈し核内に涵蔓性に認められ, 仁は 2 乃至 3 個を常とする。又胆毛細管は稍々太く凡そ 1.5μ 程度である。カルミン染色による糖原質検出法によると肝細胞は全面に亘つて紅染塊状物を有し強陽性を示してゐる。

2. 8日例 (Fig. 2). 細胞索は対照例に比して可成り亂れ又細胞索間毛細血管は充血が著明である。細胞は対照例に比し幾分小形で又その形は丸味を帶び特有の稜角は稍減少してゐる。此時 pl. は稍々大きな顆粒状を呈するものが多く, 之に少数の桿状, 短桿状形を混じてゐる。又胞体内には大きな空胞が孤立して存し, 時に 1 乃至 2 個が互に融合する事もある。核は明調なもの, 稍々暗調なものが混在するが著変は認められない。胆毛細管は対照例に比し細くなりその径凡そ 1.0μ 程度である。肝糖原質は小葉全般に亘り証明されるが対照例に比すれば稍々減少し, 細胞に就てみると細胞中心部が少く, 周辺部に特に著明である。

3. 20日例 (Fig. 3). 細胞索は比較的整然としてゐるが肝細胞は稍々丸味を帶びてゐる。pl. は減数して集簇状示す傾向があり, 其形状は幾分纖

細で短桿状或は桿状形を主とし一部顆粒状を混じてゐる. 此時空胞乃至明調部は全く認められない. 又核には著変がない. 胆毛細管は8日例に比し更に細くなり, その径は平均 0.95μ を示す. 糖原質染色では全標本中に殆どカルミンに被染の部分が認められない.

4. 41—45 日例 (Fig. 4). 肝細胞の配列は亂れ殆ど索状をなさない.

V. cent.

挿図1. 中心静脈 (V. cent.) 附近の細胞索. 肝細胞の配列は乱れて索状をなしてゐない (45日例). Cell-cords near vena centralis (v. cent.). The arrangement of liver cells falls out of line causing a disorder in their cord (cocain-injection 45 days).

(挿図1参照).

又正常肝細胞の特徴である稜角が著明でない.

pl. は少々太く顆粒状より桿状に至る種々の形状のものが認められ又集簇傾向も強い. 殊に45日例にあつては細胞周辺部に偏在する傾向が認めらる. 胞体内

には空胞は殆ど見られない. 核は対照例に比して特に著明な変化はないが, 核小体は正常時にあつては2乃至3個存するものが多いに対して, 本例にては1核1個が大部分である. 胆毛細管は細く, 45日例にあつては対照例の凡そ $\frac{1}{2}$ 径に近く平均 0.87μ 程度である. 糖原質は一部の細胞, 特に小葉間静脈に近き部の細胞にのみ弱陽性に検出される.

5. 65 日例. 肝細胞の配列は前例 (45 日例) と大差を認めない. pl. は顆粒状を主とし之に短桿状, 長桿状, 連鎖状を少数混じてゐる. 而して細胞周辺部に集積し且群在す. 又一部の細胞は胞体内に多数の大形空胞を有し著しく明調を呈する. 核には著変がないが核小体1個を有するものが多いことが目立つ. 胆毛細管は前例同様細く, その径は平均 0.85μ である. 糖原質は陽性に検出され, 小葉中心部の細胞に著明で, 細胞内に於て所々に塊状をなしている.

6. 69—71 日例 (Fig. 5). 細胞の配列は索状をなさない程度に亂れてゐる他, 細胞自体は一部の巨大な細胞を除いては一般に著しく小形となつてゐる. pl. は胞体中に充満し中心部たると周辺部たると間はず一様に集積してゐる. その形状は桿状体が主で, 之に顆粒状, 連鎖状を混じ, 又糸状

近き長桿状体をも散見する。核は明調で核小体は1個存するものが大部分である。胆毛細管は細くその径は平均 0.87μ である。糖原質は小葉間静脈に接した所の小数の細胞に限り中等度の陽性を示すのみである。

7. 80日例 (Fig. 6). 肝細胞索は比較的正しいが正常に比すると可なり

V. cent.

挿図2. 中心静脈 (V. cent.) 附近の細胞索. 肝細胞索は乱れて網状を呈する (80日例).

Cell-cord near vena centralis (V. cent). The cell-cords are disfigured forming a network (cocain-injection 80 days).

り亂れ如々網状を呈してゐる (挿図2 参照). 肝細胞は少々萎縮し而も丸味を帯び稜角が明かでない. pl. は多くは顆粒状及び短桿状を呈し, 中に長桿状乃至糸状のものを認め胞体内に均等に分布する. 空胞は全く

認めない. 核は少々暗調にして円形又は楕円形を呈し, 其大いさ構造は対照例と大差がない. 唯核小体の数は少く, 1個のものが多し. 糖原質は小葉周辺部の細胞の一部に認められ, 胞体内に小顆粒状をなし又時には集合して小塊をなしてゐる. 胆毛細管は細く凡そ 0.95μ を示す.

8. 109日例 (Fig. 7). 肝細胞索, 細胞の形, 大いさ等前の80日例と大差が認められない. pl. は長桿状乃至糸状を呈し又胞体内の如々に群在し, 虎斑状に見えると云つて過言でない. 核は明調であるが細胞の大いさに比すると小である. 胆毛細管は80日例と比較して可成り細くその径は凡そ 0.87μ 程度である. 糖原質は中等度陽性で小葉全般に均等に証明される.

8. 112日例 (Fig. 8). 肝細胞索は比較的整然, 又細胞は可なり稜角を呈してゐる. pl. は減少し大部分は粗大顆粒を呈し連鎖状, 桿状は殆ど認められない. 又核には著変を見ない. 胆毛細管は比較的太くその径は凡そ 1.0μ を示す. 肝糖原質は大血管の周辺には可なり多量認められるが, その他の部分では殆ど検出されない.

III. 総括と考察

以上の所見を総合するとコカイン注射による肝細胞の形態学的変化は個

体に依て大なる差異がある事が明である。即ち長期間コカイン注射に耐えたる家兎を取材の目的をもつて屠殺した場合と、注射により短期間の内に斃死した家兎より取材した場合とでは組織細胞学的変化が著しく異なり、短期間内に斃死せるものに於て遙かに著明な変化が認められる。従つて余等は8日注射より112日注射に至る間に種々の段階を取材したが、それ等の所見には必ずしも日数と平行した連関性を認める事は出来ない。故に余等は前述の所見中よりコカイン注射によると考へられる主な変化を取り上げて綜括し且考案を加へたいと考へる。

1. 肝細胞の形態. 正常肝細胞は等しく稜角があり、中心静脈を中心として細胞は索状に配列し小葉周辺に向ひ放線状に並ぶ。然るにコカイン注射家兎では多少の差はあれ、何れも稜角が著明でなく全般的に丸味を帯びてゐる。これは正常時に比し細胞が幾分小さくなる爲であらうと考へられる。而して細胞索は放線状態を示さず多くは亂れて不規則に配列し更に進んで細胞索が網状となる。細胞の大きさは8日例より既に正常時に比して稍々小となるが、それ以上はあまり著明に進まない。唯69乃至71日例にあつては極度に萎縮してゐるのが認められる。

2. 細胞核の変化. 核の大きさには特にコカイン注射によると考へられる様な著しい変化は認められないが、109日例にあつては細胞に比し核が著しく小であるものが多い。核内容は正常時はクロマチンも比較的多く、核小体は2乃至3個あるを常とするが、コカイン注射例にあつては特に40日以上のものに於て核小体は減少し1核に1個存するものが大部分を占めるに至る。又クロマチンも稍々減少するものゝ如く核は一般に明調である。又2核細胞は正常時に比すると遙かに少ない様に思はれる。

以上の所見から核は静止の状を示し、明かに核機能、例へば核分泌の休止を物語つてゐる(荻原, 1949)。

3. Plastosomen に就て. pl. の形態変化は攝食后時間と共に著名に認められ、又時間と共に旧に復する事は既に北山(昭18)がラツテ肝細胞に就て詳しく報告している。余等の材料の中には斃死せるものも多い故に攝食とは無関係に取材せざるを得なかつた。従つて、pl. の変化のすべてがコカイン注射に由来したものと断ずる事は早計であると考へられる。然し以下述べる様に攝食と関係した変化とは考へられない所見は明かにコカイン注射による変化と考へて差支へないであらう。即ち pl. の形態は長桿状乃至糸状のものより顆粒状のものに至る各種段階のものが現れ、且それ等は集簇の傾向を示す。その傾向は單に細胞周辺部に偏在して集積するもの(45, 65日例)もあれば、細胞全面に亘り隨所に群をなして虎斑状をな

すもの(109日例)も認められる。之等は正常時には認められないもので明かに細胞機能の異常を物語つてゐる。又112日例に見る如く pl. のすべてが粗大顆粒状をなして散在するのは正常時にも認め得るが、これは細胞機能の著しく低下した時に現れる像である。

4. 糖原質に就て。糖原質の出現は攝食を無視して考へる事が出来ない、即ち安田(1949)のラツテを用ひた成績によると、糖原質は攝食后次第に増加し、頂点を過ぎると減少し24時間以内に皆無となる。然るに余等の取材した家兎には絶ず飼料が入れられており、従つて此時の糖原質量の差異に大なる意義をつけることは出来ないが、65, 109日の2例の異常に多い例外を除いては一般にコカインを20日以上注射したものでは、糖原質は陰性に終るものが多く、陽性に出る場合にては小葉周辺部の細胞に限られてゐる。茲で想起するは著者等の中、山本、三上の成績である。即ち両氏はコカイン注射によつて交感神経の感度が上昇する結果、小なる刺激によつても交感神経興奮を起し、血糖が上昇することを証明している。これを考へると、肝細胞の糖原質減少は交感神経の感度上昇を意味するのではなからうか。

5. 胆毛細管に就て。胆毛細管はコカイン注射例にあつては例外なく細くなる。今胆毛細管の径を多数計測し平均値を表示すると次の如くである。

対照例	1.5 μ ,	8日例	1.0 μ ,	20日例	0.95 μ ,
41日例	1.25 μ ,	45日例	0.87 μ ,	65日例	0.85 μ ,
69日例	0.875 μ ,	71日例	0.95 μ ,	80日例	0.95 μ ,
109日例	0.87 μ ,	112日例	1.0 μ .		

即ち管径縮小の度は必ずしも階段的ではないが、65日例の0.85 μ を最低とし何れも1.0 μ 以下のものが多い。

元来胆毛細管なるものは特定の壁を有せず、肝細胞の胆汁分泌に左右されるものである。従つてそれが細くなると云ふ事は胆汁分泌が低下している事を如実に示す訳である。茲に於てコカインの連続注射の結果胆汁分泌が低下したと考へることが出来る故、コカインによる交感神経興奮が肝細胞の外分泌機能である胆汁分泌を低下せしめているものと考へられる。従つて解毒作用による毒物の排泄が或程度遅延することが想像される。既に山本、三上が明かにした肝に於けるコカイン分解能力の低下の一因は排泄力の低下に基因するのかも知れない。

IV. 結 語.

薬理学的に誘発されたコカイン過敏症家兎につき、その肝を組織細胞学

的に検索した処、次の如き諸点に於て正常家兎肝と相違する事が知られた。

1. 肝細胞は稍々縮少し、丸味を帯び、胞細索は亂れて不規則になり、更に進んでは網状となる。
2. 肝細胞の核は 40 日以上注射した場合には機能低下を示し静止状を呈する。
3. 肝細胞 pl. は 40 日以上注射した場合には著しく形態変化を示し、顆粒状より糸状に至る種々の段階のものが認められる。尙その分布の状況にも変化を起し、次第に細胞周辺部に偏在し群集して虎斑状を呈する傾向が認められる。
4. 肝細胞内糖原質は 20 日以上注射したものにあつては多くは検出困難で、細胞の糖代謝能機の低下を示す。
5. 胆毛細管は例外なく縮小しその径は 1.0μ 乃至 0.85μ のものが最も多い。これは胆汁分泌の減弱を示す。

以上糖代謝の低下、及び胆汁分泌の減弱はコカイン注射による交感神経感度の上昇と分解能力の減退を立証するものと考へる。

稿を終るに臨み、終始御懇切なる御指導を賜はり、且又校閲の勞を煩した恩師高木、今泉兩教授並に奈良医科大学解剖学教室藤江助教授に満腔の謝意を表する。

Authors' Abstract.

We obtained the following results by morphological research on liver of sensitized rabbits, which we had been given pharmacological stimulation with cocain.

The liver-cells become smaller and round, and the cell-cords become irregular and later net-formed. The function of the nucleus diminishes and finally terminates in cases of injections continuing 40 days or more.

The mtiochondria in the liver-cells changes remarkably and may be seen in various forms from granular to filament form. Their distribution changes and tend to group toward the periphery of the cells and become spotted.

In the case of injection lasting 20 days or more, the glycogen in cells could hardly be recognized, suggesting that the function of sugar-metabolism as diminishing.

Most of the bile capillaries become smaller. The diameter decreases from 1.0 to 0.85μ , suggesting the decrease of bile secretion.

The decrease of the function of sugar-metabolism and the secretion of bile by cocain-injection suggest to us a decrease in the dissolutions-ability of cocain in the liver-cells,

文 献

Atkinson a. Tatum: J. of Pharmacol. 25 (1925). — Ehrlich: Dtsch. med. Wschr. 1890. — Falco: Ref. in Ber. Physiol. 36 (1926). — Maier: Cocain. S. 202. Leipzig 1926. — Oelders, H. A. u. K. Rintelen: Zur Frage der Cocaingewöhnung von Laboratoriumtieren. 1933. — Pcos: Klin. Mbl. Augenhk. 86 (1931).

附 圖 説 明

附図は同一拡大のもとに Abbe 氏描写器を用ひて投影描写した。尙詳細な説明は文中 (自家所見の項) を参照されたい。

Fig. 1. 対照用。

Fig. 2. 8日注射例。細胞は稍小さく核角は丸味を帯ぶ。ミトコンドリアは顆粒状が多く、1—2個の孤立せる空胞を抱有する。

Fig. 3. 20日注射例。細胞は一層小さく丸味を帯びるミトコンドリアは群在し短桿状のものが多し。空胞が認められない。

Fig. 4. 41日注射例。細胞は著明に稜角が丸味を呈する。ミトコンドリアは太く、顆粒状より桿状体を呈する。

Fig. 5. 69日注射例。細胞は著明に小さい。ミトコンドリアは一面に群在し、種類の形を呈すると共に少数の長桿状体を含む。

Fig. 6. 80日注射例。ミトコンドリアは細胞全面に群在し、顆粒状から短桿状のものが多し。中に少数の長桿状のものを認める。

Fig. 7. 109日注射例。ミトコンドリアの大部分は細胞周辺に群在してゐる。長桿状のものが少数認められる。核は稍小さい。

Fig. 8. 112日注射例。ミトコンドリアの減少は著明である。そして粗大顆粒状を呈する。

Explanation of Plate.

Fig. 1. Figure for comparison.

Fig. 2. Injections lasting 8 days. The cell becomes fairly smaller and round in comparison with Fig. 1. Most of the mitochondria are of granular-form and one or two large vacuoles are in the cell.

Fig. 3. Injections lasting 20 days. The cell becomes smaller and round again. The mitochondria group and most of them become fairly short staff-formed, while the long ones decrease and no vacuoles exist.

Fig. 4. Injections lasting 41 days. The cell becomes remarkably round and the thick mitochondria group together from granular form to staffs.

Fig. 5. Injections lasting 69 days. The cell becomes remarkably smaller. The mitochondria further group together and changes into various forms, some forming a few long staffs.

Fig. 6. Injections lasting 80 days. The mitochondria cover the larger

part of the cell and most of them are from granular to short staff-form.

Fig. 7. Injections lasting 109 days. Most of the mitochondria group towards the periphery of the cell. The nucleus is fairly smaller compared with the cell.

Fig. 8. Injections lasting 112 days. The mitochondria decrease remarkably and most of them are of large granular form.