— Original —

From the Third Medical Clinic of Kyoto University (Director: Professor M. Maekawa, M. D.)

ニコチンと心筋ホスファチードとの向心筋作用の相關性に關する研究
 Studies on the "Cardio-tropic" Action of Nicotine and the
 Phosphatide of Heart Muscle

醫學士 福田吉穂 醫學士 小川順三郎 專修科生 辻 二郎

Y. FUKUDA, J. OGAWA, and J. TSUJI

京都大學醫學部內科學第三講座 (擔當 前川孫二郎教授)

(Received for Publication, Feb. 17, 1953)

It was suggested by Prof. *Maekawa* for the first time that the organ specificity of an allergic reaction was brought forth as the result of the participation in the allergic reaction of the substances showing special affinity to the organ involved. This has been proved experimentally by Prof. *Maekawa's* students, who used digitalis, nicotine and the phosphatide of the heart muscle as "cardio-tropic" substances. It remained doubtful whether these "cardio-tropic" substances are identical in their effect on the heart muscle.

Two groups of rabbits were used to inquire after the "cardiotropic" action of nicotine and cardiac phosphatide. Group A was injected with the mixture of nicotine and ox serum for four days as the sensitization procedure and after three weeks the mixture of cardiac phosphatide and ox serum are injected for three days. Group B was treated similarly, but the sensitizing process was arranged contrary to the case of group A.

Body weight, blood pressure, Arthus phenomenon, electrocardiogram and histological change were studied. The most important findings were obtained in the electrocardiographic and histological examination.

緒 言

アレルギー性病變に於る臓器特殊性は、當該臓器に親和性を有する物質によつて抗原をその臓器に拘着せしめ、その結果該臓器にアレルギー性組織反應を惹起せしめることが出来るという理論は、夙に前川教授¹⁾によつて提唱されている處である。又前川教授門下の研究者によつて此の理論は實驗的確證を與えられているが、心筋に就ては向心筋性物質として野田はデギタリス配糖體²⁾及び心筋ホスファチード³⁾を以て、福田⁴⁾はニコチンを以て此の理論の正當性を證明することが出来た。

As electrocardiographical findings we were able to point out tachycardia, lower T waves and ST transportation. As histological findings periarteritis were often seen in the myocardium of every rabbit. Cell infiltrations showed the speciality of the allergic change such as plasma cells, histiocytes, connective tissue cells and pseudo-eosinophile cells. Other organs showed no remarkable allergic changes.

The experiment established similar effect of two "cardiotropic" substances in spite of their chemically very different structures. Nicotine, one kind of alkaloids, has a chemical nature like a base. Proteins which have amino and carboxyl bases combine with alkaline substances and produce some compounds like bases. So it is with a high probability that nicotine combines with protein. On the other hand lipidprotein combinations are well known as lipoproteins.

This experiment suggests that both nicotine and phosphatide of cardiac muscle bring the allergic reaction to the heart muscle in spite of their very different chemical structures

然らば結果的に向心筋性を示した2種の向心筋性物質の「向心筋性」の間に如何なる相關關係が存在するかと言う問題は、甚だ緊要且つ興味深い問題である。著者等は化學的に甚だ類似性のないと考えられる2種の向心筋性物質、即ちアルカロイドの一種であるニコチンと、類脂質の一種であるホスファチードとを採り、次の如き實驗を行つた。

實驗方法

實驗動物として雄性成熟家兎4匹をとり、之に就いて次の操作を行つた。

No. 384 及び No. 385 の2匹の動物に就いては、無菌的に採取した新鮮牛血清を家兎體重當 kg 2cc, 鷹津・荒木⁹⁾の方法によつて採取した家兎心筋ホスファチードを家兎1匹に就き 10mg. の割合で混合し、暫時室温に放置したものを4日間左側耳靜脈より注意して徐々に注射して感作し、3週間後無菌新鮮牛血清を當 kg 2cc., メルク社製アンブレ入り純ニコチンを當 kg 0.2mg. の割合で混合し、暫時室温に放置したものを3日間、感作時と同様に左側耳靜脈より注射して効果注射とした。

No. 386, No. 387 の2匹には、前記効果注射に用いたのと同様のニコチン加牛血清を以て同様の方法にて4日間感作し3週間後前群の感作に用いたのと同様の心筋ホスファチード加牛血清を以て3日間効果注射を行った。上記2群の實驗の中の各1匹宛は効果注射終了後2日目に、残りの各1匹宛は効果注射終了後8日目に出血致死せしめる豫定であつたが、No. 387 のみは効果注射第3日目にショック死を來したので、豫定通り致死せしめ得たのは残りの3匹である。

實驗經過中、次の諸検査を施行した。即ち實驗開始前感作最終日後10日目、効果注射施行前日及び終了の翌日、更に効果注射終了後7日目に體重測定、血壓測定、Arthus 現象検査、心電曲線撮影を施行した。

致死後は直ちに心、肺、肝、腎及び脾を摘出し、10%ホルマリン固定を行い、ツェルロイジン包埋切片となし、ヘマトキシリン・エオジン重染色を實施した。

血壓の測定は Feldburg⁶⁾ の前處置を行つた上川口法⁷⁾によつて非觀血的に行ひ、心電圖撮影は清水⁸⁾の直流三段擴大装置により、遠山・小出⁹⁾の注意に従つて行つた。P-Q 及び Q-T 時間の基準は清水・福田¹⁰⁾の提案した計算式によつた。又 Arthus 現象はニコチン 0.2mg と生理的食鹽水 2cc との混合液、心筋ホスファチード 10mg. と生理的食鹽水 4cc との混合液及び注射に用いたと同様のニコチン加及び心筋ホスファチード加牛血清及び牛血清のみの5種に就いて効果注射開始の前日に行ひ、24時間後の判定を緒方¹¹⁾の規準により記録した。

實驗成績

1. 體重：體重は全例共 2kg 前後を維持し、全實驗經過中著明な變動を認め得ない。(Table 1)

TABLE 1

No.	Before Experiment	10 Days After Sensitization	1 Day Before Re-Injection	1 Day After Re-Injection	7 Days After Re-Injection
384	1,800 g	2,000 g	1,900 g	1,850 g	1,800 g
385	1,900 g	1,900 g	2,100 g	2,000 g	—
386	2,100 g	2,100 g	1,900 g	1,950 g	1,900 g
387	1,900 g	1,850 g	1,800 g	—	—

2. 血壓：血壓は Table 2 の通りである。

全例血壓は下降の傾向を示す。殊に No. 387 は効果注射前日の測定に際して最高血壓値が甚しく動搖し且つ低

TABLE 2

No.	Before Experiment	10 Days After Sensitization	1 Day Before Re-Injection	1 Day After Re-Injection	7 Days After Re-Injection
384	82mmHg	76 //	73 //	65 //	60 //
385	81mmHg	78 //	74 //	70 //	—
386	77mmHg	75 //	70 //	63 //	63 //
387	80mmHg	80 //	*	—	—

N.B.: * Blood pressure was unable to measure because it was low and labile.

くて測定不能であつた。

3. Arthus 現象：Arthus 現象は Table 3. の如くである。

TABLE 3

No.	Nicotine	Phosphatid	Oxen Sera	Nicotine + Oxen Sera	Phosphatid + Oxen Sera
384	0	0	III'	III'	III'
385	0	0	III'	II	II'
386	0	0	IV'	III'	II
387	0	0	III'	III'	II'

上表によつて全動物は充分感作されていることを知る

4. 心電圖：直接心筋炎の成立の有無と密接な関係があるから各例に就て詳記する。

No. 384: 實驗開始前 R-R は 0.210 秒、且つ心縦位を示している。感作後は一般に頻脈を示し、R-R は 0.176 秒から 0.196 秒の間を移動している。全經過を通じて T₂ 及び T₃ の高さが多少變動した以外に、心筋炎を示すような所見は稍々頻脈になつたことだけである。(Fig. 1)

Fig. 1

Fig. 2

No. 385: 本動物は R₁ は 4.5mm. あり、家兎心電圖としては稍々稀な形に屬する。本例も全實驗經過を通じて心電圖形態上に著明な心筋障害を呈する所見を認めないが、R-R 時間は効果注射前には概ね 0.170 秒前後であ

つたものが後には0.144秒を示し、著るしい頻脈を呈している。(Fig. 2.)

No. 386: 本動物は R_1 は 1.5 mm., R_2 は 8.5 mm, R_3 は 7 mm を示し、縦位を示す。効果注射後は R_1 は 7.0 mm, 更に1週間後は 5.0 mm を示し、効果注射前に比して左室優勢の様相を呈する。且つ効果注射翌日は T_2 は基だ低下し、 T_3 は逆轉し、1週間後には S-T 部が零線より移動して心筋障碍の成立を暗示する。(Fig. 3.)

BEFORE 10 DAYS AFTER 7 DAYS AFTER
EXPERIMENT SENSITIZATION RE-INJECTION

Fig. 3

BEFORE EXPERIMENT 10 DAYS AFTER SENSIT.

Fig. 4

No. 387: 本例は効果注射終了の直後にショック症状の下に死亡せる例である。経過中 R_1 が少々高くなり、少々遅脈になった外は著るしい変化を認めないが、効果注射後の心電図撮影が不能であつたため、之を以て心筋に於る解剖學的變化存在の有無を云々することは出来ない。(Fig. 4)

5. 組織學的所見: 全例共互視的には著明な変化を認めることが出来ない。組織學的にも心以外に著明な変化は存在しない。心の所見に就ては各例につき詳述する。

No. 384: 左室乳嘴筋に動脈周囲炎が小さい動脈を中心として成立している以外、動脈周囲炎の著明なものは存在しない。併しその動脈の周囲に浸潤する圓形細胞は形質細胞が多く、偽エオジン嗜好性細胞、組織球、結締組織母細胞などを認める。其他の變化は主として間質の細胞浸潤でさう高度な變化ではなく、左右兩室移行部や左室乳嘴筋に多く見られる。左室中腹部には心外膜下に細胞浸潤を認める處があり、又心底部近くでは此の變化が相當激しく (Fig. 5) 筋纖維は斷裂し空胞形成などの退行性變化を認めることが出来る。

No. 385: 左室一般に間質性細胞浸潤が諸所に認められる。右室にはその中腹部に著明な間質性細胞浸潤が群をなして散在するが、(Fig. 6) 動脈周囲炎の著明なものを認めることは出来ない。細胞浸潤の分析的所見は No.

Fig. 5

Fig. 6

386 と同様である。

No. 886: 左室心尖部の心内膜下部に著明な間質性圓形細胞浸潤を認めることが出来る。一般に左室には線状の間質性細胞浸潤が著明であり、(Fig. 7), 諸所に小動脈を中心として動脈周囲炎性心筋炎を認めることが出来る。右室の中腹部は殆んど全般に間質性心筋炎、小動脈の動脈周囲炎を認め、その細胞浸潤はやはり形質細胞、組織球、結締組織母細胞等より成り、之に偽エオジン嗜好性細胞、ミオチーテン等が混在している。左室乳嘴筋、心外膜下筋層にも同様の細胞浸潤を證明することが出来る。

No. 387: 左室は心尖部より全般に互つて間質性細胞浸潤が諸所に認められる。併し右室の變化は更に高度で、(Fig. 8 & 9), 心筋の退行性變化も著明である。即ち全般にエオジン嗜好性悪く、空胞形成、横紋消失を認める所がある。中腹部に於ても右室の變化強く間質性圓形

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

細胞浸潤著明で、小動脈を中心とした動脈周囲炎を認める。細胞浸潤は形質細胞、偽エオジン嗜好性細胞、單球ミオチーテン、結締組織母細胞などより成ることは、前3匹と同様であるが、結締組織母細胞の遊出度は前3匹よりも軽度である。本例は全4例中最も著明なアレルギー性心筋炎の所見を呈している。

考 按

著者等は2種の向心筋性を有する物質と、異種蛋白とを結合せしめて交互に感作、効果注射を行うことによつて、家兎心筋に特異的にアレルギー性心筋炎を惹起せしめることに成功した。この様にして得た心筋炎は、心筋ホスファチード又はニコチンと異種蛋白とを夫々結合せしめて得た心筋炎よりも、程度は軽いけれどもその組織變化に與る細胞群はアレルギー性炎衝に特有なものであり、その意味に於て野田¹¹⁾及び著者の1人福田¹²⁾の實驗と本質的に何等異なるものではない。

即ち化學的に全然異つた構造を有すると考えられるホスファチードとニコチンとは、向心筋性と言う性質に於て全然同様の作用を有すると考えられる。

抑々ニコチンと蛋白質との結合を一瞥するのに、ニコチンの如きピロール核を有するアルカロイドは、アルブミンや葉綠素の加水分解により必ず α -ピロリジンカルボン酸を生ずる故に、これ等の分解に際して生成すると考えられている¹³⁾。且つアルカロイドの一般化學的性質は、アムモニアに類似し、溶液はアルカリ性反應を呈し、その名の示すごとく鹽基としての性質を有する¹³⁾。然るに蛋白質は一般的に遊離のアミノ基とカルボキシル基とを有し、従つて兩性物質としてのアミノ酸の性質を具えている故に、アルカリと結合して脂肪酸の鹽に似た鹽を作ると言われている¹⁴⁾。従つてニコチンと蛋白質とが容易に結合する事は充分考慮し得る。又類脂質の1つと考えられるホスファチードは、一般にリポイドが蛋白質と眞の化學結合とは言い得ぬまでも、結合してリポプロティドを作ることが認められてをり、蛋白質が特にホスファチードと、アルコールに對しては不安定ではあるが化學結合をなすことも知られている故、これと蛋白質とが結合し得ることも考慮し得る¹⁵⁾。即ち本實驗の有する意義は、一般に甚だ相似ない化學構造を有する物質2つを夫々蛋白質と結合させてアレルギー反應の檢索を行つた場合、蛋白質に結合させられた附着體とも見做される物質の血清學的性質に支配されてアレルギー反應が惹起されると言う事實を證明し、従つてニコチンと心筋ホスファチードとの「向心筋性」は全く同様の性質であることを實證している。

總 括

著者等はニコチン加血清で感作し、心筋ホスファチード加血清で効果注射を行つた家兎と、心筋ホスファチード加血清で感作しニコチン加血清で効果注射を行つた家兎とに於て、アレルギー性變化を夫々の「向心筋性」あるが故に、心筋に特殊選擇的に惹起せしめることが出來

た。

その結果ニコチンと心筋ホスファチドとの「向心性」は全く同様の性質であることを實證し得た。

撰筆に臨み恩師前川教授の御指導御鞭達に深厚なる感謝を捧げると共に、終始御援助を賜った藤津助教授に感謝する。又組織學的方面に御垂教を辱した病理學教室天野助教授に感謝すると共に、種々御協力下さった高木・羽溪・松山三學士に感謝する。

本論文の要旨は昭和24年3月第13回日本循環器學會に於て發表した。

References

- 1) Mackawa, N., Ikaishuho **342**: 5 & **353**: 5, 1941
- 2) Noda, W., Nippon Jour. of Angiocardiol. **11**: 158, 156, 160 & 163, 1947
- 3) Noda, W., Ibid., **12**: 1, 4, 9 & 12, 1947
- 4) Fukuda, Y., Ibid., **14**: 42, 199, 239, 1950—1951; **15**: 28 & 185, 1951
- 5) Takatsu, T. & Araki, H., Ibid. **11**: 75, 1947

- 6) Feldburg, W., J. of Physiol. **61**: 518, 1926
- 7) Kawaguchi, H., Chiba Igakuzasshi **9**: 293, 1931
- 8) Shimizu, S., Nippon Jour. of Angiocardiol. **5**: 164, 1939
- 9) Toyama, G. & Koide, M., Ibid. **5**: 138 & 199, 1939
- 10) Shimizu, S. & Fukuda, Y., Ibid. **12**: 118, 1948
- 11) Ogata, T., Tokyo Ijishinshi **3154**: 2478, 1939
- 12) Takase, T., Kagaku-Kozo to Seiri-Sayo, P. 601, 1925
- 13) Morishima, K., Yakubutsu-Gaku, p. 190, 1938
- 14) Sugawara, K. et al, Kagaku-Gaisetsu V, p. 216, 1937
- 15) Akabori, S. & Tani, H., Tampakushitsu, p. 85, 1948

From the Third Medical Clinic of Kyoto University (Director: Professor M. Maekawa, M. D.)

人の扁桃腺ホスファチドを以てせる家兎實驗アレルギーの研究 (第3報)

Studies on Experimental Allergy in Rabbits with Phosphatides of Human Tonsils III

大學院學生 醫學士 山本元治

M. YAMAMOTO

京都大學醫學部內科學第三講座 (擔當 前川孫二郎教授)

(Received for Publication, Aug. 5, 1953)

a) While carrying on the same experiments as described in the foregoing reports, we observed pathohistologically the hypertrophy of lymph nodes and the picture of regeneration in them. Tonsils and spleen presented almost the same changes.

b) Conclusion: The blood picture of rabbits, sensitized and reinjected with mixture of human tonsil phosphatide and oxen sera, revealed an intense lymphocytosis with the presence of lymphoblasts, mitosis, young large or medium-sized lymphocytes. The changes of the lymphatic tissues were observed. Histologically, therefore, it is concluded that the lymphocytosis is probably due to the production of lymphatic cells, but not the mobilization.

第7章 病理組織學的所見

著者は前述の如く數次の實驗を行つた後、その家兎を種々の時期に失血致死させ、直ちに腸間膜、膝關各淋巴腺、扁桃腺、肝、脾、心、腎、肺、副腎等を摘出し、之を10%ホルマリン水に固定し、ツエロイゲン包埋切片とし、ヘマトキシリン・エオジン重染色法を行い鏡檢した。茲に淋巴組織については、之を淋巴球増多を惹起した時と、その消失した時とに大別して觀察する事が出来るので、その變化の著明なものにつき概括所見を記載する。

第1節 淋巴腺、扁桃腺、脾、肝

淋巴腺；再注射後5日目即ち淋巴球増多を惹起した直後のものでは、(No. 441) 腸間膜淋巴腺は肉眼的に著明に肥大す。組織學的に胚中心は殆ど消失し、淋巴性基質

Fig. 17. Lymphgland.