高温曝露白ネズミに関する実験的研究

第3報 高温曝露白ネズミの白血球像に及ぼす各種薬剤の影響

Study on Rat Exposed to High Temperature

III. Effects of some Drugs on Leucocytes Counts of Warmed Rat

鹿児島大学医学部公衆衛生学教室 (主任 西尾一男教授)

鹿児島大学医学部衛生学教室 (主任 北原経太教授)

宮 本 利 哉

Toshiya Miyamoto

Department of Public Health, School of Medicine, Kagoshima University

(Director: Prof. Kazuo Nishio)

Department of Hygiene, School of Medicine, Kagoshima University

(Director: Prof. Keida Kitahara)

前報¹⁾²⁾で白ネズミが高温に曝露された場合の血液像、血液カタラーゼ活性の変動および臓器の P^{32} 配分と含水量の変化を報告した。白ネズミを気温 40.0°C の高温に30分間曝露すると血液像と血液カタラーゼ活性値には変動が現われ、特に白血球数と白血球百分率に定型的な変動が現われる。すなわち白ネズミの白血球数と白血球百分率について高温(40.0°C)に曝露(30分)する直前と、曝露解放の直後、1.5時間目および3時間目とに観察すると、第1図のように白血球数は解放の直後には直前値の約 $1/3 \sim 1/2$ 減少し、1.5~3時間には直前値の約 $1/4 \sim 1$ 倍増加し、72時間目には大体直前値に戻る。一方、白血球百分率は解放の直後にはリン球が減少し、好中球は増多し、1.5~3時間にはこの関係はさらに強くなり24~48時間で回復する。すなわち白ネズミの 40.0°C 、30分曝露解放直後の白血球数の減少はリン球の減少によりこれに続く増加は好中球の増加によるものである。

また 40.0°C 、30分の高温曝露は第2報²⁾に報告したように磷代謝にも影響する。すなわち P^{32} 臓器配分は解放の直後には腎、血液、心で増加し、3時間目には肝臓で増加する。このような P^{32} 臓器配分の時間的変動から考察すると 40°C 、30分の曝露解放直後には曝露中の生体の変化がほとんどそのまま残存し、3時間目には曝露による変化からの回復が積極的におこなわれていると考えられる。

以上のような高温曝露の白血球百分率と磷代謝に及ぼす変化を併せ考えると、白血球数の曝露解放後の減少に続いて起る増加は磷代謝回復過程と相応する。ただしこ

の際特記すべきことは磷代謝追跡子として皮下注射した P^{32} の強度は $0.03 \sim 0.35 \mu\text{C}$ であつたが、第2図のよう

第1図 高温曝露による白血球数、E球数、白血球像の変動

□ 40.0°C 30分の高温曝露を意味する。

○—○ 白血球
○- -○ E 球
白血球百分率では
○—○ 好中球
●—● E 球

第2図 P³² 皮下注射後高温に曝露したときの白血球, E 球数の変動

↑ P³² 皮下注射
□ 40.0°C, 30分の高温曝露 } を意味する。

○—○ P³² 皮下注射後高温曝露した白ネズミの白血球数
○—○ // E 球数
●—● P³² 皮下注射, 高温には曝露しない白ネズミの白血球数
●—● // E 球数
白血球数は 3,000 以上の変動を有意とした。

に上記の高温曝露解放直後の定型的な白血球数の減少はみられなかった。そこで本実験では P³² 以外の白血球数を変動させるような薬剤をいくつか選び、これらの薬剤による前処置が上記の高温曝露後の白血球数異常の定型性にどうひびくかを追求し、高温曝露反応としての白血球数変化の生物学的意義、ひいては高温環境に対する自律神経系の反応について考察を一步進めることを意図した。

実験方法

環境温を 40.0°C にする高温箱, 白血球百分率, 白血球数および循環好酸球数 (以下 E 球数と略記) の測定法, 測定の時間, 薬剤の注射部位 (筋注の場合は左後肢) および方法などはすべて第 1 報¹⁾ に記したとおりで, 薬剤注射前 1 ~ 1.5 時間の測定値を正常値とした。実験に使用した薬剤は Whooping cough vaccine (熊本化血研製), Adrenaline (0.1% 塩化エピレナミン, 第 1 製薬), Chlorpromazine (ウインタミン, 塩野義), ACTH (Acthar, Armour Laboratories) Diiodtyrosine (Roche) 抗甲状腺ホルモン MER (Mercazole, 中外) の 6 種である。当初高温環境に生体が置かれた場合下垂体一

甲状腺系の密接な関連に留意して, Thyroxine (Roche) で動物を前処置するつもりであつたが, Thyroxine の標品が古いものであつたので予備実験として Thyroxine 注射液をペーパークロマトグラフにより CH₃COOH-Butanol-水 (78:28:2) で展開してみた。結果は Ninhydrin および Diazo 反応で Thyroxine はまったく Diiodtyrosine に分解していることを知つたので, 甲状腺の高温に対しての知つたので, 甲状腺の高温に対する態度と上述の白血球数変動との観察に Diiodtyrosine として使用した。各薬剤について 2 例ずつ高温曝露実験をおこなつた。実験に使用した白ネズミは成熟, 健康で体重 180 ~ 270 g, ♀ は未受胎のものをい用い高温曝露例と対照例は同一の性のものを使用した。

実験成績

これら 6 種の薬剤でそれぞれ前処置して高温に曝露したのちの白血球数増減の傾向は次の 4 つの型に要約される。

- (1) 白血球数に対する薬剤の作用と高温曝露による作用が単に重り合う場合。
- (2) 曝露解放直後には単純高温曝露の場合と同様に著明に減少するが, その後の増加は著明でない場合。
- (3) 曝露解放後の白血球数減少もこれに続く増加も明瞭ではないが明らかにその傾向のある場合。
- (4) 曝露解放の直後も, それ以後も全然白血球数に変動のない場合。

このような薬剤の前処置によつて高温曝露時の定型的白血球数変動, すなわち減少とそれに続く増加の像はくずれてくる。その各々の場合について述べる。

1) の場合

Whooping cough vaccine または Adrenaline で前処置すると白血球数は増加するが, その増加の極期に高温に曝露すると単純曝露のときと同じように白血球数は解放後には曝露直前値に対しては著明に減少しそれに続いて 1.5 ~ 3 時間目には増加する。すなわち高温曝露解放後の白血球数の淋巴球減少による減少とこれに続く好中球増加による増加は Adrenaline または Whooping cough vaccine によつて影響されない。

Joseph A. Tuta は幼弱家兎で Whooping cough vaccine 注射による白血球数増加を認めており¹⁰⁾, 井上はこれを追試確認している¹¹⁾が国産品では増加作用はなかつたという。しかし筆者の予備実験では, 熊本化血研製 vaccine 5 倍稀液 6.0cc/kg 皮下注射後 5 ~ 6 時間目には確実に白血球数増加が現われた。Whooping cough

第3図 WHOoping Cough Vaccine による実験

↑ 注射
□ 40°C, 30分の高温曝露 } を意味する。

{ ○—○ 高温曝露例の白血球
{ ○—○ // E 球
{ ●—● 対照 の白血球
{ ●—● // E 球

白血球百分率では

○—○ 好中球
●—● 淋巴细胞

vaccine による白血球数増加は第3図のように対照動物では曝露動物の解放直後に当る時期、すなわち注射後5時間目以後は増加から減少に移るが、曝露動物の開放後3時間目に当る時期(注射後8.5時間目)にもなお正常値よりは増加している。高温曝露動物ではE球数は減少し、白血球百分率は白血球数減少時には淋巴细胞百分率が低下し、増加時には好中球百分率が増加するという単純曝露の場合とまったく同じ像がみられた。しかしこれとまったく同じ変化は対照にもみられ、両者に差はなく、このことは他の薬剤前処置によるすべての場合にも起った。しかし対照では注射により白血球数がまず減少し、ついで増加を示すということはまったくなかった。

Adrenaline を注射すると白血球数が増加することは古くから知られている^{11)・18)} 0.1% 塩化エピレナミンの10倍稀液を 5.0cc/kg 皮下注射すると2時間目には確実に白血球数が増加するのを確めた。このような前処置後2時間目に高温に曝露すると、白血球数は第4図のように解放直後には曝露直前値より著明に減少し、その後の増加も著しい。なお Adrenaline 皮注により体温の下降が報告されているが²⁰⁾、本実験では投与量が小さく測定

第4図 Adrenaline による実験

↑ 注射
□ 40°C 30分の高温曝露 } を意味する。

{ ○—○ 高温曝露例の白血球
{ ○—○ // E 球
{ ●—● 対照 の白血球
{ ●—● // E 球

白血球百分率では

○—○ 好中球
●—● 淋巴细胞

期間内には体温の下降は認められなかった。

2) の場合

ACTH または Diiodtyrosine で前処置して高温に曝露した場合がこれに属する。

ACTH による前処置の場合は Acthar (Amour Laboratories) を 1.0mg/kg 筋注し、Thorn test²¹⁾ に準じて注射後4時間目の時期に、高温に曝露した。第5図のように高温曝露解放の直後には白血球数は定型的に減少し、ついで増加する傾向はあるが著明ではない。Diiodtyrosine の場合は 500γ/kg 皮注で前処置した。白血球数は注射後2時間目には正常値とほとんど差がなく、2時間目に高温に曝露すると第6図のように白血球数は解放の直後には明瞭に減少するが、その後の増加が著明ではない。しかし ACTH 前処置の場合よりは強い傾向がある。

第5図 ACTH による実験

↑ 注射
□ 40°C 30分高温曝露 } を意味する。

{ ○—○ 高温曝露例の白血球
{ ○—○ " E 球
{ ●—● 対照の白血球
{ ●—● " E 球

白血球百分率では

○—○ 好中球
●—● リンパ球

第6図 Diiodotyrosine による実験

↑ 注射
□ 40°C 30分高温曝露 } を意味する。

{ ○—○ 高温曝露例の白血球
{ ○—○ " E 球
{ ●—● 対照の白血球
{ ●—● " E 球

白血球百分率では

○—○ 好中球
●—● リンパ球

第7図 抗甲状腺ホルモン(MER)による実験

↑ 注射
□ 40°C 30分高温曝露 } を意味する。

{ ○—○ 高温曝露例の白血球
{ ○—○ " E 球
{ ●—● 対照の白血球
{ ●—● " E 球

白血球百分率では

○—○ 好中球
●—● リンパ球

3) の場合

抗甲状腺ホルモン Mercazole で前処置, すなわち Mercazole 50mg/kg 皮注後 1.5 時間目には確実に白血球数は減少する。この時期に高温に曝露すると, 白血球数は解放直後には曝露直前値に対しては減少し, ついて増加する傾向はあるが, 第7図のようにその減少も増加も定型的とはいえない。

4) の場合

Chlorpromazine の有効量は研究者により, また研究目的に応じてまちまちである。Chlorpromazine (ウィンタミン) 20mg/kg を皮下注射すると 2 時間目には第8図に示すように白血球数は確実に減少する。この時期に高温に曝露すると白血球数は第8図のように解放の直後もそれ以後もほとんど変動しない。Chlorpromazine で前処置すると体温の低下が著明で, 第9図のように注射後 1.5 時間目には体温 6~9°C 低下し注射後 4 時間目頃が極期である。注射後 2 時間目に高温に曝露すると解放の直後には平温近くまで上昇し, 1.5 時間目には再び曝露直前の低体温に逆戻りする。高温に曝露した 2 匹のうち 1 匹は曝露解放後 56 時間目に死亡した。

第 8 図 Chlorpromazine による実験

第 9 図 Chlorpromazine による体温の変動

考 察

第 2 報²⁾ で報告したように、 P^{32} 皮下注射後 40°C に 30 分間曝露すると単純に高温に曝露した場合とは異なり、

解放の直後に白血球数が定型的に減少する場合はごくわずかで、多くは減少しないか反対に増加する傾向さえ現われる。すなわち P^{32} 注射は stress の症候としての高温曝露後の白血球数減少とそれに続く増加という定型性をくずしてしまう。そこで本実験では P^{32} 以外の白血球数を増減させる薬剤 6 種を選び、これらでの前処置が高温曝露後の白血球数変動の定型性にどんな影響をもつかを検討したのである。そして得られた結果は上述のように 4 つの型に分けられた。

白血球数の神経性調節中枢が視床下部にあることは古くよりいわれているが²⁷⁻²⁸⁾、増減と自律神経系との関係については、例えば増加の場合は副交感神経系緊張によるとする説²⁹⁾、反対に交感神経系緊張によるというまったく相反した説が唱えられている²⁵⁾現状で、いまなお不明の点が多い。

P^{32} による白血球数増加作用は P の骨、殊に骨髓球²⁶⁾への親和性と P^{32} の放射性の特異性 (β 線エネルギーの強いこと) とが骨髓の造血作用を直接的に刺激するためではないかと考えられる。勿論このような P^{32} による白血球数増加は一般的な放射線照射の場合に起る initial leucocytosis であるかもしれない、実験的根拠がないのでいずれとも決めがたい。しかし Adrenaline, Whooping cough vaccine, Diiodotyrosine, Mercazole, Chlorpromazine および ACTH のいずれかで前処置して高温に曝露すると白血球数の変動は上記のような 4 つの型に分けられ、 P^{32} で前処置した場合は次に述べる Whooping cough vaccine 処置の場合とまったく同様になる。すなわち高温曝露による白血球数の変動と P^{32} 32 注射によるそれとが単純に重り合ったような像を示し、 P^{32} を注射しただけで高温に曝露しなかつた動物 (第 2 図の対照動物) では stress 反応としてのショック期の白血球数減少がみられない。したがって P^{32} による白血球数増加と高温曝露によるそれとは機点を異にするものであると考えられ、上記の推定のように P^{32} による白血球数増加は stress の一症候ではなく、造血作用への P^{32} の直達作用とするのが合理的のように思える。渡辺らが Sr^{89} や Ce^{144} によるよりは P^{32} による実験の白血球病の発生率が高いとしている²⁴⁾こともこのような P^{32} の骨髓に対する直接的作用と関係する事実ではなからうか。このような推論からは高温曝露の白血球数増加作用は P^{32} の白血球数増加作用とは機点を異にすると考えられる。したがって高温曝露後の白血球数増加は末梢性ではなくて中枢性のものではないかと考えられる。

stress に際して警告反応期の初めのショック期 (shock

phase) におこる一過性の淋巴球減少は Selye によれば lymphocytolysis であり、沖中らもこれを支持している²⁷⁾。高温曝露後の白血球数の淋巴球減少による減少のあとの増多は好中球増加によることは前報にも示したとおりである。この好中球増加の stress との関連については Selye は抗ショック期 (counter-shock phase) の現象としているだけで、その増加機点についてはわれわれの知る限りでは見解をのべていない。Whooping cough vaccine で処置すると白血球数は増加し、約 5 時間で最大となり処置前の 2~3 倍に達する。この時期に高温に曝露すると単純曝露時と同様の淋巴球減少とそれに続く好中球増加が起る。ところで Whooping cough vaccine の白血球数増加作用は井上によれば vaccine の造血臓器への直接作用、すなわち末梢性だとしている²⁸⁾。したがって P³² 前処置も Whooping cough vaccine 前処置もともに末梢性の白血球数増加を起すものと考えられ、ただ P³² 前処置の場合は白血球数増加の続いている時期に加温したから減少が消え、vaccine 前処置の場合は増加の極期に加温したから減少が現われたと解される。また P³² 前処置の場合の高温曝露による白血球数増加 (好中球増加) が単純な高温曝露の場合より強い傾向のあるもの P³² による増加と加温による増加とが重り合ったものと解される。この成績も高温曝露による好中球増加は P³² や Whooping cough vaccine による増加のような末梢性増加ではなくて、中枢性のものだという考えに合致する。井上も白ネズミを 55~60°C に 10 分間曝露した時の白血球数増加は中枢性のものだとしている²⁹⁾。ただしこれは stress 学説の現われない頃の知見であるから勿論 stress との関連などは問題になつていない。

Chlorpromazine で処置して白血球数減少の極期に高温に曝露すると白血球数は減少も増加もしない。高温から解放直後の減少は上記のように lymphocytolysis, すなわち stress に際して分泌される副腎皮質ホルモン (glucoproteid か mineralcorticoid かは Selye も触れていない) による淋巴組織破壊によると解されている。したがって Chlorpromazine で前処置すると高温曝露後の淋巴球減少が起らないのは Chlorpromazine の自律神経系遮断作用によって直接的にかまたは間接的に Stress が発現しないからであろう。その機作についてはいろいろ議論があるが植村によれば Chlorpromazine は下垂体上位ないし以前で自律神経系を遮断し、その結果下垂体機能が抑制されて²²⁾ stress が発現しないという。stress が現われない以上高温曝露後の白血球数減少が起らないのは当然であるし、またその後続くべき白血球

数増加も、上記の推論のようにそれが中枢性のものとするなら消失するのは当然であろう。

高温曝露による白血球数変化についてこのような推論は Adrenaline 処置の場合さらにはつきりする。この場合は白血球数増加の極期に高温に曝露したのであるが、上述の Whooping cough vaccine または P³² 処置の場合と同じように、曝露直後には白血球数は直前値より減少しつつ増加し、Adrenaline 処置による白血球数増加と高温曝露によるそれとが単に重り合うにすぎない。Adrenaline による白血球数増加が末梢性の増加であることは一般に認められている²⁸⁾。したがって Adrenaline で前処置して高温曝露した場合の白血球数増加は末梢性の増加に高温曝露による増加が加わったと考えられ、高温曝露そのものによる白血球数増加は末梢性ではなく中枢性と考えのが合理的である。また Adrenaline の交感神経緊張作用から考えると高温曝露後の白血球数増加は交感神経緊張性のものではないかと思われる。本実験では Adrenaline 注射後白血球数増加の極期に高温に曝露してをり、被験動物の曝露後の白血球数増加の時期、すなわち曝露後 1.5 時間目は対照動物ではなお極期から 2 時間目である。この時期には Adrenaline による白血球数増加は増加から減少に移つてはいるが、Adrenaline 注射前の正常値よりは明らかに増加しているから、交感神経緊張の存在は断言できないまでも克分期待できる。もし高温曝露後の白血球数増加は、それが副交感神経緊張性のものとするなら、Adrenaline 前処置で当然影響されるに違いない。しかし実験成績は明らかに Adrenaline が高温曝露による白血球数変化の定型性に影響しないことを示しているから交感神経緊張性のものとするのが妥当であろう。

ACTH 前処置後に高温に曝露すると白血球数は開放直後にははつきり減少するが、それに続く増加は非常に弱い。このような成績は次のように理解される。すなわち ACTH 前処置は stress 学説からいつて当然 storessor を生体に加えることなく生体内に stress を起すから、高温が storessor として加わつてもショックとしての lymphocytolysis は一応起るがその後の抗ショック期の好中球増加は軽減されたのだと考えられる。このことは抗ショック期の白血球数増加は高温曝露によるショックからの回復作用の必要度または回復作用の強度を表示するものではないかという考えをさそう。つまり ACTH 処置によつて高温曝露によるショックを消失させることはできないけれど、あらかじめ stress 体勢をとることによつて正常状態への回復が末処置より容易になったのである

う。このことは ACTH の効力判定に Cold test, すなわち ACTH による耐寒性の増加が利用される³⁹⁾ことから考えても当然と考えられる。

Diiodotyrosine 前処置は高温曝露後の白血球数変化に対してはほぼ ACTH 処置の場合と同様の影響を示し、白血球数は高温曝露より解放直後は減少はするがその後の増加は著明ではない。このことは **Diiodotyrosine** が高温曝露に際して ACTH と同じように有利に作用したのではないかと考えられる。**Diiodotyrosine** については **Thyroxine** とは拮抗的な作用を有するという考えがやや強いようであるが、そうでないという人もある³⁹⁾。また梶原らは **Diiodotyrosine** は夏季にはかえって甲状腺機能を亢進させ、秋には低下させる³⁰⁾、したがって夏季に高温曝露に対しては不利だが秋における曝露の場合には有利だとしている。本研究における **Diiodotyrosine** 前処置実験は 4 月下旬におこなったもので、梶原らは春季については触れてないが、上記のように **Diiodotyrosine** 前処置が ACTH 同様に高温曝露に対しては有利に作用したと考えられ、これは **Diiodotyrosine** が春季には甲状腺機能を低下させるためではないかと思われる。ともかくも 40°C, 30 分曝露解放後の白血球数増加は **Diiodotyrosine** の甲状腺機能低下作用によって軽くてすんだと考えたい。

第 2 報²⁾で追究したように代謝に関しては高温！露後の回復期、すなわち 40°C, 30 分曝露後 3 時間目には心臓、肝臓で代謝亢進作用を認めている。梶原らは高温曝露時の臓器組織の P³² 摂取は減少し、臓器中の P³² 保留は高温曝露に対して有利に作用するとしている³¹⁾。このような成績からみて肝臓、心臓の代謝機能亢進は高温曝露による体内代謝異常からの回復の現象であることは確かであろう。

しかしその本質については想像にすぎないが次のような諸過程が考えられる。心臓の代謝亢進は高温曝露による循環機能亢進によって生じた心筋の疲労からの回復、すなわち ATP 合成の促進を意味すると考えられるが、肝臓の代謝機能亢進については高温曝露の肝機能に対する知見が貧弱なので具体的代謝過程をあげることは現在ではまだむずかしい。しかし stress に際して肝臓の **Glutathione** の急激な動揺は榊原⁴²⁾ および渡辺らの報告⁴⁴⁾からも想像され、また ACTH 投与が血液 **Glutathione** を一過性に減少させることも知られている⁴⁴⁾。さらにまた最近、肝臓のミトコンドリアには水やある種の電解質を蓄積したり分泌したりする機能が存し、これがミトコンドリアの oxidative phosphorylation と関連

することが明らかになっている⁴⁵⁾。したがってそのようなエネルギーを要する調整過程にも肝臓の **Phosphorylation** の亢進は役立つことも考えられる。**Glutathione** 合成がそのエネルギーを ATP から受けることは Bloch らが明らかにしている⁴³⁾から、肝臓の代謝亢進についてもやはりその一過程として ATP の合成の促進を考えることはできるだろう。

このような肝臓および心臓の代謝亢進という知見は高温曝露後のこの時期の生体が正常への回復の促進に対して、自律神経系機能において副交感神経緊張よりは交感神経緊張状態をもつて対すると考える方がより合理的であろう。このような見解は黒津ら⁴⁶⁾が交感神経刺激により酸性およびアルカリ性 **phosphatase** が肝臓と十二指腸で増加するとし、かつ白血球数も増加するとしているのとは非常によくつじつまが合う。このような考察からは高温曝露解放後のリン球減少のあとに起る好中球増加は中枢性であり、かつ交感神経緊張性のもので、高温曝露による代謝亢進の結果生じた諸異常から正常への回復過程に伴伴するという推論に傾かざるをえない。そのような異常の具体的知見についてはわれわれの知識は現在なお貧弱なものであるが、酸素消費量の増大³⁷⁾、血清乳酸値の上昇³⁶⁾、尿中 C/N 値の³⁸⁾増加、尿酸排泄減少⁴¹⁾、血中水分および無機質の量的変動³¹⁾ 血液 pH の変動、ビタミン B₁ と C (殊に還元型) の減少などの知見はこれに属するものであろう。

Mercazole で前処置すると白血球数は減少するが、これは **Mercazole** の自律神経系性臓器の酸素消費抑制作用からみて恐らく末梢性の造血作用低下によるものであろう。**Mercazole** で前処置した白ネズミは解放後の減少もそれに続く増加も明瞭ではないがその傾向は看取される。曝露中のネズミは他覚的に発汗様現象(ネズミでは唾液を体表に塗りつける)が末処置動物より軽度で、かつ **Chlorpromazine** 前処置の場合のように高温曝露による死亡というようなこともなく、明らかに **Mercazole** 前処置は高温曝露に対しては有利に作用したと考えられる。これは、**Chlorpromazine** のように自律神経系を遮断することなく、代謝を低下させたことによるのであろう。

生体が高温にさらされた時に交感神経緊張に傾くか、副交感神経緊張に傾くかはいまなお議論の余地があるが³²⁾³⁵⁾、一般には三浦が指摘しているように高温曝露は生体を副交感神経緊張に傾かせるという考えが強いようである¹⁰⁾。ただしそれが高温に対する順応か高温の生体への作用の結果かは三浦も疑問をのこしている⁴⁴⁾。また

長期間にわたって高温が生体へ作用する場合は生体の順応に視点が向けられている。例えば夏季の高温と冬季の低温が生体にどのような差異をもたらすかという点では生体の季節的順応が問題となっているようである。原島らは夏季は交感神経緊張に傾くとしているが、副交感神経緊張のときには好中球百分率減少し、反対に交感神経緊張のときは増加するとしている³²⁾。しかし本実験のような一過性の高温曝露では酸素消費増大、脈搏増加などからも直ちに想像されるように生物学的常識からは生体は高温曝露によつて諸代謝の亢進という交感神経緊張時に類似した影響を受けるから、生体はその homeostasis 維持のために全力をあげて副交感神経緊張性に向かうのが当然と想像される。例えば曝露中の白ネズミの発汗現象は汗腺がないので口と前肢の屈く限り唾液を塗りつけることによるもので、まるで汗びっしょりの姿を呈し、筆者らも初めは普通の発汗とさえ間違えたくらいである。本来発汗現象は解剖学的には交感神経促進的であるが、薬学的には副交感神経緊張性と解されており^{33) 34)}、このようなネズミの唾液分泌による懸命な放熱のための努力は生体内での高温曝露の直接的響影による諸代謝亢進抑制のための副交感神経緊張を思わせる。そしてこのような努力によつてもなお体温は曝露解放直後に 1.1~4.0°C の上昇が認められた。しかし Chlorpromazine 処置ネズミは解放直後には曝露前値より 6~9°C もの体温上昇があり、1匹は56時間目にはついに死亡したのでみると、自律神経的調節がなければ 40°C、30分曝露に対してはネズミは物理的加温に近い状態におかれるのであろう。したがってネズミは 40°C、30分の曝露に対して自律神経系によつて 6~9°C 上昇すべき体温変化を 4°C 以下に抑えているということができ、これに伴う諸変化の回復がおこなわれる時期には交感神経系の緊張状態にあると考えられる。そしてその一つの徴候として好中球増多による白血球数増加が末梢血に現われるものと解したい。原島らが一般的に好中球増加は交感神経緊張性だとしているのもこのような見解には有利な知見の一つである。結局、一過性の高温曝露に対してはネズミはまず副交感神経緊張的に対抗し、対抗しきれずに起つた異常に対しては交感神経緊張的な回復をもつてのぞむという結論に達する。

前記のように Selye は淋巴球減少に続く抗ショック期 (counter-shock phase) の好中球増加には明確な意味を与えてないが、上記の考察が真に妥当なものかは他の storessor を加えた場合、あるいは高温曝露を長くした場合などの検討によつてより明確にすることができよ

う。ともかくも加温による白血球数増加は中枢性のものであることはかなり古くから報告されており、当時は stress 学説がなかつたので stress の一徴候としての考察はなされてないが、40°C、30分曝露後のネズミの好中球増加は中枢性のものであることは本実験成績からもまず確実だといいたい。そして本実験成績からは高温曝露後の好中球増加は、淋巴球減少が高温曝露によるショックすなわち直接的影響の一症候であるのに対して、ショックからの回復過程の活潑度の一症候であり、かつ高温曝露では少くとも交感神経緊張性のものと考えの方が副交感神経緊張性とするよりは合理的であることを知つた。近時自律神経系緊張に重点をおく Reilly の説も stress 学説とともに重視されるようになっていっている。本実験結果の考察に当つて stress 学説のみで考えて矛盾というほどのものにはぶつからなかつたが、Selye の説は自律神経系に対する配慮が欠けていることは上記の考察からも明らかである。なお成績の項でのべたように対照動物にはすべて注射後 E 球数の減少および好中球と淋巴球百分率比の逆転が起り、白血球減少はみられなかつたが、これはやはり前処置としての注射行為そのものが軽い storessor になつたためであらう。動物にとつてはを何を注射されようとも注射処置そのものに対して精神的には強い恐怖を感じるであらうから、注射行為自体が storessor となりうることは充分理解される。それにしても Selye のいう Storessor は余りにも非特異的だという印象が深い。生体に対する刺激の特異性に対しては本実験の場合でもやはり自律神経系の考慮が、まったく当然のことながら、必要であつた。

本実験は高温曝露時の恒温動物における生体変化の基礎的知見を獲得することを目的としたものであり、高温曝露時の糖代謝を足がかりとして高温曝露による白血球数増加にその一拠点を見出しえたものと考え。そして恒温動物は季節的には夏季は副交感神経緊張に傾くことは確かしいが、本実験成績からは一過性の高温曝露に対しては、季節を問わず、高温曝露中にはまず副交感神経緊張的に対処し、高温から解放後には交感神経緊張的に回復をおこなうのだという見解を主張したい。

結 論

第1報で報告したような、白ネズミを高温 (40°C) に曝露 (30分) したのちに起る白血球数減少とそれに続く増加に対して、6種の薬剤のいずれかで前処置することがどのような影響を及ぼすかを観察して次のような成績を得た。

1) Adrenaline または Whooping cough vaccine 前処

置は曝露による白血球数の減少とこれに続く増加の傾向には影響しない。

2) ACTH または Diiodtyrosine で前処置すると高温曝露後の白血球数減少は起るが、それに続く増加は著明でない。

3) Mercazole で前処置すると曝露後の白血球数の減少も増加も傾向は認められるが著明でない。

4) Chlorpromazine で前処置すると曝露後の白血球数の減少も増加もまったく現われず、体温は上昇著しく2匹のうち1匹は56時間目に死亡した。

以上のような成績と第2報における高温曝露の磷代謝への影響とを併せて考えて、一過性の高温に曝露された白ネズミのショックからの回復期の好中球増多による白血球数増加は交感神経緊張性のものであることを推定した。さらに一般的について白ネズミはこのような高温曝露に対して曝露中は副交感神経緊張的に対処し、解放後は交感神経緊張的に回復を営むと考えうる可能性を見出した。

終始御懇篤な御指導と御校閲を賜わった西尾一男教授および本研究に対して便宜を与えられた北原経大教授に深謝する。

文 献

- 宮本利哉：生化学，**28**，10，623. (昭和31年)。
- 宮本利哉：鹿児島県立大学放射性同位元素研究会報告，6号，10 (昭和32年)。
- 亘・越智：大阪医学会雑誌，**27**，10 (昭和3年)。
- G. Rosenow：Zeitschrift f. d. ges. Exp. Medizin, 64, 1924.
- F. Hoff u. v. Linhardt：Zeitschrift f. d. ges. Exp. Medizin, **63**，277. (1928)。
- W. Borehad：Archiv f. Exp. Pathologie u. Pharmakologie, 137, 69, 1928.
- 後藤 一：千葉医学会雑誌，**8**，上・下 (昭和5年)。
- 桜井之一：朝鮮医学会雑誌，**23**，1528 (昭和8年)。
- Joseph A. Tuta：Folica haematologica, **57**，122, 1937.
- 井上重利：熊本医学会雑誌，**14**，5，1285 (昭和13)。
- 井上重利：熊本医学会雑誌，**15**，5，631 (昭和14年)。
- 土肥 昂：京城医学専門学校紀要，**5**，1 (昭和10年)。
- 原 勝巳：岡山医学会雑誌，**450~455**，下，1914 (昭和2年)。
- 林田満夫：熊本医学会雑誌，**12**，3 (昭和11年)。
- 武藤・石田：京城医学専門学校紀要，**3**，6 (昭和8年)。
- H. Bear：Zeitschrift f. d. ges. exp. Medizin, **50**，594 (1926)。
- A. Adler u. E. Blumberg.：Zeitschrift f. d. Klin. Med., **95**，109 (1922)。
- W. Frey u. S. Lury.：Zeitschrift f. d. ges. Medizin, **2**，50 (1914)。
- 三浦彦彰・他：労働科学，**29**，3，9 (昭和25年)。
- 古藤憲二：慶応医学，**28**，8，393 (昭和26年)。
- George W. Thorn：J. A. M. A., **137**，1005 (1948)。
- 植草 実：日仏医学，**2**，2，125 (昭和32年)。
- 井上重利：血液学討議会報告，第3輯，73 (昭和25年) 永井書店。
- 渡辺 漸：日本病理学会会誌，**46**，3，215 (昭和32年)。
- 勝沼精蔵：日本内科学会雑誌，**23**，1，25 (昭和10年)。
- 太田和雄・他：医学シンポジウム第12輯，放射性アイソトープ，診断と治療社，401頁 (昭和31年)。
- 冲中重雄・他：血液学討議会報告，第6輯，129頁 (1954) 永井書店。
- 井上重利：血液学討議会報告，第3輯，66頁 (1950) 永井書店。
- 冲中重雄：自律神経と臨床，67頁 (昭和30年) 杏林書院。
- 崎山敏雄：大阪医学会雑誌，36，457 (昭和12年)。
- 大和田国雄・他：大阪市立大学医学雑誌，**5**，6，720 (昭和31年)。
- 原島 進：環境衛生学，339頁 (昭和29年) 南江堂。
- 大崎隆三：生化学，**29**，10，786 (昭和33年)。
- 冲中重雄：自律神経系と臨床，38頁 (昭和30年) 杏林書院。
- 菊野正隆：医学と生物学，**16**，110 (昭和25年)。
- 奥野博司：生化学，**27**，10，661 (昭和31年)。
- 鈴木武夫・他：労働科学，**33**，243 (昭和31年)。
- 高石新次：大阪医学会雑誌，**35**，8，1551 (昭和11年)。
- 中尾健他：内分泌のつどい第7集，188 (昭和30年) 共同医書出版社。
- 有蘭初夫：大阪大学医学雑誌，**2**，3，23 (昭和25年)。
- 藤岡 普：大阪大学医学雑誌，**2**，3，17 (昭和25年)。
- 久成正生：労働科学季報，**4**，1~4 合併号，49 (昭和30年)。
- K. Bloch, J. E. Snoke & S. Yanari, Phosphorus Metabolism, II, 82, Johns Hopkins University (1952)。

- 44) 永井敏彦・他：労働科学, **32**, 5, 390 (昭和 31 年).
- 45) Albert L. Lehninger: Enzymes: Units of Biological Structure and Function, 217, Academic Press Inc., Publishers (1956).

- 46) 三浦豊彦：労働科学, **27**, 2, 5 (昭和26年).
- (受付：1958 年 2 月 20 日, 特別掲載)
-