沃素酸ソーダの生体に及ぼす影響に関する 実験病理学的研究

第1報 沃素酸ソーダのマウス腸間膜血管及び血行に及ぼす影響に 関する生体顕微鏡観察

神戸医科大学第二病理学教室 (指導 波多野輔久教授)

研究科学生 市 岡 悦 子

Experimental-pathological Studies about the Influence of Sodium iodate. Report I. Biomicroscopic Observation of Vascular System on the Mesenterium of Mice by Administration of Sodium iodate

Etsuko Ichioka

From the Department of Pathology, Division II, Kobe Medical College (Director: Prof. Sukehisa Hatano)

Vascular system on the mesenterium of mice were observed with the biomicroscopic observation apparat (by NAKATA') at 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 and 45 min. after the cutaneous injection of 0.1cc/gm of 0.3% sodium iodate.

Arterial system was contracting from 5 min and maximam at 30 min. after the injection, especially on the arteriole eminently.

Nevertheless venous system was extending from 5 min. and the maximam at 30 min. after the injection.

1 序 論

Capauner (1893年) が papaiativa の注射により、家兎に実験的網膜色素沈着症の成立に成巧して以来、Agersheimer, Itan は Atoxyl で、Schneider, Wengler は Scarlett 油の注射で、夫々人の網膜色素変性症に類似せる眼底変化を家兎に成立せしめ、その後も諸家による極めて多くの報告が見られる。然し1926年 Schimmer, Riehm により、外科、産科更に眼科に於いても炎症性、化膿性疾患に用いられた Pregl 氏沃度液により、他臓器に何等障碍無きに拘らず、眼球珠に網膜外層に広範な破壊作用を及ぼして、眼底に網膜色素変性症、梅毒性網膜、脈絡膜炎、滲出性網膜炎、又は腎性網膜炎に類似する所見を短時日の間に起す事が報告せられ、以後同様の報告が Scheerer (1926),

Schwarz (1927), Rogenkämpfer (1927), Bünauf (1929), Sallmann (1932) 等により相次いで報告され、以来沃度剤に依る眼底変化が注目される所となつた。而して Riehm (1927) が Pregl 氏沃度液に依る眼障碍を実験的に、家兎にて検索したのを始めとして、林 (昭2) 馬詰 (昭3. 10), 鬼怒川 (昭12), 庄司 (昭16), Ohm 及び Botttrap (1934), Homma (1935), Hoshi (1938), Koyanagi (1928) 等の実験報告が見られるが、更にこれ等の障碍を起す物質が沃素酸ナトリウムである事が、Sallmann (1933), Vito (1935), Kalt (1937), Sorsby (1941) により確認されるに至つた。其の後 Babel (1944), Bonavolonta (1949), Mussio 及び Fouriner (1949), Frangois (1950), Olson (1951), Steffensen (1951), Fornaro (1953, 1955) 等多くの人々により、沃素酸ソーダ投与時

の眼障害の庇護実験が報告されている。

之等の報告は何れも網膜の検眼鏡的及び病理組織学的検査を主としたもので、最近では専ら治療方面に実験が進められているが、その網膜への障害作用の本態に関しては、十分に明らかにされて居らない。

一方眼以外の臓器への影響も、初期に著変無しとの報告があるのみで、果してそうであるかどうか、十分な検索は行われていない様である。

馬詰（昭4）はその網膜への作用機転に就いて、体内で遊離された沃度の網膜への直接作用、網膜外層の栄養血管の障害、肝臓の軽度障害等に注目している。氏は視細胞外節及び色素細胞中に多量の Lipoid が存し、不飽和の Lipoid が沃度と結合し易い事より、之等の部に变化の強い事を、沃度の直接作用であると考え、中島（昭10）も網膜の沃度附加の実験により、之を実証している。然し一方中島は沃度附加量は脾臓では網膜より大であると報告しているし、又馬詰、中村は沃度、沃度加里、沃度ナトリウムの投与では、沃素酸ソーダによる様な変化は起きないと報告している点より考えると、沃度の網膜への直接作用という点にも疑問が残されている様に思われる。

Sorsby (1941) は沃素酸ソーダの酸化的作用により、還元物質である Vitamin C を分解すると考えたが、Vitamin C の大量投与が眼障害発現の抑制作用を示さなかつた為、只漠然と沃素酸ソーダが網膜の代謝を乱すものであると結論している。

馬詰（昭4）は網膜外層の栄養を司る脈絡膜血管の障害を組織学的に証明し、又中村（昭30）は検眼鏡の検査に於いて、網膜の諸変化に前駆して脈絡膜血管に障害を認めて居るが、沃度の中毒作用として、著明な動脈痙攣が挙げられている点より、血管の変化に注目した事は興味あるところである。然し、もし本薬物が血管にも影響を有すならば、眼以外の血管に就ても検索されて然るべきものと推察される。

又沃素酸ソーダは一般に眼以外の全身臓器には著変を示さないと報告されて居り、馬詰は肝臓に就き、組織学的に検索し、Glisson 氏鞘内の門脈枝の高度の鬱血、肝小葉内肝静脈枝、並びに肝小

葉中心静脈の管腔拡張、鬱血等の変化を認めたが、実質には著変が無いと報告し、眼障害に対しては、他の原因と共に之を助長するものであらうと云つて居る。又肝臓に就ては庄司も同様の報告をし、Kalt, Sorsby も軽度の障害を認め、腎臓に就ては、小柳、鬼怒川が尿細管上皮に硝子様変性を認めているが、Sorsby は之は投与量の多いのであるとしている。然し各臓器に対する詳細な報告は見られず、尚検索すべき多くの問題を残して居る様に思われる。

この様に沃素酸ソーダの眼障害に対する作用機転及び全身臓器への影響は未だ充分明らかにされて居らず、この点を追求する事は、沃度剤の治療上の位置と共に、網膜色素変性症の症理が未だ解明されて居らない事を考え合せる時、何らかの意義を有するであらうと考えられる。

私は沃素酸ソーダに依る眼障害を、病理組織学的並びに組織化学的に更に広く検索すると共に、その病変成立に重要な意義を有すると思われる血管への影響、更に全身臓器の変化を検索し、沃素酸ソーダの作用機転を明らかにしたいと考え、本実験を行った。

第1報の緒言

沃素酸ソーダは、之を投与する時、体内で沃度を遊離し、之が沃素酸ソーダ投与時の網膜色素変性症様眼底変化の主役を為すものであると考えられている。この沃度の中毒作用の1つとして、著明な動脈痙攣が挙げられているが、沃素酸ソーダの血管及び血行に及ぼす影響を観察した報告は見ない。馬詰は沃素酸ソーダ投与時の眼の組織学的観察で網膜外層の栄養血管たる脈絡膜血管の変化を観察し、網膜障害の1因たるを述べ、中村はその検眼鏡的眼底所見に於いて、網膜の諸変化に先立ち、脈絡膜血管に変化の表れるのを観察して居り、沃素酸ソーダ投与時の眼障害成立にはその栄養血管の変化が関与せるを暗示している。かかる点より沃素酸ソーダの血管に及ぼす作用を検索する事は、その網膜への作用機転を観察する上にも意義あるものと考え、更に全身臓器の変化を観察する上にも好都合と考え、1955年波多野教授の下で中田氏が考案せる長焦点コンデンサー法式生体

顕微鏡観察装置を利用して、その影響をマウス腸間膜血管に就いて観察した。

尚生体顕微鏡観察には幾多の困難な制約があるが、1934年 Knisely がトランスイルミネーション法により始めて之を行い、本邦では中田氏が1955年長焦点コンデンサーを利用して観察を行い之に成巧した。本法は Knisely のトランスイルミネーション法に比較し、顕微鏡の対物レンズに充分な照明が得られ、顕微鏡写真撮影及び同映画撮影も容易であり、顕微鏡光軸に対し、照明光軸が恒に一致するので、被検体の移動が此等の条件と無関係に行う事が出来る。又動物を出来るだけ正常条件に保ち、然も検鏡目的の臓器を容易に検鏡態勢に置き得、その際、腹腔内と同様の条件に長時間保持せしめ得る。又各種フィルターの着脱が容易で、被検体に強い照明を与えても熱を発生しない等の利点があげられている。

2 実験方法

体重20g前後のマウス8匹を使用し、0.3%沃素酸ソーダ0.2ccの皮下注射に依る腸間膜血管の変化を、中田氏の考案せる長焦点コンデンサー法式生体顕微鏡観察装置を用い観察した。

マウスはデアール・トラガントゴム乳剤の皮下注射を行い、催眠効果の充分現われた30乃至60分後に、腹部の剪毛を行い、この部を切開、腹腔に達し、直ちにセメダインで動物固定器に固定、リングル氏液で水槽内を灌流後、腸間膜を出来るだけ損傷せぬ様に引出し、この上にカバーガラスを載せて軽く固定し観察した。カバーガラスの圧

力は常に一定になる様にした。

観察装置として、顕微鏡はオリンパスGC型を使用し、対物レンズは乾燥型10×レンズを水浸月に改造したものを、又対眼レンズは10×を使用した。コンデンサーは長焦点コンデンサーを利用し、焦点を丁度被検体に結ばせる様にした。フィルターは像のコントラストを得る為及び断熱の目的で、光源の前方にオリンパス製青緑色断熱干渉フィルターを使用した。光源はオリンパス製L.S.B.を用いた。動物固定にはオリンパス製動物固定器(N.S.N. 固定器)を使用し、恒温灌流装置は孵卵器中にリングル氏液容器を入れ、之からゴム管で固定器内を灌流する様に誘導し、水槽内の温度が常に37~38°Cに保たれる様にした。

観察は注射前より注射後45分に亘り、腸間膜の血管経、血流、血管壁につき連続生体顕微鏡観察を行い、その間、注射前及び注射後1分、3分、5分、10分、15分、20分、30分及び45分に於て、ライツ製ミカスにより写真撮影を行つた。後同写真像に於ける血管経を精密度 $\frac{1}{2}$ 0mmのノギスで計測、注射前後の数値を100分率に換算し、その変化を観察した。

3 実験成績

- I) 腸管運動；注射後約10分より弱まる。
- II) 血流：変化を認めぬ。
- III) 血管壁；10乃至15分に於いて厚くなる。特に細動脈で著明である。
- IV) 血管経、
 - a) 動脈；沃素酸ソーダ投与前の直経を100とし

第1表 沃素酸ソーダ投与による腸間膜動脈径の変化(%)

経過 マウス番号	注射前	注射後 1'	3'	5'	10'	15'	20'	30'	45'
No. 1	100	93.5	93.5	92.5	96.6	97.4	97.4	98.5	
No. 2	100	81.2	106.3	109.3	107.2	87.5	87.5	80.3	
No. 3	100	87.5	77.3	70.4	70.4	96.5			
No. 4	100	100.8	100.8	102.5	100.0	97.4	97.4	102.5	100
No. 5	100	100.0	100.0	100.0	94.0	96.6	98.2	102.5	
No. 6	100	100.0	100.0	96.2	93.3	86.5	81.7	75.0	
No. 7	100	105.5	107.1	111.8	108.7	92.2	107.9	125.2	111.0
No. 8	100	93.8	87.6	81.3	77.8	84.0	82.3	76.2	
平均値	100	95.3	96.5	95.5	93.5	92.3	93.2	94.3	105.5

その変化の度を示すと第Ⅰ表の如くである。即ち沃素酸ソーダ投与により動脈は一般的に収縮するが、その時間的経過を見るに、投与直後より収縮するものは8例中3例 (No.1, No.3, No.8), 3乃至5分迄は不変で以後収縮を来たすものは8例中2例 (No.5, No.6), 10分迄は却つて一時軽度の拡張を示し、以後収縮を来たすもの8例中3例 (No.2, No.4, No.7) であり、内2例は30分以後に再び拡張を示している。(No.4, No.7) 全例の算術平均値をグラフで示すと第Ⅰ図実線の如くで、30分迄は5%前後の収縮を示し、45分では約5%の拡張を示している。

第Ⅰ図 腸間膜動脈及び小動脈径の沃素酸ソーダ投与による変動率 (平均値)

張を示し、以後収縮を来たすもの8例中3例 (No.2, No.4, No.7) であり、内2例は30分以後に再び拡張を示している。(No.4, No.7) 全例の算術平均値をグラフで示すと第Ⅰ図実線の如くで、30分迄は5%前後の収縮を示し、45分では約5%の拡張を示している。

b) 小動脈；同様にその変化の度を百分比にて示すと第Ⅱ表の如くである。一般に小動脈径の変化は太い動脈のそれに大体平行しているが、その収縮の度は遙かに高度である。時間的には投与直後より収縮を始めるもの8例中2例 (No.3, No.6), 3乃至5分後より収縮するもの3例 (No.1, No.5, No.8), 5乃至10分迄は不規則な変化を示し、以後収縮を来たすもの3例 (No.2, No.4, No.7) である。太い動脈では45分後には拡張を示すのに対し、小動脈ではその収縮の度を減じはするが、投与前の値に比すれば尚収縮状態を保持している。全例の算術平均値をグラフに示すと、第Ⅰ図点線

第Ⅱ表 沃素酸ソーダ投与による腸間膜小動脈径の変化 (%)

経過 マウス番号	注射前	注射後 1'	3'	5'	10'	15'	20'	30'	45'
No. 1	100.0	100.0	101.2	97.7	97.7	83.7	68.7	76.8	
No. 2	100.0	86.7	98.9	107.8	92.2	73.3	73.3	68.8	
No. 3	100.0	89.8	82.1	82.1	61.6	115.3			
No. 4	100.0	105.4	99.0	103.2	102.1	99.0	93.5	90.2	90.2
No. 5	100.0	100.0	81.3	81.3	79.2	83.3	77.1	75.0	
No. 6	100.0	95.5	97.0	97.0	95.5	80.6	74.7	59.7	
No. 7	100.0	109.8	104.9	110.8	100.0	86.8	84.4	96.4	98.8
No. 8	100.0	100.0	83.3	60.7	46.7	33.3	33.3	33.3	
平均	100.0	98.4	93.5	92.6	84.4	81.9	72.1	71.5	94.5

第Ⅲ表 沃素酸ソーダ投与による腸間膜静脈径の変化 (%)

経過 マウス番号	注射前	注射後 1'	3'	5'	10'	15'	20'	30'	45'
No. 1	100.0	100.0	102.2	107.5	107.5	108.2	108.2	108.2	
No. 2	100.0	100.0	128.8	135.4	145.5	136.0	142.5	124.7	
No. 3	100.0	94.5	100.0	100.9	107.3	108.7			
No. 4	100.0	102.3	106.3	102.3	105.8	105.3	108.2	106.3	108.7
No. 5	100.0	102.3	102.3	96.6	97.2	94.3	94.3	94.3	
No. 6	100.0	101.5	110.0	125.0	113.0	114.0	125.0	125.0	
No. 7	100.0	106.2	107.0	107.0	107.8	104.6	114.0	114.9	107.8
No. 8	100.0	100.5	101.0	101.9	100.5	100.5	100.5	104.8	
平均	100.0	100.04	107.2	109.6	110.6	109.0	113.3	111.2	108.3

の如くで、投与直後より時間の経過と共に次第に収縮の度を増し、20乃至30分後には最高となり約30%の収縮率を示している。45分後では再び収縮の度を減ずるが尚5%の収縮率を示している。

c) 静脈；(門脈) 変化の度を百分比にて示すと第Ⅲ表の如くである。静脈は沃素酸ソーダ投与に依り、一般に拡張を来すが、中でも No.2, No.6 No.8 に於いてはその拡張は著明であり最高45%の拡張率を示している。他の4例、(No.1 No.3 No.4 No.8) では5乃至10%前後の拡張を示している。尚No.5 1例のみは、3分迄は2%の拡張を示すが、5分以後では5%前後の収縮を示している。全例の算術平均値をグラフに示すと第Ⅱ図実線の如くで、注射後1分では殆ど変化が見られないが、3分後より全経過を通じ略々10%前後の拡張度を保持している。

第Ⅱ図 静脈及び小静脈の沃素酸ソーダ投与による変動率(平均値)

d) 小静脈 変化の度を百分比で示すと第Ⅳ表の如くである。小静脈では注射後一般に一時拡張の傾向を見せ、時間の経過と共に次第に拡張度を減じて来る。而して No.2 では30分後でも尚25%程度の拡張度を保っているが No.5 では15分で既

第Ⅳ表 沃素酸ソーダ投与による腸間膜小静脈径の変化(%)

経過 マウス番号	注射前	注射後 1'	3'	5'	10'	15'	20'	30'	45'
No. 1	100.0	100.0	102.3	95.3	95.3	90.5	100.0	100.0	
No. 2	100.0	111.0	149.3	161.5	159.0	145.2	139.8	127.3	
No. 3	100.0	96.0	100.0	91.0	77.0	86.0			
No. 4	100.0	103.3	102.7	101.3	103.3	104.0	105.4	108.1	108.1
No. 5	100.0	100.8	105.0	107.5	102.5	100.0	100.0	100.0	
No. 6	100.0	95.3	98.1	97.2	107.7	100.0	97.2	95.3	
No. 7	100.0	103.9	100.8	100.8	103.9	103.9	93.8	86.8	110.1
No. 8	100.0	112.4	98.4	98.4	87.4	85.8	93.7	93.7	
平均	100.0	102.8	107.1	106.6	104.5	101.9	104.3	101.6	109.1

に元の値に復し、更に他の5例では3乃至15分後に却つて収縮を示す様になつて来る。その内4例では末期に再び収縮の度を減ずる (No.1, No.3, No.7, No.8) 尚 No.4 のみは時間の経過と共に拡張を示し、30分後には約8%の拡張度を示している。太い静脈経の変化との関係では8例中5例が大體平行関係を有すが、他の3例 (No.1, No.3 No.7) では必ずしも平行関係を示さなかつた。全例の算術平均値をグラフに示したものが第Ⅱ図の点線であるが、この平均値では小静脈経の変化は大體太い静脈のそれに平行し、太い静脈の拡張率より軽度ではあるが、観察の全経過に於いて軽度の拡張を示している。

次に全例中より比較的典型的な変化を示した4例につき、その動静経の変化をグラフで示すと図Ⅲ, IV, V, VIの如くである。

4 総括並びに考按

体重20g前後のマウス8匹を使用し、0.3%沃素酸ソーダ0.2ccの皮下注射に依る腸間膜血管の変化を、中田氏の考案する長焦点コンデンサー法式生体顕微鏡観察装置を用い、観察した結果、次の如き成績を得た。

動脈経は投与後10分迄は少々不定であるが10分以後は全例に於いて約5%の収縮を示し、30分以後では約5%の拡張を示した。

第Ⅲ図 マウス No. 1 に於ける動静脈
径の変化

第Ⅴ図 マウス No. 6 に於ける動静脈
径の変化

第Ⅳ図 マウス No. 2 に於ける動静脈
径の変化

第Ⅵ図 マウス No. 8 に於ける動静脈
径の変化

市岡論文附図

Fig. 1 No. 2

注射前 ①静脈 ④小動脈
②小静脈 ⑤⑥細動脈
③動脈

Fig. 3 No. 6

注射前 ①静脈 ④⑤小動脈
②細静脈
③動脈

Fig. 2 同 No. 2

注射後20分
①静脈は少々拡張
②小静脈も少々拡張
③動脈は収縮
④小動脈も収縮
⑤⑥細動脈は著明に収縮

Fig. 4 同 No. 6

注射後30分
①静脈は拡張
②小静脈は少々収縮
③動脈は収縮
④⑤小動脈は著明に収縮

小動脈経は一般に動脈経の変化に平行して変化し、収縮率は動脈より遙かに高度で、5分後で平均7%、10分後で16%、15分後で18%、20分から30分迄は28%、45分後では5%の夫々収縮率を示している。

静脈経は一般に拡張を示すが、拡張率は個体により少々開きがあり、8例中3例は高度で最高45%に達している。又他の4例は5乃至10%であるが、残りの1例は5分以後に於いて5%前後の収縮を示した。これの平均値を見ると3分後から全経過を通じ10%前後の拡張度を示している。

小静脈経は注射後初期には一般に拡張の傾向を示すが、拡張度は静脈より軽度である。その後時間の経過と共に拡張度を減じ一部のものは却つて軽度の収縮を示したのも見られたが後再び拡張傾向を示した。平均値に於いては全経過を通じ2乃至8%の拡張度を示した。

沃素酸ソーダは実験的網膜変性症発生物質として好んで用いられて、本薬剤による網膜病変は色素変性症以外に梅毒性、滲出性乃至腎炎性網膜炎と類似する事は周知の通りである。之等疾患が網膜及び脈絡膜血管と関係が深い事は諸家の認めるところである。殊に色素変性症の場合、網膜血管の肥厚、管腔狭少等が認められる。

本実験に於いては、直接に網膜血管を観察する代りに、腸間膜血管に対する沃素酸ソーダの効果を檢したのであるが、本薬物投薬後直ちに動脈、

殊に細動脈の著明な収縮を認め、10乃至15分で最大となる事より考え、沃素酸ソーダによる実験的網膜変性症の発生に、網膜動脈の収縮が関係あることの可能性を、腸間膜血管の観察からではあるが、推察するものである。

又沃度剤投与時の大動脈にアドレナリン型動脈硬化が認められると新開は報告しているが、本実験でマウス腸間膜で一種の沃度剤、沃素酸ソーダの血管に及ぼす影響を観察したが、アドレナリン同様注射後直ちに動脈経の収縮を認めた。然し、アドレナリンが血管分岐部より収縮し始めるのに反して、沃素酸ソーダでは血管全体に収縮を認めた。この事より沃素酸ソーダの動脈経収縮機転はアドレナリンと異なるものと考えらる。

5 結 語

体重20g前後のマウス8匹を使用し、0.3%沃素酸ソーダ0.2ccの皮下注射に依る腸間膜血管の変化を、中田氏の考案せる長焦点コンデンサー法式生体顕微鏡観察装置を用い観察し、次の如き結果を得た。

(1) 動脈経は一般に注射直後より収縮し初め、10乃至15分で著明となり以後収縮状態を保持する。殊に小動脈、細動脈に到る程その収縮率は著明である。

(2) 静脈経は一般に注射直後より拡張を示すが、小静脈では拡張率は低く、却つて軽度の収縮を示すものも見られた。

(文 献 後 出)