腸管閉塞に関する実験的研究

(肺・肝及び腸のヒスタミン量に就て)

Experimental Studies on the Intestinal Obstruction:
On the Histamine-Content of Lung, Liver and Intestine.

日本医科大学齊藤外科教室 (主任 齊藤漢教授)

古 賀 久
Koga Hisashi

緒 言

腸管閉塞の病態を解明すべく企てられた先人の努力は決して並大抵のものではない。この死因に関する主要なものとして中毒説は多くの学者によつて取りあげられている。その毒物の本態を求めんとして内外諸学者により従来発見されたものに histamine, nucleoprotein, heteroproteose, choline, neurine, adenosine triphosphate 等数多くの物質が証明されている。この様に多数の物質が所謂イレウス毒として証明される事は、その致死因子の複雑さを示すものであつて決して単一なる条件では解決されないことを物語ると云えよう。次に所謂イレウス毒の発生母地として、古くから閉塞腸管内容或は腸管壁を考える説は多い。Foster, Hausler (1924) は「ゴム」袋内に絞縊腸管を挿入し、袋内に潑留した液体に致死の毒性を証明し、これは腸壁自身に関係の深いものと云い、Aird, Henderson¹⁾ (1937) は実験的にこの中にヒスタミンを証明した。鈴木²⁾ (1953) は壊死腸管から得られた物質が、血液「クロール」量を減少させる事を認め、教室の片岡助教授³⁾ (1941) は絞縊性両端閉塞腸管から産出された毒物は血液「クロール」量を減少させる事実を認めた。最近のイレウス毒に就ての研究では、Davis⁴⁾ (1948), Blain⁵⁾ (1948), Laufman⁶⁾ (1949), Nemir⁷⁾ (1949), Raymond⁸⁾ (1950), Poth⁹⁾ (1950) 等は腸管閉塞の場合、腸管内容及び閉塞腸管の滲出液には重篤なイレウス症状を惹起する致死因子が存在し、腸管内の細菌又はその毒素が重要な役割をなしていると述べ、Tanturi¹⁰⁾ (1950) は lecithinase, hyaluronidase 等の致死関係を強調しておる。これらの実験の一つとして Blain¹¹⁾ (1947) はペニシリンの使用により絞縊腸管閉塞を設置した実験動物の生存時間を長引かせる事を知り、また壊疽性となつた閉塞

腸管を切除する事により死亡時間を著明に遅延させる事を見出した。さきに Herman, Wahren¹²⁾ (1936) は絞縊腸管をゴム袋で被ふ事により実験動物の生命を長引かせる事が出来たことと較べ興味ある事実である。この様にイレウス毒の発生母地を腸管内容或は腸管壁に求めようとする傾向は依然として強い。しかし閉塞下部腸管に着眼したものは甚少い。

塩田外科教室に於ては 1927 年齊藤 (正意)¹³⁾ により両端閉塞腸内容にヒスタミンが証明され、閉塞下部腸管も毒物発生母地として注目しなければならない事を述べ、更に閉塞下管切除により実験動物の生命を長引かせる事を証明し、小川等 (1930) もこの事実を認めた。内藤¹⁴⁾ (1931) は閉塞下部腸管から来る腸管膜静脈血に強い毒力のある事を証明し、齊藤教授¹⁵⁾ (1932) は閉塞後の胆汁中には胆汁酸は激減するのにより、閉塞下部腸管を切除しておくことを防止し得る事を証明した。著者はイレウス毒に関する内外諸家の信ずるところを考えその帰るところを求める前に、まづその毒物の一つとして取りあげられているヒスタミンに就て研究した。前編¹⁷⁾ 「腸管閉塞に於ける肝臓浸出液の研究」に於ける論文にヒスタミンに関する実験結果を報告した。更に本論文に於ては、閉塞腸管内容及び腸管壁のヒスタミンに就て化学的定量を行つた結果を報告する。腸管を漿膜、筋肉、粘膜の三部に分け各層のヒスタミンの消長を窺うとともに肝臓と肺臓とに就て同様な定量を行い一定の結果を得たので報告する。次いで一毒物ヒスタミンの主要な発生母地又は発生条件を追求することを一つの目的として閉塞に関連又は近似の状態の下に於けるこれらの変化を調べ比較検討して得た結果を追加したのである。

実 験

I. ヒスタミン微量定量法に就て

第 1 図

ヂアゾ試薬

瀬良氏ジアゾ第1試薬および第2試薬を使用しし発色させ、時間的に比色値を求め、その最高値をとる。

1937 年横山¹⁸⁾ が動物組織のヒスタミン定量法を発表して以来、秋山¹⁹⁾、木島²⁰⁾、四島²¹⁾、市川²²⁾ 等により追試された。著者も横山法及び市川の方法に準じて実験を行つた。即ち第1図の様に横山法によりヒスタミンの抽出、被検液の発色を行い、比色は市川法に従つた。ヒスタミン定量に使用した重要な試薬としては(1)標準ヒスタミンは、ヒスタミン二塩酸塩。(2)アミルアルコールはピリジン不含有にする為に 10% NaOH で振盪分離した後、10% HCl で振盪分離し水洗し、蒸溜して実験に供した。(3)被検液発色のヂアゾ試薬は瀬良氏第一試薬及び第二試薬である。

比色は光電比色計によつた。先づ組織より抽出した被検液に対し、ヂアゾ試薬を使用した。即ち氷片を浮

べ冷却した容器中の 50 cc 容量のメスコルベンにヂアゾ第一試薬 1.5 cc をとり、ついで第二試薬 1.5 cc を加えて振盪し、5 分後、ヂアゾ第二試薬 6.0 cc を加えて混和し、5 分後にこれに水を加えて全量を 50.0 cc とする。調製後少くとも 15 分を経過して使用する。発色法として、試験管に被検液 1.0 cc をとり、これに調製したヂアゾ試薬 2.0 cc を加えて混和したものに、約 1 分後、予じめ他の試験管に 10.0 g/dl NaOH 溶液の 0.4 cc を入れ、これに水 4.6 cc を加えてよく混和したものを注加して、全液を数回両試験管に交互に移注して混和する。この時より時間的に比色値を求めた。この際比色は光電比色計(エルマ製)により 4100Å の波長で比色し、ヒスタミンの各濃度の時間的発色変

化、及びヒスタミン量と吸光度との関係から値を出した。

II. 実験材料及び実験方法

成熟健康犬を使用し、4% 塩酸モルヒネ液を体重毎 0.5 cc の割で皮下に注射し、以下に述べる術式により数種類の実験手術を行い、所定の期日に心臓に空気を刺入して即死させ直ちに諸臓器を取り出し実験に供した。検査の為に採取した臓器は肝臓及び小腸である。小腸は全小腸の中央部を採取した。但し空腸及び廻腸両端閉塞の場合は両端閉塞部の中央部を使用した。採取した小腸は水洗し乾燥したガーゼで軽く水分を取り、先づ粘膜をメスで充分にこさぎ取り、次に筋層と漿膜をピンセットで剝離して、粘膜、筋肉及び漿膜を夫々 10 gr. をとり実験に供した。

III. 実験種類

第1実験：健常犬の場合。

第2実験：低位腸管閉塞の場合。廻腸末端部から 10 cm 口側で横断し、両端を閉鎖し術後 5 日目に検査す。

第3実験：高位腸管閉塞の場合。トライツ氏帯から、10 cm 下部で閉塞を設置し、術後 5 日目に検査す。

第4実験：全空腸両端閉塞を設置し、口側及び肛門側は端々又は側々吻合により通行を完成した場合。術後 7 日目に検査す。

第5実験：全廻腸両端閉塞を設置し、口側及び肛門側は端々又は側々吻合により通行を完成した場合。術後 7 日目に検査す。

第6実験：全小腸両端閉塞を設置し、口側及び肛門側は端々又は側々吻合により通行を完成した場合。術後 7 日目に検査す。

第7実験：全小腸（前述の両端閉塞小腸）を切除し、口側及び肛門側小腸断端を夫々閉鎖した場合（高位閉塞に於て閉塞下部全小腸の切除された場合に対応する）。術後 3~9 日目に検査す。

第8実験：全小腸嚢置の場合（其の1）即ち、小腸上端で横断し、その肛門側端は閉鎖し、口側端を結腸に吻合し交通を完成した場合。術後 3~7 日目に検査す。

第9実験：全小腸嚢置の場合（其の2）即ち、小腸上端を横断した後に、口側端は腹壁に固定して外腸嚢とし肛門側端を閉塞した場合。（全小腸・結腸の嚢置され

第1表 肝臓・肺臓と小腸壁並に小腸内容ヒスタミン量 (mg/kg)

実験番号	実験種類	実験後、検査までの日数 (実験例数)	肝臓	肺臓	腸漿膜	腸筋肉	腸粘膜	腸内容
1	健常	(3例)	0.48	0.25	0.15	0.54	0.65	0
2	低位閉塞	5.5.5.5.5.5 (6例)	1.24	0.99	0.80	1.44	1.31	0.22
3	高位閉塞	5.5.5.5.5.5 (6例)	1.02	1.74	0.57	1.62	0.68	0.24
4	空腸両端閉塞	7.7.7 (3例)	1.09	1.04				
5	廻腸両端閉塞	7.7.7 (3例)	0.95	0.74	0.19	0.89	1.03	0.20
6	全小腸両端閉塞	7.7.7 (3例)	1.24	0.83	0.18	0.63	1.03	0.23
7	高位閉塞 全小腸切除	3.9.9 (3例)	0.37	0.35				
8	全小腸嚢置	3.7.7.7 (4例)	1.11	0.85	0.20	0.40	0.40	0
9	高位腸嚢	3.4.4.3.3.2 (6例)	0.81	0.79	0.33	0.69	0.69	0

た場合、又は高位小腸嚢に相当する）術後 3~4 日目に検査す。

以上の実験成績を総括して示せば第1表及第2図のようになる。

第2図 肝臓・肺臓と小腸管壁小腸内容のヒスタミン量比較

IV. 実験成績

(1) 腸管閉塞の場合、その閉塞部位の高低を問はず、肝臓及び肺臓のヒスタミン量（以下「ヒ」と略称す）は増加する。両者に於ける増加度を比べると高位

では肺臓に、低位では肝臓に著しい。

(2) 高位閉塞に於て閉塞下部の全小腸を切除しておくと肝臓、肺臓何れも「ヒ」量は殆んど増加せず、ほぼ健常値を示している。

(3) 高位腸瘻実験に於ても肝臓、肺臓の「ヒ」量は増加するが閉塞時よりも遙かに低値であつて、とくに肺臓に於ける増加は著しくない。

(4) 腸嚢置術、即ち全小腸を嚢置し、十二指腸末端は大腸下部に吻合した同実験に於て小腸上端を閉鎖し下端を腸瘻として開放した場合も同種実験と考えて一括して観察した。この実験に於ても肝臓・肺臓の「ヒ」量は増加する。高位閉塞時に比べると、肝臓の「ヒ」量は増量し略々同値であるが、肺臓の「ヒ」量の増加は著しく少く、高位腸瘻時に相当する。要するに全小腸嚢置実験に於ける肝臓・肺臓の「ヒ」量は増加するが高位腸瘻時の結果に甚だ近似している。上述の実験結果から要約すれば、高位閉塞時の肝臓・肺臓の「ヒ」量の増加に対しては閉塞上部腸管の内容物停滞、膨満のみならず下部腸管にも関係深しと云はねばならない。

(5) 低位腸管閉塞に於ては肝臓・肺臓の「ヒ」量は何れも著しく増加する。肝臓の「ヒ」量の増加は閉塞部位の高低に支配される事は少い。

(6) 小腸の上下両端部を横断閉鎖して両端閉塞をつくり、口側と肛門側との両断端は吻合によつて交通を完成させた実験に就て(かくて全小腸の膨満と内容停滞が得られる)。この場合に於ても低位閉塞に於けるとほぼ同様に肝臓・肺臓の「ヒ」量は激増した。

(7) 空腸のみの両端閉塞実験も試みたが、之の結果は全小腸両端閉塞に比べて稍少いが肝臓・肺臓の「ヒ」量は著しく増加した。

(8) 迴腸のみの両端閉塞実験に於ては、肝臓・肺臓の「ヒ」量は空腸のみの両端閉塞実験とほぼ同様であつた。

要之、低位閉塞時の肝臓・肺臓「ヒ」量の増加は閉塞腸の膨満、内容停滞と関係が深いと云はねばならない。

以上の実験結果から腸管閉塞が高位であると低位であるとを問はず、小腸の病態が甚だ密接な関係にあることを知り、同種実験時の小腸「ヒ」量を定量した。

(9) 腸管閉塞の場合、その閉塞部位の高低を問はず、小腸壁各層の「ヒ」量は増加する。何れに於ても筋層内に最も増量し、低位閉塞では粘膜層内にも顕著な増加が認められた。

(10) 高位腸瘻の場合には小腸壁の「ヒ」量には著しい増加は認められない。

(11) 全小腸の嚢置の場合にも、同様に小腸壁「ヒ」量の著しい増加は認められない。

以上2実験の小腸は同様な非生理的状态にあつて、之の結果もほぼ同様であつた。然るに同様な非生理的状态にある高位腸閉塞時の小腸壁「ヒ」量はとくに筋層に激増している点を異にしている。

(12) 小腸及び迴腸両端閉塞に於ても小腸各層に「ヒ」量は増加する、殊に粘膜層に最も多く増加するのは低位閉塞の場合と全く相似している。即ち何れも内容停滞による粘膜侵害の多いと考えられる場合である全小腸の場合よりも迴腸のみの場合の方がとくに筋層に於て稍々低値であることは、腸内容の停滞に伴う内圧の亢進と膨満とに関係附けられることかも知れない。上述の様に、低位腸管閉塞時の膨満した小腸壁に「ヒ」量の増加がみられたが両端閉塞の場合は稍々低値である、とくに筋層に低い。これも亦同様に腸膨満・内圧亢進と関係附けると解明されるかも知れない。即ち腸管閉塞時の腸膨満の主因は Wangenstein, Hibbard 等の云う様に嚢下されたものに主因をおくとすれば両端閉塞時よりも低位閉塞時の方が内容停滞が遙かに多いと考えなくてはならない。他方全小腸嚢置及び高位腸瘻の様に腸膨満の全くない場合には小腸壁「ヒ」量の一段と少いことも亦上記考察の裏付けをなすであろう。

総 括

腸管閉塞に関する動物実験に於て、血液及び諸臓器のヒスタミンを定量した研究は少くない。Gerard²³⁾ (1922) は犬を用い、小腸両端閉塞(closed loop)を設置し、横断腸管の口側及び肛門側は端々吻合を行い閉塞腸管内容及び粘膜に就てヒスタミン定量を行い、腸内容より毎立 20~30 mg を得ておる。Meakins a. Harrington²⁴⁾ (1921) はイレウス患者の腸内容中より毎立 3.3 mg のヒスタミンを証明しておる。占部²⁵⁾ は 1930 年空腸起始部を閉塞し、該部より幽門部の内容及び粘膜より毎疋 55.6 mg 及び 71.9 mg のヒスタミンを証明しておる。なお肝臓中より毎疋 17.3 mg を定量した。秋山の犬に行つた実験では、高位腸管閉塞時の肝臓及び肺臓に夫々 12.2 mg 及び 22.7 mg を、小腸内容に 7.2 mg を定量し、低位閉塞時の肝臓肺臓に夫々 16.5 mg 及び 11.3 mg を、小腸内容に 3.7 mg を定量した。浜²⁶⁾ (1934) はイレウスに関する諸種実験の結果諸臓器には極めて微量のヒスタミ

ンを証明するのみで、特に十二指腸瘻を設置した場合の様に腸内容や消化液の流出により体力が衰頹するものにはヒスタミンの生成を認めないと言っておる。著者の実験に於ては、健常犬の小腸内容にはヒスタミンは証明されないが、閉塞腸内には極めて少量ではあるが毎常証明された。腸管閉塞に伴う腸管壁の血行障害や腸内細菌の増殖などによりヒスタミンの生成は否定出来ないところであろう。Gerard (1922) の滅菌状態の両端閉塞腸管からはヒスタミンは証明されないと云う古い実験は興味ある事である。兎も角、産生されたヒスタミンは多少に拘らず吸収されるわけである、即ち *Corynebacterium botulium* の毒素は正常腸管粘膜からは吸収されないがイレウス腸管からは吸収される (Dragstedt) と云う実験結果をまつまでもなく、大小に拘らず何等かの作用は先づ考慮されねばならない。しかし著者はここでヒスタミンを以て有力なイレウス死因となすと結論しようとするものではない。本文に於て著者の目的とする所は、イレウスと密接な関係にあるとされている一つの毒物ヒスタミンをとりあげて生体内諸変化の一端を把握しようとするのである。そこで腸管閉塞と類似の諸種実験を行い比較検討したのである。著者は前編に於て腸管閉塞時に於ては肝臓内にヒスタミン量の増加を想定し定量的にも調べた。本編でも定量的にその増加を証明した。之と相並んで肺臓に於ても増加することを認め、己に横山等によつて報告されている事実を先づ確認した。そこで更に進んで著者の行つた実験結果を総括してみる。己に実験成績を述べた時に便宜上二、三の考察も加えたので重複する点もあるが再び考察をも述べてみたい。高位閉塞に於ては肝臓及肺臓に、特に後者に著しいヒスタミン量の増加をみるが、閉塞下部腸管切除によつてそれ等の増加は顕著に防がれたのである。他方高位閉塞時の閉塞下部の小腸壁のヒスタミン量にも著しい増加が認められた。此等の事実は明らかに閉塞下部腸管のイレウス病態に関与することの甚だ大きいことを考えしめるものであつて、約 30 年前塩田学派によつて提唱された所謂下部腸管説の一つの証明を加えたことになるであろう。そこで閉塞下部腸管のみに就て考えてみると、胃・十二指腸液を始め、腸内容の流下停滞なく全く萎縮した状態、即ち一種の非生理的状态にあることは高位腸瘻と、全小腸噴置実験に於ける小腸をみても全く同様な状態におかれているわけである。然らばこれ等後二者の実験結果はどうかと云うに、肝臓及び肺臓のヒスタミン量は矢張り増加している。し

かし高位閉塞に比較して腸瘻時の増加率は肝臓に於ても肺臓に於ても極めて低く、噴置時には肺の増加率は甚だ少い。即ち高位閉塞時の肝臓・肺臓のヒスタミン量の増加には閉塞上部腸内容の停滞とも関連すると思えなくてはならない。即ち単に非生理的状态下にある小腸のみでは解明出来ないものがある。更にまた、高位閉塞時の下部小腸壁のヒスタミン量の増加の事実と噴置及び腸瘻実験時の小腸壁ヒスタミン量の増加と比較すると、明かに後者には実験後増加率は低いのであつて、ここに於ても高位閉塞時の肝臓・肺臓ヒスタミン量に就ては非生理的状态下にある小腸にのみ主因をおくことは出来ないと考えられる。尤も北条の実験 (未発表) に於ても噴置小腸部の腸壁の病理組織学的変化を高位閉塞時のそれと比較すると明瞭な差異が存するのである。低位腸管閉塞実験に於ても同様に肝臓及び肺臓に著しいヒスタミンの増加が認められた。

そこで小腸の膨満と腸内容停滞を主要な変化とした両端閉塞実験を行つてみた。その結果は同様に肝臓・肺臓にヒスタミン量の増加が認められ、明かに腸膨満と閉塞内容停滞と肝臓・肺臓のヒスタミン量との間には緊密な関係の存することがここでも明かにされた。両端閉塞腸管の長さが全小腸にわたる場合と、その 1/2 である空腸又は廻腸のみに止る場合との間及び低位閉塞の場合との 3 者の間に明確な差異を云々することは著者の行つた実験方法に関する限り困難と思はれる。低位腸管閉塞時の閉塞上部腸壁のヒスタミン量は同実験の肺臓、肝臓に於けると同様に最も著しい増加を示している。之を上述の様に同種実験、即ち両端閉塞実験と比較するに矢張り小腸壁のヒスタミン量は著しい増加を示している。これも亦腸膨満、腸内容停滞と関連付けられることは無理のないところであろう。竹田の病理組織学的研究 (未発表) によつても、腸壁の変化の著明なものがあることから強ち偶然の一致ではなからう。両端閉塞実験では全小腸よりもその 1/2 の長さの空 (廻) 腸の閉塞の方がヒスタミン量の増加の多い様にはみえるが、之もこの実験方法に関する限り明言し難い。しかし内容の停滞はあるが、口側端の開放されている低位閉塞時にはヒスタミン量の一段と多いかに見えることは、先述の様な諸報告を参考とするまでもなく、解剖時の膨満度を比較考察する時は、この間の事情が解明されるかと考える。要之、腸管閉塞時の小腸壁のヒスタミン量の増加には、腸膨満、内容停滞、細菌発育と密接な関係にあると考えられる。高位閉塞時の下部腸管壁ヒスタミン量は激増する

が、これは前述された様な非生理的狀態下にある小腸の嚢置、高位腸瘻の場合とは全く趣きを異にしている。肝臓・肺臓のヒスタミン量に就ては閉塞下部小腸の存否と密接な関係にある事が知られる。更に高位閉塞時には低位の場合と異なりとくに肺臓に異常な増加のみられることとの間に何等かの関連性が想像される。これに就ては尙今後の研究に待たねばならない。

附 低位腸管閉塞及び両端閉塞時の腸壁ヒスタミン量の増加に関する実験結果は明かに腸管壁の血行障碍の強さに関連することは想像に難くない。そこで虫垂炎手術によつて切除した虫垂をとつて炎症程度によつて三群に分類し、夫々3症例の虫垂から10grをとつて1組として定量した、即ち各3群組、従つて全部で27個の虫垂に就てヒスタミン量を定量した、その結果は明かに炎症変化の程度に並行してヒスタミン量は増加している。

第2表 虫垂のヒスタミン量 mg/kg

実験番号	単 純 性	蜂窠織炎	壊 疽 性
1	0.60	0.63	0.82
2	0.50	0.50	0.94
3	0.32	0.40	0.75
平 均	0.47	0.51	0.83

結 論

犬に腸管閉塞（高位及び低位）、腸瘻、腸管嚢置、両端腸閉塞の各種実験を行い肝臓・肺臓及び小腸壁各層のヒスタミン量を定量し次の成績を得た。

(1) 高位閉塞に於ては肝臓及び肺臓のヒスタミン量は、著しく増加する。肺臓は肝臓より遙かに多い。

(2) 高位閉塞に於て、閉塞下部の全小腸が切除されていると肺臓及び肝臓のヒスタミン量は著しい増加を示さない。

(3) 高位腸瘻に於て肝臓及び肺臓のヒスタミン量は著しく増加するが閉塞時に劣る。

(4) 小腸の両端閉塞に於ける肝臓及び肺臓のヒスタミン量は著しく増加する。肝臓は肺臓より稍々多い。

(5) 腸管閉塞時には小腸壁のヒスタミン量は激増する。高位腸管閉塞時の閉塞下部小腸にはヒスタミンは激増する。低位腸管閉塞時の閉塞上部小腸にはヒスタミンは激増する。

(6) 全小腸嚢置及び高位腸瘻時の小腸壁ヒスタミン量には著しい増加は認められない。

(7) 小腸両端閉塞時には小腸壁ヒスタミン量は増

す。

(8) 人の虫垂炎手術により得た虫垂のヒスタミン量は炎症性変化が增強し壊疽性に向うと激増に傾く。

終りに、比色定量に関し予防医学研究所の市川博士に深謝致します。

文 献

- (1) Aird, Henderson : Brit. J. Surg., (1937)
- (2) 鈴木：日外誌, 32 卷, 10 号 (昭 6)
- (3) 片岡：日医大誌, 12 卷, 2 号
- (4) Davis : Surg. Gyne. & Obst., 87, 63 (1948)
- (5) Blain : Surg. Gyne. & obst., 84, 753 (1948)
- (6) Laufman : Arch. of Surg., 59, 550 (1949)
- (7) Nemir : Ann. of Surg., 131, 159 (1950)
- (8) Raymond : Archiv of Surg., 60, 143 (1950)
- (9) Poth : Ann. Surgery, 131, 159 (1950)
- (10) Tanture : Surg. Gyne. & Obst., 90, 171 (1947)
- (11) Blain : Surg. Gyne. & Obst., 84, 753 (1947)
- (12) Herman, Wahren : Acta. Chir. Scand., V. 26 (1936)
- (13) 齊藤：日消病誌, 24 卷, 6 号 (大正 14) 日外誌, 22~23 卷
- (14) 小川：朝医誌, 12 卷 (昭 5)
- (15) 内藤：日外誌, 32 卷, 1 号 (昭 6)
- (16) 齊藤：日外誌, 33 卷, 3 号, 35 卷, 11 号
- (17) 古賀：日医大誌, 19 卷, 5 号 (昭 27)
- (18) 横山：日内誌, 18 卷, 8~9 号 (昭)
- (19) 秋山：福医誌, 30 卷, 1 号 (昭 12)
- (20) 木島：福医誌 (昭 13)
- (21) 四島：福医誌, 31 卷, 12 号 (昭 13)
- (22) 市川：日新医学, 39 卷, 3 号 (昭 27)
- (23) Gerard : J. Biol. Chem., 52, 111 (1922)
- (24) Meakins a. Harrington : J. Pharmac. a. exper. therap., V. 18 (1921)
- (25) 占部：日内誌, 13 卷, 8~9 号 (昭 5)
- (26) 浜：大阪医事新誌, 5 卷, 2 号 (昭 9)

前編の論文に於ける文献

- (1) L. Herman : Pflüger Arch. f. Physiol., 43, 93 (1890)
- (2) W. Ehrental : Pflüger. Arch. f. Physiol., 48, 74 (1891)
- (3) M. Bernstein : Pflüger Arch. f. Physiol., 53, 52
- (4) Whipple : J. exper. Med., 25, 421
- (5) Gerard : J. Biol. Chem., 52, 111 (1922)
- (6) 齊藤：日外誌, 22~23 卷, 日消病誌, 24 卷 (大正 14)
- (7) 小川：朝医誌, 12 卷 (昭 5)
- (8) Meakins a. Harrington : J. Pharmac. a. exper. Therap., 18 (1921)
- (9) 占部：日内誌, 18 卷, 8~9 号 (昭 5)
- (10) 秋山：福医誌, 30 卷, 1 号 (昭 12)
- (11) Enriquenz u. Hallion : Zit. nach W.

- Weiland, Pfüger Arch. f. Physiol., 147, 171, (1912)
- (12) 青山：愛知医誌，40 卷，4 号（昭 8）
- (13) Le Heux：Pfüger Arch. f. Physiol., 173, 9 (1919)
- (14) 青木：日医誌，10 卷 7 号（昭 14）
- (15) 横山：日内誌，13 卷，8~9 号（昭 5）
- (16) Best：J. of Physiol., 67, 256 (1929)
- (17) 中島：大阪医誌，35 卷，33 卷（昭 11）
- (18) Koessler a. Hanke：J. Biol. Chem., 59 (1924)
- (19) Guggenheim u. Lüffer：Biochem. Z., 72, 325 (1913)；Die Biogene Amine (1940)
- (20) Dale a. Laidlow：J. of Physiol., 41, 318 (1910)
- (21) Essex a. Mann：Amer. J. physiol., 112 (1935)
- (22) 影山：十全誌，48 卷，1 号（昭 19）
- (23) 小泉：十全誌，48 卷，7 号（昭 18）
- (24) Oehme：Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 72 (1913)
- (25) 竹林：日外誌，第 50 回（昭 24）
- (26) Koessler a. Hanke：J. Bol. Chem., 59, 889 (1924)
- (27) Mautner u. Pidk：Archiv. f. exper. Path., 142, 271 (1927)
- (28) 鮎川：大阪医誌，35 卷（昭 12）
- (29) 齊藤：臨牀，38, 563 (昭 25)
- (30) 齊藤：イレウスの臨牀（昭 25）；治療，33 卷，11 号（昭 26）
- (31) 隈本：福医誌，33 卷（昭 15）
- (32) 中島：大医誌，35 卷（昭 11）
- (33) 齊藤：日外誌 35 回，4 号，11 号（昭 10）；日外誌，32 回，4 号（昭 6）
- (34) Gaddum：British med. Jour., May 8 (1948)
- (35) 浜辺：十全誌（昭 17）
- (36) 医学のあゆみ：5 卷，4 号（昭 23），7 卷 1 号「ヒスタミンと抗ヒスタミン」及び「ヒスタミン」（昭 24）
- (37) 島本：薬学研究：4 卷（昭 24）
- (38) 松尾：日本内科学全書，肝臓篇

内壁研磨シ針先電解研磨セル

見本贈呈

衛生的・無痛注射針の研究完成!!

新製品

丸テウ印注射針

（全国有名薬店及器械店ニマリ）

膏木注射針製造株式会社

東京都板橋區志村町一丁目一四番地