網内系機能に關する實驗的研究

第7報 シュワルツマン反應による肝障害の 網内系並びに肝機能に及ぼす影響

東北大黒川内科

山形 敬一 三浦 清美 大友喜佐雄 高橋 惠一

Experimental Studies on the Function of the Reticulo-Endothelial System.
The 7th Report. Studies on the Influence of Liver Injury due to
the Shwartzman's Phenomenon of the Liver upon the Eunction
of the RES and the Liver.

Shoichi Yamagata, Kiyomi Miura, Kisao Otomo, Keiichi Takahashi

I. 緒 言

1928年 Shwartzman は少量の陽チフス菌培養濾液を家兎皮内に注射し、24時間後に一定量の同濾液を靜注したところ、皮内局所に強い出血乃至壊死を起すのを認めた。これがシュワルツマン現象とよばれるもので、その後の研究によれば、虫垂(渡邊・木村)、腎(大内・四ツ柳)、睪(津田・國時)、聽器迷路(立木・神岡)にも出血性乃至壊死性病變を起し得るものである。

余等はシュワルツマン反應(シュ反應と略記)により肝臓に病變を起し得るものか否か、かゝる場合に網内系機能と肝細胞機能は如何なる影響を受けるかを確めるために本實驗を行つた。

II. 實驗方法

シュ濾液としては大腸菌濾液(本學細菌學教室石田名香雄助教授作成)を用い、前報告と同様にコンゴ赤係數(コ係數)及びプロトンビン指數(ブ指數)を同時に成熟家兎に就て測定した。なお組織學的検査は開腹手術後採取した肝臓の小切片に就てヘマトキシリン・エオジン染色によつて行つた。

III. 實驗成績

1. シュ濾液の影響

まずシュ濾液2,000倍液毎 kg 1 cc を靜注すると(第1表)、コ係數は軽度ながら上昇の傾向を示し、ブ指數は少しく減少の傾向を示している。次に5000倍液毎 kg 1 ccの靜注ではコ係數は軽度ながら低下の傾向を示すが、ブ指數は初め減少した後、増加する。しかるに10,000倍液毎 kg 1 ccの靜注ではコ係數の變動は著しくないが、ブ指數は初め著變なく、後には減少する。

2. シュ反應による肝障害の影響

まず對照試驗として開腹直後に生理的食塩水毎 kg 0.1ccを門脈内に注入し、24時間後に生理的食塩水毎 kg 1 ccを耳靜脈内に注入すると(第2表)、コ係數及びブ指數は殆んど著變を示さない。次にシュ濾液10,000倍液毎 kg 0.1ccを門脈内に注入し24時間後にシュ濾液2,000倍液毎 kg 1 ccを靜注すると、コ係數は著しく上昇し、ブ指數も著しく減少する。なおシュ濾液2,000倍液毎 kg 0.1ccを門脈内に靜注し、24時間後にシュ濾液2,000倍液毎 kg 0.1cc を靜注しても同様にコ係數の上昇とブ指數の減少とを來す。さらにシュ濾液5,000倍液毎 kg 0.1cc を門脈内に注入し、24時間後にシュ濾液5,000倍液毎 kg 1 ccを靜注すると、コ係數は初め低下した後上昇するが、ブ指數は初めより増加す

第1表 シュ濾液の影響

用量 (毎 kg)	種 類		直 前	3時間	5時間	8時間	12時間	24時間	48時間
2,000 倍 1cc 靜注	平 均	コ係數	58.2	53.6	67.2	66.3	69.7	57.9	49.0
		ブ指數	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.05
	對照との差	コ係數		-4.8	4.6	8.1	12.7	-0.4	-8.5
		ブ指數		-0.02	-0.01	-0.05	-0.05	0	0.08
5,000 倍 1cc 靜注	平 均	コ係數	58.1	57.8	62.4	66.5	63.8	64.1	48.8
		ブ指數	1.00	0.90	0.97	1.03	1.03	1.06	1.07
	對照との差	コ係數		-7.1	-7.2	-2.4	-1.8	-0.8	-17.1
		ブ指數		-0.10	-0.02	0.02	0.03	0.06	0.07
10,000 倍 1cc 靜注	平 均	コ係數	57.6	62.6	67.5	66.5	73.1	65.7	50.2
		ブ指數	1.00	1.04	0.94	0.98	0.90	0.85	0.91
	對照との差	コ係數		-1.8	-3.6	-1.1	8.0	1.3	-15.2
		ブ指數		0.04	-0.05	-0.03	-0.10	-0.15	-0.09

第2表 シュ反應による肝障害の影響

前處置	用量 (毎 kg)	種 類	直 前	24時間	反應後 3時間	反應後 5時間	反應後 8時間	反應後 12時間	反應後 24時間	反應後 48時間
生理的食 塩水 0.1cc 門 脈 内	生理的食 塩水 1cc 靜 注	平 均	47.3	56.8	57.0	65.5	55.5	57.3	55.4	52.0
		コ係數	1.00	0.98	1.02	1.03	1.02	1.00	0.98	1.08
		對 照			0.2	8.7	-1.3	0.5	-1.4	-4.8
		との差			0.02	0.03	0.02	0	-0.02	0.08
シュ濾液 10,000倍 0.1cc 門 脈 内	シュ濾液 2,000倍 1cc 靜注	平 均	46.0	71.4	70.6	87.2	90.8	87.8	76.7	73.0
		コ係數	1.00	0.94	0.84	0.89	0.87	0.87	0.97	1.01
		對 照			-1.0	7.1	20.2	15.9	6.7	6.4
		との差			-0.18	-0.14	-0.15	-0.13	-0.01	-0.07
シュ濾液 20,000倍 0.1cc 門 脈 内	シュ濾液 2,000 倍 1cc 靜注	平 均	66.3	59.8	74.1	80.3	82.8	69.8	70.0	66.5
		コ係數	1.00	1.00	0.85	0.89	0.94	0.94	0.95	0.97
		對 照			14.1	11.8	24.3	9.5	11.6	11.5
		との差			-0.17	-0.14	-0.08	-0.06	-0.03	-0.11
シュ濾液 50,000倍 0.1cc 門 脈 内	シュ濾液 5,000 倍 1cc 靜注	平 均	51.8	62.6	58.3	69.2	75.5	69.1	65.5	61.7
		コ係數	1.00	0.86	1.21	1.09	1.12	1.17	1.13	1.16
		對 照			-4.5	-2.1	14.2	6.0	4.3	3.9
		との差			0.19	0.07	0.10	0.17	0.15	0.08
シュ濾液 50,000倍 0.1cc 肝 臓 内	シュ濾液 5,000 倍 1cc 靜注	平 均	48.3	47.8	67.5	68.0	77.8	76.1	56.3	62.6
		コ係數	1.00	1.00	0.93	0.92	0.95	0.98	0.97	0.99
		對 照			19.5	11.5	31.3	17.8	9.9	19.6
		との差			-0.09	-0.11	-0.07	-0.02	-0.01	-0.09

る。しかるにシュ濾液50,000倍液毎 kg 0.1cc を肝臓實質内數個所に直接に注射し、24時間後にシュ濾液5,000倍液毎 kg 0.1cc を靜注すると、コ係數は上昇し、ブ指數は減少する。

3. シュ反應肝障害に於ける強肝劑の影響

シュ濾液50,000倍液毎 kg 0.1cc を肝實質内數個所に直接に注射し、24時間後にシュ濾液5,000倍液毎 kg 1cc を靜注すると(第3表)、シュ反應惹起後5時間より10時間に亘つて、コ係數は少しく上昇するが、ブ指數は殆んど減少しない。この場合25%葡萄糖液毎 kg 10cc を靜注すると、コ係數は

軽度ながら低下し、ブ指數も増加する。次に1-メチオニン毎 kg 20mg を皮下注射すると、コ係數は著しく低下するが、ブ指數は殆んど變動を示さない。しかるにカチーフ(ビタミン K) 毎 kg 10 mg を靜注すると、コ係數は低下するが、ブ指數も減少の傾向を示している。

従つてシュ反應による肝障害の場合には、コ係數に對しては1-メチオニン、ブ指數に對しては葡萄糖が最も強力な回復力を示している。

4. シュ反應に於ける肝臓の組織學的所見

前項の對照試驗終了直後に開腹手術を行い、

第3表 シュ反応肝障害時に對する強肝劑の影響

方 法	種 類	直 前	反 應 後 5 時 間	注 射 後 1 時 間	注 射 後 3 時 間	注 射 後 5 時 間
シュ濾液 肝 障 害	平 均	コ 係 數 42.1 ブ 指 數 1.00	84.2 0.98	86.7 1.01	89.3 0.98	87.3 1.03
	對照との差	コ 係 數		2.4	4.9	3.0
		ブ 指 數		0.01	-0.02	0.03
シュ後 葡 萄 糖	平 均	コ 係 數 44.5 ブ 指 數 1.00	68.3 0.95	68.2 1.04	72.7 1.02	79.4 1.03
	對照との差	コ 係 數		-2.5	-0.5	8.1
		ブ 指 數		0.03	0.04	0
シュ後1-メ チ オ ニ ン	平 均	コ 係 數 50.9 ブ 指 數 1.00	78.1 0.99	64.0 1.03	80.5 1.02	76.8 1.01
	對照との差	コ 係 數		-16.5	-2.5	-4.3
		ブ 指 數		0.02	0.04	-0.02
シュ後 カ チ ー フ	平 均	コ 係 數 42.0 ブ 指 數 1.00	64.8 1.10	59.7 1.03	67.2 0.99	68.7 0.96
	對照との差	コ 係 數		-7.5	-2.5	0.9
		ブ 指 數		0.02	0.01	-0.07

第4表 シュ反應に於ける肝の組織學的所見

組 織 學 的 所 見	對 照	シュ 反 應 肝 障 害	シュ時 反 應 肝 葡 萄 糖 障 害	シュ時 ユ1-メ 反 應 肝 障 害	シュ時 ユカチ 反 應 肝 障 害
門脈周圍炎症性浸潤	—	+	±	+	+
小 葉 内 炎 症	—	+	±	+	+
小 葉 内 無 秩 序	—	++	±	+	+
肝 細 胞 變 性 壞 死	—	—	—	±	—
肝 細 胞 再 生	—	+	++	++	++
膽 汁 停 滯	—	—	—	—	—
星 細 胞 變 性	正常	著變 なし	肥大 増殖	著變 なし	肥大 増殖
診 断	正常	肝炎	再生現 象(++)	再生現 象(+)	再生現 象(+)

肝臓の小切片を採取し、固定染色を行うと、その組織學的所見は異常を示さない。しかるにシュ濾液50,000倍液毎 kg 0.1ccを肝實質内に直接に注射し、24時間後にシュ濾液5,000倍液毎 kg 1 ccを靜注し、シュ反應惹起後11時間目に開腹手術を行い採取した肝臓の小切片について組織學的所見を検索してみると(第4表)、小葉の無秩序、門脈周圍及び小葉内の炎症性浸潤、肝細胞の再生が認められ、肝炎を惹起していることがわかる。この場合シュ反應惹起後5時間目に25%葡萄糖液毎 kg 10 ccを靜注し、6時間後に開腹手術を行い、肝臓の組織學的所見をみると、小葉の無秩序と門脈周圍及び小葉内の炎症性浸潤は著しく輕快し、殊に肝

細胞の再生と星細胞の肥大増殖が著明である。しかるに葡萄糖の代りに1-メチオニン毎 kg 20mg

第1圖 シュワルツマン肝炎

第2圖 シュ肝炎に對する葡萄糖の影響

第3圖 シュ肝炎に対する1-メチオニンの影響

第4圖 シュ肝炎に対するカチーフの影響

を皮下注射すると、門脈周囲及び小葉内の炎症性浸潤は残存し、肝細胞の再生が著明であるが、星細胞には著變がない。なおカチーフ毎 kg 10mg を靜注すると、小葉の無秩序と小葉内の炎症は残存し、肝細胞の再生と星細胞の肥大増殖が著明である(第1～4圖)。

従つてこれらの強肝剤はシュ反應による肝の炎症性病變を著しく輕快せしめる作用を有することが組織學的にも證明される。

IV. 總括並びに考按

シュ反應は局所組織の反應性が一過性にたかまることによつて生ずる反應であつて、第1の處置により、局所の毛細管壁に一種の抵抗減少の個所が賦與せられ、第2の處置によつて初めて出血壊死に至る變化があらわれるものである。かかる變

化は皮膚表面に見られるだけでなく、渡邊・木村は虫垂に、大内・四ツ柳は腎に、津田、國時は脾に、立木・神岡は聽器迷路に出血性乃至壊死性病變を惹起し、それぞれ成因上の意義を強調している。しかしながらシュ反應と肝又は網内系との關係を追究した論文は極めて少く、岩月はシュ濾液の大量注射で網内系機能が低下し、微量では亢進することを認め、五島はシュ反應の際には肝臓の馬尿酸合成機能が著しく低下することを報告している。

われわれの實驗成績によればシュ濾液2000倍液では網内系機能は低下し、5000倍液では亢進し、10000倍液では殆んど影響されぬようであるが、肝細胞機能は幾分減退の傾向を示している。しかるに初めシュ濾液を門脈内又は肝實質内に注射し24時間後に靜注した場合には一般に網内系機能も肝細胞機能も共に低下する傾向を示すが、50000倍液を門脈内に注入した後、5000倍液を靜注した場合だけは肝細胞機能は亢進する。

なお前報告に於て述べたように、肝障害に対する強肝剤の影響に就ては、葡萄糖は總胆管結紮、クロロホルム中毒、部分的肝切除のいずれの場合にも網内系機能と肝細胞機能を著しく亢進させるが、1-メチオニンは肝切除の場合には兩機能、クロロホルム中毒の場合には網内系機能だけを亢進させ、總胆管結紮の場合には殆んど影響がない。またカチーフは總胆管結紮の場合には、肝細胞機能、肝切除の場合には網内系機能を亢進させるものである。しかるにシュ反應による肝障害に對しては葡萄糖は兩機能を亢進させるが、1-メチオニンとカチーフは網内系機能だけを亢進させる作用がある。

しかるにわれわれの實驗成績によればシュ反應により、肝小葉の無秩序、門脈周囲及び小葉内の炎症性浸潤、肝細胞の再生が起り、肝炎を惹起していることを認め、葡萄糖、1-メチオニン又はカチーフにより、炎症性病變の輕減することを確認した。

従つてこれらの強肝剤はシュ反應による肝炎に

對しても有効である。

V. 結 論

われわれは健康家兎に就き、大腸菌濾液を用いてシュ反應による肝障害を惹起せしめ、コ係數とプ指數を同時に檢索し、次の結論を得た。

1) シュ濾液1回靜注の影響をみると、2000倍液毎 kg 1 cc では輕度ながらコ係數の上昇とプ指數の減少を來すが、5000倍液毎 kg 1 cc では輕度ながらコ係數の低下とプ指數の増加を來し、10,000倍液毎 kg 1 cc ではコ係數は殆んど變動を示さない。

2) 初め10,000~50,000倍のシュ濾液毎 kg 0.1 cc を門脈内又は肝實質内に注入し、24時間後に2000~5000倍液毎 kg 1 cc を靜注すると、いずれも程度の差はあるが、コ係數の上昇とプ指數の減少とを來す。

3) シュ反應惹起後5時間目に葡萄糖を靜注すると、輕度ながらコ係數は低下し、プ指數は増加する。葡萄糖の代りに1-メチオニンを皮下注射すると、コ係數は著しく低下するが、プ指數は著變なく、カチーフの靜注ではコ係數は低下するが、プ指數も減少する。

4) 肝にシュ反應を惹起させた場合の組織學的變化としては、小葉の無秩序、門脈周圍及び小葉内の炎症性浸潤、肝細胞再生等の肝炎の所見を呈するが、葡萄糖、1-メチオニン又はカチーフにより肝の炎症性病變は、著しく輕快することを認めた。

主要文献

- 1) Schwartzman: Proc. soc. exper. Bio. Med., 25: 560, 1923. —2) 五島: 長崎醫誌, 22:179, 昭19. —3) 岩月: 醫學總覽, 1, 9, 昭20.

諸種血液疾患に於ける骨髓脂肪織の廣狹

東京醫大小宮内科 福 井 正 男

Variations of the fat tissue in the marrow in various blood diseases.

Masao Fukui

先に余は健康者の骨髓脂肪織の廣狹に就て検査した成績を本誌に發表したが、茲に諸種血液疾患計108例の成績を述べる。

検査方法

健康者に就て行つたと同一の方法で検査した。但し穿刺は大多數は脊椎棘突起に於て行い、時に胸骨に於てした。組織切片の厚さは5 μ に一定した。被検査は東京醫大病院内科及養育院附屬病院内科の患者(外來或は入院)である。

記載文中、Fは遠心沈澱による脂肪層の百分

比、Conは遠心沈澱法で測定した骨髓脂肪量、PMは切片標本より面積計で測定した脂肪量を示す。又Dは穿刺部位脊椎棘突起、Sは胸骨、DBは腸骨稜を示す。

検査成績

I. 再生不良性貧血(再不貧と略す)20例(第1表参照)。

例2, 例4, 例15, 例17の4例を除き、他の16例のF0.8%~44.0%, 平均5.3%, Con 30.0%~92.6%, 平均60.6%, PM 35.0%~91.4%, 平