アドレナリンの栓球減少作用にかんする研究

第 1 報

東京医科歯科大学医学部島本内科教室（指導 島本多喜雄教授）

佐 野 忠 弘

AN IMMEDIATE AND TRANSIENT THROMBOCYTOPENIC REACTION BY ADRENALINE

Tadahiro SANO

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental
University, School of Medicine
(Director: Prof. Takio Shimamoto)

概要 従来、大量のアドレナリン投与により、流血中に、一過性に、栓球数増加の起こることは記載されている。しかし、意外にも生理学的意義の考えられる量のアドレナリンによるそれは記載がない。こゝで総計 196匹のウサギを用い、アドレナリン毎kg 0.1, 1, 10 μ g/kg 静注 5~30分後、流血中に著明な栓球数減少をみ、しかも、この減少が、粘着性栓球数減少によることを Moolten & Vroman の変法により確認した。本作用は脳下垂体摘除、後部視床下部破壊、中脳切断後も認められることを観察した。また、副腎摘除の他腹腔動脈結紮後も本作用はみられる。即ち脾・肝等内臓諸臓器への一時的貯留は認められなかつた。また生体血管の顕微鏡観察により、血管壁への栓球粘着像を認めたことから、アドレナリンの栓球減少作用は、血管壁への栓球の粘着現象(platelet sticking reaction)によると考えられた。アドレナリンのこの量は、生体が諸種 stress 下分泌する程度の量に一致し、同時に、血液凝固性亢進をきたすという Cannon の知見からも、本作用が生体の止血機構の一環に役立ちうる事が想定される。

目 次

緒 言

実験対象並びに方法

実験成績

- 1) 生理食塩液静注群
- 2) アドレナリン静注群
 - i) 0.01 μ g/kg
 - ii) 0.1 μ g/kg
 - iii) 1 μ g/kg
 - iv) 10 μ g/kg
 - v) 100 μ g/kg
- 3) L-ノルアドレナリン静注群
 - i) 0.1 μ g/kg
 - ii) 1 μ g/kg
 - iii) 10 μ g/kg

4) 生理食塩液点滴静注群

5) アドレナリン点滴静注群

6) 脳下垂体摘除後のアドレナリン静注の影響

7) 後部視床下部破壊後のアドレナリン静注の影響

8) 中脳切断後 (Cerveau isolé 標本) のアドレナリン静注の影響

9) 副腎摘除後のアドレナリン静注の影響

10) 腹腔動脈結紮後のアドレナリン静注の影響

考 案

結 論

緒 言

微量アドレナリン投与により、血液凝固性の亢進がみられることは、Cannon¹⁾, Tocantins²⁾に

より報告されている。Cannonはこのことを、危急時にあたり、遊出されるアドレナリンが血液凝固性を高め、これが止血機構を亢進せしめるとし、生体の防衛反応としてのemergency reactionを説いた。島本³⁾は、このさい、動脈壁の浮腫性変化、流血中栓球数の減少が、血液凝固性亢進と同じく一過性にみられることを報告している。

生体の止血機構、また、血栓形成時において、栓球のしめる役割の重要性は今さらいうまでもない。栓球のかゝる役割に対する解析法の一つとしてWright⁴⁾、Moolten & Vromanら⁵⁾は栓球の粘着性に着目し、その測定法を考案している。これらの方法のうち、比較的簡便で再現性の高いMoolten & Vromanの粘着性栓球測定法を一部改変し、微量アドレナリン投与後みられる流血中栓球数減少にさいし、粘着性栓球数の推移を追った。また、このさいの栓球数変動に対する中枢支配、副腎、末梢臓器、とくに脾臓の影響をみるため、中枢破壊、副腎摘除、腹腔動脈結紮後のアドレナリンの影響を検討した。これらの成績を通じて、アドレナリンのもつ生体防衛反応としての止血機構の亢進、さらに、血栓発生の機構の一部を知ることが、本実験の目的である。

実験対象並びに方法

ウサギ、雄、196匹(体重1.7~3.3kg)を、室温 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 5\%$ の空調飼育室で、オリエンタル固型飼料RC5にて10日間以上飼育後、1日絶食させ、血液 1mm^3 あたり赤血球数450~750万、白血球数5,000~13,000、栓球数30~90万(Olef法⁶⁾)、正常便をみ、健康と認めたものを実験に使用した。

これを以下のように組み分け、各種物質投与前後の血液 1mm^3 あたりの、赤血球数、白血球数、栓球数(粘着性栓球数、非粘着性栓球数に対し、以下血液 1mm^3 あたりの栓球数を全栓球数と呼ぶ)、粘着性栓球数、非粘着性栓球数を測定した(測定法後述)。静注は耳介辺縁静脈より行ない、1回の静注量はすべて0.5mlとした。投与前、投与5、30分、1、2、4時間後に他側耳介辺縁静脈

にて採血し測定を行なった。点滴静注は、無麻酔下に大腿静脈に挿入したポリエチレンカテーテルより行なった。

1) 生理食塩液静注群(17例)

生理食塩液 0.5ml静注。

2) アドレナリン静注群

日本薬局法塩酸エピレナミン注射液(塩化アドレナリン 三共)を、使用直前に、生理食塩液にて稀釈して静注。

i) $0.01\mu\text{g}/\text{kg}$ (8例)

ii) $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ (20例)

iii) $1\mu\text{g}/\text{kg}$ (68例)

iv) $10\mu\text{g}/\text{kg}$ (18例)

v) $100\mu\text{g}/\text{kg}$ (7例)

3) l-ノルアドレナリン静注群

Levarterenol Bitartrate Injection U.S.P. (Levophed, Winthrop)を、使用直前に生理食塩液にて稀釈して静注。

i) $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ (7例)

ii) $1\mu\text{g}/\text{kg}$ (8例)

iii) $10\mu\text{g}/\text{kg}$ (6例)

4) 生理食塩液点滴静注群(9例)

生理食塩液 0.5ml/min点滴静注。点滴開始前、開始5、10、20、30分、1、1.5、2、3、4時間に耳介辺縁静脈より採血、栓球数測定。

5) アドレナリン点滴静注群(8例)

上記塩化アドレナリン液を生理食塩液にて稀釈し、 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 点滴静注(1分間の点滴液量0.5ml)。生理食塩液点滴静注群と同様に採血。栓球数測定。

6) 脳下垂体摘除後アドレナリン静注

無麻酔下、西尾氏法⁷⁾により脳下垂体摘除。術後45分、18時間、45時間に、アドレナリン $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注。静注前、静注5、30分、1、2時間後に耳介辺縁静脈より採血。栓球数測定。

7) 後部視床下部破壊後アドレナリン静注

エーテル麻酔下、気管カニューレ挿入、Flaxédil静注下、人工呼吸を施行しつつ、ウサギを東大脳研型脳定位固定装置に固定。両側後部視床下部

に、外径 0.7mm の破壊用の双極同心型針電極挿入。外套管の先端は、破壊すべき視床下部の大きさにあわせて、約 3 mm 絶縁塗料をはがした。破壊は、日本光電 MSE-2 型電子管刺激装置の直流電流を両側破壊用電極間に通流して行なつた（電圧値 20 ~ 40 V, 1 回の通流時間 30 秒で総計 14 ~ 20 分）。脳波上、両側新皮質（運動領）と海馬の深睡眠パターン出現の所見をみ、破壊確認のうえ、通電の 2 時間 30 分および 5 時間後アドレナリン 1 μ g/kg 静注。大腿静脈に挿入したポリエチレン管を通じて、アドレナリン投与前、投与 5, 30 分、1 時間後に採血。栓球数測定。実験終了後、脳をホルマリン固定。ヘマトキシリン・エオジン染色の上、破壊範囲を組織学的に検索。

8) 中脳切断後 (Cerveau isolé 標本) アドレナリン静注

エーテル麻酔下、気管カニューレ挿入。Flaxédil 静注下、人工呼吸を施行しつつ、ウサギを東大脳研型脳定位固定装置に固定。開頭。中脳を上丘下丘間と乳頭体後縁を結ぶ線にて切断。1 および 2.5 時間後アドレナリン 1 μ g/kg 静注。静注 5, 30 分、1 時間後に、大腿静脈に挿入したポリエチレン管より採血。栓球数測定。

9) 副腎摘除後アドレナリン静注 (5 例)

ウレタン麻酔下、ウサギを腹臥位に固定し、背部より腹膜外にて副腎に達し、腎上体動静脈などを結紮後両側副腎摘除。摘除 3 時間ないし 6 日後、アドレナリン 1 μ g/kg 静注。静注 5, 30 分、1 時間後、耳介辺縁静脈より採血。栓球数測定。実験終了後屠殺し副腎摘除を確認した。

10) 腹腔動脈結紮後アドレナリン静注 (6 例)

無麻酔下腹膜腔を開き、腹腔動脈を、腹部大動脈からの分岐部直下にて結紮し閉腹。術後 1 時間にてアドレナリン 1 μ g/kg 静注。静注前、静注 5, 10, 20, 30, 60 分後に採血。栓球数測定。実験終了後屠殺し、血管の結紮部位を確認した。

対象として、他の 5 例に同じ操作を施した。ただし、腹腔動脈は露出して糸をかけて後、結紮はせず糸を引き抜き閉腹。術後 1 時間にアドレナリ

ン静注。同様の時間に採血、測定。

栓球数測定法は Olef 法によつた。このうち 58 匹にて粘着性栓球数、非粘着性栓球数の推移を追つた。計測は Moolten & Vroman の方法を一部改変して行なつた。

粘着性栓球数測定法

材料

1. 試験管

大試験管 (内径 1.5 cm)

小試験管 (内径 1 cm) 液量 1.5 ml の個所に印を附したもの。

ともに内面にシリコン (信越化学工業株式会社 KR-254 をキシロールにて 3 倍に稀釈) をやきつけた。

2. Glass wool filter

一定規格の束となつている Glass wool (旭ファイバーグラス株式会社 ファイバーグラスロービング R-602H) を三つ編みとすると太さ約 5 mm となる。編んだものをアセトンにひたして洗条、室温乾燥、長さ 8 cm に切断。三つ編みにした一端をほどこき、図 1 のごとく大試験管の口に輪ゴムで固定。

3. 濾過用クエン酸ナトリウム加生理食塩液

3.8% クエン酸ナトリウム液 1 : 生理食塩液

Fig. 1

9の混合液

4. 濾過用ピペット

1mlフォルビペット (内面にシリコンをやきつける)

10mlフォルビペット

5. 血球算定用メランジュール (Japan hematological standard)

方法

耳介辺縁静脈部を剃毛後、同静脈に直交してメスを入れ、滴下する血液の最初の3滴を捨てた後、赤血球数、白血球数、全栓球数測定のため採血。さらに、3.8%クエン酸ナトリウム液 0.15mlを入れてある小試験管に1.5mlまで血液を滴下せしめ、ポリビニール膜にて試験管口を覆い、静かに4回試験管をさかさにして混和。これを粘着性栓球数測定に用いた (以上、採血にさいし、ウサギをあばれさせぬよう注意した)。この血液を、採取の15分後、再度混和の上、濾過用1mlフォルビペットにとり、あらかじめクエン酸ナトリウム加生食液1mlを流したglass wool filterに30秒間で滴下せしめ、さらに、30秒後、クエン酸ナトリウム加生食液8mlをfilterに流す。glass woolをしぼらずに除去。ポリビニール膜にて試験管口を覆い、静かに10回試験管をさかさにして混和。この濾過液内の赤血球1,000個に対する栓球数 P をOlef法にて算定。濾過前血液 1mm^3 あたりの赤血球数 R を知れば、非粘着性栓球数 P は $P = p \times R / 1,000$ で求められる。全栓球数と非粘着性栓球数の差を粘着性栓球数とした。

本実験に使用したウサギ196匹の処置前の全栓球数は $560,000 \pm 12,000$ (標準誤差) / mm^3 全栓球数の中にしめる粘着性栓球数、非粘着性栓球数の割合は、それぞれ $49.5 \pm 0.8\%$ 、 $50.5 \pm 0.8\%$ であった。測定値の変異係数は、全栓球数については3.6%、粘着性栓球数、非粘着性栓球数については5.0%以下であった。

実験成績

0.1, 1, 10, 100 $\mu\text{g/kg}$ アドレナリン、ノルアドレナリン静注の、ウサギ流血中赤血球、白血球数に対

する影響は、既に本教室からの報告⁸⁾もあり、こゝでは流血中栓球数の変化についてのみ報告する。

1) 生理食塩液静注群 (表1)

17例に測定した生食液 0.5ml静注後の全栓球数、また、このうち10例にて測定した粘着性栓球数、非粘着性栓球数に、投与5, 30分, 1, 2, 4時間後において、投与前値に対し、それぞれ有意の変動は認められなかった。

2) アドレナリン静注群 (表1)

i) 0.01 $\mu\text{g/kg}$

全栓球数 (8例)、粘着性栓球数、非粘着性栓球数 (各5例) に、全経過において、投与前値に対し、有意の変動は認められなかった。

ii) 0.1 $\mu\text{g/kg}$

全栓球数 (20例) に、投与5, 30分, 1, 2時間後において、投与前値に対し、危険率1%以下にて有意の減少が認められた。粘着性栓球数 (5例) には、投与5, 30分, 1, 2時間後において、投与前値に対し、危険率1~5%以下で有意の減少が認められた。非粘着性栓球数には、全経過において、有意の変動は認められなかった。

iii) 1 $\mu\text{g/kg}$

全栓球数 (68例) に、投与5, 30分, 1, 2時間後において、投与前値に対し、危険率1~5%以下で有意の減少が認められた。粘着性栓球数 (10例) には、投与5, 30分, 1時間後において、投与前値に対し、危険率1%以下にて有意の減少が認められ、投与2時間後、なお、減少の傾向が認められた。非粘着性栓球数には、全経過において、有意の変動は認められなかった。

iv) 10 $\mu\text{g/kg}$

全栓球数 (18例) に、投与5, 30分後において、投与前値に対し、危険率1%以下にて有意の減少が認められた。粘着性栓球数 (5例) には、投与5分後において、投与前値に対し、危険率5%以下の有意の減少が認められ、投与30分後、なお、減少の傾向が認められた。非粘着性栓球数には全経過において、有意の変動は認められなかった。

v) 100 $\mu\text{g/kg}$

Table 1. Effect of adrenaline and noradrenaline on platelet count in rabbit.

Substance	Dosis (I.V.)	Platelet Count	Number Of Cases	Percentage Changes Of Platelet Count After Challenge (Mean±S.E)				
				5 m.	30 m.	1 h.	2 h.	4 h.
Saline	0.5ml.	T	17	97.7±2.6	98.7±2.9	102.1±2.4	101.7±2.9	101.9±3.5
		A		96.7±4.1	98.4±4.4	99.2±3.9	103.9±4.5	97.5±4.4
		N	10	101.8±3.2	97.8±3.9	103.3±3.3	98.5±4.0	96.2±3.5
	0.01 μg/kg	T	8	96.5±4.9	88.9±6.7	90.2±4.9	113.7±6.0	100.0±10.3
		A	5	94.2±5.5	92.2±10.8	95.2±4.3	112.2±8.0	96.5±6.1
		N		97.0±1.8	95.6±6.9	93.6±6.0	105.4±7.5	95.5±4.5
Adrenaline	0.1 μg/kg	T	20	79.8±4.0**	71.1±4.9**	72.5±5.7**	81.2±5.0**	95.0±2.7
		A		43.7±15.2*	23.0±18.0**	18.6±7.4**	26.2±20.4*	81.2±10.3
		N	5	92.0±5.6	85.6±9.3	87.6±8.5	91.4±10.5	88.6±8.7
	1 μg/kg	T	68	76.1±1.6**	80.8±1.5**	86.3±3.3**	93.0±3.0*	96.4±3.2
		A		49.3±12.6**	57.3±10.4**	71.0±9.3**	86.3±6.4	93.0±5.6
		N	10	94.6±4.5	92.4±7.2	91.8±7.7	93.9±3.1	101.6±4.4
	10 μg/kg	T	18	78.5±6.1**	81.7±4.8**	97.1±5.7	98.8±6.6	97.5±6.9
		A		66.6±9.3*	66.8±14.5	94.4±8.5	91.3±9.9	100.0±8.7
		N	5	94.6±9.5	87.8±9.0	95.8±8.7	98.8±8.5	98.6±5.1
	100 μg/kg	T	7	99.3±3.6	109.7±7.1	113.3±7.5	120.4±14.3	110.9±10.3
		A		115.5±2.5**	124.8±16.6	137.5±19.8	119.0±10.0	121.8±12.3
		N	5	72.3±8.5*	80.4±12.5	87.5±10.9	105.8±15.2	84.8±12.8
Noradrenaline	0.1 μg/kg	T	7	95.4±4.1	99.4±3.4	101.7±4.7	106.7±4.7	109.9±7.7
	1 μg/kg	T	8	92.8±2.8	93.3±5.5	90.8±3.4	110.9±5.7	97.8±5.3
		A		99.3±3.2	98.2±12.8	97.0±1.7	106.0±6.4	105.3±4.6
		N	5	97.3±3.0	98.6±3.8	98.6±4.3	101.6±3.6	100.7±10.3
	10 μg/kg	T						
		T	6	99.5±4.8	105.8±8.1	94.6±10.7	111.0±13.4	111.3±7.3

T : Total Platelet Count
A : Adhesive Platelet Count
N : Nonadhesive Platelet Count

** : P<0.01
* : P<0.05

全栓球数（7例）計測にて、投与30分、1、2、4時間後において、それぞれ増加の傾向を認めた。ただし、投与5分後において、粘着性栓球数（5例）にて、投与前値に対し、危険率1%以下の有意の増加、非粘着性栓球数にて、投与前値に対し、危険率5%以下の有意の減少が認められた。また、粘着性栓球数は投与4時間後まで増加の傾向を示した。なお、実験を行なった8例中1例に投与3分後、2例に4時間後死亡をみた。

3) ノルアドレナリン静注群（表1）

毎kg 0.1（7例）、1（8例）、10（6例）μg投与後、全栓球数、粘着性栓球数、非粘着性栓球数に、全経過において、投与前値に対し、有意の変動は認められなかった。

以上、アドレナリン、ノルアドレナリンの静注後、全栓球数の有意の減少（ $P<0.01\sim0.05$ ）を認めたのは、アドレナリン 0.1、1、10μg/kg静注群のみであった。このさい、これに伴い粘着性栓球数のみの有意の減少（ $P<0.01\sim0.05$ ）が認められた。非粘着性栓球数については、アドレナリン 100μg/kg 静注5分後の有意の減少のほか、全例に有意の変動は認められなかった。全栓球数の

減少率は、各群にて投与5ないし30分後、最も大きく、0.1μg/kg 投与30分後にて投与前値に対して71.1±4.9%と、これらの群のなかで最も低値を示した。1～2時間後、投与前値への回復傾向を示すが、2時間後、0.1μg/kg群にては81.2±5.0%、1μg/kg群にては93.0±3.0%と、なお、投与前値に対し有意の減少を示しているのに対し、10μg/kg 群にては98.8±6.6%と減少は認められなかった。

全栓球数減少時、粘着性栓球数のみの減少がみられたが、この減少の程度も、また、減少を示している時間の持続も、アドレナリン 0.1、1、10μg/kgの静注においては、少量投与群の方が強く、アドレナリン 0.1、1、10μg/kg静注の全栓球数、粘着性栓球数に及ぼす減少作用は、投与量の少ないものの方が、量的にも時間的にも強い傾向を示す結果を得た。

4) 生理食塩液点滴静注群（表2）

生食液 0.5ml/min点滴静注を行なった9例にて測定した全栓球数に、点滴開始 5、10、20、30分、1、1.5、2、3、4時間後において、投与前値に対し、それぞれ有意の変動は認められなかった。

5) アドレナリン点滴静注群（表2）

Table 2. Effect of adrenaline-infusion on platelet count in rabbit.

				Number Of Cases	Percentage Changes Of Platelet Count (Mean $\pm$ S.E.)							
					5 m	10 m.	20 m.	30 m.	1 h.	1.5 h.	2 h.	3 h.
Saline	0.5 ml./min.	I.V.	9	98.4 $\pm$ 1.7	101.2 $\pm$ 0.9	101.3 $\pm$ 2.2	100.3 $\pm$ 2.0	100.3 $\pm$ 4.5	97.7 $\pm$ 3.8	97.5 $\pm$ 6.0	98.5 $\pm$ 6.0	97.1 $\pm$ 7.5
Adrenaline	0.1 μ g/kg/min.	I.V.	8	84.3 $\pm$ 3.3	81.1 $\pm$ 1.9	88.7 $\pm$ 4.9	104.1 $\pm$ 6.1	104.4 $\pm$ 2.8	108.6 $\pm$ 8.2	114.2 $\pm$ 9.0	100.3 $\pm$ 6.2	97.3 $\pm$ 1.7

** : $P < 0.01$

アドレナリン 0.1 μ g/kg/min 点滴静注を行なった8例にて測定した全栓球数に、点滴開始5, 10分後において、投与前値に対し、危険率1%以下の有意の減少が認められた。しかし、アドレナリン点滴静注を続けているにもかかわらず、20分後、有意の減少は認められなくなり、30分後より、投与前値より高い値を示した。3時間後、ほぼ投与前値への回復をみた。全栓球数減少時、非粘着性栓球数に変動なく、粘着性栓球数のみの減少を認めた。

6) 脳下垂体摘除後のアドレナリン静注の影響

脳下垂体摘除45分, 18, 45時間後, アドレナリン 1 μ g/kg 静注を行ない, 図2に示す如く, 全栓

球数の減少を認めた。全栓球数減少時, 粘着性栓球数のみの減少を認めた。

術後, 動物の自発運動に著明な異常は認められなかったが, 摂食をせず, 術後18時間, 術前の62%を示す体重減少, 63%を示す貧血, 61%を示す流血中栓球数減少がみられた。しかし, アドレナリンによる栓球の減少率は, 対象と同じ程度に認められた。

7) 後部視床下部破壊後のアドレナリン静注の影響

組織学的に検索した破壊部位を図3に示す。破壊により脳波は図3に示す如く, 新皮質と海馬の深睡眠パターンを呈した。破壊 2.5 および5時間後, アドレナリン 1 μ g/kg 静注を行ない, 図2に示す如く, 全栓球数の減少を認めた。全栓球数減少時, 粘着性栓球数の減少が著明に認められた。

8) 中脳切断後 (Cerveau isolé 標本) のアドレナリン静注の影響

中脳切断1および2.5時間後, アドレナリン 1 μ g/kg 静注を行ない, 全栓球数は図2のごとく, 減少を示した。全栓球数減少時, 粘着性栓球数の著明な減少をみた。

9) 副腎摘除後のアドレナリン静注の影響 (表3)

両側副腎摘除を行なった5例にて, 摘除3時間後にも, 5~6日後にも, アドレナリン 1 μ g/kg 静注により, 全栓球は, 一過性に減少をみ, 投与5分後, 投与前値に対し81.8 $\pm$ 2.9%を示し, 危険率1%以下にて有意の減少を認めた。この減少率は, 前処置なくアドレナリン 1 μ g/kg 静注を行なった群の投与5分後との間に有意差を示さなかった。投与30分後, 全栓球数は投与前値に対し95.7 $\pm$ 3.2%を示し, 投与前値との間に有意差を示さなかった。

Fig. 2. Decrease of platelet count in rabbit after intravenous injection of adrenaline.

Fig. 3. Lesion in rabbit brain.

Table 3. Percentage changes of platelet count after intravenous injection of adrenaline 1 μg/kg in adrenalectomized rabbit (5 Cases). (Mean ± S.E.)

5 m.	30 m.	1 h.
81.8 ± 2.9	95.7 ± 3.2	103.8 ± 3.1

∴ P < 0.01

10) 腹腔動脈結紮後のアドレナリン静注の影響 (表4)

腹腔動脈を結紮した6例にて、アドレナリン 1 μg/kg 静注後の全栓球数は、投与15分後、投与前値に対し 88.9 ± 3.4% の値を示した。この値は前処置なくアドレナリン 1 μg/kg を静注した群の5分後の 76.1 ± 1.6%, 30分後の 80.8 ± 1.5% に比し、減少の程度は少ないが、投与前値に対し、危険率 5% 以下の有意の減少を示している。また、腹腔動脈を露出して糸をかけ、結紮はせずに糸を引き抜き

Table 4. Effect of adrenaline on platelet count after ligation of celiac artery.

	Number Of Cases	Percentage Changes Of Platelet Count(Mean $\pm$ S.E.) After Intravenous Injection Of Adrenaline 1 μ g/kg			
		5 m.	15 m.	30 m.	1 h.
After Ligation Of Celiac Artery	6	94.8 $\pm$ 4.1	88.9 $\pm$ 3.4*	95.7 $\pm$ 5.3	100.8 $\pm$ 2.4
Control	5	97.2 $\pm$ 3.9	88.6 $\pm$ 1.7*	98.6 $\pm$ 4.9	105.8 $\pm$ 5.2

*: P<0.01

*: P<0.05

閉腹した5例にて測定したアドレナリン 1 μ g/kg 静注後の全栓球数は、投与15分後 $88.6 \pm 1.7\%$ と、投与前値に対し、危険率1%以下の有意の減少を示した。上記2群の投与15分後の全栓球数の減少率の間には有意差は認められなかった。

考 案

アドレナリン投与により流血中栓球数の増加をみることは既に知られている。Wrightは1944年、アドレナリン15 μ g/kg静注15分後、ウサギ栓球数が増加することをみ⁹⁾、これはアドレナリンによつて脾臓から流血中への栓球の放出をきたすためであると報告している。本実験においても、アドレナリン 100 μ g/kgの静注により、流血中栓球数の増加を認めている。しかし、このアドレナリンの量は非生理的の大量であり、本実験においても、アドレナリン 100 μ g/kgの静注後4時間以内にて、8例中3例の死亡をみている。

これに反し、島本らの報告⁸⁾ (1960)のごとく、アドレナリンの微量、0.1~10 μ g/kg、特に、0.1, 1 μ g/kg静注により、一過性に流血中栓球数の減少がみられる。ノルアドレナリンでは、0.1, 1, 10 μ g/kg静注にて流血中栓球数の推計学的有意の減少はみられず、アドレナリンにおいてのみ特異的にみられる。しかも、このアドレナリンの量はCannonのいうemergency reactionに際して、不安、恐れ、痛み等により分泌される生理的量に相当するものと思われる点興味深く、また、この量でCannon¹⁾, Tocantins²⁾, 島本⁸⁾, 石岡¹⁰⁾のみたごとく、血液凝固性の亢進が起こり、島本³⁾, 須永¹¹⁾の報告したごとく、大動脈壁に一過性の浮腫性反応が惹起される。

栓球のもつ生理的意義として、止血機構、血

栓形成における役割があげられる。この点について、Wright (1941), Moolten & Vroman (1949), Rovatti (1951), Marx & Derlath (1957), Hellem (1960), Borchgrevink (1960), O'Brien (1961) らは、栓球の粘着性に着目し、これを測定する方法を考案した。これらの方法のうち、比較的その値が安定しており、操作が簡便なものとしてMoolten & Vromanの、血液を生体外でガラスウールにとおし、このガラスウールに対する栓球の粘着の度合から栓球の粘着性を測る方法を取りあげ、本法を一部改変して、アドレナリン投与後の流血中栓球数の変化を、粘着性栓球数、非粘着性栓球数の変化に分けて追求した。

本法に対する改変としては、1)栓球数測定にあたり、原法の直接法を廃し、Olef法を用いたこと、その利点の第一は再現性の高い点である(変異係数3.6%以下)。利点の第二は、本法が間接法であり、濾過前後の栓球対赤血球比を、稀釈の影響をうけずに直接求めうる点にある。2)測定値の処理にあたり、Moolten & Vromanのごとく、特定の式を用いず、濾過前後の栓球対赤血球比に、濾過前赤血球数を乗じた値を、それぞれ全栓球数、非粘着性栓球数とし、その差を粘着性栓球数とした。このような処理のためには、濾過による赤血球数の変化を無視しうることが前提となる。この点について、30例のウサギにて赤血球の濾過前後の値を比較し、濾過後赤血球数は、濾過前に対し $97.0 \pm 0.8\%$ を示し、濾過による赤血球数の変化は、少なくとも栓球数の変化に比し充分小さく、無視しうることを知つた。以上の改変を施した方法で得た粘着性栓球数、非粘着性栓球数の変

異係数は 5.0%以下であつた。

本法による正常のウサギの粘着性栓球数、非粘着性栓球数の、全栓球数に対する割合は、それぞれ $49.5 \pm 0.8\%$ 、 $50.5 \pm 0.8\%$ と、ほぼ一定の比率を占めているが、アドレナリン 0.1, 1, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注にて全栓球数が有意の減少 ($P < 0.01 \sim 0.05$) を示すさい、粘着性栓球のみの有意の減少 ($P < 0.01 \sim 0.05$) がみられた。このさい、甚しい場合は、粘着性栓球の全くみられぬこともあつた。また、投与 2~4 時間後、全栓球数が投与前値に回復したさい、粘着性栓球数の回復をみた。アドレナリンの大量にて、全栓球数の増加したさいには、これに反し、投与 5 分後、粘着性栓球数の有意の増加、非粘着性栓球数の有意の減少を認めた。ノルアドレナリン投与時には、粘着性栓球数も変化しなかつた。

しかも、この微量アドレナリンの流血中栓球数減少作用は、中枢を破壊したのちもみられる。Porter²⁾は、stress下みられるエオジン好性細胞の変動が、間脳脳下垂体系を介していると考え、後部視床下部の破壊を行ない、変動が抑制されることを認めたが、微量アドレナリンの流血中栓球数減少作用は、脳下垂体摘除、後部視床下部破壊、Cervau isoléを行なつたあとでもみられ、これが中枢の影響よりも末梢での出来事により起こることを想定せしめる所見を得た。また、この微量アドレナリンによる流血中栓球数減少は、両側副腎摘除後も認められた。

それならば、この栓球減少作用について、末梢において、三つの機構が考えられよう。第一は、栓球の体内いずれかの臓器への一時的貯留、第二は、栓球の破壊、第三は、栓球の血管壁への粘着である。臓器への一時的貯留として、もつとも考えやすいのは、血管床に富む脾臓である。Wright⁹⁾は、大量アドレナリンによる流血中栓球数増加は脾臓からの流出によると考えており、流血中栓球数調節の場としては脾臓が第一にあげられよう。そこで、脾、肝を主として灌流する腹腔動脈を結紮し、のちアドレナリン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注を 6 例の

ウサギで行ない、投与 15 分後、全栓球数 $88.9 \pm 3.4\%$ と、危険率 5%以下で投与前値に対し有意の減少を認めた。この値は、前処置を加えずにアドレナリン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注を行なつた 5~30 分後の値に比し、減少の程度は少ないが、しかし、開腹後腹腔動脈に糸をかけ、結紮せずに糸をひき抜きそのまま閉腹した 5 例におけるアドレナリン投与後の減少率との間に有意の差を認めなかつた。このさい、栓球数の減少の程度が、未処置のアドレナリン投与群に比して少ないことは手術侵襲などの影響も考えねばならず、アドレナリンの栓球減少作用は、腹腔動脈の結紮後も認めることができた。

ウサギにおける栓球数減少と同じ現象が、ヒトでも認められる。アドレナリン 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注により、血液凝固性の亢進⁸⁾と同時に全栓球数、粘着性栓球数の一過性の減少がみられる⁸⁾¹³⁾。たまたま、パンチ症候群で脾摘除を行なつた 59 才女性に、脾摘除 2 カ月後、アドレナリン 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注を行ない、血液凝固性の亢進はみとめられなかつたが、投与 5 分後、全栓球数は投与前値に対し 77%、粘着性栓球数は 67%と著明に減少し、脾臓の関与なくとも微量アドレナリンによる栓球減少が起こることを示す成績を得た。

以上により、アドレナリンの流血中栓球数減少作用の少なくとも一面に、栓球の破壊ないし栓球と血管壁との間の相互関係を考えてみなくてはならない。

第二に、アドレナリンによる栓球の破壊について、³²Pでラベルした栓球を用いた Adelson ら¹⁴⁾のイヌによる実験があるが、用いたアドレナリンの量が、各 10mg 1 日 2 回油性液筋注という大量であり、しかも、この栓球数の半減期が平均 1.4 日 (未処置群 2.2 日) というアドレナリン投与後比較的長い期間たつて、はじめてみられている。本実験でみられた栓球減少作用は、アドレナリンの微量投与後 5~30 分、ときに、2 時間までという短時間にみられ、投与 4 時間後、投与前値にもどつてゐる。しかも、このさい、減少した粘着性栓球数の全栓球数に対する比が、回復時、投与前と

同じ比率を示していることは、少なくとも、栓球のもつ異物表面への粘着性という性質にかんしては、これだけの変動をみた後も変りなく、少なくともこの点、アドレナリンの栓球減少作用は、見かけ上は、一過性、可逆的であるらしく見えるが、その際の栓球の破壊ということは否定出来ない。

細菌内毒素など高分子物質を与えた時にも、流血中栓球数減少が起こる¹⁵⁾が、この回復には、48~72時間以上を要し、しかも、栓球減少時、粘着性栓球数のみならず非粘着性栓球数も減少している。このさい動物の血漿中にセロトニンの増量をみ¹⁶⁾、栓球破壊の行なわれていることを示唆する成績がえられている。また、このさい栓球は相互に凝集しやすく、血漿中に栓球凝集作用を認めた¹⁶⁾が、微量アドレナリン投与時みられる流血中栓球数減少時には、上記作用は認められず、また減少は粘着性栓球のみに止まる。この際の栓球の破壊の有無の問題についてはさらに、今後の検討を要する。

栓球の血管壁への粘着に対しては、島本らは動物の腸間膜を生体顕微鏡下に観察し、またSandison-Clarkの方法によりアドレナリン 0.1~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注 3~10分後、血管壁への栓球の付着、極端な場合には、白色血栓の形成をみることを、映画に撮影し報告している¹⁷⁾。また、このさい、血管壁に一過性の浮腫性反応をみ³⁾、さらに、内皮細胞への栓球の付着像も報告している。そのさい栓球の一部が破壊されるか否かは未だ研究中であるが、一見これらの変化は可逆的であり、アドレナリン投与 1~4時間後、投与前にもどつている。また、アドレナリンの大量、ノルアドレナリンでは、血管収縮が起こるにもかかわらずかゝる変化は生じない。かゝる知見から、微量アドレナリン静注による流血中栓球数の減少は、栓球の血管壁への一過性粘着（しかも粘着する栓球はMoolten & Vromanの方法により粘着性栓球と呼ばれる、異物の表面に付着しやすい栓球である）による面かかなりの比重をしめる可能性を示唆される。アドレナリン投与 1~2時間後、粘着した栓球が、再び流血中へ出現すると

考えられるが、もちろん、その一部には粘着につぐ破壊の要素も考えなくてはならない。

興味あることは、アドレナリン（0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）点滴静注のさい、点滴開始 5~10分後にみられる流血中栓球、特に粘着性栓球数の減少が、点滴を続けていても、その後みられなくなることである。生体のうけ入れ側の態勢の変化を考えねばならないが、ともあれ、ストレス下の生体の動態に関し興味ある知見である。

アドレナリン静注による流血中栓球数の減少が、0.1~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でみられ、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の大量、また、ノルアドレナリンではみられぬこと、さらに、アドレナリン每kg 0.1~10 μg 投与群の中でも、0.1 μg 群がもつとも強く、1 μg 群がこれにすぎ、10 μg 群では、減少の程度も少なく持続時間も短い事実の機構については、未だ不明であるが、*vasa vasorum* の動態も考えなくてはなるまい。

ともあれ、この現象はアドレナリンのもつ危急時における生理的意義の解明にあたり、極めて興味深い。Cannonはemergencyにおいてアドレナリンにより血液凝固性の一過性亢進をみ、これが生体の止血機構に参画する生体の防衛反応としてのemergency reactionを説いているが、これと同じ量のアドレナリンにて、特異的に流血中栓球、特に粘着性栓球数の減少がみられることは、栓球の血管壁への粘着をきたすことにより、やはり、止血機構に参画している可能性を示唆し、生体の危急時における防衛反応の一環として、栓球減少作用を考えせしめる知見である。

また、臨床上、諸種stress時、心筋硬塞、脳血栓などの血栓性疾患をきたしやすいことはよく知られており、本実験によつてみられた栓球の動態からみれば、アドレナリンにより一種の血栓準備状態が作られることも考えられ、Mooltenら¹⁸⁾、島本ら¹³⁾のみた、血栓性疾患の発生時、流血中粘着性栓球数の減少をみる臨床上の知見からしても、今後、臨床上、血栓症などの諸種疾患の病態解明にあたり、微量アドレナリンのもつ栓球減少作用の意義を考えせしめる。

結 論

142匹のウサギに、アドレナリン0.01, 0.1, 1, 10, 100 μ g/kg, ノルアドレナリン 0.1, 1, 10 μ g/kg 静注を行ない、静注5, 30分, 1, 2, 4時間後の、血液1mm³あたりの栓球数(粘着性栓球数, 非粘着性栓球数)に対し、これを全栓球数と呼んだ)をOlet法にて、粘着性栓球数, 非粘着性栓球数をMoolten & Vromanの方法を一部改変して測定した。対象として、17匹に生食液 0.5ml静注を行なった。また、アドレナリン 0.1 μ g/kg/min点滴静注後の流血中栓球数の変動を17匹にて検討した。ついで、微量アドレナリン静注時にみられた流血中栓球数減少に対する中枢支配、副腎、末梢臓器特に脾臓の影響をみるため、中枢破壊、副腎摘除、腹腔動脈結紮後のアレナドリン静注の流血中栓球数に対する影響を20匹のウサギにて検討した。

1) アナレドリン、ノルアドレナリン静注群のうち、アドレナリン 0.1, 1, 10 μ g/kg群のみにて、全栓球数に、投与前値に対し有意の減少($P < 0.01 \sim 0.05$)を認めた。全栓球数減少時、粘着性栓球数のみが有意の減少($P < 0.01 \sim 0.05$)を示し、非粘着性栓球数には有意の変動はみられなかった。全栓球数減少率は投与後5ないし30分に最も強く、投与2~4時間後、投与前値に回復したが、減少の程度、持続ともに0.1 μ g/kg群に最も強く、1 μ g/kg群がこれにつぎ、10 μ g/kg群で最も弱かった。アドレナリン0.01, 100 μ g/kg, ノルアドレナリン静注後では、栓球数に有意の減少は認められなかった。

2) アドレナリン 0.1 μ g/kg/min点滴静注により全栓球数は、点滴開始5, 10分後、投与前値に対し、危険率1%以下で有意の減少を示した。20分後減少は続いているが有意差を示さず、30分後、点滴を続けているにもかかわらず投与前値への回復をみた。

3) アナドリン 1 μ g/kg静注による流血中栓球

数減少は、脳下垂体摘除、後部視床下部破壊、中脳切断を行なった後も認められた。

4) アドレナリン 1 μ g/kg静注による流血中栓球数減少は、両側副腎摘除後も認められた。

5) アドレナリン 1 μ g/kg 静注による流血中栓球数減少は、腹腔動脈結紮後も認められた。

6) 上記の成績は、微量アドレナリン投与後みられる流血中栓球数、特に粘着性栓球数の減少の機構について、血管壁への栓球の粘着を重要な成因と考えせしめ、両者間の相互関係の重要性を示唆せしめた。

(なお、本研究は、文部省科学研究費、及び、NIH研究費によった。)

文 献

- 1) Cannon, W.B., and Gray, H.: Amer. J. Physiol. 34: 232, 1914. — 2) Tocantins, L.M and O'Neill, J.F.: Proc. Soc. exp. Biol. 47: 477, 1941. — 3) Shimamoto, T.: Asian med. J. 4: 309, 1961. — 4) Wright, H.P.: J. Path. Bact. 53: 255, 1941. — 5) Moolten, S.E., and Vroman, L.: Amer. J. clin. Path. 19: 701, 1949. — 6) Olet, I.: J. Lab. clin. Med., 20: 416, 1935. — 7) 西尾直人: 東京医事新誌, 昭和11年上: 1237. — 8) Shimamoto, T., Yamazaki, H., Inoue, M., Fujita, T., Sagawa, N., Ishioka, T., and Sunaga, T.: Proc. Japan Acad. 36: 234, 1960. — 9) Wright, H.P.: J. Path. Bact. 56: 151, 1944. — 10) 石岡忠夫: 日内会誌, 51: 1059, 1962. — 11) 須永俊明: 日内会誌, 51: 1067, 1962. — 12) Porter, R.W.: Amer. J. Physiol. 172: 515, 1953. — 13) Shimamoto, T., Yamazaki, H., Tsuchihashi, H., and Ishioka, T.: Asian med. J. 4: 5, 1961. — 14) Adelson, E., Rheingold, J.J., Parker, O., Buenaventura, A., and Crosby, C.W.H.: Blood 17: 267, 1961. — 15) Shimamoto, T., Yamazaki, H., Ohno, K., Uchida, H., Konishi, T., and Iwahara, S.: Proc. Japan Acad., 34: 444, 1958. — 16) Shimamoto, T., Yamazaki, H., Sagawa, N., Iwahara, S., Konishi, T., and Maezawa, H.: Proc. Japan Acad. 34: 450, 1958. — 17) 1960年アメリカ動脈硬化学会総会. — 18) Moolten, S.E., Vroman, L., and Vroman, G.M.S.: Amer. J. clin. Path. 19: 814, 1949.