

岡山醫學會雜誌

第69巻1号(第735号)

昭和32年1月31日発行

594.153 : 612.422

シジミエキスの催リンパ作用機序, 特に 二次的活性物質の遊離について

岡山大学医学部薬理学教室 (主任: 山崎英正教授)

高岡健男

(昭和31年11月30日受稿)

緒言

貝類エキスの催リンパ作用は最初 Heidenhain¹⁾ によつて知られ, 氏は烏貝(Anodonta)の水溶性浸出液を犬の静脈内に注射すると恰も Peptone 注射時と同様の著明な胸管リンパ催進のおきることを記載している. この事実は Starling²⁾, 大里³⁾ らによつても確認された. その後, 山崎, 森木, 小林及び吉岡⁴⁾ はシジミエクスに同様の作用を認め, 重軒⁵⁾ はアワビ, サザエ, アサリ及びビワ湖産烏貝エクスにもこれと類似の作用を認めている.

烏貝エクスによつて増成される胸管リンパが固形成分に富むところから, Heidenhain は Peptone, 蟹筋, 水蛭, 犬の腸壁エクスなどと共に催リンパ物質第1類として分類し, その生成リンパは単純な血漿の濾過液ではなく, 毛細管内被細胞の分泌によるものと考えたが, Starling²⁾ はこれを否定し, これらの物質が肝臓リンパの生成をきたすことを確認し, それらが内臓血管の拡張によつて肝臓の鬱血をきたし, 肝毛細血管内圧の上昇の結果リンパを濾過増成するものであると述べた.

シジミエキスの作用について詳しい研究を行つた山崎ら⁴⁾ はそのリンパ増成が肝臓の鬱

血程度と比例すること及び肝排導リンパ管の結紮によつて阻止されることから, それが主に肝臓毛細血管からの濾過によることを確めたが, エキスを門脈内に注射した場合にその催リンパ作用及び門脈血圧上昇作用のみでなく, 動脈血圧下降作用もまた著明に増強されるということ, ならびにこれらの作用に著明な Tachyphylaxis がみられるという知見にもとづいて, この様なエキスの作用が肝臓で二次的活性物質を遊離することによつて発現されるのではないかを疑つた.

門脈内注射時に催リンパ作用のみでなく, 動脈血圧下降作用の増強をみることは Peptone の場合でも認められる現象である(山崎ら⁴⁾) が, Peptone は肝臓に於て Histamine を遊離すること(Holmes, Ojers & Dragstedt⁶⁾, 前田⁷⁾⁸⁾) 及び Histamine が肝静脈の収縮によつて著明な肝鬱血(Mautner & Pick⁹⁾) と催リンパ作用を呼ぶ(山崎¹⁰⁾) 物質であることが知られているので, シジミエクスもまた肝臓から Histamine を遊離するのではないかを一応想像されうるのであるが, この問題については山崎ら⁴⁾ の実験成績をみると, シジミエキスの反復注射後に招来される著明な Tachyphylaxis の状態に於ても Peptone の上記諸作用

が依然として出現する事実や、シジミエキスの Peptone に比らべて門脈圧上昇作用の強い割合に動脈圧下降作用の僅少であるという相違点のあるところからみて、両者が同種の活性物質を遊離するとは速断し難い。

最近、教室の上村¹¹⁾は Congo red ショックを起した犬において著明な胸管リンパの増成と門脈血圧の上昇とを認めたが、このショックに際し猫では Adenine nucleotides が血中に遊離されることを真崎ら¹²⁾¹³⁾が報告している。ATP のリンパ生成に対する作用についてはまだ研究報告をみないところであるが、上村¹¹⁾の実験と併せ考え、生体内で比較的容易に遊離されて、こうした門脈系循環作用を発現しうる可能性のある Histamine 以外の物質として一応注意すべきものである。

今回の私の研究はシジミエキスの催リンパ作用機序に関連し、特にこの遊離の予想される二次的活性物質に関する探究を目的としたものである。

実験材料及び方法

実験動物： 前日から絶食させた、Urethane (1g/kg) 及び塩酸 Morphine (10mg/kg) の皮下注射麻酔犬を用いた。

胸管リンパ： 胸管カニユーレより毎 10 分採集し、その流量を測定した。採集リンパは一定時間毎に試験管を傾斜し、その液面移動性の有無により凝固性のあらましの変化を観察した。24時間氷室保存後凝固した Fibrin をのぞいたリンパ清の蛋白質濃度を Pulfrich 氏水浸屈折計を用いて測定した。

循環系作用の実験法： 動脈血圧は股動脈から水銀マノメーターに導き記録した。門脈血圧は脾臓摘出後脾静脈内にカニユーレを挿入し、それに連る 10% クエン酸-Na 液マノメーターの液面の上下移動を山崎式タンブール¹⁴⁾に伝え煤紙に記録した。肝臓容積の記録は山崎¹⁵⁾の方法によつた。

Histamine 定量法： 1) 血液及びリンパ液 Histamine 含量の測定。血液は薬物注射前、注射後 2～3 分及び注射後 30 分に股静脈及び肝静脈から、1cc 当り 1% Heparin-Na 0.05cc

含有注射器でもつて採取した。肝静脈からの採血には心臓カテーテルを用いた。即ち、これを頸静脈より入れ、下大静脈を通じて下降めせ、開腹手術によつて肝静脈合流部に達したカテーテルの先端を指先の助けをもつて肝静脈内に数 cm 送り込む。採血と採血の期間には生理食塩液の Drip によつてカテーテル内の凝血を防止した。Histamine 抽出は Code 法¹⁶⁾により、全血及びリンパの 5cc を用いた。抽出物は 1N-NaOH で中和し、餾水で適当に稀釈し、硫酸 Atropine (5×10^{-8}) 添加 Tyrode bath 中のモルモット腸管でもつて、その収縮高を示標として Histamine 当量濃度を測定した。Histamine の同定には Neoantergan を用い、前田⁷⁾の方法によつた。

2) 肝臓、皮膚及び筋肉の Histamine 含量の測定。薬物投与の前及び 30 分後にこれら 3 つの臓器から 5g 以下のサンプルを左右対称的に採取した。肝臓では左右両端葉、皮膚は臀部、筋肉は大臀筋から組織サンプルを切除した。肝臓サンプル切除後の止血には Péan 鉗子を用いた。これらの組織は濾紙の間に挟んで軽く圧迫して濡れを除いてから秤量し、次で細く刻んで乳鉢で、塩酸で充分洗った石英砂とともに磨碎したうえで Code 法に準じて Histamine 抽出を行い、又一部の試験では Histamine 抽出に Smith¹⁷⁾の方法を採用した。抽出液は中和後上と同様の方法で Histamine 当量値を定量した。

血漿の分光学的検察法： 薬物投与直前、2～3 分後及び 30 分後に肝静脈及び股静脈より Heparin 添加のもとに 5cc 採血し、直ちに 3000 r.p.m. 廻転 20 分遠沈して血漿をとる。この 1cc に冷却した 2% Perchloric acid 4cc を加え攪拌しながら 10 分間放置して生ずる沈澱を濾別する。ついで 1N-KOH でもつて pH 6.0 に修正し、この際生ずる Potassium perchlorate を除去し、これに蒸溜水を加えて総量 10cc とし、島津製 Photoelectric Spectrophotometer Type QB-50 でもつて波長 230～300m μ における吸収曲線をもとめた。

シジミエキス 岡山市旭川で採取したヤ

マトシジミ (*Corbicula japonica* Prime) の内臓より山崎ら⁴⁾の記載した方法により調製した水溶性エキスである。エキスは時期を異にして3回別々に調製されたが、窒素含量 (Kjeldahl) は 1.38, 1.57, 1.55% (平均 1.45%) で、山崎ら⁴⁾の使用したセタシジミエキス (1.5%) と近似し、又3種の間に効果の相違もみられなかつたので、実験成績の記載にはそれらを区別しなかつた。但し、糖含量 (Bertrand) は山崎らの約 73% に比べ、87, 79, 79% (平均 82%) でやゝ高値を示した。

その他の使用薬物は、Benadryl (田辺), Peptone (Witte), Sodium nucleinate from yeast (Merck), ATP-Ba₂ (本学生化学教室製), ATP-Na₄ (Zellstoffabrik Waldhof) である。尚、ATP-Ba₂ はその都度 Na 塩にして用いた (Ba 塩 85mg を 0.1N-HCl 5cc に溶解後、

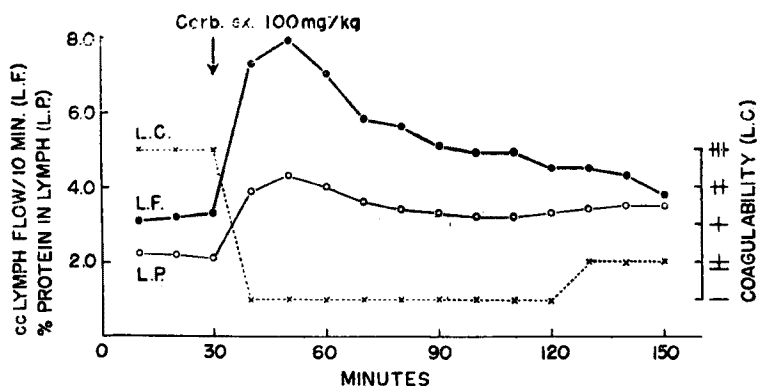
Na₂SO₄ 35mg を加え、遠沈後に上澄をとり、更に残渣に 0.1N-HCl 2cc を加え遠沈後上澄をとり、この上澄を一緒にして中和し、ATP-Na₄ 溶液として使用)。

実験成績

A. シジミエキスの催リンパ作用

1. シジミエキスの催リンパ作用について

シジミエキス 100mg/kg の股静脈内注射により胸管リンパ流は通常注射後第1～第2の10分間で最大増加 (注射前値の 2.5～4 倍) に達し、普通2時間以上を要して徐々に恢復した。リンパ流の増加にともなつて最大2% 前後に達するリンパ清蛋白質濃度の上昇をみたが、この復旧は更に緩慢であつた。リンパ凝固性は著明な減退を来し注射後10～90分のもものでは採取後24時間室温で非凝固のまゝ



第1図 シジミエキスによる犬胸管リンパ流、リンパ蛋白質濃度及び凝固性の変化。エキス 100 mg/kg 股静脈内注射 (3例平均)。■, ■, +, ±, - はそれぞれリンパ採取後 10分, 30分以内に凝固したもの, 30分, 2時間及び 24 時間以内に凝固しなかつたものをあらわす。Cod. ex: シジミエキス。これらの符号は以下の図でも同様。

であつた。この非凝固リンパに Heparin 不活性化色素 Toluidine blue の微量を添加すると 30分前後で凝固した。併し、Heparin 加非凝固リンパはこの方法で 2～3 分で凝固させることができる。又前者の場合には Heparin 加非凝固リンパの場合程の明瞭な Metachromasia を認めなかつたので、その抗凝固要素は直ちに Heparin とは考えにくい。

2. シジミエキスの催リンパ作用に及ぼす抗 Histamine 剤の影響

さきに教室の山崎及び前田¹⁸⁾は Histamine 及び Histamine 遊離を介して催リンパ作用を発現する Sinomenine の催リンパ作用が、Benadryl 前処置により著明に抑制をうけ、あるいはむしろ逆に減少に転ずることを述べているので、シジミエキスに対する抗 Hista-

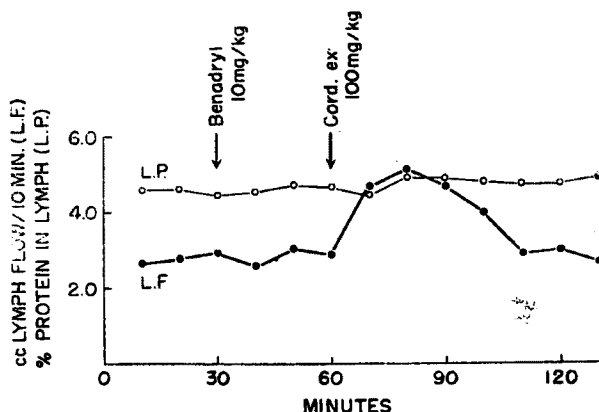
mine 剤の影響を検討した。

Benadryl の胸管リンパに対する最大抑制効果発現には投与後30分を要する(山崎及び前田¹⁸⁾)ので、Benadryl 10 mg/kg の後この時間的間隔でシジミエクス 100 mg/kg を股静脈内に投与した。その成績は3例平均を第2図に示したようにリンパ流促進作用の逆転はみないが、最大増加は平均2倍に過ぎず、又リンパ清蛋白質濃度の増加も0.6%以上のものではなく、抑制をみた。リンパ凝固時間は山崎及び前田¹⁸⁾の報告しているように Benadryl 前処置によって一般に延長するのでエクス投与後の延長に対する影響を判断することができなかつた。

3. シジミエクスと Peptone の催リンパ作用比較、特に Tachyphylaxis の相互関係について

薬物の Tachyphylaxis の成因については、個々の場合を劃一的に論ずることはできないが、少なくともその成因機序の重要なものの1つとして組織内から二次的活性物質を遊離することによってその薬理作用を発現する類の薬物の作用にみられるものをとりあげることができる。即ち、初回投与によりその作用発現の直接原因となる組織内の一定の活性物質が血中に遊離し、その結果かかる物質の組織内貯蔵量に減少をきたし、次回投与時には再び顕著な作用を現わすに足るだけの活性物質が組織からもはや遊離し難く、効果の減衰をみる場合である。

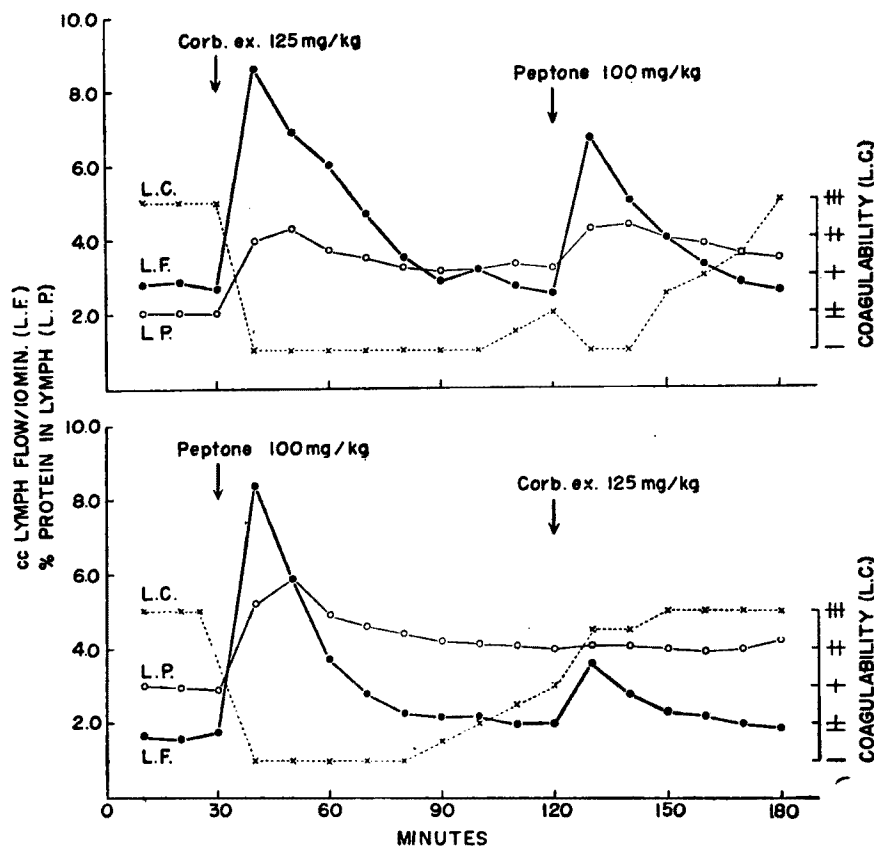
この代表的な例は Histamine 遊離物質の遊離 Histamine にもとづく薬理作用、例えば犬でみられる動脈圧下降、門脈圧上昇作用ならびに催リンパ作用などにみられる Tachyphylaxis であつて、Sinomenine の著明な Tachyphylaxis (前田⁷⁾) がその典型的な例である。Peptone もまた犬に於ては Histamine 遊離を行うことが知られている⁶⁾⁸⁾が、動脈血圧下降作用にやはり Tachyphylaxis がみられる



第2図 シジミエキスの胸管リンパ流及びリンパ蛋白質濃度に対する作用に及ぼす Benadryl の影響。エクス 100 mg/kg 股静脈内注射 (3例平均)。

(Grosjean¹⁹⁾, Biedl & Kraus²⁰⁾). Peptone と Sinomenine の間に相互 Tachyphylaxis の発現することを認めた前田⁸⁾は、更に両者がともに一定の共通の組織から Histamine を遊離する事実を確め、その発現理由を説明している。他方、山崎らはシジミエキスの Tachyphylaxis 状態において Peptone の循環及び催リンパ作用が依然強力に発現することを報告している。私は上述の理由により Tachyphylaxis の相互関係から遊離される二次的活性物質についての手がかりを期待して山崎らの実験をもう少し詳細に追究してみた。

シジミエクス 125 mg/kg 及び Peptone 100 mg/kg はそれぞれ近似の催リンパ作用を呈し、且つ同じもの間では著明な Tachyphylaxis を起しうる用量である。この両薬物を90分の間隔でそれぞれ順序を交替して交互に投与したところ、シジミエクス投与後の Peptone の催リンパ作用は山崎らの成績と同じようにあまり顕著な減弱を認めなかつた。しかし、その逆に Peptone 投与後シジミエキスを投与するとその作用にはかなり顕著な減弱を来すことが認められた。この Peptone 投与後のシジミエクス作用の減衰はリンパ流増加作用のみならず、リンパ清蛋白質濃度上昇作用及びリンパ凝固性抑制作用についても同様にみられた(第3図)。



第3図 Peptone とシジミエキスの胸管リンパに対する作用比較，ならびに相互 Tachyphylaxis の関係。各曲線とも2例平均。

B. シジミエキスの循環系作用

1. シジミエキスの動脈血圧及び門脈系循環作用について

シジミエクス 100mg/kg を約 30 秒で股動脈内に注射すると，動脈血圧は，稀には著明な下降を示すことがあるが，大概極く軽度の下降を認めるに過ぎなかつた。ところが，門脈血圧は毎常100～200 mm(10%クエン酸-Na液柱)あるいはそれ以上に達する極めて顕著な上昇が注射直後急激に起り，多くは10分内外で回復した(第4図)。エキスを門脈内に注射すると股静脈内注射の場合に比べてその門脈圧上昇作用は格段に増強され，且つ動脈血圧の下降度もこの場合常に大きくなった。肝臓容積はエキスの投与により門脈圧上昇とほぼ平行的に増大した(第10図)。

以上の作用，特に門脈圧上昇作用には，シ

ジミエクス 100mg/kg 反復投与の場合は Peptone 同量の反復投与の場合よりも遙かに顕著な Tachyphylaxis を認めた(第4図)。これらの知見は山崎らのセタシジミエクスについての報告と全く一致している。

2. シジミエキスの門脈系循環作用に対する抗 Histamine 剤の影響

山崎及び前田¹⁸⁾は Histamine 及び Histamine 遊離物質の循環作用に対する抗 Histamine 剤の影響を詳細に研究し，Histamine 及び Sinomenine の門脈血圧上昇作用は Benadryl によつて著明な抑制をうけ，時には逆転するものもあるが，Peptone のこの作用に対して抗 Histamine 剤はそれ程の抑制効果を示さないことを報告している。

Benadryl 10mg/kg を静脈内に注射した 30 分後に，シジミエクス 100mg/kg を投与し

たところ、その門脈血圧上昇度は依然かなり強く出現し、Benadryl の抑制効果は頗る不顕著であつた。そこで Tachyphylaxis を充分起しえない小量のシジミエクス 20mg/kg を股静脈内に反復投与し、その門脈圧作用が殆んど一定に達した後 Benadryl 10mg/kg を静注し、更に30分後シジミエクス同量を投与してみたが、抗 Histamine 剤投与の前後に於て門脈圧上昇度の明かな差異を認めえなかつた。従つて、Benadryl はシジミエキスの催リンパ作用には一定軽度の抑制作用を示すが、門脈圧上昇作用に対しては抑制を現わさないものとみられる。

3. シジミエクスと Peptone の循環作用比較、特に Tachyphylaxis の相互関係について

シジミエクスと Peptone とは胸管リンパ清蛋白質濃度上昇及びリンパ凝固性の減退をきたす点に於て酷似している。又循環作用に於ても、両者とも著明な門脈血圧上昇作用を呈する点は同様である。しかし、Peptone が比較的著明な動脈血圧下降作用を伴うのに反して、シジミエキスの動脈血圧に対する効果が一般に僅少であるという点に相違がみられるが（第4図及び第5図）、両薬物とも門脈血圧上昇効果のみならず、動脈血圧下降作用もまた門脈内注射後に顕著となる点については類似しており、何れも肝臓とこれらの作用発現の間に密接な関係が認められる。

今、門脈血圧上昇作用を示標として両薬物の Tachyphylaxis 相互関係を検討してみた。

シジミエクス 150mg/kg を股静脈内に反復投与し顕著な Tachyphylaxis 現象をみとめた犬に、その後で Peptone 150mg/kg を投与すると、正常犬に Peptone を投与した場合と殆んど変わらない程度の顕著な動脈血圧の下降及び門脈血圧の上昇を認めた。そこで Peptone 150mg/kg 投与により著明な門脈血圧の上昇効果を認めた別の犬について、60分後にシジミエクス 150mg/kg を同様に投与したところ、この場合にはもはや門脈血圧の著明な上昇は認められなかつた。両物質の門脈血

圧作用についてのこの関係は上記の催リンパ作用について認められた相互関係と全く同様である（第5図）。

C. 血液、リンパ及び二、三臓器の Histamine 含量に及ぼすシジミエキスの作用

1. シジミエキスの胸管リンパ Histamine 含量に及ぼす影響

シジミエクス 100~200mg/kg を3例の犬の股静脈内に注射し、その際招来される催リンパ作用を観測した後、注射後一定時間内に分割採取したリンパ液の Histamine 含量を測定した。

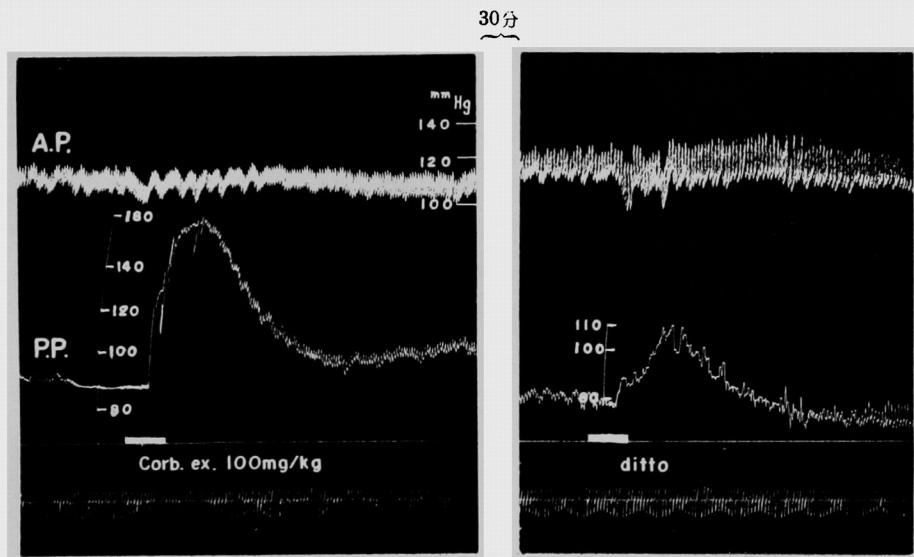
その成績は第1表に示したようにシジミエクス投与により催リンパ作用の比較的著明な場合初期増成リンパ液中の Histamine 含量は注射前のものに比較して僅かな増加を認めるが、その増加は極めて微弱である。

2. シジミエキスの血漿 Histamine 含量に及ぼす影響

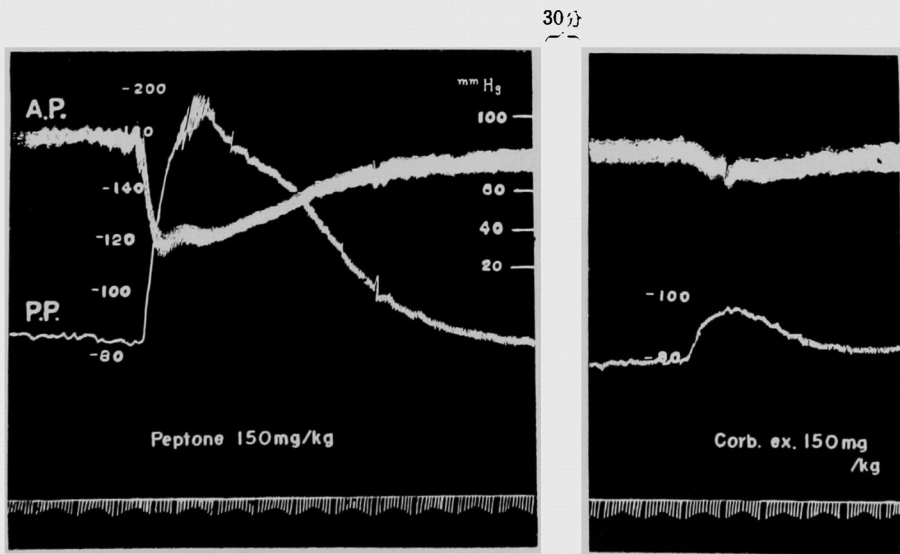
シジミエクス 200mg/kg 股静脈内注射直前と直後（2~3分後）、10分及び30分後に股静脈及び肝静脈から採血した血漿の Histamine 含量を測定した。

その成績は第2表に示した通りで、4例中2例（II, IV）では全く Histamine 含量の変化を認めず、残り2例では注射直後及び10分後に増加がみられるが、何れも30分後には殆んど全く注射直前に恢復していた。この中1例（III）は肝静脈血漿中の Histamine の増加が他のものに比べて著明で、注射直後の採血では注射直前の約2.5倍に達した。しかし、股静脈血漿中の Histamine の増加は2例とも微弱であつた。要するに全体としてこれらの血漿 Histamine 濃度に対する影響は頗る僅少であるが、時に注射直後の肝静脈血中に増加の傾向を認めるに過ぎない。

この実験に於て注意された興味あることはどの例に於ても肝静脈血漿の Histamine 含量は股静脈血漿に比べて毎常明かに少いことである。この知見は Anrep, Barsoum & Talaat²¹⁾ の報告と一致している。



第4図 シジミエキスの動脈血圧及び門脈血圧に対する作用とその Tachyphylaxis, 股静脈内注射. A. P. 動脈血圧, P. P. 門脈血圧曲線, 門脈血圧の標尺は10%クエン酸ソーダ液柱 (mm). 以下の図に於ても同様.



第5図 Peptone の循環作用と Peptone 投与後のシジミエキスの作用の減衰, 股静脈内注射.

第1表 シジミエキスの胸管リンパ Histamine 濃度*に及ぼす影響

時 間 (分)	I. 8.4 kg ♂		II. 9.8 kg ♂		III. 10.4 kg ♂	
	リンパ流 (cc)	Histamine ($\mu\text{g/cc}$)	リンパ流 (cc)	Histamine ($\mu\text{g/cc}$)	リンパ流 (cc)	Histamine ($\mu\text{g/cc}$)
0—10	3.6	} 0.040	2.8	} 0.032	3.5	} 0.065
10—20	3.4		2.6		3.7	
20—30	3.4		2.5		3.5	
用 量	100 mg/kg				200 mg/kg	
30—40	6.8	0.026	8.3	0.046	11.2	} 0.096
40—50	5.9	0.032	8.0	0.038	8.9	
50—60	4.8	0.029	6.9	0.038	7.2	
60—70	4.4	} 0.029	6.2	0.038	6.3	
70—80	3.6		4.8	} 0.043	5.5	} 0.074
80—90	3.9		4.2		4.9	
90—100	3.7	} 0.029	4.6	} 0.038	5.1	} 0.066
100—110	3.8		4.6		5.7	
110—120	3.7		} 0.026	4.8	} 0.043	5.9
120—130		4.6		5.1		
130—140				4.5	} 0.043	5.0
140—150			4.3	4.6		

* Histamine 濃度はすべて Base としてあらわした。以下の表でも同じ。

第2表 シジミエキスの血漿 Histamine 濃度 ($\mu\text{g/cc}$) に及ぼす影響

犬	採血部位	注 射 前	注 射 直 後	10 分 後	30 分 後
I. 8.2 kg ♂	股 静 脈	0.058	0.070	0.065	0.058
	肝 静 脈	0.032	0.035	0.035	0.035
II. 8.6 kg ♂	股 静 脈	0.070	0.070	0.070	0.070
	肝 静 脈	0.056	0.058	0.058	0.058
III. 9.6 kg ♀	股 静 脈	0.076	0.085	0.082	0.076
	肝 静 脈	0.035	0.082	0.076	0.035
IV. 8.4 kg ♂	股 静 脈	0.070	0.070	0.070	0.070
	肝 静 脈	0.053	0.053	0.053	0.047
平 均	股 静 脈	0.069	0.074	0.072	0.051
	肝 静 脈	0.044	0.057	0.056	0.044

3. 肝臓、皮膚及び筋肉の Histamine 含量に及ぼすシジミエキスの影響

Histamine 遊離作用の程度を一層確認するために肝臓、皮膚及び筋肉各組織をエキスを投与前及び投与後 30 分に切除採取して各組織 Histamine 含量を測定した。

その成績は第3表のようで、殆んど全く、注射前後の Histamine 含量には変化を認め

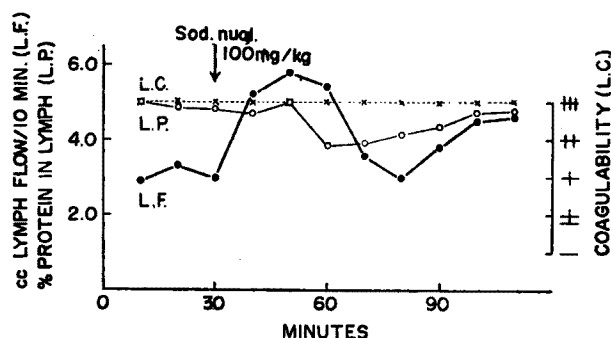
ることができなかつた。この成績は同様の方法で前田¹⁾がえた Sinomenine 及び Peptone についての知見と格段の相違である。

以上、3つの実験の結果から判断し、シジミエキスを組織より Histamine を全く遊離しないと云えないが、たとえ遊離するにしても頗る僅少であつて、Sinomenine 又は Peptone についてみられているところとは格

第3表 シジミエキスの肝臓, 皮膚及び骨格筋 Histamine 含量に及ぼす影響

犬	組織	注射前	注射後30分
		($\mu\text{g/g}$)	($\mu\text{g/g}$)
I. 9.8 kg ♀	肝臓	33.3	33.3
	皮膚	5.3	4.7
	筋肉	1.4	1.4
II. 8.8 kg ♂	肝臓	26.6	26.6
	皮膚	5.0	5.0
	筋肉	—	—
III. 10.2 kg ♂*	肝臓	30.0	30.0
	皮膚	6.6	6.6
	筋肉	1.2	1.2
平均	肝臓	29.9	29.9
	皮膚	5.6	5.4
	筋肉	1.3	1.3

* Smith 法, 他は Code 法抽出.



第6図 酵母核酸-Na の胸管リンパに対する作用.

段の相違があり, 従つて, このエキスの催リンパ及び循環作用を Histamine の遊離に帰することはできない.

D. 核酸の催リンパ及び循環系作用

Heidenhain¹⁾ は犬のリンパ腺の抽出液が第1類催リンパ物質としての作用を呈することを述べ, 福田, 高柳²²⁾ も牛の頸部リンパ腺抽出液が胸管リンパ流量の増加, リンパ固形物質の増加及びリンパ凝固性の進長を来すことを認めた. 氏ら²²⁾ はついでリンパ核酸を分離し, このものが催リンパ物質第1類に属する作用を有すること, 更に又酵母核酸²³⁾ も同様の作用を有することを報告し, リンパ腺エキスの催リンパ作用の有効成分はリンパ核酸乃

至その関連化合物であろうと述べている.

私はシジミエキスの作用がその含有する核酸による可能性を検討するため, 先づ入手しやすい酵母核酸について催リンパ作用及び循環作用を検討した.

1. 核酸の催リンパ作用

酵母核酸-Na 50~100mg/kg を静脈内に投与するとリンパ流は約2倍程度の増加を表した. しかし, リンパ清蛋白濃度は極く軽度の増加のほか, 減少を示す場合もあり, 一定した成績はえられなかつた. 又この用量ではリンパ凝固性に対しても殆んど影響を認められず (第6図), Tachyphylaxis 現象もシジミエキスのように明確には認め難かつた.

2. 核酸の循環系に対する作用

酵母核酸-Na 100 mg/kg を股静脈内に注射すると軽度の動脈血圧の下降及び60 mm (10%クエン酸-Na 液柱) 程度の門脈血圧の上昇を認めるが, 肝臓容積は門脈血圧上昇のカーブと対照的に下降した. この後でシジミエキス 100 mg/kg を投与するも, 極めて著明な門脈血圧の上昇を認めた.

以上の成績からみると酵母核酸の作用にはシジミエキスのそれとの間に相違が考えられる.

しかし, このエキスの作用成分としての核酸の作用に対する厳密な検討は本エキスより抽出したものについて行われねばならないので, この問題にはなお検討すべきところがのこされている.

E. ATP の催リンパ作用及び循環系作用

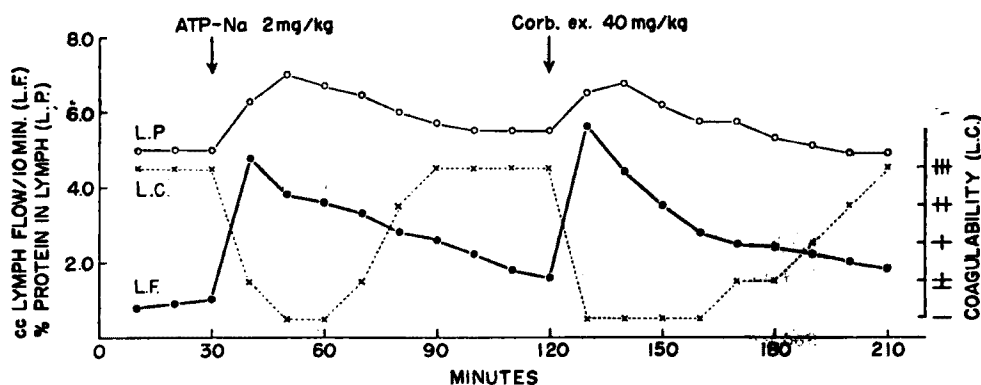
教室の上村¹¹⁾ は Congo red 及び Kaolin などコロイド液を犬に静注すると強力な催リンパ作用が認められ, その他リンパ清蛋白濃度の上昇及びリンパ凝固時間の延長など催リンパ物質第1類のそれと酷似作用を認めているが, コロイドショック時血液中に ATP 様物質が出現するといわれる (真崎ら¹²⁾¹³⁾ ので, あるいは本エキスが ATP 又は類似化合

物の遊離を介して作用するのではないかを疑つてみた。そこで、先づ ATP についてその催リンパ作用の有無ならびに循環系作用に探索を加え、シジミエキスの作用と類似するかどうかを検らべることにした。

1. ATP の催リンパ作用

ATP 2~3 mg/kg (Na 塩として) 門脈内

に注射すると毎常最高 3~4 倍に及ぶ著明な胸管リンパ流量の増加をきたした。又リンパ清蛋白質濃度も増加をきたし、且つリンパ凝固時間も明らかに延長する様子は、シジミエキスの作用と頗る類似した。第 7 図は ATP 2 mg/kg とシジミエキス 40mg/kg を何れも門脈内に注射して、その作用を比較したもの



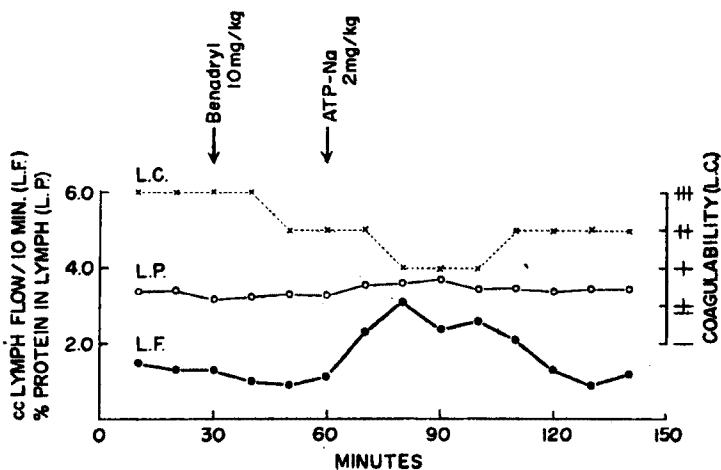
第 7 図 ATP の胸管リンパ催進作用とリンパ蛋白質ならびに凝固性に及ぼす影響。シジミエキスの作用との比較。何れも門脈内注射。

で、両者の間に殆んど相違のない様子がみられる。この ATP 作用のあとでシジミエキスがよく顕著な効果を発現しうる点も注意すべきところである。尚、このような ATP の催リンパ作用は Benadryl 10mg/kg 前処置（股静脈内）を行つた犬ではシジミエキスの場合とほぼ同程度の抑制をうけるのが認められた（第 8 図）。

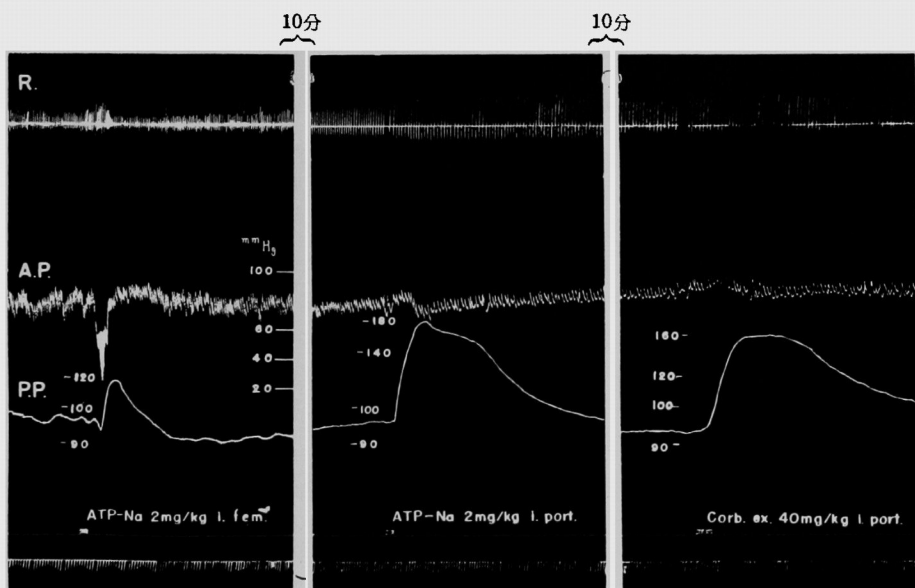
2. ATP の循環系作用

ATP 2mg/kg を股静脈内及び門脈内に別々に投与するに前者では約 50 mmHg に達する急激且つ強度の一過性動脈血圧の下降を来したが、後者では動脈血圧の下降は甚だ微弱であつた。これに反し、門脈血圧上昇作用は門脈内投与では約 100 mm

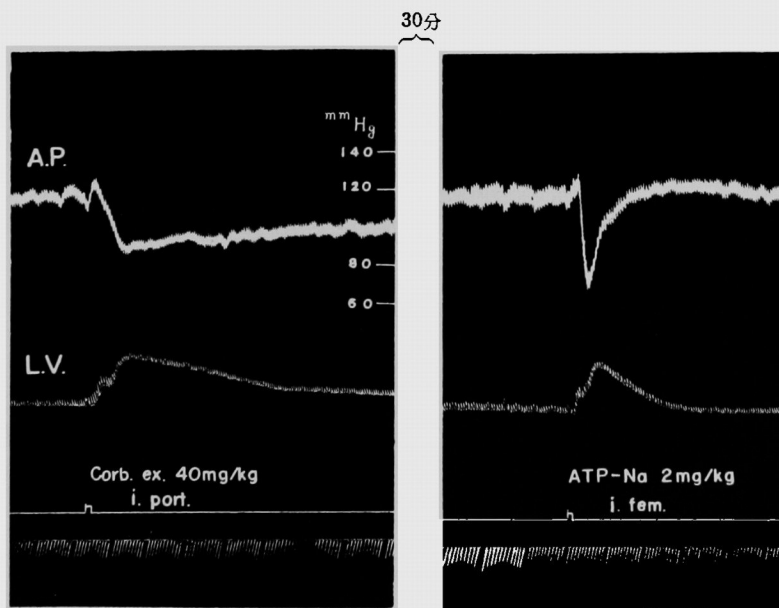
(10%クエン酸-Na 液柱) に達する顕著な上昇を認めたが、股動脈内投与では僅か 20mm に過ぎぬ上昇しか認められなかつた（第 9 図）。又、門脈内投与により略同程度の催リンパ作用を呈する ATP 2mg/kg とシジミエキス 40 mg/kg を同じ犬に一定の間隔をおいて投与するに動脈血圧及び門脈血圧に対する作用



第 8 図 ATP の催リンパ作用に及ぼす Benadryl の影響。



第9図 ATP の動脈血圧及び門脈血圧に対する作用，シジミエキスの作用との比較. i. fem. 股静脈内注射， i. port. 門脈内注射.

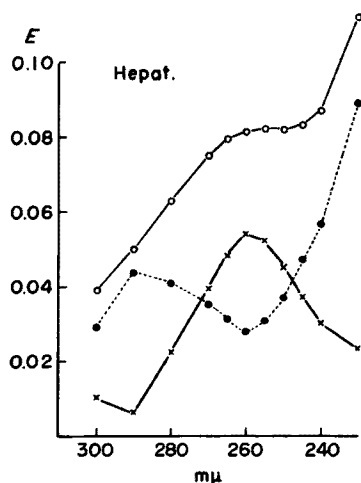


第10図 シジミエクス及び ATP の肝臓容積に対する作用. L. V.: 肝臓容積曲線, i. port. : 門脈内注射, i. fem. 股静脈内注射.

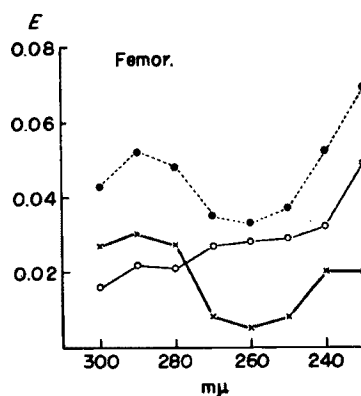
は殆んど全く同様であることが認められた。この場合呼吸曲線にも一時静止後軽度の促進するべく両者同様の変化をみた(第9図)。又、ATPによりシジミエキスの場合のように肝臓容積の増大を認めた(第10図)。

F. シジミエキスを静注した犬血漿の分光学的検索

上の実験成績からシジミエキスのATP遊離が疑われたのでシジミエキスの静注を行った犬の血液中に果してATP様物質が出現するか否かを分光学的に検索した。



正常犬の血漿にATP(Na塩)の微量を添加し、既述の方法で処理した後、同様に処置したATP不含の血漿を対照として波長220~300mμの間の吸収曲線をもとめると毎常260mμにピークを示す曲線が得られる。次で、肝静脈よりシジミエキス150mg/kg門脈内注射前2~3分、注射後2~3分及び30後の3回に採血を行い、注射前血漿処理液を対照として注射直後及び30分後の血漿を処理したものの吸収曲線をもとめると、260mμにピークをみたものは6例中僅かに1例にすぎず、他はすべて第11図にみるような予想外の



第11図 シジミエキス 150 mg/kg 門脈内注射後の除蛋白血漿の紫外線吸収スペクトル。
左図は肝静脈血漿、右図は股静脈血漿。○—○：注射直後，●—●：注射後30分，×—×
両曲線Eの差の曲線。

曲線を示した。そこで、注射後出現するATP以外の物質の干渉が疑われるので、試みに、注射直後の血漿の吸光係数から注射後30分のそれを差をもとめたところ、第11図の太線に示したような260mμにピークを示す曲線がえられた。この成績は6例全部にいずれも略同様に認められたが、太線のピークが255mμのものもあつた。

股静脈血の場合にはシジミエキス投与直後及び30分後の曲線及びその両曲線の差の曲線に於ても260mμ附近にピークを認めなかつた。

この所見は、シジミエキスの門脈内注射に

より肝静脈血中に260mμ附近にピークを示すところの、血液中に永く存在しえない物質が出現することを示すもので、エキスの注射によつて血漿中に生じた(又は導入された)物質によつてmaskされて注射直後の血漿からは直接その吸光曲線を抽出し難くしていることを判断させるものである。この肝静脈血中に出現する永続しない物質はその曲線のピークが255mμに移動することのあるところからみて、真崎らのCongo redショックに於て認めている活性物質と類似しており、一部Inosine型に変化しかけたAdenine nucleotidesを想像される。他の物質は股静脈血で

は注射直後から漸次増加し30分後には肝静脈血中のものと同じ程度の濃度で存在するところから, 安定で且つ毛細血管から逸出し難い, 比較的大粒子の物質で, おそらく注射エキスを基因するものではないかと考えられる。

考 察

Heidenhainの烏貝エキスについて得た催リンパ作用は, 山崎⁴⁾, 重軒⁵⁾によりその他の、貝類特にその内臓エキスによつて著明に認められることが知られているが, セタシジミについての山崎らの成績はこの物質が催リンパ物質第1類に共通な性質のリンパ催進作用をもつのみならず, Peptoneの場合と同様に門脈血圧を上昇, 肝臓容積を増加し, 肝臓の鬱血をまねくことを明らかにした。今回の実験はヤマトシジミ内臓エキスを就てもこの作用が全く同様にあらわれることを確めた。しかし, 今回の実験の重要な成果はこのエキスの作用がPeptone作用と頗る類似するにかゝらず, PeptoneのようにHistamineの遊離にもとづくものではなくて, むしろAdenyl誘導体, 殊にATP様作用物質を主に肝臓に於て生成し, それによつて作用を発現するのではないかと考へべき知見をえたことである。

即ち, シジミエキスの静注により肝臓, 皮膚及び筋肉の何れにもHistamine含量の変化はみられず, 血液及び胸管リンパにおけるHistamine濃度乃至活性の変化もSinomenine又はPeptoneの場合に比ぶれば, むしろ無視されうる程度にすぎなかつた。

ATP様物質の肝静脈内出現についての推論は次のような事実に基くものである。

1) エキスの催リンパ作用, 門脈血圧上昇作用及び動脈血圧下降作用がいずれも一般静脈内注射時よりも, 門脈内注射に於て強く発現する。

2) ATPは胸管リンパ流を催進し, リンパ蛋白質を増加し, リンパ凝固性を減退させる作用のほか, 動脈血圧を下降し, 門脈血圧を上昇, 肝臓容積を増大する作用をもつている。これらの作用はいずれもシジミエキスを

みられるものである。

3) ATPとシジミエキスのそれぞれ同程度の催リンパ作用を呈する用量を門脈内に注射した場合, リンパ蛋白質濃度上昇及び凝固性の減退が両者に於て略近似の程度で認められた。

4) ATPとシジミエキスのそれぞれ同程度の門脈血圧上昇度を呈する用量を門脈内に注射した場合, 動脈血圧及び呼吸曲線に性質及び程度の同じ変化が認められた。

5) ATPは全身静脈内に注射した場合, 比較的著明な一過性の動脈血圧の下降と一過性軽度の門脈血圧上昇を示すが, 門脈内に注射した場合僅かの動脈血圧の下降とやゝ長い持続の著明な門脈血圧上昇を呈した。この後の変化はPeptoneの静注よりもエキス静注の作用と類似している。

6) シジミエキスの以上のすべての作用には著明なTachyphylaxisがある。しかし, ATPはエキスの作用を阻止しない。

7) シジミエキスの門脈内注射後肝静脈採血血漿の中に255-260 m μ にピークをもつ吸収曲線をもつ作用物質が出現した。

以上の証拠は二次的に主に, 肝臓からのATP様物質の生成による作用の発現を強く示唆するものとみることが出来る。

真崎ら¹²⁾¹³⁾はコロイド・ショックにおけるATPの遊離が血球より行われることをみているが, Adenine nucleotidesの広範な組織分布からみて, 組織の一定傷害に際して細胞外に遊離される可能性は大きい。Greenら²⁴⁾は創傷ショック乃至Ischemiaにみられる症状ならびに病理組織学的所見がATP作用によるものと類似していることからみて, これらの成因がATPの細胞外作用にもとづくものであらうとのべている。諸種の組織傷害の場合血液内Pentoseの増加(Storner & Green²⁵⁾)又筋傷害時の局所ATPの減少(Albaum & Milch²⁶⁾)もこれと関連しうる現象である。シジミエキスによるこの活性Nucleotidesの生成は著明なTachyphylaxisよりみても組織よりの遊離をもつて説明し易い。

シジミエキスの後で投与した Peptone は依然強力に作用するが、Peptone の後で注射したエキスの効果は催リンパ及び門脈圧上昇の何れの作用も明らかに減退した。この事実は Peptone 効果が Histamine 遊離のみならず、一部このエキスの場合と同じ作用物質の遊離を含む可能性を示唆するものである。シジミエキスと ATP の催リンパ作用は Benadryl によつて一部抑制された。しかし、この抑制は門脈血圧上昇作用に対しては殆んど認められなかつたので、Benadryl が ATP 作用乃至その遊離を妨げるものではなくして、おそらく抗 Histamine 剤としての血管透過性抑制効果（山崎及び前田¹⁸⁾）によるものである。

シジミエキスと同様に ATP が胸管リンパ凝固性を減退させる作用を示したことは、Histamine がこの作用をもたないのに比らべて興味のあるものといわねばならない。生体内での Histamine の遊離に際して Heparin の遊離の伴われる理由が両者が同じく肥満細胞中に存在すること及び Histamine 遊離物質作用下にこの細胞の崩壊及び脱顆粒のおきることが知られるに到つて一応の説明が与えられた²⁷⁾。しかし、最近山崎及び河本²⁸⁾の研究では犬の肝臓及び皮膚の肥満細胞は Peptone 及び Sinomenine 静注によつて崩壊性変化を蒙るが、シジミエキスにはそのような作用がみられぬことが知られた。この知見はこのエキスによる Histamine の遊離がみられなかつたという今回の知見とよく一致している。そして又、その抗凝固因子を Histamine 遊離物質の場合のように Heparin であるとは考えさせ難いことになる。Heparin 不活性化色素の Toluidine blue を用いてえた既述の所見もこの推論に有利である。

最近、Paton²⁹⁾ は貝エキスが猫の灌流皮膚から Histamine を遊離したとのべている。従つて、シジミエキスが犬の皮膚灌流に際して Histamine を遊離しうる可能性を否定はできない。シジミエキスが血液及びリンパ Histamine 含量に僅かであるが増加を来す傾向の

みられたのは、このやうな性質の存在を暗示するものとみられるかもしれない。

結 論

1. ヤマトシジミ (*Corbicula japonica* Prime) 内臓水溶性エキスを用いて、山崎ら⁴⁾ がさきにセタシジミエキスに就いて報告した著明な犬胸管リンパ催進作用及び肝臓循環に対する特異な作用を再確認した。

2. このエキスの催リンパ作用、門脈血圧・上昇ならびに動脈血圧下降作用は一般静脈内注射よりも門脈内注射の場合に著明であつた。又これらの作用には著明な Tachyphylaxis が認められた。

3. このエキスの静注後、胸管リンパ及び血液（肝静脈及び股静脈血）中の Histamine 含量には上述の催リンパ作用を説明するに足るだけの増加がみられず、又肝臓、骨骼筋及び皮膚の Histamine 含量にも殆んど全く変化が認められなかつた。

4. このエキスの一般静脈内注射による胸管リンパ流の増加、リンパ清蛋白質濃度の増加、リンパ凝固性の減退及び抗 Histamine 剤による催リンパ作用の抑制、その他門脈血圧の上昇、動脈血圧及び呼吸の変化は ATP の門脈内注射によつて、すべて殆んど全く同様に再現できた。

5. このエキスの門脈内注射直後に採血した肝静脈血漿中に 255~260 m μ 波長に極大吸収をもつ物質の一時的出現がみとめられた。

6. これらの知見はこのエキスの催リンパ作用が、主として肝臓から遊離される ATP 又はそれと類似した一定薬理学的活性物質によることを示唆するものである。

7. この活性物質の遊離は Peptone の催リンパ作用についても一部関係している可能性が推論された。

この論文の要旨は昭和30年7月10日第10回日本薬理学会近畿部会で発表した（抄録、日本薬理学雑誌 52, 8 §, 1956）。

引用文献

- 1) Heidenhain, R.: Pflüg. Arch. ges. Physiol., 49, 209 (1891)
- 2) Starling, E.: J. Physiol., 17, 30 (1894/95)
- 3) Osato, S.: Tohoku J. Exp. Med., 2, 489 (1921)
- 4) 山崎英正, 森木博太郎, 小林孝次, 吉岡政七: 日本薬物学雑誌, 31, 22 (1941)
- 5) 重軒義孝: 同誌, 37, 491 (1943)
- 6) Holmes, C. A., Ojers, G. and Dragstedt, C. A.: Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 46, 576 (1941)
- 7) Mayeda, H.: Jap. J. Pharmacol., 3, 62 (1953)
- 8) Mayeda, H.: Ibid, 3, 73 (1954)
- 9) Mautner, H. and Pick, E. P.: Münch. Med. Wschr., 2, 1141 (1915); Biochem. Z., 127, 72 (1922); Arch. exp. Path. Pharmac., 142, 271 (1929)
- 10) Yamasaki, H.: Folia pharmacol. japon., 27, 35 (1939)
- 11) 上村之雄: 岡山医学会雑誌, 65 (別巻), 55 (1953)
- 12) 真崎健夫, 長浜 光, 小原則敏, 笹森良彦: 日本薬理学雑誌, 50, 275 (1954)
- 13) 真崎健夫: 第14回日本医学会総会特別講演集, 475, 医書出版協会 (1955)
- 14) 山崎英正: 日本薬物学雑誌, 25, 267 (1938); Jap. J. Med. Sc. IV, 11, 1 (1938)
- 15) Yamasaki, H.: Folia pharmacol. japon., 28, 53 (1940)
- 16) Code, C. F.: J. Physiol., 89, 257 (1937)
- 17) Smith, A. N.: J. Physiol., 121, 517 (1953)
- 18) Yamasaki, H. and Mayeda, H.: Acta Med. Okayama, 9, 81 (1954)
- 19) Grosjean: Arch. de Biol. (Gand) 11, 381 (1892), cited by Dragstedt, C. A. and Mead, F. B.: J. Pharmacol., 59, 429 (1937)
- 20) Biedl, A. and Kraus, R.: Wien. klin. Wschr., 22, 363 (1909)
- 21) Anrep, G. V., Barsoum, G. S. and Talaat, M.: J. Physiol., 120, 419 (1953)
- 22) Hukuda, K. and Takayanagi, Y.: Nagoya J. Med. Sc. 7, 75 (1933)
- 23) Takayanagi, Y.: Ibid, 6, 113 (1932)
- 24) Green, H. N. and Stoner, H. B.: Biological Actions of the Adenine Nucleotides, Lewis & Co. Ltd. London (1950)
- 25) Stoner, H. B. and Green, H. N.: J. Path. Bact., 61, 111 (1949)
- 26) Albaum, H. G. and Milch, L. J.: Amer. J. Physiol., 178, 293 (1954)
- 27) Riley, J. F.: Pharmacol. Rev., 7, 267 (1955)
- 28) 山崎英正, 河本昭二郎: 第12回日本薬理学会近畿部会記事 (1956)
- 29) Paton, W. D. M.: J. Physiol., 123, 58P (1954)

Department of Pharmacology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Dr. H. Yamasaki)

Mechanism of Lymphagogenic Action of a Corbicula Extract, with Special Reference to the Liberation of Secondary Active Substance

By

Tateo TAKAOKA

A water-soluble, alcohol-insoluble extract was prepared from the viscera of *Corbicula japonica* Prime. This was found to have a marked lymphagogenic action on the thoracic lymph of a dog, and also a special action on the liver circulation, as was found earlier by Yamasaki *et al.* (Folia pharmacol. japon. 31, 22, 1941) with the extract prepared in a similar manner from *Corbicula sandai* Reinhardt.

The lymphagogenic action and actions of elevating portal pressure and of lowering arterial pressure of this extract were all more marked in the case of intraportal injection than by systemic injection. There was a marked tachyphylaxis in all these actions.

After intravenous injection of this extract, there was no increase of histamine equivalent in the blood and thoracic lymph sufficient to account for the foregoing lymphagogenic action and there was no change in the histamine content of the liver, muscles and the skin.

Intraportal injection of adenosine triphosphate also effected an increase of thoracic lymph flow, decrease of its coagulability, and changes in the portal and arterial blood pressure and respiration as in the case of intravenous injection of the corbicula extract.

A substance (or substances) exhibiting the maximum absorption at 255-260 m μ was detected in the plasma from the hepatic venous blood immediately after intraportal injection of this extract.

These observations suggest that the lymphagogenic action of this extract is due to adenosine triphosphate or some related substance liberated from the liver.

(Author's abstract)
