

# 溶血に関する研究 612.111.45:612.118

## Studies on Hemolysis

下田 武司 (SIMODA-Takesi)\*

### 前 言 葉

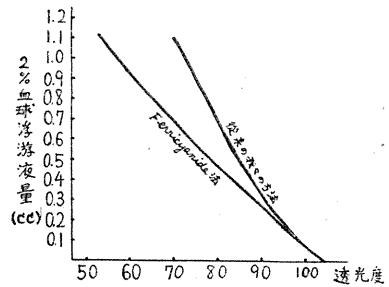
先に藤沢<sup>1)</sup>、小河<sup>2)</sup>は生体内における赤血球崩壊の機転解明を企図して、小河は入血を用いて Olein酸ソーダ、Stearin酸ソーダ及びChol酸ソーダに依る溶血現象と其の際に見られる赤血球抵抗曲線の時間的推移の様相を見、次に家兎を用いて、溶血性貧血、塩酸 phenylhydrazine 貧血、或いは Benzol 中毒等の各種貧血を起さしめ、その貧血の進行に伴う血球抵抗曲線の推移について分析を試み、血球生命と抵抗の関係、血球毒に対する血球の感度、細網球の成熟等について詳細に検討した。著者は之の継続として主に家兎を用いて赤血球数と血球抵抗曲線の推移との関係を、脾臓別出 (P771)<sup>3)</sup>、(P337)<sup>4)5)6)7)8)9)</sup>、免疫溶血素貧血 (P770)<sup>3)</sup>、(P324)<sup>1)10)</sup> Potential lysin<sup>11)</sup> 蒸溜水貧血<sup>12)13)14)</sup> について分析を試み、更に細網球の成熟 (P158)<sup>1)15)16)</sup> について検討し、2、3の知見を得た。

#### 1. 脾臓別出に依る抵抗曲線の変動

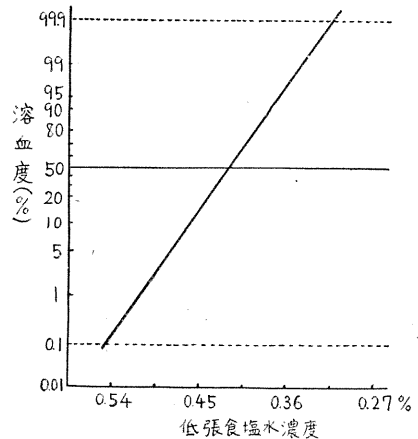
##### A. 実験方法

抵抗測定用の一連の試験管は、段階的低張食塩水 4cc 宛を容れ、被検血球浮游液の 1cc 宛を混和した後に、0.02%の濃度差を持つように作製した。例えば 0.525%の4容に 0.9%の1容を加えれば、0.6%の液 5cc となる。被検血球は、採血後、0.9%食塩水で3回洗い流して除血漿し、再び 0.9%食塩水の浮游液として用に供し、その血球濃度は原則として 2% (10<sup>5</sup>/cmm の血球を含む) とした。此の 1cc 宛を前述の試験管列に投じ、約30分毎に軽く振盪攪拌して混和した。1時間30分後再び遠心沈澱して上澄を試験管列に移し、20%フェリチアンカリ溶液 0.1cc 宛を投じ、20分後 5% チアンカリ溶液 0.1cc 宛を投じて CN-Methemoglobin とした

後に比色した。比色計は、さきに小河の使用した光電比色計を一部改良したもので、 $1.2 \times 10^{-7}$  amp の galva を光電池に直結したもので、電池は 8volt, filter は G-11, 540m $\mu$ , w=35.0m $\mu$  T<sub>max</sub>=21.5%,  $\lambda_{max}$ =552.5m $\mu$  のものを使用した。測定に際しては、被検液を容れた cuvette を装置に挿入する前および後に、必ず対照として前述の filter を入れて、その値が常に一定であるか否かを確かめ、要すれば附属のバリオームで光源量を正確に訂正してから使用した。ferricyanide 法と従来の我々の hemoglobin 測定法を比較し (第1図)、基準溶血曲線は正規確率紙において一直線になることを確かめた<sup>17)18)</sup> (第2図)。hemoglobin 量は日立光電比色計で定



第1図 基準溶血曲線



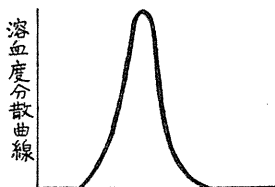
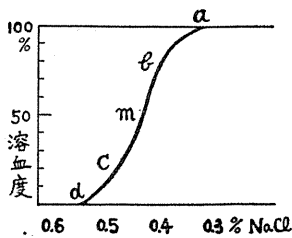
第2図

\* 日本医科大学生理学教室

量し、galva の読みから Hb 濃度を直接読みとれるように校正曲線を附した。

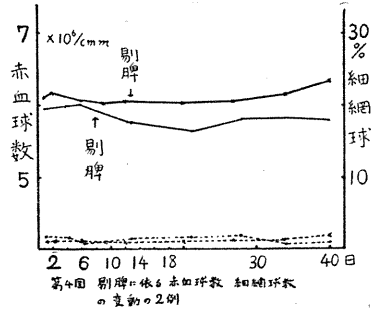
**B. 判定**

対照血球浮游液の血球濃度は常に略 $10^5$ /cmm とし、試験家兎についても測定操作前に血球計算を行って、その浮游液が対照のそれと同濃度になるように採血した。其の後の条件は出来る限り厳格に同一にし、かくすることによって毎日の温度差や機械的操作の相違や其の他溶血阻止または促進的影響から来る誤差をさけると共に、比色の際に galva の目盛の略同じ範囲が使用出来て、その指針の振れの歪から来る誤差をさける事に役立った。又試験に使用する血球浮游液の一部に4倍容の蒸溜水を加えて100%溶血せしめ、蒸溜水で順次稀釈して含まれる Hb 量が75%、50%、25%の4段階にした標準液を作り、比色計の値の校正に用いた。血球抵抗の判定法は数多いが、一般に50%溶血値を以ってその血球の平均抵抗を代表せしめる事が慣用である。著者は以下の実験において、抵抗曲線を吟味する場合に説明の便宜の為に小河の例に依って曲線の部分部分に符号を附した。その符号は、判定し得る最大抵抗値を a、75%溶血値近くの曲線の肩の屈曲部を b、50%溶血値を m、25%溶血値に近い屈曲部を c、最小と判定し得る値を d と名付けた (第3図)。



第3図

正常抵抗曲線(上図)と下図はその微分即ち分散度



第4図

別脾に依る赤血球数、細網球数の変動の2例

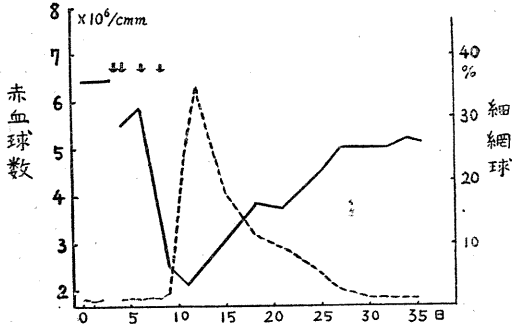
**C. 別脾の結果**

正常幼若家兎、2~2.5kg のものを使用して別脾を行った。別脾後の抵抗曲線は手術的侵襲の影響を避けるために、術後15日以後に行った。赤血球数、抵抗曲線の推移は、術前、術後に変動は見られなかった (第4図)。兎の脾臓重量は6~8g であり、家兎においては脾臓が小さい為に赤血球に対する役割が少ないものと観て、脾臓の大きなものとして犬に就いて行ったが同様に赤血球数、抵抗曲線の変動を見ることは出来なかった。

**D. 考察**

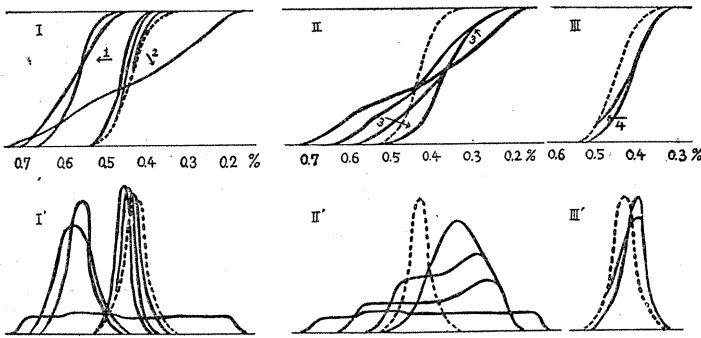
第2期胎生期造血は肝臓において旺んに営まれ、5~6 カ月胎児において最も旺盛な肝臓造血を見る。脾臓における造血は肝臓造血に遅れて起り、健康人においては生後には脾臓に造血を見ないと云われる。脾臓が正常動物において赤血球を破壊すると考えられている唯一の証明は脾臓の動脈と静脈の血液の間に相違があるという事であって、Orahovats<sup>7)</sup> は犬の脾臓からの赤血球は一般流血中の血球よりも Saponin, 低張食塩水に対して抵抗が弱いことを発見し、Mann, Sheard, Bollmann, Baldes<sup>5)</sup> の犬における実験では脾静脈血中のビリルビンの濃度は僅かであるが、脾動脈血に比べると多い、という観察があり、Hb の変化は器管において行われる事を暗示し、これは脾臓における赤血球停滞の間に Hb の分子内弱体化の結果ビリルピンになると説明されている。しかし乍ら Singer, Weisz (P338)<sup>9)</sup> は、正常犬について別脾は赤血球の生命を長くしないことを見出している。





第5図

溶血素血清注射に依る赤血球数、細網球数の変動の1例。↓印…免疫溶血素血清 2~2.5cc 注射を示す。



第6図 溶血素血清注射に依る抵抗曲線の変動(上図) 下図はその微分即ち分散度、↓印は曲線の移動方向を示す。

て正常曲線に近ずき、更に正常曲線を越えて右方に張り出し、全体の曲線は正常曲線と平行した形をとって右方に位置し、正常曲線に戻る際には先ず、c, d部から始まって正常曲線に一致し、次いで a, b部が遅れて戻って来る(第5図, 第6図)。

**B. 試験管内免疫溶血素の作用**

実験方法及び結果

最小溶血価 2×, 0.5cc の免疫溶血素血清を, 3, 4, 5 倍に稀釈して, その 1cc と 20×補体 10cc を 0.9% NaCl 血球浮游液 14cc に投じて全量を 25cc と為して 37°C に 1 時間 incubate した。試験管内において免疫溶血素が溶血を起す寸前の赤血球の状態及び赤血球を障碍する状態を求めたのであるが抵抗曲線に変動は見られなかった。

**C. 試験管内異種血清の作用**

実験方法及び結果

犬血清 2~4cc, 20×補体 5cc を 0.9% NaCl 兎

血球浮游液 16cc に投じて全量を 25cc と為し 1 時間放置した。抵抗曲線は全体として僅に右方に移動し、血清の量を増加するに従って更に右方に張り出して来るが、さらに血清を増量して 8~10cc になると血球は肉眼的に凝集を起すに至る(第2表, 第7図)。

**D. 考察**

流血中に常存する溶血素として、脂肪酸、胆汁酸及び Lysolecithin が考えられている。著者は之等生体内の微量の溶血素の作用を知ると共に、新生児溶血性疾患、後天的溶血性疾患、特

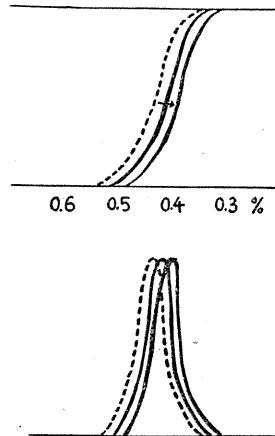
発性寒冷色素尿症及び不適合輸血等の種々な type の免疫性溶血性疾患における赤血球崩壊の機構を検討するために溶血力の強い免疫溶血素を選んでその作用をしらべた。

Curt Wasastzerna<sup>10)</sup> は生体内における感作赤血球の破壊の方法を詳細に検討しており、

- 1) 血管内溶血 2) 血管内凝集
- 3) 赤血球の貪喰 4) 脾臓の作

第2表 犬血清の兎血球に対する溶血

試験管番号	1	2	3
犬血清 cc	1.0	0.5	0.1
2.5% 血球浮游液 cc	1.0	1.0	1.0
0.9% 食塩水 cc	0	0.5	0.9
溶血結果	{ 1時間後 2時間後 24時間後	-	-
		-	-
		-	-



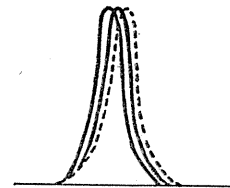
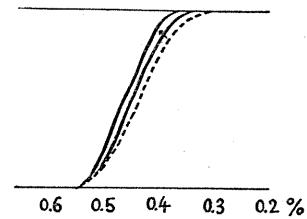
第7図 兎血球の犬血清に依る抵抗曲線の変動(上図) 下図はその分散度

用の4つに分け、血管内溶血には、流血中における感作赤血球の直接的溶解と、その後の機械的脆弱性の増加が行われるとして、Saponin, Streptolysin の如き溶血素が生体内と試験管内で同一作用を為すに拘らず、免疫溶血素が試験管内よりも生体内で強力な溶血作用を為すのは、免疫溶血素で被われた赤血球が機械的脆弱性を増加し、殊に流血中でぶつかったり離れたりする事に依って一層崩壊され易くなるものとしている。血管内凝集作用としては Saponin, Streptolysin は凝集素でなく、免疫溶血素の強い溶血作用はその凝集作用にあるとし、事実 hamster の頬袋に血管内凝集を認めている。これら感作赤血球は単核球、中性好白血球に依って貪喰され、更に免疫溶血素で被われた赤血球及び凝集した赤血球は脾臓に留まって脆弱にされて崩壊され又は Lysolecithin, Tissue lysin に依って楕円形となって崩壊されるか又は組織の macrophages に依って消化される。と述べられている。著者が行った免疫溶血素の注入による抵抗曲線の変動の特徴は、免疫溶血素注入後、最大抵抗部から抵抗は減弱し始めて後間もなく全体的に正常曲線から遙かに離れて抵抗を減じ、免疫溶血素の注入停止後、赤血球の破壊が2~4日間続き、その間細網球が増加し始め、それと共に最大抵抗部は強抵抗部に移動して正常曲線より遙かに強くなる。而し最小抵抗部は弱抵抗部にあり、赤血球数が増加し、細網球が減少するにつれて次第に抵抗は強くなり、最大抵抗は幾分減弱して、全体の形は正常曲線と平行して強抵抗部にあり、赤血球数、細網球数が正常に近づくに従って最小抵抗部から正常に戻る。試験管内では免疫溶血素血清に依り抵抗曲線に変動なく、異種血清を加えた場合には全体的に抵抗は僅かに強くなる。Curt Wasastjerna の云う複雑な赤血球崩壊の機序を著者は抵抗曲線の変動から観察した。

### Ⅲ. Potential lysin に依る抵抗曲線の変動

#### A. 肝油飲用に依る抵抗曲線の変動

肝油 pro kg 5g を食道カテーテルに依って家兎に飲用させた。4時間、6時間、24時間につ



第8図

肝油 Pro. kg. 5g. 飲用に依る抵抗曲線の変動(上図)  
下図はその分散度

いて、抵抗曲線は最大抵抗 a 部から左方に出て 0.48~0.5% NaCl 部に至るが c, d 部は殆んど移動せず、従って曲線は立った形をとり次いで a 部は次第に正常曲線の位置に戻る(第8図)。

#### B. 肝油と milk の emulsion 注射に依る変動

肝油と milk を 5 対 1 の割合にして emulsion を作り、家兎耳静脈内に pro kg 0.2cc 注射を行った。注射後 4 時間、6 時間、24 時間に就いて抵抗曲線に変動は見られなかった。

#### C. 考察

肝油飲用に依る抵抗曲線は免疫溶血素の生体内作用と同じく先ず最大抵抗部から減弱し始める事であるが、免疫溶血素の場合に比して移動範囲は極めて狭く、単に最大抵抗部の僅かな減弱だけが認められる。肝油 emulsion 注射の場合には変動がみられない。これは肝油が経口投与で脂肪酸となり血球に作用するが、注射の場合には脂肪そのものは赤血球に対して変化をもたらさない為と考えられる。

### Ⅳ. 蒸溜水注射に依る抵抗曲線の変動

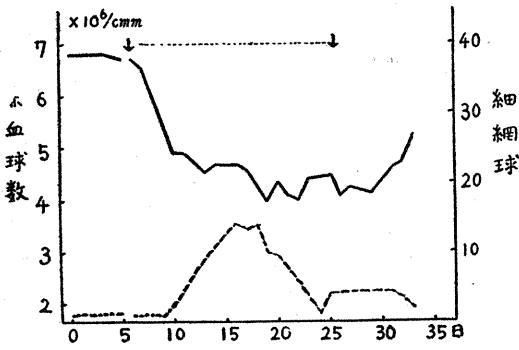
#### A. 蒸溜水連続注射に依る抵抗曲線の変動

連日20日間にわたり、1日1回宛蒸溜水20cc を家兎耳静脈内に注射した。赤血球数の減少は最低  $400 \times 10^4 / \text{cmm}$  程度で、赤血球数が減少するに従って細網球は増加するが、高々15%前後にとどまる。抵抗曲線は、はじめは全体的に左

方に出て来て、最大抵抗 a 部は 0.48% NaCl 部に、最小抵抗 d 部は 0.54% NaCl 部に至る。次いで a および b 部は細網球の増加と共に右方に移動し、遅れて d 部も右方に張り出し、a 部は 0.28% NaCl 部に来り、d 部は非常に強く右方に出て 0.4% NaCl 部に至って曲線は直立した形をとり、次いで a 部から始まって b, c, d 部の順に正常曲線に一致する (第9図, 第10図)。

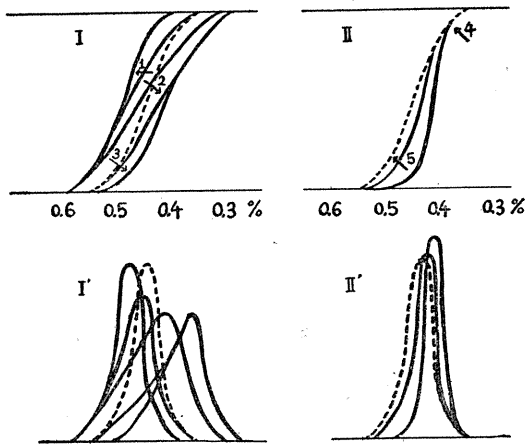
**B. 蒸溜水 1 回注射に依る抵抗曲線の変動**

蒸溜水 100cc 乃至 150cc を家兎耳静脈内に注入した。赤血球数は最低  $400 \times 10^4 / \text{cmm}$  に減少すると共に、抵抗曲線は全体的に左方に出て、急速に細網球が最高10%内外に増加すると共に



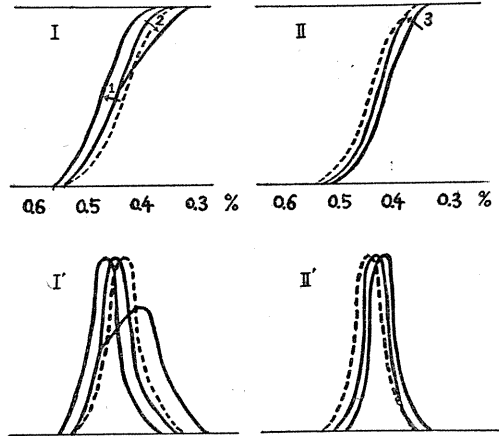
第9図

蒸溜水連続注射に依る赤血球数、細網球数の変動の1例。↓...↓印は蒸溜水を1日1回20cc, 20日間注射を示す。



第10図

蒸溜水連続注射に依る抵抗曲線の変動(上図) 下図はその分散度



第11図

蒸溜水 1 回 100~150cc 注射に依る抵抗曲線の変動(上図) 下図はその分散度

速に抵抗曲線は全体が正常曲線の右方に張り出し、a 部から先に正常曲線に戻る (第11図)。

**C. 考察**

免疫溶血素注射の場合に比較して抵抗曲線の変動範囲は非常に狭く、また変動の様相も異っている。蒸溜水連続注射、1回注射の抵抗曲線の変動は良く似ている。蒸溜水注射後直ちに、そして2~3日間は全体が弱抵抗部にあり、赤血球数が減少し、細網球が増加するに従って最大抵抗部から正常曲線を越えて強くなって行き、それに遅れて最小抵抗部も強くなり、最大抵抗が正常となってから最小抵抗が正常曲線に戻る。免疫溶血素貧血, Potential lysin 蒸溜水貧血における共通な特徴は、生体内で赤血球が崩壊され始める時において、最大抵抗の減弱が見られる事である。以後の抵抗曲線の変動は各貧血及び Potential lysin に依って夫々異った推移を示す。

**V. 細網球の成熟**

先に小河<sup>2)</sup>は塩酸 phenylhydrazine 中毒家兎の血球抵抗の経過を追求した際に、細網球(以下 Retic と略す)の発生率が100%に近く、而も Heinz 体が殆んど消失して了っている時期において、その強抵抗部は最大限に増強して遙かに正常値からかけ離れているにも拘わらず弱抵抗血球の抵抗値がそれ程目立って増強しない、

という事実を観察し、瀉血性貧血においても、最大抵抗と最小抵抗は平行して増強しないという現象を認めて、次の2つの課題を提出した。即ち、

1) Retic の抵抗の分布範囲が元来正常球の分布範囲に互っていて、正常球の平均抵抗よりも弱く、その最小抵抗に近い Retic さえ存在するものであろうか。

2) Retic が100%近く発生しているような高度貧血においては、Retic のままで存続する期間は正常時より長いのではないか。という事である。Retic や幼若正常球は一般に抵抗が強いとされているが、妹尾によると Retic には2種類あって、抵抗の強い成熟し得るものは新生された Retic であり、抵抗の弱い成熟能のない細胞は崩壊寸前のもので、HbからFeが逸脱して了ったために網状構造を呈するものであるとし、家兎における此の老朽型の比率は、一般には1/8、塩酸 phenylhydrazine による軽度貧血では1/12~1/13に減じ、高度に貧血が進行すると1/3~1/4にも増加すると述べている。此の老朽型 Retic の存在が事実とすれば小河の実験の如き高度貧血の際には1/3以上の老朽型が存在する筈であり、抵抗は甚だ弱いと考えて良く、而もその量は甚だ多いのであるが、100%に発生した Retic の抵抗曲線

にはそれが認められないとして、試験管内で Retic の成熟時間を追求し、その結果、全細網球が成熟に要する日数は5日前後と判定している。Retic の成熟については、尙疑問の点があり著者はさらに詳細に検討を行った。Plum (P158)<sup>1)</sup>等によると、Retic の成熟に関しては、第一義的な肝臓からの因子として、温度に安定な因子と温度に不安定な因子があり、前者にはL-Tyrosin, Dopa, Hallochrom があり、後者にはXanthinを

含むところの胃からの抽出物があり、細網内皮系に運ばれ、そこで Tyrosin 又は Tyrosin の酸化物によって血漿中に見出されるような細網球成熟物質に変形されるとしている。

**A. 実験方法**

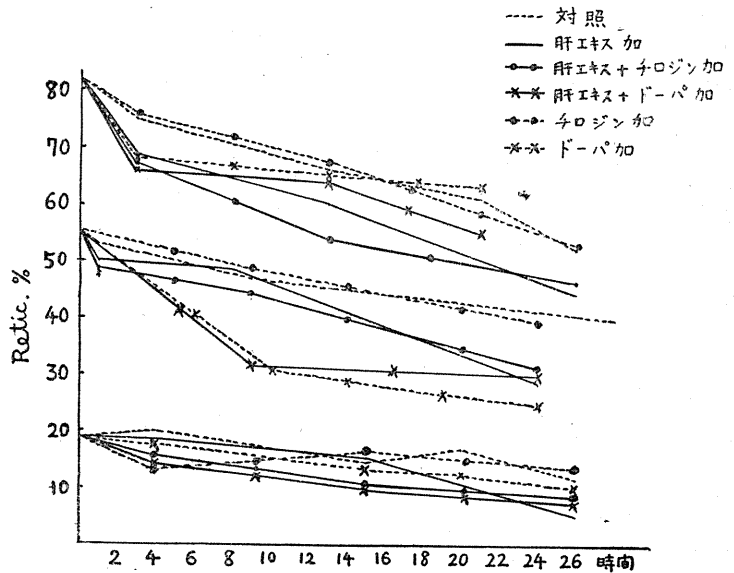
家兎を用い、塩酸 phenylhydrazine 注射、瀉血貧血時において種々な%の Retic を生ぜしめた。抗凝固剤としてA.C.D液に少量の penicillin を加え更に肝エキス, Tyrosin, Dopa の組合せ及び各種臓器抽出物を kolben に容れ、それぞれゴム管で O<sub>2</sub>-bonbe または MnO<sub>2</sub> 加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 瓶に連結して 38°C 保温槽に入れ、家兎耳血管より直接 kolben 内に種々な Retic 発生率の血液を適下して、時々軽く攪拌して充分に O<sub>2</sub> にふれしめ適宜 pipette で採血して Retic を算定した。対照としては A.C.D液に少量の penicillin を容れた kolben に血液を滴下した。

**B. 実験結果**

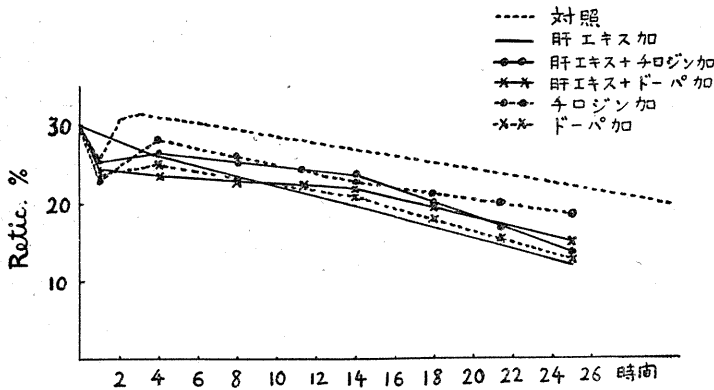
塩酸 phenylhydrazine 貧血時及び瀉血貧血時において Retic の減少率は、大体似た様相を示している。実験開始後24時間乃至26時間にして赤血球の染色状態は不良になり、Retic も判別し難くなる(第12, 13, 14図)。

**C. 考察**

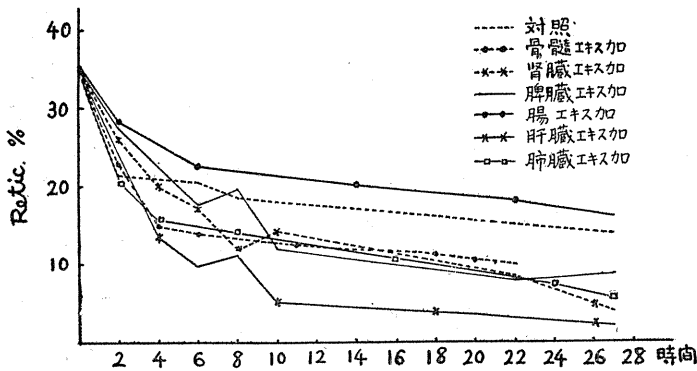
Retic の抵抗曲線は、小河の行った実験によ



第12図 細網球の成熟 (塩酸 phenylhydrazine 貧血時)



第13図 細網球の成熟 (瀉血貧血時)



第14図 細網球の成熟 (塩酸 phenylhydrazine 貧血時)

ると Retic が 100% 発生した例においてその抵抗曲線は正常球の抵抗曲線と平行して増強せずその最小抵抗に近い Retic が存在するかも知れぬとしている。著者の行った免疫溶血素貧血、蒸溜水貧血における抵抗曲線の変動を考察すると、免疫溶血素血清注射によって Retic が最大に増強しているところの 35% において、最大抵抗は非常に増強して 0.2% NaCl 部をも越えているが、その最小抵抗部は弱抵抗部に留まったままで、0.7% NaCl 部にあって正常曲線を斜めに横切り、又蒸溜水貧血の場合にも Retic 発生率は最高 15% で、最大、最小抵抗の移動範囲は免疫溶血素貧血の場合に比して非常に狭いのであるが同様に正常曲線を斜めに横切っている。之等の場合、Retic 発生率は 100% でないため、各 sample には障碍された赤血球が多数混在しているものであって、最大抵抗が非常に強くなっていると云う事は、新生 Retic の抵抗は非常

に強く、障碍された赤血球又は妹尾の云う老朽型 Retic が最小抵抗部に現われ易いと考えられる。その後の抵抗曲線の変動を見ると、Retic は減少しつつ赤血球が増加する時期において最大抵抗部は若干左に移動し、最小抵抗部が右方に張り出して来て正常抵抗曲線と平行して強抵抗部に存在する様になる。これは恐らく老廃赤血球は消滅して殆んど全ての赤血球は新生 Retic から出発したもので、一様に強い抵抗を持っているためと思われる。此の事から推測して、新生された Retic は新生赤血球の抵抗曲線に平行して更に強抵抗部にあると考えられる。最近 David Chalfin<sup>19)</sup> の実験に依ると、瀉血性貧血時において 15~20% に発生した Retic のみを集めて、そ

の抵抗曲線は正常曲線に平行して強くなっていることを見出している。しかしながら此の場合 Retic の発生率は 100% でなく、15~20% の発生率の血液から Retic のみを採取して実験したものであり、既述の如く軽度貧血の場合の老朽型 Retic の比率が 1/12~1/13 にあるとすれば、此の血液から採取した Retic の抵抗曲線は David Chalfin の実験成績の如くになると考えられる。又著者の実験に見られる様に、新生赤血球の揃っている時期にあっては矢張り抵抗は強く、時日の経過と共に次第に抵抗を減弱して行くものと考えられる。Retic の成熟時間に就いては、妹尾は家兎では O<sub>2</sub> 飽和の状態でも Retic が 9 時間で成熟して正常球になると云って居り、小河の行った実験によると、全 Retic が成熟に要する日数は 5 日前後としているが、著者の例でも同様に 5 日前後であり、更に 1 つの Retic の成熟時間は約 2 時間と見做される。これは妹尾の

述べる肝エキスを加える場合と良く一致しているのであるが、所謂 *reipning substance* と云われるものの影響は見られず、この為に傾斜が変わって来る事はない。塩酸 *phenylhydrazine* 貧血の場合の Retic が正常な Retic と或いは性状の異ったものでないかとも考えられ、瀉血性貧血の場合についても検討したが矢張り同様な結果が見られ、又特に試験動物の Retic の自然減と略一致する。以上の事から推測して、Retic の成熟については外からの因子に左右されないのではないかと考えられる。

### 結 び 言 葉

生体内における赤血球崩壊の機転解明を企図して脾臓剔出、免疫溶血素貧血、Potential lysis, 蒸溜水貧血について分析を試み更に細網球の成熟について検討し、次の事を知った。

1) 脾臓剔出に依っては、赤血球数、抵抗曲線に変動は見られない。

2) 免疫溶血素貧血においては、抵抗曲線は最大抵抗から減弱し始め、次いで最小抵抗の減弱に及び、細網球の増加及びその為の新生赤血球数の増加に伴って最大抵抗は正常曲線を越えて強くなり、更に最小抵抗部も同様に強くなって、全赤血球が殆んど新生赤血球で置換されたと思われる頃に正常曲線に平行して強抵抗部があり、最小抵抗部から正常に戻る。

3) 異種血清(犬血清)は兎血球の抵抗性を全体的に強くする。

4) 脂肪は脂肪酸として血中に存在する時に最大抵抗の減弱を来す。

5) 蒸溜水貧血に於いては、初期にあっては全体的に抵抗を減じ、細網球増加の結果によって赤血球数が増加すると、最大抵抗部が正常曲線を越えて強くなり次いで最小抵抗部も同様強くなる。その後赤血球数が正常に近づくにつれて最大抵抗部から正常に戻る。

6) 細網球の成熟について、所謂 *reipning substance* の影響は見られず、外からの因子に左右されないのではないかと考えられ、また細網球の成熟時間は1%の場合、略2時間で成熟

する。

終りにのぞみ、終始御懇切な御指導と御校閲を賜りました恩師戸塚教授に深く感謝致します。尙小河博氏の御指導を感謝致します。

### 文 献

- 1) 藤沢正輝 (1951) 溶血に関する研究 日本生理誌 13, 260
- 2) 小河 博 (1953) 溶血に関する研究 日本生理誌 15, 539
- 3) 戸塚武彦 (1954) 流血中に於ける赤血球の運命 日医大誌 21, 769
- 4) Eric Ponder (1948) Hemolysis and related Phenomena.
- 5) Mann, F. C., C. H. Sheard, J. L. Ballmann and E. J. Baldes (1925) The site of the formation of bilirubin. *Am. J. Physiol.* 74, 497
- 6) Barcroft, J., H. A. Harris, D. Orahovats and R. Weiss (1925) A contribution to the physiology of the spleen. *J. Physiol.* 60, 443
- 7) D. Orahovats (1926) The spleen and the resistance of red cells. *J. Physiol.* 61, 436
- 8) Gordon, A. S. and W. Kleinberg (1937) A study of the relation of the spleen to erythropoiesis and red cell destruction in the guinea Pig. *Am. J. Physiol.* 118, 757
- 9) Gordon, A. S., W. Kleinberg and E. Ponder (1937) Decreased red cell fragility after splenectomy. *Am. J. Physiol.* 120, 150
- 10) Curt Wasastjerna, M. D. (1953) Immuno-hemolytic mechanisms in vivo. The mode of destruction of sensitized red cells in the living organism. *Blood.* 8, 1042
- 11) Swank, R. L., M. D., Ph. D. and E. S. Roth, M. A. (1954) Hemolysis and alimentary lipemia. *Blood.* 9, 348
- 12) Charles E. Rath, M. D. (1953) Drowning hemoglobinuria. *Blood* 8, 1099
- 13) Allan J. Erslev (1955) Erythropoietic function in dilution anemia. *Blood* 10, 616
- 14) Ponder, E. and E. J. Robinson (1934) The measurement of red cell volume. V. The behaviour of cells from oxalated and from defibrinated blood in hypotonic plasma and saline. *J. Physiol.* 83, 34
- 15) 妹尾左知丸 (1950) 網状赤血球 生体の科学 2, 25, 72
- 16) Curtwright, G. E. and M. M. Wintrobe (1949) Hematopoiesis. *Ann. Rev. Physiol.* 11, 335
- 17) 吉田勉夫 (1953) 実験的赤血球抵抗に関する研究 I 医学と生物学 29, 184
- 18) 河内虎男 (1955) 光電測光法に依る血色素の測定 生体の科学 7, 1, 10
- 19) David Chalfin (1956) Differences between young and mature rabbit erythrocytes. *J. cellular and comparative Physiol.* 47, 215

### Summary

Investing the mechanism of the physiological destruction of erythrocytes in the body, a series of experiments on hemolysis was carried out; spleen extirpation, immunohemolysin anemia, potential lysis, distilled water anemia, and reticulocytes maturation.

1. Spleen extirpation, in the dog is not effective on the number of erythrocytes and hemolysis curve.

2. In hemolysis curve on immunohemolysin anemia in the rabbit, the maximum resistance decrease first and then the minimum resistance. When reticulocytes and then the number of new erythrocytes increase, the maximum resistance increase first and then the minimum resistance also and when old erythrocytes exchange almost with the new, the hemolysis curve exist pararell to the normal curve in the higher resistance parts. It returns to the normal from the minimum resistance.

3. In Vitro rabbit erythrocytes resistance increases on the whole in the dog's serum.

4. When the fat exists in the blood as fatty acid, the maximum resistance in the hemolysis curve decreases.

5. In the distilled water anemia erythrocytes resistance decreases on the whole first, and when the number of erythrocytes increases after the increase of the number of reticulocytes, the maximum resistance becomes increase and then the minimum also. After the maximum resistance returns the normal with the normal number of the erythrocytes.

6. The influence of the so-called reipning substance on the mature of reticulocytes is not seen, and it is thought that the influence of extrinsic factor not exists.

The maturing time of reticulocytes (1%) is about 2 hours.

*(Department of Physiology, Nippon Med. School)*

# ストリキニン痙攣のリズムについて 612. 741. 15 : 612. 833. 95

Rhythm of strychnine spasm

石田 絢子・渡 辺 紋 郎 (ISIDA-Ayako・WATANABE-Ayao)\*

## I. 緒 言

ストリキニン痙攣についての観察は、古く前世紀初頭 Magendi (1819) によりこれが脊髄性のものであることが指摘され、以来多くの研究がなされてきた。1948年以來 Bremer, Brooks, 佐藤, その他多くの研究者の報告がある。

Bremer<sup>1)</sup> はこのストリキニン痙攣中に脊髄の前根電位にみられる電位変動、衝撃の同期性および衝撃群の同期性等について観察を行い、神経系固有の自動性が Motoneuron の long-lasting depolarization によって起動されたものとした。Brooks<sup>2)</sup> は多くの複雑多岐性を示す Circuit-Movement の概念を導入して痙攣の機序を説明せんとしている。別に佐藤<sup>3)</sup> はガマの単一神経線維、神経幹、筋等からストリキニンを作用させた際の活動電位を誘導観察して、衝撃群及び衝撃頻度につき分析を試み、衝撃の同期性及び周期形成の問題にも論及している。

吾々はストリキニン痙攣の際骨骼筋から誘導される筋電図<sup>4)</sup> を観察し、衝撃群の同期形成及び周期形成に及ぼす求心性刺激の影響、さらに脊髄における中枢性抑制の性質及び径路に関する2, 3の知見を得たのでこれを報告する。

## II. 実験方法

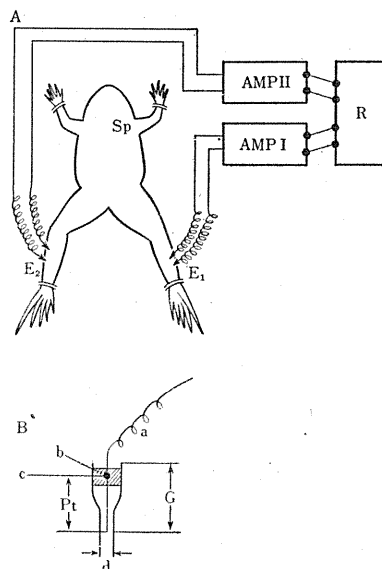
動物は蛙を用いた。蛙は簡単に脊髄動物にすることができるばかりでなく、脊髄ショックからの回復が早いこと、脊髄動物にしてからも長く反射機能を失わないこと等哺乳動物には見られない利点が多いためである。

蛙を固定板に腹位に固定し、断頭の際の出血を出来るだけ少くするために背側皮膚上から脊髄と上位脳との間を小型のメスで切断して脊髄蛙にする。脊髄蛙にして5分後に硝酸ストリキ

ニン0.01%のもの0.3~0.5cc, 又は0.1%のもの0.05~0.1ccを胸リンパ腔に注射する。大体の標本では室温10~20°Cの時は5~20分後には針先で軽く触れる程度の極く弱い刺激で簡単に典型的なストリキニン痙攣を起す様になる。

ストリキニン注射後典型的痙攣の状態になるまでの間は、時間的経過に伴つて後述の実験結果2)に示す如く筋電図の型にも移行的変化がみられるので、大部分の実験は此の典型的ストリキニン痙攣が起つてから行った。

使用した筋電図誘導用の電極は第1図Bに示す如く、太さ25 $\mu$ の白金線を硝子毛細管に封



第1図 実験装置

(A) 実験装置の配置。

Sp: 脊髄と上位脳との切断箇所。Amp I 及び Amp II: 同型の2台の増幅器。E<sub>1</sub>及びE<sub>2</sub>: 電極。R: 記録装置。

(B) 電極

a: エナメル被覆導線。b: セメダイン被覆部。c: 半田付けの点。d: 毛細管直径(約100 $\mu$ 以内)。G: 硝子毛細管(長さ約2.0~2.5cm)。Pt: 白金線(長さ約1.5cm)。

じ、その上部をセメダインにて固定したもので、全体をできるだけ軽く作る。電極と固定端子とを接続する導線もできるだけ細く軽いものを用い、スプリング状にして適当に長くすれば、痙攣によって、筋が動いても電極が抜けてしまうことがなく痙攣中の筋電図を誘導することが出来る。この電極を脊椎蛙の腓腹筋、或いは前脛骨筋等に刺入する。刺入の際は予め皮膚に小切開を施してからすれば、電極の先端を損傷せずに容易に刺入し得る。誘導電極、増幅器、記録装置等の配置を第1図Aに示す。記録装置は東京電気精器製2要素型電磁オシログラフを用いた。増幅器はR-C5段で前置部はプッシュプル結合とし、同型のもの2台を用いて2箇所から同時誘導をする場合にも増幅器間の干渉をなくする様にした。

### Ⅲ. 実験結果

1) 脊椎蛙にみられる典型的ストリキニン痙攣の筋電図は、既に Bremer が前根電位において観察している痙攣波 (tetanus wave), 或いは佐藤が単一運動神経線維から誘導した衝撃群と一致して、衝撃群と休止期とが4~15回/秒の頻度で交互に反復している (第2図)。丁度筋電図学でいう *grouping voltage* と相似た型を示す。

従来の研究においては衝撃及び衝撃群の現れ方に主として注意が払われているが、吾々は休止期の現れ方に注目した。すなわち1群の衝撃の後には数10~100msecの休止期が続く。この休止期の持続時間は痙攣の終期には200msecにもおよぶ。この休止期については佐藤に依れば0.1sec間の休止期、又 Bremer のいわゆる脊椎前角の灰白質からの痙攣波においては、規則的

な振幅の増減の減少期と表現されているのみである。

吾々は此の休止期には運動神経細胞に対する強力な抑制作用が及んでいると考え、以下その抑制作用に影響を与える種々の条件について考察したのである。実験結果3)において述べる如く、衝撃群の周期形成に主役を演ずるものはこの抑制作用であると思われる。

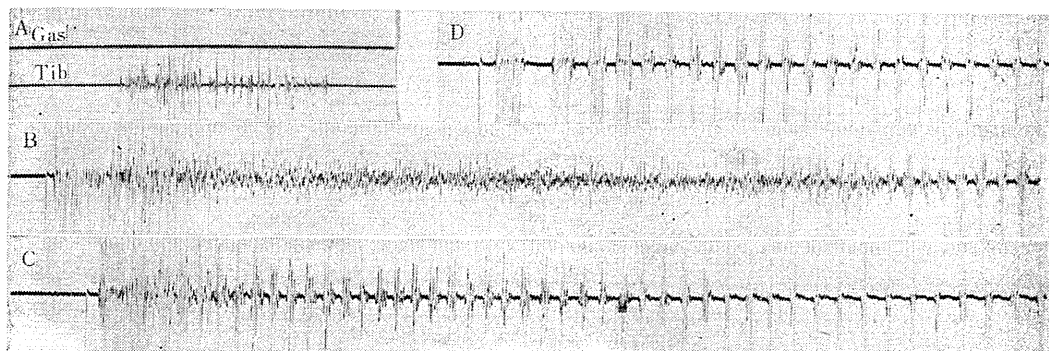
2) ストリキニンを注射すると20分位の間にいわゆる木片状と称せられるような典型的な痙攣に進行する。第3図はストリキニンが完全に効果を現わす迄の途中における反射性衝撃の型を追及したものである。

第3図Aはストリキニンを注射していない脊椎蛙における屈筋反射の筋電図である、刺激に引続いて *at random* な衝撃発射がみられ、群化の傾向は全くみられない。B以下はストリキニンを注射してある標本の下肢の皮膚に単一感応電撃を加えた際の筋電図である。Bは注射後12分、C、Dは夫々15分、20分後の型である。ストリキニンの作用が進行しない最初の時期は群化の傾向はみられず、衝撃発射は *at random* に行われ、時間の経過に従って次第に群化の傾向が示される様になってくる。すなわち休止期の存在はストリキニンの作用が強くなればなる程著明となるのである。このことから *at random* な衝撃発射の時期は抑制作用がまだ不完全で休止期が完全に現われないと考える事ができる。さらに時間が経過するにつれてストリキニンの作用は増強され群化の傾向が現われ、完全な休止期の現われる時期が早くなり、遂にDにみられる如く刺激直後から完全に衝撃群と休止期とが交代するようになる。すなわち衝撃発射後の



第2図 ストリキニン痙攣の E. M. G.

(A) 前脛骨筋. (B) R: 右前脛骨筋. L: 左前脛骨筋. 脊椎蛙. 室温: 18~22°C. 時尺: 1/50秒.



第3図 ストリキニン痙攣時 E. M. G. の型の変化

(A) ストリキニンなし, (B) ストリキニン注射後12分, (C) ストリキニン注射後15分, (D) ストリキニン注射後20分. 脊髓蛙, 刺激: 下皮膚単一感応電撃, 室温: 16.5°C, 時尺: 1/50秒.

抑制作用が強力となり完全となったと考えられる. この時期は典型的な木片状のストリキニン痙攣の時期である.

3) 古く Bremer<sup>5)</sup> はストリキニン痙攣は脊髓の全長にわたってよく同期することが特徴であることを述べている. ストリキニン痙攣中の筋電図においても左右の下肢の同名筋, 又は下肢の拮抗筋より同時誘導を行った筋電図をみると, それぞれ衝撃群及び休止期はよく同期している<sup>6)</sup>.

しかし第4図Aに示す如く上肢, 下肢より同時誘導を行った筋電図を詳しく調べてみると, 衝撃群開始の時点は少々ずれており完全には同期していない事が解る. ところで吾々の着目する休止期開始の時期をみると, この方は上肢, 下肢とも全く同期している. この事実から衝撃群のリズムは長く持続する傾向にある衝撃が脊髓全長にわたる強力な抑制作用によって遮断されることにより決定されていると考えられる. 抑制作用は次第に減弱し再び衝撃発射が始まる

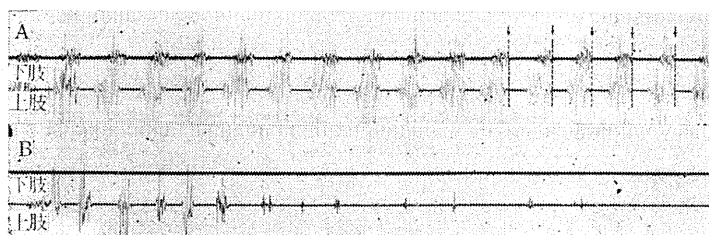
が, 減弱の経過が緩徐なために脊髓の上部と下部とでは衝撃発射開始の時点は必ずしも揃わないのである.

また Bremer<sup>7)</sup> によれば, この同期の現象は i) 脊髓内の伝播速度が非常に早いこと, ii) 脊髓を切断して神経系の接続を断っても, 脊髓の全長にわたって in phase に同期することなどの理由から beating unit なるものを仮定し, このものの周期的興奮は神経線維の連絡を必要とせず, 純電氣的に拡がるとしている. 第4図BはAの標本を痙攣中に手早く腹側より開腹して内臓をとり除き, 脊柱を露出して, 第4椎骨の下位で脊髓を切断し, 上半体の皮膚を刺激した際の筋電図であるが, 上肢から誘導されたものには群化の傾向を示すやや典型的ストリキニン痙攣の型がみられるが, 下肢から誘導されたものには何らの衝撃発射も認められない. 従って脊髓を切り離せば刺激のない側にはこのリズムは伝導されないのである. よってこの衝撃群発射のリズム, すなわち休止期の成立には神経線維

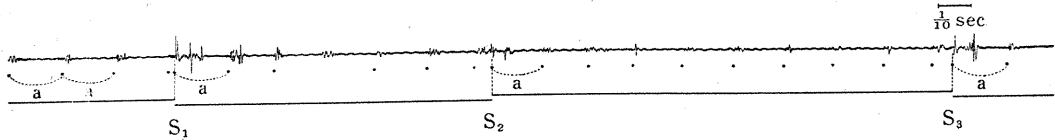
連絡が関係するものであって, 単なる電氣的な拡がりではないと考えられる.

4) 次にストリキニン痙攣の筋電図にみられる衝撃群のリズムに対する求心性刺激の影響に関する実験を行った.

その第1の場合として正常の衝撃群のリズムが現われている

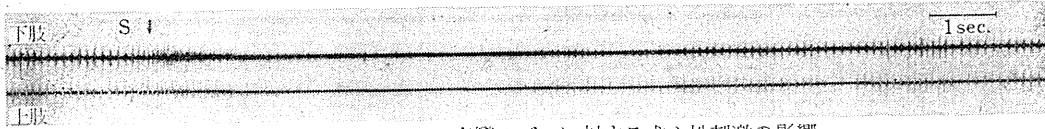


第4図 上肢, 下肢よりストリキニン痙攣 E. M. G. 同時誘導  
(A) 脊髓蛙, (B) 脊髓第4椎骨下切断標本, 上肢皮膚機械的刺激, 室温: 15°C, 時尺: 1/50秒.



第5図 ストリキニン痙攣リズムに対する求心性刺激の影響

S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>: 刺激時点 (下肢皮膚より単一感応電撃), a: 正常リズムの抑制期間程, 室温: 15°C.



第6図 ストリキニン痙攣リズムに対する求心性刺激の影響

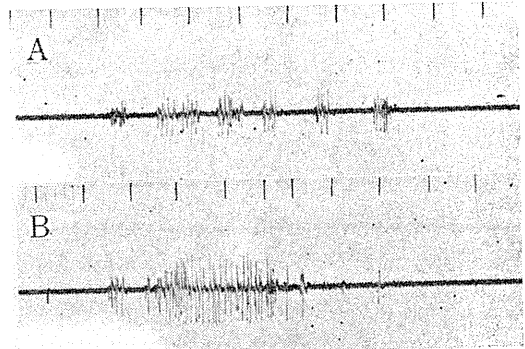
S: 脊部皮膚に醋酸紙貼布時点. (持続的的化学的刺激).

状態の時下肢の皮膚から単一感応電撃を行い、リズムの種々の相に末梢からの求心性刺激が落ちる際、如何なる影響が現れるかを調べたものである (第5図). 求心性刺激の影響によりリズムは一見不規則に乱れたかに見えるが、刺激時点より次の衝撃群までの期間 (第5図 a) は常に正常のリズムの間程に相当しており、求心性刺激はその後に一定の抑制期を引起す如く影響することを意味している. もちろん末梢神経の伝導時間は極く僅かで、ほとんど無視することができる. 故に刺激時点を出発点として衝撃群のリズムに注目すれば、常に規則的なリズムが保たれていることになる.

次に問題になることは持続的求心性刺激はリズムに対して如何なる影響を与えるかということである. そこで典型的なストリキニン痙攣が始ったところで、氷醋酸を含ませた約 3mm 平方の濾紙を背中上の皮膚上にのせ、化学的に皮膚からの持続的求心性刺激を行ってみた. 然るときは第6図に見られる如く典型的なリズムは乱れ、刺激直後は休止期に相当する時期にも at random の発射がみられる様になり、その後次第に抑制効果は大になり、上肢、下肢共に全く衝撃発射のない状態が 1~数秒間も続く. やがて次第に恢復してもとの典型的ストリキニン痙攣の状態に戻る. 勿論この完全なる spike silent の時期にはさしもの木片状のストリキニン痙攣を行っていた標本も全く弛緩して柔くなっていることは言をまたない. 既に Terzuole<sup>8)</sup> は腰髄の前角よりストリキニン痙攣のリズムを記録

して、小脳の前葉及び網様体抑制野の刺激が痙攣のリズムを抑制したことを報告しているが、吾々は脊椎動物において皮膚からの持続的求心性刺激が著明に痙攣のリズムを抑制することを観察した. つまり1発又は持続的の求心性衝撃は如何なる径路かを経て、前角における運動神経細胞に抑制作用を呈するものと考えられる.

5) 抑制作用を呈するためには神経線維の連絡が必要であるとすると、その径路が問題になる. そこで典型的なストリキニン痙攣の型に対し脊髄の一部を破壊することが、如何なる影響を与えるかを調べた. 脊髄と上位脳との間の切断箇所より針を入れて、脊髄内部の神経組織を第2椎骨辺りまで完全に破壊する. この状態の時下肢筋から得られる筋電図は第7図Aの如きもので、衝撃群と休止期は正常の脊髄の場合と



第7図

ストリキニン痙攣 E. M. G. の型に対する脊髄破壊の影響

(A) 第2椎骨下まで破壊, (B) 第4椎骨下まで破壊, 時尺: 1/10秒, 室温: 20°C.

同様に交互に交代する型は保たれる。更に第4椎骨下まで脊髄を破壊すると、筋電図の型は衝撃群と休止期の規則的な交代は見られず、休止期はなくなり衝撃発射は連続的になる。すなわち抑制作用の及んでいる休止期が現われる為には、脊髄の上部第3~4椎骨間の神経組織が必要であり、ここを破壊すると抑制作用がなくなることが解る(第7図B)。この事実は渡辺<sup>9)</sup>の相反性に関する実験の結果と一致するもので、相反神経支配が保たれるためには、やはり脊髄の第3~4椎骨より上部が必要であることが証明されている。

#### IV. 考 按

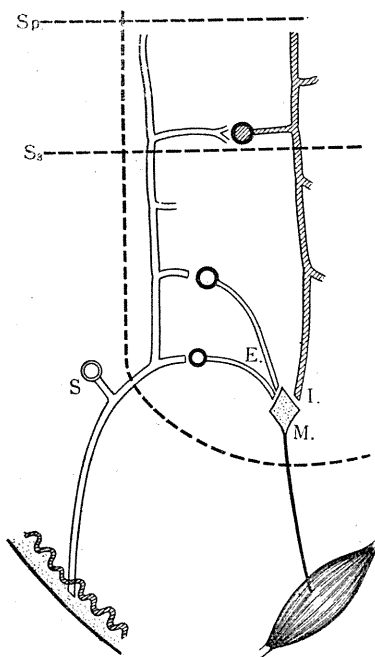
四肢筋の筋電図を観察することは該当する運動神経細胞を間接的に眺めることであり、ひいては運動神経細胞にシナプスをもって連絡する多くの介在ノイロンの活動の総和を考察しうることになる。

胃頭にも触れた如くストリキニンの作用が脊髄性であることが述べられたのは古いが、最近の報告によればBrooks<sup>9)</sup>(1953)等はストリキニンは運動ノイロンにも、介在ノイロンにも作用することを述べ、Frank<sup>10)</sup>(1955)等はストリキニンを作用させた脊髄内のElementから特殊な微少ピペット型電極により電位を記録し、soma unitの電位は相当大きなslow potentialに重畳した持続の長い電位であり、Axonの電位はストリキニンを作用させない場合と同様slow potentialもなく持続の短いものであることを示し、ストリキニンの作用はSomaに及ぶものであることを暗示している。

またCoombs<sup>11)</sup>(1955)等によれば、ストリキニンはi. p. s. p. (inhibitory post synaptic potential)を著明に減少せしめるが、e. p. s. p. (excitatory post synaptic potential)には何等影響を示さぬことから、ストリキニン作用の本質は抑制作用を抑圧するとしている。一方には特殊な微小電極の考案により脊髄内にそれを刺入して、脊髄内の機能単位の特性<sup>10)12)</sup>の解明の方向にも研究の進展がある。

吾々の実験結果からは従来の休止期といわれるspike silentの時期こそ、抑制作用の表現であると考えられたのであるが、これを主題にして1つの考按を行ってみよう。Lorent de N6<sup>13)</sup>(1935)によれば、一群の運動神経細胞が同期して衝撃を発射した後は、非常に長い亜正常時のある事が指摘されている。又運動ノイロンの興奮性については、Eccles<sup>14)</sup>(1952)によれば、1回の運動神経細胞の興奮の後には約120msecの興奮性が抑圧されることが報告されている。従って問題の休止期は単なる亜正常期によって前角細胞群の興奮性が低下している状態とも考えられるが、この考え方では実験結果3), 4), 5)の説明は困難である。従ってこの休止期は介在ノイロン(抑制枝)を介しての積極的な抑制作用を考えなければならない。

而してその抑制の機序については推察の域を出ないけれども、抑制の場は運動神経細胞の膜表面であり、抑制の径路は(i)求心性衝撃は1発又は持続的影響何れの場合にも衝撃発射を抑制すること、(ii)脊髄を上から第4椎骨下まで破壊するとこの抑制はみられなくなること等の事実から、後根から入った求心性衝撃は1応脊髄の第3椎骨の高さまで上り、それから介在ノイロンを経て下行し運動神経細胞に至ると考えられる(第8図)。介在ノイロンの衝撃が運動神経細胞に対して直接抑制作用を及ぼすことに対する示唆は既にLloyd<sup>15)</sup>(1941)によってなされている。近年の細胞内電極法による知見からしてもi. p. s. p.の存在は直接的抑制に根拠を与えるものといえるだろう。しかもこの抑制作用は実験結果3)に見るごとく、脊髄全長にわたってほとんど同時に強く及ぶものであるから、神経連絡を考える立場からは抑制的介在ノイロン(第8図I)は多数の側枝を脊髄内各節の運動神経細胞に送っていると考えられる。そのようなものとして解剖学的に思いあたるものはfasciculus propriusである。このものが抑制の拡がりに関与しているかどうかは将来に俟つとしても、ある1つの反射運動が行われるためには、相反支配的抑制が拮抗筋に及ぶばかりで



第8図・反射径路の模型図

Sp: 脊髄と上位脳との離断部, S<sub>3</sub>: 脊髄第3椎骨位, E: 興奮を影響する径路, I: 抑制を影響する径路, M: 運動神経細胞 (前根側) S: 求心性径路 (後根側).

なく、必要としない筋への衝撃は総べて一時的に抑制を受けなければならないと考えられるから、抑制効果の発散 (divergence) 径路は当然脊髄内に考えられてよいと思われる。すなわち従来興奮の発散径路として考えられていた介在ノイロン系はこの際抑制の発散径路としてもう1度考え直す必要がありはしないだろうか。いずれにしろ運動神経細胞の周囲には数百もの介在ノイロンの終末が終っているといわれている (Brooks & Eccles<sup>16</sup>1947) から、この抑制作用の機序はストリキニンが直接運動神経細胞それ自身に作用する場合と、ストリキニンが介在ノイロンに作用し、その結果が間接に運動神経細胞に及ぶ場合とがあって、その要因は単一なものではなく、両者の総合作用による結果が観察されると考えなければならない。

次に求心性衝撃の役割についてであるが、上に述べた如く皮膚からの求心性衝撃は或る筋への衝撃発射を促すけれども、大部分の筋に対し

ては抑制的に作用すると考えられる。もちろんストリキニンを用いた場合は、予め衝撃発射が起っているから抑制作用は明瞭であるが、正常動物では発射は始めから起っていないから明瞭でない。一般に求心性衝撃は筋からの場合は固有反射としてその筋へ反射され、皮膚からの場合は polysynaptic に屈筋群へ反射されることは定説であるが、真島<sup>17</sup>)によればガマのような固有反射の認められない動物においては、筋からの求心性衝撃はその筋への遠心性衝撃の数を多くする促通作用を持っているという。固有反射となるのは機能の高度に発達した場合であって原型はこの様な促通作用であると考えられる。清原<sup>18</sup>)によれば猫の後根を切断すると、同節の前根に支配される筋に至る NMU の衝撃発射は群化又は同期化する傾向を示すという。恐らく後根中にある筋からの求心性衝撃のその筋への促通作用は脱落するのに、一方皮膚からの求心性衝撃の介在ノイロンを介しての抑制作用は本来多節性であるからそれ程減弱されないというような不均衡が群化の傾向を招来するのではなからうか。典型的ストリキニン痙攣の筋電図も亦明らかな群化の傾向を持っているが、これも促通作用に比して抑制作用が著しく亢進した場合として説明出来ると思われるのである。休止期すなわち抑制の強く起っている時期が全体のリズム形成に対して主役を演じているとする考え方の1つの裏付けになるだろう。

従来ストリキニンを作用させた際の前根電位は持続の長いのが特徴であり、興奮性は亢進するといわれている。上述の実験結果 2) よりみてもその傾向は充分うなずかれ、ストリキニンを作用せしめるとその初期においては非常に激しい衝撃発射がみられるが、次第に休止期が出現して衝撃群と休止期が規則的に交代する様になる。よって衝撃群のリズムを決定するものは休止期の出現、つまり直接抑制を来す介在ノイロンの興奮性亢進である。そして此の抑制作用が弱まると衝撃群が再び現われるのである。若しこの休止期を来すべき介在ノイロンを破壊するかまたは切断除去すれば衝撃発射は連続的に

なってしまうのである。

## V. 結 論

ストリキニンを作用させた脊髄蛙の筋電図を観察し次の如き結果を得た。

1) 蛙の四肢筋から誘導されたストリキニン痙攣時の筋電図は、衝撃群と休止期が4~15回/秒の頻度で規則的に交代する様なもので、既に神経から得られた活動電位とも対応する。衝撃群の持続は約60msec、休止期の持続は約100msecである。ストリキニン注射直後は休止期は認められず衝撃数のみ多くなるが、ストリキニン効果の進行に伴って次第に休止期が著明になってくる。

2) 上肢、下肢より同時誘導を行うと、衝撃群の開始時点は上肢の方がやや早く同期は不完全であるが、休止期の開始時点は上肢、下肢完全に同期する。又脊髄を切り離せばこのリズムは伝播されない。

3) 痙攣による衝撃群に及ぼす皮膚からの求心性衝撃の影響は、単一刺激或いは持続刺激の何れの場合も抑制的である。特に単一刺激によって痙攣のリズムは乱されるが、常に新しいリズムは刺激時点から周期に相当する抑制期を経て繰返えられる。

4) 脊髄を上から第4椎骨まで破壊すると休止期は現われなくなり、衝撃発射は持続的となる。

なる。

5) 以上の実験結果より脊髄における中枢性抑制の性質および径路について1つの考案を行った。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師真島英信教授に深甚なる感謝を捧げます。

## 文 献

- 1) Bremer, F. (1953) *The Spinal Cord* より引用. London, Churchill. 78
- 2) Brooks, Mc. C. (1953) *The Spinal Cord* より引用. London, Churchill. 83
- 3) 佐藤昌康 (1949) 東大立地研報告 2, 63
- 4) 時夷利彦・津山直一 (1952) 筋電図の臨床
- 5) Bremer, F. (1952) *Arch. Int. Physiol.* 60, 33
- 6) 渡辺紋郎 (1956) 順天堂医誌 2, 144
- 7) Bremer, F. (1953) *Some Problems in Neurophysiology*. London, ATHLONE 19
- 8) Terzuole, C. (1952) *Arch. Int. Physiol.* 60, 225
- 9) Brooks, Mc. C. (1953) *The Spinal Cord* より引用 63
- 10) Frank, K. & M. G. F. Fuortes (1955) *J. Physiol.* 130, 625
- 11) Coombs, J. C. et al. (1955) *J. Physiol.* 130, 396
- 12) Frank, K. & M. G. F. Fuortes (1956) *J. Physiol.* 131, 424
- 13) Lorent, De Nó (1935d) *Am. J. Physiol.* 112, 595
- 14) Eccles, J. C. (1952) *Neurophysiological Basis of Mind*
- 15) Lloyd, D. P. C. (1941) *J. Neurophysiol.* 4, 184
- 16) Brooks, C. Mc. C. & J. C. Eccles (1947) *Nature* 159, 761
- 17) 真島英信 (1955) 順天堂医誌 1, 15
- 18) 清原迪夫 (1951) 生体の科学 7, 152

## Summary

In spinal frogs when 0.1 or 0.01% strychnine is injected a typical strychnine spasm appears in approximately 20 minutes.

During this stage the E. M. G. (electromyogram) is recorded by using an oscillograph, a differential R-C amplifier and a specially made electrode of 25 $\mu$  platinum wire enclosed in 100 $\mu$  diameter capillary glass tube.

This E. M. G. is similar to the results obtained in observations of ventral roots or nerve fibers. The impulse group recurs at the frequency of 4 to 15 times per second and shows a pattern similar to the grouping voltage of human E. M. G. The absolutely silent period between impulse groups, i. e. was observed the inhibitory action, was investigated taking special note as to the cause of silent period and the following results were obtained:

1) When the skin is stimulated with a single induction shock during spasm a group of reflex impulses appears after a certain refractory period, and the regular rhythm of

spasm is disturbed transitorily. Soon the rhythm returns to normal, but the beginning point measured in retrograde from the rhythm after stimulation did not coincide with the starting point of the reflex impulses and coincided rather with the stimulus.

2) The rhythm of spasm synchronizes in the whole length of the spinal cord but when E. M. G.s of the upper limb and the lower limb are taken at the same time the beginning of the impulse discharge does not synchronize completely. On the other hand the beginnings of the silent periods synchronize well. Moreover, when the spinal cord is sectioned under the IVth. vertebra the upper and lower limbs do not synchronize at all. Therefore the rhythm of the impulse group is believed to arise from the spread of the inhibitory action to both the upper and lower limbs at the same time and probably to start from a specific location within the spinal cord.

3) When the spinal cord is destroyed from top to the position of the lower part of IVth vertebra the impulse becomes continuous and the silent period disappears. Therefore, the location where the inhibition arises is situated above that of the IVth vertebra.

4) When long lasting stimulus is applied by pasting a acetic acid paper on the skin, the spasm is inhibited completely for one to several seconds.

From the experimental result mentioned above it can be surmised that i) the silent period of the impulse is the result of an active inhibitory action, ii) the afferent impulse from the dorsal root is reflected as motor impulses, and on the other hand, this afferent impulse inhibits the motor nerve cells by first reaching above the IVth vertebra in the spinal cord being transmitted to another inter-neuron and later descending down to the motor cell.

*(Department of Physiology, Faculty of Medicine, Juntendo Univ.)*

食道伸展の呼吸運動に及ぼす影響 612.288:612.315

The Effects of Distension of the Esophagus upon the Respiratory Movements

藪田芳澄 (SONODA-Yosizumi)\*

I. 緒言

呼吸反射についての研究は古くからさかに行われている。われわれの教室においても数年来身体の種々の部位に与えた刺激によってひき起こされる呼吸反射について研究が行われ、弱刺激によって呼吸亢進，強刺激によって呼吸抑制効果がおこるといふ一連の法則の存在することが示唆された。しかしこれまでの文献を調べてみても，食道刺激によってひき起こされる呼吸反射についての研究報告は見出し得ない。

たまたま私は食道伸展によって呼吸に著明な変化のおこることを見出したので更に進んでこの呼吸反射を研究し，新知見を得たので次にその詳細について報告する。

II. 実験方法

実験動物としてイヌ(45頭)を用い，実験目的にしたがって，あるいは除脳動物で，あるいは麻酔動物で実験を行った。除脳手術は電気ショック法<sup>1)</sup>によって行い動物に対する麻酔剤の影響を除外した。

電気ショック法は，イヌの左右前頭部を剃毛し，予め飽和食塩水にて潤した電撃療法用の電極Eを同様に充分飽和食塩水にて潤した剃毛部にあて100V60Cycleの交流を変圧器Sにて60~70Vに変圧した後，約4~5秒間通電する。

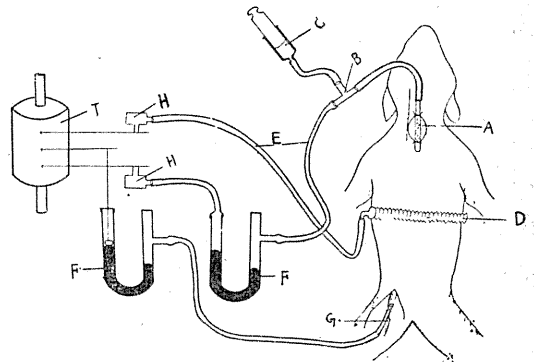
除脳法は私達の教室において用いられる方法<sup>2)</sup>にしたがい四丘体下丘より上位の脳をすべて剔出除去した。麻酔動物を用いる場合には動物体重1kgについてmorphine 0.5~2mgg, urethane 0.5~1.5gを皮下に注射した。

第1図に示したのは実験装置の模図である。

食道の加圧伸展は第1図に示す様にゴム球，

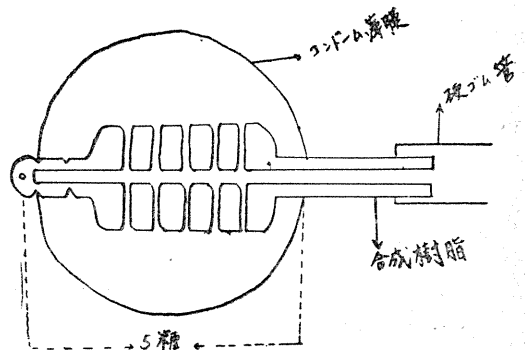
岡山大学医学部第2生理学教室

注射筒，水銀圧力計の3つを組合せて施行した。ゴム球は第2図に示すように多数の小孔を穿った中空の長さ5cmの合成樹脂をコンドーム膜の内腔に挿入し，そして管の両端で膜を結紮したものである。このゴム球は第1図に示すように硬ゴム管を介してガラスのT字管の1枝につながれ，T字管の残りの2枝のうち1枝は硬ゴム管を介して水銀圧力計に連結され，他の1枝は容量100cm<sup>3</sup>の注射筒に連結される。なおこれらのゴム球並に管腔は全てあらかじめ温



第1図 実験装置(説明は本文に)

A: ゴム球, B: T字管, C: 注射筒, D: アコーデオン型呼吸指示器, E: 硬ゴム管, F: 水銀圧力計, G: 大腿動脈, H: Mareyの描記器, T: 描記円筒。



第2図 食道に挿入するゴム球の図

水 (38°C) で満されている (大気圧の下で)。このゴム球を口腔から食道に挿入し、注射筒から一定量の温水を前述の管系に送り込むことによっておこる食道内圧の変化は水銀圧力計の一脚に連結された Marey の描記器によって描記面上に描記される。なおゴム球が加圧伸展の際におこる嚥下によって食道の深部にひき込まれるのを防止するためにゴム球に連結した硬ゴム管を手術台に固定した。

呼吸運動の標示としては胸廓の運動を用いた。即ち第1図に示すように蛇腹を胸部に巻きつけ一端はゴム栓によって密閉し、他端を開放しこれを硬ゴム管を介して Marey の描記器に連結した。なお描記器の膜面を下向にして吸息の時に曲線が上向になる様にした。時には呼吸運動の標示として福原の方法<sup>3)</sup>による横隔膜背枝の収縮弛緩を描記した。血圧は大動脈から導き呼吸と同時に描記した。

食道の加圧伸展は頸部食道、胸部食道、頸部と胸部の境界部の3つの部位について行われた。頸部食道は咽頭下端より5~10cm、胸部食道は咽頭下端より15~23cm、胸部と頸部の境界部は咽頭下端より10~15cmの部位で加圧伸展刺激が行われた。

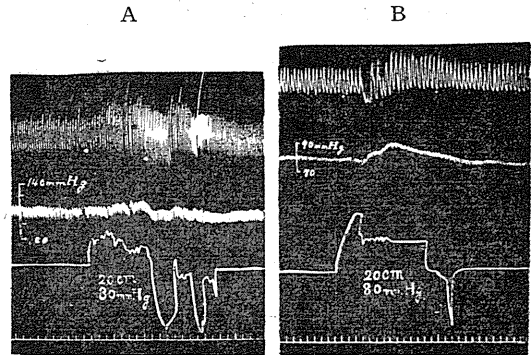
### Ⅲ. 実験成績

#### 1. 軽度麻酔・非除脳の場合における食道伸展の呼吸運動に及ぼす影響

頸部、胸部及び両者の境界部位において弱及び中等度の加圧伸展を行うと (30mmHg) 呼吸の頻数は次第に増し同時に振幅も大きくなる。伸展を中止するならば漸次伸展前の緩やかな呼吸に復する (第3図A)。急激且つ強度の伸展を加えると (60~80mmHg)、一過性の呼吸抑制効果が起こり、次に呼吸のリズムは僅かにのろくなるが振幅は大きさを増す (第3図B)。このとき瞳孔散大、叫声などの疼痛症状を伴う。伸展を中止すると漸次伸展前の緩やかな呼吸に回復する。

#### 2. 軽度麻酔・除脳の場合における食道伸展の呼吸運動に及ぼす影響

頸部、胸部及び両者の境界部位において弱及



第3図

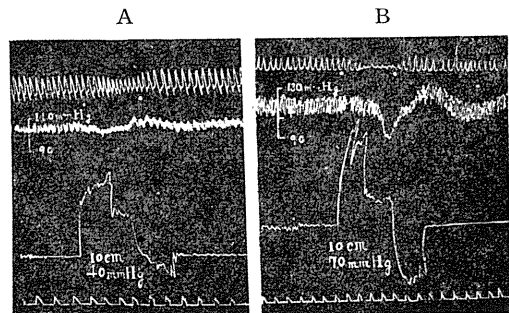
軽度麻酔・非除脳イヌの胸部食道の伸展が呼吸運動に及ぼす影響

1955. 10. 26, 室温 20°C, イヌ 14kg, 非除脳, urethane 1.5g/kg, 曲線は上から呼吸 (上向きが吸息), 血圧及び加圧 (数字はバロンの深さ及び圧の値), 時標は3秒, 他の図でも同じ。

び中等度 (40mmHg) の加圧伸展を行うと呼吸の頻数は僅かに増すが振幅は著しく小さくなる (第4図A)。上述の非除脳の場合のように頻数及び振幅の著明な増大は決して認められない。伸展が強度であれば (70mmHg) 呼吸の頻数は弱度の場合に比して著しく減少する。即ち抑制効果が現れて来る (第4図B)。伸展を中止すればしばらく振幅の大きな呼吸が2~3回にわたってつづき漸次伸展前の呼吸に回復する。上述の非除脳の場合の強度伸展に比し抑制効果が容易に強く且つ出現する。

#### 3. 麻酔の深さを変え食道伸展を行った場合の呼吸運動に及ぼす影響

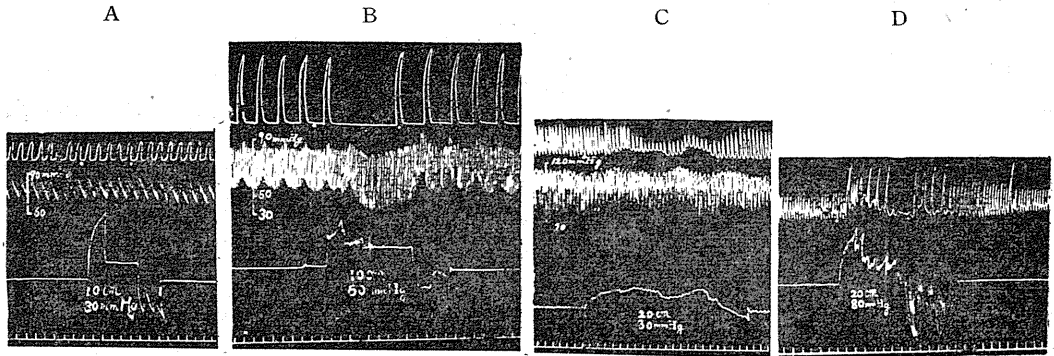
除脳すると呼吸効果の様相が変化することは



第4図

軽度麻酔・除脳イヌの頸部食道の伸展が呼吸運動に及ぼす影響

1955. 10. 9, 室温 19°C, イヌ 12kg, 除脳 urethane 1.0g + 塩酸 morphine 1.0mg



第5図 深麻酔のとき非除脳及び除脳イヌの頸部食道の伸展が呼吸運動に及ぼす影響  
 1955. 9. 25, 室温 21°C, イヌ 11kg, urethane 2.0g/kg+塩酸 morphine 4mg/kg, A ; B 非除脳, A  
 では一過性の促進について抑制がおこり, Bでは始めから抑制効果のみがみられる. C ; D 除脳, 強  
 伸展において呼吸停止がおこる.

上述したがこの事から主として上位脳の機能を低下させる麻酔薬の適用によって除脳した時と類似の効果が得られるだろうと推察される。そこでこの問題について次の実験を行った。麻酔薬（塩酸 morphine 1.0% 水溶液）を漸次追加投与しながら伸展効果の変化を検すると、麻酔が深まるにつれて抑制効果が著明となり遂に促進効果は全く認められなくなる（第5図A ; B）。即ち軽度伸展において（30mmHg）呼吸運動は最初僅かに速くなるが次にリズムはのろくなり振幅も著しく小さくなる。強度伸展（80mmHg）においても呼吸運動は始めに 2~3 回急峻な振幅の大きな呼吸が現われた後振幅が大きくなるが、リズムは著しく緩徐となり呼吸がしばらく停止するのが見られる。

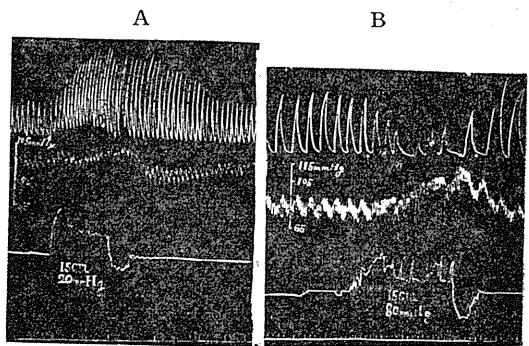
更に同一動物を除脳した場合においても食道の伸展-呼吸反射の様相は深麻酔・非除脳の場合におけるそれと殆んど同様である。即ち軽度麻酔・除脳の場合においてみられる促進効果は全くひきおこされず、強度の伸展のときにのみ呼吸抑制効果が得られる（第5図 C, D）。このことは麻酔の作用が呼吸中枢自身におよびその興奮性が低下した為に呼吸促進効果が消失し強い呼吸抑制効果がひきおこされるものと推察される。

4. 無麻酔・除脳の場合における食道伸展の呼吸運動に及ぼす影響

一般に無麻酔・除脳動物では反射が顕著に現

われることは私どもの教室において既に経験していることである<sup>14)5)6)7)</sup>。食道-呼吸反射も又無麻酔・除脳の場合において前述の麻酔薬投与の場合よりも顕著に現われるであろうことは容易に想像される。そこで私は麻酔薬投与による場合と無麻酔・除脳動物におけるものとの反射効果を比較する為に次の実験を行った。頸部、胸部及び両者の境界部において伸展刺激が弱度（20mmHg）であると呼吸の頻数及び振幅は著しく増大する（第6図A）。伸展を中止すると漸次回復するが、回復するまでの時間は軽度麻酔・除脳のそれより長い。

上述の事実は軽度麻酔・除脳の場合に比し促進効果の出現が極めて著明である（第6図Aと第2図Aとを比較せよ）。この呼吸促進をひきお



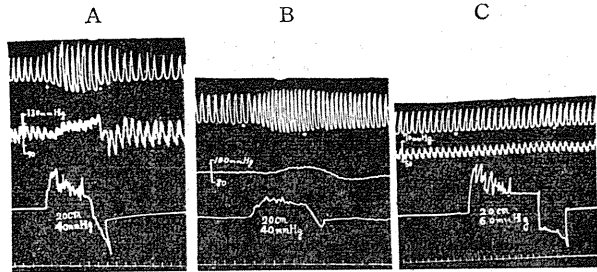
第6図  
 無麻酔・除脳イヌの胸部及び頸部の境界部の食道の伸展の呼吸運動に及ぼす影響

1955. 9. 24, 室温 23°C, イヌ 9kg.

こす食道伸展の閾値は軽度麻酔の場合に比し (30mmHg) 極めて低く 10mmHg である。呼吸抑制効果は強度の伸展によっても容易にひきおこされず、唯実験末期に到ってときにひきおこされるのみである。(第6図B)はその1例である。このことはおそらく呼吸中枢の興奮性が極めて良好な状態にある時には強伸展によって発生した多数の求心性衝撃に対して呼吸中枢は加重的に反応し、実験末期において中枢の状態が減退してくると初めてここに抑制効果が出現するものと推察される。

5. 食道伸展刺激によってひきおこされる呼吸反射の求心性経路

頸部及び胸部食道の伸展によって発生した衝撃が如何なる求心性経路を辿って呼吸中枢に到り、後述の呼吸変化をおこしてくるかを検する



第9図

頸部迷走神経の切断が胸部食道-呼吸効果に及ぼす影響 1956.4.6, 室温 22°C, イヌ 10kg, 非除脳, urethane 1.0g/kg+塩酸 morphine 0.7mg/kg, 両側上喉頭神経及び両側星状神経節切断, A; 切断前, B; 左側切断後, C; 両側切断後.

には、食道を支配している神経を切断し、その前後の呼吸反射の様相を比較検討すれば容易にその求心性経路を決定することが出来ると考えられる。そこで求心性経路を決定するために次のような実験を行った。

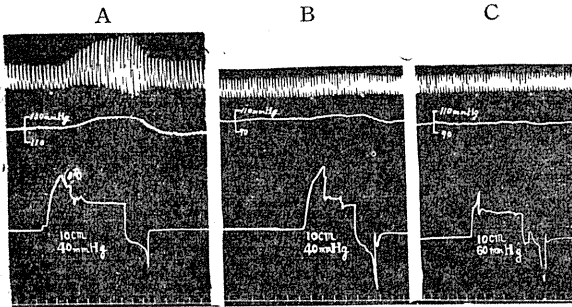
a) 頸部食道-呼吸反射の求心性経路

頸部食道を伸展すれば加圧の程度によって異なるが、著明な呼吸促進を認める(第7図A)。次に左側の上喉頭神経を切断した後、頸部食道を加圧伸展 (40mmHg) すれば、呼吸促進がおこるが切断前にくらべてその程度は著しく減弱されている(第7図B)。さらに他側の上喉頭神経を切断した後加圧伸展 (60mmHg) するともはや呼吸変化は認められなくなる(第7図C)。

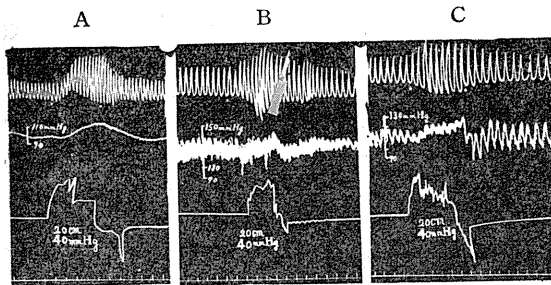
b) 胸部食道-呼吸反射の求心性経路

イ) 上喉頭神経は胸部食道の呼吸反射には関係は認められない。胸部食道を伸展すれば加圧の程度によって異なるが著明な呼吸促進を認める(第8図A)。つぎに左側の星状神経節を別出した後胸部食道を加圧伸展 (40mmHg) すれば、呼吸促進の程度はやや減弱し(第8図B)、更に他側の神経節を別出すると減弱の程度はさらに大きくなるが、なお明瞭なる促進効果が認められる(第8図C)。

上述の動物の左側の頸部迷走神経を切断した後胸部食道を加圧伸展 (40mmHg)

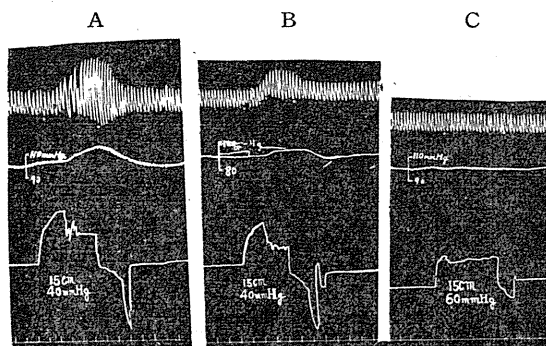


第7図 上喉頭神経切断が頸部食道-呼吸効果に及ぼす影響 1956.4.6, 室温 22°C, イヌ 10kg, 非除脳, urethane 1g/kg+塩酸 morphine 0.7mg/kg, A; 切断前, B; 左側切断後, C; 両側切断後.



第8図

星状神経節別出が胸部食道-呼吸効果に及ぼす影響 1956.4.6, 室温 22°C, イヌ 10kg, 非除脳, urethane 1.0g/kg+塩酸 morphine 0.7mg/kg, 両側上喉頭神経切断, A; 別出前, B; 左側別出後, C; 両側別出後.



第10図

反回神経切断の頸部及び胸部食道の境界部-呼吸効果に及ぼす影響

1956. 4. 8, 室温 23°C, イヌ 10kg, 非除脳, urethane 1.0g/kg + 塩酸 morphine 0.7mg/kg, 両側上喉頭神経, 両側星状神経節, 両側迷走神経健在, A; 切断前, B; 左側切断後, C; 両側切断後.

すれば切断前 (第9図A) よりもその程度は僅かに低いがなお呼吸促進効果が認められる (第9図B). 更に他側の頸部迷走神経を切断すれば該食道部の加圧伸展 (60mmHg) によって促進効果は認められなくなる (第9図C).

□) 両側迷走神経, 両側上喉頭神経, 両側星状神経節を切断あるいは切除し, 頸部, 胸部の食道を伸展すると呼吸効果に変化は認められなくなることは前述した. 両側迷走神経, 両側星状神経節, 両側上喉頭神経が健在ならば, 頸部と胸部の境界部においても食道を伸展すると著明な呼吸充進効果が現われる (第10図A). そこで左側の反回神経を迷走神経の分岐部において切断し, 胸部より頸部の移行部において加圧伸展し (40mmHg) 切断前 (第10図A) に比較すると極めて著しく呼吸充進効果は減退するがなお呼吸充進効果が現われる (第10図B). 更に他側の反回神経を切断し伸展 (60mmHg) すると切断前に比較し (第10図A, B) 呼吸効果は全く認められなくなる (第10図C). ここで注意すべきは反回神経切断の反射に対する影響が頸部及び胸部食道においては認められないことである.

#### IV. 論 議

上述の実験によって私は次の新知見を得た.

即ち軽度麻酔の除脳前後及び電気麻酔による除脳後及び深麻酔による除脳前後において呼吸変化の様相が異なる. 軽度麻酔除脳前においては弱及び中等度の食道伸展刺激によって呼吸充進が認められ強度の伸展刺激によって呼吸抑制に移行する. しかし除脳後においては弱及び中等度の伸展刺激による呼吸変化は除脳前の反射効果と比較すると呼吸促進が軽度であり強度伸展によって呼吸は著しく抑制される. 更に深麻酔の状態における食道伸展刺激においては呼吸充進を認めることは困難で逆に呼吸抑制のみ著明に出現する. 更に又電気麻酔による除脳後の食道伸展刺激は弱及び中等度の場合軽度麻酔, 除脳後のそれと比較すると呼吸促進の程度がはるかに大きい.

しかし呼吸抑制効果は強度伸展によってもひき起すことが困難である. 上述の事実は福原及びその協同研究者<sup>8)</sup>の即ち呼吸運動の神経性調節機序についての研究結果とよく類似している. 迷走神経の電氣的刺激あるいは肺を機械的に拡大するとき正常状態においては刺激の強さを増すにつれて先ず促進期, ついで抑制がみられ中枢の興奮性が著しく低下している場合には抑制効果のみが現われるという. その後ひきつづき行なわれた多くの呼吸反射に関する実験においても類似の事実が認められている<sup>9)10)11)12)13)</sup>. 非除脳動物と除脳動物とでは食道-呼吸反射の様相がやや異なる. 非除脳の場合には, 激しい呼吸促進がひきおこされ, これに身体他の筋の痙攣が伴う. これは小田中<sup>14)</sup>が明らかにしたように, 痛覚の中枢が興奮し, その興奮が2次的に正常呼吸中枢まで下降してこの中枢に影響するからである. 除脳した場合には身体諸筋の痙攣が見られない. そして刺激が弱及び中等度の強さの時には呼吸促進的に, 刺激が強度の時には呼吸抑制的に作用するという法則性が明瞭に認められた. これらの事実から呼吸反射の研究をする場合には上位脳の影響を常に考慮しなければならない. 次に中枢の興奮性の如何によって反射効果が異なることに注意しなければならない. 電気麻酔による除脳後の弱及び中強度

の伸展刺激では著明な呼吸リズムの促進と振幅の増大を認めるが麻酔の除脳後の弱及び中強度の刺激では促進効果が軽度である。福原<sup>8)9)</sup>小田中<sup>10)11)12)</sup>角<sup>13)</sup>等も同様のことをみている。これは麻酔薬を使用しているために中枢の興奮性が低下しているために生ずるのではないかと推察される。又中枢の状態が麻酔薬 (urethane 及び morphine) 投与による外、冷却、出血などによって不良になると、この顕著な促進効果は漸次消失し、抑制効果のみが現われるようになる。この事実は我々の教室で迷走神経<sup>8)</sup>上喉頭神経<sup>10)</sup>小腸伸展<sup>13)</sup>の際にも確認されている。上述の実験事実から呼吸中枢の生理的機能が良好であると呼吸促進効果が顕著で抑制効果は認め難く、中枢状態が不良になると抑制効果が顕著になるということが出来る。食道-呼吸反射の求心路は食道の部位によって異なる。この呼吸反射の求心性衝撃は頸部においては上喉頭神経を通り、胸部では主として迷走神経中を通るが一部は星状神経節を通り、胸部と頸部の境界部においては反回神経を通して呼吸中枢に到り前述の呼吸反射をひき起す。この反射の求心路の分布領域が次に述べる食道の運動神経の分布領域とほぼ一致している事は興味ある事である。即ち食道の運動神経支配については Inaoka<sup>15)</sup>及び沖中<sup>16)</sup>の研究がある。氏等は食道上部は迷走神経幹よりの分枝である上喉頭神経に支配され、これよりの下の頸部食道は反回神経によって支配される。胸部食道は迷走神経幹よりの分枝及び星状神経節よりの分枝により支配されていると述べている。

## V. 結 論

食道伸展の呼吸運動に及ぼす影響をイヌについて研究し、その機序を明らかにしようとして一連の実験を行った。その結果を要約すれば次の如くである。

1) 軽度麻酔・非除脳イヌにおいては、弱及び中等度の強さの食道伸展によって呼吸の頻数及び振幅は著明に亢進し、強度の伸展によって呼吸抑制がおこされた。麻酔を深くすればする

ほど促進効果は軽度になり、抑制効果が著明になる。

2) 軽度麻酔・除脳イヌでは、弱及び中等度の伸展によって呼吸の頻数は僅かに増し、振幅は小さくなる。伸展が強度であれば頻数が著しく減少し抑制効果が現われる。麻酔を深くすると抑制効果が著明になる。

3) 無麻酔・除脳イヌでは (電気麻酔) 弱及び中等度の強さの伸展によって呼吸の頻数及び振幅が著明に増大し、伸展が強度であればときに抑制効果が現われる。

4) 食道の伸展によってひきおこされる呼吸反射の求心性経路は頸部においては上喉頭神経であり、頸部と胸部の移行部においては反回神経であり、胸部においては主に迷走神経、一部星状神経節である。

5) 上述の実験結果から食道伸展-呼吸反射の機序は次のように考えられる。

食道からの求心性衝撃は上述の経路を介して1つは直接に正常呼吸中枢に到り、他はそれより上位脳即過呼吸中枢 (痛覚の中枢) に到達する。正常呼吸中枢に到達する衝撃が少ない場合には呼吸促進的に、多い場合には抑制的に働く。上位脳に到達した衝撃は更に2次的に正常呼吸中枢に到達して中枢興奮に加重し、したがって極めて著明な呼吸促進を発現させ、なお身体諸筋の痙攣を伴う。

終りに臨み、終始御指導を賜った福原先生および岡田、宮川、山上の学兄に深く感謝致します。

## 文 献

- 1) 宮川鉄男 (1956) 迷走及び骨盤両神経刺激の回盲括約部の運動に及ぼす影響 日本生理誌 18, 181
- 2) 福原 武 (1956) 生理学実験法 南山堂
- 3) 福原 武 (1950) 新呼吸運動描記法 日本生理誌 12, 206
- 4) 福原 武・高木鉄男・山上松義 (1954) 迷走神経刺激の腸管運動に及ぼす影響 日本生理誌 16, 354
- 5) 福原 武・高木鉄男・山上松義 (1954) 大内臓神経刺激の腸管運動に及ぼす影響 日本生理誌 16, 368
- 6) 山上松義 (1955) 幽門括約部の迷走神経支配 日本生理誌 17, 488

- |  |  |
|--|--|
| <p>7) 山上松義 (1955) 幽門括約部の大内臓神経支配 日本生理誌 17, 505</p> <p>8) 福原 武・馬場三郎・蒲原 沃 (1950) 呼吸運動の神経性調節の機序 日本生理誌 12, 208</p> <p>9) 福原 武・角 忠明・岡田博匡 (1953) 眼球圧迫の呼吸運動に及ぼす影響 日本生理誌 15, 186</p> <p>10) 小田中 貞 (1952) 嚥下呼吸 日本生理誌 14, 114</p> <p>11) 小田中 貞 (1952) 三叉神経-呼吸反射 日本生理誌 14, 355</p> | <p>12) 小田中貞 (1953) 知覚神経-呼吸反射 (第1報) 日本生理誌 15, 143</p> <p>13) 角 忠明 (1953) 小腸伸展の呼吸運動に及ぼす影響 日本生理誌 15, 316</p> <p>14) 小田中貞 (1953) 知覚神経-呼吸反射 (第2報) 日本生理誌 15, 271</p> <p>15) Inaoka, (1924) Pflügers Arch. 203, 319</p> <p>16) 吳 建・沖中重雄共著 (昭和25年) 自律神経系各論 日本医書出版社</p> |
|--|--|

### Summary

The effects of the esophagus distension upon the respiratory movements were studied on the dogs.

The results are summarized as follows.

1) In the dogs lightly anesthetized, the weak and moderately strong distension of the esophagus produced a remarkable increase of the breathings in rate and amplitude, while the strong distension produced the inhibitory effect of the breathings. The deeper the animal was anesthetized, the more remarkable inhibitory effect became.

2) In the animal lightly anesthetized and decerebrated, the weak and moderately strong distension of the esophagus produced only a slight increase of the breathings in rate, but a decrease of them in amplitude, while the strong distension produced the remarkable decrease of the respiratory rate and amplitude.

3) In the animal not anesthetized and decerebrated, the weak and moderately strong distension of the esophagus produced a remarkable increase of the breathings in rate and amplitude, while the strong distension produced generally excitatory effect, but in rare cases the inhibitory effect.

4) The pathways of the centripetal impulses in the esophagus-respiratory reflex could be considered as follows.

In the cervical portion of the esophagus, the impulses arrive at the respiratory centers via superior laryngeal nerves, in the thoracic portion mainly via the vagus nerves and partially via the stellate ganglions, and in the region of the boundary of the portions described above via the recurrent nerves.

5) From the results above described the mechanism of the esophagus-respiratory reflex could be considered as follows.

The centripetal impulses elicited in the esophagus pass through the centripetal pathways above mentioned and some of them arrive at the normal respiratory centers, and the other at the center of the pain sensation situated at the higher level of the brain than the pons and the medulla oblongata. The former act directly upon the respiratory centers and give acceleratory influence upon the centers when the impulses are few, while they give inhibitory influence upon the centers when the impulses are many. The latter act secondarily on the respiratory centers, eliciting the remarkable tachypnea or hyperpnea.

(Physiol. Dept., Okayama Univ. Med. School)

## 胸神経後根を通る幽門括約部の運動促進線維について 612. 819. 913

On the Motor Fibres of the Pyloric Movements passing  
via the Posterior Roots of the Thoracic Nerves.

山 上 松 義 (YAMAGAMI-Matuyosi)\*

前論文<sup>25)</sup>では内臓神経を介して幽門括約部を支配している運動促進線維が7, 8, 9, 10胸神経後根に由来して、かつ脊髄遠心性であることを報告したが、これは nicotine あるいは tetraethylammonium を脊髄神経節に塗布し、その synapse 麻痺作用から結論されたものである。もしこの実験結果から導かれた結論が正しいならば、この促進線維は後根の切断によって Waller の変性を起すことになり、切断後一定時間<sup>2)</sup>経過した後にその末梢端刺激を行えば無効果であると考えられ、又その場合に後根末梢端に変性線維が認められることが期待される。次に述べる実験はこの点を明らかにする目的で行われたものである。

### 実 験 方 法

実験にはすべてイヌ (6~13kg) を使用し、1% morphine 1cc, 20% phenobarbital 1cc であらかじめ麻酔し、手術時には局所麻酔として塩酸 procaine を併用して椎弓切除術を行い、全例において右側の7, 8, 9, 10胸神経後根を脊髄硬膜内で脊髄に接近して切断し、脊髄硬膜は縫合して手術を完了した。この際切開した脊髄硬膜の切開縁の内翻を防いで密に縫合することは第2回目の後根刺激を成功させるために必要不可欠な条件である。勿論手術は無菌的であることが必要で、術後も penicillin の連続投与で化膿を防いだ。完全成功例は6例でそれぞれ後根切断後3日, 8日, 13日, 24日, 25日, 26日後に電気麻酔で除脳して幽門括約部の運動を描記し、再び脊髄硬膜を切開して、あらかじめ切断された後根を探してその末梢端刺激を行い、(健側)左側の後根切断末梢端刺激の括約部運動に及ぼす影響と比較した。

後根の刺激実験終了後はあらかじめ切断された後根と対照にする健側の後根は脊髄神経節を含めて摘出し、直ちに Müller 氏液で固定し、型のように osmium (E. Merck 製 osmium tetraoxydatum) で染め celloidin 包埋となし、15 $\mu$  の横断連続切片を作って有髓線維の変性の有無を検査した。後根の切断中枢端の組織学的研究では7, 8, 9, 10各後根を無菌的に脊髄硬膜外で切断し、21日後に出血死させて脊髄硬膜内外の後根について Marchi 横断連続切片を作製した。この実験例は3例である。

括約部の運動描記法、後根の切断および刺激法、刺激装置等は私の前研究と同一であり、また Marchi 染色の術式については B. Romeis<sup>16)</sup>, G. Schmorl<sup>19)</sup>, R. D. Lillie<sup>10)</sup> あるいは C. E. McClung<sup>12)</sup> の著書に詳述してあり、また他にも文献<sup>9)21)</sup>があるからここではすべて省略する。

### 実 験 結 果

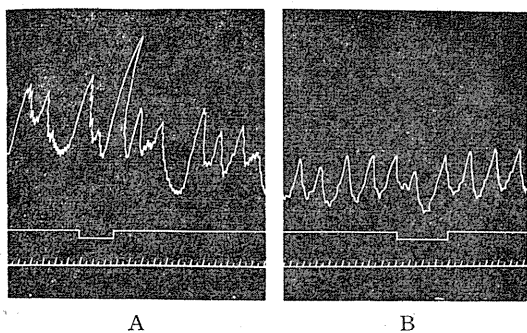
#### 1) 胸神経後根の刺激実験

幽門括約部の運動を描記して健側(左側)の7, 8, 9, 10胸神経後根末梢端刺激が顕著な促進効果をひき起すことを確めた後、切断後3~26日経過した対側(右側)の7, 8, 9, 10胸神経後根末梢端刺激を行った。実験結果は第1図及び第2図に示す様に、健側の後根末梢端刺激では顕著な筋緊張の上昇と律動収縮の増大がひき起されたが、切断後3~26日経過した対側の後根末梢端刺激では刺激の頻数、強度と無関係にすべての刺激は全く無効であった。この実験結果は7, 8, 9, 10各後根で一一致して認められ、かつ上述の全例において完全に一致していた。

#### 2) 後根の組織学的所見

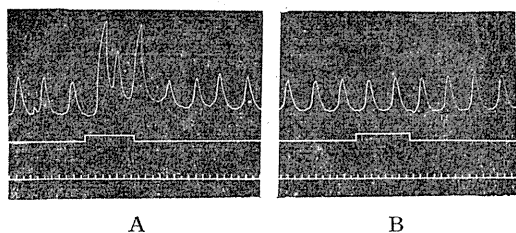
a) 後根の切断中枢端では大小殆んどすべての有髓線維は完全に変性して、腫脹膨大した

\* 岡山大学医学部第2生理学教室



第1図

第8胸神経後根末梢刺激の括約部運動に及ぼす影響イヌ12kg, 除脳, 無麻酔, 曲線は上から括約部の運動, 刺激標示時標, 3sec, Aは健側(左側)の後根末梢刺激, Bは切断後8日経過した右側の後根末梢刺激, 刺激強度はA, Bとも5Volt, 60cycle 棘状波.



第2図

第9胸神経後根末梢刺激の括約部運動に及ぼす影響イヌ10kg, 除脳, 無麻酔, 曲線は上から括約部の運動, 刺激標示, 時標3sec, Aは健側(左側)の後根末梢刺激, Bは切断後24日経過した右側の後根末梢刺激, 刺激強度はA, Bとも7Volt, 60cycle, 棘状波.

髓鞘の変性産物によって還元された osmium の錆色あるいは黒色を呈する Marchi 球が不規則に散在し, 視野を一面に覆っているのが認められたが, 残在している未変性の有髓線維は期待に反して発見できなかった.

b) 後根切断末梢端では金属 osmium の還元による髓鞘の黒染は全く認められないが, 全例において直径  $1.8 \sim 5 \mu$  の黒染した顆粒が不規則に散在しており, 一見有髓線維の変性を思わせるが, 対照として選んだ対側及び同側の健全な後根でも認められるので, 人工的産物と考えた. 従って 7, 8, 9, 10各後根の切断後 3~26日経過した末梢端では髓鞘の変性を確認できなかった.

### 論 議

上述の生理学的実験結果に対しては, まず求心

性線維の逆行性伝導を考慮しなければならない. 神経細胞の逆行性変化については Nissl<sup>14)</sup>をはじめその他多くの学者<sup>8)5)20)</sup>によって組織学的変化が研究され, 一般に軸索切断後神経細胞の円形膨大, 核の圧排, 中心性虎斑溶解等が起り, また神経線維にも厳密な分析を行えば多少の変化が認められるとされているが, 切断後約20日間は真の変性萎縮には陥らないから興奮伝導能が保たれていると考えられる. Wybauw<sup>21)</sup>はこの点をネコの6, 7腰神経後根について確認し, 私の変性実験でも切断後3~26日経過した後根の切断末梢端では有髓線維は未変性であった. したがって後根の末梢端刺激によって引き起される促進効果が求心性線維の逆伝導性衝撃によって引き起されたと考えれば, 上述の期間中においても促進効果が得られなければならない. しかるに事実はこれに反しており切断後3~26日経過した後では末梢端刺激は無効果であるから, この無効果の原因を逆行性変性に帰することはできない. また私の実験において同一後根あるいは隣接後根の求心性線維が反回して胸神経後根に混入しているとは考えられない (recurrent fibre<sup>11)1)</sup>). なぜならば後根の切断末梢端に変性する線維が認められないからである. このように考察を進めてくれば後根に存在する括約部の運動促進線維は脊髄遠心性であると考えなければならない. さらに幽門括約部に関する私の実験 (1~2% nicotine の脊髄神経節塗布実験) ではこの遠心性線維は脊髄神経節で synapse を形成すると考えられる.

Toennies<sup>22)</sup>はネコの後肢の知覚神経刺激によって後根を介して起ってくる反射性衝撃が脊髄遠心性であることを認めているから, 後根が生理的に遠心性機能を営むことが示唆されて非常に興味深い.

さて前論文<sup>25)</sup>においても附言したところであるが, これまで行われた多くの変性実験によれば<sup>6)23)13)3)4)7)15)17)18)</sup>後根切断中枢端には未変性の神経線維が認められている. しかしこれが脊髄遠心性であるか, 再生した線維であるかにつ

いては学者の見解が一致しない。私の行った変性実験では遠心性の有髄線維は確認できなかったがこの結果をもって遠心性線維が認められないと考えることはできない。なお後根には無髄線維が存在し後根線維の40%を占めると言われている。遺憾ながら染色法の困難なためにこの実験においては無髄線維がどのような変化を受けるか追求することができなかった。

## 結 論

1) イヌの 7, 8, 9, 10 胸神経後根末梢端刺激は幽門括約部の顕著な促進効果をひき起すが、あらかじめ切断して3日, 8日, 13日, 24日, 25日, 26日経過した後には後根刺激は全く無効となる。

2) 後根の Marchi 染色標本では

a) 後根切断末梢端には有髄線維の変性を認めなかった。

b) 後根切断中枢端には未変性の有髄線維を発見できなかった。

3) 組織学的に後根に遠心性有髄線維を証明できなかったが、生理学的実験結果から後根に遠心性線維(無髄線維)が存在し、括約部の運動に促進的影響を及ぼすと考えられる。

終りにのぞみ、御指導を賜った福原先生に感謝致します。

## 文 献

- 1) Brron, D. H. and B. H. C. Matthews (1935) "Recurrent fibres" of the dorsal roots. *J. Physiol.* 85, 104
- 2) Gibson, W. C. (1937) Degeneration of the boutons terminaux in the spinal cord; an experimental study. *Arch. Neurol. Psychiat.* 38, 1147
- 3) Gagel, O. (1930) Zur Frage der Existenz efferenter Fasern in den hinteren Wurzeln des Menschen. *Z. ges. Neurol. Psych.* 126, 405
- 4) Gagel, O. (1930) Ganglienzellveränderungen im Rückenmarksgrau nach Hinterwurzel durchschneidung. *Z. ges. Neurol. Psych.* 130, 371
- 5) Gehuchten, A. van (1903) La dégénérescence dite rétrograde ou dégénérescence Wallérienne indirecte. *Névraxe* 5, 106
- 6) Hinsey, J. C. (1934) Are there efferent fibers in the dorsal roots? *J. comp. Neurol.* 59, 117
- 7) Kahr, S. and D. Sheehan (1933) The presence of efferent fibres in posterior spinal roots. *Brain* 56, 265
- 8) Kohnstamm, O. (1899) Ueber retrograde Degeneration. *Schmidt's Jahrbuch.* 253, 261
- 9) 久苗 勝 (1944) Marchi 連続切片の製作法に就いて *病理学誌* 3, 64
- 10) Lillie, R. D. (1951) *Histopathologic technique and practical histochemistry.* 301 Blakiston, Philadelphia & Tronto
- 11) Matthews, B. H. C. (1934) Impulses leaving the spinal cord by dorsal nerve roots. *J. Physiol.* 81, 29P
- 12) Mc Clung, C. E. (1929) *Handbook of microscopical technique.* 343 Hoeber, New York
- 13) Nevin, S. (1930) Degeneration changes after unilateral lumbar sympathectomy, with general observations on the nerve-fibre constitution of peripheral nerves and nerve-roots. *Quart. J. exp. Physiol.* 20, 281
- 14) Nissl, F. (1894) Ueber eine neue Untersuchungsmethode des Centralorgans speciell zur Feststellung der Localisation der Nervenzellen. *Erlenmeeyer's Centralbl.* 17, 337
- 15) Ranson, S. W. (1914) An experimental study of Lissauer's tract and the dorsal roots. *J. comp. Neurol.* 24, 531
- 16) Romeis, B. (1948) *Mikroskopische Technik.* 15 Aufl. 429, Ordenburg, München u. Berlin
- 17) Sherrington, C. S. (1894) On the anatomical constitution of nerves of skeletal muscles; with remarks on recurrent fibres in the ventral spinal nerve-root. *J. Physiol.* 17, 211
- 18) Sherrington, C. S. (1897) On the question whether any fibres of the mammalian dorsal (afferent) spinal root are of intraspinal origin. *J. Physiol.* 21, 209
- 19) Schmorl, G. (1921) Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 10 u. 11 Aufl. 258, F, C, W, Vogel, Leipzig
- 20) Spielmeier, W. (1922) *Histopathologie des Nervensystems.* Bd. 1 Berlin
- 21) 武谷止孝 (1951) 脳の病理組織標本の作り方 日本医書出版 東京
- 22) Toennies, J. F. (1938) Reflex discharge from the spinal cord over the dorsal roots. *J. Neurophysiol.* 1, 378
- 23) Tower, S. S. (1931) A search for trophic influence of posterior spinal roots on skeletal muscle, with a note on the nerve fibres found in the proximal stumps of the roots after excision of the root ganglia. *Brain* 54, 99
- 24) Wybauw, L. (1938) Contribution a l'etude du role vasomoteur et trophique des nerfs sensitifs. I.- Les vasodilatateurs "antidromiques" et le mécanisme de leur action. *Arch. International. Physiol.* 46, 293
- 25) 山上松義 (1955) 幽門括約部の内臓神経支配 日本生理誌 17, 505

### Summary

With regard to the innervation of the pyloric sphincter of the stomach the physiological and histological research were performed to determine whether the posterior roots of the thoracic nerves contain the motor fibres of efferent nature or not. In six dogs anesthetized with morphine and phenobarbital, the spinal canal was opened and the posterior roots of the right thoracic nerves of T7 to T10 were divided intradurally. The animals were then allowed to live for period of 3, 8, 13, 24, 25, and 26 days respectively. The animals were decerebrated under the electrical narcosis respectively after the elapse of the time mentioned above, the abdominal cavity was opened and the pyloric movements were recorded by the balloon method. The spinal canal was then opened and the peripheral cut end of the dorsal roots cut already previously as well as of those situated contralaterally to the former were stimulated with the thyatron stimulator. The posterior roots were in all cases stained by Marchi's method for examination of the efferent myelinated fibres. The results were summarized as follows.

1) The peripheral stimulation of the posterior roots of T7 to T10 which had not been operated previously produced always the excitatory responses on the pyloric movements, while that of the roots cut previously was ineffective.

2) No evidence of Marchi degeneration was found in the posterior roots distal to their interruption, and no undegenerated myelinated fibre was found in the posterior roots central to their interruption.

3) From the results above described it may be considered that the motor fibres of efferent nature and unmyelinated through the posterior roots of T7 to T10 to reach the pyloric region of the stomach.

*(Physiol. Dept., Okayama Univ. Med. School)*

## 血清の表面粘度について 612.014.462.7:612.118.14

On the Surface Viscosity of Blood Serum

今 西 義 晃 (IMANISHI-Yoshiteru)\*

蛋白質溶液の表面粘度については M. Joly<sup>1)</sup>, A. E. Alexander<sup>2)</sup>, 伊勢村<sup>3)</sup>, 佐々木<sup>4)</sup>, 立花<sup>5)</sup> などの業績があるが、血清の表面粘度については最近教室の伊藤周平<sup>6)</sup> が諸種蛋白質溶液の表面粘度に関する報告中に、血清の表面粘度に関しても報告を行っている以外には文献を見出し兼ねる。伊藤は血清について、0.002~0.05%の濃度範囲において表面粘度の測定を行い、殊に pH との関係詳しく調べて、pH 4.6 および pH 5.4 において、表面粘度がそれぞれ極大点及び極小点を示すことを見出し、これはそれぞれ血清アルブミン及び血清グロブリンに由来することを明らかにし、又それぞれの等電点における表面粘度の大きさと、血清アルブミン及び血清グロブリンの濃度との間にそれぞれ正の相関が成り立ち、其の相関係数はいずれも 0.99 以上に達することを見出した。これは血清の表面粘度に対する新知見として興味深きのみならず、血清のアルブミン量並びにグロブリン量を、血清の僅か 0.005cc を材料として精確に測定し得る点において、實際上価値が少くないものと思われる。

私は伊藤に継続して専ら血清の表面粘度を研究し、殊に血清の濃度と表面粘度との関係を、血清の原濃度を含む比較的濃厚なる範囲において精査した。血清には人、牛、馬、豚、犬、家兎、鶏のものをを用いた。其の結果牛以外の血清では、表面粘度は血清の或る濃度 (例えば人では 10%) において最大値をとり、それより稀薄になっても、亦濃厚になっても表面粘度は小となり、殊に血清原液において表面粘度は甚だ小となり、極めて稀薄な場合のそれに接近する事を見出した。私はそのほか塩類、糖類、尿素などが血清表面粘度に及ぼす影響をも調べた。又これらの実験に先立ち振動法による表面粘度の

測定方法を吟味して、本実験に適するように装置を改め、殊に振動の回帰点の測定には写真法を工夫し常に此の方法を用いて実験を行った。以下これらの研究の概要を報告する。

### 1. 実験方法

実験装置は伊藤<sup>6)</sup>の論文所載のものとはほぼ同じであるから重複して記述することを避けるが、それと相違する点として、私は鉛錘の重量は 65.043g、被検液を入れるシャーレの半径は 2.45cm、被検液の容量は 10cc に定めた。従って被検液の対数減衰率  $\lambda_S$ 、水の対数減衰率  $\lambda_B$ 、被検液の表面粘度  $\eta$  (単位は表面ポイス) との相互関係は

$$\eta = 6.088 (\lambda_S - \lambda_B) = 6.088 \Delta\lambda$$

を以て表わされ、係数 (6.088) は伊藤 (7.103) と数値を異にする。 $\lambda_B$  (0.004) は  $\lambda_S$  に較べて多くの場合甚だ小であるから、 $\lambda_S$  と  $\Delta\lambda$  とは数値において実際上一致する場合が多い。

私は回帰点の測定に写真法を用いた。即ち表面粘度測定装置の全体を暗室内に置き、スケールの背面にこれと同じ大きさの硝子板を密接させ、スケールと硝子板の間に 4 つ切大の印画紙 (月光 V 3) を挿入し、X 型の光像をスケール上の目盛と共に焼付け、光像の推移に伴い両手を以て順次印画紙を上方に移動させることによつて減衰の状態を記録した。

(写真 1) 斯かる写真印画紙上で、振動の回帰点について連続した 8 箇の点の位置、 $a_1, a_2, \dots, a_8$  を求め、次の式から対数減衰率  $\lambda_S$  を算出する。但し  $A_1, A_3, \dots, A_7$  は  $a_1$  と  $a_2, a_3$  と  $a_4, \dots, a_7$  と  $a_8$  との距離 (振幅) を表わす。

$$\lambda_S = \frac{2.3026}{4} \log_{10} \frac{A_1 + A_3}{A_5 + A_7}$$

測定方法の上で吟味した 2~3 の事項を次に列挙する。

\* 京都府立医科大学第 2 生理学教室

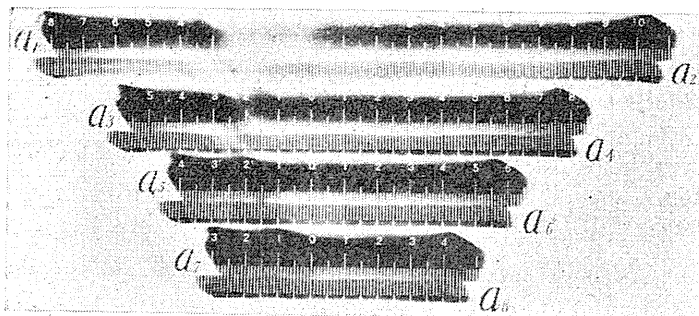


写真1

第1表 鉛錘の重量と  $\lambda_s$

鉛錘の重量 (g)	各種濃度(%)血清の $\lambda_s$		
	0.1%	1%	100%
28.9	0.162	0.422	0.007
39.6	0.148	0.389	0.005
53.9	0.157	0.392	0.005
78.9	0.146	0.398	0.005
149.096	0.111	0.454	0.004

1) 鉛錘の重量

28.9g より 149.096g に到る各種重量の 5 種の鉛錘を使用して、0.1% より 100% に到る各濃度の血清の蒸溜水稀釈液 20cc について実験した。その結果を第1表に掲げる。第1表に示す如く鉛錘の重量 40~80g の範囲において  $\lambda_s$  の数値は比較的に一定しているので従来使用した 149.096g の鉛錘を 65.043g のものに変更した。その結果、従来の鉛錘の慣性能率 185.986 は、今度の鉛錘では 109.171 となる。

2) シャーレの半径

半径 2.45cm 及び 3.55cm のシャーレに蒸溜水で稀釈した 1% 血清を、それぞれの深さが 1cm になるように入れて実験した。その結果を第2表に掲げる。第2表に示す如くいずれのシャーレを使用しても  $\lambda_s$  の数値はほぼ一致するので、私は半径 2.45cm のシャーレを使用することにした。

3) 試料の量

半径 2.45cm のシャーレ数個を使用して、蒸

第2表 シャーレの半径と  $\lambda_s$

シャーレ半径 (cm)	1%血清の $\lambda_s$	
	No. 1	No. 2
2.45	0.503	0.488
3.55	0.550	0.532

第3表 試料の量と  $\lambda_s$

1%血清の 被検容量 (cc)	1%血清の $\lambda_s$	
	No. 1	No. 2
10	0.480	0.469
20	0.531	0.521
40	0.477	0.542

溜水で稀釈した 1% 血清をそれぞれ 10cc, 20cc, 40cc 入れて実験した。その結果を第3表に掲げる。第3表に示す如く  $\lambda_s$  の

数値は 2 回の測定においてそれぞれほぼ一致するから、私はなるべく少量の材料にて事足りることを希望して、試料の量を 10cc に定めた。

4) 白金板下縁の深度

蒸溜水で稀釈した 0.01% 及び 10% の血清並びに原血清、更にこれらの対照として蒸溜水を用いて、白金板下縁を液中に沈める深度と、測定される  $\lambda_s$  との関係を吟味した。150分経過後のそれら血清並びに其の稀釈液及び蒸溜水について、先ず被検液表面に白金板下縁が軽く接触する位置において  $\lambda_s$  を求め、次いで白金板下縁を液面より 0.1cm 沈下させて  $\lambda_s$  を測定し、次いで 0.2cm 沈下させて  $\lambda_s$  を測定し、以下順次 0.4cm の深度に到る迄、0.1cm のきざみを以って  $\lambda_s$  を測定し、次には逆に深度 0.4cm より 0.1cm ずつ白金板下縁を上昇させて、最後に再び血清表面に達するようにしてそれぞれの  $\lambda_s$  を測定した。それぞれの深度における測定の時間的間隔は 10分とした。その結果は第4表に掲げる如くであって、原血清及び蒸溜水では白金板下縁の深度は  $\lambda_s$  の測定値に殆んど関係しないが、0.01% 及び 10% 血清の場合は深度を増すと  $\lambda_s$  は減少する。同じ深度でも、始め白金板下縁を下げて行く時(往路)の  $\lambda_s$  の数値は、次にそれを上げて行く時(復路)の数値より大である。然し白金板下縁を被検液表面に軽く接触させた位置では、血清の濃度にかかわらず往路も復路もほぼ等しい数値を示す。以下記述する実験では常に、白金板下縁のかかる表面の位置において、測定した  $\lambda_s$  の数値から算出した表面粘度  $\eta$  を掲げることにした。

第4表 白木板下縁の深度と  $\lambda_s$

血清濃度 (%)	$\lambda_s$								表面(終)
	表面(始)	0.1cm	0.2cm	0.3cm	0.4cm	0.3cm	0.2cm	0.1cm	
0.01	0.159	0.173	0.185	0.051	0.045	0.035	0.031	0.081	0.194
10	0.692	0.619	0.743	0.710	0.468	0.474	0.513	0.571	0.710
100	0.007	0.007	0.010	0.016	0.021	0.016	0.013	0.011	0.008
Aq. dest.	0.005	0.005	0.005	0.007	0.013	0.008	0.008	0.007	0.005

のみを掲げることにする。

被検者各人について表面粘度の時間的経過をみると、表面粘度は初

## II. 実験成績

### 1) 血清表面粘度の時間的経過

3人の健康男子について、空腹時に採血する。其の際、溶血の起らない様充分の注意を払う。遠沈して血清を分離し、この1部を蒸溜水を以て稀釈して0.01%血清を作る。これがI日目の測定材料になる。残りの血清は電気冷蔵庫に貯え、II日目及びIII日目に取り出して、それぞれ新たに0.01%血清を作って測定に供する。対数減衰率の測定は、或る日に作った0.01%血清については同日に2回行う。即ち同じ0.01%血清の1部について先ず1~240分に互って対数減衰率を経過を調べた後に、同じ0.01%血清の残りの他部について同様時間的に測定を行う。かかる操作及び測定を3人から得た血清について、それぞれ3日間ずつ行った結果を纏めたのが第5表である。此の表並びにこれ以後の表には対数減衰率の数値を掲げないで、唯それから算出した表面粘度の数値(単位は表面ポイス)

第5表 0.01%人血清表面粘度の時間的経過

No.	採集後(日)	時間(分)	0.01%人血清表面粘度の時間的経過									
			1	20	40	60	90	120	150	180	210	240
1	I	{	1.10	1.75	2.05	2.30	2.30	2.23	2.18	2.31	2.50	2.47
		{	0.68	1.68	1.87	1.94	2.16	2.22	2.22	2.29	2.16	2.34
		{	0.06	0.63	0.89	0.97	1.06	1.12	1.16	1.17	1.22	1.25
	II	{	0.43	1.14	1.18	1.23	1.35	1.43	1.45	1.46	1.53	1.53
		{	0.33	1.10	1.25	1.38	1.48	1.58	1.70	1.72	1.75	1.79
		{	0.55	1.51	1.81	1.93	2.12	2.22	2.50	2.51	2.56	2.58
2	I	{	0.38	1.18	1.20	1.25	1.35	1.39	1.42	1.43	1.46	1.48
		{	0.73	1.52	1.73	1.86	1.97	2.12	2.09	2.19	2.27	2.19
		{	0.06	1.07	1.31	1.45	1.65	1.78	2.00	2.01	1.97	2.17
	II	{	0.21	1.26	1.56	1.74	1.88	2.08	2.23	2.29	2.23	2.26
		{	0.03	0.17	0.26	0.31	0.35	0.37	0.40	0.40	0.42	0.41
		{	0.49	1.59	1.44	1.41	1.49	1.65	1.67	1.75	1.74	1.82
3	I	{	0.10	0.67	0.76	0.86	0.99	1.05	1.10	1.12	1.15	1.17
		{	0.06	0.56	0.72	0.84	0.85	0.94	0.98	1.04	1.05	1.09
		{	0.03	0.37	0.58	0.71	0.86	0.96	1.03	1.03	1.09	1.08
	II	{	0.03	0.13	0.19	0.23	0.30	0.35	0.41	0.42	0.45	0.44
		{	0.04	0.33	0.53	0.55	0.59	0.63	0.66	0.71	0.74	0.76
		{	0.05	0.16	0.22	0.25	0.28	0.33	0.37	0.38	0.40	0.41

めの20分間に急に上昇し、其の後も上昇をつづけるが勾配は初めの時期より減少し、120~150分以後には、ほぼ一定した数値を示すようになる。即ち此処に用いた測定法によれば、表面粘度は被検液をシャーレに注ぎ、測定を開始してから120~150分で平衡値に達することが判明した。I日目の測定値とII日目及びIII日目の測定値とを比較し乍ら全体を通覧すると、此の3日間では、時日を経過するにつれての血清表面粘度の変化を掴むことは出来ない。それゆえ各被検者について得た0.01%血清の表面粘度の150分値の平均値並びに平均値の公算誤差を求めると、No.1 1.87±0.14表面ポイス、No.2 1.64±0.19表面ポイス、No.3 0.76±0.09表面ポイスとなる。

今述べた表面粘度の時間的追求めは、被検液をシャーレに注いで、出来るだけ手早く鉛錘下面の白木板下縁を被検液の表面に接触させて、此の瞬間を出発点として、1分目に測定を行い、次に20分目、次に40分目……と測定を繰返すの

であるが、各々の測定にはおよそ10~15秒を要し、測定間隔の時間には鉛錘の白木板下縁は被検液の表面に接触して、減衰をつづけながら振動している場合も、又減衰が進んで静止していることもあるが、兎も角白木板下縁は被検液に接触している。処で表面粘度の数値は測定開始後150分で平衡値に達することは前述の通りであって、先の実験では150分に達する迄に6回の測定を行っている。若し此の6回の測定操作が150分値に影響を与えることの無いもの

ならば、被検液をシャーレに注いだ後 150 分近く迄放置して、そこで被検液に白金板下縁を接触させて丁度 150 分目に最初の測定が出来るように操作してもよい筈であって、これなら余程手数が省けることになる。此の関係を吟味するために、1% 人血清について、白金板下縁を最初から被検液に接触させておいて、30 分間隔で 30~150 分目に測定した表面粘度 (A) と、別々のシャーレに被検液を入れて置いて、或る 1 つのシャーレの被検液は、或る定められた 1 つの時間経過においてのみ測定する事として、これにより得た表面粘度 (B) とを対比して示したのが第 6 表である。各々の時間において、各々の材料についての B-A を調べると、初めの間は B-A > 0 の傾きがあり、後になると B-A < 0 の傾きがあるが、90 分以後では両者の数は相伯仲している。それゆえ操作の簡便を期する上には B の方法を採用してよいことが判った。

測定は既述の通り 30°C の恒温箱の中で行うのであって、而も此の中のシャーレに被検液を注いでから 150 分近く経過してから測定を始めるのであるから、被検液をシャーレに注ぐまでに、被検液を予め 30°C にして置かねばならないか、それとも室温が 30°C 以下 15°C 以上であるならば、室温にあった被検液を恒温箱中にあるシャーレに注いで、これから 150 分後に測定を始めても同様の結果に到達するかを念のた

第 6 表

白金板下縁を最初から被検液 (1% 血清) につけたまま 150 分に到る各時間に測定した表面粘度 (A) と各時間毎に別々のシャーレに入れてあった被検液について測定した表面粘度 (B) との比較。

No.	時間 (分)	30	60	90	120	150
1	A	2.82	2.82	3.00	3.00	2.94
	B	3.25	3.21	3.31	1.68	2.08
2	A	2.32	2.62	2.75	2.77	2.93
	B	2.45	2.94	3.25	3.19	3.12
3	A	2.99	3.03	3.04	3.18	3.38
	B	2.90	2.82	3.42	3.37	3.10
4	A	2.93	2.99	3.26	3.25	3.55
	B	2.28	3.20	3.23	2.92	3.01
5	A	1.95	2.11	2.18	2.28	2.39
	B	3.59	3.08	3.17	3.09	2.64
6	A	1.58	2.28	2.61	2.87	3.04
	B	2.31	3.19	2.48	3.61	1.95

第 7 表

予め 15°C 及び 30°C にしておいた被検液 (1% 血清) のそれぞれの表面粘度の時間的経過の比較

No.	温度 (°C) \ 時間 (分)	30	60	90	120	150
1	15	2.69	2.76	2.87	2.93	3.04
	30	2.75	2.82	2.81	3.04	3.14
2	15	2.86	2.79	3.00	3.07	3.35
	30	3.11	3.17	3.06	3.42	3.67
3	15	2.68	2.77	2.81	2.95	3.20
	30	2.58	2.68	2.87	2.83	2.92

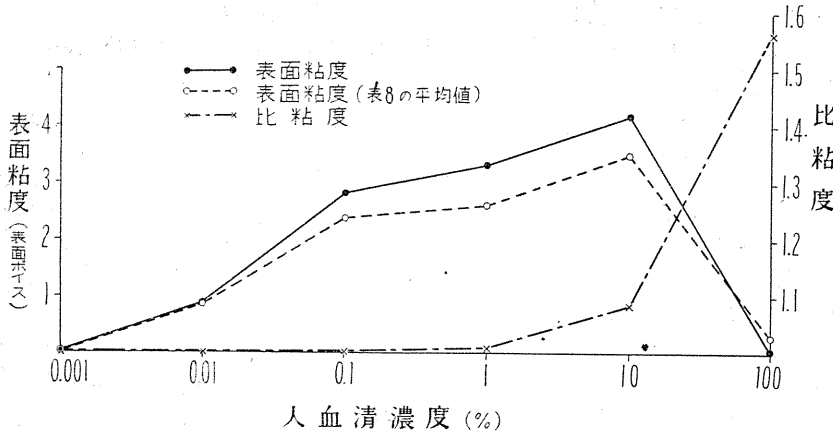
めに調べた。第 7 表に示すように両者はほぼ同様の結果に到達するので、今後の測定には、室温 (但し実際上年中 15°C 以上) にあった被検液を、30°C 恒温箱中の、半径 2.45cm のシャーレに 10cc 注いでから、145 分経過後に鉛錘下面に附着している白金板下縁を被検液の表面に接触させて、初めから丁度 150 分経過した時間において対数減衰率を求め、これから表面粘度の平衡値と看做される数値を算出し、これを実験成績として表示することに定めた。

2) 血清表面粘度と血清濃度との関係

人血清の蒸留水で稀釈した 0.001% より 10% に到る各種濃度の稀釈液並びに血清原液の表面粘度を測定した成績を第 8 表に掲げ、平均値のみを第 1 図に書き加えて点線で経過を示した。血清濃度 0.001% において表面粘度は極めて低く、平均値は 0.03 表面ポイスとなるが、0.01% に到るとかなりの上昇を示し、平均値は 0.93 表面ポイスとなる。その後表面粘度は血清濃度の増加とともに上昇の一途を辿り、血清濃度 10% において最高値を示し、平均値は 3.48 表面ポイスとなる。これから更に濃度が高くなって血清原液になると、表面粘度はかえって急激に下降して、あたかも濃度の極めて稀薄な場合の表面粘度の如き低い値を示し、平均値は 0.28 表面ポ

第 8 表 各種濃度 (%) 人血清表面粘度

%	No.	1	2	3	4	5	6	7	平均値
0.001	0.03	0.02	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03
0.01	0.94	0.79	1.50	1.55	0.49	0.55	0.71	0.93	
0.1	2.87	3.16	3.43	1.70	2.18	2.17	1.23	2.39	
1	3.05	3.25	2.90	2.67	2.95	2.25	1.15	2.60	
10	3.38	4.29	4.03	3.62	3.51	3.14	2.36	3.48	
100	0.44	0.70	0.05	0.07	0.09	0.54	0.04	0.28	



第1図 各種濃度人血清の表面粘度と比粘度との関係 t=30°C

イスとなる。

第8表に掲げたとは別の人血清を用いて、其の0.001~100%溶液について、一方表面粘度を測定すると共に、他方Ostwaldの粘度計を用いて溶液の比粘度を測定した。此の場合、血清の稀釈は蒸溜水を以てした。測定の結果を第1図に掲げた。血清の濃度が0.001~10%の範囲では濃度の増すほど表面粘度も比粘度も増加する。増加する割合は表面粘度の方が比粘度より大であって、前者は0.02表面ポイスから4.21表面ポイスに進むが、後者は1.00より1.04に進むに過ぎない。更に両者の傾向の著しい相違は10~100%の間に見られ、この間で表面粘度は4.21表面ポイスから0.04表面ポイスに下降するが、比粘度は1.04から1.57に上昇する。

次いで諸種動物血清並びに人血清(今迄のとは別な新たな材料)について、それらの蒸溜水で稀釈した10%稀釈液並びに血清原液の表面粘度を測定した。動物の種類としては、牛、馬、豚、犬、家兎、鶏を選んだ。鶏以外の動物では同一の動物を以って1例としたが、鶏の場合に限り、雄鶏6羽分の血清を以って1例とした。成績を第9表に

掲げた。これによると血清原液の表面粘度が0.1表面ポイス附近になるのは、人のみならず馬および犬にも認められる。家兎と鶏とではそれが0.5表面ポイス附近になり、豚では2.20表面ポイス、牛では4.15表面ポイスとなる。又人

では先に第8表に掲げたように、10%血清稀釈液の方が血清原液より表面粘度が高かったが、此の関係は今の第9表の成績によっても確かめられた。また此の傾向、即ち10%稀釈血清の表面粘度の方が、血清原液の表面粘度より大であることは、馬、豚、犬、家兎、鶏においても人と同様に認められた。10%血清稀釈液と血清原液との表面ポイスの差は、馬3.49、人3.35、家兎3.20、犬2.88、鶏1.55である。処で各種動物のうち牛のみは其の他の動物と異り、10%血清稀釈液の方が血清原液より表面粘度が小であるこ

第9表

血清の表面粘度と総蛋白質量、アルブミン量、グロブリン量及びA/Gとの関係

種類	No.	表面粘度		血清の総蛋白質量 (g/dl)	アルブミン量 (g/dl)	グロブリン量 (g/dl)	A/G
		10%血清	100%血清				
人	1	3.87	0.04	7.18	4.71	2.47	1.91
	2	3.00	0.05	7.70	5.25	2.45	2.14
	3	3.51	0.25	7.23	4.94	2.29	2.16
牛	1	3.72	4.85	6.50	4.20	2.30	1.83
	2	3.70	3.82	6.58	3.93	2.65	1.48
	3	3.85	3.79	6.72	4.17	2.55	1.64
馬	1	4.88	0.23	6.08	3.48	2.60	1.34
	2	2.62	0.04	6.70	3.66	3.04	1.20
	3	3.26	0.04	6.02	3.41	2.61	1.31
豚	1	4.10	2.25	8.23	4.53	3.70	1.22
	2	4.33	1.78	8.44	4.57	3.87	1.18
	3	4.57	2.58	8.28	4.88	3.40	1.44
犬	1	2.50	0.03	5.99	3.84	2.15	1.79
	2	3.46	0.03	6.78	4.38	2.40	1.83
	3	2.82	0.10	6.78	4.02	2.76	1.46
家兎	1	3.75	0.34	6.00	4.53	1.47	3.08
	2	3.96	1.02	5.91	4.20	1.71	2.46
	3	3.48	0.23	5.99	4.20	1.79	2.35
鶏	1	2.25	0.54	4.69	1.99	2.70	0.74
	2	1.55	0.09	4.38	1.73	2.65	0.65
	3	2.25	0.77	4.64	1.90	2.74	0.69

どが見出された。

3) 血清表面粘度と総蛋白量, アルブミン量及びグロブリン量との関係

人ならびに牛, 馬, 豚, 犬, 家兎, 鶏の血清表面粘度については前項に述べたが, 此の際表面粘度の測定を行ったのと同じ血清を用いて, 総蛋白量, アルブミン量およびグロブリン量を Kjeldahl 法の半微量定量法によって測定した。それらの結果を第9表に掲げる。即ち総蛋白量については, 豚血清が最も多く, 次いで人, 牛, 犬, 馬, 家兎, 鶏の順に少なくなり, アルブミン量については, 人, 豚, 家兎, 牛, 犬, 馬, 鶏の順に, グロブリン量については, 豚, 馬, 鶏, 牛, 犬, 人, 家兎の順となる。各種動物を通じて総蛋白量, アルブミン量, グロブリン量及び A/G と10%血清稀釈液並びに血清原液の表面粘度との相関係数  $r$  を求めると第10表に掲げる如くなる。即ち10%血清稀釈液の表面粘度と総蛋白量との間には  $r=0.80$ , アルブミン量との間には  $r=0.76$  となるが, 10%血清稀釈液の表面粘度とグロブリン量及び A/G, 並びに血清原液の表面粘度と総蛋白量, アルブミン量, グロブリン量及び A/G との間の相関度は極めて低い。ここに, 相関度の最も大なる10%血清稀釈液の表面粘度 (x 表面ポイス) と総蛋白量 (y g/dl) との関係は次の式で与えられる。

$$y=0.629x+4.89$$

又10%血清稀釈液の表面粘度 (x 表面ポイス) とアルブミン量 (z g/dl) との間には次の式が成り立つ。

$$z=0.779x+1.42$$

第10表

各種動物血清の表面粘度と総蛋白量, アルブミン量, グロブリン量, A/G との相関関係

各種動物血清	相関係数 (r)	
	10%血清表面粘度	100%血清表面粘度
総蛋白量	0.80	0.46
アルブミン量	0.76	0.26
グロブリン量	0.20	0.32
A/G	0.44	0.10

第11表

各種濃度 (%) 人血清の表面粘度:  $\frac{M}{20}$  の割合に NaCl を含む場合 (A) と単純水溶液 (B) との比較

% \ No.	1		2		3	
	A	B	A	B	A	B
1	3.81	4.22	3.29	3.81	2.78	3.33
10	2.50	3.26	2.51	3.68	3.04	5.50
20	1.64	3.24	1.81	3.33	2.49	4.38
50	0.94	2.25	0.22	1.17	2.45	3.77
100	0.33	0.12	0.07	0.06	0.30	0.29

4) 血清表面粘度に及ぼす塩類, 糖類, 尿素の影響

1) 塩類の影響

a) NaCl

人血清を蒸溜水で稀釈した1~50%稀釈液並びに血清原液に, それぞれ  $\frac{M}{20}$  の割合に NaCl を含むように被検液を作製して, その各々に於いて表面粘度を測定した。その結果を第11表に掲げる。  $\frac{M}{20}$  NaCl 共存のもとでは各種濃度の人血清の表面粘度 (A) は同一濃度の単純水溶液 (B) のそれと比較すると, 1~50%血清稀釈液では  $A-B=-0.41 \sim -1.89$  表面ポイスであって  $A-B < 0$  であるが, 100%血清では  $A-B=+0.01 \sim +0.21$  表面ポイスとなり, 僅かではあるが  $A-B > 0$  となる。即ち血清稀釈液の表面粘度は  $\frac{M}{20}$  NaCl の共存により減少する。

牛血清の表面粘度に及ぼす NaCl の影響については, 人血清の時と同様に, 蒸溜水で稀釈した1~50%の牛血清稀釈液並びに血清原液に, それぞれ  $\frac{M}{20}$  の割合に NaCl を含むように被検液を作製し, 各この表面粘度を測定した。その結果を第12表に掲げる。表中の各測定値が示すように, 牛血清の場合には, 人血清の場合と異り, 一般に  $\frac{M}{20}$  NaCl 共存の場合の表面粘度は

第12表

各種濃度 (%) 牛血清の表面粘度:  $\frac{M}{20}$  の割合に NaCl を含む場合 (A) と単純水溶液 (B) との比較

%	A	B
1	2.89	2.56
10	3.41	3.68
20	3.17	3.65
50	4.79	4.00
100	5.86	5.05

第13表

各種濃度(%)人血清の表面粘度: 0.9% NaCl 水溶液で稀釈した場合(A)と Aq. dest. で稀釈した場合(B)との比較

%	A	B
0.001	0.03	0.03
0.01	0.18	0.71
0.1	0.32	1.23
1	0.27	1.15
10	0.99	2.36

単純水溶液の場合の表面粘度に比較して増大する傾向を示している。

人血清を 0.9% NaCl 水溶液を用いて稀釈して 0.001~10% の各種濃度の稀釈液を作り、それぞれの表面粘度 (A) を測定した。対照として、蒸留水で稀釈した同一濃度の血清稀釈液についてもその表面粘度 (B) を測定した。その結果を第13表に掲げる。0.001% 血清稀釈液においては A, B ともに 0.03 表面ポイスであるが、0.01~10% の間では常に  $A-B < 0$  となり、殊に 10% 血清稀釈液においては両者の差は最も大きく、 $A-B = -1.37$  表面ポイスとなっている。

b)  $CaCl_2$

人血清を蒸留水で稀釈した 1~50% 稀釈液並びに血清原液に、それぞれ  $\frac{M}{20}$  の割合に  $CaCl_2$  を含むように被検液を製して、その各々について表面粘度を測定した。その結果を第14表に掲げる。 $\frac{M}{20} CaCl_2$  共存の場合の表面粘度 (A) は 1~20% の血清濃度においては濃度の増加とともに上昇し、20% において最高となり、20~100% では濃度の増加とともに下降する傾向を示し、単純水溶液の場合の表面粘度 (B) は 1~10% の血清濃度においては濃度の増加とともに上昇し、10% において最高となり、10~100%

第14表

各種濃度(%)人血清の表面粘度:  $\frac{M}{20}$  の割合に  $CaCl_2$  を含む場合(A)と単純水溶液(B)との比較

% \ No.	1		2		3	
	A	B	A	B	A	B
1	0.22	2.62	0.12	2.83	0.30	2.64
10	1.35	3.70	1.22	2.71	0.66	3.06
20	3.31	2.61	2.55	2.84	2.25	2.58
50	0.09	0.48	0.21	0.71	0.25	0.57
100	0.07	0.10	0.06	0.29	0.09	0.23

では濃度の増加とともに下降する傾向を示している。各々の血清濃度において、AとBとを比較すると、20% において1例だけ  $A-B > 0$  となっているが、他の14例はすべて  $A-B < 0$  となっている。即ち人の血清並びに血清稀釈液の表面粘度は  $\frac{M}{20} CaCl_2$  の共存により減少する。

牛血清の表面粘度に及ぼす  $CaCl_2$  の影響については、人血清のときと同様に、蒸留水で稀釈した 1~50% の牛血清稀釈液並びに血清原液の表面粘度 (B)、並びにそれに  $\frac{M}{20}$  の割合に  $CaCl_2$  を含む場合の表面粘度 (A) を測定した。その結果を第15表に掲げる。1% 血清稀釈液及び血清原液では  $A-B < 0$  であるが、10~50% 血清稀釈液では  $A-B > 0$  となる。本実験において、Bで1例、Aで5例の測定不能、即ち此処に使用した測定方法では表面粘度が測れない程増大した場合があった。即ち牛血清においては、 $\frac{M}{20} CaCl_2$  を添加した場合、人血清の場合と異なり、一般にその表面粘度を増大する傾向を示している。

前項の実験より  $\frac{M}{20} CaCl_2$  を各種濃度の人血清稀釈液並びに血清原液に添加した場合、血清濃度 10% ではその表面粘度は単純水溶液の場合の表面粘度に比してかなりの差をもって低く、血清濃度 20% ではその表面粘度は急激に増大して単純水溶液の場合の表面粘度に接近することを知ったので、更に入血清の 10% 及び 20% 稀釈液について、それぞれに各種濃度の  $CaCl_2$  を添加して実験した。即ち  $CaCl_2$  の濃度を  $\frac{M}{20}$  より倍進稀釈して  $\frac{M}{320}$  に到る各割合に  $CaCl_2$  を含む様にして、人血清の 10% 及び 20% 稀釈液を作

第15表

各種濃度(%)牛血清の表面粘度:  $\frac{M}{20}$  の割合に  $CaCl_2$  を含む場合(A)と単純水溶液(B)との比較

% \ No.	1		2	
	A	B	A	B
1	0.96	2.56	1.95	3.31
10	測定不能	3.68	測定不能	4.81
20	測定不能	3.65	測定不能	4.01
50	4.36	4.00	測定不能	4.09
100	4.86	5.05	2.11	測定不能

第16表

$\frac{M}{20} \sim \frac{M}{320}$  の割合に  $\text{CaCl}_2$  を含む10%及び20%  
人血清の表面粘度

CaCl <sub>2</sub> (M/l)	血 清	
	10 %	20 %
$\frac{1}{20}$	1.53	4.75
	0.67	0.32
$\frac{1}{40}$	1.80	測定不能
	1.07	測定不能
$\frac{1}{80}$	0.24	3.01
	1.78	測定不能
$\frac{1}{160}$	0.37	測定不能
	0.13	2.94
$\frac{1}{320}$	0.10	測定不能
	1.53	2.70
単純水溶液	0.47	0.28
	0.56	2.56
	2.12	2.12
	1.14	0.21
	1.49	2.47
	3.35	2.96
	1.91	1.37
	3.58	3.19

製し、その各々の表面粘度を測定した。その結果を第16表に掲げる。10%血清稀釈液に  $\frac{M}{20} \sim \frac{M}{320}$  の  $\text{CaCl}_2$  を添加した場合、その表面粘度は  $\text{CaCl}_2$  の濃度が減少するにつれて下降し、殊に  $\frac{M}{80}$  の  $\text{CaCl}_2$  濃度においては0.10~0.37表面ポイスとなって最低値を示すが、さらに  $\text{CaCl}_2$  濃度が減少するにつれて再び上昇する傾向を示す。20%血清稀釈液に  $\frac{M}{20} \sim \frac{M}{320}$  の  $\text{CaCl}_2$  を添加した場合、その表面粘度は  $\text{CaCl}_2$  の濃度が減少するにつれて上昇し、 $\frac{M}{40} \sim \frac{M}{80}$  の濃度ではいずれも最高値を示し、2.94表面ポイス乃至測定不能の範囲に達したが、更に  $\text{CaCl}_2$  濃度が減少するにつれて再び下降する傾向を示した。

この実験により  $\text{CaCl}_2$  濃度が  $\frac{M}{80}$  の時には、10%血清稀釈液に添加した場合の表面粘度は最低値、20%血清稀釈液に添加した場合の表面粘度は最高値を示すことを知ったので、ここに血清濃度10%と20%の間を細分して、2%の等差を以って12~18%の人血清稀釈液に、それぞれ  $\frac{M}{80}$  の割合に  $\text{CaCl}_2$  が含まれるように被検液を作製し、各この表面粘度を測定した。その結果を第17表に掲げる。12%血清稀釈液では  $\frac{M}{80}$   $\text{CaCl}_2$  共存の場合の表面粘度は0.93~2.78表面

第17表

各種濃度(%)人血清の表面粘度： $\frac{M}{80}$  の割合に  
 $\text{CaCl}_2$  を含む場合(A)と単純水溶液(B)との比較

% \ No.	1		2		3	
	A	B	A	B	A	B
12	2.48	3.08	2.78	3.85	0.93	2.54
14	3.14	2.42	4.17	4.18	1.24	1.70
16	4.10	2.46	4.21	3.96	3.03	2.36
18	4.21	2.79	測定不能	3.11	2.47	1.76

ポイスを示し、これは単純水溶液の場合の表面粘度2.54~3.85表面ポイスに較べて低い。 $\frac{M}{80}$   $\text{CaCl}_2$  共存の場合の表面粘度は血清濃度の増加するにしたがい上昇して、18%血清稀釈液においては、その表面粘度は2.47表面ポイス乃至測定不能の範囲に達する。この表面粘度は同一濃度の単純水溶液の場合の表面粘度1.76~3.11表面ポイスに比較して高くなっている。

人血清を等張  $\text{CaCl}_2$  水溶液を用いて稀釈して0.001~10%の各種濃度の稀釈液を作り、それぞれの表面粘度(A)、並びに単に蒸留水で稀釈した場合の表面粘度(B)を測定した。その結果を第18表に掲げる。0.001%血清稀釈液においては、 $A-B=+0.01$ 表面ポイスとなり、AはBとほぼ等しい。血清濃度が0.01~10%の間では常に  $A-B < 0$  となり、10%血清稀釈液では  $A-B=-2.34$ 表面ポイスとなりかなりの差が認められる。

さきに、人血清並びに牛血清を用いて、その原液並びに比較的濃厚稀釈液の表面粘度を測定し、人血清においては、蒸留水で稀釈した10%血清稀釈液が表面粘度の最高値を示し、血清原液の表面粘度は甚だ下降するが、牛血清においては、これと傾向を異にし、蒸留水で稀釈した

第18表

各種濃度(%)人血清の表面粘度：等張  $\text{CaCl}_2$  水溶液で稀釈した場合(A)とAq. dest. で稀釈した場合(B)との比較

%	A	B
0.001	0.04	0.03
0.01	0.15	0.71
0.1	0.29	1.23
1	0.25	1.15
10	0.02	2.36

10%血清稀釈液の表面粘度は血清原液のそれに比して低く、血清原液が表面粘度の最高値を示すことを知った。今ここでさらに人血清及び牛血清について、NaCl並びにCaCl<sub>2</sub>の表面粘度に及ぼす影響を実験し、此処においても亦両者が相異なる傾向を示すことが判明した。即ち $\frac{M}{20}$  NaClを添加の際は、人血清の表面粘度は単純水溶液の場合の表面粘度に較べて下降するが、牛血清の表面粘度は単純水溶液の場合の表面粘度に較べて上昇する。 $\frac{M}{20}$  CaCl<sub>2</sub>を添加した際も、 $\frac{M}{20}$  NaCl添加の場合と同じ傾向、即ち人血清では表面粘度は下降し、牛血清ではそれが上昇することが見られた。

### 2) 糖類の影響

牛血清の蒸留水で稀釈した1~50%の血清稀釈液並びに血清原液に、 $\frac{M}{20}$ の割合に葡萄糖を含むように被検液を作製し、その各々の表面粘度を測定した。その結果を第19表に掲げる。一般に $\frac{M}{20}$ 葡萄糖共存の場合の表面粘度は単純水溶液の場合の表面粘度に較べて増大する傾向を示している。

### 3) 尿素の影響

牛血清の蒸留水で稀釈した1~50%の血清稀釈液並びに血清原液に、 $\frac{M}{20}$ の割合に尿素を含むように被検液を作製し、その各々の表面粘度を測定した。その結果を第20表に掲げる。 $\frac{M}{20}$

第19表

各種濃度(%)牛血清の表面粘度： $\frac{M}{20}$ の割合に葡萄糖を含む場合(A)と単純水溶液(B)との比較

%	A	B
1	3.07	2.56
10	4.89	3.68
20	3.50	3.65
50	5.57	4.00
100	5.95	5.05

第20表

各種濃度(%)牛血清の表面粘度： $\frac{M}{20}$ の割合に尿素を含む場合(A)と単純水溶液(B)との比較

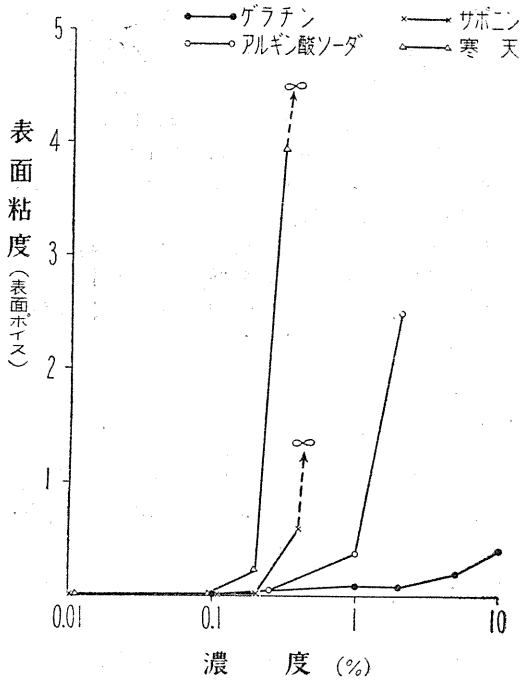
%	A	B
1	3.09	2.56
10	3.76	3.68
20	5.08	3.65
50	5.12	4.00
100	測定不能	5.05

尿素を添加した場合の表面粘度は単純水溶液の場合の表面粘度に較べて増大する傾向を示している。

## Ⅲ. 考 按

以上の実験の結果、表面粘度から見て血清には甲、乙2型のあることが判った。甲型の血清は、血清原液の表面粘度は低いが、これを稀釈すると表面粘度は急に高くなり、或る稀釈度で最高値に達し、更に稀釈を続けると表面粘度は徐々に低くなるものであって、人、馬、豚、犬、家兎、鶏の血清がこれに属している。乙型の血清は、血清原液の表面粘度が最も高く、これを稀釈すると表面粘度は稀釈につれて徐々に低くなるものであって、牛の血清がこれに属している。実験に供した動物のうち牛のみが乙型に属するので、牛の血清については材料をかえて数回実験を行ったが常に同じ結果を得るのみであった。甲型の血清の代表は人血清であって、これと乙型の牛血清とを比較すると、両者はただに今挙げた濃度関係において傾向を異にするのみならずNaCl並びにCaCl<sub>2</sub>の添加の影響においても変化の方向を互に異にし、人血清では斯かる塩類添加により表面粘度が減少するが、牛血清ではそれと反対に増加する。従って数種の動物血清のうち、乙型に属するものとしては牛血清のみしか見つかっていないのであるが、斯かる別の対蹠的事実の存在から推しても、甲乙両型血清の対立は確からしく思われる。

普通よく用いられる親水性膠質たる、ゲラチン、サポニン、アルギン酸曹達及び寒天について、私はそれらのゾルの表面粘度を種々の稀釈度において測定したが、其の結果は第2図の示すように、稀釈により表面粘度は減少するばかりであって、表面粘度が或る稀釈度で最高値を示すようなことは無い。即ち普通の親水性膠質のゾルは、表面粘度から見て血清の乙型に類している。然しポリビニール・アルコールの表面粘度については、甲型に類する経過が君塚<sup>7)</sup>の報告中に見られるから、甲型の経過は血清に限るものとは言い得ないものである。



第2図 数種膠質溶液の表面粘度 t=30°C

常識的には乙型が常规のものと考えられ、普通よく用いられる親水性膠質について自ら実験した結果もそれに一致するのであるから、むしろ甲型の存在に検討を加え、何故かように表面粘度の最高値を表わす曲線が得られるかを考えてみなければならない。此の意味から実験に供した動物の血清について、総蛋白質量、アルブミン量及びグロブリン量を自ら測定して、これらの数値から考察を加えたが、解決の手がかりを得ることは出来なかった。然し深く遡って甲型の生起を考按するならば、それは濃度の増すにつれて、表面粘度を増加させる因子と、それを減少させる因子とが組み合わされたものと考えざるを得ない。従って第1の問題は其の両因子を何になぞらえるかに在るのであるが、私はこれをアルブミンとグロブリンの対蹠的な性格、例えば伊藤の発見したような、アルブミンは其の等電点において表面粘度を最高ならしめ、グロブリンは其の等電点において表面粘度を最低ならしめるが如き、両者の性格に帰せらるべきものと考えている。これから甲型の曲線を組み

上げる為には、アルブミンとグロブリンとの関係を、溶液 bulk solution 中においてのみならず、表面膜中においても考えなければならないし、更に又両関係の相互交渉についても考察せねばならないであろうが未だ其の域には到っていない。

#### IV. 総括

1. 蒸留水で稀釈した 0.01% 人血清の表面粘度の時間的経過を観察し、表面粘度は時間の経過につれて上昇するが、一般に 150 分に到り平衡値に達することを認めた。

2. 人血清の蒸留水で稀釈した 0.001~10% 稀釈液並びに血清原液の表面粘度を測定し、血清濃度 0.001% においては表面粘度は極めて低く、平均値は 0.03 表面ポイズを示し、血清濃度の増加と共に上昇し、血清濃度 10% において最高値に達し、平均値 3.48 表面ポイズを示すが、さらに濃度の高い血清原液の表面粘度はそれより下降して、平均値は 0.28 表面ポイズとなる。Ostwald 粘度計により測定した比粘度は血清の濃度の増すほど常に上昇する。

各種動物 (牛, 馬, 豚, 犬, 家兎, 鶏) の血清の蒸留水で稀釈した 10% 稀釈液並びに血清原液の表面粘度を測定し、牛血清の場合を除き、10% 稀釈液の表面粘度は血清原液のそれよりも大なること、並びに牛血清の場合は反対に小なることを見出した。

3. 人並びに各種動物 (牛, 馬, 豚, 犬, 家兎, 鶏) の血清の総蛋白質量、アルブミン量及びグロブリン量を Kjeldahl 法の半微量定量法により測定し、その 10% 稀釈液並びに血清原液の表面粘度を測定した結果、10% 稀釈液の表面粘度と総蛋白質量の間には  $r=0.80$ 、10% 稀釈液の表面粘度とアルブミン量との間には  $r=0.76$  の相関度が見られた。

4.  $\frac{M}{20}$  NaCl 並びに  $\frac{M}{20}$  CaCl<sub>2</sub> を添加した 1~100% の人血清の表面粘度は単に蒸留水で稀釈した場合の表面粘度に比較して減少を示すが、牛血清の表面粘度は、人血清の場合とは反対に増加する。

人血清の10~20%稀釈液に  $\frac{M}{20} \sim \frac{M}{320}$  の割合に各種濃度の  $\text{CaCl}_2$  を添加した場合、血清濃度10%の時はその表面粘度は  $\frac{M}{80}$   $\text{CaCl}_2$  添加の場合には最低値、血清濃度20%の時はその表面粘度は  $\frac{M}{80}$   $\text{CaCl}_2$  添加の場合には最高値を示す。

5. 牛血清の1~100%に  $\frac{M}{20}$  葡萄糖並びに  $\frac{M}{20}$  尿素を添加した場合には、その表面粘度は単純水溶液の場合の表面粘度より増大する傾向を示す。

## 文 献

- 1) Joly, M. (1939) Kolloid Zeitschrift 89, 26
- 2) Cumper, C. W. N. & A. E. Alexander (1951) Reviews of Pure and Applied Chemistry 1, 121.
- 3) 伊勢村寿三 (1954) 蛋白質化学 II 613~621
- 4) Tunetaka Sasaki (1951) Bull. Chem. Soc. of Japan, 24, 5; (1952) 25, 5
- 5) Taro Tachibana (1953) J. Colloid Science, 8, 3, 341
- 6) 伊藤周平 (1956) 生化学 28, 7 に掲載の予定
- 7) Hideo Kimizuka (1953) Bull. Chem. Soc. of Japan, 26, 30

## Summary

1. The surface viscosity of the 0.01% human blood serum diluted by distilled water rises with the course of time, and, in general, reaches the equilibrated value in 150 minutes.

2. The surface viscosity of the 0.001~10% human blood serum diluted by distilled water, as well as the original one was measured. Between the concentrations of 0.001% and 10%, the surface viscosity rises with the increase of the concentration, while, in case of the original serum, it falls hastie, according to Ostwald's viscosimeter, the specific viscosity always rises with the increase of concentration. In case of blood serum of several animals, the relation between the surface viscosity of the 10% diluted serum and original one is the same with the human blood serum, but, in case of the bovine blood serum only, the surface viscosity of the original serum becomes higher than the 10% serum.

3. In addition to these experiments, the amounts of the total protein, of albumin and of globulin of the human blood serum and several animals were determined. Then, the coefficient of correlation shows  $r=0.80$  between the surface viscosity of the 10% serum and the amount of the total protein,  $r=0.76$  between the surface viscosity of the 10% serum and the amount of albumin.

4. adding  $\text{NaCl}$  or  $\text{CaCl}_2$  both at the rate of  $\frac{M}{20}$  to the 1~100% human blood serum, the surface viscosity shows the less value than that of the diluted one by distilled water only, while, in case of the bovine serum, it shows higher. Adding  $\text{CaCl}_2$  at the rate between  $\frac{M}{20}$  and  $\frac{M}{320}$  in concentration to the 10~20% diluted human blood serum, the 10% diluted serum at  $\frac{M}{80}$  shows the minimum value, while, on the other hand, the 20% serum shows the maximum value.

5. Adding  $\frac{M}{20}$  urea or  $\frac{M}{20}$  glucose to the 1~100% bovine blood serum, the surface viscosity tends to become higher than that of the diluted one by distilled water only.

(2nd Department of Physiology, Kyoto Prefectural Medical University)

唾液腺のアルカリ分泌に対する炭酸脱水酵素の意義 612.313.3:612.015.1

(第1報) Carbonic Anhydrase 抑制剤投与時の唾液酸塩基平衡

Rôle of Carbonic Anhydrase in the Bicarbonate Excretion of Salivary Glands.

1. Report. Effects of Carbonic Anhydrase Inhibitors upon the Acid-Base Balance of Saliva.

岩 崎 隼 太 (IWASAKI-Hayata)\*

I. 緒 論

唾液の分泌に関しては古くから広汎なる研究が行なわれているが、それは単に唾液の分泌にのみ関したものであり、その中心となるべき唾液の酸塩基平衡の機転に関しては案外等閑に附されている。最近に於いて高岡<sup>1)2)3)</sup>はこの方面の研究に於いて誠に興味有る成績を得、唾液の酸塩基平衡の機序を解明する端緒を見出した。それによれば唾液中の主なる緩衝物質は重炭酸塩であって、その pH は主として重炭酸塩濃度により定まる。而して唾液中への重炭酸塩の分泌は渡辺等<sup>4)</sup>の主張したるが如く血液の予備アルカリ濃度に関係するものではなく、むしろ唾液の分泌速度と密接なる関係がある。而してこの分泌速度は唾液腺の分泌活動の強弱に関するものであるから、結局唾液の重炭酸塩濃度、従ってその pH は唾液腺機能に関係すると言う。

而して唾液腺の重炭酸塩分泌の機転に関しては吉村、高岡は腺細胞の代謝性CO<sub>2</sub>より次の如き反応にて生成せられたるHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が組織液の



NaCl の Na<sup>+</sup> と平衡して重炭酸塩を生ずると言う。この点に関し森、岩崎<sup>5)</sup>は犬の各種唾液腺についてその腺に含まれた Carbonic Anhydrase (以下 C. A. と記す) の濃度と分泌される唾液中の重炭酸塩濃度の関係を検査し、C. A. の豊富なる耳下腺の唾液がより豊富に重炭酸塩を含む事を確めている。C. A. は上記の CO<sub>2</sub> の加水反応を促進する酵素であるから、上記吉村、高岡等の説が正しいものとすれば、C. A. が重炭酸塩

生成に重要な役割を演ずる事は充分あり得る事である。

著者は以上の一連の事実に鑑み、唾液腺の重炭酸塩生成反応に対する C. A. の役割を更に一層詳しく確めたいと考えた。よって先ず本編に於いては諸種の C. A. 抑制剤を犬に投与し、これによって果して唾液腺の HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 分泌作用を抑制し得るや否やを検討したいと考えた。而して重炭酸塩は前記の如く唾液の主なる緩衝物質であって、これと平衡するアルカリが主として酸の中和に与るのであるから、結局重炭酸塩濃度は唾液の大部分のアルカリ濃度に匹敵する訳である。表題に於いて用いた「アルカリ」なる子用語はかかる重炭酸塩を意味する。

II. 実験方法

1) 実験の概要

実験はこれを2段に分けて行った。第1の実験としては各種薬剤の C. A. 阻害作用を検定し、その効力を相互に比較し、第2の実験としてはこれを動物に注射してその場合の唾液腺のアルカリ分泌量を測定、各種薬剤の唾液腺のアルカリ分泌に対する作用を見定めてさきに求めた C. A. 阻害作用とを比較した。かくして C. A. 阻害作用が唾液腺のアルカリ分泌に対して如何なる意義を有するやを判定せんとしたのである。尙亦第2の実験に於いては各種薬剤の効力を検定する前に、同一動物について数回に渉り対照実験を行い、唾液腺のアルカリ分泌能を検定し、この正常の分泌能と薬剤注射後の分泌能を比較して薬剤効果を判定した。以下本実験に用いた実験動物とその唾液採集法、用いた

\* 京都府立医科大学第1生理学教室(吉村寿人教授)

る C. A. 阻害剤及びその阻害作用の測定法及び唾液腺のアルカリ分泌能判定の為に測定せる唾液性状の各項目とその測定方法等について詳述する。

### 2) 実験動物と唾液採集法

実験には総て生後1年以上の成犬の耳下腺を用いて行うこととしたが、本実験に於いては唾液を検査材料とする関係上、実験に先立って唾液採集に便にして、而も分泌量の測定も正確を期する目的で動物に対して耳下腺瘻を作る必要があった。そこで左右一側どちらかの耳下腺管を頬外面の皮膚に開口する如く耳下腺瘻を作った。かくすることにより検査材料たる唾液の採集は極めて簡便となり、且つ口腔内より採集することによる諸種の不便さと不正確さを是正し得た。

唾液の採集に当っては森<sup>6)</sup>の記載せると同様のガラス製採唾管をさきの耳下腺瘻の開口部に当て、これをコロゲウムにて完全に接着せしめる。而して採唾管の一方の端にはゴム管を附して、流動パラフィン 1cm 以上を満せる目盛附試験管中に導き、流出する唾液を外気と接することなく採集した。また耳下腺の固有唾液量は非常に少なく測定するに足らざる為、唾液採集のためには 1% Pilocarpin 0.05cc/kg を動物に皮下注射した。しかして唾液は注射後 3~5 分にして急激な分泌を始めて来るから、これを約 10分毎に採集し通常注射後60分間に渉って連続採集した。

### 3) Carbonic Anhydrase 阻害剤と Carbonic Anhydrase 阻害作用の測定法

C. A. 阻害剤としては従来より非常に多くのものが挙げられる。即ち之を非特異的阻害剤と特異的阻害剤とに分けて列記すると、非特異的阻害剤としては Cyanides (KCN, HCN), Carbon monoxide (CO), Sulphide (Na<sub>2</sub>S), Sodium azide (NaN<sub>3</sub>), Metallic salts (Cu, Ag, Au, Zn, Hg), Oxidizing agents (Permanganate, Iodide), が知られて居るし、一方特異的阻害剤としては Sulphanilamide 類が有り Thiocyanate も多く使用されて居る。そこで著者は数多くの阻害剤中

から非特異的阻害剤として Na<sub>2</sub>S, NaN<sub>3</sub> の 2つを選び特異的阻害剤としては, Sulphanilamide p-Sulfonamide benzoic-acid, Thiophen-2-Sulfonamide, 及び Na-Thiocyanate の 4つを選択して阻害実験に用いた。

次に C. A. 阻害作用の測定方法としては前記の如く実験を各薬剤の C. A. 阻害作用の検定と各薬剤の動物投与実験の 2つに分ち、この両者の成績を相互比較する事によって唾液腺アルカリ分泌作用への効果を判定した。而して各薬剤の C. A. の阻害効果を検討する為には常に同一の犬の血液を酵素源とし、先ず Altschule<sup>7)</sup> 法によって血液の酵素活性 E (循環血液 1cc 当り) を求め、次にこの血液に一定濃度の割合に阻害剤を入れて、再び酵素活性 E' を求める。かくして  $I = 100 \times (E - E') / E \%$  として阻害剤の阻害効果 I を求めるのである。この実験に当っては動物の血液 1cc をそのまま用いたのでは酵素活性が強きに過ぎる為にこれを生理的食塩水にて 20 倍に稀釈し、この稀釈血液 1cc を Warburg 検圧器にとってその C. A. 活性度を測定した。薬剤を加える場合にはこの食塩水中に先ず一定量の薬剤を加えて、これをもって血液を稀釈し、これについて C. A. 活性度を検査した。

(其の他測定法の詳細は拙著「各種臓器の Carbonic Anhydrase 含有量とその測定法<sup>8)</sup>」を参照されたい)。

次に動物実験に於いては 3 匹の成獣 (9~12kg) の犬を用い、先ず対照実験として各犬について Pilocarpin 注射後の唾液の分泌速度の推移とその性状を測定する。而してこれによって各犬がどの程度のアルカリ分泌能を有するやを検定しておく。次に同一犬に夫々の薬剤の所定量を股静脈内に注射し、その直後に Pilocarpin を注射し、唾液を採集して分析する。かくてこの唾液の性状と対照実験の夫とを比較して各薬剤の唾液腺アルカリ分泌に対する効果を判定するのである。薬剤の投与量は予備実験によって犬に甚だしき中毒症状を来さない範囲に於いて成る可く明瞭なる効果が現れる程度の量を選定して用いた。

4) 唾液性状の測定法

定法

唾液性状の検査目的は C. A. 阻害作用の唾液腺のアルカリ分泌に対して如何なる作用を呈するかを検するにあるから、測定すべき対照もそれに重点を置き、高岡の指摘した唾液の酸塩基平衡を左右する

4大因子たる pH, CO<sub>2</sub> Vol%, Na, Cl の中から特に pH と CO<sub>2</sub> Vol% を選び測定した。測定方法は pH は微量測定用の吉村式ガラス電極<sup>9)</sup> を用い、CO<sub>2</sub> Vol% は斎藤式微量ガス分析法<sup>10)</sup> によって極く少量 (0.1cc またはそれ以下) の被検液をもって測定した。以上の如くにして得られた唾液 pH とその総炭酸濃度とよりつぎの Henderson-Hasselbalch 式

$$pH = pK' + \log \frac{[\text{総 CO}_2] - [\text{遊離 CO}_2]}{[\text{遊離 CO}_2]}$$

を用いて遊離 CO<sub>2</sub> 濃度を算出し、この遊離 CO<sub>2</sub> 濃度より Bunsen 吸収率を用いて、Pco<sub>2</sub> = 760/α [遊離 CO<sub>2</sub>] とし CO<sub>2</sub> 分圧を計算することが出来る。本研究に於いては 37°C に於ける唾液に対しては松田<sup>11)</sup> に従って pK' = 6.22 を用いた α = 0.0717 とし Pco<sub>2</sub> を算出した。しかしてここに測定せる CO<sub>2</sub> Vol% は唾液中の総炭酸濃度であるが、遊離炭酸はその pH 値 (7.40~8.00) より考えて、極めて僅かであって、大部分重炭酸塩 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) の形になって含まれる。しかして唾液中には重炭酸塩以外のアルカリは極めて微量であることは高岡の実験に明らかであるから、この値をもって大略アルカリ分泌量と考えるとよい。

II. 実験成績

1) 各種薬剤の Carbonic Anhydrase の阻害作用について

3匹の犬 (A. B. C.) の血液について試験管内に於いて各種薬剤の血球の C. A. 阻害効果を

Table 1. Effects of Carbonic Acid Inhibitors upon CO<sub>2</sub> Liberation Rate from Dog Blood.

C. A. Inhibitors	Mol conc.	Dog	Activity of Control (E)		C. A. Inhibitor (E)		Percentage Inhibition (I)		Inhibitory Effect per 1 × 10 <sup>-3</sup> Mol
			Observed	Mean	Observed	Mean	Observed	Mean	
Thiophen-2-Sulfonamide	0.7 × 10 <sup>-3</sup>	A B C	0.990 0.952 0.983	0.975	0.241 0.131 0.156	0.176	75 75 83	81.3%	100%
Na <sub>2</sub> S	3.5 × 10 <sup>-3</sup>	"	"	"	0.350 0.297 0.302	0.316	64 58 68	63.3	8.1
NaN <sub>3</sub>	5.2 × 10 <sup>-3</sup>	"	"	"	0.459 0.553 0.444	0.485	53 40 54	49.0	9.4
Sulphanilamide	7.8 × 10 <sup>-3</sup>	"	"	"	0.388 0.364 0.276	0.343	60 59 71	63.3	8.1
p-Sulfonamide benzoic-Acid	7.1 × 10 <sup>-3</sup>	"	"	"	0.590 0.614 0.563	0.589	40 36 42	39.0	5.5
NaSCN	9.0 × 10 <sup>-3</sup>	"	"	"	0.908 0.914 0.944	0.922	8 4 4	5.3	0.6

検定した成績は第1表に示されている。ここに用いたる犬は以後の C. A. 唾液腺実験に於いても用いられたものであって、ここに述べる試験管内実験は第2項の唾液腺実験の対照実験に外ならぬ。

表記の如く各動物の血液 1cc 当り C. A. 活性度は平均 0.975 であって、これに阻害剤を加える事によって同じ血液 C. A. 活性度 E' は 5~81% も減少を示す。但しここに用いたる薬剤は無稀釈の血液中に於いて表記の濃度になる様に検査材料に加えられたものであって、その濃度は大体相接近しているけれども、詳しくは相互に若干異っている。この濃度を異にした理由は後述の第2項の実験に於いて、薬剤効果を極度に発現せしめて然も実験動物に甚だしき害作用ない範囲内の濃度に於いて実験を行った為に、同一の濃度となし難く個々に異った濃度となったのである。而して本試験はこの第2段実験の予備実験であるが為に、試験管内の血中濃度を動物中の血中濃度に合致せしめてある。併し一方このように阻害剤の相互作用を比較するためには、その濃度が異なることは不便である。しかし Van Goor<sup>12)</sup> によれば C. A. 阻害剤の効果は薬剤の濃度に略比例しているから、今仮にここに用いたる薬剤についてこの比例関係が正しく正当なるものと仮定し、ここに得たる阻害効果 I を 1 × 10<sup>-3</sup> M の阻害濃度に対応する様に換算してみると表の最後の欄内成績が得られる。

ここに見る如く 6つの C. A. 阻害剤の内、

最も強力なものは Thiophen-2-sulfonamide であってその効力を 100 とすれば其の他の薬剤は

効力弱く何れもその20%以下である。その中でも比較的有効なのは  $\text{Na}_2\text{S}$  であって、 $\text{NaN}_3$  並に

他の Sulfonamide 誘導体は10%以下の効力である。又  $\text{NaSCN}$  に到っては殆んど誤差範囲に近い効力しか示さない。Thiophen-2-sulfonamide が強力な阻害剤である事は Babkin, B.P.<sup>13)</sup> によって知られる事であるが、一方 Fänge, R.<sup>14)</sup> は p-sulfonamide benzoic-acid もかなり強力なる阻害剤である事を指摘している。

併しここに見る成績に於いては p-sulfonamide benzoic-acid の作用はそれ程ではない。

2) 唾液腺のアルカリ分泌に対する C. A. 阻害作用について

第1図は1%ピロカルピンを0.05cc/kgの割合にて皮下注射して、犬耳下腺の正常アルカリ分泌能を測定せる場合(対照実験)の分泌速度、pH、総炭酸濃度の変化、及び同じ犬に夫々6種のC. A. 阻害剤を注射したる後、直ちにピロカルピンを注射したる場合の耳下腺唾液の分泌速度、pH、総炭酸濃度の変化を示した1例である。対照実験は同一の犬について3~5回行ったが、複雑を避ける為に図には各実験成績を示す代りに各例の平均の経過曲線の信頼限界(危険率5%)を求め、これを線にてかこみて示した。(各時間の実験値の平均値につき信頼限界を求めて、これを結んだもの)。又各種薬剤は夫々前記の試験管内実験に於ける薬剤の血中濃度と同じ割合に血中に含まれるように夫々の動物に静脈注射した。

先ず分泌速度を見るに対照例、阻害剤注射例ともピロカルピン注射後10~20分後急速に最高値に達し、その後次第に減少する。而して阻害剤注射例を対照例と比較すると、その間に大なる変化は認められず、大体として対照例の変動の信頼限界内にて変動している。他の犬についての実験に於いてもこれと略同様である。

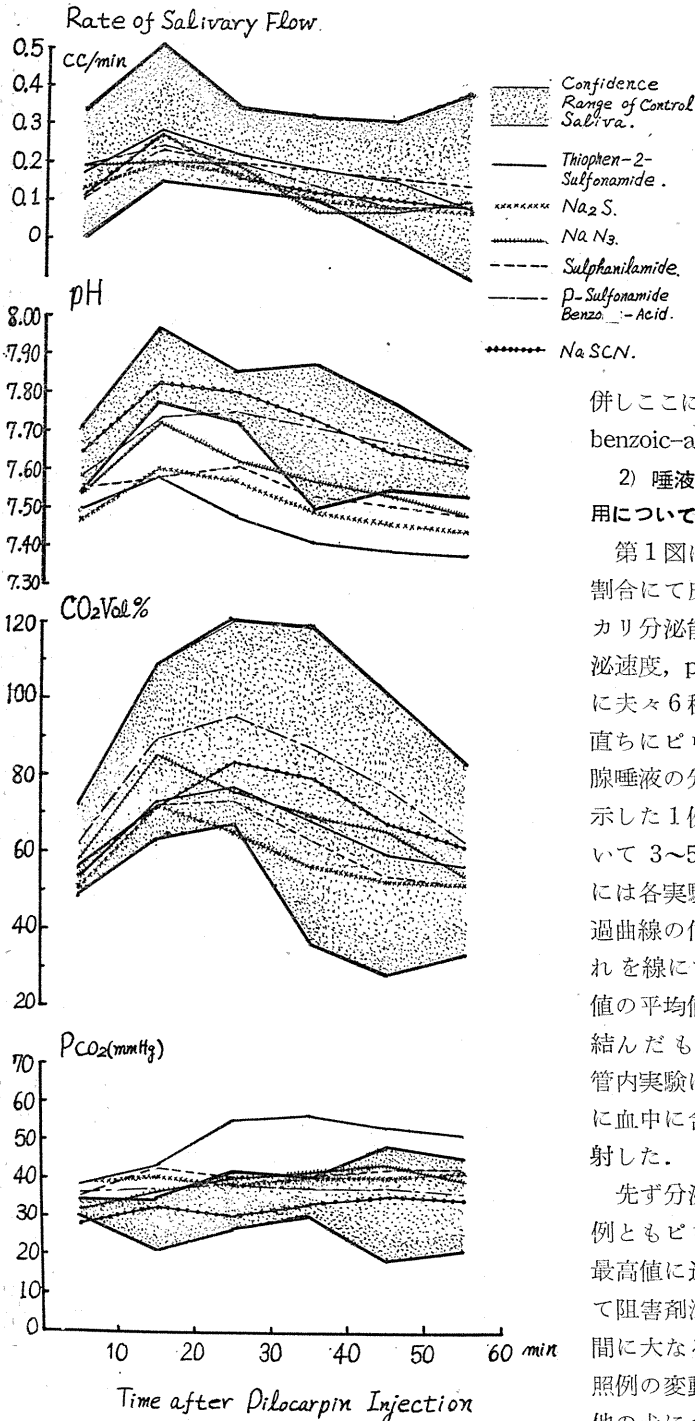


Fig 1. Excretion Rate and Acid-Base Balance of Parotid Saliva after Pilocarpin Injection. (Dog B)

次に pH であるがこれも対照例、薬剤注射例共に分泌速度と略平行して次第に上昇し、分泌速度の最高値を示せる点に於いて最高となり、以後次第に下降する事は図により明らかである。而して阻害剤注射例の影響を見るに図の例にては、Thiophen-2-sulfonamide, Na<sub>2</sub>S, Sulphanilamide, NaN<sub>3</sub>, 注射の場合は対照例の

pH に比して甚しく低い pH を示す。これに対して p-sulfonamide benzoic-acid 及び NaSCN 注射例に於いては pH の低下はほとんど見られず、その pH 値は略対照の信頼限界域内に有る。他の2例の犬についてもこの関係は略同様である。

同様にして総炭酸濃度について検討するに、対照例に於いてはピロカルピン注射後、20~30分にして最高値に達し以後漸次下降することは pH の場合と同様である。阻害剤注射例に於いてもこれと略同様であり、且つ殆んどどの例に於いてもまたどの犬に於いても正常の変動の限界内にて同様の経過をもって推移している。ただ1例(第2表A例)に於いて NaN<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S, Sulphanilamide の注射例が正常範囲よりやや低目の成績を示しているに過ぎぬ。

次に測定せる pH 及び総炭酸濃度より Henderson-Hasselbalch 式により CO<sub>2</sub> の分圧 Pco<sub>2</sub> を算出し、これについてピロカルピン注射後の時間的変動を見るに、対照例に於いては注射後の唾液分泌速度に伴って著明な変化を示す事は無い。唯他の犬に於いては注射後やや上昇の傾向を示すものもあったが分泌速度に関するものではない。一方阻害剤注射例に於いては NaSCN を除きいずれも注射例に比して Pco<sub>2</sub> の著明な

Table 2. Effects of Carbonic Anhydrase Inhibitors upon Acid-Base Balance of Parotid Saliva of Dog (Values after ± are Standard Deviations).

	Dog	Number of Samples	Control	Thiophen-2-Sulfonamide	Na <sub>2</sub> S	NaN <sub>3</sub>	Sulphanilamide	p-Sulfonamide Benzoic-Acid	NaSCN
Rate of Salivary Flow (cc/min)	A.	78	0.350±0.179	0.447±0.191	0.317±0.198	0.407±0.124	0.404±0.291	0.407±0.205	0.427±0.234
	B.	54	0.202±0.266	0.197±0.051	* 0.124±0.048	* 0.135±0.058	0.169±0.040	0.155±0.057	* 0.138±0.064
	C.	54	0.277±0.103	* 0.384±0.127	0.300±0.107	* 0.141±0.016	0.287±0.121	0.291±0.088	0.260±0.052
pH	A.	78	7.883±0.111	* 7.729±0.097	** 7.643±0.065	** 7.625±0.079	* 7.678±0.119	7.857±0.075	* 7.876±0.046
	B.	54	7.694±0.032	** 7.455±0.072	** 7.505±0.060	** 7.588±0.074	7.538±0.044	7.676±0.060	7.705±0.082
	C.	54	7.815±0.074	* 7.591±0.056	7.570±0.052	** 7.619±0.058	7.642±0.078	* 7.692±0.067	7.787±0.071
CO <sub>2</sub> Vol%	A.	78	116±24	119±13	* 93±19	* 71±16	107±31	127±15	134±14
	B.	54	72±16	64±8	* 58±7	67±10	62±6	77±12	69±3
	C.	54	124±20	112±11	* 104±13	* 105±11	115±8	114±14	126±17
Pco <sub>2</sub> (mmHg)	A.	78	34.4±7.0	* 32.3±5.5	* 26.7±6.5	* 29.7±4.3	* 24.3±4.2	* 24.5±2.1	* 24.6±3.3
	B.	54	32.4±3.7	49.3±6.7	* 39.7±4.8	* 39.2±3.3	39.9±2.3	36.9±0.9	31.9±2.0
	C.	54	43.0±8.2	* 63.7±2.8	57.0±2.9	* 56.2±3.0	57.3±8.9	* 37.7±4.9	* 46.7±8.3

\* means that the difference from the control value is statistically significant with 5% risk, while the value with \*\* is significant with 1% risk.

増加が見られる。

以上の成績は単に唾液の分泌速度、pH、総炭酸濃度及び Pco<sub>2</sub> の時間的経過曲線からの観察に過ぎないが、今この薬剤の効果の判定に推計学的な検討を加えるために、各犬の唾液性状の実験成績が正規分布を示すと仮定して、薬剤を投与した場合と対照例とについて各測定値の平均値の比較を行って見た。その成績は第2表に示す。ここに示された様に唾液 pH は各犬ともに Thiophen-2-sulfonamide, Na<sub>2</sub>S, NaN<sub>3</sub>, Sulphanilamide の投与によって低下を示し、唾液 Pco<sub>2</sub> は NaSCN 投与例を除き総ての C. A. 阻害剤によって上昇を示す。其の他総炭酸濃度や分泌速度にも若干の差を示す例もあるが、その差はそれ程著明なものではない。

以上の検定に於いて各測定値が正規分布をなすと仮定してある。併し唾液の性状は、Pco<sub>2</sub> の場合を除き一般にピロカルピン注射後の時間的経過に伴って一定の変化の経過をたどる事は、第1図に明らかである。而して高岡、森によればかかる唾液性状の変化は唾液の分泌速度の函数であって、唾液 pH も総炭酸濃度も共に分泌速度に良き順相関を示すと言う。著者の成績に於いては動物 A. C. の2匹に於いてはこの相関は余り良好でないが、Bの犬については可成り

Table 3. Effects of Carbonic Anhydrase Inhibitors upon Acid-Base Balance of Saliva. (Analysed by the Method of Analysis of Covariance) (Dog B).

	Control Experiments		Range of Variations after Injection of Inhibitors					
	Range of Variations	Correlation Coefficient with Rate of Salivary Flow	Thiophen-2-Sulfonamide	Na <sub>2</sub> S	NaN <sub>3</sub>	Sulphanilamide	p-Sulfonamide Benzoic-Acid	NaSCN
Rate of Salivary Flow (cc/min)	0.07-0.40		0.13-0.23	0.07-0.20	0.07-0.20	0.10-0.23	0.08-0.23	0.08-0.27
pH	7.58-7.70	0.637 ± 0.097	** 7.38-7.53	** 7.44-7.60	** 7.48-7.72	** 7.48-7.60	7.58-7.75	7.61-7.82
CO <sub>2</sub> Vol%	51-97	0.644 ± 0.068	54-76	51-76	53-85	56-73	62-95	56-83
Pco <sub>2</sub> mmHg	25-40	0.022 ± 0.001	** 37-56	** 39-40	* 32-43	** 35-42	** 36-38	29-33
Remarks	Effects of inhibitors upon salivary properties were analysed by the method of analysis of covariance. Asterisk means that effects are statistically significant either with 5% r/s& (*), or with 1% r/s& (**).							

良好な相関を示す。よってこの例について相関分析法<sup>16)</sup>により、分泌速度の影響を除いた場合の唾液性状に対する C. A. 阻害剤の影響を検定して見た。その成績は第3表に見る如くであって、pHについては Thiophen-2-sulfonamide, Na<sub>2</sub>S, NaN<sub>3</sub>, Sulphanilamide, の各例に於いて、Pco<sub>2</sub>については NaSCNを除いた総ての阻害剤について有意の影響が現われている。そして総炭酸濃度については影響がない。要するに色々の検定法を行ってもその結果は大体同じである事が明らかである。

以上を要するに C. A. 阻害剤を注射することによって NaSCN 注射の場合を除き、多くの例に於いて唾液の pH は低下し Pco<sub>2</sub> は上昇する傾向あり、また総炭酸濃度に於いては概ね対照例と大差なき値に止まる。しかして唾液 pH と Pco<sub>2</sub> に対する影響とを比較すると Pco<sub>2</sub> に対する影響の方が顕著に現われる傾向にある。

#### IV. 考 案

以上著者は C. A. の諸種阻害剤の効果を試験管実験によって確かめ、さらにこれを犬に注射してその唾液腺のアルカリ分泌に対してもこれが抑制の効果を示すことを見た。よってここにこの阻害剤のアルカリ分泌に対する抑制の機転につき考案し、さらにこれより唾液腺

のアルカリ分泌の機序をもうかがって見たい。

先ず唾液腺のアルカリ分泌の機転に関しては吉村、高岡は唾液腺細胞内に生じた代謝性 CO<sub>2</sub> が次の反応によって HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> を生じ、これが組織液に由来する Na<sup>+</sup> と平衡して NaHCO<sub>3</sub> をつくって分泌せられると考えている。



而して岩崎、森は C. A. が上記の化学反応を右の方向に進ませる様に働く関係上、唾液腺のアルカリ分泌に対しては重要な役割を果すことを指摘した。

而して高岡は重炭酸塩が唾液中の緩衝物質とし最も重要であることを立証し、唾液 pH はこの重炭酸塩濃度によって左右せられると言う。即ちこの場合の唾液の pH と重炭酸塩との間には次の如き Henderson-Hasselbalch 式が成立する。  $\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$

従って今 C. A. 阻害剤を投与した場合には上記の化学反応が右の方向に進行せずして唾液腺細胞内には代謝性 CO<sub>2</sub> が蓄積し、且つ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> の生成が減少し、これが唾液中に移行したとすれば当然その pH は低下する事は上式より明らかである。併し [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] が減少して [CO<sub>2</sub>] が増してくれば総炭酸濃度即ち [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] + [CO<sub>2</sub>] の値は必ずしも減少するとは限らない。ただ細胞内に生じた過剰の遊離 CO<sub>2</sub> が組織液中にも若干逃れる事があるから、唾液の総炭酸濃度に於いても若干減少の傾向を生ずることはあり得るであろう。要するに吉村教授等の唾液腺アルカリ分泌学説によって C. A. 阻害剤の効果を判断する時は、唾液の Pco<sub>2</sub> の上昇と pH の低下並に総炭酸塩濃度の若干の減少傾向を生ずる等である。然るにこの様な事実は今回の実験によって

得られた成績と全く符合しているのであって、上記の考え方が正鵠を得たものである事を立証している。

次に C. A. 阻害剤の作用機転を更に明瞭にする為に、各薬剤の唾液アルカリ分泌に対する効果と試験管内にて得られた各薬剤の C. A. 阻害効果を比較して見よう。それが為には此れ等薬剤のアルカリ分泌阻害の効果は何をもって比較するかと云う事が先ず問題となるが、これについては上記の成績より明らかな如く、C. A. 阻害剤注射によって最も明瞭なる影響を表す pH, 又は  $P_{CO_2}$  に対する効果, その中でも特に影響の著明であった  $P_{CO_2}$  上昇効果を用いるが最も適当と思われる。

そこで先に第2表の平均値の差の検定に用いた実験成績について、対照実験と薬剤注射実験の夫々につき、ピロカルピン注射以後の全資料(1つの実験については6つの測定値あり)について、その  $P_{CO_2}$  を平均し対照実験に於いての  $P_{CO_2}$  の平均値  $P^{CO_2}$  と、薬剤注射実験に於ける平均値  $PM_{CO_2}$  との差  $\Delta P_{CO_2} = PM_{CO_2} - P^{CO_2}$  を求めた。斯してこの  $P_{CO_2}$  の上昇率  $(\Delta P_{CO_2} / P^{CO_2}) \times 100\%$  を計算しこれをもって各阻害剤の効果を表す事としたのである。計算の結果の第4表の如くである。表に示した濃度は注射せる薬剤の血中濃度(体重の13%を血液量と仮定して投与量と血液量により計算したもの)である。この濃度は実際の血液中の薬剤濃度とは可なりかけ離れたものである。それは此れ等の薬剤が果し

て血液中に平等に分布するや否やは甚だ疑問であり、多くは血漿中に止まると考えられるし、又注射後此れ等の薬剤は腎臓より分泌せられるものも可成りあると思われるからである。併し薬剤効果の比較を行う為の尺度として用いるには単なる比較的な濃度でも差支えないから、充分に有用だと思われる。

次にこの表によって知られる如く、各阻害剤によってその血中濃度が相当に違っているから、ここに計算した阻害効果のみにて薬剤の阻害効力の強弱を比較することは困難である。そこでこれを同一濃度  $1 \times 10^{-3} \text{ Mol}$  に換算して見る必要がある。この様な換算は大胆な事ではあるが、仮に各薬剤の  $P_{CO_2}$  上昇効果はその血中濃度に比例すると仮定して行った。その成績は表中最後の欄に記載せられている。それによると最も阻害効果の著明なる薬剤は Thiophen-2-sulfonamide であって、 $P_{CO_2}$  上昇率にて表わして約71%の阻害効果を示している。しかしながらその他の薬剤に於いてはいずれも10%以下の成績であり、 $Na_2S$ ,  $NaN_3$ , Sulphanilamide, p-sulfonamide benzoic-acid の順に効果が強い。又 NaSCN に於いてはその阻害効果はほとんど認めることが出来ない。

次にこの成績とさきに得た各種薬剤の試験管内に於ける C. A. 阻害効果を比較するに、両者の阻害効果がよく平均している事が明らかである。即ち試験管内実験に於いて  $1 \times 10^{-3} \text{ Mol}$  の濃度の薬剤効果を Thiophen-2-sulfonamide の

Table 4. Quantitative Evaluation of Effects of Carbonic Anhydrase Inhibitors upon Bicarbonate Excretion of Salivary Gland.

C. A. Inhibitors	Mol conc.	Dose	$P_{CO_2}$ of Control Saliva		$P_{CO_2}$ of Saliva after Inhibitors		Percentage Rise of Salivary $P_{CO_2}$		Effects of Inhibitors in $1 \times 10^{-3} \text{ Mol}$
			Observed	Mean	Observed	Mean	Observed	Mean	
Thiophen-2-Sulfonamide	$0.7 \times 10^{-3}$	A. B. C.	34.4 32.5 43.7	36.4	50.4 51.1 63.8	55.1	43.3 57.8 48.2	49.8 %	71.1 %
$Na_2S$	$3.5 \times 10^{-3}$	A. B. C.	"	"	46.8 39.7 59.1	48.5	35.7 22.5 37.2	31.8 %	9.1
$NaN_3$	$5.2 \times 10^{-3}$	A. B. C.	"	"	48.8 38.3 56.3	47.8	41.6 18.0 30.7	30.1 %	5.8
Sulphanilamide	$7.8 \times 10^{-3}$	A. B. C.	"	"	48.4 40.0 57.4	49.3	40.4 23.4 38.1	34.0 %	4.4
p-Sulfonamide Benzoic-Acid	$7.1 \times 10^{-3}$	A. B. C.	"	"	40.6 37.0 51.8	43.1	18.0 14.0 20.2	17.4 %	2.5
NaSCN	$9.0 \times 10^{-3}$	A. B. C.	"	"	40.6 31.9 46.8	39.8	17.9 (+)15.5 8.7	8.4 %	0.9

成績を100%として比較する時は、他の薬剤は何れも10%以下の阻害効果しか示さず、且此れ等の内では  $Na_2S$ ,  $NaN_3$ , Sulphanilamide p-sulfonamide benzoic-acid の順に強い阻害の効果を表わしている。又 NaSCN に於いては試験管内実験に於いても0.9%の効果しか現

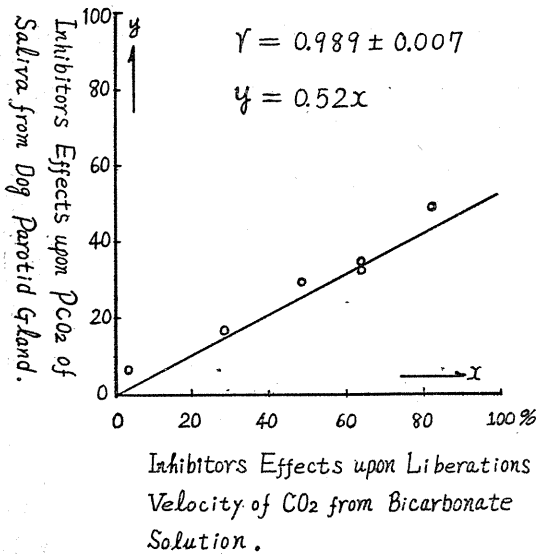


Fig. 2.

Correlation between Carbonic Anhydrase Inhibitors Effects in vitro and in vivo.

わさない。即ち試験管内実験の成績は生体内実験の成績に全く一致する事が明らかである。試みに今この両者の阻害効果の係数と相関係数  $r$  を求めて見ると  $r = 0.989 \pm 0.007$  であって、その回帰線は  $y = 0.52x$  となる。要するに各薬剤の C. A. の阻害効果の強弱迄も全く唾液腺のアルカリ分泌抑制に対する強弱の程度に比例するのであるから、C. A. が唾液腺のアルカリ分泌に対しては決定的な役割を果していると言っても過言でない。

## V. 結 論

唾液腺アルカリ分泌に対する C. A. の作用を検討するために、Thiophen-2-sulfonamide, Na<sub>2</sub>S, NaN<sub>3</sub>, Sulphanilamide, p-sulfonamide benzoic acid, NaSCN 等の C. A. の阻害剤を犬に静脈注射し、その唾液腺アルカリ分泌抑制を検査する一方、これら薬剤の犬血液 C. A. に対する阻害作用を Altschule 法によって試験管内にて観察し、この両実験の成績を相比較して見た。その結果の概要は次の通りである。

1) 犬血液 C. A. に対する此れ等薬剤の阻害効果は Thiophen-2-sulfonamide が最も強く、 $1 \times 10^{-3}$  Mol の濃度に於ける Thiophen-2-

sulfonamide の阻害効果を 100% とすれば他の薬剤の効果はその 10% 以下であって、なかならず NaSCN の効果は 1% 以下に過ぎぬ。

2) 此れ等薬剤を犬に注射し犬耳下腺瘻より流れ出るピロカルピン唾液の分泌ならびにその性状に及ぼす影響を観察したるに、分泌速度に対しては著明なる影響はないが、唾液 Pco<sub>2</sub> を著明に上昇せしめ、又その pH を低下せしめる。併し総炭酸濃度に対しては若干これを減せしめる傾向があるが、それ程著明でない。

3) 此れ等 C. A. 阻害剤の犬耳下腺のアルカリ分泌に対する阻害効果を唾液 Pco<sub>2</sub> の上昇効果をもって定量的に相比較する時は、その試験管内に於ける犬血液 C. A. 阻害効果とよく平行した成績を示し、両者は  $0.989 \pm 0.007$  のよき順相関を示す。

4) C. A. が唾液腺に豊富に存する事は森、岩崎の報告に明らかであるから以上の成績はこの C. A. が唾液腺のアルカリ分泌に対して重要な役割を演ずることを明らかに証明するものである。またこれ等の事実は唾液のアルカリ [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] が唾液腺細胞内にて生じた代謝性 CO<sub>2</sub> より生成せられるとなす、吉村教授の学説の正しい事を立証するものである。

本研究は文部省科学研究費 (吉村教授) によるものであり、深甚の感謝を捧げると共に、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った吉村寿人教授に対し、感謝致します。又 Thiophen-2-sulfonamide の合成を頼りました京都薬科大学木本教授に対しましても、此処に謹んで感謝の辞を捧げます。

## 文 献

- 1) 高岡 涉 (1952) 唾液の酸塩基平衡に関する研究 (第1報) 日本生理誌 14, 504
- 2) 高岡 涉 (1953) 唾液の酸塩基平衡に関する研究 (第2報) 日本生理誌 15, 371
- 3) 高岡 涉 (1953) 唾液の酸塩基平衡に関する研究 (第3報) 日本生理誌 15, 646
- 4) 渡辺 巖 (1940) 人に於ける唾液水素イオン濃度と血液アルカリ予備との緊密なる相関性に就いて 東京医会誌 54, 886
- 5) 森隆之助・岩崎隼太 (1953) 唾液の酸塩基平衡に関する研究 (第4報) 医学と生物学 29, 112
- 6) 森隆之助 (未刊) 日本生理誌近刊号に掲載の予定

- 7) Altschule, M. D., and H. D. Lewis (1949) Measurement of Carbonic Anhydrase Activity of Blood and Body Temperature. *J. Biol. Chem.* 180, 557
- 8) 岩崎隼太 (未刊) 各種臓器の Carbonic Anhydrase 含量とその測定法 日本生理誌近刊号に掲載予定
- 9) 吉村寿人 (1948) pH の理論と測定法 764 (丸善)
- 10) 斎藤幸一郎 (1937) 微量血液瓦斯分析法 日本生理誌 2, 213
- 11) 加藤政考・松田幸次郎・沼尻幸吉 (1947) Henderson-Hasselbalch 式の唾液への応用 医学と生物学 13, 307
- 12) van Goor, H. (1944) The Inhibition of Carbonic Anhydrase by Sulphanilamide. *Enzymol* 11, 174
- 13) Babkin, B. P. (1950) Secretory Mechanism of the Digestive Glands 99 (Paul B. Hoeber, InG)
- 14) Fänge, R. (1950) Carbonic Anhydrase and Gas Secretion in the Swim Bladder of Fishes. (*Inter. Physiol. Cong.*)
- 15) 増山元三郎 (1949) 少数例の嚥め方と実験計画の立て方 33 (河出書房)
- 16) 高橋暁正・土肥一郎 (1951) 推計学入門 143 (医学書院)

### Summary

Effects of carbonic anhydrase inhibitors on excretion of bicarbonate from salivary gland of dogs were examined by injecting inhibitors into veins after pilocarpin injection and by measuring pH and total CO<sub>2</sub> content of saliva in relation to the rate of salivary flow. As inhibitors of carbonic anhydrase, thiophen-2-sulfonamide, Na<sub>2</sub>S, NaN<sub>3</sub>, sulphnilamide, p-sulfonamide bezoic acid, and NaSCN were used. Effects of these drugs thus observed in vivo were compared with effects upon carbonic anhydrase of dog blood which were examined in vitro by Altschule's method. Results obtained are as follows;

1) Thiophen-2-sulfonamide is the most powerful inhibitor among others, upon the carbonic anhydrase of dog blood, and thiocyanide is the weakest. If the inhibiting effects of thiophen-2-sulfonamide solution of  $1 \times 10^{-3}$ M is to be taken as 100%, effects of the other drugs are less than 10% and the rate of NaSCN is less than 1%.

2) In vivo experiment, these inhibitors effected to raise the CO<sub>2</sub> partial pressure Pco<sub>2</sub>, of saliva, and to lower its pH, while the rate of salivary flow could hardly be influenced. The total CO<sub>2</sub> content showed tendency to slightly decrease but not in all cases.

3) As the quantitative expression of the inhibiting action in vivo experiment, the percentage rises of Pco<sub>2</sub> of saliva after drug injection were calculated. The values showed an excellent positive correlation with the inhibitors action upon carbonic anhydrase of dog blood which were expressed by percentage decreases of velocity constant of CO<sub>2</sub> liberation. The correlation coefficient was  $0.989 \pm 0.007$ .

4) The above experiments indicate clearly that the carbonic anhydrase plays an important role in the mechanism of bicarbonate excretion in saliva, and support the view of Yoshimura who maintained the production of bicarbonate from the metabolic CO<sub>2</sub> in gland cells.

(1st Department of Physiology, Kyoto Prefectural Medical University)

## 回盲括約部における内臓神経刺激効果の逆転について 612. 898

### On the Reversal of the Effects of the Electrical Stimulation of the Peripheral Cut End of the Splanchnic Nerve upon the Motility of the Ileocecal Sphincter

宮 川 鉄 男 (MIYAGAWA-Tetuo)\*

内臓神経刺激の二様の効果について、胃、小腸、大腸においては多くの研究があるが、回盲括約部では私が探した範囲ではいまだに見当らない。これは恐らく従来の研究者<sup>1)2)3)4)</sup>が回盲括約部においては、亢進あるいは抑制の一方の効果のみしか認めることが出来なかったためであろう。しかるに私は内臓神経刺激により亢進、抑制の二様の効果が得られることを認め、これはおそらく括約部の運動状態如何に帰因するのであろうと述べたのであるが、括約部の運動状態と内臓神経刺激効果との関係について詳細な実験を行っていないので本論文においてこの点を検討した。

#### I. 実験方法

既報の実験<sup>5)</sup>と同様に電気麻酔のもとに除脳し、浴槽内にてゴム球法により運動を描記しつつ感応電流或いは矩形電流(強度(V)10~110, 頻数(F)1~500/sec, 衝撃持続期間1秒)にて内臓神経刺激を行った。この場合両側大、小内臓神経、および腰部交感神経幹は完全に切除した。括約部の運動を亢進させる目的で、種々の腸管興奮剤、すなわち1% histamine (和光純薬)、0.05% vagostigmin (塩野義製薬)、10% 塩化バリウム (片山化学薬品)、2% pilocarpine (Merck) を小伏在静脈背枝、頸静脈、あるいは後大静脈内に注射し、注射前の運動不良の場合の内臓神経刺激による亢進効果が注射後運動が良好になるとどの様に変化するかを研究した。なおこれ等の薬物を用いないで、より生理的な方法により括約部の運動を良好にする目的で迷走神経刺激を行った。また運動不良の場合の亢進効果が自然に運動が良好になるとどの様な変

化を示すか検討した。次に述べる実験成績は5乃至17kgのイヌ20頭より得たものである。この論文においてしばしば用いる運動とは律動収縮及び緊張を含めたものを名ざしている。

#### II. 実験成績

##### 1) 薬物投与により運動を良好にした場合

###### a) histamine

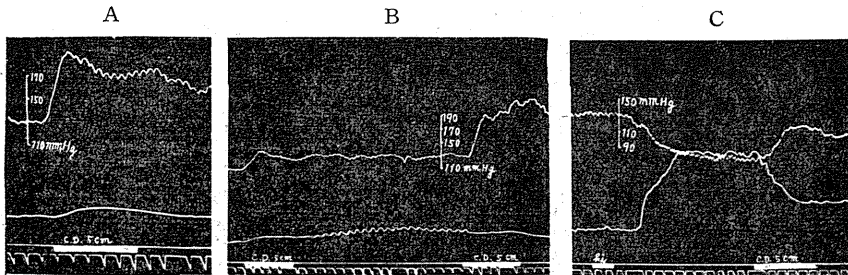
括約部の運動が不良な場合にまず内臓神経を刺激すると軽度の緊張上昇が認められる(第1図A)。次に histamine を小伏在静脈内に注射すれば一般に約60秒にして律動運動が出現する(AとBとの間で注射。図示していない)。この運動がまだ出現しないうちに大内臓神経を刺激すると薬物適用前のこの神経刺激の場合と同様に軽度の緊張上昇を認めた。(第1図Bの第1回刺激効果)。その後時間が経つにつれて薬物の作用によって律動運動が現われる。このような状態において大内臓神経を刺激すると抑制が引き起される(第1図Bの第2回刺激効果)。律動収縮は全く抑制されているがその抑制期間中に僅かに緊張が上昇するのが認められる。これは薬物適用前あるいは適用直後の神経刺激の際に認められたものと同様の原因によるものと思われる。薬物の効果が次第に消失し、律動収縮が減弱した時期に大内臓神経を刺激すると抑制効果は最早認められず、再び投与前の刺激効果とほぼ同じ程度の緊張上昇が現われる。大量の histamine 投与によって括約部の運動が著しくたかめられた場合には内臓神経刺激により著明な抑制効果が発現する。この際少量の薬物投与の際に認められた抑制期間中の緊張上昇は全くみられない。要するに大内臓神経刺激の際には括約部の運動が不良ならば緊張上昇が認めら

\* 岡山大学医学部第2生理学教室

れ、運動が良好になるにつれて抑制初期の緊張上昇は消失し完全抑制になる(第1図C)。

#### b) vagostigmin

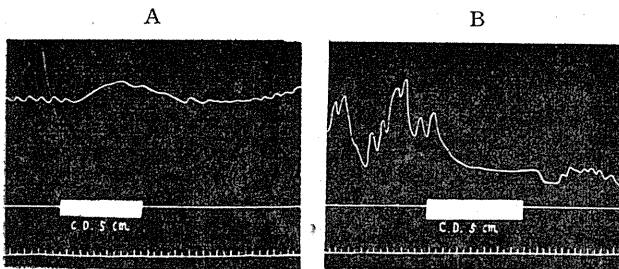
実験結果は histamine 投与の場合とよく似て



第1図

大内臓神経刺激による亢進効果が histamine 投与により運動状態が良好になるにつれて抑制効果に転じてゆく。

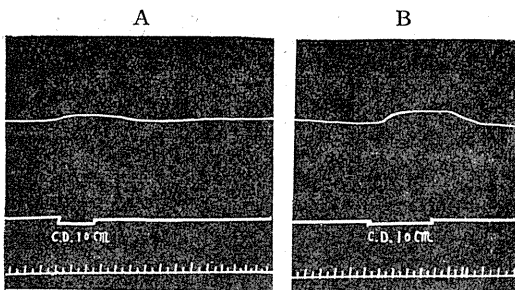
イヌ 16.5kg. 第1段:頸動脈血圧. 第2段:括約部の運動. 第3段:刺激標示. 時標 6秒.  
A:注射前. B: histamine 0.25mg 右側小伏在静脈背枝内注射後. C: histamine 0.5mg 右側小伏在静脈背枝内注射後.



第2図

大内臓神経の刺激による亢進効果が vagostigmin 投与により運動状態が良好になると抑制効果に転ずる

イヌ 6kg. 第1段:括約部の運動. 第2段:刺激標示. 時標 3秒.  
A:注射前. B: vagostigmin 0.125mg 右側小伏在静脈背枝内注射後.



第3図

大内臓神経の刺激による亢進効果が vagostigmin 投与により運動状態が良好にならないときの亢進効果が顕著になる。

イヌ 7kg. 第1段:括約部の運動. 第2段:刺激標示. 時標 3秒. A:注射前. B: vagostigmin 0.125mg 右側小伏在静脈背枝内注射後.

いる。すなわち薬物投与前括約部の運動が不良の場合には大内臓神経の刺激によって亢進効果が得られるのに薬物投与によって運動が良好になると抑制効果が得られる(第2図)。時に第3

図に示す様に例え vagostigmin を投与しても運動が良好にならないと抑制効果は認められず、むしろ注射前より亢進効果が顕著になる。これは恐らく vago-stigmin 投与により括約部の興奮性がたかまったためであろうと推察される。

興奮性がたかまったためであろうと推察される。

#### c) 塩化バリウム

この薬物を投与した場合にも前述の薬物投与の場合と同様の結果が得られる。第4図はその1例である。図のAは薬物投与前の大内臓神経刺激による亢進効果を示し、図のBは投与後運動が良好になったときに得られた抑制効果を示し、図Cは薬物の効果が消失して運動が不良になった場合に再び亢進効果が現われることを示している。

とを示している。

#### d) pilocarpine

この薬物投与の場合にも前述と同様の刺激効果がみられる。すなわち運動不良の場合には亢進効果(第5図A)、運動が亢進している場合には抑制効果(第5図B)、が得られる。

#### 2) 迷走神経刺激により運動を良好にした場合

第6図Aに示すように大内臓神経の刺激により亢進効果を認めた後、頸部迷走神経の刺激により括約部の運動を良好にし、再び同一刺激を大内臓神経に適用すると、第6図Bの第1段に示すように抑制効果に転じた。このような迷走神経と内臓神経との拮抗現象は小

腸においても認められた(第6図Bの第2段)。

3) 自然に運動が良好あるいは不良になった場合

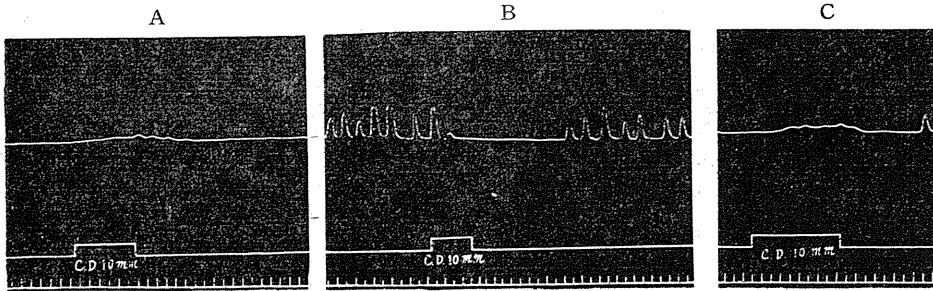
上述の内臓神経刺激効果の逆転は何れも薬物投与、あるいは迷走神経の刺激により運動を充

進させた後認められたものであるが、自然に運動が充進した場合においても全く同様の逆転が認められた(第7図の第1段)。ここに附言したいのは刺激効果の逆転は回腸末端にも認められ

ることである。すなわち第7図第2段で明らかのように、運動良好の回腸末端では抑制効果(第7図Aの第

2段)がみられるが運動が不良になると充進効果がみられる様になる(第7図Bの第2段)。

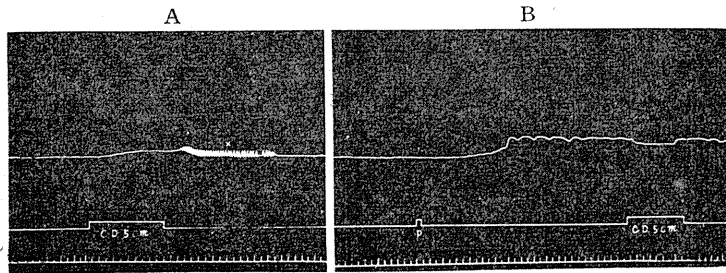
なお第8図の様に運動が全く不良であると時に内臓神経刺激により何等の効果も得られないが、律動運動が出現し運動が良好になると同一同強度の内臓神経の刺激により抑制効果が得られる。又



第4図

大内臓神経の刺激による充進効果が塩化バリウム投与により運動状態が良好になると抑制効果に転ずるが、再び運動状態が不良になるともとの充進効果に復す。

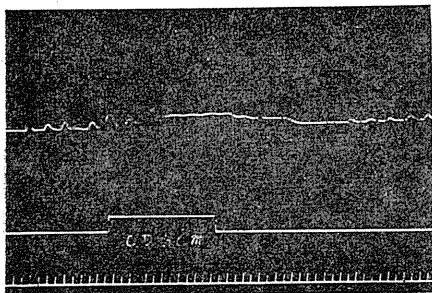
イヌ 7kg. 第1段:括約部の運動. 第2段:刺激標示. 時標3秒. A:注射前. B:塩化バリウム10mgの後大静脈内注射により運動が良好になった場合. C:注射後運動が不良になった場合.



第5図

大内臓神経の刺激による充進効果が pilocarpine 投与により運動状態が良好になると抑制効果に転ずる。

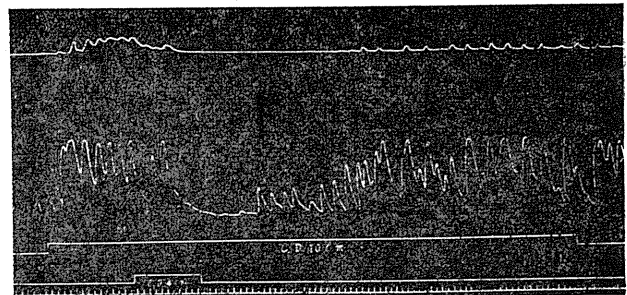
イヌ 5kg. 第1段:括約部の運動. 第2段:刺激標示. P: pilocarpine 2mgの後大静脈内注射標示. 時標3秒. A:注射前. B:注射後. ×:嘔吐による括約部の受動的影響.



第6図A

迷走神経刺激前の大内臓神経刺激による充進効果.

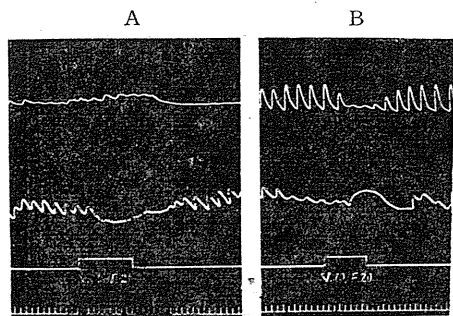
イヌ 12kg. 第1段:括約部の運動. 第2段刺激標示. 時標3秒.



第6図B

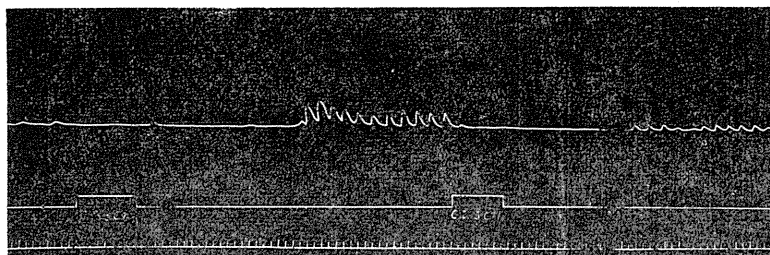
迷走神経刺激により運動が充進すると第6図Aに示す大内臓神経刺激による充進効果が抑制効果に転ずる。

イヌ 12kg. 第1段:括約部の運動. 第2段:小腸の運動. 第3段:頸部迷走神経の刺激標示. 第4段:大内臓神経の刺激標示. 時標3秒.



第7図

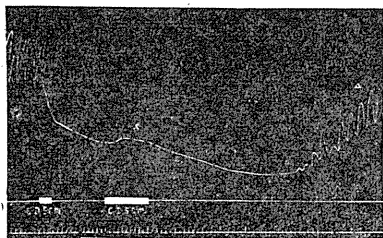
自然に運動が良好あるいは不良になった場合の内臓神経刺激効果の逆転。  
イヌ 8kg. 第1段:括約部の運動. 第2段:回腸末端の運動. 第3段:刺激標示. 時標3秒.



第8図 運動が良好になると内臓神経刺激により抑制効果が出現する。  
イヌ 12kg. 第1段:括約部の運動. 第2段:刺激標示. 時標3秒.

逆に実験初期で括約部の運動が良好であると、内臓神経の刺激により抑制効果を認めるが、実験末期に近ずき運動が不良になると内臓神経の刺激により何等の効果も認められなくなる。また時に実験初期の抑制効果が末期には亢進効果に転ずることがある。

#### 4) 内臓神経の刺激により運動を不良にした場合 第9図に示すように運動が良好なる括約部に



第9図

大内臓神経刺激による抑制中再びこの神経を刺激すると亢進効果を示す。  
イヌ 10.5kg. 第1段:括約部の運動. 第2段:刺激標示. 時標3秒. ×:抑制中の亢進効果. △:抑制後の反撥現象.

において大内臓神経を刺激すると、約3秒の潜伏期の後完全抑制に陥る。この抑制効果は刺激中止後もしばらく継続する。この抑制中再び同一強度の刺激を大内臓神経に適用すると、その効果は全く逆転して亢進効果(第9図×)を示した。この亢進効果は刺激を中止すると間もなく消失し、再びもとの完全抑制に移行するが、暫くの後反撥現象(第9図△)が出現した。

### Ⅲ. 論 議

上述の実験結果より、内臓神経の刺激適用時の括約部の運動状態如何により亢進、抑制の何れかの効果を示すことが明確になったものと信ずる。

運動状態が不良の場合には内臓神経刺激によって亢進効果が得られるが、薬物投与によって運動状態を良好にすると抑制効果に転ずる。内臓神経刺激によって抑制効果が得られ

た場合に、その抑制期間中に再び内臓神経を刺激すると今度は亢進効果が得られる。このような逆転は自然に運動状態が不良あるいは良好になった場合にも認められた。これより回盲括約部における内臓神経の刺激効果を論ずる際には神経線維そのものについて論ずるほかに神経の興奮衝撃を受取る受容体すなわち括約部の状態を吟味しなくてはならない事になる。しかるに従来の研究者はこの点を全く検討していなかったため亢進<sup>2)</sup>あるいは抑制<sup>1)</sup>の一方の効果のみしか得なかったのであろうと考えられる。

### Ⅳ. 結 論

前論文<sup>2)</sup>においてイヌの回盲括約部における内臓神経刺激効果は刺激時の括約部の運動状態により異なる事を見出した。すなわち運動が不良な場合には亢進効果が良好な場合には抑制効果がひき起された。この運動状態を実験的につけて神経刺激を試み上述の結果を再確認した。

## すなわち

1) 運動が不良の場合に迷走神経刺激, あるいは腸運動亢進物質 (histamine, vagostigmin, 塩化バリウム, pilocarpine) の投与によって運動をたかめるとこの神経の刺激効果は亢進効果より抑制効果に逆転する。

2) 運動が良好な場合に内臓神経の刺激によって運動を抑制した後再び内臓神経を刺激すると亢進効果が得られる。

終りに臨み, 懇篤なる御指導を賜った恩師福原先生に深く感謝します。

## 文 献

- 1) Dale, H. H. (1906) The intestinal sphincters. *J. Physiol.* 34, 179
- 2) Elliott, T. R. (1904) On the innervation of the ileocolic sphincter. *J. Physiol.* 31, 157
- 3) Hinrichsen, J. and A. C. Ivy (1931) Studies on the ileocecal sphincter of the dog. *Am. J. Physiol.* 96, 494
- 4) Katz, A. und F. Winkler (1903) Über die Abhängigkeit Ileocoecalverschlusses von nerveneinflüssen. *Zbt. f. Physiol.* 17, 596
- 5) 宮川鉄男 (1956) 内臓及び下腹両神経刺激の回盲括約部の運動に及ぼす影響 *日本生理誌* 18, 472

## Summary

The effects of the electrical stimulation of the peripheral cut end of the splanchnic nerve upon the motility of the ileocecal sphincter of the dog were studied after the state of the existing movements of the sphincter was changed by the administration of some stimulants or the stimulation of the splanchnic and vagus nerves.

The results were summarized as follows:

When the movements of the ileocecal sphincter are accelerated by the administration of the stimulants (histamine, vagostigmin, BaCl<sub>2</sub> and pilocarpine), the movements of the sphincter are always inhibited by the stimulation of the splanchnic nerve, while the stimulation of the splanchnic nerve produces the rise of the tone, when the movements of the sphincter have been previously abolished by the preceding stimulation of the splanchnic nerve.

These results confirm thus the conclusions of the previous reports.

(*Physiol. Dept., Okayama Univ. Med. School.*)

## 地方小学会報

### 第109回生理学東京談話会

時 昭和31年3月3日(土)午後2時～8時30分

所と当番 東京歯科大学生理学教室 伊藤秀三郎

#### 第1部 臨床生理学に関するもの

##### 1. 森下敬一(東京医大病院生理)

##### Metallo chlorophyllin の臨床的応用に関する研究

著者は Metallo chlorophyllin (以下 M. ch と略) の臨床的応用に関し数多くの報告を重ねて来た。此の生物色素 Chlorophyllin と金属イオンとの化合物である M. ch が果して生体の自然治癒能賦活作用を有するか否かが著者等の研究目的のひとつであった為此の点の解明を試みた。

先ず Hematologic action として赤血球増多好中球増多好酸球及びリン球の減少等絶対数変動がみられ、又 Metabolic action として血中還元 Steroid の増加、是と経時的に略相関する血糖値上昇そして逆相関に好酸球減少を招来せることから M. ch の副腎皮質刺激作用の存在が考えられた。また過血糖発現に拘らず、肝糖原量は寧ろ増加し、Glyconeogenesis がみられる事、筋組織の糖利用が抑制される事、及び血中 N, P, N, K 増加から組織に於ける Catabolism の昂進が想定され、更に Anti-hyaluronidasic action の増大が認められる事から、Adrenal steroid 就中 Gluco-corticoid の分泌が促されるものと解した。又細胞内液及び赤血球内漿の水分及び電解質の細胞外誘導と腎血流量及び糸球体濾過能昂進による水、Na, Cl, K 利尿の現象も M. ch の直接作用並びに Gluco-corticoid 様作用の結果と想像された。なお、Co. ch による透析性 Ca の血中増加は特異的であり、しかも尿中排泄が抑制されることはこれがアレルギー性疾患に有効なることのひとつの裏書であると思惟される。

更に著者等は M. ch の中心金属原子が尿中に遊離の状態で排泄される事を証明した。

##### 2. 福田篤郎・岡田忠雄・津田安正(千大第2生理) 実験的腎性高血圧について

一側腎 Page 術後他側健腎の残存した場合の片

腎性高血圧は一過性であり、1カ月内に自然消滅する。片腎性高血圧の存続には他側健腎の代償性肥大が著明に影響する。即ち弗化ソーダ投与により代償能力を著しく減退せしめたものでは持続性高血圧となる。

次に腎性高血圧家兎の副腎重量は正常に比し概して増量し、高血圧は副腎別出によって著しく抑制される事より副腎の役割を検討した。副腎別出後 Page 手術を行い昇圧不十分なる家兎にコーチゾン、或いは DCA+高張食塩の投与を行うも血圧は上昇しない。又前記家兎のアドレナリン昇圧効果は正常家兎と異ならないが、予めコーチゾン前処置を行うと正常と異なり著明に増強される。

即ち Page 腎の存在は副腎皮質ステロイド分泌を前提としアドレナリンに対する著明な昇圧感受性増強を来すことを知った。

尙既報(酒匂:日本生理誌 第16, 9号(昭29))の如く腎性高血圧家兎はアドレナリン血圧感受性が増強されており、且つルミナル投与で血圧下降と共に感受性も低下するのである。

いまこれに関連しレニン投与のアドレナリン感受性に対する影響を犬に於いてみるに Renin-Tachyphylaxis 成立後のアドレナリン感受性は著しく増強することを知った更に Renin による持続的昇圧現象並びにアドレナリン感受性増強はルミナル投与で発現しないことを明らかにし得た。その情況は恰かも腎性高血圧と類似し、ここに Renin の作用に関する中枢性機序を推論する次第である。

##### 3. 秋田泰正・荒木日出之助・本多平吉・八上淳司(昭和医大臨牀生理)

##### 血圧測定に関する研究

循環機能の研究に際して、動脈波の研究は種々の意味に於いて重要であり、古くより研究が行われているが、私共は在来のものより特性の良い受圧端子を得たので、之に依って得た波形を8型に分類した。又、此の型と疾病との関係について、

腕動脈波と股動脈波との比較、直接法と間接法との比較、コロトコウの各相に於ける波形の特徴、降圧剤に依る波形の変化等について研究しているが、動脈波採取に際し患者の状態に依り又、時間的推移に依り波形が非常に異なる事が有るので、間接法に依る心搏出量算定の目的でバリストカルデオグラフを製作し、在来のものに改良を加えて体共振とバリスト波形を分離採取する事に成功したので此の装置について発表させて頂きます。又血圧測定を長時間測定する目的の下に自傷血圧連続記録装置を作製した処、此の装置に依り各人の数時間に亘る血圧連続測定で血圧動揺性を調べ得るし、不整脈患者に於いては各圧値以上の脈搏数を測定する事も可能である。又、交互に脈搏の大きさが異なる患者に於いて両方の脈の血圧が二重に記録される。又聴診間隙の有る高血圧患者に降圧剤を投与すると、間隙より上部の血圧が容易に消失し易い事を識った。

今回は特に私共の処で行っている研究の方法について報告させて頂きました。

#### 4. 和田 穆 (信大生理)

##### 懸垂による骨格筋の疲労と、アセチルコリン及びグルクロン酸の影響について

1) 懸垂によって上肢筋の疲労をおこし、和合教授の  $0.75\mu\text{F V/Vr}$  法によって疲労の測定を行った。

2) 上肢筋の疲労に依って、下肢筋にも疲労のおこることを確かめ、

$\text{Kn} = 0.66 \pm 0.018$  を得た。

3) Ach 0.05g を使用した場合は、疲労が充分抑制されずに、僅か乍ら  $\text{V/Vr}$  が正常値より大きかった。

4) 此の疲労に対して Ach 0.05g とグルクロン酸 200mg を併用した時は、疲労が誤差範囲内で殆んど完全に抑制された。

5) グルクロン酸のみの時は、 $\text{V/Vr}$  値は正常値に戻らなかったが、増加率は非注射時に比べて減少していた。

6) Ach を 2 倍に、即ち 0.1g に増量すると、疲労が完全に抑制された。

7) 以上の事柄から此の疲労は伝達疲労であることは明らかであり、グルクロン酸も多少疲労抑制に役立つことを知った。

#### 5. 清水道男 (信大生理)

##### 網膜遮光に依る安静骨格筋の $\text{V/Vr}$ の変化並びに ACh の影響

1) 網膜遮光に依って、bed 上に安静にしていた M. rectus femoris に、その期間中、 $\text{V/Vr}$  値の除々の低下があらわれ、凡そ 20~25 分後に最小値に達し、そのまま持続した。遮光中止と共に急に正常値に戻った。直接及び間接測定共同一の結果を得た。

2) 以上は一種の暗順応及び明順応と考えられる。ただ従来の成績、即ち暗順応が maximum に達する時間が 30~40 分といわれているのに較べて、この実験では短縮している。併し明順応が急に起るのは一致している。

3) この  $\text{V/Vr}$  の変化は、光が網膜を刺激した際、間接に安静骨格筋にも影響し、平常時はこのため、骨格筋の興奮性がやや低下していると考えれば理解出来る。

和合の  $\text{V/Vr}$  の正常値は上述の様に、種々の原因により、興奮性がやや低下している状態であるが、やはり生理的正常値である事には誤りない。

4) 遮光停止後、急に  $\text{V/Vr}$  が正常値に戻るのは明順応の時間的経過と似ている。

5) Ach は遮光作用に対して無影響であるが、注目すべき事実がみられた。それは prostigmine 及び Ach の注射後その正常値が低下することである。疲労研究に新しい問題を提示するものと思う。

#### 6. 高岡松雄・赤羽幸兵衛 (和洋女子大生理)・伊藤秀三郎 (東京歯大生理)

##### 鍼の研究(第1報)疼痛に就いて

皮膚外傷(非感染性)による疼痛の原因は、人体に加えられた刺激により其部位の自律神経機能の不平衡状態即ち副交感神経の異常興奮によるものと著者等は仮定する。ハリにて疼痛部位に軽刺激を与えたり、或いは反対側より其対照部位に強刺激を与えて疼痛を減少せしめるのは、局所の交感神経を刺激し自律神経を平衡状態に戻すことによるものと著者等は解釈する。この疼痛に関与するものは自律神経終末と考え、鍼灸に於ける経絡は此の何等かの連絡であり、特に内部器官と密接に関係している部分のもので窪穴を構成しているものと著者等は考えた。

## 7. 石河利寛・広田公一 (東大生理第1講座)

## 息こらえの体力検査法としての意義

## 1) 息こらえ時間を支配する因子

息をこらえていると肺胞内のCO<sub>2</sub>が増加し、O<sub>2</sub>が減少して、これが動脈血を介して中枢を刺激して息こらえを中断させる。したがって息こらえ時間を支配する因子の第一義的なものは生理的な変化である。

息こらえを約1分間の間隔で反復して数回行わせると、著明に息こらえ時間が延長する。また1日1回ずつ毎日息こらえを行わせると練習効果が著明にみられて、約20回の施行で平均120秒位の息こらえ時間となる。この様にしてえられた練習効果は約9カ月後に於いても失われていない。

練習によって息こらえ時間が延長するが、これと共に息がこらえきれなくなった時の肺胞内CO<sub>2</sub>の濃度は増加し、O<sub>2</sub>濃度は低下する。これは練習によって中枢が低O<sub>2</sub>高CO<sub>2</sub>の環境に慣れて耐性を獲得した様にみえる。然しこの胸腔内呼吸の開始時間を測定すると、之が延長しておらず、又先に述べた事実から考えると、耐性が急速に起り、然も9カ月後まで持続する事になり無理がある。

したがって息こらえ時間の延長の原因をなすものはむしろ精神的なものであると思う。

それ故息こらえ時間を支配する因子は身体的、精神的の2つが考えられ、これを体力テストとして用いる時は、体力を身体的、精神的の両面を含めたものと考えなければならない。

## 第2部 口腔生理に関するもの

## 8. 栖原六郎・滝川富雄・大内広志・高下弘夫・永井甲子四郎 (日大歯生理)

## 耳下腺純粋唾液中の無機イオン量に就いて

人間の純粋唾液に含まれる無機イオンに就いては、既に多く報告されているが、何れも主として口腔内疾患と関連して行ったもので唾液も主として混合唾液を使用し、純粋唾液に就いての研究である。最近高岡は唾液の酸塩基平衡に関し詳細に実験を行い、その中にピロカルピン注射時には、唾液分泌に一定の速度が見られ、速度に応じて唾液無機成分が変化することを報告して居る。既に私達は所謂人唾管を用いて純粋唾液に関する実験を行って来たのであるが人間に数種の刺戟物をあ

たえ、実験的に量的に著明の差のある分泌唾液を得、これに就いて無機イオンを定量し、唾液量と如何なる関係があるかを追試してみたので、ここで報告する。刺戟物は小量の唾液を得る場合にはビスケット、中等量の唾液を得るには夏みかん或いはりんごを大量の唾液を得るには梅干を使用した。何れも3分間採取で13例平均小量1.3cc 中等量3.5cc 大量は7.5ccの量的に差のある唾液群を得た。これ等の唾液群についてNa, Cl, K, Pを定量した。NaはM. Balint法, ClはSilrer-Jodate法, KはCobaltnitrite法, PはAminonaphthol sulfonic acid法を使用した。Naは4例平均小量唾液では129.1mg/dl, 中等量では172.4mg/dl, 大量唾液では232.8mg/dl, Clは3例平均96.9mg/dl, 207.4mg/dl, 227.0mg/dl, Kは3例平均83.3mg/dl, 68.3mg/dl, 54.3mg/dl, Pは3例平均20.8mg/dl, 8.0mg/dl, 4.2mg/dlであった。

NaClは唾液量が多くなると増し、K, Pは唾液が増加すると稍々減少する傾向を示した。

## 9. 平尾武久・島津 浩・川村 浩 (日本歯大生理) 唾液の実習からえた結果

われわれは日本歯科大学学生にたいし、ガラス製耳下腺唾管をもちい、つぎのような唾液分泌の実習を課した。

1. 固有唾液分泌, 2. 反射唾液分泌, 3. 精神性分泌。以上水平マノメーターを用い、分泌量を計測させた。

4. 刺激のことなる強さ (0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0%醋酸液) にたいする分泌反応 (潜伏時, 唾液滴数)。5. 異種刺激 (5%蔗糖液, 1%醋酸, 10%食塩水, 1%塩酸キニーネ液) に対する分泌量 (以下すべて滴数計測)。6. 醋酸稀薄溶液に対する分泌閾値と感覚閾値との比較。7. 両耳下腺に同時に唾管を装着させ、2%醋酸を浸した濾紙小片を舌の側に貼付した時の両耳下腺の分泌態度。

結論としてこの程度の実習は、実習室の条件で、きわめて容易におこなうことができ、歯科の学生が将来主としてとりあつかう口腔の器官を対象にし、しかも分泌反射、感覚などを有機的に関連させて、生体機能にみられる法則性を理解せしめるうえに、きわめて適当と思う。なお唾管の導出部を90°ねじり、装着時、口を閉じておける改良型を試作したが、実習中の疲労少く便利である。

## 10. 河村洋二郎 (阪大歯生理)

## 顎運動機構に関する研究 特に咀嚼筋の働き方に就いて

下顎安静位は顎をつり下げている筋の自己受容性反射により一定に保たれている。正常人の咀嚼筋の筋電図からこの状態では側頭筋より著明な放電(約 $50\mu V$ )を認め、咬筋からの放電は比較的認めにくかった。安静位咀嚼筋の放電様相は頭の姿勢により著明に変化する。又、吸息相で一般に放電が抑制される傾向が認められる。

犬、家兎を用いて口唇、歯髄、口蓋等の刺戟による開口反射は、刺戟の強度により容易に変化し、刺戟が強くと遂に閉口反射となった。閉口反射には顎二腹筋から著明な放電を認めるが、閉口筋群放電の reciprocal の抑制は認めにくかった。刺戟が強くなるにつれて閉口筋からのみならず、咬筋からも次第に放電が認められ、閉口反射に変化した場合には咬筋からも顎二腹筋と同時に約 $3.6\text{msec}$ の潜時で著明な放電を認めた。

## 11. 三浦不二夫 (東京医歯大矯正)

## 生理的下顎安静位について

頭蓋の Francfort 平面を水平にした状態で、下顎を安静に保った場合には、一即ち口唇を軽く閉じ、意識することなく最も自然に下顎の位置する状態では、一上下歯牙は決して接触、又は咬合しているものではなく、上顎歯牙と下顎歯牙との間に常に一定の空隙が存在するものである。歯科分野では、この状態での上顎に対する下顎、の位置を生理的下顎安静位 (Physiological Rest Position of Mandibule) と名づけ、且つ、その空隙を安静空隙 (Free Way Space) と呼んでいる。

従来生理的下顎安静位に対する考え方は、下顎の重力に拮抗して咀嚼筋からの自己受容性の Impuls が中枢に達し、これによって咀嚼筋に張反射が生じた状態とされている。従って、かかる状態では咀嚼筋に tonic な放電を認めるものと考えられて来た。

我々は健康成年男子46名の生理的下顎安静位について、咬筋、側頭筋及び顎二腹筋(前腹)を対称として筋電図学的に検索を行い、次のような結果を得た。

1) 生理的下顎安静位では、3筋に何んらの活動電流をも認め得ない。

2) 安静空隙内に下顎が保持された場合は、咬筋、側頭筋に $50\sim 80\mu V$ 程度の tonic な放電を認める。

3) 1), 2)の結果から、持続的な tonic type の放電が出現する寸前の Sub-Nasion~Pogonion の距離と、咬合時のその距離の差を計測して、安静空隙を測定した。a) 咬筋:  $m = 2.58 \pm 0.23\text{mm}$ ,  $\delta = 0.77$ , b) 側頭筋:  $m = 2.67 \pm 0.19\text{mm}$ ,  $\delta = 0.66$ 。

4) 上記の方法により、顎二腹筋につき検索すると、平均 $6.14 \pm 0.33\text{mm}$  ( $\delta = 1.11$ )以上開口した場合に活動電流を認める。

以上の結果から、生理的下顎安静位における3筋には、張反射の存在を否定してよいのではなからうか。

## 12. 豊田祐幸・覚道幸男・関根道夫 (大阪歯大生理)

## 唾液アミラーゼに対する抗齶蝕剤の影響について

唾液アミラーゼに対する阻害剤の影響については多くの報告がある。一方口腔における酸産生が炭水化物の無酸素分解の結果であることが明らかにされ、酵素の阻害物質を用いると齶蝕を予防することができることからいろいろの物質の酸産生に対する影響について報告されている。また、唾液アミラーゼと齶蝕との関係についての報告も多く、唾液アミラーゼを阻害することは齶蝕発生の母地である糖の産生を抑制するので、これらの抗酵素剤のアミラーゼに対する影響をしらべることは意義のあることである。今回はこれらの物質のうち、sodium N-lauroyl sarcosinate, sodium lauryl sulfate, sodium dehydroacetate および NaF についてしらべた。

即ち、アミラーゼの至適温度、至適 pH で NaCl が存在しても、1% (final concentration; 0.25%) の sodium lauryl sulfate と sodium dehydroacetate (それぞれ $0.0346M$ ,  $0.0480M$ ; final concentration;  $0.00566M$ ,  $0.0120M$ ) とには阻害作用がみとめられた。そしてその阻害度はそれぞれ28.78, 11.31%であった。

## 13. 大久保信一・板倉一民・吉村重夫・牧 完充

(衆議院歯科生理)

## 盲者の歯科治療時における精神電流現象

演者等は過去数回に亙り歯科治療時の精神電流

現象に就いて述べて来た。今回盲者歯科治療時精神電流に就いて新しい知見を得たのでここに報告する。

皮膚電気反射 (GSR) 所謂精神電流現象に就いては衆知の通りであるが今演者等の実験では皮膚抵抗の変化のみによるものでなく多分に筋力作電流も関与するものと考え広義のものと解釈した。

被検者は東京都立文京盲学校生徒43名 (内女17名男26名) の1度咬合面齧蝕を有するものを対象とした。実験方法は被検者を治療椅子に腰掛けさせ電流計の導子の陽極を左手、陰極を右手背に食塩水を以って湿したガーゼを介して固定した。バーは毎回新品と取換え、エンデンの回転数、術者の統一条件の一致に努力した。実験順序は先ず安静時電流を計り、次に治療時電流を最後に治療後

安静時電流を測定し、電流変化の無いものを-、変化の著明なものを卍とし、強弱により卍+と分け判定した。

結論として

1. 男の方が女より G. S. R. の変化が大
2. 安静時既に変化があるもの28%
3. 安静時既に変化があっても治療時あまり変化のないもの41%
4. 安静時変化がなく治療時に変化のあるもの72%
5. 治療時に変化のある者のうちエンデンの出入時のみ変化をおこすもの80%であって
6. 以上を総合すると盲者に於いては歯科治療時 G. S. R. の変化をおこす者が多いが、エンデンの音によって変化を起す者が其大部分である。

## 第110回生理学東京談話会

時 昭和31年6月23日(土)午後1時より

所と当番 順天堂大学医学部生理学教室 真島英信

### 1. 西村聖二・臼井 進・中村 司・河野一男・牧野 博 (日本医大生理)

#### 末期心電図に就いて

犬或いは家兎にラボナルその他種々の薬剤を投與し死に致らしめたもの、犬の心臓に冠状動脈結紮等の直接の侵襲を加え死に致らしめたもの、さらに人間の死亡時の心電図合計34例を採録した。死に至る原因は種々異っても心臓停止に至る経過は、

- 1) 徐脈→ブロックを起し死亡
- 2) 徐脈→フラッターを起し死亡
- 3) 徐脈→フラッター、ブロック両方を起し死亡、の3つ型に大別された。

### 2. 山本 清 (群大内分沁研生理)

#### 甲状腺ホルモンの2相性作用

種々の組織の homogenate, 又は薄片に in vitro で thyroxine を加えて実験すると、2相性作用、すなわち低濃度では促進効果、高濃度では抑制効果を示す場合が多い。

1. Homogenate のコハク酸脱水素酵素によるメチレン青の脱色

2. Homogenate のグルタミン酸脱水素酵素によるメチレン青の脱色

3. Homogenate のコハク酸酸化酵素系による酸素消費

4. 薄片のブドウ糖を基質とする酸素消費

5. 薄片の oxidative phosphorylation

以上の諸系に対する thyroxine の2相性作用の機転は明らかでないが、従来 thyroxine の in vitro の作用について促進と抑制の2方向の作用が報告されていた混乱は、濃度に基づくものとして一部説明される。又、thyroxine の in vivo の作用も2相性作用から説明できる点が多い。例えば、

1. 甲状腺機能の低下と亢進に基づく基礎代謝の減少と増加は、甲状腺ホルモンの作用濃度が酸化促進濃度範囲内で減少または増加した結果として、また、

2. Basedow病では基礎代謝の上昇にも拘らず仕事能力が低下する事実は、酸化促進濃度範囲のホルモンの増加が phosphorylation に対しては抑制濃度であるためとして、それぞれ説明できる。

3. Thyroxine を注射した個体の酸素消費が増加しはじめるまでに数時間以上の無効期間(潜時)

が存在する事実については、従来適当な説明が無かったが、注射直後は thyroxine の作用濃度が過大なため抑制濃度範囲にあり、排泄、破壊などにより作用濃度が低下するに従って促進濃度範囲に移行してくると考えれば、極めて容易に 2 相性作用から説明できることになる。

### 3. 中村栄次・伊藤秀三郎 (東京歯大生理)

#### 歯牙処置時に於ける体温変化に関する研究 (第 2 報)

著者等は歯牙処置時の体温変化に於いて歯冠部削除による歯髄への間接刺激の方が直接に歯髄を反復刺激するより著明に体温上昇を来し、この上昇も処置時及びその直後に現われる第 1 段と或る時間経過後現われる第 2 段とがあるとをすでに報告した。そこで今回は三叉神経の切断、電気刺激、並びに衝撃伝導径路たる中脳、間脳、及び大脳皮質等の切断破壊、剔除を行い更に化学的物質たるアドレナリン、ピロカルピン、自律神経遮断剤、ウレタン、及びクラール等の注射を行い其の後歯牙処置による体温変化を吟味した。尚その歯牙処置は、H. Selye の言う如き Stress と考えられ従って下垂体副腎皮質系の内分泌系関与も考慮に入れ、温熱中枢部は黒津法により穿刺及び凝固破壊を行うか下垂体を剔出するか、或いは副腎両側剔出し歯牙処置を行うと何れの場合にも処置後では、全然体温の上昇を来さなかった。そこで明らかに著者等は歯牙処置は一種の Stress であることを認めた。次に自律神経系に就いて考えるため頸髄、胸髄の横切断及び内臓神経の両側切断後歯牙処置を行っても全然体温上昇を示さない事から間脳に達した衝撃は延髄、頸髄、胸髄と進み内臓神経で臓器に至るものであろうと解釈した。尚迷走神経切断後の歯牙処置でも体温上昇する所から迷走神経は大なる関与はないと見られる。頸部交感神経上節を破壊し歯牙処置を行っても体温上昇を来すからこの部から下垂体に神経を送っては居るが、此の部分の歯牙処置時の体温上昇に対する役割はない様に思われる。

### 4. 堀越俊男 (千葉大第 2 生理)

#### リンパ液と血清の蛋白分層

従来生理的条件下に於いては血清蛋白分層に対する毛細血管透過に選択性あることが云われ、グ

ロブリン分層よりアルブミン分層がより多く透過しリンパ液 A/G 比は血清 A/G 比より高いと云われていた。演者はリンパ液と血清の蛋白分層を比較検討することにより血清蛋白分層に対する毛細管透過の選択性は無いとの結論に達した。

即ち家兎膝窩リンパ節輸出リンパ液を足蹠にマッサージを附加して採取し濾紙電気泳動法により各分層を測定し血清と比較するに、リンパ液各分層濃度は一律に血清のそれらの約 1/3 濃度であり従って A/G 比は血清と殆んど変りなく、リンパ液蛋白分層、A/G 比は血清のそれらと相関がみられた。リンパ流量との間には相関はみられない。

そこで血清蛋白の末梢リンパ液への透過を確める目的で家兎耳静脈内に抗馬家兎血清を投与し、そのリンパ液への移行を馬血清を用いて血清学的に調べたところ、投与後約 2 時間でリンパ液抗体濃度は血清の約 1/4 以上となり平衡に達することがわかり、明らかに  $\gamma$  グロブリンの透過を証明し得た。

### 5. 小林直哉・小林順次 (群大生理)

#### End-plate Potential に関する模型実験

神経筋接合部に於ける衝撃の受け渡しに際して其の部に現われると見做される電位の変化、即ち End-plate Potential に関する研究は最近仲々盛んであるが、End-plate Potential に就いては尙相当検討の余地ある如く考えられるので余等は興奮伝導模型を用いて之に就いて実験を行った。興奮伝導模型は鉄線に銀線を巻付けたものを硝酸中に浸して得られる所謂松本の伝導模型を使用し、第 1 の核は第 2 の核のほぼ中央に丁字型になる様に置いたのであるが両者は決して接触させない。斯くして一方の核を刺激して興奮波が一方の核から他の核に伝達される際に現われる電位を直接電磁オッシログラフに導いて記録した。先ず 1 つの電極を第 1 の核にそって、他の電極を第 2 の核にそって配置した場合に、第 1 の核の方から第 2 の核に興奮波が伝達された際には二峰性の振れに続いて逆方向の振れを示した。此の場合第 1 の核にだけ興奮伝導が起り第 2 の核に伝達されなかった場合には電位は最初の一峰だけが現われ、又第 2 の核だけを興奮せしめると次の一峰と逆方向の振れとが現われた。次に第 1 の核自身を一極として対極を第 2 の核にそって置いた場合には対極が第 1 の

核の近くにある際には大体単相性の電位を示し、対極が第1の核から遠い位置にある時には二相性に似た電位を生ずる。また逆に第2の核自身を電極と対極を第1の核にそって置いた場合に対極が第2の核の近くにある時は大体単相性の電位を示し、対極が第2の核から遠い位置にある際には同方向の二峰の偽作電位が現われた。第1、第2それぞれの核自身を電極とした場合には第1の核から第2の核に伝達される際には二相性の電位を示し、第2の核から第1の核に伝達される時には大体単相性ではあるが複雑な形のものが得られた。第1及び第2の核を互に太さを変えた場合に電位の形は性質的には両方の核の太さが同じであった際と全く同じであって核の太さによって生ずる興奮伝導速度その他のため多少の差異が示された。

以上の結果より2つの核の間を興奮波が伝達される場合に神経筋接合部を興奮波が伝達される際と形の上では大体類似の偽作電位の経過が示された。斯様なわけで所謂End-plate Potentialと見做されているものが将して「End-plate」に特有な電位であるか或いは本実験の結果に示される如く、第1の伝導体から第2の伝導体に興奮波が伝達される経過に於いて所謂End-plate Potentialの如き電位の経過が示され、特にEnd-plate Potentialと呼ぶ必要のないものであるかは一層検討を要する問題であろう。

6. 佐野豊美・小野 勝・滝 謙太郎・大島 久  
(東京医歯大臨牀生理)・今西嶺三郎 (東京医歯大  
今西研)

#### 新しく作製せるベクトル心電計とその応用

従来のベクトル心電計ではP環・T環・QRS環の始めと終り等が原点附近に輻射して詳細を弁じ得なかつたが、我々の試作品では自仿輝度調節を一層完全なものとし、佐野等が嘗て発表したベクトル環電氣的分離切断装置をも加えてこれを解決した。又3面同時撮影を可能とし、楔形の刻時点によりベクトル環迴転方向を弁別し得るようにした。このベクトル心電計を用いて行った最近の研究を1、2報告する。

1) 先ず健康成人30例につき仰臥位・左側臥位・右側臥位の際のベクトル心電図の変化を検討した。誘導法はWilson-Burch誘導法佐野変法によつた。QRS環長軸は仰臥位に比し左側臥位・右

側臥位とも大多数において右下後方に転位し、左側臥位の際一層高度である。T環長軸も大体QRS環長軸の転位に従ひ右下方に向う。然し左側臥位では全例の約1/5、右側臥位では半数以上前方に転位した。ベクトル環の臥位変換による形態を詳細に検討すれば単なる心臓迴転乃至位置移動に帰し得ない変化を多数認め得る。これは同時に起る血行動力学的変化に帰因するものと思われる。

2) Burger 三角形理論を応用した新顔面図誘導法を提唱した。即ち第I誘導をx偏向板に、第II誘導は0.6倍に増幅して(佐野-F法)或いはそのまま(佐野-J法)y偏向板に入れ、得られたものを各第I誘導のlead vectorが水平軸となす角だけ逆迴転するのである。先ず43人の健康成人につき佐野-F法とWilson-Burch法でベクトル心電図を撮り、之をIII, aVR, aVLの各軸に投影した形と実際の心電図とを比較したが、結果は佐野-F法が稍々優つた。第二に健康成人15例につき佐野-F法とGrishman誘導法とを比較した結果では明らかに佐野-F法が優つた。第三に健康成人20例につき佐野-F法、佐野-J法、Wilson-Burch法とを比較した。この際は佐野-J法がWilson-Burch法より多少優るかの如くであつたが、第1と第3の比較で明らかに有意の差があると云い得ないので、現在得られているデータを利用する限り又健康成人に関する限りでは、Burger 三角形は臨牀的にEinthoven正三角形を著しく凌駕するとは云い得ない。

7. 佐藤 秀・小林直哉(群大生理)

#### 興奮伝導模型の実験から観た2相性偽作電位の経過

神経の2相性偽作電位の初めのSpike (S<sub>1</sub>)と第2のSpike (S<sub>2</sub>)との大きさは多くの場合に異つてゐるが、何故そうなるかについて疑問を抱く人が相当いる様である。そこで余等は電氣化学的興奮伝導模型を用いて之に関する実験を行った。模型としては山極-Lillieの模型及び秋山の模型を使用し記録装置は横河電磁オシログラフ、刺激としては亜鉛片の接触を用い大体次の如き結果を得た。

1. 刺激間程及び電極間距離が一定ならば該の左側を刺激した時と右側を刺激した時とは方向は逆であるが全く同型の単相性及び2相性偽作電流が得られるが、2相性偽作電位に於いては第1

の Spike ( $S_1$ ) と第 2 の Spike ( $S_2$ ) の大きさは異っていた。

2. 電極間距離を一定にして刺激間程を変えると、イ) 山極-Lillie の模型では刺激間程が小になるに従って初めは  $S_1 > S_2$  であったものが次第に差が小となり終には  $S_1 = S_2$  となった。ロ) 秋山の模型では斯様な関係は起らなかった。

3. 刺激間程を一定にして電極間距離を変えると、イ) 山極-Lillie の模型では電極間距離が極めて小から大になるに従って、 $S_1 > S_2$ ,  $S_1 = S_2$ ,  $S_1 < S_2$ ,  $S_1 = S_2$  となり、ロ) 秋山の模型では  $S_1 < S_2$ ,  $S_1 = S_2$ ,  $S_1 > S_2$ ,  $S_1 = S_2$  となった。以上の結果から 2 相性偽作電位に於いて  $S_1$  と  $S_2$  の大きさが種々変るのは電極間距離、刺激間程等に依って起るもので之等の事柄は神経等の伝導経路の各部に於いて起る偽作電位の大きさ及び速度等が一樣であっても起り得るものであることは明らかとなった。2 相性偽作電位は夫々の単相性偽作電位の和として現わされる訳であるが、方向相反する 2 つの偽作電位を種々の間程で合成すれば上述の如き関係が得られることは改めて述べるまでもない。なお単相性偽作電位に positive after potential を伴うか negative after potential を伴うかで 2 相性偽作電位の形が相当異なってくるものである。

#### 8. 山川晋吾・藤岡玄治・細野效正 (千葉大第 1 生理)

##### 人体神経、筋の閾値について 反復刺激 (第 2 報)

人体神経筋に  $F_2$ ,  $F_1$ ,  $F_0$  と 3 種の波長を持つ直角脈波を以て反復刺激を与え、その際の閾値を求めた。この 3 種の波は、各々その刺激時間を約 10 段階に分ち、自由に延長することが出来、従って休止時間は逆比例的に減少するように装置されている。 $F_2$  の波長は 160msec で、刺激時間は 70 より 130msec まで、 $F_1$  は 190msec で、80 より 150msec まで、 $F_0$  は 290msec で 120 より 230msec まで延長が可能である。

実験は尺骨神経および尺腕伸筋を対象とした。

$F_2$ ,  $F_1$ ,  $F_0$  は夫々刺激時間の延長に伴い閾値は上昇し、その傾斜度は  $F_2$  が最大で、 $F_1$ ,  $F_0$  と順次緩かくなっており、同様な刺激時間を持つ単一刺激での閾値は  $F_0$  と同じ傾向を示し、反復刺激でも休止時間が大であれば反復の影響はないものと思われた。なお又休止時間の短縮に伴い閾値が上昇することから、刺激時間が一定の際の閾値を求め、休止時間との関係を見た。休止時間短縮による閾値上昇は次常期に次の刺激が与えられた為と考える。又刺激時間の延長に伴い閾値が上昇することから、刺激時間と閾値との関係を Hill の理論に従って、 $\lambda$  定数を求めた。

反復刺激に於いては、刺激時間の間の通流が集積されて、通流としての影響が現われる故、別に通流 (250cyc, 1~2mA, 30分) を与えて、その影響をみた。陰極通流下では、閾値は高まり、 $\lambda$  は小となり、休止時間の短縮された時の状態に等しく、陽極通流下では閾値は低まり、 $\lambda$  は大となり、休止時間の充分とられた反復刺激の傾向を示した。

#### 9. 酒井敏夫 (慈恵医大生理名取研)

##### 減圧短縮に関する研究

日本生理学会総会に於いて別出囊縫工筋を急激な減圧下に置くと、二重収縮が起る事を報告した。

その際、減圧収縮を生起せしめる要因の 1 つとして筋表面及び筋細胞内の水分蒸発を考えた。又減圧時間が短いと減圧収縮も小さく、適当な減圧時間内ならば復圧後、筋は弛緩する結果であったので、これらの筋に於ける化学物質の消長も追求して見た。更に、S-Contraction, Q-Contraction の際に現われる Action Potential についても観察した。

以上の実験結果から、減圧時間 3 分を境界として、筋線維の生理学的状態が変る事を認め、筋収縮機構の実験に用いられる模型筋に対する新しい知見を得ることが出来た。

### 正 誤 表 (第 18 卷第 11 号)

862, 863 頁 徳島大学医学部第 1 生理学教室の部

所	誤	正
1)	(1953.	(1954.
8)~18)	(1955.	(1954.
8)~13)		
15)~18)	実験生物学報 6,	実験生物学報 4,