

日本生理誌・第20巻7号・昭和33年7月1日発行（毎月1日発行）
〔昭和27年5月6日 第3種郵便物認可〕

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

第20巻 第7号

Vol. 20 No. 7

昭和33年7月1日発行

July 1958

原 著

- 川嶋昭司：心筋無核均等液によるコハク酸酸化のウレタン-促進とその本態について……477
- 青柳幸男：白ネズミの血液像日間変動について……486
- 海老坂 衷：クレゾール痙攣とインシュリン痙攣について……495
- 宮内和博：局所の血行遮断及び寒冷曝露に依る血管反射相互間の比較、
並びに此等血管の個人差に就いて……504
- 岡 敬 三：カエルの脳髄横断の呼吸運動に及ぼす影響……513
- 岡 敬 三：カエルの呼吸中枢の所在……520
- 荻野舜亮：Chlorpromazine の大腿動脈に於ける圧流速関係に及ぼす効果……525

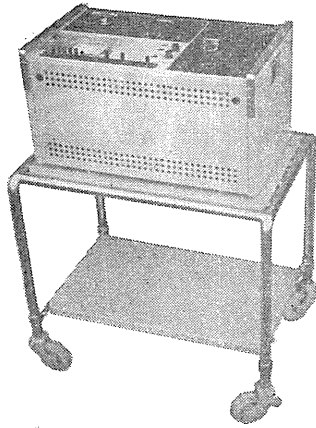
地方小学会報

- 第8回西日本生理学会（つづき）……533
-

日 本 生 理 學 會

Physiological Society of Japan

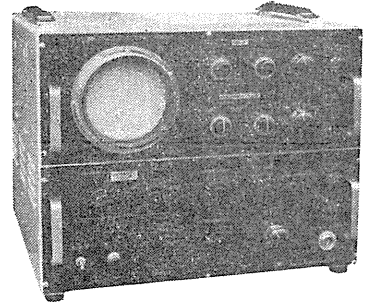
万能記録装置 (MPA-204)



小型二系統
EKG. EEG. GSR他



万能ブラウン管オシロスコープ (VB-203)



新型高安定度
EMG. EEG. EKG他

誌名記入型録御申込下さい

製 作 品 目

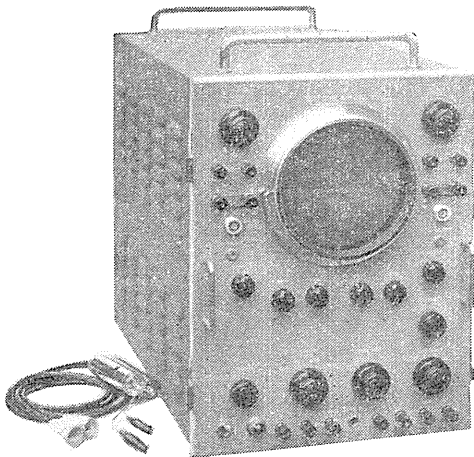
脳 波 計・脳 波 分 析 装 置
二現象オシロスコープ・オシロスコープ用速続撮影装置
アネロケータ・電気刺戟装置
電磁オシログラフ・インク書きオシログラフ

三 栄 測 器 株 式 会 社

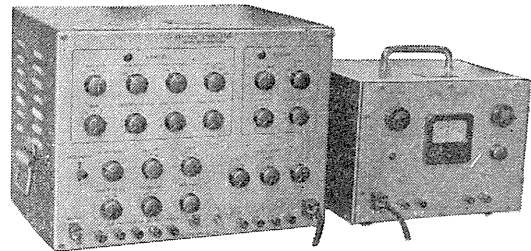
本 社 東京都新宿区柏木 1~95
TEL. (37) 7117・7118・8114・8115
工 場 東京都武蔵野市吉祥寺 1635
TEL. 武蔵野 (022) 4941・7825・3265

二現象生体電気現象用

万 能 観 測 装 置



ニチャンネル刺戟装置



出力電圧：矩形波正及び負 0~100V
矩形波発生回路及び Isolator 各 2 回路
矩形波特性：Puls Width∞, 1000, 100, 10, 0.1msec. 6 段切換及び微調
Duraton ∞, 1000, 100, 10, 1msec. 5 段切換及び微調
Freq 1, 10, 100, 1000 10000c/s
出力電圧：最大 100V (P-P)



東 京 電 気 精 機 株 式 会 社

東京都千代田区神田仲町 2 の 11
電 話 神 田 (25) 代 表 9186~9188

心筋無核均等液によるコハク酸酸化のウレタン-

促進とその本態について 612.014.46:615.092.18

Stimulation of succinate oxidation by ethylurethane
in rat heart homogenates and its nature.

川 嶋 昭 司 (KAWASHIMA-Shōshi)*

I. 緒 論

エチルウレタン (U) の呼吸酵素系に対する態度については, Battelli & Stern¹⁾ 等の古典的な研究以来, 動物組織から微生物に至るまで広い領域に亘って多くの研究が行われてきた。これらの研究の殆んど大部分は細胞呼吸の抑制乃至は各種脱水素酵素 (コハク酸²⁾-, リンゴ酸³⁾-, ブドウ糖⁴⁾-脱水素酵素) の阻害に関するものであるが, その中で異色あるものとしてはバットの embryo の呼吸が U により促進されるという Bodine⁵⁾ の報告である。しかし, その機序に関しては全く説明されていない。

当教室では U の抗酸素不足作用を発現して以来, その機序を知る目的から, 主として代謝に及ぼす U-作用の面から一連の研究が行われた。その際に, 0.16M の U が脳によるコハク酸の嫌氣的酸化を抑制するにかかわらず, その好氣的酸化に対しては殆んど影響しないという矛盾した成績⁶⁾ に遭遇した。このような現象を解析する目的から, コハク酸酸化酵素 (SO) 系に対する U の態度を研究中, ダイコクネズミの心筋無核均等液 (心筋液) 及び肝ミトコンドリアの新鮮標本においてコハク酸 (SA) 酸化による O₂-消費が顕著に促進される事実を発見した。この現象は Gemmill⁷⁾ によって最初に発見された SO 系に対するサイロキシンの作用と類似している。著者はこの点に興味をもって研究を進めた結果, 前記 U-促進はリンゴ酸酸化酵素 (MO) 系に対する U の抑制に基づく事実を略々確かめることができたので報告する。

* 奈良県立医科大学生理学教室
〔昭和33年2月25日受付〕

II. 実験方法

酵素資料の調製 動物としては体重 200~250g のダイコクネズミを用いた。断頭後直ちに心臓を摘出し, 冷水で洗い水分を濾紙で除去した後, 0.7g を秤量する。次に氷冷した 0.1M 燐酸緩衝液 (pH 7.8) または 0.25M 蔗糖 10ml を加え, Potter-Elvehjem 型 homogenizer で homogenize し, 2000r. p. m. で3分間遠沈して, その上清を酵素液として使用した。肝ミトコンドリアは Hogeboom の方法⁸⁾ により, cytochrome C (cyt. C) の調製は Keilin & Hartree⁹⁾ の方法に従った。

酸素消費の測定 Warburg の直接法により, 温度は 38°C, ガス腔には空気をを用いた。

α -ケト酸 (α -KA) の定量 酸素消費の測定と時間的に平行して行うか, あるいは, ガス測定に関するものを除けばすべて同一に処理した三角コルベン (100ml) 中で適当な時間 incubate した後に, 反応液の一定量を取り出し, 予じめ試験管内に用意しておいた等量の氷冷 20% 三塩化醋酸液と混合, 10分以上 (24時間以内) 冷却放置後 (除蛋白) 濾過する。次に, この濾液を Friedemann & Haugen¹⁰⁾ の方法に従って α -KA を 2·4-dinitrophenylhydrazone とし, これを光電比色的に測定した。標準液としては焦性ブドウ酸 (Na-塩) を使用した。

III. 実験成績

1. 新鮮心筋無核均等液によるコハク酸酸化に及ぼす U の影響

SA を基質とした場合, 心筋液による O₂-消費は指数函数的に経過して, SO 系の活性が時

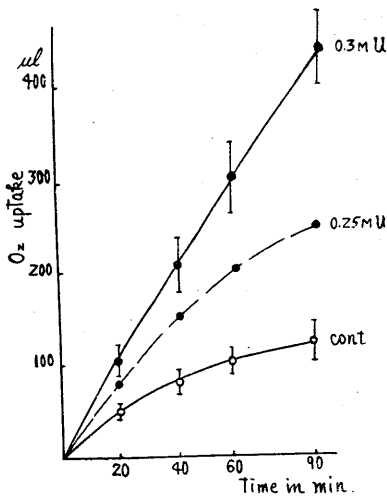


Fig. 1.

Effects of ethylurethane on succinate oxidation by rat heart homogenates. Vertical bars indicate standard error. Each Warburg vessel contained, in a total volume 2.7ml, $5.5 \cdot 10^{-2}$ M phosphate buffer, pH 7.8, $2.25 \cdot 10^{-3}$ M cytochrome C, ethylurethane (U), 0.3ml of rat heart homogenate in 0.1M phosphate buffer, pH 7.8, $3.7 \cdot 10^{-2}$ M Na-succinate were tipped from side arm after 10 minutes equilibrium. Gas phase, air; temperature, 38°C. The homogenates were used within 10 minutes after preparation.

間とともに低下するが、この対照実験に比較して、反応系に最初からUを加えておかならば O_2 -消費はほぼ直線的に進行した (Fig. 1). 即ち対照の O_2 -消費 (90分値) が平均 125 μ l (21例) であるに対して、0.3MU を加えることにより平均 426 μ l (12例) に上昇し、その増加率は 240% であった (U-効果).

次に U-効果と濃度との関係をみるに、0.1 MU では殆んど促進効果を認めないが、それ以上の濃度になると急速に効果が顕われ、0.3M で最大に達した。更に、それ以上になると濃度増加と共に効果は急速に低下し、0.6M 以上では反って抑制されるとの結果を得た (Fig. 2). この U-効果は cyt. C の存在下で著明であって、cyt. C を加えないと促進率は非常に低く、20% 以下となった。また、磷酸緩衝液 (5.5×10^{-2} M, pH 7.8) の代わりに Tris 緩衝液を用いると U-効果は全く認められず、むしろ 10% 内外の抑制を認めた。

前述の U による呼吸促進は新鮮肝ミトコンド

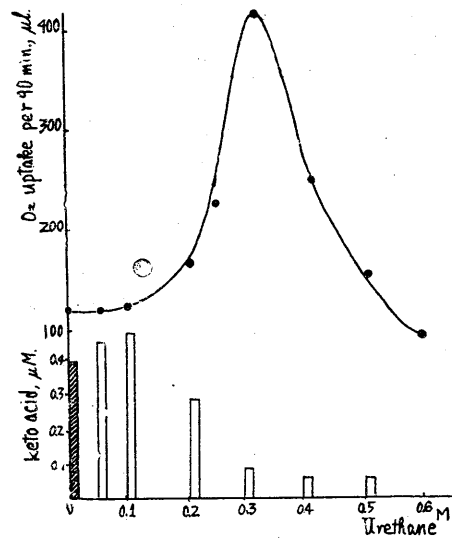


Fig. 2.

Effects of the varying concentrations of ethylurethane on α -keto acid production and succinate oxidation. The experimental conditions are as in Fig. 1. Bars show micromoles of α -keto acid per flask after incubation for 90 minutes.

リアでも同様に確認されるが、U-効果が心筋液における程著明でなかった点が違っている。

以上の成績から、UはSO系の酸化を促進すると一応は言うことができる。しかし、対照実験における酵素活性が低いこと、促進をきたすUの濃度範囲が比較的狭いこと、U-効果が cyt. C 添加と密に関係すること、更にサイロキシンによるSAの酸化促進に関するBall等の報告等¹¹⁾を併せて考えるとき、前記U-効果は酵素に対する直接作用というよりは、より多く間接的なものではないかとの疑問がもたれる。

2. α -ケト酸の蓄積とUの影響

この酵素系ではSAがオキザロ醋酸 (OAA) まで酸化される事は確実であり、加えてOAAがSA酸化の強力な阻害剤であることもよく知られた事実¹²⁾¹³⁾であるから、Uがこれらの過程に影響する可能性が充分考えられる。以上のような見解の下に、全 α -KA (オキザロ醋酸) の定量を O_2 -消費と関連させながら行った。

まず、Fig. 1. の O_2 -消費と α -KA の蓄積との関係を検討した。Fig. 3 ではその1例を示したものである。対照では、 O_2 -消費の時間的

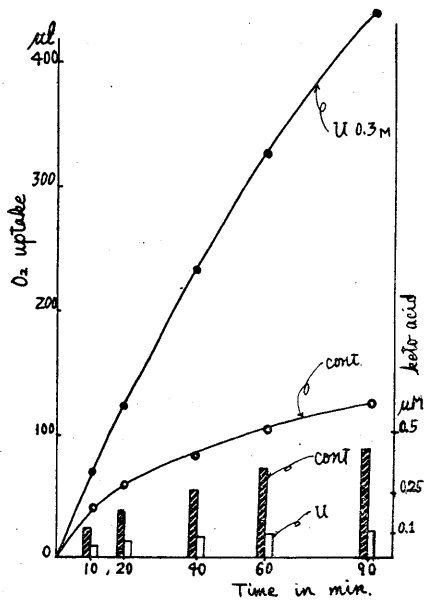


Fig. 3.

Effect of ethylurethane on the accumulation of α -keto acid during the course of succinate oxidation by a rat heart homogenate. Curves indicate O₂-uptake, bars show micromoles of α -keto acid per flask. The experimental conditions are as in Fig. 1.

経過と平均的に α -KA の生成量が増加し90分後には $0.42\mu\text{M}$ に達した。これに対して、著明な O₂-消費の増加を来たすところの 0.3MU を加えると90分後に $0.1\mu\text{M}$ の α -KA を認めたとに過ぎなかった。次に、Uによる α -KA 蓄積の抑制と U濃度との関係を検討した。即ち、Fig. 2 に示される通り、 0.3M の範囲で、Uの濃度増加と共に生成 α -KA 量は減少し、後者の現象と逆比例的に O₂-消費は増加した。しかし、 0.3M 以上の Uは α -KA の生成に殆んど影響を与えることなく、単に O₂-消費のみが減少した。このことは中馬等¹⁴⁾の成績からみて、 0.4M 以上のは酵素蛋白の変性を来すためと思われる。なお、低濃度 (0.1M 以下) は O₂-消費には影響を及ぼさなかったが、 α -KA の形成はかえって軽度に促進された。これについては考察の項で述べる。

3. 心筋無核均等液の老化と U-効果

以上のことから、U-効果は α -KA の形成と密接に関連していることが解った。この関係を更に確かめるために、U-効果に及ぼす心筋液老化の影響を検査した。即ち、老化時間の増加

とともに、対照の O₂-消費は逐次増加するのに対して、U-効果は老化時間に比例して低下し、約 100 分以後は却って O₂-消費の抑制に転化した。一方、 α -KA の蓄積量は老化時間に比例して減少した。例えば、老化 120 分の標本では反応 90 分後において僅かに $0.1\mu\text{M}$ の蓄積を示したに過ぎず、この α -KA 量は新鮮標本に 0.3MU を加えた場合のそれと略々一致した。これらの成績は老化により diphosphopyridine nucleotide (DPN) が破壊¹⁵⁾され、従って OAA の生成が著しく妨げられた事に因るものと思われる (Fig. 4).

4. コハク酸酸化酵素系に対するグルタミン酸添加と U-効果

前記実験は SA 酸化に伴う OAA の蓄積を妨げたものであるから、今度は OAA を反応系から除去する実験を試みた。ここで使用している心筋液には多量のグルタミン酸-オキザロ酢酸-アミノ基転位酵素 (G-O-Tase) が存在する故¹¹⁾、グルタミン酸 (GA) が共存するならば生成された OAA が反応系から利用されて消失するはず

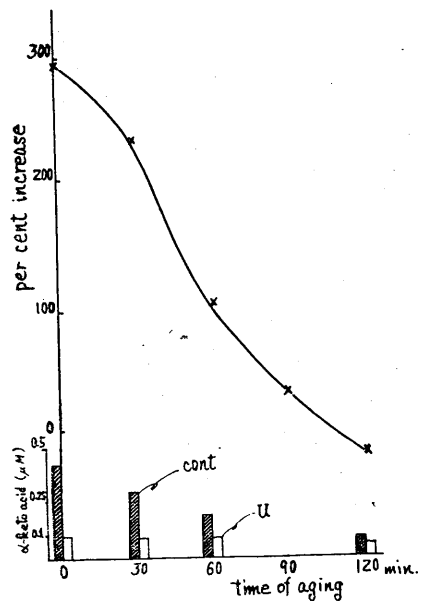


Fig. 4.

Effects of ethylurethane and aging on the accumulation of α -keto acid and O₂-uptake in succinate oxidation. Bars indicate the accumulation of α -keto acid per flask after incubation for 90 minutes. The experimental conditions are as in Fig. 1.

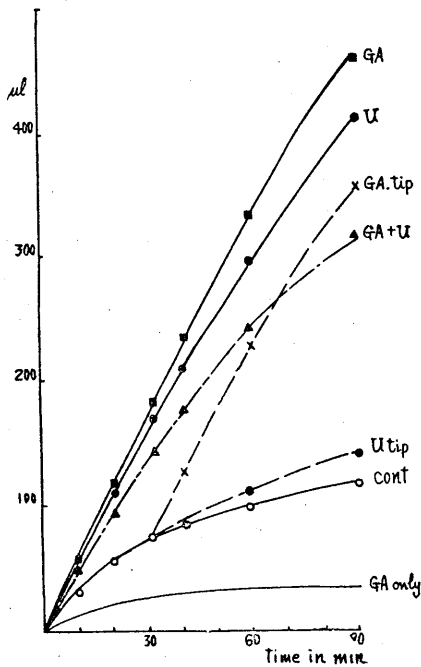


Fig. 5.

Comparison of the effects of adding glutamate or urethane to succinate oxidation system. Na-glutamate, $3.7 \cdot 10^{-2} M$: arrow shows the tipped point, the other conditions are as in Fig. 1.

である。Fig. 5に示されるように、心筋液にGAとそのsparkerとしてのフマル酸を加えただけでは O_2 -消費は僅少(90分値で $30 \mu l$)であるが、SAとGAとを添加すれば、SAとUとを添加した場合と同様に著明な O_2 -消費の増大を認めた。この効果は、GAを反応の途中から添加した場合でも、直ちに且つ著明に認められた。しかし、U-効果が発現するためにはUが反応当初から共存していなければならない。即ち、30分間のincubate後に(この間に約 $0.25 \mu M$ の α -KAが形成される)Uを側室から添加したのでは、U-効果は殆んど認められなかった。なお、GAとUとをともに加えた場合は、 O_2 -消費においてGA単独の場合の約70%に止った。このことはOAAと無関係なSM及びGA酸化に対するU作用を示すものと思われるが、本実験の範囲からはそれ以上のことは解らない。

5. コハク酸酸化酵素に対するリンゴ酸添加とU-

Table 1.

Effects of malate addition on succinate oxidation with and without ethylurethane.

Urethane 0.3M, the other experimental conditions the same as in Fig. 1.

malate added	O_2 uptake			
	30min		90min	
	Control	Urethane	Control	Urethane
0	58	181	113	410
$1.8 \cdot 10^{-2} M$	20	80	42	221
$7.4 \cdot 10^{-2} M$	15	29	33	84

効果

Table 1に示すように、SO系に $1.8 \cdot 10^{-2} M$ 及び $7.4 \cdot 10^{-2} M$ のリンゴ酸(MA)を添加した時の O_2 -消費を調べると、90分後に夫々60及び70%の抑制が認められたが、0.3MのU添加により前者における抑制(60%)は95%の促進となり、後者における抑制(70%)は25%にまで軽減された。これはMA添加により増加生成されたOAAがSO系を強く抑制し、Uの添加はこの抑制を更に抑制する為 O_2 -消費の回復をもたらしたものと解釈される。それで今度は、MAの代りに $0.5 \mu M$ のOAAを加え、 O_2 -消費を完全に阻害しておいてからU(0.3M)を添加するに、もはやUによる回復を認めることができなかつた。これらの成績は、Uは形成されたOAAを除去するように作用するのではなくて、OAAの生成を阻止するように作用するものであることを示している。UによるOAA生成の阻止は、MO系に対するUの直接作用に起因することが次の実験によって示されるのであろう。

6. 心筋無核均等液(新鮮)のオキザロ酢酸利用に対するUの影響

主室にOAAの一定量($0.88 \mu M$)を加えておき、90分間incubateの後に残存OAAを測定することによりOAAの利用を測定し、それに及ぼすUの影響を検査した。その成績はFig. 6に示される。即ち、対照では添加量の半ばに相当する $0.46 \mu M$ が利用されるに対して、Uを添加した場合は0.1Mで既に十数%の阻害を、さらに、濃度増加と共にOAAの利用が抑制されることを示した。なお、 $7.4 \cdot 10^{-3} M$ の Mg^{++} を共存させるときはOAAの利用は実に $0.72 \mu M$ の大量に達し(80%以上)、これに対してUは前同

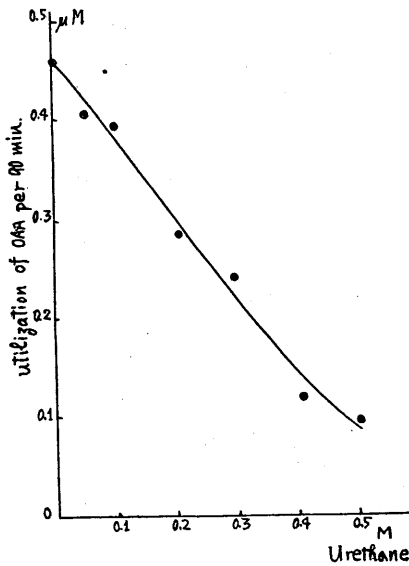


Fig. 6.

Effects of ethylurethane on the utilization of oxalacetate by rat heart homogenates. The experimental conditions with the exception of absence of succinate are as in Fig. 1. Oxalacetate, 0.88 micromoles per flask.

様の率で阻害する事実をも確認することができた。リンゴ酸脱水素酵素 (MD) 系は $MA \rightleftharpoons OAA$ 反応を可逆的に触媒し、しかも $MA \leftarrow OAA$ 反応速度恒数の方が大きい事実¹⁶⁾から考えると、前記の成績は U が MD 系を阻害するためと解釈される。

7. グルタミン酸添加時のリンゴ酸酸化と α -ケト酸生成に対する U の阻害作用

MD 系の U 抑制に続いて、MD 系及び G-O-Tase に対する U の影響を検討した。OAA はコハク酸脱水素酵素 (SD) 系に対すると同様に MD 系に対しても強力な阻害剤として作用する³⁾。それで前実験に倣って、GA 添加によって OAA を反応系から除去することにより MO 系の活性を保持しながらその系による O_2 -消費と、その系に共存する G-O-Tase により生成された α -KA (α -ケトグルタル酸) の蓄積に対する U の影響を検査した (Fig. 7)。この成績から解るように、各種濃度の U による O_2 -消費の抑制と α -KA の形成に対する U 阻害とはよく一致しており、0.3MU により両者共に 80% 以上の著明な抑制を観察することができた。このこ

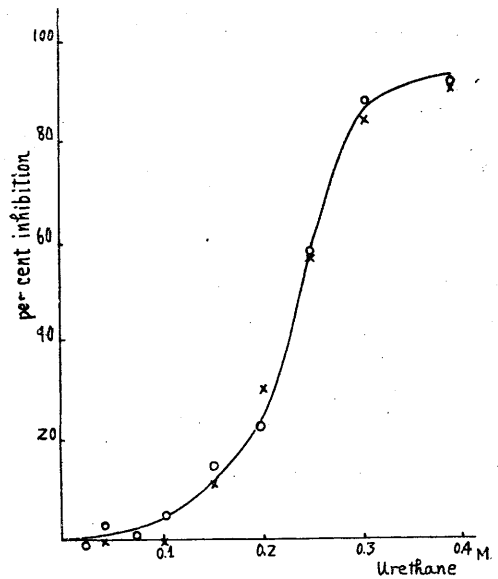


Fig. 7.

Effects of ethylurethane on O_2 -uptake or α -keto acid production by malate oxidation with glutamate. Malate $3.7 \cdot 10^{-2}M$, glutamate $3.7 \cdot 10^{-2}M$, succinate absence, the other experimental conditions are as in Fig. 1.

○: Per cent inhibition of α -keto acid production, ×: O_2 -uptake.

とは、U が MD 系に対して抑制的に作用するのみならず電子運搬系に対しても、更に恐らく G-O-Tase に対しても同様に作用することを示すものと思われる。その理由は、MD 系に対する U (0.3M)-阻害 (Fig. 6) と本実験の場合のそれとでは、後者の方が 30% 大きいからである。

IV. 考 察

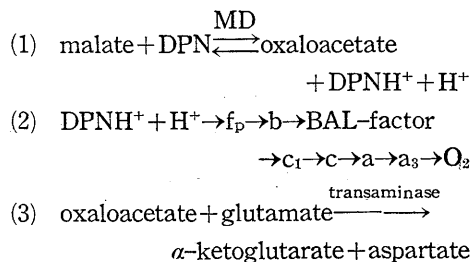
ダイコクネズミ心筋液による SA 酸化に際して、0.3M を至適 (0.1~0.5M) とする U が著明に O_2 -消費を増大させる事実を明らかにした。これに関連する従来の研究、即ち Bodine⁵⁾ がバッタの embryo について見出した U による呼吸促進にしても、また当教室から発表されたダイコクネズミ脳、肝、腎均等液による 2, 3 基質の酸化の U-促進にしてもただか 20% 前後のものに過ぎず、且つその機序についても何等触れられていない。それらに比べれば本実験における U-促進は正に次序 (order) が違う程大きいものであって、その点については、後述する

同僚辻井の研究成績¹⁷⁾とよく似ている。

さて、この著明な U-促進の機序はどういうものであろうか。Fig. 2 及び 3 の成績は 0.1M 以下の低濃度 U に関するものを除けば、U-促進が α -KA の生産と逆相関の関係にある事を示している。測定された α -KA の大部分が OAA であるとすれば、U による O_2 -消費の促進は、SD 阻害剤である OAA の生産を U が何等かの機序で抑制することに基づくとの推定に導かれる。この考えは Ball¹¹⁾等によって明らかにされたサイロキシンによる SA 酸化促進の機序に関するものと類同である。この見解の類似を U-効果の場合に求めるならば、U は直接 SO 系に促進的に作用するのではなくて MD 系に抑制的に作用することとなる。即ち、この抑制に基づいて SD の強力な阻害剤である OAA の形成を抑制することにより二次的に促進をもたらしたことになる。本実験成績のうち、DPN の不活性化を来たすところの心筋液老化による U-効果の消失 (Fig. 4), MA 添加による O_2 -消費の阻害と U によるその回復 (Table 1), 及び GA 共存による OAA 除去に基づく O_2 -消費の著明な促進 (Fig. 5) 等の事実は、Fig. 2, 3 と共に以上の見解が確からしいことを示している。更に、新鮮心筋液による OAA の利用即ち MD 系活性の著明な U-阻害 (Fig. 6), 及び MA 酸化の際の O_2 -消費及び α -KA 生成とに対する U-阻害がよく一致すること (Fig. 7) 等の成績は積極的に以上の見解を支持するものである。

以上述べて来たことから、SA 酸化の U による促進は SO 系活性抑制の抑制による謂わば見掛けのものであると一応は考えられる。現在の段階ではその可能性を否定はできないが、事実はそう簡単ではない。何故なら、本研究で用いた心筋液には次のような多くの酵素が含まれているからである。即ち SA から OAA に至るまでの酸化過程に関連する酵素としては、SD, fumarase, MD 及び DPN の脱水素酵素系と、これらの系に連鎖する複雑な電子運搬酵素系があり、更に G-O-Tase も存在している。これらの関連酵素に対して、U が非特異的に且つ無差

別的に抑制するものとするれば前記の著明な U-効果は全く起り得ない筈である。従って、U は或る程度の酵素特異性を以って作用するものと思われる。この考えを裏付けるものとして、SD 系及び fumarase は一般に抵抗が強いが、MO 系は比較的弱いということである。当教室の中馬¹⁴⁾等は肝ミトコンドリアを酵素材料として SO 系活性に及ぼす U の態度を詳細に研究した。それによれば、U による SD の阻害が可逆的であり得る限界の U-濃度は約 0.5M という高いものであって、Brilliant cresyl blue を受容体として光電的に測定された SD 活性はこの濃度範囲で殆んど抑制されないが、SD による離脱電子運搬系中の cytochrome b 及び BAL-sensitive factor が抑制されること等を明らかにした。一方、MD 系に対しては U は如何なる態度をとるであろうか。Green³⁾によれば MD 系は U の 0.017M により 10% 抑制されるという。本研究に於いても、OAA \rightarrow MA 反応を介して測定された MD 系活性は U の 0.05M により抑制を示し始め、0.3M では 55% に達した (Fig. 6)。更に、MD 系に連鎖する電子運搬系及び G-O-Tase に対しては抑制する。Fig. 7 に示されるように、MA 酸化に伴う O_2 -消費と α -ケトグルタル酸の生成とは共によい一致を示して U により阻害され、即ち、U-阻害は両者ともに 0.1M 附近から現われ始めて 0.3M では 85% にも達した。この実験は GA 添加により MD 系の活性低下を防禦した条件下に行われたものであるが、次の 3 反応から成立っている。即ち、



今 U の 0.3M について MD 系の阻害 (55%) と MO 系のそれとを比較するに、30% だけ後者の方が大きい。この差は (2) 及び (3) 反応の阻害に相当するものであり、且つ (2) 反応を触媒す

る G-O-Tase も、(3) 反応系中の b 及び BAL-factor も U により同等に阻害されることを暗示している。このことは又、SO 系の U (0.3M) による阻害が O_2 -消費について約 20% であるという成績¹⁴⁾と概略一致している点からも支持される。

以上述べたことから、SD の U に対する抵抗が大であるに対して MD のそれが最も小であることは明らかである。従って、これら両系の U に対する感受性の差が U による SA 酸化の促進を齎したものであることは確実と思われる。なお、これと同一機序によると思われることは、SA 酸化の際の OAA 蓄積に対する U-阻害が 0.1M 以内の低濃度 U の場合は逆に促進となる成績 (Fig. 2) である。このことは、 $MA \rightleftharpoons OAA$ なる可逆反応のうち、下段反応の方が上段反応より U に対してより鋭敏であると考えれば解釈できる。下段反応の U 抑制は 0.05M で始まる (Fig. 6) に対して、(2) 及び (3) 反応を介してみられた上段反応のそれは 0.1M 以上でなければ認められないという成績 (Fig. 7) は、前記解釈の妥当性を示すものであろう。

脳均等液による SA の嫌氣的酸化は U により阻害されるが好氣的酸化は殆んど影響されないという成績⁶⁾は、U の MD 抑制に基づく SD 活性の見掛けの促進 (SD 活性の低下防禦) と U による電子運搬系への抑制とが相殺されたと考えることによって明快に説明される。

以上述べて来たことから、SA 酸化の U による促進が SO 系に対する直接作用でないことは最早明らかである。そうとすれば本実験成績は実験という人工的操作の所産に過ぎないものであろうか。

この点に関しては次の事柄を指摘したい。(1) 本実験成績だけをみても SD, MD, 電子運搬系及び G-O-Tase の諸酵素の U に対する抵抗が違っている。特に SD に至っては単に U に対して強く抵抗するのみならず、種々の機械的処理に対しても同様であり¹⁸⁾、また未発表¹⁹⁾であるが anoxia 環境下での活性低下が殆んどみられない。これに対し MD 系は遙かに弱い。これら

の事実は、生命が困難な環境に遭遇した場合、SO (SD を含む) 系の活性が energy 取得に一定の役割を果すであろうことを暗示している。(2) 既に述べたように、SA 酸化の U-促進は phosphate buffer の場合にみられ、Tris buffer ではみられない。これに関連するものとして、ミトコンドリアを用いての SA 酸化に共軛する磷酸化は amytal により影響されないが、内因性 DPN の酸化及びこれに共軛する磷酸化は強く阻害される²⁰⁾と言われている。これらのことは、麻酔の際に SO 系が重要な energy system となる可能性を示している。(3) 最近、当教室の辻井¹⁷⁾がパン酵母の呼吸に及ぼす U の態度を検討した際、本実験と同様の 0.2~0.3M において著明な O_2 -消費の増大及び略々これに平行する核酸様物質の細胞外逸出を確認し、且つ前記 U-濃度は酵母細胞の分裂増殖に全く影響しない範囲のものであることを明らかにした。これらの成績は、U による呼吸促進が細胞膜の透過性乃至核酸代謝と関連することを思わせるものであり、その意味で本研究の場合の U-効果とは機序が違うと考えられるがこれらの U-作用が細胞機能の生理的範囲内で起っているという事実は注目されてよい。

一方、U の抗酸素不足作用、ガス代謝促進作用、麻酔等に関する in vivo 実験から推定される細胞内濃度と、本実験のような in vitro 実験における U-濃度との間には、依然として 10 倍の差が存在する。これについては、活動的な組織に U がより多くとり入れられる²¹⁾という事実からみて、細胞内に透過した U はその特定部位に集約的に局在するとも考えられるが、この点は将来の研究に待たなければならない。

V. 総 括

ダイコクネズミの新鮮な心筋無核均等液を用いてコハク酸及びピリンゴ酸の酸化 (cytochrome C を過剰に添加) に対するエチールウレタン (U) の影響を研究したところ、概要次の結果をえた。

1) コハク酸を基質とした場合の O_2 -消費は

時間経過と共に指数函数的に進行して、コハク酸酸化酵素活性が時間と共に低下することを示した(対照)。これに対して0.1~0.5M(終濃度)のUを共存させるときはO₂-消費は明らかに促進されるが、殊に0.3MではO₂は略々直線的に消費されて200%以上の増加を示した(U-効果)。しかし、Uを反応の途中から添加すればU-効果は認められず、また、cytochrome Cを反応系に加えない場合は該効果は20%以内に止まった。

2) 前記U-効果は磷酸緩衝液を用いたときに認められ、Tris緩衝液ではおこらなかった。

3) (1)の実験においてコハク酸酸化の結果形成される α -ケト酸(オキザロ醋酸)量は、対照にあってはO₂-消費(指数函数的)に比例して増加するに対して、U共存の場合はそれに略々逆比例して減少した。

4) 老化した(38°Cでincubate)心筋液を用いてコハク酸の好氣的酸化を行うときは、老化時間に比例してO₂-消費は増大し、これとともに形成される α -ケト酸(オキザロ醋酸)量は減少した(対照)。これに対して、Uの共存下ではU-効果は老化時間に比例して減少し、老化100分では却ってO₂-消費の阻害に転じた。後者の場合の α -ケト酸量は、老化とは無関係に低値を示した。

5) SA酸化に際してグルタミン酸を共存させる(グルタミン酸-オキザロ醋酸-アミノ基転位酵素によるオキザロ醋酸の利用)ときは、U-効果と同等のO₂-消費の増大を来たした。この効果はグルタミン酸を反応の途中で添加しても全く同様であった。

6) コハク酸酸化に際して、更にリンゴ酸を添加すればO₂-消費は著明に阻害されるが、予めU(0.3M)を共存させれば阻害は大いに軽減されるか又はO₂-消費の促進に転じた。

7) 新鮮心筋液に添加したオキザロ醋酸の、この系からの利用消失(リンゴ酸脱水素酵素系)はUによって阻害され、0.3Mにより55%に達した。

8) グルタミン酸共存下にリンゴ酸酸化を行

わしめた場合のO₂-消費(リンゴ酸酸化酵素系)及び α -KA量(この大部分はアミノ基転位酵素により生ずる α -ケトグルタル酸)は、Uにより両者平行的に阻害され0.3Mによりともに80%以上に達した。

9) (1)~(8)の成績から、反応に与える諸酵素のUに対する抵抗の相違とその意義について考察し、次の結論を得た。

結論：新鮮心筋無核均等液によるコハク酸酸化はUにより著明に促進され、その本態は、Uがリンゴ酸酸化酵素系を強く抑制する(コハク酸酸化酵素系に比べて)ことによって、コハク酸酸化酵素系の阻害剤であるオキザロ醋酸の生成を抑制することに基因するものである。

文 献

- 1) Battelli, F. & L. Stern (1913) Einfluss der Anaesthetica auf die Oxydation. *Biochem. Z.* **52**, 226
- 2) Svenson, D. (1923) Über die Einwirkung der wichtig Urethane und einiger anderer Stoffe auf die Succinodihydrogenase. *Skand. Arch. Physiol.* **44**, 306
- 3) Green, D. E. (1936) The malic dehydrogenase of animal tissues. *Biochem. J.* **30**, 2095
- 4) Ogura, Y. (1954) Kinetic studies on the action of glucose dehydrogenase. IV Quantitative analyses of the inhibitory action of urethane. *J. Biochem., Tokyo.* **41**, 351
- 5) Bodine, J. H. & L. R. Fitzgerald (1949) The effects of homologous carbamates on the respiration blocked and active embryos. *Physiol. Zoöl.* **22**, 117
- 6) 鎌倉勝夫・中馬一郎・島越美夫 (1953) 細胞呼吸よりみたエチルウレタンの作用 生体の科学 **5**, 80
- 7) Gemmill, C. L. (1952) Effect of thyroxine on succinate oxidation by rat heart homogenates. *Am. J. Physiol.* **170**, 502
- 8) Hogeboom, G. H. (1955) Fractionation of cell components of animal tissue. in *methods in Enzymology*, ed. Colowick, S. P. & N. O. Kaplan, Vol. **1**, p. 16. Academic Press, New York
- 9) Keilin, D. & E. F. Hartree (1945) Purification and properties of cytochrome C. *Biochem. J.* **39**, 289
- 10) Friedemann, T. E. & G. E. Haugen (1943) Pyruvic acid, II The determination of keto acid in blood and urine. *J. biol. Chem.* **147**, 415
- 11) Wolff, E. C. & E. G. Ball (1957) The action of thyroxine on oxidation of succinate and malate. *J.*

- biol. Chem. **244**, 1083
- 12) Das, N. B. (1937) *Biochem. J.* **31**, 1124 cited in *methods in Enzymology*, ed. Colowick, S. P. & N. O. Kaplan, Vol. **1**, p. 727. Academic press, New York
- 13) Pardee, A. B. & V. R. Potter (1948) Inhibition of succinic dehydrogenase by oxalacetate. *J. biol. Chem.* **176**, 1085
- 14) 中馬一郎 (投稿中)
- 15) Mann, P. J. G. & J. H. Quastel (1942) Nicotinamide, cozymase and tissue metabolism. *Biochem. J.* **35**, 502
- 16) Stern, J. R., S. Ochoa & F. Lynen (1952) Enzymatic synthesis of citric acid. V. Reaction of acetyl co-enzyme A. *J. biol. Chem.* **198**, 313
- 17) 辻井 主 (未発表)
- 18) Laws, J. O. & L. H. Stickland (1956) Metabolism of isolated liver cells. *Nature* **178**, 309
- 19) 松田政博 (未発表)
- 20) Ernster, L., O. Jalling, H. Löw, & O. Lindberg (1955) Alternative pathways of mitochondrial reduced diphosphopyridine nucleotide on oxidation, studied with amytal. *Exptl. Cell Research, Supp.* **3**, 124
- 21) 辻井 主・川嶋昭司・鶴山浩之祐 (1957) Ethylurethane のダイコクネズミ組織分布と透過性に就いて *奈良医学誌* **8**, 171

Summary

The effects of ethylurethane (U) on the succinate and malate oxidation in the heart homogenates of a rat were studied. The results obtained were as follows:

1) The fresh rat heart homogenates in which succinate was used as substrate with cytochrome C consumed oxygen exponentially, while in the presence of U, especially of 0.3M, the homogenates took it up lineally (U-effects).

2) The U-effects was observed in phosphate buffer (pH 7.8), but not in tris buffer.

3) The accumulation of total α -keto acid during the succinate oxidation in the homogenates was increased in proportion to the exponential oxygen uptake, on the other hand, in the presence of U within the range of 0.1 to 0.3M that of the acid was reduced in reciprocal proportion to the U-effects.

4) The increase of the oxygen uptake and the decrease of total α -keto acid during the succinate oxidation (control) was proportional to the time for aging (38°C incubation) of the homogenates. Therefore, U-effects was gradually decreased with the aging time, being converted into inhibitory effect after 120min., and the accumulation of α -keto acid was, independent of the aging, markedly depressed in the presence of U (0.3M).

5) The addition of glutamate to the homogenates in which succinate was oxidized brought about the disappearance of the U-effects. However, glutamate was unlike U in that the latter was fully effective only when added initially. U prevented the formation of oxalacetate rather than accelerate its removal as in glutamate effect.

6) The succinate oxidation was markedly inhibited by the addition of malate, although the inhibitory action was decreased or converted into stimulation when U was initially added in the reactions mixture.

7) The utilization of added oxalacetate to the homogenates was inhibited by 55% in the presence of 0.3M of U.

8) The inhibition by U (0.3M) of the both oxygen uptake and total α -keto acid accumulation during the malate oxidation with glutamate in the homogenates reached to 80%.

From these results, U-effects was discussed with special reference to the resistance to U of the several enzymes relating to the reactions above mentioned, and the following conclusion may be drawn:

Conclusion; The succinate oxidation in fresh rat heart homogenates is remarkably stimulated by ethylurethane, and this phenomenon is due to the results that U inhibits strongly the malic oxidase system far more than the succinate oxidase system, and prevents the accumulation of oxalate, a potent inhibitor of succinic dehydrogenase.

(Department of Physiology, Nara Medical School)

白ネズミの血液像日間変動について 612. 112. 8:612. 111. 2:612. 893

On the Diurnal Rhythm of Blood Picture in Rats.

青 柳 幸 男 (AOYAGI-Yukio)*

I. 序 言

血液像が採血時間により変動を示す事実は既に古くより認められ、健康人の白血球数は早期空腹時及び夜間に少なく、その間生活の条件により或いは食餌性、或いは労作性白血球増多をみるといわれるが、その日間変動の周期的規則性については Johres (1953) の総説¹⁾に於いても充分な記載がない。然し近時白血球像と脳下垂体-副腎系の関連が推定されて以来、特に好酸球数の日間変動が動物(主としてマウス)並びに人体に於いて検討され、そこに規則正しい日間周期変動が存在することが、多数の研究者によって認められるに至った。即ち人に於いて昼間減少し、夜間に増多し²⁾、その消長は尿中17KS 或いは Hydroxycorticoid の逆相関を示すと言われる³⁾。マウスについては Halberg 等⁴⁾の系統的研究をみ、夜行性動物に於いては昼間に漸増し、夕方より夜間にかけ減少し、且つこの周期性は副腎摘出に於いては消滅すると言われる。

このような好酸球数周期性に関する観察は数多く行われたにも拘らず、他の血液像に関する記載の全くないことは不思議である。最近に至って Dougherty (1956)⁵⁾はそのことを指摘し、マウスに於いて白血球総数並びにリンパ球数の周期性を検討し、それが好酸球数と全く並行して変動することを報告した。著者は本報告の発表される以前より、この問題を白ネズミに於いて検討し来たったのであり、その得られた成績は好酸球に関しては氏のそれと一致するも、好中球・リンパ球数の変動については全く相反した結果を得た。又このような血液像の周期的日

間変動は副腎摘出によっては殆んど影響されぬが、内臓神経切除により好酸球を除いては逆転することを知り得たので報告する。

II. 実験方法

実験に用いた雄性白ネズミ(体重150g以上)は特級成鶏飼料及び野菜を基礎飼料とし、水分の自由摂取のもとに閑静な環境に飼育した。

採血は尾静脈で行い、鋭い刃による小切創から自然流出する血液を使用した。

好酸球数算定は Hinkleman 氏液⁶⁾を用いて直接 Fuchs-Rosenthal 計算板によって行い、4回反復してその平均値を求めた。白血球は Türk 氏液、赤血球は Hyem 氏液を用いて4回算定し、その平均値を求めた。好中球・リンパ球算定は Field 氏染色液塗沫標本について300箇に対する百分率を4回求め、総白血球数よりその絶対数を求めた。同一白ネズミの血球算定に際しては同一の Melangeur 及び計算板を用い器具による誤差を避けた。

血糖は Somogyi 滴定法⁷⁾により、尾静脈全血を用いて定量した。副腎のビタミンC及びコレステロール含量は、銃殺後速やかに摘出した副腎につきそれぞれ Hydrazine 法⁸⁾及び Zlatkic 氏法⁹⁾を用いて定量した。

なお副腎摘出後及び各種の手術は総べてイソミタール麻酔(8.4mg/100g体重、腹腔内)のもとに行った。

III. 実験成績

A. 血液像及び血糖の日間変動について

閑静な室内に飼育した白ネズミの血液像並びに血糖の日間変動を数匹の測定値について一括図示すれば第1図の如くである。好酸球数は既知の如く正午過ぎより減少し始め、真夜中に最

* 千葉大学医学部第2生理学教室(福田篤郎教授)
〔昭和33年3月4日受付〕

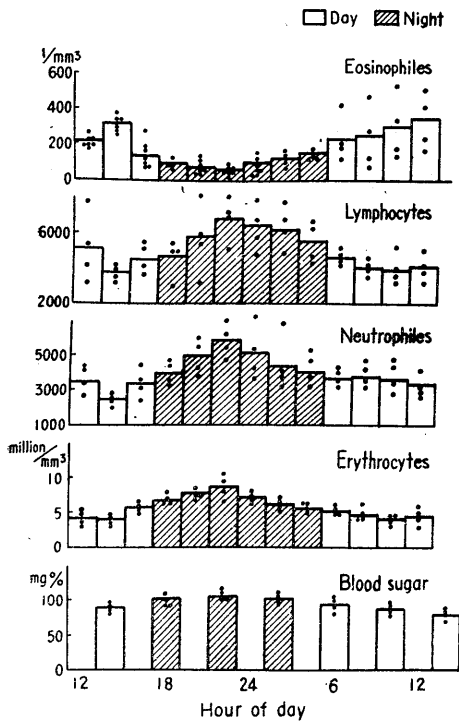


Fig. 1.

Diurnal Rhythm of Blood Picture and Blood Sugar in Rats.

低に達し以降漸次増加するという著明な周期的日間変動を示す。これに対しリンパ球数並びに好中球数は共に夜間増量し昼間減少し、その周期的消長は好酸球のそれと全く相反する。また赤血球数にも夜間増加し昼間減少するという周期性がみられ、血糖値も夜間上昇し昼間下降する。ここに総べての血球成分について規則的な周期性の存することが明確にされ、その様相は Halberg 等⁴⁾ によって主張され一般に承認されている副腎皮質の周期的日間活動によっては説明され難いことを知った。即ち夜間の活動期にみられる好酸球の減少は、副腎の活動に由来するものとすれば当然リンパ球の減少を伴うべきであるが、逆にその増加をみるのである。序言にも述べた如く Dougherty 等⁵⁾ は、マウスに於いては夜間の好酸球減少期にリンパ球も同様減少するというのであるが、これについては考察の項で論議する。

上記の血液像及び血糖値の日間変動の成立に

副腎が関連するか否かを、先ず端的に調べるべく両側副腎摘出後の血液像の日間変動を検討した。管理よろしきを得れば副腎摘出白ネズミは術後 DCA, Cortisone を用いずとも一般状態は良好で、正常と同様な周期的日間活動を営む。この際の血液像の日間変動は正常白ネズミと全く異なることなく、且つ副腎摘出後の日数の経過するもなお顕著に存続すること第 2 図に示す如くである。なお同図でみる如く術後 1 週間は各種の白血球はその数を増し、以後漸次正常に復する傾向を示し、それは好酸球について最も典型的にみられる。

以上著者の成績が従来の好酸球について報告されたものと相異なることについては一応副腎摘出後の副腎の存在を考慮せねばならない。副腎の解剖学的検索には限界が存するので福田¹⁰⁾ にならい、epinephrine 投与による血液像の変動を検討することにした。昼間の好酸球漸増期に epinephrine 投与を行えば正常白ネズミに於いては好酸球・リンパ球の減少、好中球の増加をみるのであるが、副腎摘出後に於いては

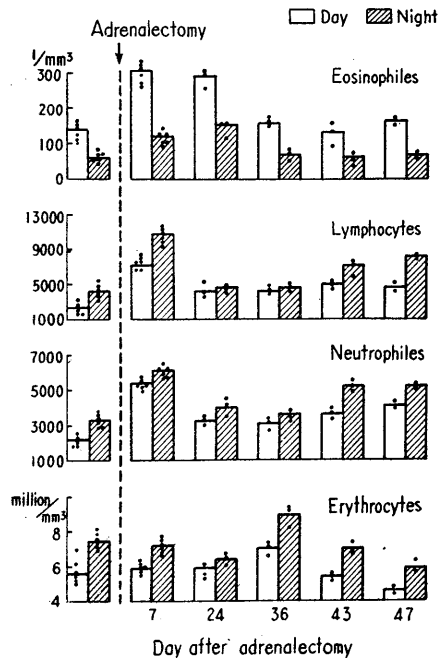


Fig. 2.

Effect of Adrenalectomy upon the Diurnal Rhythm of Blood Picture.

Table 1. Effect of Epinephrine upon Blood Picture
(Ep. 20 γ subcut., changes after 4 hrs.)

Condition	Eosinophiles	Lymphocytes	Neutrophiles	Leucocytes	Erythrocytes × 10000	
Normal	Before	160±44	4300±1050	1600± 500	5400±1600	710±115
	After	70±20	2200± 900	4300±1200	6500±3000	620± 70
	Changes	-57.3%	-47.7%	+62.8%	+17.0%	-13.0%
Adrenal-ectomized	Before	230±47	6600±1400	4400± 900	11500±3000	690± 85
	After	340±50	9000±2400	7400± 700	16400±3200	570± 50
	Changes	+32.1%	+28.9%	+40.7%	+30.0%	-18.0%
ditto Cortisone- depot 12.5mg	5th. day Before	190±33	3800± 700	4600± 450	9800± 900	580± 55
	After	110±16	3000± 700	7100± 350	11800±2000	520± 40
	Changes	-52.5%	-21.1%	+35.1%	+17.0%	-11.0%
	7th. day Before	90±20	2600± 500	1800± 250	4300± 900	550± 50
	After	120±20	3400± 600	2500± 350	6000±1000	470± 30
	Changes	+25.0%	+23.6%	+28.0%	+28.1%	-16.0%

すべて逆に好酸球・リンパ球を増加することを
知った(第1表). このような副腎摘出白ネズミ
に Cortisone-Depot を施すに epinephrine 投与
による血液像の変化は表示の如く, 正常のそれ
と同様なることを知った. 即ちここに実験に
使用した副腎摘出白ネズミには epinephrine 反
応を正常に保つだけで糖質ステロイドが存せ
ず, 従ってそれによる血液像の変動は考えられ
ないことを確認し得た. なお Cortisone-Depot
の有効期間はこのような血液像反応よりすれば
2.5mg で2日間, 12.5mg で5日間, 更に25mg
にするもその効果は8日間で消失し, 量に比例
して有効期間は延長しなかった. ここに附記し
たい事は正常白ネズミにみる epinephrine による
減少反応はあえて副腎皮質よりの糖質ステロ
イド分泌増加を前提とすることなく, Cortisone
の存在下に於いて epinephrine が作用すれば発
現する現象であることである.

以上の実験より好酸球を初めとし, 総べての
血液像にみられる日間変動は副腎が存在せずと
もみられる現象である事が確立された次第であ
る. ここに白ネズミの日間変動に関する現象を
副腎を介さざる現象が主体をなすといえども,
副腎の存在する場合に於いては副腎皮質が周期
的日間変動を営み血液像変動を修飾するか否か
は全く別の問題となる. この関係を明らかにす
る為に副腎のビタミンC, 及びコレステロール
含量に周期性が存在するかを検討してみた.

同一条件で飼育した白ネズミ群を時間をおい
て銃殺し, 右側腎にてビタミンCを, 左側腎で
コレステロールを定量して得られた成績は第3

図の如くである.
ビタミンC含量は
夜間やや減少傾向
を示し, コレステ
ロールは早朝より
昼間にかけて最低に
達する観がある.
この現象は皮質
活動時のビタミン
C・コレステロー

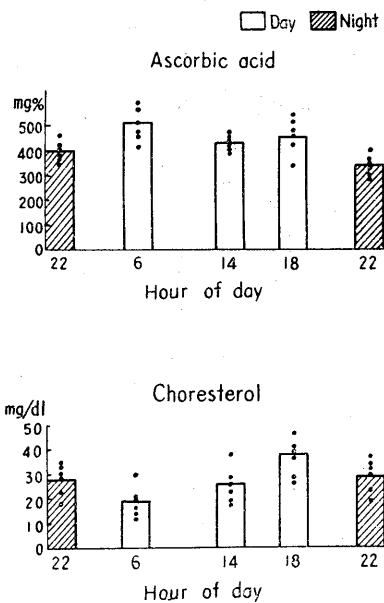


Fig. 3.

Ascorbic Acid and Cholesterol Content of Adrenal Gland at Various Hours of Day.

ルの動きのズレを考慮すれば, 脳下垂体-副腎
系の日間変動とも推定され得, 夜間にその活動
の高まりをみるとも考えられる. 然しながらそ
の変動は軽微というべく, 既述の如く血液像の
日間変動を支配し得ないのである.

B. 周期的活動性と血液像及び血糖の日間変動

白ネズミに於ける血液像及び血糖の日間変動
が間脳-下垂体-副腎系を介しての周期性に基
づくものでないことを明らかにし得た後に残る問
題は, 何がこのような日間変動を招来せしめる
かである. ここに当然問題とさるべきは夜行性
動物の夜間活動それ自体か或いはその周期性を

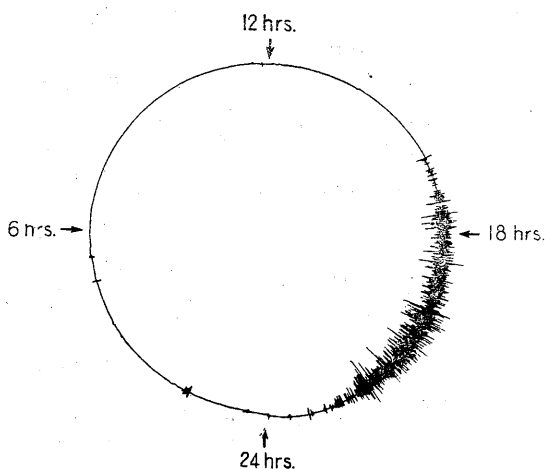


Fig. 4. Diurnal activity.

支配する中枢機序によるかである。なおまた夜行性活動に伴う摂食の影響をも考慮せねばならない。

先ず白ネズミの日間活動状況を飼育カゴの揺れとして回転スス紙に描記せしめれば第4図の如くである。活動期は夕刻より夜半にかけて存

し、早期より昼間にかけて休止状態にある。このような規則正しい日間活動周期は騒音のない環境に於いて、且つ白ネズミが飼育カゴに慣れて初めて観察され得る。このことは日間周期性活動の検討に際し注意すべき事柄である。

強制運動負荷実験：昼間の休止期に10時より12時にわたつて隠れ場所のない庭園で休息させることなく走行せしめ、運動の影響をみるに第5図の如くである。同図に示す如く運動終了後、常時の日間変動に於いては夜間変動の絶対に出現せぬ時刻に於いて既に夜間変動と全く同様な好酸球の著明な減少、リンパ球の顕著な増加、好中球・赤血球の増加並びに血糖の増加がみられた。同様な現象は副腎摘出にても観察され、特に運動による血糖の上昇は極めて顕著にみられた。ここに於いても副腎の存否は問題でなく、血液像・血糖にみる日間変動は夜間に於ける自発的活動によって招来されるものと考えることが出来る。既述の血液像変動が夕刻17時前後に開始され24時以後は漸次消褪される場合も上記の活動曲線のそれと全く一致することは、これを裏書きするものである。

中枢作用性薬物による日間活動周期変動の影響：強制運動には外来刺激が強く作用し、真の自発性活動の場合と多少異なるともいえるので、自発性活動周期に対し影響を及ぼす中枢作用性薬物の影響を検討した。

先ず昼間の休止期に中枢興奮剤として The-raptique (0.05mg/100g 体重) 及び Philopon (0.05mg/100g 体重) を投与しその影響をみるに第6図の如くである。結果は上記強制運動と全く同様であり、活動曲線に自発性活動が出現すると共に血液像・血糖も昼間でありながら夜間相を呈した。

これに対し夜間活動の開始する時点に Phenobarbital (2mg/100g 体重) を投与するに、第7図にみる如く日間変動の夜間相は完全におさえられ、好酸球は寧ろ増加し、血糖は著明な低下を示した。ここに用いた薬量に於いては活動曲線上の自発的活動は殆んど抑制され、白ネズ

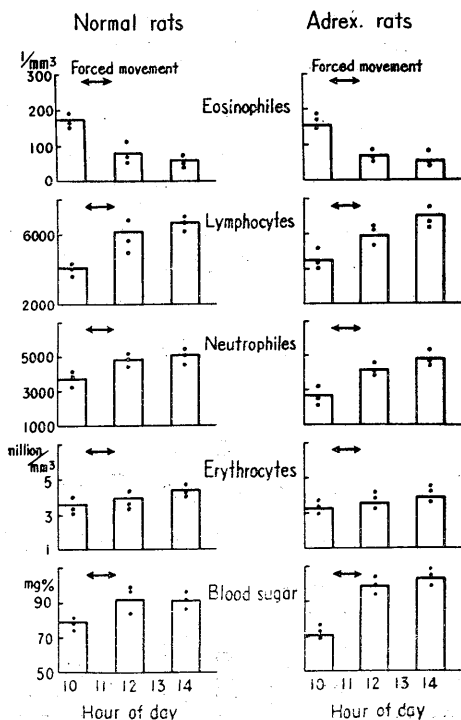


Fig. 5.

Effect of Forced Movement upon the Diurnal Rhythm of Blood Picture in Rats.

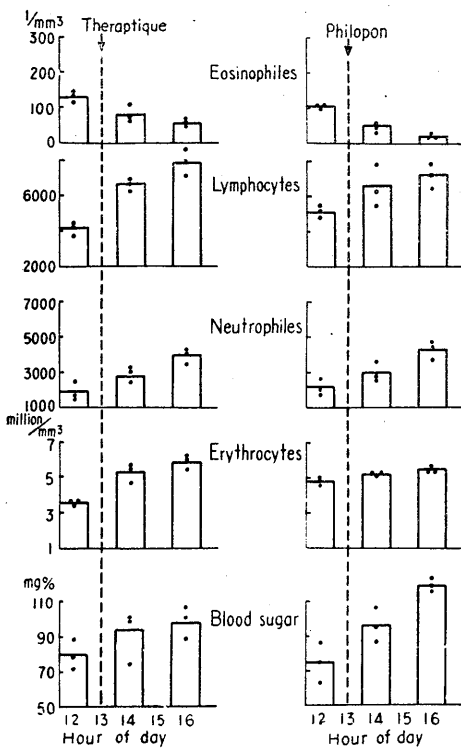


Fig. 6.

Effect of Administration of Theraptique and Philopon upon the Diurnal Rhythm of Blood Picture.

ミはうずくまった状態にあった。しかし刺激には充分に応じ、深麻酔状態ではなかった。

以上の実験より日間変動は自発的活動の周期性に支配されることが確認され、好酸球減少に対しリンパ球・好中球の増加をみる夜間血液像も、所謂労作性血液像と解すべきものであることを知った。

絶食負荷実験：血液像特に血糖の日間変動については、摂食後の関係が考慮されねばならず、考察で述べる如く夜間の過血糖は夜間の摂食に由来すると云う者もあるので¹¹⁾それを検討した。

血液像は24時間絶食では全く無影響であった。尙血糖に関しても

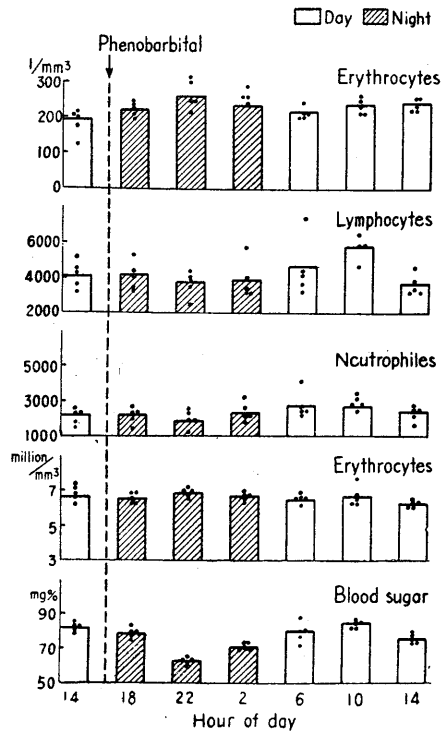


Fig. 7.

Effect of Administration of Phenobarbital upon the Diurnal Rhythm of Blood Picture. (Adrenalectomized Rat)

第8図に示す如く24時間絶食では正常並びに副腎摘出白ネズミに於いて夜間の血糖上昇は全く常の如くみられる。従って食餌性過血糖とは別のものであり、運動性の過血糖と解せられる。なお上記の強制運動負荷実験に於いても、運動性血糖上昇は副腎摘出群に於いて著明であった。

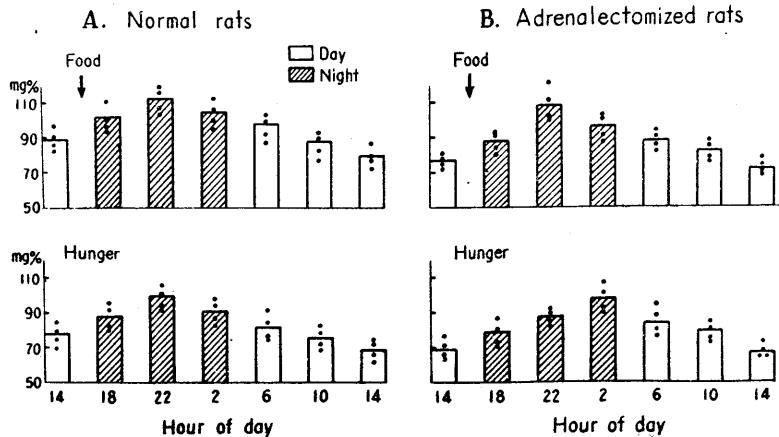


Fig. 8. Effect of Food Intake upon the Diurnal Rhythm of Blood Sugar Level.

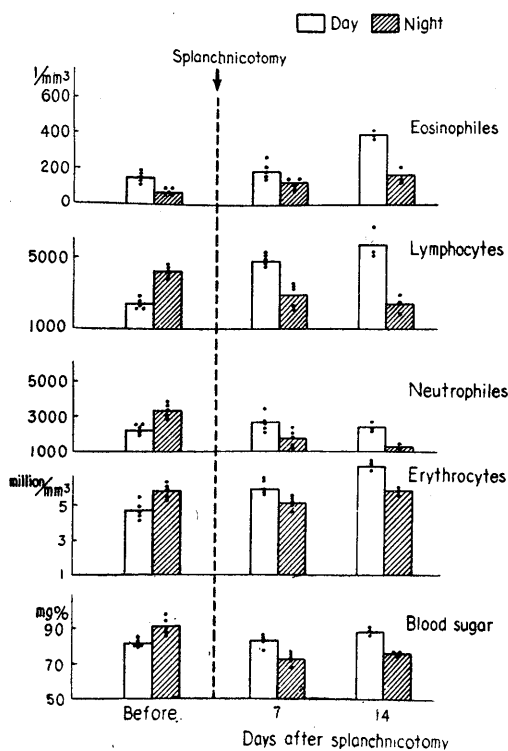


Fig. 9. Effect of Splanchnicotomy upon the Diurnal Rhythm of Blood Picture.

が、この絶食実験に於いても夜間の上昇は顕著である。これは昼間の血糖値が正常値より低いためとも考えられる。

内臓神経切断の影響：以上の実験より血液像・血糖にみる著明な日間変動は自発的活動周期に伴う現象であることが証明され得たのであるが、筋活動それ自体が所謂労作性白血球増多を来たすのか、或いはそのような活動を招来する中枢機序が別に神経性にこのような変化をもたらすのかの問題が残る。活動期の血糖上昇は副腎なしにも招来されるので、肝交感神経の活動によるものと推定せざるを得ない(福田¹²⁾)。よって内臓神経を横隔膜直下で切断し血液像・血糖の日間変動に及ぼす影響をみる事とした。

内臓神経切除後、手術の直接影響が消褪すれば白ネズミは常の如き自発的活動周期をみせるに至る。この経過に於いて血液像・血糖の昼夜の変動をみるに第9図に示す如くであ

る。即ち夜間の活動期に好酸球減少は常の如くみられるが、好中球・リンパ球は何れもこの期に減少を示し、特にリンパ球のそれが顕著である。赤血球数も減少を示し、血糖もやや低下する。即ち好酸球の変動を除けば他の変化はすべて逆転するに至る。

以上の成績より常時の夜間の好中球・リンパ球・赤血球数増加並びに血糖上昇はすべてこの期に於ける内臓神経を介しての効果であり、この効果の消失するときはおそらく筋活動それ自体の影響としてこれ等すべては減少することが出来る。上記の労作性変化と称したものは労作そのものによるのではなくして、そのような活動性中枢機序に伴ない内臓神経を介して招来されるものであることを知った。唯だ好酸球の活動期における減少は副腎にも内臓神経にも関係がない。

次に問題となるのは内臓神経支配による血糖

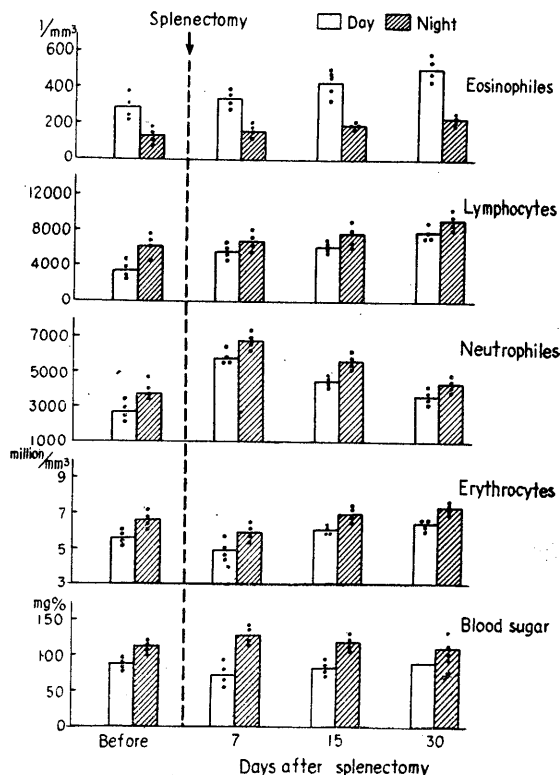


Fig. 10. Effect of Splenectomy upon the Diurnal Rhythm of Blood Picture.

の変動は肝の関係することは明らかであるが、血液像の日間変動に関するものが肝のみならず脾にも関係するかどうかを検すべく脾摘出後の日間変動を調べた。

脾摘出後には血液像に一過性的変動がみられるも、血液像並びに血糖に関する日間変動は全く常の如く存続する。第10図でみられる如くである。勿論自然的活動も常の如き周期で行われる。即ちこの際の血液像変動は脾とは無関係に主として肝に関連して招来されると考えざるを得ない。

以上の実験より好酸球を除いた血液像並びに血糖にみる日間変動は、自発的活動発来の中樞活動に伴ない内臓神経を介し肝の働きに基づいて招来されることを明らかにし得た。そして従来日間変動の示標として専ら用いられた好酸球の変動は、それとは全く別に招来されることを知った。

IV. 考 察

以上の実験により好酸球の日間変動と他の血液像並びに血糖のそれと併せ検討し、これらは Selye 等¹³⁾のいう下垂体副腎皮質系の同期性に基づくものでないことを明らかにし得たのである。好酸球を除く他の血液像、即ち好中球・リンパ球・赤血球或いは血糖は内臓神経を介し、主として肝に基づいて日間変動を来すが、ひとり好酸球の変動のみは内臓神経を介さず活動に伴ない招来される特異なものであるとの結論に到達した。ここに於いて Halberg 等⁴⁾の成績を代表とする従来の知見と著者の実験成績の相異が如何にして生じたかについて考察を行うこととする。

従来好酸球日間変動研究の対象とされ来たったものは主としてマウスである。マウスに於ける尾静脈採血はその部位、即ち尖端並びに尾根により著しく白血球数及びその百分率の相異なることは周知の事実¹⁴⁾である。これに対し、著者の対象とした白ネズミは体型大なるためか採血部位は軽微であり、特に反復採血による周期性決定に於いてはマウスに比し遙かに好的条件

を備えている。しかし好酸球周期性機序の決定に当り、最も重要な事柄は副腎との関係を明らかにすべく行われた副腎摘出後の観察条件である。上記研究者は何れも副腎摘出後1乃至2週の間内に、早くは2日後に観察を行っており、且つ Halberg 等⁴⁾によれば副腎摘出後による日間変動の消失は絶対的のものでなく、それが多少抑制されるも存続する例のあることを述べている。氏等⁴⁾はこのような場合、周期性消失と生存期間との間に明らかな関連があるといい、副腎摘出後6週間で12%のみ生存する群に於いては周期性は全く消失し、50%生存する群に於いては完全に消失しないという。氏等¹⁵⁾は恐らく副腎による生存期間延長が周期性の存続をも同時に支配するものとして、周期性の存続するものを例外として左程の考慮をはらわなかった。著者等の白ネズミ副腎摘出実験に於いてはすべて長期間生存(4~15箇月)するものであった。なお且つ血液像の周期性は自発活動の周期性に支配されるとの見解から、観察は術後手術侵襲消失し活動曲線が正常となり一般状態良好となった時期に於いて行った。この点術後比較的短期の内に死亡するマウスに就いて術後早期に好酸球数の周期性の消失があっても、生活機能の低下による周期性活動の廃絶とも解し得るのであり、それを以て直ちに副腎機能停止と結びつけて考えるわけにはゆかない。なお副腎の問題に関しては、嘗て福田¹⁰⁾がウサギに於いて行ったように、epinephrine 投与による好酸球減少反応の消失をもって検し、少なくとも正常の如き好酸球変動を来すに足る皮質ステロイドは副腎摘出後は存在せぬことを証し得た。この際明らかにし得た、所謂、糖質ステロイドの許容作用¹⁶⁾は好酸球減少が皮質ホルモンに関連して起るといへども、好酸球減少より直ちに皮質ホルモン分泌増加とみることは正しくないことを教える。なお白ネズミの活動周期に際する副腎皮質ビタミンC、コレステロール含量の変動を検した結果に於いても、皮質活動の明確な周期性を認め得なかつたことは、著者のいう副腎皮質を介さざる日間活動周期現象を裏付け

るものである。この際 epinephrine の周期的分泌が副腎皮質の糖質ステロイド許容作用のもとに血液像変動を来すものでないことは、白血球像の態度よりして明らかであり、血液像の変動は所謂、労作性白血球増多と解せられる。なお好中球の核型に明白なる移動なく、Egoroff¹⁷⁾の第1度に該当するものと考えられる。

著者は白ネズミの血液像日間変動の周期性が労作性変動なることを各種の実験より確定したのであり、その出現機序に関しては、労作性変化が副腎に無関係なる過血糖を伴なう事より、肝交感神経系活動と推定し、内臓神経切除により好酸球を除く好中球・リンパ球の周期が同神経を介し、主として肝に基づいて発来することを明らかにし得た。周期性活動期に於ける好酸球減少は交感神経とは無関係の他の機序によって招来されるのであるが、それが活動期に於ける筋活動それ自体か或いは迷走神経緊張に関連するか否かは決定し得なかつた。なお血液像の変動が内臓神経を介して発来するものとすれば当然脾臓の関与が考えられ、西丸等¹⁸⁾も労作性白血球増多は脾収縮による貯蔵白血球の動員によるという。この点については脾臓摘出後も白血球日間変動がみられ、主として肝に基因すると述べたのであるが、ここに附記しておきたいことは脾臓摘出後は一過性に白血球周期の攪乱がみられたことである。本文に示した例では1週間後に正規の周期性変動がみられたのであるが、時には1週間後に於いても周期がなお乱れ、好酸球は常時と同様であるが赤血球・リンパ球のそれが逆転する例もあった。但し逆転現象は経過日数と共に回復し、少なくとも2週間後には正規の周期性変動に戻った。このようなことを考うれば、白血球像は内臓神経を介し常時は脾・肝に基づき支配され、脾欠損後に於いて肝のみによるものとするのが出来る。なお肝を介する血液像変動に関しては、小宮等¹⁹⁾は内臓神経を介して好中球、迷走神経を介してリンパ球のそれぞれの増加がPoetinを介して行われることを主張して来たっているが、このような血液像変動は数時間或いは24時間の潜伏期

を経て現われるものであり、且つ、すべて白血球生成を介して出現するものであるといわれ、ここに問題とする軽度の労作性変化とは機序を別にするものである。

以上の検討より、著者は近時着目され来たった好酸球にみる日間変動は交感神経-副腎髓質系²⁰⁾或いは下垂体前葉-副腎系²¹⁾を介した特異な変動ではなく、単なる労作性変動の部分的現象に過ぎぬことを明らかにし得た。なおこのような日間変動は好酸球を目標とするよりもリンパ球を対象とする方が、たとえ変動範囲は少なくとも解釈上の誤りを来たさないものである。

V. 結 論

好酸球にみられる顕著な日間変動は活動期に於ける副腎皮質機能亢進に基づくとの見解が一般に行われているが、著者はこれを白ネズミに於いて検討し、以下の如き成績を得た。

1) 活動期に於ける好酸球減少は好中球・リンパ球・赤血球の増加並びに血糖上昇を伴なうものであり、皮質ホルモン或いは epinephrine 投与後の血液像変動とは全く異なるものである。

2) 好酸球を含めての全血液像の周期的日間変動は副腎摘出後も存続し、副腎との関係は否定し得る。なお副腎摘出後周期性変動の消失するという従来成績については、摘出後の生存状態が問題であることを批判した。

3) 血液像の日間変動は活動周期に伴なう労作性白血球増多に基因する事を明らかにし、好酸球変動を除いては内臓神経を介して主として肝臓に基づいて招来されることを決定し得た。

筆を擱くに当り、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を蒙りし、御校閲を賜りました恩師福田篤郎教授に衷心から厚く御礼申し上げます。尚教室員諸氏の御援助に対し併せて深謝致します。

文 献

- 1) Johres, A. (1935) Physiologie und Pathologie der 24-stunden Rhythmik des Menschen. Erg. inn. Med. **48**, 593
- 2) 田多井吉之助 (1955) 睡眠と日内変動 公衆衛生 **18**, 21

- 3) Pincus, G. (1943) A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men. *J. Clin. Endocrinol.* **3**, 195
- 4) Halberg, F., M. B. Visscher and J. J. Bittner (1953) Eosinophil rhythm in mice: Range of occurrence; Effects of illumination, Feeding and Adrenalectomy. *Am. J. Physiol.* **174**, 109
- 5) Brown, H. E. and T. F. Dougherty (1956) The diurnal variation of blood leucocytes in normal and adrenalectomized mice. *Endocrinology.* **58**, 365
- 6) 平林隆夫・他 (1952) 流血中好酸球絶対数の算定法と Adrenaline-eosinopenia. *日本内科学会誌* **41**, 125
- 7) 吉川春寿 (1957) Somogyi-Method. *臨床医化学 (1) 実験編* 132
- 8) Roe, J. H., and C. A. Kuether (1943) The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 24-dinitrophenylhydrazine derivative of dehydroascorbic acid. *J. Biol. Chem.* **147**, 399
- 9) Zlatkis, A., B. Zak & J. B. Albert (1953) A new methode for the direct determination of serum cholesterol. *J. Lab. & Clin. Med.* **41**, 486
- 10) Fukuda, T. (1952) On bilateral adrenalectomy in rabbits. *Jap. J. Physiol.* **2**, 208
- 11) Pitts, G. C. (1943) A diurnal rhythm in the blood sugar of the white rat. *Am. J. Physiol.* **139**, 109
- 12) 福田篤郎 (1955) 家兎副腎欠損症状について 内分泌 **2**, 207
- 13) Selye, H. (1946) The general adaptation Syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.* **6**, 117
- 14) 安東洪次・田嶋嘉雄編 (昭和31年) 医学研究動物実験法 104 東京 朝倉書店
- 15) Halberg, F. (1953) Some Physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity. *J. Lancet.* **73**, 20
- 16) Kumagel, L. F. & T. F. Dougherty (1954) The lymphocytotic response as an indicator of relative adrenocortical insufficiency. *Endocrinology.* **55**, 90
- 17) Egoroff, A. (1926) Über einige Reaktionen des Organismus auf Muskularbeit. I Mitteilung. Die Ermüdungs-Verschiebung des Blutbildes und die dynamische Bewertung derselben im Zusammenhang mit der Anpassung des Organismus an Muskularbeit. Das Gesetz der Phasen der myogenen Leukozytose. *Z. Klin. Med.* **104**, 545
- 18) 西丸和義・他 (昭和27年) 運動と白血球数の増加について *広島医学* **5**, 68
- 19) 小宮悦造 (昭和27年) 血球の神経性調節 東京 医学書院
- 20) Cannon, W. B. (1935) Stress and strains of homeostasis. *Am. J. Med. Sc.* **189**, 1
- 21) Long, C. N. H. & E. G. Fry (1945) Effect of epinephrine on adrenal cholesterol and ascorbic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **59**, 67

Summary

Nocturnal eosinopenia in rats was found to be accompanied by lymphocytosis and neutrophilia. Contrary to the view held at present, this diurnal variation in blood picture was independent of the presence of adrenal glands. Full English description will be found in Japanese Journal of Physiology.

(2nd. Department of Physiology, Chiba University School of Medicine)

クレゾール痙攣とインシュリン痙攣に就いて 612.825.1:612.014.469

Studies on the cresol and insulin convulsion.

海老坂 衷 (EBISAKA-Makoto)*

I. 緒 論

動物の大脳皮質に電氣的刺戟を与える事により四肢に運動の起る事を1870年Eritch, G.及びHitzig, E.¹⁾が発見し,更に1874年Ferrier²⁾が動物の皮質運動領野を剔除して対側下肢に麻痺の起ることを証明して以来,種々の中枢神経運動系の研究がなされた³⁾.既に当教室に於いて諸種の化学物質を皮質運動領,皮質下諸核の灰白質に直接微量投与する事により,電氣的刺戟の場合と同様に皮質性癲癇痙攣が起ることを認め,之に関して多くの実験報告がある.即ち化学物質たるニコチン,ピクロトキシン,ストリキニン,メトラゾール,グルタミン酸ソーダ等を皮質運動領,皮質下諸核,脳脊髄液内,頸動脈内に投与する事により,選択的に間代性痙攣(KK),交代性痙攣(LK),及び強縮性痙攣(TK)を起させ,痙攣発現の機制並びに経路が解明されて来た^{4)~8)}.

適当量のクレゾールを動物に皮下注射すると痙攣の起る事は古くから知られ,近時我国では松本その他の報告がある^{9)~13)}.

先に三田は痙攣の機構に関する一連の実験的研究として,犬についてこのクレゾール痙攣を追試しその機制に就いて発表した.即ちクレゾールを中枢に直接与えても痙攣が起きないので,痙攣を起すにはクレゾールが一旦循環系に入るのが必要であることを検討し,インシュリンと関係のある事を発見し,クレゾールとインシュリンとの混合液を頸動脈より迅速に注入すると痙攣の起る事を発表した^{14)~16)}.

著者はそこで頸動脈より注入して痙攣を起し得るクレゾールとインシュリンの混合液を皮質

運動領又は髄液内に投与した場合を観察し,痙攣の起らぬ事を先に発表している¹⁷⁾.

そこでクレゾールとインシュリンの混合液が頸動脈より注入して痙攣が起り皮質或いは髄液内に注入しても痙攣が起らないのは,この混合液に更に血管系物質が加わる事が必要なのではないかと考え種々実験を試みたがまずそれでもない事は確実である¹⁸⁾¹⁹⁾.

全ての痙攣物質は,頸動脈より投与して痙攣の起る時には直接皮質運動領又は髄液内に投与しても必ず痙攣が起る筈である事は,今迄の中枢神経運動系の研究についてみても明らかである.クレゾール・インシュリン混合液は全く之に適合せざる理由を解明せんとし,クレゾール痙攣及びインシュリン痙攣の本質,及びその相互関係に就いて実験考察を試みた.

II. 実験方法

実験には6~12kgの成犬を用い,当教室の方法に従って固定し,ノボカインの局所麻酔の元に頭部を開頭し,皮質運動領野を露出し,電氣的刺戟によってその所在を確めて後に実験を行った.

インシュリンを予め負荷した犬を用いるために1~3日に互り10~50単位のインシュリンを皮下注射し,インシュリン痙攣の起らぬ程度とした.この際には1日牛乳3合の外は食餌を与えなかった.

クレゾールとインシュリンの混合液は,頸動脈より迅速注入して痙攣を起すに充分な量即ち5%クレゾール5単位/ccインシュリン液を実験の都度調製して使用した.

III. 実験成績

1. インシュリンを負荷後クレゾール又はクレゾー

* 慶応義塾大学医学部生理学教室

[昭和33年3月4日受付]

ル・インシュリン混合液を皮質運動領又は髄液内に投与した場合

クレゾール・インシュリン混合液は頸動脈より迅速注入すると明らかに短い潜時で全身の間代性痙攣が起る¹⁶⁾。ところがこの混合液は皮質運動領又は髄液内に直接投与しても痙攣が起らない¹⁷⁾。又クレゾール或いはインシュリンを単独でいくら大量頸動脈より迅速注入しても痙攣は起らぬ¹⁶⁾²⁰⁾。

そこでこの混合液が直接痙攣物質となるのではなく、インシュリンにより血糖値の低下を来し、その結果大脳に於ける痙攣発生の素地が出来てクレゾールにより痙攣が起るのではないかと考えた。即ちインシュリンを予め皮下注射しておいて血糖値を下げた犬の中樞神経運動系に直接クレゾールを投与した例である。

第1表 クレゾールの皮質注入例
犬 6kg ♀

第1日 13時30分	インシュリン0.5cc (10単位) 皮下注射 変化なし
第2日 13時23分	開頭 左皮質運動領野露出
13時30分	5% クレゾール0.05cc prae cruciatu 注入直後 全身をくねらす
	10分後 変化なし
13時42分	5% クレゾール0.1cc post cruciatu 注入 10分後 変化なし

第2表 クレゾールの側脳室内注入例
犬 8kg ♂

第1日 13時50分	インシュリン0.5cc (10単位) 皮下注射 変化なし
第2日 12時20分	開頭
12時36分	左側脳室 5% クレゾール 0.5cc 注入
	5秒後 あばれ
	10秒後 呼吸促進
	12秒後 眼瞼より痙攣が始まり全顔面に及ぶ
	40秒後 前肢に振盪著明
	2分後 顔面痙攣著明 眼球振盪著明
	12分後 顔面痙攣止る
	60分後 全身痙攣起らず

実験例は各6例で皮質注入例では痙攣はすべて起らず、側脳室投与例では8~15秒の潜時で顔面痙攣のみはすべてに見られたが、クレゾー

ル・インシュリン混合液を頸動脈から迅速注入する事によって起る定型的な全身痙攣は現われなかった。髄液内投与による顔面痙攣はインシュリンを与えないでもクレゾールのみの髄液内投与によって起るものである¹⁵⁾。

次にインシュリンの負荷を更に強化するために、2~3日に互り10~50単位のインシュリンを皮下注射し痙攣の起らない限度とし、クレゾール・インシュリン混合液を皮質運動領又は髄液内に投与してみた。代表的な例は次の如くである。

第3表 クレゾール・インシュリン液の皮質投与例
犬 10kg ♂

第1日 14時	インシュリン2.5cc (50単位) 皮下注射 変化なし
第2日 14時	インシュリン1.0cc (20単位) 皮下注射 変化なし
第3日 13時30分	開頭 左皮質運動領野露出
13時40分	5% クレゾール5単位/cc インシュリン0.05cc prae cruciatu 注入
	5分後 変化なし
13時48分	同液0.1cc post cruciatu 注入
	5分後 変化なし

第4表

クレゾール・インシュリン液のCisterna Magna投与例
犬 8kg ♂

第1日 14時15分	インシュリン2.0cc (40単位) 皮下注射 変化なし
第2日 14時	インシュリン1.0cc (20単位) 皮下注射 変化なし
第3日 13時40分	5% クレゾール5単位/cc インシュリン1.0cc Cisterna Magna 注入
	13秒後 眼瞼より痙攣が始まり全顔面に及ぶ
	20秒後 呼吸促進 眼球振盪著明
	25秒後 前肢振盪著明
	14分後 顔面痙攣止る
	20分後 呼吸次第に平静となる
	30分後 全身痙攣起らず
14時10分	同液1.0cc Cisterna Magna 注入
	14秒後 顔面痙攣始まる
	1分10秒後 顔面痙攣止る
	1分30秒後 死亡

第3表、第4表の如く皮質投与例10例、Cisterna Magna投与例の外側脳室投与例3例のすべてに全身痙攣は起らなかった。

尙3日間はすべて毎日牛乳3合の外は食餌を与えなかったので、インシュリンを50単位皮下注射したのみで約2時間後にインシュリン痙攣を起し死亡したもの1例、第1日50単位、第2日20単位のインシュリンを皮下注射後2~4時間でインシュリン痙攣を起し死亡したもの2例あった。又軽いインシュリン痙攣を起した犬で開頭し皮質運動領野に上記混合液を与えても特に痙攣は起らなかった1例がある。

即ちインシュリン痙攣そのものを起す迄に血糖値を下げた犬の皮質または髄液内に、クレゾール・インシュリン液を直接投与しても痙攣は起らない。また5%という高濃度のクレゾールを Cisterna Magna より 2cc 与えると必ず死亡し、そして死亡するまで全身痙攣は決して起らなかった。

2. インシュリンを負荷後クレゾールを頸動脈より迅速注入した場合

前の実験に於いてインシュリンを負荷後中枢神経運動系に直接クレゾールを与えても痙攣の発現を見なかったので、運動系節細胞を刺戟する他の1つの方法である頸動脈迅速注入を試みた。その代表的1例を次に示す。

第5表 クレゾールの頸動脈迅速注入例
犬 9kg ♂

第1日 18時	インシュリン1.0cc(20単位)皮下注射 変化なし
第2日 10時48分	右頸動脈露出
10時51分	5%クレゾール 9cc 11秒にて注入直後あばれる
	10秒後 呼吸深くなる
	20秒後 四肢振顕著明
	2分後 四肢 TK
	2分30秒後 軽い LK 起る
	3分10秒後 LK 止む
	3分50秒後 LK 起る
	4分10秒後 LK 止む
	4分45秒後 LK 起る
	5分後 LK 止む
	5分45秒後 LK 起る
	6分後 LK 止む
	↓ LK を繰返す
	11分30秒後 死亡

インシュリンを20単位皮下注射し翌日実験を行ったもの3例中全身痙攣を起したものは2例

で、2日間毎日20単位のインシュリンを皮下注射し、第3日目に実験を行ったもの2例全部に全身痙攣を起してきた。

痙攣の様相は顔面の痙攣に始まり四肢の強縮性痙攣 TK が起り、次いで四肢の定型的な交代性痙攣 LK が起り、10~40秒の痙攣期と休止期が死亡する迄続いた。死亡時間は大凡10~40分の間であった。

3. インシュリンを頸動脈より与え同時にクレゾールを皮質、髄液内、頸動脈内に投与した場合

インシュリンを頸動脈より迅速注入し脳髄血糖値を急激に減少せしめた時、運動系節細胞に直接クレゾールを作用せしめればどうかを検討した。即ち頸動脈より40~60単位のインシュリンを注入直後皮質運動領、側脳室又は頸動脈内に5%クレゾールを投与した。又逆に Cisterna Magna より 5% クレゾールを 0.5cc 注入した後頸動脈よりインシュリンを注入した例である。

第6表

インシュリンを頸動脈投与後クレゾールを皮質又は髄液内投与例

犬 7kg ♀

12時38分	開頭 右皮質運動領野露出
12時45分	インシュリン 2cc (40単位) 3秒にて右頸動脈注入
	直後 5%クレゾール 0.1cc prae cruciatus 注入
	5分後 変化なし
12時51分	5%クレゾール 0.05cc post cruciatus 注入
	5分後 変化なし
13時30分	インシュリン 2cc (40単位) 右頸動脈注入
	直後 5%クレゾール 0.5cc 右側脳室内注入
	6秒後 顔面痙攣始まる
	8分後 顔面痙攣止る
	30分後 全身痙攣起らず

第7表

クレゾールを Cisterna Magna 投与後インシュリンを頸動脈内投与例

犬 8kg ♀

11時45分	5%クレゾール 0.5cc Cisterna Magna 注入
	15秒後 顔面痙攣始まる
	35秒後 インシュリン 3cc (60単位) 4秒にて右頸動脈注入
	1分30秒後 顔面痙攣 著明
	25分後 顔面痙攣止る

12時30分	30分後 全身痙攣起らず インシュリン 2cc (40単位) 2秒にて右頸動脈注入
	13秒後 5%クレゾール 0.05cc prae cruciatus 注入
	2分後 変化なし
	3分後 5%クレゾール 0.1cc post cruciatus 注入
	10分後 変化なし 全身痙攣起らず

第8表

インシュリンを頸動脈投与後クレゾールを頸動脈投与例

犬 7kg ♀

11時45分	右頸動脈露出
11時50分	インシュリン 3cc (60単位) 4秒にて右頸動脈注入 変化なし
12時30分	インシュリン 2cc (40単位) 2秒にて右頸動脈注入 変化なし
13時30分	5%クレゾール 7cc 10秒にて右頸動脈注入 直後 TK
	25秒後 耳、眼瞼より KK 始まり全顔面に及ぶ 四肢振顫
	40秒後 全身に KK 著明となる 呼吸促進
	2分30秒後 四肢 LK を混合す
	4分30秒後 LK のみ著明
	9分後 LK 止る
	11分後 呼吸浅くなり平静になる
	14分後 死亡

第6表、第7表の如くインシュリンを頸動脈より与え、クレゾールを皮質運動領野または髄液内に与えても痙攣は起らなかった。第8表の如くインシュリンを頸動脈より予め与えておくと、クレゾールのみの頸動脈内迅速注入によって全身の痙攣が起って来た。

4. クレゾールを負荷後クレゾール・インシュリン混合液を皮質運動領又は髄液内に投与した場合

前の実験例の如くインシュリンの負荷後クレゾールが頸動脈内迅速注入にて痙攣が起り、皮質又は髄液内直接投与で痙攣の起らないのはクレゾール自体が体内に把持される事が必要であるとも考えられる。そこで毎日5%クレゾール 2cc を 2~3 日に互って皮下注射した犬の皮質運動領または髄液内にクレゾールとインシュリンの混合液を投与してみた。その例を次の表に示す。

第9表 クレゾール・インシュリン液皮質注入例 犬 7kg ♂

第1日	11時45分	5%クレゾール 2cc 皮下注射 変化なし
第2日	10時30分	5%クレゾール 2cc 皮下注射 変化なし
第3日	13時30分	5%クレゾール 2cc 皮下注射 変化なし
第4日	14時40分	開頭 左皮質運動領野露出
	14時45分	5%クレゾール 5単位/cc インシュリン 0.1cc prae cruciatus 注入
	5分後	変化なし
	14時52分	同液 0.1cc post cruciatus 注入
	5分後	変化なし

第10表 クレゾール・インシュリン液髄液内投与例 犬 8kg ♂

第1日	11時45分	5%クレゾール 2cc 皮下注射 変化なし
第2日	10時30分	5%クレゾール 2cc 皮下注射 変化なし
第3日	13時50分	5%クレゾール 5単位/cc インシュリン 0.5cc Cisterna Magna 注入
	8秒後	耳及び眼瞼に痙攣始まる
	15秒後	顔面痙攣著明
	1分後	四肢振顫 流涎著明
	3分後	顔面痙攣止る 全身痙攣起らず
	14時7分	同液 0.5cc Cisterna Magna 注入
	15秒後	顔面痙攣始まる
	20秒後	眼球突出 眼球振盪著明
	1分後	顔面痙攣著明 四肢振顫著明
	10分後	顔面痙攣止る
	13分後	死亡 全身痙攣起らず

5%クレゾールを犬に皮下注射して痙攣の起る量は 100cc 以上を要する¹⁴⁾。第9表及び第10表は痙攣の起らぬ程度のクレゾールを負荷して中枢神経運動系にクレゾール・インシュリン混合液を投与した例であるが、皮質及び髄液各3例とも全身痙攣は見られなかった。

5. インシュリンを負荷後クレゾール・インシュリン混合液を Cisterna Magna より反復投与した場合

以上の実験にて頸動脈よりクレゾール・インシュリン混合液を与えて痙攣を起す場合、インシュリンは 5単位/cc 即ち 10kg の犬について 50単位という大量を要すること、また Cisterna

Magna より5%クレゾールを与えて死亡する迄絶対痙攣の起らぬ事より考えて、痙攣作用のあるのは、クレゾールよりもインシュリンがむしろ重要であると思われたので、次の実験を試みた。

即ち Cisterna Magna より 1cc ずつ繰返し、数回この混合液を与えても死亡しない程度に0.5%クレゾール10単位/cc インシュリンを調製して実験を行った。その代表的1例を示せば次表の如くである。

第11表	
0.5%クレゾール10単位/cc インシュリンの Cisterna Magna 反復投与例	
犬 8kg ♂	
第1日 18時	インシュリン1.5cc (30単位) 皮下注射 変化なし
第2日 18時	インシュリン0.5cc (10単位) 皮下注射 変化なし
第3日 14時	0.5%クレゾール10単位/cc インシュリン1.0cc Cisterna Magna 注入
	8秒後 顔面痙攣始まる
	25秒後 尾をたてる
	1分5秒後 顔面痙攣止る
14時6分	同液 1.0cc Cisterna Magna 注入
	10秒後 顔面痙攣始まる
	3分後 顔面痙攣止る
14時11分	同液 1.0cc Cisterna Magna 注入
	25秒後 顔面痙攣始まる
	2分20秒後 尾を振る
	10分10秒後 尾をたてる 排便
	12分20秒後 顔面痙攣止る
14時52分	同液 1.0cc Cisterna Magna 注入
	30秒後 顔面痙攣始まる
	1分45秒後 四肢KK起る 軽度
	2分後 尾をたてる
	4分50秒後 四肢KK著明
	18分後 LKを混合
	36分後 KK, LK 軽度となりあばれる
	38分後 KK, LK 止る
16時	同液 1.0cc Cisterna Magna 注入
	2分40秒後 尾をたてる
	3分20秒後 死亡

第11表の如く Cisterna Magna よりインシュリン量は40単位で痙攣を起して来たもので、小島、永井等²¹⁾のインシュリンのみの Cisterna Magna 注入例に比しクレゾールが入ると極めて少量で痙攣を起して来た。

小括

以上の実験を小括してみるとクレゾールとインシュリンを頸動脈迅速注入で与えると痙攣が起る事はまず確かである。この事は三田¹⁶⁾が充分詳細に研究し、クレゾール痙攣がやはり二次的痙攣ではなく、クレゾールとインシュリンと共に皮質運動領野に刺戟となって痙攣を起す事を充分推定せしめる根拠である。又インシュリンを予め投与して血糖量が低下しているものに於いて起り易い事も確かである。

即ち実験2.の如くインシュリン投与を1~2日続けたあとでは、クレゾールだけを頸動脈迅速注入しても痙攣が起るといふ事からも分るのである。之等の事を考慮に入れるとクレゾールはインシュリン分泌を特に促しこれを伴って中枢神経に入る場合に痙攣を起し得るのであって、クレゾールそのものが与えられたのでは痙攣を起す事の出来ないのを意味する。もしクレゾールそのもので痙攣を起すならば直接運動皮質に之を与えても、髄液注入でも、又頸動脈迅速注入で与えても起る筈である。然し上記の成績はクレゾールをいくら髄液或いは皮質直接に与えても全く痙攣は起らぬという結果である。

然るに髄液注入の場合に予め充分にインシュリン前操作を行った犬にクレゾールとインシュリンの混合液を急速に何回か髄液に注入する場合には痙攣が起る事が経験せられた。之を従来インシュリン痙攣の研究から見ると、インシュリンは血糖値が一定量以下に低下している場合に更に頸動脈又は髄液内に何回か連続インシュリン投与する場合に起るのであり、しかもその起る部位は皮質運動領である事は頸動脈投与の場合に運動領が摘除してあれば痙攣は起らぬという天野²⁰⁾の実験からも想像出来る。この事を見ると、インシュリン痙攣は一般に血糖値が低下している状態に於いて頸動脈或いは髄液より連続投与の結果極く一部分のインシュリンが脳髓運動系節細胞に到達した際に起ると考えられ、クレゾールが存在するとインシュリンのみの場合に比して少量のインシュリンでも痙攣閾値に到達すると考える事が出来る。

第12表
10%メトラゾール及び10%メトラゾール0.5%クレゾールを Cisterna Magna より投与した場合の痙攣発生迄の潜時の比較

例	投与物質	単位は秒								
		第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	平均
1	8kg ♀ m m+C	34	32	68	45	76	37	65	死亡	60.7 38.0
2	7kg ♂ m m+C	28	36	23	47	25	40	死亡		41.0 25.3
3	8kg ♀ m m+C	45	25	36	28	死亡				40.5 26.5
4	8kg ♀ m m+C	32	40	30	27	27	36	死亡		34.3 26.6
5	9kg ♀ m m+C	24	15	18	20	24	26	45	22	27.7 20.7

mは10%メトラゾール液, m+Cは10%メトラゾール0.5%クレゾール液
総平均:m=40.8(秒), m+C=27.4(秒).

かくの如く考えるとクレゾール痙攣と称したのは実はインシュリン痙攣であった。それがクレゾールによって若干 blood brain barrier が減少し、或いは又 fluid brain barrier が減少しているということに痙攣発生メカニズムがあると考えられるより外ない。

即ち痙攣の主体はインシュリンでクレゾールはこれが運動系節細胞に到達する事を促進する意味に於いて痙攣剤と見られるのである。このような推論を尙根拠づける実験がなければならぬ。そこで著者はメトラゾール痙攣に就いて痙攣発生閾値或いは潜時が、クレゾールを伴う事により変化するのではないかと考え次の研究に移った。

6. 潜時の研究

10%メトラゾールと之に0.5%クレゾールを含む溶液を調製し、犬の Cisterna Magna より10cc 投与し痙攣発生までの潜時を計った。

この潜時は犬の個体差を除く意味で、同一犬について10%メトラゾールと、10%メトラゾール0.5%メトラゾール溶液とを交互に Cisterna Magna より注入し、各々の潜時を計り平均をとった。

メトラゾール痙攣は最初 TK が起りすぐ KK に移行し、1分前後続いて休止期があり5分前後繰り返して痙攣は止り、10分前後ではすべて完全に平静に戻った。そこで第2回目以後の注入はすべて30分の間隔をおいて行い死亡するまで実験を行った。之を表に示せば第12表の如くである。

第12表の如くメトラゾール痙攣の場合は平均すると約40秒にて痙攣の発生をみるに對し、之にクレゾールを含有すると約27秒の潜時で痙攣の発生をみた。このことは前にも述べた如く、明らかにクレゾールが痙攣剤を容易に脳髓運動系に移行せしめる作用があると考えることが出来る。

7. 皮質運動領直接投与の研究

インシュリンを負荷後クレゾール又はクレゾール・インシュリン混合液を直接皮質運動領に投与して又は髄液内に投与しても痙攣の起らぬ事は上記1の実験からも既に明らかである。之等の研究から見ると皮質直接投与によって痙攣を起す手段はインシュリンを負荷後、皮質及び頸動脈、皮質及び髄液等の同時投与を試みる以外にない。この実験は種々なる組合せで次の表に示してある。

第13表
クレゾール・インシュリン液の皮質及び Cisterna Magna 同時注入例

犬 7kg ♀	
12時	インシュリン 1.5cc (30単位) 皮下注射
14時	0.5%クレゾール 5単位/cc インシュリン 1.0cc Cisterna Magna 注入
14時25分	開頭 左皮質運動領野露出
15時5分	0.5%クレゾール 5単位/cc インシュリン 1.0cc Cisterna Magna 注入
	10秒後 5%クレゾール 20単位/cc インシュリン 0.1cc prae cruciatus 注入
	5分後 変化なし
15時35分	0.5%クレゾール 5単位/cc インシュリン 1.0cc Cisterna Magna 注入
	直後 5%クレゾール 20単位/cc インシュリン 0.1cc ずつ5回皮質運動領野に注入
	30分後 変化なし

第14表
クレゾール・インシュリン液の皮質、頸動脈、Cisterna Magna 同時注入例

犬 7kg ♀	
10時45分	インシュリン 1.5cc (30単位) 皮下注射
17時	開頭 左皮質運動領野露出

17時 5分	2.5%クレゾール 5単位/cc インシュリン 5.0cc 3秒にて左頸動脈注入
	20秒後 同液 1.0cc Cisterna Magna 注入
	40秒後 顔面痙攣始まる
	45秒後 同液 0.1cc ずつ3回左皮質運動 領に注入
	20分後 全身痙攣起らず
17時20分	2.5%クレゾール 5単位/cc インシュリン 1.0cc Cisterna Magna 注入
	10秒後 同液5.0cc 3秒にて左頸動脈注入
	35秒後 同液 0.1cc ずつ3回左皮質運動 領に注入
	20分後 全身痙攣起らず

第13表, 第14表の如くあらゆる組合せの同時注入でも皮質投与によって痙攣を起すという事は全く不可能である. 之はクレゾール単独注入でもクレゾール・インシュリン混合液注入でも全く同じであって, 皮質運動領よりインシュリン痙攣を起さしめる手段は現在の所未だ達成されていない. のみならずクレゾールとインシュリンの混合液についても全く同様である.

既上記諸実験によってクレゾール静脈注入による痙攣はクレゾール+インシュリン痙攣であり, この意味に於いて頸動脈迅速注入によってもクレゾールとインシュリンの混合液は痙攣を起し得る事を明らかにした. 同じ意味に於いて髄液内投与によるクレゾール痙攣はあり得ない. 之に反して髄液内投与によるクレゾール+インシュリン痙攣はあり得る事も明らかにされた. 即ち既に述べた如くクレゾール痙攣と称したものは実際は化学物質クレゾールが運動系節細胞に対して痙攣を起さしめる力があるのではない. 之にインシュリンが伴って始めて痙攣を起すという事は極めて確実である. 即ちクレゾール痙攣と称したものは真の意味ではインシュリン痙攣であった. そのインシュリン痙攣は従来実験的にはインシュリンを皮質に直接与えても決して痙攣は起っていない. 之を静脈注入で与えるか, 或いは頸動脈注入で与える事によって或る条件で起っている. 髄液注入では勿論痙攣を起す事は出来なかったが, 之にクレゾールを混じてしかも或る条件によって起ることが判ってきた.

そこでインシュリンに対するクレゾールの作

用が問題であるが, 之はインシュリンを頸動脈からも髄液からも脳髄実質内に速かに移動せしめる働きを持つという考え方から始めて理解出来る. この事はインシュリンに限らずメトラゾールに於いても既に証明し得た事で, 之を名づけるならばクレゾールは blood brain barrier を減少せしめると同時に, fluid brain barrier をも一般に減少せしめると思われるが, その働きがインシュリンに対して現われる事によってクレゾール痙攣と我々が名づけた痙攣が生じたというのが結論となる.

クレゾールが blood brain barrier も fluid brain barrier も減少せしめるからには, 皮質節細胞間に投与した痙攣物質が節細胞によく接触する事も助けるであろうかと考えたが, 上記の実験によるとインシュリンを直接皮質細胞間に投与する場合にクレゾールを伴っても何らの働きもしていないと考えられるような結果となった. 即ちグルタミン酸ソーダやその他の痙攣物質でも頸動脈を介して与える場合, 又は髄液を介して与える場合と比較すると, 皮質直接投与の場合は数百倍乃至数千倍の濃度を必要とするのが従来の研究によって判っていたことで, この原則は殆んどすべての痙攣剤に当てはまり, インシュリンも恐らくその例外ではあり得ない. そう考えれば5~20単位のインシュリン濃度を皮質細胞直接に投与して起らないのが原則的に正しい. しかもクレゾールはこの直接投与に関して何らの働きもないとすれば, 少なくとも実験的インシュリン痙攣に関する限りはインシュリン皮質直接投与では起らぬのが正しいと考えられねばならぬ.

IV. 総括的考察

クレゾール痙攣が実はインシュリン痙攣であったということから, 他の痙攣物質に関しても恐らく相似た働きで解明せられる物質があるであろうし, 将来必ずその解明が発見せられるであろうと期待する. ではインシュリン痙攣というのは何処で如何にして起る痙攣なのであろうか. この問題は第1に中枢神経運動系節細胞で

起る。特に皮質運動系節細胞から起るという事は天野²⁰⁾の研究からも著者の上記の研究からも充分な根拠が与えられていると考えてよい。第2に然らばインシュリンは或る濃度で皮質運動系節細胞に到達したとして如何なる機制で痙攣を起すが。之が解決出来なければインシュリン痙攣は不明である。この第2の問題は当然次の2つの中の何れかであると想像出来る。

1) 他の痙攣剤即ちピクロトキシン、グルタミン酸ソーダ等と同じようにインシュリンも化学構造そのものが皮質運動系細胞の発動を起させる性質であるか。

2) 然らざればインシュリンが本来所有している血糖低下の作用と同様な細胞間液糖量低下の作用あり、hypoglycosisを起させる事によって二次的に細胞の活動を促すのであるかという考え方である。

もしこの後者の考え方が正しいとすればインシュリンを直接頸動脈に投与する場合に、3000単位或いはそれ以上の高単位のもを与えて血糖値が60mg/dlを既に割っているに関らず痙攣が起らないのに反して、前日または前数日に互って20~50単位のインシュリンを与えておくと、あとは20~50単位の注射でインシュリン痙攣が起って来るといふ不可解な現象は、1つに血糖値が低下した後脳髓実質内のhypoglycosisが起るには沢山のbarrierがあると考える外はない。この意味ではクレゾール痙攣はこの第2)の考え方によって始めて理解出来る。

さて後者の考え方によってインシュリン痙攣を眺めると、その発生条件ではもう1つの重大な問題がある、それはhypoglycosisが起るのにも急激に起る事を要するのではないかという疑問である。この疑は何から生じたかというインシュリン負荷のあとでインシュリンを与える事によって起る痙攣よりも、葡萄糖負荷即ち葡萄糖を静脈より多量に投与し少なくとも血糖値を300mg/dl以上にあげておいてインシュリンを投与した方が容易に痙攣を起すという経験を根拠として考えられるのである。その実験は次に代表的の例を示しておいた。

第15表

10%葡萄糖股静脈注入(4g/kg)後クレゾール・インシュリン液のCisterna Magna注入例

犬 7kg ♀

13時24分	10%葡萄糖 280cc 右股静脈注入
13時40分	注入終る
13時41分	20%葡萄糖液 2cc Cisterna Magna 注入 変化なし
13時56分	上液 2cc Cisterna Magna 注入 変化なし
14時26分	0.5%クレゾール 20単位/cc インシュリン 1cc Cisterna Magna 注入
	25秒後 顔面痙攣始まる
	30秒後 後肢KK 軽度
	40秒後 前後肢ともKK 軽度
	1分後 KK 止る
	4分後 顔面痙攣止る
14時43分	0.5%クレゾール 20単位/cc インシュリン 1cc Cisterna Magna 注入
	15秒後 顔面より全身にKK 著明
	30秒後 呼吸促進 立尾著明
	1分後 KK 止る

上記の実験からみるとhypoglycosisは真に脳髓実質内の細胞間液糖量が正常値より遙かに下るといふ事を必要としない。むしろ正常値の糖量でも或いはそれより高い糖量でも、これを急激にたたいて急激なhypoglycosisを起させればよい。その絶対値によらないといふ事になる。

この重要な考え方が著者の実験の最後の到達点であるが果して然るか。この事は逆に糖痙攣の方から解決の手段があると予想される。

V. 要 約

1. クレゾールを皮下又は静脈注射で与えると間代性痙攣を主とした全身痙攣が起る。之を頸動脈迅速注射で与えても起らない。

2. クレゾールにインシュリンを混合して与えると皮下、静脈注射では勿論のこと、頸動脈迅速注射によっても痙攣が起るようになる。

又インシュリン負荷後クレゾールを頸動脈迅速注入しても痙攣が起る。又インシュリンを頸動脈に与えて後にクレゾールを頸動脈に与えても痙攣が起る。

3. インシュリンの負荷後クレゾール或いはクレゾール・インシュリン混合液を直接皮質運動領又は髓液内に投与しても痙攣は起らない。

4. インシュリンは皮質運動領に直接与えて

も痙攣は起らぬがクレゾールと共に髄液内に繰り返し与えると痙攣が起る。

5. クレゾールはそれ自体痙攣物質ではない。従来のクレゾール痙攣と言われたのは実はインシュリン痙攣で、クレゾールはインシュリンに対する blood brain barrier 又は fluid brain barrier を減少せしめる作用がある為である。

6. クレゾールはメトラゾールに対しても、fluid brain barrier を減少せしめる。

擧筆するに当り、御指導御校閲を賜った恩師林教授に深甚なる謝意を表すると共に、終始御鞭撻を頂いた加藤教授、富田教授に衷心より感謝の意を表する。

なお本論文の要旨は第34回日本生理学会(昭和32年5月)に於いて発表した。

文 献

- 1) Fritch, u. Hitzig (1870) über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirn. Arch. f. Anat. Physiol. Wiss. Med. **37**, 300-332
- 2) Ferrier, D. (1874) The Localisation of function in the Brain. Proc. Roy. Soc. London Vol. **22**
- 3) 林 麟 (1952) 錐体路系及び錐体外路系 生理学講座 10巻
- 4) 石塚 保 (1942) 皮質性顛癇痙攣物質に就いて 条件反射 1 第4輯
- 5) 須田 勇 (1942) 皮質性顛癇痙攣の皮質下連鎖 条件反射 1 第4輯
- 6) 千葉正子 (1956) 諸種痙攣物質の頸動脈並びに脊椎動脈並びに脊椎動脈注射による中枢神経運動系の研究 日本生理誌 **18**, 8
- 7) Hayashi, T. (1952) A physiological study of epileptic seizures following cortical stimulation in animals and its application to human clinics. Jap. J. Physiol. **3**, 46-64
- 8) Hayashi, T. (1953) A suggestion on the mechanism how electric current excites the nervous system. Keio Journal of Medicine. **2**, 23-38.
- 9) Tollen, K. (1905) Über der Wirkung der Cresole und des Liquor Cresoli Saponatus im Vergleich zur Carbolsäure. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **52**, 220-241
- 10) Heffter, A. (1923) Handbuch d. experimentellen Pharmakologie 1 Band S. 913-924 Berlin, Verlag von Julius Springer
- 11) 松本淳治・平岡敬造・下河内 稔 (1953) クレゾール痙攣 脳と神経 **5**, 234
- 12) 松本淳治・市橋 堯 (1954) クレゾール痙攣 (I) 日本生理誌 **16**, 268-269
- 13) 松本淳治・平岡敬造・市橋 堯 (1954) フェノール物系質の痙攣作用に就いて (第30回, 第31回日本生理学会で発表) 日本生理誌 **16**, 17
- 14) 三田昭太郎・海老坂 衷・牛山久司・藤森 明 (1955) 皮下注射及び静脈注射によるクレゾール痙攣 (未掲載) (要旨は1955年第14回日本脳神経外科学会にて発表)
- 15) 三田昭太郎・海老坂 衷・藤森 明・舛沢郁二 (1955) 中枢神経運動系直接投与によるクレゾール痙攣 (未掲載) (要旨は1955年第14回日本脳神経外科学会にて発表)
- 16) 三田昭太郎 (1955) クレゾール痙攣の機制 (未掲載) (要旨は1955年第33回日本生理学会にて発表) 日本生理誌 **18**
- 17) 海老坂 衷 (1956) クレゾール・インシュリン混合液の中中枢神経運動系への作用 (未掲載) (要旨は1956年第15回日本脳神経外科学会にて発表)
- 18) 海老坂 衷・中村喜和 (1956) クレゾール・インシュリンの皮質及び髄液投与によって痙攣が起るか (第1報) 諸種イオンの混在について (要旨は1956年第15回日本脳神経外科学会にて発表)
- 19) 海老坂 衷・中村喜和 (1956) クレゾール・インシュリンの皮質及び髄液投与によって痙攣が起るか (第2報) 諸種アミノ酸及び諸種作用物質の混在について (要旨は1956年第15回日本脳神経外科学会にて発表)
- 20) 天野一忠 (1953) インシュリン痙攣の神経生理学的研究 日本生理誌 **20**, 41
- 21) 小島吉治・永井一夫 (1953) インシュリンの髄液内注入に依る痙攣に就いて 日本生理誌 **20**, 70
- 22) 長島雄三郎 (1953) 実験的糖痙攣について 日本生理誌 **20**, 52
- 23) 永井甲子四郎・小島吉治 (1953) 各種糖溶液のLiquor 内注入による痙攣について 日本生理誌 **20**, 66

Summary

1) Generalized convulsion was induced when cresol was subcutaneously or intravenously injected into the dog. On the other hand, no convulsion occurred in case of the rapid injection into the carotid artery.

2) Convulsion was induced when the mixture of cresol and insulin was injected into the carotid artery. It was also induced with the injection of cresol into the carotid artery after insulin incubation.

3) No convulsion was induced when cresol or cresol with insulin was injected into either the motor area or the cerebrospinal fluid, but the repeated injection of the cresol with insulin into the cerebrospinal fluid could induce convulsion. When metrazol was injected into cerebrospinal fluid, it produced a generalized convulsion with the latent period about 15 seconds, but if added by a small dose of cresol the latent period was made shorter.

4) From these results, it is considered that cresol itself is not the convulsant, but blood brain barrier as well as fluid brain barrier for insulin was changed by the accompaniment of cresol.

(Department of Physiology, School of Medicine, Keio-gijuku University)

局所の血行遮断及び寒冷曝露に依る血管反射相互間の比較、並びに

此等血管反射の個人差に就いて 612.833.13:(612.133/4-083+612.014.43

Comparison between the vascular responses to cold and to occlusion
of local blood flow, with special reference to the individual
variations of these two responses.

宮内和博 (MIYAUCHI-Kazuhiro)*

I. 緒言

生体の耐寒能力判定の一指標として Lewis¹⁾に依り記載された所謂寒冷血管反射の試験が有意義であることが吉村²⁾³⁾, 飯田⁴⁾, 奥田⁵⁾等に依り報告されている。Lewis は最初本反応は局所産生の Histamin 様物質に依る local axon reflex であるとしてその“hunting”の生起機転をも説明したが, Grant & Bland⁶⁾に依り動静脈吻合の果す役割の重要さが指摘された。尙更に本反応は単に寒冷曝露の局所のみでなく屢々遠隔の部位例えば対側肢等に於いても時間的波形的に之と関連あるが如き反応の観察されることよりして中枢神経系の関与も推測されて居る (Burton⁷⁾, 飯田⁸⁾). いずれにしてもその反応強度は個人的差異があり, 1つの体質的素因と考えられている。次にこの寒冷血管反射に類似のもう1つの血管反射が知られている。これは体の一部の血行を遮断乃至障害した時に見られる reaktive hyperämie と云われる Lewis⁹⁾に依って記載された反射である。Lewis⁹⁾は矢張りこの反射の本態も血行障害時に於ける局所産生の血管拡張性物質の蓄積に依るものと考えたが, 其の後血行障害に依る血管内圧の低下に対する血管壁筋肉自体の緊張変化に依る局所血流調節機転が存在する事が Bayliss¹⁰⁾を始めとして多くの研究者に依って報告されて来たので¹¹⁾¹²⁾¹³⁾, 此の際も同様の機転に関与することが推測されている。更に Aschoff¹⁴⁾¹⁵⁾等は本反射に附随して体の遠隔の部に逆方向の血管反射 (収縮) が

起ることより, 中枢神経系の関与する全身的な放熱調節的乃至血圧調節的反射であるとしている。寒冷血管反射及び reaktive hyperämia はかくの如くその本態に就いて尙不明の点を残しているが, 少なくともその本態に就いて今迄説明されて来た範囲内に於いても, 両者が共通の動機を持っている如く思えるのである。そこで著者は両反応の間にある一定の関係があり, 各個人に於いて両者の現われ方に相平行する点があるのではないかと。然りとすればその1つを以って他を類推することが出来るのではないかと。又後者の反応も前者と同様に耐寒能力判定の一資料とし得るのではないかと等と考えて本実験を行った。

II. 実験方法

被験者は16~31才の健康男子21名及び女子学生1名計22名を用い, 12~3月(室温6.2~9.4°C)の冬期間に計67回の実験を行った。寒冷血管反射には(以後冷却実験と呼ぶ)左中指第2関節以下を0.2~0.6°Cの氷冷水中に挿入し, reaktive hyperämia には(以後止血実験と呼ぶ)左中指根部をゴム管に依り, 或いは左上腕部を血圧測定用 manschette (200mmHg) に依り止血した。止血或いは冷却に依る両反応は当該部の爪床部, 指尖掌面部或いは手背等に於いて, 遠隔部に於ける反応は止血或いは冷却指の隣接指(薬指), 対側肢の中指, 手背或いは額等に於いてその部の皮膚温を銅-コンスタンタン熱電対を用いて potentiometric に測定した。尙此等両血管反射が個人の耐寒抵抗性に生理学的基礎を与えるものかどうかを吟味する為個人の寒暖に対する反応態度, 日常生活要因等について項

* 名古屋市立大学医学部第2生理学教室(大原孝吉教授)

[昭和33年3月5日受付]

目別の間接を行なった。

Ⅲ. 実験成績

1) 血行解放後の局所の reactive hyperämia に伴う遠隔部位に於ける血管反射

左中指をその根部に於いて暫く (20 分) 止血し再び血行を解放すると単に当該指の皮温が上昇し、血管拡張が見られるだけでなく、その隣接指或いは対側肢の指にも血管拡張が見られる。(第 1 図) は当該指及び隣接指に極めて明瞭な血管拡張が見られた例である。(第 2 図) は隣接指の最初反応の出方はやや弱い例であるが、止血指に血行解放の血管拡張が起り、つづいて波動が現われて来た時に隣接指に於いても、これに一致する波動が明瞭に現われて居る。即ち単なる一指の止血解放であっても、当該指に reactive hyperämia が現われるだけでなく、中枢を介しての全身的な血管反射が起って居ることが認められる。次に左上腕部止血に依って一側上肢の血流を遮断した場合の結果を (第 3 図) に示す。血流遮断中当該肢の各部の皮温の下降するは勿論であるが、其れ以外の体部の皮

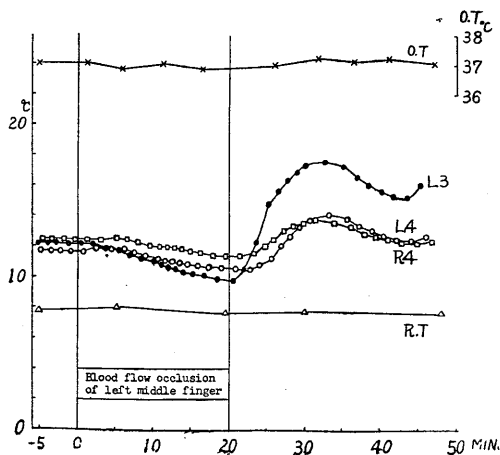


Fig. 1.

Changes of the finger temperatures of both hands due to arterial occlusion of only one finger.

L3: Nail bed of left middle finger, L4: Nail bed of left ring finger, R4: Nail bed of right ring finger, R.T: Room temperature, O.T: Oral temperature.

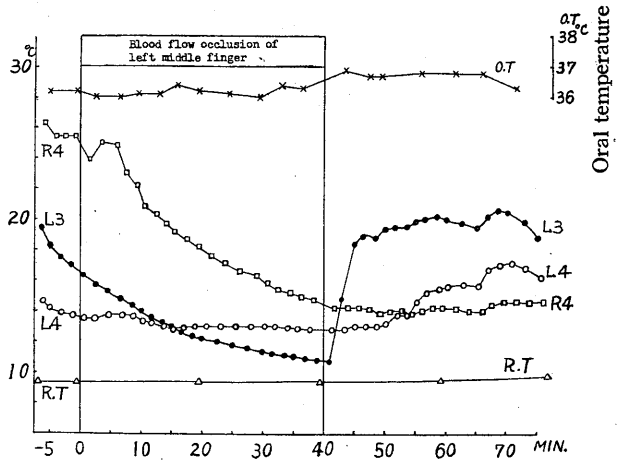


Fig. 2. Another example of the similar experiment.

After release of occlusion rise of skin temperature was observed not only on the occluded finger but also on the adjacent finger and on finger of the opposite hand. They showed synchronous fluctuations, showing a central mechanism is involved.

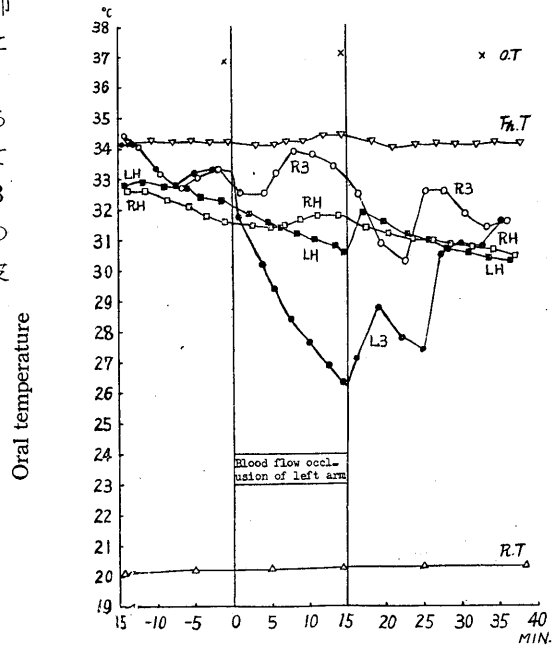


Fig. 3.

Changes in skin temperature due to arterial occlusion of forearm.

During period of occlusion skin temperature rose in the distant parts of the body such as the opposite hand or forehead, and fell transiently after release of occlusion, while in the occluded hand its changes took place in the opposite direction.

Fh.T: Forehead, LH: Left hand back, RH: Right handback; the other marks shows the same meaning as in Fig. 1.

温は逆に上昇している。止血解放に依って止血皮温は波動的に旧位に復しているが、其の他の体部では寧ろ逆に一時的な血管収縮が見られる。この収縮状態は一過性であって、やがて止血肢に見られる波動に一致して同方向の動揺を示し、両者共に同じく中枢よりの支配を受けていることが示されている。この様に止血部以外の体部に止血中血管拡張が現われ、止血解放と共に血管収縮が一過性に見られることは Aschoff¹⁴⁾ の認めた所と良く一致している。前の中指だけ止血した場合に体の他部に上腕止血の場合見られた様な血管反射の認められなかったのは、恐らく止血部位が余りに小部分であった為であろう。この様な遠隔部位の血管反射の本態が何であるかに就いては、別の機会の考究にゆだねることにして、唯本実験ではこの様な現象が明瞭に認められることを指摘するに止める。

2) 寒冷血管反射及び reaktive hyperämia に伴う隣接指に於ける反応発現の個人差

22名の被験者各人に就いて同日同一条件のもの

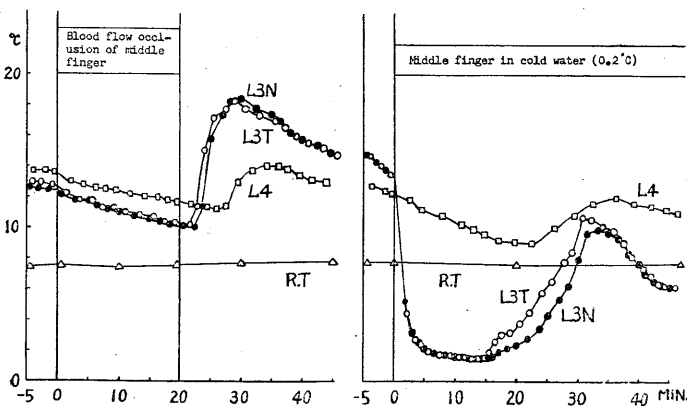


Fig. 4.

Individual variations of latent period of the responses in the adjacent finger compared with that in the cold applied or occluded finger. An example, in which the responses in the adjacent finger occurred almost simultaneously with "hunting" in the cold applied or "reactive hyperämia" in the occluded finger. L3N: Nail bed of left middle finger; L3T: Tip of left middle finger; the other marks shows the same meaning as in Fig. 1.

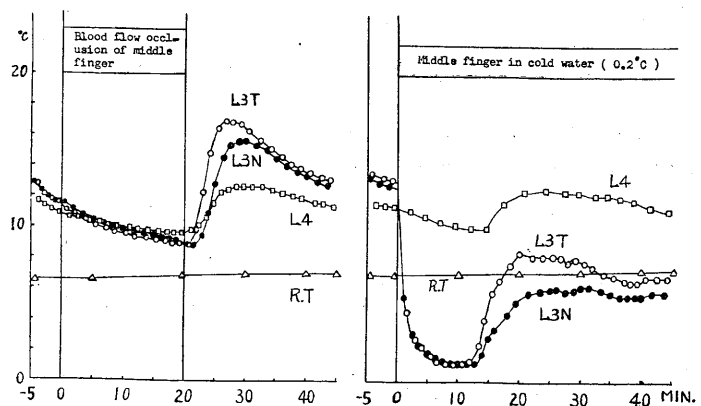


Fig. 5.

An example, in which the occurrence of the responses in the adjacent finger was to some extent retarded.

The reactions in the cold applied or occluded finger was also weaker than in the subject of Fig. 4.

とに於ける両反応の態度を見る為に、止血実験と冷却実験とを約 1~2 時間の安静休養時間をはさんで前後して行った。(第 4 図) は隣接指に於ける反応が止血乃至冷却指の反応と時間的に極めて接近して明瞭に現われる群の 1 例を示したものである。この様な反応型に属する人を第 1 型と呼ぶことにする。(第 5 図) は上と逆に隣接指の反応が可成り遅れて現われる群の 1 例である。本例では隣接指の反応は止血実験では 4 分 30 秒、冷却実験では 7 分 30 秒遅れて現われて

いる。この様な型を第 2 型と呼ぶとする。(第 6 図) は隣接指の反応の極めて微少であるか、或いはこの潜伏時間の極めて長い例を示す。この例では止血実験では隣接指の反応が殆んど認められず、冷却実験では 11 分 15 秒も遅れて現われている。この型を第 3 型と呼ぶ。

以上の如く隣接指に於ける反応の発現の強弱及び潜伏時間の長短に個人的差異のあることが認められた。前述の如くにこの反応の本態は未だ不明の点が多いが、少なくとも Lewis¹⁶⁾, Pickering¹⁷⁾, Grant & Peason¹⁸⁾

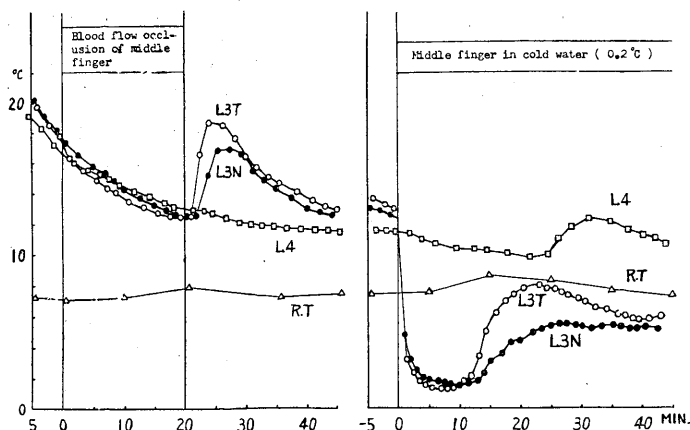


Fig. 6.

An example from such a subject whose vascular responses were less marked and much more retarded than in the subject of Fig. 5.

等の言う如く、冷却乃至止血部の血管拡張の結果、暖かい静脈血が環流して来た為に隣接部位或いは遠隔部位に皮温上昇血管拡張が起るのであるとする機械的な説明は、冷却乃至止血部位が本実験では指1本で非常に小さい部分であること、及び隣接部の反応の現われ方特にその潜伏時間に個人差があることより妥当を缺くものと思われる。

3) 寒冷血管反射及び reactive hyperaemia の反応強度及び潜伏時間に於ける個人差

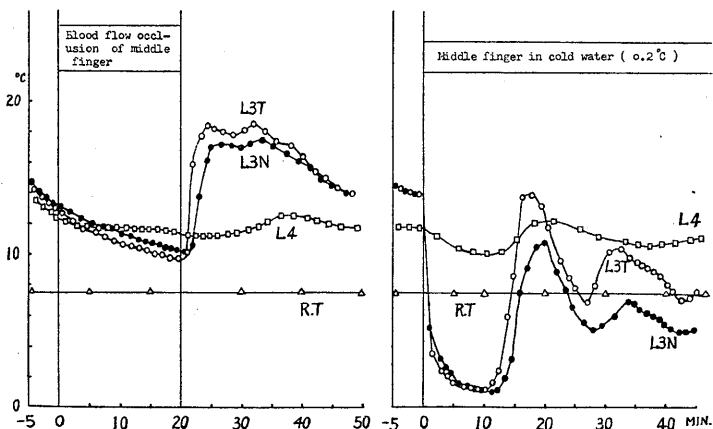


Fig. 7.

Individual variations in the strength of the vascular responses to cold and to blood flow occlusion.

An example obtained from a subject who belonged to such a group which showed the most excellent responses. Early and abrupt rise of skin temperatures of fingers. Marked phasic fluctuations (hunting) during immersion in cold water.

実験 2) と同様に止血冷却両実験を同一条件のもとに各個人について行い、両反応の強弱及び潜伏時間の長短の関係を検討した。その結果両反応の現われ方より見て被験者を少なくとも3つのグループに分類することが出来た。

a. 両反応の極めて著明なもの：(第7図)はその1例を示す。この型に属する者は止血解放後及び冷却中の皮温上昇が極めて著大であって、その上昇に転ずるまでの潜伏時間は短く、

また冷却実験の寒冷血管反射には大きな波動が認められるのが常である。同様の実験を何回繰返えしても毎回同様の著明急速な反応を示す。被験者総数22名中この型の人8名であった。之等の人は大体に於いて実験 2) の第1型に属する。

b. 両反応の極めて鈍重なもの：(第8図)で示す。本図はそのスケールを他図の倍に拡大してかかっているにも拘わらず両反応共冷却、止血指に於いてさえ認むべき血管拡張が起って居らず、隣接指には全く夫れが認められない。この型に属する人はその数は少なく22名中2名に過ぎなかったが、同様の実験の繰返えしには毎回同様の無反応を示した。これらの人はいずれも実験 2) の第3型に属する。

c. 前二者の中間的の反応を示すもの：この型は反応の強さが中等度であるか、或いは反応の潜伏時間が中等度に長いから丁度前2型の間中に位置すべき型である。(第9図)に示した例では止血実験で止血指の潜伏

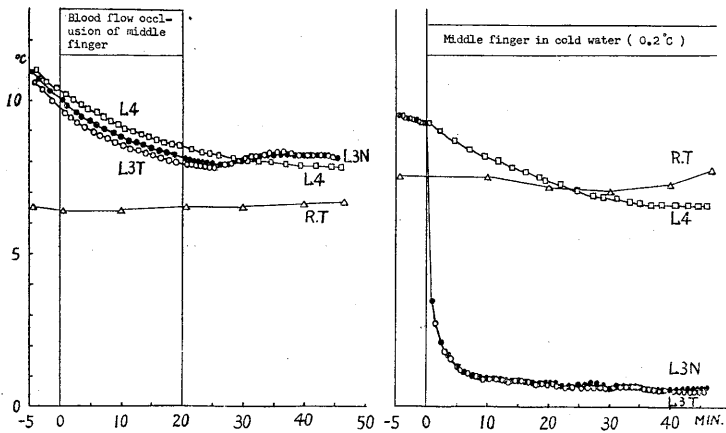


Fig. 8.

An example of such a group which is very dull of their vascular responses. Cold application as well as blood flow occlusion caused no detectable vascular responses.

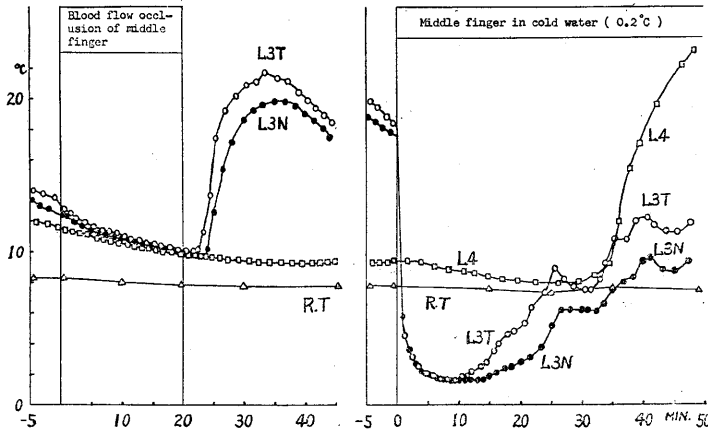


Fig. 9.

An example from such a group which was to be situated between the two above mentioned groups.

時間が長く、隣接指の反応は認められない。冷却実験では反応迄の潜伏時間が長く、且つ反応の起り方がただらして居り、且つ波動の現われも著明でない。また隣接指の反応は程度は大きいが非常に遅れている。この中間型に属する人は22名中12名であって、実験2)の第2型に属する人が多い。

4) 反応強度及び潜伏時間より見た両反応相互間の関係

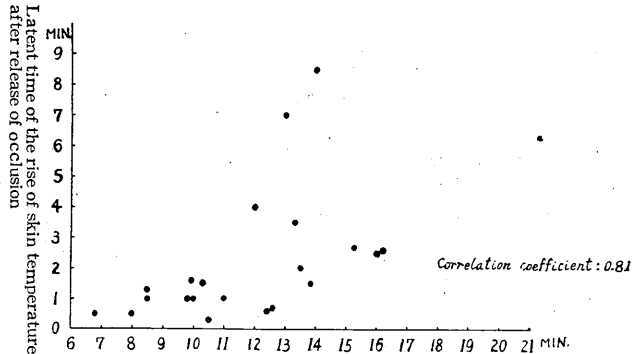
上述の実験に於いて両反応の裡一方が強く又早く出る被験者は他方の反応

も又強く早く出る如き関係の存在する事が推測されたので、この間の関係を推計学的に吟味した。

a. 両反応の潜伏時間の相関性：(第10図)で示される如くであって、推計学的検討に依れば両者の相関係数は0.81となり可成り良い順相関が得られた。即ち寒冷血管反射が早く出る人は止血解放後のreactive hyperämiaも早く出る傾向が強いと言える。

b. 両反応間の反応強度の相関性：(第11図)に示す如くである。この場合の相関係数は0.51で余り良くないが兎に角有意の順相関の関係にあり寒冷血管反射の著明に出る人はreactive hyperämiaも強く出ると言える。

5) 両反応の反応の強弱及び潜伏時間の長短と各個人の生活要因との関連性



Latent time to the occurrence of "hunting" during immersion in cold water

Fig. 10.

Correlation between the latent periods of the two vascular responses, "hunting" and "reactive hyperämia". Abscissa: time-length between the immersion of finger and the rise of skin temperature due to "hunting". Ordinate: time-length between the release of occlusion and the rise of skin temperature due to "reactive hyperämia".

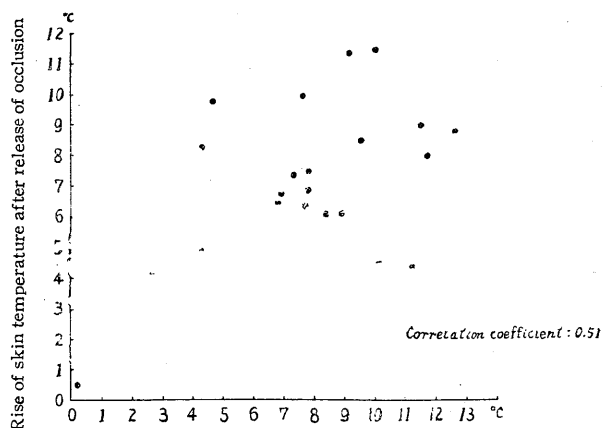


Fig. 11. Correlation between the strength of the two vascular responses.

上述の如く両反応相互の間に相関性があるだけでなく、又実験 3) の示す如く両反応共反応強度、潜伏時間に個人差があることが明らかとなったので、此等の血管反応が個人の耐寒能力乃至局所の凍傷防衛能力に対して生理学的基礎を与えるものであるかどうかを吟味した。即ち各被験者について対寒抵抗性と関連があるかと考えられる生活要因等に就いて多くの項目別の質問を行い、此等と両反応の反応強度及び潜伏時間との間の相関性を推計学的に吟味した。質問項目の裡大分は全く相関を持たなかったが、やや関係の深いと思われる項目として 1) 生長地、2) 日常衣服の厚薄、3) 就床時直ぐに身体が暖まるかどうか、4) 霜焼罹患の難易性、5) 夏冬の季節を好むか、6) 食餌の嗜好(淡白色か濃厚食か)等の6項目に就いての結果は

(第1表) に示す如くになった。この結果反応強度及び潜伏時間共に有意の相関性の認められたのは、日常衣服の厚薄と霜焼の罹患性に就いての2項目のみとなった。結局両反応共に早く且つ強く出る人は日常薄着であり、且つ霜焼にかかりにくい人であると言えるのである。

IV. 論 議

生体の耐寒能力とは要するにその体温を下降せしめる如く作用する外的条件の変化に際してその体温を一定に保持し得る能力であると云える。この場合 1) 所謂体温、即ち脳、胸腹部内臓

の重要臓器の温度が一定に維持されることが勿論重要であるが、2) 四肢特にその末端の如き局所の温度維持も考慮されねばならぬ。何故ならば全体の保全は部分の保全無くしては考えられぬからである。然し両者の温度を同時に一定に維持せんためにはそこに矛盾が生ずるので、従来は体熱分布の調節的変化の考え方で、後者即ち四肢末梢は一時前者の保全のために奉仕する如くゆき外的条件が余りに過酷で局所自体の保安が障される如き時に初めて局所の保安機構が発動すると説明されて来た。然し実際上の問題として四肢末端の如き局所が早急に障されることがあるならば単に生理的のみならず心理的、全生活的に生体全体としての耐寒能力が強く削減される場合が多いのであるから、寒冷に対する末梢の自己防禦的の強弱如何が個体

Table 1. Correlation between the superiority of responses and subject's living conditions.

		Latent time of responses		χ^2	Degree of responses		χ^2
		short	long		excellent	dull	
Locality where the subject has grown	warm district	15	5	0.083	17	3	0.283
	cold district	19	5		19	5	
	heavily clothed	11	7		11	7	
Custom of clothing	lightly clothed	23	3	5.135	25	1	17.433
	How rapid gets the subject warm in bed?	after a considerable long period	6	6	6.741	8	4
	in a few minutes	28	4	28		4	
Susceptibility to frost bite	often suffered	5	5	4.525	10	0	4.093
	scarcely suffered	29	5		26	8	
Which is more comfortable, summer or winter?	summer	24	6	0.452	27	3	4.263
	winter	10	4		9	5	
Taste for food	plain meal	10	4	0.357	11	3	0.106
	heavy meal	24	6		25	5	

の耐寒能力に密接に関係して居ることは否めない。この点について Glickman¹⁹⁾, Glaser²⁰⁾, Meehan²¹⁾ は寒冷に馴化した耐寒能力優秀なる者は寒冷に際して単にその体温の低下が非馴化のものより少ないだけでなく又皮膚温の低下の程度も少ない。即ち皮膚血管が寒冷に依り収縮する仕方が少ないと報告して居る。此等のことより考えると全体と部分との間の矛盾が事実として克服され調和されている者が耐察能力大であると言えるのであろう。

本実験で取上げた寒冷血管反射と局所血行障害に依る *reaktive hyperämia* とはいずれも主として末梢局所の自己防禦的血管反射であるとされて居るがその本態は未だ明らかでない。此等の血管反応が全く局所的のものであろうと言うことに就いては Lewis¹⁾ は局所産生血管拡張性物質に依り、また古くは Bayliss¹⁰⁾, 其の後 Greenfield¹¹⁾, Cole¹²⁾, Patterson¹³⁾ 等の報告した如く、血管内圧の変化に対する血管壁自体の *myogenic nature* の局所血流維持機構に依り説明されて来た。之等の人々はいずれも *nervous pathway* は関係ないとしている。さらに久野教授²²⁾, 高橋²³⁾ に依って報告された如く寒冷血管反射は局所の寒冷鍛練に依って増強され得ると言うこと、及びこの *local acclimatization* は *vascular basis* であるとする Burton⁷⁾ の見解もまた局所説を支持する如く見える。しかし乍ら Aschoff¹⁴⁾¹⁵⁾ の示す如く之等の局所に与えられた動機が単に局所の血管のみでなく全身の血管の緊張状態にも影響を与え得るので、高位の体温調節中枢或いは血圧調節的中枢の介在して居ることは否定出来ない。前記 Burton も又その可能性を予測している。本実験に於いても局所の反応に附随した血管反射が体の遠隔部位にも起って居り、而かもこの遠隔部位の反応は色々の体部で同調している如く見えるので、中枢の介在に関する Aschoff の報告に一致した結果を得て居る。恐らくこのような中枢の介在が全体と部分との調和に大きな役割を果しているのであろう。両反応が全体を犠牲にして単に局所の保全だけを計る反応でないことは、実験 5) の日

常生活要因との関連に於いて全体的に寒さに強いと我々が考えて居る人が此等反応が優秀であるということからも推測出来るのである。

本実験は両反応の本態に就いて適切な示唆を与えるものではない。唯実験 4) の示す如く両反応間にその強さ及び潜伏時間に相関性があるので、本反応の本態には共通する部分が非常に多いと考えられる。即ち組織の血行障害が寒冷曝露に依って起っても或いは動脈の圧迫に依って起っても其等に対する局所血管の自己防禦的拡張及び遠隔部位の血管の口径変化は各個人について個体特有の強度及び潜伏時間を持って起るのである。この個人差の基礎になるべきものが末梢血管自動の運動性能にあるのか或いは局所的神経反射機構更に上位中枢の興奮性の個人差にあるのかは更に今後の研究を待つべきであるが、いずれにしても各個人に於いてこの両反応間に相関性があり、又両反応共に個人特有の発達度を持って居ることは明らかである。従って従来の耐寒能力判定の資料として行われて来た寒冷血管反射に代るに操作としては簡便な暫時の血行停止後の *reaktive hyperämia* の試験をすることも同様の目的に有意義であろうと考えられる。

V. 総 括

12月から3月の冬期間に22名の男女学生について血行遮断後現われる *reaktive hyperämia* 及び寒冷血管反射を主として指について皮膚温測定に依り追求し、両血管反応相互の間の関連性を検討すると共に此等血管反応の強弱と個体差の生活要因との相関性を吟味した。

1. 上肢の一指又は前腕全体の血行を遮断した時に現われる *reaktive hyperämia* は単に血行遮断を受けた部位で見られるだけでなく、対側肢等体の遠隔部位に於いても血管口径の変化が認められる。特に上肢緊縛の場合には緊縛肢以外の体部で緊縛中は血管拡張、緊縛除去後一過性の血管収縮が明瞭に見られる。

2. 一指を冷水中に浸した場合の寒冷血管反射及び一指をその根部に於いて緊縛した場合の

reaktive hyperämia の両反応を各個人について同一条件のもとに行ない両反応相互の間の関係を見ると反応の強さに就いては0.51, 反応の潜伏時間に就いては0.81の順相関係数が得られた。即ち両反応の裡一方の反応の著大に出る人は他方の反応も著明に出る傾向が強い。

3. 両反応にはその反応の強度及び潜伏時間に就いて個人差が認められる。従って各個人を

1) 反応の強く且つ早期に現われるもの, 2) 全く反応の現われないもの, 3) 前二者の中間的位置を占めるものの3つの型に分類することが出来た。22名の被験者の各型に属する数は夫々8名, 2名, 12名であった。

4. 此等両血管反応の優秀性(反応強度大にして潜伏時間小なるものを優秀性あるものと一応規定した)と個人の種々なる生活要因との関連を統計的に検討すると, (1) 日常着衣の厚薄, (2) 霜焼罹患性の大小との間に有意の相関が認められた。即ち両反応の優秀なる者は日常薄着であって且つ霜焼に罹患し難い素因のあるものである。

5. 凍傷抵抗性判定の目的で従来寒冷血管反射の強さの試験が行われたが, より簡便なreaktive hyperämia の反応強度の試験も同じ目的の為に利用出来るものと考えられる。

本研究の一部は文部省科学研究費(大原教授)によって支弁され, 尚終始懇切なる御指導御校閲を賜った大原教授に対し心から感謝致します。更に本実験の大部分は, 信州大学生理学教室に於いて行ったものであるが, その間色々御便宜を計って戴いた和合卯太郎教授に対し衷心より謝意を表します。

文 献

- 1) Lewis, T. (1931) Observations upon the reactions of the skin to cold. *Heart* **15**, 177
- 2) Yoshimura, H. and T. Iida (1950) Studies on the reactivity of skin vessels to extreme cold. Part 1. A point test on the resistance against frost bite. *Jap. J. Physiol.* **1**, 147
- 3) Yoshimura, H. and T. Iida (1952) Studies on the reactivity of skin vessels to extreme cold. Part 11. Factors governing the individual difference of the reactivity, or the resistance against frost bite. *Jap. J. Physiol.* **2**, 177
- 4) 飯田敏行 (1947) 寒冷血管反射に関する研究(第1報) 寒冷血管反射の生理的意義について *日本生理誌* **11**, 73
- 5) 奥田 宜 (1942) 凍傷に関する研究(1) 指趾の冷却に依る其容積皮膚温並びに皮膚顕微鏡的所見の変化 *日本生理誌* **7**, 505
- 6) Grant, R. T. and E. F. Bland (1931) Observations on the arteriovenous anastomoses in human skin and in the bird foot with special reference to the reaction to cold. *Heart* **15**, 385
- 7) Burton, A. C. and O. G. Edholm (1955) Man in cold environment. Chap. **10**, 162-199 Edward Arnold Ltd., London
- 8) 飯田敏行 (1951) 寒冷血管反射に関する研究(第3報) 寒冷血管反射に関する神経に就いて *日本生理誌* **13**, 513
- 9) Lewis, T. (1927) The blood vessels of human skin and their responses. Chap. **XII**, 171-186 Shaw and Sons Ltd., London
- 10) Bayliss, W. M. (1902) On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J. Physiol.* **28**, 220
- 11) Greenfield, D. M. and G. C. Patterson (1954) Reactions of the blood vessels of the human forearm to increases to transmural pressure. *J. Physiol.* **125**, 508
- 12) Coles, D. R., B. S. L. Kidd and G. C. Patterson (1956) The reactions of the blood vessels of the human calf to increases in transmural pressure. *J. Physiol.* **134**, 665
- 13) Patterson, G. C. and J. T. Shepherd (1954) The blood flow in the human forearm following venous congestion. *J. Physiol.* **125**, 501
- 14) Aschoff, J. (1944) Über die interferenz temperaturregulatorischer und kreislaufregulatorischer Vorgänge in den Extremitäten des Menschen. *Pflügers Arch.* **248**, 197
- 15) Aschoff, J. (1944) Kreislaufregulatorische Wirkung der Kältdilatation einer Extremität als Folge extremer, umschriebener Abkühlung. *Pflügers Arch.* **248**, 436
- 16) Lewis, T. and G. W. Pickering (1931) Vasodilatation in the limbs in responses to warming body; with evidence for sympathetic vasodilator nerves in man. *Heart* **16**, 33
- 17) Pickering, G. W. (1932) The vasomotor regulation of heat loss from the human skin in relation to external temperature. *Heart* **16**, 115
- 18) Grant, R. T. and R. S. Bruce Pearson (1938) The blood circulation in human limb: observations on the differences between the proximal and distal parts and remarks on the regulation of the body temperature. *Clin. Science* **3**, 119
- 19) Glickman, N., R. W. Keeton, H. H. Mitchell and M. K. Fahnestock (1946) The tolerance of man to

- cold as affected by dietary modifications : high versus low intake of certain water-soluble vitamins. *Am. J. Physiol.* **146**, 538
- 20) Glaser, E. M. (1950) Acclimatization to heat and cold. *J. Physiol.* **110**, 330
- 21) Meehan, J. D. (1955) Body heat production and surface temperatures in response to cold stimulus. *J. appl. Physiol.* **7**, 537
- 22) 久野 寧 (1939) 人体手足の耐寒反応の鍛練に依る増進 *満洲医誌* **31**, 925
- 23) 高橋史郎 (1943) 指趾皮膚血管に於ける寒冷反応の習慣に依る増進 *日本生理誌* **8**, 461

Summary

During the winter month of december through march, twenty-two healthy students were used to study their vascular reactions to cold and to local occlusion of blood flow, and the relationship between these two reactions was investigated. A statistical study was also made on the correlation of the varying degree of these reactions to the living condition of the subjects.

1. Vascular reactions due to arterial obstruction of one finger or of one arm occurred not only in the obstructed part but also in the distant parts of the body, such as the adjacent finger, the opposite hand or the forehead.

In the case of occlusion of forearm, a rise of skin temperature during occlusion and a transient fall after release of occlusion was on these distant parts obviously observed, whereas the skin temperature on the occluded part changed in the opposite direction.

2. Immersion of one finger in cold water caused "vascular reaction to cold" or "hunting" accompanied by similar responses in the adjacent finger or in the finger of the opposite hand. It is suggested that in "vascular reaction to cold" as well as in "reactive hyperaemia" a central mechanism is involved.

3. The two vascular reaction —"reactive hyperaemia" and "vascular reaction to cold"— were investigated for each subject on the same day and in the same environmental conditions, and the correlation between the two responses was statistically studied.

From such a comparative study made for each subject it was found that there exist positive correlation between the strength of these two responses as well as between their latent time, having correlation coefficient of 0.51 and 0.81 respectively. As a result of it man can assume with certainty that a subject whose vascular reaction to cold is excellent may also react to blood flow occlusion with marked "reactive hyperaemia".

4. It was observed that there are individual variations of the strength and latent time of these two reactions. With regard to this point subjects could be classified into at least 3 groups : very excellent, very dull and middle group.

5. In studying the individual's rating—assuming the greatest temperature change with the shortest period as superior rating—in connection with his varied living conditions, significant correlation to his daily clothing habit (light or heavy) and susceptibility to frost-bites was established.

6. It is assumed that the estimation of the degree of "reactive hyperaemia" due to occlusion of blood flow of finger can also be utilized for testing the tolerance to cold injury.

(2nd Department of Physiology, Nagoya City University Medical School)

カエルの脳髄横断の呼吸運動に及ぼす影響 612.282:612.825-083:597.82

The Influence of the Transection of the Brain upon the Respiratory Movement of the Frog.

岡 敬 三 (OkA-Keizo)*

I. 緒 言

カエルの呼吸中枢の所在と機能をj知るために多くの研究者によって脳髄の横断並びに切除実験が行われた。Martin¹⁾, Langendorff²⁾, Babak³⁾は視葉の切除に際し, Graham Brown⁴⁾は視葉直尾側縁の横断によって非正常型の呼吸運動が現われることを示した。これらの研究者は門部よりも尾側に位置する脊髄を切断及び破壊しても呼吸運動に異常を認めていない。したがってこれらの人々は視葉直尾側縁より門部間に呼吸中枢があると考えた。また Schrader⁵⁾は小脳直尾側縁で切断し, 同時に門部で切断して延髄を遊離しても呼吸運動は非正常型となるが, 消失しない事実から小脳直尾側縁より門部間に呼吸中枢があるものと考えた。しかしながら Wittich⁶⁾, Flourens⁷⁾は小脳直尾側縁で横断すれば呼吸運動は停止すると述べ, その結果 Wittich⁶⁾は視葉中に, Flourens⁷⁾は延髄の嘴側端に呼吸中枢があるものと推定している。

著者はこれら諸家の成績の不一致の原因を明らかにし, さらに呼吸中枢の所在を限局しようとして脳髄横断実験を行ったのでその結果を次に報告する。

II. 実験方法

実験には主としてトノサマガエル (*Rana nigromaculata*) 約 110 匹を用いた。春季より夏季にかけて実験を行い, 実験時の室温は20~22°C であった。

脳髄の露出方法としては, まず両鼓膜間及び肩胛部の皮膚を切除し, 次に頭骨に附着している筋(顳顬筋, 前菱形筋, 下顎下制筋)を剝離

して頭骨(顳頂骨, 後頭骨, 戴域)の背面を露出する。この骨を歯科用のエンジンにとりつけた直径約 5mm の円型の鋸を用いて矩形に切除し, 脳髄と脊髄の一部の背面を露出する。その表面に脳髄の乾燥と出血を防ぐためにカエル用 Ringer 氏液で潤した濾紙をのせた。手術に際しては顳顬動脈, 脊髄骨動脈等の血管を傷付けぬように注意すれば, 2~3 滴の出血を見るにすぎない。上述のようにして露出された脳髄の特定部位の横断を行って, その際にひきおこされる呼吸運動の変化を観察描記した(横断には安全カミソリの刃を小さく折って使用した)。呼吸運動の標示としては, 口腔底運動と肺内圧の変動をえらんだ。その描記法は前報⁸⁾と同様である。

主要な横断部位は第 2 図に示す。

III. 実験成績

カエルは脳髄の横断によって呼吸障碍をうけ

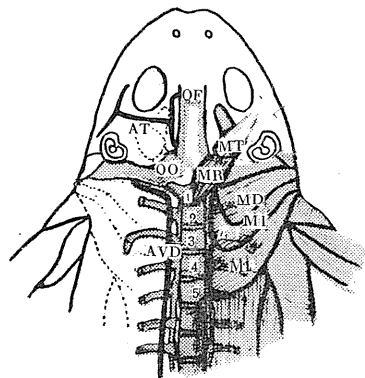


Fig. 1. Dorsal view of the frog's head. A.T.:arteria temporalis, M.T.:musculus temporalis, M.R.:musculus rhomboideus anterior, O.O.:os. occipitale, M.L.:musculus latissimus dorsi, O.F.:os. fronto-parietale, M.D.:musculus depressor mandibulae, A.V.D.:arteria vertebralis dorsi, M.I.:musculus infraspinatus.

* 岡山大学医学部第 2 生理学教室 [昭和33年 3 月 6 日受付]

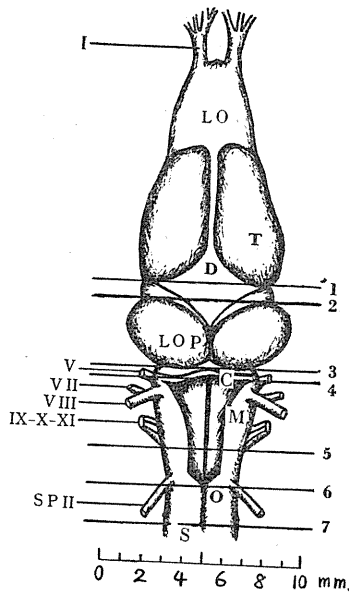


Fig. 2. Dorsal view of the brain of the frog. The lines (1~7) show the levels of the transection. M: medulla oblongata, O: obex, C: cerebellum, L. Op.: lobus opticus, L. O.: lobus olfactorius, S: spinal cord, T: telencephalon, D: diencephalon.

やすいから、1回の横断ごとにカエルをとりかえて実験を行った。

カエルの正常呼吸運動の詳細については既に報告⁸⁾したのでここには簡単にのべる。第3図に示すように口腔底運動及び口腔内圧曲線において大変動と小変動が交互に現われている。これに相応して肺内圧曲線においても大小の変動が認められる。大変動は各呼吸型の基本型に相当するものであって、各呼吸筋の協調作用によってひきおこされる。これが換気呼吸である(第3図A)。小変動は喉門が閉鎖されたままで肺内のガスの換気は行われぬが、口腔底と咽頭部の弱い律動的な運動によって、開大されている鼻孔を通して口腔内換気のみが行われる。これが口腔呼吸である(第3図B)。しかし時々これらの呼吸に介在して、2種の特有な呼吸が現われる。1つは肺内のガスがはき出されるよりもより多く吸いこまれる呼吸であって、これが4~5回連続して行われると肺内圧が呼吸ごとに階段状に上昇し、しばらく(5~7秒)肺内圧が上昇位に保持される(第3図C~D)。これ

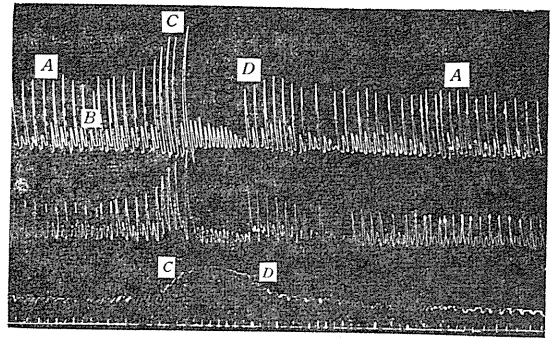


Fig. 3. The normal respiratory movements of the frog. Upper curve: The movements of the bottom of the buccal cavity. Middle curve: The pressure in the mouth cavity. Lower curve: The pressure in the lung cavity. Time marks 1 second. A: ventilatory respiration, B: oscillatory respiration, C: aspiratory respiration, D: expiratory respiration.

のみこみ呼吸である(第3図C)。他の1つはこのような呼吸の後にはき出しが吸いこみよりも強く行われる呼吸であって、これが連続して現われると肺内圧が階段状に下降して正常位にかえる。これがはきだし呼吸である(第3図D)。

カエルの呼吸運動はその状態、環境及びその他の影響によって極めて変化をうけやすい。実験方法の項にのべた操作によってもすぐに呼吸に多少の変化が現われてくる。すなわち最初に肺部に操作を加えた場合には、呼吸には殆んど影響をあたえないが(第4図A)、次の脳髄を露出する操作においては、まず第1にのみこみ呼吸を除く各種呼吸運動の振幅が著しく小さくなる。第2にのみこみ呼吸の行われる期間が著しく延長する。さらにのみこみ呼吸が終って次のはきだし呼吸が行われる短時間の無呼吸の期間が延長する。以上のことから手術操作は一般に呼吸運動を弱めるものと考えられる(第4図B)。これは手術操作による出血、刺激等が呼吸中枢に影響するためであろう。

上述の呼吸運動が脳髄の横断によっていろいろ変化する。脳髄の横断は種々のレベルで行ったが、その呼吸に対する影響は次のように総括することが出来る。

1) 全矢状断実験のうち8例中5例は正中線(Fissura sagittalis)にそって門部まで縦断し

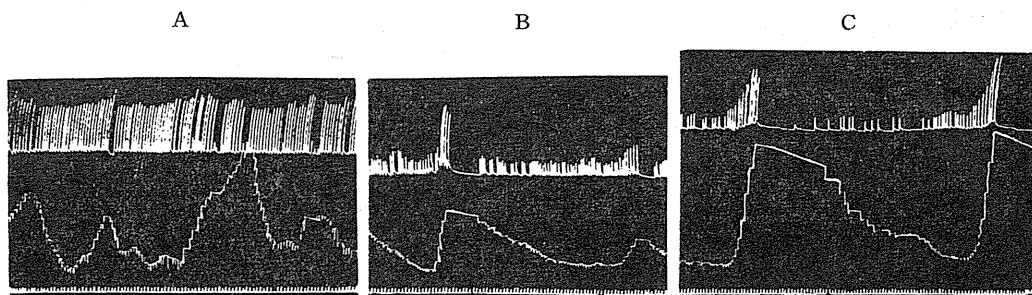


Fig. 4.

The influence of the experimental procedure as well as of the transection of the level of the brain situated just caudally to the cerebrum upon the respiratory movements.

Upper curve: The movements of the bottom of the buccal cavity. Lower curve: The pressure in the lung cavity. Body weight of the frog: 180g. Room: temperature: 21°C. A: The insertion of the cannula into the lung exerted no influence upon the respiratory movements. B: The respiratory movements were depressed by the exposure of the brain. C: By the transection of the level of the brain situated just caudally to the cerebrum the respiratory movements were further depressed.

た。他の3例は視葉直尾側縁まで正中線にそって縦断し、ひきつづき数分後同一カエルにおいて門部まで縦断した。その結果はともに呼吸運動に及ぼす影響はみられなかった。

2) 大脳半球直尾側縁で横断すると(第2図横断線1, 5例), 呼吸運動は前述の脳髓露出操作時よりもやや微弱の様相を呈するが本質的に同一である(第4図C)。

3) 視葉直嘴側縁で横断すると(第2図横断線2, 5例), ただちに横断と同時に全身が緊張性痙攣に陥り、頭部を背側にそらして呼吸運動が一時停止した(第5図A)。この時口腔底は著しく上昇する。これは横断時に行われる2~3回のみこみ呼吸と全身の強直とによる。この状態は福原, 中山, 馬場, 小田中が哺乳動物の脳幹切断実験⁹⁾のさいに現われたところの強直性吸息(apneusis)に相当するものとする。

すなわち切断刺激による呼吸亢進効果が誇張されたものとみなされる。以上の状態は後述のすべての横断実験例において現われた。呼吸は以上の状態のまま0.5~1.0分停止

しているが、まもなく緩徐な呼吸が現われる。この呼吸ははきだし呼吸の様相を呈している。したがって肺内圧は呼吸ごとに次第に下降し、早晚横断前の状態にかえる(第5図B)。

4) 視葉直尾側縁の横断(第2図横断線3, 28例)では注目すべき効果が現われた。すなわち横断後(約2分後)次第に極めて緩徐な非正常型の呼吸が現われてくる(第6図B)。その個々の呼吸運動は比較的速やかにおこる口腔底の上昇と、極めて緩慢な下降とからなる呼吸である。正常型に於いては口腔底の下降は0.1秒であるのにこの場合は4~5秒、或いはそれ以上に延長する。この振巾は横断前呼吸より僅かに小さい。呼吸週期が延長する。そしてこの特異な呼吸形式を保持しつつ約5分後漸次頻繁となる(第6図C)。従って横断前呼吸(第6図A)とは全くその様相を異にしている。そして横断

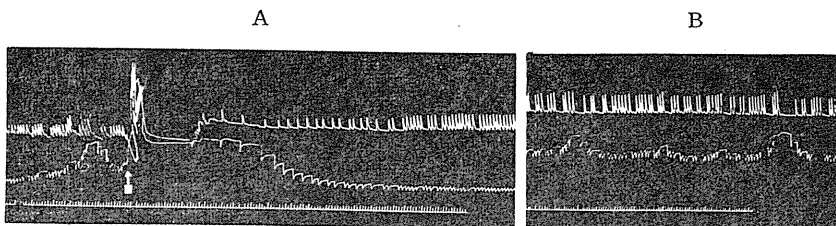


Fig. 5.

The influence of the transection of the brain at the level of the region situated just rostrally to the lobi optici upon the respiratory movements.

The arrow shows the moment of the severance of the brain. The transitory arrest of the respiratory movements followed by their gradual recovery. Explanations of the curves are the same as in Fig. 4.

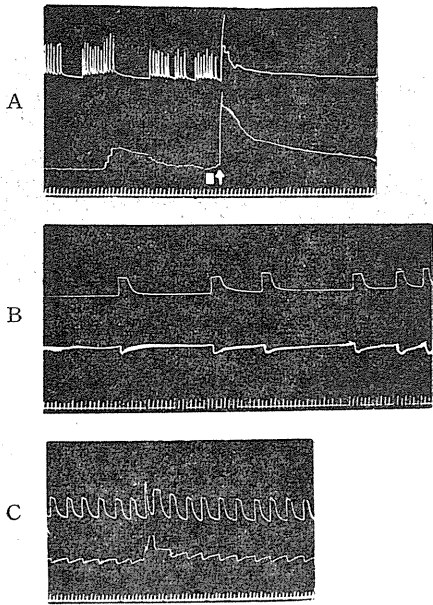


Fig. 6.

The influence of the transection of the brain at the level of the region situated just caudally to the lobi optici upon the respiratory movements.

A: The arrest of the respiratory movements occurred by the transection of the brain level concerned. The arrow shows the moment of the transection.
 B: After 2~4 minutes the abnormally slow ventilatory respirations resumed.
 C: After 5~8 minutes the frequency of the abnormal respirations increased.

前呼吸にみられるのみこみ呼吸，はきだし呼吸は全くみられない。肺内圧曲線を観察すれば以上の呼吸運動に相応して内圧の下降と上昇がみられ，あきらかに肺内の換気が行われている。しかし当該部位横断例28例中9例においてこの異常呼吸は現われなくて，視葉直尾側縁横断時と同じ現象が現われた。いずれにしても哺乳動物の脳幹切断実験にみられるような呼吸運動の停止は現われない。

5) 門部より尾側部位の脊髄における横断（第2図横断線7，8例）による呼吸変化は視葉直尾側縁横断の場合とほぼ同じであって，Knoll¹⁰が門部に近い脊髄の切断によって肺の膨脹の消失がみられたといっているがこのような現象はみられない。

6) 門の高さにおける横断（第2図横断線6，18例）でも大多数の例において呼吸運動に重大な影響はみられない。しかしあやまって門部よりわずかでも嘴側の延髄を横断すると呼吸運動に視葉直尾側縁と同じように異常呼吸が現われた。

上述のことから視葉直尾側縁より門部にいたる脳部位が正常呼吸運動に重要な関係を有すると考えられる。

そこで次に視葉直尾側縁より門部にいたるまでの部位（菱形脳狭，小脳，延髄）の横断を試みた。するとどの部位の横断においても一般に視葉直尾側縁と同様の呼吸変化が認められた。Wittich⁶，Flourens⁷がいうような呼吸運動の停止はみられない。しかしながら小脳直尾側縁横断並びに迷走神経基始部附近の横断の少数例において興味ある現象が現われた。即ち (a) 小脳直尾側縁の横断（第2図横断線4，20例）の8例において，横断後突如として著しく急速にかつはげしくおこる口腔底の上昇と下降とからなる，いわゆる哺乳動物にみられる gasping 様の呼吸が現われた（第7図A，B）。この現象は20~30分持続した。肺内圧にも呼吸に一致した変動がみられるが，その内圧曲線からは肺内の換気が行われているか否かは疑わしい。おそらく咽頭部の急速な前進による肺内圧の下降と，後退による上昇に過ぎないのではないかと考える。(b) 当該部位横断の少数例において鼻孔閉鎖運動の不活潑及び消失が現われた。これは鼻孔

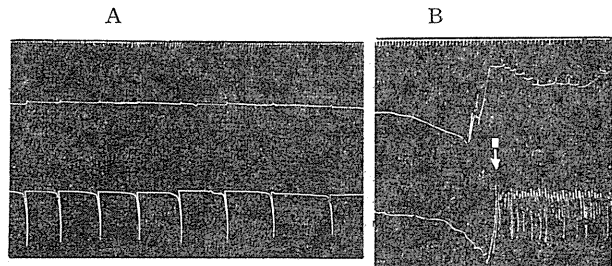


Fig. 7.

The gasping-like breathings observed after the transection of the brain at the caudal border of the cerebellum.

A: The arrow shows the moment of the transection of the brain. B: After 2~5 minutes seconds the gasping-like breathings occurred.

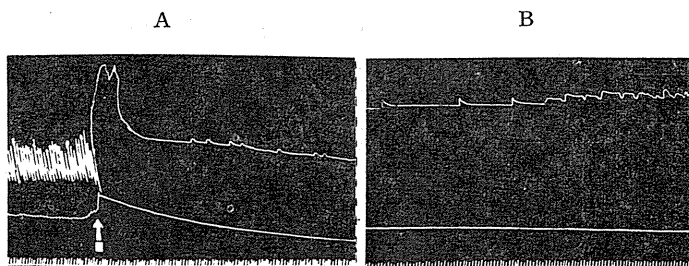


Fig. 8.

When the transection was carried out at the brain levels situated between the cerebellum and the obex, there occurred the slow breathings without producing the change of the lung volume.

の開閉運動を支配する三叉神経核が当該部位の横断によって破壊される為と考える。(c) 小脳門部間でその嘴側部 2/3 と尾側部 1/3 との境界線の高さで横断(第2図横断線5, 14例)すれば, その約半数例(6例)において肺内圧に少しの変動も認めない(第8図A, B)。これは呼吸が微弱, 緩徐の為に肺内圧曲線が描記できないのか, 或いは咽頭部の運動(前, 後胸舌骨筋)を支配している迷走神経の分枝である Ramus laryngeus longus の核が破壊され, したがって喉門は閉鎖したままであり, また咽頭部の前進, 後退運動が行われなためであるか決定することができない。Spiro¹¹⁾ は喉門の反射中枢がこの部位に存在して, これより嘴側位でこの切断にさいしては喉門の開閉運動は保持されたと言っている。これは著者の結果と一致する。そこで著者は更に Ramus laryngeus longus の機能を検討し, あわせて最も呼吸運動に関係があると思われるところの迷走神経の切断(17例)を試みた。まず肩胛部の下顎下制筋を切除し, 迷走神経が Foramen jugulare より出た所で切断した。その結果は次のようである。i) 一側の迷走神経を切断し他側が健全な場合においては, 切断刺激による呼吸運動の停止はみられないで呼吸数が一時的に減少する。しかしながらまもなく呼吸は切断前よりも頻繁となって, 数分後には切断前呼吸に復する。それは O_2 欠乏, CO_2 蓄積等によって呼吸中枢の活動が正常以上に高めら

れるためであろう。ii) 両側迷走神経を同時に切断した場合は呼吸は一時停止するが(第9図A), まもなく呼吸数は著るしく減少し, しかも長短の休止期を隔てて群生呼吸が現われる。外観上は呼吸ごとに頭部を動かして苦悶の様相を呈する。この際肺内圧は上昇と下降とからなりたっているが微小変動を示すに過ぎ

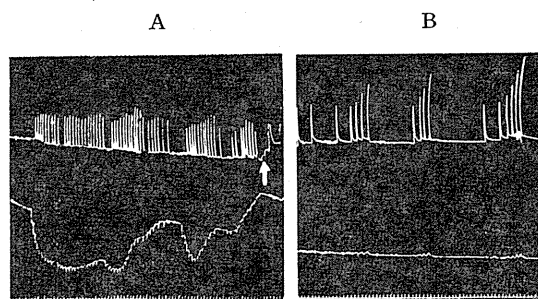


Fig. 9.

When the vagus nerves bilaterally severed at the region of emersion from the medulla oblongata, the breathings were arrested temporarily and then resumed periodically in groups.

ない。新島¹²⁾がいうような肺内圧の著るしい上昇, すなわち肺の極度の膨脹はみられなかった(第9図B)。この原因を著者は迷走神経の切断部位にあると考える。恐らく新島¹²⁾の当該神経切断部位は末梢部であって Ramus laryngeus longus は健全であり, 喉門開閉運動は完全に行われており, これに反して Nikolaidis¹³⁾及び著者の切断部位では Ramus laryngeus longus は麻痺され, したがって喉門の閉鎖が不全となり, いくらガスをのみこんでも肺内のガスは喉門を介して口腔内にもれ出て肺内に蓄積しないのであろう。

IV. 考 察

Babak³⁾ はさきに大脳半球及び間脳の切除によって呼吸が変化することから, これらの脳部位が呼吸運動に関与すると考えたが著者は賛同することはできない。なんとすれば脳髄露出操

Table 1.
The respiratory muscles and their nerve nuclei.

Respiratory Muscles	Nuclei
narrowing muscles of the mouth cavity	M. submentalis Nu. V
	M. submaxillaris Nu. V
	M. subhyoideus Nu. VII
	M. petrohyoideus ant. Nu. IX
	M. petrohyoideus post. Nu. X
	M. geniohyoideus Nu. XII (spinalis II)
widening muscles of the mouth cavity	M. hyoglossus Nu. XII (spinalis II)
	M. sternohyoideus Nu. XII (spinalis II)
narrowing muscles of the glottis	M. omohyoideus Nu. XII (spinalis II)
	M. spincter ant. Nu. vagus
widening muscles of the glottis	M. sphincter post. Nu. vagus
	M. dilatator laryngis Nu. vagus

作においてすでに大脳半球，間脳切除時と類似の呼吸形式が現われたからである。視葉直尾側縁の横断及びそれよりも尾側門部にいたるまでの部位での横断によって，カエルの呼吸は明らかに非正常型に移行したが，他方門部及びそれより尾側の脊髄部位における横断では正常型であった。この結果は Langendorff²⁾，Graham Brown⁴⁾ の結果と一致する。要するに視葉直尾側より門部にいたる範囲に正常呼吸中枢があるものと考えられる。この部位にはカエルの口腔底運動及び喉門の開閉運動に関与する呼吸筋の各運動核が存在する¹⁴⁾¹⁵⁾ (第1表参照)。また上述の延髄部位には表に示した呼吸筋の運動核のほかに各神経核の統合中枢が存在するものと想像される。そしてこの統合中枢の興奮状態によってさまざまな呼吸型が現われるのであろう。すなわち最も興奮した時にのみこみ呼吸が現われ，興奮の低下にしたがって換気呼吸，はきだし呼吸となり，最も興奮しない状態の時に口腔呼吸が現われるのであろう。今迄の多くの研究者にはいろいろの意見の相違があるが，これはカエルの状態及び手術操作において困難であるために多くの実験例によつて判定する必要がある。たとえば Wittich⁶⁾，Flourens⁷⁾ は小脳直尾側縁の横断で呼吸運動の永続的停止が現われているが，これらはカエルの状態によるものと思われる。

V. 結 論

カエルの呼吸中枢の所在を局限するために脳

髄横断実験を試みた。その結果は次のようである。

脳髄の横断に際し正常呼吸運動が非正常型に移動する部位は，嘴側部においては視葉直尾側縁であり，尾側部においては門部直嘴側部であった。そして視葉直尾側縁より門部間の横断では呼吸は常に非正常型に変わるが，呼吸運動の永続的な停止はみられなかった。したがって正常呼吸中枢は視葉直尾側縁より門部の間に存在するものと考えられる。

終りに臨み，御懇篤なる御指導を賜った恩師福原教授及び中山助教に深く感謝致します。

文 献

- 1) Martin, H. N. (1878) The normal respiratory movements of the frog and the influence, upon its respiratory center of stimulation of the optic lobe. *J. Physiol.* **1**, 9
- 2) Langendorff, O. (1887) Die Automatie des Atemzentrums. *Arch. f. Physiol.* 285
- 3) Babak, E. (1909) Ueber die Ontogenie des Atemzentrums der Anuren und seine automatische Tätigkeit. *Pflügers Arch.* **127**, 502
- 4) Graham Brown, T. (1909) Die Atembewegungen des Frosches und ihre Beeinflussung durch die nervösen Zentren und durch das Labyrinth. *Pflügers Arch.* **130**, 193
- 5) Schrader, M. E. G. (1887) Zur Physiologie des Froschgehirns. *Pflügers Arch.* **41**, 89
- 6) V. Wittich (1866) Ueber die Begiehung der Medulla oblongata zu den Atembewegungen beim Frosche. *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **37**, 322
- 7) Flourens (1862) Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux. *Compt. rend. Accad. Sc. T.* **54**, 315
- 8) 岡 敬三 (1957) カエルの正常呼吸運動 *日本生理誌* **19**, 613
- 9) 福原 武・中山 沃・馬場三郎・小田中 貞 (1951) 脳幹切断の呼吸運動に及ぼす影響 *日本生理誌* **13**, 454
- 10) Knoll, P. (1887) Beiträge zur Lehre von der Atmungsinervation. 8. mitteil. Sitz.-ber. d. Wien. Akad. **96**, 92
(Hand buch der Vergleichenden Physiologie. 1921. 1 Band. 2 Haelfte. 753) より引用
- 11) Spiro, P. (1874) Ueber die Innervation der Atemritze beim Frosche. *Pflüger Arche.* **8**, 602
- 12) 新島 旭 (1951) ヒキガエルに於ける迷走神経性呼吸反射 *日本生理誌* **13**, 187
- 13) Nikolaides, R. (1910) Untersuchungen über die

- Innervation der Atembewegungen der Amphibien. Arch. f. Physiol. 197 70
14) 森・津崎・吉岡 (1937) 実験用動物解剖学 蛙編 15) Ecker-Wiedersheim (1899) Anatomie des Fro-
sches. 2

Summary

In order to localize the respiratory centers of the frog, the author observed the influence of transection of the brain upon the respiratory movements. The results were summarized as follows.

At the two levels of the transection the normal respiration changed to the abnormal: The one was situated just caudally to the optic lobes, and the other situated just rostrally to the obex. Anywhere the transection was performed between two levels above described, the normal respiration changed to the abnormal but the perpetual suspension of the respiratory movements was never observed. From the results mentioned above it may be concluded that the normal respiratory centers are located to the region situated between the levels of the brain situated just caudally to the optic lobes and just rostrally to the obex.

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

カエルの呼吸中枢の所在 612. 282:597. 82

Further Studies on the Localization of the Respiratory Centers of the Frog.

岡 敬 三 (OKA-Keizo)*

I. 緒 言

著者¹⁾はさきにかエルの脳髄横断実験によって正常呼吸中枢が視葉直尾側縁より門部の間に存在するものと考えた。しかしながら正確な中枢の局在部位を確認することは出来なかった。そこで更に異なった方法で中枢部位を探究し、あわせていかなる細胞群が中枢を構成するかを観察した。つぎにその詳細について報告する。

II. 実験方法

実験にはヒキガエル (*Bufo vulgaris japonicus*) 約80匹と食用ガエル (*Rana catesbiana*) 数匹を使用し、主として秋季に行った。実験時の室温は22~25°Cであった。

まず最初にカエルの脳髄を露出する(この方法は前報²⁾参照)。次に第1図に示すような固定装置を用いて、カエルの両下顎骨を挟むことによって頭部を固定した。腹部及び下肢の固定には第4, 5脊椎骨を破壊して脊髄を露出し、脊髄の切断或いはその尾側を消息子で破壊した。呼吸中枢の局在部位を正確に決定するために露出した脳髄の特定部位(後述)に微小電極(尖端約3μの銀線)を挿入することによって呼吸リズムに一致するスパイク電位群を誘導するわけであるが、誘導に際しては増巾器を介して電磁オシログラフに導き電位を描記すると同時に、陰極線オシログラフを用いて観察し、また拡声器に連結して音として聞いた。微小電極の作り方については生理学実験法³⁾を参考にした。

なお呼吸運動の標示としては肺内圧の変動をえらんだ(前報¹⁾参照)。

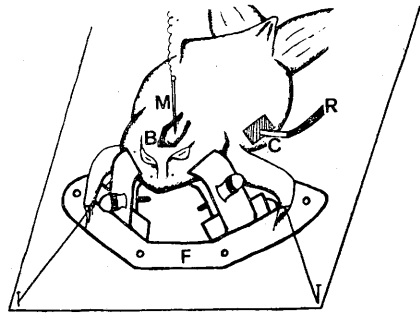


Fig. 1.

The diagram shows the fixation apparatus of the frogs head.

R: rubber tube, B: brain, C: canoula, M: microelectrode, F: fixation apparatus.

実験後脳髄を10%のホルマリン液で固定し、パラフィン包埋したものから10~15μの厚さで連続切片を作り、Haematoxylin染色或いはNissl法で神経細胞を染色し、電極挿入先端部位を確めた。

III. 実験成績

カエルの腹部と下肢を固定する目的で門部より尾側の脊髄を切断すると、呼吸運動は一時停止(0.5~1.0分)するがまもなく正常呼吸運動に復する。ここにおいて微小電極を挿入し呼吸衝撃を誘導描記するのであるが、挿入部位が問題である。著者¹⁾はカエルの脳髄横断実験及び当教室における哺乳動物或いは魚類の呼吸中枢の所在についての研究結果⁴⁾⁵⁾から類推して、視葉直尾側縁より門部間の延髄部位に微小電極を挿入した。するとつぎの3箇所から口腔の縮小を拡大、特に口腔の縮小に一致したスパイク電位が誘導されたが、その他の多くの挿入部位からは誘導されなかった。

A. 小脳直尾側両外側端部(第2, 3図S₁)より誘導された衝撃群(22例)

ヒキガエルにおいて当部位に微小電極を鉛直

* 岡山大学医学部第2生理学教室
〔昭和33年3月6日受付〕

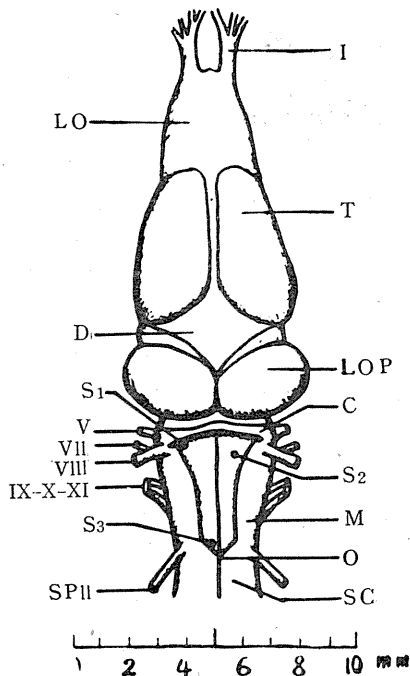


Fig. 2.

Dorsal view of the brain of the frog. S₁-S₃ mark the regions into which the microelectrode was inserted.

S. C.: spinal cord, O: obex, C: cerebellum, D: diencephalon, L. Op.: lobus opticus, M: medulla oblongata, L. O.: lobus olfactorius, T: telencephalon.

方向に腹側方にむかって挿入する場合、電極の尖端が表面から約 0.5mm の深さに達すると、規則正しくくり返えすところの一群のスパイク電位群が誘導された(第4図)。この電位群は口腔底の上昇、すなわち口腔の縮小によって起るところの吸息期に一致していた。食用ガエルにおいては第5図に示すように口腔の縮小と拡大(一般に呼息期の標示と考える)に一致した2つのスパイク電位が相ついで誘導された(3例)。然しこのようなことはヒキガエルにおいては認められなかった。上述の結果から恐らく当部位に口腔の縮小と拡大を司る2つの神経核が混在しているためであろう。当部位を組織学的に検索すると、挿入された電極の痕跡は極めて僅かの出血線或いは組織欠損として認められ、痕跡の尖

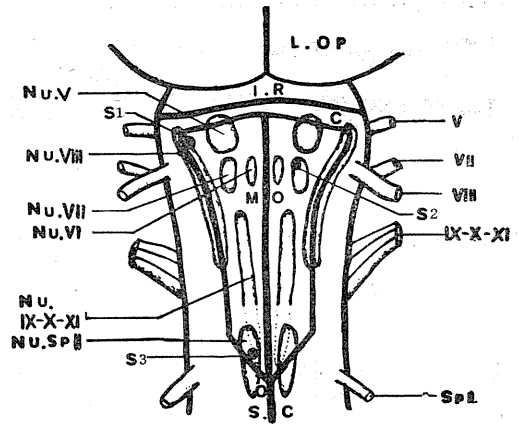


Fig. 3.

Dorsal view of the medulla oblongata and the nerve nuclei of the frog.

S₁-S₃ mark the regions of insertion of the microelectrode.

L. Op.: lobus opticus, M. O.: medulla oblongata, S. C.: spinal cord, O: obex, C: cerebellum, I. R.: isthmus rhombencephali.

端(第6図X)は背側聴神経核の腹内側、三叉神経運動核の背外側に位置して、腹側聴神経核の直背側に接する。三叉神経運動核から発する線維は外側方に弓状をなして走行し、Fibrae arcuatae internaeとなって三叉神経運動核の線維に連る。この線維間に小細胞群が散在する。したがって著者の描記した呼吸スパイク電位は電極尖端部位の小細胞群部位に発生しておったものであるか、或いは三叉神経核の遠心路である Fibrae arcuatae internae から誘導されたものであるか、今のところいずれとも確言するこ

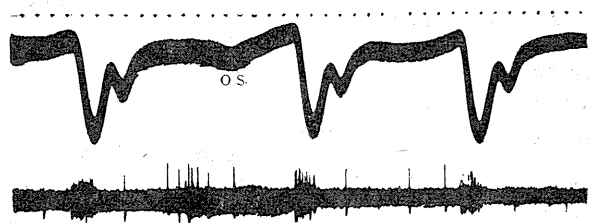


Fig. 4.

Respiratory action potentials detected from the caudal border of the cerebellum of the *Bufo vulgaris*.

Body weight of the frog: 190g, Room temperature: 23°C, Time signal marks 1/12 second. Upper tracing: the pressure in the lung cavity; the rise of the pressure upwards, Lower tracing: action potentials, Os: oscillatory respiration, The volleys were produced coincidentally with the narrowing of the mouth cavity.



Fig. 5.

Two kinds of the action potentials, which coincide respectively with the narrowing and widening of the mouth cavity, were detected successively from the same region as that described in Fig. 4. (*Rana catesbiana*). Explanations of the tracings are the same as in Fig. 4. Explanations see text.

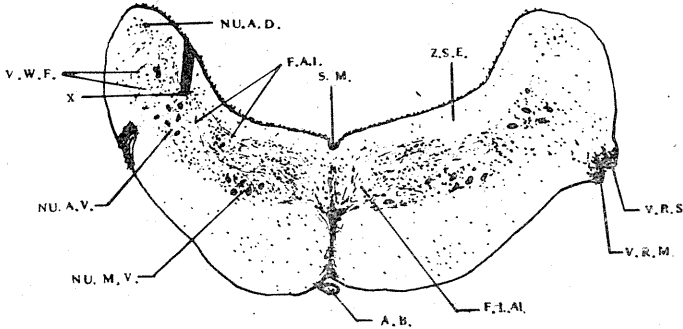


Fig. 6.

Position of the tip of the microelectrode by means of which the potentials shown in Fig. 4 and Fig. 5 were detected.

X shows the trace of the tip of the microelectrode.

F.L.M.: fasciculus longitudinalis medialis, A.B.: arteria basilaris, S.M.: sulcus medianus, Nu.M.V.: nucleus motorius trigemini, Nu.A.D.: nucleus acusticus dorsalis, V.R.M.: radix motorius trigemini, V.R.S.: radix sensorius trigemini, F.A.I.: fibrae arcuatae internae, Nu.A.V.: nucleus acusticus ventralis, V.W.F.: wurzel faser n. v, Z.S.E.: zona subepitheli.

小脳直尾側両外側端部の場合と異って、ヒキガエルにおいても比較的頻繁に口腔の縮小と拡大に一致した2種類のスパイク電位が相ついで誘導された(第7図B)

(7例). この場合に第7図Bに示すように肺内圧曲線ははきだし呼吸とのみこみ呼吸の曲線である. 当部位を組織学的にみると挿入先端部位(第8図X)は顔面神経核内にあって, 中央よりやや中心側で, わずか背側寄りのところに局在し, この核か或いはその中を交錯するところの Fasciculus longitudinalis medialis の部位に相当する. この線維は外側方の腹側聴神経核の領域を通過し, 顔面神経の根線維に連っている.

C. 門部直嘴側部(第2, 3図S₂)から誘導された衝撃群(19例)

とができない.

なお組織学名等についてはEcker-Wiedensheim⁶⁾の解剖学を参照した.

B. 両側聴神経基始部附近(第2, 3図S₂)より誘導された衝撃群(20例)

この部位においては背側から深さが約0.8mmの部位で主として口腔の縮小に一致したスパイク電位が誘導された(第7図A). この場合には

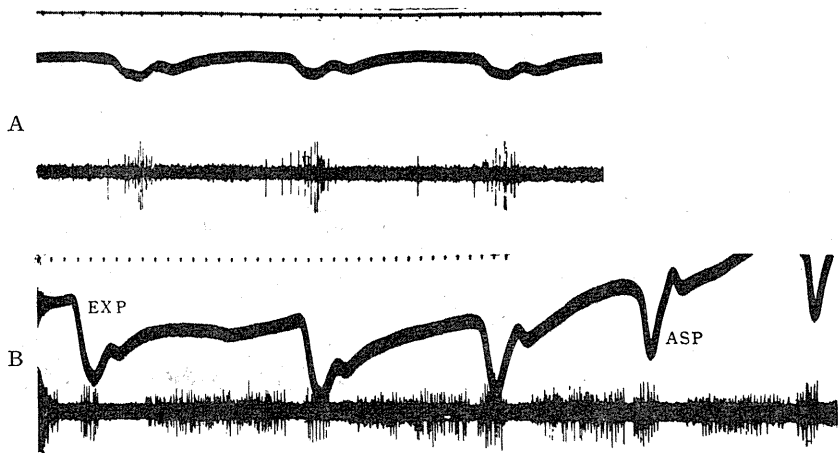


Fig. 7.

Respiratory action potentials detected from the brain stem at the level of the entrance of the auditory nerve.

A: The volleys were produced coincidentally with the narrowing of the mouth cavity (*Bufo vulgaris*). B: The volleys were produced coincidentally with the narrowing and widening of the mouth cavity (*Bufo vulgaris*). Exp: expiratory respiration, Asp: aspiratory respiration.

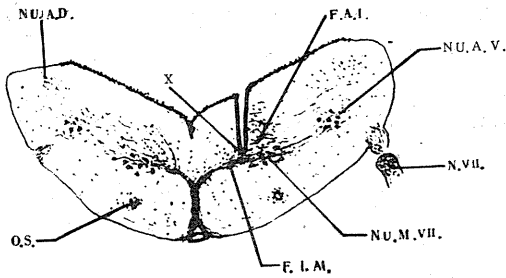


Fig. 8.

Position of the tip of the microelectrode by means of which the potentials shown in Fig. 7 were detected.

X shows the trace of the tip of the microelectrode. N. VII: nervus facialis, S. M.: sulcus medianus, O. S.: oliva superior, F. L. M.: fasciculus longitudinalis medialis, F. A. I.: fibrae arcuatae internae, Nu. A. D.: nucleus acusticus dorsalis, Nu. A. V.: nucleus acusticus ventralis, Nu. M. VII: nucleus motorius facialis.

微小電極を背部より約 0.7mm 深部へ挿入することによって、口腔の縮小に一致したスパイク電位が現われた(第9図)。当部位からは小脳直尾両側端部及び両側聴神経基始部附近の場合と違って、口腔の縮小と拡大に一致した2つのスパイク電位が相ついで現われるような現象はみられなかった。組織学的に検索するに、挿入先端部(第10図X)は副神経核の背内側で、Nu. centralisの背外側部に接し、Nu. centralisの神経核から出ている太い線維か或いはその間に散在する小細胞群部位に相当する。Nu. centralisの性質については不明であるが、それから出ているところの太い線維はFibrae arcuatae internaeとなって側腹方の第2脊髄神経(舌下神経)根束に連っているように思われる。

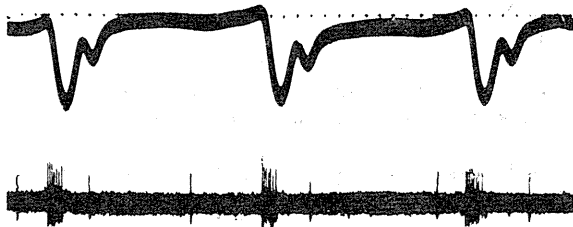


Fig. 9.

Respiratory action potentials detected from the region situated just rostral to the obex of the *Bufo vulgaris*. The volleys were produced coincidentally with the narrowing of the mouth cavity.

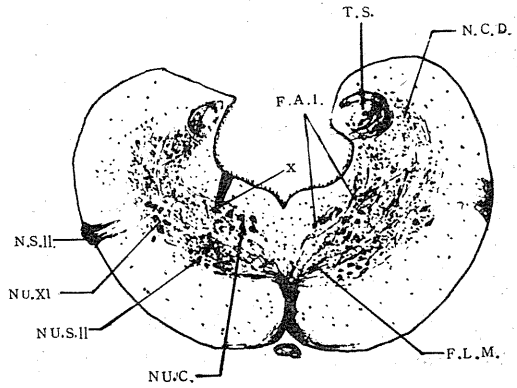


Fig. 10.

Position of the tip of the microelectrode by means of which the potentials shown in Fig. 9 were detected.

X shows the trace of the tip of the microelectrode. N. C. D.: nucleus cornus dorsalis, F. A. I.: fibrae arcuatae internae, F. L. M.: fasciculus longitudinalis medialis, Nu. C.: nucleus centralis, T. S.: tractus solitarius, N. S. II: nervus hypoglossus, Nu. XI: nucleus accessorius, Nu. S. II: nucleus hypoglossus.

以上の結果のほかに、上述の3部位(S₁~S₃)から正部呼吸運動にみられるような4つの呼吸型に一致したスパイク電位が現われた(第4, 7図参照)。電位の数はのみこみ呼吸の場合が一番多く(12~18)、つぎに換気呼吸(8~12)、はきだし呼吸(8~10)、口腔呼吸(2~5)の順序で減少している。このことは要するに著者³⁾がさきにカエルの呼吸筋からスパイク放電を誘導した際に放電の数が各呼吸型に相応して異なる事実と類似している。

IV. 論 議

さきに著者¹⁾はカエルの脳髓の横断実験によって正常呼吸中枢が視葉直尾側縁より嘴部にいたる範囲の主として延髓に存在するものと考えたのであるが、以上の実験によってさらにその局在部位を一層限局し得たと思う。すなわち上述の結果を通覧するに、最も頻繁に口腔の縮小に一致したスパイク電位群の誘導されたのは延髓の門側部であって、小脳直尾側両側端部及び両側聴神経基始部附近からであった。しかもこの部位からは口腔の縮小と拡大に一致した2つのスパイク電位が相ついで誘導された。しかしながらこれらの部

位よりも尾側の門部にいたるまでの範囲は口腔縮小筋を支配する神経核のうち主なものが存在しているにもかかわらず、スパイク電位群は誘導されないで、門部直嘴側部にいたって再び口腔の縮小に一致した電位群が誘導された。この場合は口腔の縮小と拡大に一致した電位は誘導されない。これらの結果から中枢神経核は延髄の特にその嘴側部寄りのところに濃密に存在するように思われる。要するに両棲類(カエル)の呼吸中枢も又位置的には哺乳動物⁴⁾、魚類⁵⁾と相似の部位に存在するのであろう。

なお第2脊髄神経(舌下神経)は口腔拡大筋を支配するにもかかわらず、その神経核附近からは口腔の拡大に一致したスパイク電位は現われないで、はるかに嘴側部である小脳直尾側両外側端部並びに両側聴神経基始部附近の2箇所から口腔の縮小と拡大の2つのスパイク電位が誘導される事実は、口腔拡大筋を司る神経核が第2脊髄神経(舌下神経)核のみに限局するものではないことを意味するものと思われる。

V. 結 論

カエルの脳髓のいろいろな部位に微小電極を挿入して呼吸衝撃の誘導を試み、呼吸中枢の局在部位を探究した。

スパイク電位の誘導された部位は次のようであった。1) 小脳直尾側両外側端部に位置し、

腹側聴神経核の直背側で、三叉神経運動核から発すると思われる *Fibrae arcuatae internae* か或いはその間に散在する小細胞群部位。2) 両側聴神経基始部附近で顔面神経核内にあって、この核か或いはその中を交錯する *Fasciculus longitudinalis medialis* の通路に相当する部位。3) 門部直嘴側部において対称的に *Nu. centralis* の背外側部に位置し、*Nu. centralis* から出て第2脊髄神経(舌下神経)根束に連っているところの *Fibrae arcuatae internae* か或いはその間に散在する小細胞群であった。なお(1)及び(2)にのべた部位からは口腔の縮小と拡大に一致した2つのスパイク電位が相ついで誘導された。

終りに臨み、本研究に終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った恩師福原武教授に深く感謝し、併せて中山沃助教授及び、教室員各位の御援助に対し深謝致します。

文 献

- 1) 岡 敬三 (1958) カエルの脳髓横断の呼吸運動に及ぼす影響 日本生理誌 20, 513
- 2) 福原 武 (1956) 生理学実験法 南山堂 40
- 3) 岡 敬三 (1957) カエルの正常呼吸運動 日本生理誌 19, 613
- 4) 福原 武・角 忠明・岡田博匡 (1953) 呼吸中枢の所在 日本生理誌 15, 196
- 5) Hukuhara, T., H. Okada. (1956) On the automaticity of the respiratory centers of the Catfish and Crucian Carp. Jap. J. Physiol. 13, 313
- 6) Ecker-Wiedersheim, (1899) Anatomie des Fro-sches. 2

Summary

By inserting the microelectrode into various regions of the brain of the frog an attempt was made to explore respiratory action potentials, which were led from the following three regions.

1) The rostral and lateral regions of the medulla oblongata which are situated at the caudal border of the cerebellum, and through which the fibers of *fibrae arcuatae internae* pass, involving the scattered small cell groups.

2) The regions of the medulla oblongata where the auditory nerves enter and through which the fibers of *fasciculus longitudinalis medialis* pass, involving the scattered cells of the facial nuclei.

3) The region situated just rostrally to the obex, through which the fibers of *fibrae arcuatae internae* (root bundle of the sublingual nerve) pass, involving the scattered small cells.

The spike volleys were usually led coincidentally with the narrowing of the mouth cavity from the regions above mentioned. From the regions mentioned in 1) and 2) occasionally two spike volleys were successively led, coinciding with the narrowing and widening of the mouth cavity.

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

Chlorpromazine の大腿動脈に於ける圧流

速関係に及ぼす効果 612.133.:612.014.469

Effect of chlorpromazine on the pressure-flow relationship
in the femoral tree of the dog.

荻野舜亮 (OGINO-Shunsuke)*

I. 緒言

末梢血管の弾性に関して近年、圧-流速関係¹⁾⁷⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾、或いは圧-容積関係⁹⁾¹⁰⁾¹⁹⁾より種々議論が加えられているが、Burton¹⁵⁾等の *in vivo* に於ける灌流実験での critical closing pressure の測定、更に Richards¹⁰⁾¹⁹⁾ の灌流圧の変化に対する末梢動脈樹の容積変化の検討等は末梢血管系の血管運動緊張を判定する新しい方法と思われる。

著者¹⁶⁾は先に Chlorpromazine の末梢循環に及ぼす効果に就いて流速脈波、血圧並びに末梢血管抵抗 (Peripheral Resistance Unit: PRU²¹⁾) の面から検討を加えたが、生理的狀態に近い条件下で、しかも末梢血管樹の容積変化をも考慮した点で優れていると考えられる Richards の実験方法¹⁰⁾¹⁹⁾ を検討すると共に、それを若干変形して犬の大腿動脈樹に就いて Chlorpromazine 投与後及び Adrenaline, Noradrenaline 投与後の圧-流速関係、圧-容積関係及び closing pressure の変化に就いて調べた。

II. 実験方法

体重 7.5 乃至 13.6kg の雑種犬を Sodium Pentobarbital (20mg/kg) の静脈麻酔下に背位に固定し、血液凝固抑制のために Heparin Sodium (当初 500 U. S. P. units/kg, その後 30 分毎に 100 U. S. P. units/kg 追加) の静注を行った。測定血管として大腿動脈を選び大腿中央部で大腿動静脈及び大腿神経、坐骨神経及び大腿骨を除

いて切断し傍血行を遮断した。

Burton 達の modified Vertical-Tube method¹⁵⁾ に倣って傍血行を遮断した大腿動脈に、ポリエチレン管と弛緩した薄いゴム囊より成る閉鎖回路を接続し、血流が一度回路内を通過して末梢血管に流れるようにした。回路のゴム囊の部分は硝子筒内にはめ込み、硝子筒の他の口を内径の異なる 2 本の水銀圧力計 (A 及び B とする) に Ringer 氏液を介して連結した。尙この硝子筒は更に外套管に入れ、管内の温湯 (37~38°C) により血液の冷却を防いだ。

水銀圧力計は 1mmHg の圧の変化が 0.01ml の容積の変化を齎らし、圧力計は 1mmHg の圧が 0.008ml に当る。回路の流出側ポリエチレン管の血管との接続部に T 字管を入れ、その垂直脚を膜圧計に導き、回路内圧の変化を電磁オシログラフに連続記録せしめた。

回路の中枢側で大腿動脈を急に閉鎖すると、それより末梢の血管内圧の下降と共に水銀圧力計の水銀柱は下降するが、この圧降下に前記の 1mmHg 当りの容積を乗ずると末梢血管樹への流入血液量が求められる。単位時間内のこの流入血液量を或る灌流圧 (P) に対して求め、これを血液量 (F) として圧-流速曲線 (P-F 曲線と省略する) を求めた。Fig. 1 に見るように A 単独使用時及び A, B 併用時のこの P-F 曲線は血管樹容積 (V) の変化があるので同一の血管緊張状態下でも若干異なってくる。そこでこの両 P-F 曲線の差から Richards¹⁹⁾ に倣って圧-容積曲線 (P-V 曲線と省略) を算出した。

各実験例共、対照状態或いは Chlorpromazine (以下 CPZ と略す) 投与後 20 分程度の時期には、このような方法で P-F 及び P-V 曲線を求め得

* 山口県立医科大学外科学教室第 1 講座(松本 彰教授)
山口県立医科大学第 1 生理学教室(井上 章教授)
〔昭和 33 年 3 月 10 日受付〕

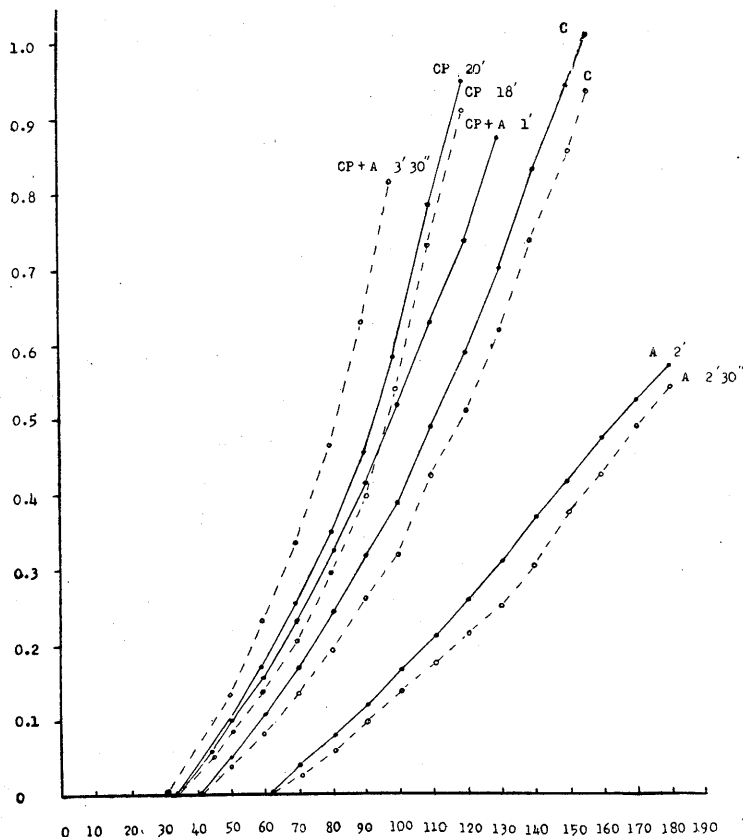


Fig. 1. Pressure-flow curves from one dog (BW. 8.5kg). Ordinate scale: flow rate in ml/sec., abscissa scale: intra-arterial pressure in mmHg, Curve C, control; curve A, after i. a. injection of adrenaline (20 μ g); curve CP, after i. v. injection of chlorpromazine (2mg/kg); curve CP+A, i. a. injection of adrenaline after i. v. injection of chlorpromazine. Time attached to each curve. Solid line: constructed from manometer A, broken line: from manometer A+B.

たが、Adrenaline及びNoradrenaline以下(Ad及びNoradと略す)の動脈内投与後その効果が判然と表われている時期には、Richards¹⁹⁾等のinfusionに依るAd投与と異なり、発現効果が2本の圧下降曲線を記録する等に変化するために、2~3回同一状態で反復することが不可能な上にP-V曲線の算出が出来ない場合が多く、僅かな例に於いてのみ、ほぼ正常と考えられるP-V曲線が得られたに過ぎない。

Fig. 3に例示したのはFig. 1の結果から算出したものであって、幸にもAd投与後2'及び2.5'時に求めたP-F曲線は略同一で、P-V曲線が算出可能であった。しかしCPZ投与後のAd投与の場合にはFig. 1に見るように1乃至2分

の間にP-F関係が著しく変化してP-V曲線は求められなかった。そこで末梢血管の血流抵抗或いはclosing pressureの時間的経過を追究するためにはFig. 1に見るFに対する僅かな容積変化の効果を無視してBurton等の如くにこのFを以て末梢血流量としてP-F関係を求めた。

各実験例とも先ず対照状態に於いて、2~3回圧下降曲線の記録を行った後、Ad或いはNorad(20~30 μ g)を動脈内に注射し、約1~2, 5, 10分時に記録を2回行った。15分以上経過してほぼ正常に回復した後にCPZ(2mg/kg)を静脈内に投与し、下降した血圧がほぼ一定水準を保つ20分前後に於いて対照状態と同様な記録を行い、再びAd或いはNoradを動脈内に

注射してCPZ投与前と同様の観察を繰り返した。

血流停止を生ずる圧はBurton²⁾³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾のclosing pressureに対応するものであるが、圧下降曲線からこれを定めるのはかなり主観的要素が入り得るけれども、Fig. 1に見るようにFの小さな部分のP-F曲線の外挿から求めるのとほぼ一致しているので大きな誤りはないものと考えられる。

又、上述のように動脈中枢端を閉塞して圧下降曲線を求める時以外の、正常な経路による下肢循環を行っている際に膜圧計により正常循環の血圧変化を記録し、これから平均血圧(MP)を求め、これに対応する平均血流量(MF)を算

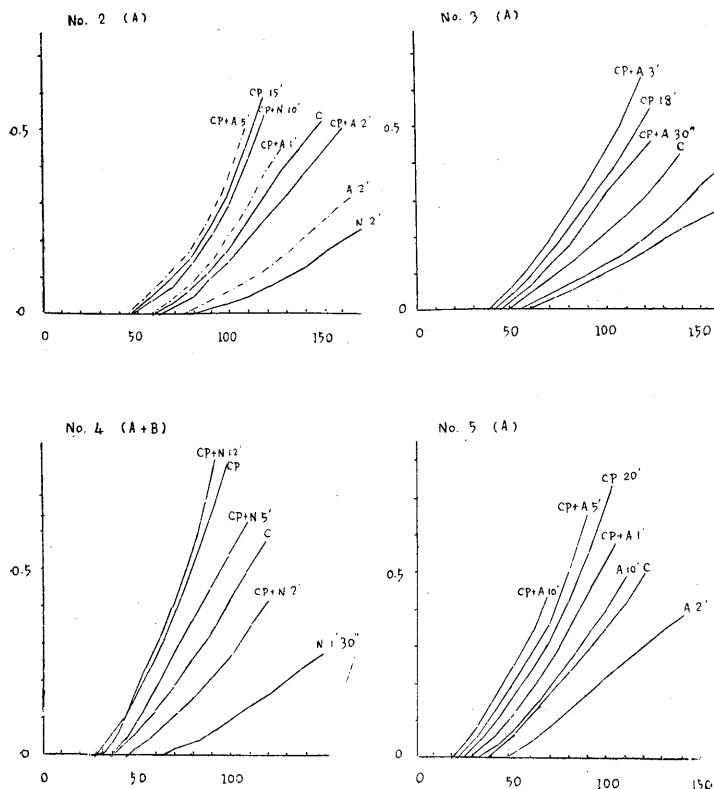


Fig. 2. Pressure-flow curves from different dogs. Each mark and scale indicated same as Fig. 1.

は A, B 併用 (A+B) 時のいずれか一方のみの結果から算出したものを夫々繁を避けて代表的な場合に就いて例示した. P-V 関係は Fig. 1 から算出したものを Fig. 3 に示した.

Fig. 1 の C 或いは CP 曲線は何れも圧下降曲線記録のために正常の血行を一時遮断するための末梢に対する影響を顧慮して各測定毎に約 5 分程度の間隔をおく時には, 2~3 回繰り返して測定しても殆んど一致した成績が得られる. これは逆に末梢の血管緊張が安定した状態にあることを推測せしめるに足るものといえよう. この様な定常状態下では Fig. 3 の如くに P-V 関係を求めることが可能であるが, 血流停止時の圧の決定

出し, 之から $PRU = MP/MF$ を求めた.

そこで Ad 及び Norad に就いて予備的実験を除き, 系統的に時間経過を追った各 5 例の実験から, Closing pressure 或いは PRU の平均及び偏差を求めた.

III. 実験成績

Fig. 1 には圧力計 A 単独 (実線), 及び A, B 併用 (破線) 時の P-F 関係を, 又 Fig. 2 には対照状態 (C) 或いは CPZ 投与後 (CP) に於ける Ad (A) または Norad (N) の P-F 関係に対する効果の時間的変遷 (各曲線上に時間を附記してある) を圧力計 A 単独 (A) 又

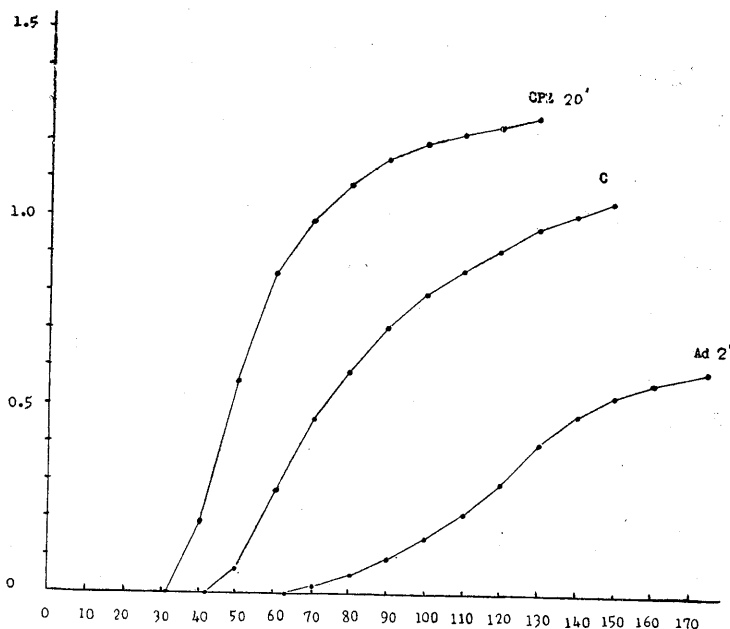


Fig. 3. Intra-arterial pressure-volume curves from the same animal as in Fig. 1. Ordinate scale: vascular change in ml., abscissa scale: intra-arterial pressure in mmHg.

の仕方及び圧下降曲線の低圧部の測定誤差によって P-V 曲線の位置及び高さはかなり影響を受ける。特に Ad の動脈内注射の場合の如くにその発現効果がかなり急速に変化する非定常状態では末梢血管収縮効果が著明であって一時的血流遮断の影響が無視し得る時期に連続的に A 及び A+B の 2 本の圧下降曲線を記録してもその正当さは保証し難い。Fig. 3 に示した Ad 投与時の曲線はこの様な場合にほぼ正当と考えられる形状の曲線が得られた場合の例であって、他に 1 例殆んどこれと同様な曲線を得た以外には、この P-V 曲線の構成は不可能であった。

Fig. 1 及び 2 に例示した P-F 曲線から明らかなように対照曲線は各例に於いて直線に近く、血流停止時の圧はいずれも 0 より大きな値を示した (30~50mmHg)。この関係は Nichol¹⁴⁾、¹⁵⁾、Burton³⁾、Richards¹⁰⁾ 等のそれと略一致している。同じ対照状態でも血流停止圧の比較的低い例 (Fig. 2, No. 4, 5) では圧-流速曲線の傾斜が大きく、closing pressure の高い例 (Fig. 2, No. 2, 3) では曲線の傾斜が小となる傾向が窺がえる。換言すれば closing pressure が大である時には所謂末梢血流抵抗が大になる傾きが認められる。

Ad 或いは Norad (20~30 μ g) の動脈内投与後には、平均流速 (MF) の減少、平均血圧 (MP) の上昇と共に、closing pressure は上昇し各灌流圧に対する流速の減少が明らかで圧-流速曲線は対照の形態に比し傾斜がゆるやかとなり、比較的低い灌流圧で inflexion を示し血流停止する。この変化は Burton³⁾ 達が頸部交感神経刺激により家兎の耳の灌流実験で得た成績及び Richards¹⁰⁾ の Adrenaline-infusion 時のそれと略一致している。

かかる両 amino の効果は 1 乃至 2 分後に最も著明に認められ、効果発現の衰退と共に対照の形態への回復がみられた (Fig. 2, No. 2, 3, 5)。

CPZ (2mg/kg) 投与後 20 分前後で血圧下降が略一定した時、血圧下降曲線を記録したが、各灌流圧に対する流速が増加する為曲線の傾斜が高まり著明な inflexion を示す事なく圧軸を横

切り、closing pressure は下降した (Fig. 1, 2)。

CPZ により血圧の下降した状態で再び Ad を動脈内に投与すると直後には血圧の若干の上昇を見ると共に P-F 曲線は傾斜がゆるやかとなり closing pressure も僅かに上昇への傾きをみせるが、数分後には closing pressure は下降し、曲線の傾斜は増大した。しかしこの場合 MP の下降と共に MF も減少している例が多かつた (Fig. 1, 2, No. 2, 5)。同量の Norad を投与した場合にも closing pressure は若干上昇し、P-F 曲線の傾斜はゆるやかとなり、MP の上昇を来たして血管収縮効果を示すが、Ad 投与例に比しその効果が大きく持続も永いことが認められた (Fig. 2, No. 2, 4)。

各圧 (P) に対する末梢動脈樹の容積 (V) の変化は Fig. 3 に例示した如くであって、対照曲線はほぼ Richards¹⁰⁾、¹⁹⁾ 等の成績と一致しており、灌流圧が血流停止時圧に近づくにつれて容積の減少率は急速に増大している。

Ad 投与後の末梢血管緊張亢進状態では、closing pressure が対照値より高まると共に容積変化率は全体に小さくなり明らかな inflexion を示さなくなった。

之に対して CPZ 投与後は closing pressure は対照に比し著しく下降し、各灌流圧での血管容積の増大と共に、容積変化率も closing pressure の近くで急に増大するのがみられた。

著者¹⁰⁾ は先に CPZ 投与前後の Ad, Norad の末梢血管に及ぼす効果について MP 及び MF から PRU を求め検討したが、末梢血管はその内圧により単に受動的に拡張せられているだけではないので、末梢の血流抵抗の変化は末梢血管壁自体の active closure を示す closing pressure を考慮に入れる方がより妥当と考えられる。そこで closing pressure と、それを測定した状態下に於ける MP との差をこれに対応する MF で除したものが末梢血流抵抗を表示する量としてより適当であると考えこの量 R を各実験例について算出してみた。

closing pressure, PRU, R の変化を時間的に追究した結果は Fig. 4, 5 に示した如くであ

る。図から明らかな如く Ad, Norad との間には効果の大きさと持続に差がみられるのみで質的な差はみられなかった。CPZ投与後は3者とも下降し、血管緊張の低下を示すが、更に Ad を投与すると PRU 及び R は一過性に増加して

(然し正常時の値を越えるに到ることは少ない)、間もなく下降し却って投与前の水準を下廻ってくる。この場合 closing pressure も同様の経過をとるが遅れて下降する場合が多い。Ad 投与後の全経過を通じて PRU の変動は大きく、R の方が closing pressure の動きとよく一致する結果を得た。

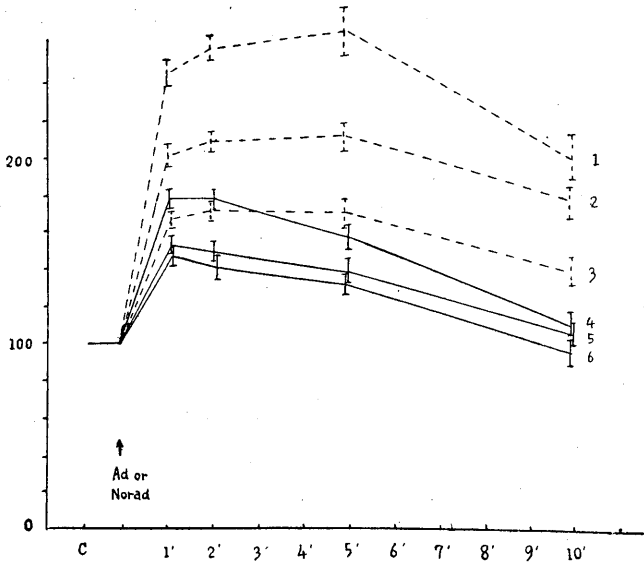


Fig. 4.

Relation between closing pressure and peripheral vascular resistance after i. a. injection of adrenaline and noradrenaline (20 μ g). Responses expressed as the mean of the % of control value, vertical bars expressed a standard error of mean, 1: PRU (= mean pressure/mean flow) after noradrenaline injection, 2: R (= mean pressure-closing pressure/mean flow) after noradrenaline injection, 3: closing pressure after noradrenaline injection, 4: PRU after adrenaline injection, 5: R after adrenaline injection, 6: closing pressure after adrenaline injection. Ordinat scale: % of control value, abscissa scale: C, control state: numerals, time elapsed following drug injection. Data based upon 5 experiments.

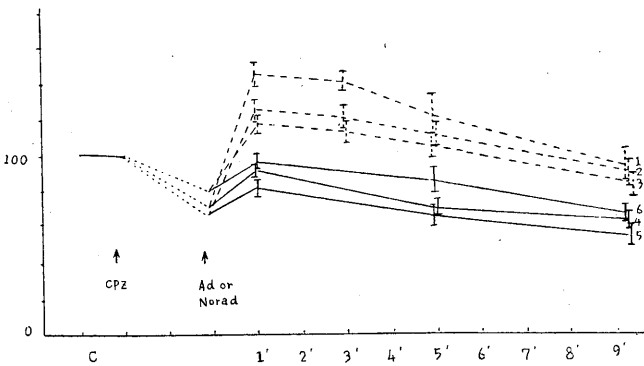


Fig. 5.

Relation between closing pressure and peripheral vascular resistance after i. a. injection of adrenaline and noradrenaline following i. v. injection of chlorpromazine. Each numeral and scale indicated same as in Fig. 4.

Ad 投与後5分時の PRU の値と10分経過時のそれとの間に殆んど明らかな下降差をみなかったが、P-F 曲線では傾斜が高まり血管拡張がみられた (Fig. 2, No. 5). この場合の MP, MF を測定すると、いずれも著しい減少がみられ、このことは前の報告¹⁶⁾に於ける観察でも指摘した所で、心臓性機能低下に伴う MP 下降の結果であると述べたが、R, closing pressure 及び P-F 曲線の形態からみても血管拡張に心臓性の影響が加わった状態と思われる。より強い末梢収縮作用のある Norad 投与後には、R, PRU, closing pressure の上昇も大きく、従って Ad の場合と異なって正常状態の値を上廻り、その効果の持続も永いが、効果消褪後 (約15分以上) は、矢張り Norad 投与前の水準を下廻る例もあった (Fig. 2, No. 4). 又 Norad 収縮効果自体も CPZ により低下していることが認められた。

IV. 考 察

灌流法には血流量を一定に保つために必要なポンプによる灌流圧の増加量を求めて末梢血管の緊張状態を調べる方法もあるが、上述の結果からみると本実験で用いた灌流法は P-F 曲線並びに P-V 曲線の形から末梢血管の tonus 或いは末梢抵抗を求めることが出来、

殊に *in vivo* で正常の循環を損うことの少ない状態下で反復測定を行い得る利点を有するものといえよう。然し定常状態では (例えば本実験の CPZ 投与時)、反復測定により誤差の大きい P-V 曲線もかなり再現性良く構成し得るが、本実験の Ad 又は Norad 投与の様な一過性の非定常的な効果の場合には P-V 曲線を求める事は困難といわねばならない。そこで僅かの V の変化を無視すれば末梢血管緊張状態を推定可能な P-F 曲線を求める方が実験操作も簡便である。

著者¹⁶⁾は先に CPZ 投与前後の末梢循環動態の変化に就いて MP, MF 及びこれから求めた末梢血流抵抗としての PRU の面から検討したが、このような末梢血流抵抗のみから血管緊張状態を判定するのは心臓自体の機能水準の変化或いは中枢側に近い径の大きな血管の弾性の変化によって PRU は受動的に変化することもあり得るから Burton²⁾¹⁵⁾等の如く血管自体の active component である closing pressure を同時に観察することが好ましい。以上の様な諸観点から、本法は他の方法に比して優れていると思われる。

従来 closing pressure の存在に関して多くの報告がある¹⁾²⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾がその解釈には一致をみていない。Whittaker, Winton²²⁾は犬の後肢の P-F 曲線が Ringer 氏液では原点を通り血液では 22mmHg で圧軸を載ることから膠質滲透圧を重視している。Pappenheimer, Maes¹⁷⁾は同じく犬の後肢を脱線維素血で灌流し、Winton の成績を確かめ、血管収縮と共に血流停止時の圧が高まることをみている。彼等の成績は 25mmHg より低い圧まで観察しておらず、Green⁸⁾達は血流停止時までの圧を実測した所、P-F 曲線は原点を通らず或る陽圧値で急に血流抵抗が変化し血流が停止することを認めた。Burton²⁾⁵⁾は灌流圧の臨界値以下への下降により血管内圧と細動脈壁自体の張力との均衡が失われることにより血管の active closure が行われると仮定し、この active tension を critical closing pressure と称してこの値から逆に血管運動緊張を推測し、更に critical closing

pressure と PRU の相関性をみている。また Burton と Rosenberg⁴⁾は closing pressure と静脈圧との関係を認め、特に Rosenberg²⁰⁾は静脈管の伸展という局所的な作用が closing pressure を反射的に高めるのであらうと述べている。著者は CPZ 投与前後の Ad 及び Norad の血管反応について前記の如く closing pressure と PRU との間に一致した傾向を認め得たが、R の方が PRU より更に closing pressure の変化に近い挙動を示すように思われる。

次に本実験で得た P-F 曲線は対照状態ではほぼ直線に近く、ただ若干比較的高い圧部では傾斜がたかまり、低い部では傾斜がゆるくなる傾向がみられた。物理的なモデル及び遊離血管での実験では流れに対する抵抗は Poiseuille の式に従い管の径、長さ、灌流圧並びに灌流液の粘性により変化するが *in vivo* では局所性及び全身性の体液性或いは神経性因子が介入する為複雑となる。四肢の血管は皮膚血管と骨格筋血管とに 2 大別されるが、Green⁸⁾等は皮膚血管の P-F 曲線は圧軸に凸側を向けた curvilinear で筋血管のそれは S 字状を呈するが、後肢全体では parabolic で圧軸に凸側を向けていると述べている。然し、非直線的な部は主として低圧部にみられ、その外の部では直線関係をみている。Nichol¹⁵⁾等も生理的な範囲内での灌流圧では直線的であるとしている。Phillips, Brind 及び Levy¹⁸⁾等も直線に近い事をみているが比較的高い灌流圧部で末梢血流抵抗が減少する事を認め、その原因として第 1 に灌流圧の上昇により、抵抗に大きく与っている細動脈部の血管が伸展せしめられる為であり、第 2 に拡張した血管では血流速度の増加と共に粘性が少なくなる事をあげている。一方低圧部での算定された末梢血流抵抗値の増大は Burton²⁾⁴⁾¹⁵⁾等の云う如く細血管の active tension によるものであらう。

CPZ 投与後の Ad 及び Norad の血管反応を P-F 曲線からみると、Ad 投与直後には一時曲線の傾斜が対照状態のそれに近づくが間もなく (3~5 分)、却って P-F 曲線の傾斜は増大して血管拡張性に傾く。一方 Norad 投与後は明らかに

強い収縮効果がみられ、曲線の傾斜は対照時よりも判然と減少するが、時間の経過と共に血管収縮効果が失われ、時には軽度の拡張を示した (Fig. 2, No. 4). 然しこの場合 closing pressure は増大したままで効果の持続する傾向を示したが、Fig. 4 及び 5 に見るように closing pressure 或いは PRU の変化は Ad 及び Norad の間に本質的な差はみられず殆んど平行的である。従って Norad は Ad に比較して収縮効果が大きいかも持続が長い、これは作用強度の差であつて異質的な作用によるものではないと考えて良いであろう。勿論 Ad は筋血管床に対し微量⁸⁾²³⁾ 投与或いは静脈内投与⁶⁾ により一次的拡張効果を来しやすしいといわれているが、本実験の場合には 20~30 μ g の動脈内投与であり Ad の対照投与例ではすべて収縮効果のみをみている。従来 CPZ 投与後 Ad の昇圧作用が失われることが云われているが⁵⁾¹¹⁾ 以上の事柄から CPZ による血管収縮効果の減退は Ad のみでなく Norad にもみられることであつてただ相対的な差と考えて良いであろう。

Richards¹⁹⁾ は血管径の変化は細動脈域の横断面積の変化を伴うことから各灌流圧に対する血管容積の変化を求めている。著者も P-F 曲線、closing pressure と共に Richards¹⁰⁾¹⁹⁾ に倣って P-V 曲線に就いて検討した。P-V 曲線は遮断部より末梢の全動脈樹の弾性によって定められるが大腿動脈樹の P-V 曲線は直線的で、ただ末梢部での僅かな弾性の増加が曲線の彎曲を増すといわれる¹⁰⁾¹⁹⁾。

Richards¹⁰⁾¹⁹⁾ は 50mmHg 前後の彎曲は内圧 30~60mmHg といわれる細動脈域の血流抵抗を示し、それより高い灌流圧部での変化はより中枢側の大きな径の血管の伸展性を示すものと述べている。

著者の Ad 投与後の成績は Richards¹⁰⁾ のそれと一致し、末梢血流抵抗が増加し細動脈域が全体として rigid となると共に、より大きい径の動脈管の弾性が失われていることを示しているといえよう。これに反して CPZ 投与後には末梢血管容積は全体として増大し、closing pressure の下降と共に対照曲線より低い圧で明らかな彎曲を示したことは、細動脈域の Tonus の減少と

血管の拡張及び血管壁の弾性の増加を意味しているといえよう。従つてこの場合当然 PRU は減少しているため MF が増加すると考えられるが、前報にも述べた如く CPZ により却つて末梢血流量が減少を示したことは主に心臓の送血量の減少に基くものと考えて良いであろう。

V. 結 語

1. 麻酔犬の股動脈樹の P-V 曲線並びに P-F 曲線を対照状態、Ad 並びに Norad 投与後更に CPZ 投与後に夫々記録し比較検討した。

2. その結果、P-F 曲線は Burton 達のそれと略一致した形態を呈し、血流停止時の圧は Burton のいう如く正の値を示した。又、Ad 投与による血管収縮時には各圧に対する流速の減少を示し、その P-F 曲線は対照のそれに比し傾斜が小さく血流停止時の圧の上昇がみられた。CPZ 投与後にはこれと対称的に各圧に対する流速の増加、血流停止時の圧の低下がみられた。又各灌流圧に対する末梢動脈系の容積の変化は Richards 達の成績と略々一致した。

3. Sympathomimetic amine 及び CPZ 投与による closing pressure の変化と PRU 或いは R の変化との間にはほぼ一致した関係を認めた。しかし、PRU より R の方がより忠実な末梢血流抵抗を示すが、特に closing pressure が上昇している際にそうであることが認められた。

本実験に用いた薬剤は次の如くである。

chlorpromazine……ウインタミン (塩野儀)
adrenaline……塩化アドレナリン (三共)
noradrenaline……ノルアドレナリン (三共)

終りに臨み、御懇切な御指導御校閲を賜った井上章教授に感謝いたします。尚実験を行うにあたり幾多の御教示、御協力を頂いた小坂肇氏に謝意を表します。

文 献

- 1) Blears, M. R. (1956) The effect of vasoconstriction on the critical closing pressure of blood vessels in the frog's hind limb. *J. Physiol.* **133**, 23
- 2) Burton, A. C. (1951) On the physical equilibrium of small blood vessels. *Am. J. Physiol.* **164**, 319-329
- 3) Burton, A. C. and F. Girling (1951) The importance of the level of blood pressure in modifying the effectiveness of sympathetic vasomotor impulses. *J. Physiol.* **115**, 57
- 4) Burton, A. C. and E. Rosenberg (1956) Effects of raised venous pressure in the circulation of the isolated perfused rabbit ear. *Am. J. Physiol.* **185**, 465-470

- 5) Coruvoisier, S., J. Fournel, R. Durcot, M. Kolsky et P. Koetschet (1953) Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine (4560 R. P.). Arch. int. pharmacodyn. **92**, 305-361
- 6) Dörner, J. (1953) Zur Ursache der primären Mehrdurchblutung der Skelettmuskulatur nach Injektion von Adrenalin und Arterenol. Pflügers Arch. **257**, 464-479
- 7) Girling, F. (1951) Effects of intravenous and intra-arterial adrenaline, and of adreaaline after prisco-line, in hind limb of intact rabbit. Am. J. Physiol. **164**, 400-406
- 8) Green, H. D., R. N. Lewis, N. D. Nickerson and A. L. Heller (1944) Blood flow, peripheral resistance and vascular tonus, with observations on the relationship between blood flow and cutaneous temperature. Am. J. Physiol. **141**, 518-536
- 9) Guyton, A. C., G. G. Armstrong and P. L. Chipley (1956) Pressure-volume curves of the arterial and venous systems in live dogs. Am. J. Physiol. **184**, 253-258
- 10) Howell, F. R. and T. G. Richards (1955) The determination of pressure-volume changes in the femoral tree of the cat in relation to vascular tonus and the resistance offered to blood flow. J. Physiol. **130**, 414-426
- 11) Huidobro, F. (1954) Some pharmacological properties of chloro-3 (dimethylamino-3' propyl) 10-phenothiazine or 4560 R. P. Arch. int. pharmacodyn. **98**, 308-319
- 12) 井上喜久子 (1954) 灌流法による末梢血管に於ける圧-流量関係の測定に就いて 山口臨床医学 **2**, 127-131
- 13) Levy, M. N., S. H. Brind, F. R. Brandlin and F. A. Phillips, Jr. (1954) The relationship between pressure and flow in the system circulation of the dog. Circulation Research **2**, 372-380
- 14) Nichol, J. T. and A. C. Burton (1950) Effects of adrenaline on flow in isolated perfused rabbit's ear. Am. J. Physiol. **162**, 280-288
- 15) Nichol, J. T., F. Girling, W. Jerrard, E. B. Claxton and A. C. Burton (1951) Fundamental instability of the small blood vessels and critical closing pressures in vascular beds. Am. J. Physiol. **164**, 330-344
- 16) 荻野舜亮 (1958) Chlorpromazine の末梢循環, 特に血流量に及ぼす効果 日本生理誌 **20**, 253-261
- 17) Pappenheimer, J. R. and J. P. Maes (1942) A quantitative measure of the vasomotor tone in the hindlimb muscles of the dog. Am. J. Physiol. **137**, 187-199
- 18) Phillips, F. A., Jr., S. H. Brind and M. N. Levy (1955) The immediate influence of increased venous pressure upon resistance to flow in the dog's hind leg. Circulation Research **3**, 357-362
- 19) Richards, T. G. (1953) Determination of the elastic properties of the peripheral vessels in vivo. J. Physiol. **122**, 291-301
- 20) Rosenberg, E. (1956) Local character of the veno-vasomotor reflex. Am. J. Physiol. **185**, 471-473
- 21) Wiggers, C. J. (1952) Circulatory dynamics, New York, Grune & Stratton
- 22) Whittaker, S. R. F. and F. R. Winton (1933) The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hindlimb of the dog and its variation with corpuscular concentration. J. Physiol. **78**, 339-369
- 23) Youmans, P. L., H. D. Green and A. B. Denison, Jr. (1955) Nature of the vasodilator and vasoconstrictor receptors in skeletal muscle of the dog. Circulation Research **3**, 171-180

Summary

The author investigated the effects of adrenaline and noradrenaline before and after intravenous injection of chlorpromazine on the pressure-flow relationship and the pressure-volume one in the femoral tree of the dog. The pressure-flow curves was determined by the vertical-tube method (Nichol et al., 1951). The pressure-volume curve was calculated according to Richards (1953) from two pressure-flow curves which were recorded respectively by using two mercury manometers differential in diameter. Typical results were represented in Fig. 1, 2 and 3.

The pressure-flow curves obtained in control series were almost linear, intercepting the pressure axis at a level of 30 to 50mmHg. With increased vascular tone after intra-arterial injection of adrenaline or noradrenaline (20~30 μ g), slope of the curves was reduced and the closing pressure was raised above the control level. After chlorpromazine was intravenously given (2mg/kg. body weight), slope was increased, showing the decreased closing pressure. Immediately after injection of adrenaline following chlorpromazine, the curve was slightly decreased in slope, associated with a increased closing pressure. Thereafter, slope was gradually restored to the former state. The vasoconstrictive changes due to noradrenaline following chlorpromazine were more remarkable and prolonged than these due to adrenaline. However, no essential difference could be detected between the closing pressure and the resistance to flow after injection of adrenaline or noradrenaline before and after administration of chlorpromazine (Fig. 4 and 5).

The determination of the pressure-volume curve after injection of adrenaline revealed that there were the decrease in total vascular volume and the increase in closing pressure. It was difficult, however, to accurately compute the pressure-volume curve because of the unstable conditions caused by intraarterial injection of adrenaline. After chlorpromazine injection, on the contrary, the vascular volume was increased. Therefore, it was supposed that a reduction of the measured mean flow in this conditions was resulted from a decrease of cardiac output.

(1st Department of Physiology, Yamaguti Medical School)

地方小学会報

第8回西日本生理学会 (つづき)

時 昭和32年11月2日午前9時15分～17時15分迄

所と当番 九州大学医学部生理学教室講堂 問田直幹

9. 棚橋陽吉・野代平治・中原 敏・西野憲次 (九州歯大生理)

唾液の物理化学的研究 (第2報)

著者等は1957年日本生理学会に於いて第1報を発表したが、この発表に於いて唾液の薄膜の示す面圧が唾液中に含まれる総窒素量と並行的関係を有する場合と然らざる場合とについて述べる所があった。即ち乳児院の乳児は7カ月以上2カ年までの乳幼児であるが、この院児の食餌は殆んど流動食であり、その唾液の薄膜と総窒素量とは並行関係が成立する事を述べた。しかしながら、幼稚園児、小学児童、及び成人に於てはこの並行関係は必ずしも成立しない。この理由としてmucinの影響が存在する事を認めたmucinを濾紙を以て分離させると、濾液では並行関係が成立する。

今回は生後6カ月迄の母乳栄養児及び人工栄養児について調べ、第1報において見出した結果と比較してみた。母乳栄養児と人工栄養児(粉乳を用いる)とにおいては、唾液の薄膜が示す界面圧に差位がある。母乳栄養児の夫は乳児院の乳幼児の夫と類似するが、人工栄養児においては総窒素量が母乳栄養児と大差がないにもかかわらず、界面圧が総じて低い値を示す事を見出した。幼児における唾液の機能は、単に円滑唾液としては考えがたく、乳の消化に、異義を有するものとして考がうべきではなからうかと云う結論が、第2報の結果として導きだされてくる。

この考えを確める為に唾液中のmucinの量を相対的に知ろうとしてBialのホルモ試薬を用いBlixのsialic acidsの定量をBeckmannのスペクトロフォトメーターによって行った。目下引き続きこの方法によってmucinの相対的量も決定しつつあるが、今までえられた結果では母乳栄養児が人工乳児よりも高い値を示している。成人はもっとも低い様である。

10. 北原 怜 (熊本大第1生理)

胃塩酸分泌に関する研究 (第2報)

胃の塩酸分泌と代謝の關係に就いては、一部

KCN, Diamox の影響として先の総会で発表した。引続いて著者はその分泌のエネルギーというものを考え Anaerobic, Anaerobic から Aerobic, D.N.P に就いて実験を進め、酸分泌のエネルギー機序の大体の様相が明らかとなったので此処に報告する。

装置は前に報告した Warburg 型の特殊な Vessel で Ringer と蒸留水を粘膜で境し、4時間 Shaking を行い各時間毎に蒸留水側の pH を Quinhydrone 法、Ringer 中の乳酸産生を Baker-Summerson 法、酸素消費量をマンメーターで測定し酸分泌とエネルギー代謝の關係に就いて検討を行った。先ず1時間後 N_2 -gas で Vessel 中の空気を置換し、Anaerobic condition にすると酸分泌は徐々に抑制され、置換2時間後に完全なる抑制をみる。此の過程に於ける乳酸は正常に比し増加の傾向をたどる。次に初めから2時間迄 Anaerobic にしてその後 Aerobic にすると先の1時間後の Anaerobic の場合と、比較にならぬ程強い酸分泌の抑制が行われ、Aerobic になっても抑制は続き、3時間後に於いて若干しずつ分泌が行われる様である。斯様な結果から初めの1時間で酸分泌のエネルギーが形成され、且つ酸分泌は Anaerobic に対して不可逆であり、解糖作用は酸分泌のエネルギーに直接寄与しないということが明らかとなった。次に D.N.P で oxidative phosphorylation を阻害し、A.T.P の形式を阻止すると完全に酸分泌は停止し A.T.P の生成もまた重要な要因なることが明らかとなった。次に解糖作用の直接のエネルギーが酸分泌に寄与しないということを確証するために、今迄の実験データより酸分泌と乳酸生成量の關係を検討したところ、此の兩者の間には全く反比例の關係にあり双曲線的關係を与える。斯る事実より解糖作用は直接寄与せず何か相対的な要因があることを明らかにした。終りに酸分泌の立上りに就いて検討し、此の長時間の lag time は胃粘膜の Ringer 抽出液を加えることにより立上りが早く、Liver の抽出液ではそれが起らないことを確めた。

11. 中村 正 (山口医大生理)

高濃度 O_2 吸入下の筋作業時に於ける肺胞換気量と肺胞 CO_2 分圧との関係

健康成人男子, 3名について, 自転車労作計による筋作業時の, O_2 摂取量 (\dot{V}_{O_2}) を一定水準 (約 0.65, 1.0 l/min) に固定し, CO_2 を 0, 1, 2, 3% 混入空気中, 肺胞空気 O_2 分圧 (PAO_2) を, 約 105 mmHg より, 高酸素濃度空気 (O_2 約 30, 100%) に切り換えて, PAO_2 を夫々約 170 mmHg, 650 mmHg 水準に上昇させた場合の, 分時呼吸量 (\dot{V}) と肺胞空気 CO_2 分圧 ($PACO_2$) との関係について調べた。即ち結果を要約すると次の様である。

1) いずれの被検者でも, \dot{V} は \dot{V}_{O_2} の如何に不拘, PAO_2 105 mmHg 及び 170 mmHg 水準の場合は $PACO_2$ の増加により, 直線的に増加する。しかし被検者 2名では, PAO_2 170 mmHg 水準の直線は, PAO_2 105 mmHg 水準より約 15% \dot{V} の減少を示したが, 他の 1名では著変は認められなかった。

2) PAO_2 650 mmHg 水準の場合には, \dot{V} は PAO_2 105 mmHg 水準の直線より僅かに上昇を示すが, \dot{V} 30 l (1名は 25 l) 以上となると, \dot{V} は減少する。そのことは \dot{V}_{O_2} 1.0 l の場合に一層著明となる。

3) この場合, apnoe Punkt は, 2名の被検者で, $PACO_2$ 33 mmHg, 他の 1名は 28 mmHg を示した。然して $PACO_2$, \dot{V} の関係は apnoe punkt を基準として, 夫々を縦軸横軸として, 常に一定の関係を示すものと思われる。

4) 亦呼吸弁を 2種類使用したが \dot{V} と $PACO_2$ の関係は, \dot{V} の上昇に緩急の差が認められるのみであった。

以上のことより, $PAO_2=170$ mmHg ならば, 正常空気吸入時に於ける anoxia の状態が除外され, chemoreceptor を介する反射が低下し, \dot{V} の減少を示すが, $PAO_2=650$ mmHg の場合は O_2 自体の刺激効果により呼吸促進を来すと思われる。混入した CO_2 は, \dot{V} 如何に不拘, \dot{V} 上昇に作用するものである。

12. 豊田静夫 (九州歯大生理)

曇血清の季節的変動に関する物理化学的研究

冬眠と云う特種な現象を呈する曇の血液を対照としてその物理化学的性質が, 冬眠前, 冬眠中, 覚醒及び活動期に如何なる変化があるかを物理化

学的に追求した。その結果,

- 1) pH は活動期に最低で覚醒期はむしろアルカリ側に片寄っている。
- 2) 比電導度は 7・8 月の活動期が最も高い。
- 3) 表面張力は 7・8 月に最低となる。
- 4) 比粘度は 8・9 月が最高を示す。表面張力の低下と比粘度の増加は血液蛋白の増加によるものと考えられる。
- 5) 氷点降下は 8 月が最大になる。之は血液中の塩類増加によるものではあるまいか。
- 6) 赤血球数は季節による変動が可成りある。8 月が最も多い。
- 7) 血色素量も同様である。

13. 田代信之 (熊本大体研)

Na, Cl 並びに K の皮膚潜溜に関する研究

体内における塩分, ことに食塩の分布が発汗動機負荷以外の場合においても皮膚に偏在潜溜し得るか否かについて, 吉村教授考案の皮膚 Cl 電極による電位差測定法並びに Benjamin 等の Reverse Iontophoresis 法によって検討した。

食塩の摂取を禁断するときは, 皮膚に存在する食塩を体液中に移動させることが認められるが, 逆に食塩を多量に摂取しても皮膚にこれを蓄積することは認められない。しかし食塩多量摂取後温暖環境にあって温暑感を覚える場合には, 発汗はなくても食塩の皮膚蓄積がおこることを明らかにした。この現象は汗腺を有さないウサギにおいても認めることが出来る。尚 Reverse Iontophoresis 法についての考察を行う。

14. 岩下正晃 (鹿児島大第 1 生理)

Phenothiazine 系薬物の家兎網膜組織呼吸に及ぼす影響

演者は自律神経遮断剤で代謝抑制作用のあると云われる, フェノチアジン系薬物のうち, クロールプロマジン, ジエタジン, プロメタジンの 3 薬物につき, 濃度差による影響を, 0.2% 葡萄糖を添加させる場合と, 無糖の場合とにつき, 家兎網膜組織呼吸に及ぼす影響を, in vitro で観察した。クロールプロマジンでは, 無糖浮遊液中では, その濃度が小なる時は, QO_2 を著しく促進するが, 濃度が大となると抑制し, 含糖浮遊液中では, 濃度に比例して QO_2 を抑制する。ジエタジンでは,

無糖, 含糖の何れに於ても, Q_{O_2} を促進する事はなく, 濃度が大きくなるにつれ, Q_{O_2} は著しく抑制される. プロメタジンでは, 無糖の場合は, 濃度が小なる時は可成り Q_{O_2} を促進するが, 濃度が大きくなると抑制する. 含糖の場合は, 常に Q_{O_2} を抑制し, その濃度が大きなる程抑制度も大きい. 実験前後の組織浮游液の pH の変化は, クロールプロマジンでは無糖の場合著しく大きく, 濃度が大きなる程 pH の変化は大きく, 含糖の場合は大きい濃度差による変化は少ない. ジエタジンでは無糖の場合は, 濃度に比例して pH の変化も大きく, 含糖の場合は低濃度では対照と差はなく, 濃度が大きくなると pH の変化も小となる. プロメタジンでは無糖の場合は濃度に比例して pH の変化も大となり, 含糖の場合は低濃度では, 対照と比してわずかに大きく, 高濃度ではやや小となる事がわかった.

15. 古閑睦好 (熊大第 1 生理)

Ehrlich 癌細胞の組織培養

細胞増殖機構の解明特に Growth activator の存在を明らかにする目的を以て, 吉田肉腫の in vitro の培養発癌免疫の実験に続いて上皮系細胞としてエールリッヒ癌の培養を試み純培養に成功した.

合成培地と血清の組合せによる培養に必要な血清として, マウス血清を多量得るに困難であるから, 異種血清を求め牛血清が最も適することがわかった. しかし原株を上記培地に培養しても 3~4 日頃より変性におちいり, 7 日以後は生細胞は殆んど存在しなくなる. 1 カ月間マウス骨髓組織の培養から得た細胞 (円形細胞無し) にエールリッヒ癌を加え培養すると 7 日以後癌細胞は試験管内に見あたらなくなる. しかし更に 20~30 日間培養を続けると一部に光屈折の異なった円形の癌細胞が出現, 2, 3 日後には, 試験管内細胞は癌細胞のみになった (1). これは骨髓組織中の細胞がエールリッヒ癌に変化したものと考え. 同様のことが大網組織の場合にもみられた (2). (1) の細胞は一部紡錘形, 大多数は円形の細胞で 1 個 1 個散在的に発育し, (2) の細胞は上皮様発育を示し集塊状を作る傾向がみられる. dd 系マウス腹腔に還元すると, 定型的エールリッヒ癌を生じ死亡す. これら 2 つの系から癌細胞のみを培養し継代することが可能となった. 肝, 脾, 淋巴腺, 脳組

織を培地に添加することにより癌細胞の発育増殖を助けるが, 以上の組織の内胎児脳組織が最も著明にこのはたらきがある.

牛血清を水に対して透析し, 生じた沈澱物をのぞいた血清 (アルブミン) を使用する時はエストラジオール 0.002r/ml 加えることにより培地を著しく改善する. また合成培地にチステイン 5mg/100ml 加えると試験管内の癌細胞は 10 時間後には死滅して移植しても発癌をみず, この含チステイン培地を 5 日間氷室内放置後使用するとこの場合は影響はみられない. 故にチステインの形で癌細胞発育阻害がみられるものと考えられる.

16. 後藤昌義・栗山 照・安部良治 (鹿児島大第 2 生理)

心筋活動電位の研究

心筋活動電位の研究は, 比較的良好に行われているが, 両棲類心筋の研究は *Bufo Vulgaris*, *Rana Nigron-aurata* 等ごく一部のものに限られている. そこで私達は哺乳動物の実験と比較する目的で材料の入手しやすい一心房一心室のイモリ (*Triturus Pyrrhagaster*) の心臓を用いて歩調取り電位心房及び心室の静止ならびに活動電位の正常電位の平均値, 温度効果及び各種イオンの効果について研究した.

i) イモリの心房及び心室 (以後前の値は心房後の値は心室) の静止電位は 67.5mV 及び 66.1mV, overshoot は 21.4mV 及び 15.1mV, 活動電位は 88.9mV 及び 81.2mV であった. これらの結果は約 2000 例の平均値である. 又同様に rising phase 22.4msec 及び 18.5msec, falling phase 275.9msec 及び 160.9msec, plateau phase 210.9msec 及び 467.4msec である. そして rate of rise 5.5V/sec 及び 4.6V/sec, rate of fall は 0.25V/sec, 0.33V/sec という値をえた.

尚焰分光法によると心室内の K 及び Na 量は 116.7meq/kg 及び 36.6meq/kg fresh tissue weight である.

ii) 心室に及ぼす温度効果を観察したが, 静止電位の Q_{10} は 1.36 overshoot の Q_{10} は 2.65 そして活動電位の Q_{10} は 1.40 であった. この値は理論値から求められる Q_{10} の値とは異なっているが他動物でも一致しないと云われている. なお 14~16°C 前後に屈曲点がみられた.

iii) Ringer中のNaClを等張sucrose液で置換してNaCl 200%, 150%, 100%, 75%, 50%, 25%, 0%の溶液, 又NaClをcholine chlorideで75%, 50%, 25%, 0%に置換, CaCl_2 , KClを0倍1, 2, 5, 10, 15及び20倍に変化させ, また Na_2SO_4 を用いてClを置換したり, 又LiCl及びRbClをNaCl及びKClに置換して心室活動電位に及ぼす効果について観察した。

iv) 以上の結果からイモリ心室の静止電位及びovershootの変化は必ずしもplateau phaseの変化と平行せず, これらが同一機序によって発生しているとは考えられない様な結果を示した。

17. 大永政人 (鹿児島大生理)

摘出墓心臓並びに摘出家兎腸管運動に及ぼす2, 3代謝物質の影響について

体育運動における筋活動に関しては, 筋機能及び心肺機能が最も重要な関与因子と考えられる。

運動機能の重要な要素としての心臓横紋筋機能が, 代謝物質により如何に影響を受けるかを, 腸平滑筋と比較しつつ検討して, 体育, 健康教育への基礎資料としようとした。

今回は心臓機能に及ぼす代謝物質の影響を主に検討し, 之と腸平滑筋運動への影響とを比較研究した。

実験方法としては, 心臓機能実験に八木-Straub灌流装置を用い, 腸平滑筋機能実験にはMagnus法を簡易化して用いた。両組織の酸素消費実験にはWarburgの旧法を用いて測定した。

基準液にはKrebsの磷酸緩衝Ringer液を, 実験の代謝物質には乳酸ソーダ, 焦性ブドウ酸ソーダ, コハク酸ソーダ, マロン酸ソーダ, クエン酸ソーダ, 中和VB₁等を用いた。

実験から次のような成績を得た。

1. 乳酸ソーダは心臓運動機能を促進し, 分時搏出量を増加したが, 腸管筋運動機能への影響は著明でなく, 又心臓及び腸管筋の酸素消費に対しても殆んど影響を与えなかった。

2. コハク酸ソーダは心臓及び腸管組織の酸素消費を著明に促進したが, 心臓筋運動機能及び腸管筋運動機能に対して促進効果は示さないが, 運動を安定化せしめる傾向を示した。

3. 焦性ブドウ酸ソーダは腸管筋運動機能に促進的影響を与えることが多かったが, 心臓筋運動

機能及び腸筋, 心筋の酸素消費に対しては影響を示さず, 抑止的に見える場合もあった。

4. クエン酸ソーダ, マロン酸ソーダは腸管筋運動機能及び組織呼吸に著明な影響は示さないが, 心筋運動機能には抑止的傾向を見せ, 特にクエン酸ソーダは心筋運動機能に強い抑止的影響を示した。

5. 中和VB₁は心筋運動機能に促進的な影響を示した。

6. 心筋及び腸管筋の酸素消費実験においては, 各物質の場合とも, 実験前後のpH値は幾分低下する傾向を示したが, 心臓灌流実験においては各物質とも実験前後のpH値にほとんど差を示さなかった。

18. 柴田二郎 (山口医大第2生理)

蛙心室筋に対するアドレナリンの作用

蛙の心筋にアドレナリンを作用させた場合その活動電位に於ける変化は主として平坦部の延長若しくは短縮があるといわれている。アドレナリンの濃度が $1 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ のRinger液中ではこの平坦部は僅かに延長を来す。然しアドレナリンの濃度が $1 \times 10^{-5} \text{g/mL}$ の場合には始めは延長した平坦部が徐々に著明でなくなり, 活動電位は再分極の時期に於ける平坦部は遂に消失する。

さらに脱分極に於ける立上り時間が著明に延長して来る。この時期の活動電位の形は恰もキニジン, プロカイン等の所謂cardiac stabilizing agent等を与えた場合のそれと酷似する。

これらの変化がK若しくはNaのイオンの透過性と如何なる関係があるかについては, 外液中のイオン濃度を変えて2, 3の実験を試みたが未だ結論に達し得ない。

19. 井上公明・秋本博文 (長崎大第1生理)

墓副腎ノルアドレナリン・アドレナリン含有量の季節的変動に就いて

3月より10月まで毎月中旬に墓(毎月8匹, 雌雄略々同数)の副腎のノルアドレナリン及びアドレナリン含有量を測つた。即ち, 脳及び脊髄を破壊して後直ちに開腹して副腎を取出し, 三塩化醋酸液で抽出し, 鈴木-尾崎の過マンガン酸カリ法により化学的にノルアドレナリン及びアドレナリン含有量を測定した。その結果は毎月8例の平均

値を比較してみるとノルアドレナリンの量及びアドレナリンの量に就いては特に甚だしい変動を認め得なかったが、強いて解釈すれば両者とも夏季に僅かに減少して居た程度であった。

20. 三田村孝朗 (長崎大第1生理)

下垂体副腎皮質系に及ぼす各種麻酔の影響

各種麻酔が下垂体副腎皮質系に及ぼす影響を、副腎アスコルビン酸の減少を指標として調べて見た。実験動物には白鼠を用いた。麻酔薬は ether, urethane 及び evipan-sodium の3種を用い2時間の麻酔後その副腎アスコルビン酸量を Roe and Kuether の方法で測定した。

その結果は対照群の平均が凡て副腎 100g 当り 430mg 内外の値を示したのに比べ ether 麻酔では平均 243mg, urethane 麻酔では平均 228mg, evipan-sodium 麻酔では平均 349mg と夫々減少を示した。これらの麻酔による減少は下垂体摘出鼠では全然見られず、また hydrocortisone (白鼠 1匹当り 2.5mg) を予め注射して置くと evipan-sodium 麻酔による減少は完全に抑制され、ether 及び urethane 麻酔による減少に対しても有意な抑制効果が見られた。

依って ether, urethane, evipan-sodium 等の麻酔では下垂体副腎皮質系が刺戟され、その刺戟効果は hydrocortisone の前処置によって抑制される事が確認された。

21. 丸橋寿郎 (熊本大教育学部)

1つの有髄神経線維動作電位記録法とその応用及び動作電位下降期について

1) 有髄線維の電位測定については微小電極、乾燥、feed back 等による報告があるが、筆者は脊髄神経節細胞について用いられた伊藤の補償法(昭和32年日本生理学会総会報告)を有髄線維に應用することが可能であり、且つ上記の方法よりより有用であると考えられるので報告する。

実験に用いた補償回路はすべて伊藤と同様で、主増巾器 (100~150×) と補償増巾器を含んでいる。蛙または蟻の有髄線維を田崎の髄鞘乾燥法に従い空気間隙でわけた3つのRinger液 poolの中央 poolに2絞輪間の中央の髄鞘部が存在するように、標本をわたし、且つ線維外囲のRinger液 filmを feed back loop とするためにこの中央 poolを接地

し、遠心側 poolも前置 cathode follower の gridに結線、求心側 poolから補償電圧を与えることで目的を達した。然しこの場合、単一線維は操作により容易に伸延するため、絞輪間抵抗の増大、膜電位その他の変化が考えられる(実験結果にもその傾向が多分に認められた)ので、剔出線維を2本とし、且つこの内不要の線維を求心側で損傷または切断して1本の線維にそえて橋わたしを行った。この様な標本を用いた場合の feed back loopの抵抗は20~50M Ω 程度であり、結果も次の如く満足すべきものであった。

2) 遠心側 poolを等張 KClとして求めた膜電位は70~80mV程度(2% saponin, 0.2% NaOH 処理によるも略々不変)。動作電位 100~120mV, critical level 8mV 前後。絞輪間軸索 50~100M Ω (27~19°C)。

3) 活動電位の下降期は3相に分ける事が出来る。Ⅱは田崎が無髄線維で指摘した“Shoulder”, Ⅲはそれにつづく数mV程度の大きさに漸減(0.5~2msec程度)する。Ⅱ, ⅢはNa濃度の減少で著明に短縮し、又ClをBr, NO₃, I, SCNに置換することにより、Ⅱは持続、Ⅲは大きさを減少した。

又CoCl₂を作用させⅡを著増させた場合に、短かい外向電流、又は不応期で持続を短縮することが出来た。

22. 近沢克己・喜多村良三 (久留米大生理)

Membrane conductivity と anion (第1報)

既に第34回日本生理学会総会に於いて発表した如く、Chloride ionはresting membrane potentialに対して著しい影響を与える。

従ってChloride ionが膜の透過性に如何なる影響を与えるかを知る為に membrane conductivity の検討を行った。

1) *Rana nigromaculata* の sartorius muscle fibre を使用し、微小電極により $1\sim 5 \times 10^{-8}$ A の電流を流し、それにより発生する electrotonic potential を同時描記した。

2) Chloride ion の影響をみるために normal Ringer, Cl' を含む Mg-Ringer 及び Cl' を含まない SO₄-Ringer を使用し、K' の濃度を变化させた。

3) Mg-Ringer 及び SO₄-Ringer に浸した標本に於いては、K' 濃度が高くなるにつれて、membrane conductivity も増大している。

4) Mg-Ringer 内での membrane conductivity は SO_4 -Ringer に於けるそれに比して K^+ の各濃度に於て大である。

5) SO_4 -Ringer 内に於ける membrane conductivity は Mg-Ringer に於けるそれ程、 K^+ 濃度の増加による membrane conductivity の増大は著明ではない。

6) 以上の結果から推論すれば、Chloride ion は membrane conductivity に影響を与えると云える。

23. 野田憲一 (久留米大生理)

S. J. P. に関する実験 (第1報)

カエルの iliofibularis に於いて、microelectrode study に依って、slow fiber の potential を record した。

Resting level は、平均 60mV であった。Latency は、他の活動電位の成分に比し、著しく一定であった。onset の傾斜、depolarization height、更に hyperpolarization について述べた。

これらの各々について、その具体的の値を諸氏の値と比較した。

特に、hyperpolarization について述べた。

24. 緒方勇士郎・浦田辰雄・齊藤 寿 (熊本大体研)

骨筋の収縮弛緩機序についての生理生化学的考察、特に Ach 作用と Actomyosin 収縮との結びつき及び ATP の弛緩作用が刺戟に一致して生起する理由についての実験的考察

Fatt, Wachholder & Matthias, 古河, 高木及び杉原の報告によれば、 Na^+ を欠く環境液に永く浸しておいた剔出骨筋は Ach に対する機械的応を示さないという。演者らは臺の剔出腓腹筋の灌流標本を用いてこれらの実験結果を追試し、筋の灌流液を Na^+ を欠く環境液に置換した直後に起る筋短縮と正常筋の Ach 収縮の機序とを同じように、この際に生ずる筋形質膜の透過性の変化が直接に筋線維或いは AM の収縮に繋がっていると考えられるような結果を得、既報の演者らの骨筋の収縮弛緩の機序に関する考え方に 2, 3 の修正

点の存在することを明らかにすることができた。恐らく、筋の収縮弛緩の生理生化学的機序は次のようなものと考えられることできると思う。

1. 骨筋の収縮は Ach の作用に因する持続性収縮である。Ach 脱分極に際して筋形質膜の透過性が変化し、これが直接筋線維或いは AM の収縮に繋がっていると考えられる。

2. Ach 収縮の生起には環境液中に予め Na^+ が存在することが必要であり、 Na^+ の不活性化がその生起の必要条件であろう。 K^+ 、 Ca^{2+} では Na^+ の代役とはなり得ない。云い換えるとこの際に形質膜に伝播性過程の生ずることは考えられても刺戟と筋収縮系との結びつきを膜の荷電密度の減少だけでは説明できない。

3. Ca^{2+} は筋形質膜の透過性の変化にも関与するらしいが、更に AM の収縮を永く持続させるように働くと考えられる。

4. 筋収縮は直接刺戟の場合でも神経終板の機能を介して Ach の作用によって増強される。

5. ATP によって弛緩した筋線維或いはその AM は神経終板機能の仲介がなければ直接刺戟の場合でも刺戟に応じて収縮できない状態になる。恐らく、AM は ATP の作用によって A と M に解離の状態にあると考えられる。

6. Ach 収縮筋の弛緩は形質膜の透過性の変化の正常復原を先行条件として、即ち刺戟に一致して適量の Na_2HPO_4 の弛緩作用の協力の下適量の遊離の形の ATP の静電析力作用によって生起すると考えられる。Glycerol 筋収縮に対する M-B 因子の弛緩作用は ATP の生成に帰すべきものとする。

7. AM の機械的収縮が ATP の分解エネルギーを利用して生起するという実証のない今日、ATP の分解エネルギーは Ach の生成その他の化学反応に利用されるものであって、AM は ATP によって拘束された高エネルギーを持った不安定な状態から ATP の分離によって、低エネルギーのより安定な状態に自然に変移すると考えてもいい。

8. 神経筋接続部における興奮の伝達は Ach の生成遊離の過程を踏む化学的伝導であろう。