

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

第20巻 第11号

Vol. 20 No. 11

昭和33年11月1日発行

November 1958

原 著

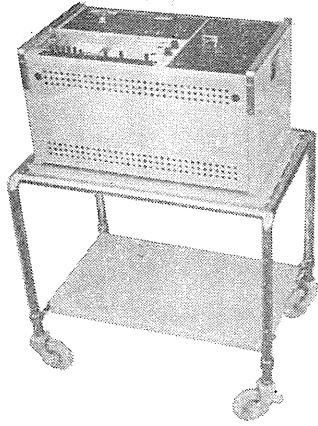
- 永井一夫：中枢神経運動系に対するディフェニール並びにその誘導体の制止作用に就いて…905
- 中山孝：腎臓血管運動神経に関する研究(1)ヒキガエル腎動脈-腎静脈灌流標本に及ぼす
adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用について…913
- 中山孝：腎臓血管運動神経に関する研究(2)ヒキガエル腎門脈-腎静脈灌流標本に及ぼす
adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用について…927
- 中山孝：腎臓血管運動神経に関する研究(3)ヒキガエル腎臓血管灌流標本に及ぼす
神経刺激効果について…937
- 内田幸喜・高橋 宏・村中光治郎：無機ピロリン酸による ATPase の賦活と阻害…950
- 岡 敬 三：カエルの臍下運動と呼吸運動との関係…956
- 中 沢 正 雄：高カリウム血による心臓機能障害…959
- 奥 村 修：生体酸塩基平衡調節の生理的諸相，特に酸負荷時の調節に就いて…966
- 吉村寿人・奥村 修・西川和夫・湯浅 実・箭田正輝・杉本順一：腎臓のアノモニア排泄機転
に就いて…988
- 吉村寿人・奥村 修・西川和夫：唾腺アルカリ分泌に及ぼす Diamox の影響について…997
- 大 柴 進：基礎代謝の生理的変動に関する研究 ……1004
- 吉村寿人・大柴 進・宇佐美駿一・益子研三・山田敏男：環境気温と体熱発生 ……1015
- 戸 出 一 郎：イヌの panting 中枢の所在部位について ……1024

- 附：会 報 生理学実習改善委員の追加…1032
- 正 誤 表 ……1032

日 本 生 理 學 會

Physiological Society of Japan

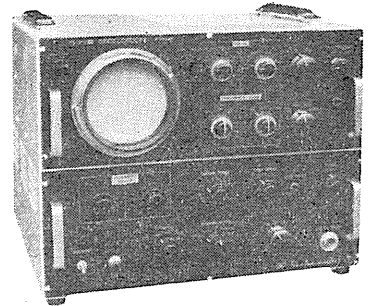
万能記録装置 (MPA-204)



小型二系統
EKG. EEG. GSR他



万能ブラウン管オシロスコープ (UB-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

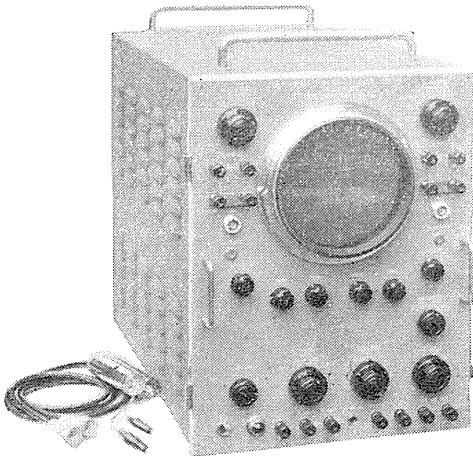
脳波計・脳波分析装置
二現象オシロスコープ・オシロスコープ用連続撮影装置
アネロケータ・電気刺戟装置
電磁オシログラフ・インク書きオシログラフ

三栄測器株式会社

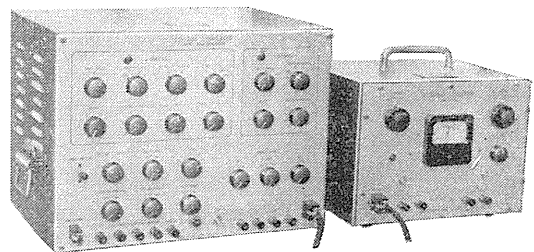
本社 東京都新宿区柏木 1~95
TEL. (37) 7117・7118・8114・8115
工場 東京都武蔵野市吉祥寺 1635
TEL. 武蔵野 (022) 4941・7825・3265

二現象生体電気現象用

万能観測装置



二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

中枢神経運動系に対するディフェニール並びにその誘導体

の制止作用に就いて 612. 825. 23:612. 014. 469-064

Anticonvulsive Action of Diphenyl and its Derivatives.

(文部省科学研究費の補助による)

永 井 一 夫 (NAGAI-KAZUO)*

I. 緒 論

高等動物犬猫を用いて癲癇痙攣の神経機制を研究した業績は、近時我が国に於いて林¹⁾及びその共同研究者によって行われ重大な発展を示し遂に大脳皮質と中脳諸核、小脳皮質等を含む錐体外路系運動現象であることが確定せられた。この如き錐体外路系運動現象を生起せしめるには、電気的刺戟並びに化学的刺戟による皮質刺戟が何れも用いることが出来るが、選択的に癲癇痙攣(間代性全身痙攣)を生起せしめるには化学的刺戟のみに限り、しかもその刺戟となる化学物質は5種以内に限定せられる。Picrotoxin, Strychnin, Cardiazol, Nicotine及びグルタミン酸ナトリウムがこれである。

村松²⁾³⁾は、家兎に Picrotoxine, Strychnin, Cardiazol, Nicotine等を動脈注射することによって間代性痙攣を主型とする夫々特有の運動現象のあることを確定し、尙これ等の化学物質によって惹起する痙攣を抑制せしむる化学物質を探究し、この5物質何れも抑制するものは抱水クロラルのみであることを確定した。但し、抱水クロラルには特有の麻痺作用があり、動物はただ運動を抑制せられるばかりでなく、睡眠状態に落ち入ることは注意を要する。この点に就いては H. H. Merit, T. J. Putnamによって作られた Diphenyl-hidantoinは運動系のみに限って抑制するものであるが、著者⁴⁾及び村松の研究によれば、これ等痙攣物質の作用を抑制する程度は抱水クロラルには遙かに劣ると言わねばならぬ。

著者は Diphenyl-hidantoin-Naよりも更に運動系抑制作用が強く麻酔作用の少ない物質を合成せんとして本研究を試みたのである。

又著者は Diphenyl-hidantoin-Naの抑制作用の主役は Diphenyl に存在するものであるか、或いは Hidantoin 核に存在するものであるかを簡明しようとして化学構造上より分析的研究を行い抑制作用の主役は Hidantoin 核に存在せざることよりおそらく Diphenyl 核に存在するのであると推定した。

そこで Diphenyl を主体とした種々の化合物を合成し動物実験に訴えて観察したのであるが、著者の使用した化学物質は第1表に示す如き Diphenyl 並びに Diphenyl 化合物である。

抱水クロラルは対照実験としてこれを使用した。

II. 実験方法

実験動物は 500~3000g の猫を使用した。これ等動物を固定することなく、実験物質を緩徐に背部皮下に注射し、注射終了と同時に動物を自由に運動出来る状態にして置き、一定時間経過後痙攣物質を皮下注射してその後起る運動現象を観察した。

痙攣物質は Picrotoxine (又は Strychnine), Cardiazol を選んだ。先存物質は勿論痙攣を生ぜしめないものであることは予め観察して置いた。

Nicotine を用いなかったのは Nicotine には陰性感作現象があつて、実験成績が明らかでないからであるが、その要点は村松²⁾の研究により Picrotoxine, Strychnine, Nicotine に対しては抑制物質は同じ態度をとり、Cardiazol に対し

* 日本大学歯学部理工学教室
〔昭和33年5月9日受付〕

Table 1.

REAGENT	CONSTITUTIONAL FORMULA	MOLECULAR WEIGHT
Diphenyl hidantoin-Na		275.0
Diphenyl		154.0
Diphenylamine		169.0
Tetrabrom-diphenylamine		484.6
Diphenyl-trichlorethane		285.3
Diphenyl-dichlor-trichlor-ethane		354.1
Chloral hydrate		165.3

ては別の態度をとることが明らかとなっているからである。

III. 実験 (其の 1)

A. 試薬の合成

試薬は Diphenyl 以外は著者が合成したものでその純度は融点の測定並びに偏光顕微鏡によって結晶を観察して化学的に純粋であることを確かめてある。

1) Diphenylamine (C₆H₅)₂NH

アセト・アニリッド 10g に無水炭酸ソーダ 5g, 臭化ベンゾール 20g, これに少量の CuJ を加えてニトロベンゾール中で冷却器を附し 10~15 時間煮沸した後, 水蒸気蒸溜によってニトロベンゾールを除去し, コルベン中の残渣をエーテルに採り CaCl₂ にてエーテルを乾燥蒸発する。残渣をアルコールより再結晶させて黄色の板状晶を得た。融点 120 度。これを 30cc の

アルコールに溶解し 30cc の濃塩酸を加えて 2~3 時間煮沸分解し水蒸気蒸溜に附し溜出する油は黄色板晶に固化した Diphenylamine 7g を得た。融点 54 度。

2) Tetrabrom-diphenylamine (C₆H₃Br₂)₂NH

4g の Diphenylamine を室温に於いて氷醋酸に溶解して, これに 5cc の Br₂ を 50cc の氷醋酸を溶解したものを攪拌しつつ加えると沈澱を生ずる。これを濾過しアルコールより再結晶を行った。無色針状結晶 10g を得た。融点 162 度。

B. 動物実験

1) Diphenyl (C₆H₅)₂

この物質は水に溶解しないのでエチルアルコールを溶剤として 0.13mol 1~3cc に就いて実験した。

第 2 表に示す如く Picrotoxine (又は Strychnine), Cardiazol に対しては完全に抑制する事が出来る。殊に Strychnine 0.1% 2cc の皮下注射に於いては猫は注射後 20 分にして強縮性痙攣の後, 死亡するものであるが, Diphenyl 0.13mol 2cc の皮下注射によって完全に痙攣を抑制せしめるのみならず死亡する事がない。Picrotoxine の痙攣に対してはその量が臨界濃度より遙かに大なる時は抑制し得ないが, 臨界量に近い時は必ず抑制し得る。

Diphenyl の毒性は第 3 表に示す如く, 毒性

Table 2.

Case	Date	Weight (g)	Pre-given drug: Diphenyl Alcohol Solution	Injection	Interval of use of previous drug & use of convulsant (min)	Convulsant	Convulsion
1	20. 5.15	350	0.13mol 1cc	subcutaneous	10	Pic. 0.5cc	+
2	"	320	" 2cc	"	10	1.0cc	+
3	" 17	3600	" 3cc	"	10	1.0cc	+
4	" 7.12	510	" 4cc	"	10	0.2cc	±
5	" 19	3500	" 2cc	"	10	0.5cc	±
6	"	2500	" 2cc	"	10	0.5cc	+
7	" 20	3500	0.19mol 2cc	"	10	0.5cc	-
8	" 22	2000	" 2cc	"	10	0.5cc	-
9	" 5.15	310	0.13mol 1cc	"	10	stry. 0.5cc	-
10	" 14	3000	" 2cc	intravenous	10	2.0cc	-
11	"	3500	" 3cc	subcutaneous	10	2.0cc	-
12	20. 5.10	300	0.13mol 1cc	intravenous	10	par. 0.5cc	-
13	" 5.12	700	" 1cc	subcutaneous	15	0.5cc	-

Table 3.

Case	Date	Weight (g)	Diphenyl Alcohol Solution	Injection	Toxicity	Remarks
1	20. 5.10	300	0.13mol 1.0cc	intravenous	living	
2	" 15	320	" "	"	dead	5 minutes after
3	" "	310	" "	"	living	
4	" "	450	" 2.0cc	"	dead	6 minutes after
5	7.20	2800	" "	"	dead	6 minutes after
6	5.14	3000	" "	"	living	
7	" 24	2800	" "	"	living	
8	7.20	3510	0.19mol 1.0cc	"	dead	5 minutes after
9	" 21	3500	" "	"	dead	5 minutes after
10	" 22	3000	" 0.5cc	"	living	
11	" 23	1800	" "	"	dead	4 minutes after
12	" 24	2000	" 0.6cc	"	dead	4 minutes after
13	" 25	2100	" "	"	dead	5 minutes after
14	5.15	310	0.13mol 1.0cc	subcutaneous	living	
15	" "	350	" "	"	living	
16	" "	320	" 2.0cc	"	living	
17	" 16	3500	" "	"	living	
18	" 17	3600	" 3.0cc	"	living	
19	" 12	510	" 4.0cc	"	living	ataxie
20	" 19	3500	" 2.0cc	"	living	
21	" "	2885	" "	"	living	
22	6.20	470	" 1.7g	oral	living	ataxie
23	" 23	450	" 0.8g	"	living	"
24	7. 2	300	" 0.9g	"	living	"
25	" "	480	" 2.6g	"	living	"
26	" 15	3200	" 4.0g	"	living	"

Table 4.

Case	Date	Weight (g)	Pre-given drug:		Injection	Interval of use of convulsant & drug (min.)	Convulsant	Convulsion
			D-Alcohol sol.					
1	20.9.18	2900	0.177mol	3cc	subcutaneous	15	Pic. 0.5cc	+
2	" "	750	" "	2cc	"	15	0.2cc	-
3	" 19	750	0.118mol	2cc	"	10	0.2cc	-
4	" "	2900	" "	2cc	"	10	0.5cc	±
5	" 20	750	" "	1cc	"	10	0.2cc	+
6	" "	2900	" "	3cc	"	10	0.5cc	+
7	5.20	2000	" "	3cc	"	10	1.0cc	+
8	" 30	2100	" "	3cc	"	10	1.0cc	+
9	" 31	2000	" "	4cc	"	10	1.0cc	+
10	6. 1	3500	" "	3cc	"	10	0.7cc	-
11	" 15	380	" "	2cc	"	10	0.3cc	-
12	" "	410	" "	3cc	"	10	0.3cc	-
13	7.20	400	" "	4cc	"	10	0.2cc	-
14	" "	500	" "	4cc	"	10	0.2cc	-
15	" 23	510	0.236mol	2cc	"	10	0.2cc	-
16	" "	530	" "	3cc	"	10	0.2cc	-
17	5.24	2800	0.118mol	2cc	"	10	stry. 2.0cc	±
18	" 30	2500	" "	2cc	"	10	2.0cc	-

Table 5.

Case	Date	Weight (g)	Diphenylamine Alcohol sol.	Injection	Toxicity	Remarks
1	20. 5.11	350	0.118mol 1.0cc	intravenous	dead	
2	" 12	360	" 2.0cc	"	dead	3 minutes
3	" "	2700	" 2.0cc	"	dead	3 minutes
4	" 13	550	" 2.0cc	subcutaneous	living	
5	" 17	600	" 3.0cc	"	living	ataxie

強く静脈注射では死亡するものが多い。但し皮下注射に於いては死亡しないが 0.13mol 4cc では ataxie を起し食慾は缺如する。

2) Diphenylamine (C₆H₅)₂NH

この物質は第 4 表に示す如く Picrotoxine,

(又は Strychnine), Cardiazol に依る痙攣を抑制する。

併し痙攣物質が臨界量以上与えられた場合は抑制物質の量を増しても痙攣は抑制されない。毒性については Diphenyl と同じく第 5 表の如く、0.118mol 2~3cc の静脈注射に依って 2~5 分以内に死亡する。

3) Tetrabrom-diphenylamine (C₆H₃Br)₂NH

この物質は 0.063~0.127mol 2~3cc に於て Picrotoxine, Strychnine, Cardiazol による痙攣を抑制することは出来なかった。

4) Diphenyl-hidantoin-Na

この物質並びに痙攣物質を静脈注射して観察した報告は著者⁴⁾、村松、中島並びに村松³⁾ によって試みられた。即ち Picrotoxine, Strychnine による痙攣

を抑制し Nicotine, Cardiazol による痙攣は抑制出来なかった。

著者の実験に於ても 0.116mol 2cc に於いて Picrotoxine による痙攣を 3 例中 2 例抑制し、

Cardiazol による痙攣は抑制し得なかった。

毒性は皮下注射に於いては変化がないが、静脈注射に於いては 0.116mol で死亡する。

5) 抱水クロラル CCl₃CH(OH)₂

抱水クロラルに就いても村松³⁾ が家兎を用

いて先存物質並びに痙攣物質を静脈注射して検索した結果、この物質は PicROTOXINE, Strychnine Cardiazol, Nicotine による何れの痙攣をも抑制することを発表した。

著者の実験方法によっても水溶液, アルコール溶液の何れに於いても第9表の如く 0.604mol 2cc に於いて PicROTOXINE, Cardiazol に依る痙攣を抑制することを知らした。

IV. 考 察 (其の1)

5種類の化学物質の先存物質として抑制作用を顕るに Diphenyl, Diphenylamine, 抱水クロールは PicROTOXINE (又は Strychnine), Cardiazol の痙攣を抑制せしめる。

Diphenyl-hydantoin-Naは PicROTOXINE の痙攣をやや抑制するが Cardiazol の痙攣は抑制せ

しめない。Tetrabrom-diphenylamine には全然抑制作用はない。これは先きに著者の発表した Dibromdiphenyl hydantoin-Na及び Di-jod-diphenyl hydantoin-Na に抑制作用の無いことと同じ理論即ち Diphenyl基に Halogen が結合すると無効になると言う考えで理解出来る。

これ等の事実より、Diphenylは強烈な抑制物質であること並びにこれに結合する化学物質は Hidantoin に限らず他の化学物質でもよいことが解った。

然らば如何なる物質が Diphenyl に結合したならば毒性の比較的

少ない、而かも強力なる抑制物質となるであろうか。

この問題について最も素朴な推察を下すならば第1に結合する物質が他の抑制物質の構造に似ていることが良いのではないか

Table 6.

Case	Date	Weight (g)	Pre-given drug: Tetrabrom-Diphenylamine	Injection	Interval of use of convulsant & drug (min)	Convulsant	Convulsion
1	20. 6.15	510	0.085mol 2cc	subctaneous	10	pic. 0.2cc	+
2	"	335	" 3cc	"	10	"	+
3	"	17	0.063mol 3cc	"	10	"	+
4	"	18	" 3cc	"	10	"	+
5	9.22	750	" 3cc	"	10	"	+
6	"	23	0.127mol 4cc	"	10	"	+
7	9. 24	780	0.063mol 3cc	"	10	stry. 2cc	+
8	"	750	" 3cc	"	10	"	+
9	21. 8 25	800	0.063mol 3cc	"	10	car. 0.5cc	+
10	" 26	810	" 3cc	"	10	"	+

Table 7.

Case	Date	Weight (g)	Pre-given drug: Diphenyl-hidantoin-Na(5% Alcohol sol.)	Injection	Interval of use of convulsant & drug (min)	Convulsant	Convulsion
1	20. 9.2	3000	0.038mol 2cc	subctaneous	10	pic. 0.5cc	+
2	"	1	2600	"	"	"	+
3	"	1	2360	"	"	"	-
4	"	2	1500	"	"	"	-
5	21.7.23	2560	"	"	"	"	±
6	20.9.1	2800	0.19mol 2cc	"	"	"	±
7	"	2950	"	"	"	"	+
8	"	3000	"	"	"	"	+
9	21.7.24	2560	0.116mol 2cc	"	"	car. 1.0cc	±
10	8. 9	800	" 2cc	"	"	0.6cc	±

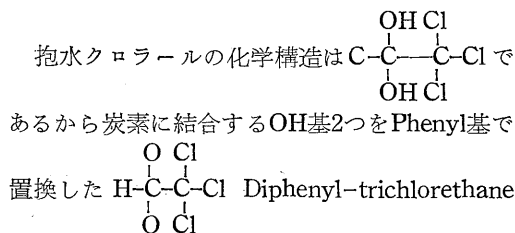
Table 8.

Case	Date	Weight(g)	Diphenyl-hidantoin-Na 5% Alcohol sol.	Injection	Toxicity	Remarks
1	21.8.9	800	0.116mol 1cc	intravenous	living	
2	"	500	" "	"	dead	3 minutes
3	"	850	" "	"	"	4 minutes
4	"	900	" "	"	"	3 minutes
5	"	1000	" 0.5cc	"	living	
6	"	1100	" 1.0cc	"	dead	4 minutes
7	8.10	260	" 2.0cc	subcutaneous	living	ataxie
8	12	350	" 2.0cc	"	"	

Talbe 9.

Case	Date	Weight (g)	Pre-given drug: Chloral hydrate	Injection	Interval of use of convulsant & drug (min.)	Convulsant	Convulsion
1	20. 8.29	300	H ₂ O sol. 0.302mol 0.5cc	sub.	10	pic. 0.1 ^{cc}	+
2	"	"	"	"	"	0.2 ^{cc}	+
3	"	"	"	"	"	"	+
4	31	2905	0.604mol 2.0 ^{cc}	"	"	0.5 ^{cc}	+
5	29	2360	0.604mol 1.0 ^{cc}	"	"	"	+
6	30	2800	" 2.0 ^{cc}	"	"	"	+
7	"	2360	" 2.0 ^{cc}	"	"	"	-
8	"	2800	" 2.0 ^{cc}	"	"	"	-
9	21. 8. 1	3000	" 2.0 ^{cc}	"	"	car. 2.0	-

と言う考えが出て来る。この点抱水クロラールは最も良い抑制物質であることから Diphenyl と抱水クロラールとを結合せしめ、この両者の類似物質を合成し得たならば、或る強力にして且つ毒性の比較的少ない物質が完成せられるのではないかと考えられる。



並びにその類似物質は著者の目的とする物質ではなからうかとの希望をもって、Diphenyl-trichlorethane 並びにその類似物質を合成してこれを動物実験に訴えて観察した。

V. 実験(其の2)

A. 試薬の合成

合成した試薬は(実験其の1)の場合と同じ様に融点の測定並びに偏光顕微鏡によって純粋なることを確かめた。

1) Diphenyl-trichlorethane

市販ベンゾールを精製して、これに自家精製したクロラールを加えて両者を良く混合せしめる。これを氷水中に冷却しつつ発煙硫酸(著者考案によるロヂウムを含める接触剤添加)を加えて脱水結合せしめた。油状の上液を分離し、これより無水アルコールを以て精製し無色夥粒状の融度62~64度、水に不溶解、二硫化炭素、クロロホルム、熱アルコールには溶解するDiphenyl-trichlorethaneを得た。

2) Diphenyl-dichlor-trichlorethane

自家精製したクロラールに市販モノクロールベンゾールを混合

し、硫酸及び塩化アルミニウムで脱水し、融点105度の水に不溶解、二硫化炭素、熱アルコールには溶解する無色針状のDiphenyl-dichlor-trichlorethaneの結晶を得た。

B. 動物実験

1) Diphenyl-trichlorethane

局方アルコール溶液で0.07mol 0.5~2cc, 0.105mol 0.5~2ccを先存物質として皮下注射によって与えPicrotoxine, Cardiazolによる痙攣を抑制するかどうか観察した所第10表に示す如く、2,500gの猫に対して0.07mol 2ccでは完全に抑制することは出来なかった。

即ちPicrotoxine, Cardiazolの痙攣を注射後1時間10分~1時間20分まで抑制することが、この時間に於いて1回だけ軽い痙攣を起さしめた。併し2,600~3,000gの猫に対し0.105mol 2ccに於いてはPicrotoxine, Cardiazolの痙攣を完全に抑制せしめた。

この物質の毒性は第11表に示す如くDiphenyl化合物中1番弱く250gの仔猫に0.176mol 1.0cc, 0.105mol 2.0cc同時に皮下注射によって与えても少しataxieを起すが翌日は平常と何等変化を認めなかった。静脈注射に於いては1,050gの猫に対して0.105mol 1.3cc(プロキロ0.037g)では変化なく、1,050gの猫に対して0.105mol 1.5cc(プロキロ0.0409g)に於いて8分後死亡することを知った。

2) Diphenyl-dichlor-trichlorethane

Table 10.

Case	Date	Weight (g)	Pre-given drug: D-T-E-Alcohol solution	Injection	Interval of use of convu- lsant & drug (min.)	Convulsant	Convulsion
1	21.7.18	250	0.070mol 0.5cc	subcutaneous	10	Pic. 0.1cc	-
2	18	260	" 2.0cc	"	"	0.1cc	-
3	19	260	" 1.0cc	"	"	0.1cc	-
4	21	2500	" 2.0cc	"	"	0.5cc	±
5	19	250	0.105mol 0.5cc	"	"	0.1cc	-
6	19	250	" 0.5cc	"	"	0.15cc	-
7	21	2560	" 1.0cc	"	"	0.5cc	±
8	23	2560	" 2.0cc	"	"	0.5cc	-
9	8. 3	850	" 2.0cc	"	"	0.2cc	-
10	5	3000	" 2.0cc	"	"	0.6cc	-
11	6	3200	" 2.0cc	"	"	0.6cc	-
12	8. 6	500	" 2.0cc	"	"	Car. 0.5cc	-
13	6	800	" 2.0cc	"	"	0.5cc	-
14	6	2600	" 2.0cc	"	"	2.0cc	-
15	8	2500	0.07mol 2.0cc	"	"	2.0cc	±

この物質の抑制作用は第12表の如くアルコール溶液 $0.083mol$ 1~2cc, $0.13mol$ 2cc に就いて実験するに Picrotoxine, Cardiazol による痙攣惹起までの時間を幾分延長せしめる。

この物質の毒性は第13表に示す如く非常に毒性強く $0.083mol$ 1cc の静脈注射によって6~7分後必ず死亡する。皮下注射に於いては $0.056mol$ 1cc で270~300g の猫を歩行不能に至らしめた。

VI. 考 察 (其の2)

Diphenyl と抱水クロラールより1分子脱水せしめて結合したDiphenyl-trichlorethaneは著者の推定した如き満足すべき結果を示した。

Diphenyl-dichlor-trichlorethane に抑制作用のないことは先きに著者の発表した Dibrom-diphenyl-hidantoin-Na, Dijod-diphenyl-hidantoin-Na 並びに実験 (其の1) のTetrabrom-diphenylamine に抑制作用のないことと矛盾しない。

Table 11.

Case	Date	Weight (g)	D-T-A-Alcohol solution	Injection	Toxicity	Remarks
1	21.7.20	250	0.176mol 1.0cc	subcutaneous	living	
2	20	260	" 1.0cc	"	"	
3	21	260	" 2.0cc	"	"	
4	21	250	0.176mol 1.0cc 0.105mol 2.0cc	"	"	
5	31	250	0.105mol 0.5cc	intravenous	dead	10 minutes
6	8. 1	1050	" 0.5cc	"	living	
7	2	1050	" 1.0cc	"	"	
8	3	1100	" 1.5cc	"	dead	8 minutes
9	4	1000	" 1.7cc	"	"	7 minutes
10	5	1050	" 1.3cc	"	living	
11	7.31	260	0.176mol 1.0cc	"	dead	8 minutes

Table 12.

Case	Date	Weight (g)	Pre-given drug : D-D-T-E Alcohol Solution	Injection	Interval of use of convulsant & drug (min)	Convulsant	Convulsion
1	21.7.26	320	0.083mol 1cc	subcutaneous	10	Pic. 0.2cc	+
2		2560		2cc subcutaneous	10	0.5cc	+
3	31	2560		2cc subcutaneous	10	0.6cc	+
4	8. 1	2600	0.13mol 2cc	subcutaneous	10	0.5cc	+
5	2	2500	0.083mol 2cc	subcutaneous	10	Car. 2.0cc	+

Table 13.

Case	Date	Weight	D-T-A	Injection	Toxicity	Remarks
1	21.7.26	275	0.83mol 1.0cc	subcutaneous	living	dead after 2days
2		3200	1.0cc	subcutaneous	living	dead after 2days
3	31	150	1.0cc	subcutaneous	daed	2 hours after
4	8. 1	3000	0.056mol 1.0cc	intravenous	daed	7 minutes after

VII. 総 括

著者⁴⁾は先きに Diphenyl-hidantoin-Na の抑制作用の主役は Diphenyl に存在することを推定し、これを実験に訴えて観た所第14表に示す如く Diphenyl は強力なる抑制作用物質であることを確認し得た。故に Diphenyl に結合する物質は Hidantoin に限らず、その物質如何によっては新しい更に強力な抑制物質が得られるとの推定は以上の如く見事に的中した。

今、このDiphenyl-trichlorethaneと抑制物質である Diphenyl, Diphenylamine, Diphenyl-hidantoin-Na, 抱水クロラールの5種類に就いてその抑制作用と毒性に就いて比較考察して観よう。

第15表に示す如く毒性に於いては Diphenyl, Diphenylamine が最も強く、次が Diphenyl-hidantoin-Na で、次がDiphenyl-trichlorethane である。抑制作用の比較は同じ表に観るように

Diphenyl, Diphenylamine, Diphenyl-trichlorethane は殆んど同じ程度で、次が Diphenyl-hidantoin-Na となる。但し Diphenyl-hidantoin-Na は Cardiazol による痙攣を抑制し得ないが Cardiazol をも抑制し、しかも毒性の少ない物質は著者の Diphenyl-trichlorethane である。

Table 14.

Drug	Subcutaneous injection			Convulsant		
	mol concentration	quantity for inj. cc	Convulsion	Pic.	Stry. Convulsion	Car.
D	0.13 ~0.19	1.0~4.0	-	-	-	-
D-A	0.177~0.236	1.0~4.0	-	-	-	-
T-B-D-A	0.063~0.127	2.0~4.0	-	+	-	-
D-H	0.038~0.19	2.0	-	-	-	+
D-D-T	0.053~0.13	1.0~2.0	+	+	-	+
D-T-A	0.07 ~0.105	0.5~2.0	-	-	-	-
C-H	0.302~0.604	0.5~2.0	-	-	-	-

Table 15.

Drug	Inhibiting action				Letal dosis				Subcutaneous injection				State	
	Weight (g)	Convulsant	Pre-given drug mol	cc	per kg	Weight (g)	mol	cc	per kg	Weight (g)	mol	cc		per kg
D	3500	Pic.	0.19	2	0.017	2800	0.13	2	0.014	510	0.13	4	0.156	Ataxie
	3500	Stry.	0.13	3	0.017									
	700	Car.	0.13	1	0.028									
D-A	3500	Pic.	0.118	3	0.017	2700	0.118	2	0.0148	600	0.118	3	0.10	Ataxie
	3500	Stry.	0.118	2	0.016									
D-H	1500	Pic.	0.116	2	0.04	1100	0.116	1	0.028	260	0.116	2	0.156	Ataxie
D-T-E	3200	Pic.	0.105	2	0.018	1100	0.105	1	0.0409	250	0.105	2	0.44	Ataxie
	2600	Car.	0.105	2	0.023									
C-H	2800	Pic.	0.604	2	0.017									
	3000	Car.	0.604	2	0.066									

VIII. 結 論

著者は Diphenyl 並びにその誘導体 6 種を合成し、これを動物実験に訴えて痙攣抑制作用を比較実験した所下記の如き結論を得た。

- 1) Diphenyl は強い痙攣抑制物質である。併し毒性が強い。
- 2) Diphenyl は Hidantoin に限らず他の化合物としても抑制作用を有する。但し Diphenyl 基に Cl, Br, J 等が結合すれば抑制作用はなくなる。
- 3) 抑制作用を比較すれば Diphenyl, Diphenylamine, Diphenyl-trichlorethane は略同程度に強く, Dipenyl-hydantoin-Na, 抱水クロラルがこれに次ぐ、この内 Diphenyl-hidantoin-Na は Cardiazol の痙攣を抑制出来ない。
- 4) 毒性を比較するに Diphenyl, Diphenylamine, Diphenyl-hidantoin-Na, Diphenyl-trichlorethane の順に弱くなる。
- 5) 本研究は特許第178474号にて特許権を有する。

擧筆するに当って、終始御懇篤なる御指導と御校閲の労を賜った、日本大学歯学部生理学教室主任林謙博士に対して深甚なる感謝の意を表する。

文 献

- 1) 林 謙 (1943) 大脳皮質の錐体路系法則並びに錐体外路系法則の実験生理学的研究 条件反射 **7**, 64-72
- 2) 村松功雄 (1946) 諸種化学物質の家兎静脈注射による痙攣の型について (未発表)
- 3) 村松功雄 (1946) 家兎静脈注射により四種の痙攣物質に対する諸種化学物質の影響について (未発表)
- 4) 永井一夫・村松功雄・中島 誠 (1946) Hidantoin 及び其の誘導体の痙攣抑制作用に就いて (未発表)
- 5) 永井一夫 (1946) エチルアルコールの痙攣抑制作用に就いて (未発表)
- 6) 中邑 勇 (1942) 鎮痙剤の一新系列 条件反射 **3**, 127-131
- 7) Vanino, L. (1923) Organischen präparative cheme.
- 8) Vanino, L. (1922) Anorganischen präparative cheme.
- 9) 朝比奈泰彦・柴田雄次 (1935) Organic Syntheses (邦訳)

Summary

At first, the inhibitory action of the diphenyl against the seizure following the injection of picrotoxine, strychnine and methrazole was examined in adult dogs.

Its derivatives, diphenylamine, tertabromdiphenylamine and diphenyltrichlorethane were synthesised and biologically tested.

These substances had each inhibitory action on the induced seizure, among which diphenyltrichlorethane was the strongest inhibitor and at the same time most weak in toxic action for the animals.

(Department of Physical Technology, Nihon University School of Dentistry)

腎臓血管運動神経に関する研究 612.185:612.46

(1) ヒキガエル腎動脈-腎静脈灌流標本に及ぼす
adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用について

Studies on the Vasomotor Nerve of the Kidney.

(1) The Action of Adrenaline, Noradrenaline and Acetylcholine on the Kidney
Perfusion Preparation of Japanese Toads, perfused from A. Renalis to V. Renalis.

中山 孝 (NAKAYAMA-Takashi) *

血管運動神経の研究は Claude Bernard (1851) 以来幾多の業績が発表され次第にその本態が明らかにされたが、腎臓に関するものは比較的少なく、いわゆる液素性物質の血管作用や神経刺激の血管運動効果についても不明の点が少ない。比較的條件の単純と思われる冷血動物の腎臓血管においても adrenaline の作用について Zuckerstein³⁶⁾, Amsler-Pick²⁾, Schmidt³⁰⁾, Richard-Schmidt²⁷⁾, 百瀬¹⁷⁾, 青山³⁾, 長沢¹⁸⁾, 横山³⁵⁾, Kusakari-Takeda¹⁴⁾ は収縮性と言い、Rothlin²⁸⁾, Okada²³⁾, 井上¹²⁾ は高濃度では収縮、低濃度では拡張と報じかならずしも結果の一致をみず、さらに又最近重要視されて来た noradrenaline や acetylcholine については著者の知る限り報告がないようである。尙実験条件の複雑な温血動物については事情が一層混乱しているのはいう迄もない。

血管運動性を研究する最も確実な方法として血管灌流法が好んで用いられているが、著者も腎血管灌流標本について研究を試みた。所が灌流標本にも種々の問題がある。例えば adrenaline の血管収縮作用と反対に血管拡張作用を示すであろうと思われる acetylcholine については従来灌流標本特に冷血動物の血管灌流標本では純粋な拡張作用は確実には証明されていないばかりか、むしろ血管収縮をみるという報告が大部分であったが、畠山・加藤⁸⁾ はヒキガエルの Låwen-Trendelenburg 後肢血管灌流標本を用いての研究で acetylcholine の血管拡張作用を

証明し、従来報告された収縮作用との相違について解明を与え且血管灌流実験においては薬物濃度、灌流圧、灌流経過時間の3者に考慮を払うべきである事を明らかにした。又加藤¹³⁾ は同様の考慮の下にヒキガエルの肺血管におよぼす adrenaline, acetylcholine の作用を検討し、adrenaline が血管拡張性、acetylcholine が血管収縮性の作用をもつことを明らかにした。

これらの事実から著者はヒキガエルの腎臓の血管について薬物濃度、灌流圧、灌流経過時間の考慮の下に、adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用を検討するのは意義のあることと考え、ヒキガエルの腎血管灌流標本について実験を行った。ヒキガエルやカエルの腎血管系には腎動脈から入り主として糸球体に分布して腎静脈から出る循環路と、腎門脈から入り主として尿細管に分布して腎静脈から出る循環路の2つの系を区別することができる。この両循環路は機能上から見て別々に考察することが望ましいと考えたので先ず前者について3液素性物質の作用を検討した。

1. 実験方法

ヒキガエル (*Bufo vulgaris*) は主として体重 150g から 300g の雄を用い、ごく一部に雌を使用した。実験例は49例で、大部分は3月~5月に、一部は11月~12月に実験を行った。

灌流に用いた Ringer 氏液は、0.65% NaCl, 0.86% KCl, 0.88% CaCl₂ の各等張溶液を 96:2:2 の割合に混ぜて作り、之に磷酸緩衝液を加えて pH を 7.0 に規正したが、その他の処置は

* 横浜医科大学生理学教室(畠山一平教授)

(昭和33年6月3日受付)

全く行わないのを原則とした。

adrenaline, noradrenaline は三共製薬の「塩化アドリナリン」, 「ノルアドリナリン」を acetylcholine は第一製薬の「オピソート」を使用し、実験直前に上記 Ringer 氏液で所要の濃度に稀釈したものを用いた。

腎動脈腎静脈系灌流標本は次のように作製した。型の如く脊髄を破壊したヒキガエルを背位に固定して腹壁を開き、前大静脈を結紮切断して胸壁迄開いた後、膀胱を切除して直腸を切断し、腹膜を剝離して腹腔腸間膜動脈を結紮切断後胃腸を除去する。腎脂肪体を結紮除去して、後腹膜を開き、大動脈弓、腹部大動脈、腎門脈を充分に露出せしめ、一側の大動脈弓を出来る丈上部にて結紮切断し、ここに流入カニューレを挿入する。腹部大動脈、腎門脈を結紮切断し、尿管は切断したままとして後肢を除去する。他側大動脈弓を結紮切断し、更に後大静脈を肝臓下端にて結紮切断して頭部前肢を除去後、後大静脈に流出カニューレを挿入する。然る後大動脈腎門脈より背部に至る数本の腰動静脈を結紮切断すると標本が完成する。尚腎臓に至る神経はすべて切断した。雌を用いる場合には卵巣を結紮して除去した。標本作製に際しては出来る丈出血を避けると共に灌流開始後第1回の薬物投与迄の時間を出来る丈短縮する様に注意したが、通常10~20分を要した。

流入カニューレは灌流圧を自由に設定出来る Mariotte 氏壺にゴム管で連絡し、流出カニューレから滴状に流出する灌流液を 島山・加藤⁷⁾ の受滴器に受け、之を 島山⁹⁾ 考案の thyatron 発振を利用した時間間隔連続縦軸描記装置にむすび、横川電機製 KR-1 型記録電流計を改造した煤紙描記用電流計を用いて煤紙に描記させた。

実験に際しては、上述の薬液 1cm³ を流入カニューレに最も近いゴム管の部分に注射器で約 10~30秒間に(通常約10秒間、低圧灌流で滴間隔が著しく長い時のみ20~30秒間)注入し、注入前後の滴間隔を stop watch で測定し滴数の増減の程度を次の様に表現することとした。即ち反応前の滴数を N_0 、反応により滴数の増加した

時はその最大値を N_{max} 、減少した時にはその最小値を N_{min} とし、

$$\text{滴数増加率} = \frac{N_{max} - N_0}{N_0}$$

$$\text{滴数減少率} = \frac{N_0 - N_{min}}{N_0}$$

と定義する。 N_0 , N_{max} , N_{min} に対応する滴間隔の値をそれぞれ T_0 , T_{min} , T_{max} とすると、滴間隔は滴数と逆比例関係にあるから、

$$\text{滴数増加率} = \frac{N_{max} - N_0}{N_0} = \frac{\frac{1}{T_{min}} - \frac{1}{T_0}}{\frac{1}{T_0}}$$

$$= \frac{T_0 - T_{min}}{T_{min}}$$

$$\text{滴数減少率} = \frac{N_0 - N_{min}}{N_0} = \frac{\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T_{max}}}{\frac{1}{T_0}}$$

$$= \frac{T_{max} - T_0}{T_{max}}$$

となり、実際に測定された滴間隔から滴数の増加率、減少率を算出する事が出来る。

島山・加藤⁷⁾によれば1滴の滴量は流出速度が増すと多少増加するから滴間隔の値そのものは流出量と完全に逆比例しているわけではないが、滴間隔の短縮(延長)が流出量の増加(減少)をあらわしている事に間違いはない。従って上述の滴数増加率及び減少率はそれぞれほぼ流出量の増加及び減少の割合を意味している。

一般に灌流標本において流出量の増加(減少)は血管の拡張(収縮)と考えられているが、薬物による流入液の貯留又は流出液の押し出しの可能性も考えられるので、少数例において流入流出量を同時に描記させて効果判定の資料とした。流入量描記には 島山・加藤⁷⁾の側管漏洩法を用いた。

II. 実験結果

灌流標本における薬物の反応は、その方向、量ともに灌流圧、薬物濃度、灌流経過時間の3者と密接な関係があるといわれている。これらの関係を明らかにするために、著者は一定灌流圧の下で種々の濃度の薬物を繰り返し与える実験、一定灌流圧の下で一定濃度の薬物を繰り返

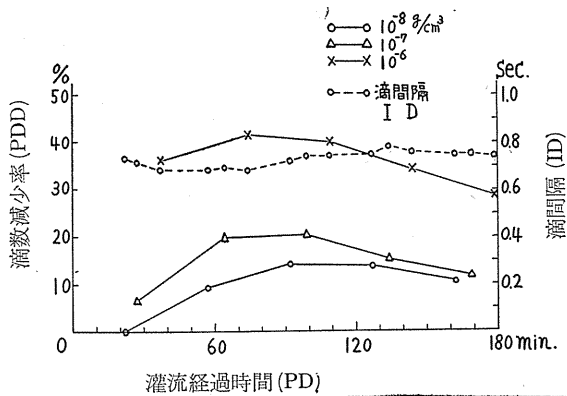


Fig. 1 a

a: Percentage decrease of drops caused by adrenaline of various concentrations under constant perfusion pressure 28cm H₂O. PDD=Percentage decrease of drops.

PD=Perfusion duration. ID=Interval of drops.

b: Outflow curve showing the effects caused by adrenaline of concentration 10^{-8} (8), 10^{-7} (7) and 10^{-6} (6)g/cm³.

- ① The 1st series.
- ② The 2nd series.
- ③ The 3rd series.
- ④ The 4th series.

し与える実験, 及び一定濃度の薬物を種々の灌流圧の下に繰り返し与える実験を基本として実験を進めた.

A. adrenaline (Adr)

の作用

著者が実験を行った灌流圧 40cmH₂O~12 cmH₂O, Adr濃度 10^{-8} g/cm³~ 10^{-6} g/cm³ (以下 10^{-8} , 10^{-6} と略す)の間では反応のある限りすべての例で流出滴数減少効果が見られた. この反応の量が Adr濃度で変化することはい

うちもないが, 灌流時間や灌流圧等によっても相当の相違を示した.

1. 一定灌流圧の下で種々の濃度の Adr を繰り返し与える実験

この系列の実験は反応の量及び方向が濃度によって如何に変わるかを見るのが主目的であるが, 滴数減少率をとって調べて見ると同一濃度の Adr でも第1図の例に示すように灌流時間の経過と共に相当変化する

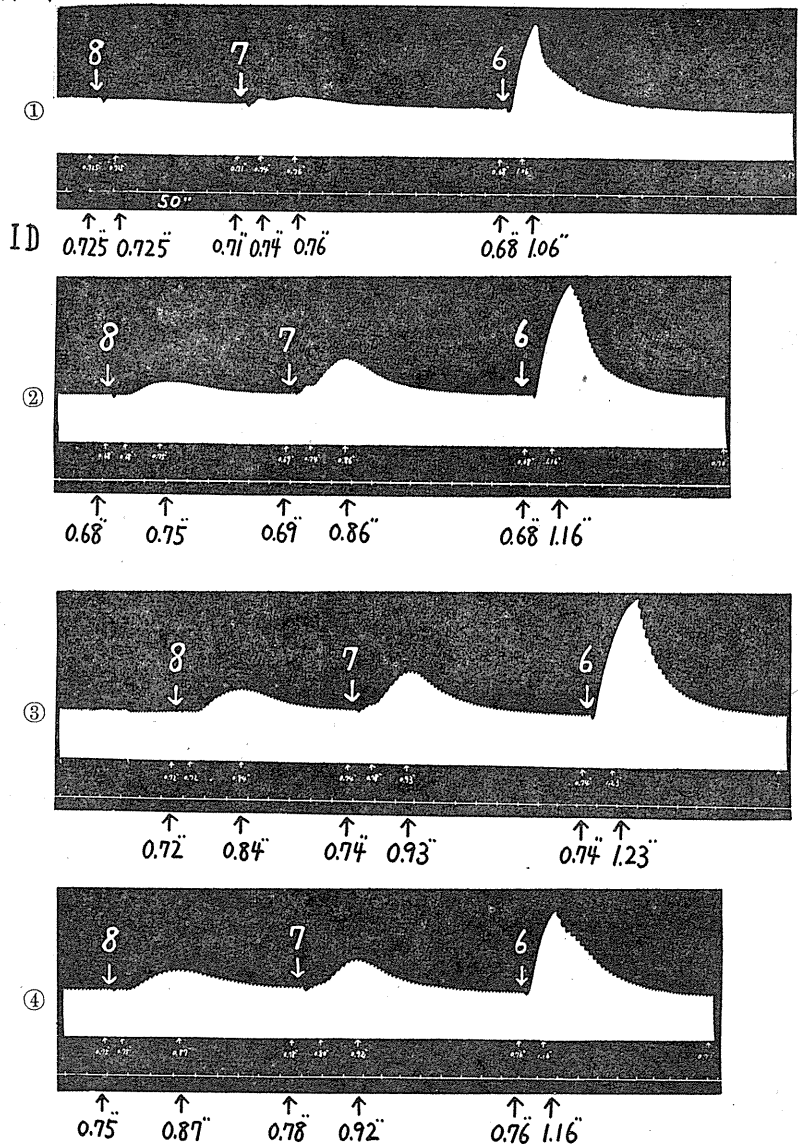


Fig. 1 b

る。この反応の違いが反応前の灌流量そのものとは余り関係がないことも第1図aから知ることが出来る。

即ちこの系列の実験から、(1) Adr 濃度が濃い程反応は大きく(滴数減少率も反応持続時間も)、(2) 灌流時間が長びくにつれて反応が大きくなる傾向があり、(3) 閾濃度も灌流を長く続けることにより下降することが分った。

勿論この性質は傾向として見た場合であって一部の細かいところを取り上げた場合は必ずしも十分に(2)の性質が成り立つわけではない。灌流時間が余りに長いと多少とも却って滴数減少率が減少する例がないではなかった。第1図の例でも2時間以後には僅かながら滴数減少率の低下がみとめられる。

濃度 10^{-8} の場合は灌流初期に全く反応がみとめられぬ場合もあったが、灌流時間が十分であると相当量の反応を示すに至った例が少なくなかった。

2. 一定濃度の Adr を種々の灌流圧の下に繰返し与える実験

この系列においては濃度 10^{-6} の Adr について灌流圧を $12\text{cm H}_2\text{O}$ 、 $28\text{cm H}_2\text{O}$ 、 $40\text{cm H}_2\text{O}$ と変化させる実験と、 $40\text{cm H}_2\text{O}$ 、

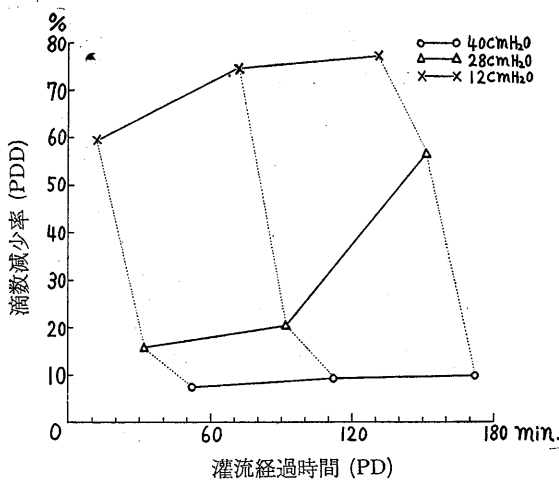


Fig. 2 Percentage decrease of drops caused by 10^{-6}g/cm^3 adrenaline under various perfusion pressures.

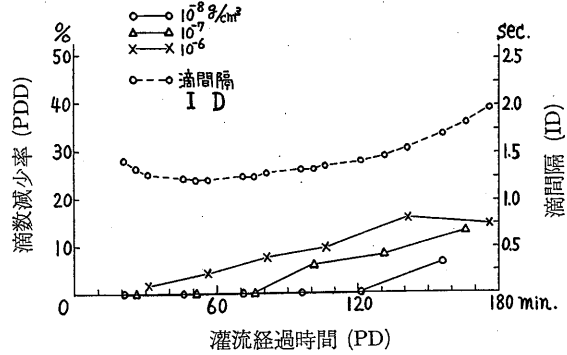


Fig. 3 Percentage decrease of drops caused by noradrenaline of various concentrations under constant perfusion pressure $40\text{cm H}_2\text{O}$.

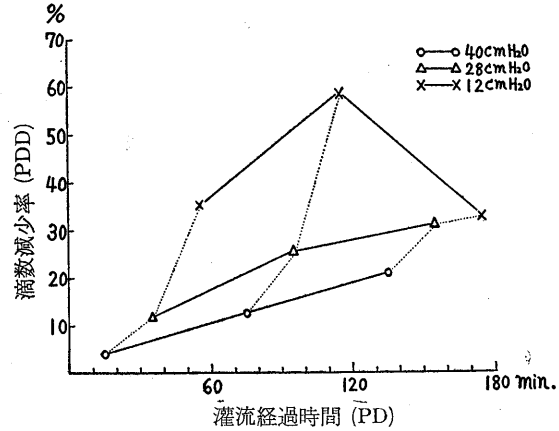


Fig. 4 Percentage decrease of drops caused by 10^{-6}g/cm^3 noradrenaline under various perfusion pressures.

$28\text{cm H}_2\text{O}$ 、 $12\text{cm H}_2\text{O}$ と変化させる実験とを行った。この実験系列では灌流圧の影響を見るのが第1の目的であることはいう迄もないが、1の系列の実験と同じく灌流経過時間の影響という制約を受けるので注意を要する。然しすべての例について第2図の例に示すように滴数減少率は灌流圧の高い程少ない傾向を見ることが出来た。

因みにこの実験系列でも同じ灌流圧の場合だけに注目する時(第2図で実線で結んだ点)、灌流時間の経過と共に滴数減少率の増大することが分った。

3. 閾濃度について

1の系列の実験で分るように灌流経過時間の長びくにつれて閾濃度の下降する性質があ

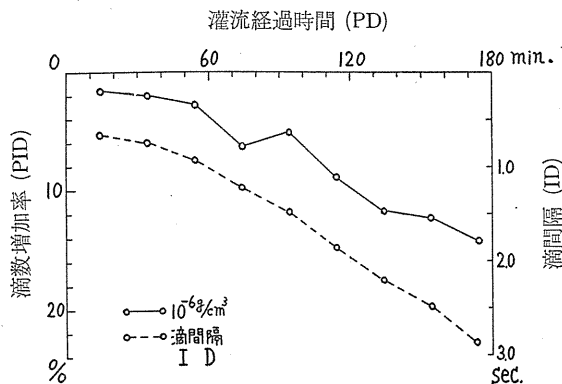


Fig. 5 a

a: Percentage increase of drops caused by 10^{-6}g/cm^3 acetylcholine under constant perfusion pressure 40 cm H_2O .

PID = Percentage increase of drops.

b: Outflow curve showing the effects caused by 1st, 2nd and 3rd injection. ① 4th, 5th and 6th ② 7th, 8th and 9th ③

るから、十分な灌流時間の後に閾濃度を検した12例について記す。

10^{-8} で反応があり 10^{-9} でないものが5例、 10^{-7} であり 10^{-8} でないものが4例、 10^{-6} であって 10^{-7} でないものが3例であった。

B. noradrenaline

(NAdr) の作用

この場合も著者の実験条件の範囲 (灌流圧

40cm H_2O ~ 12cm H_2O , NAdr 濃度 10^{-8} ~ 10^{-6}) では反応のある限りすべて滴数減少効果が見られた。NAdr についても Adr と同じ検討を試みたが、閾濃度の違いはあっても灌流時間、灌流圧や薬物濃度による反応量の変化については原則的に相違することがなかった。

即ち NAdr 濃度の濃い程 (第3図)、灌流圧の

い程 (第4図) 滴数減少率は大きく、灌流時間の長びくにつれて滴数減少率が増加し (第3, 4図) 閾濃度が低下する (第3図) 傾向がある。

十分な灌流時間を経た標本について閾濃度の検討を行ったものうち、 10^{-8} で反応があり 10^{-9} でないものが1例、 10^{-7} であり 10^{-8} でないものが2例、 10^{-6} であって 10^{-7} でないものが1例であった。

C. acetylcholine (Ach) の作用

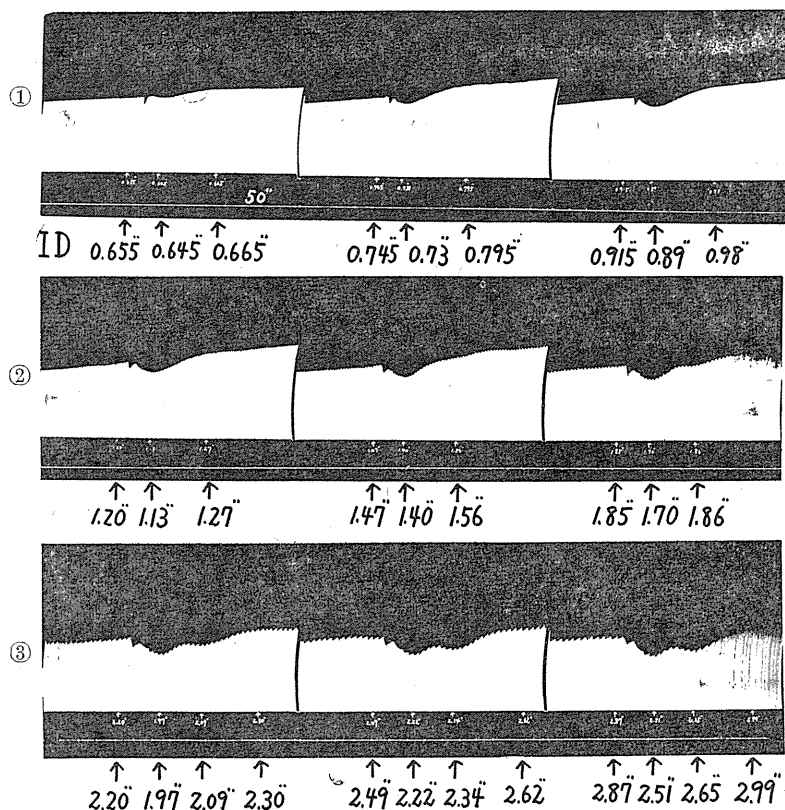


Fig. 5 b

低この物質は前2者と異なり滴数減少及び増加効果、或いは両効果の混合した2相性効果を示した。

1. 一定の灌流圧の下で一定の濃度の Ach を繰り返し与える実験

この系列の実験は灌流経過時間が反応に如何なる影響を及ぼすかを観察する目的を以て行

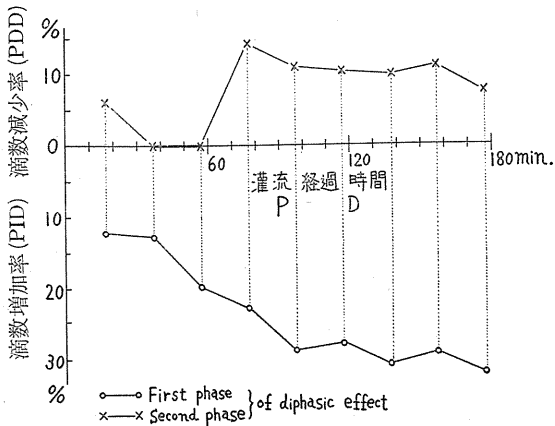


Fig. 6 a

a: Percentage increase & decrease of drops of diphasic effects caused by acetylcholine of same concentration 10^{-6} under constant perfusion pressure $28\text{cmH}_2\text{O}$.
 b: Outflow curve showing the effects caused by 1st, 2nd and 3rd injection. ① 4th, 5th and 6th ② 7th, 8th and 9th ③

われた。実験は灌流圧 $40\text{cm H}_2\text{O} \sim 20\text{cm H}_2\text{O}$, Ach濃度 10^{-6} で行ったが、全例を通して純粋な滴数減少を示した例は1つもなく、純粋な滴数増加効果或は2相性効果を示した。このうち純粋な滴数増加効果の際の滴数増加率、2相性効果の際の滴数増加相(第1相)における増加率は灌流経過時間と共に増大する傾向のある事が全例について明瞭に観察された。前者の例を第5図に、後者の例を第6図にしめす。

2相性効果は先ず滴数増加ついで減少という経過を辿る(第6図b)のであるが、第2相の減少効果の灌流時間経過にともなう変化につい

ては一定の傾向をつかまえることは出来なかつた。

2. 一定の灌流圧の下で種々の濃度の Ach を繰り返し与える実験

この系列の実験の目的が Ach 濃度による反応の違いを見ようとするにあるのはいう迄もないが、反応様式が単純でないで単に薬物濃度が濃い程反応が大きい傾向があるという表現を使うことは出来ない。

先ず純粋な滴数増加効果しか示さなかつた場合について述べよう。第7図はその1例を

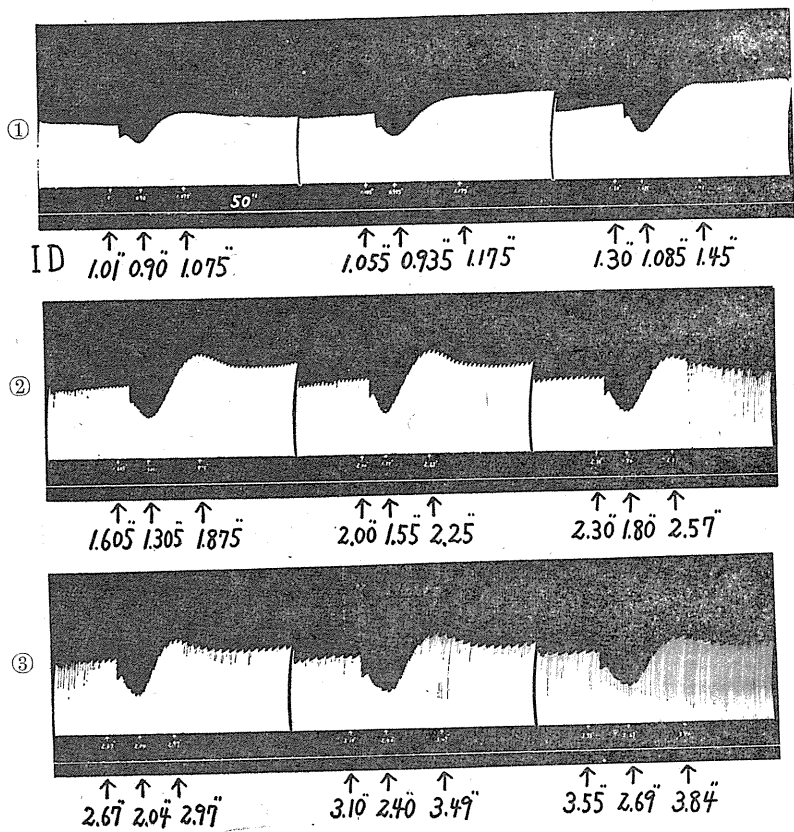


Fig. 6 b

示したものである。

この例では灌流開始30分以内では $10^{-8} \sim 10^{-6}$ の如何なる濃度の Ach も全く無効であった。1時間程灌流したところでは 10^{-6} が最も大きな滴数増加率を示すが、 10^{-7} と 10^{-8} では餘り違いもないように見える。ところが2時間後に

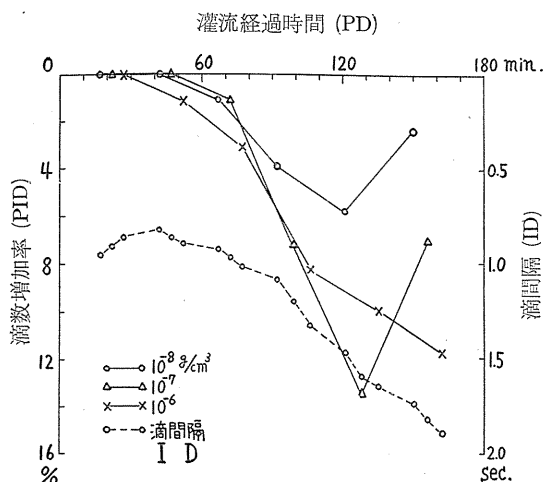


Fig. 7

Percentage increase of drops caused by acetylcholine of various concentrations under constant perfusion pressure 28cm H₂O.

は 10^{-7} が最も効果が大きく 10^{-6} は却って効果が少い。つまり効果の大きさが灌流経過時間に伴って変り、一定の灌流経過時間の範囲では或る程度濃いところ迄は濃い程反応が大きいのであるが、餘り濃いと却って滴数増加効果が低下する。又同じ濃度を与えた時の反応だけをとりに上げると(第7図で実線をつないだもの)、灌流時間の長びくにつれて滴数増加率の増大することが見られる。又閾濃度が灌流時間の経過に伴い相当低下することも見られた。第7図に示す例では少なくとも 1/100 以下に迄閾濃度が下がったことになる。

次に純粹な滴数増加効果と純粹な滴数減少

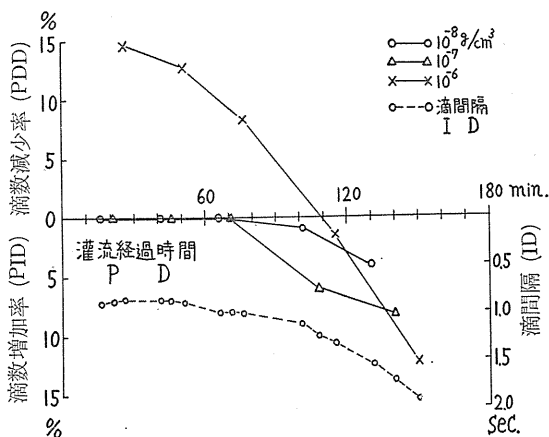


Fig. 8 a

a : Percentage increase & decrease of drops caused by acetylcholine of various concentrations under constant perfusion pressure 28cm H₂O.

b : Outflow curve showing the effects caused by acetylcholine of concentration 10^{-8} (8), 10^{-7} (7) and 10^{-6} (6) g/cm³. ① The 1st series. ② The 3rd series. ③ The 5th series.

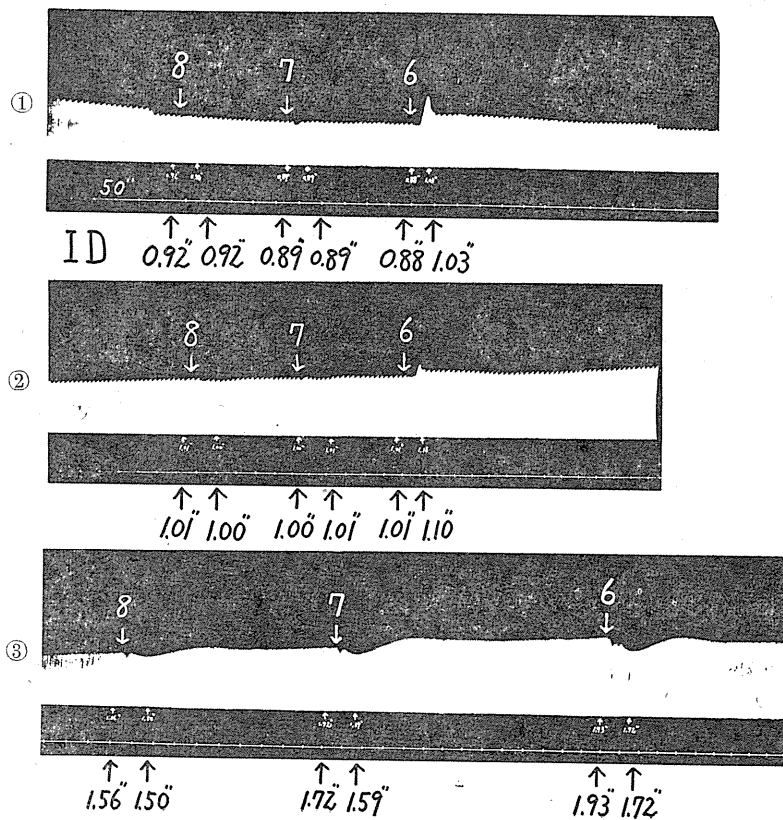


Fig. 8 b

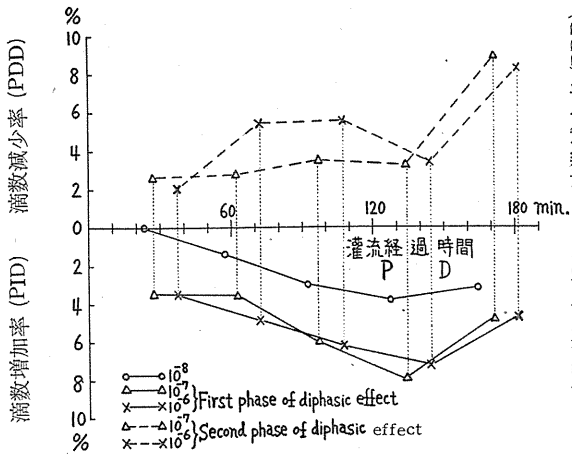


Fig. 9

Percentage increase & decrease of drops of diphasic effects caused by acetylcholine of various concentrations under constant perfusion pressure 40cm H₂O.

効果の相伴ったものについて見よう。この場合の増加効果については前と同じことがいえる。減少効果は一般に同一標準では増加効果を示すよりも濃い濃度の Ach で見られるのであるが、この効果は Adr や NAdr の場合と違い灌流時間の経過と共に減弱する。そればかりか十分な灌流時間を経過すると同一濃度の Ach ながら明瞭に滴数増加効果を示すようになる(第8図)。

又灌流初期においては閾濃度が高いので反応を見ようとして Ach 濃度を濃くした場合、始めて見る反応は滴数減少効果であり、全く滴数増加効果を観察し得ないこともあるわけである。第8図の例は灌流開始後1時間以内でこのことが起っている。

次に2相性の効果であるが、この場合に第1相の滴

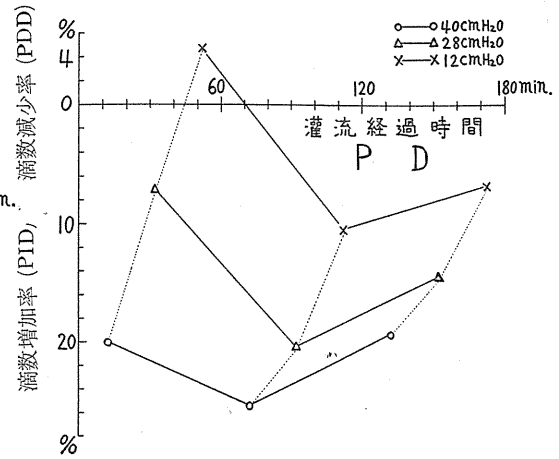


Fig. 10 a

a: Percentage increase & decrease of drops caused by 10⁻⁶g/cm³ acetylcholine under various perfusion pressures.

b: Outflow curve showing the effects caused by 10⁻⁶ acetylcholine under 40cm H₂O, 28cm H₂O and 12cm H₂O perfusion pressures.

① The 1st series. ② The 2nd series. ③ The 3rd series.

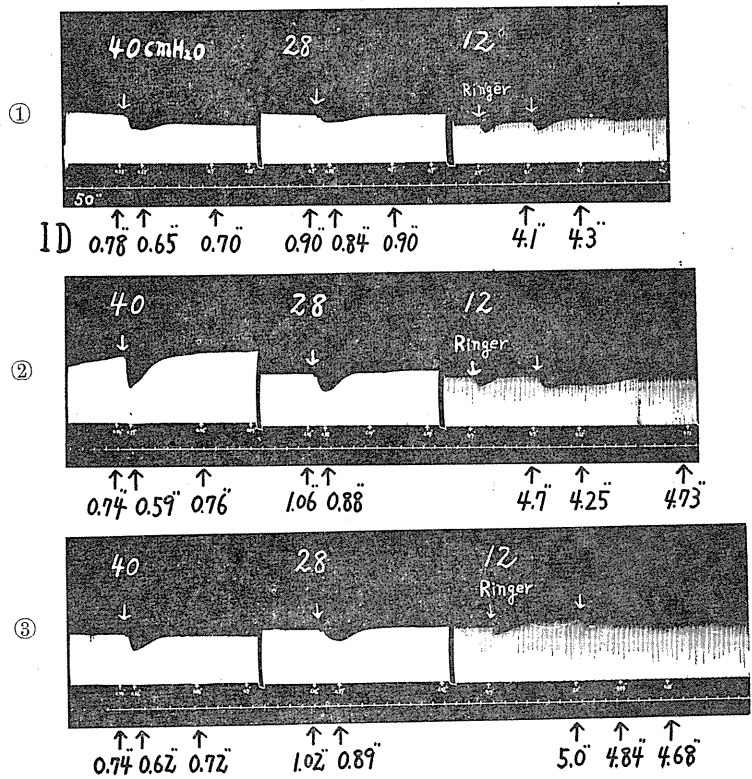


Fig. 10 b

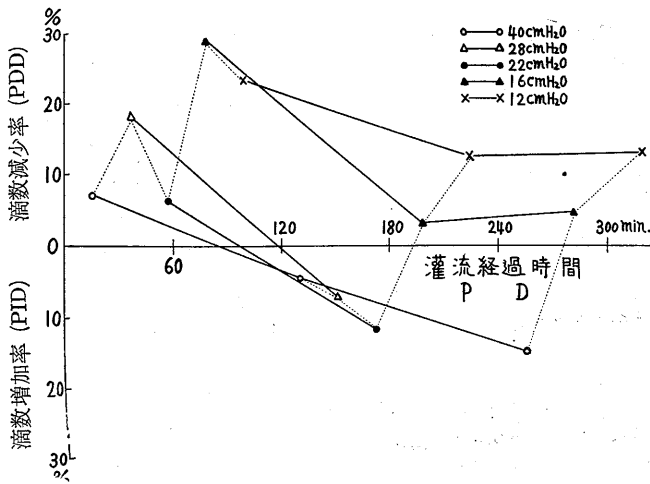


Fig. 11
Percentage increase & decrease of drops caused by $10^{-6}g/cm^3$ acetylcholine under various perfusion pressures.

数増加効果だけを問題にする限り上記の法則が認められるが、第2相については今のところ一定の法則性を見出すことは出来なかった。尙2相性効果のみられる標本でも如何なる Ach 濃度を与えても2相性効果となるのではなく、低濃度では純粋な滴数増加効果となることもある(第9図)。

以上3つの場合何れも(2相性の場合には第1相のみについて)一般に濃度が濃い程滴数減少効果が起り易いが滴数増加効果は余り濃いと却って低下する。然しこの様な効果の変化と Ach 濃度の絶対値との関係は種々の条件で変り低濃度で増加効果高濃度で減少効果をおこす例もあり、相当の高濃度でも増加効果しか見られぬ場合もあった。中には 10^{-2} という高濃度でも著明な増加効果を示した例がある。要するに増加効果については至滴濃度があり、増加減少両効果の見られる場合には効果転換の臨界濃度があるわけであるが、この濃度の値は個体差、季節、灌流圧、灌流経過時間等々に影響される。

3. 一定濃度の Ach を種々の灌流圧の下に繰り返し与える実験

この系列の実験から先ずははっきりといえることは灌流圧が低いと滴数減少効果が起り易く、灌流圧が高いと滴数増加効果が起り易いということである。

第10図に示した例では灌流開始後52分に 12cm H₂O の灌流圧の下に与えた Ach は滴数減少効果を示しているが、灌流圧 28cm H₂O 及び 40cm H₂O では各期に互って滴数増加効果を示している。然し 12cm H₂O の灌流圧下でも灌流時間が長いと増加効果に転ずる。

第11図に示した例では灌流後1時間半以内では 40cm H₂O から 12cm H₂O に至る各灌流圧の何れの条件でも滴数減少効果しか見出されていないが、十分な灌流時間の後には灌流圧 40cm H₂O, 28cm H₂O, 22cm H₂O では増加効果に

転ずるに拘わらず、16cm H₂O, 12cm H₂O では4時間以上を経ても依然減少効果しか示さない。然しこの減少効果も灌流時間の長びくにつれて減弱する傾向がある。

このように Ach の効果が滴数減少か滴数増加かは個体差及び灌流時間によって違うが、一般に滴数増加率は灌流圧の高い方が著しく、滴数減少率は灌流圧の低い程大きい。そして灌流圧の高い時には増加効果のみしか起らず、圧の低い時には減少効果しか起らぬ事もあり得る。

この系列の実験においても同一灌流圧条件の反応だけをとり上げて考察すると(第10, 11図で実線で結んだ点)、やはり前2系列の実験に観察された性質即ち灌流時間と共に滴数増加率は増し滴数減少率が減少する傾向が見出される。従って滴数減少効果が灌流を長く続けると却って増加効果に転ずることは屢々観察されたが、この反対の現象を観察したことはなかった。

4. 閾濃度について

第2系列の実験に見られたように閾濃度は灌流時間の長びくに従って相当低下する。十分な灌流時間を経た後に閾濃度を調べた17例中 10^{-9} で反応がなく 10^{-8} であったものが9例、 10^{-8} でなく 10^{-7} であったものが8例であった。

D. 流入流出量同時測定について

2例において Ach を13回、Adr を6回投与

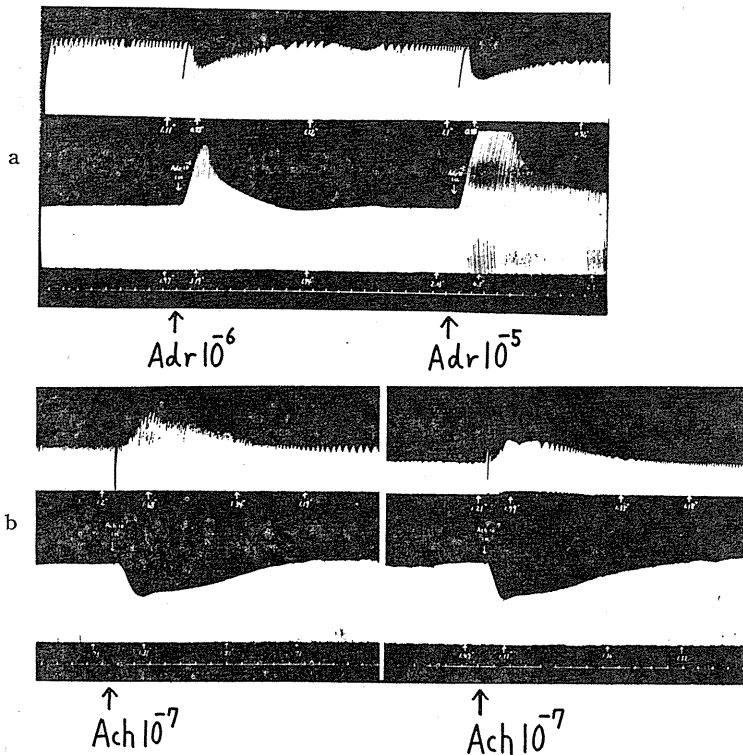


Fig. 12

Inflow (upper record) and outflow (down record) curves which are synchronously recorded and show the effects of Adr injection a and Ach injection b under perfusion pressure 40cm H₂O.

Notice ; Increase (decrease) of flow is shown by downward (upward) excursion outflow curve and decrease (increase) of flow is shown by downward (upward) excursion inflow curve.

して流入流出量を同時に測定した結果、流入量の増減は流出量の増減に全く平行した。この1例を第12図に示す。

Ⅲ. 論 議

ヒキガエルの腎臓においては血管の平滑筋を除いて筋肉組織は殆んどなく、後肢血管灌流標本に及ぼす総排泄腔の収縮や肺血管灌流標本に及ぼす気管枝筋の収縮のごとき著明な因子はない。唯尿が貯留した時の尿管の運動が問題となるが、本実験では尿管を切断したままとして尿の貯留を防止したので此の原因による灌流量の変化は殆んどないと思われる。従って灌流量の変化は即ち血管運動の結果と考えて良いであろう。又一般に血管灌流実験では流出量の増加・

減少を夫々血管の拡張・収縮とみなしている様であるが、Meiners¹⁵⁾はカエルの後肢血管灌流標本で流入流出量の同時測定により Ach 投与によって標本に液の貯留が起ることをみており、萩原⁶⁾は同じくカエルの後肢血管灌流標本で Meiners とは反対に Ach によって血管の収縮が起り浮腫液を押し出して灌流量を増加するものと考えている。然し乍らヒキガエルの腎臓においては著者が既に実験結果 D に述べた如く流入量の増減は流出量の増減にかならず平行し、逆の関係を示した事は一度もなかった。従ってもし腎臓においても Meiners や萩原の見た様な事実が一部にあったとしても、それは血管反応による流出量の増減の方向に影響をあたえる程のものではないと思われる。又流出滴数の増加・減少がそれぞれ流出量の増加・減少を現わしている事は既に述べた如くである。従ってこの実験で得た滴数の増加・減少がそれぞれ血管の拡張・収縮を現わすと判断しても誤りはないと思われる。この見地に立って実験の結果を順を追って考えて見よう。

adrenaline, noradrenaline について

Adr は濃度、灌流圧、灌流経過時間の如何に拘わらず反応がある場合には必ず収縮効果を示した。この事はカエルで Amsler・Pick²⁾, Zuckerstein³⁶⁾, Schmidt³⁰⁾, Richard・Schmidt²⁷⁾, 百瀬¹⁷⁾, 長沢¹⁸⁾が、ヒキガエルで長沢、青山³⁾, 横山³⁵⁾, Kusakari・Takeda¹⁴⁾が見、更に温血動物で Bradford⁵⁾, Barbour⁴⁾, Richard・Plant²⁶⁾,

Nakazawa²⁰⁾, Ozaki²⁴⁾, 竹島・鮎川³⁴⁾, Page・McCubbin²⁵⁾, Ahlquist・Taylor・Rawson・Sydow¹⁾, Spencer・Robert・Green³¹⁾, Spencer³²⁾が見た結果と一致し, Rothlin²⁸⁾, Ogawa²²⁾, Okada²³⁾, 井上¹²⁾のいう低濃度における拡張効果は一度もみられなかった。Nakazawaはウサギによる実験で Adr の収縮効果は灌流経過時間に従って減少すると述べているが, 著者の結果は既に述べた如くむしろ反対の事が多かった。これには滴数減少による局所の Adr の実効濃度が高まる事も一因をなしていると考えられるが, 滴数の減少しているにも拘わらず収縮が減弱する場合もあり又この反対もあつてこれ丈では説明する事が出来ない。NAdr は Adr の効果と殆んど同じであるが収縮効果が稍弱い事と閾値が稍高い事が観察され, Page・McCubbin, Ahlquist・Taylor・Rawson・Sydow も NAdr が温血動物の腎血管に対して Adr よりも作用が弱いと報じている事実に一致している。

acetylcholine について

Ach では拡張も収縮も 2 相性効果もみられて複雑であるが, 濃度, 灌流圧, 灌流経過時間の影響については一般的傾向として次の事実があげられる。

1) 一般に濃度が濃い程収縮効果が起り易いが, 拡張効果は濃度が濃い程大きいとはいえない。即ち一定条件下では最大の拡張効果を示す至適濃度がある。

2) 高い灌流圧では拡張効果が, 低い灌流圧では収縮効果が起り易い。

3) 増加効果(2相性効果の第1相を含む)は灌流時間の経過と共にその率を増大する。

純減少効果は灌流時間の経過と共にその率を減少するか又は拡張に転ずるが, 2相性効果の第2相の減少効果については不定である。

これは先に畠山・加藤³⁾がヒキガエルの後肢血管灌流標本について行った報告に酷似している。然るに従来血管収縮性物質である Adr に拮抗的と考えられている Ach が冷血動物の血管灌流標本では収縮性であるという報告が多い。而して従来報告では濃度, 灌流圧, 灌流経過時

間の3者に対する考慮が乏しい。このうち濃度については早川¹¹⁾, 佐藤²⁹⁾により相当検討され著者の結果とも類似している。灌流圧については明示していないものが可成り多く又記載してあつても 20cm H₂O 程度のものが多い。然るに畠山・加藤³⁾によるとヒキガエルの大動脈圧は意外に高く, 多くは 40mm 水銀柱以上の圧を示すといひ, 百瀬¹⁷⁾も亦 40~50mm 水銀柱を示すと報じているから従来 Ach が収縮を示すという報告の灌流圧では餘りにも低いようである。従って灌流圧の高い時に拡張が起り易く低い時には収縮が起り易いという著者の実験結果と従来低い灌流圧で収縮を多く見たという報告とは矛盾するものではないと思われる。又著者の実験では低い灌流圧でも著明の拡張を示した例は秋の実験にみられている。従って季節的影響もあるらしく思われるが畠山・加藤もその様なことを述べている。

灌流時間の影響に関し八田¹⁰⁾は Ringer 氏液の灌流では Ach で収縮をみ, 血管の Tonus のある迅速な手技の下では拡張をみるが, 30~40 分灌流した標本では収縮をみるといひ, 更に Adr 加 Ringer 氏液で血管の Tonus を保つと拡張を見ると述べているがこれは著者の実験結果とは全く相反する。即ち著者は Ringer 氏液のみで灌流を行い, 初めに収縮を示した例もその殆んどが灌流経過中に拡張に転じ, 始めに拡張を示した標本は益々拡張効果を増大するか又は一旦初めより増大した後減少することを観察したが, 拡張から収縮へと転じた例を 1 例も見なかった。そればかりか西丸²¹⁾, 八田¹⁰⁾, 百々¹⁶⁾等のいう Tonus の減弱又は消失した時期にもそれ以前よりも大きい拡張効果をみている。因みにこのような性質は histamine の作用についても全く同様で従来報告は長期灌流後収縮とするものが多いが我々¹⁹⁾³³⁾の実験では殆んどすべて拡張をみている。従来報告では長時間灌流したものが少いようであつて, これも結果の不一致の一因をなしていると思われる。八田の報告では初期に収縮をみた標本が灌流経過時間と共に収縮効果を増したのか, それとも消失し

たのか、或いは拡張効果に転じたかの記載はないし、初めに拡張を示した標本が後に収縮へ転じたかどうかについても述べていない。萩原⁶⁾は八田とは逆に灌流標本が新鮮であればある程 Ach は血管を収縮せしめるがこの性質は灌流圧に全く無関係であると述べている。之は従来同じ研究室の西丸、八田等が迅速な手技の下では拡張をみると主張した説と矛盾するが、この間の説明は何も行われていない。又萩原は灌流時間の長びくにつれ収縮から拡張へ転ずる事実を認め逆に拡張から収縮へ転ずる事は全くないと述べているが、これは著者の得た結果と一致する。Nakazawa²⁰⁾はウサギによる実験で腎血管は pilocalpine で拡張し而もこの拡張効果は灌流経過時間と共に増大すると述べているが、著者の得た Ach の拡張効果と比して興味深く思われる。以上より従来報告との不一致は略々説明したが、諸種の条件によって何故 Ach は収縮又は拡張を示すのであろうか。これについては既に畠山・加藤が詳細に論じているが、腎血管についても同様な考えが適用しうると思われる。腎血管では初めに拡張次に収縮という2相性効果が屢々みられ、而もそのおのおの反応量は非常に区々であるが、滴数増加率>滴数減少率は33回に滴数増加率<滴数減少率は35回にみられ殆んど同数を占めた。既に述べた如く純拡張、純収縮の灌流経過時間による変化は畠山・加藤の結果と一致するが、2相性効果においては拡張効果は同様な経過をとるに反して収縮効果には一定した傾向が認められなかった。この点後肢血管灌流標本で見られる2相性効果の第2相の原因と違った理由を考えなければならぬと思われるが、現在の処確実な推論の根拠を示し得ない。

IV. 要約及び結論

ヒキガエルの腎動脈から入り腎静脈から出る循環路を約3時間に亘って連続灌流し、adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用に及ぼす灌流圧、薬物濃度、灌流経過時間の影響を灌流量連続測定法で調べ、更に解析的研究を進

めた結果次のような結論を得た。

1) 血管周囲組織の影響及び流入流出量を検討した結果、灌流量の増加・減少はそれぞれ血管の拡張・収縮を意味すると思われる。

2) Adr について

Adr では血管は収縮効果のみを示し、その効果は灌流時間の経過と共に増大する傾向を有する。

灌流圧 40cm H₂O~12cm H₂O, 濃度 10⁻⁸~10⁻⁶ の範囲内では濃度の濃い程灌流圧の低い程反応量が大きい傾向がある。

閾濃度は灌流経過時間に伴って低下する。十分な灌流時間経過後の閾濃度は個体差はあるが 10⁻⁹ よりも濃く 10⁻⁶ よりも薄い。

3) NAdr について

NAdr も亦収縮効果のみを示し、収縮量の灌流経過時間による変動、灌流圧および濃度の影響、閾濃度の変化は Adr とほぼ同様であったが Adr に比して作用が稍弱い例及び閾濃度が稍高い例が多いように思われる。

4) Ach について

Ach では拡張、収縮及び2相性効果の3種の効果が観察された。拡張効果は灌流時間の経過と共に増大する傾向を有し、収縮効果は漸次減少する傾向を示したが、2相性効果における収縮には一定した傾向が認められなかった。従って同一灌流圧同一濃度の下で初めに収縮を示したものが後に拡張に転ずることは屢々見られたが、逆に拡張から収縮に転じたことは全くなかった。

灌流圧 40cm H₂O~12cm H₂O, 濃度 10⁻⁸~10⁻⁶ の範囲内では灌流圧の高い程拡張効果は大きく収縮効果は小さい。又 Ach 濃度が濃い程収縮効果が起り易いから、多くは最大の拡張効果を示す至適濃度が見出された。

閾濃度は灌流時間の長びくにつれて低下する。十分な灌流経過時間後の閾濃度は 10⁻⁹ と 10⁻⁷ の間にあり 10⁻⁷ では全例に反応を認めた。

Adr, NAdr は腎動脈腎静脈系においては血管収縮性であり、これに対し Ach の主な血管作用は本質的には拡張性であると思われる。

稿を終るに臨み御指導御校閲を頂いた 畠山一平教授に深謝致します。

尚本論文の要旨は第121回生理学東京談話会及び第35回日本生理学会で発表した。

文 献

- 1) Ahlquist, R. T., J. P. Taylor, C. W. Rawson and V. L. Sydow (1954) Comparative effects of epinephrine and levarterenol in the intact anesthetized dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **110**, 352
- 2) Amsler, C. and E. P. Pick (1919) Pharmakologische Studien am isolierten Splanchnicusgefäßgebiet des Frosches. *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* **85**, 61
- 3) 青山有一 (1932) 諸種内分泌腺製剤の麤生腎臓血管に及ぼす影響について 成医学会誌 **51**, 351
- 4) Barbour, H. G. (1912) Arteriensystem, Verhalten zum Adrenalin. *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* **68**, 41
- 5) Bradford, J. R. (1889) Innervation of renal blood vessels. *J. Physiol.* **10**, 358
- 6) 萩原 仁 (1952) 浮腫曲線に及ぼすアセチルコリンの作用 広島医学 **5**, 627
- 7) 畠山一平・加藤良二 (1954) 滴数法による流量測定について 日本生理誌 **16**, 454
- 8) 畠山一平・加藤良二 (1954) 麤の後肢血管灌流標本に及ぼすアセチルコリンの作用 日本生理誌 **16**, 459
- 9) 畠山一平 (1954) 時間間隔の縦軸描図法について 日本医科器械誌 **24**, 6
- 10) 八田博英 (1939) 血管の Tonus と Acetylcholin 及び Histamin との関係 日本生理誌 **4**, 421
- 11) 早川与一郎 (1924) アセチルヒョリンの血管作用について 京都医学誌 **21**, 1924
- 12) 井上太郎 (1937) 腎臓 Bowman 氏嚢透過性に関する研究 (II) 成医学会誌 **56**, 1888
- 13) 加藤良二 (1956) アドレナリン及びアセチルコリンの肺血管運動作用について 日本生理誌 **18**, 15
- 14) Kusakari, H. und K. Takeda (1930) Studien über Flüssigkeitsaustausch II. Einfluss der vegetativen Nervengifte auf die Harnabsonderung. *Tohoku J. Exp. Med.* **16**, 494
- 15) Meiners, S. (1941) Die gleichzeitige Registrierung des Ein- und Ausflusses am Lävén-Trendelenburg'schen Gefäßspräparat des Frosches mit dem Zeitordinatenschreiber. *Pfl. Arch.* **245**, 145
- 16) 百々芳雄 (1942) 化学的刺激による血管の Tonus について 日本生理誌 **7**, 631
- 17) 百瀬岸雄 (1928) 腎臓血管に及ぼすアドレナリンの作用について 千葉医学会誌 **6**, 862
- 18) 長沢 源 (1928) 植物性神経毒の腎臓血管及び尿排泄に及ぼす影響について 東京医学会誌 **42**, 377
- 19) 中山 孝 (未発表)
- 20) Nakazawa, F. (1924-1925) The Action of Parasympathetic and Sympathetic Poisons on the Blood Vessels of the Kidney. *Tohoku J. Exp. Med.* **5**, 185
- 21) 西丸和義 (1952) 体液循環の研究 医学書院 東京
- 22) Ogawa, S. (1912) Beiträge zur Gefäßwirkung des Adrenalins. *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* **67**, 89
- 23) Okada, M. (1928) On the action of adrenalin and pituitrin upon the glomerular capillaries and on their diuretic action. *岡山医学会誌* **40**, 440
- 24) Ozaki, M. (1927) Pharmakologie der Nierengefäße. *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* **123**, 305
- 25) Page, J. H. and J. W. McCubbin (1953) Renal Vascular and Systemic Arterial Pressure Responses to Nervous and Chemical Stimulation of the Kidney. *Am. J. Physiol.* **173**, 411
- 26) Richard, A. N. and O. H. Plant (1922) Action of minute doses of adrenalin and pituitrin on the kidney. *Am. J. Physiol.* **59**, 191
- 27) Richard, A. N. and C. F. Schmidt (1924-1925) Glomerular circulation in frog's kidney; action of adrenalin etc. *Am. J. Physiol.* **71**, 178
- 28) Rothlin, E. (1920) Wirkung der chemisch vasotonischer Substanz auf überlebende Gefäße. *Biochem. Z.* **111**, 219, 257 u. 299
- 29) 佐藤清熊 (1927) アセチルヒョリンの血管作用について 慶応医学 **7**, 765
- 30) Schmidt, R. (1922) Diureseversuche an überlebende Froschniere. *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* **95**, 267
- 31) Spencer, M. P., G. Robert and H. D. Green (1954) Blocking action of ilidar on renal vasoconstriction effects of l-epinephrine and l-norepinephrine. *Fed. Proc.* **13**, 143
- 32) Spencer, M. P. (1956) The renal vascular response to vasodepressor sympathomimetics. *J. Pharmacol. & Exper. Ther.* **116**, 237
- 33) 高橋 正・梶原雄三・佐藤治郎 (1958) 日本生理誌 **20**, (8号) 第35回日本生理学会にて発表
- 34) 竹島崑之介・鮎川克己 (1936) 腎臓に対する「アドレナリン」の作用 大阪医事新誌原著版 **7**, 634
- 35) 横山 卓 (1938) 各部位血管系の灌流量に及ぼす薬物の影響について 成医学会誌 **57**, 1327
- 36) Zuckerstein, S. (1917) Studien über antagonistische Nerven. Nr. 13. Die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße verschiedener Abschnitte der Niere des Frosches und die Veränderungsfähigkeit dieser Wirkung. *Z. Biol.* **67**, 293

Summary

The author investigated the action of adrenaline, noradrenaline and acetylcholine on the kidney perfusion preparation of Japanese toads, perfused from *A. renalis* to *V. renalis*. The perfusion rate was measured by means of continuous recording of intervals of drops as ordinate. The results obtained were as follows:

1) Adrenaline always caused flow diminishing effect if it were effective. The longer the duration of perfusion, this effect tended to increase. The action of noradrenaline was almost similar to that of adrenaline, but seemed to be slightly weak.

2) Acetylcholine caused flow augmenting or diminishing effect as well as diphasic effect. The longer the duration of perfusion, flow diminishing effect generally decreased and flow augmenting effect increased. The former often changed to the latter after prolonged perfusion.

The mechanism of these changes of perfusion flow was discussed and it was concluded that acetylcholine is essentially vasodilative for toad's kidney while adrenaline and noradrenaline are vasoconstrictive.

(Department of Physiology, Yokohama University School of Medicine, Yokohama)

腎臓血管運動神経に関する研究 612.185:612.46

(2) ヒキガエル腎門脈-腎静脈灌流標本に及ぼす
adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用について

Studies on the Vasomotor Nerve of the Kidney.

(2) The Action of Adrenaline, Noradrenaline and Acetylcholine on the Kidney Perfusion
Preparation of Japanese Toads, perfused from V. Portarum Renalis to V. Renalis.

中 山 孝 (NAKAYAMA-Takashi)*

腎臓の血管運動神経の研究は比較的少なく、殊に冷血動物のそれは非常に少ない。著者はこれを研究する目的を以て先にヒキガエルの腎動脈-腎静脈系血管に及ぼす **adrenaline, noradrenaline, acetylcholine** の作用を検討²⁰⁾し、前2者は血管収縮性であり後者は本質的に血管拡張性である事を明らかにした。この循環路は主として糸球体に分布するものであるが、腎機能上重要な尿細管に分布する腎門脈系についてもこれがどのような性質を持つかを検討しておかねばならない。

腎門脈系という迄もなく静脈系に類する血管系であるが静脈については動脈と異なる性質のあることが知られている。例えば島山・加藤⁹⁾はヒキガエルの太い動脈と静脈の **adrenaline**(Adr)及び **acetylcholine**(Ach)に対する感受性を比較して前者は Ach に対し後者は Adr に対して敏感であると述べている。カエルの腎門脈系に関して Zuckerstein²³⁾が高濃度の Adr も無効であると述べているが、Kusakari・Takeda¹⁴⁾は高濃度で収縮低濃度で拡張、青山¹⁾は少しく収縮して後に拡張、横山²²⁾は収縮すると述べ見解の一致を欠いている。又 **noradrenaline**(NAdr), Ach については著者の知る限り報告がないようである。著者の研究の目的は腎血管運動神経の本態を明らかにしようとするのにあるが、現状としては先ず一般静脈と腎門脈系の違い、腎門脈-腎静脈系と腎動脈-腎静脈系の違いを上記3液索性物質の作用という点から十分に検討して

おく必要を感じる。そこで著者は前報告同様に薬物濃度、灌流圧、灌流経過時間の諸条件を考慮しつつヒキガエルの腎門脈-腎静脈系を灌流し Adr, NAdr, Ach の作用を検討した。

I. 実験方法

実験は主として4~5月に、一部を11~12月に行い、大部分150~300gの雄のヒキガエルを用い一部に雌を使用した。実験例は27例である。

灌流液に用いた冷血動物用 Ringer 氏液は前報告と同様のものである。即ち全く標準の Ringer 氏液で特殊の物質等を加えていない。

Adr, NAdr は三共製薬の「塩化アドリナリン」、**「ソルアドリナリン」**を、Ach は第一製薬の「オビゾート」を用い、実験直前に Ringer 氏液で所要の濃度に稀釈して使用した。

腎門脈腎静脈系灌流標本は次の如く作製した。法に従い脊髄を破壊したヒキガエルを背位に固定して腹壁を開き、前大静脈を結紮切断して胸壁をも開いた後、膀胱を切除し、直腸を切断後、腹膜を剝離して腹腔腸間膜動脈を結紮切断し更に胃腸を切除する。腎脂肪体を結紮除去して後腹膜を開き、腎門脈、腹部大動脈、大動脈弓を露出させ、腎門脈を出来る丈後肢側に結紮切断し、腹部大動脈を結紮切断後不要の後肢を除去し、尿管は切断したままとする。一側の腎門脈に流入カニューレを挿入し、左右の大動脈弓を結紮切断後、肝臓下端にて後大静脈を結紮切断して頭部、前肢を除去する。腹部大動脈腎門脈より背部に走る数本の腰動静脈を結紮切断して後大静脈に流出カニューレを挿入すれ

* 横浜医科大学生理学教室 (島山一平教授)

[昭和33年6月9日受付]

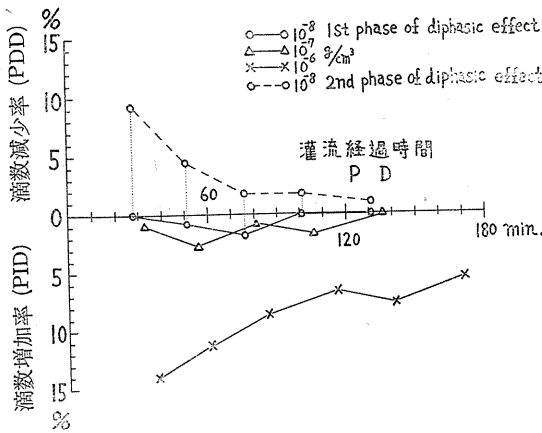


Fig. 1 a

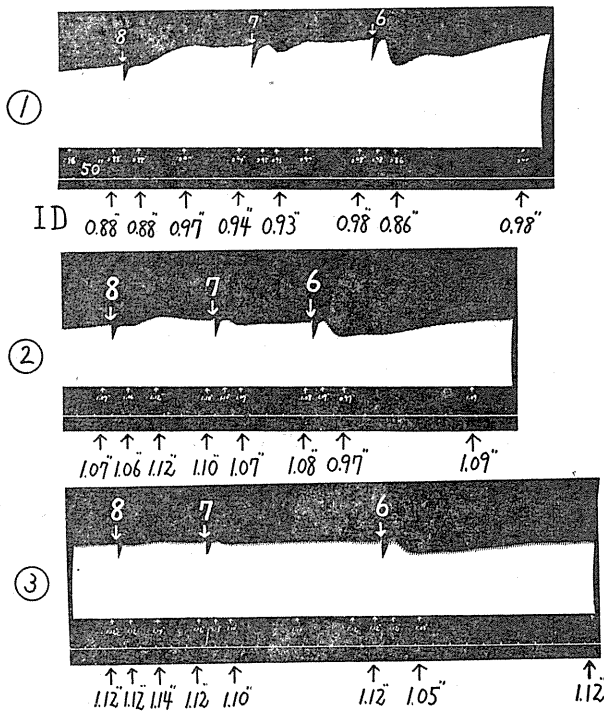


Fig. 1 b

a: Percentage increase & decrease of drops caused by adrenaline of various concentrations under constant perfusion pressure 12cmH₂O. PID=Percentage increase of drops. PDD=Percentage decrease of drops. PD=Perfusion duration.
 b: Outflow curve showing the effects caused by adrenaline of concentration 10⁻⁸(8), 10⁻⁷(7) and 10⁻⁶(6)g/cm³.
 ① The 1st series. ② The 2nd series. ③ The 4th series.

ば一側の腎門脈腎静脈系のみ持続的に灌流されるに至る。尙腎臓に至る神経はすべて切断した。雌を用いる場合には卵巣を結紮して除去し

た。標本作製には出来るだけ出血を避けると共に灌流開始後第1回の薬物投与を早く行う様に留意したが通常10~20分を要した。

流入カニューレは灌流圧を自由に設定出来る Mariotte 氏壺にゴム管で連絡し、流出カニューレから滴状に流出する灌流液を畠山・加藤¹¹⁾の受滴器に受け、之を畠山考案⁸⁾の thyatron 発振を利用した時間間隔連続縦軸描記装置に結び、横川電機製 KR-1 型記録電流計を改造した描記用電流計を用いて煤紙に描記させた。

実験に際しては、上述の薬液1.0cm³を流入カニューレに最も近いゴム管の部分に注射器で約10秒間に注入し、その前後の滴間隔を stop watch で測定し滴数の増減の程度を次の様に表現することとした。即ち反応前の滴間隔を T₀、反応により滴間隔が短縮した場合にはその最小値を T_{min}、延長した時にはその最大値を T_{max} として

$$\text{滴数増加率} = \frac{T_0 - T_{\min}}{T_{\min}}$$

$$\text{滴数減少率} = \frac{T_{\max} - T_0}{T_{\max}}$$

とする。

流出滴の滴量は流出速度が増加すると多少増えるから¹¹⁾、滴間隔の値そのものは流出量と完全に逆比例しているわけではないが、滴間隔の短縮(延長)が流出量の増加(減少)をあらわしていることに間違いはない。従って既述の滴数増加率及び減少率はそれぞれほぼ流出量の増加及び減少の割合を意味している。尙3例について流入流出量を同時に描記させて効果判定の資料とし、流入量描記には畠山・加藤の側管漏洩法¹¹⁾を用いた。

II. 実験結果

腎門脈腎静脈系においても灌流圧、薬物濃度、

灌流経過時間を考慮して、一定灌流圧の下で種々の濃度の薬物をほぼ一定の時間間隔をおいて何度も繰り返す実験と、一定濃度の薬物を灌流圧を種々に変えて繰り返えし与える実験の2種類を行った。

A. adrenaline の作用

Adr の作用は或いは灌流量増加的或いは減少の或いは増加ついで減少又は減少ついで増加の2相性であり一見複雑である。然し1例1例について諸条件を検討するとその間に一定の傾向が認められる。

1. 一定の灌流圧の下に種々の濃度の Adr を繰り返し与える実験

実験は灌流圧 12cm H₂O 固定とし、10⁻⁸g/cm³ (以下 10⁻⁸ と略す) から 10⁻⁶迄の濃度の間の Adr の作用が検せられた。この系列の実験の目的は(1)Adr 濃度による反応の性質及び大きさの違い、(2)閾濃度、(3)これ等の灌流時間経過に伴う変化を検討するにある。先ず第1の問題については灌流量増加効果或いは2相性効果の何れかしか示さなかった例については、とも角も或る程度迄濃度の濃い程滴数増加率の大きいことがいえる (第1図 a, b)。

灌流量減少効果をも伴った場合には濃度が濃いと却って増加率が減少、更に濃いと灌流量減少を示すに至ることが示された (第2図 a, b)。

同一の濃度をあたえた例だけに注目して効果が時間的にどのように変るかを見ると、灌流量減少効果は漸減する傾向を示すが、増加効果の方は漸減する傾向も漸増する傾向も見られて一定の傾向を掴むことができない。例によっては

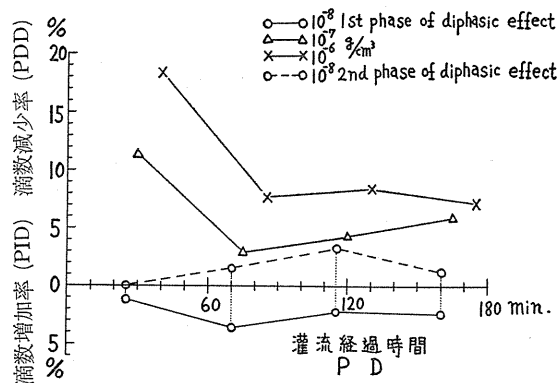


Fig. 2 a

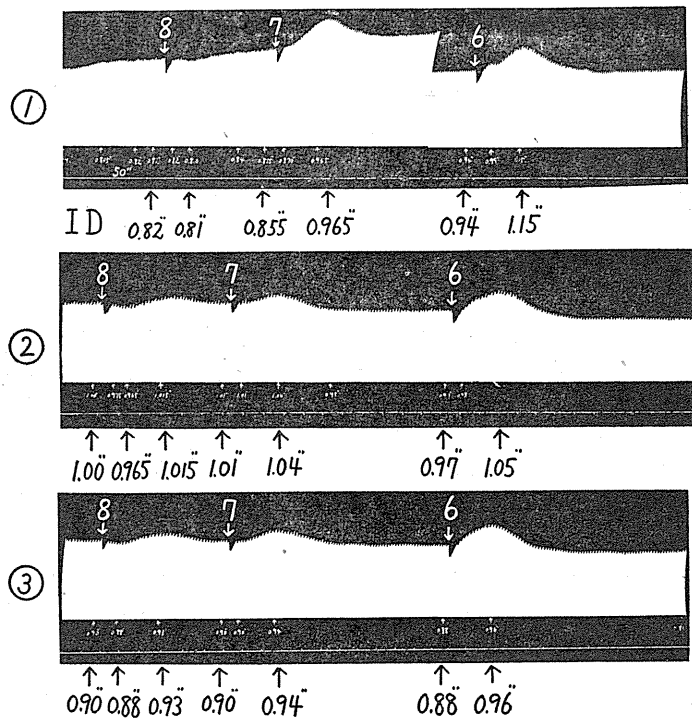


Fig. 2 b

a: Percentage increase & decrease of drops caused by adrenaline of various concentrations under constant perfusion pressure 12cm H₂O. b: Outflow curve showing the effects caused by adrenaline of concentration 10⁻⁸(8), 10⁻⁷(7) and 10⁻⁶(6)g/cm³. ① The 1st series. ② The 2nd series. ③ The 3rd series.

始め单相性の効果であったものが灌流時間の経過に伴い2相性を示すに至った。閾濃度も灌流経過時間と共に低下することはなかった。

2. 一定濃度の Adr を種々の灌流圧の下に繰り返し与える実験

実験は 10⁻⁶ Adr を用い灌流圧 24cm H₂O~

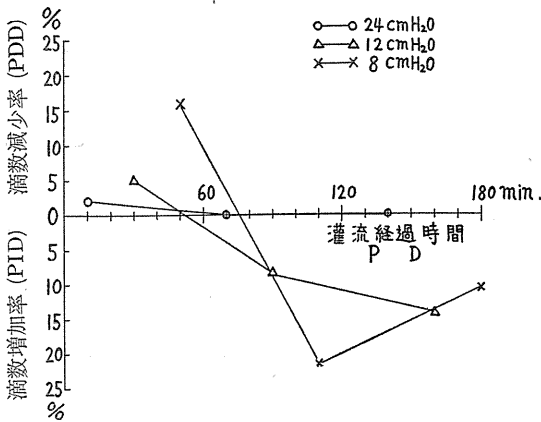


Fig. 3 Percentage increase & decrease of drops caused by 10^{-6} g/cm³ adrenaline under various perfusion pressures.

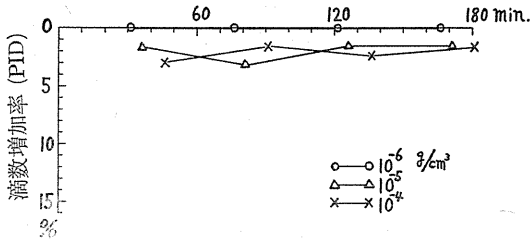


Fig. 4

Percentage increase of drops caused by noradrenaline of various concentrations under constant perfusion pressure 12cm H₂O.

8cm H₂Oの間で行った. この実験系列によって灌流圧の影響が見られるわけであるが, 全体を通して灌流圧が反応の方向に決定的影響をあたえると明記する程の結果を示さなかった. 但し灌流圧の高い時(24cm H₂O)には反応が小さく中には消失する例もあった. 同一灌流圧の投与例だけに注目して灌流経過時間の影響を見ると前系列の実験と同じ傾向が見られたが, 更に灌流量減少効果から増加効果へと転じた例も見られた(第3図).

3. 閾濃度

閾濃度が灌流経過時間に余り影響されず, 灌流圧によって変り得ることは前2

項に記述した通りであるが, 最良条件と見られる条件下では 10^{-10} で反応がなく 10^{-9} であったもの4例, 10^{-8} でなくて 10^{-7} であったもの1例, 10^{-7} でなくて 10^{-6} であったもの3例であった.

B. noradrenaline の作用

NAdr についても Adr と同じく灌流量増加効果, 減少効果, 及び2相性効果(増加ついで減少又は減少ついで増加)の何れもが観察された. NAdr についても Adr と同様な意図の下に次の様な系列の実験を行った.

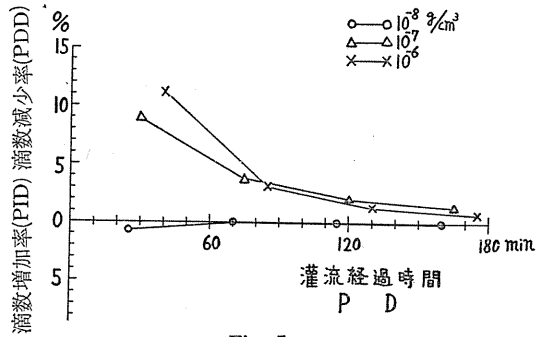


Fig. 5 a

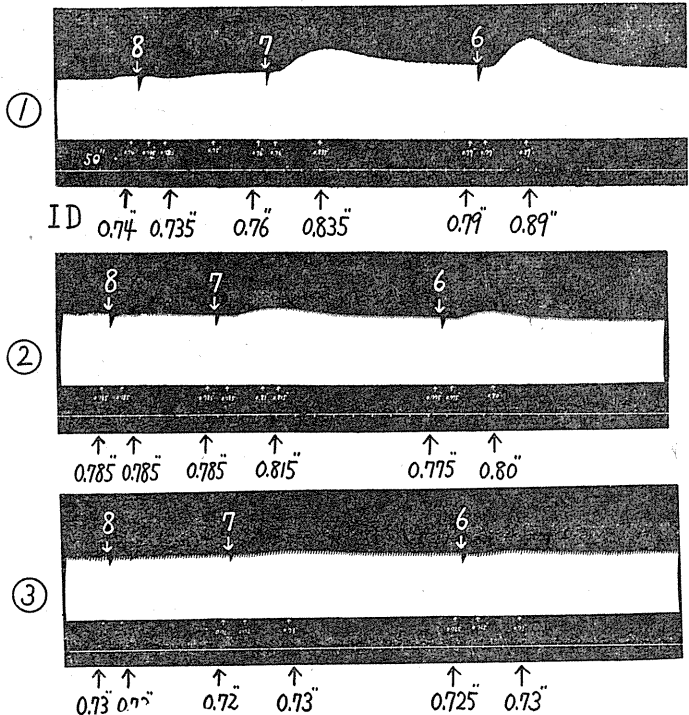


Fig.5 b a: Percentage increase & decrease of drops caused by noradrenaline of various concentrations under constant perfusion pressure 12cm H₂O; b: Outflow curve showing the effects caused by noradrenaline of concentration 10^{-8} (8), 10^{-7} (7) and 10^{-6} (6)g/cm³. ① The 1st series. ② The 2nd series. ③ The 4th series.

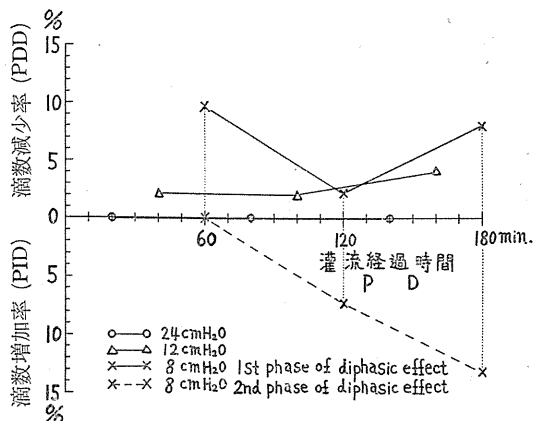


Fig. 6

Percentage increase & decrease of drops caused by 10^{-6} g/cm³ noradrenaline under various perfusion pressures.

1. 一定の灌流圧の下に種々の濃度の NAdr を繰り返し与える実験

即ち灌流圧を 12cm H₂O に固定し 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} 又は 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} の NAdr を繰り返し与える実験系列である。この実験系列においては NAdr によって Adr と同様な 4 種類の反応がみられ、同一の灌流標本でも NAdr 濃度によっては反応の方向性が異り得る事がみられた。灌流経過時間に伴い必ずしも増加効果が増す傾向のない事、又灌流時間が長くても閾値が低下する傾向のない事等、及びその他の点についても Adr と同様であったが、NAdr では Adr に比して一般に反応率が小さく且閾値が高い傾向が観察された。又反応率は濃度の大きなる程大きいとは限らず、むしろ中間の濃度で最大を示す例が可成り多かった(第4図)(第5図 a, b)。

2. 一定濃度の NAdr を種々の灌流圧の下に繰り返し与える実験

この系列では NAdr 濃度を 10^{-6} 固定とし灌流圧を 24cm H₂O から 8cm H₂O の間で種々に変えて繰り返し与える実験を行った。この実験系列においては例えば第6図に示したように

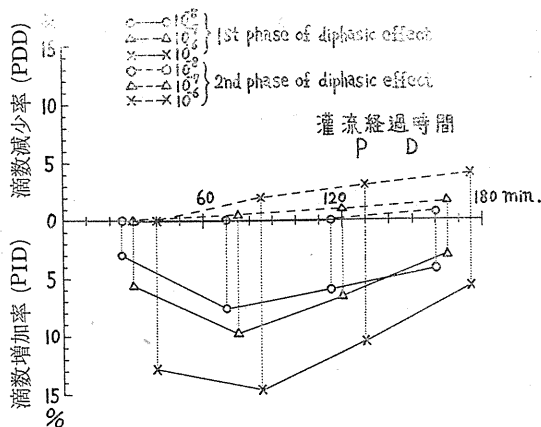


Fig. 7 a

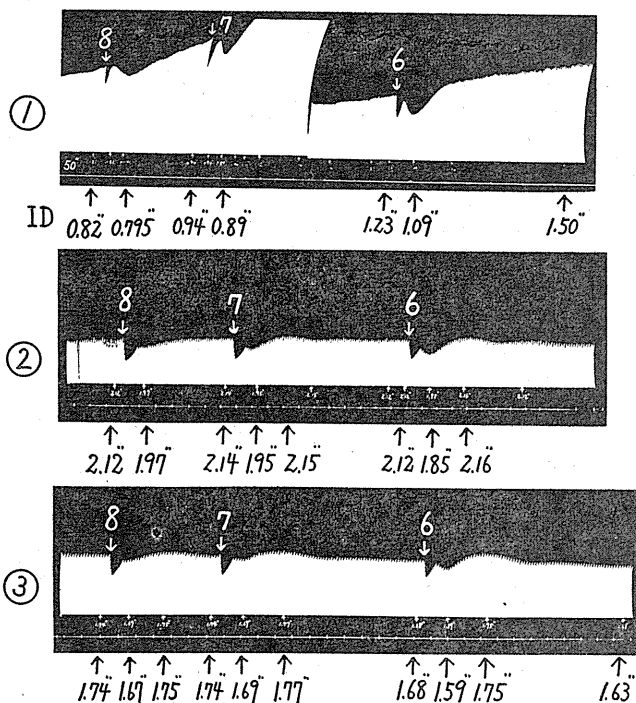


Fig. 7 b

a: Percentage increase & decrease of drops caused by acetylcholine of various concentrations under constant perfusion pressure 12cm H₂O.

b: Outflow curve showing the effects caused by acetylcholine of concentration 10^{-8} (8), 10^{-7} (7) and 10^{-6} (6)g/cm³.

① The 1st series. ② The 2nd series. ③ The 4th series.

灌流圧によって反応の方向性が異り得る事も観察されたけれど、その法則性については確然としなない。滴数減少率は Adr 同様灌流圧の低い程大きい傾向が認められたが滴数増加率には一定

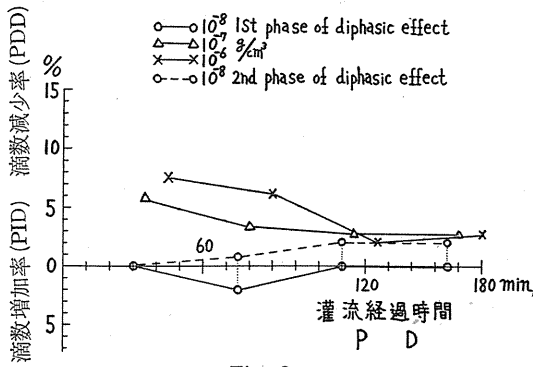


Fig. 8 a

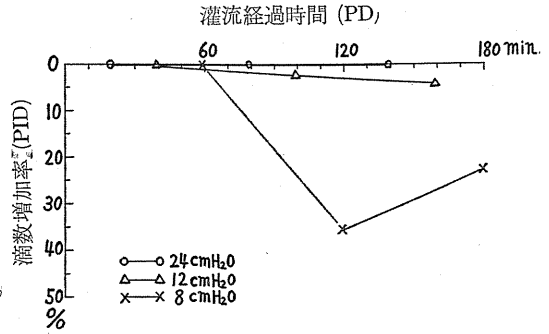


Fig. 9

Percentage increase of drops caused by 10^{-6} g/cm³ acetylcholine under various perfusion pressures.

最も敏感な状態で閾濃度を調べた例について 10^{-9} で反応がなく 10^{-8} であったもの 1 例, 10^{-8} でなく 10^{-7} であったもの 1 例, 10^{-7} でなく 10^{-6} であったもの 5 例, 10^{-6} でなく 10^{-5} であったもの 1 例であった。

C. acetylcholine の作用

Ach についても灌流量増加, 減少, 及び 2 相性効果が見られたが, その性質は必ずしも Adr, NAdr とは同じでないことが次の様な実験から示される。

1. 一定の灌流圧の下に種々の濃度の Ach を繰り返し与える実験

即ち灌流圧を 12cm H₂O に固定し濃度 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} の Ach を繰り返し与える実験を行った。此の実験系列においては Ach によって滴数増加が最も多くみられたが, 滴数減少, 2 相性効果 (増加ついで減少) の反応もみられ, たとえ同一の灌流標本でも Ach の濃度によって反応の方向性が変り得ることが観察された。

而して 1 つの標本に滴数増加と滴数減少又は 2 相性効果が混在する場合には低濃度で滴数増加が, 高濃度で滴数減少又は 2 相性効果がみられた (第 7 図 a, b) (第 8 図 a, b)。

同一濃度をあたえた時の反応だけをとり上げ

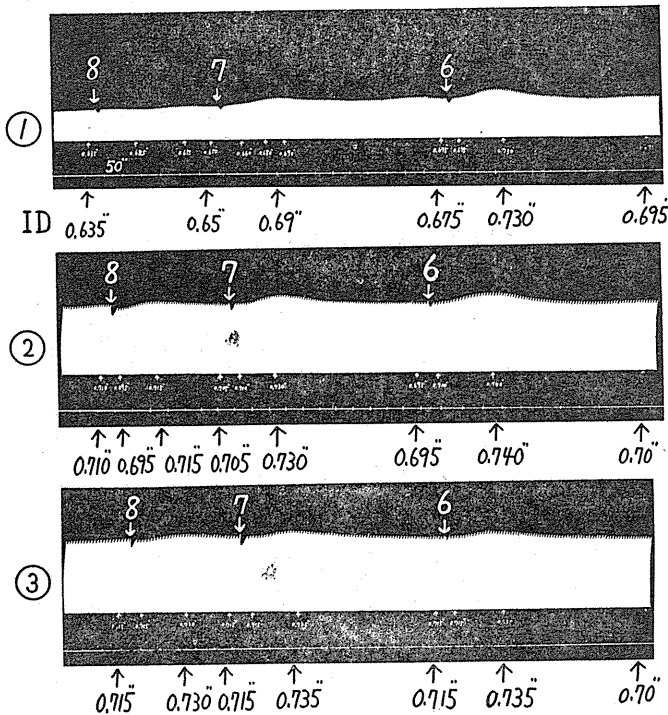


Fig. 8 b

a: Percentage increase & decrease of drops caused by acetylcholine of various concentrations under constant perfusion pressure 12cm H₂O.

b: Outflow curve showing the effects caused by acetylcholine of concentration 10^{-8} (8), 10^{-7} (7) and 10^{-6} (6)g/cm³.

① The 1st series. ② The 2nd series. ③ The 4th series.

の傾向を認めなかった。同一灌流圧の例だけに注目して灌流経過時間の影響を調べると経過時間と共に滴数増加率が増す傾向が歴然と見られたものもあるが, 必ずしも原則というべきか否かは分らない。

3. 閾濃度

て灌流時間の影響を検すると灌流時間の経過と共に滴数増加率は増加 (第7図), 減少率は減少する (第8図) 傾向が多く, 閾値も低下の傾向をとった. 同一濃度の Ach に対する反応の方向性が灌流中に純粋に変わった事はなかったが, 滴数増加から2相性効果へ又は2相性効果から滴数減少へ変わった場合が一部にみられた. Ach 投与前の滴間隔は ADR の場合と同様であった.

2. 一定の濃度の Ach を種々の灌流圧の下に繰り返し与える実験

この系列では 10^{-6} Ach を 24cm H₂O から 8cm H₂O の間で灌流圧を種々に変えて繰り返し与える実験を行った. この実験系列において得た著者の実験では滴数減少しか見られなかった例を経験し得なかった上に灌流量減少効果がとも角も何れかの灌流圧で見られたという例が只1つしかなかったので灌流圧によって反応の方向性が異なる事があるとはいえても, 灌流圧が低い方が滴数増加を起し易いといえるかどうかは困難である. 然し滴数増加率は灌流圧の低い程大きい傾向が認められたから (第9図), これは先に腎動脈-腎静脈灌流で見た傾向とは全く反対である. これ等の灌流量増加効果は灌流時間の経過に伴い漸増する傾向をもち, 滴数減少を示した1例も灌流中に滴数増加に転じた.

3. 閾濃度

最も敏感な反応を示す状態の標本について 10^{-10} で反応がなく 10^{-9} であったものが1例, 10^{-9} でなく 10^{-8} であったもの4例, 10^{-8} でなく 10^{-7} であったもの2例, 10^{-6} でなく 10^{-5} であったもの1例であった.

D. 流入流出量同時測定について

3例において種々の灌流圧の下に ADR を15回 Ach を8回投与して流入流出量を同時に測定し

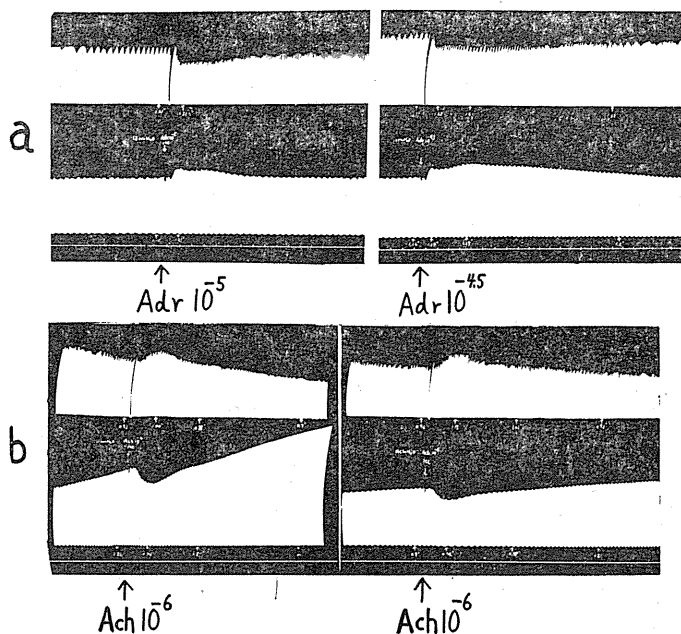


Fig. 10

Inflow (upper record) and outflow (down record) curves which are synchronously recorded and show the effects of ADR injection a and Ach injection b under perfusion pressure 12cm H₂O. Notice; Increase (decrease) of flow is shown by downward (upward) excursion outflow curve and decrease (increase) of flow is shown by downward (upward) excursion inflow curve.

たが, 流入量の増減は流出量の増減に全く平行し, 互に相反する方向の反応を示した事はなかった (第10図).

III. 論 議

既に前報告²⁰⁾にも述べた如くヒキガエルの腎臓血管灌流標本で薬物反応類似の影響を及ぼす血管以外の因子としては尿が貯留した時に起る尿管の運動があるが, 本実験では予め尿管を切断したままとして尿の貯留を防止したので問題はないと思われる. 従って灌流量の変化は即ち血管運動の結果と考えて良いであろう. 静脈は動脈に比して内腔が大であるから Meiners¹⁶⁾のいう標本への液の貯留や萩原⁷⁾のいう液の押し出しの可能性が多いと考えられたが, 既に実験結果Dに示した如くヒキガエルの腎門脈腎静脈系でも流入量の増減は流出量の増減に必ず平行し, 相反する関係を示した事は一度もなかった. 従って腎臓に於いて若し Meiners や萩原

のいう事実が一部に起ったとしても、それは血管反応による流出量の増減の方向に影響を及ぼす程のものではないと思われる。而して流出量と流出滴数とは略々平行するから¹¹⁾、此の実験で得た滴数の増加・減少がそれぞれ血管の拡張・収縮を現わすと判断しても誤りはないと思われる。以下この条件の下に3薬物の作用の本態について検討して見よう。

adrenaline, noradrenaline について

腎門脈腎静脈系では腎動脈腎静脈系とかなり異りAdrによって収縮、拡張及びその混合型がみられたが、如何なる灌流圧の下に如何なる時期にどの濃度のAdrによってどの反応が出現するかということになると個々の例で可成り異った。又拡張ついで収縮という2相性効果の他に収縮ついで拡張という形の2相性効果も相当にみられた。腎動脈-腎静脈灌流標本では両薬物は収縮効果しか示さず一般にその効果が灌流経過時間に伴って強くなったが、本灌流標本ではむしろ減弱の傾向を示した。中には灌流経過時間と共に収縮効果が拡張に転じ、拡張効果が増強して行くものがあつた点のみをみるとむしろ腎動脈-腎静脈灌流標本に対するAchの働きの方に似ているとさえ見える。然し閾濃度が灌流経過時間と共に低下せず却って上昇したこと等は腎動脈-腎静脈灌流標本で著者²⁰⁾の見た事実、及び昌山・加藤¹⁰⁾、加藤¹³⁾がAdr, Achの働きに関し、後肢血管灌流標本、肺血管灌流標本等で見つた事実と異なるものがある。又閾濃度の絶対値も腎動脈-腎静脈灌流標本より低いことが見られたが、これは横山²²⁾の報告に相反する。AdrとNAdrの作用を比較した場合NAdrの方がAdrより閾濃度の高い傾向があると見られる他殆んど差異を認め得なかつた。

さて翻って本実験の結果を静脈一般に対する作用という見地から眺めて見よう。Maloff¹⁵⁾は人間の静脈がAdrで収縮するといひ、Donegan⁴⁾は猫のV. mesenterica sup. et inferior 及 V. portarumでAdrは収縮を起し拡張は全くないと報じ、内藤¹⁸⁾¹⁹⁾は犬のV. renalis及びその他の静脈がAdrで収縮すると述べている。Fleisch⁵⁾は

猫のV. mesenterica sup., V. colica についてAdrの作用を比較的詳細に検討してその反応はすべて収縮であり、静脈は動脈に比してAdrに対し敏感らしいと報告しているが、著者の実験によるとヒキガエルの腎門脈腎静脈系ではAdrで収縮も拡張も又その混合型もみられ而も之等が混在する例が多いし、之等の反応は灌流時間の経過と共に減弱又は消失する事が多いから、実験条件によってはZuckerstein²³⁾や百瀬¹⁷⁾の如く反応のない場合もあろうし、Kusakari・Takeda¹⁴⁾の如く低濃度で拡張高濃度で収縮を見ることもあろうし、又青山¹⁾、横山²²⁾が見た様な収縮とその後の拡張或いは収縮のみの事もありうる。従って従来報告(多くは灌流圧と時間の記載がない)と著者の実験結果とは別に矛盾するものではないと思われる。Adrによる静脈の拡張についてはHess¹²⁾、Furchgott⁶⁾の総説にも記載を見ないが、Adrによる動脈の拡張については昔から沢山の報告があり、静脈で拡張が見られても不思議ではないと思われる。Achは後に述べる如くこの血管系においても本質的に拡張性物質であろうと認められるが、それに拮抗するといわれているAdrが同様に拡張性物質であるとは神経支配の一般的概念と矛盾するものである。又4重神経支配という事も考えられるが、腎動脈腎静脈系の実験²⁰⁾や神経刺激実験²¹⁾の結果からはその様な事が見られていないから、この血管系にのみ4重神経支配を考えるのは困難であろう。然し毛細血管網を含め静脈がAdrで総て収縮する事実¹⁵⁾⁴⁾⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾⁹⁾を是認するならば拡張性の反応は毛細管乃至小静脈領域で起る筈である。従って尿生成機転に関してのこれ等の静脈の性質という点から見て色々な想像をなし得るがここではふれない。思うに腎門脈腎静脈系血管は尿細管の周囲に毛細血管網を有し、そこでは複雑な代謝が行われているであろう。従って若し実際にDale-Richard³⁾の如く毛細血管の弛緩が起つたりCelander²⁾の如く乳酸等の代謝産物が関係しているとすれば著者の得た事実も或る程度は説明しうるが、現在の所これに対する実験的根拠はない。

acetylcholine について

腎門脈腎静脈系に及ぼす Ach の作用は腎動脈腎静脈系に対する作用に非常に似ている。反応の種類としては拡張、収縮、拡張ついで収縮の2相性効果がみられ、Adr, NAdr で得た様な収縮ついで拡張の2相性の効果は全く認められなかった。ここで著者は腎動脈-腎静脈灌流標本で行ったと同様な論理過程を経て Ach の腎門脈-腎静脈系に及ぼす本来的な主作用は拡張効果であるといいたい。即ちこれは後肢血管灌流標本に対する Ach, Adr の作用の法則性¹⁰⁾、及びこれと対蹠的な肺血管灌流標本に対する両薬物の作用の法則性¹³⁾と比較して最も自然に導かれるべき推論である。

終りにこれ等の薬物の働きという点から腎臓の血管運動性の問題を考えて見るべきであるが、これは神経刺激実験の結果についての次の報告において総ての結果を総合して考察する。

IV. 要 約

ヒキガエルの腎門脈腎静脈灌流標本に対する adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用を、灌流標本のもつ性質を吟味しつつ検討した。

1) Adr, NAdr は共に灌流量減少、増加、及び2相性(増加ついで減少、減少ついで増加)の種々の効果を示した。後者の方が前者より閾濃度がやや高いという点以外大差はなかった。この効果の性質及び量は灌流経過時間や薬物濃度により変った。即ち減少効果は時間と共に低下し、増加効果は余り変らぬことも、減少傾向のことも、増強傾向のこともある。灌流圧は反応の方向性に決定的な影響を及ぼさなかった。

2) Ach も灌流量増加、減少、及び2相性(増加ついで減少)の種々の効果を示した。増加効果は灌流時間の長びく程増強し、減少効果は衰退する傾向を示した。Ach の方が Adr, NAdr よりも増加効果を引き起し易い。

これ等の反応が血管の収縮拡張によることは流入流出量同時測定法等を用いて確かめた。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を頂いた島山一平教授に深謝致します。尚本論文の要旨は第121回生理学東京談話会及び第35回日本生理学会で発表した。

文 献

- 1) 青山有一(1932) 諸種内分泌腺製剤の甦生墓腎臓血管に及ぼす影響について 成医学会誌 **51**, 351
- 2) Celander, O. (1954) The Range Of Control Exercised By The Sympathico-Adrenal System. A quantitative study on blood vessels and other smooth muscle effectors in the cat. Acta Physiol. Scand. **32**, Suppl. 116
- 3) Dale, H. H. and A. N. Richard (1927) The depressor (vaso-dilator) action of adrenalin. J. Physiol. **63**, 201
- 4) Donegan, J. F. (1921) Physiology of veins. J. Physiol. **55**, 226
- 5) Fleisch, A. (1931) Die Wirkung von Histamin, Acetylcholin und Adrenalin auf die Venen. Pfl. Arch. **228**, 351
- 6) Furchgott, R. F. (1955) The Pharmacology of vascular smooth muscles. Pharmacol. Rev. **7**, 183
- 7) 萩原 仁(1952) 浮腫曲線に及ぼすアセチルコリンの作用 広島医学 **5**, 627
- 8) 島山一平 (1954) 時間間隔の縦軸描図法について 日本医科器械誌 **24**, 6
- 9) 島山一平・加藤良二 (1955) 太い血管にたいする adrenaline 及び acetylcholine の働き 日本生理誌 **17**, 187
- 10) 島山一平・加藤良二(1954) 墓の後肢血管灌流標本に及ぼすアセチルコリンの作用 日本生理誌 **16**, 459
- 11) 島山一平・加藤良二(1954) 滴数法による流量測定について 日本生理誌 **16**, 454
- 12) Hess, W. R. (1930) Die Regulierung des Blutkreislaufes. Georg Thieme Leipzig
- 13) 加藤良二(1956) アドレナリン及びアセチルコリンの肺血管運動作用について 日本生理誌 **18**, 15
- 14) Kusakari, H. and K. Takeda (1930) Studien über Flüssigkeitsaustausch II. Einfluss der vegetativen Nervengifte auf die Harnabsonderung. Tohoku J. Exper. Med. **16**, 494
- 15) Maloff, G. (1931) Pharmakologische Versuche an isolierten Venen der Menschen. Pfl. Arch. **229**, 38
- 16) Meiners, S. (1941) Die gleichzeitige Registrierung des Ein- und Ausflusses am Låwen-Trendelenburg'schen Gefäßpräparat des Frosches mit dem Zeitordinatenschreiber. Pfl. Arch. **245**, 145
- 17) 百瀬岸雄(1928) 腎臓血管に及ぼすアドレナリンの作用について 千葉医学会誌 **6**, 862
- 18) 内藤善夫 (1955) 門脈の収縮性に関する研究総括 広島医学 原著号 **3**, 241
- 19) 内藤善夫・岸 良尚(1954) アドレナリンの各部位静脈に対する作用 広島医学 原著号 **2**, 395
- 20) 中山 孝 (1958) 腎臓血管運動神経に関する研究 (1) ヒキガエル腎動脈-腎静脈灌流標本に及ぼす adrenaline noradrenaline acetylcholine の作用について 日本生理誌 **20**, 913

- 21) 中山 孝 (1958) 腎臓血管運動神経に関する研究 (3) ヒキガエル腎臓血管灌流標本に及ぼす神経刺激効果について 日本生理誌 **20**, 937
- 22) 横山 卓 (1938) 各部位血管系の灌流量に及ぼす薬物の影響に就いて 成医学会誌 **57**, 1327
- 23) Zuckerstein, S. (1917) Studien über antagonistische Nerven. Nr. 13. Die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße verschiedener Abschnitte der Niere des Frosches und die Veränderungsfähigkeit dieser Wirkung. Z. Biol. **67**, 293

Summary

The action of adrenaline, noradrenaline and acetylcholine on the kidney perfusion preparation of Japanese toads, perfused from *V. portarum renalis* to *V. renalis* was studied. The perfusion rate was measured by means of continuous recording of intervals of drops as ordinate. The results obtained were as follows:

1) Adrenaline and noradrenaline produced flow diminishing or augmenting effect as well as diphasic effect (=flow diminishing or augmenting effect followed by flow augmenting or diminishing). The longer the duration of perfusion, flow diminishing effect decreased, but no definite tendency was observed on flow augmenting effect.

2) Acetylcholine caused flow diminishing or augmenting effect as well as diphasic effect (=flow augmenting effect followed by flow diminishing). The longer the duration of perfusion, flow diminishing effect decreased and augmenting effect increased.

The flow augmenting effect caused by acetylcholine was stronger than the effect of adrenaline or noradrenaline.

(*Department of Physiology, Yokohama University School of Medicine, Yokohama*)

腎臓血管運動神経に関する研究 612.183/4:612.46

(3) ヒキガエル腎臓血管灌流標本に及ぼす神経刺激効果について

Studies on the Vasomotor Nerve of the Kidney.
(3) The Effect of the Nerve Stimulation on the Kidney
Perfusion Preparation of Japanese Toads.

中山 孝 (NAKAYAMA-Takashi)*

腎臓にいたる血管運動神経にかんする報告は Bradford⁴⁾ (1889) を始めとして枚挙に暇ないが未だ定説に達していない。比較的條件が簡単と見られる冷血動物での研究報告を見てもその実験方法及び、観察及び考察は不十分である。

西丸²²⁾は腎血管灌流量の観察からヒキガエルに於いては第3～第7脊髄前根より収縮神経の分布を受ける事を見出し、保田³⁾は灌流量並びに Neuroeffector の観察から第3～7脊髄前根より収縮神経を、後根より拡張神経を受ける事を明らかにし、之等の神経は何れも内臓神経を経て腎臓に分布するとしたが、腎血管灌流量に及ぼす内臓神経刺激の効果は報告していない。飯塚¹³⁾は腎臓にいたる迷走神経の刺激により acetylcholine 様物質を証明したがその際の灌流量の変化については記載していない。又村上・門橋¹⁷⁾は迷走交感神経幹の刺激により血管収縮、及び血管収縮並びに拡張神経素 (adrenaline 様並びに acetylcholine 様物質) を認めたと述べている。然しながら尿分泌に関しては迷走神経の刺激効果を認める報告がないではないが¹¹⁾¹⁶⁾、Cohnheim・Roy⁶⁾、Bradford⁴⁾、Walravens²⁸⁾、Burton-Opitz・Lucas⁵⁾、Pearce²⁵⁾、Nakazawa²¹⁾は腎容積又は血流量に及ぼす迷走神経の刺激効果を否定している。

著者¹⁹⁾²⁰⁾は先にヒキガエルの腎臓灌流標本について最も重要な液素性物質たる adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用を検討し若干の興味ある結果を得たが、これ等の実験の結果と神経刺激実験の結果との間に如何なる関係

があるかを観察しておかねばならないとかんがえた。ヒキガエルについてのこの種の研究としては上述の西丸等の研究報告があるが、これ等の研究者は腎動脈-腎静脈系、腎門脈-腎静脈系の2血管系を同時に灌流している為に各々の血管系の血管運動神経についての解析が難しい上に肝心の血管反応そのものについての記載が十分といえない。著者はこれ等の点を考慮しつつ頸部交感神経、迷走神経、内臓神経等の刺激実験を試みた。

1. 実験方法

44例のヒキガエルの腎臓灌流標本について灌流量に及ぼす各種神経刺激効果を観察し、又29例の洞房標本を用い灌流流出液中に現われる物質の検出を行った。このうち両者を同時に行ったものは21例である。洞房標本の8例は何等刺激を行わぬ標本の腎灌流流出液中に含まれるいわゆる adrenaline (以下 Adr と略す) 様物質の検出の基礎実験とした。実験は37例を10～12月に7例を6～9月に行った。使用したヒキガエルは主として体重150～300gで、腎灌流標本には雄を38例雌を6例、洞房標本には雄を16例雌を13例用いた。

神経の露出は次の如く行った。即ち第1胸椎の高さにて末梢の脊髄を破壊したヒキガエルを手術台の上に腹位に固定し、頭部頸部の皮膚を剝離すると外側に斜に内方に走る後胸舌骨筋が見える。この筋肉の内縁を外方に押し開くとそのしたに大皮動脈と迷走交感神経幹が露出される。この神経幹を周囲より分離して筋肉を切除し、中枢に向って剝離を進めると舌咽神経が分

* 横浜医科大学生理学教室 (島山一平教授)

(昭和33年6月9日受付)

枝しているからこれを切断し、更に進むと頸静脈神経節につき当る。次に前肢に至る太い第3脊髄神経を露出し脊椎へ剝離してゆくと脊椎に沿う交感神経幹が現われるから、これを切断し周囲より剝離して中枢に向うと頸静脈神経節に至る。次に眼窩縁より頭骨を頸椎に向って徐々に切除し迷走神経に延髄が少しついた状態で摘出するとY字型の神経標本をなし、各神経を別個に自由に刺激することができる。内臓神経は後腹膜を切開すれば直ちに露出されるから脊椎側神経節の近くで切断して刺激した。

腎灌流標本の作り方、灌流方法、記録方法、反応量の測定法等は前報告¹⁹⁾²⁰⁾と同じであるが、迷走神経、交感神経、迷走交感神経幹を刺激する例では末梢の神経繊維の損傷切断を防ぐために同側の後腹膜は切開する事なく血管の結紮切断等は他側の後腹膜切開口から行った。かかる例で同時に内臓神経を刺激する場合には大動脈弓に近く後腹膜に小切開を加えて、ここより内臓神経を切断ひき出して刺激した。

灌流液は前報告と同じく燐酸緩衝液を用いた Ringer 氏液をその儘用いるのを原則とし、他の

研究の批判実験として Adr 等の薬物を加えたものは少数例検討したに過ぎない。

電氣的刺激には島山考案の万能電子管刺激装置による矩形波電流 (通常 1~2 msec, 20 c/sec) を用い白金電極を介して神経に通流した。血管反応のみを観察する例では通常 15~30 秒間、流出液中有効物質の検出を同時に行う例では 60~120 秒間刺激した。

流出液中有効物質を追求するためにはヒキガエルの洞房標本を用いた。即ち Mariotte 氏壙を用いて絶えず Ringer 氏液を灌流しておき、神経刺激中に得た腎灌流液 0.5~1.0 cm³ を標本に最も近いゴム管に注入した。収縮高は単純な懸垂法により煤紙に描記させた。神経刺激によって灌流流出液中にあらわれた物質の有無を洞房標本で検出するためには、何等刺激を行わぬ灌流流出液中に洞房標本に変化を与えるものがあるかどうかをあらかじめ検討しておかねばならない。然るにヒキガエルの血液中には収縮高を増大する物質が多量に含まれているから、何れの神経を刺激するにせよ、実験に際しては先ず大動脈と両側の腎門脈よりそれぞれ流入カニ

ューレを挿入し、動脈側は 40~50 cm H₂O、門脈側は 15~20 cm H₂O の灌流圧で灌流した。而も動脈側だけ灌流したり、門脈側だけを灌流したり、又双方同時に灌流したり、或いは連続的、或いは断続的に灌流し、更に又 2~3 回腎臓を軽く圧迫し 30~60 分間十分に灌流した。こうして灌流流出液が洞房標本に何等の変化を与えないか又は与えても極めて僅かとなってからの刺激実験の結果のみを検討の資とするよう努力した。更に又実験中屢々刺激前の灌流液を洞房標本に注入して対照とした。実験は多くは約 3 時間にわたって行った。

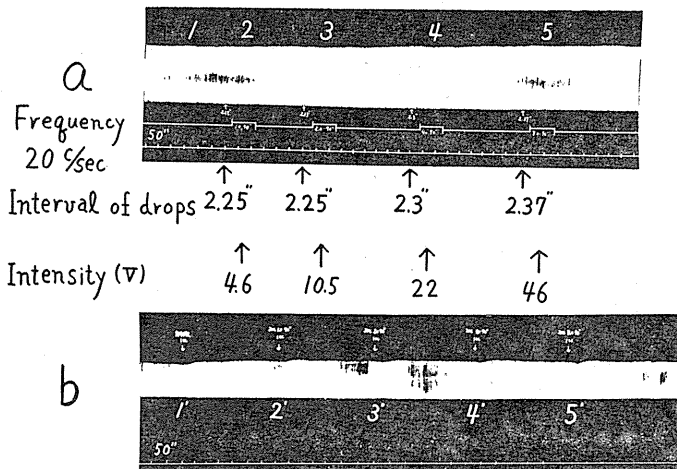
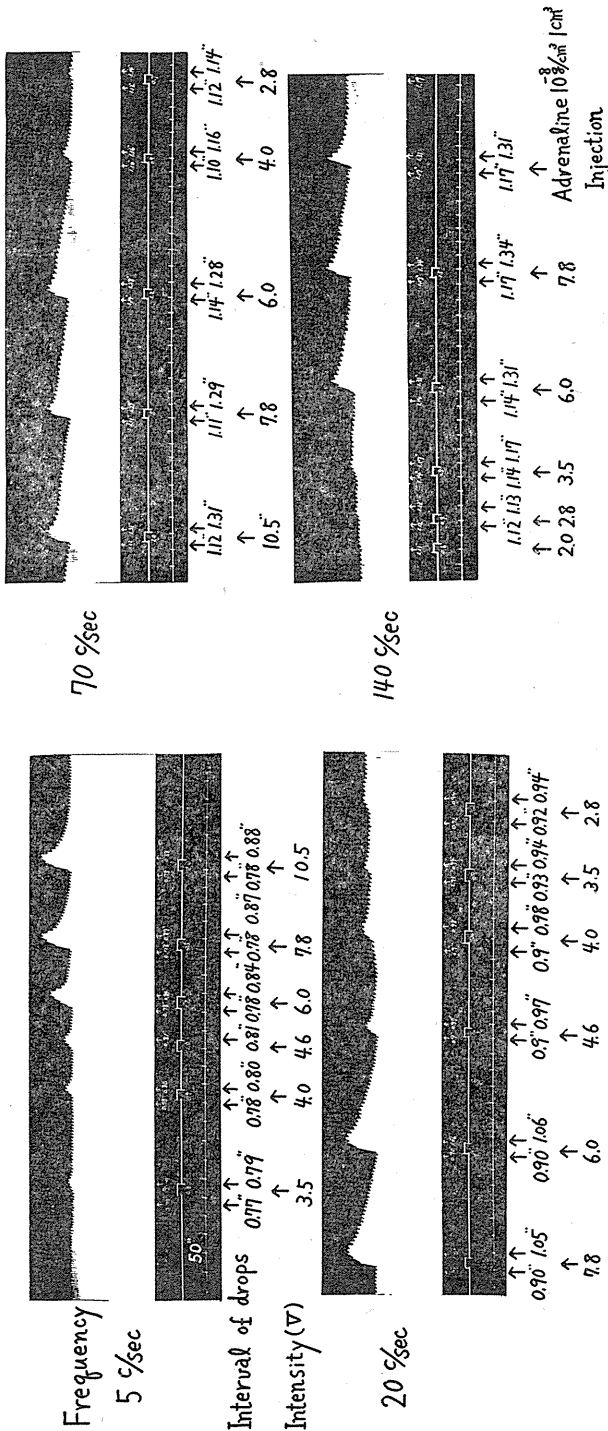


Fig. 1

Stimulation of vagosympathetic trunk produced no effect on outflow of *A. renalis*-*V. renalis* perfusion preparation (a), and effluent during each nerve stimulation contains no effective substance compared with effluent before stimulation on sinus-atrium preparation (b). The numbers (1, 2, 3, ...) in (a) are corresponds to the numbers (1', 2', 3', ...) in (b) respectively.

II. 実験結果

A. 腎動脈-腎静脈系灌流標本に及ぼす神経



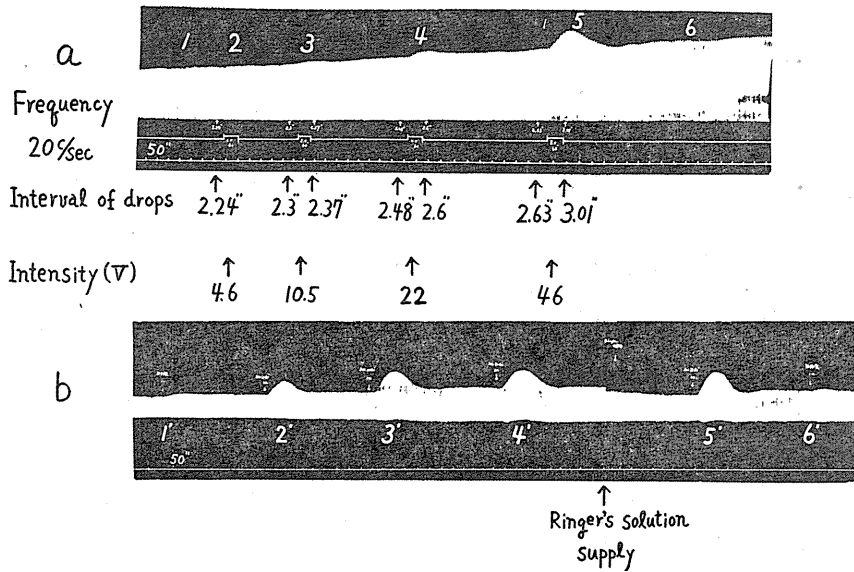


Fig. 3

Splanchnic stimulation produced diminution of outflow (a), and effluent during each nerve stimulation contains any substance which acts markedly accelerative on sinus-atrium preparation compared with effluent before stimulation (b).

例を第1図に示す。

この様に効果がないのは刺激電極、刺激強度等の条件の不適のためということも考えなくてはならぬので、6例においては更にこれに加えて内臓神経刺激をも混えて実験したところ、内臓神経刺激には相当の効果がみとめられたにも拘らず前述の3種の神経刺激は全く無効であった。即ち内臓神経刺激に際しては主として周波数 20c/sec, パルス巾 1.5msec で強度 4.6V~46V の刺激を加えたところ、強度の弱い場合は別として或る程度の強度があれば相当の灌流量減少を見た。又灌流流出液の洞房標本に対する Adr 様乃至 Ach 様作用も内臓神経刺激においてのみ観察された。

要するに迷走神経、交感神経、迷走交感神経幹刺激では、同側の腎臓のみを灌流した例、両側を同時に灌流した例、標本作製に時間を要した例、短時間に作製し早く灌流を開始した例、又灌流圧 28cm H₂O, 16cm H₂O の各例を通して灌流量に全く効果がなく、又刺激に際して得られた灌流流出液は洞房標本に特別の変化をひき起さなかった。これに対し内臓神経刺激では全例に効果があったということが出来る。内臓

神経の刺激効果については次に詳述する。

2) 内臓神経刺激の効果

ヒキガエルの腎臓に至る神経で肉眼的に認められるものは大動脈に沿って走る比較的太い本来の内臓神経の他に左右に数本ずつの細い神経がある。これらの細い神経は何れも脊椎側神経節より出て同側

の腎臓に入っているが、調査した10例によると左右対称のものは半数であって、その数は片側で2~3本のものが最も多いが1本, 4本, 6本等のものも可成りあり、更にこれらの相互間には分枝吻合があつて個体により相当差がある。これらの名称は成書(例えば Gaupp⁹⁾)にも記載がないが広義の内臓神経に含まれるものであろう。著者は記述の便宜上例えば左側においては大動脈に沿って走る本来の内臓神経を L₁ と呼び、以下細い神経を上から順に L₂, L₃……と呼ぶこととし、右側については R₁, R₂……と呼ぶこととする。

この系列の実験は17例について行い、うち7例では灌流流出液に含まれる物質の検討を行った。以下に刺激方法による分類を行い例を挙げて説明する。

a. 刺激周波数及び強度を変える実験

例, 10月17日 室温21°C

灌流圧 28cm H₂O の下に矩形波のパルス巾を 1.5msec とし周波数を 5, 20, 50, 70, 140c/sec と変えさらに各周波数毎に強度を種々に変えて L₁, R₁ を30秒間繰り返し刺激した。或る程度以上の強度があれば必ず灌流量が変化し、反応

はすべて灌流量減少のみであった。各頻度毎の閾値は 2.0~2.8V のあいだにあり、この約4倍の強度で刺激した時の滴数減少率は 5c/sec で 11.4%, 20c/sec で 17%, 50c/sec で 16.4%, 70c/sec で 14.5%, 140c/sec で 12.7% であって頻度による反応量の相違は著しくなかった (第2図)。

他の例も同様で周波数で反応の方向性変わる事がなく又頻度による反応量の差は大きくなかった。

b. 矩形波のパルス巾及び強度を変える実験

例, 10月19日 室温19°C

灌流圧 28cm H₂O の下に周波数を 20c/sec 一定として矩形波のパルス巾を 1msec, 5msec, 25msec と変え更に強度を種々に変えて L₁, R₁ を15秒間刺激する系列を4回繰り返したが、反応があればすべて灌流量減少であった。閾値はパルス巾の短い程高くなるのは当然であるが5msec より長いところでは大きな差が認められなかった。他の例も同様でパルス巾によって反応の方向性変わることは見られなかった。

c. 一定の周

波数, パルス巾で刺激を繰り返す実験

例1, 10月23日 室温20.5°C

神経液素性物質を検出するために大動脈より 40cm H₂O, 腎門脈より 20cm H₂O にて30分間十分に灌流したのちに腎門脈側をとめ、大動脈から 28cm H₂O にて灌流し、L₁, R₁ を 20c/sec, 2msec, 1.3V にて15秒間刺激し、20分後

には 4.6V, 40分後には 10.5V で刺激する系列を1時間毎に3回繰り返した。反応はすべて滴数減少であり、その閾値は 0.4~1.3V の間であった。滴数減少率は 1.3V では 8~15%, 4.6V では 20~23%, 10.5V では 24~36% を示し、3時間後もやや減弱した程度であった。刺激中の灌流流出液を試験管にとりその 0.5cm³ を洞房標本に注入した結果はすべて Adr 様の変化即ち収縮高の増大を示した。

例 2, 12月7日 室温16°C

本例 (A, 1項に例として示したと同一の標本) は迷走交感神経幹と内臓神経を交互に刺激して灌流量に及ぼす効果並びに流出液に現われる神経液素性物質を検討した。予め約70分間動脈及び門脈の両方から十分に灌流して流出液が洞房標本に殆んど変化を与えなくなってから門脈側をとめ、灌流圧を 28cm H₂O として 20c/sec, 1.5msec の矩形波で強度を 4.6~46V に変えて先ず迷走交感神経幹を60秒ずつ刺激したが何等の効果もなく、次に灌流開始後 120分たってから L₁, R₁ を刺激したところ明らかに灌流量が

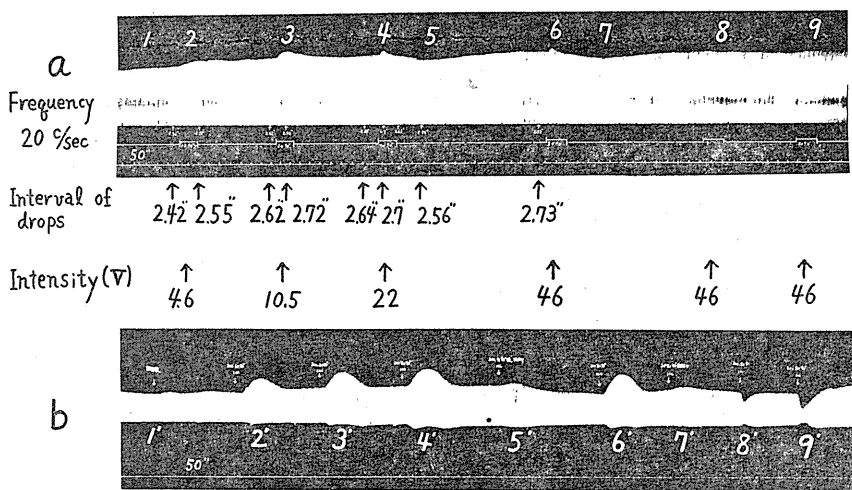


Fig. 4.

At first weaker stimulation (2, 3) produced flow diminishing effect and higher stimulation produced slight flow diminishing effect followed by considerable flow augmentation (4, 5; 6, 7), but these effect disappeared by repeated stimulation with same intensity (8, 9). (a).

Effluent during flow diminution contains any substance which acts accelerative on sinus-atrium preparation (2', 3', 4', 6'), and effluent during flow augmentation shows irreversible inhibition (5', 7'), although effluent during stimulation with no effect acts markedly inhibitory on the preparation (8', 9'). (b).

減少し、その時の流出液を洞房標本にあたえるとその収縮高が増大し Adr様物質の存在が示された (第3図)。

次に滴間隔が延長した為に灌流圧を33cmH₂Oとして同様の実験を繰り返した。即ち内臓神経

の刺激は灌流開始後 205 分して第2回が行われた。ところが強度 4.6V, 10.5V では滴数減少のみを示したのに、22V で刺激した時には滴数減少効果は却って減弱しこれに引続いて増加効果が出現した。更に刺激強度を 46V に上げて繰り返したが全く同様であったが、

その後の2回の繰り返しでは殆んど変化が認められなかった。これらの各刺激中に得た流出液を 1cm³ 洞房標本に注入すると灌流量減少効果のみられた時には Adr様物質が証明され、2相性効果の増加相の流出液は2回ともに洞房標本の収縮高を漸次減少せしめたが回復するに至らなかった。更に殆んど灌流量に変化のなかった46V刺激時の流出液でも2回とも明瞭に洞房標本の収縮高の減少が見られたが、その反応の様子は Ach様物質の存在を想像させる (第4図)。

d. 10⁻⁷g/cm³ (以下 10⁻⁷ と略す)

Adr 加 Ringer 氏液で灌流し刺激周波数及び強度を変える実験

例, 11月13日 室温16°C

灌流圧 40cm H₂O の下に 10⁻⁷ Adr 加 Ringer 氏液で灌流しパルス巾 1.5msec で周波数を 5c/sec, 20c/sec, 70c/sec, 200c/sec と変えた上更に強度を 1.3~46V に変えて L₁, R₁ を繰り返し刺激した。

第5図にその1系列をしめすが、反応はすべて滴数減少であった。他の例でも滴数増加効果のみを見たことはなく、唯1例において2相性効果を疑う変化が数回見られたが反応量が少く自発的動揺と区別できぬために確認し得なかった。

e. 腎臓に至る神経を1本ずつ

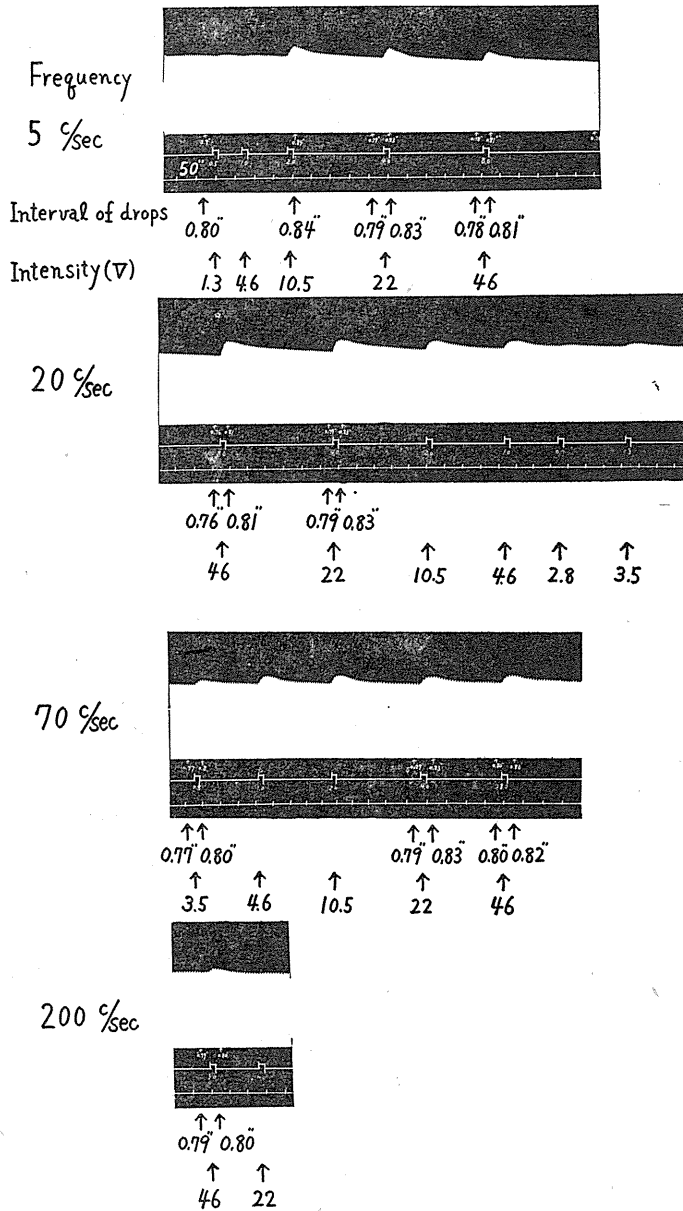


Fig. 5

Outflow curves showing the flow diminishing effect caused by splanchnic stimulation of various frequencies on the A. renalis-V. renalis preparation perfused with Ringer's solution contained 10⁻⁷g/cm³ adrenaline under the perfusion pressure 40cm H₂O.

刺激する実験

例, 12月10日室温16.5°C

両血管系を予め40分間十分に灌流した後に灌流圧を 28cm H₂O として 20c/sec, 1.5msec の矩形波で腎臓に至る神経を 1 本ずつ刺激した。L₁では灌流量が僅かに減少し洞房標本でも Adr 様物質

が少しく検出された。L₂では強度を 4.6~59V に種々に変えても灌流量は全く変化しなかったが、この時の流出液を洞房標本に作用させると収縮高抑制について稍々増大の 2 相性効果が観察された (第 6 図)。R₁ は全く効果がみられなかったが、R₂ は L₂ と同様であった。

要するに腎動脈腎静脈系灌流標本に及ぼす内臓神経刺激の効果は次の様にいう事が出来る。

1) 或る程度以上の強度があれば滴数減少効果が一般に現われ刺激周波数によって反応の性質が変わる事は認められず、又パルス巾によっても変らなかった。然るに同一周波数同一パルス巾の矩形波でも灌流時間が長びくと 2 相性効果を示し得る事が数例に観察されたが、純粹の増加効果は一度もみられなかった。特に 10⁻⁷Adr 加 Ringer 氏液で灌流しつつ各種の条件で刺激を加えても純粹の増加効果どころか 2 相性効果すら明らかには認められなかった。

2) 刺激により灌流流出液に現われる物質を洞房標本で検出してみると、Adr 様或いは Ach 様物質の両方が証明されたわけであるが、灌流量が減少した時には必ずといってよい位に Adr 様物質が検出された。注目すべきは灌流量に変化がないのに流出液中に对照と比して明らかな Adr 様物質を証明したことは少ないが、これに対して Ach 様物質は灌流量に変化が示されない場合に多く検出されたことである。灌流量に 2 相性効果が示された場合には、減少相に採取した流出液には Adr 様物質が、増加相に採取した流出液には不明瞭ながら Ach 様物質が検出された。

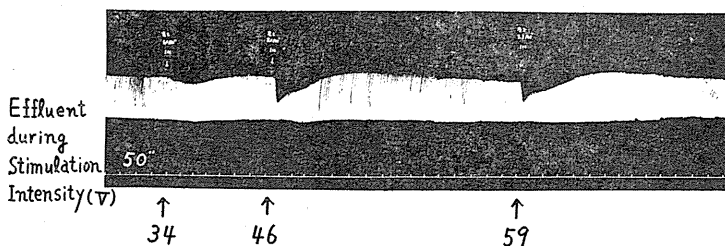


Fig. 6

Effluent during splanchnic stimulation produced inhibitory effect or inhibitory effect followed by accelerative on the sinus-atrium preparation.

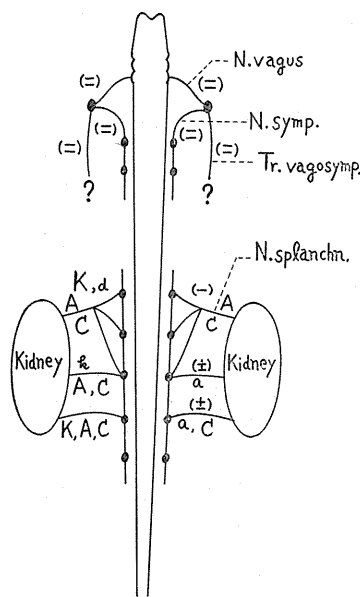


Fig. 7

The figure shows the general nature of nerves based on the effect of nerve stimulation upon A. renalis-V. renalis preparation (left) and V. portarum renalis-V. renalis preparation (right). K, d, means vasoconstriction and vasodilation respectively. A, C, indicate that effluent during nerve stimulation produce respectively adrenaline-like and acetylcholine-like effect on sinus-atrium preparation of toad's heart, (-) means no effect (±) means doubtful effect. Size of letter shows the intensity of effects.

内臓神経の種類によってこれらの反応の現出に相違があったが、個々の例で可成り違うので確実なことはいえない。第 7 図の模式図の左側にその傾向を示す。

B. 腎門脈-腎静脈系灌流標本に及ぼす神経刺激の効果について

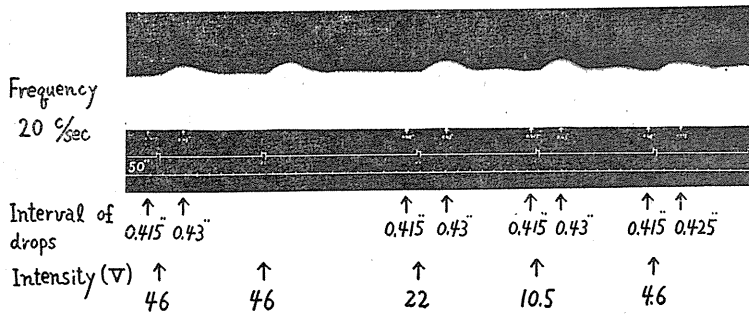


Fig. 8

Outflow curve showing the flow diminishing effect caused by splanchnic stimulation on the V. portarum renalis-V. renalis preparation under the perfusion pressure 12cm H₂O.

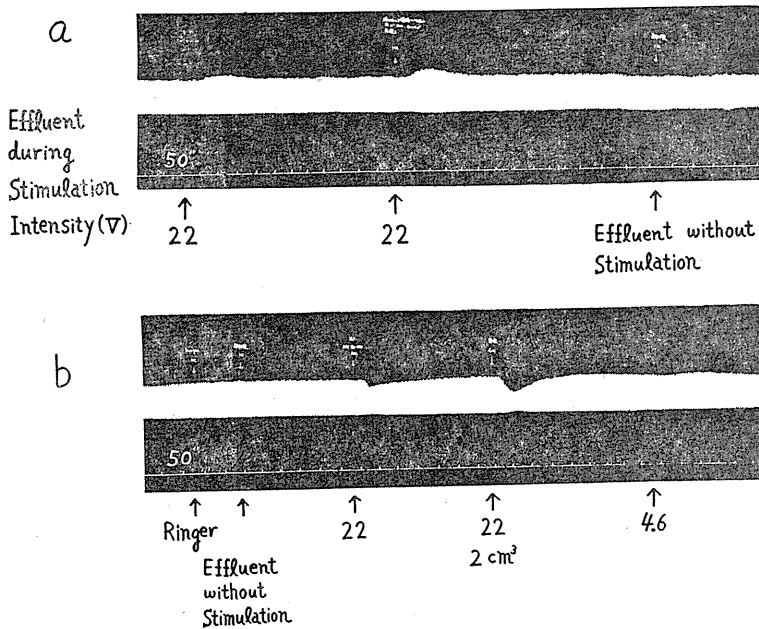


Fig. 9

Effluent during splanchnic stimulation produced accelerative effect (a) and inhibitory effect (b) on the sinus-atrium preparation.

1) 迷走神経, 交感神経, 迷走交感神経幹刺激の
効果

この系列に属する3例はいずれも腎動脈-腎静脈系灌流標本と同一の標本について灌流圧 12cm H₂O の下に周波数 20c/sec, パルス巾 1.5msec にて強度を 2~46V と種々に変えて迷走神経, 交感神経を各11回, 迷走交感神経幹を5回, 計27回刺激したが灌流量に認むべき変化がなく灌流流出液中に洞房標本に仿らく物質の現出することもなかった。

2) 内臓神経刺激の
効果

計10例の標本について内臓神経刺激の効果を検したが, うち4例については灌流流出液中に洞房標本による検定をも行った. 10例中灌流標本に明らかな効果を認めたのは僅か1例であった. この1例について述べる.

例, 11月15日 室温 16°C

灌流圧 12cm H₂O の下に 20c/sec, 1.5msec の矩形波にて強度を 1.3~46V と種々に変えて神経を1本ずつ繰り返し刺激した。

第8図にみる如く L₂ を 4.6V 以上の強度で刺激した時 3~9% の明らかな滴数減少を示したがその他の神経では全く効果がなかった。

この他の例では灌流圧を 8~5cm H₂O に下げても又 L₁, R₁ を同時に刺激しても明らかな効果はなかった。唯

1例において L₃ を刺激した時に僅かな滴数減少を認めたが確認しえなかった。

又4例中3例については神経刺激により灌流流出液中に洞房標本に Adr 様或いは Ach 様の作用を現わす物質の現出が認められた。

例, 12月14日 室温 17°C

灌流圧 12cm H₂O の下に各神経を同様に刺激したが灌流標本には何等の効果も認められなかった. ところがこの時の流出液中には明らかに洞房標本に Adr 様及び Ach 様の作用を現わす

物質の現出が認められた(第9図)。

要するに腎門脈腎静脈系では内臓神経を刺激しても灌流量に明らかな変化の現われることは少いが、灌流流出液を洞房標本で検定すると例え血管反応が認められぬ場合でも Adr 様及び Ach 様の作用を現わす物質が証明された。

神経刺激によって得られた血管反応(1例のみ)及びその際に採取した流出液中に検出された物質についての模式図を第7図の右側に概括的に示す。

Ⅲ. 論 議

前報告^{19),20)}にも述べた如く腎臓には血管壁及び尿管以外には筋肉組織が殆んどなく、又流入量と流出量の変化が全く平行する事から、流出滴数の減少・増加はそれぞれ血管の収縮・拡張を現わすと考えて誤りはないであろう。

Ringer氏液で腎血管を灌流して内臓神経を電氣的に刺激すると腎動脈-腎静脈系では一般に収縮が見られ、純粋な拡張はみとめられない。Bradford⁴⁾は犬において低い周波数で刺激すると拡張を起すと述べているが著者の実験によると5~200c/secの間では特に周波数によって反応の方向性を変える事はなく、同様に矩形波のパルス中によっても変りがなかった。西丸²³⁾等は例え血管拡張神経を刺激しても Adr で血管の Tonus を保たぬと拡張は起らぬといひ、中川²⁸⁾はヒキガエルの胃腸血管に至る内臓神経の刺激実験で Ringer 氏液の灌流では収縮のみで拡張はなく Adr 加 Ringer 氏液で灌流すると始め収縮次に拡張、時に拡張のみがおけると報告している。著者も3例においては特に 10^{-7} Adr 加 Ringer 氏液で灌流しつつ内臓神経を刺激したが、一般には収縮のみが現われ、時に2相性効果らしき反応は認めたが純粋な拡張は一度もなかった。勿論内臓神経は混合神経であろうから例え拡張神経が混じていても収縮効果しか見られないこともあり得る筈である。然しながら西丸等のいうことが事実とすれば Adr を加えると拡張又は2相性効果が現われ易くなることがあってもよいと思われるが、そういうことは見ら

れなかった。然し数例(Adrを加えぬRinger氏液で灌流したもの)において2相性の効果ながら灌流量増加効果が見られたこと又内臓神経刺激により灌流流出液中に Adr 様物質が検出された他 Ach 様作用を呈する物質も屢々見出されたこと等から内臓神経中には収縮神経の他拡張神経も含まれていると想像することが許されるであろう。但し神経刺激により灌流量に変化のないにも拘らず流出液中に Adr 様乃至 Ach 様の物質の現出が証明された場合もあるから、この点の検討をおろそかにして上記の想像をたくましくすることはできない。

先ず灌流標本のもつ性質について考える必要がある。灌流標本についての実験から血管運動性の本態を探究して行く為の我々の態度は、原因と結果を単純に結びつけず諸条件を比較考察するにあった。後肢血管灌流標本に対する Ach の作用¹⁰⁾、肺血管に対する Adr, Ach の作用¹⁴⁾、肺の血管運動神経の刺激実験¹¹⁾は同一標本でも灌流時期により反応の態度及び感度が変わることを示している。即ち灌流標本に反応があったとしても正常状態において反応があったともいえず、又灌流標本に反応がないとしても正常状態において無反応に止まるかどうかは分らないのであり、又灌流流出液中にいわゆる神経液素性物質のあらわれる機転についても今の処本質的な解明が行われていない。われわれが現在の知見をもとにして確実にいえることは、とも角も何等かの面で血管運動性に関係する反応があったということだけである。それから先の論法は Adr, Ach の各種血管灌流標本に対する作用、各種神経の刺激実験の結果から最も理路整然と導かれるであろう考え方を推し進めるより他にない。

著者の上述の結論は次の様に吟味の結果得られたものである。即ち(1)反応が現われた方を主体にとり上げ反応のない方は何等かの理由によって出るべきものが抑えられたと考え(灌流標本に関する基礎実験を資料とする)、(2) Adr, Ach の腎血管灌流標本に及ぼす実験結果を資料としてその血管運動性に関する本質的な作用を

とり上げ、Adrの現出→収縮神経、Achの現出→拡張神経と考え、(3)この考えが他の場合にも矛盾しないことを従来の研究報告及び研究室同人の信頼すべき実験結果から確かめ、内臓神経には腎動脈-腎静脈系の血管に対する収縮神経と共に拡張神経があると考えるのが最も自然な推論であると思うのである。この推論にも多少の独断を免れることはできないが、われわれの研究態度及び推論の態度としてはこれ以上厳正に事を進めることが出来ない。

さて次に腎門脈-腎静脈系では内臓神経刺激で収縮を確認したのは僅か1例で、 L_2 を刺激した時にのみ認められたが、これは10回反復しても必ず収縮を示し、而も刺激電圧の上昇につれ多少とも収縮率を増大した。拡張は全くみられなかった。然し血管反応のなかった例についても灌流流出液中に神経刺激により Adr様及び Ach様の物質が現われたから腎動脈-腎静脈系について行ったと同じ論法で内臓神経中に腎門脈-腎静脈系に分布する2種類の神経が含まれていることが考えられる。

然しこの神経が血管運動神経であるかどうかは至って疑わしい。只静脈は平滑筋に乏しく同じ大きさの刺激或いは同量の薬物をあたえても反応性が小さいことは容易に首肯しうる処である。Hess¹²⁾、西丸²³⁾もこの事実を認めているが著者も先に Adr, NAdr, Ach の働きについてこのことを観察した。従って灌流量に殆んど変化が認められなくとも神経液素性物質が証明されることは十分想像されるところである。従ってもし腎門脈-腎静脈系に分布する血管運動神経の作用により上記の事実が起ったと見ることが許されるならば、検出し得た物質に類似の Adr, NAdr, Ach の血管作用の知識から収縮神経及び拡張神経の存在が考えられるが現在のところ全く憶測の域を脱しない。

腎臓が内臓神経を介して収縮神経、拡張神経を受けているというこれ等の事実は、犬において Bradford⁴⁾、Bayliss²⁾、Dale⁷⁾が、ウサギで Ozaki²⁴⁾が、ヒキガエルで保田³⁾が得た結果と一致する。

此の実験ではヒキガエルの腎血管系に対する交感神経、迷走神経、迷走交感神経幹の刺激効果は灌流標本にも洞房標本にも全く認める事が出来ず、飯塚¹³⁾、村上・門橋¹⁷⁾等の主張と一致しない。著者は手術手技上の誤謬を恐れ、1つの検査としてこれら神経を分離後心臓に対する効果を追試したが著明の効果を認めたから胸部より上部で神経を傷めているとはおもえない。次に迷走交感神経幹の走行を肉眼的に追求してみると肺枝、心臓枝、胃腸枝の分枝する所迄は明らかであるが、その後の経過が不明である。Gaupp⁹⁾の著書には肺心臓胃腸に至る経過が詳細に述べられているが腎臓への分布については記載がない。もし存在するとしても肉眼的には追求できないのであるから標本作製上この神経を損傷又は切断する危険があるので、此の実験では特に同側の後腹膜は切開せず大動脈弓のみを他側から切断するに止めて刺激を行っても効果がなかった。この時内臓神経を刺激すると勿論効果があり而も一側のみの刺激でも効果が明らかに認められた。又迷走神経の分離には比較的時間を要するので、迷走交感神経幹のみを迅速な手技の下に分離して刺激しても矢張り効果がなかった。洞房標本では Adr 様物質も Ach 様物質も検出し得なかったが、飯塚¹³⁾は Ringer 氏液に eserine を加えないと Ach 様物質は検出し得ないといい、西丸²³⁾はこの物質は eserine が無いと速かに破壊されると述べている。然しながら Ringer 氏液のみで腎臓を灌流し Ach の 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} を 1.0cm^3 注射してその時の流出液を洞房標本に注入すると収縮高の減少が起り、15分保存した同一の流出液によっても同様に減少が起る事を著者は確認しているから灌流液中に出た Ach 様物質が容易に不活性化するとは思えない。同じ腎血管灌流標本でありながら内臓神経刺激実験では Ringer 氏液のみの灌流で明らかに証明されているし、西丸門下の村上・門橋¹⁷⁾も Ringer 氏液のみを灌流して迷走交感神経幹の刺激により Ach 様物質を証明し、更に畠山・加藤¹¹⁾もヒキガエルの肺血管灌流実験で anticholinesterase を加えることなく Ach

様物質の存在を検出している事実から eserine の有無によって実験結果の不一致を説明するのは困難であろう。ここに注意すべき事はヒキガエルの腎臓においては2血管系を予め十分に灌流した後にも何等刺激を行わぬのに灌流液中に洞房標本の収縮高を増大せしめる物質の存在する場合が可成りある事である。両血管系を同時に相当時間灌流した後は殆んど認められないが何れか一方の血管系のみとすると長時間灌流後も相当著明に出る事がある。この原因は今のところ明らかでないがカエルの副腎中には1gあたり Adr が 1.2~2.7mg, NAdr が 1.2~2.4mg 含まれているという²⁶⁾からそれ等の一部が灌流液中に流れ込んで十分上述の効果を示し得る筈である。飯塚、村上等の実験ではこの点の検討がおろそかにされているのではなからうか。

温血動物においては迷走神経が腎臓に分布しているのは事実の様であるが、その機能については未だ明らかでなく、腎血管に及ぼす刺激効果については確実にその効果を報告したものはないようである。即ち Burton-Opitz・Lucas⁵⁾によれば Masius¹⁶⁾, Arthaud・Butte¹⁾は尿分泌の観察から迷走神経刺激効果を認めているが、Cohnheim・Roy⁶⁾, Walravens²⁸⁾, Burton-Opitz・Lucas 自身は腎容積又は腎灌流量の観察からこれを否定している。同様に Bradford⁴⁾は犬について Nakazawa²¹⁾はウサギについてこれを否定し、さらに Pearce²⁵⁾は犬を用いての実験で迷走神経の刺激は尿分泌を増加させるが腎容積からも腎血流量からも血管の拡張は見られないといひ、とくに収縮を見たとも述べていない。更に Kusakari¹⁵⁾は尿分泌、色素排泄には効果なくカフェインの利尿効果に稍々影響すると述べ、結局尿分泌に対する刺激効果も一定せず、血流量に影響がない点では諸家の一致をみている。最近の Folkow⁸⁾の総説にも之に関する記載が見られない。以上により迷走神経刺激によって例えば尿分泌が増加したとしても、それを腎血管に対する神経刺激効果の結果とは認め難いであろう。従って著者は一概にヒキガエルにおける頸部交感神経及び迷走神経の腎臓への分布を否

定するものではないが、血管運動神経としての機能には疑問を持たざるを得ない。

終りに腎血管運動神経の液素説的立場から見た性質について考えよう。腎動脈-腎静脈系についてこの報告で述べた神経刺激の結果は要するに迷走神経、頸部交感神経刺激は腎血管灌流標本の灌流量にたいしてまったく無効であり、灌流流出液に刺激効果としてあらわれる神経液素性物質をも検知し得なかつたが、内臓神経刺激では全例に灌流量減少効果があり、このさいに得られた灌流流出液には adrenaline 様及び acetylcholine 様の心臓作用のあることであつた。

前に報告¹⁹⁾²⁰⁾したように adrenaline, nor-adrenaline は灌流量減少的に acetylcholine は増加的に働き、それがそれぞれ血管収縮及び血管拡張に起因することが分っている。したがってこの血管系については収縮神経も拡張神経も内臓神経中に含まれ、前者は adrenergic, 後者は cholinergic であると考えることができる。然し収縮神経がすべて交感神経であり拡張神経がすべて副交感神経に属するかどうかは著者の実験では判らない。畠山・加藤¹¹⁾はヒキガエルの肺について収縮神経は cholinergic の副交感神経、拡張神経は adrenergic の交感神経であるという血管運動神経についての一般的知見と異つた意見を述べているが、同一考慮の下に行つた著者の実験から得られる推論の中、一般通則と矛盾するものはない。然し Folkow⁸⁾, Uvnäs²⁷⁾等は cholinergic の交感神経を想定すべき事実を見ているから、著者の実験の場合 Ach で拡張 Adr で収縮だからとて拡張神経が副交感神経、収縮神経が交感神経であるという結論を出すには更に検討を要すると考える。この点灌流量に及ぼす効果を見ることなく灌流流出液の心臓作用のみから Adr 様ならば収縮素 Ach 様ならば拡張素と判定している飯塚等の結論に疑問を持つものである。

又腎門脈-腎静脈系については反応がすべて弱いので血管運動神経はあつたとしても恐らくその作用は弱いものと考えられるが、現在のと

ころその存否についてすら疑わしいから、収縮神経、拡張神経の性質について何等確実な推論をすることはできない。只液素性物質のはたらしきの知見(中山^{19,20})から収縮神経があったとすれば adrenergic で、拡張神経があったとすれば cholinergic である可能性が濃いと考えることができるだけである。

IV. 要 約

ヒキガエルの腎動脈-腎静脈系、腎門脈-腎静脈系を別個に灌流して、それぞれ迷走神経、交感神経、迷走交感神経幹、内臓神経を種々の条件の下に電氣的に刺激し、灌流量に及ぼす効果を観察し、更に灌流流出液中に現われる神経液素性物質を検討して次の結果を得た。

1. 迷走神経、交感神経、迷走交感神経幹の刺激は、両血管系の何れの灌流量に対しても効果がなかった。又灌流流出液からも洞房標本に有効な物質を検出し得なかった。

2. 内臓神経の刺激は灌流標本では腎動脈-腎静脈系に対し収縮効果及び収縮ついで拡張の2相性効果を示し、腎門脈-腎静脈系では収縮効果のみを現わしたが純粋の拡張効果は見られなかった。この際得られた灌流流出液中には洞房標本に対して尙く Adr様、及び Ach様の物質の何れをも証明し得た。

ヒキガエルの腎臓にいたる血管運動神経の中、収縮神経が adrenergic であり拡張神経が cholinergic であることは略々確実である。収縮神経も拡張神経も内臓神経中に含まれると思われるが、迷走神経及び頸部交感神経中における両血管運動神経の有無は甚だ疑わしい。

稿を終るに臨み御指導御校閲を頂いた 畠山一平教授に深謝致します。尚本論文の要旨は第35回日本生理学会で発表した。

文 献

- 1) Arthaud and Butte (1890) Arch. Physiol. Norm. et Path. **5**, 2 379 (5)より引用]
- 2) Bayliss, W. M. (1893) The physiology of depressor nerve. J. Physiol. **14**, 303
- 3) 保田孝治 (1956) 腎臓血管に至る血管運動神経に関する研究 広島医学原著号 **4**, 645, 649, 655
- 4) Bradford, J. R. (1889) Innervation of renal blood vessels. J. Physiol. **10**, 358
- 5) Burton-Opitz, R. and D. R. Lucas (1911) The blood supply of the kidney. 5 The influence of the Vagus nerve upon the vascularity of the left organ. J. Exper. Med. **13**, 308
- 6) Cohnheim, J. and Ch. S. Roy (1883) Virchows Arch. S 425 (5)より引用]
- 7) Dale, H. H. (1906) On some physiological actions of ergot. J. Physiol. **34**, 163
- 8) Folkow, B. (1955) Nervous Control of the Blood Vessels. Physiol. Rev. **35**, 629
- 9) Gaupp, E. (1896) Anatomie des Frosches. Friedrich Vieweg u. Sohn Braunschweig.
- 10) 畠山一平・加藤良二 (1954) 墓の後肢血管灌流標本に及ぼすアセチルコリンの作用 日本生理誌 **16**, 459
- 11) 畠山一平・加藤良二 (1957) 肺血管運動神経について 日本生理誌 **19**, 347
- 12) Hess, W. R. (1930) Die Regulierung des Blutkreislaufes. Georg Thieme Leipzig.
- 13) 飯塚恒治 (1952) 腎臓に至る迷走神経終末より遊離する物質について 日本生理誌 **14**, 501
- 14) 加藤良二 (1956) アドレナリン及びアセチルコリンの肺血管運動作用について 日本生理誌 **18**, 15
- 15) Kusakari, H. (1930) Über die Beziehungen der Nervenfunktion zum vegetative Nervensystem. 1, 2, 3, Tohoku J. Exper. Med. **16**, 509. 546. 553
- 16) Masius (1888) Bull. Acad. Roy. Sc. de Belg. **15**, 528 **16**, 60 (5)より引用]
- 17) 村上博孝・門橋 悟 (1954) 墓の所謂迷走神経をへて腎臓に至る血管収縮神経について 広島医学原著号 **2**, 422
- 18) 中川利夫 (1949) 墓の内臓神経刺激による胃腸血管拡張について 日本生理誌 **11**, 45
- 19) 中山 孝 (1958) 腎臓血管運動神経に関する研究 (1) ヒキガエル腎動脈-腎静脈灌流標本に及ぼす adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用について 日本生理誌 **20**, 913
- 20) 中山 孝 (1958) 腎臓血管運動神経に関する研究 (2) ヒキガエル腎門脈-腎静脈灌流標本に及ぼす adrenaline, noradrenaline, acetylcholine の作用について 日本生理誌 **20**, 927
- 21) Nakazawa, F. (1924-1925) The Action of Parasympathetic and Sympathetic Poisons on the Blood Vessels of the Kidney. Tohoku J. Exper. Med. **5**, 185
- 22) 西丸和義 (1928) 胃腸、脾臓及び腎臓に至る血管運動神経に関する研究 岡山医学誌 **40**, 2072
- 23) 西丸和義 (1952) 体液循環の研究 医学書院 東京
- 24) Ozaki, M. (1927) Pharmakologie der Nierengefäße. Arch. Exper. Path. u. Pharmakol. **123**, 305
- 25) Pearce, R. G. (1914) Effect of vagus stimulation on the blood flow through the kidney after section of the corresponding splanchnic nerve. Am. J.

Physiol. **35**, 151

26) 田多井吉之助・網島清三共訳 (1957) u. s. von Euler
著ノルアドレナリン 協同医書出版社 東京

27) Uvnäs, B. (1954) Sympathetic Vasodilator Outflow.

Physiol. Rev. **34**, 608

28) Walravens (1896) Arch. Ital. Biol. **25**, 169 (5) より引用]

Summary

The vasomotor effect of nerve stimulation in the kidney perfusion preparation of Japanese toads, perfused from A. renalis to V. renalis or from V. portarum renalis to V. renalis, was investigated. Perfusion rate was measured by means of continuous recording of intervals of outflow drops as ordinates. Isolated vagus, sympathetic nerve of neck, vagosympathetic trunk and splanchnic nerve were electrically stimulated. The results obtained were as follows:

1) None of the stimulation of vagus nerve, sympathetic nerve and vagosympathetic trunk produced effect on the perfusion flow, and none of the effluent during the stimulation of these nerves was effective on sinus-atrium preparation.

2) The splanchnic stimulation caused generally flow diminution on the preparation perfused from A. renalis to V. renalis and it occasionally followed flow augmentation. Flow diminishing effect was produced on the preparation perfused from V. portarum renalis to V. renalis, but no flow augmenting effect. Effluent during splanchnic stimulation showed adrenaline-like or acetylcholine-like action upon the sinus-atrium preparation.

These results are compared with the results obtained by the investigation of the effect of adrenaline, noradrenaline and acetylcholine on these preparation, that was previously reported, and it is concluded that adrenergic vasoconstrictor nerve and cholinergic vasodilator nerve of kidney may exist in splanchnic nerve, but the existence of them in vagus nerve and sympathetic nerve of neck is much doubtful.

(*Department of Physiology, Yokohama University School of Medicine, Yokohama*)

無機ピロリン酸によるATPaseの賦活と阻害 612.744.13

Activation and Inhibition of ATPase by Pyrophosphate.

内田 倅 喜・高 橋 宏・村中 光 治 郎

(UCHIDA-Kōki • TAKAHASHI-Hiroshi • MURANAKA-Kōjirō)*

筋肉構成蛋白である myosin B に物理的変化をひき起すに必要なアデノシン三リン酸 (ATP) と myosin B の結合については多くの研究者により検討されている¹⁾。またピロリン酸 (PP) も低温で ATP と同様な myosin B 溶液の粘度及び光散乱強度の降下をひき起す²⁾³⁾。他方、殿村等⁴⁾は myosin B のアデノシントリホスファターゼ (ATPase) 活性に関する初期の実験において PP は CaCl₂ 存在下, pH 6.5, 0.48M KCl 環境下で活性を競争的に阻害する事を報告した。

Gallop等⁵⁾は結晶 myosin の ATPase が PP により一定条件下に賦活される事を観察した。内田等⁶⁾も又 0.6M KCl 溶液に於いて、一定濃度の PP は 20°C 前後では myosin B の ATPase 活性を増加し、且つ ATP によってひき起される myosin B 溶液の粘度降下及び光散乱強度の降下を競争的に抑制する事を観察した。また最近 PP は低温では myosin B の ATPase 活性を抑制する事を認めた。

この報文では、PP の myosin B および結晶 myosin の ATPase 活性に及ぼす影響を詳しく検討した。

1. 方 法

実験材料

myosin B は家兎の筋肉から Weber-Edsall 液で24時間抽出し、脱イオン水で3回洗滌して作った。結晶 myosin は A. Szent-Györgyi 法⁷⁾により作った。

各々の蛋白濃度は Micro-Kjeldahl 法により決めた。ATP は Sigma の結晶=ナトリウム塩を用いた。PP は市販製品 (関東特級) を一

度再結晶し、0.1M 貯ぞう液とし、1N HCl で pH 7 に調節した。

実験方法

ATPase 活性は次に示す反応混液を作り、一定時間に遊離される無機リンの量から決定した。

反応混液は 0.8ml の Tris-HCl buffer または Tris-maleate buffer, 所要の終濃度 0.6M となる様に 2M KCl を適当量各種濃度の ATP 溶液 0.4ml, 所要の終濃度が得られる様な量の PP 及び CaCl₂ 貯ぞう液, 100μg ないし 600μg/ml の蛋白及び全量 2.0ml となる様に水を加えて作った。PP または CaCl₂ のない場合はかわりに水

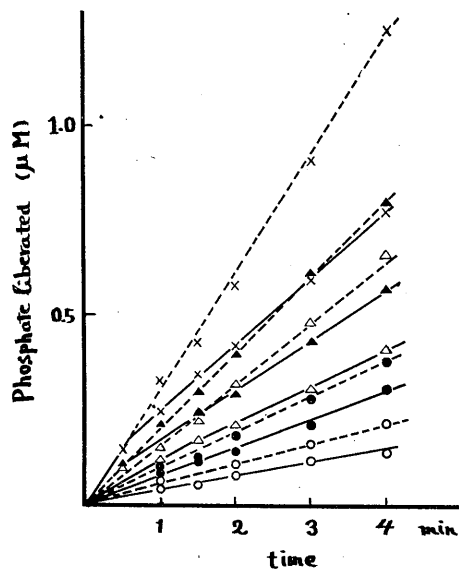


Fig. 1.

The rate of ATP hydrolysis at various enzyme concentrations. Each reaction mixture contains 10⁻³M ATP, 0.6M KCl, 0.08M Tris-HCl buffer (pH 7.2) and enzyme in total volume of 2ml in the presence (broken line) or absence (solid line) of 10⁻³M PP. The enzyme concentration as μg of protein per ml is given by ○, 100; ●, 200; △, 300; ▲, 400; ×, 600.

* 札幌医科大学生理学教室 (永井教授, 宮崎教授) 本報文の要旨は第35回日本生理学会で発表した。〔昭和33年6月9日受付〕

を加えて全量を 2.0ml とした。混液は ATP を加える前に 7 分間一定温度の恒温槽 ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) 中に浸した。また酵素反応の time course を追う為に上記の混液を多数用意した。予めその温度に保たれた ATP 溶液を加えて反応を始め、一定時間後 5% トリクロール酢酸 2.0ml を加えて反応を止めた。次いで混液を濾過し、その濾液 2.0ml をとり、その中の無機リン酸を Fiske-Subbarow 法で定量した。発色にあたっては PP による阻害を考慮して 20~23°C で行った。

II. 実験成績

1. 酵素濃度と PP

myosin B の濃度を 100 $\mu\text{g/ml}$ から 600 $\mu\text{g/ml}$ 迄変化させて PP のある場合とない場合について ATP 分解の時間経過を観察した (Fig. 1)。PP の存在しない場合は既知の如く反応の初期には定常状態が成立せず、約 1 分後に成立した⁸⁾⁹⁾。またこの初期反応で分解される ATP 量は蛋白濃度が大なる程大である。一般に、酵素濃度が小なる時、両段階の速度の差は不明瞭となった。

PP の存在により、定常速度は賦活され、更に酵素濃度が低いと初期速度も賦活された。

また $10^{-3}M$ PP が存在すると ATP 分解速度は始めから定常であった。同様な結果が結晶 myosin を使った時にも観察された。

以後の実験においては、PP のない場合 ATP 分解速度は 2 分後の time course の傾きから求めた。

2. pH 活性曲線に対する PP の影響

PP がある場合と、ない場合の myosin B-ATPase の pH 活性曲線を Fig. 2 に示す。PP のない場合は ATPase 活性曲線は pH 6.5 附近に 1 つの極大と、pH 8.3 附近に極小を持ち、且つ pH 8.5 以上で再び上昇した。これは Tris-HCl buffer, Tris-Maleate buffer, Veronal-acetate buffer* または Tris-acetate buffer を用いても

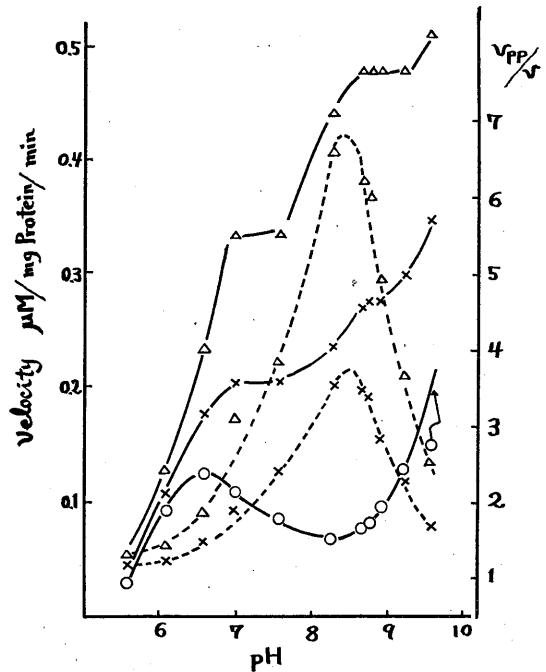


Fig. 2.

The pH-dependence of PP effect on the ATPase activity of myosin B at 0.6M KCl and 25°C. Reaction mixture contains 300 μg per ml of myosin B, $5 \times 10^{-4}M$ ATP and 0.08M Tris-maleate buffer. Signs; \circ , control; \times , $10^{-3}M$ PP; \triangle , $5 \times 10^{-3}M$ PP. Broken lines are the ratio of the velocity in the presence of PP to that in the absence of PP.

同様な傾向が得られた*。しかし、分解速度は buffer の種類により多少異った。

PP があると、速度は実験した全ての pH 領域に亘って賦活された。しかし、その賦活の程度は pH により異り、活性は pH の上昇と共に段階的に増加した。PP のある場合とない場合の速度の比を pH に対してプロットすると pH 8.5 に極大をもつ bell-shape 曲線が得られた事は興味がある。

3. 基質濃度と温度の影響

ATP 濃度を変化させて、Lineweaver & Burk¹⁰⁾ の方法に従い K_m 及び V_m を求めた。myosin B の場合は Fig. 3 の示す如く、25°C に於いて $10^{-3}M$ PP があると、 K_m は僅かに減少し、 V_m は増加した。 $5 \times 10^{-3}M$ PP があると

* Veronal-acetate buffer の場合は高いアルカリ領域で著しく活性が低下する。これは PP 存在下でも著明であるが他はそれ程低下しない。

K_m は変化せず, V_m のみ増加した. $10^{-3}M$ $CaCl_2$ が存在する場合は myosin B-ATPase の K_m は減少し, V_m は著しく増した. しかし, Ca^{++} による K_m の変化は単純ではない¹¹⁾. 結晶 myosin を使うと $10^{-3}M$ または $5 \times 10^{-3}M$ PP

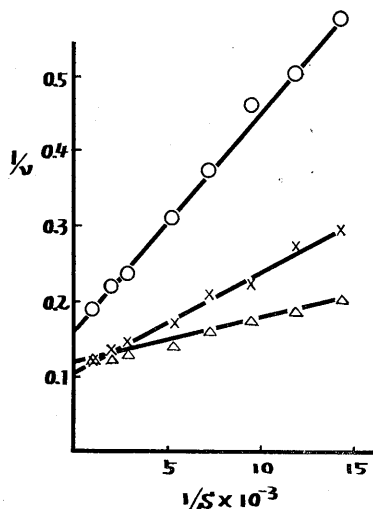


Fig. 3.

The effect of substrate concentration on the velocity of ATP hydrolysis at 25°C. Enzyme concentration is 300 μg per ml of myosin B. Signs; \circ , control; \triangle , $10^{-3}M$ $CaCl_2$; \times , $10^{-3}M$ PP.

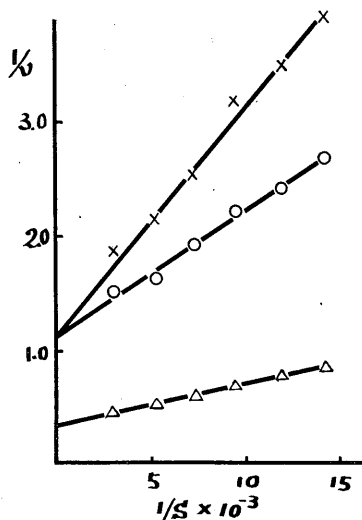


Fig. 4.

The effect of substrate concentration at 5°C. Experimental conditions are the same as those given in Fig. 3. Signs; \circ , control; \triangle , $10^{-3}M$ $CaCl_2$; \times , $10^{-3}M$ PP.

を加えることにより, K_m も V_m も共に増加した. PP によるこの様な作用は典型的な協同賦活ではない様に思われる.

一方, PP は 5°C で競争阻害物として作用した (Fig. 4). 結晶 myosin を用いた場合でも, その活性は $10^{-3}M$ PP により競争的に阻害された. そして見掛の K_m は $7.5 \times 10^{-5}M$ から $3.6 \times 10^{-4}M$ に増加し, V_m は PP のない場合と同じであった.

同様な実験を 20°C, 15°C および 10°C でも行った. myosin B による ATP 分解の速度は 10°C 以上で $10^{-3}M$ PP により賦活され, 10°C 以下では阻害された. 結晶 myosin の ATPase に対する PP の賦活作用は 15°C 以上でみられ, 15°C では ATP 濃度が $2 \times 10^{-4}M$ 以上の時賦活されるが, それ以下の濃度では阻害された.

V_m の対数及び K_m の逆数の対数を温度の逆数に対してとると Fig. 5 及び Fig. 6 に示す様になる. PP と $CaCl_2$ のない時の K_m の値は温度と共に増加し, $10^{-3}M$ $CaCl_2$ の存在する場合は逆に温度と共に減少した. $10^{-3}M$ の PP が存在する場合は K_m の値は 10°C 以上では殆んど変わらず, ATPase 活性が阻害される 5°C に於いて減少した.

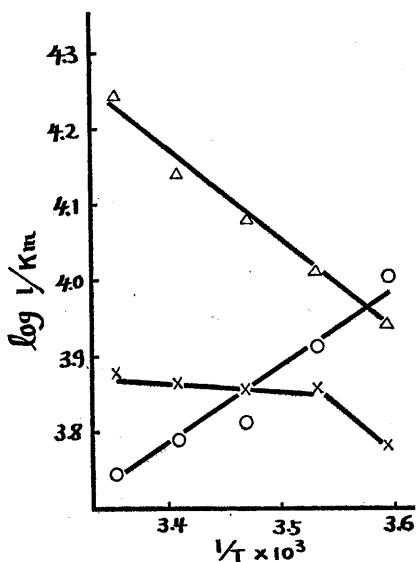


Fig. 5.

Dependence of $\log 1/K_m$ on $1/T$. Signs; \circ , control; \triangle , $10^{-3}M$ $CaCl_2$; \times , $10^{-3}M$ PP.

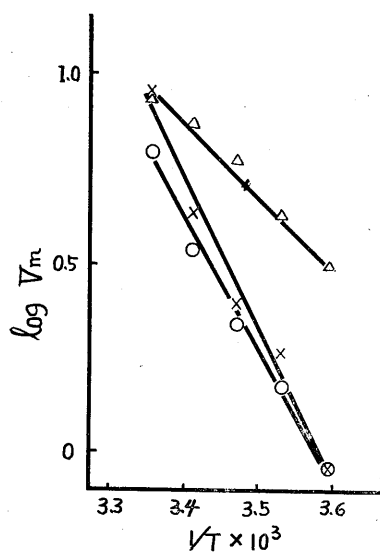


Fig. 6.

Dependence of $\log V_m$ on $1/T$. Signs ; \circ , control ; Δ , $10^{-3}M$ $CaCl_2$; \times , $10^{-3}M$ PP.

全ての場合、 V_m は温度と共に増加した。

酵素基質錯合体形成のエントハルピー変化と賦活エネルギーを、図の各直線の傾きから求めると、各々次のごとくなる。 $\Delta H = -4.6kcal$, $\Delta H_{CaCl_2} = 5.6kcal$, $E = 15kcal$, $E_{CaCl_2} = 9kcal$, $E_{pp} = 17.5kcal$. $CaCl_2$ の存在下に得られた値は Ouellet等¹²⁾によって得られた値よりも少ない。また PP も $CaCl_2$ もない場合の錯合体形成のエントハルピー変化の符号は負であり、賦活エネルギーのそれは正であった。

4. NaCl 存在下の PP の影響

myosin B の ATPase 活性に対する KCl と NaCl の影響を PP 存在下に比較した (Table 1). KCl を NaCl で置きかえると、PP による賦活の度合は低下した。更に PP がある場合にもない場合にも ATPase 活性は NaCl の増加と

Table 1.

The effects of NaCl and KCl on myosin B as ATPase in the presence of PP. The values are in micromols of phosphate splitted per mg of myosin B per min. pH 7.0 (Tris maleate buffer), 25°C, $5 \times 10^{-4}M$ ATP.

Concentration of PP	0	$10^{-3}M$	$5 \times 10^{-3}M$
KCl 0.6M	0.108	0.205	0.318
KCl 0.3M + NaCl 0.3M	0.043	0.046	0.056
NaCl 0.6M	0.00	0.00	0.00

共に低下した。NaCl 存在下に ATPase 活性の低い事は Banga¹³⁾により認められており、また NaCl 存在下に EDTA により賦活度合の少ない事に Bowen¹⁴⁾により観察されている。一方、0.6M NaCl 溶液とした myosin B 溶液の $2 \times 10^{-4}M$ ATP による粘度降下は 25°C で $10^{-2}M$ PP により 60% に減少せしめられた。

III. 考 按

myosin B または結晶 myosin の ATPase 活性に対する PP の作用は高温と低温で各々異った現象によると考えられる。即ち、酵素に対する PP の結合様式は単純でない事を示す。25°C で PP は myosin B の ATPase 活性を賦活するが、この賦活は PP と ATP が異った site で結合するか、または PP の結合が ATP の結合にあまり大きな影響を与えないという事によると考えられる。一方、PP は 20°C または 23°C で ATP による myosin B 溶液の粘度降下及び光散乱強度の低下を競争的に阻害する事が知られている。もしもこの結果が PP と ATP が myosin B の同一 site で結合するという事を意味するならば、myosin B の ATP 分解に関与する site は ATP が結合することによって myosin B 分子の物理的変化をひき起こす site と異なるであろう。結晶 myosin の場合は Km の増加が見られ、PP の結合も myosin B の場合とは異なると考えられる。

5°C では myosin B の ATPase 活性は PP により競争的に阻害され、PP 自身はまた myosin B 分子の物理的変化をひき起こすことが知られておる。そこで低温では ATP と PP は酵素の同一 site に結合するか、または異った site に於ける PP の結合が ATP と myosin B の結合の恒数に大きな影響を与えるかである。

PP は非常に多くの様式により myosin B と結合し種々の影響を蛋白分子に与えると考えられるが、その中の主なるものは物理的変化に関して ATP と競争する場合と酵素活性に関して ATP と競争する場合である。従って myosin B に対する ATP の結合は 2 つの様式で行われる

であろう。1つはある site に対する ATP の結合で、それは ATP 分解をもたらす、1つは他の site における ATP の結合で、それは myosin B の物理的変化をもたらす様なものである。そしてこの 2 種の結合においてアデニン核における結合が myosin B の同一 site を共有するであろう。

Fig. 2 に示す如き PP 存在下の myosin B の pH 活性曲線はピロリン酸の解離に基因するのではないかと考えられるが、しかし多価リン酸の滴定曲線は金属イオンとのキレート化合物形成により影響を受ける事が判っているので、単純には理解出来ない¹⁵⁾¹⁶⁾。実際に myosin B 試料中には可成りの Mg^{++} や Ca^{++} が含まれていることが判っている³⁾⁶⁾¹⁷⁾。Bowen & Kerwin¹⁴⁾ は EDTA 効果に対する pH の影響を報告し、Morales 等¹⁸⁾ は Ca^{++} 存在下に AET (S- β -aminoethylisothiuronium) 処理の myosin B の pH-Vm 曲線を示した。Bowen 及び Morales の pH 曲線は共に本実験のそれとほぼ同様な傾向を示している。

Ca^{++} のある場合と、ない場合の ATP 処理 myosin B の ATP 分解速度の比を Morales のデータから計算し、pH に対しプロットすると、同様に bell-shape 曲線が得られた。従って myosin B に対する PP, EDTA 及び AET の作用はお互いに共通点があり、ATP の分解を抑制している何らかの阻害物を取り除くことによるものと考えられる。その阻害物はかって Kielly¹⁹⁾ が示唆した如く、SH 基に一部キレートされている結合 Mg^{++} であろう。

一価の陽イオンの影響は恐らくイオンの水和が関係すると考えられるが、この解決は更に検討を要する。

IV. 摘 要

myosin B と結晶 myosin による ATP 分解の速度に対する PP の影響を観察した。

1) 300 $\mu g/ml$ 以上の高い酵素濃度に於いては、myosin B により初期に分解されたリン酸量は定常状態で分解された量より多い事が明瞭に

観察された。PP が存在すると、ATP 分解速度は賦活され、反応の初めから定常となった。

2) 25°C に於いて、myosin B の ATPase の pH 活性曲線に対する PP の影響を観察した。PP は全 pH 領域に亘って ATP 分解速度を賦活したが、その程度は pH により変化した。

3) ATP 濃度を $7 \times 10^{-5} M$ から $10^{-3} M$ 迄変化させて、PP 及び Ca^{++} の存在下に基質濃度の影響を検討した。また温度をかえてその影響をも観察した。myosin B の ATP 分解速度は 10°C 以上で、結晶 myosin のそれは 15°C 以上で $10^{-3} M$ PP により賦活され、5°C では競争的に阻害された。

4) Vm の対数と Km の逆数の対数を $1/T$ に対してプロットした。PP が存在すると Km の逆数の対数と $1/T$ の関係から 10°C を境としてその上下において酸素基質錯合体形成の反応熱が異なる。

5) PP の存在する場合としない場合における myosin B の ATPase に対する KCl と NaCl の影響を観察した。NaCl の濃度が増すと PP による賦活の程度が低下した。

終りに、御指導をいただいた永井教授、宮崎教授に感謝致します。またこの研究は文部省科学研究費(宮崎教授)の援助をうけた。

文 献

- 1) 永井寅男 (1956) 筋収縮の物理化学 医学書院 東京 参照
- 2) Mommaerts, W. F. H. M. (1948) J. Gen. Physiol. **31**, 361
- 3) Tonomura, Y., F. Morita, & K. Yagi (1957) J. Phys. Chem. **61**, 605
- 4) Tonomura, Y. et al. (1953) J. Biochem. (Tokyo) **40**, 27
- 5) Gallop, P. M. et al. (1957) Biochim. Biophys. Acta **24**, 644
- 6) Uchida, K., T. Nagai, & E. Miyazaki (1958) Seitai no Kagaku in press
- 7) Szent-Györgyi, A (1947) Chemistry of Muscular Contraction Acad. Press New York
- 8) Tonomura, Y. and S. Kitagawa (1957) Biochim. Biophys. Acta **26**, 16
- 9) Uchida, K. (1958) Jap. J. Physiol. **8**, in press
- 10) Lineweaver, H. and D. Burk (1934) J. Am. Chem. Soc. **56**, 658

- 11) Mommaerts, W. F. H. M. and I. Green (1954) J. Biol. Chem. **208**, 833
- 12) Ouellet, L., K. J. Laidler & M. F. Morales (1952) Arch. Biochem and Biophys. **39**, 37
- 13) Banga, I and A. Szent-Györgyi (1942) Stud. Szeged **1**, 5
- 14) Bowen, W. J. and J. D. Kerwin (1954) J. Biol. Chem. **211**, 237
- 15) Frankenthal, L. (1944) J. Am. Chem. Soc. **66**, 2124
- 16) Van Wazer, J. R. and D. A. Campanella (1950) J. Am. Chem. Soc. **72**, 655
- 17) Friess, E. T., M. F. Morales & W. J. Bowen (1954) Arch. Biochem. and Biophys. **53**, 311
- 18) Morales, M. F. et al. (1957) Conference on the chemistry of Muscular Contraction (Tokyo)
- 19) Kielley, W. W. and L. B. Bradley (1956) J. Biol. Chem. **218**, 653

Summary

The effects of PP on the rate of ATP hydrolysis by myosin B and crystalline myosin were studied.

1. At high myosin B concentrations rather than 300 μ g per ml, it was clearly observed that the quantities of phosphate liberated in the initial phase were greater than that of liberated in the steady state. In the presence of PP, the rate of ATP hydrolysis was steady from the beginning of the reaction.

2. The effects of PP on the pH-activity curve of ATPase of myosin B was observed at 25°C. PP activated the rate of ATP hydrolysis by myosin B over all pH range. However, the extent of the acceleration changed with pH.

3. The velocities in the steady state over a range of ATP concentration from $7 \times 10^{-5}M$ to $10^{-3}M$ were plotted according to the method of Lineweaver & Burk in the presence of absence of PP and $CaCl_2$. The ATPase of myosin B and crystalline myosin was activated by $10^{-3}M$ PP at the temperature higher than 10°C and 15°C, respectively, and was competitively inhibited at 5°C.

4. The common logarithms of V_m and reciprocal K_m were plotted on $1/T$. In the presence of PP, the plot of reciprocal K_m on $1/T$ showed a critical temperature with different heat of the formation of enzyme-substrate complex above and below this temperature.

5. The effects of KCl and NaCl on the ATPase of myosin B in the presence or absence of PP. The extent of acceleration of ATPase by PP decreased with the increasing of NaCl concentration.

(Department of Physiology, Sapporo Medical School)

カエルの嚥下運動と呼吸運動との関係 612.312.612.21

The Correlation between Swallowing Movement and Respiratory Movement of the Frog.

岡 敬 三 (OKA-Keizo)*

I. 緒 言

哺乳動物の嚥下運動と正常呼吸相との関連についてはさきに当教室の小田中¹⁾によって詳細に研究された。又最近Peiper²⁾は乳児の嚥下運動を詳細に観察した結果、一般に哺乳運動と嚥下運動と呼吸運動の数の比は1:1:1か、或いは2:2:1であって、おそらくこれらの中樞は同じリズムで働いているものと考えた。しかしながら両棲類(カエル)の嚥下運動についての研究は極めて少なく、ただ Schrader³⁾がカエルの延髄破壊実験を行って迷走神経根部位で破壊すると嚥下運動が障害されることから、嚥下中樞が迷走神経核内に存在すると考えた。

著者⁴⁾はさきにカエルの呼吸筋として、口腔縮小筋と口腔拡大筋が存在し、之等の筋が呼吸運動に際して交互に活動することを確めた。たまたま著者はカエルの嚥下運動の機序を研究中呼吸筋が嚥下運動に際して興味ある活動を示すことを見出したので次にその詳細について報告する。

II. 実験方法

トノサマガエル及び墓を約20匹使用し、実験時の室温は22~25°Cであった。

まず最初に口腔運動と肺内圧の変動を同時に塗煤紙上に描記しながら、嚥下運動が呼吸運動にいかなる影響を及ぼすかを観察した。嚥下運動を誘起するためには、口腔内に水約1~2ccを注入するのであるが、それにはあらかじめカニューレの一端を一側の鼓膜を通し Eustachi 氏管を通じて口腔内に挿入し、他端は約10cmのゴム管を介して水を吸入している注射器に連結

した。嚥下が行われたか否かを確認するためには、あらかじめ一側の胸部の側面を切開して胃部をひきだし、噴門部を切断して食道側より嚥下運動に一致して流れ出る水を観察する。なお他方では著者がさきに考案した固定器⁵⁾を利用してカエルの頭部を固定し、口腔縮小筋として主に下顎筋に、拡大筋として胸骨舌骨筋にそれぞれ針電極を挿入して、嚥下運動時に現われるスパイク電位群を同時に誘導した。電位は増巾器を介して陰極線オッシログラフに導いて観察し、また、拡声器によって電位を音として聞いた。描記には電磁オッシログラフを用いた。

III. 実験成績

カエルの嚥下運動は呼吸運動と同様に気候、環境、状態等によって極めて変化をうけやす

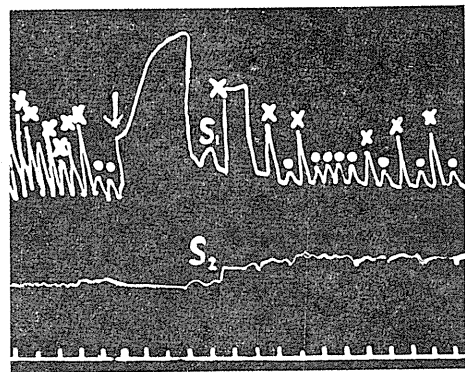


Fig. 1.

The movements of the bottom of the buccal cavity and the pressure change in the lung cavity in swallowing movement.

The arrow shows the moment of pouring water into the mouth cavity.

Tracings from above downwards are the movements of the bottom of the buccal cavity, the pressure in the lung cavity and time in 1 second. Body weight of the frog: 160g. Room temperature: 24°C. S: swallowing movement. Crosses indicate ventilatory movements and Dots the oscillatory respiration observed after the swallowing movements.

* 岡山大学医学部第2生理学教室

[昭和33年6月12日受付]

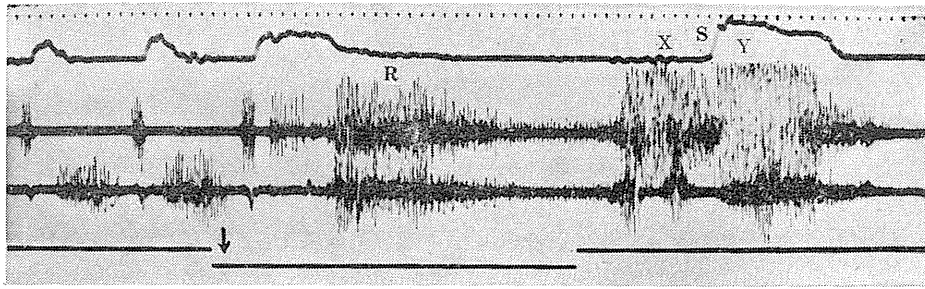


Fig. 2.

Action potentials detected from the narrowing and widening muscles of the mouth cavity in the swallowing movements.

Tracing from above downwards are the movements of the bottom of the buccal cavity, action potentials detected from the narrowing muscles of the mouth cavity, action potentials detected from the widening muscles of the mouth cavity, Time in 1/12 sec. and signal marking the pouring water into the mouth. S : swallowing movement. X and : Y Action potentials produced during swallowing movement. R : Action potentials produced reflexively by pouring water into the mouth cavity.

い。そこで比較的典型的と思われる嚥下運動についてのべる。

まず口腔内に注水すると、ただちに口腔底は第1図に示すように極めて緩漫に上昇し口腔が縮小する。この際の口腔底の振巾は呼吸運動にくらべて約2倍に増大している。呼吸運動の週期は約0.2秒であるが、この場合にははるかに長い間すなわち約3秒間縮小状態が続いた後口腔は比較的速かに拡大される。しかしこの際水は食道へ押しこまれない。前述の偽作について口腔底が再び上昇し口腔が縮小して、水が食道の切断端から流出する(第1図S)。この時の口腔底の縮小程度は一般に小さい。この理由は後述する。要するにまず注水による口腔底筋の反応が現われついで嚥下が行われるのである。

上述の現象を口腔底筋の筋電図描記によって追究し、次の事実を認めた。注入すると多くの場合口腔拡大筋のスパイク電位群が非常に少な

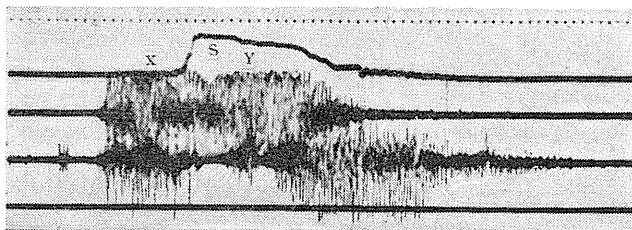


Fig. 3.

The swallowing movements initiated 2 minutes after water has been poured into the mouth cavity.

The explanations are the same as in Fig. 2.

く、ほとんど口腔縮小筋のスパイク電位群のみが顕著に現われる。この場合には第1図に示すような著明な口腔縮小が認められる。しかし時には第2図Rに示すように口腔縮小、拡大筋から同時にしかも同程度のスパイク電位群が現われることがある。この場合には口腔底の縮小はほとんど認められない。これらは注水によって口腔内粘膜に刺激を与えると反射的に口腔底筋が緊張収縮するものと思われる。

嚥下の際にはまず口腔縮小、拡大筋からは同時にスパイク電位群が現われるが、口腔底運動には何等の変化も現われない(第2, 3図X)。これについて口腔縮小筋に振巾が極めて大きくかつ頻繁なスパイク電位群が現われ、またこれに劣るが口腔拡大筋にもスパイク電位群が現われ、これらの変化に一致して口腔底の上昇が起る。そしてこの口腔底の上昇によって嚥下が起る(第2, 3図Y)。要するに嚥下運動においては口腔縮小筋のみならず拡大筋も活動するが、口腔縮小筋の活動が拡大筋のそれにはるかに優越している。なお第1図S₁に示すように嚥下運動時における口腔底運動の振巾が比較的小さいのは全く口腔縮小筋及び拡大筋が同時収縮を行うためであると考えられる。

嚥下が終ると口腔底は下降して、

口腔は拡大するが、この時口腔拡大筋からはスパイク電位群が現われる場合(第3図)と、現われない場合(第2図)がある。

嚥下運動後の呼吸運動は第1図に示すように換気呼吸(+)よりはむしろ口腔呼吸(●)が頻繁に現われてくる。またカエルの状態が悪い時は嚥下運動後2~3分にわたって無呼吸の状態がみられることがある。なお口腔内注入と同時に喉門が閉鎖するから、肺内には空気は押しこまれないが、ただ上述の嚥下運動に一致して肺内圧に小変動がみられるが(第1図S₂)、これは食物が嚥下に際して咽頭壁を圧迫し、同時に食道も拡張されるためであろう。

IV. 論 議

カエルの嚥下は喉門の閉鎖されたままで、主として口腔縮小筋の強力な能動的活動で口腔が縮小されることによって引き起される。しかもこの場合口腔縮小筋は呼吸運動の際と同様に2段階にわかれて活動する。したがってカエルの嚥下運動は呼吸運動の一変型であると思われる。ただ呼吸運動の場合のように口腔縮小筋と拡大筋の活動が交替して現われず、口腔縮小筋と同時に拡大筋も活動する。これは哺乳動物が嘔吐⁶⁾時に吸呼両呼吸筋が同時に活動する現象に類似している。著者はカエルの嚥下運動に際して口腔縮小、拡大筋が同時に活動する理由を次のように考える。すなわち嚥下運動に際し呼吸運動にくらべてはるかに強力な口腔の縮小を

引き起すには、口腔底(舌軟骨)を固定することが必要なであろう。

V. 結 論

カエルの口腔内に注水することによって嚥下運動を誘導し、その際の口腔底筋からのスパイク電位を電磁オッシログラフで記録し、筋の活動状態を研究した。その結果を綜括すれば次のようである。

カエルの嚥下運動においては口腔の縮小運動が最も重要な事象であって、この際には口腔縮小筋のみならずこれに一致して口腔拡大筋からもスパイク電位群が現われる。そして前者の活動は後者にくらべてはるかに優勢である。

終りに臨み、終始御懇篤なる御指導を賜った恩師福原教授および中山助教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) 小田中 貞 (1952) 嚥下呼吸 日本生理誌 **14**, 114
- 2) Peiper, A. (1954) Das Nervensystem Brocks Biologische Paten für den Kinder artz. **2**, 753 (Julius Springer, Berlin.)
- 3) Schrader, M. E. G. (1887) Zur Physiologie des Froschgehirns. Pflügers Arch. **41**, 84
- 4) 岡 敬三 (1957) カエルの正常呼吸運動 日本生理誌 **19**, 613
- 5) 岡 敬三 (1958) カエルの呼吸中枢の所在 日本生理誌 **20** (掲載予定)
- 6) T. Hukuhara, H. Okada, M. Yamagami (1957) On the Behavior of the Respiratory Muscles During Vomiting. Acta Med. Okayama **11**, 117

Summary

The swallowing movement was caused by pouring water into the mouth cavity of the frog, and the behaviors of the muscles of the mouth cavity were studied by detecting the action potentials from the muscles.

The results were summarized as follows :

The narrowing movement of the mouth cavity is in the frog essential to the swallowing movement. In the swallowing movement the action potentials are detected not only from the closer of the mouth cavity but also concurrently from the opener, the former being in the activity much superior to the latter.

(Physiol. Dept., Okayama Unive. Med. School.,

高カリウム血による心臓機能障害 612.172.1:612.392.62

Cardiac Disturbances in Hyperkalemia

中 沢 正 雄 (NAKAZAWA-Masao)*

I. 緒 言

血清カリウム濃度上昇に伴う心臓機能障害は臨床面に於いても重視され来たが、その障害機序に関する根本問題は未だ結着されて居らない。Hering¹⁾ (1915) はイヌ、ウサギの心臓機械曲線の観察より、等張KCl静注に際し、心室頻搏、細動の発生をみ、異所性自動中枢は正規のそれと異りKClによって刺激されるとした。これに対し Nahum 及び Hoff²⁾ (1938), Winkler, Hoff 及び Smith³⁾ (1938) はこの様な刺激症状はKClを急速に静注するという特殊条件に基くものであり、緩徐注入に際しては冷血動物の心臓に対するカリウム作用について知られておるが如く作用はすべて抑制的であり、弛緩性停止を来すとした。この Hoff 等の見解は今日一般に行われ、血清カリウム濃度が緩徐に上昇する臨床的高カリウム血症に際しときに心室頻搏・粗動がみられるも、上位の抑制に伴う escape mechanism によると説明される由縁である (Levine 等⁴⁾ 1951)。

著者はHoff等³⁾の実験がモルヒネ麻醉下で行われている事に留意し、麻醉の影響を考慮し本問題を再検するに、カリウムの心臓作用は動脈血 O₂ 飽和度に著しく支配される事を知った。O₂ 飽和度が充分保たれるならば KCl 緩徐注入でも常に心室の頻搏、粗動・細動等の刺激的症状を呈するが、O₂ 飽和度が低下する場合には Hoff と同様の成績が得られる。かくして高カリウム血に際する心臓機能障害に関する従来の文献上の不一致を解明し得たので茲に報告する。

II. 実験方法

* 千葉大学医学部第2生理学教室 (福田篤郎教授)
〔昭和33年6月20日受付〕

実験は7~16kgのイヌについて行い、10例は Winkler, Hoff等³⁾と同様塩酸モルヒネ10mg/kg を実験前30分に皮下に注射し、10例は無麻醉で背位固定の状態では塩化カリウム点滴静注を行った。KClは1.12%の等張溶液として用い、kg 当り毎分0.5~0.8ccの速度で股静脈より注入した。この速度は Hoff 等のいう緩徐注入に相当し、異所性刺激を生ぜしめないといわれる。

心電図誘導は第II誘導を主とし、心房内誘導には電極カテーテルを股静脈より右心房内に挿入した。血清カリウム濃度は Kramer-Tisdall 法で、動脈血 O₂ 飽和度は Barcroft 法により測定した。

III. 実験成績

1. モルヒネ麻醉下に於ける等張KCl溶液静注に伴う心電図変化

先ず Winkler, Hoff 等の実験をそのまま追試した。結果は第1図の如くになった。カリウム濃度上昇とともに氏等のいう如く、心電図波形に於いては先ず波の減高(2,3), T波の増高尖鋭化(2), 次いで S-T の低下(4,5), QRS の幅員増大(5,6)が現われ、遂には著明な心室群変形(6,7)が招来される。そして Winkler 等と同様、心室頻搏の如き刺激的現象をみず、心搏数減少し停止するに至る。

なお Wikler 等は PQ 時間は P 波消失まで変化せず、心室群の変形は先ず右脚遮断、次いで心室内伝導障害によるものとした。房室伝導にかんしては P 波消失のためか、検討されておらず、リズム変化についての記載もない。第1図の例は幸い P 波がかなり後まで検出され得るので、これ等の点に関する観察が可能である。先ずリズムについてみるに初期に著明な頻脈(洞性)をみる。これらは常にみられる現象であ

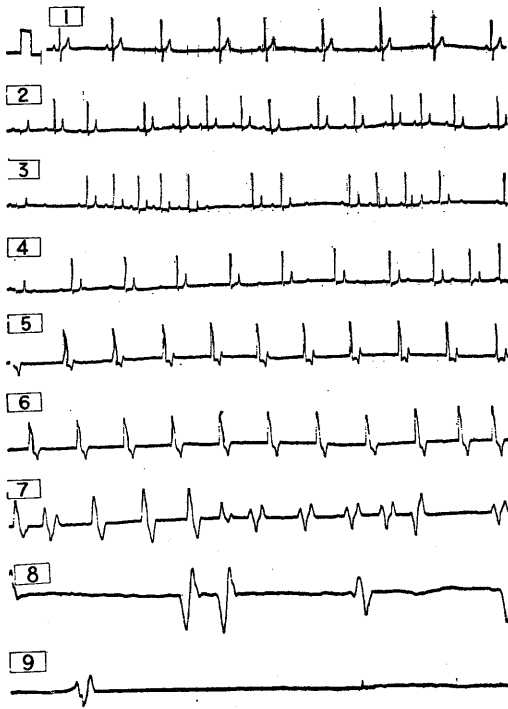


Fig. 1.

Serial electrocardiograms taken during intravenous infusion of KCl. Morphine sedation (12mg/kg, subcutaneously).

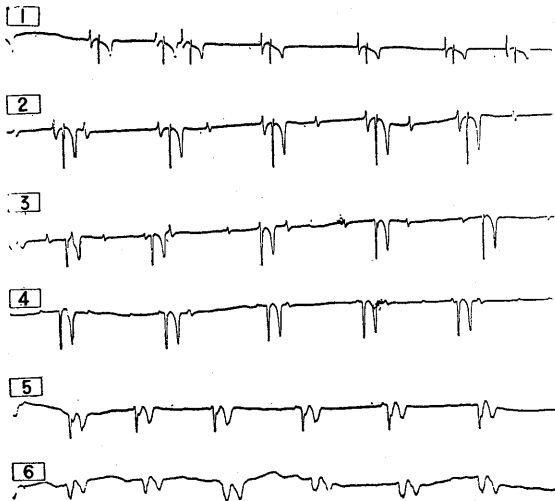


Fig. 2.

Intraauricular lead (conditions are the same as Fig. 1).

る。次いで整脈が現われる。洞性不整脈(2)に次いで不完全房室遮断(3)が出現するためである。この時期が過ぎると頻脈は解消し、規則性の遅

脈となる(4, 5, 6)。本例に於いては(4)に於いてP波がかろうじて検出され得るのでそれが房室解離のためであることが分る。PQ時間の経過をみるに、(2)に於いて多少の延長がみられ、(3)の心室群脱落に際してはWenckebach周期の傾向が現われる。従って房室解離は完全遮断と考えられる。この際心房搏動数は依然増加したままである。以後に於いてはP波消失のため、心房の活動様相を明らかにし得ないが、(4)以下は心室自動性(田原結節)に基く搏動と解される。房室遮断が出現した後に現われるQRS群の変形は漸進的であり、心室内興奮伝導障害の拡大の結果と判断される。同図(7)に於いては多少心室頻搏のけいこうをみるも、やがて自動性の減弱により徐脈に陥り(8)、遂に心室停止をみる(9)。

頻脈に次いで徐脈をみることは常に観察されることであるが、後者が房室遮断によるか否かはP波消失のため決定困難な例が多い。Levine等⁴⁾は高カリウム血による心臓機能障害では房室遮断をみないとし、例外的にWinkler等のイヌ実験に於いて一度観察されたに過ぎないとい

う。然し此の問題の唯一の解決はP波検索にかかるのであり、ここにP波減高に際しこれを可及的最後まで追求するために、右心房内誘導を試みた。KCl静注に伴う変化の時間的経過は第2図に示す如くである。この際P波は2相性を呈し、初期頻脈期は直ちに2:1房室遮断に移行した(2)。この際P波は交互に大きさを異にし、P波頻度の増加は心電図より明らかになどとく早発性収縮によるものと考えられ正規の心房波形にのみ心室群が従う。(3)、(4)に於いては房室解離をみ、房室伝導障害の先行することより房室完全遮断とみなしうる。この際の心室群リズムは心房のそれに比して規則的であり、この様な観察より一般に頻脈に次いでみ

られる徐脈は、たとえP波消失のため上室性、心室性の判断が出来ない場合が多いが房室完全遮断によるものと推定出来る。そしてKCl静注

時の房室遮断後の心室固有周期は正常の洞性リズムに近く、差程の徐脈でないことが特徴である。このことに関しては後に考察する。なお心房波はそれが消失に至るまで頻数に現われるが分裂その他心房粗動・細動の徴候はみられなかった。

2. 無麻酔時 KCl 静注に伴う心電図変化

序言にも述べたごとく

Winkler 等の実験は総てモルヒネ麻酔下で行われておる事に注目し、無麻酔下で実験を試みた。等張 KCl 溶液注入速度は Winkler 等と同様 0.6~0.8cc/kg/分とした。体の動きのため比較的小となしいイヌに於いてのみ基線の動揺の少ない安定した心電図が得られた。

KCl 点滴注入開始後の心電図変化の時間的経過は第 3 図に示す如くである。リズムに於いては先ず、頻脈(洞性) (2)、次いで不整脈(房室不完全遮断) (3)をみ、規則的徐脈期(4)に移行する。ここまでは前記モルヒネ麻酔とほぼ同様である。心電図の各波形の変化も又同様である。しかしながら、この徐脈期以後の経過はモルヒネ麻酔時と大いに異り、発作性頻脈の出現をみることに、並びに心搏停止に先立ち心室粗動・細動の出現をみることである。

本例の徐脈期にはすでに P 波が検出されないが、それに先行して房室伝導の障害をみるので、前記実験の成績より房室完全遮断に伴う心室固有周期の出現とみなされ得る。従って、(6)、(7)にみる発作性頻搏は心室性頻搏と判断することが出来る。なお心室頻搏の出現に先行して、(5)に於いて心室内異所性刺激をおもわせるような S-T 部の様相を異にした波形のみられることもこの様な結論を裏書きする。心室頻搏の持続は実験例に於いて多少異なるが、その出現は常に

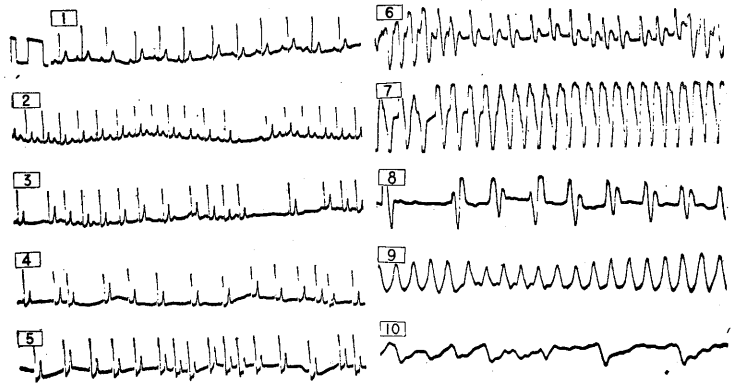


Fig. 3.

Serial electrocardiograms taken during intravenous infusion of KCl: without morphine sedation.

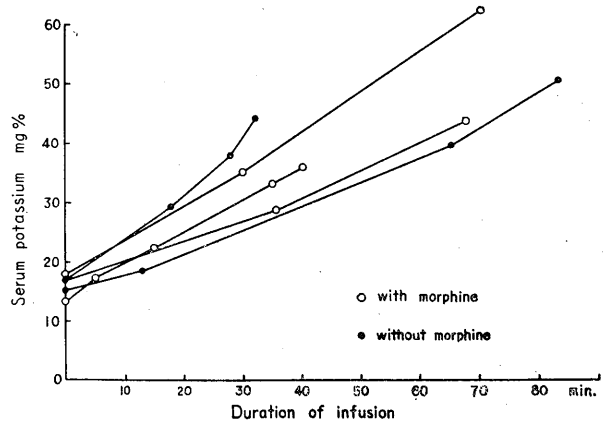


Fig. 4.

Elevation of serum potassium level by infusion of isotonic KCl solution (0.7cc/min).

観察される処である。頻搏期には心室群の著しい変形をみる。頻搏はやがて解消し、一過性に徐脈を呈して(8)、直ちに粗動(9)に移行する。粗動は間もなく細動(10)の形をとり次いで心搏停止をみる。なお観血的血圧測定によれば血圧は発作性心室頻搏期より下降を始め、粗動・細動に至れば急速に減ずる。

3. 心室頻搏出現条件

上記の実験に於いて KCl 点滴静注による血清カリウム濃度上昇に際し、それが緩徐に行われるも、無麻酔下に於いてはつねに発作性心室頻搏、次いで粗動・細動の如き心室刺激症状を呈することを明らかにし得た。従ってその様な刺激症状を見ぬという Winkler 等の実験は、それ

がモルヒネ麻酔下に行われたためと解することが出来る。そこでモルヒネ麻酔が如何にして心室頻搏を抑制するかについて検討を試みた。

先ず KCl の点滴静注に際する血清カリウム濃度の上昇を検するに、第4図の如くである。点滴注入開始後の血清カリウム濃度の上昇はいずれも直線的であり、無麻酔、モルヒネ麻酔に関らず大差をみない。従って各時点に於ける血清カリウム濃度を直線上に容易に推定することが出来る。そこで心電図上の特有な変化の出現する時点の血清カリウム濃度をもとめて表示すれば、第1表に示す如くなる。T波増高、P波消失に相当する濃度は、モルヒネ麻酔と無麻酔

Table 1.
ECG Changes in relation to serum potassium level.

Changes in ECG	Serum K level mg%	No. of observation	
		With morphine	Without morphine
(Before)	16.3 (13~19)	6	5
Elevation of T	23.8 (20~29)	6	4
Disappearance of P	36.9 (32~44)	6	5
A-V complete block	37 (32~43)	2	1
Ventricular tachycardia	42.5 (37~48)	—	5
Cardiac arrest	50.2 (44~62)	5	3

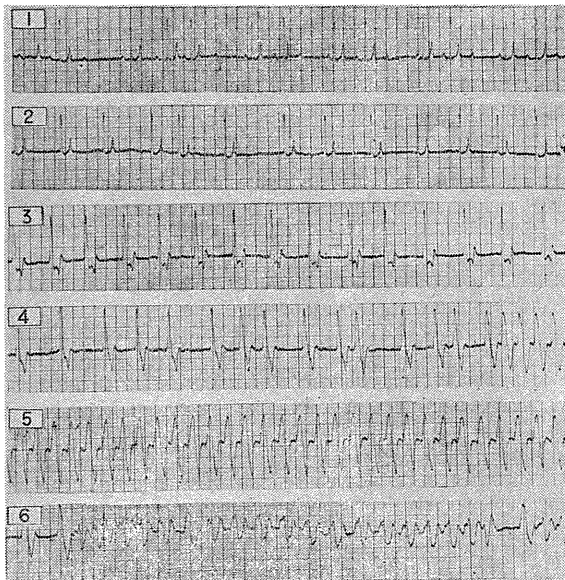


Fig. 5.

Morphine sedation with theraptique (Serial electrocardiograms taken during intravenous KCl infusion).

とに於いて変りなく、又その値は Winkler 等のそれとほぼ一致する。なお著者が確認し得た房室完全遮断時の血清カリウム濃度は 32~43mg% で平均 37mg% の高値であり、無麻酔に特有な心室頻搏は更に高濃度即ち平均して 42.5mg% に於いてみられる。心停止濃度はモルヒネ麻酔と無麻酔とを問わず平均して 50mg% であり Winkler 等の示した値 56~62mg% よりは稍々低い。

上記成績よりモルヒネ麻酔を使用するか否かは血清カリウム濃度上昇並びにそれに対応する心臓機能障害に差なく、ただ無麻酔時にもみ血清カリウム濃度の高度上昇の途上発作性心室頻搏をみることを知った。即ち無麻酔下ではカリウムによる心臓機能抑制の経過の途上心室の異常興奮現象の招来されることより、麻酔による心室反応性減弱が推定され得る。そこでその原因を先ずモルヒネ麻酔による呼吸中枢抑制にもとづく無酸素血症に求められ得るか否か、無麻酔犬とモルヒネ投与犬に就いて実験条件として選んだ背位固定状態で動脈血 O_2 飽和度を比較検討した。KCl 注入後40分、無麻酔例に於いては心室頻搏の出現する時点で検するに麻酔犬では平均95% (93~96%, 4例) より83% (79~86%, 4例) と顕著な O_2 飽和度の減少をみたが、無麻酔の場合にはきわめて軽微 (94~92%, 3例) な飽和度低下をみるに過ぎぬ。

よってモルヒネ麻酔による O_2 飽和度低下が発作性心室頻搏を抑制するか否かをためすべく、モルヒネ投与と同時に呼吸中枢刺激剤である Theraptique を60mg 筋注して実験するに、 O_2 飽和度の低下は完全に抑制され、それと同時に無麻酔時にみられたと同様な特有な発作性心室頻搏の出現するを知った (第5図)。

かくして血清カリウム濃度上昇に伴う心室刺激症状は、同時に充分な O_2 供給があって初めて現われる事を証明し得、著者の無麻酔実験成績と Winkler 等の成績の相違を解明することが出来た。

4. Hering の成績は急速 KCl 注入のためか
 以上の実験より著者は KCl 静注に際する心室刺激症状の出現には動脈血 O₂ 飽和度が維持されることが必要条件であることを指摘したのであり、ここに Winkler 及び Hoff³⁾ のいう注入速度如何が果して心室刺激症状出現に関与するか否かの問題が生ずる。そこでモルヒネ麻酔下で上記の10倍の速度で注入を試みた。結果は第1図に示すと全く同様、心室刺激症状は現われず、ただ注入速度が速いため変化が急速に現われたに過ぎなかった(図は重複のため省略)。即ち注入速度は殆んど問題にならぬことを知った。なお Hering は上記速度より多少遅い速度で実験し心室刺激症状をみている事は何によるのであろうか。これについては考察で述べる。

5. 副腎摘出犬に於ける等張 KCl 溶液静注に伴う心電図変化

心室頻搏、心室粗動・細動出現に関しては、なお副腎よりのエピネフリン分泌を考慮する必要がある。この問題を端的に解決すべく副腎摘出犬9例について実験をおこなった。両側1次摘出前日より DCA (1mg/日) 単独或いはそれに Cortison (10mg/日) を併用し、術後数日以上を経過した時期に無麻酔下で KCl の緩徐注入を行った。成績は第6図に示す如く、経過はモルヒネ麻酔正常犬の場合と同様に P 波の減高、房室完全遮断が招来され、次いで心室内伝導障害、高度徐脈をみ、ついに心停止す。KCl 静注による血清カリウム濃度上昇速度は正常犬に比してやや急速にみられ、注入前濃度平均 19mg%、30分後平均 42mg% であった。房室遮断時及び心搏停止時の濃度はそれぞれ 26~42mg% 及び 33~47mg% で正常犬の場合に比しややひくい。

ここに副腎摘出後はモルヒネ麻酔正常犬と同様高カリウム血時に心室刺激症状を呈しないのは動脈血 O₂ 飽和度の低下によるのではないかとの考えの下に KCl 注入前と房室遮断後に採血し、動脈血 O₂ 飽和度を測定し

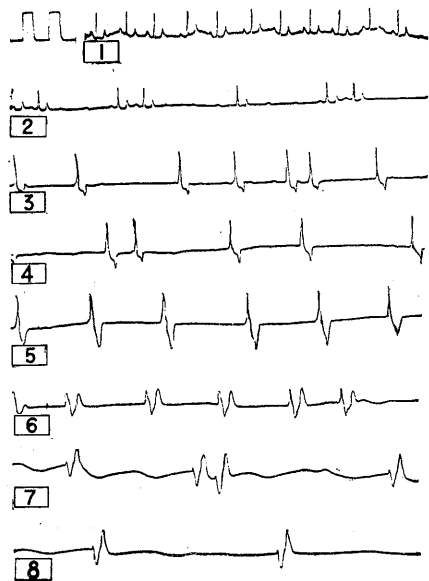


Fig. 6. Serial electrocardiograms of adrenalectomized dogs taken during intravenous infusion of KCl.

Table 2. Decrease in O₂-saturation of arterial blood by infusion of isotonic KCl solution (adrenalectomized dog).

Before	At the time of A-V block
92%	83.8%
90.2	82.2
89	82.5

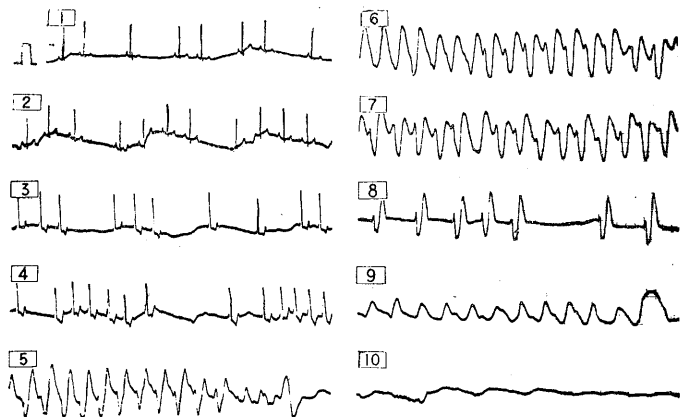


Fig. 7. Effect of therapeutique upon electrocardiographic changes induced in adrenalectomized dog by KCl infusion.

るのではないかとの考えの下に KCl 注入前と房室遮断後に採血し、動脈血 O₂ 飽和度を測定し

た。結果は第2表に示す如く、著明な O_2 飽和度の低下が招来されることを知った。

よって KCl 注入前に Theraptique 60mg を筋注し、動脈血 O_2 飽和度の低下を防ぐに、第7図に示すごとく無麻酔正常犬と同様な心電図変化、即ち心室頻搏、心室粗動・細動の出現するのをみた。

ここに心室刺激症状はエピネフリン分泌の全くない条件に於いても出現し得ることをみ、それはカリウム自体の刺激作用によることを確認し得た。ただ副腎摘出後に例え DCA, Cortison を用うるも KCl 静注により容易に呼吸機能が障害されるためか、動脈血 O_2 飽和度の低下を来し易い事は注意すべきである。その原因は簡単にエピネフリン分泌欠損によるものではなく、房室遮断後エピネフリン投与を行うも一過性に伝導回復傾向を示すのみで心室頻搏を来すに至らなかった (図省略)。

IV. 考 察

本実験に於いて著者は血清カリウム濃度上昇時に於ける心臓機能障害に関する従来の見解の対立を解消せしめ得た。Hering が古く心臓機械曲線の観察より帰納し得た異所性刺激の発生は、Winkler 等が反駁する如き急速 KCl 注入による偶発的刺激ではなく、無麻酔下に於いては緩徐注入に際しても常に心電図上観察し得るものである。Winkler 等の実験に於いてその様な異所性刺激効果のみられなかったことは1つに氏等の実験が大量のモルヒネ麻酔下に於いて行われたためである。モルヒネ麻酔による呼吸抑制、それに基く動脈血 O_2 飽和度低下こそは心室反応性を減弱せしめ異所性刺激発生を抑制することを明らかにし得た。Hering 等の犬に関する実験は一部クラレ使用のもとに人工呼吸・開胸条件で行われ、半数は Winkler 等と同様 0.14g/頭 モルヒネを用いた。恐らく強制人工呼吸によりモルヒネによる呼吸抑制効果は除外され動脈血 O_2 飽和度が維持され高カリウム血に対し心室が反応したものと解される。なお Hoff 等⁵⁾ の輸尿管結紮、KCl 経口投与実験例

に於いては心電図上明らかに心室頻搏がみられておるが氏等は之を特例として一般的取扱いをしていないことを附記しておこう。

両棲類心臓に於いてカリウムは常に弛緩性停止を来すのにたいし、温血心臓のみ刺激性反応を呈するという事は根本的矛盾であるという Winkler の考え方は、果して妥当であろうか。これに関しては当教室に於いて再検され、長田⁶⁾ はガマ摘出心臓標本に於いても O_2 飽和血による灌流条件下ではカリウム濃度上昇が温血動物心臓と同様心室粗動を招来する事を証し得た。氏によればこの粗動も O_2 飽和度が85%以下になれば出現せず、古典的記載の如くすべて弛緩停止をもって反応する。このことは著者の温血動物心臓の実験と全く一致する事柄であり、心臓に対するカリウム作用をすべて抑制的効果とみなす考えは、Ringer 液灌流下の冷血心臓という非生理的条件下の成績に基くものであるといえよう。

血清カリウム濃度上昇は心房抑制につづいて房室伝導障害を来すことは一般にみとめられるが、房室完全遮断の出現は極めて特例とされている (Levine⁴⁾)。房室伝導障害の起るカリウム濃度に於いては通常心房波は検出されがたく、従ってこの間の様相を明らかにし得ないのが常である。著者は四肢誘導の外、心房内誘導も試みて房室完全遮断は常に招来される現象であることを明らかにし得た。この際特に注意すべきは房室完全遮断後の心室自動性の頻度は正常時の洞リズムに近く、唯だ遮断前の洞性頻脈に対し徐脈というのであるに過ぎないことである。これは異所性中枢自動性もカリウムにより高められたためと考えられる。心室頻搏も恐らくこの様に自動性の異常に高まる異所性中枢に発せられるものと思われる。

なお心室頻搏より粗動・細動に移行するさいには必ず一応頻搏発作の停止、顕著な徐脈をみる。しかしこの期間は極めて短く通常30秒内外である。おそらく粗動は第3次中枢の活動に基き、頻搏とは別に招来されるのではないかと考えられる。

心臓機械曲線により粗動・細動の出現を認めた Hering は粗動に先行する収縮減弱によって粗動出現が促進されるものと推論しているが、これについては別に検討してみたいと思っている。

KCl 注入に際する異所性刺激発生に関しては当然副腎よりのエピネフリンの分泌が考慮されねばならないが、本問題も副腎摘出犬実験により完全に解決され、カリウム自体の刺激作用であることが証明され得た。この際のカリウムの刺激作用は刺激伝導系の特殊性によるとしか考えられず作業心筋自体は、長田⁶⁾ のガマ心臓観察よりしておそらく抑制されるであろうと思われる。心筋線維のイオン感受性の部位による相違については Hoffman 及び Suckling⁷⁾ も述べており、伝導系は低 Ca によって自動性発現を来し易いという。氏等はカリウム作用について充分観察しておらないが、類同の特殊性が存するのではないかと考えられる。これに関係し本文に図を省略したが、カリウム注入による心室頻搏出現時に同時にカルシウムをも注入すれば頻搏は抑制され、一過性に経過の逆行をみた。即ちカリウムによるこの様な刺激作用とカルシウムの間には拮抗関係がみられる。

V. 結 論

KCl 静注による高カリウム血時の心電図変化をイヌに於いて追求し、下の如き結論を得た。

1. モルヒネ麻酔下では心室頻搏、粗動・細動の如き心室刺激症状をみないが、無麻酔下では常にこれを見る。

2. 心室刺激症状の出現は Winkler 及び Hoff の考えるごとく注入速度如何によるものではな

く、動脈血 O₂ 飽和度に支配される。モルヒネ麻酔下ではそれが低下するために刺激症状が出現せぬのである。

3. かくて Hering 及び Winkler, Hoff の見解の対立を解消せしめ、高カリウム血時の心電図変化の様相を明らかにし得た。

4. 心室刺激症状の出現は副腎よりエピネフリン分泌の廃絶した副腎摘出犬に於いても観察された。

稿を終るに当り、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師福田篤郎教授に深く感謝致します。尚併せて教室員諸兄姉の御援助に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Hering, H. E. (1915) Über erregende Wirkung des Kalium auf des Säugetierherz (extrasystolische Tachykardie, Flimmern). Pflug. Arch. Physiol. **161**, 544
- 2) Nahum, L. H., and Hoff, H. E. (1938) Observation on potassium fibrillation. J. Pharmacol. and Exper. Therap. **65**, 322
- 3) Winkler, A. W., Hoff, H. E., and Smith, P. K. (1938) Electrocardiographic changes and Concentration of potassium in serum following intravenous injection of potassium chloride. Am. J. Physiol. **124**, 478
- 4) Levine, H. D., Merrill, J. P., and Sommerville, W. (1951) Advanced disturbances of the cardiac mechanism in potassium intoxication in man. Circulation. **3**, 889
- 5) Winkler, A. W., Hoff, H. E., and Smith, P. K. (1941) The toxicity of orally administered potassium salts in renal insufficiency. J. Clin. Invest. **20**, 119
- 6) 長田 良; (日本生理誌に投稿の予定)
- 7) Hoffman, B. F., and Suckling, E. E. (1956) Effect of serial cations on transmembrane potential of cardiac muscle. Am. J. Physiol. **186**, 317

Summary

The appearance of ventricular tachycardia, ventricular flutter and fibrillation due to experimental hyperpotassemia did not depend upon the rapidity of potassium chloride infusion. The necessary condition for the production of these ventricular stimulation in hyperpotassemia was found to be sufficient oxygen saturation of arterial blood.

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

生体酸塩基平衡調節の生理的諸相 特に酸負荷時の

調節に就いて 612.014.1:612.014.462.6

Physiological Pattern of Acid-Base Regulation in Body Fluid. Especially
Acid-Base Regulation in Acid Load

奥 村 修 (OKUMURA-Osamu)*

I. 緒 言

生体液の酸塩基平衡が酸根或いは塩基根の過剰により乱れると、生体はこれに対して反応してその乱れを是正し、正常の体液pHを維持せんとする作用のある事は、既に旧く Henderson¹⁾ Hasselbalch²⁾及び VanSlyke 等³⁾⁴⁾⁵⁾の碩学の研究に明らかである。それによると、体液殊に血液はその内に諸種の強力なる緩衝剤をもっており、これらの作用によって酸根或いは塩基根の過剰が起った場合にも、体液の pH を変化させない様に仕向けるのであるが、生体にはその他に呼吸中枢の動きによって呼吸の変化がおこり、又腎臓機能が働いて過剰の酸根或いは塩基根の排泄につとめる事が明らかにされている。

近時 Følling⁶⁾, Pitts⁷⁾, Schwartz⁸⁾, Elkinton⁹⁾等は、従来考えられたこの様な生体の酸塩基平衡調節機能の変化のみをもってしては、実際に見られる酸塩基平衡調節の変化を充分に説明できぬ所より、生体に与えられた酸の可成りの部分が、細胞内の緩衝作用によって中和される事実を明らかにしている。

ところでここで問題となるのは、従来の考えによると細胞外のイオンは細胞膜を通らないとされていたのであるから、細胞内緩衝作用が如何なる機転によって起るかという事である。これについては Darrow¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾等によって、細胞内外液の間には絶えずイオンの交流があり、例えば組織液の H⁺ 濃度が高まると、これは細胞内の Na⁺ と交換せられて細胞内に入り得る。従って細胞内緩衝物質が、細胞外液の酸塩基平衡

の乱れに際しても有効に働く事が裏づけられている。この事はその後 Pitts⁷⁾, Tobin¹³⁾等によっても確かめられている。従って生体酸塩基平衡調節機能としては、1)細胞外液殊に血液の緩衝作用、2)細胞内液の緩衝作用、3)呼吸機能による調節作用、4)腎の尿生成機能による調節作用の4つが考えられるわけである。

この第1の細胞外液殊に血液の緩衝作用に関しては、Hastings & Singer¹⁴⁾の詳細なる研究があり、これによるとどの程度の緩衝作用が血液によって与えられるかを算出することができる。即ち血液緩衝作用の最も強力なるものは血液蛋白殊にヘモグロビンであり、これに次いで予備アルカリが重要な緩衝物質である。然しながら、生体内に於いて酸塩基平衡の乱れが起ると、これは直ちに呼吸中枢に影響し、酸根過剰の場合には CO₂ の呼出促進が起るのである。従って生体内に於ける酸塩基平衡調節の最大なるものは、呼吸によるもの即ち血液予備アルカリの作用によって行われるものである。この様な呼吸機能による酸塩基平衡調節に協力的に働くのは、腎の尿生成機能であって、酸根過剰となると前述した体液の緩衝作用により、中和されて塩分となり、そのアルカリのみが回収されて腎臓で酸性尿の形となって排泄される。又この場合、アンモニヤ生成がおこり、アルカリ回収が中性塩にまで及び NH₄Cl が尿中に出る一方、Cl と平衡したアルカリが回収せられ酸の中和に役立つのである。又塩基根過剰の場合には、重炭酸塩の形でアルカリが過剰に出されてアルカリ性尿を生成する。これ等については Pitts 一派¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾の研究によって明らかになった分野である。

* 京都府立医科大学第1生理学教室 (吉村寿人教授)
〔昭和33年5月29日受付〕

以上の如く、近來アメリカに於て行われた諸家の研究により、生体酸塩基平衡調節の諸相は非常に明らかにされて来たのであるが、しかしこれ等の諸家の研究では、酸根又は塩基根の負荷に際して、酸塩基平衡調節作用の各々がどのような重みをもって働くか、即ち生体の全個体としての酸塩基調節に対する各調節作用相互の役割の量的な比較は充分には行われていない。又これらの調節作用が、どの様な時間的な順序をもってあらわれるかについても不明である。

そこで著者は、これ等の諸家によって明らかにされた酸塩基平衡調節機能相互間の関係に就いて、これを総括的に明らかにしたいと考えて本研究を行ったのである。但し本研究に於いては、問題が非常に広範なるために、ここでは主として酸を注入した場合（代謝性アシドーシスの場合）の酸塩基平衡調節作用の生理的諸相について重点的に論ずる事にする。尙他の酸塩基平衡の乱れに際する変化に関しては、将来同門の湯浅によって発表せられる予定である。

II. 実験方法

実験は4.65乃至15.20kgの雑種成犬10匹を用い、これを代謝測定が可能なる如くに作った飼育箱内で飼育し実験に供した。而して全実験期間を通じて、犬を一定食質一定量の食餌に飼育し、食質による生体酸塩基平衡に及ぼす影響を一定ならしめると共に、排泄される尿をも毎日集めて分析し、生体内の酸根塩基根の代謝の状況を測定した。かくしてこの犬の酸根塩基根の代謝が略一定となるのを見定めた後、これに一定量の塩酸を注入してその場合の体液酸塩基平衡の変化並びに呼吸ガス代謝量を測定すると共に、尿および尿への酸根塩基根の排泄を追跡した。かくして生体に負荷された酸が、如何なる経過を経て且つ如何なる時間的な順序で生体外に排泄されるかを観察し、体液酸塩基平衡調節の諸過程の相互の関係を、時間的にも又量的にも比較せんとしたのである。

そこで以下実験の細部について、酸塩基根代謝の測定法、酸負荷実験法更にこれらの実験に

用いた諸項目測定方法の3つに別って述べる事にする。

A) 酸塩基根代謝測定法

実験食餌は吾が教室の岩波¹⁸⁾の実測した酸価アルカリ価を用いて、犬の飼育に適した中性食餌献立をつくり、全実験期間を通じてこれにて犬を飼育した。食餌量は、犬が完全に喰い尽す事の出来る量を定めて、一定量ずつ毎日与える事にした。従って残飯をつくる事は無かった。尙水分については、毎日食餌と同時に一定量を与えた。但し犬によっては下痢を起す場合があり、その為に多少の食餌の変更を行った場合もあるが、これは主として油及び澱粉量の変更によって行い、実験食餌の酸塩基の配合が変化せぬ様にした。

この食餌にて飼育し、体重が略一定を保つこと、及び下痢その他の異常が起らぬ事を先ず確めた後、更に1週間以上飼育して慣れさせてから尿および尿への酸塩基根排泄量の測定を行った。それが為には、先ず飼育箱の底部に金網を張り、その下部に漏斗をつけ、これにより24時間の全尿を毎日流動パラフィン下に集めた。尿は尿への混合を避ける為、犬の排便を監視して排便後速やかにこれを採集した。尙隔日に採血を行ってその血液の酸塩基平衡の状況を検した外、隔日に体重計測を行った。かくして酸塩基根の排泄が略一定となった後(4~9日後)、次に述べる酸負荷実験を行い、更にその後も引続いて同様の酸塩基根の排泄の測定を行い、負荷された酸の全量が、何日位で排泄されてしまうかを追跡した。但しこの場合に体内に生じた酸は、一度体液中にて中和せられて塩となり、それが腎臓より排泄せられる場合には、その中和に用いられたアルカリを体内に残して一部は尿中の NH_3 と平衡し、一部は遊離酸として排泄せられると考えた。但し遊離酸として排泄せられた酸量は滴定酸度より求める事とした。それは元來滴定酸度とは、腎の血管球より濾出せられた体液中の塩がアルカリを回収せられた結果として現われたものであって、その量はアルカリの回収量従って遊離酸にかえて排泄せられた

酸根量に相当する。従って尿排泄アンモニヤ量と滴定酸量を合したものが尿中に過剰に排泄せられる酸根量に相当する。而して、この値はアルカリ経済¹⁹⁾と言われており、体液より過剰の酸根が排泄せられる場合には、必ずそれはアルカリ経済の増加として現われるわけであるから、今酸の過剰負荷後について、負荷前の対照値に比して何程アルカリ経済が増加したかを求めるならば、この増加量は、負荷した酸根が過剰に排泄せられた結果であると考え得る。そこで本実験に於いては、酸負荷前のアルカリ経済の対照値としては、負荷前 4~9 日間の平均値を用いるとし、これを元として酸負荷後の毎日のアルカリ経済の消長を検した。

B) 酸負荷実験法

10匹の成犬について延15回の酸注入実験を行った。実験に際してはその 4~9 日前に、予め正常時全体内水分量、細胞外液量、循環全血清量、ヘマトクリット値等を各 2 回測定しその平均値を求めてこれ等の各種体液区間量を明らかにしておいた。

酸注入に際しては、先ず犬を 0.075g/kg のチクロパン曹達の静脈内注射によって麻酔した後、正常時の血液を頸静脈乃至頸動脈より流動パラフィン下に採集する。同時にネラトンカテーテルを膀胱内に挿入し、腹部を圧迫して膀胱内部を空虚ならしめると共に尿を全部流動パラフィン下に採集する。次に 2.5g/dl の割合にクレアチニンを 5% 葡萄糖溶液に溶解せしめたものを、2cc/kg の割合で伏在静脈内に注入し、その後引続いて 0.3g/dl の割合にクレアチニンを 5% 葡萄糖溶液に溶解した混合液を、持続注入器を用いて 60 分間同じ静脈内に持続注入する。これは酸注入前に予め正常時腎臓のクレアチンクリアランスを測定せんが為である。持続注入器は吉村教授等の設計によるものであって、別途に報告せられる予定である。又その注入速度はそのあとに続く HCl の注入速度と同一である。かくしてクレアチニン注入の最後の段階に於いて、更にもう 1 回血液を採集する。同時に膀胱留置カテーテルによって 60 分間の尿を採集

する。かくして正常時のクレアチンクリアランスを測定した犬に直ちに酸注入を開始する。注入せる酸液は 0.16NHCl であって、その中に 0.3% の割合でクレアチニンを溶解したものである。これを 0.73~2.8cc/min の速度にて 60 分乃至 180 分に渉って持続注入した。この場合の体重当りの負荷酸量乃至体重 kg 当り 1 分当りの酸負荷速度は第 1 表に明らかである。但しこの場合に、酸を特に急速に注入したい時には 1.6N の HCl を用いた事もあり (注入時間 35 分)、又負荷速度を遅くしたい時には 0.1NHCl (注入時間 155~300 分) を用いた事もある。しかしこれらは等張性でない為に成績が不揃いとなったから、これらは一応本研究の実験成績より除外した。

酸注入中は、30~120 分の間隔にて採尿を行い、又血液は酸注入直後及び注入終了直後には 3~6 分の間隔にて 2~3 回採集した外は、多くは 60~120 分間隔にて採集した。この尿と血液との採集は酸注入終了後 2 時間乃至 5 時間後迄 60 分乃至 120 分間隔にて続けて行った。

一方呼気採集の為に、麻酔後のクレアチニン溶液注入前に気管カテーテルを犬の気管内に挿入し、これを薄いビニール製の弁を有する金属製丁字管に連結して Douglas 袋内に採集した呼気の採集は酸注入 60 分前から開始し、酸注入中及び注入終了後も採血採尿の終る迄 30 分乃至 60 分間隔にて行った。

酸注入実験を全部終った犬は既に途中より麻酔からさめかけているが、尙覚醒が充分でないからこれを暖い実験室内にて保護し、相当覚醒したのを認めてから後飼育箱に移した。かくし前記と同様にして日々の酸塩基根の代謝の測定を続けた。

C) 測定項目並びに測定法

以上の実験に於いて採血した血液については、その一部をとって O₂ ガスを分析し且つヘマトクリットを求めた外は、流動パラフィン浮遊の下に一応遠心分離し、その血清について比重、pH、総 CO₂ 濃度、Na、K、Cl、クレアチニンを測定した。その測定方法は、pH は吉村式注射器型微量硝子電極 (37°C)²⁰⁾、総 CO₂ 濃度及

び全血の O_2 濃度は斎藤式微量ガス分析法²¹⁾である。又 pH 及び総 CO_2 濃度から Henderson-Hasselbalch 式を用いて Bunsen 吸収率 $\alpha=0.550$, $pK'=6.10$ を用いて血清 P_{CO_2} を算出した。又 Na 及び K は Lange 氏 Flamephotometer により²²⁾, Cl は Schales & Schales 法²³⁾ によって定量した。ヘマトクリット値は Wintrobe 管を用いて 3000 回転 30 分間遠心沈澱して求め、血清比重は硫酸銅法²⁴⁾ によった。血清比重より次の福山、佐藤の式²⁵⁾を用いて血清中の水分量を求めた。

$$\text{血清水分量 (g/dl)} = \frac{100 - \frac{386 (\text{血清比重} - 1.000) - 1.39}{\text{血清比重}}}{100}$$

又クレアチンは Folin-Wu 法による²⁶⁾。

次に尿の測定項目としては pH (37°C), 総 CO_2 濃度, Na, K, Cl などを血液と同様の方法により, 無機 P は Gomori 法²⁷⁾, クレアチンは Folin 法²⁸⁾ である。又 NH_3 を Conway の微量拡散法により²⁹⁾, 適定酸度を吉村式滴定用硝子電極を用い, 37°C にて電氣的滴定によって一定量の尿を pH 7.40 迄滴定して, 消費したアルカリ量より算出した。尙尿について pH と総 CO_2 濃度から P_{CO_2} を求める場合には, 血清と同様に Henderson-Hasselbalch 式を用い P_{CO_2} を求めたのであるが, 但し Bunsen 吸収率 $\alpha=0.565$ によって $pK'=6.33-0.5\sqrt{\mu}$ として尿のイオン強度 μ から pK' を算出した。但し μ は尿の Na, K, Cl, NH_3 の濃度より算出した。

次に採集せる呼吸は, ガスマーターによってその量を求め, 且つ呼吸の分析は Schölander 超微量ガス分析法³⁰⁾ にて O_2 , CO_2 , N_2 (アルゴンを含む) の濃度を求めた。

全体内水分量の測定³¹⁾ には, 1% N-acetyl amino antipyrine (以下 N. A. A. P. と略記する) 液を 2cc/kg の割合に静脈内に注射した後, 正確に 60 分後 180 分後に各々採血採尿を行った。血液はこれを遠心分離して血清を分離し, その 2cc または 20 倍稀釈尿 2cc をとり 3cc の水および 2cc の亜鉛試薬 ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ を 100g 及び 6N- H_2SO_4 40cc を蒸留水で全量を 1000cc としたもの) を加え, 次に 0.75N-NaOH 液を 2cc 振蕩しつつ滴下し, 10 分後 3000 回転 15 分間遠沈す

る。上澄 4cc に 1cc の 2.5N-HCl を加え栓をして沸騰水浴中に放置し, 冷却後 0.2% $NaNO_2$ 液 0.5cc を加え氷室中に入れ, 更に 1% スルファミン酸アンモン液 0.5cc を加えてよく混和し, 次に 5% α ナフトール酒精液 0.1cc を加える。5 分後に夫々対照液をつけて Pulfrich Photometer にて N. A. A. P. 濃度を測定した (Filter S 50 を用う)。かくして注射せる N. A. A. P. 量より尿中に排泄せられた N. A. A. P. 量を引去って, 体内に残存せる N. A. A. P. 量を求め, これをその時の血清水分中の N. A. A. P. 濃度にて除して全体内水分量を求めた (稀釈法)。

細胞外液量の測定³²⁾ には 5% ロダン曹達液を 0.8cc/kg の割合に静脈内に注射し, 正確に 60 分後に採血採尿を行う。血清は等量の 20% トリクロール酢酸液にて除蛋白し, 除蛋白濾液 2cc をとり, これに Crandall-Anderson 試薬 2cc を加えて発色せしめ, 又尿は正確に 10 乃至 20 倍に稀釈し, これを等量の Crandall-Anderson 試薬にて発色せしめた。かくして対照液を相手として Pulfrich Photometer にて比色 (Filter S 47) し, 前記と同様稀釈法の原理によってロダン間隙量を求めこれをもって細胞外液量とした。又細胞外液量より循環全血清量を差引いたものを組織間隙量となした。

本研究に於いては, 体液全水分量及び細胞外液量は, 酸注入実験の 4 乃至 9 日前に測定したものであるが, 酸注入によって細胞外液量が変化する事が予想せられる。従ってここでは, 上記の如く実測せる細胞外液量をもって酸注入前の値となし, 酸注入後の細胞外液量は, これを Darrow-Yannet 則³³⁾ によって補正して求める事とした。即ち今酸注入前の体液全水分量を T とし, 注入液量を I とすると, 酸注入後の体液全量は T + I である。今細胞内外液は細胞膜を介して滲透圧平衡を保ち, 滲透圧有効物質の交換は無視し得ると考える。酸注入前の体液滲透圧有効物質の濃度 (分子及びイオンを全部引くためた粒子濃度) を 310mOsm とし³⁴⁾, 注入液の平均の滲透圧有効物質濃度を i, 注入後の体液の滲透圧有効物質濃度を x, 注入前の細胞外

液量をE, 注入後のそれを'E' とすると次の様な連立方程式を立てる事が出来る.

$$(T-E) \times 310 = (T+I-E') \times x$$

$$E \times 310 + I \times i = E' \times x$$

この両式よりxを消去すれば酸注入後の細胞外液量E'が求められる訳である. 酸注入に当っては予めクレアチニン糖液を注入し, 引続いて酸を注入したものがあから, 注入液量やその平均濃度を求めるには夫々の場合について此等各液の量と濃度とより求めなければならぬ.

次に循環全血清量の測定には, 吾が教室の山本³⁵⁾に従って, 1%のコンゴ紅溶液を0.4cc/kgの割合にて一側の頸静脈内に注入し, 正確に4

分後に他側頸静脈より採血し, 血清を遠心分離後色素注入後の血清のExtinctionをPullich Photometer (Filter S 50)にて測定した. 尚循環全血清量を算出するには, 循環全血清量を $\frac{100-Ht}{100}$ にて除して求めた(但しHtはヘマトクリット値を示す). 上記循環全血清量は酸注入前に求めたものであるが, これは主として血液の緩衝作用を求めるために用いたものであるから, 酸注入による血清量増加の影響が少いと見做して注入液量の補正は行わなかった.

III. 実験成績

本研究に於いては, 犬について一方では代謝

Table 1. Rate of Acid Infusion and Changes of Acid-Base Balance and Respiration.

		D ₁	D ₂	C	A ₂	A ₃	B ₃	A ₁	G	B ₄	F	B ₁	B ₅	Mean Value
Speed of Infusion (mEq/kg/min.)		0.010	0.014	0.020	0.028	0.033	0.042	0.044	0.059	0.067	0.069	0.073	0.079	--
Infusion Period (min.)		60	60	150	180	162	180	60	98	120	120	180	116	--
Total Acid (mEq/kg)		0.61	0.85	3.04	5.06	5.34	7.80	2.63	5.80	8.10	8.28	6.59	9.17	--
Body Weight (kg)		11.82	11.65	15.20	14.08	13.50	4.95	14.15	7.00	4.65	6.25	5.20	4.80	--
Serum pH	Control Period	7.359	7.353	7.395	7.320	7.337	7.392	7.348	7.413	7.377	7.453	7.442	7.400	7.386 ±0.038
	End of Infusion	-0.065	-0.084	-0.056	-0.146	-0.230	-0.152	-0.060	-0.328	-0.312	-0.264	-0.182	-0.315	-0.183 ±0.100
	2-3 Hours after Infusion	-0.040	-0.105	-0.090	-0.070	--	-0.116	-0.006	--	-0.109	-0.143	-0.107	--	-0.096 ±0.041
	24 Hours after Infusion	--	--	-0.070	0.024	--	0.080	0.072	--	0.041	--	0.020	--	0.028 ±0.049
Serum Total CO ₂ Conc. (mEq/l)	Control Period	28.19	28.10	23.89	25.03	26.09	26.06	23.46	25.28	26.97	26.82	28.91	27.25	26.31 ±1.38
	End of Infusion	-0.97	-2.69	-9.49	-10.11	-15.47	-11.91	-6.34	-16.03	-15.12	-10.95	-13.36	-19.20	-10.97 ±5.24
	2-3 Hours after Infusion	-1.16	-1.93	-0.29	-6.15	--	-10.29	-3.58	--	-10.05	-5.91	-9.56	--	-5.44 ±3.70
	24 Hours after Infusion	--	--	0.66	0.30	--	1.97	-0.80	--	-0.94	--	-1.89	--	-0.12 ±1.25
CO ₂ expired (mEq/min.)	Control Period	1.08	1.01	2.93	0.32	0.28	0.44	1.25	0.28	0.31	2.18	0.41	0.29	0.90 ±0.83
	Infusion Period	-0.02	-0.02	0.22	0.15	0.11	0.60	2.07	0.09	0.10	-0.13	0.30	0.07	0.30 ±0.56
	after Infusion	-0.14	-0.07	0.22	0.17	--	0.47	0.13	--	0.15	0.31	0.18	--	0.16 ±0.17
Serum Na (mEq/l)	Control Period	133.40	142.55	133.97	147.21	143.70	135.83	137.59	135.40	140.85	131.73	136.02	141.84	138.42 ±4.50
	2-3 Hours after Infusion	1.33	-0.68	-9.37	-14.82	-18.40	-12.87	-6.42	-16.15	-12.24	-1.66	-22.58	-17.16	-10.91 ±7.32
	24 Hours after Infusion	--	--	3.43	3.46	--	4.35	0.91	--	2.43	--	4.00	--	3.10 ±1.14
Serum K (mEq/l)	Control Period	4.21	4.26	3.78	4.51	4.13	4.87	4.05	4.13	4.11	3.76	4.31	4.05	4.18 ±0.29
	2-3 Hours after Infusion	0.06	0.60	-0.03	0.53	0.57	0.64	0.73	0.93	0.56	0	0.61	1.02	0.52 ±0.33
	24 Hours after Infusion	--	--	0.47	0.48	--	0.46	0.77	--	0.51	--	-0.06	--	0.44 ±0.25
Serum Cl (mEq/l)	Control Period	109.85	108.04	108.63	106.09	105.80	106.25	106.95	108.95	107.38	106.16	100.00	106.62	106.73 ±2.37
	2-3 Hours after Infusion	-0.80	5.29	2.96	5.81	9.50	6.25	1.80	8.08	6.21	7.77	5.49	7.61	5.50 ±2.79
	24 Hours after Infusion	--	--	2.99	0.88	--	-1.05	0.79	--	1.06	--	2.00	--	1.11 ±1.24

Remarks: Figures after ± represent standard deviations. Dog A₃, G and B₅ died at the end of Infusion.

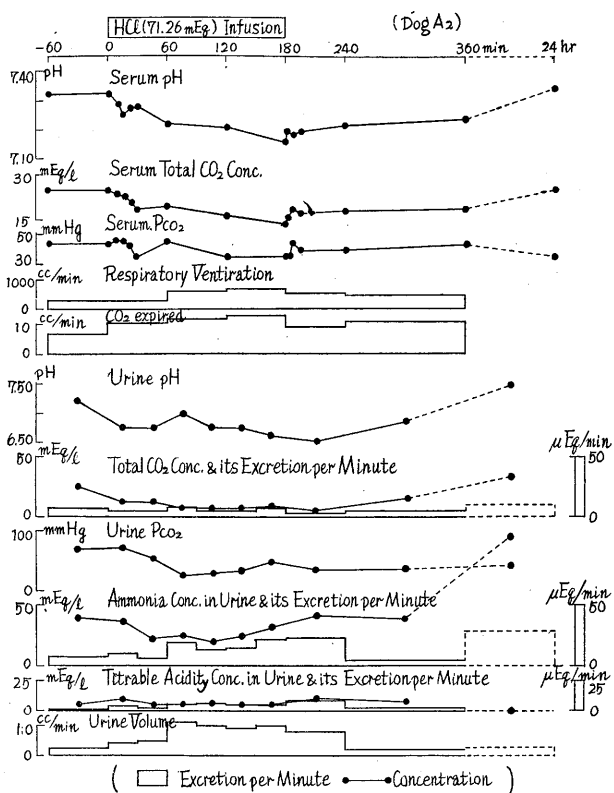


Fig. 1.

Changes of Acid-Base Balance in Body Fluid after Acid Infusion

の状況を日々測定しながら、その途中に於いて一定量の塩酸を注入したのであるが、これらの成績を一括して述べると複雑になるために、これを、1) 酸注入に際する血液の酸塩基平衡の乱れとこれに対する生体の反応、2) 日々の酸塩基根の代謝殊に酸注入後の酸根排泄の状況とに分けて述べる事にする。

1. 酸注入時の体液酸塩基平衡

a) 酸注入時の血液及び尿の酸塩基平衡の変化

酸注入時の血液酸塩基平衡の変化を追跡した成績は、第1図に見る如く、酸注入と共に血液 pH 及び総 CO₂ 濃度は共に次第に低下し、これにつれて呼吸機能の促進がおこり CO₂ 排出量が増加する。酸注入を終ると pH 及び総 CO₂ 濃度は若干回復するが、しかしその回復速度は非常に遅い。又尿は血液 pH の変化を反映してその pH 及び総 CO₂ 濃度が減少し、NH₃ 及び滴定

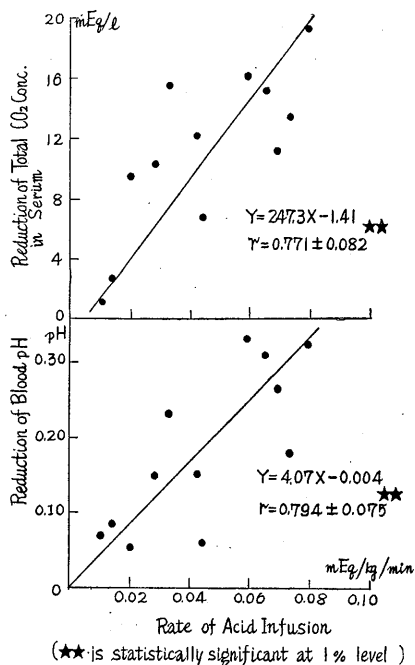


Fig. 2.

Rate of Acid Infusion and the Reductions of Blood pH & Serum Total CO₂ Concentration.

酸度の排泄が増加する。

この場合の血液 pH の低下の度合を見ると、第1図に見る如く血液 pH は注入終了直後に最低値を示したが、その低下の度合は第2図に見る如く酸の注入速度に関する所が大きい。即ち体重 kg 当り1分間当りの酸注入速度と血液 pH 低下度との間には相関係数 0.794 の極めて良好な順相関を認め、注入速度 0.01~0.079mEq/kg/min にて約 60~180 分の酸注入終了直後に於いて pH の低下は 0.06~0.33pH に達する。この様な pH の低下は又注入せる酸の総量にも関係する事は勿論であって、第3図の相関図は明瞭にこの間の消息を物語っている。殊に第1表に示した A₁ 例と B₃ 例は注入速度は等しく注入量が著明に相違しているが、血液 pH の低下は注入量の多い方が格段に著明となっている。上記第1表に掲げたのは等張性の 0.16N HCl の注入を行った12例の成績のみである。而してこの内にて pH の低下が 0.2pH 以上に及んだもの 5 例中 3 例が注入終了の直後に死

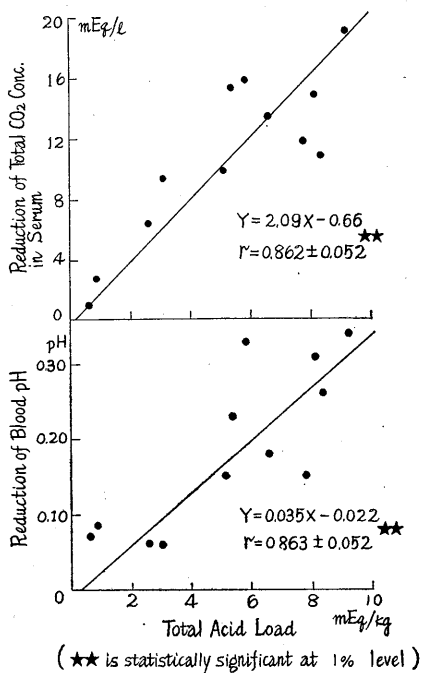


Fig. 3.

Rate of Acid Infusion and the Reductions of Blood pH & Serum Total CO₂ Concentration.

亡している。その酸負荷量は 5.3~9.2mEq/kg (98~162 分) であり、注入速度は 0.033~0.079 mEq/kg/min であった。

同様に血清総 CO₂濃度に於いては、その低下の度合は 1.0~19.2mEq/l に達し (第 1 表参照)、死亡例に於いては何れも 15mEq/l 以上の減少を示している。この様な総 CO₂濃度の低下は、酸の注入速度及び注入総量に関係する事は勿論であって、第 2 図に示した如く相関係数 0.771 をもって注入速度と総 CO₂減少量との間には良き順相関が成立している。又第 3 図の総注入量と総 CO₂減少量の間にも良き相関 (係数 0.862) が成立する。而してこの場合に呼出した CO₂の量を見るに、酸注入と同時に増加してはいるが酸注入が終了しても依然として呼出の増加が見られ容易に正常値に回復しない。即ち酸注入期間中 0~2.1mEq/min (平均 0.33mEq/min) の増加が見られ、注入終了後も尚 0~0.47mEq/min (平均 0.14mEq/min) の CO₂呼出の増加が引続いて見られた (第 1 表参照)。この様な CO₂呼出の増加による血液総 CO₂濃度の変化について

は、これを体液総量との関係に於いて検討しなければならぬから、これについては又後に述べる事にする。

上述の如く、尿の pH も酸注入によって低下し、又尿アンモニア及び滴定酸の増加が見られるのであるが、この両者の和はアルカリ経済と称せられる事は既に述べた通りであり、これにより尿中への過剰酸根排泄量を算出する事ができる。そこでこの過剰酸根排泄量を酸注入開始より以後注入終了時迄を積算して見ると、これは酸注入量に比較して極めて微々たるものに過ぎない。従って酸注入終了直後に於いてはこれは大部分体液中にとどまって、体液諸成分によってその pH の変化が緩衝せられたものと考えられる。

b) 酸注入時の体液の緩衝作用

注入した酸が体液緩衝能の如何なる成分によって中和されるかを見るために、先ず注入酸量と、細胞外液中の血液緩衝作用による中和量およびそれ以外の細胞外液中の総 HCO₃減少量との 2 つを比較してみた。このうち血液によって中和せられたものは、Hastings & Singer¹⁴⁾の Nomogram によって容易に計算できる。これは Hastings 等によって、血液の緩衝作用は主として血色素量と重炭酸塩によって支配せられるものであるとして、血液の pH やヘマトクリット値、酸素飽和度、総 CO₂濃度の変化量を知ることにより、血液緩衝物質による酸中和量を図上にて算出し得る様につくられたものである。元來が人体の血液に適用し得る様につくられたものであるが、ここには仮りに犬にもこれがそのまま適用し得ると仮定して用いる事とした。次に血液以外の細胞外液即ち所謂組織間液の HCO₃はこれが Donnan 平衡によって血清と平衡すると考え、Donnan 係数は 1.05 であるとしてその濃度を計算した。勿論この場合血清中の HCO₃濃度はこれを血清の水分 1/l 当りの値に換算しておかねばならぬ。かくして求めた酸注入前後の細胞外液中の HCO₃濃度に、夫々実測せる酸注入前の組織間液量及び計算によって求めた酸注入後の組織間液量を乗じて、酸注入前

後の組織間液中の総 HCO₃ 量を求めた。そしてこの両者を比較して、酸注入によるその減少量より酸中和に用いられた組織間液の HCO₃ 量を求めたのである。

計算の成績の大要は第 2 表に示されている。表中の括弧内に示した数値は、各成分の緩衝作用を注入総酸量に対する % であらわしたものである (但し表の下半部に示した後述する酸注入 24 時間後の値に於いては、括弧内の数字は、体内残過剰酸根量に対する比率をあらわしてある)。又表に於いて過剰酸排泄量と記したのは、対照期の酸根排泄量に比較して、酸注入後に過剰に排泄せられた酸根量を積算したものであって、酸根量としてはアルカリ経済量を用い、且つその積算値の注入総酸量に対する比率は夫々括弧内に示した。尚平均値に於ける ± 以下の値

は標準誤差を示す。

そこで先ず酸注入終了直後について見るに、全組織間液と血液の和即ち組織細胞外液によって中和されたものは注入総酸量の平均 63.2% であり、そのうちの血液の緩衝作用によるものは 21.9% であって、大部分即ち 41.3% が組織間液によるものである。しかしこれによつては注入酸は完全には中和せられてはおらず、可成りの部分が組織細胞外液以外の部に於て処理せられた事が推定せられる。この場合に尿中への過剰排泄酸量を求めると表記の如く平均 1.8% に過ぎない。従つて組織細胞外液にて中和されたものと、尿へ過剰に排泄されたものとを注入酸量より引去った残り、平均 35.0% のものは体内の他の Buffer により中和せられたのであると考えられる。この様な Buffer としては細胞内液が殆く

Table 2. Buffer Action of Body Fluid upon the Infused Acid and its Excretion from Kidney.

Dog		D ₁	D ₂	B ₁	A ₁	B ₄	B ₃	G	B ₅	C	F	A ₂	A ₃	Mean Value	
Total Acid Load		mEq 7.25	9.94	34.28	37.25	37.61	38.60	40.57	44.01	46.22	51.77	71.26	72.15		
End of Acid Infusion	Neutralization by ECF Buffer	In Blood	mEq 2.81	3.10	6.52	5.38	7.43	6.43	10.95	9.85	9.03	7.00	9.90	19.73	(21.9)
		%	(38.8)	(30.1)	(18.9)	(14.5)	(19.7)	(16.7)	(27.0)	(22.4)	(19.5)	(13.5)	(13.9)	(27.3)	±5.7
		In ISF	mEq 1.21	5.17	12.84	16.38	11.98	7.97	26.84	24.26	29.95	8.09	28.50	37.87	41.3
	%	(16.6)	(52.0)	(37.0)	(43.9)	(31.9)	(20.6)	(66.1)	(55.1)	(64.8)	(15.6)	(40.0)	(52.4)	±16.4	
Total	mEq 4.02	8.27	19.36	21.76	19.41	14.40	37.79	34.11	38.98	25.09	38.40	57.60	63.2	±19.6	
%	(55.4)	(82.1)	(55.9)	(58.4)	(51.6)	(37.3)	(93.1)	(77.5)	(84.3)	(29.1)	(53.9)	(79.7)			
Acid Excretion in Urine	mEq -0.27	0.62	-0.07	0.48	-0.44	-1.77	-0.48	-0.12	1.17	11.75	0.06	-0.10	-0.10	1.8	
%	(-3.7)	(6.2)	(-0.2)	(1.3)	(-1.2)	(-4.6)	(-1.2)	(-0.3)	(2.6)	(22.7)	(0.1)	(-0.1)	(-0.1)	±6.9	
Neutralization by ICF Buffer	mEq 3.50	1.05	15.37	15.01	18.64	26.54	3.26	10.02	4.90	24.93	32.80	14.65	35.0		
%	(48.3)	(11.7)	(44.3)	(40.3)	(49.6)	(67.3)	(8.1)	(22.8)	(13.1)	(48.2)	(46.0)	(20.4)	(20.4)	±18.4	
24 Hours after Acid Infusion	Neutralization by ECF Buffer	In Blood	mEq --	--	0.56	0.26	-0.26	-1.17	--	--	1.68	--	-3.86	-0.7	
		%	--	--	(1.4)	(0.7)	(-0.6)	(-2.8)	--	--	(2.9)	--	(-5.7)	(-2.8)	
		In ISF	mEq --	--	2.32	-1.43	1.00	-1.73	--	--	-1.49	--	-0.39	--	-0.4
	%	--	--	(5.7)	(-3.4)	(2.4)	(-4.1)	--	--	(-2.6)	--	(-0.5)	--	±3.5	
	Total	mEq --	--	2.88	-1.17	0.74	-2.90	--	--	0.19	--	-4.25	--	(-1.1)	
	%	--	--	(7.1)	(-2.7)	(1.8)	(-6.9)	--	--	(0.3)	--	(-6.2)	--	±4.8	
Acid Excretion in Urine	mEq --	--	-6.20	-6.34	-3.53	-3.23	--	--	-11.65	--	3.15	--	-12.3		
%	--	--	(-18.1)	(-17.0)	(-9.4)	(-8.4)	--	--	(-25.1)	--	(4.4)	--	±9.3		
Acid Retained	mEq --	--	40.48	43.59	41.14	41.83	--	--	57.87	--	68.11	--	--		
Neutralization by ICF Buffer	mEq --	--	37.60	44.76	40.40	44.73	--	--	57.68	--	72.36	--	101.1		
%	--	--	(92.9)	(102.7)	(98.2)	(106.9)	--	--	(99.7)	--	(106.2)	--	±4.8		
Completion of Acid Excretion	Days after Infusion	--	--	5	5	8	7	--	--	6	--	3	--	--	
	% Excretion of Acid Load	--	--	34.73	31.75	37.30	41.99	--	--	45.34	--	78.37	--	100.4	
				(101.1)	(85.2)	(99.2)	(108.8)			(98.1)		(110.0)		±8.1	

Remarks: Acid excretion from kidney after 24 hours were determined only with 6 dogs. Negative sign of acid neutralized in blood as well as in interstitial fluid (=ISF) means increase of alkali in these fluid, when pH and total CO₂ content are increased. Negative sign of acid excretion means retention of acid in the body. Figures in parenthesis are percentage ratio to the acid load, except those at 24 hours after acid infusion which represent percentage to the total acid retained in body (in including acid infused.)

事が最も疑わしい。

一方第1図に見る如く、注入した酸が中和せられた後の経過について見ると血液の pH は上昇し、血液総 CO_2 濃度も増加して或る程度アチドーシスが回復して来るのが認められる。即ち第1表から明らかな如く、酸注入終了後2~3時間後には、pH にて平均 0.09 の上昇、総 CO_2 濃度にて平均 5.5mEq/l の増加がみられる。これを細胞外液総量について計算すると、0.2~3.0 mEq/kg の重炭酸塩が細胞外液中に回復した事となる。而もこの場合に、 CO_2 呼出量は前記の如く、注入終了後も尚増加しているのであるから、何処からか CO_2 が細胞外液中に増加した事となる。勿論実験動物は、この場合に戦慄その他によって筋活動を増した訳ではないから、ここに呼出された CO_2 乃至は細胞外液中に増した CO_2 は、体内の組織細胞外液以外の部、恐らく細胞内液の重炭酸塩の中和によって細胞外液中に出で、これが呼吸に伴って過剰に放出せられたものと考えられる。勿論ここにいう細胞内液

とは、軟部組織の細胞内液体区分のみならず、骨組織等の固定せられた塩類貯蔵所をも含んでいる事にも注意を要する。要するに、注入した酸は血液や組織間液の外に、細胞内液によって相当量が中和せられると考えて良いであろう。

c) 酸注入時の体液イオン分布の変化

次に酸注入後の血液の Na, K, Cl イオンの濃度並びに尿排泄塩分量の変化を見たものが第4図である (HCO_3^- イオン濃度の消長については第1図の総 CO_2 濃度を見よ)。図示の如く、血清 Na 濃度は酸注入開始と共に次第に低下し、血清 K 濃度及び同 Cl 濃度は若干上昇する。かくしてこの低下乃至は上昇は、夫々酸注入終了直後に於いて最大に達する。尙前述第1表には、各実験動物について血清中の各イオンの酸注入前の濃度と、酸注入終了直後に於けるその減少量又は増加量を掲げた。表に見る如く、酸注入終了直後には Na は平均 10.91mEq/l の低下、K に於いては平均 0.52mEq/l の上昇、同様に Cl に於いても平均 5.50mEq/l の上昇をみとめている。

この場合の尿についてみると Na,

K, Cl 等の排泄増加がみられるのであるが、これは NaCl 並に KCl として可成りの塩分が出されている事を示す。その原因は、注入した酸 (HCl) が細胞外液の緩衝物質、特にその予備アルカリ (重炭酸塩) によって中和せられて NaCl 又は KCl を生じて尿に排泄せられたと考うべきであろう。しかしここに過剰に排泄せられた Cl 量を、注入した HCl の Cl 量に比較すると、それは単に注入総酸量の平均 6.6% に当り殆んど大部分の Cl が体内に残っている事になる。

そこでこの様なイオンの出納を更に詳かにする為に、細胞外液中の Na, K, Cl の総量を酸注入の前後につき算出し、これと注入せる HCl 量及び尿に排泄せられた塩分量とを対比して見た。その成績の大要は第3表に示されてい

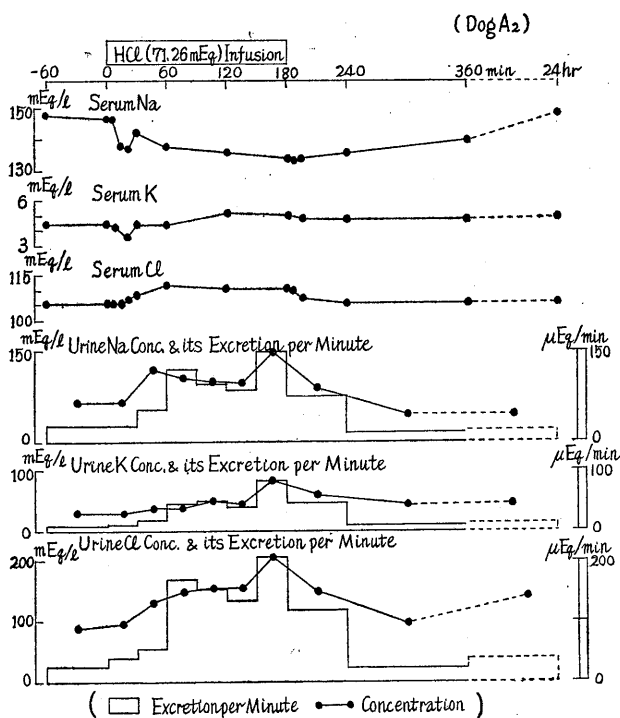


Fig. 4.

Changes of Acid-Base Balance in Body Fluid after Acid Infusion.

る(単位はすべて mEq/kgである). 又この場合細胞外液中のイオン量を計算するに当っては, 先ず血清塩分濃度と血清比重より血清水分 1l 当りの塩分濃度を算出した. そして, 血清以外の細胞外液所謂組織間液中の塩分濃度を求めるには, 前記と同様に Donnan 係数は Na, K については 0.95 を, Cl については 1.05 であるとしてこれに乗じて計算した. 而して, 酸注入前の血清水分中の塩分濃度を A_1 , 注入後のそれを A_2 とし, 実測した酸注入前の細胞外液量を E_1 , Darrow-Yannet 則により計算した注入後の細

胞外液量を E_2 , 実測せる酸注入前の循環血漿量を P とすると, 酸注入前後の細胞外液中に於ける総塩分量は次式によって得られる(但し循環全血漿量は注入前後で不変であるとする). 即ち Na, K については

$$\text{酸注入前総量} = A_1 \times (E_1 \times 0.95 + 0.05P)$$

$$\text{酸注入後総量} = A_2 \times (E_2 \times 0.95 + 0.05P)$$

Cl, HCO_3 については

$$\text{酸注入前総量} = A_1 \times (E_1 \times 1.05 - 0.05P)$$

$$\text{酸注入後総量} = A_2 \times (E_2 \times 1.05 - 0.05P)$$

かくして求めた酸注入前の Na, K の細胞外液

Table 3. Changes of Ion Distribution in Body Fluid by Acid Infusion (at The End of Infusion).

Dog	D1	D2	A1	C	A2	A3	G	B1	B3	B4	F	B5	Mean Value
Total Acid Load (A) (mEq/kg)	0.61	0.85	2.63	3.04	5.06	5.34	5.80	6.59	7.80	8.10	8.28	9.17	5.28
ECF before Acid Infusion (l)	4.15	3.66	4.08	4.23	4.15	3.70	2.23	1.50	1.24	1.46	1.69	1.63	
Increase of ECF (l)	0.07	0.13	0.29	0.40	0.61	0.64	0.42	0.37	0.34	0.36	0.53	0.43	
Increase of Na content (mEq/kg)	1.04	1.33	1.01	1.12	2.19	1.98	4.14	5.02	5.92	6.32	10.76	7.25	4.01
K " (")	0.06	0.22	0.32	0.10	0.37	0.37	0.61	0.54	0.57	0.56	0.33	0.82	0.41
Cl " (")	1.00	2.76	2.83	4.01	6.58	6.67	10.43	10.10	9.72	11.68	13.02	13.88	7.72
HCO_3 " (")	-0.18	-0.68	-1.26	-2.51	-2.55	-4.02	-4.97	-3.08	-2.24	-4.26	-1.95	-6.38	-2.84
Increase of Na Excretion (")	0.06	0.04	-0.03	0.32	0.90	0.02	-0.12	-0.29	-0.25	-0.05	2.05	-0.45	0.18
K " (")	0.03	0.03	-0.05	0.34	0.43	0.03	-0.04	-0.11	-0.16	-0.06	0.47	-0.15	0.06
Cl " (")	0.09	0.17	-0.02	0.65	1.32	0.01	-0.15	-0.20	-0.20	-0.14	2.88	-0.03	0.37
HCO_3 " (")	0	0.001	0.06	0.07	0.03	-0.01	-0.03	-0.11	-0.20	-0.11	0.02	-0.14	-0.03
Increase of Na (mEq/kg) (B1)	1.10	1.39	0.98	1.44	3.09	2.00	4.02	4.73	5.67	6.27	12.81	6.80	4.19
K " (") (B2)	0.09	0.25	0.27	0.44	0.80	0.40	0.57	0.43	0.41	0.50	0.80	0.67	0.47
Cl " (") (C)	1.09	2.93	2.81	4.66	7.90	6.68	11.28	9.90	9.52	11.54	15.90	13.85	8.17
HCO_3 " (") (D)	-0.18	-0.68	-1.20	-2.44	-2.52	-4.03	-5.00	-3.19	-2.44	-4.37	-1.93	-6.52	-2.88
Cl shifted from ICF (mEq/kg) (E)	0.43	1.08	0.18	1.62	2.84	1.34	3.67	3.31	1.72	3.44	7.62	4.68	2.66
Alkali shifted from ICF (") (F)	0.71	0.56	1.07	0.26	1.05	1.06	0.92	1.85	4.36	3.33	5.99	2.79	2.00
F/A (%)	116.4	65.9	40.7	8.6	20.8	19.8	16.0	28.1	56.0	41.1	72.3	30.4	42.9
% Reduction of HCO_3 in ECF D/A	30.0	80.0	45.6	80.3	49.8	75.5	86.2	48.4	31.3	54.0	23.2	71.1	56.3
Buffer action by ICF (mEq/kg) (G)	0.30	0.09	1.06	0.33	2.33	1.09	0.47	2.96	5.36	4.01	3.99	2.09	2.01
G/A (%)	48.3	11.7	40.3	13.1	46.0	20.4	8.1	44.3	67.3	49.6	48.2	22.8	35.0
Neutralization by ECF calculated from Hastings's Nomogram (mEq/kg) (H)	0.34	0.72	1.54	2.56	2.73	4.27	5.38	3.72	2.91	4.17	2.41	7.10	3.26
(mEq/kg) A-(F+H+U)	-0.42	-0.48	-0.01	0.14	1.27	0.02	-0.44	1.03	0.89	0.69	-2.00	-0.69	± 0.87
Remarks: E=C-A, F=B1+B2-E													
ICF=Intracellular Fluid, ECF=Extracellular Fluid													
(H)=the same with those in Table 2.													
(U)=Excess Acid Excretion in Urine													

保有量(対照値)と注入後の保有量を比較して, その差を算出したのが表記の細胞外液中の変化量の値である. 但しこの場合の対照値は, 細胞外液量の対照値を求めた際のものである. その結果は表に見る如く, 酸注入後には注入前の対照値に比して, 細胞外液中に Na よおよび K が増加して来るのである(変化量の+は増加を-は減少を示す). 即ち Na は平均 4.01mEq/kg は平均 0.41mEq/kg 増加する. 従って第 4 図にみる如き血清 Na 濃度の低下は, 酸液注入のために細胞外液量が増加する結果稀釈されて低下したものであり, 一方細胞外液中の総 Na 及び K 量の増加は恐らく酸注入により細胞内

のアルカリが遊出したためのものと考えられる(犬はこの場合前液より空腹状態にあり、酸注入中に腸管よりの吸収によって細胞外液中へこれらのイオンが増加することは一応否定できる)。一方 Cl について見ても、酸注入によって細胞外液中に増加して来るのであって、その量は平均 7.72mEq/kg であり注入した Cl 量(平均 5.28mEq/kg)を差引いても尚平均 2.44mEq/kg の増加がみられた。これも細胞内より一部の Cl が遊出したものかも知れない。

又前記の如く尿排泄イオン量も亦、酸注入によって増加することは第4図に明らかであるから、この増加せる塩分排泄量の過剰分を計算したのが表の中段の値である。但しこの場合に尿排泄イオンの対照値は酸注入実験前1時間の対照実験の成績より求めたものである。而して酸中和後尿に過剰に排泄せられた塩分も、結局は一応細胞外液中に増加した後に腎臓に排泄せられたものであるから、酸注入によって、細胞外液中に増加した塩分量を求めるためには、この尿過剰排泄分をさきの細胞外液中の塩分量に加え合わせねばならぬ(又は細胞外液中に減少したものであるならば、尿過剰排泄分を差引かねばならぬ)。かくして求めたものが表の太線以下の細胞外液及び尿排泄による塩分変化量の和に相当する。

表記の如く Na, K等については夫々 (B_1), (B_2) の項に示される。これが酸注入によって恐らく細胞内より遊出した Na, Kの総量に当たっている。又 Cl の総量は (C) に示されるが、これには一部注入酸量 (A) が加っているけれども、これは常に酸注入量よりも多く、その平均値は 2.66mEq/kg である。これだけが前記の如く一応細胞内液より遊出したものと考えられる。この値を E とする ($E = C - A$ である)。従って細胞内より出たと思われる Na 及び K の総量(表中の $B_1 + B_2$) の内の一部はこの Cl (E) と平衡して中性塩を形成し、注入酸の中和に当たらないものもあるわけである。そこで細胞外液中に増加した真のアルカリの総量 (F) を求めると $F = B_1 + B_2 - E$ である。今このアルカリ

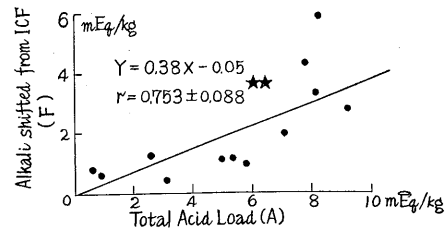


Fig. 5.

Correlation with Total Acid Load and Alkali from Intracellular Fluid (ICF).

(** is statistically significant at 1% level)

量 (F) と酸注入量 (A) との相関図をとってみると第5図に見る如く可なり良好な相関を有している。即ち相関係数は 0.753 であり、回帰係数は 0.38 である。故に注入した酸量が多くなると細胞内液より遊出するアルカリ量も多く、且つ注入した酸の平均約38%が注入終了直後に於いてこの細胞内より遊出せるアルカリにより中和せられる事となる。この値は、さきに血液 pH の低下や重炭酸塩濃度の低下より細胞外液の緩衝作用を計算し、これから推論して求めた細胞内液の酸中和量の値 (G) と、酸注入量との比率 (G/A) の平均値に略一致する。又各犬について夫々 (F/A) の比率をとり、これと (G/A) とを比較して見ると、可なり両者の間には良き相関が見られる事は第6図に明らかであって、

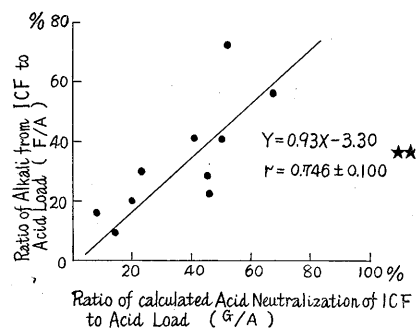


Fig. 6.

Comparison with the amount of Alkali shifted from ECF and the Bufferaction of it calculated from Changes its Acid-Base Balance, at the End of Acid Infusion.

Meanings of A, F, & G are the same with those in Table 3. Data of dog D_1 & D_2 were excluded because the acid load was very little and the experimental error increased sofar ** is statistically significant at 1% level.

その回帰係数は 0.93 である。従ってここに計算せる値が略正鵠を得たものがある事を示している。但しこの場合に、酸注入量の少い例 D_1 , D_2 に於いては系統誤差が 50% 以上に達するため一応除外した。

一方注入した酸が細胞外液自体にて中和せられる場合には、そのうちの予備アルカリによる中和が最も大きな役割を果している事は前記の如くであり、血液による緩衝作用に於いて若干血液蛋白の緩衝作用が加っていても、全細胞外液の予備アルカリによる中和に比すれば僅かであろうと思われる。

この考えを確かめる為に、酸注入により細胞外液中に減少した HCO_3^- の総量より、尿に排泄する HCO_3^- の減少量を差引いた全量 D (体重 kg 当り) を第 3 表より求め、これと第 2 表に示された細胞外液による酸中和量とを体重 kg 当りの値に換算して (H と記す) 第 7 図に比較してみた。図示の如く、両者は極めて良き相関を示し、その回帰係数は 0.89 であるから、細胞外液緩衝作用の約 90% 迄がその予備アルカリに基づく事が示されている。表には注入せる酸量 (A) に対する (D) の比率をも計算してあるが、その平均値は 56.3% であり、緩衝作用により求めた細胞外液の酸中和量は平均 63.2% であるから略一致すると云えるであろう。

そこでさきに求めた細胞内液に基因するアル

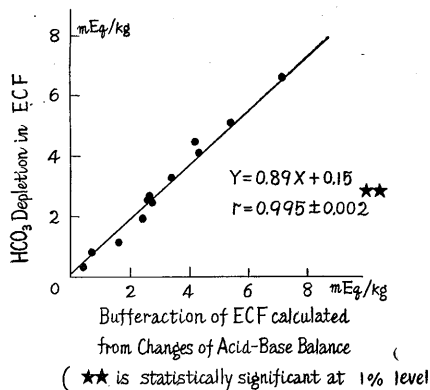


Fig. 7.

Correlation with the HCO_3^- Depletion in Extracellular Fluid and the Buffering of Extracellular Fluid calculated from Changes of Acid-Base Balance.

カリ量 (F) と、細胞外液の緩衝物質による中和量 (H) 及び尿中過剰酸排泄量 (u と記す) との和を求め、これを注入せる酸量 (A) より差引いてみると表の $A - (F + H + u)$ が得られる。その結果は、表記の如く犬によって正値負値相半ばし、その平均値は $0.00 \pm 0.60 \text{ mEq/kg}$ であって推計学的に零と見做して差支えない。

要するに細胞外液や尿への Na, K, Cl, HCO_3^- 等の塩分の分布及び排泄量より検討したところによっても、注入せる酸は注入終了直後に於いて、細胞外液中の主として予備アルカリによってその 56% が中和せられ、その残りの 43% が細胞内アルカリの遊出によって中和せられる事が明らかである (第 3 表参照)。即ち前記の酸注入時の血液 pH や予備アルカリの変化より計算せる細胞外液、細胞内液の酸中和の比率が、ここにイオン組成の変化からも確かめ得られた訳である。

2. 酸塩基根の代謝

以上は酸注入時の体液塩基平衡の変化や、注入した酸の中和の状況を述べたものであるが、次に一応中和せられた酸根は其の後如何に処分せられるのであろうか。恐らくこれ等の過剰酸根は、主として腎臓を経て体外に出されるものと思われるが、それは如何なる過程を経て行われるのであろうか。此等の事を明らかにするために、上記の如くにして酸を注入した犬について、その後の血液酸塩基平衡の回復の状況を観察すると共に、尿への酸根排泄の状況を追跡してみた。その成績の 1 例が第 8 図である。これは第 1 図及び第 4 図の酸注入実験 (第 1 乃至第 3 表の犬 A_2) の成績を 1 日の総尿について、又その日の早朝の血液についてその酸塩基平衡の変化を日を追って記載したものである。

先ず血液性状の変化を見るに、第 8 図に示した様に酸注入によって一時減少した血液 pH や血清予備アルカリ量は、酸注入の翌日には殆んど正常値に回復している。また尿に就いては注入後低下した pH は注入終了後一旦上昇するが (第 1 図)、これは酸注入終了後に血液 pH が直ちに回復を開始する為にその影響であろうと

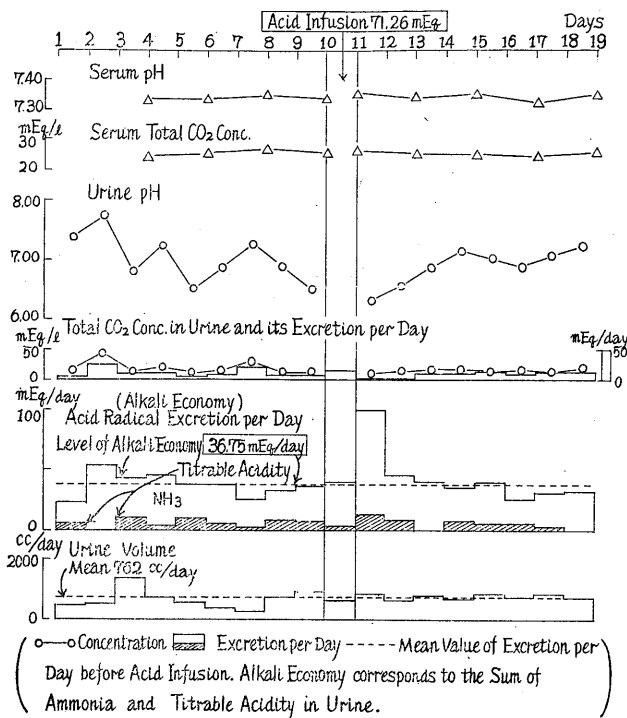


Fig. 8.

Diurnal Alterations of Acid-Base Balance in Blood and of Alkali-Economy of Urine before and after Acid Infusion.

思われる。しかしその翌日は注入当日に比較して尙一層低下している(第8図)。これは総CO₂濃度についても同様である。かくしてその後は漸次日と共にpHは上昇して旧値に復し、3~4日にして、既に注入前と同じレベルに達している。

而してこの場合の尿への酸根排泄の状況を見るために、尿の滴定酸度とアンモニア量を測定して見た。先ず酸注入実験の前9日間の標準食摂取時の状況を見るに、図の斜線部分は滴定酸度を、その上の中空の部分はアンモニアの排泄量(単位はすべて mEq/day)をあらわすものであるが、略々一定のレベルにて排泄せられている。この両者を合したアルカリ経済の平均値は、図の点線のレベルにて示されている。而してこの値は酸注入の当日(酸注入開始後24時間)には殆んど対照値と変りないが、注入の翌日には適定酸度及びアンモニア排泄量は共に増加し、殊にアンモニア排泄量の増加が甚しい。

これはその時の尿pHの甚しき低下に相对应するものである。従って尿のアルカリ経済も注入翌日に最高に達し、以後漸次に減少して酸注入後3~4日には注入前の値に復する。

以上の酸注入後のアルカリ経済増加の事実は、酸注入後に尿中に酸根の過剰が排泄せられる事を意味し、殊にアンモニア塩は主としてNH₄Clの形にて排泄せられるのであるから、注入せるHClがアンモニア塩として排泄せられると考えて良いであろう。そこでこの様な過剰の酸根排泄が、定量的に如何なる程度進行されているかを明らかにする為に、酸注入後の1日尿アルカリ経済量と、酸注入前の正常時の平均値(対照値)の差をもって過剰酸根の排泄量と考え、この値を酸注入後の日々の経過を追って計算してみた。

その成績は、第4表に示されている。但しここには酸注入実験を行っ

た12例の犬の内、日々の総尿の酸根排泄量の測定を行った6例の犬の成績のみを掲げた。表記の如く、酸注入の当日(第1日)の尿のアルカリ経済は、むしろ注入前の対照値よりも若干少ないものが多いが、これは注入実験や手術等によって尿排泄量が減少した為の一時的の現象であろう。しかしその原因はともかくとして、酸注入を始めてより24時間迄の尿には、注入せる酸根の過剰排泄が起っていない事は確かであって、注入した酸根は殆んど体内にとどまっている。そして酸注入による過剰の酸排泄が認められるのは翌日の24時間尿からである。

而もこの場合の血液のpHや予備アルカリ量をみるに、第1表に示す如く、血液pHも血清総CO₂濃度も共に酸注入後24時間にして完全に注入前の値に復帰しているのである。この事は細胞外成分による注入酸の中和は殆んど行われていない事を意味し、而もこの場合に、注入酸は未だ尿にも排泄せられていないのであるか

Table 4. Acid Excretion before and after Acid Load.

Dog		B ₁	A ₁	B ₂	B ₃	C	A ₂	
Total Acid Load mEq		34.28	37.25	37.61	38.60	46.22	71.26	
Mean Value of Alkali Economy in daily Urine before Acid Infusion	mEq/day	14.07	28.92	17.70	19.62	25.08	31.96	
	Ammonia	3.49	5.65	1.29	1.52	9.79	4.79	
	Titriable Acid mEq/day	17.56±3.12	34.57±9.00	18.46±10.10	21.14±2.90	34.87±5.85	36.75±9.17	
		mEq/day (%)	mEq/day (%)	mEq/day (%)	mEq/day (%)	mEq/day (%)	mEq/day (%)	
Acid Excretion after acid Load	I Day	Ammonia	-7.17 (-20.9)	-6.97 (-18.4)	-3.11 (-8.3)	-2.65 (-7.0)	-7.99 (-17.3)	6.43 (9.0)
		Titriable Acid	0.97 (2.8)	0.63 (1.4)	-0.42 (-1.1)	-0.58 (-1.4)	-3.66 (-7.8)	-3.28 (-4.6)
		Total A. E.	-6.20 (-18.1)	-6.34 (-17.0)	-3.53 (-9.4)	-3.23 (-8.4)	-11.65 (-25.1)	3.15 (4.4)
	II Day	Ammonia	25.43 (74.1)	10.57 (28.3)	16.21 (43.1)	13.40 (34.7)	9.99 (21.6)	62.74 (88.0)
		Titriable Acid	-2.51 (-7.3)	8.20 (21.9)	-1.71 (-4.5)	-2.11 (-5.5)	-10.21 (-27.1)	6.58 (8.5)
		Total A. E.	22.91 (66.8)	18.71 (50.2)	14.50 (38.6)	11.29 (29.2)	-0.22 (-0.5)	69.32 (97.3)
	III Day	Ammonia	27.34 (79.7)	6.47 (17.3)	18.35 (48.8)	26.23 (67.9)	33.59 (72.7)	69.98 (98.1)
		Titriable Acid	3.30 (9.7)	7.99 (21.5)	-3.00 (-8.0)	-3.64 (-9.4)	-10.65 (-23.1)	8.39 (11.9)
		Total A. E.	30.64 (89.4)	14.46 (38.8)	15.35 (40.8)	22.59 (58.5)	22.94 (49.6)	78.37 (110.0)
	IV Day	Ammonia	28.15 (82.1)	17.56 (47.1)	28.82 (76.6)	26.73 (69.2)	58.27 (126.1)	66.33 (93.0)
		Titriable Acid	1.15 (2.5)	9.56 (25.7)	-3.14 (-8.3)	-4.07 (-10.5)	-20.44 (-44.3)	8.83 (12.5)
		Total A. E.	29.30 (84.6)	27.12 (72.8)	25.68 (68.3)	22.66 (58.7)	37.83 (81.8)	75.16 (105.5)
Completion of Loaded Acid Excretion	Days after Infusion	5	5	8	7	6	3	
	Ammonia	31.94 (93.2)	25.11 (67.3)	28.82 (76.6)	48.60 (123.6)	69.79 (151.0)	- -	
	Titriable Acid	2.79 (7.9)	6.64 (17.9)	8.48 (22.6)	-6.61 (-14.8)	-24.45 (-52.9)	- -	
	Total A. E.	34.73 (101.1)	31.75 (85.2)	37.30 (99.2)	41.99 (108.8)	45.34 (98.1)	- -	

A. E. means alkali economy which corresponds to the sum of ammonia and titriable acidity in daily Urine.
 Excess acid excretion after acid infusion means excess A. E. over its control value before acid load.
 Negative sign means that A. E. after acid load is lower than the control value and an acid retention is effected. When the sum of excess acid excretion approximates to the acid load, the figures are put down in a heavy frame. Figures after ± is the standard deviation, and those parenthesis are percentage ratio to the acid load.

ら、注入せる酸は体内の何処にかくれてしまった事となる。このかくれる場所が何処であるかは問題であるが、これは考按の部に論ずる事にして、一応ここでは実験成績の説明を進める事にする。即ち第4表に見る如く、酸注入後2日目に到れば、多くの犬に於いては過剰酸根排泄は急激に増加を示し、その1日過剰排泄量の注入酸量に対する比率を求めると、犬によって非常に異なるが、多くは注入酸量の約30%以上である。第8図のA₂犬の如きは97%も排泄せられている。但しC犬の如くまだ2日目でも殆んど尿に出ないものもある。しかしこれも第3

日目には、相当の過剰酸根の排泄が現われている。表記の過剰酸根排泄量は、酸注入後の日々過剰排泄量の積算値であるが、第3日目には総ての犬を通じて注入酸量の39~110%の排泄が現われているのである。

かくして酸根の過剰排泄量が注入酸量と誤差範囲内にて一致する日、乃至はこれを若干凌駕又は最も近接する迄の日数は、表中の太線の匝にて示される如く酸注入後3~8日である。この日数の差は必ずしも注入した酸量に関するのではなく、犬の個性によるものの如くである。第9図は、この過剰酸根排泄の比率の推移

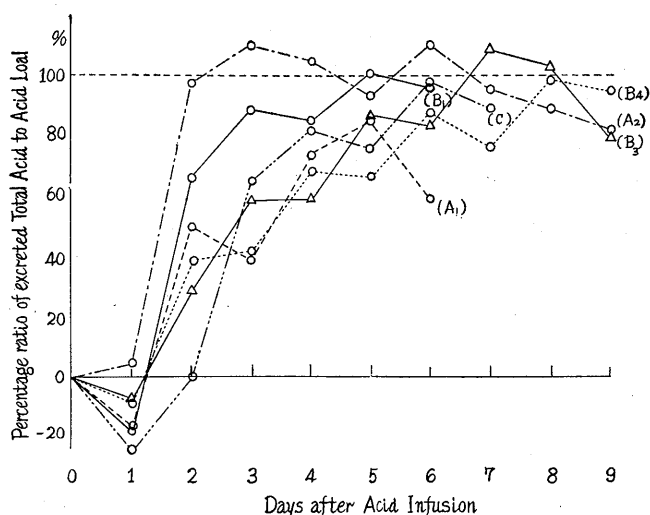


Fig. 9. Excess Excretion of Acid after Acid Infusion.

を酸注入後の日数を軸として示したものであって、何れも一応注入酸量が排泄されてしまえば、元の正常時の酸根排泄量に復帰し、過剰根排泄比率は略々100%の値に一定に保たれている。而して表に明らかなる如く、何れの犬に於いてもこの過剰酸根は主としてアンモニア塩として排泄せられるものであって、過剰酸排泄量が最大値に達した時のアンモニアによる過剰排泄量を積算すると、それは全過剰酸根排泄量の77.3~153.9%平均 101.3% (6例) に当たっている。又そのときの滴定酸度の過剰排泄量を積算すると平均 -1.2% (-52.9~22.6%) であって殆んど0に近い値を示す。

以上要するに注入された酸は、始め体内にて中和され、少くとも24時間は体内の何処かにとどまっているのである。次いで24時間以後にはこれが過剰酸として尿中に排泄され始めて、3乃至8日後にはその殆んど全部が尿中へ排泄されてしまう。この尿中過剰酸根排泄の主役を演ずるものはアンモニア塩であって殆んど100%近くを占めている。

IV. 考 按

以上著者は、犬に等張の塩酸を注入し、アチドーゼスを起させた場合の体液各区間の緩衝作用並びにイオン分布の変化、及び尿への過剰酸

根排泄状況等を観察した。そして酸注入終了直後に於いては、注入酸量の約2/3が細胞外液によって中和せられ、約1/3が細胞内液によって中和せられている事、又この過剰の酸根は、酸注入当日には殆んど尿には出ずして体内にとどまり、その翌日に尿への過剰酸根排泄の始る事、又この過剰酸根排泄は主としてアンモニア塩即ちこの場合には塩化アンモンの形として排泄されるのであり、注入後3乃至8日で完全に体外へ出されてしまう事等を見た。而してこの際問題となったのは、注入せる酸が

実験当日には殆んど体外に出ず、而もその細胞外液の酸塩基平衡は殆んど正常にかえっている事であって、注入せられた酸は体内の何処かにかくれた訳になる。この酸根のかくれた処としては、細胞内が一番妥当と考えられる。

そこでこれを明らかにするために、酸注入終了直後の体液各区間の酸塩基平衡の変化や、イオン分布の変化について調べたのと全く同様な検討を、酸注入24時間後の状況について検討してみた。そこで先ず第一に、体液各区間の緩衝作用についての吟味の成績は第2表の下半に示されている。但し計算方法は酸注入終了直後の場合と同様であるが、ただこの場合には細胞外液量は注入前と同一であると仮定した。その結果は表に見る如く、細胞外液による緩衝作用は殆んどないのであって、その平均値は0であるとの帰無仮説を否定し得ない。而も尿への過剰酸排泄量は負値を示し、食物に基因する酸根の排泄までも若干阻害せられて、体内に蓄積する傾向を示している。それ故に、この酸注入量と尿への酸排泄の不足分を加えたものが体内に蓄積せる酸量に該当する。今各犬について、この様に体内に過剰に蓄積せる酸量を計算し、且つ僅かながら細胞外液によって中和せられた酸量がある場合にはこれを引去ってみると、その残りのものは前記の如く細胞内液によって中和

Table 5.
Changes of Ion Distribution in Body Fluid at 24 Hours after
Acid Infusion.
(ECF being calculated by Darrow-Yannet's equation)

Dog		A ₁	C	A ₂	B ₁	B ₂	B ₃	Mean Value
Total Acid Load (mEq/kg) (A)		2.63	3.04	5.06	6.59	7.80	8.10	5.54
Control Value Before Acid Infusion	Mean Excretion in Daily Urine							
	Na (mEq/day)	3.94	4.87	5.39	3.37	7.96	7.57	
	K (")	1.39	1.30	1.87	2.11	1.91	2.05	
	Cl (")	5.15	5.56	7.23	4.31	9.71	10.15	
	HCO ₃ (")	1.05	0.69	0.79	0.76	1.43	1.65	
Changes in ECF at 24 Hours after Acid Infusion	Increase of Na Content (mEq/kg)	0.31	1.30	1.27	1.74	1.36	1.34	1.22
	" K " (")	0.23	0.13	0.16	-0.02	0.13	0.17	0.13
	" Cl " (")	0.26	0.90	0.29	0	-0.90	0.24	0.13
	" HCO ₃ " (")	-0.16	-0.05	-0.35	0.58	-0.57	0.27	-0.05
Changes of Excretion in Urine at 24 Hours after Acid Infusion	Increase of Na Excretion (")	-3.14	-4.02	-2.37	-2.39	-5.24	-4.48	-3.61
	" K " (")	0.09	1.56	0.01	-1.11	0.66	-1.89	-0.11
	" Cl " (")	-3.34	-3.04	-1.94	-2.40	-4.14	-4.52	-3.23
	" HCO ₃ " (")	0.39	0.50	-0.08	0.55	-1.60	0.26	0.003
Sum of Changes in ECF & of Excretion in Urine	Increase of Na (mEq/kg) (b ₁)	-2.83	-2.72	-1.10	-0.65	-3.88	-3.14	-2.39
	" K " (b ₂)	0.32	1.69	0.17	-1.13	0.79	-1.72	0.02
	" Cl " (c)	-3.08	-2.14	-1.65	-2.40	-5.04	-4.28	-3.10
	" HCO ₃ " (d)	0.23	0.45	-0.43	1.13	-2.17	0.53	-0.04
Cl shifted from ICF (e)	-5.71	-5.18	-6.71	-5.46	-12.84	-12.38	-8.05	
(C-A)-(b ₁ +b ₂)=(f) (mEq/kg)	-3.20	-4.15	-5.78	-7.20	-8.75	-7.52	-6.17	
Neutralization with ICF calculated from Hastings's Nomogram (mEq/kg) (h)	3.16	3.80	5.14	7.30	9.04	8.69	6.19	
Remarks: ECF=Extracellular Fluid. ICF=Intracellular Fluid. (e)=c-A, (f)=HCl entering ICF								

せられたものと思われる。そこでこの中和量の体内過剰酸量に対する比率を求めてみると、それは92.9~106.9%平均101.1±4.8%である。即ち体内蓄積過剰酸量の殆んど全部が細胞内液により中和された事になる。

次に体液中の陽イオン及び陰イオン分布の酸注入後24時間に於ける変化を計算して見ると、その成績の概要は第5表に示されている。その計算方法は第3表と同一である。但し細胞外液量のみは酸注入前と同一であると考えた。又ここに計算せるものは、第2表と同様に酸排泄量を逐目的に測定した6例の犬に限られている。表のあらわし方も第3表と同じであるが、只細胞

外液量及び尿排泄イオン量の対照値は、酸注入実験の前日乃至それ以前に行った対照実験成績の平均値である。又表には、此等の対照値よりの変化量の和を表の下部に掲げたが、各項目に附した記号は第3表と区別するために、その頭字の代りに小文字を用いてある。

ここに明らかなように、酸注入24時間後のNa, K及びClの細胞外液中の保有量は対照値(酸注入前値)よりも一般に高く、HCO₃量は一定の傾向なく変動している。又尿へのNaClの排泄量は対照値よりも減少し体内に蓄積した事を示すが、KやHCO₃は変動して一定の傾向を示さない。そこでこれらの対照値との変化量の和を求めて見るとNa, Clは何れも負値を示す。即ち細胞外液に於けるNa及びClの値は増加しているのであるが、NaClの排泄量が減じて体内に蓄積し、これが細胞外液に於ける増加量を上廻っているのである。従って、この差(即ち負値を示した変化量)に相当するものは恐らく細胞内液に侵入したものである。但しKの細胞外液及び尿排泄による変化量の和の値は、犬によって正ともなり負ともなって一定しない。そこでこのNaとKの代数和をとって細胞内に侵入したアルカリイオンとなし、これとClの侵入量とを比較して見ると、明らかにClの細胞内侵入量の方がアルカリイオンの侵入量よりも多いのである。このCl侵入量とアルカリイオン侵入量との差は一応HClとして侵入したClであると考えこれを表の(f)の欄に示した。即ち $f = (C - A) - (b_1 + b_2)$ である。この様なHClは多分細胞内で蛋白質その他の緩衝物質(例えば重碳酸塩、磷酸塩等)と結合して中和されたものと思われる。而もこの値は負荷酸量よりもやや多いか又は若干それを上廻る事さえあるの

である。

著者はさきに第2表に於いて酸注入24時間後の細胞内液による酸中和量を計算したが、理論的にはこの中和量こそは細胞内に侵入して中和せられた HCl 量に相当するわけである。そこで第2表に求めた値を体重 kg 当りに換算して第5表の最下段に示した。ここに示す如くこの値はさきの (f) 欄の値と非常によく一致するのである。従ってさきに推定したように、ここに求めた (f) が細胞内に侵入した HCl に相当すると考える事は妥当なものと思われる。

ここで興味深い事は、酸注入終了直後では細胞外液中に細胞内より過剰のアルカリが排出されて細胞内液の緩衝作用を發揮したのであるが、24時間後ではこの細胞内の中和作用は細胞外へのアルカリの供給ではなくて、むしろ酸そのものが細胞内へ入って中和せられているという事実である。これに関しては一応ここに計算した成績の誤差の影響をも考慮して見る必要がある。即ち本計算に際しては、細胞外液の測定は酸注入前に行ったのみにて酸注入24時間後には測定せず、体重不変なる事から推論して両者は等しいと仮定している。そこでこれを確かめるために酸注入前、酸注入終了直後及び酸注入24時間後の細胞外液量の変化をイヌリン間隙量を測定する事によって測定して見た。その結果は別に報告するが、要するに酸注入直後の細胞外液量は Darrow-Yannet の式より求めたものと大差はなく、又24時間後の細胞外液量は酸注入前に比し7% 附近の増加を示した。そこで今第5表の酸注入24時間後の成績に於いて、細胞外液量が注入前に比して平均10%増加したと考へて、細胞内外のイオン移動の状況を計算したのが第6表である。計算の仕方は第5表の場合と同様であるからここに繰返さない。表に示す如く、細胞外液中の Na や K は、尿排泄量を差

Table 6.

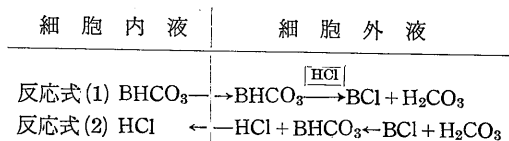
Changes of Ion Distribution in Body Fluid at 24 Hours after Acid Infusions (ECF being presumed to be increased by 10% from the control value)

Dog		A ₁	C	A ₂	B ₁	B ₃	B ₄	Mean Value
Total Acid Load (mEq/kg) (A)		2.63	3.04	5.06	6.59	7.80	8.10	5.54
Changes in ICF at 24 Hours after Acid Infusion	Increase of Na Content (mEq/kg)	4.33	5.01	5.61	5.69	4.99	5.63	5.21
	" K " (")	0.36	0.24	0.29	0.11	0.28	0.32	0.27
	" Cl " (")	3.62	4.24	3.82	3.25	2.02	3.96	3.49
	" HCO ₃ " (")	0.84	0.75	1.15	0.21	1.27	0.58	0.80
Changes of Ex- cretion in urine at 24 Hours after Acid Infusion	Increase of Na Excretion (mEq/kg)	-3.14	-4.02	-2.37	-2.39	-5.24	-4.48	-3.61
	" K " (")	0.09	1.56	0.01	-1.11	0.66	-1.89	-0.11
	" Cl " (")	-3.34	-3.04	-1.94	-2.40	-4.14	-4.52	-3.23
	" HCO ₃ " (")	0.39	0.50	-0.08	0.55	-1.60	0.26	0.003
Sum of Changes in ECF & of Excretion in Urine	Increase of Na (b ₁)	1.19	0.99	3.24	3.30	-0.25	1.15	1.60
	" K " (b ₂)	0.45	1.80	0.30	-1.00	0.94	-1.57	0.15
	" Cl " (c)	0.28	1.20	1.88	0.85	-2.12	0.56	0.44
	" HCO ₃ " (d)	1.23	1.25	1.07	0.76	-0.33	0.80	0.80
Cl shifted from ICF (e)		-2.35	-1.84	-3.18	-5.74	-9.92	-9.67	-5.45
(c-A)-(b ₁ +b ₂)=(f) (mEq/kg)		-3.99	-4.63	-6.72	-8.04	-10.66	-9.25	-7.22
Neutralization with ICF calculated from Hastings's Nomogram (mEq/kg) (h)		3.86	4.21	5.98	8.09	9.76	8.32	6.70
Remarks: ECF=Extracellular Fluid, ICF=Intracellular Fluid.								
(e)=c-A, (f)=HCl entering ICF.								

引いても (b₁) (b₂) に示す如く多くは増加している。又 Cl も同様に細胞外液中に増加しているが (c)、この増加量は負荷せる塩酸量 (A) に比較すると可成りに少ないものである。従って両者の差 (c-A) は負値をとり、負荷せる塩酸が何処かへ姿を消した事となる。この Cl の消失は恐らく細胞内へ Cl が入った事によるものであろう。而もこの Cl 量は負荷せる HCl 量に略々等しいか、又はその大部分を占めるものである。而して一方細胞外液中にて増加したアルカリ量 (b₁+b₂) は細胞内より細胞外に出たものと考えられるから、それに該当して H⁺ が細胞内に入ったものと推定せられる。故に結局細胞内に入った酸量は (c-A)-(b₁+b₂) となる (b₁+b₂は正であるから、これを負値に直して負値の c-A に加えた)。これが表の下段に示した値である。この値は、血液の pH 及び総 CO₂ 量と細胞外液量、循環全血清量とより求めた細胞

内液による酸中和量の値 (第6表最下段) と比較して見ると両者はよく一致する. 従って HCl の細胞内侵入による中和が行われているとの前述の考え方が一層確かめられたわけである. ただこの場合にアルカリが細胞内に入ったか, 又は細胞外に出たのかは細胞外液量の実測を行っていないから確実な事は言えない.

以上より恐らくは細胞内液の緩衝作用は, 酸注入直後には, 単に重炭酸塩の細胞内よりの遊出による酸中和が主となるのであるが (反応式 1), 注入後時間を経るにつれて, 注入された



HCl が細胞内に侵入して細胞内の蛋白その他の緩衝剤により中和せられる一方, さきに細胞外液中に遊出して酸中和に与っていたアルカリは重炭酸となって還元するものと思われる (反応式 2). この事は酸注入直後には細胞外液中の重炭酸塩は減少して, その値は丁度酸の中和量に相当したにも拘らず, 24時間後の重炭酸量は正常値と比較して殆んど変化がない程に還元し, しかも酸が細胞内にかくれてしまった事実はこの考えを裏付けるものである.

次にこの様に細胞内に侵入した Cl は, 酸注入実験の翌日より漸次尿中へ主としてアンモニヤ塩として排泄されてゆくのである. これを具体的に示したのが第10図であって, A₂ の犬の酸注入後の酸根中和, 及び排泄の状況が時間の経過と共に如何に推移するかを示したものであ

る. 即ち図の縦軸には注入せる酸量並びにその体液各区間による中和量を示し, 横軸には注入開始後の時間を示す. この犬では線 (A) に示す如く 71.26mEq の HCl を 3 時間で注入したのであるが, 注入中に細胞外液によって中和せられた酸量を第 2 表にて説明した様にして求めると図の (B) 線が得られる. 酸注入直後に於ける細胞外液による中和量はこの例では注入酸量の 53.9% (38.41mEq) である. 従ってその残りの酸は細胞内液によって中和せられたこととなる. この様な細胞内液の中和は時間と共に漸次に増大し, 注入後 24 時間に於いては殆んど全部の酸が細胞内液によって中和せられたこととなる. この時期迄は, 未だ尿への酸根排泄は増加していないのであるが, それ以後漸次に尿滴定酸量やアンモニヤ排泄量が増すこととなる. 曲線の (D) は 1 日尿についての滴定酸量が対照値 (酸注入前の平均値) に比してどの程度増加せるかを示したものであって, 日々の増加量を積算して示す. 従って (D) 曲線が下がっている場合には対照値よりも滴定酸量が減じた事を示す. 同様の計算をアンモニヤ排泄量について行い, これを (D) 曲線の上に重ねて示したのが (C) 曲線である. 従って (C) 曲線の高さはアルカリ経済が対照値に比して増加せる量を, 酸注入後の日数に従って積算して行った値である. 図示の如く (C) 曲線はこの例では酸注入第 2 日目 (48 時間後) に於いて注入算量と略同一の高さに達している. つまり注入せる酸根が過剰に 2 日間に排泄せられる事を意味する. 而してその後の酸過剰排泄量 (アルカリ経済量)

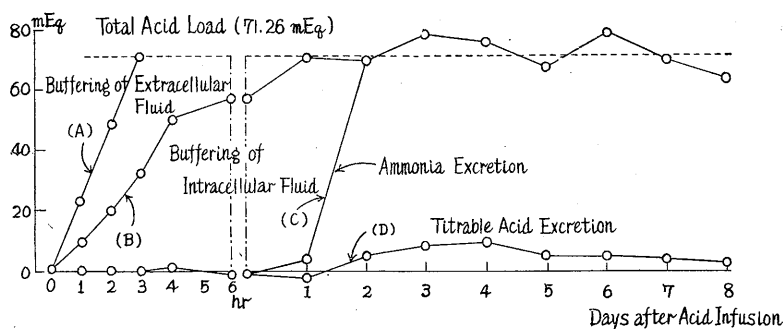


Fig. 10. Time Courses of Acid-Base Regulation after Acid Infusion (Dog A₂).

の積算値は増加せず, 略々平衡して酸注入量のレベルを保つ. つまり酸根の過剰を排泄しつつ尿の酸塩基平衡が安定した事を示しているのである. 而してこのような酸根の排泄は大部分アンモニヤ塩として行われ, 滴定

酸量としては極めて僅かなものである事が明らかであろう。

以上を要するに、酸注入に対する生体の反応は3段階にあらわれる。即ち先ず、第1は細胞外液の緩衝作用、次に第2段は細胞内液による緩衝作用、第3段は腎臓による酸根の排泄である。第1の段階に於いては細胞外液の重炭酸塩が重要な役割を果し、中和せられた重炭酸塩は $CO_2 + H_2O$ となって呼吸によって排泄せられてしまう。第2段に於いて細胞内液が働く場合に、最初は細胞内の重炭酸塩が働いて呼吸による CO_2 の排泄が増すのであるが、漸次重炭酸塩は復元して、中和せられた酸は HCl として細胞内に入って蛋白、磷酸塩等の緩衝剤によって中和せられるのである。而して第3段に於いては、ここに固定せられた酸根が、漸次腎臓よりアンモニア塩として排泄せられてゆくのである。但し勿論この細胞内より腎臓への経路は血液を介することは言う迄もない。以上の3段の酸処理の経過を模型的に示したのが、第11図である。

文献に徴するに、生体内に入った酸は先ず血液乃至は細胞外液によって緩衝されるのである

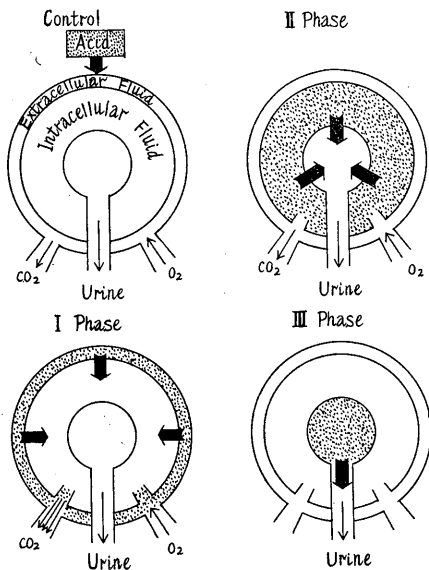


Fig. 11. Three Phases of Regulation of Acid-Base Balance in Body Fluid after Acid Load.

が、この緩衝作用が不十分な場合には、血液乃至は細胞外液の pH の変化を来し、呼吸が促進して酸根を CO_2 として排出し、又腎に於いてアンモニア塩や滴定酸として排出される事は既に明らかなところである。

近年に至り、従来考えられていた体液の緩衝作用の可成りの部分が細胞内液によって行われる事が明らかとなった。即ち Pitts⁷⁾, Tobin¹³⁾ 等によると、腎摘出動物に塩酸を注入して実験的にアチドージスを起させて見るに、細胞外液中に注入せられた H^+ の可成りの部分が、細胞内の Na^+ と交換せられて中和せられるという。同様の事は Elkinton⁹⁾ の著書にもよくまとめて説明されている。一方 Schwartz⁸⁾ は塩化アンモン飲用によるアチドージスに於いて、体液各区間による緩衝作用や腎臓への酸根排泄の状況をしらべた結果、細胞内液の緩衝作用が非常に重要な役割を果している事を見た。即ち被検者に塩化アンモンを3日間飲用せしめて、その間

Table 7.

Comparison of Buffer Action among Various Body Fluid Compartments after Acid Load.

	The Author (4)	Swan & Pitts (5)	Tobin (7)	Schwartz (1)
Acid Load (mEq/kg)	8.34	9.5	6.66	7.7
Neutralisation by Alkali from ICF (%)	50	51	64	60
% Reduction of HCO_3^- in ECF	45	43	22	27
Others (%)	5	6	16	13
Total	100	100	100	100

Remarks: Buffer action is represented by mean percentage ratio to the acid load (acid excreted being excluded.) Figures in parenthesis under author's name is number of experiments. Acid was injected intravenously in all experiments except Schwartz's in which ammonium chloride was ingested.
ECF=Extracellular Fluid
ICF=Intracellular Fluid

に尿に過剰に排泄せられたアンモニヤおよび滴定酸度を負荷酸量より引去り体内貯溜酸量となし、且つこれが体内の細胞外液によりどの程度中和せられたかを血漿 pH, 血漿 HCO_3 濃度より計算した。その結果貯溜酸の 43~69% が細胞外液以外のもにより中和せられたことになり、これは細胞内液によるものであろうという。而も細胞内液によって中和せられたものは K 塩として尿に排泄せられるが、漸次にアンモニヤ生成が増加して K の逆吸収を始めて、最後にはアモンニヤ塩として酸を排泄し終るのであろうと言う。この様に近來報告せられた酸負荷実験の成績に於いては、何れも細胞内液の緩衝作用の重要性を認め、著者の得た成績と略一致している。第 7 表は Pitts, Tobin, Schwartz 等の実験成績と著者の成績を比較したものである。Schwartz の成績を除き、何れも酸注入終了直後の酸中和の状況を示す。又著者の成績は此等の成績と比較するために、略々同程度の酸負荷量のもの 4 例についての平均である。表記の如く何れの報告に於いても、細胞内液による酸の中和は負荷量の 50% 以上に達し、且つ相互に略一致している事が明らかである。

しかしながら、このような体液による酸の中和が常に同一の比率によっておこるものであるかどうかは従來明らかでなかったのであるが、著者の成績 (第 3 表および第 10 図参照) によって、酸注入終了直後では細胞内液と細胞外液との酸中和の比率は大体一定 (約 40% 及び 60%) であり、又この比率は酸中和後の時間の経過と共に変わり、細胞内液による中和量が漸次増加して細胞外液より酸が細胞内に姿を消してゆく事が明らかとなった。而も酸注入 24 時間後ではことごとくが細胞内液で中和される事、且つ 24 時間以後より主としてアンモニヤ塩として数日中に完全に尿中へ出てしまう事も新しい知見である。Schwartz は細胞内液による中和は K^+ と H^+ との交換によると考えているが、著者の成

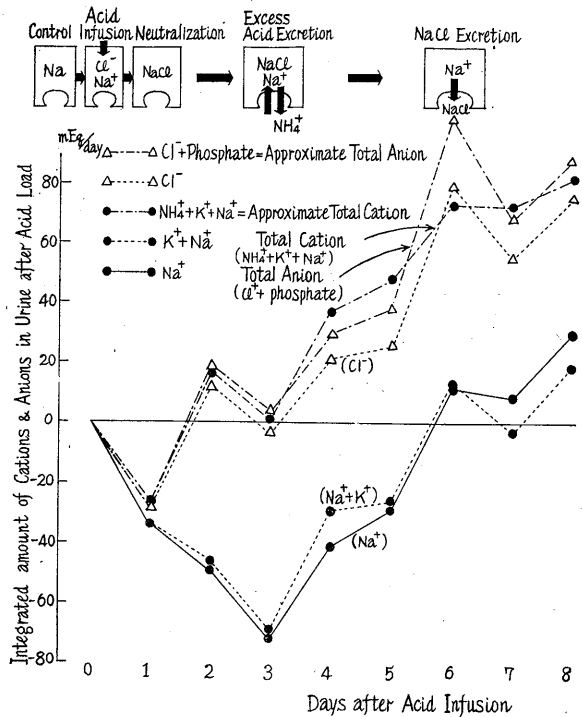


Fig. 12. Phasial Changes of Ionic Excretion after Acid Load.

績では必ずしも然らず、第 3 表に示した如く、酸注入終了直後に於いては成程主として Na 塩として中和せられ、細胞内のアルカリと細胞外 H^+ の交換も多少関係するが、併し 24 時間後には第 6 表に示した如く細胞内液にて中和せられている。そしてこれが逐次アンモニヤ塩として排泄せられて行くのである。而してこの場合に Schwartz の見た様に最初尿中に K 塩として排泄せられると言う事実はなく、著者の場合にはむしろ最初よりアンモニヤ塩の形にて排泄せられている。この排泄の状況は第 12 図の 1 例にて示される。この図は第 10 図の例 (A_2 犬) について、酸注入実験前の平均 1 日の総陽イオンの排泄量を 0 位にとり (日々の摂取酸塩基量は一定としてある)、これを基準として平均量よりも排泄が僅かであった場合には下にとりイオンの蓄積を表わす事とし、逆に過剰排泄部分を上にとりてある。而して各イオン排泄は夫々酸注入日を 0 日として以後の値の過不足を積算して図示し、又陽イオンは Na^+ を第 1 に書きその上に K^+ 及び NH_4^+ を重ね陰イオンは Cl^- を第 1

に画いてその上に磷酸根を加えた。但し磷酸根の量は実測せる P 量と尿 pH より Henderson-Hasselbalch 式を用いて HPO_4^{--} と H_2PO_4^- の量を算出し、この両者の mEq 量の和として表わした。図示の如く酸注入後 24 時間の間は NaCl の体内蓄積が起り、これはその翌日 (第 2 日目) に於いて NH_4Cl として排泄せられて体内の Cl の蓄積はなくなる。併し Cl と共に排泄せられる可き Na はこの場合に体内に蓄積して注入せられた HCl の中和を行っている。つまり体内に入れられた HCl が体液のアルカリにて中和せられているから、腎臓よりアンモニヤを生成して尿中アルカリ (主として Na) を回収する事によって、応急に体内にアルカリを取入れてこれを復元せしめるのである。然る後にこの中和せられた Cl を NaCl として尿中に排泄し、1 週間後には注入した Cl が完全に排泄せられ、これに相当した陽イオンはアンモニヤであって Na 量は正常値に回復している。この関係は図の上端に示した模型図に示されている。Na⁺ は体液中の利用アルカリを代表的にしめし、→Cl⁻ は HCl の注入を示す。↔ はアンモニヤによってアルカリの回収せられることを、また → NaCl は腎臓より NaCl の排泄せられることを示す。従って Schwartz が主として K 塩のみに着目したのは、彼の実験が Na 欠乏に陥った被検者について行ったのと、酸負荷 3 日後の中和の状況をしらべたためであろう。

以上要するに、生体の過剰酸処理にさいしては、生体は細胞外液による緩衝作用、細胞内液による緩衝作用、腎臓による尿排泄作用の 3 段階の Phases を、時間的にも量的にも、順序を正しく変化させて処理してゆくメカニズムを有することをここに強調したい。

V. 総 括

成犬に 0.61~9.17mEq/kg の等張性の塩酸を静脈内に注入した場合の体液酸塩基平衡の変化、及び酸根排泄状況を調べた結果次の成績を得た。

1) 塩酸注入によって定型的なアチドーシ

がおこり、この場合の血液の pH および血清総 CO_2 濃度の低下の度合は酸注入量並びに注入速度に比例する。尚 pH 低下 0.2 以上、総 CO_2 濃度低下 15mEq/l 以上のもの 5 例のうち 3 例が酸注入終了直後に死亡した。この場合の酸負荷量は 5.3~9.2mEq/kg (98~162 分間注入) であった。

2) 酸注入終了直後の体液各区間の緩衝作用を計算した結果、最も大きな緩衝作用を示すのは細胞外液であり (約 60%)、残りを細胞内液 (軟部組織並びに骨を含む) が中和している。この場合には未だ腎臓による過剰酸根排泄は殆んど起らない。又細胞外液中では 2/3 は組織間液により緩衝され、残り 1/3 は血液によって緩衝される。しかも細胞外液中の予備アルカリによる緩衝作用は細胞外液全体の緩衝作用の 90% 以上を占める。

3) 以上に述べた体液各区間の緩衝作用は時間と共に変化し、酸注入 24 時間後には注入せる過剰酸の殆んど 100% が細胞内液によって中和せられる。而も尿中への過剰酸根排泄はこの時迄には未だ起らないが、酸注入 24 時間以後に於いて、漸次に尿中へ主としてアンモニヤ塩として、一部は滴定酸として排泄せられ、数日 (3~8 日) 中に完全に排泄されてしまう。

4) 酸注入終了直後の体液イオン分布より推算するに、細胞内液より相当量の Na, K が遊出し、これが注入せる酸中和に与ったものと思われる。その遊出量は負荷酸量に比例し、又この値は前述の緩衝作用から求めた細胞内液による中和量とも良く一致する。

併し酸注入 24 時間後の体液イオン分布をみるに、負荷酸量の大部分は細胞内に侵入して細胞内緩衝物質によって中和せられ、さきに酸中和に与っていた細胞外液中のアルカリは重炭酸塩として復元する。

5) 以上要するに生体内に負荷された過剰酸根は細胞外液、細胞内液、腎臓による尿中排泄の 3 段の経過にて処理されるものであって、時期的にも量的にも一定の順序をもって行われる事が明らかである。

本研究は文部省科学研究費(吉村寿人教授宛)によつたものであり、深甚なる感謝を捧げると共に、終始御懇篤なる御指導と、御校閲の労を賜った恩師吉村寿人教授に対し深く感謝の意を表します。又種々の御援助を頂いた教室員諸氏に謝意を表します。

文 献

- 1) Henderson, L. J. (1908) Am. J. Physiol. **21**, 427
- 2) Hasselbalch, K. A. (1910) Biochem. J. **30**, 317
- 3) VanSlyke, D. D. and G. E. Cullen (1917) J. Biol. Chem. **30**, 289
- 4) VanSlyke, D. D. and Neil (1924) J. Biol. Chem. **61**, 523
- 5) Peters, J. P. and D. D. VanSlyke (1937) Quantitative Clinical Chemistry. Interpretation. Vol. I. Baltimore. U. S. A.
- 6) Følling, A. (1929) Acta Med. Scand. **71**, 221
- 7) Swann, R. C. and R. F. Pitts (1955) J. Clin. Invest. **34**, 205
- 8) Schwartz, W. B. et al. (1954) J. Clin. Invest. **33**, 587
- 9) Elkinton, J. R. (1955) Body Fluid. Baltimore. U. S. A.
- 10) Darrow, D. C. (1948) J. Clin. Invest. **27**, 198
- 11) Darrow, D. C. (1950) J. Am. Med. Ass. **143**, 365
- 12) Darrow, D. C. et al. (1953) Am. J. Physiol. **172**, 55
- 13) Tobin, R. B. (1956) Am. J. Physiol. **186**, 131
- 14) Hastings, A. B. and W. B. Singer (1948) Medicine. **27**, 223
- 15) Pitts, R. F. (1948) Federation Proc. **7**, 418
- 16) Pitts, R. F. et al. (1949) J. Clin. Invest. **28**, 423
- 17) Pitts, R. F. (1950) Am. J. Med. **9**, 356
- 18) 岩波真佐夫 (1955) 日本臨床 **14**, 12号 66
- 19) Best, C. H. and N. B. Taylor (1955) The Physiological Basis of Medical Practice. 461, Baltimore
- 20) 吉村寿人 (1948) pHの理論及び測定法(丸善版)
- 21) 斎藤幸一郎 (1937) 日本生理誌 **2**, 213
- 22) 吉村寿人・井上太郎;(未掲載)
- 23) Schales and Schales (1941) J. Biol. Chem. **140**, 879
- 24) 吉川春寿 (1950) 硫酸銅法(文光堂版)
- 25) 福山富太郎・佐藤徳郎 (1949) 医学と生物学 **11**, 400
- 26) 藤井惕三 (1956) 生化学実験法(南山堂版)
- 27) Gomori, G. J. (1942) J. Lab. & Clin. Med. **27**, 955
- 28) 斎藤正行 (1952) 光電比色計による臨床化学検査(南山堂版)
- 29) Conway, E. J. (1950) Microdiffusion Analysis and Volumetric Error. London
- 30) Schölander, P. F. et al. (1943) J. Biol. Chem. **148**, 495
- 31) Brodie, B. B. (1951) Proc. Soc. Exp. Biol. & Med **11**, 794
- 32) Crandall, L. A. & M. X. Anderson (1934) Am. J. Dig. Dis. & Nut. **1**, 126
- 33) Welt, L. G. (1955) Clinical Disorders of Hydration and Acid-Base Equilibrium. 21, Boston
- 34) Gamble, J. L. (1952) Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid. Cambridge
- 35) 山本克起 (1953) 日本生理誌 **15**, 449

Summary

Crossbred adult dogs being infused with isotonic HCl solution (0.61~9.17mEq/kg), changes in acid base balance in blood and excretion of excess acid from kidney were observed until the normal acid base balance in body fluid was restored.

Results obtained are outlined as follows.

1) Blood pH and blood alkali reserve decreased in proportion to the acid load, and 3 dogs out of 5 died of which pH decrease was over 0.2 and reduction of alkali reserve was over 15mEq/L.

2) The acid infused was neutralized mainly (about 60%) by the extracellular fluid buffer (especially by bicarbonate), and partly (about 40%) by the intracellular buffer at the end of infusion. After 24 hours, however, almost 100% of acid load was buffered by the intracellular fluid while alkali reserve in extracellular fluid was completely restored. Then the acid radical began to be excreted in form mainly ammonium chloride, and partly of titrable acid, and after 3~8 days, the excretion was completed.

Thus the regulation of acid base balance in body fluid after acid loading was carried out successively in three phases, i. e. neutralization by extracellular buffer, by intracellular buffer and excretion from kidney in form of ammonium salt.

3) By measuring distribution and amounts of Na. K. Cl and bicarbonate in extracellular fluid, it was confirmed that neutralization by intracellular buffer was effected mainly by migration of alkali from the cells in earlier period, and penetration of acid radicals into cells thereafter.

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

腎臓のアンモニア排泄機転に就いて 612.465

Studies on Mechanism of Ammonia Excretion by Kidney.

吉村 寿人・奥村 修・西川 和夫・湯浅 実・
箭田 正輝・杉本 順一

(YOSHIMURA-Hisato・OKUMURA-Osamu・NISHIKAWA-Kazuo・YUASA-Minoru
YADA-Masateru・SUGIMOTO-Junichi)*

I. 緒 言

アチドーシスの時に尿にアンモニアが増す事は腎臓の持つ体液酸塩基平衡調節の機転として甚だ重要であるが、何故にアチドーシスに際してアンモニアの分泌が増すのかはよく判っていない。即ち VanSlyke 等¹⁾ は尿アンモニアは血液中の Glutaminase より尿細管細胞にてつくられる事を明らかにしたが、細胞内にて産生されたアンモニアが尿細管腔に分泌せられる機転が充分に判っていないのである。これに対しては現今2つの説が行われている。即ち1つはPitts 等²⁾³⁾ の説うる Capture theory である。それによれば尿細管細胞内にてつくられたアンモニアが NH_3 の形で自由拡散によって尿中に排泄せられ、これが尿細管中の H^+ と結合して NH_4^+ として固定せられるという。これによれば尿の H^+ 濃度が高い程 NH_3 との結合が増すから中性の NH_3 の濃度は減少して来る。従って尿細管細胞中より NH_3 の拡散する事が増して来る訳である。即ち尿 pH の低い程尿アンモニア含有量が多くなるの理である。これは Wolf⁴⁾, Ferguson⁵⁾ Gilman⁶⁾ 等も賛成している。これにたいして Ryberg 等⁷⁾ は尿細管細胞内で作られたアンモニアは主として NH_4^+ の形にて存する事を主張し、これが尿中の Na^+ と細胞膜を介して交換せられて排泄せられると述べている (Ion exchange theory). Rector 等⁸⁾ もこの説が正しいと考えられる根拠があると述べている。

そこで著者等は果してこの両説の何れが妥当

なりやを検討しつつ、アンモニア分泌機転をさぐらんとして以下の実験を行った。

II. 実験方法

実験の方針は犬を実験動物としてこれに種々の酸又は塩基又は薬品を与えてアチドーシス又はアルカローシスを起させ、その場合の尿 pH とアンモニア分泌の程度とを比較する事である。即ち動物に与えたものは HCl , HCl-glycocol , NH_4Cl , Diamox 等の静注, CO_2 の吸入等であるが、この内 HCl , HCl-glycocol の静注は直接に血液 pH を下げてアチドーシスを起させるものであってこれは代謝性アチドーシスの典型的なものと考えてよい。又重炭酸ソーダの静注は逆に典型的な代謝性アルカローシスを起すことができる。これに対して NH_4Cl 静注は血液 pH を下げて代謝性アチドーシスを生ずる外血中の NH_4 の濃度を高め⁹⁾、これは細胞内に侵入するから、もしもアンモニアが NH_4^+ の形にて分泌が増すとすれば、この場合のアチドーシスには尿の pH に相当するより以上のアンモニアの分泌が増す訳である。又 CO_2 吸入によって血中 Pco_2 を高めるとこれは呼吸性アチドーシスを招来するが、血液 CO_2 は細胞内に侵入してその H_2CO_3 濃度を高めて細胞内 H^+ 濃度が高まる訳である。もしも細胞内のアンモニアの中性分子が尿細管内に拡散するものならば、細胞内 pH が低下する程アンモニアは次の反応によってイオンとなっている。 $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$ 従って尿中へのアンモニア分泌がむしろ減ずる訳である。逆に細胞内の NH_4^+ が尿中の Na^+ と交換せられて分泌されるものならば NH_4^+ の分

* 京都府立医科大学第1生理学教室
〔昭和33年6月19日受付〕

泌はこの場合に増加しなければならない。CO₂吸入時には呼吸性アシドーシスにより尿 pH が低下するが、その場合の尿中アンモニア濃度がさきの普通の代謝性アシドーシスに比して高い

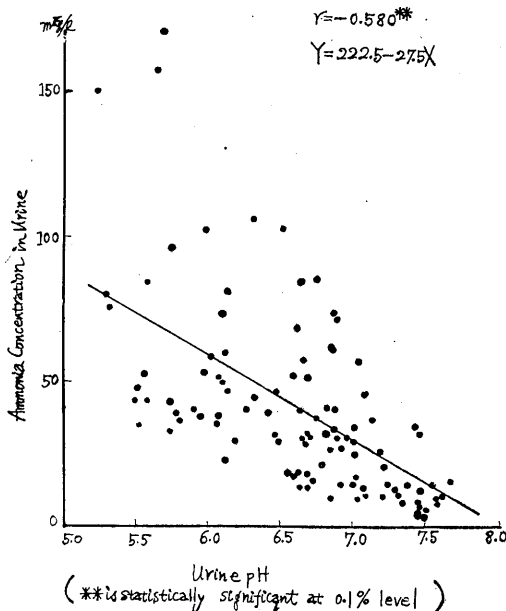


Fig. 1.

Correlation with pH and Concentration in Urine (Control Dog).

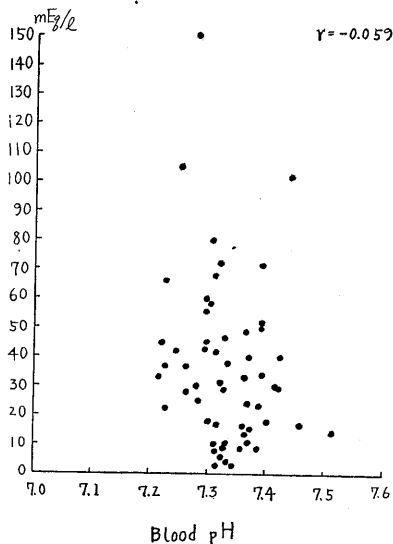


Fig. 2.

Correlation with Blood pH and Ammonia Concentration in Urine (Control Dog).

か低いかにより上記2説の何れが正しいか判定し得る筈である。又逆に Diamox を注射した場合には之は尿細管細胞中の Carbonicanhydrase を阻害して $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ なる反応を止める。従って細胞内 H^+ 濃度は逆に減少する筈である。もし Capture theory が正しいならば上記の式より明らかなる如く細胞内の NH_3 が増してアンモニアの分泌が促進する訳であり、Ion exchange theory が正しい時はアンモニア分泌を抑制する筈である。従って上記のアシドーシス及びアルカローシスに際する尿 pH とアンモニア濃度との関係を見る事によりアンモニア分泌の機転をある程度さぐる事ができる。実験は次の順序で行った。

先ず犬をチクロパン曹達で麻酔した後、流動パラフィン下に頸動脈より採血し対照の血液性状を測定する。同時にネラトンカテーテルを膀胱内に挿入して腹部を圧迫して全部の尿を流動パラフィン下に採集する。正確に30分又は60分後に上記と同様にして採血採尿を行いこの2回の試料より正常時の対照値を求める。次いで上記の酸又は塩等のうちの何れかを伏在静脈内に注入する。かくして注入中又は注入終了直後より血液及び尿を15~60分間隔にて採集し注入終了後1~3時間後までこれを続けて行った。

CO₂ ガス吸入実験に際しては、チクロパン曹達麻酔後先ず対照の試料をとる為に、上記と同様にして血液及び尿試料を採集すると同時に気管カテーテルを用いて気管より呼出せられる呼気を30~60分間隔にて Douglas 袋内に集める。気管カテーテルより呼気を集める為には、その一方を気管内に挿入すると共に他端には薄いビニール製の膜を具えた金属製三方弁をつなぎ、弁の一侧に Douglas 袋を接続するのである。かくして対照のガスを採集した後直ちに8.1~15.8%の割合に CO₂ を含有させた混合ガスを120~200分間隔にて吸入させる。そしてこのあいだに15~30分間隔にて採血、採尿、呼気採集を行った。

採集した血液についてはこれを直ちに遠心分離し、その血清について pH、総 CO₂ 濃度、Na、

K, Cl, NH₃, 尿素を測定した。又尿については pH, 総 CO₂ 濃度, Na, K, Cl, NH₃, 滴定酸度及び尿量を測定した。呼気については CO₂ 及び O₂ を分析した。

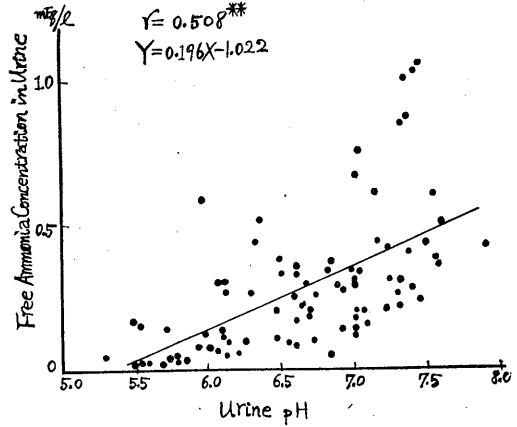
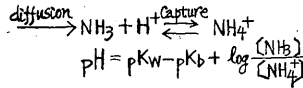
測定方法は血清 pH は吉村式注射器型微量硝子電極 (37°C) により¹⁰⁾, 血清総 CO₂ 濃度は斎藤式微量ガス分析法にて測定した¹¹⁾。又 pH 及び総 CO₂ 濃度から Henderson-Hasselbalch 式を用いて Pco₂ を算出した。但し Bunsen 吸収係数 $\alpha=0.550$, $pK'=6.10$ とした。血清 Na, K は Lange 氏 Flame photometer により¹²⁾, 血清 Cl は Schales & Schales 法により定量し¹³⁾, 血清尿素はオートクレーブ法により之を NH₃ となし Conway の微量拡散法により定量した¹⁴⁾。血清 NH₃ は前記同様 Conway 微量拡散法により定量した。一方尿についても pH (37°C), 総 CO₂ 濃度, Na, K, Cl, NH₃ 等は血清と同様の方法により測定した。そして尿 Pco₂ を求めるさいには Bunsen 吸収係数 $\alpha=0.565$, $pK'=6.33-0.5\sqrt{\mu}$ として算出したが, 但し μ は尿の Na, K, Cl, NH₃ の濃度より算出した。又滴定酸度は吉村・浅田式滴定用硝子電極を用い, 37°C に於いて pH 7.40 まで電氣的滴定するのに要したアルカリ量より算出した¹⁰⁾。尚呼気分析は Schölander 超微量分析法により O₂, CO₂, N₂ (アルゴンを含む) の濃度を求めた¹⁵⁾。

III. 実験成績

1) 正常犬尿のアンモニア濃度とその pH との関係

先ず正常時の尿中アンモニア濃度と尿 pH との関係を第 1 図に示す。これは一見正常に見える約 30 匹の犬の尿の成績である。図示の如く両者は逆相関を示し尿 pH が低い程尿アンモニア濃度が高く, 尿 pH が高くなるにつれて尿中アンモニア濃度は減少する結果が得られた。この成績は Pitts 等の成績と略々一致する。

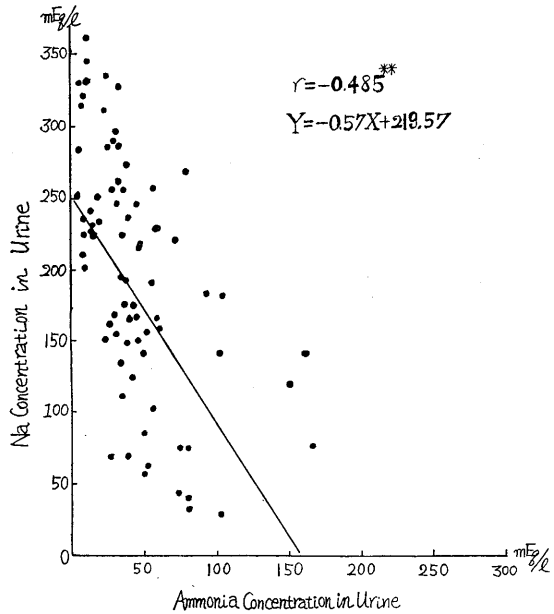
次に血液 pH と尿アンモニア濃度との関係を



(** is statistically significant at 0.1% level)

Fig. 3.

Correlation with pH and Free Ammonia Concentration in Urine (Control Dog).



(** is statistically significant at 0.1% level.)

Fig. 4.

Correlation with Na Concentration and Ammonia Concentration in Urine (Control Dog).

みると, 第 2 図にみる如く尿アンモニア濃度と血液 pH には何等直接の関係はみられない。そ

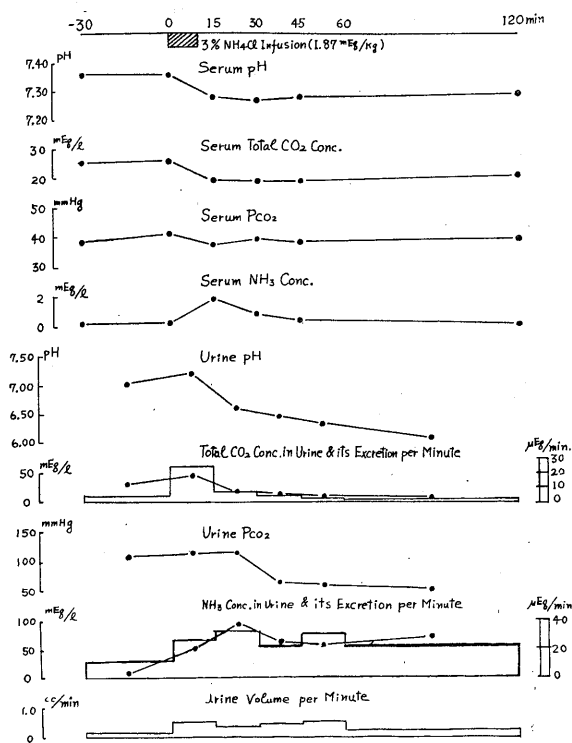


Fig. 5.

Changes of Acid-Base Balance in Blood and Urine after NH_4Cl Infusion.

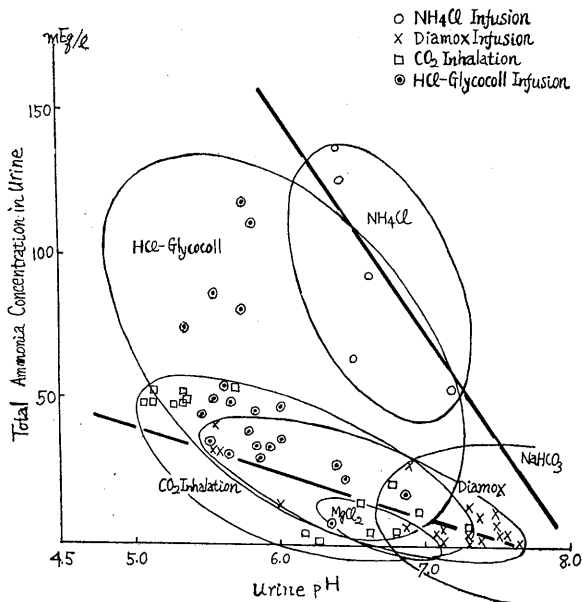


Fig. 6. Factors Affecting Urinary Ammonia Production.

ここで次に尿アンモニア濃度が何故に尿 pH に関

係するかの問題であるが、前記のごとく Pitts は尿管細胞中のアンモニアが自由拡散によって尿中に出るとなし、酸性尿中においては遊離アンモニア分子の濃度が低い為に拡散が促進されると述べている。

そこで著者等は Pitts 等の説を更に検討すべく第 1 図にしめしたデータから尿中遊離アンモニア濃度を Henderson-Hasselbalch 式を用いて算出して見た。但しこの計算に当っては $\text{pK}'=8.90$ とした。その成績は第 3 図に示す如く尿 pH と尿中遊離アンモニア濃度との間には明らかに順相関が成立し、遊離アンモニア濃度は尿 pH が高い程高い値を示している。そして尿 pH が 7.50 以上になればその濃度は 0.5mEq/l 以上にも達するにいたる。今もしこの様な尿中のアンモニア濃度が Pitts の説くように細胞内の遊離アンモニアと平衡したものであるとすると、細胞内 pH は 7.0 附近であるから Henderson-Hasselbalch 式により細胞内の総アンモニア量を求める事ができる。その結果は遊離アンモニア濃度 0.5mEq/l に於いて 10.5mEq/l に達するアンモニアが存在する事になる。アンモニアの細胞中毒量は 3mEq/l の程度であるから¹⁶⁾、実際上かかる高濃度のアンモニアが細胞内に存するとは考え難い。

一方 Pitts 等とは反対に Ryberg 等⁶⁾ はイオン交換説を述べている。それによれば NH_4^+ は尿管細胞膜を通り得るものであってこれが尿管尿中の Na^+ と交換せられるとする。即ち Na^+ は尿の酸性化のとき H^+ と交換されるのであるからこれと同様のメカニズムによって交換されるというのである。尿の酸性化即ち H^+ 濃度が高いのはかかるイオン交換によるものであるから、尿の H^+ 濃度が高くなれば NH_4^+ との交換も増してその尿中濃度も高くなる訳である。この考え方に従う

と尿の Na^+ は尿 NH_4^+ が増す程少くなる訳であるが、これを確かめたものが第4図である。即ち尿中の Na^+ 濃度と NH_4^+ 濃度との間には明らかに推計学的に有意な逆相関が認められたのである。

2) 実験的代謝性アシドーシス及びアルカローシスに際する尿アンモニア濃度とその pH との関係

実験的に犬に HCl-Glycocol 乃至は NaHCO_3 を注入して代謝性アシドーシス乃至は代謝性アルカローシスを生ぜしめたものについて、その尿をあつめて pH とアンモニア濃度をしらべた成績は第6図に示されている。即ち図には前記第1図に示した正常犬に於ける分布範囲を太い直線であらわし、又 HCl-Glycocol, NaHCO_3 等の注入により代謝性アシドーシス又は代謝性アルカローシスを生ぜしめた場合の尿についてその分布の棄却楕円面を計算して図示した。図示の如く代謝性アシドーシス又は代謝性アルカローシスの場合の分布範囲は正常犬の場合と全く同じである。

3) NH_4Cl 注入時の尿アンモニア濃度とその pH との関係

NH_4Cl を犬の静脈内に注射すれば代謝性アシドーシスを発生せしむることは奥村・西川の成績⁹⁾に明らかであるが、この場合には血液中のアンモニア濃度が高まる為、もし NH_4^+ が細胞より尿に移行し得るとすれば尿アンモニア濃度も上昇して良い筈である。この考えを確かめるために行った NH_4Cl 静注実験の成績の1例は第5図に示した。図示の如くに NH_4Cl 注入後直ちに血清 pH は低下し血清総 CO_2 濃度も減少してアシドーシスを起し、又同時に血中アンモニア濃度が上昇する。一方尿 pH は注入直後に一時上昇するが後次第に低下し、総 CO_2 濃度及び総 CO_2 排泄量も又尿 pH と平行して変化する。所が問題の尿中アンモニア濃度は図示のごとく著明に上昇している。この場合の尿中アンモニア濃度と尿 pH との関係をしめしたのが第

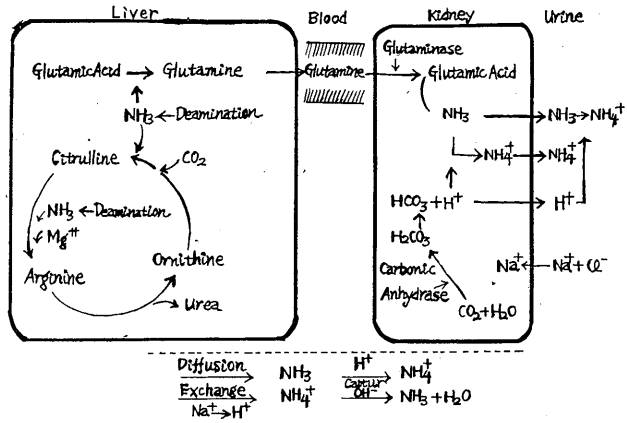


Fig. 7. Diagram of Excretory Mechanism of Ammonia.

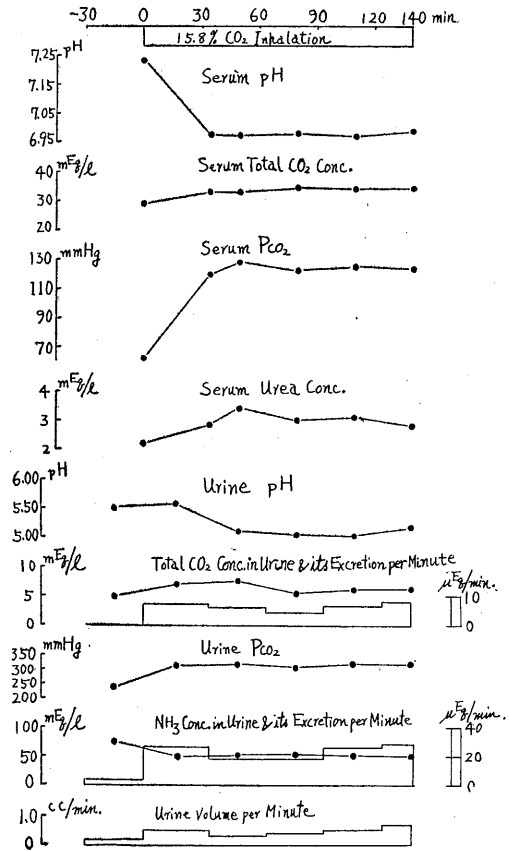


Fig. 8. Changes of Acid-Base Balance in Blood & Urine after CO_2 Inhalation.

6図中の NH_4Cl のサークルであって、図には NH_4Cl 注入実験の成績についての棄却楕円面を示している。図示の如く NH_4Cl 注入例の棄却楕円面は半ば以上が正常範囲の上境界線を越え

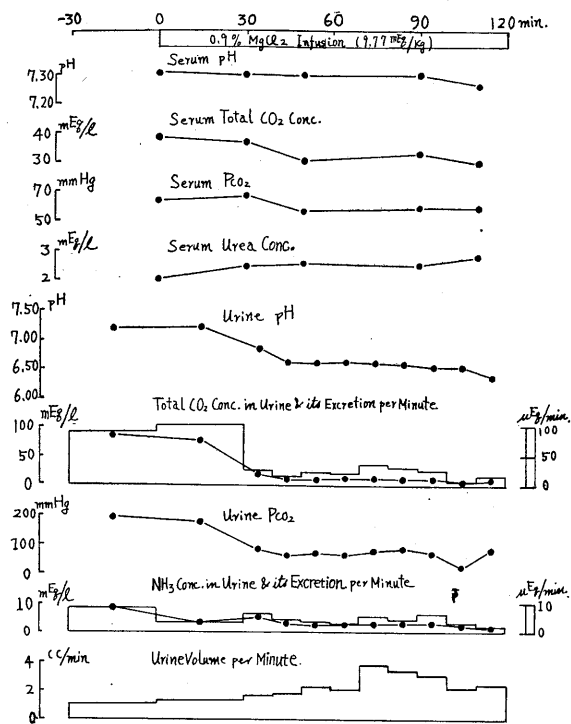


Fig. 9.

Changes of Acid-Base Balance in Blood and Urine after $MgCl_2$ Infusion.

ており、尿の pH に相当するより以上の尿中アンモニア排泄が起っていることを示している。この成績は上記イオン交換説に一致するわけである。

4) CO_2 吸入による呼吸性アシドーシスに際する尿アンモニア濃度とその pH との関係

CO_2 吸入を行えば血中 P_{CO_2} が上昇し細胞内 H_2CO_3 濃度も上昇するからその細胞内 H^+ 濃度が上昇する筈である。従ってもしもこの場合アンモニア分泌のイオン交換説が正しいとすれば、細胞中の NH_4^+ 濃度が高まるから NH_4^+ の分泌は増加しなければならない。然るに CO_2 吸入実験に於いて採集した尿についてその NH_4^+ 濃度と pH との関係を求めると第 6 図の棄却楕円面の成績が得られ、正常犬の成績の下端部乃至はそれより若干下廻る部に位置している。即ちむしろ NH_4^+ 分泌は減少している。これはイオン交換説には不利な成績であると言える。然しながらここで考えられることは CO_2 吸入は肝

臓に於ける Ornithine cycle を促進する事である。即ち第 7 図に示した如く肝臓に於いて蛋白代謝の終産物が処理せられる有様をみるに、その終産物たるアンモニアは CO_2 の添加によって Ornithine と結合して Citrulline となり、これに更にアンモニアが加って Arginine となり、かくしてアンモニアは遂に尿素に変えられあとに Ornithine を残す事となる。而して窒素の代謝産物の大部分はこの経路を経て尿素にかえられるが、その一部分のみがグルタミン酸と結合して Glutamine となり、血液を経て腎臓に到りここで再びアンモニアとなって分泌せられるのである。したがって今もし CO_2 吸入によって肝臓に於ける CO_2 供給が増せばこの Ornithine cycle の回転が盛んとなり、窒素代謝終産物は殆んど全部尿素となって血中 Glutamine 濃度が減少する筈である。これが CO_2 吸入に際して尿中のアンモニア分泌の減退した理由であろうと思われる。この考えを確める為 CO_2

吸入実験に際して血中の尿素量を測定してみた。その成績の 1 例は第 8 図に示したがこの場合血中尿素濃度は正常値 (吸入前値) 平均 $2.28 \pm 0.19 mEq/l$ (3 例) より $3.06 \pm 0.21 mEq/l$ に上昇しているのである。又 Ornithine cycle は Mg^{++} によっても促進されるから、上記推論が正しいとすれば $MgCl_2$ の血管注入によって尿へのアンモニア分泌を抑制し得る筈である。そこでこれを確めるために持続注入器をもちいて $MgCl_2$ を注入して血中 Mg^{++} 濃度を上昇させると共に血中尿素濃度及び尿中アンモニア排泄量を測定してみた。第 9 図に示す如く $MgCl_2$ 注入によりアシドーシスを招来するが、血清尿素濃度は明らかに上昇している。而して尿アンモニア分泌は尿 pH が低下するために上昇しているが、併し尿アンモニア濃度と尿 pH との関係を調べて見るに、第 6 図の $MgCl_2$ 棄却楕円面の成績にみるごとく、正常尿のアンモニア濃度と pH との関係よりもかけはなれておりアンモ

ヤ分泌の減少している事が示されている。

要するにさきに CO_2 吸入時にみた尿アンモニア濃度の減少は恐らくは Ornithine cycle が促進される結果血中 Glutamine が減少する為であろう。従って上記 CO_2 吸入時の成績はイオン交換説に一見して不利な成績の如くに見えるが実際はそうでない事が確かめられたわけである。

5) Diamox 注入時の尿アンモニア濃度とその pH との関係

強力な炭酸脱水酵素抑制剤である Diamox を注入すると尿 pH が上昇して重炭酸塩分泌の増す事は Berliner^{17)~19)} 等の研究以来明らかにせられたところである。奥村等²⁰⁾ も亦この成績を追試して確める所があったが、この場合の尿の pH とアンモニア濃度との関係について棄却楕円を計算してみた。その結果は第 6 図の如くむしろ尿中アンモニアは減少している。この事実は Diamox により尿細管細胞中の CO_2 の加水反応が抑制せられ、 H_2CO_3 の解離による H^+ の産生が減ずるために細胞内の NH_4 の形成が妨げられ結局に於いて NH_4^+ の分泌が減ずると考えればよく説明がつく。従ってこれはイオン交換に有利な成績である。

IV. 考 按

以上の実験成績をもとにしてつぎに腎に於けるアンモニア分泌の機転について考究してみよう。先ずアンモニア分泌に対する Pitts の Capture theory に従うと考へた方が都合がよい実験事実をあげると、1) 正常犬及び HCl-Glycocol 又は NaHCO_3 注入によるアチドージス犬並びにアルカロージス犬に就いてみられた如く、尿中アンモニア濃度は尿の pH が低い程高まっている事。2) CO_2 吸入により血液 Pco_2 を上昇せしめ尿細管の CO_2 分圧を高めた場合には、その細胞内の遊離アンモニア濃度が減ずると思われるが、この場合のアンモニア分泌は事実減少している事等である。

これに対してイオン交換説に有利な実験成績は、1) 正常犬、アチドージス犬及びアルカロージス犬の尿について Na^+ 濃度と NH_4^+ 濃度

との関係をしらべると、両者の間には推計学的に有意な逆相関が成立し Na^+ と NH_4^+ が交換されたことが示されている事。2) NH_4Cl を血管内に注入して尿細管細胞内の NH_4^+ 濃度を増加せしめると尿へのアンモニア分泌が増して来る事。3) Diamox を用いて尿細管細胞中の H^+ 濃度従って NH_4^+ 濃度を減じた場合にはその尿中分泌が減少する事等である。

従ってこれらの事実のみをもってしてはいろいろの説が有意であるか判定できない。然しながら Capture theory に於いては、尿に見出されるアンモニア濃度に相当するアンモニアを拡散によって供給せんがためには、尿細管細胞内に相当量のアンモニアの存在を必要とし、とうていそれだけのアンモニア濃度には細胞が耐え得べくもないのである。従ってこの点甚だ不利なるのみならず、先に述べた Capture theory に有利な実験的事実も必ずしもイオン交換説に不利な条件とは言い難い。即ち尿の pH が低くなる程これは Na^+ と H^+ との交換が増した事であって、 NH_4^+ がこの交換に伴って H^+ と同様の過程により Na^+ と交換されるとすれば、尿の酸性化が盛んとなる程 NH_4^+ 交換による分泌が増してよい筈である。又 CO_2 を吸入せしめた場合のアンモニア分泌の減少は、窒素代謝産物が CO_2 吸入により尿素に生成せられる反応が促進するために血中 Glutamine の生成が減じ、そのために尿細管細胞に於けるアンモニア生成も又減じたものとすればよく理解される。この事実は実験的にも著者等によって確かめられているのである。

以上述べ来たことを総括すると、Capture theory には説明不可能な不利な実験的事実があるにも拘らず、イオン交換説に於いてはこれを支持する有利な実験的事実がある外は、説明不可能な不利な事を見出し得ない。従って上記の実験的研究の範囲に於いて著者等は Pitts の Capture theory よりも NH_4^+ と Na^+ との交換によるアンモニアの分泌機転を信じた。

V. 総 括

腎に於けるアンモニア排泄機転を明らかにせんとして犬について諸種の実験条件の下に尿のアンモニア濃度の消長を検討しつぎの成績を得た。

1) 正常犬の尿アンモニア濃度とその pH とのあいだには逆相関が成立し, Pitts の Capture theory に一致した成績をしめす。又犬に HCl-Glycocol 乃至は重曹を注入してアチドージス乃至アルカロージスを発生せしめた場合にも同様である。

2) これ等の尿についてその遊離アンモニア濃度を Henderson-Hasselbalch 式より算出し, Pitts 説に従ってこれが尿細管細胞の遊離アンモニアの拡散によるものとすれば, 細胞内にはその中毒量以上のアンモニアが存在する筈となり甚だ不合理である。

3) 尿中 NH_4^+ 濃度と Na^+ 濃度とは逆相関をしめし尿中アンモニアが多い程 Na 濃度は減少する。これはイオン交換説を裏づける成績である。

4) NH_4Cl 注入により血中 NH_4^+ 濃度を上昇させると尿中アンモニア分泌は増し, Diamox 注入により尿細管細胞内 H^+ 産生を妨げると尿中アンモニア分泌は減ずる。これらの事実も亦イオン交換説に有利である。

5) CO_2 吸入によって細胞内 Pco_2 上昇させると尿中アンモニア分泌が減少し, この点は, Pitts 説によって容易に説明し得るが, 然しこの場合に肝の Ornithine cycle が促進されて尿素生成の増加する事を考えると, この成績は必ずしもイオン交換説に不利であるとは言えない。

6) 以上よりして著者等の得たる成績の範囲に於いては, 尿アンモニアの分泌は尿細管細胞中の NH_4^+ がその H^+ と同様にして血管毛濾液中の Na^+ と交換せられて分泌せられると考えた方がより合理的である。

本研究の費用の一部は文部省科学研究費によって支弁せられた事を記してここに謝意を表する。

文 献

- 1) VanSlyke, D. D. (1943) J. Biol. Chem. **150**, 481
- 2) Pitts, R. F. (1948) Federation Proc. **7**, 418
- 3) Pitts, R. F. (1950) Am. J. Med. **9**, 356
- 4) Wolf, A. V. (1948) Am. J. Physiol. **148**, 54
- 5) Ferguson, E. B. Jr. (1951) J. Physiol. **112**, 420
- 6) Gilman, A. (1953) Am. J. Med. **15**, 765
- 7) Ryberg, C. (1948) Acta. Physiol. Scandinav. **14**, 114
- 8) Rector, F. C. Jr. (1954) Am. J. Physiol. **179**, 353
- 9) 吉村寿人・奥村 修・西川和夫; 京都府立医大誌 (掲載予定)
- 10) 吉村寿人 (1948) pH の理論及び測定法 (丸善版)
- 11) 斎藤幸一郎 (1937) 日本生理誌 **2**, 213
- 12) 吉村寿人・井上太郎 (未刊)
- 13) Schales and Schales (1941) J. Biol. Chem. **140**, 879
- 14) Conway, E. J. (1950) Microdiffusion Analysis and Volumetric Error. London.
- 15) Schölander, P. F. et al. (1943) J. Biol. Chem. **148**, 495
- 16) Baldwin, E. (1949) Dynamic Aspects of Biochemistry. Cambridge.
- 17) Berliner, R. W. et al. (1950) Am. J. Physiol. **162**, 348
- 18) Berliner, R. W. et al. (1951) Am. J. Med. **11**, 274
- 19) Berliner, R. W. et al. (1952) Federation Proc. **11**, 695
- 20) 吉村寿人・奥村 修・西川和夫; 京都府立医大誌 (掲載予定)

Summary

In an attempt to clarify the mechanism of ammonia excretion in urine, the authors investigated the interrelation between ammonia concentration in urine and its pH with dogs under various experimental conditions. Results obtained are outlined as follows.

1) The ammonia concentration bears an inverse correlations with urinary pH. Though the fact is useful to establish Pitts's capture theory, the free ammonia concentration in urine calculated by means of Henderson-Hasselbalch's equation is higher than value tolerable to the living cells, and thus the theory is evidenced to be unsatisfactory.

2) The ammonia concentration in urine bears an inverse relation with Na^+ concentration. By an intravenous infusion of NH_4Cl , the urinary ammonia concentration is raised over the value corresponding to the urinary pH, and by an intravenous infusion of diamox it is decreased below the corresponding value. The facts support the hypothesis which explains the excretion of ammonia by exchange mechanism between Na^+ in urine and NH_4^+ in tubule cells.

3) Inhalation of CO_2 reduces the excretion of ammonia, and the fact may be explained easily by Pitts's theory. But it can also be explained by the fact of reduction of glutamine production in liver which is caused by an acceleration of ornithine cycle after CO_2 inhalation. Thus the fact is consistent with the ion exchange hypothesis of ammonia excretion.

4) From these, the authors support the ion exchange theory as the mechanism of ammonia excretion in urine.

(Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine).

定しこれより分泌速度を算出した。此等の体液性状測定の方法は次の如くである。

血清については pH は 37°C にて吉村式注射器型微量硝子電極により⁹⁾、総 CO₂ 濃度は斎藤式微量ガス分析法にて測定した¹⁰⁾。又 pH 及び総 CO₂ 濃度から Henderson-Hasselbalch 式を用いて Pco₂ を算出した。但し Bunsen 吸収率 $\alpha=0.550$, $pK'=6.10$ として算出した。

一方唾液及び尿についても pH(37°C)、総 CO₂ 濃度は血清と同様の方法にて測定した。又 Na 及び K は Lange 氏 Flame photometer により¹¹⁾、Cl は Schales and Schales 法により定量した¹²⁾。尚唾液及び尿の Pco₂ を pH 及び総 CO₂ 濃度から求める際には唾液については Bunsen 吸収率 $\alpha=0.565$, pK' は松田¹³⁾ に従って 6.22 を用いた。尿については $pK'=6.33-0.5\sqrt{\mu}$ とし、 μ は尿の Na, K, Cl の濃度から算出した。その他総 CO₂ 濃度より Henderson-Hasselbalch 式を用いてその HCO₃ 濃度をも算出した。

III. 実験成績

1) Diamox 注入による唾液酸塩基平衡の変化

Diamox 注入による唾液酸塩基平衡の変化についてはその 1 例を第 1 図に示す。図示の如く唾液分泌は Pilocarpin 注射後急激に上昇し以後漸次に低下するが Diamox 注入はこの間分泌速度が略々恒定せる 20 分頃より始め約 35 分間に亘って 500mg/kg の割合に注入した。唾液 pH は Diamox 注入後漸次に低下し、注入開始後 20~40 分後に最低となる。唾液 pH は第 1 図に見る如くその後は漸次に上昇して約 2 時間後には略々注入前の値に復帰する。一方総 CO₂ 濃度の変化は pH の変化と平行して Diamox 注入後 30 分には最低となる。HCO₃ 濃度が総 CO₂ 濃度の変化に平行して変化する事は勿論である。総 CO₂ 濃度はその後

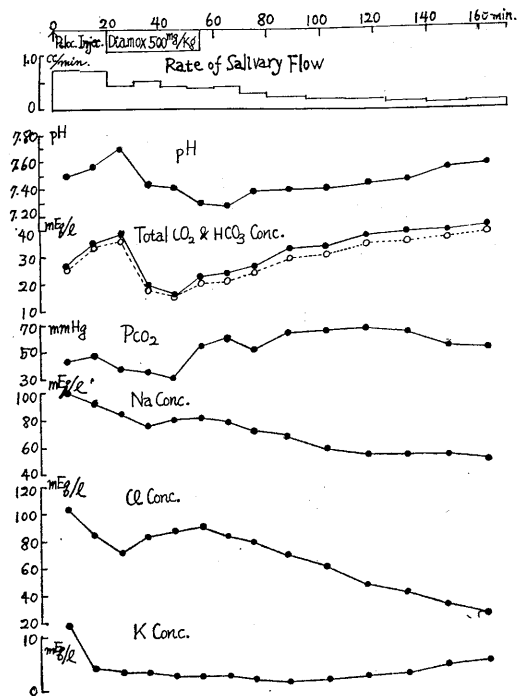


Fig. 1. Changes of Acid-Base Balance in Saliva after Diamox Infusion.

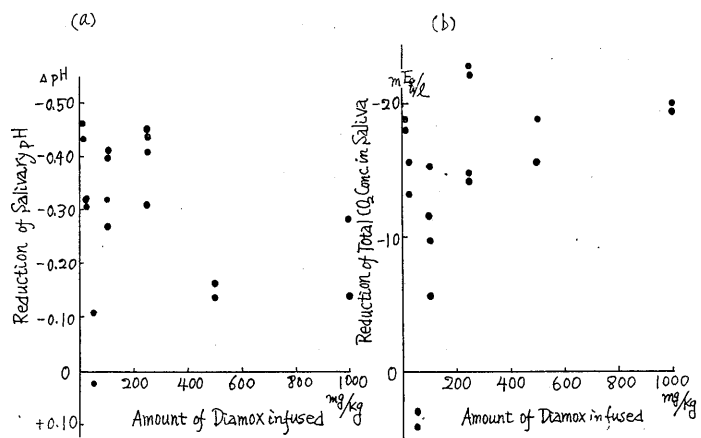


Fig. 2. a) Correlation with the Reduction of Salivary pH and the Amount of Diamox Infusion. b) Correlation with the Reduction of Total CO₂ Concentration in Saliva and the Amount of Diamox Infusion.

pH と同様に漸次に上昇して約 2 時間後には注入前の値にもどる。Pco₂ については一定の傾向はみられず且つあまり変化しなかった。

次に Na 濃度についてみると、Diamox 注入

後多少の上下はあるが大体として Diamox 注入前より始った減少の傾向をたどっている。Cl 濃度の変化も Na 濃度の経過と同様であるが、Diamox 注入後は一時少々増加しその後再び減少する。この経過は図示の如くに総 CO_2 濃度の変化と略々対蹠的である事は興味深い。唾液の K 濃度についてみるとこれは Diamox 注入後も殆んど変化しない。

以上は Diamox を注入せる 1 例の犬についての成績をいれにとつてその作用を見たのであるが、Diamox の注入量種々なる 11 例の犬について、その影響の最も顕著であった注入後 30 分の唾液 pH 低下度及び総 CO_2 濃度低下度を調べて見た。その成績は第 2 図に示す如く Diamox 注入量と pH 並びに総 CO_2 濃度低下度との間には何等相関がみとめられない。ただ総 CO_2 濃度は

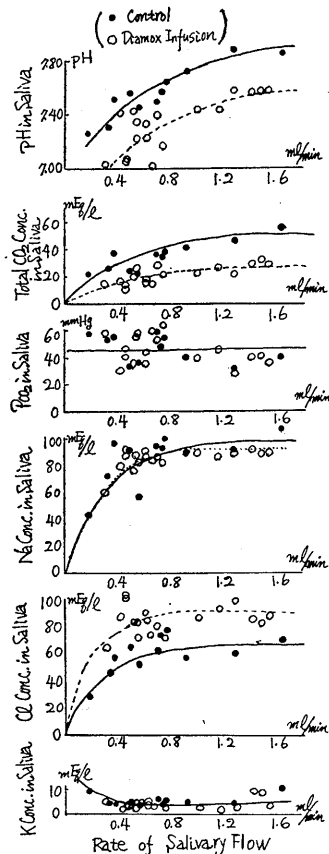


Fig. 3.

Correlation with the Salivary Flow and the Changes of Acid-Base Balance in Saliva.

Diamox 量が少い場合にはやや変化量が少い傾向が認められるが併し全体のぱらつきが大きいためこれをもって Diamox 量の影響と断ずる事は出来ない。従て 15mg/kg の注入によって殆んどその効果は最大に近いものが現われたと言えるであろう。

以上要するに Diamox の唾液酸塩基平衡に及ぼす影響は pH の低下と総 CO_2 濃度の低下にある事は確かな様であるが、併し高岡によれば¹⁴⁾ 唾液 pH、総 CO_2 濃度、Na、Cl 等は何れも唾液流出速度と密接な関係をもっているから、その影響を除外して吟味する必要がある。そこで以上の諸実験に於いて求められた唾液の流出速度とその組成との関係を調べたのが第 3 図である。図の中実の点は Diamox を注射する前の唾液についての流出速度と唾液組成との関係を求めた対照の成績であり、中空の点は同じ犬で Diamox 注入後の唾液についての成績である。図示の如く Diamox 注入によって pH、総 CO_2 濃度は何れの唾液流出速度に於いても対照より低下せる事が明らかである。而して Pco_2 には明瞭な影響は見られず、又 Na、K 濃度は Diamox 注入により影響を受けていない。併し Cl 濃度は Diamox によって上昇の傾向を示し、その変化量は総 CO_2 濃度の低下度に略々該当する。要するに以上の成績はさきに第 1 図の例にて説明したものと全く同様であつて、これが種々の唾液流出速度に於いて同様に成立することがここに立証せられた訳である。

而して Diamox 注入量の種々な 11 匹の犬について注入開始後 30 分に於ける pH の低下度を計算すると、平均 0.321 ± 0.131 に達する。又総 CO_2 濃度の低下度は平均 $14.7 \pm 8.13 \text{ mEq/l}$ である。

高岡によれば唾液の pH を支配するものはその中の NaHCO_3 濃度であるというから、以上の事実は Diamox によって唾液の重炭酸塩分が泌阻せられた事を意味する。

2) Diamox 注入による血液並びに尿酸塩基平衡の変化

Diamox 注入時の血液及び尿酸塩基平衡の変

化についてはその1例を第4図に示した。これは第1図の犬について、その唾液採集実験にさいして同時に血液と尿の観察を行った成績である。先ず血液について見ると血清 pH 及び血清総 CO_2 濃度は共に Diamox 注入終了直後に於いて稍々低下を認め、軽度のアシドーシスが起る。これは後述する如く Diamox 注入により尿中への HCO_3^- の排泄が増加せるためであろうと考えられる。

一方尿についてみると図示のごとく尿 pH は Diamox 注入開始後直ちに著明に上昇して30~60分後には最高となり、その pH は 8.0 附近に達する。又尿総 CO_2 濃度も同様に Diamox 注入

後直ちに上昇して30~60分後には最高となる。かくして上昇した pH および総 CO_2 濃度は Diamox 注入後3時間以上ほとんど下降をみないのである。これは唾液 pH や総 CO_2 濃度が Diamox 注入後約2時間に於いて既に注入前の値に復しているのと著しく異なる点である。この Diamox 注入による変化の持続期間は唾液に於いては Diamox の注入量の差により殆んど影響されないが、尿に於いては著しく異り注入量の多いほどその効果の持続期間もながい。例えば Diamox を 15mg/kg の割合に注入せる例にては注入によって尿 pH の上昇を来したままこれが高値を保持し、注入3時間目頃より稍々低下し始め5時間にして既に注入前の値にかえた。併し 50mg/kg 注入例では pH は注入3時間後に於いてはなお最高値を保っているけれども、5時間目には注入前の値に復帰している。然るに 500mg/kg 注入例では注入後5時間に於いても依然として最高値をしめし、また 750mg/kg 以上を注射した2例はこの最高値を保持しつつ注射後6時間乃至24時間に死亡した。尙 Pco_2 にはあまり著明な変化は見られなかった。

次に尿中 Na についてみると図示の如くその尿中濃度は Diamox 注入後もあまり変化しないが、排泄総量に於いては Diamox 注入直後より著明な増加がみられ30~60分後に最高となりその後漸次減少して注入前の値に近づく、かくの如き排泄量の変化は総 CO_2 排泄量(濃度×尿量)についても見られ、両者は非常によく似

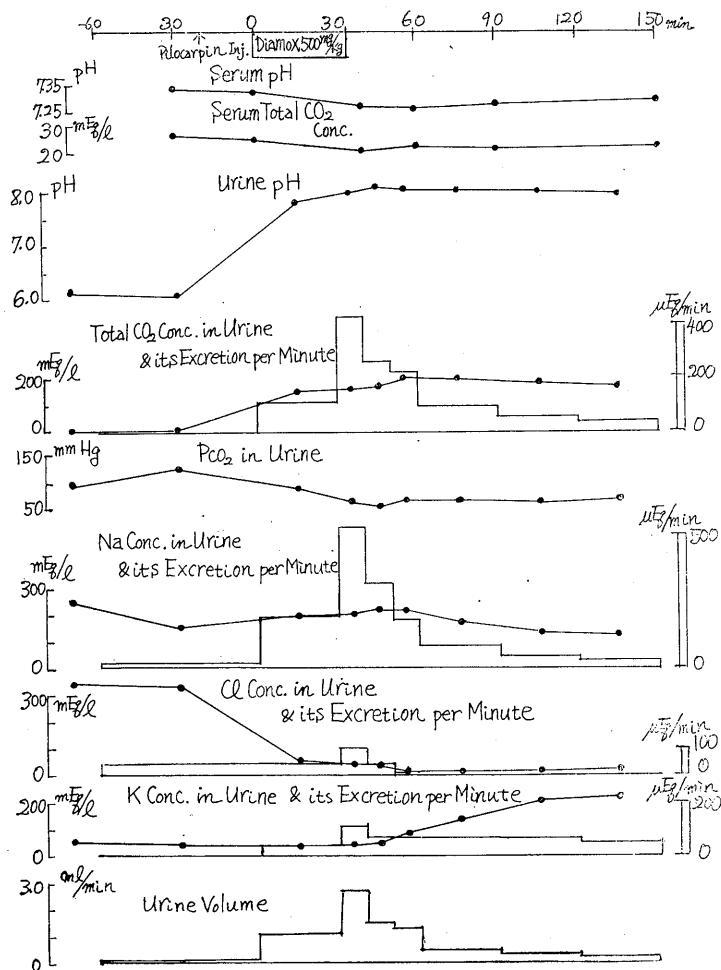
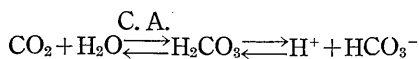


Fig. 4.

Changes of Acid-Base Balance in Blood and Urine after Diamox Infusion.

た形を示している。これは Diamox によって尿細管細胞中に於ける次の反応、



が抑制せられ、その為に尿細管細胞内の H^+ 産生が減少し、細胞内 H^+ と尿細管腔内 Na^+ との交換がおこらぬために NaHCO_3 の逆吸収が妨げられるのである。従って NaHCO_3 の排泄が増加する事となり Na と HCO_3^- が相伴って増加するのである。

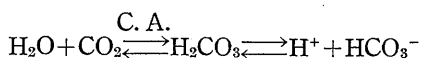
次に K についてみると Diamox 注入後その尿中濃度は 60 分目位から漸次に上昇し、又これに尿量に乗じて K 排泄量を計算するとこれは注入直後より漸次上昇し、 Na 排泄量が減少し始める約 60 分目位に最高となりその後も Na の如く減少しない。これは Diamox によって C. A. を抑制すると上記の如く NaHCO_3 の逆吸収が抑制せられて尿中に排泄せられるが、或る程度 Na が体内より脱出すると、その逆吸収能が非常に高まって来て Na^+ は尿細管細胞中の K^+ と交換せられ、この結果 K の尿中排泄増加が起るものと考えられる (Berliner^{6)~8)}。

一方尿中 Cl は Diamox 注入後その濃度は著明に低下するが排泄総量としてはあまり変化をみとめなかった。これは図示の如く尿量そのものが Diamox 注入によって増加するためであって、その為に濃度が減少したのであろう。この尿量の増加は恐らく塩分排泄増加による滲透圧利尿効果によるものであろう¹⁵⁾。

IV. 考 按

以上著者等は犬に Diamox を 15~1000mg/kg 迄の諸量を注入した場合に唾液及び尿の酸塩基平衡に如何なる影響が現われるかについて検討した。その結果 Diamox によって尿の重炭酸塩の逆吸収が阻げられて尿中の重炭酸塩排泄が増しその pH が上昇する事、又唾液に於いては逆に唾液中への重炭酸塩の分泌を阻碍し、その pH の低下と総 CO_2 濃度の減少を来す事を確めたのである。Diamox が腎臓に仿いてその重炭酸塩逆吸収を妨げられる機構については Berliner,

Pitts 等によって詳しく研究せられているが、唾液腺のアルカリ分泌を阻碍する機転は如何にして説明す可きであらうか。これに対しては教室の高岡¹⁴⁾、森¹⁶⁾、岩崎¹⁷⁾等の先輩の研究業績が明確な解釈を与える。高岡によれば唾液の重炭酸塩は一部は血液より唾液中に移行するものもあるが、他は唾液腺中で産生せられる。森、岩崎はこの重炭酸塩の産生及び分泌には C. A. が重要な役割を果す事を確めた。即ちそれによれば、細胞内 HCO_3^- は細胞内にて生じた CO_2 より次の反応により生成せられる。



ここに生じた HCO_3^- が細胞外液に由来する Na^+ と平衡して NaHCO_3 を生成して分泌するのである。従って C. A. が Diamox によって抑制せられる場合には細胞内にて HCO_3^- がつくられないために NaHCO_3 の生成が起らなくなり、唾液中の NaHCO_3 濃度は低下するわけである。

細胞内に生じた HCO_3^- が細胞外液の Na^+ と仿いて NaHCO_3 を生ずる機転については 2 つの考え方がある。その 1 つは岩崎等の考えであって、それによれば組織液の Na^+ と細胞内に生じた H_2CO_3 に由来する H^+ とが交換せられて NaHCO_3 を生ずるとなす説である。一方森は組織液の NaCl が一度腺腔内に分泌せられた後に条紋部にてその Cl^- と HCO_3^- のイオン交換が起ると説いている。森はその根拠として唾液中の Cl^- 濃度の高い場合には HCO_3^- 濃度が低下する事実を挙げたが、岩崎はもしも腺底部にて等張溶液として唾液が生成せられるとすれば、腺底部に於ける NaHCO_3 の分泌が減れば当然 NaCl 濃度が高まって良い筈であると説明した。著者の実験成績に於いても Diamox を与えた場合には唾液の NaHCO_3 濃度が減じただけ NaCl 濃度が高まっている。而してもしも岩崎の考えがただしいとすれば、Diamox によって NaHCO_3 の分泌がさまたげられた場合に NaCl の分泌総量に変化なきものとすれば、その濃度は等張性であっても分泌総量に於いて対照値よ

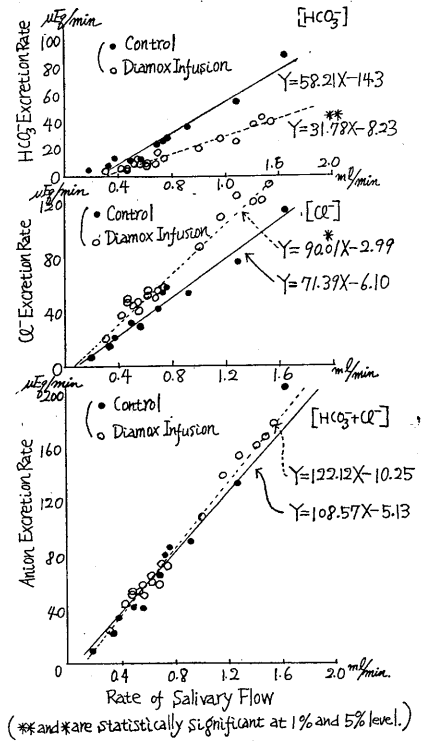


Fig. 5.

Correlation with Salivary Flow and Ionic Excretion before and after Diamox Infusion.

りも減少す可き筈である。これを確める為にさきに第3図に掲げた Diamox 注入前の唾液と注射後30分の唾液について、その1分間当り唾液流出速度と HCO_3^- 、 Cl^- 及び $(\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$ の1分間当り分泌速度との関係を比較して見た。その成績が第5図である。この場合には唾液試料は色々の動物より得たものであり、且つ唾液腺の重さが不明であるから、岩崎の求めた様に腺 1g 当りの分泌速度に直してはいない。従ってかなり個体差があるけれども、大体として各イオン分泌速度は唾液流出速度と直線関係を示している。而して図示の如く Diamox 注射後の唾液 HCO_3^- 分泌速度は減少するが Cl^- の夫は増加している。この HCO_3^- の分泌速度と唾液流出速度との間の回帰線の回帰係数は対照値より有意に低く、又 Cl^- の夫は逆に有意に高くなっている。従って結局 HCO_3^- と Cl^- のイオン総和としては分泌速度を減ずる事はなく、Diamox 注入時と対照の回帰線は相一致する。従って一方

のイオン分泌のみが抑制せられたというのではなく、 HCO_3^- の分泌抑制と同時に Cl^- の分泌増加が起ったと考えた方が正しいのである。それ故に著者等の成績よりすればむしろ森に従って NaHCO_3 の生成は陰イオン交換によるものであり、Diamox によって細胞内の H_2CO_3 の生成がさまたげられてこの陰イオン交換が阻害せられる為に唾液への NaHCO_3 の分泌が減ずると考えた方がよい。

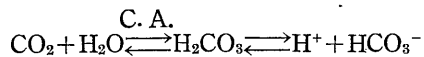
V. 総 括

犬に Diamox を静脈内に注入しその血液、尿並びに唾液のイオン組成に及ぼす影響を観察して次の成績を得た。

1) 尿は Diamox 注入開始直後より著明なアルカリ性尿を排泄し総 CO_2 、Na、K の排泄が増加する。Cl の排泄量には著変はないがその濃度は減少する。これは尿量増加の影響であって、尿量の増加は尿中への塩分増加の2次的影響によるものであろう。又血液にも注入終了時には既に軽度のアチドージスを認める。

2) 犬の顎下腺唾液に於いては Diamox 注入後漸次に pH 及び総 CO_2 濃度が減少し、Cl 濃度は反対に上昇する。Na 及び K 濃度には著変はみられなかった。此等は上記の尿の塩分組成に対する効果とは対蹠的である。

3) 以上の事実を説明する為に著者等は次の機構を考えた。即ち唾液の重碳酸塩は元来腺細胞内にて生じた代謝性の CO_2 に由来し、次の反応によって生成せられている。従って Diamox によって、



の反応が阻害されれば HCO_3^- の生成が減ずるの理である。又 HCO_3^- の分泌に伴って Cl^- の分泌が増す事実を説明する為には森が提唱せる Cl^- と HCO_3^- との陰イオン交換説を用いた方が有利である事を示した。

本研究の費用の一部は文部省科学研究費(吉村教授宛)によったものであり深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) Roughton, F. J. W. et al. (1932) J. Physiol. **75**, 15
- 2) Maren, T. H. et al. (1954) Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. **95**, No. 5 201
- 3) Southworth, H. (1937) Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **36**, 58
- 4) Höber, R. (1942) Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **49**, 87
- 5) Roblin, R. O., JR. et al. (1950) J. Am. Chem. Soc., **72**, 4890
- 6) Berliner, R. W. (1950) Am. J. Physiol. **162**, 348
- 7) Berliner, R. W. (1951) Am. J. Med. **11**, 274
- 8) Berliner, R. W. (1952) Federation Proc. **11**, 695
- 9) 吉村寿人 (1948) pH の理論及び測定法 (丸善版)
- 10) 斎藤幸一郎 (1937) 日本生理誌 **2**, 213
- 11) 吉村寿人・井上太郎; (未刊)
- 12) Schales and Schales (1941) J. Biol. Chem. **140**, 879
- 13) 加藤政孝・松田幸次郎・沼尻幸吉 (1947) 医学と生物学 **13**, 307
- 14) 高岡 涉 (1952) 日本生理誌 **14**, 504
- 15) Maren, T. H. et al. (1954) Bull. Johns Hopkins Hosp. **95**, 311
- 16) 森隆之助 (1957) 日本生理誌 **19**, 1
- 17) 岩崎隼太 (1957) 日本生理誌 **19**, 1239

Summary

Diamox being infused intravenously into dogs, its effects on ionic composition in submaxillary saliva as well as in urine were observed. Followings are the results.

1) As was already reported, Na, K and bicarbonate in urine increased, and its pH rose immediately after the beginning of Diamox infusion. Cl excretion was not altered, while its concentration was decreased by augmentation of urine volume.

2) After the administration of Diamox, the bicarbonate excretion in saliva was reduced and its pH decreased, while Cl excretion was increased as much. Excretion of Na and K were not altered.

3) To explain these effects in salivary compositions, the authors considered that the bicarbonate in saliva originates from metabolic CO₂ which is converted into bicarbonate by aid of carbonic anhydrase in gland cells. The increased excretion of Cl after Diamox may be explained by the anion exchange hypothesis of bicarbonate secretion from gland cells which was reported by Mori in this journal.

(Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

基礎代謝の生理的変動に関する研究 612.015.3

Studies on The Physiological Variation of Basal Metabolism.

大 柴 進 (OSIBA-Susumu)*

I. 緒 言

生体に於いては、早朝空腹時、絶対安静の条件のもとでは、その生命を維持するに足るだけの最小の熱生産が行われているとの仮定のもとに、之を基礎代謝量と呼んでいる。(以下基礎代謝量を B.M. と記す)。この B.M. は同一体格の成人に於いては略一定の値をとると見做されているが、又種々の生活条件によって変動乃至は差違を来す事も諸学者によって報告せられている所である。即ち男女間の性差、民族の違い等によってもその値を異にし、環境気温、季節、労働状態、栄養状態、疾病等によっても変化を来すものである (Du Bois¹⁾, Carpenter²⁾ 参照)。この様に B.M. の変動は、個体差或いは生活環境条件によって惹き起されるものとすれば、夫等の因子は、如何なる理由によって B.M. を亢進し、或いは低下せしむるかが問題となってくる。Du Bois の言う如く、B.M. は主に組織の活動性原形質の働きの結果として招来せられるものとするならば、生体組織細胞の活動性原形質の量及び質 (又は働らき) の変化によって B.M. の変化を招くであろう。例えば、従来より一般に重筋的労働者は、智的作業者よりもその B.M. は高い値をしめすと言われている (白井³⁾, Benedict and Smith⁴⁾)。従来はこれは重筋的労働者の方が筋肉の発達

が可良であって、活動性原形質量が多いと考えられている。又幼児は成人よりも B.M. が高いのであるが、これは幼児にあっては内臓が良く発達し、その代謝量が筋肉の夫より高い為に全体として B.M. が上昇すると理解せられている。すなわちこれは活動性原形質の量の差によ

る B.M. の変化である。併し乍ら、白井³⁾ は重筋的労働者に見られる高い B.M. は、労働を中止する事により容易に或る程度迄低下せしむる事が出来る事実より、重筋的労働者の B.M. の高い事は、活動性原形質の量の多い為のみではなく、重労働による異常新陳代謝過程に基因する所も大きいと述べている。一方重筋的労働者は高い労働量に伴った多量の食餌をとっているから、かかる栄養状態に伴った B.M. の変化も考えられる。又我が国にあっては B.M. に著明な季節変動のある事を主張する報告が多いのであるが (白井⁵⁾, 福田⁶⁾, 佐々木⁷⁾, 井上⁸⁾, 福原⁹⁾)、これは体温調節機能の季節馴化に伴ったものであろうことは、白井、福田等が指摘した所である。併し如何なる機転によりかかる B.M. の季節変動が起るかは充分明らかではない。斯くの如く、B.M. は諸種の生活条件によって変化する事が知られているのであるが、その変動の原因については不明な点が少くないのである。

そこで著者は、略々同一の生活環境を有する多数の被検者を選び、之に一定の労働条件及び栄養条件を与えて、B.M. が如何なる変化を受けるやを検討し、一方 B.M. の季節変動をも観察して、此等の生理的変動の原因を総括的に検討したいと考えて本研究を企てた。

II. 実験方法

実験はこれを大きく A, B の 2 つに分ち A の実験に於いては、労働及び栄養状態が如何に B.M. に影響を及ぼすかについて検討を加え、B の実験に於いては、B.M. の季節変動について之が事実の検証とその変動の機転に関する考察を企図した。而して A の実験に於いては更にその実験目的によって之を 3 段に分ち、B の実験に於いても同様に 3 段に分って行った。以下

* 京都府立医科大学第 1 生理学教室
〔昭和 33 年 6 月 21 日受付〕

項を分ってその実験方法及び実験条件について述べる。

A. 実験 本項の実験に於いては、先ず第1段の実験として、常時筋運動に従事するスポーツマンの B. M. が、一般智的作業者の夫に比して果して高き値を示すものなりや否や、而して高い B. M. を示すとすれば、その上昇の過程は如何なるものであるかにつき、労働条件、栄養条件を一定に規正して検討を加え、第2段の実験に於いては、逆に極端に筋運動を抑制した場合如何なる影響を B. M. に与えるかについて検討し、第3段の実験に於いては、筋運動を一定の中等作業状態に保ちつつ、高養価の食餌を与えた場合に、B. M. が如何に変化するかを検討せんとしたのである。

第1段の実験に於いても、これは2種類の実験に分たれる。その第1は、某大学寄宿舍の学生の中で、栄養を充分に与えたスポーツ選手5名と、寮食のみの食餌をとり、而もスポーツを為さざる学生5名の2群の学生を無差別的に抽出し、その B. M. の測定を行って比較検討を行ったものである。第2は、この寄宿舍の非スポーツ学生の中から更に4名を選び、一定の労働を毎日負荷した場合に B. M. が如何に変化するかを観察したものである。この場合、被検者に最初普通の安静生活をおこなわしめ、且つ養価 2400Cal, 蛋白 75g (動物性 25%) の一定食を 7~10 日間与えて栄養状態を規正すると共に、かかる状態に於いて B. M. を測定して対照値となした。然る後毎日自転車エルゴメーター作業を行わしめて1日に需要熱量約 1000Cal の労働を負荷し (R. M. R. としては約7.5), 且つこの時の食餌としては 3500Cal の養価を与えてエネルギー給与に過不足なき様に配慮した。尙、与えた蛋白質の量は 75~125g に色々変化せしめて、蛋白質の影響をも併せ観察せんと試みたのであるが、著明な差はなかった。

第2段の実験に於いては、2名の学生を被検者として、毎日1日中ベット内にて臥床せしめ、ほとんど絶対安静に近い生活を持続せしめた。かくして極端に筋運動を抑制した場合に如

何様に B. M. が変動するかを逐日的に観察した。この時の食餌条件は、生活条件に適合する様に養価 1850Cal, 蛋白 50g (動物性25%) を与えた。

第3段の実験に於いては、2名の学生を被検者として、7~10 日間の標準栄養状態 (養価 2400Cal, 蛋白 79g) に保ち、引きつづいて同じ様な中等作業状態 (消費エネルギー約 2200Cal) を保ちつつ、養価のみ 1000Cal を精質 (澱粉, 砂糖) を以って追加して与え、之が B. M. に及ぼす影響を観察した。

B. 実験 この実験に於いては、先ず第1段の実験として4名の被検者について、B. M. 測定時の条件を厳密に規正して、環境気温による刺激の無い状態に於いて B. M. を測定し、之を昭和28年の1カ年間毎月下旬に 2~4 日間の割合にて測定して各月の平均値を求め、これよりその月別変動を観察した。それが為に被検者は測定の前日より研究室に來り、気温気湿を一定 (D. F. 25°C, W. T. 20°C) に調節した人工気候室にて宿泊し、その翌朝空腹時に於いて覚醒直後 (午前 7~8 時) の B. M. を測定した。この値を標準環境下の B. M. と呼ぶ事にする。この場合に食餌量の季節的变化の影響を恐れて、春 (5月), 夏 (8月), 秋 (11月), 冬 (1~2月) の四季に於いては、B. M. の測定を行う前に 7~10 日に渉り、養価 2400Cal, 蛋白 75g (動物性25%) の標準食を与えて栄養状態を規正してから実験を行った。

第2の実験は、従来測定せられたと同様の自然環境下に於いて、覚醒直後のベット内にて測定した所謂基礎代謝量 (之をベット内代謝量と呼ぶ事にする) と、上記の様に厳密な実験条件にて測定せられた B. M. との異同を検討したものである。これが為には前記と同一の4名の被検者につき、第1実験に引きつづき更に1カ年間毎月の自然環境下の B. M. を毎月下旬に 2~4日間測定した。そして毎月の値を平均してその季節変動を求め、これを第1実験の成績と比較した。この実験に於いては、B. M. の季節変動の原因を探ぐる意味にて、同時に血清蛋白

結合沃度 (Serum P. B. I.) を各月の実験期間中 2~3回測定し、B. M. の季節変動と甲状腺機能との関連性を併せ検討した。けだし、P. B. I. の血清中含有量は血清中のサイロキシンに略々平行する事は Basset¹⁰⁾, Taurog & Chaikoff¹¹⁾等の研究に明らかであって、甲状腺機能の測定に屢々用いられる値である。

第3の実験は、この甲状腺機能の季節変動の存否を更に確証する為に、2名の被検者について夏(8月)冬(2月)の2期に渉り、 I^{131} を NaI^{131} の形にて60~100 μ cを飲用せしめ、その後の、尿中への排泄量を追跡した。かくしてこれより沃度の甲状腺蓄積性の季節変化を調べたのである。甲状腺機能は之を次の3段階に分って考えられる。第1は血液より Iod イオンを濃縮貯蔵する事であり、第2は之より甲状腺ホルモンを合成する事、第3は甲状腺ホルモンを分泌する事である。而して一般的に言えば、甲状腺機能の亢進は甲状腺ホルモンの分泌亢進を意味するが、併しこの場合には同時に第1、第2段の機能も亢進する。従って甲状腺の I^{131} の摂取量蓄積の状況を見る事により、甲状腺機能を或る程度判断する事が出来る。

次に以上の実験に於いて用いた諸項目の測定方法の細部について述べる。

1) B. M.

被検者は前記の如く前日より実験室内に宿泊せしめ、その翌朝覚醒直後に於いて寝台に横たわったままの状態にて呼吸を呼吸瓣を用いて Douglas-Bag に集めた。そして一部を労研式瓦斯分析器に移して分析すると共に、呼出瓦斯量を瓦斯メーターにて測定し、所定の方式にて代謝量を算出した。測定は一朝の内に3回行い、その平均値をもって1つの測定値となした。代謝量の測定を終った被検者はただちに裸体となり、排尿後その体重を吉村式人体天秤(感量5g, 秤量100g)にて測定し、これにより高比良の式¹²⁾(日本人用)をもちいて体表面積を算出した。其他、体温、血圧、脈搏、呼吸数等を B. M. 測定と同時に測定した。尙 B. M. 測定の前日の夕食はやや早目にとらせて、その特異力学作用の影

響を除くに努めた事は勿論である。

2) 血清 P. B. I.

B. M. 測定の日はその呼吸瓦斯を採集した後、被検者の肘静脈より採血し、血清を分離して、それについて Baker 氏アルカリ灰化法¹³⁾にて血清 P. B. I. を測定した。その詳細は Baker により報告せられているが、その要旨は、血清に含まれた蛋白を沈澱せしめ、これを灰化して蛋白結合沃度を無機の沃度に変化せしめる。この沃度量を沃度のセリウムイオン褪色反応促進効果の大きさより定量するのである。この反応速度は液温によって影響せられるから、本実験に於いては、褪色時間の測定に際しては常に試験管を 39°C の恒温槽に浸して温度条件を一定となす様に注意した。

3) I^{131} を用いた甲状腺機能検査法

被検者に早朝空腹時に於いて Carrier free の I^{131} を 60~100 μ c 飲用せしめた後、6時間毎に区切って尿を集め、3日間採尿を続けた。但しこの場合の生活条件は成る可く安静を旨とし、普通の生活をよく保った。食餌は特に一定食となす様な事はなかった。而してここに集めた尿はその尿量を測定した後、試料皿にとって之を蒸発乾固し、Geiger-Müller Counter にてその放射能を計測した。又一方飲用せる試料の一定量を取り、同様にその放射能を計測して検量曲線を作り、 I^{131} の減衰率と、自己吸収による誤差の補正を行って、尿試料中の I^{131} の排泄量を求めた。かくして各尿採取時間毎の摂取 I^{131} 量に対する尿中 I^{131} 排泄率を求め、これを採集せる尿について時間を追って累積し、その累積曲線を求める。今 I^{131} 飲用後 t 時間迄に排泄せられた I^{131} の総排泄量の摂取量に対する比率を Q とすれば、これは、

$$Q = Q_f(1 - e^{-\gamma t})$$

なる式にて表わし得ることが確められている。(Keating et al.¹⁴⁾). 但し Q_f は尿中へ排出さるべき I^{131} の全量と摂取量との比率である。又 γ は単位時間に排泄せられる I^{131} が体内に残存せる代謝性沃度の総量の何割に当るかを示した比率であるが、これを以って血中から I^{131} の消失

の速度を決定する恒数と考える事が出来、消失率 Disappearance Rate (D. R.) と云われる。この値は、

$$r = \log(Q_f - Q) / t \log e$$

として算出せられる。そこで $Q_f \cdot r$ は単位時間の沃度の尿中への排泄の比率 Renal Excretion Rate (R. E. R.) に相当し、また $(1 - Q_f)r$ は血中より尿以外の何処かへ摂取せられて消失する I^{131} の割合 Collection Rate (C. R.) となる。これは主として甲状腺に摂取せられるものであるから、その摂取率を比較するのに用い得る。そこで I^{131} を飲んだ後の尿への I^{131} 量を時間的に採集測定し、累積曲線を作って、D.R., R.E.R., C.R. 等を算出した。そして之を夏期と冬期の2回に繰返して、夏冬の甲状腺機能を比較した。

III. 実験成績

A. 労働及び栄養の B. M. に及ぼす影響

1. 筋運動と B. M.

日常筋運動に従事するものは、非運動者に比し、果して高い B. M. 値を示すや否やを検討せん為、前記の如きスポーツ学生及び非運動学生について B. M. の測定を行った。その成績は第1表に示されている。各被検者の B. M. は6月の同一時期に3~4回に涉って測定を行い、その平均値をもってしめた。表には食餌組成、R. Q., 体重、身長も併記してある。この2群の B. M. の平均値について両者の差を推計学的に検討するに、これは1%の危険率にて有意であった。即ち栄養

を十分に摂った (3000~3400Cal, 蛋白93~99g) スポーツ学生の B. M. は非運動学生の夫に比すれば若干高まっている事を示している。

そこでこの事実を更に確めん為、この中の非運動学生4名を選んで、これに毎日 1000Cal の需要熱量の運動を負荷し、且つこれに相当する養価の食餌を附加してこれを約3週間続行し、その場合の B. M. 値の変動を検討した。その成績の1例は第1図 (2名の被検者の成績) に

Table 1. Effect of sports training upon B. M.

Group	Diet	Subject	Body Weight (Kg)	Height (Cm)	B. M. (Cal/m ² /hr)	R. Q.
Athletes	3000~3400 cal/day Prot. 93~99 g/day	T. I.	57.9	160.4	37.8	0.972
		M. O.	52.9	161.6	37.9	0.883
		H. M.	66.2	174.7	37.7	0.895
		S. M.	58.3	177.6	37.6	0.902
		H. H.	55.2	159.6	39.8	0.888
Mean			58.1	165.6	38.2	0.896
Ordinary students	1900~2300 cal/day Prot. 63~76 g/day	S. T.	54.5	161.4	35.1	0.853
		M. I.	58.8	165.2	36.9	0.887
		Y. K.	51.5	170.2	35.5	0.920
		S. T.	42.9	162.7	34.0	0.898
		K. T.	52.5	167.5	35.5	0.975
Mean			52.0	165.4	35.4	0.895

Difference of the mean values of B. M. of the two groups is stochastically significant at 1% level.

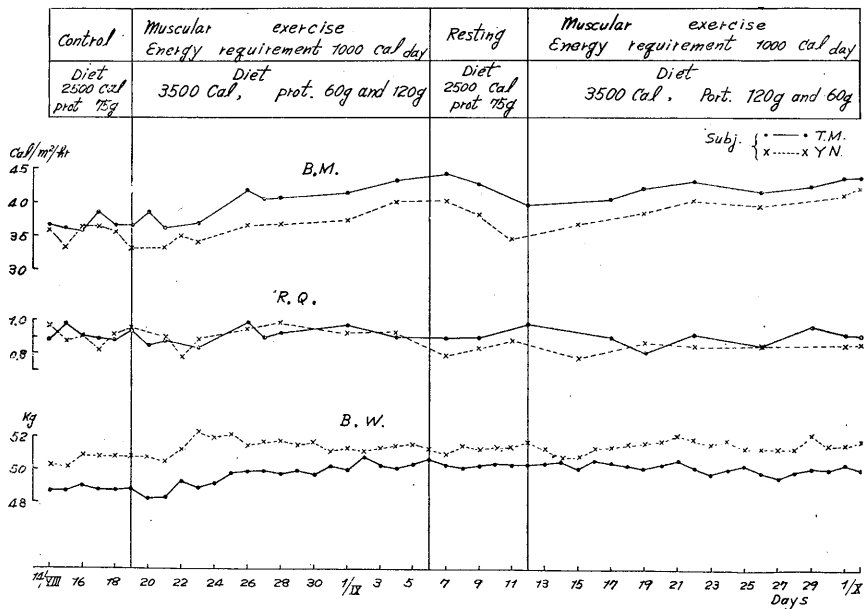


Fig. 1. Muscular Exercise and B. M.

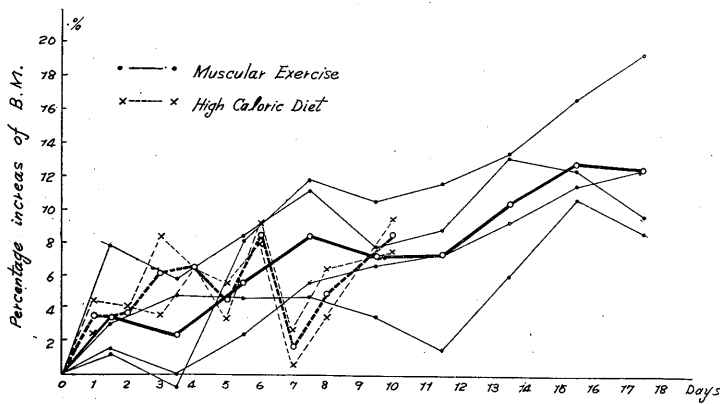


Fig. 2.

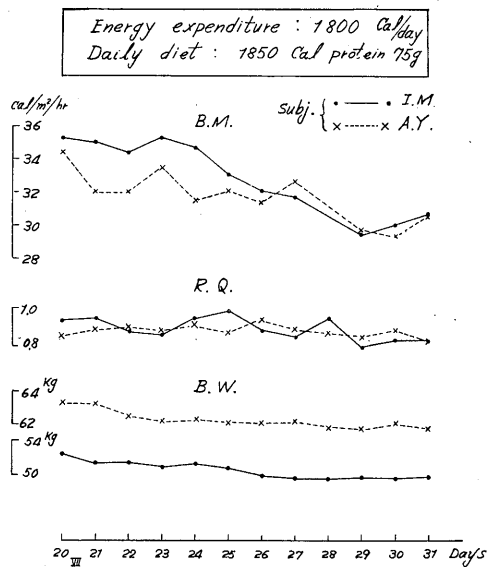


Fig. 3. Effect of absolute resting upon B. M.

示す。図示のごとく労働期に入ると、B. M. は徐々に上昇し、約1週間目には8~11%も高まり、それ以後は若干上昇の傾向はあるが、略々一定の値を示して推移した。そこでこの様な労働を一時休ませて約1週間安静生活（食餌養価はエネルギー消費量に見合う様に調節する）を行わしめたるに、そのB. M. は徐々に低下し、休養第6日目には約10%の低下を見た。そこで再び前と同様の労働を行わしめたるにB. M. は再び上昇を始めて、約10日後には前の労働期と同程度に高い値に返った。この場合の体重は労働訓練により若干上昇する傾向にあるがそれ程

著明ではない。他の2例の実験に於いても結果は同様であって、その安静期のB. M. の平均値に対する労働期のB. M. の上昇の割合は第2図に示されている。此等の成績に明らかなごとく、筋労作によってB. M. は確かに亢進するのであって、この亢進は労働開始後直ちにあらわれるのではなく、一定の時期的なズレを

以って漸次に労働に馴化して上昇しているのである。又休養期に於いてその低下するのは一定のズレがある。従ってかかる筋労作によるB. M. 亢進の主因は、筋労作によって体内の筋其の他の臓器の代謝過程が一定の変化をもった結果現われたものであり、労作を休んでもその後影響は暫時持続するものと考えられる。

2. 安静生活とB. M.

以上の労働実験とは逆に、普通の生活状態より終日横臥の絶対安静生活に入った場合に、如何にB. M. が変化するかを検討したのがここに述べんとする実験である。その成績は第3図に示す。この図に見る如く、約2200Calの食餌にて行った普通生活より、消費熱量1800Calの安静生活に入ると、そのB. M. は徐々に低下し始める。そして約9日目には当初B. M. 値平均34.8Cal/m²/hrに比して平均29.6Cal/m²/hrになり、約-9.2~-15.5%低下した。この場合体重も若干低下の傾向があるが、併しここに求めたB. M. は体表面積当りの値であるから、その低下には直接関係はない。要するに、筋肉活動を極端に抑制した場合には、B. M. 値は低下すると云える。

3. 摂取食餌量とB. M.

以上の実験は、何れも消費エネルギーに伴って過不足無き様に摂取食餌量を与えてあるが故に、厳密に言えば、摂取食餌量の影響を無視する事は出来ない。そこで労働時のB. M. の上昇や絶対安静時のB. M. の低下が果して消費熱量

の変化に伴ったものか、又は栄養条件の変化によるものかを明確にせんために、次の実験を行った。2名の被検者について、作業条件は常に一定にして消費エネルギー約2200Calの普通生活を為さしめ、摂取食餌量のみを養価3500Cal、蛋白85gの労働食に匹敵するだけの量を与えて10日間続行し、この場合のB.M.が標準食期(2500Cal、蛋白85g)に比し如何に変化するかを観察した。その結果は第4図に示した様に、標準食期の時のB.M.値平均39.4Cal/m²/hrに比して、高養価食期の時のB.M.は漸次上昇し、高養価食期末には平均41.6Cal/m²/hrとなって、6.7%の亢進を示した。R.Q.及び体重も併記したが、R.Q.は第5日乃至第7日目よりは1.0を凌駕する値を示し、又体重は徐々に上昇して行った。これは恐らく、体内にて糖質の脂肪転化が行われて脂肪沈着が増す為に体重を増し、又この脂肪転化の結果酸素摂取量が節約せられてR.Q.の上昇を来したものと考えられる。尚高養価の食餌量の特異力学作用をも同時に検討したが、之は翌朝のB.M.に影響を及ぼす程のものではなかった。

そこでかかる高養価の食餌摂取によるB.M.の上昇と、筋労作によるB.M.の上昇とのあいだに、質的或いは量的差異があるや否やについて検討せんが為に、さきの労働実験(第1図)や高養価食期(第4図)のB.M.の変化を、安静期のB.M.に対する比率にて示し、これを1つの図にまとめて比較してみた(第2図)。図示の如く、高養価食摂取の影響と、労働訓練の影響を区別する事は出来ない。何れにしてもB.M.は栄養状態の変化のみによっても、労働条件の変化の場合と同様に変動し得るものと理解すべきであろう。

B. B.M.の季節変動について

1. 標準環境下のB.M.の季節変動

B.M.の季節変動に関しては数多くの研究が行われたが、その成績は区々である。我が国に於いては冬高夏低の季節変動を認める学者が多

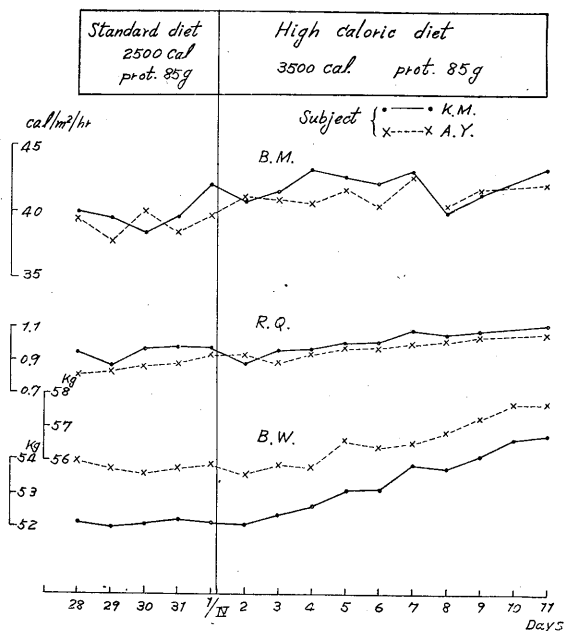


Fig. 4. Effect of high caloric diet upon B. M.

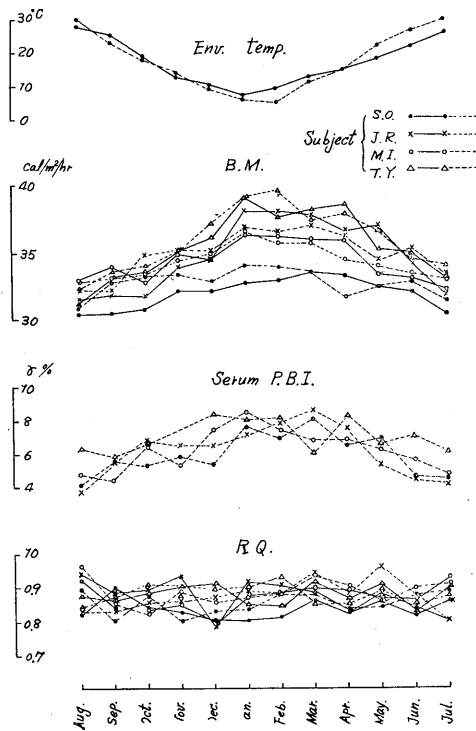


Fig. 5. Seasonal Variation of B. M. and Serum P. B. I.

く、白井⁵⁾はその変動範囲は最低 -4.0%、最

高+6.9%であったと言ひ、福田⁶⁾は最低-6.3%、最高+7.9%、佐々木⁷⁾は最低-7.9%、最高+10.2%の変動範囲を示したと報告している。併し此種業績の大部分は自然気候状態に於いて行われており、測定時の環境温の影響が同時に加わっているが故に、純粋に B. M. の季節変動を示すものなりや否やについて疑問をいだく者もある。そこで著者は1カ年間毎月一定の時期に一定の快感気温下 (D.T.25 \pm 1 $^{\circ}$ C, W.T.20 \pm 1 $^{\circ}$ C) に於いて B. M. を測定し、これによって B. M. に果して季節変動があるかどうかを検討した。その成績は第5図の実線にてしめされてある。図には同時に R. Q. 及び室温を併記した。図に見るごとく、B. M. は冬期に亢進し、夏期に低下する傾向をしめし、4名の年間平均値は34.2Cal/m₂/hr \pm 2.0Cal/m₂/hr であって、最大は1月の37.0Cal/m₂/hr (+8.2%) 最小は8月の31.5Cal/m₂/hr (-7.9%) である。その変動の範囲は年間平均値に対して16.1%であって、福田、佐々木、白井の成績と略々近い値を示した。R. Q. に関しては諸家によりその報告は色々であって、夏に低く冬に高いと言う者(鈴木¹⁵⁾) 又冬又は春に低く夏に高いと言う者(藤本¹⁶⁾、井上⁸⁾) 季節変動を認めざる者(Gessler¹⁷⁾) 等があり、なお論議されている所であるが、著者の成績にては有意の季節差を認めなかった。口

腔温、血圧、脈搏、呼吸数に関しても測定したのであるが、有意の季節変動を認めなかったので図には省略した。尙著者の測定せる B. M. 値が日本人の標準値に比して若干低い値を示しているが、これは恐らく被検者が研究室勤務者であり、筋勞働に従事していない為と思われる。

2. 自然環境下の B. M. の季節変動

以上のごとく、一定環境条件下に於いて測定した B. M. の季節変動が、従来測定せられた自然環境下の B. M. の季節変動と比較して差異を来すや否かについて検討したのがこの実験である。そこで前記と同一の4名の被検者につき、更に1カ年に渉り毎月一定の時期に自然環境下の B. M. を測定し、その月別変化を観察した。そして今回はこの測定と同時に血清 P. B. I. をも測定し、B. M. の季節変動の原因を探らんとした。その成績は第5図の点線にて示されてある。図示の如く、自然環境下のベット内代謝量の季節変動は、標準環境下の夫と殆んど区別し難く、同一の経過をたどっている。そこで両者の年間平均値、最大値、最小値、最大値と最小値との差及び最大変動率を計算して比較したのが第2表である。表記のごとく、標準環境下の B. M. と、ベット内代謝量の間には、何れの項目についても推計学的に有意の差は認められなかった。以上の結果より、従来多数の日本人の

Table 2. Seasonal variation of B. M. and its annual mean.

	Subject	Body weight (Kg)	Annual mean of B.M. (Cal/m ² /hr)	Monthly mean			Difference in % of annual mean (%)
				Maximum		Difference (Cal/m ² /hr)	
				B.M. (Cal/m ² /hr) RQ	B.M. (Cal/m ² /hr) RQ		
In standard Room (25 $^{\circ}$ C)	S. O.	44.52	32.0	32.7 (May) 0.882	30.5 (Jul) 0.877	3.2	10.0
	T. Y.	55.56	35.6	39.2 (Jan.) 0.851	31.4 (Aug.) 0.880	7.8	21.9
	I. M.	63.14	34.5	36.9 (Jan.) 0.878	32.2 (Jul.) 0.923	4.7	13.6
	J. K.	44.64	34.8	38.3 (Jan.) 0.931	31.7 (Aug.) 0.952	6.6	19.0
	Mean	51.97	34.2	37.0 0.885	31.5 0.914	5.5	16.1
In natural temperature Room	S. O.	44.63	32.7	34.1 (Jan.) 0.828	30.7 (Aug.) 0.900	3.4	10.4
	T. Y.	55.44	36.0	39.8 (Feb.) 0.940	32.6 (Aug.) 0.802	7.2	20.0
	I. M.	65.42	34.5	36.9 (Jan.) 0.878	32.9 (Aug.) 0.952	4.0	11.6
	J. K.	47.25	35.1	37.2 (Jan.) 0.950	32.4 (Aug.) 0.800	4.8	13.7
	Mean	53.79	34.6	37.0 0.899	32.2 0.874	4.8	13.9

The difference between the mean values measured under the standard environment and those under the natural environment is not stochastically significant.

諸学者によって測定せられたベット内代謝量の季節変動は、測定時の環境温の影響によって変化したのではなく、生体の代謝機構が季節変化を来したために現われたものであって、真の B. M. の季節変動と同一であると言えるであろう。

次に血清 P. B. I. の季節変動の成績を見るに、これは B. M. の季節変動と略々平行して夏期に低く、冬期に高い値を示し、その年間平均値は6.3r%、最高値は1月の7.9r% (+25.4%) 最低値は7月の4.7r% (-25.6%)、平均変動域は51.0%であった。血清 P. B. I. は血清サイロキシ

ン含量に略々平行すると言われるから、この事は甲状腺機能にも季節変動の存在する事を証明するものである。従って之によって B. M. の変化が現われてよい訳であって、恐らく B. M. の季節変化の主因はこれにあるものと思われる。

3. 甲状腺機能の季節差

甲状腺機能の季節変動の存否を更に確かめんが為に、夏と冬の2期に於いて、一定量の I^{131} を飲用し、その場合の甲状腺の I^{131} 蓄積の状況を I^{131} の尿排泄率の測定値より検討せんとした。その成績は第6図に示す。図中の実線は夏の成績であり、冬期の成績は破線にて示す。図に見られる如く、尿中 I^{131} 排泄率の累積曲線は指数函数の形を示し、

$$Q = Q_f(1 - e^{-rt})$$

なる式にて表わされる。而してこの曲線を分析して算出せられた I^{131} の消失率 r は、第3表に示したごとく、冬期は夏期よりもたかく、また尿中排泄率 ($Q_f \times r$) は夏期は冬期よりも若干高い。従ってこれより計算した I^{131} の甲状腺摂取率 $(1 - Q_f)r$ は冬期の方が夏期よりも高くなっている。この事より、冬期に於いては甲状腺の沃度濃縮能が亢進していると考えられ、この場合に於いても甲状腺機能の季節変動がある事が

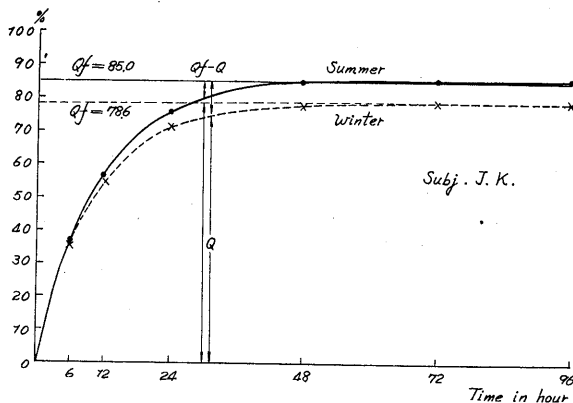


Fig. 6. Excretion curve of I^{131} after ingestion.

Table 3.

	Winter	Summer
Disappearance rate r	0.0989	0.0957
Renal excretion rate $Q_f r$	7.77	8.30
Collection rate $(1 - Q_f)r$	2.12	1.44

確かめられた訳である。

IV. 考 察

以上著者は、労働、栄養、並びに季節等の生活環境条件の変化に伴って、B. M. の変動を来たす事を確かめたのであるが、かかる B. M. の生理的変動の要因及び意義、更に変動の機転に関して考察する。

労働及び栄養状態の変化によって、B. M. の変動を来たす事は、数多くの報告があり、例えば白井¹⁸⁾は農村青年の B. M. は都市青年の夫に比し著るしく高値を示すと云い、又スポーツマンの B. M. が普通作業者の夫に比して高い事を認め、摂取食糧と運動量の大小が B. M. の大小と正の相関があると述べている。

一方、栄養状態が低下した場合、例えば飢餓、栄養失調、蛋白摂取不足等の場合に、B. M. の低下を来たすと言う報告も数多くある。たとえば Zuntz 及び Loewy¹⁹⁾ は前歐洲大戦中栄養不足によって B. M. が 15~20% 低下した事を報告し、鈴木²⁰⁾ によれば今次の大戦にても一般日本人の B. M. が終戦後数年を経た後も尙 13% 程度の低下を示したと言う。吉村²¹⁾ は約 3~4 週間の減食実験 (1150Cal, 蛋白 35g (動物性 30%)) によって B. M. 減食末期に 17% の減少を来たした事を報告し、Keys²²⁾ は 34 名の青年についてその食餌量を半減した場合に、6 カ月にして B. M. の 31.2% が減少したと言っている。

それでは、このように B. M. が労働及び栄養状態の変化によって変動を来たすのは如何なる機転によるのであろうか。Benedict²³⁾ 等によれば、B. M. は活動性原形質量に比例するものであると言うが、もしそれが正しいとし、且つ単位量の細胞原形質の示す基本的代謝量は一定であるとするならば、労働による B. M. の上昇は原形質量そのものの増加量に対応する事となる。今、著者の実験成績についてこの点を吟味してみるに、労働 15~16 日目に体重増加率は僅かに 1.3% であるのに対し、B. M. の増加率は 12.8%

であって遙かに高い値を示している。高養価の食餌をあたえた場合には、体重増加は約10日後2.5~4.2%であったが、B. M.の上昇は更に高く7.7~9.3%である。この様な関係は、吉村²¹⁾の減食実験に於いても指摘されている。即ち30日間の減食によって体蛋白の消耗は4.3%であるがB. M.の減少は17%であったのである。又Keysは被検者の脂肪量、骨の無機物、細胞外液量等を概算して、これを全体重より引き去って、活動性(代謝可能)の組織量を算出し、減食によるB. M.の低下をこの活動性組織量当りの値に換算して求めると、減食6ヵ月後に16.4%減となった。従ってこれより推算すると、減食被検者の全B. M.の減少の中で69%が活動組織の消耗によるのであり、31%が原形質の代謝量自体が何らかの原因によって低下した事になると論じている。この様な事実は、B. M.の季節変動について考えて見れば一層明瞭である。即ちB. M.の冬の最高値と夏の最低値との差は年間平均値に対し14~16%の変動率に相当している。而も体重に関しては年間略々一定であり、季節差を示さないのである。従って、B. M.の変動は活動性原形質量の増減によるのみではなく、細胞原形質の代謝量そのものの変動に基因する所が大きいと考えられる。

しからば、次にかかる原形質代謝量の減少乃至亢進は何に基因するかが問題である。

そこでこのB. M.の変化が純粋に原形質代謝量そのものの質的变化に基因するとおもわれるB. M.の季節変動の原因について考えて見る。この様な変動が第6図に示す如くに気温変化と全く反比例的である事より、B. M.を変化させる最も有力な原因は四季の変化に伴う気温の変化であろうと思われる。

四季の気温変化とB. M.との関係については著者は別報²⁴⁾に於いて両者が良き逆相関をなす事並びにこの回帰線が向暖期と向寒期によって異なる事を指摘した。即ち冬季から春季に気温が移行してもB. M.は直ちに移行せずに気温変化に遅れて低下し、又夏季より秋季に移行する場合にも同様に気温変化が先行し、B. M.のみは

おくれて上昇するのである。此の様にB. M.は単に気温のみの函数ではなく季節的な特徴を示すものであることは、既に福田⁶⁾も指摘せる所であって、つまりB. M.は体温調節機転の季節馴化に伴って変動するものと理解することが出来よう。

さて、この様なB. M.の季節的変動は如何なる機転によって起るかが次の問題である。著者は本研究に於いてB. M.の季節変動と同時に血清P. B. I.が平行して変化することを確かめ、又I³¹の甲状腺の蓄積の状況を冬と夏と比較して甲状腺機能が夏に低下し、冬に亢進する事を証明した。故にこれがB. M.の季節変動の原因であると考えた事は極めて合理的と考えられる。

所で一方緒方²⁵⁾は、寒冷地の住民のB. M.の高い事と血清Cl濃度の高い事との間には密接な関係を有する事を見出し、土井²⁶⁾等は高食塩食が甲状腺機能を亢進せしめる事を明らかにしている。併し乍ら著者の実験に於いては食塩を冬期過剰に摂った事もなく、殊に1~2, 5, 8, 11月の4期に於いては摂取食糧を厳密に同一のものとなした。従って著者の測定せるB. M.の変化はかかる食塩摂取量の変化によるものでない事は明らかである。

B. M.の変化の原因としては内分泌環境の複雑な相互関連作用を考慮に入れねばならないが、併し今の所その主因としては甲状腺機能の季節変動以外に考う可き有力なものを見出し得ないのである。

又勞働及び栄養状態の変化によって惹起されるB. M.の変動の機転に関しても、恐らくはこれが勞働や過剰栄養によって高いエネルギー代謝の生活を行う結果として甲状腺機能がこれに馴化して亢進し又安静生活による低いエネルギー代謝の生活をつづける場合には、それに馴化して低下してB. M.の変化を来したものかも知れない。この事については何等の確証はないが併し低栄養に際するB. M.の低下の原因については甲状腺機能に関係深い事を示唆する事実は数多く挙げる事が出来る(Keys, A.²²⁾参照)。又井上²⁷⁾がおこなった栄養失調患者の病理解剖の

所見等に於いても甲状腺の萎縮が見られるし、Rivero-Fontan et al.²⁸⁾ もこれを確かめている。

以上要するに、B. M. は労働、栄養、季節等の生活環境条件の変化によって、生理的変動を来すのであるが、これ等の B. M. を変化せしめる生活条件を通覧するに、労働や高栄養更に冬期等の B. M. の上昇を来たす様な生活条件に於いては、常にその1日のエネルギー代謝量そのものも増大している。又逆に低栄養や安静生活等の B. M. を低下せしめる条件に於いては1日のエネルギー代謝が低下している。即ちこれを要約すれば B. M. はその個体が常時行っているエネルギー代謝量の高低と共に動いていることとなる。換言すれば組織細胞の活動性原形質が常時保持する安静時エネルギー代謝のレベルは生体のエネルギー代謝の大きさに伴って変化し、エネルギー代謝の高い生活を持続すれば安静時代代謝のレベルもこれに順化して高まり、逆にエネルギー代謝の低い生活を行う時はこれが低下するものと考えられる。つまり活動性原形質の Activity のレベルは生体のエネルギー代謝の大きさに順応して変化し、これが生体全体の B. M. の変動としてあらわれるものであろう。而してこのような B. M. の馴化の機転としては甲状腺機転が重要な役割を果すものと想像せられる。

V. 総 括

青年男子の被検者につき、1日の労働条件や食物摂取量乃至食質等の栄養条件を変化せしめた場合、或いは測定の季節を異にした場合等につき B. M. が如何なる影響を受けるかを観察し、B. M. の変動を起す生理的要因、及び変動の機転に関する考察を行った。その大要は以下の如くである。

1) 普通生活状態(消費エネルギー約2200Cal, 摂取食餌養価 2500Cal, 蛋白 75g (動物性25%)) より自転車エルゴメーター作業にて、需要エネルギー約 1000Cal の筋運動を課し、その時の食餌養価は 3500Cal, 蛋白 75~120g をあたえて、毎日之を続行せしめると、B. M. は徐々に上昇

し、約1週間にて8%程高まり、以後若干上昇の傾向はあるが略一定の値を示した。かかる労働を一旦休養せしむると、B. M. は漸次低下し元の値に近づく。

2) 以上の実験とはぎゃくに、普通生活状態より毎日横臥の絶対安静状態(消費エネルギー約 1800Cal) を行わしめると(その時の食餌養価は 1850Cal, 蛋白 50g) 数日後より低下を始め9日目には当初の B. M. 値より約 12% 減少した。

3) 作業条件は略一定にして消費エネルギー約 2200Cal の普通生活をなさしめ、食餌養価のみ 3500Cal (蛋白 85g) に高めると、B. M. は漸次上昇し、約10日後には 6.7% の亢進を示した。

4) 2カ年間に涉り、標準環境下(D.T.25°±1°C, W. T. 20°±1°C) に於ける B. M. と自然環境下に於けるベット内代謝量とを毎月下旬測定し、その月別変化並びに両者間の差異について検討した。その結果は両者はほとんど区別し難く、冬高夏低の季節変動を示した。故に従来測定せられた B. M. の季節変動を実験条件の季節変化によるとなす考えは誤りである。

5) B. M. の年間平均値は 34.7Cal/m²/hr であり夏冬の気温変動 22.8°C の変動に於いてはその最低値は8月の-7.9%、最高値は1月の+8.2% でその変動の範囲は年間平均値にたいして14~16%であった。

6) 各月の B. M. 値と気温との間には逆相関関係があり、気温の低下につれて B. M. は高い値を示している。而して同一気温下に於いても、向暖期と向寒期に於ける B. M. 値は異り、向暖期の B. M. は向寒期の夫に比し高い値を示す、即ち B. M. の季節変動は気温変化に遅れて現われる。

7) 血清 P. B. I. 濃度は B. M. の季節変動と略平行して変動し、その年間平均値は 6.3r% 最高値は1月の 7.9r% (+25.4%) 最低値は7月の 4.7r% (-25.6%) であった。この事により甲状腺機能の季節変動を推測する事が出来る。

8) I¹³¹ を飲用せしめ、その尿中排泄率の累

積曲線を分析することによって甲状腺の I^{131} 摂取率を算出し、之を夏期と冬期とに同一被検者につき繰り返して行い、甲状腺機能の季節差を推測した。その結果は、甲状腺の機能は冬期に於いては夏期に於けるよりも亢進している事を示した。

9) 以上の成績より、B. M. の季節変動は甲状腺機能の季節馴化に伴って起った適応現象であって、体温調節機能の季節馴化に意義が深いものと考えられる。

10) 労働及び栄養、季節の何れの生活環境条件に於いても、エネルギー代謝の大きい生活を行った場合に B. M. の上昇を来たし、逆にエネルギー代謝が低い生活を持続した場合は B. M. の低下を来たす事実より、かかるエネルギー代謝量のレベルが活動性原形質の量のみならず、その安静代謝量乃至その活動性を変化せしめて、これに馴化せしめるものと考えられる。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲の勞を賜った恩師吉村寿人教授に対し深く感謝の意を表す。尚、本研究は文部省科学研究費(吉村教授)によって行われたものである。

文 献

1) Du Bois, E. F. (1927) Basal Metabolism in Health

- and Disease 1st ed. Philadelphia.
 2) Carpenter, T. M. (1941) Annual Review of Physiology **3**, 131
 3) 白井伊三郎 (1937) 労働科学研究 **14**, 9
 4) Benedict and Smith (1915) J. Biolog. Chem. **20**, 243
 5) 白井伊三郎 (昭和14年) 体育研究 **7**, 129
 6) 福田正弘 (昭和28年) 日本生理誌 **15**, 68
 7) 佐々木隆 (昭和29年) 体質医学研究所報告 **4**, (4号)
 8) 井上五郎 (昭和29年) 日本生理誌 **16**, 326
 9) 福原丈吉 (昭和26年) 栄養と食糧 **3**, 65
 10) Basset, A. M., et al. (1941) Am. M. Sci. **202**, 516
 11) Taurog, A. & I. L. Chikoff (1948) J. Biol. Chem. **176**, 639
 12) 高比良英雄 (1923) 栄養研究所報告 **1**, 1
 13) Baker, S. B. et al. (1951) J. Clin. Invest. **30**, 55
 14) Keating, F. R. et al. (1945) Endocrinology **36**, 137
 15) 鈴木 忍 (昭和15年) 大阪医学誌 **39**, 10
 16) 藤本薫喜 (昭和11年) 栄養研究所報告 **8**, 1, 113
 17) Gessler, H. (1925) Pflugers Arch. **207**, 370
 18) 白井伊三郎 (昭和30年) 総合研究報告集録 日本学術振興会
 19) Zuntz, N. und A. Loevy (1918) Biochem. Z. **90**, 244
 20) 鈴木慎次郎・大島寿美子・長嶺晋吉 (1952) 栄養学誌 **10**, 1(8)
 21) 吉村寿人・青木九一郎・松田多恵 (昭和24年) 日新医学 **36**, 495
 22) Keys, A. et al. (1950) The Biology of Human Starvation, Univ. Minn. Press.
 23) Benedict, F. G. (1909) Am. J. Physiol. **24**, 345
 24) Osiba, S. (1957) Jap. J. Physiol. **7**, 355
 25) Ogata, K., N. Nasu, K. Harada, M. Kamota (1952) Jap. J. Physiol. **2**, 303
 26) 土井弘正 (昭和29年) 日本生理誌 **16**, 535
 27) 井上 硬 (1948) 日本人の栄養
 28) Rivero-Fontan, J. et al. (1952) Endocrinology. **51**, 100

Summary

Daily performance of muscular exercise (energy requirement of 1000 Cal/day) initiates a rise of B. M. (basal metabolism) by about 8% after a week, while it decreases by 12% after a life of absolute lying for about a week:

1) By taking high caloric diet (3500 Cal/day) for about 10 days B. M. is raised by about 7%, while it decreases by the restriction of food intake.

2) B. M. undergoes seasonal variation by increasing progressively in cold season, while decreasing in warm season. The maximum range of monthly variation were about 15% or so of the annual mean, where the monthly atmospheric temperature shows a variation of 22.8°C in a year.

3) By measuring the monthly variation of the serum protein bound iodine (P. B. I.) content, it was verified that P. B. I. follows a similar seasonal change alike B. M. By estimating the collection of I^{131} in thyroid gland in summer and winter, seasonal variations of thyroid activity was verified.

4) From these, seasonal alteration of B. M. is mainly effected by change of thyroid activity which probably adapt to seasonal change of climate.

5) Above mentioned facts indicate that B. M. may be influenced by changing the daily energy metabolism for a long period.

Thus it increases when the level of energy metabolism is raised, while is decreased by low metabolism. These changes may be explained by some adaptative change of resting metabolism of active protoplasma.

(Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

環境気温と体熱産生 612.59:612.55

Heat Production and Environmental Temperature.

吉村 寿人・大柴 進・宇佐美 駿一・
益子 研三・山田 敏男
(YOSHIMURA-Hisato・OSIBA-Susumu・USAMI-Schunichi・
MASUKO-Kenzo・YAMADA-Toshio)*

I. 緒 言

安静時代謝量が環境気温によって左右せられる事は Lefèvre¹⁾によって明らかにせられた事実であって、この実験によって動物の安静時代謝量は、ある一定の中等温度に於いては最低値をとり、それよりも温度が上昇しても下降しても共に代謝量が上昇する事が明らかにされた。その原因に関しては Lefèvre は高温環境下の代謝の上昇は鬱熱に基因するものであり、低温に於ける代謝の上昇は体温の化学的調節の上昇によると述べている。そしてその中央の代謝量最低の温度に於いては、この様な暑さ寒さに対する反応が現われず、反応は全く中性の状態にあるとの意味より中性域 (Zone de neutralization) と称した。然し乍ら人体についてこの様な環境気温と安静時代謝量との関係を総括的に見たものは比較的少く、僅かに吉村等²⁾は栄養実験に於いて2例の実験を行っているに過ぎない。大部分のものは或る一定の低温乃至高温下の代謝の変化を見たものに過ぎない。而して人体に於いては、この様な中性域に於ける安静時代謝量が、若しも早朝空腹仰臥の場合にある時は、之を基礎代謝量と称する事は周知の事である。この様な基礎代謝量は往時は主として筋肉の静止代謝に由来するものと考えたが、近時 Basset³⁾、Asmussen⁴⁾等は、その大部分が内臓及び中枢神経系の代謝量に由来するものであるとの見解を表明している。低温環境下に於ける代謝の上昇は、人体にあっては主として筋肉の収縮に基

くものと考えられ、動物に見られる如き化学的調節の上昇があっても僅かなものであろうと論ぜられている。これにたいし、高温環境下に於いては、動物によっては却って代謝量の低下(第2調節)を見る事もあるが、人体に於いては女子に於いて多少その傾向があるにとどまり、確実な根拠はない。要するに人体について安静時代謝量と環境気温との関係について詳細に研究した成績は極めて少い現状である。よって著者等は人体に於ける基礎代謝量の主因を再検討すると共に、安静時代謝量が環境気温と如何なる関係にあるか、且つ環境温の代謝に対する影響の原因が奈辺にあるかを検討せんとした。そこで先ず中等環境下に於いては基礎代謝についての原因よりはじめ、次に低温環境下の代謝の上昇を確かめると共にその原因につき研究を進め、最後に高温環境下の代謝につき研究した。かくして、之を従来の文献に現われた動物についての成績と比較し、人体の体温調節機能の特徴につき検討を行ったのである。

II. 実験方法

A. 実験方法の概要

実験は先ず基礎条件時及び安静時(臥位)の産熱量の区分に関して検討を行った。それが為には4~5月の時期に、6名の健康な男子(20~25才)について、早朝空腹時安静臥位状態に於いて基礎代謝量を測定した。又その外に3名の被検者について、基礎条件以外の安静臥位状態に於いて代謝量を測定した。かくして之等の代謝量測定に引きつづいて被検者の四肢を緊縛してその代謝量を求め(之を緊縛実験と称する)、

* 京都府立医科大学第1生理学教室
〔昭和33年6月21日受付〕

四肢を血流より遮断した場合の代謝量の変化について検討した。けだし四肢の酸素消費量は大部分筋肉によるものと思われ、且つその筋量は四肢容積の70%と言われているから、四肢を緊縛して血流を遮断する事によって、四肢の筋肉の酸素消費量を除外してその代謝量を求める事が出来る訳であって、これによって筋肉による産熱量が安静時代謝量の何程に当るかを検討する事が出来る。

四肢緊縛には、上膊起始部に血圧測定用マンシエットを、又大腿起始部には之と同形の大型のマンシエットを巻きつけ、ここへ自転車の空気入れポンプによって1~2秒間にて同時に圧力を加えて緊縛を行った。而して血流が完全に遮断せられ、且つ圧迫の影響も一定になるように、加える圧力を上肢は200 mmHg、下肢は250 mmHgに一定にして実験を行った。四肢緊縛を行った当初は、不安感を伴い、呼吸が乱れるから、数分間待って元の安静状態に戻ってから測定を行った。この様に圧迫によって直接代謝量の乱れが起る恐れがあったので、四肢の起始部を上下2枚の板にてはさみ、之にマンシエットを巻きつけ、静脈血の灌流を阻害する事なく圧迫のみを加えて代謝量を測定してみた(之を圧迫実験と称する)。併しこの場合にはほとんど代謝量に影響を認めなかったので、単に皮膚圧迫のみにては大きな影響はないものであって、四肢緊縛の影響は主として四肢の血流遮断によるものと判断した。

次に環境気温が中等気温より体温及び高温に変化した場合に、発熱量が如何に変化するか、且つこの変化が如何なる原因によるかを検討した。それが為に3名の被検者について、裸体条件下にて早朝空腹時安静臥位状態にて、各種の気温の環境下に、安静代謝量を測定した。

実験せる環境気温は、中等気温としては、D. T. 25°C, W. T. 18°C, 及び D. T. 30°C, W. T. 21°C, 低温としては D. T. 20°C, W. T. 15°C, 及び D. T. 15°C, W. T. 11°C, 高温としては D. T. 35°C, W. T. 26°C, 及び D. T. 40°C, W. T. 28°C である。尙、実験に際しては皮膚温、直腸温、

脈搏、血圧、呼吸数の測定も同時に行った。測定時期は1~2月であり、被検者はその前日より室温25°C、湿度65%の人工気候室に宿泊せしめて、その条件を略一定に保たしめた。被検者は覚醒後先ず体重を測定し、皮膚温測定用熱電対を装着して再びベットの中へ入り、その基礎代謝量を測定する。その後人工気候室の室温を上記の気温に変化せしめ、室内が所定の温度に達した後に、掛布団をとって、裸体となって安静臥位条件のまま一気に環境気温下に曝露せしめた。その後そのままの状態にて1時間半に涉って、15分毎に代謝量を測定し、最後に四肢を緊縛して再び代謝量を測定した。人工気候室の室温の上昇は、床下及び側壁にある24kWのHeaterにより、低温への移行は冷却空気の循環によるものであるから、約15分もかかれば充分所定の温度に達し得た。

以上施行した緊縛実験に於いて、皮膚圧迫の影響が環境気温により差異ありや否や、又緊縛によって純粋に緊縛下領域の酸素消費量が除外されるや否やを吟味するために、別に若干の実験を追加して行った。それが為には若干の被検者につき各種気温下にて安静臥位状態にて両側及び片側の上肢或いは下肢の緊縛及び圧迫実験を追加した。

IB. 測定方法

代謝量の測定はDouglas Bag法にておこない、Douglas Bagに採取せる呼気は労研式瓦斯分析器にて分析した。

皮膚温の測定には文部省科研究医学関係季節生理班にて定められた規格に従い⁵⁾、吉村・小石⁶⁾の考案せる銅・コンスタンタン熱電対を用いて、身体皮膚の所定の12点(額部、前胸部、腹部、鼠蹊部、上膊部、前膊部、大腿部、下腿部、手背部、拇指部、足背部、拇趾部)の温度をポテンシオメーターにて測定した。かくして得たる各部の皮膚温より平均皮膚温を季節生理班所定の方法⁵⁾により算出した。

直腸温の測定には吉村の直腸温計⁷⁾を用い、ポテンシオメーターにて測定した。

体重は吉村式簡易人体天秤⁸⁾(感量5g、秤量

100g) を用いて測定した。

Ⅲ. 実験成績

1. 基礎条件時及び安静時 (臥位) の産熱量の分析

産熱量の基準量たる基礎代謝量については、従来はその過半が静止の筋によるとせられたのであるが、近來は之に反対する学説が有力である。即ち Asmussen⁴⁾等は、下肢を緊縛する事によって、基礎代謝量は約10%の低下を來たすことを認め、これと下肢の筋量とを比較する事により筋肉 1kg 当り1分間の酸素消費量は 1.7cc であると算定した。従って之より推算して基礎代謝量の中で筋肉に由来するものを求めると、これは全基礎代謝量の20~25%に過ぎず、大部分は内臓や中枢神経系の酸素消費量に由来する事となる。然し乍ら Asmussen 等の実験は例数も2例のみであり、且つ緊縛の条件も充分規定していない憾みがある。そこで著者等は被検者の数を6名となし、測定回数も各被検者につき3~8回繰返して行い、四肢緊縛によって酸素消費量が如何程低下するかを観察した。第1表はその成績であって、表の酸素消費量(前)とあるのは基礎代謝量であり、(緊縛)とあるのは四肢緊縛時の酸素消費量である。

表記の如く、6名の被検者の基礎条件時の酸素消費量は平均187cc/分であり、四肢緊縛中は175cc/分であった。即ち平均

約6.4%の減少を見た事になる。そこで緊縛下領域の酸素消費量を算定するために、上肢及び下肢を水中に浸してその Volume を測定した。今その70%が筋肉であると見做すと (Frohse⁹⁾, Frankel¹⁰⁾) その筋量は表記の如く平均 11.3kg

Table 1. Effect of ligature of limbs on basal metabolism.

Subject	Body weight	Volume of muscle in limbs measured	No. of limbs	O ₂ consumption			
				Before Ligature	During Ligature	Diff.	Decrease %
M. I.	63.38 kg	15.4 kg	6	206 ± 6 cc/min	198 ± 7 cc/min	8	3.7 %
T. Y.	55.43	11.9	8	198 ± 5	177 ± 6	21	10.6
J. K.	45.25	8.8	6	170 ± 5	161 ± 6	9	5.3
S. O.	44.10	7.9	5	158 ± 4	152 ± 7	6	3.8
S. U.	58.07	13.2	3	202 ± 6	192 ± 5	10	5.0
K. M.	50.57	10.8	3	188 ± 3	171 ± 5	17	9.0
Mean	52.80	11.3	5	187 ± 5	175 ± 6	12	6.3

Table 2. Effect of ligature of limbs on resting metabolism.

Subject	Body weight	Volume of muscle in limbs measured	No. of limbs	O ₂ consumption			
				Before Ligature	During Ligature	Diff.	Decrease %
A. N.	50.20	10.0	5	205 ± 5 cc/min	180 ± 6 cc/min	25	12.2 %
K. M.	50.42	10.5	5	196 ± 3	167 ± 4	29	14.8
T. Y.	55.43	11.9	10	196 ± 3	171 ± 5	25	12.8
Mean	52.02	10.8	7	199 ± 4	173 ± 5	26	13.0

Table 3.

Effects of exposure to heat and cold upon oxygen consumption mean skin temperature and rectal temperature.

Subject	Items of measurement	Control at standard Temp (in bed)	Exposure to heat and cold of various temperature at the naked condition							
			Moderate Temp.		Low Temp.		High Temp.			
			30°C	25°C	20°C	15°C	35°C	40°C		
S. O.	O ₂ Consumption (cc/min)	155	157	153	205	306	173	194		
	Change by ligature of limbs (cc/min)	-3	-7	-3	-56	-74.1	+2	+6		
	Mean skin temp (°C)	34.1	34.2	32.3	30.9	29.4	35.8	36.8		
	Rectal temp (°C)	37.1	37.0	37.1	36.8	36.8	37.2	37.6		
K. M.	O ₂ Consumption (cc/min)	188	198	186	205	302	205	211		
	Change by ligature of limbs (cc/min)	-17	-24	-9	-28	-122	+7	+12		
	Mean skin temp (°C)	34.2	34.3	32.2	30.5	29.2	35.8	36.8		
	Rectal temp (°C)	37.0	37.2	37.0	36.9	37.1	37.3	37.8		
S. U.	O ₂ Consumption (cc/min)	201	201	202	232	303	214	242		
	Change by ligature of limbs (cc/min)	-9	-4	-6	-37	-105	+2	+6		
	Mean skin temp (°C)	34.5	34.3	32.4	30.2	29.2	35.5	36.6		
	Rectal temp (°C)	37.0	37.2	37.2	37.0	37.1	37.5	37.8		
Mean	O ₂ Consumption (cc/min)	181	185	180	214	304	197	216		
	Change by ligature of limbs (cc/min)	-10	-12	-6	-40	123	+2	+8		
	Mean skin temp (°C)	34.3	34.3	32.3	30.5	29.3	35.9	36.9		
	Rectal temp (°C)	37.0	37.1	37.1	36.9	37.0	37.3	37.9		

The values after noted condition are the means of determination from 60 to 90 min. after exposure to heat or cold.

The decrease of oxygen consumption during ligature is indicated with (-) and the increase with (+).

となる。之より計算すると筋肉1kg 当り酸素消費量は1.1cc/分となる。所で被検者の平均体重が52.80kg であるから、Vierordt Tabellen¹¹⁾によりその43%が全骨格筋と見做せば、全骨格筋量は22.7kg となり、この酸素消費量は1.1cc×22.7=25cc/分 となる。基礎代謝測定時の酸素消費量は前記の如く平均して187cc/分 であるから、これにたいする骨格筋の代謝量の比率は13.4% となる。この成績は上記の Asmussen の成績に比すれば、若干低い値を示しているが、之は緊縛によって、精神緊張、及び皮膚圧迫の影響が若干加っている為と思われる。即ちこの様な実験にては正確に単位筋量当りの酸素消費量を算定する事は困難の様である。

そこで基礎条件時に比し、筋緊張が若干高まっているとおもわれる午前又は夕食前の安静時(臥位) に於いて同様な緊縛実験を行ってみた。その結果は第2表に示す如く、酸素消費量の低下率は少しく大なる傾向を示し、平均約13%の

低下を示した。之を筋肉1kg 当りに換算すれば約2.4cc/分となり、前記と同様にして全骨格筋の安静時代謝量の全代謝量に対する比率を計算すれば約27%となる。この値は Asmussen 等の成績と略一致する。従って恐らく Asmussen 等の実験は、著者等の安静時代謝の実験に近い状態に於いて行われたものと思われる。又基礎条件時に於いて緊縛の影響の少いのはこの場合の筋の緊張が少い為であろう。何れにしても、基礎代謝の原因として、筋肉に基因する所ものは極めて小さいものと考えられ、基礎代謝の大部分は筋以外の臓器即ち内臓及び中枢神経系に基因するものと考えられる。

2. 各種環境気温下に於ける産熱量について

a. 中等気温環境下の実験

次に環境気温の変化に伴って、産熱量が如何に変化するか、又その変化の原因は何であるかにつき検討したのが以下の実験である。その成績は第3表にしめした。即ち裸体安静時臥位条件にて各種環境気温下に曝露した場合に、略環境気温に平衡したと思われる60~90分間の平均の代謝量、皮膚温、直腸温、並びに四肢緊縛時の代謝量を一括して示したものである。

先ず 30°C の中等気温下に於ける産熱量について検討してみるに、表記の如く、その代謝量は基礎代謝と殆んど差はなく、又四肢緊縛の影響も同様である。即ち緊縛によって、その前30分の代謝量の平均値に比して4.5%の減少を示した。

環境気温が25°C の時には、裸体時に僅かに代謝量の低下を来たすが、これは吉村²⁾により指摘せられた如く、身体表面の血流が急に減ずる結果であるかも知れない。併しそれは一時現象であって、その後は概ね30°C の実験とその成績は略一致している。この場合にも四肢緊縛を行うと、約3.5%の代謝量の低下が見られた。

b. 低温環境下の実験

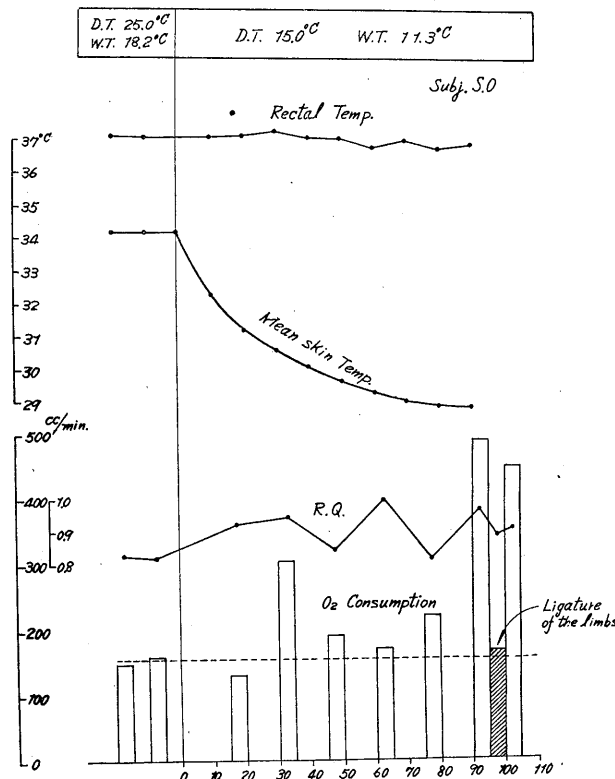


Fig. 1. Cold experiment.

低温環境としては 15°C、及び 20°C の気温を選び、前記と同様の裸体実験を行った。その成績の中代表的なものとして 15°C の気温下に行った 1 例の実験成績を第 1 図に示す。図に見る如く、皮膚温は低温室に入ると共に急速に減少し、約 60 分以後には恒定値に近づかんとする。これに対し、代謝量は図のヒストグラムに見る如く、寒冷曝露後 30~40 分に至れば戦慄を来たし、著明に上昇する。この戦慄による代謝の亢進は、個体により、又その時々状況によってもまちまちであるが、この例に於いては最高の対照値の 2 倍以上にも達した。3 名の被検者の 60~90 分間の代謝量の平均値は表記のごとく 304cc/分の酸素消費量を示し、約 67% の上昇を示した。尙この時の R. Q. は 1 に近く、主として糖質の燃焼によるものであり、又直腸温は軽い初発上昇をしめしたが概ね恒定した値をしめした。

20°C の気温下に於いては、15°C の気温下に於けるが如く戦慄を来たさなかったが、自覚的に寒さを強く感じ、欠伸を時々連発する。又皮膚温を低下する事は前記と同様である。併しその程度は 15°C の場合よりも少い。而して代謝量は、寒冷曝露後 30~40 分目の頃より亢進を来たし、60~90 分の間には平均対照値の約 15% の上昇を来たした (第 3 表参照)。

次に、かかる代謝量上昇の時期に、四肢緊縛を行うと、図示の如く代謝量は著減して寒冷曝露前の値の附近迄低下した。その減少率は、寒冷刺戟による酸素需要量に対して 102~130% であった。つまりこの事は、寒冷曝露による酸素需要量の増加は、主として戦慄による筋肉の酸素消費量の増大に基因する事を示唆する。

ただここで問題となるのは、四肢筋は全身筋肉の 50% に過ぎないに拘らず、四肢緊縛によって減少する酸素消費量は、寒冷曝露による酸素消費量の増加(需要量)と略等しいか又は之を上廻ると言う事である。もとより戦慄

に際して働く骨格筋は、四肢筋が主である場合もあるが、軀幹部筋が之に関与する事も相当である事も事実である。従って何故に四肢緊縛によってこの場合に酸素需要量の 100% 又はそれ以上が減少したかについては検討を加えなければならぬ。ここに思い合される事実は、四肢緊縛に際して自覚的な寒さの感じも同時に消失する事である。長谷川等¹²⁾によれば皮膚圧迫は戦慄反射を抑制すると言うから、四肢緊縛によって酸素消費量の減じた事は四肢の血流が遮断せられた為のみではなく、全身的に筋の戦慄がやみ、緊張が緩んだ結果であろうと想像せられる。

そこでこの事を確かめる為、上記の 15°C の低温実験に於いて、戦慄が始って酸素消費量の高まったときに、四肢の中の色々の部位を緊縛(血流の遮断を伴うもの)したり、又は血管の圧迫を避け乍ら木板片にて上膊を挟んで皮膚の圧迫を行って、その時の酸素消費量の変化を観察した。その成績は第 2 図に示されている。図は便宜上同一被検者について行った数回の低温実験に際し、戦慄の現われた時の酸素消費量と、それに対する圧迫(血流遮断を伴わぬもの)又は緊縛(血流遮断を伴うもの)の影響のみを取り出してヒストグラムとして並べてある。空白の棒は戦慄時の酸素消費量であり、黒く塗った

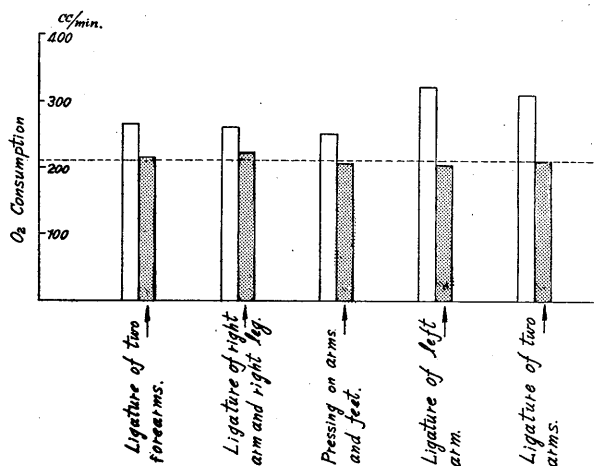


Fig. 2.

Effect of ligature or pressure of limbs upon during shivering.

のが圧迫又は緊縛時の酸素消費量である。又図の点線は寒冷曝露前の安静時酸素消費量の平均値の位置である。図に見る如く、四肢緊縛時と同様に著明な酸素消費量の低下を見、その低下の程度は前腕緊縛、下肢緊縛、上膊緊縛の何れの場合に於いても緊縛下領域の筋量の大小には無関係に酸素消費量は安静時の値に迄低下している。のみならず、緊縛を行うと直ちに呼吸が安静になり、酸素消費量の低下を来すのであるから、反射的に全体の筋の緊張がとれるものと考えざるを得ない。さきに戦慄時緊縛による酸素消費量の低下が、戦慄による上昇量以上に及んだのも、恐らくは安静時の筋の緊張迄も低下して、これが為の酸素消費量の減少が加って来た為であろう。

要するに寒冷曝露時の酸素消費量の上昇は、この様な筋の収縮の抑制乃至はその緊張の低下によって殆んど完全に消失するのであるから、之は全く筋の収縮に基因したものである。

動物については、寒冷曝露時には、化学調節機転の発動により、肝臓其の他の内臓の代謝の亢進が報告せられているが、上記の所見よりすれば、人体に於いては少くともこの程度の低温

環境にあっては、かかる化学調節はないものと思われる。

c. 高温環境下の実験

次に 35°C, 40°C の高温環境下に於ける産熱量の変化及びその原因についての検討をおこった。代表的な1例として 40°C の気温下に行った実験成績を第3図に掲げる。又第3表にはさきの低温実験の場合と同様に全部の被検者について、高温曝露後60~90分の平均の代謝量や、平均皮膚温、直腸温等を一括してかかげた。

先ず図に見る如く、平均皮膚温は高温環境下に曝露されると同時に上昇を始め、実験の最後迄軽微な上昇をつづける。又直腸温も高温曝露後約30分頃より漸次上昇を始めている。而してこの場合の代謝量を見るに、高温曝露後30~50分頃より徐々に上昇し、60~90分の間にては平均25%上昇した。他の2例の被検者についても同様の傾向を示し、3名の平均値にては19%の上昇を示した。

35°C の気温下に於いては、矢張り前記と同様に30~50分頃より徐々に代謝の上昇を来すがその上昇の程度は前者に比すればやや軽度である。即ち 35°C の気温下に曝露してより、60~90分の間にては平均8%の上昇を来した。

この様な代謝亢進の時期に四肢緊縛を行うと、その代謝量は、低温環境下に於ける緊縛実験の成績とは逆に、全然低下を来たさない(第3図)。又実験例によってはむしろ若干上昇の傾向が見られた(第3表)。その原因は、皮膚圧迫の影響が、高温環境下に於いては逆に代謝の亢進を来たし、実際に血流遮断による酸素消費量の低下が起っていても、之を打ち消した結果と思われる。併し何れにするも、筋緊張による代謝の亢進は認め難い。従って高温環境下に長く滞在した場合の代謝量の上昇の原因は、筋の酸素消費量の増加によるものではなく、鬱熱によって、筋以外

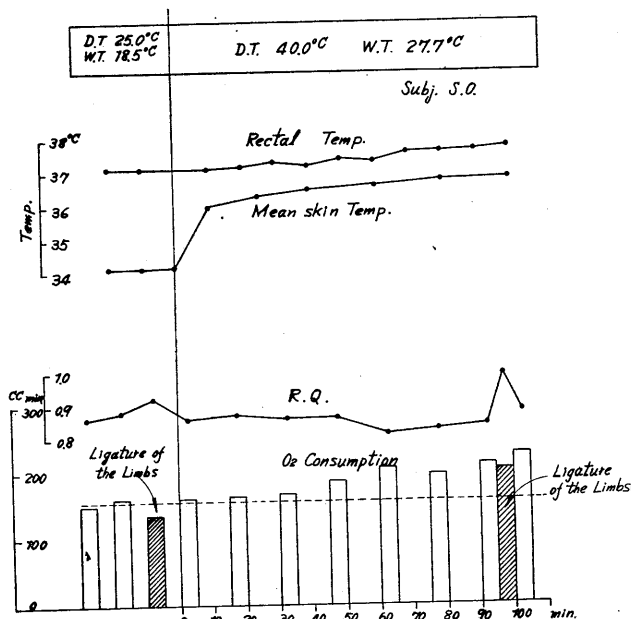


Fig. 3. Heat experiment.

の内臓及び中枢神経系の代謝の亢進を来たした結果と思われる。

IV. 考 按

以上著者等は、基礎代謝量の分析、及び各種環境気温下に於ける代謝量の変化並びにその変化の原因につき検討したのであるが、各種環境気温下に於ける代謝量の変化について総括的に考察せんために第4図を作った。すなわち裸体安静臥位条件にて各種環境気温下に曝露した場合に、所定の気温に略平衡したと思われる60~90分間の代謝量、平均皮膚温、直腸温及び緊縛時の代謝量の平均値をとって、気温との関連に於いて見たものである。

図に見る如く、直腸温は15~30°Cの気温下に於いては36.9~37.1°Cの値にて一定し、気温が35°C及び40°Cに到れば若干上昇の傾向を示している。又平均皮膚温についてみれば、気温が30~25°Cの間にてはその低下は急峻であり、略直線的である。気温が25°C以下に低下するにつれて平均皮膚温の低下はやや緩徐となり、又気温が30°C以上に上昇した場合にもその上昇の経過は少しく緩徐になっている。即ち全体としてS字状の曲線をしめしている。この事は皮膚血管の開張及び収縮に限度のある事を示している。換言すれば、皮膚温の低下或いは上昇による放熱の調節には限度のある事を意味している。

一方代謝量について見るに、25~30°Cの中等気温下に於いては最低であり、略一定値を示している。之に対し20°C以下の気温下に於いては著明に上昇を来たし、又35°C以上の気温下に於いても若干代謝量の上昇を来たしている。而して、気温25~30°Cの範囲に於いては、被検者自身何等の暑さ寒さも感ぜず、体温調節は全く皮膚血管の調節によって営まれるものと思われる。この範囲の平均皮膚温が気温に伴って急峻に変化するの之を物語っている。従ってこの環境条件下に於いては、代謝量は全く体温

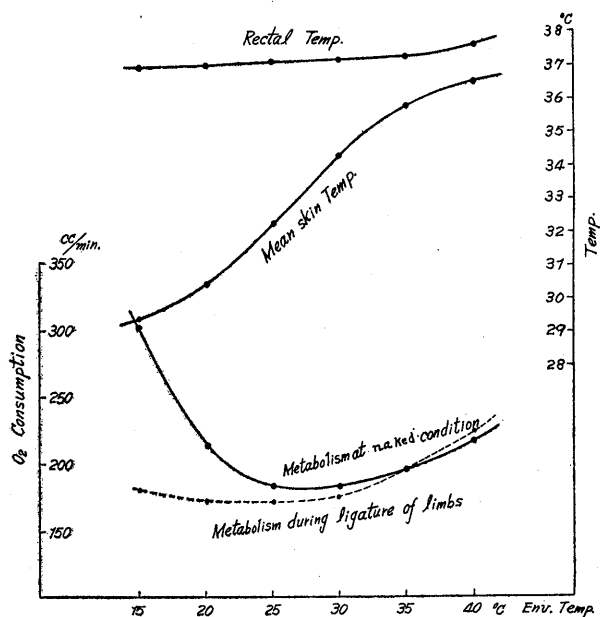


Fig. 4. Metabolism and environmental temperature.

調節機転とは関係がなく、最低値をとる事となる。この意味よりこの気温の範囲を代謝不関域とも言う。又快感帯と言われる温度範囲もものである。従ってこの範囲に於ける早朝空腹臥位条件の代謝量が基礎代謝量に相当するのである。

所が、この範囲よりも寒くなると、皮膚血管の収縮のみにては到底放熱量の増加を防ぐ可くもなく、化学調節によって代謝が上昇して産熱を増し体温を維持せんとする。この産熱は人体に於いては主として筋の収縮による事は前記の通りであって、この範囲は動物にあっては化学調節域とも言われるが、人体にあってはむしろ代謝調節域と呼ぶ可きであろう。即ち動物にあってはこの様な寒冷曝露時に内臓の代謝の変化によって代謝が亢進し、体温の化学的調節が営まれる事実は多く知られている¹³⁾。従って此等動物(天竺鼠、鳥類、蝙蝠等)に於いては可なり寒くとも或る程度迄は戦慄を来たさずに寒さに耐え得る。併し人体に於いては、この様な内臓の代謝変化によって体温調節を行うことはないと言われているが、充分なる根拠はない。著者等の実験に於いては、明らかに寒冷曝露時に内臓の代謝の変化する事実は認められる事は出来ない。それは先に述べた如く、寒冷時の代

謝上昇の時期に、四肢緊縛を行って筋の収縮乃至緊張を除去すれば、その時の代謝量は直ちに低下し、その低下の度は 25~30°C の快感気温下に於いて四肢緊縛を行った時の代謝量の低下と略同じレベル迄低下する。図中の点線はこの低下せる代謝量の位置を結んだものである。即ち寒冷環境下の代謝の亢進は、主として筋肉の収縮乃至緊張による酸素消費量の上昇に基因するものと思われ、動物に見る化学調節が似たた為ではないのである。

一方、代謝不関域よりも暑い範囲に於いては、発汗が起り、皮膚血管の極度の開張と相俟って専ら物理調節を行うから、之を物理調節域とも呼ばれる。この場合に、代謝量は若干上昇を来たすが、之は先に明らかにした如く、鬱熱によって、筋以外の臓器即ち主として内臓、中枢神経系の代謝の亢進を来たした結果現われたものと思われる。この事は又直腸温の上昇の事実によっても裏書きされている。動物に於いては、高温時に肝臓の熱産生が減退して体温調節に寄与する事も知られている(Plaut¹⁴)。又Lefevre¹は山羊の実験にて 30°C 以上の高温に於いては産熱量を減ずる事を認めている。併し乍らこの様な産熱の減退による体温調節(第2化学調節)は本実験に於いては認める事が出来なかった。

人体の代謝量は、季節の推移等の持続的な気温の変化に対しては、既に大柴¹⁵の指摘せる如く、基礎代謝のレベルそのものが変化し、寒冷期に高く、暑熱期に低くなる事は確かであり、之は内臓の代謝の亢進又は低下に基因するものと思われる。之に対し、急激なる環境気温の低下即ち寒冷曝露に際しては、筋肉の収縮即ち戦慄のみによって産熱量を増大し、内臓の代謝亢進に迄は及ばないのである。又高温曝露に際しては、代謝量は動物に於けるごとく低下を来さず、高温環境下に長く滞在すればむしろ鬱熱によって内臓の代謝量の上昇を来すに到る。

V. 総 括

人体について各種環境気温下に於ける裸体安静臥位時の発熱量の変化及び、その変化の原因

につき検討した。その成績を要約すれば次の如くである。

1) 快感気温下に於ける基礎条件時の酸素消費量は平均 187cc/分 であるが、四肢緊縛によって約 6.4% の低下を見た。この酸素消費量の変化と、四肢の筋肉量より推算すれば、筋肉 1kg 当りの酸素消費量は 1.1cc/分 となり、之より骨格筋全体の代謝量の全代謝量に対する比率を推算すれば 13.4% である。即ち基礎代謝量の中で筋肉に由来するものは極めて少く、大部分は筋肉以外の臓器即ち内臓、中枢神経系に由来するものと言えよう。

2) 午前又は夕食前の安静時(臥位)条件にて同様な実験を行い、全骨格筋の代謝量の全代謝量に対する比率を推算すれば 27% であった。これは安静時には基礎条件時に比し若干筋緊張が高まっている為である。

3) 25°C 乃至 30°C の中等気温下に於いては、その代謝量は最低値をとり、早朝空腹安静臥位条件にては、基礎代謝量に相当している。

4) 20°C 及び 15°C の低温環境に裸体安静臥位条件にて曝露せしむると、曝露後 30~40 分後より代謝量の著明な亢進を来たした。この場合四肢緊縛を行うと、代謝量は直ちに低下し、寒冷曝露前の値に近く又はそれ以上にも低下した。以上の結果より、寒冷刺激による代謝量の亢進は、主として筋肉の緊張乃至収縮(戦慄)に基因するものと思われる。

5) 35°C 及び 40°C の高温環境下に裸体安静臥位条件にて曝露せしむると、代謝量は高温曝露後 30~50 分頃より徐々に上昇し、60~90 分の間にては平均 8~19% の上昇を来たした。この場合に四肢緊縛を行っても全然代謝量の低下は認められない。従ってこの場合の代謝量の上昇の原因は、筋肉の酸素消費量の増加によるものではなく、鬱熱によって、内臓及び中枢神経系の代謝の亢進を来たした結果と思われる。

以上の研究は文部省科学研究費によった事を附記する。

文 献

- 1) Lefèvre, P. J. et A. August (1932) Ann. Physiol.

- et Physicochim. Biol. **8**, 461
- 2) 吉村寿人・青木九一郎・松田多恵(1949)日新医学 **36**, 495
 - 3) Basset, H. L. (1949) Physiology of Heat Regulation on The Science of Clothing, by L. H. Newburgh, Philadelphia, London.
 - 4) Asmussen, E., E. H. Christensen, M. Nielsen (1939) Skand. Arch. f. Physiol. **82**, 212
 - 5) 文部省科学研究 季節生理班 (昭和27年) 日新医学 **39**, 121
 - 6) 吉村寿人・小石哲夫・小石秀夫(昭和25年)医学と生物学 **16**, 140
 - 7) 文部省科学研究 季節生理班 (昭和32年) 日新医学 **44**, 469
 - 8) 吉村寿人・井上太郎; 吉村式人体天秤の一考察 (未発表)
 - 9) Frohse } 4) より引用
 - 10) Frankel }
 - 11) Vierordt, Hermann (1898) Anatomische Physiologische u. Physicalische Daten u Tabellen zum Gebrauche für Medicines, Jena.
 - 12) 長谷川 換・倉島昭示・佐藤素一(1953)日本生理誌 **15**, 31
 - 13) Basset, H. C. (1927) Physiological Reviews **7**, 531
 - 14) Plaut, R. and E. Wilbrand (1922) Zeitschr. f. Biol. Ixxiv. 191
 - 15) Osiba, S. (1957) Jap. J. Physiol. **7**, 355

Summary

1) In order to estimate the extent of contribution of skeletal muscles to the basal metabolism, the effect of ligating limbs with rubber bag upon total oxygen consumption of the body was measured at basal condition. The metabolism is decreased only about 6.4% by the ligature of limbs, and thus, the contribution of skeletal muscles to the heat production in basal condition is not so great as was previously believed.

2) The metabolism at moderate temperature from 25°C to 30°C is in the lowest level. This environment belongs to the metabolis indifferent zone. Exposure to 20°C or below raises the metabolim, and the rise is mainly effected by heat production by muscles, because the metabolic rise almost disappers by the ligature of limbs. Exposure to heat of 35°C or higher for long time, also initiate the metabolic rise. As this rise can not be abolished by the ligature of limbs, this elevation of metabolism is mainly due to the increased metabolism of internal organs and central nervous system.

(*Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine*)

イヌの panting 中枢の所在部位について 612.281

The Study on the Localization of the Panting Center of the Dog.

戸 出 一 郎 (TODE-ICHIRO)*

1. 序 言

動物の panting 中枢の所在部位に関しては Richet¹⁶⁾ 以来若干の人々によって研究せられて来た。それによると panting 中枢が延髄にあるとするもの (Richet¹⁶⁾, Athanasin & Carvillo¹⁾, Kahn⁷⁾, 中脳にありとするもの (Keller⁹⁾¹⁰⁾, Keller & Hare¹¹⁾, 視床尾背側部にあるとするもの (Lilienthal & Otenasek¹³⁾, 間脳にあるとするもの (Sherrington¹⁸⁾, Hammouda⁵⁾, 視床下部にあるとするもの (Clark, Magoun & Ranson²⁾, Dasgupta⁴⁾ などがある。この問題に関しての私のこれまでの研究結果によるとこれらのいずれにも全面的に賛同することは出来ない。そこで以下に私の得た結果を報告することとする。

II. 実験方法

実験動物としては40頭のイヌと、参考として4頭のネコをもちいた。麻酔は urethane を体重 1kg につき 1.5g の割合で筋肉内に注射した。注射後約1時間を経て第1図に示すように、イヌを固定台に腹位に固定し、両側の総頸動脈を結紮して、頭蓋を頭頂部から側頭部に至るまで鋸で切除し、硬脳膜を切開して大脳皮質を露出する。又気管を切開して気管 cannula を挿入した。呼吸運動は Marey の描記器に連結された

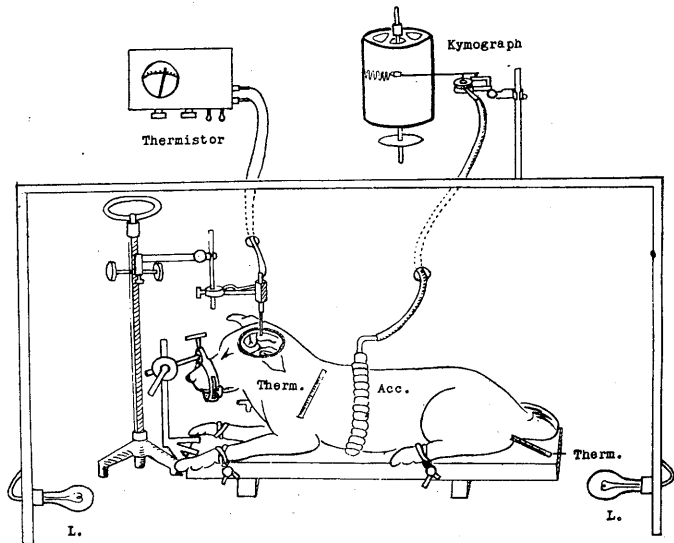


Fig. 1.

Figure indicates the method for fixing the animal body, warming the whole body, measuring the temperature of each portion and recording the respiratory movements.

Thermistor : thermistor thermometer. Therm. : mercurial thermometer. L. : electric lamp for warming. Acc. : pneumograph of accordion-type.

accordion 型 pneumograph によって塗煤紙上に描記された。

脳温の測定には第2図に示すように thermistor 温度計を使用した。thermistor は直径 0.5mm の bead 型で、外径 0.7mm 長さ 7cm の Cathélin 針の先端に熔封したもので 0°C で 7.50kΩ の抵抗値を持つ。thermistor と熔着された enamel 被覆の銅線は Cathélin 針中を通して外に出て居り、もう一方の極は Cathélin 針の套管をそのまま利用している。この2本の導線を 1°C につき 1μV の感度に調節した bridge の一辺に挿入し、温度の変化でその抵抗値が変化し、その時の不平衡状態に於ける検流針に流れる電流で直接温度を測定した。この thermistor 温度計を使用前に数回色々の温度の水によって試験

* 岡山大学医学部第2生理学教室
〔昭和33年6月23日受付〕

し、温度と電圧の曲線を図に表わし、この図を基準として脳幹の温度を決定した。

Cathélin 針の先端に封入した thermistor は視索前領域に挿入された。その方法はイヌの頭部を眼窩点と耳珠点とを結んだ面が水平となるように固定し、Cathélin 針を万能支持台に垂直に固定する。イヌの頭蓋を頭頂部から側頭部へかけて広く開き、硬脳膜を鉗で切って脳の表面を露出し、へらを脳底へ入れて少し脳を持ち上げると視束交叉が見える。その視束交叉の前縁で、正中線より 3mm 背側の点を設定し、万能支持台を操作してその点へ Cathélin 針の先端が当たるように挿入した。

次にイヌの直腸温を測るために水銀温度計を肛門から 6 乃至 8cm の深さに直腸内に挿入し、5 分置いた後の温度を読んだ。又同時に前肢の上膊部の皮下に水銀温度計を入れてその部の皮下の温度を測定した。

イヌに panting を起させるためには全身を加温した。その方法は固定台に固定したイヌを長さ 150cm、巾 100cm、高さ 80cm の箱に入れ 40W の孵卵用電球 6 箇を点燈して加温した。箱内の気温は 37分で 40°C となり目的に応じて点滅により所定の温度を保つ様にした。湿度は略々 50% に一定した。

大脳及び脳幹の切断方法は鋭利なへらを用いて先ず大脳皮質を除去し、次に脳幹を頭側から尾側へと順次少しずつ前額断位に切断して行くのである。

視床下部の電気凝固の方法は大脳皮質を除去して、視床背面或いは腹面から視床下部に電極を挿入して電流を流した。電極としては直径 1/3mm の 2 本の鋼鉄線を 1.5mm の間隔で互いに平行に合成樹脂で固定し、先端 5mm を残して他を Cashew で被覆絶縁する。電流発生装置は第 3 図に示す通りで可変抵抗器を調節して 2mA の電流を約 1 分間流した。

実験終了後総頸動脈を切断して瀉血し、へらで脳を傷つけない様に取り出して 10% Formalin 水に入れて固定し、Celloidin 包埋の後、通法により厚さ 30 μ の連続切片標本を作製し、Cresil

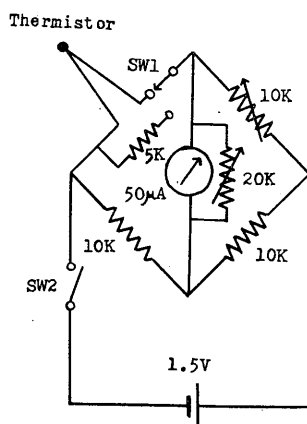


Fig. 2. Circuit for measuring the temperature.

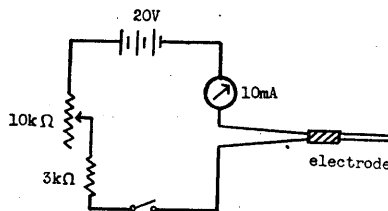


Fig. 3.

Electric circuit and the electrodes used for the electrocoagulation.

紫で染色した後顕微鏡を用いて破壊された部位を確かめた。視床下部の各部の名称は Rioch¹⁷⁾、並びに北山¹²⁾の分類に依った。

温度を測定した部位とその部の温度を簡略して次の記号で表わした。

視索前領域の温度を P. T.

直腸の温度を R. T.

皮下の温度を S. T.

動物の皮膚に接する周囲の気温を E. T.

1 分間の呼吸頻数を R. R.

Ⅲ. 実験成績

A. 大脳及び脳幹の切断の panting に及ぼす影響

1. 大脳皮質の切除

11頭のイヌの大脳皮質を第 4 図の 1 の線で示す部位で切除したところ、3 頭では呼吸頻度は変わらず依然として panting を示していたが、他の 8 頭はすべて呼吸頻度が増大し、panting は益々はげしくなった。中でも 1957年 6月 15日の

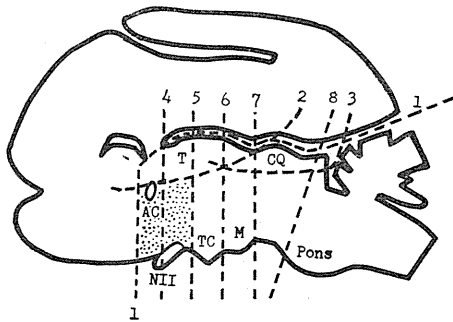


Fig. 4.

Transected positions of the brain-stem. The dotted lines indicate transected positions. The dots indicate the position where the panting center exists.

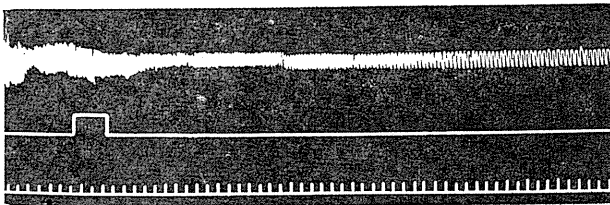


Fig. 5.

Effect of transecting border the hypothalamus at the level 4 (caudal border of the preoptic region; see Fig. 4) upon the panting. Dog (6kg.); anesthetized with urethane. Tracing from above downwards are respiratory movement, signal, time in 3 sec. interval.

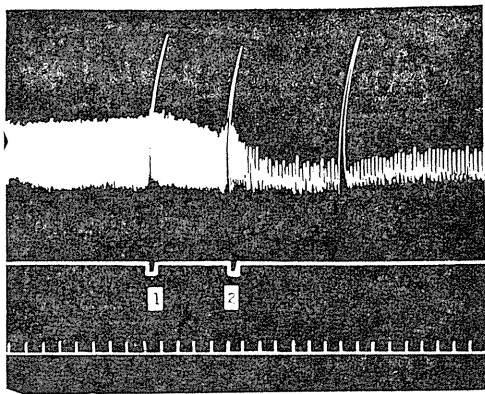


Fig. 6.

Effect of removing the cerebral cortex and transecting the hypothalamus at the level 5 (caudal border of the supraoptic region; see Fig. 4) upon the panting. Dog (8kg.); anesthetized with urethane. Tracing from above downwards are respiratory movement, signal, time in 3 sec. interval.

1; Removal of the cerebral cortex. 2; Transection at the level 5.

イヌの1例は初め安静呼吸をしていたものが、大脳皮質を除去しただけで加温されることなく自然に panting を開始した。

又大脳皮質を除去したイヌ6頭と除去しないイヌ8頭を箱に入れてその全身を同じ条件で加温したところが、panting 開始の温度閾値は前者が後者より箱内の気温では6°C低かった。

2. 視床の切除

イヌ5頭の大脳皮質を除去した後、第4図2で示すように間脳の視床下部を残し視床のみをへらで除去したところ、呼吸頻度は変わらず依然として panting をしていた。

3. 四丘体の切除

3頭のイヌの大脳皮質及び視床を除去した後、第4図3の線で示すように両側四丘体をへらで除去したところ、呼吸頻度は全く変わらず依然として panting を示していた。

4. 視床下部の切断

a. 視索前領域の切除

3頭のイヌの間脳を第4図の4の線で示すように視床の前部を通り前交連の尾側、視束交叉の頭側を通して切断した。その結果は1頭では呼吸頻度は変わらず依然として panting を示していたが、他の2頭では panting は消失して徐々に安静呼吸に移行した。後者の2例のうち1例は第5図に示すように切断前は R. R. 400 で panting をしていたが切断後は徐々に呼吸頻度は減少し、2分30秒後には R. R. 54 の安静呼吸となった。

他の1例も略々同様の経過を示した。

b. 視索上領域の切除

4頭のイヌの間脳を第4図5の線で示すように、視床中央部を通り視束交叉の尾側、灰白隆起の頭側を通して切断した。その結果は第6図に示すように4頭とも panting は消失した。

panting の消失は a. の場合に比べるとより速かである。

尙初めからこの部位で脳幹を切断したイヌの全身を約2時間に亙って加温したところ、視索前領域の温度が40°Cに昇ったが呼吸頻度は

R. R. 34 以上にはならなかった。

c. 隆起部領域の切除

2頭のイヌの間脳を第4図6の線でしめすように視床中央部をとおり隆起部の尾側、乳頭体の頭側を通して切断した。その結果は2頭とも panting は消失した。panting 消失の経過は1例では徐々に呼吸頻度を減じ、1例では突然に消失した。

尚イヌ1頭、ネコ1頭につきはじめからこの部位で脳幹を切断して全身を加温したがイヌは P. T. 42°C, R. T. 43°C で R. R. 84 を最高として死亡した。ネコの例は R. R. 90 を最高とした。

d. 乳頭体領域の切断

4頭のイヌの間脳を第4図7の線で示すように視床尾側端を通り乳頭体の尾側縁を通して切断した。その結果は4頭とも panting は消失した。panting 消失の様子は3例では切断と同時に呼吸頻度が減じ安静呼吸に移行したが、他の1例は切断と同時に約1分間呼吸停止を起しその後安静呼吸に移行した。

尚1頭のイヌの脳幹をこの部位で切断して後に全身を加温したところ、P. T. 41.4°C, R. T. 41°C に至り呼吸頻度は最高 R. R. 80 を示して死亡した。

5. 中脳の切断

イヌ2頭、ネコ1頭の中脳を第4図8の線で示すように下丘の中央部を通り橋の頭側縁を通して切断した。その結果は3頭とも panting は消失した。panting 消失の様子はいずれも切断と同時に呼吸頻度が減じ安静呼吸に移行した。

以上の脳幹切断の実験により panting 中枢は第4図に示すように視床下部の視索前領域及び視索上領域にあると考えられる。

B. 視床下部電気凝固の panting に及ぼす影響

上述の結果により panting 中枢の所在部位は略々明らかとなったが更に之を確かめその部位をより精確に限定するために、電気凝固による視床下部の局所的破壊を行った。

第1例は脳底から視床下部へ電極を挿入して之を凝固破壊した例である。破壊部位は第7図

1に示すように nuc. periventricularis preopticus の腹側部と nuc. ovoideus の一部であった。その結果は破壊前に呼吸頻度が R. R. 220 であったものが20分後にやや減少して R. R. 165 となった。したがってこの例では panting は消失しなかったものと考えられる。尚この間脳動脈血圧に変化はなかった。

第2例は中島¹⁴⁾の方法により口蓋帆より頭蓋底を破壊して脳底を明視出来るようにひらいた後、脳底から視床下部へ電極を挿入して之を凝固破壊した例である。破壊部位は第7図2に示すように nuc. hypothalamicus dorsomedialis の片側、nuc. hypothalamicus posterior の片側および nuc. periventricularis hypothalamicus posterior の腹側部であった。その効果は破壊により panting は消失せず依然として続いた。通電開始時には R. R. 315 であったが27秒後には R. R. 390 となり、更に72秒後には R. R. 210 となった。そこで通電を止めて再び全身を加温したところ、5分後には R. R. 315 となった。この間に脳動脈血圧に変化はなかった。

第3例は視床背面から脳底まで電極を刺入し、つぎに述べる部位の凝固破壊によって panting が消失した例である。破壊部位は第7図3にしめすように視床下部では nuc. periventricularis preopticus, nuc. ovoideus, periventricular gray, medial preoptic area 片側の lateral preoptic area 及び nuc. hypothalamicus ventromedialis の片側の一部であった。その成績を詳細に述べれば、通電前には R. R. 190 で panting を起していたが、通電開始後3秒で panting は止まり R. R. 70 となり、1分間通電した後通電を停止し約2分放置したところ R. R. 50 となった。この間脳動脈血圧に変化はなく又再び加温しても panting を起さなかった(第8図)。

第4例は panting を起しているイヌの大脳皮質を除去して視床背面を露出し、視床背面から脳底まで電極を刺入し、次に述べる部位の凝固破壊によって panting の消失した例である。

破壊部位は第7図4に示すように視床下部では nuc. periventricularis preopticus, nuc. ovoi-

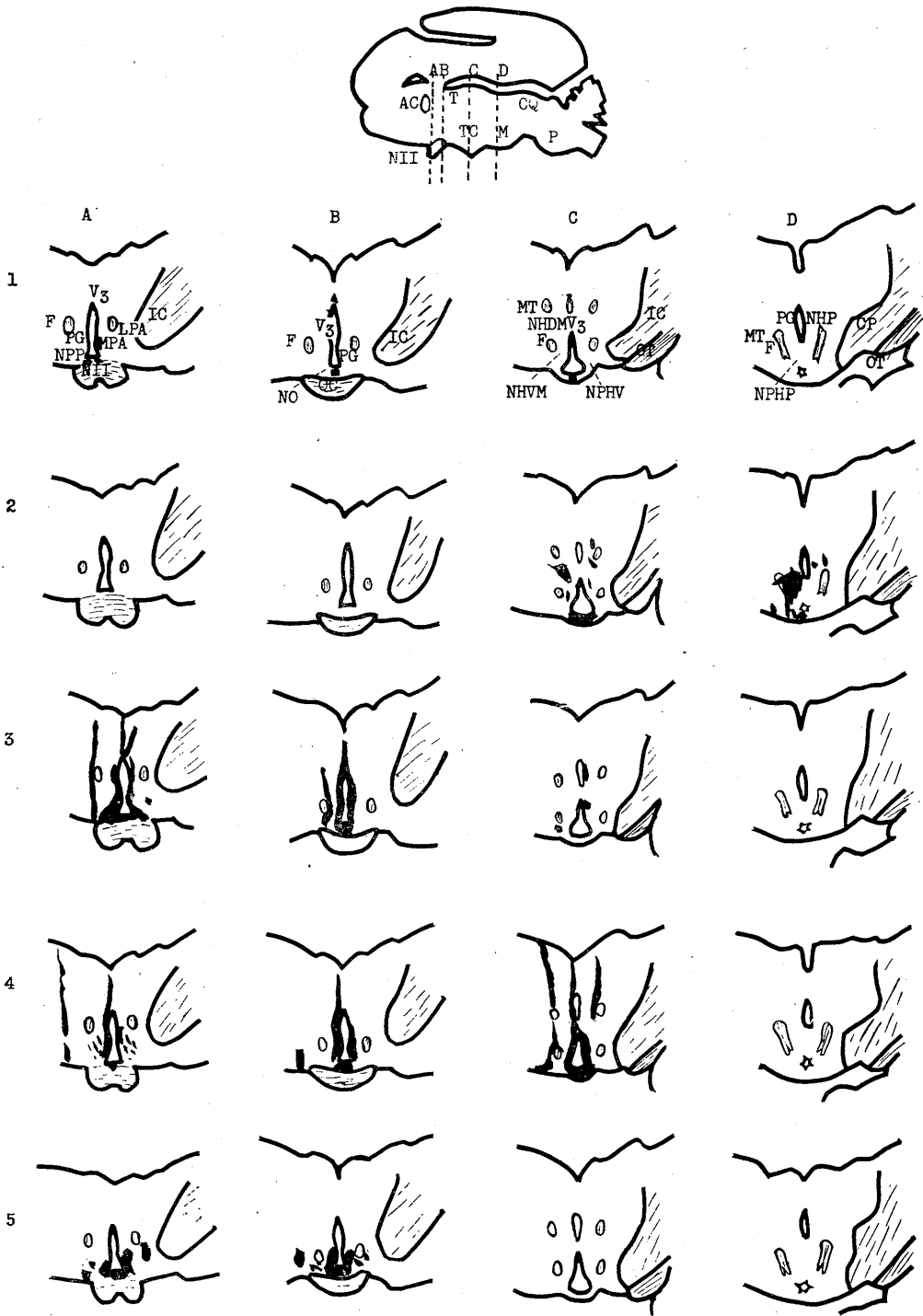


Fig. 7.

A, B, C, D; Order of sections caudalward. A; preoptic area. B; pars optica. C; pars tuberis. D; pars mammillaris. AC; anterior commissure. CP; cerebral peduncle. CQ; corpora quadrigemina. F; fornix. IC; internal capsule. LPA; lateral preoptic area, M; mammillary body. MPA; medial preoptic area.

MT; mammillothalamic tract. NII; optic nerve. NHDM; nucleus hypothalamicus dorsomedialis NHP; nucleus hypothalamicus posterior. NHVM; nucleus hypothalamicus ventromedialis. NO; nucleus ovoideus. NPHP; nucleus periventricularis hypothalamicus posterior. NPHV; nucleus periventricularis hypothalamicus ventralis. NPP; nucleus periventricularis preopticus. OC; optic chiasma. OT; optic tract. PG; periventricular gray. T; optic thalamus. V₃; third ventricle.

Regions of the hypothalamus lesioned electrically. The lesions were indicated in solid black. The diagram of the sagittal section indicates the levels of the sections A, B, C, and D in each case.

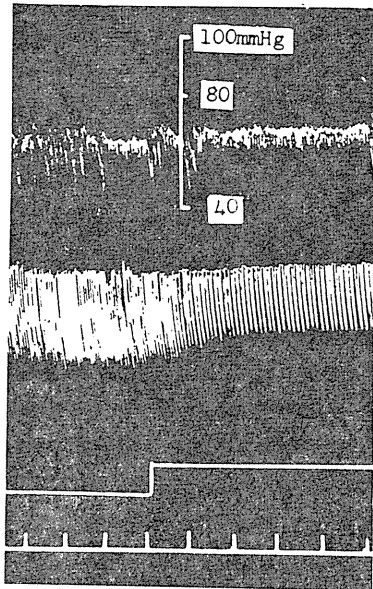


Fig. 8.

Effect of lesion of the preoptic area and the supra-optic region of the hypothalamus upon the panting. Dog (6kg.); anesthetized with urethane. Tracing from above downwards are blood pressure, respiratory movement, signal, time in 3 sec. interval.

deus, medial preoptic area の一部, nuc. periventricularis hypothalamicus ventralis, dorsal hypothalamic area 及び片側の lateral hypothalamic area であった。

通電前には R. R. 180 で panting を起していたが、通電開始と同時に panting は止み R.R.49 となった。この間股動脈血圧は約 8 mmHg 上昇した。又再び加温しても panting を起さなかった。

第5例は Karplus & Kreidl⁸⁾ の方法により脳底から視床下部へ電極を挿入してこれを凝固破壊した例である。破壊部位は第7図5に示すように nuc. periventricularis preopticus, nuc. ovoideus, medial preoptic area, lateral preoptic

area であった。その効果は前例と同様に破壊により panting は消失する。通電前には R. R. 280 で panting をおこしていたが通電時間1分間で panting は止み R. R. 100 となり、1分30秒後には R. R. 50 となった。このイヌを再び加温したが panting を起さず1時間後に P. T. 41.5°C, R. T. 40.5°C, R. R. 68 を示し死亡した。

以上の視床下部電気凝固の実験成績から破壊部位と panting の停止との関係を表示すれば第1表のようになる。即ち panting の停止した第3例、第4例、第5例に於いて共通して完全に破壊された部位は nuc. periventricularis preopticus, medial preoptic area, nuc. ovoideus であった。他方 panting の停止しなかった例ではこれらの部位は全く破壊されていないか(第1例)、あるいは極めて不完全にしか破壊されてい

Table 1.

number of case		1	2	3	4	5
cessation of panting		no	no	yes	yes	yes
preoptic area	n. periventricularis preopticus	±		+	+	+
	medial preoptic area			+	+	+
	lateral preoptic area			±	±	+
pars optica	periventricular gray			+		
	n. ovoideus	±		+	+	+
pars tuberis	n. periventricularis hypothalamicus ventralis				+	
	n. hypothalamicus ventromedialis		±			
	n. hypothalamicus dorsomedialis		±			
pars mammillaris	n. periventricularis hypothalamicus posterior		±			
	n. hypothalamicus posterior		±			

Correlations between the destructured portions of the hypothalamus and the panting on the dogs.

+ : complete destruction.

± : unilateral or incomplete destruction.

なかった (第2例). 従って panting 中枢は上述の部位に存在すると考えられる.

IV. 考 察

panting 中枢の所在部位に関しては人によって主張するところが異なるが上述の私の実験結果から次のように説明することが出来よう.

即ち脳幹の横断実験によれば panting 中枢は視索前領域及び視床下部の視索上領域にあると考えられる. 而して視床下部に電気的凝固による破壊を加えた結果, 視索前領域及び視索上領域の内側部, 即ち nuc. periventricularis preopticus, medial preoptic area 及び nuc. ovoideus が完全に破壊された場合にのみ panting が消失することから panting 中枢はこの核並びに領野に限局して存在すると言える.

今 panting 中枢の所在部位にかんする従来の研究を展望するに, 今世紀初頭まで Richet¹⁶⁾, Athanasiu & Carvallo¹⁾ 及び Kahn⁷⁾ によってイヌ及びカイウサギの panting 中枢は延髄に存在すると言われて来た. しかし彼等の説は実験的根拠に基いていなかった.

Keller⁹⁾¹⁰⁾, Keller & Hare¹¹⁾ はネコ及びイヌの間脳をその尾側端で横断すると panting は起きなくなるが, この動物を数日間以上飼育すると再び panting を起すようになることを見て, panting 中枢は中脳にあるが, acute の実験に於いて間脳を切除すると panting を起さなくなるのは一時的にこの能力が障碍せられるからであると言った. しかし彼の報告ではイヌの panting の呼吸頻度が明らかでなく 1 例では 1 分間 105 と記載してあるのみで, 如何なる呼吸型を panting とみなしたかが詳かでない.

Lilienthal & Otenask¹³⁾ はネコの間脳の尾背側端部を破壊するともはや panting は起きなくなることから, panting 中枢は間脳の尾背側端部に存在すると述べた. しかし私の実験ではイヌのこの部を除去しても (第4図2) panting は消失しなかった.

Sherrington¹⁸⁾ はイヌ及びネコの脳幹を間脳の尾側端で切断した後 (第4図7に相当する),

全身を加温したところが panting を起さなかったと報告した. ついで Hammouda⁵⁾ はイヌの間脳を背側から破壊して panting の消失することをみ, 線状体は panting に関係なく panting 中枢は視床 (optic thalamus) にあるものと考えたが, さらに詳細な局在部位については何も述べていない.

Teague & Ranson¹⁹⁾ はネコの視床下部の前域を破壊して加温したところ panting 開始の温度閾値がたかまることを見た. 又 Hess & Stoll⁶⁾ はネコの視床下部を電気的に破壊したところ panting 発生の温度閾値が上昇し panting の呼吸頻度が減少することを見た. 彼等は破壊された部位については詳細に述べていない. 恐らくこれは panting 中枢の不完全破壊によるものである.

Pitts, Magoun & Ranson¹⁵⁾ は ether で麻酔したネコの視床下部を残して上位脳を除去しても panting が得られるという. これは視床下部の嘴側部に存在する Panting 中枢が残存しているからであろう.

Clark, Magoun & Ranson²⁾³⁾ はネコの視索前領域の外側或いは視床下部の尾外側部を破壊すれば全身を加温しても panting がおきないが, 視索前領域及び視索上領域の内側部のみが破壊された例では panting は起るといふ. しかるに私の実験結果によれば氏等とは異なり, 視索前領域及び視索上領域の内側部のみの破壊で panting は起きなくなる. 氏等と私の成績とが一致しない理由は不明である.

Dasgupta⁴⁾ は ether で麻酔したネコの大脳皮質を除去してその間脳を漏斗部で切断すると panting が消失することをみた. Dasgupta⁴⁾ は私の言う panting 中枢の嘴側前半部位は panting の発生を抑制している中枢部位でありこれを除去すれば (第4図の4) 加温しなくとも自然に panting が起ってくるという. しかし私の実験ではこの部で切断しても panting の自然発生は見られなかった. この両者の結果が一致しないのは動物や実験条件が相異しているためであるかもしれない. イヌでも ether 麻酔の場合は

Dasgupta⁴⁾が観察したと同様の現象が得られるかどうか検討を要するところである。

V. 結 語

イヌの体重1kgに付き1.5gの割合で urethane 麻酔をしてその全身を加温して panting を起させ、大脳及び脳幹を頭側から尾側へと順次切断し、又視床下部を電気凝固によって部分的に破壊して脳の各部の panting に及ぼす影響を確かめ、又 panting 中枢の所在部位をあきらかにした。その結果を総合すると次の通りである。

1. 大脳皮質、間脳の視床及び中脳の四丘体を切除しても panting は消失せず panting の発生も抑制されない。一方視索前領域及び視床下部の視索上領域を切除すると panting は消失する。

2. 視索前領域の nuc. periventricularis preopticus, medial preoptic area 及び視索上領域の nuc. ovoideus を破壊すると panting は消失する。

3. 上述の実験結果から panting 中枢は視索前領域の nuc. periventricularis preopticus, medial preoptic area 及び視索上領域の nuc. ovoideus の中にあると結論することが出来る。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲の労を賜った恩師福原武教授に、心から感謝の言葉を捧げます。

文 献

- 1) Athanasia, J. et J. Carvallo (1898) La polypnée thermique centrale et son mechanisme de production. Arch. de Physiol. **30**, 95

- 2) Clark, G., H. W. Magoun and S. W. Ranson (1939a) Hypothalamic regulation of body temperature. J. Neurophysiol. **2**, 61
- 3) Clark, G., H. W. Magoun and S. W. Ranson (1939b) Temperature regulation in cats with thalamic lesions. J. Neurophysiol. **2**, 202
- 4) Dasgupta, S. R. (1956) Effect of frontal section through the hypothalamus on respiration in diencephalic cats. Am. J. Physiol. **186**, 138
- 5) Hammouda, M. (1933) The central and reflex mechanism of panting. J. Physiol. **77**, 319
- 6) Hess, W. R. und W. A. Stoll (1944) Experimenteller Beitrag betreffend die Regulierung der Körpertemperatur. Helv. Physiol. Acta **2**, 461
- 7) Kahn, R. H. (1904) Ueber die Erwärmung des Carotidienblutes. Arch. für Physiol. Suppl. 81
- 8) Karplus, J. P. und A. Kreidl (1909) Gehirn und Sympathicus. I. Mitteilung Zwischenhirnbasis und Halsympathicus. Pflügers Arch. **129**, 138
- 9) Keller, A. D. (1933) Observations on the localization in the brain-stem of mechanisms controlling body temperature. Am. J. Med. Sci. **185**, 746
- 10) Keller, A. D. (1938) Separation on the brainstem of the mechanisms of heat loss from those of heat production. J. Neurophysiol. **1**, 543
- 11) Keller, A. D. and W. K. Hare (1932) The hypothalamus and heat regulation. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **27**, 1069
- 12) 北山加一郎 (1935) 視丘下部の構造と作用 診療大観 **9**, 217
- 13) Lilienthal, J. L. Jr. and F. J. Otenasek (1937) Decorticate polypneic panting in the cat. Bull. Johns Hopkins Hosp. **LXI**, 101
- 14) 中島深水 (1953) 口蓋帆より間脳底部に到達する実験手技 東京医大誌 **11**, 241
- 15) Pitts, R. F., H. W. Magoun and S. W. Ranson (1937) The origin of respiratory rhythmicity. Am. J. Physiol. **127**, 654
- 16) Richet, C. (1898) Dictionaire de Physiologie. **3**, 175
- 17) Riach, D. Mck. (1929) Studies on the diencephalon of carnivora. J. Comp. Neurol. **49**, 1
- 18) Sherrington, C. S. (1924) Notes on temperature after spinal transection, with some observations on shivering. J. Physiol. **58**, 405
- 19) Teague, R. S. and S. W. Ranson (1936) The role of the anterior hypothalamus in temperature regulation. Am. J. Physiol. **117**, 562

Summary

On dogs anesthetized with 1.5g. of urethane per kg. body weight and warmed until they panted, the cerebrum and brain-stem were cut off in regular order from front to back in a series of experiments, the various regions of hypothalamus were destroyed by using the method of electric coagulation, in another series of experiments, in order to localize the panting center. The results are summarized as follows.

1. The cerebral cortex, the thalamus of the diencephalon and the corpora quadrigemina of the midbrain of the dog were capable of being removed without causing the cessation of the preexistent panting, while the removal of both the preoptic and supraoptic regions of the hypothalamus abolished the panting.

2. When nuc. periventricularis preopticus and medial preoptic area of the preoptic region and nuc. ovoideus of the supraoptic region of the hypothalamus were destroyed, the dog stopped to pant.

3. From the results above described it may be concluded that the panting center exists in nuc. periventricularis preopticus and medial preoptic area of the preoptic region and nuc. ovoideus of the supraoptic region of the hypothalamus.

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

会 報

生理学学生実習改善委員の追加

菊地鎌二君（東京女子医大教授）を委員に委嘱することになった。

正 誤 表 (第20巻7号)

頁	行	誤	正
477	左12	発現	発見
478	Fig. 2 4行	α -keto	α -keto
479	左 1	平均的	平行的
479	左 7	0.3Mの範囲	0.3M以下の範囲
479	左12	0.4M以上のは酵	0.4M以上のUは酵
480	左15	SM	SA
481	左 5	UかMD	UがMD
482	右23	対してもは抑制	対してもUは抑制
483	右 9	DPN	DPNH
484	右 6	与える	与かる
485	英文最下行	oxalatae	oxalacetate