

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

原 著

千葉正子：諸種疾患のデルモグラフィーに就いて（第3報）アレルギー性疾患のデルモグラフィー	403
近藤 克：胸部の Electrocapitogram について 特に心搏動を伴う現象を中心として	407
堀 泰雄：皮質誘発電位による条件付けの研究	418
堀 泰雄：皮質誘発電位に対する興奮剤及び制止剤の効果について	430
長 田 良：カリウムとガマの心臓機能	436
堀 越俊男：リンパ蛋白と毛細血管透過性	442
竹 居 光典：細菌性 Endotoxin 長期投与による生体の変調	449
林 茂：CO 吸入時の Epinephrine 分泌の意義に就いて	454
服 部 清：尿分泌の条件づけについて、時間条件反射の形成	461
佐々木和夫・並河 昭：有髓神経線維における局所応答と活動電位発生過程	476
梶 原 雄三：ヒスタミンのヒキガエル肺灌流に及ぼす作用について	487
梶 原 雄三：四肢生体電気容量曲線	493
松 崎 弘道：脳波を示標とする麻酔薬 Chlorpromazine, シアンに対する GABA の拮抗作用に就いて	504

地 方 小 学 会 報

第22回近畿生理学談話会（つづき）	513
第136回生理学東京談話会	523

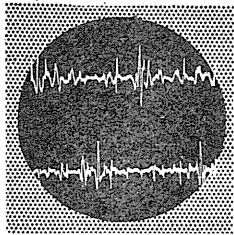
Originals

CHIBA-Masako : On the dermographic patterns in various diseases. Part 3. Dermography in allergic diseases	403
KONDO-Masaru : Studies on the electrocapitogram with the interest of the mechanical phenomena of the cardiac contraction	407
HORI-Yasuo : Studies on conditioning by cortical evoked potentials	418
HORI-Yasuo : On the effects of excitant and depressant on cortical evoked potentials	430
OSADA-Akira : Effects of potassium ion upon cardiac function of the toad	436
HORIKOSHI-Toshio : Lymph protein in relation to capillary permeability	442
TAKEI-Mitsunori : Effect of administration of bacterial endotoxin for long periods	449
HAYASHI-Shigeru : On the significance of epinephrine secretion in anoxia due to CO-inhalation	454
HATTORI-Kiyoshi : Studies on conditioned urinary reflex. Acquisition of conditioned temporal reflex	461
SASAKI-Kazuo・NAMIKAWA-Akira : Subthreshold local response and spike initiation in single myelinated nerve fibers	476
KAJIWARA-Yuzo : The action of histamine on the lung perfusion preparation of Japanese toads	487
KAJIWARA-Yuzo : The electrocapitogram of extremities	493
MATSUZAKI-Hiroichi : Antagonistic action of γ -aminobutyric acid (GABA) on EEG against anesthetics, chlorpromazine and cyanide	504

日 本 生 理 学 会

Physiological Society of Japan

新製品



筋電計 テープレコーダー付

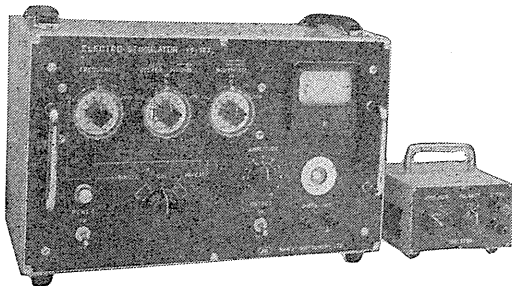
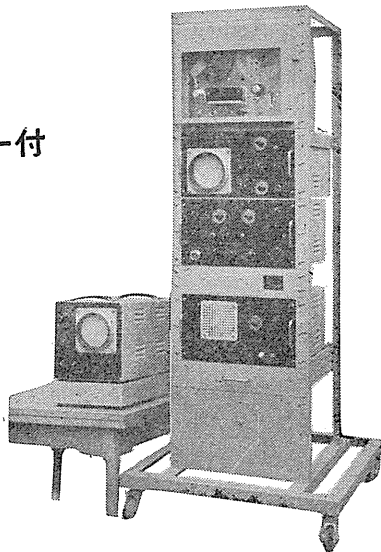
筋電図のほか脳波、心電図などの生体電気現象を2組同時に観測と写真撮影ができる——

筋電図の2現象を同時にテープレコーダーで録音できる——

スタートストップ方式のトリガー掃引回路を使用しているので

- ・ 刺激装置などの外部同期信号と掃引のスタート時間の遅れがない
- ・ 単掃引撮影のときフィルム面かぶらず鮮明に写真がとれる

掃引速度は0.1ms/cm～1sec/cmの直読目盛方式



新製品 電気刺激装置

ES-103型

—— 生理実験に 誘発筋電図等による臨床検査に ——

- ・ 単・複パルスと単発・反覆はツマミー一つで切換えられる
- ・ マジックアイを併用して出力を監視できる
- ・ 波形は正確・安定
- ・ アイソレーターを採用してアーチファクトの防止と取扱容易を考慮
- ・ 周波数の混乱防止機構を備えている

主要製品

脳波計・脳波分析装置
万能記録装置・筋電計
ブラウン管連続撮影装置
麻酔監視装置・電気刺激装置
電気衝撃治療器・光刺激装置・インク書きオシログラフ・電磁オシログラフ・直流増巾器

三栄測器株式会社

本社 東京都新宿区柏木 1-95 TEL (371) 7117-8 8114-5
工場 武蔵野市吉祥寺 1635 TEL (022) ② 4941・7825

諸種疾患のデルモグラフィーに就いて 612.795:616-056.3

(第3報) アレルギー性疾患のデルモグラフィー

On the dermographic patterns in various diseases
Part 3. Dermography in allergic diseases

千葉正子 (CHIBA-Masako)*

アレルギー性疾患では其のショック器官に於ける最小血管領域に漿液性炎症とも云うべき極く初期の機能的変化にはじまって重症な壊死にまで到る種々の段階の炎症変化が存在する。それ故皮膚がショック器官である蕁麻疹等のデルモグラフィーがどのような特徴をあらわすか、又カタル性黄疸、急性腎炎、関節ロイマチスムス、気管枝喘息等、皮膚以外の臓器がショック器官である諸種のアレルギー性疾患に於いて皮膚への体液-神経性遠隔作用があるかどうかを其のデルモグラフィーから知り得るか等の問題は此等の疾患の病態生理学的研究の上からも興味がある。

以下には皮膚、肝、腎の夫々がショック器官であるとみなされる蕁麻疹、カタル性黄疸、急性腎炎の3疾患について得られた2, 3の知見について報告する。

検査の方法は第1報¹⁾に記したものと同じである。

1. 検査成績

A. 蕁麻疹

種々の原因の症例10例について検したデルモグラフィーの共通の特徴を総括すると次のようである。

1) 病気の極期

鯖等の食中毒によって蕁麻疹が全身性のショック症状と共に急激に起った場合には、此の期のデルモグラフィーは背部ではDRは(++)で、其の潜時短縮し、発赤度強く、色調は燃えるような動脈血性の鮮紅色を呈し、巾広く、周縁

界は不鮮明で、ボーツと拮った赤色暈を伴ない、長く跡が残る。DAは(-)又は(±)。吸引鐘試験の結果も鮮紅色の発赤強く、跡が長く残り且多くの溢血斑を生じた。即ちヒスタミン様物質の遊離量多く、その作用に対して最小血管は細動脈に迄及ぶ最大の拡張をするものと思われる。

2) 極期を過ぎた回復期

上記のような重症例の回復期、又は最初から全身症状殆んどなく蕁麻疹だけを主訴とした場合には、デルモグラフィーは背部ではDRは(±)~(+)で、普通よりは弱く、巾も細く、周縁の境界鮮明で、早く而も完全に消失する。DAは(++)で且持続が長い、即ちDRの優勢であった重症例の極期とは反対にDAの増強及び優勢が目立つ。

病気の経過中に於ける症状の推移が顕著な場合、例えば鯖中毒等によって全身の重篤なショック症状を伴なって急激に発病し、而も回復の速かであった例のデルモグラフィーでは、前記した極期の反応様式から回復期の様式への転換が明瞭に認められた。又吸引鐘試験の結果も其の発赤および溢血斑の極期に於ける著しい増強と回復期に於ける減弱との対比が明らかであった。そして斯様な皮膚最小血管の態度の変化が全身性ショック症状と共に起った心臓症状及び血圧低下の未だ十分回復せぬ前に現われたことは注目される。

B. カタル性黄疸

検査した35例についての結果を総括すると次の様である。個々の例については病気の極期の所見にも余り一定した変化はなく、又病気の経過中に於けるデルモグラフィーの変動も左程顕

* 東京医科大学生理学教室

[昭和34年12月25日受付]

著ではなかった。併し一般的な特徴としては次の点が注目された。即ち極期及び恢復期初期にはDRの増強が認められ、その周縁は境界不鮮明で赤色量(flare)を伴ない、長く跡が残る。殊に発病前から比較的強いDRを示していた例では、発病後の此の時期にはLewis²⁾の“triple response”が顕著に生じた場合があった。そして此のDRの増強は恢復期の進むにつれて再び減退し、遂には普通の反応様式にもどる。DAは個々の例では全経過中(一)又は(++)を示すものもあったが、病初の極期には(一)~(±)であったものが恢復期には(+)~(++)に変化した例もある。そしてその顕著な例では、恢復期にはDAの増強と対応してDRが抑えられ、極期に見られた赤色量及びDRの残跡は認められなくなった。

C. 急性腎炎

検査した15例についての結果を総括するとそのデルモグラフィーの様式には共通の特徴が認められた。即ち病気の極期には(大低浮腫を伴なうが)背部ではDR(±)で、その潜時の延長はないが、反応は弱く、巾細く、周縁の境界は不鮮明のまま速かに且完全に消失することが多い。併し時には淡色の痕跡の残ることもある。DAは軽い擦過では(一)~(±)であるが、強い擦過によりDR周辺の白色縁及びDR消失後その跡に残る白色条として顕著にあらわれる。これはHb 40%前後の貧血症に於いて見られたりと全く同様な、刺戟閾の高いDAの増強である。而も此の特徴は浮腫の有無や程度等とは無関係に認められた。下腿ではデルモグラフィーの反応が弱く、臥位でもDR(±)、DA(一)のものが多く、此れは浮腫の存在のためばかりではなく、下腿皮膚の最小血管が強い収縮状態にあることにもよるであろう。

極期から恢復期へと進むにつれて(其の間浮腫も減退するが)DAの増強は益々明瞭になる。そして恢復の安定した時期には背部ではDAは(++)で持続が長い。又DRは極期に比べれば発赤が増してはいるが、優勢なDAに抑えられて、未だ反応弱く、巾も細い。周縁の境界は鮮

明で白色縁をもって囲まれ、速かに且完全に消失し、其の跡に白色条を止める。時に淡紅色の跡が残るが、此の時もその周縁の白色条は顕著に認められる。そしてデルモグラフィーの此の特徴は背部ばかりでなく、胸、腕、脚等全身一様に認められる。又腕、脚等では病気の極期にはDA(一)であったものが此の期には(+)~(++)に転化する。これは1つにはデルモグラフィーの顕われを阻害していた浮腫の消失にもよるが、余りにも際立つ全身性のDA増強はそれだけでは説明し難い。

以上の所見から急性腎炎に於ける皮膚最小血管の態度が貧血症の場合¹⁾と似ていることがわかる。更に注目すべき点は、下記の代表例の示すように、寒冷等の外来刺戟によって、DAの増強と優勢が益々著明になることである。

〔代表例〕女(急性腎炎)45才。

病気の極期に於ける所見は背部ではDA(±)で不明瞭、DRは(+)でその潜時4秒、発赤は余り強くなく、周縁の境界が鮮明となる迄に時間がかかる。而もデグザグなその辺縁を示しつつ速かに且完全に消失する。冬期、最初の検査で此の様な反応を示した時、寒冷の空気に背部を露出しつつ擦過を反復すると、デルモグラフィーには次の様な変化が起った。即ちDRは次第に其の発赤度を減弱し、且一層速かに消失するようになると共に、DAはその跡に益々著明な巾広い白条として残るようになった。これは寒冷又は擦過の反復が血管収縮性刺戟の加重として作用したものであろう。寒冷に対して特に敏感に強く反応する急性腎炎の特徴がデルモグラフィーにも反映したことは興味深い。

II. 論 議

急激な全身性ショック症状を伴った蕁麻疹やカタル性黄疸のようなアレルギー性疾患では肝其の他の諸組織でヒスタミン、VDM⁴⁾等の血管拡張性物質が遊離し、その局所作用又は血行性運搬による遠隔作用の起る事が予想される。此の場合、病気の極期に於けるデルモグラフィーの様式が一方でDRの増強及び赤色量又は

“triple response”の出現を、他方でDAの減弱又は消失を特徴としたことは注目される。而も此の様な症例の回復期にDAが増強した。

Moltschanow⁵⁾は血管の反応性が炎症の程度による事を動物実験で確め、強い炎症では血管の収縮力は著しく減退するか又は消失するが、中等度又は軽度の炎症は血管をそれ程強くは麻痺させないばかりか、時として血管は正常よりも強い収縮力をしめすことを見出した。そしてDAの形成には交感神経系は決定的な役割を持たず、むしろ主として血管壁の状態そのものが関係していると考えた。生体の自然な条件の下では此の血管壁の状態そのものは体液性ばかりでなく交感神経系によっても影響を受けていることは云う迄もない。併し此の双方の影響をも含めた全体の結果としては、蕁麻疹、カタル性黄疽に於けるデルモグラフィーの前記した特徴が彼のこの所見と一致することは注目される。

腎がショック器官である急性腎炎のデルモグラフィーは上記2種のアレルギー性疾患とは異なっている。この場合には皮膚最小血管は機械的刺激に対する其の拡張性反応の減弱と収縮性反応の増強をしめし、貧血症と似た態度をとった。急性腎炎では腎から遊離される血管収縮性物質の血行性影響も考えられる。併し亦寒冷刺激等に対して本症のデルモグラフィーが特に敏感に血管収縮性の影響を受けるのは体液性ばかりでなく交感神経の作用に対する反応の増強があるからと思われる。

一方で蕁麻疹とカタル性黄疽、他方で急性腎炎又は貧血症との対比に見られるように、双方の病気の極期に於けるデルモグラフィーが互いに全く異なる反対の態度を示し、前者では最小血管壁の異常な弛緩、後者では其の異常な収縮をあらわしたのにも拘らず、それらの回復期には共通の特徴としてDAが著明に増強したことは注目される。種々の実験結果¹⁾²⁾³⁾⁶⁾からDAは

皮膚最小血管領域の平滑筋細胞の能動的収縮による乳頭下静脈叢への血流閉鎖によって生ずるものと解される。従って疾患回復期のこのDA増強は此等筋細胞が強く収縮するに都合よい条件にある事をあらわしている。その条件が何かはわからないが、この現象そのものは前記した諸疾患の回復の曙光として臨床的意義をもつものではないであろうか。これはMoltschanow⁵⁾が小児の猩紅熱について、DAの有無を其の予後判定上重視したのと同様な生物学的意味のものではないかと思われる。

Ⅲ. 要 約

1) アレルギー性疾患のうち、蕁麻疹とカタル性黄疽ではデルモグラフィーの様式に共通点があり、それは重症例の極期にはDRの増強とDAの減弱、またその回復期及び軽症例ではDAの増強としてあらわれる。

2) 急性腎炎では上記2種の疾患と異なり、そのデルモグラフィーは貧血症の場合と類似の特徴を示した。即ち病気の極期にはDRもDAも共に減弱し、その回復期又は軽症例ではDAの増強及び優勢が認められた。

3) 上記疾患の全てに共通な特徴として認められた現象は夫々の疾患回復期に於けるDAの増強であったが、その発現機序及び生物学的意義について論議した。

文 献

- 1) 千葉正子(1960)諸種疾患のデルモグラフィーに就いて(第1報)日本生理誌 **22**, 237
- 2) Lewis, Th. (1927) *The Blood Vessels of Human Skin and Their Responses*. London: Shaw
- 3) 千葉正子;(未発表)
- 4) Shorr, E. and B. W. Zweifach (1945) *Science* **102**, 489
- 5) Moltschanow, W. I. (1925) *Russkaja Klin.* **3**, 3
- 6) Zweifach, B. W. and C. E. Kossman (1937) *Am. J. Physiol.* **120**, 23

Summary

Observations on dermographic patterns were made in patients suffering from allergic diseases, such as urticaria and catarrhalic icterus as well as acute nephritis. The following data were obtained.

It was found that the dermographic patterns were similar in both patients suffering from urticaria or catarrhalic icterus. These patterns were characterized by the facts that in serious cases unusual increase of DR and decrease or abolition of DA occurred, while in mild cases or in convalescence of serious cases marked increase of DA was noticed.

The dermographic patterns in nephritic patients showed the common feature with those observed in anaemic patients. Namely, in serious cases both DR and DA decreased, while in mild cases or in convalescence of severe cases DA increased preponderantly.

The remarkable increase of DA in convalescence common to all the 3 kinds of allergic diseases and anaemia was discussed in respect of mechanism of its appearance and of its clinical significance.

(Department of Physiology, Tokyo Medical College)

胸部の Electrocapitogram について 612.172.4

—特に心搏動に伴なう現象を中心として—

Studies on the breast electrocapitogram with the interest of the mechanical phenomena of the cardiac contraction

近 藤 克 (KONDO-Masaru)*

胸部及び腹部は、その内腔に心臓、肺、胃腸等の活潑な運動性をもつ臓器を含み、且つ、ここに含まれる太い動静脈は心搏動の影響を受ける事が多いから、これに伴なって起る力学的現象の様相も、これ等の機能の探究に重要な意味をもつ。

動物においては、開胸、開腹或いは腹窓法等によりその運動状態を直視し、又曲線に記録することも困難ではないが、人間においては特殊な場合を除いてこういう事は不可能であり、例え腹腔鏡を用いても一部の現象を観察し得るに止まり、又被検者に与える負荷が大きい。

何等かの意味で、無血的な負荷の少ない安定な方法が熱望される所以であって、実際、主として心臓の力学的現象の記録を中心とした種々の方法が考案、報告されている。心音図、呼吸脈波 (Atempuls⁹⁾、Cardiogram¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾、Dielectro-(cardio)gram²⁾¹⁶⁾、Rheo (cardio) gram⁸⁾、Roentgenkymogram⁵⁾、Electrokymogram⁷⁾¹¹⁾¹⁷⁾、Radiocardiogram¹⁴⁾、Ballistocardiogram³⁾等の名を以って呼ばれる種々の方法¹³⁾、更に近くは超音波の Doppler 効果を利用したもの¹⁵⁾も報告され、考え得べきあらゆる方法が試みられているといっても過言でない。

而も何れの方法も、電気曲線における心電図の様に普遍化されていないのは如何なる理由によるのであろうか。最も大きな理由は、その価値についての批判と宣伝が不十分である為と思われるが、更に、装置の製作費、操作の難易等が現実面の障碍になっていることも否定出来ない。後に論ずる様に普及している心電図に比し

て、これ等の多くはその価値が劣っているとは思えない。即ち、力学的現象を記録する方法として、いかなるものが最も有効であり、そして最も普及性があるかという事を検討すべき段階に達していると考えられる。

さて筆者の属する研究室では、数年来、教室同人畠山⁶⁾の提示した Electrocapitography (生体電気容量曲線法、ECPGと略す)なる方法に従い、各所の力学的現象の記録を行なっているが、筆者はこの方法を胸部及び腹部の力学的現象、特に心搏動に伴なって起る現象の探究に用いるべく、種々の検討を加えて来た。その結果、これが上記の懸案に対して何等かの解決を与えるべき有望な方法であることを確信するに至った。以下の記述は、その中でもこの確信に導くに至った、胸部 ECPG の基礎的検討に関する報告である。

1. 実験方法

ECPG の記録は、畠山⁶⁾が既に報告した方法に従ったが、細かい部分については多少の改変を行なっている。何れにしろその骨格は Fig. 1 に示した通りで、記録はすべて横河製 N-3 電磁 oscillograph によった。心搏に伴なう現象を検討するのが目的なので、直流増巾は用いず時定数が 3~4 sec の CR 増巾器を用いた。

使用した電極は固定電極であって、Fig. 2 に示す構造となっている。その絶縁電極の大きさが波形に相当の影響を与える事は当然なので、今回は前述の目的に應ずるものとして 15cm × 15cm の正方形のもの一対を用いた。

記録に際しては、被検者は原則として安静な仰臥位をとらせ、呼吸による影響を除く為記録

* 横浜市立大学医学部生理学教室 (畠山一平教授)
〔昭和35年1月26日受付〕

時のみ一時呼吸を停止させた。原則として多少とも衣服を着用させたまま記録を行なったが、例え直接皮膚面に電極を当てても、絶縁されているのであるから ECPG 波形への影響は殆んどない。

又記録結果は電気容量の増加が曲線の上昇となる様に統一した。

更に、得られた ECPG と比較検討しこれを解析する目的で、頸動脈容積脈波 (CP と略す)、頸静脈波 (VP と略す)、心電図 (ECG と略す)、心音図 (CPG と略す)、呼吸脈波 (Holzlöhner⁹) のいう Atempuls. AP と略す) および Ballistocardiogram (BCG と略す) を随時同時に記録した。AP は細管を束ねた抵抗を通るときの空気圧の変化を利用した、流速比例感度の抵抗流速

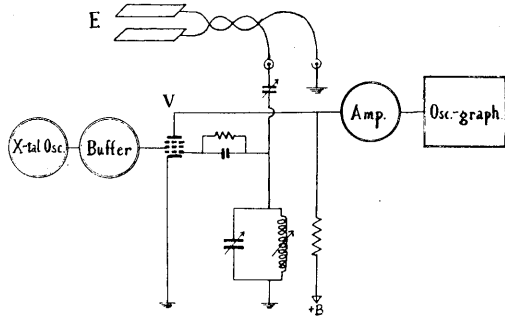


Fig. 1.

The schematic representation of the circuit diagram of ECPG.

X-tal Osc...Crystal oscillator of the frequency of 1~3 megacycle. Buffer...Buffer amplifier. V...A pentode of high mutual conductance. Amp...2-stage C-R amplifier. Osc.-graph...Electromagnetic oscillograph. E...Insulated electrodes.

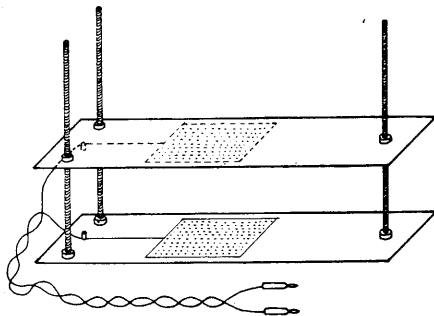


Fig. 2. The leading plate electrodes of ECPG.

計によった。さらにこの圧の測定には差動式 capacitance-manometer を用いたが、これらの capacitance-manometer の設計は畠山によるもので、循環系の力学的現象の種々の対象の何れにも適する様に、容易確実に振動膜の交換が出来る構造になっている。

被検者としては、横浜市立大学医学部生理学教室員、横浜市立大学学生、横浜市六浦中学校生徒、及び横浜市追浜共済病院入院患者の中、

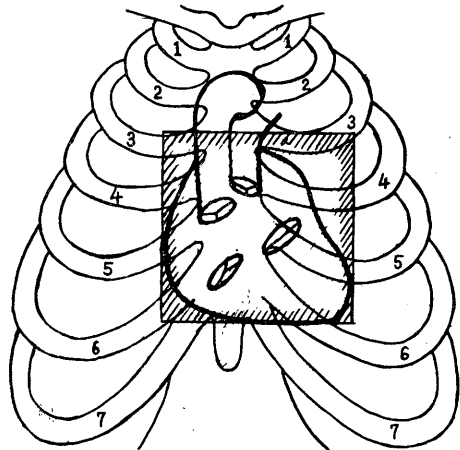


Fig. 3.

The schematic representation of the breast showing the position of the ECPG electrodes (shaded area).

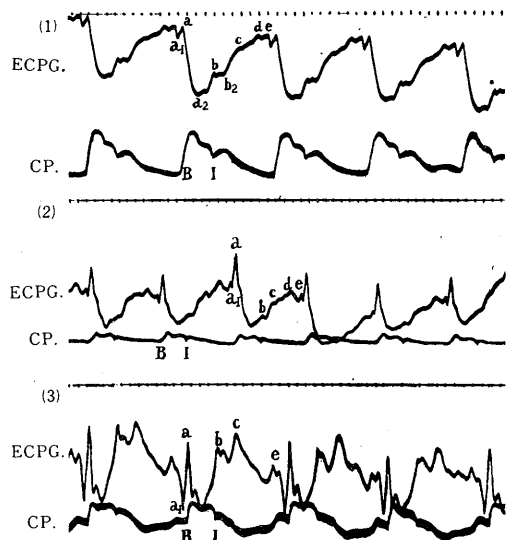


Fig. 4.

The breast ECPG and carotid pulse (Time mark ~ 0.1sec)

特に循環系に異常のみとめられないものを選んだ。13才から60才迄にわたる，男約 100名，女約50名である。

II. 実験結果

前述の様に本論文は，ECPG が心臓機能の検査にいか用に用いられるかということに興味の中心とするものであるから，得られた結果を A) CP との同時記録による一般波形，B) 記録法の差による曲線の変化，及び C) 其の他の心搏に伴う現象との関係の3項に分けて記述する。

A) CP との同時記録による一般波形

まず，主として心臓を含む部分において曲線がどの様な波形を呈するかを追求する目的で，充分に心臓全体を包含出来るように電極板を15cm×15cmとし，その中心を心臓の比較的濁音界の中心と一致させ，その何れかの一辺を被検者の正中線と平行になる様にして，電極板を胸部の前後から密着固定した。この場合の電極板の位置及びその附近の循環系器官の主なものを模式的に示したのが Fig. 3 である。図中の斜線の部分が主として電極板の間に含まれる部分である。

この様な方法により得られた曲線は，Fig. 4 に示す様に個々の例によってかなりの違いを示し，共通点を見出すのに困難を覚える程であったが，以下に述べる点はすべてに共通した性質である。

即ち，CP の起始部Bに近く曲線上に棘状の上昇波，即ち容量の増加が認められる。これをA波と名づけよう。

A波の立上りは，曲線の下降部から急激な尖点を作る事も又上昇部から変曲点を作る事もあるが，何れにしろ頂点は明瞭な尖点をなしている。このA波の起始部を a_1 ，頂点を a と名づける時， a_1 - a 間の時差は 0.031sec~0.066sec 平均 0.049sec である。CP との時間関係をみると， a_1 -B間の時差は 0.049sec~0.119sec 平均 0.078sec であり比較的一定である。

このA波は， a を経て直ちに急激に下降脚を

作りやがて最低点に達する。この最低点を a_2 と名づけよう。 a - a_2 間は多くは比較的なめらかで変曲点もないが，中には 2, 3 の小波を伴うものがあった。この小波を a に近いものから順に A' 波，A'' 波，……と名づけ，その起始部を a_1' ， a_1'' ，……，その頂点を a' ， a'' ……と呼ぶ事にする。従って A'，A''，……波の終りはそれぞれ a_1'' 或いは a_2 ， a_1''' 或いは a_2 ……ということになる。何れにしろA波の下降時間即ち a - a_2 間隔は 0.137sec~0.176sec 平均 0.154sec である。 a_2 の時点はCPに示される半月弁閉鎖に伴う incisura (I) よりも 0.082sec~0.176sec 平均 0.123sec 早い。さて曲線は a_2 点を通過して上昇に向うが，この上り方は a における下り方に比してゆるやかであり，尖点をなさない。そして上昇の途中に幾つかの波を重ねてから最高点に達する。この最高点の時点は様々であって， a がそれに相当する事もあるかと思うと， a_2 から 0.277sec~0.410sec 平均 0.389sec 位の所で最高点に達して忽ち再び下降を示し， a_1 がこの下降の途中にあると云う場合もある。従ってA波を規定した様に，一見不安なく指摘出来るような基準はないが，詳細に曲線を観察すると， a_2 から 0.110sec~0.177sec 平均 0.142sec 遅れて CP の incisura の時点と殆んど一致 (-0.023sec~+0.049sec 平均 +0.020sec) したあたりに頂点をもつ波が，その大小は別として全例に認められる。これをB波と呼び，B波の頂点を b ，その終りを b_2 と名づけよう。殆んどすべての例において， a_2 から b の間は平滑で他の波の存在を認めないが，小波を重畳するものがないでもない。これを a_2 に近い所から \bar{A}' ， \bar{A}'' ，……波等と名づけ，その頂点を \bar{a}' ， \bar{a}'' ，……，その終りの谷を \bar{a}_2' ， \bar{a}_2'' ，……と命名する。B波の終りを何処にとるかはすべての例に明瞭とはいえないが，仮に b に続く最初の谷を以ってBの終りと考えると b - b_2 間隔は 0.015sec~0.125sec 平均 0.036sec であり， a_2 - b_2 間隔は 0.146sec~0.303sec 平均 0.196sec となる。

B波からA波迄の間に存在する波は多くは曲線の上昇中にあり，小波迄入れると5つ以上に

わたるものもあるが最も少ないもので3つである。この場合は問題なくBに続く波をC波、次をD波、更にこれに続きAの前にあるものをE波と名づける。C, D, Eの頂点をそれぞれ c, d, e, 又Cの終りの谷を c₂, Dのそれを d₂と名づける。Eの終りは a₁に相当する。この様にすると b-c 間隔, c-d 間隔, 及び d-e 間隔はそれぞれ 0.146sec~0.258sec 平均 0.204sec,

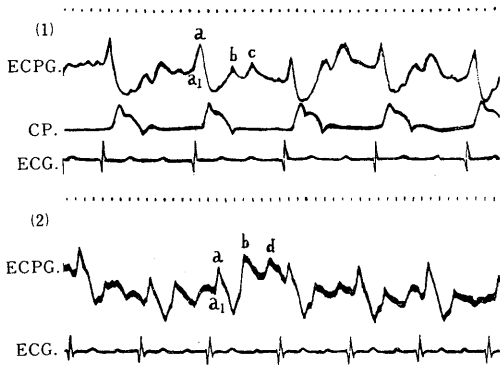


Fig. 5.

Comparison of the curves obtained by the A-P direction and the S-D direction (Time mark~0.1sec).

1) A-P direction. 2) S-D direction.

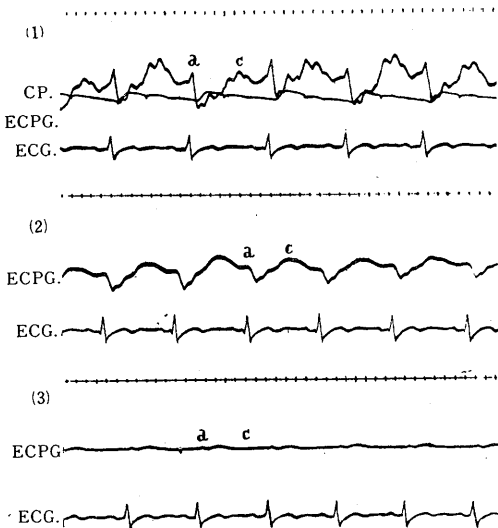


Fig. 6.

The variation of the curves on changes in position (Time mark~0.1sec).

1) Lying position. 2) Sitting position. 3) Standing position.

0.171sec~0.255sec平均0.215sec, 及び0.087sec~0.265sec 平均 0.130sec となり, 又 e-a₁ 間隔は 0.017sec~0.060sec 平均 0.035sec となる. そこで更に多くの波をもつ波形について, この間隔から想像される時点に頂点をもつ波形が著明で, 他に甚だしく時間がずれていない余り著しくないものも, 同じくC波, D波, E波と呼び, その谷は同じくその時点に相当した所のものとする. b₂ と c との間に介在する波については B', B'', ……波, c と d との間に介在する波は C', C''……波, d と e との間に介在する波は D', D''……波, e と a₁ との間にある波には E', E'', ……波等と名づけることにする. そしてそれらの頂点をそれぞれ b', b'', ……, c', c'', ……, d', d'', ……, e', e'', ……, 又これに続く谷をそれぞれ b'₂', b'₂'', ……, c'₂', c'₂'', ……, d'₂', d'₂'', ……, e'₂', e'₂'', ……等と呼ぶことにする.

B) 記録法の差による曲線の変化

A) において述べた一般波形が 1) 極板を当てる方向を左右方向に変換, 及び 2) 被検者の体位を変換した場合にどの様に変化するかを検討した結果は次の様であった.

1) 極板を胸部に当てる方向を, 一般的な仰臥位にした場合に容易な前後方向と, 側臥位にした場合に容易な左右方向との2種に変えて曲線を記録すると Fig. 5に示した例の如くなる.

図にも明らかなように一見波形が違うようだが, 主要波は必ずずらわれその時間的關係には殆んど差異が見られず, 特に a₁, a, b, cの各点は全例の測定においてもほぼ完全に一致する. しかしその他の a₂, b₂, d, e等の各点は, 波形の明瞭度およびその時間的關係に多少の差異を生じ, その程度も被検者によってまちまちで, 必ずしもそこから一定の規則性を見出す事は出来なかった. 但し一般的にいえる事は, 極板を左右方向から固定すると胸壁の形態上から極板の固定に完全さをかき易く, その為か曲線全体としての動揺が前後方向の場合よりもはるかに多かった.

2) 次に, 被検者の体位により曲線がどの様

に変化するかを検討する目的で、極板を A) の場合と同様に前後方向から胸部に密着固定し、先ず仰臥位で記録した後、極板の位置を変えずに体位を変換させ坐位及び立位における曲線を記録した。

Fig. 6 はその 1 例を示したものであるが、この場合は極板の方向を変換した場合と違って、全体の振巾に大きな差があると共に A, B, C, D, E 各波の大きさの関係、副波のあらわれ方に変化があったが、主波は必ず存在し、 a_1 , a_2 , b , c 等の各主要点の位置は時間的にほぼ完全に一致している。しかし其の他の b_2 , d , e 等の点は多少その時間的關係に差異が見られたり、或いは不明瞭となってその点を見分け難くなったりする事が多かった。

これは体位の変換により、記録器の増巾率を一定にしてあるにもかかわらず、図に示した例にも見られる如き曲線変化の振巾が変化するもの、 a , b , c , d , e 等の明らかな山の間に更に小さな凹凸が見られて来るもの、或いは全体としての動揺が甚だしくて必ずしも一定の波形を見分ける事が出来なくなるもの等があったからである。又曲線の振巾の変化は必ずしも図に示した例の如く臥位、坐位、立位の順に減少するとは限らず、その変化の様相にも特に規則性は見られなかった。

C) 他の心搏に伴う現象との関係

心搏に伴う現象としての CP との関係は、既に A) の項において ECPG の一般波形と共に述べたが、其の他の現象との関係がどの様になっているかを検討する目的で、更に 1) ECG, 2) CPG, 3) VP, 4) AP, 5) BCG と共に記録したので、その結果をこの順に述べる事にする。

1) ECG との関係は Fig. 7 に示した例に見られる如くであって、各波の相互関係を調べると次の通りであった。

ECG の P 波の始まりと ECPG の a_1 との時差 $P-a_1$ は $0.104\text{sec} \sim 0.324\text{sec}$ 平均 0.187sec , P と e との時差 $P-e$ は $0.087\text{sec} \sim 0.323\text{sec}$ 平均 0.213sec , P と d との時差 $P-d$ は $-0.017\text{sec} \sim$

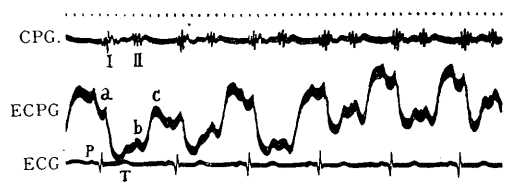


Fig. 7.

The breast ECPG, ECG, and CPG (Time mark ~ 0.1sec).

$+0.220\text{sec}$ 平均 $+0.109\text{sec}$ で d が最も P に近い。Q と a_1 との時差 $Q-a_1$ は $-0.011\text{sec} \sim +0.068\text{sec}$ 平均 $+0.021\text{sec}$, R と a_1 との時差 $R-a_1$ は $-0.061\text{sec} \sim +0.019\text{sec}$ 平均 -0.028sec であるから、ECPG の A 波は ECG の Q と R のほぼ中間から始まる事になる。R と a との時差 $R-a$ は $0.018\text{sec} \sim 0.097\text{sec}$ 平均 0.057sec , S と a との時差 $S-a$ は $0.003\text{sec} \sim 0.071\text{sec}$ 平均 0.033sec であり、A 波の頂点は S と殆んど一致するかわづかに遅れている。a と T 波の始めとの時差 $a-T$ は $0.111\text{sec} \sim 0.203\text{sec}$ 平均 0.148sec , a_2 と T との時差 a_2-T は $-0.026\text{sec} \sim +0.027\text{sec}$ 平均 $+0.006\text{sec}$ で、 a_2 と T は殆んど一致するかわづかに相前後している。又 T と b との時差 $T-b$ は $0.177\text{sec} \sim 0.196\text{sec}$ 平均 0.188sec で、b の T からの遅れは比較的一定であり、その遅れは P からの a_1 の遅れと殆んど一致している。

2) CPG との関係は Fig. 7 に示した例に見られる如く、CPG の第 1 音の始めと a_1 との時差 $I-a_1$ は $0.002\text{sec} \sim 0.032\text{sec}$ 平均 0.020sec , a との時差 $I-a$ は $0.074\text{sec} \sim 0.084\text{sec}$ 平均 0.077sec であり、a と第 1 音の終りとの時差 $a-I'$ はやはり $0.072\text{sec} \sim 0.089\text{sec}$ 平均で 0.077sec であるから、 a_1 は第 I 音の始まりからわづかに遅れているが a は第 I 音の殆んど中間にある事になる。

又第 2 音の始めと b との時間における差 $II-b$ は $0.065\text{sec} \sim 0.090\text{sec}$ 平均 0.077sec , b と第 2 音の終りとの時間的差 $b-II'$ は $0.008\text{sec} \sim 0.042\text{sec}$ 平均 0.012sec であるから、b は第 2 音の終りに近くこれよりやや前にある事になる。第 2 音の終りと b_2 との時差 $II-b_2$ は $-0.006\text{sec} \sim$

+0.028sec 平均 +0.022sec である。

3) VP との関係は Fig. 8 に示した様に、VP の A 波の頂点と a との時差 A-a は 0.065sec ~ 0.179sec 平均 0.132sec, A と a₁ との時差 A-a₁ は -0.020sec ~ +0.122sec 平均 +0.055sec, また A と e との時間差 A-e は -0.049sec ~ +0.092sec 平均 +0.009sec であって、VP の A 波は e とほぼ一致するか多少相前後する。a と VP の C 波の頂点との時差 a-C は 0.018sec ~ 0.050sec 平均 0.034sec で、VP の C 波は a より多少遅れているが、VP の A 波と C 波の間の谷を今 B とすると、B と a との時差 B-a は -0.009sec ~ +0.047sec 平均 +0.021sec で B は a と殆んど一致するかこれより稍後にある事になる。

a と VP の V 波の頂点との時間差 a-V は 0.331sec ~ 0.387sec 平均 0.367sec, a₂ と V との時間差 a₂-V は 0.125sec ~ 0.219sec 平均 0.168sec, b と V との時差 b-V は 0.084sec ~ 0.131sec 平均 0.102sec, 又 V と c との時差

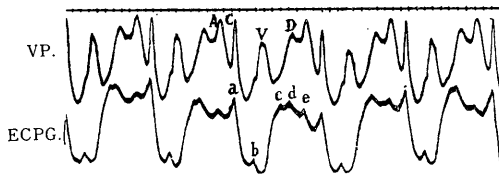


Fig. 8.

The breast ECPG and VP (Time mark ~ 0.1sec).

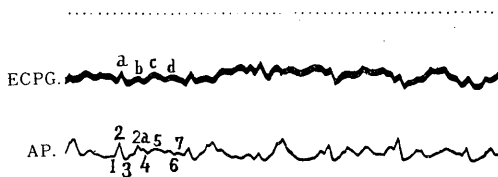


Fig. 9.

The breast ECPG and AP (Time mark ~ 0.1sec).

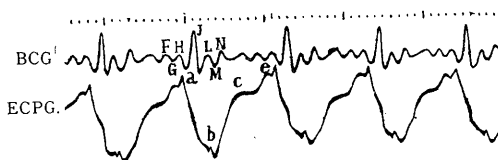


Fig. 10.

The breast ECPG and BCG (Time mark ~ 0.1sec).

V-c は -0.014sec ~ +0.215sec 平均 +0.107sec であるから VP の V 波は b と c とのほぼ中間かこれと相前後している事になる。今 VP の C 波と V 波との間の谷を U とすると、U と a₂ の時差 U-a₂ は -0.039sec ~ +0.052sec 平均 +0.010sec で、U と a₂ は殆んど一致するかわずかに相前後して存在している。

VP の V 波と A 波との間には時に D 波が見られるが、この D と ECPG の d との時間差 D-d は 0.002sec ~ 0.054sec 平均 0.026sec であり、D は d よりわずかに先行する事になり、又 V 波と D 波若しくは V 波と A 波との間の谷を W とすると、c と W との時差 c-W は -0.070sec ~ +0.176sec 平均 +0.033sec で、W は c とほぼ一致するかわずかにおくれた時点にある事になる。

4) AP は Fig. 9 に示す例の如く一見 FCPG の各波とよく対応した波成分をもっている。

Holzöhner のいう 1~7 の数字による命名を用いれば、AP の 1 と ECPG の a は -0.032sec ~ +0.035sec 平均 +0.009sec の時差を有し、殆んど一致している事が示される。AP の 2 は a より -0.006sec ~ +0.171sec 平均 +0.092sec 遅れ、更に a₂ は AP の 3 よりも 0.070sec ~ 0.147sec 平均 0.098sec 遅れているが、2a よりも尚 -0.087sec ~ +0.195sec 平均 +0.050sec 先にあり、結局 a₂ は AP の 3 と 2a のほぼ中間にある事になる。AP の 4b は b₂ から 0.075sec ~ 0.350sec 平均 0.210sec 遅れ、c よりも -0.204sec ~ +0.108sec 平均 +0.040sec 先にあるから c と殆んど相前後している訳である。AP の 5 は d との時差 5-d が -0.075sec ~ +0.175sec 平均 +0.011sec であるからこれも相互にほぼ前後する事になり、6 は d との時差 d-6 が -0.084sec ~ +0.150sec 平均 +0.055sec, e との時差 6-e が -0.007sec ~ +0.066sec 平均 +0.023sec であるから、d と e との間にほぼ一致する。最後の 7 は e との時差 e-7 が -0.011sec ~ +0.109sec 平均 0.044sec, a₁ との時差 7-a₁ が -0.048sec ~ +0.055sec 平均 +0.011sec であるから、a₁ とほぼ一致するという事になる。

5) 直接型 BCG との関係は Fig. 10 に示した様に一般に用いられている BCG 成分の命名法に従い、各山或いは谷を FGH~N であらわすと、ECPG の a は BCG の H との時差 H-a が 0.007sec~0.043sec 平均 0.031sec, I との時差 a-I が 0.043sec~0.090sec 平均 0.061sec であるから、H と I とのほぼ中間かそれよりわずかに前にある事になる。

BCG の J は a から 0.140sec~0.160sec 平均 0.149sec の時点にあり、比較的動揺範囲が少ない。a と K との時差 a-K は 0.215sec~0.313sec 平均 0.278sec, a₂ と K との時差 a₂-K は -0.098sec~+0.124sec 平均 +0.031sec であるから、K は a₂ と殆んど一致するかわづかに遅れた時点にある。

L と b との時差 b-L は -0.012sec~+0.106sec 平均 +0.040sec, L と b₂ との時差 L-b₂ は -0.031sec~+0.085sec 平均が +0.022sec であるから、L は b 若しくは b₂ と殆んど相前後

している事になる。次の M は b₂ との時差 b-M が 0.011sec~0.170sec 平均 0.086sec, c との時差 L-c が -0.028sec~+0.132sec 平均 +0.060sec であるから、b₂ と c の中間にほぼ一致し、N はこれより遅れるが c との時差 c-N は -0.050sec~+0.116sec 平均 +0.008sec であるから、c と殆んど相前後するといえる。さらに G は、e との時差 G-e が -0.001sec~0.013sec 平均 +0.004sec であるから e と殆んど一致し、H は a₁ より 0.005sec~0.042sec 平均 0.018sec 遅れている。

以上の結果の内、A) 頂および C) 頂における結果を総合し、これを模式的にあらわすと Fig. 11 の様になる。

Ⅲ. 考 按

以上の結果から胸部、特に心臓を中心とした部分の ECPG が、何をあらわしているかを直ちに結論する事はむづかしいが、なるべく無理のない解釈を行なって見たい。

武田¹⁶⁾は、原理的にこれと類似の方法で記録した彼の電媒心動図 Dielectrocardiogram を、ECG との時間的關係によって心搏働の力学的現象と対応させる事を試みている。しかしその曲線は、筆者の ECPG とも又後に述べる Atzler 及び Lehmann²⁾ の Dielectro (cardio) gram とも異った点が多く、相沢¹⁾が森岡の頭部 Dielectroangiogram を批判しているのと同様に、かえって BCG に良く似た形を呈し、軀幹の Dallistic な動揺が多分に混入している事が考えられる。

Atzler 及び Lehmann²⁾ も、この ECPG と類似の方法で心臓部において記録した曲線を Dielectro (cardio) gram と称し、その基礎理論、正常一般波形、病的波形等について検討しているが、その波形の解析には ECG との時間的關係のみが過大視されているきらいがある。更に又、用いている極板が直径 7cm の円板状のものである点からみて、果して心臓全体が包含され得るか否かの疑念をもたされる。

そこで筆者は、本実験に当って、極板の大き

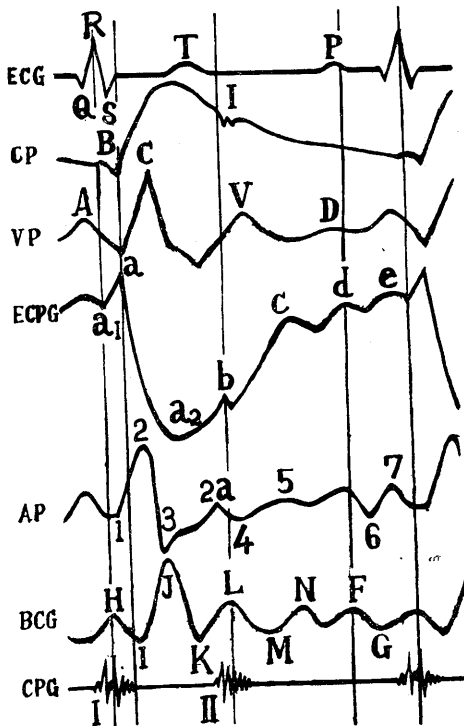


Fig. 11.

The schematic representation of ECG, CP, VP, ECPG, AP, BCG, and CPG.

さを心臓全体が充分包含され得ると共に、なるべく他の余分なものが含まれない程度にする事に充分注意し、15cm×15cmの正方形のものをを用いる事とした。又その様な極板が、軀幹と別々に移動出来ない様にして、軀幹の動揺による影響をなるべく取除くことにも充分注意を払った。

さてそもそもこの曲線は極板間の実効的な電気容量の変化を示すものであり、その変化は崑山⁶⁾や Atzler 及び Lehmann²⁾も述べている様に、極板間に存在する物質の電媒状態の変化によって生ずるものであるから、曲線のしめす現象がいかなるものであるかを考察する場合には、先ずその部分で電媒状態の変化を起こさせ得る原因を検討して置く必要がある。勿論この場合、2つの極板間の電気容量に関係する範囲としては、必ずしも両極板にはさまれる直方体内部のみでなく、その周辺の部分をも考える必要があるだろうが、それらの中で曲線に影響するものはごく近辺のものだけと考えられるから、実際問題としてはその直方体内部のみを考えるだけでよいと思われる。

さて軀幹部において、安静時に電媒状態を変化させ得るものは、その部分に存在する各臓器の機械的運動、或いはその臓器を構成する諸成分変化であることはいふ迄もないが、胸部においては、主な臓器として心臓及びその附近の大きな血管と肺とが考えられる。しかも記録中は呼吸を一時停止させているから、呼吸運動に伴う肺の空間的移動および肺実質成分の変化を無視してよいと思われる。結局この部分において、現在問題にしている様な周期での変動は、主として心臓及びその周辺の大きな血管における力学的現象に原因すると考えられる。更に、これらの器官における容積の増大は電気容量の増大を来し、逆の場合には減少を来すであろう事も、血液の電媒常数から考えて容易にうなづける。即ち、胸部の ECPG の心搏と同期した変化は、その部分の循環系器官の力学的様相を示しているものという事が出来よう。

従って今問題にしている ECPG 波について

その波の原因を解析するに際し、先ず問題になるのは systole の起りがどこにあるかという事である。systole の始めは等尺性収縮期 (systolic isometric period) 或いは緊張期 (Anspannungszeit) と呼ばれていて、この時は心臓内での血液の移動は殆んど全く行なわれていないはずであるが、しかし心臓自体の空間的移動がないとはいえず、又筋壁の厚さの変化、変形等を考えることが出来るであろう。従って ECPG 波が全く平坦にならなくとも不思議ではない。しかし一旦半月弁が開いて血液が動脈内に駆出されると、甚だしい心容積の変化、その空間位置移動、血管内圧のはげしい変化、従ってその容積の変化が起り、当然 ECPG 波にも急激な変化があらわれるべきである。この場合単純に考えると、血液の駆出は容量減少であるから、筆者の記録法では ECPG が下降するはずで、一見 A 波の頂点 a に相当するところが半月弁開放時点ではないかと考えられる。ところが a は必ずしも頸動脈波起始部より早い時点に存在するとは限らず、ある場合にはかえって後になる。CP は伝播速度の関係から、その起始部が半月弁開放時より遅れるはずだから、若し ECPG 波中に時点を求めるなら a より先の場所を探らねばならない。ところが a より先に急激な変化のある点は a₁ である。しかし a₁ は A 波の谷の部分であり、これからはかえって容量が増える方向に向くのである。しかしその時点は、ECG, CPG, VP, BCG, AP 等の波形成分中従来大動脈弁開口時点に一致すると考えられている点に、殆んど一致するかそれに甚だ近いから、若し最も可能性のある点を探るとするならば a₁ を以って大動脈弁開口時点とせざるを得ない事になる。この点 Atzler 及び Lehmann は ECG のみを基準としている為、実際的に大動脈弁の開いている時点に緊張期を置くという誤りをおかしているが、筆者の解釈はそういう大きな誤りをおかしてはいないであろう。又 a 点が必ずしも CP 起始部より遅れているとは限らず、先行している事もあったからこの点について今後充分な検討を行なうべきであろう。しかし a 波が

先行している場合とてこれが大動脈弁開口時点にあたると思われぬが、もし脈波伝播速度によって、頸動脈波記録点と大動脈根との間の血管長を見積り（約15cm～25cm）、その伝播速度を 5m/sec～10m/sec 程度とするとその間の伝播時間は約 0.02sec～0.05sec 位と考えられ、B-a 間の時差と甚だしくはずれていない。

ここで問題となるのは a_1 から a に向い容量が増すという事であるが、これは BCG の H-I にほぼ平行している点等から、心臓の空間的移動と大動脈への血液の駆出によるその容積増加が原因ではないかと思われる。

次の a から a_2 に至る過程は一応単純に血液駆出による心容積の減少が最も大きな原因であると考えることが出来よう。しかし a_2 は CP の incisura より約 0.125sec 先行し、CPG の第2音の始まりよりは多少前にある点等から、むしろ a_2 を以って駆出期の終りとみなす事は出来ず、CP の incisura の時点にほぼ一致する b 波を以って大動脈弁閉鎖点を示すものとみなす事が出来る。そして a_2 - b 間に心房中への血液流入がある事等を考慮に入れるべきであろう。実際に VP の V 波や AP の各波成分との関係はこの事を示唆する。この事は更に、 b が CPG の第2音のほぼ中間にある事とも矛盾しない。

これから心室は弛緩期に這入る訳であるが、ここに再び容積期がある為か曲線にしばしば b から b_2 にかけて平坦部を示す。しかし平坦部の明らかでないものもあるから、やはり心臓の空間移動、血管の容積、心房への血液環流を考えねばならぬであろうが、何れの場合も b_2 から c にかけて曲線は比較的急に上行する。これが心房から心室への血液流入を意味するのならば、VP の一般的解釈に従って V と b_2 とが一致すべきはずであるが必ずしもそうではない。しかし VP の V は一般に ECPG の b と c の間にあり、諸種の原因及び VP 波の解釈の不安定さを考えると、今の所 b_2 から c へ向う傾向が上の原因によるものであり、一応 b_2 は充実期の始まりとみなしてもよいと思われる。

さてその後の波 C, D, E 等の起因であるが、

この内 ECPG の d が VP の D と殆んど一致する所から、ECPG の D 波も VP の D と同じ原因即ち心房静脈系に生ずる弛緩期波とみなしてよいであろう。従って C 波もそれと同じく、何等かの意味で心房から心室への血液流入に伴なり振動現象と考えることが出来る。しかし今の所この点の分析を充分に行なうことは出来ない。次に e は d から約 0.130sec 遅れ、 a_1 からは大約 0.035sec 先行し、ECG の P から約 0.150sec 遅れて VP の A 波とほぼ一致し、又 AP の 6 からわづかに遅れている点等は心房の収縮によって生ずるものである事を示唆するものである。

最後に緊張期に相当する点がどうなっているかであるが、他の同時記録した曲線からそれと想定される時点にそれ程明瞭な平坦部があるともいえないし、中には相当平坦部を示すものもあるからその辺の事情は複雑のようで、今後の詳しい分析をまたなくては確からしい推論を導くことは出来ない。

以上の点を総合し、その場合の心臓内の血液の増減と電気容量の増減とを考えあわせると、最も明瞭な基準点は A 波の a_1 であり、この時点からいわゆる駆出期が始まるものという事が出来る。それから曲線は一旦上昇、ついで下降しつまり容量が増加しついで減少し、 a_2 において極限に達するとやがて b に近く大動脈弁が閉鎖して駆出期が終る。その後心房から心室への血液の流入、心房の収縮等の現象が曲線に C, D, E 波等を生ぜしめ、再び A 波があらわれるに至る。勿論、この間には周辺の血管内での力学的現象も影響する他に、被検者の体の動揺、生体組織の電気的常数の変化等により正確な時点や振動の大きさを知ることは必ずしも容易ではないが、同一の被検者においても、極板の位置の変化や体位の変化によって変らぬ諸現象があると共に、個人差や諸種の条件で甚だしく変化する現象もあり、今後多くの経験と分析を重ねて行く必要を痛感せざるを得ない。

結局、胸部の ECPG は、心臓およびその周辺の循環系器官の力学的現象をあまりにも鮮か

に、しかも被検者に何等の苦痛を与える事なく表現し得るものである事を示して居り、その装置においても、既に述べた様に原理、大きさ、費用共にせいぜい ECG 等と同程度のものである事は、今後のこの方面の研究にも臨床にも、充分に利用し普遍化し得る方法となる事を確信せしめるものである。

さて序文中にも述べた様に、循環系の特に心臓の力学的現象を記録する方法としては、既に多数のものが考案されている。現在広く臨床医が心機能診断に用いている ECG は、記録法およびその波形が比較的簡単である故を以つて現在の発展をなしたと考えられるが、そのあらかず所は心筋自体の変化についてであって力学的現象とは区別されるべきものであろう。この点 CPG は、ECG に比較すれば確かに力学的現象に近いが単なる振動の pick up にすぎないから、内部で起る容積変動等を直接知ることは出来ない。BCGもその意味ではやはり身体の動揺を記録しているに過ぎないものという事が出来る。

1946年に発表された Holzer, Polzer および Marko⁸⁾による Rheocardiography は、原理的に比較的表面的変化しか知り得ない点、或いは生体への通電の危険性等の点から果してどの程度循環状態を知り得るか疑問である。1948年に Prinzmetal¹⁴⁾とその協同者は、Geiger Mueller counter を用いて心臓内を通過する放射性物質の状態を記録し、これを Radiocardiogram と称しているが、原理的に見てそれは必ずしも心臓の力学的現象を連続的に記録し得る良好な方法とは考えられない。

1912年に Goett 及び Rosenthal⁵⁾によって初めて記録された Roentgenkymogram は、平面的ではあるが原理的に比較的無理のない方法で、心臓血管系の各所の運動を連続的に記録し得た。しかし、その後1932年に Hjelmare⁷⁾によって Electro-kymography が発表され、その手法の容易な点、正確さの点等からこれにけおされた様である。Electro-kymogram も原理的には前者と大差なく、比較的容易に心臓血管系の容積変動を記録する方法ではあるが、表現され

るものが平面的であり、又比較的多額の費用を要する点等から一般的とはいえないものであろう。Luisada¹¹⁾¹³⁾の示している波形の一部には筆者の ECPG と良く似たものがあり、全く異ったものとは考え難いものもある。

比較的古くから行なわれ、原理的にも単純で技術的にもさ程困難でないものとして Cardio-gram¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾と呼ばれるものがあるが、それには又実際記録面での多少の差により幾つかの方法が考えられている。Cardiogram について一般的に考え得る事は、その変化の原因となり得る因子として、心臓の胸壁に対する動き、心臓の容積変化、及び大血管の搏動の3つが主となるということであろう。この点は筆者の ECPG とある面で共通点を有するものであり、実際それらの波形の一部のものは筆者の得た胸部の ECPG と良く似ている。しかしやはり表面よりの観察である限り、心臓の力学的現象をどの程度忠実にあらわし得るかについては疑問の点が多い。

その他序文に紹介した諸種の方法と比較する時、ここに述べた ECPG がいかに優れたものであり、幾多の長所を有するものであるかは自ら明らかであろう。

IV. 総 括

人体の胸部について、畠山⁶⁾のいう Electro-capitogram (ECPG) を記録し、得られた曲線の波形に基本的な検討を加える事により、以下の如き結果を得た。

1) 胸部の ECPG は、完全に心搏と同期した周期の一定の波形を呈する。この波形の内、比較的普遍性のあるものに A, B, ……E なる名称を付した。

2) 各波のあらかず現象を、従来行なわれている他の幾つかの方法で記録した心搏に伴う現象の曲線との比較によって検討した。

3) その結果心室の駆出、弛緩、心房の収縮、弛緩、血液の流入、流出等に伴う諸種の力学的現象と対応するものとしてこれらの波を説明することが出来た。

結局、胸部の ECPG は、操作も容易で且つ被検者に何等の苦痛を与えずに、心臓内における力学的現象を無血的に連続観察をなし得る有力な方法となる事を確信させられる。

終りに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師畠山一平教授に深甚なる謝意を表し、あわせて種々御協力を戴いた福島県勿来市榑田病院長榑田敏也博士、神奈川県横浜市六浦中学校、追浜共済病院各位、並びに学内諸氏に深く感謝致します。

文 献

- 1) 相沢弘子 (1959) 頭部生体電気容量曲線 日本生理誌 **21**, 652
- 2) Atzler, E. & G. Lehmann (1932) Über ein neues Verfahren zur Darstellung der Herzstätigkeit (Dielektrographie). *Arbeitsphysiol.* **5**, 636
- 3) Brown, H. R. & V. De Lalla (1950) Ballistocardiogram, description and clinical use. *Am. J. Med.*, **9**, 718
- 4) Groedel, F. M. (1946) The venous pulse and its graphic recording. New-York: Brooklyn Medical Press.
- 5) Goett, T. & Rosenthal, J. (1912) Über ein Verfahren zur Darstellung der Herzbewegung mittels Röntgenstrahlen, (Roentgenkymographie). *München med. Wchnschr.* **59**, 2033
- 6) Hatakeyama, I. (1959) Electrocapitography, a method for recording change in volume of body and organ. *Jap. J. Physiol.* **9**, 387
- 7) Hjelmare, G. (1946) Unpublished early studies quoted in; The registration of the movements of the heart with Geiger-Mueller counters and synchronous electrocardiography. *Acta Radiol.* **21**, 334
- 8) Holzer, W., K. Polzer, & A. Marko (1946) Rheocardiography, a method of circulation's investigation and diagnosis in circular motion (E. T. by E. M. Kreidl). Vienna: Wilhelm, Mandrich Publisher.
- 9) Holzlöhner, E. (1936) Der Atempuls (Kardiopneumatische Bewegung) und der Blutruckstrom zum Herzen. I. Mitteilung: Die Abhängigkeit von der Körperlage des Menschen. *Zeitschrift für Biol.* **97**, 409
- 10) Johnston, F. D. & D. C. Overy (1951) Variation of low frequency over the precordium. *Circulation*, **3**, 579
- 11) Luisada, A. A., F. G. Fleischer, & M. B. Rappaport (1948) Fluorocardiography (electrokymography). II. Physiologic studies. *Am. Heart J.* **35**, 348
- 12) Luisada, A. A., & G. Magrt (1952) The low frequency tracing of the precordium and epigastrium in normal subjects and cardiac patients. *Am. Heart J.* **44**, 545
- 13) Luisada, A. A. (1953) The heart beat. Graphic methods in the study of the cardiac patient. New-York: Paul B. Hoeber Inc.
- 14) Prinzmetal, M., E. Corday, H. C. Bergmann, L. Schwartz, & R. J. Spritzler (1948) Radiocardiography: A new method for studying the blood flow through the chambers of the heart in human beings. *Science*, **108**, 340
- 15) Satomura, J. (1957) Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac function. *J. A. S. A.*, **29**, 1181
- 16) 武田 武 (1935) 電媒心働図の研究 (Dielectrocardiogram) 第1報 電媒心働計, 第2報 正常電媒心働図 日本循環器病学誌 **1**, 9 & 60
- 17) Willis, K., E. E. Eddlemann, J. K. Acker, E. Poulos, & H. E. Heyer (1950) Variations in the duration of phases of the cardiac cycle in normal hearts as studied by the electrokymograph. *Am. Heart J.* **40**, 485

Summary

The electrocapitogram (ECPG, Hatakeyama⁶⁾) of human breast including whole heart was studied with synchronous recording of carotis pulse, venous pulse, electrocardiogram, cardiophonogram, ballistocardiogram and respiration pulse (Atempuls of Holzlöhner).

The direction of electrodes and the position of subject were changed.

The results obtained were as follows:

- 1) The ECPG consists of the several waves on which the auther gives the names of A, B, C, D and E waves, and other small waves.
- 2) A, B, C, D and E waves synchronize with heart beat.
- 3) The beginning of A wave (a_1) coincides with the beginning of ejection period. B wave is considered to be originated from the closing of semilunar valve. The cause of C, D and E waves are considered to be the inflow of blood from atrium to ventricle, the filling of ventricle and atrium and atrial contraction.

These results indicate that the ECPG of breast is one of the most practical and useful method of unblooded continuous recording of the mechanical phenomena of the heart in situ.

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

皮質誘発電位による条件付けの研究 612.825.1:612.813

Studies on conditioning by cortical evoked potentials

堀 泰 雄 (HORI-YASUO)*

I. 緒 論

Moruzzi & Magoun¹⁾ (1949) の脳幹網様系の上行性賦活作用に関する報告により脳内覚醒機構はその構造的基礎が示され、また同年 Jasper²⁾ 等により汎性視床投射系の存在が明らかにされて以来、この方面の研究はにわかに活気づいた感がある。吉井は条件反射形成過程の脳波変化を研究して、脳波覚醒反応とその調整に重要な役割を演ずる諸系、即ち脳幹網様賦活系、視床網様系及び海馬覚醒系が条件付けに関係する事を最初に主張した。Yoshii³⁾, Yoshii, Pruvot et Gastaut⁴⁾, Yoshii & Hockaday⁵⁾, Yoshii et al.⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 等の報告はその実験的根拠をしめしたものであり、ここに一時的結合に関与する機構は、その第1段階が明らかにされたのである。しかしながら、この問題は尙多くの解決すべき点を残している。その1つは誘発電位の研究である。即ち吉井らは条件付けの経過中に誘発電位が広汎に現われ、且つ増大することを認めたが、その後の研究ではこの点を追求していなかった。

種々なる知覚刺激が大腦皮質に誘発電位を生じることについては詳細に研究がある。Forbes & Morison¹⁰⁾ (1939) は短潜時で知覚領に現われる反応と長潜時で広汎に皮質に現われる反応を区別し後者を二次反応と名付けた。Magoun²⁵⁾ (1951) 等は、その脳内経路を追求して、lemniscal及びextralemniscalの経路、或いはspecific及びnone specificの経路を区別した。これらの成績は皮質誘発電位を分析する事によって、脳内機能系の態度が明らかになり、更に条件反射における一時的結合についても、何らかの理

解に役立つ可能性を示すものである。著者は大脳皮質誘発電位の変化を示標として、一時的結合の形成機構を知ろうとして、先づ皮質誘発電位の局所的様相と、その“慣れ”変化を分析し、次いで防禦条件反射及び知覚-知覚条件反射の際の誘発電位変化を追求した。

II. 実験方法

1. 実験動物

本実験には体重 10kg 前後の成犬12頭を用いた。これらの動物は予め静脈麻醉下に頭皮切開、一側側頭筋を頰骨弓上で可及的、完全切除後、同側頭骨に側頭領を中心として、前頭、側頭、後頭の各領野上に相当する部位を定め、直径 1.4mm のネジ電極を植え込んだ。その際ネジの先端は頭骨を貫通せず、しかも可及的、脳表面に近づくようにし、たとえ貫通しても硬膜外には止まるように注意した。電極の固定法、その他の詳細は、前野、長谷川の報告に記載した方法に従った。動物は予め実験者及び実験室に慣らしてあるが、手術の影響が去った後に防音、防電室に入れ、無麻醉、可及的無拘束状態で実験した。

2. 刺激方法

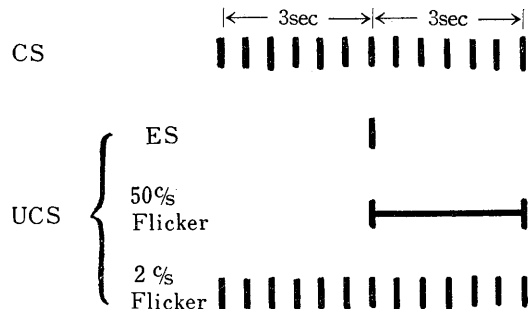


Fig. 1.

Time relations between conditioned and unconditioned stimuli.

* 大阪大学医学部第2生理学教室 [昭和35年1月26日受付]

聴覚刺激にはクリックを用いた。これは、電子管刺激装置より発する矩形波パルスで犬の首にとりつけたクリスタルレシーバーを駆動して発生させた。矩形波パルスは持続時間 0.1~1msec, 強度100V, 頻度は毎秒 1~2 回である。このクリックを用いて“慣れ”工作を行なう際は数十分から数時間連続刺激した。又条件付けの場合は、クリックを条件刺激に用い、これに無条件刺激を図1の如き時間間隔で組合せた(図1)。無条件刺激には、電極を植えた大脳側とは反対側の後肢に単発電撃(防禦条件反射)或いは50 c/s 閃光、又は 2 c/s 閃光(2 c/s の場合は、クリックと同期し、且つ同頻度)を用いた(知覚-知覚条件反射)。

3. 記録方法

慢性電極中、頭頂領正中線に位置するものを共通電極として、単極誘導法を行なった。増巾器は三栄測器製 8 素子脳波計を使用し、Braun 管上の誘発電位は慣れの場合は10回、条件反射の場合は6回重畳撮影した。尚、Braun 管の掃引はクリックに同期させて行なわせた。

Ⅲ. 実験成績

1. クリックによる皮質誘発電位の形及びその部位差

覚醒状態における誘発電位は背景脳波(自発放電)におおわれて連続記録では分りにくいことが多いが、重畳法に

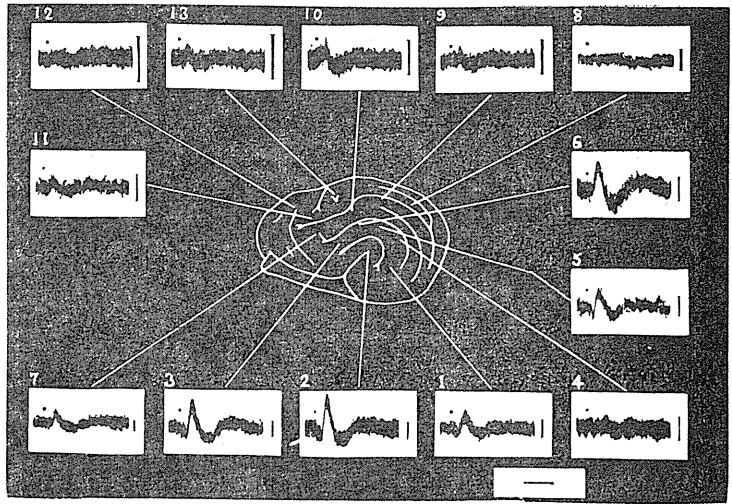


Fig. 2.

Dog No. 55. Schema showing placement of electrodes and typical evoked responses recorded therefrom. The “general type” evoked potentials were recorded from electrodes 1, 2, 3, 5, and 6. Time: 100msec., and calibration: 50μV, in this and subsequent illustrations.

第1表
クリック誘発電位各相の潜時及び振巾の平均値

	第1陽相	第1陰相	第2陽相	第2陰相
潜時 (msec.)	10	41	75	128
振巾 (μV)	49	60	36	17

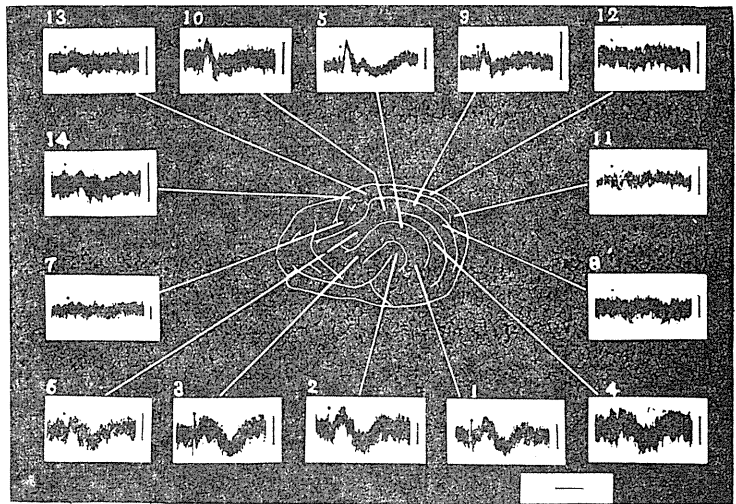


Fig. 3.

Dog No. 56. Schema showing placement of electrodes and evoked responses recorded therefrom. “Specific type” potentials were picked up through electrode 5.

よるならば、背景脳波と同程度の振巾の誘発電位であっても、よく識別することが出来る。クリックによる皮質誘発電位は誘導部位により形状が異なるが、これを大別すると、1) 最も広

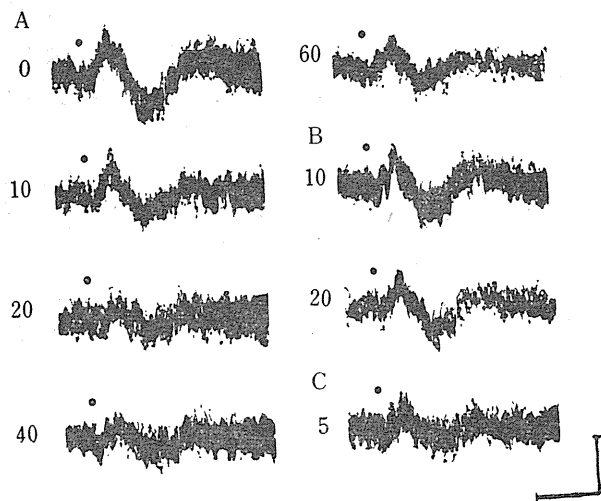


Fig. 4.

Dog No. 56. Alterations through habituation of "general type" potentials picked up through the electrode 2 in Fig. 3.

A. during sustained stimulation with clicks.

B. after the stoppage of stimulation.

C. after the reinstatement of stimulation. The figure on the left of each record shows time in minutes after the onset of each condition.

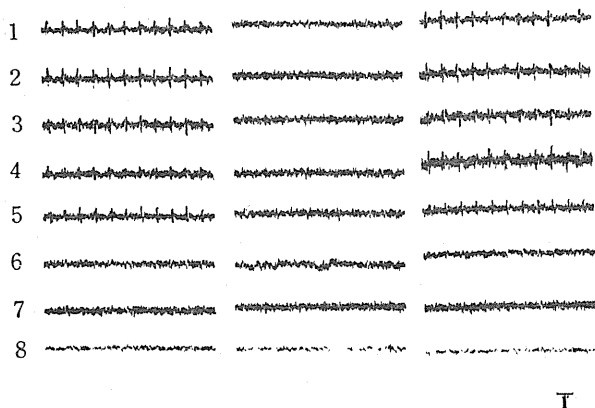


Fig. 5.

Dog No. 56. Background EEG's during habituation to the CS. Left: At the onset of sustained click stimulation.

Middle: 60min. later.

Right: 20min. after the end of click stimulation. The figures on the left signify arbitrary numbers of leads.

く見られる反応は、陽、陰、陽、陰の四相性電位変動で、出現部位は Gyrus ectosylvius 及び Gyrus sylvius であった (図2)。その潜時及び分布より見れば、最初の陽陰の電位変動は明らかに一次反応に属すると考えられる。

第2陽、陰相は、この後に続く数個の電位変動の1つと見なし得ることもあったが、振巾、持続時間が共に後続する波より大きくて、比較的独立した1つの波であることが多かった。この電位変動の各相の潜時、振巾の平均値をとれば表1のようになる (表1)。この他に 2) 陰性電位変動のみからなる誘発電位が記録された。これは前後に陽性電位を伴ない、即ち三相性のこともあった。その出現部位は Gyrus ectosylvius med. の Sulcus suprasylvius に接する部位に限局していることを知った。この電位は潜時、約 8msec、振巾は約 $70\mu\text{V}$ であった (図3)。尚、その他に同じく Gyrus ectosylvius med. 上に位する電極より陽性変動のみの誘発電位を記録した。これは閃光により賦活した時、陽陰二相性電位に変わったので、陽、陰、陽、陰型誘発電位が何らかの原因で抑制されたのであると考えられる (図11)。

要するに記録された誘発電位は、

1) 広汎に現れる四相性のものと、2) 鋭い陰性相のみの型とに大別出来る。本論文では前者を一般型後者を特異型と呼称することにした。

2. 誘発電位の“慣れ”変化

実験動物にクリック音を連続的に与えて“慣れ”工作を行なうと、皮質誘発電位は以下述べる様な変化を示した。

1) 一般型誘発電位の“慣れ”変化

この型の誘発電位に共通する慣れ変化は重畳法による10個の誘発電位記録が、a) 不整一化し、b) 振巾は減少し、c) その結果、見かけの出現領域

が狭くなることである (図4). 不整一化については、それが各誘発電位の振幅, 潜時, 持続時間の何れもばらつくことによると思われる。

連続刺激開始後, 数分ですでに“慣れ”変化

が認められるが, この際に第2陽相, 第2陰相が先づ不整一化し, 次いで第1陽, 陰相も同様に影響を受ける。一般に後2者は前者に比して比較的抵抗性を有する。“慣れ”変化の経過は必ずしも直線的ではないが, 刺激時間が長い程変化は大きい。

“慣れ”工作の途中で背景脳波に徐波が出現する時期には, 誘発電位は更に不整一化する。但し, 背景脳波中の徐波は, ここに実験した時間内では連続刺激により進行的に優勢となることはなかった。むしろ時々, 徐波を混ざる程度で, 認められる程の変化を示さないことが多かった。誘発電位の変化は, これと無関係に

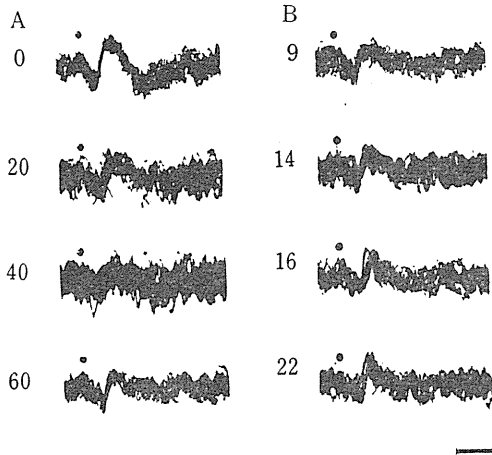


Fig. 6.

Dog No. 59. A: Another type of alterations through habituation of “general type” evoked potentials (cf. Fig. 4). B: Recovery of evoked potentials after intraperitoneal injection of caffeine sodium-benzoate 10mg/kg. body weight in 10 per cent aqueous solution. Figures on the left signify time in minutes after onset of habituation procedure or after injection.

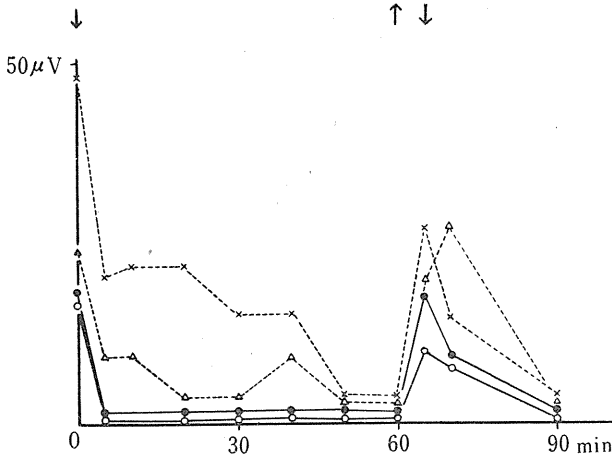


Fig. 7.

Dog No. 56. Alterations in amplitude of each component of click-evoked potentials induced by the procedure of habituation recorded by electrode No. 3.

○: 1st positive phase. △: 1st negative phase. ×: 2nd positive phase. ●: 2nd negative phase. ↓: marks repetitive click stimulation on and ↑ its off.

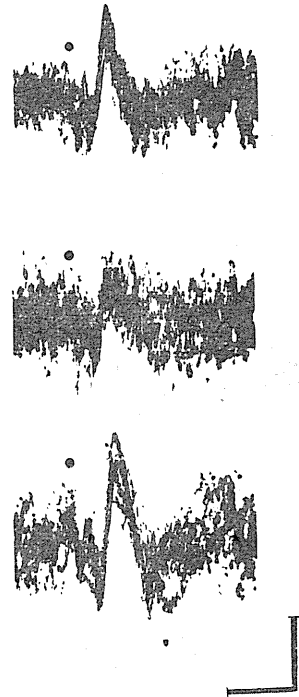


Fig. 8.

Dog No. 60. Recovery of evoked potentials (which were altered by the procedure of habituation) by photic stimulus.

A. At the onset of repetitive click stimulation. B. Twenty minutes later. C. Immediately after stimulation with a flash light.

進行的であった (図5).

上述の“慣れ”変化には、個体により、若干

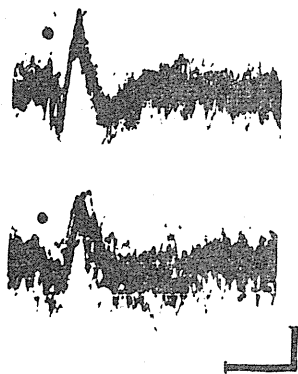


Fig. 9.

Dog No. 57. Short-term effect of habituation to the click stimulus. Upper record: Taken when the 6th series of clicks were presented. Lower record: Taken when the 13th were presented. In the upper record 2nd positive and 2nd negative phases can be seen.

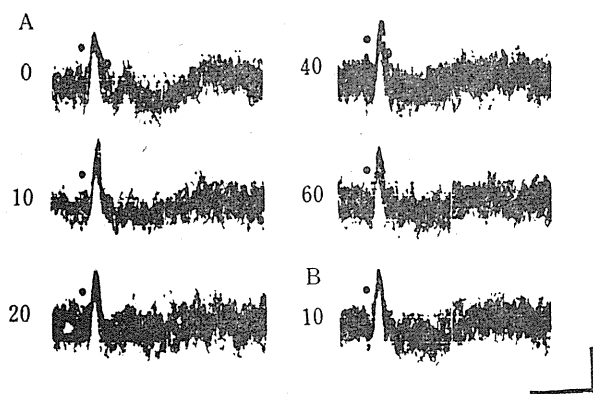


Fig. 10.

Dog No. 56. Alterations through habituation of “specific type” evoked potentials that were resistant to abolition through habituation. Figures on the left are time in minutes after onset (A) or cessation (B) of stimulation for habituation.



Fig. 11.

Dog No. 54. “Positive type” click-evoked potentials recorded from gyrus ectosylvius medius.

Right: Negative phase of evoked potential began to appear after photic stimulation.

異なった経過をしめすものがあつた。例えば、Dog No. 59, Dog No. 60 では誘発電位の“慣れ”変化は先づ不整一化で始まつたが、振巾が高度に減少する前に、第1陽相のみ残して、あとの各要素は不明瞭となり、或いは全く消失した (図6).

次に連続刺激を数十分乃至数時間続けて、誘発電位に“慣れ”変化を生じた後に刺激を中断し、数分の間隔をおいて、記録に必要な時だけ刺激すると、誘発電位が次第に元の形に恢復するのが見られた。即ち、振巾は大きくなり、且つよく揃つて、特に“慣れ”工作により不明瞭となつていた、第2陽、陰相が、はっきりと恢復した (図4, 5)。この際の振巾の変化をグラフにしめすと、図7のようになる (図7)。

誘発電位成分の恢復は、連続刺激の中断による以外にも、例えば刺激を続行しながら約 10mg/kg のアンナカを腹腔内注射するか、或いは外刺激として 50c/s の閃光の短時間照射によって恢復させることが出来た (図6, 8)。但し、閃光を用いての恢復は殆んど、元と変わらない形に戻っているが、アンナカによるものは、この薬剤の影響により誘発電位の形が多少変化し、特に第一陰相が明瞭になった。動物によって“慣れ”変化を生じ難い例があつた。即ち、Dog No. 55 図2で真によく揃つた誘発電位が“慣れ”工作30分後迄続いて記録されたが、その間、不穩状態であつた犬は、この時遂に暴れ出したので実験を中止せざるを得なかつた。

又一般に“慣れ”工作を何回か繰返すと、動物はより速やかに“慣れ”変化を生じるようになり、僅か数回の試行で (一試行10個のクリック音) すでに誘発電位の変化が認められた (図9)。

2) 特異型誘発電位の“慣れ”変化
前述したごとく、Gyrus ectosylvius

medius より短い陰性波よりなる誘発電位を記録したが、一般型誘発電位がクリック連続刺激により容易に変化したのに反し、この特異型誘発電位は“慣れ”工作に抵抗性を有していた。即ち、或る例ではクリック連続刺激50分後も殆んどみとむべき変化なく、60分後には僅か不揃いとなった程度であった(図10)。

3) 陽性型誘発電位の“慣れ変化

慣れ変化進行中に四相性の誘発電位が第1陽性相のみとなる場合のある事は既述したが、或る動物では最初より殆んど陽性電位のみを示す部位が認められた。この誘発電位はクリック連続刺激により振巾と特にその持続時間を増し、且つ不整一化も認められた。時には陽性波の後にゆるやかな陰性電位変動が見られた(図11)。

3. 誘発電位の条件反射性変化

1) 防禦条件反射

頻度毎秒2回のクリックを条件刺激とし、電極を植えた大脳側の対側後肢に電撃を与えて無条件刺激とし、強化の際にはこの2つを組合せて与えた。強化間隔は2分以上とし、この際、条件刺激の最初の3秒間に対する誘発電位を重畳法で記録した(図1)。

a) 一般型誘発電位の条件反射性変化

強化工作を開始すると、最初一時的に誘発電位の振巾が増し、整一化するが、それ以後は次

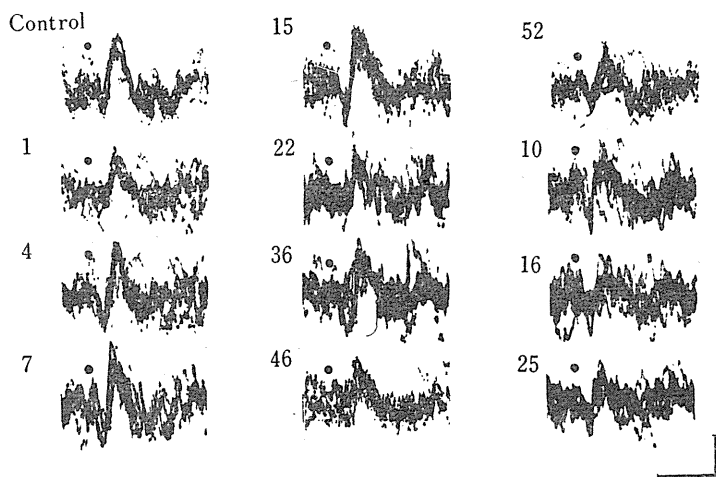


Fig. 12.

Dog No. 59. Left two columns and top record in right: Alterations in “general type” click-evoked potentials through reinforcement of defensive conditioned reflex.

Right: Those through experimental extinction of the reflex, except the top one. Figures signify number of trials.

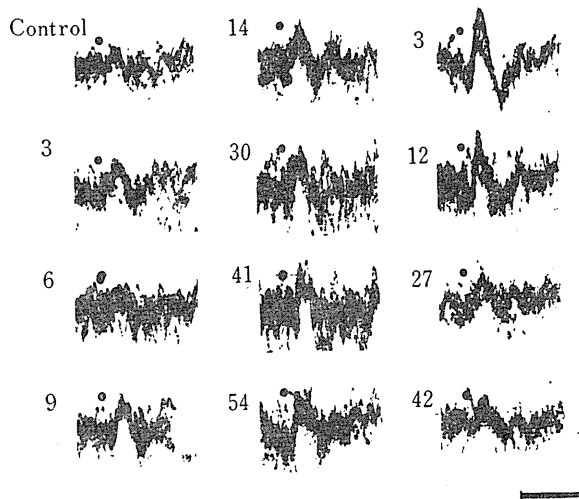


Fig. 13.

Dog No. 59. Left two columns: Alterations in “specific type” potentials through reinforcement of defensive conditioned reflex. Right: Those through experimental extinction of it. Figures signify number of trials. “Specific type” evoked potentials were made increasingly greater by reinforcements. The peripheral conditioned response occurred without fail after the 36th reinforcement.

第に不整一化し、且つ振巾が減じた。強化14回目に始めて末梢条件反射が出現し、36回で確立

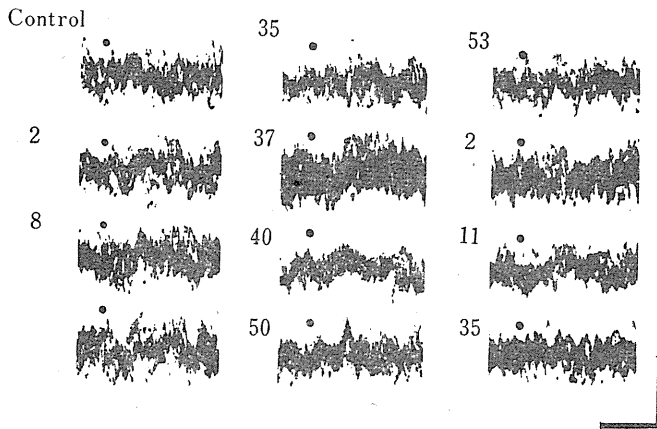


Fig. 14.

Dog No. 59. Alterations in click evoked potentials obtained from cortical motor area through reinforcement of defensive conditioned reflex. Left two columns and top record in right column are those of reinforcement, the rest in right column, its experimental extinction. Click-evoked potentials were not seen at first in the motor area. They began to appear before the defensive conditioned reflex was established. First to be seen was the secondary response of positive and negative phases.

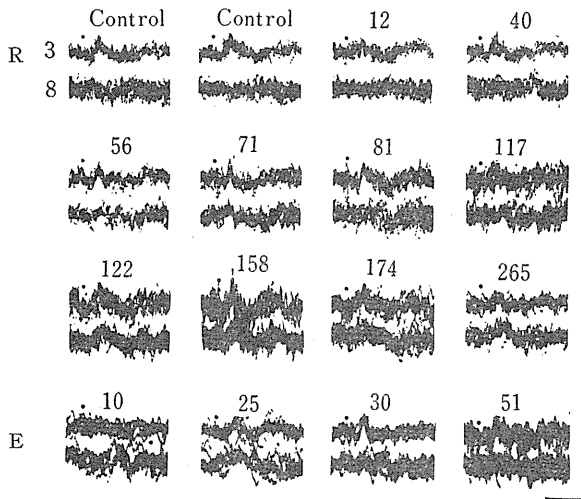


Fig. 15.

Dog No. 56. Alterations in click-evoked potentials through sensory-sensory conditioning. A set of records were obtained from the auditory area (upper record, from electrode 3) and the visual area (lower record, from electrode 8). Figures are number of paired trials in the case of reinforcement (R) and of unpaired trials in the case of experimental extinction (E). At first no evoked response occurred in the visual area. Conditioning was accompanied by occurrence of evoked potentials in the visual area that were similar to those found in the auditory area, and they were abolished by the procedure of experimental extinction. Before complete abolition irregularity in the magnitude of the response was temporarily noticed.

した。末梢条件反射の出現によって誘発電位が再び整一化することはなかった。むしろ不整一化が引続き進行的であった。消去を開始すると、消去2回で末梢条件反射は消失したが、消去工作により誘発電位は更に高度に不整一化した。この時、背景脳波パターンは特に変化を示さなかった(図12)。

b) 特異型誘発電位の条件反射性変化

強化工作を開始すると、整一度を保ちながら、次第にその陰性相の振巾を増し、その後末梢性条件反射が現れた。条件反射が確立して後も、衰えることなく、むしろ最大振巾を維持した。消去工作を行なうと、末梢条件反射が消えた後も、長くその整一度を失わなかった。消去27回の後にはついに不整一化した。即ちこの特異型は一般型と異なり、末梢条件反射の形成、或いはその消失とかなり平行的であった(図13)。

c) 運動領における誘発電位の条件反射性変化

強化工作を行なわない前は下肢運動領と想像される領域は条件刺激であるクリックに殆んど反応しない。強化工作を開始すると、この部位は次第にクリックに反応する様になり、潜時の長い不明瞭な動揺が現れる。これは聴覚領の第2陽相、或いは第2陰相に相当するものと思われる。この電位変動は末梢条件反射出現前より出現し、条件反射確立中は引続き出現している。そして消去工作により再び

不明瞭となった(図14)。

2) 知覚-知覚条件反射

1秒間に2回のクリックを条件刺激とし、50 c/sの閃光を無条件刺激として図1のような時間関係で組合せ、30秒間隔で強化した。本実験では皮質誘発電位を特に聴覚領、後頭視覚領、前頭運動領(対照)に限って記録した。前頭領、後頭領では強化前にはクリックに対する誘発電位は記録されないが、強化40回後には後頭領に於いて不明瞭な誘発電位を記録するようになり、強化を繰返すと、次第に聴覚領のものと同様な形状となった。強化81回後には第2陽、陰相に相当するものが出現し、遂には強化158回で第1陽、陰相

に相当する電位変動もみとめられるようになった。強化265回の後、閃光を与えずにクリックのみを与えることにより消去するならば、遅れて条件付けられた第1陽、陰相に相当する電位変動は比較的速やかに消失したが、遅い電位変動は容易に消失しなかった(図15)。対照にとった前頭領では視覚領のような変化は認められなかった。

このような皮質脳波の誘発電位を対象とした知覚-知覚条件付けは必ずしも容易ではないのであって、例えば、Dog. No. 56では強化工作では上述の如く誘発電位の条件反射性変化を認めたが、他の例、Dog. No. 57では強化工作を反復しても視覚領へクリックによる誘発電位が拡大することはなかった。この例では聴覚領の誘発電位が強化を重ねるにつれ、次第に不整化したので、制止過程が発生したことを想像させた。

又 Dog. No. 58では同様な知覚-知覚条件反射を形成した。但し、この例では、無条件刺激は条件刺激と同じく2 c/sの頻度をもつ閃光(クリックと同期)を用いた。強化100回前後より

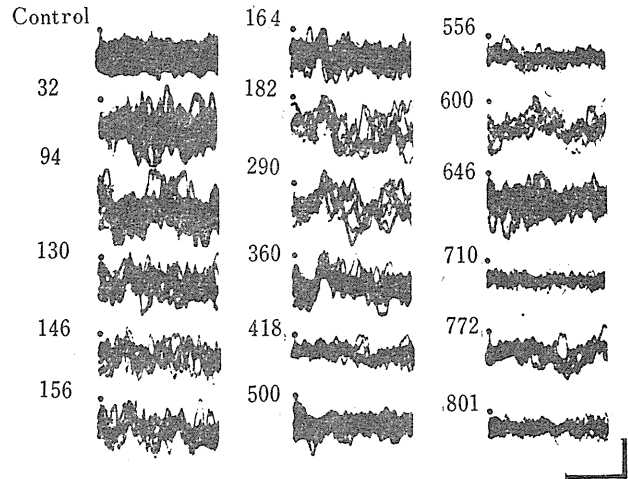


Fig. 16.

Dog No. 58. Alterations in click evoked potentials obtained from visual area through sensory-sensory conditioning. After the procedure of conditioning click evoked potentials began to occur in the visual area but despite further paired trials they became instable and at last they were abolished. Figures signify number of trials.

クリック刺激に対して後頭視覚領より、第1陽、陰相、或いは第2陽相に相当した電位変動が出現した。更に強化360回後のテストではクリック単独刺激に対して視覚領より第1陽、陰相に相当する電位変動が明らかに記録された。かくして条件付け工作により、この領域にクリックに対するインパルスの到達を思わせたが、クリックにตอบสนองする視覚領の誘発電位は、その後次条に衰えて時に不明瞭な電位変動を認めるのみであった(図16)。

IV. 考 察

1) 誘発電位の出現

a) 部位差

Tunturi¹¹⁾は麻醉下の犬聴皮質で純音に対する反応領野を調査し、異なった高さの音に対する反応領野が Gyrus ectosylvius の上に規則的に局在している事を確めた。一方 Klossowski 等¹²⁾によれば、犬の聴領野は Gyrus ectosylvius に止らず、Gyrus sylvius, Gyrus compositus posterior の外に Gyrus suprasylvius をも広汎に含んでいる。

著者の成績ではクリックに反応する領域は主として Gyrus ectosylvius, Gyrus sylvius で、Gyrus suprasylvius 及び Gyrus sigmoideus posterior から同時に電位を記録した。Gyrus suprasylvius の誘発電位は Buser 等の報告もあるが、著者の実験では非定型的なものしか記録されなかった。

b) 形状

von Euler & Ricci¹³⁾ によれば、猫の聴皮質は部位によりクリックに対する誘発電位が、陽陰二相性、陽性相のみ、或いは陰性相のみの三型に分類されることを示した。著者の成績は、その形及び部位の特徴を考慮して、一般型と特異型に分類したのであって、前者は聴視野に広く現われるが、後者は Gyrus ectosylvius の Sulcus suprasylvius 寄りに限局して現われる。著者は 2 例の慢性実験及び数例の急性実験では明らかに最初の電位変動は陰性波であるが、他の慢性実験例では、この陰性波の前に陽性電位を記録した。誘発電位の各成分の出現機構は本論文の実験からは明らかにされないが、一般型の第 2 陽、陰相は潜時の長いこと、“慣れ”工作に感受性が強いことなどにより、その発現には視床非特殊核群が関与していると考えられる。これに対し、第 1 陽、陰相は一次反応であるとされる。そしてその陰性相は皮質ニウロンの放電に対応すると考えられるが、“慣れ”工作により両相の間に分裂を生ずることは参加しているニウロン系が複雑であることを物語っている。陽性相のみの誘発電位は 1 例において Gyrus ectosylvius medius より記録し、且つ上述の陰性相のみの誘発電位が記録される場所に近接していた。しかし、この型は前述の理由により一般型電位の一変型と考えられる。

2) 誘発電位の“慣れ”変化

Sharpless & Jasper¹⁴⁾ は“慣れ”の脳波的研究から、これが下位網様体が関係する tonic arousal と上位網様体が関与する phasic arousal の“慣れ”に分けられ、後者は前者に比べ、先きに慣れることを示した。Galambos¹⁵⁾¹⁶⁾ は猫に数日間、連続して 3 秒間に 1 回のクリック刺

激を行なうと、遂には誘発電位は皮質のみならず、背側蝸牛核で、すでに小さくなっている事を観察し、その後の実験により、これは olivocochlear bundle の遠心性制止作用の結果であることをしめした。又 Jouvet et Hernandez-peón¹⁷⁾ は猫に 1 秒間 1 回のクリック連続刺激を行ない、十数時間後にやはり“慣れ”現象を生じ、背側蝸牛核で誘発電位の振巾が減少するのを観察した。彼はこれが脳幹網様体の下行性制止作用によることを示した。

これらの“慣れ”実験に対し、Gelhorn¹⁸⁾ 等は麻酔下の猫に背景脳波パターンを変化させない程度の Nociception を行なうと、クリックに対する誘発電位は、a) 振巾が増大し、b) 振巾が整一化し、c) 出現部位が拡大するのを認めた。彼は Nociception の結果、視床下-皮質系の上行性賦活作用が働いた為であると述べている。

著者の一般型誘発電位の“慣れ”反応は、Gelhorn 等の得た Nociception 反応と全く反対方向の変化である。即ち、“慣れ”により誘発電位の振巾は減少し、不整一化し、誘発電位の出現部位は縮小した。故に“慣れ”反応が現れる時は上行性賦活作用が何等かのメカニズムによって抑制されてゆくのだろうと想像される。

一次反応の陽、陰二相の発現機構については種々の説があるが、表面誘導における陽相は末梢よりのインパルスの皮質到達を示し、陰相はその結果、皮質ニウロンが放電したものと解釈して大過ないようである。著者は“慣れ”工作により、一次反応の陰相を失うような電位変化を認め、又前述したごとく最初から陽性相のみの誘発電位を記録したが、何れも閃光短時間照射、或いは皮質興奮剤として Caffein を投与することにより陰性相が出現した。それ故、陽性相のみの電位は陽、陰二相のうち、陰性相の発現が何らかの機構により抑制されたものであり、従って一般型に属すべきであると考えた。その機構については、Roitbak¹⁹⁾ のいう皮質内 IV、III 層の細胞における制止機構も 1 つの解釈であろう。彼はクリックを条件刺激として猫に

食餌運動条件反射を形成し、次いで急性消去した際、刺激間隔期において次第に徐波が優勢となると共に、陽陰二相性の一次反応はその陰性相を失って、振巾、持続時間共に大きな陽性相のみとなり、この後に二次反応である遅い陰性電位が続くことを観察した。彼はこの変化は皮質Ⅳ、Ⅲ層の介在ニウロンにおいて特異求心系回路よりのインパルスが抑制され、同時に視床網様体より皮質への非特異系回路がクリック連続刺激の為に疎通するからであると述べている。

要するに皮質誘発電位の“慣れ”変化は、皮質自体、及び皮質下上行性賦活系の機能変化の結果であり、中でも皮質下賦活系の方がより速く、“慣れ”変化を受けるのではないかと考えられる。

3) 誘発電位の条件反射性変化

a) 防禦条件反射

条件反射形成経過中に現われる誘発電位の変化を一般型と特異型について考察する。先づ、一般型誘発電位の条件反射性変化については、強化工作初期には、整一度を保ちながら振巾を増すが、その後は反対の方向に変化し、条件反射が確立した時期には著しく不整となり、且つ振巾を減ずる。この事実は条件付け工作によって、この領域には制止過程が発生していることを示すものである。同様な結論は吉井らの報告の中にも述べられている。但し、彼等は条件刺激に持続的刺激を用いており、それ故に制止過程の表現は通常脳波における誘発電位の拡大及び、それに続く脱同期の消失によって、その存在をしめされている。この点が、クリックを用いた場合の誘発電位とは異なる点である。なお条件反射形成の際の一般型電位の変化は“慣れ”変化と全く同一傾向であるが、その刺激回数から考えると、遙かに早く現われていることに注意すべきである。条件反射形成の初期及び確立時には皮質下諸構造より海馬性覚醒波が出現するが、著者の成績では強化初期に誘発電位の振巾が増すのは、正にこの海馬性覚醒波出現と時期を同じくしていると考えられる。しかし

強化を続けると一旦、海馬性覚醒反応は不明瞭となるが条件反射が確立する時期には再び明瞭となるといわれている。著者の実験では、この時期に諸誘発電位が再び整一化する事はない。

John²⁰⁾によれば条件反射強化工作の際、条件刺激に対する誘発電位の出現部位が狭小化するというのは、著者の一般型誘発電位の変化に相当するものであろう。一般型誘発電位とは異なり、特異型誘発電位が強化工作と共に、次第に明瞭になることは興味深い事実である。このことは、一般型誘発電位が汎化性質を有するものであり、その発現機構には非特異求心路が参加していることを意味すると推論される。また、これが強化工作を続ける事により次第に消失し、特異型は反対に明瞭化するのは、Gastautらや吉井が述べている如く、上行性網様賦活系の活動に対して視床網様系の濾化作用が働いて、その拮抗を抑え、その結果、特異型出現領域及び後述の無条件反応中枢への集中度をたかめるのであろうと推察される。

次に運動領における誘発電位の変化について、Artemiev²¹⁾はプザーを条件刺激として条件反射を形成すると、皮質運動領の誘発電位はその潜時を短縮するという。著者のクリックを用いた実験では、最初運動領に明瞭な誘発電位を生じなかったが、強化工作により次第に誘発電位が運動領に現われた。しかし、それは一般型の第二相に対応するものであって、一次反応を思わせる潜時の短い反応ではなく、又特異型のそれとも全く異なるものであった。

b) 知覚—知覚条件反射

Buser et Roser²²⁾はクリックと光又はクリックと知覚刺激を組合せて条件付け工作を行ない、クリックに対する誘発電位、殊にその二次反応が視覚領、或いは体知覚領に拮抗することを示した。著者の実験成績では、最初クリックに対する誘発電位は聴覚領以外には出現せず、多数回の強化工作後に無条件刺激の皮質中枢である視覚領に出現し、次いで消化工作により消失したのであるから、条件反射性皮質反応と考えてよからう。

しかしながら、知覚-知覚条件付け実験において、このように無条件反応の領野に拡がったクリック誘発電位が、強化を続けているにもかかわらず消失してしまつた例がある。この場合の無条件刺激である閃光は、後肢電撃と異なり末梢反応を要求するものではない。末梢反応を生ずる場合は、feed back system による再刺激が生ずるのであるが、知覚刺激のみでは、この効果を欠く為強化工作を続けるのにかかわらず“慣れ”効果を生じたのでありと考へられる。或る動物では強化工作を行なうにもかかわらず、一度も条件反射性変化を生じない例があった。この場合も条件反射性変化を生ずる迄に“慣れ”変化を生じたのでありと考へられる。Dumenko²³⁾も光と音の組合せは慣れを生じて反応が低下することを報告している。

V. 結 論

1. クリックにたいする犬聴皮質の反応は Gyrus ectosylvius 及び Gyrus sylvius に分布し、この他にも Gyrus suprasylvius, Gyrus sigmoideus posterior にも不明瞭ながら反応を与える部位がある。その形が陽、陰、陽、陰の四相性反応であるものを一般型と称した。これに対して陰性単相の誘発電位を特異型と称した。特異型は Gyrus ectosylvius medius に限局する。

2. “慣れ”工作により一般型は第2陽、陰相が消失し、また第1陽陰相の間に数棘を示して分裂する様相を示した。特異型は一般型に比べて慣れ工作に対して抵抗性が大きい。

3. 古典的条件反射形成時の一般型誘発電位の変化は“慣れ”変化に類似し、末梢反応の出現以前より次第に減弱した。これに反し、特異型は条件反射の形成過程と略々平行して変化した。なお、一般型では強化初期に反って促進される時期があり、これは海馬覚醒型脳波が出現する時期に相当した。特に運動領は、強化により長潜時の誘発電位を現わした。

4. 知覚-知覚条件反射の強化工作を行なつて、クリックに対する誘発電位が視覚領野に出

現したが、この場合も長潜時の要素から先に出現し、後には聴覚領における一般型と同様な型にまで発展した。

稿を終えるに当り、御懇篤なる御指導を賜つた吉井教授、並びに実験に際して労を惜みせず御協力下さつた教室員諸兄に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Moruzzi, G. and H. W. Magoun (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. EEG & Clin. Neurophysiol. **1**, 455
- 2) Jasper, H. (1949) Diffuse thalamic projection system. EEG & Clin. Neurophysiol. **1**, 405
- 3) Yoshii, N. (1957) Principes methodologiques de l'investigation electroencephalographique du comportement conditionné. EEG & Clin. Neurophysiol. Supp. **6**, 75
- 4) Yoshii, N., Ph. Pruvot et H. Gastaut (1956) Activite rythmique enregistree dans la formation reticulaire du tronc cerebral au cours du conditionnement chez le chat. Comptes rendus de seances de l'Academie des sciences. **242**, 1361
- 5) Yoshii, N. and W. J. Hockaday (1958) Conditioning of frequency-characteristic repetitive electroencephalographic response with intermittent photic stimulation. EEG & Clin. Neurophysiol. **10**, 487
- 6) 長谷川義治 (1959) 犬防禦条件反射の脳波的研究 神経研究の進歩 **3**, 955
- 7) Yoshii, N. and S. Maeno (1958) An electroencephalographic study of conditioned salivary reflex. Folia Psychiat. Neurol. Jap. **12**, 297
- 8) 吉井直三郎・松本淳治・堀 浩 (1958) 高次神経活動と脳波 モスコーションポジウム
- 9) Yoshii, N. and H. Yamazaki (1959) Electroencephalographic studies on delayed and trace conditioned reflexes of defensive movements. Med. J. Osaka Univ. **10**, 185
- 10) Forbes, A. and B. R. Morison (1939) Cortical response to sensory stimulation under deep barbiturate narcosis. J. Neurophysiol. **2**, 112
- 11) Tunturi, A. B. (1944) Audio frequency localization in the acoustic cortex of the dog. Am. J. Physiol. **141**, 397
- 12) Klosowski, B. N. und Je. N. Kosmarskaya (1956) Veränderungen am Gehirn nach vollstandiger Ausschaltung der optischen, akustischen, vestibulären und Geruchsrezeptoren bei jungen Tieren. Pavlov Zeit schrift für Höhere Nerventätigkeit. **6**, 236
- 13) Euler, C. and G. F. Ricci (1958) Cortical evoked responses in auditory area and significance of apical dendrites. J. Neurophysiol. **21**, 231
- 14) Sharpless, S. and H. Jasper (1957) Habituation of

- the arousal reaction. *Brain*. **79**, 655
- 15) Galambos, R., G. Sheatz and V. Vernier (1956) Electrophysiological correlates of a conditioned response in the cats. *Science*. **123**, 376
- 16) Galambos, R. (1956) Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J. Neurophysiol.* **19**, 424
- 17) Jouvet, M. et R. Hernandez-peón (1957) Mécanismes neurophysiologiques concernant l'habituation, l'attention et le conditionnement. *EEG & Clin. Neurophysiol. Supp.* **6**, 39
- 18) Gelhorn, E., W. P. Koella and H. M. Ballin (1954) Interaction on cerebral cortex of acoustic or optic with nociceptive impulses: the problem of consciousness. *J. Neurophysiol.* **17**, 14
- 19) Roitbak, A. I. (1958) Electrical phenomena in the focus of a conditioned stimulus (Russ). *Transactions of the Institute of Physiology.* **11**, 121
- 20) John, E. R. and K. F. Killam (1959) Electrophysiological correlates of avoidance conditioning in the cat. *J. Pharm. Exp. Therapeut.* **125**, 252
- 21) Artemiev, V. V. and N. I. Bezladnova (1952) (Russ). *Transactions of Pavlov Institute.* **1**, 228
- 22) Buser, P. et A. Roser (1957) Interprétation du conditionnement sur la base des données électro-encéphalographiques. Premier congrès international des sciences neurologiques. Bruxelles. 417
- 23) Dumenko, V. N. (1955) Changes of reactivities in centers of different analysers by combination of stimuli (Russ). *Transactions of the Institute of Higher Nervous Activity. Physiological series.* **1**, 320
- 24) Morison, R. S. and E. W. Dempsey (1942) A study of thalamo-cortical relations. *Am. J. Physiol.* **135**, 281
- 25) Starzl, T. E., C. W. Taylor and H. W. Magoun (1951) Collateral afferent excitation of reticular formation of brain stem. *J. Neurophysiol.* **14**, 479
- 26) 昇塚清民 (1954) 視床の単一電気刺激による家兎大脳皮質誘発電位について *精神々経誌* **55**
- 27) 竹内 茂 (1954) 視床大脳皮質結合に関する実験的研究 *精神々経誌* **55**
- 28) 小倉博人 (1959) 猫脳幹網様体の単位放電に関する研究 1. 条件付け工作による単位放電の変化 *日本生理誌* **21**, 1178

Summary

Cortical evoked potentials in response to click stimuli were studied in the unanesthetized, non-restrained dogs with chronically implanted electrodes onto the skull. Successive evoked responses were recorded 5 to 10 times on the same photographic film.

1) Three types of click-evoked potentials in the cortex could be distinguished: "general type", "specific type" and "positive type". The "general type" were called those quadriphasic potentials commonly seen throughout the auditory area. The "specific type" were composed only of a negative component and were confined to the gyrus ectosylvius medius. There are reasons to believe that potentials of the "positive type" were truly "general type" ones that were inhibited. All the three types were sharply confined to the auditory cortex.

2) The procedure of habituation (presentation of the click stimulus at a rate of 1 per sec. for up to several hours) altered the form of "general type" potentials, diminishing the amplitude irregularly (inhibitory change). By activation with a novel stimulus or injection of caffeine the amplitude was increased and the wave form was made uniform (excitatory change). Potentials of the "specific type" mostly resisted to the procedure of habituation.

3) In the course of conditioning of defensive movements against electroshock stimulus, "specific type" evoked potentials of click (conditioned stimulus) in the auditory cortex increased and there occurred in the motor area new evoked potentials, both becoming prominent with the peripheral conditioned response and diminishing upon experimental extinction. The "general type" potentials were at first intensified but subsequently suppressed gradually in the course of conditioning, and they were not changed by the procedure of experimental extinction.

4) In a type of sensory-sensory conditioning using click and flashes, click-evoked potentials spread to the visual area where the unconditioned stimulus was to be perceived. The newly induced potentials were subject to abolition: they were abolished by the procedure of extinction or disappeared spontaneously even on continued conditioning.

(2nd Department of Physiology, Osaka University School of Medicine)

皮質誘発電位に対する興奮剤及び制止剤の 効果について 612.825:612.813:615.784/6

On the effects of excitant and depressant on cortical evoked potentials

堀 泰 雄 (HORI-YASUO)*

I. 緒 論

さきに著者はクリックによる皮質誘発電位の“慣れ”変化及び条件反射性変化について報告した。本論文では、2, 3の興奮剤及び制止剤のクリック誘発電位に及ぼす影響を観察し、誘発電位の“慣れ”変化と比較検討した成績を述べる。

II. 実験方法

前報告と同じ。実験は8匹の犬について慢性条件下で行なった。薬剤投与は後肢の静脈内注射か、或いは腹腔内注射によった。

III. 実験成績

1) 安息香酸ナトリウムカフェイン (アナカ)

アナカを 10mg/kg 静脈内注射すれば、数分後には背景脳波は 40~50 c/s の速波が増加し、この際クリック刺激による誘発電位は整一度を増し、振巾は増大した。時には誘発電位が小さくなる事もあったが、このような場合、背景脳波は速波が極めて優勢であった。そして、しばしば誘発電位が、40~50 c/s の波に分裂しているのが見られた (図 1)。この状態で“慣れ”工作を行なうと、“慣れ”変化は約30分間抑えられる。特に一次反応は殆んどその振巾、整一度を減ずる事なく維持されている (図 2)。他に興味ある所見としては、Dog No. 54 では一誘導部位 (Gyrus ectosylvius medius) より常に陽性のみの単相誘発電位を記録したが、アナカ注射により陽、陰二相性の誘発電位に変

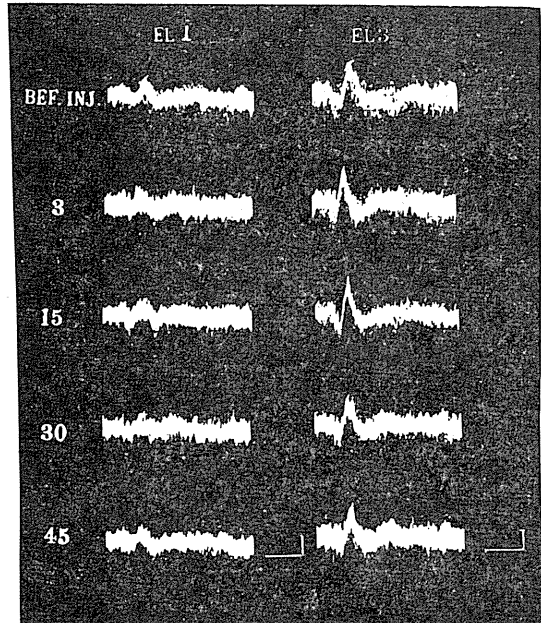


Fig. 1.

Dog No. 57. Effect of caffeine sodium-benzoate on click-evoked potentials. Figures signify time in minutes after injection. Time scale: 100msec., calibration: 50μV (as in the following illustrations). After injection both the primary and secondary responses of the evoked potential became remarkable.

化した。

2) Amphetamine

0.5mg/kg の Amphetamine を腹腔内注射すると、背景脳波の速波が連続的に現われ、誘発電位の形状は著しく整一度を増し、殊に第1陽、陰相が鋭くなった。特に興味ある事は、投与前とは異なった誘発電位の分布を示した事である。即ち、投与前には Gyrus ectosylvius anterior に位置する電極よりは明瞭なる誘発電位が得られ、又一方 Gyrus suprasylvius posterior より極めて不明瞭な誘発電位が記録された。然る

* 大阪大学医学部第2生理学教室
(昭和35年1月26日受付)

に amphetamine 投与後, 10分及び15分では, この関係が逆転し, Gyrus suprasylvius posterior

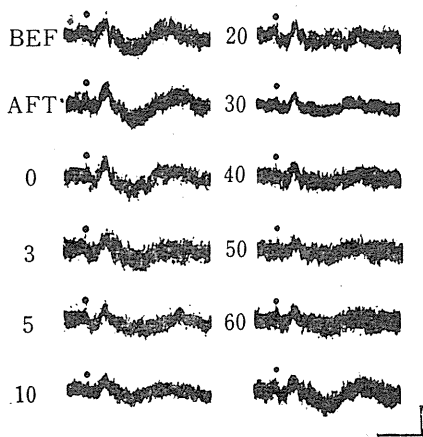


Fig. 2.

Dog No. 56. Effect of caffeine sodium-benzoate on clicke-voked potentials altered through habituation. BEF : before injection, AFT : immediately after injection. Figures are time in minutes after onset of habituation procedure. R : the stoppage of stimulation. Despite caffeine, secondary response was suppressed by habituation, but the primary response could be seen.

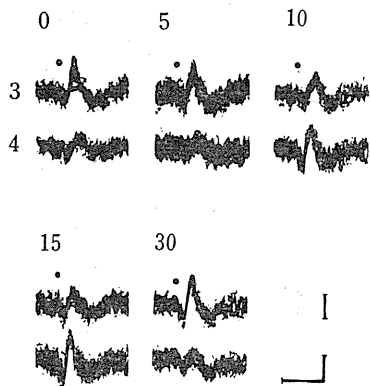


Fig. 3.

Dog No. 57. Effects of amphetamine on click-evoked potentials. The upper one of a set of two responses is recorded from electrode 3 and the lower one from electrode 4. The two electrodes were both put on the auditory area. Figures signify time in minutes after injection. After injection of amphetamine the responses were generally magnified. Evoked potentials from electrode 4 were greater in size than those from electrode 3 (especially in the records of 10 and 15 minutes after injection).

より記録された誘発電位の方が, より整一度が高く, 振巾も大きく且つ潜時も短かった. しかし30分後には, その関係が復旧した (図3).

3) LSD25

1r/kg の静脈内注射では背景脳波は速波が連続して出る. 誘発電位は第1陽, 陰相が鋭くなった. 即ち amphetamine 投与の場合に酷似する (図4). “慣れ” 工作を行なうと, 約60分後には背景脳波は依然として速波が続いているが, 更に全誘導に振巾の大きな鋭波が出現するようになった. この鋭波は自発的にも生じるが, クリック, 口笛, 拍手等でも誘発し得るものであった. そして鋭波は単発のこともあり, 又数個連続して出現する事もあった (図5). 翌日, 同一条件で実験を繰返したが, このような鋭波の出現は再び見られなかった.

4) Chlorpromazine

Chlorpromazine 5mg/kg の静脈内投与で背景脳波は同期波が優勢となり, この現象は投与後10~15分で最盛となった. この時期にクリックを与えると, 誘発電位は投与前に比し, 振巾

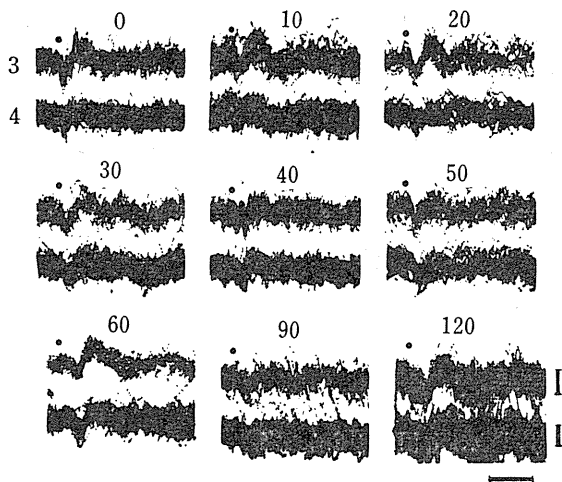


Fig. 4.

Dog No. 54. Effects of LSD25 on click-evoked potentials. Figures are time after onset of habituation procedure. The drug did not counteract the phenomenon of habituation, but the evoked potentials from electrode 3 were made longer in duration and the area from which evoked potentials were recorded became larger to involve electrode 4 under LSD25.

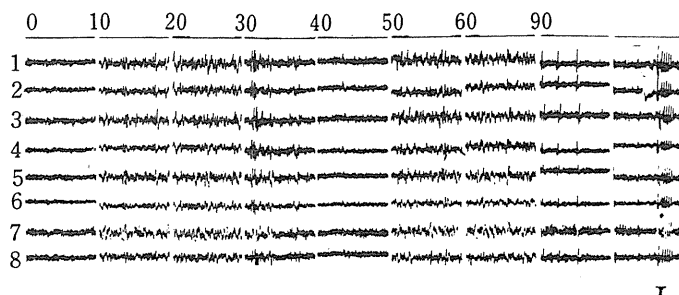


Fig. 5.

Dog No. 54. Effects of LSD₂₅ on background EEG. Figures on top of records are time in minutes after onset of habituation procedure. After 90 min. large sharp waves occurred singly or in groups from all leads.

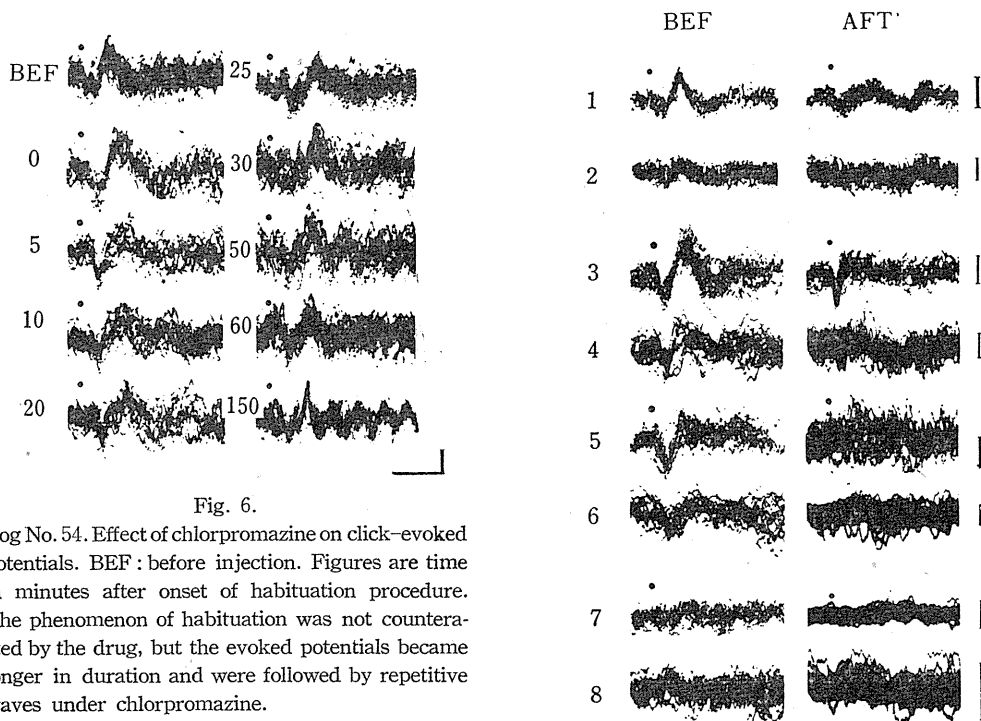


Fig. 6.

Dog No. 54. Effect of chlorpromazine on click-evoked potentials. BEF: before injection. Figures are time in minutes after onset of habituation procedure. The phenomenon of habituation was not counteracted by the drug, but the evoked potentials became longer in duration and were followed by repetitive waves under chlorpromazine.

は大きくなるが、不整一化していた。興味あることは、Dog No. 54 で 5mg/kg の Chlorpromazine 投与10分後より、約 20c/s 波が背景脳波中に極めて優勢となり、全誘導共、殆んど 20c/s 波のみにみえた。この状態で“慣れ”工作を行なって“慣れ”変化を起し得るが、又副次的変化として誘発電位及びその後続く数個の波が一様に 20c/s 波と同様の形状を呈する場合もあった。20c/s 波を主とする背景脳波パターンは約 180 分間連続した。実験終了時、動物は

Fig. 7.
Dog No. 54. Effects of pentothal on click-evoked potentials (1-8). BEF: before injection. AFT: after injection. Figures are number of leads. Evoked potentials could hardly be seen after injection except in lead 3 where the positive phase of the evoked potential remained.

軽い運動失調を起していた (図6)。

5) Barbiturate

ラボナール (Ravonal) 及びイソミタールソー

ダ (Isomytal-Na) を用いた。

少量のラボナル (10mg/kg) を静脈内注射すると、動物は未だ覚醒状態に拘らず、Gyrus ectosylvius medius の最も大きな誘発電位を記録した部位では、第1陽相のみを残して、あとの構成要素はすべて消失した。又、他の領野では誘発電位は全く消失した (図7)。又やや大量にラボナルを腹腔内注射すると (30mg/kg)、動物は次第に傾眠となり、遂には全く麻酔状態に陥ったが、この時誘発電位は急速に不整一化し、遂には全く消失した。背景脳波には 2~3c/s の粗大な徐波が出現した。

又イソミタル 50mg/kg を投与すると、動物は徐波が連続し、誘発電位は略々完全に消失した。まれに不明瞭な陽性相のみの誘発電位を記録した。

IV. 考 察

前論文では“慣れ”工作、条件反射形成、消去、或いは閃光刺激及び安ナカ注射による賦活等を行なって皮質誘発電位の変化を観察し、且つその本態について考察した。即ち、皮質誘発電位の制性変化として、その不整一化、振巾の減少及び出現部位の縮小等が起った。反対に賦活性変化としては、その整一化、振巾増大及び出現部位拡大等が見られた。

本論文では、大別して興奮剤と制剤の2群の薬剤を用いたが、それらの投与による誘発電位の変化は夫々興奮性変化及び制性変化として上記前論文で観察されたものと略々一致する事が期待された。実験の結果では、興奮剤の投与で、多くの場合誘発電位は整一化し、振巾増大し、且つ出現部位は拡大した。又、陽性相のみの誘発電位が陽、陰二相となるという形の興奮性変化もあった。制剤の投与では、誘発電位は不整一化が著明で、出現部位も縮小した (ただ、振巾の変化に関しては、chlorpromazine投与で振巾増大したのが例外である)。即ち、前論文における誘発電位の変化の本態に関する考察は、これらの成績から考えて大体当を得ていたといえよう。しかしながら、個々の薬剤の効果

について見れば、若干差違が認められ、同じ群に属する薬剤でも或る点では全く反対の効果を示したものもあった。以下、個々の薬剤について考察する。

1) 安ナカ

本剤は古くよりは皮質興奮剤として知られているが、Kopilov¹⁾ は人にカフェインを投与して光駆動波を検べると、その出現部位は対照に比して、前頭領へ拡大し、且つ駆動し得る周波数の上限が更に高まったと述べている。また、Dumenko²⁾ によれば 1mg/kg の安ナカ投与で“慣れ”により一旦消失した光と音の複合刺激による駆動波を再現することが出来たという。著者の実験では、安ナカ投与により、クリック誘発電位は大きく、整一化し且つ出現領域は拡大することが多かったが、中には、誘発電位は整一化したが、振巾減少し、見かけ上、出現領域も縮小した例もあった。後の例では背景脳波の速波化が極めて著明であった。背景脳波の速波増加が、安ナカによる主なる効果と考えると、誘発電位が小さくなり、出現領域が見かけ上、縮小することも理解出来るだろう。それ故安ナカは脳幹網様賦活系を介して皮質脱同期を起させるような皮質興奮効果をも有つものと考えられる。

2) Amphetamine

Longo & Silvestrini³⁾ は amphetamine の侵襲点を網様賦活系であると推論している。即ち、無麻酔兔で *cerveau isole preparation* を行ない、amphetamine を投与すると、diffuse activation の効果が見られたが、それより吻側で、視床の後 1/3 を通る線で横断すると、amphetamine の効果は消失したという。又、彼らによれば、1~3mg/kg の amphetamine 投与で特に前頭領に速波パタンを生じ、これが一側より次第に他側へと拡がるのが見られたという。Bradley & Elkes⁴⁾ は amphetamine の作用点について、Longo らと同様な結論を出している。そして 3~5mg/kg の amphetamine 投与で閃光に対する誘発電位の振巾が増大したことを観察している。著者の実験は投与前の皮質

脳波は速波の場合が多かったので、そのパターン変化を明瞭に認められなかったが、誘発電位の形には多少変化が認められた。即ち第1陽、陰相の潜時が夫々短縮し、整一化して鋭利な形となった。第1陰相の下行脚以下は格別整一化せず、為に前者が浮き出した様相を呈している。第1陰相以後に特異投射系以外の要素による活動電位が含まれているのであろう。即ちamphetamineの効果による電位の整一化はアナカの場合と異なり、主として特異投射系に作用した結果といえよう。

3) LSD25

Bradley & Elkes⁴⁾によれば背景脳波パターンの変化に及ぼすLSD25の効果はamphetamineの効果によく似ている。しかしながら閃光による駆動波には効果がなかったという。又encephalo isole及びcerveau isoleの操作は共にLSD25の効果を消失する故に、その作用点は特異求心系が網様賦活系に側枝を与える点よりも末梢であろうと考えている。彼らは更にやや大量のLSD25 (35~43 μ g/kg)を投与した場合に4~7 c/sのburstが出現したことを認めているが、これは知覚刺激を与えることにより中断されるという。著者の成績では、LSD25投与はクリック誘発電位は、軽度に整一化され、誘発電位の形は鋭くなる。又“慣れ”工作を続けるうちに出現した大振中の鋭波については、全誘導に広汎に出現している為、それが何処に焦点をもつものか明らかでない。頭頂領においた不関電極に対して他の電極が陰性となる電位変動である。この鋭波は外来知覚刺激で反って誘発されるので、Bradleyらの記載したburstとは異なるものであろう。更にこの鋭波が、この薬剤特有の幻覚発生と関係するか否かは明らかでないが、動物は実験中、ずっと静かであったから、体の運動による人工産物ではない。

このようにLSD25の作用は、かなりamphetamineのそれに似るが、amphetamine程誘発電位を整一化せず、又自発性鋭波を発生することが異なる。

4) Chlorpromazine

Terzian & Rubertir⁵⁾, Turner et al.⁶⁾, Bradley & Key¹³⁾等、その他多くの報告はchlorpromazineが脳幹網様系に侵襲点を有するという結論では一致している。又DeMaar⁷⁾等は脳幹網様系より記録された誘発電位の振巾がchlorpromazine投与によって増大したことを報告している。しかしながら、chlorpromazineの作用点として他の部位をあげる著者もある。即ちDas⁸⁾等は脳幹網様系より遮断された皮質-視床回路にもchlorpromazineは作用し得ることを主張した。亀井⁹⁾は種々の刺激様式による皮質誘発電位にたいするchlorpromazineの作用について実験し、chlorpromazineは皮質では特に深層エウロンのsynaptic transmissionを抑制し、誘発電位の不整一化も、その表現であると述べているが、著者は、皮質下においてインパルスの伝達を乱す如き制止過程があれば、誘発電位の不整一化が生ずると考える。

著者の得た成績では、誘発電位の振巾は大きくなり、不整一化を生じた。電位の不整一化は皮質下の制止過程と考えられ、諸家の成績とも一致する。振巾の増大は諸家の主張する如く、脳幹網様体の上行性賦活作用が抑制される為上位網様系の動員機構が解放されてhypersynchronousとなったと解すべきだろう。

5) Barbiturate (ラボナール、イソミタール)

これ等の薬剤は、その作用機転に関し、よくchlorpromazineと対比される。即ち、何れも中枢神経系全体の活動レベルを低下させるが、外刺激による覚醒はchlorpromazineと異なり、容易に消失する。著者の得た成績に於いて、chlorpromazineは誘発電位にむしろhypersynchronousな変化を起すが、barbiturateは反対に誘発電位を消失させるという事実は、両者のちがいを説明するものであろう。ことにbarbiturateは一定の麻酔深度に於いては誘発電位の第1陽相のみを残して他はすべて消失させることより、Roitbak¹⁰⁾の成績を考慮すると、本剤は脳幹網様賦活系を抑制するのみならず、皮質Ⅳ、Ⅲ層における興奮伝搬を遮断する効果をも

第1表

薬物名	作用機序	脳波活動に及ぼす影響
アンナカ	1. 脳幹網様賦活系の興奮 2. 皮質特異投射系の興奮	1. 速波出現 2. 誘発電位第一陰相の維持
LSD ₂₅	1. 特異投射系の興奮 2. 脳幹網様賦活系の興奮	1. 誘発電位の整一化, 振巾不変 2. 速波出現
覚醒アミン	1. 特異投射系の疎通 2. 脳幹網様賦活系の興奮	1. 誘発電位の整一化, 振巾増大 2. 速波出現
クロールプロマジン	1. 脳幹網様賦活系の抑制即ち上位網様体の刺激	1. 同期波出現, 誘発電位の振巾増大
ラボナール	1. 脳幹網様賦活系の抑制 2. 皮質Ⅳ, Ⅲ層における遮断	1. 徐波出現 2. 誘発電位第一陰相以下の消失

有すると考えられる。

以上の考察の結果をまとめると上表の如くなる(表1)。

V. 結 論

1. 興奮剤は皮質誘発電位を整一化する。その振巾に対する作用は、これを増大させる。アンナカは振巾を減少させる場合がある。

2. 制止剤は誘発電位を不整一化し、或いは消失させる。皮質に於ける誘発電位にたいし、Chlorpromazineはこれを増大させ、barbiturateはこれを消失させる。

3. 薬剤の効果と“慣れ”工作又は条件付けの結果生じた誘発電位の変化とを比較した。

文 献

- 1) Kopilov, A. G. (1956) Estimation of functional state of human cerebral cortex by method of EEG in adopting the rhythm (Russ). Problems in theory and practice of EEG. Leningrad Univ. press, 96
- 2) Dumenko, V. N. (1956) Changes of reactivities in centers of different analysers by combination of stimuli (Russ). Transactions of the Institute of Higher Nervous Activity. Physiological series. **1**, 320
- 3) Longo, V. G. and B. Silvestrini (1957) Action of eserine and amphetamine on the electrical activity of the rabbit brain. J. Pharm. Exp. Therapeut. **120**, 160
- 4) Bradley, P. B. and J. Elkes (1957) The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. Brain. **180**, 77
- 5) Terzian, H. and Rubertir (1954) 亀井の論文より引用
- 6) Turner, M., E. Berard, N. Turner et N. Franco (1956) Modifications electroencephalographiques, electro-dermographiques et electromyographiques provoquées par la chlorpromazine chez l'homme. EEG & Clin. Neurophysiol. **8**
- 7) DeMaar, E. W. J., W. R. Martin and K. R. Unna (1958) Chlorpromazine II: The effect of chlorpromazine on evoked potentials in the midbrain reticular formation. J. Pharm. Exp. Therapeut. **124**, 77
- 8) Das, N. N., S. R. Dasgupta and G. Werner (1955) 亀井の論文より引用
- 9) 亀井康一郎 (1959) 大脳皮質誘発活動に対するChlorpromazineの作用 精神々経誌 **61**, 139
- 10) Roitbak, A. I. (1958) Electrical phenomena in the focus of a conditioned stimulus (Russ). Transactions of the Institute of Physiology. **11**, 121
- 11) Ciganek, L. (1959) The effect of largactil on the electroencephalographic response evoked potential to light stimulus in man. EEG & Clin. Neurophysiol. **11**, 65
- 12) 堀 泰雄 (1960) 皮質誘発電位による条件付けの研究 日本生理誌 **22**, 418
- 13) Bradley, P. B. and B. J. Key (1958) The effect of drugs on arousal response produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. EEG & Clin. Neurophysiol. **10**, 97

Summary

Studies were made on the influence of drugs on click-evoked cortical potentials in the dog with chronically implanted cortical electrodes.

1) By excitants such as caffeine sodium-benzoate and amphetamine, occurrence of evoked potentials was regularized and their amplitude increased.

2) Depressant drugs such as chlorpromazine and barbiturate caused the evoked potentials to occur irregularly and to become smaller in size so as in some instances to be almost abolished.

3) The results of the present study are discussed in relation to alterations in evoked potentials through habituation and conditioning procedures.

(2nd Department of Physiology, Osaka University School of Medicine)

カリウムとガマの心臓機能 612.172.1.[612.019.76]612.392.62

Effects of potassium ion upon cardiac function of the toad

長 田 良 (OSADA-Akira)*

I. 緒 言

別出ガマ心臓標本に於いて、灌流 Ringer 液の K 濃度の上昇は常に抑制的に働き、弛緩性心搏停止を来すことは、衆知の事実である。これに対し温血動物心臓は、KCl 静注による血清 K 濃度上昇に際し、頻脈、心室頻搏、次で心室粗動・細動という所謂刺激症状を呈することが多い。この一見矛盾した K イオンの心臓作用に就いて、Winkler¹⁾ は温血動物心臓に於ける刺激現象は、KCl 濃度の急速上昇に伴う特殊現象であるとし、KCl 緩徐注入に際しては、徐脈並びに心室内興奮伝導障害を来し、いささかの刺激症状を呈することなく、心搏停止に至るものとした。即ち K イオンの本質的作用は、心臓に対する抑制であると言うのである。これに対し教室の中沢²⁾ は Winkler の実験は、大量のモルヒネ麻酔下に行われて居ることに注目し、これを追試検討し、無麻酔条件下では緩徐注入によっても常に心室頻搏・心室粗動・細動をみるが、麻酔条件下に於いては、Winkler 等の如き成績となることを明らかにした。そして麻酔による動脈血 O₂ 飽和度低下が刺激現象の消失を来す原因であることを指摘するに至った。即ち氏によれば、血清 K 濃度の上昇は原則として異所性刺激発生を促すものであり、唯この刺激現象の出現には充分な O₂ 供給が必要であるという。

ここに於いて著者は、従来の冷血動物心臓に対する K イオン作用の実験が、別出心臓の Ringer 液灌流下に行なわれ来った為に、その様な非生理的な O₂ 欠乏条件下に於いては、K イオンによる刺激現象が出現し得ず、常に抑制的効果が観察され来ったのではないかと考え、

充分な O₂ 供給条件下に於ける K イオン濃度増加の影響を検討することとした。

先ず最も生理的と考えられる条件下、即ち温血動物と同様、生体内ガマ心臓に対する KCl 静注を試み、次いで別出心臓標本につき、O₂ 飽和血液灌流下で実験を行なった。

II. 実験方法

生体内ガマ心臓についての実験は、25%ウレタン 1~2cc (体重 200~300g) リンパ腔内注入による麻酔下で行ない、1.0% KCl を 1 分間 0.5cc の速度で前腹静脈から注入した。開胸による直接観察、並びに心電図描記 (四肢誘導、II) によって心臓活動情况进行を追求した。麻酔開胸による呼吸抑制に基く anoxia を防ぐ為には、肺臓内の O₂ 換気を行なった。anoxia の程度を知るためには、心室内血液を採取し、Barcroft 法により O₂ 飽和度を測定した。血清 K 濃度は、心室内血液について Kramer-Tisdall 法で定量した。

別出ガマ標本実験は、八木-Haltung 法により、その心電図誘導は静脈洞に連なる注入槽と心臓を浸す外液槽とより行なった。灌流血液はガマ血液 5cc に対しヘパリン Na 液 (5cc 中 5000 ヘパリン単位含有) を 0.1cc の割合で加え非凝固性にし、且つ antifoam により発泡を防ぎ、注入槽中の循環血液にガラスフィルターを介し微細 O₂ 気泡による通気を持続的行なつた。KCl 投与は灌流液に 1.0% KCl を滴下した。

III. 実験成績

1. 生体ガマ心臓に対する KCl 静注の影響
KCl 静脈内持続注入のガマ心機能に及ぼす影響は、心室内血液の Cyanosis の有無により、

* 千葉大学医学部第 2 生理学教室 (福田篤郎教授)
〔昭和 35 年 1 月 22 日受付〕

著しく異なることを知ったので、これを区別して記載する。

A) Cyanosis のない場合

肺臓内 O_2 換気を充分行ない、心室内血液が鮮紅色を呈する場合に於いては、直接観察に於いて、当初多少の頻脈、続いて心房の拡大、心室の拡大が招来されるが、この際房室完全ブロックは出現せず、やがて心室収縮情況の変化が見られ、その基底部一角（主として右）に比較的局在性の収縮が現われ、心尖部に移動する。この様な収縮が繰り返されるうちに、やがて心室にはのたうち廻る如き、或いは旋回様の複雑な収縮が招来される。この様な情況は KCl 液注入開始後 4~5 分で発来され、上記の粗動様収縮は暫次減弱し、10 分以上を経過した後は消滅し、心室停止を見る。心房に於いてはこの様な現象を見ず、心室にやや遅れて搏動停止を見る。

以上の如く直接観察に於いて、ガマ心臓に於いても、KCl 静注により心室の粗動・細動様収縮が招来されることが明らかにされた。今その際に於ける心電図変化を見るに、第 1 図に示す如くである。同図 (1) は KCl 注入開始前の心電図であり、静脈洞並びに心房波は、心室群 T 波と重なり明白でない。KCl 静注開始後に於いては T 波の増高を見 (2)、次いで ST 部の下降 (3)、QRS の幅員増大 (4) を見るに至る。即ち著明な心室内伝導障害が招来され、それが進行を続ける途上に於いて、突如として粗動波 (5) の出現を見る。粗動波はやがて振幅低下し、細動様様相を示しながら遂に消失するに至る。

B) Cyanosis の存する場合

肺換気を行なわない場合には、心室に cyanosis が見られ、搏動数も少なく、KCl 持続注入に際しては、前記実験に見た如き心室収縮の局在性増強は観察されるも、これが粗動様変化には移行せず、搏動数更に減じ、遂に弛緩性停止を見る。その様相を心電図描記によって示せば、第 2 図の如くである。

KCl 注入開始後の同図 (2) 以下に於いては、

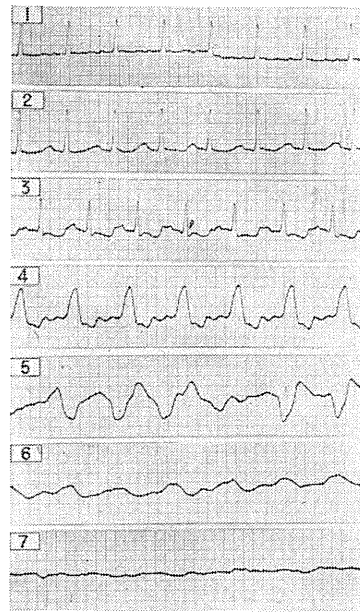


Fig. 1.

Serial electrocardiograms taken during intravenous transfusion of 1% KCl. Oxygen ventilation through the lung.

Serum K in mg% : (1) 9.6 mg%, (2) 18.2 mg%, (3) 26.2 mg%, (4) 30.4 mg%, (5) 34 mg%, (6) 39 mg%, (7) 49 mg%.

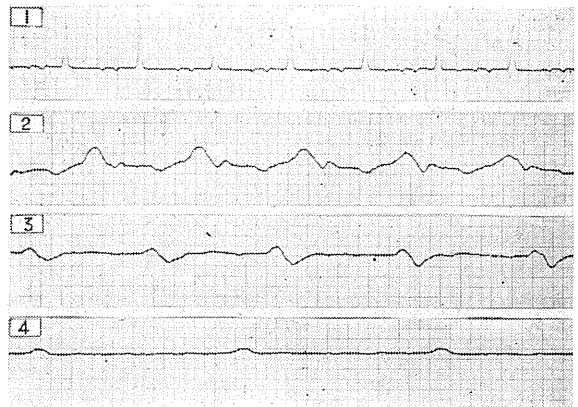


Fig. 2.

Serial electrocardiograms taken during intravenous transfusion of 1% KCl. Without oxygen ventilation through the lung.

Serum K in mg% : (1) 10.8 mg%, (2) 3.3 mg%, (3) 42 mg%, (4) 52 mg%.

心搏数の減弱並びに極めて高度の心室内伝導障害に基く QRS 幅員の増大をみ、心室群は扁平な 2 相性波形を呈し、やがて消滅する。その間

に前記に見た如き心室粗動の像は決して出現しない。

C) 心室粗動出現条件

上記の2実験より生体内ガマ心臓に於ける粗動出現には、動脈血 O_2 飽和度が重要な支配因子をなす如く思われるので、ここに肺臓内換気条件を種々に変え、粗動出現と心室内血液 O_2 飽和度との関連を追求した。採血は粗動出現時及び粗動出現を見ない場合は、それに相当する時期に行ない、同時に血清K濃度を検べた。全例10例中粗動出現例に於いては、 O_2 飽和度最低86%以上であり、粗動を見ない例に於ける最

高飽和度は77%であった。即ち両者の間に粗動出現の O_2 飽和度限界があるものの如く、80%以下ではK濃度上昇による粗動は出現しないものと解せられる。尙粗動出現時の血清K濃度は平均 33mg% (28~37mg%) であった。なお以上の観察に於いて時間的關係を記載しなかったのは、前腹静脈より注入された KCl は肝を經由して心臓に達するため、心臓への到達は肝の血流状態により著しく左右されるからであった。

なお粗動の出現には充分な O_2 供給下でも季節によって難易があるものの如く、4~10月の間に最もみられ易く、上記の成績はその時期に於けるものである。

2. 剔出心臓標本に於ける灌流液K濃度上昇の影響

衆知の如く剔出ガマ心臓に於いては、灌流液K濃度上昇は、弛緩性停止を来し、前記実験のごとく粗動をみたという報告はない。著者は前記の粗動出現条件よりして、このような標本に於いては強度の anoxia のため、粗動出現を見ないものと推定し、灌流液として Ringer 液並びにガマ血液を用い比較実験を試みた。

A) Ringer 液灌流実験

Ringer 液灌流実験に於いては、絶えず O_2 を供給せねば一定した心電図を得ることが出来ず、如何に O_2 供給が重要な事かが伺い知られる。即ち第3図に示す如く、予め O_2 飽和を行った Ringer 液で灌流し、その後 O_2 の持続的通気を行わぬ場合には、ST 低下、T の陰性化、QT の短縮、PQ 延長が進行し(図3(1)~(3))、灌流液に O_2 通気を

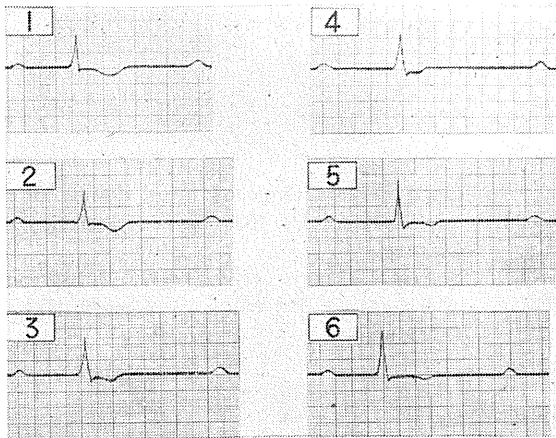


Fig. 3.

Serial electrocardiographic tracing during perfusion with Ringer solution (Explanation in the text).

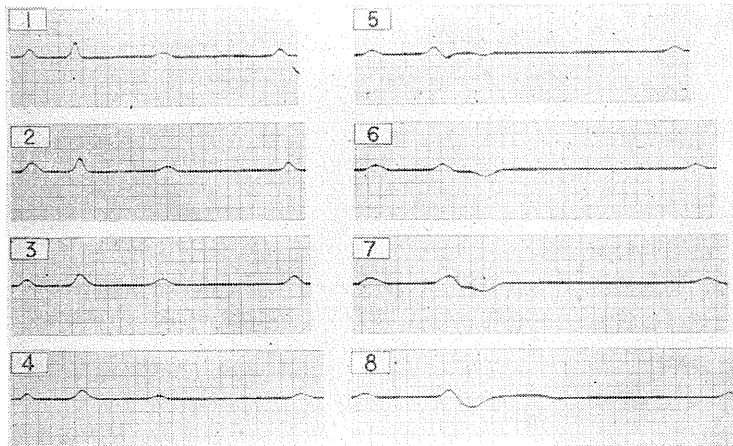


Fig. 4.

Serial electrocardiogram showing the changes induced by increasing K^+ content of perfusing Ringer solution. (Explanation in the text).

開始すれば同図(5)以後に見る如くそれらの所見が改善される。従って実験は絶えざる O₂ 供給の下に行ない、1% KCl の添加により灌流液 K 濃度を暫次上昇せしめ、それに伴う心電図変化を追求した。結果は第4図に示す如くであり、灌流液 K 濃度上昇に伴ない、QRS 幅員の増大にみる心室内伝導障害が最も主たる変化であり、房室伝導時間の延長並びに PT 時間の短縮をみ、K 濃度 20mg% を越えれば搏動数の減少をみる。K 濃度 45mg% 前後にて心搏は停止する。

以上の如く Ringer 液灌流実験に於いては、充分なる O₂ 供給を行なうも、生体内心臓に於ける K 静注実験に於いて cyanosis を見る例と全く同じ経過をとり、その間粗動・細動を見ない。

B) ガマ血液灌流実験

灌流液を Ringer 液よりガマ全血に変えると心室搏動は極めて強盛となり、保生条件は著しく改善される。然しこの様な条件に於いても、血液 O₂ 飽和度が低下し、多少でも cyanosis を呈する場合には、KCl 添加による血清 K 濃度上昇に際し、前記実験と全く同様な抑制現象のみを見るのである。

予めガマ血液を O₂ で充分飽和し、方法論に述べた如く O₂ 通気により O₂ 飽和を維持すれば、血清 K 濃度上昇による影響は、前記実験と全く相異り、既述の cyanosis のない生体内心臓の KCl 静注の場合と全く同様な巡回性粗動現象の発来を見るのである。その際の心電図経過は第5図に示す如くである。即ち血清 K 濃度上昇に伴ない、同図(1), (2), (3)の如く、最も顕著な変化として脚遮断様の QRS の幅員増大をみ、(4)以降粗動の開始による特有な所見を呈する。

なお灌流液中の K 濃度上昇に際する心搏出量を滴数計により時間的経過で観察するに第6図に示す如くである。心搏は血液灌流によって強盛となるも血液粘度のため分時量は Ringer 液灌流時に比しやや少ない。1% KCl 添加を3分間に2滴で開始すれば約15分で分時量の減少

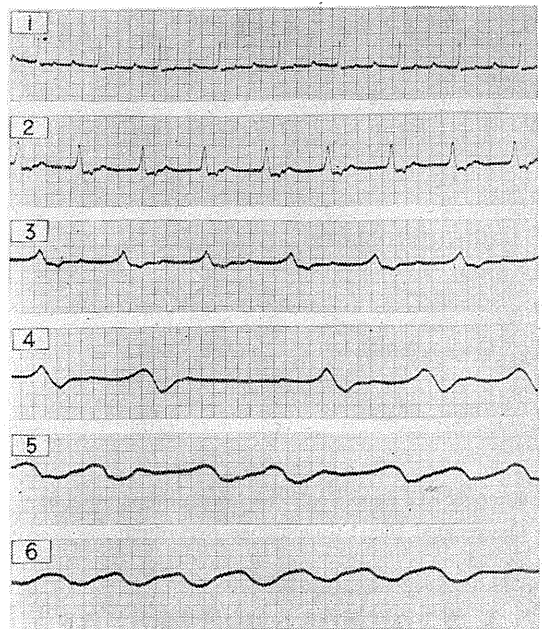


Fig. 5.

Serial electrocardiogram showing changes induced by increasing K⁺ content of the perfusing blood saturated with oxygen.

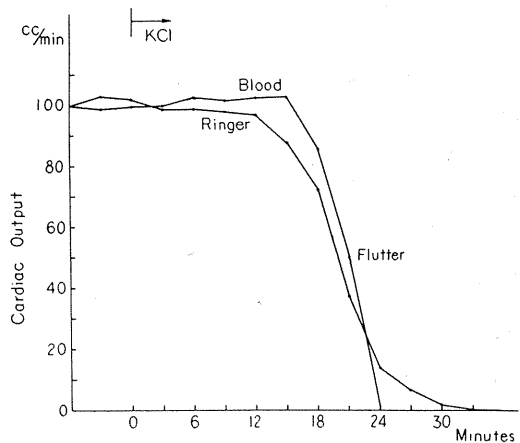


Fig. 6.

Effect of KCl upon Cardiac Output (Explanation in the text).

が開始され、同時に心房の拡大がみられる。この情況は Ringer 液、血液の何れを以って灌流するもほぼ同様である。即ち血液灌流によって保生条件をよくするも KCl による心筋収縮の障害には差がみられない。ただ血液灌流に際してはその経過に於いて心室粗動が招来され、分時

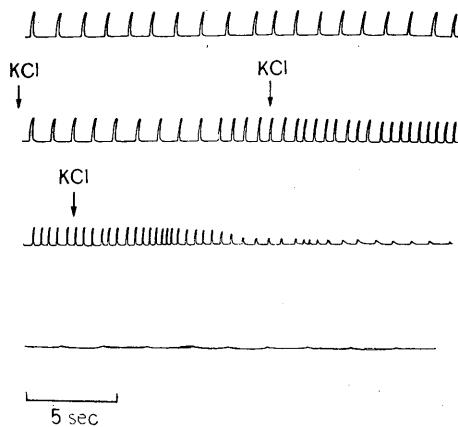


Fig. 7.

Effect of KCl upon Ventricular Strip Preparation in Oxygenated Blood (Continuous Recording).

量は中途より急速に下降する。

3. ガマ心室漏斗を含む心室切条片に対する K^+ の作用

前述の実験により、 K^+ 濃度上昇は充分な O_2 供給下に於いては、粗動・細動の如き、おそらく心室の自動性発現によるとみなされる現象を呈することを知ったので、自動性を示す心室漏斗を含む心室切条片につき、自動性周期に対する K^+ の影響を充分な O_2 供給下に観察した。 O_2 飽和全血液中に心室漏斗を含む心室切条片を浸し、これに適当な緊張を与えて、自動収縮運動を出現せしめ、標本を浸した血液中に 2% KCl を滴下しその影響を見るに、12例中 2例に於いて第 7 図の如く血清 K 濃度の上昇に伴ない、自動性周期の短縮をみた。なおこの時の血清 K 濃度は平均 23mg% (22~25mg%) であった。

IV. 考 察

本研究により従来特別視され来った冷血動物心臓に対するカリウムの抑制作用も、それが摘出標本に於いて Ringer 液灌流という酸素不足状態での観察に基くことが明らかにされ得たわけであり、ここにカリウムの心臓作用には温血冷血動物の差のない事が確立された。カリウムによる心室刺激作用は中沢²⁾の指摘する如く、

一つに充分な酸素供給の下に始めて出現するものであり、Winkler 等の想定するカリウム濃度の急速上昇は決して必要条件ではない。カリウムによる刺激効果は当然その脱分極作用によって招来されると考えられ、それによる興奮生起には予め充分な分極の存在が前提となり、 O_2 供給不足下ではこれが維持されず、刺激効果がみられないのであろう。なお著者は別に報告する如く O_2 欠乏状態に於いては乳酸ソーダ添加により分時量の著しく増加することをみており、Ringer 液では 9~11cc/分 (14°C) であるが、乳酸ソーダを加え乳酸 50mg% とすれば 15~17cc/分となる。この様な機械的収縮増強下に KCl 作用をみるも、心搏出量経過は既述のそれとほぼ同様であり、血液灌流時にみる典型的粗動は起らなかった。即ち粗動発現は収縮機構とは別に興奮性に支配され、それが維持には O_2 の供給が絶対的なものと考えられる。

K による粗動出現の難易の季節差もおそらくこの様な分極、興奮性に支配されてみられるのであろう。なお自動性収縮の減弱した際に於いても、粗動開始されれば異常な強力な収縮をみることに關しては、心筋収縮性自体よりも、興奮伝達の障害が先ず起るためではないかと考えられる。

著者はここにガマ心臓に於ける典型のカリウム作用を中沢のイヌ心臓について観察されたものと比較検討してみた。イヌ心臓に於いては房室遮断に続いて発作性心室頻搏の出現が特徴であるが、ガマ心臓では生体内及び摘出の何れに於いてもこれを見ないのが特徴である。おそらく温血心臓では房室刺激伝導系の発達に基く第 2 次中枢の活動によるのであろう。ガマ心臓に於いては房室の連絡は少なくとも肉眼的観察によれば、最後まで保たれ、心房も一早く拡大を来すもその収縮は微弱ながらも最後まで維持される。原始的刺激伝導系 (房室ルート) のためかと考えられる。イヌ心臓についての開胸による直接観察は Hering³⁾ によって行なわれているが心房に関する記載はない。著者等は心房細動が早期より現われ最後まで続くことを 2 例の

イヌについて観察した。

V. 総 括

冷血動物心臓に対するカリウム作用には温血動物のそれと異なり、心室粗動・細動の如き刺激症状をみず、弛緩性停止を来すとされて来た。著者はガマ心臓につき酸素供給を充分計れば生体内及び摘出標本に於いても温血動物心臓と同様な刺激現象のみられることを示した。しかしこの際心筋収縮力に対する影響は酸素の供給有無には関係しない。

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) Winkler, A. W., and Hoff, H. E., and Smith, P. K. (1938) Electrocardiographic changes and Concentration of potassium in serum following intravenous injection of potassium chlorice. *Am. J. Physiol.* **124**, 478
- 2) 中沢正雄 (1958) 高カリウム血による心臓機能障害 *日本生理誌* **20**, 959-965
- 3) Hering, H. E. (1915) Über erregende Wirkung des Kalium auf des Säugetierherz (extrasystolische Tachykardie, Flimmern). *Pflug. Arch. Physiol.* **161**, 544

Summary

It has been demonstrated that under sufficient oxygen supply even the heart of the cold blooded animal responds to the elevation of serum potassium with ventricular flutter, just as in the case of warm-blooded animals.

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

リンパ蛋白と毛細血管透過性 612.421:612.135

Lymph protein in relation to capillary permeability

堀 越 俊 男 (HORIKOSHI-Toshio)*

I. 序 言

末梢リンパの蛋白分割を血漿の蛋白分割と比較することは毛細血管に於ける蛋白透過性を明かにする上に極めて重要な手がかりとなる。従来の末梢リンパの測定値をみると塩析法ではいづれもリンパ A/G 比は血清 A/G 比より高く、アルブミンはグロブリンより粒子が小さく毛細血管壁を通り易いと言われていた (Drinker¹⁾, Wells²⁾). Tiselius の電気泳動法による成績をみると一般にリンパ A/G 比は血清 A/G 比より高いが、逆の成績もみられる (Perlmann³⁾, Reinberdt⁴⁾).

これ等従来の方法に於いては定量のため相当量のリンパを必要とし、これを得るためにマッサージ或いは他動的運動を強度に行なわねばならず、そこにリンパ採取条件の問題が残された。近時濾紙電気泳動法の発達により微量のリンパを以ての蛋白分割測定が可能となり、ようやく技術的困難が克服され、幾つかの報告をみるに至った。入沢⁵⁾ (1954) も犬を用い下肢リンパについて本法により検討を行なつた。平均値に於てリンパ A/G 比は血清 A/G 比より高いが、リンパ A/G 比が血清 A/G 比より低い場合もみられ、毛細血管壁に於いてはアルブミンが多く濾出するが毛細血管壁膜孔の大きさは固定したものでなく状況に応じ刻々変化するものであろうと述べている。

リンパ蛋白はその採取条件、即ちマッサージ程度その他、それが濾紙泳動法による分割測定に際しては使用リンパ量、濾紙の種類によって著しく左右される。著者はこれ等の点を吟味し、ウサギ後肢リンパ液と血漿の蛋白成分を比較検

討し、毛細血管透過性を調べた。又副腎と毛細血管透過性の関連については Swingle 等⁶⁾ (1938) が皮質ホルモン欠損時には毛細血管 atony に基づく透過性増加を推測し、次いで Cope 等⁷⁾ (1942) がイヌ頸リンパの蛋白含量が副腎摘除後著しく増加することを報告している以外、直接これを取上げた研究はみられない⁸⁾。よつてリンパ蛋白濃度及び分割が副腎摘除によって如何に変化するか、Cortisone 投与の影響等調べ、副腎と毛細血管透過性の関連を明かにせんと試みた。

II. 実験方法

実験動物は体重 2.5kg 前後のウサギを用い、腹位に固定し、採取側下肢は緊縛固定することなしに爪にドリルで小孔をあけ針金を通して牽引固定した。緊縛固定すると著しくリンパ流量に変化を来たし時に赤血球混入の惧れもあるからである。リンパ採取は下肢膝窩リンパ節輸出リンパ管にポリエチレンのカニューレを挿入して行なつた⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。リンパの凝固防止のためカニューレは予めヘパリンを以てうるおし、リンパ採取小試験管にも少量のヘパリンを入れた。血漿の採取は耳静脈よりヘパリンを用いて行なつた。

蛋白濃度測定は日立屈折計、蛋白分割測定は濾紙電気泳動法によつた¹²⁾¹³⁾。濾紙電気泳動法はヴェロナール緩衝液を使用し、BPB染色後目測で各分割を切離し、それぞれアルカリにて溶出し比色定量した。リンパ蛋白濃度は血漿のその約 1/3 であり、この異つた蛋白濃度の検体を濾紙電気泳動法で比較せねばならないので、予めウサギ血漿について稀釈実験を行ない、蛋白濃度の分割測定値に及ぼす影響を吟味した。先ず蛋白量と染色度の比例であるが、第 1 図に示す如く蛋白量は 0.2mg 以下でなければそれ

* 千葉大学医学部第 2 生理学教室 (福田篤郎教授)
〔昭和 35 年 1 月 25 日受付〕

が成立しないことを知った。よってリンパは 0.010-0.015cc, 血漿は 0.003-0.005cc を用いリンパと血漿と同量の蛋白量を泳動するようにした。次に蛋白量と A/G 比の関係であるが、今アルブミン%を指標にこれを検するに第2図の如くなる。東洋濾紙 No. 1, No. 3 では稀釈血漿でも余り変化ないが、No. 2 の如く比較的厚い濾紙ではアルブミン量が少なくなり A/G 比は低くなることを知った。おそらく濾紙の吸着力が問題となり、アルブミンが泳動時一部吸着されて残り、泳動グロブリンと加算されるた

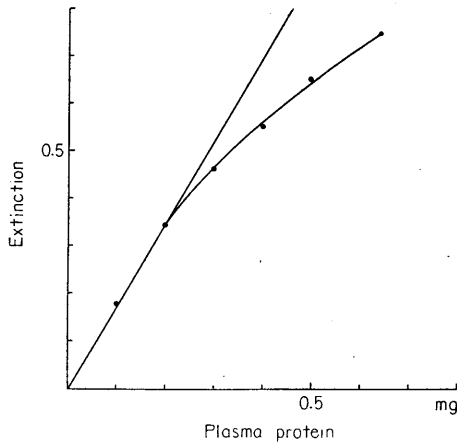


Fig. 1.

Quantitative relation of the dye-stuff absorbed to the serum protein used (Toyō Filterpaper No. 1).

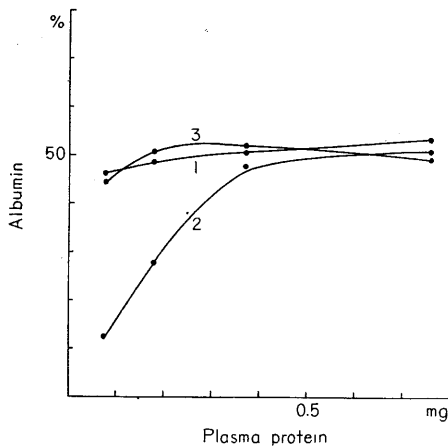


Fig. 2.

Separation of albumin with small amounts of serum protein. See the effect of the kind of Filterpaper (Toyō) used.

めではないかと思われる。それ故リンパの如く蛋白量の少ない検体には No. 2 の如きは不適當であり No. 1 が最もよいと考えた。なお本実験に於ては全リンパ及び血漿を対象として泳動を行なった。それはリンパ中の線維素原は析出が不完全であり、これをよく分離し得ないからである。線維素原はγグロブリンと重なる。

Ⅲ. 実験成績

A. リンパ蛋白と血漿蛋白の比較

ウサギに於ては下肢の運動の抑制された状態ではリンパ流は僅かであるため、一般にはマッサージ或いは運動負荷によりリンパを採取せざるを得ない。弱マッサージでは平均 10cc/分のリンパ流が得られ、強マッサージでは約 30cc/分のリンパ流が得られるが、それ以上の流量では赤血球の混入が多くなる。弱マッサージを断続して加えてリンパ採取を行なうと第3図に示す如く約1時間にわたりリンパ蛋白濃度および A/G 比は漸減して定常状態が得られる。強マッサージを附加すれば流量は著増し蛋白濃度は低下する。A/G 比にはやや減少の傾向をみる

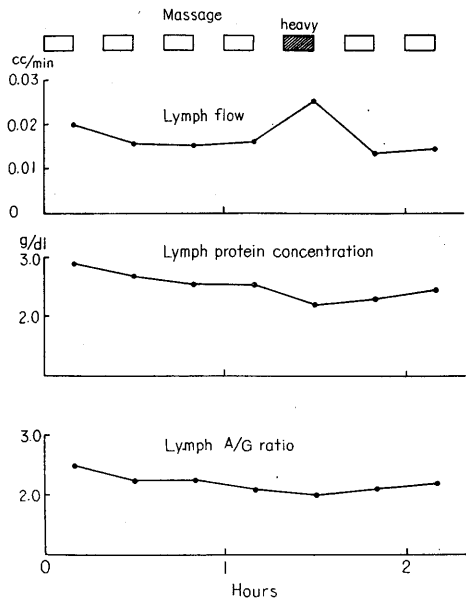


Fig. 3.

Effect of massage upon the lymph flow and lymph protein.

も明白でない。弱マッサージにより採取したリンパ液の蛋白組成はリンパ管結紮により自然にたまるリンパ液と殆んど変りない。よって弱マッサージにより採取したリンパと血漿の蛋白濃度及び A/G 比を比較検討するに第 1 表の如くである。

リンパ蛋白濃度は 1.6-2.9g/dl で血漿蛋白濃度の高いもの程リンパ蛋白濃度も高い (第 4 図)。平均値に於てリンパ蛋白濃度は血漿のそのの 35% にあたる。リンパ A/G 比は 1.7-2.7 で血漿 A/G 比に較べて高く、蛋白濃度の場合と同様血漿 A/G 比の高いもの程リンパ A/G 比も高い (第 5 図)。次に各分割について比較すれば第 2 表の如くであり、リンパ/血漿 (L/P) 比よ

りみれば、アルブミンが最も高く、 α 、 β グロブリンではそれより少なく、 γ グロブリン及び線維素原を含めたものは最低値を示す。即ち静止時或いは弱マッサージ附加時には各分割に対する毛細血管壁の撰択的透過がみられ、各分割の分子量の小なるもの程透過率がよいことを知る。

上記の成績より各分割について毛細血管透過性には撰択性の存することは明らかであるが、 γ グロブリンといえども比較的容易に透過する

Table 1.
Relation of lymph protein to plasma protein.

Rabbit No.	Lymph flow cc/min	Protein concentration			A/G ratio	
		L	P	L/P	L	P
1	.007	2.4	6.0	.40	2.7	2.1
2	.008	1.8	6.0	.30	2.5	2.2
3	.005	2.4	6.0	.40	2.6	1.9
4	.013	1.6	6.2	.26	2.6	2.1
5	.012	2.3	6.4	.36	2.3	1.9
6	.015	2.6	7.4	.35	2.0	1.3
7	.007	2.9	7.2	.40	2.4	1.8
8	.017	2.9	7.0	.41	2.5	1.7
9	.010	2.1	6.7	.31	2.3	1.5
10	.012	1.8	6.0	.30	1.7	1.4
11	.007	3.0	7.6	.39	1.9	1.4
12	.013	2.0	5.8	.34	2.0	1.6
13	.008	2.4	6.3	.38	1.7	1.3
14	.009	1.9	6.0	.32	1.9	1.2
15	.012	2.0	6.4	.31	2.7	1.7
Mean	.010	2.3	6.5	.35	2.3	1.6

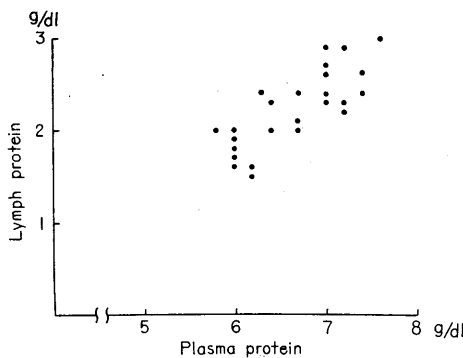


Fig. 4.

Relation of lymph protein to plasma protein.

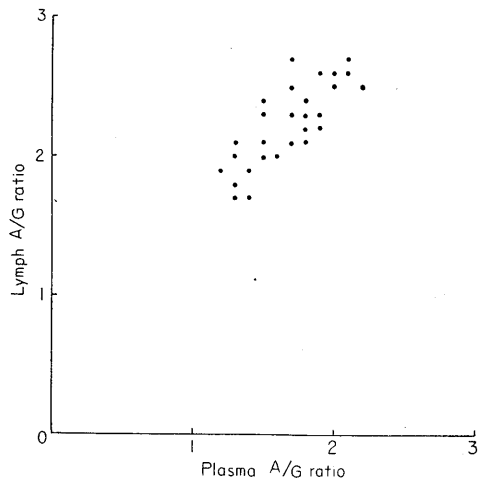


Fig. 5.

Relation of lymph A/G ratio to plasma A/G ratio.

Table 2.
Comparison of the lymph protein fraction with that of the plasma.

Rabbit No.	Alb. g/dl			α -G g/dl			β -G g/dl			γ -G g/dl Fibrinogen		
	L	P	L/P	L	P	L/P	L	P	L/P	L	P	L/P
1	1.8	4.1	.43	0.1	0.3	.34	0.1	0.5	.29	0.4	1.1	.37
2	1.3	4.1	.31	0.2	0.3	.42	0.1	0.5	.31	0.3	1.0	.26
3	1.7	3.9	.44	0.2	0.4	.37	0.2	0.7	.30	0.3	1.0	.30
4	1.2	4.2	.30	0.2	0.4	.36	0.1	0.7	.30	0.2	0.9	.22
5	1.6	4.2	.38	0.1	0.3	.32	0.2	0.4	.39	0.5	1.5	.31
6	1.8	4.1	.44	0.2	0.7	.31	0.2	1.0	.25	0.3	1.5	.22
7	1.6	4.6	.35	0.2	0.6	.28	0.2	0.6	.28	0.3	1.5	.22
8	2.1	4.4	.47	0.2	0.4	.39	0.2	0.7	.32	0.4	1.6	.28
9	1.5	4.0	.36	0.1	0.5	.29	0.2	0.7	.30	0.3	1.5	.21
10	1.1	3.5	.33	0.2	0.5	.36	0.2	0.6	.32	0.3	1.4	.24
11	1.7	4.5	.38	0.2	0.7	.32	0.3	0.8	.35	0.5	1.8	.27
12	1.9	3.6	.52	0.2	0.5	.37	0.3	0.5	.47	0.5	1.2	.40
13	1.5	3.6	.42	0.2	0.7	.32	0.3	0.7	.35	0.4	1.4	.30
14	1.2	3.2	.39	0.2	0.5	.31	0.2	0.6	.32	0.4	1.7	.29
15	2.0	4.0	.48	0.1	0.7	.33	0.3	0.8	.38	0.4	0.9	.41
Mean	1.6	4.0	.40	0.2	0.6	.34	0.2	0.6	.33	0.4	1.3	.29

ことを知るのである。しかし本実験に於いてはリンパ採取をリンパ管の構造上やむをえず膝窩リンパ節輸出リンパ管より行なったため、膝窩リンパ節より放出されるグロブリンの添加も一応考慮されねばならない。よって血液よりリンパへの γ グロブリンの移行が実際容易に行なわれるか否かを吟味する意味で次の実験を行なった。即ち目印をつけた γ グロブリンとして抗馬家兔血清を用い、これをウサギの静脈内に投与し、リンパ中への抗体グロブリンの出現を沈降反応で検出した。第6図は抗馬家兔血清(抗原価16384倍)5ccをウサギ耳静脈内投与後3時間にわたる血清及びリンパの抗原価の消長を調べたものである。静脈内に投与せられた抗体グロブリンは15分以内に既にリンパ中に少量検出され、その後次第に濃度を増し、約2時間後に平衡状態となり、その時の抗原価は血中のそれより2倍稀釈で1本低いのみであることを知った。ここに γ グロブリンが比較的容易に毛細血管壁を通りリンパ中に出現する事を直接証明し得た。

B. 毛細血管透過性と副腎

正常ウサギに於けるリンパ蛋白情况进行を明かにしえたので、副腎摘除によりそれが如何に変わるかを調べた。第7図に示す如く、副腎摘除により蛋白濃度のL/P比は増大し、その状態は長く存続する。リンパA/G比は術後早期にはリンパ並びに血漿共に低下するが、約1カ月の経過で漸次回復し、両者の値は相接近する。その際各分割についてL/P比を調べるに第3表にみる如く、

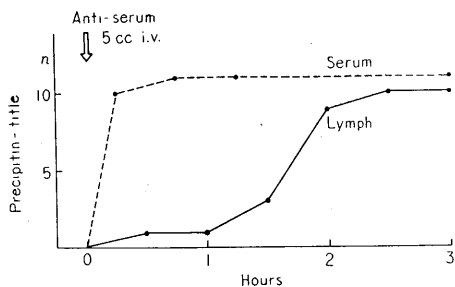


Fig. 6.

Appearance of antibody (anti-horse rabbit serum) in lymph.

副腎欠損時には正常時にみた分割差が殆んど消失し、特に γ 線維素原のそれがアルブミンと等しくなるという特異性がみられることを知った。即ちリンパ蛋白濃度の増大によって全透過性の亢進が招来されるのみならず、アルブミン・グロブリンに関する透過性の撰択性がみられることを知った。即ちリンパ蛋白濃度の増大によって全透過性の亢進が招来されるのみならず、

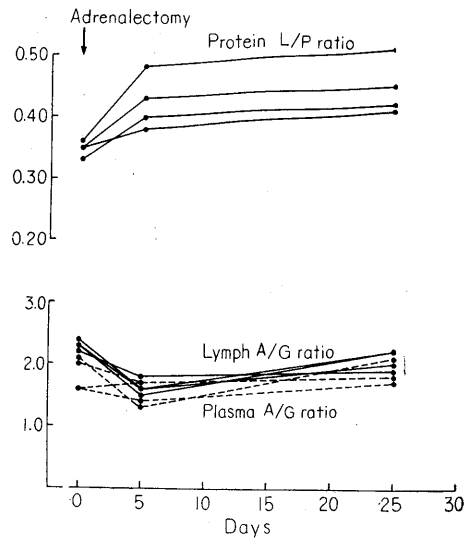


Fig. 7.

Effect of adrenalectomy upon lymph-plasma protein ratio.

Table 3. Protein L/P ratio.

Rabbit No.	Protein	Alb.	γ -G	γ -G	γ -G Fibrinogen
Before adrenalectomy					
1	.36	.37	.33	.29	.33
2	.33	.36	.32	.32	.26
3	.35	.40	.34	.33	.29
4	.35	.37	.32	.34	.30
Mean	.35	.36	.33	.32	.29
After adrenalectomy (5th post-operative day)					
1	.43	.50	.37	.40	.55
2	.40	.43	.36	.36	.36
3	.40	.42	.32	.35	.41
4	.43	.41	.34	.44	.47
Mean	.43	.44	.37	.39	.45
After adrenalectomy (25th postoperative day)					
1	.51	.53	.49	.41	.55
2	.42	.43	.36	.45	.46
3	.41	.44	.51	.34	.46
4	.45	.48	.35	.38	.41
Mean	.45	.47	.43	.39	.47

アルブミン・グロブリンに関する透過性の撰択性が失われたことが分る。

副腎摘除後のこの様な変化が皮質ホルモン欠損によるか否かを検すべく cortisone 投与の影響をみるに、数時間内に蛋白 L/P比は増大し、透過性抑制とは逆にその増強がみられた(第8図)。しかしこの際のリンパ A/G 比をみるに血漿のそれが殆んど不変であるのに対し明らかに上昇する。即ち cortisone は副腎欠損時の毛細血管の透過性に関する撰択性の失われることに対してはよくこれを回復せしめるも、絶対的透過量の増大を正常に復する効果は全くないことを知った。正常ウサギに対する cortisone 投与もほぼ同様な変化を来し、ここに cortisone の独自の働きとしての毛細血管透過性に対する役割を考えざるをえない。

そこで副腎摘除後のアドレナリン分泌欠損を考慮して、アドレナリンの皮下及び静脈内投与の影響を調べた。第9図に示す如く 0.1mg/kg の静脈内投与は多少リンパ流量の減少を来すも、L/P 比は極めて顕著な低下を示し、正常ウサギのそれ以下となる。リンパ A/G 比の動き

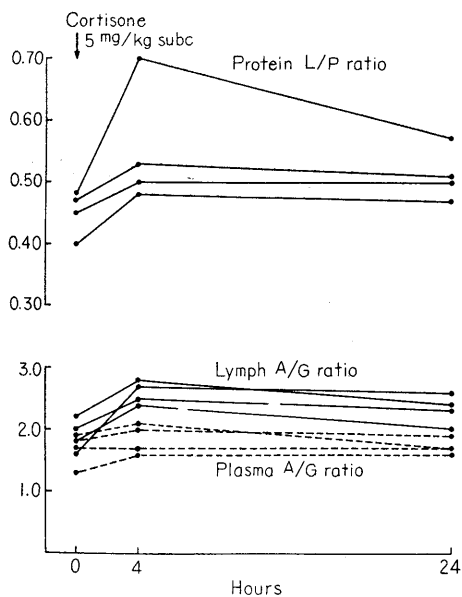


Fig. 8.

Effect of cortisone upon the lymph protein of adrenalectomized rabbits.

は軽微であった。ここにアドレナリンの適量は cortisone とは別に透過性に関する撰択性には殆んど影響せぬが透過性自体を著しく抑制することを知った。即ち副腎摘除後の毛細血管透過性変化は糖質ステロイド及びアドレナリン両者の分泌欠損の結果と考えられ、両者の併用によって始めて正常状態に復するものであることを知った。

C. ヒスタミンと毛細血管透過性

ヒスタミンによる毛細血管透過性増強に関し、Hechter¹⁴⁾ は白ネズミの皮膚および筋のそれが副腎摘除によって余り影響されないことを

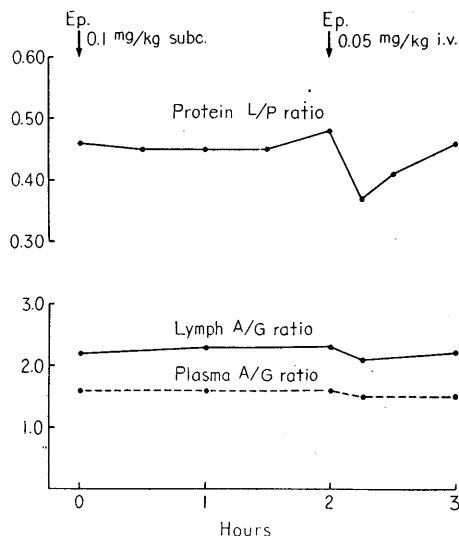


Fig. 9.

Effect of epinephrine upon the lymph protein of the adrenalectomized rabbit.

Table 4. Staining responses of Evans blue to intradermal histamine.

Treatment	Animal	Control Saline	Histamine mg/cc				
			0.0001	0.001	0.01	0.1	1.0
Intact (untreated)	1	—	—	+	##	###	###
	2	—	—	+	+	##	##
	3	—	+	+	+	##	##
	4	—	—	+	+	##	##
Adrenalectomized (untreated)	5	—	—	++	##	###	###
	6	—	—	+	##	###	###
	7	—	—	++	##	###	###
Intact, cortisone 1 mg/kg daily for 5 days	1	—	—	—	+	+	+
	2	—	—	—	+	+	+
	3	—	—	—	+	+	+
Adrenalectomized, cortisone 1 mg/kg daily for 5 days	5	—	—	—	+	+	+
	6	—	—	—	+	+	+
	7	—	—	—	+	+	+

Trypan blue 着色より結論するも、Chappell¹⁵⁾等はウサギ皮膚のヒスタミンによる Evans blue 着色が cortisone 投与によって抑制されることをしめした。よって Chappell の観察を更らに拡大し、正常、副腎摘除ウサギ並びにそれ等に cortisone を投与した場合の比較検討を行なった。成績は第4表にしめす如くである。即ち副腎摘除によって色素透過度は著しく増強されるも、色素脱出を来させるヒスタミン閾濃度には差したる変化がない。cortisone 投与は正常並びに副腎摘除ウサギに於いて着色強度を著しく抑制し、且つヒスタミン感受閾を上昇せしめる。即ち毛細血管透過性のヒスタミンに対する反応の副腎摘除による増強は糖質ステロイドのみの関係する事柄であり、上記の毛細血管透過性に於ける撰択性維持能との関連が推測される。正常ウサギに対する着色反応をも cortisone が抑制したことも、既述の成績と併せ考え、糖質ステロイド量が撰択性透過性を絶対的に支配することが分る。

IV. 考 察

毛細血管の蛋白透過性をリンパ及び血漿蛋白の比較より検討し、それに量的及び質的の2面の存することを指摘した。即ち両者の蛋白濃度比は前者のそれを、A/G 比の相違は後者のそれを現わすものと解するのである。ここに最も問題となるのはリンパ蛋白濃度はリンパ流量に支配され、急速濾過に際しては減少をみることである。即ち事柄はほぼ一定の流量で調べられねばならない。本実験に関する諸条件のうちアドレナリンの静脈内投与ではリンパ流量が減少を来す。従ってそれが極めて顕著な蛋白 L/P 比の低下を来すことについては、このリンパ流量の減少をも考慮に入れねばならない。本実験に於いてはマッサージ強度の調節によりリンパ流量をほぼ一定に維持したので、流量因子は一応除外して考えてもよいと思う。アドレナリンの作用は当然細動脈収縮による毛細血管域流入血管の抑制にあるであろうが、一方毛細血管壁蛋白透過性に対してもそれを減少せしめる働き

のある事は否定出来ない。

毛細血管蛋白透過性の質的な面に於いて、アルブミンと巨大グロブリン粒子との撰択的透過性の差が副腎皮質糖質ステロイドによって支配されることが明かにされ得たことは重要と考える。ヒスタミンは透過性の極めて低い巨大色素分子の脱出をも容易にし撰択的透過性を障害することは明らかであるが、それがよく cortisone により抑制されることも、両者の作用点が同じである事を推測せしめる。

V. 総 括

ウサギの後肢リンパと血漿の蛋白を比較検討し、毛細血管透過性に関し以下の点を明らかにしえた。

1. リンパ蛋白濃度はリンパ流量に支配されるも、通常の流量範囲では血漿蛋白の約 1/3 である。
2. 蛋白分割のリンパ/血漿比はアルブミンに最大で γ + 線維素原分割に最少である。
3. 副腎摘除を行なうと蛋白濃度のリンパ/血漿比の増大にみる透過性亢進と蛋白分割のリンパ/血漿比にみる差、即ち撰択性が失なわれる。
4. cortisone 投与は前者を更らに増強するも、後者を正常化する。これに対しアドレナリンは前者を正常化するが、後者に対しては影響が少ない。
5. ヒスタミンによる Evans blue 透過性は副腎欠損で量的に増加するも、cortisone によって正常以下にまで低下せしめうる。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる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。併せて教室員諸兄の御援助に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Drinker, C. K. and Yoffey, J. M. (1941) Lymphatics, lymph, and lymphoid tissue. Harvard University press.
- 2) Wells, H. J. (1932) The concentration and osmotic pressure of the protein in blood serum and in lymph from the lacteals of dogs. Am. J. Physiol. 101, 421

- 3) Perlmann, G. E., Glenn, W. W. L., and Kaufman, D. (1943) Changes in the electrophoretic pattern in lymph and serum in experimental burus. *J. Clin. Invest.* **22**, 627
- 4) Li, C. H. and Reinhardt, W. O. (1947) Electrophoresis of rat plasma. *J. Biol. Chem.* **167**, 487
- 5) 入沢 宏・入沢 彩 (1954) リンパ液の蛋白分劃 日新医学 **41**, 662
- 6) Swingle, W. W., Parkins, W. M., Taylor, A. R. (1938) A study of the circulatory failure of adrenal insufficiency and analogous shock-like condition. *Am. J. Physiol.* **123**, 659
- 7) Cope, O., Brenizer, A. G., JR. and Polderman, H. (1942) Capillary permeability in adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.* **137**, 69
- 8) Wiggers, C. J. (1950) Physiology of shock, 403. Commonwealth Fund, New York.
- 9) 西田邦彦 (1954) 家兔の淋巴管系 熊本医学誌 **28**, 295
- 10) 万井正人 (1955) 家兔脚リンパ採取法の一考案 体力科学 **4**, 151
- 11) Grindlay, J. H. (1950) Lymph fistulas in trained dogs. *Surgery* **27**, 152
- 12) Grassmann, W., und Hanning, K. (1952) Ein quantitative Verfahren zur Analyse der Serumprotein durch Papierelektrophorese. *Hoppes-Seyers Z. physiol. Chem.* **290**, 1
- 13) 森 五彦・小林茂三郎 (1955) 濾紙電気泳動法の実際 南江堂
- 14) Hechter, O. (1943) Effect of histamine upon capillary permeability in the skin and muscle of normal and adrenalectomized rats. *Endocrinol.* **32**, 135
- 15) Chappell, J. W., Ebert, R. H., and Barclay, W. R. (1952) The effect of cortisone on the cutaneous histamine respons of rabbits using evans blue dye as an indicator. *J. Lab. Clin. Med.* **39**, 896

Summary

It has been demonstrated from comparative studies of protein fractions in lymph and plasma that after adrenalectomy the absolute permeability of protein increases and the selective permeability of albumin against γ -globulin is lost. Cortisone ameliorated the latter but not the former without influencing the latter. The resultant permeability changes after adrenalectomy, therefore, might be due to the absence of both cortisone and medullary hormones.

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

細菌性 **Endotoxin** 長期投与による生体の変調 612.014:612.017.4

Effect of administration of bacterial endotoxin for long periods

竹 居 光 典 (TAKEI-Mitsunori)*

I. 序 言

細菌性 endotoxin は一名発熱物質とも称され、その静脈内投与は発熱並びに顕著な白血球数の変動を示す。これが連日投与は所謂耐性現象として発熱度の減少をみる。この所謂耐性時には白血球数にみる変動の様相も著しく変じ、初期の減少に続く増多期が早期に現われ且つ短時間に終る¹⁾。発熱並びに白血球増多はそれぞれ別箇な内因性・液性因子の発生に基くものであり、所謂耐性とはこれ等因子形成に関連するものである¹⁾。Beeson²⁾ は発熱耐性に関し endotoxin が網状内被系ですみやかに処理されるためと解した。当教室中沢³⁾ は耐性と血清 γ グロブリン増加とは密接な関係を有し、副腎摘除動物では発熱耐性並びに γ グロブリンの増加がみられないとした。又福田、松本¹⁾ は白血球増多因子 (leucocytosis inducing factor) の形成は皮質糖質ステロイドの存在を前提することを明らかにした。ワクチン投与は糖質ステロイドによる因子形成を potentiate するものであり、耐性時にはこの potentiation はその期間に於いて短縮され且つその強度も減弱する。しかしこの様な変調は副腎の有無に関せず生ずるといふ。何れにしても生体側に順応ともいふべき現象の生ずることは確実である。その機序についてはなお議論が存するのであろうが、これが生体にとって有利に働くか否かは、現実問題としても重要と考えられる。即ち腸管内には大腸菌を代表とする endotoxin 生成を行なうグラム陰性菌が存し、いわば endotoxin を常時吸収しているともいえるからである。上記中沢の実験に際し、チフスワクチン 0.1cc/kg の静注を1カ

月にわたって行なうもウサギは何等健康を障害されることなく、むしろ食欲亢進、体重増加といった好影響さえみられた。よって著者はこの様なワクチン投与をさらに長期にわたって行なったならば如何なることになるかを、上記耐性機序に関する根本問題を考慮の上、検討することにした。

II. 実験方法

実験には体重 2.5kg 前後の白色雄ウサギを使用し食餌を一定にした (オカラ・フスマ混合食 300g/日)。Endotoxin としては腸チフス、パラチフス混合ワクチン (北里研究所製; 1cc 中腸チフス菌10億、パラチフスA菌2.5億、パラチフスB菌2.5億) を用い、0.1cc/kg を連日静注した。直腸温測定は可及的体動をさけるため、大腿の間に抱き、軽く四肢を片手にて握持し、動物用水銀体温計を直腸内約 6cm 入れて1分間測定した。白血球算定は、白血球用 melangeur を使用し、トーマ計算盤にて4回算定し、その平均値をとった。副腎摘出は福田の術式により両側一次に行なった。実験には術後3週間以後のを使用した。その他の実験条件はその都度記載する。

III. 実験成績

A. 長期チフスワクチン投与の影響

3カ月以上にわたって連日ワクチン0.1cc/kg の静注を行なうに、一般状態はいささかも衰えず、食欲は常に良好で、且つ成熟ウサギに於いても一定食餌下での体重の増加もみられる。

ワクチンに対する発熱度の経過は図1に示す如くである。体温上昇度はワクチン投与開始後2週までは漸減の傾向を示し、所謂耐性の現われとも解せるが、ワクチン投与を更らに続ける

* 千葉大学医学部第2生理学教室 (福田篤郎教授)
〔昭和35年1月27日受付〕

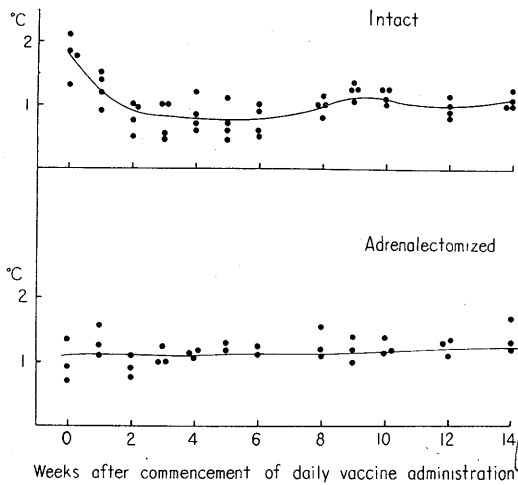


Fig. 1.

Febrile Response during Continued Daily Typhoid-Vaccine Administration.

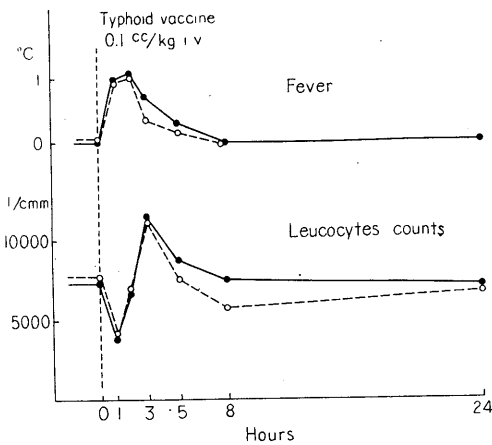


Fig. 2.

Response to Typhoid-Vaccine after Repeated Administration. Dotted line : Cortisone (1mg/kg) pretreatment 2 Hours before.

Table 1.

Effect of Daily Administration of Typhoid-Vaccine upon Serum Protein Pattern and A/G Ratio of Intact Rabbits. (g/dl : M. E.) (Mean of 5 Individuals)

	A/G	A	α -G	β -G	γ -G
Before	2.1±0.19	4.1±0.09	0.6±0.02	0.6±0.12	0.6±0.08
20th day	1.6±0.12	3.8±0.23	0.5±0.12	0.8±0.14	1.0±0.15
45th day	1.5±0.12	3.8±0.25	0.7±0.16	0.8±0.04	1.0±0.06
70th day	1.8±0.11	3.5±0.27	0.5±0.27	0.6±0.06	0.9±0.02
100th day	1.4±0.14	3.9±0.09	0.7±0.02	0.7±0.02	1.0±0.02

に2カ月以降に於いては上昇度の多少の増強が見られる。副腎摘除ウサギに於いてはその様な一過性の耐性も現われず終始体温上昇度に変化をみない。そもそも発熱耐性といえども発熱を全くみないというものではなく、唯だその程度の軽減及び持続の短縮をみるに過ぎない。従って研究者⁴⁾によっては反応を発熱曲線の囲む面積を以て表現する者すらある。又初回発熱曲線は二峰性であるがこれが一峰性となることを以て耐性出現とする者⁵⁾すら存する。これを要するに耐性という名称が適当でなく、むしろ変調と称すべきであろう。そして上記の如く発熱に於けるこの様な変調は副腎の、存在を前提として出現することは、教室の中沢の観察と一致するも、それは一過性の現象として更にワクチン投与を続けると多少とも回復することを明らかにしえた。この事柄については更らに考察を論議する。

次にワクチンによって招来される白血球数の変動であるが、比較的短期間(2週間)で招来される変調、即ち初期白血球減少反応の軽減、並びに後期白血球増多の早期出現及び期間短縮はそのまま長期ワクチン投与に際しても存続し、ただ初期白血球減少のみは再び顕著に出現するに至ることをみた(図2参照)。

以上を要約するに発熱および白血球減少といった初期反応に関する変調は一過性のものであり、やがて解消されるが、後期反応である白血球増多現象にみられる変調は永続的なものであることを知った。これに関しては次節以下で検討することにして、その他の所見について記載するに、赤血球数並びに白血球数には変化をみ

ず、血清にも影響がない。血清蛋白濃度も変化せず、その分割については中沢は所謂耐性獲得と平行して γ -グロブリンの増加を認めたが、この比較的初期の変化はその後もそのまま存続する(Table 1)。血清総コレステロールも $89 \pm 4.9 \text{mg}\%$ (13例 M. E.) と対照と異なる。血糖

値も正常にとどまるが尿中、クレアチニン排泄をみるに至り、血清クレアチニン濃度は3mg%前後であり対照の1mg%に比して高くなる。

B. 白血球増多反応

チフスワクチン連日投与後には白血球増多反応の開始が促進されるも、その後は低下し、持続も著しく短縮する。福田・松本¹⁾はこの現象を糖質ステロイド leucocytosis promoting factor 形成作用を potentiate するチフスワクチンの働きの減弱と解した。そして cortisone をチフスワクチン投与前2時間前に処置すればなおよく、LPFの形成をみ、白血球増多反応は通常の如く長時間にわたって存続するという。よって長期間ワクチン投与ウサギについてこれ等の点を検討した。

図2はチフスワクチン投与による発熱及び白血球数変動を示すものであり、発熱度はかなりの程度にみられるも、初期白血球減少に続く白血球増多反応は上記のごとく極めて不顕著となる。cortisone (1mg/kg) を前処置し再度同一ウサギで反応をみるも図の破線で示した如く、両反応とも全く影響をうけない。即ち上記の比較的短期間ワクチンを投与した場合と異なり、この際にも早や cortisone 処置が全く無効となる。この事柄はチフスワクチンがも早や cortisone 作用を potentiate しえなくなったか、或いは生体が cortisone に対して不感性になったかの何れかによると考えられる。よって他の方面からこの事柄を検討することとした。

C. Cortisone 過血糖及び Cortisone による抗インシュリン性の発現

ウサギに cortisone の比較的大量を連日投与すれば血糖の上昇、並びに抗インシュリン性が招来される⁶⁾。しかし過血糖糖尿の出現には顕著な種族差が存し、ウサギでは容易にみられるが、シロネズミ、特にイヌでは如何程大量の

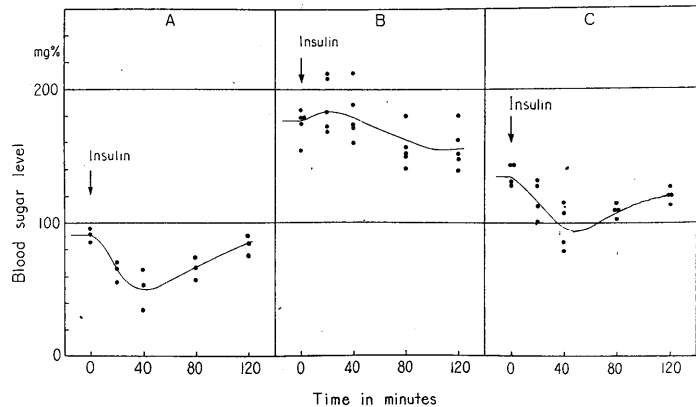


Fig. 3.

Effect of Cortisone Treatment upon Insulin Hypoglycemia. A: Control, B and C: after Cortisone Treatment (5mg/kg for 5 Days). C has been treated with Typhoid-Vaccine for 3 months (0.1ml/kg) daily.

cortisone を長く投与するもみられない⁷⁾。いふならばウサギは容易に cortisone におかされ易く、特有な抗インシュリン性が見られるに至る。既述のごとくチフスワクチンを長期にわたり投与したウサギの一般状態が良好なことにかんがみ、且つは前節との関連よりこのような cortisone に対する感受性が如何様になるかを検討してみた。

cortisone 5mg/kg を連日5日間にわたって筋注するに、正常ウサギでは血糖上昇は約180mg%に達するも、長期ワクチン投与ウサギではそれが軽微にとどまり130mg%前後である。その際インシュリン0.3u/kgを静注し血糖経過をみるに図3に示す如くである。正常群ではも早や血糖低下がみられないが、長期ワクチン投与群ではほぼ対照と同程度の血糖下降がみられる。即ちここにウサギにみる cortisone に対する特異感受性はワクチン長期投与によって著しく軽減される事を知ったのである。この事実はウサギの特異性解明に役立つのみならず、前節の推論に関しても、cortisone 感受性低下を想定すべきことを教えるのであろう。

D. 抗体形成能

所謂耐性動物の抵抗力獲得⁸⁾に関連し、生体防衛反応中の最も特異とされる抗体形成能について検討することとした。ここに抗体形成能に

Table 2.
Appearance of Precipitin after Immunization.
(Horse Serum 2ml/Body)

Days after inoculation	Normal	Typhoid-vaccine treated	
		Intact	Adrex
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	1	0
4	0	0	0
5	0	4	2
6	0	—	—
7	1	—	—
8	2	—	—

ついてはそれを沈降反応を以て量的に表現することには種々の問題が存し、決して容易なことではない。そこで抗原投与後の血中抗体出現を目標に馬血清投与を行なった。得られた成績は第2表に示す如くである。正常ウサギでは沈降反応の出現には7, 8日の潜伏期が存し、決して5日以内にはみられない。これに対し長期ワクチン投与群では早きは3日目にみられ、5日以内にはすべて沈降反応を顕著に示すに至る。この潜伏期短縮は副腎摘除ウサギにワクチン長期投与した場合にもみられる。即ち長期ワクチン投与は副腎とは無関係に抗体出現に関する潜伏期を著しく短縮し、その意味で抗体形成能が高まると解することが出来る。

IV. 考 察

チフスワクチン長期投与を試み、それが生体に有害に働かず、一般状態の良好となることにかんがみ、その本態を知るべく種々検討を試みた。その結果、従来発熱に関する所謂耐性現象と称せられたものが一過性のものであることを認めた。本文記載の如く耐性の定義自体、既に不確実なものである。Wood⁹⁾は endotoxin には耐性現象が存する故、感染に対する自然発病とは様相を異にするとし、endotoxin 発熱を人工的なものと解せんとしている。ここに耐性とは一過性変調(おそらく人工的)とみなしうる事が明らかにされたことは、endotoxin の発熱を単なる人工的なものとせずその発熱機序の追求に一般的意義を与える事になるであろう。既に教室中沢³⁾はこの耐性の出現には皮質糖質

ステロイドの存在を要し、且つ耐性時の副腎皮質の肥大を認めた。一方本文記載の如く長期ワクチン投与に際しては次第に糖質ステロイドに対する生体の感受性が低下し、それが白血球増多反応にみる持続的変調の原因と解せるのである。この両結論を総合すれば発熱にみる所謂耐性現象がワクチン投与の経過で再び解除されることは、皮質糖質ステロイドに対する生体感受性が漸次低減し、その状態はあたかも副腎摘除と同様になることとしてよく理解されるのである。

著者はここに福田¹⁰⁾と共に細菌性 endotoxin の長期投与の生体に及ぼす影響を耐性と呼ばず、変調と名づけ、その根本機序を糖質ステロイドに対する感受性低下に求めんとするるのであるが、それに関しなさか考察を試みたい。ここに感受性低下と称するのは必ずしも糖質ステロイドの本質的作用である糖新生に関することではない。糖質ステロイド連日投与に際して出現する2次的現象とも称さるべき過血糖並びにインシュリン不感性に關してのことである。これ等の現象の出現機序、特にウサギに顕著にみられることに関しては未だ解明されず¹¹⁾、従って上記の感受性低下の様相を明らかにすることは出来ないが、それに関しては目下福田等の研究が進められつつある。著者はワクチン長期投与に際し尿中クレアチン排泄をみるに至ることを観察した。これはワクチン1回投与では大量を以ってしてもみられないことであり、上記変調に伴って現われる。クレアチン尿が糖質ステロイドの糖新生作用と相伴なって容易に出現することは当教室の幾多の観察によって指摘されているところである¹²⁾。この観点からみると糖質ステロイドの一次作用はむしろ増強され、食欲亢進もこの様な異化的働きに対する代償的なものとも解される。

なおワクチン長期投与に際し抗体形成能が促進されることも、上記の変調と関連することと思われ、それが副腎の存在を要せずに出現することも白血球増多反応¹⁾にみるそれと同様である。Beeson はワクチン連日投与により網状内

被系機能が亢進することを投与ワクチンがすみやかに血中に検出されなくなることから推論した。しかしこれには異論も存する³⁾。抗体形成の場としては従来網状内被系が考えられたが近時¹³⁾淋巴節或いは形質細胞が着目され、抗体生成促進に関しても網状内被系のみならず、むしろこれ等組織細胞が endotoxin 作用をうけ変調を来し、それがいわば機能亢進という形で生体に有利な結果にみちびくものと思われる。又抗体形成に副腎細胞が殆んど関与せぬことを本観察よりして伺い知られる。

V. 総括

チフスワクチン静脈内投与を長期（3カ月以上）にわたって連日行ない以下の成績を得た。

1. 一般状態は極めて良好で食欲亢進・体重増加をみる。クレアチン尿をみるに至る以外に何等有害所見をみない。

2. ワクチンに対する発熱度は2～4週間にわたって低下するも2カ月以降は多少とも回復する。

3. ワクチン投与後の白血球増多反応は著しく減弱し、cortisone 前処置によっても再現しなくなる。

4. cortisone に対する感受性低下はその大量連日投与に際しても過血糖・糖尿並びに抗インシュリン性が発現し難くなることによっても知られる。

5. 抗体形成は促進され、それに関する機能の亢進を知る。

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。尚併せて教室員諸氏の御援助に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Fukuda, T. and Matsumoto, O. (1959) Endogenous factors concerning the febrile and the leucocytotic response to bacterial endotoxin in relation to the adrenal cortex. *Jap. J. Physiol.* **9**, 204
- 2) Beeson, P. B. (1947) Tolerance to bacterial pyrogens II. Role of the reticuloendothelial system. *J. Exp. Med.* **86**, 39
- 3) 中沢隆一 (1959) チフスワクチン耐性と副腎皮質 *日本生理誌* **21**, 533
- 4) Beeson, P. B. (1947) Tolerance to bacterial pyrogens I. Factors influencing its development. *J. Exp. Med.* **86**, 29
- 5) Grant, R., and Whalen, W. J. (1953) Refractoriness to Pyrogens. Effects of Incubation of Pyrogen with Plasma From Normal and Refractory Donors on the Responses of Refractory Recipients. *Am. J. Physiol.*, **173**, 246
- 6) 福田篤郎：(未発表)
- 7) 藤田 猛 (1959) Vit. C 過剰血糖出現機序 *日本生理誌* **21**, 105
- 8) Thomas, L. (1954) The physiological disturbance produced by endotoxin. *Ann. Rev. Physiol.* **16**, 467
- 9) Wood, W. B. Jr. (1958) Studies on the cause of fever. *J. Exp. Med.* **258**, 1023
- 10) 福田篤郎 (1960) 第135回談話会 (横浜大学医学部にて) *日本生理誌* **22**, (5号)
- 11) 福田篤郎 (1960) 医学の歩み (生理学講座) (印刷中)
- 12) 早船喬一 (1960) サイロキシンクレアチニン尿とカロリー摂取 *日本生理誌* **22**, 37
- 13) Freund, J. (1947) Some aspects of active immunization. *Ann. Rev. Microb.* **1**, 291

Summary

It has been demonstrated that daily administration of typhoid-vaccine to rabbits acts beneficial to the animal in respect to its general condition, resistance against cortisone or its ability to produce antibody.

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

CO 吸入時の Epinephrine 分泌の意義に就いて 612.459:612.223.1

On the significance of epinephrine secretion in anoxia due to CO-inhalation

林 茂 (HAYASHI-Shigeru)*

I. 序 言

CO 吸入に依る貧血性酸素欠乏症にさいしては顕著な過血糖をみ、これが副腎髄質よりの epinephrine 分泌による事は既に知られた事実である(佐武¹⁾)。このような epinephrine 分泌は急性貧血性酸素欠乏症に特有な現象であり、低酸素性酸素欠乏症並びに慢性貧血性酸素欠乏症に際してはみられない事は既に当教室倉沢²⁾、阿部³⁾の明らかにしたところである。かかる現象は酸素欠乏に対する呼吸促進現象とは全く対蹠的であり、呼吸促進、呼吸困難は低酸素性酸素欠乏症にのみ顕著に現われ、貧血性酸素欠乏症にはみられない。著者は急性貧血性酸素欠乏症に際してのみみられる epinephrine 分泌がいかなる役割をなすかを脳波並びに循環機能検査より明らかにせんと試みた。

II. 実験条件

実験には体重 2kg 前後の白ウサギを用い、オカラ 300g と緑菜を以って飼育し1週間以上食餌に馴れたものを使用した。実験の前日夕食後食を絶って、食餌による影響を避けた。同一ウサギの実験間隔は少くとも3日以上とし、髄圧測定には同一ウサギの再測定をさせた。再両側副腎摘出及び腹腔内臓神経切除は一次的に行なった。術後ウサギは約1週間体力の回復を待って実験に使用した。

CO は蓆酸に濃硫酸を加えて加熱発生せしめ、同時に発生する CO₂ は30%苛性カリ液 200cc を入れた洗気壘4筒に依り吸収せしめた。これを容量約 160l の Douglas bag に導き空気と所要の濃度近く容積混合し、更に亜鉛華パラジ

ウム紙法⁴⁾で測定して所要の濃度に調節した。CO 吸入にはブリキ製のマスクを使用し、ウサギは縛着する事なく首カセ附木製箱に入れた。再吸入中ウサギの安静を保たしめるため箱の後方を仕切り軽く臀部をおさえる様にした。稀釈 CO ガスは Douglas bag に一定の圧を加え、1分間 2~2.5 l の速度でマスクの吸気口より通気し、呼気口より呼気と共にゴム管を経て戸外に排出せしめた。血中 CO-Hb 量はピロタニン酸法⁵⁾⁶⁾で比色定量した。血糖定量は Somogyi⁷⁾、乳酸定量は Hydroxybiphenyl 法⁸⁾によって測定した。

脳波はウサギの頭蓋骨に画鋸を電極として刺入し、運動領よりの双極誘導を行なった。この際電極刺入に際し脳膜、脳実質を損傷せぬように注意した。誘導された脳波は増幅器を用いインク書き記録器により記録した。血圧は頸動脈にあらかじめ血液凝固防止のために Heparin 0.3cc 注入したビニールカニューレを挿入、水銀マノメーターに連絡して記録した。脳脊髄液圧の測定は大槽腔穿刺法によった。大槽腔穿刺による脳脊髄液圧の測定は飯田⁹⁾の方式に従い、四肢を充分に固定し頸部を索引し大槽腔を充分に開かせて穿刺し、液圧を空気伝達で水マノメーターに連絡した。穿刺針には 1/1 の注射針を用い、約 1.8cm の長さに切り先端を鈍にして延髄損傷をさける様にした。穿刺に際し皮膚、頸部筋肉、硬膜を貫いて約 1.5cm 前後刺入すると急に抵抗が減弱するのを感じ同時に硝子管内における水柱の変動が開始され、その変動を目測した。穿刺後は針の動揺及び除去を防止するために刺入部を動脈クレンメにより挟み固定した。

使用した乳酸ソーダ (dl) は純生化学社50%液である。

* 千葉大学医学部第2生理学教室(福田篤郎教授)
〔昭和35年1月29日受付〕

Ⅲ. 実験成績

A) CO 吸入時の脳波変化

正常ウサギの CO 吸入時の脳波所見は図 1 に示す如くであり、0.4% CO 吸入開始後20~30分の間に於いてはほとんど見るべき変化が無いが、約1時間後に於いては顕著な spindle 形成と高圧除波混入をみる。然しこの様な状態はやがて改善され、CO 吸入持続に依る CO-Hb 含有量は更に増量され、貧血性酸素欠乏症が進行されるにもかかわらず脳波所見は順次改善され、1~2時間後にはほとんど吸入開始前の状態にもどる。かかる脳波所見と血圧、脈搏数との関連を示せば図2の如くである。図には脳波所見を spindle 形成期と高圧除波出現期の2段階にわたって示した。脳波変化はCO吸入による血圧低下が顕著になって始めて出現し、血圧が漸次回復すると共に改善される。即ち循環障害にもとづく脳機能障害もあずかると考えられる。

次に両側副腎摘出或いは内臓神経切除に依って epinephrine 分泌を庶断すれば図3aに見る如く、CO 吸入開始30分後には極めて顕著な高圧除波の出現をみる。然しこの場合に於いてもこの様な状態は吸入進行につれて再びゆるやかに旧に復する傾向を示す。即ち前に述べた脳波の改善は必ずしも epinephrine 分泌によるものではないのであるが、epinephrine 分泌欠損時に於いては脳波レベルの低下が急速に且つ顕著に招来されるのが特徴である。そこで脳波レベルの低下したときに少量の epinephrine (0.1cc/kg) の静脈内投与(1~2分)をこころみるに血圧の急速な一過性上昇に伴なって、脳波所見の改善もみられるが、これは極めて一過性の現象であり、決して持続性の回復が招来される事はない(図4参照)よってCO吸入前に epinephrine

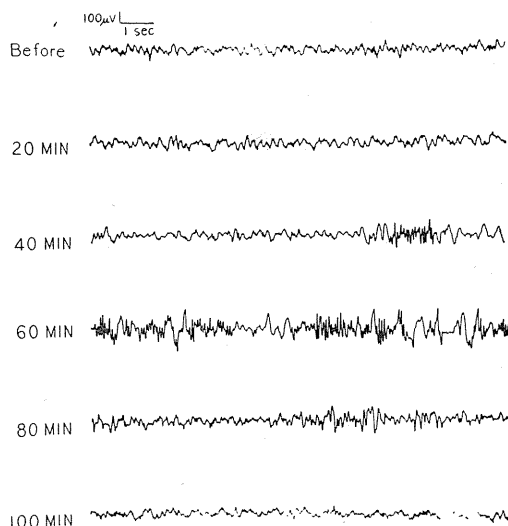


Fig. 1. Electroencephalographic changes during CO-inhalation.

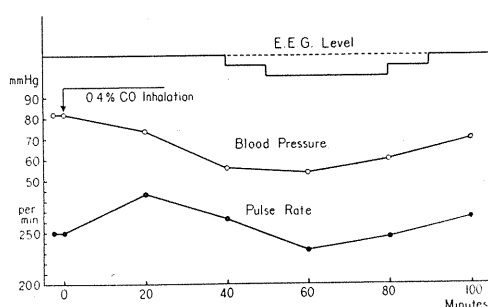


Fig. 2. Relation of blood pressure changes with electroencephalographic level.

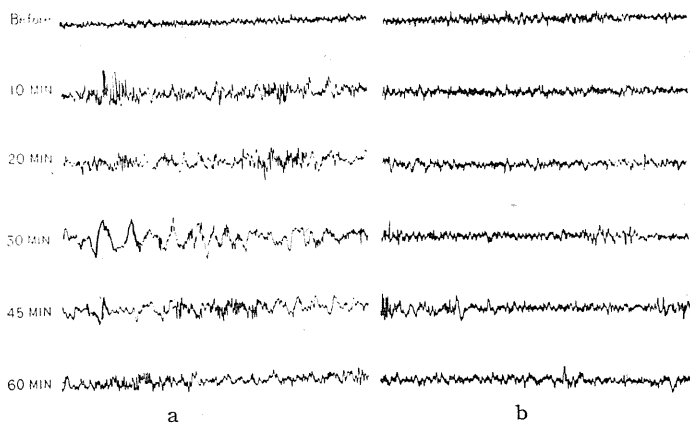


Fig. 3. Changes in electroencephalogram of splanchicotomized animal during CO-inhalation. a: without pretreatment. b: pretreatment with epinephrine (0.1mg/kg, subcutan).

(0.1cc/kg) 皮下投与するに、epinephrine 欠損にもとづく脳波レベル低下の急速な出現は完全に抑制され、全経過はほぼ無変化に経過しうる事を知った (図 3 b)。ここに epinephrine 分泌が皮下投与に相当する速度を以ておこなわれるならば、それは極めて有効に酸素欠乏の症状を改善せしめる事を知るのである。epinephrine 静注は昇圧作用こそ顕著であるが、血糖上昇作用は弱く、これに対し epinephrine 皮下投与は昇圧作用こそないが、顕著な過血糖を来す事を思えばその皮下投与は CO 吸入時の epinephrine 分泌にもとづく過血糖を再現し、生理的 epine-

phrine 分泌に該当するものと考えられる。

B) 乳酸ソーダ投与の脳波所見に及ぼす影響

前述の如く epinephrine 分泌による脳波変化改善に関しては、当然その際に見られる物質代謝効果、即ち血糖上昇並びに乳酸増加との関連が検討されねばならない。これに関してまず高張葡萄糖 (20% 5cc) 投与を内臓神経切除ウサギに於いて脳波所見低下期にころみるに何等の影響のみられないことを知った。よって乳酸及び乳酸ソーダそれぞれ 2% 5cc, 3% 5cc 静脈内投与をころみるに、乳酸のみならず、乳酸ソーダに於いても極めて顕著な脳波改善効果

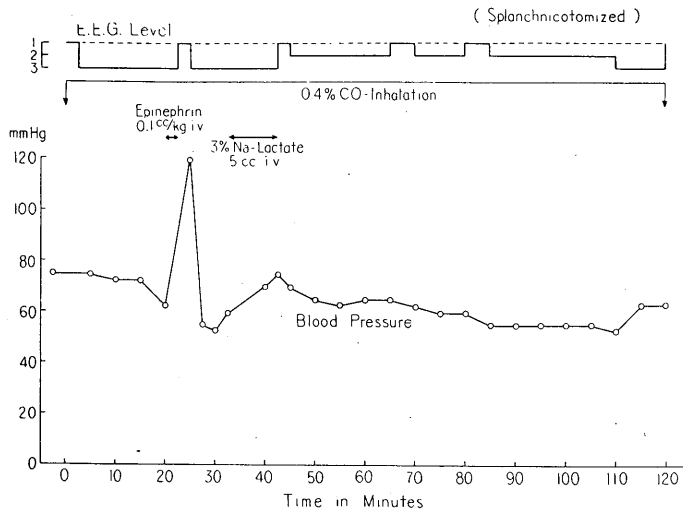


Fig. 4.

Effect of intravenous administration of epinephrine and sodium lactate during CO-inhalation (splanchicotomized animal).

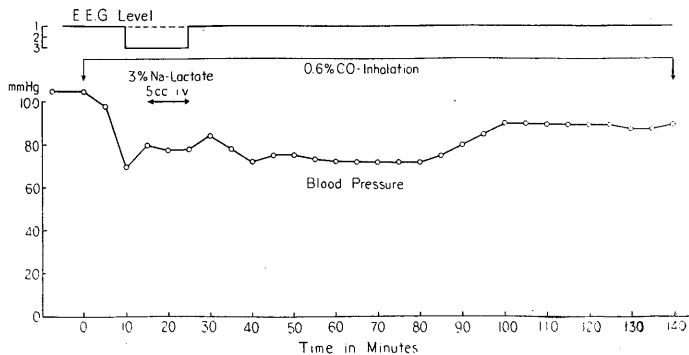


Fig. 5.

Effect of sodium lactate during inhalation of high concentrated CO (intact animal).

のある事を知った。図 4 は之れを示すものである。内臓神経切除ウサギに急速に発来される脳波所見の経過は、epinephrine 静脈内投与によっては極めて一過性の改善を示すのみである。それに続いて乳酸ソーダの静脈内緩徐投与をころみるに、脳波所見は投与後急速に改善され、本例に於いてはその後 CO 吸入をつづけるにもかかわらず spindle 形成程度の低下を見るにすぎなく、高圧除波の出現は完全に抑制された。その際血圧の下降も乳酸ソーダ注入により抑制され、むしろその上昇の傾向を見るのである。

正常ウサギに於いても吸入 CO の濃度を増すことにより、急速に脳波レベルの低下を起すことが出来、血圧の顕著な下降をもみるが、この際に於いても乳酸ソーダの静脈内投与はよく血圧、脳波所見の急速な改善をもたらし以後 140 分間の吸入持続にもかかわらず脳波所見は全く正常に経過する (図 5)。本例の CO 吸入後の血中 CO-Hb は 70% と極めて高値を示した。

ここに前記実験と併せ考え CO 吸入に際する epinephrine 分泌は主として物質代謝作用を介して、脳波並びに循環状態の改善に働らくものと考えられる。特に乳酸ソーダによって顕著な効果が得られた事は極めて特筆にあたいする事である。投与乳酸ソーダ量は比較的少量であり、これが血中乳酸値に対する影響は如何なるかを正常並びに神経切除ウサギに就いて検討するに、図 6、図 7 の如くである。正常ウサギに於いては epinephrine 分泌により高度の血糖上昇並びに乳酸の増加をみる。乳酸増加極めて顕著にかかわらず、遂には脳波所見の低下を見るものである。この際少量の乳酸ソーダの静脈内投与は、血中乳酸濃度にほとんど影響を及ぼさないが、それにもかかわらず脳波改善に極めて有効的に働きうるのである。内臓神経切除ウサギに於いては、血糖の上昇をみず、乳酸の増加も極めて軽微であるが、この際に於いても乳酸ソーダの静脈内投与はほとんど血中乳酸の経過に影響を及ぼさずして、脳波所見改善に働きうるのである。即ち投与乳酸ソーダの効果は

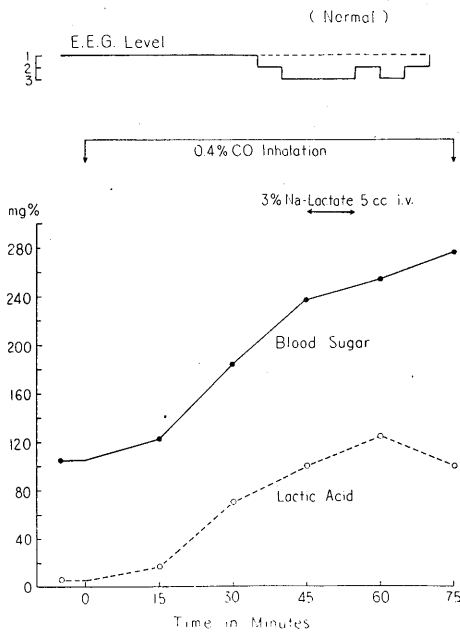


Fig. 6.

Blood sugar and lactate of intact animal during CO-inhalation.

血中乳酸値を介して働らくものでは無い事は明らかであり、この点は一応理解に苦しむ所であるが、投与された乳酸が極めて急速に代謝されるという事は明白なる事実であり、かかる代謝されやすい乳酸を与える事が、脳波改善に有利に働らくと考える事が出来よう。

C) 乳酸ソーダ奏効機転に就いて

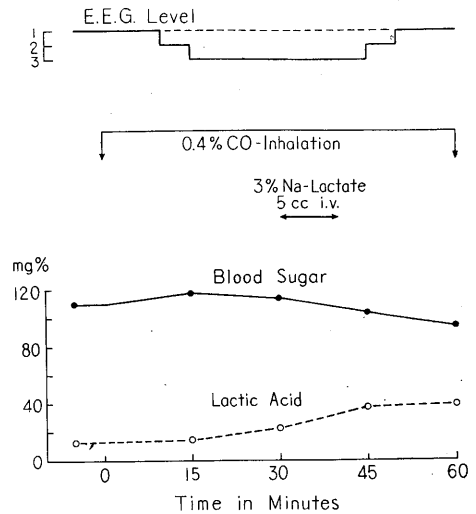


Fig. 7.

Blood sugar and lactate of splanchicotomized animal during CO-inhalation.

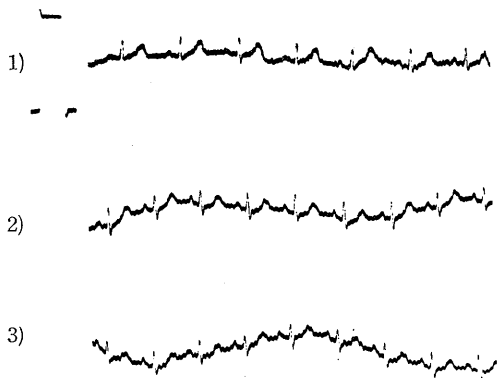


Fig. 8.

Electrocardiographic changes during CO-inhalation (splanchicotomized animal).

- 1) Before inhalation.
- 2) 15 minutes after commencement of inhalation (0.4% CO).
- 3) 15 minutes thereafter; between 2) and 3) 3% Na-lactate 5cc was infused intravenously.

次に乳酸ソーダが如何にして脳波改善にあづかるに就いて検討をこころみた。

まず第1に考えられる事は衆知の如く、心筋代謝に於ける乳酸の意義であり、心筋が好んで乳酸を熱源として活用する事にもとづいてCO吸入経過に於ける心電図変化に対する乳酸ソーダ投与の影響を調べた。成績は図8に見るごとくであり、内臓神経切除ウサギについてCO吸入開始後の心電図をみるに、まず心搏数の増加、次いで約10数分後には貧血性のS-T下降が出現する。特に脳波所見の低下時にはS-Tの下降が顕著に観察される。この時期に於いて乳酸ソーダ投与をこころみるに、脳波所見は前述の如く容易に改善されるが、心電図所見に於いてはほとんど何等の影響もなく、貧血性変化は順次進行する傾向をとるのである。少くも心電図所見から見るならば、心機能改善による循環状態の回復は一応考え難いのである。然し乍ら福田¹⁰等はガマ心に於いて酸素欠乏状態に於ける心搏出量の減少は、乳酸ソーダ投与に依って著るしく改善されるも、心電図所見に於いては何等の影響が見られない事をみておる。従って酸素欠乏性心電図に影響なくとも心搏出量増大効果は期待されるとも考えられる。前述の如く乳酸ソーダ投与に依り血圧下降が抑制され、軽度ながらその回復さえみられた事は、心電図所見と別に心搏出量改善を推測せしむるに充分

であろう。

次に乳酸ソーダが心搏出量改善とは別に撰択的に脳循環障害の改善により脳波レベルの低下を防ぐか否かを検討した。既に阿部⁹により詳細に報告されておるごとく、CO吸入家兎髄液圧は吸入開始と共に上昇を開始し、吸入の間亢進が持続する。かかる髄圧亢進は脳血行障害、滲出機転によって招来されるものであり、若し乳酸ソーダがかかる脳循環障害を抑制しうるならば、かかる髄圧亢進はみられないと考えられる。CO吸入前10数分前に前記と同様の乳酸ソーダを静注して髄圧測定を行なうに、図9に示す如き成績がえられた。即ち髄圧亢進は完全に抑制され、対象と極めて顕著な対比をなす。ここに於いて乳酸ソーダ効果の一部は、少くもかかる脳循環障害を改善する事によって、脳波レベルの低下を防止するとも考えられる。予めCO吸入により顕著な上昇を来たした髄圧も、乳酸ソーダ静注によりその上昇速進抑制され、ゆるやかながらその下降の傾向がみられる。髄圧に対する影響はその滲出機転阻止が主であることを知る。

IV. 考 察

以上の如く著者はCO吸入による急性貧血性酸素欠乏症に際しての epinephrine 分泌の意義を検討し、それが特に脳酸素欠乏症の徴候である脳波レベルの低下に対して極めて顕著な阻止効果を示す事を知ったのである。かかる epinephrine の作用機転に関してはそれが直接の循環器に対する効果とは別に、epinephrine 皮下投与に依って再現されうる所の物質代謝効果による事を明らかにし、これに関連し乳酸ソーダが全く同様な影響を及ぼしうる事を明らかにしえた。かくして epinephrine 効果も恐らくは乳酸代謝を介しての事柄と推論するに至った。

乳酸ソーダの効果は恐らくは心筋代謝を介しての心搏出量増加に伴う循環改善を招来するものの如く、血圧回復効果よりこれを推論したのであるが、髄圧亢進に対する抑制効果からして、特に脳循環障害改善の顕著な効果がある事

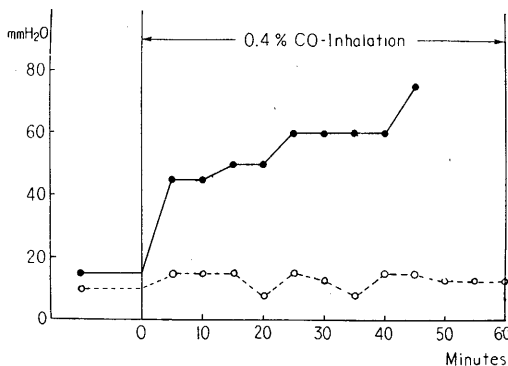


Fig. 9.

Intracranial pressure changes during CO-inhalation.
Solid line: without pretreatment.
Dotted line: pretreated with 3% Na-lactate 5cc intravenously.

を観察しえ、この両者機転相待って CO 吸入時の脳酸素欠乏所見の改善に役立つものと結論したのである。

乳酸の心筋代謝に関する特異性については幾多の文献を見るものであり¹¹⁾、然しこれが心機能特に酸素欠乏時の心搏出量改善にあづかる事は、最近福田¹⁰⁾等に依って始めて明白に示された。脳循環改善に関する作用機序は、脳脊髄液滲出の異常亢進³⁾抑制と考えられるが、その機序は明らかでない。乳酸ソーダ前処置後の CO 吸入に於いては、脳波所見よりみた脳酸素欠乏症が抑制されるにかかわらず、血糖上昇に見る epinephrine 分泌は変りなく出現する。これは恐らく epinephrine 分泌中枢に対する急性貧血性酸素欠乏症の影響それ自体は乳酸ソーダ投与に依って改善されえない事を物語るものである。貧血性酸素欠乏症は低酸素性酸素欠乏症と異なり頸動脈球を介して呼吸促進、呼吸困難は招来する事はないが¹²⁾、epinephrine 分泌中枢に対して顕著なる刺激効果を呈する事より、頸動脈球に於ける血液供給状況と epinephrine 分泌中枢に於ける血管配布状況を推察するならば、頸動脈球とは反対に豊富なる血管配布に依り酸素分圧低下が問題にならぬところであろう。従って酸素供給は1つに血液酸素含量及び血流速度に支配され、特に血管拡張といった調節支配の影響はないであろう。恐らくこの様な血管分布の様相から貧血性酸素欠乏症の影響が乳酸ソーダによっては改善されえなかったものと推測される。脳波所見にみられる変化は運動領の誘導によるものである故、主として皮質に於ける血行障害が問題となり、乳酸ソーダ効果は髄圧軽減を介して働くかと考えられる。既述の如く epinephrine 分泌欠損状態に於いても CO 継続吸入により貧血性酸素欠乏の進行するにもかかわらず脳波所見は順次回復の傾向をとる事は何等かの血行調節の開始される事を物語るものである。髄圧亢進は吸入経過に於いて改善する事なく維持され、之れに対して血圧下降は暫次回復の徴を示す事を思えば、この調節機能は循環機能の亢進にもとづくものと考えられる。

この点を考慮するならば乳酸ソーダ或いは epinephrine 投与効果に於ける脳波所見改善機序に於いても、心機能を中心とする循環機能の改善を決して軽視する事は出来ない。

Epinephrine の循環作用、特に末梢血流抵抗減弱効果並びに心搏出量増加に関しては近時再検討が行なわれ、直接の心血管作用の他物質代謝作用を介しての事柄も論ぜられるに至った。Lundholm¹³⁾も epinephrine に依る末梢血管拡張作用並びに心搏出量増大作用に関しては、epinephrine による乳酸発生が重要な役割を演じ緩衝系と作用に依り CO₂ 発生をきたしそれによる血管拡張効果並びに乳酸代謝による肝血流増大を重視した。しかし乳酸の持続注入により、血中乳酸値を上昇せしめるに心搏出量の増加を認めるといふも、それは一過性の現象にすぎない。そして又乳酸ソーダでは同様に乳酸値の上昇を招来せしめる条件に於いても、心搏出量増大は軽微であると述べておる。乳酸投与の如き酸性物質の投与には、種々の条件がきたされ、その影響の解釈は必ずしも容易でないと思われる。

本実験に於いては酸素欠乏下で乳酸ソーダに顕著な効果を認めたのであり、且つそれは注入終了後も比較的長く持続し、Lundholm とは実験条件、観察条件を異にするものである。既述の福田等¹⁰⁾はガマ心に対する乳酸ソーダ効果は酸素供給の充分な条件では顕著でないといっている。

V. 総 括

CO 吸入時の epinephrine 分泌の意義を検討し、以下の成績をえた。

1. Epinephrine 分泌廃絶により脳波レベルは急速に低下し、高圧除波をみる。epinephrine の皮下投与はよくこれを防止するも静脈内急速投与は一過性の効果を示すのみである。
2. Epinephrine 効果はその物質代謝作用を介して出現するものの如く、乳酸ソーダはよく循環状態並びに脳波所見の改善を来す。

文 献

- 1) 佐武安太郎 (1955) Secretion of adrenaline and sympathin. 丸善:東京
- 2) 倉沢和秀 (1955) 家兔一酸化炭素吸入時のアドレナリン分泌並びに血管拡張反応について 日本生理誌 **17**, 798
- 3) 阿部和雄 (1959) CO 吸入時の過血糖及び脳脊髄液圧亢進 日本生理誌 **21**, 832
- 4) 小松富三男・伊藤英策 (1940) パラデウム試験紙による空气中一酸化炭素の簡易定量法 満洲医誌 **32**, 1119
- 5) 佐々木直亮・大東昭雄 (1952) ピロタニン酸法について 労働科学 **28**, 579
- 6) 佐々木直亮 (1951) ピロタニン酸法の反応時間について 医学と生物学 **20**, 30
- 7) Somogyi, M. (1945) Determination of blood sugar. J. Biol. chem. **160**, 69
- 8) Barker, S. B. & Summerson, W. H. (1941) The Colorimeter Determination of Lactic Acid in Biological Material. J. Biol. chem, **138**, 535
- 9) 飯田精一 (1956) 家兔脳脊髄液圧の神経性変動について 日本生理誌 **18**, 734
- 10) 福田篤郎; (発表予定)
- 11) McGinty, D. A. & Miller, A. T. (1933) Studies on the Coronary Circulation II. The Absorption of Lactic Acid and Glucose and the Gaseous Exchange of Heart Muscle. Am. J. Physiol. **103**, 712
- 12) Comroe, J. H. & Schmidt, C. F. (1937) The part played by Reflexes from the Carotid Body in the chemical Regulation of Respiration. Am. J. Physiol. **121**, 75
- 13) Lundholm, L. (1958) Mechanism of the vasodilator effect of adrenaline. Acta. Physiol. Scand. **43**, 27

Summary

It has been demonstrated that the secretion of epinephrine in CO-anoxia ameliorates the anoxic signs of the electrocorticogram and similar effect can also be obtained by infusion of sodium lactate. Details of the underlying mechanism will be published in Jap. J. Physiol. with Prof. Fukuda.

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

尿分泌の条件づけについて 612.833.463

時間条件反射の形成

Studies on conditioned urinary reflex.
Acquisition of conditioned temporal reflex

服 部 清 (HATTORI-Kiyoshi)*

I. 緒 論

近年, Bykov, K. M. 及びその 1 門によって大脳皮質と内臓器官との関係が研究され, 内臓器官にも条件反射の形成が可能であることが報告されている¹⁾.

尿の生成については, 従来 Bowman, Ludwig, Heidenhain, Cushney などの説がよく知られているが中枢神経系との関係については, Claude Bernard の第四脳室の穿刺実験, 間脳や小脳などに対する刺激法又は切除法による研究, 灰白隆起や視床下部の病的障害との関係, 尿崩症の皮質下諸核との関連の観察についての研究があげられる.

然し大脳皮質と腎臓活動との関係についてはよく知られていない. Bechterev の皮質の刺激実験や Jungmann, Meyer などの大脳皮質を侵襲したときの利尿の観察, 水を飲むという催眠状態のときの暗示によって水血状態や尿分泌の増大を観察し得たという Marx, Heilig, Hoff などの報告, 単に水を飲むという暗示のみで水血状態と利尿の増大をつくり得たという Platonov の実験などを知るのみである¹⁾¹⁴⁾.

神経系統と腎臓機能の関係については多くの人が, 血液循環系と泌尿系との間に関係があり神経調節にもとづいて腎臓内の動脈圧に変化が起り二次的に尿の形成と分泌の変動が起ると考えているようである. 直接的な腎臓活動と皮質の連絡について明瞭に述べたものはない.

もし Bykov 等の主張するように尿分泌の条件反射形成が可能であるとすれば, その条件づ

けの研究は単に腎臓の活動を明らかにするのみならず, 大脳皮質のかかる内臓器官における機能をも知ることができると思われる.

著者は1954年より尿分泌条件づけの研究を行ってきたが, 既に発表してきたごとく Bykov の追試を行なった Grossmann, Marx などと同様充分明瞭な結果を得ることができなかった³⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾.

しかし実験犬の 1 日の尿分泌量を時間を追って観察すると, いつもの給餌時間が近づくとう尿分泌の量が増加すること, 毎日実験事態に慣らすためにミルク・水の混合物を飲ませると特定の刺激が存在しないにかかわらず次第に目を追って混合物をあたえた後の尿分泌量が増大することが観察された.

この論文では, 尿分泌が時間関係に影響されることから時間間隔を条件刺激としての条件づけを行ない, 明瞭な結果を得たので此処に報告する.

II. 実験方法

実験動物には 10~15kg の雌の雑犬を使用した.

これらの犬は先づ側腹部より切開して輸尿管を膀胱に近接した場所で切断し, 側腹部に引出し皮下にぬいつける. 切開部分を閉ぢる際, 筋肉皮膚などが側腹部に引出した輸尿管を圧迫しないように注意する.

実験犬は左右輸尿管が側腹部にぬいつけられ両腎臓よりの尿分泌は膀胱を通らず直接測定観察できる.

犬は手術後約 3 週間位で正常な健康を取戻すが次第に実験事態に慣れるよう訓練される.

* 東京歯科大学生理学教室 (伊藤秀三郎教授)
〔昭和35年2月29日受付〕

1×0.7×0.5m位の架台に後肢及び頸部を紐で軽く縛られたまま4～5時間安静に立っているように訓練する。又実験室には実験者も傍に居ることになるので、実験者にも充分慣らす。

実験室は3坪の半防音の室であるが、外部からの不意に起る音、他の犬の啼き声、食器の音など実験中は除かれるよう注意してある。

輸尿管を側腹部にぬいつけてから約3カ月後には、輸尿管の開口部はイボ状に完全に癒着している。

尿分泌の測定は輸尿管の開口部に、ビニール製の逆L字型のパイプをセメダインかメデレーフ泥で接着し、このパイプを通して出る尿を容器で受けてその量を測定する。パイプは3～5cmである。このパイプはできるだけ普段も犬につけておくようにする。

給餌は1日1回午後4～5時迄の間に規則正しくあたえる。大体1日の量は残飯、ミルク、パン等400gであるが実験中は実験を開始するときにほぼ1～3ccの尿が左右腎臓から分泌するように水分を統制する。

飼育中の犬は毎朝7時より約2km中等度の速度で運動し、排便を行なわせ実験開始迄は飼育室につないでおく。

実験期間に入る前に何回か尿分泌の1日の経過を測定し、又メチレンブルーを用いて腎臓の透過性をみるなどにより腎臓機能に異常のないことを充分確かめる。

実験中の室温は大体一定に保ち、外界の気温の変動の少ない4～6月迄と9月～11月頃迄を選んで実験を行ない、気温の変化には特に注意した。

実験 I

目的手続

一定の時間間隔を条件刺激としての時間条件反射の形成が可能であるかどうかをみた。

実験は、実験群Aと対照群Bに分ける。

A群は飼育室より実験室に入れた後直ちに架台につなぎ、その後正確に60分経過後に無条件刺激をあたえる。

B群はA群と同様飼育室から実験室に入れる

が、無条件刺激をあたえられる迄の時間は一定させない。すなわち架台につないで後無条件刺激があたえられる迄の時間間隔は20, 40, 60及び80分のいずれかであり、それはランダムに選ばれる。

実験開始の時刻も毎日一定しないようにA, B両群とも注意し、午前9, 10, 11午後1, 2時のうちいずれかがランダムにえらばれる。

無条件刺激には水とミルクの混合物が両群とも用いられた。これがあたえられる時は犬の前の容器にゴム管で流れ出るようにして、物音や動作が影響しないようにし量は600ccである。

実験を始める前には予備実験を行なって架台につないでおくだけでは尿の分泌に何の大きな変化が生じないことが充分確かめられてある。

無条件刺激は1日1回あたえられる。

結果

A群すなわち実験室の架台につないで後60分後にミルクと水の混合物をあたえた群は20回強化又は30回強化後に消失実験を行なった。その成績は表1～12及び図1より6迄に示されている。

B群すなわち実験室に入れてから無条件刺激をあたえる迄の時間間隔の一定していない犬についての成績は表10～13迄に示してある。

表1はA群の強化1回目の測定値

表2はA群の強化5回目の測定値

表3はA群の強化10回目の測定値

表4はA群の強化15回目の測定値

表5はA群の20回強化後に無条件刺激をあたえない状態での測定値で消失実験第1回にあたる。無条件刺激があたえられないにもかかわらず、いつも無条件刺激をあたえている時間になり多量の尿分泌の増加がみられる。

表6はA群の第5回目の消失実験の成績

表7はA群の第10回目の消失実験の成績

表8はA群の第15回目の消失実験の成績

表9はA群の第20回目の消失実験の成績

これらの結果は一定の時間間隔に対して条件づけが成立し、消失したものと推定される。

表の時間は実験開始、すなわち架台につない

でよりの時間経過を10分毎に示してあり、量は10毎の左右両腎よりの尿分泌の合計である。

次に尿分泌条件づけの形成過程をみるために尿分泌曲線を検討した。A群と同じ手続で30回の強化を行なった犬についての分泌曲線が図1～6迄に示してあるが、分泌量は強化及び消

失の過程を示すために最初の10分間の尿分泌を1として示してある。時間は実験室に入れてからの経過である。

Table 1.

Group A.

Measurement of urine secretion.
(1st trial of reinforcement procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	0.5
20	0.4
30	0.4
40	0.4
50	0.4
60	0.3
70	0.4
80	0.6
90	1.0
100	1.4
110	1.3
120	1.4
130	1.8
140	2.0
150	2.5
160	3.0
170	6.4
180	12.8
190	12.2
200	6.2
210	5.0
220	4.2

UCS 600cc milk

Table 2.

Group A.

Measurement of urine secretion.
(5th trial of reinforcement procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	1.4
20	1.3
30	1.2
40	1.6
50	1.3
60	1.3
70	2.1
80	2.3
90	4.9
100	7.9
110	13.2
120	15.0
130	31.0
140	38.0
150	34.0
160	25.0
170	25.0
180	17.2
190	8.6
200	8.8
210	5.9
220	3.8
230	4.7
240	5.0

UCS 600cc milk

Table 3.

Group A.

Measurement of urine secretion.
(10th trial of reinforcement procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	1.3
20	1.1
30	1.5
40	1.3
50	1.7
60	2.1
70	1.8
80	2.1
90	7.7
100	8.4
110	14.5
120	14.5
130	14.3
140	13.4
150	2.5
160	2.3
170	2.6
180	1.8
190	2.1
200	1.9
210	2.1
220	1.7
230	1.5
240	1.7
250	1.7

UCS 600cc milk

Table 4.

Group A.

Measurement of urine secretion.
(15th trial of reinforcement procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	1.0
20	1.2
30	1.6
40	2.5
50	2.0
60	2.5
70	3.6
80	2.2
90	8.8
100	15.0
110	26.0
120	33.0
130	41.0
140	34.0
150	45.0
160	40.0
170	33.0
180	17.0
190	6.0
200	6.0
210	4.2
220	2.5
230	2.5
240	2.5
250	2

UCS 600cc milk

図1は強化5回目の分泌曲線

図2は強化10回目の分泌曲線

図3は強化20回後の無条件刺激をあたえない

状態の分泌曲線であって条件性の尿量の増加がみられる。

図4は強化30回後の条件性利尿の分泌曲線。

Table 5.
Group A.
Measurement of urine secretion.
(1st trial of extinguishing procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	5.4
20	5.2
30	7.5
40	6.3
50	5.7
60	9.0
70	15.4
80	12.0
90	8.5
100	13.4
110	11.6
120	12.0
130	5.5
140	12.0
150	6.0
160	5.1
170	8.6
180	3.9
190	8.2
200	8.0
210	8.4
220	7.4
230	5.0
240	5.2
250	4.0

Stimulus was not given to the dog.

Table 6.
Group A.
Measurement of urine secretion.
(5th trial of extinguishing procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	2.7
20	2.7
30	3.5
40	3.9
50	5.0
60	5.3
70	5.3
80	5.2
90	4.4
100	5.0
110	5.0
120	5.0
130	4.1
140	4.0
150	4.1
160	4.3
170	5.0
180	4.7
190	4.3
200	4.1
210	3.9
220	3.0
230	3.5
240	2.8
250	2.7

Stimulus was not given to the dog.

Table 7.
Group A.
Measurement of urine secretion.
(10th trial of extinguishing procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	1.0
20	1.1
30	1.1
40	1.0
50	1.2
60	1.1
70	1.0
80	1.3
90	1.3
100	1.4
110	1.3
120	1.3
130	1.3
140	1.1
150	0.8
160	0.6
170	1.2
180	1.2
190	1.5
200	1.1
210	1.4
220	0.7
230	1.3
240	1.0
250	1.3

Stimulus was not given to the dog.
dog barking.

Table 8.
Group A.
Measurement of urine secretion.
(15th trial of extinguishing procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	2.5
20	2.7
30	3.0
40	3.1
50	2.8
60	2.4
70	2.6
80	2.5
90	2.2
100	1.8
110	2.1
120	2.6
130	2.0
140	1.7
150	1.8
160	1.9
170	2.0
180	2.0
190	1.7
200	2.0
210	1.9
220	1.7
230	1.8
240	1.6
250	1.0

Stimulus was not given to the dog.
dog barking.

これは消去1回目にあたる。

図5は消失実験10回目の測定値の分泌曲線

図6は消失実験30回目の測定値の分泌曲線

分泌曲線を観察すると、強化回数が多くなるといつも無条件刺激のあたえられる架台につないでから60分目に分泌量の頂点が次第に近づい

Table 9.
Group A.

Measurement of urine secretion.
(25th trial of extinguishing procedure).

Time (min)	Quantity (cc)
10	4.0
20	4.0
30	3.8
40	4.0
50	3.4
60	4.1
70	3.0
80	3.5
90	3.2
100	3.5
110	3.1
120	3.1
130	3.1
140	3.0
150	3.4
160	3.2
170	3.4
180	3.2
190	2.5
200	2.9
210	3.2
220	3.1
230	2.2
240	2.0
250	2.0

Stimulus was not given to the dog.

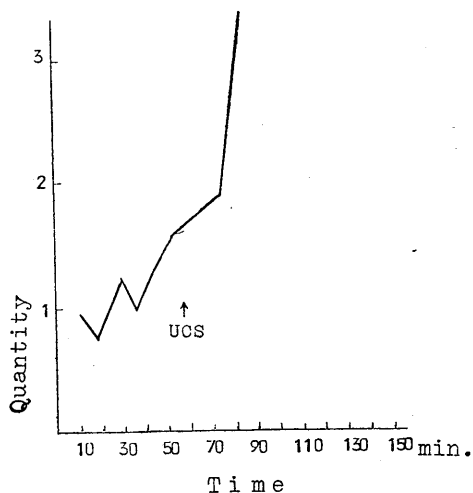


Fig. 2. Urinary secretion curve. 10th trial of reinforcement.

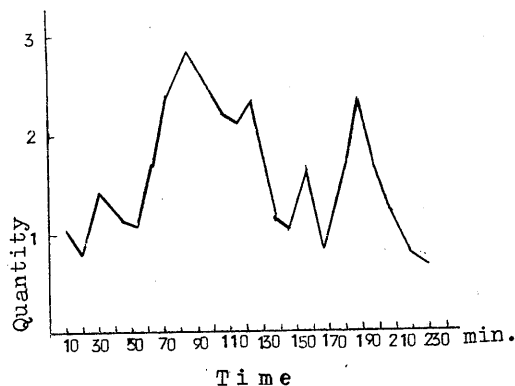


Fig. 3. Temporal conditioned reflex curve of urine secretion (After 20 trials of reinforcement procedure).

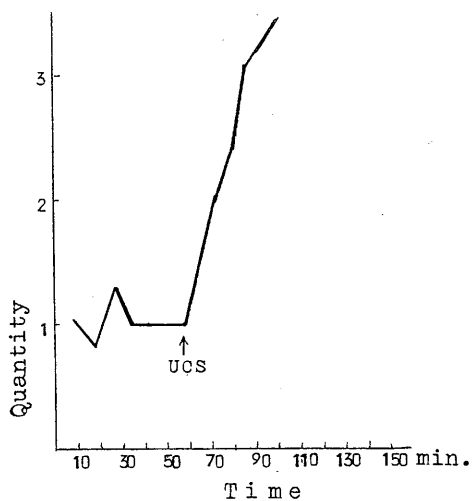


Fig. 1. Urinary secretion curve. 5th trial of reinforcement.

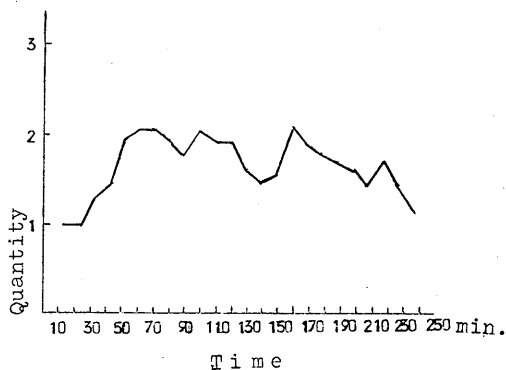


Fig. 4. Temporal conditioned reflex curve of urine secretion (After 30 trials of reinforcement procedure).

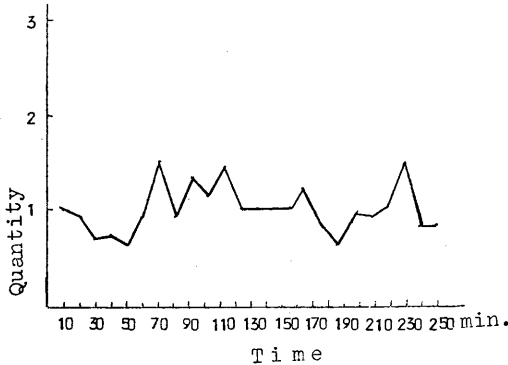


Fig. 5. Urinary secretion curve (10th trial of extinguishing procedure).

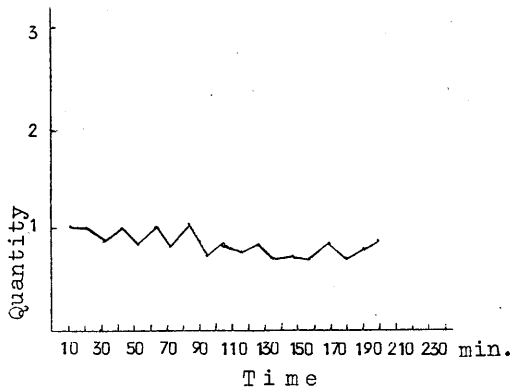


Fig. 6. Urinary secretion curve (30th trial of extinguishing procedure).

てくる。すなわち反射潜時の減少がみられる。更に注目すべきは図1～4迄に明かなように実験を開始した後無条件刺激をあたえられる迄の中間、すなわち60分間隔の中間に小さな反射の生ずることが見出される。この中間に生じた反射は強化が繰返されると次第に無条件反射と合してしまう。

これは Hilgard と Marquis が行なった瞬目反射の条件づけの形成過程や古武弥生の行なった皮膚電気反射 (PGR) の延滞反射のさいにみられたものによく似ている。これは期待又は予期の意識が働くために生ずるもので、林籙によれば意志運動或いは意識の働き得る効果器の条件づけにのみ観察され、唾液分泌条件反射などには現われないと主張されていたものであるが尿分泌条件づけの際に同じようなものが観察さ

れた8)~13)。

次に実験室に入れた後に無条件刺激をあたえる迄の時間間隔が一定しないB群の結果を述べる。表10より13迄は、この操作を繰返した後に無条件刺激をあたえず、尿分泌量の測定を行なった結果である。

表10は操作5回後の測定値

表11は操作10回後の測定値

表12は操作20回後の測定値

表13は操作45回後の測定値

測定量は実験室に入れた後10分毎に左右両腎臓よりの尿分泌の合計である。

A群と比較すると殆んど45回操作の後でも尿量の変化はみられず条件づけは成立していないと考えられる。したがってA群においては一定の時間間隔が条件刺激となっていることは明らかである。

B群に於いてはわづかに前日にミルクをあたえた時間に多少の変化がある程度である。

しかるに、B群の犬を実験室に入れて、実験室の架台に繋いで測定を開始した最初の10分間に多少の量の増加が、強化の進むにつれて観察

Table 10.

Group B.

Measurement of urine secretion.

After UCS was given to the dog irregularly for 5 trials.

Time (min)	Quantity (cc)
10	2.2
20	3.5
30	2.7
40	2.0
50	2.0
60	1.4
70	1.8
80	2.1
90	1.2
100	1.5
110	1.7
120	1.9
130	1.1
140	0.9
150	1.4
160	1.9
170	3.0
180	4.1
190	1.7
200	1.7
210	1.3
220	1.6
230	1.7
240	1.5

UCS was not given to the dog.

され、又実験室に入れた時と実験室の外にいたときでは分泌量の差があるように思えるのでB群においては室自体が条件刺激となっている疑いが生じた。もしこれが汎化であるなら強化の

進むにつれて消える筈である。そこでB群及びA群を40回強化した後に、実験室の内と外で尿の分泌量を測定した。

A群及びB群の手続は、先の実験の場合と同様A群は一定時間の後、B群は不定の時間間隔の後に無条件刺激があたえられた。

結果は

表14はB群の犬20回強化後の、表15は40回強化後の実験室外と内の比較である。犬は架合に実験室外でつながれ、そのまま実験室内に運びこまれる。

表16はA群の犬を40回強化の後にB群の場合と同じ方法で測定したものである。

B群の場合は明らかに室の相異によって尿分泌の急な増加がみられる。

しかるにA群では時間条件反射が観察されるのみで、B群のごとく実験室に入れた直後の尿量の増加はみられない。

このことから、室という刺激にたいしてはA群に於いては無条件刺激の前に時間要因が存在するために条件づけが行なわれず、又B群では時間間隔が不定なため時間要因がはたらかず、

Table 11.
Group B.

Measurement of urine secretion.
After UCS was given to the dog irregularly for 10 trials.

Time (min)	Quantity (cc)
10	2.0
20	1.9
30	0.9
40	1.7
50	1.2
60	0.2
70	0.2
80	0.4
90	0.6
100	0.6
110	0.6
120	0.7
130	0.7
140	0.5
150	0.6
160	0.5
170	0.4
180	0.5
190	0.5
200	0.4
210	0.5
220	0.5

UCS was not given to the dog.

Table 12.
Group B.

Measurement of urine secretion.
After UCS was given to the dog irregularly for 20 trials.

Time (min)	Quantity (cc)
10	3.5
20	1.5
30	0.8
40	0.8
50	0.6
60	0.7
70	0.6
80	0.7
90	0.5
100	0.9
110	0.4
120	0.6
130	0.6
140	0.2
150	0.2
160	0.4
170	0.2
180	0.3
190	0.1
200	0.5
210	0.2
220	0.2
230	0.3
240	0.2

UCS was not given to the dog.

Table 13.
Group B.

Measurement of urine secretion.
After UCS was given to the dog irregularly for 45 trials.

Time (min)	Quantity (cc)
10	3.4
20	2.4
30	0.5
40	0.5
50	0.6
60	0.6
70	0.4
80	0.5
90	0.6
100	0.4
110	0.4
120	0.4
130	0.3
140	0.4
150	0.5
160	0.4
170	0.4
180	0.6
190	0.5
200	0.2
210	0.2
220	0.3
230	0.3
240	0.2

UCS was not given to the dog.

そのため室に対しての条件づけが成立したと考えられる。しかし時間条件づけの場合よりも強化が必要であり条件刺激としては弱いものである。

以上の実験観察から尿分泌に関しては一定の時間間隔に対しての条件づけが可能であることが明らかになった。

又一定の時間間隔が存在しない場合には室に入れるといった刺激に対して弱い条件づけの存在が推定される。

考察

Pavlov 及びその門下は時間が生体の内部及

び外部の変化に関連して条件刺激の要因の1つとなって条件反射性の活動に特別な役割を果す事を実験している。そして一定の時間間隔に対しての条件反射の形成に成功している。Pavlov 研究室のゼレーヌイは音刺激に対する唾液分泌条件反射を形成し、この音刺激と食餌を10分毎にあたえた。何回かの組合せの後には唾液分泌は規則正しく10分間隔の終りに現われ、しかも条件刺激のない時でも現われるのを認めた。クロジニコフスキー (Krzishikovsky) は唾液分泌の条件反射形成にあたって無条件刺激 (塩酸溶液) と条件刺激を結びつける間に10分から13分おくとという実験を行なった。すると、もし動物の口腔を等時間間隔で反復刺激すると、一定時間が経過すると認むべき刺激がないにもかかわらず唾液が流れはじめ、しばしば特徴的な運動反応が発生することを述べている。

条件反射に於ける時間要因については、ビメノーバ (Bimenov) (1907), ザバドスキー (Zabatsky) (1908), グロスマン (Grossmann) (1909), ドプロボリスキー (Dobroborisky) (1911) 等が更に同様の研究をしている⁶⁾。

このような時間に関する条件反射は痕跡反射、延滞反射とよばれている。いずれも一定の時間間隔に対して作られた条件反射であると考えられている。

しかし、痕跡反射と延滞反射は一応前者がゼ

Table 14.
Group B.

Differentiation of room.
(After 10 trials of reinforcement procedure).

Time (min)	Quantity (cc)	
10	0.9	↑ Out of the experimental room. →
20	0.8	
30	0.9	
40	0.5	
50	0.7	
60	0.8	
70	0.6	
80	0.9	
90	0.7	
100	0.6	
110	0.0	↑ In the room. →
120	0.7	
130	1.4	
140	1.3	
150	1.5	
160	1.1	
170	1.2	
180	1.1	

Table 15.
Group B.

Differentiation of room.
(After 40 trials of reinforcement procedure).

Time (min)	Quantity (cc)	
10	3.3	↑ Out of the experimental room. →
20	3.4	
30	3.4	
40	3.1	
50	3.3	
60	3.1	
70	3.3	
80	10.0	
90	10.0	↑ In the room. →
100	6.4	
110	4.9	
120	4.6	
130	3.6	
140	2.2	
150	2.5	
160	2.3	
170	1.9	

Table 16.
Group A.

Differentiation of room.
(After 40 trials of reinforcement procedure).

Time (min)	Quantity (cc)	
10	2.6	↑ Out of the experimental room. →
20	2.5	
30	2.1	
40	2.6	
50	2.5	
60	2.6	
70	2.4	
80	2.9	
90	2.9	
100	3.4	
110	4.3	
120	6.4	
130	7.0	
140	8.4	
150	8.9	
160	7.9	
170	4.7	

レーヌイ (Zerenvii) の実験のごとく等時間間隔で無条件刺激を与えるため特に条件刺激を要せず、それなしで、強いていえば時間間隔自体が条件刺激のごとく考えられているに反し、延滞反射は条件刺激があらわれ、その間反応は抑制されてつまり延滞されると考えられる点が異っている¹¹⁾。

以上のような意味ではこの実験に於いて形成された時間条件反射は延滞反射と考えられる。しかし、形式的には、室に入るという刺激を条件刺激として、それから一定時間反応が抑制されていたと考えることができたとしても、現在迄考えられた延滞反射とはかなり異ったものである。

第1に現在迄に唾液分泌条件反射として形成された延滞反射では、最も長い時間間隔は30分であり、尿分泌に対して作られたこの実験の如く60分もの永い間反応の制止が存在していると考え難い。

第2に尿分泌の条件づけの過程をみると分泌曲線が次第に無条件刺激をあたえる60分目よりも先に移行する傾向がある。もし延滞反射とこの実験を考え室を条件刺激とするなら条件刺激の方に、強化が進むにつれて条件反射の位置がずれていくことになる。

これは強化が進行すれば分化過程も次第に強められるという条件反射の法則に反することになる。

第3にもし室に入れてから条件反射の起る60分の間に制止過程があるとすれば、その間に強い刺激などがあたえられればその制止がくづれて尿分泌に変動が起る事なども考えられるが、この脱制止のような事実は観察できなかった。

以上のようなことから実験室と一定時間の延滞反射即ち条件刺激として実験室を考えそれからの一定時間の延滞反射とこの尿分泌に形成された時間条件反射と考えることは無理がある。

又痕跡反射と考えることも、実験開始の時間を不定にしてあること、又先に述べたような無条件刺激を一定の時間間隔で次々にあたえていくという方法でこの時間条件反射は作られてい

ないことから無理である。

著者と同じような時間条件反射を唾液分泌について研究したのはフェオクリトーバ (Feokritova) (1912) である⁶⁾。

彼女は犬で唾液分泌条件反射を作ったが、条件刺激と無条件反射とを組合せるのに一定の時間間隔をおいた。1匹は30分、1匹は15分、他の1匹は10分である。条件刺激はメトロノーム、無条件刺激は給餌である。

その結果はこの時間に対する強固な反射を形成するのに200~230回の条件刺激と無条件刺激の組合せが必要であった。フェオクリトーバによれば、こうした一定の時間間隔に対する条件反射は“純粋”時間にたいする条件反射であり、この時間に対する条件反射は一定の時間間隔で無条件刺激をあたえるという痕跡反射の方がメトロノームなどの音刺激からの一定時間という形で条件づけを行なった場合よりも速く条件反射が形成されるという。この理由として、独立刺激としての時間は非常に弱く音刺激などがこれを打消すのであろうと述べている。

以上のような唾液分泌条件反射の結果から考えて、この実験のA群にみられた、即ち室に入れてから60分後に無条件刺激をあたえるという方法で形成された条件反射は延滞反射でも痕跡反射でもなく一定時間に対して作られた条件反射であるといえよう。

又尿分泌に於ける時間条件反射が、フェオクリトーバが唾液分泌に時間条件反射を形成した結果より、はるかに速くつくられたことは注意すべきである。

フェオクリトーバ及び他の研究者の結果では唾液分泌の時間条件反射を形成するのに200から300回の強化が必要であった。しかるに尿分泌の時間条件反射は20~30回の強化で明らかな条件反射が得られた。

Pavlov は条件刺激と無条件刺激との間に一定時間をおいて形成する時間条件反射は困難であるとしている。延滞反射を作る場合も、一度条件刺激と無条件刺激を同時にあたえてふつりの条件反射を作り、次に条件刺激と無条件刺激

との時間間隔を次第に大きくするという方法をとるのがつねであった。

尿分泌に60分という比較的長い時間間隔に対して時間条件反射を形成でき、又20~30回という唾液分泌に比較して極めて少ない強化回数で条件づけが成立したことは、尿分泌条件づけの1つの特性と考える。

尿分泌の時間条件反射の形成過程をみると一定時間を条件刺激として強化した場合に、無条件反射があたえられる迄に小さな反射が出現するのがみられた。

Hilgard と Marquis は人間の眼に光をあたえることを条件刺激として用い、空気を眼に吹き込むことによっておこる瞬目反射を無条件刺激として用いて条件づけを行なった¹³⁾。

この強化工作をつづけていくと無条件刺激をあたえる前から反応が起るようになった。したがって、Hilgard と Marquis は条件刺激の光に対する条件反射は無条件反射に結合したのではなく、べつのも即ちこの強化のくり返しによって起る予期反応に結合したものであると考えた。結局 Pavlov の意味での条件反射ではない。食餌反射(唾液分泌)についても同様であるとすれば Pavlov は反射と名づけたが、それは反射ではなく行動であるという。

これに対する林謙の反論は、瞬目反射は運動反射であり、このような結果は運動反射の二重性より起ったもので Pavlov の概念を批判するに足りない。運動反射にはたとえ意志運動に関係がないように見えても全く関係がないとはいえない。これに反し、唾液分泌は意志運動に全く関係のないことが明瞭であるから、条件反射の理論が唾液分泌を標示としてたてられる以上、その上にたつて他の反応を批判すべきである。運動反射を用いたすべての結果は、分泌反射を用いた結果より批判すべきであると主張している¹¹⁾。

尿分泌も意志運動と全く関係のないことは唾液分泌の場合と同じであると思われる。しかしやはり無条件反射の前に反射が現われる。これが Hilgard や Marquis のいう予期反応(Anti-

cipatory Response)と同じであるとは考えられないが似たような形での条件反射形成過程がみられる。又古武弥生の行なった PGR の延滞反射とも形成過程が類似している¹²⁾¹³⁾。

B群、即ち実験室に入れてから無条件刺激をあたえる迄の時間間隔を不定にした場合には相当の回数強化を行なっても何の尿分泌の変化は観察されなかったが、実験室の内外で分泌量に差がみられた。

この事実は無条件刺激をあたえる前に存在する時間要因を除外するか弱めることによって一般の知覚刺激、メトロノームやブザーといった唾液分泌に用いられる条件刺激に条件反射を形成できることを推定させる。

以上述べた如く、一定時間を条件刺激とした時間条件反射は尿分泌に於いては形成が可能である。

実験Ⅱ

目的手続

実験Ⅰの結果によって、実験室内に入れてから無条件刺激をあたえる迄の時間間隔を不定にした場合は実験室内と実験室外では尿量が異なり、いつも無条件刺激をあたえられる実験室内に入れた直後に尿量の増加がある。

実験ⅠのB群のこれらの結果から、できるだけ時間要因が条件づけに影響しないようにしてブザー及びメトロノームを用いて条件づけを行なった。

実験を開始するその時間はスケジュールを作り一定しないようにする。

実験室内に入れてから条件刺激と無条件刺激をあたえられる迄の時間についても同様スケジュールにより一定しないようにする。

大体実験ⅠのB群の場合と同様である。

条件刺激と無条件刺激をあたえる手続は唾液分泌の条件反射の場合と同じである。

無条件刺激をあたえる方法は次の2つの方法によつた。

第1は直腸よりあたえる。

第2は口より飲ませる事によってあたえる。

直腸より無条件刺激をあたえることによつた

手続は次の通りである。

37~38°Cの微温湯、120ccを直腸を通してカテーテルで注入する。

既に報告したように、この方法で行う場合には予備実験によってカテーテル挿入の長さや注入する際の速さなどを決めて置く必要がある。又実験を開始する前に充分排便を朝の運動のさいに行なうように訓練された犬を用いる必要がある。

直腸より水の注入を無条件刺激として用い条件刺激には低音のブザーを用いた。

条件づけの操作は、先づカテーテルを挿入する。これは実験室に入ると同時にワゼリンを用いて挿入してそのまましておく。スケジュールによって無条件刺激をあたえる時間の前3分間ブザーを鳴らし注入が終ると同時に止める。注入に要する時間は2~3分である。

カテーテルの注水はその速さによっては犬に苦痛をあたえるので、2mの高さに置かれた容器から水圧で自然に注入されるようにしてある。

経口で無条件刺激をあたえる方法は実験Iの場合の如くミルクと水の混合物をあたえた。

脱脂粉乳大サジ2杯を混ぜた600ccの水である。前日の食餌の際水分摂取を統制し、飲まない場合が起らないように注意した。

このミルクと水の混合物は時間になると犬の前に置かれてある容器にパイプを流れて自然に出るようにしてある。この場合には条件刺激としてメトロノーム音を用いた。

直腸よりの注入による無条件刺激をあたえる方法と、ミルクと混合物をあたえる方法の差は、後者ではできるだけ自然な又強くない刺激を用い、前者では条件刺激も強く又、無条件刺激のあたえ方も強制的である。

結果

実験開始前に何回か、ブザー及びメトロノームのみでは尿分泌に大きな変動を生じないことは確かめられている。

表17はブザーと直腸よりの注水を組合せて40回強化手続を行なった後ブザーのみをあたえた

場合の成績である。

表18はメトロノームとミルクと水の混合物を飲ませて強化手続20回を行なって後メトロノームのみをあたえた結果の測定値である。

表19は同じ手続で強化40回後のメトロノームのみをあたえた場合の測定値である。

時間は実験室内に犬を入れてからの表17は10分毎の、表18、19は5分毎の測定値が書いてある。

無条件刺激を直腸よりあたえた場合も、飲ませることによってあたえた場合も強化手続を行

Table 17.

Conditioned urinary secretion.
After 40 trials of reinforcement.
CS and UCS were given to the dog irregularly by rectum.

Time (min)	Quantity (cc)
10	6.0
20	6.2
30	6.4
40	5.8
50	5.6
60	5.6
70	4.6
80	6.7
90	6.6
100	6.0
110	6.0
120	5.4
130	3.0
140	2.0
150	1.8
160	1.8
180	1.0

CS (Buzzer) alone.

Table 18.

Conditioned urinary secretion.
After 20 trials of reinforcement.
CS and UCS were given to the dog irregularly by mouth.

Time (min)	Quantity (cc)
5	2.5
10	2.2
15	1.6
20	1.7
25	2.1
30	1.8
35	2.2
40	1.9
45	3.0
50	2.0
55	1.4
60	1.6
65	2.5
70	1.5
75	1.1
80	1.2
85	1.2

CS (metronome) alone.
CS (metronome) alone.

Table 19.
Conditioned urinary secretion.
After 40 trials of reinforcement.
CS and UCS were given to the dog irregularly
by mouth.

Time (min)	Quantity (cc)
5	2.3
10	2.2
15	2.2
20	2.6
25	2.3
30	1.8
35	2.2
40	2.2
45	1.8
50	1.8
55	1.7
60	2.5
65	2.2
70	2.5
75	2.2
80	2.0
85	1.7
90	1.8

CS (metronome) alone.

CS (metronome) alone.

なえば、条件刺激のみをあたえた場合には、あたえる前後の分泌量と比較すると多くはないが尿分泌の増加がみられる。

考察

条件反射形成のさいの時間要因の影響を除くために、実験を開始する時間及び実験室に入れてから条件刺激と無条件刺激をあたえるまでの時間を不定にした上で、条件づけを行ない条件反射を形成することが出来た。

しかし実験Ⅰのように、一定時間を条件刺激とした場合のような強固で明瞭なものでない。又強化回数がこの実験の場合には時間条件反射よりも多くなり条件づけが困難であることが推定される。

又直腸より強制的に無条件刺激をあたえた場合、ミルクと水の混合物を飲ませることによって比較的自然的な方法で無条件刺激をあたえた場合では、明瞭な差が観察されなかったが、予備実験として既に報告した実験結果と比較すると前者の方がやや条件反射の形成が容易であると思われる。しかし個体差が多い。

実験Ⅲ

目的手続

実験Ⅰ、及び実験Ⅱによって、尿分泌の条件づけに於いては時間間隔を条件刺激とした方がメトロノーム、プザーなどの知覚刺激を条件刺

激とした場合よりも容易に条件反射は形成されるように考えられる。

しかし、唾液分泌の時間条件反射のさいの時間要因はきわめて弱く、刺激と一定時間というような形で条件刺激とすると、時間条件反射の形成は困難であった。

フェオクリトールは、音と一定時間に無条件刺激をあたえた場合、時間に対して条件反射の形成が困難なのは独立刺激としての時間が非常に弱く、音刺激が時間を打消してしまうのであろうという説明をしている。

実験Ⅰ及びⅡの結果から考えると尿分泌の場合、この時間は独立刺激として強くはたらいっているように考えられる。そこで次の如き実験を行なってこの点を明らかにしようとした。

このため条件刺激を複合刺激として時間及びメトロノームを同時にあたえる。

複合刺激を条件刺激とした場合は条件反射はその要素刺激のうちで、弱い刺激が強い刺激に隠蔽されてしまって、単独では有効な働きを示さなくなる筈である。いわゆる Pavlov の隠蔽現象である¹⁰⁾。

いま実験犬にメトロノームの音と一定時間という、複合刺激をあたえれば強い方の刺激に対して条件反射が形成される筈である。

その日の実験開始の時間は一定していない。実験操作は次の通りである。

先づ実験室に犬を入れ架台につなぎ60分経過したのちにメトロノームを鳴らし、同時に600ccのミルクと水の混合物をあたえる。この操作を1日1回繰返す。実験ⅠのA群の方法と異なる点は、メトロノームの音が無条件刺激を入れる前に与えられることである。

結果

条件づけが成立しているかどうかは、強化30回、40回、70回、90回後にメトロノームの音のみをあたえて効果をしらべた。

いつも強化を行なっている実験室では時間条件反射が存在するため、この測定はいつも無条件刺激をあたえていない室でしかも2時間架台につないだまま放置し、安定したときメトロノ

ームを鳴らして効果を測定した。

表の時間は条件刺激をあたえる前後の時間を示すもので、実験開始からの時間ではない。尿量は10分毎の左右両腎からの分泌量の合計である。

表20は強化手続30回後のメトロノームを鳴らした時の成績

表21は強化手続40回後の成績

表22は強化手続70回後の成績

Table 20.

Conditioning of complex stimuli (time interval + metronome).

After 30 trials of reinforcement procedure.

Time (min)	Quantity (cc)
5	3.8
10	2.6
15	2.2
20	3.0
25	2.7
30	2.5
35	2.2
40	2.6
45	2.7
50	2.1
55	2.7
60	2.5
65	2.8
70	3.0
75	2.0
80	1.4
85	1.9
90	2.5
95	1.5
100	1.1

Table 21.

Conditioning of complex stimuli (time interval + metronome).

After 40 trials of reinforcement procedure.

Time (min)	Quantity (cc)
5	4.2
10	2.3
15	2.2
20	2.2
25	2.6
30	2.0
35	1.8
40	2.2
45	2.2
50	1.8
55	1.7
60	2.0
65	2.0
70	2.5
75	2.2
80	2.0
85	1.7
90	1.8
95	1.4
100	1.4

表23は強化手続95回後の成績

表20, 21は5分毎の測定値である。

結果は90回近く強化手続を行ってもメトロノームの音に対する条件反射は形成できなかった。

考 察

実験Ⅲでは犬を実験室に入れ架台につないで後一定時間をおいてメトロノーム音と無条件刺激の水とミルクの混合物をあたえた。

唾液分泌条件反射の場合はこのような操作で容易に条件反射が形成されるが、尿分泌の場合は90回近くメトロノームと無条件刺激が組合されたにもかかわらず尿分泌はメトロノームに対して何の変化も示さなかった。

Table 22.

Conditioning of complex stimuli (time interval + metronome).

After 70 trials of reinforcement procedure.

Time (min)	Quantity (cc)
10	4.3
20	4.2
30	5.0
40	4.0
50	3.0
60	5.0
70	5.2
80	4.0
90	4.8
100	5.3
110	3.7
120	3.1
130	3.0
140	3.9
150	3.2
160	3.1

Table 23.

Conditioning of complex stimuli (time interval + metronome).

After 95 trials of reinforcement procedure.

Time (min)	Quantity (cc)
10	4.0
20	6.2
30	6.4
40	5.8
50	5.6
60	5.6
70	4.6
80	4.7
90	4.6
100	5.4
110	5.0
120	5.4
130	3.0
140	2.0
150	1.8
160	1.7

この結果は、メトロノーム音よりも時間間隔の方が刺激として尿分泌には強くはたらく、時間刺激によってメトロノーム音が隠蔽されたものと考えられる。

したがって、尿分泌すなわち腎臓のような器官の条件づけの場合には唾液分泌条件反射形成の場合と異なって、一定の時間間隔は強い条件刺激となり得るものと考えられる。

現在迄 Bykov の追試を行なった研究者が成功していないのは以上のように時間が独立刺激として強くはたらくため、その時用いた条件刺激が隠蔽されてしまうためであったと思われる。

又 Bykov が条件反射が尿分泌に於いても唾液分泌の場合と同様に容易に形成できるとしているのは、実際は彼の用いた条件刺激である、メトロノーム、風琴音、水泡などに条件反射が形成されたのではなく、時間条件反射であったものと推定される。知覚刺激を条件刺激とした場合は、その条件反射曲線は急に上昇して短時間でもとにもどるが、Bykovの示している資料は条件刺激があたえられてから漸増漸減するという曲線を示している。

Ⅲ. 総 括

尿分泌の条件づけについては、まだ十分な研究が行なわれておらずその可能性についても意見の一致がない。

本論文では、尿分泌条件づけには時間要因が影響しており時間条件反射の形成が可能であることを明らかにした。

著者は犬の輸尿管を側腹部に引き出してぬいつけ腎臓よりの尿分泌が直接観察できるようにした。

この犬を実験室に入れてから一定時間の後に無条件刺激をあたえるという操作を繰返した。すると何の刺激も存在しないのに一定時間すぎると尿分泌の増加が観察された。

実験室に入れてから無条件刺激をあたえるまでの時間間隔を一定にしない犬には、このような事実は観察されなかった。

この結果は唾液分泌では形成が非常に困難である一定の時間間隔に対する時間条件反射が尿分泌の場合は速やかに形成されることがわかった。

すなわち唾液分泌の条件反射では時間条件反射を作るのに 200~300 回近くの強化が必要であるが、尿分泌の場合では20~30回で条件づけられた。

又尿分泌の時間条件反射の形成過程を観察すると従来運動反射や意識の關係する効果器の条件づけの際みられるとされていた予期反射又は期待反射と類似した反射が生ずるのが、強化のある段階ではみられた。

条件刺激としてメトロノーム又はブザーなどの知覚刺激を用いて条件づけを行なったが、時間要因の影響を除くようにすると困難ではあるが弱い条件反射が形成できた。

実験室に入れてから条件刺激と無条件刺激をあたえる迄の時間間隔を一定させない場合に、メトロノーム又はブザーといった知覚刺激にも条件づけができるが、唾液分泌の場合の条件づけよりも困難である。

唾液分泌条件反射によく用いられるメトロノームと一定の時間間隔を複合刺激として条件づけを行なったが90回近い強化を行なってもメトロノームに条件反射は形成されなかった。実験室に犬を入れてから一定時間の後にメトロノームと無条件刺激をあたえる操作をくり返しても、時間要因が強いためメトロノームは時間に隠蔽されて条件反射は形成されなかった。

このような結果は時間要因が尿分泌条件反射の形成の際には強く働いており、唾液分泌条件反射のように時間要因を考慮しなくても条件反射が形成される事実と著しい相異がある。

Ⅳ. 結 論

尿分泌には時間条件反射が容易に形成される。

時間は尿分泌条件づけに強く影響しておりこれを除いた場合にメトロノームやブザーなどの知覚刺激に対して条件反射が形成される。

メトロノーム、ブザーなどの知覚刺激の条件反射と時間条件反射を比較すると、唾液分泌の条件反射と異なって時間条件反射の方が速やかに又強固に形成され、知覚刺激を条件刺激とした条件反射は弱く不明瞭である。

このような尿分泌条件づけにみられる唾液分泌条件反射との相異は、異なった効果器には異なった大脳皮質の機能がはたらき条件刺激になり易い刺激の種類も異なってくることを推定させる。

又この尿分泌の条件反射をみると時間はそれぞれで1つの独立した刺激として条件刺激になり得るものと考えられる。

文 献

- 1) Bykov, K. M. (1953) Grosshirnrinde und innere Organe
- 2) 服部 清 (1955) 不安に関する心理学的研究 (Ⅱ)
- 福井大学紀要
- 3) 服部 清・山崎 正・高田理真 (1955) Psychosomaticsの基礎的研究 (Ⅰ, Ⅱ) 日本心理学会19回発表資料集
- 4) 服部 清・山崎 正 (1956) 尿分泌の条件について 日本心理学会20回発表資料集
- 5) 服部 清・山崎 正 (1956) Psychosomaticsの生理心理的研究 (Ⅰ, Ⅱ) 福井大学紀要
- 6) ドミートレフ・コチキナ・京大ソ医研 (1955) 条件反射活動の興奮体としての時間の意義 京大ソ医研
- 7) 服部 清 (1957) 尿分泌条件づけについて (Ⅴ) 福井大学紀要
- 8) 林 麟 (1950) 大脳生理学 三笠書房
- 9) Pavlov・林 麟訳 (1937) 条件反射学 三省堂
- 10) 古武弥正・新浜邦夫 (1955) 条件反応 共立出版
- 11) 林 麟 (1951) 条件反射 岩波書店
- 12) 古武弥正・多河慶一 (1951) 人間に於ける電気性皮膚条件反射の延滞について 心理学研究 22
- 13) Hilgard, Marquis (1940) Conditioning and Learning. Appleton-Century-Crofts.
- 14) 吉井直三郎 (1954) 臨床生理学 上, 下 永井書店

Summary

The purpose of this experiment was to determine whether the urinary reflex was able to be conditioned as could be with the salivary one.

Small openings or fistulas of ureters were made at both sides of dog's abdomen so that urinary secretion could be directly observed. The degree of responses to stimuli was measured by the total volume secreted in a given unit of time. One stimulus (UCS) was 600cc of water which contained a small portion of milk, this stimulus elicited a flow of urine. The other (CS) was auditory stimulus. The combination of the stimuli (CS and UCS) was presented once a day.

In the group A, the combination of the two stimuli was given to the dog every time and regularly 60 minutes had elapsed after the entrance of the dog into the experimental situation.

In the group B, the time interval was not regular.

After a certain number of pairings, only the originally ineffective stimulus (auditory) was presented.

In the group A, conditioned reflex to the auditory stimulus could not be acquired in spite of the increase of urinary secretion at the end of the time interval of 60 minutes without stimulus (Temporal conditioned reflex).

In the group B, conditioned reflex to the auditory stimulus could be acquired, though temporal one could not.

Then writer tried the next experiment to determine the strength of the temporal factor in the urinary conditioning. The dog was presented only the unconditioned stimulus (600cc milk) at the end of the regular time interval of 60 minutes.

In this experiment the urinary reflex was conditioned much easier to the time interval than to the auditory stimulus in the case of the group B.

The urinary reflex could be conditioned as could be with salivary one. It was more difficult to condition urinary reflex to the auditory stimulus than to the time interval. In case of the salivary conditioned reflex, this relation is opposit. The temporal factor influenced strongly in the case of the conditioning of urinary reflex.

(Department of Physiology, Tokyo Dental College)

有髓神経線維における局所応答と活動電位発生過程 612.816.1

Subthreshold local response and spike initiation in single myelinated nerve fibers

佐々木和夫・並河 昭 (SASAKI-KAZUO・NAMIKAWA-AKIRA)*

Ⅰ. 緒 言

神経及び筋などの興奮性組織に電気刺激を加えて活動電位を発生せしめる際、その刺激の強さが閾値下(閾値の50%以上)であれば、所謂「局所応答」の発生する事が知られている¹⁰⁾⁶⁾。有髓神経線維のランヴィエ絞輪部もその例外ではないのであって、既に del Castillo²⁾等によって明らかとなっている。

又、最近の電子顕微鏡による研究の結果、このランヴィエ絞輪部で神経線維の軸索膜がシュヴアン細胞を覆っていない距離は非常に短いことが判ってきた¹¹⁾¹⁵⁾。従って、単一ランヴィエ絞輪部の電気生理学的研究は、極めて狭い面積のほぼ均質と考えられる興奮性膜を取扱うことになり、周囲の細胞膜から流れこむ局所電流も比較的少ないと考えられ、この方面の研究に適した一材料と思われる。

著者等は蛙の有髓神経線維を用いて、1つのランヴィエ絞輪に直接刺激を加え、発生する局所応答、活動電位等を記録し、之等に対する電気緊張および外液イオン濃度の影響等を観察して、有髓神経線維膜の興奮過程に関する若干の分析を試みた。

Ⅱ. 実験方法

トノサマ蛙の腓腹筋枝から1本のα運動神経線維を分離し、田崎の髓鞘乾燥絶縁法により、第1図に示すような回路を用いて単一ランヴィエ絞輪部の静止電位、活動電位、活動電流等を記録した。同図のN₀、N₁、N₂各プール間の絶縁部の距離はそれぞれ約0.5mmに保ち、初め各プールに Ringer 液を満す。次いでN₀、

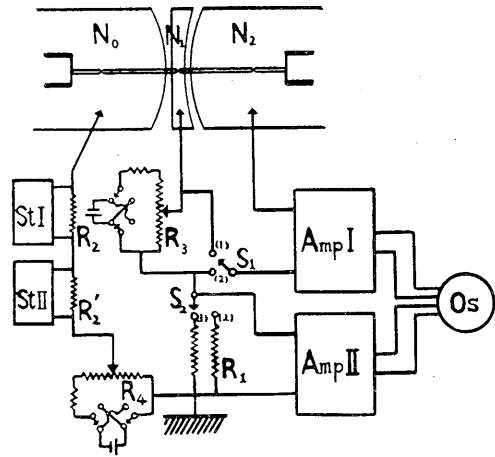


Fig. 1.

Recording system for the resting potential, action current and action potential at a single node of Ranvier. R₁: 500kΩ-50MΩ, R₂, R₂': 500Ω, R₃: 100Ω, St I, St II: electronic stimulators. Amp I: DC amplifier. Amp II: DC or CR amplifier. Os: cathode ray oscilloscope.

N₂のプールを等張KCl液で置換し、スイッチS₁を(2)に接続しておいて、N₁、N₂間に生じる電位差をR₃を含む回路で補償し、その補償値を静止電位とした。この際N₀、N₂の絞輪膜が等張KCl液で脱分極される各電位は必ずしも一致しないので、N₁、N₂間の電位差とN₀、N₁間の電位差とくい違いを生じ、N₁、N₂間の電位差に合わせて上記の補償をおこなうと、N₀、N₁間に外部回路R₁、R₂、R₂'等を通じて電流が流れ、N₁の興奮性に変化をきたす恐れがあるので、R₁の抵抗値を10~50MΩにしてAmp IIでN₀、N₁間の電位差を監視しN₀、N₁間の電流が流れないようにR₄を含む回路で補償した。活動電流の記録は、通常R₁の抵抗値を500kΩとし、Amp IIをCR結合Ampとして動作させておこなった。電気緊張はS₁のスイッチを(1)に接続しておいて、Braun管の目

* 京都大学医学部生理学教室
〔昭和35年2月29日受付〕

盛を見ながら N_1 の絞輪の静止膜電位が一定の変化を受けるとして R_3 を含む回路により加えられた。

電子管刺激装置から R_2 又は R'_2 を介して持続 0.1~0.3msec 又は 10msec の矩形電流を通じ、 N_1 の絞輪膜を刺激した。活動電位は Amp I で、活動電流は Amp II で増巾し、2素子 Braun 管により両者を同時記録した。

用いた Ringer 液の組成は、NaCl : 111mM, KCl : 1.0mM, KHCO_3 : 1.5mM, CaCl_2 : 1.8mM, pH は 7.2 で、この中の NaCl を Choline Cl, LiCl, KCl 等で等濃度置換して各イオン組成の影響を調べた。

室温は 5~10°C であった。

III. 実験結果

A) 閾下刺激の強さと局所応答の大きさ

閾下刺激の強さと局所応答の大きさとの関係は有髄神経線維についても既に del Castillo and Stark²⁾ の研究がある。本実験の結果もこれと本質的な差異を認めなかった。

第2図は期間 0.1msec の閾下強度の矩形電流によって絞輪を刺激した場合の局所応答の大きさと電流の強さとの関係を示している。電流の弱いところでは局所応答を電気緊張電位から完全に分離して計測することがいささか困難であり、したがって閾値の幾パーセントの刺激電流から局所応答がはじまるかは確定できない。正常状態における最大の局所応答とスパイク電位との比は 9/100~16/100 であった。

B) 局所応答と電気緊張の関係

数秒乃至数十秒にわたる通電によりランヴェイ絞輪部に電気緊張を生ぜしめ、その静止膜電位を変えると、静止膜抵抗、閾値、活動電位の高さと経過等に変化をきたすことは他の興奮性組織と同様であるが、局所応答にも影響を与える。第3図A, Bはその記録例であり、第4図に数値を図示してある。

第3図Aにおいて最上段中央の図は、電気緊張を与えることなく、1sec 約5回の頻度で 0.2msec 持続の矩形波刺激を数回連続して加

え、その間、刺激電流の強度を閾下より僅かに閾値を超えるまで順次に増加した際の応答を Braun 管輝線の同期反復掃引により重ね写したものである。刺激電流の増強とともに局所応答が次第に大となり、遂は悉無律に従う活動電

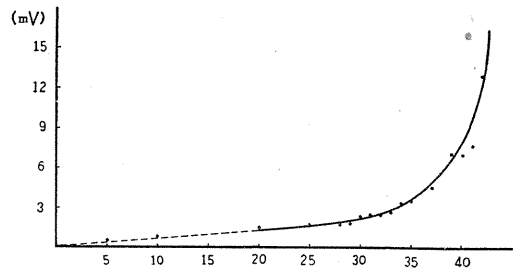


Fig. 2.

Heights of responses (ordinates) plotted against relative strengths of stimuli (abscissae).

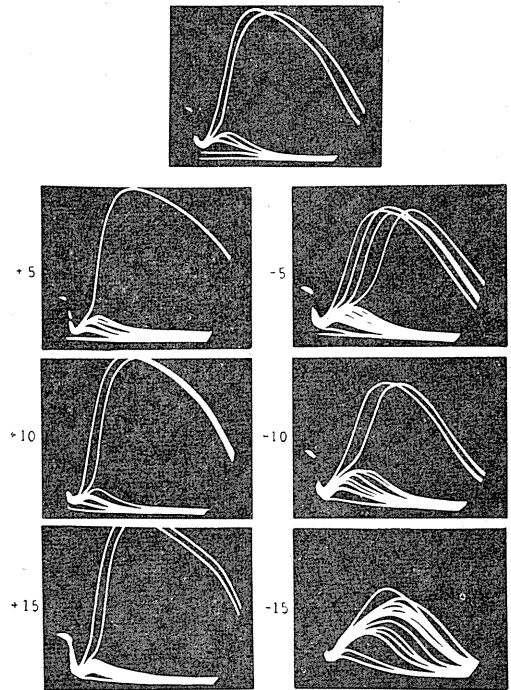


Fig. 3. A

Local responses and action potentials at the same node of Ranvier with altered resting potentials. Numerals on the left of each record indicate hyperpolarizations (left column) or depolarizations (right column) in mV. The uppermost middle record shows responses at normal resting potential (65mV). Time mark : 1 msec. Voltage calibration : 50mV.

位の発生に至ることが見られる。左列の図は上記同様の頻回刺激に約 1sec 先だってそれぞれ 5mV, 10mV, 15mV の陽極電気緊張を与えておいた場合、右図は同様の陰極電気緊張時の応答である。この図から判ることは活動電位は陽極電気緊張によって増大し、陰極電気緊張によって減少するが、これと反対に最大の局所応答は前者の場合に低下し、後者の場合に増大することである。殊に強度の陰極電気緊張時にあっては局所応答が順次に大となって漸増的に活動電位に移行する場合が見いだされる。

第3図Bは第3図Aと同一条件下において、短期間の矩形波刺激の代りに長期間(10msec)の同一強度の矩形電流をランバリエ絞輪を通じて内向き或いは外向きに流し、それによって生ずる膜電位の変化を記録したものである。図に見られるように、内向き電流による膜電位の増

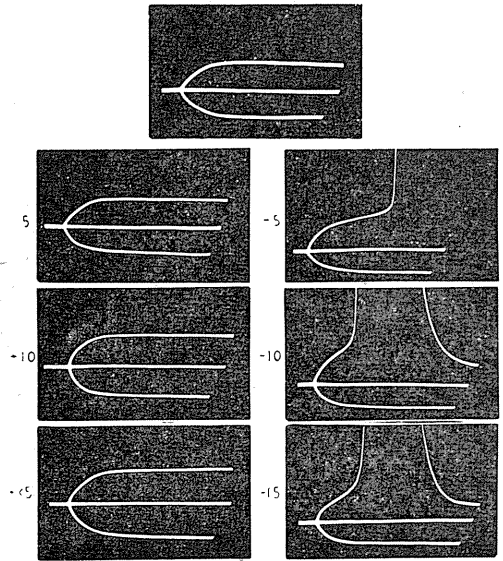


Fig. 3. B

Measurements of resting membrane resistances at the same node as in Fig. 3. A under varied resting potentials. The records show potential changes at the node through which outward or inward rectangular pulse currents of a certain strength (4×10^{-10} A). are sent. With catelectrotonus the threshold was so much lowered that the outward currents, subthreshold for normal and hyperpolarized membrane, set up action potentials (right column). Time mark: 1 msec. Voltage calibration: 50mV.

大の時間的経過は略々指数曲線状であり、その変化の最大値と流した電流から静止時の膜の抵抗を求める事ができる。このようにして測定された電気緊張時の膜抵抗の変化は第4図(MR)に示されている如く陽極電気緊張時に増大し、陰極電気緊張時には減少する。

第3図Bにおいて陰極電気緊張時には外向き電流によって活動電位の発生を見ている。これは勿論陰極電気緊張時にあっては興奮性が上昇するためと考えられ、陽極電気緊張時にあっても、通電の電流を増せば活動電位を発生することはいうまでもない。かような場合に、活動電位の発生するためには外向き矩形電流によって膜がある限界値以上に脱分極することが必要と考えられ、この脱分極の値を矩形流による臨界電圧と呼び、予め与えられている電気緊張とその臨界電圧との関係を求めると第4図(CV)に示された如く陽極電気緊張時に高く、陰極電気

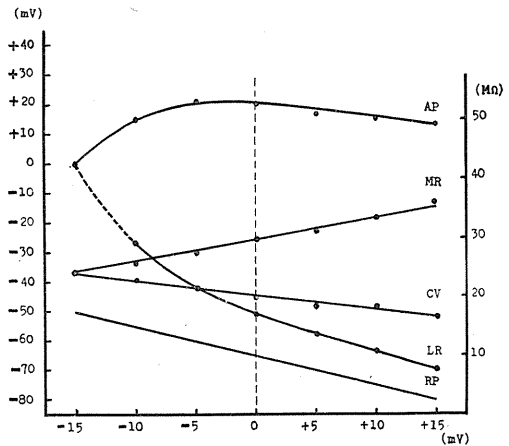


Fig. 4.

Action potentials (AP), maximal heights of local responses (LR), critical voltages (CV) and resting membrane resistances (MR) plotted against shifts of resting potential (abscissae). Plus sign of the abscissal scale means hyperpolarization and minus sign depolarization. The left ordinate scale gives the potentials inside of the fiber in reference to the outside. Local responses were set up by brief current pulses, whereas the critical voltages were measured with long-lasting rectangular currents. Note the crossing of LR and CV lines when the node was in depolarized states. The right ordinate scale gives membrane resistance.

正 誤 表 (22卷 6号)

479頁の Fig. 6. と 480頁の Fig. 8. は図版のみ入れかえ (説明はそのまま)

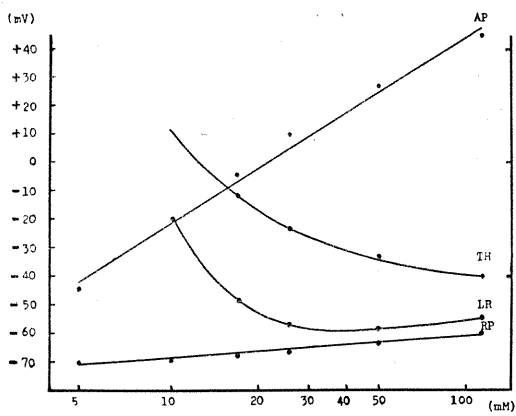


Fig. 6.

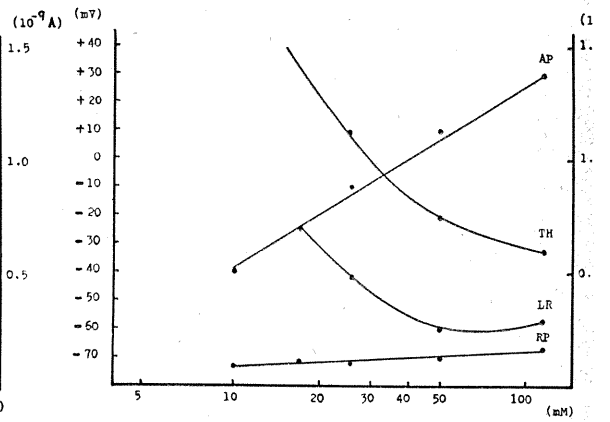


Fig. 8.

緊張時に低下する事がわかる。

第4図は第3図Aの活動電位及び局所応答の大きさと、第3図B及びこれと類同の実験からえた静止膜抵抗および臨界電圧と、電気緊張との関係を図示したものである。この図で注目すべきは、陰極電気緊張が5mV以上では最大の局所応答が臨界電圧よりも大であるという一見矛盾した結果である。即ち、局所応答が臨界電圧に達するとそこから活動電位が生起せねばならないと一応は考えられるが、実際には活動電位の発生を見ずに、更に臨界電圧を幾分か凌駕する大きさの局所応答のみに終わってしまうことである。この説明には、先づこの場合の臨界電圧は長期間の矩形電流刺激によって測定されているのにたいし、最大の局所応答は極めて短期間の矩形流によってえられていることを考慮しなければならない。一般に長期間の矩形電流刺激では大きな局所応答をえることはむつかしく、換言すれば、局所応答から活動電位への移行が容易である。これに対し0.2msec程度以下の短期間の刺激流では陰極電気緊張下においては応答が闕下に、いかえる

と局所的に、終り易い傾向が認められた。従った短期矩形流刺激の場合の臨界電圧はかかる場合には長期間刺激のときよりもかなり高いと見なされる(第3図A右列参照)。

C) 局所応答と外液Naイオン濃度との関係
外液のNaClをCholine Clで等モル置換していくと、活動電位の大きさが外液Naイオン濃度の対数值に比例して減少することが報告されている⁹⁾。この時の局所応答の起り方につい

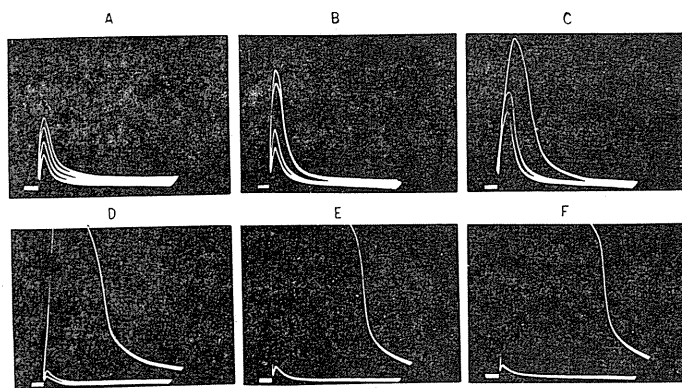


Fig. 5.

Responses of a node in solutions containing NaCl of 5mM (A), 10mM (B), 17mM (C), 25mM (D), 50mM (E) and 111mM (F) concentrations respectively. The isotonicity was maintained by choline chloride. The experiment was performed with increasing NaCl concentrations, A to F. Time mark: 1msec. Voltage calibration: 50mV.

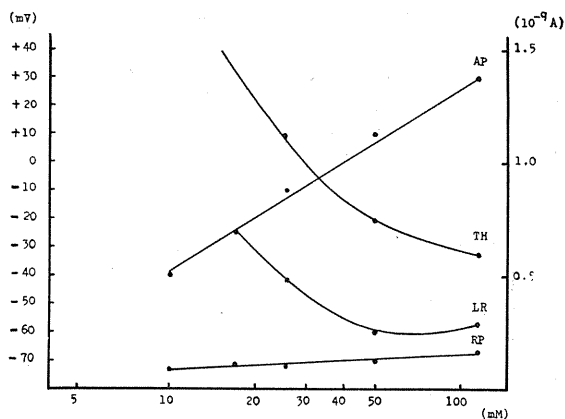


Fig. 6.

Resting potentials (RP), action potentials (AP), threshold strengths (TH) and maximal heights of the local response (LR) plotted against external NaCl concentrations (logarithmic abscissal scale). The left ordinate scale as in Fig. 4. The right ordinate scale gives threshold strengths of the rectangular pulse current of 10msec. duration.

てみると第5図のごとくなる。この場合、先づNaClを全部Choline Clで置換し全くNaイオンを含まない液で10分以上ランヅイエ絞輪部を洗って、活動電位は勿論局所応答も起らないようになっていることを確認してから、NaCl濃度を順次増加させねばならない。このようにしてから絞輪部近辺のNaイオンを、加える液のNaイオン濃度迄増加させるのは比較的短時間内に遂行できるが、逆に減少させたり、又は

完全に取り去るのは多量の液で洗っても可成りの時間を要し、Na イオン濃度と反応の関係について誤った所見をえやすいからである。

第5図に示すものは、上述の如く NaCl を洗い流してから 5mM (A), 10mM (B), 17mM (C), 25mM (D), 50mM (E), 正常 Ringer 液 (111mM) (F) と NaCl を増加させた場合の記録である。この図で見られる如く、NaCl 濃度が 50mM, 25mM の場合は、0.1msec 持続の矩形電流刺激

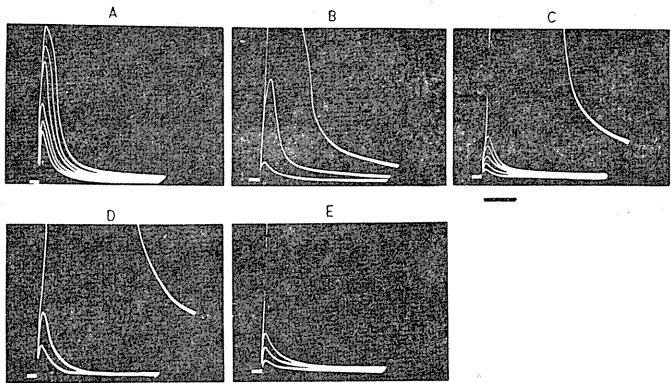


Fig. 7.

Responses of a node in solutions containing LiCl of 17mM (A), 25mM (B), 50mM (C) and 111mM (D) concentrations respectively. The isotonicity was maintained by choline chloride. The record E shows responses of the node in Ringer solution containing 111mM NaCl. The experiment was performed with increasing LiCl concentrations, A to D, and finally in Ringer solution, E. Time mark: 1msec. Voltage calibration: 50mV.

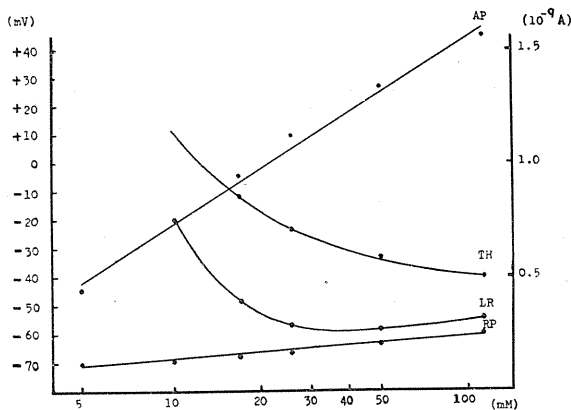


Fig. 8.

Relations between external LiCl concentrations (logarithmic abscissal scale) and the resting potential (RP), action potential (AP), threshold strength (TH) and maximal height of the local response (LR). Further description as in Fig. 6.

により生じた活動電位の高さの低下と持続の短縮をきたすのみであるが、それ以下の濃度になると急に大きな局所応答を発生するようになる。10mM 以下 (A, B) では局所応答はますます大となって漸増的に活動電位との区別がつかなくなる。この関係を同時に測定した静止電位、閾値等と対比させたのが第6図である。活動電位の大きさは外液 Na イオン濃度の対数値に対して略々直線的関係を示し、上記 Huxley and Stämpfli⁹⁾ の結果と一致している。これに反して、局所応答の最大値はむしろ反対の結果であり、外液 Na イオン濃度との関係は簡単ではない。静止膜抵抗は僅か増大するのみで著しい変化は見出しえなかった。

D) Liイオンの作用

NaCl を全部 LiCl で置換した外液に浸すと活動電位はやや小となるが、局所応答は正常 Ringer 液中より大きなものが観察できる様になる (第7図D, Eを比較)。この LiCl を Choline Cl で置換して行くと Na イオンの場合と同じ傾向が見られるが (第7, 8図), 局所応答と活動電位の区別が分らなくなる LiCl の濃度限界は略々 17mM 前後であり、NaCl の場合より高い。この場合も LiCl を含まない液で洗ってから順次 LiCl の濃度の高い液を加え、最後に正常 Ringer 液 (NaCl 111mM) (第7図E) に浸して記録したものである。

概括的には、膜の諸性質に関して或濃度の Li イオンはそれより低濃度の Na イオンと等価的の如くである。尚活動電位は勿論局所応答発生に対して Na イオンを代償しうる陽イオンは

Li イオン以外には見出しえなかった。即ち、K, NH_4 , Mono-, Di-, Tri-, Tetra-methyl-ammonium, Mono-, Di-, Tri-, Tetra-ethyl-ammonium, Ca イオン等は何れも Na イオンに代りえなかった。

E) K イオンと Ca イオンの作用

Ringer 液の NaCl を KCl で置換していくと静止電位は減少し、静止膜抵抗も小さくなる。活動電位も低下し、遂には局所応答のみしか発生しなくなる。之等の現象は電気緊張によ

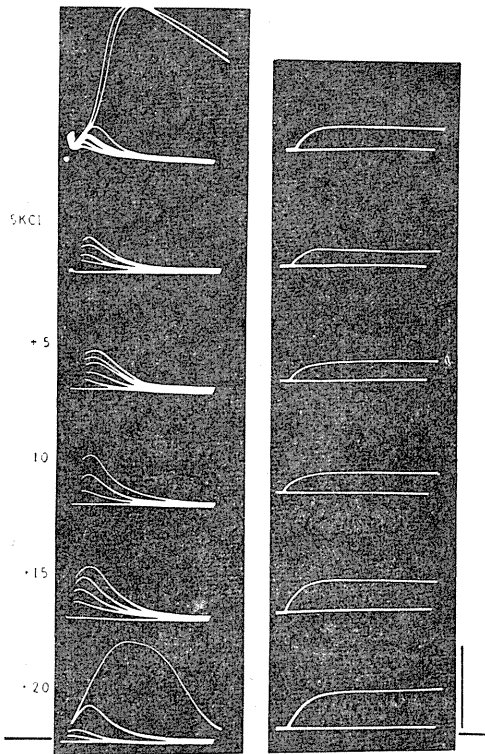


Fig. 9.

Effects of increased concentration of K ions in the external fluid and of the electrotonus upon the response (left column) and the resistance (right column) of a node. The node, responsive to brief stimulating currents and set up action potentials in Ringer solution, revealed only local responses in 12.5mM KCl solution with decreased nodal membrane resistance (5 KCl). The responsiveness was partly restored by hyperpolarizations indicated in millivolts by the figures to the left. The membrane resistance is increased by hyperpolarizations. Time mark: 1msec. Voltage calibration: 50mV.

って脱分極させた場合と似ており、この KCl の外液中で起った諸変化は、陽極電気緊張による静止膜電位の増加により或程度回復する。第 9 図はこの関係を示したものである。

左列最上段の図は正常 Ringer 液中での応答であるが、Ringer 液中の K イオンを 5 倍に増加すると、その下の図に見られるように充分強い通電刺激をおこなっても、もはや局所応答のみより発生しない。これに内向通電をおこなうと局所応答が次第に大となり、20mV の陽極電気緊張によって再び活動電位を発生するようになっていく。右列の図はそれぞれの左図に対応する状態の下に閾下強度の持続 10msec の矩形電流を絞輪部を外向きに通じたときの膜電位の変化の記録であって、K イオンの増加による膜抵抗の減少と、陽極電気緊張によるその増大を示している。

Ca イオン増大は逆に通電による過分極と似ている。即ち、静止膜抵抗増大、臨界電圧上昇

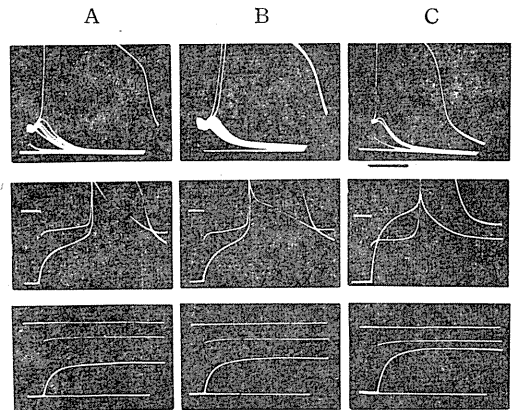


Fig. 10.

Effects of increased concentration of Ca ions in the external fluid. The node is immersed in the solution of 111mM NaCl, 1.8mM CaCl_2 in column A, 79mM NaCl, 32mM choline chloride, 1.8mM CaCl_2 in column B and 79mM NaCl, 18mM CaCl_2 16mM glucose in column C. The K ion concentration is constant throughout. Top row: brief pulse stimulation. Middle row: long rectangular current stimulation. Bottom row: subthreshold rectangular current for resistance measurement. Current (upper trace) and voltage (lower trace) beams in middle and bottom rows. Time marks: 1msec. Voltage calibration: 50mV.

と共に観察しうる局所応答は小となる。第10図はこの関係をしめしている。図の左列 (A) は Ringer 液内の記録, 中列 (B) は Ringer 液内の NaCl を一部 Choline Cl で置換した液内での記録 (Na イオン減少に対する対照), 右列 (C) は (B) における NaCl の濃度 (79mM) をそのままに保持し Choline Cl を 16mM CaCl₂ (正常 Ringer 液中の CaCl₂ と合せて CaCl₂ は約 18mM となる) 及び 16mM glucose にて置換した液内での記録である。上段は活動電位及び局所応答の記録, 下段は同一強度の閾下の矩形電流 (持続 10msec) を外向きに通じた場合の膜電位 (下) と膜電流 (上) との同時記録, 中段はこの矩形電流を少しく強め, A, B, C それぞれの場合に丁度閾値以上とした場合の記録であって, 活動電位と活動電流とが同時に記録されている。下段の記録から Ca 増加による膜抵抗増大が認められ, 中段の記録からは臨界

電圧と閾電流の増大とが認められる。

F) その他の局所応答に関する観察

1. 刺激過程の打消現象

僅か閾上の短い矩形波電流で神経線維を刺激して陰極側で興奮を起こさせる場合に, その刺激電流の直後に之と逆向き的一定以上の強さの電流を流すと, 期待された活動電流が起らずに終ることが知られており³⁾, 刺激過程の打消現象と名づけられている¹²⁾。単一のランヴェイエ絞輪についてもこの現象は観察できる。いま刺激電流の強さ及び期間を一定とし, その刺激過程を打消すに必要な電流又は電圧と先行刺激から打消電流迄の時間間隔との関係を示す曲線を打消曲線といい, 第11図に示す如くである。之は一見して局所応答から活動電位に移行する膜の脱分極の経過との相似性を思わせる。

外液の NaCl を減少せしめた場合と, 正常 Ringer 液中での打消曲線を同一ランヴェイエ絞輪で記録すると第11図の A, B, C 曲線となる。即ち, Na イオンが正常 Ringer 液の濃度 (A) の 50% (B), 25% (C) と低下するにつれ

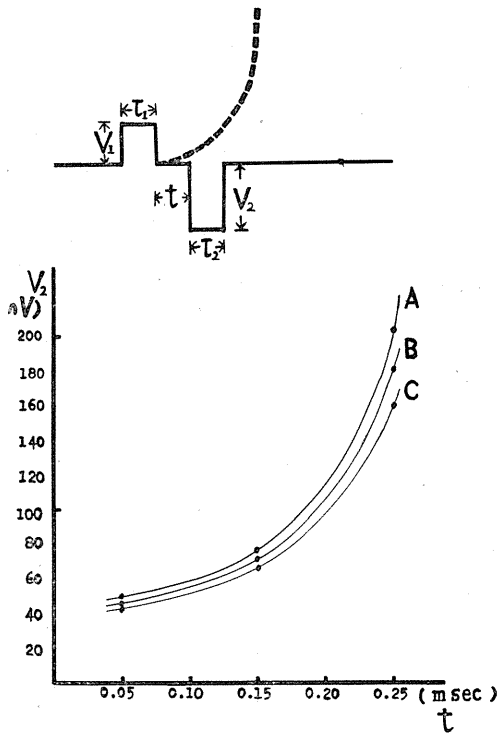


Fig. 11.

Suppression of the firing process at a single node by a brief anodal pulse current. A: in normal Ringer solution. B: in Ringer solution with 1/2 NaCl. C: in Ringer solution with 1/4 NaCl.

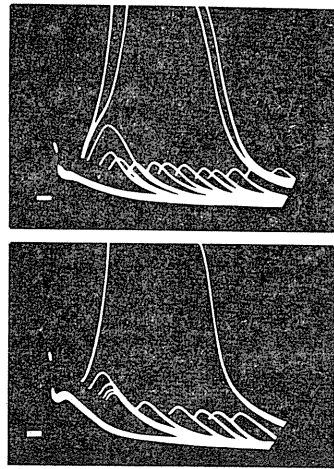


Fig. 12.

Summation of local responses. Superimposed recordings. Conditioning stimuli are applied near the left end of the traces, while test stimuli are given at varying time intervals. The strengths of both stimuli are subthreshold. Double shocks at short intervals set up action potentials. Time mark: 1msec. Voltage calibration: 50mV.

打消に要する閾電流が少量になる。

2) 局所応答の加重

打消とは逆に、閾下刺激で局所応答のみを発生せしめておいて、その直後に同様の局所応答を起す様に刺激を加えると、両者の間隔が或程度以上近づいた場合は加重により活動電位を発生せしめうる (第12図)。

IV. 考 察

興奮性細胞の閾下活動 (Subthreshold activity) と興奮の閾値に関する研究はKatz¹⁰⁾, Hodgkin⁶⁾, Hodgkin and Huxley⁸⁾, Cole¹⁾ 等によってなされたが、Hodgkin⁷⁾ は閾下局所応答を Na イオンによる Conductance の変化と結びつけて次の如く説明している。即ち、「陰極において膜を横切る外向通電が加えられると、K イオンの外向及び Cl イオンの内向流束が増加するが、僅かな脱分極で Sodium conductance に僅かな増加を起させるのみである。この為の Na イオンの内向の流れが、通電による脱分極から元の静止電位に再分極される (K イオンの外向, Cl イオンの内向流により) のを遅らせる。之が局所応答の発生機序である。最初の脱分極が臨界値を超えると、この Na イオンの内向流速の増加が K 及び Cl イオンの流れより大となり、脱分極が更に進んで Sodium carrier の Regenerative process が起り、Full sized propagated impulse が発生する」という要旨である。

一方、Tasaki¹⁴⁾ は活動電位の下降期における Abolition という実験結果から神経線維膜の Two stable states を提唱し、活動電位発生後の代謝過程の回復と関連して、静止及び活動状態間の移行を説明せんとしている。

著者等の実験結果の中注目すべき点は、陰極電気緊張により静止膜電位を減少せしめた場合と外液 Na イオン濃度を低下させた際の興奮様式の異同であって、活動電位発生に到らぬ大きな局所応答が観察される事実は両者が似ているが、前者の場合静止膜抵抗が減少し臨界電圧が下がっているのに反し、後者では静止膜抵抗は大した変化を伴わないうに拘らず臨界電圧即ち

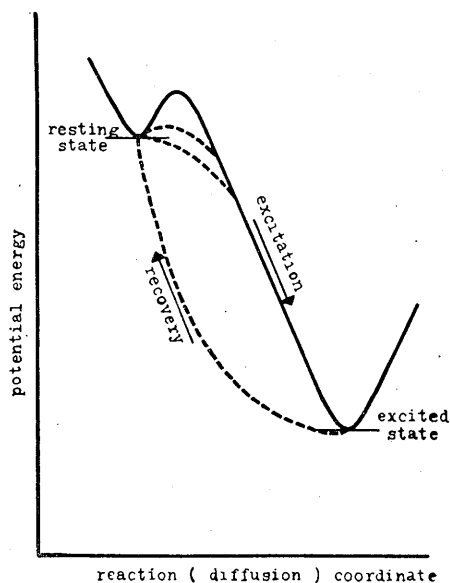


Fig. 13.

An assumed potential energy curve of the resting and excited states of the excitable membrane.

閾値が明らかに増大していることである。

そこで第13図に示す様な静止状態と活動状態に関する膜のエネルギー準位を提案し、之等実験結果を説明したい。

膜には静止および活動状態に対応する2つのエネルギー準位があって、静止時の方が準位が高く、且つ両者間にはエネルギーの山 (Energy barrier) があって静止時はその高い準位に安定している。この静止状態の準位は細胞の絶えざる代謝活動により保たれると考えられる。Energy barrier は恐らく膜物質の構造的な力により成立するものであって、脱分極を起す様な通電刺激によりこの barrier が破られて活動状態に移せしめる状態になり、Na イオンに関係した反応 (Sodium carrier との化学結合、又はその他の反応かも知れない。之は結果的には Na イオンに対する膜の透過性増大の反応とも考えられる) により活動状態の準位にジャンプし、活動電位発生にいたるのである。活動状態の準位に落ちれば、又は落ちる途中でも直ちに回復過程が始まり、元の静止状態に戻る。ここでいう回復過程とは活動電位からの再分極に相当する過程をさし、その後にも続く物質代謝

と結合した回復過程例えば Sodium pump 等は直接には含まないものとする。後者は恐らく活動電位発生とは別の機構を持ち、この状態図では論じられないと考えられる。

この2つの準位の間に存在する状態点が局所応答に対応するもので、第14図に示す如き状態図が上述の各実験条件に相当するとして説明できる。

陰極電気緊張により静止電位が脱分極された場合(第14図A)はその Energy barrier が低下しており、且つ2つの状態のエネルギー準位間の差は小さくなっている。過分極させた場合は之の逆である。この脱分極の場合には、従って、刺激により容易に barrier が低下してしまうが、活動電位は小さく、活動状態準位に落ちる経過が緩徐な為に働き始めた回復過程が打勝ちやすく、大きな局所応答を発生しても Full-sized action potential にいたらずに途中で元の静止状態準位に戻ってしまう確率が増しているであろう。静止膜電位が過分極を受けた場合は之等の関係が逆になり、活動状態に遷移するた

めに強い刺激のエネルギーを必要とするが、大きな局所応答が見出し難くなる。低 Na イオン濃度の液では、この barrier の高さには著しい変化がなく、むしろ Na イオンに関する反応が起りにくいか、緩徐に起る様になっているのであって、barrier は除かれても反応の進行が遅いか、又は困難となっていると考えられる(第14図B)。

Liイオンについて考えると、Na イオンの物理化学的性質に Li イオンのそれが近い為、この Na イオンに関する反応が Li イオンに対しても起りうるが、その反応効率が Na イオンのそれより低い為一定の Li イオン濃度は、それより低濃度の Na イオンと実質的に等価となるであろう。

外液Kイオン濃度増加の影響は主に静止膜電位の低下の場合と似ている。Ca イオン増加は過分極の場合と類似していることは既に報告されている⁴⁵⁾。閾値、静止膜抵抗に関しても之等の間の類似性は認められるし、夫々の影響を通电による膜電位の変化で或程度代償しうるの

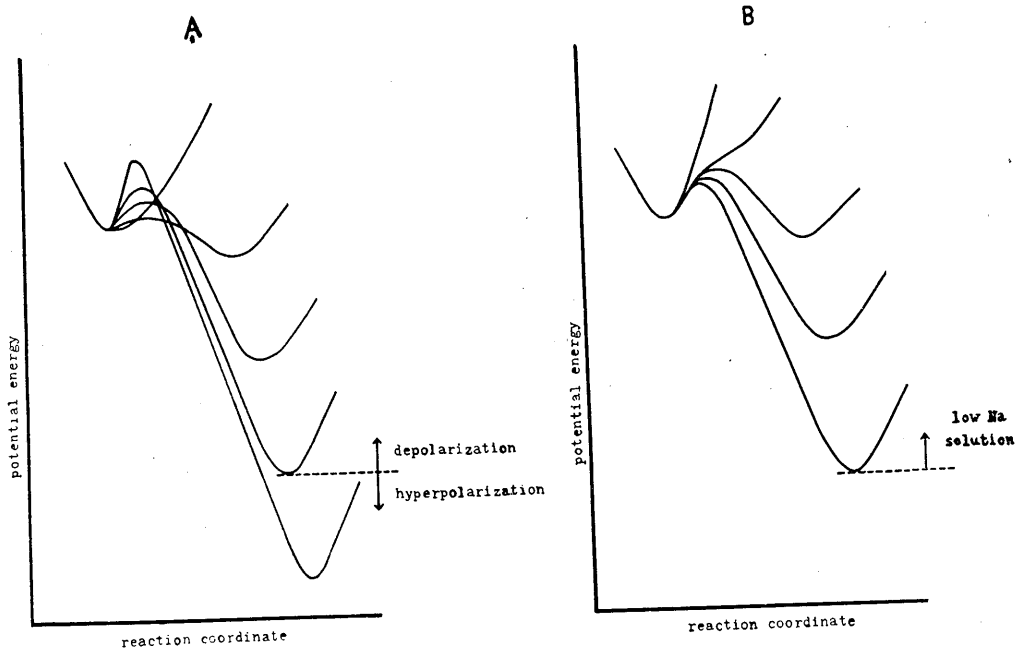


Fig. 14.

A: Changes of the curve by the electrotonus.

B: Changes of the curve by low sodium concentrations in the external fluid.

が認められる。

TEA の作用機序は之等と異なり、静止膜抵抗が増大している事実以外は、Ca イオンの作用と逆の効果を活動電位発生過程に与える¹³⁾。

膜に過分極を与える様な電流は barrier を助長する作用をもつと考えられるから、刺激過程の打消現象は、取除かれた barrier を直ちに再構成させる為に起り、局所応答の加重は之の逆の現象と理解される。

陽極開放性刺激が、状態の悪い神経細胞膜で有効的になり易いのも次の如く説明できる。

即ち、静止膜電位が低下し、静止及び活動状態の準位差が小さく、barrier も低下した膜に陽極通電を加えると準位の差が大となり、barrier も高まるが、通電が止むと準位の差が元に戻るより早く barrier が低下し、準位差をジャンプして活動状態に移行すると考えるであろう。

上に述べた考察は、細胞膜の興奮過程において起る諸現象を説明するための1つの仮定的状態図であり、この barrier が膜の内部構造の如何なる力により成立するか、Na に関して起る反応とは何か、又回復過程の問題等は今後の研究に待たねばならない。本研究においては、上に述べた barrier の高さや静止膜抵抗又は静止膜の Conductance (主として K, Cl イオンに対する Conductance) との間に或関係の存在が推測され、この Conductance を決定する膜の物理化学的構造が barrier の一要素を担っている可能性が考えられる。

V. 要 約

1) 蛙の α 運動神経線維の単一ランヅイエ絞輪に直接通電を加えて発生する局所応答、活動電位等を記録し、之に対する電気緊張、外液のイオン濃度変化等の影響を研究した。

2) 陰極電気緊張により絞輪部膜を脱分極せしめると、静止膜抵抗の減少、活動電位低下、閾値低下と共に活動電位発生に到らない大きな局所応答が観察され、極端な場合は漸増的に局所応答から活動電位に移行する。過分極せしめた場合は之等の関係が逆になる。

3) 低 Na イオン濃度の液中でも局所応答の大きなものが観察され、約 10 mM eq. 以下では漸増的に活動電位に移行する様になるが、静止膜抵抗には著明な変化は認められず、閾値は逆に上昇している。

4) 或濃度の Li イオンは、活動電位発生過程に関して、より低濃度の Na イオンと等価的な作用を有する。

5) 外液 K イオン濃度増大は、電気緊張による静止膜電位の減少と、Ca イオン濃度増大は、同じく過分極と類似的作用を持つ。

6) 刺激過程打消現象、局所応答の加重に関しても観察を行なった。

7) 神経細胞膜の興奮過程に関する状態図を仮定して之等実験結果の説明を試みた。

御指導、御校閲いただいた大谷卓造教授に心から謝意を表します。

文 献

- 1) Cole, K. S. (1949) Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane. Arch. Sci. Physiol. **3**, 253-258
- 2) del Castillo, J. and L. Stark (1952) Local responses in single medullated nerve fibres. J. Physiol. **118**, 207-215
- 3) Dittler, R. (1925) Die "Reizzeit" von Induktionsschlägen von verschiedener Stärke. Z. Biol. **83**, 29-44
- 4) Frankenhaeuser, B. (1957) The effect of calcium on the myelinated nerve fibre. J. Physiol. **137**, 245-260
- 5) Frankenhaeuser, B. and A. L. Hodgkin (1957) The action of calcium on the electrical properties of squid axon. J. Physiol. **137**, 218-244
- 6) Hodgkin, A. L. (1938) The subthreshold potentials in a crustacean nerve fibre. Proc. Roy. Soc. B, **126**, 87-121
- 7) Hodgkin, A. L. (1951) The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biol. Rev. **26**, 339-409
- 8) Hodgkin, A. L. and A. F. Huxley (1952) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. **116**, 449-472
- 9) Huxley, A. F. and R. Stämpfli (1951) Effect of potassium and sodium on resting and action potentials of single myelinated nerve fibres. J. Physiol. **112**, 496-508

- 10) Katz, B. (1937) Experimental evidence for a nonconducted response of nerve to subthreshold stimulation. *Proc. Roy. Soc. B*, **124**, 244-276
- 11) Robertson, J. D. (1957) New observations on the ultrastructure of the membranes of frog nerve fibres. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 1043-1048
- 12) 坂本嶋嶺 (1951) 被刺激性と興奮性 生理学講座 第2巻 2A 日本生理学会編
- 13) 佐々木和夫・柱本俊二；有髄神経線維の興奮性及ばす TEA の作用 (日本生理誌に近く発表の予定)
- 14) Tasaki, I. (1956) Initiation and abolition of the action potential of a single node of Ranvier. *J. Gen. Physiol.* **39**, 377-395
- 15) Uzman, P. G. and G. Nogueira-Graf (1957) Electron microscope studies of the formation of nodes of Ranvier in mouse sciatic nerves. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 589-598

Summary

1. Local responses and action potentials at a single node of Ranvier were recorded with the air gap method, and the influences upon them of electrotonus and electrolyte concentrations in the external fluid were studied.

2. Under catelectrotonic state, the node became liable to evoke local responses, greater in size than normal, in response to brief rectangular pulses. Its maximal size surpassed sometimes critical firing level measured with long-lasting rectangular currents. At the same time, the resting membrane resistance, threshold current strength and action potential were decreased. Anelectrotonus resulted in reverse effects.

3. Low Na ion concentration of the external fluid also induced larger local responses. In this case, however, the resting membrane resistance was unchanged and the threshold strength was markedly increases.

4. Li ions of a given concentration in the external fluid had an effect equivalent to Na ions of a lower concentration upon the mode of local response and spike initiation.

5. Suppression of the firing process by a brief anodal pulse current and summation of two subthreshold local responses were studied.

6. Potential energy levels of resting and excited states of the excitable membrane were assumed in order to explain these experimental results.

The assumption can be summarized as follows: Two potential levels correspond with resting and excited states of the membrane. The level of the former is higher than that of the latter. An energy barrier exists between the two states and some active processes are always working so that the membrane is maintained at the resting level. Therefore, the membrane may be stable at the resting state. The barrier is destructed by a stimulus for a moment, when the state jumps down from the resting to the excited along the potential difference. This is the excitation and generation of an action potential. Points between the two states correspond to the states of local response. The potential energy curve is shown in Fig. 13 and is changed by electrotonus and electrolyte concentration in the external fluid as illustrated in Fig. 14 A and B.

(*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kyoto University*)

ヒスタミンのヒキガエル肺灌流に及ぼす作用について 612.187:612.215.8

The action of histamine on the lung perfusion preparation of Japanese toads

梶原雄三 (KAJIWARA-Yuzo)*

先に畠山及び加藤³⁾⁶⁾はヒキガエルの肺血管が原則的にはadrenalineで拡張しacetylcholineで収縮することを報告した。これは体循環系の血管について一般に受けいられているadrenalineは収縮作用、acetylcholineは拡張作用を示すという知見とは正反対の結果であるので同じ平滑筋線維からなる肺血管が逆方向の反応を示すのは肺血管が血管構造において特異であるのか、又は肺血管平滑筋の反応態度が特異的であるのか、いずれかによるものと考えざるをえない。先に教室同人の島田⁸⁾は、かかる点を検討する目的で乳酸の肺血管にたいする作用を調べ報告しているが、筆者は同様な目的を以ってhistamineのヒキガエル肺血管に対する作用を灌流標本によって検討し、若干の知見をえたのでここに報告する。

I. 実験方法

昭和33年8月から12月及び昭和34年1月から4月の間(室温9~29°C)21匹のヒキガエルについて実験を行なった。型の如く灌流標本を作製し、動脈カニューレをMariotte壺にゴム管で連結し、静脈カニューレから滴出する灌流液を受滴器に受け、その滴間隔を時間間隔縦軸描記装置で煤紙に描記する。実験直前に、histamineをRinger氏液にて 10^{-2} g/cm³から 10^{-5} g/cm³までの所要濃度に稀釈して、その1cm³を、動脈カニューレに最も近いゴム管中に約10秒間に均等な速度で注入する。薬液を注入しないで、一定の灌流圧で3時間に亘って灌流状態を観察すると、滴間隔は時間経過と共に延長する傾向のみられることが多いが、短縮、延長をくり返しながら逐次延長するもの、一旦短縮後延長す

るもの等があるので、初回の薬液注入時の滴間隔と次回の薬液注入時の滴間隔とは同値ではない。薬液注入の繰り返しに当っては、前回の注入による反応が完全に終わったとみとめられてから、次回の薬液注入を行なった。

II. 実験結果

灌流実験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ので、このことに留意して、筆者は一定灌流圧の下で一定の濃度の薬液を一定の間隔をおいて繰り返し与える実験、一定灌流圧の下で種々の濃度の薬液を一定の間隔をおいて繰り返し与える実験、及び一定濃度の薬液を種々の灌流圧の下で繰り返し与える実験の3種類を行なった。そしていずれの実験においても約3時間に亘って実験を継続した。

A. 灌流圧及び濃度を一定にして、ほぼ一定

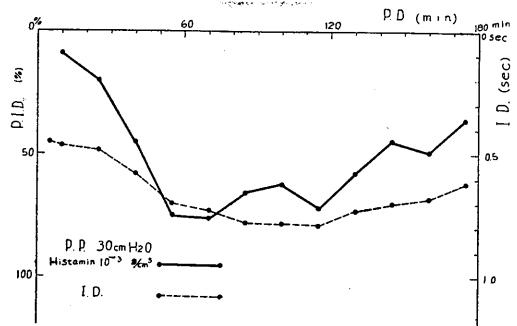


Fig. 1 a.

a: Percentage increase of the count of drops per unit time caused by histamine of the concentration of 10^{-3} g/cm³ under the constant perfusion pressure of 30cm H₂O.

P.I.D. = Percentage increase of the count of outflow drops per unit time.

P.D. = Perfusion duration.

I.D. = Interval of drops.

P.P. = Perfusion pressure.

* 横浜市立大学医学部生理学教室(畠山一平教授)
〔昭和35年3月9日受付〕

の時間間隔で histamine を与える実験

例 (実験番号 No.23 His. 20 24/Ⅳ ♂ 194g 20.5°C) (図 1 a 及び 1 b)

灌流圧 30cm H₂O の下で, histamine 濃度 10⁻³g/cm³(以下 10⁻³ と略す) の 1cm³ をほぼ一定の時間間隔をおいてくり返し与えた。即ち灌

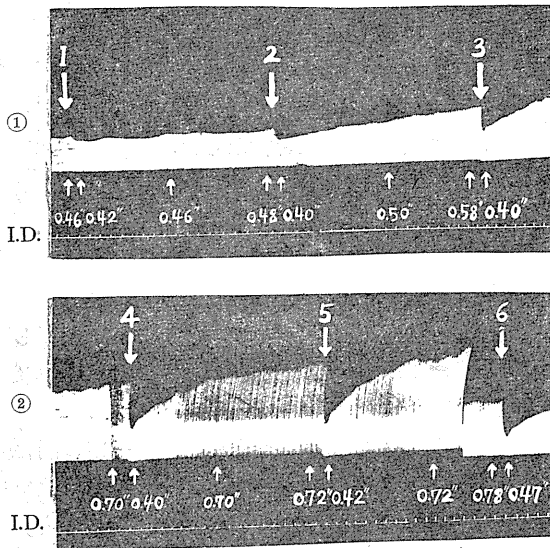


Fig. 1 b.

b①②: Records showing the augmentation of effect by repetitive injection of histamine of the concentration of 10⁻³g/cm³ (1, 2, 3, 4, 5, 6) under the constant perfusion pressure of 30cm H₂O.

Ordinate: Time interval between each drops.

Abscissa: Time scale, 1min.

It is noticed that the flow augmenting effect increases progressively with the lapse of perfusion duration.

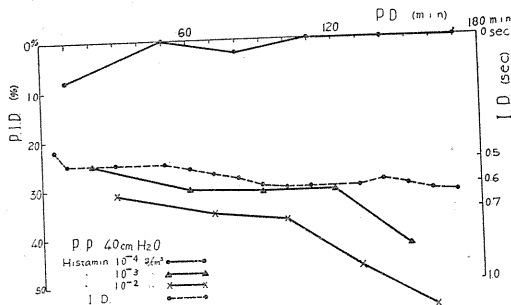


Fig. 2.

Percentage increase of the count of drops per unit time caused by histamine of various concentrations under the constant perfusion pressure of 40cm H₂O.

流開始後10分に第1回の 10⁻³ を与え, 以後15分おきに11回与えた。この結果全部に灌流量増加効果が見られた。そして時間の経過と共に灌流量は増加し, 灌流開始70分にて最大の滴数増加率76%を示し, 以後漸次増減しつつ時間の経過につれて増加率は次第に減少して行くのが見られた。

この系列の実験では, 灌流圧 40cm H₂O にて 10⁻² を与えた場合でも全部に灌流量増加効果が見られ, 灌流開始70分にて最大の滴数増加率 36.8%を示し, 以後漸次増減しつつ時間の経過につれて増加率は次第に減少して行くのが見られた。

B. 一定の灌流圧で, 種々の濃度の histamine を何度も, ほぼ一定の時間間隔をおいて与える実験

1) 灌流圧 40cm H₂O の下で, histamine 10⁻⁴, 10⁻³, 10⁻² の各 1cm³ をほぼ一定の時間間隔をおいてくり返し与える実験

例 (実験番号 No. 12 His. 9 8/Ⅱ ♂ 172g 9°C) (図 2)

10⁻⁴ は灌流開始後10分に第1回目が与えられ第2回目は40分後に与えられ以後30分おきに4回与えた。10⁻³, 及び 10⁻² は第1回目の 10⁻⁴ 投与から夫々10分及び20分遅れて第1回目が与えられた。従ってこの標本では, 3種類の濃度を通じて16回の反応検査が行なわれている。この16回の実験の中, 灌流経過時間50分, 1時間50分, 2時間20分, 2時間50分の4回は 10⁻⁴ の時に反応を示さなかったが, 他は全部12回とも灌流量増加効果を見た。

2) 灌流圧 30cm H₂O の下で, histamine 濃度 10⁻⁴, 10⁻³, 10⁻² の各 1cm³ をほぼ一定の時間間隔をおいてくり返し与える実験

例 (実験番号 No. 18 His. 15 25/Ⅲ ♂ 182g 16°C) (図 3 a 及び 3 b)

10⁻⁴ は灌流開始後10分に第1回目が与えられ, 以後30分おきに5回与えた。10⁻³ および 10⁻² は, 第1回目の 10⁻⁴ 投与からそれぞれ5分或いは15分遅れて第1回目が与えられ以

後30分おきにそれぞれ5回与えた。従ってこの標本では、3種類の濃度を通じて18回の反応検査が行なわれている。この18回の実験の中、灌流経過時間15分 10^{-3} の時に 6.9%の滴数減少率を見た。又 10^{-4} では灌流開始2時間15分に 4.1%の滴数増加率を見たがその他では反応が見られなかった。これ以外の 10^{-3} 及び 10^{-2} は全部灌流量増加効果を見た。この例では灌流量増加効果は時間と共に増大して行く傾向が見られた。

3) 灌流圧 20cm H_2O の下で、histamine 濃度 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} の各 $1cm^3$ をほぼ一定の時間間隔をおいてくり返し与える実験

例 (実験番号 No. 20 His. 17 12/IV δ 242g ① 15.5°C) (図4)

2) と同様な方法で 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} を与えたが、灌流経過時間40分 histamine 濃度 10^{-4} の時に灌流量増加効果が見られなかった以外、全部何れも灌流量増加効果を見た。灌流経過時間2時間25分 histamine 濃度 10^{-2} の時が灌流量増加効果最大で、滴数増加率は 92%であった。この場合各濃度を通じて大体滴数増加率は時間の経過と共に大となって行く傾向が見られた。

4) 灌流圧 12cm H_2O の下で、histamine 濃度 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} の各 $1cm^3$ をほぼ一定の時間間隔をおいてくり返し与える実験

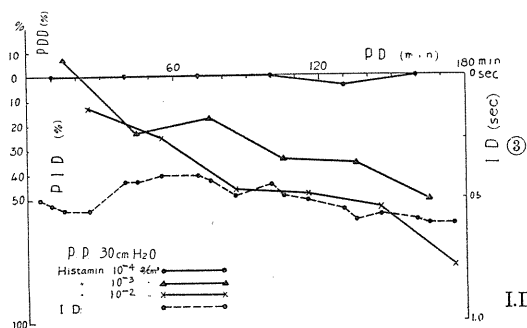


Fig. 3 a.

a : Percentage increase or decrease of the count of drops per unit time caused by histamine of various concentrations under the constant perfusion pressure of 30cm H_2O .

P.D.D. = Percentage decrease of drops.

例 (実験番号 No. 21 His. 17 15/IV δ 220g 14.5°C) (図5)

2) および 3) と同様な方法で 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} を与えたが、灌流経過時間2時間40分後 histamine 濃度 10^{-4} の時に反応効果が見られなかった以外、いずれも灌流量増加効果を認め殊に灌流経過時間2時間25分後第5回目の 10^{-2} では滴数増加率は 525%にも達し最大の灌流量増加効果を認めたがそれ以後は時間の経過と共に

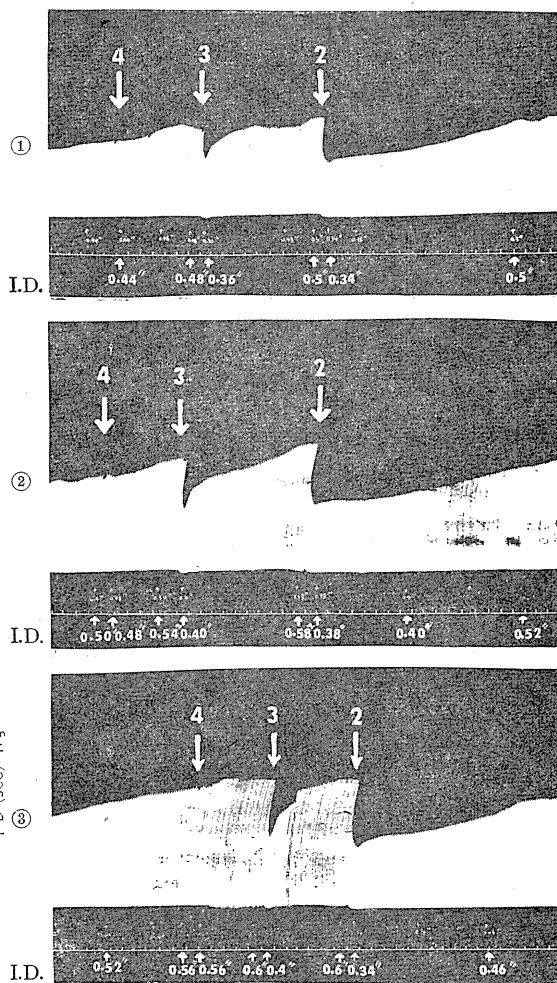


Fig. 3 b.

b : Records showing the effect caused by histamine of the concentration of $10^{-4}g/cm^3$ (4), $10^{-3}g/cm^3$ (3) and $10^{-2}g/cm^3$ (2).

① : The 2nd series experiment.

② : The 3rd series experiment.

③ : The 4th series experiment.

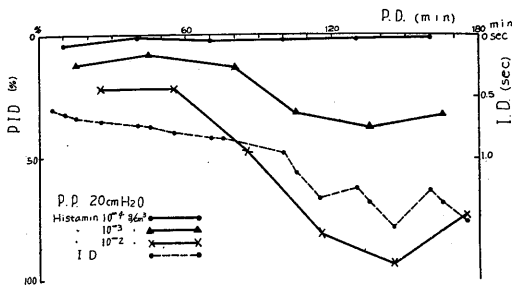


Fig. 4.

Percentage increase of the count of drops per unit time caused by histamine of various concentrations under the constant perfusion pressure of 20cm H₂O.

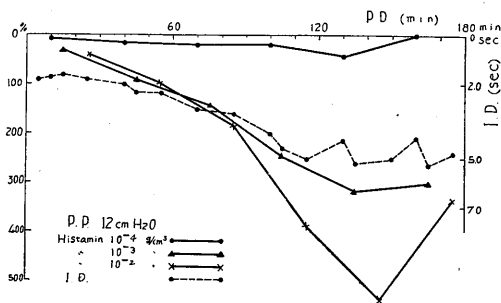


Fig. 5.

Percentage increase of the count of drops per unit time caused by histamine of various concentrations under the constant perfusion pressure of 12cm H₂O.

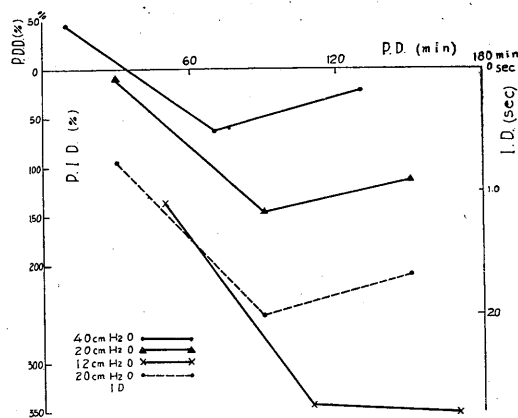


Fig. 6.

Percentage increase or decrease of the count of drops per unit time caused by histamin of the concentration of 10⁻²g/cm³ under various perfusion pressure (40cm H₂O, 20cm H₂O and 12cm H₂O).

に減少して行く傾向が見られた。

Bの系列における実験16例中 2) の灌流圧 30cm H₂O で histamine 濃度 10⁻³ の時に灌流経過時間15分後に1回だけ 6.9%の灌流量減少効果が見られたが、その他の例では全部灌流量増加効果が見られた。但し histamine 濃度 10⁻⁴ では灌流経過時間により反応効果の見られないこともあった。而して histamine 濃度 10⁻³, 10⁻² においては灌流量増加は屢々著明であった。一般に滴数増加率は或る程度時間経過と共に増大する傾向があるが、例によっては一旦増大した後に更に時間が経過するに従って減少するものもあり、又時間経過に従って動揺する例もあった。又増加率の増減と滴数間隔の増減とは一致する場合としない場合とあり一定の関係があるとは認め難かった。

C. 一定濃度の histamine を灌流圧を種々に変えてくり返し与える実験

例 (実験番号 No. 22 His. 19 1/Ⅳ ♂ 142g 13.5°C) (図 6)

1) 灌流圧を 40cm H₂O, 20cm H₂O, 12cm H₂O; 40cm H₂O, 20cm H₂O, 12cm H₂O; と云う風に約20分毎に順次変化させ、その各々の場合に 10⁻² を与えた結果は次の様であった。40cm H₂O においては灌流経過時間10分後第1回目の 10⁻² の時に灌流量減少効果を示し、その減少率は49%であったが、第2回目より灌流量増加効果を示し滴数増加率は第2回目が最大であった。20cm H₂O においては各回共に灌流量増加効果を示しているが滴数増加率はやはり第2回目が最大であった。12cm H₂O においては各回共に灌流量増加効果のみ、灌流時間の経過と共に滴数増加率は増大している。

例 (実験番号 No. 15 His. 21 18/Ⅱ ♂ 200g 10°C) (図 7 a 及び図 7 b)

2) 灌流圧を逆に 12cm H₂O, 20cm H₂O, 40cm H₂O; 12cm H₂O, 20cm H₂O, 40cm H₂O; と云う風に約20分毎に順次変化させて、その各々の場合に 10⁻² を与えた結果は次の如くであった。この場合滴間隔は灌流経過時間と共に短縮して行くのが見られたが、何れの圧に

おいても各々皆著明な灌流量増加効果が見られた。即ち 12cm H₂O では、第 1 回目の 10⁻² の時にその増加率は 497% にも達した。そして第 2 回目以後は増加率は減少して行くのが見られた。20cm H₂O では、第 1 回目と第 2 回目の増加率はほぼ等しく、第 3 回目は減少して行くのが見られた。40cm H₂O では第 2 回目が増加率

36.9% で最も少くなかった。

C の系列における実験 3 例中 1) の場合灌流経過時間 10 分後第 1 回目の histamine 濃度 10⁻² を与えた時のみ 49% の滴数減少率を見たが 1) と同じ方法で histamine 濃度 10⁻³ を与えた 1 例ではかなり著明な滴数増加効果が見られた。

図 5, 図 6 及び図 7 a に示す如く灌流圧が低くなる程滴数増加率は大となる傾向がある。又 B で述べた如く一般に、histamine 濃度が高くなる程増加率は大となる。

D. 閾濃度

前述の B 項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るから十分な灌流時間の後に閾濃度を調べた 10 例について記す。10⁻³ で反応があって 10⁻⁴ でないものが 4 例, 10⁻⁴ で反応があって 10⁻⁵ でないものが 6 例であった。

Ⅲ. 考 察

histamine は血管拡張性物質として広く知られているが、灌流標本については収縮的効果を見たという幾つかの報告がある⁵⁾。而して Dale および Richards¹⁾, 八田⁴⁾ 等は灌流によるトーン低下を問題にしているが、この点について教室同人の佐藤⁷⁾ は後肢血管灌流標本についてかって島山 および加藤²⁾ が acetylcholine 効果について行なったと同様の方針で histamine の効果について検討を加え灌流時間が長びいた時にかえて拡張的効果があらわれ易くなる事を見ている。筆者の肺血管灌流標本についての実験結果は佐藤⁷⁾ が見た後肢血管灌流標本の場合と質的には大差なく histamine に関しては、肺血管といえども一般の体循環系の血管と異った反応を示すものではないことが示唆される。拡張反応の大きさについてはむしろ後肢血管の場合にくらべてかなりいちぢるしいということが出来る。全実験例の中 2 例において、収縮効果が見られたがいずれも灌流開始の初期であり自然の滴間隔動揺の波にさえぎられて効果の判定困難なものであった。その他はいづれの季

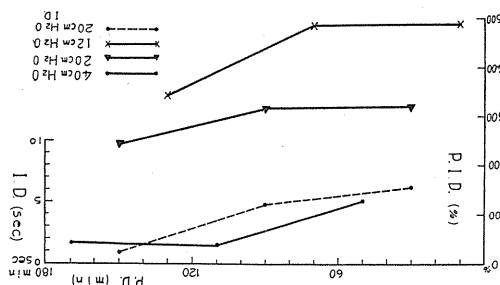


Fig. 7 a.

a: Percentage increase of the count of drops per unit time caused by histamine of the concentration of 10⁻²g/cm³ under various perfusion pressure (12cm H₂O, 20cm H₂O and 40cm H₂O).

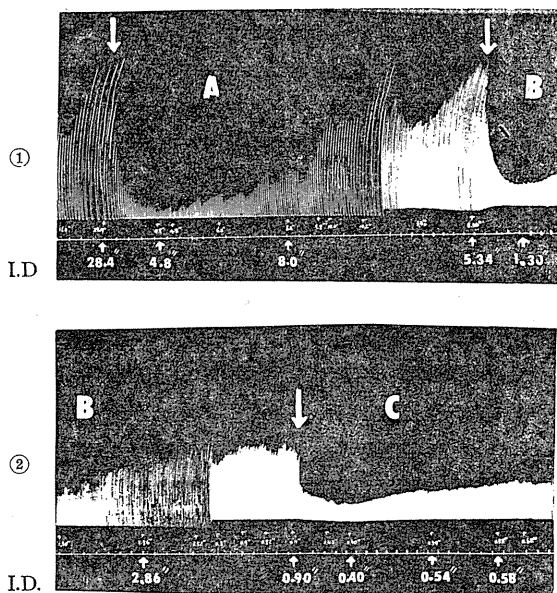


Fig. 7 b.

b①②: Records showing the effect of perfusion pressure upon the action of histamine of the concentration of 10⁻²g/cm³. Arrow shows the injection of histamine. Perfusion pressure was altered from 12cm H₂O (A) to 20cm H₂O (B) and to the 40cm H₂O (C) repeatedly.

節でも灌流量増加を示した。従って、畠山及び加藤³⁾らの観ている adrenaline 及び acetylcholine に対する肺血管灌流標本の特異な反応は、肺血管構造の特異性に由来するというよりはむしろ両物質に対する肺血管平滑筋の反応の特殊性に基づくと考えられる。この推定は、島田⁸⁾の乳酸を用いた検討結果と併せ考える時一層確実さを増す様に思われる。しからばいかにして肺血管は adrenaline 及び acetylcholine に対してのみ特異な反応を示し、histamine や乳酸等に対し一般体循環系血管と変りない反応を示すかということが問題となるが、これは本実験成績からの推量の域を越えた問題であるから別途の研究にまたねばならない。

IV. 要 約

ヒキガエルの肺血管灌流標本について、薬液、濃度、灌流圧、灌流経過時間を考慮しつつ histamine の作用を検討した。

1) 21例の実験で、2例だけ灌流初期に僅かな滴数減少を認めたのみで、他のすべての例においてはいかなる histamine 濃度いかなる灌流圧、いかなる灌流経過時間でも一旦反応のあらわれた以上は灌流量増加効果しかあらわれなかった。

2) histamine の閾濃度は 10^{-5} 注入の場合より濃く、 10^{-4} 注入の場合よりは薄い。濃度が高くなるにつれてその増加作用は大となり、増加反応持続時間も長くなる。

3) 灌流時間の経過と共に反応は大きくな

る。

4) 灌流圧は増加効果か、減少効果かという反応の方向性に影響しない。一般に灌流圧の低い方が反応量が大きい。

即ち肺血管に対しても histamine は一般体循環系血管に対すると同じく主として拡張的に働らく物質という事が出来る。従って adrenaline 及び acetylcholine 等の液素性物質及び支配神経の特異な作用は血管構造上の相違によるものではないと考えられる。

終りに御指導御校閲を賜った畠山一平教授に深謝すると共に御協力と御助言を得た佐川喜一講師始め教室員各位に謝意を呈す。

文 献

- 1) Dale, H. H. and Richards, A. N. (1918) Vasodilator action of histamine and of some other substances. *J. Physiol.* **52**, 110
- 2) 畠山一平・加藤良二 (1954) 蟾の後肢血管灌流標本に及ぼす acetylcholine の作用について *日本生理誌* **16**, 459
- 3) 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
- 4) 八田博英 (1939) 血管の tonus と acetylcholine 及び histamine との関係 *日本生理誌* **4**, 421
- 5) Hess, W. R. (1930) Die Regulierung des Blutkreislaufes. Georg Thieme Leipzig. 34
- 6) 加藤良二 (1956) adrenaline 及び acetylcholine の肺血管運動作用について、ヒキガエル肺灌流による研究 *日本生理誌* **18**, 15
- 7) 佐藤治郎; (近く本誌に発表予定) ヒキガエルの後肢血管灌流標本に及ぼす histamine の作用について
- 8) 島田澄子 (1958) 乳酸のヒキガエル肺灌流に及ぼす作用 *横浜医学* **9**, 153

Summary

The author investigated the action of histamine upon perfusion preparation of the lungs of Japanese toads (*Bufo Vulgaris*) under strictly controlled conditions. The perfusion flow rate was measured by means of continuous recording of drops intervals as ordinate.

The results obtained were as follows:

- 1) Histamine caused flow augmenting effect except few cases.
- 2) There was a tendency that the longer the duration of preliminary perfusion, the more remarkable was the effect.

The mechanism of flow changes in the present experiment was discussed and it was concluded that the action of histamine is essentially vasodilative for the toad's lung. Therefore, it is considered that the vasodilative effect of adrenaline as well as the vasoconstrictive effect of acetylcholine on the lung blood vessels, which was reported by Hatakeyama and Kato, is derived from the character of vascular muscle itself.

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

四肢生体電気容量曲線 612.014.423

The electrocapacitogram of extremities

梶原雄三 (KAJIWARA-YUZO)*

筆者の属する研究室では先に畠山⁵⁾の提示した electrocapacitography (この方法或はこの方法で得られた曲線 electrocapacitogram を ECPG とよぶ) という方法で身体各部の容積変化, 殊に循環に関した問題が検討されている。その中で頭部及び頸部については既に相沢¹⁾²⁾が, 胸部については近藤¹¹⁾が研究発表を行なっているが筆者は人体四肢について ECPG を用いて種々の研究を行なった。

四肢の容積変化に関したものの中でも脈波については従来より種々の方法により幾多の研究が報告されている。しかし純機械的方法では種々の力学的因子により正確な波形の記録を行なうことが難しく, 又四肢のどこからも記録できるというわけではない。電気的方法を利用したものについても脈波以外の成分の混入, 場所の限定, 不安定性, 電流のひろがり等の為未だ決定的といえるものがない。更に一定部位の全容積変化を記録するいわゆる plethysmography の場合についても純機械的方法における装置の密着の困難さ, 電気的方法における不安性等多くの問題を残している。

これに対し ECPG は身体各部について殆んどくまなく適用する事ができ, 記録部分を広くも狭くもとれる事はいう迄もなく, 安定

性, 操作の簡易性等についても従来の方法に比して幾多の長所を有している。従ってその応用範囲も広いが, 本報告においては四肢の ECPG についての最も基本的な問題とこれを利用して脈波伝播速度を検討した結果について記述する。

1. 実験方法

電気容量曲線記録法は畠山⁵⁾の発表した方式に従った。微小電気容量変化記録のための電子回路として3種類の結線のものを使用した, 根本原理として大差はない。その1例が第1図である。

脈搏に伴う変動の記録には多くは時定数2秒程度抵抗の容量結合増巾器を用いたが一部は

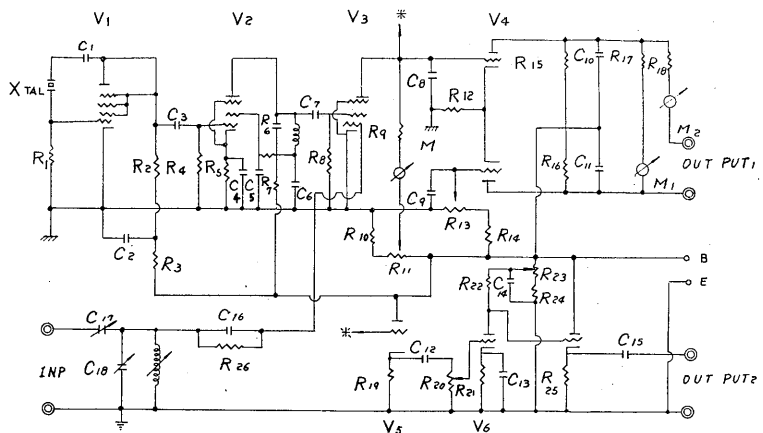


Fig. 1.

The circuit diagram of the electrocapacitograph.

- V₁: 6BE6, V₂: 6AU6, V₃: 6AU6, V₄: 12AU7, V₅: 6C4, V₆: 12AT7,
- R₁: 1M, R₂: 10K, R₃: 2K, R₄: 150K, R₅: 300K, R₆: 30K, R₇: 5K,
- R₈: 1M, R₉: 500K, R₁₀: 50K, R₁₁: 100K, R₁₂: 4K, R₁₃: 50K, R₁₄: 50K,
- R₁₅: 3K, R₁₆: 3K, R₁₇: 100K, R₁₈: 3Ω, R₁₉: 50K, R₂₀: 1M, R₂₁: 3K,
- R₂₂: 200K, R₂₃: 10K, R₂₄: 50K, R₂₅: 10K, R₂₆: 1M, C₁: 1000P, C₂: 0.1,
- C₃: 100P, C₄: 0.01, C₅: 0.05, C₆: 0.1, C₇: 100P, C₈: 0.01, C₉: 0.01,
- C₁₀: 0.001, C₁₁: 0.001, C₁₂: 4, C₁₃: 500, C₁₄: 40, C₁₅: 400, C₁₆: 250P,
- C₁₇: 1000-6P, C₁₈: 0-150P, M: 500uA.

* 横浜市立大学医学部生理学教室 (畠山一平教授)
[昭和35年3月9日受付]

直流増巾によつた。そしてゆるやかな変動の記録には勿論直流増巾を用いた。畠山⁵⁾の指摘したように極板間に目的の部分を挿入する時に体が極板に対して可動の状態にある時は体の動きが曲線に大きく影響する。そこでこの点に十分な注意を払い四肢に極板を装置する場合には、被検者を寝台に仰臥せしめ安静にさせ極板を被検部に完全に密着固定した後10分後に実験を開始した。上腕上部の場合にはその部の呼吸に伴なう動きの影響がある為に記録時には、呼吸を停止させたがその他の場所では特に呼吸を停止させなかった。極板としては、1.5×1.5cm, 5×5cm 或は 7×14cm の正方形又は矩形金属板を使用した。従つて一對の極板は互に1つの立方体の対向面をなすものであつてこの立方体中に目的の部分が入るようにするわけである。

広く各部分についての記録を行なう事ができるのがECPGの特色であるが、筆者はこの点を利用して第2図A, Bに示すように上肢下肢ともに附根から先端にわたつて各所に極板をおいた。また同時に上肢の場合には頸動脈波 (Car) を下肢の場合には大腿動脈波 (Fem) を electric capacitance manometer を用いて記録した。

これらの極板中に含まれる動脈は上肢では上から A. circumflexa humeri, A. brachialis, A. profunda brachii, A. collateralis radialis, A. collateralis media, A. collateralis ulnaris superior, A. collateralis ulnaris inferior, A. recurrens radialis, A. recurrens ulnaris, A. radialis, A. ulnaris, A. interossea communis, A. interossea anterior, A. interossea posterior, A. interossea recurrens, Arcus palmaris profunds, Arcus palmaris superficialis, Aa. digitales palmares propriae, Aa. digitales dorsales等であり、下肢では上からA.femoralis, Aa. perforantes (Ⅱ. Ⅲ.), A. poplitea, A. genu descendes, A. genu superior lateralis, A. genu superior medialis, A. recurrens tibialis anterior, A. peronea, A. tibialis anterior, A. tibialis posterior, A. dorsalis pedis, Aa. tarsea mediales, A. tarsea lateraris, A. plantaris medialis, A.

plantaris lateralis, A. arcuata, Arcus plantares, Aa. digitales dorsales, Aa. digitales plantaris 等である。

本法の応用として脈波伝播速度の測定を行なつたがこの際上肢ではCar—B₁, B₁—E, E—A₂, A₁—A₂, A₂—H, A₃—Fing, E—A₃, B₁—Fing間の各々の距離を測定しその間の脈波伝播速度を求めた。下肢では F₁—F₂, F₂—F₃, C₁—C₂, C₂—C₃, C₃—T, F₁—C₃間の各々の距離を測定

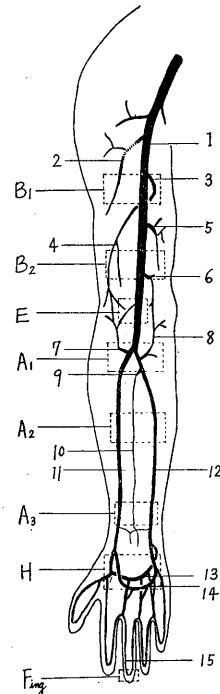


Fig. 2 A.

Diagram of the arteries of upper Extremity (Anterior Aspect).

The squares represented by dotted lines show the position of the electrodes.

B₁...upper brachial region. B₂...lower brachial region. E...cubital region. A₁...upper antebrachial region. A₂...middle antebrachial region. A₃...lower antebrachial region. H...hand. Fing...middle finger.

1. A. brachialis. 2. A. circumflexa humeri. 3. A. profunda brachii. 4. A. collateralis radialis. 5. A. collateralis ulnaris superior. 6. A. collateralis ulnaris inferior. 7. A. recurrens radialis. 8. A. recurrens ulnaris. 9. A. interossea communis. 10. A. interossea anterior. 11. A. radialis. 12. A. ulnaris. 13. Arcus palmaris profunds. 14. Arcus palmaris superficialis. 15. Aa. digitales palmares propriae.

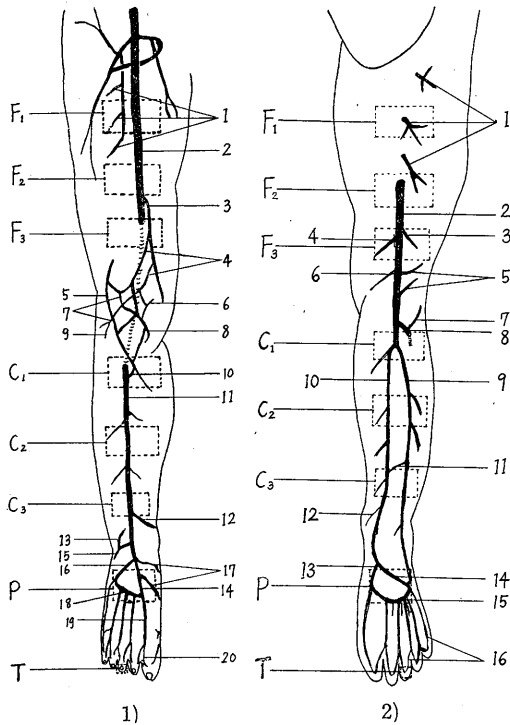


Fig. 2 B.

Diagram of the arteries of lower Extremity.

1) Anterior Aspect. 2) Posterior Aspect.

The squares representend by dotted lines show the position of the pair electrodes.

F₁...upper femoral region. F₂...middle femoral region. F₃...lower femoral region. C₁...upper crural region. C₂...middle crural region. C₃...lower crural region. P...foot. T...third toe.

1) 1. Aa. Preforantes (I, II, III). 2. A. femoralis. 3. A. genu descendes. 4. Rete articulare genu. 5. A. genu superior lateralis. 6. A. genu superior medialis. 7. Rete articulare genu. 8. A. genu inferior medialis. 9. A. genu inferior lateralis. 10. A. recurrens tibialis anterior. 11. A. tibialis anterior. 12. A. malleolaris anterior medialis. 13. Ramus perforans a. peronea. 14. A. dorsalis pedis. 15. A. malleolaris anterior lateralis. 16. A. tarsea lateraris. 17. Aa. tarsea mediales. 18. A. arcuata. 19. Aa. metatarsae dorsales. 20. Aa. digitales dorsales.

2) 1. Aa. perforantes (I, II, III). 2. A. poplitea. 3. A. genu superior lateralis. 4. A. genu superior medialis. 5. Aa. surales. 6. A. genu inferior medialis. 7. A. genu inferior lateraris. 8. A. tibialis anterior. 9. A. peronea. 10. A. tibialis posterior. 11. R. communicans. 12. A. malleolaris posterior. 13. A. plantaris medialis. 14. A. plantaris lateralis. 15. Arcus plantaris. 16. Aa. digitales plantares.

しその間の脈波伝播速度を求めた。この距離の測定には解剖学的な種々の考慮がなされねばならぬが、筆者は測定点としては極板の中央線がその直下の動脈の通る点に基準をおき、各点の間を連ねる直線の長さを測った。被検者として、横浜市立大学医学部生理学教室員各位、同学学生、大口病院勤務者およびその家族計20名(男15名, 女5名)で年齢は14才~43才にわたり何れも循環系に障害を認めない者について計50例の記録をとった。

II. 実験結果

本法によって得られた結果を, A) 心搏に同期した変化, B) 四肢の各部の脈波伝播速度の測定および C) ゆるやかな変化, の3つに大別し, その各々について検討した結果を述べる。

A) 心搏に同期した変化

a) 極板を四肢に密着固定した場合

上肢及び下肢の各部における波形は第3図(1), 2), 3) に示す如く大体従来の脈波計で得られた動脈脈波に似ている。しかし多くはそれより複雑な波形である。殊に上腕上部及び大腿上部のECPG波形には小さな振動を伴った波形を示すものが多かった。一般に下肢の方が上肢の場合より更に複雑な小波が混じてくる傾向が見られた。上腕から手首に至る間のECPG波形と動脈の圧脈波との主な違いはその下降脚である。これは前者では先ず急峻についてゆるやかに下降する。これに対し圧脈波では単純な指数函数的な下降曲線に基礎振動が重畳するのが普通である。しかしECPGもいわゆるdicrotic waveを見ることはできZwischenschlagに相当したものも認められる。手及び指尖で得られた曲線はその部分の動脈波と殆んど区別のできぬ波形を示す。下肢においても同じくその部分の動脈の圧脈波として知られているものに比べ下降脚の指数函数的性質に乏しい。これを要するにいわゆる動脈波に見られる波, 即ち山及び谷に相当したものをECPGの上に指摘することができECPGでは更にこれに若干の小波が加わり山及び谷の高さの量的関係が変わったもの

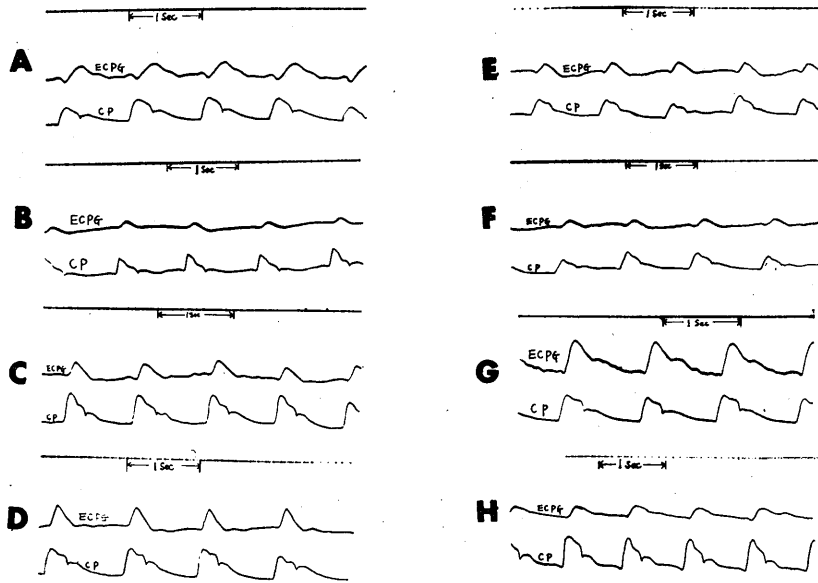


Fig. 3 1).

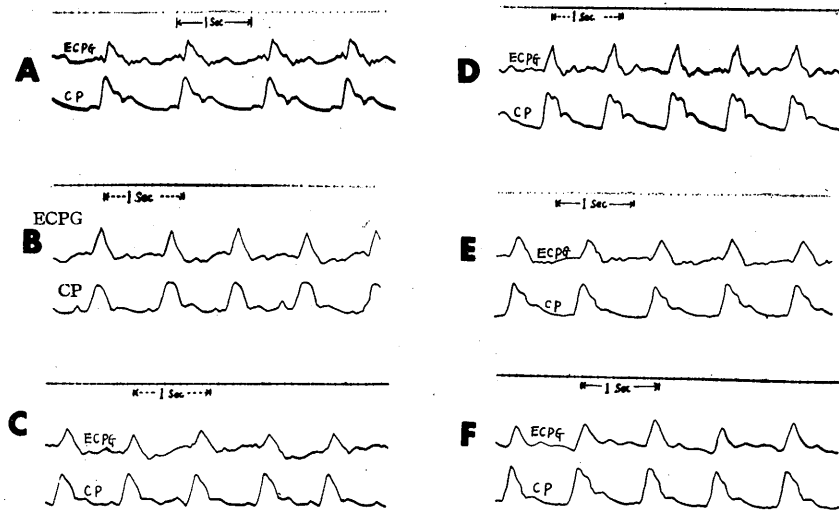


Fig. 3 2).

Fig. 3.

1) 2) ECPG of upper Extremity.

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------|
| | sitz of electrode. |
| A. upper brachial region..... | } 7cm × 14cm |
| B. middle brachial region. | } 7cm × 14cm |
| C. cubital region. | } 5cm × 5cm |
| D. upper antebrachial region. | } 5cm × 5cm or 7cm × 14cm |
| E. middle antebrachial region. | } 5cm × 5cm or 7cm × 14cm |
| F. lower antebrachial region. | } 5cm × 5cm or 7cm × 14cm |
| G. hand. | } 7cm × 14cm |
| H. middle finger. | } 1.5cm × 1.5cm |
| CP. pulse wave of carotis. | |

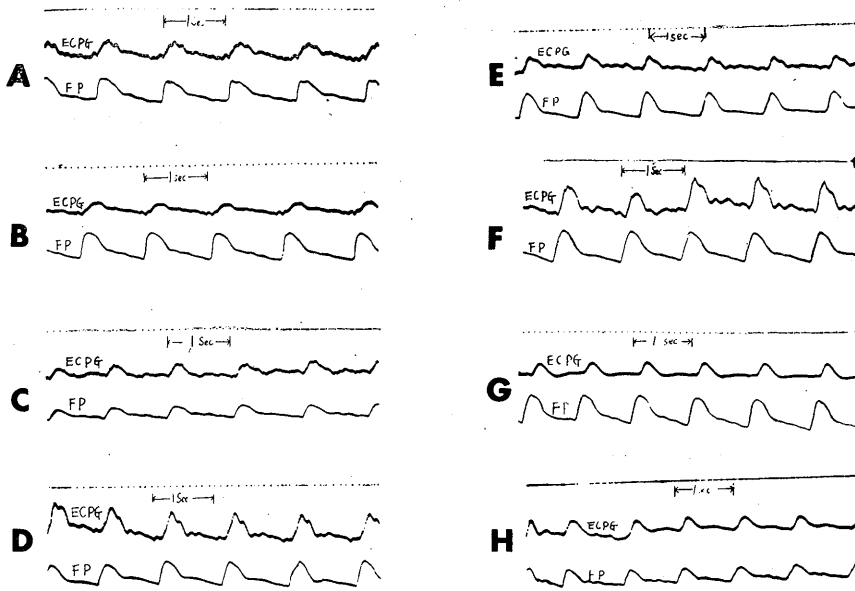


Fig. 3 3).

3) ECPG of lower Extremity.

- | | | |
|--------------------------------|---|-------------------|
| A. upper femoral region. | } | sitz of electrode |
| B. middle femoral region. | | |
| C. lower femoral region. | | |
| D. upper crural region. | | |
| E. middle crural region. | } | 7cm × 14cm |
| F. lower crural region. | | |
| G. foot. | | |
| H. third toe. | | 1.5cm × 1.5cm |
| FP. pulse wave of femoral. | | |

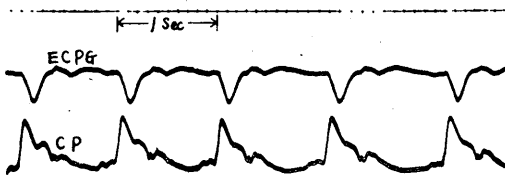


Fig. 4.

ECPG of reversed pattern at cubital fossa and carotis pulse (CP).

ということが出来る。従って動脈波の起始部に
対応する部分は肢端に向う程遅れるわけで、この
時間的ずれを利用してB項で述べる脈波伝播
速度の測定も可能となる。

また興味あることに肘窩部においては第4図
に示す如く屢々上下を逆転した様な脈波が得ら
れた。

b) 極板の固定を不完全にして四肢との移動が
ある場合

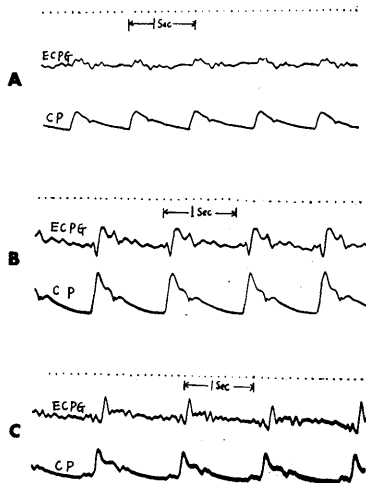


Fig. 5.

ECPG of the upper Extremity obtained with unfixed electrodes.

- A. upper brachial region.
- B. lower brachial region.
- C. upper antebrachial region.

極板が四肢に密着していない場合は心搏に伴なう体の動揺その他の本質的でない原因が曲線に影響を与えると考えられる。この場合には第5図に示す如くその波形は増々多振動性になり脈波形から遠ざかり直接型のballistocardiogramに似て来る。中には森岡¹³⁾の四肢の dielectro-angiogram及び小泉¹⁰⁾の四肢のelectrocapacitophymogram と殆んど同じ多波から成る波形を示すものもあった。

B) 四肢の各部の脈波伝播速度

このように脈波に伴なう ECPG 波は動脈脈

波と対応する山及び谷を有するから各所の波の時間的關係を検討するに十分役立つと考えられる。その1例として脈波伝播速度の測定を行なった。脈波伝播速度の測定には従来種々の技術的問題が論ぜられているが、ここでは単純に脈波起始部に対応する部分の時間的ずれを利用した。

1) 上肢の場合

実験方法の項で述べた様に頸部と上腕上部 (Car-B₁) 間, 上腕上部と肘窩 (B₁-E) 間, 肘窩部と前腕中部 (E-A₂) 間, 前腕上部と前腕中部 (A₁-A₂) 間, 前腕中部と手 (A₂-H) 間, 前腕下部と中指尖 (A₂-Fing) 間, 肘窩と手首 (E-A₃) 間および上腕上部と中指尖 (B₁-Fing) 間の各々の脈波伝播速度を10例について求めた結果は第1表に示すごとくである。

Table 1.

The pulse wave conduction velocity at the upper Extremity. PWV: pulse wave conduction velocity. The abbreviations of the regions except Car (carotid triangle) are explained in fig. 2 A.

Exp.No	age	Sex	Length (cm)	B.P. (mmHg)	PWV (cm/sec)							
					Car-B ₁	B ₁ -E	E-A ₂	A ₁ -A ₂	A ₂ -H	A ₂ -E ₂	E-A ₃	B ₁ -F ₂
No. 17	36	♀	148	130/60	411	480	884	1000	900	700	1125	808
No. 18	43	♂	165	130/80	575	846	1000	1000	900	863	1090	1000
No. 19	28	♀	154	116/58	575	733	750	833	818	642	1000	800
No. 27	14	♂	150	100/69	425	444	600	800	600	500	730	600
No. 30	30	♂	168	110/70	437	631	875	900	875	760	922	782
No. 33	18	♀	153	110/68	355	444	625	750	750	634	714	640
No. 34	25	♂	165	116/60	500	733	866	908	683	600	940	750
No. 36	24	♀	156	108/58	456	687	813	875	750	650	730	833
No. 37	38	♂	162	130/90	400	633	1041	1100	944	720	1050	960
No. 42	16	♂	172	110/60	406	547	761	807	703	666	833	701
Average					454	617	821	897	792	673	913	787

Table 2.

The pulse wave conduction velocity at the lower Extremity. The abbreviations of the regions are explained in fig. 2 B.

EXP.No	Age	Sex	Length (cm)	B.P. (mmHg)	PWV (cm/sec)					
					F ₁ -F ₂	F ₂ -F ₃	C ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₃ -T	F ₁ -C ₃
No. 28	14	♂	150	100/69	F ₁ -F ₃ 652		808	780	205	600
No. 31	34	♂	165	120/80	857	1336	1500	1000	415	1180
No. 35	35	♂	167	118/75	1000	1250	1428	1250	500	955
No. 39	30	♂	169	120/70	900	1125	1300	1100	400	965
No. 43	16	♂	171	110/60	633	1166	1250	1071	360	820
Average					808	1105	1257	1040	376	904

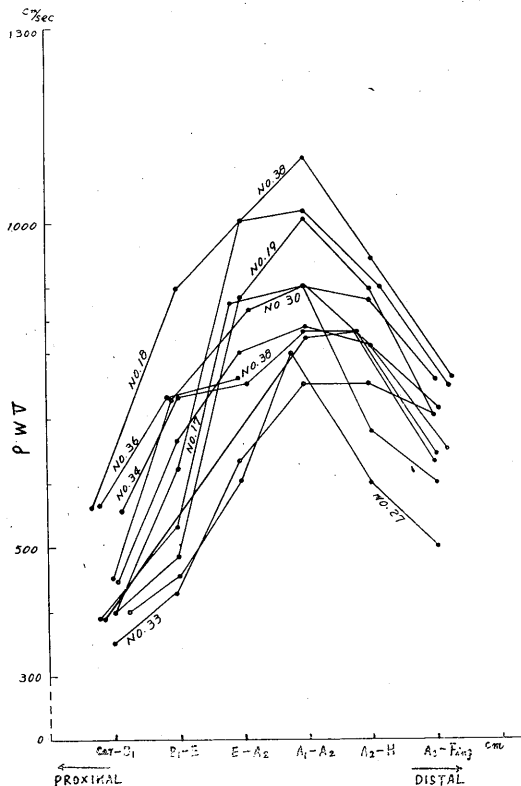


Fig. 6.

The pulse wave conduction velocity (PWV) at various portions of the upper extremity.

2) 下肢の場合

下肢においては大腿上部と大腿中部 (F₁-F₂) 間, 大腿中部と大腿下部 (F₂-F₃) 間, 下腿上部と下腿中部 (C₁-C₂) 間, 下腿中部と下腿下部 (C₂-C₃) 間, 下腿下部と足趾 (C₃-T) 間及び大腿上部と下腿下部 (F₁-C₃) 間の各々の脈波伝播速度を5例について求めた結果は第2表に示す如くである。

これによって脈波伝播速度と測定部位の関係をグラフにあらわすと第6図及び第7図の如くなる。

即ち上肢においては, 肢端に下るにつれて脈波伝播速度は先ず次第に増大するが前腕中部のあたりで最大となりここからはかえって減少に転じ手首を経て指に行くに従って次第に遅くなる傾向が見られた。下肢においてもやはり大腿上部から大腿中部の間に下るにつれて脈波伝播速度が速くなるが下腿中部で最大となりここからはかえって減少に転じ足首を経て足趾に行くにつれて遅くなる傾向が見られた。

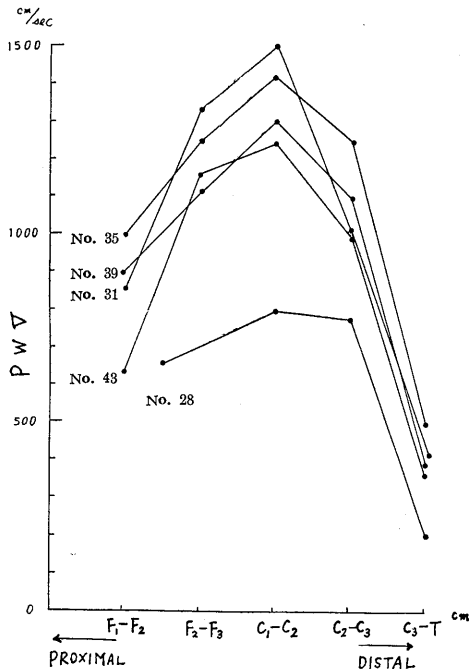


Fig. 7.

The pulse wave conduction velocity (PWV) at various portions of the lower extremity.

C. ゆるやかな変化

上肢及び下肢の各部について測定器の drift を十分考慮しつつ, 脈搏に伴う変化だけでなくゆるやかな変化を観察した。例え安静状態でも ECPG は上記の脈波的变化を伴ったゆるやかな変化をしている。個々の搏動的な変化よりも, このゆるやかな変化の方がずっと大きいのが常であった。色々な負荷をあたえると脈搏に伴う波の振巾は余り変らなくともその基線は大きく変動した。

その負荷試験の例として総て加圧による鬱血及び血流遮断の結果を示そう。観察部位は前腕及び下腿で行なった。即ち前腕下部(手首附近)を極板にはさみ上腕下部に血圧計の Manschette を巻き圧を 60mm Hg, 120mm Hg 及び 150mm Hg として圧迫し ECPG を記録した結果は第8図に示す如くである。また下腿下部(足首附近)を極板にはさみ下腿上部に Manschette を巻いて圧を 60mm Hg, 120mm Hg 及び 150mm

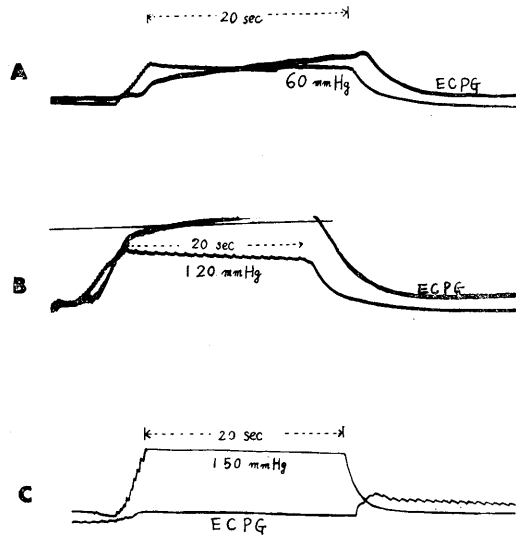


Fig. 8.

The wrist ECPG obtained with a direct coupling amplifier. The upper arm is compressed by means of sphygmomanometer cuff. The curve changes gradually to the directive of the capacity increase by application of pressure of 60mm Hg A) or 120mm Hg B) but the level of curve shows only slight fluctuation and disappear under 150mm Hg C) cuff pressure.

Hg として夫々の ECPG を同様に記録した。この図で分る如く上肢及び下肢共に最大血圧以下の 60mm Hg 乃至 120mm Hg の圧迫によって、前腕下部及び下腿下部に夫々血管内の鬱血が起ると共に ECPG は容量増加に向うが圧を下げると再び元に戻って来る。しかし両者共に、圧を最大血圧以上の 150mm Hg かけた時には加圧時に血流が止るのであるが ECPG 中の脈波成分は消失して全く平坦となる。この際再び圧を下げた加圧から解放すると直ちに容量増加を起すがやがて再び元に戻って行く傾向が見られた。これはいわゆる反応性充血現象と結びつくものである。

Ⅲ. 考 察

脈搏に伴う ECPG 波の成分については、血管容積の変動即ち容積脈波、血管位置の搏動に伴う動き、血流速度変化及び心容積変動に伴う弾動的な局所そのものの動きの3つが考えられる。極板が身体に密着固定された時に得られた曲線の大部分については容積脈波の成分が最も大きな部分を示すことは波形の類似性から明らかであるが、肘窩部におけるような逆転波が見られたことは第2の原因についても考慮すべきことを示すものである。この部分においては屢々血管搏動が肉眼で皮膚面上にみとめられる程著明であり極板間における血管位置の移動を想像することができるからである。ECPG 法の電気学的解析については近く畠山が発表する予定になっているが伝導性のある誘導体の性質上皮膚面に近い部分の事情が深部に比して大きく出る傾向をもっている。従ってこの際の逆転的波形は動脈脈波の逆転波形に一致するわけではない。これに関して述べておきたいものとして手技上の不注意による波形の逆転化の問題がある。極板の固定板に十分剛性のあるものを用いなかった場合、又板の固定が十分剛体的に行なわれていない時に板自体が直接浅い動脈の上部からこれを圧迫するならば血管搏動に伴う板のゆがみ、或は移動により systole に際して極板間が開きかえって実効容量が減少すること

がある。ECPG の極板密着の際この点に十分注意しておかねば波形の恒常性が得られない。筆者は勿論血管を圧迫しないように又固定板の剛体性が十分のように極力心掛けたのであるが、逆転の問題についてはこの点も十分反省して更に詳しく検討するつもりである。

次に第3の原因即ち ballistic な原因によるものは殊に非固定電極において著明である。又その波形はいわゆる直接型の ballistocardiogram に似ていると考えられる。実際筆者の得た結果においては第5図に示したように極板の固定が不十分な時にこのことがみられた。たとえ極板を固定していても尙且つこの種の振動が混入する事もあった。動脈波にない小波は多くこのような ballistic な体の動きによるものようである。従って極板の固定が不完全と考えられる本法に類似の方法でかつて四肢について森岡¹³⁾、小泉¹⁰⁾等が dielectroangiogram 及び capacitosphymogram として記録し報告しているものが果して彼等のいうように四肢の容積脈波であるかどうかを速断することはできない。恐らく相当の ballistic な部分の動きを混入しているであろう。このように ECPG によりその部の動脈脈波成分を確実に記録するためには体の極板に対する相対運動の影響が混入しないようにしなければならぬのであり、このためには極板の固定法に十分注意が払われねばならない。畠山⁵⁾は極板の剛体的固定を行なってこの点を解決し筆者もこれに従ったのである。

固定極板法による ECPG 曲線が主として動脈脈波から構成されているのは上述の通りであるが、だからといって ECPG によって得られた波形をそのまま動脈脈波或は容積脈波と呼ぶことには若干の疑問がある。一般に動脈脈波と呼ぶ場合には動脈血圧或は動脈容積そのものを指すと考えてよいのであるが、ECPG 波はたとえその原因が動脈の容積変動にあるとしても容積脈波そのものを示すというわけではなく只容積変動を変数とする関数波形とみなすべきものであるからあく迄動脈波の代用或は動脈波と類似する資料としてみるべきものである。実際記

録された ECPG 波を見ると動脈波との間に若干の不一致があるが、この点について十分吟味する必要がある。例えば振巾について考えて見よう。最近頃に普及するに至った光電脈波計と称するもの、即ち Matthes¹²⁾ や Hertzman⁷⁾ のいわゆる photoelectric plethysmography に基づいたものでは、多くその出力が一定の時定数を持った抵抗容量結合増巾器を通しての搏動的成分しか記録できぬので、波の振巾の消長を以って血管の容積変動を云々している場合が多く見られる。この場合勿論血圧振巾や血管弾性がいかに関係しているかを考慮する必要があるがそれよりも前に真の容積変動と光電 plethysmography との間の関係を明らかにしておかねばならない。Rheography⁸⁾ や Impedance plethysmography¹⁴⁾ についてもこのことがいえる。ECPG については現にいわゆる容積脈波との間に多少の不一致があったのだから曲線の振巾やレベル変化の絶対値を無批判に容積変動におきかえることはつしむべきである。しかし波の大小を離れて各記録部位で得られた波の時間的ずれを以て動脈脈波の伝導時間とみなしても大きなあやまりはないであろう。細かい違いは別として動脈脈波の起始部と ECPG 中の搏動に伴う波の起始部とは一致しているからである。従って実際筆者が ECPG を利用して測定した脈波伝播速度は従来の報告に見られる純機械的方法で測定した値と同じ程度の値を示したのであった。そこで本法の応用の 1 例として四肢各所の脈波伝播速度にもとづいて血管の弾性的性質を考えてみよう。

人体四肢の各部における脈波伝播速度についての研究は相当ふるくから行なわれている¹⁵⁾。しかし従来の方法では脈波の記録できる場所が限定されている為血管各部の弾性的性質の違いを細かく分析するという迄には至っていない。せいぜい上肢では頸動脈-橈骨動脈間、上腕動脈-橈骨動脈間、橈骨動脈-指動脈間について、下肢では大腿動脈-足背動脈間について測定されているに過ぎず、筆者の如く血管の各部分について細かく測定したという報告は見当らな

い。従って筆者の得た脈波伝播速度の値と比較できる従来の研究報告はすくないが、その中の新しいものとして Bleichert, Lezgus および Martini⁹⁾ 等の研究がある。彼等は上肢の動脈波を鎖骨上窩における A. subclavia, 尺側上腕二頭筋溝における A. brachialis, 肘窩における A. cubitalis, 手関節の近くの A. radialis 及び指の動脈の 5 カ所について記録しこれ等の部分相互間の脈波伝播速度を調べているが、彼等が報告しているところでは脈波伝播速度は上腕から肢端に下るにつれて増大し前腕で最大を示すが手掌から指の間で再び遅くなる傾向がみられている。又彼等は鎖骨下動脈-上腕動脈間の平均脈波伝播速度は 470cm/sec, 上腕動脈-肘窩部の動脈間の平均は 700cm/sec, 肘窩部の動脈-手首の橈骨動脈間の平均は 930cm/sec, 指尖までの手の範囲における平均は 645cm/sec であったと述べているが、筆者の求めた上肢における各部の平均脈波伝播速度は頸動脈-上腕動脈(上部)間の平均は 454cm/sec, 上腕動脈(上部)-肘窩部の動脈間の平均は 617cm/sec, 肘窩部の動脈-手首間の平均は 913cm/sec, 指尖までの手の範囲における平均は 673cm/sec で彼等の数値と比較的によく一致している。下肢については Kapal, Martini 及び Wetterer⁹⁾ 等が大動脈-下肢動脈系の血管内定常波を論じている研究の中で鼠径靱帯上の大腿動脈と足首の脛骨動脈間の脈波伝播速度を測り平均 902cm/sec という値を報告しているがこの値は筆者の方法による大腿動脈(上部)と足首間の平均 904cm/sec とよく一致している。又筆者の方法による下肢の各部分の平均脈波伝播速度は大腿上部-大腿中部間の平均は 808cm/sec, 大腿中部-大腿下部間の平均は 1105cm/sec, 下腿上部-下腿中部間の平均は 1257cm/sec, 下腿中部-下腿下部間の平均は 1040cm/sec, 下腿下部-足趾間の平均は 376cm/sec であった。一般に下肢における脈波伝播速度は上肢より高い数値を示す。又上肢でみられたと同じように下肢においても肢端に下るに従って脈波伝播速度は増す傾向があったが下腿下部より先は却って下るに従って

減少する傾向を示した。

Hauck⁶⁾ によって手と指の小さい動脈における脈波伝播速度が橈骨動脈よりも低い値となることが一般に考えられており、Greven および Federschmidt⁴⁾ と Bleichert, Lezgus および Martini³⁾ も同様な事実を見て末梢 Windkessel 等の概念を出しているが筆者もこれと同様な事実を上肢において確かめると共に下肢においても示したことになる。このように末端の動脈が細くなって脈波伝播速度が増すと考えられる部位でかえって伝播速度の減少が起る理由については今後深く検討しなくてはならぬ。脈波伝播速度が血管の容積弾性率 k から

$$C = \sqrt{\frac{k}{\rho}}$$

として計算できるという点だけをとり上げるならば血管径の減少は脈波伝播速度の増大を招くかに見える。しかし末梢に近い程血圧が低くまることはこれと反対の傾向を意味するし、末梢部の個々の血管は細いが分岐を重ねるために、又 Arcus palmaris 等のように迂回するために計算上脈波伝播速度が小さく出ることも不思議とは思えない。単純に末梢血管径の伸展性の増大を結論することはできぬ。しかし広い意味での末梢 Windkessel の働らきはあるかも知れない。

ECPG の有用な 1 つの特長としてすべての直流的变化をも記録することができるということがある。筆者も四肢においてこの点につき若干の検討を行ない、搏動的な変化に比してかなり大きいゆるやかな動揺が種々の負荷試験では引き起されることを見た。しかしその内容は複雑で応用は多岐にわたるので到底本論文に一切を尽くし得ないし、筆者の行なった研究も末だ緒についたばかりである。従って一般的な結論を下す段階に至っていないが、本論文に示した加圧実験の例を見ても従来の plethysmography と同様に目的の部分の全容積変動を検討するのに十分役立つと思われる。相沢¹⁾ も先に頭部において ECPG のゆるやかな変化を観察し種々の負荷試験を行なって同一の結論に達している。こ

のように無血的にほとんど任意の部分について適用し得る操作簡易な plethysmography は他に見当らず今後の発展を期待してよいであろう。

本法はこのように有用であるが現在定量性ということに問題を残している。又身体動揺の影響を受け易くとえ固定電極板を使用するにしても細心の注意を要する。これ等の点は今後の研究により漸次解決してゆきたいと思う。

IV. 要 約

人体四肢について畠山のいわゆる electrocapitogram (ECPG) を記録し得られた波形につき一般的検討を加え、且つ脈波伝播速度を四肢の各部につき計測しその血管部位における違いを比較検討した。得られた結果は次の如くである。

1) 脈搏に伴う変化の主成分は極板にはさまれた部分の血管の動脈波である。但し極板の密着固定を十分に行なわないと身体の動揺により著しく曲線が乱れ直接型 ballistocardiogram に類似して来る。

2) 曲線は上記の脈波を伴いながらゆるやかな変化を示す。この変化の主な原因も血管容積の変化によるものと考えられる。

3) 四肢の ECPG の応用の 1 例として上肢及び下肢の各部の ECPG をそれぞれ頸動脈波、大腿動脈波と共に併記して各部位の脈波伝播速度を測った。上肢、下肢ともに脈波伝播速度はその附根から肢端へ下るに従って先ず増大し、中間部（上肢では前腕中部、下肢では下腿中部）で最大となり更にその末梢部ではかえって減少することが見られた。

このように人体四肢 ECPG は操作容易で被検者に苦痛を与える事が少く、従来の諸方法ではできなかった任意の部位の容積変化の記録、特に循環状態の無血的連続記録法としてすぐれている。

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甚の謝意を表し、併せて実験に当り終始御援助頂いた教室員各位に感謝致します。

文 献

- 1) 相沢弘子 (1959) 頭部生体電気容量曲線 日本生理誌 **21**, 652
- 2) 相沢弘子 (1960) 頸部生体電気容量曲線 横浜医学 **10**, 753
- 3) Bleichert, A., Lezgus, R. und Martini, F. (1952) Über die Länge der stehenden Welle in der Armarterie des Menschen. Z. Biol. **105**, 141
- 4) Greven, K. und Federschmidt, H. (1939) Untersuchungen zur Hämodynamik der kleineren und kleinsten arterien. Pfl. Arch. **242**, 617
- 5) Hatakeyama, I. (1959) Electrocapacitography. A method for recording changes in volume of body and organs. Jap. J. Physiol. **9**, 387
- 6) Hauck, E. (1938) Blutdruckstudien am Menschen. Z. Biol. **98**, 387
- 7) Hertzman, A. B. (1938) The Blood Supply of Various Areas as Estimated by the Photoelectric Plethysmograph. Am. J. Physiol. **124**, 328
- 8) Kaindel, F., Polzer, K. und Schufried, F. (1959) Rheographie : Eine Methode zur Beurteilung Peripherer Gefäße. Kreislauf Bucherei. **18**, Darmstadt
- 9) Kapal, E., Martini, F. und Wetterer, E. (1951) Untersuchungen über die Länge der stehenden Well im arteriellen System des Menschen. Z. Biol. **104**, 256
- 10) 小泉治雄 (1937) 電気容量脈波図の研究 (第1報) 電気容量脈波計 日本循環器 **3**, 450 (第2報) 正常時に於ける上腕部の電気容量脈波図に就いて 日本循環器 **3**, 486
- 11) 近藤 克 (1960) 胸部の electrocapitogram について 特に心搏動に伴なう現象を中心として 日本生理誌 **22**, 407
- 12) Matthes, K. (1951) Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierenden methoden. Georg Thieme. Stuttgart
- 13) 森岡芳雄 (1935) 電媒脈波図の研究 (第2報) 正常時に於ける下腿電媒脈波図 日本循環器 **1**, 502
- 14) Nyboer, J. (1950) Plethysmograph : Impedance in medical physics. Circulation **2**, 736
- 15) Wezler, K. und Böger, A. (1939) Die Dynamik des arteriellen Systems. Erg. Physiol. **41**, 377

Summary

The fundamental problem on electrocapitogram (ECPG) of human extremities was investigated and it was applied to estimate the pulse wave conduction velocity (PWV) at various portions.

The results obtained were as follows :

1) The pulsatile change synchronous with heart beat is composed of pulse wave of arteries between electrodes and several small waves. When the fixation of electrodes to the body was insufficient, the configuration of wave tended to bear a resemblance to ballistocardiogram of direct type, owing to the movement of the body.

2) The curve has slow changes on which the above-mentioned pulsatile changes are superposed. Those changes are considered also to be originated from the volume changes of vascular bed.

3) As one of the application of this method, the PWV at various portions of the extremity arteries was estimated by means of synchronous recording of ECPG and carotis pulse wave or of ECPG and femoral pulse wave. PWV had a maximum value at the middle of forearm or leg. The more distant from those portions is the more slowed the PWV estimated there.

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

脳波を示標とする麻酔薬 Chlorpromazine, シアンに対する GABA

の拮抗作用に就いて 612.014.465-064:612.014.469:612.822.3

Antagonistic action of γ -aminobutyric acid (GABA) on EEG
against anesthetics, chlorpromazine and cyanide

松崎弘道 (MATSUZAKI-Hiromichi)*

I. 緒言

高橋とその協力者¹⁾²⁾は、 γ -アミノ酪酸 (GABA) の血圧低下作用を発見、それが延髄血管運動中枢に対する作用によることを明らかにした。以上の成績は、GABA を血流を介して、脳に作用させた場合、網様体系にぞくする神経組織が GABA の作用をうける事を示している。

著者は、GABA の中枢神経系に対する作用を更に明らかにするために、GABA の脳波に対する影響に就いて、観察した。著者の主たる目的は、脳波覚醒に関係する系に対する GABA の麻酔薬、シアン等に対する拮抗作用を明らかにするにある。

II. 実験方法

実験は専ら約70匹の家兎に就いて行なった。

Electrocorticogram の誘導は、頭蓋骨にあげた小孔から電極を挿入するか、或は頭蓋骨を除去した後、電極を適当な部位に置くか、いずれかの方法によった。大脳皮質の乾燥、その他の好ましくない因子をのぞくために、頭蓋骨を除去した場合でも、硬膜上に電極を置いて、脳皮を誘導した例も多い。又、時には、頭皮上からの誘導も施した。尙、数匹の家兎は、頭蓋骨の小孔に、小電極を植えこみ、永続標本として、数日の期間をおいて、反復して実験に使用した。

脳波の誘導は、双極誘導によった。電極は、尖端がボール状 (直径約 0.5mm) の銀電極を使用した。視床からの誘導には、尖端以外を絶

縁した同心円電極を stereotaxic instrument によって挿入した。電極の定位は、Sawyer, et al. の図3に従った。

試験物質は、一般に静内に注入したが、GABA (m.p. 199~201°C) の場合には、時に大槽内注入、或は点滴静注、濾紙 (2×2mm) にひたして (帖布) する等の方法をとった。

脳幹の切断は、小脳下縁の吸引により、第4脳室底を完全に露出した後、行なった。切断後1時間以上おいて、実験を開始した。

実験終了後、脳を除去し、10%ホルマリンで固定し、肉眼的或は顕微鏡観察を行なった。

III. 実験成績

クラールを投与して鎮静した家兎において、人工呼吸を適当に加減して放置していると、覚醒時の低振巾の速波は消失し、睡眠状態の脳波様式が次第に出現して来た。この場合に GABA を静脈注射して、睡眠時の脳波に対する作用を観察した。大振巾の徐波に間けつ的に spindle burst が重畳している。睡眠型の脳波は、GABA の注射後、数分にわたって、小振巾の速波からなる覚醒時の脳波型に変化した。その際、それまで、安静であった動物は、体を動かし、睡眠から覚醒したように見えた。これは、Magoun⁴⁾ が名づけた脳波覚醒とよく似た現象で、高橋は GABA の覚醒作用とよんでいる。

A. 麻酔薬に対する GABA の拮抗作用

著者は、GABA の脳波に対する影響を調べるために、麻酔薬と GABA の脳波に対する拮抗作用に就いて、特に注意して研究した。

1) 麻酔薬の脳波に対する影響

フェノバルビタール (10~45mg/kg) 又はウ

* 東京医科大学生理学教室
〔昭和35年3月10日受付〕

レタン (0.1~1.0g/kg) を静脈注射すると、家兎の覚醒時の脳波は、次第に大振巾の徐波とそれに重畳する spindle burst が著明となり、所謂麻酔脳波になる。

この状態の時、体重 kg 当り数 mg の GABA を静注すると、数分間にわたり、徐波が消失し、小振巾の速波が出現した。spindle burst は徐波よりも影響をうけ難いようで、通例消失する期間は徐波よりも短い。

この事は、特に下記の点滴静注を行なう際によく認められる。

第1図はフェノバルビタール麻酔下に於ける GABA の脳波に対する影響を示す例である。

第2図に示した実験は、ウレタン麻酔下の動物の皮質波と視床波に対する GABA の影響を見たもので、皮質波に脳波覚醒が出現する際、視床に 5cps の波の出現が認められた。尙、深い麻酔下では、聴覚刺激による脳波覚醒は消失していたが、GABA を与えた後には、脳波覚醒が幾分不明瞭となった後でも、聴覚刺激による脳波覚醒の再現があった。GABA は聴覚等の外部刺激による脳波覚醒の系 (Magoun, の上行性網様体賦活系) の作用を疎通すると云える。

GABA の麻酔脳波に対する影響は、大槽内に GABA を注入した場合には、更に著明になり、遙かに少量で効果が認められる。静注の場合には、数 mg の GABA を与えなければならないのに、大槽内の場合には、10分の数 mg、即ち約 1/10 量で有効であった。勿論、静注と同量の GABA を大槽内に入れた場合には、脳波覚醒の持続時間が長い。

第3図には、大槽内に GABA を注入した例を示した。この図に明らかな如く、GABA の脳波覚醒は、静注の場合も含め、通常、約5cps

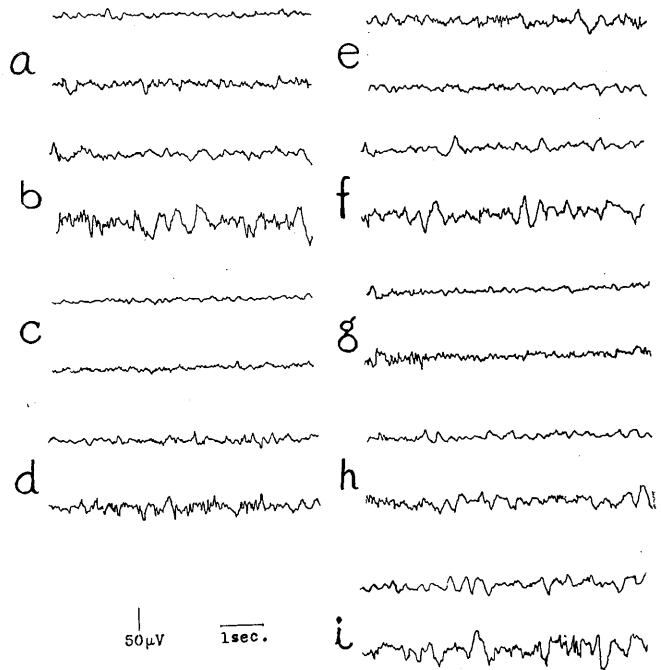


Fig. 1.

Effect of GABA on EEG of a rabbit (2.2kg) under phenobarbital-anesthesia.

a-EEG recorded before anesthesia, b-EEG under phenobarbital (45mg/kg)-anesthesia, c, d, e and f-respectively 30sec, 2min, 4min and 8min after an intravenous injection of GABA (4.5mg/kg), g, h and i-respectively 30sec, 4min and 8min after another intravenous injection of GABA (22.5mg/kg).

The upper tracing was recorded on the frontal area, the lower tracing, on the occipital area in all the figures, if not otherwise described.

の小振巾の波が著明でこれに小振巾の連波が重畳すると云う様式をとった。

GABA の麻酔脳波に対する作用は、頸動脈に GABA を注入した場合にも、著明に現われた。併し、頸動脈を注射のために引張ると、それだけで、脳波が敏感に変化するので、GABA の量を決定する事は不可能であったが、幸に操作による影響は短時間で消失するので、Ringer 液の注入を対照にとって、GABA の影響を見ると、約 40 μ g の GABA の注入では、明らかに GABA 自体の作用による脳波の覚醒が認められた。

以上は、一過性の脳波覚醒を GABA によって得た成績に関するものであったが、点滴静注

の如き方法で、GABA を与えた場合には、持続的な脳波覚醒を起す事ができる。GABA の点滴静注は、通常0.5~1.0%の溶液を0.8cc/min

の速度で行なった。

第4図はウレタン麻酔下で、第5図はフェノバルビタール麻酔下で、GABA の点滴静注を

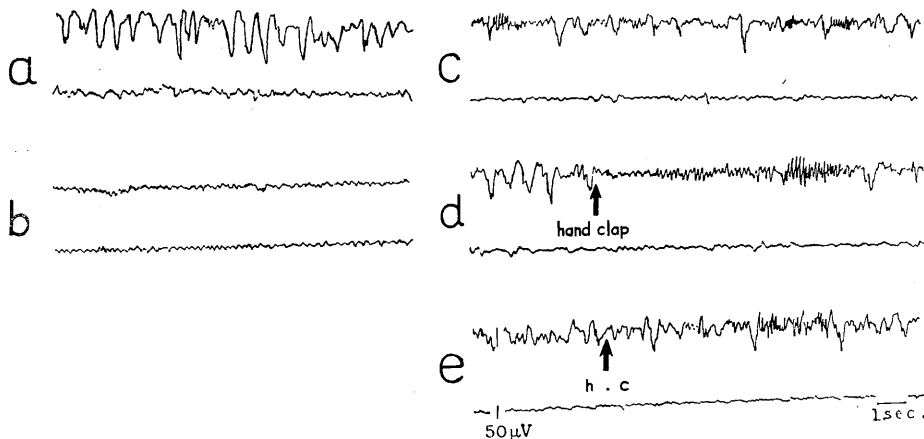


Fig. 2.

Effect of GABA on the electrical activity of the cortex and the thalamus of a urethane-anesthetized rabbit (3.3kg).

The rabbit was anesthetized with 150mg/kg urethane. Leads from the cortex (upper tracing) and the thalamus (lower tracing). a-before the application of GABA, b, c, d and e-respectively 20sec, 4, 5 and 6min after the application of GABA (3mg/kg).

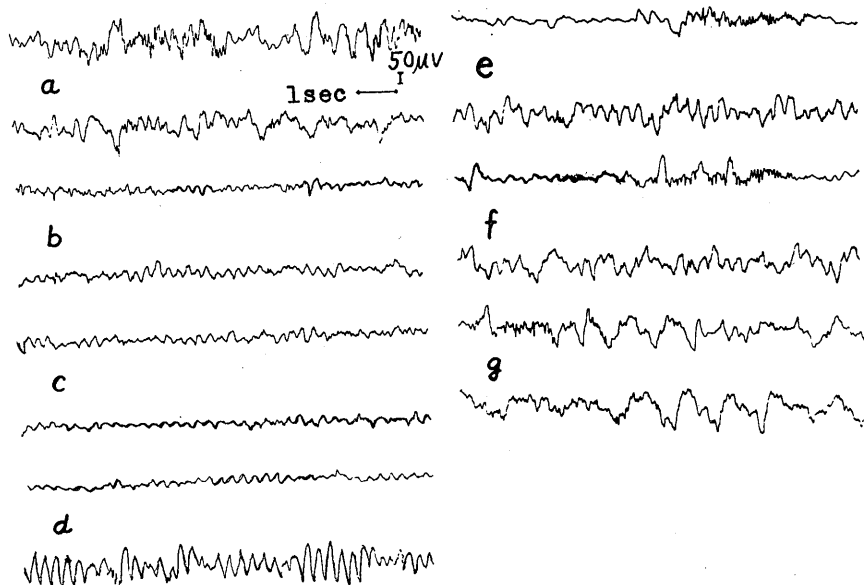


Fig. 3.

Effect of intracisternal GABA on EEG in a urethane-anesthetized rabbit (2.4kg).

2.5g of urethane were given intravenously. GABA (4mg in 0.08cc) was injected into cisterna cerebello-medullaris.

a-before the application of GABA, b, c, d, e, f and g-respectively 30sec, 2, 5, 10, 14 and 23min after the application.

行った例である。

点滴静注で GABA を与えた場合には、脳波

覚醒は GABA の点滴をやめた後も尚持続する
のが、一般であった。そして、時には脳波は永

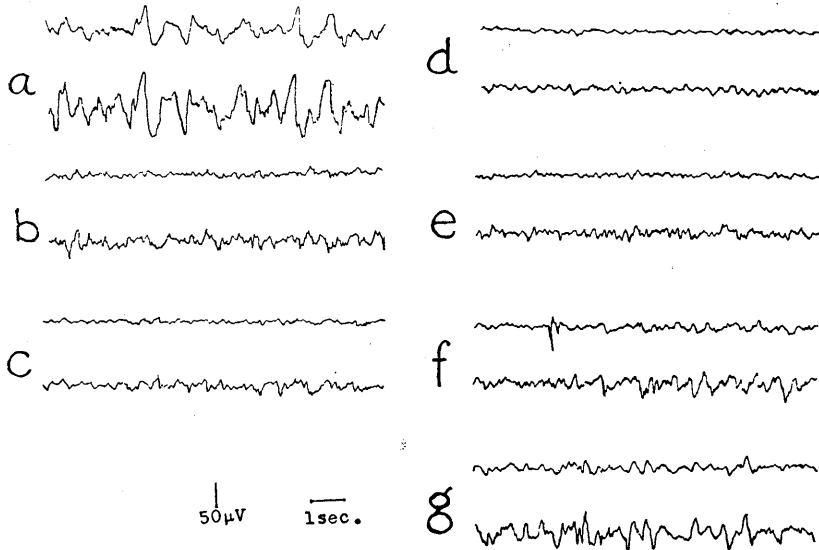


Fig. 4.

Drip infusion of GABA in a urethane-anesthetized rabbit (3.0kg).

a-EEG after the application of urethane (0.2g/kg), b, c, d and e-1, 5, 9 and 17min after drip infusion was started. f and g-1 and 26min after the stopping of infusion. 1.0% GABA was infused at the rate of 0.8cc/min.

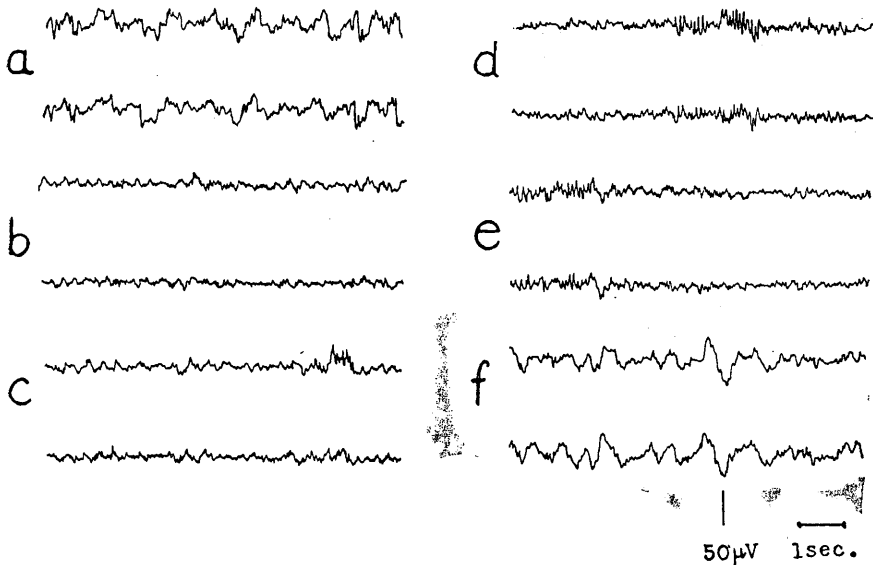


Fig. 5.

Drip infusion of GABA in a phenobarbital-anesthetized rabbit (2.6kg).

a-EEG after the application of sodium phenobarbital (46mg/kg), b, c and d-1, 10 and 30min after drip infusion was started, e and f-1 and 3min after the stopping of infusion. 0.5% solution of GABA were given at the rate of 0.8cc/min.

久的に覚醒してしう事もあった。

永続的な脳波の覚醒は、一時に大量の GABA (50~100mg/kg) を静注しても起すことが出来た。こう言う場合には、麻酔から、自然にさめる場合をも考慮すべきなので、実験方法の処でのべたような植えこみ電極又は頭皮上誘導の動物を何度も繰返して実験に使用し、一定のウレタンで麻酔のつづく時間と GABA を与えた場合に麻酔から回復する時間を比較した。ここで麻酔からさめると云うのは、脳波が覚酔時の pattern をとる事を意味している。

体重 1kg 当り 1g のウレタンの腹腔内注射又は静脈内注射によって、家兎の脳波には麻酔時に特有な遅波様式が、2 時間以上続いた。併し、GABA を 30~250mg/kg 静注すると数分で覚酔し、覚酔は永続的であった。

2) 他の ω -アミノ酸, グルタミン酸ソーダの麻酔脳波に対する作用

グリシン, β -アラニン, α -アミノ吉草酸, α -アミノカプロン酸等は、数 mg の静注では全く脳波覚醒を生ずる例をみとめなかった。従って、脳波覚醒は GABA に特有のものと云える。

又、グルタミン酸ソーダ⁵⁾は、昏睡よりの覚醒作用が報告されてもいるので、同一標本で、GABA と麻酔波に対する作用の比較を行なっ

てみた。4 例のウレタン麻酔下の家兎に、両者を 1% 1cc 静注する事により、両者の脳波覚醒を比較した。GABA は全例で脳波覚醒を示したが、グルタミン酸ソーダは、3 例にたいして、作用を認められず、1 例でわずかに作用が認められたにすぎない。この作用も極めて軽度のもので、GABA の方が遙かに作用は強いものであつた。第 6 図は、以上の比較実験の 1 例を示すものである。

3) GABA の脳波に対する作用部位に就いて

麻酔下の脳波にたいする GABA の作用を考察する場合、GABA は静脈内に注入されるので、まず痛覚刺激が問題になる。併しながら、これは、1) 皮膚にコツヘルによるクリップ等の痛覚刺激を与えても脳波覚醒の生じない深麻酔に於いても、GABA の脳波覚醒が認められる。2) Ringer 液の静脈注射及び点滴によっては脳波覚醒がないにもかかわらず、GABA によっては脳波覚醒がある。3) 延髄上部で脳幹を切断した場合でも、GABA の静注によって脳波覚醒を起すことができる等の事によって、否定出来る。更に 3) は、GABA の作用が何か末梢作用によるものとする根拠を稀薄にするものである。

B. Chlorpromazine に対する GABA の拮抗作用

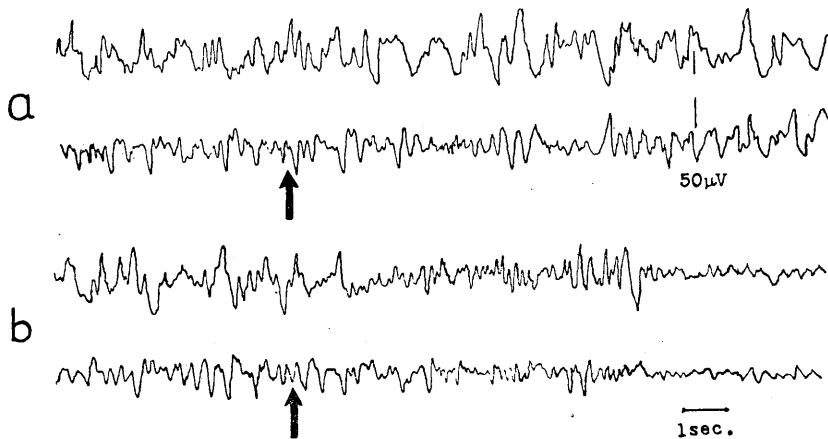


Fig. 6.

Comparison of the effects of GABA and glutamate on EEG under urethane-anesthesia. Rabbit (2.3kg), urethane (0.35g/kg) was given. a-after an intravenous injection of glutamate (4.4mg/kg), b-after an intravenous injection of GABA (4.4mg/kg). Arrows indicate the time of injections.

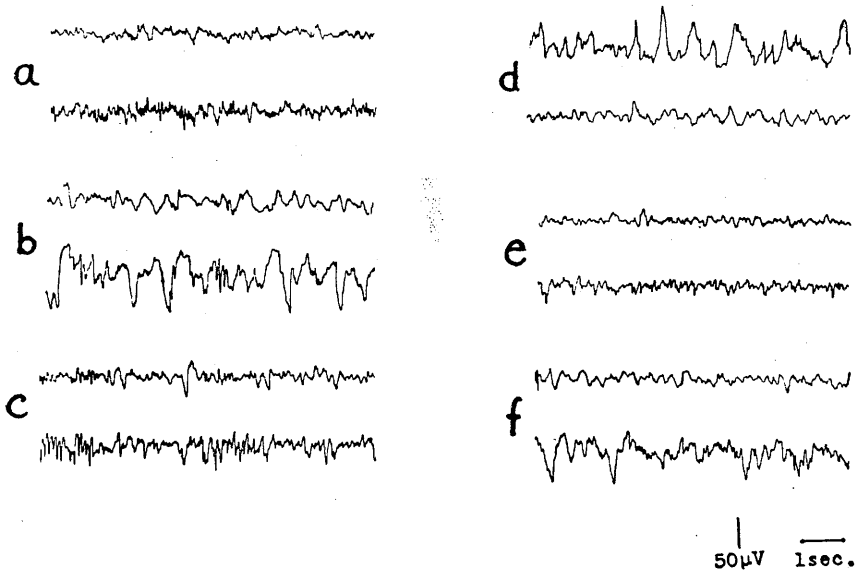


Fig. 7.

Antagonistic action of GABA against chlorpromazine on EEG of a rabbit (2.2kg). a-EEG under unanesthesia, b-EEG after an intramuscular injection of chlorpromazine (5.4mg/kg), c and d-1 and 5min after an intravenous injection of GABA (4.5mg/kg), e and f-1 and 8min after another injection of GABA (22.7mg/kg).

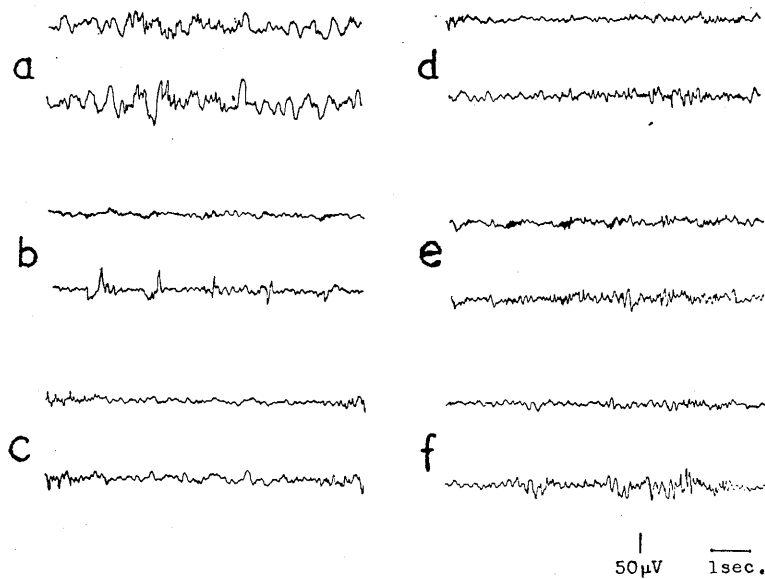


Fig. 8.

Drip infusion of GABA in a rabbit (2.7kg) under the action of chlorpromazine (5mg/kg). a-before the drip infusion, b, c and d-1, 10 and 20min after the drip infusion of GABA (1%, 0.8cc/min) was started. The drip infusion was then stopped at once. e and f-10 and 20min after the stopping of infusion.

Chlorpromazine の比較的大量を筋肉内に注射すると、脳波は著明な徐波のみからなる様式

をとった。量にもよるが、一般にこの徐波は長い間続いていた。こう云う状態にあるときに、

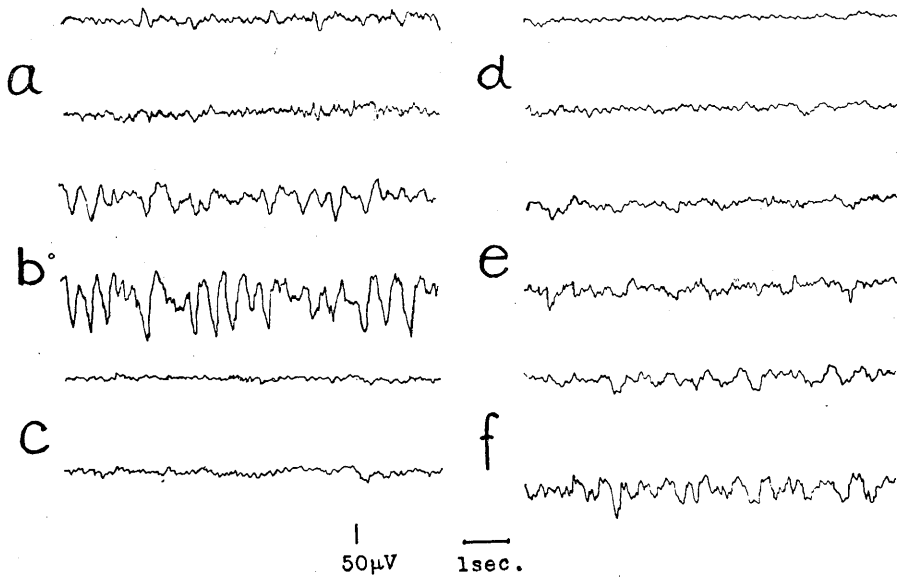


Fig. 9.

Effect of GABA on EEG in a cyan-poisoned rabbit (3.0kg).

Sodium cyanide (0.5mg/kg) was given intravenously. a-before the poisoning, b-EEG under the poisoning, c, d, e and f-1, 3, 5 and 8 min after the application of GABA (3mg/kg).

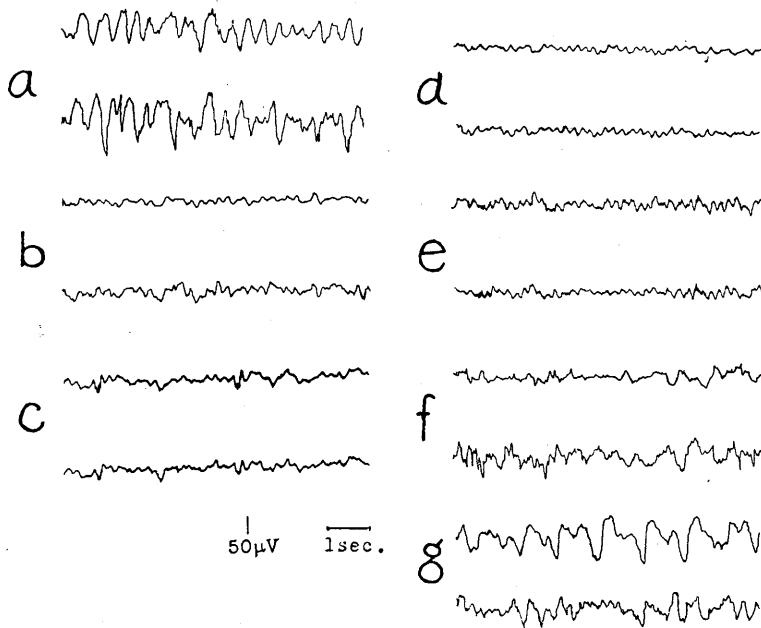


Fig. 10.

Drip infusion of GABA (0.5%0.8cc/min) in a cyan-poisoned rabbit (3.0kg).

a-before infusion, b, c and d-respectively 1, 5 and 12min after infusion. Soon, the infusion was stopped, e, f, and g-1, 4 and 12min after the stopping of infusion.

GABA を静脈注射すると、徐波は消失し、著明な脳波覚醒が見られる。

第7図は Chlorpromazine 注射後、GABA を投与して、脳波覚醒を得た実験例を示し、第8図には、GABA の点滴による実験例をしめした。点滴の場合も、脳波覚醒はしばしば永続的で、点滴中止後も、覚醒様式は続いた。

C. シアンに対する GABA の拮抗作用

シアンも、脳波を著明な徐波にする作用が認められた。そして、この場合にも、GABA は徐波を抑え、速波を発生させ、脳波は覚醒様式をとった。即ち、シアンソーダを静注すると正常の覚醒脳波は、徐波に変化した。GABA は、これを直ちに正常の覚醒脳波と殆ど区別出来ない様式のものに回復させた(第9図)。

シアン中毒時に GABA の点滴を行なうと、脳波は、GABA の与えられている間は勿論、点滴中止後も尚、正常時の覚醒様式をとった(第10図)。シアン中毒に対する GABA の作用も特に著明で、再現性のあるものであった。

麻酔薬、Chlorpromazine, シアンによる徐波に対する GABA の脳波覚醒実験の総括。

麻酔薬、Chlorpromazine, シアンと云う化学的には全く異なる因子による脳波の変化にたいし、GABA は一様に徐波の抑制、速波の発生-脳波覚醒作用を示した。作用の潜時は30秒以上数分で、作用の持続時間は 数mg/kg で数分から10分内のものであった。

IV. 考 察

各種麻酔薬、シアン等の化学構造上からも、生物学的作用の点からも、全く異なる物質によって、脳波が徐波に変ずると云うことは、むしろ、奇体なことといわねばならない。併し、これらの物質が脳波を著変させるのは、本質的には、上行網様体賦活系を抑制し、受容器よりの求心性興奮がこの系を伝導する事を中断させ、それがために皮質波の覚醒が消失するにあると云う⁵⁾。

従って、GABA が、こう云う状態下において、脳波覚醒を生ずると云う事は、受容器から

の求心性興奮を強化するか、網様体賦活系の機能を強化するかのいずれかによる。そして、前者は本文に於いて述べた如く、生じ得ないことなので、後者が GABA の作用機序と考えねばならない。

GABA は人間をいろいろな成因による昏睡から意識覚醒をおこす事が知られている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

恐らく、人間の昏睡の多くが、網様体賦活系の機能低下を伴うとすれば、GABA により意識覚醒が起る事はあやしむに足りない。従って、GABA の臨床応用のこの領域は広いと云わねばならない。特にシアン中毒の場合は、著明な血圧低下を伴うが、この低下もしばしば GABA 注射によって回復を見るので⁹⁾、シアン中毒にたいする GABA の投与は試行に値する。

Chlorpromazine と GABA の拮抗は、体性反射に対しても認められた¹⁰⁾。

最後に、GABA の脳波覚醒で注意しなければならないのは、GABA が血圧低下を生じそれが洞を刺戟し二次的に脳波覚醒が生じたものかも知れないと云う点である。洞よりの求心性興奮の寄与を否定することは出来なかったが、延髄切断後の GABA の作用存続等の成績からも、洞刺戟のみによるものと考えすることは出来ない。

V. 総 括

家兎を使用し、麻酔下、Chlorpromazine, シアン中毒下の脳波に対する GABA の作用を検討した。

1) ウレタン、フェノバルビタールによる徐波は GABA により抑制され、5cpsを基本波とし、それに重畳する速波からなる脳波様式に変じた。Spindle burst は GABA により影響をうける事は少なかった。この場合、動作上の覚醒も伴った。

2) 脳波覚醒時には、GABA は視床に 5cps の波を惹起した。

3) GABA は外来刺戟による脳波覚醒を疎通した。

4) 大槽内注射, 頸動脈注射は, GABA の脳波覚醒作用の有効性を増す手段であった。

5) 延髄切断後も GABA の脳波覚醒作用を認め得た。

6) Chlorpromazine, シアンの脳波に対する徐波化に対しても, GABA は拮抗し, 脳波覚醒を生じた。

7) 点滴静注は, いずれの場合にも, 効果を持続的にする方法であった。

8) 一時に大量注射しても, 効果は持続的となった。併し, この場合には血圧低下を考慮しなければならぬ。

9) GABA の作用機序は, 上行性網様体賦

活系の機能低下の改善にあると考えられる。

文 献

- 1) Takahashi, H., et al. (1956) Jap. J. Physiol. **5**, 334
- 2) Takahashi, H., et al. (1958) Jap. J. Physiol. **8**, 378
- 3) Sawyer, C. H., et al. (1954) J. Comp. Neurol. **101**, 801
- 4) Magoun, H. W. (1952) Arch. Neurol. Psychiat. **67**, 145
- 5) Arduini, A. & M. G. Arduini (1954) J. Pharm. Exp. Therap. **110**, 76
- 6) 山口与一・外; (私信)
- 7) 江副 勉・外; (私信)
- 8) 山崎晴一郎; (私信)
- 9) 寺師 博・外 (1956) 東京医大誌 **14**, 429
- 10) 山崎寿仁 (1959) 日本生理誌 **21**, 319

Summary

In rabbits, the antagonistic effects of GABA on EEG against anesthetics, chlorpromazine and sodium cyanide were investigated.

1. The primary effect of GABA on the EEG under phenobarbital- or urethane-anesthesia was desynchronization of high voltage slow waves. Spindle bursts were less affected by GABA. The generation of regular waves of about 5 cps in the thalamus was another characteristic of its action. These waves were sometimes observed evidently in the cortex.

2. GABA facilitated EEG-arousal by afferent stimulations under deep anesthesia.

3. The EEG-activating effect of GABA became rather prominent by intracisternal or intracarotid injection.

4. The EEG-activating effect of systemic GABA under anesthesia was observable after transection at the higher medulla.

5. The high voltage slow waves induced by relatively large dose of chlorpromazine was inhibited by GABA.

6. The high voltage slow waves generating in the cortex under cyan-poisoning were likewise desynchronized following the administration of GABA.

7. Long lasting EEG-arousal by GABA could be produced by an intravenous injection of large amount or by intravenous drip infusion.

8. The author inferred that EEG-arousal action of GABA was due to its facilitating effect on the ascending reticular activating system.

(Department of Physiology, Tokyo Medical College)

地方小学会報

第22回近畿生理学談話会 (つづき)

時 昭和35年2月6日(土) 午前10時~午後5時10分

所と当番 神戸医科大学新館第1講堂及び第2講堂 岡本彰祐・須田 勇

6. 細谷雄二・弘中義夫 (大阪市大第1生理)

内視現象による黄斑色素の検討

人眼網膜の黄斑部が着色しているかどうかについては古くから議論があって、現在でもHartridgeは死後変化によって生じる着色で生体においては認められないと主張している。しかしながら、次のような事実から黄斑着色の実は肯定できる。即ち、1) 内視現象を利用して自己の黄斑が観察され、その色調は黄色と推定されること、2) 青光源を用いる眼底検査によって黄斑部の着色が確認されること、3) 混色実験の際に、黄斑部の色調の影響が色の方程式に表われること(中心性青色盲)などがそれである。わけても、内視法による黄斑の観察は比較的容易にできるもので、学生に対する実験示説としても好適である。

内視現象による黄斑の観察には、従来から青紫色の硝子フィルターがよく用いられるが、観察に利用される透過波長範囲が広いので、詳細な観察には極めて不十分と考えられる。

著者らは濃青色硝子ばかりでなく透過波長範囲の甚だ狭い干渉フィルターを用いて実験し、黄斑の着色を確認し得たばかりでなく、その色素のスペクトル吸収を推察し得る成績に達したので報告する。

実験方法 1) 従来の方法に従って、色調の濃いコバルト硝子を通して平等な白色照輝面(晴天の白雲、タングステン昼光電灯の照明笠など)を望見して、視野中心部に現われる灰紫色の黄斑投影像について観測した。2) 詳細な観測には、透過範囲約 $5m\mu$ の干渉フィルターを利用した。その透過波長のピークはそれぞれ400, 430, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 545, 550, 600, 660, $670m\mu$ のもの16枚である。

興味ある成績としては1) $500m\mu$ 以上のフィルターでは黄斑影像是全く認められない。2) $400\sim 480m\mu$ では黄斑影像是確認され、わけても $460m\mu$ では最も明瞭である。3) 影像の濃さのスペクトル分配が、ほぼカロチノイド(β -カロチンまたは

キサントフィル)の分光吸収に一致することなどがあげられる。

なお、多数の人について、実験してみると、黄斑影像の見えにくいものがかかり多い。恐らくは、黄斑の着色度に個人差があるのであろう。

7. 河村洋二郎・塚本周作 (阪大歯生理)

“歯ぎしり”出現機構に関する神経生理学的研究

本研究は歯ぎしり出現に関する神経機構を解明せんとして行なったものである。

実験には成熟家兎を用い、動物をstereo-taxicallyに固定し、下顎前歯中央部に糸をくくりつけレバーを介しキモグラフィオン上に上下、左右の二次元的下顎運動を同時記録した。又、左右咬筋及び顎二腹筋の筋電図、歯ぎしり音をも同時記録した。皮質の電気刺激はBregmaを中心とし前後、左右2mm間隔に行なった。刺激電極は直径 100μ の白金電極を用い不関電極は残留頭蓋骨中に挿入した。刺激により歯ぎしりを誘発した大脳皮質領野は深麻酔下では、Area insularisのrostralでArea Postcentralisのlateralにあり、ほぼ咀嚼領と一致している。ただしこの領野のVentral-medialの小部分は歯ぎしりを誘発しなかった。誘発した典型的歯ぎしり動作は、リズム約3.8c/sの顎の上下運動と著明な側方運動からなっている。右の皮質刺激の場合には左への振れが大であった。又同一刺激条件で同一点を刺激しても必ずしも毎回同一顎運動経路は示さなかった。咀嚼運動と歯ぎしり運動出現条件の相違は、高頻度刺激で歯ぎしりが出現し、同一点でも刺激サイクルが遅いと咀嚼運動が誘発された。更に、0.5~1%硝酸ストリキニンの局所塗布により低頻度刺激で歯ぎしりが誘発された。歯ぎしりリズムは2.7~4.1c/sで大約平均3.6c/sであり、大脳皮質刺激により誘発される咀嚼リズムが平均5~6c/sであるに比し低い値を示した。

8. 河村洋二郎・船越正也・高田 充 (阪大歯生

理)

咀嚼筋機能の脳幹調整機作

Ⅲ. 各筋間の相互関係について

本研究は各咀嚼筋からの知覚性インパルスが中枢において、いかに相互に作用し合っているかを明らかにするために行なったものである。

実験には雌雄成猫を用いた。後頭骨開頭後延髄を露出し 37°C に加温した流動パラフィンを流して乾燥と冷却を防いだ。記録電極には尖端約 20 μ の銀線封入ガラス管電極を用いて Horsley-Clarke 氏装置により stereotaxically に三叉神経運動核又は中脳核に挿入した。

三叉神経運動核の自発性放電は顎の下制により著明に促進する。この反応は開口筋である同側顎二腹筋を同時に伸張することにより抑制され顎二腹筋の伸張中止により再び先の放電が出現した。同様に側頭筋伸張により放電の増加する三叉神経運動核部の反応も同側顎二腹筋の同時伸張により抑制された。遂に開口筋の伸張により放電増加を示す中枢部位の活動は同時に閉口筋を伸張することにより抑制された。また反対側拮抗筋間にも相互に中枢活動を抑制する効果が認められた。三叉神経中脳核ではこのような抑制作用は認められなかった。

顎二腹筋の伸張により自発性放電の増加を示す同側運動核部の活動は反対側同名筋を同時に伸張することにより殆んど完全に抑制された。対称筋の伸張を解放すると再び元の放電が出現した。

左右の閉口筋間においても同様な関係が認められた。拮抗筋についての場合と同様、対称筋の場合にも三叉神経中脳核では相互抑制現象は認められなかった。

9. 幸塚嘉一・内藤博江・堀 泰雄・堀川惺子・三戸 裕 (関西医大生理)

三叉神経性瞳孔運動神経支配Ⅲ——延髄における Origin について——

本研究の第Ⅰ報においては、カエルの三叉神経中に遠心性瞳孔縮小神経線維と遠心性瞳孔散大神経線維とが含まれることを証明し(第133回東京生理学談話会)、また第Ⅱ報においては、遠心性三叉神経性瞳孔縮小神経線維が, ggl. prooticum commune にて cell-station をなすことを生理学実験的に証明した(第11回中国・四国地方会自律

神経分科会) 本報においては是等の神経の延髄における origin について検討した。

実験方法: medullary bullfrog を用い、その片側の三叉神経のみを残して他の脳神経及び脊髄神経をすべて切断する。この様な標本にて、延髄内に“カルミン・ニコチン微小注射法”(仮称)によりニコチンを注射し、之によりおこる瞳孔の変化を検討した。瞳孔の観察及び記録は前報と同様の方法によった。

実験成績及び考察: 1) 延髄と effector との連絡路が片側の三叉神経のみとなったところの上記 in situ の標本において、延髄内にニコチンを注射すると、同側の瞳孔は明らかに縮腫し、後一定の時間を経て回復した。この間対照側(三叉神経切断側)の瞳孔には変化がみとめられなかった。この場合の瞳孔縮小は、三叉神経性瞳孔縮小神経の Origin が刺激された結果であると考えられる。

2) atropinize せる瞳孔においては、1) と同一実験をなすと瞳孔は明らかに散大した。之は三叉神経性瞳孔散大神経の origin が刺激された結果と考えられる。この様に延髄内に三叉神経性瞳孔運動神経の origin が存在することは、是等が true efferent であることを明示する。

結論: 1) 食用ガエルの三叉神経性瞳孔縮小神経及び三叉神経性瞳孔散大神経は、夫々の origin を延髄中に有する。2) 従って Maurice (1954) のいう三叉神経の antidromic stimulation による縮腫ということは考え難い。3) 以上の成績は、自律神経に関する Langley の所謂“遠心性二重支配法則”が虹彩に関しても不当なることの一根拠を示す。

10. 中西政周・西中 弘 (大阪医大生理)

脊髄神経節中の自律神経細胞について(続報)

体制、自律兩種神経線維を形態的に識別する短時オスミウム酸染色法(中西法)を用いて、脊髄神経節中には求心性の体制神経細胞の外に遠心性と求心性の自律神経細胞が存在するというを推論して既に発表した。

そこで之等の神経細胞が上記の中西法で調べるとどの様なものであろうかと言うことを調べる為に、脊髄神経節に中西法を適用して後之をほぐして調べた。即ち神経線維と神経細胞が連絡を保つ様に注意してほぐし標本を作って、それに連なる

線維から推してその細胞が体制神経性か自律神経性かをきめた。斯くして脊髄神経節中には双極性の体制神経細胞と、自律神経細胞では双極性のものが認めることができた。之等はいづれも求心性のものである。然し遠心性の自律神経細胞はどうしても確実に認める事はできなかった。この原因はほぐし標本を作る際細胞と線維がひきちぎられる為であるが、遠心性のものは1本の線維が数本の線維に分枝して之に第2ノイロン所属の細胞が付着しているものと思われるので、特にひきちぎれやすいものと思われる。そこで、今回はこの欠点を少くする為に、即ちほぐし易い様にと考えて、6% 醋酸液に染色後の神経節を浸して後ほぐし標本を作ってみたところ、以前よりも良好な標本が得られ易い様であった。然し醋酸液に浸す時間にも問題がある様で概ね1時間でこれを試みるのが目下の処良い結果が得られる様に思われた。斯くして1本の線維から数本に分枝した線維の先に細胞が付着している像を得ることができた。之は節前線維が分枝して節後線維所属の第2ノイロンと結合している像である。斯くして、脊髄神経中に於いて明確に求心性と遠心性の自律神経細胞が存在することを認めることができた。

11. 佐々木和夫・田中 任・大谷卓造 (京大第1生理)

運動ノイロンの活動様式について

1) 猫の腰部脊髄 α 運動ノイロンに細胞内電極を挿入した際、麻酔が浅くなる程、持続的の反復放電を示すノイロンが多く認められるようになる。

2) この反復放電には tonic pattern の様式を示すものが多いが、phasic pattern のものも観察できる。即ち前者は通常 50-200msec の間隔で比較的規則正しく放電を持続しており、しばしばその放電頻度のゆるやかな増減がみられる。後者は数個のスパイクが群をなして間歇的に出現するもので、その際のスパイクの間隔が 30msec に近づくことがある。

3) tonic pattern を示す運動ノイロンと phasic pattern を示すそれとの間に特に静止電位、活動電位の大きさの差は認め難いが、前者の活動電位後過分極相の持続は 80-120msec のものが多く、後者のそれは 80msec 以下であった。又 Renshaw 細胞によるとと思われる抑制性後過分極相は前者に

著明であり、後者では殆んど認め難かった。

4) 上位中枢の刺激部位を適当に選ぶことにより、持続的の反復放電頻度を増減させうる。

5) 細胞内電極からの直接通電により膜電位を脱分極させると tonic pattern の放電頻度が増加する。しかし脱分極を強めても頻度は各ノイロンにつき一定値を超えない。又脱分極は放電間隔の偏差を著しく減少させる。即ち適当な強さの脱分極により各ノイロンのもつ反復放電の極限の状態が示されるものと考えられる。過分極は之等と逆の作用をもつ。

6) 持続的の反復放電をおこなっていないノイロン中、synaptic bombardment によるとと思われる at random な小さい電位変動 (synaptic noise) が著明なものでは脱分極性通電で反復放電を起こさせうるが、かかる電位変動が僅少なもので脱分極性通電によって反復放電を惹起せしめえない。

7) 以上の如き各条件下の細胞内記録から、運動ノイロンの tonic な反復放電には一定以上の強さの synaptic bombardment の持続が必要であること、又その強さと各運動ノイロン固有の諸特性により頻度が決定すること、更にその諸特性が放電様式決定に関与しうること等が推論される。

12. 池田卓司 (京都府立医大第2生理)

大脳皮質の各部位に於ける dendritic Potential の recovery process について

大脳皮質の直接刺激によって得られる所謂 dendritic potential (DP) の spike-like-potential (Spike) は皮質第一層を形成している dendrite 膜の電気現象である。DP の recovery of responsiveness について Chang 等が試みられているが経過は非常に長い。かかる説明としては、dendrite の回復性以外に中枢制止を考えている。著者はかかる点及び脳の部位的相違について回復性を検討した。

1. 極大刺激による DP の recovery of responsiveness. supramaximal stimulation (パルス巾 0.1msec, 41.5V) による運動領、体性感覚領に於いて実験を行なった。initial & late positivity の小さい DP では完全回復には早い場合で 6~10msec, おそい場合には及んだ。所がこの回復性は陽性電位の出現によって著しく影響を受ける。回復性はおそくなる。即ち、運動領にて 40~60msec で回

復する場合に体性知覚領, 視覚領では15~25msecで回復し, 回復性に部位的相違を認めた.

2. 3発刺激の実験

DPには Spike 以外に summing slow potential (SP)があるので test response が果して不応期を有する Spike であるか否かを検討する為に3発刺激を行なった. 極大刺激条件では test response に対する3発目の刺激は無効で Spike と同じ性質である.

3. 中等度刺激による DP の recovery of responsiveness. 単純な表面陰性電位が得られる様な中等度の刺激条件で回復性を検討した. この場合には何れの部位に於いても回復は7~15msecで, 回復の部位的相違は見られない.

結論: 従来 DP の回復性は極大刺激で行なって来たが, かかる際には波形, recovery process から見て明らかに dendrite 以外の皮質内要素の興奮性が関係しており真の dendrite の回復性を示すものでない. そこで著者は中等度刺激法によって dendrite の回復性は7~15msec であり, 且つ運動, 知覚, 視覚領による部位的相違はない.

13. 溝淵孝雄 (京都府立医大第2生理)

種々の電極による dendritic potential の波形について

著者等は先に大脳皮質表面刺激にたいする反応 dendritic potential (DP) が spike-like-potential (Soike) 及び slow potential (SP) から構成されている. この DP の振幅, 波形を三種類の電極を使用して検討を試みた. 電極Aは刺激電極が誘導電極よりV字形に配列し, 誘導距離並びに刺激距離が同時に変る. 電極Bは誘導より刺激電極が同一円周上に配列し刺激距離が変えられる. 電極Cは刺激電極が等間隔に直線的に配列し, 誘導距離を一定にすれば刺激距離による波形の変化を記録出来る様にした.

結果: 1. A B 電極による波形

刺激距離 1mm では約 1.5mV の振幅を示す陰性波であるが, 2~3mm にてはこの陰性波に先行して2~3の棘状電位を伴う initial positivity が強く出現し, 陰性電位の振幅は著しく減ずる. この際強弱刺激による継時刺激にて所謂 Spike 及び SP を確認出来た.

2. C 電極による波形

誘導距離 1mm を一定にし刺激距離を 1, 3, 5mm と変えると, 1mm にては著明な late positivity にて陰性波が変形し振幅を減ずる, 3mm にては単純陰性波を作り, 5mm にては initial positivity が強く late positivity と共に陽性波を作り, 陰性電位はその上に乗った形となる. この電極に於ける強弱刺激にて所謂 spike と SP を確認出来る.

以上三種類の電極による実験の結果, DP は Spike 及び SP の二要素から成るが, この Spike 様電位は近距離誘導 (1mm) にては刺激電極間距離の効果による影響が強く, initial & late positivity が単独或いは複合的に影響を与え, Spike の波形を変形若しくは振幅を減少させる. これ等の陽性波及び棘状電位は恐らく皮質第一層以下の neurone 群の刺激興奮によって起ったものと考えられる. 次にこれ等の条件を考慮に入れて, 刺激間距離 0.7~, 1, 2.2mm, 誘導距離 1~3mm にてその最大振幅, Latency を求めたが最大振幅は近距離 (1~2mm) にて 1.3~3.2mV に亘るが, Latency は直線的に変化し, これから求められる conduction velocity は 1.2~1.6m/sec である.

14. 高比良英輔・池田駿太郎 (神戸医大第2生理)

筋性求心線維第一群の脊髄内経過

Group I muscle afferent fiber は, 単シナプス反射の求心枝であり (Lloyd, 1943), 又拮抗筋への直接制止作用をもつ (Eccles, Fatt & Landgren, 1956) とともに, Clarke氏核細胞への Presynaptic neurone でもあることが, Lloyd & McIntyre (1950) によって証明されている.

実験は, この第一群線維脊髄内上行枝の活動を, 微小電極によって把握する事を目的とした.

猫の腰髄全長を, 40mg/kg ネムブタール麻酔下に露出し, 胸・腰髄間で切断した. フラキセドールにより動物を非動化し, 両側人工気胸をほどこし, 呼吸はポンプによって行なった. 刺激に用いた神経は, 四頭股筋神経である. 第一群活動の判定には, 流入分節で導出した Cord Potential を用いた.

健全な一次求心線維からえた細胞内活動電位として次のような規準を設けた. 自発放電のないこと. 0.3サイクルの単一末梢刺激に対し単一反応を示すこと. スパイク電位の振幅が 50mV 以上ある

こと、持続が1msec以内であること。Pre-potentialがないこと。以上の規準により一次求心線維と判定された単位には、持続約150msec(単一パルスの持続は0.02msec)、頻度100~950サイクルの反復末梢刺激を与え、その反応を記録した。

反復刺激に対する反応態度は、後根線維と上行枝とで、明確な相異を示す。前者は800サイクルまでの各刺激にほぼ完全に追従するが、各反応の振幅は、200サイクル以上では不応期的なあらわれを示す。これに反し上行枝(特に15以上)では、刺激に追従する反応のえられるのは200サイクルまでで、それ以上の刺激頻度では、反応頻度は100~200サイクルで一見ランダムに反応し、振幅は常に極大である。これは、線維分岐部に於いて興奮伝導の安全率が下降しているために生じたものと考えられる。

15. 坂本鳴嶺・黒沢和彦・喜多 弘(順天堂大第1生理)

蛙の骨格筋線維の形質膜における分極に関する実験的並に理論的研究

本研究は、形質膜通電に坂本の細孔電極を用いる理由を述べたもの。昨年12月の東京談話会で、この電極を用い、stimulatorから蛙骨格筋線維に等圧を加えて弱い直流を流し、形質膜を含む回路の電位 Π を D. C. amplifier を通して陰極線 oscillogram として記録し、その経過が通電時間が約1msecより大(それより短い通電時間になると、stimulatorもamplifierも正確に働かない)ならば、坂本の形質膜における拡散分極のみの場合の理論に一致することを述べた。しかし短期間の通電に対しても理論と実験とが一致することは次の研究からも解かる。

stimulatorを用いて点A, Bから筋線維に、期間が2msecで電圧が電圧閾の約1/10の等圧(v)を加えて、細孔電極で筋線維を適当に押しつつ電流Jを流し Π -t 曲線を描記する。

坂本の細孔電極は細孔において急に狭くなっている。この部分をD点とする。そしてA, D間の電流(J)に対応する抵抗をR, 形質膜の分極に直接関係する, D, B間の電流に対応する抵抗を r_1 , その電流を短絡する, D, B間の電流に対応する抵抗を r_2 , また電圧(v)を等圧にするために挿入する抵抗を R_1 とする。 $R = R_1 + R_2$ 。 R_2 は坂

本の細孔電極を用いて Ringer pool 中に通電し、その抵抗から細孔外部の分散抵抗を引いた値になる。

1例を挙げると $R_1 = 1.234M\Omega$, $v = 25.58mV$, $p = 35.6$ 。ただし p は $t_1 = 0.0004sec$, $t_2 = 0.0009sec$ 及び $t_3 = 0.0016sec$ とそれらに対応する Π_1 , Π_2 , Π_3 から逐次接近によって定めた値である。まず t_2 , Π_2 ; t_1 , Π_1 から定数Hを求めると $H = 2.4426 \times 10^{-7}$, t_3 , Π_3 ; t_2 , Π_2 からHを求めると $H = 2.4428 \times 10^{-7}$ となる。かように短い期間に対応するHと長い期間に対応するHとが等しいことは全く拡散分極のみの場合であることを物語る。また t_1 , t_2 , t_3 に対応するGもみな、 6.4886×10^{-7} となり、一致した値になる。

次に細孔外部の分散抵抗は $(0.805 \times \rho) / \pi a$ であって、 ρ は Ringer の比抵抗 (91.9Ω), a は細孔の半径 ($20 \times 40^{-4}cm$) であるから、細孔外部の分散抵抗は $1.2 \times 10^4\Omega$ 。そして R_2 + 外部分散抵抗の両端の電圧は、oscillogram から $1.395mV$ 。 R_2 + 外部分散抵抗は 7.1×10^4 。従って $R = 1.293M\Omega$ 。

また $t = \infty$ の条件から $r_2 = 1.1786M\Omega$ が得られ、更に $t = 0$ の条件から $r_1 = 0.31444M\Omega$ が得られた。すなわち細孔電極が強く押しつけられて外液を流れる電流は非常に弱く、 r_2 は形質膜を横切る電流に対応する抵抗の次序であるということができる。

最後に抵抗 R , r_1 , r_2 を求め得たから、形質膜の分極起電力 v' が得られる訳であるが、この値は t が小さい場合に Π と甚だしく異った値である。

16. 吉村寿人・桑田 努・箭田正輝・杉本順一(京都府立医大第1生理)

腎臓のアンモニア分泌機能に関する研究

腎臓に於けるアンモニアの生成は acidosis に際して増加するが、これは尿細管細胞内の Glutaminase の作用によって Glutamine より生成せられることは論なき所である。併しこれが何故に acidosis に際して尿細管腔内に分泌せられるやの機転については議論が分れている。わが教室の杉本は犬についての実験に於いて副腎を摘出すると腎臓の Glutaminase 活性には変化なきに拘らず、アンモニア分泌が減少する事実を明らかにし、アンモニア分泌は尿細管細胞膜に於ける NH_4^+ と Na^+ のイオン交換による事を主張し、Pittsの拡散

説を反駁した。今回はこの問題を比較生理学的見地より検討して見たのでその結果を報告する。

食用蛙に $2\sim 9\text{mM/kg}$ の等張性塩酸溶液を静脈内注射し、その後の尿への酸根排泄の状況を見るにアンモニアの生成は高まるがその酸根排泄は、犬や人体の場合のごとくに NH_4Cl の形でなくして NH_4HCO_3 として尿中に現われる。又酸性尿の生成も著明ではない。従ってこの場合にはむしろ NH_3 の拡散によって分泌せられたものが次の反応にて尿中に固定せられたものと考えられる。

$\text{NH}_3 + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4\text{OH} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{H}_2\text{O}$ 蛙の副腎皮質の組織を検鏡するに温血動物に見る様な三層の区別はなく発達が悪い。この事がイオン交換による NH_4Cl 生成の無い原因に関係するのかもしれない。

生後1~3ヶ月の仔犬についてさきに杉本が行なったと同様に酸性注入実験を行なって、その後の尿への酸根排泄を観察した。その結果生後3ヶ月に達すると成犬と略同程度の NH_4Cl の分泌が認められるが、生後1ヶ月の仔犬では、アンモニア排泄は極めて少ない。併し酸性尿の生成は可成りに発達し、且つ副腎皮質も既に3層分化が明らかである。ただ生後1ヶ月では、腎臓の尿管の発育が不良であって *Glutaminase* 含量も僅かである。これがアンモニア生成不良の主因と思われる。

以上を要するに腎臓のアンモニア分泌はその *Glutaminase* 含量と副腎皮質の働きによって支配せられ、前者はアンモニアそのものの生成に対し後者は Na^+ との交換による NH_4Cl の生成に対して主役を演ずると考えたい。

17. 土屋和道・渡部英史・丸尾雅弘 (神戸医大第1生理)

天竺鼠摘出腸片に於けるプラスミン収縮について

周知の如く、*Plasmin* (*fibrinolysin*) は血漿トリプシンとも呼ばれる蛋白分解酵素で、正常血漿中では殆んど無作用である。然し、ショック其の他に際して活性度の異常な増加を来し、出血を伴なう低線維素原血漿又は無線維素原血漿を結果するので、最近特に注目されるようになった。

既に *Rocha e Silva* は *plasmin* の蛋白分解作用によって生じる一種の *polypeptid* が強力なヒスタミン作用を持つ事を報告し、此のものを *bradykinin*

と名付けた。

著者らは天竺鼠の摘出腸片を Tyrode 液 (25°C) に懸垂し、被検液による収縮をキモグラフィオンに描記した。*Plasminogen* 分層としては *Loomis* の方法によって作った。被検液の pH は 7.4 とし、何れも投与前 37°C 20min 加温した後 25°C に戻して使用した。その結果、次の知見を得た。

1. 夫々単独に与えた *fibrinogen*, *Plasminogen* 分層, *streptokinase* は見るべき作用はなかった。

2. *Plasminogen* 分層と *streptokinase* の反応液も予期に反して腸管の収縮を起さなかった。

3. *fibrinogen* 溶液に *Plasminogen* 分層及び *streptokinase* を加えた反応液は $10^{-8}\sim 10^{-9}\text{Ach}$, $10^{-9}\times 5$ *Histamine* 溶液に相当する腸管の収縮を惹起した。これを便宜上 *Plasmin* 収縮と名付けた。

4. 此の *Plasmin* 収縮は ϵ -amino caproic acid, GABA, BOGABA 等の介在によっては抑制されなかったが、 ϵ -amino caproic acid を予め、上記の *Plasmin* 反応液に加えて置く時には、収縮は著明に抑制せられた。

5. 又、此の収縮は *atropine* の前投与によっては抑制されないが、*antihistamine* 剤 (*Diphenhydramin hydrochloride*) の前投与によって顕著に抑制せられた。

6. 以上の実験結果から見て、*Plasmin* 収縮の特異性が明らかにされた。

18. 岡本歌子・井口 豊 (慶大生理)・朝日豊吉 (川崎市立病院内科)

クルマエビのミオシン-ATPase 系について

いわゆる筋収縮蛋白であるラクトミオシン、またその構成単位であるミオシン A の ATPase 作用は、筋収縮の要素的過程であると一般に信じられている。しかし筋から分離された筋原線維の ATP による機械的反応は、動物の種によって量的、質的に大きい。著者らは、温血動物の骨格筋と甲殻類の筋において ATP による反応性の差を追究してきた。この間著者らはクルマエビ筋から、他の動物の筋とは性質の異なるミオシン ATPase と思われるものを見出した。この ATPase は次の性質を有する。

1) ウサギ、ダイコクネズミの骨格筋及びザリガニの筋の Weber-Edsall 抽出液から精製された

ミオシン溶液は、ATPに対し既知の反応を示す。しかしクルマエビ筋の同上抽出ミオシンは、他の動物のミオシン同様 Ca で活性化されるが、同時に Mg によっても活性化される。

2) この Mg 活性化は、ミオシン B から抽出したミオシン A においても同様に認められ、Szent-györgyi の KJ 法でいわゆる actin-free にしたミオシン A では、Mg による活性化はますます明らかになるが、Ca 活性化は認められなくなり、時に Ca により抑制されるようになる。

3) この ATPase 能に対する Mg の活性化の至適濃度は $1mM \sim 5mM$ の間である。

4) Mg 単独では著明な活性化の範囲である濃度でも、Ca を添加すれば、この ATPase 能は抑制される。即ち Ca は Mg 活性を抑制する。

5) このミオシン-ATPase は、Kielley and Meyerhof の顆粒性 ATPase を除去しても尚依然として Mg によって活性化される。

従ってこの Mg 活性 ATPase 能は、クルマエビ筋ミオシン A の属性である。

形態的には類縁である淡水エビであるザリガニと、海水エビであるクルマエビとが、宗族発生においていかなる関係があるにしても、このように性質の異なるミオシンをもつということは、比較生化学上から注目すべきことと思われる。

19. 辻本 毅・川口 茂・長井音次 (和歌山医大第1生理)

肝-ミトコンドリア ATPase 活性に及ぼす 1, 2 の薬剤の作用

酸化的磷酸化反応機作解明のため、その逆反応と考えられる ATP 水解反応の機構を、uncoupler である DNP (2, 4-Dinitrophenol), Azide を用い或いは P-Chloromercuribenzoate, CN^- , Mg^{++} , を共存せしめて、ATPase 反応の活性および、Mitochondria ageing の経過に於ける同活性の推移から、上記 uncoupler の作用場面を考察した。

実験結果として、i) Azide は fresh ATPase を刺戟するが、DNP-刺戟に及ばない。ii) Azide-ATPase 活性は ageing と共に減弱する。iii) Aged-Mitochondria では、Control-ATPase 以下に抑制する。iv) Azide は、DNP-ATPase を競合的に抑制する如く見受けられる。v) Azide の作用は、DNP-ATPase と同じ pH 領域でみられる。

vi) Control 及び DNP-ATPase は Mg^{++} によりたかめられるが、Azide-ATPase は ageing の後期のみ高められる。vii) $10^{-5}M$ PCMB は、初期の Azide-ATPase のみを抑制する。viii) CN^- ($10^{-3}M$) は fresh Mit. の ATPase を刺戟し、aged state では無効である。

等の所見から、

Azide は、酸化的磷酸化反応の系列中の、ATP- P_i 交換反応に於ける $X \sim I$ 化合物に於いて DNP と競合し、DNP による $X \sim I + H_2O \rightarrow X + I$ は azide による夫に比し大であると仮定した。又、同反応中の $X \sim P$ 化合物は、agein により生ずると考えられる Mitochrome (Pollis-Schminkler) により attack され、Azide は之に作用するとして、結果の iv), i), iii) を説明した。

また (Azide + CN^-) 活性 > CN^- -ATPase 活性よりみても、Azide に於ける Cytochrome oxidase に対する以外の作用の可能性を暗示した。

20. 井上 章・品川嘉也 (京大生理)・伴 隆志 (京大薬理)

コリンエステラーゼの基質電子状態特性について

Ach 類似物質である phenylacetate 誘導体について電子状態を計算しコリンエステラーゼによる加水分解率との間に平行性のある事を見出した。LCAO 法により基質の、最高被占準位における電子密度 $f(E)$ 、全被占準位の電子密度 q 、Superdelocalizability $S = \sum f_i / \lambda_i$ 及びその一項近似 $S^1(E) = f(E) / \lambda(E)$ 、 $S^1(N) = f(N) / \lambda(N)$ を求め、Butyrylcholinesterase による Ach に対する % maximum rate に対して $f_0(E)$ 及び $S_0(E)$ との間に強い相関があることを示した。非酵系的加水分解に対するよい Index とされている $S_3(N)$ との間には認むべき平行性が見出されなかった。故に 5 位置によって酵系の active center と分子化合物、恐らく charge transfer complex を作って結合すると考えられる。これを $f(E)$ と $S(E)$ に共に平行性を持つ一般の場合について定式化し、active center も π 電子系を持つ可能性を推定した。 π 電子系が pseudo- π 原子を通じて相互作用する時の超共軌エネルギーが振動論によって求められ、 $S(E)$ 及び $f(E)$ に比例して算出された。この Index から active center との結合形式を現象論的モデルとしてしめし

Nachmansohn の模型との比較を論じた。

Acetylcholinesterase による分解については 8 位置の Index に対して相関があり Nachmansohn 模型と距離的な一致を示した。Aromatic esterase では 8 位置及び 9 位置の Index と相関があり、置換基をつかって Charge transfer complex を作る外化学反応の起る可能性を示している。

コリンエステラーゼの種類により基質との結合形式に差があり反応形式にも異なったものが推定される。酵系の電子状態特性を調べることにより active site の構造をも或程度推定出来る場合のあることを示した。

21. 笹川久吾・松本 清 (大阪医大生理)

高分子複合系(就中 Liponucleoprotein-system)の電気活性に及ぼすアルカリ土金属(アルカリ金属, アルカリ土属)の影響(其の 1)

生体に興奮性級の生機を生ずる高分子複合体系たる Liponucleoprotein-system やこれと略ぼ同級の生機を有する生体たる動物性ウイルスの活性を増大する生活条件の 1 つとして、アルカリ土金属 Ion をあげた生活基本小体論(笹川)研究業績の続行として、Na, K, Ca, Mg 等のアルカリ金属及びアルカリ土属諸 Ion と Liponucleoprotein 複合体との相関によって生ずる電気活性を Picrofaradmetrie で検索して、斯かる高分子複合系の各構成要素が二次結合をして親水基を生じ、結合水から更に自由水を生ずるにつれ、漸次生機が旺盛になってゆく経路を詳かにしようとする目的で、
1) 先ず Liponucleoproteinsystem の構成要素たる蛋白質、脂質及び核酸等の高分子が複合体を構成してゆく途次、その生体としての電気活性即ち生機を増大してゆく道程を追及して、イ) 各要素の単独溶液は或限度迄は概して其の濃度の増大と共に活性も増大するが、限度を越せば必ずしも然らず、3 者の活性は蛋白質、核酸、脂質の順に大である事、ロ) 3 要素の合成比としては蛋白 9、核酸 1、脂質 2 の如き数分子の結合比で最高の活性を示し、ハ) pH は 7.2 又ニ) 温度は 35°C で最高であるが、之に遠ざかるにつれて弱小となる。ホ) 各構成要素個々の活性の数学的和よりも 2 者(但核酸と脂質とは結合しないが)乃至 3 者結合の膠質の活性が余程大である。即ち $1+1=2$ の理を超える現象の生ずること等が知られた。

II) 之等の基礎的知見から進んで a) アルカリ土金属各 Ion は各其の濃度と活性の相関が複雑独特であり、特に Ca の如きは Veratrin 曲線を想わしめるものすらある。b) 各 Ion の複合体に対する賦活能は、NaCl, MgCl₂, CaCl₂, KCl の順に大であり、大体に Na は賦活的に K はその逆に作用するが、其の濃度によっては各其の逆の相もある。III) 次いで之等各 Ion 相関の下に複合体賦活の状態を追及する目的で Ringer 液を稀め各種の人工灌流液を以て検討し、i) 之等各種の人工灌流液に於ける各 Ion 活性の相関を或程度窺知し得ると共に、ii) 全般的に之等各種の液体が複合体に対し賦活的に作用するものなる事、iii) 之等の Ion と複合体との相関追及に於いても亦 $1+1=2$ の理を越ゆるものある事等が知られた。

22. 笹川久吾・岡田 稔 (大阪医大生理)

高分子複合系(就中 Liponucleoprotein system)の電気活性に及ぼす酵素(蛋白並びに脂肪消化酵素)の影響(其の 1)

蛋白生命論や核蛋白生命論と云った様な個々の高分子を生体生機の主因とする考とは別に、生活基本小体論の様に Liponucleoprotein なる高分子複合体の各要素も、其の他各種の Ion や生物的触媒たる酵素、ビタミン、ホルモン等から果ては水をも equivalent 的に生体生機成生の条件とする立場からは、酵素をも含む蛋白が重視されねばならぬと共に、各種の酵素と脂質、核酸関係をも追及せねばならない。斯うした見地からまず各種の蛋白消化酵素、脂肪酵素と Liponucleoprotein 複合体との相関の検討に着手した。これ等の相関によって生ずる生機の消長は、Picrofaradmetrie によって測知される θ 値を以て極微小生物電気即ち生気の Indikator として探索した。

此の種の探求は模型実験的性格をもつ様になる。即ち Liponucleoprotein 複合体の構成要素各 3 宛をとって結合した最高電気活性示現の各要素混合比は蛋白、脂質、核酸各 3, 3, 2 となるので、以下被検体として使用した複合体の結合比は如斯数分子結合のものを以てした。尚各種酵素との相関を持つ複合体それ自身の活性最高値を検討し、pH 7.2 被検体温度 35°C を知ったので、之等最高値示現条件で酵素との相関を検し次の成績が知られつつある。即ち、

1) 高分子複合体構成要素各個々の電気活性の数学的和に比し、その複合体膠質のそれは大である。即ち無生物質たる各構成要素が二次結合して Liponucleoprotein を形成するにつれて生物的性格を示して来ることが知られる。

2) 蛋白消化酵素は極めて稀積濃度で複合体の電気活性を高める作用がある。而かも極微小の取扱条件の相違でその測定値が異なる鋭敏さが着取される。

3) 蛋白消化酵素に作用される複合体は経時的に活性値の増大をみる。

4) 蛋白、脂質とも各その作用酵素にのみ鋭敏であって恰も錠と錠との関係の如きを思わせるものがある。

5) 蛋白、脂質兩種酵素混合作用の複合体への影響から推して、筋漿、神経漿及び腺細胞原形質の極微構造として、小倉、田代、井口、佐藤等が消化酵素を以てする電子顕微鏡的検索の結果得た模型を首肯し得る。即ち之等の生活基本単位は数分子の蛋白にそれよりも少数分子の脂肪と更に少数分子の核酸が独自の結合をしているという提示に同意し得る。

23. 林 文彦 (大阪市大第2生理)

分離網状赤血球内ポルフィリンについて

現在網状赤血球内のコプロポルフィリンとプロトポルフィリンおよびヘモグロビン合成の機構に関して不明の点が少なくない。

演者は、この研究の手はじめの段階として、フェニール・ヒドラジン注射と瀉血によって増多させた網状赤血球を純粋に分離して、この内のコプロポルフィリンとプロトポルフィリンを分光学的に定量して、成熟赤血球内のものと比較した。また網状赤血球増多の経過にしたがって、それぞれのポルフィリン量との相関々係を観察した。

ウサギおよそ2.5~3kgのものに、フェニール・ヒドラジン注射例では、体重1kgについて、2.5%塩酸フェニール・ヒドラジン0.3mlを連日皮下注射および瀉血例では、体重1kgについて10mlの血液を連日瀉血を行なって網状赤血球を増多させた。

末梢流血中に増多した網状赤血球は、当教室考案のアラビアゴム溶液を使用する重層遠心法を用いて、純粋分離を試み次の結果を得た。

1) 網状赤血球の比重は、季節的に変動するので分離用アラビアゴム溶液の比重も季節的に適当に変える必要がある。すなわち、夏は1.070前後、冬は1.080前後が適当であった。

2) 分離網状赤血球内のコプロポルフィリンとプロトポルフィリン量は、フェニール・ヒドラジン注射例と瀉血例の何れにおいても成熟赤血球内のものに比して、多量に含有されていることが観察された。

3) 網状赤血球数の増多の経過に従って、ポルフィリン量をみると、フェニール・ヒドラジン注射例では、コプロポルフィリン量と有意の相関々係があり、瀉血例では、プロトポルフィリン量と有意の相関々係があった。

24. 奥 喬・三木国典・松下 宏 (和歌山医大第2生理)

菌細胞におけるフェージ合成能力低下とその回復

可視光線には、菌体のフェージ合成機構を抑制する作用がある。それは、感染フェージにおける吸着第二段階、溶原菌における prophage の Vegetative state への移行段階、更に細胞内での成熟直前迄のフェージ合成過程に対して、抑制作用を表わす。溶原菌におけるこのようなフェージ合成能力低下状態は、可視光線照射後、37°ブイオン中に保存する事によってもとの状態に回復する。これは、ブイオン中での細胞分裂が行なわれるよりも以前に、もたらされるものであり、可視光線照射菌自体の回復によるものである。この回復は chloramphenicol, NaCN, NaF によって阻害される。しかし、感染フェージ系を用いた実験で、この回復過程は、DNA 合成を抑制し得るに足る紫外線によってほとんど阻害されない。

可視光線は、一時的な代謝抑制を菌細胞に与えるものであって、とくに cytoplasm における代謝乃至合成過程を低下せしめる。その事は、可視光線自体による Viability 抑制率と、核酸(ことに RNA)及び蛋白質合成能の抑制率の比較から明らかである。

以上のような成績に基づいて、フェージ合成が abortive に終る原因を、代謝活性依存度を異にした各種細胞内反応の相互関係に基づいて考察を試みた。

詳細な報告は次回にゆずるが、以上の他に、現在次のような成績を得ている。1. 静止再活性化現象に K^+ イオンが好影響のある事。2. X線照射後の処理条件による Viability 変動が著しく異なる大腸菌 B 株と B/r 株が、いずれも DNA 合成能を比較的良好に保持している事。

3. RNA 合成阻割剤 5-Hydroxyuridine が、紫外線誘発溶原菌に対して初期には著明な効果を表わすが、潜伏期中期に近づくると、その抑制効果が非常に低下する事。

25. 斎藤幸一郎・楽満一夫・蓑口 真 (金沢大第1生理)

遠心限外濾過法とその 2, 3 の応用

先に菓子井が報告した遠心限外濾過法に改良を加えたのでこれを報告した。詳細は日新医学 46, 698, (昭 34) に発表したのを省略する。

1) 血漿 Albumin とパラアミノ馬尿酸 (PAH) の結合について (楽満)

人、牛、犬、家兎の血漿に PAH を加えこれを遠心限外濾過して、PAH と Albumin の結合を調べた。その結果、この結合は pH の増加と共に増し、温度の上昇と共に減少する。但し生理的 pH 変動の範囲内ではその影響は小さい。生理的な温度、 pCO_2 、pH の下で Albumin と PAH の結合を検するに、犬以外の動物の血漿では Klotz が当てはまることを確認した。人血漿では PAH の濃度 30mg/dl では総 PAH のうち 84.0% が遊離状態にあり、40mg/dl では 84.7% が遊離している。この値は Smith が人体実験で得た83%なる値とよく一致する。

2) 血色素と CO_2 の結合について (蓑口)

任意のガス張力の下で限外濾過のできる装置を作り、これを用い牛の赤血球溶血液を種々の pH、 pCC_2 の下で限外濾過し、母液と濾液の CO_2 含有量より Hb と結合している CO_2 量を測定した。その結果、Hb 結合 CO_2 は pH 6.5 以上の領域で証明され、pH の増加と共に増量する。又、還元 Hb、 HbO_2 、 $HbCO_2$ 及びメト Hb 何れに於いても pCO_2 の増加と共に結合 CO_2 を増し、これを図示する曲線は血液の CO_2 解離曲線に酷似する。還元 Hb とメト Hb の曲線は全く一致し、 HbO_2 と

$HbCO_2$ の曲線も一致す。但し前 2 者の曲線は後 2 者の夫より 1.2 倍高い。生理的 pH 及び pCO_2 の下では Hb 分子は約 3/4 分子の CO_2 を結合し、従来諸家の得ている Carbamino CO_2 量の 2~3 倍に当る。故に Hb 結合 CO_2 の中には Carbamino CO_2 以外の形をとるものが多量存在することになる。呼気に排泄される CO_2 の約 15% が Hb- CO_2 より由来することが吾々の成績から推算される。

26. 井上五郎・小石ナカ・小石秀夫・新山喜昭 (大阪市立大政栄養生理)

必須アミノ酸補足が児童の成長におよぼす効果について

4~10才の男子児童計392名(施設収容児童200名、都市小学校児童192名)を対象として、1958年10月より14カ月間にわたり、トリプトファン・リジンおよびリジン+スレオニンを毎日0.5gないし0.6g宛内服させ、その成長におよぼす効果について検討した。

形態的成長度に対する効果のうち体重では、トリプトファン補足の場合、14カ月後における実験開始時体重に対する1カ月当り体重増加比率は施設児童で0.95%、小学校児童で1.07%であって、対照に比べていずれも約20%良好な増加をしめした。またリジンおよびリジン+スレオニン補足の場合、施設児童8,9才群では14カ月後における1カ月当りの増加度はリジン群で0.84%、リジン+スレオニン群で0.90%となり、対照に比し約20%高値となった。また小学校児童(9~10才)においても、リジン群で1.00%リジン+スレオニン群で1.04%となり、対照に比べて約15%の高値を示した。つぎに身長においてもこれら必須アミノ酸補足による効果がみられる場合があったが、体重におけるほど著明ではなかった。

一方同時に平行して実施した食餌調査の結果、学童の摂取蛋白のアミノ酸パターンでは、メチオニン・トリプトファンが相対的に欠乏していることが指摘され、リジン量比も成長期には不十分な傾向にあることが伺われた。トリプトファン、或いはリジンの補足はこうした学童の日常食の質改善にある程度の効果をもたらしたものと考えてよいであろう。

第136回生理学東京談話会

時 昭和35年3月26日(土) 午後1時30分より

所と当番 東邦大学医学部第1臨床講堂に於いて 朝日奈一男・塚田裕三

1. 松井良友(東邦大第1生理)

睡眠中の2, 3の所見について

40例の20~30才の健康男子について、夜間睡眠時の各種機能を同時に記録し逐時的経過を観察した。

1) 脳波：睡眠深度を6段階に分類し、各段階における音刺激との関係を見た。特に覚醒前に現われる比較的長時間安定した低振幅の脳波が見られる時期には音刺激に対して脳波の変化は見られない。

2) 皮膚電気反射：音刺激によって或る潜伏時を置いて現われるが、脳波での所謂 *ealy morning sleep* の時期では現われない。

3) 脳波：呼吸と一致した脳波振幅の周期性動揺が見られるが、この他に深睡眠時には更に大きな周期性動揺が見られた。

4) 時間的因子より血圧及び呼吸数とを見ると両者は逆の態度をとる。即ち午前3時頃より4時にかけて血圧は著しく下降する者の分布が見られたが、呼吸数では逆に減少するのが多い。

2. 古閑永之助・佐々木雄司・豊田純三・阿住一雄(東大神経)・藤沢清(東京教育大心理)

ポリグラフによる睡眠の研究

正常成人被験者41例について、夜間睡眠の全経過にわたり、脳波、呼吸リズム、心電図、眼球運動、皮膚電気反射(GSR)を同時かつ連続的に、皮膚温を定間隔で記録することによって、睡眠の経過に伴う各要素の推移を力動的に捉えてつぎの結果を得た。

1) 脳波的睡眠深度を覚醒を含めて6段階に分け、さらに睡眠後期において主要な位置を占める2つの異型、第3段階異型、第4段階異型(ともに仮称)を設け、この分類基準にしたがって作製した脳波的睡眠図および他の指標の図式的表現をもって全睡眠経過図を描いた。

2) GSRは覚醒時には自発性、反応性をとわず、手掌において、手背に比べて頻度、振幅ともに優勢であるが、睡眠中にはその関係が逆転し、手掌のGSRは著しく振幅を減じ、または出現し

ない。

3) 睡眠中は自発性GSRが頻発し、その振幅は手背に著しく優位である。また一般に頻発の程度と脳波的睡眠深度とは比較的よく平行する。

4) 反応性GSRは覚醒時には反復刺激に対して順応するが、睡眠中には手掌、手背ともに脱順応の傾向を示す。

5) 睡眠中におこる眼球運動には2型が区別される。1つは傾眠ないし中等度の睡眠にみられる緩やかな水平方向の比較的律動的な運動、他はおもに第3段階異型の脳波を示す時期にみられる速やかで不規則な動きである。

6) ポリグラフ的記録の各要素は全般的には比較的単純な関連を示したが、睡眠後期における第3段階異型の状態ではこれらの関連が他の段階とはやや異なる所見を示した。この時期の脳波は低振幅で広い周波帯にわたる波を含み、紡錘波は出現せず、呼吸数および脉搏は増加し、GSRの出現頻度は著しく低下するが、臨床的には比較的静かな眠りで長時間安定している。第4段階異型の状態では、脳波は低振幅の不規則な基調波型に紡錘波が散発し、他の要素は第4段階と同様の態度を示す。睡眠後期においては、この両異型の段階が安定して長時間続く傾向がある。

3. 田中茂(慶大生理)

電撃ショックによる死亡及びその機制

精神病及び其の他、高次神経部位の疾病の治療の一方法として電撃療法が普く行なわれている。災害の報告は僅かであるが繰返し続けて行くと死ぬであろうか。著者は犬を用いて頭部通電を繰返すことにより死ぬとすれば、如何なる生理学的な機制によるかを実験的に決定しようと試みた。

成犬10kg内外の犬前頭部皮膚上に燈用交流をスライダックで電圧を落し90V~45Vとして与え、15分置き5秒通電とする。強縮性次いで間代性痙攣を起す。10回~66回の電撃で全例死亡した。

死後30分~1時間以内に脳髓及び内臓を解剖したが、内臓には著変がなかった。

死の原因は痙攣によるものか、又はそれ以外の原因であるかを決定するために次の実験を行なった。

即ち、犬の脳皮質運動領野を露出し、直径 0.5cm の白金板電極を 0.5~1.0cm で皮質表面に置き、縫合固定して電極上端を皮膚面上に露出しておく。この犬に電極を介して通電する。刺戟電圧は間代性痙攣の閾値よりやや高い 2~3V の処を用いた。動物は通電痙攣と同じ強い痙攣を起すにもかかわらず死に至らない。一般状態は正常と変わらず、歩行食慾も変化がない。痙攣によって犬は死亡するのではない。恐らく頭部通電では電流が脳幹に及ぶと考え中脳で切断し通電しても同じように死ぬ。刺戟条件は第 1 の実験と同じであるが、痙攣が起らぬのであるから、痙攣の為に死ぬのではなく電流が中脳及びその下断位に及ぶためである。下断位に及べば如何なる理由で死亡するか。

一方の電極を延髄筆尖部よりやや下に置き、他の電極を前頭部の種々なる部位に置いて通電すると 30V で死亡する例もあり、平均電圧と回数は 52.2V, 22.8 回であった。1 の実験では 55V, 31.3 回で死ぬのに比較すると、呼吸中枢を繰返し通電する事になるので死に至るもの、即ち通電死は呼吸中枢の障害によると考えられる。

4. 川村 浩・山本研一・中村嘉男 (東大脳研生理)

脳波からみた聴覚系の独立性

脳幹網様体や視床非特殊核による脳の電氣的活動の全般的賦活に関する研究は、Magoun, Jasper 以来盛んに行なわれているが、脳の特定の領野における特殊的賦活に関する研究はきわめて不十分である。演者らは無麻酔クラレネコにおける実験で、しばしば他の脳部は覚醒パターンをしめしているのに聴覚野には限局した睡眠パターンがみられる事実を観察しこの問題を追究してつぎの知見をえた。

1. 聴覚系 (皮質聴覚野および同側の内側膝状体) は連続音刺激によって旧・古皮質系や新皮質の他の領野が睡眠パターンを示しているときに、限局した覚醒パターンをしめすことができる。なおこのパターンの変化は音刺激中止後もしばらく残存する。同様な聴覚野の限局した低振巾速波パターンは

同側内側膝状体の高頻度 (100cps, 1msec) 電気刺激によっても生ぜしめることができる。

2. 睡眠脳波の特徴的パターンである紡錘群発 (spindle burst) は聴覚野と同側の内側膝状体に同期してあらわれる。これは衝撃音 (click) によって誘発できる。

3. 内側膝状体の単発刺激により、同側の聴覚野に、逆に聴覚野の単発刺激により同側の内側膝状体に紡錘群発を誘発できる。

4. 聴覚系に限局して誘発される紡錘群発とは例えば尾状核の単発刺激によって体性感覚野にあらわれる紡錘群発とは無関係なものであり互いに干渉しない。

これらの知見から、特殊感覚系に属する聴覚系の脳波は睡眠と覚醒のパターンの発現についてかなりの独立性をもつものであることを論じた。

5. 大塚正徳・遠藤 実 (東大薬理)

神経筋接合部に於ける疲労現象の前シナプ斯的性質

d-Tubocurarine等によって神経筋伝達を遮断しておいて端板電位を観察している時、神経に反復して刺激を与えるとそれに応ずる端板電位が次第に小さくなることは、神経筋接合部における疲労現象としてよく知られている。この現象の機序としては次の 2 つの可能性が考えられる。1) 神経末端から遊離される Ach の量が減少する (Ach の補給がその消費に追付かなくなったためと理解される)。2) 端板の Ach に対する感受性が減少する (Ach の所謂 desensitizing action によるものと考えられる)。Eccles をはじめ多くの人は、1) の見解をとっているが、これに対する決定的な証明はまだなされていない。しかるに最近、Thesleff はラットの横隔膜の神経筋標本で、Ach-microinjection の方法によって、2) が重要な役割を果していると言う全く逆の報告をしている。我々は蛙について Thesleff と同じ方法で実験したが、1) を支持する結果を得たので報告する。

蛙の坐骨神経縫工筋標本を用いて、d-Tubocurarine 3×10^{-6} で神経筋伝達を遮断しておいて、端板部に挿入した微小電極から端板電位を誘導すると共に、同じ端板の表面に Ach 1.4M 溶液をつめた毛細管ピペットから、一定の矩形波電流を加えることによって Ach イオンの一定量を電気泳動的に適

用して Ach 電位を記録する。条件刺激として神経に 20msec の間隔で 10 回、超最大刺激を与えた後、一定時間後に端板電位或は Ach 電位を記録してこれを条件刺激を与えない場合のものと比較してみると、端板電位の大きさは、条件刺激を与えて 0.4sec 後には与えない場合の 42% に減少し、その減少の程度は時間の経過と共に指数函数的に小さくなるのが見られたが、Ach 電位は条件刺激を与えた後も与えない場合と較べて全く変化していないことが認められた。即ち蛙では、神経筋接合部に於いて疲労現象が明らかに見られる時に端板の Ach に対する感受性は全く変化していない。

これは以前から一般に考えられていた上記の機序 1) が疲労現象に於いて決定的な役割を果していることを明確に示すものであり、Thesleff の結果と対照的である。この Thesleff の結果との差については、動物種差によるものであるかも知れないが、彼の報告は収縮による機械的な影響の artefact を見誤まったのではないかと思われる。

6. 大塚正徳 (東大薬理)

滲透圧増加による蛙心筋の収縮力増強の機序について

心筋を灌流する Ringer 液の滲透圧を増加させた場合にその収縮力は著明に増加するが (Hajdu, 1953), この収縮力増強作用は、骨格筋における滲透圧増加の効果と較べて対照的である。即ち、骨格筋に於いては灌流液の滲透圧を増加させると、収縮力は減少乃至消失するが活動電位は変化しない (Hodgkin and Horowicz, 1957)。以下蛙心筋を用いて滲透圧上昇による収縮力増強の機序を追究した。

蛙心筋から取り出した直径約 1mm の strip を用い、等長性収縮により発生する張力を mechano-electric transducer により、膜電位を Ling-Gerard の微小電極により記録した。

心筋を灌流する Ringer 液に蔗糖を加え、その滲透圧を Ringer 液の 1.5 乃至 2 倍にすると収縮力は約 3 倍に増加したが、更に滲透圧を増加させると収縮力は却って減少し、滲透圧が Ringer 液の 3 倍に達すると収縮は殆んど消失した。

滲透圧増加による強心効果は Ca イオンのそれと種々の点で類似を示した。即ち 1) 収縮曲線の上昇期が急峻となる。2) 収縮及び 3) 活動電位

の持続が延長する。4) Bowditch の階段現象が消失する。5) 自動的に搏動している strip では心搏数の減少乃至搏動の停止が起る。

次に収縮高と Ca イオン濃度との関係を、普通の Ringer 液中及び滲透圧を 1.5 倍にした場合とで比較すると、Ca イオン濃度-作用曲線が滲透圧上昇により濃度の低い方に平行移動し、滲透圧を 1.5 倍にしたときの Ca イオンの効果は普通の Ringer 液中の Ca イオン濃度を約 3 倍にした場合と略々同じになっているのが見られた。

以上の実験事実から次のことを結論することが出来る。

1) 滲透圧上昇による収縮力増強効果は、普通の Ringer 液中で見られる活動電位が終る時間よりも以前に起るから、活動電位の持続の延長が原因とは考えられない。

2) 滲透圧増加により Ca イオンの作用の効率は増加される。Ca イオンは Excitation-Contraction coupling に重要な役割を演ずることが知られているが、従って滲透圧増加も E-C coupling に影響を与えるものと推論される。江橋 (1960) によれば細胞膜の興奮により endoplasmic reticulum から Ca イオンが遊離されることが E-C coupling の本体と考えられるが、滲透圧上昇によって、

a) E-C coupling に際して endoplasmic reticulum から遊離される Ca イオンの量が増加すること。

b) 収縮蛋白系が E-C coupling の際に作用する Ca イオンの作用を受け易い状態となること、の 2 つの可能性が考えられる。

7. 五十島長太郎 (慈恵医大生理)

電気刺激による筋収縮に及ぼす外環境溶液の影響

摘出したガマの *M. semitendinosus* または *M. sartorius* を 24mM の NaCl を含んだ等張性蔗糖溶液に浸漬し、これに電気刺激 (5msec の duration の単一矩形波) を与えると、著明な持続性の収縮が発現することを見出したので、その発現に関して機械曲線の立場から 2, 3 の観察をして、次の結果をえた。

1) この収縮は、刺激を重ねるに従って収縮高が減少するが、酸素供給により回復する。

2) この収縮は 24mM KCl 含有等張性蔗糖溶

液により抑制される。

3) この収縮は条件によっては30時間以上にわたって観察される。

4) この収縮の機械曲線は急速な相とそれに後続する緩徐な相とを示す場合が多い。

5) 蔗糖の代りに葡萄糖を用いても、大体類似した結果をうる。

8. 松谷天星丸・浅野正夫・塚田裕三 (東邦大第2生理)

脳切片におけるアミノ酸代謝に関する研究

私達は15種のアミノ酸について脳切片における糖代謝に及ぼす影響と、アミノ酸のActive Transportについて検討した。L-グルタミン酸、アスパラギン酸、 β -アラニンは糖基質があると酸素消費、乳酸形成を増加する。 γ -アミノ酪酸、N-アセチルアスパラギン酸では、糖基質があると酸素消費は増加するけれども乳酸形成には変化がない。D-グルタミン酸は無基質の場合の酸素消費を抑制し、糖基質のある場合には、 ϵ -アミノカプロン酸、L-リジンと同様に乳酸形成のみ増大せしめ

る。その他のアミノ酸では、著明な変化は認められない。L-及びD-グルタミン酸、アスパラギン酸は脳と肝、腎切片に於いては異った態度をしめした。即ち腎切片ではL-グルタミン酸は乳酸形成を上昇せず、D-グルタミン酸は無基質の呼吸に変化を与えず乳酸形成も増さない。L-アスパラギン酸は乳酸形成は変化せず糖消費のみ減少せしめる。肝切片では上記のアミノ酸は大きな影響を与えない。脳切片の代謝に変化を与えたアミノ酸は、又脳切片で組織内に旺盛にとり込まれる。この反応は力源代謝と共転して居り、無基質又は代謝拮抗剤によって抑制せられる。バアリン、フェニールアラニンは糖基質の有無に関せず能動的に取り込まれない。又既に取り込まれたアミノ酸(GABA)について逆にアミノ酸を含まないMedium中でふり出しを行なうと、1度入ったアミノ酸は容易には切片外へは洩れ出ずアミノ酸の取り込み機構は不可逆的で、然かも能動的なものであることをみとめた。これらアミノ酸の輸送系と磷脂質分割の代謝回転との関係について目下検討中である。