

日本

生理学

雑誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

30巻 9号 1968

原 著

- 福田博之：腸内反射の腸運動抑制 neurone について……………697
福田博之：腸内反射の腸運動抑制 neurone と迷走神経との関係について……………702
宮尾賢爾・藤本守・吉村寿人：体液量および浸透圧の調節における腎機能の役割……………710
西田玲子：血液の酸素解離曲線におよぼす炭酸ガスの特殊効果およびイオン強度の影響について……………727
大橋勝彦：悪心、嘔吐時の胃および小腸運動について……………736

速 報

- Tsutomu Hiroshige・Katsuhiko Doi・Ichiji Wakabayashi and Shinji Itoh : Correlation of plasma total ketone body to free fatty acid levels in some groups of Hokkaido residents……………751
Fumio Ito : Off-response from frog muscle spindles……………753
Isao Takagi and Kiyoshi Yamamoto : Pituitary transport ATPase and the thyroid……………755
Shigeru Matsuzaki and Kiyoshi Yamamoto : Effects of thyroidectomy and adrenalectomy on the levels of free amino acids in rat anterior pituitary……………757
赤池紀生：冠状動脈毛細血管の活動電位に対する adrenaline, acetylcholine, Heptamin の作用……………759

日 本 生 理 学 史

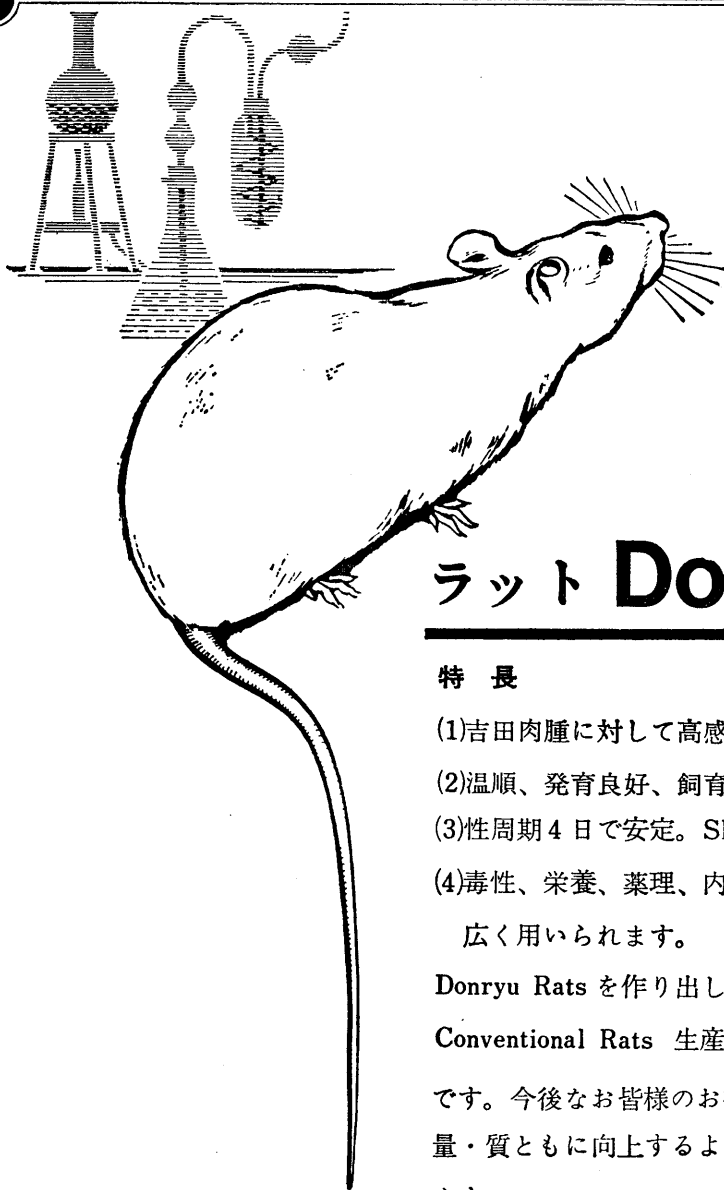
- 鹿児島大学医学部生理学教室史……………761

短 報

- 高橋 恵：昭和43年度日本生理科学連合講演会……………769
高橋 恵：基礎医学における教育状況の調査に関連して……………769
〔編集後記〕……………770

日本生理誌
J. Physiol. Soc. Japan

日本生理学会



ラット Donryu

特長

- (1)吉田肉腫に対して高感受性を有す。
- (2)温順、発育良好、飼育容易。
- (3)性周期4日で安定。Skin Grafto 高率。
- (4)毒性、栄養、薬理、内分泌その他、
広く用いられます。

Donryu Rats を作り出した日本最大の
Conventional Rats 生産専門メーカー
です。今後なお皆様のお役にたつため
量・質ともに向上するよう努力いたし
ます。

飼育系統——〈Donryu〉〈Wistar〉〈Buffalow〉



日本ラット(株)

埼玉県浦和市根岸608-3
TEL (0488) 61-6850

〔原著〕 腸内反射の腸運動抑制 neurone について 612. 338

福 田 博 之*

On the inhibitory efferent neurone concerned with the intestinal intrinsic reflexes

Hiroyuki Fukuda (Department of Physiology, Okayama University Medical School, Okayama)

The mechanism underlying the inhibitory effect of the intestinal intrinsic reflexes was investigated in dogs anesthetized with pentobarbital sodium (8~25 mg/kg). The results may be summarized as follows.

The inhibitory effects of mucosal and muscular intrinsic reflexes were not influenced in any way by reserpine (2~4 mg/kg) treatment, and the administration of dibenamine (15~20 mg/kg) and propranolol (2~4 mg/kg). From the results described above it is concluded that the inhibitory efferent neurone concerned with the intrinsic reflexes is not of an adrenergic nature. [J. Physiol. Soc. Japan (1968) 30, 697-701]

緒 言

Hukuhara et al.¹⁰⁾¹¹⁾(1958, 1960) は外来神経が全て切断された小腸で、その粘膜の一局所が刺激されると、その口側の運動は亢進し、尾側の運動は抑制され、他方縦走筋層の一局所が刺激されると、その両側の運動が抑制されることを見出した。彼等は、この両反応が hexamethonium の適用によって消失することから、これらの反応をそれぞれ粘膜および縦走筋層に受容器をもち腸壁内の神経叢中に中枢をもつ局所反射効果であると考え、前者を粘膜内反射効果、後者を筋内反射効果と呼んだ。さらに彼等は hydergine の適用によって、この両反射の抑制効果が抑制されないという。したがって、両内反射の遠心性抑制 neurone は adrenaline 性ではないと考えられる。この点をさらに明確にする目的で本研究が行なわれた。

実 験 方 法

実験には体重 7~17 kg のイヌを用いた。一部の動物にはすでに報告した方法(福田⁶⁾ 1966)にしたがってあらかじめ reserpine (2~4 mg/kg) を投与した。実験に際して、pentobarbital sodium を 8~25 mg/kg 静脈内に注射し動物を

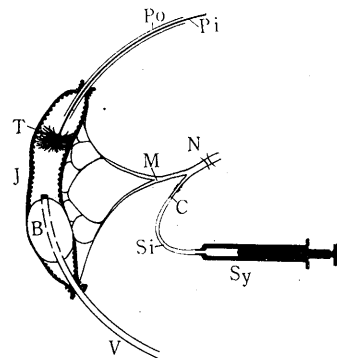


Fig. 1. Schema for explanation of the experimental procedure. J: jejunal loop. B: balloon. Pi: piano wire. M: mesenteric artery. N: severing point of mesenteric nerve. Sy: syringe. Si: silicon tube. C: cannula. V: vinyl tube.

麻酔した。一側の大内臓神経は Hukuhara⁹⁾ (1936) の方法により腹膜外側で露出切断して、その切断末梢端に深部電極を装着し、刺激した。次いで開腹し、Treitz の靭帯から 10~30cm 尾側において、10~20 cm の空腸片、2片を他部から切離し、その一方において大内臓神経刺激の効果、他方においては内反射の効果を描記した。なお、内反射用の腸片に分布する腸間膜動脈神経は切断した。空腸片の運動はゴム球法によって描記した。その詳細は前報告⁶⁾ に述べた。腸片の粘膜を刺激するためには次の二つの方法を用いた。a) 電気刺激: これには長さ

* 岡山大学医学部第2生理学教室
〔昭和43年3月26日受付〕

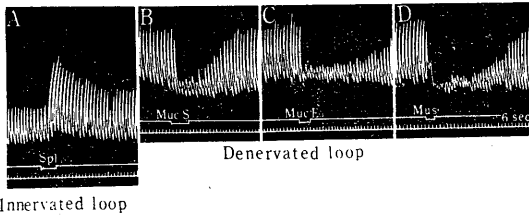


Fig. 2. Influence of reserpine treatment upon the inhibitory effect of the intrinsic reflexes. Reserpine had subcutaneously been injected in dose of 1 mg/kg and 1.5 mg/kg on successive two days, respectively. Tracings from above downwards show jejunal motility, signal marking and time in 6 sec. Parameters of the stimulation of splanchnic nerve and mucosa 20 shocks/sec, 1 msec duration, 10 volts and 20 shocks/sec, 0.5 msec duration, 20 volts, respectively. Stimulation of the left splanchnic nerve produced an excitatory effect (A). Remarkable inhibitory effects were produced, respectively, by stroking (B) or electrical stimulation (C) of the mucosa as well as by stretching the outer muscle layer (D) at a spot 3 cm above the recording balloon.

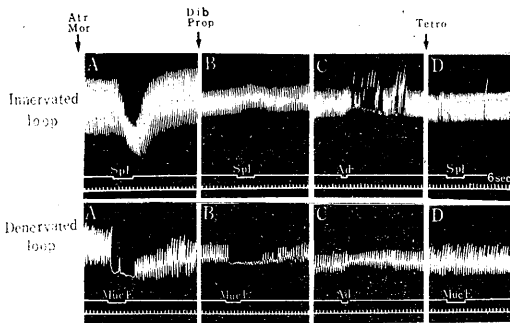


Fig. 3. Influence of adrenergic blocking agents upon the inhibitory effect of the mucosal intrinsic reflex. In one and the same dog the movements of jejunal loops, the one being the innervated (upper row) and the other the denervated (lower row), were simultaneously recorded. Tracings from above downwards show intestinal motility, signal marking and time in 6 sec. Parameters of the stimulus of splanchnic nerve and mucosa, 50 shocks/sec, 2 msec duration, 10 volts and 50 shocks/sec, 2 msec duration, 20 volts, respectively. About 60 minutes after administering atropine (0.5 mg/kg) and morphine (0.2 mg/kg) the experiment was made. Dibenamine (15 mg/kg) and propranolol (3mg/kg) were administered between A and B. Remarkable inhibitory effects were produced by the stimulation of splanchnic nerve (upper row, A) as well as of the mucosa (lower row, A). After the administration of the adrenergic blocking agents, the inhibitory effect of splanchnic nerve was completely abolished (upper row, B), whereas the effect of the mucosal stimulation remained unchanged. No effect was produced by administering adrenaline (5 μ g/kg) (C). The inhibitory effect produced by the stimulation of the mucosa was completely abolished after the administration of tetrodotoxin (5.3 μ g/kg) (D).

3 mm 径 0.2 mm の銀線 2 本を約 5 mm の間隔で平行に並べ、一単位電極とした。刺激にはこれを 16 個並列に連結して用い、それらが長さ 2 cm の腸の粘膜上に均等に配置され、かつ粘膜に密着するよう工夫した。b) 機械的刺激：粘膜面を機械的に摩擦するため Fig. 1 に示すような器具を用いた。すなわち外径 2.5 mm のポリエチレン管 (Po) の内腔に径 1.5 mm のピアノ線 (Pi) を通し、その先に糸のふさ (T) を付けた。このピアノ線を歯車を介して速度可変モーターに接続して每秒 5~20 回転するようにした。これを Fig. 1 に示すように腸内腔に挿入し、回転するとそのふさにより粘膜が摩擦刺激される。

実験には atropine sulfate (Merck), reserpine (Ciba), morphine hydrochloride (武田), dibenamine hydrochloride (東京化成), propranolol (住友化学), tetrodotoxin (三共) が用いられた。

実験結果

I. 内反射による抑制

A. 内反射の抑制効果におよぼす reserpine 処理の影響

すでに報告 (福田⁶, 1966) したように reserpine 処理後には大内臓神経刺激によって、空腸運動は常に亢進する (Fig. 2, A)。粘膜ならびに筋内反射で著明な抑制反応の認められることはすでによく知られたことであるが、奇異なことに、この抑制反応は adrenaline の酒濁をひき起こすと考えられる reserpine 処理後においても消失しない。すなわち、このイヌで外来神経の切断された空腸片で粘膜を摩擦するか (Fig. 2, B) あるいは電気的に刺激する (C) と刺激部位の尾側では著明な運動抑制が認められる。

また、この刺激部位で縦走筋層をピンセットで引き伸ばしても腸運動は著明に抑制される (D)。したがって、この結果から内

反射の抑制 neurone は adrenaline 性ではないと考えられる。

B. 内反射の抑制効果におよぼす α - および β -blocker の影響

上述の実験結果から内反射の抑制 neurone は adrenaline 性ではないと推察される。この点を adrenaline の blocker を用いてさらに検討した。腸には adrenaline の α - および β -receptor が存在し、共に腸運動を抑制するといわれる (Ahlquist and Levy¹⁾ 1959). よって, dibenamine (α -blocker) および propranolol (β -blocker) (Black et al.²⁾ 1955) を併用した。

1. 粘膜内反射の抑制効果におよぼす遮断剤の影響

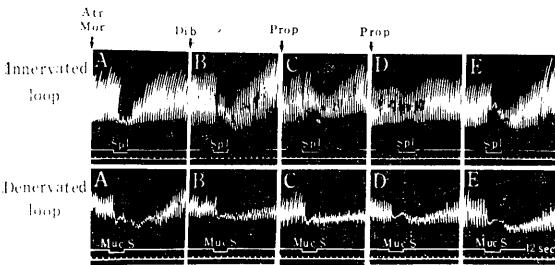


Fig. 4. Influence of adrenergic blocking agents upon the inhibitory effect of the mucosal intrinsic reflex. In one and the same dog the movements of jejunal loops, the one being the innervated (upper row) and the other denervated (lower row), were simultaneously recorded. Tracings from above downwards show intestinal motility, signal marking and time in 6 sec. Parameters of stimulus: 20 shocks/sec, 2 msec duration and 10 volts, respectively. About 20 minutes after administering atropine (0.5 mg/kg) and morphine (0.2 mg/kg) the experiment was made. Splanchnic nerve stimulation produced a remarkable inhibitory effect (upper row), which was not influenced by the administration of dibenamine (15 mg/kg i. v.) (upper row B). The inhibitory effect was remarkably reduced by administration of propranolol (2 mg/kg) (upper row C). After the additional administration of propranolol (2 mg/kg i. v.) the inhibitory effect was completely abolished (upper row D), whereas the inhibitory effect of mucosal stroking was not in any way influenced by the administration of dibenamine and propranolol (lower row).

まず atropine および morphine を注射し大内臓神経を刺激すると、神経無傷の空腸片の運動は抑制された (Fig. 3 上段A). この時、神経を切断した腸片で粘膜を電気刺激すると、刺激部位の尾側の腸運動は抑制された (下段A). ついで, dibenamine および proparnolol を注射した後、再び大内臓神経を刺激すると、その抑制効果は全く消失した (上段B). しかし、粘膜の刺激では対照例とほとんど大差ない抑制が見られた (下段B). この時 adrenaline を注射しても抑制効果は見られず遮断剤は十分きいているものと考えられる (上, 下段C). また, tetrodotoxin (Gershon⁷⁾ 1967, Kuriyama et al.¹³⁾ 1966) を静脈内注射した後では粘膜の刺激効果も全く

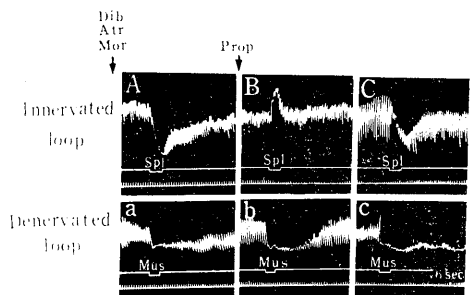


Fig. 5. Influence of adrenergic blocking agents upon the inhibitory effect of muscular intrinsic reflex. In one and the same dog the movements of jejunal loop, the one being the innervated (upper row) and the other denervated (lower row), were simultaneously recorded. Tracings from above downwards show intestinal motility, signal marking and time in 6 sec. About 60, 18 and 10 minutes after administering dibenamine (20 mg/kg), atropine (0.5 mg/kg) and morphine (0.2 mg/kg), respectively, the experiment was made. Parameters of the stimulus: 20 shocks/sec, 1 msec duration and 8 volts. Remarkable inhibitory effects were produced by stimulation of the left splanchnic nerve (A) as well as stretching of the outer muscle layer (a). About 24 minutes after the administration of propranolol (2 mg/kg), the inhibitory effect of splanchnic stimulation was reversed to the excitatory one (B). About 200 minutes later the inhibitory effect was produced again (C). The effect of the muscular stimulation remained unchanged throughout the experiment (lower row).

消失した (上, 下段D).

同様な実験を粘膜の摩擦刺激によって引き起される粘膜内反射の抑制効果について行ない, その結果の1例を Fig. 4 に示した. 図の上段 innervator loop に見られるように, 大内臓神経刺激の抑制効果を遮断剤で完全に遮断しても, 粘膜内反射の抑制効果は何ら影響されなかった.

2. 筋内反射の抑制効果におよぼす遮断剤の影響

まず, atropine, morphine および dibenamine を注射した後, 大内臓神経を刺激すると外来神経無傷の腸片の運動は著明に抑制された (Fig. 5, 上段A). これは dibenamine 単独では腸運動に対する adrenaline の抑制効果を遮断できないことを示している. この時, 神経を切断した別の腸片の縦走筋層をピンセットで伸展すると筋内反射が引き起され腸運動は抑制された (a). ついで propranolol を注射し, 約20分後, 再び大内臓神経を刺激したが腸運動は全く抑制されずかえって少し亢進された (B). しかし200分後には, 抑制効果が対照例とほとんど同程度にまで回復した (C). この間, 筋内反射の抑制効果は全く影響されることなく, 現われ続けた (b, c).

以上に述べた結果から, 粘膜および筋内反射の抑制 neurone は adrenaline 性ではないと考えられる.

論 議

筋内反射および粘膜内反射の抑制効果は, reserpine 処理および dibenamine と propranolol の併用によって, 何ら影響されない. この結果は, Hukuhara et al.¹¹⁾ (1960) の hydergine によってこの抑制が影響されないという結果とよく合致し, 両内反射の抑制 neurone が adrenaline 性でないことを証明するものである. このような adrenaline 性でない腸運動抑制神経要素が腸壁内に存在することは迷走神経刺激の抑制効果 (Campbell⁵⁾ 1966, Martinson¹⁴⁾¹⁵⁾ 1963, 1965, Paton and Vane¹⁷⁾ 1963, nicotine の抑制効果 (Burnstock et al.⁴⁾ 1966), および電場刺

激の抑制効果 (Burnstock et al.³⁾⁴⁾ 1964, 1966, Holman and Hughes⁸⁾ 1965) が adrenaline の遮断剤の適用によって遮断されないことから推測されていた. しかし, その神経要素の生体内における役割については, 迷走神経の節後神経としてのそれ以外に知られていなかった. したがって, 本研究において, この neurone が両内反射の抑制効果をもたらす唯一の遠心性 neurone であることが明らかにされた意義は大きいものと考えられる.

また, この結果は, adrenaline の染色法を用いた検索から, 腸壁内には adrenaline 性 neurone が存在しないという Norberg¹⁶⁾ (1964) および Jacobowitz¹²⁾ (1965) の結果とよく一致するものである.

要 約

Pentobarbital sodium (8~25 mg/kg) を静脈内に注射し, 麻酔したイヌの空腸を用いて粘膜および筋内反射の遠心性抑制 neurone が adrenaline 性であるかどうか検討した.

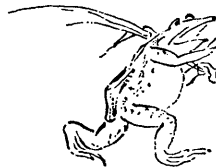
粘膜および筋内反射の抑制効果は reserpine (2~4 mg/kg) 処理および dibenamine (15~20 mg/kg) と propranolol (2~4 mg/kg) の併用によって, 何ら影響されない. よって両内反射の抑制 neurone は adrenaline 性ではないと考えられる.

終りに臨み, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師福原武教授に衷心より謝意を表わします. あわせて, 中山沃助教授ならびに教室員諸氏の御援助に深謝いたします.

文 献

- 1) Ahlquist, R. P. and Levy, G. (1959) Adrenergic receptive mechanism of canine ileum. *J. Pharmacol.* **127**, 146-149
- 2) Black, J. W., Duncan, W. A. M. and Shanks, R. G. (1965) Comparison of some properties of pronethalol and propranolol. *Brit. J. Pharmacol.* **25**, 577-591
- 3) Burnstock, G., Campbell, G., Bennett, M. and Holman, M. E. (1964) Innervation of the guinea-pig taenia coli: Are there intrinsic inhibitory nerves which are different from sympathetic ne-

- aves? *Int. J. Neuropharmacol.* **3**, 163-166
- 4) Burnstock, G., Campbell, G. and Rand, M. J. (1966) The inhibitory innervation of the taenia of the guinea-pig caecum. *J. Physiol.* **182**, 502-526
 - 5) Campbell, G. (1966) The inhibitory nerve fibers in the vagal supply to the guinea-pig stomach. *J. Physiol.* **185**, 600-612
 - 6) 福田博之 (1966) 小腸運動の交感神経支配, その cholinergic な機構について *日本生理誌* **28**, 45-52
 - 7) Gershon, M. D. (1967) Effects of tetrodotoxin on innervated smooth muscle preparations. *Brit. J. Pharmacol.* **29**, 259-279
 - 8) Holman, M. E. and Hughes, J. (1936) Inhibition of intestinal smooth muscle. *Aust. J. Exp. Biol. med. Sci.* **43**, 277-290
 - 9) Hukuhara, T. (1936) Ein neues Verfahren der extraperitonealen Bloss der Nn. splanchnici beim Kaninchen. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **238**, 135
 - 10) Hukuhara, T., Yamagami, M. and Nakayama, S. (1958) On the intestinal intrinsic reflexes. *Jap. J. Physiol.* **8**, 9-20
 - 11) Hukuhara, T., Nakayama, S. and Nanba, R. (1960) Locality of receptors concerned with the intestinointestinal extrinsic and intestinal muscular intrinsic reflexes. *Jap. J. Physiol.* **10**, 414-419
 - 12) Jacobowitz, D. (1965) Histochemical studies of the autonomic innervation of the gut. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **149**, 358-364
 - 13) Kuriyama, H., Osa, T. and Toida, N. (1966) Effect of tetrodotoxin on smooth muscle cells of the guinea-pig taenia coli. *Brit. J. Pharmacol.* **27**, 366-376
 - 14) Martinson, J. (1965) Vagal relaxation of the stomach, experimental re-investigation of the concept of the transmission mechanism. *Acta Physiol. scand.* **64**, 453-462
 - 15) Martinson, J. and Muren, A. (1963) Excitatory and inhibitory effects of vagus stimulation on gastric motility in the cat. *Acta physiol. scand.* **57**, 309-316
 - 16) Norberg, K.-A. (1964) Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence microscopy. *Int. J. Neuropharmacol.* **3**, 379-382
 - 17) Paton, W. D. M. and Vane, J. R. (1963) An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and drugs. *J. Physiol.* **165**, 10-46



〔原著〕 腸内反射の腸運動抑制 neurone と迷走神経との
関係について 612. 338

福 田 博 之 *

**On the relationship of the inhibitory neurone concerned with the
intestinal intrinsic reflexes with vagal inhibition**

Hiroyuki Fukuda (*Department of Physiology, Okayama University Medical School, Okayama*)

On dogs anesthetized with pentobarbital sodium (8~25 mg/kg), the mechanism underlying the inhibition of the intestinal motility produced by stimulation of the vagus nerve was investigated. The results were summarized as follows: After the administration of atropine, stimulation of the vagus nerve produces an inhibitory effect. In most cases, the effect is not abolished after the administration of dibenamine and propranolol as well as reserpine-treatment, although it is remarkably reduced. The results reveal that the vagal inhibition consists of the adrenergic and non-adrenergic inhibitory effects. The latter effect may be produced by the excitation of the inhibitory neurone of the intestinal intrinsic reflexes. The former effect is not due to the excitation of any adrenergic neurone, because, in the atropinized dog, the inhibitory effect produced by intraarterial injection of acetylcholine remains unaltered after the administration of the drugs described above. The author supposes that acetylcholine released at the vagal pre- and post ganglionic nerve endings acts on the sympathetic post-ganglionic adrenergic fiber to produce its mediators.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1968) 30, 702-709〕

諸 言

前報告 (福田⁷⁾ 1968) に述べたように腸内反射 (Hukuhara et al.¹³⁾ 1958) の腸運動抑制効果は reserpine 処理あるいは adrenaline の遮断剤の適用によって何ら影響されない。したがって、この反射の腸運動抑制 neurone は adrenaline 性ではないものと考えられる。本研究は、この neurone が迷走神経刺激の腸運動抑制効果とどのような関係を持っているのか明らかにする目的で行なわれた。

実 験 方 法

実験にはイスを用いた。動物の麻酔, reserpine 処理, 大内臓神経刺激, 外来神経無傷および切断腸片の作成および運動描記の方法はすべて前論文⁶⁾⁷⁾ にしたがった。また、迷走神経は人工呼吸下に第9肋間を切開, 開胸し, 横隔膜

直口側で切断し, その切断末梢端に深部電極を装着した後, 胸腔を閉じ, 胸腔内の空気を抜き取ることによって呼吸を正常にもどし刺激した。静脈内注射は前脚の橈側皮静脈 (V. cephalica) から行なった。また動脈内注射を行なうには前報⁷⁾ Fig. 1 に示したように, あらかじめ腸間膜動脈の分枝に金属カニユーレを挿入し, これをシリコン樹脂製の管を介して注射器に接続した。

実験には atropine sulfate (Merck), reserpine (Ciba), morphine hydrochloride (武田), dibenamine hydrochloride (東京化成), acetylcholine chloride (片山化学), nicotine bitartrate (片山化学), propranolol (住友化学), tetrodotoxin (三共) および adrenaline (Merck) が用いられた。

実 験 結 果

I. 迷走神経刺激による抑制

迷走神経は腸壁内の腸運動亢進および抑制 neurone に synapse 結合しているものと考えられている (Bayliss and Starling²⁾ 1899, Lang-

* 岡山大学医学部第2生理学教室

〔昭和43年3月26日受付〕

ley¹⁶⁾ 1922, McSwiney et al.²²⁾ 1929, Ambache¹⁾ 1951, Nakayama²³⁾ 1964). したがって、迷走神経が内反射の抑制 neurone にも synapse 結合している可能性が考えられる。この点を検討するために次の実験を行なった。

A. まず atropine, morphine を注射した後、大内臓神経および迷走神経を刺激すると、腸運動は著しく抑制された (Fig. 1, 上, 下段A). 続いて dibenamine 20 mg/kg を注射し、約50分後、再び大内臓神経および迷走神経を刺激すると、同様な抑制効果が見られた (上, 下段B). また, propranolol (2 mg/kg) を静脈内に注射し、約5分後両神経を刺激すると、前記の抑制効果は著しく減弱したが未だ消失するに至らなかった (上, 下段C). よって、さらに propranolol (2 mg/kg) を追加注射し、大内臓神経を刺激すると、抑制効果はもはや見られなかった (上段, D). しかし、迷走神経刺激の抑制効果はさらに減弱されたが消失するには至らなかった (下段, D). Propranolol 注射後140分経過すると迷走神経および大内臓神経刺激の抑制効果はほとんどもの程度にまで回復した (上, 下段, E).

B. 上述の実験でえられた結果を reserpine を用いて再検討し、その結果の2例を Fig. 2 に示した。あらかじめ reserpine で処理したイヌの大内臓神経を刺激すると腸運動は著明に亢進した (I A, II A). よって adrenaline は潤渇しているものと考えられる。次に迷走神経を刺激すると腸運動は単に亢進する場合 (II B) およびこの効果に経過の早い抑制効果が先行する場合 (I B) があった。抑制が見られない場合でも atropine および morphine を注射した後、再び迷走神経を刺激する

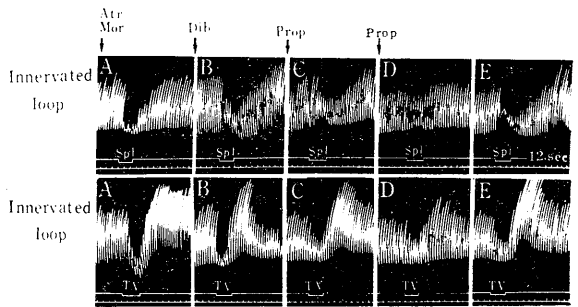


Fig. 1. Influence of adrenergic blocking agents upon the inhibitory effect produced by stimulation of the vagus nerve. Tracings from above downwards show jejunal motility, signal marking and time. The explanations are applied to the subsequent figures. Parameters of the stimulus of splanchnic (Spl) and vagus nerves (TV): 20 shocks/sec, 1 msec duation and 10 volts, respectively. About 20 minutes after administering atropine (0.5 mg/kg) and morphine (0.2 mg/kg) the experiment was made. Both thoracic vagus and splanchnic nerve stimulations produced remarkable inhibitory effects (upper and lower row A), which were not influenced by the administration of propranolol (2 mg/kg) (upper and lower row C). After the additional administration of propranolol (2 mg/kg), the inhibitory effect of splanchnic stimulation was completely abolished (upper row D), whereas the inhibitory effect of vagal stimulation was not completely abolished by the administration (lower row D). About 140 minutes after the administration, these inhibitory effect were produced almost same degree as produced in A (upper and lower row E).

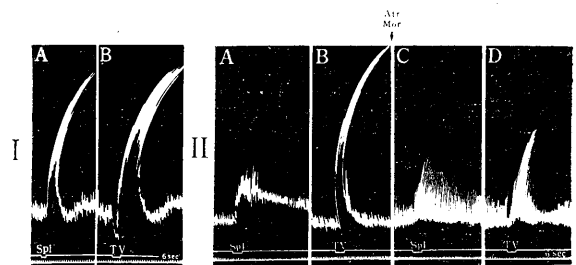


Fig. 2. Influence of reserpine treatment upon the effects produced by vagus nerve stimulation. Reserpine had been injected subcutaneously in dose of 1.5 mg/kg in I, and 1.5 and 1.0 mg/kg in II, on successive two days, respectively. In I and II, parameters of the stimulus: 20 shocks/sec, 1 msec duration and 10 volts, respectively. The stimulation of splanchnic nerve produced an excitatory effect (I A and II A). The vagal stimulation produced an excitatory effect with or without being preceded by a short lasting inhibitory effect (II B). In II D, after administering atropine (1 mg/kg) and morphine (0.5 mg/kg) an inhibitory effect preceded the excitatory one.

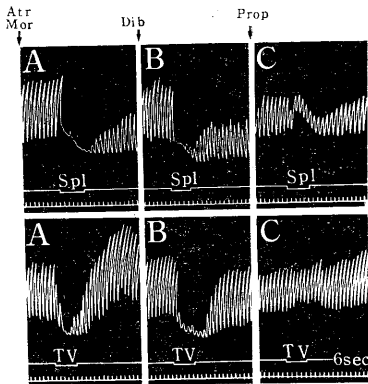


Fig. 3. Influence of adrenergic blocking agents upon the inhibitory effect produced by vagus nerve stimulation. Parameters of the stimulus: 20 shocks/sec, 1 msec duration and 10 volts, respectively. About 25 minutes after administering atropine (1 mg/kg) (Atr) and morphine (0.5 mg/kg) (Mor), the experiment was made. Both splanchnic (Spl) and thoracic vagus nerve (TV) stimulations produced remarkable inhibitory effects (upper and lower row A), which were not altered in any way after the administration of dibenamine (20 mg/kg) (upper and lower row B), but, almost completely abolished after the administration of propranolol (3 mg/kg) (Prop) (upper and lower row C).

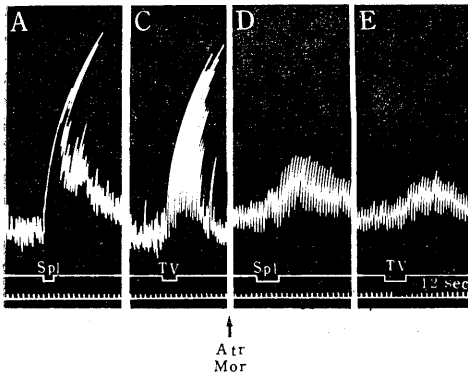


Fig. 4. Influence of reserpine treatment upon the inhibitory effect produced by vagus nerve stimulation. Reserpine had been injected subcutaneously in dose of 1.2 mg/kg on successive two days. Parameters of the stimulus: 20 shocks/sec, 2 msec duration and 10 volts, respectively. The stimulation of splanchnic (Spl) and vagus nerve (TV) produced remarkable excitatory effects respectively (A, B). These effects were remarkably reduced by the administration of atropine (2 mg/kg), whereas no inhibitory effect was produced (C, D).

と前述の経過の早い抑制効果がみられるようになった (II D). これらの実験例に示したように reserpine によって adrenaline が潤渴した後に迷走神経刺激によって抑制効果のえられる場合が多いが、それは reserpine で処理しない動物でえられる抑制効果に比べて非常に軽微で、かつ早く回復する。

C. 上述の例の他に非常に稀ではあるが (15例中3例), reserpine 処理あるいは propranolol と dibenamine の適用後には迷走神経刺激の抑制効果が全く消失した場合もあった。それらの例を Fig. 3 および4に示した。

A, BおよびCの実験から、迷走神経刺激の腸運動抑制効果には adrenaline 性および非 adrenaline 性抑制効果が含まれていることが明らかとなった。しかし、非常に稀であるが非 adrenaline 抑制効果を示さない個体もあった。

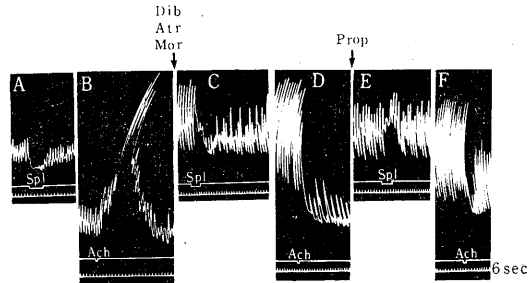


Fig. 5. Influence of adrenergic blocking agents upon the inhibitory effects of acetylcholine. In one and same dog, the movements of jejunal loops, the one being the innervated (A, C, E) and the other the denervated (B, D, F), were simultaneously recorded. Parameters of stimulus: 20 shocks/sec, 1 msec duration and 8 volts. Stimulation of the splanchnic nerve produced a remarkable inhibitory effect (A), which was not altered the administration of atropine (1 mg/kg), morphine (0.5 mg/kg) and dibenamine (20 mg/kg), but completely abolished after the administration of propranolol (3 mg/kg) (E). Intravenous administration of acetylcholine (0.5 mg/kg) produced a remarkable excitatory effect (B). After the administration of dibenamine, atropine and morphine the effect was reversed to a long lasting inhibitory effect (D), which was remarkably decreased in its duration after the administration of propranolol (F).

II. Nicotine および acetylcholine による抑制

前述の結果から腸壁内には adrenaline 性および非 adrenaline 性抑制 neurone の存在が想像される。よって、神経節刺激剤を用いてこの点を検討し次の結果を得た。

A. 両側の副腎を剔出したイヌで大内臓神経刺激によって抑制がひき起されることを確かめ (Fig. 5, A), ついで acetylcholine を静脈内に注射すると、小腸運動は著るしく亢進した (B)。次に atropine, morphine および dibenamine を注射し、再び大内臓神経を刺激し、抑制効果を確認した (C)。続いて、再び acetylcholine を静脈内に注射すると、今度は著るしい抑制効果が現われ回復に5分も要した (D) (福原・他¹²⁾1954)。次に propranolol を注射し、続いて大内臓神経を刺激したがもはや抑制効果は現われなかった (E)。この時、三度 acetylcholine を注射すると腸運動は著るしく抑制されたが長くは続かず約2分後に回復した (F)。Eの結果から adrenaline 性の抑制効果は完全に遮断されているものと考えられる。それにもかかわらずFに示したように acetylcholine を投与すると、減弱はしているが抑制効果の現われるのは、腸壁中に非 adrenaline 性の抑制 neurone が存在しており、これが刺激されたためであると考えられる。

B. 前述の実験では、副腎の剔出および支配神経の切断はしてあるものの腸以外の個所に存在する adrenaline 性 neurone が acetylcholine によって刺激されその伝達物質が血液により運ばれ抑制作用を発揮する可能性を否定することはできない。よって、この影響をできるだけ少なくするために acetylcholine を腸間膜動脈内に注射し同様な実験を行なった。先ず、大内臓神経刺激の効果を確かめた (Fig. 6, A)。また腸

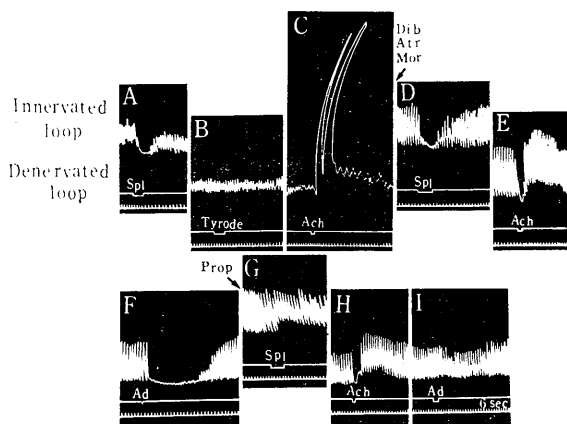


Fig. 6. Influence of adrenergic blocking agents upon the inhibitory effect of acetylcholine. In one and the same dog, the movements of jejunal loops, the one being the innervated (A, D, G) and the other the denervated (B, C, E, F, H, I) were simultaneously recorded. Parameters of the stimulus: 20 shocks/sec, 2 msec duration and 8 volts. Stimulation of the splanchnic nerve (Spl) produced remarkable inhibitory effect before (A) and after (D) the administration of atropine (1 mg/kg) (Atr), morphine (0.5 mg/kg) (Mor) and dibenamine (20 mg/kg) (Dib), whereas, after the administration of propranolol (3 mg/kg) (Prop) the effect was completely abolished (G). No effect was produced by intraarterial administration of Tyrode's solution (1 ml) (B). Intraarterial administration of acetylcholine (10^{-5} g/ml, 0.5 ml) produced a remarkable excitatory effect (C), while it was reversed to a short lasting inhibitory effect after the administration of atropine (E). This inhibitory effect was not influenced in any way by the administration of propranolol (H). Intraarterial administration of adrenaline (10^{-5} g/ml, 1 ml) produced a remarkable inhibitory effect (F), which was completely abolished by the administration of propranolol (I).

間膜動脈神経を切断した腸片の腸間膜動脈の分枝にあらかじめ装着したカニューレから 37°C に温めた Tyrode 液をゆっくり注射したが腸運動には何らの影響も見られなかった (B)。次に同じように温めた acetylcholine を注射すると、腸は著るしく収縮した (C)。次に atropine, morphine および dibenamine を静脈内に注射し、約50分後再び大内臓神経を刺激すると、腸運動は抑制され、その程度は薬物投与前とほとんど同じであった (D)。この時 acetylcholine を投与すると小腸運動は前のようにたかめられず逆に抑制された (E)。しかし、その抑制効果は

前述の静脈内注射の時程長くは続かなかった。Adrenaline の動脈内注射によって小腸運動は著しく抑制された (F)。次に propranolol を静脈内に注射し約 6 分経過した後には大内臓神経刺激による抑制効果も、adrenaline の動脈内注射による抑制効果も全く現われなかった (G および I)。このことは dibenamine および propranolol によって adrenaline の受容器が完全に遮断されていることを示している。それにもかかわらず、三度 acetylcholine を動脈内に注射すると、遮断剤適用前に見られたと全く同じ程度に腸運動は抑制された (H)。したがって、この抑制は非 adrenaline 性 neurone が刺激され引き起こされたものである。また、acetylcholine による抑制効果が adrenaline の遮断剤の適用の前後において、全く等しいことは、この acetylcholine によって刺激される adrenaline 性神経要素、すなわち adrenaline 性神経細胞が腸壁内に存在しないことを示すものである。何となれば、もしこのような adrenaline 性神経要素があるとすれば、遮断剤適用前には、この神経要素ならびに非 adrenaline 性抑制 neurone が

acetylcholine によって刺激される。したがって、その抑制効果は遮断剤適用後の非 adrenaline 性抑制 neurone のみの刺激効果よりも大きくならなくてはならないはずであるが事実はそのようではないからである。この結果から A で述べた acetylcholine の静脈内注射によって、遮断剤適用前にえられる回復の遅い抑制効果は、この壁内の非 adrenaline 性抑制 neurone の効果に腸以外の部位に存在する adrenaline 性 neurone の効果が加わったものと考えられる。

C. 次に nicotine の抑制効果に対する reserpine 処理の影響を検討した (Fig. 7)。Reserpine で処理したイヌの大内臓神経を刺激し、亢進効果の見られることを確めた (A)。続いて Tyrode 液を腸間膜動脈内に注射し、注目すべき影響のないことを確かめた (B) 後、nicotine を動脈内に注射すると、acetylcholine の動脈内注射によって得られたと同様な非常に早く回復する抑制効果が現われた (C)。次に tetrodotoxin を静脈内に注射し、大内臓神経刺激および nicotine の動脈内注射をおこなったがもはやなんらの効果も現われなかった (D および E)。この結果は cholinomimetic な薬物の動脈内注射による抑制は非 adrenaline 性抑制 neurone が刺激されたためにもたられるものという前述の結果をさらに確かならしめるものと考えられる。

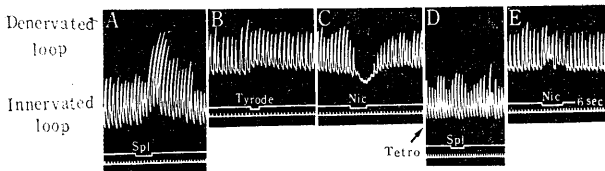


Fig. 7. Influence of reserpine treatment upon the inhibitory effect of nicotine. In one and the same dog, the movements of jejunal loops, the one being the innervated (A, D) and the other the denervated (B, C, E) were simultaneously recorded. Reserpine had been injected subcutaneously in dosis 1 mg/kg and 2 mg/kg on successive two days respectively. Parameters of the stimulus: 20 shocks/sec, 1 msec duration and 10 volts. Atropine (1 mg/kg) and morphine (0.5 mg/kg) were administered between A and B. Stimulation of splanchnic nerve produced a remarkable excitatory effect (A). No remarkable effect was produced by the intra-arterial administration of Tyrode's solution (1 ml) (B), whereas intraarterial injection of nicotine (10^{-4} g/ml, 0.75 ml) produced an inhibitory effect (C). After the administration of tetrodotoxin (5.4 μ g/kg) the effects of splanchnic stimulation and nicotine were completely abolished (D, E).

論 議

本実験でえられた結果をまとめると Table 1 に示したようになる。この結果から考えられる迷走神経の小腸運動調節の機序を模式的に Fig. 8 に示した。すなわち迷走神経は、一方においては、腸壁内の choline 性亢進 neurone (E) および非 adrenaline 性抑制 neurone (I) に synapse 結合し、他方においては、迷走神経の節前および節後線維の終末から放出された acetylcholine は交感神経

の adrenaline 性節後神経に亢進的に作用するものと考えられる (破線).
 そして, a) 迷走神経が電氣的に刺激されると Table 1 に示したように choline 性亢進効果 (●), adrenaline 性抑制効果 (○) および非 adrenaline 性抑制効果 (◎) が腸にもたらされる. したがって atropine によって choline 性 neurone の亢進効果を遮断すると腸は抑制される. この抑制効果は adrenaline の遮断剤によって, adrenaline 性抑制効果を遮断すると著明に減弱されるがなお非 adrenaline 性抑制 neurone の効果が残るので消失することはない.

b) Acetylcholine を動脈内に注射した場合には腸壁内の choline 性および非 adrenaline 性抑制 neurone が刺激されるが, 迷走神経の刺激と異なり交感神経の節後線維は刺激されない. したがってこの場合には atropine 投与後に見られる抑制効果は非 adrenaline 性抑制 neurone が興奮したためである. したがって, この抑制効果は adrenaline の遮断剤の適用によっては減弱されない.

c) Acetylcholine を静脈内に注射した場合には, 腸壁内の choline 性 neurone および非 adrenaline 性抑制 neurone のみならず腸管以外の組織に存在する adrenaline 性 neurone もまた刺激される. したがって, atropine 適用後に見られる抑制効果は壁内の非 adrenaline 性抑制 neurone ならびに壁外の adrenaline 性 neurone の効果が重加したものである. したがって, この抑制効果は Table 1 に示したように adrenaline の遮断剤の適用によって減弱されるが消失することはない.

このような迷走神経刺激の抑制効果は, これ

Table 1. The results obtained in the present experiments are summarized

| kinds of stimuli blockers | electrical stimulation of vagus nerve | intra-arterial injection of acetylcholine | intravenous injection of acetylcholine |
|---|---------------------------------------|---|--|
| non-treatment | ● ● ○ | ● ○ | ● ● ○ |
| after atropine | ● ○ | ○ | ● ○ |
| after dibenamine and propranolol or reserpine-treatment | ○ | ○ | ○ |

● : Cholinergic excitatory effect. ○ : Adrenergic inhibitory effect. ◎ : Non-adrenergic inhibitory effect.

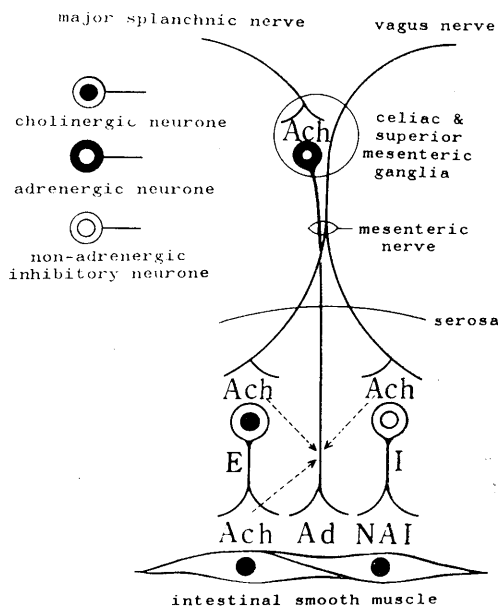


Fig. 8. Scheme for explanation of the role played by the vagus nerve in regulating the intestinal motility. The vagus nerve synaptically connects with intramural cholinergic excitatory (E) as well as non-adrenergic inhibitory neurone (I) concerned with intestinal intrinsic reflexes, and acetylcholine released at the vagal pre- and postganglionic nerve endings act on the sympathetic postganglionic adrenergic fiber to produce its mediators. Ach: acetylcholine. Ad: adrenaline. NAI: non-adrenergic inhibitory mediator.

まで一般に adrenaline 性であろうと想像されていた. その後これは新しい adrenaline の遮断剤 (TM-10, bretylium, guanethidine, reserpine) に

よって検討され、ある人々 (Greiff and Holtz⁹⁾ 1956, Greiff et al.¹⁰⁾ 1962, Paton and Vane,²⁶⁾ 1963, van Harrn¹¹⁾ 1963) は遮断される、よって adrenaline 性だといひ、他の人々 (Martinson and Muren²⁰⁾ 1963, Martinson²¹⁾ 1965, Campbell⁵⁾ 1966) は遮断されず非 adrenaline 性であるという。しかし、それらの実験結果を見ると遮断されたといつても抑制が完全に消失しているのではなく、遮断されないといつても減弱されているのである。

したがって、どちらの結果も迷走神経刺激の抑制効果には adrenaline 性と非 adrenaline 性抑制効果が共に含まれることを明らかにした本実験結果と矛盾するものではない。

著者は前報 (福田⁷⁾ 1968) で腸内反射の抑制 neurone が非 adrenaline 性であることを示した。そしてこの度の実験ではこの非 adrenaline 性抑制 neurone に迷走神経が synapse 結合すること、およびこれ以外の抑制 neurone の細胞体は壁内に存在しないことを明らかにした。

この腸壁内に adrenaline 性 neurone が存在しないという結果は Norberg²⁴⁾ (1964) および Jacobowitz¹⁴⁾ (1966) の組織化学的研究結果, DMPP, nicotine の抑制効果が bretylium, guanethigine によって遮断されないという Burnstock et al.⁴⁾ (1966) および電場刺激の抑制効果が前述の遮断剤で遮断されないという Burnstock et al.^{3,4)} (1954, 1966), Paton and Vane²⁶⁾ (1963) の実験結果とよく一致する。

前述の仮説では迷走神経刺激のさいに見られる adrenaline 性抑制効果は、この神経が壁内に存在する唯一の adrenaline 性神経要素である交感神経の節後神経線維に亢進的に作用するためにもたらされるものと考えた。このように副交感神経が交感神経の末梢に作用して adrenaline 性効果を示すことは、迷走神経刺激の心臓運動亢進作用 (Okinaka²⁵⁾ 1952, 鎮目²⁷⁾ 1952) に関する最近の研究において示唆されている (Leaders and Long 1962,¹⁷⁾ Leaders¹⁸⁾ 1963)。また同様な事実が脾臓でも知られている (Leaders and Dayrit¹⁹⁾ 1965)。

要 約

Pentobarbital sobium (8~25 mg/kg) で麻酔したイヌを用い腸運動が迷走神経刺激によって抑制される機序の解明を試み次の結果をえた。

迷走神経刺激の腸運動抑制効果は adrenaline の遮断剤の適用あるいは reserpine 処理によって、多くの場合、完全には消失しないが著るしく減弱される。これは、迷走神経刺激による抑制には adrenaline 性のもの他に非 adrenaline 性のものがあることを示唆している。後者の効果は迷走神経が腸壁内の内反射に関与する非 adrenaline 性抑制 neurone に synapse 結合しているためにもたらされると考えられる。

そして、前者の adrenaline 性抑制効果は、迷走神経の節前あるいは節後線維の終末から放出される acetylcholine が交感神経の節後線維に作用し、adrenaline を放出させるためにもたらされるものと想像される。なんとなれば、atropine 適用後、acetylcholine の腸間膜動脈内注射によって引き起こされる抑制効果が、前記の adrenaline 遮断剤の適用によって、何ら影響されないの、腸壁内には非 adrenaline 性の抑制性神経細胞の他に抑制性神経細胞は存在しないものと考えられるからである。

終りに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師福原武教授に衷心より謝意を表します。あわせて、中山沃助教授ならびに教職員諸氏の御援助に深謝いたします。

文 献

- 1) Ambache, N. (1951) Unmasking, after cholinergic paralysis by botulinum toxin, of a reversed action of nicotine on the mammalian intestine, revealing the probable presence of local inhibitory ganglion cells in the enteric plexuses. *Brit. J. Pharmacol.* **6**, 51-67
- 2) Bayliss, W. M. and Starling, E. H. (1899) The movements and innervation of the small intestine. *J. Physiol.* **24**, 99-143
- 3) Burnstock, G., Campbell, G., Bennett, M. and Holman, M. E. (1964) Innervation of the guinea-pig taenia coli: Are there intrinsic inhibitory nerve which are distinct from sympathetic nerve?

- Int. J. Neuropharmacol. **3**, 163-166
- 4) Burnstock, G., Campbell, G., and Rand, M. J. (1966) The inhibitory innervation of taenia of the guinea-pig caecum. *J. Physiol.* **182**, 504-526
 - 5) Campbell, G. (1966) The inhibitory nerve fibers in the vagal supply to the guinea-pig stomach. *J. Physiol.* **185**, 600-612
 - 6) 福田博之 (1966) 小腸運動の交感神経支配, その cholinergic な機構について *日本生理誌* **28**, 45-52
 - 7) 福田博之 (1968) 腸内反射の腸運動抑制 neurone について *日本生理誌* **30**, 697-701
 - 8) Gershon, M. D. (1967) Effects of tetrodotoxin on innervated smooth muscle preparations. *Brit. J. Pharmacol.* **29**, 259-279
 - 9) Greeff, K. and Holz, P. (1956) Untersuchungen am isolierten Vagus-Magen-präparat. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **227**, 427-435
 - 10) Greeff, K., Kasperat, H. and Osswald, W. (1962) Paradoxe Wirkungen der elektrischen Vagusreizung am isolierten Magen- und Herzvorhofpräparat des Meerschweinchens sowie deren Beeinflussung durch Ganglienblocker, Sympathicolytica, Reserpin und Cocain. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **243**, 528-545
 - 11) van Harn, G. H. (1963) Responses of muscle of cat small intestine to autonomic nerve stimulation. *Am. J. Physiol.* **204**, 352-358
 - 12) 福原 武・高木鉄男・山上松義 (1954) 再びアトロピンの小腸運動におよぼす影響について *日本生理誌* **16**, 586-596
 - 13) Hukuhara, T., Yamagami, M. and Nakayama, S. (1958) On the intestinal intrinsic reflexes. *Jap. J. Physiol.* **8**, 9-20
 - 14) Jacobowitz, D. (1965) Histochemical studies of the autonomic innervation of the gut. *J. Pharmacol.* **149**, 358-364
 - 15) Kuriyama, H., Osa, T. and Toida, N. (1966) Effect of tetrodotoxin on smooth muscle cells of the guinea-pig taenia coli. *Brit. J. Pharmacol.* **27**, 366-376
 - 16) Langley, J. N. (1922) Connexions of the enteric nerve cells. *J. Physiol.* **56**, 39
 - 17) Leaders, F. E. and Long, J. P. (1962) Mechanism of the positive chronotropic response to nicotine. *J. Pharmacol.* **137**, 206-212
 - 18) Leaders, F. E. (1963) Local cholinergic-adrenergic interaction: mechanism for the biphasic chronotropic response to nerve stimulation. *J. Pharmacol.* **142**, 31-38
 - 19) Leaders, F. E. and Dayrit, C. (1965) The cholinergic component in the sympathetic innervation to the spleen. *J. Pharmacol.* 147-152
 - 20) Martinson, J. and Muran, A. (1963) Excitatory and inhibitory effects of vagus stimulation on gastric motility in the cat. *Acta Physiol. Scand.* **57**, 309-316
 - 21) Martinson, J. (1965) Vagal relaxation of the stomach, experimental re-investigation of the concept of the transmission mechanism. *Acta physiol. Scand.* **64**, 453-462
 - 22) McSwiney, B. A. and Robson, J. M. (1929) The response of smooth muscle to stimulation of the vagus nerve. *J. Physiol.* **68**, 124-131
 - 23) Nakayama, S. (1965) Effects of stimulation of the vagus nerve on the movements of the small intestine. *Jap. J. Physiol.* **15**, 243-252
 - 24) Norberg, K.-A. (1964) Adrenergic innervation of the intestinal wall studies by fluorescence microscopy. *Int. J. Neuropharmacol.* **3**, 279-382
 - 25) Okinaka, S. (1952) Studies on the vagus nerve concerning the circulatory system. *日本循環器誌* **15**, 207-217
 - 26) Paton, W. D. M. and Vane, J. R. (1963) Analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and drugs. *J. Physiol.* **165**, 10-46
 - 27) 鎮目和夫 (1952) 迷走神経中に存する心臓促進神経に関する研究 *日本循環器誌* **16**, 8-14

〔原著〕 体液量および浸透圧の調節における
腎機能の役割 612.118.11 : 612.462.5

宮尾賢爾*・藤本守**・吉村寿人*

On the role of renal function in regulation of volume and osmotic pressure of body fluid

Kenji Miyao*, Mamoru Fujimoto** and Hisato Yoshimura* (*Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, **Department of Physiology, Gifu University School of Medicine)

In order to clarify the role of the renal regulatory function on the volume- and osmotic-control of body fluid, various kinds of solutions, e. g., NaCl, glucose, and dog plasma, of different osmotic pressure were infused intravenously into dogs, and resultant changes of renal function were examined with respect to glomerular filtration rate, tubular reabsorption of osmotically active solutes, and osmolal- and free water-clearances, as well as the determination of volume and osmotic concentration of blood plasma.

Following results were obtained :

1. The excretory mechanism for water reacts much more rapidly and sensitively than the mechanism of the excess solute elimination for adjusting the osmolality of blood.
2. The mechanism of this sequence is not, however, capable of being simply explained by changes in either ADH or aldosterone secretion, but as due to an unknown mechanism, which causes a paradoxical water diuresis after infusion of hypertonic solution.
3. This mechanism may be related somehow to a nature of glomerulotubular balance, and may cause a change of tubular reabsorption of sodium resulting in change of free water clearance.

[J. Physiol. Soc. Japan (1968) 30, 710-726]

1. 緒 言

体液生理学の基礎は、過去 100 年間にわたり、Claude Bernard (1859), Starling (1909), Cannon (1932) 等の多くの学者によってきづかれて来た。要するに、体液の量や性状を一定に保つことは、生命にとって必須であって、この内部環境の恒状性維持は、特に腎を介する種々の調節機構によって達成されていることが明らかである。これらの調節機構の中には、体液の浸透圧の調節や体液量の調節機構がふくまれ、その調節系統として、H. W. Smith (1957)¹⁾ は抗利尿系と抗 Na 排泄系の 2 つの系統があることを指摘した。一般的に言えば、個々の調節機構は受容器-統括部-効果器の 3 部よりなり、上にのべた腎は効果器として働き、水分および塩

分の排泄の調節に関与している。受容器としては、体液浸透圧の変化を感受する浸透圧受容器や、体液の容積変化を感受する容積受容器などがあげられ、これらの受容器によって感知された体液性状の変化は、一定の統括部に伝えられ、それによって効果器の働きが調節されると考えるのである。また現在の所、この調節機構には下垂体後葉ホルモン (抗利尿ホルモン, ADH) や副腎皮質ミネラルコルチコイド (aldosterone) などの分泌調節の機構が含まれていることが知られている。Smith のいわゆる抗利尿系の受容器に対して作用する因子としては、血液あるいは細胞外液の浸透圧とその容積があることが知られており (Verney (1954)²⁾, Borst (1948)³⁾ Henry および Gauer (1956)⁴⁾⁵⁾, また抗 Na 排泄系に対しては主として体液量が直接影響をおよぼすことが認められている (Bartter (1956)⁶⁾, Davis (1962)⁷⁾)。しかし乍らこの抗 Na 排泄系に対して浸透圧変化が直接作用するかど

* 京都府立医科大学第 1 生理学教室

** 岐阜大学医学部第 2 生理学教室

〔昭和 43 年 4 月 19 日受付〕

うかは未だ明らかではない(吉村(1959)⁸⁾).

一方、体液量と浸透圧の調節の間には密接不可分の関係があり、その何れか一方のみを個々別々に論ずるわけにはいかない。たとえば、最近、Gauer (1965)⁹⁾ は、血液量と浸透圧の変化による腎の調節は、何れも抗利尿系をふくむものであり、この両者の変化が同時におこる時は、共通の抗利尿機構を動員しうることを指摘した。それによると、一般に浸透圧の異った溶液を体内に注入する場合、腎の水分塩分排泄機能の変化は、浸透圧よりむしろ体液量の変化を優先的に是正するように現われてくるという。しかし Gauer は受容機構を重視するの余り、水の排泄変化については常に ADH 機序を念頭において論じている。しかし最近の見解によれば、腎の水排泄の増減が、必らずし ADH やアルドステロンのような既知の因子に左右されているとも限らない場合があり(Watson, 1966)¹⁰⁾、特に腎の効果器としての立場を重視しつつ、体液調節の問題を論ずることも重要な研究課題の一つと思われる。

以上の見地より、著者らは種々の溶液を静脈内に注入して、体液量ないしは浸透圧を変えた際、注入される液の浸透圧や注入液の溶質の種類を体液調節との間に如何なる関係があるかを尿中の水分ならびに塩分の排泄量および血液性状の変化を時間的に追跡することにより調べた。そして浸透圧調節と容積調節の相互関係を論じ、腎の水の調節(抗利尿系)と溶質の調節(抗 Na 排泄系)に対する役割について明らかにせんとした。

Ⅱ. 方 法

動物処理

実験には体重 5~10 kg の成犬30匹を雌雄の別なく用いた。麻酔にはチオペンタールソーダ(30 mg/kg 体重)の静脈麻酔を用い手術あるいは実験中に適宜麻酔薬を追加してその深度を出来るだけ一定に保った。まず動物を仰臥位にて固定し、右肘静脈に小切開を加えて、ポリエチレン製静脈カテーテルを留置し、溶液の注入に便

ならしめた。また、右大腿動脈に留置カテーテルを挿入し、これに常時クランプをかけ、用に応じてカテーテルのクランプを解放して動脈血を採血出来るようにした。これらのカテーテル中で血液凝固がおこるのを防ぐために、全身的にヘパリン(ノボヘパリン5000単位/kg 体重、静注)を投与した。

次に、尿採集のため、恥骨頭側数 cm の部の皮膚に約 3 cm 長の正中切開を加え、後腹膜を剥離し乍ら膀胱に達する尿管を見出し、これを分離してその膀胱開口部より上方約 1.5 cm の部位に小切開を加えて、直径約 2 mm のポリエチレン尿管カテーテルを挿入固定し、これによって左右の尿を分離採集した。

腎クリアランス法

腎機能を知るために、全実験時間中クリアランス測定を行なったが、その方法の大要は次の如くである(藤本, 1967)¹¹⁾。まず血中クレアチニン濃度を保つためにクレアチニン(5 g % 生理的食塩水溶解)をシグマモーター注入ポンプ(米国 Sigmamotor 社, Middleport, N. Y.) で約 2 ml/分の速度で全実験期間にわたり持続注入を行なった。

通常全クリアランス測定時間を60分間とし、これを10分毎のクリアランス区間に区切った。したがって、全実験は6クリアランス区間よりなり、最初の2区間を対照期、後の4区間を実験期とした。各区間においては、その中央時点において採血を行ない、また各区間の終了時に採尿を行なう。実験を開始するに先立って、尿量を経時的に観察し、それが安定するのを確認した後、クリアランス試験を開始する。二つの対照区間終了と同時に、種々の浸透圧溶液の注入を行なって以後、クリアランスを測定しつつ種々の測定を行なう。これに使用した注入液は、1) 高張性液として、10% NaCl (血漿中に NaCl を10%の割合に溶かしたのものもある) およびそれと略浸透圧の等しい50%ブドウ糖溶液(何れも 5 ml/kg を注入)、さらに、2) 等張性液としては、0.9% NaCl, 5%ブドウ糖溶液および犬血漿(何れも 10 ml/kg)、また、3)

低張性液としては 0.4% NaCl 溶液 (20 ml/kg) を用いた。この実験では、注入後の急性効果を観察するために、以上の中で一種類の溶液の全量を 1 分 30 秒以内に注入しおわるようにした。尚、このような輸液の効果の機構を分析するために輸液中に ADH をとがして注入した例もある。

その他循環血液量および血漿量を測定したが、これは I^{131} 人血清アルブミン (RISA) 法による Volëmetron (米国 Ames Lab.-Tek., Bilerica, Mass. 日立レントゲン取扱) で測定した。RISA 注入後の血中混合時間を 10 分間とし、犬体重 kg 当り 0.2~1.0 μ c の RISA を各血液サンプル採取時の 10 分前に静脈内に一気に注入する。経時的に容量変化を追跡する場合には、回を追うにつれ、注入 RISA 量を約 50% 宛漸増的に投与していく、かくて本実験ではクリアランス区間と同期的に容量変化をも追求し

た。

その他の測定項目と計算

血漿および尿試料について、その浸透圧を Fiske osmometer (G-62型, 米国 Fiske Associates, Inc., Bethel, Conn., 利康商事取扱) によって測定し、また、Na や K を Lange 炎光度計 (西独 Lange 社, 英弘精器取扱) によって測定した。

クレアチニンは Folin-Wu の Phillips 変法 (1943)¹²⁾ を用い、クレアチニンクリアランスを計算し、糸球体濾過量 (GFR) とみなした。また、浸透圧クリアランス (C_{osm}) は、 $C_{osm} = U_{osm} \cdot V / P_{osm}$ として計算した (ただし、尿および血漿浸透圧をそれぞれ U_{osm} および P_{osm} とし、 V を尿量とする)。さらに、自由水クリアランス (C_{H_2O}) は Smith (1956)¹³⁾ に基づき、 $C_{H_2O} = V - C_{osm}$ として計算した。 C_{osm} に上式を代入すると、

$$C_{H_2O} = V - U_{osm} \cdot V / P_{osm} = V(1 - U_{osm} / P_{osm})$$

となるから、 $C_{H_2O} > 0$ の場合は $U_{osm} / P_{osm} < 1$ であって、尿が血液よりも稀薄な場合であり、 $C_{H_2O} < 0$ の場合は尿が血液より濃厚な場合である。

III. 結 果

1. 高張性食塩溶液注入の効果

まず高張性溶液として、10% NaCl を急速に静脈内に注入した際の血漿および尿の性状の変化を時間的に追求した成績の 1 例を Fig. 1 に示す。

本例は体重 10.0 kg の雌犬であるが、図の如く最初の 2 クリアランス区間の対照観察の後、10% NaCl を体重 kg 当り 5 ml の割合に 1 分半以内に全量の注入をおわり、その後ひきつづいて 4 区間 (40 分) の実験観察を行なった。高張液注入と共に、血漿浸透圧 (P_{osm}) は 284 mOsm/L より 313 mOsm/L まで急激に上昇し、以後徐々に下降して平衡する。その際、左側腎における尿量 (V) は対照の 1.0 ml/分から約 1.8 ml/分まで急激に増加を来たしている。

また、両側腎の尿量増加を考慮すれば、それだ

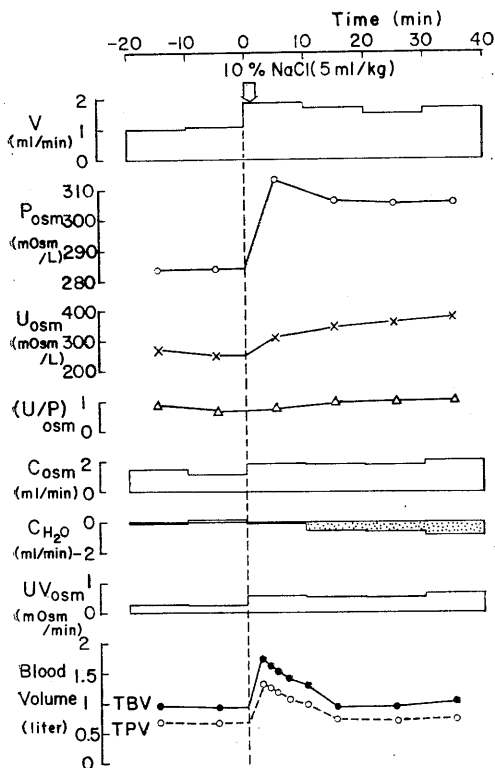


Fig. 1. Change of osmolality and volume of body fluid after hypertonic salt injection in dog.

けで注入量の全量を最初の20分以内に排泄し去っていることになる。したがってそれ以後は生体にとって、水分量としては負の出納、すなわち脱水を来すことを示している。同時に、尿浸透圧 (U_{osm}) も徐々に上昇の傾向を示す。浸透圧に関する U/P 比は、本例ではあまり大きい変化はないが、他の大多数の場合には実験の後半に多少とも増加を来すものが多かった。これは高張食塩水注入によって高まった P_{osm} が、時間の経過と共に下降して回復に向うと同時に、 U_{osm} が次第に上昇して来るから、U/P 比としては時間のたつにつれて上昇して来るのである。また、浸透圧クリアランス (C_{osm}) は高張性液注入後に有意な増加を来しているが、これは負荷された過剰溶質を体外に速やかに排泄しようとする傾向の現れである。自由水クリアランス (C_{H_2O}) は実験の後半に負に傾くことが多い。この C_{H_2O} とは、溶質を含まざる純水、すなわち自由水の尿中排泄の指数であるから、負の C_{H_2O} とは、この自由水を体内に留保しようとすることを意味し、実際に尿の濃縮化が進んでいくことを示している。この場合には、一方において尿量を増して体液過剰を是正しようとしながら、他方尿濃縮化による体液浸透圧上昇の是正のために若干の自由水をやむをえずに回収せんとする傾向がうかがわれるわけである。したがって尿中溶質排泄量 (UV_{osm}) は高張液注入後著明に増加していることがわかる。さて、この場合の全循環血液量 (全血量 TBV と略す) および全循環血漿量 (TPV) の変化をみると、注入終了直後には全血量は一時的に約70%程度急増し、以後15分以内に対照値まで回復する。注目すべきは、注入後15分以後において浸透圧が依然高値を保つに対して、循環血液量の変化がすでに是正されてしまっていることである。液量の修復は10~20分以内に尿量増加によって達成されることは上にも指摘したとおりであり、その間、浸透圧上昇の是正は犠牲になっていると考えることができよう。このように体液量の調節が速やかに終了してしまうに対して、浸透圧の調節はやや時間

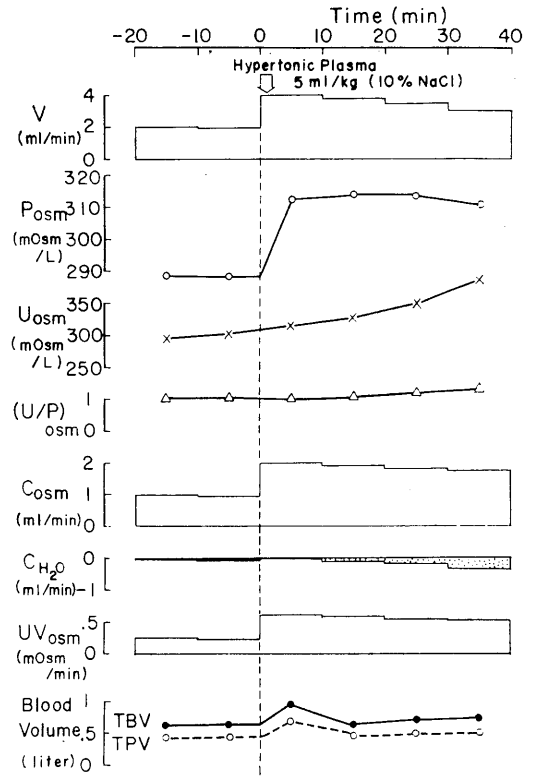


Fig. 2. Change of osmolality and volume of body fluid after hypertonic plasma injection in dog.

をかけて徐々に行なわれ、尿の浸透圧を変え乍ら進行していくことが考えられる。

次に高張性の犬血漿を注入した実験成績を Fig. 2 に示す。

実験に際しては、予め別の雑犬より採血し、血漿を分離し、これが10% NaCl 溶液に相当するように食塩結晶を溶解し、高張性血漿を作製した。そして体重 6.0 kg の雌犬に体重 kg 当り 5 ml の割で前図の場合と同様に注入した。それは血漿中に NaCl をとくことにより膠質浸透圧に変化を与えずに NaCl 注入の効果を見たかったためである。その結果は本質的には Fig. 1 と類似であり、 P_{osm} の急増と共に尿量、 C_{osm} 、 UV_{osm} が増加している。この尿量増加量を両腎にみつもって積算してみると、注入液量 30 ml のほぼ全量が約15分で尿中に排除されていることがわかる。高張性血漿注入後、 U_{osm} が上昇し、 P_{osm} が比較的一定値を保つために

(U/P)_{osm} も上昇傾向をたどる。C_{H₂O} は実験後半に負値となっている。血液容積をみると、TBV や TPV の変化は Fig. 1 の場合よりは変化がゆるやかであるが、何れも注入後一時的に上昇し、比較的短時間に元の対照値のレベルまで回復している。以上の Fig. 1 と Fig. 2 の結果から、体液の調節機序は本質的には注入される液の血漿膠質浸透圧の有無には直接関係がうすいと思われる。

次に高張液注入時の腎機能の変化に関する実験成績を要約して Fig. 3 に掲げる。

この図においては二つの対照クリアランス区間の平均値を100%とした場合、10%食塩水注入後時期を追って、腎機能が如何に変化するかを、6例の実験成績を平均して求めたものである。図の白丸がそれぞれの時間値の平均値であり、それをとおる縦線が平均誤差の範囲を示している。

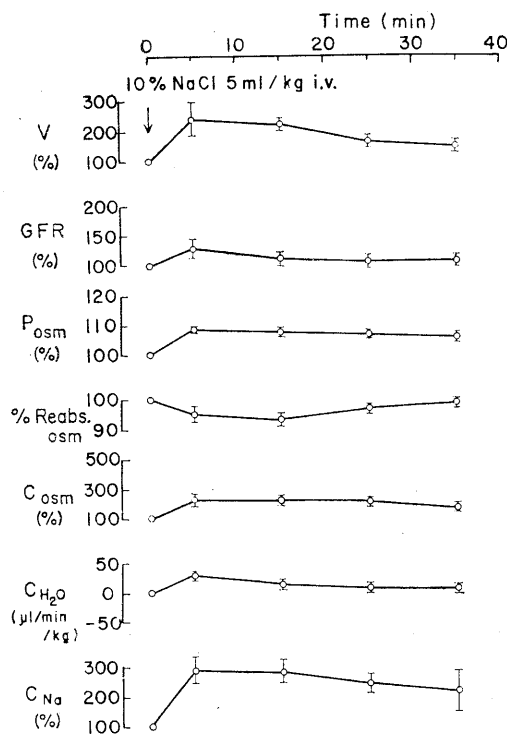


Fig. 3. Time course change of renal function after injection of hypertonic salt solution in dog.

まず尿量 (V) について見るに注入後10分期が最高であって、対照の2~3倍に達し、その後徐々に回復する。糸球体濾過量 (GFR) も注入直後約30%増加するが、これは間もなく正常に戻る。また10% NaCl を犬体重 kg 当り 5 ml の割合で静脈内に注射することによって、血漿浸透圧 (P_{osm}) は当初9%上昇し、以後40分以内に約7%前後に落ちついている。浸透圧活性物質の尿細管再吸収率 (% Reabs_{osm}) は、食塩注入後一時的に5~6%の低下を示す。ここに示した計算値は Reabs_{osm} の糸球体濾過負荷量当りに見た尿細管再吸収量を対照期と実験期で比較したものである。C_{osm}, C_{H₂O}, C_{Na} は第1クリアランス区間に一時増し、後次第に対照値に向う傾向がある。要するに、このように溶質の尿細管再吸収低下によって、利尿 (V の増加) が現われるものと判断せられる。

2. 高張性ブドウ糖液注入の効果

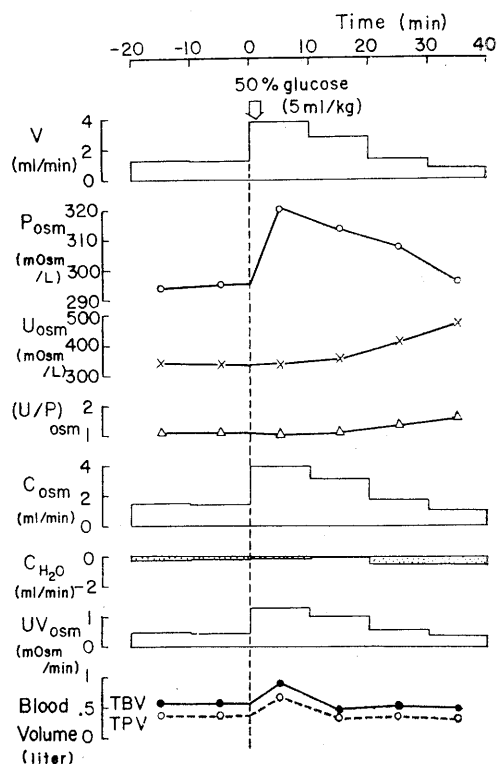


Fig. 4. Change of osmolality and volume of body fluid after hypertonic glucose injection in dog.

高張性液として50%ブドウ糖液を体重 kg 当り 5 ml の割で注入した 1 例を Fig. 4 に示す。

図にみられるように、ブドウ糖液注入直後には極めて著明な利尿 (V の増加) が発現している。ブドウ糖実験では高張性食塩水注入実験 (Fig. 1) とは異なり、尿量増加がより急激で、その後比較的速やかにそれが低下し、注入後 30~40分では対照値以下に低下してしまう。この低下の度合は、注入後10分以内に発現した利尿の程度が大であればある程顕著である。この点に関しては、ブドウ糖液注入量は 30 ml (6.0 kg, 5 ml/kg) であるに拘らず、注入後最初の 2 クリアランス区間、すなわち10分位で、両側腎に換算して 50 ml 程度の排泄増加がおこっており、このブドウ糖の浸透圧利尿によって、この時期にすでに差引き 20 ml 位の脱水を来していることになる。したがって、後半のクリアランス区間では、当然尿量が対照値より低下してくるものと考えられる。P_{osm} も注入によって急激に上昇するが、これも食塩の場合に比較して速やかに下降して、正常に戻ろうとする。尿浸透圧 U_{osm} は実験後半には徐々に上昇していく。したがって、(U/P)_{osm} 比は僅かずつ上昇傾向をたどることになる。C_{osm} は尿量とほぼ平行に推移しているが、Vと C_{osm} の差で表わされる C_{H₂O} は、実験後半負に傾く。ブドウ糖液注入後に、尿中溶質排泄速度 (UV_{osm}) も増加する。全血量や全血漿量は、高張性食塩水注入の場合と同様、注入後10分以内では著明な増加を来たすが、15分では完全に回復し、以後恒常に保たれる。

高張性ブドウ糖液注入時の腎機能の変化は Fig. 5 の如くである。

Fig. 5 は 7 例の変化量の平均値の時間的推移を示している。ブドウ糖負荷によって、尿量、GFR, P_{osm}, C_{osm}, C_{Na} 等が一時的に著明な増加を来たし、以後やや回復する傾向をみせている。これは GFR の増加および浸透圧活性溶質の尿細管における再吸収率 (%Reabs._{osm}) の低下によって尿量の増加を起しているもので、この C_{osm} (浸透圧クリアランス) や C_{Na} (ナトリ

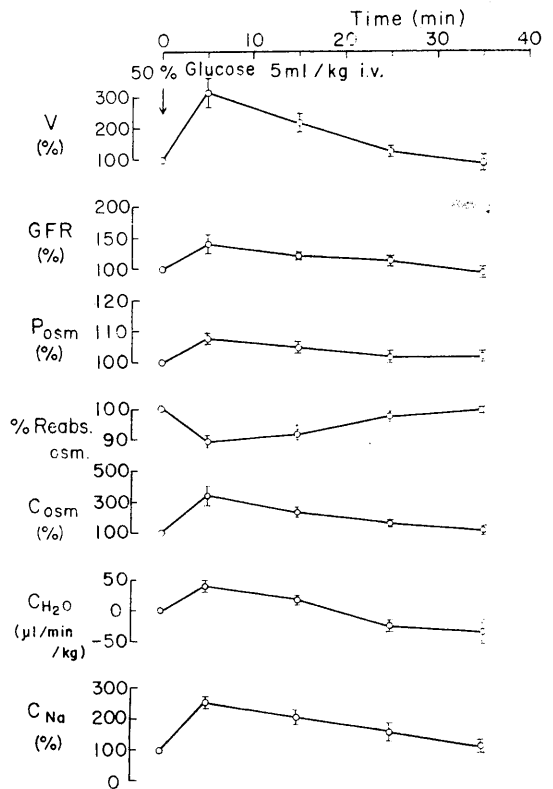


Fig. 5. Time course change of renal function after injection of hypertonic glucose solution in dog.

ウムクリアランス) などの増加は、NaCl 注入時にもブドウ糖注入時にも共通にみられる現象である (Fig. 3 と Fig. 5 を比較せよ)。C_{H₂O} (自由水クリアランス) は尿の浸透圧が充分上がらない以前に尿量がますので、最初は正の方向に増す (尿の稀釈が起る) が、時間の経過と共に負に移行して来る (尿の濃縮)。このことは Fig. 3 でも多少見みれたが、高張性液を注入しているにもかかわらず、当初は尿の積稀がおこり、水に比べて溶質の排泄が伴っていないこと、さらに、それよりおこれて尿の濃縮がおこって来ることは注目し値する。この点についての詳しい定量的検討は Table 2 と Table 3 (後出) の部分で行なわれており、それらを互いに比べても明らかである。これは容積調節が浸透圧調節に先行する証拠である。そしてこの C_{H₂O} が正の時期には生体は浸透圧利尿のために脱水におち

いっていることは前にも指摘した所である。

以上のことから尿量の推移、したがって脱水の程度に多少差があるとしても、高張性ブドウ糖液負荷の場合と高張性食塩水負荷の場合の体液調節の腎反応は本質的に類似であることがいえる。

3. 低張性食塩水注入の効果

低張性食塩水として 0.45% 溶液を犬体重 kg 当たり 20 ml 注射した 1 例を Fig. 6 に示す。

Fig. 6 は 9.5 kg の雌犬の例であるが、食塩水負荷によって P_{osm} が対照値 296 mOsm/L から 284 mOsm/L、すなわち 4% も低下し、以後徐々に回復に向っている。尿量は軽度増加するが、観察した期間中 (40 分間) には、注入液量のごく一部 (Table 2 によると両腎で約 38%) を体外に排泄しているにすぎない。 U_{osm} は低下したがって $(U/P)_{osm}$ 比も下降する。注意

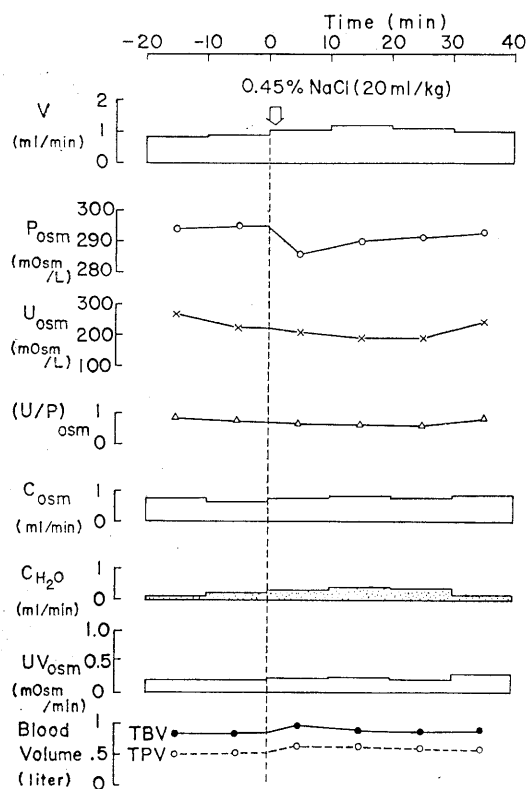


Fig. 6. Change of osmolality and volume of body fluid after hypotonic saline injection in dog.

すべきは、尿中溶質排泄量 (UV_{osm}) や C_{osm} が対照レベルより増していることである。これは注入によって浸透圧が変化したためとは考えられない。なぜならば、前の高張液注入によって P_{osm} があましても、また本実験のように P_{osm} が減っても、何れの場合も UV_{osm} や C_{osm} が増すからである。そこでこれらの溶質排泄増加の要因にも、血液量の膨脹ということが関連していると考えられる。

図の如く、循環血液量は注入直後に増すが、やがては徐々に回復している。注入後 5 分における血漿量の増加値から、注入液量の過半が血管内にあることを物語るが、以後 10 分もたてばかなり対照値まで近づいて来る。 C_{H_2O} は本例の場合、他の多くの例 (次の Fig. 7) の如く、注入後 20 分程度まで回復していることが多い。 C_{osm} も Fig. 7 に示した様に最初の 10 分区分よりすでに上昇し 20 分区分以後は C_{H_2O} と共に下って行く。何れにしても、生体は輸液注入による体内の過剰水分を先ず尿量の上昇によって是

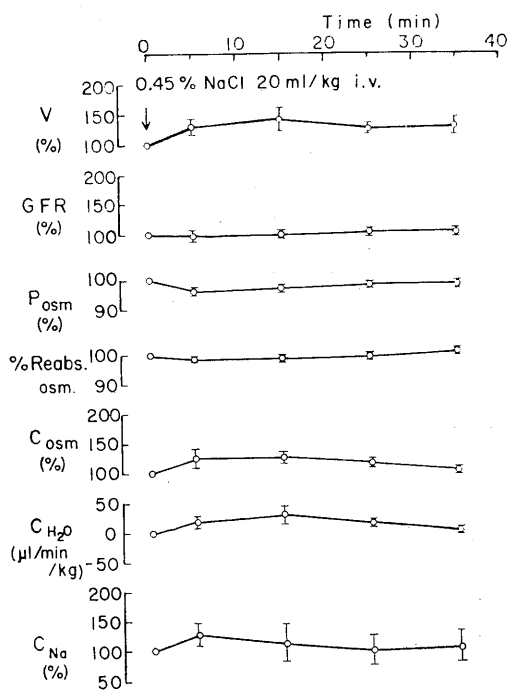


Fig. 7. Time course change of renal function after injection of hypotonic salt solution in dog.

正し、その後に浸透圧を C_{H_2O} と C_{osm} の調節によって是正するものであって、Fig. 6 に見るように浸透圧が正常にかえるのは、血液量の場合よりもややおくれておこっている。

低張液注入時の腎機能変化の状態は Fig. 7 の如くである。

これは5例の成績の平均値であるが、GFR は 0.45% NaCl (20 ml/kg) の急速注入によって殆んど変化をうけない。尿量、 C_{osm} 、 C_{Na} が僅かに上昇するに対し、浸透圧活性物質の尿細管再吸収は僅かではあるが、逆に減少している。

4. 等張性液注入および出血の効果

等張性溶液として 0.9% NaCl 液 5% ブドウ糖溶液、犬血漿などの注入を行なったが、循環血液量の変化は、注入後10~15分以内に著明な変化が終了することがわかっているから、ここでは 0.9% NaCl の場合を例にとり、溶液の急性投与の10分後の変化を、他の浸透圧のちがった溶液注入の場合と比較し乍ら述べることにする。

Table 1 に示すように、注入液の浸透圧の如何に拘らず、何れも注入によって、注入後10分区間には尿量の増加を来たし、その場合には全循環血漿量がましている。それと共に尿中に

は、どの例もこの時期に C_{osm} つまり溶質の排泄速度が高まっている。そしてこの上昇は血漿浸透圧が注入によって増しても減ってもまた変化なくとも現われる。

等張液注入および出血の腎機能に対する影響は、負荷が kg 当り 5 ml 以下ならば、急性効果として殆んど影響がない。10 ml/kg の負荷でも、多少尿量の変化を伴う他は、短期には著明な影響はない。これについては次項における Table 2 の中に、他の溶液と比較できるようにして掲げた。

5. 諸種の溶液注入後の尿量と溶質の排泄変化の比較

次に種々の溶液を注入した場合、尿量が増すことが共通の現象としてみられるから、いろいろの条件において、両側の腎から流れて来る尿をすべて、集めて、その利尿の程度と注入液量の関係を時期をおって観察した。

Table 2 は溶液注入後の尿量を実験期と対照期の差から求めた水分排泄変化量として、注入水分量の%の形で表わし、それを時間的に積算することにより、注入した全水分量がどの時期に尿中に如何程排泄せられるかをみたものである。表の数字はすべて同一群の平均値で、その

Table 1. Effect of intravenous injection of various osmotic solution on renal regulation of plasma volume and osmolality in dogs

| Infusion | Urine Flow (ml/ min.) | | Cosm (ml/min.) | | TPV (ml/kg) | | Posm (mOsm/L) | |
|--------------------------|--------------------------|-------|-------------------|-------|----------------|--------------|------------------|-------|
| | Control | Exp't | Control | Exp't | Control | Exp't (*) | Control | Exp't |
| 5.0% Glucose (5ml/kg) | 1.29 | 3.81 | 1.50 | 4.00 | 65 | 116 (78) | 295 | 320 |
| 10% NaCl (5ml/kg) | .85 | 1.98 | 1.02 | 2.58 | 68 | 108 (59) | 290 | 318 |
| 0.9% NaCl (10ml/kg) | 1.34 | 1.66 | 1.23 | 1.35 | 70 | 82 (17) | 285 | 287 |
| 0.45% NaCl (20ml/kg) | .78 | 1.10 | 1.65 | 2.22 | 61 | 73 (19) | 297 | 285 |

The above data are change of values within 10 min after acute intravenous loading. Cosm = osmolar clearance, TPV = total plasma volume, Posm = plasma osmolality. (*) shows % increase of TPV.

内 100% より多い場合は、すでにその時期には注入水分量以上のものが尿中に脱出したという意味であるから、事実上、利尿によって生体が脱水を蒙ったことを示している。表の如く、50%ブドウ糖液注入では、最初の10分以内で脱水をきたす程、反応が早い。この現象はブドウ糖液注入が腎尿管に対して強い浸透圧利尿を起さしめたためである。

Table 2. Urinary excretion of water after infusion of various solutions into dogs.

| Time (min) | 0-10 | 10-20 | 20-30 | 30-40 |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| 50% Glucose (5 ml/kg) | 169 (78) | 241 (-7) | 234 (-5) | 190 (-3) |
| 10% NaCl (5 ml/kg) | 59 (59) | 113 (-2) | 164 (0) | 201 (0) |
| 10% NaCl Plasma (5 ml/kg) | 61 (60) | 114 (7) | 122 (16) | 118 (18) |
| 10% NaCl + ADH (5 ml/kg) | 41 (53) | 98 (-5) | 189 (-3) | 293 (-2) |
| 0.9% NaCl (10 ml/kg) | 17 (17) | 27 (28) | 32 (22) | 34 (4) |
| 5% Glucose (10 ml/kg) | 9 (35) | 21 (30) | 31 (28) | 37 (5) |
| Plasma (10 ml/kg) | 5 (32) | 22 (33) | 35 (20) | 45 (9) |
| 0.45% NaCl (20 ml/kg) | 6 (19) | 22 (10) | 27 (8) | 38 (5) |
| Bleeding (10 ml/kg) | -2 | -12 | -21 | -31 |

The values are expressed as % of fluid volume infused, and those accumulated are presented with the time after infusion. Values in parentheses are % increase of total plasma volume as compared with the control value.

Table 3. Urinary excretion of osmotically active solute after infusion of various solution into dogs

| Loading | Time (min) | 0-10 | 10-20 | 20-30 | 30-40 |
|-----------------------------|------------|------|-------|-------|-------|
| 50% Glucose (5 ml/kg) | | 15% | 25% | 29% | 29% |
| 10% NaCl (5 ml/kg) | | 8 | 15 | 19 | 23 |
| 10% NaCl (Plasma) (5 ml/kg) | | 8 | 15 | 21 | 25 |
| 10% NaCl + ADH (5 ml/kg) | | 10 | 16 | 21 | 25 |
| 0.45% NaCl (20 ml/kg) | | -3 | 1 | 6 | 10 |

The figures indicate % of excretory fraction (accumulation of excess in the urine) of total osmotic load.

10% NaCl 液の場合は、溶媒が血漿であろうと、水であろうと、またその間に ADH (実験中に1分間当り 20 μ U の速度で持続注入した)があってもなくても、大体溶液注入後20分で、注入水分の約100%が尿中に処分されていることになる。これに対して、0.9% NaCl, 5%ブドウ糖, 血漿などは、何れも利尿の程度が少なく、また体内水分量のひずみの回復がおそい。すなわち、40分後でさえ、注入水分の40%前後が排泄されているにすぎない。等張液注入に際しては注入効果を増大するために、注入水分を量的に 10 ml/kg としているが、表の%数がそれによって高張液の場合より下ったのではない。なぜなら、5 ml/kg 以下では有意な変化が尿に表われないことがあり、その場合は%数がこの表にある数字よりもさらに下ることはありえても、上ることは殆んどないからである。また 0.45% NaCl 液注入では注入液量が多い (20 ml/kg) に拘らずその尿排泄による体液水分の歪みの回復はさらにおくれる。出血の場合は抗利尿が現われるから、それを示すために尿量の変化を負値にしてある。

さてこのようにして溶液注入によって尿の水排泄の変化が現われるが、その量を詳細に検討すると、やはり注入液の種類による差が顕著に現われている。ただ、高張液注入の場合は、その直後には水を血管内にひきつけ、循環血漿量の膨脹を強くひきおこし、さらには GFR の増加や、浸透圧利尿などの要因が重なって大量の利尿をおこすことが考えられる。これに対して等張性溶液の注入や低張性溶液の注入では、その溶質が血管内に存在する時に、間質その他から余分の水をひきつけることがなく、血漿量の膨脹といっても、注入液容積そのもの、あるいはそれ以下の影響にとどまると考えられる。したがってこれらのことから総合的に考えると血液ないしは血漿量 (または細胞外液量) の急激な膨脹をおこさせるような輸液の急性効果に基づき、先ず体液量の調節機序が作動し、腎の尿管水分再吸収が減少して尿量の増加を来して体液量を正常に引戻さんとするがその外にその溶

質の再吸収機能の変化によっても尿排泄の状態を変えている事が推論される。

さて次に、上と同様のことを尿中に排泄せられる過剰溶質について観察した。体液の浸透圧を変えた場合、尿中に現われるすべての浸透圧物質を測定して、実験期の排泄量から対照期のそれを差引いて、排泄増加分だけを実験期間中積算して、負荷溶質（浸透圧物質）量の%として表わすことにした (Table 3)。

Table 3 から明らかなように、一般に過剰溶質の尿中排泄は水のそれに比べて遙かに遅い。50%ブドウ糖液の負荷では注入後30分前後で余剰浸透圧物質の29%を尿中にすて去っており、また10%食塩水の負荷でも、経過は漸増的ではあるが、23~25%を処理している。注入溶媒が血漿であっても、また ADH を投与していてもこの効果は変わらない (注入液に ADH を加えても、10% NaCl 注入による ADH 分泌促進に影響がないと考えて考察をすすめる)。0.45% 食塩水の場合は、低張液であるから、浸透圧負荷は負となるゆえ、この場合のみ、尿は浸透圧物質の排泄低下が正になるように符号がついている (したがって負値は排泄過剰を意味する)。それにしても、負荷後30~40分で約10%しか修復しえていない有様である。

Table 2 と Table 3 の結果とさきの Table 1 の成績をも併せ考えるに、加えられた溶媒と溶質の中で、溶媒となっている水分の容積の修復と、溶質 (NaCl やブドウ糖) の修復の時期にずれがあり、生体はまず体液の膨脹がおこった時に、水 (容積) を逸早く処理し、次いで溶質を徐々に処理するようである。高張性溶液の注入の場合は、生体は比較的な水不足に直面する筈であるが、それにも拘らず水排泄によってこれに対応していることは、明らかに体液の容積を保つために、その浸透圧が一時的に犠牲になったことを意味する。しかし、過剰の溶質も時間の経過と共に外界に捨て去られていくのであるから、その浸透圧調節もやや遅れて働いて来るものと考えられる。

Ⅲ. 考 察

以上のべて来た実験においては、急激に溶液を血管内に注入した場合、その体液の量や浸透圧に如何なる変化が起るかについて経過観察を行なったが、結局与えた浸透圧の変化は大きな血液容積の変化を呼び、それに対しては生体は容積調節機序を浸透圧調節機序より優先して発現して来ることを示した。

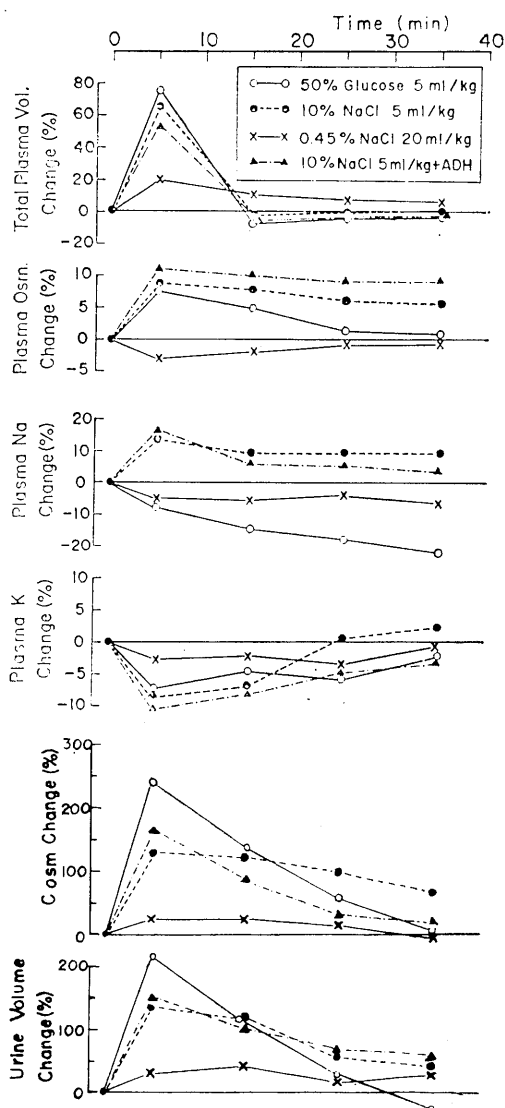


Fig. 8. Changes of plasma composition after infusion of osmotically different solutions.

1. 容積調節優先の背景

今回の実験では、体液の浸透圧を変えるために種々の溶液を注入したが、その際必然的にその溶質のみならず溶媒である水分が体液中に導入されるため、多少に拘らず、必らず血液容積の変化がおこることを考慮すべきは言を俟たない。ここで、体液調節機序の発動の引き金になる因子を探索するために、われわれの行なった実験条件を分析する必要がある。そこで諸種の溶液の注入によっておこった血液容積の変化、また血液の浸透圧や電解質の変化を比較検討してみた。いろいろの条件の中で、50%ブドウ糖、10% NaCl、0.45% NaCl の3者を選んで、その血漿容積、浸透圧、Na、K の変化を比較したのが Fig. 8 である。

図においては対照期に対する実験期の変化量の時間経過が示されており、対照値を100%としたレベル (base line) が示されている。われわれの実験では、高張液注入を最初専ら浸透圧のみを上げるために用いた。5 ml/kg という液量そのものもそれ程大とはいえない。所がこの条件のもたらしたものは案に相違して、血漿容積に一時的に甚だしい変化を与え、対照時の60~70%も容積を増す場合があることがわかつ

た。一方、血漿の浸透圧およびその Na や K の濃度には単に10%以下の変化しか起きないのであり、血漿容積に比べて、変化のスケールが格段に異なることが図よりも理解される。Barry (1961)¹⁴ は高張性マニトールを急激に注入して血漿容積が急増することを報じたが、本実験においても類似の効果が現われたと考えられる。われわれの実験においてさらに著明なことは、その大きな血漿容積の変化は極めて短時間に消滅してしまうことである。目的論的にいえば、この高張液注入によって、かような強度の血漿量の変化がおこれば、当然、生体は生命の保全上急務とする体液量の激変を是正しようとするにちがいない。

Fig. 8 および Fig. 9 に見るように尿量の増加はこの血漿量の急増に伴って現われている。殊に輸液注入直後の尿量増加率 (Fig. 9 では大きい丸印で示す) は血漿量の増加率と良い順相関を示している。このことは上記の目的論的な推論の正しい事を裏付けている。つまり、血漿容積は循環系と直接的に関連し、また尿による体液の調節は循環系の保全が成立した上で、充分その働きが全うされるのであるから、浸透圧その他の電解質調節に比べて、この容積の1次的な修復のおこる事は当然の現象と考えられる。しかし注入液の成分による腎の反応の相異に関しては、また別の機序がこれに対応するに違いない。体液調節の全体を論ずるには、この点を看過すべきではないと考えられる。

たとえば、溶液を注入することによって尿量が多少に拘らず増加するという一見簡単な現象を論ずるにしても、例えば Table 1 および 2 に示した成績からも理解できるように、受容機構の立場だけで単に容積変化や浸透圧変化のみで片付けるわけにはいかず、どうしても効果器である腎の各種溶液に対する反応特性を考慮せねばならないことは明らかである。したがって、最初にこの効果器の特性にふれるために腎尿管の溶質再吸収、特に溶質負荷に対する浸透圧利尿の現われ方について調べ、次いでそれと受容機構とを関連づける考察として、Na や

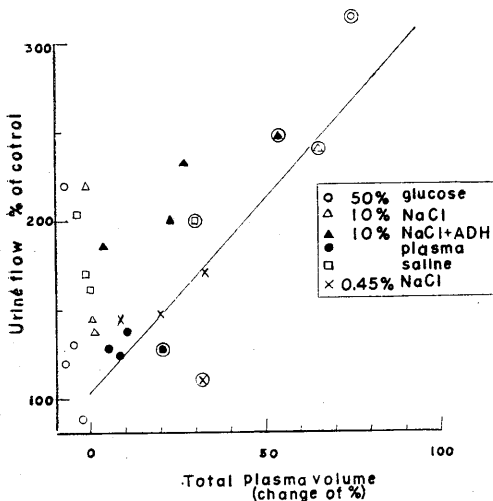


Fig. 9. Increase of urinary flow related to changes of plasma volume. Encircled marks represent values of the 1st experimental period.

Na 以外の溶質負荷に際する抗 Na 排泄系と抗利尿系の変化に言及する。

2. 浸透圧利尿

高張性溶液を血中に負荷すると、その溶質の血液濃度が高まり、腎糸球体から濾過される溶質量が増し、尿細管の再吸収に対する負荷量が増加する。尿細管では物質の種類によってそれぞれその輸送能力に一定限界があるために溶質の再吸収率が低下する。この時再吸収をうけない溶質は尿細管腔内に水をひきつけて、結局尿中に多量の溶質と共に溶媒が排泄される。このような現象を浸透圧利尿と呼び、従来より多くの報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。本実験において、高張性液を注入した場合にその血漿浸透圧と尿細管の浸透圧物質の再吸収率の変化の関係をプロットすると、Fig. 10 のようになる。ただしここにプロットした各点は高張性液注入後の各採血点における血漿浸透圧とその実験区間における尿の分析成績より計算した再吸収率変化をプロットしたものである。

Fig. 10 の中で縦横両軸ともそれぞれの実験期（注入後）の値を対照期（注入前）の値に対する%で表わし、多数例についての表示の統一をはかっている。図の白丸は50%ブドウ糖液注入例で、その傾向を実線で示し、三角印は10% NaCl 液注入の場合で、その傾向線を破線で示す。図で明らかなように、ブドウ糖の場合は食塩に比べて再吸収率の低下度が極めて顕著である。この原因に関しては、ブドウ糖と NaCl の尿細管輸送機序の差を指摘しなければならない。すなわち、ブドウ糖はその尿細管輸送量に最大限界量があり、血漿濃度が一定値以上に上昇すると、その輸送機構は飽和してしまう。したがって多量のブドウ糖、すなわち溶質が尿中に水を伴って失われることになる。一方、NaCl は輸送量そのものには限界はないが、尿細管細胞内外の Na 勾配や尿細管細胞のエネルギー供給量、その他 Na⁺ の管腔表面との接触時間、したがって尿細管通過時間などによって再吸収能に限界ができる (Pitts 1963²¹⁾、藤本 1966²²⁾)。したがってこのブドウ糖と NaCl の輸送特性の

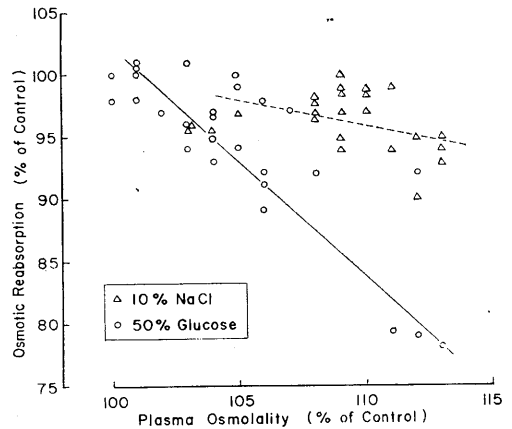


Fig. 10. Correlation between changes in plasma osmolality and osmotic reabsorption in osmotic diuresis of dogs.

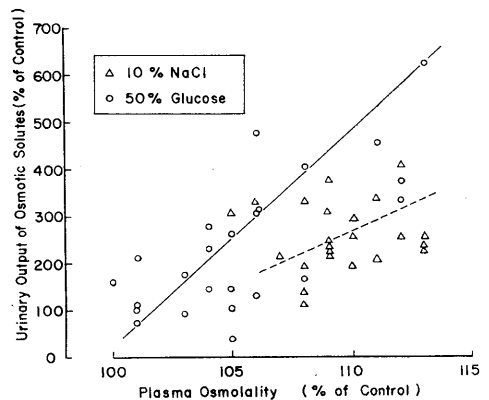


Fig. 11. Correlation between plasma osmolality and urinary output of osmotically active solutes in diuretic dogs.

差が、ここに現われているものと考えられることができる。また、Wesson and Anslow (1948²³⁾、1952²⁴⁾) は、大量の浸透圧利尿の効果は近位尿細管の水および塩分の再吸収低下によるものと考えており、Watson (1966)¹⁰⁾ は犬腎の微小穿刺実験でそれを確かめている。ブドウ糖は専ら尿細管近位部で輸送をうけるものであるから、その機序が飽和に達する場合は、浸透圧利尿の効果が食塩よりブドウ糖の方が大であることも容易に理解される。

さて、以上に関連して尿中溶質排泄量と血漿

浸透圧の変化の相関関係をみると、Fig. 11 の如くである。

図より明らかなように、ブドウ糖の傾向線(実線)の方が食塩(破線)の場合よりも勾配が急で、かつ尿中浸透圧物質の排泄は血漿浸透圧の上昇の低い範囲でも増す傾向がある。したがって、ある与えられた血漿浸透圧の値では、いつもブドウ糖の方が食塩より浸透圧利尿を起しやすいのである。

以上のことから、Table 2 でみられた注入直後の利尿の程度の差が多少理解できる。Pitts (1962)²⁵⁾ は利尿の定義の一つに尿量を増して体重減少を起させるものと述べているが、このブドウ糖の如きは、注入すれば10分(または高張性 NaCl で20分)にしてすでに脱水(体重減少)をおこすのであるから、これは明らかにその利尿剤としての有力な働きを示すものといえよう。この浸透圧利尿のために、Table 2 でブドウ糖のみならず、高張性食塩水溶液群が等張性ないしは低張性液群に比べて速やかな尿量変化を呈しているのである。この場合ブドウ糖と食塩水注入の影響の差が血漿量の容積変化の差のみに基くものでない事は Fig. 8 および Fig. 9 から明らかであろう。

以上の浸透圧利尿は、1種の機械的な糸球体

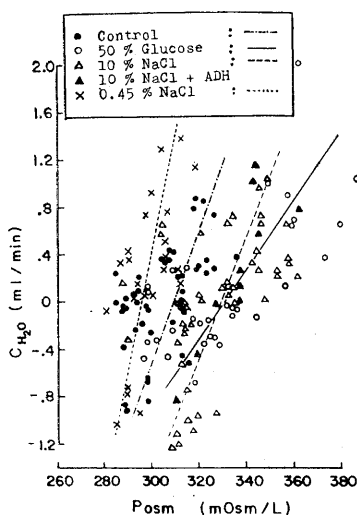


Fig. 12. Relationship between plasma osmolality and free water clearance in diuretic dogs.

尿細管不均衡の発現とみなされるが、果してこれが自由水の排泄に如何なる影響を与えるであろうかという問題が起る。そこで血漿浸透圧と水排泄、特に溶質をふくまない自由水の排泄との関係を知るために、Fig. 12 の如く、自由水クリアランス (C_{H_2O}) を血漿浸透圧 (P_{osm}) の値に対してプロットしてみた。

図の如く、 P_{osm} が上昇すると、 C_{H_2O} は多少増加する傾向がある。この結果は体液調節の一般通念とは逆となる。すなわち、血漿の浸透圧が上昇して、生体にとって自由水が欠乏する時に、逆に自由水を外界へ出そうとするのであるから、益々脱水を助長していることになる。しかもこの相関は、50%ブドウ糖投与時(白丸と図中の実線)のように浸透圧利尿の効果が大きい時に最も著明であり、次に10% NaCl 投与の時にも著明である。逆に0.45%食塩水投与のように、浸透圧利尿効果の乏しい時は著明ではない。このような奇異な現象が起ったのはブドウ糖注入時に特に著明な相関のあることにより浸透圧利尿に関係があると思われる。そしてさらにその誘因となった最初のもは、血液の浸透圧の急激な変化と、それにともなった血漿容積の急激な膨脹である。自由水の生成は遠位尿細管における水分の透過性が減じて Na 再吸収に伴う水の再吸収が妨げられる事により生成すると考えられ、ADH の作用により調節を受けるとせられて来た。併し本実験において ADH を添加してもしなくても、 C_{H_2O} と P_{osm} の関係には差がなく、むしろ溶質が NaCl か、ブドウ糖であるかの差の方が影響が強いのであるから、これを従来の考えのように ADH のメカニズムと関連して考えることは必ずしも当をえないと思われる。またアルドステロンの尿細管細胞の水分透過性抑制作用によって説明することは、たとえば Fig. 8 のように、ブドウ糖注入によって血液 Na の濃度の減少が現われる場合(アルドステロンの分泌増加が考えられる)の方が概して自由水の生成が10% NaCl 注入の場合よりも少い事実 (Fig. 12) より当をえたものとはいえない。

体液の調節を腎で行なう以上、このような腎の溶質の種類に対する特異性を無視して考えることは不可能である。また一方 Fig. 12 に示された P_{osm} の上昇に伴って自由水の増加する事実をもって輸液注入時には浸透圧調節がおこなないともいいきれない。それにはこの浸透圧調節、特に溶質の排泄の調節には急変した血漿量の回復を伴う浸透圧利尿が先行して発現してくることはさきに Table 3 の所で述べた。

要するに輸液注入時に現われる利尿は浸透圧利尿であるが、この場合利尿を起させる原因は血漿容積の急激な膨脹と血液浸透圧変化に基く機械的な糸球体尿細管不均衡であって、これによって自由水生成も高まって来るのである。したがって一部には水利尿も現われて来る。しかも、これは高張液注入に伴って逆説的に現われることさえある。このような自由水の生成の機序は従来の ADH やアルドステロンの作用による説明では不満足であって、何等かの新しい機序によって説明する外はない。

3. 浸透圧物質の排泄と尿量の関係

さて次に、高張液のみならず、低張液注入によっても利尿がおこされるが、これは一般には稀釈利尿（または水利尿、低張性利尿など）と呼ばれている。この機序は水分の過剰によって体液が稀釈されると、通常、視床下部・下垂体後葉系における ADH（抗利尿ホルモン）分泌が停止して、尿細管の水再吸収が減少することによって起るとされている。しかし、稀釈利尿時の溶質排泄の状況については、成書に余り記載されていない。そこでこの状況を明確にさせるため、また、さきの浸透圧利尿とこの稀釈利尿との関係を明らかにするため、両種の利尿時における溶質の再吸収率と尿量の関係を比較することにした (Fig. 13)。

Fig. 13 において、×印は 0.45% NaCl 溶液注入時の値を示し、それ独自の傾向線を点線で表わしている。50% ブドウ糖、10% NaCl 液の場合は、それぞれ白丸と三角形で示し、両者の傾向線は相似であるからこれを一緒にして 1 本の実線で示した。図のように、何れも比較的き

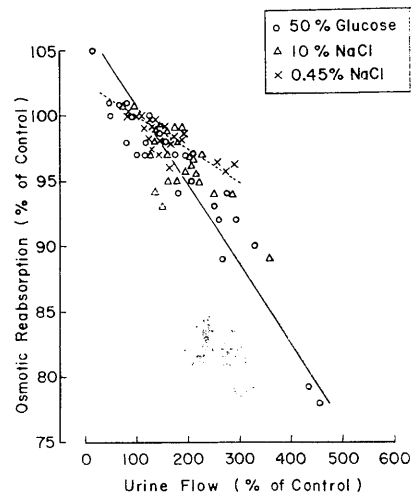


Fig. 13. Correlation of change in urine flow and osmotic reabsorption in diuretic dogs.

れいな相関々係がある。併し概観的には尿量の変化は本質的に浸透圧性溶質の再吸収の変化の度合によって、そのおおよそがきまることが理解される。ここで前掲の Table 2 と Table 3 の所でのべた尿量水分排泄と尿溶質排泄の位相の差とこの Fig. 13 の成績を相矛盾するものと考えする必要はない。何故ならば、ここで論じているのは、尿量が腎尿細管の溶質の再吸収率に殆んど完全に依存的なことであって、このように腎は溶質の処理を僅かにかえることにより、大量の水を尿中に変化させることができるものであることを強調したいのである。10% NaCl 投与時に ADH を混ぜることが利尿に影響しない一つの理由はここにある。Fig. 13 を詳細にみると、低張性の場合（点線）と高張性の場合（実線）では、その勾配に多少差があり、低張時すなわち水利尿時は浸透圧性溶質の再吸収率の変化に対する尿量変化がより敏感に発現する傾向がある。しかし、高張性、低張性の両者でプロットが重なっており、本図から両者に非常に大きい差を見出すことはできない。したがって、何れの場合も、溶質の再吸収率が低下すると尿量が増すのである。

4. Na 排泄と溶質排泄の関係

すでに示した Fig. 3, Fig. 5 および Fig. 7

では Na クリアランス (C_{Na}) は輸液注入後何れも増加していた。そしてこれと浸透圧クリアランス (C_{osm}) の間に平行関係がうかがわれる。尿中の溶質の中で最も生理的に重要なものは Na 塩であるから、ここで考えられることは、浸透圧の調節については Na の尿への排泄調節が関与するのではないかということである。この点を確かめるために、種々の利尿状態において、U/P 比を浸透圧活性物質と Na の両者についてプロットしたのが Fig. 14 である。

図の黒丸は対照時の成績で、白丸はブドウ糖、三角印は 10% NaCl、また、×印は 0.45% NaCl の諸溶液注入時の値である。図にみられるように全体としてきれいな正の相関関係がある。すなわち、 $(U/P)_{Na}$ と $(U/P)_{osm}$ の関係はいろいろの条件において、何れか一方がまず時は他方も多少まず。ただ、実線で示したブドウ糖の傾向線は、点線で示した低張性 NaCl 群の傾向や破線で示した等張性 (対照時) ないし高張性の NaCl 群の傾向線より $(U/P)_{Na}$ のレベルが多少低い部にとどまるのは、尿中にふくまれた主な溶質が実線ではブドウ糖であるから、 U_{Na} に対する比率に差を生ずるためである。しかし、大勢的にみて、それ程顕著な差があるとはいえない。この現象は溶質の中で Na が浸透圧活性に重要な地位をもつ事を示すと共に、外から種類のちがった溶質を与えて、 $(U/P)_{osm}$ を 1 次的に増した場合でも、従属的に

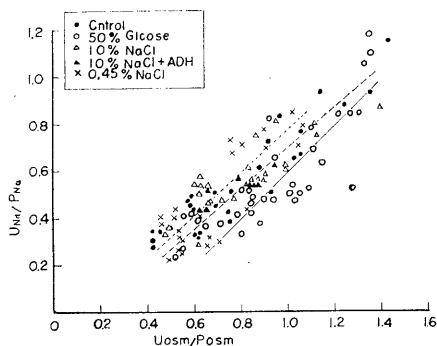


Fig. 14. Correlation between U/P ratios of sodium and osmolarity in various diuretic states of dogs.

Na の $(U/P)_{Na}$ が増して来る。つまり、Na は種々の利尿の際には多少共必然的に体外に失われるものである事を示す。何故に体流量や浸透圧の変化が尿 Na の排泄の変化として現われるかは現在不明である。このような短時間の実験では、副腎皮質アルドステロン分泌の関与を考えることは疑問である。その他、レニンやアンジオテンシン系などの関与 (Mills, 1963²⁶), Davis et al. 1966²⁷) も考慮に入れる必要があるが、その短時間の消長は目下の所不明である。また、Thurau et al. (1965)²⁸ はネフロンへのヘンレ氏係蹄の上行脚の終末から遠位尿細管に至る部の間腔液の Na 濃度が変わると、アンジオテンシン系の働きによって、腎の細動脈の伸縮を変化させ、腎循環や糸球体濾過能に影響するというフィード・バック経路を想定しているが、仮に、これを正しいとしても、これが尿細管の溶質、特に Na の再吸収率の変化と結びつくかどうかは全く将来の問題という外はない。われわれの実験では、Na に関する機能的な糸球体尿細管均衡が、主に細胞外液の量や浸透圧の急変によって、一時的に変化していることは確かであるから、結局どのようなメカニズムがこの機能的な糸球体尿細管均衡の調節に与っているかが、将来の解決の決め手となると思われる。かつて Homer W. Smith は、体液の浸透圧や容積の調節には抗利尿系と抗 Na 排泄系の 2 つの系統が関与する事を明らかにしたが、本研究の成績は明らかにこの両者の存在を実験的に裏付けている。Smith は抗利尿系には ADH の関与を強調したが、本実験の結果は、10% NaCl 注入時とこれに ADH を加えた場合とで生理的に分泌せられる ADH の量に差がないと考える限りにおいて、輸液の際の尿量変化の反応に対する ADH の関与はむしろ微弱であって、抗 Na 排泄系の働きが大きい比重をもって働いている事、しかもこれは単なる血液浸透圧調節のみならず容積調節にも主役を果すことを示している。しかも生体はこの容積調節の発動の方を浸透圧調節よりも優先的に働かせるものである事が本研究により明らかとなった。

Fig. 15 はこの両者の関係をさらに分析せんとして画いたものであって、各種の輸液注入時の血漿容積の変化率に対し尿の C_{osm} の増加率をプロットしてある。それは上記の如く、尿への浸透圧物質の排泄如何が尿量を働かす最も大きい要因であるとするならば、そしてひいてはこれか血漿容積 (TPV) の調節に役立つのであるならば、このような浸透圧物質の排泄を変化させる要因として血漿容積変化そのものが働くと考える可能性があるからである。図の成績は明らかに C_{osm} の変化と TPV

の変化とは直接関係していない。ただ輸液注入直後 (実験期の第1クリアランス区間) の値だけを拾ってみると若干の相関があるように見える。したがって血漿量の変化は輸液注入直後のみに一過性に C_{osm} に影響して尿量変化を来たして容積調節を行なうけれども、それ以後の C_{osm} の変化を促す要因は TPV ではなく、前記の如く (Fig. 8, 10 および 11) P_{osm} の変化によると考えられる。このような C_{osm} の変化を促す要因として P_{osm} が如何なる受容器に働いて如何にして腎臓という効果器につながるかについては今日充分明らかではない。ただかつて、Smith が腎臓の尿濃縮機転の限界について論じた際に高張尿の生成が増した場合には $(U/P)_{osm}$ が減少して遂には 1 となる事を予想したが、本実験の結果は体液浸透圧上昇に際しむしろ 1 以下になりうる事を示している (Fig. 14)。Smith の理論においてはかかる事はありえない事になっていたが、本研究において指摘した生体の体液調節の原理、すなわち容積調節優先と抗 Na 排泄系の活動の 2 点よりすれば当然ありうる事である。たださきに述べたように抗 Na 系の機構は何であるかという事が問題である。この事は将来の体液生理の重要な課題であろう。

V. 要 約

体液の容積や浸透圧の調節に関する腎機能の

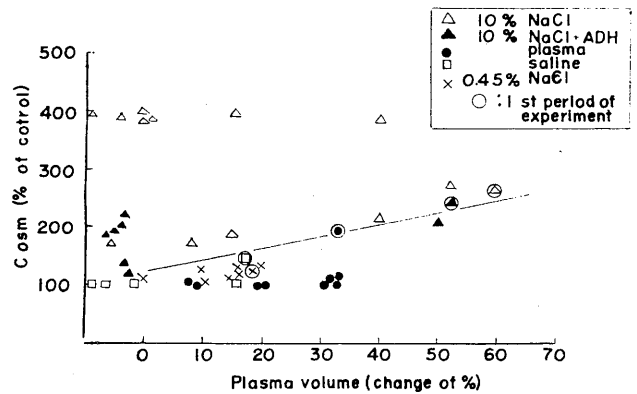


Fig. 15. Correlation between C_{osm} and plasma volume. Encircled marks represent the value of the 1st experimental period in infusion experiment.

役割を明らかにするために、犬静脈内に浸透圧の異なる種々の溶液 (食塩水、ブドウ糖液、血漿など) を急性に投与して、その際生じて来る腎機能の変化を時期的に追求した。その結果、溶液注入による血液浸透圧の変化は、直ちに著るしく大きな循環血漿量の変化を伴い、これに依りて腎では比較的短時間に主に尿量を増して、これを是正せんとする。そしてこの利尿の発現よりおくれ、溶質の排泄による浸透圧の調節が現われて来る。したがって、容積の調節が明らかに浸透圧の調節に先行しているが、これは刺激となった血液容積の変化が、浸透圧の変化より大であることと、腎の機能特性の両者によってもたらされた現象である。すなわち高張液注入直後に現われる浸透圧利尿は、負荷した溶質の種類や量によって異なるが、何れも尿中に排泄される自由水の大きさに強い影響を与える。この浸透圧利尿は機能的な糸球体尿管不均衡の 1 種であるが、これによって、高張液注入にも拘らず、逆説的な水利尿をおこして来る。したがって容積の調節が特に初めに促進されるのは、血漿中の溶質組成の変化に対する腎の反応に依存する所が大である。そしておそらく ADH やアルドステロンの受容機構のみで解決されるものとは考えられない。何等か新しい説明を求めなければならぬ。また、この際の尿量や溶質排泄の変化は本質的に腎の尿管にお

ける溶質, 特に Na の再吸収率の変化を伴っており, 負荷した溶質の種類には関係が少ない。したがって, 血漿性状特にその容積の変化が尿細管再吸収の変化をもたらす不明のメカニズムが存在するものと考えられる。

稿を終るに臨み, 本研究は文部省科学研究費, 「体液血行調節の機構, 特にそれに対する腎機能の意義」(機関研究, 吉村寿人教授あて) の援助によってなされたものであることを附記し, 感謝の意を表わしたい。

文 献

- 1) Smith, H. W. (1957) Salt and water volume receptors. *Am. J. Med.* **23**, 629
- 2) Verney, E. B. (1954) Water diuresis. *Irish J. Med. Sci. No.* 345, 377
- 3) Borst, J. G. G. (1948) The maintenance of an adequate cardiac output by the regulation of the urinary excretion of water and sodium chloride: an essential factor in the genesis of oedema. *Acta Med. Scand. (Suppl. 207)* **130**, 1
- 4) Henry, J. P., Gauer, O. H. and Sieker, O. (1956) The effect of moderate changes in blood volume on left and right arterial pressures. *Circul. Res.* **4**, 91
- 5) Henry, J. P., Gauer, O. H. and Reeves, J. L. (1956) Evidence of the arterial location of receptors influencing in urine flow. *Circul. Res.* **4**, 85
- 6) Brtter, F. C., Liddle, G. W., Duncan, L. E., Jr., Bareer, J. K. and Delea, C. (1956) The regulation of aldosterone secretion in man: the role of fluid volume. *J. Clin. Invest.* **35**, 1306
- 7) Davis, J. O. (1962) A critical evaluation of the role of receptors in the control of aldosterone secretion and sodium excretion. In: *Heart, Kidney and Electrolytes*. ed. by Friedberg, C. K., p. 243 Grune and Stratton, New York
- 8) 吉村寿人 (1959) 腎臓の尿濃縮稀釈の機転と体液調節 *最新医学* **14**, 1756
- 9) Gauer, O. H. (1965) Regulation of fluid volume. *Proc. of 23 International Cong. Physion. Sci.* p. 222 Tokyo
- 10) Watson, J. F. (1966) Effect of saline loading on sodium reabsorption in the dog proximal tubule. *Am. J. Physiol.* **210**, 781
- 11) 藤本 守 (1967) 腎機能検査法—特に腎クリアランス法とその限界 *日本臨床* **25**, 1154
- 12) Phillips, R. A. (1943) Colorimetric determination of creatinine. In: *Quantitative Clinical Chemistry Methods* Army Ed. Williams and Wilkins, Baltimore.
- 13) Smith, H. W. (1956) *Principles of Renal Physiology*. Oxford Univ. Press, New York
- 14) Barry, K. G. and Berman, A. R. (1961) Manitol infusion III. The acute effect of the intravenous infusion of mannitol on the blood and plasma volume. *New England J. of Med.* **264**, 1085
- 15) Rapoport, S., Brodsky, W. A., West, C. D. and Mackler, B. (1949) Urinary flow and excretion of solutes during osmotic diuresis in hydropenic man. *Am. J. Physiol.* **156**, 433
- 16) Rapoport, S., West, C. D. and Brodsky, W. A. (1949) Excretion of solutes and osmotic work during osmotic diuresis of hydropenic man. The ideal and proximal and distal tubular work; the biological maximum of work. *Am. J. Physiol.* **157**, 363
- 17) Relman, A. S., Goodyer, A. V. N. and Peterson, E. R. (1949) Effect of mannitol on salt excretion during water diuresis. *J. Appl. Physiol.* **1**, 601
- 18) Brodsky, W. A. and Rapoport, S. (1951) The mechanism of polyuria of diabetes insipidus in man: the effect of osmotic loading. *J. Clin. Invest.* **30**, 282
- 19) Rasiz, L. G., Au, W. Y. and Scheer, R. L. (1959) Studies on the renal concentrating mechanism. IV. Osmotic diuresis. *J. Clin. Invest.* **38**, 1725
- 20) Mudge, G. H., Foulks, J. and Gilman, A. (1949) Effect of urea diuresis on renal excretion of electrolytes. *Am. J. Physiol.* **158**, 218
- 21) Pitts, R. F. (1963) *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. Year Book Med. Publ., Chicago. 腎と体液の生理 (藤本 守訳) 医学書院 (1965)
- 22) 藤本 守 (1966) 尿細管における物質輸送 *生物物理学講座* **9**, (膜の生物物理) 279
- 23) Wesson, L. G., Jr., Anslow, W. P., Jr. and Smith, H. W. (1948) The excretion of strong electrolytes. *Bull. New York Acad. Med.* **24**, 586
- 24) Wesson, L. G., Jr. and Anslow, W. P., Jr. (1952) Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis. *Am. J. Physiol.* **170**, 255
- 25) Pitts, R. F. (1962) A comparison of the modes of action of certain diuretic agents. In: *Heart, Kidney and Electrolytes*. Ed. by Friedberg, C. K. p. 143 Grune and Stratton, New York
- 26) Mills, I. H. (1963) The non-aldosterone hormonal control of sodium. In: *Hormone and Kidney*. Ed. by Williams, C. P. p. 17 Acad. Press, New York
- 27) Davis, J. O., Johnston, C. I., Hartroft, P. M., Howards, S. S. and Wright, F. S. (1966) The phylogenetic and physiologic importance of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Proc. 3 Internat. Congr. Nephrol. Washington*
- 28) Thureau, K. U. and Mylle, M. (1965) Mikropunktionsversuche zur Funktion des juxtaglomerulären Apparate in der Warmbluterniere. In: *Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus*. hgb. v. Ullrich, K. J. u. Hierholzer, K. s. 113 Verlag Hans Huber Bern u. Stuttgart

[原著]

血液の酸素解離曲線におよぼす炭酸ガスの特殊効果
およびイオン強度の影響について 612. 127. 2

西 田 玲 子 *

The influence of pH independent changes in CO₂ pressure and of ionic strength on hemoglobin-oxygen dissociation curves

Reiko Nishida (*First Department of Physiology, Kanazawa University School of Medicine*)

Using bovine whole blood or hemolysate, oxygen dissociation curves were determined with varying P_{CO₂} at constant pH and with different ionic strength (μ).

The results obtained were as follows :

1. Relationships between P_{CO₂} and P₅₀ were determined in bovine whole blood at constant pH (7.40), temperature (37°C) and ionic strength. P_{CO₂} investigated were ranging from 0.3 to 100 mmHg.

As shown in Figs. 2 and 3, increase of P_{CO₂} resulted in increase of P₅₀ and the magnitude of this specific CO₂ effect was much larger at P_{CO₂} 0.3~1.3 mmHg than at P_{CO₂} 10~100 mmHg.

2. Influence of μ on P₅₀ and n value was observed in bovine hemolysate with varying ionic strengths which were prepared by adding distilled water or NaCl solutions or by electro-dialysis. All the observations were carried out under the conditions of 37°C, pH 7.20 and P_{CO₂} 40 mmHg.

Increase of μ resulted in increase of P₅₀. However, the rate of P₅₀ increment was smaller with increasing μ value (cf. Fig. 4).

The reversibility of the change of P₅₀ due to μ change was ascertained by the fact that P₅₀ of the electro-dialyzed hemolysate of low μ value was completely restored to the expected value by the subsequent elevation of μ level.

No noticeable effect of μ on n value was observed (cf. Fig. 5).

[J. Physiol. Soc. Japan (1968) 30, 727-735]

緒 論

ヘモグロビン (Hb) の酸素平衡, すなわち酸素解離曲線の位置と形状に影響をおよぼす要因として, P_{CO₂}, pH, 塩類, 温度等があげられる. そのうち血液の pH の低下は, P₅₀ 値 (総 Hb の 50% を酸素化するに要する Po₂ 値) の増大を伴う. 最初, Bohr et al.¹⁾ が血液の P_{CO₂} を高くすると P₅₀ 値が増大することを発見し, その後, この増大は pH の低下によると説明された. しかし近年, CO₂ の P₅₀ 値増大効果は単に pH の低下のみによるものではなく, CO₂ 自身の特殊効果にもよるといふ所見が多い. すなわち, Adair²⁾, Margaria and Green³⁾, Marga-

ria and Milla⁴⁾, Rooth and Caligara⁵⁾, Naeraa et al.⁶⁾⁷⁾等は CO₂ の特殊効果を肯定している.

しかし一方では, Barcroft and Murray⁸⁾ MacArthur and Brown⁹⁾, Colman and Longmuir¹⁰⁾¹¹⁾等, これを否定するものも少なくない.

また Hb の酸素平衡におよぼす塩類効果についても多くの業績が報告されている. Barcroft and Camis¹²⁾ は, 透析 Hb 溶液の酸素解離曲線は双曲線であるが, 塩類はその形状を変え, さらに, Hb の酸素親和性を低下させることを示した. その後, 塩類効果については, Adair²⁾ Kono¹³⁾, Green and Talbott¹⁴⁾, Sidwell et al.¹⁵⁾, Takashima¹⁶⁾, Rossi-Fanelli et al.¹⁷⁾, Enoki and Tyuma¹⁸⁾ 等の報告がある.

以上のように, CO₂ の特殊効果の有無についてはなお検討を必要としている. また, 塩類効果についての諸業績の多くは Hb の稀薄な水溶

* 金沢大学医学部第1生理学教室

[昭和43年4月8日受付]

液について研究されたものであって、その所見がそのまま血液の酸素結合能に当てはまるかどうかは、この所見の生理学的意義を考える上に緊要な問題である。

著者は全血、あるいは、生理的条件になるべく近い状態における Hb の濃厚な溶液としての溶血赤血球を試料として、これらを追試した。すなわち、全血の酸素結合能に対する CO_2 の特殊効果、溶血赤血球の酸素結合能に対するイオン強度の影響を計測し、その成績を Hill の仮説にしたがって解析した。その成績を報告する。

実験方法

I. CO_2 の特殊効果について

ヘパリンを終末濃度 3300 unit/l の割合に加えたウシ血液のおおの約 30 ml に、種々の pH の 0.25 mol 燐酸緩衝液をおおの約 10 ml ずつ混合し、それぞれを酸素解離曲線作製のための血液試料 (Hb 濃度約 11 g/dl) とした。血液試料の一部を第 1 図に示した全体容量約 1200 ml の気密回路中の容量 200 ml のトノメーター中に入れ、これを $\text{CO}_2\text{-O}_2\text{-N}_2$ 混合ガスで、 37°C 、50 分間完全に平衡させた。この混合ガスの組成は、その P_{CO_2} が血液試料の pH をほぼ 7.40 ならしめるようまた、 P_{O_2} は試料の P_{50} 値に近い値をとるよう試行錯誤的に選択した。平衡した血液は、予め水銀で死腔を満たした注射器中に採取し、 CO_2 、および、 O_2 含有量、および、pH 測定に供した。一方、回路中のガスを gas sampling tube 2 本にとり、 P_{CO_2} 、および、 P_{O_2} 測定に供した。次で、気密回路中の混合ガスの P_{CO_2} はそのままとし、 P_{O_2} だけを約 6~8 mm Hg 高くして上と同様に操作し、このガスと平衡した血液試料を採取し、前と同様の測定に供した。最後に回路中にて、 37°C 空気と 1 時間平衡させ、完全に酸素を飽和した血液試料について酸素容量を測定した。血液 CO_2 および O_2 含量、酸素容量は Van Slyke and Neill の測圧式血液ガス分析器にておのおの 2 回ずつ測定し、pH はガラス電極 pH メーター (Beckman

Model 160) で 37°C にて測定した。 P_{CO_2} と P_{O_2} は Scholander 型ガス分析器で 2~3 回測定した。こうしてえられた測定値より、第 1、第 2 の試料の酸素飽和度 (s_{O_2} , %) を、血液に対する酸素の Bunsen の吸収率を 0.0237²⁰⁾ として求めた。二つの試料の pH は 7.345~7.48 の間にあって正しく 7.40 ではないから、Bohr 特殊係数 ($d \log \text{P}_{\text{O}_2} / d \text{pH}$) -0.48 ²¹⁾ を用いて pH 7.40 における P_{O_2} を求め、この P_{O_2} と s_{O_2} の関係を $\log \frac{s_{\text{O}_2}}{100-s_{\text{O}_2}} - \log \text{P}_{\text{O}_2}$ 座標軸に関して plot した。Hill の説¹⁹⁾ によると、 s_{O_2} が 50% 付近では血液の酸素解離曲線は上記の座標軸に関しては直線をなすから、plot した二つの点を結ぶ直線上に、 s_{O_2} 50% に対応する P_{O_2} 、すなわち P_{50} 値を内挿法で求めた。このようにしてある P_{CO_2} に対応する P_{50} 値を求めた。さらにちがった P_{CO_2} に対応する P_{50} 値を求めるために、血液に予め加える燐酸緩衝液の pH を変えて同様の操作を行なった。この際 pH の種々に異なった燐酸緩衝液を用いるが、その濃度は一定 (0.25 mol) であるから、最終 pH 約 7.40 におけるイオン強度 (μ) はほぼ一定に保たれている。

なお第 1 図に示した血液ガス平衡回路装置は、Severinghaus et al.²²⁾ の装置を改良したものである。操作法はまず air pump (回路内外のガス漏れの無いように封じた熱帯魚飼育用品) を作働させて、回路中の空気を予め Douglas bag 中に入れておいた N_2 で置換した。その後、ガス注入および採取口 A より計算量の CO_2 および O_2 を入れた後、活栓で外気と断ち、回路内を所定 P_{O_2} 、 P_{CO_2} となるようにした。トノメーターには、血液注入および採取口 B より血液を入れ、Severinghaus et al. の方式にしたがってモーターによりトノメーターを 1 分間に往復 60 回 180° に回転せしめた。ガスおよび血液は、それぞれ、A および B から採取した。

以上の実験方法は P_{CO_2} 10~100 mmHg の領域における実験に用いたが、 P_{CO_2} が非常に低い領域における P_{CO_2} と P_{50} の関係の検討に

は、本法は適しないので次の方法を採用した。

血液試料の P_{CO_2} をなるべく小さくする目的で、ウシ血液(加ヘパリン 3300 unit/l)約 30 ml に第 2 表に示した 0.9% 食塩水, 0.29 mol 乳酸, 0.25 mol Na_2HPO_4 溶液, 0.25 mol KH_2PO_4 溶液等により組成された酸性稀釈用溶媒 (pH5.7~5.8) 約 10 ml を加えて、この稀釈血液を前記トノメーターに入れ、水槽中で回転させながら、空気との接触平衡、および、トノメーターのアスピレーターによる減圧を繰返した。なお、減圧の際の消泡剤として、octyl alcohol 1~2 滴を加えた。このようにして pH が 7.4 付近 (7.5~7.27) でしかも P_{CO_2} の低い血液試料をうる事ができた。なお、稀釈溶媒の組成はほとんど一定、しかも血液試料の最終 pH は約 7.4 と一定であるから、イオン強度もほぼ一定している。この血液試料を用いて前述のごとく酸素解離曲線を描き、Hill 式により解析し、回帰直線を求めて内挿法により P_{50} 値を求めた。なお、1 本の回帰直線を描くのに、5~6 点を求めた。ただし P_{CO_2} が極く低いためか、血液の P_{CO_2} が平衡ガスの P_{CO_2} と容易に一致しないので、血液の P_{CO_2} は、次の Henderson-Hassel-

balch の式から計算した。次式中の血清総炭酸 (serum CO_2 vol %) は、血液試料総炭酸 (CO_2 vol %) から、Van Slyke and Sendroy (1928)²³⁾ の nomogram を用いて求めた。

$$P_{CO_2} = \frac{\text{serum } CO_2 \text{ (vol \%)}}{(10^{pH-pK'}+1) \times 0.1316 \times 0.521}$$

($pK'=6.10$)

II. イオン強度の影響について

ウシ血液(加ヘパリン 3300 unit/l) を 6000 r. p. m. 20分間低温遠心し、赤血球を分離した。イオン強度 μ が、0.11~1.05 の範囲の試料は、分離赤血球を正確に 30 ml ずつとり、これに蒸留水、または、種々の既知イオン強度の食塩水を正確に 10 ml 混合し、これに最小必要量のサポニン粉末を加えて溶血したものを用いた。また、消泡剤として octyl alcohol 1~2 滴を添加した。このような試料のイオン強度は計算によった。試料は 75% の赤血球と 25% の蒸留水または食塩水から組成されているから、まず、試料中の水分含量 vol % を乾燥秤量法により求めた。その水分含量 vol % のうち 25% は混合された蒸留水または食塩水が占めている部分であり、残りの水分含量 vol % は赤血球内の水分によるものである。したがって、求めた蒸留水または食塩水と赤血球水分の比率、蒸留水または食塩水のイオン強度、赤血球内イオン強度 (0.17²⁴⁾ とみなした) とから試料のイオン強度を算出した。

また、低イオン強度 ($\mu=0.01\sim0.13$) の試料を作製するために、前述の遠心分離赤血球を、0.9% 食塩水で 2 回洗浄し、のち、硫酸紙を用いて電気透析²⁵⁾ を 6~24 時間行なった後、6000 r. p. m. 20分間低温遠心し沈澱物を取除いた。このようにしてえられた試料は、酸素容量測定と cyanmet Hb 法²⁶⁾ により分析したところ、不活性 Hb の存在は認められなかった。試料のイオン強度は Beckmann の温度計による氷点降下度から計算した。すなわち、その氷点降下にはすべて NaCl によるものとみなし、氷点降下度 $-1.85^\circ C$ は 1 osmol に相当し、それは、0.5 mol NaCl に相当するものとみなした。

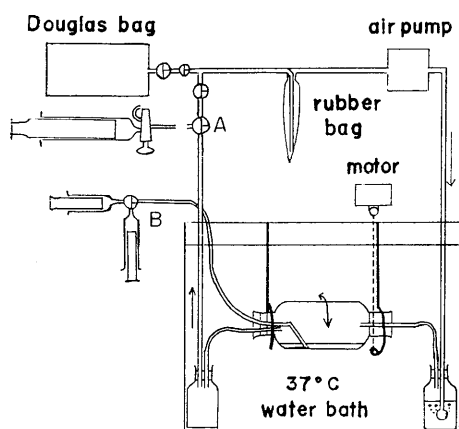


Fig. 1. Apparatus for gas-blood equilibrium. A: Stopcock for sampling of gas. B: Stopcock for sampling of blood. The gas inside of apparatus is saturated with water vapor at 37°C by bubbling through a water bottle and is circulated by air pump. Rubber bag is attached to the apparatus in order to keep the inside pressure constant.

また、酸素解離曲線におよぼすイオン強度の影響の可逆性をしらべる目的で、一度 μ を小さくした試料に既知量の食塩粉末を加え、再び μ を高くした試料も作製した。

以上のようにして作製した試料 (Hb 濃度約 23 g/dl) を用いて酸素解離曲線を描いた。

血液とガスの平衡方法, CO_2 および O_2 含有量, P_{CO_2} , P_{O_2} , pH 測定方法は前述 I と同様である。pH は 7.10~7.37 の間にあり、測定された P_{O_2} は Bohr 効果係数 $-0.80^{27)}$ を用いて pH 7.20 の値に補正を行なった。このようにして求めた P_{O_2} およびウシ血球に対する O_2 の Bunsen の吸収率を $0.0261^{20)}$ として求めた s_{O_2} は前述と同様 Hill 式により解析し回帰直線を求めて内挿法により P_{50} 値を求めた。なお 1 本の回帰直線を描くのに 4~5 点を求めた。

ところで試料の μ が約 0.1 以上では、 μ が変化してもほとんど pH のちがいはみられず酸素解離曲線作製時の P_{CO_2} を 40 mmHg とした時、pH がすべて 7.2 付近となった。しかし、電気透析を行なってえた μ の低い試料は、 μ の減少に伴い pH の低下をみるので、pH を 7.2 にするには、 P_{CO_2} を 2~3 mmHg に下げなければならなかった。そこで P_{CO_2} 2~30 mmHg においてえた P_{50} 値は、 $\Delta\text{P}_{50}/\Delta\text{P}_{\text{CO}_2}=0.0619$ (後述、pH 7.2 においてもこの値がなりたつものとみなした) を用いてすべて P_{CO_2} 40 mmHg における P_{50} 値となるように補正を行なった。

なお上述の回帰直線の傾斜を Hill 式の n 値とした。

実験成績

I. CO_2 の特殊効果について

えられた結果を第 1 表に示した。この結果のうち P_{CO_2} と P_{50} の関係を図示したものが、第 2 図である。ここで P_{CO_2} と P_{50} の関係が直線関係であるとみなして、その回帰直線を求めると、

$$\text{P}_{50}=0.0619 \text{P}_{\text{CO}_2}+31.44 \quad (r=0.7483)$$

をえた。また、 P_{CO_2} と $\log \text{P}_{50}$ が直線関係であるとみなすとその回帰直線は、

Table 1. Influence of P_{CO_2} , 10~100 mmHg, on P_{50} at 37°C and pH 7.40. Base excess (BE) were calculated from Siggaard-Andersen and Engel's nomogram²⁸⁾

| No. | P_{CO_2} (mmHg) | P_{50} (mmHg) | $\log \text{P}_{50}$ | BE |
|-----|---------------------------------|------------------------|----------------------|-------|
| 1 | 9.9 | 32.03 | 1.5055 | -19.1 |
| 2 | 9.9 | 35.01 | 1.5442 | -19.3 |
| 3 | 11.3 | 31.07 | 1.4924 | -18.8 |
| 4 | 11.6 | 32.41 | 1.5105 | -18.0 |
| 5 | 26.4 | 35.47 | 1.5499 | -8.8 |
| 6 | 26.5 | 32.43 | 1.5109 | -8.4 |
| 7 | 34.7 | 31.04 | 1.4920 | -3.2 |
| 8 | 42.3 | 33.01 | 1.5186 | 2.7 |
| 9 | 42.4 | 31.25 | 1.4949 | 2.7 |
| 10 | 48.8 | 34.84 | 1.5421 | 6.5 |
| 11 | 49.8 | 36.03 | 1.5567 | 6.7 |
| 12 | 50.1 | 33.40 | 1.5237 | 6.9 |
| 13 | 53.8 | 34.90 | 1.5428 | 8.8 |
| 14 | 68.3 | 36.36 | 1.5606 | 11.1 |
| 15 | 70.3 | 36.93 | 1.5674 | 16.4 |
| 16 | 70.4 | 34.12 | 1.5331 | 15.3 |
| 17 | 85.0 | 36.67 | 1.5643 | 22.7 |
| 18 | 90.0 | 38.62 | 1.5868 | 25.0 |
| 19 | 100.8 | 37.58 | 1.5749 | 29.4 |

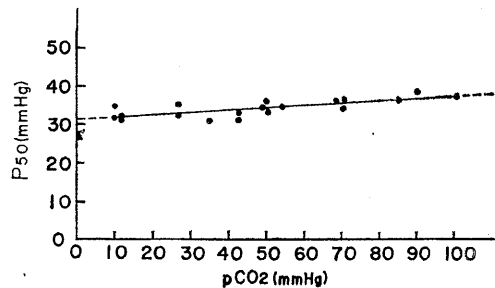


Fig. 2. Relationship between P_{CO_2} and P_{50} . Regression line is $\text{P}_{50}=0.0619 \text{P}_{\text{CO}_2}+31.44$ ($r=0.7483$).

$\log \text{P}_{50}=0.000776 \text{P}_{\text{CO}_2}+1.4985$ ($r=0.7416$) となった。両式の相関係数 r の差に有意性を認めないので、どちらがより直線的であるということはいえなかった。

また、 $\log \text{P}_{50}$ と Base Excess (BE) の関係を計算してみた。BE は Siggaard-Andersen and Engel の nomogram²⁸⁾ を用いて、Hb 濃度、 P_{CO_2} , pH から算出した。 $\log \text{P}_{50}$ と BE 値が、直線関係を持つとみなすと、その回帰直線は、

$$\log \text{P}_{50}=0.00136 \text{BE}+1.5311 \quad (r=0.7117)$$

Table 2. Influence of P_{CO_2} , 0.3~5.4 mmHg, on P_{50} at 37°C and pH 7.40

| No. | P_{CO_2} (mmHg) | P_{50} (mmHg) | Solutions added to the blood samples to remove CO_2 | | | | |
|-----|----------------------|--------------------|---|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | 0.9% NaCl* | 0.29 mol lactic acid* | 0.25 mol Na_2HPO_4 * | 0.25 mol KH_2PO_4 * | Other solutions |
| 1 | 0.280 | 27.42 | | | ○ | | 0.29 mol citric acid* |
| 2 | 0.390 | 26.52 | | | ○ | | 0.17 N HCl |
| 3 | 0.500 | 29.17 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 4 | 0.507 | 25.47 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 5 | 0.654 | 27.66 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 6 | 0.776 | 27.86 | | ○ | | | 0.1 N NaOH |
| 7 | 0.797 | 33.07 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 8 | 0.878 | 30.31 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 9 | 0.944 | 32.07 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 10 | 0.955 | 31.70 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 11 | 1.082 | 36.18 | | | ○ | ○ | |
| 12 | 1.285 | 33.34 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 13 | 1.971 | 35.06 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 14 | 3.172 | 32.32 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 15 | 5.365 | 35.48 | | | ○ | ○ | |

* Every solution is isotonic to blood.

Table 3. Influence of μ on P_{50} and n value of Hill's equation

| No. | Freezing point depression °C | μ | P_{50} (mmHg) | n |
|-----|---------------------------------|-------|-----------------|-------|
| 1 | -0.015 | 0.008 | 16.38 | 2.847 |
| 2 | -0.040 | 0.022 | 16.24 | 3.374 |
| 3 | -0.050 | 0.027 | 17.04 | 2.920 |
| 4 | -0.125 | 0.068 | 15.91 | 3.333 |
| 5 | -0.125 | 0.068 | 17.25 | 3.212 |
| 6 | -0.228 | 0.123 | 23.56 | 3.263 |
| 7 | -0.246 | 0.133 | 25.83 | 3.173 |
| 8 | -0.048 | 0.026 | 15.23 | 2.939 |
| 9 | -0.175 | 0.095 | 22.73 | 3.668 |
| 10 | | 0.811 | 53.34 | 2.744 |
| 11 | -0.050 | 0.027 | 17.04 | 2.968 |
| 12 | -0.205 | 0.111 | 22.62 | 2.930 |
| 13 | | 0.416 | 44.24 | 2.589 |
| 14 | -0.090 | 0.049 | 17.66 | 3.253 |
| 15 | | 0.324 | 42.42 | 3.111 |
| 16 | | 0.110 | 29.18 | 3.418 |
| 17 | | 0.141 | 30.87 | 3.197 |
| 18 | | 0.198 | 33.35 | 3.498 |
| 19 | | 0.199 | 32.89 | 2.954 |
| 20 | | 0.228 | 37.75 | 3.266 |
| 21 | | 0.338 | 39.23 | 2.848 |
| 22 | | 0.453 | 43.85 | 2.870 |
| 23 | | 0.571 | 45.15 | 2.619 |
| 24 | | 0.679 | 46.81 | 2.623 |
| 25 | | 0.816 | 44.73 | 2.962 |
| 26 | | 1.046 | 48.20 | 2.654 |

1 in Fig. 4

2 in Fig. 4

3 in Fig. 4

となった。

これらの式はいずれも1%以内の危険率で傾斜に有意性を認めた。したがって以上の結果から、血液の酸素解離曲線におよぼす pH に無関

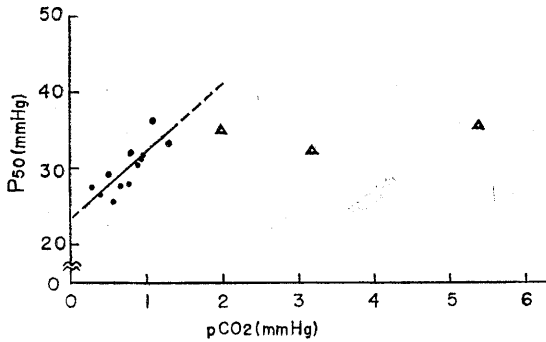


Fig. 3. Relationship between P_{CO_2} and P_{50} . From data of symbol ● regression line, $P_{50}=8.922 P_{CO_2}+23.33$ ($r=0.8185$) is calculated. ●: Experiment Nos. 1~12 in Table 2. ▲: Experiment Nos. 13~15 in Table 2.

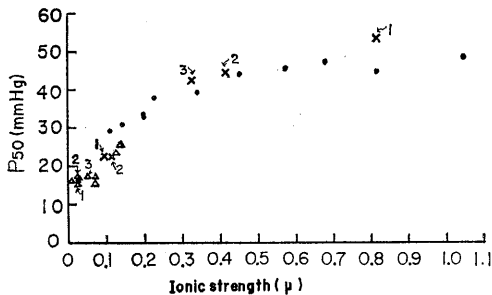


Fig. 4. Relationship between μ and P_{50} . ●: μ is varied by adding distilled water or NaCl solutions. ▲: μ is lowered by electrodialysis. ×: μ is reinforced by adding NaCl to electrodialyzed hemolysate.

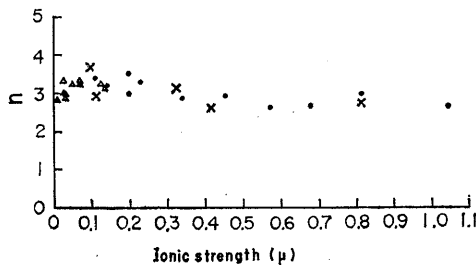


Fig. 5. Relationship between μ and \bar{n} value.

係の炭酸ガスの特殊効果の存在を認めた。

また、低 P_{CO_2} (0.3~5.4 mmHg) における実験結果を第2表に示した。また、それを図示したものが第3図である。第3図に示した点のうち●印で表わした点、すなわち P_{CO_2} が0.3~1.3 mmHg の範囲では、 P_{CO_2} と P_{50} が直線関係であるとみなしうる。その回帰直線を求めると、

$$P_{50}=8.922 P_{CO_2}+23.33 \quad (r=0.8185)$$

となった。

また、第1図の高 P_{CO_2} 部分における傾斜 0.0619 と低 P_{CO_2} 部分における傾斜 8.922 の間には、明らかな有意の差を認めた。したがって P_{CO_2} の低い 0.3~1.3 mmHg の範囲では P_{CO_2} がそれ以上高い部分よりもより大きい CO_2 の特殊効果を持つということが出来る。

なお、Hill 式の n 値については、 P_{CO_2} 0.3~1.3 mmHg の範囲では、2.3~3 の間に散在し、 P_{CO_2} 2.0~5.4 mmHg では約3となった。

II. イオン強度の影響について

えた結果を第3表に示した。第3表のうち μ と P_{50} の関係を第4図に示した。また μ と n 値の関係を第5図に示した。図中の数字 (1~3) は μ の低い試料に食塩を加えると、同一数字のより μ の高い位置に点が移動したことを示す。

考 察

I. CO_2 の特殊効果について

Adair²⁾ は pH は Hb の酸素親和性に対し影響をおよぼすがその大きさは $NaHCO_3$ 濃度によって幾分変化することを、すなわち CO_2 の特殊効果を推論した。その後、Margaria and Green³⁾ は pH 7.37, $\mu=0.1$ なる一定条件で、NaCl 溶液中、および、 $NaHCO_3$ 溶液中で酸素解離曲線を描いたところ、後者は明らかに前者より右偏していることを確めた。この原因を、Hb と O_2 の結合が Hb と CO_2 の結合に対し影響を

持つならば逆の反応、つまり、Hb と CO₂ の結合物 (HbCO₂) が Hb と O₂ の結合に影響を与えるということが考えうることから、この効果は、HbCO₂ の生成によるのかもしれないとの推測を下した。また、Roughton²⁹⁾ による研究からも、その可能性は十分に考えられる。

しかし、CO₂ の特種効果の存在を否定している人もある。Barcroft and Murray⁸⁾ は、CO₂ の Hb-CO 結合に与える効果は、HCl により同じだけの pH 変化を起した時の Hb-CO 結合に与える効果より大きいとはいえなかったことから、CO₂ の特種効果はないと推論した。また Colman and Longmuir¹⁰⁾ は赤血球浮遊液を用いて 37°C pH 7.4 0.3 M 磷酸緩衝液中での酸素解離曲線は P_{CO₂} 2~120 mmHg の範囲ですべて一致したとしている。また Hb 溶液でも P_{CO₂} を 0.01 mmHg から 12 mmHg に変化させても P₅₀ 値は 0.03 mmHg 以下しか変化がなかったとしている¹¹⁾。

以上のように、CO₂ の特種効果の有無に関しては今日なお一致した見解に達していない。

著者の実験結果より P_{CO₂} 10~100 mmHg の範囲を検討すると、P₅₀ と P_{CO₂}, log P₅₀ と P_{CO₂}, log P₅₀ と BE の関係はいずれも直線関係であり、かつ、それらの直線の回帰係数に有意性を認めた。すなわち Hb の O₂ 親和性に対する pH に無関係な CO₂ の特種効果が証明された。また、P_{CO₂} が、極く低い範囲 (第3図) を検討すると、P_{CO₂} 約 1.5 mmHg 以下の場合の、P₅₀ と P_{CO₂} の関係 (●印) は、P_{CO₂} がそれ以上の P₅₀ と P_{CO₂} の関係 (▲印) とは明らかに差があると思われる。また、▲印で表わした点は第2図に示した高 P_{CO₂} 領域における回帰直線の延長上に近く位置している。したがって、P₅₀~P_{CO₂} 関係を表わす直線は P_{CO₂} が約 1.5 mmHg の辺で屈曲している。すなわち P₅₀ と P_{CO₂} の関係は急激に変化しているものと思われる。

以上の想定にしたがって計算を行なうと、P_{CO₂} 0.3~1.3 mmHg における CO₂ の特種効果 (dP₅₀/dP_{CO₂}) は、P_{CO₂} 10~100 mmHg に

おけるその約 150 倍近くとなった。この所見は、Naeraa et al.⁶⁾ による pH および P_{O₂} 一定のもとにおける P_{CO₂} の上昇に伴う O₂ 飽和度の増加は、P_{CO₂} を 0 mmHg から上昇させた場合の方が、20 mmHg 以上から同じだけ上昇させた場合より大であるとの所見と、定性的には一致していると思われる。

以上のように、酸素解離曲線におよぼす P_{CO₂} 変動の影響には、CO₂ の酸としての効果の外に、CO₂ に特有な効果、すなわち一定の pH の下においても CO₂ は酸素解離曲線を右方へ偏位せしめる作用のあることが確認された。

しかし、pH を一定水準に維持しつつ、血液の P_{CO₂} を変化せしめると、当然 [HCO₃⁻] がこれに平衡して P_{CO₂} と同方向に変化することはいうまでもない。したがって上に述べた CO₂ の特種な効果というのは、実は HCO₃⁻ の作用であるかもしれない。

Naeraa et al.⁷⁾ は血液について、一定 pH の下における P₅₀ と BE の関係を観察し、 $\frac{\Delta \log P_{O_2}}{\Delta BE}$

=0.0013 なる値をえているが、この ΔBE はすなわち P_{CO₂} の変動に伴う [HCO₃⁻] の変動 (Δ[HCO₃⁻]) に外ならない。著者は上の第1表の実験成績より、上の比を求めると 0.00136 なる値をえた。

Naeraa et al. および著者の用いた血液試料は、前者はヒト血液、後者はウシ血液であるが、両者の Δlog P_{O₂}/ΔBE 値の一致は極めて良好であった。因みに、これら両試料の Hb 含有量は異なるが、一定 pH の下に P_{CO₂} を変化した場合生ずる BE の変動 ΔBE は ΔP_{CO₂} のみに関係し [Hb] には無関係である。

II. イオン強度の影響について

血液または Hb 溶液の酸素解離曲線に対する塩類効果については、Kono¹³⁾ は、イヌの稀薄 Hb 溶液 (O₂ 容量 4.05%) では塩類による影響は全く認められないが、高濃度でしかも赤血球に入っていない Hb が塩類により影響を受けるとしている。しかし Sidwell et al.¹⁵⁾ はヒト透析 Hb 溶液を、Takashima¹⁶⁾ はウマ Hb 結晶

(Hb 濃度 1.0~1.5%) を, Rossi-Fanelli et al.¹⁷⁾ はヒト透析 Hb 溶液 (Hb 濃度 0.5~1%) を, それぞれ用いて, いずれも塩類による P_{50} 値の増大を認めている. また, Hill 式の n 値に関しては, Rossi-Fanelli et al.¹⁸⁾ はその増大を認めているが, Takashima¹⁶⁾ は, $\mu=0.003\sim 0.3$ の範囲で変化は無かったとしている. また Enoki and Tyuma¹⁸⁾ は, 濃厚ヒト透析 Hb 溶液 (Hb 濃度約 10 g/dl) を用いて P_{50} 値および n 値の両者に対する塩類の増大効果を認めている.

著者は, なるべく赤血球内における生理的状态に近い条件で塩類効果について検討するため, 試料はえられる最高濃度 (Hb 濃度約 23 g/dl) のものを用いた.

イオン強度の減少は, 第 4 図に示したごとく, 明らかに P_{50} 値の低下を起こした. その効果の大きさは, イオン強度が低い程, 大きい.

また, 第 4 図中, \times 印で表わしたように, 低イオン強度の Hb 溶液に食塩を加え, イオン強度を再び高くすると, 可逆的にもとの P_{50} 値にもどった. これは, 血液中の透析性成分の減少に伴う P_{50} 値の低下が, 減少したイオン強度を食塩で回復させることにより, 完全に可逆的にもともどったことを意味し, したがって Hb 分子と O_2 との結合に影響をおよぼす Hb 分子の状態は, 透析性成分の除去により, 不可逆的な変化は起こさなかったことを意味する.

また, 第 5 図にみられるように, イオン強度の変化に伴う n 値の変化は明確にはみられなかった. これは塩類濃度の変化により, heme-heme-interaction を支配している因子は大きな影響を受けなかったことを意味している.

上記のように, イオン強度は P_{50} 値には大きな影響をおよぼすが, n 値にはほとんど影響をおよぼさないという事実から, Hb の酸素親和性と heme-heme-interaction は別個の機転の作用によって変動するものと考えられる.

要 約

生理的条件になるべく近い状態における, ヘモグロビンの性質を調べるため, 全血, あるい

は, Hb の濃厚な溶液としての溶血赤血球を試料として, Hb の酸素平衡に影響をおよぼす因子である P_{CO_2} による影響のうち, pH に無関係の炭酸ガスの特殊効果について, および塩類濃度の影響について検討を試み, 次の結果をえた.

1. 37°C, pH 7.40, イオン強度一定の条件下にて, 0.25 mol 燐酸緩衝液等を添加した牛血液を試料として, P_{CO_2} 0.3~100 mmHg の範囲において酸素解離曲線を描き, P_{50} 値と P_{CO_2} の関係を求めた. その結果, P_{CO_2} の上昇に伴う P_{50} 値の増大が見られ, したがって, pH に無関係の炭酸ガスの特殊効果を認めた. また, その効果の大きさは, P_{CO_2} 0.3~1.3 mmHg なる低 P_{CO_2} 部分では, 高 P_{CO_2} 部分での効果よりはるかに大であった.

2. 37°C, pH 7.2, P_{CO_2} 40 mmHg の条件下にて蒸留水または食塩水の添加, または, 電気透析により, イオン強度を種々に変化させた濃厚 Hb 溶液 ($\mu=0.01\sim 1.05$) について, μ と P_{50} 値, および Hill 式の n 値との関係を検討した. その結果, μ の増大は P_{50} 値を上昇させ, その効果の大きさは μ が大になるにつれて小さくなった. また, 一たん μ を低くした試料に食塩粉末を加え再び μ を高くすると P_{50} 値は可逆的にもとの位置にもどった.

また, μ は n 値に対してはほとんど影響をおよぼさなかった.

稿を終るに臨み, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました齋藤幸一郎教授に深く謝意を表します.

文 献

- 1) Bohr, C., Hasselbalch, K. and Krogh, A. (1904) Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. Skandinav. Arch. f. Physiol. **16**, 402
- 2) Adair, G. S. (1925) The oxygen dissociation curve of hemoglobin. J. Biol. Chem. **63**, 529
- 3) Margaria, R. and Green, A. A. (1933) The first dissociation constant, pK_1' , of carbonic acid in hemoglobin solutions and its relation to the exis-

- tence of a combination of hemoglobin with carbon dioxide. *J. Biol. Chem.* **102**, 611
- 4) Margaria, R. and Milla, E. (1955) *Boll. Sec. Biol. Sper.* **31**, 1250 [Margaria, R. (1957) The contribution of hemoglobin to acid-base equilibrium of the blood in health and disease. *Clin. Chem.* **3**, 306 より引用]
 - 5) Rooth, G. and Caligara, F. (1961) The influence of metabolic acid base variation on the oxygen dissociation curve. *Clin. Sci.* **21**, 393
 - 6) Naeraa, N., Petersen, E. S. and Boye, E. (1963) The influence of simultaneous independent changes in pH and carbon dioxide tension on the in vitro oxygen tension-saturation relationship of human blood. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **15**, 141
 - 7) Naeraa, N., Petersen, E. S., Boye, E. and Severinghaus, J. W. (1966) pH and molecular CO₂ components of the Bohr effect in human blood. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **18**, 96
 - 8) Barcroft, J. and Murray, C. D. (1923) *Phil. Tr. Roy. Soc. B.* **211**, 465 [9] より引用]
 - 9) MacArthur, J. D. and Brown, E. B., Jr. (1959) Effect of hydrogen ion concentration and carbon dioxide tension on oxyhemoglobin dissociation University of Minesota medical bulletin **31**, 462.
 - 10) Colman, C. H. and Longmuir, I. S. (1963) The effect of carbon dioxide on oxyhaemoglobin dissociation curves at pH 7.4 and 37°C. *Biochem. J.* **87**, 32
 - 11) Longmuir, I. S. and Colman, C. H. (1965) Effect of carbon dioxide on the affinity of haemoglobin for oxygen. *Biochem. J.* **95**, 16
 - 12) Barcroft, J. and Camis, M. (1909) The dissociation curve of blood. *J. Physiol.* **39**, 118
 - 13) Kono, H. (1931) On the influence of salts upon the dissociation curve of haemoglobin. *Jap. J. Med. Sciences. III. Biophysics* **2**, 1
 - 14) Green, A. A. and Talbot, J. H. (1933) The effect of electrolytes on the oxygen-hemoglobin equilibrium. *Proc. Am. Soc. Biol. Chem., J. Biol. Chem.* **100**, 1
 - 15) Sidwell, A. E., Munch, R. H., Barron, E. S. G. and Hogness, T. R. (1938) The salt effect on the hemoglobin-oxygen equilibrium. *J. Biol. Chem.* **123**, 335
 - 16) Takashima, S. (1955) A study of the oxygen equilibrium of horse hemoglobin. *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6173
 - 17) Rossi-Fanelli, A., Antonini, E. and Caputo, A. (1961) The effect of salts on the oxygen equilibrium of human hemoglobin. *J. Biol. Chem.* **236**, 397
 - 18) Enoki, Y. and Tyuma, I. (1964) Further studies on hemoglobin-oxygen equilibrium. *Jap. J. Physiol.* **14**, 280
 - 19) Hill, A. V. (1910) The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *J. Physiol.* **40**, iv
 - 20) 斎藤幸一郎 (1963) 血液ガス, 血液化学 p.56 朝倉書店 東京
 - 21) Dill, D. B., Graybiel, A., Hurtado, A. and Taquini, A. (1940) Der Gasaustausch in den Lungen im Alter. *Z. Altersforsch.* **2**, 20
 - 22) Severinghaus, J. W., Stupfel, M. and Bradley, A. F. (1956) Accuracy of pH and P_{CO₂} determinations. *J. Appl. Physiol.* **9**, 189
 - 23) Van Slyke, D. D. and Sendroy, J., Jr. (1928) Line charts for graphic calculations by the Henderson-Hasselbalch equation, and for calculating plasma carbon dioxide content from whole blood content. *J. Biol. Chem.* **79**, 781
 - 24) Van Slyke, D. D., Hastings, A. B., Murray, C. D. and Sendroy, J., Jr. (1925) The distribution of hydrogen, chloride, and bicarbonate ions in oxygenated and reduced blood. *J. Biol. Chem.* **65**, 701
 - 25) Stadie, W. C. and Ross, E. C. (1926) Studies on the oxygen-, acid-, and base- combining properties of blood. *J. Biol. Chem.* **68**, 229
 - 26) Henry, R. J. (1964) Determination of blood hemoglobin, cyanmethemoglobin method *Clinical Chemistry* p.742 Harper and Row New York
 - 27) 宮下 敏 (未発表)
 - 28) Siggaard-Andersen, O. and Engel, K. (1960) A new acid-base nomogram. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **12**, 177
 - 29) Roughton, F. J. W. (1964) Some studies on the reactions of oxygen and carbon dioxide in hemoglobin solutions and in blood. *Oxygen in the animal organism.* p5 Pergamon Press Oxford

〔原著〕 悪心，嘔吐時の胃および小腸運動について 612. 327. 7 : 612. 337

大 橋 勝 彦*

On the movements of the stomach and the jejunum during nausea and vomiting

Katuhiko Ohasi (*Second Department of Physiology, Okayama University Medical School*)

A specific abdominal window made of transparent plastics was set on dogs nonanesthetized and decerebrated, or anesthetized with chloralose. The animals were then given apomorphine subcutaneously in a dose of 0.1~0.2 mg/kg to elicit nausea and vomiting, which had characteristic effects upon the gastrointestinal motility such as described below :

1. During nausea and vomiting, not only the inhibitory but also the excitatory responses of the gastric and jejunal motilities were observed : The stomach fell into a persistent contraction in its pyloric part, whereas it was spherically dilated in its body and fundus. The tonic contraction was superimposed usually with peristalses and occasionally with antiperistalses which hardly reached as far as the angular incisure, but naturally the antiperistalses did not evacuate the contents into the esophagus.

2. On the basis of the results obtained from the experiments, where the vagus, the splanchnic and lumbar sympathetic nerves were successively severed, it might be concluded that during nausea and vomiting, both the parasympathetic and sympathetic nuclei in the central nervous system were excessively excited, thus intermingling of the excitatory and inhibitory effects being produced on the gastrointestinal motility. Additionally, it was remarked that the parasympathetic and sympathetic nerves exhibited both the excitatory and inhibitory effects on the gastrointestinal muscle, respectively.

〔J. Physiol. Soc. Japan (1968) 30, 736-750〕

I. 緒 言

これまでの嘔吐動作についての研究 (Gianuzzi⁹⁾, Magendie²¹⁾, Mellinger²³⁾, Valenti³⁴⁾, Weitz³⁵⁾) を概観すると、嘔吐は主として呼吸筋の特有なる痙攣性運動によって惹き起されるものであり、そのさいの胃腸の運動は単に脇役を演ずるにすぎないように思われる。呼吸筋の働き方の詳細については、Hukuhara et al.¹⁵⁾ (1957) が electromyographic technique を用いて研究を行ない、吸および呼息筋の異常に強い同時収縮が起ることを見た。しかし嘔吐時の胃腸運動の変化が嘔吐に対し本質的に重要な要因ではないにしても、この運動変化がどのようなものであり嘔吐に関しどれほどの意義を持つかを明らかにしておくことが必要であると思われる。

る。

まず嘔吐時の胃の運動を述べるにあたって、この論文ではイヌの胃の部位をヒトの胃における命名にしたがって次のように定めておく。すなわち胃と食道、胃と十二指腸の境をそれぞれ噴門および幽門と称し、胃切痕部から幽門に至るやや細狭な部分を胃幽門部、これより口側、噴門に至るまですなわち胃の中央部を胃体部という。そして噴門の位置で引いた水平線より口側の膨隆部を胃底部とする。

さて嘔吐時の胃の運動については、古くは Schwartz³⁰⁾ (1750), Budge⁴⁾ (1840), Patry²⁸⁾ (1863), Mellinger²³⁾ (1880) 等の報告があるがそれらの記述は詳細でない。しかし Openchowski²⁶⁾ (1889) によりはじめてかなり詳しく報告された。彼はイヌおよびネコの腹腔を開いて apomorphine 嘔吐時の胃の運動を観察し次のように述べた。すなわち胃の上部 1/3 が球状に膨れ、反対に胃幽門部は強く収縮し、その結果胃内容が拡張し

* 岡山大学医学部第2生理学教室 (福原 武教授)
大学院医学研究科学生 (内科学専攻)
〔昭和43年4月24日受付〕

た部分に集積する。ついで腹圧上昇によって拡張部位が圧迫されて胃内容の吐出が起るといふ。

ついで Cannon⁵⁾ (1898) はX線照射法によって、apomorphine 嘔吐時のネコの胃を観察し、嘔吐時の胃の形状については Openchowski²⁶⁾ と全く一致する所見をえた。このさい胃蠕動の方向は一般に不変である。しかし彼は1度だけ強い逆蠕動が、胃幽門括約部附近に発生するのを見たが、それは胃切痕部附近で消失した。これは逆蠕動が吐出とは無関係であることを示唆する事実である。なお胃幽門部が強く収縮することについては、このほか Groedel¹²⁾ (1912), Hesse¹³⁾ (1919) がイスで、またヒトでは v. Czyhlarz and Selka⁶⁾ (1913) がそれぞれX線照射法によって観察しているが彼等は吐出が胃の収縮によって起るとは考えていない。ところでこれに反し Levy-Dorn and Mühlfelder²⁰⁾ (1910) はヒトでX線照射法によって、胃内容吐出にさいして胃が拳上されるとともに腹側から背側にひき込まれ胃の陰影が細長くなるのを見て、胃の積極的収縮が吐出の重要な要因であると考えた。また Klee and Laux¹⁸⁾ (1925) もイスでX線照射法により、吐出は胃の収縮そのものによって惹き起されるもので、腹圧は補助的な因子にすぎないと主張した。すなわちイスでは胃底部(著者のしたがっている名称では胃体部を含めた部分)の中央に深くびれが生じ、これが逆蠕動となって噴門まで波及し胃内容を食道に押し込むと述べている。しかし最近 Smith and Brizzee³¹⁾ (1960) はネコでのX線映画による観察で嘔吐時には下部食道および胃の反応は全く受動的で蠕動運動は全く見られず、また嘔吐前見られていた小腸の異常運動も嘔吐時は全然見られないと述べている。彼は結論として下部食道および胃に加わる外力が胃内容吐出の原動力となるものと考えた。

なお嘔吐時の小腸運動については、嘔吐に先行して運動の亢進が起るといふ人々 (Alvarez²⁾ (1925), Babsky³⁾ (1927), Oppenheimer and Mann²⁷⁾ (1941), Smith and Brizzee³¹⁾ (1960)), 嘔

吐の直前一過性に抑制が起り、つづいて嘔吐とともに亢進が起るといふ人々 (Gregory¹⁰⁾ (1946), Mathur et al.²²⁾ (1948)) があり、また Oppenheimer and Mann²⁷⁾ (1941) は嘔吐後にしばしば抑制が起るといふ。これらの研究を概観していえることは、嘔吐時の激しい体動あるいは腹圧上昇によってその運動を見きわめることに多大の困難を感じていることである。そこで著者はまず特殊な腹窓を工夫することによって上述の運動観察ならびに描記に対する障害を除去した。そして、これを通して悪心および嘔吐時の胃腸運動を観察し、あるいは16mm映画を撮影し、また同時にゴム球法により胃および小腸の運動を描記した。そしてさらにそれらを支配する外来神経を切断し、あるいはその切断末梢端を電気刺激することにより上述の運動変化の生起する機序を明らかにしようと試みた。

II. 実験方法

実験には6~14kgの約8時間絶食したイス74匹を使用、そのうち大部分は chloralose 80 mg/kg を静脈内に注射することにより麻酔し、一部は電気ショック後去脳した無麻酔イスを用いた。嘔吐は apomorphine 0.1~0.2 mg/kg の皮下注射により誘発させたが、これに伴って惹き起される激しい体動および腹圧上昇による胃腸への物理的影響を避け、その運動を観察あるいは描記することを容易にするため次のような処置を行なった。

すなわち動物を背位に固定し、剣状突起から恥骨結合部に至るまで中心線に沿って腹壁を縦に切開開腹し、Fig. 1に示すような不正五角形の透明な合成樹脂製の腹窓を装置した。この腹窓は二重壁から成り、その壁内腔に38°Cの温水を環流させ腹腔内温度はおよそ37°Cに保たれた。なお胃の腹面がよく見えるようにするために、同じ合成樹脂製の彎曲した平板(P)を凸面を頭側に向け肝臓と胃との間に挿入し、板に附属した柄を腹窓上部の小孔を通し上方に出しクレンメを介して腹窓に連結し腹窓とともに実験台上につり上げ固定した。

さて胃腸運動は次のようにして描記された。まず先端近く約 2.5 cm の長さにあわって多数の小孔を穿ったビニール管をコンドーム囊の内腔に挿入し、コンドーム膜をビニール管先端部と先端部から 3~4 cm 離れた場所との 2 か所で糸でビニール管に結びつける。このようにしてできたゴム球の内容積は内圧 0 の時 30~40 ml である。ついで胃体部腹面のほぼ中央部の大彎近くで胃壁に小切開を施し、その切開孔から胃幽門部内腔の中央部にこのゴム球を挿入しこのゴム球先端部につけた糸を十二指腸上部の壁を貫いて外に出しそこで壁に縫合固定する。他方 Treitz の靱帯から約 10 cm 尾側で長

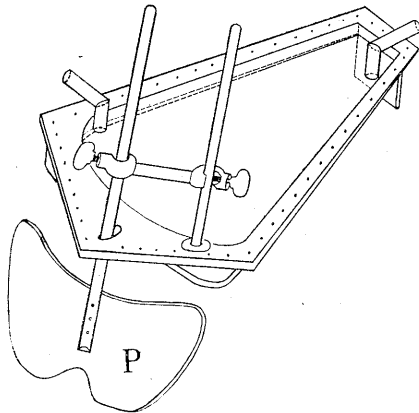


Fig. 1. A double-walled abdominal window and its attachments.

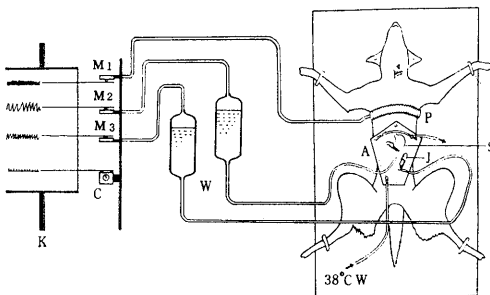


Fig. 2. Arrangement of the experimental apparatuses. A: a double-walled abdominal window. C: chronometer. J: jejunum. K: kymograph. M₁~M₃: Marey's tambours. P: pneumograph. S: stomach. W: water manometers. 38°C W: warmed water from thermostat.

さ約 10 cm の空腸片を切斷分離し、その口側の切開孔から上述と同様なゴム球を挿入する。また一部の試験では胃体部の運動変化を見るに際しこの部分に小胃を形成し、悪心、嘔吐時胃幽門部よりの内容物流入による受動的拡張を防ぎ、その大彎側切開孔より同様なゴム球を挿入する。そしてこれらのゴム球はそれぞれ水マノメーターに、後者はさらに Marey のタンブールに接続し、こうして胃腸運動によってひき起される等張力性容積変動を塗煤円筒上に描記した。このゴム球の弛緩期内圧を胃では 10~13 cm H₂O、小腸では 5~10 cm H₂O とした (Fig. 2)。

なお分泌される腸液を排除するため、十二指腸の下行部および空腸片のそれぞれ尾側端にビニール管を結びつけ、また食道頸部より胃体上部へ口径約 8 mm のビニール管を挿入し、胃内に嚥下された空気を時々吸引し胃内腔が拡張されることを防いだ。

胃腸の運動変化の生起する機序を明らかにするため、それらを支配する外来神経の切斷を行なったが、これは次のような方法で行なった。すなわち交感神経はまず大小内臓神経を福原法¹⁴⁾により背部より入り腹腔外で切斷し、つづいて腰部交感神経索を L1 から L6 まで切除した。また副交感神経である迷走神経を切斷する目的で人工呼吸を施しながら、右側第 8~第 9 肋骨間で皮膚、胸筋、肋間筋および胸膜を 10~13 cm、肋骨に沿って切開し開創器により肋間腔を押しひろげる。ついで肺を金属ヘラ (Spatula) にて頭側に圧排し、胸廓内横隔膜直上にて迷走神経を切斷する。ついで切開孔を通して胸膜腔内に先端に多くの小孔を穿ったビニール管を挿入し切開孔を縫合閉鎖した後、注射器によりビニール管を介して胸腔内の空気を吸引する。しかる後ビニール管を抜き傷面を縫合し自然呼吸に帰した。実験の全経過中アコーデオン型 Pneumograph およびタンブールによって呼吸による胸壁の運動を描記し、悪心時の呼吸促進嘔吐時の特徴的な痙攣性呼吸を示標として記録したが、その他悪心は嚥下運動、唾液分泌等の

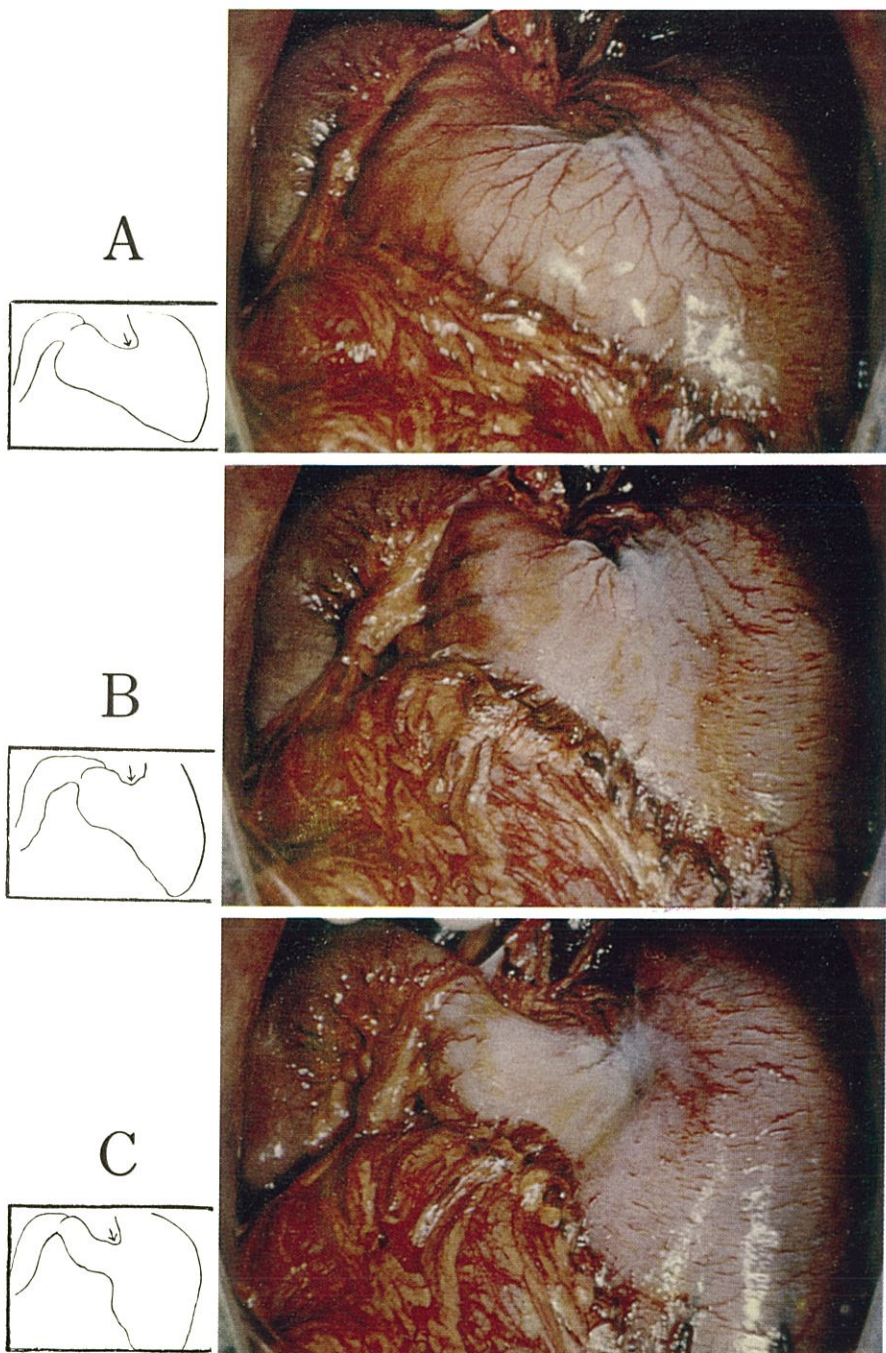


Fig. 3. The aspect of the stomach observed during vomiting. Dog(10kg). A : Aspect of the stomach observed 2 minutes before subcutaneous administration of apomorphine. B & C : B shows the aspect when the vomiting begins to occur, and C that of the stomach observed 1.5 minutes later. A schematic view of the stomach is indicated in the corner of the each figure. In each picture, arrows indicate the angular incisure, respectively.

発現も参考にした。

Ⅲ. 実験結果

A. 悪心、嘔吐時の胃および小腸運動の変化について

いま無麻酔イスに apomorphine 0.1 mg/kg を皮下注射すると、注射後およそ3分より舌なめずり、嚥下運動、唾液分泌あるいは呼吸促進を来し悪心を思わせるが、続いて注射後5~10分すると呼吸は次第に促進しかつ深くなり、ついで一瞬呼吸位に傾いた後激しい痙攣性呼吸となる。これは1~1.5秒の周期で20~30回ひき続きこの時動物は嘔吐する。通常このような嘔吐発作は最初1~3分の間隔で2~3回繰り返す起るが漸次その間隔が延長し注射後約30分を経るともはや嘔吐する気配はなくなる。

さて前述の腹窓を装置し神経切断等の処置を施したイスに同量の apomorphine を皮下注射すると上述の場合とよく似た現象が認められる。なおこのさい腹壁の運動は腹窓のためまたげられているので、胃内容の吐出は見られない。しかし前述の特有な痙攣性呼吸が起るので、これをもって嘔吐の示標とすることができる。

1. 悪心、嘔吐時の胃の運動変化について

さて apomorphine を注射して約3分を経過すると呼吸は乱れ悪心の時期にあることを思わせるが胃の蠕動によるくびれが次第に深くなり、また胃幽門部は縦横両方向に短縮が起る。しかしこれとは逆に胃体部および胃底部は漸次膨満拡大してくる。この状態がおよそ2分間続いた後、胃幽門部の緊張が低下し、胃体部および胃底部はやや緊張を回復するので、胃の形態は薬物投与前にほぼ近くなる。このときおおむね正蠕動であるが、ときには逆蠕動が幽門括約部附近より発生し、胃切痕部附近で蠕動と衝突し蠕動、逆蠕動いずれも消失する。この状態は1分ほど続いた後、急激に胃全体の緊張が上昇するが特に胃の縦方向における短縮が著明で、胃が全体として頭側につり上げられる。またこのとき胃切痕部を中心として2~3cmにわ

たり漿膜面が蒼白となるほどに強く収縮する (Fig. 3 B)。つづいて直ちに嘔吐に特有な痙攣性呼吸群が惹き起されるが、このとき胃幽門部の縮小はさらに顕著となる。胃体部および胃底部では胃幽門部の縮小と対照的に一層膨満するが、悪心時と異り幾分緊張の上昇が見られる。しかし蠕動波は殆んど見られないからこの部は膨満した袋のように見える (Fig. 3 C)。なお胃幽門部の収縮が著しいさいには、これがしばしば拡大した胃体部に陥入し、きのこ状の特異な形態を呈する。この一連の嘔吐動作は前述のように1~1.5秒の周期をもって20~30回続いた後正常呼吸に戻るが、胃幽門部の緊張上昇および運動亢進はおよそ1分間続いた後一旦ほぼ元の状態に帰る。しかし上述の悪心および嘔吐動作はその後1~2分の周期をもって惹き起され、そのときの胃の運動変化も上述と同じであるが、その後は漸次その周期を延長し apomorphine 注射後およそ30分を経過するとほぼ元の状態に復する。

ところで上述の悪心および嘔吐時における胃の各部の運動を記録すると次のようである (Fig. 4)。すなわち悪心時 (n) には胃幽門部の緊張が上昇し、逆に胃体部では緊張が低下するが何れの部位でも蠕動は亢進する。嘔吐時 (V) には一過性の緊張低下、運動抑制に続いて胃幽門部、胃体部ともにその緊張が上昇するが、胃幽門部における緊張の上昇はきわめて顕著である。このように悪心時、嘔吐時ともに胃幽門部の蠕動運動は亢進するが、嘔吐時には悪心時に比し緊張上昇が急激でしかも著明である。また胃体部の緊張は悪心時に低下し嘔吐時にはやや上昇する。

2. 悪心、嘔吐時の小腸運動の変化について

悪心、嘔吐時には胃のみならず小腸にも顕著な運動変化が認められる。すなわち apomorphine を注射しおよそ3分を経ると、一般に次第に緊張が高まりこれに重畳する。律動収縮の振幅も大きくなる、しかしこの状態はおよそ2分続き痙攣性呼吸の直前に一過性に緊張の低下

および運動の減退が起る。すなわちこのとき亢進と抑制効果の競合となる。ついで痙攣性呼吸がはじまると著しい緊張上昇が起りこれに律動収縮が重畳する。この嘔吐発作はおよそ30秒間続くだけであるが、この状態はおよそ2分間続いてその後急速に、あるいは次第に緊張が低下し元の状態に復する(11例中の7例)(Fig. 5)。

しかし時には抑制が一過性でなく痙攣性呼吸の出現とともに著明に緊張および運動が抑制されることがある。なおこの場合にはすでに痙攣

性呼吸の起る前、悪心の時期にかなり著しい運動の亢進および緊張の上昇が見られることが多い(11例中の4例)(Fig. 6)。

B. 外来神経切断による効果

前述の運動変化の生起する機序を明らかにするため胃腸の外来神経の切断実験を行なった。このさい対照として同一動物にて外来神経切断前の運動変化を記録し、続いて切断後の変化を見ることが原則であるが apomorphine を反復投与すると、嘔吐が非常に起りにくくなるので、はじめから神経を切断した動物に apomorphine を適用した。

1. 交感神経無傷、迷走神経切断動物における嘔吐時の胃および小腸運動

両側迷走神経を胸腔内で切断した場合には切断後2時間を経ても胃の緊張は低い、蠕動運動の周期は不変である。さて apomorphine を注射すると注射後3分頃より胃全体特に胃幽門部の緊張が次第に上昇し、また蠕動運動もやや強くなる。そして注射後5~10分で嘔吐動作が現われるが、そのおよそ30秒前から嘔吐動作の間にわたって胃全体の著明な緊張低下および蠕動運動の抑制が見られる(Fig. 7 B)。しかし神経無傷な場合に見られる胃幽門部の強い収縮と胃体部の弛緩による特異な胃の形態は見られ

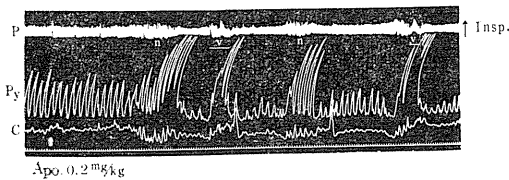


Fig. 4. Influences of nausea and vomiting upon the movements of the stomach. Dog (14 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). Tracings from above downwards indicate the pneumogram (P), the movements of the pyloric part (Py), those of the corpus (C), and time in 6 sec intervals. Intraluminal diastolic pressure in the balloon: 10 cm H₂O. Apomorphine (0.2 mg/kg) was subcutaneously administered at the arrow. V: vomiting action. n: nausea. During nausea the gastric motility is firstly excited, then followed by its inhibition, while it is again increased during vomiting.

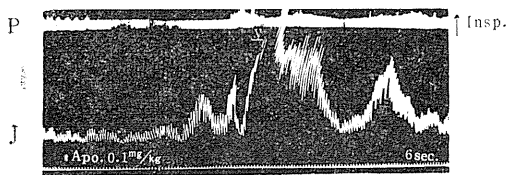


Fig. 5. Influences of nausea and vomiting upon the jejunal motility. Dog (10 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). Tracings from above downwards indicate the pneumogram (P), the jejunal motility (J) and time in 6 sec intervals. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 5 cm H₂O. V: vomiting action. At the arrow, apomorphine (0.1 mg/kg) was subcutaneously administered. The motility is first slightly excited, then just before vomiting intermingled with excitation and inhibition and excessively excited when vomiting occurs.

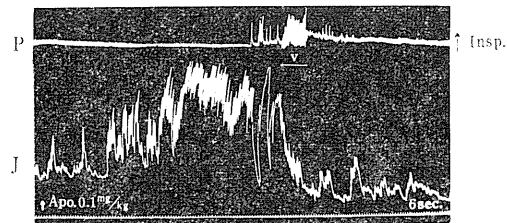


Fig. 6. Influences of nausea and vomiting upon the jejunal motility. Dog (7 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). As to the tracings the same explanations as in fig. 5 are applied. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 8 cm H₂O. V: vomiting action. At the arrow apomorphine (0.1 mg/kg) was subcutaneously administered. Soon after the administration of the drug, the motility is remarkably increased, then just before vomiting intermingled with excitation and inhibition, and remarkably inhibited when vomiting occurs.

ず、また逆蠕動も起らない。そして嘔吐動作が終ると再び胃全体の緊張および蠕動運動ともに抑制前の状態に戻る。その後悪心を思わせる呼吸促進が1~2分の周期をもって2~3回繰り返されるが、次第に緊張を低下しながら注射後20~30分でほぼ元の状態に戻る。ところでこの顕著な抑制の前後に見られる亢進効果は迷走神経が健存している場合に見られるように激しいものではなく穏かな亢進効果である。

同様なことは小腸でも認められた (Fig. 8 B)。すなわち小腸でも胃の場合と同じように迷走神経切断によりその運動は減弱するが、嘔吐前にはかなりの亢進が起り、ついで嘔吐動作のはじまる直前から嘔吐動作中にかけては著明な抑制が起る。そして嘔吐動作が終るとともに再び抑制前の状態に戻りしばらくして元の状態となる。

上述の結果から大小内臓神経も含めて交感神経は悪心および嘔吐時胃および小腸に対し主として抑制的に作用するものと考えられるがある程度亢進的にも作用するものと考えられる。

2. 迷走神経無傷、大、小内臓神経切断および腰部交感神経索切除動物における嘔吐時の胃および小腸運動

両側において大、小内臓神経を切断し、ついで腰部交感神経索を第1から第6神経節まで切除すると胃では全体としてやや緊張が上昇し、また蠕動運動が強くなる。しかし apomorphine 注射後の胃運動の変化は神経無傷な場合と比べやや亢進効果が顕著となる他は殆んどそれと同じである。すなわち著明な亢進効果に混り、一過性の抑制効果が残存している (Fig. 9)。また、この時の胃の外形も神経無傷な場合と同じである。なお小腸においても、この場合悪心、嘔吐時の運動変化は神経無傷な場合と殆んど変わりなく、やはり著明な亢進効果に混り、一過性の抑制効果が見られた (Fig. 10 B)。

3. 全外来神経切断による効果

胃および小腸への外来神経である迷走神経、大、小内臓神経 および腰部交感神経索 (L1~L6) をすべて切断、もしくは切除すると胃およ

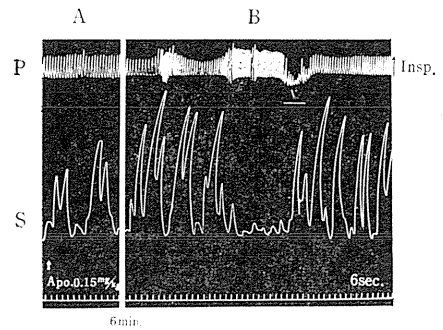


Fig. 7. Influences of nausea and vomiting upon the gastric motility in the vagotomized dog. Dog (13 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). The tracings from above downwards indicate the pneumogram (P), the gastric motility (S) and time in 6 sec intervals. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 10 cm H₂O. V: vomiting action. A: At the arrow, apomorphine (0.15 mg/kg) was subcutaneously administered. B: Eight minutes later the gastric motility is increased, and remarkably inhibited just before and during vomiting.

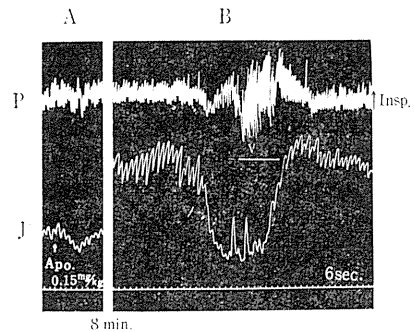


Fig. 8. Influences of nausea and vomiting upon the jejunal motility in the vagotomized dog. Dog (9.5 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). As to the tracings the same explanations as in fig. 5 are applied. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 6 cm H₂O. V: vomiting action. A: At the arrow, apomorphine (0.1 mg/kg) was subcutaneously administered. B: Nine minutes later the jejunal motility is increased, and remarkably inhibited just before and during vomiting.

び小腸はやや緊張を低下し律動収縮の振幅は小さくなる。さて、このさい上述の実験におけると同量の apomorphine を投与すると、嘔吐動作は現われるが胃および小腸には何らの運動変化も認められなかった (Fig. 11, Fig. 12)。

小腸では腸間膜動脈神経を切断した実験も行なったが前述と同じ結果がえられた (Fig. 13 B).

上述の結果から著者の実験のさい、惹起された悪心および嘔吐時の胃腸運動の変化は、apomorphine の胃腸への直接作用によるものではなく、apomorphine の中枢作用が迷走神経および交感神経を介して胃および小腸運動に影響をおよぼした結果であると考えられる。またさらに悪心、嘔吐時の胃および小腸運動に変化を

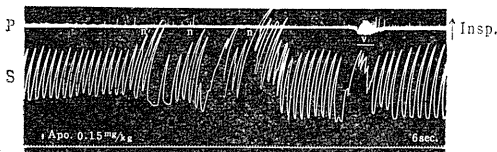


Fig. 9. Influences of nausea and vomiting upon the motility of the dog's stomach whose splanchnic and lumbar sympathetic innervations have previously been severed. Dog (11 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). As to the tracings the same explanations as in fig. 7 are applied. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 13 cm H₂O. ∇ : vomiting action. n: nausea. At the arrow apomorphine (0.15 mg/kg) was subcutaneously administered. The changes of the gastric motility are somewhat similar to those observed in the case, where the nerves are intact (see fig. 4).

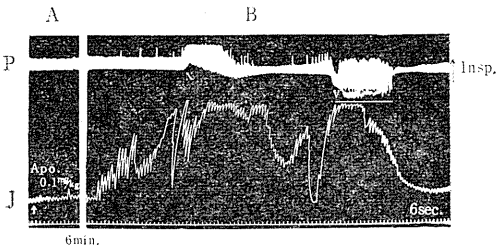


Fig. 10. Influences of nausea and vomiting upon the motility of the dog's jejunum whose splanchnic and lumbar sympathetic innervations have previously been severed. Dog (9 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). As to the tracings the same explanations as in fig. 5 are applied. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 6 cm H₂O. ∇ : vomiting action. N: nausea. A: At the arrow apomorphine (0.1 mg/kg) was subcutaneously administered. B: The changes of the jejunal motility are somewhat similar to those observed in the case, where the nerves are intact (see fig. 5).

来すものは両神経を除いては存在しないということになる。

C. 腸-腸抑制反射の関与について

さて一部の实验で著者は、嘔吐中枢から交感神経を介しての興奮伝達を遮断する目的で、大、小内臓神経切断および腰部交感神経索切除に代え脊髄を Th 3 の高さで切断した動物に apomorphine を注射した。このさい、嘔吐動作とともに胃は著明に緊張を上昇し、小腸ではこれと対照的に著明な緊張低下および運動減退が

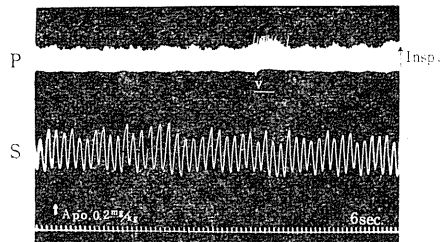


Fig. 11. Influences of nausea and vomiting upon the gastric motility are abolished when the vagus, splanchnic and lumbar sympathetic nerves have previously been severed. Dog (9 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). As to the tracings the same explanations as in fig. 3 are applied. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 10 cm H₂O. ∇ : vomiting action. At the arrow apomorphine (0.2 mg/kg) was subcutaneously administered.

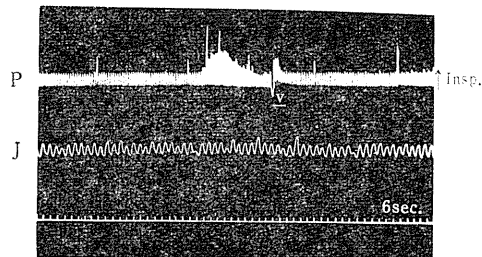


Fig. 12. Influences of nausea and vomiting upon the jejunal motility are abolished when the vagus, splanchnic and lumbar sympathetic nerves have previously been severed. Dog (13 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). As to the tracings the same explanations as in fig. 5 are applied. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 6 cm H₂O. ∇ : vomiting action. Apomorphine (0.2 mg/kg) was subcutaneously administered 13 minutes before this tracing.

見られ、胃運動との明らかな鏡面像を呈する (Fig. 14 B)。これはおそらく脊髄を介して胃-小腸抑制反射が惹き起された結果生じたものと考えられる。ところであらかじめ大小内臓神経を切断しておくならば、上述の鏡面像は見られない。

D. 迷走神経および大、小内臓神経切断末梢端電気刺激による胃運動変化

まず迷走神経を胸腔内横隔膜直上にて切断し、その前枝あるいは後枝の切断末梢端をかなり強く電気刺激 (10/sec frequency, 2 msec duration, 5 volts intensity) すると、前枝、後枝ともあまり刺激効果に差異は認められないが、しいていえば後枝は刺激直後一時蠕動運動は止まり、ついで深い正蠕動波が胃切痕よりも口側約 1 cm の所から見られる。逆蠕動は見られない。前枝を刺激するとやはり胃切痕よりも口側約 1 cm の所から深い正蠕動波が起るが、胃切痕部の収縮が後枝を刺激した場合よりもやや強い感じである。しかしこの場合にも逆蠕動は見られない。次に前、後両枝を同時に刺激すると、まず胃全体の緊張が高まり、ついで胃切痕部から胃幽門部側に向って約 3 cm の部位は漿膜面が蒼白となるほどに強く収縮する。このとき胃体部はやや弛緩するようであるが電気刺激だけでは嘔吐時の胃の特異な外形は模倣しえなかった。

しかし胃切痕部の胃長軸に直角な面に NaCl の結晶粉末をおいてこの部を一層強く収縮せしめると胃体部の弛緩は非常に著明となり、嘔吐時に見られる特異な形状と類似したものが人工的に作られる。

なお迷走神経の代りに大、小内臓神経の切断末梢端を両側同時に電気刺激 (50/sec frequency, 2 msec duration, 2 volts intensity) すると蠕動運動は止り、嘔吐時の胃の特異な形は作れない。

IV. 論 議

著者は腹窓を通しての観察とともに胃体部、胃幽門部および小腸にゴム球を挿入し、その運

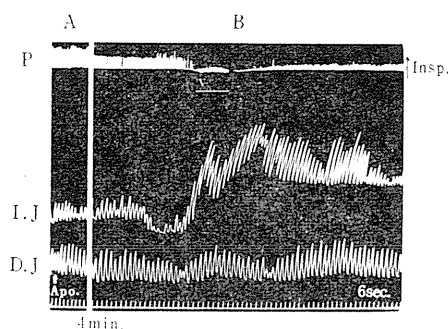


Fig. 13. Nausea and vomiting have no influence upon the motility of the denervated jejunal loop. Dog (7 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). Tracings from above downwards indicate the pneumogram (P), the innervated jejunal motility (I. J.), the denervated jejunal motility (D. J.) and time in 6 sec intervals. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: 6 cm H_2O . $\bar{\nu}$: vomiting action. A: At the arrow apomorphine (0.15 mg/kg) was subcutaneously administered. B: Four minutes later. In the innervated loop a typical change of the motility is produced when vomiting occurs, whereas in the denervated loop any change is hardly seen.

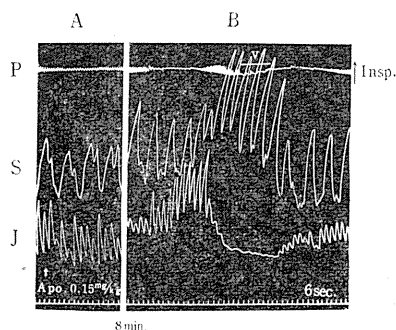


Fig. 14. Gastric and jejunal motilities during nausea and vomiting of the dog whose spinal cord was transected at the level of 3rd thoracic segment. Dog (12 kg) anesthetized with chloralose (80 mg/kg). Tracings from above downwards indicate the pneumogram (P), the gastric motility (S), the jejunal motility (J) and time in 6 sec intervals. The intraluminal diastolic pressure in the balloon: stomach, 10 cm H_2O , jejunum, 8 cm H_2O . $\bar{\nu}$: vomiting action. A: At the arrow apomorphine (0.15 mg/kg) was subcutaneously administered. B: Eighteen minutes later. Remarkable jejunal inhibition was seen in contrast with gastric excitation. As to explanation see text.

動を記録することによって、悪心、嘔吐時の胃および小腸運動の変化の機序を研究した。なおこのさい悪心、嘔吐を惹き起すため中枢性催吐剤である apomorphine を使用した。硫酸銅など胃内に適用すべきものを避けたのは胃内に入れた薬物が粘膜に働いて粘膜内反射を惹き起すことを顧慮したからである。また皮下注射しているのは静注に比べて悪心、嘔吐の経過が適当に長びき胃腸の運動変化を観察するのが容易にするためである。なお apomorphine は直接胃腸に働いてその運動をたかめる作用を持っているから、その作用を除外するためできるだけ少量を投与している。

さて、このようにして惹き起された悪心および嘔吐時の胃の運動変化は次のようである。すなわち悪心期においては蠕動運動が亢進し胃幽門部は縮小（緊張上昇）し、逆に胃体部は拡張（緊張低下）する。このような状態になるとしばしば幽門括約部附近より逆蠕動が発生するが、すべて胃切痕部に達するまでに消失する。ついで少時の後一瞬蠕動運動は停止し、やや弛緩した感を呈するが、続いて嘔吐動作の発現とともに急激に胃全体特に縦方向の短縮による胃の挙上が起り、同時に胃切痕部が深くくびれる。それについてすでに悪心時に見られた胃幽門部の縮小はさらに著明となり、しかもこの部では蠕動運動も亢進する。なおこのさい胃体部および胃底部も収縮するけれども軽度であり、胃幽門部の縮小に比べれば、かえってずっと拡張している感じであり胃幽門部と異り蠕動運動は全く見られない。この緊張性収縮は嘔吐動作が終ると一旦緩解するが、数分の後再び悪心あるいは嘔吐発作が起り以上と同様な運動変化を繰り返す。

ところで上に述べた所見のうち、次のことは著者によってえられた新所見である。すなわち 1) 胃体部および胃底部は悪心の時期には緊張が低下するが、嘔吐時にはある程度上昇する。 2) 嘔吐動作のはじまる直前に一過性の抑制が起り蠕動運動が殆んど停止し、また胃全体がやや弛緩した感を呈する。 3) 胃内容を吐出する

ほどには強力ではないが逆蠕動はかなりしばしば起る。そしてこれはまず蠕動運動の亢進が起り、ついで胃幽門部の緊張がかなり上昇した時幽門括約部附近から数回繰り返して現われてくるが、胃切痕部に到達するまでに正蠕動と衝突して消失する。

Klee and Laux¹⁸⁾ は apomorphine 嘔吐にさいし胃底部の中央（胃体部を含めた上部胃の中央）にできた深くくびれから逆蠕動が発生し内容を食道に送ったというが、著者はこのような逆蠕動による吐出を1度も見なかった。繰り返しいうが逆蠕動は起りうる。しかし内容を吐出するほどに強力な逆蠕動は起らないというのが著者の意見である。

さて Wolf³⁶⁾ はヒトの内耳三半規管を刺激することによって惹き起された悪心において、また Smith and Brizze³¹⁾ は lanatocide C によって惹き起されたネコの嘔吐において胃の運動は抑制されるか、あるいは運動しないと述べている。Wolf³⁶⁾ はゴム球の挿入箇所については、はっきり述べていないが、おそらく胃体部にあるものと考えられ、また Smith and Brizze³¹⁾ の X線照射による観察も拡張した胃体部および胃底部についてのものであり、縮小した胃幽門部の運動は見逃されたものと考えられる。

上に述べたように、悪心、嘔吐時の胃の運動は亢進および抑制の混合効果として現われるが、このことは小腸においても同じであった。すなわち小腸では悪心時種々の程度の蠕動運動の亢進および緊張上昇が起り、これが嘔吐動作の直前に一過性に抑制される。すなわちこのとき亢進と抑制の競り合いが起る。ついで嘔吐動作となるがこのとき一般には著明な緊張上昇、蠕動亢進が起る。しかしときには逆に著明な抑制を来すことがある。この亢進あるいは抑制はその後数分続いてもとの状態に帰る。さてこれまでの多くの研究者等 (Alvarez²⁾, Babsky³⁾, Gregory¹⁰⁾, Mathur²²⁾, Oppenheimer²⁷⁾) はそれぞれこれらの諸運動変化の一現象だけを見たものと考えられる。

さてこれらの運動変化は外来神経を全て切断

すると消失するのであるから apomorphine の胃腸への直接作用ではなく、外来神経を介して惹き起されるものであることが明らかである。ところで Kratinoff and Sack¹⁹⁾ はネコに apomorphine 4~8 mg/kg を静注すると嘔吐が惹き起されるが、そのさい小腸運動が非常にたかまり、そして頸部迷走神経および内臓神経の切断後弱化するけれどもなお運動亢進が見られるという。この亢進した運動を彼等は「腸(小腸)の嘔吐運動」と称し、嘔吐がこれによって起ると考えたが、著者の考えによればこれは嘔吐の一現象ではなく薬物の腸に対する直接の亢進作用によるものである。著者の経験によればこの程度の量の静注は直接に胃腸運動をたかめる。なお Schütz²⁰⁾ は大量の apomorphine がイヌの胃の運動に亢進作用をおよぼすことを報告している。

つぎに外来神経のうち交感神経だけを残して迷走神経を切断すると、悪心および嘔吐時には抑制効果だけ現われるものと予想される。実際このような動物では嘔吐直前から嘔吐時にわたって神経無傷な場合に比べてはるかに著明な抑制効果が見られるが、注目すべきはこれに亢進効果が混合して見られることである。しかしこの亢進は軽度であり、胃は迷走神経が健存している場合に見られるような特異な外形を呈しない。ところで Gregory¹⁰⁾¹¹⁾ は神経が無傷な場合、小腸では嘔吐直前に抑制が起り、ついで嘔吐動作がはじまると亢進が起る。そしてこれらの変化は迷走神経の切断によって消失すると述べている。しかし彼の記録を見ると抑制のつぎに亢進が起ったとは見えず、抑制について基線がもとに復したにすぎないのである。また著者の実験から明らかなように迷走神経の切断後にもある一定の変化が認められる。彼がいうように全く消失はしない。

さてつぎに迷走神経を残して交感神経を切断した場合には神経無傷な場合と殆んど同じような運動変化を来すが、ときには亢進効果がより顕著となる。この結果から悪心および嘔吐時の胃腸運動の変化に対しては迷走神経が重要な役

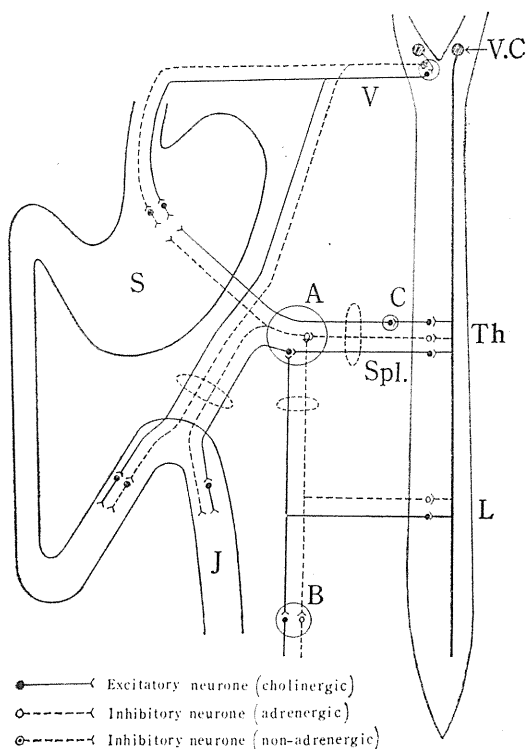


Fig. 15. The diagram illustrating the mechanism of the manifestation of the excitation and the inhibition of the gastric and jejunal motilities during nausea and vomiting. A: coeliac ganglion. B: superior mesenteric ganglion. C: spinal ganglion. V. C.: vomiting center. Th: thoracic segments. L: lumbar segments. Spl: major and minor splanchnic nerves. V: vagus nerves.

割を演じているものと考えられる。

ところで腸の外来神経のうち、迷走神経刺激は一般に腸運動の亢進を、交感神経(とくに大、小内臓神経)刺激はその抑制を惹き起すけれども、さらに動物にいろいろな条件を与えると前者の刺激によってはときに抑制(福田⁸⁾, Nakayama²⁵⁾), 後者の刺激によってはときに亢進(福田⁷⁾)が認められる。他方、私どもの教室では多くの人々が腸外反射の研究を行ってきたが(足立¹⁾, 三宅²¹⁾, 藺田³²⁾, 角³³⁾), このさい反射は腸壁の伸展によって惹き起され、ここに生じた衝撃が延髄、脊髄中に存在する腸外反射中枢に働き、腸外神経を介して腸運動に影響を与える。ところがこのさいの効果は副交感神経

は純亢進神経、交感神経は純抑制神経であるかのように働らき、いま述べたような2様なはたらきを示さない。ところが今回の実験では嘔吐時には各神経がそれぞれ2様なはたらきを發揮することがわかった。それは嘔吐時には外反射のさいには起りえないほどの強烈な衝撃が交感、副交感の各神経核にかかるためと考えられる。すなわち嘔吐時には嘔吐中枢より発する強烈な衝撃が迷走神経の亢進線維のみならず抑制線維をも興奮させ、また交感神経の抑制線維のみならず亢進線維をも興奮させると考えられる。Fig. 15 は以上の事柄を模式化したものである。なお胃運動亢進に伴ってしばしば小腸運動が著明に抑制されるがこれは胃-小腸抑制反射によるものであり、すでに教室の足立¹⁾が報告したところである。

さて嘔吐時の胃の外形は特有である。すなわち胃幽門部が著明に持続的収縮におちいるに反し、胃体部および胃底部が著明に拡大している。著者はこの特異な胃の外形の生起機序を胃の外来神経の刺激実験等から次のように考えた。すなわち迷走神経交感神経、いずれにも亢進、抑制両機構が含まれているが、両神経とも亢進機構は主として胃幽門部に、また抑制機構は主として胃体部および胃底部に存在しているものと想像される。また胃幽門部の強い収縮により筋内反射 (Hukuhara et al.¹⁶⁾) が起り、それによる胃体部、胃底部の弛緩もこの胃の特異な変形に関与するものと思われる。なお胃内容物の刺激による粘膜内反射 (Hukuhara et al.¹⁶⁾) もある程度これに関与するものと思われるが、上述の二つの要因に比べその影響は少ないものと考えられる。

なお Jansson and Martinson¹⁷⁾ によるとネコの頸部迷走神経切断末梢端の低刺激閾の電気刺激による観察で、迷走神経抑制線維は胃底部および胃体部に存在し、胃幽門部には存在しないように述べているが、著者の実験によれば上述のように交感神経切断後においても胃幽門部の抑制は残存しているから、胃幽門部にも存在しているものと思われる。

V. 結 論

1. 去脳、無麻酔イヌ、あるいは chloralose により麻酔したイヌに透明な合成樹脂製の特殊な腹窓を装置することによって、嘔吐時の腹圧上昇および腹壁の圧迫による物理的影響を避けながら、悪心および嘔吐時の胃および小腸の運動変化およびその変化の起る機序を研究した。

2. Apomorphine 0.1~0.2 mg/kg の皮下注射後 3~5 分で悪心現象、5~20分 (平均10分) で嘔吐が起る。悪心時、胃では蠕動の亢進、胃幽門部の緊張上昇およびこれと対照的な胃体部の緊張低下が起り、しばしば逆蠕動が胃幽門部に見られる。ついで一瞬、蠕動の停止、軽い弛緩の後、嘔吐動作がはじまる。このとき急激に胃全体の緊張上昇、胃の挙上が起り、また同時に胃切痕部に幅 2~3 cm にわたり漿膜面が蒼白となるほどのつよいくびれができ、胃幽門部に蠕動亢進が見られる。しかし胃体および胃底部には運動は見られない。ついで胃幽門部がさらに収縮して細長くなり、しばしば拡張した胃体部に陥入し特異な外形を呈する。

3. 空腸においても悪心時蠕動亢進、緊張上昇があり、ついで一過性に亢進と抑制の競り合いが見られた後、嘔吐時一般には著明な緊張上昇と蠕動亢進が見られるが、ときには逆に著明な抑制を来すことがある。

4. 迷走神経を切断すると亢進効果が減弱し、抑制効果が著明となる。したがって特異な胃の形はもはや見られない。

5. 大小内臓神経および腰部交感神経のみを切断しても、胃および小腸の運動変化は神経無傷の場合と大差がないか、あるいはやや亢進効果が強調される。

6. 胃および小腸の外来神経、すなわち 4 および 5 にあげた神経をすべて切断すると上述の亢進あるいは抑制効果はすべて消失する。

7. 以上の結果から、悪心および嘔吐時には嘔吐中枢より発したインパルスが胃腸運動の調節中枢である延髄の迷走神経核および脊髄の内臓神経核をはじめとする交感神経核をすべて同

時に興奮させる，この興奮はきわめて激しく正常の外反射では働かない迷走神経中の抑制機構および交感神経中の亢進機構を発動させ，かくて亢進，抑制両機構の競り合いが起り，その結果として亢進あるいは抑制の混合した効果が出現するものと考えられる。

終りに臨み，終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった恩師福原武教授に深甚の謝意を表し，あわせて御援助下さった中山沃助教授ならびに教室員諸氏に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 足立 勲 (1959) 胃-小腸反射について 日本生理誌 **21**, 1091-1098
- 2) Alvarez, W. C. (1925) Reverse peristalsis in the bowel. A precursor of vomiting. J. Am. Med. Ass. **85**, 1051-1054
- 3) Babsky, E. (1927) Zur Frage des Mechanismus des reflektorischen Brechaktes. Pflüger. Arch. Ges. Physiol. **215**, 692-698
- 4) Budge (1840) [Mayer, S. Die Bewegungen der Verdauungs- Absonderungs- und Fortpflanzungsapparate in "Hermann's Handb. Physiol. Bd. 5, Tl. 2, 438, Vogel, Leipzig より引用]
- 5) Cannon, W. B. (1898) The movements of the stomach studied by means of the Roentgen rays. Am. J. Physiol. **1**, 359-382
- 6) v. Czyhlarz, E. and Selka, A. (1913) Das Röntgenologische Verhalten des Magens bei gastrischen Krisen und beim Brechakte. Wien. Klin. Wschr. **21**, 842-843
- 7) 福田博之 (1966) 小腸運動の交感神経支配その Cholinergic な機構について 日本生理誌 **28**, 45-52
- 8) 福田博之 (1968) 腸内反射の腸運動抑制 neurone と迷走神経との関係について 日本生理誌 **30**, 702-709
- 9) Giannuzzi, G. (1865) Untersuchungen über die Organe, welche an dem Brechakt theilnehmen, und über die physiologische Wirkung des Tartarus stibiatus. Zbl. Med. Wiss. **1**, 1-4
- 10) Gregory, R. A. (1946) Changes in intestinal tone and motility associated with nausea and vomiting. J. Physiol. **105**, 58-65
- 11) Gregory, R. A. (1947) The nervous pathways of intestinal reflexes associated with nausea and vomiting. J. Physiol. **106**, 95-103
- 12) Groedel, F. M. (1912) Die Magenbewegungen. Hamburg, L. Gräfe and Sillem, 140 [v. Czyhlarz, E. and Selka, A. (1913) Das Röntgenologische Verhalten des Magens bei gastrischen Krisen und beim Brechakte. Wien. Klin. Wschr. **21**, 843 より引用]
- 13) Hesse, O. (1913) Zur Kenntnis des Brechaktes nach Röntgenversuchen an Hunden. Pflüger. Arch. Ges. Physiol. **152**, 1-22
- 14) Hukuhara, T. (1936) Ein neues Verfahren der extraperitonealen Blosslegung der Nn. splanchnici beim Kaninchen. Pflüger. Arch. Ges. Physiol. **238**, 135-136
- 15) Hukuhara, T., Okada, H. and Yamagami, M. (1957) On the behavior of the respiratory muscles during vomiting. Acta Med. Okayama. **11**, 117-125
- 16) Hukuhara, T., Yamagami, M. and Nakayama, S. (1958) On the intestinal intrinsic reflexes. Jap. J. Physiol. **8**, 9-20
- 17) Jansson, G. and Martinson, J. (1965) Some quantitative considerations on vagally induced relaxation of the gastric smooth muscle in the cat. Acta Physiol. Scand. **63**, 351-357
- 18) Klee, Ph. and Laux, L. (1925) Weitere Untersuchungen über Erbrechen und Brechmittelwirkung. Deutsch. Arch. Klin. Med. **149**, 189-208
- 19) Kratinoff, A. G. and Sack, A. L. (1927) Beiträge zur Physiologie des Erbrechens. I. Mitteilung. Ueber den Innervationsmechanismus der Brechbewegungen des Darmes unter dem Einfluss des Apomorphins. Pflüger. Arch. Ges. Physiol. **216**, 753-764
- 20) Levy-Dorn and Mühlfelder, S. (1910) Ueber den Brechakt im Röntgenbild. Berl. Klin. Wschr. **47**, 388
- 21) Magendie, F. (1813) Mémoire sur le vomissement. Paris [Mayer, S. Die Bewegungen der Verdauungs-, Absonderungs- und Fortpflanzungsapparate in "Hermann's Handb. Physiol. Bd. 5, Tl. 2, 435. Vogel, Leipzig より引用]
- 22) Mathur, P. D., Grindley, J. H. and Mann, F. C. (1948) Observations on duodenal motility in dogs with special reference to activity during vomiting. Gastroenterology **10**, 866-879
- 23) Mellinger, C. (1880) Beiträge zur Kenntniss des Erbrechens. Pflüger. Arch. Ges. Physiol. **24**, 232-245
- 24) 三宅隆雄 (1958) 小腸-大腸反射について 日本生理誌 **20**, 744-751
- 25) Nakayama, S. (1965) Effects of stimulation of the vagus nerve on the movement of the small intestine. Jap. J. Physiol. **15**, 243-252
- 26) Openchowski, T. (1889) Ueber die nervösen Verrichtungen des Magens. Zbl. Physiol. **3**, 1-10
- 27) Oppenheimer, M. J. and Mann, F. C. (1941) Role of the small intestine during emesis. Am. J. Dig. Dis. **8**, 86-89
- 28) Patry, (1863) Bull. Acad. Med., Paris. Vol. 28.

- (Mayer, S. Die Bewegungen der Verdauungs-, Absonderungs- und Fortpflanzungsapparate in "Hermann's Handb. Physiol. Bd. 5, Tl. 2, 439. Vogel, Leipzig より引用].
- 29) Schütz, E. (1886) Ueber die Einwirkung von Arzneistoffen auf die Magenbewegung. Arch. Exp. Path. Pharmak. **21**, 341-372
- 30) Schwartz, B. (1750) [Mayer, S. Die Bewegungen der Verdauungs-, Absonderungs- und Fortpflanzungsapparate in "Hermann's Handb. Physiol. Bd. 5, Tl. 2, 438. Vogel, Leipzig. より引用].
- 31) Smith, C. C. and Brizzee, K. R. (1961) Cineradiographic analysis of vomiting in the cat. I. Lower Esophagus, Stomach and small Intestine. Gastroenterology **40**, 654-664
- 32) 藪田芳澄 (1958) 食道-胃小腸反射 日本生理誌 **20**, 20-26
- 33) 角 忠明 (1953) 口腔および咽頭壁からの小腸反射 日本生理誌 **15**, 601-608
- 34) Valenti, A. (1910) Ueber das Verhalten des Kardiaspeziell in Bezug auf dem Mechanismus des Erbrechen. Arch. Exp. Path. Pharmak. **63**, 119-146
- 35) Weitz, W. and Vollers, W. (1927) Beitrag zur Kenntnis des Brechmechanismus. Z. Ges. Exp. Med. **54**, 152-160
- 36) Wolf, S. (1943) The relation of gastric function to nausea in man. J. Clin. Invest. **22**, 877-882



Correlation of plasma total ketone body to free fatty acid levels in some groups of Hokkaido residents

Tsutomu Hiroshige, Katsuhiko Doi, Ichiji Wakabayashi and Shinji Itoh*

Department of Physiology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo

Although the role of plasma free fatty acids (FFA) as a metabolic fuel has received considerable attention in recent years, rather minor consideration was given to the significance of ketone bodies as metabolic substrate. Ketone bodies are generally believed not to be normal intermediates in the degradation of fatty acid. But these substances, formed by special reactions, are known to serve, together with FFA, as a readily oxidizable fuel in various tissues when the supply of glucose is restricted. Since it was reported from our laboratory¹⁾ that a significant difference in the plasma level of FFA was found among several groups of subject population in Hokkaido, it was thought of interest to examine simultaneously ketone body metabolism and to find out correlation, if any, of plasma levels of the ketone bodies to those of FFA in these groups.

Experiments were performed during winter season on five groups of Hokkaido residents; three of Japanese and two of the Ainu. The Japanese groups consisted of (1) 12 healthy, male medical students in the year range of 21 to 24 living in Sapporo, (2) 13 male farmers in Niikappu area which is located on the southwest coast of Hokkaido, and (3) 21 fishermen and factory workers in Monbetsu on the northeast coast of the island. The Ainu groups were (4) those living in Asahikawa and (5) in Niikappu area, both consisting of 13 male subjects. Two kinds of experiment were done. The first was designed to observe the circadian rhythm in plasma levels of total ketone bodies in relation to those of FFA, using the medical students as volunteers. Ordinary meals were given exactly at 8:15, 11:30 and 18:30. Plasma levels of total ketone bodies and FFA were followed every four hours starting at midnight over a period of 24 hours. Total ketone bodies

were determined by the method of Johnson, Sargent and Passmore²⁾ and FFA by that of Itaya and Ui³⁾. In the second series of experiment, all subjects were fasted overnight followed by sampling of plasma in the next mornig.

The result obtained from the first series of experiment was shown in Fig. 1. It is apparent that plasma levels of total ketone bodies vary almost in parallel with those of FFA during a day; they show maximum and minimum values just before and after breakfast, respectively. When fasting hours were prolonged in several subjects in another set of experiment, ketone body as well as FFA levels rose sharply, again in parallel as shown in Fig. 1. When plasma levels of FFA in $\mu\text{Eq/L}$ (X) were compared with those of total ketone bodies in $\mu\text{M/L}$ (Y), a good correlation was found, given by an equation $Y=0.53 X+281.4$, with a significant correlation coefficient $r=0.42$ ($P<0.002$, degrees of freedom=55). Similar good correlations were also found in other Japanese groups in the second series of experiment, i. e. in Niikappu group, $r=0.56$ ($P<0.05$, D. F.=11) and in Monbetsu group, $r=0.71$ ($P<0.001$, D. F.=19). In contrast, in neither of the Ainu groups significant correlation was demonstrated, i. e. in Niikappu group, $r=0.15$ (N. S., D. F.=11) and in Asahikawa group, $r=0.14$ (N. S., D. F.=11), although mean values of total ketone bodies were not significantly different between Japanese and Ainu, ranging from 512 to 630 $\mu\text{M/L}$.

Since ketone body formation by the liver is proportional to the concentration of FFA in the plasma⁴⁾, a good correlation between these parameters would be expected. The present finding of the significant correlation between them in Japanese groups is in accord with the above concept. Werk et al.⁵⁾ demonstrated a significant correlation between these parameters in the diabetic patients, both fasting and non-fasting, although the relationship did not attain

* 広重 力・土居勝彦・若林一二・伊藤真次：
北海道大学医学部第1生理学教室

[Received for publication March 28, 1968]

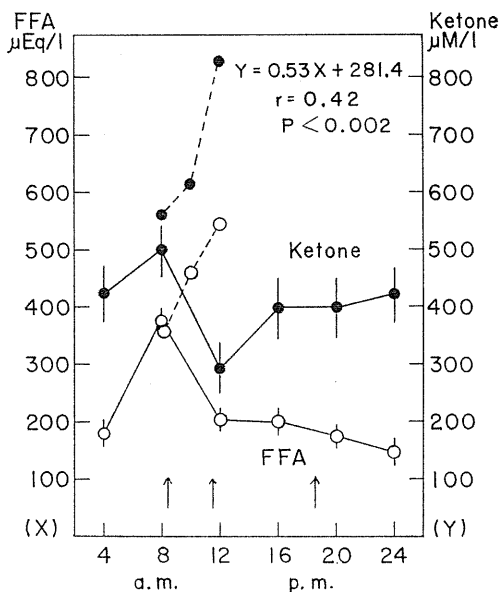


Fig. 1. Diurnal variations in plasma levels of FFA and total ketone bodies. Solid lines were obtained from 12 medical students. Arrows at the bottom indicate the time of meal: The equation given shows the relation between plasma FFA (X) and ketone bodies (Y). Broken lines were from another set of experiment in which fasting hours were prolonged.

a significant level in the fasting non-diabetics because of insufficient number of paired ketone and FFA values. In this connection, it is of particular interest that plasma FFA levels were the lowest in the Ainu as reported from our laboratory⁶). In addition, lack of relation in the Ainu of ketone body to FFA levels in the plasma was described in the present report. Since it is well known that the release of fatty acids from adipose tissue is regulated by many factors, including pituitary hormones, corticosteroids and catecholamines, some peculiar features in the interaction of these factors are

expected to explain the low levels of plasma FFA in the Ainu. And yet, still other factor (s) might be postulated for the explanation of the discrepancy between plasma FFA and ketone body levels in the Ainu. Fredrickson and Gordon⁷) proposed a term "caloric homeostasis" to express the complementary role which FFA and glucose play in the blood in supplying the respiratory fuel. According to Krebs⁸), the significance of physiological fluctuation in ketone body level should be sought in this concept, i. e. ketone bodies as a third source of energy. If this concept is valid, it is conceivable that in the Ainu relatively high levels of ketone body are maintained in spite of the lowest level of plasma FFA, although elucidation of mechanisms underlying this phenomenon awaits further exploration.

This work was supported by a grant from the Japan Society for the Promotion of Science (M-8). The authors are highly indebted to Dr. K. Kumagai, Director of the Monbetsu General Hospital, Mr. K. Otsuka, Asahikawa Police Station and Dr. N. Yazawa in Niikappu, for their cordial help throughout the experiments.

References

- 1) Itoh, S., Konno, N., Yoshimura, K. and Kuroshima, A. (1967) *J. Physiol. Soc. Japan* **29**, 239-240
- 2) Johnson, R. E., Sargent, F. II, and Passmore, R. (1958) *Quart. J. Exp. Physiol.* **43**, 339-344
- 3) Itaya, K. and Ui, M. (1965) *J. Lipid Res.* **6**, 16-20
- 4) Gordon, R. S., Jr. (1958) *Diabetes* **7**, 190-192
- 5) Werk, E. E., Jr., and Knowles, H. C., Jr. (1961) *Diabetes* **10**, 22-32
- 6) Itoh, S., Doi, K., Kuroshima, A., Wakabayashi, I. and Ogura, C. (1968) *J. Physiol. Soc. Japan* **30**, 181-182
- 7) Fredrickson, D. S. and Gordon, R. S., Jr. (1958) *Physiol. Revs.* **38**, 585-630
- 8) Krebs, H. A. (1966) *Advances Enzyme Reg.* **4**, 339-352

Off-response from frog muscle spindles

Fumio Ito *

Department of Physiology, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University, Nagoya

Off-responses in sensory discharges have been observed in visual¹⁾²⁾ and auditory afferents³⁾⁴⁾, and recently in Pacinian corpuscles⁵⁾. Similar off-responses were also detected in spindle receptors in sartorius muscles of the frog (*Rana nigromaculata*) in the present study.

A single afferent nerve fiber of a spindle receptor was isolated along its intramuscular course until the capsule was distinguished from the neighbouring muscular tissue under a binocular microscope. The receptor was identified microscopically or on conduction velocity of the afferent impulse⁶⁾. The technique was essentially the same as described previously⁷⁾. The muscle was stretched by means of a stretcher, driven by rectangular electrical pulses of 100 msec duration and of different strengths. The *in situ* length of muscles was termed '+0 mm'. The term '-2 mm' or '+2 mm' means that a muscle was relaxed or lengthened by 2 mm, respectively, from the +0 mm length. In all records negativity at the electrode at the side of the sensory nerve terminal relative to the electrode in the proximal end of the nerve was displayed as an upward deflection.

Fig. 1 A shows responses of a spindle receptor during muscle stretch by 2 mm from different initial lengths. When the muscle was stretched by 2 mm from -2 mm initial length, a small depolarization appeared at the initial tension increment, and a spike at the bottom of the tension decrement after cessation of the stretch (Fig. 1 Aa). This is 'off' response. When the muscle was stretched from +0 mm, two spikes appeared at the peak of an initial increment of the muscle tension and at the falling phase of the tension after cessation of the stretch (Fig. 1 Ab). This is 'on-off' response. The same spindle receptor showed an 'on' response during muscle stretch by 2 mm from +1 mm (Fig. 1 Ac). In general the 'off' res-

ponses were observed in the slack state of the muscle, whilst the 'on' response in the extended state.

Fig. 1 B shows responses of a spindle receptor during repetitive stretch of the muscle (with alternative square pulses at 5/sec) with different stimulus strengths from +0 mm. When the muscle was stretched by 1 mm, 'on-off' responses appeared repeatedly (Fig. 1 Ba). During stretch of the muscle by 2 or 4 mm, the number of the 'off' response increased, and the 'on' response became to appear with a considerable delay of up to 20~40 msec (Fig. 1 Bb and c). These results suggest that such 'off' responses may be due to a rebound stretch of the spindle nerve ending caused by the difference of visco-elastic properties between the intra- and extra-fusal muscle fibers.

During stretch of the muscle by 2 mm from +0 mm, no significant depolarizations could be detected (Figs. 1 A and B), but 'off' responses often appeared on a depolarized hump as illustrated in Fig. 1 Ca. Such a depolarization was wiped out when the preparation was perfused with 50 mM KCl-Ringer's solution (Fig. 1 Cb), or changed into a hyperpolarization by application of 100 mM KCl (Fig. 1 Cc). Accordingly, the spike discharges became to appear frequently on the depolarization at the onset of the muscle stretch. These responses were reversible when the preparation was returned into the normal Ringer's solution after a transient application of KCl. Irreversible responses were observed with longer application of lower concentration of KCl.

The above result implies that the 'off' responses of the spindle receptor may not be due to a mechanical effect as supposed above but may be due to a rebound depolarization of the nerve terminal elicited in relation to the mechanical effect. In other words, the hyperpolarization during muscle stretch from a slack state may be due to a peculiar deformation of the nerve terminal, for example, as a transverse

* 伊藤文雄：愛知学院大学歯学部生理学教室

[Received for publication May 7, 1968]

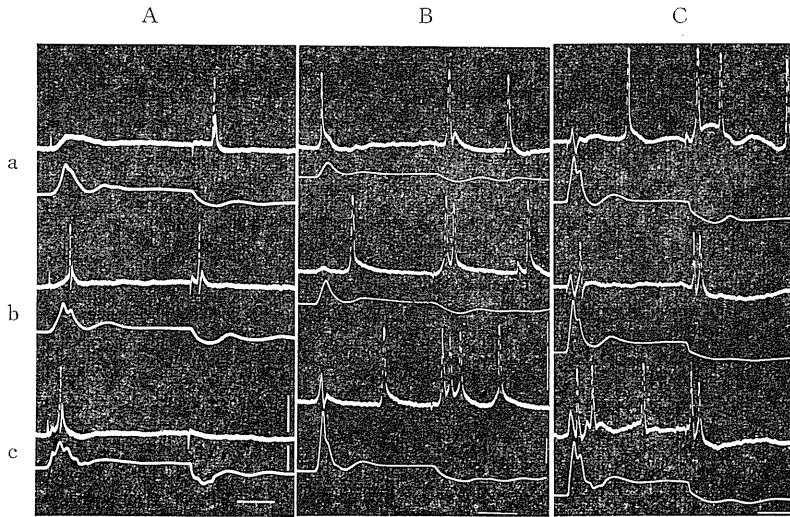


Fig. 1. Responses of isolated spindle receptors (upper traces) and tension changes (lower traces) during rectangular stretches of the muscle. A : Responses during muscle stretch from different initial lengths ; (a) -2 mm, (b) $+0$ mm and (c) $+1$ mm. B : Responses during repetitive stretches with alternative pulses of 5/sec ; distances of the stretch were 1 mm in (a), 2 mm in (b) and 4 mm in (c) from $+0$ mm initial length. C : Responses during muscle stretch by 2 mm from $+0$ mm in KCl solutions of different concentrations ; (a) 2.5 mM, (b) 50 mM and (c) 100 mM. Calibration : 1 mV, 0.3 g, 30 msec.

pressure to a beaded chain of micro-spindles⁸). Nishi and Sato⁵) have demonstrated that a hyperpolarization and 'off' responses were elicited by compression of Pacinian corpuscles along a certain direction.

I am greatly indebted to Prof. M. Sato in the Department of Physiology, Kumamoto University Medical School for his suggestions and for his correction of the English manuscript.

References

- 1) Hartline, H. K. (1938) *Am. J. Physiol.* **121**, 400-415
- 2) Granit, R. (1955) *Receptors and sensory perception*, Oxford.
- 3) Galambos, R. and Davis, H. (1944) *J. Neurophysiol.* **6**, 39-57
- 4) Tasaki, I. (1954) *J. Neurophysiol.* **17**, 97-122
- 5) Nishi, K. and Sato, M. (1968) *Proc. 45 th Cong. Physiol. Soc. Jap.* 464
- 6) Ito, F., Toyama, K. and Ito, R. (1964) *Jap. J. Physiol.* **14**, 12-33
- 7) Ito, F. (1968) *J. Physiol. Soc. Jap.* **30** in the press.
- 8) Katz, B. (1961) *Phil. Trans. B.* **243**, 221-240

Pituitary transport ATPase and the thyroid

Isao Takagi and Kiyoshi Yamamoto *

*Department of Physiology, Institute of Endocrinology, Gunma University,
Maebashi, Japan*

It has been well established that the pituitary function is regulated by some peripheral endocrine organs. In our previous papers¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾, it was shown that thyroidectomy or adrenalectomy stimulates and thyroxine (T_4) or glucocorticoid administration depresses amino acid transport and incorporation into the pituitary. Since active transport of amino acids through cell membranes is known to be mediated by Na^+ , K^+ -activated ATPase or so-called transport ATPase (tATPase) in many tissues, it was interesting to investigate whether the pituitary tATPase is affected by thyroid states or not. Based on our former results¹⁾²⁾⁴⁾⁶⁾, the pituitary enzyme was expected to be depressed by T_4 , though T_4 and other thyroid hormones exerted no effect on the same enzyme of the thyroid⁷⁾.

Materials : Adult rats of Wistar strain weighing 150 to 200 g were used. Thyroidectomy was performed surgically 2 weeks before use. T_4 was injected subcutaneously at a dose of 20 μ g per 100 g body weight. After decapitation, anterior pituitaries, usually 15~20 pituitaries from each one group of animals, were excised, pooled and homogenized with water. Preparation of pituitary cell membrane and the measurement of its ATPase activity were carried out as described before⁷⁾. Activity measurement was made in duplicate, and two values, usually very close to each other, were averaged and shown in the following data.

Results : The pituitary cell membrane tATPase showed the highest activity in the presence of 100 μ M Na^+ and 20 μ M K^+ . The pH optimum was found at around 8.0. The enzyme was ouabain-sensitive, being depressed completely at 10^{-4} M of ouabain.

Table 1 shows that pituitary tATPase was

activated 2 weeks after thyroidectomy. Though the enzyme activity differed considerably from sample to sample, marked activation was observable in all cases and the % activation was between 49-113.

Table 2 shows that T_4 injection to intact or thyroidectomized animals depressed the enzyme activity. Four hours after the injection, the depression was slight (9~24%), increased thereafter, and was conspicuous after 16 hours (43~83%).

Table 3 indicates that physiologically active thyroid hormones, T_4 , triiodothyronine (T_3) and tetraiodothyroacetic acid (TA_4), were all effective in depressing tATPase significantly *in vitro*. At 5×10^{-6} M, the depression was 49~92%, and even at 5×10^{-8} M a slight but consistent depression (6~9%) was observable. In contrast, D-thyroxine and other inactive iodide compounds, such as KI, monoiodotyrosine and diiodotyrosine, were entirely ineffective.

Discussion : The results mentioned above clearly indicate that pituitary tATPase activity is altered by the functional states of the thyroid. Thyroidectomy increased and injection of T_4 depressed the enzyme activity. The depressive effect of T_4 was also marked *in vitro*. The fact, that only physiologically active thyroid hormones exert their depressive action on the enzyme, indicates that the action is of physiological significance.

In contrast to thyroid tATPase which was not affected by thyroid hormones⁷⁾, pituitary tATPase was depressed by T_4 administration both *in vivo* and *in vitro*. On the other hand, pituitary thyroid-stimulating hormone, when injected *in vivo*, is reported to enhance synthesis of thyroidal tATPase⁸⁾. Such a reciprocity of the hormone action on the target tissue enzymes points strongly to a close functional relationships, *i. e.*, so-called feedback control, between the thyroid and the pituitary.

As was reported before¹⁾²⁾, T_4 depressed

* 高木 勲・山本 清：群馬大学内分泌研究所
生理学研究部

[Received for publication May 22, 1968]

Table 1. Activation of tATPase by thyroidectomy

| Exp. No. | tATPase activity (m μ moles Pi/mg protein/20 min) | | |
|----------|--|---------------|------------|
| | Intact control | Thyroidectomy | % Increase |
| 1 | 31 | 68 | +112 |
| 2 | 34 | 71 | +111 |
| 3 | 35 | 80 | +113 |
| 4 | 41 | 69 | + 68 |
| 5 | 43 | 64 | + 49 |
| 6 | 46 | 89 | + 94 |

Table 2. Depression of tATPase by T₄ injection

| Exp. No. | Time after Inj. (hr) | tATPase activity (m μ moles Pi/mg protein/20 min) | | |
|----------|----------------------|--|-------------------------|------------|
| | | Intact control | T ₄ injected | % Decrease |
| 1 | 4 | | 18 | -22 |
| | 8 | 23 | 14 | -40 |
| | 16 | | 13 | -43 |
| 2 | 4 | | 19 | -24 |
| | 8 | 25 | 15 | -40 |
| | 16 | | 14 | -44 |

| Exp. No. | Time after Inj. (hr) | tATPase activity (m μ moles Pi/mg protein/20 min) | | |
|----------|----------------------|--|-------------------------|------------|
| | | Thyroidectomized control | T ₄ injected | % Decrease |
| 1 | 4 | | -- | -- |
| | 8 | 44 | 25 | -43 |
| | 16 | | 17 | -61 |
| 2 | 4 | | 58 | - 9 |
| | 8 | 64 | 44 | -31 |
| | 16 | | 11 | -83 |

Table 3. Depression of tATPase by thyroid hormones added *in vitro*

| Additions | tATPase activity (m μ moles Pi/mg protein/20 min) | |
|-----------------|--|-----------|
| T ₄ | None | 65 --- |
| | 5 \times 10 ⁻⁶ M | 33 (-49)* |
| | 5 \times 10 ⁻⁷ M | 40 (-38) |
| | 5 \times 10 ⁻⁸ M | 59 (- 9) |
| T ₃ | None | 65 --- |
| | 5 \times 10 ⁻⁶ M | 21 (-68) |
| | 5 \times 10 ⁻⁷ M | 33 (-49) |
| | 5 \times 10 ⁻⁸ M | 61 (- 6) |
| TA ₄ | None | 65 --- |
| | 5 \times 10 ⁻⁶ M | 5 (-92) |
| | 5 \times 10 ⁻⁷ M | 37 (-43) |
| | 5 \times 10 ⁻⁸ M | 59 (- 9) |

* Depression

active transport of α -aminoisobutyric acid (AIB) into the pituitary, so it seemed that the depression of pituitary tATPase by T₄ is the direct cause of the depression of the amino acid transport. However, it was later found that the pituitary AIB transport is entirely insensitive to ouabain⁹). Therefore, it should be assumed that amino acid transport into the pituitary might not be mediated by tATPase, and the depression of tATPase by T₄ might have no relation to the depression of amino acid transport by T₄. However, the stimulation of pituitary tATPase by thyroidectomy and its depression by T₄ administration may produce certain alterations in ionic balance of Na⁺ and K⁺, causing changes in some pituitary functions, which might be involved in some manner in the feedback control mechanisms of the pituitary activity by the thyroid.

References

- 1) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1967) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **26**, 315
- 2) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1967) *Endocrinology* **81**, 101
- 3) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1967) *Endocrinology* **81**, 1029
- 4) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1968) *Gunma Symp. Endocrinol.* **5**, 189
- 5) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1968) *Japan. J. Physiol.* **18**, 481
- 6) Hoshino, S., Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1968) submitted to *Endocrinology*.
- 7) Takagi, I. (1968) *Japan. J. Physiol.* (in press).
- 8) Wolff, J. and Halmi, N. S. (1963) *J. Biol. Chem.* **238**, 847
- 9) Kakegawa, T. and Yamamoto, K. (1968) in preparation for this journal.

Effects of thyroidectomy and adrenalectomy on the levels of free amino acids in rat anterior pituitary

Shigeru Matsuzaki and Kiyoshi Yamamoto*

Department of Physiology, Institute of Endocrinology, Gunma University, Maebashi, Japan

It was demonstrated in our laboratory that both uptake and incorporation of certain amino acids into rat anterior pituitary were stimulated by thyroidectomy, and that the stimulation was suppressed by thyroxine administration¹⁾²⁾³⁾⁴⁾. Further, similar relationships between the pituitary and the adrenal have been found⁵⁾. Since both uptake and incorporation of labeled amino acids into tissue protein can be influenced by a number of factors including the levels of the free amino acids or the pool sizes of free amino acids in certain tissues⁶⁾, it seemed necessary to investigate the effects of thyroidectomy or adrenalectomy on the amino acid pool in the anterior pituitary.

Female Wistar rats weighing 150~180 g were divided into three groups of 30 rats each. In one group rats were surgically thyroidectomized two weeks before use. Rats in another group were bilaterally adrenalectomized 7 days before use and maintained on saline. The control group remained untreated. After these pretreatments, animals were decapitated, and 30 anterior pituitaries from each group were washed in Krebs-Ringer bicarbonate buffer, weighed and then homogenized in 1 ml of a 80% ethanol solution. Proteins in the homogenate were precipitated by centrifugation at $8,000 \times g$ for 40 min. The precipitate was suspended in 80% ethanol and centrifuged again. This procedure was repeated 5 times. The 5 extracts thus obtained were combined, evaporated to dryness and dissolved in 2.2 ml citrate buffer (pH 2.2). Two ml aliquots were taken and neutral and acidic amino acids were analyzed employing the 'middle' column (50 cm) with a Hitachi Amino Acid Analyzer Model KLA-3 B. One $m\mu$ mole of norleucine was added to the homogenate

before the extraction mentioned above, in order to determine the rate of recovery of free amino acids. The rate was found to be around 95%, and correction was made for each amino acid.

The normal levels of free amino acids in rat anterior pituitary and the effect of thyroidectomy or adrenalectomy thereupon are summarized in Table 1. The levels of glutamate and aspartate are very high and next come the levels of glycine, threonine, alanine and proline. The levels of other amino acids are low, and cystine is present only in a trace. Some other ninhydrin-positive substances including ammonia were also found. Basic amino acids, such as lysine, histidine and arginine, are not shown in Table 1, though these were detected in appreciable quantities when a 'short' column (15 cm) was used. The pool sizes of these amino acids are similar to those of the thymus⁷⁾, but considerably different from those of the liver and skeletal muscle⁷⁾.

Thyroidectomy does not cause any marked changes in the pool sizes of many amino acids in the anterior pituitary, but proline (-32%), isoleucine (-25%) and methionine (+25%) show considerable changes. With other amino acids, the changes are less than ± 15 , and alanine shows no change.

The effect of adrenalectomy is more marked than that of thyroidectomy. Changes more than $\pm 40\%$ are seen with glycine (+45), threonine (+48%), isoleucine (+50%) and leucine (-41%). The change in alanine level is rather small (+15%).

Though it is important to measure the size of amino acid pool in studies on amino acid incorporation, only a few reports have so far appeared. Bethel et al.⁷⁾ reported that decreased amino acid incorporation into rat skeletal muscle caused by cortisol was associated with the increase in the pool size of amino acids, and with the liver too, the amino acid incorporation

* 松崎 茂・山本 清：群馬大学内分泌研究所生理学部門

[Received for publication March 1, 1968]

Table 1. Levels of free amino acids in rat anterior pituitary.

| Amino acids | Amino acid (μ moles/100 g wet tissue) | | |
|---------------|--|------------------|------------------|
| | Normal | Thyroidectomized | Adrenalectomized |
| Glutamate | 454 | 517 | 564 |
| Aspartate | 312 | 351 | 339 |
| Glycine | 154 | 171 | 223 |
| Threonine | 143 | 165 | 211 |
| Alanine | 104 | 106 | 120 |
| Proline | 81 | 55 | 66 |
| Serine | 44 | 48 | 52 |
| Leucine | 21 | 16 | 12 |
| Valine | 16 | 16 | 16 |
| Phenylalanine | 10 | 10 | 6 |
| Tyrosine | 10 | 10 | 9 |
| Isoleucine | 8 | 6 | 12 |
| Methionine | 4 | 5 | 4 |
| Cystine | + | + | + |

changed in parallel with the pool size of amino acid after cortisol supplement. With the anterior pituitary and diaphragm, the rate of incorporation into protein was the highest with leucine, medium with alanine and the lowest with glycine³⁾. In this study, the pool size is the largest with glycine, medium with alanine and the smallest with leucine in the pituitary. Seemingly, therefore, the smaller the pool size, the greater the rate of incorporation. This may be due to dilution of added labeled amino acid with endogenous one.

The alanine incorporation into rat pituitary protein is stimulated significantly following thyroidectomy¹⁾²⁾⁴⁾, although the level of free alanine in the pituitary does not change after thyroidectomy. After adrenalectomy, the alanine incorporation is also increased⁵⁾, despite the slight increase of free alanine in the pituitary. From these facts, the change in the pool size of alanine does not play any significant role in

the increased incorporation of this amino acid in the pituitary.

The authors are grateful to Dr. Iwai, Mr. Hamana and Mr. Ishikawa for their valuable advice and technical assistance.

References

- 1) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1967) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **26**, 315
- 2) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1967) *Endocrinology* **81**, 101
- 3) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1967) *Endocrinology* **81**, 1029
- 4) Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1968) *Gunma Symposia on Endocrinology Vol. 5* (inpress)
- 5) Hoshino, S., Tonoue, T. and Yamamoto, K. (1967) 14th General Meeting of Eastern Branch of the Endocrinological Society of Japan.
- 6) Segal, S. (1964) *Nature* **203**, 17
- 7) Bethel, J. J., Feigelson, M. and Feigelson, P. (1956) *Biochim. Biophys. Acta* **104**, 92

冠状動脈毛細血管の活動電位に対する **adrenaline, acetylcholine, Heptamin** の作用

Effects of adrenaline, acetylcholine and Heptamin on the action potentials of small coronary artery

赤 池 紀 生 (Norio Akaike)*

田辺製薬中央検査所臨床薬理部

Adrenaline hydrochloride (adrenaline) や 6-hydroxy-6-methyl-2-heptamine (Heptamin) はカイウサギ右心房筋の自発性発火頻度を著明に増加させるが、プルキンエ線維にはわずかの自発性発火頻度の増加しか与えない¹⁾²⁾。プルキンエ線維の膜電位を測定する為にウサギ右心室筋から乳頭筋を摘出した時、切り取った部分にときどき毛細血管が露出し、自発性収縮を行なっているのが観察された。本実験はこのような血管の自発性収縮、頻度、膜電位に adrenaline, acetylcholine chloride (acetylcholine), Heptamin がいかなる作用を与えるかを研究したものである。

総頸動脈より放血してウサギを致死せしめた後、約 30°C の Tyrode 液中で右心室筋より長さ約 5 mm, 幅 1 mm の 1~2 個の乳頭筋を摘出し、95% O₂ + 5% CO₂ で常時飽和され、液温 35±0.2°C, pH 7.2~7.3 の Tyrode 液中に固定した。30~60分間放置した後、乳頭筋の心室筋からの起始部に相当する切り出した部分を実体顕微鏡下に注意深く観察して自発性収縮を行なっている血管を探した。えられる血管は普通直径 80~150 μ で、微小電極の刺入は血管の縦方向にそって移動しながら行ない、最も安定した深い静止電位のある場所で電極を固定し、外液中に直接 adrenaline, acetylcholine, Heptamin を添加して終末濃度が目的の値になる様にした。使用した電極は 3 M-KCl を充填したもので、30~50 MΩ の抵抗値を有する³⁾。なお実験に使用した血管はホルマリン固定後組

織学的に検討し、血管内膜での内弾性板の発達および中膜における膠原線維、弾性線維の発達から動脈血管であることを確かめた。

自発性収縮を行なっている動脈の血管壁に顕微鏡下に微小電極を刺入すると、血管平滑筋のものと思われる自発性の活動電位が得られるが、それは図 1 A と C に示すように悉無律にしたがわず、活動電位の大きさも一定しない。そして大きい活動電位でのみみられる逆転電位 (overshoot) の大きさも数 mV で、プラトーがみられない。活動電位の持続時間は約 0.18 秒前後であった。10⁻⁴ g/ml Heptamin の添加は静止電位を深くしながら活動電位の大きさを増し、投与数分後には十数 mV の逆転電位をもつ一定の大きさの活動電位を発現させた (図 1 B)。活動電位の立上り速度も投与前に比較して著しく増加すると共に心筋細胞活動電位にみられる様なプラトーが出現した (図 1 D)。また顕微鏡下に血管収縮力の増強が観察されたが、自発性発火頻度は増加せずわずかではあるが減少した。ほぼ同様な効果が 10⁻⁷ g/ml adrenaline でも生じた。他方 2.5×10⁻⁶ g/ml acetylcholine は adrenaline や Heptamin よりもこの血管の静止電位を深くして自発性発火頻度を著明に抑制した。しかし acetylcholine によっては活動電位プラトーの短縮や、adrenaline と Heptamin でみられたような逆転電位の増大はほとんど認められなかった。

船木⁴⁾ や船木と西中⁵⁾ はカエルの舌や蹼膜を用い、血管の部位により 2 種の異った活動電位を記録している。すなわち 0.05~0.06 秒と 0.2~0.3 秒の持続時間を示すもので、後者は動静脈の普通の部位から記録され悉無律にしたが

* *Clinical Pharmacology Department, Products Control Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.*

〔昭和43年3月27日受付〕

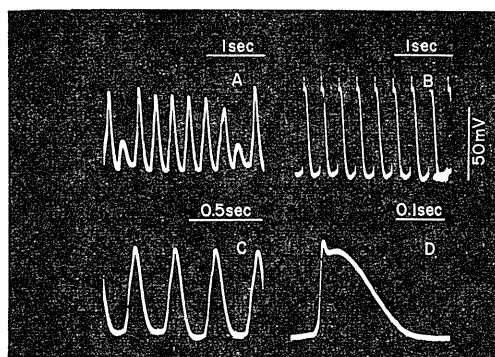


Fig. 1. The action potential of small coronary artery in rabbit. A: control and B: 15 min after the application of 10^{-4} g/ml Heptamin. All action potentials were recorded from a single fibre, in which C and D were obtained with two different high sweep speeds from A and B, respectively.

わぬと報告している。本実験で得られた冠状動脈毛細血管の活動電位は持続時間約0.18秒で、しかも悉無律にしたがわぬ点から船木等のいう後者に相当するものと考えられる。Acetylcholine はラッテやネコの心房筋の膜を過分極して静止電位の増大をもたらすが、一方では自発性拍動数を抑制し、活動電位のプラトーを著しく短縮する⁶⁾⁷⁾。本実験でも acetylcholine は血管平滑筋膜電位を過分極し自発性発火頻度を抑制した。しかし活動電位のプラトーはほとんど acetylcholine の影響をうけなかった。

以上のことからウサギ冠状動脈毛細血管につ

いて次のことが明らかになった。血管平滑筋の自発性活動電位は悉無律にしたがわず、ほとんど逆転電位を示さない。Adrenaline, Heptamin は静止電位にわずかの過分極と逆転電位の増大を起こして規則正しい発火をもたらす。また立ち上り速度は増加し、プラトーが発現して心筋細胞活動電位に類似してくる。Acetylcholine は著しい過分極をもたらすが、逆転電位およびプラトーにはほとんど影響を与えない。Adrenaline, Heptamin は自発性発火頻度を軽度抑制するが、収縮力を増強させる。一方 acetylcholine は自発性発火頻度も収縮力も著しく抑制する。

本研究についてご指導とご校閲を賜わった恩師佐藤昌康教授（熊本大学医学部第2生理学教室）に感謝します。あわせて甲和良夫博士（当検査所副所長）のご援助に謝意を表します。

文 献

- 1) Coraboeuf, E. and Boistel, J. (1953) C. R. Soc. Biol. **147**, 774
- 2) 赤池紀生・甲和良夫(1968) 日本生理誌 **30**, 161
- 3) Nastuk, W. L. and Hodgkin, A. L. (1950) J. cell. comp. Physiol. **35**, 39
- 4) 船木三郎 (1959) 日本生理誌 **21**, 944
- 5) 船木三郎・西中 弘 (1958) 日本生理誌 **20**, 634
- 6) Webb, J. L. and Hollander, P. B. (1956) Circulation Res. **4**, 332
- 7) Burgen, A. S. V. and Terroux, K. G. (1953) J. Physiol. **120**, 449

鹿児島大学医学部生理学教室史

沿 革

幕末から明治にかけての鹿児島は政治的には勿論であるが、科学の分野でも当時の日本の最先進地であったといっても過言ではない。医学の面でも、わが鹿児島は英国人医師の William Willis を中心にして、日本における近代医学の黎明期を切り開いている。鹿児島西洋医学の祖といわれる William Willis は文久元年 (1861) に、駐日英国公使館付きの医官として来日している。そして、明治2年 (1869) に、西郷隆盛、大久保利通等の世話によって鹿児島に招かれて、西洋医学学校を開校し、彼自身は医学校長兼病院長として英国式医学教育をはじめたのであった。

昭和43年 (1968) は鹿児島西洋医学開講百年に当たっているので、鹿児島大学医学部は記念の式典を行なった。Willis は、医学部には必ず付属病院が必要なことを関係者に説いており、診療の仕方今日も今日の大学病院で行なわれているベッドサイド・ティーチングを行なったということである。

学科は解剖学や生理学や病理学などの基礎科目から内科、外科、産科などの臨床科目を体系的に組立てて講義を行なったという。そして、講義と併行して実施指導を行なったという。

Willis の門下生としては、高木兼寛 (後に東京慈恵会医科大学を創設した)、池田謙斉、岩佐純、実吉安純、三田村肇などの優秀な国手が見られる。Willis が鹿児島を去ってから、当時の政府の政策その他の理由により幾多の紆余曲折はあったが、Willis の精神は鹿児島の地に残っていたと考えられる。

昭和17年 (1942) 頃から鹿児島に医学専門学校を設立せんとする空気が高まり、遂に県当局、県医師会その他県民の要望と努力の末、昭和18年 (1943) 4月に県立鹿児島医学専門学校が、九州帝国大学教授 (別府温泉治療研究所) の高安慎一博士を校長に迎えて発足したのであ

る。そして、鹿児島県立病院が、県立鹿児島医学専門学校の付属病院となり、Willis の精神がここによみがえったのである。

開校当時の県立鹿児島医学専門学校の生理学教室は一講座制であって、初代の教授は杉本良一であった。当時は戦時中のこととて、職員ならびに学生は幾多の困難のもとに、医学の研究と学習に従事した。そして、終戦を迎えて、全国の医学専門学校のいくつかが整理される運命に会ったが、幸いに当県立鹿児島医学専門学校はA級として残り、昭和24年 (1949) には、県立鹿児島医科大学として再発足した。

その後、鹿児島県立工業専門学校が大学に昇格すると共に、合併の機運が生まれて、昭和27年 (1952) に県立鹿児島医科大学は鹿児島県立大学医学部として発足することになった。そして、昭和30年 (1955) の7月に鹿児島県立大学が鹿児島大学に統合されたため、鹿児島大学医学部として姿を変えたのである。

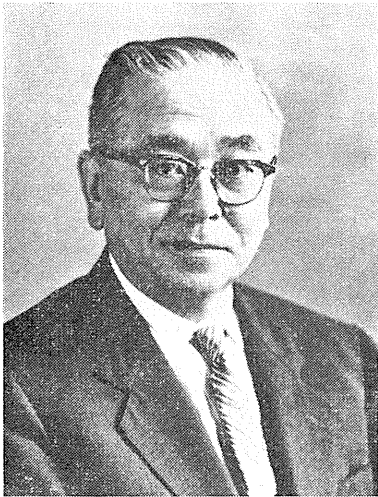
そして、鴨池町にあった基礎教室は山下町にあった付属病院横の七高跡に移転したのであった。鹿児島県立大学までは、生理学教室は一講座であったが、国立移管と共に二講座制となり、従来の教室を第一生理学教室と呼び、松本保久が教授として教室を主宰することになり、新たにできた第二生理学教室には九州大学より後藤昌義を教授として迎えて、第一、第二の両生理学教室が相携えて研究に、教育に精進することになった。

そして、第一生理学教室は主として植物性機能を、第二生理学教室は動物性機能を研究・講義して今日に至っている。昭和34年 (1959) には鹿児島大学大学院医学研究科が設置された。その間、昭和30年 (1955) 10月には松本保久を幹事として、第6回西日本生理学会が鹿児島で開かれ、また、昭和38年 (1963) 8月には、大村裕及び松本保久を当番幹事として、第14回西日本生理学会が鹿児島で開かれた。

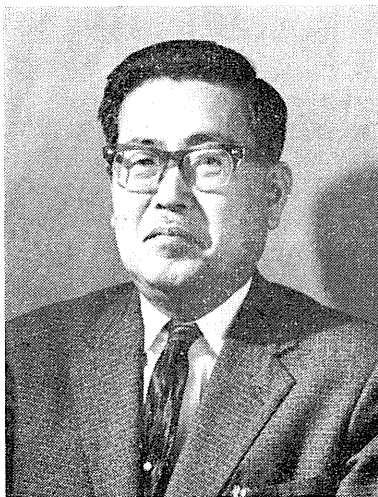
(以上、松本保久記)

第一生理学教室史

昭和18年(1943)4月に開校された県立鹿児島医学専門学校の生理学教室として発足した当教室は、高安慎一校長が開校当初の多忙な時間を割いて生理学の講義をされていた。高安慎一校長は、かつて熊本医科大学ならびに九州帝国大学の生理学教授であり、また温泉治療医学の最高権威であられることは周知の通りである。この間、熊本医科大学生理学教授であられた小玉作治博士(現在は熊本大学名誉教授である)が出張講義をされて、多忙な高安慎一校長を助



杉本良一教授



松本保久教授

けられた。そして、昭和18年(1943)9月に、当時の東京慈恵会医科大学助教授であった杉本良一博士が東京慈恵会医科大学助教授兼任のまま、初代の生理学教授として赴任されて、戦時中および戦後の困難な時期に学生の指導に当たられたのである。

因に、東京慈恵会医科大学は William Willis の高弟の一人である高木兼寛博士が創設された大学であって、この東京慈恵会医科大学の杉本良一博士が県立鹿児島医学専門学校の初代教授として赴任されたことは、高安慎一校長の御指名によるとはいえ、何か因縁浅からざるものを感じる。杉本良一教授は昭和21年(1946)9月に、東京慈恵会医科大学生理学教授として帰学された。両大学は姉妹校の間柄にある。

ついで昭和21年(1946)11月に九州大学医学部生理学助教授であった間田直幹博士が講師として赴任され、学生の生理学講義を担当されたが、昭和22年(1947)3月には九州大学生理学教授として帰学された。この後をついで、熊本医科大学助教授であった松本保久が昭和22年(1947)5月に先ず講師として赴任し、昭和23年(1948)3月には県立鹿児島医学専門学校教授を拝命し、第二代目の生理学教授となった。

そして、昭和24年(1949)に県立鹿児島医学専門学校が鹿児島医科大学に昇格すると共に、県立鹿児島医科大学の助教授を兼ね、昭和26年(1951)には県立鹿児島医科大学教授となった。昭和27年(1952)に鹿児島県立大学医学部が発足すると同時に、鹿児島県立大学教授となる。そして、昭和30年(1955)7月に行なわれた国立移管と共に鹿児島大学教授となり今日に至っている。尚、昭和34年(1959)の鹿児島大学大学院医学研究科設置と共に大学院教授を兼ねている。

つぎに、教室開設以来の研究状況ならびに教室の状況を振り返ってみることにする。初代教授杉本良一の時代は、戦時中ならびに終戦直後のため、そしてまた、杉本良一が東京慈恵会医科大学の助教授を兼任していたこともあって、特記すべきものはない。昭和22年(1947)5月

に二代目の教授として松本保久が赴任したが、終戦後尚日が浅く、また、県立鹿児島医学専門学校が戦時中に開設された関係もあって、研究費も乏しく、幾多の困難に遭遇した。その上、研究室の設備も不完全極まるものであった。すなわち、ガスも水道も引かれておらず、また電力事情も悪く、いかに南国鹿児島とはいえ、冬の暖房は勿論、研究上の光熱利用に大なる不便を感じた。毎日の研究は中庭の露天井戸から、実験用の水をバケツでくみ上げることからはじまっていた。燃料としては乏しい木炭を七輪でおこして実験に供するのが常であった。

開校以来、助教授として不安定な教室を支えてきた下河辺舜一と共に乏しい資材で最大限の効果をあげるようにつとめた。研究題目としては、従来から関心を持っていた「血液代用液」をとり上げ、実験用または臨床用としてすぐれた「血液代用液」を開発することにつとめた。時には、校庭の草むらのバッタをつかまえて、その体液を材料とし、またカボチャの種子（主食代用として配給されたもの）の発育に対するpHの影響などを追求した。昭和24年（1949）に田中藤一郎を下河辺舜一の後任として助教授に迎えてからは、さらに人体の皮膚のpHについて追求をはじめ、また、人尿の物理化学的研究を推し進めた。特に田中藤一郎は疲労と尿の緩衝能との関係を深く追求した。

ついで、昭和24年（1949）卒業の本校第二回卒業生の肝付兼頭を助手として迎え（後に講師となる）教室の研究は軌道にのってきた。昭和26年（1951）には眼科学教室から研究員として榑 真弥（後に眼科学講師となる）を迎え、眼の生理についても研究をすすめた。榑 真弥は角膜のpHについて、独自の電極を考案して研究を推進した。肝付兼頭が退職した後、岩下正晃を助手として迎えた。岩下正晃は眼球各組織の組織呼吸について追求を進めて幾多の知見をえた。岩下正晃について、県立鹿児島医科大学第一期卒業の溝口 続を助手として迎え（後に講師となる）、多数の研究員と共に生体各臓器の組織呼吸を推し進めた。溝口 続は特に脳の組

織呼吸に取り組んだ。

昭和30年（1955）に鹿児島県立大学が国立鹿児島大学に合併され、生理学教室は二講座制となり、従来の生理学教室は第一生理学教室として、特に植物性機能の研究と講義につとめることにした。すなわち、国立移管と共に研究費ならびに研究設備の充実が行なわれたので、第一生理学教室の研究の大半を松本保久の年来の研究題目であった「組織呼吸」の研究に向けることにした。この間、昭和29年（1954）4月には、熊本大学医学部第一生理学教室の河田真雄講師を助教授として迎えた（河田真雄は昭和43年（1968）4月から熊本大学教授となり、熊本大学付属養護教諭養成所勤務を命ぜられた）。河田真雄は、従来から研究を行っていた代謝抑制剤の組織呼吸におよぼす影響を追求し続けた。また、内分泌の生理にも手をのぼし、特に最近では胸腺の生理に精魂を傾けている。

ついで、昭和31年（1956）7月には徳満 豊を助手として迎え（徳満 豊はその後講師となり、昭和43年（1968）4月から鹿児島純心女子短期大学助教授として転出した）、また、昭和36年（1961）8月には西村茂人を助手に迎えた。徳満 豊は一般組織代謝のほか、心臓灌流実験ならびに心筋代謝を深く追求した。西村茂人は主として唾液腺の生理について研究を進めている。そして、松本保久と共に徳満 豊、西村茂人は生体の血圧降下作用物質とビタミン B₁との関係をも追求している。昭和43年（1968）4月からは、新に大西瑞男（薬学修士）と前田浩一郎（農学修士）を助手に迎え、さらに研究を飛躍せしめんとしている。

尚、松本保久は、年来の希望であった在外研究の目的を達することができた。すなわち、昭和40年（1965）3月から3カ月間主としてアメリカ合衆国ならびにカナダの大学を訪れて見聞をひろめた。特にミルウオーキーのマーケット大学ではビジティング・プロフェッサーの待遇を与えられ、カナダのモントリオールではセリエ教授からいろいろ教えを受けた。昭和42年（1967）は松本保久が鹿児島大学医学部の前身で

ある県立鹿児島医学専門学校で開講してから満20年に当るので、同門会によって、開講20周年の記念会が行なわれた。また、昭和42年(1967)度から、文部省特別研究班(耐寒・耐熱研究班)一班長は京都府立医科大学長吉村寿人教授の一員に加えられ「鹿児島地区住民の基礎代謝の季節的変動」にとりくんでいる。

つぎに教室の研究業績を回顧してみる。

まず、尿の物理化学的研究に関するものとしては、松本保久(1951:1952:1953)、田中藤一郎(1951:1952:1956)、肝付兼頭(1952:1953)、和田 円(1952)、橋元祐四(1953)、榊 真弥(1953)、大永政人(1961)などがある。視力に関する研究としては、松本保久(1953:1954)、橋元祐四(1953:1954)、榊 真弥(1953:1954)、和田 円(1954)などがある。心臓および血圧に関する研究としては、松本保久(1950:1959)、和田 円(1954)、橋元祐四(1954)、徳満 豊(1958:1959:1962:1963)、溝口 統(1959)、河田真雄(1959)、佐藤山人(1959)、本重尚雄(1959)、大永政人(1959,1961)などがみられる。

組織呼吸に関する研究のうち、大脳皮質組織に関するものとしては、松本保久(1948:1952:1959:1962:1963:1965:1966)、溝口 統(1956,1958,1959,1960)、佐藤重国(1956:1958,1960)、西牟田融(1956:1959)、谷山哲彦(1956)、山元信行(1956)、徳田正敏(1956:1958)、和田 円(1957)、河田真雄(1957,1963)、肝付兼頭(1957)、佐藤山人(1957:1958:1959)、竹田正道(1957:1958:1960)、幸泉光爾(1958)、徳満 豊(1958:1959:1962:1963:1964:1966)、野口 平(1958:1959)、上野百喜(1958)、岩下正晃(1958)、田尻大策(1958,1959)、徳田博重(1958:1959)、竹田隆治(1958:1960)、鮫島達郎(1958:1959)、朝隈貞光(1958:1961)、大牟田卓爾(1958)、大永政人(1959)、鶴狩淳一(1959:1962:1963)、岡本千恵喜(1960)、伊地知藤雄(1960)、鶴田隆徳(1961)、小野主生(1961)、青山恵真(1961)、西村茂人(1962:1965:1966)、市来昭彦(1963)、岩重和夫(1963:1964:

1965)、斎藤七子(1963:1964)、関志比子(1964)、上野博紹(1964:1965:1966)、藤井富男(1965:1966)、宮蘭政治(1966)が見られる。

眼球組織の組織呼吸に関しては、河田真雄(1957:1959)、肝付兼頭(1957)、佐藤山人(1957:1958)、竹田正道(1957)、大牟田卓爾(1958:1959)、岩下正晃(1958)、鈴木康徳(1959)、野口平(1959)、鶴狩淳一(1960:1962)、小野主生(1960:1961)、徳満 豊(1960:1962:1963)、緒方惟治(1960:1961)、青山恵真(1961)、松本保久(1965)、西村茂人(1965)、岩重和夫(1965)等の論文がある。

肺臓の組織呼吸に関しては、岩下正晃(1957:1958)、竹田隆治(1957:1958)、西牟田融(1958)、徳満 豊(1958)、徳田正敏(1958)、佐藤山人(1958)、野口 平(1958)、幸泉光爾(1958)、上野百喜(1958)、佐藤重国(1958:1960)、田尻大策(1958)、竹田正道(1958)、徳田博重(1958)、伊地知藤雄(1958)、溝口 統(1958)、鮫島達郎(1958:1959)、朝隈貞光(1958:1961)、大牟田卓爾(1958)などがみられる。

肝臓の組織呼吸に関しては、山元信行(1957)、肝付兼頭(1957)、田尻大策(1957:1958:1959)、岩下正晃(1957:1958)、徳満 豊(1958:1960:1962)、徳田正敏(1958)、佐藤山人(1958)、野口平(1958:1959)、幸泉光爾(1958)、上野百喜(1958:1959)、佐藤重国(1958:1960)、竹田正道(1958:1960)、徳田博重(1958:1959:1960)、伊地知藤雄(1958)、溝口 統(1958)、竹田隆治(1958:1960)、鮫島達郎(1958)、朝隈貞光(1958:1961)、大牟田卓爾(1958)、鶴狩淳一(1959:1962)、大永政人(1959)、谷山哲彦(1960)、岡本千恵喜(1960)、高岡 寛(1960)、小野主生(1960:1961)、緒方惟治(1960)、上野博紹(1965)、藤井富男(1965)、岩重和夫(1965)などがみられる。

脾臓の組織呼吸に関するものとしては、上野博紹(1965)、藤井富男(1965)、岩重和夫(1965)がみられる。

腎臓の組織呼吸に関するものとしては、橋元祐四(1951:1956)、谷山哲彦(1956:1958)、西

牟田融 (1956 : 1958), 和田 円 (1956 : 1957), 上野百喜 (1956 : 1958 : 1960), 徳田正敏 (1956 : 1958), 山元信行 (1956 : 1957), 肝付兼顕 (1957), 幸泉光爾 (1957 : 1958), 野口 平 (1957 : 1958 : 1959), 大牟田卓爾 (1957 : 1958), 河田真雄 (1957 : 1959 : 1960 : 1962 : 1963), 佐藤山人 (1957 : 1958 : 1959), 竹田正道 (1957 : 1958 : 1959 : 1960), 田尻大策 (1958 : 1959), 徳満 豊 (1958 : 1960 : 1962), 岩下正晃 (1958), 佐藤重国 (1958 : 1960), 徳田博重 (1958 : 1960), 伊地知藤雄 (1958 : 1960), 溝口 続 (1958 : 1960), 竹田隆治 (1958 : 1960), 鮫島達郎 (1958 : 1959), 朝隈貞光 (1958 : 1960 : 1961), 鈴木康德 (1959), 大永政人 (1959), 高岡 寛 (1960), 鶴田隆徳 (1960), 緒方惟治 (1960), 小野主生 (1960 : 1961), 岡本千恵喜 (1960), 青山恵真 (1961), 鶺狩淳一 (1962), 西村茂人 (1962 : 1965), 松本保久 (1962 : 1965), 岩重和夫 (1965) などがみられる。

横紋筋の組織呼吸については, 肝付兼顕 (1957), 幸泉光爾 (1957 : 1958), 野口 平 (1957), 大牟田卓爾 (1957), 徳田正敏 (1958), 佐藤山人 (1959), 上野百喜 (1960), 本重尚雄 (1960), 竹田正道 (1960), 竹田隆治 (1960), 青山恵真 (1960), 鶴田隆徳 (1960), 朝隈貞光 (1960), 徳満 豊 (1960 : 1963), 小野主生 (1960), 緒方惟治 (1960), 岡本千恵喜 (1961), 大永政人 (1961) などがみられる。

内分泌臓器の組織呼吸に関しては, 橋元祐四 (1951), 山元信行 (1957), 肝付兼顕 (1957), 幸泉光爾 (1957), 野口 平 (1957), 大牟田卓爾 (1957), 徳田正敏 (1958), 鈴木康德 (1959), 竹田正道 (1960), 佐藤重国 (1960), 竹田隆治 (1960), 徳満 豊 (1960 : 1962), 小野主生 (1960), 緒方惟治 (1960), 朝隈貞光 (1961), 小野主生 (1961), 鶺狩淳一 (1962), 河田真雄 (1963), 西村茂人 (1965) などがみられる。

血球の組織呼吸に関しては, 幸泉光爾 (1958), 河田真雄 (1959 : 1960), 鈴木康德 (1959), 佐藤山人 (1959), 鮫島達郎 (1959), 青山恵真 (1960 : 1961), 朝隈貞光 (1960), 鶴田隆徳 (1960), 高岡寛 (1960) などがみられる。

その他, 一般生理学的な論文としては, つぎのようなものが見られる. pH に関するものとしては, 松本保久 (1949, 1950, 1955), 田中藤一郎 (1950), 西牟田融 (1955), 谷山哲彦 (1955) などがある。

血液関係としては河田真雄 (1960), 朝隈貞光 (1960), 鶴田隆徳 (1960), 青山恵真 (1960), 高岡寛 (1960), 小野主生 (1960) があり, 体温関係の論文としては, 徳満 豊 (1962), 西村茂人 (1962) があり, 体育生理学的研究の論文としては, 大永政人 (1961 : 1962 : 1966) があり, 胸腺の生理に関しては河田真雄 (1962 : 1963) の論文が多数見られる。

尚, 昭和43年 (1968) 4月現在の教室構成員はつぎの通りである。

教授 松本保久

講師 西村茂人

助手 大西瑞男

助手 前田浩一郎

非常勤講師 溝口 続

非常勤講師 井芹三男

非常勤講師 河田真雄

大学院学生 牧光紘, 相良吉勝, 宮蘭光, 長野稔一, 呉炯彰, 前田宣久

専攻生 岩重和夫, 上野誠三, 上野博紹, 川崎寛, 斎藤七子, 関志比子, 深水主藤井富男, 和田翼, 倉内靖正

(以上, 松本保久記, 昭和43年)

第二生理学教室史

鹿兒島県立大学医学部から国立鹿兒島大学に移管される時 (昭和30年) に生理学教室が2講座制となり, 初めて第二生理学教室が誕生した。初代教授は後藤昌義で昭和31年4月から昭和34年6月 (1956~59) まで在任し, 教室の整備発展に努力した。戦災および戦後の再度の大火のため校舎設備の大半を焼失したという困難な事情の下にあった鹿兒島県立大学での新講座開設だから, 教室誕生の当初は備品といえれば机ぐらいのもので, 部屋も他教室のを借用して急場をしのぐという肩身の狭さだったという。し

かし国立移管にともなう校舎設備の改善充実によって、鉄筋コンクリート建校舎の2階に10室より成る立派な研究室を持つまでに成長した。後藤昌義教授時代の教室員は次の通りであった。

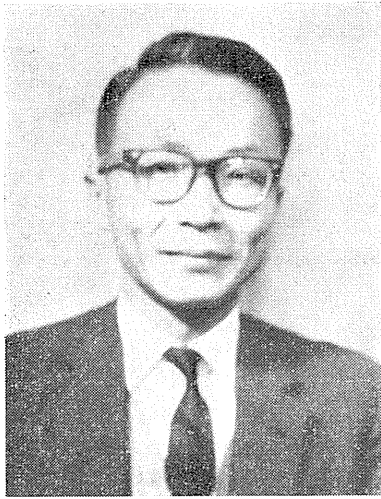
教授 後藤昌義

助教授 栗山 熙

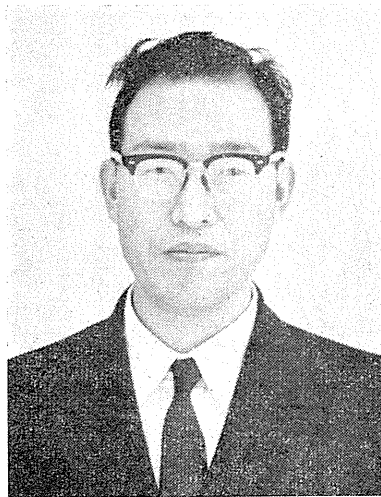
講師 前野 崑

助手 安部良治, 尾崎幸男

後藤教授は昭和32年から昭和33年(1957~58)にかけて米国に留学したが、この間、助教授の



後藤昌義教授



大村 裕教授

栗山 熙が設備の充実、研究の発展に努力した。後藤昌義教授の指導の下に行なわれた研究は、

1. 平滑筋の細胞内電位に関する研究
2. 心筋線維に関する電気生理学的研究
3. 各種組織の静止電位, 抵抗等の研究

に大別される。平滑筋の細胞内電位に関する研究は、微小電極を応用して単一平滑筋細胞の膜電位を記録し、子宮平滑筋における興奮の様式および脳下垂体後葉ホルモンの作用機序から分娩のメカニズムを追究したものである。鹿大医誌11(1959), 鹿児島医誌32(1959), 生体の科学10(1959)等に発表されている。心筋線維に関する電気生理学的研究は比較生理学的見地から哺乳類から軟体動物に至るまでの種々な心筋活動電位におよぼす影響を追究したもので、その成果は鹿大医誌11(1959), 鹿児島医誌32(1959)および Electrical Activity of Single Cells にそれぞれまとめて発表されている。各種組織の静止電位, 抵抗等の研究は肺臓, 結膜, 皮膚等の静止電位抵抗とこれらにおよぼす各種薬物の影響を検べたもので鹿大医誌11(1959)および鹿児島医誌32(1959)に主に発表されている。

昭和34年6月(1959)に後藤昌義は九州大学教授として転任し、後任教授に大村 裕が昭和34年10月(1959)に発令された。そして現在に至る教室の第二期が始まった。文部省設備費, ロックフェラーその他の財団の資金援助等により完備した電気生理学実験室3室や, 神経化学実験室および人工気象室が備わり, さらに研究設備は急速に整備充実された。現在の教室員は次の通りである。

教授 大村 裕

助教授 栗山 熙

講師 前野 崑

助手 尾崎幸男, 中島淑子

大学院学生 壱岐又三郎, 国吉 真

大村 裕教授指導の下に行なわれていた研究は大別すると下記ようになる。

1. 神経細胞の興奮性: 興奮性膜の電気生理学的, 電子顕微鏡的, 神経化学的研究

2. 視床下部中枢の電気生理学的研究：食中枢の単一神経細胞の活動および無麻酔無拘束下での研究

3. 神経・筋接合部の電気生理学的研究：特に small nerve junctional potential の分析的実験

神経細胞の興奮性の研究は海産軟体動物の巨大神経細胞を使用して Na 欠除環境下の興奮性、興奮性膜と Ca イオンとの関係、興奮性膜の電気的特性、興奮性膜の電子顕微鏡的構造と機能との関係を生物学的見地から追究している。

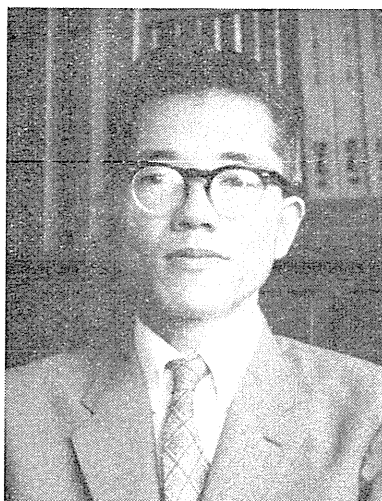
神経化学的には興奮性膜の構成要素であるリン脂質の分析的研究、すなわち遊離および結合型リン脂質（その内でも特にレチシン、ケファリン）の消長と興奮性膜機能との関連についての実験が行なわれている。研究業績は Nature (1961, 1962), 生体の科学13 (1962) 等に一部発表している。

視床下部中枢の電気生理学的研究は微小電極による食中枢の単位放電の記録によりそのメカニズムを追究するもので、特にテレメーターによる無麻酔無拘束下における実験を特徴としている。その実験結果の一部は鹿大医誌 (1961, 1962), Nature (1962) 等に発表している。

神経・筋接合部の電気生理学的研究は特に slow muscle の small nerve junctional potential の分析的実験を行ない、膜電位固定法などを用いて物理的な膜特性や各種薬物の影響等を深く研究している。(以上、大村 裕記)

栗山助教は昭和34年 (1959) から米国および英国に留学していたが、留学が長期に亘ったために退職し、後任助教に前野 颯が昇任した (昭和38年, 1963)。

昭和38年11月 (1963) 大村教授は金沢大学教授に転出し、大山浩講師も同助教として転出した。その少し以前に前野助教は米国に留学したので、第三代教授着任までの教室は尾崎講師以下数人の淋しい状態が続いた。大村 裕教授が整えた設備の若干も金沢大学へ移管されたので、設備面での淋しさも加わった。大村 裕



橋村 三郎 教授

教授の在職は4年余で、講座発足10年足らずの間に教授が2人転出し、教授交替期の空白期間が研究、教育面に若干のマイナスを残したのはやむをえなかった。

昭和39年7月 (1964) 第3代教授として橋村三郎が就任した。橋村教授の興味は神経膜と脊髓機能とにあったが、先ず研究者の充足と研究設備の充実とに取組まねばならなかった。研究者の充足は森 陽子、安楽満男の助手任用で行なわれたが、別に将来計画として生理学教育の充実により生理学専攻志願者を養成する方針が立てられた。設備充実は講座経費の計画的使用で行なうことにした。丁度その頃、鹿兒島大学医学部は狭隘な現在地を離れた新しい広い場所に新築移転して、将来の発展を期すことを決定したので、数年後と予想される移転を研究者、設備充実の目途にした。

教授交替期までにやられていた心筋および緩筋終板の研究は、徐々に単一有髓神経線維の研究と、脊髓におけるシナプス前抑制の研究とに切換えられた。脊髓機能の研究に関係深い求心径路や受容器の組織学的研究も始められた。他方、鹿兒島大学の地域的特殊性を活かした南西諸島および沖縄の毒ガニ、毒魚など生物毒の研究が、生化学その他と協同して行われ始め、成果を上げ始めた。一方、前野 颯助教は終板

電位発生メカニズムの研究を独立、自由な雰囲気で行なっている。これらの成果の一部は英文、和文それぞれ数編の論文となり、Acta Medica Kagoshima, 鹿大医誌, J. Physiol. Soc. Japan などに掲載された。

昭和43年春(1968)の教室員は次のとおりである。

教授 橋村三郎
 助教授 前野 巖
 助手 安楽満男
 助手 藤志水昭子
 大学院学生 八木和一
 研究員 野辺貞典

(以上、橋村三郎記、昭和43年5月)

附記：鹿児島大学医学部のはじめは鹿児島医学校である。イギリスの William Willis (1837~1894) を西郷南州翁が中心となって鹿児島に招いた由緒ある医学校で、その創立は明治2年(1869)、今から100年前のことであった。W. Willis は1869~1881年の約12年鹿児島医学校につくした。彼が鹿児島に招かれたのは、わがくにの医学教育がドイツの医学を範とするという国の方針によるところが多い。W. Willis ははじめ、今の東京大学医学部の教官であり、維新前後の戦さには傷病兵の診療に献身した。

鹿児島大学医学部生理学教室史の沿革にも記されているように、医学校には必ず病院を必要として設けた。W. Willis については鮫島近二博士が私どもの日本史学会において数回に亘り調べ得る限り調べたことを発表して来られた。それが土台となって鹿児島大学の佐藤医学部長が医学部創立100年に相当することなどを考慮して W. Willis の伝を公刊され、最近、同大学の生理学松本保久教授から私に寄贈された。

本(もと)立って道生ずともいい、未来ははじめの中にあるともいう。よってなされた鹿児島医学校の創建の志が今はどのようになっているのであろうか。札幌農学校がアメリカのクラーク氏によって創建されそれが今の北海道大学のはじめであり、今の北大がどのようになっているのであろうか。100年の歳月の間に変るものは変るが、創立の根本精神は創造の中に伝統として生かされることが必要である。

札幌農学校の1回生、2回生の中からどのような人が生まれたであろうか。鹿児島医学校の1回生、2回生からどのような人が生まれたであろうか。私にとっても因縁の深い高木兼寛と実吉安純のふたりの師匠を想い起こしただけで、鹿児島医学校で W. Willis に学んだ高木兼寛らは今の東京慈恵会医科大学を創建し、イギリスの医学を範として採り、はじめ東京慈恵会医院の附属として医学校を創立した。

このようなことを省くと、W. Willis の心は少な

くともわがくにの中に極く僅かであっても生きているとあってよいであろう。

私と同級で生理学者となった杉本良一教授は母校と鹿児島医専の教官として戦さの前後の困難な時代に1年を半分に分けて両方の教育につくされた。因みに私は「若き日の生理学者杉本良一教授を憶う」に記した。杉本家は高木家と深い関係にあった。その杉本君を1964年の東京オリンピックの年の8月に失ってしまった。いいようのない孤独を想う。人の背負っている運命、会者定離、なればこそ、生理学とその周辺、生理学者の秘められた奥の細道を想いみないわけには行かない。杉本教授の後を松本保久教授が、第2生理学は今の九大の後藤昌義教授が開講し、今の金沢大学の大村裕教授がつぎ、さらに今の橋村三郎教授が受けついできた。

第1生理、第2生理とともに戦さの前後の何も無い研究室を守ってきたその困苦に充ちた教室史に接し、私ども以上に自己に打ち克つ真の自由を体得されたことをもって、せめてもの喜びにされていることを思う。この試練に対しどう処するかが私どもの大切な課題と思う。

100年の大学の歴史の或る時代に僅か6年ほどを学生として生きる間にその人々はいつの間にか成長して立派な人に成ることを思ってその6年の歳月の1日1日を大切に100年の歴史をさらに創造の道に進めるようにして行くことが歴史の中に生きている大学のすべての人々の念願としその実現を企てることをしなければならないと思う。このような自覚に立つものは今の時代がどのように誤ったことが行なわれていてもこれを情熱を内に秘めて道理の実現するように根気強くつくすべきものであって軽挙し盲動しないことは自らが自らを愛し他を愛し大学を愛する者の踏むべき道であろう。私はこの道以外に道はないことを確く信じている者である。

(以上、内山孝一記す)

〔短報〕

〔学会予告〕

昭和43年度日本生理科学連合講演会

幹事：小西喜久治・高橋 恵（日本医大生理）

例年秋、生理科学の普及・発展のために行なわれる生理科学連合講演会（公開）は、昨年度講演会（岡山大学）直後に今年度の当番が決定しました。つまり、日本医科大学生理学教室がそれに当たることとなったわけで、加藤元一委員長ご指導のもとに、私達でその準備を進めて参りました。

期日、会場を下記のように決定した後講演の統一テーマを「神経生理学の進歩」ときめて、演者、演題の推薦を連合参加10学会にお願いしていただきましたところ、このほどようやくそれが決定しましたので追加討論者の承諾もえて、下記のように講演の次第が最終決定致しました。会員各位にお知らせ申し上げますとともに、ご指導いただいた加藤委員長、ご推薦下さった各学会幹事の方々、またご講演、追加討論をご快諾下さった方々にあつくお礼申し上げます。

記

昭和43年度日本生理科学連合講演会

1. 日 時 昭和43年11月16日（土）1～5 p. m.
2. 場 所 日本医科大学臨床講堂
東京都文京区千駄木 1-1-5
3. 講 演

(1) 脳波を通じて見たホモバントテン酸の作用 (1.05～1.30) 浜本英二君・大田原俊輔君（岡山大・小児科）

追加討論 (1.30～1.45) 予定者

阿部達夫君（東邦大学・内科）

(2) 脳脊髄液中プローム化合物の構造決定とその物質の逆説睡眠誘起作用 (1.45～2.10) 柳沢勇君（東邦大・牛化）

追加討論 (2.10～2.25) 予定者

原 俊夫君（慶応大・神経科）

特．人体基礎生理学研究所設立準備状況 (2.25～2.55) 本川弘一君（東北大）または内藤耕二君（東大・生理）

休憩 (2.55～3.10)

(3) 甲殻類における視覚情報処理様式 (3.15～3.40) 山口恒夫君（北大・動物）

追加討論 (3.40～3.55) 予定者

菊地鎌二君（東京女子医大・生理）

(4) 抑制性伝導物質としてのガンマアミノ酪酸 (3.55～4.20) 大塚正徳君（東京医歯大・薬理）

追加討論 (4.20～4.35) 予定者

高橋国太郎君（東大・脳研生理）

4. 交 通

(5) 閉会の辞に代えて (4.35～4.55) 加藤元一君

a. 都電 神田駅前、神田明神（お茶の水）、駒込駅前停留所より、それぞれ⑨線に乗車、向ヶ岡1丁目または追分町下車、東～約300m；または上野広小路停留所（国電御徒町駅、地下鉄上野広小路駅）にて⑩線に乗車、千駄木2丁目下車、西へ約200m

b. 都バス、東京駅北口、お茶の水駅（西口）にて荒川土手または西新井行に乗車、または田端駅にて東京駅北口行に乗車、いずれも追分町下車（高橋 恵）

基礎医学における教育状況の調査に関連して

高橋 恵（日本医大第2生理）

去る4月、熊本の総会で学会内につくられた「生理学教育委員会（藤森聞一委員長）」は、予定どおり、基礎医学関係の他学会と連絡をとり、当番学会として数回にわたる討議を重ね、緊急処置として昭和44年度の概算要求に間に合うように、「基礎医学学生実験実習設備についての要望書」を作製し、基礎医学10学会の代表者連名、捺印の上文部省大学学術局長宛に提出しました。その

経過は、「生理学教育委員会」「基礎医学教育懇談会」の議事録として、本誌に掲載されつつありであります。

これは、国立大学に直結する措置で、公立、私立大学には直接関係ありませんが、その要望書の写しを公立大学では監督官庁に、私立大学ではその理事長に送付していただいております。

生理学会においては、昨年秋の医学部長会議に文部省から提示された「大学設置規準」の生理学学生実習設備の費用割振りとは、設備内容に強い不

満があったわけでありませんが、まずその費用の増額を要求し、それが実現できた場合は、それぞれの大学の実情に応じて最も妥当な費用割りを実現すれば良いことはいうまでもないと思われま

す。要望書では、10学会の共同歩調に重点がおかれましてので、特に生理学実習費の不均衡をとり上げるとい形にはなりませんでしたが、この不均衡をつくりだした「設置基準」を、私達の手で作

り直そうという基本線が私達生理学委員会より以上に強く他学会によって押し込まれたことは、私達にとってもこの上ない幸と考えられます。ここでは、このような形の不均衡は本質的に取り除けられ、今後そういうものの表われる根が改められることとなるからであります。

「懇談会」では、あくまでも医学教育という立場から考え、個々の学会が、その独自の利益を守ることを主張して、全般的なバランスを崩すという事態を避けようという点に意見が集中しました。これは良いことだと思われま

す。ついで、懇談会では表題に書いたような実態調

査をすることとなり、いま丁度各大学にアンケートが配ばられております。10月1日現在で調査し、10月15日までに回答が生理学会に持ち込まれることとなりますから、本号が発行される頃は、その調査は終りとなりましよう。けれども、その内容は全会員に知っていただいで良いことと思われま

す。教職員の定員、現員から、講義、実習の詳細にわたる問題、ことに実習の実情と教育改善の方向を求めるためのデータ、さらには学生の負担、出席・試験・及落判定、入学試験、教養(進学)課程にまでおよぶ調査であります。教育改善上是非必要なデータがそれによってえられると思われま

す。その後のことに関しては、常任幹事会の討議の結果に俟たなければなりませんけれども、総合的な結論がえられる前に今度のデータを中心とする「教育改善論」が本誌上で論じられなければならないと思われま

す。あるいは別な資料によって論じられることも宜しく、いまからでもそのような短報が数多く集まることが期待されます。

【編集後記】

○第9号をお届けします。1~2カ月のおくれはもうしばらくお待ち下さい。そして、原著、速報等のご投稿をお願いします。速報は勿論原著も、処理できる限りの速さで処理して、おります。

○そのためにも、投稿に当って、編集および投稿の規定(雑誌規定)をよくご覧ください。昨年秋学会から発行された「生理学学会員名簿」の巻末にてております。この規定を無視される点で最も多いのは原著における欧文摘要で、その長いものであります。200語以内をお願いします。

○第2には、欧文速報に「和文の要旨」をつけて頂くこと。編集委員会で最ものぞみますのは「速報のどの点に速報したいところがあり、その意味があるか」ということで、必ずしも、長文を欲しません。もう一つは、図と図に含まれる文字であります。製版の際の縮小率を考慮して、大き目に書いてください。

○9月はじめ Washington で開かれた第24回国

際会議の様子は出席しなかった者には是非とも聞きたいこととありますが、次号に、誰方かにご執筆願いたいと思います。丁度同じ時期に東京・京都で第8回国際人類・民族学会が開かれましたが、その人類学会にも生理学に関する演題が少くありませんでした。この方面へのご注意をお願いします。

○生理学会でいま行なわれている大きい仕事に「人体基礎生理学研究所設立準備」と「基礎医学教育の実情調査」があると思われま

す。前者は、学会会議会員朝比奈教授のお力による所が大きいのでありますが、次の学会会議選挙では佐藤昌康(熊本)、藤森聞一(北海道)両教授がともに当選されて、この仕事をおすすめ下さるようお願いしたいと思います。

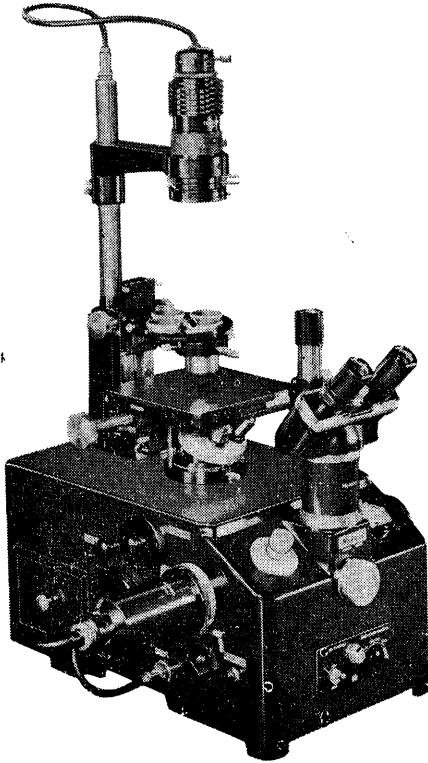
短報に述べましたように、今秋の生理科学連合講演会に「人体基礎生理研準備状況」が報告されます。多数会員の来聴をお願いします。

○会員各位のご健康をお祈りします。

(高橋 憲記す)

Nikon

倒立顕微鏡のよさを集大成しました



世界中の医学・生物学界からその完成が待たれていた、倒立顕微鏡の決定機です。従来の各種顕微鏡で開発し、磨いてきたニコン独自の技術を集大成…これまでの顕微鏡では不十分だった組織培養の観察などに、驚異的な機能を発揮します。

- 操作が簡単、安定性のあるボックス型
- 独自の光学系によるシャープな像
- 目の位置より低い合理的なステージ
- 鏡基前面の使いやすい微動ハンドル
- 付属の装置によりデータの挿入が可能
- 組織培養用の長焦点位相差装置付き
- 透過照明と反射照明の同時観察が可能

〈安価〉

セット A ¥1,601,100 / B ¥1,455,600 /
C ¥750,400 / D ¥645,300 / E ¥595,800

倒立顕微鏡MD型

販売代理店

| | | |
|-------------|--------------------|----------------------|
| 備いわしや 森田器械店 | 札幌市北八条西5の1 | TEL (71) 3231-2-4649 |
| 株式会社 三 啓 | 東京都文京区本郷2の17-7 | TEL (813) 5501-5 |
| 株式会社 小沢製作所 | 名古屋市中区東袋町2の2 | TEL (95) 5331 |
| 大阪光学機械株式会社 | 大阪市北区梅田7の3(梅田ビル5階) | TEL (312) 6031 |
| 猪原商会 | 広島市国泰寺町65の1 | TEL (41) 2703-7737 |
| 大熊商会 | 福岡市馬出大学前1の1108 | TEL (65) 4831(代) |

新発売

動物実験に理想的な非動性が得られる

非脱分極性筋弛緩剤

2% ガラミン注射液“テイサン”

(1 ml中20 mgのガラミントリエチオダイドを含有)

〔特長〕

1. 理想的な筋弛緩が得られ、持続性あり、完全に可逆性。
2. 循環系に対して副作用が少ない、一過性に脈博数の増加と血圧の軽度上昇をみるのみ。
3. 非常に安定で経年変化が少い。
4. 拮抗剤により拮抗される。

〔包装〕 20ml (400mg)バイアル
5ml (100mg)10管

販売

長瀬産業株式会社 化学品第二部

大阪市東区平野町3-6

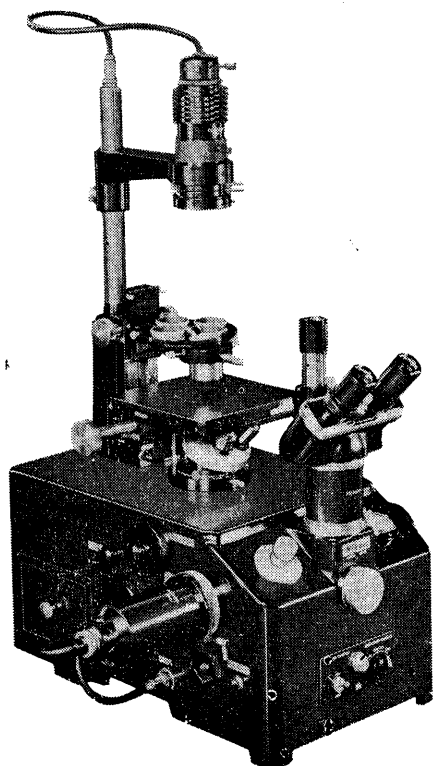
製造

帝国化学産業株式会社

大阪市西区北堀江上通1-10(大阪中央ビル)

Nikon

倒立顕微鏡のよさを集大成しました



世界中の医学・生物学界からその完成が待たれていた、倒立顕微鏡の決定機です。従来の各種顕微鏡で開発し、磨いてきたニコン独自の技術を集大成…これまでの顕微鏡では不十分だった組織培養の観察などに、驚異的な機能を発揮します。

- 操作が簡単、安定性のあるボックス型
- 独自の光学系によるシャープな像
- 目の位置より低い合理的なステージ
- 鏡基前面の使いやすい微動ハンドル
- 付属の装置によりデータの挿入が可能
- 組織培養用の長焦点位相差装置付き
- 透過照明と反射照明の同時観察が可能

〈安価〉

セット A ¥1,601,100 / B ¥1,455,600 /
C ¥750,400 / D ¥645,300 / E ¥595,800

倒立顕微鏡MD型

販売代理店

| | | |
|------------|--------------------|----------------------|
| 株式会社 森田器械店 | 札幌市北八条西5の1 | TEL (71) 3231-2-4649 |
| 株式会社 三啓 | 東京都文京区本郷2の17-7 | TEL (813) 5501-5 |
| 株式会社 小沢製作所 | 名古屋市中区東袋町2の2 | TEL (95) 5331 |
| 大阪光学機械株式会社 | 大阪市北区梅田7の3(梅田ビル5階) | TEL (312) 6031 |
| 猪原商会 | 広島市国泰寺町65の1 | TEL (41) 2703-7737 |
| 大熊商会 | 福岡市馬出大学前1の1108 | TEL (65) 4831(代) |

比色計の価格で 分光計の性能!

340 ~ 800 $m\mu$

合金鑄造の匡体中に密封されたモノクロメーターはリトロ式マウンティングで重フリントプリズム使用により340~800 $m\mu$ の範囲で常に高い分解能を示します。すなわち可視域中心部で波長巾5 $m\mu$ のスペクトル純度が得られます。他器と比較してください。

電源には本器のために開発した光電式定電圧回路を採用、 $\pm 10V$ の変動に対し0.3%におさえ、周波数変動の心配ありません。

検出管には光電子増倍管を使用しています。

吸収液槽は10mm角硝子、同時に4本セット。

分光光電比色計スペクトロ-5



¥ 155,000

伊藤超短波株式会社

東京都文京区白山1丁目23番15号

電話 03 (812) 1216 (代表)

営業所 大阪市住吉区菟田町11の7 電話 06 (691) 1163
営業所 名古屋市中区大池町5の2 電話 052 (251) 3049

J. Physiol. Soc. Japan Vol. 30, No. 9 (1968)

Originals

Hiroyuki Fukuda : On the inhibitory efferent neurone concerned with the intestinal intrinsic reflexes.....697
 Hiroyuki Fukuda : On the relationship of the inhibitory neurone concerned with the intestinal intrinsic reflexes with vagal inhibition.....702
 Kenji Miyao・Mamoru Fujimoto and Hisato Yoshimura : On the role of renal function in regulation of volume and osmotic pressure of body fluid.....710
 Reiko Nishida : The influence of pH independent changes in CO₂ pressure and of ionic strength on hemoglobin-oxygen dissociation curves727
 Katuhiko Ohasi : On the movements of the stomach and the jejunum during nausea and vomiting736

Short communication

Tsutomu Hiroshige・Katsuhiko Doi・Ichiji Wakabayashi and Shinji Itoh : Correlation of plasma total ketone body to free fatty acid levels in some groups of Hokkaido residents.....751
 Fumio Ito : Off-response from frog muscle spindles.....753
 Isao Takagi and Kiyoshi Yamamoto : Pituitary transport ATPase and the thyroid.....755
 Shigeru Matsuzaki and Kiyoshi Yamamoto : Effects of thyroidectomy and adrenalectomy on the levels of free amino acids in rat anterior pituitary.....757
 Norio Akaike : Effects of adrenaline, acetylcholine and Heptamine on the action potential of small coronary artery759

昭和四十三年八月二十日印刷

編集兼
 発行人

東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内

印刷者
 印刷所

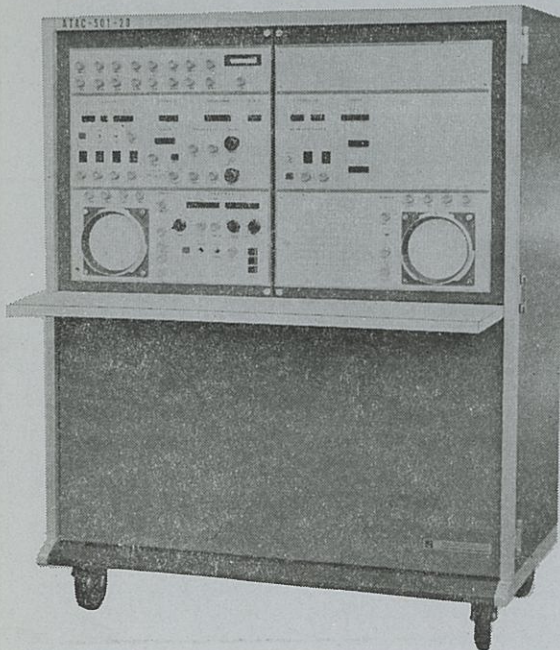
鶴岡印刷株式会社
 平田貢
 埼玉県鶴岡市山王町一四二四

発行所

東京都文京区本郷七丁目三の一号
 東京大学医学部生理学教室内
 日本生理学会

振替
 価
 式
 百
 三
 〇
 円

光電 医学のあらゆる分野に活躍する



データ処理用電子計算機 ATAC-501-20型

主なプログラム

- 加算平均
- 自己・相互相関
- 時間ヒストグラム
- 移送平均
- 振幅ヒストグラム
- データ移送
- メモスコープ
- 微積分
- プログラムプッシュボタン切換式
- On-line方式
- 出力アナログデジタル両方式



日本光電工業株式会社
 東京都新宿区西落合1-31-4 (953) 1181大代