

日本生理學雜誌

JOURNA OF THE LPHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

第21巻 第2号

Vol. 21 No. 2

昭和34年2月1日発行

Feburary 1959

原 著

藤 田 猛：Vit. C 過血糖出現機序	105
藤 田 猛：Cortisone 投与によるクレアチン尿の出現機序	113
菱 田 利 郷：副腎と食塩代謝について	118
櫛 方 文 世：コレステロール投与による副腎肥大	128
松 本 義 雄：単一神経線維の活動電位の新しい記録法と重金属イオンの単絞輪に及ぼす影響について	135
小 谷 覚：正常呼吸運動における肋間筋の作用	146
戸 出 一 郎：panting に際して迷走神経及び坐骨神経刺激が呼吸運動に及ぼす影響	154
戸 出 一 郎：panting に際しての呼吸筋活動に関する筋電図的研究	159
戸 出 一 郎：視床下部電気刺激が横隔膜背矢の運動に及ぼす影響	164
林 力：骨盤並びに下腹神経刺激の膀胱内括約部に及ぼす影響	175
鈴木 計 男：膠状溶液の生物電氣的活性と生機成立	184
原 正 中：リスト・インターバルによる伝導興奮衝突部位の不応期恢復時間	205
荻 野 舜 亮：Chlorpromazine の冠循環に及ぼす効果	213

地 方 小 学 会 報

第9回中国・四国地方生理学会（つづき）	223
---------------------	-----

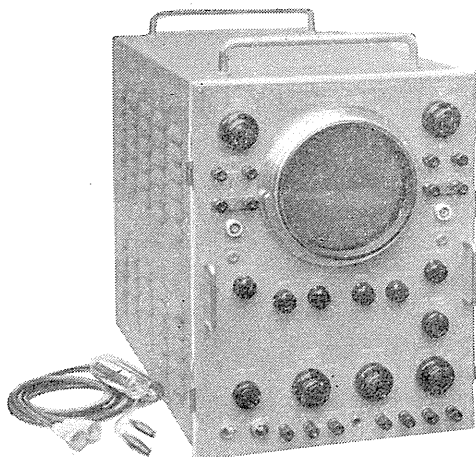
附：正誤表（21巻1号分）	230
寒気生理シンポジウム	230

日 本 生 理 学 会

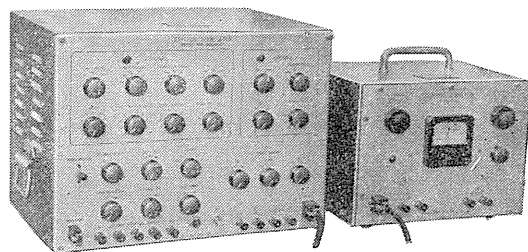
Physiological Society of Japan

二現象生体電気現象用

万能観測装置



二チャンネル刺激装置



出力電圧：矩形波正及び負 0~100V

矩形波発生回路及び Isolator 各 2 回路

矩形波特性：Puls Width ∞ , 1000, 100, 10, 0.1msec. 6 段切換及び微調

Duration ∞ , 1000, 100, 10, 1msec. 5 段切換及び微調

Freq 1, 10, 100, 1000 10000c/s

出力電圧：最大 100V (P-P)

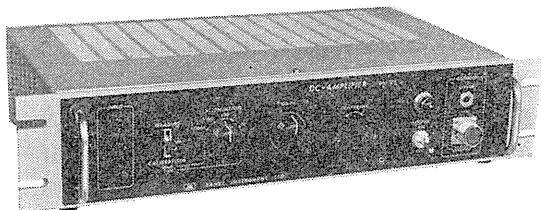


東京電気精機株式会社

東京都千代田区神田仲町 2 の 11

電話 神田 (25) 代表 9186~9188

San'ei Instrument



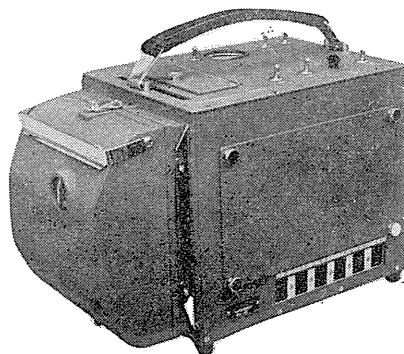
直流増巾器 DA-103型

- ・高感度
- ・電池不要
- ・電源電圧の影響を殆んど受けない
- ・操作簡便
- ・低廉な価格

電気生理における測定と解析に

電磁オシログラフ 100-A, 100-B型

- ・小型・軽量 250×390×260mm 約16kg
- ・エレメント数 A型 6, 8, 12
B型 4, 6
- ・記録速度 1, 3, 10, 30, 100cm/sec
- ・印画紙 巾88, 125mm



【主要製品】脳波計・脳波分析装置・インク書きオシログラフ・電磁オシログラフ・万能記録装置・筋電計・麻酔監視装置・二現象ブラウン管オシロスコープ・電気刺激装置



三栄測器株式会社

本社 東京都新宿区柏木 1-95 TEL 37 7117 8 8114-5
工場 武蔵野市吉祥寺 1635 TEL 022 4941 7825 3265

Vit. C 過血糖出現機序 612.122:612.392.01C

On the Mechanism of Ascorbic Acid Hyperglycemia.

藤 田 猛 (FUJITA-Takesi)*

I. 序 言

Vit. C と糖尿発生に関しては、Levey¹⁾ 等が vit. C が alloxan 糖尿の発生を増強する事を観察し、次いで Patterson²⁾ は vit. C の酸化型である dehydroascorbic acid の大量を白ネズミに投与し顕著な過血糖の出現する事を見出した。Dehydroascorbic acid は化学構造的に alloxan に類似し同様機転でラ氏島 β 細胞傷害を来たとされ、vit. C は dehydroascorbic acid に酸化された後に勿くからその糖尿催起効力が劣るといわれる。又当教室の福田・益子³⁾⁴⁾ はウサギに於いて vit. C は alloxan 或いは cortisone により低 insuline 状態にある時には遙かに少量で顕著な過血糖・糖尿を来す事を観察し、vit. C には cortison 同様な糖質新生作用のある事を主張した。ここに考慮すべきは cortisone 糖尿機序に関して最近それがラ氏島の障害を伴うことが明らかにされつつあることで、著者は益子が cortisone 様作用と説明した vit. C 効果をこの様なラ氏島障害という観点から再検討する必要性を感じ、vit. C と alloxan 糖尿の相互関係を吟味するに至った。殊に alloxan 及び cortisone によるラ氏島障害には著明な種族差が存し、alloxan に敏感なイヌは cortisone に最も侵され難いという点を考慮し、vit. C による過血糖・糖尿機序が Patterson のいう如く alloxan のそれに類似するか、或いは cortisone のそれに近似するかを決定せんと試みた。

II. 実験方法

実験には成熟したウサギ・モルモット・白ネズミ・イヌを用い、ウサギはオカラ300g、モル

モットは碎麦・緑草の自由摂取、白ネズミは碎麦・水の自由摂取で飼育した。副腎剔除ウサギでの実験には剔除後2週間以上経過したものを使用した。

採血はウサギでは耳静脈、モルモットでは心臓穿刺、白ネズミでは尾静脈、イヌは下肢静脈より行った。血糖は Somogyi 氏法⁵⁾ で測定した。血中 vit. C 定量は藤田氏法⁶⁾ で行った。

vit. C は武田薬品製ビタミンCを、cortisone は Merk 製 Corton を、cysteine は日本理化学品製 l-cysteine-HCl を10%水溶液とし NaOH で pH 7.4 に中和して使用した。Alloxan は第一薬品製アロキサンを5%水溶液として用いた。

II. 実験成績

A. Vit. C の血糖上昇作用

1. ウサギに於ける vit. C の血糖上昇作用

正常ウサギに vit. C 250mg/kg を筋注射し血糖の変動を見るに、第1図の如くである。血糖は一過性の上昇を示し、次いで下降し正常に復するも、再び徐々に増加し数日にわたる軽度の過血糖が見られる。副腎剔除ウサギでは初期の血糖上昇は極めて軽微であるが、次いで来る血糖下降は顕著となり後期の過血糖も亦軽微にと

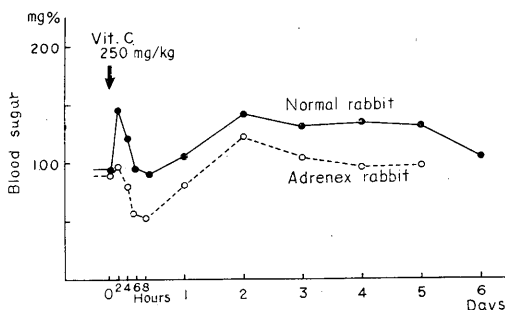


Fig. 1.

Effect of vit. C upon blood sugar level in normal and adrenex rabbit.

* 千葉大学医学部第2生理学教室
〔昭和33年7月25日受付〕

どまる。この様な血糖経過は程度の差こそあれ

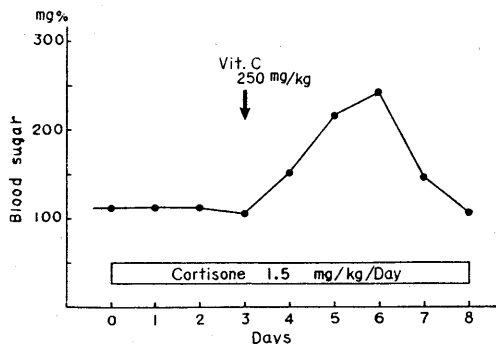


Fig. 2.

Hyperglycemic effect of vit. C in cortisone treated rabbit.

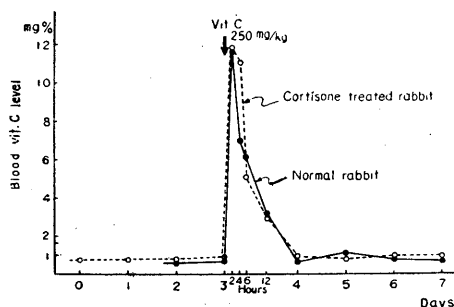


Fig. 3.

Changes of blood vit. C level after subcutane administration of vit. C.

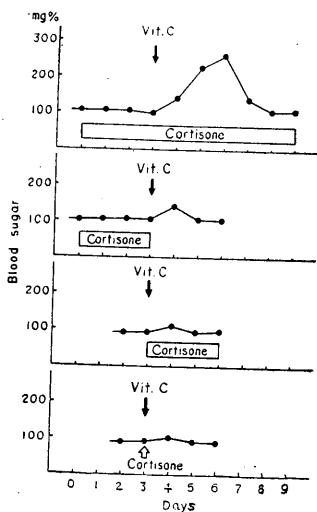


Fig. 4.

Influence of cortisone treatment upon vit. C hyperglycemia in rabbit.

alloxan 投与後のそれに類する3相性の変化であり、持続する過血糖の出現に副腎の存在を前提とする事も同様である。

次に正常ウサギにそれ自体血糖上昇を示さない cortisone の少量 1.5mg/kg/日 を連続投与し、その経過中に vit. C 250mg/kg を筋注するという益子の実験を追試するに、第2図に示す如く後期の持続性過血糖が極めて顕著に現われる。この際の血中 vit. C 濃度の消長をみるに第3図に示す様に、急速に上昇し最高 12mg% に達するも、数時間の経過で下降し24時間後には正常に復する。Cortisone を併用するも全く同様である。即ち後期過血糖は vit. C の血中濃度とは直接的関係がなく、血中 vit. C の急激な上昇により誘発される二次的変化と解される。

次に cortisone 連続投与処置の意義を検討する為に、vit. C 投与の前と後とに分けて cortisone 連続投与を行った。結果は第4図に示す如く効果を見なかった。従って vit. C による糖尿を伴う過血糖の出現には cortisone の全期連続投与を必要とすることが明らかとなった。すなわち Baccus⁽⁷⁾⁸⁾⁹⁾ の如き cortisone と vit. C の協同作用とは考え難く、又益子の如く cortisone の単なる insulin 作用減弱下とも考え難い。特に vit. C 投与前に cortisone の連続投与を必要とする事は、何等かの膵内分泌系の変化を前提とするものと考えられる。なお vit. C 投与後にも cortisone 連続投与の必要がある事は、この様な膵内分泌系変化の存続が vit. C の衝撃的作用を糖尿機序へ発展せしめるものと解される。

以上比較的大量の vit. C が持続的過血糖を来す事を述べたのであるが、vit. C 量を更らに減じた場合過血糖をみずとも糖代謝に何等かの影響を及ぼすのではないかとこの想定のもとに以下の実験を行った。即ち vit. C 50mg/kg/日 を連日投与した場合の epinephrine 過血糖に及ぼす影響を検討した。Epinephrine 25r/kg 皮下投与後1時間目の血糖値を以てその反応性を検するに、第5図の如く反応性の漸次増強する事を知った。この vit. C 投与によって平均 0.45mg% であった血中総C濃度は1週間後に平均 1.02

mg% となり、それに伴って epinephrine 過血糖は平均 27mg% 上昇より 79mg% 上昇と増加した。この事柄はそれ自体過血糖を来たさない cortisone 量 1.5mg/kg/日 を連日投与して観察された epinephrine 過血糖増強 (第5図B) と類同に考える事が出来ると思う。

2. 各種動物に於ける vit. C の血糖上昇作用

糖尿発生はalloxan¹⁰⁾のそれもcortisone^{11)~16)}によるも著明な種族差を有する事は周知の事実である。そこで vit. C 過血糖の出現に関しても種族差が存在するか否かを検すべく、ウサギに投与したと同量の 250mg/kg の vit. C をモルモット・白ネズミ・イヌに皮下投与するに、何れもほとんど血糖変動をしめさない。そこで cortisone 併用をウサギの場合と同様に試みると、前述の如くウサギは cortisone 1.5mg/kg/日 で充分併用効果が見られたが、他の3者とも 1.5・3.0mg/kg/日では併用効果なく5.0mg/kg/日を使用して始めて軽度の過血糖の出現が見られた (第6図)。図に見る如くモルモット・白ネズミは明らかに過血糖的傾向を示すが、イヌではそれが殆んど見られない。さてここにみられた動物の種類による差は、cortisone糖尿発生 of 難易の差とほぼ並行するのであり、この事は vit. C 過血糖機序解明上重要な事柄である。

考察に述べる如くイヌに於いては 30mg/kg/日の大量 cortisone 投与でも過血糖・糖尿を見ないのである。

さて cortisone 糖尿はラ氏島の障害を伴うという最近の見解^{11)~16)}によれば、前実験に於いて cortisone 併用の意義は膵内分泌系に何等かの変化を招来するためと解釈した事も妥当と考えられ、cortisoneによるラ氏島障害の殆んどみられないイヌでは cortisone 大量併用でも vit. C 過血糖をみない事が理解される。

B. Vit. C 過血糖と alloxan 過血糖

Levey, Lazarow¹⁷⁾は白ネズミで alloxan 腹腔投与直前に vit. C を静注すれば alloxan 糖尿が増強される事を見、vit. C は alloxan 作用を増強すると述べておる。そこで vit. C 過血糖を中心に alloxan 過血糖との関係を検討する事と

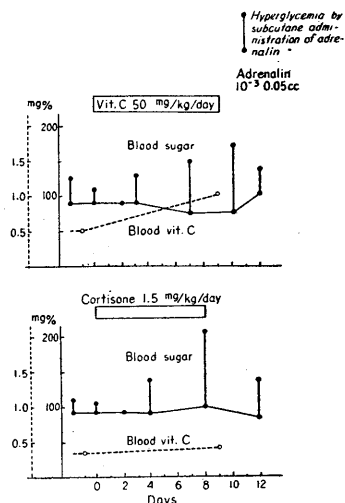


Fig. 5.

Effect of vit. C and cortisone upon epinephrine hyperglycemia in rabbit.

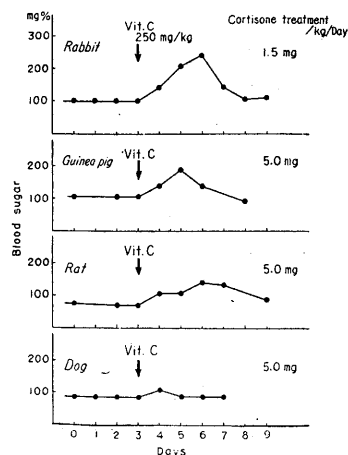


Fig. 6.

Hyperglycemic effect of vit. C in different species.

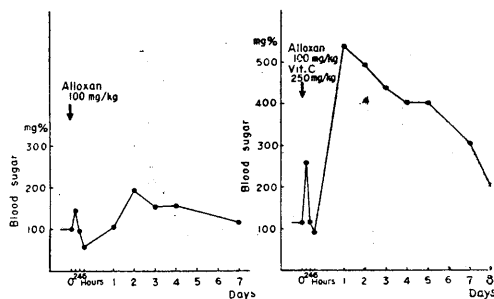


Fig. 7.

Effect of vit. C upon diabetogenic action of alloxan in rabbit.

した。先ず alloxan 静注直後に vit. C を静注し血糖の経過を観察した。第7図の如く alloxan 過血糖は alloxan 100mg/kg 静注で軽微であるが、この際 alloxan 投与直後に vit. C 100mg/kg 静注を附加すると極めて顕著な過血糖が現われ且つ持続するのである。又 alloxan 50mg/kg 静注では血糖の変化は全くないが、その様な少量

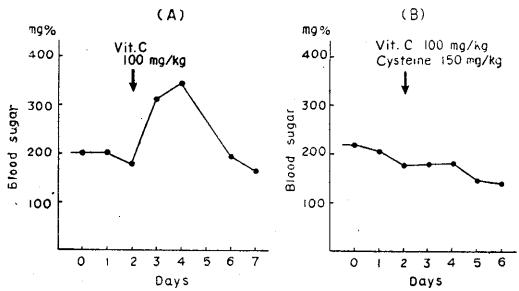


Fig. 8.

Effect of vit. C in alloxanized rabbit and effect of cysteine upon vit. C action.

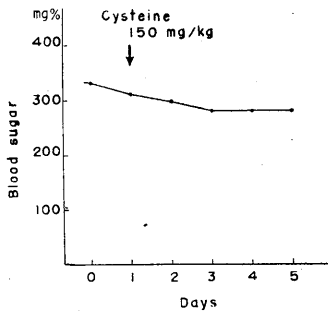


Fig. 9.

Effect of cysteine on blood sugar level in alloxanized rabbit.

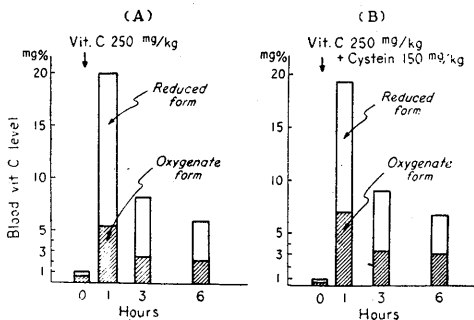


Fig. 10.

Changes of blood total and oxygenate vit. C level by intravenous injection of vit. C and cysteine in rabbit.

の alloxan 投与直後でも vit. C を併用すると一過性ではあるが過血糖が出現する。このように vit. C は alloxan 糖尿の発症を著しく増強する事を知った。

そこで vit. C 作用は Levey のいう如く単に alloxan 作用を増強するものか、或いは alloxan によるラ氏島障害が vit. C 過血糖の出現を容易ならしめるかの問題を解決すべく、alloxan 投与後日数を経過した過血糖期に vit. C 投与を試みた。結果は第8図Aに示す如くであって、既に益子の実験にも見られた如く過血糖期には顕著な vit. C 過血糖の出現する事を知った。この期に於いては alloxan は既に体内より消失したラ氏島障害をみるのみである。従って vit. C は障害を受けたラ氏島には容易に作用してその障害を更に増強するものと考えられ、Levey のいう如き相乗作用とは異なる事を知った。

C. Cysteine の Vit. C 過血糖抑制作用

Glutathione, cysteine 等の含硫物質は alloxan 糖尿病の発症を抑制する事が知られ、Lazarow の所謂“SH学説”の登場をみたが、前記の如き vit. C の過血糖作用に対し cysteine が如何なる影響を及ぼすかを観察した。

Alloxan 糖尿経過中のウサギに vit. C を投与すると前述のごとく過血糖が出現するのであるが、第8図Bにみる如く vit. C 投与時に cysteine 150mg/kg を併用すると過血糖の出現を見ないのである。即ち cysteine は vit. C によるラ氏島障害増強を抑制し得ることを知った。この際 cysteine が alloxan によって招来されたラ氏島障害そのものを回復せしめる為でない事は、第9図に示す如く alloxan ウサギの過血糖に対し cysteine は変化を及ぼさない事より明らかである。

さて cysteine の抑制効果を考えるに当り、vit. C 投与が Patterson のいう如く一度 dehydroascorbic acid に酸化された後に作用するか否かが問題となる。cysteine はその還元性で glutathione 同様 vit. C 酸化を抑制するという可能性が考えられる。この点を考慮して vit. C 静注後の血中総C及び酸化型Cの時間的経過を調べて

みた。結果は第10図の如くであり、vit. C 静注後酸化型Cも増量し、その経過は cysteine を同時に投与してもほぼ同様であり、多少時間的経過が延長される。しかし cysteine により酸化型形成が抑制される事はない。従って cysteine の作用点は vit. C の酸化に關与するのではなく、そのラ氏島障害を防止すると考えられる。

D. Vit. C 過血糖出現に関する種族差

Cortisone 併用時に見られる vit. C 過血糖は cortisone 糖尿を来たし易いウサギに容易にみられ、cortisone 糖尿を来たし難いイヌでは見られないという種族による差異を明らかにしたのであるが、alloxan 糖尿についてみるとイヌはウサギに比し kg 当りにして少量の alloxan でよく糖尿を来たすのである。そこで alloxan 糖尿イヌに於いて vit. C 過血糖が見られるか否かを検討した。結果は第11図に示す如くであり、この様な条件に於いて始めて vit. C の血糖上昇作用をみたが、それはウサギの場合に比し軽度である。又ウサギに於いては既述の如く過血糖発症の2/3量の alloxan 100mg/kg と vit. C 投与により過血糖出現を見、両者の作用が相乗する事を見たのであるが、イヌに於いてはこの様な関係はみられない。即ち第12図に示す如く過血糖閾値量の4/5の alloxan 40mg/kg に vit. C を併用するも何等の効果をみない。即ちイヌのラ氏島は vit. C によって侵され難いと考えられ、vit. C 作用は cortisone によって侵され易いラ氏島に於いて容易に発現される事を知った。

ここにイヌが vit. C に侵され難い点に関して問題となるのは、投与 vit. C の血中状態がウサ

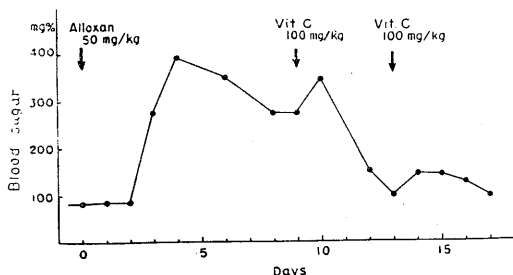


Fig. 11.

Effect of vit. C on blood sugar level in alloxanized dog.

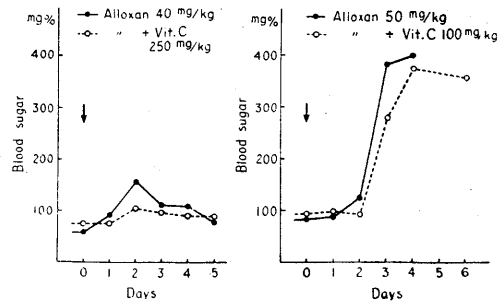


Fig. 12.

Effect of vit. C upon diabetogenic action of alloxan in dog.

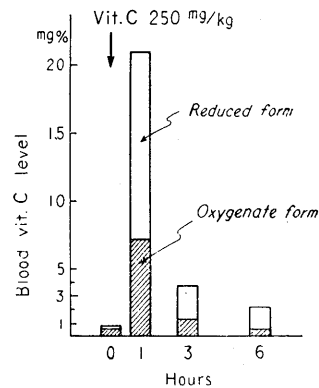


Fig. 13.

Changes of blood total and oxygenate vit. C level by intravenous injection of vit. C in dog.

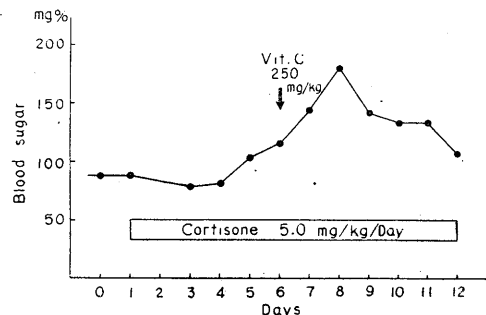


Fig. 14.

Effect of vit. C upon blood sugar level of cortisone treated partially depancreatized dog.

ギの場合に比し差異があるか否かである。そこで vit. C 静注後の血中酸化型 vit. C の発生経過をみるに第13図の如くである。酸化型発生経過は前述のウサギのそれと大差なく、従ってイヌが vit. C に対する感受性のない事は他の面から検討されねばならない。そこでそれがラ氏島の

性質の質的な特徴か或いはその量的な問題かを決定しようと試みた。

ラ氏島の数の問題を検討すべく、イヌの膵の十二指腸部を残して2/3切除を行い、術後の一過性の過血糖の消失し一般状態の回復した時期に、cortisone連日投与を行いその経過に於いてvit. C投与を試みた。cortisone量は5.0mg/kg/日、vit. C量は250mg/kgとした。その成績は第14図に示す如くで、正常イヌでは見られなかったcortisone連続投与時のvit. C過血糖が、膵部分切除イヌに於いて始めてみられることを知った。

IV. 考 察

白ネズミに極めて大量のdehydroascorbic acidを投与すれば著明な全身反応を呈し持続的過血糖が招来される事を観察したPattersonは、これをdehydroascorbic acidのラ氏島障害と考え、dehydroascorbic acidが化学構造上alloxanに類似しておる事を強調したのである。これに対し益子は遙かに少量のvit. Cをウサギに投与する事により何等の全身反応もみずに過血糖の招来される事を観察し、この現象がalloxan或いはcortisone投与ウサギに於いて顕著にみられる事より、insulin不足状態に於いてvit. Cはcortisone同様糖質新生により過血糖を来たと結論した。いずれにしてもvit. C及びその酸化物であるdehydroascorbic acidが過血糖の招来機序に関係する事は明らかであるが、その作用機序については未だ充分明らかでない。この様な状態に於いて著者は益子の実験を追試しvit. Cによる過血糖機序がalloxanと同様ラ氏島機能障害により招来されるものと結論するに至った。

ここに先ず益子の見解との相違が如何にして起ったかというに、益子はalloxan或いはcortisone投与によりinsulin不足状態が招来されればvit. C過血糖が著明に出現し、且つそれがinsulin投与により抑制される事を根拠に、特に副腎剔除alloxanウサギに於いてvit. Cが顕著な過血糖を来たす点よりその作用点をラ氏島外

にあるとしたのである。即ち氏はalloxanによるラ氏島障害が完全で且つ永続する事を想定しておる。著者はalloxanウサギに於けるvit. C過血糖効果を、alloxanにより或る程度障害をうけたラ氏島がvit. Cにより障害度を増し過血糖を増強すると結論したのである。このことはvit. C筋注後の血中vit. C消長よりみて体内vit. Cそのものが糖質新生を営む可能性が否定された為である。よって著者は益子によって想定されたinsulin分泌の不足による条件下という前提をラ氏島機能障害という条件下に訂正し、vit. C作用をその様な弱点を有するラ氏島の障害増強作用と解釈するに至ったのである。

なおvit. Cの過血糖がcysteineにより抑制される事を明らかにし得た事も、dehydroascorbic acidによる過血糖と類似する¹⁸⁾。この点に関し著者は別報¹⁹⁾の如くcortisone過血糖もcysteineにより完全に抑制される事を知ったのであり、alloxanのみならずcortisone、vit. Cによる過血糖がcysteineにより抑制されることは、類同機序によるラ氏島障害を教えるのである。Lazarowはcysteineによるalloxan糖尿抑制を、alloxanによる細胞内SH消費を補充する事によりラ氏島障害を防禦すると考え、ラ氏島SH含有の意義を強調したのである。vit. C²⁰⁾、cortisone²¹⁾²²⁾も血中glutathionの減少を来たすといわれ、一応alloxan類同の機序が考えられるが、次に述べる種族差の関係は必ずしもこれを肯定しない。即ちPattersonは1.1g/kgという極めて大量のdehydroascorbic acidの投与により始めて白ネズミに過血糖を起し、還元型のvit. Cは効力が劣るというに対し、著者は遙かに少量のvit. C 250mg/kgを用いウサギに過血糖をみた。この点に関しvit. C感受性の著明な種族差の存する事を明らかにし得たのである。そしてcortisone糖尿の出現し易いウサギでは容易にvit. C過血糖が出現し、cortisone糖尿を来たし難いイヌではvit. C過血糖がみられない事を観察した、Cortisone糖尿を来たし難いイヌは、逆にウサギに比しalloxan感受性が高いという点より、ここにvit. Cの作用機序はalloxan

Table 1.
Diabetogenic action of cortisone in different species.

Animals	Reporter	Cortisone		Glycosuria Hypergly- cemia
		Dose mg/ kg/Day	Duration (Day)	
Rabbit	Abelove	1.0	11~30	(+)
	Kobornick	7.0~10.0	2~5	(+)
	Lazarus	5.0~15.0	2~5	(+)
Guinea pig	Hausberger	4.0~8.0	2~40	(-)
		16.0	4~6	(+)
		40.0		(+)
	Abelove	7.0	11~14	(-)
		14.0	10~30	(+)
		28.0~70.0		(+)
Rat	Ingle	3.0	10	(-)
		6.0	5	(±)
		10.0	1	(+)
Dog	Abelove	2.0~3.0	5~7	(±)
		5.0~18.0	44	(-)
	Best	5.0~30.0	14	(-)
Cat	Mushett	10.0	10~20	(-)
	Abelove	25.0~80.0	40	(-)

のそれよりも cortisone のそれと類同と考えられ、ここに同じく SH 酵素系侵襲にしても相異なる機序の存する事が想定され得る。この点に關しイヌに於いては vit. C の alloxan 増感作用すらみられなかった事は特筆に値する。

なお cortisone 糖尿に関する種族差の報告を一括第 1 表に表示するが、イヌに於いては明白な過血糖・糖尿が見られておらない。この事に関し著者はイヌの膵部分切除により cortisone 感受性並びに vit. C 過血糖の招来される事を指摘し得た事は、イヌのラ氏島そのものの特異性によるものでない事を教えるのである。おそらく膵部分切除により残存ラ氏島負荷の増大を見る場合には、この様な cortisone 及び vit. C の感受性増強が招来されるものと考えられる。

V. 結 論

1. 大量の vit. C 投与は膵ラ氏島機能が alloxan 或いは cortisone 投与により或る程度障害を受けている場合、過血糖及び糖尿を来す。

2. Vit. C の過血糖作用は cysteine により抑制され得る。

3. Vit. C の過血糖作用は動物の種族差により差異を示し、ウサギに最も容易に現われ、イヌでは見られない。この種による感受性の相違

は cortisone 糖尿に類似する。イヌでも部分切除後には cortisone, vit. C に対する感受性が高まる。

稿を終るに当り、終始御懇篤な御指導御校閲を賜った恩師福田篤郎教授に厚く感謝の意を表します。種々御協力を頂いた秋山氏初め教室員各位に深く感謝いたします。

又、本研究に従事する便宜を与えて下さった、国立習志野病院長石川博士初め同院医局員各位の御好意に対し深く感謝いたします。

文 献

- 1) Levey, S. and B. Suter (1946) The effect of ascorbic acid on diabetogenic action of alloxan. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **63**, 341
- 2) Patterson, W. (1950) The diabetic effect of dehydroascorbic acid and dehydroisoascorbic acid. *J. Biol. Chem.* **183**, 81
- 3) Fukuda, T. and H. Mashiko (1955) Diabetogenic effect of ascorbic acid. *Jap. J. Physiol.* **5**, 204
- 4) 益子 博 (1955) ビタミンCの糖尿作用 日本生理誌 **17**, 339
- 5) Somogyi, M. (1945) The determination of blood sugar. *J. Biol. Chem.* **160**, 74
- 6) 藤田秋治 (1948) ビタミンCの化学的定量法 誠文堂新光社
- 7) Bacchus, H. (1952) Decreased excretion of cortisone metabolites immediately following ascorbic acid treatment. *Endocrinol.* **51**, 302
- 8) Bacchus, H. (1952) Potentiating effect of ascorbic acid on cortisone induced gluconeogenesis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **79**, 648
- 9) Bacchus, H. (1952) Prolongation of effects of adrenal cortical secretion by ascorbic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **80**, 88
- 10) 岡本耕造 (1951) 糖尿病の実験的病理学 日本医書出版株式会社
- 11) Kobernick, S. (1950) Diabetes state with lipaemia and hydropic changes in the pancreas produced in rabbits by cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **74**, 602
- 12) Ingle, D. J. (1951) Effect of administration large dose of cortisone acetate to normal rats. *Am. J. Physiol.* **166**, 1
- 13) Otakav, V. S. (1952) Intra muscular cortisone administration to dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **80**, 594
- 14) Abelove, W. A. (1954) Comparisone of the diabetogenic action of cortisone and grow hormone in different species. *Endocrinol.* **55**, 637
- 15) Hausberger, F. (1955) Steroid diabetes in guinea pigs. *Endocrinol.* **56**, 553

- 16) Lazarus, S. (1955) Alteration of pancreas during cortisone diabetes in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **89**, 114
- 17) Lazarow, A. (1946) Protective effect of glutathione and cysteine against alloxan diabetes in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **61**, 441
- 18) Patterson, J. W. and A. Lazarow (1950) Sulfhydryl protection against dehydroascorbic acid diabetes. *J. Biol. Chem.* **186**, 141
- 19) 藤田 猛 (1959) Cortisone 投与によるクレアチン尿の出現機序 *日本生理誌* **21**, 113
- 20) Prunty, F. T. G. and C. C. N. Vass (1943) A note on the possible relationship between ascorbic acid and glutathion in vivo. *Biochem. J.* **37**, 506
- 21) Lazarow, A. (1950) The production of diabetes in rats with cortisone and its relation to glutathion. *Anatom. rec.* **106**, 215
- 22) Hess, W. C., L. H. Kyle and D. D. Doolan (1951) Effect of administration of ACTH and cortisone upon blood glutathione levels. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **76**, 418

Summary

Administration of large amounts of ascorbic acid could induce hyperglycemia in rabbits, but not in dogs. This species difference resembles that observed in cortisone diabetes.

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

Cortisone 投与によるクレアチン尿の出現機序 612. 461. 2: 612. 45

On the Mechanism of Cortisone Creatinuria

藤 田 猛 (FUJITA-Takesi) *

I. 序 言

Thyroxin, progesteron, cortisone の如き蛋白質異化作用を有する内分泌物質投与時並びに alloxan 投与による insulin 分泌低下時にクレアチン尿を見る事については屢々報告され来たった事である。当教室に於ける奈良¹⁾, 吉田²⁾, 並びに益子³⁾の研究によれば, これらクレアチン尿は cortisone のクレアチン尿を除いては副腎欠損時には出現せず, ただしそれ自体クレアチン尿を招来せぬ微量の cortisone を併用すれば始めてクレアチン尿の出現をみるのである。ここに上記各種条件による蛋白質異化作用時のクレアチン尿は, Cortisone 作用を母体として出現することが示唆されるに至った。よって著者はクレアチン発生に関する根本機序を明らかにすべく, cortisone クレアチン尿について各種抑制実験を行なった。cortisone クレアチン尿を抑制する物質は抗 alloxan 作用を有する事を見出し, ここに cortisone クレアチン尿は cortisone によるラ氏島機能低下と推測するに至った。

II. 実験方法

実験動物として体重 2.0kg 前後の雄白ウサギを用い, オカラ 300g で飼育した。採尿は蓄尿によりトリオール点下瓶にて行なった。尿クレアチニン, クレアチン定量は佐藤・福山氏法⁴⁾により, 血中クレアチン体定量は Peters 氏法⁵⁾を用いた。血糖定量は Somogyi 氏法を用いた。

Alloxan は第一薬品製アロキサンを用い, 5% 水溶液として耳静脈に注入した。

III. 実験成績

A. Cortisone クレアチン尿に対する蛋白質同化ホルモンの影響

Cortisone 投与によるクレアチン尿はその糖新生・蛋白質異化作用による事は当然推測される事であり, ここにまず蛋白質同化作用を呈する insulin, androgen によりそれが如何に影響されるかを検討した。Insulin については cortisone との間に直接拮抗作用をみとめんとする所謂 Cori⁷⁾等の Hexokinase 説が存するも, その問題は別に考察に於いて検討する事とし, ここに他の蛋白質同化作用を有する androgen との比較を試みたのである。

益子³⁾は cortisone 5mg/kg/日 を連日投与する際の cortisone によるクレアチン尿が, 同時に insulin 5u/kg/日 を投与する事により抑制されると述べておるが, 異常低血糖を招来せずに長期間にわたり insulin を投与する事は實際上困難であるので, ここに 1 回の cortisone 投与によるクレアチン尿が比較的短時日にわたる持続的 insulin 投与により如何に影響されるかを検討した結果は第 1 図に示すごとくであり, cortisone 2mg/kg 投与後に於いてクレアチン尿

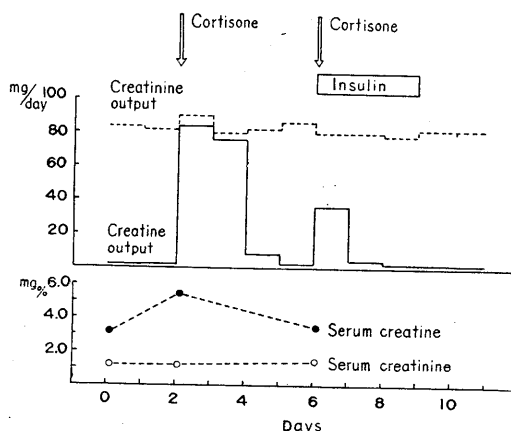


Fig.1.

Effect of insulin upon cortisone creatinuria.

* 千葉大学医学部第2生理学教室
〔昭和33年7月25日受付〕

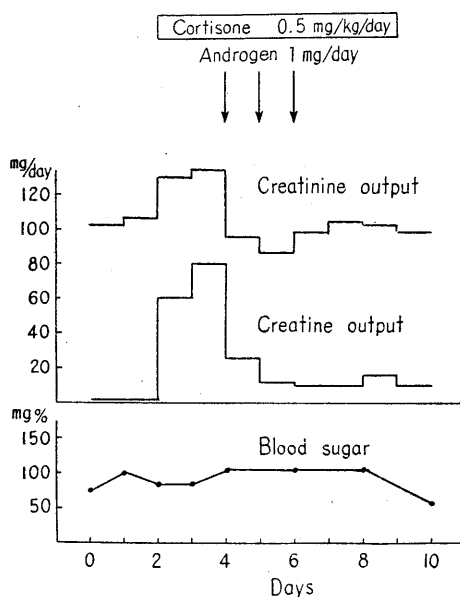


Fig. 2.

Effect of androgen upon cortisone creatinuria.

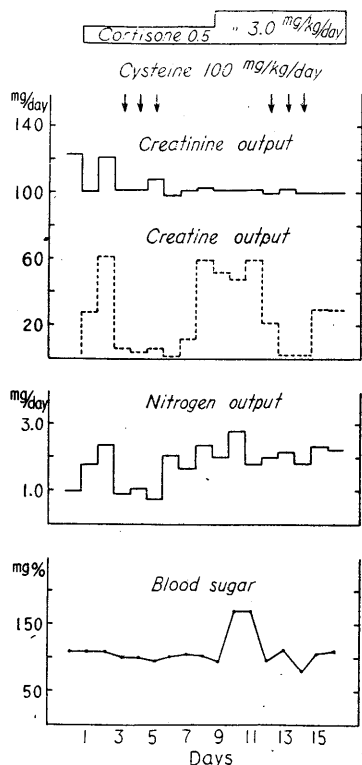


Fig. 3.

Effect of cysteine upon cortisone creatinuria.

は投与当日に最も顕著に現われ、一両日の経過をもって消失する。この際に微量の insulin 0.2 u/kg を cortisone 投与後3時間毎に5回にわたって投与すれば、cortisone クレアチン尿は cortisone投与日に少量出現するのみであり以後完全な抑制を受ける。ここに低血糖作用とは別に、cortisoneクレアチン尿が insulin により完全に抑制され得る事が示されたのである。

なおこの際のクレアチン尿は腎排泄閾値の低下によるものでなく、cortisone投与によるクレアチン排泄時には血中クレアチン濃度は約2倍に増加し、cortisone, insulin 併用時には正常値を保つ事より、筋の phosphagen 保有能力の減退の結果の血中濃度の上昇によるとみなされる。

Androgen 投与の効果は第2図に示す如くである。本実験に於いては比較的少量の cortisone 0.5mg/kg/日を連日投与し著明なクレアチン尿が出現する際に、androgen 0.5mg/kg/日を3日間にわたり投与するにクレアチン尿は抑制せられ、androgen 投与停止後もなおしばらくの間抑制効果は持続する。即ち insulin のみならず蛋白質同化作用を有する androgen も、cortisone による筋 phosphagen 保有力減退を抑制し cortisone クレアチン尿の出現を阻止する事を知った。

B. Cortisone クレアチン尿に対する抗 alloxan 物質の影響

上記実験とは目的を別にし cortisone 糖尿がラ氏島機能障害により招来される事は略々確実であるので⁸⁾⁹⁾、cortisone クレアチン尿も類同機序により招来されるのではないかとの推定の下に抗 alloxan 作用を有する物質の影響を検討した。

先ず最も強力な抗 alloxan 作用を有するとされる cysteine¹⁰⁾の影響を調べた。結果は第3図に示す如くである。Cortisone 0.5mg/kg/日投与により招来されるクレアチン尿は cysteine 100mg/kg/日により完全に抑制される。更に大量の cortisone 3.0mg/kg/日投与時にはクレアチン尿並びに cortisone 過血糖が招来せられるのであるが、この際に前記同量の cysteine を

投与するにクレアチン尿は完全に抑制され、且つ過血糖も抑制される事は図示したごとくである。ここに cortisone クレアチン尿は cortisone 血糖と機序を一にして招来される事が示唆されるのである。

次に抗 alloxan 作用を呈する vit. B₁₂¹¹⁾ を cysteine と同様条件に於いて投与するに cortisone クレアチン尿並びに cortisone 大量投与時の過血糖も全く同様に抑制されることを知った(第4図)。

最後に抗 alloxan 作用は余り明白ではないが SH 基並びにメチル基を有する点に於いて、蛋白並びにクレアチン代謝に関連ありと考えられる methionine¹²⁾ について検討した。結果は第5図に示す如くである。少量 cortisone 投与時のクレアチン尿については明白な抑制効果を示すが、大量 cortisone 投与時のクレアチン尿の抑制は明白ならず、また cortisone 過血糖の抑制も殆んどみられない事を知った。

以上 cysteine, vit. B₁₂, methionine の中、抗 alloxan 作用の顕著な前2者のみ大量 cortisone 時のクレアチン尿も完全に抑制する事を知り、ここに抗 cortisone クレアチン尿と抗 alloxan 作用との間に密接な関係を見出した。なお前記の如く蛋白質同化作用を有する androgen に顕著な抗 cortisone クレアチン尿作用を呈する事を知つたのであるが、これが果して抗 alloxan 作用を有するか否かは従来検討されておらない。よって次節に於いてこれを検討した。

C. 抗 cortisone クレアチン尿物質の抗 alloxan 作用

抗 cortisone クレアチン尿と抗 alloxan 作用との間には密接な関係のある事は上記の如くであるが、ここに両作用の出現に関する量的問題もあるので従来知られている事柄も併せて検討を試みた。即ち上記の cortisone クレアチン尿抑制を示す3倍量で抗 alloxan 作用を検討するに第6図の如くである。この際に於ける alloxan 過血糖は数日の経過で消退するが、cysteine, vit. B₁₂, androgen の併用はこの過血糖を顕著に抑制する。Androgen の抗 alloxan 作用はこ

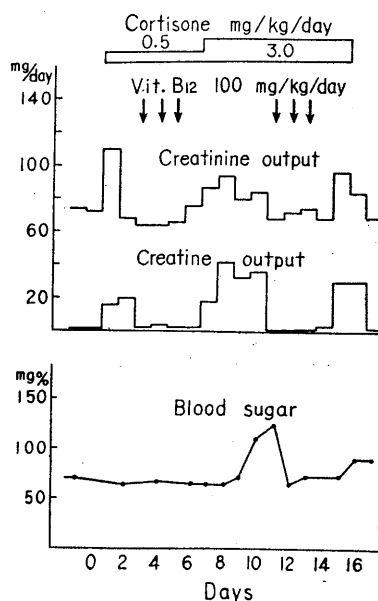


Fig. 4.
Effect of vit. B₁₂ upon cortisone creatinuria.

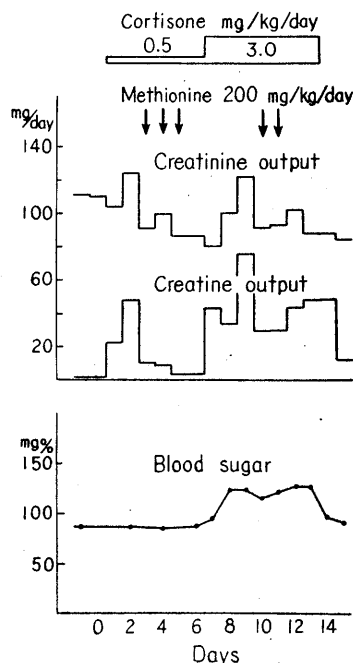


Fig. 5.
Effect of methionine upon cortisone creatinuria.

こにはじめて明らかにされた事柄である。抗 cortisone クレアチン尿作用の比較的少なかった methionine に抗 alloxan 作用は認められな

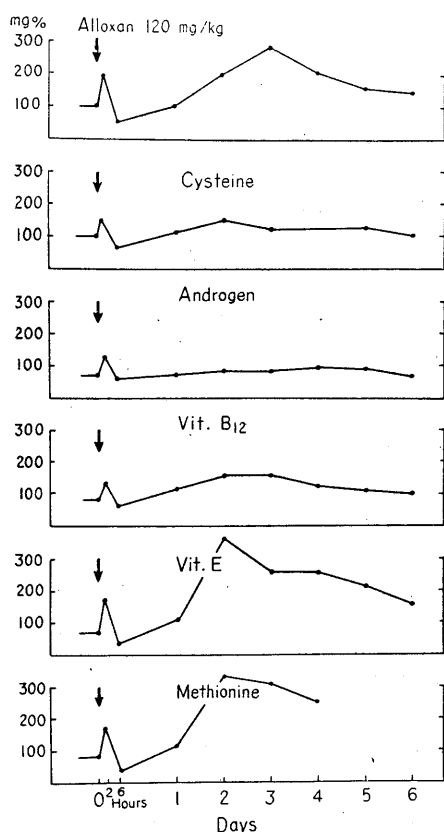


Fig. 6.

Anti-alloxan effect of anti-cortisone creatinuria substance.

った。尙 vit. E については当教室の伊藤¹³⁾ が methionine と同様軽度の cortisone クレアチン抑制作用を呈するが抗 alloxan 作用の見られない事を観察しており、その成績も第 6 図に加えた次第である。

ここに蛋白質同化ホルモンを加えた各種物質の抗 cortisone クレアチン尿作用はすべて抗 alloxan 作用と並行する事を知り、cortisone によるクレアチン尿は cortisone によるラ氏島機能の低下がその主因と推定されるに至った次第である。

IV. 考 察

本実験に於いて各種蛋白質異化作用を呈する内分泌物質即ち thyroxin, progesterone, cortisone によるクレアチン尿の母体をなす cortisone

作用の機序を追求し、それが抗 alloxan 作用を有する物質により抑制される事を知り、cortisone クレアチン尿は cortisone のラ氏島機能抑制により招来される事を述べたのである。ここに問題となる事は cortisone と insulin の直接拮抗に関する Cori⁷⁾ 等の説であり、hexokinase に対する氏等の説は Stadie¹⁴⁾ によりその妥当性が疑われており、insulin が cortisone クレアチン尿を抑制するといえども必ずしも直接拮抗作用とみなされないものである。この事は cortisone と直接拮抗を呈しないと考えられる androgen, cysteine, vit. B₁₂ 等が等しく抗 cortisone クレアチン尿作用を呈する事によっても裏書きするものである。従って insulin 投与による cortisone の抑制効果は cortisone によるラ氏島 insulin 分泌抑制の結果招来される低 insulin 血症を末梢的に改善せしめる事により奏効するものと考えられる。低 insulin 血こそはクレアチン尿の出現、即ち筋 phosphagen 含有減少の母体をなすものと考えられる。上記の如く cortisone クレアチン尿の出現を cortisone 投与によるラ氏島機能抑制、低 insulin 血に求める事は cortisone クレアチン尿のみならず cortisone 投与時の過血糖、即ち cortisone 糖尿が抗 alloxan 物質により抑制される事によっても又裏書きされるものと信ずる。

V. 結 論

cortisone 投与時に見るクレアチン尿ならびに過血糖は蛋白質同化作用ホルモンである androgen, insulin により抑制されるのみならず、抗 alloxan 作用を呈する cysteine, vit. B₁₂ によっても抑制される。抗 alloxan 作用の認められない methionine は抗 cortisone クレアチン尿作用も微弱である。

なお androgen には顕著な抗 alloxan 作用のある事を見出し、ここに cortisone クレアチン尿は cortisone によるラ氏島機能低下によって招来される事を結論するに至った。

稿を終るに当り、終始御懇篤な御指導御校閲を賜った恩師福田篤郎教授に厚く感謝の意を表します。御協

力を頂いた吉田・伊藤両学士初め教室員各位に深く感謝いたします。

又、本研究に従事する便宜を与えて下さった、国立習志野病院長石川博士初め同院医局員各位の御好意に対し深く感謝いたします。

文 献

- 1) 奈良輝樹 (1957) 甲状腺機能と副腎皮質 日本生理誌 **19**, 621
- 2) 吉田泰次郎 (1957) クレアチン尿出現機序について 日本生理誌 **19**, 758
- 3) 益子 博 (1955) ビタミンCの糖尿作用 日本生理誌 **17**, 339
- 4) 佐藤徳郎・福山富太郎 (1956) 尿クレアチン及びクレアチニンの精密測定法 臨床病理 **4**, 235
- 5) Peters, J. H. (1942) The determination of creatinine and creatine in blood and urine with the photo-electric colorimeters. J. Biol. Chem. **146**, 179
- 6) Somogyi, M. (1945) The determination of blood sugar. J. Biol. Chem. **160**, 74
- 7) Stadie, W. C. (1945) Current concepts of the action of insulin. Physiol. Reviews **34**, 52
- 8) Lazarus, S. S. and S. A. Bencosue (1955) Alteration of pancreas during cortisone diabetes in rabbits. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **89**, 114
- 9) Hausberger, F. X. and A. J. Ramsay (1953) Steroid diabetes in guinea pigs. Endocrinol. **53**, 423
- 10) Lazarow, A. (1946) Protective effect of glutathion and cysteine against alloxan diabetes in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **61**, 441
- 11) 竹中普久 (1955) 諸種ビタミン類の実験的糖尿病発症防止に関する研究 神戸医科大学紀要 **5**, 70
- 12) Lazarow, A. (1947) Further studies of effect of sulphur compounds on production of diabetes with alloxan. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **66**, 5
- 13) 伊藤善三郎 (未発表)
- 14) Ross, E. J. (1952) The influence of insulin on the permeability of the blood-aqueous barrier to glucose. J. Physiol. **116**, 414

Summary

It was found that cortisone creatinuria can be inhibited by anabolic hormones, such as insulin, and rogen and also by anti-alloxan agents.

Hypoinsulinism due to islet inhibition seems to be the cause of cortisone creatinuria.

Detailed english publication by Prof. Fukuda will be found in Jap. J. Physiology.

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

副腎と食塩代謝について 612.455:612.015.31

Role of Adrenal Cortex in Salt Metabolism

菱 田 利 郷 (HISHIDA-Toshishato)*

I. 序 言

副腎摘除犬の生存にかんしては電解質代謝障害が最も重視され、その改善を来たす Desoxycorticosterone acetate (DCA) は皮質ステロイド欠損の下にもその生存を保証することは多くの研究者によって確認されたところである¹⁾。

DCA の食塩排泄抑制作用によって改善される食塩喪失こそ副腎不全の主徴と Loeb (1933)²⁾ 以来みなされ来たったのであるが、その機序に関し尿細管の食塩再吸収障害が如何にして発来されるかは明らかでない³⁾。近時皮質より実際分泌されるとみなされる Aldosterone の顕著な食塩排泄抑制作用があきらかにされるに及んで、それが食塩排泄の生理的調節を営むと推論されるに至り、皮質と電解質代謝は密接不離の関係にあると一般に考えられるに至った。

一方既に古く Silvette⁴⁾、次いで近時当教室の福田⁵⁾は副腎摘除後の電解質代謝障害は犬には顕著であるが普遍的の現象でないことを指摘し来たった。更に永持⁶⁾は福田の指導の下、副腎摘除犬の食塩負平衡はその血液濃縮と必ずしも関係のないことをみ、その死因である循環虚脱を Remington⁷⁾ にならない血管緊張の低下に求め、副腎摘除に伴う皮質・糖質ステロイド並びに髓質エビネフリンの欠損によるとした。永持は食塩負平衡の機転については、特に acidosis を伴わない限り顕著でないとして、それを追求しなかった。

ここに於いて著者は副腎摘除犬の食塩負平衡成立につき、以下の点を検討することとした。第1に副腎摘除犬といえども食欲その他の一般状態が良好でかつ環境条件よく、stress を避け

れば、DCA 中止後も2週間以上通常の食塩摂取量(2g/日)でよく健康を維持し、特有な血液濃縮をみず、副腎不全症を呈しないこと、即ち電解質ステロイド欠損は必ずしも直ちに尿細管食塩再吸収を障害せぬ事である。次にDCAの食塩蓄積作用は正常犬では殆んどみられず、副腎摘除犬では少量 DCA でも容易にみられること。この両予備観察からして DCA 作用は一次的に尿細管食塩再吸収を促進するとは考え難いことを知ったので、特に正常犬・副腎摘除犬に対する DCA 作用の比較、並びに電解質代謝障害の起り難い副腎摘除ウサギに対する DCA 作用を中心にくわしく検討することとした。

II. 実験方法

主実験には体重 10kg 前後の健康成熟犬を使用し、副腎摘除手術は背側より二次的に行い、麻酔は塩酸 Procain による局所麻酔によった。Cortisone は Merk 製品 Cortisoneacetate, DCA は武田製品 Syncorta を使用した。血清 Na, K の定量は焰光光度計によった。尿各成分の定量は Na は Kramer-Gittelman 法⁸⁾ により常に規準液および盲検の対象をおき絶対値の正確を期し、沈澱生成は $10 \pm 1^\circ\text{C}$ にて行なった。K は Kramer-Tisdall 法による水野の方法⁹⁾ に従い、尿アンモニヤは Folin のパームチット法、尿クロールは Mohr 法、血清蛋白濃度は日立蛋白計で測定した。採血は下肢静脈より行ない副腎不全時の虚脱状態では総頸静脈よりこれを行なった。採尿は飼育箱の採尿装置でトルオール下に蓄尿し、最後に Nélaton 氏カテーテルにより残尿を採り、1日量を計量した。飼料は一定量の米飯及び魚肉を与え、体重 kg 当り 70kcal としてこれに 2.0g の食塩を負荷して飼育し、飲料水は自由に摂取せしめた。食塩平衡試験では

* 千葉大学医学部第2生理学教室(福田篤郎教授)
〔昭和33年8月5日受付〕

食物中の食塩量の推定は必ずしも正確を期し得なかったため、軽度の変化は重視しなかった。又Kの排泄についても同様摂取量が定め難いので平衡関係は余り論じないことにした。なお副実験にはウサギを用いたが条件については大略上記と同様、食餌は1日オカラ 300g、食塩 0.5g とした。

Ⅲ. 実験成績

1. 正常犬に対する DCA 投与成績

正常犬に1頭当り 1.0mg/日 の DCA 投与を連続するも電解質代謝、血清電解質には殆んど影響がみられなかった。そこで 2mg 乃至 5mg/日 の比較的大量連続投与を行い、血液成分・尿中電解質排泄の消長を検するに、第1図A, Bに示す如くである。何れの場合も血清蛋白濃度に変化なく、後述の副腎摘除犬にみる如き水血症的傾向はみられない。血清 Na 濃度は初めの 3~4 日に多少増加の傾向を示すもやがて旧に復する。血清濃度は DCA 5mg/日 では投与期間が延長するにつれ低下がみられる。Na, Kの尿中排泄量は特に変化が指摘され得ない。又この投与期間に於いては特に尿崩症様症状¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾も認められなかった。以上

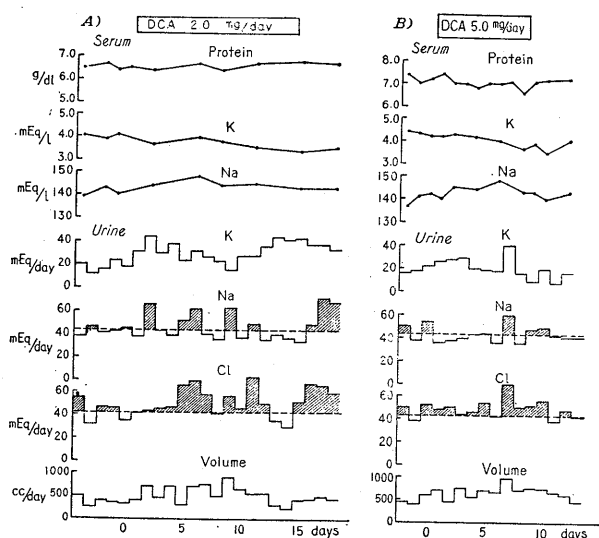


Fig. 1.

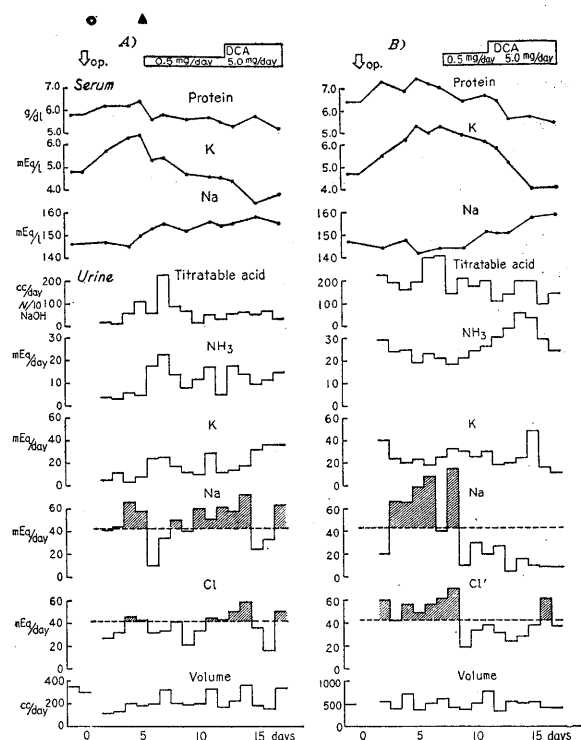


Fig. 2.

要するに正常犬に於いてはかなり多量の DCA を投与するも、その影響は血清K濃度の軽微の低下以外には見られないことを知った。

2. 副腎摘除犬に対する DCA 投与成績

副腎別出後の電解質異常の消長の検討に当ってはすでに永持⁶⁾の記載して居るごとく、副腎摘除後無処置で観察するか、或いは DCA 投与によって生存せしめ、DCA 投与中止後に於いて観察するかによって著しい相違がある。よって著者は、副腎摘除後数日間無処置のまま電解質代謝を観察し、然る後少量の DCA、即ち1頭当り 0.5mg/日 を投与しその影響をみ、更に DCA の量を増量し1頭当り 5mg/日 にして観察した。得られた成績は第2図A, Bに示す如くである。まず同図Aの実験例に於いては、副腎摘除後の経過で、血清蛋白濃度の上昇にみる血液濃縮も極めて軽微で、血清K濃度上昇は稍顕著に

みられる。尿中食塩排泄にみる負平衡も軽微で、血中 Na 濃度低下もみられない。このような状態に於いて、少量の DCA 投与を行うに、血清蛋白濃度並びに血清 K 濃度は明らかに低下し、此等はほぼ術前の正常値に近く回復する。Na 代謝に関しては、少量の DCA 投与開始と共に 1 両日にわたって明白な蓄積がみられるも、以後は軽度の負平衡がみられ、血清 Na 濃度は上昇する。引続き DCA の大量投与を行うに Na 排泄は再び一過性に抑制を受けたが、血清 Na 濃度は更に増すことはなかった。血清蛋白濃度も更に低下を示さないが、血清 K 濃度は正常以下に下降する。本例に於いて特有なことは、副腎摘除犬に於いては極めて少量の DCA 投与も明白なる塩水分代謝に影響を及ぼした点、食塩排泄抑制効果は極めて一過性であったことである。

同図 B の例に於いては、副腎剔出後の Na 排泄負平衡が特に顕著であり、それに伴ない血清 Na 濃度も稍低下の傾向を示した。この際に於ける DCA 少量投与の効果も前述と殆んど同様

であるが、DCA 投与期間の Na 排泄抑制が持続的であり、それに伴って特に血清蛋白濃度の低下にみる水血症が顕著なことであった。

以上の観察から DCA 投与に於ける食塩排泄抑制効果は、副腎摘除後の食塩負平衡の顕著な時にのみ持続的にみられることを知った。予め負平衡が軽微な場合は蓄積は容易に解消され、その後むしろ逆に多少負平衡の傾向を示すのである。この点を解明すべく少量 DCA の長期投与例について検討するに、屢々突発的に大量の食塩排泄が 3~4 日にわたり行われることを知った。第 3 図はその 1 例である。摂取量を越えて排泄される NaCl 総量は時として約 10g にも達し、5 日間の摂取量に該当する。当初この様な現象を観察した折には定量或いは蓄尿の誤りではないかと心配した程であった。尿量は特に増加することなく、尿中濃度が著しく増加するのが特徴である。この様な食塩吹き出し現象は繰返し観察され、その後 2~3 日多少正の平衡をみる。この様な食塩排泄の消長は実験例によりその程度及び周期が多少異なるも、DCA 連続投与開始後 5 乃至 10 日目に現われる。以上の観察により少量 DCA による食塩排泄の減少は負平衡の存する場合に食塩損失量を補う以上に行なわれ、或る程度の過剰蓄積が起ると DCA による蓄積作用は打ちやぶられ、過剰食塩の排除が突発的に行なわれるかの感を受ける。この様な現象はいわゆる尿崩症様現象¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾とは全く関連がなく、過剰食塩放出に伴ない血清 Na 濃度の異常上昇も正常に復帰する傾向をみる。正常犬に於いてはこの様な現象は遙かに起り難く DCA 2.0mg/日 でも 2 週間以上にわたって投与せねばその傾向は観察されない。即ちこの場合には過剰食塩蓄積が極めて起り難い事を知る。

以上の DCA の食塩蓄積作用に関する成績を通覧するに、それは一次的に尿管管食塩再吸収を促進するとしては解され難いのであり、予めの負平衡による食塩欠乏時にそれを満たすとの見解を取らざるを得ない。食塩吹き出し現象は表面的に解するならば食塩排泄促進という事になる。これを従来観察された“escape”現象¹³⁾

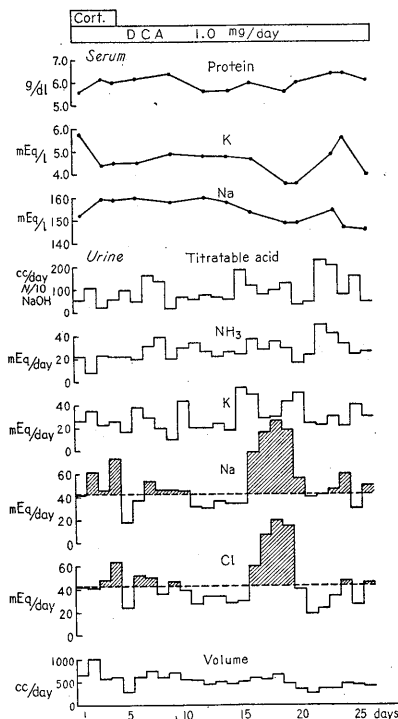


Fig. 3.

と同一にみてよいかは考察で述べる。体内食塩量の保持機構を考えるならば、それを正常に維持する機序は腎外性にもあり、その改善作用も亦同様に考えねばならぬ。この点については以下の実験成績を述べた後に考察する。

なお副腎摘除犬の血清濃度に対する DCA 作用については特に食塩代謝との関係は認められず、又 K 濃度低下に際して尿中 K 排泄の増加がみられるとは限らない。即ちその機転には腎外性因子が多分に関与すると考えられる。この

点 Roberts 及び Pitts¹⁴⁾ と同意見である。尿中 NH_3 排泄は一般に DCA 投与時に増加の傾向を示すが、時に Na, K との排泄関係は認められなかった。

3. DCA 作用に対する cortisone の影響

Cortisone のみをもって副腎摘除後の代償療法を行なえば一般状態は良好なるに拘わらず、時に血清 K 濃度の顕著な上昇を来し、所謂高 K 血症を呈し、心機能障害を来す事のあることは一般に知られた事実であり¹⁵⁾、既に永持⁶⁾も例示したところである。Cortisone の電解質代謝に及ぼす影響については、今なお明確を欠くものであるが¹⁶⁾¹⁷⁾、前実験の如く副腎摘除犬に於いては正常犬に対し殆んど何等の影響も示さない極めて少量の DCA もよく電解質代謝に影響を及ぼし得ることに關し、当然糖質ステロイドの DCA 作用に対する影響が検討されねばならない。よって Cortisone 連続投与によって生存せしめた副腎摘除犬に対する DCA 作用並びに DCA 単独投与中に Cortisone を投与した場合について検討を試みた。代表的例を示せば第 4 図の如くである。本例に於いては副腎摘除後比較的早期に Cortisone 投与を開始し一般状態は極めて良好であったが、血清蛋白濃度は上昇し血清 K 濃度も上昇した。食塩排泄も当初は

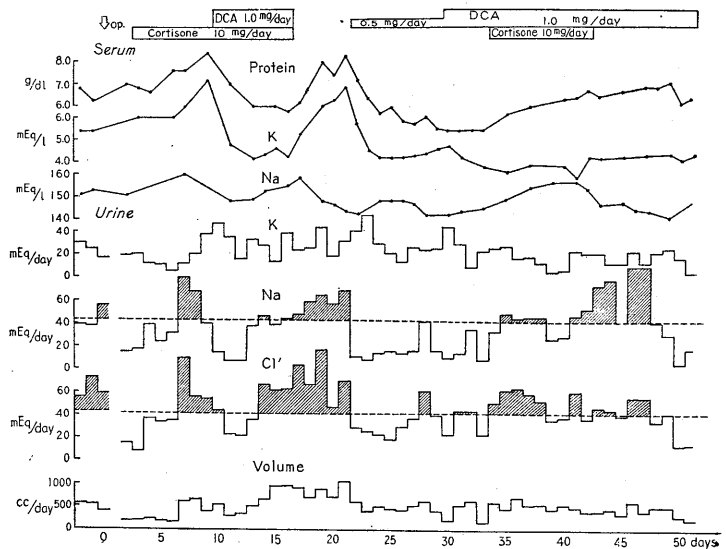


Fig. 4.

陽平衡でその後、負平衡に転じたが、血清 Na 濃度についてはその低下をみなかった。かかる状態に於いて少量の DCA を併用するに血清蛋白濃度並びに血清 K 濃度の上昇は直ちに解除され、食塩平衡も直ちに正平衡に転じた。すなわち副腎摘除犬にみる DCA 作用は Cortisone によって全く影響されないことを知った。ただしこの例に於いても食塩排泄抑制は一過性であり前述の食塩吹き出し現象がそれに続いた。数日間の無処置期間において、再び少量の DCA を投与すれば既述の DCA 効果が再び出現し、食塩排泄に対する抑制効果もかなり持続しやがて停止した。この様な状態を続けると間もなく前記の食塩吹き出し現象が現われるのであり、一見 Cortisone による食塩蓄積解除の如くにもみえるが、Cortisone 投与中止後に Na の排泄が最大に達する等、時間的關係でみるならば、食塩平衡に関する現象は Cortisone 投与とは全く別に行なわれたものと解し得る。なおこの際に於ける血清蛋白変動をみるに、DCA に Cortisone を併用した際その濃度の漸増をみたが、これは Cortisone 停止後もなお存続することより、Cortisone と関係なく上記食塩吹き出し現象に伴うことがらと考えられる。吹き出し終了後の正平衡時に減少する血清 K 並びに Na に対す

る DCA 作用の効果は Cortisone 併用による影響を受けず、血清 Na は Cortisone 停止後の Na 排泄増加に伴って低下すること常の如くであった。

以上 Cortisone には DCA の如き食塩排泄抑制作用もなければ、亦 DCA と拮抗する働きも

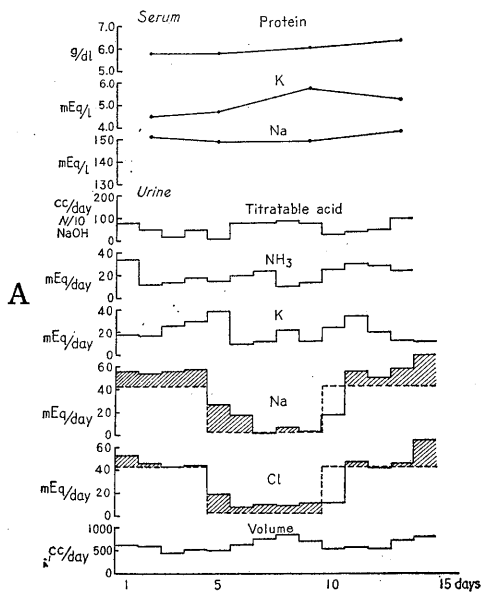
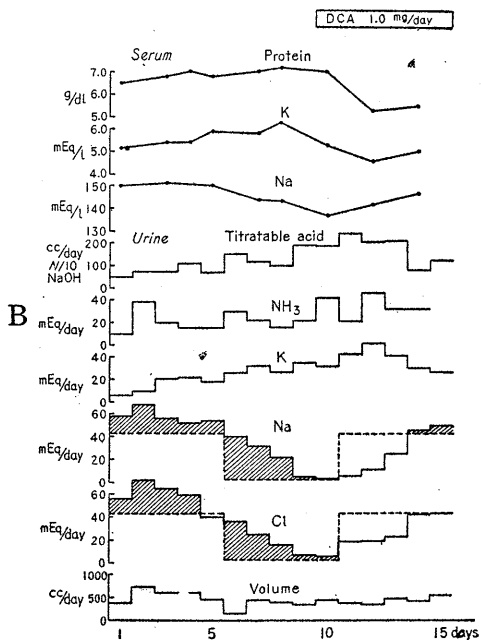


Fig. 5.



ない。従って副腎摘除後の DCA に対する感受

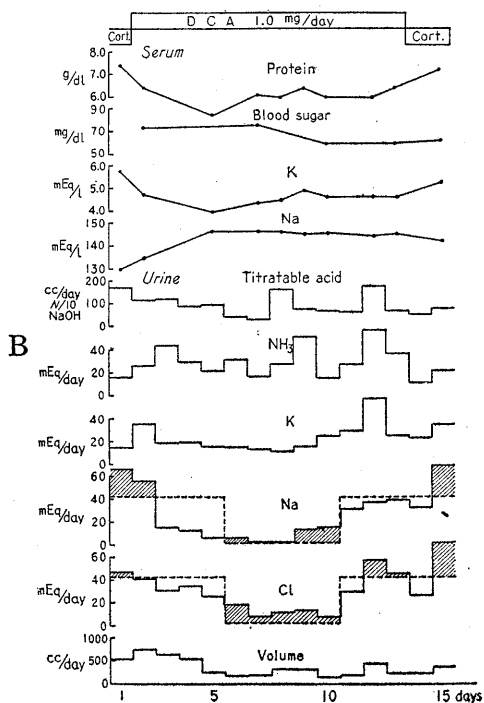
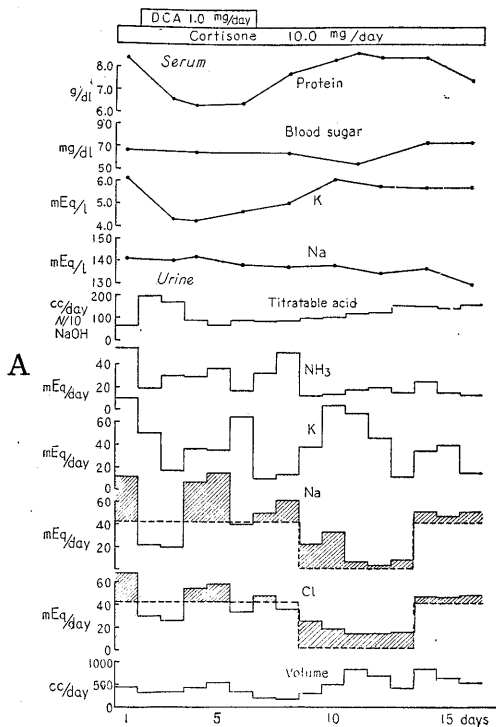


Fig. 6.

性増強は糖質ステロイド欠損以外のことで説明されねばならない。

4. 食塩禁断実験

上記の実験で Cortisone には食塩排泄抑制作用を認め得なかったため、更に食塩禁断実験を行なって食塩保有能力を各種条件で検討してみた。第5図Aは正常犬の例であり、食塩禁断後3日目には食塩排泄痕跡的となり、血中 Na 濃度も低下せず、血清蛋白濃度も上昇しない。一般状態も極めて良好で食慾も低下しない。これに対し副腎摘除犬では第5図Bに示すごとく、禁断開始と共に血清 Na 濃度は低下し3日目以後は食慾なく、血清蛋白濃度も上昇の傾向をとる。本例は DCA 投与中止後一般状態極めて良好であり食塩排泄も禁断後漸減し、血清 Na 濃度 140mEq/l を下るに至って痕跡的となった。ここに副腎欠除は尿細管食塩再吸収を阻害し、食塩保有能力を失うというよりも、低 Na 血症を起し易いと考えざるを得ないことを知った。

次に副腎摘除犬の Cortisone 連日投与期間に食塩禁断を行なえば第6図Aの如くである。食塩排泄は3日目頃より痕跡的となり、血清 Na の低下も軽減され、一般状態は無処置の場合に比し良好であるが、食慾は漸減し禁断を数日以上にわたり続行することは困難である。血清蛋白濃度も DCA 併用を中止してより上昇を始め、禁断期間中漸増する。即ち Cortisone は低 Na 血症の出現抑制に多少とも役立つが、これは第6図Bにみる DCA 投与には到底及ばない。DCA 投与では食塩排泄終始抑制され低 Na 血も出現せず一般状態も良好にとどまり、よく数日以上にわたって禁断を実施し得る。既述の如く副腎不全の出現機序に対し、当教室⁵⁾⁶⁾では皮質-髓質の欠損を重視しているため、ここに副腎摘除犬に Cortisone 及び Epinephrine を連日投与し食塩禁断を試みた。成績は第7図に示す如くである。食塩排泄も急速に減少し、低 Na 血の出現も著しく抑制され

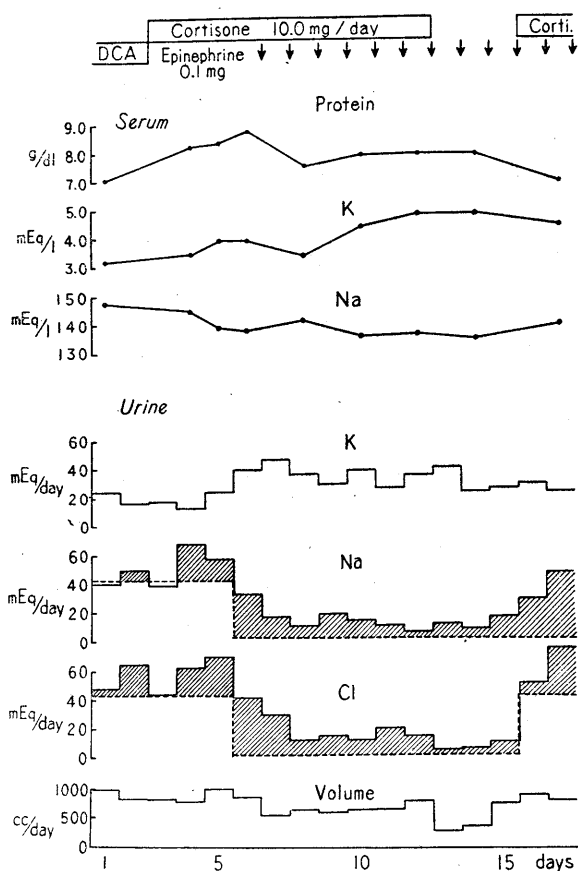


Fig. 7.

ること Cortisone 投与の場合と同様である。ただここに Epinephrine 併用に伴う現象として、血清蛋白濃度の上昇が完全に抑制され、食慾その他の一般状態も良好となり、本例に於いてはよく10日間の禁断に耐えた。最後の3日間は Cortisone 投与を中止したのであるが、食塩排泄増加の傾向をみ、食慾は急速に減退した。即ち Epinephrine のみではこの様な食塩禁断耐性を得ることが出来ず、Cortisone の併用が必要である。しかしこの併用も DCA に近い効果を与えるといえども、それは DCA に比し食塩禁断耐性を得る上には劣るものである。

以上の実験より、副腎欠損時の食塩禁断耐性の減弱は低 Na 血、血液濃縮を起し易いことを知る。食塩排泄抑制効果の認められ難い Cortisone はこの低 Na 血出現を多少とも抑制し、そ

Table 1.
Serum Na, K level (mEq/l) after adrenalectomy
(Rabbits).

No.		Before	1W	2W	3W	4W
1	Na	142.5	104.0	128.5	133.0	130.0
	K	3.7	6.5	7.0	5.7	5.9
2	Na	132.0	126.0	130.0	132.0	134.5
	K	5.1	6.5	6.1	7.0	6.1
3	Na	130.0	118.0	134.5	133.0	130.0
	K	4.7	5.9	7.2	5.7	5.9
4	Na	128.5	126.5	135.5	145.5	142.0
	K	4.4	5.1	5.2	5.7	5.0
5	Na	138.0	133.0	134.0	125.5	131.5
	K	5.0	5.0	4.2	3.6	4.6
6	Na	140.5	146.0	139.0	132.0	135.0
	K	4.2	4.6	5.1	4.6	4.0
7	Na	139.0	140.0	139.0	132.0	135.0
	K	3.7	4.4	5.1	4.7	3.5
8	Na	144.0	138.5	126.5	130.0	140.0
	K	5.0	5.1	5.2	4.7	4.7
Average	Na	137.0	129.0	134.0	134.0	134.5
	K	4.4	5.4	5.4	5.0	4.8

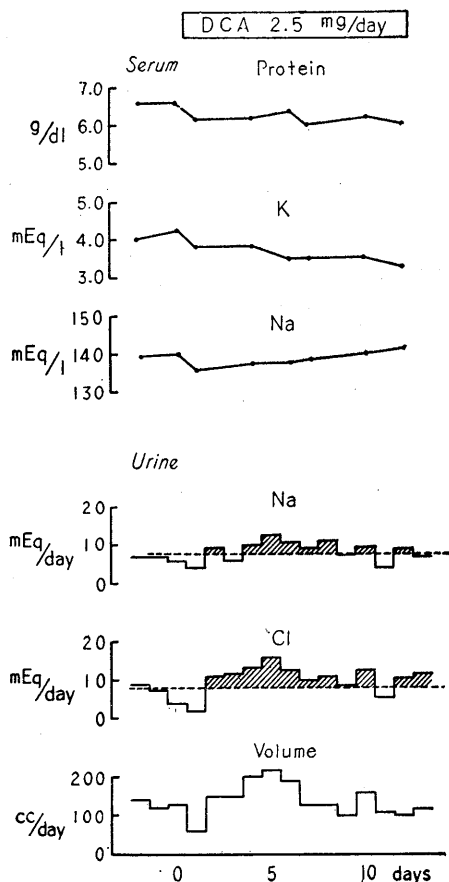


Fig. 8.

れに Epinephrine を併用すれば、更に血液濃縮を解除し、ここにかんりの食塩禁断耐性が獲得されることをみた。血液濃縮解除は食塩禁断時にみられ、主として腎外性の血液水分保持機能により招来されたと考えざるを得ない。従ってここに Cortisone+Epinephrine により獲得された耐性にも腎外性因子が重要な役割を演ずるものと考えることが出来る。このことについては更に考察の章で論ずる。

5. 副腎摘除ウサギに関する実験

ウサギは副腎摘除後電解質代謝異常を起し難いことについては既に福田⁵⁾の述べたところであるが、これを更に検討した。第1表は副腎摘除後の血清 Na, K 濃度の消長であり、平均値でみるに術後一過性に低 Na, 高Kの傾向をとり約1カ月の経過で無処置のまま正常に復する。しかし個々の例でみるに、この様な傾向を顕著に示すものと、殆んど無変化というものがある。これは要するに一般現象ではなく、後述の実験成績からもいえる如く、手術侵襲が過大であったもののみが、軽い Shock状態により上記の現象を示したと考うべきであろう。

DCA 投与を副腎摘除ウサギで試みるに1mg/日では何等の影響なく、2.5mg/日という大量投与を連続するも第8図に示す如く、特に食塩排泄抑制をみない。次に副腎摘除ウサギの食塩禁断実験であるが第9図Aにみるごとく食塩排泄は殆んど停止し塩・水分代謝に何等の支障なく、一般状態も極めて良好で無処置生存に差支えない。なお正常ウサギの食塩禁断中に両側副腎摘除を行えば、第9図Bに示す如く術後1両日食塩喪失現象をみるも以後の経過に何等差支えない。ただこの際の手術は可及的侵襲を少なくして行なわれる必要がある。

以上より副腎摘除により塩・水分代謝障害を来たさないウサギは食塩禁断耐性も保持され、DCA の食塩蓄積作用もみられ難いことを知った。ここに DCA は塩水分代謝障害を前提として始めてその食塩蓄積作用を呈し得ることを知り、一般論的に尿細管食塩再吸収を促進するということは出来ない。

IV. 考 察

著者は副腎皮質と食塩代謝に関し DCA 作用を中心に検討し、副腎摘除犬に於ける食塩代謝障害は低 Na 血、血液濃縮を招来し易いことであり、これが必ずしも一次的に腎の食塩再吸収障害によるものではないことを思わせる事実を挙げた。今これ等についてここで考察する。

副腎摘除犬に一次的に食塩再吸収能が障害されるとは思われな文献的事実としては、食塩負荷試験成績がある (Rommelt等¹⁸⁾, Share & Hall¹⁹⁾). 糸球体濾過量が減じ、低 Na 血状態にあれば正常に比し食塩排泄は遅延する。既に永持⁵⁾の指摘する如く、DCA 投与、その中止により観察される食塩平衡の移動からして副腎欠損時の食塩代謝異常を論ずる事は正当でない。DCA が副腎摘除犬に著明な食塩排泄抑制効果を呈するからといって、食塩再吸収能が阻害されているという理由にはならないし、本実験にみる如く DCA 効果は条件によって著しく相違する。即ち正常犬は勿論、副腎摘除犬でも一般状態が極めて良好なれば、DCA 効果も軽微にとどまる。のみならず DCA なしにも相当の期間無処置生存が可能である。これを要するに先行する食塩喪失がなければ DCA 効果が出現し難いのであり、この様な状態に DCA 投与を続行すれば逆に食塩の放出がみられる。これを吹き出し現象と記載したが、文献に於いても DCA 作用の“escape”として食塩排泄抑制作用の減弱が連続投与に際し観察され、時に食塩排泄増加をみるとある (Relman & Schwartz¹³⁾). 著者の場合は DCA 投与量の関係が、極めて明白な周期的現象としてみられたのが特徴である。DCA

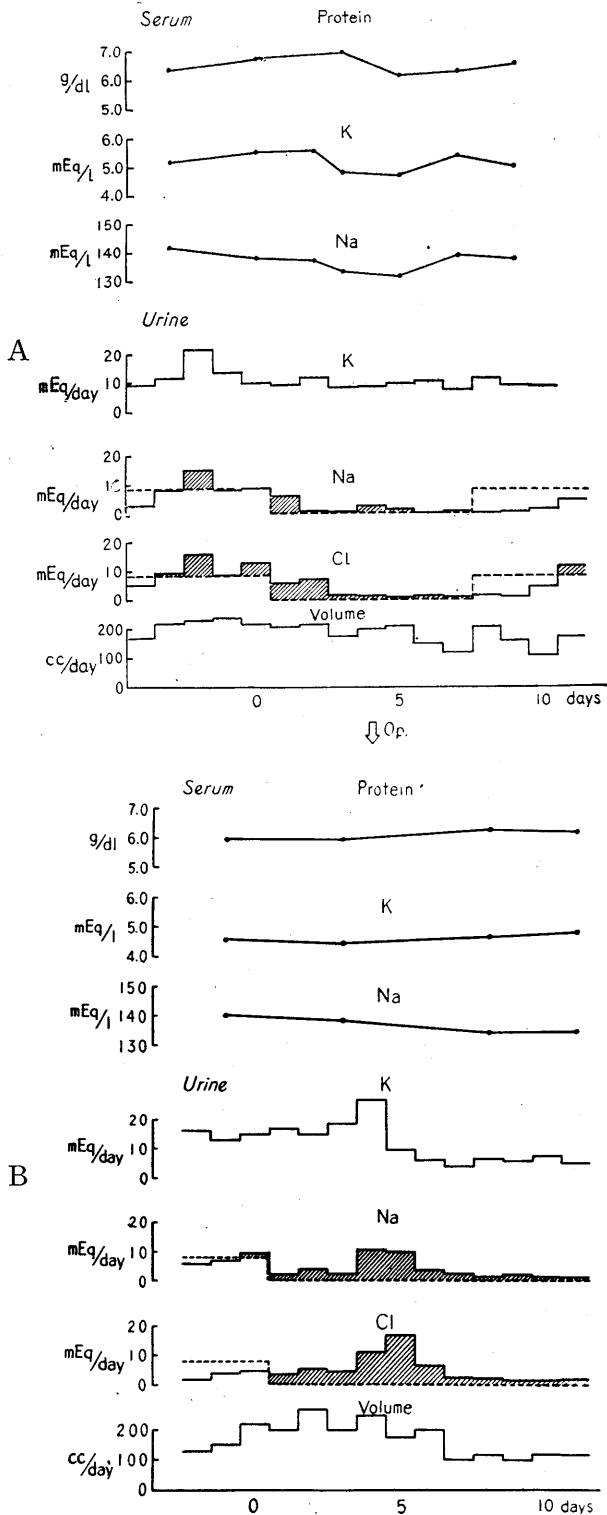


Fig. 9.

連続投与に伴う血液稀釈, 血清 Na 濃度上昇が或る程度になれば, それが saline diuresis として放出される現象であろう. DCA が例え直接再吸収促進作用を有するとしても, 到底この saline diuresis を抑制する力はないとみなされる. 血液量調節機構がこの様な saline diuresis の根本をなすであろうし, 上述の先行する食塩喪失ということも, 腎再吸収能の一次的障害によるとみなすよりも, かかる調節機構の破綻が存する場合と考える方が, 本論文のすべての事実を説明するに都合がよい.

上記推論を支持する事実として著者は次の2点を挙げたい. 第1は副腎摘除犬の食塩禁断に際し食塩代謝に影響のない Cortisone 或いはそれと Epinephrine の併用が低 Na 血, 血液濃縮の出現を抑制する事である. Cortison+Epinephrine の併用が血管緊張を維持し, 血液濃縮を解除することについては, 既に永持⁶⁾が述べており, この様な嘗て Swingle (1938)²⁰⁾によって提唱され, Remington⁷⁾により拡大された循環因子こそ, 腎外性因子として副腎摘除犬の食塩代謝異常に関与するものと考えられる. 第2の点はウサギに関する成績であり, DCA 様作用物質を副腎の有無に関わらず全く必要とせず, 又一般にいわれる DCA 作用が出現しないことである. 本動物の特性として常時の交感神経機能も低く, 副腎よりの糖質ステロイドおよび Epinephrine の分泌なくとも, よくその機能を営み得るということは福田⁵⁾の指摘するところである. ここに Remington⁷⁾のイヌ実験での交感神経機能の副腎摘除後の瓦解とをあわせ考えれば, ウサギの食塩代謝にみる特性も, かかる血管緊張の循環因子で説明され得るであろう.

以上の考察は必然的に副腎摘除犬の食塩代謝障害を shock 因子を以て説明するという立場をとることになる. ウサギ実験にも示した如く, 副腎摘除後は stress に際し容易に食塩負平衡を来し, これにより血液濃縮も明らかに腎性にも招来されることがあり, 特にイヌに於いて顕著である. この様なことは一般の shock ではみら

れない事であり, これを如何に解するかが最後の問題となる. 正常動物にみる shock と異なり, 副腎欠損時には交感神経緊張の低下により末梢抵抗増大を来たし得ないという Remington⁷⁾の観察よりすれば, かかる状態での腎の血管収縮反応減弱により, 腎排泄が持続する故, 食塩の喪失をみるものではないかと想像する. これについては今後検討を重ねたい.

V. 総 括

副腎欠損時の食塩代謝障害を DCA 作用を中心に検討し以下の事実をみた.

1. DCA の食塩排泄抑制作用は副腎摘除犬では一般に容易にみられるが, 正常犬, 正常並びに副腎摘除ウサギではみられ難い.

2. DCA 作用の出現は予め食塩負平衡の存する時にのみ顕著にみられ, その際といえども連続投与を行なえば, 逆に食塩の排泄増加を周期的にみる. 即ち一次的の腎の食塩再吸収促進のみでは説明され得ない.

3. 副腎摘除犬の食塩禁断に対する耐性は, 食塩蓄積作用のない Cortisone と Epinephrine の併用によって著しく改善される. その際低 Na 血並びに血液濃縮の改善が特徴である.

以上より副腎欠損時の食塩代謝障害は主として腎外性の血液量調節機構の障害に基づくものであらうと推論した.

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

文 献

- 1) Thorn, G. W. & Eisenberg, H. (1939) Studies on Desoxycorticosterone. *Endocrinol.* **25**, 39
- 2) Loeb, R. F., D. W. Atchley, E. M. Benedict and J. Leland (1933) Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs, with particular reference to the excretion of sodium. *J. Exp. Med.* **57**, 775
- 3) Selkurt, E. E. (1954) Sodium excretion by the mammalian kidney. *Physiol. Reviews.* **34**, 287
- 4) Silvette, H. and S. W. Britton (1936) Carbonhydrate and electrolyte changes in the opossum and mormot following adrenalectomy. *Am. J. Physiol.* **115**, 618

- 5) 福田篤郎 (1955) 家兔副腎欠損症状について 内分泌 **2**, 207
- 6) 永持和一 (1956) 犬副腎不全症の発現機序について 日本生理誌 **18**, 669
- 7) Remington, J. W. (1951) Circulatory factors in adrenal crisis in dog. *Am. J. Physiol.* **165**, 306
- 8) Kramer, B. and I. Gittelman (1923) An iodometric method for the determination of sodium in small amount of serum. *J. Biol. Chem.* **62**, 353
- 9) 水野重恒 (1954) 抗ヒスタミン剤とカリウム代謝 日本生理誌 **17**, 644
- 10) Ferrebee, J. W., D. Parker, W. H. Carnes, M. K. Gerity, D. W. Atchley and R. F. Loeb (1941) Certain effect of desoxycorticosterone. The development of "Diabetes insipidus" and the replacement of muscle potassium by sodium in normal dogs. *Am. J. Physiol.* **135**, 230
- 11) Ragan, C., J. W. Ferrebee, P. Phybe, D. W. Atchley and R. E. Loeb (1940) A Syndrome of polydipsia and polyuria induced in normal animals by desoxycorticosterone acetate. *Am. J. Physiol.* **131**, 73
- 12) Mulinos, M. G., Spingarn, C. L. and M. E. Lojkin (1941) A diabetes insipiduslike condition produced by small doses of desoxycorticosterone acetate in dogs. *Am. J. Physiol.* **135**, 102
- 13) Relman, A. S. and W. B. Schwartz (1952) The effect of DCA on electrolyte balance in normal man and its relation to sodium chloride intake. *Yale J. Biol. Med.* **24**, 540
- 14) Roberts, K. E. and Pitts, R. F. (1952) The influence of cortisone on renal function and electrolyte excretion in the adrenalectomized dog. *Endocrinol.* **50**, 51
- 15) Swingle, W. W., E. Collins, G. Barlow and E. J. Fedor (1952) Bioassay and physiological effects of cortisone on adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.* **169**, 270
- 16) Davis, A. K., A. C. Bass and R. R. Overman (1951) Comparative effects of cortisone and DCA on ionic balance and fluid volumes of normal and adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.* **166**, 493
- 17) Friedman, S. M., C. L. Friedman and M. Nakashima (1950) Action of cortisone on cardiovascular-renal effects of desoxycorticosterone acetate. *Am. J. Physiol.* **163**, 319
- 18) Rommelt, J. C., O. W. Sartorius and R. F. Pitts (1949) Excretion and reabsorption of sodium and water in the adrenalectomized dog. *Am. J. Physiol.* **159**, 124
- 19) Share, L. and P. W. Hall III (1955) Excretion of electrolytes and water by the salt-loaded adrenalectomized dog. *Am. J. Physiol.* **183**, 291
- 20) Swingle, W. W., W. M. Parkins, A. R. Taylor and H. W. Hays (1938) A study of the circulatory failure of adrenal insufficiency and analogous shock-like conditions. *Am. J. Physiol.* **123**, 659

Summary

It has been demonstrated that the salt retaining effect of DCA depends largely upon the preceding salt depletion of the animal.

Tolerance to salt depletion of adrenalectomized dog could be increased by simultaneous administration of Cortisone and Epinephrine.

These observations lead to the conclusion that the derangement of salt metabolism in adrenalectomized dog might be mainly due to extrarenal factors.

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

コレステロール投与による副腎肥大 612.397.81:612.45

On the Hypertrophy of Adrenal Cortex by Cholesterol-feeding

櫛 方 文 世 (KUSHIKATA-Bunsei)*

I. 序 言

ウサギに対するコレステロール投与実験は実験的アテローム性動脈硬化研究の目的で Anitschkow (1913) 以来繰返し行なわれ来たが、過コレステロール血症に伴ない招来される諸臓器の変化のうちで副腎の肥大については2,3の記載¹⁾²⁾³⁾を見るも、その顕著な肥大については何等論ぜられず、組織学的検索も充分でなく、機能学的にも検討されていない。著者は当教室に於けるウサギのアテローム性動脈硬化発生実験の際、副腎の重量増加が従来報告されていた値より遙かに顕著(約10倍)にみられる事を知り、ここにその様相を明らかにせんと試みた。

なおアテローム性動脈硬化発生に対する副腎の意義については殆んど検討されておらないが、Cortisone 投与は硬化抑制的に働くという2,3の報告⁴⁾⁵⁾をみるので、コレステロール投与に際する副腎皮質肥大が機能的に如何なる状態にあるかはアテローム性動脈硬化発生に関しても重要な事柄である。又副腎の存否が過コレステロール血並びにアテロームの発生に及ぼす影響については未だ検討されておらず、これらに関する検討も併せ行なった。

II. 実験方法

実験には白色雄性ウサギを用い体重も2kg前後のものに限定し、基礎食に充分馴れたものを使用した。コレステロール投与には基礎食をオカラ300gとし、その少量に精製コレ

ステロール末を混合し、完全に之を摂取するのを見とどけた上、残りのオカラを与える様にした。

血清総コレステロール濃度の測定は当教室中神⁶⁾の吟味検討した Zlatkis 法⁷⁾に依り、又副腎総コレステロール濃度の測定は Knobil 法⁸⁾に依った。

副腎の重量はゼンマイ秤で秤量し、脳下垂体剔出は大森⁹⁾の周咽頭法によった。副腎摘出は福田¹⁰⁾の方法により両側1次的摘出をなし、リンパ液の採集は Grindlay 法¹¹⁾を応用し、下肢膝窩リンパ節輸出力よりリンパ流量の影響をさけるため下肢足蹠に一定のマッサージを負荷し、リンパ流量を略々一定として採集した。

尿中17ケトステロイドの定量は Picus 法¹²⁾に依り抽出し、Pfister 法¹³⁾による発色を応用した。又尿酸及びクレアチニンは Folin-Wu 法、血液凝固時間の測定は Sahli 変法に依り、其の他の検査は夫々一般臨床検査法によった。

III. 実験成績

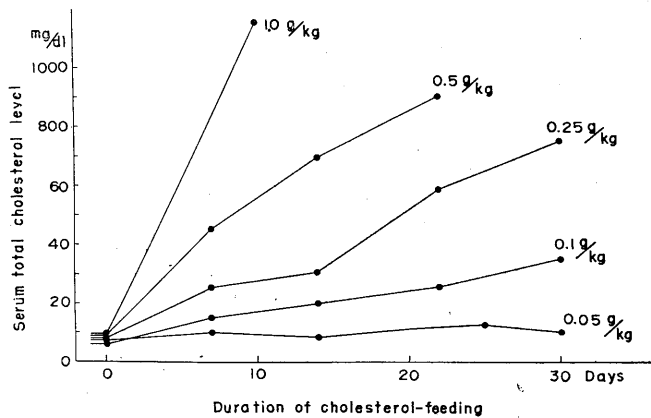


Fig. 1.

Elevation of Serum Total Cholesterol Level by Cholesterol-feeding (Daily Doses are Indicated on Each Curve)

* 千葉大学医学部第2生理学教室 (福田篤郎教授)
〔昭和33年8月12日受付〕

A. コレステロール投与量と血清総コレステロール濃度

コレステロール投与量と血清総コレステロール濃度（以下血清コレステロール濃度と略す）上昇の関係は充分検討されておらず、且つアテロームの急速形成を目的とするため大量投与の実験が多く、これに伴ない種々の2次的障害をみ、食慾不振等一般状態の悪化が現われることが多い様である。そこで著者は先ず比較的徐々に血清コレステロール濃度を上昇させ、副腎の肥大との関係を追求するためコレステロール投与量と血清コレステロール濃度の上昇の関係を追求した。結果は第1図の如くである。即ち投与量0.05g/kg/日では血清コレステロール濃度の上昇を見ず、副腎の重量にも特別の変化をみなかった。0.1g/kg/日では血清コレステロール濃度の上昇が不定であり、更に増加し0.25g/kg/日とすれば血清コレステロール濃度は比較的徐々に確実に上昇することを知った。これ以上の投与量では血清コレステロール濃度の上昇は極めて急速となり、食慾不振等一般状態に対する影響が顕著となる。よって以下の実験における投与量はとくに記さない限り0.25g/kg/日とした。然しこの量でも投与期間延長と共に血清コレステロール濃度が1000mg/dl以上の値を持続すれば食慾減退・体重減少をみるので副腎重量の判定に際しては一般状態の変化に特に注意した。

今コレステロール投与経過に於ける臨床検査所見を図示すれば第2図の如くである。長期投与に際しては白血球数の著明な増加、貧血傾向をみ、尿ウロビリノーゲン反応は強陽性となる。又屢々蛋白尿をもみる。コレステロール投与はこれ等の臨床変化が進行し体重減少の招来される時は中止した。なお血液凝固時間の短縮がみ

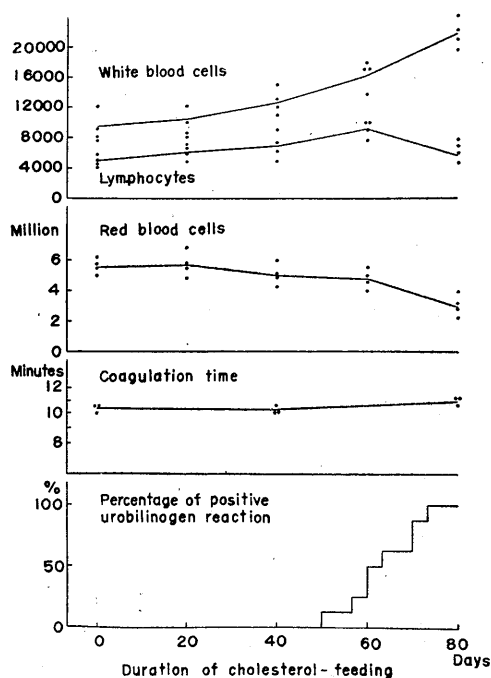


Fig. 2. Effect of Cholesterol-feeding.

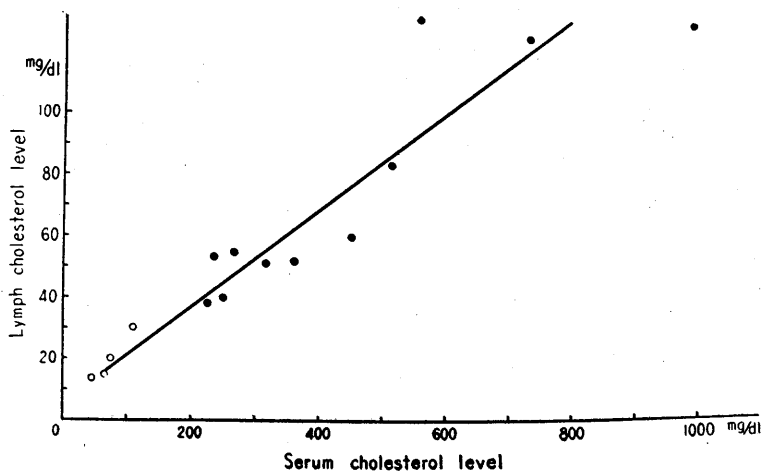


Fig. 3. Relation Between Serum and Lymph Cholesterol Level.

られるという報告¹⁴⁾もあるが図示の如くその様なことは観察され得なかった。

一方過コレステロール血時のアテローム発生に関しては血清よりの動脈壁へのコレステロール滲入が当然考えられ、又副腎皮質肥大に関しても血中コレステロールの毛細血管透過性が問題となるであろう。そこで過コレステロール血時の血清コレステロール濃度と下肢リンパ液の

コレステロール濃度を比較し毛細血管透過の程度を検した。結果は第3図の如くであり、血清コレステロール濃度上昇と比例してリンパ液コレステロール濃度の上昇をみ、その間に直線関係を認める（図中の○印は正常ウサギ）。両者の濃度比は約 6:1 で、当教室堀越の測定による蛋白濃度比約 3:1 に比べて、コレステロール（或いはコレステロール含有リポ蛋白）の透過性の低いことが分る。然しこの透過性は血清コレステロール濃度に支配されることはない。

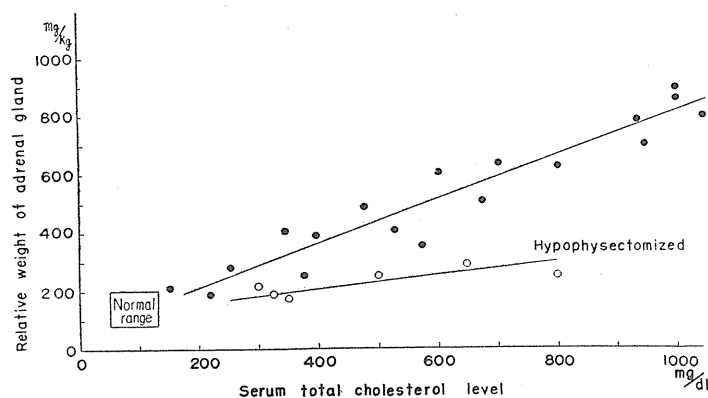


Fig. 4.

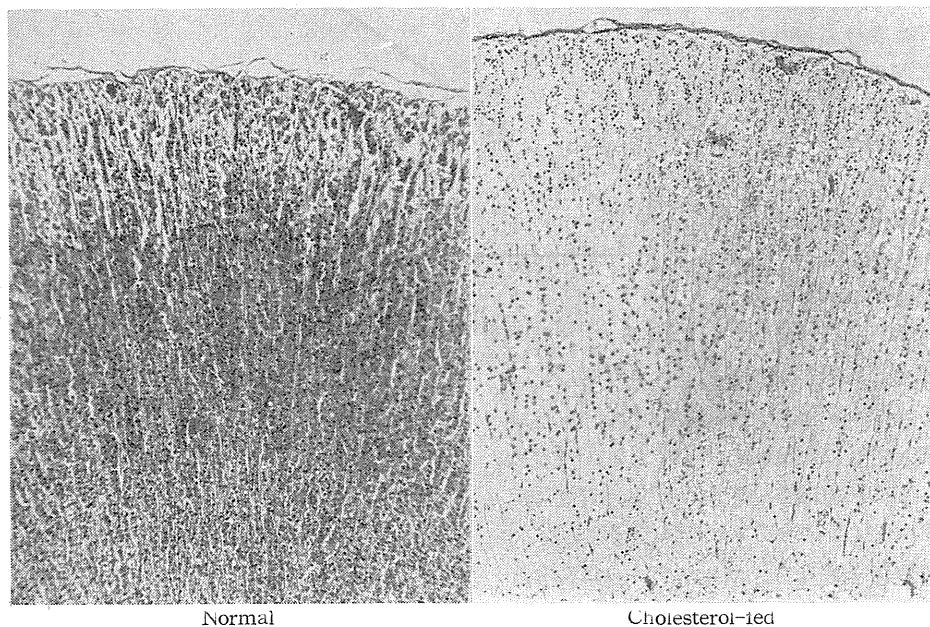
Relative Weight of Adrenal Gland in Relation to Serum Total Cholesterol Level (Daily Cholesterol Doses 0.25 g/kg).

この意味に於いて過コレステロール血時の血管内皮の透過性障害は考えられず、コレステロール滲入は主としてその血中濃度に支配されることを知る。

B. 副腎重量と血清総コレステロール濃度

コレステロール投与経過に於いて副腎を摘出して、その重量増加と血清コレステロール濃度との関係を検討した。

結果を図示すれば第4図の如くである。即ち両側の副腎重量（体重 kg 当り）は略々血清コレステロール濃度上昇に比例し直線的に増加する事を知った。コレステロール投与後約2週間で血清コレステロール濃度 300~400mg/dlに達し、かかる短期間でも副腎重量は既に正常のものの2,3倍に達するといった極めて急速な重量の増加を見る。血清コレステロール濃度が 1000mg/dl程度に達すれば副腎重量は約 800mg/kg となり、正常副腎重量が 100~150mg/kg であ

Fig. 5. Histological changes in adrenal Cortex ($\times 70$).

るに対し約7倍という極めて顕著な重量の増大を来たすことを知り得た(第4図参照)。

一方ひとたび増量した副腎重量はコレステロール投与を中止し、血清コレステロール濃度が正常化しても、容易に旧に復しない。血清コレステロール濃度約700mg/dlに達し投与中止後約1カ月で血清コレステロール濃度正常化した例でも、副腎重量は420mg/kgであった。又血清コレステロール濃度約1000mg/dlに達した例でも、投与中止後約2カ月に於いて副腎重量は依然480mg/kgであった。即ち一応増加を来した副腎重量の正常域への復帰は通常の観察期間では見られないといえる。

かかる副腎の重量増加は主として皮質の肥大による。第5図に示す如く皮質組織像には各層共細胞の肥大を認めるも変性的傾向を見ず、脂質含量の増加を認める。肥大は特に束状層に著明であり、個々の細胞の肥大が明らかに認められる。今その縦径計測の結果を頻度分布で正常のそれと比較すれば第6図に示す如くで

ある。また副腎コレステロール濃度を測定するに副腎毎100mgにつき正常11例で平均5.4±1.0mg、肥大副腎12例で平均9.1±1.6mgとなり明らかにコレステロール濃度の増加を認め、コレステロール含量も著しく増加する事を知る。

C. 肥大副腎皮質の機能並びに肥大と脳下垂体との関係

コレステロール投与により招来された肥大副腎皮質の機能如何の検査を試みた。

現在副腎皮質機能の検査には決定的なものがなく、各種検査を総合しその機能を判定する他

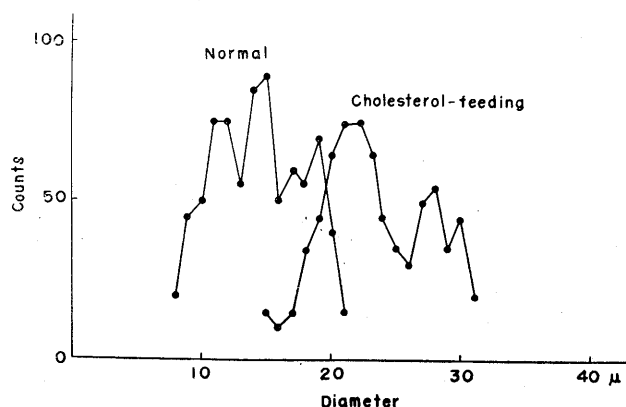


Fig. 6. Cell Diameter of Zona Fasciculata.

Table 1. Lymphopenic Response by Adrenalin and ACTH

Duration of cholesterol-feeding Serum total cholesterol level	0 Day 60~100 mg/dl			20~30 Days 400~600 mg/dl			60~70 Days 900~1000 mg/dl		
	before	after	% decrease	before	after	% decrease	before	after	% decrease
Adrendlin test (1000×0.3 cc/Body)	6000	4840	19.4	3490	3240	7.2	5440	4930	9.4
	3200	2580	19.4	5670	4620	18.6	7560	6210	17.9
	3410	2400	29.5	5100	3600	29.5	6300	5070	19.6
Average			22.8			18.4			15.6
ACTH test (4 mg/Body)	4080	2640	35.3	4030	3360	16.7	7480	6600	11.8
	3360	2160	35.8	4940	3850	22.1	5040	4360	13.5
	4840	3600	25.7	6150	4800	21.9	7170	6270	12.6
Average			32.2			20.2			12.6

Table 2. Urinary 17KS and the Ratio of Uric Acid to Creatinine

Duration of cholesterol-feeding Serum total cholesterol level	0 Day 60~100 mg/dl	20~30 Days 400~600 mg/dl	60~70 Days 900~1000 mg/dl
	0.57 mg/day	0.67 mg/day	0.25 mg/day
Urinary 17KS output	0.63	0.51	0.25
	0.57	0.84	0.32
	0.59	0.67	0.27
Uric acid/Creatinine	0.13	0.10	0.03
	0.14	0.13	0.04
	0.16	0.11	0.09
Average	0.14	0.11	0.05

方法がない。よってアドレナリン及び ACTH 投与による淋巴球減少反応，尿中17ケトステロイド排泄量，尿酸・クレアチニン比等の検査をコレステロール投与前，血清コレステロール濃度中等度上昇期及び高度上昇期に分けて行なった。結果は第1表及び第2表の如くである。

アドレナリン及び ACTH による淋巴球減少反応は血清コレステロール濃度上昇に応じて減弱する。特にこの関係は ACTH 試験に明白であることは皮質反応性の減弱が主体であることを教える。血清コレステロール濃度高度上昇には本反応は約半減する。

尿中17ケトステロイド排泄量については之が尿量に支配される事を考慮し，検査期間中は尿量が毎日 160cc 前後の間にある如く注意した。17ケトステロイド排泄量は血清コレステロール濃度の中等度増加時ではさしたる変動はないが，高度上昇時には著るしく減少することを知った。次に同一採尿条件で尿酸・クレアチニン比についてみるに，これも血清コレステロール濃度高度上昇時に著るしく減少する。

以上要するに諸種検査は何れも血清コレステロール濃度高度上昇時には所謂副腎皮質機能低下を示すことを知った。

次にコレステロール投与に際する副腎皮質肥大と脳下垂体の関係を明らかにすべく，脳下垂体剔出後一般状態良好なウサギ6例にコレステ

Table 3. Development of Atheroma

A. Normal Rabbits

Number of rabbits	Duration of cholesteryl-feeding	Serum cholesterol-level	Degree of atheroma
1	31 days	380 mg/dl	—
2	35	210	—
3	45	570	+
4	50	600	+
5	52	1100	++
6	60	800	++
7	64	400	—
8	70	950	+

Table 3. Development of Atheroma

B. Adrenalectomized Rabbits

Number of rabbits	Duration of cholesteryl-feeding	Serum cholesterol-level	Degree of atheroma
1	27 days	320 mg/dl	—
2	37	400	—
3	45	750	+
4	64	600	++
5	75	1500	+++
6	79	600	++

ロール投与を行ない比較した。血清コレステロール濃度は正常とほぼ同様に上昇する。今血清コレステロール濃度上昇の各時期での副腎の重量を見るに，正常に比し肥大は著るしく抑制され，最大増加量は高々正常の2倍程度である(第4図参照)。即ち著明な肥大の出現には脳下垂体の存在が必要であるが，脳下垂体前葉支配がなくとも或る程度の肥大は起ることを知った。

上述の如く皮質機能は肥大が進むにつれ低下し，且つ ACTH 反応性も減弱するのである。

従って前葉より代償性の ACTH 分泌増加が行なわれ，ここに顕著な皮質の肥大が招来されるであろうと推定される。

D. 副腎摘出ウサギのアテローム性動脈硬化発生について

上記実験の結果，血清コレステロール濃度の上昇に応じ副腎皮質機能の低下を見たので，これが過コレステロール血及びアテローム発生経過に如何なる影響を与えるかを端的に検すべく，副腎摘出ウサギについてコレステロール投与実験を試みた。

本実験に於いてコレステロール投

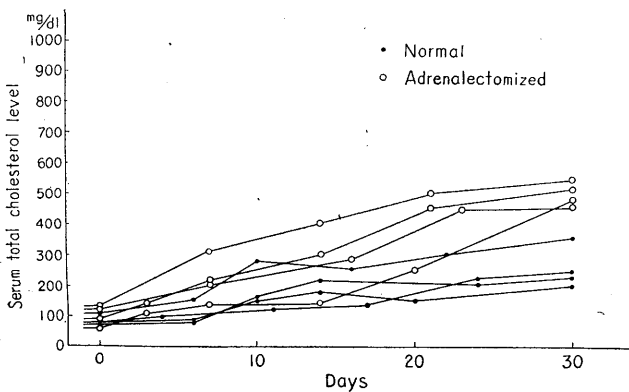


Fig. 7.

Effect of Adrenalectomy upon the Elevation of Serum Total Cholesterol Level by Cholesterol-feeding (Cholesterol doses, 0.2g/kg three times a week)

与量は副腎摘出群に於ける一般状態の障害を可及的に避けるため、週3回 0.2g/kg 投与とし正常群に対する同量投与のものと比較検討した。結果は第7図に示す如く副腎摘出群に於いては血清コレステロール濃度は正常群に比しより急速に上昇する。

副腎の有無とアテローム形成の難易についてはコレステロール投与期間及び血清コレステロール濃度の高低も関係し長期投与に際しては何れの場合も高度のアテロームをみるので判定は容易でない。投与期間80日以内の実験について比較すれば第3表A及びBに示す如くである。アテロームは何れの場合も血清コレステロール濃度が 500mg/dl を越えねば発生せず、形成されたアテロームの程度を軽度 (+), 中等度 (++) , 高度 (+++) に分けて比較すれば副腎摘出群に多少形成促進の傾向を見る。しかし何分にも血清コレステロール濃度上昇速度の早いことを考慮すれば、決定的結論はさしひかえるべきであろう。

IV. 考 察

以上の実験に於いて著者はウサギに於いては、コレステロール投与による過コレステロール血と共に副腎が顕著な形態学的変化を示し、機能的には皮質のそれが低下することを明らかにし、且つ副腎摘出はコレステロール投与により過コレステロール血症の成立を促進することを述べた。又この副腎肥大が脳下垂体存在の下に於いて始めて顕著にみられる事を考え併せ、肥大現象を機能低下に対する代償性のそれと推定したのである。かかる見地からすればコレステロール投与による過コレステロール血症の経過に於いて、副腎皮質を介在とする1つの悪循環的傾向が想像される。即ち過コレステロール血の出現と共に皮質機能は低下し、低下した皮質機能は過コレステロール血症を促進し、茲に顕著なアテローム形成が行なわれるというのである。

副腎皮質肥大が過コレステロール血症に直接基づくことは、コレステロール投与により過コ

レステロール血症を示さないラットでは、その肥大を見ることがない事より明らかで、ここに過コレステロール血時の皮質によるコレステロール摂取、次いでその機能低下という関係が想像される。

副腎欠損とアテローム形成自体の難易に関しては積極的証明をなし得なかった。序論に述べた如く副腎皮質とコレステロール投与によるアテローム形成の関連については種々の論が行なわれるも、何ずれの研究者も Cortisone 投与は血清コレステロール濃度の上昇は阻止せぬがアテローム形成を抑制するとの結論を得ている。その Cortisone による抑制機序にかんしては、Stumpf 等¹⁵⁾は血清リポイドに対するコレステロールの比率の低下を、Wang 等⁵⁾は大動脈透過性減少を推測している。之等の成績に於ける Cortisone 投与量は Stumpf 等 5mg/日、Wang 等 3mg/日の連日投与であり、長期投与では各種の障害をみるので成績の解釈には注意を要する。

何れにしても Cortisone 投与成績をもってその生理的分泌のコレステロール・脂質代謝に及ぼす影響を逆に推測することは困難であり、糖質ステロイド分泌欠損はコレステロール投与による過コレステロール血を来たし易い事実を如何に解するかが問題となる。これについてはコレステロール投与に対するウサギの特異性も考えられねばならぬ、

Friedman等¹⁶⁾は肝細網内皮系によるコレステロール含有 Chybomicra の摂取能がウサギではラットに比して劣弱である事を指摘している。この見解に基づき著者は山形¹⁷⁾のコンゴロート法に依り肝細網内皮系の機能を少数例ではあるが検討したのでここに附記する。コンゴロート係数は正常群では20~26、副腎摘出群では23~25、コレステロール投与群では35~40 となった。即ちコレステロール投与群ではその細網内皮系の機能低下がうかがわれるも、副腎摘出群と正常群との間に差を認め得なかった。従って副腎欠損による糖質ステロイド分泌欠損が肝細網内皮系の機能低下を来たし、過コレステ

ロール血出現を促進するとは考え難いことを知った。

以上過コレステロール血と副腎皮質の間には相互に密接な関係の存することは確かであるが、その機序については今後の検討を要する。

V. 結 論

著者はウサギのコレステロール投与による血清コレステロール濃度上昇並びにそれに伴う副腎肥大の状況について検討し、更に副腎摘出ウサギに於けるアテローム発生を検討し、次の如き結論を得た。

1) 副腎の重量増加は血清コレステロール濃度の上昇にほぼ比例して増加し、約10倍近くに達する顕著な増加を示す。

2) 副腎肥大は皮質の束状層に顕著であり副腎コレステロール濃度も増加する。しかし皮質機能は各種検査で低下すると判断され、ACTHに対する反応性も著しく減ずる。

3) コレステロール投与による副腎皮質の肥大は脳下垂体前葉別出ウサギでは遙かに軽度となる。正常ウサギにみる顕著な肥大は機能低下を来す副腎皮質に対する代償的 ACTH 分泌によると考えられる。

4) 副腎摘出ウサギでは血清コレステロール濃度の上昇が促進されるが、アテローム形成には大差をみない。

稿を終るに当り、終始御懇切な御指導と御校閲を賜った恩師福田篤郎教授に対し、深甚なる感謝の意を捧げると共に、当教室員諸氏の御協力を深謝致します。

文 献

- 1) Chuma, M. (1923) Über Organveränderung nach Lanolinütterung beim Kaniuchen. Virchows

- Archiv, **242**, 275
- 2) Altschul, R. (1951) Experimental cholesterol atherosclerosis. Archiv. Path. **51**, 617
- 3) Constantinides, P., Szasz, G., Harder, F. (1953) Retardation of Atheromatosis and Adrenal Enlargement by Heparin in the Rabbits. Arch. Path. **56**, 36
- 4) Gordon, D. (1954) The effect of cortisone on the serum lipid and on the development of experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbits. J. Exp. Med. **99**, 371
- 5) Wang, C. I., Schaefer, L. E., Adresberg, D. (1955) Experimental studies on the relation between Adrenal Cortex, Plasma Lipids, and Atherosclerosis. Endocrinol. **56**, 628
- 6) 中神義男 (1957) 日本人の血清総コレステロール濃度について 日本生理誌 **19**, 453
- 7) Zlatkis, A., Zak, B. & Albert, J. B. (1953) A new method for the direct determination of serum cholesterol. J. Lab. & Clin. Med. **41**, 486
- 8) Knobil, E., Hagney, M. G., Wilder, E. J. and Briggs, F. N. (1954) Simplified method for determination of Total Adrenal cholesterol. **87**, 48
- 9) 大森重次 (1953) 家兎脳下垂体別出法 慈大誌 **66**, 1
- 10) 福田篤郎 (1952) On bilateral Adrenalectomy in Rabbits. Jap. J. Physiol. **2**, 208
- 11) Grindlay, J. H., and Cain, J. C. (1950) Lymph fistulas in trained dogs. **27**, 152
- 12) Pincus, G. and W. H. Pearlman (1941) Fractionation of neutral urinary steroids. Endocrinol. **29**, 413
- 13) Pfister, H. (1952) Beitrag zur Methodik der 17-Keto-steroidbestimmung. Biochem. Zeitschrift. **323**, 157
- 14) 高橋秀吉 (1954) コレステリン代謝産物に関する研究 科学試験研究報告集録 **7**, 143
- 15) Stumpf, H. H. & Wilens, S. L. (1954) Inhibitory Effect of Cortisone Hyperlipemia on Arterial Lipid Deposition in Cholesterol-Fed Rabbits. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **86**, 219
- 16) Friedman, M. and Byers, S. O. (1954) Pathogenesis of Dietary-Induced Hypercholestermia in Rabbit. Am. J. Physiol. **179**, 201
- 17) 山形敏一 (1954) 細網内皮系統と肝機能 医学書院

Summary

It has been observed that marked hypertrophy of adrenal cortex occurs in rabbit fed cholesterol. The degree of hypertrophy was roughly proportional to the serum cholesterol level.

Functional tests, however, showed hypofunction of the cortex.

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

単一神経線維の活動電位の新しい記録法と重金属イオンの単紋

輪に及ぼす影響について 612. 813-083:612. 014. 467. 4

New Recording Method of Membrane Potential of Single Nerve Fiber and the Effects of Heavy-metal Ions on the Single Node of Ranvier.

松 本 義 雄 (MATSUMOTO-Yoshio) *

1. いとぐち

細胞内記録法として微小電極の電気生理学に齎した数々の利点に就いては今日よく知られている¹⁾。しかるに微小電極を有髄単一神経線維に應用してその活動電位の誘導を試みて成功したものは比較的少ない²⁾³⁾。しかも得られた結果は必ず

しも十分に信頼するに足りない。電極先端の内径が 0.5μ 程度のものを有髄神経線維に刺入する場合、大なり小なり修復不能な障害が現われて、長期に亘って安定な活動電流を記録することは極めて困難である。

Huxley and Stämpfli⁴⁾ は極めて ingenious な方法によって単一有髄神経線維の膜電位の記録を嘗て行なったことがある。この方法は極めて高度の技術を要し micromanipulation の困難の為かその後膜電位の記録法としてはあまり発展しなかったようである。

1955年 Tasaki and Frank⁵⁾, Stämpfli⁶⁾ によって発表された方法は従来の insulator bridge を用い、細胞内電極法と同じ原理によって直接に膜の静止電位と活動電位を長時間に亘って記録しうるもので極めて注目すべき方法である。

著者はこの新しい膜電位記録法を應用して単

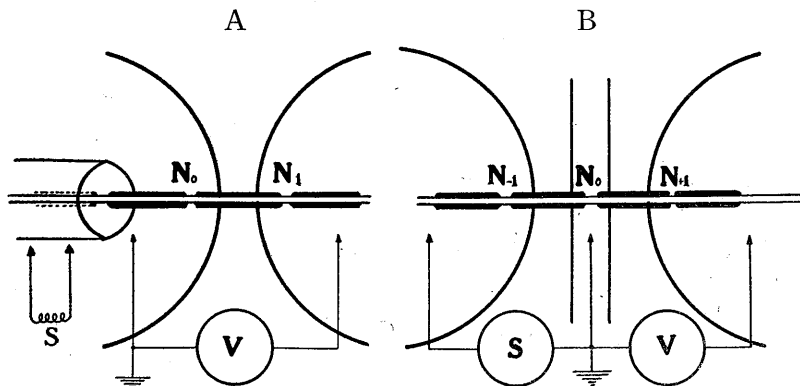


Fig. 1.

Set-up of the arrangement of the input to record the conducted (A) and initiated (B) action potentials.

N₀: node of Ranvier concerned. N₋₁: proximal node. N₊₁: distal node. S: isolated stimulator. V: voltage recorder.

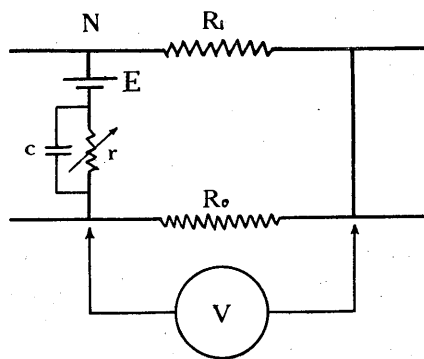


Fig. 2. Equivalent circuit of the node.

R_i: internal (Axonal) resistance of the internode. R_o: external resistance of the internode. r: transversal membrane resistance at the node of Ranvier. c: membrane capacitance. E: membrane potential (action pot).

一有髄線維に及ぼす2,3重金属イオンの影響を検討し、いささか所見を得たのでその一部をここに発表したい。

* 新潟大学医学部第1生理学教室 (内菌耕二教授)
〔昭和33年8月2日受付〕

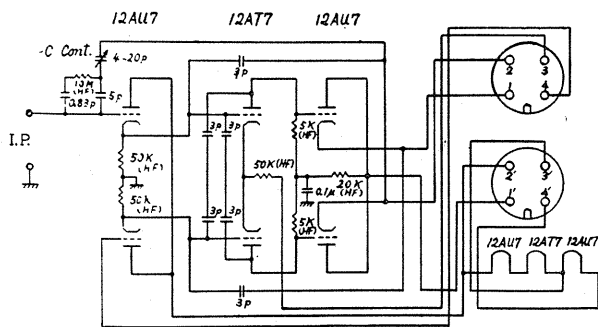


Fig. 3. Block-airgram of the head-amplifier.

-C: capacitor to compensate the floating capacity in the input circuit.

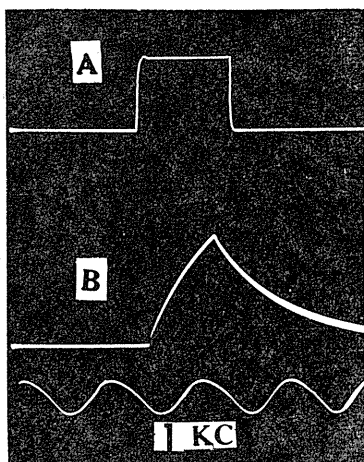


Fig. 4.

Wave-form calibration. A shows the square-pulse compensated by capacitor C. B shows the distortion of the square pulse when the 100 MΩ resistor was connected to the input terminals.

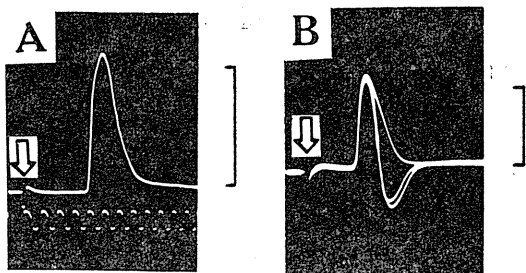


Fig. 5. Mono- and bi-nodal action potentials. A: conducted impulse recorded by the arrangement as shown in Fig. 1, A. B: conducted binodal impulse. Conduction block occurred from time to time when the internode between the gap was desiccated by gentle fanning. Arrows show the stimulus artifact. Time-scale msec. Vertical calibration 100 mV.

Ⅱ. 実験方法

記録法の原理

この方法の原理に就いては上記Tasaki and Frank の論文に詳しいが、その要点を記せば次のようになる。第1図A, Bにおいて N_0 を active な絞輪とし N_{-1} , N_{+1} を depolarize された inactive な絞輪とする。今、注目する絞輪 N_0 の nodal membrane が E なる膜電位をもっているとする、第2図の等価回路から次の式が導かれる。即ち、

$$V = E \times \frac{R_0}{R_0 + R_1 + r}$$

但し、 V は測定される電圧、 E は膜電位、 R_0 は internode の external resistance, R_1 はその internal (axonal) resistance, r は node の transverse membrane resistance である。

今、若し $R_0 \gg R_1, r$ の条件が成立するとすれば

$$V \approx E$$

となり、細胞外電極によって絞輪の電源電位 E が測定されることになる。実際、条件によっては $R_0 \gg R_1, r$ は容易に実現されるのであって後述の如く、本法によって測定される膜の静止電位及び活動電位は細胞内電極によって測定される筋や神経（特に巨大神経）の電位に略々等しい。本法においては微小電極の電極抵抗に相当するものは $R_0 + R_1 + r$ であって、これだけの電極抵抗値をもった微小電極で膜電位を測定することと等価的である。従ってこのために用いられる増幅器の入力回路は細胞内記録の場合と同じく特別な注意が必要である。

第1図Aは神経幹を刺激した伝導性活動電位を記録する際の導出法を示し、Bは N_0 以外の絞輪を全部脱分極して不活性にし、刺激装置Sによって N_0 のみを興奮せしめ、活動電位の initiation を記録する際の配置を示したものである。

増幅器の入力回路

Stampfli 等⁷⁾ によれば有髄の単一神経線維

の電気抵抗は一般絞輪間部につき $80\text{M}\Omega$ 程度となっている。髄鞘を乾燥せしめた場合には internode の external resistance (第2図 R_0) は $200\text{M}\Omega$ 程度にも達するとされている。従って田崎の bridge method によって細胞外誘導を行う際の入力の見掛け抵抗は略々この程度の高抵抗に達するものと思わなくてはならない。従って絞輪 N_0 において生起する膜の活動電位の速い過渡的電気現象を正しく補えるためには、増幅器の入力回路は特別の考慮を必要とする。細胞内電極として使用される硝子微小電極の電気抵抗は $20\sim 50\text{M}\Omega$ であって、この際にも入力回路には特別の考慮を必要とした。従って単一有髄線維の活動電位の記録に際しては更に一層の注意が要請される。この条件を充たす為に松尾等⁸⁾は特殊な回路を考案している。その head-amplifier の block-diagram は第3図に示すようなもので、負性容量によって入力回路の浮遊容量を補償し、増幅器の fidelity を十分に高くしてある。第4図は第3図の入力回路の補償用可変コンデンサ C によって波形の歪みを十分に補償していることを示している。この合場には入力に $100\text{M}\Omega$ の純抵抗がつないである。 C の補償のない時の波形は同図 B に示してある。この著しい波形の歪みが C の調整によって十分に補償できる。同図 A はこれを示す。実用上 $200\sim 300\text{M}\Omega$ の抵抗をつないでも、さ程の支障はない程度であった。松尾⁸⁾の回路では入力回路の格子電流は $(1\sim 9)\times 10^{-12}\text{A}$, rise time は $100\text{M}\Omega$ の入力抵抗のとき $30\sim 40\mu\text{sec}$ であった。

Ⅲ. 結 果

間接刺激による活動電位の観察

第1図 A に示すように、髄鞘部のみを空中に露出し、絞輪 N_0 , N_{+1} 等を Ringer 液中におき、神経幹の一端を isolated stimulator S によって刺激すると第5図 A , B に示すような形の活動電位が得られる。 A は N_{+1} を不活性にした際に得られた単絞輪性の活動電位であり、 B は

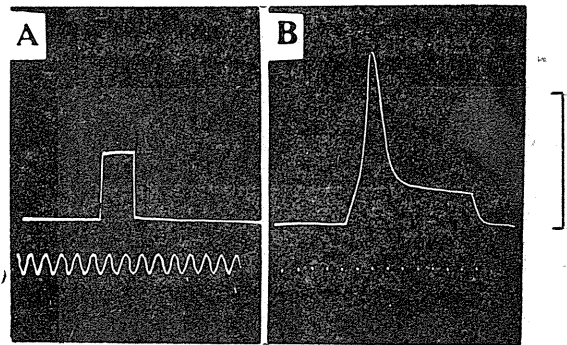


Fig. 6. Spike initiation by direct stimulus of the node (N_0). A: Figure of the compensated square pulse taken when the single fibre was laid between the gaps. B: Initiated impulse by outward current. Calibration 50mV . Time-scale msec.

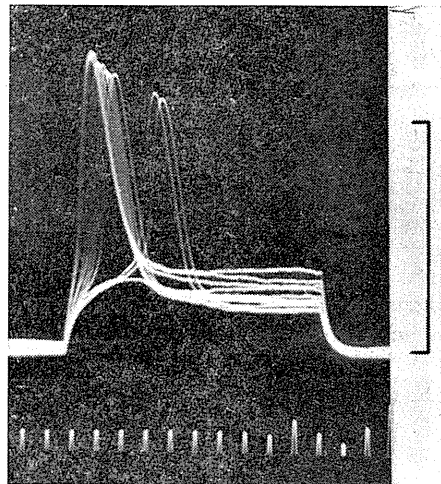


Fig. 7
Threshold determination. Stimulus strength was increased gradually by adjusting the volume control of the out-put of the isolated stimulator. Calibration 50mV . Time-scale msec.

双絞輪性のものである。 B 図で注意すべきことは絞輪 N_0 から N_{+1} への興奮伝導が髄鞘露出部の乾燥によって時々中絶され、双絞輪性活動電位が単絞輪性になることである。更に従来の単一有髄線維の活動電位の記録と異なり、 100mV 以上に及ぶ電位が得られ、電位変化の時間的経過も忠実に観察されることも本法の有益な点の1つである。

第5図 B の双絞輪性の活動電位が単絞輪性に変化するのには次のように説明される。髄鞘の乾燥による internode の抵抗の増大によって回路

を流れる活動電流の大きさが減少し、 N_{+1} を興奮させるだけの強さに達し得ないからである。

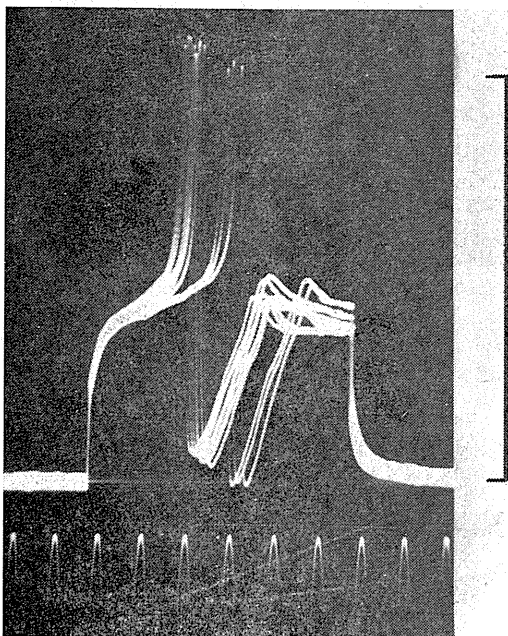


Fig. 8.

Binodal action potential initiated at node N_0 and conducted to node N_{+1} . Voltage calibration 50 mV. Time-scale msec.

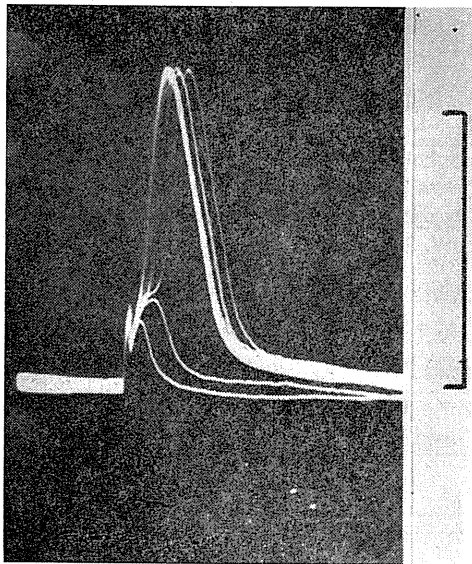


Fig. 9.

Local response and the spike potential initiated by a brief shock (about 100 μ sec). Voltage calibration 50 mV.

直接刺激による観察

第1図Bに示すような方法によって観察すれば第6図のような記録が得られる。このさいには絞輪 N_{-1} , N_{+1} はいずれも不活性化されている。 N_0 のみが外向き電流によって刺激され、その強さが一定値に達すると N_0 の興奮がおこる。Aは導出電極間に単一神経線維をつなぎ更正用の矩形波を入力に入れた際の歪みが補償用

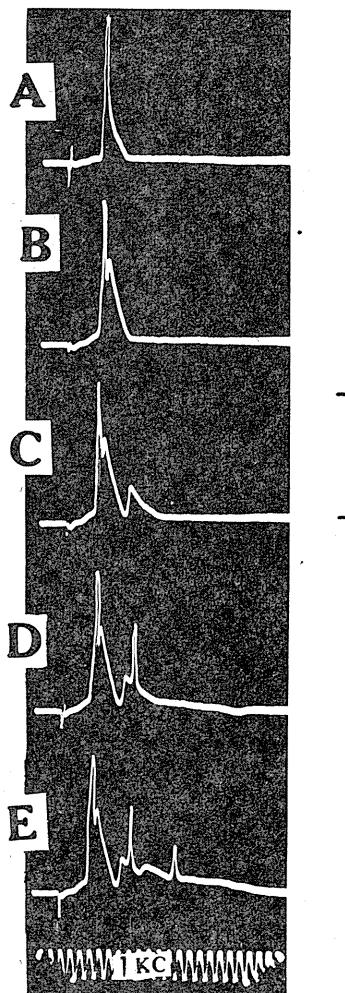


Fig. 10.

Prolongation of the spike-duration. Multiple-fiber preparation was laid between the air gaps. Responses of several single fibers were shown. Note the prolongation of the spike duration in the falling phase of the action potential. The spike height was decreased by the reduction of the resistance R_0 in Fig. 1, A. Voltage calibration 20 mV.

コンデンサによって補償された状態を示す。Bはこの際に得られた単絞輪の活動電位である。第7図は刺激の強さを徐々に変化せしめた際の記録である。閾値に達すると一見 all or none type の response が見られるけれども、仔細に見ればその大きさは必ずしも一定でない。ことに微量の麻酔薬を作用せしめた際、あるいは、線維に minor injury のある場合にはこのことが極めて顕著に現れる (未発表)。第8図は N_0 , N_{+1} の両絞輪ともに興奮した際の双絞輪性活動電位である。

第9図は N_{+1} , N_{-1} を共に不活性にしておいて、絞輪 N_0 に外向きの short pulse (0.1 msec) を作用せしめた際の活動電位である。閾値以下の刺激では local response が現われ、just threshold の刺激では all or none type の response の現われることが示されている。従来の活動電位の記録法では直接に有髄線維の local response を証明することは困難であったが、本法によれば無髄神経の局所応答と同じように明瞭な local response が得られる。これも本法の有利な点の1つである。活動電位の大きさは110mV程度, local response は 20mV 程度であった。

異常に長い持続の活動電位

毎秒1回位の頻度で神経幹の一端に刺激を加え、単一線維の部分から活動電位を記録している際に、著者は異常な形のものの現われることに気がついた。第10図は神経幹の中から数本の

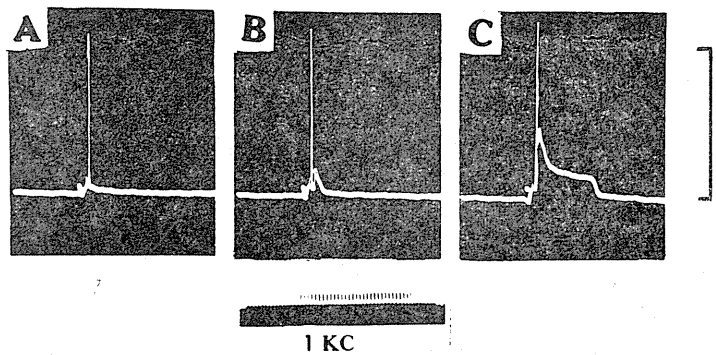


Fig. 11.

Response of the two-fiber preparation. Two responses of different spike height and duration are shown. The one fiber responded normally but the spike-duration of the other fiber was prolonged gradually during the investigation of 30 minutes. Voltage calibration 30 mV.

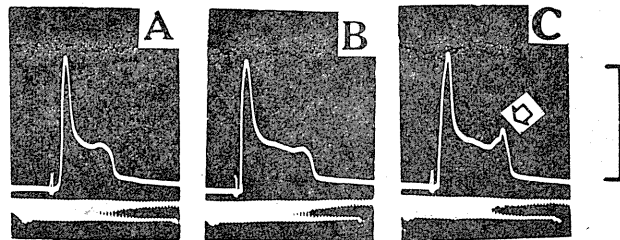


Fig. 12.

Extreme prolongation of the spike-duration. After about 10 minutes of stimulation (1/sec) a notch appeared at about 1/3 of the spike-height. The prolongation of the spike was mainly due to the plateau formation of the falling phase. Arrow in C shows the small spike appeared at the end of plateau. Voltage calibration 100 mV. Time-scale msec.

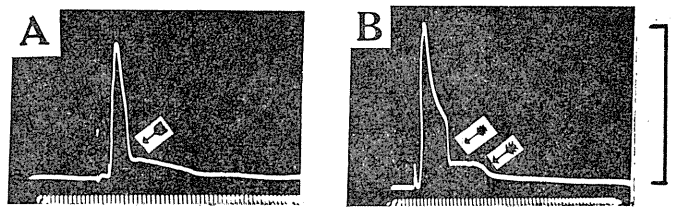


Fig. 13.

Step formation in the falling phase of the spike. If often occurred that one or two steps appeared by the application of CoCl_2 -solution. Voltage calibration 100 mV. Time-scale msec.

単一線維の束を分離しその活動電位を記録したものである。刺激をくりかえしているうちに波形が次第に分離し複雑化しているのが示されている。中に活動電位の異常に長いものの存在することが注意される。この持続の長い反応を更に詳しく検討すべく行なったものが次の第11図

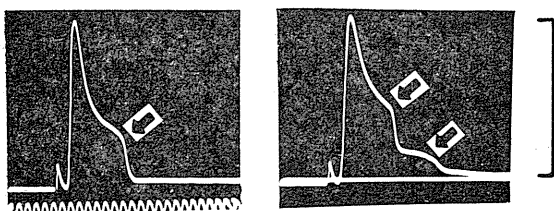


Fig. 14.

Double steps on the plateau. One step appeared on the falling phase and then another step reappeared at the end of the plateau. Voltage calibration 100 mV. Time scale msec.

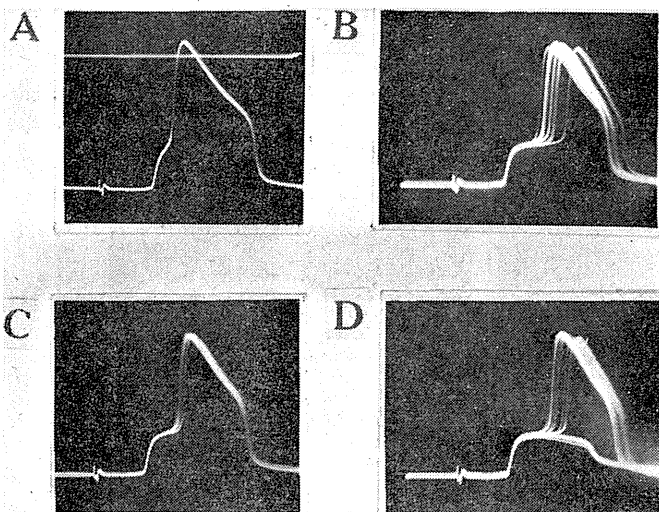


Fig. 15.

Step on the rising phase of the spike. Soon after the application of CoCl_2 solution a step appeared on the rising phase of the spike in the arrangement shown in Fig. 1, A. This seemed to be due to the activity of proximal node of Ranvier (N_{-1}). This notch deepened gradually and then the activity of N_0 was blocked. Voltage calibration 100 mV.

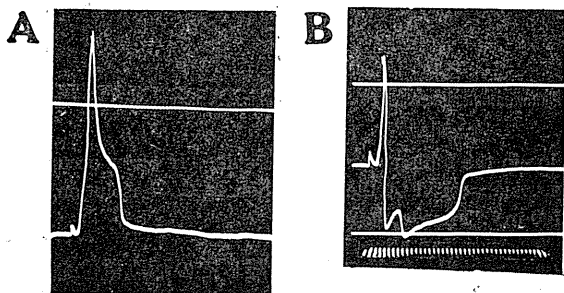


Fig. 16.

Separate application of CoCl_2 . A shows the prolongation of the spike duration when the CoCl_2 solution was poured into the Ringer pool where N_0 node was maintained, while B shows the spike deformation, (prolongation of the positive swing) when CoCl_2 was applied at N_{+1} . Voltage calibration 50 mV. Time-scale msec.

である。この場合には active な線維は 2 本である。1 本の線維は始めから正常な持続の活動電位を発現しているにもかかわらず、別の線維の活動電位は高さが低く、持続時間は次第に延長している。

第12図は単一線維に見られた典型的な長い持続の活動電位である。この単一線維の始めの response は第5図Aに示すように通常の持続のものであった。これに毎秒1回位の頻度の刺激を加えているうちに10分目頃から徐々にその持続が延長し始め 50msec 以上に達しやがて持続は減少し正常に復帰し spike height も正常の 1/3 位に減少した。持続時間の延長は専ら falling phase の延長にもとづいており、rising phase の時間的経過には著変は認められなかった。持続が延長して活動電位の形は恰かも細胞内電極によって記録された心筋細胞の活動電位に似ていた。

ただ、plateau の高さは spike の高さの約 1/3 にすぎなかった点がこれと異なった点である。第12図Cは plateau の最後に更に small spike の出現したものと思われる。

重金属イオンの作用

del Castillo⁹⁾, Takahashi¹⁰⁾, 高橋¹¹⁾等は 2, 3 の重金属イオン、特に CuSO_4 , CdCl_2 , CoCl_2 等の所謂 SH 基阻害剤の神経線維にたいする特殊作用に就いて述べている。著者は先に述べた単一線維の活動電位の持続時間の延長の本態をしらべるために、絞輪部にこれらの薬物を作用せしめた際の変化を追求した。用いる化学物質によって多少の相違は認められたが、傾向は皆同一であった。第13図は

1%の CoCl_2 -Ringer を作用せしめた際に現われた falling phase の step である。第14図Aでは1つの step しか現われていないが、Bでは2つの step が見られる。この場合にも rising phase には殆んど変化は見られない。第15図は間接刺激による伝導性の impulse の rising phase に step の現われた例を示してある。この実験では絞輪 N_0 に CoCl_2 -Ringer 液が作用させてある。Aで見られる step が時間の経過と共に次第に著明になり (A~C), Dにおいて遂に伝導の阻止させられた経過が示してある。絞輪 N_0 と N_{-1} の2つの活動電位の加重したもので、 N_1 の活動電位が CoCl_2 液によって阻害されその大きさを減少し、 N_0 の閾値も上昇と相まって conduction block がおこるものと思われる。

第16図Aは N_{+1} を不活性化し、 N_0 に CoCl_2 -Ringer 液を作用せしめた際の変化を示し、Bは N_{+1} に作用せしめた際の双絞輪性の活動電位の変化である。これによって CoCl_2 液の作用は絞輪に単独に現われることがしめされる。先に見られた数10~数100msec に及ぶような異常に長い持続時間の延長はこれらの SH 基阻害剤によっては出現しなかった。

SH 基による恢復

del Castillo⁹⁾, Takahashi¹⁰⁾ 等によれば SH 基阻害剤による興奮の block は glutathione, cysteine 等の SH 基によって恢復せしめられることが示されている。

著者は単一有髄線維の活動電位を新しい導出法によって観察しながらこの事を再検討した。低濃度の SH 基阻害剤でその作用が顕著に現われていない際には絞輪部を Ringer 液で洗滌するだけで直ちに活動電位の deformation——spike height の低下と持続時間の延長——は恢復する。しかし高濃度例えば 0.1% 程度の CoCl_2 -Ringer 液によってかなり著明な活動電位の変化のおこったものは Ringer 液のみによる洗滌ではなかなか恢復しない。しかるにこの際 glutathione, cysteine 等を加えてやると極めて急速に恢復がおこる。第17図はこのことを示す。Aは対照で活動電位の終わった後の pulse は 50mV の更正電位である。distal node N_{+1} は不活性化し単絞輪性活動電位を記録したものである。Bは絞輪 N_0 のおかれている Ringer-pool 中に CoCl_2 結晶の微小片を投入して数秒後にとった活動電位の変化である。時間の経過と共に falling phase の持続が著明に延長する事が B, C, D に示してある。そこで CoCl_2 -Ringer 液をとりのぞき cysteine-Ringer 液でおきかえてやると、活動電位の deformation は急速に恢復して略々

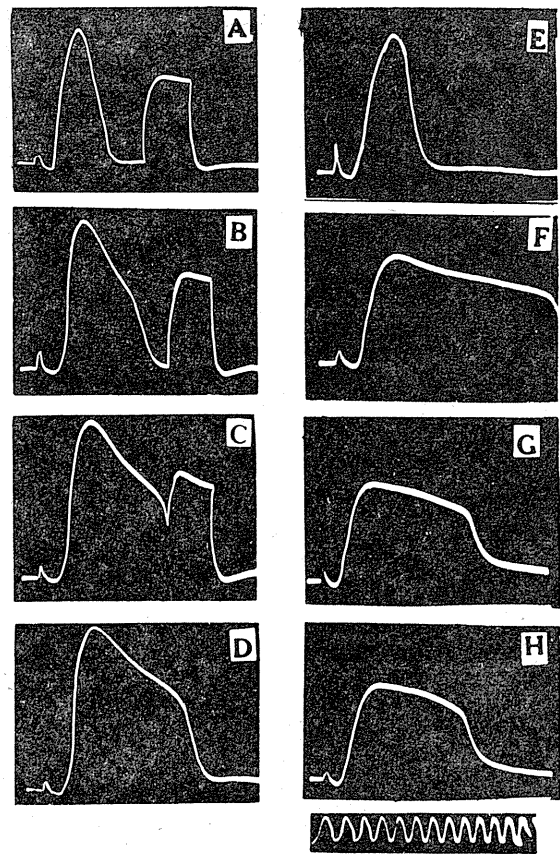


Fig. 17. Gradual prolongation of the spike.

A: control. Square pulse which is shown after the spike is 50 mV calibration. B-D: show the prolongation of the spike. E: shows the recovery by application of cysteine solution. F: deformation of the spike occurred when the CoCl_2 was applied again. G, H: gradual recovery of the spike duration by the application of cysteine. Time-scale msec.

thione, cysteine 等を加えてやると極めて急速に恢復がおこる。第17図はこのことを示す。Aは対照で活動電位の終わった後の pulse は 50mV の更正電位である。distal node N_{+1} は不活性化し単絞輪性活動電位を記録したものである。Bは絞輪 N_0 のおかれている Ringer-pool 中に CoCl_2 結晶の微小片を投入して数秒後にとった活動電位の変化である。時間の経過と共に falling phase の持続が著明に延長する事が B, C, D に示してある。そこで CoCl_2 -Ringer 液をとりのぞき cysteine-Ringer 液でおきかえてやると、活動電位の deformation は急速に恢復して略々

対照に近づく、そこで再び CoCl_2 結晶微小片を Ringer-pool 中に投入すると同様な変化がおこ

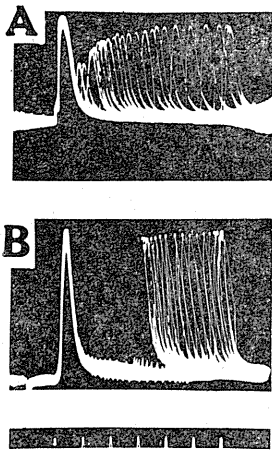


Fig. 18.

Recovery of the spike of normal fiber shown as a control. A: myelinated single fiber. B: giant fiber of the crayfish. Spikes were recorded by intracellular electrode.

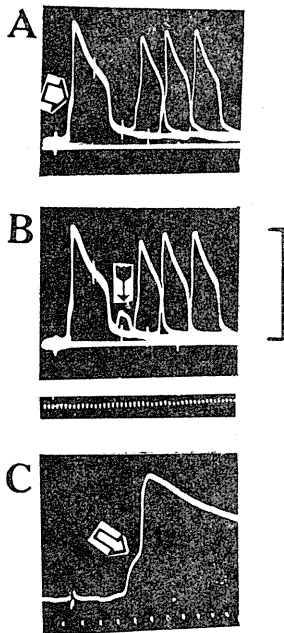


Fig. 19.

Recovery of the affected fiber by CoCl_2 solution. Notches appeared on the rising phase of the spike as shown by arrows in A & C. When the stimulus interval was too short, the test response was extremely small as shown by arrow in B. This small spike shows the activity of node N_{-1} . Voltage calibration 100mV. Time-scale msec.

る。下はこのことを示している。G.Hは延長した活動電位の持続時間が cysteine によって恢復する状況を示している。

この際、著者の注意を惹いたことは、これら SH 基の中で恢復力の最も強いものは cysteine で、glutathione これにつき cysteine は殆んど効果がないということであった。

恢復曲線による検討

第1図のA又はBの配置により、刺激装置を2個併列に使用し conditioning shock と test shock を適当な時間間隔であたえる事により、単一絞輪の活動電位の恢復曲線を描くことがで

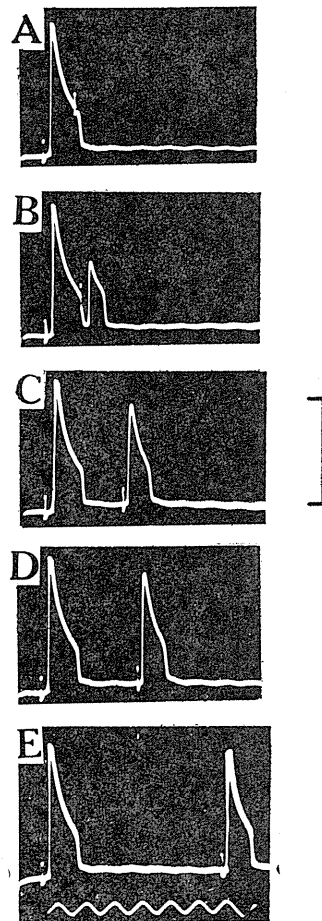


Fig. 20.

Recovery of the spikes. Conditioning and test stimuli were given at various intervals to know the recovery process of the spike. The recovery curves of these spikes shown in Fig. 22 B & C. Time-scale 20msec.

きる。第18図Aはこのようにして得られた例の1つである。極く短時間の間に各種intervalの刺激をあたえ、conditioning shock による活動電位の oscilloscope 上に現われる時点を一定点に固定しておけば、次々に現われる test shock にもとづく活動電位を1枚のフィルムにおさめることができる。これらの活動電位の peak を結んでその envelope をつくればこれが直ちに恢復曲線となる。同図Bは比較のために出した無髄神経（ザリガニの巨大神経）の恢復曲線で細胞内電極によって得られたものである。

SH 基阻害剤による恢復曲線の変化

第1図Aの配置によって伝導性活動電流の恢復曲線を描いたものが第19図A, Bである。Aの矢印の所に step が見えるのは微量の CoCl_2 液による絞輪の障害を示したものである。絞輪 N_{-1} , N_0 の興奮性が低下すると共にその活動電位の高さも低下する。従って絞輪 N_{-1} から N_0 への伝導に時間を要するようになるのである。刺激間隔が更に短くなると test shock によっては絞輪 N_{-1} の活動電位しか発現せずここに伝導阻止のおこったことが示れさる。同図Cはこの step を更に明瞭に示すために速い速度で oscilloscope の時間軸を掃引したものである。第20図は別々のフィルムに1回ずつ掃引して活動電位を記録したものである。第21図は絞輪 N_{-1} に基づくと思われる小さな活動電位の変化を追求した一連の写真である。2つの刺激の間の時間間隔の延長と共にこの小さな活動電位が次第に大きくなり、遂に一定の大きさに達すると絞輪 N_0 にもとづく活動電位の発現する様子がこれによって明瞭に示されている。この臨界電圧は対照の活動電位の約21%, 絶対電位に換算すれば 25mV 程度である。第22図aは第18図Aの活動電位の高さの恢復曲線を示し、b及びcは第20図の活動電位の高さ及び持続時間の恢復曲線を示したものである。第22図dは第21図から得られた恢復曲線で絞輪 N_{-1}

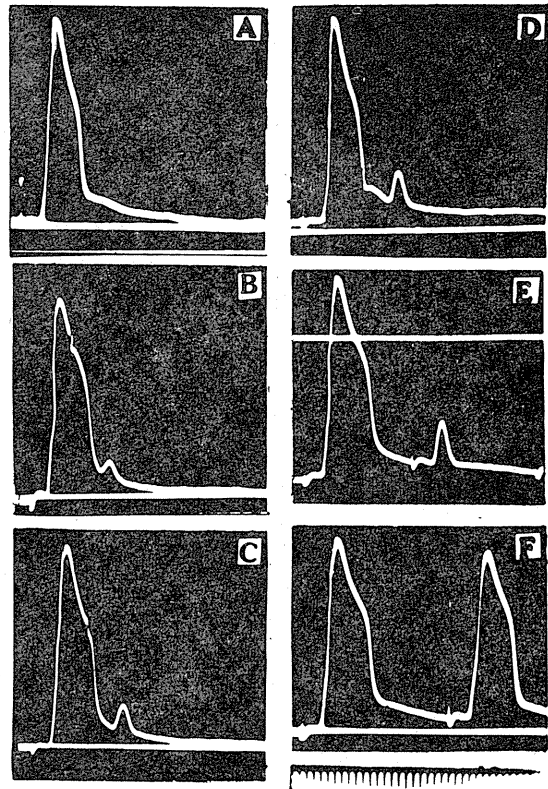


Fig. 21.

Recovery of two spikes of nodes of N_{-1} and N_0 . The small spikes at the tail of the spikes were the responses of node N_{-1} . The conduction took place only in F. The recovery curve of these small spikes is shown in Fig. 22 d.

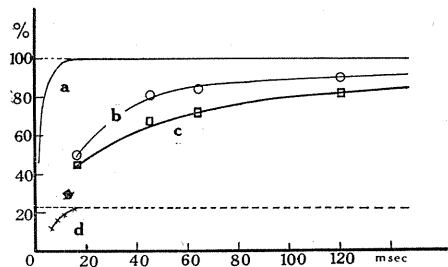


Fig. 22.

Recovery curves of the spikes drawn from Fig. 20 and 21. a is a control taken from Fig. 18, A. b is the recovery curve of the spike height, while c is the recovery of the duration of the same impulse. Conduction of the spike from N_{-1} to N_0 was taken place at the point shown by arrow in d.

の活動電位の高さが対照の21%に達した時始めて絞輪 N_0 の活動電位の発現することを図式的に示したもので、矢印の所から臨界的に N_0 の

興奮がおこるのである。第22図においてはa以外はいずれもSH基阻害剤の作用を受けた単一神経線維から得られたものである。このような状態の絞輪をRinger液で洗い、更にSH基を作用せしめることによって曲線はいずれも第22図aに近づく。

IV. 考 察

Tasaki and Frank⁵⁾, Stämpfli⁴⁾等によって創始された単一有髓神経線維の活動電位の新しい記録法によって、細胞内電極によることなく、殆んどこれと同等の効果を挙げることが確認された。著者等は更に実用的な high impedance, high fidelity の特殊増幅器を利用して、蛙及び蟻等の単一線維の活動電位を記録した。これら有髓神経線維はその直径が比較的小さく、細胞内電極を利用するには極めて困難な材料である。さらに進んだ細胞内記録法の確立される迄は、単一線維分離法を用い、活動電位を細胞外電極によって記録するという方法は極めてすぐれた実用的方法といえることができる。

この方法を用いることによって従来細胞内電極を用いることのできなかった小線維の活動電位が高い fidelity をもってその絶対値に極めて近いものを記録する事ができるようになった。こうして細胞内電極法によって得られた活動電位の絶対値と、ここに述べた細胞外記録法によって得られた値とが comparable なものとなって来た。従来用いられていた電流記録法では増幅器の増幅度を極めて高くすることが必要であったし、得られた電位も数10, 数 $100\mu V$ という極めて微小なものであった。しかるに本法によればこれの数100倍に近い入力電圧が得られ、従って増幅も比較的簡単で、多くは直流増幅器を十分に利用して活動電位に就いての研究を正しく且つ詳細に実施することができる。

著者はこの方法によって先ず単一絞輪を直接、間接に刺激しうる bridge method を採用し、絞輪に及ぼすSH基阻害剤の作用を検討した。del Castillo 等によればカドミウム、銅、水銀、銀、ウラニウム等の塩化物は神経線維に

可逆性の伝導遮断を惹起しうることを示している。しかるに彼の実験は神経幹に就いて行なわれたものであって、単一神経に関する検討は行なわれていない。del Castillo のいうように、 $0.01M$ の塩化カドミウム、 $0.0001M$ 硫酸銅、 $0.0025M$ の塩化水銀、 $0.00001M$ 硝酸銀、 $0.001M$ の硝酸ウラニウム等の重金属イオンは単一神経線維に対して速かな伝導遮断を惹起する。また伝導遮断の起った線維に cysteine, glutathione を作用せしめると殆んど瞬間的に興奮伝導の回復がおこる。これらの実験結果から del Castillo は次の結論を惹き出している。即ち、

a) 重金属イオンによる神経線維の興奮性喪失に就いて神経のSH基が関連しているという直接の証明は存在しない。しかし神経線維の興奮伝導という現象に神経蛋白のもつSH基が何等かの意味で関与しているということは十分に推論することができる。

b) SH基阻害剤による興奮伝導の遮断もそのSH基による回復も極めて速かに起るということから、拡散現象がこれに関与しているとは考えられない。これらの現象に関与しているものは細胞の極く表層に存在しているものと思われる。

最近の電子顕微鏡の研究によれば有髓神経のラ氏絞輪部にも軸索膜が存在し、リポイドとプロテインからなる2重構造が明瞭にされている(Robertson, Gasser, Sjöstrand, 本陣, 内蘭等)。internode は髓鞘によって幾重にも被覆されており、電気刺激に対しても化学的刺激に対しても閾値が高いことは古くからよく知られている。従ってこれら有髓神経線維に及ぼす薬物の作用は先ず無髓のラ氏絞輪部に作用することは疑いがない。

しかるに、無髓神経(ザリガニの巨大神経)に対しては同一濃度のこれらSH基阻害剤は何等の作用を示さない。著者は約10倍に近い濃度の $CoCl_2$ をザリガニの巨大神経に作用せしめたけれども、神経に伝導障害を起させることは出来なかった。この事実は上記の考察に矛盾するようであるけれども、ザリガニの巨大神経は

丈夫な結合織につつまれ、軸索膜が外部に露出していないことに起因するとも考えられる。あるいは、有髄神経と無髄神経とでは神経蛋白のSH基の付き方が異なることも充分に考えられる。このことは将来更に詳しく追求を要する問題である。

V. 結 論

1. 単一有髄神経線維の活動電位の絶対値を知るために新しい記録装置を採用した。
2. 細胞外導出によって得られる有髄線維の単絞輪の活動電位の高さは約 110mV であって、その他の組織に就き細胞内電極で得られたものと略々同一である。
3. 毎秒 1 回位の頻度で刺激を続けている際に、数10～数100 msec、に及ぶ活動電位の持続時間の延長の見られることがある。この変化はSH基阻害剤の作用に似ているが必ずしも同一ではない。
4. 単一有髄線維にSH基阻害剤を作用せしめると、極めて速かに興奮の伝導遮断がおこる。活動電位の持続時間が 20msec 以上に達することも見られたが、それは主として falling phase の延長に基因している。
5. かかる線維に cysteine, glutathione 等のSH基を作用せしめると直ちに興奮伝導は恢復する。
6. 低濃度のSH基阻害剤による活動電位の

波形の変化は、Ringer液で洗うことによって速かに恢復する。

文 献

- 1) Hodgkin, A. L. (1951) The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol. Rev.* **26**, 339
- 2) Woodbury, J. W. (1952) Direct membrane resting and action potentials from single myelinated nerve fibers. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, **39**, 323-339
- 3) Tasaki, I. (1952) Properties of myelinated fibers in frog sciatic nerve and spinal cord as examined with microelectrode. *Jap. J. Physiol.* **3**, 73-94
- 4) Muxley, A. F. and R. Stämpfli (1951) Direct determination of membrane resting potential and action potential in single myelinated nerve fibers. *J. Physiol.* **112**, 476
- 5) Tasaki, I. and K. Frank (1955) Measurement of the action potential of myelinated nerve fiber. *Am. J. Physiol.* **182**, 572-578
- 6) Stämpfli, R. (1956) Nouvelle méthode pour enregistrer le potentiel d'action d'un seul étranglement de Ranvier et sa modification par un brusque changement de la concentration du milieu extérieur. *J. de Physiol. (Paris)*, **48**, 710-713
- 7) Stämpfli, R. (1953) Bau und Funktion isolierter markhaltiger Nervenfasern. *Erbeg. Physiol.* **47**, 70
- 8) 松尾正之・内菌耕二 (1958) 新しい実用型微小電極用前置増幅器の試作とその応用 生体の科学 **9**, 37-40
- 9) J. del Castillo-Nicla and H. J. Hufschmidt (1951) Reversible poisoning of nerve fiber by heavy metal ions. *Nature*, **167**, 146-147
- 10) Takahashi, H. et al. (1956) Effect of some sulfhydryl reagents on the mechanical and electrical activity of the toad's heart. *Jap. J. Physiol.* **6**, 226-235
- 11) 高橋日出彦 (1958) 活動電位の plateau 形成と形成質の化学構造 科学 **28**, 141-142

Summary

New recording method (Tasaki & Frank) of the action potential of single myelinated nerve fibers was adopted to investigate the effects of some heavy metal ions on them. The maximum value of thus recorded action potential was approximately 110mV, being the same as that obtained by the intracellular electrode.

It often occurred (once in 10 cases) that the duration of the spike became extremely prolonged (maximum 500 msec) when the stimuli 1/sec was applied for about 30 minutes. The prolongation of the spike duration was imitated by the application of sulfhydryl reagents such as CoCl_2 , CaCl_2 , HgCl_2 , but the nature of the deformation of the spike is not always the same.

The conduction of the single nerve fiber was blocked by the application of such reagents above-mentioned, but it was instantaneously recovered by washing the node by Ringer-solution if the node was not so heavily damaged by the reagents. When the conduction was block heavily by CoCl_2 of high concentration it was recovered by the application of the SH-groups such as cysteine and glutathione. Double membrane of lipo-protein at the node of Ranvier seemed to be a site of reaction of proteins and their inhibitors.

(Department of Physiology, Niigata University School of Medicine)

正 常 呼 吸 運 動 に お け る 肋 間 筋 の 作 用 612.217

On the Participation of the Intercostal Muscles in the Normal Breathing.

小 谷 寛 (KOTANI-Satoru)*

I. 緒 言

肋間筋が正常呼吸運動に関与する様相については、成書¹⁾によれば、外肋間筋及び内肋間筋は共に吸息性であるとする人々 (Borelli, Senac, Boerhaave, Winslow, Haller, Cuvier, Duchenne) 外肋間筋及び内肋間筋は共に呼息性であるとする人々 (Vesalius, Diemer-Bröck, Sabatier, Beau & Maissiat, Longet), 外肋筋は吸息性であり、内肋筋は軟骨部を除いて呼息性であるとする人々 (Spigel, Vesling, Bayle, Hamberger, Hutchinson, A. Fick, Martin, & Hartwell, Du Bois-Reymond), 或いはまた、肋間筋は肋骨の運動に関して殆んど重要性はなく、寧ろ肋間の緊張を調整し、吸息期間中に胸腔内陰圧の増大によって肋間が陥凹することを防いでいるとする人々 (Henle, Meissner, Brücke, von Ebner, Landois), などがあるが、一般的には、外肋間筋は吸息性、内肋筋は軟骨部では吸息性、骨部では呼息性と考えられている。

しかしながら、近年筋電図学的方法を応用し、麻酔イヌを用いた Gesell²⁾ の実験結果によると、外肋間筋における吸息性活動電位は、主として胸廓の頭側半分及び大前鋸筋 *m. serratus anticus major* の肋骨附着部より背方の部位において認められ、第6肋間以下の部位ではときに呼息性活動電位が認められている。また内肋間筋においては、軟骨部が頭側では吸息性であり、第6肋間以下では大部分の例において呼息性となり、骨部では殆んど活動電位を認めないのが普通であるが、時に胸廓の尾側半部において呼息性活動電位を認めている。

このように肋間筋の働きは非常に複雑であっ

て、吸息筋であるか呼息筋であるかは、筋の種類によって簡単には分類することができず、筋の胸廓における位置を考えねばならぬようである。しかし上述の氏の結果の多様性の原因を、不明の中枢機構あるいは個体差に帰することができであろうか。この点を明らかにしようとして、除脳イヌの肋間筋の働きの様相を筋電図学的に研究し、新しい知見を得たと考えるので報告する。

II. 実 験 方 法

この実験には15頭の除脳³⁾したイヌを用い、除脳の際に極く軽度のエーテル麻酔を施す以外には麻酔剤を用いなかった。動物は常に側臥位に固定し、肋間筋の露出は皮下に最も近い第6肋間より始め、頭側へ露出を進めながらその活動電位を調べ、更に同様にして尾側に及んだ。電極の刺入回数は各肋間において20乃至40回であった。そして一般的に外肋間筋の検索を終えた後に内肋間筋を調べた。室温は常に27乃至30°Cに保ち、露出した筋の乾燥を防ぐ為には、Ringer液で潤した綿で被覆した。筋の活動電位を誘導するためには、一方では先端約10 μ の銀線をガラス毛细管に封入した電極を、肋間筋に軽く刺入し、他方銀の小板(1×2cm)を不関電極として近くの皮膚の創面に固定した。かくして活動電位を増巾器を介して陰極線オッシログラフに導いて観察し、同時に拡声器に連結して電位を音として聞き、そのスパイク放電を描記するには電磁オッシログラフを用いた。また上述のようにして描記されるスパイク放電群と呼吸相との関係を知るために、胸廓下部にBert型の呼吸描記器を装着しゴム管を介して微小な鏡を貼った描記皿に連結し、胸廓の運動を光学的に電磁オッシログラフに導いて、スパイク放電

* 岡山大学医学部第2生理学教室
〔昭和33年7月29日受付〕

群と同時に記録した。

Ⅲ. 実験成績

スパイク放電は、筋層の非常に薄い部位では時として認められないことがあったが、その他の肋間においては常にそれを認めた。そのスパイク放電の様相を、外肋間筋と内肋間筋とにわけて敘述する。

1. 外肋間筋のスパイク放電の様相

1) 第1肋間の外肋間筋

第1肋間は肋横筋 *m. transversus costarum*, 斜角筋 *m. scalenus*, 大前鋸筋 *m. serratus anticus major* などに被われ⁴⁾, その肋間が狭く、外肋間筋の発達には十分でなく、肋骨となす角度は他の部の外肋間筋に比して遙かに小さい。この部位ではスパイク放電が継続的に認められるが、吸息相において著明な recruitment がみられる。そしてこの recruitment の様相は胸廓の背方においてやや著しい。

2) 第2, 3, 4肋間の外肋間筋

第2外肋間筋は、第1外肋間筋に比してその発達が遙かに明瞭であり、誘導されるスパイク放電も数多く認められ、またその振巾も大である。そしてそのスパイク放電は吸息相に一致して認められ、呼息相においては殆んど認められない。また胸廓の背方においては、腹方におけるよりも誘導される放電の数が多く、その振巾も大である。第3, 4外肋間筋のスパイク放電の様相も、第2外肋間筋とほぼ同様である。第1図は第1, 2外肋間筋のスパイク放電の様相を示す1例である。

3) 第5, 6, 7, 8肋間の外肋間筋

第4肋間までの外肋間筋は、その腹側縁が骨軟骨結合部までであったが、第5肋間より第8肋間までの外肋間筋では、その抵止が腹方では軟骨部に及び、特に第7, 8肋間の外肋間筋は、筋層は薄くなるけれどもその起始も一部は軟骨部にある。したがってこれらの筋の腹側縁は肋軟骨部にある。

これらの筋のスパイク放電は、腹側縁に近い部位では呼息相に一致して認められ、電極を背

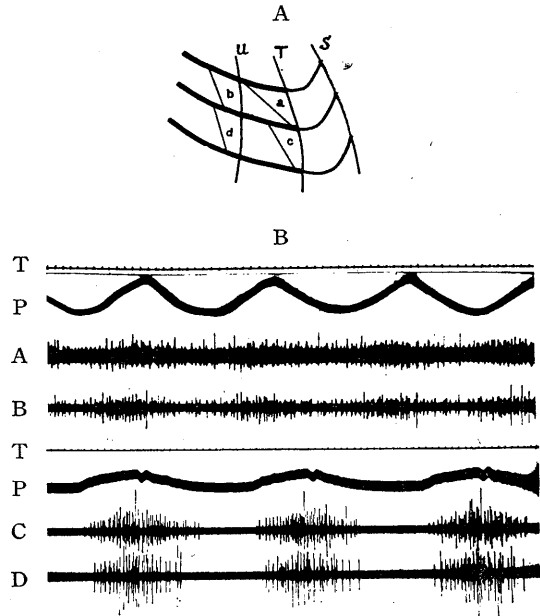


Fig. 1.

A: The picture showing the 1st and 2nd intercostal spaces. a, b, c and d indicate the positions of electrodes inserted, line S sternalmargin, line T the positions of the costae where they are connected with the costal cartilages and line U the positions of the insertions of *m. serratus*.

B: Action potentials led from the external intercostal muscles in the 1st and 2nd intercostal spaces during eupnea. Dog 11kg decerebrated. P indicates pneumogram; inspiration upwards. A, B, C and D: Action potentials led from the spots a, b, c and d indicated in the A respectively. T: 1/12 sec.

方に移動するにつれて、呼息相に一致するもの並びに吸息相に一致するものが認められるようになり、さらに大前鋸筋 *m. serratus anticus major* の起始部位より背方では、吸息相に一致する放電のみが殆んど常に認められた。第2図はこの様相を示す1例である。

4) 第9, 10, 11肋間の外肋間筋

この部位では、時に継続性のスパイク放電を認めたが、大部分の例においては、腹側縁に近い部位で呼息相に一致するスパイク放電をみとめ、電極を背方に移動するにつれて、呼息性スパイク放電並びに吸息性スパイク放電をみとめた。さらに脊柱に近い部位では、時に吸息性スパイク放電のみを認めることがあった。要するにこれらの部位においては、第5, 6, 7, 8肋間の

スパイク放電に類似の様相が認められた。

5) 第12肋間の外肋間筋

第12肋間は下後鋸筋 *m. serratus posticus inferior* に被われて、肋間は狭く、外肋間筋の発達是不十分で極めて薄い。そのスパイク放電は、継続的であるけれども、呼吸相において *recruitment* がみられる。腹方と背方において、スパイク放電の様相には殆んど相違が認められない。

上述の外肋間筋におけるスパイク放電の様相を要約すると、数多くの検索において、第1, 2, 3, 4肋間においては殆んど常に吸息性スパイク放電が認められ、第5, 6肋間においては、背方では殆んど常に吸息性スパイク放電が認められるが、腹方ではひんぱんに呼息性スパイク放電が認められるようになる。第7肋間より尾側の各肋間においては、大部分の試みにおいて呼息性スパイク放電が認められ、吸息性スパイク放電は稀に認められるにすぎなくなる。今それを、

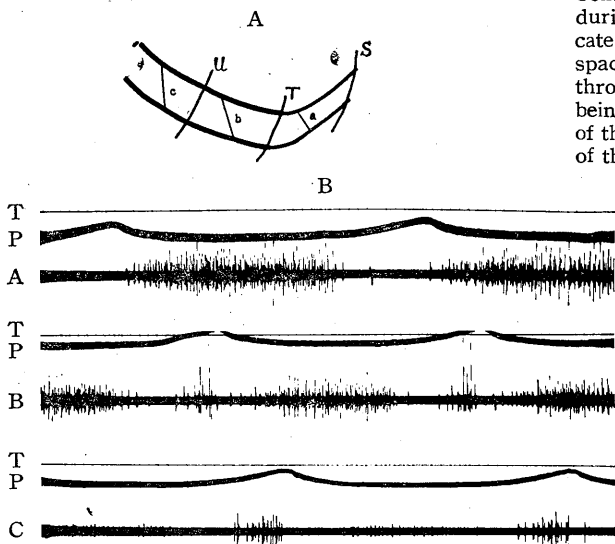


Fig. 2.

A: The picture showing the 8th intercostal space. a, b and c indicate the positions of electrodes inserted, line S sternal margin, line T the positions of the costae where they are connected with the costal cartilages and line U the positions of the insertions of *m. serratus*.

B: Action potentials led from the external intercostal muscles in the 8th intercostal space during eupnea. Dog 13 kg decerebrated. P indicates pneumogram; inspiration upwards. A, B and C: Action potentials led from the spots a, b and c indicated in the A respectively. T: 1/12 sec.

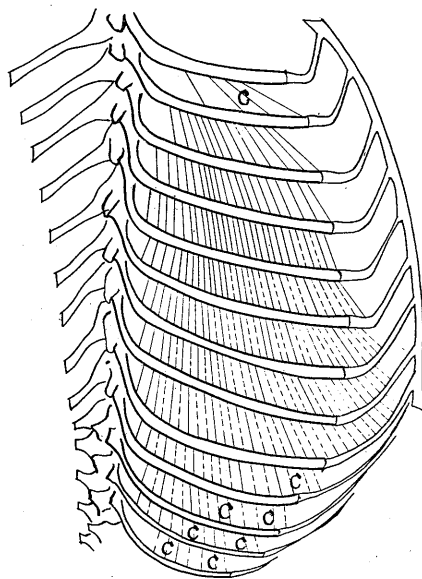


Fig. 3.

Schema showing the respiratory patterns of the external intercostal muscles during eupnea. The schema was made from the results obtained in the experiments performed in 15 decerebrated dogs. Continuous lines indicate that the muscles are active during the inspiration, while the broken lines indicate that they are active during the expiration. The spaces where labelled C indicate continuous activity throughout the respiratory cycle with or without being accompanied by recruitment. The direction of the lines indicates approximately the direction of the muscle fibres.

吸息性スパイク放電は実線呼、息性スパイク放電は破線として表わし、時に継続性スパイク放電を認める部位にはCの記号を記入して、模式的に示すと第3図のようになる。

この事実から、外肋間筋は、解剖学的には一様の走行を示してはいるが、機能的には吸息性線維と呼息性線維とが混在しているものと考えられる。

Ⅱ. 内肋間筋のスパイク放電の様相

1) 第1肋間の内肋間筋

第1肋間の内肋間筋は軟骨部の筋の発達は著明で、骨部では甚だ薄く、背方では殆んど筋質を認めない。スパイク放電は、軟骨部では吸息相に一致して認められるが、電極を背方に移動するにつれて継続性となる。しかし呼息

相に一致するスパイク放電のみを認めることはなかった。

2) 第2, 3, 4 肋間の内肋間筋

内肋間筋の発達は、軟骨部、骨部共に良好であるが、特に軟骨部胸骨縁近くでは著明である。ところで、これらの部位の肋軟骨は、胸骨縁から尾側かつ外方に向い、やがて明瞭な角度をもってその方向を頭側に転じた後、肋骨と結合する。したがって、頭側に方向を転じた部分の肋軟骨に起始を有する内肋間筋は、その抵止を肋軟骨に有するものと、肋骨に有するものとに分れ、筋線維は扇状に拡がる。そしてこの部位で筋の厚さを減じ骨部に移行する。

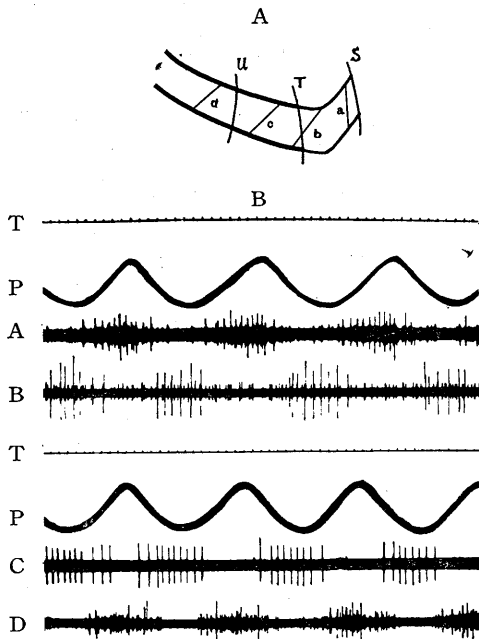


Fig. 4.

A: The picture showing the 3rd intercostal space. a, b, c and d indicate the positions of electrodes inserted, line S sternal margin, line T the positions of the costae where they are connected with the costal cartilages and line U the positions of the insertions of m. serratus.

B: Action potentials led from the internal intercostal muscles in the 3rd intercostal space during eupnea. Dog 14 kg decerebrated. P indicates pneumogram; inspiration upwards. A, B, C and D: Action potentials led from the spots a, b, c and d indicated in the A respectively. T: 1/12 sec.

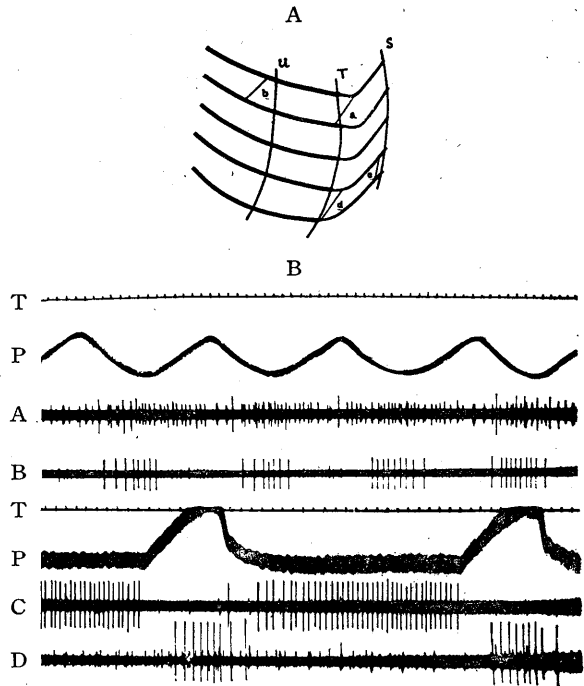


Fig. 5.

A: The picture showing the 5th, 6th, 7th and 8th intercostal spaces. a, b, c and d indicate the positions of electrodes inserted, line S sternal margin, line T the positions of the costae where they are connected with the costal cartilages and line U the positions of the insertions of m. serratus.

B: Action potentials led from the internal intercostal muscles in the 5th and 8th intercostal spaces during eupnea. Dog 14 kg decerebrated. P indicates pneumogram; inspiration upwards. A, B, C and D: Action potentials led from the spots a, b, c and d indicated in the A respectively. T: 1/12 sec.

いま電極を胸骨縁より次第に背方へ移動してみると、肋軟骨が方向を転じるまでの部位では、吸息相に一致して著明なスパイク放電が認められるが、内肋間筋が扇状となって肋間を埋める部位（軟骨骨部移行部）では放電が継続性となり、しかも呼息相に一致する放電が混在するようになる。そしてこの移行部を越えた背方の骨部に移ると、呼息相に一致した放電のみを認めるようになる。しかしさらに背方で脊柱に近い部位では、再び放電は継続性となり、しかも吸息相に一致して recruitment がみられる。

第4図はこの様相を示す1例である。

3) 第5, 6, 7, 8 肋間の内肋間筋

これらの部位においては、肋軟骨がその方向

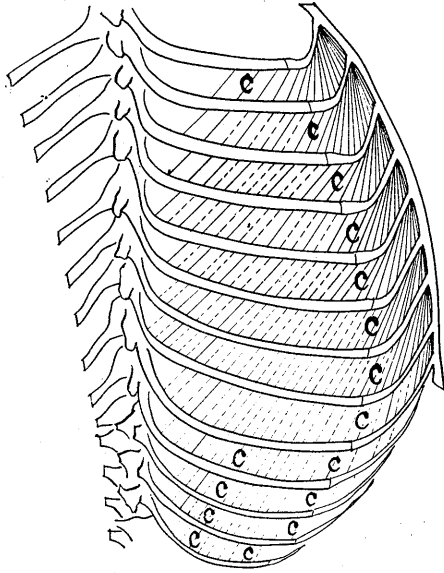


Fig. 6.

Schema showing the respiratory patterns of the internal intercostal muscles during eupnea. The schema was made from the results obtained in the experiments performed in 15 decerebrated dogs. Continuous lines indicate that the muscles are active during the inspiration, while the broken lines indicate that they are active during the expiration. The spaces where labelled C indicate continuous activity throughout the respiratory cycle with or without being accompanied with recruitment. The direction of the lines indicates approximately the direction of the muscle fibres.

を変えさるに、ゆるやかな弧を描くようになり扇状をなして肋間を埋める内肋間筋の部分が広くなり、軟骨部の内肋間筋は、頭側肋間から尾側肋間へと次第に薄くなっている。しかし、骨部においてはほぼ同じ程度の厚さを持っている。

いま、電極を胸骨縁より次第に背方へ移動してみると、胸骨縁附近では、吸息相に一致するスパイク放電を認めるが、内肋間筋が扇状となって肋間を埋める部位(軟骨骨部移行部)では、放電が継続性となり、しかも各例において、約15回の検索のうち7回は呼息相に一致する放電を認めた。そしてこの移行部を越えた背方の骨部にいたると、呼息相に一致する強い放電を認め、時には呼息相に一致する強い放電並びに吸息相に一致する僅かの放電を認めることがあった。第5図はこの様相を示す1例である。

4) 第9, 10, 11, 12 肋間の内肋間筋

これらの部位の軟骨は相互に密接しており、内肋間筋は殆んど腱より成り筋質は極めて乏しい。骨部でも、脊柱に近い部位では非常に薄くなり、なおまた、頭側肋間から尾側肋間へと次第に薄くなり、特に第12肋間では非常に薄くなっている。

そのスパイク放電は、継続性のもの、或いは呼息性のものを認め、時には呼息性のもの並びに吸息性のものが混在しているのを認めることがあった。そして数多くの試みにおいて、筋層の厚い部位では、比較的明瞭に呼息性スパイク放電を認めた。

上述の内肋間筋におけるスパイク放電の様相を要約すると、数多くの検索において、軟骨部においては、第1肋間より第6肋間までは常に明瞭に吸息性スパイク放電が認められるが、それ以下の肋間では時に呼息性スパイク放電が認められる。また、骨部では、第1, 2, 3, 4 肋間で、背方において比較的しばしば吸息性スパイク放電が認められるが、第5肋間以下では稀にしか認められなくなり、殆んど大部分の試みにおいて、呼息性スパイク放電が認められた。いまそれを、吸息性スパイク放電は実線、呼息性スパイク放電は破線として表わし、時に継続性スパイク放電を認める部位にはCの記号を記入して、模式的に示すと第6図のようになる。この事実から、内肋間筋にも、機能的には吸息性線維と呼息性線維とが混在しているものと考えられる。

IV. 論 議

肋間筋の安静呼吸運動に關与する様相についての筋電図学的研究には Gesell²⁾ の成績があるが、これを私の実験成績と対照してみると、次のような相異が認められる。

私の例においては、各肋間で殆んど常に活動電位を認めたのに反して、Gesell の例においては相当広範な部位に活動電位を認めず、特に内肋間筋骨部では殆んど活動電位をみとめていない。このような不一致の原因は、私が無麻酔除脳

イヌを用いたのに対して、Gesell がモルフィン及びウレタンで麻酔したイヌを用いている点に求むべきではなからうか。すなわち、麻酔は呼吸中枢に何らかの悪影響を及ぼし、一般に呼吸衝撃の減少を来す⁵⁾のみならず、特に呼息性衝撃の減少をひき起すのではなからうか。いま Gesell が活動電位を認めなかった部位に、呼息性放電を認めたと仮定すると、私の実験結果によく類似してくる。また、氏が内肋間筋骨部において吸息性放電を認めていないのも、もともと吸息性筋線維の分布が少いうえに、麻酔の影響などによって、その活動電位がみられなかったものと考えられる。なお、氏の実験成績の殆んど総べてにおいて、肋間筋の作用が、それぞれの例において、第 6, 7 肋間の高さで突然に変化するようにはみえるけれども、私はこの肋間附近において、吸息及び呼息作用が互いに入りまじりながら次第に推移することを証明した。そして氏の実験の 1 例で、外肋間筋が、第 5 肋間ではすべて吸息性、第 6 肋間では腹方から背方へ順次に継続性から吸息性に、第 7 肋間では呼息性から吸息性に、第 8 肋間ではすべて呼息性と変化しており、また他の 1 例で、内肋間筋が第 4, 5 間では腹方から背方へ順次に吸息性、非活動性、呼息性と変化し、第 6, 7 肋間では吸息性から呼息性に变化することが示されており、これらのことは、これらの肋間の筋に兩種線維の混在することを暗示しており、私の所見と一致する。

Bronk & Ferguson⁶⁾ は或る例において、内肋間筋骨部を支配する神経及び外肋間筋を支配する神経に、吸息相において同時的衝撃の現われる事を認めている。この事実は内肋間筋骨部に吸息性筋線維が混在しており、その筋線維に送られる衝撃が検出されたものと考えられる。

また、時実⁷⁾の人における呼吸運動の実験の 1 例において、第 6 肋間で吸息相並びに呼息相に一致する 2 種類のスパイク放電を認め、電極が内肋間筋と外肋間筋との境界面にあったためであろうと述べているが、私の実験成績から考えると人においても 2 種類の筋線維が混在する

のではなからうか。

しかしながら、Hunt, C. C. & Kuffler, S. W.⁸⁾によれば、横紋筋における 1 個の筋線維が、2 乃至数個の神経終末を有することが認められている。したがって、このような多重性支配が肋間筋にもあって、単一肋間筋線維が吸息ノイロン及び呼息ノイロンにより二重支配を受けているとすれば、そのスパイク放電が、時には吸息相に、また時には呼息相に出現する可能性が考えられるけれども、この詳細についての研究は行なわれていないようである。

さて、肋間筋の上述のような構成はいかなる意義を有するのであろうか。いま明らかとなった内、外肋間筋のスパイク放電の様相を検討してみると、第 1, 2, 3, 4, 5 及び 6 肋間における外肋間筋及び内肋間筋軟骨部の吸息相における収縮は、Hamberger¹⁾の言う理論によれば胸廓を拡大するように作用し、各肋間における内肋間筋骨部の呼息相における収縮は、同様に胸廓を縮少するように作用すると考えられる。また、第 7, 8, 9, 10, 11 及び 12 肋間における外肋間筋が呼息相に収縮することは、これらの肋間には外腹斜筋の起始があるので、腹筋の収縮と共働して肋骨を押しさげることになる。これは胸廓を縮少し同時に腹圧をたかめるので、横隔膜の弛緩を助ける。なお、内肋間筋骨部において吸息性線維をみるのは、Bronk & Ferguson⁶⁾が言っているように、胸廓に副木をあてることによって横隔膜の緊張に役立つと共に、外肋間筋の収縮に対抗して過度に肋間が狭くならないように働くことになる。なおまた、継続性スパイク放電を認める部位は²⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾、比較的筋質の薄い第 1, 9, 10, 11 及び 12 肋間と、第 2, 3, 4, 5, 6, 7 及び 8 肋間の骨部軟骨部移行部附近であって、これらの部位では胸廓の拡大或いは縮少をうながすように働くよりも、常に一定の緊張状態にあって、胸腔内陰圧によって肋間の陥凹するのを防いでいることになる。

また私の実験においては、呼息が受動的に起る例をみていないが、イヌの通常の姿勢を考えると、弾性や重力の作用だけでは十分な呼息は

起らず、能動的な呼吸を必要とするものと思われる。

要するに肋間筋は、解剖学的にはその筋線維の走行によって内及び外肋間筋に分類されるけれども、私の実験成績にみる如く、外肋間筋及び内肋間筋は共に機能上その筋線維には吸息性のものと呼息性のものが混在しており、その両種線維は、呼吸運動が円滑に行なわれるような密度をもって混在しているものと考えられる。

肋間筋のつらきに関して、いままでに多くの論争を呼んだのは Gesell²⁾ も指摘しているように、この短小な筋の収縮を、触れたり、観察したり、或いは機械的に描記することは、非常に困難であって、複雑な呼吸運動に関与する様相について、間違った結果を導き出しやすかったと同時に、そのつらきの分類を、解剖学的な構造に基準をおいたためと考えられる。そして私の成績からみると、いままでの諸説はすべて間違っておったのではなく、肋間筋のつらきの一部を述べたものなのである。

V. 結 論

無麻酔除脳イヌにおいて、安静呼吸時における肋間筋のつらきの様相を筋電図学的に検索した。実験結果は次のように要約される。

1) 外肋間筋の活動は、第1, 2, 3及び4肋間では殆んど常に吸息性であり、第5及び6肋間では、背方では殆んど常に吸息性であるが、腹方に近づくにつれて次第に吸息性活動は減弱して遂には殆んど呼息性のみとなり、第7肋間より、尾側の各肋間では殆んど呼息性となる。

2) 内肋間筋の活動は、軟骨部は、第1肋間より第6肋間までは著明に吸息性であるが、それより尾側の肋間では呼息性の作用も認められ

る。また、骨部では、第1, 2, 3及び4肋間の背方では比較的明瞭に吸息性であるが、それより尾側の各肋間では殆んど呼息性となる。

3) 上述の結果から、外肋間筋及び内肋間筋は共に機能上吸息性線維及び呼息性線維の両種より成っているものと考えられる。

4) 上述のような肋間筋が有する生理学的意味について若干の考察を試みた。

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

文 献

- 1) Luciani, L. (1911) Human physiology. **1**, 411 Macmillan & Co. London. Luciani, L. (1905) Physiologie des Menschen. **1**, 341. Verlag von Gustav Fischer in Jena.
- 2) Gessel, R. (1936) Individuality of breathing. Am. J. Physiol. **115**, 168
- 3) 福原 武 (1956) 生理学実験法 南山堂 東京
- 4) Ellenberger, W. und H. Baum (1891) Anatomie des Hundes. Berlin.
- 5) Hukuhara, T. and H. Okada (1956) On the excitation and inhibition on the inspiratory neuron in the respiratory centers. Acta Med. Okayama. **10**, 3, 151
- 6) Bronk, D. W. and L. F. Ferguson (1935) The nervous control of intercostal respiration. Am. J. Physiol. **110**, 700
- 7) Tokizane, T., K. Kawamata and H. Tokizane (1951-52) Electromyographic studies on the human respiratory muscles. Jap. J. Physiol. **2**, 232
- 8) Hunt, C. C. and S. W. Kuffler. (1954) Motor innervation of skeletal muscle: multiple innervation of individual muscle fibers and motor unit function. J. Physiol. **126**, 293
- 9) Anderson, F. M. and D. B. Lindsley (1935) Action potentials from intercostal muscles before and after unilateral pneumoectomy. J. Lab. Clin. Med. **20**, 623

Summary

In unanesthetized and decerebrated dogs the activities of the external and internal intercostal muscles during eupnea were electromyographically studied. The results were summarized as follows.

1) The activities of the external intercostal muscles were found almost always inspiratory in the 1st, 2nd, 3rd and 4th intercostal spaces. They were almost always inspiratory in the dorsal aspect of the 5th and 6th intercostal spaces, diminished step by step from the dorsal aspect to the ventral until at last mostly the expiratory activities were found. In the 7th, 8th, 9th, 10th, 11th, and 12th intercostal spaces they were found almost always expiratory.

2) The activities of the internal intercostal muscles were found inspiratory at the intercartilaginous portions in the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 6th intercostal spaces and occasionally expiratory at those in other intercostal spaces; while they were mostly inspiratory at the interosseous portions in the 1st, 2nd, 3rd and 4th intercostal spaces and almost always expiratory at those in other intercostal spaces.

3) From the results described above it might be concluded that the internal intercostal muscles were functionally consisted of the inspiratory and expiratory muscle fibres.

4) The physiological significance of the activity-patterns of the intercostal muscles were discussed.

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

panting に際して迷走神経及び坐骨神経刺激が呼

吸運動に及ぼす影響 612.281:612.287:612.288

The Effects of the Electric Stimulation of the Vagus Nerve as well as of the Sciatic Nerve upon the Breathing with Pattern "Panting".

戸 出 一 郎 (TODE-Ichiro)*

I. 序 言

動物が安静呼吸を営んでいる時に迷走神経や坐骨神経を刺激すると呼吸運動に特有の変化が起ることは従来から注目せられて来た。私どもの教室の福原等³⁾⁴⁾は、迷走神経の刺激実験から迷走神経は本来は呼吸運動を亢進する機能を有することを明らかにし、迷走神経の切断によって呼吸運動は緩徐となることを報告した。又小田中⁶⁾は知覚神経の中樞側切断端刺激によって過呼吸が起ることを報告した。このような迷走神経の呼吸運動調節機能、或いは坐骨神経刺激により起る呼吸運動の特有の変化は panting に際してどのように現われるであろうかということとは興味のある問題である。Richet⁵⁾ および Anrep & Hammouda¹⁾ は迷走神経を切断しても panting には影響はないと報告した。また Hammouda²⁾ は肺の拡張及び収縮による Hering-Breuer の呼吸反射は panting に際しては消失すると報告した。

私は動物が panting を行っている間の迷走神経、坐骨神経の電気刺激の呼吸運動に及ぼす影響について実験を行い、見るべき知見を得たのでここに報告する次第である。

II. 実験方法

実験動物にはイヌを使用し、麻酔の程度及びその他の実験方法はすべて前報⁸⁾ で述べた要領で行なわれた。迷走神経中樞側切断端の刺激は頸部に於いて迷走神経を切断し、thyatron 刺激装置より発する矩形波を用いて刺激した。坐

Table 1.

The correlation of the rectal temperature to the respiratory rate before and after cutting both vagus nerves. Experiment, 31/V, 1958. dog (9kg). ; anesthetized with urethane (1.5g/kg).

rectal temperature °C	respiratory rate per minute	
	vagus intact	vagus cut
37.0	36	24
37.5	60	105
37.8	120~320	150~300

骨神経の刺激にも同じ矩形波を用いた。

III. 実験成績

A. 両側迷走神経切断が panting に及ぼす影響

イヌが panting を行なっている際に両側迷走神経を頸部で切断しても呼吸運動には全く変化は見られない。又予めイヌの両側迷走神経を頸部で切断しておいて全身を加温して panting を起させた場合における panting 発現の臨界直腸温度は迷走神経切断前と同じである。第1表はその1実験例である。

B. 迷走神経刺激効果

第1図 A₁ 及び B₁ にしめすように安静呼吸時に迷走神経中樞側切断端を刺激すると、弱刺激では刺激開始と同時に呼吸頻度を増し、振巾は大小不揃いではあるが刺激前よりも小さくなる。刺激がやむと直ちに頻度は減少し、刺激前よりやや多いが略々それに近い値となる。振巾も刺激前より大となる。しかし頻度も振巾も徐々に刺激前の値に恢復して行く。強刺激では刺激開始と同時に呼吸は呼息位に停止し、刺激をやめると直ちに呼吸運動を開始し、頻度は刺激前の値に復し、振巾は刺激前よりもやや小さく

* 岡山大学医学部第2生理学教室
[昭和33年8月4日受付]

なっているが徐々に刺激前の大きさに恢復する。

panting の初期になると第1図の A_2 及び B_2 に示すように弱刺激では呼吸水準が呼息位に傾くと共に振巾の縮少が起るが頻度の増大は僅少で安静呼吸における程顕著でない。又強刺激では呼吸水準は呼息位へ変移し、振巾は小さくなり、頻度は著明に大きくなる。更にpanting が強行なわれる時期になると第1図に示すように、弱刺激では呼吸水準は呼息位に移動し、振巾はやや縮小し、頻度はわずかに増大する。図示の例（第1図 A_3 ）では呼吸頻度は刺激前は毎分340であったが、刺激中は370、刺激のやんだ後は340となった。強刺激では（第1図 B_3 ）呼吸水準の呼息位への移動と同時に弱刺激の場合よりやや著明な振巾の縮小がみられた。しかし呼吸頻度は測ることが出来なかった。

実験例中には呼吸水準の呼息位への移動は必ずしもすべての例には認められず、なかには全く呼吸水準の変移を示さない例もあった。又呼吸頻度の変化が起きない例も屢々認められた。しかしすべての実験例に共通して見られた現象はpanting がすすむと共に強刺激による呼吸停止が起きなくなることである。

第2図 A_2 , B_2 に示すようにpanting を行っているイヌの脳幹を灰白隆起部で前額断位に横断すると、第2図 A_3 , B_3 にしめすようにpanting は消失する。この際に迷走神経を刺激すれば、panting 発現前と全く同様に（第2図 A_1 , B_1 ）、弱刺激によって呼吸頻度が増大し、強刺激によって呼吸停止が起る。

C. 坐骨神経刺激効果

第3図 A_1 に示すようにイヌが安静呼吸を行っている時に坐骨神経中枢側切断端を刺激す

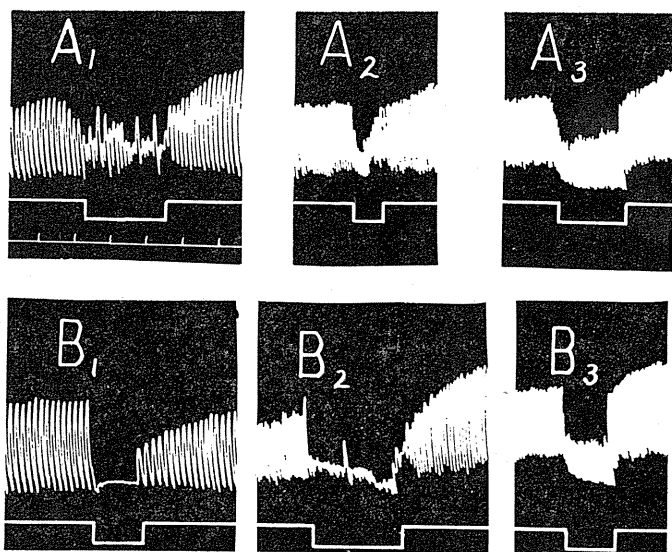


Fig. 1.

The effects of the electrical stimulation of the vagus nerves upon the respiratory movements with pattern "panting". Dog (10kg); anesthetized with urethane (1.5g/kg). Tracings from above downwards are respiratory movements and signal in each picture. Inspiration upwards. Time-marker indicates 3 sec. intervals. In $A_1 \sim A_3$ the intensity of stimulation is V2, D1, F50 and V8, D1, F100 in $B_1 \sim B_3$.

V; volt. D; duration (millisecond). F; frequency (cycle per second). A_1 , B_1 ; before initiation of the panting. A_2 , B_2 ; initial stage of the panting. A_3 , B_3 ; vigorous stage of the panting.

ると、刺激開始と同時に呼吸運動は振巾と頻度を増し所謂過呼吸の形となる。刺激をやめると徐々に振巾と頻度は減少し安静呼吸に移行する。

同じ動物がpanting を行っているときに坐骨神経に上述の過呼吸発生の閾値附近の強度で刺激を加えると、第3図Bに示すように刺激開始後1~2秒を経て僅かに振巾を増す場合もあり、あるいは全く変化を起さない場合もある。頻度は僅かに減少する場合もあり、あるいは刺激前の値に等しい場合もある。刺激をやむと1~2秒で刺激前の振巾にもどるが、頻度は刺激前よりも僅かに増大する場合もあり、あるいは刺激前の値に等しい場合もある。第3図に示す例では呼吸頻度は刺激前毎分247、刺激中221、刺激終了後255となった。上述のようにpanting に際しては坐骨神経刺激による過呼吸の発生効果が著しく弱まることはすべての実験例におい

て見られ、坐骨神経刺激のみならず、眼球を圧迫しても、イヌの背部皮膚に $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ の温水を浴せかけて皮膚を刺激した場合にも同様に見られたのである。但し動物が panting をしている時であっても刺激強度を充分大きくすれば、

安静呼吸におけると同様の振巾を持った過呼吸が得られるが、この場合の過呼吸の呼吸頻度は安静呼吸の場合よりも増大している。

このイヌの脳幹を灰白隆起部で前額断位に切断すると第3図Cに示すように panting は消失

する。そして坐骨神経刺激効果は第3図Cに示すように未だ panting を行わない安静呼吸の時期(第3図A)の場合と同様である。即ち刺激開始と同時に呼吸頻度は増大し、振巾もA程著明ではないが大きくなる。

Ⅳ. 考 案

上述の実験結果は次のような仮説によって説明できるように思われる。

安静呼吸においては吸息相の初期には肺の伸展受容器より発した迷走神経からの衝撃は呼吸中枢 neuron の活動を促進させるが、吸息が進行するにつれて迷走神経の衝撃は増強し、呼吸中枢はその活動を抑制され易い状態となり終りには抑制されて吸息は遮断される。呼吸中枢と迷走神経のこのような関係は panting においては保たれなくなる。即ち視床下部の視索前領域及び

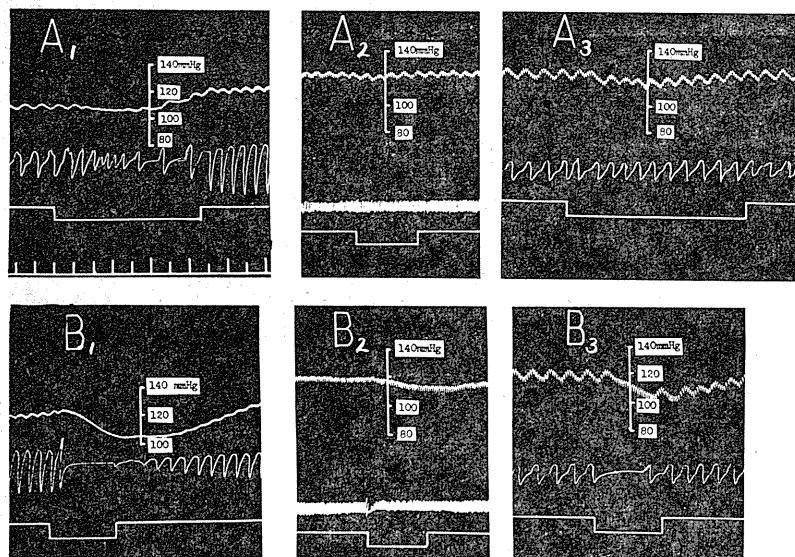


Fig. 2.

The effects of the electrical stimulation of the vagus nerve upon the respiratory movements with pattern "panting". Dog (9kg); anesthetized with urethane. Tracings from above downwards are systemic blood pressure, respiratory movements and signal. Time-marker indicates 3 sec. intervals. In $A_1\sim A_3$ the intensity of stimulation is V4, D1, F50 and V_{10} , D1, F100 in $B_1\sim B_3$.

A_1, B_1 ; before initiation of the panting. A_2, B_2 ; during the panting. A_3, B_3 ; after cessation of panting which is due to the transection of the brain-stem.

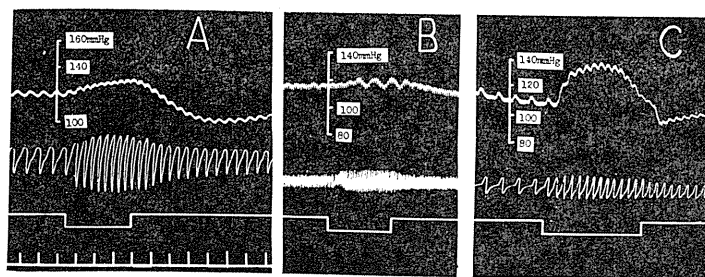


Fig. 3.

The effects of the electrical stimulation of the sciatic nerve upon the respiratory movements with pattern "panting". Dog (9kg); anesthetized with urethane. Tracings from above downwards are systemic blood pressure, respiratory movement and signal. Time-marker indicates 3 sec. intervals. The intensity of stimulation is V5, D1, F100 in each picture.

A; before initiating the panting. B; during the panting. C; after cessation of panting which is due to the transection of the brain-stem.

視索上領域に存在する panting 中枢⁷⁾ から発した衝撃によって呼吸中枢の活動が促され、この衝撃は迷走神経からの衝撃に打ち勝つために迷走神経の呼吸運動調節作用はこの場合は無役である。従って panting 発現時に両側迷走神経を切断しても呼吸運動には何の変化も起きないのである。又迷走神経の活動は panting 中枢の活動には何等の影響も及ぼさないものとかんがえられる。何となれば迷走神経切断前後において panting 生起の臨界直腸温度は全く同様であるからである。

又迷走神経電気刺激の呼吸運動に及ぼす効果について考えてみると安静呼吸時に迷走神経の中枢側切断端を刺激すると刺激頻度が小さいか刺激電圧が低い場合は呼吸運動の亢進を惹き起すが、刺激頻度が大きいとか刺激電圧が高い場合は呼吸運動は抑制される。動物が panting を行っている際には panting 中枢から衝撃が呼吸中枢に加わっており、これが迷走神経からの衝撃に打ち勝って妨らくために迷走神経を刺激しても安静呼吸時におけるような亢進あるいは抑制の効果が得られないのである。

坐骨神経刺激の場合について考えてみると、安静呼吸時には坐骨神経を刺激すると過呼吸中枢細胞が興奮し過呼吸中枢細胞から発した衝撃によって正常呼吸中枢が興奮し、これによって過呼吸がおこるのであるが panting に際しては panting 中枢からの衝撃が極めて強力であるために、閾値附近の強度による坐骨神経刺激によって発生した過呼吸中枢の衝撃が殆んど無役となり、ために過呼吸が起きないものと考えられる。ただこの際においても坐骨神経刺激強度を充分大きくするならば、過呼吸中枢からの衝撃が panting 中枢からの衝撃に打勝って安静呼吸時と同様に過呼吸を起すことができる。灰白隆起部で脳幹を横断して panting 中枢からの衝撃を遮断すると安静呼吸時における同様の刺激効果が得られることはこの考えを裏づけるものである。

上述のような現象は眼球を圧迫した場合にも皮膚に 50~60°C の温水を浴せかけた場合に

も認められたことから知覚神経一般について言えることである。

Richet⁵⁾ は迷走神経を切断しても panting には影響はなく迷走神経を切断して3日間飼育したイヌの panting 発生の臨界直腸温度も変わらないことをしめした最初の人として Goldstein & Sihler を挙げ、この事実に基づいて反射性 panting の発生の求心路は迷走神経ではないと述べているが panting における迷走神経の役割については何の実験も行っていない。Anrep & Hammouda¹⁾ も panting は頸部迷走神経の切断により変化せず、又予め両側迷走神経を切断しても panting 発生の臨界直腸温度に変化はないと報告しているのみでそれ以上実験を進めなかった。Hammouda²⁾ はイヌを箱の中に入れて箱内の気圧を陰あるいは陽の方向に変える事によって肺の inflation あるいは deflation を行ない、それが呼吸運動に及ぼす影響を観察しているが、安静呼吸時には肺を inflate すると呼吸運動は停止し、deflate すると促進するが panting を行なっているときにはこの現象は見られなくなり、呼吸頻度に変化が起きないと報告した。しかし彼はこの反射の消失の意義については何も述べていない。

V. 結 語

イヌが panting をしているときに両側迷走神経の切断、迷走神経中枢側切断端の刺激、坐骨神経中枢側切断端の刺激を行なって、それらが呼吸運動あるいは panting に対して与える効果を観察し、その機序について検討した。その結果を総括すれば次のようである。

1. panting に際しては両側迷走神経を切断しても呼吸運動に変化は起きない。
2. 予め両側迷走神経を切断した場合にも panting 発生の臨界直腸温度は切断前と異なることはない。
3. panting に際して迷走神経中枢側切断端に弱刺激を加えると、呼吸頻度は僅かに増大することはあるが殆んど変化はなく、強刺激を加えても呼吸停止は起きない。

4. panting に際して坐骨神経中枢側切断端を過呼吸発生の閾値附近の強度で刺激すると呼吸運動には全く変化がないか、あるいは振巾の僅かの増大、頻度の僅かの減少が起るが、安静呼吸時におけるような著明な過呼吸は起らない。但し刺激強度を充分大きくすれば過呼吸を起すことができる。

5. 上述の結果から panting に際しては正常呼吸中枢は panting 中枢から発する衝撃によって支配されており、この衝撃が迷走神経からの衝撃或いは坐骨神経刺激によって生じた過呼吸中枢からの衝撃に打ち勝つために迷走神経刺激及び坐骨神経刺激の呼吸運動に及ぼす効果がなくなるか、或いは減少するのであると考えられる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲の労

を賜った恩師福原武教授に、心から感謝の言葉を捧げます。

文 献

- 1) Anrep, G. V. and M. Hammouda (1933) Observation on panting. *J. Physiol.* **77**, 16
- 2) Hammouda, M. (1933) The central and the reflex mechanism of panting. *J. Physiol.* **77**, 319
- 3) Hukuhara, T., S. Nakayama, S. Baba (1952) The mechanism of the nervous regulation of the respiratory movements. *Jap. J. Physiol.* **2**, 316
- 4) Hukuhara, T., H. Okada and S. Nakayama (1956) On the vagus-respiratory reflex. *Jap. J. Physiol.* **6**, 87
- 5) Richet, Ch. (1898) *Dictionaire de physiologie.* **3**, 176
- 6) 小田中 貞 (1953) 知覚神経呼吸反射 (第3報) 坐骨神経あるいは脊髄後根刺激による過呼吸の発生機序 *日本生理誌* **15**, 276
- 7) 戸出一郎 (1959) イヌの panting 中枢の所在部位について *日本生理誌* **20**, 1024

Summary

In the dogs anesthetized with urethane the effects of severance of both vagus nerves, the electrical stimulation of the central cut end of the vagus nerve as well as of the sciatic nerve upon the respiratory movement with pattern "panting" were investigated. The results were summerized as follows.

1. When the animal was panting, no remarkable change was observable in the respiratory movements after cutting both vagus nerves.

2. No change was observed in the critical temperature of initiation of the panting which was elicited by warming the whole body of the animal before and after the severance of the vagi.

3. When the animal was panting, if the central cut end of the vagus nerve was weakly stimulated, there were in most cases no effects on the frequency of respiration but slightly increasing effects in a few cases. The arrest of respiration was not produced even though the stimulation strong enough to stop the respiration in eupnea was applied.

4. When the animal was panting, if the central cut end of the sciatic nerve was stimulated with the threshold stimuli which could produce the hyperpnea during the eupnea, there were observed in most cases no change on the respiratory movement and only slight increase of the amplitude and a little diminution of the frequency in a few cases. However, if the intensity of stimulation was increased, the hyperpnea was able to be produced.

5. From the results described above, it may be concluded that when the animal is panting, the normal respiratory center are controlled by the impulses which fire from the panting center, these impulses predominating over those which fire from vagus nerves or the hyperpneic center which was excited by the stimulation of the sciatic nerves, and thus suppressing the effects of stimulation of the vagus nerves or the sciatic nerves on the respiratory movement.

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

panting に際しての呼吸筋活動に関する筋

電図的研究 612. 217: 612. 281: 612. 743

The Electromyographic Study on Behaviors of the
Respiratory Muscles during the Panting.

戸 出 一 郎 (TODE-Ichiro)*

I. 序 言

前の報告⁵⁾で私は麻酔したイヌの全身を加温するとイヌの呼吸運動は徐々に頻度を増し一過性の予備期を経て panting を起すに至ることを述べた。私はこのように呼吸運動の様式が推移する際に吸、呼息筋が如何ように活動しているかを筋電図的に研究した。次にその結果を報告する。

II. 実験方法

実験動物としては21頭のイヌ及び2頭のネコを用い、麻酔には urethane を体重 1kg に付き 1.7g の割合で筋肉内に注射した。注射後2時間を経過した後、イヌを固定台に側位に固定し、気管には気管 cannula を挿入し、両側総頸動脈を結紮して頭蓋を開き、大脳皮質を除去した。次に右側胸部の皮膚を切開し、大胸筋を取去って外肋間筋及び内肋間筋の肋軟骨部を露出し、更に第4或いは第5肋軟骨を切除し、その部の内肋間筋軟骨部を取去って胸横筋を露出した。このようにして露出された筋に電極を挿入したのであるが挿入部位は必ずしも一定せず広く呼吸筋全体に及んだ。呼吸運動の機械曲線の描記法としてはイヌの胸廓に巻いた Bert の呼吸運動描記器を、小さな鏡を張り付けた Marey の描記皿にゴム管を介して連結し、その鏡の反射光の動きを電磁 oscillograph に描記した。呼吸筋の spike 放電誘導のためには富田の微小電極を用いた。これは先端における外径が 10~30 μ のガラス毛細管内に、電解法によって直径約 5 μ

にまで細くした銀線を挿入し、その先端を僅かに (5 μ) 毛細管外に出したものである。この電極を抵抗容量結合増巾器 (電圧3段増巾) の格子側に連結し、増巾器は一方には陰極線 oscillograph に、他方には横河製の電磁 oscillograph に連結された。振動子としてはA型を用いた。更に衝撃を音として聞くために別に電力増巾器及び拡声器を前述の増巾器に連結した。

上述の方法によって吸息筋並びに呼息筋から spike 放電を誘導し、同時にガスコンロを用いて室内の気温を高め panting を起させてその経過を観察した。

III. 実験成績

A. 動物の加温が呼吸筋の spike 放電に与える影響

動物を加温すると呼吸頻度並びに振巾は次第に増大し、腹筋は呼息期に一致して強く収縮するようになる。この時期が panting の予備期である (第1図B)。更に加温を続けると呼吸運動は突然頻度を増し、腹筋の強い収縮はなくなり振巾は小となる。この呼吸様式が panting である (第1図C)。第1図Bに示すように予備期には吸息筋においては安静呼吸時 (第1図A) に比べて spike 放電の間隔が短縮し、運動単位 (motor unit 又は神経-筋単位 neuromuscular unit, 略して NMU) が増加する。呼息筋も吸息筋と略々同様の变化をする。即ち安静呼吸 (第1図A) に比べて spike 放電の間隔の短縮, NMU の増加が見られる。殊に NMU の増加は吸息筋の場合よりも更に著明である (第1図B)。

panting になると第1図Cに示すように吸息筋においては予備期 (第1図B) に比べて spike

* 岡山大学医学部第2生理学教室
〔昭和33年8月4日受付〕

放電の間隔は更に短縮する。この時期に特有の現象は spike 放電の数が減少することである。この原因は安静呼吸時及び予備期に見られた振巾の大きい spike が消失している例が屢々見られたことから NMU の減少によるものと考えられるが、一方単一 NMU の spike 放電の数の減少が起るのかも知れない。呼息筋においては吸息筋と同様に spike 放電の間隔は更に短縮するが spike 放電の数の減少は吸息筋におけるよりもより著明に認められる。この場合は予備期に見られた振巾の大きい spike は消失していることから活動する NMU が減少しているものと考え

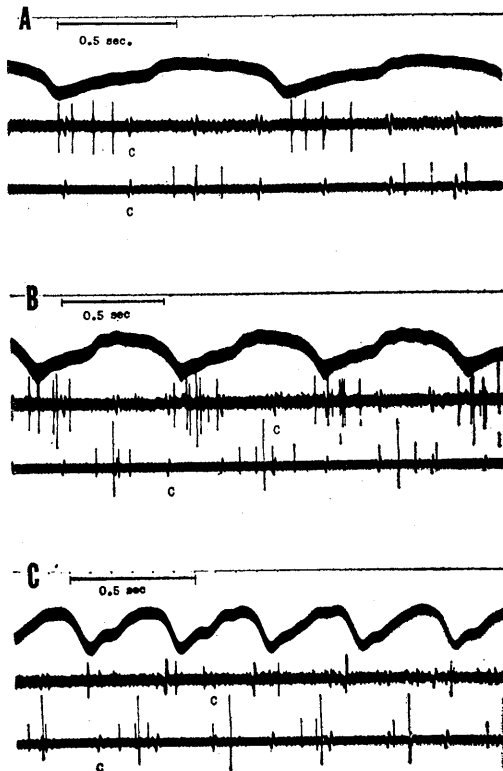


Fig. 1.

Effect of warming the whole body of the dog upon the action potentials of the respiratory muscles. Dog (8.5kg); anesthetized with urethane (1.7g/kg). Tracings from above downwards are time-marker, respiratory movement, action potentials of m. transversus thoracis (expiratory), action potentials of m. intercartilagineus (inspiratory) in each picture.

A; eupnea. B; respiratory type in preparatory phase to panting. C; panting. c indicates the electrocardiogram in each picture.

えられる。しかし単一 NMU の spike の数が減少するか否かについては明らかになし得なかった。又 1 例では安静呼吸に際して第 8 肋間の外肋間筋に呼息期において振巾及び放電間隔がともに恒常な持続性放電を見たが、panting になるとこの放電は消失した。

B. panting の筋電図

1. spike 放電の数並に様式

第 2 図に示すように吸息筋の spike 放電は呼息の末期乃至吸息期の間に見られ、その数は 1 乃至 7 である。spike 放電の数は部位によって必ずしも一致せず、例えば第 8 肋間の内肋間筋肋軟骨部では 1 乃至 3 であり、それより頭側の筋に比べて spike の数は少い。しかし部位の如何にかかわらず panting に際しては spike 放電の数は安静呼吸時或いは予備期よりも常に少ない。spike 放電の放電時間は 0.002~0.13 秒で放電間隔は 0.003~0.09 秒であった。

呼息筋の spike 放電は胸横筋について検索されたが吸息の末期及び呼息期に見られその数は 1 乃至 8 である。そうして spike 放電の数は安静呼吸時或いは予備期よりも著明にすくなく、panting に際しては活動する NMU が減少するものと考えられる。spike 放電の放射時間は 0.002~0.08 秒で放電間隔は 0.003~0.05 秒であった。

2. 吸息筋及び呼息筋の spike 放電と pneumogram との関係

3 者の関係を調べるために 4 例のイヌで直径 20 μ の電極をもちいて筋電図を撮影した。その結果は吸息筋の最初の spike 放電は 4 例とも pneumogram の呼息が終了すると同時に発せられ、2 例では全吸息期間に、他の 2 例では吸息相の 2/3 まで放電を持続した。spike 放電の放射時間は 0.03~0.08 秒であった。呼息筋の最初の spike 放電は 1 例では吸息相の 2/3 を経過した時、1 例では吸息の終了と同時に、他の 2 例では呼息相の 1/3 を経過したときに発せられ、前 2 者は呼息相の 1/2 を経過した点まで、後の 2 例のうち 1 例は呼息相の 2/3 のところまで他は呼息相の終了する点まで継続した。spike 放

電の放射時間は 0.03~0.08 秒であった。吸息筋の spike 放電が終了して次の呼息筋の最初の spike 放電が現われるまでには 0.03~0.06 秒の休止期があり呼息筋の spike 放電が終了して次

の吸息筋の最初の spike 放電が現われるまでには 0.03~0.08 秒の休止期があった。上述のような吸息筋と呼息筋の交代性は第 3 図 A に示した通りですべての panting の例に存在していた。

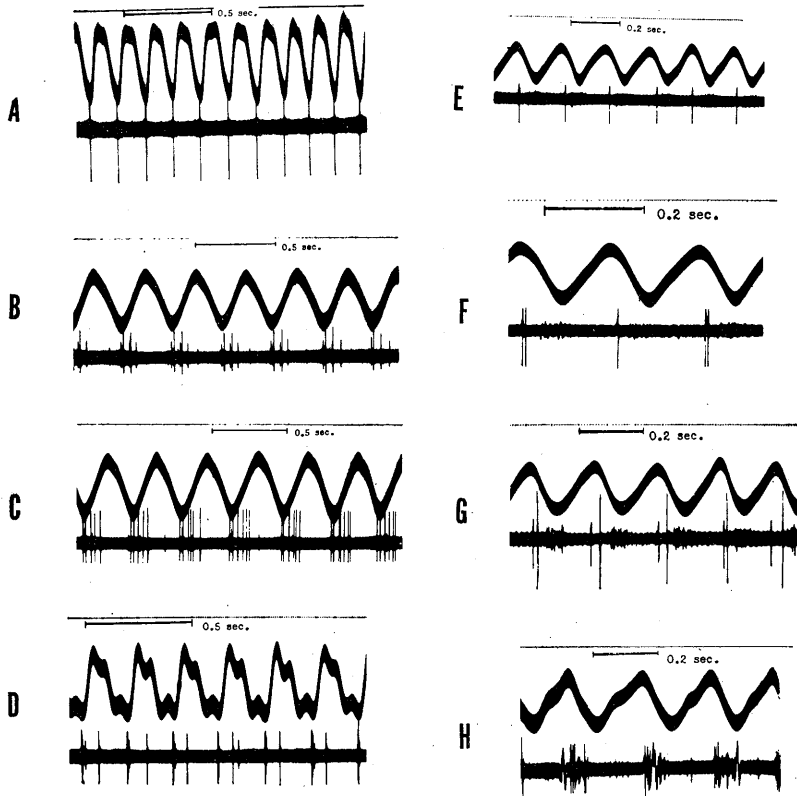


Fig. 2.

Inspiratory and expiratory potentials detected from the respiratory muscles of dogs which are panting. Pictures A, B, C, D show the inspiratory, E, F, G, H the expiratory potentials.

A, B, D; m. intercartilagineus, C; Diaphragm, E, F, G, H m. transversus thoracis.

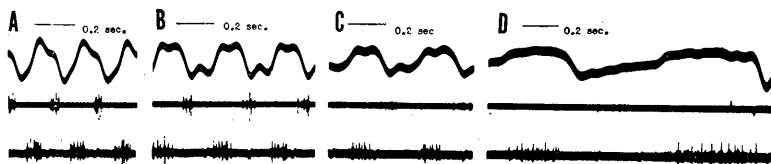


Fig. 3.

Effect of transection of the brain-stem through the pars tubercis of the diencephalon upon the action potentials of the respiratory muscles. Dog (8kg); anesthetized with urethane (1.7g/kg). Tracings from above downwards are time-marker, respiratory movement, action potentials of m. transversus thoracis (expiratory), action potentials of m. intercartilagineus (inspiratory) in each picture.

A; panting, before transecting the brain-stem, B; 18sec., C; 33sec., D; 150sec. after transecting the brain-stem,

C. 間脳中央部の前額断位切断が呼吸筋の spike 放電に与える影響

panting を行っている動物の間脳を隆起部をとって前額断位に切断すると第 3 図に示すように呼吸頻度は徐々に減少する。それに伴って吸息筋の spike 放電は放射時間を延長し、放電間隔も又延長する。spike の数は切断前より増す場合も、等しい場合も、減少する場合もあり、一定の傾向を示さなかった。

呼息筋の spike 放電は panting の消失に伴って著明に減少する。然しすべての呼息筋の活動が消失してしまうのではなく、増巾器の増巾率を大きくすると呼息筋の spike 放電を見ることが出来た。恐らく活動する NMU の減少が起るのであらう。

IV. 論議

上述の実験結果から次のように考える

ことが出来る、即ち動物を加温すると予備期を経て panting を起すに至るが、panting の予備期では吸息筋、呼息筋ともに spike 放電の放電間隔の短縮と、活動する NMU の数の増加が起る。この現象は殊に呼息筋において著明である。従って予備期では呼吸運動の亢進が起っていると云い得る。胸廓の運動の機械的曲線を見てもこの時期には呼吸頻度と振巾の増大が見られ、肉眼的観察によると呼息期における腹筋の強い収縮があってあたかも過呼吸を思わせる呼吸型を示すものである。しかるに panting になると spike 放電の様式は全く異なり、吸息筋においても呼息筋においても spike 放電の放電間隔は短縮するが、spike の数は減少する。

前に私⁴⁾はイヌの panting 中枢を破壊することによって panting が消失することを証明したが、本実験に於いては脳幹を間脳の隆起部を通して前額断位に切断する事によって panting を消失せしめその際の吸息筋及び呼息筋の spike 放電の変化を検索したが、それによると切断後吸息筋の spike 放電は徐々に放電間隔及び放電時間を延長し、呼息筋は活動する spike の数の著明な減少を起す。この事実から動物が panting を行なっているさいには吸息中枢と呼息中枢の neuron に対して panting 中枢から活動する NMU の数を減少し、spike 放電の放電間隔を短縮させる様な支配が仇らくものと思われる。私は本実験において筋電図の方法により安静呼吸、panting の予備期の呼吸型及び panting の3者を明確に識別し得たと信ずるものである。

予備期の存在は Bonvallet & Dell¹⁾, Foster & Ferguson²⁾ 及び Hess & Stoll³⁾ により認められているが、Bonvallet & Dell¹⁾ によれば動物が panting を起す前には常に phase préparatoire が存在し、この時期の1分間の呼吸頻度は約70となる。そうして phase préparatoire は温熱の他に tachypnée の因子が延髄に加わって惹きおこされるものであるという。Foster & Ferguson²⁾ によればネコを加温した場合、panting を起す前に1分間200の呼吸頻度に至ったときその呼吸型を heat polypnea と言い、

panting になると突然200以上の頻度となり振巾は小さく舌を出して呼吸をする特有の形となるという。彼は heat polypnea の呼吸型式についても成因についても明らかにしていないが、panting に先行する呼吸型式が存在することに着目したのである。Hess & Stoll³⁾ によればネコを加温した場合 panting を起す前に浅い中等度に速い(1分間40~200)呼吸型があらわれることを述べ之を Wärmepolypnoe と名付けて次に起る panting と区別している。しかしながら彼等はその呼吸型の成因について何も述べていない。phase préparatoire, heat polypnea 及び Wärmepolypnoe はいずれも私が panting の予備期の呼吸型と名付けたものと同じ呼吸型を指すものと考えられるが彼等は筋電図的検索を行っていないので panting との識別は単に呼吸頻度や振巾や、唇交連及び舌の運動並びに唾液の流下を目標として行なっているのであるから甚だ明確を欠いている。

V. 結 語

urethane 麻酔を施したイヌ及びネコの全身を加温する事によって panting を起し、その際の呼吸筋の活動状態を筋電図によって検索した。その結果を総括すれば次の通りである。

1. 動物を加温すれば呼吸頻度は次第に増大し、先ず panting の予備期の呼吸型を呈し、ついで panting を起すに至る。

2. 予備期には安静呼吸時に比べて吸息筋においても呼息筋においても spike 放電の放電間隔は短縮し活動する NMU の数は増大する。

3. panting になると吸息筋においても呼息筋においても予備期の場合よりもさらに spike 放電の放電間隔は短縮し、spike の数は減少する。spike 数の減少は活動する NMU の減少によるものと思われる。

4. panting に際しては吸息筋の spike 数は1~7であったが部位によって異なっていた。spike 放電の放射時間は0.002~0.13秒で放電間隔は0.003~0.09秒であった。呼息筋の spike 数は1~8で放電の放射時間は0.002~0.08秒

で放電間隔は 0.003~0.05 秒であった。

5. panting においては吸息筋と呼息筋は交代性を以って活動しているが両筋の放電の間には 0.03~0.08 秒の間隔があった。

6. panting を行なっている動物の脳幹を間脳の隆起部を通して前額断位に切断したところ、panting は消失し、その間における吸息筋の spike の放射時間は徐々に延長すると共に放電間隔も延長し、呼息筋では活動する NMU の数は徐々に減少した。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲の労を賜った恩師福原武教授に、心から感謝の言葉を捧げます。

文 献

- 1) Bonvallet, M. et P. Dell (1948) Activité du centre respiratoire bulbaire pendant l'installation de la polypnée thermique. C. R. Soc. Biol. Paris **CXLII**, 132
- 2) Foster, R. E. II and T. B. Ferguson (1952) Relationship between hypothalamic temperature and thermoregulatory effectors in unanesthetized cat. Am. J. Physiol. **169**, 255
- 3) Hess, W. R. und W. A. Stoll (1944) Experimenteller Beitrag betreffend die Regulierung der Körpertemperatur. Helv. Physiol. Acta **2**, 461
- 4) 戸出一郎 (1959) イヌの panting 中枢の所在部位について 日本生理誌 **20**, 1024
- 5) 戸出一郎 (1959) panting 発生の機序について 日本生理誌 **21**, 5

Summary

On the dogs and cats anesthetized with urethane the behavior of the respiratory muscles during the panting which was produced by warming the whole body of the animal, was investigated electromyographically. The results are summarized as follows.

1. When the animal is warmed in order to produce the panting, the preparatory phase precedes transitorily to panting.

2. At the preparatory phase the intervals of spike discharges detected from both inspiratory and expiratory muscular unit are shortened and the number of active neuromuscular unit (NMU) of both muscles are increased.

3. At the panting the intervals of spike discharges of the inspiratory and expiratory muscular unit are more shortened, whereas the number of spikes in a volley are more diminished than those in preparatory phase.

4. At the panting the number of spikes in a inspiratory volley, varies with varied regions of the muscles tested between 1 to 6 and the duration of the volley is 0.002~0.13 sec., and the interval of each spike is 0.003~0.09 sec.. The number of spikes in a expiratory volley is 1~8, the duration of the volley is 0.002~0.008 sec., and the interval of each spike is 0.003~0.05 sec..

5. At the panting the inspiratory and expiratory discharges appear alternately with an interval of 0.03~0.08 sec..

6. When the brain-stem of the panting animal is transected through the pars tubercis of the diencephalon, the panting is abolished; the duration of the inspiratory volley and the interval of the spikes are prolonged, while the number of active NMU of the expiratory muscles is diminished gradually.

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

視床下部電気刺激が横隔膜背矢の運動に及ぼす影響 612.217.1:612.281

The Movements of the Diaphragm-slip Affected by the
Electrical Stimulation of the Hypothalamus.

戸 出 一 郎 (Tode-Ichiro) *

I. 序 言

視床下部及びその附近の電気刺激によって呼吸運動に種々の変化が現われる事はChristiani³⁾以来多数の研究者により観察せられているがその中で見るべき業績はEctors等⁶⁾、畠山等¹⁰⁾、Hess¹²⁾、Kabat²⁶⁾、中島³⁶⁾、Ranson 等³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾、Sachs⁴²⁾、堺等⁴³⁾、Shinoda 等⁴⁵⁾の研究である。その中Ectors等⁶⁾、Hess¹²⁾、Kabat²⁶⁾、中島³⁶⁾、Ranson等³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾、Sachs⁴²⁾は刺激部位に主眼を置いて呼吸運動の変化を観察しているが、刺激条件については殆んど吟味を行っていない。これに対し畠山等¹⁰⁾は同一部位を刺激しても刺激条件により効果が異なるから刺激条件の吟味が重要な意義を持つことを強調している。上述の研究から視床下部電気刺激の呼吸運動に及ぼす影響は刺激部位と刺激条件によって左右されるものであることが考えられ、その変化は複雑な様相を呈している。

一方呼吸運動の描記方法としては気流曲線⁽¹⁰⁾²⁶⁾³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾、胸廓あるいは腹部の運動⁽¹⁰⁾⁴³⁾⁴⁵⁾、肺容量の変動⁽⁴²⁾を指標として採用しているが、これらの描記方法によって得られた曲線はいずれも吸息筋と呼息筋の運動の総合された結果を示すのでその意味づけは困難である。Ectors等⁶⁾、Kabat²⁶⁾、中島³⁶⁾、Ranson等³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾は呼吸運動の頻度と振巾の増減について述べ、畠山等¹⁰⁾、Hess¹²⁾、Sachs⁴²⁾、堺等⁴³⁾及びShinoda等⁴⁵⁾は頻度と振巾の他に呼吸水準についても注意を払っている。畠山等¹⁰⁾、Hess¹²⁾、中島³⁶⁾、Sachs等⁴²⁾は得られた曲線から実験結果を亢進と抑制の概念によって分類しようと試

みた。更にShinoda等⁴⁵⁾は血液ガスの測定を行なって亢進と抑制の概念の裏付とした。しかしながら上述のように多くの研究者の努力にもかかわらず従来採用せられて来た呼吸運動描記法では尚延髄にある正常呼吸中枢の活動状態を推察することは出来ない。そこで私は呼吸運動の標指として福原¹⁵⁾の考案になる横隔膜背矢の運動の描記法を採用した。この方法によれば吸息筋(横隔膜背矢)のみの運動を描くことができるので実験結果の意味づけを一義的になし得るのである。こうして刺激部位と刺激条件についての吟味を行いつつ実験を行なった結果知見を得たのでここに報告する。

II. 実験方法

実験動物としては体重2kg前後の成熟したカイウサギ32頭と参考として2~3kgのネコ1頭9kg前後のイヌ3頭を用いた。麻酔方法としてはurethaneを体重1kgにつきカイウサギでは1~1.2g、ネコでは1.2~1.5g、イヌでは1.8~2.0gの割合で筋肉内に注射した。横隔膜背矢の運動の描記法としては麻酔後2時間を経て動物を側臥位に固定し、第1図に示すように福原¹⁵⁾の方法により横隔膜背矢を露出して、糸を用いて背矢を郷原の槓桿に連結しその運動を塗煤紙上に描記した。刺激電極としては直径0.7mmの套管針に太さ0.1mmのEnamel線を套管針の先端から0.5mm突出する位置に合成樹脂で封入し、套管針の外表面はCashewの焼付によって絶縁し先端の金属のみを露出したものを用いた。この電極を第1図に示すように動物の頭蓋に装着された黒津-清水³¹⁾の定位的固定装置にとりつけ黒津³¹⁾の方法に従って脳内部に挿入した。しかし本実験の中イヌ3頭ネコ1頭は中島³⁵⁾

* 岡山大学医学部第2生理学教室
〔昭和33年9月1日受付〕

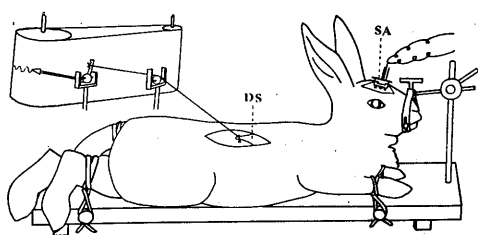


Fig. 1.

Figure indicates the method for fixing the animal body, recording the movements of the diaphragm-slip, fixating the electrode by means of Kurotsu-Shimizu's stereotaxic apparatus.

DS ; diaphragm-slip. SA ; Kurotsu-Shimizu's stereotaxic apparatus.

の口蓋帆より間脳底部に到達する実験手技により間脳底部を露出してその表層を刺激した。電気刺激には1.5Vの乾電池3個を電源とするDu Bois-Reymondの感應電流器による頻数感應電撃をcoil間距離(以下CDと記す)25cmから3cm迄の範囲内で、又thyatron刺激装置より発する矩形波を電圧2V(以下V2と記す)、持続時間1millisec.(以下D1と記す)、頻度20cycle/sec.(以下F20と記す)からV20, V2, F200までの間の強度で用い、各刺激点毎に刺激強度を変えて用いるのを原則とした。尚矩形波の電圧その他はBraun管oscillographで測定した。

刺激点は動物1頭につき平均4点で実験後は脳を摘出し、10% Formalin水で固定した後、celloidinに包埋して約30 μ の厚さに薄切し、cresil紫染色を行なって検鏡して刺激電極の当たっている部位を確かめた。視床下部およびその附近の解剖学的名称についてはGröschel⁷⁾, Grünthal⁸⁾, 堀見¹³⁾, 堀見等¹⁴⁾, Ingram等²³⁾, 石井²⁴⁾, 北山²⁷⁾, Kitayama等²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾, Magoun³⁴⁾, Rioch⁴¹⁾, Winkler & Potter⁴⁶⁾を参考とし、北山²⁷⁾に従って視索前領域、視索上領域、隆起部、乳頭体部の4部分に分けて検討した。

Ⅲ. 実験成績

視床下部の電気刺激が横隔膜背矢の運動に及ぼす影響は第2図に示すように11の型に分類せられた。然してこの11の運動型は5種類に大別

されその刺激点は第7図に図示せられた。又刺激点の番号、実験月日、刺激部位、刺激強度、効果の分類は第1表から第5表までに互って表示せられた。

A. 運動の形に基づく刺激効果の分類

今刺激効果を横隔膜背矢の運動の型に基づいて分類すれば次のようになる。

1. 第1型は第2図1及び第3図に示すように、刺激開始後振巾が吸、呼息位に徐々に増大し、頻度も又徐々に増大し、刺激終了後も尚効果が残存している型であって、この効果は全効果のうち最も多数見られその刺激点は視索上領域(刺激点3~10)と隆起部(16~23)に多く、脳室周野、内側視床下野、外側視床下野に散在している(第1表及び第7図参照)。

2. 第2型は第2図2に示すように刺激開始後振巾は呼息位に徐々に増大し、頻度も又徐々に増大する。刺激終了後も尚効果は残存している型であって、この効果の見られた刺激点は視束交叉上核(11)、腹内側核(24, 25, 26) Forelの第2野(28)であった(第1表及び第7図参照)。

3. 第3型は第2図3に示すように刺激開始後振巾は徐々に増大し、頻度も増大するが運動の水準は初め一過性に吸息位に傾くが次第に呼息位に偏る型であって、この効果の起った刺激点は内側視索前野(1)と視索上核(背外側部)(15)の2点であった(第1表及び第7図参照)。

4. 第4型は第2図4に示すように刺激を開始すると直ちに振巾は強く呼息位に増大し、頻度も著明に増大して所謂過呼吸のような形を呈する型であって、この効果の起った刺激点は腹内側核(12)背側視床下野(23)の2点であった(第1表及び第7図参照)。

5. 第5型は第2図5に示すように刺激中は第1型と同様の効果を示すが刺激終了後吸息位の運動停止を起す型であってこの効果の起った刺激点は視索前室周核(2)であった(第1表及び第7図参照)。

6. 第6型は第2図6に示すように刺激を開始すると直ちに運動水準は吸息位に強く傾き、振巾は殆んど変らぬかやや増大し、頻度は増大

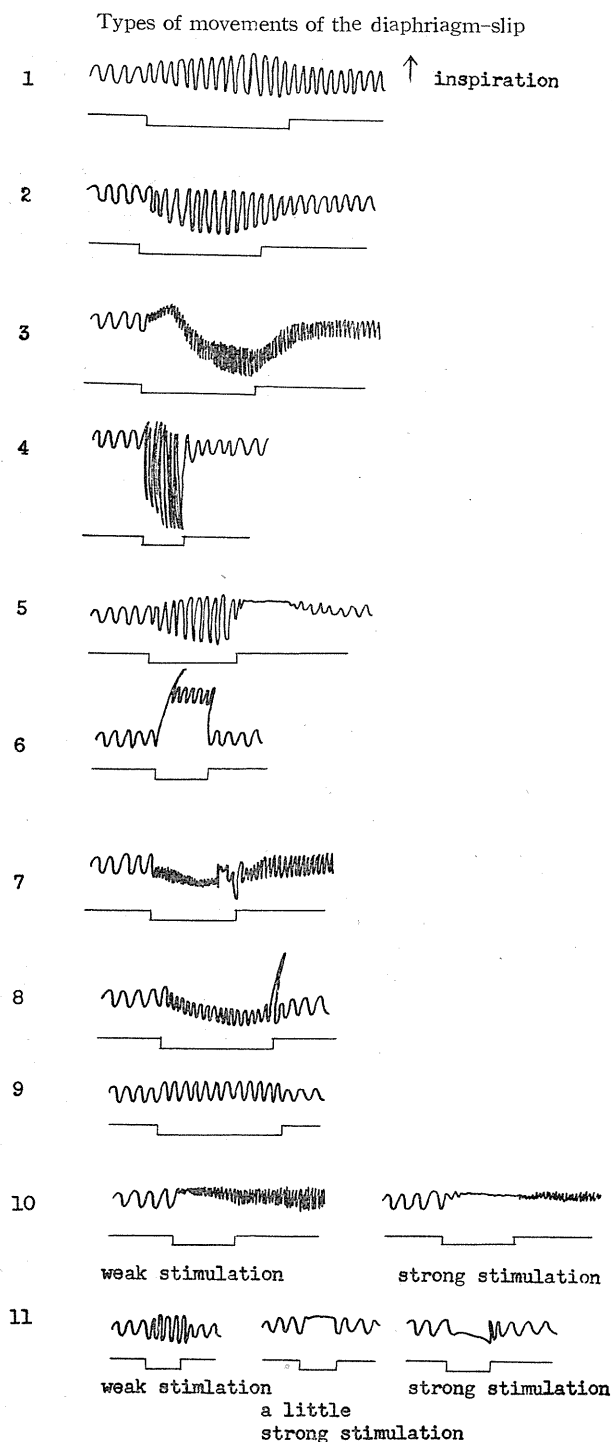


Fig. 2.

Various types of the movements of the diaphragm-slip which are affected by the electric stimulation of the hypothalamus.

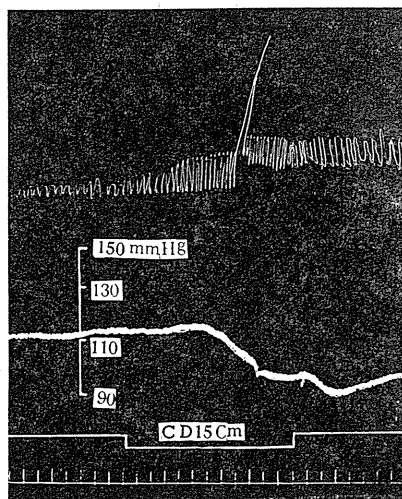


Fig. 3.

The picture indicates the excitatory effect of the electrical stimulation of the hypothalamus upon the movement of diaphragm-slip. There are seen a remarkable increase both in the amplitude and the frequency.

Rabbit (1.8kg, No. 14 in table 1); anesthetized with urethane. Tracings from above downwards are movement of diaphragm-slip (inspiration upwards), systemic blood pressure, signal, time in 3 sec. intervals. Stimulated point is situated in the fornix of the pars tuberis (type 1).

する型であって、この効果の起った刺激点は視床下部腹側表面の隆起部(d)であった(第1表及び第7図参照)。

7. 第7型は第2図7に示すように刺激を開始すると直ちに運動水準は呼吸位に傾き振巾は小となり頻度は著明に増大する型であって、Hess⁽¹¹⁾⁽¹²⁾の所謂paradoxaler Effektに類似している。この効果の起った刺激点は視索上核(背外側部)(64)であった(第5表及び第7図参照)。

8. 第8型は第2図8及び第4図に示すように刺激を開始すると直ちに頻度は増大し、振巾は変らぬか或いは僅かに減少し、一定のリズムと振巾を保ち、運動の水準はやや呼吸位に傾き、刺激中或いは刺激終了と同時に屢々gaspig様運動を介在する型である。この効果の起った刺激点は嗅脳(33, 34, 35)内側視索前

野(36), 視索上核(背外側部)(39), 腹外側核(40), 背側視床下野(41), 外側視床下野(42, 43), 外側乳頭体核(45), 弓隆(46), 脳室周野(47, 48), 赤核の外側部(49)であった(第2表及び第7図参照)。

9. 第9型は第2図9に示すように刺激を開始すると直ちに振巾が増大し, 頻度もやや増加し一定のリズムと振巾を保つ型であって, この効果の起った刺激点は外側視床下野(31, 38), 嗅脳(32), 視束交叉上核(37), 乳頭体上核(44), 脳室周野(47, 48)であった(第2表及び第7図参照)。

10. 第10型は第2図10及び第5図に示すように弱刺激では刺激を開始すると同時に振巾は減少し, 頻度は著明に増大し, 運動の水準は吸息位に傾き, 刺激を次第に強めると振巾は益々小さくなり終には骨格筋における強直のような形となる型であって, この効果の起った点は内側視索前領域(50, 52), 嗅脳(51), 視索上核(背外側部)(53), 外側視床下野(54, 55), 腹内側核(56), 背側視床下野(57), 内側乳頭体核(59), 乳頭視床路(60, 61), 隆起部及び乳頭体部の腹側表面(e, f, g, h)であった(第3表及び第7図参照)。

11. 第11型は第2図11及び第6図に示すように, 弱刺激では振巾及び頻度の増大を起すが刺激を強めると吸息位の運動停止を起す。更に刺激を強めると呼息位での運動停止を起す型であって, この効果の起った刺激点は視床下部の尾側部から中脳にのみ存在し, それより頭側の刺激では起きなかった。刺激点は視蓋前域(62), 網様体(63), 乳頭体の腹側表面(i)であった(第4表及び第7図参照)。

上述の11型のうち第1型から第6型までの効果はいずれも振巾及び頻度の増大があつて各型間の相異を生理学的に意味づけ

ることは困難であるので之を一括して振巾と頻度の増大する運動亢進の型として第1表に表示

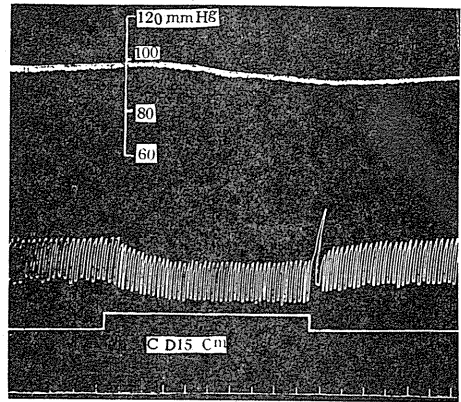


Fig. 4.

The picture indicates the effect of electrical stimulation of the hypothalamus upon the movement of diaphragm-slip. The amplitude and rhythm of the movement remain constant, and the base line is inclined toward the expiratory direction (type 8). Rabbit (2.3kg. No. 40 in table 2); anesthetized with urethane. Tracings from above downwards are systemic blood pressure, movement of diaphragm-slip (inspiration upward), signal, time in 3 sec. intervals. Stimulated point is situated in nuc. ventralis externus of the pars tuberos.

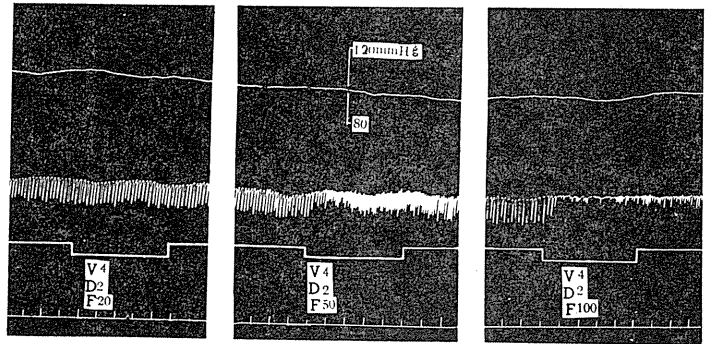


Fig. 5.

The picture indicates the effect of electrical stimulation of the hypothalamus upon the movement of diaphragm-slip. There are seen a slight increase of frequency by weak stimulation, remarkable increase of frequency and reduction of amplitude and the inclination of the base line toward the inspiratory direction by a little strong stimulation and inspiratory standstill of the movement by the strong stimulation (type 10). Rabbit (2.4kg. No. 55 in table 3), anesthetized with urethane. Tracings from above downwards are systemic blood pressure, movement of diaphragm-slip (inspiration upwards), signal, time in 3 sec. intervals. Stimulated point is situated in lateral hypothalamic area of the pars tuberos.

し, 第7図には黒点を以て記入した。又第8型と第9型は振巾とリズムが一定している点で共

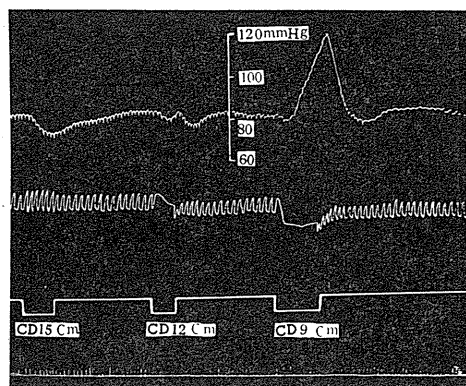


Fig. 6.

The picture indicates the effect of electrical stimulation of the hypothalamus upon the movement of diaphragm-slip. There are seen the increase of frequency and amplitude by the weak stimulation, the inspiratory standstill of the movement by a little strong stimulation and the expiratory standstill of the movement by the strong stimulation.

Rabbit (2.0kg. No. 62 in table 4), anesthetized with urethane. Tracings from above downwards are systemic blood pressure, movement of diaphragm-slip (inspiration upwards), signal, time in 3 sec. intervals. Stimulated point is situated in pretectal region of the colliculus rostralis.

Table 1.

Location of the points of which stimulation produces the excitatory effects as shown in type 1~6.

No. of stimulated point	date	stimulation area	strength of stimulus	types of movements of the diaphragm-slip
1	16/VII	(preoptic area)	CD15 ~ CD8	1 - 3
2	29/VIII	medial preoptic area	CD15 ~ CD7	5
3	16/VII	n. periventricularis	CD15 ~ CD10	1
4	25/VII	preopticus (pars optica)	CD25 ~ CD12	1
5	25/VII	periventricular grey	V4D2F50 ~ V20D2F200	1
6	29/VIII	lateral hypothalamic area	CD17 ~ CD15	1
7	23/XII	n. hypoth. anterior	V10D2F200 ~ V6D2F200	1
8	4/VI	n. hypoth. anterior	V4D2F10 ~ V6D2F20	1
9	4/VI	n. hypoth. anterior	V6D2F50 ~ V8D2F50	1
10	27/VIII	above the fasciculus opticus	CD15 ~ CD3	1
11	14/IX	n. suprachiasmaticus (pars tuberis)	CD10 ~ CD6	2
12	13/VII	n. hypoth. ventromedialis	CD12	4
13	30/I	dorsal hypothalamic area	V4D2F200 ~ V8D2F200	1 G
14	29/VIII	fornix	CD15 ~ CD10	1
15	1/VIII	n. supraopticus (dors.lat)	V8D2F50 ~ V8D2F200	3
16	10/VIII	lateral hypoth. area	V10D2F200	1
17	18/VI	n. hypoth. ventromed.	V2D2F20 ~ V6D2F100	1
18	18/VI	n. hypoth. ventromed.	V2D2F20 ~ V12D2F200	1
19	11/VI	lat. hypoth. area	V2D2F50 ~ V4D2F100	1
20	27/VIII	lat. hypoth. area	CD15 ~ CD10	1
21	27/VIII	n. hypoth. ventromed.	CD15 ~ CD10	1
22	27/VIII	periventricular grey	CD15 ~ CD6	1
23	24/VIII	dorsal hypoth. area	CD15 ~ CD10	1 - 4
24	14/IX	n. hypoth. ventromed.	CD10 ~ CD5	2
25	14/IX	n. hypoth. ventromed.	CD10 ~ CD5	2
26	14/IX	n. hypoth. ventromed. (pars mammillaris)	CD10 ~ CD6	2
27	30/I	n. supramammillaris	V2D2F100 ~ V8D2F100	4
28	30/I	H2	V10D2F200	2
29	4/VI	n. supramammillaris	V6D2F50 ~ V6D2F100	1
30	4/VI	lateral hypoth. area (ventral surface of hypothalamus)	V4D2F100 ~ V20D2F200	1
a	19/XII	pars optica	CD10 ~ CD8	1
b	25/I	pars optica	CD7 ~ CD3	1
c	19/XII	pars tuberis	CD10 ~ CD8	1
d	17/XII	pars tuberis	CD10 ~ CD6	1 - 6

通しているのも之を一括して振巾及びリズムの一定した型として第2表に表示し、第7図には三角形を以て記入した。更に第10型の強直型には第3表に表示し、第7図には白円形を以て記入した。第11型は第4表に表示し、第7図には士を以て記入した。第7型は第5表に表示し第7図には正方形を以て記入した。

B. 刺激部位に基づく刺激効果の分類

1. 視索前領域 (第7図1)

この領域で最も多く起った型は振巾及びリズムの一定した型で殊に嗅脳に多かった。又この型は脳室周野でも2カ所に起った。次いで第10型即ち強直の型が3カ所で起り振巾と頻度の増大する運動亢進の型が2カ所で起った。

2. 視索上領域 (第7図2)

この領域で最も多く起った型は振巾と頻度の増大する運動亢進の型で主として脳室周囲附近、前視床下核及び腹側表面の刺激によって起った。尚視索上核、背外側部では振巾及びリズムの一定した型、強直の型及び第7型が起った。

3. 隆起部 (第7図3)

この領域で最も多く起った型は振巾と頻度の増大する運動亢進の型で腹内側核に最も多く起り次いで外側視床下野、背側視床下野及び腹側表面でもおこった。又強直の型も4カ所で起り振巾及びリズムの一定した型は3カ所に起った。

4. 乳頭体部 (第7図4)

この領域では振巾及びリズムの一定した型が比較的多く起ったがその刺激部位について一定の傾向は得られなかった。又強直の型及び振巾と頻度の増大する運動亢進の型も起った。殊に腹側表面の刺激ではいずれも強直の型を示したが1例では第11型即ち弱刺激で吸息位に、強刺激で呼息位に運動が停止する型

示した。

5. 上丘 (第7図5)

この領域では2カ所で第11型が起り1カ所で振巾及びリズムも一定した型が起った。

上述の分類を総括すれば次のようになる。即ち前視床下核 (第7図2), 腹内側核 (第7図3) 及びその附近では振巾及び頻度の増大する運動亢進の型が著明に多く起った。又主として外側視床下野 (第7図1, 2, 4), 次いで脳室周囲 (第7図1, 4) では振巾及びリズムの一定した型が多く起った。乳頭体及び上丘には弱刺激で吸息位に、強刺激で呼息位に運動を停止する型が存在していた。又イヌ及びネコの視床下部の腹側表面を刺激した場合には視束交叉部と隆起部には振巾及び頻度の増大する運動亢進の型が、乳頭体部では強直の型が起った。

C. 刺激強度の変化が横隔膜背矢の運動に及ぼす影響

1. 振巾及び頻度の増大する運動亢進の型の場合

この型の場合は殆んど例では刺激強度を変えても効果の型は変らない。しかし次の3例では型の変化が起った。即ち内側視索前領野 (第1表1) では刺激強度をCD 15cmからCD 8cmに強めたところ第1型から第3型に形が変わった。又背側視床下野 (第1表23) では刺激強度をCD 15cmからCD 10cmに強めたところ第1型から第4型に変わった。又イヌの視床下部の隆起部の腹側面の刺激 (第1表d) では刺激強度をCD 10cmから

Table 2.

Location of the points of which stimulation produces the effects as shown in type 8 and 9.

No. of stimulated point	date	stimulation area	strength of stimulus	types of movements of the diaphragm-slip
31	2/VII	(preoptic area)		
32	29/VIII	lateral hypoth. area	CD15 ~ CD10	9
33	11/I	rhinencephalon	CD15 ~ CD7	9 pant
34	16/I	rhinencephalon	V4D2F200 ~ V12D2F200	8
35	20/I	rhinencephalon	V10D2F200	8 G
36	6/VI	medial preoptic area	V2D2F50 ~ V4D2F100	8
37	27/VIII	n. supraoptic (dors.lat.)	V2D2F20 ~ V10D2F100	8
38	24/VIII	rhinencephalon (pars optica)	CD10	9 pant
39	29/VIII	n. supraoptic (dors.lat.)	CD15 ~ CD7	9
40	11/I	(pars tuberis)		8
41	11/I	n. ventralis externus	CD20 ~ CD10	8 G
42	9/I	dorsal hypoth. area	V10D2F200	8
43	6/II	lateral hypoth. area	V4D2F200 ~ V15D2F200	8 G pant
44	6/VII	(pars mammillaris)		
45	1/II	lateral hypoth. area	V4D2F100 ~ V6D2F100	8 G pant
46	1/II	n. supramammillaris	CD25 ~ CD15	9 pant
47	22/VIII	n. mammillaris lateralis	V4D2F50 ~ V6D2F200	8 G
48	22/VIII	fornix	V4D2F200 ~ V8D2F200	8 G
49	6/II	periventricular grey	CD15 ~ CD6	9 - 8
		periventricular grey (colliculus rostralis)	CD15 ~ CD8	9 - 8 pant
		lateral portion of n. ruber	V2D2F100 ~ V6D2F100	8

Table 3.

Location of the points of which stimulation produces the effect as shown in type 10.

No. of stimulated point	date	stimulation area	strength of stimulus	types of movements of the diaphragm-slip
50	10/VIII	(preoptic area)		
51	10/VIII	medial preoptic area	CD15 ~ CD5	10
52	6/VI	rhinencephalon	CD12	10
53	8/II	medial preoptic area (pars optica)	V4D2F50 ~ V6D2F100	10
54	12/XII	n. supraoptic (dors.lat.)	V2D2F50 ~ V15D2F100	10
55	6/II	(pars tuberis)		
56	8/II	lateral hypoth. area	V2D2F200 ~ V10D2F200	10
57	6/VI	lateral hypoth. area	V4D2F20 ~ V10D2F100	10
58	12/XII	n. hypoth. ventromed.	V4D2F100	10
59	6/VII	dorsal hypoth. area	V2D2F20 ~ V4D2F20	10
60	8/II	(pars mammillaris)		
61	8/II	n. subparafascicularis	V4D2F200 ~ V6D2F200	10
		n. mammillaris med.	CD15 ~ CD10	10
		tractus mamillo-thalamicus	V4D2F50 ~ V4D2F100	10
		tractus mamillo-thalamicus	V4D2F100	10
		(ventral surface of hypothalamus)		
e	25/I	pars tuberis	CD7 ~ CD3	10
f	19/XII	pars mammillaris	CD10 ~ CD8	10
g	17/XII	pars mammillaris	CD11 ~ CD6	10
h	25/I	pars mammillaris	CD7 ~ CD3	10

Table 4.

Location of the points of which stimulation produces the effect as shown in type 11.

No. of stimulated point	date	stimulation area	strength of stimulus	types of movements of the diaphragm-slip
62	17/X	(colliculus rostralis)		
63	9/I	preoptic region	CD15 ~ CD9	11
		formatio reticularis	V10D2F20 ~ V10D2F200	11
1	21/	(ventral surface of hypothalamus)		
		pars mammillaris	CD7 ~ CD4	11

Table 5.

Location of the point of which stimulation produces the effect as shown in type 7.

No. of stimulated point	date	stimulation area	strength of stimulus	types of movements of the diaphragm-slip
64	13/VII	(pars optica)		
		n. supraoptic (dors.-lat.)	CD10 ~ CD7	7

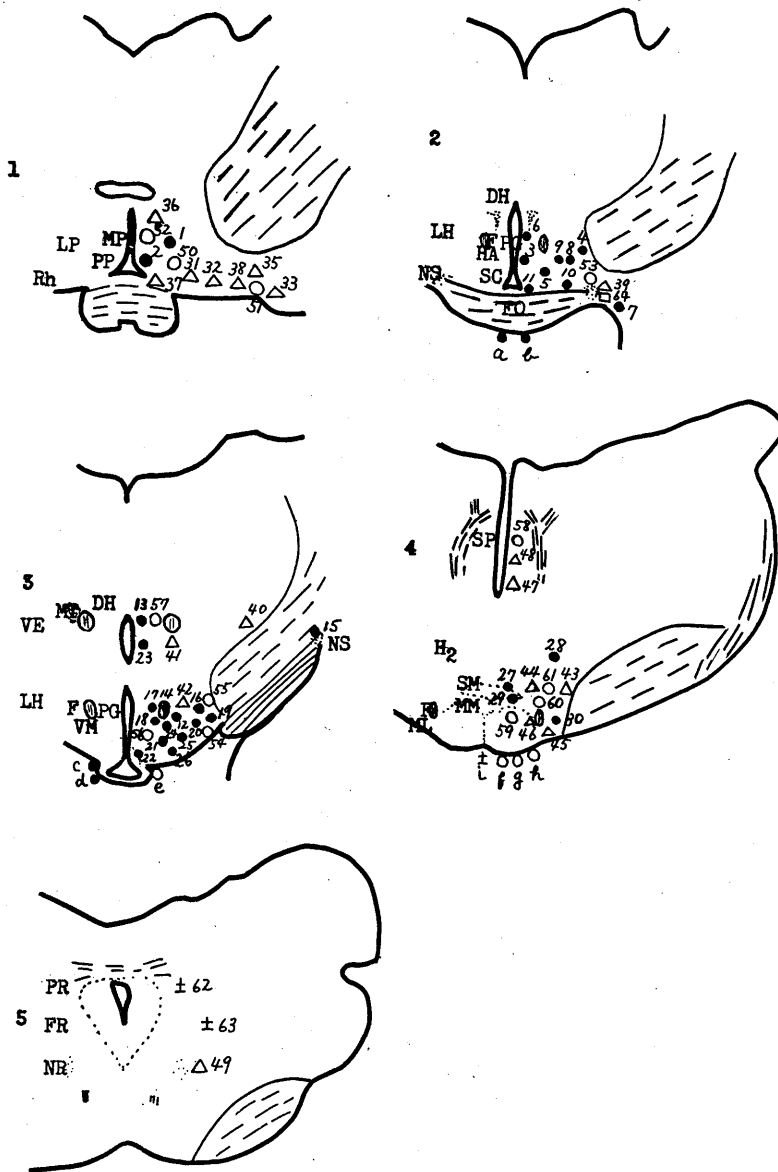


Fig. 7.

Location in the hypothalamus of the points yielding various effects upon the movements of the diaphragm-slip.

Abbreviations and Symbols. ●, type 1~6. △, type 8 & 9. ○, type 10. ±, type 11. □, type 7. 1; preoptic area. 2; pars optica. 3; pars tuberis. 4; pars mammillaris. 5; colliculus rostralis. DH; dorsal hypothalamic area. F; fornix. FO; fasciculus opticus. FR; formatio reticularis. H₂; campus Foreli 2. HA; n. hypothalamicus anterior. LH; lateral hypothalamic area. LP; lateral preoptic area. ML; n. mammillaris lateralis. MM; n. mammillaris medialis. MP; medial preoptic area. MT; tractus mamillo-thalamicus. NR; n. ruber. NS; n. supraopticus. PG; periventricular gray. PP; n. periventricularis preopticus. PR; pretectal region. Rh; rhinencephalon. SC; n. suprachiasmaticus. SM; n. supramammillaris. SP; n. subparafascicularis. VE; n. ventralis externus. VM; n. hypothalamicus ventromedialis.

CD 6cmに強めたところ第1型から第6型に変化した。

2. 振巾及びリズムの一定した型の場合

この型の場合は殆どの例では刺激強度を変えても効果の型は変わらない。しかし乳頭体部の脳室周野を刺激した場合には(第2表47, 48), 刺激強度を CD 15cm から CD 8cm 乃至 6cm に強めると第9型から第8型に変わった。また中には刺激強度を大きくすると運動の頻度が高くあたかも panting 様の運動を示す場合もあったがその刺激点は嗅脳(32), 視床交叉上核(37), 外側視床下野(42, 43), 上乳頭体核(44), 脳室周野(48), であった。

3. 強直の型(第10型)の場合

この場合はすべての例において第5図に示すように刺激を加えると振巾の減少と頻度の増大を起し、同時に運動の水準は吸息位に傾いた。刺激を強めるに従って振巾は小さくなり終には強直様の吸息位での運動停止を起すに至ったのである。

4. 弱刺激で吸息位に、強刺激で呼息位に運動の停止を起す型の場合

この型の場合はすべての例において第6図に示すように弱刺激では振巾と頻度の増大を、中等度の刺激では吸息位の運動停止を、強刺激では呼息位の運動停止を起した。

上述の分類を総括すれば次のようになる。即ち1, 2, 3の場合においては刺激強度を変えることによって効果の本質的な相異は起きないと言える。何故ならば横隔膜背矢の運動は延髄の呼吸中枢⁽¹⁷⁾⁽¹⁹⁾⁽²²⁾の興奮の結果起るものであるから背矢の運動の振巾及び頻度が増大することは呼吸中枢の興奮の増大を示すものであるし、強直の型は呼吸中枢の持続性の興奮によって起るものと解せられるからいずれの場合も刺激効果は亢進を示している点では同じであると云える。しかしながら4の場合は上述の場合と相異なる。即ち中等度刺激による吸息位での運動の停止は上述の場合と同様に呼吸中枢の持続性興奮を示すものであるが強刺激による呼息位での運動の停止は呼吸中枢の活動の抑制を示すものである。従って4の場合は弱及び中等度刺激で亢進を、強刺激で抑制を示す型と言うことが出来る。

IV. 考 案

私どもの教室の研究によれば呼吸運動は延髄聴条に存在する呼吸中枢（吸息中枢⁽¹⁷⁾⁽¹⁹⁾⁽²²⁾）の自動能によって営まれるものであって横隔膜背矢も又この呼吸中枢の支配を受けている。然して横隔膜は純粹の吸息筋であるから横隔膜背矢の運動は呼吸中枢（吸息中枢）の活動状態を表わすものと考えられる。従って呼吸運動の研究においては呼吸中枢の活動状態を中心として考慮されなければならないとする我々の立場からは横隔膜背矢を指標とすることは効果の意味づけと一義的にすることが出来るので最も便利な方法であると考えられる。しかしながら背矢の運動は呼吸運動そのものを表わすものではなく呼吸運動に関与する筋群の1つの動きに過ぎないものであるからこれを以て呼吸運動を代表する事は出来ないが、従来行なわれて来た気流曲線や胸廓或いは腹壁の運動の描記法では吸息

筋や呼息筋の機能の綜合された結果をみているわけでこの方法では呼吸中枢の活動状態を一義的に推察することは困難である。上述の理由によって横隔膜背矢の運動の描記法を採用し、視床下部の電気刺激を行なった結果は実験成績に述べた通りである。

刺激効果を見かけ上の形態によって分類することは意味がない。分類は亢進と抑制の概念に基づいてなされるべきである。横隔膜背矢の運動の亢進とは振巾及び頻度の増大或いは吸息位の運動停止即ち強直をいう。Adrian & Bronk⁽¹⁾によれば横隔膜の収縮の程度は主として横隔神経における活動電位の頻度と参加する neuron の数による。又 Hukuhara 等⁽¹⁸⁾の研究によれば呼吸中枢の活動電位の状態から考えると呼吸運動の亢進とは活動電位の頻度の増大とその放射時間の短縮及び休止期の短縮であるが、中枢の活動性が非常に高い時には呼吸は浅くなり呼吸量は減少する。すなわち吸息位の呼吸停止に傾くものである。従来強直の型は屢々抑制と呼ばれて来たが上述の理由により亢進というべきである。抑制というべき形は振巾および頻度が減少すると共に運動の水準が呼息位に偏しているものである。従って本実験において抑制といえるのは第11型の強刺激の場合のみである。しかしながら運動の水準の観察は気流曲線や胸廓や腹壁の運動の描記法によったのでは正しい意味づけは出来ない。これを裏づける例として Hukuhara 等⁽²¹⁾による嘔吐の研究において吸息筋と呼息筋の両方から同時に筋電図を取ると嘔吐の場合には両筋が同時に働くのであるが、その際同時に胸廓の運動を描記すればその呼吸水準は吸息位に偏る事もあり、呼息位に偏ることもあって一定していないという事実がある。その点横隔膜背矢の運動の描記においては亢進と抑制の鑑別を明確にすることが出来る。Ectors 等⁽⁵⁾⁽⁶⁾, Ranson 等⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾, Kabat⁽²⁶⁾, Magoun⁽³³⁾, Crouch⁽⁴⁾, Leiter 等⁽³²⁾, Hare 等⁽⁹⁾の研究を見るに呼吸水準については全く考慮していないし、又彼等の描記法では呼吸水準について正しい意味づけは出来ないであろう。又振巾及びリズム

の一定した型は Hess¹¹⁾¹²⁾の所謂 paroxysmale Tachypnoe或いは“paradoxen” Atmungseffekt に似ているがこの運動型は弱刺激では振巾は殆んど変らず頻度は僅かに増大し、強刺激では振巾は変らぬか或いはやや縮少し頻度は panting 様に著しく増大する。しかし呼吸水準は僅かであるが呼息位に傾く傾向があるのでこれを直ちに亢進ということは出来ない。この際中枢の機能が亢進しているか抑制しているかは活動電位の描記等によって検討する必要があるように思われる。

今刺激部位による効果を従来の研究者の成績と比較対照してみるに Bechterew²⁾, Ranson 等³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾, Kabat²⁶⁾, Crouch 等⁴⁾は外側視床下野と脳弓周野で、Shinoda 等⁴⁵⁾は Grünthal⁸⁾や堀見¹³⁾¹⁴⁾の所謂 b細胞で亢進効果が著明であると言うがここに外側視床下野と称する領域は模型図を見ると b細胞の所在部位に等しい。この領域においては私の実験でも振巾及び頻度の増大する運動亢進の型が著明に多かった。また Ranson等³⁷⁾³⁹⁾, Kabat²⁶⁾, Magoun³³⁾, Hess¹²⁾は視索前領域の刺激では振巾及び頻度の減少を見ているが私の実験では振巾とリズムの一定した型が最も多く次いで強直の型であった。強直の型が最も多くみられたのは乳頭体部で殊にイヌの3例でこの部の腹側表面を刺激したところ3例とも強直を起した。Kabat²⁶⁾は乳頭体部で振巾及び頻度の増大する型と振巾は減少し頻度が増大する型を多く見ているが後者は私の実験における強直の型に相当するものであろう。

外側視床下野、脳室周野では振巾及びリズムの一定した型が多くみられたが Shinoda 等⁴⁵⁾も同様の現象を認めている。Shinoda 等⁴⁵⁾はこの型を抑制と言っているが呼吸中枢の活動状態の考慮がなされておらず必ずしも賛成し難い。

刺激条件について言えば 畠山¹⁰⁾, Hare & Geohegan⁹⁾の言う如く同一部位の刺激でも刺激条件の変化に従って効果が異なる場合がある。私の実験では上丘において2カ所とネコの乳頭体部腹側表面の刺激の場合刺激をつよめると効果は亢進から抑制へと変化した。この現象は

Hukuhara 等¹⁶⁾²⁰⁾, Rice & Margaret⁴⁰⁾, Josenhaus²⁵⁾, 佐藤⁴⁴⁾の迷走神経呼吸反射の実験において、刺激頻度が小さければ呼吸水準は吸息位に傾き大きくなれば呼息位に傾くという事実に似て興味のある事である。今 Sachs⁴²⁾, Ectors 等⁶⁾, Ranson 等³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾, Kabat²⁶⁾, Magoun³³⁾, Crouch 等⁴⁾, 中島³⁶⁾, Leiter 等³²⁾の報告を見るに刺激条件についての吟味が欠けているが上述のように刺激強度によって効果の逆転があることがあるから刺激条件の吟味は欠くことの出来ないものである。ここに注意すべきは私の実験においては純粹の抑制の見られなかったことである。先に述べたような従来の研究において呼吸運動の停止を以って抑制と言っている人があるが従来の描記法では抑制のみではなく亢進が混っているかも知れないのである。

V. 結 語

カイウサギの視索前領域並びに視床下部を黒津-清水の定位的電極固定装置を用いて電氣的に刺激しその刺激が福原の腹膜外露出法によって露出せられた横隔膜背矢の運動に及ぼす効果について研究した。又参考としてネコ及びイヌの視床下部腹側表面を口蓋帆より間脳底部を露出して刺激した。その結果を総括すれば次のようになる。

1. 刺激効果は振巾と頻度の増大する運動亢進の型、振巾とリズムの一定した型、強直様の運動停止型、弱刺激で運動亢進、中等度刺激で吸息位の運動停止、強刺激で呼息位の運動停止を起す型並びに振巾が減少し運動水準が呼息位に傾き頻度の増大する型の5型に大別せられる。

2. 前視床下核、腹内側核及びその附近では振巾及び頻度の増大する運動亢進の型が著明に多く起り、外側視床下野、脳室周野では振巾及びリズムの一定した型が多く起った。イヌの乳頭体腹側表面の刺激では強直様の運動停止が起り、ネコ及びカイウサギの乳頭体部と上丘には弱刺激で運動亢進、中等度刺激で呼息位の運動停止を起す型の効果が起る部位があった。

3. 同一刺激点で刺激強度を強めても振巾と頻度の増大する運動亢進の型及び振巾とリズムの一定した型では効果は変らない。しかし強直様の運動停止型では刺激が強まるに従って次第に頻度が減少し不完全強直から完全強直へと移行する。この強直様の運動停止は正常呼吸中枢(吸息中枢)の持続的興奮を示すものであるからこの現象は亢進の範疇に入る。従ってこの型でも刺激強度によって効果は本質的には変らないと言える。又弱刺激で運動亢進、中等度刺激で吸息位の運動停止(強直)強刺激で呼息位の運動停止を起す型は刺激を強めるに従って亢進より抑制に変わったものと言える。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲の労を賜った恩師福原武教授に、心から感謝の言葉を捧げます。

文 献

- Adrian, E. D. and D. W. Bronk (1928) The discharge of impulses in motor nerve fibres. Part I. Impulses in single fibres of the phrenic nerve. *J. Physiol.* **66**, 81
- Bechterew, W. V. (1909) Die Funktion der Nerven-zentra. H. 2. Gustav Fischer in Jena.
- Christiani, A. (1880) Ein Atmungscentrum am Boden des dritten Ventrikels. *Centralbl. f. d. med. Wissenschaft* 273
- Crouch, R. I. and W. H. Elliott, Jr. (1936) The hypothalamus as a sympathetic centre. *Am. J. Physiol.* **115**, 245
- Ectors, L. (1937) Stimulation of the hypothalamus in chronic hemidecorticated monkeys. *Am. J. Physiol.* **119**, 301
- Ectors, L., N. I. Brookens and R. W. Gerard (1938) Autonomic and motor localization in the hypothalamus. *Arch. Neur. Psych.* **39**, 789
- Gröschel, G. (1930) Über die Cytoarchitektonik und Histologie der Zwischenhirnbasis beim Hunde. *Deutsche Zeits. F. Nervenheilk.* **112**, 108
- Grünthal, E. (1929) Der Zellaufbau des Hypothalamus beim Hunde. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **120**, 157
- Hare, K. and W. Geohegan (1941) Influence of frequency of stimulus upon response to hypothalamic stimulation. *J. Neurophysiol.* **4**, 266
- 島山一平・小島徳造・大谷克己・草間敏夫 (1953) 間脳の電気刺激と呼吸運動 脳と神経 **5**, 285
- Hess, W. R. (1949) Das Zwischenhirn. Benno Schwabe und Co. Basel.
- Hess, W. R. (1938) Das Zwischenhirn und die Regulation von Kleislauf und Atmung. Georg Thieme Verlag Leipzig.
- 堀見太郎 (1930) 家兎視床下部の細胞学的研究 大阪医学誌 **29**, 2075
- 堀見太郎・高橋幸雄 (1934) 成熟猫視床下部の細胞学的研究 大阪医学誌 **33**, 1195
- 福原 武 (1950) 一新呼吸運動描記法 日本生理誌 **12**, 206
- Hukuhara, T., S. Nakayama and S. Baba (1952) The mechanism of the nervous regulation of the respiratory movements. *Jap. J. Physiol.* **2**, 316
- Hukuhara, T., T. Sumi and H. Okada (1954) Action potentials in the normal respiratory centers and its centrifugal pathway in the medulla oblongata and spinal cord. *Jap. J. Physiol.* **4**, 145
- Hukuhara, T. and H. Okada (1956) On the excitation and inhibition of the inspiratory neuron in the respiratory centers. *Acta Med. Okayama* **10**, 151
- Hukuhara, T. and H. Okada (1956) On the automaticity of the respiratory centers of the catfish and crucian carp. *Jap. J. Physiol.* **6**, 313
- Hukuhara, T., H. Okada and S. Nakayama (1956) On the vagus-respiratory reflex. *Jap. J. Physiol.* **6**, 82
- Hukuhara, T., H. Okada and M. Yamagami (1957) On the behavior of the respiratory muscles during vomiting. *Acta Med. Okayama* **11**, 94
- Hukuhara, T., T. Sumi and H. Okada (1953) Further studies on the localization of the respiratory centers. *Jap. J. Physiol.* **3**, 138
- Ingram, W. R., F. I. Hannett and S. W. Ranson (1932) The topography of the nuclei of the diencephalon of the cat. *J. Comp. Neur.* **55**, 333
- 石井武一 (1937) 間脳基底部分神経核群の局在的關係に関する比較解剖学的研究 医学研究 **11**, 1963
- Josenshaus, W. (1954) Vagusreflex der Atmung bei Variation der Reizbedingungen. *Pflügers Arch.* **258**, 287
- Kabat, H. (1936) Electrical stimulation of points in the forebrain and midbrain: The resultant alterations on respiration. *J. Comp. Neur.* **64**, 187
- 北山加一郎 (1935) 視丘下部の構造と作用 診療大観 **9**, 217
- Kitayama, K., Y. Fukuda und G. Sudo (1932) Zur Struktur und Funktion des Zwischenhirns. (1 Mittlg) *Arb. a. d. Med. Univ. Okayama* **3**
- Kitayama, K. und M. Honda (1933) Zur Struktur und Funktion des Zwischenhirns. (2 Mittlg) *Ebenda*, **3**
- Kitayama, K. und Sonobe (1933) Zur Struktur und Funktion des Zwischenhirns. (4 Mittlg) *Ebenda*, **3**, 521
- 黒津敏行 (1949) 自律中枢に就いて 脳研究 **3**, 39

- 32) Leiter, L. and R. R. Grinker (1934) Role of the hypothalamus in regulation of blood pressure. *Arch. Neur. Psych.* **31**, 54
- 33) Magoun, H. W. (1938) Excitability of the hypothalamus after degeneration of corticofugal connections from the frontal lobes. *Am. J. Physiol.* **122**, 530
- 34) Morgan, L. O. (1930) Cell groups in the tuber cinereum of the dog, with a discussion of their function. *J. Comp. Neur.* **51**, 271
- 35) 中島深水 (1953) 口蓋帆より間脳底部に到達する実験手技 *東京医大誌* **11**, 241
- 36) 中島深水 (1953) 1) 灰白隆起部刺激の種類と呼吸に対する影響 *東京医大誌* **11**, 243, 2) 視床下部刺激による呼吸の変化及びその経路に就いて 同上
- 37) Ranson, S. W., H. Kabat and H. W. Magoun (1933) Autonomic responses to electrical stimulation of hypothalamus, preoptic region and septum. *Arch. Neur. Psych.* **29**, 467
- 38) Ranson, S. W., H. Kabat and H. W. Magoun (1934) Autonomic reactions induced by electrical stimulation of the hypothalamus. *Am. J. Physiol.* **109**, 85
- 39) Ranson, S. W. and H. W. Magoun (1933) Respiratory and pupillary reactions, induced by electrical stimulation of the hypothalamus. *Arch. Neur. Psych.* **29**, 1179
- 40) Rice, H. V. and S. T. Margaret (1947) Modification of respiratory movements by vagal stimulation. *Am. J. Physiol.* **149**, 24
- 41) Rioch, D. M. (1929) Studies on the diencephalon of carnivora. *J. Comp. Neur.* **49**, 1
- 42) Sachs, E. (1911) On the relation of the optic thalamus to respiration, circulation, temperature and the spleen. *J. Exp. Med.* **14**, 408
- 43) 堺 章・女川昭雄・篠田博之・谷村久恒・清水清逸・伴 忠康 (1958) 視床前野と中隔部の自律反応について *日本臨床* **16**, 906
- 44) 佐藤謙助 (1943) 強刺激に於ける呼吸性呼吸停止の原因に就いて *日本生理誌* **8**, 185
- 45) Shinoda, H., T. Ban and T. Kurotsu (1958) Respiratory reactions induced by electrical stimulation of the hypothalamus and preoptic area in rabbits. *Med. J. Osaka Univ.* **8**, 851
- 46) Winkler, C. and A. Potter (1914) An anatomical guide to experimental researches on the cat's brain. Amsterdam Versluys.

Summary

The effects of the electrical stimulation of the preoptic area and the hypothalamus upon the movements of the diaphragm-slip exposed extraperitoneally were studied on rabbits, cats and dogs anesthetized with urethane. The Kurotsu-Shimizu's stereotaxic apparatus provided with a concentric needle electrode was fixed upon the head. For the stimulation, the square wave stimulator as well as Du Bois-Reymond's inductrium was used. The results of the experiments were summarized as follows.

1. The effects of the stimulation were classified into four types as follows;

type 1. the excited effect which consisted of the increase in the amplitude and the frequency.

type 2. the effect which consisted of the constant amplitude and rhythm.

type 3. the type which there were seen a slight increase of frequency by weak stimulation, remarkable increase of frequency and reduction of amplitude accompanied with the increase of tone by a little strong stimulation and inspiratory standstill of the movement by strong stimulation.

type 4. the type in which there occurred the increase in the amplitude and the frequency by weak stimulation, the inspiratory standstill of the movement by a little strong stimulation and the expiratory standstill of the movement by strong stimulation.

2. The type 1 was observed mainly in the nuc. hypothalamicus anterior, nuc. hypothalamicus ventromedialis and their neighborhood, and it was not altered by changing the strength of the stimulus.

3. The type 2 was observed mainly in the lateral hypothalamic area and periventricular grey, it was not altered by changing the strength of the stimulus.

4. The type 3 was observed frequently on the ventral surface of mammillary body of the dogs.

5. The type 4 was observed in the colliculus rostralis (rabbits) and the ventral surface of mammillary body of the cat.

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

骨盤並びに下腹神経刺激の膀胱内括約部

に及ぼす効果 612.467.3:612.014.424

Effects of Stimulation of the Peripheral Cut Ends of the Pelvic and the Hypogastric Nerves Upon the Vesical Internal Sphincter in the Dog.

林

力 (HAYASI-Tutomu)*

I. 緒言

Heiss⁴⁾ および Wesson¹³⁾ によれば、膀胱内括約部は膀胱の縦走筋および輪走筋によって係蹄状にとりまかれており、これらの筋が内尿道口を閉鎖すると報告されている。また、この部には上記の筋の他に膀胱三角筋が存在するが、Kalischer⁶⁾ 等は、この筋は内尿道口を輪状にとりまいており、括約筋の作用を果すものと考えている。いわゆるLissosphincterがこれに当る。Wesson, Young & Macht¹⁶⁾ 等は膀胱三角筋は尿道口背側でははっきりとその走向を認め得るが、その腹側ではその存在を確認し得なかった。逆でこの筋は内尿道口の開口作用をもつと考えた。

こうした膀胱内括約部の神経支配について von Zeissl¹⁷⁾ は、膀胱支配神経の1つである骨盤神経の刺激が膀胱体部の収縮と内尿道口の開口を起し、支配神経の他の1つである下腹神経の刺激は骨盤神経刺激時と丁度反対の反応を起すことを認めた。また Evans³⁾ は膀胱体部と頸部（括約部！）の間に解剖学的な差異を認め得ず、さらに氏は上記の2部位に分布する神経線維から、膀胱内圧上昇に伴って発生する遠心性衝撃を誘導したが、衝撃の様相については、両者の間に差異を認めることができず、いずれも骨盤神経の切断によって消失したと報告している。

最近腸管のいわゆる括約部といわれる部位の神経支配を研究した山上¹⁴⁾¹⁵⁾、宮川⁹⁾¹⁰⁾、岡部¹¹⁾¹²⁾等の報告によれば、括約部はそれに連な

る腸管と同一の神経支配を受けている。

したがって、膀胱においてもその解剖学的所見から腸管におけると同様、体部と内括約部の神経支配は同一でなかろうかと考えられる。著者はかかる見解をもって次の実験を行ない、上記の推定にはば合致する結果を得た。

II. 実験方法

実験動物としてイヌ16頭を用いた。動物は大部分の実験では頭部交流通電後にひきおこされる昏睡状態中に、四丘体上丘の直嘴側で脳幹を横断した後、上位脳を除去した。一部の実験ではウレタン (1g/kg)、塩酸モルヒネ (3-5mg/kg) を投与麻酔した非除脳犬を用いた。動物を背臥位に固定した後、下腹部の皮膚に正中線切開を行ない腹筋を鼠蹊韌帯から剝離し腹膜を露出した。次いで恥骨結合部を約 1.5~2cm の幅にわたって切除し尿道を数 cm にわたり露出しておいた。膀胱の支配神経である骨盤神経および下腹神経は福原の方法⁵⁾ に従って露出した。これらの神経は下腹神経叢に到って混合し、ついで膀胱神経叢に入り膀胱下部より側壁を上行して膀胱各部に分布する。したがってこれ等の神経の刺激はなるべく神経叢より離れた中枢側で行なう必要がある。著者は骨盤神経の刺激にあたっては仙骨神経叢より上記神経が独立走行する部位で結紮、切断して刺激に用いた。また、下腹神経は下腹神経叢より少なくとも2cm以上中枢端で結紮、切断して刺激した。

実験は Fig. 1, 5, 7, 8 において示す装置でそれぞれ行なったが、各実験装置の詳細は実験成績の項で詳述する事にする。神経刺激には Du Bois-Reymond 型感応刺激器あるいは棘状波放

* 岡山大学医学部第2生理

[昭和33年8月4日受付]

電管刺激器を用いた。

尚、膀胱の冷却、乾燥を防ぐため常に室内を温潤に保ち、局所には電燈を近づけて加温し、温 Ringer 液で湿潤したガーゼでおおっておいた。

Ⅲ. 実験成績

A. 骨盤神経および下腹神経の切断末梢端刺

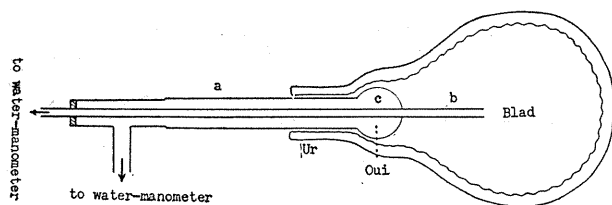


Fig. 1.

Apparatus employed for recording the tone of the vesical internal sphincter and the intravesical pressure simultaneously.

a: outer tube (No. 7 urethral catheter). b: inner tube (No. 3 ureteric catheter). c: balloon (diameter: ca. 5 mm). Blad: bladder. Ur: urethra, Oui: internal urethral orifice. These terms are used in the succeeding figures.

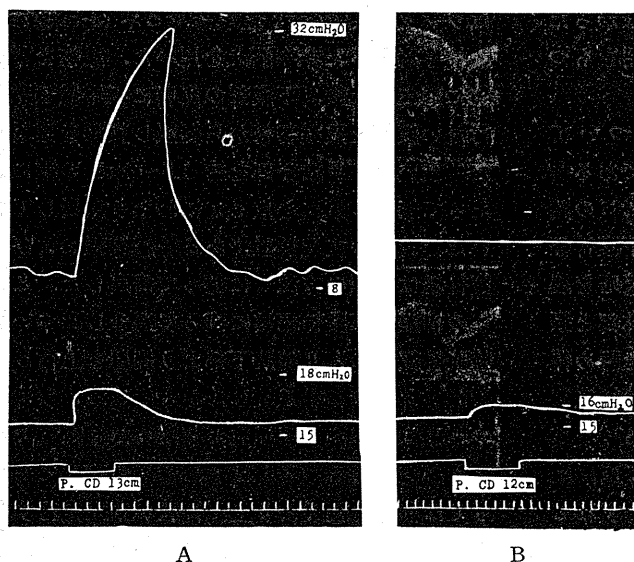


Fig. 2.

Effects of pelvic stimulation upon the tone of the vesical internal sphincter and the intravesical pressure. (Apparatus shown in Fig. 1 is used). dog (♂); unanesthetized and decerebrated. Tracings from above downwards are the intravesical pressure, the intraluminal pressure of the internal urethral orifice, signal of stimulus and time in 3 sec. intervals. A: before evacuation of the bladder contents. B: after evacuation of the bladder contents.

激の内括約部緊張および膀胱内圧に与える効果について

Fig. 1 で示す実験装置は内括約部の緊張と膀胱内圧を同時に測定するためのものである。外管 a (7号尿道カテーテル) の先端には径約 5mm のコンドーム膜で作った balloon c があり、この balloon を内尿道口に固定し、その部の緊張を balloon 内圧の変化として、細い内径

をもつ水圧力計を介し小容積の Marey 氏描記器によって記録した。内管 b (3号尿道カテーテル) は上記 balloon の中心を貫通し、その先端は膀胱内腔に開口しており、水圧力計を介して Marey 氏描記器により膀胱内圧の変北を記録した。実験を始めるに際し balloon に加えておく水圧はおおくの場合 15cm であった。一方膀胱に与えた内圧は個体により異なっているが平均 10cm 水柱であった。なお内括約部としてその緊張を記録した部位は雄では前立腺上端部を中心とした上下約 5mm の部位であり、雌では膀胱頸部が細くなり、尿道に移行する部を中心とした上下約 5mm の部位である。実験終了後、balloon が該部位に位置しているか否かを調べた。

1. 骨盤神経刺激効果

両側骨盤神経を切断した後、その一側切断末梢端を刺激すると膀胱体部は強く収縮し、その内圧は急激に上昇する。同時に内括約部の緊張も増大する (Fig. 2, A)。この際肉眼的観察によれば内括約部を扼するいわゆる Annulus urethralis も体部の収縮と同時に収縮するのが認められた。つぎに膀胱内容の排除あるいは膀胱体部の切除を行ない膀胱内圧の影響を除外しておいて骨盤神経刺激による内括約部

の緊張の変化を観察した。その結果は曲線上での増大はやや軽度となったが、依然として内括約部の緊張増大がみられた (Fig. 2, B)。すなわち、骨盤神経刺激は膀胱内括約部の緊張増大を起す。

2. 下腹神経刺激効果

両側下腹神経を切断した後、その一側切断末梢端を刺激すれば内括約部の緊張は常に増大した。この際膀胱内圧も上昇したが、その程度は骨盤神経刺激時のそれと比べるとはるかに軽度であった。また体部の収縮は全体的なもので、Elliot²⁾が報告したように膀胱基底部に局限したものではなかった (Fig. 3, A)。なおこの内括約部の緊張増大は膀胱内圧の影響を除外した後にも依然としてみられた (Fig. 3, B)。一方体部の収縮は膀胱が冷却その他の操作により不良な状態になると認められなくなることが多い。しかし弛緩反応は1例もみることができなかった。

又、内括約部においては Annulus urethralis を形成する筋の収縮は骨盤神経刺激時にみられた収縮にくらべると軽度であり、膀胱基底、背部、尿道背上部が上方にわたって収縮するのが認められる。

以上の実験結果は下腹神経が内括約部に対し緊張増大を起す作用を持っていることを示す。

B. 骨盤神経および下腹神経の切断末梢端刺激の内括約筋に与える効果について

A. の実験結果より骨盤、下腹両神経は、その作用機序は異なるかも知れないが、いずれも内括約部に対し緊張増大を起す作用を持っていることが分った。この内括約部は緒言の項でも既述したように、膀胱体部の外縦走筋および内輪走筋によって形成される背方にひらいた係蹄状の筋索と三角筋の延長から形成されている。

Fig. 4 で示すものは雄イヌの内尿道口附近の正中線矢状断面像である。膀胱壁の縦走筋は外側

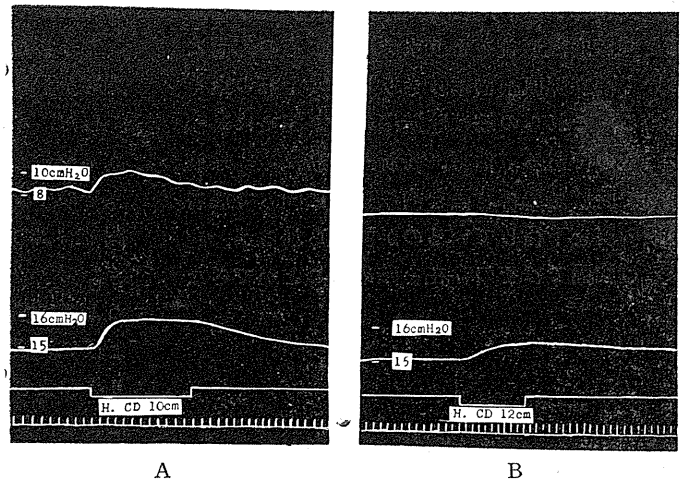


Fig. 3.

Effects of hypogastric stimulation upon the tone of the vesical internal sphincter and the intravesical pressure. (Apparatus shown in Fig. 1 is used). The same animal as Fig. 2 is used. Explanation of tracings are the same as Fig. 2.

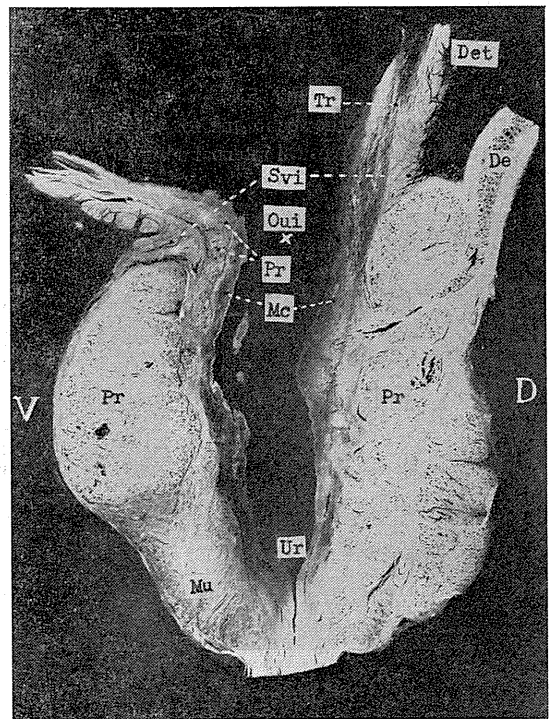


Fig. 4.

Sagittal section of the vesical internal sphincter of the dog. Det: detrusor muscle, Tr: trigonal muscle, Mu: Membrana urethrae, Svi: vesical internal sphincter, Ovi: internal urethral orifice, Pr: prostata, De: Ductus ejaculatorius, Ur: urethra, Mc: mucosa.

に少量存在するが、多くは輪走し、固有の輪走筋と共に内尿道口をとりまく。特にその前面において前立腺直上にはっきりした輪走筋の束を認める。これらの筋は膀胱壁の筋と完全に連続したものである。他方、膀胱三角筋は微細な筋線維で膀胱基底部背面を内尿道口に向って筋層の最内層を下行しているのが認められるが、内尿道口腹面ではその存在を確認することができな

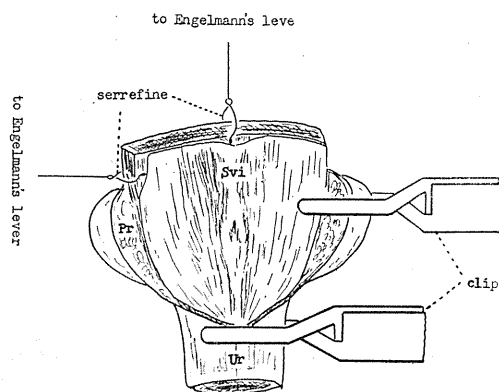


Fig. 5.

Schema showing the technique for recording the contraction of the vesical internal sphincter.

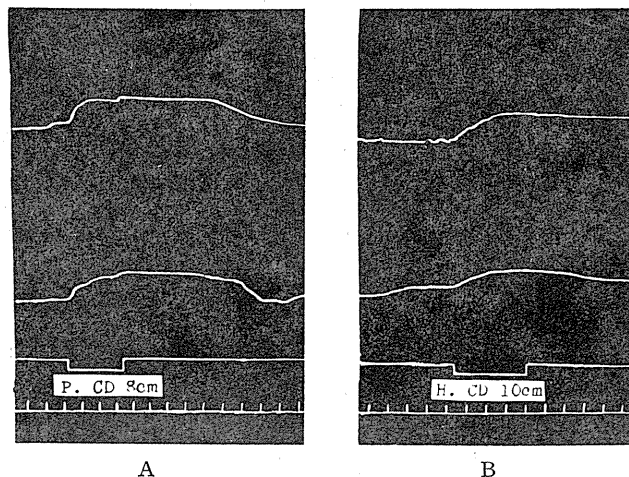


Fig. 6.

Contraction of the vesical internal sphincter elicited by stimulation of the pelvic and the hypogastric nerves. (Apparatus shown in Fig. 5 is used). dog (♂); unanesthetized and decerbrated. Tracings from above downwards are longitudinal and transversal contraction of the vesical internal sphincter, signal of stimulus and time in 3 sec. intervals. A: the right pelvic nerve stimulated. B: the right hypogastric nerve stimulated.

かった。

こうした筋索群の骨盤、下腹両神経刺激時の反応を調べるため、直接それらの筋の収縮を記録した。すなわち、Fig. 5 で示すように、膀胱体部を内尿道口直上で切除し、尿道を前立腺下迄その腹面を縦に切開し、切開部位下端の直尾側部および一侧の切開傷縁を図で示すように大きな動脈クレンメで挟み、そのクレンメを動かぬように固定しておく。他方、切開部の上端および切開傷縁遊離側をそれぞれセルフインにより縦および横方向に索引し Engelmann の横杆により、煤紙上にその収縮を記録した。

1. 骨盤神経刺激効果

Fig. 5 に示した標本について両側骨盤神経を切断した後、その一侧切断末梢端を刺激すると内括約筋は縦方向にも横方向にも収縮した。この収縮はかなり強いものであり、肉眼的にも明らかに認めうるものであった (Fig. 6, A)。

2. 下腹神経刺激効果

骨盤神経刺激時と同じ標本で両側下腹神経を切断した後、一侧下腹神経の切断末梢端を刺激した。その効果は Fig. 6, B で示されるものであるが、曲線上では骨盤神経刺激効果との差異をほとんど認めることができなかった。

この実験にあたり膀胱三角筋の連続である筋の収縮を独自に記録できればと考えられたが、内尿道口附近では外層の膀胱体部に連続した筋と混合していて分離することができなかった。また分離し得ても不十分な標本しか得ることができず、神経の損傷をきたすためか刺激効果を確かめ得なかった。

C. 内尿道口開閉に対する骨盤神経および下腹神経刺激効果

上述の実験 A, B の結果からすれば骨盤、下腹両神経の切断末梢端刺激に際しては、もし内括約部を通じ液が流れているならば、流通障害ないし遮断がひきおこされ

るであろう。これらの点を検討するために、次のような一連の実験を行なった。

1. 上述の点に関して内括約部の機能のみを検討するため、Fig. 7 で示すように膀胱体部を内尿道口より上部約 1.5cm の所で切除し、その切除口から口径約 5mm のガラスカニューレ a を挿入し、その先端口が内尿道口から約 5 mm 上方に位置するよう固定しておく。一方尿道側より口径約 2mm のガラスカニューレ b を挿入し、その先端口が雄ならば前立腺中央部に、雌ならば内尿道口から約 1cm 下部に位置するようしておく。カニューレ a は自由に高低を保ち得る加圧ビンに連結されている。加圧ビンは温められた生理的食塩水で充たされている。カニューレ b は電気滴数計⁵⁾に連結されており、流出する液量を時間的経過を追って煤紙上に記録するようにした。

a. 骨盤神経刺激効果

Fig. 7 で示す実験装置を用い、灌流圧をたかめ(約 20cm 水柱)カニューレ a よりカニューレ b の方向に液が流出するようにしておき、一側の骨盤神経切断末梢端を刺激すると液の流出は停止した。刺激を中止すると数秒後には液の流出が再び始まり、その流出速度は一般に刺激前よりも大きい

(Fig. 8, A)。しかし灌流圧を更に高め、大体 30cm 水柱以上になると液の流出は刺激しても停止せず、緩徐となるにすぎない。標本の生理的状态が不良な場合も同様である。また、灌流圧を小さくして流出が行なわれぬ程度(大体 10cm 水柱以下)にしておく場合には骨盤神経を刺激しても液の流出は認められなかった。

b. 下腹神経刺激効果

骨盤神経刺激時と同じく Fig. 7 に示す実験装置において、a より b に液を流出させておき、

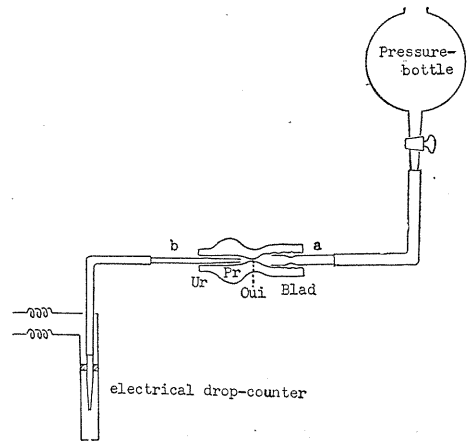


Fig. 7.

Apparatus for recording the rate of passage of fluid through the internal urethral orifice.

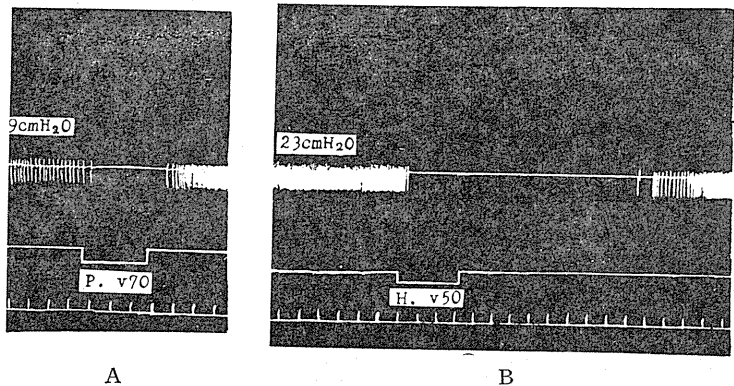


Fig. 8.

Effects of pelvic and hypogastric stimulation upon evacuation rate of physiological saline solution passing through the internal urethral orifice. (Apparatus shown in Fig. 7 is used). dog (♂); unanesthetized and decerebrated. Tracings from above downwards are drops flowing out of internal urethral orifice, signal of stimulus and time in 3 sec. intervals. A: the right pelvic nerve stimulated. B: the right hypogastric nerve stimulated.

一側の下腹神経の切断末梢端を刺激すると液の流出は停止した。刺激中止後、実験例によって異なるが 15 秒より長いときは 1 分近く流出は停止した後再び始まる。すなわち、骨盤神経刺激時よりも流出の停止期間のはるかに長い (Fig. 8, B)。

2. 上述の 1, a の結果から骨盤神経刺激時における尿道よりの液の流出は排尿筋収縮による膀胱内圧の上昇が内括約筋収縮による抵抗に打克つことによるものと考えられる。次の実験

はこの推定を証明するものである。すなわち内括約筋のみならず、膀胱体部の収縮が内尿道口を通過する液の流出にいかなる関係を有するかを知るため、Fig. 9 に示すように膀胱頂部の小切開口からカニューレ a を挿入し、他方尿道からは細いカニューレ b を挿入しておく。カニ

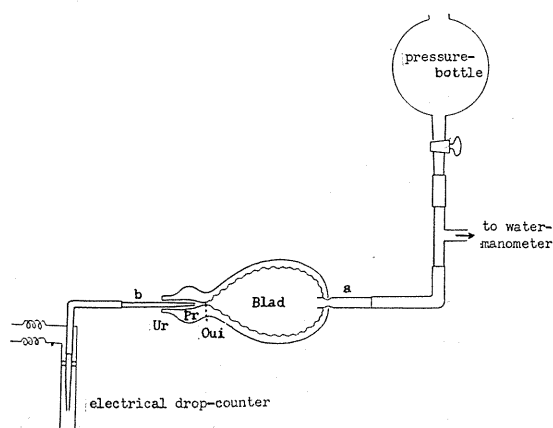
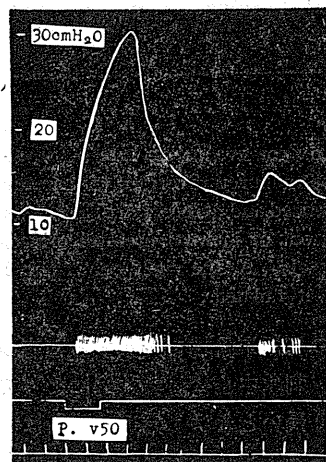
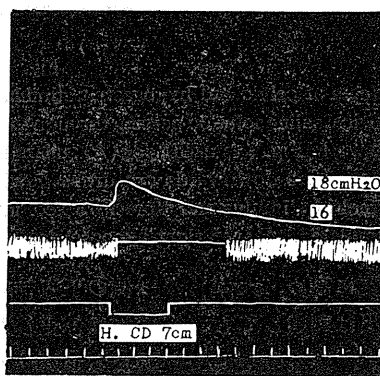


Fig. 9.

Apparatus employed for investigating the relation between the intravesical pressure and the outflow of the bladder contents through the internal urethral orifice on stimulation of the pelvic and the hypogastric nerves.



A



B

Fig. 10

Effects of pelvic and hypogastric stimulation upon the outflow of the bladder contents through the internal urethral orifice (Apparatus shown in Fig. 9 is used). dog (♀); unanesthetized and decerebrated. Tracings from above downwards are the intravesical pressure, drops flowing out of the bladder, signal of stimulus and time in 3 sec. intervals. A: the right pelvic nerve stimulated. B: the right hypogastric nerve stimulated.

ューレ a は T 字管により温い生理的食塩水を充たした加圧ビンおよび水圧力計を介して Marey 氏描記器に連結されている。カニューレ b は電気滴数計に連結されていて、膀胱側より尿道へ流出する液量を測定し得ようになっている。なお、神経刺激時にあたっては加圧ビンと膀胱との連絡を絶ておいた。

a. 骨盤神経刺激効果

Fig. 9 で示す実験装置を用い、尿道から液の流出が起らぬ程度の内圧を与えておき、一侧の骨盤神経切断末梢端を刺激すると膀胱内圧の著しい上昇につれて液の流出が起った。次いで内圧が低下し始めると液の流出は緩徐となり、遂には停止した (Fig. 10, A)。

b. 下腹神経刺激効果

a と同様の実験装置において一侧の下腹神経切断末梢端の刺激を行なった。灌流圧が大きく、尿道より液が流出している場合には、膀胱内圧は軽度の上昇を示すにも拘わらず液の流出は停止した (Fig. 10, B)。灌流圧が小さく液が流出していない場合にも刺激による液の流出は認められなかった。

すなわち、下腹神経の刺激による膀胱内圧上昇は、刺激によって増大した内括約部抵抗に打ち克つことができない。

D. 骨盤神経および下腹神経刺激時の膀胱および尿道上部の Roentgen 像

上記の実験 A, B, C の結果から骨盤神経および下腹神経はともに排尿筋および内括約筋に対し収縮作用を持つことが明らかとなった。この様相は Fig. 11, 12 に示す骨盤神経および下腹神経刺激時の膀胱および尿道上部の Roentgen 像により、さ

らにはっきりと認めることができた。

造影剤としては10%ヨードナトリウム-Ringer

液を用いた。実験は Fig. 7, 9 に示す実験装置によってそれぞれ行なわれた。灌流圧は 30cm 水柱に一定しておいた。

1. 骨盤神経刺激効果

両側骨盤神経を切断すると、膀胱の影像は拡大し、尿道上部にも造影剤が侵入して幅のある

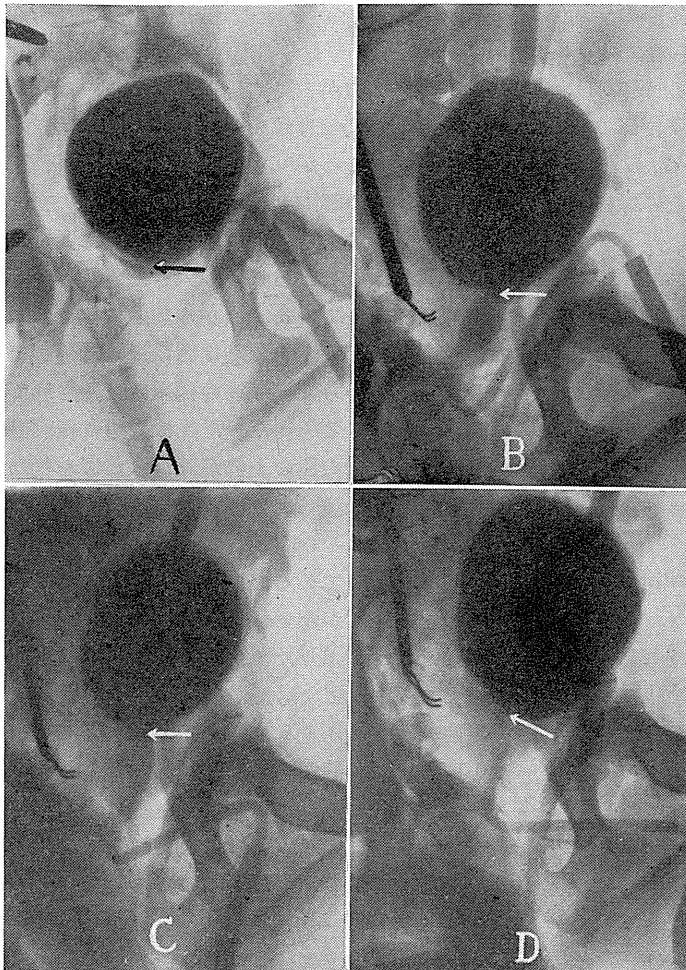
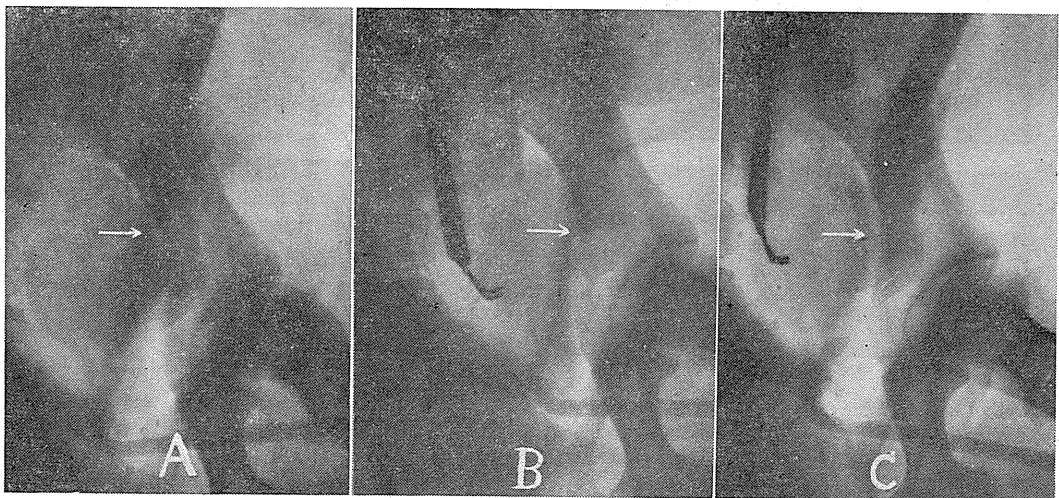


Fig. 11.

X-ray photographs of the bladder and the upper urethra showing the effects of pelvic and hypogastric stimulation (Apparatus shown in Fig. 9 is used). dog (♀) 7 kg; anesthetized with urethane-morphine. Arrows indicate the internal urethral orifice. A: intact. B: after bilateral section of the pelvic nerves. C: the right pelvic nerve stimulated. D: the right hypogastric nerve stimulated.

Fig. 12.

X-ray photographs of the internal urethral orifice and the upper urethra showing the effects of pelvic and hypogastric stimulation (Apparatus shown in Fig. 7 is used). the same animal as Fig. 11. Arrows indicate the internal urethral orifice. A: The pelvic and the hypogastric nerves previously have been dissected on both sides. B: the right pelvic nerve stimulated. C: the right hypogastric nerve stimulated.



影像を生ずる (Fig. 11, A, B). すなわち、骨盤神経切断は膀胱および内括約部の弛緩を起すものと考えられる。次いで一側の骨盤神経の切断末梢端を刺激すれば膀胱の影像は縮少するとともに尿道上部も幾分かその幅を減ずる (Fig. 11, C). ところが膀胱体部を切除して膀胱内圧の影響をさせて再び刺激を行うと、Fig. 12, B に示すように、この部の刺激前に存在した影像は殆んど消失する。

2. 下腹神経刺激効果

骨盤神経切断後、下腹神経の両側切断を行ったが膀胱および尿道上部の影像に変化は認められなかった。次いでその一側の切断末梢端を刺激すると Fig. 11, D および Fig. 12, C に認められる様に尿道上部の影像は完全に消失した。しかし膀胱影像の縮少は殆んど認められなかった。

E. acetylcholine およびadrenaline の内括約部に対する作用

1. Fig. 7 でしめす実験装置において 0.5% acetylcholine (Ovisot, 第1製薬) 0.5cc/kg を静脈注射すると、液の流出は投与後15~20秒に停止し、30~50秒後に再び流出が始まった (Fig. 13, A).

2. 1.と同様にして 0.1% adrenaline (Bosmin, 第一製薬) 0.05 cc/kg を静脈注射した場合は投

与後約15秒の後、液の流出は停止し、1~2分間その停止は持続した (Fig. 13, B).

IV. 考 察

骨盤神経刺激が内括約部を収縮させ、その結果内尿道口の閉鎖を起すことは上述の実験成績で述べた。ところが v. Zeissl はイヌでは骨盤神経刺激が体部の収縮と内尿道口の開口を起すという。氏の実験法をみると (568頁, 第4図) 膀胱頂を開き、そこから口径の大きなカニューレを挿入、結紮している。図から想像すると、この場合、カニューレの先端は内尿道口に達していない。したがって排尿筋の作用は除外されていないと考えざるを得ない。氏は骨盤神経刺激を行ない、膀胱内圧の上昇がなかったにも拘わらず、液の内尿道口よりの流出が起ったといっている。しかしその際、氏は灌流圧を流出閾値に近い所迄高めているので、膀胱内圧が僅かでも高まれば流出が起るはずである。著者の経験によれば、このような条件では 2~3cm 水柱に相当する圧上昇によって流出が起る。このような程度の膀胱内圧上昇は氏の用いているような水銀圧力計では記録できないのが普通である。このような考察から著者は氏の実験において、骨盤神経刺激により、内尿道口より液が流出したのは内括約筋の能動的弛緩によってではなく、

膀胱内圧の僅かの高まりによって起ったものと考ええる。

内括約部に対する下腹神経の刺激効果については、v. Zeissl はイヌでは骨盤神経刺激と全く逆の効果、体部の弛緩と内尿道口の閉鎖

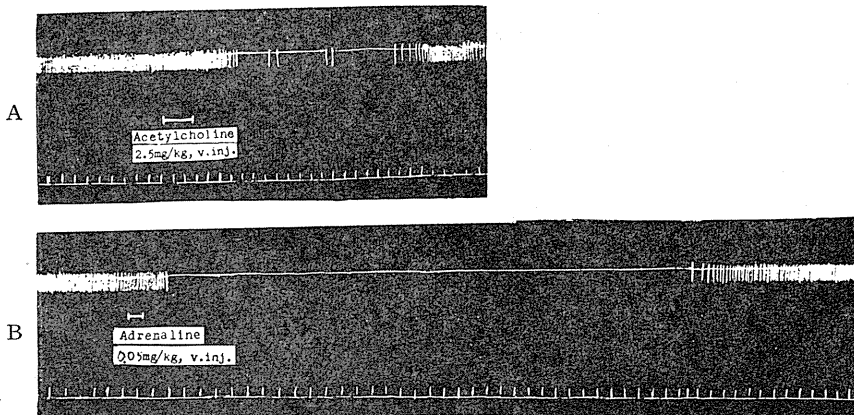


Fig. 13.

Effects of acetylchoine and adrenaline upon the vesical internal sphincter. dog (♂) 10kg; unanesthetized and decerebrated. A: acetylcholine 2.5 mg/kg administered intravenously. B: adrenaline 0.05 mg/kg administered intravenously. Both in A and B, apparatus shown in Fig. 7 is used.

を起すという。また Boeminghaus¹⁾ はイヌの剔出膀胱尿道標本において *adrenaline* を適用すれば、内尿道口の液流出の灌流圧閾値 (開口圧) が増大するという。これは著者の実験結果と一致する。すなわち下腹神経刺激のさいには膀胱体部は軽度の収縮を起すに止まるが、内括約部は常に収縮閉鎖を起した。この内括約部の収縮閉鎖は、膀胱体部の下腹神経刺激による反応が曲線上認められない場合にも著明に起る。なおこの収縮は膀胱底の背面より尿道上部にわたって認められるので、膀胱三角筋の収縮によるものではなからうか。膀胱三角筋は内括約筋の構成因子であると考えられる。膀胱三角筋が内尿道口を括約する様な形態をなす事は、Wadeyer, Kalischer 等により認められている所であり、氏等はこの括約筋を *Lissosphincter* あるいは *M. aphincter trigonalis* と名称した。Learmonth & Glas⁸⁾ は人間の膀胱では交感神経刺激は三角筋およびそれに連なる筋の収縮を起し、内尿道口の閉鎖を起すと報告している。

V. 結 論

無麻酔、除脳イヌの膀胱内括約部に対する骨盤神経および下腹神経の切断末梢端刺激効果を検討した。その実験結果を総括すれば次の如くである。

- 1) 骨盤神経刺激は膀胱内圧の強い上昇を起すと同時に内括約部の閉鎖を起す。
- 2) 下腹神経刺激は膀胱内圧の軽度の上昇を起すにすぎないが、内括約部に対しては常に閉

鎖を起す。

3. 以上の実験結果から、骨盤神経および下腹神経は共に膀胱内括約部に充進線維を送っているものと考えられる。

終りに臨み、終始懇篤な御指導を賜った恩師福原先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Boeminghaus, H. (1923) Experimentelle Beiträge zur Innervation der Blase. *Z. exp. Med.* **33**, 388
- 2) Elliot, J. R. & G. H. Lewes (1906-7) The innervation of the bladder and urethra. *J. Physiol.* **35**, 367
- 3) Evans, J. (1936) Observations on the nerve supply to the bladder and urethra of the cat with a study of their action potentials. *J. Physiol.* **86**, 396
- 4) Heiss, R. (1915) Über den Sphincter vesicae internus. *Arch. Anat.* 1915, 367
- 5) 福原 武 (1956) 生理学実験法 南山堂
- 6) Kalischer, O. (1900) Urogenitalmuskulatur des Damms mit besonderer Berücksichtigung des Harnblasenverschlusses. S. 132, Berlin.
- 7) Langworthy, O. R., L. C. Kolb & L. G. Lewis (1940) Physiology of micturition. Williams & Wilkins Co.
- 8) Learmonth, J. R. & CH. M. Glas (1931) A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. *Brain*. **54**, 147
- 9) 宮川鉄男 (1956) 迷走および骨盤両神経刺激の回盲括約部の運動に及ぼす影響 日本生理誌 **18**, 181
- 10) 宮川鉄男 (1956) 内臓および下腹両神経刺激の回盲括約部の運動に及ぼす影響 日本生理誌 **18**, 472
- 11) 岡部義教 (1958) 胃噴門部の迷走神経支配 日本生理誌 **20**, 752
- 12) 岡部義教 (1959) 胃噴門部の内臓神経支配 日本生理誌 **21**, 43
- 13) Wesson, M. B. (1920) Anatomical embryological and physiological studies of the trigone and neck of the bladder. *J. Urol.* **4**, 279
- 14) 山上松義 (1955) 幽門括約部の迷走神経支配 日本生理誌 **17**, 488
- 15) 山上松義 (1955) 幽門括約部の内臓神経支配 日本生理誌 **17**, 505
- 16) Young, H. H. & D. I. Macht (1924) A contribution to the physiology and pharmacology of the trigonum vesicae. *J. Pharmacol. exp. Therap.* **22**, 329
- 17) v. Zeissl (1893) Über die Innervation der Blase. *Pfl. Arch.* **53**, 560

Summary

Effects of stimulation of the pelvic and the hypogastric nerves upon the vesical internal sphincter were studied in the unanesthetized and decerebrated dogs. The results are summarized as follows.

- 1) Pelvic stimulation produces a remarkable rise of the intravesical pressure and a moderate rise of the intraluminal pressure of the internal urethral orifice. The latter effect is also obtained after eliminating the influence of the intravesical pressure.
- 2) Hypogastric stimulation produces always the remarkable rise of the intraluminal pressure of the internal urethral orifice, whereas it produces the intravesical pressure of only a slight degree.
- 3) From the results mentioned above, it may be considered that both the pelvic and the hypogastric nerves contain the augmentory fibers to the vesical internal spincter.

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

膠状溶液の生物電氣的活性と生機成立 612.014.462

Bioelectric Activity of Colloidal Solution and Establishment of Vital Function.

鈴木 計 男 (SUZUKI-Kazuo) *

1. 緒 言

1946年笹川¹⁾は電顕的観察により、電顕鏡査術式的に固定された筋、神経、腺等の原形質に20~30 μ 大の顆粒を発見し、爾他各種の生体原形質に於いて同様共通に発見される事実に鑑みこれ等から帰納的に此の顆粒は、生体に於いて生機を示す単位体、少くとも生体構成の元基であると言う命題に到達した。然してこの顆粒は物理化学的な認識上の説明模型として、“Lipo-nucleoprotein+水 system”でしめされ、斯かるUnit systemの離合集散に依り、総ての生体が構成されるとしている。

更に如斯認識を与える単位系は、上記の高分子複合体が二次結合をなす時その親水基に水を取り入れて多分散相を為し、Ion活性、電気活性が高まり、そこにはじめて生機が成立するという演繹的命題をもつに至った。而して斯かる単位を普遍妥当的にElementary unit of living systemと名づけた。彼の生活基本小体論というElementary body of life¹⁾なるものは此れの電顕的認識形に与えられた名称ということになって居る。

Lipo nucleoprotein (以下 L-N-P と称す)なる複合体が水を取り入れた時に、種々のIonをもとり入れて斯かる高分子複合体のもつ本来の活性が賦活され、生物的な動的諸相を示し、Ion活性随って生物電氣的活性が旺盛となり、勢力代謝が増大するので生機が成立するという説明模型になるのである。種々のIonが二次結合の複合体親水基を賦活して結合水から自由水をもとり入れるに至り、そこに複雑なる生機成立の内容を規定するといひ、糖質はそれがあれ

ば多々益々勢力代謝増大の資となるが、必須なる生機成立条件でないとしている。

従って L-N-P 高分子複合体が、生活系に於いて、生命の元基として、組成の主材的役割を果す為には、此の高分子系それ自身及びそれと低分子水との相関が、或る種の物理化学的特性即ち特種な生物的活性を持たねばならない。此の活性は、空間的にうまい具合に配列された正と負の電荷の様相と相互呼応による動的様相に外ならない。生活系の高分子及び低分子の電気物理的特性である Permanent dipol moment に関する研究は、Förth²⁾及びBejerrum³⁾等により静電的に推論され、Wyman⁴⁾⁵⁾によって両性Ion的分子の構造をある程度定量的に解明された。しかしこれ等は、生機学上の他の断片的知見同様、「物」から「生体生氣」を生ずべき機械論的な、生機成立にとっては極めて基礎的なそして断片的な知見にすぎない。

我教室に於いては笹川教授の提唱する如く、生機学及び物性論等に於ける他の多くの断片的知見や真理表現の事実をも総合総括しこれを系統立った知識として、生活基本小体論なる命題核心の説明模型を物理化学的に組み立てたのが1949年以後である。即ち一連の幾多の研究が上記の如き電顕的形態認識研究の検討確認とともに進められ、帰納的命題の Verification と共に生機成立を解く演繹的仮説の検証が着々と進み、此の命題検証の可能性が漸次進展しつつある現状である。

斯かる検証のうち単なる物質(無生)に過ぎない高分子乃至その複合体と低分子とが僅か数分子同志の相関によって生体なるものを生じ、そこに生機を生ずべき物理化学的の理を示すべき説明模型をば実験を以て示す事が此の学説のもつ後半の命題(生機成立の場に就いての解明)

* 京都大学医学部生理学教室 (笹川久吾教授)
〔昭和33年8月9日受付〕

によって肝要の事柄である。よって著者は pF-
 metrie (静電容量測定) の如き極微電気容量乃至
 活性の測定を通して、即ち、L-N-P 複合体が示
 す双極子能率を中心として、量子論的に、之等
 原形質構成の各 Element の電気物理的特性を
 把握し、更に各要素の 2 者或いは 3 者の結合に
 による電氣的活性度の推移、多分散相をなす高分
 子有機構体に介在する低分子 Ion の役割、更に
 溶媒として稀にみる特性のある「水」が示す高
 分子水和作用等をば in vitro で追求した。これ
 によって、生体内に於ける之等の Ion の動的諸
 相を窺知し、以って Elementary unit of living
 system の勢力代謝、随って生体の生活元基を
 電気物理的に検証しようとするわけである。蓋
 し、斯かる電気活性こそ生活現象の根元、興奮
 乃至興奮性示現の勢力変転の本質なりと看做す
 生活基本小体論 (笹川) 提唱の理に立脚しての
 研究である。

II. 実験方法

A. 実験材料

供試資料は egg-Albumin, serum-Albumin,

Haemoglobin, Nucleic-acid (Merk製), Lecithin (from egg), Pepsin, Papain 等を使用し、各々種々の濃度の水溶液となし、共に12~24時間セロファン膜で透析し、濾紙で濾過し、可及的に一定濃度の水溶液として使用した。水溶液の作り難いものにはそれぞれ適当の方法を講じて溶液とした。Albuminの濃度測定には日立製蛋白濃度計を用い濃度の一定を期した。

B. 実験装置及び実験操作

溶液の静電容量測定には著者等⁷⁾²⁵⁾が改良した pF-meter (Fig. 1, Fig. 2 参照)を使用した。

先ず X-tal で 3000kc の発振を起し (Fig. 1 の A 部), 次いで B 部のバリコンで同様に 3000kc に同調させると, 此の 2 つの入力が「零ビート」を生じ、之を D 部で増幅して, X-tal speaker と magic eye の両方で確認する。水溶液を測定する際には C 部 (Fig. 2 の C 部) に試料を入れる。するとこの C 部の容器 (静電容量は 9pF) の静電容量が増すので共振回路にズレを生じ零ビートが移動する。そこで B 部 (Fig. 1) の 10pF と 100pF のバリコンで, 再び零ビートが出る如く

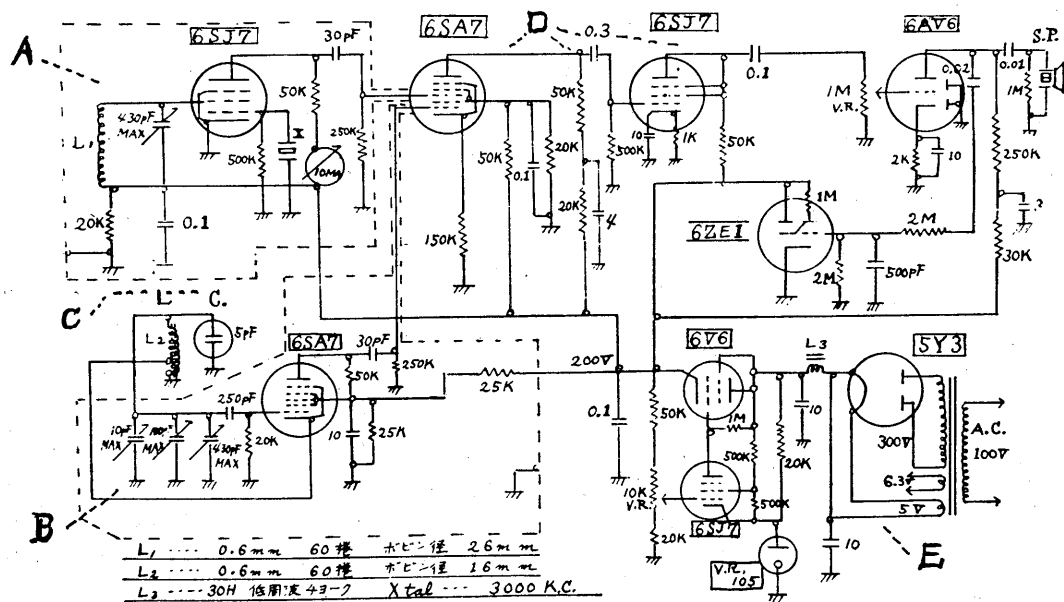


Fig. 1. pF-meter

A...crystal oscillator. B...resonance oscillator. C...a vessel put in materials (for mesurement an electro static capacity). D...amplifier. E...electric source.

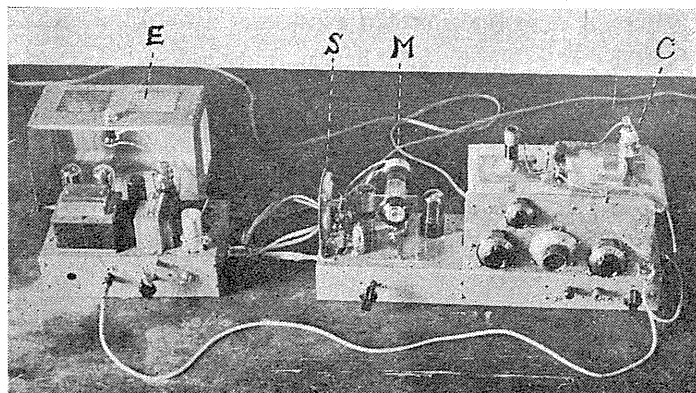


Fig. 2. pF-meter

C...a vessel put in materials (for meserment an electro static capacity).
E...electric source. M...magic eye. S...crystal speaker.

に同調す。その時のダイヤル目盛の移動より pF 値を求める。Fig. 1 の E 部は電源を示す。Fig. 2 の E は電源、S は speaker、M は magic eye、C は測定時試料を入れる容器 (Fig. 2, C) は数個用意し、常に化学的に清浄な状態に保持した (次の実験の前に蒸留水で数回ピペットで洗浄する等)。また、配線並びに容器の移動や実測者の位置変換、ダイヤルの操作等も電氣的に敏感に影響するので実測前に絶縁テープで適時固定し、或いは測定時測定者の身体的位置を配慮して可能な限り、人工的な電氣的変動の防止に努めねばならない。

C. 実験系列及び処理

1. 各高分子 (L-N-P) の電氣物理的特性と水合作用に関する研究

a. 高分子水溶液の濃度による δ 値の変化に関する実験。

i) egg-Albumin 及び serum-Albumin, Nucleic-acid の濃度差による δ 値の変化を見た。

ii) egg-Alb. 水溶液中の Ionic strength 変化による δ 値を検した。

pH5.5 の Acetate buffer を用い、Ionic strength を 0.4 Mol (Ionic strength は 0.4μ) より 0.1^{-6} Mol の間の変化を egg-Alb. 水溶液中でみた。

b. 水及び高分子の熱作用に伴う δ 値の変化に関する実験。

i) purity Water の温度変化による δ

値の実験、 5°C より 80°C の夫々の温度に加温した状態で δ 値を測定した。

ii) egg-Alb. の熱変化による δ 値の実験。

① 0.5% egg-Alb. 水溶液を夫々の温度条件に加温した状態で δ 値を測定した。

② 0.5% egg-Alb. 水溶液を夫々の温度条件に 3 分間加温、冷却後室温で測定して熱作用による変化を調べた。

iii) Nucleic-acid, Le-

cithin, Pepsin, Papain 各高分子の熱作用を伴う変化を、3 分間加温後室温で測定した。

D. 高分子の pH 変化による δ 値の変化に関する実験

egg-Albumin, Nucleic-acid, Pepsin 水溶液に夫々 pH の異なる緩衝液を加えて実験した。緩衝液は pH 1~2 は塩酸、塩化カリで、pH 3.5~4.4 は醋酸、醋酸ソーダを、pH 5.5~7.7 は第一、第二磷酸ソーダを、pH 9.1 は塩化アンモン、アンモニア水を夫々緩衝液として用いた。pH 液が持つ双極子能率が大なる為、之等の実験には困難性があつたが、次の如き稀釈法を採用して実験を進めた。即ち高分子水溶液 2cc に 1 Mol 濃度の Buffer 0.5cc を加え 30 分間静置し、さらに該液を 10 倍に蒸留水で稀釈して実験試料とした。尚稀釈後の pH 値を測定して成績の参考とした。

a. 分子量及び分子形の変化に伴う δ 値に関する実験。

i) 変性剤による場合。

serum-Albumin の pH 5.1, pH 9.1 の変化と塩酸グアニジンを加えた夫々の δ 値の変化を比較した。同時に粘稠度検査 (Ostwald の粘度計による) も併せて行なった。egg-Albumin と Haemoglobin 水溶液に尿素を加えて同様の実験をした。

ii) 高分子 (egg-Albumin) と水の結合に関する実験。

80°C 3 分間加温して (不活性) 比較検討した。

iii) 加水分解酵素による場合。

Pepsin の pH 変化に伴う作用度の変化, 作用経過時間変化, 並びに Papain の温度条件による酵素作用の変化に就いて夫々実験した。

iv) 高分子の超音波作用による δ 値の変化に関する実験。

Pepsin, Papain の水溶液を周波数の条件を変えて対照と比較した。条件は 1500V, 0.25A, 560kc 20 分間曝振と 1500V, 0.2A, 450kc 20 分間曝振の 2 種類とした。

2. 高分子 (L-N-P) と低分子 (NaCl, KCl, CaCl_2 , NaHCO_3) 並びに高分子と高分子間の結合に関する研究

a. NaCl 濃度差による δ 値の変化。

b. egg-Albumin, serum-Albumin と NaCl の濃度差による Interaction に関する実験。

c. egg-Albumin と NaCl の Interaction に関する実験。NaCl と同量に水を加えた場合と egg-Albumin を不活性 (80°C 3 分間加温) にして同様に NaCl を加えて測定した δ 値を比較検討した。

d. Nucleic-acid, Lecithin と NaCl の Interaction に関する実験。

e. 卵黄 (孵化 10 日) と NaCl との Interaction に関する実験。先の a 項より d 項に至る Interaction の実験は結晶高分子を対称としたが此の実験は天然の高分子複合体と NaCl の Interaction を知る実験であり条件を変化して追求した。

f. 高分子 (egg-Albumin, Nucleic-acid) と低分子 (NaCl, KCl, CaCl_2 , NaHCO_3) の Interaction の比較実験 Nucleic-acid と egg-Albumin 水溶液を略同様の δ 値を持つ濃度に調製 (N-acid がより大なる Dipol-moment をもつもので水溶液の % は egg-Alb. の概ね 1/3 の濃度による) して夫々の低分子との Interaction の差を比較検討した。

g. 高分子 (L-N-P) 2 者の Interaction に関する実験。

h. 高分子 (Nucleo protein) 2 者の pH

変化に伴う Interaction の相違に関する実験。

Buffer 溶液の pH 値を同一に調製 (約 1 Mol の 30 倍稀釈) して用いた。

i. Lipid, Nucleic-acid, Protein 3 者の Interaction に関する実験。

j. L-N-P 3 者の配合順序による Interaction の相違に関する実験。

試料の測定には著者が考案製作した容器を (Fig. 2, C) 測定に際し約 6cc 容量を入れ常に容量を一定にする為に、容器の頸の所に印をつけ、之を目標にして正確を期した。

III. 実験成績及び考按

実験成績の比較検討を容易にするために次の注意を払った。即ち室温、液温等の変化により Dielectric constant の値は著しく変動するので、之等の温度係数を一定にする為に δ 値 (透電率増加度) を $\frac{\Delta C_M}{\Delta C_W}$ として表わした。 ΔC_W は試料を測定する時の水 (purity Water) の pF 値で ΔC_M は試料の pF 値である。従って実験中は水の pF 値を実測しつつ実験を続けて δ 値の人工的誤差を無くした。

Debye⁸⁾ によれば有極性流体の静電場に対する Dielectric constant (透電率 ϵ_0) から、夫々の双極子能率、即ち分子形並びに分子量等が算出可能であるが、今回の実験は、計算的な方法を省き、比較値として成績を検討するに止めた。

Kirk wood⁹⁾ は極性流体が保有する諸性質は、次の如くであると言う。即ち 1) 透電率が大きいこと。 2) 分子相互間の力が大きく屢々特定の液体構造をとり易いこと。 3) これを溶媒として使用するに際して、溶質と溶媒両分子間の力のために各種の複雑な現象を起し易いこと、を指摘している。例えば蛋白水溶液の場合は水の一部は蛋白質と所謂結合水¹⁰⁾¹¹⁾を作り普通の水の構造とは異なった構造をもち、従って異なった物理的性質を示す。即ち融点、蒸気圧等の熱力学的性質は勿論透電率、電気伝導度、分極率等にも変化を生ずる。従って蛋白水溶液の場合、これを水と蛋白質との 2 成分系とし取扱

うことは不当であって、少くも結合水を含む3成分系として取扱わねばならない。

Polypeptid の分子構造は一般に $+NH_3CHR (CONHCHR)_{n-1}COO^-$ の如く鎖状に

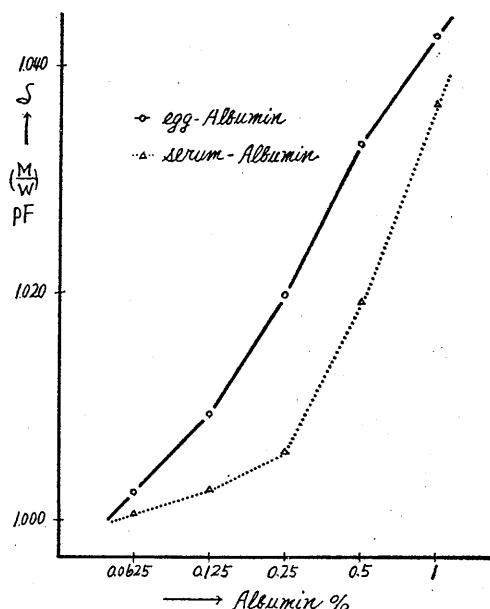


Fig. 3.

Change of the value of δ depended upon the concentration of egg-albumin and serum-albumin. (C. T. 10.0°C).

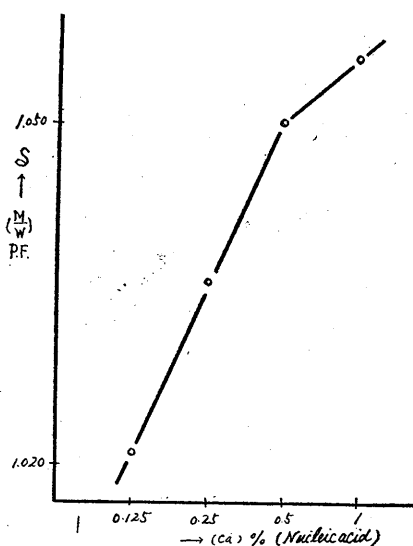


Fig. 4.

Change of the value of δ depended upon the concentration of nucleic acid (C. T. 19°C).

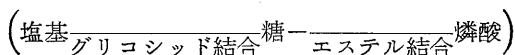
長く連っているものと考えられ、透電率増加度が n とともに増大するのは、鎖状分子の両端正、負の電荷が存在する事実に基づくと言う。

以上の電気物理的特性は実験成績から生物学的意義を考按する場合に、極めて重要な原則的な事柄であるので、これ等を参照として以下次に掲げる諸成績に対する考按を試みよう。

A. Lipo-nucleo-protein の各高分子の電気物理的特性と水和作用に関する実験成績

1. egg-Albumin, serum-Albumin, Nucleic-acid

夫々の水溶液の濃度差による δ 値は、何れも濃度の増加に比例して、概ね直線的に増大する。Protein と Nucleic-acid を各々 1% の水溶液に就いて、夫々の δ 値は Protein が 1.043 に対し N-acid は 1.0579 で N-acid (主として R. N. A) は Protein に比べて著しく分子形が大きいことがわかる。江上¹²⁾によれば N-acid の構造は



非常に細長い大きな双極子であると言う事から低い濃度でも、分子間の相互作用が極めて強いものであると思われる (Fig. 3, 4).

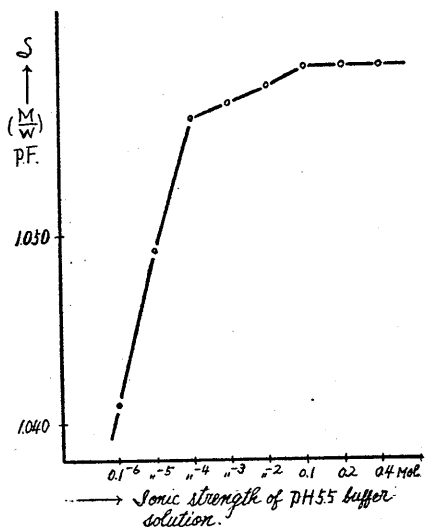


Fig. 5.

Change of the δ value depended upon ionic strength in the egg-albumin solution (C. T. 10.5°C).

2. egg-Albumin水溶液中のIonic strength
 の変化によって著明に δ 値が変化する。Fig. 5
 によれば 0.1^{-6} の如き極めて低い Ionic の変化
 が高分子溶液の δ 値を変化さすことになる。従
 って生体内の低分子の介在は Ionic balance に

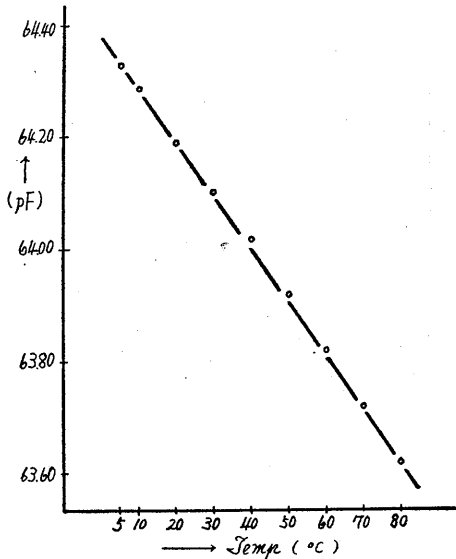


Fig. 6.

Change of the value of pF depended upon temperature of purity water (C. T. 18.5°C).

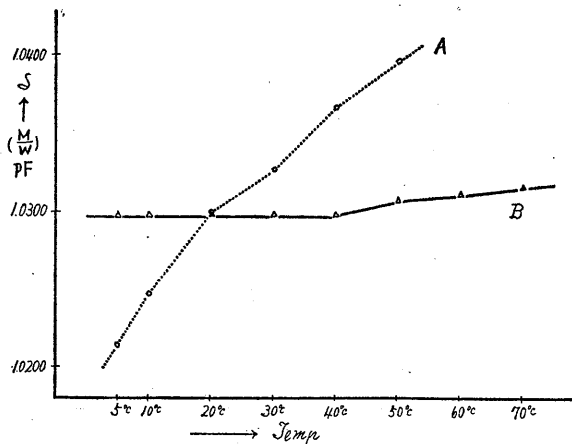


Fig. 7.

Change of the δ value depended upon temperature of 0.5% egg-albumin (C. T. 19.0°C).

A...Measurement by the various degrees temperature.
 B...The 0.5% egg-albumin solution, warmed up for 3 minutes in each temperature, after refringiration, was measured by indoortemperature.

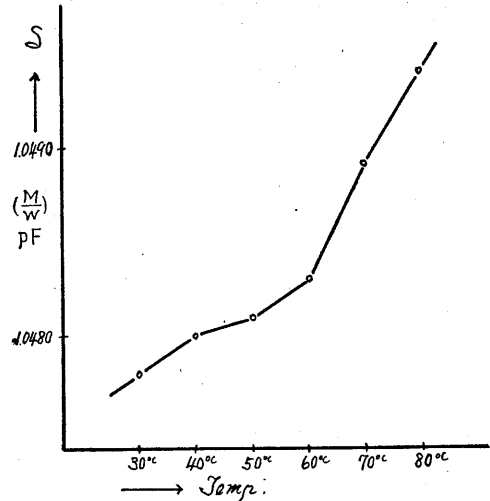


Fig. 8.

Change of the δ value depended upon temperature of nucleic acid (C. T. 19.0°C).
 The about 1% nucleic acid solution, warmed up for 3 minutes in each temperature, after refringiration, was measured by indoortemperature.

非常な大きな力を持つ事を知る。

3. 水及び高分子の熱作用の伴う δ 値の変化に関する実験成績

purity Water の δ は Fig. 6 に示す如く温度の上昇と共に直線的に低下する。之は C で測定した値であるが、新宅、舟木等が L で測定した値が 40~20°C 間に Plateau を為す高値を示す成績を得るのに対比すると興味ある事象である。これに反し、egg-Albumin の同様の温度変化は、水と逆で (Fig. 7 の A 線) 温度の上昇と共に、概ね直線的に増大する。此の事実は蛋白質の分子構造上の特異性を示している。

egg-Albumin, Nucleic acid, Lecithin を夫々 3 分間加温、後室温で測定した δ 値の成績を比較検討すると、温度に対する分子形或いは Ionic balance の変化が 3 者共に異なり興味ある成績を示す。即ち蛋白は熱には比較的安定で 40°C 以上、50°C、60°C と加温されると変化を見る (Fig. 7)。Nucleic acid は熱に不安定で、30~40°C に在っても僅かに δ 値が動揺し、50°C 以上になると急激な変化を見る

(Fig. 8). Lecithin は3者の中熱に対して最も変化が少く、90~100°C に加温して僅かに変化を見る (Fig. 9). 又同様な作用を持つ加水分解酵素である Pepsin と Papain とを比較するに、両者は全くことなつた耐熱性質を持つことになる。即ち、Pepsin は熱に不安定で且つ 50~60°C

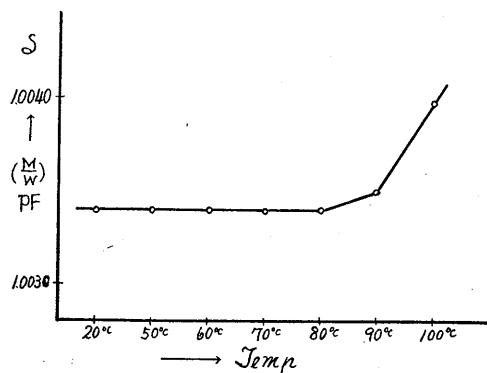


Fig. 9.

Change the value of δ depended upon temperature of lecithin (C. T. 19.5°C).

The about 0.5% lecithin solution, warmed up for 3 minutes in each temperature, after refringiration, was measured by indoortemperature.

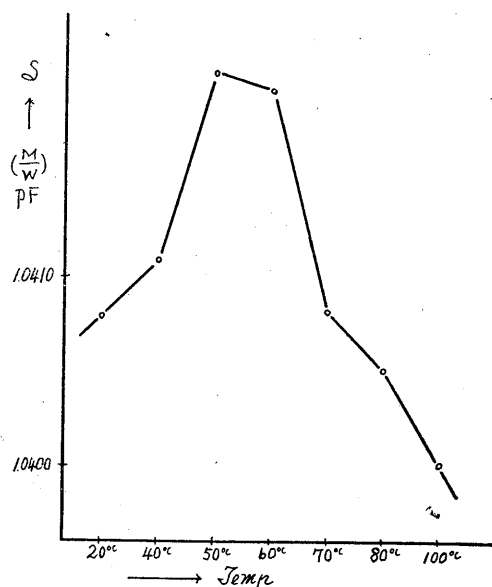


Fig. 10.

Change of the δ value depended upon the temperature of pepsin solution (C. T. 17.4°C).

Condition: The 0.3% pepsin solution, warmed up for 3 minutes in each temperature, after refringiration, was measured by indoortemperature.

に於いて安定した δ 値を示す。Papain の熱変化は egg-Albumin の性質と似ている (Fig. 10, 11). 之等の熱変化の実験結果から考えられる事は、先づ温度変化の高分子水溶液に対する変性 (N-acid は恐らく、エステル結合の切断か) である

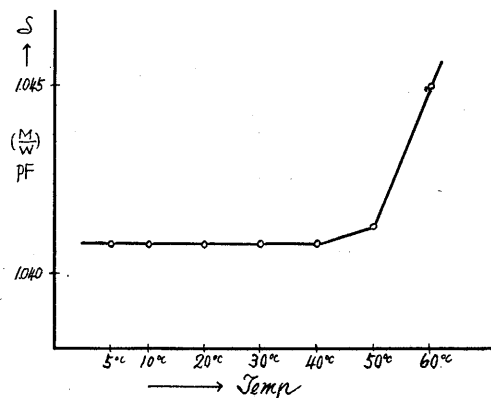


Fig. 11.

Change of the δ value depended upon the temperature of papain solution (C. T. 17.5°C).

Condition: The 0.5% papain solution warmed up for 3 minutes in each temperature, after refringiration, was measured by indoortemperature.

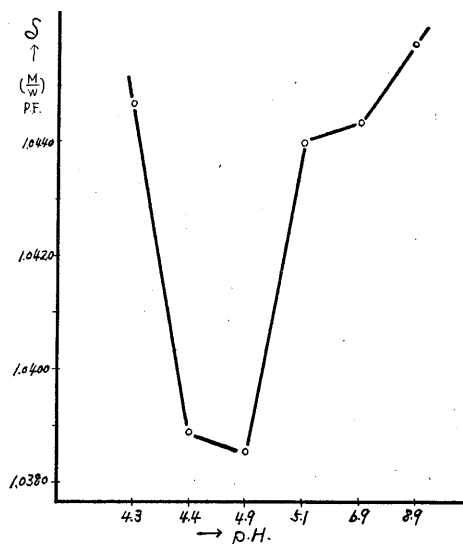


Fig. 12.

The value of δ depended upon the pH change of egg-albumin (C. T. 18.0°C).

Condition: 1. Constant the volume of egg-albumin and the mol constaration of buffer solution. 2. (0.7% egg-albumin 2cc+1.Mol buffer solution 0.5cc) → after 30 minutes → weaken tenfold → measure.

が、温度自体は変性速度を速めるだけで、直接変性を起す原因、すなわち変性剤ではあり得ない。では熱変性に於ける変性剤は何かと言うと Kautzman¹³⁾は、これを水に帰している。即ち蛋白質は分子内水素結合を作っているが、水も大変水素結合を作りやすい物質である。そこで温度の上昇に伴って、水は蛋白質の分子内水素

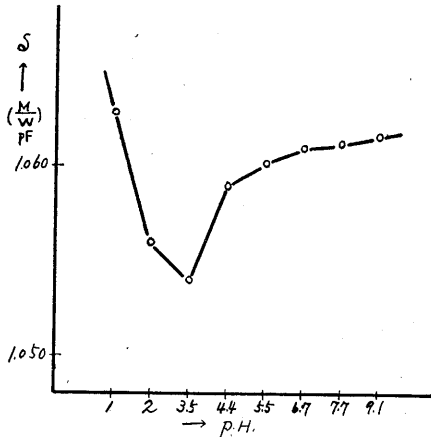


Fig. 13.

The value of δ depended upon the pH change of nucleic acid (C. T. 18.0°C).

Condition: 1. Constant the valume of nucleic acid and the mol constraction of buffer solution.

2. (about 2% nucleic-acid 2cc + 1Mol buffer solution 0.5cc) → after 30 minutes → weaken tenfold → measure.

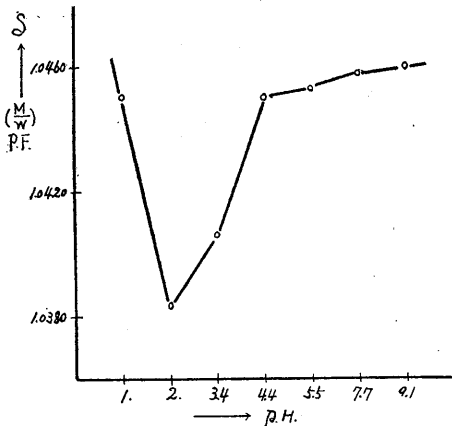


Fig. 14.

The value of δ depended upon the pH change of pepsin (C. T. 18.0°C).

Condition: 1. Constant the valume of pepsin and the mol constraction of buffer solution.

2. (0.5% pepsin 2cc + 1Mol buffer solution 0.5cc) → after 30 minutes → weaken tenfold → measure.

結合を切り、自らと蛋白質分子との間に水素結合を作ろうとする結果であるという。以上の理論から、核酸は、蛋白に比べて熱には不安定であるが水和、即ち分子内の水素結合の切断程度はより大であるが、分子間の水素結合は、より小であると推論出来る。Lecithin は前2者に比べて水和作用は極めて僅少であると言える。

4. 高分子 (L-N-P) の pH 変化による δ 値の変化に就いて

Fig. 13, 14 に示す如く、夫々の等電点域に於いてそれ等の最小値を示して居る。これはそれ等の Ionic balance が最も安定した状態と言える。即ち、pH が酸性或いは、アルカリ側に移行した場合は、Glastone¹⁴⁾によれば、Hydration により遊離 Ion が解離する為であると説明している。

5. 分子量及び分子形の変化に伴う δ 値に関する実験

a. 変性剤による場合

同濃度の serum-Albumin に Buffer (pH 9.1 液は δ 値 1.0031) 並びに 0.002 Mol Guanidine Hydrochloride (δ 値は 1.0011) を加え、夫々の δ 値の変化を比較検討するに、Fig. 15 の如

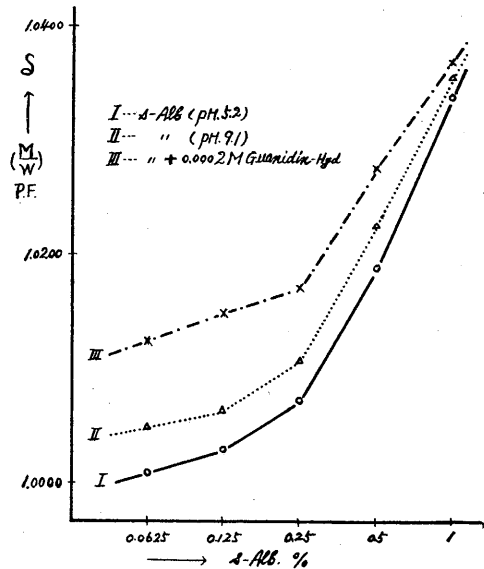


Fig. 15.

Comparision of the δ value of serum-albumin depended upon pH change and by annexation of guanidine hydrochlorid (C. T. 19.5°C).

く pH 5.2 がその最小を示す。pH 9.1 に溶液が移行すると急激に δ 値が増大する。更に 1 Mol の 5 万倍稀釈にした Guanidin-hydrochloride を添加すると δ 値が急増するのがわかる。Fig. 16

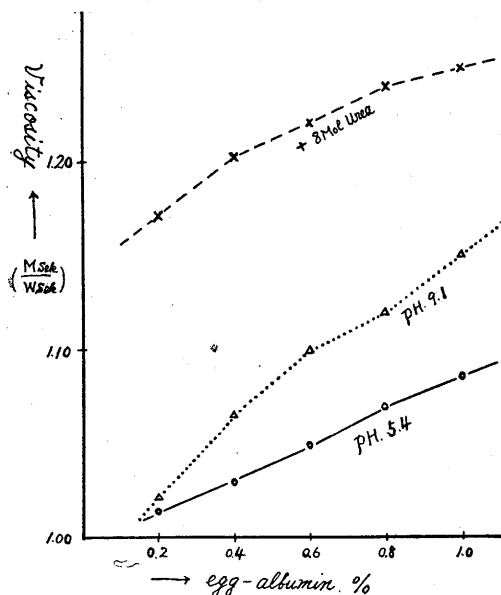


Fig. 16.

Comparison of the egg-albumins viscosity depended upon pH change and by annexation of urea (C. T. 9.0°C). (measurement by Ostwald's viscosity meter).

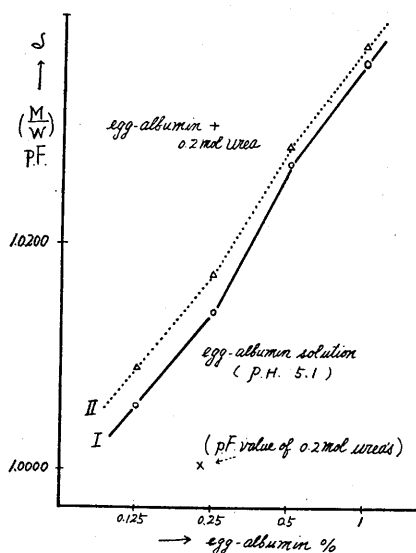


Fig. 17.

Change of the δ value of egg-albumin by annexation of urea (C. T. 18.0°C).

は同様の実験を粘稠度に就いて、行なった成績であるが、3 者の関係は、 δ 値の変化と、同様に、全く一致した成績を得た。粘度は高分子の軸比と水和の 2 つの「パラメータ」を含んでいることから δ 値と粘稠度成績の一致は生物学的に極めて重要な意義をもつものと言わねばならない。

Fig. 17, 18 は同様の実験を egg-Albumin と Urea, Haemoglobin と Urea に就いてみたのであるが略々同様の結果が得られた。ただし Haemoglobin と Urea の場合は egg-Albumin と逆に、添加によって δ 値減少の傾向が見られる。之は Haemoglobin が Urea によって分子の分割が行なわれ、分子形が減少（割れてばらになる¹⁵⁾）したことを知る。Stein Lardt¹⁶⁾の研究によれば、尿素は濃度により変性作用強度を異にするが、濃くなると粘度を大にし、拡散をおそくし、-SH を出して分子を数個に分割し、あるいはその左旋性を増強する等いわゆる変性特有の現象は、ほとんど全部現われる。塩酸グアニジンは尿素と変性機構は同じく、分子内の水素結合を奪うことにあると言う。

上記の δ 値の変化、並びに粘稠度の変化（分子形及び分子量の変化）が pH の変化や尿素作

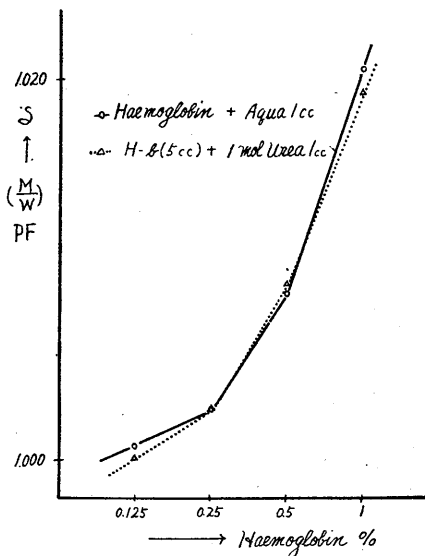


Fig. 18.

Comparison of change of the δ value depended upon the concentration of haemoglobin and annexation of urea (C. T. 19.5°C).

用によって同様に惹起されることがわかる。尿素は熱変性と同様に分子内水素結合を切り、分子間の水素結合を作りやすくする事実から、水和が之等の変性過程に重大なる意義を有することが推論される。

b. egg-Albumin と水の Interaction に関する実験成績

Fig. 19 は egg-Albumin と水、即ち水和の関係を具体的に実験した成績であるが、egg-Albumine を不活性にして水の加え方を別々にすると両者に明らかな差違を見る。即ち濃度差による加温、従って濃度が高いと分子間の距離が小となり、変性の受け方として逆に分子間の水素結合度が大きくなることが理解出来る。理由は前記の成績を比較するとⅠ「egg-Alb.+水」が最大で次いでⅡ「egg-Alb.+水(全部加温)」でⅢ「egg-Alb.+水(egg-Albumin のみ加温して後で同量の水を加える)」が最小値を示す。前述の熱変性の理論からしてⅡとⅢの差異は分子間の水素結合(分子内の水素結合切断もある)の作用強度の相違と考える。即ち 80°C とする絶対的な不可逆性では、高分子量の絶対数値が等しい溶液中に於いて高度の分子間の結合がおこなわれた場合には、粒子の数が減少する。従って Dipol moment が大となっても、その数に於いて変化前に比して著しく減少する理により、溶液総体の δ 値は減少すると考えられる。高分子粒子の距離の接近は van der Waals の引力、量子力学的反撥力、双極子による Net charge 等に影響する。

以上一連の実験成績から(熱, pH, 分子形の変化)高分子(L-N-P特にProtein)のSubunitは互いに、極めて軽い結合、恐らく水素結合か、又は(-)性、(+)性基間の静電的な力によって結合され、熱や緩やかなpH変化によっても、容易にDepolymerigeを起し得ることは(恐らく可逆性と思われる)生物学的に極めて重要なことである。もしこの様な崩壊が生体細胞内で起るとすれば、滲透圧の増加、細胞の膨潤及び細胞媒液の粘性の急激な低下を促す(細胞の興奮によって原形質のSolu化される事は既知)で

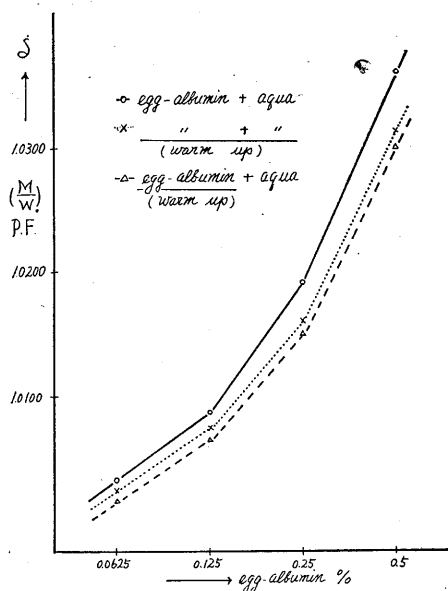


Fig. 19.

Interaction between egg-albumin and water (C. T. 19.5°C).

Condition : ...x...All solution was warmed up for 3minutes in 80°C, and after refringiration, measured in indoor temperature. —△—Only egg-albumin solution was warmed up 3 minutes in 80°C, after refringiration, and added water, measured in indoor temperture.

あろうし、又再凝集によってひき起されるこれらの逆変化(興奮からの回復)を促すであろう事が考えられる。一方之等の変性(或いは δ 値の変化)の主役が水和作用に起因する実験成績から、生活体の脱水(初めは自由水を失い、次いで分子内の結合水の減少するに至って生機は益々低衰、特に蛋白に於いて著明に之を見る)状態は、正常時と比較して変性及び変化(分子形等)が起りやすく、随って戸谷¹⁷⁾、平岡¹⁸⁾をはじめ、古沢、清水、高井¹⁹⁾等一連の京大生理脱水復水実験成績による生機の消長が首肯されよう。即ち脱水によってより高度に、より速やかに、生体組織細胞が、Parabioticに移行し、即ち水分量に関する生体の環境条件の変化が、極めて敏感に生機に対して影響する理が窺われよう。従って生機が活潑に発現する為には蛋白が「結合水」を十分に保有することの他更に生機が旺盛となるには、即ち「興奮性」と言った様な生

機成立の初段階現象から「興奮」と言った様な十分な生機換言すれば筋攣縮や神経の興奮伝導、腺分泌の様な生理現象顕現に至るにはより十分な「自由水」の必要があると考えられる。

c. 加水分解酵素による場合

egg-Albumin に対して Pepsin の作用経過時間変化 (Fig. 20) は、0.5%, 0.03% の場合共に同様な作用経過を示し、1 時間後に δ 値が最小となり、爾後 90 分、120 分共に同様な δ 値をしめす。即ち 1 時間にして加水分解が最高に達することがわかる。Papain の温度条件による酵素作用の変化 (Fig. 20) は (Papain が Pepsin に比べ熱に安定) 40°C 以下で大体に於いて同程度の作用度が見られる。40°C 以上になると作用度が漸次減少している。

d. 超音波曝振による δ 値の変化

Fig. 21, 22 の如く周波数の相違で全く反対の δ 値が得られた。即ち 1500V, 0.25A, 560kc 超

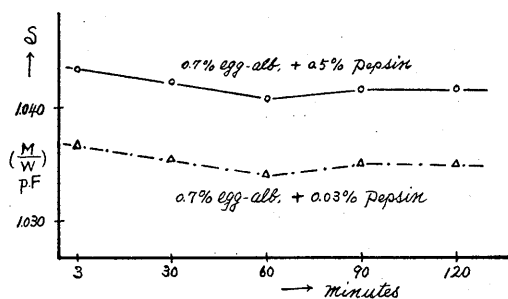


Fig. 20. (1)

Change depended upon the action of pepsin by the lapse of time (C. T. 12.5°C).

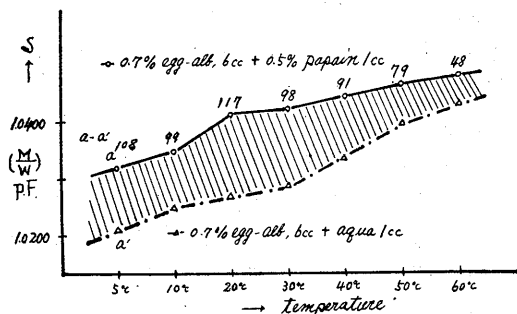


Fig. 20. (2)

Change by the action of ferment depended upon the temperature's condition of papain (C. T. 12.5°C). (measurement by the various degrees temperature).

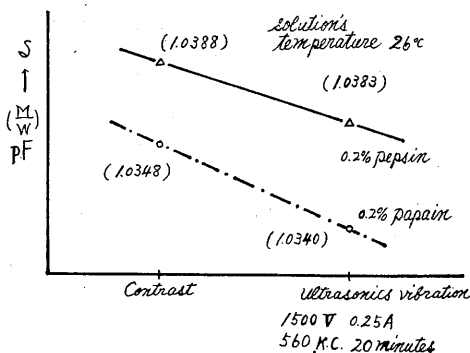


Fig. 21.

Change of the δ value of pepsin and papain by means of ultrasonics vibration (C. T. 16.0°C).

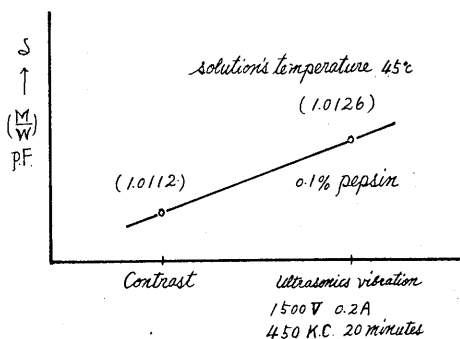


Fig. 22.

Change of the δ value pepsin by means of ultrasonics vibration (C. T. 16.0°C).

音波20分間の曝振では加藤(幹)²⁰⁾、松本²⁸⁾、中島²⁶⁾、大桶²⁷⁾等の業績で窺われるごとく、供試資料の分子が破壊されたと看做し得べく、その結果 δ 値 (Dipol moment) が減少している。之に対し 1500V, 0.2A, 450kc 20分間曝振では δ 値は対照に比べ更に増大し、前回と逆現象が見られる。之等の実験成績は、超音波の機械的作用によるか或いはその酸化作用によるか、又は両者の混合作用によるか乃至は熱作用によるかは別の検証にまたねばならないが、兎に角超音波の何等かの作用により明らかに分子形が変化したか或いは原形質の構成が変化したか又は歪んだことが窺える。一面両者の変化度歪みの相違は、超音波の周波数によって異なる事が目につく。概して原形質極微構成にたいする作用力は 450kc 前後が最も著しい事は上記諸業績の報ずる処であって、後者の成績が前者の δ 値の減少

に対し逆に増加を示していることは、加藤²⁰⁾によれば後者の場合、曝振強度（周波数）によって分子破壊が生じ、更に時間の経過と共に破壊された分子相互に Chainring が生じた結果と言える。斯く 450kc 周波数の処で著明な効果を示すことはまた笹川教授の腹節仮説の妥当性を証明したものである。

以上の如く、加水分解酵素並びに超音波曝振等により分子形や構造及び分子量等に変化を生ずる様相並びに分子量が示す物理化学的变化（特に荷電状態）を電氣的に実証することによって、生体内の高分子がとる種々の構造的機能的変性の様相やその本質が窺えると思う。

B. L-N-P 高分子と低分子 (NaCl, KCl, CaCl₂, NaHCO₃) 並びに高分子と高分子間の結合に関する実験成績に就いて

L-N-P 複合体の結合の様相は、3 者がどの様な機構により結合し、又それが条件によりどの様に変るか、etc、の諸問題として究明されよう。此の問題は“L-N-P system+水”の物性論的解明に重要な点であるが、著者は之等が示す生物的動的様相を 3 者間の結合様相と之に伴なう Ion 変性との追求で物性論的理解像を得、以て原形質内に於いて単なる物質から生体生機の出来る Mechanism に対し機械論的理解像を得られるだろうことを期待して、次の如き実験を行なってみた訳であるが、先ず NaCl の水に対する相関についての基本実験に於いて Fig. 23 に見る如く飽和状態から水と等しくなる稀釈度まで克明に測定してみると、NaCl 等も強力なる Dipol moment を有する事、Interaction の実験には 1⁻⁸% より 1⁻¹¹% の濃度が適当である事等を知った。

1. L-N-P 高分子と低分子との Interaction の実験成績

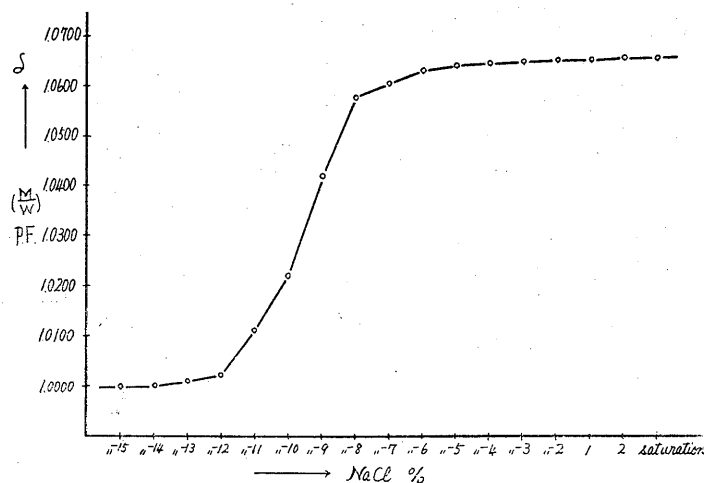


Fig. 23.

Change of the value of δ depended upon the concentration of NaCl (C. T. 20.2°C).

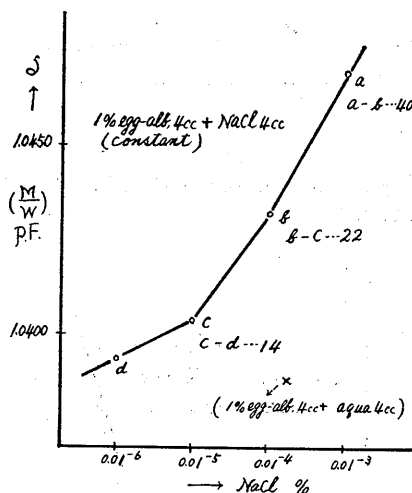


Fig. 24.

Interaction between egg-albumin and NaCl (C. T. 21.0°C).

Fig. 24 に示す如く NaCl の濃度を変えて見ると δ 値は濃度の上昇と共に上昇曲線を得る。

「0.5% egg-Alb.+水」の δ 値は 1.0389 なるに比して、「0.5% egg-Alb.+NaCl 0.01⁻⁶」のそれは 1.0404 であって 0.002 の増加を示す。すなわち 0.01⁻⁶% NaCl の介在により δ 値は更に増加する。

Fig. 25 は serum-Albumin に就いて、同様の結果を得たことを示す。之等の増加は単なる物の集まりの増加か否か即ち両者の Interaction

を検索した。Fig. 26 は egg-Albumin と NaCl の Interaction を見た成績であるが、水と NaCl とを加えた増加度の各濃度の差を比較検討すると、その差は $11 \rightarrow 13 \rightarrow 11 \rightarrow 0$ と明らかな相違を示す。Fig. 27 は同一条件で、一方の egg-Albumin

80°C 3 分間加温（不活性にする、-不可逆性変性を見る）して然らざるものと比較した結果、その差は $6 \rightarrow 8 \rightarrow 10 \rightarrow 28$ と階段的に増大する。

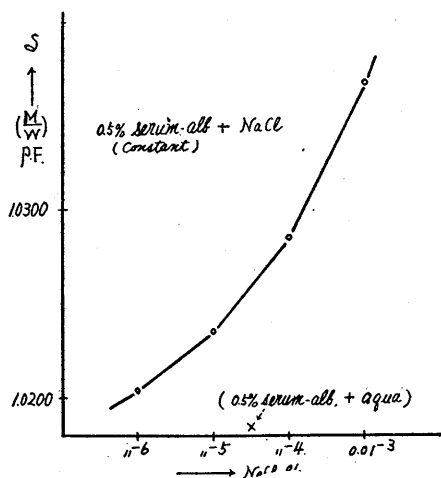


Fig. 25.

Interaction between serum-albumin and NaCl (C. T. 20.6°C).

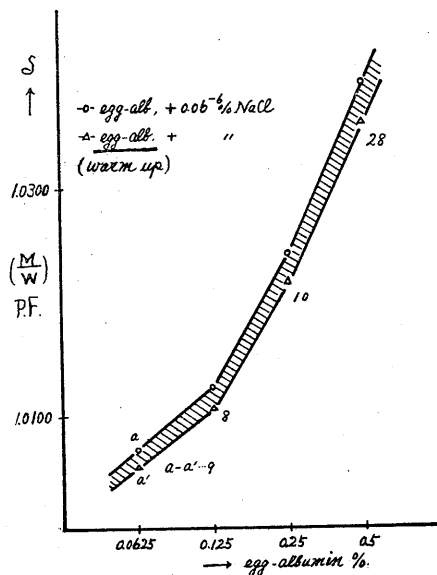


Fig. 27.

Interaction between egg-albumin and NaCl (C. T. 19.2°C). (a'...warmed up for 3 minutes in 80°C).

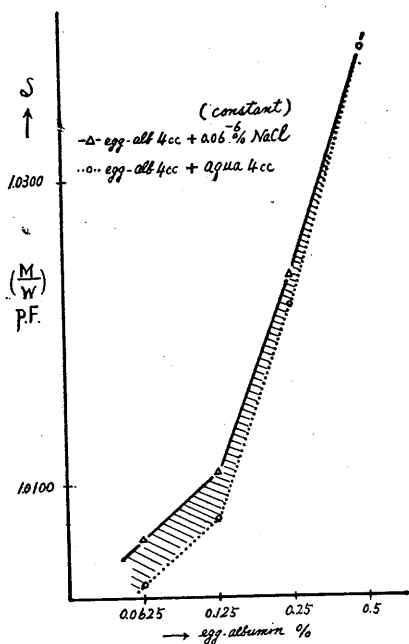


Fig. 26.

Interaction between egg-albumin and NaCl (C. T. 21.0°C).

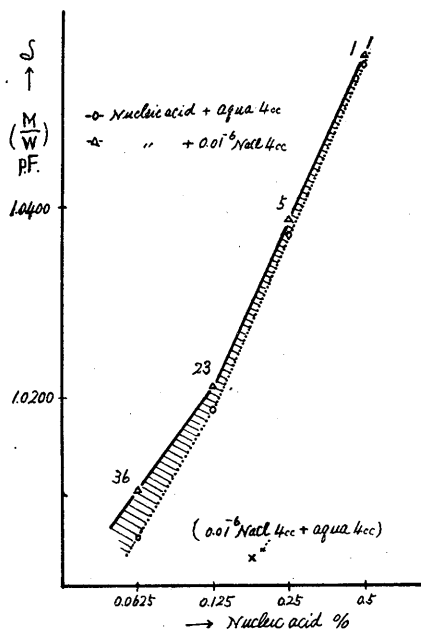


Fig. 28.

Interaction between nucleic acid and NaCl (C. T. 21.0°C).

Fig. 28 はNucleic-acid に就いて同様の実験を行なったが同様に Interaction が見られる。Fig. 29 は Nucleic-acid を 加温 (80°C 3 分間) して NaCl を加えると全く前者と様相を異にし

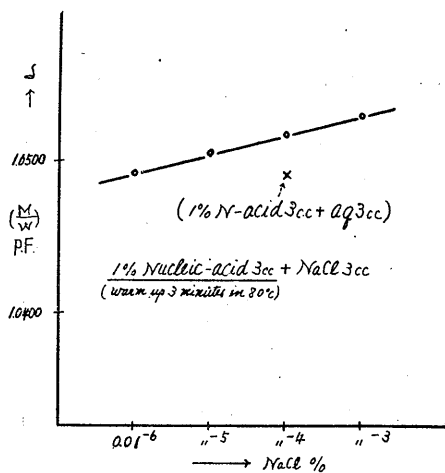


Fig. 29.

Interaction between nucleic acid and NaCl (C. T. 20.6°C). (Measurement by the about 1% nucleic acid $\frac{1}{2}$ is constant that was warmed up for 3 minutes in 80°C and the various concentration of NaCl).

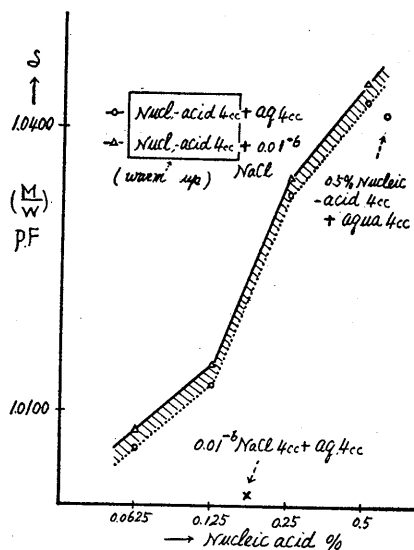


Fig. 30.

Interaction between nucleic acid and NaCl (C. T. 19.6°C).

Condition-Measurement by only the nucleic acid solution, warmed up for 3 minutes in 80°C and after refrigeration, added water (4cc) or NaCl (0.01% 4cc).

た直線の上昇を見る。Fig. 30 では両方共に加温して夫々水と NaCl を加えて、その溶液に就いての増加線を見ると概ね平行線をしめし、

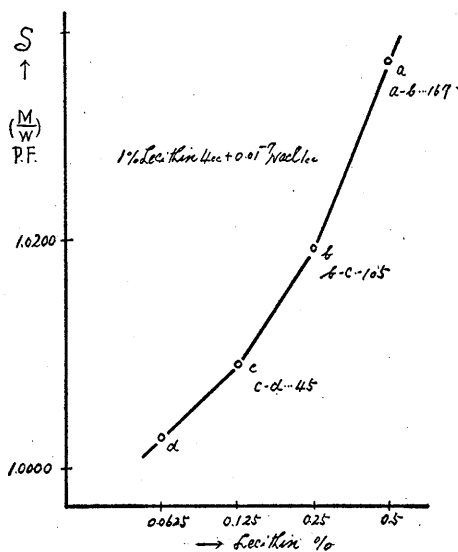


Fig. 31.

Interaction between lecithin and NaCl (C. T. 20.0°C).

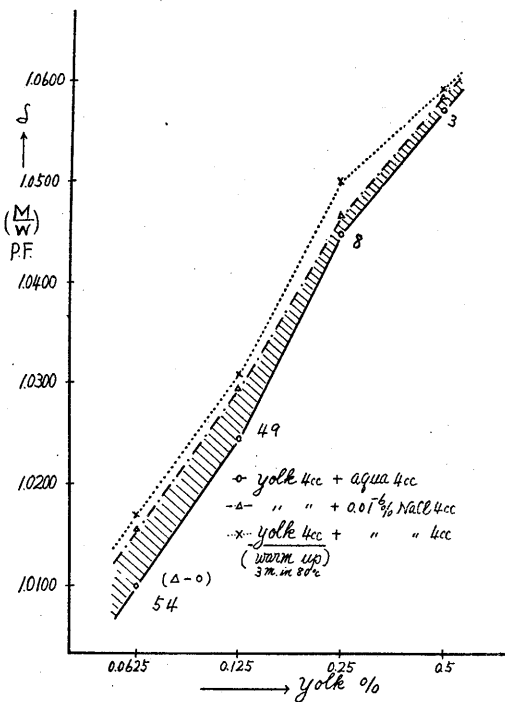


Fig. 32.

Interaction between the yolk incubated for 10 days and NaCl (C. T. 19.3°C).

Interactionが認め難い。

Fig. 31 は Lecithin と NaCl の Interaction を見たものであるが、egg-Albumin, Nucleic-acid の同様条件下増加曲線と比較して、著しく異なることがわかる。即ちその濃度 (NaCl) の増加と共に算術的な (等差級数的) 上昇を見る。

Fig. 32 は自然界に存在する高分子複合体と NaCl との Interaction を見た成績であるが、供試資料として特に Ion の不安定な孵化10日目の卵黄を選んだ。①「卵黄+水」と②「卵黄+

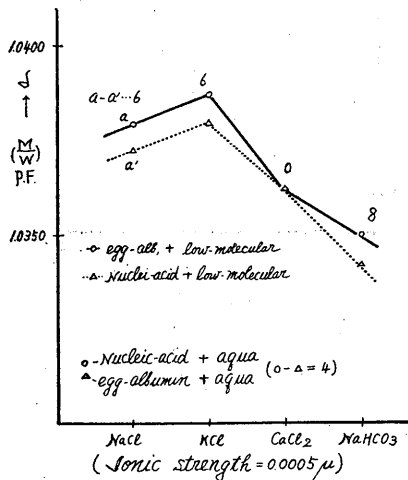


Fig. 33.

Comparison of interaction between highly molecular and lowly molecular (C. T. 19.3°C).

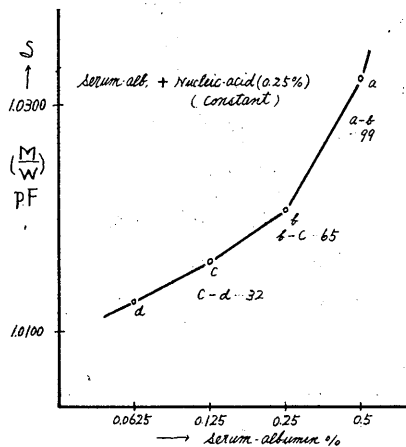


Fig. 34.

Interaction between serum-albumin and nucleic acid (C. T. 19.3°C).

0.01-6% NaCl」と③「卵黄 (80°C 3分間加温)+ 0.01-6% NaCl」の3者を比較すると、①と③の上昇線は概ね平行線を示し、同様な増加度を示している。然るに②は特異な上昇線を示し、前2者と明らかに相違を認める。すたわち両者の Interactionが解される。

Fig. 33 は egg-Albumin と Nucleic-acid を略々同じ pF 値を持つ水溶液として調製し、之に又略々同じ pF 値を有する NaCl, KCl, CaCl₂, NaHCO₃ (Ionic strength は何れも 0.0005μ) を加えた実験成績である。

egg-Albumin と Nucleic-acid の変化度を検討する場合は、両者の分子構造並びに物理化学的特性 (特に等電点の差異) を考慮しなければならないが、上述の実験事実を基礎にして概略を比較検討すれば次の事が言える。即ちL-N-P 夫々の各高分子並びに高分子複合体と低分子の Interaction は in vitro に於いても、明らかに認められ、何れも斯かる Interaction によって生機の増大を想わしめる成績が得られる。

Nucleic-acid については NaHCO₃ > KCl > NaCl > CaCl₂, egg-Albumin については NaHCO₃ > CaCl₂ > KCl > NaCl, 高分子別では N-acid > egg-Albumin (Lipid は認め難い)。低分子の種類別では、Nucleic-acid 対 egg-Albumin の結合強度化は NaCl- (10:1), KCl- (10:1), CaCl₂- (4:1), NaHCO₃- (12:1) である。

蛋白¹⁸⁾は水素 Ion だけでなく、溶液中の他の Ion と結合する事が知られているが、更に上述の実験で蛋白、核酸共に結合する事を実証し得た。之等の結合はイオン性基の静電力に基づき、陰イオンは蛋白の正の荷電基と陽イオンは負荷電の COO⁻基と結合すると言う。又 Ion との結合は実験成績からして、Ion の原子価に左右される。即ち3価の NaHCO₃, 2価の CaCl₂, 次いで1価の順が言える。実際に液体中では無機 Ion の一部が、この様に結合して Ion 濃度の平衡移動が認められるが、之の事実は生機成立に大切な Activity を賦活するに欠く事の出来ないことを考えしめ、之等低分子の結合に関する一連の実験成績は生体内の Ion の動的様相の

知見に対し根本的な参考を与えたものと思う。

2. L-N-P 高分子と高分子との結合に関する実験成績

Fig. 34 は serum-Albumin と Nucleic-acid の Interaction を見たのであるが、2者の混合液は、濃度の増加に従って曲線的に上昇する。

Fig. 35 は egg-Albumin と Nucleic-acid (一方の egg-Alb. は 80°C 3 分間加温して不活性となす) との混合液の作用強度の比較であるが濃度差により、両者に明らかな相違を認める。

Fig. 36 は egg-Albumin と Lecithin (一方を同様に加温) の比較表であるが、同様に上述の事が言える。

Fig. 37 は egg-Alb. と N-acid との Interaction をば pH 変化の条件下で観たのであるが、pH4.5 (等電点域) 附近で最小値を示し、次いで酸性側の等電点外域、アルカリ側等電点外域の結果を得た。即ち、等電点域で最大の Interaction を示すと言える。之は両者の Ion 性基 (等電点で最小) の Charge に基因すると考えられる。

上述の実験は L-N-P 高分子構成要素の 2 者についての Interaction を験したものであるが、in vivo に於いても恐らく之に類した緩いしかも可逆的な (静電的結合, Ion 性基に因る結合, 一部水素結合と思われる) 結合があらうことを

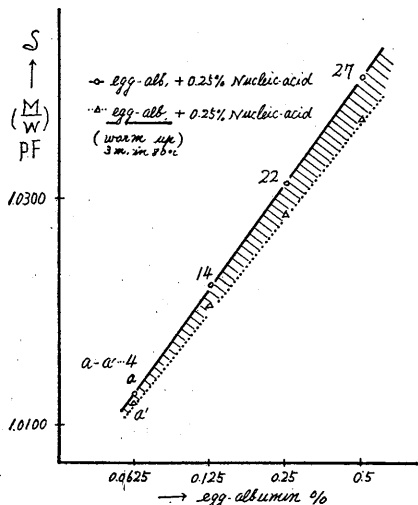


Fig. 35.

Interaction between egg-albumin and nucleic-acid (C. T. 19.3°C).

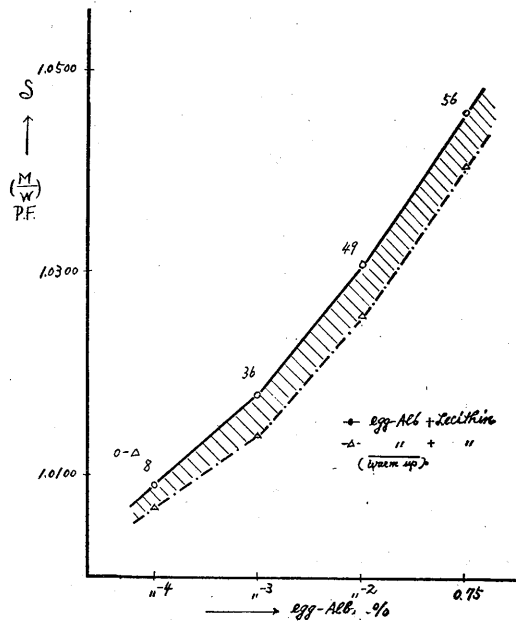


Fig. 36.

Interaction between egg-albumin and lecithin (C. T. 20.0°C).

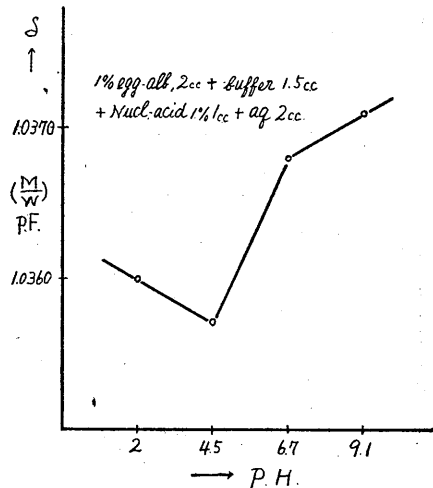


Fig. 37.

Interaction between egg-albumin and nucleic acid by change in pH value (C. T. 16.3°C).

Buffer solution: pF value of each buffer solution is prepared almost in the same value. (about, weakened 30 fold of 1 mol solution).

in vitro の実験で認め得たと思う。更に 3 者の場合は単なる物の重合の総和ではなく、何等かの電気物理学的な結合を持たねばならないと考え、次の如き実験を行なった。

先ず3者の配合順序を変え、更に1者の濃度差を比較して、 δ 値の増加度を解析した。

Fig. 38 は図表の条件に示す如く、溶液を加えた結果、I の曲線では 8→11→23, II は 9→24→39, III は 12→28→49 と夫々異なった上昇線を得る。

Fig. 39 は3者の温度変化による δ 値の増加度を示し、温度上昇と共に概ね直線的に δ 値が増加する。

Fig. 40 は Fig. 38 の実験を具体的に即ち3者の濃度を一定にして且つ P-3, N-2, L-1 の量的割合で、配合順序を変えて同一濃度に於ける3者混合液の値を比較した実験であるが、図表条件に溶液を混合すると II が最高の δ 値を示し、次に I, III の順である。即ち Interaction の強度は、之等一連の成績から「Protein と Lipid」が一番強く、次いで「Protein と Nucleic-acid」となる。生物と無生物との境界に在るとせられる核蛋白系ヴィリーに生命を考える Nucleoprotein 生命論よりも早く Lipocolloid 系に生命を考えて Mosaic theory, Stratum theory 始め Ultra-filter theory 等の討議を真剣に行なった古い時代の生命論に寧ろ敬意を表したくなる。笹川初

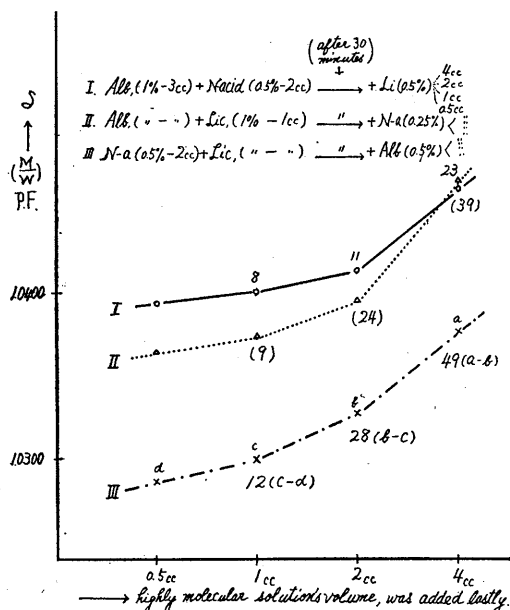


Fig. 38.

Interaction between highly molecular (L. N. P).

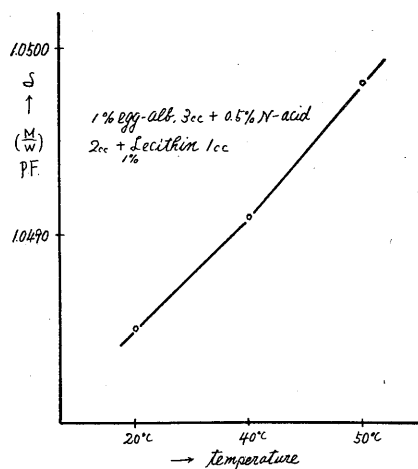


Fig. 39.

Interaction between highly molecular (L. N. P) by change of temperature (C. T. 18.0°C). (The mixture solution of highly moleculars was warmed up for 3 minutes in each temperature and after refrigeration, measured in indoor temperature.

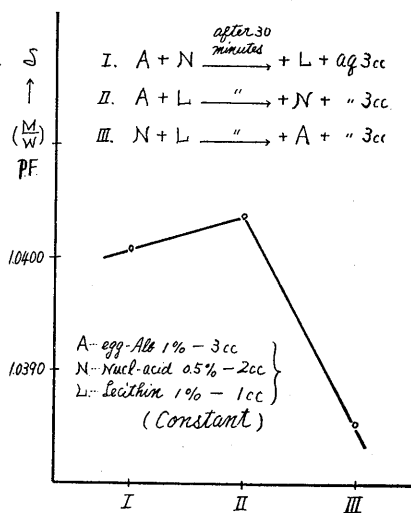


Fig. 40.

Interaction between highly molecular (L. N. P) by the combination in order (C. T. 18.0°C).

め2, 3の生機学者の見解の如く Nucleoprotein には未だ生機と看做すべきだけの十分の電気活性が生じない様である。「Nucleic acid と Lipid」は殆んどみとめ難い。此の両高分子の結合に関し、生物学的に意味の少ない Data は外国の先業にも見受けられるが、井上(康夫)に至って生物学的に観た両者の結合否定は之れと別の方

法で確認された。而して此の δ 値の相違は次の如く考えられる。即ち、1) Net charge に基づく、2) 2者の Interaction による Ionic stabilization による、その何れかは早計に断定し難いが、自然界における様相と先人の業績を考慮して、次の如く考え度い。すなわち生体内に於いては、Lipoprotein は蛋白巨大分子の生成過程中、Lipid は折れ曲った Peptide 鎖の間に包絡されるように、生体内に出来てくるらしく、Peptide 鎖が伸びたときにだけ遊離してくる。此事は井口、小倉等の筋超原線維内生活基本小体の電頭的検討成果と符節を合す如くに一致する^{29)~33)}。考慮されるべき他の可能性は Lipid が蛋白被膜で包まれた「ミセル」の中核を作ると言うことである²⁹⁾。免に角之等の結合は「イオン」結合の外に、より弱い結合が両方の相手の極性基間或いは Protein と Lipid との非極性基間に形成されるであろうと言う。すなわち Lipid の Ionic Stabilization の状態、Lipid が Charged off の状態か或いは Nonpolar の状態か、即ち前者の如く Lipid が独立して混合溶液中に存在するか、あるいは protein と Interaction をつくって、Nonpolar Stabilization の状態にあるかによって、 δ 値は著しく相違するものと考えられる。他方核酸と蛋白との間には強い相互作用があり、静電的に或いは van der Waals 力で結合があるのかも知れない。いずれにせよ、これ等 Liponucleoprotein 高分子の数個が結合することによって或る能度の高い電氣活性が得られる事と之を想わしめるに十分な電頭的認識即ち生活基本小体の大きさ(数10ミリミクロン)とは、生体生機成立の単位がこれ等数分子の相互関係で生ずべきことを考えしめるに十分である。

以上の実験で Liponucleoprotein 複合体は in vitro に於いても、自然界に於ける結合の如く強固ではなからうが、明らかに Interaction を示す。かかる可能性はまた別に井上²¹⁾、山根²²⁾が電氣泳動法でも、in vitro で検証している。之等の実験成績から考按して、原形質の流動性、可塑性、弾性等の諸性質に鑑み、Polypeptide 鎖の Net work に、静電的な緩い Ion 結合、或

いは水素結合、van der Waals 力等を以って、Lipid 及び Nucleic-acid が結合し、之等が形成する多分散相に水、Salt 等が介在し生機が成立する程の電氣活性が生ずるものと考えられる。即ち笹川の生活基本小体に於ける生機成立の Wesen を物性論的に説明し得る手がかりの1つを増したわけである。斯かる Dimension に於ける Colloidal solution を単位として、その電氣活性を勢力代謝の源泉即ち生気発現の元基とすべきである。之を以て少なくとも生活基本小体に於ける生機成立の核心を探索し得たと信ずるものである。これとは別の手段で、斯かる理の一部を広田、高浪²³⁾によって説明づけられているが、その解析の核心は、生活基本小体を構成する高低種々の分子を形成する原子がガス体や液体の如く疎ならず固体の如く密に過ぎず、丁度適当な距離、-それは 1) van der Waals 力、2) Gibbs Free energy, 3) Dipole moment 及び 4) 毛管現象等の物理現象が有効に現われ易い様な相関-に於いて相互位置をとるときに、名付けて以て生活現象と称すべき作用を呈する源泉が、無生物質群から生ずるとなす解析である。其の実証法としては当時已に10万g超高速遠心機と低速遠心機とのたぐみな併用による Cell fractionation method を主として物理化学的精密測定法を以てしているが、尙お Liponucleoprotein system を構成する各高分子が2次結合を為し、親水基を以て結合水乃至自由水を Ion の活性によって様々にとり入れる理の解析は彼等の Dipole moment 論を以てしても十分とは為し得ない処があった。此の実験による考按はその本質的不足を補うに足るものとも考える。斯くして広田、高浪、井上、山根、小倉、田代等と共に我々は原子分子から生体なる自率的な「形」を生じ、生機なる「力」を生ずる理を会得し得たと信ずるものである。核力をはじめ、茲に対象とするもの以下の Dimension の力とその究極を電氣とする様に、斯かる本研究の様な Order の形も力も生活基本小体論で笹川の提唱する如くその「窮極は電氣」と為し得ることを思わねばなるまい。

IV. 結 論

A. 生活基本小体の構成主材たる Liponucleo-protein 複合体の構成各要素単独では、各々その濃度の上昇と共に概ね直線的に生物電氣活性を増大する。2者特に3者結合の場合は、その増加度は著明で曲線の上昇を見る。更に低分子 Ion の介在により、一層生物電氣的の活性を増大する。此事は生活基本小体論（笹川）後半の命題（生機の成立）に対する検証的事実の基盤と看做し得る。

B. Lipid, Nucleic-acid, Protein 及び水は、温度変化に対し、夫々特異な性質をもつ。即ち水はCで測ると（分子の電氣容量）温度上昇と共に活性が直線的に減少するが、蛋白の水溶液は水と反対で、温度の上昇と共に、概ね直線的に増大する。之は蛋白溶液の生体的意義を想わしめるものである。尙蛋白質は熱に稍々不安定で 40°C 以上になると、漸進的に変性を起す。核酸は熱に対し特異な態度を示し、40°C 以下に於いても動揺し、40°C 以上特に 50°C 以上に加温されると急激に変化する。脂質は耐熱性で、90°C 以上で僅かに変化する。

C. Lipo-nucleo-protein はその構成要素各々単独では、夫々の等電点域で最も安定し、又2者の Interaction grade は2者が含まれる等電点域で最高である。此事もこれより高い Order に於ける既知の生機と対比参照として有意のことである。

D. 熱作用、pH の変化、変性剤、加水分解酵素、超音波曝振等により、Lipo nucleo protein 高分子は分子形に変化が認められる様な影響を受ける。即ち Dipol moment が著しく相違を生ずる。之等の変化の主なる原因は、水和が変性過程に重大なる意義を有し、その水和量が変性によって増加すると言える。

E. 水和作用は、Nucleic-acid は Protein に比し、分子内の水素結合の切断度がより大で、分子間の水素結合はより小である。

F. 高分子 (Lipid, Nucleic-acid, Protein) と低分子 (NaCl etc.) との Interaction は、人

工的の混合溶液並びに自然界の高分子複合体に於いても、著明にみとめられ、その Interaction grade は、「核酸対低分子」が「蛋白対低分子」より大である。種類別では、多価 Ion の Interaction がより大である。此等の事実は井上、山根等の検索した Lipoprotein 並びに、Nucleoprotein 間の Interaction に対比して、生物的に興味ある事象とせねばならぬ。

G. 高分子結合様式は、Polypeptide 鎖の Network に静電的な緩い Ion 結合或いは水素結合、或いは van der Waals 力等を以て脂質及び核酸が2次結合を為し、親水基を以て結合水更に自由水をも取り入れ、数分子宛の結合が已に生体生機が成立するものと看做し得る。但し、此の成立に対する各種のイオン影響は複雑多岐を想わしむるに十分である。

H. Lipo nucleo protein 3者の Interaction grade は「Protein+Lipid」が最も強く、「Nucleic-acid+Protein」がそれに次ぎ、Nucleic-acid と Lipid の間には認め難い。但し、Lipocolloid も Nucleoprotein も pF 測定値からみると、之に「生活現象示顕」なる大量の勢力転換が行なわれようとは考えられかい。之は換言すれば脂質蛋白生命論も、核蛋白生命論も未だ十分なる生機成立の説明模型たり得ないことを想わしめるものであり、又植物性ヴィールスは勿論、細菌性フェーჯァ動物性ヴィールスの如きすら十分なる生命とは為し難いことを考えて然るべきである。而して之等の Interaction も Electro static bond, Hydrogen bond, van der Waals 引力等による緩い結合と解される。

以之觀是、Liponucleoprotein system なる高分子複合体は Protein を中核として他の2者がこれに結合するものとせねばならぬ。

大体以上を以て生活基本小体論の根本理である「Liponucleoprotein 高分子複合体に於いて種々の Ion によってその2次結合が増し結合水乃至自由水の如き水が入ると Ion 活性即ち電氣活性が増大して、遂に Energie 変転の原動力となる。即ち生活現象乃至興奮性の如き生命力を示し得るだろう」と言う命題、換言すれば単なる

物質から、数分子同志の高分子低分子複合体形成によって、はじめて生機成立が生じて行くと言う理は、極微小電気活性測定を以て、之れに物性論的の理解像を与え得たものと信ずる。

稿を終るに臨み、恩師笹川教授の御懇篤な御指導、並びに御校閲の労を深謝し、併せて「pF-meter」の作製に際し、御教示を賜った京都大学工学部電子工学教室、加藤教授及び同教室の磯部、谷口両氏に満腔の謝意を表す。尚、京大医学部生理学教室、田中清、青山辰夫、田中進諸氏の実験御協力にも併せて謝意を表す。

文 献

- 1) Sasagawa, K. et al.; *Acta Scholae medicinalis Universitatis in Kyoto Japonia*. 96
- 2) Förth (1923) *Annphys.*, **70**, 63
- 3) Bejerrum (1923) *2 Phys. Chem.* **104**, 147
- 4) Wyman (1936) *Chem. Rev.* **19**, 213 etc.
- 5) Wyman (1934) *J. Am. Chem. Sac.* **56**
- 6) Sasagawa, K. (1955) *Elementary body of life (Continuation) Proceeding of the 32 nd General meeting of the Physiological Society of Japan (Kyoto University)*.
- 7) Tanaka, etc.; *Proceeding of the 34 th Gen. M. of Phys. Soc. of Japan (Kobe University)*.
- 8) Debye (1912) *Phys.* **2**, 13, 97
- 9) Kirk wood (1934) *J. Chem. Phys.* **2**, 351
- 10) Azuma, K. (昭和27年) 分子構造論の基礎 河出書房
- 11) 今堀和友 (昭和30年) 蛋白化学-その研究の現状-共立出版社
- 12) 江上不二夫 (昭和30年) 核酸 共立出版社
- 13) Kauzmann (1954) *A Symposium on the mechanism of Enzyme Action*. Editor W. D. Mcelroy & B. Glassp 70
- 14) Gastone, S. (1940) *The theory of Rete Proces.*
- 15) H. A. Scheraga & L. Mandelkern. (1953) *J. Am. Chem. Sac.* **75**, 179
- 16) Stein Lardt, I. (1938) *S. Biol. Chem.* **122**, 371
- 17) 戸谷真澄 (1957) 末梢神経の興奮並びに興奮性に対する水の生理的意義
- 18) 平岡 馨 (1956) *日本生理誌* **19**, 325
- 19) 高井健一 (1957) 鶏胎心筋並びに Fibroblasten の生理学的水分減少の意義 *日本生理誌* **19**, (8号)
- 20) Kato, M. (1956) *Biochemical studies on the mechanism of inducing Mutation by Means of Ultrasonics Vibration. Acta Scholae M. Univ. in Kyoto, Japonia*.
- 21) Haurowitz, F. (昭和29年) 生物物理化学の領域に於ける蛋白 本田書房 (広田猛夫訳述)
- 22) 山根彦二 (1955) *Nucleic acid と Ovalbumin の Interaction 日本生理誌* **17**, (8号)
- 23) 井上康夫 (昭和21-23年) *日本生理誌* **10**
- 24) 広田猛夫・高浪 満 (昭和21-24年) *日本生理誌* **10**, 11
- 25) 青山辰夫 (1958) 生機成立の本態に関する物性論的研究 (高分子複合体 Liponucleoprotein system と水との相関) *日本生理誌* **20**, 235
- 26) 中島 大 (1956) 超音波による大腸菌の破壊と其の増殖能, 昭和31年電気関係五学会関西支部連合大会口演要旨
- 27) 大桶礼一郎; 超音波刺激の酵母菌体並びに其の破砕片に及ぼす影響 (日本生理誌に掲載の予定)
- 28) 加藤幹夫・松本修一 (1956) 超音波の酸化作用抑制に関する実験的研究, 昭和31年電気関係五学会関西連合大会口演要旨
- 29) 井口洋平; 筋超原線維の生活基本小体に於ける Lipoid の役割 (日本生理誌に掲載の予定)
- 30) 小倉光夫・王 竜三; *Endoplasmic reticulum の微細構造と機能 細胞化学シンポジウム 第6集*, 1
- 31) 金沢隆治; 神経原線維とは何か 細胞化学シンポジウム 第5集, C
- 32) 猪俣建太郎; 筋原線維 Myofibril 並びに神経原線維 Neurofibril に対する疑義 (近く発表の予定)
- 33) 芦原司郎; 電子顕微鏡々査術式の相違による Protomyofibril の形態変化及びその機能単位体に就いて (日本生理誌に掲載の予定)

Summary

1) The bioelectric activity of each component of the liponucleoprotein (LNP) complex is increased in an almost linear manner with an increase of its concentration. When two or three components are combined, the increase of the bioelectric activity is remarkable and is drawn in an ascending curve. Moreover, the bioelectric activity is much more increased by the intervention of low-molecular ion.

2) Lipid, nucleic acid, protein, and water show their own characteristic nature against change of temperature. For instance, the activity of water is decreased in a linear manner with the elevation of temperature. On the contrary, that of aqueous solution of protein is increased in a nearly linear manner with the rise in temperature. This suggests the vividly meaning of protein solution. Besides, protein is a little thermolabile and begins to be denatured gradually when temperature surpasses 40°C. Nucleic acid manifests a characteristic

response to heat, showing fluctuation even when temperature is below 40°C and being decomposed suddenly when it is heated at over 40°C, especially over 50°C. Lipid is thermoduric and is altered a little when temperature exceeds 90°C.

3) Each component of LNP is most stable in the range of its own isoelectric point. The interaction grade of two components is the highest in the range in which their isoelectric points are included. Also these facts are of vividly meaning in comparison with the recognized vital function in the higher order than this.

4) Thermic action, change in pH value, denaturants, hydrolase, and exposure to ultrasonics inflict such effects upon LNP that change in the molecular form is observed in its highly polymerized structure. Accordingly, a remarkable difference is produced in dipolemoment. The principal cause of these changes consists in hydration, which has an important significance in the process of denaturation and the amount of which can be said to be increased by denaturation.

5) In hydration, the degree of disconnection of intramolecular hydrogen bond is higher and that of intermolecular hydrogen bond lower in nucleic acid than in protein.

6) The interaction between a highly polymerized compound (lipid, nucleic acid, and protein) and a low-molecular compound (sodium chloride, etc.) is clearly recognized in a mixture of their aqueous solutions and their highly polymerized compounds existing in nature. The interaction grade is higher when polyvalent ion participates in interaction. These facts are to be of biological interest as compared with the interaction between lipoprotein and nucleoprotein described by Inoue and Yamane.

7) The type of this combination of high molecules, to be caused by a loose ion combination, a hydrogen combination in electro static bond, and a secondary combination of the lipid with the nucleic acid by van der Waal's attraction, in the net work of polypeptides chain, taking the bound water, further more the free water into itself by a hydrophilic radical, and it is considered to give itself an organized mechanism of existence by the combination of a few molecules apiece. But the ionic influence of all kinds for these process suggests sufficiently to be complicated and multifarious.

8) Among the three components, the interaction grade between protein and lipid is the highest and that between nucleic acid and protein is next highest. Hardly any interaction is observed between nucleic acid and lipid. These interactions are considered, however, to be caused by a loose combination of electrostatic bond, hydrogen bond and van der Waal's attraction. From these results, it seems that the highly polymerized compound called the LNP system consists of protein and other two components connected around the protein.

Principally as mentioned, a fundamental proposition of the theory of vital elementary body; - "The highly polymerized compounds of LNP increases its secondary combination by the various kinds of ion, and enlarges its ion activity or its electric activity by taking in a water as bound water or a free water, and at last turns into the motive power for change of energy. Namely it may be able to show the vital power as life phenomenon or stimulant"- in other words, the proposition that the first vital function comes into existence by forming the highly and lowly polymerized compounds of the little molecular comrades in simple substance, is given, to be believed, a physical explanation for this theory by means of an ultramicrodetermination of electric activity.

(Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kyoto Univ.)

リースト・インターバルによる伝導興奮衝突部

位の不応期恢復時間 612.816.3:612.816.7

On the Mechanism of the Shortening of the Refractory Period
of a Point of a Nerve Due to the Collision of Two Impulses.

原 正 中 (HARA-Masanaka)*

I. 緒 論

神経線維は興奮を伝導する際両方向伝導をなすから、今第1図の神経の2カ所A, Bに電気刺激を与えて極大興奮を生ぜしめた時、この両興奮のうちAからの興奮は筋に向って伝導せられ、BからのものはA及び筋に向って伝導せられる。この時Bより筋に向う興奮は筋に達して攣縮を生ぜしめ、BよりAに向う興奮はAより来る興奮と必ず衝突し、この両興奮は互いの絶対不応期に陥ってどちらも消失する。

この消失点に第2刺激を与えて絶対不応期に相当するリースト・インターバルを測定することが出来るが、この部位に於いて不応期は明らかに変化してこの点を刺激して測定したリースト・インターバルは衝突せずして興奮が通過した場合のそれに比較して短縮する。

故にリースト・インターバルの変化を目標としてこの衝突部位を決定する事が出来る。勿論Aに第1刺激Cに第2刺激、又CからAとほぼ同じ距離にあるBに第1刺激Cに第2刺激を与えて測定したリースト・インターバルの値は、A及びBからC迄興奮が伝導する時間と、Cに

於ける不応期の経過する時間の和である。

この両伝導興奮の衝突消失点に於けるリースト・インターバルの短縮については渡辺^{1)~3)}の研究があるが、渡辺は冷却、又は麻醉薬のこの値に対する影響をしらべるために、第1図のC附近を冷却又は0.4%ウレタン・Ringer氏液で麻醉した場合、冷却もしくは麻醉の進む程リースト・インターバルは延長するが、衝突による短縮の値は大となると言っている。渡辺はこの短縮の理由を種々論じているが、冷却又は麻醉薬で短縮の程度が大となるのは不応期そのものが長くなるので、これに伴って短縮の度合も長くなるのであると考えて論じている。本来その考え方によれば、衝突部位の末梢隣接部位は衝突部位より極めて僅かに早く興奮をおこしているのであるから本来絶対不応期は同じ位であると考えべきである。従ってもし衝突部位が衝突という条件によっていち早く恢復するものとすれば、そこでは興奮は生じて末梢隣接部位の不応期の中におち入るから、早く恢復した部分はリースト・インターバルに表われる筈はない。しかるに事実リースト・インターバルの短縮となって表われてくるという事は、衝突部位でおこった興奮が末梢隣接部位の不応期の恢復する迄待っていて末梢に伝わって行くから、表われたリースト・インターバルは短縮するという形をとると考えざるを得ない。待っているという事は如何なる意味があるか。それはどうしても一度興奮をおこした場合には、その興奮変化は一定の持続時間がありこの持続時間が経過する前に隣接部位の不応期が恢復すると考えるわけで、冷却又は麻醉薬によって興奮持続時間が延長するとみねばならぬ。衝突によって短

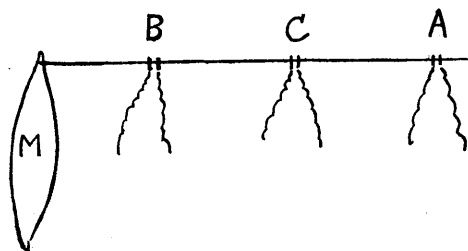


Fig. 1.

* 慶応義塾大学医学部生理学教室
〔昭和33年8月9日受付〕

縮する事も同じ意味で衝突によって興奮持続時間は更に前の方へ延長したとみてよい。

林及びその学派^{4)~9)}は、1944年頃より筋の塩縮に関する研究より筋肉内には塩縮催起物質Rと、抑制物質Xとが結合して存在し、この両物質がはなれると即ち、 $RX \rightleftharpoons R + X$ が右辺に向うRが抑制をはなれて収縮をおこさせ、左辺に向うとそれが抑制されるという仮説を提出した。又神経でも神経外膜を剝離して等圧食塩水溶液に浸す事により塩奮なる現象がみられ、之が筋肉に於けると同様な機制によるだろうことは未だ神経R、神経Xは確定されていないが充分な根拠のある考え方である。筋R ははじめ carnosine (β -alanylhistidine) でありXは carnitine (γ -amino- β -oxybutylobetaine) の各々単独の物質と考えられていたが、最近の研究^{10)~12)}から、R及びXは単独の物質でなくてcarnosineと carnitine がそれぞれ適当な割合で混合している事が判り、即ち神経の場合も筋R及び筋Xの混合で神経Rと神経Xをつくる事が出来る事が判った。やがて全て合成物質でつくったが、神経では次の如くである。

$$\begin{cases} R = 2.0 \times 10^{-5}\% \text{ carnosine} + \\ \quad 2.0 \times 10^{-5}\% \text{ carnitine} \\ X = 0.2\% \text{ carnosine} + \\ \quad 2.0 \times 10^{-8}\% \text{ carnitine} \end{cases}$$

そこで著者は、伝導興奮によってそこにRが生ずるものとすれば、衝突によってRの量は異なる筈であり又Xの量も異なる筈であるが、その事が上記縮現象と何等か関係があるのではないかと考え本研究を志した。

II. 予 備 実 験

実験に用いた合成carnosineは科研合成のものであり、又 carnitine は同じく科研の合成 carnitine¹³⁾を使用した。

越川¹²⁾の実験に基づいて、先ず R-effect については、 $2.0 \times 10^{-3}\% \text{ carnosine} + 2.0 \times 10^{-3}\% \text{ carnitine}$ (Ringer) より、 $2.0 \times 10^{-7}\% \text{ carnosine} + 2.0 \times 10^{-7}\% \text{ carnitine}$ (Ringer) に至る範囲の濃度について興奮をおこすかどうか実験を行な

Table 1.

The time duration of Salt discharge.

0.2% Carnosine + $2.0 \times 10^{-6}\%$ Carnitine NaCl Solution.	50 sec.
0.2% Carnosine + $2.0 \times 10^{-7}\%$ Carnitine NaCl Solution.	1~10 sec.
0.2% Carnosine + $2.0 \times 10^{-8}\%$ Carnitine NaCl Solution.	300 sec.

た。結果は $2.0 \times 10^{-6}\% \text{ carnosine} + 2.0 \times 10^{-6}\% \text{ carnitine}$ (Ringer) が最もおこり易く、L・Z は 51~69 分、D・Z は 3~10 分であった。よって R-effect について本実験に使用する濃度は、この濃度のものをさらに10倍に稀釈して、 $2.0 \times 10^{-7}\% \text{ carnosine} + 2.0 \times 10^{-7}\% \text{ carnitine}$ (Ringer) となしたものをを用いる事にした。

X-effect については、 $0.2\% \text{ carnosine} + 2.0 \times 10^{-4}\% \text{ carnitine}$ (NaCl) より、 $0.2\% \text{ carnosine} + 2.0 \times 10^{-8}\% \text{ carnitine}$ (NaCl) に至る範囲の濃度のものを、塩奮をおこしている標本の脱鞘神経を浸してある等圧食塩水と置換してみた。実験結果は第1表に示す如く、塩奮を抑制するに至る時間は、 $0.2\% \text{ carnosine} + 2.0 \times 10^{-7}\% \text{ carnitine}$ (NaCl) で最も短く殆んど直後より10秒位迄の間で塩奮をとめた。

よって本実験に用いる X-effect に関するものは、 $0.2\% \text{ carnosine} + 2.0 \times 10^{-7}\% \text{ carnitine}$ を Ringer溶液で溶解したものをを用いる事にした。

III. 実 験 方 法

実験材料としては墓(なるべく雄墓を用いた)坐骨神経腓腹筋標本を用い、電極Cに相当する部分の神経外膜は物質投与のため約1.0cmにわたり脱鞘した。

刺戟電極は、図に示す様に3箇の双極白金電極(電極間約2mm) A、B及びC (AC及びBC間の距離は相等しく約2.0cm) で、刺戟に用いる感応コイルはA及びBにはポーター型の第2次コイル5000回のもので、極大刺戟を与え得る所に捲軸距離を定め、Cには第2次コイル1万回の高橋製の立型のものをを用い刺戟強度は1次回路に挿入した抵抗を変える事によって調節出来る。それぞれの1次回路には2V蓄電池1箇

を挿入してある。刺激電流は全て下行流開放感
電流を用いた。

標本は湿室の中におき乾燥を防ぎ筋の攣縮は
塗媒円筒上に描かれる。測定中は出来るだけ温
度、湿度の変化のない様に保った。

先ず Helmholtz Pendel (前以ってオッシログ
ラフで目盛りの刺激間隔をしらべてある) で
A に第 1 刺激として極大刺激を、C には 1 次回
路に挿入した 100Ω の抵抗で閾値刺激を検した
後、抵抗を 10Ω 以下として第 2 刺激を与え筋加
重攣縮 (summated contraction) を生ずるリス
ト・インターバルを測定する (この長さを仮
りに α とする)。次に B に第 1 刺激として極大
刺激を、C には先程と同じ強度の不应期検出刺
激を与え同じくリスト・インターバルを求め
る (この長さを β とする)。次に刺激を A にあた
え、之れよりおくれる事 $\alpha-\beta$ の間隔で B に刺激
を与えると A 及び B におこった興奮は C 電極で
衝突消失する事は明らかなので、この点に第 2
刺激を与えて加重攣縮を生ずるリスト・イン
ターバルを測定出来る。

IV. 実験成績

1) X-effect

A に第 1 刺激、C に第 2 刺激を与えてリス
ト・インターバルを求め、次に B に第 1 刺激、
C に第 2 刺激を与えてリスト・インターバル
を求めた後、ABC に 3 刺激共に与えると AC,
BC 刺激による筋攣縮高と比較して更に筋の加
重攣縮をみる。即ちリスト・インターバルは
短縮する。

例をとって説明すれば (第 2 表 No. 1), C に与
える第 2 刺激の 1 次回路に 100Ω 入れた時の閾
値刺激となる感応コイルの捲軸距離は 138, AC に
2 刺激与えて加重攣縮を生ずるリスト・イン
ターバルは、 3.00σ で、BC に 2 刺激を与えて
同様の測定を行なえば 2.34σ となる。次に ABC
に 3 刺激共に与えると、AC, BC に較べて加重
攣縮を示すので Helmholtz 振子の C の目盛り
を漸次移動させ、 0.24σ だけ A 及び B に与
える刺激に近づけて第 2 刺激を与えると、AC は

Table 2.

a: Ringer's Solution.

b: 0.2% Carnosine + $2.0 \times 10^{-7}\%$ Carnitine.

c: Ringer's Solution.

No.	Temp. (°C)	Coil distance	Least interval (σ)				Shorten- ing (σ)
			AC	BC	A B > C		
1	13.5	a 138	3.00	2.34	2.66 2.10		0.24
		b 125	2.70	2.10	2.52 1.92		0.18
		c 135	2.64	2.04	2.40 1.80		0.24
2	13.0	a 162	3.60	2.76	3.30 2.46		0.30
		b 153	3.30	2.40	3.06 2.16		0.24
		c 163	3.75	2.94	3.39 2.58		0.36
3	14.5	a 166	3.12	1.98	2.88 1.74		0.24
		b 153	2.64	1.68	2.40 1.44		0.24
		c 168	2.88	1.98	2.63 1.73		0.25
4	16.0	a 167	3.00	2.10	2.70 1.80		0.30
		b 145	2.40	1.62	2.04 1.26		0.36
		c 164	2.82	2.22	2.46 1.86		0.36
5	13.0	a 159	5.16	4.56	4.80 4.20		0.36
		b 148	4.20	3.24	3.90 2.94		0.30
		c 153	4.29	3.36	3.93 3.00		0.36
6	16.5	a 169	2.44	1.92	2.14 1.62		0.30
		b 155	2.22	1.56	2.04 1.38		0.18
		c 166	2.31	1.74	2.10 1.53		0.21

Shortening in After X- normal nerve application	After the nerve washed Rin- ger's solution	Difference
0.29 σ	0.25 σ	0.30 σ
		-0.05 σ

2.66σ , BC は 2.10σ で AC, BC 各単独の場合
の攣縮高と同じ高さになる。即ち興奮が衝突す
る事によって 0.24σ 短縮した事になる。次に X
物質即ち 0.2% carnosine + $2.0 \times 10^{-7}\%$ carnitine
(Ringer) pH7.8 を脱鞘してある C の部分の神経
に 1~3 分作用させ同様測定すると、先ず C に
与える第 2 刺激の閾値の上昇 (即ち興奮性の低
下) をみて捲軸距離は 125 となる。次いで AC,
BC の各々のリスト・インターバルを測定す
ると 2.70σ , 2.10σ で、ABC 同時に与えると、

やはり筋重疊攣縮を生ずるがCの目盛りを動かして0.18 σ だけA及びBに近づけて第2刺戟を与えると、即ちAC, BCは各々2.70 σ , 2.10 σ で同じ攣縮高を示す。即ちX物質を作用させる前に較べて、0.06 σ だけC点に於ける恢復がおくれた事になる。

次にこの部分を Ringer 氏液に約15分浸してX物質を洗い去り恢復するのを待って測定すると、Cの第2刺戟の捲軸距離は135に戻り、リスト・インターバルはACは2.64 σ , BCは

Tble 3.

a: Ringer's Solution.

b: 0.2% Carnosine + 2×10^{-7} % Carnitine.

c: Ringer's Solution.

No.	Temp. (°C)	Coil distance	Least interval (σ)			Shortening (σ)
			AC	BC	A > B > C	
1	19.0	a 183	2.04	1.44	1.80 1.20	0.24
		b 154	3.24	2.16	3.18 2.10	0.06
		c 159	2.88	1.86	2.64 1.62	0.24
2	18.0	a 183	2.46	1.86	2.34 1.74	0.12
		b 149	3.84	3.66	3.78 3.60	0.06
		c 155	3.54	3.42	3.36 3.24	0.18
3	15.0	a 172	3.48	2.52	3.36 2.40	0.12
		b 158	3.60	2.70	3.54 2.64	0.06
		c 170	3.66	2.52	3.54 2.40	0.12
4	13.5	a 166	3.54	2.40	3.24 2.10	0.30
		b 158	3.96	3.30	3.72 3.06	0.24
		c 168	3.60	2.70	3.30 2.40	0.30
5	15.0	a 173	4.66	2.70	4.48 2.52	0.18
		b 146	4.35	3.78	4.23 3.66	0.12
		c 156	4.44	3.66	4.26 3.48	0.18
6	15.0	a 168	2.46	1.74	2.40 1.68	0.06
		b 160	2.94	2.28	2.88 2.22	0.06
		c 175	2.40	1.74	2.22 1.56	0.18

Shortening in After X-normal nerve application	After the nerve washed Ringer's solution	Difference
0.17 σ	0.10 σ	0.18 σ
		-0.08 σ

2.04 σ , ABC 共に与えた場合は 0.24 σ だけ早く恢復して AC は 2.40 σ , BC は 1.80 σ の値を示す。

即ち、C点に於ける伝導興奮衝突部位のリスト・インターバルは衝突せずして興奮が通過した場合のそれに比して短縮するが、この値はX物質をこの部に作用させる事により恢復がおくれ短縮し難くなり、次に Ringer 氏液によって又元の値に戻る。6例の実験成績は第2表に示す如くである。

なお第2刺戟としてC点に与える刺戟電流の強さを常に一定の強さにして測定すると、X物質を作用させると閾値が上昇するので当然絶対不応期も延長を示し、Ringer氏液によって又短縮を示す。興奮衝突点の不応期恢復に対する影響も同じ様な結果になる。第3表は之を示す。

又X物質を等圧食塩水で溶解して測定した結果は次の如くである。即ち前者に比較して閾値は却って低下するが短縮現象については同様で

Table 4.

a: Ringer's Solution.

b: 0.2% Carnosine + 2.0×10^{-7} % Carnitine (NaCl).

c: Ringer's Solution.

No.	Temp. (°C)	Coil distance	Least interval (σ)			Shortening (σ)
			AC	BC	A > B > C	
1	15.5	a 167	2.70	1.98	2.40 1.63	0.30
		b 182	2.76	2.19	2.54 1.95	0.24
		c 168	2.64	1.92	2.34 1.62	0.30
2	16.0	a 174	2.52	2.04	2.28 1.80	0.24
		b 165	2.82	2.40	2.64 2.22	0.18
		c 169	2.70	2.04	2.40 1.74	0.30
3	17.0	a 165	2.40	1.20	2.04 0.84	0.36
		b 168	2.46	1.56	2.22 1.32	0.24
4	16.0	a 166	2.58	1.80	2.33 1.50	0.30
		b 169	2.70	1.98	2.58 1.86	0.12

Shortening in After X-normal nerve application	After the nerve washed Ringer's Solution	Difference
0.30 σ	0.20 σ	0.30 σ
		-0.10 σ

ある。第4表は之を示す。

2) R-effect

第5表, No. 1 に例をとって説明すると, 先ず AC のリスト・インターバルをはかると 2.76σ で, 次に BC のそれは 1.86σ である。ABC に3刺戟を与えると AC は 2.58σ , BC は 1.68σ で応ずる様になる。即ち AC, BC のインターバルに比して3刺戟同時に与えると, 0.18σ だけ短縮する。

つぎにR物質 ($2.0 \times 10^{-7}\%$ carnosine + $2.0 \times 10^{-7}\%$ carnitine Ringer pH 6.0) を40~60分間作用させて測定すると, AC, BC のリスト・インターバルは, 2.64σ 及び 1.68σ で, 3刺戟を与えた場合Cに於ける不応期がAC, BC の場

Table 5.

a: Ringer's Solution.

b: $2 \times 10^{-7}\%$ Carnosine + $2 \times 10^{-7}\%$ Carnitine.

c: Ringer's Solution.

No.	Temp. (°C)	Coil distance	Least interval (σ)			Shortening (σ)
			AC	BC	$\frac{A}{B} > C$	
1	15.0	a 160	2.76	1.86	2.58 1.68	0.18
		b 158	2.64	1.68	2.40 1.44	0.24
		c 154	2.64	1.56	2.46 1.38	0.18
2	16.0	a 172	2.22	1.50	2.16 1.44	0.06
		b 168	2.34	1.80	2.22 1.68	0.12
		c 171	2.46	1.86	2.34 1.74	0.12
3	13.5	a 184	3.36	3.06	3.18 2.88	0.18
		b 165	2.40	2.13	2.28 2.01	0.12
		c 162	2.25	1.80	2.13 1.68	0.12
4	14.5	a 158	4.50	2.58	4.26 2.34	0.24
		b 172	3.36	1.74	3.00 1.38	0.36
		c 167	3.35	1.62	2.93 1.20	0.42
5	14.5	a 177	2.82	2.37	2.58 2.13	0.24
		b 170	2.64	2.04	2.34 1.74	0.30
		c 171	2.52	1.86	2.28 1.62	0.24

Shortening in normal nerve	After R-application	After the nerve washed Ringer's Solution	Difference
0.18 σ	0.23 σ	0.22 σ	+0.03 σ

合に比して 0.24σ だけ早く恢復して, AC は 2.40σ , BC は 1.44σ で応ずる様になる。即ち Ringer 氏液に於ける場合に比して 0.18σ の短縮より 0.24σ の短縮即ち 0.06σ だけ早く恢復する。

次に Ringer 氏液でこの部分を15分間にわたりよく洗った後測定すると, AC は 2.64σ , BC は 1.56σ で, 3刺戟共に与えた場合Cに於けるリスト・インターバルは 0.18σ 短縮して AC は 2.46σ , BC は 1.38σ となる。即ちC点に於いてR物質を作用させて短縮した値は元に戻る。5例の成績は第5表に示す。

なお第2刺戟の強さを一定にして測定すれば, R物質を作用させると, 作用させない前に比して4例中3例に於いて絶対不応期は短縮し, Ringer氏液により又延長する。興奮衝突点の不応期恢復もR物質で早く恢復する。4例の実験成績は第6表に示す如くである。

Table 6.

a: Ringer's Solution.

b: $2 \times 10^{-7}\%$ Carnosine + $2 \times 10^{-7}\%$ Carnitine.

c: Ringer's Solution.

No.	Temp. (°C)	Coil distance	Least interval (σ)			Shortening (σ)
			AC	BC	$\frac{A}{B} > C$	
1	16.5	a 169	2.34	1.32	2.26 1.14	0.18
		b 179	1.92	0.84	1.68 0.60	0.24
		c 167	2.04	0.87	1.86 0.69	0.18
2	13.0	a 175	4.44	3.45	4.26 3.27	0.18
		b 172	3.78	2.94	3.54 2.70	0.24
		c 161	4.68	3.60	4.44 3.36	0.24
3	15.0	a 178	2.22	2.04	2.04 1.86	0.18
		b 168	3.42	2.34	3.18 2.10	0.24
		c 148	4.20	3.44	3.96 3.20	0.24
4	16.0	a 167	2.46	1.86	2.34 1.74	0.12
		b 154	1.98	1.74	1.80 1.56	0.18
		c 160	2.04	1.77	1.86 1.59	0.18

Shortening in normal nerve	After R-application	After the nerve washed Ringer's Solution	Difference
0.17 σ	0.22 σ	0.21 σ	-0.03 σ

V. 総括並びに考察

神経の2点を刺激してここに生じた2つの興奮が互いに相向い合って伝導し、ある点で衝突消失した場合、この点を刺激して測定したリスト・インターバルは衝突せずして興奮が通過した場合のそれに比較して短縮するという現象がある。既に緒論に於いて述べたように興奮の衝突によって不応期が短縮するという現象は、その部位に於いておこった興奮が隣接部位の不応期が回復する迄持続しているという現象で、いわば興奮というものの本態に関係のある現象とみななければならぬ。

しからば興奮がある時間持続するという現象がこの衝突現象のほかに神経に於いて見出されるであろうかと言うに、只1つ刑部¹⁴⁾が取扱った超極大刺激の場合がある。刑部は極大刺激をある限度をこえて強くした場合、神経のその刺激を受けた部分が1つの電流刺激に対して2回或いはそれ以上の数の興奮を生ずるという現象を研究しこの場合の第2、第3の興奮と第1の興奮との間隔は、5乃至15 σ の間隔で表われる事を指摘し、これは刺激電流が持続するために不応期が回復してからもう1度電流刺激に応ずるという現象としては全く不合理である。却って第1の刺激によって生じた変化が持続して、この変化が不応期の回復後に再び刺激になったものと考えなければならぬと論じている。その変化とは何か。それは刺激部位に於けるR物質の出現で、刺激が強ければ強い程遊離するR物質の量が多いと仮定すれば、何れは消失するものとしても少量の場合より長く持続するに違いない。事実筋Rをあらかじめ神経に与えておくと、その部位の神経を刺激する電流強度が超極大とならぬ強さで超極大となる事によってその考え方の正しい事を証明している。即ち、この衝突短縮現象も2つの興奮が1点に与えられる事によって1つの興奮よりも遊離せられるR物質の量が大であると考えれば、それが小なる場合よりも隣接部位の回復してしまう時間に至る迄残留すると考えられる。それで全ての短縮が

説明されるであろうか。R物質の残留については既に刑部が推測しているが、刑部の場合は比較的不応期になっている状態での興奮生起を意味するのであるが、著者の場合は既に一定の絶対不応期が定まっている以上如何に強い刺激或いはいかにR物質の量が多くてもそれで興奮するという考え方にはもう1つの仮定、即ちR物質によって神経の絶対不応期が短縮する。言い換えればR物質の存在によって神経の興奮後の回復が早まるだろうとの仮説が入らなければ説明し難い現象である。問題は第2の仮定R物質が多量にある事によって回復が早められるかどうか肯定せしめる事実があればよいという事になる。

さてRX学説から考えると、神経内のR物質は常にX物質と結合して無効の状態にあるが電流によって之が遊離し、よって興奮がおこる。興奮がおこった後、再興奮をおこし得る状態は1度遊離したR物質とX物質とが再び結合して、何時電流が与えられても一定量以上のR物質が遊離し得る事であるとしなければならぬ。但し一旦遊離したRとXは全て再び結合するのではない証拠には、その時遊離したX物質が順次に神経の外に出て外液に蓄積していく現象が、塩奮に於いても塩縮に於いても数時間より十数時間の内に自然に停止し、しかもその外液にX物質が証明されるという事からわかる。言いかえれば正常神経の回復はこの一部のlossが常に伴う状態である。故にもしlossを更におぎなうてあまりあるR物質が外から与えられるとlossなき状態で回復するわけであるから、その興奮衝突の部位に於いては正常絶対不応期よりより速やかに回復しても不思議はない。この理論が正しいとすればX物質の働きは正にその逆であるに違いないので、X物質によって短縮現象は全くなくなるか非常に僅かになるかという証明があれば上記の考えが肯定出来る。既に述べたこの実験で、X物質を外から与えると明らかに正常短縮より短縮現象はなくなり甚しい時は正常回復と殆んど違いのない結果となる。即ちこの短縮現象は衝突によってその部位に遊離

する R の量が単一興奮の通過の時より多い事、及びこの多い R 物質が絶対不応期の恢復をも促す事の 2 つの機制より生ずる現象と結論する事が出来る。

以上は神経の興奮がある大きさをもって隣接部位から隣接部位へと伝導して行くと考えたのであるが、1930 年加藤等¹⁵⁾が単一剔出神経標本で実験を行ない始め、やがて加藤・田崎等¹⁶⁾が跳躍伝導を発見した。即ち神経の興奮伝導は有髄神経では Ranvier 絞輪から絞輪へと順次に跳躍的に伝わる事が明らかにされた。それは髄鞘はまず完全なる電氣的絶縁体とみなされるから、1 つの Ranvier 絞輪で生じた偽作電流はその両側隣接絞輪から外向きの電流となって出て行く。この外向き電流が絞輪部に於いて興奮を生ぜしめるといふ事は、當時はただ電流が通るから膜変化がおこると漠然と考えられていたが、RX 学説によれば R・X 結合は電流通過によってその陰極に R を、陽極に X を遊離せしめるといふ実証があるので、絞輪部の外向き電流はそこに R 物質を遊離せしめるに違いない。即ち上記衝突部位がある変化を残すものとすればそれは Ranvier 絞輪でなければならぬ。その隣接部位と称したものは、跳躍伝導の考え方からすればその隣接絞輪と考えるべきである。ではかく考えても上記著者の結論は恰適するであろうか。

鼠の坐骨神経の運動線維に於ける Ranvier 絞輪の間隔¹⁵⁾は平均 2.49mm である。故に 1 つの興奮が隣接絞輪に伝わるのには、伝導速度室温 15°~17°C で 25m/sec とすると隣接絞輪に伝導するのに約 0.1σ を要する。即ち興奮部位を C とすると、これより上向きにも下向きにも隣接絞輪は C の不応期 2.0σ とした時 1.9σ である。短縮の大きさ或いは短縮の延長の大きさは上記著者の実測にみる通り平均 0.24σ で、正常時の 0.1σ よりはるかに大である。大きい例では 0.36σ に及び充分隣接部位の不応期の恢復を待っていることが伺われる。この意味では著者の上記の理論は跳躍伝導についても全く矛盾をもたない。

最後に 1 つの問題があるのは、RX 学説によれば既に刑部も論じたように、刺戟の強さによって R 物質の遊離は大でありこの意味では all or none law は成立していない。しかし R 物質を受け取る絞輪の態度は、加藤・田崎等の証明したように常に all or none law に従っている。言いかえれば、電流の強度如何によらず all or none law が成立するという物質論的問題となってきたのである。

IV. 結 論

1. 神経の 2 点を刺戟してここに生じた両伝導興奮がある点で衝突消失した場合、この点を刺戟して測定したリスト・インターバルは衝突せずして興奮が通過した場合のそれに比較して短縮する。

2. この短縮現象は、R 物質投与により正常の場合よりなお短縮が大となる。

3. X 物質投与によって正常の場合に比較して短縮し難くなる。

4. 神経に興奮がおこる場合、強い刺戟であればある程 R 物質が多量遊離する。ある点で興奮が衝突した場合、その部位に遊離する R 物質の量は増加し、増加した R 物質がその部位の恢復を速やかにさせること、R 物質が隣接部位の不応期恢復する迄当該部位の興奮をおこし得る濃度でそこに当る事から短縮現象が生ずる。

擧筆に当り、終始御懇篤なる御指導と御校閲を頂きました恩師林教授に心からなる感謝の意を表すると共に、加藤教授並びに富田教授の御鞭撻に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 渡辺謙一 (1934) 両伝導興奮の衝突消失点に於ける興奮性の変化について 慶応医学 14, 307-315
- 2) 渡辺謙一 (1934) 両伝導興奮の衝突消失による絶対的リスト・インターバルの短縮機転 慶応医学 14, 449-463
- 3) 渡辺謙一 (1934) 麻酔部位の比較的不応期に於ける興奮の伝導について 慶応医学 14, 603-618
- 4) 林 謙 (1955) 神経興奮の化学 生命現象の化学 (芦田・江上・吉川編) 482-529 朝倉書店
- 5) Hayashi, T. (1958) Chemical physiology of excitation in muscle and nerve. Nakayama-Shoten.

- 6) 林 麟・須田 勇・宮木高明・足立千鶴子・鬼頭京子(1951) 骨格筋より抽出した筋収縮催起物質と抑制物質について 日本生理誌 **13**, 434-437
- 7) 川口国臣(1952) 塩縮外液に筋より塩縮抑制物質の出る機制に関する研究 日本生理誌 **14**, 35-40
- 8) 須田 勇・鬼頭京子・宮木高明・佐竹一夫(1951) 骨格筋より抽出した筋収縮催起物質の化学的同定 日本生理誌 **13**, 510-512
- 9) 須田 勇・足立千鶴子・鬼頭京子・牛山順司(1952) 骨格筋より抽出した筋収縮催起物質(抽出カルノシン)の作用部位について 日本生理誌 **14**, 386-387
- 10) 島田昌夫; 合成カルノシンと合成カルニチンの筋収縮催起性について(日本生理誌に掲載の予定)
- 11) 野田泰邦; 塩縮に対するR及びX物質の研究(日本生理誌に掲載の予定)
- 12) 越川君子; 塩奮に対するR及びX物質の研究(日本生理誌に掲載の予定)
- 13) 富田雅次(1951) Untersuchung in Embryochemie und Vergleichender Biochemie über oxyamino-säuren und Ketten-Ringisomerie der Aminosäuren und Verschiebenes. Masaji Tomita-Gesammelte Werke II. Herausgegeben Von Junji Karashima.
- 14) 刑部 宏(1956) 超極大刺激による棘間巨離について 日本生理誌 **18**, 906-918
- 15) Kato, G. (1939) The microphysiology of nerve. Nakayama Shoten.
- 16) Tasaki, I.; Nervous transmission Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U. S. A.

Summary

1) A nerve was stimulated at A and at C (Fig. 1) with successive induction currents and the least interval for muscular summation were measured. If the nerve was stimulated simultaneously at 2 points B and C, of which B was situated in equal distance distal to C on opposite side of A, the least interval was quite the same. When A and B were stimulated at the same time and the least interval was measured at C, it was always shorter than of AC or BC.

2) When the Excitine extracted from skeletal muscles* was given at C of nerve, the above change of the least interval for the absolutely refractory period was remarkably made larger than normal stage. Whereas when the Inhibitine was given at C, the shortening change was made smaller.

3) The above phenomenon would be interpreted that owing to two impulses at C the quantity of the liberated Excitine (N) was larger than when the passage of an impulse, which endured till the nerve recovered from the refractory state due to the impulse and added to second impulse. As for the Inhibition the conditions was reverse to the case of the Excitine.

* See (5) in the reference.

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

Chlorpromazine の冠循環に及ぼす効果 612. 15

Effect of Chlorpromazine on the Left Coronary Arterial Flow.

荻野舜亮 (OGINO-Shunsuke)*

I. 緒言

Chlorpromazine (以下 CPZ と略) の末梢血管に及ぼす作用は拡張的とされ、著者もこれを認めたが²¹⁾、通常一般の末梢血管の神経支配と逆の態度をとるとされる冠血管に対してはいかに作用するかという問題は興味あるものと思われる。しかし CPZ の血管作用機序に就いては主として末梢血管でしかも血圧の面から行なわれているのが殆んどで、冠血流量に及ぼす効果に就いては僅かに Courvoisier¹⁾、Melville¹⁹⁾が家兎摘出心の灌流実験で増加をみとめているが、Maxwell¹⁸⁾は有意な増加はみられないと述べている (冠静脈カテーテル法による)。著者は生理的状态に近い麻酔犬の搏動心を用い自家血液で冠動脈を灌流し、回路内に電磁流速計を挿入して冠流入血の Phasic change を忠実に比較的長時間連続的に測定、記録することができたので CPZ 大腿静脈内投与時の冠血流量の変化、CPZ 冠動脈内注入時の変化及び Adrenaline, Noradrenaline (以上 Ad, Norad と略) の冠血管反応に対する CPZ の抑制効果に就いて観察し末梢動脈に於ける成績と比較した。

II. 実験方法

実験には平均体重 13kg の比較的大きな犬を用いた。Pentobarbital Sodium (約20mg/kg) で静脈麻酔を行い、右側臥位に固定し、気管内にチューブを挿管して純酸素で間歇的陽圧呼吸を行なった。左第4肋間で開胸後、心膜を開き左冠動脈を起始部から前下行枝と回旋枝との分岐部まで遊離した。1群は総頸動脈から、1群

は脳血流一部遮断による影響を顧慮して大腿動脈からの搏動流で灌流した。即ち末梢動脈と左冠動脈とをポリエチレン管で連絡しこの血液灌流回路内に電磁流速計用カニューレを挿入し左冠動脈流入量を測定すると共に、流速計の下流にT字型カニューレを入れその側管と膜圧計とをポリエチレン管で連絡し冠灌流圧 (CPP) を測定した。頸動脈圧も同様に膜圧計で測定し心周期の収縮期及び拡張期を判別する助けとした。流量及び圧の記録並びに計算は井上¹⁴⁾、小坂¹⁵⁾の方法に準じた。尚、血液凝固抑制のため Heparin Sodium (当初 50 U. S. P units/kg, その後30分毎に 100 U. S. P units を追加) を静注した。対照期に2呼吸周期にわたって血流並びに血圧を記録した後、Green 等⁴⁾に倣って冠灌流圧測定用カニューレの上流で冠流入血を一時遮断した時の末梢冠動脈圧の下降曲線を求め、3乃至4心周期後圧の下降が略安定するのを待ってこの時の末梢動脈圧 (C. P. P) の増減から冠血管外因子である心筋緊張を推察した。平均冠灌流圧に対する平均冠血流量の比を求め末梢血管抵抗 (P. R. U) としその増減から冠動脈の収縮、拡張を判定した。

対照値を測定した後、0.5%CPZ 溶液を0.1~3.0mg/kg 大腿静脈より徐々に注入し、記録は注入開始直前より終了後30秒までは連続、その後は反応の変化を追って適当間隔で約2呼吸周期宛断続的に20~30分間行なった。次に冠血管に対する直接作用を調べるため2.5%CPZ 溶液0.01~1.0mg/kg を流速計の下流で冠動脈内に注入した。更にCPZ のアドレナリン冠血管反応抑制効果を検討するため0.01%Ad, Norad 溶液をそれぞれ、3, 30 μ g冠動脈内に投与し血管反応を記録した後、CPZ (0.3~3.0mg/kg) を静脈内に投与し、大体血管反応の安定した状態で

* 山口県立医科大学外科学教室第1講座 (松本 彰教授)

山口県立医科大学第1生理学教室 (井上 章教授) [昭和33年9月1日受付]

再び同量の Ad, Norad を冠動脈内に投与し末梢血管抵抗の変化を比較した。尚, Green に倣い⁴⁾末梢血管抵抗の外に冠血管外因子の影響を明らかにするため収縮前期の逆流及び末梢冠動脈圧 (C. P. P) の変化を参考とした。

Ⅲ. 実験成績

A. CPZ の冠血流量に及ぼす効果

Table 1.

Effects of chlorpromazine, intravenously injected, on left coronary arterial flow.

No. (B.W.)	CPZ (mg/kg)	Time (min)	H.R. (beats/min)	C.P.P. (mmHg)	P.C.P. (mmHg)	Coronary Flow Rate (ml/sec)					P.R.U.
						D ₁	P ₁	D ₂	P ₂	M.F.	
5 (12)	0.1	0	190	176/118	98/76	-0.1	0.3	0.2	0.3	0.28	8.15
		1	200	168/112	98/74	-0.1	0.4	0.3	0.4	0.35	6.10
		4	196	170/110	96/72	-0.1	0.3	0.2	0.3	0.31	6.99
		10	196	160/102	90/70	0	0.3	0.2	0.2	0.30	6.72
2 (9.2)	0.3	0	130	126/94	88/72	0	0.4	0.2	0.5	0.39	4.44
		1	136	150/116	86/70	-0.1	0.5	0.3	0.6	0.42	4.05
		3	138	120/90	83/65	-0.1	0.6	0.4	0.6	0.45	3.70
		10	130	114/82	80/63	0	0.4	0.4	0.3	0.39	3.97
3* (14.5)	0.3	0	126	150/118	108/95	-0.3	1.2	0.7	1.2	0.77	2.79
		0.5	126	150/116	108/95	-0.3	1.4	0.7	1.2	0.80	2.69
		2	132	140/110	104/90	-0.2	1.6	0.9	1.3	0.90	2.22
		7	130	136/105	100/87	0	1.2	0.6	0.9	0.72	2.66
7 (13.7)	0.3	0	170	145/103	90/73	-0.1	0.4	0.3	0.9	0.67	2.91
		0.5	174	136/95	85/70	-0.1	0.4	0.3	0.8	0.70	2.55
		5	172	130/90	78/65	0	0.4	0.3	0.7	0.65	2.64
		20	168	118/83	69/58	0	0.3	0.3	0.6	0.52	3.01
8 (10.8)	0.3	0	186	132/92	86/68	-0.2	0.6	0.4	0.8	0.45	3.89
		1	190	128/86	80/65	-0.2	0.7	0.5	0.9	0.53	3.14
		3	188	125/80	76/62	-0.1	0.6	0.5	0.6	0.51	3.10
		10	180	115/78	70/58	0	0.6	0.5	0.5	0.38	3.01
6 (16.3)	1.0	0	174	165/126	118/97	-0.2	1.0	0.5	0.8	0.62	3.75
		1.5	182	143/118	112/92	-0.2	1.2	0.7	0.8	0.68	3.09
		5	180	136/111	100/85	-0.1	1.0	0.5	0.6	0.54	3.67
		18	160	124/102	88/75	0	0.7	0.5	0.5	0.47	3.87
9 (15.0)	1.0	0	156	135/108	93/78	0	0.6	0.6	0.7	0.51	3.82
		3	162	122/94	86/74	-0.1	0.7	0.6	0.7	0.53	3.24
		6	156	113/88	78/70	-0.1	0.6	0.5	0.5	0.44	3.64
		20	132	96/78	68/60	0	0.5	0.3	0.4	0.34	4.17
10 (10.8)	3.0	0	148	180/124	110/92	-0.1	0.6	0.4	0.5	0.40	5.96
		1	156	154/108	102/87	-0.1	0.6	0.4	0.5	0.38	5.39
		5	158	136/98	85/77	0.1	0.5	0.4	0.4	0.32	5.26
		10	152	114/82	72/60	0	0.4	0.4	0.4	0.28	5.54
11 (12.4)	3.0	0	160	136/100	86/72	-0.1	0.4	0.3	0.5	0.37	5.05
		1	172	130/96	83/70	-0.1	0.4	0.3	0.4	0.40	4.46
		4	170	118/85	75/67	0.1	0.4	0.4	0.4	0.42	3.81
		10	148	96/77	66/57	0	0.4	0.3	0.4	0.28	4.94
13 (14.7)	3.0	0	134	166/118	104/82	-0.2	0.7	0.6	0.7	0.63	3.54
		1.5	148	154/108	100/78	-0.1	0.7	0.6	0.7	0.66	3.18
		3	148	148/100	94/74	-0.1	0.7	0.6	0.8	0.60	3.23
		8	130	135/96	90/70	0	0.7	0.5	0.6	0.55	3.33
		20	108	112/83	70/58	0	0.5	0.3	0.5	0.44	3.52

Abbreviation in the table is as follows: B. W...Body weight. H. R...Heart rate. C. P. P...Coronary perfusion pressure. P. C. P...Peripheral coronary pressure. D₁...Dip in presystolic phase. P₁...Peak in systolic phase. D₂...Dip in protodiastolic phase. P₂...Peak in diastolic phase. M. F...Mean flow rate. P. R. U...Peripheral resistance unit.

*...Same experiment as Fig. 1.

CPZ 投与前の対照状態では平均冠灌流圧は 123.7mmHg (104~143mmHg) 平均冠血流量は 0.51ml/sec (0.28~0.77ml/sec), これから求めた末梢血管抵抗は 4.43 P. R. U (2.79~8.15 P. R. U) で, Green 等の成績⁴⁾(冠血管外因子の影響を避けるため拡張終期並びに収縮終期の値をとっている)と大体 order は一致している。

左冠動脈流速波形は Gregg 等¹¹⁾¹²⁾の明らかに

している様に収縮期波と拡張期波とに分けられるが便宜上波形の上から両期のピークを P₁, P₂ としその前の截痕を D₁, D₂ とした。

Wiggers の心周期に於ける 9 期の分類²³⁾とは厳密に一致はしないが, 大体 D₁ は等張収縮期に D₂ は拡張初期或いは等張弛緩期に相当するものと思われる。Laszt 及び Müller¹⁷⁾ は流速波形の各成分と冠動脈圧波成分との間に関係をみとめている。即ち圧脈波の主波に一致して流速ピークがあり (P₁), 後波から中間期にかけて第 2 の流速の増加 (P₂) を観察している。本実験でも両波の間にほぼ一致した関係がみられたが圧脈波に前波を区別出来なかったのは膜圧計の振動或いは末梢動脈からの血液灌流等の影響も考えられる。流速波形 4 成分間の関係を求めると, 流速 zero の水準からの振巾の大小順に並べると P₁ ≥ P₂ > D₂ > D₁ の場合が多く, Gregg 等¹¹⁾の波形にみられる P₂ > P₁ の形をとる例は少なかった。また D₂ の截痕が小さいので波形全体と

して梯形を呈する例もあった。D₁ では流速停止に近づくか時には逆流を示し、流速波形全体としては Gregg 一派¹¹⁾¹²⁾ 或いは Laszt¹⁷⁾ 等の得たものとほぼ一致している。

1. CPZ 静脈内投与例

CPZ (0.1~0.3mg/kg) を大腿静脈内に注入した時の心搏数 (H. R.), 冠灌流圧 (C. P. P) 末梢冠動脈圧 (P. C. P), 冠血流流速 (C. F. R) 並びに末梢血管抵抗 (P. R. U), を経過時間別に Table 1. に示し、その代表例を Fig. 1. に例示する。CPZ 投与後個体差もあるが 1 分前後から P. R. U はやや減少し冠血管拡張傾向をしめした。末梢動脈に於ける程 CPZ 投与量との関係は一定していないが、P. R. U 減少時に一致して M. F が増加しておりこの増加率は CPZ 投与量が少ない例では却って増加する傾向がみられた。即ち 0.1mg/kg 投与時には M. F は平均 25% の増加を示したが、0.3mg/kg では 13.5%, 1.0~3.0mg/kg では 6% と減少した。一度減少した P. R. U はその後漸次対照レベルへ回復するが、M. F の回復は投与量により異なり 0.1mg/kg ではほぼ回復するのに対して、1.0~3.0mg/kg では CPZ 投与後の時間経過と共に減少してくる。この場合 C. P. P も時間経過と共に

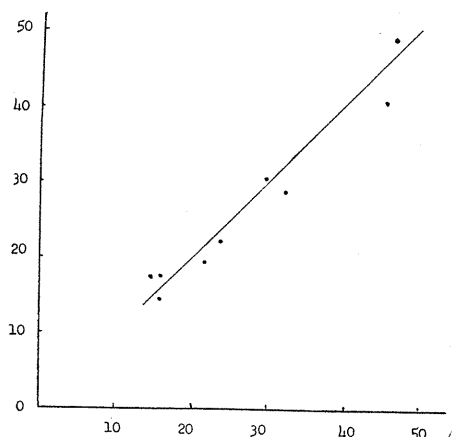


Fig. 2.

Relation between decrease in M. F. and that for C. P. P at 10 or 20 minutes after CPZ (0.3~3.0mg/kg) administration. Ordinate scale; % decrease of C. P. P., abscissa scale; % decrease of M. F.

に著明に下降しており、投与後 17~30 分の最終測定時の両者の減少率間の関係を求めると直線的関係が窺がわれ (Fig. 2), CPZ の投与量が大である程測定点は右上方に位置する。即ち M. F の変化は C. P. P の変化によって大きく影響されるから、CPZ 投与後の M. F の増加が却って大量投与時に少ないのはこの為と考えられる。之れに対して P. R. U は必ずしも流量の変化の

満足な index ではないけれどももいづれの投与量に於いても投与直後 10~20% 程度低下し、冠血管系の血流抵抗が減少(少なくとも増大しない)することを示している。CPZ 投与後の流速波形の変化を明らかにするため、各時期の波形を重ね合わせると Fig. 3. に示す如くで、M. F 増加時には P₁, P₂ は共にその振巾を増大するが、P₁ の増大の方がやや著明に認められる。D₁ の逆流は不変か或いは軽い増加をみる。しかし C. P. P が下降して M. F も減少する様になると P₁, P₂ は共に振巾を

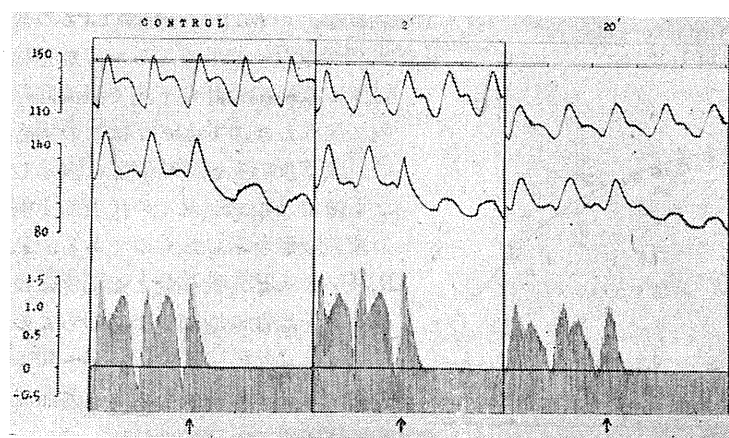


Fig. 1.

Reproduction of original pressure and flow curves following the intravenous injection of chlorpromazine. See also table 1. Upper curve, carotid arterial pressure in mm Hg; middle curve, perfusion pressure or peripheral pressure in mm Hg; lower curve, left coronary flow in ml/sec. Horizontal line, zero flow level. Arrow indicates occlusion of coronary perfusion upstream flowmeter and manometer.

減じ、 P_1 の時点が遅れてくる外 D_1 での逆流は

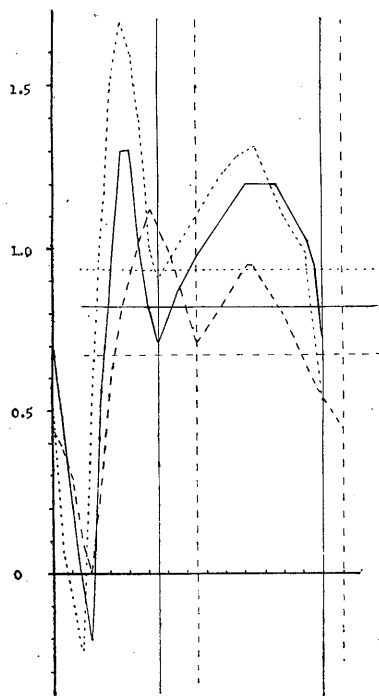


Fig. 3.

Reconstruction of coronary flow curves obtained from original record following the intravenous injection of chlorpromazine.

Dog (same animal as in Fig. 1). Solid line, control period; dotted line, 2' after chlorpromazine injection; broken line, 20' after chlorpromazine. Horizontal lines, mean flow level calculated. Ordinate scale, flow in ml./sec.; abscissa scale, time in 1/30 sec.

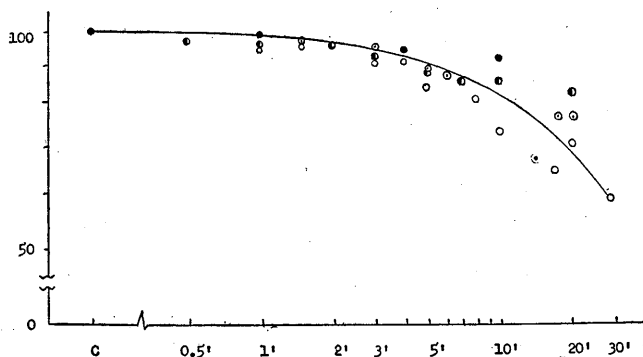


Fig. 4.

Relation between peripheral coronary pressure (mean) and time elapsed after chlorpromazine injection.

Ordinate; P. C. P in %, values observed during control periods being taken as 100%, abscissae; minutes. ●...0.1mg/kg, ○...0.3mg/kg, ◎...1.0mg/kg, ○...3.0mg/kg.

消失してくる。Laszt 等¹⁷⁾は拡張期の流速 (P_2 に相当する)の増減は壁外性冠血管と壁内性血管との間の圧差の大小により影響されるので心筋緊張の強弱に関係すると述べている。また Green 等⁴⁾は心筋緊張の強弱を末梢冠動脈脈圧 (P. C. P) の増減から推定しているのでこれを求めてみた。Fig. 4. に示す様に CPZ 投与量が大である方が P. C. P の低下の度合いが強くなる傾きが見られるが、この図は寧ろ投与後の経過時間と共に減少する影響の方が強いことを示し、心筋緊張の減退は投与量の外に経過時間にも関係するのが窺われた。

CPZ 投与後 M. F 増加時には軽度の心搏数の増加がみられるが、心周期 (C) に対する収縮期 (S) の比 (S/C) に殆んど変化を認めず、M. F, C. P. P が共に減少してくると明らかな徐脈と共に S/C が増大した。

以上のことから CPZ を静脈内に投与した時、血圧の著明な下降を来さない量であれば、冠血流量は増加するが、これには冠血管の拡張及び心筋収縮力或いは緊張の軽度の増強が考えられる。しかし大量投与では冠血管外因子の影響で冠血流量が減少するものと思われる。

2. 冠動脈内投与例

CPZ 静脈内投与時の M. F の増加が CPZ の冠血管に及ぼす直接作用の結果であるか否かを検討するため流速計の下流で灌流回路内に注入した。Table 2. はこの場合の冠血管反応を経過時間別に表示したもので Fig. 5. はその代表的1例の流速波形を示したものである。P. R. U は CPZ 投与量と無関係に投与直後一過性に増加した。即ちこの時期には M. F は減少し、30~40秒持続した後1分前後から漸次対照流量へ恢復するか (No. 4, 12) 或いは更にそれ以上に増量する例もあった (No. 14, 15, 16)。この M. F 減少時には C. P. P の変化は明らかでなく却って軽い上昇を示す例もみられたが、その後は経過時間と共に下降し

た。流速波形の各成分は投与直後より P_2 波の振巾の縮小が明らかで D_1 での逆流消失がみられるが P_1 の変化は僅かである。M.F 恢復時には P_1 の振巾が増し D_1 の逆流もみられるが P_2 の恢復が遅れる。しかし CPZ 大量注入例 (3mg/kg) では C.P.P は著しく下降し M.F は恢復をみることなく P_1 , P_2 波共に小さくなる。従って CPZ を直接冠動脈内に注入すると直ちに冠血管の収縮をみる。少量投与では心筋刺激の結果、H.R の増加、C.P.P の上昇、P.C.P の増大を招き、冠血管収縮状態が未だ残っているのかかる冠血管外因子の影響により M.F は増量してくるものと思われる。しかし投与量が多い時には C.P.P, P.C.P は共に下降し、M.F は激減すると共に H.R は減少し時には調律が不整となり、肉眼的に

も心臓自体が緊張を失って拡大するのがみられた。

B. Ad 或いは Norad の冠血管反応に及ぼす CPZ の抑制効果

著者は先に末梢動脈で Ad, Norad の血管反応に対する CPZ の遮断効果に就いて発表した²¹⁾、かかる関係が血管反応に対し種々の因子が錯雑している冠血管に対しても成立するか否

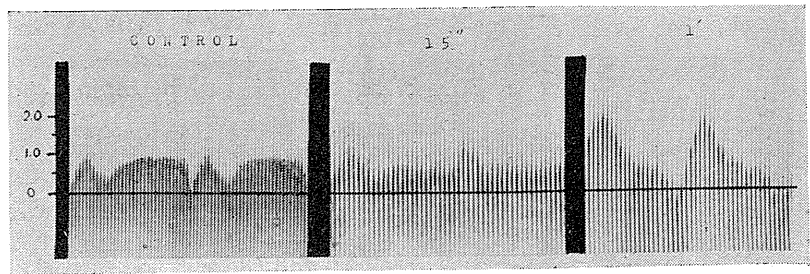


Fig. 5.

Reproduction of original flow curves after the intra-arterial injection of chlorpromazine. See also table 2.

Table 2.

Effects of chlorpromazine, injected into the coronary artery, on left coronary arterial flow.

No. (B.W.)	CPZ (mg/kg)	Time (min)	H.R. (beats/min)	C.P.P. (mmHg)	P.C.P. (mmHg)	Coronary Flow Rate (ml/sec)					P.R.U.
						D_1	P_1	D_2	P_2	M.F.	
4 (13.5)	0.01	0	164	134/117	95/78	-0.1	0.6	0.4	0.7	0.46	4.46
		0.5	172	136/118	95/78	-0.2	0.5	0.4	0.6	0.41	4.96
		1	178	130/110	90/76	-0.1	0.6	0.3	0.3	0.43	4.53
		3	170	128/105	86/73	0	0.5	0.3	0.3	0.40	4.71
		10	160	122/100	74/68	0	0.5	0.2	0.3	0.38	4.69
14 a (16.2)	0.03	0	130	115/108	88/70	-0.1	0.7	0.5	0.6	0.48	4.10
		0.5	136	115/105	90/73	-0.1	0.8	0.5	0.5	0.44	4.47
		1.5	142	112/100	80/70	0	0.8	0.4	0.5	0.52	3.65
		3	138	110/98	84/68	0	0.7	0.4	0.4	0.48	3.92
		12	122	128/90	80/60	0	0.6	0.2	0.3	0.41	4.35
b*	0.1	0	128	150/118	98/80	0	0.9	0.4	1.2	0.56	3.82
		0.3	134	148/115	94/76	0.1	1.1	0.5	0.7	0.49	4.29
		1	142	168/122	90/72	-0.1	1.6	0.9	0.8	0.60	3.81
		8	138	148/110	86/68	0	1.0	0.6	0.5	0.51	4.07
12 (10.6)	0.1	0	152	136/97	85/62	-0.1	0.4	0.3	0.4	0.34	5.39
		0.5	168	130/92	80/60	0	0.5	0.3	0.3	0.28	6.13
		1.5	170	134/94	82/64	0	0.5	0.3	0.4	0.38	4.52
		3	166	128/88	74/60	0	0.4	0.3	0.2	0.34	4.95
		10	150	116/72	66/52	0	0.4	0.2	0.2	0.28	5.06
15 (9.6)	1.0	0	146	128/94	86/72	-0.1	0.4	0.2	0.3	0.31	5.65
		1	152	114/86	80/67	0	0.5	0.3	0.3	0.25	6.33
		3	140	110/80	74/60	0.1	0.4	0.3	0.2	0.22	6.82
		10	120	85/50	45/38	0	0.3	0.2	0.2	0.16	6.46
16 (11.3)	1.0	0	166	162/126	96/78	-0.1	0.6	0.3	0.6	0.45	5.15
		0.5	172	154/116	88/72	0.1	0.8	0.4	0.5	0.37	5.82
		1	152	148/110	90/80	0.1	0.8	0.5	0.5	0.38	5.59
		3	148	136/102	82/74	0	0.6	0.4	0.3	0.35	5.33
		12	116	100/78	70/64	0	0.4	0.2	0.3	0.27	5.31
18 (9.6)	3.0	0	183	140/114	88/65	-0.1	0.8	0.4	0.6	0.48	4.27
		0.5	179	122/100	70/58	0.1	0.8	0.4	0.4	0.36	4.95
		1.5	170	110/90	70/54	0	0.6	0.4	0.4	0.30	5.39
		6	136	78/56	40/32	0	0.4	0.3	0.2	0.18	5.83

*...Same experiment as Fig. 5.

かを検討した。Green⁴⁾等は Ad, Norad の冠血管反応を冠動脈拡張と心筋収縮の2面から比較すると共に Ilidar による遮断効果を観察しているが、これに倣って P.R.U, D_1 での逆流、P.C.P の3点から検討した。Fig.6 は CPZ 投与前後の Ad の流速波形に及ぼす効果を示す1例であるが、Ad (30 μ g) 投与後 5~10 秒以内に M.F は増加し始め30秒前後で最大効果を示

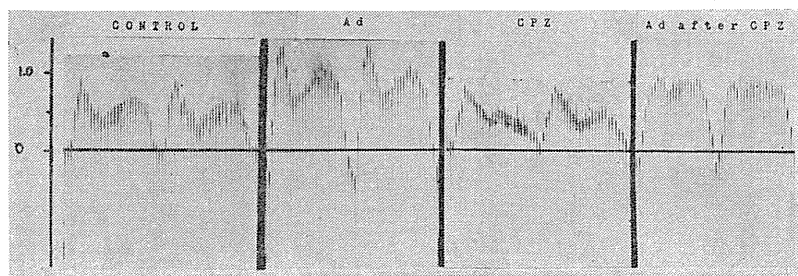


Fig. 6.

Response of left coronary arterial flow curve to adrenaline, injected intraarterially ($30\mu\text{g}$) before and after chlorpromazine (1.0mg/kg) administered intravenously.

Ad; 35 sec after adrenaline injection. CPZ; 18 min after chlorpromazine administration. Ad after CPZ; 30 sec after adrenaline injection (25 min after chlorpromazine administration).

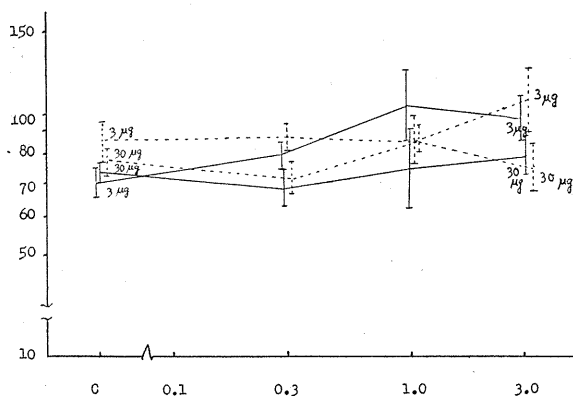


Fig. 7.

Mean responses to adrenaline and noradrenaline during chlorpromazine blockade, in per cent of control resistance (P.R.U) (ordinate scale). On abscissae, control period at C, increasing levels of chlorpromazine dose at points 0.1, 0.3 etc. Vertical bars indicate variation range of observed values. Solid lines, adrenaline; broken line, noradrenaline.

し、 D_1 の逆流が大きくなり P_1 、 P_2 は共に振巾を増大した。かかる波形の変化はC.P.P上昇に先立ってあらわれ冠動脈拡張が考えられる。この冠血管拡張効果はその後3~5分前後で対照レベルに復する。CPZ (1.0mg/kg)投与後には前述の様に P_2 波の低下と D_1 での逆流消失、 P_1 の時点の遅れがみられるが、この時Ad ($30\mu\text{g}$)を追加すると P_2 波は振巾を増し、 D_1 で逆流が僅かに出現した。 P_1 の振巾の増大はそれ程明らかでなく、かかるAdの効果の持続は1分前後で対照投与時に比し短縮している。 D_1 での逆流をGreen等⁴⁾はwater hammer effectとみ

なしておりAd, Noradはこれを増強し、Ildarで失なわれると述べているが、CPZでもこれと類似した成績を得た。更にCPZ投与量とAd, Noradの冠血管反応に及ぼす効果との量的関係を明らかにするため前報²¹⁾の如くAd, Norad投与後最大の効果をしめた時の

P.R.Uの対照P.R.Uに対する百分率を求めて比較の対象とした。Fig. 7.はCPZ使用前と0.3, 1.0, 3.0mg/kg投与時のAd, Norad ($3, 30\mu\text{g}$)が示すP.R.Uの変化に就いて観察例各3例の平均値並びに偏差を示したものである。図中100%以下は冠血管拡張状態を示している。Ad $3\mu\text{g}$ 投与時には $30\mu\text{g}$ 投与時に比しP.R.Uの減少がやや強いが、Noradでは $30\mu\text{g}$ 投与時の方がP.R.Uは減少した。NoradはAdに比し両投与量共P.R.Uの減少は小さかった。

CPZ投与量を対数的に増量するにつれて両amineの反応は抑制されてくる。即ちAd, Norad各 $3\mu\text{g}$ 投与例では前者ではCPZ $1.0\sim 3.0\text{mg/kg}$ 、後者では 3.0mg/kg でその冠血管拡張効果を失ってくるのがみられた。しかし投与量 $30\mu\text{g}$ では両amineとも 3.0mg/kg のCPZでも拡張反応は出現した。

またAd, Noradの血管反応に対するCPZの抑制効果には、本実験結果からは有意な差を証明し得ないが、 $3\mu\text{g}$ Adの効果の遮断するのに 1.0mg/kg のCPZで足りるのに対して、同量のNoradでは 3mg/kg を要する点は、AdがNoradに比して拡張効果が強いことを考えると末梢動脈に於けると同様にAdの方が若干CPZにより抑制され易いことを暗示しているものと考えられる。尙、P.C.PはAd, Norad投与により増大するがCPZで抑制された。

従ってAd, Noradは冠血管拡張、心筋収縮

の増強を来たすが、CPZにより心筋緊張が減退し血圧下降に伴ない冠血流量の減少をみる状態となるので、この両amineの冠血管反応があらわれ難くなるのがこのCPZの抑制効果の主なるものと思われ、このためAd, Norad間の差は末梢動脈に於ける程ははっきりとみられないのではないかと考えられる。

Ⅳ. 考 案

一般に冠血管のPhasic flowの解析は末梢動脈のそれに比し著しく複雑とされている。即ち単なる冠血流の増減が冠血管床の拡張、収縮を意味するものとは断定できず、その際の血圧、心搏数、心送血量、心仕事量、心収縮力、心筋代謝、心筋緊張といった諸因子が冠血流量に与える影響を顧慮しなくてはならない。そこでAd, Noradの冠循環に及ぼす効果に就いて冠細動脈床の拡張効果と心筋収縮性より観察したGreen⁴⁾に倣ってCPZの冠血流に及ぼす効果の検討を試みた。

CPZの血管作用に就いては中枢作用と考えられているが^{1)~3)}、また末梢作用も否定できず、Foster⁹⁾; Duff⁶⁾¹⁰⁾等はCPZの血管拡張は中枢性に局所性の効果が加わったものと述べている。著者²¹⁾は末梢動脈でCPZ動脈内投与後局所作用によると思われる一過性の血管拡張を認めたが、かかる局所作用にはpHの影響も無視できないことを指摘した。またCPZ投与量が多い例では2次血圧下降を生ずるが、Spurr²²⁾はこれも中枢性作用によると考えている。しかし著者は流速波形、平均流量の面から単なる血管拡張のみではなく心臓性機能低下の加わった状態であることを認めた。CPZを静脈内に投与した場合冠血管抵抗の減少と冠血流量の増加をみた。この際軽度の心搏数の増加を伴うが、S/Cに有意な変化はなく流速波形はP₁の振巾がやや増大する外は全体として上昇した形をとる。そこで低濃度のCPZは冠血管を軽度拡張する外、心筋緊張をたかめる作用があると思われる。CPZの心筋緊張に及ぼす効果に就いてはMoyer²⁰⁾等も之れを認め、CPZは大量(1~

5mg/kg)以上では心送血量を減少せしめるが少量(0.5mg/kg)では軽い増加をみることがあると述べている。この様な冠血管拡張は末梢動脈と同様中枢性作用によると思われるが局所作用を調べるため冠動脈内に投与したところ未だ冠灌流圧に変化をみない時期に明らかな平均流量の減少と共にP₂波の振巾の減少があり、特に拡張期の血流減少を認めた。拡張期は冠血管外因子の影響の少ない時であるからこのP₂波の低下は冠血管床自体の収縮をしめすものであろう。従ってCPZは濃厚なまま冠血管に作用すると刺戟的に攣き収縮を生ずるが、同時にみられるP₁波の増大或いは血圧の軽度の上昇、心搏数促進からすれば心筋にも刺戟的に攣く様で、これは特に少量投与時(0.01~0.03mg/kg)に明らかである。然し大量投与時には却って心筋緊張、心筋収縮力は減退するものと考えて良く、之れは冠血流量の減少、著しい徐脈、血圧の下降、心調律の不整或いは肉眼的に心の緊張が失なわれ拡大をみとめること等から窺がわれる。CPZによる心筋緊張の抑制に就いてはMelville¹⁹⁾; Finkelstein⁸⁾も観察しており、心電図でも房室伝導並びに心室内伝導時間の延長(Courvoisier¹⁾), T波の平低、心室内ブロック(Moyer²⁰⁾)が報告されている。次にCPZ投与後の2次血圧下降時の冠血行動態であるが、かかる状態では常に冠血流量は減少しており、著明な血圧下降、全身の末梢血管拡張による血液のperipheralizationの結果としての心送血量の減少或いは心筋収縮力の減退といった冠血管外因子の影響が強いと思われる。尙CPZを用いない対照観察では冠血流量のかかる明らかな時間的減少はみられないところから、CPZは高濃度では勿論であるが低濃度でも比較的長時間作用すると心筋緊張を減退せしめるといえよう。

Ad, Norad(3, 30 μ g)冠動脈内投与後、冠血管拡張と心筋緊張の増強を認めるが、Ad, Noradの冠血流量に対する影響に就いては諸家により異なった見解がある。Ad, Noradが冠血管を拡張すると主張する人々の多くはその作用が冠血管床への直接的な影響というより寧ろ心筋緊張

の増加或いは心筋代謝を介する2次的な影響と考えている⁷⁾。著者の成績では投与直後に軽い血流量の増加があり次いで血圧の上昇、心搏数増加と共に更に著明な血流の増加をみとめた。CPZ投与後Ad, Noradの冠血管反応は抑制される傾きがあり、かかる傾向はCPZ投与量増加(0.3~3.0mg/kg)と共に増強した。CPZのAdrenaline解離作用はCourvoisier¹⁾等によって初めて示され、Adrenalineの昇圧作用を消滅或いは逆転せしめることであるが、Huidobro¹³⁾もCPZは特異的なAdrenaline拮抗剤であってDibenamineと似た作用があると述べている。著者²¹⁾は末梢動脈でCPZ投与後Ad, Noradの血管収縮反応の抑制を認めたが、遮断量投与時でもAd, Noradの投与量を増せば収縮反応が出現するのを観察しCPZの解離作用はAdrenalineに特異的なものでなくCPZの拡張反応とAd, Noradの収縮反応とのcompetitionである可能性を指摘し、唯Adに対するCPZの有効濃度がNoradに比してかなり低いことを報告した。冠循環では末梢動脈と異なりかかる成績が冠血管のみの変化によるものとはいえない。CPZにより冠血流の減少と共に心筋緊張並びに収縮力の減退を生ずるので、CPZのAdrenaline解離効果とはAd, Noradの冠血管拡張反応及び心筋緊張増強がCPZのそれにより被覆されることも考えられる。そこではFig. 7に於ける関係はCPZ投与量を増加すると両amineの反応があらわれ難くなるという傾向を示したものと解釈することが出来、同一量のAd, Norad投与でも既に心の機能低下が著しい状態であればより少ない量のCPZで抑制されるであろう。この関係に就いてFinkelstein⁸⁾はCPZがAd, Noradの心筋に対するpositive inotropic responseを抑制すると述べ、Melville¹⁹⁾も同様の報告をしている。また得られた結果からはCPZの抑制作用についてAd, Norad間に有意の差を見出し得なかった事は、CPZによる遷延性のショック症状に対しNoradの方がAdより有効であるという臨床的観察⁵⁾¹⁶⁾がNoradの冠循環に及ぼす作用ではなく一応その強力な末梢血管収

縮作用による血圧の回復にある事を示すものといえるが、上にも指摘したように心臓或いは冠血流に対する作用が大であるAdの方がNoradに比し低濃度のCPZによりその作用の抑制される傾向がみられる点を考慮すれば、更に詳細な分析が必要であろうと思われる。

V. 総 括

犬を用い、左冠動脈回旋枝基部にカニューレを入れ頸動脈或いは股動脈からの搏動流で灌流した。灌流回路内に電磁流速計を挿入しCPZの冠循環に及ぼす影響並びにAd, Noradの冠血管反応遮断効果を流速波形及び末梢血管抵抗を中心に検討し次の結果を得た。

1. CPZ静脈内投与後軽度の冠血管抵抗の減少をみるが灌流圧の時間的下降に伴ない冠血流量は漸次減少する。この場合冠血管自体の緊張減退もあるが心筋の収縮力、緊張の低下が強く影響しているものと思われる。冠動脈内投与直後には一過性の冠血管収縮を認めた。少量投与例では間もなく心筋刺激により軽度の灌流圧の上昇、収縮期の冠血流量の増加を来すが投与量が多い例或いは投与後の経過時間により心筋緊張の低下と冠血流量の減少を生ずる。

2. Ad, Norad (3~30 μ g)の冠動脈内投与により冠血管拡張と心筋収縮の増強がみられたが、CPZ作用下ではかかる反応はCPZ投与量増加と共に抑制される傾向を示した。CPZによる冠のsympathomimetic amineに対する遮断効果には冠血管反応だけでなく心筋収縮或いは緊張に対する抑制効果が含まれる。またこの遮断実験でAd, Norad間に質的な差は見出し得なかったが、心及び冠血流に対する作用が大であるAdの方がNoradに比し低濃度のCPZによりその作用が抑制される傾向がみられた。

本実験に用いた薬剤は次の通りである。

Chlorpromazine... Wintermin

0.5%及び2.5%溶液 (塩野義)

adrenaline... *l*-Adrenaline hydrochloride

0.01%溶液 (Merck)

noradrenaline... *dl*-Noradrenaline hydrochloride

ride

0.01%溶液 (Merck)

本実験を終えるに当り御校閲を賜った松本章教授に深く感謝いたしますと共に、終始御懇切な御指導並びに御校閲を頂いた井上章教授に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Courvoisier, S., J. Fournel, R. Ducrot, M. Kolsky and P. Koetchet (1953) Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (Diméthyl-amino-3' propyl)-10 phénothiazine (4.560 R. P). Étude expérimentale d'un nouveau corps utilisé dans l'anesthésie potentialisée et dans l'hibernation artificielle. Arch. int. Pharmacodyn. **92**, 305.
- 2) Dasgupta, S. R., K. L. Mukherjee and G. Werner (1954) The activity of some central depressant drugs in acute decorticate and diencephalic preparations. Arch. int. Pharmacodyn. **97**, 149
- 3) Dasgupta, S. R. and G. Werner (1954) Inhibition of hypothalamic, medullary and reflex vasomotor responses by chlorpromazine. Brit. J. Pharmacol. **9**, 389
- 4) Denison, A. B. Jr., S. Bardhanabaedya and H. D. Green (1956) Adrenergic drugs and blockade on coronary arterioles and myocardial contraction. Circulation Research **4**, 653
- 5) Dobkin, A. B., R. G. B. Gilbert and K. I. Melville (1956) Chlorpromazine : Review and investigation as a premedicant in anesthesia. Anesthesiology **17**, 135
- 6) Duff, R. S. and J. Ginsburg (1956) Antagonism between chlorpromazine and noradrenaline in blood vessels of the hands. Brit. J. Pharmacol. **11**, 318
- 7) Eckstein, R. W., M. Stroud, III, C. V. Dowling and W. H. Pritchard (1950) Factors influencing changes in coronary flow following sympathetic nerve stimulation. Am. J. Physiol. **162**, 266
- 8) Finkelstein, M., W. A. Spencer, C. S. Hammer and S. N. Albert (1954) Effect of chlorpromazine on heart muscle and its influence on inotropic action of three sympathomimetic amines. Fed. Proc. **13**, 354
- 9) Foster, C. A., E. J. O'Mullane, P. Gaskell and H. C. Churchill-Davidson (1954) Chlorpromazine, a study of its action on the circulation in man. Lancet **2**, 614
- 10) Ginsburg, J. and R. S. Duff (1956) Effect of chlorpromazine on adrenaline vasoconstriction in man. Brit. J. Pharmacol. **11**, 180
- 11) Gregg, D. E. (1950) The coronary circulation in health and disease. Philadelphia : Lea & Febiger.
- 12) Gregg, D. E. (1946) The coronary circulation. Physiol. Rev. **26**, 28
- 13) Huidobro, F. (1954) Some pharmacological properties of chloro-3 (dimethylamino-3' propyl) 10-phenothiazine or 4.560 R.P. Arch. int. Pharmacodyn. **98**, 308
- 14) Inouye, A. and H. Kuga (1954) On the applicability of the electromagnetic flowmeter for the measurement of blood flow rate. Jap. J. Physiol. **4**, 205
- 15) 小坂 肇 (1956) 犬及び家兎の頸、股動脈流速波型に就いて 山口医学 **5**, 107
- 16) Laborit, H. (1955) Réaction organique a l'agression et choc. Paris : Masson et Cie.
- 17) Laszt, L. und A. Müller (1957) Über Druck- und Geschwindigkeitsverhältnisse im Coronarkreislauf des Hundes. Helv. Physiol. Acta. **15**, 38
- 18) Maxwell, G. M., G. G. Rowe, C. Castillo, B. Schuster, D. H. White and C. W. Crumpton (1958) Hemodynamic effects of chlorpromazine : Including studies of cardiac work and coronary blood flow. Anesthesiology. **19**, 68
- 19) Melville, K. I. (1954) Observations on the adrenergic-blocking and antifibrillatory actions of chlorpromazine. Fed. Proc. **13**, 386.
- 20) Moyer, J. H., B. Kent, R. Knight, G. Morris, R. Huggins and C. A. Handley (1954) Laboratory and clinical observations on chlorpromazine (SKF-2601 A) - Hemodynamic and toxicological studies. Am. J. M. Sc. **227**, 283
- 21) 荻野舜亮 (1958) Chlorpromazine の末梢循環、特に血流量に及ぼす効果 日本生理誌 **20**, 253
- 22) Spurr, G. B., S. M. Horvath and E. A. Farrand (1956) Cardiovascular effects of chlorpromazine in the dog. Am. J. Physiol. **186**, 525
- 23) Wiggers, C. J. (1952) Circulatory dynamics. New York : Grune & Stratton.

Summary

This study was designed to explore the effects of intracoronary arterial and intravenous injection of chlorpromazine on the canine coronary arterial flow and to evaluate the blocking action of chlorpromazine on the responses to adrenaline and noradrenaline. Blood was obtained from a cannula in the carotid or femoral artery, passed through a electromagnetic flowmeter and into a cannula inserted in the circumflex ramus of the left coronary artery.

1. Chlorpromazine administered intravenously caused a relatively small dilation of the coronary artery, as manifested by decrease in P. R. U., and then a decrease in mean flow rate with falling in coronary perfusion pressure. Chlorpromazine, injected intracoronary arterially, showed immediately a tendency to increase resistance to flow and to increase myocardial contraction.

2. Adrenaline and noradrenaline caused a slight dilation of the coronary artery and a marked degree of augmentation in myocardial contraction, while the effects of these amines reduced progressively after increasing levels of chlorpromazine administered. The results obtained suggest such antagonizing action of chlorpromazine is somewhat stronger for adrenaline than for noradrenaline, but not yet decisive and the effectiveness of chlorpromazine appears to be rather attributable to the suppression of myocardial contraction as well as of tonus of the coronary arterioles due to its proper action, which masks the stimulating action of catecholamines.

(1st Department of Physiology Yamaguchi Medical School, Ube)

地方小学会報

第9回中国四国地方生理学会 (つづき)

時 昭和32年11月30日～12月1日

所と当番 山口県立医科大学生理学教室 井上 章

6. 岡 芳包 (徳島大第1生理)

ムラサキツユクサ雄蕊毛細胞の有絲核分裂経過に対する FAD の作用

ムラサキツユクサ雄蕊毛細胞の2%蔗糖寒天薄板スライドガラス温室法による超生標本に、明所、暗所及び低酸素分圧気中に於いて FAD を作用させ、多数の細胞について有絲核分裂経過時間を連続生体観測によって求め、その平均値を対照と比較して次の結論を得た。

ムラサキツユクサ雄蕊毛細胞の有絲核分裂経過に対して、1.0mg% の FAD は暗所、明所共にその前半期を著しく阻害遅延させる。0.1mg% の FAD は暗所では前、中、後期の経過を促進するが、この促進は光の照射によって消失する。低酸素分圧気中では、分裂経過は著しく阻害遅延されるが、暗所に於いて 0.1mg% FAD を附加しても阻害消去はみられなかった。

従って、FAD は補酵素として黄色酵素系を介してムラサキツユクサ雄蕊毛細胞の有絲核分裂経過に関与するものかと考えられ、その関与度は分裂前半期に特に高いと推定される。なおこの実験は新野徳の協力によって行なわれた。

7. 宮本博司 (徳島大第1生理)

酸素分圧低下によるムラサキツユクサ雄蕊毛細胞の有絲核分裂経過阻害に対する ATP の消去効果

ATP はチクロホラーゼ系における酸化的磷酸エステル化や生体内合成反応及び生体の種々な器械的エネルギー源に關する重要な物質である。細胞呼吸と ATP の關係を研究する1つの方法として低酸素分圧下で阻害された有絲核分裂経過が ATP 添加により如何なる影響を受けるかを見ることとした。

使用した酸素分圧は pO_2 12mmHg 及び 15mmHg であって、市販の窒素ボンベより得た窒素ガスをハイドロサルファイト溶液で洗った後、2%蔗糖溶液を通過させ計算量だけ空気と混合したもので

ある。2%蔗糖寒天薄板法により気体封入用スライドガラス温室を利用して生体連続観察し次の結果を得た。

pO_2 12mmHg では核分裂全経過の著明な延長が見られ、特に前半期に著明な阻害作用をしめす。 $10^{-4}M$ ATP の添加により前期に於いてその阻害作用は稍々緩和されたが、対照に比しては未だ可成の経過延長が見られる。

pO_2 15mmHg では阻害の傾向は pO_2 12mmHg と同様であるが、その阻害の程度は稍々弱い。之に $10^{-4}M$ ATP を添加すると、殆んど全ての核分裂経過に互って阻害効果の消去が認められる。

即ち、阻害効果の著明な時には $10^{-4}M$ ATP は稍々その阻害を緩和し、阻害の強くない時には殆んど完全にそれを除去することが分る。

従って好気呼吸の抑制は明らかに細胞内 ATP の生成又は蓄積を妨げるが、或はその効果を減少せしめるが、既成の ATP を添加することにより、可成にそれが補なわれると云えよう。

8. 野田理人・鎌村 博 (徳島大第1生理)

ウニ卵の受精及び有絲核分裂経過に対する SH 基物質の関与 (第2報)

SH 基物質がウニ卵の受精及び卵割と密接な關係のあることは Rapkine (1930) 以来注目されている。我々はバフソウニ卵の受精、核分裂発現、核分裂経過維持に対する SH 基物質の役割を検討した。人工受精を行う前に卵子のみを SH 基阻害剤である昇汞 ($HgCl_2$) で20分間処理し、正常海水で洗った後正常海水で媒精を行うと受精率、核分裂発現率は低下し、核分裂の進行するものはその経過の前半期の推移に遅延が認められる。昇汞処理を行ったものでも媒精時の海水が正常海水でなくチステイン添加海水であると、昇汞による受精率、核分裂発現率の低下、核分裂経過前半期の遅延は軽減される。

以上の結果より SH 基物質はウニ卵の受精、核分裂発現、核分裂経過の前半期に対して大きな役

割を果していることが考えられる。

9. 野田理人・中谷浩治 (徳島大第1生理)

人工単為賦活ウニ卵の有糸核分裂経過について

本実験の目的はウニ卵の有糸核分裂経過と細胞呼吸の関係究明の一環として、核分裂経過を維持するエネルギー代謝機構はもともと卵細胞自体の中に含まれているのではないかと考える検討をする為に行ったのである。

即ち、人工単為賦活ウニ卵の分裂経過と呼吸系列阻害剤作用がその分裂経過に与える影響をしらべた。

実験方法としては 1/10 N 酪酸水或いは 1M 尿素液を第1液とし、1.5M NaCl 1 と海水 5 の割の液を第2液とした。

尿素液では7秒処理後正常海水に20分、第2液に40分処理後再び正常海水にもどす。

酪酸液では45秒処理後前者と同様の操作を行う。標本は30分間隔で採取し、Bouin 氏固定液に固定、分裂の進行を止め 10 μ の切片とし、染色検鏡し、核像の見える卵 200 ケを無作為に選び、核分裂の各期の細胞の百分率を算出し、核分裂経過の時間関係を解析した。

実験結果は、

1) 正常媒精の経過と相似しているが時間に遅延している事。

2) 二段処理を行わない卵は核分裂が進行しない。何故進行しないかという事については未だ不明である。

3) 各種酸素系列阻害剤の核分裂経過に対する影響は正常媒精時のそれとよく似た結果をしめした。

これらの事からウニ卵の核分裂経過を維持するためのエネルギー代謝機構は卵細胞自体の中に含まれており、核分裂経過に対し精子の影響が非常に少ない事が推定されるのである。

10. 野田理人・嘉手川達也 (徳島大第1生理)

位相差顕微鏡による人工賦活サンショウウニ卵の有糸核分裂経過の生体連続観察について

ウニ卵の有糸核分裂経過の各期の時間経過を詳細に観察するため、我々は核分裂の経過に従って時間的に採取した標本を固定し、切片をつくり、Heidenhain 氏鉄ヘマトキシリン染色の後検鏡し

て、夫々の標本採取時刻の各期の細胞数の百分率から核分裂各期の経過時間の時間解析を行って来た。

ウニ卵は球形で直径約 100 μ あり、核は中央部又は少し片よって卵内に在ることと、卵の細胞質に顆粒が多いため普通顕微鏡では勿論、位相差顕微鏡を以てしても核分裂経過を明瞭に観察することは出来ぬと考えられていた。

我々は顆粒の比較的少ないサンショウウニ卵を選び、次の如き観察用湿室を用いて位相差顕微鏡で観察したところ、かなり良く見えるので、今後核分裂経過の生体連続観察に利用しようと考えている。

普通のパラフィン薬包紙を 2.6 $\times$ 4cm² の大きに切り、その中央部を正方形 (約 1cm²) に切りぬく。この紙片を白色ワセリンを用いて比較的薄い上質のスライドガラスに貼布する。更にその貼りつけた紙片の部分にのみワセリンを極く薄くぬりつける。一方このパラフィン紙を切りぬいた部分にウニ卵及び海水を入れ、これに適量の精子を加えて受精させ、直ちに 2.4 $\times$ 3.2cm² の上質のカバーガラスを以て封じ適当に圧迫する。圧迫の程度が強すぎると卵が破れ、弱すぎると位相差効果が少ない。

Dark contrast では核は明るく、染色体は暗く見える。Bright contrast では核は暗く、染色体は明るく見える。対物レンズに 20 $\times$ を用いると、同一視野に数ケの卵を見ることが出来るが、40 $\times$ ではせいぜい 1~2 ケである。見え方は Bright よりも Dark の方がよく、DL 或いは DLL を用いるとよい。DL よりは DLL の方が明瞭に見えると思われる。

11. 岡 芳包・野田理人・若林騰治 (徳島大第1生理)

ウニ卵の受精及び核分裂経過と酸素消費

バフンウニ卵の受精後第1卵割が終了するまでの核分裂経過に伴う酸素消費量の消長を測定した結果、媒精後5分から30分までに急激な上昇を示し、その後は緩かに上昇することがわかった。この急激な酸素消費の上昇は核分裂発現期に相当している。KCN を作用させると核分裂発現及び核分裂経過の著しい遅延と共に酸素消費が著明に抑制される。この事実は既に私達の教室から報告さ

れた KCN による核分裂経過の阻害特に核分裂開始までの遅延が確かに酸素消費の低下を伴っているということを示している様に思われる。

次に DNP による実験では或る濃度では卵割を抑制し、第 1 卵割までの核分裂経過の遅延をきたすに拘らず、酸素消費はいくらか増強される様に思われる。この事実は Krah1 及び Clowes 一派によって唱えられたことと一致すると思われる。尚又、DNP が好気呼吸は抑制しないが高エネルギー磷酸結合生成を阻害するという考えのもとに、ATP を添加することによって核分裂経過の阻害が消去されるという教室の研究結果も或る程度裏付けされるのではないかと考える。

12. 堀江久義 (鳥取大綾部外・科鳥取大第 1 生理)

直腸粘膜の毛細管圧測定による非観血的門脈圧測定法について

門脈圧亢進症に於ける門脈圧測定は臨床診断上甚だ重要である。然し乍ら門脈圧は従来開腹術によってのみ測定可能であった。そこで手術前に門脈圧の大体を知ることの出来る非観血的測定法が種々提唱されている。私はこの中で Demling 氏等 (1955~1956) の考案による直腸粘膜毛細管圧測定法に示唆され、動物実験の結果から本測定装置を作製した。

動物実験には成熟家兎を使いウレタン麻酔の下に開腹、門脈圧と直腸毛細管圧を測定して両者の関係を検索した。

1. 14例の家兎における正常門脈圧は平均 115mm H₂O であった。

2. 12例の家兎における正常門脈圧と直腸毛細管圧との圧差は、1例を除いて毛細管圧の方が僅かに高く、その平均値は 9mm H₂O を示した。

3. 5例の家兎の門脈幹を結紮した処、門脈圧は平均 259mm H₂O まで亢進し、その時の直腸毛細管圧は平均 271mm H₂O であり、門脈圧との平均圧差は 12mm H₂O でいづれも毛細管圧が僅かに高かった。

以上の実験結果から門脈圧と直腸毛細管圧とは平行関係にあり、両者の値は近似していることを確認したので臨床診断に応用出来る直腸粘膜毛細管圧測定装置を作製した。

本装置は直腸挿入器と 1つのコイル及びコンデンサーからなる発振回路を有し、挿入器の先端で

直腸横皺襞をはさみ、圧迫して局所の毛細管が貧血化されるまでの変化 (即ちコンデンサーの容量の変化) によってその周波数の差を検波直流増幅し、電流計でその量の変化を求めるようにしたものである。

13. 西田芳郎・佐々木道昭・渡辺正子 (広島大生理)

発生初期の血液流動型に就いて

変化の著しい発生初期の生物の中で見られる種々の血液流動型、及びそれらの循環系内での構成の状態を追跡観察する為に、比較的發育の速い鶏胎児を用いて実験観察し、次の様な結果を得た。

1. 発生初期の血液流動型には既に様々のものが見られ、先に比較生理学的な立場から種々の生体内に観察した結果の、様々な体液流動型と類似した諸型を認めることが出来る。

2. これらの種々の流動型の循環系内での構成の状態は、一般に心臓の近くで最も動揺性の激しい流動を示し、次第に動脈側を末梢に向うにつれてその動揺性は減少し、逆もどりの成分は漸次消失して前進と停止を繰返す流動となり、更に末梢に向うにつれて緩急の速度を持つ流動に移行し、小動脈から小静脈にいたる辺りでは略々一様な動揺の見られない流れを示していることが多い。そしてこれらについては静脈側に於いても類似した関係が認められて、心臓に近づくにつれて再び次第に流れの動揺性を増して来るが、心臓の近くに於けるその動揺の相は屢々逆となる。

3. こうした血液の諸流動型のもとに輸送せられる血液は、循環系内の各部に於いて殆んど著しい乱れのない流線を形成して流れていることが証明され、互に或程度一定した通路を持つ傾向が認められる。

4. こうした様々の血液流動型の構成を変動させる種々の解剖生理学的な因子が存在している。

14. 佐々木弘純・岡本満男・平岡 達 (広島大生理)

脾臓の神経支配について

脾臓収縮神経の Cell-station を検討し次の結果を得た。

オーロパン・ソーダ麻酔犬を用い、脾臓をオンコメーターに収容し Marey のタムブールに連結

し容積変化をキモグラフに描記した。

1. 大小内臓神経末梢端刺激により脾臓は収縮するが、腹腔神経叢に Nicotine, Tetraethylammonium bromide, Hexamethonium bromide 等所謂交感神経遮断剤を塗布した後でも、其等の刺激効果に変化は認められない。

2. 第5～第12(時に第4～第13) 胸髄前根末梢端刺激により収縮を見るが胸部交感神経幹の各神経節を遮断すると、その収縮は認められなくなる。腹腔神経節のみの遮断では、前根の刺激効果に変化は認められない。

3. 脾臓を灌流し、灌流液中に前記遮断剤を加えた後、大小内臓神経を刺激するに、その刺激効果は遮断前後に於いて変化が認められない。

4. 両側大小内臓神経切断後7～14日して脾神経の刺激効果は無効になり、亦同神経について Marchi 氏法による染色(変性実験)を行い検鏡するに変性像が認められる。

以上の事から脾臓の神経は第5～12胸髄前根から出て胸部交感神経幹の各神経節でノイロンをかえて、腹腔神経叢の各神経節にてはノイロンをかえていないものと考えられる。

15. 落合 豊 (広島大生理)

脾臓リンパ管に就いて

脾臓リンパ管の構造に就いては、最も厚い脾材にのみ存在すると云う者と、脾小体を起始とし、動脈周囲に添うと云う者と、赤脾髄にまで存在すると云う者とがある。そこで私はこの検索をした。

10～17kg の成犬を用い、Ouropan soda で麻酔し、背位に固定開腹脾を求めた。脾門の大網附着部より被膜内に1/4注射針で、朱・ゲラチン・Ringer 液を注入し、被膜リンパ管を現出させ、且つ被膜リンパ管より内部に朱液の進入して行く状態を肉眼で観察し、且つ該部のセロイデン包埋組織標本を作成し、連続切片となし、透過光線及び落下光線を用い検鏡した。

1) 被膜リンパ管には二層あり、漿膜下、リンパ管は被膜の表層を走り、樹枝状に吻合し、多数の瓣が認められた。繊維性被膜リンパ管は、被膜の下層を走り、瓣は認められない。

2) 漿下リンパ管は、被膜直下にある脾小体に直接連絡しているし、又繊維性被膜リンパ管を経て脾柱に添うリンパ管とも交通している。之れは

脾を Ringer 液で灌流し、内部の血液を充分洗い出した脾臓に就いてのみ観察された。

3) 深部リンパ管は脾小体を起始とし、動脈周囲を鞘状に包みながら脾柱に添い脾門に出る。

16. 檜垣文男 (広島大生理)

甲状腺リンパ管に就いて

体重 13～16kg の犬を用い、頸部リンパ管を求め結紮し、24時間後甲状腺を露出すると、甲状腺実質表層にリンパ管網を認め、それに1/4注射針で朱・ゲラチン・Ringer 氏液を実質内に入らぬよう、あまり圧を加えないで徐々に注入、朱注入標本を作製、又別に総頸動脈より生理的色素灌流法に依り墨・ゲラチン・Ringer 氏液を注入、前同様被膜リンパ管に朱液を注入した組織標本を作成甲状腺被膜リンパ管及び実質内深部リンパ管の検索を行うと被膜リンパ管は網眼状の多角的網状をなし互に吻合し甲状腺全面を密に覆い、多数の弁を認め、このリンパ管は小葉間結締組織移行部に於いて深部リンパ管と連絡している小葉間リンパ管に沿って走り内皮細胞を被る固有リンパ管であり、弁は認められず、被膜リンパ管と連絡する。小葉間リンパ管は末梢起始部に向う程細小となる。被膜リンパ管は各々の小葉間結締組織中で深部に移行するリンパ管と連絡せる外は実質の被膜に近い部にある濾胞周囲からもリンパ管と連絡している。

深部リンパ管起始部は濾胞を直接網状に包囲し、この濾胞壁リンパ管は濾胞非膜と密着している像を認め濾胞周囲毛細管と共に走り他の濾胞壁リンパ管と合流し、次第に管腔を増大しつつ小葉リンパ管となり小葉間リンパ管へと移行する。

又甲状腺の被膜側の濾胞は中心部濾胞に比べ比較的小さく、それに伴うリンパ管も細い。濾胞間には朱の侵入は認められなかった。

小葉間結締組織中の甲状腺動静脈内の分枝にはリンパ管の纏絡するのが認められたが濾胞間の動脈分枝にはリンパ管の纏絡は認められず血管とやや離れて存在する。

17. 八田博英・森田 聡・児玉 晋 (広島大生理)

腎皮質のリンパ管について

犬の腎被膜リンパ管内に逆行性に墨汁・Ringer 液又は朱・ゲラチン・Ringer 液を低圧で徐々に

注入する方法で以下の事を知り得た。

1) 被膜リンパ管は腎の上下両極の二方向に次第に集合して大なるリンパ管となりながら流れ、それらには多くの弁が見られる。

2) 被膜リンパ管と皮質リンパ管は直接連絡あり。

3) 皮質リンパ管は動静脈に沿って多くの吻合を示しながら多数存在するが、糸球体内に侵入する像は見られなかった。

4) 弓動静脈の周囲の大きなリンパ管には弁が存在する。

5) 我々のとった方法では弓動静脈周囲にまでリンパ管を認めたが髄質中には認める事が出来なかった。

18. 西本和夫・奥広作三 (広島大生理)

脾臓 (犬) のリンパ系に就いて

哺乳類脾臓のリンパ系に関しては未だ不明の点多く、且つ、その業績も少ない。僅かに Bartels, P. (1904) (1906) (1907) (1909), Evans, B. u. A. Ochner (1954), Földi, Kepes und Szabó (1954, unveröffentlicht), (以上, Ruzsnyák-Földi-Szabó, 1957, Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes: 142, Verlag Der Ungarischen Akademie Der Wissenschaften より引用) があるに過ぎない。

1) 著者等は犬の脾臓を用い、Ringer 液による血管灌流により間質浮腫を起した後、墨汁の間質内注入を行い、脾臓外に排出された墨汁を、リンパ節より始めて、逆行性に追求することにより、次の如き所見を得た。即ち脾臓のリンパ管は脾臓を被う腸間膜に連続せる、実質を小葉に分割する小葉間給合織中を血管に沿って走る。内径約1mm以上の大きな血管では網状に纏繞するものを見るがそれ以下のものでは大体2本のリンパ管が動静脈に併行するのが常である。かかるリンパ管は細動静脈迄は比較的容易に観察出来るが、毛細血管周辺部に於ける存在に就いて確定的でない。而して、この部に、毛細血管に併行する或いは横断する管状の墨汁像をみたり、極めて間隔の広い核の配列像を(毛細血管内皮細胞列のすぐ外に)観たりすることのあるのは、この部に於けるリンパ管の存在を推察せしむるものである。尚、脾管周囲にリンパ管を観察したことはない。

2) 脾臓のみからのリンパ液採取部位は、尾部

の端より出入する血管に伴って走るリンパ管以外には存在しない様である。この部のリンパ管のみは、附近のリンパ管が全て乳糜により乳白色を呈する時に於いても、独り無色透明を維持している。

19. 後藤敏一 (広島大生理)

舌粘膜の微細血管分布に就いて

舌粘膜の微細血管の分布状態及びその分布部位の機能との相関性を、生理的色素灌流法により、犬の頭部を灌流して検索し次の知見を得た。

1) 舌粘膜では、乳頭下層に於いて、比較的緻密な毛細動脈網を形成し、乳頭内には毛細動脈網より毛細動脈が上昇し毛細血管網を形成している。乳頭内の毛細血管網より出る毛細静脈は、直接粘膜下組織の静脈枝に入るか、或は乳頭下層の毛細静脈網に注いでいる。

2) 乳頭下層の毛細動脈網はよく吻合し、毛細動脈網は強い能動的収縮像を呈す。

3) 舌尖及び舌体部の糸状乳頭の微細血管は、不規則に吻合した乳嘴状の疎網を形成する。

4) 舌根部糸状乳頭は、大きな木葉状を呈し、微細血管分布構造は縦断面は木葉の葉脉状を呈して居る。

5) 茸状乳頭は、花甘藍状に拡がり、緻密であるが不規則に吻合する毛細血管網を形成している。

6) 有廓乳頭は不規則に吻合した、大きな花甘藍状の毛細血管網を形成し、溝の外側壁も溝側粘膜上皮下を籠状の毛細血管網が囲繞している。

7) 葉状乳頭はその横断面は乳頭状を呈し有廓乳頭に似た花甘藍状の毛細血管網を形成している。

8) 各乳頭の毛細血管網は拡張像を呈し、乳頭の尖端に近づく程増大する。有廓乳頭に於いては、集合毛細管の合流部に洞様状の拡張像を認むる。

20. 柴田二郎 (山口医大生理)

囊脊髄根電位に対する CO_2 の影響 (続報)

CO_2 が神経線維に対して陽極電気緊張的に作用することは、既に知られているが前角細胞に対しても同様な作用を有することを考究せんとして実験を行った。

藁の剔出脊髄に対し10~20%の CO_2 を与えた場

合の脊髄前根電位は電位の減少及び放電数を減ずるこれは前角細胞に非常に軽度の陽極電気緊張を与えたときに起る変化と酷似する。併し電気緊張流を増加すると、前根電位には正の変化をもった波を生ずる。CO₂の場合は斯る事は見られない。又 CO₂によって電位の減少した前根電位は、陰極電気緊張を与えることによって恢復する。更に軽度の陽極電気緊張を前角細胞に与えることにより CO₂の濃度が10%以下に於いて、根電位が消失する。電気緊張を与えないときに根電位を消失せしむるに足る CO₂の濃度は、12~18%である。

21. 朝倉重美・坂田三弥・岡本 孝 (鳥取大第1生理)

顎骨外力作用時に於ける力学的考察 (主応力)

さきに吾々はフェノライトで削成した下顎骨模型に光弾性実験を応用して、周辺応力を求め下顎骨折の好発部位に関する力学的考察を行なったので、今回は周辺応力測定の場合と同様に下顎骨の側面及び垂直方向より撮影せるX線写真を原型とし、アクリル酸樹脂を用いて下顎骨の模型を削成して試験片となし、主体において下顎骨が外力を受けると思われる7ヶ所、即ち側面試験片においては、下顎骨体中央部、偶角部、頤部、前歯槽部垂直試験片においては、正中部、下顎枝中央部、偶角部前方と定め、光弾性実験を応用して下顎骨内の力線の走行状態を求め、顎骨折の力学的考察を試みた。

其の結果は次の如くである。

1) 骨体中央及び偶角部加圧時は兩者共に加圧点では特異点として現われ、下顎頭部下方に特異点を現わした。

2) 頤部及び前歯槽部加圧時は兩者共に下顎頭部下方において下顎枝外側より特異点を現わし、体部においては頤部加圧時は偶角部前方の下顎下縁側に特異点を現わし、前歯槽部加圧時は体部において臼歯相当部の骨体中央に特異点を現わした。

3) 正中部加圧時は加圧点では特異点として現われ、両側頤部に特異点を現わした。

4) 下顎枝中央及び偶角部前方加圧時は同様の分布を示し、正中部に特異点を現わした。以上の力線分布の結果より正中部、犬歯部、臼歯部、偶角部、下顎頭部の骨折線が推察された。演者の体

験せる10例からも症例による顎骨折線と本実験に依り求めた力線分布より推察した骨折線と一致せる結果を得られたものと信ずる。

22. 坂田三弥・森井則夫・高田芳夫 (鳥取大第1生理)

別出単一神経に対する諸刺激 (其の1, 機械的刺激による変化)

従来、神経の興奮課程は Hermann (1872) 以来 Rushton, Hodgkin, Katz, Stämpfli のよび加藤、田崎他多くの実験等によって電氣的に説明されてきた。他方 Muralt 及び Nachmannsohn 等は化学性の伝導を主張し、又 Eccles, Kuffler等は両説の立場に立って其れを説明しようとしている。

其処で演者等は電氣的刺激にかえて機械的刺激を用い、動作電位発現の機構を考察した。

23. 森井則男・坂田三弥 (鳥取大第1生理)

単一神経線維の動作流に対するNa⁺濃度の変化について

Hodgkin 等は Sodium theory の根拠の実験の1つとして海水に Dextrose を混入する事により液溶中のNa Ionの量を減じて実験を行っている。

我々は動作流の大きさが Na 量のみではなく溶液の抵抗も関与するものであらうと考え実験を行った。

20~100% の isotonic dextrose-Ringer 液と isotonic LiCl Ringer の2種類を作り、各液の抵抗値とこれらの単一有髓神経線維の単絞輪性動作電流の大きさとの相関々係を求めた。Ringer 液の抵抗は1000 Ω にて60オーム、Dextrose 濃度の増加と共に曲線状上昇をし80%で500オームこれに比例して動作流は低下し、これに反しNa⁺の代りに使った LiCl 液は濃度の増加にも拘わらず、抵抗値の上昇はあまりみられず、動作流にも著変はみられなかった。

Ringer に非電解質混入液と電解質混入液の抵抗の変動と動作流高さの変動を比較するに前者に於いては動作流高さが抵抗に比例して減少するのを見た。

24. 坂田三弥・森井則夫・西尾篤四郎 (鳥取大第1生理)

神経系統に対する Cu^{++} の作用 (其の1) 末梢神経について

Selye (1941) により古く発見されたステロイドの麻酔性に出発し、最近臨床の応用に迄発展したステロイド麻酔剤-ハイドロオキシデオン及び此れに関連して、エストラジオール、テストステロンの末梢神経に対する作用を検して麻酔の効果を観察した。其の効果の順位は、ハイドロオキシデオン、テストステロン次いでエストラジオールであった。又テストステロン、エストラジオールに於いては 10^{-3} 乃至は 10^{-4} mg/cc の濃度近傍にて基電圧が1次低下し、後上昇するという傾向を示した。

25. 森井則男・坂田三弥・岡本 考 (鳥取大第1生理)

Anticholin-Esterase様の作用を呈する金属イオンの作用 (其の1) 神経の動作流に対する影響について

卵巣の排卵機転の究明は脳下垂体 Hormonal の変動を主宰する間脳、視床下部のこれに関与する中枢の機能の解明によって始めて明らかにされると考える。我々はこれを究めるべく家兎に容易に排卵作用を有する Cu^{++} の神経作用の知見より Cu^{++} が Anticholin-Esterase 様作用のあるのをみた。

Acetylcholin 及び ZnSO_4 が排卵と関係を有することを併せ考えると化学的類似性を有する金属は神経細胞に化学的、代謝的に何か共通な法則性をもった作用をするのではないかと考え、末梢神経を用い、Zn, Ni, Co に就いて実験した。

麤の坐骨神経より剔出した単一神経線維に、 ZnSO_4 , ZnCl_2 , NiCl_2 , CoCl_2 溶液を作用させ単絞輪性動作流を観察した。

これら金属の共通性は $1/2 \times 10^{-4}$ モル濃度に於いて動作流は高さの著変がみられないにも拘わらず、特異な形を呈し始め Duration もこれに併って増加し 3~7msec に及び、高さは 10^{-2} モルより急激に下降した。

山田等は温度効果に於ける単絞輪性の Duration の延では Q_{10} 2~3 であると云い、高橋等の SH 基剤の実験より考察しても、これら一連の金属は神経細胞に対し何かメタボリズム的に作用し、Anticholin-Esterase 様作用があると考えられる。

26. 高田芳夫・森井則夫 (鳥取大第1生理)

迷走神経胃枝刺激による血糖増加について

迷走神経胃枝を刺激し血糖値の変動が起るか否かを追求せんと次の如く実験を行った。

実験動物として48時間絶食の成熟家兎 (2.4~3.5kg) を用い家兎を固定台に仰臥位に固定し、胃にバルーンを挿入、これを5分間膨脹させ又迷走神経胃枝を切断せずに20c/s, 2.5V, 波巾2msecにて5分間電気刺激 (以下電気刺激という) した後5, 10, 15, 30, 45分に耳静脈より採血或いは迷走神経胃枝切断後5分、その中枢端電気刺激後5~45分に採血、又クロールプロマジン 5~90mg/kg, 及びテブロム 20~30mg/kg 筋注後50分にて同様に切断後並びに中枢端電気刺激後に採血を行い、エルマの血糖比色計にて測定した。その結果は固定、手術の影響による対照値の過血糖にもかかわらず、いずれの場合に於いても可なり著しい血糖値の上昇を認めた。

黒津等は (最新医学12, 2378) 間脳の交感帯を刺激した時、副腎、甲状腺、下垂体の如き内分泌器官をすべて摘出して、尚かつ一過性の過血糖を認め、これは自律中枢より神経線維を伝って直接肝の如き奏効器が刺激せられて起るものといひ、Paintal は (J. Physiol. 126, 255) 胃のstretch receptor の刺激により、迷走神経求心性線維のimpulse のdischargeを記録し、又このstretch receptor が飢餓及び喝の満足の末梢機構の役割を演じていると云っているが、食事摂取時に於ける早期の血糖増加には迷走神経胃枝の関与による反射性の作用機構が考えられ、次いで小腸よりの吸収による過血糖が起るものと考察せられる。

27. 坂田三弥・古賀 薫 (鳥取大第1生理)

ケトステロイド系ホルモンの神経線維に対する作用

家兎に銅塩を静脈内注射すると排卵するという現象が諸家によって記述されている。其処で演者等は Cu イオンが視床下部-脳下垂体系に対し如何なる興奮機序を与えるかを検する為、先づ末梢神経に対する Cu イオンの動作電位に対する影響をたしかめた。

1) CuSO_4 , CuCl_2 , CuCl モル溶液共に 10^{-4} ~ 10^{-5} モル近傍にて動作電位の Duration が延長し、且特殊な皿状の形態を示した。

2) 特殊な形態を示す効果は CuSO_4 最も強く CuCl_2 , CuCl の順であった。

3) 動作電位の Duration は延長してもある一定濃度迄動作電位の立ち上り、及び高さの変化は僅かであった。

4) CuSO_4 , CuCl_2 , CuCl 溶液にて、強さ-期間曲線をもって、其の興奮性に対する影響を検した所共に $10^{-6} \sim 10^{-4}$ モル近傍にて興奮性を増加させ

る結果を得た。

5. 端板電位に対する影響は Anti-cholinesterase と同様な影響を与えた。

以上の結果より動作電位の形態を変化させ、且興奮性を増加さす Cu イオンの濃度が家兎に排卵を起さす濃度とよく一致することは視床下部脳下垂体系に及ぼす Cu イオンの役割を考察し得るように考える。

正 誤 表 (21巻1号)

頁	行	誤	正
26	表題英文中	Impulsees	Impulses
30	左下 2	両者	両側
30	右下16~15	Phot. 4	(Phot. 4)
30	右下13	変化しなかった。	増加し左側では変化しなかった。
31	左上15	後側視床下等	後側視床下核等
31	左下16	迷べている。	述べている。

寒 気 生 理 シ ン ポ シ ウ ム

昭和34年3月1日 午前10時~午後5時

京都府立医科大学会議室に於いて

国際生物気象気候学会日本支部及び文部省総合研究「寒気生理」研究班共同主催

演 題

1) 気象学の立場よりみた寒冷	気象研究所	神 山 恵 三
2) Stress としての寒冷	公衆衛生院	田多井 吉之介
3) 寒冷に対する生体感受性と体温調節	熊大体質研	緒 方 維 弘
4) 寒冷馴化と内分泌機能	北大生理	伊 藤 真 次
5) 耐寒性に関する諸問題	京都府立医大生理	吉 村 寿 人
6) 寒地に於ける住民の生活	三重医大生理	久 野 寧
7) 南極に於ける耐寒越冬生活	元南極越冬隊員	中 野 征 紀

一般来聴歓迎