

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

原 著

- 坂本武彦：皮膚内臓反射機転から見た肝の極微構造と機能……………937
塚越芳美：大脳運動領の皮質内及び表面刺激による運動反射の筋電図学的研究……………970
塚越芳美：大脳皮質の単発及び反復刺激による dendritic potential の実験的研究……………974
渡部英史：血液 Plasmin 系の実験的活性化に伴う出血及び滲出に関する研究……………983
上井貞雄：延髄の呼吸運動に及ぼす影響……………997
本間三郎・立岩正孝：人体脊髄単シナプス反射における post-tetanic potentiation……………1013
加濃正明：脊髄内運動ニューロン発射と知覚筋紡錘発射の関係について……………1021

地 方 小 学 会 報

- 第137回生理学東京談話会……………1032

Originals

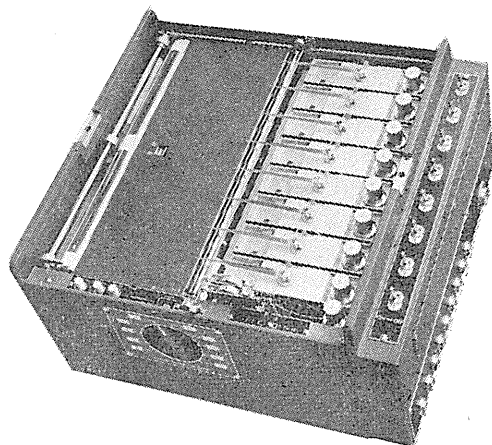
- SAKAMOTO-Takehiko : Ultrastructure and function of the liver as observed from the
dermo-visceral reflex……………937
TUKAGOSHI-Yoshimi : Electromyographic studies on flexion reflex of hindlimb induced
by the cortical stimulation……………970
TUKAGOSHI-Yoshimi : Experimental studies on the dendritic potentials in the cerebral
cortex as explored by single and repetitive direct stimulation……………974
WATANABE-Hidehumi : Studies on the haemorrhage and exudation associated with the
experimental activation of the plasmin system in vivo……………983
KAMII-Sadao : On the respiratory changes induced by injection of minimal amounts of
the concentrated sodium citrate into dog's medulla oblongata……………997
HONMA-Saburo・TATEIWA-Masataka : Post-tetanic potentiation on spinal mono-synaptic
reflex in human body……………1013
KANO-Masaakira : Interrelation between spindle discharge and motoneurone firing……………1021

日 本 生 理 学 会

Physiological Society of Japan

インク書き

オシログラフ IR-201型



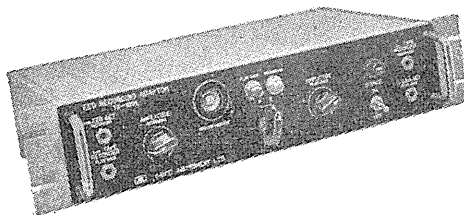
広汎な用途・安定な動作

- ・エレメント数 2, 4, 6, 8
- ・記録ペンの最大振巾 $\pm 20\text{mm}$, $\pm 25\text{mm}$
- ・記録速度の電氣的切換 1, 2, 5, 10, 25, 50, 125, 250mm/sec
- ・電 源 AC 100V, 50又は60c/s

直流増巾器 DA-103型

ラックパネル方式を採用

- ・電圧測定範囲 0.001~500V
- ・最高感度 インク書きオシログラフと組合せて 1.5mA/mV
- ・周波数特性 0~3.000c/s



レチノグラフ用

直流増巾器 DA-131型

心電図、ニスタモグラフ、レチノグラフ等の生体電気現象を忠実に増巾する。

- ・高感度
- ・電源はすべて交流
- ・広範囲の電源電圧変動に対して安定
- ・インク書きオシログラフ
電磁オシログラフ
ブラウン管オシロスコープ } と組合せることができる
- ・時定数 ∞ , 1.5, 0.2sec

主 要 製 品

脳波計・脳波分析装置・筋電計・麻酔監視装置・電気刺激装置・電気衝撃治療器・インク書きオシログラフ・電磁オシログラフ・直流増巾器・二現象オシロスコープ・ブラウン管連続撮影装置

誌名記入お申込次第カタログ呈



三栄測器株式会社

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

ご注意 当社は三栄製作所とは無関係でございます。

皮膚内臓反射機転から観た肝の極微構造と機能 612.358

Ultrastructure and function of the liver as observed from the desmo-visceral reflex

坂 本 武 彦 (SAKAMOTO-Takehiko)*

(本研究の梗概は第11回中国, 四国生理学地方会並びに第
(56回及び第57回日本鍼灸学会談話会に於いて発表した)

I. 総 論

肝機能の病態生理学的検索は、従来諸家によって行なわれ、その成績もかなり多くあげられているが、その方法は主として機能学的、生化学的¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾のものであって、精確な判定結果を得る為には、未だ遺憾の点を多く有すると云わざるを得ない。殊にその臨床医学的応用⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾に至っては、尙一層不充分と云わざるを得ない。機能学的の検法、或いは生化学的の検法、その他2,3の方法もあるが、如斯従来の諸検法で所期の結果を得られぬ場合、従来の検法が取扱って来た世界から Order を下げて、その組織なり、諸資料なりに就いて、それ等の極微構造を探究する事が、目的達成の上に好ましい結果を把握する事が屢々ある。例えば、田村¹³⁾、森¹⁴⁾等の行なった疲労筋の電子顕微鏡的検索の如き即ちそれである。

翻って井上(硬)は、最近肝機能と Mitochondria に関してその門下古田¹⁵⁾に優れた電顕的研究業績を遺させているが、それは斯界に於ける古い懸案たる肝機能の検索指標として、Mitochondria を採り得るという事を電子顕微鏡的に明らかにし得たものである、尙、小倉¹⁶⁾、渡辺¹⁷⁾等は、Endoplasmic reticulum (小胞体) に就いて、その極微構造の詳細を述べているが、此の所謂小胞体なるものが Mitochondria (糸粒体) 同様肝機能判定の指標たり得るものか否かに及んで居ない。即ちこれらの者の研究は、謂わば

認識学的の取扱いに偏重した研究傾向の多分にみられるものであるが、著者は、Mitochondria と共に Endoplasmic reticulum の極微構造をも電顕的に併せ追求し、生化学的肝機能検索の成績と総合対照して、肝機能のみならず一般に腺組織全体との相関にも論及し得るか否かにも及べんとした。

又、退いて少くとも肝機能検索の有力な Index として之れ等の極微構造検索が、井上、古田業績以上にも役立ち得ないかの想定に立脚して本研究を進めた次第であって、此の点から特に Endoplasmic reticulum に強い焦点を置き度い節がある。一方肝機能障害に対する治療法が多々あるうちに、東洋医学的には鍼灸刺激による方法¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾が有力である事が知られているので、著者は、この方法の真偽を検するという鍼灸医学的の必要から、機能的検索を加えてきた。此れと上記の形態学的検索とを併せ、形態不離の立場から、即ち以上の Mitochondria と Endoplasmic reticulum との両極微構造が、肝機能判定の指標たり得るという病態生理学的の關係が闡明されるならば、之れを以て、肝に有効とされてきた経穴部の皮膚(体表面部)刺激たる鍼灸刺激が、皮膚(体表面部)内臓反射機転を介して、如何に肝機能に影響を与えるかをも検索してみたいのがまた本研究窮極の目的でもある。

II. 機能学的検索

A. 健康家兎に村する皮膚刺激効果

1. 序 言

生体のうち個体なる大綜合機の1箇所、就中

* 慶応義塾大学医学部皮膚泌尿器科教室
東京高等鍼灸医学校研究室 (笹川久吾博士)
〔昭和35年5月20日受付〕

刺激点の如き乃至良導点の如き部分（例えば皮膚の如き体表面部に於ける経穴の如き局部）に加えられた刺激は、H. Selye の Stress 学説乃至 Mckenzie の原理によれば、それが Stressor 乃至 Endofunhction として全身に於てか或いは全身のうち然る可き局所に於て適応症候群を生ず可き筈である。東洋に於ける鍼灸刺激療法の実体を勘考し、之れに関する先人の見解を考察するに、病的反射機（経穴、経絡現象、但し皮電点ではない。皮電点なる語は電気生理学的乃至東洋医学的にはナンセンス）に於ては特に之れが著明に観られる様である。

本研究の目的たる肝機能なる内臓への刺激効果を、Mckenzie の原理からみてそれに該当する皮膚（体表面部）に於ける特定刺激点（経穴）に就いて検せんとする場合また此の原理の上に立って検索を行なわねばならないのであるが、病体に就いて如斯理の可否を検討するには、先ずその対照的追及として正常体に於ける正常反射機を検索し、此の基盤の上に立って病態生理的の現象を追及する必要を、特に斯かる複雑大綜合機の検討に當って一入強く感ずるものである。此の意味に於て本章は本研究の予備的研究として検索を企てたものである。蓋し家兎の如き、試獣としては極めてデリケートな生機を示現するものに就いて如斯 Controlversuch を行なう事の可否に就いては一応考えしめられる節もあるが、試獣取扱容易という都合上此の方面からの利点は、Versuchsfehler 利害得失の相殺問題で取立てて家兎を供試動物として選んだ所以である。素より生体生機の本質から観れば、液体伝導学説や生活基本小体論²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾の示唆する如く、液性調整機転を重視すべきであろうが、之れと全体医学的に密接不離の關係に在る神経性調整機転を当面の検索事項とした訳である。

但し、両調整機への周到なる考慮は、以下逐章の検討項目がそれを物語るであろう。

2. 実験

a) 実験資料

実験動物としては、体重 2.5kg 前後の雄性健

常家兎を用いた。

実験に先立ち予め固形飼料（オリエンタル RC-5）を使用し、体重 1kg に対し 1 日 100g を基準とし、水分の補給として少量の野菜を与え一定期間飼育後実験に供した。

家兎のそれぞれの実験項目の数値は処置前のそれは 5 羽以上の算術平均であり、処置後の数値は夫々処置前の正常値に対する修正比例値とした。

家兎の正常値に関しては、安東³³⁾等が内外諸家の統計例を集めて記載しているが、その値は人のそれと大差ない事が知られ、又津崎³⁴⁾、松田³⁵⁾等も血液その他に関する数値をあげているが、何れも人の正常値に近くある事を述べている。尙、家兎は最も良く感作され易い動物の 1 つとされ、ラット、マウス等は例外的な条件の下でなければ感作し得ないとされ抵抗の弱い事を云われている³⁶⁾。其の他諸家の意見をみるに、要は前述の如き理由を以て家兎を試獣とした。

実験に際しては、被検動物である家兎の固定その他に不要の外來刺激の加わらぬ様に留意し取扱いに十分注意を払ったことは勿論である。正常動物供試に於ける試獣に家兎を使用する所以は考按に別記した。

b) 実験方法

刺激方法としては、温熱的刺激なる所謂、無痕灸³⁷⁾³⁸⁾を採用した。即ち生理的食塩水に浸漬したガーゼ約 1cm² 大のものを 2 枚重ね、その上に小豆大の艾柱を置き火を点じた。

刺激度数は 3 回（3 壮）とし、その部位は両側肩甲下縁を結ぶ線上にて、脊柱外側縁及び両側乳線上第 9、10 肋骨間の各両側 2 箇所宛を選んだ。これらは東洋医学的にそれぞれ、所謂肝俞、期門と称され、肝疾患に治効ありとされる特殊刺激点であるが、人体而かも病体に就いて得られた先人が窮理の跡を其の健康動物に當てはめるが如き感を抱かしめる操作に就いては一応勘考すべきではあるが、本章の実験目的からは差支えない企てと看做した所以である。

採血には上方及び後方の 2 方に開く固定箱を

用い、耳辺縁静脈から採血した。

予め刺激前に夫々の家兎から採血して供試し此れを以て刺激前の各々の正常値とした。

単一刺激（1回刺激）の場合は、刺激後1時間毎に6回採血し連続刺激（14回刺激）の場合は、14日間毎日1回、定時に刺激を与え、刺激開始後第4, 6, 8, 11, 15, 22, 29, 36日の8回に互り採血して正常値と比較検索を行なった。尚、1回採血量は2-3 mlであったが此の程度のものでは検査成績に影響のない事は既に知られる所である³⁷⁾³⁹⁾。

検査法は、物質代謝に関して電解質代謝としての血清電解質測定には、電解質中陽イオンであるNa, K, Caは島津分光光度計QR-50型を用い、炎光分析法により測定した。

即ち被検血清を無イオン水を以て50倍または100倍に稀釈し、測定波長をNaは589 m μ , Kは764 m μ , Caは422.7 m μ とし、酸素炎中に噴霧燃焼せしめて標準液と比色定量を行なった。陰イオンとしてのClは、Schales-Schales法により測定した。

蛋白代謝としては、血清蛋白量並びに血清蛋白分画の測定を屈折蛋白計および濾紙電気泳動法⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾により行なった。血清総蛋白量の測定には日立屈折蛋白計を用い、蛋白分画は小林式濾紙電気泳動装置を使用した。泳動条件として緩衝液はpH 8.6 イオン強度0.1のVeronal緩衝液を用い、試料は血清約0.005 ml、濾紙は東洋濾紙No. 51とし、電流は濾紙巾1cm当り0.4mA、電圧180-230 Vにて通電し、約5-6時間泳動後Amidoschwarz 10 Bで染色、パラフィン固定後濾紙光度計によりPatternを作成の上、プランメーターを用い、各分画比を求めた。

脂質代謝測定としては、血清総Cholesterolの変動を検索した。即ち、Uiliani反応によるZak氏抽出法の柴田氏変法により光度計を用い、血清総Cholesterolの比色定量を行なった。

血液一般性状に関して、血色素量測定には通常Sahli氏法が用いられているが、誤差の多い欠点があるので、その変法であるSahli・小宮氏

法により新型の角型血色素測定管を用いて測定を行なった。赤血球数算定には、Thoma-Zeiss型の赤血球用メランジュールを使用し、計算盤はBürker-Türk型を用い、型の如く算定を行なった。白血球数算定には、白血球用メランジュールを使用し、赤血球算定の場合とおなじくBürker-Türk計算盤を用いた。而して健常値に対する刺激によって現われた動揺の最大、最小値の動きを変差とし、健常値に対する動揺の最大巾値を変動差とした。

3. 実験成績及び考按

a) 物質代謝に関する検索

1) 電解質代謝に対する作用について

刺激前の健常値平均は、Naは164.0-167.1 mEq/l, Kは4.60-5.15 mEq/l, Caは6.78-7.03 mEq/l, Clは107.5-108.1 mEq/lであった。

単一刺激の場合には、Naは刺激後2-3時間で増加の傾向がみられ、4時間後で略々刺激前に復し、6時間後に再び増加が認められた。

刺激前後に於ける変差は0-+7.9 mEq/lで、従って変動差は7.9 mEq/lであった。Kは、刺激後1時間で増加したが、2時間後からは逆に減少の傾向がみられ、4時間後に於て最低値を示した。その変差は-0.50-+0.35 mEq/lであり、従って変動差は0.85 mEq/lであった。

Caは、4時間迄漸減を示し5-6時間で増加の傾向がみられた。その変差は-0.43-+0.05 mEq/lであり、従って変動差は0.48 mEq/lであった。

Clは、刺激後、1時間、4時間、6時間に於て稍々高値を示した。その変差は、0-+13.5 mEq/lであり、従って変動差は13.5 mEq/lであった。

この動きよりすれば、Kは略々Naに準じた動揺を示すが、これは電解質の大部は血清中に塩化物として存する為の相関関係と考えられる。Na, K値低下は副交感神経緊張時⁴⁴⁾に多くみられ、Ca値低下は交感神経緊張時にみられると云う点から、本実験の示す数値は刺激後1, 2, 3, 時間に至る間は交感、副交感神経支配が交互に発現し多分にシーソー的である。4

時間以降にはその様な動きは認められない。鍼灸刺激による交感、副交感の両神経がシーソーの神経拮抗緊張を示し、その現象が刺激からの時間経過と共に恰かも波動の静止するが如き落ちつきをみせる現象は、笹川研究室に於ける爾多の研究成績文献にもみられる所である。Clは、陰イオン中最多量を占めNaの変動に伴うのが通例であるとされ、本実験に於ても量的に平行とは云い得ないが略々同傾向と思われる(附Table 1, Fig. 1)。

連続刺激の場合には、Naは刺激開始後第4日に減少し、第6日に略々従前に復するが、それ以後は漸減の傾向を示した。刺激中止後3週間迄の遠達成績に於ても尙、極く僅かに減少傾向が認められた。刺激中の変動差は13.8mEq/l、刺激中止後は19.0mEq/lであり、全期を通じて19.0mEq/lであった。Kは、刺激後第6日の増加と第14日の減少の他には殆んど変動がみられなかった。刺激中の変動差0.97mEq/l、刺激中止後は0.29mEq/lであり、全期では0.97mEq/lであった。Caは刺激開始後第6日迄増加して、それ以後は殆んど変動を認めなかった。刺激中の変動差1.00mEq/l、刺激中止後は0.28mEq/lであり、全期では1.05mEq/lであった。Clは刺激前に比し第6, 8, 11日に稍々高値を示し、第15日には稍々低値となり、刺激中止後第14日より増加の傾向が認められた。刺激中の変動差は5.2mEq/l、刺激中止後は5.5mEq/lであり、全期では7.2mEq/lであった。

生体内に於て細胞外液中の主要陽イオンはNaであり、主要陰イオンはClである。Clは、通常Naの動揺と共に変動するが量的には必ずしも一定していない。細胞内主要陽イオンはKであり、これらの無機イオンは解離型として体液、細胞内に溶有し、その濃度、含有比は各生物の特性、細胞の機能差と密接に関係し、これら電解質のバランスが保持されている事が生理的機能の発現に不可欠とされている⁴⁵⁾。此事は生活基本小体論に於けるNa, K, Ca 3イオンの消長に関するPicofaradmetrieの業績⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾(稲葉, 上野, 青山, 鈴木等)にも一致している。

これが病態に於ては不均衡となるが、刺激の結果Naの漸減がKの動揺と必ずしも一致をみない事は刺激による影響の現われとみたい(附Table 2 Fig. 2)。

2) 蛋白代謝に対する作用について

刺激前の健常値平均は、総蛋白量 6.70-6.90 g/dl, Albumin 量 3.77-4.10g/dl, α -globulin 0.74-0.89g/dl, β -globulin 0.80-0.99 g/dl, γ -globulin 0.90-1.38g/dl であった。

単一刺激の場合には、総蛋白量は殆んど変動を認めず、刺激前後に於ける変差は-0.20-0.40 g/dlであり、従って変動差は0.40 g/dlであった。Albuminは刺激後1時間で僅かに減少し、2-3時間後では増加し、4-5時間後には再び減少する。その変差は-0.12-+0.06 g/dlであり、従って変動差は0.18g/dlであった。Globulinは、Albuminと逆の動きであり、その変差は-0.07- -0.35 g/dlであり、従って変動差は0.35 g/dlであった。 α , β -globulinは動きが不定であるが、 α -globulinの変差は-0.07-+0.03 g/dlであり、従って変動差は0.1 g/dlであった。 β -globulinの変差は-0.26-+0.04 g/dlであり、従って変動差は0.30 g/dlであった。 α -globulinの変差は-0.16-+0.04 g/dlであり、従って変動差は0.20 g/dlであった。A/G比の変動差は0.30 g/dlであるが、特に有意の動揺はないものとみてよい。

Globulin全体に就いてみると刺激後1-2時間で減少しているが、その増減は比較的交互にみられる交感神経毒であるAdrenalin投与の場合には刺激後30分に於てAlbuminは減少し、60分に於いては逆に増加し、副交感神経毒であるAcetylcholine投与によってはAlbuminの著明の減少、Globulinの増加が云われ刺激当初の交感神経興奮性に傾いている事が云われている⁴⁹⁾⁵⁰⁾。此の点からみて、Albumin, Globulinの動揺は刺激による交感神経効果及び副交感神経効果の交互作用の発現とも考えられる(附Table 3)。

連続刺激の場合には、総蛋白量は刺激期間中僅かに減少がみられたが第11日に最低値を示し、刺激中止後より略々前に復する傾向を示し

た。刺激中の変動差は 0.50 g/dl 、刺激中止後は 0.20 g/dl であり、全期では 0.50 g/dl であった。Albumin は刺激中減少の傾向がみられ総蛋白量と同様第11日に於て最低値を示し、刺激中止後に前に復する傾向がみられた。

刺激中の変動差は 0.96 g/dl 、刺激中止後に於ては 0.52 g/dl であり、全期では 0.99 g/dl であった。Globulin は Albumin と逆の動揺であり、その変動差は刺激中 0.85 g/dl 、刺激中止後は 0.49 g/dl であり、全期では 0.85 g/dl であった。

α -globulin は刺激後第 8, 11日に稍々増加したが、その後に於ては殆んど変動がみられなかった。刺激中の変動差は 0.36 g/dl であり、刺激中止後は 0.19 g/dl であり、全期では 0.36 g/dl であった。 β -globulin は刺激開始後より漸増し、第15日に於て最高値を示し、刺激中止後に漸減の傾向を示した。刺激中の変動差は 0.80 g/dl 、中止後は 0.47 g/dl であり、全期では 0.80 g/dl であった。 γ -globulin は刺激後一時増加したが、漸減の傾向を示し、第11日に最低値を示し、刺激中止後に於ては大なる変動がみられなかった。刺激中の変動差は 0.48 g/dl 、中止後は 0.12 g/dl であり、全期では 0.48 g/dl であった。A/G 比は刺激開始後より稍々減少の傾向がみられたが、後第11日、第15日に於て逆転し、刺激中止後は前に復する傾向がみられた。

蛋白代謝に於て、血清蛋白の分析は従来塩析法、Chon 等⁵¹⁾によるエタノール分画法等の化学的検法が行なわれていたが、1937年 Tiselius⁵²⁾によって電気泳動法が確立され、後1941年 Schlieren-diagonal 法から逐次 Schlieren-Scanning 法の導入により定量的電気泳動法が完成し、更に濾紙電気泳動法、高圧濾紙電気泳動法等の応用によって長足の進歩を遂げ、これら電気泳動法は医薬学方面、又生物化学方面でも極めて普通の且つ不可欠の測定又は分離法となるに至った。現在に於ても電気泳動の理は分明しても血清蛋白分画の生理的意義に就いては未だその解明は充分ではないが、Albumin と γ -globulin に関しては、その意義が比較的明らか

にされている。

即ちAlbuminは血清蛋白の大部分を占め、生体蛋白栄養源、血液滲透圧保持、各種物質の運搬、保護膠質作用を有し、その生理的意義は重要である。又Albuminの減少が、特に浮腫と関連ありとされているが、これは血清中の高分子物質による滲透圧は、高分子物質の大部を占める Albumin により維持されている為である。一般に消耗性疾患の場合に著明に減少の傾向を示す様である。 α -globulin の生理的意義は抗体成分として生体防禦機能を保持するため重要である。

本実験の結果に於て、総蛋白量は刺激後第11日に最低値を示しているが、一般的には殆んど変動を認め得なかった。蛋白分画に於ては、温熱的刺激により影響を受ける事は明らかであると云われるが、本実験に於ても分画の変動傾向は窺えた。而して刺激当初 Albumin 僅微の減少、Globulin の比較的増加、その後の逆現象は一応交感神経、副交感神経交互作用を想わせる。 γ -, β -globulin は増加傾向を示しているが、此れらは共に蛋白の糖及び脂質の複合体であり種々の成分の集成であるので、その動揺も著しい。一般に体蛋白消耗のある際に発現する成分とされているが、その生理的意義の解明は充分とは云えない。刺激中にみられる増加は Albumin の減少に対する γ -globulin の代償的の増加とも考えられるが、然し乍ら“代償的”の意義は現象論的であって機能的な説明ではないとも云われる⁴³⁾。 γ -globulin が刺激開始当初に於て減少の傾向を示すのは、非温熱的皮膚刺激(第2度火傷よりは軽度の皮膚刺激)の場合、刺激後第14日前後に γ -globulin の著しい増加を来たと云われている⁵³⁾こととは、むしろ逆の現象であり、これは皮膚刺激の強弱の差異によるものと思われた本実験に於ては特に抗体成分の増加を来たしてないと考えられる。

血漿の性状を現わす1つの重要因子とされる⁵⁴⁾ A/G 比は刺激開始後第11日、15日に軽度の逆転をみているが、その程度は僅微であり特に有意の変動としては考えられない(附 Table 4)。

3) 脂質代謝に対する作用について

刺激前の健常値の平均は 148.5 mg/dl であった。連続刺激の場合、血清総コレステロール値は刺激開始後に漸増の傾向を示し、第11日に最低値となり、刺激中止後1乃至2週間で略々前に復した。変動差は刺激中 5.7 mg/dl 、中止後 2.5 mg/dl であり、全期では 5.7 mg/dl であった。血清脂質中コレステロールは磷脂質と共に細胞を構成し、細胞機能に關与する重要な成分で胆汁中にも多量に含まれる。

刺激による軽度の増加は細胞賦活現象の結果と思われ、血球中に主として存在する遊離型エステル⁵⁵⁾の分離も考えられる (附 Table 5, Fig. 3)。

b) 血液に関する検査

1) 血色素量

刺激前の健常値の平均は 74-93% であった。単一刺激の場合には、その変動は殆んどみられなかった。刺激前後に於ける変差は $-2-+4\%$ であり、変動差は 6% であった。

連続刺激の場合には、刺激開始後漸減の傾向を示し、第11日に於て最低となり、刺激中止後に漸増して前に復する傾向を示した。

変動差は刺激中 28%、中止後は 17% であり、全期では 28% であった (附 Table 6, 7, Fig. 4, 5)。

2) 赤血球数

刺激前の健常値の平均は 647-673万であった。単一刺激の場合には、刺激後僅かに増加を示した。変差は $+40-+103$ 万で、変動差は 103万であった。連続刺激の場合には、刺激開始後より減少を示し、刺激中止後は漸増して、第28日乃至第35日に於て略々前に復した。変動差は刺激中 124万、中止後 98万であり、全期では 124万であった。

色素係数は、赤血球数の変動が血色素量の変動に準じている為変化は認められなかった。血色素1分子は1分子の酸素と結合し、酸化血色素として血液瓦斯運搬を為す機能を有し、赤血球中の血色素は大約40%を占め、その組成の割合は一定している為血色素量と赤血球数は略々平衡状態にある。本実験に於ても血色素量と赤

血球数との増減は一致してみられた。非温熱的短期刺激 (有痕灸) に於ては、血色素量の変動がないと云われ⁵⁶⁾⁵⁷⁾、温熱的短期刺激 (無痕灸刺激) の場合にも8日値迄は同様に影響がないと述べている³⁷⁾。

一方、非温熱的長期刺激の場合血色素量及び赤血球数に著明な好影響を与える事が云われるものもあり⁵⁸⁾、刺激開始後第1週より漸増し、6週間連続刺激終了後第7日に著明に増加すると述べている。本実験に於て連続刺激第11-15日に於て著明な血色素量、赤血球数の減少をみた事は、連続刺激効果の現われではないかと考えられる。而して刺激中止後に於て増加傾向がみられた事は、刺激の生体に及ぼす効果の一般通有性でないかと思われる (附 Table 6, 7, Fig. 4, 5)。

3) 白血球数

刺激前の健常値の平均は 6392-6536 であった。単一刺激の場合には刺激後1時間に於て減少し、それ以後は逆に増加傾向を示した。刺激開始後の変差は $-600-+575$ であり、変動差は 1175であった。連続刺激の場合には刺激後減少し第8日に最低値を示し、刺激中止後漸増して第36日に略々前に復した。その変動差は刺激中 1253、中止後 828 であり、全期では 1253 であった。

非温熱的刺激 (火傷灸) に於ては、幾多の先人の研究者により、刺激による白血球増多が報告されている³⁷⁾⁵⁷⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾。本実験に於ては刺激第7日に稍減少するが、一定の傾向は認められなかった。之れは試獣乃至被検体の相異による実験成績の差異と看做すべきであろう。

非温熱的刺激の場合の白血球増多は、火傷の場合に於ける白血球増多と類似した現象であり、本実験に於てみられた結果は、上記の理由も考えられるが、第一これらと本質的に異なる刺激効果の為と思われる。

因みに加温療法やそれと類系の灸刺激たる温熱的刺激 (非火傷灸) 等に於ても白血球増多が云われるが、Rosenow⁶³⁾ の Hinnstichleukozytose は温中枢を刺激したものであり、黒津⁶⁴⁾ も亦白

血球支配中枢は体温調節部位であることを述べているが、非温熱的刺激の場合直ちに副交感神経興奮により温中枢の興奮性が高められる事が考えられ、温熱的刺激の場合では、その影響が現われないか又は遅いのは造血臓器の機能亢進を待ってからではないかと思われる（附 Table 6, 7. Fig. 4, 5）。

4. 小括及び結語

以上を総合するに、健常家兎に就いての実験成績に於て、無痕灸なる温灸刺激を以てする軽度の皮膚（体表面部）刺激によって生ずる所謂皮膚内臓反射反応に関する若干の知見を得る事ができた。然しその何れの場合もその反応の変動は生理的動揺範囲若しくは僅かにそれを越える程度のものでしかなかったが、それは Controlversuch、且つは基本的予備実験としての本実験の性格上、被検動物が健常体であった等の為でもあったろうが、それにしても無処置の場合と比較して自から差異の認められる事は、全成績総合の傾向からみて窺い知る事ができる。又単に条件的に惹起された Stress 反応とも異なる傾向でもあった。即ち単一刺激に於て何れの検討成績に於てもその反応の仕方は比較的シーソー的、拮抗的であり、又連続刺激に於ても第8日-第11日に於て刺激に対する反応が少くとも有意義に認められ、且つその反応の変動差に於ても刺激時の反応成績は、刺激後のそれと比較して約2倍の動揺を示している事等を注目せねばなるまい。

翻って鍼灸刺激は石川（日出鶴丸）、笹川（久吾）等一連の京都大学系検索の結果、実に複雑豊妙に自律神経に作用することが判り出している。即ち、藤井⁶⁵⁾は家兎に対する小児針の皮膚刺激の実験的研究に於て、灸刺激は先ず交感神経興奮をもたらすと述べているが、寺本⁶⁶⁾、奏⁵⁰⁾等の鍼灸の科学的裏付け研究に於ける成績もそれとの深い関係を想わせる実験成績である。即ち寺本等は鍼灸刺激は交感、副交感両神経系を興奮させる要素ありとし、当初交感神経要素の興奮を招来し、次いで副交感神経系の興奮を招来すると解せねばならぬとしているが、それ

らの研究成果検討の結果から交感、副交感両神経の両要素交互興奮作用乃至拮抗交替作用即ちシーソー現象の理が主張されるようになり、中谷⁶⁷⁾の皮膚通電抵抗による実験で、更にその理を基礎医学的乃至臨床医学的に究明した。然しそれ等一連の研究は尙多くの臨床成績の追加と理論的検討の補填を俟たねばならぬので、交感、副交感両神経の独自性作用⁶⁸⁾⁶⁹⁾の事に迄触れてないが、結果として被刺激生体個体の全機刺激後の状態は副交感神経緊張に傾く様に落ちつくとしている。換言すれば灸刺激の神経性調整機に及ぼす影響の本質は拮抗機（シーソー現象）挑発的で、而かもその匡正的であるが、結局は副交感神経緊張昂進的におちつくもののだとするものの様である。

一方皮膚即ち一般的には体表面部と内臓との連関性は、マッケンジー氏知覚過敏現象、ヘッド氏痛覚過敏帯、ポッテンジャー氏肺知覚反射、ボルダス氏筋圧痛点、ラングレー氏二重支配法則その逆理とも看做される石川（日出鶴丸）氏の求心性二重支配法則等から知られ、皮膚（体表面部）刺激に依って、組織、臓器の興奮即ち相同終局性が亢まるが、健者の皮膚刺激によって引き起される自律神経系の一時的の乱れも、更に二次的に内分泌乃至臓器運動の適応症候群の変徴を招来すると云われている⁷⁰⁾。即ち、北岡⁷¹⁾は蛙に対して皮膚刺激を与えるとその部位に依って、胃の収縮頻度の異なるを記載し同一断区でも背部より腹部の方が鋭敏である事を述べ、高木⁷²⁾は、体表部達閾圧迫で種々の内臓に半側性の変化の現われることをみている。又逆に成田⁷³⁾は内臓疾患に際し、皮下組織の知覚異常知見を撮診（Tsumamischindan or, Pinch-diagnosis）に依って観、腹部疾患に於て知覚異常感部位の特定性を臓器に依って推定し得るとしている。又小野寺（直助）⁷⁴⁾は、その所謂小野寺の圧痛点に依り各内臓疾患の診断根拠となるべき事実を明らかにしているが、此等一連の事柄は皆内臓と皮膚（体表面部）との相関性を認めるものである。皮膚刺激に於ける鍼灸効果の機転を、W. Scheidt⁷⁵⁾（ハンブルグ大学教授）

は、neurische leit werklehre (神経制御装置論) 即ちSynneuron説の見地から解説しているが、此れは、外表性生体神経系は、一括して、その全機全体が、全神経系に対してエネルギー発生機たるの役割をはたすとし、此れはポテンシャル効果 (電位効果) を伴って発現する組織緊張の大部分は全て人体中の皮部、筋肉、腺のうちに発生するものであり、而かも組織緊張に伴って併発するポテンシャル効果に依って、神経終末部の伝導線維環が布置されてゆくものと云って居る。之れによるとまた生体一部の障碍刺激は、その部に緊張を生ずるが、之れが一定の平衡作用に依って相反的に調節し合って緊張の差を伝えて、細胞組織の活性化を起し種々の効果を表わす。而かして毀損している皮膚 (体表面) 部位に分布する植物性 (即ち自律) 神経は、所属する脊髄の接続分節に迄、波及するというが、之れはまた之れに活性化を惹起して長期に一定の活動継続状態に保つ様にして置くのだというのである。

かくて皮膚 (体表面部) 刺激に依る鍼灸効果の長期性、障碍場の誘導性という事も、うなづかれる所であり、皮膚刺激に依る特定脊髄断区へのつながりも解される所だとしているのであるが、本検討成績はこれ等の理の極めて一端を窺い得るところのものあるを想わしめるを以て此種刺激対反応検索実験の無意味でない所以を

想うに足るものと云ってよからう。

以上を要約すると

1) 健常家兎に対する無痕灸刺激なる温熱的刺激程度の軽度な皮膚 (体表面部) 刺激に於ても、人の病体に就き病態生理学的刺激点で検索した部位 (経穴) では、有意の刺激効果が認められる。

2) 此の有意の刺激効果即ち施灸の反応とみらるべき現象は、動物 (家兎) では、自律神経と錐体外路系にも作用する事から、又刺激部が脊髄神経外側或いは脊髄神経末端で、胸腹部境である事が思われる事から、此の刺激反応は一応高位中枢からの伝導を考えたい。

3) 単一刺激 (1回刺激) では、その刺激効果は交感、副交感両神経の交互拮抗作用を想わしめる現象が推定される。而かして刺激当初の成果は交感神経興奮的である事が想われる。

4) 連続刺激 (14回刺激) では、8-11日目に於て一応刺激反応期を認められるが、此れは病体に対する灸刺激効果を想うに當って興味ある事柄である。

5) 刺激中止後、略3週目に於て、これ等の刺激効果的反應徴候は旧に復する傾向がみられる場合が多い。

6) 刺激効果の変動差に就いては、刺激中のそれは刺激中止後のそれと比べて約2.5倍と認められる成績が得られる。

(A) Data on normal rabbits

Table 1. Changes in serum electrolytes (mEq/l) of normal rabbit before and after single stimulation.

time electrolytes	before	after stimulation 1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	variance ※	range of variance
Na	167.1	168.2	175.0	172.0	169.4	171.3	175.0	0~+7.9	7.9
K	5.15	5.50	5.10	4.85	4.65	4.75	4.85	-0.5~+0.35	0.85
Ca	7.03	7.08	6.90	6.75	6.60	6.61	6.72	-0.43~+0.05	0.48
Cl	107.5	121.0	108.0	108.2	113.5	117.0	119.1	+0.5~+13.5	13.5

※ variance : (each values after stimulation)-(control value).

Table 2. Serum electrolytes (mEq/l) of normal rabbit before and after repetitive stimulations.

time (day) electrolytes	before	after stimulation 4 th	range of variance							during stimula- tions	after cessation of stimu- lations	through whole period
			6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th			
Na	164.0	150.2	160.1	158.7	153.2	151.3	147.4	145.0	146.1	13.8	19.0	19.0
K	4.60	4.52	5.12	4.37	4.58	4.15	4.31	4.60	4.58	0.97	0.29	0.97
Ca	6.78	6.83	7.55	6.57	6.58	6.55	6.58	6.71	6.50	1.00	0.28	1.05
Cl	108.1	107.5	111.3	108.3	109.5	106.1	107.7	112.2	113.0	5.2	5.5	7.2

Table 3. Changes in serum proteins and their fractions of normal rabbit before and after single stimulation.

time	before	after stimulation 1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	variance	range of variance
Total protein	6.7	6.5	6.6	6.5	6.4	6.5	6.6	-0.3 ~ 0	0.3
Albumin { %	56.3	56.2	56.7	58.9	59.7	57.7	58.0	-0.1 ~ +3.4	3.5
g/dl	3.77	3.63	3.74	3.83	3.82	3.75	3.83	-0.12 ~ +0.06	0.18
Globulin { %	43.7	43.8	43.3	41.1	40.3	42.3	42.0	-3.4 ~ +0.1	3.5
g/dl	2.93	2.85	2.86	2.67	2.58	2.75	2.77	-0.35 ~ +0.07	0.35
A/G ratio	1.2	1.3	1.3	1.4	1.5	1.3	1.4	+0.1 ~ +0.2	0.2
α -globulin { %	11.0	11.7	11.6	11.2	10.8	11.8	10.2	-0.8 ~ +0.6	1.6
g/dl	0.74	0.76	0.77	0.73	0.69	0.77	0.67	-0.07 ~ +0.03	0.1
β -globulin { %	12.1	12.9	13.2	10.3	8.7	11.4	10.3	-3.4 ~ +1.1	4.3
g/dl	0.81	0.84	0.87	0.67	0.56	0.74	0.68	-0.25 ~ +0.06	0.31
γ -globulin { %	20.6	19.2	18.5	19.6	20.8	19.1	21.5	-2.1 ~ +0.9	3.0
g/dl	1.38	1.25	1.22	1.27	1.33	1.24	1.42	-0.16 ~ +0.04	0.2

Table 4.

Changes in serum proteins and their fractions of normal rabbit before and after repetitive stimulations.

time (day)	before	after stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	range of variance		
										during stimulations	after cessation of stimulations	through whole period
Total protein	6.9	6.6	6.6	7.0	6.5	6.9	6.9	6.8	7.0	0.5	0.2	0.5
Albumin { %	59.1	50.2	53.6	52.5	48.2	47.0	53.0	55.4	58.9	12.1	0.1	12.1
g/dl	4.10	3.31	3.59	3.55	3.14	3.25	3.61	3.80	4.13	0.96	0.52	0.96
Globulin { %	40.9	49.8	46.4	42.5	51.8	53.0	47.0	44.6	41.1	12.1	6.1	12.1
g/dl	2.80	3.29	3.01	3.45	3.36	3.65	3.29	3.00	2.87	0.85	0.49	0.85
A/G ratio	1.44	1.00	1.16	1.11	0.93	0.89	1.10	1.23	1.39	0.55	0.34	0.55
α -globulin { %	13.0	16.2	18.4	19.1	17.7	15.1	12.4	13.7	13.1	6.1	1.3	6.7
g/dl	0.89	1.05	1.04	1.31	1.24	1.18	1.05	0.80	0.96	0.36	0.19	0.36
β -globulin { %	14.4	17.8	17.0	17.8	23.3	25.2	21.2	20.3	16.0	10.8	6.8	10.8
g/dl	0.99	1.15	1.11	1.35	1.81	1.79	1.46	1.38	1.12	0.8	0.47	0.8
γ -globulin { %	13.5	16.7	13.2	11.3	9.4	10.1	10.7	11.9	11.4	7.3	2.8	7.3
g/dl	0.92	1.09	0.86	0.19	0.61	0.68	0.78	0.82	0.79	0.48	0.12	0.48

Table 5.

Changes in total serum cholesterol (mg/dl) of normal rabbit before and after repetitive stimulations.

time (day)	before	after stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	range of variance		
										during stimulations	after cessation of stimulations	through whole period
	148.5	148.3	152.5	150.5	154.0	151.2	149.0	149.5	151.0	5.7	2.5	5.7

Table 6. Changes in hemogram of normal rabbit before and after single stimulation.

time	before	after stimulation 1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	variance	range of variance
Hb	74%	74	75	74	78	75	72	-2 ~ +4	6
erythrocytes (10^4)	647	750	733	721	687	688	690	+40 ~ +103	103
leucocytes	6392	5792	6170	6033	6967	6633	6908	-600 ~ +575	1175

Table 7. Changes in hemogram of normal rabbit before and after repetitive stimulations.

time (day)	before	after stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	range of variance		
										during stimula- tions	after cessation of stimu- lations	through whole period
Hb	93%	83	81	84	65	71	76	80	83	28	18	28
erythrocytes (10 ⁴)	673	567	549	554	565	576	575	609	622	124	98	124
leucocytes	6536	6275	6341	5283	6475	5800	5708	5791	6213	1253	828	1253

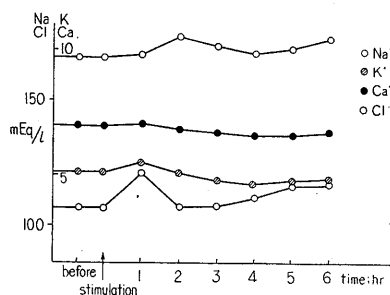


Fig. 1.

Changes in serum electrolytes of normal rabbit before and after single stimulation.

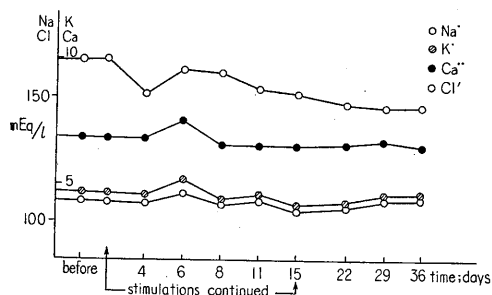


Fig. 2.

Changes in serum electrolytes of normal rabbit before and after repetitive stimulations.

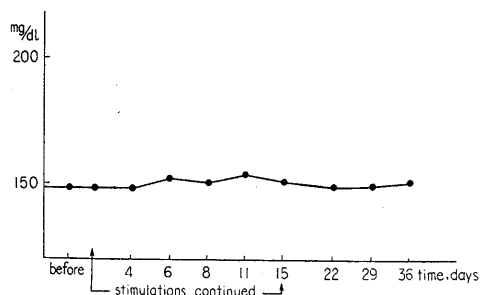


Fig. 3.

Changes in total serum cholesterol of normal rabbit before and after repetitive stimulations.

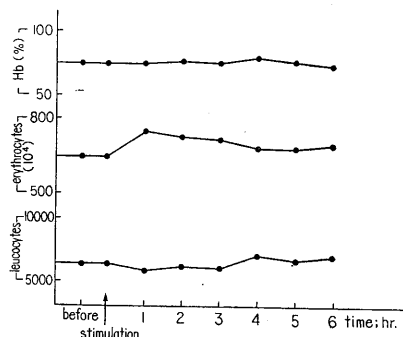


Fig. 4.

Changes in hemogram of normal rabbit before and after single stimulation.

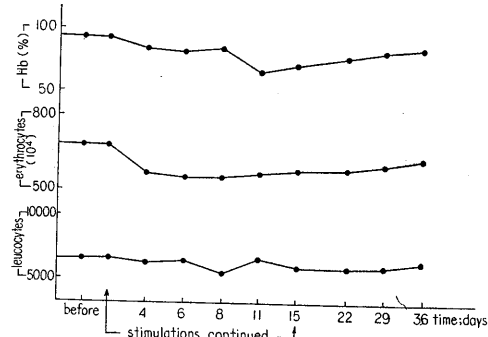


Fig. 5.

Changes in hemogram of normal rabbit before and after repetitive stimulations.

B. 肝障害家兔に対する皮膚刺激効果

1. 序言

肝は、Teilfunktionの集合である総合新陳代謝器官で、機能面よりすれば解離性を有し、その機能障害時にも肝全機の侵されるという現象は、臨床的に殆んど認められず代償作用の極めて大きい事が知られている。

又、その病理組織学的所見と機能検査成績とは必ずしも一致しないので(1)(76)(77)(78)(79)、機能検

査成績をもってのみでは肝の疾患程度を診誤る惧れがある。此の点で、機能検査と形態学的病変との照合が必要のこととなる。

翻って肝形質細胞に最も関連の深いのは、肝細胞が蛋白生産⁸⁰⁾⁸¹⁾⁸²⁾を行なっている関係上、肝に関する液性調整機、特に血液の蛋白代謝の探索が問題であって、形能不離の立て前からも重要な事柄である。それで斯うした見地から、血液資料によって、蛋白代謝を中心とする物質代謝を検討する事は、肝機能を追及する上に於て肝要な事柄といわねばなるまい。

蛋白代謝毒である DL-Ethionine 作働による肝障害を検索の対象とする事なども斯うした肝の病態生理を究める上に於て要を得た方法とせねばなるまいが、その際人工障碍肝を作って、その個体の液性調整機転を検討することなどは、此の種の研究目的にとって賢明な方法であろう。斯かる場合人体に就いて検討する場合の予備的実験とする場合がある。本章の実験は、斯うした目的で行なわれたものである。此の意味に於て前章の研究も亦予備的基礎実験と云う可きである。

2. 実験

a) 実験資料

上記の目的で家兎に就いて実験的肝障害作成に DL-Ethionine (α -amino- γ -ethyl thiobutyric acid) を用いたが、この薬剤は methionine 類似の構造を有し、生体には methionine の代謝拮抗物である事が知られている⁸³⁾。

Farber⁸⁴⁾, Wachstein⁸⁵⁾, Jensen⁸⁶⁾等はラット、マウスに於て、本物質が脂肪変性を惹起せしめると報告し、又この脂肪肝生成は蛋白の代謝障碍によるものであらうと述べられているが⁸⁷⁾、本実験では、雄性健常家兎の 2.5 kg 前後に対して、DL-Ethionine 10 mg/kg 3日間皮下注射をして肝細胞に軽度の脂肪変性を認める脂肪家兎を作って、これを実験に供した。病理組織像では、肝中心細胞脂肪化に依る空胞変性が認められた。

b) 実験方法

一定期間餌育した家兎に就いて、肝障害作成

前1週間に採血し、之の5羽以上の算術平均をもって健常値とし、同じく肝障害比較値は、2%水溶液 DL-Ethionine の家兎 10 mg/kg 3日間連続皮下注射後の採血液の算術平均値とし、刺激開始後は之れに対する修正比例値となした。而かして、第4日目より前章実験の項記載に準じた皮膚刺激を開始し、採血時期、その他の条件は全て前章の要領によった。検査事項は、前章に於けると同じく物質代謝、血液検査その他、肝機能検索に関しては、排泄能検査として、Bromsulphalein (B. S. P) 検査を行なった。此れは Rosenthal¹⁾²⁾³⁾の変法によった。即ち、Hepathosulphalein注射後(第一化学製)10mg/kg を家兎の辺縁耳静脈より注入し、正確に10分後、反射側の辺縁耳静脈より採血し、血清を分離し、光電光度計を用いその透過率からB. S. P %を求めた。

代謝能検査に於いては、物質代謝検索の外、血清膠質反応として Thymol 濁濁反応 (T. T. T), Cephalincholesterol 絮状反応 (C. C. F), Lugol 反応を行なったが、T. T. T は Maclagen⁸⁸⁾⁸⁹⁾の方法により血清 0.2 cc を採り、Thymol 緩衝液 6 cc に加えて30分間室温に放置したものを光電光度計を用い、その透過率から Thymol 単位を求めた。C. C. F⁹¹⁾⁹²⁾は、Cephalincholesterol 試薬による血清蛋白の絮状反応を求めた。

Lugol⁹³⁾ 反応は、被検血清 0.05 cc と Lugol 液同量とを時計皿の上で混和せしめ、その沈降反応の有無を観察する事により検索をした。その判定基準は、混和後1分以内に凝集を認めたものを強陽性(卅)、3分迄に認めたものを中等度陽性(卅)、5分迄に凝集が認められたものを弱陽性(+)、とし、5分以上経過するも凝集を認めないものを陰性とした。

尚、刺激後の動揺による最大値と、最小値と、肝障害作成後の比較値との差を夫々変差値とし、変差値の最大幅差値を変動差値とし、刺激影響による動揺値をみることにした事は、前章に於けると同じである。

3. 実験成績及び考按

a) 物質代謝に関する検索

1) 電解質代謝に対する作用に就いて生活基本小体論²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾が、生機発現の元基とするところの「生活基本単位」の構成主材たる Liponucleoprotein 複合体の活性が、アルカリ土金属イオンで著しい消長を示すことは、青山⁴⁶⁾、鈴木⁴⁷⁾、上野⁴⁸⁾等の業績を根拠とする該論の主張する所であるが、斯かる生機学が示唆する理で明らかなる如く、電解質の代謝は、種々の病態に於いて障害を受け血清にもその影響の及ぶものであるが、肝障害家兎に於いては血清電解質 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Cl^- 共に健常のそれと比較して低値をしめしている。此れは DL-Ethionine による蛋白代謝障害から電解質失調を来したものと解される。

単一刺激の場合には、肝障害作成後の Na の比較値平均は 158.4 mEq/l であったが、刺激後、略 1 時間間隔の増減変動をしめした。変差は $-1.4-4.1 \text{ mEq/l}$ であり、従って変動差は 5.5 mEq/l であった。健常に於いての変動差 7.9 mEq/l と比べ 2.4 mEq/l 低い。K の比較値平均は、 4.05 mEq/l であった。刺激後、3 時間迄増加、4 時間以降に減少し、何れも刺激前より低値は無く、変差は $0-+5.6 \text{ mEq/l}$ 、従って変動差は 0.56 mEq/l であった。健常に於ける変動差 0.85 mEq/l と比べ 0.29 mEq/l 低い。Ca の比較値平均は 6.80 mEq/l であった。刺激後 2 時間迄増加、3 時間以降減少し、変差は、 $-0.15-+0.34 \text{ mEq/l}$ 従って変動差は 0.49 mEq/l であった。健常の変動差 0.48 mEq/l と比べ 0.01 mEq/l 高い。Cl の比較値平均は 106.0 mEq/l であった。刺激後、その値は 4 時間迄、比較値より高く、5 時間、6 時間で低い。変差は $-0.5-+4.5 \text{ mEq/l}$ 従って、変動差は 5.0 mEq/l であった。健常に於ける変動差 13.5 mEq/l より 8.5 mEq/l 低い。

単一刺激に於いて、Na 量始め K、Ca、Cl 量とも殆んど認め得べき変動を示さないのは、刺激の累積がなく、反応を起すには刺激の弱いことが思われるが、健常に於いては変動差が肝障害のそれより高く、時間的により変動範囲も広い。故に健常の方が、交感神経緊張、副交感神

経緊張バランスによるイオン流動が大きいといえよう。特に Ca の変動差は、健常の夫れと比べ変らず Ca の動きの鈍い事を認めるものである (附 Table 8, Fig. 6)。

連続刺激の場合、Na は障害肝比較値平均 149.2 mEq/l であり、夫れの健常値平均は、 159.2 mEq/l であったが、刺激開始後 36 日迄健常値より高値を示した事はなく、障害肝値よりは、低値を示さなかった。而かして、刺激開始後の最高値をしめしたのは 15 日目であった。刺激開始後の障害肝比較値との変動差は、刺激継続中は、 8.9 mEq/l であり、刺激中止後は、 7.3 mEq/l であった。健常のそれは夫々 13.8 mEq/l 、 19.0 mEq/l であり何れも障害肝の場合より高い動揺値であった。

K は、障害肝比較値の平均は 3.58 mEq/l であり、その健常値平均は 5.14 mEq/l であったが、刺激開始後 36 日迄障害肝比較値よりも高値であり、殊に第 6 日、8 日に高値であった。障害肝比較値との変動差は、刺激継続中 2.66 mEq/l であり、刺激中止後は 1.57 mEq/l であった。健常に於けるそれは夫々 0.97 mEq/l 、 0.29 mEq/l であり障害肝の動揺の方が大きかった。

Ca は、障害肝比較値平均は 6.50 mEq/l でありその健常値平均は 6.65 mEq/l であった。刺激開始後 22 日迄は、障害肝より高値を示し、29 日、36 日に低値を示した。障害肝と比較値との変動差は、刺激継続中 0.31 mEq/l であり、刺激中止後は 0.08 mEq/l であった。健常のそれは夫々 1.00 mEq/l 、 0.28 mEq/l で何れも障害肝の場合より高値であった。

Cl は、障害肝比較値平均 97.6 mEq/l であり、その健常値平均は 99.6 mEq/l であった。刺激開始後増加を示した。障害肝比較値との変動差は刺激継続中 6.3 mEq/l であり、刺激中止後は 4.8 mEq/l であった。健常のそれは夫々 5.2 mEq/l 、 5.5 mEq/l であった。

連続刺激に於いて、Na 量の刺激による変動差が、健常のそれに比べ低いのは、Na、K は、一定の割合に生体中に含まれることが生理的機能の発現に不可欠という点から障害肝に於いて

は、変調に対する適応性の鈍いことを思わせるが、Kに於いては、単一刺激の変動差は、健常の方が少々高値であるのに連続刺激では、障碍肝の方が、特に刺激継続中に於いて高値であるのは、刺激による影響と、Kの肝細胞との関連がある事からいわれるものであろう。

Clの変動は、一応Naに相関性を示している(附 Table 9, Fig. 7)。

2) 蛋白質代謝に対する作用に就いて

血漿蛋白質は、機能的の性状の異なる蛋白質からなり、一定の状態に保たれているとされているのであるが、病態に於いては、種々変化し疾患に依り一定の分画変動がみられるとされるのである。

肝障碍家兎に於いては、健常のものに比して総蛋白量(T.P), Albumin(AI)共低値でGlobulin(GI)は高値であった。凡そ障碍肝に於いては、此等の事は総て指摘される所である。

単一刺激の場合には、肝障碍作成後の、T.P比較値平均は 5.4 g/dl であったが、刺激によっても殆んどその変動を認めなかった。変差は $0-+0.1$ g/dl であり、従って変動差は 0.1 g/dl であった。健常の夫れは 0.3 g/dl で 0.29 g/dl 高い。AIの比較値平均は 2.63 g/dl で、刺激開始後、少々低下を示し刺激前より高値をしめすものはなかった。変差は $-0.11-0$ g/dl、従って変動差は 0.11 g/dl であった。健常のそれは 0.18 g/dl で、0.07 g/dl 高値である。

GIは比較値平均は 2.77 g/dl であった。刺激開始後高値を示し、全て比較値より高値であった。その変差は $0-+0.2$ g/dl、従って変動差は 0.21 g/dl であった。健常に於ける変動差 0.34 g/dl よりも 0.13 g/dl 低い値であった。

A/G 比は、刺激前 0.95 で刺激による変差は $-0.1-0$ 、従って変動差は 0.1 であった。健常の変動差 0.3 より 0.2 低い。

α -GIの比較値平均は 0.77 g/dl であった。刺激開始後、刺激前よりも高値を示した。その変差は $-0.01-+0.09$ g/dl であり、従って変動差は 0.1 g/dl であった。

β -GIの比較値平均は 0.85 g/dl であった。

刺激開始後のそれは多く刺激前よりも高値であった。その変差は $-0.01-+1.1$ g/dl、従って変動差 1.11 g/dl であり健常の変動差 0.33 g/dl よりも 0.78 g/dl 高値であった。

γ -GIの比較値平均は 0.80 g/dl であった。

刺激開始後はむしろ低値であった。その変差は $-0.08-+0.05$ g/dl、従って変動差は 0.13 g/dl であり、健常に於ける変動差 0.20 g/dl よりも 0.07 g/dl 低値であった。

単一刺激に於いて、T.P, AI, GIの動揺からいって、健常の場合よりも刺激による動きの少ないことが窺われ、また健常の場合、僅微乍ら一定の時間的動揺を認めるが、障碍肝に於いては認め難い。此れは肝細胞障碍に依る刺激反応度の低下が想われる(附 Table 10)。

連続刺激の場合には、T.Pは障碍肝比較値平均は、5.3 g/dl であり、その健常値平均は 5.8 g/dl であった。刺激開始後11日以降健常値に復しており刺激中止後は殆んど変動が認められなかった。障碍肝比較値との変動差は刺激継続中は 0.7 g/dl であり、刺激中止後は 0.5 g/dl であった。健常のそれは夫々 0.5 g/dl, 0.2 g/dl でありその差は殆んど認められない。

AIは障碍肝比較値平均 2.74 g/dl であり、その健常値平均は 3.61 g/dl であったが、刺激開始後、一時減少を示し、11日以降増加を認めた。変動差は刺激継続中は 0.71 g/dl であり、刺激中止後は 0.56 g/dl であった。健常のそれは夫々 0.96 g/dl, 0.52 g/dl であり健常の方が少々高値である。

GIは、障碍肝比較値 2.56 g/dl であり、その健常値平均は 2.19 g/dl で、刺激開始後増加の傾向にあった。変動差は刺激継続中 0.39 g/dl であり、刺激中止後は 0.49 g/dl であった。健常のそれは夫々 0.85 g/dl, 0.49 g/dl で障碍肝よりも高値を示す。

A/G 比は障碍肝にて 1.07、その健常に於いては 1.65 で刺激開始後一時逆転を示し11日以降に旧に復した。変動差は刺激継続中 0.35 であり、刺激中止後は 0.41 であった。健常の場合には夫々 0.55, 0.34 で健常の動きの方が少々大きい。

α -G1 は、障碍肝比較値 0.63 g/dl であり、その健常値平均は 0.55 g/dl であったが刺激開始後少々増加をしめた。変動差は刺激継続中 0.13 g/dl であり刺激中止後は 0.06 g/dl であった。健常のそれは夫々 0.36 g/dl , 0.19 g/dl であり健常の方が動きが大きい。

β -G1 は、障碍肝比較値平均 0.92 g/dl であり、その健常値平均 0.78 g/dl であった。刺激開始後少々増加の傾向を示し刺激中止後減少を示した。変動差は刺激継続中 0.11 g/dl 刺激中止後も 0.11 g/dl であった。健常のそれは夫々 0.80 g/dl , 0.47 g/dl であり健常の方が動きが大きい。

r -G1 は、障碍肝比較値平均 1.01 g/dl であり、その健常値平均は 0.86 g/dl であったが、刺激開始後増加の傾向を示し第8日に最高値を示し、刺激中止後漸減の傾向であった。変動差は刺激継続中 0.25 g/dl であり、刺激中止後は 0.23 g/dl であった。健常のそれは夫々 0.48 g/dl , 0.12 g/dl であって刺激継続中では健常の方が動きが大きい。

以上で A1 の易動度の著しいのが分かるが、A1 が極めて鋭敏に疾患に呼応して減少し、特に、他の体蛋白質に移行し易い性質を有す⁵⁴⁾という点から、A1 の減少は、蛋白生成の主たるところが肝なので低蛋白症の本質を形成するものと窺われる。

G1 の増加は、多く r -G1 の増加に従うものと思われるが、肝障碍時に於ける G1 の増加は、真の増加であり、肝細胞傷害が刺激となって、その生成が促進される⁹⁴⁾という事から、刺激当初の増加は肝細胞傷害の進行も考えられる処である。而かして、刺激中止後も未だ旧に復し得ないのは G1 の回復には日数を要すといわれている事⁹⁵⁾⁹⁶⁾が考えられよう。

また、 r -G1 の増加は最もよく肝の形態的障碍度を反映する¹¹⁾という点から考えるならば、 r -G1 の増加は肝炎惹起による肝細胞障碍の現われとせねばなるまい。そして刺激により一時それを助長せる如くみえ刺激中止後も回復の遅れることでも知られる如く36日で漸く多少の恢

復徴々の現われをみるといった有様である。臨床的に A1 の減少と G1 特に r -G1 の変動が主要なものであり⁹⁷⁾とされ A1 の減少と G1 の増加（特に r -G1 の増加）が、相関関係のある点¹²⁾⁹²⁾⁹⁸⁾からも、A1 減少と r -G1 増加とは窺われるが肝炎の場合 r -G1 の増加が遅れる⁹⁸⁾⁹⁹⁾という点から刺激により r -G1 の増減に影響を与えたものともみられる（附 Table 11）。

3) 脂質代謝に対する作用に就いて

肝障碍家兎に於いては、健常家兎に比して血清総コレステロール値は低い。即ち、連続刺激の場合、肝障碍作成後の血清総コレステロールの比較値平均は 112.8 mg/dl であり、その健常値平均は 146.7 mg/dl であった。刺激開始後当初減少を示したが第8日より回復の傾向をしめた。而かして障碍肝比較値との変動差は刺激継続中は 22.9 mg/dl であり、刺激中止後は 21.8 mg/dl であった。健常に於けるそれは夫々 5.7 mg/dl , 2.5 mg/dl であり障碍肝の動揺の方が大きい。

脂質代謝は肝でも、肝外組織でも本質的には余り変らないが肝の代謝過程に特異的な酵素系の活性が高い故、生体全体としてみる時、肝の脂質代謝能は大きいと云われ¹⁰⁰⁾、肝で形成されたコレステロールは容易に血漿中に出現するといわれる¹⁰¹⁾が、障碍肝の健常値よりも低く刺激に反応しておるのは、肝の脂質合成能の低下が思われ刺激開始後の変動は11日に最高値をしめす。此れは漸次回復の現われとみたい（附 Table 12, Fig. 8）。

b) 血液に関する検査

1) 血色素量

肝障碍家兎に於いては、血液の血色素量、赤血球数ともに健常のそれと比較して少々低値の傾向であった。

単一刺激の場合には、肝障碍作成後の血色素量の比較値平均は69%であったが刺激後に於いて殆んどその変動をみとめない。その変差は -2 — $+1\%$ 、従って変動差は3%であり、健常の変動差6%より3%低い。

連続刺激の場合には、肝障碍作成後に於ける

血色素量の比較値平均は71%であり、その健常値平均は76%であった。刺激開始後殆んど動揺を示さず15日に於いて稍々増加をしめしている。而かして刺激開始後の障碍肝比較値との変動差は刺激継続中は7%で刺激中止後は8%であった。健常のそれは夫々28%, 18%であり何れも高い(附 Table 13, 14. Fig. 9, 10).

2) 赤血球数

肝障碍作成後の赤血球比較値平均は466万であったが、刺激により殆んどその変動を認めない。血色素量とは相関を示す。変差は-35万-+16万、従って変動差は51万であった。健常のそれは103万であり52万低い。

赤血球数の増減は、健常の場合と同様に区々であるが、血色素量と連関性を示す事に变りはない。健常に於いて刺激による影響をみない事から変動差の健常に於けるより少ない事は、障碍肝に於ける影響と想われる。

連続刺激の場合、赤血球数は肝障碍作成後の比較値平均は641万であり、健常のそれは677万であったが、刺激開始後は血色素量に相関した動きを示した。その変動差は刺激継続中210万であり、刺激中止後は172万であった。健常のそれは夫々124万、98万で健常よりも高値であった。

赤血球数の増減と、血色素量のそれが相関を示すことは健常のそれと变りはない。

健常に於いて刺激影響は余り認められなかったが、此の事は障碍肝の場合にも云える。

唯健常に於いては、刺激継続中減少の傾向を認めたのに対し、障碍肝に於ては第8日以降稍々増加しておる違いがあるが此れは刺激効果によるものか、或いは自然の恢復機能に依るものかは不明である(附 Table 13, 14. Fig. 9, 10).

3) 白血球

肝障碍家兎に於いては、白血球数は健常のそれと比較して増加を示している。此れは肝炎を惹起しておるためと解される。

肝障碍作成後の白血球比較値平均は9066であったが、刺激により1時間後に稍々低値をしめす。2時間以降では稍々上昇をみた。

変差は-1033-+1434、従って変動差は2467で健常のそれに比べると1291多くあった。

白血球増多に就いては種々いわれるが、健常にて増減傾向は著明でないが一応自律神経影響のある所から、障碍肝に於ける2時間以降の多少の増加傾向は刺激影響が自律神経を介して何等かある事を想わせる。

連続刺激の場合には、肝障碍作成後の白血球数の比較値平均は8310であり、その健常値平均は7116であったが、刺激開始により刺激継続中減少の傾向をしめした。而かして刺激開始後の障碍肝比較値との変動差は刺激継続中は2487で、刺激中止後は3782であった。健常のそれは夫々1253, 828で健常に於けるよりも多数であった。

刺激により減少傾向を示したことは、健常に於けると变りなく、刺激効果の現われとみたい(附 Table 13, 14. Fig. 9, 10).

c) 肝機能に関する検索

1) Bromsulphalein (B. S. P) 検索

肝障碍家兎に於いては、健常のそれに比して、B. S. P%は高かった。

連続刺激の場合、肝障碍作成後のB. S. P%値平均は6.6%であり、その健常値平均は2.3%であった。刺激継続中は増加を示し、刺激中止後は29日以降に於いて減少を示した。その変動差は刺激継続中3.6%、刺激中止後4.9%であった。

連続無処置の場合、肝障碍作成後のB. S. P%平均値は8.4%であり、その健常値平均は2.5%であったが、経過により第8日迄高値を持続し、11日、15日に於いて稍々減少、22日、29日に於いて再度高値を示した。15日目迄の変動差は1.4%で、15日以降36日迄の変動差は4.2%であった。

変動差のみからいえば、刺激が逆効果を示しているが如く、事実刺激継続中は無処置の対比日数の比較に於いてその割合が高い。

然し刺激中止後、無処置の変動差の増加の割合は、刺激に於けるそれよりも高く特に減少の現われないのに比し、刺激に於いては29日、36日

と減少傾向を示している。此の事は刺激の遅効による結果と解したい (附 Table 15. Fig. 11).

2) 血清膠質反応に対する作用について

i) Thymol 濁濁反応 (T. T. T)

肝障害作成後の T. T. T 単位の平均は、0.45 であり、その健常値より高い。刺激開始後のうち刺激継続中、特に11日目が最高値を示し、刺激中止後29日以降減少を示した。

本反応の本態は充分解明されてない非特異的膠質反応である。平崎¹⁰²⁾は T. T. T は α - β -Gl によって弱い促進効果をうけ γ -Gl の増加で促進されるといい、斎藤¹⁰³⁾も斎藤-Kunkel 氏法により γ -Gl の増加は肝の蛋白代謝障害によるといい Mac Lagen¹⁰⁴⁾は、血清脂質と本反応との相関を述べている。 α - β -Gl 分画に脂質の含有多い事から11日前後に於いて T. T. T 単位の高い事は、 β -Gl の11日前後に於いて増加しておることと相関を示し刺激継続中の15日目迄は肝細胞障害のあるを想わせる (附 Table 16).

ii) Cephalincholesterol 絮状反応 (C. C. F)

肝障害作成後の C. C. F は陽性反応を示す。刺激開始後に刺激当初稍々その陽性度を増したが、15日以降陽性度の減少を認めた。一般に肝炎では Al, Gl の正常に於ける場合と異なり絮状反応の出現を容易にする事がいわれるが、Mac Lagen¹⁰⁴⁾は肝炎の場合 γ -Gl が本反応の促進力を強めるという点からいって、刺激当初の陽性度の比較的著明の現われは、 γ -Gl と或る程度の相関をしめしているものと思われる。又 Kabet⁹²⁾は β -Gl の増加も相関するというがこの事にも窺われ得る (附 Table 16).

iii) Lugol 反応

肝障害作成後の Lugol 反応は陽性を示す。Lugol 反応は T. T. T, C. C. F と同じく肝障害に於いて鋭敏に反応するといわれる。而かして刺激当初 T. T. T, C. C. F と相関を示している (附 Table 16).

4. 小括及び結語

皮膚 (体表面部) 内臓反射機転を検せんとし

て、家兎の皮膚体表面部に於ける人体の経穴に該当するところの特定の刺激点に対し、無痕炎なる温熱刺激を加えてその反応を検したところ被検動物の生活が正常の場合、刺激効果は多少とも認められたのであるから、即ち温熱刺激を加えてその反応を検すると被検動物の生活が正常の場合既に刺激効果は多少とも認められたのであるから温熱的刺激の如きを以てしても尙、何がしかの反応のあるものという前提のもとでは肝障害に於いては少くとも之れと同様或いは更にそれ以上当然生体は何等かの刺激の影響を受けるべきが予想される。即ちその神経性調整機転の方面としては主として神経を介し高位中枢よりの肝への影響も有ると目されるが、本章の検索成績に於いては、その多くの変動差の経過によってみる如く健常の夫れと比べ障碍肝に於いては、その刺激反応度の弱い現象を示しているに過ぎない。然し此れが灸刺激の肝障害に対する反応としては無効とは云い難からう。然し如斯検索法の徹底は近代医学の金科玉条とする因果論の上に置かれてあるので、因としての刺激に対し果なる現象が吾人の認識に明瞭に出て来なければならない。斯ういう観点からは上記の如く此種の刺激効果は寧ろ微弱な感を抱かねばならないだろう。

翻って東洋医学的に之れを省察すれば、それは全体医学的の傾向を多分に有する処から尙、条件論的に観てもっと複雑な因果関係を求めねばならぬものでないかを考えさせられる処がある。被検体は動物であって而かも健常体である。本実験で使用した刺激点は東洋医学で病的な人体に就いて得た経穴乃至経絡に關係のある点である。之等に関しては、明確なる因果論の上に立つ近代医学の到底承服出来ない見解を根底として推論する¹⁰⁵⁾ 節もあって、之等を近代医学の守る因果論の見地から勘考する事は吾人の推理常識の許さない処ではあるが近代医学の盲点たる全体医学的の見解に就いては十分の注意と自戒とを必要とするものであるまいか。或いは杉原¹⁰⁶⁾のごとく哲理を東洋医学に重く考える必要もあるだろう。斯ういう観点から本章

に於いて得られた「果」なる事実は実験的に存外寡少であっても尙、健体に於いて、また已に前章の如き *Ancleutung* を得ていることでもあり、A及びBの検索の成果から吾人は人類の病体に就いて本実験の主旨を検討してみる可きだと考えるものである。中谷研究の予備的基礎に於いても此れと同様な壁に遭遇せんとした事実がある事を吾人は想起するものである。

一方鍼灸刺激の伝達、マッケンジー理論を以てのみ解明されたかの如く解すむきもあるが、それは科学的に十分証明され得たものとは云い難い。敢えて自然科学的懐疑論に陥る訳ではないが現今の自然科学は因果の理を明らかにする処甚だ少しとする趣きは多々あるからである。辛うじて中谷⁶⁷⁾の良導絡経路の発見によって経絡の橋渡しとなり得ると目されるものはあろう。第一此の経絡中の肝疾に有効なりとされる特殊刺激点、所謂東洋医学でいう「ツボ」を動物では決められない。また一般に動物では反応を起すべき鋭敏な神経諸点をつかみ難い。然し乍らその刺激部位が、脊髄両外側であり、乳線上である点が健常に於いて反応を鋭敏ならしめ障碍肝では鈍ならしめるが如く、此れは却って障碍肝に有効に作用しておる証査であるかも

知れぬ。その刺激当初に於いて多くの機能に却って増悪の傾向のみられたのは多少の病態の助長をうながしたかも分からぬ。而してその多くの検査に於いて刺激中止後1週目に於いて検査結果の増悪する傾向のみられるのは、刺激効果の絶たれる為めとも解し得られよう。

遮莫実験によって得られた事実に拠って以上を要約すると。

1) 単一刺激に於いては、健常に於ける如く交感、副交感両神経の交互変動が著明にみられない。

2) 単一刺激、連続刺激共物質代謝変動差値は健常家兎の方が大きい。

3) 連続刺激に於いて、刺激当初現象的に増悪の傾向を示し、15日目に至って少々良好なる結果が見られる。

4) 刺激中止後3週目に大略生機復旧乃至昂進の徴がみられる。

更に、これ等を要約考察するに、本検索の如き障碍肝生起の当初には、東洋医学の所産たる経穴、経絡の本質が未だ十分発現しないので斯る刺激点への刺激効果が十分に現われないものと解すべきであるまいか。C項は特に之れを想わしめるに十分であろう。

(B) Data on rabbits with injured liver.

Table 8.

Changes in serum electrolytes (mEq/l) of rabbit with injured liver before and after single stimulation.

time electrolytes	before	after stimulation 1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	variance	range of variance
Na	158.4	157.6	162.1	161.2	162.5	162.4	160.1	-1.4 ~ +4.1	5.5
K	4.05	4.45	4.53	4.61	4.40	4.38	4.32	0 ~ +0.56	0.56
Ca	6.80	6.91	7.14	7.05	6.83	6.75	6.65	-0.15 ~ +0.34	0.49
Cl	106.0	110.5	108.7	107.5	108.5	106.1	105.5	-0.5 ~ +4.3	5.0

Table 9.

Changes in serum electrolytes of rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

time (day) electrolytes	values in normal rabbit	after stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	during stimula- tions	after cessation of stimu- lations	through whole period
Na	159.2	149.2	157.0	157.6	156.8	156.2	158.1	156.5	155.2	156.4	8.9	8.9
K	5.14	3.58	4.35	6.24	5.42	5.01	5.20	5.15	5.13	5.05	2.66	2.66
Ca	6.65	6.50	6.60	6.82	6.81	6.78	6.73	6.56	6.52	6.48	0.31	0.34
Cl	99.6	97.6	97.0	101.7	97.3	97.3	103.3	102.1	101.6	102.4	6.3	6.3

Table 10.

Changes in serum proteins and their fractions of rabbit with injured liver before and after single stimulation.

time	before	after stimulation 1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	variance	range of variance
Total protein	5.4	5.4	5.5	5.4	5.5	5.5	5.4	0~+0.1	0.1
Albumin { %	48.7	47.8	47.2	47.7	46.8	45.8	47.5	-2.9 ~ -0.9	2.9
g/dl	2.63	2.58	2.60	2.58	2.57	2.52	2.57	-0.11~0	0.11
Globulin { %	51.3	52.2	52.8	52.3	53.2	54.2	52.5	+0.9 ~ +2.9	2.9
g/dl	2.77	2.82	2.80	2.82	2.93	2.98	2.83	+0.03~+0.21	0.21
A/G ratio	0.95	0.91	0.90	0.91	0.88	0.85	0.91	-0.1 ~ 0	0.1
α -globulin { %	14.3	14.1	15.6	14.7	14.9	15.2	15.4	-0.2 ~ +1.3	1.5
g/dl	0.77	0.76	0.86	0.79	0.81	0.84	0.83	-0.01~+0.09	0.1
β -globulin { %	15.8	18.3	17.0	15.5	17.5	19.2	17.4	-0.3 ~ +3.4	3.7
g/dl	0.85	0.99	0.94	0.84	0.96	1.06	0.94	-0.01~+1.1	1.11
γ -globulin { %	21.2	19.8	20.2	22.1	20.8	19.8	19.7	-1.5 ~ +0.9	2.4
g/dl	1.14	1.07	1.11	1.19	1.14	1.09	1.06	-0.08~+0.05	0.13

Table 11.

Changes in serum proteins and their fractions of rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

	time (day)	values in normal rabbit	after before stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	range of variance			
											during stimula- tions	after cessation of stimu- lations	through whole period	
Total protein		5.8	5.3	5.2	5.4	5.4	5.7	5.9	5.7	5.8	5.7	0.7	0.5	0.7
Albu- min	{ %	62.2	51.7	47.7	45.4	47.1	54.2	53.6	49.3	54.8	57.9	8.8	8.6	12.5
	{ g/dl	3.61	2.74	2.48	2.45	2.54	3.09	3.16	2.81	3.18	3.30	0.71	0.56	0.73
Globu- lin	{ %	37.8	48.3	52.3	54.6	52.9	45.8	46.3	50.7	45.1	42.1	8.8	8.6	12.5
	{ g/dl	2.19	2.56	2.72	2.95	2.86	2.61	2.74	2.89	2.62	2.40	0.39	0.49	0.49
A/G ratio		1.65	1.07	0.91	0.83	0.89	1.18	1.15	0.97	1.21	1.38	0.35	0.41	0.41
α -glo- bulin	{ %	9.4	17.9	11.8	12.6	11.6	9.6	10.5	14.8	10.4	10.8	8.3	7.5	8.3
	{ g/dl	0.55	0.63	0.61	0.68	0.63	0.55	0.62	0.66	0.60	0.62	0.13	0.06	0.13
β -glo- bulin	{ %	13.5	17.4	19.2	18.7	18.2	15.8	16.2	15.8	16.8	15.1	3.4	2.3	3.4
	{ g/dl	0.78	0.92	1.00	1.01	0.98	0.90	0.96	0.90	0.97	0.86	0.11	0.11	0.11
γ -glo- bulin	{ %	14.9	19.0	21.3	23.3	23.1	20.4	19.7	20.2	18.0	16.2	4.3	3.6	7.1
	{ g/dl	0.86	1.01	1.11	1.26	1.25	1.16	1.16	1.15	1.04	0.92	0.25	0.23	0.25

Table 12.

Changes in total serum cholesterol (mg/dl) of rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

time (day)	values in normal rabbit	before stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	range of variance			
										during stimula- tions	after cessation of stimu- lations	through whole period	
	146.7	112.8	98.8	110.3	122.1	138.1	128.5	110.6	137.7	132.4	39.9	27.1	39.9

Table 13. Changes in hemogram of rabbit with injured liver before and after single stimulation.

time	before	after stimulation 1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	variance	range of variance
Hb	69%	67	67	67	68	69	70	-2~+1	3
erythrocytes (10 ⁴)	466万	431	462	457	468	482	480	-35~+16	51
leucocytes	9066	8033	10500	9266	10216	9600	9750	-1033~+1434	2467

Table 14. Changes in hemogram of rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

time (day)	values in normal rabbit	before stimulation	after stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	range of variance		
											during stimula- tions	after cessation of stimu- lations	through whole period
Hb	76%	71	69	68	70	71	75	67	75	68	7	8	8
erythrocytes (10 ⁴)	677	641	483	521	668	563	703	491	663	592	210	172	210
leucocytes	7116	8310	7433	7391	7216	6212	5823	6041	7001	9823	2487	3782	4000

Table 15. Changes in BSP value in rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

time (day)	values in normal rabbit	before stimulation	after stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	range of variance		
											during stimula- tions	after cessation of stimu- lations	through whole period
stimulated group	2.3	6.6	7.2	8.5	9.5	10.2	8.0	11.5	9.2	8.3	3.6	4.9	4.9
untreated group	2.5	8.4	9.2	9.8	9.2	8.8	8.7	12.2	12.6	11.6	1.4	4.2	4.2

Table 16.

Changes in serum colloid reactions of rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

time (day)	values in normal rabbit	before stimulation	after stimulation 4 th	6 th	8 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th	range of variance		
											during stimula- tions	after cessation of stimu- lations	through whole period
T.T.T	0.15単位	0.45	0.50	0.65	0.65	0.75	0.60	0.85	0.55	0.50	0.3	0.4	0.4
C.C.F	—	+	+	+	+	+	±	±	±	—			
Lugol R.	—	+	+	+	+	±	—	—	—	—			

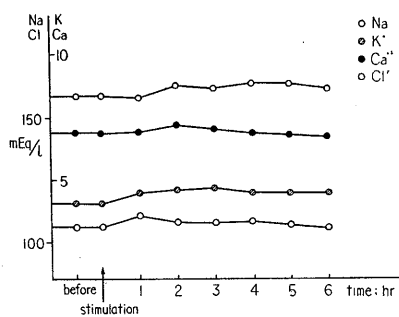


Fig. 6.

Changes in serum electrolytes of rabbit with injured liver before and after single stimulation.

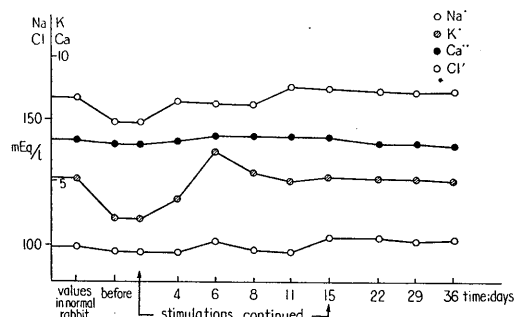


Fig. 7.

Changes in serum electrolytes of rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

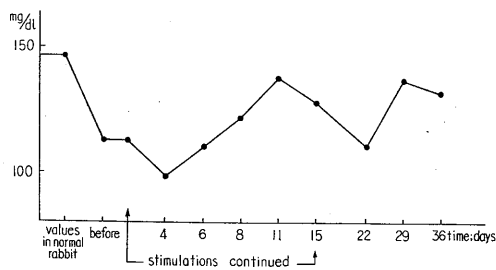


Fig. 8.

Changes in total serum cholesterol of rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

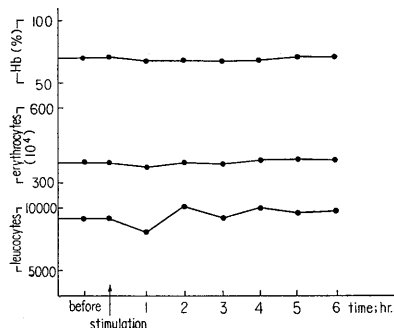


Fig. 9.

Changes in hemogram of rabbit with injured liver before and after single stimulation.

C. 肝障害人体に於ける皮膚の特殊刺激点刺激効果

1. 序 言

対症療法といい病源療法というも、刺激療法からすれば帰する処は1つである筈であるが、療法としての刺激は、対症病源の種々相によりその応用範囲は実に広く殆んど総ての疾患に、此の両者が複雑に用いられるだけである。が然し一面刺激療法は、また個体の有する治療能力を賦活せしむる事に主眼を置くものとまた局部疾患に対する局所的のものもある。斯かる刺激療法は洋の東西によりその形式は異なるが何れも人体の神経性調整機転と液性調整機転との両者を目標とするものである。西洋的のそれに比して東洋的のそれは神経性調整機転就中反射に重点を置くかの如き感を与える憾がある。西洋的に刺激療法を求めると、生物化学的的刺激療法として、蛋白療法、ワクチン療法、ツベルクリン療法、溶液注射療法、重金属療法等をあげる

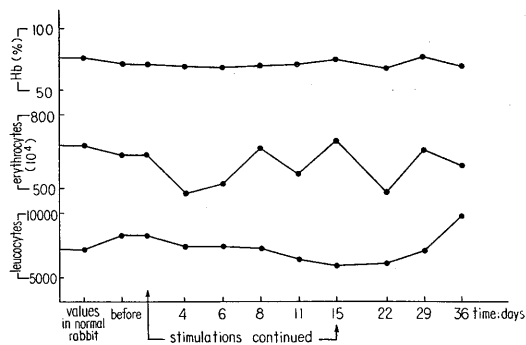


Fig. 10.

Changes in hemogram of rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

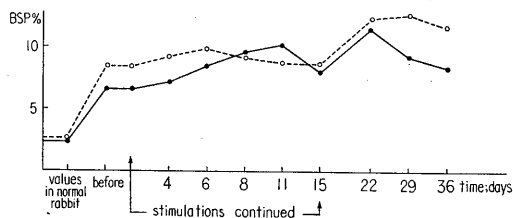


Fig. 11.

Changes in BSP value in rabbit with injured liver before and after repetitive stimulations.

事が出来、物理的的刺激療法としては、放射能療法、局部刺激療法等があげられるであろうが、之等に対する生体の反応の種類に至っては実に無数といって過言であるまい。然し刺激療法を取扱う者にとって斯かる応接に遅ない複雑な事柄よりも、近代科学が刺激効果を実証的に検討する際に用いる被刺激体（即ち生体）の複雑さが寧ろ重要な問題であろう。端的に之れを云えば、動物実験の成果を人体に於ける刺激効果と看做し又は対比する場合である。此れは刺激対刺激効果に関する「笹川¹⁰⁷⁾の三原則」(刺激の強さ、刺激の仕方、被刺激体の興奮性)の中、刺激を受けるものの興奮性に関する事柄である。

著者は、斯かる観点から本論文に於ける動物試験成績の総てを人体実験と対比せんとするものであるが、此種の実験の性質上その実験例の存分に豊富なる事の困難性の難点である。此の欠点は機会を得て筆を改め度い。

2. 実験並びに其の成績

a) 予備操作

実験に先立ち、予備操作として肝障害者選定の為、鍼灸学校の職員及び生徒中より無作為に200名を抽出し、スクリーニングテストを行なった。その第一段階として検尿を実施した。採尿は、早朝空腹時とし、ウロビリノーゲン及びビリルビン反応検査及び参考として、尿蛋白の定性反応を行なった。即ちウロビリニン体はレフエーネ氏ウロビリノーゲン半定量法により尿中ウロビリニンの状態を検した。ビリルビンはグメリン氏法により検し、又尿蛋白の定性反応は、ズルフォサリチル酸法に依った。判定基準は、レフエーネ氏法により早朝にて稀釈8倍以上を陽性、グメリン氏法偽陽性以上の者を要再検者とした。

疲労時に、肝機能の障碍されることは、田村¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾等の報告がある。此の点を考慮に入れて、要再検者に対し、1週間後同一条件で前述の如く再検を行なった。再検により明らかに肝機能不全と認められる者5名に就いて、更に肝機能検査の中、異物排泄機能検査(B.S.P検査)及び血清膠質反応検査(T.T.T, C.C.F, Lugol反応)に就いて検索を行ない、それを刺激前のデーターとした。

b) 実験方法

肝機能不全と認められた各例に対して皮膚刺激を加え、刺激後の肝機能の経る変化を観察した。

刺激法及び刺激部位は動物実験例と同一に行なった。然し人体に対しては、至適刺激と思われる度数即ち7回(7壮)の刺激回数となし、動物実験と同様2週間毎日1回宛の皮膚刺激を加えた。

採血、採尿は刺激開始後第6, 11, 15, 22, 29, 36日目に行ない、得た結果を刺激前と比較した。

c) 実験成績

例1) 後○金○ 59才 ♂ 職員

(既往歴) 特記すべき事はない。

(現症) 約2年前より時として右季肋部に圧

迫感及び腰痛を覚えた。最近に至り食思不振、倦怠感を訴える事が多くなった。

平温、平脉、体格栄養中等度、眼結膜稍々帯黄色、胸部理学的所見なく心音、心界は正常、肺肝境界第6肋間、腹部、肝は右季肋下約1.5横指に触れ軽度の圧迫痛を訴えた。腹部緊張は中等度。

尿所見 Urobilinogen 反応 Lephene 氏法×16(+), Bilirubin 反応(+), Eiweiss(±), Zucker(-)

肝機能 B.S.P 検査(45分值)8.5%, T.T.T 2.95単位, C.C.F(±), Lugol R.(+)

(刺激部位) 肝俞(両側肩胛下縁を結ぶ線上にて、背柱外側縁)及び期門(両側乳線上9, 10肋骨間)の夫々左右2箇所。

(実験結果) 肝機能の改善は、11-15日目に現われたが、刺激中止後旧に戻る傾向であった。自覚症状は刺激開始後、第11日目頃より快を云う。

例2) ○田○子 58才 ♀ 職員

(既往歴) 約5年前に関節リウマチに罹患する。生来アレルギー体質を有する(慢性蕁麻疹、湿疹等)、心臓肥大(初発不詳)。

(現症) 常に全身倦怠感を訴う。時に下肢に浮腫を発生する。平温平脉、体格稍々小、栄養中等度、顔貌稍々蒼白、眼結膜稍々帯黄色、手掌柑皮症により稍々帯黄色調を呈する。胸部、肺音は生理的で、心濁音界左方に肥大し、心音は収縮期性雑音を聴取する。

肺肝境界 第6肋間、腹部 平坦、緊張軟、触診上肝は触れない。

尿所見 Urobilinogen 反応 Lephene 氏法×8(+), Bilirubin 反応(+), Eiweiss(-), Zucker(-)

肝機能 B.S.P 検査(45分值)4.6%, T.T.T 1.85単位, C.C.F(+), Lugol R.(+)

(刺激部位) 肝俞(背部)及び期門(胸部)。

(実験結果) 肝機能の改善は、刺激開始後第11-15日目より現われ、刺激中止後も、その機能を持続する傾向にあった。自覚症状は、11日目より脱力感の回復傾向が見られた。

例 3) 中○義○ 57才 ♂ 職員

(現症) 慢性胃弱, 飲酒 1 日平均 1-2 合程度 (約 180 ml), 季肋部痛, 全身倦怠を訴う。

平温平脉, 体格栄養中等度, 顔貌正常, 胸部理学的所見なし, 肺肝境界 第 6 肋間, 腹部 肝稍腫大, 右季肋部より約 2 横指触れ, 辺縁稍々硬, 腹部緊張中等度, 板状を呈す。

尿所見 Urobilinogen 反応 Lephene 氏法 $\times 16$ (+), Bilirubin 反応 (+), Eiweiss (±), Zucker (-)

肝機能 B.S.P 検査 (45 分値) 11.4%, T.T.T 2.80 単位, C.C.F (+), Lugol R. (+)

(刺激部位) 期門 (胸部)

(実験結果) 刺激中及び終了後を通じ特に肝機能の改善は望めなかった。

例 4) ○我○治 19才 ♂ 学生

(既往歴) 特に記すべき事はない。

(現症) 腰痛を訴える。

平温平脉, 体格稍々大, 栄養中等度, 胸部, 理学的所見正常

肺肝境界 第 6 肋間, 腹部平滑, 軟

尿所見 Urobilinogen 反応 Lephene 氏法 $\times 8$ (+), Bilirubin 反応 (±), Eiweiss (-), Zucker (-)

肝機能 B.S.P 検査 (45 分値) 4.5%, T.T.T 1.45 単位, C.C.F (+), Lugol R. (+)

(刺激部位) 期門 (胸部)

(実験結果) 肝機能は刺激開始後約 1 週目に改善され, 自覚症は皆無になった。

中止後旧に復する傾向がみられた。

例 5) 佐○文○ 21才 ♀ 学生

(既往歴) 小児麻痺により現在尙右肢跛行を認める。

(現症) 腰痛, 軽度。

平温平脉, 体格栄養中等度

胸部理学的所見 正常

肺肝境界 第 6 肋間

腹部 平坦, 軟

尿所見 Urobilinogen 反応 Lephene 氏法 $\times 8$ (+), Bilirubin 反応 (±), Eiweiss (-), Zucker (-)

肝機能 B.S.P 検査 (45 分値) 3.2%, T.T.T 1.0 単位, C.C.F (+), Lugol R. (±)

(刺激部位) 肝俞 (背部)

(実験結果) 左側に於いて刺激感が鈍で, 右側に於いて稍々過敏であった。肝機能の改善は第 6 日目に於いて認められ, 刺激中止後も之れを持続した (末尾附表参照)。

3. 小括及び考按

以上の実験によって最軽度の障碍と目される例 4, 例 5 に於いては刺激後 6 日目前後より肝機能の微が窺われ, 自覚症も消失しておる。

例 2, 例 1 に於いても 11-15 日目頃より肝機能の改善, 自覚症の減退が現われた。例 3 に於いては, 肝機能は改善されなかったが, 自覚症にて気分の稍々爽快なるを云い, 多少食欲亢進を認めた。此等の事からいわれる事は, 人体に於いては比較的明確に早期に於いて刺激中症状の緩解することが分るが, 肝障碍動物に於いては, どちらかと云えば刺激後に, その証の現われと云う違いが察せられる。健常動物に於いての反応期 8-11 日目に對比すると, 高位中枢の関与する事から複雑な神経機能の相違が考えられる。

例 1, 2, 4 に於いて刺激中止後旧に復するの傾向は, 刺激三原則¹⁰⁷⁾ より観て刺激方法が適宜でなかった事が考えられ, 一般に単一個所の刺激が適宜であった場合に最も治効を現わすという事から云えば例 2 は之れに当てはまらない。本実験に於いては寧ろ刺激頻度の度による方がより重要点であった様に思われる。即ち例 4, 例 5 よりも重症と目される例 1, 例 2 に於いて, 刺激度数の倍する為に肝機能の比較的早期に改善せられた事が思われる。因みに長浜²⁴⁾等の集めたデーターに於いて, 1 個所の度数が 2 回の場合には Urobilinogen の消失が 1 ヶ月かかり, 1 個所の度数が 7 回の場合には 1 週間で消失している。

之れを高田¹¹⁰⁾, 奏⁵⁰⁾等がみた肝機能にたいする現象的 Adrenalin 作動では機能亢進を, Pilocarpin, Acetylcholin では機能の抑制する事によって勘考すれば, 刺激当初の交感神経興奮

性が考えられる。又血清膠質反応が夫々或程度の相関性を示した事は、より以上此の事が云われるものと考えられる。

而かして、肝障碍動物では寧ろ刺激中の機能増悪、中止後の改善という事は刺激三原則から種々検討せねばならぬであろうが刺激の通有性を思わせる。此の理は運動生理に於ける重要な根本原則の1つであって、スポーツの如き個体をはじめ生体組織の生活力低下の刺激が取り除かれた後適當の栄養が供給されれば低下前の体力に増したものに恢復する事は体力医学既知の根本重要原則であって、此の恢復増強度は生体の生活力が旺盛なる質(若い等)なる程著明である。例えば、戦時中に於いて栄養貧困であった者が食糧の改善によって旧に倍する生長をみた事などであるが、本邦の力士に終戦後角力史以来曾ってない強大体力者を出した事なども亦此の理による。即ち人体に対する一種の Yaro-bization である。

而かして鍼灸治効に関し經驗的には良好なる事実が数々あるが、之れを正しく体系づける根拠に欠け、唯實驗事実によって比較的科学的に推論を下すに止まる事が多く、刺激生理学的基礎理論からは、個体環境の異なる人体に意味づける事の難しさが思われるものである。於茲、吾人は更めて刺激生理学に於ける理と事実との照合の難解であるを思うものである。刺激治効は又原形質賦活作用に依るという抽象的事柄にも解明が与えられはしないかと思うが、大谷¹¹¹⁾

は刺激作用の治効を纏めて、1) 原形質賦活作用説、2) 免疫物質産生説、3) 血行障碍改善による病巣組織機能の改善、4) 病巣組織液の新陳代謝亢進等を云うも、鍼灸刺激の一般作用と特殊作用から之等の何れも関与されるものであろうが、一方灸の治効は、後藤¹¹²⁾、青地⁵⁶⁾等によれば、ヘッド氏帯を通してなされるとするも、中谷⁶⁷⁾の良導絡見地よりすれば多くの疑義の生ずる事が想われる。

又、間中¹¹³⁾は、皮膚刺激の影響を総括して1) 刺激により障碍の非恒常性、2) 刺激の非特異性、3) 障碍の拡散、4) 時間的因子の関与する事をあげている。

何れにせよ鍼灸治効の統一性を計る為には、刺激生理に専ら用いられる電氣的刺激より考慮して、少くとも科学的實驗に於いては刺激三原則¹⁰⁷⁾の中、刺激方法を電氣的に行ない得る可能性が本實驗、温熱的刺激から窺えるものである。

4. 結 語

如上の如き見地よりすれば、動物体に就いての鍼灸刺激の如き刺激効果、即ち治効と人体に於ける夫れとの対比は現今に於ける科学的方法としては余程の困難性を認めるに吝かならざるものではあるが、前にも言及した様に之れに拘泥し過ぎればそれは科学懷疑論となる可く、本章の成績と前章動物試験成績との差程度は、之れをこの種研究の Versuchsfehler と看做す可きではあるまいか。

(C) Data on human subjects.

Table 17. 後○金○ 59 ♂ Stimulating points: ventral and dorsal side.

time (day)		before stimulation	after stimulation 6 ht	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th
serum reaction	B. S. P%	8.5	8.1	6.9	4.5	4.3	5.9	5.5
	T. T. T	2.95	2.95	2.75	2.30	2.45	2.50	2.70
	C. C. F	+	+	+	+	+	+	+
	Lugol R.	+	+	+	±	±	+	+
urine reaction	Urobilinogen R.	(×16)	(×8)	(×8)	(×8)	(×8)	(×8)	(×16)
		+	+	+	+	+	+	+
	Bilirubin R.	+	+	+	+	±	+	+

Table 18. ○田○子 58 ♀ Stimulating points: ventral and dorsal side.

time (day)		before stimulation	after stimulation 6 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th
serum reaction	B. S. P%	4.6	4.3	2.1	1.3	1.0	1.1	2.1
	T. T. T	1.85	1.80	1.20	1.00	1.10	1.10	1.15
	C. C. F	+	+	±	±	±	±	+
	Lugol R.	+	+	+	±	±	±	±
urine reaction	Urobilinogen R.	(×8)	(×8)	(×8)	(×8)	(×4)	(×4)	(×8)
	Bilirubin R.	+	+	+	±	±	±	+

Table 19. 中○義○ 57 ♂ Stimulating point: ventral side.

time (day)		before stimulation	after stimulation 6 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th
serum reaction	B. S. P%	11.4	11.2	10.8	10.7	11.5	10.9	11.1
	T. T. T	2.80	2.45	2.55	2.35	2.45	2.25	2.32
	C. C. F	+	+	+	+	+	+	+
	Lugol R.	+	+	+	+	+	+	+
urine reaction	Urobilinogen R.	(×16)	(×8)	(×8)	(×8)	(×8)	(×16)	(×16)
	Bilirubin R.	+	+	+	±	±	+	+

Table 20. ○我○司 21 ♂ Stimulating point: ventral side.

time (day)		before stimulation	after stimulation 6 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th
serum reaction	B. S. P%	1.45	0.90	0.90	0.35	0.40	0.55	1.00
	T. T. T	+	±	—	—	±	—	±
	C. C. F	+	±	—	—	—	—	—
	Lugol R.	±	±	—	—	—	—	—
urine reaction	Urobilinogen R.	(×8)	(×8)	(×4)	(×2)	(×2)	(×2)	(×4)
	Bilirubin R.	+	±	±	—	—	+	+

Table 21. 佐○文○ 19 ♀ Stimulating point: dorsal side.

time (day)		before stimulation	after stimulation 6 th	11 th	15 th	22 th	29 th	36 th
serum reaction	B. S. P%	3.2	2.1	1.3	1.1	0.5	0.2	0.4
	T. T. T	1.00	0.30	0.25	0.15	0.25	0.55	0.85
	C. C. F	+	+	±	±	—	—	±
	Lugol R.	±	±	±	—	—	—	—
urine reaction	Urobilinogen R.	(×8)	(×8)	(×4)	(×2)	(×2)	(×2)	(×4)
	Bilirubin R.	+	+	±	—	+	+	+

Ⅲ. 形態学的検索

D. 肝の病態生理学的極微構造

1. 序 言

肝病態を皮膚内臓反射機転をもって、機能学的の見地より検索せんとして家兎及び人体の皮膚刺激からの反応結果をもって検索してみたが、肝機能は解離性を有し機能的の検法による結果を以てのみでこれを律せんとするに充分で

あるとは云い難く、形能不離なる自然認識の常道をもって、本章に於いては形態学的見地から Submikroskopisch の認識世界に於ける肝細胞の極微構造を観察する事によってその形態学的変化と機能との相関を論ぜんとし本実験を行なったものである。斯かる極微の Order の検討が自然認識に役立つ事は屢々吾人を鼓舞することがあるもので、例えば疲労に就いては、従来如何なる化学的、生化学的の検法を以てして

も疲労という生機に対してはその原因の探求をはじめ疲労発見の指標探索研究でも決定的な極め手がなかったが、田村¹³⁾、森¹⁴⁾の如く筋超原線維乃至その生活基本小体の如き極微構造の探求によって化学検法以上の成績が得られたように、疲労時乃至機能障害時に於ける肝細胞の形態学的研究に関しても何か従来吾人の知り得た指標以上のものが得られぬかが考えられる処である。

斯かる方面の研究としては、従来光線顕微鏡による朝比奈¹¹⁴⁾、沢田¹¹⁵⁾等の報告はあるが、此れらの検索方法では特記すべき形態の変化は認められなかった。その後高田、佐藤¹¹⁶⁾等は疲労時に於ける肝細胞の電子顕微鏡的極微構造を検索し、第一次疲労困憊時の如き軽疲労に於ける肝細胞の極微構造は正常肝細胞に比較して著明なる電顕的变化は認められないが、此の事実は、肝機能の代償性が極めて大なることの証查であろうと論じている。更に同系統の研究進展の結果として、田村、森等は人工的に惹起した動物の疲労肝が電顕的極微認識によって化学的検法以上の疲労判定を為し得ることを立証している。これらのことから疲労の本質に就いては、電子顕微鏡による形態的变化を検索することにより一層明確に論ずることが可能となった。

翻って肝細胞中の Mitochondria の構造と肝機能との関連性に就いては、従来光線顕微鏡的にも可成り論じられて来たが、これも科学的精確な極め手が無い儘に経過して来たものの様であるが、最近井上(硬)、古田¹¹⁷⁾等は、此の關係について電子顕微鏡的検索を加え、その極微構造の変化と肝機能との相關について明快な論及をしている。この電顕的認識が如斯ことがわかるならば、著者はこの Mitochondria 以外の肝細胞内原形質極微構造に依っても同様の判断乃至は、それ以上の事を観察し得るのではないかとの Arbeitshypothetisch な構想を抱き、この見地から動物実験によって、Ethionine による肝障害家兎と健常家兎との肝細胞原形質の極微構造検索を行ない一定の知見を得たので、茲

にその結果を報告する。著者の着目する肝細胞内構造の極微構造としては Mitochondria 以外に Endoplasmic reticulum に焦点を置くものであって、如斯見解は Palade¹¹⁸⁾¹¹⁹⁾始め小倉、田代、王¹²⁰⁾¹²¹⁾等「細胞化学系」電顕検討者等の認識学派的記載を綜合批判する笹川¹²²⁾等の示唆に於いて已に充分之れを予想し得る処でもある。

2. 実験

a) 実験資料

実験には雄性健常家兎(体重 2.5 kg 前後)に對し、DL-Ethionine 10 mg/kg 連続 3 日間皮注後第 3 日のもの、これに對し 2 週間人体に於ける肝患治療経穴該当の刺激点に連続皮膚刺激を加えたもの、および刺激終了後更に 3 週間放置したものを選び、それ等の肝細胞を電顕資料とし、對照として更に高度の肝障害家兎、即ち DL-Ethionine 30 mg/kg 連続 3 日間皮注後第 3 日のもの、無処置の雄性健常家兎及び DL-Ethionine 10 mg/kg 連続 3 日間皮注後無処置第 36 日のもの等を比較検討した。

b) 実験方法(電子顕微鏡査資料作製方法)

對照並びに各実験群家兎を脱血致死せしめ、手早くその肝臓を 1-2 mm 角の截片とし、M/100 Phosphate-buffer, 0.25 mol Sucrose, 1% OsO₄ 液で pH 7.4 の固定液中に投入、氷室内 4 時間固定、以下 Palade の法により試料を作製した。

即ち試料は、日本ミクロトーム製ウルトラミクロトーム(RU-5 型)ガラスナイフを使用 0.02-0.05 μ の超切片とし、脱包埋する事なく日立電子顕微鏡(HU-10 型)により觀察並びに写真撮影を行なった。

3. 実験成績及び考按(健常肝と障碍肝即ち脂肪肝)(附録電子顕微鏡写真参照)

對照並びに各実験群の肝細胞に對する電子顕微鏡觀察の結果、次の如き所見を得た。即ち、

a) 健常家兎に於ける肝細胞所見

核は円形乃至類円形を示し、核質は一様に笹川の生活基本小体²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾を想わしむる微細顆粒状を呈する極微小体が充満している。核膜

は、所謂二層膜で、その極微構造はSjöstrand¹²³⁾ 124) の Doublemembrane 乃至小倉¹⁶⁾の三層構造と同一である。Endoplasmic reticulum も亦二層膜、三層構造を示し、これらにより正常の細胞膜極微構造が窺われる。

Mitochondria は大略球形乃至橢円形をしめし、形状としては正常を想わしむるに充分であるが、その内部構造は稍々不鮮明である。

然し乍ら膨潤を考うべきものは無く、Crista mitochondria 様なる膨潤の徴は現われていない (附 Fig. 11, 12)。

b) 障碍肝家兎 (DL-Ethionine 10 mg/kg×3 皮注に依る軽度肝障碍時) に於ける肝細胞所見

Fig. 14, 15の両者に於いて同一の条件による侵害度が可成り相違する事を想わせられる。之れは当然の現象であって、刺激 (電顕鏡査術式による諸操作) は同一であっても之れを受ける生体、更に詳しくはその標本鮮度により刺激効果即ち染色認識度を異にすべきは笹川の刺激対刺激効果の三原則¹⁰⁷⁾ に照して明らかな事柄である。核膜、Mitochondria 及び Endoplasmic reticulum は共に膨潤を想わしむる異常をしめす。Fig. 15に於いて特に明瞭であるが、比較的侵害度の小さい標本と思われる Fig. 14に於いても、既に Endoplasmic reticulum の三層構造の乱れ、就中 Mitochondria の変形乃至 Crista mitochondria様の像が認められる (附 Fig. 14' 15)。

c) 障碍肝家兎 (DL-Ethionine 30 mg/kg×3 皮注に依る中等度肝障碍時) に於ける肝細胞所見

b) の場合と同一薬物による処置をしたものであるが、唯薬物の使用を3倍量とした場合で Fig. 16, 17共に最早や肝の極微構造である事を窺い得ぬ迄に変化を示している。

即ち Endoplasmic reticulum は殆んど認められず Mitochondria も亦全く変形し、その膨潤度は Cristae mitochondria をすらみとめ難い迄に電顕像の乱れを生ずるに至っている。又比較的著明に Mitochondria と Endoplasmic

reticulum との凝集化が認められ、酸性の pH で資料を固定した時にみられる変化によく似ている。即ち、此の組織が Acidosisに傾いているのではないかと想像され、この事は Ethionine が脱水素酵素系に阻害因子となり、T. C. A Cycle に障碍が起るためと考えられる状態にある (附 Fig. 16, 17)。

d) 障碍肝家兎 (DL-Ethionine 10 mg/kg×3 皮注) に対する2週間連続皮膚刺激終了直後に於ける肝細胞所見

之れに得られた肝細胞所見は **b)** に於ける Fig. 14, 15と大差なく殊に Fig. 19は Fig. 15に酷似し、Endoplasmic reticulum は辛うじてその存在が認め得る程度を示し、Mitochondriaの変形はFig. 14, 15以上に甚しい。此の事は連続皮膚刺激直後に於いては未だ肝細胞侵害に対する修復的機転が充分でなく、従って肝機能障碍が除かれるに至らない為と思わねばならぬ (附 Fig. 18, 19)。

e) 障碍肝家兎 (DL-Ethionine 10 mg/kg×3 皮注) に対する2週間連続皮膚刺激後3週間経過 (第36日) に於ける肝細胞所見

Fig. 20, 21, 22 共に連続刺激終了直後に比較して、肝機能の改善を想わしむる所見をみる。

殊に Mitochondriaに於けるよりも寧ろEndoplasmic reticulum に於いてその傾向がみられる。Fig. 22 刺激部位背側 (肝兪相当部) では Fig. 20, 21刺激部位腹側 (肝門相当部) に比較して時に核質、核膜、Endoplasmic reticulum に於いて優れた構造を示している。即ち、この所見だけから観れば、背側部刺激の方が好影響を及ぼすものと考え得るが、他の同種電顕像を参照して云えることは、連続刺激終了直後に比して肝機能恢復を想わしむべき形態を明らかに認め得べきことである。就中 Mitochondria に於けるよりも Endoplasmic reticulum に於いてそれがよく窺え得ることは、前者に比して却って後者が肝細胞機能を適確に窺い得べきものなるを想わしむるといってよからう (附 Fig. 20, 21, 22)。

f) 障碍肝家兎 (DL-Ethionine 10 mg/

kg×3 皮注) に対する無処置経過 (第36日) に於ける肝細胞所見

e) に於ける肝機能回復の窺えることは、一見斯かる刺激が回復に有効なのか、或いは斯かる刺激を加えずに放置しても肝の如き回復力旺盛な臓器の細胞では自然治癒的に如斯好ましい像となるのではないかを判別するために無処置のものとの比較を為した。即ち、e) の Fig. 20, 21, 22 に対比して Fig. 23 に於いては核質、核膜、Endoplasmic reticulum, Mitochondria 共に、その極微構造の乱れの明かであるものと看做し得るのであるが、目立って特に著しい差異のみとめられないのは、これ亦他の機能的検索実験の事実と照合して良く合致する点で形能不離の理を思うに充分なるを感ずるものである (附 Fig. 23)。

4. 小括及び結語

以上の結果を検討するに、今回の実験では肝機能と形態との関連について、これを Mitochondria 以外の細胞内構造でも論じ得るや否やについて検索を行なったが、その結果 Endoplasmic reticulum でも、或いはそれは機能回復判断という点だけでは Mitochondria 以上にこれを云い得る事をみだした。それ故 Mitochondria だけでなく Endoplasmic reticulum をも加えて肝の機能を知り得るものであることが判明したわけである。

この見地から逆に、動物実験では Ethionine による肝障害家兎と健常家兎との肝極微構造の差異を区別する事ができた、といっても循環論的矛盾論ではない。即ち Ethionine による肝障害家兎の肝は電顕学界既定の知見たる健常家兎の夫れと比較して Mitochondria 及び Endoplasmic reticulum の極微構造の乱れを明らかに認め得た。而かして連続皮膚刺激直後に於いてよりも刺激終了後3週間経過の場合に、無処置のそれと対比して肝機能の改善を想わしめる所見を得た。殊に Mitochondria に於けるよりも、寧ろ Endoplasmic reticulum に於いて然りと云い得

る。

此の事は肝機能を Mitochondria で探求し得るという最近の知見 (井上硬¹¹⁷⁾) に対して、寧ろ Endoplasmic reticulum で、其れがより明瞭に判断し得る指標たる事を想わしむるものである。

又、此の電顕的所見だけからみれば、刺激部位は背側部 (肝俞) の方が胸部 (期門) よりも優れた影響があると考えてもよからう。

又、極微構造からみた皮膚刺激の効果なるものが他の検法によるものと略々合致している事を物語ると云ってよからう。但し化学的機能検査に比し幾分たりとも此の形態学的の極微構造の相違による方が優れた検法たり得るもののようである。

人体の経穴によって知られた刺激点に該当すべき刺激点に無痕灸の如き温熱的連続皮膚刺激を加えた肝障害家兎及び対照に就いて、その機能と形態との相関を追求すると、その結果前記考按の如く幾ばくかの影響を及ぼす事を認め得たが、尙特に有効であると云うだけの著明な所見を見出す事は出来なかった。故に、この種皮膚刺激による効果は形態学上の所見に現われる程の変化でなく、神経性調整機転の形で把握し得るものではないかと想われる。

以上のうち本研究の中心に関するものを要約すれば、

- 1) Endoplasmic reticulum (小胞体) 及び Mitochondria (粒体) の極微構造は、機能的に肝の病態生理学的指標たり得る事を認める。

- 2) 以上のことはまた Mitochondria よりむしろ Endoplasmic reticulum の方がより以上肝の病態を示唆し得るものとして多くの示唆を与える。

- 3) 皮膚刺激効果と本検法の如き極微形態検索との相関性をも認め得た。

- 4) 肝機能就中障害肝に就いては化学的検法よりも本検法の方がより正確に病変を捉え得る。

(D) electron microscopic photographs.

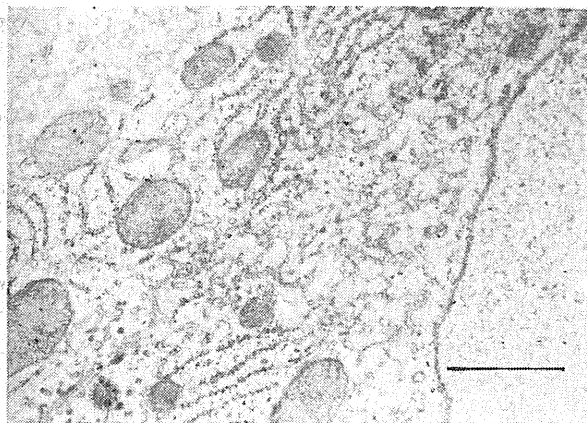


Fig. 12. Liver cell of normal rabbit (No. 1).

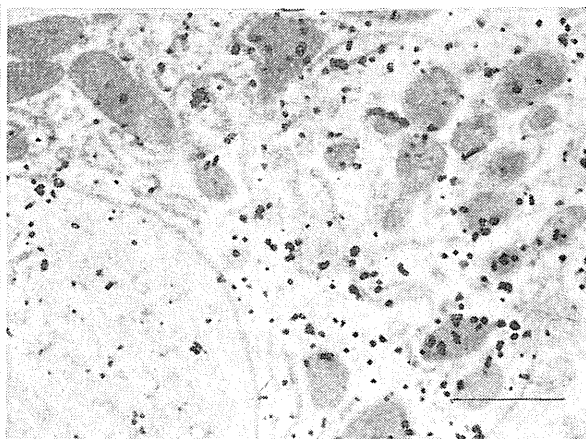


Fig. 15. Liver cell of rabbit which was slightly injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously (No. 2).

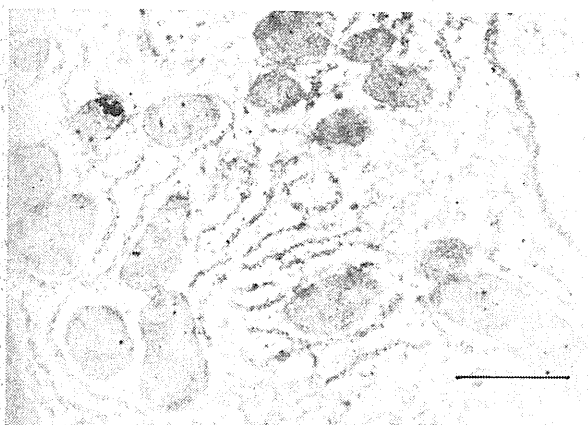


Fig. 13. Liver cell of normal rabbit (No. 2).

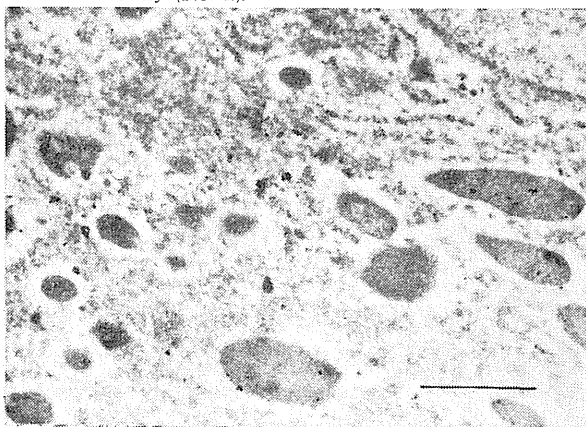


Fig. 16. Liver cell of rabbit injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously. injury: medium degree (No. 1).

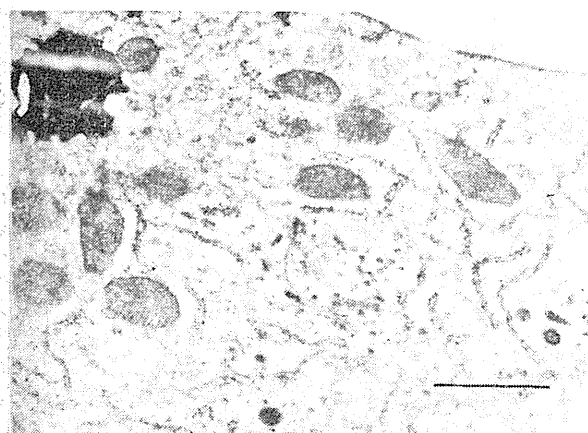


Fig. 14.

Liver cell of rabbit which was slightly injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously (No. 1).

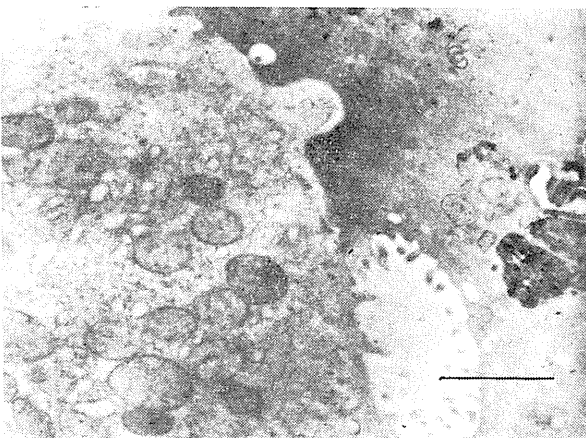


Fig. 17. Liver cell of rabbit injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously. injury: medium degree (No. 2).

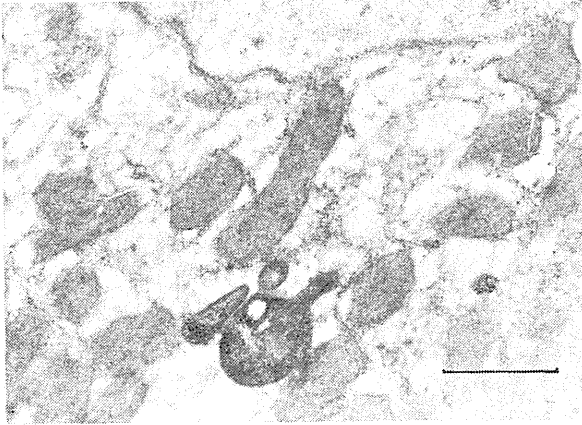


Fig. 18. Liver cell of rabbit injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously. Soon after cessation of repetitive skin stimulations continued for 2 weeks (No. 1).

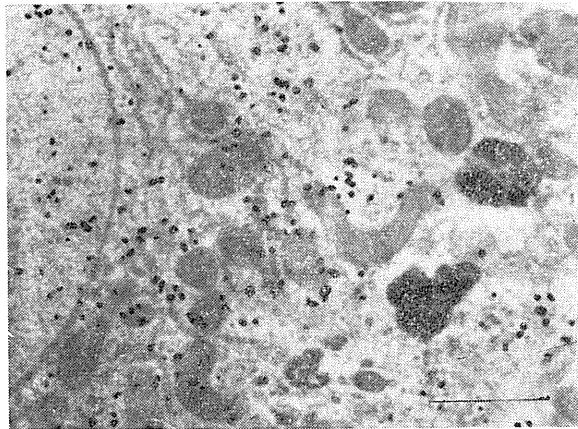


Fig. 19. Liver cell of rabbit injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously. Soon after cessation of repetitive skin stimulations continued for 2 weeks (No. 2).

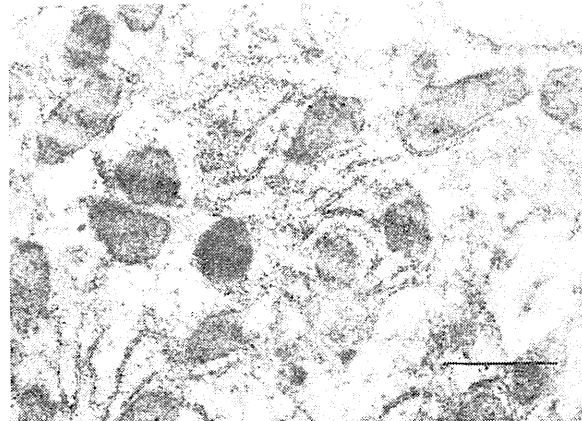


Fig. 20. Liver cell of rabbit injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously. Three weeks after cessation of repetitive skin stimulations continued for 2 weeks (No. 1). Stimulating point: ventral side.

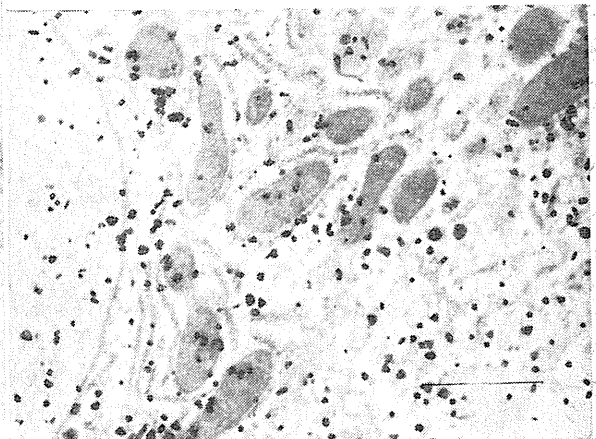


Fig. 21. Liver cell of rabbit injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously. Three weeks after cessation of repetitive skin stimulations continued for 2 weeks (No. 2). Stimulating point: ventral side.

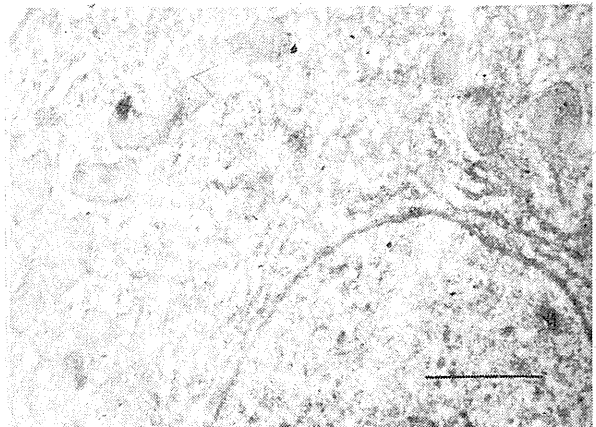


Fig. 22. Liver cell of rabbit injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously. Three weeks after cessation of repetitive skin stimulations continued for 2 weeks (No. 3). Stimulating point: dorsal side.

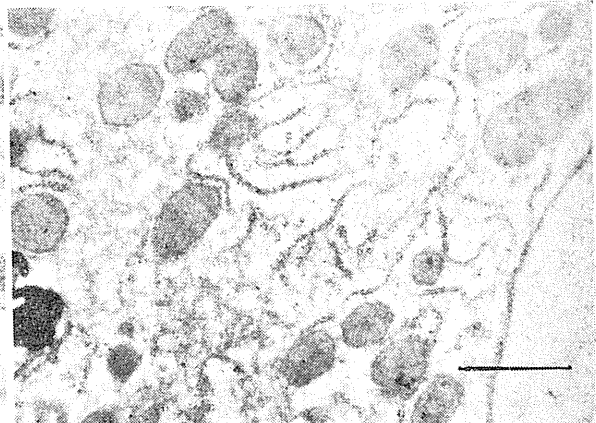


Fig. 23. Liver cell of rabbit injured by administration of 10 mg/kg of DL-ethionine 3 times subcutaneously. Five weeks after administration without any treatment.

Ⅳ. 総括及び結論

如上諸種の検討に於いて著者は、皮膚（体表面部）、内臓の神経的連関（即ち主に反射）に関する若干の知見、特に肝の極微構造と皮膚刺激に関する病態生理学的知見に有力な新事実を加えることが出来たと信ずる。

即ち、機能面に関して、Aに於いては健常家兎の皮膚刺激による神経機の能動作用的物質代謝及び血液の諸変動が、古典血液学的先業の諸成績と略々一致する成績をみとめることが出来た。之れは吾人に未だ多少の疑義を持たしめる処のある斯界液性調整機転検索の先業が愈々確認されることを知り得た事にもなろう。而かして、神経性調整機転としては皮膚刺激の神経反射が脊髄断区とのつながりを持ち乍らも尙高位中枢の影響による反射路が考えられる事も知られるが（間中業績とは別の意味に於いて）、之れに関しては尙向後検討の余地があることの示唆が得られる。

Bに於いては、肝障害家兎の皮膚刺激により、肝の代謝能及び排泄能を検索したが、健常家兎に於ける物質代謝実験のデータに於けるものと明らかに差異を認めた。

即ち刺激反応度の正常に比し鈍である事、刺激中止後の当初に於いては却って諸性状値の逆転をみる。然し乍ら交感神経の興奮によって肝機能が賦活されると共に副交感神経の興奮性増強によって抑制されるという点に関しては、中谷、間中、寺本、奏、高橋等先人の記載に一致した所見が得られた。

Cに於いては、肝障害者を対象としての成績として、刺激開始約1週間目に於いて自覚症の軽快するをみたのは、健常兎に於いて認められる8-11日目の反応期と対比して、治療学的に興味のあることであるが、人体に於いては刺激反応後再び症状の元へ戻る傾向は、肝障害家兎に於いて刺激中却って一時増悪し、刺激中止後約3週目に於いて旧に復する傾向と異なるものである。之れは笹川の「刺激対反応効果に関する三原則」に照してなお追加実験の必要性を認

めるものである。

更に著者は、形態面の研究に関して肝の極微構造を電顕的に追求し、併せて肝機能の化学的検索等の方法を以て肝臓に就き従来精確なデータを得られなかった判定指標に対し電顕的ミクロの世界で、此れを発見し得る成果が得られた。即ち肝機能の解離性からいって臨床上屢々その機能と病理所見との不一致が認められているが、此のことに就いて総論にも述べたごとく（田村等によって疲労の本質が極微構造から解明され得た事に鑑み）肝の病態変化をその極微構造から窺う事が出来た。それは従来の検法よりも正確に病状を捉え得ないかとの考えによって如斯検討に入ったのであるが、肝の Mitochondriaに就いては、井上（硬）氏の門下、古田の秀れた業績に加えて著者は、Endoplasmic reticulum によっても肝病変を捉え得ることを知り得た。即ち従来機能的検索としての生化学的検法からは肝障害動物に対する影響を考え得べき点を見出すに困難であったが、本章で知られる限りでは、斯かる検法の将来性を卜するに足るものを捉え得たのである。

而かして、如斯検法を以てしては（本章供試程度の肝障害では）、肝の形態的变化にさまで明瞭な有意義を認められなかったのであるが、本研究に於いてはそれは従来知られた肝障害検索の化学的成績と一致していることが知られたので、向後の検索に多大の示唆を得ることとなった。従来経験的には肝疾患に対し鍼灸刺激の有効であるという事実を吾人は有する。然れば上記動物試験成績と此の経験的事実とは些かの矛盾が感ぜられるところもある。この矛盾に關し、皮膚刺激効果が液性調整機転の影響としては体液の化学的検法で認め得ず、又極微構造という形態学的検法によってもさまで明瞭に認め得ないとあれば、此の刺激の有効という事実は神経系統を通しての反射から（即ち神経性調整機転）と解さねばなるまい。尙、刺激点や刺激量、刺激の仕方等を替えて、種々の検法を試みれば更に何等かの成果を認め得べき予想に難くはない。然し乍ら人体に於ける成績は、如斯

Versuchsfehler の範疇に入るかどうかは分らず従って人体に関しては更に Biopsy による検索を行なわねばならぬであろうし、家兎の神経興奮性と人体の夫れとの差異も亦、此の刺激効果に対しては一考の要がある。即ち Scientific pessimismus に陥らぬ限りの考慮は向後に俟たねばなるまいが、しかし一方、正常肝と障碍肝とに於いて Mitochondria と Endoplasmic reticulum とから若干の違いを捉え得たことから、Endoplasmic reticulum が、肝の極微構造の連鎖変化に重要な一因子である事を提唱し度い。

以上諸項の要点を結べば、

1) 肝病態の極微構造は、Mitochondria の他、更に Endoplasmic reticulum によって知られる可能性を十分に生じたので向後、此の方面の進歩に資する処があり得る。

2) 皮膚刺激効果からみて、皮膚(体表面部)内臓の連関性が肝機能に就いても首肯出来ることが、近代医学的に立証された。

3) 皮膚に於ける特殊刺激点(通電点ならず)の刺激は、人体に於ける障碍肝にも治効性を有するが、尙肝障碍動物との間には相違をみとめる。

稿を終るにあたって、此の研究に終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った恩師笹川元京大教授に衷心より深謝する。又、文献貸与、御助言等の便宜を与えて下さった田村京大助教授と藤井秀二博士とに深く感謝し、併せて電子顕微鏡標本作成及び討議に御助力下さった三重医大助教授小倉光夫博士、更に実験に御協力下さった中川路浩二氏に厚く御礼申し上げる。

文 献

- 1) Rosenthal, S. M. (1925) J. A. M. A. **84**, 1112
- 2) Pratt, T. W. et al. (1932) Am. J. Physiol. **102**, 148
- 3) 土屋弘吉(1949)外科 **11**, (9) 30
- 4) Sparkman, R. (1936) Arch. Intern. Med. **63**, 858
- 5) 荒木喜隆(1947)総合医学 **4**, 706
- 6) Watson, C. J. (1936) Am. J. Clin. Path. **6**, 458
- 7) With, T. K. (1944) Acta. Med. Scand. **119**, 214
- 8) 雲 輝雄(1941-'42)実験消化器病学 **16-17**
- 9) Popper, H. & M. Franklin (1948) J. A. M. A. **131**, 230
- 10) Popper, H., F. Schaffner & L. Snapper (1950)

Advances in Int. Med. **14**, 357

- 11) 平山千里・他(1957)臨床消化器病学 **5**, 273
- 12) 平山千里・他(1959)最新医学 **14**, 1144
- 13) 田村喜弘・他(1958)自律神経誌 **7**, (3) 1
- 14) 森 貞視(1958)体力科学 **7**, (2) 60
- 15) 古田幸男(1953-'54)内科宝鑑 **3-4**
- 16) 小倉光夫・古田幸男(1956)電子顕微鏡 **5**, 103
- 17) 渡辺陽之輔(1955)電子顕微鏡 **4**, 89
- 18) 丸本光祐(1953)自律神経誌 **2**, (7) 16
- 19) 駒形恵作(1953)自律神経誌 **2**, (3) 17
- 20) 鳥居文雄(1955)自律神経誌 **3**, (9) 10
- 21) 代田文誌(1949)鍼灸治療基礎学 医道の日本社
- 22) 本間祥白(1955)鍼灸実用経穴学 医道の日本社
- 23) 長浜善夫(1959)鍼灸の医学 創元社
- 24) 長浜善夫・他(1959)鍼灸治療の新研究 創元社
- 25) 馬場和光(1949)医師の常識としての鍼灸療法 医学書院
- 26) 中谷義雄(1956)皮膚刺激療法 良導絡研究所
- 27) 間中喜雄・H. Schmidt (1957) 鍼灸入門講座 医道の日本社
- 28) Sasagawa, K. & T. Hosomi (1950) Acta Med. Univ. Kyoto, **91**, 499
- 29) Sasagawa, K. & T. Hosomi (1949) Acta Schol. Med. Kyoto, **27**, 96
- 30) Sasagawa, K. et al. (1955) The XIV Japan medical Congress. Past II
- 31) 笹川久吾(1958-'59)Academia (日本学士会学術月報) **33-38**
- 32) 笹川久吾篇(1951)電子顕微鏡 本田書店
- 33) 安東洪次・田嶋喜雄(1956)動物実験法 朝倉書店
- 34) 津崎孝道(1954)実験用動物解剖学(兎編) 金原書店
- 35) 松田勝一(1950)医学実験用動物学 日本医書
- 36) Pasteur Vallery-Radot 著(高橋義夫訳)(1954)アレルギー疾患要説 丸善出版
- 37) 奏 富夫(1956)自律神経誌 **5**, (8) 7
- 38) 稲垣篤一(1952)日本生理学誌 **14**, 156
- 39) 井上忠秋(1953)日本法医学誌 **7**, 76
- 40) 森 五彦・小林茂三郎(1955)濾紙電気法の実際 南江堂
- 41) 平井秀法(1948)日新医学 **35**, 95
- 42) 平井秀松・島尾和男(1949)生化学 **21**, 54
- 43) 平井秀松・島尾和男(1955)電気泳動法 共立全書
- 44) Zondek, S. G. (1921) Dtsch. Med. Wschr. **47** Jahrgang 855
- 45) 松村義寛(1958)総合医学 **15**, 271
- 46) 青山辰夫(1958)日本生理学誌 **20**, 235
- 47) 鈴木計男(1959)日本生理学誌 **21**, 184
- 48) 上野孝四郎(1958)自働能シンポジウム及び第4回中部地区生理学会口演予稿 日本生理誌 **22**
- 49) 寺本卓男(1955)自律神経誌 **4**, (1) 16
- 50) 奏 富夫(1956)無痕灸刺激作用機序の本質に関する研究 別刷
- 51) Chon, E. J. et al. (1936) J. Am. Chem. Soc. **58**, 2370

- 52) Tiselius, A. (1937) *Biochem. J.* **31**, 1465
- 53) 寺本幸男 (1956) *自律神経誌* **5**, (9) 14
- 54) 平井秀松 (1954) *総合医学* **11**, 802
- 55) Schoenheimer, R. & W. M. Spersy (1934) *J. Biol. Chem.* **106**, 745
- 56) 青地正徳 (1927) *日新医学* **17**, 233
- 57) 時枝 薫 (1925) *日本薬物学誌* **2**, (1) 45
- 58) 原志免太郎 (1929) *灸法の医学的研究* 春秋社
- 59) 榎田十次郎・原田重雄 (1921) *東京医会誌* **26**, 735
- 60) 青地正徳 (1927) *日新医学* **17**, 5
- 61) 高橋敬之 (1956) *自律神経誌* **5**, (9) 10
- 62) 原志免太郎 (1929) *福岡医学誌* **22**, 134
- 63) Rosenow, G. (1928) *Verbaodlungen d. Deutsch. Gesell-Schaft für Innere Med.* 40 Kongren. 385
- 64) 黒津敏行 (1947) *最新医学* **2**, 158
- 65) 藤井秀二 (1954) *自律神経誌* **3**, (7) 4
- 66) 寺本幸男 (1956) *自律神経誌* **5**, (9) 14
- 67) 中谷義雄 (1957-'58) *自律神経誌* **6-7**
- 68) 呉 健 (1950) *自律神経系* 金原出版
- 69) 沖中重雄 (1955) *自律神経系と臨床* 杏林書院
- 70) 高橋敬之 (1958) *自律神経誌* **7**, (4) 13
- 71) 北岡虎之輔 (1935) *生理学研究* **12**, 211
- 72) 高木健太郎 (1951) *生体の科学* **2**, 255
- 73) 成田夫介 (1947) *圧診と撮診* 日本医書
- 74) 小野寺直介 (1941) *圧診法に就いて* 医学書院
- 75) W-Scheidt 著 (磯辺久雄訳) (1957) *Die Akupunktur in Spiegel der Leitmeseklehse* 洛陽書院
- 76) Popper, H., F. Steigman & P. B. Szano (1949) *Am. J. Clin. Path.* **19**, 710
- 77) Franklin, M. et al. (1948) *J. Sab. & Clin. Med.* **33**, 435
- 78) 上田英雄 (1953) *臨牀* **6**, 502
- 79) *医学シンポジウム* (1958) *肝臓病* 7 輯
- 80) 平山千里 (1959) *日本臨床* **17**, 617
- 81) Madden, S. C. & Whipple, G. H. (1940) *Physiol. Rev.* **20**, 194
- 82) Miller, G. L. & W. F. Bale (1954) *J. Exp. Med.* **99**, 125
- 83) Farber, E. & M. V. Simpson (1950) *J. Biol. Chem.* **182**, 71
- 84) Farber, E., M. V. Simpson & H. Tarner (1950) *J. Biol. Chem.* **182**, 91
- 85) Wachstein & E. Mersel (1951) *Proc. Soc. Exp. Biol.* **77**, 648
- 86) Jensen, D., I. L. 'Chaikoff & H. Tarner (1951) *J. Biol. Chem.* **192**, 395
- 87) Farber, E., D. Koch-Weser & H. Popper (1951) *Endocrinologie* **48**, 205
- 88) Mac Lagen, N. F. (1944) *Nature* **154**, 670
- 89) Mac Lagen, N. F. (1944) *Brit. J. Exp. Path.* **25**, 234
- 90) 斎藤正行 (1952) *光電比色計による臨床化学検査* 南山堂
- 91) Hanger, F. M. (1939) *J. Clin. Innest.* **18**, 261
- 92) Kabet, E. A. et al. (1943) *J. Clin. Innest.* **22**, 563
- 93) Mallen, M. S. et al. (1950) *Am. J. Clin. Path.* **20**, 39
- 94) 武内重五郎 (1956) *日本消化器病学誌* **53**, 221
- 95) Neefe, J. R. & S. S. Gliss (1947) *J. Clin. Innest.* **26**, 329
- 96) Hoagland, C. L. & R. E. Shank (1946) *J. A. M. A.* **130**, 615
- 97) 三好和夫 (1952) *臨床* **5**, 729
- 98) Gray, S. T. & E. S. G. Baron (1943) *J. Clin. Innest.* **22**, 191
- 99) Havens, W. P. & T. L. Williams (1948) *J. Clin. Innest.* **27**, 340
- 100) 友野 隆 (1959) *最新医学* **14**, 268
- 101) Fukushima, D. K. (1954) *Chem. Puthmays of met.* **1**, 349
- 102) 平山千里・服巻 清 (1953) *総合医学* **10**, 809
- 103) 斎藤 宏 (1951) *総合医学* **8**, 77
- 104) Mac Lagen, N. F. (1947) *Biochem. J.* **41**, 582
- 105) 渡辺 享 (1951) *総合臨床* **8**, 985
- 106) 杉原徳行 (1950) *漢方医学 (思想論)* 末永書店
- 107) 笹川久吾 (1958) *日本鍼灸学会第5回学術大会号*
- 108) 田村喜弘 (1958) *自律神経誌* **7**, (2) 33
- 109) 田村喜弘・他 (1957) *自律神経誌* **6**, (3) 20
- 110) 高田敬二 (1955) *自律神経誌* **4**, (2) 2
- 111) 大谷彬亮 (1937) *刺激療法* 金原書店
- 112) 後藤道雄 (1912) *中外医事新報* No. 763
- 113) 間中喜雄 (1958) *自律神経誌* **7**, (2) 16
- 114) 朝比奈一男・他 (1955) *体力科学* **5**, (1) 12
- 115) 沢田芳男 (1955) *体力科学* **5**, (1) 12
- 116) 高田敬二・佐藤 章 (1958) *体力科学* **7**, (1) 46
- 117) 井上 碩・古田幸男 (1955) *肝細胞の病態生理* 日本医学総会講演
- 118) Palade, G. E. (1952) *Anat. Rec.* **114**, 427
- 119) Palade, G. E. (1952) *J. Exp. Med.* **95**, 285
- 120) 田代 裕・小倉光夫 (1957) *細胞化学シンポジウム* **6**, 89
- 121) 小倉光夫・王 竜三 (1957) *細胞化学シンポジウム* **6**, 109
- 122) 笹川久吾・他 (1959) *日本生理誌* **21**, (8号) 860
- 123) Sjöstrand, F. S. (1953) *Nature* **171**, 30
- 124) Sjöstrand, F. S. & V. Hanzan (1954) *Exp. Cell. Res.* **7**, 393

Summary

Patho-physiological studies on the liver functions have mainly been confined to biochemical ones in the past, and still there exist many points which must be clarified. The present author investigated ultrastructures of the liver and attempted to relate them to the liver functions from a new point of view which was based on the observations on stimulation effect of the specific stimulating point of the skin. Experiments were performed in rabbits with or without injured liver and in human subjects. Results obtained were as follows.

1) Endoplasmic reticulum could, as well as mitochondria, be available as a criterion for estimating the extent of injury given to the liver cell.

2) A certain correlation between the liver functions and the ultrastructure of the liver cell was confirmed.

3) From the effect produced by the stimulation of the skin, existence of a functional relationship between the skin and viscera was also able to observe in the liver functions.

4) Therapeutic effect to the injured liver, which was brought about by the stimulation of the specific stimulating point of the skin, was observed not only in experimental animals but also in human subjects, though being not quite same the as in the former in its degree.

(Department of Urology and Dermatology, Faculty of Medicine, Keio University)

大脳運動領の皮質内及び表面刺激による運動反応の

筋電図学的研究 612.743:612.825.1:612.014.424

Electromyographic studies on flexion reflex of
hindlimb induced by the cortical stimulation

塚 越 芳 美 (TUKAGOSHI-Yoshimi)*

I. 緒 論

大脳皮質運動領の反復電気刺激に対して、動物は麻酔下でも支配領域の運動を引き起す。反復刺激に於いては単発刺激に比べて刺激閾値が低い。かかる刺激では運動反応が比較的長い時間を経て出現する。斯かる運動反応を *delayed motor response* と称し、刺激の開始より反応の現われるまでの時間である *contraction time* は刺激の周波数、及び刺激電圧に依って相違する。先に本教室の後藤¹⁾等はモルモットの運動領のパルス電流刺激に依り、前後肢の屈曲反応を示標として周波数及び電圧効果の研究を行なった。要約するに皮質表面と皮質内部の刺激に於いて *contraction time* が甚だ相違する結果を得た。そこで著者はモルモット40例について、運動領皮質層内に微小金属電極を挿入して斯かる *delayed motor response* を筋電図学的示標によって再検討を試み、更に皮質層構造の立場から考察した。

II. 実験方法

刺激装置は、絶縁方式矩形波発振器を使用し、パルス巾は 1-5 msec 周波数は 50c/s、刺激電圧は 0-20 V で行なった。皮質表面の刺激電極には stainless steel stick (直径0.1mm、表面積0.008mm²) をアクリル樹脂中に埋没したブロック電極を使用した。皮質内部の刺激電極には、表面電極の先端を更に電気分解し約40 μ 以下にし、その先を約80 μ 残してシリコン樹脂にて絶縁した (表面積0.009 mm²)。尚不関電極

は口腔内へ挿入して単極刺激を行なった。筋電図 (E. M. G.) の記録は、表面双極誘導法を用い、その電極は直径約 7mm の銅板の中央を凹ませて電極糊を入れ、之れを筋の走行に平行に約 1.5-2.0cm の間隔で絆創膏にて後肢上腿部屈側の皮膚上に固定した。その位置は *m. biceps femoris*, *m. semi tendoneus*, *m. semimembranaceus* に相当する。増巾と記録には、差動式増巾器 (増巾度 2cm/mV, 時定数 0.3sec) と二現像陰極線オッシロスコープ (掃引速度1.5-2.0秒) を使用した。

動物はモルモット (体重0.4-0.6kg) を用い、簡易なホースレイクラーク式装置にて頭部を固定した。麻酔はウレタン (0.6-0.7g/kg) を腹腔内に注射し、頭皮の局所麻酔 (1%塩酸プロカイン) の後、約直径1.5cm の Craniotomy に依って大脳半球の運動領を露出した。

なお実験は室温 25-30°C で行ない、観察実験では約 5 秒間通電、E. M. G. 実験では 1-2 秒間の通電を行なった。次にモルモットの運動領であるが、之れは後肢の屈曲反応を起す領野は十字縫合より 1.5-4.0mm 後方に位置する。なお皮質の各層と表面よりの深さは組織標本に依り実測した。即ち0.3mmは第Ⅱ層に、0.5mmは第Ⅲ層に、1.0mmは第Ⅴ層に、1.5mmは第Ⅵ層、2.0mmは白質に相当する。

III. 実験結果

1. 屈曲反応の観察実験

皮質表面及び皮質内部の種々の深さに於いて約 5 秒以内の 50c/s の反復刺激をあたえ、一定の後肢の屈曲反応を指標として閾値を決定した。その際パルス巾は 1 と 5 msec の陰性電流を

* 北海道大学応用電気研究所医学生理部門
[昭和35年6月22日受付]

使用した。第1表の如く、陰性のパルス1 msec を使用した場合には表面刺激の閾値は0.17-0.52 mA (6-9 V) で、深さと共に閾値は低くなり、第V層に相当する1.0mmの深さでは0.05-0.17 mA (2-6 V) で何れも極小値となる。2.0mmの深さになると更に増加する。次に5 msec のパルスに於いては表面刺激では0.13-0.22mA (4-4.5V) で1 msec のパルスを使用したときに比し多少低い。1 mm の深さに於いて0.05-0.14 mA (2 V) となり極小となる。

2. 刺激電流の極性を変えた実験

皮質表面及び皮質内部刺激に於いて1 msec 50c/s の刺激をあたえ同一条件下に於いて、刺激電流の極性を変えた場合の閾値の相違を観察した。第1図の如く、パルス電流を陰性にした場合は、その閾値は表面に於いて0.2-0.52 mA (4-9V), 1 mm の深さで0.06-0.1 mA (1-1.5V), 2 mm の深さで0.09-0.1 mA (3 V), 次にパルス電流を陽性になると、表面では0.41-0.8 mA (7-13V), 1 mm の深さで0.2-0.22 mA (3-4 V),

2 mm 即ち白質では0.29-0.32 mA (6-8V), となる。即ち皮質表面及び皮質内部の何れの深さに於いてもパルス電流を陰性にした場合が低い閾値を示した。また刺激電流の極性のいかんを問わず、1 mm の深さ即ち第V層に相当する深さに於いて閾値は最低となる。

3. E. M. G. の実験

E. M. G. の波形は勿論 piper rhythm であるが、掃引時間がおそいのと表面誘導のため波形が判然としてない。一般に刺激電圧の上昇と共にF. M. G. の振巾は漸次増大する。尚表面電極の誘導の為か刺激部位の相違によるE. M. G. の相違は明らかでなかった(第2図参照)。

ここではE. M. G. の出現をmotor response の示標としcontraction time を測定した。

表面および内部刺激は何れも1 msec 50 c/s のパルス反復刺激を約1秒間用いた。皮質表面の場合は8-15 V (0.17-0.32 mA) まで試みたが、8 V (0.17 mA) ではcontraction time は0.52 sec でそれ以下の刺激では1 sec 以上要す

る。電圧を上げると共にcontraction time は比較的急激に減少し、12-15 V (0.23-0.32 mA) でほぼ一定値0.2-0.12 sec となる。つまり刺激電圧が小さくなると一定の長いcontraction time の後に筋反応が出現する。次に1 mm の深さの皮質内刺激は2-10 V (0.04-0.14 mA) まで試みた。即ち2V (0.04 mA) ではcontraction time は0.48 sec であるが電圧の上昇と共に減少し8 V (0.1 mA) で一定値0.1 sec となる。以上の所見からcontraction time とstimulus strength の関係を第3図に示す。表面刺激では約6-7V (0.12-0.17 mA) の刺激で1 sec 以上の長いcontraction time を示し、電圧を強くするとcontraction time は短くなり、9-11 V (0.18-0.2mA)

Table 1.
Threshold current (mA) at cortical surface and various depths.

Pulse Exp. No. Layer	Depth	1 msec								5 msec			
		8	10	12	13	26	27	28	13	3	5	7	10
0 Surface		0.25	0.17	0.30	0.32	0.26	0.20	0.52	0.13	0.10	0.22	0.17	
0.3 II		0.21	0.17		0.32					0.12	0.20	0.14	
0.5 III		0.20	0.12	0.18	0.28	0.15	0.15	0.13	0.18			0.14	
1.0 V		0.17	0.09	0.05	0.08	0.10	0.10	0.06	0.05	0.06	0.14	0.07	
1.5 VI					0.15	0.12	0.10	0.10					
2.0 White matter		0.14	0.26	0.23	0.13	0.10	0.10	0.09	0.12				0.30

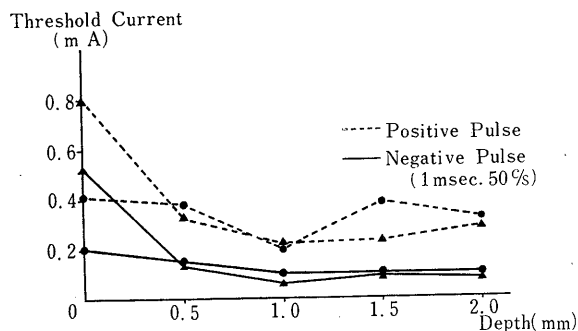


Fig. 1. Depth threshold current curves.

位の所で図示の如く曲線に折れ目を生ずる。それ以上強い刺激になると contraction time は極小値 (0.06–0.12 sec) に近づく。皮質内部刺激は、表面刺激より低い電圧でも response がみられ、1 V では 1 sec に及ぶ長い contraction time を示すが、電圧の上昇と共に exponential に減少し極小値を示す。

Ⅳ. 考 察

先に後藤⁷⁾等の発表せる研究は運動反応の観察に依るものであるが、著者は、contraction time を更に正確に検索するため、後肢の屈曲反応に際して現われる、E. M. G. を示標として追試を行なった。

先ず皮質内部 1 mm の深さの刺激に於ける閾値電流値は表面および其の他の深さに於ける閾値より著しく低い。これは Betz の巨大細胞の細胞体か、或いは axon の起始部である無髓の initial segment が直接刺激され興奮するためと考えられる。それに反して 1 mm より浅い部位および表面刺激の閾値が高い所見及び 1 mm より深い所の刺激では Betz の細胞に由来せる線維を選択的に或る程度以上刺激せねばならぬ事などに依り閾値は高いと思われる。

次に刺激電流の極性を変えた場合の実験についてであるが、Phillips²⁾ (1956) の micro-electrode に依る刺激では Betz の細胞体は陰性電流の刺激よりも陽性電流の刺激に於いて閾値が低いと云う結果を示している。しかし著者の場合は刺激電流を陰性にした時がいつも閾値は低いが、1 mm の深さ附近では両者の値は接近している。かかる相違は実験の方法と条件に基づくものと思われる。

次に E. M. G. に於ける contraction time は

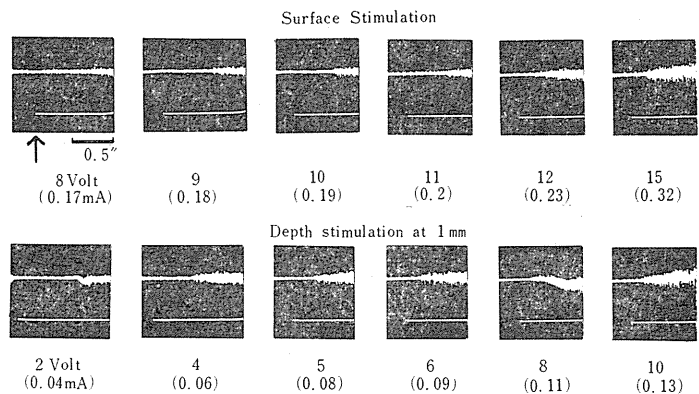


Fig. 2.

E. M. G. of flexion reflex in hindlimb Horizontal bar: stimulating time of 1 msec pulse.

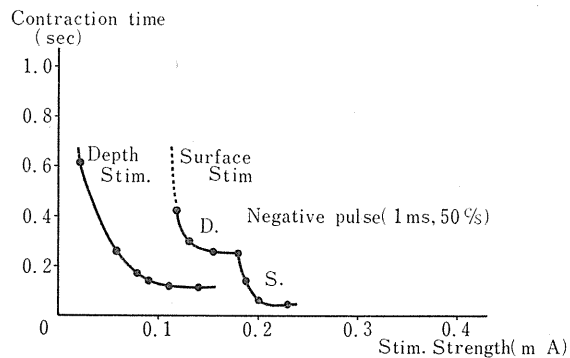


Fig. 3. Contraction time-Strength curves.

表面刺激に比し、1 mm の深さの刺激で非常に短かい。contraction time-strength curve は表面刺激に於いて 10V 前後で一度折れ目を生ずるが、1 mm の深さを刺激する場合は exponential に一定値に達する。かかる所見を皮質層構造から考察するに、皮質第 V 層は巨大錐体細胞体が密集し、特に運動領に於いては Betz 細胞と云われ、此の活動に依り motor response が起る。そこで運動領皮質を刺激し、その支配下にある motor response を起すまでの時間的要因は、次の三要素である。その第 1 は皮質から脊髓前角細胞までの伝導時間および末梢の conduction time である。第 2 には Adrian⁴⁾ (1936) 以降 Chang⁵⁾ (1951), Clare and Bishop⁶⁾ (1955) 等の研究による apical dendrite を経て soma を興奮させる機構に要する時間である。第 3 に

motor response を引き起すために必要な一定数以上の soma をほぼ同期的に興奮させるための spatial summation に要する時間である。そして第1の conduction time は一応一定なものとして除外すると、第2、第3の要素が問題となる。第3図に於ける表面刺激の場合の contraction time-strength curve に於いて、10V 前後で折れ目を生ずるのは、皮質内興奮の機序の相違を思わせる。即ち此の折れ目を境に、之より弱い刺激では apical dendrite を反復的に興奮させて、graded depolarization が或る一定値に達する必要があることを意味している。その結果 contraction time は長い。所が強い刺激では Adrian⁴⁾ (1936) の deep response からわかる通り直接巨大細胞体が興奮する。従って contraction time は短かいわけである。なお 1 mm の深さの場合は表面に比し非常に低い閾値刺激を示し、又 contraction time は刺激強度により exponential に減少し、一定値を示す。

V. 要 約

モルモットの脳運動領に於ける皮質内外を 50 c/s のパルス電流に依り反復刺激を行ない、後肢の屈曲反応を観察又は E. M. G. に依る記録を行なって次の所見を得た。

1) 皮質表面より 1 mm の深さ (第 V 層) の刺激は皮質表面及び其の他の深さに於ける閾値電流値に比較し最低を示す。

2) 皮質内外を刺激電流の極性を変えて刺激した場合、陽性電流刺激に比し何れの深さに於いても陰性電流刺激の方が閾値が低い。

3) 皮質内外刺激により起る後肢の運動反応の示標として E. M. G. の記録を行ない E. M. G. 出現までの contraction time を測定した。

そして低電圧刺激に於ける delayed motor response は皮質内部の temporal facilitation と spatial summation に由来すると云う事が一層明解になった。

稿を終るに当り本研究に終始御指導を賜った北海道大学応用電気研究所、岩瀬教授 (現在京都府立医大教授)、並びに井上助教授に心から謝意を表します。又実験其の他にわたり御懇切なる御助力を戴きました、石谷、内田 (現在京都府立医大) 両助手、並びに隅田、後藤研究員、太田恵子氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 後藤 宏・等 (1958) 大脳運動領の皮質内及び皮質表面の刺激に依る運動特性について 北大応用電研彙報 10, 134
- 2) C. G. Phillips (1956) Cortical motor threshold and the thresholds and distribut of excited cells in the cat. Q. J. Exp. Physiol. 41, 71
- 3) James, F. Bosma and Ernst, Gellhorn (1946) Electromyographic studies of muscular coordination on stimulation of motorcortex. J. Neurophysiol. 9, 263
- 4) Adrian, E. D. (1936) The spread of activity in the cerebral cortex. J. Physiol. 88, 127
- 5) Chang, H. T. (1951) Dendritic potential of cortical neurons produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. J. Neurophysiol. 14, 1
- 6) Clare, M. H. and G. H. Bishop (1955) Properties of dendrites: apical dendrites of the cat cortex. EEG Clin. Neurophysiol. 7, 85

Summary

Experiments are reported on the effect of surface and depth stimulations of the motor cortex with pulse shocks of a constant frequency of 50c/s.

The activity of hindlimb muscles is recorded simultaneously by means of electromyograms.

The following results were obtained.

- 1) The thresholds of depth stimulation at 1 mm is lower than that of surface stimulation.
- 2) The thresholds of the negative pulse is usually lower than that of positive pulse.
- 3) The contraction time of hindlimb reflex is always reduced with the increase of stimulus strength.

In the experiments of surface stimulation, an inflection point is found in the strength-contraction time curves.

The mechanisms of cortical excitations at the surface stimulation is discussed from the contraction time of hindlimb reflex.

(Physiological Laboratory, Institute of Applied Electricity, Hokkaido University)

大脳皮質の単発及び反復刺激による dendritic potential

の実験的研究 612. 822. 3:612. 014. 424

Experimental studies on the dendritic potentials in the cerebral cortex as explored by single and repetitive direct stimulation

塚 越 芳 美 (TUKAGOSHI-Yoshimi)*

I. 緒 論

大脳の dendritic potential (DP) については数多くの報告が見られるが、その基本的性質については、dendrite に於ける活動電位であると云う説(Chang)¹⁾、シナプス電位説(Purpura)²⁾、局所電位説(Clare and Bishop)³⁾があつて何れとも結論出来ない現状である。従つて波形、振巾などについても、可成りの相違がみられるのは当然である。著者等⁴⁾はさきに直結増巾器によって反復刺激に基づく DC-Shift の研究などを試みたが、今回は単発刺激及び種々の周波数で反復刺激を試み主として DP の波形及び振巾の増強性について検討を試みた。

勿論極大刺激では潜時の短い DP 以外に DP の後に続いて late negativity がみられる。

すなわち Chang に依つて記載された、D II 成分及び内田の D₂⁵⁾⁶⁾などであるが、それらについて皮質下切斷及び Veratrine に対する影響を検討したので報告する。

II. 実験方法

刺激装置は絶縁方式矩形波発振器を使用し、パルス巾は 0.3 msec, 周波数は 1, 5, 10, 20, 50c/s を使用し、なお刺激は相対強度で示したのが最高 50V までである。

刺激と誘導電極には Fig. 1 (a) の如く、直径 0.1 mm の銀線を 0.5 mm の間隔で双極刺激を行なった。此の刺激電極を結ぶ直線と直角に交わる二等分線上で約 2-3 mm の距離に誘導電極を置いた。又電極支持は 1 つのブロックとして

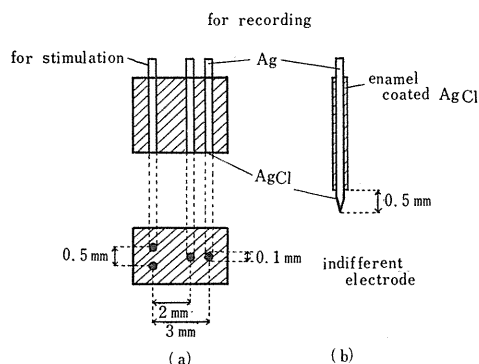


Fig. 1.

The stimulating and recording electrodes.

アクリル樹脂中に埋没した。

Ag 電極の表面には AgCl をつけて使用し、不関電極は尖端を約 0.5 mm 残してエナメルにて絶縁せるもので (Fig. 1 (b)), モルモットの頭蓋骨の十字縫合より約 3 mm, 前側方に於いて灰白質中に刺入した。DP の増巾と記録には RC 増巾器 (増巾度 1.5 cm/mV) と Braun 管オシロスコープを使用して行なった。動物は体重 0.4-0.6 kg のモルモットを自作せる簡易ホースレイク装置に頭部を固定した。麻酔は 0.6-0.7 g/kg の割合に 10% ウレタンを腹腔内に注射し、頭皮は 1% 塩酸プロカインにて局所麻酔をして Craniotomy を行なって一侧の大脳半球の運動領を露出した。なお皮質下 undercutting は隅田⁶⁾が行なったと同様で眼科用スパーテルで皮質下 2.5 mm の深さに於いて扇形に皮質下線維を切斷した。又 Veratrine を用いた実験には 0.01, 0.007, 0.005% の溶液を使用した。之れを皮質局所に作用させる場合、直径 3 mm の filter paper に Veratrine 溶液をよくひたし

* 北海道大学応用電気研究所医学生理部門
〔昭和35年6月22日受付〕

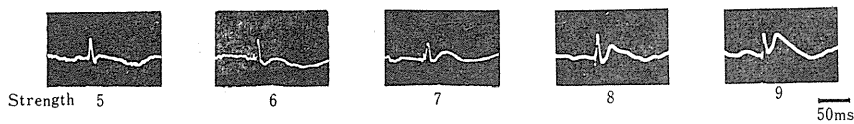


Fig. 2. Strength-amplitude relations in the dendritic potential and Chang's second component.

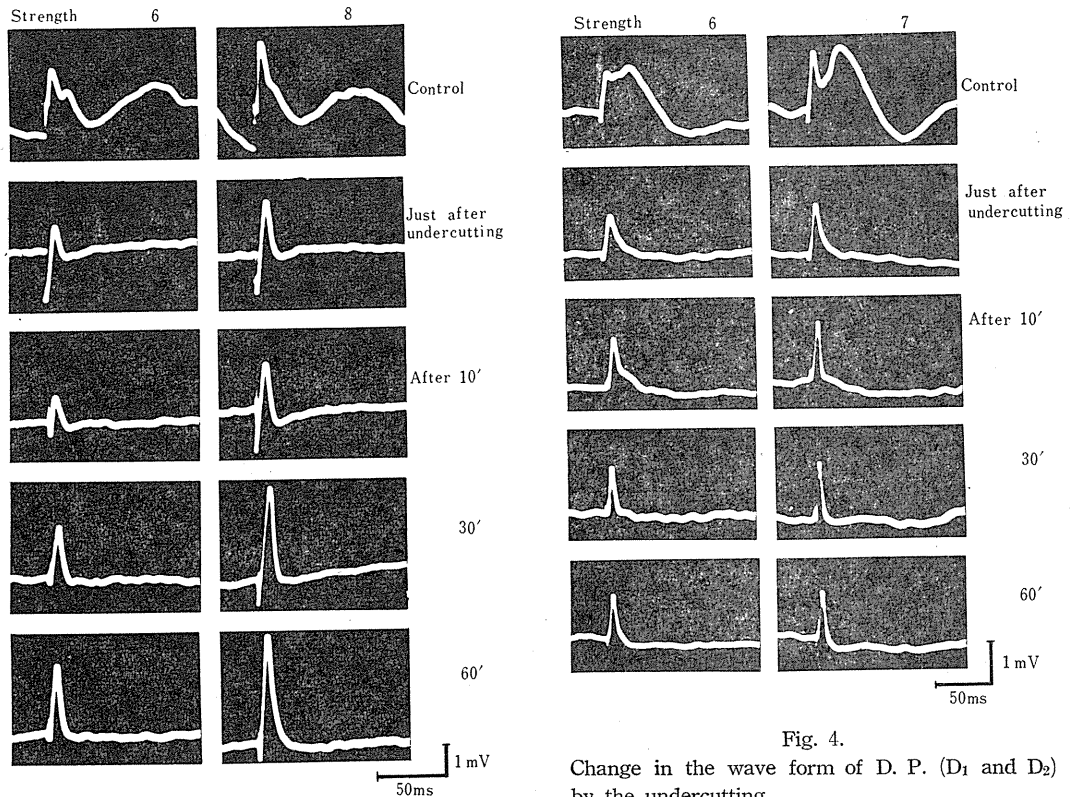


Fig. 3.

Change in the wave forms of dendritic potential and Changs II by the subcortical undercutting.

て、之れを皮質表面に約1-2分間放置し、その後脱脂綿にて表面に残った Veratrine 溶液を除去して実験を行なった。

なお刺激は単発と反復刺激を行なったが、反復刺激の場合には刺激時間は1-2秒間で、刺激間隔は約3分間であった。なお室温は実験中常に30°C前後に保った。

Ⅲ. 実験結果

1) 単発刺激に依る DP

単発刺激に依る DP の波形については刺激の強さに依って異なる。刺激強度が弱いときには

Fig. 4.

Change in the wave form of D. P. (D_1 and D_2) by the undercutting.

通常单相性の持続約10-20 msecの陰性の DP が現れるにすぎないが、更に強度を強めると DP の振幅が大きくなったり、下降脚に hump が現われる。更に DP に続いて持続50 msec 以上におよぶ Chang の D_2 が明瞭に現われてくる。その現われ方は時間的におそい場合と早い場合とがあり、後者では response は2峰性となり D_2 と内田は称した (Fig. 2 参照)。

次に眼科用スパーテルを用いて、大脳運動領の皮質下切断 (undercutting) を行なった場合の影響を Fig. 3, 4 に示す。Fig. 3 の波形は典型的な DP と D_2 及び Chang II の場合である。かかる際に undercutting を行なうと D_2 及び Chang II の成分が完全に消失する。

之れに反し DP は完全に消失することはない。但し undercutting の後に於いて振巾が一時的に減少するが 30-60' で対照に完全に回復する。Fig. 4 の response は 2 峰性を示す D_2 の場合でこの場合にも同様の結果を得ている。即ち undercutting 後の DP の振巾は変っていないが D_2 は消失するに至る。要するに undercutting しても DP は本質的な影響を受けないと云える。併しながら回復時間の相違がみられるのは切断操作に依るショックか、或いは出血、圧迫などの原因の相違に基づくためと思われる。

2) 反復刺激に依る DP

次に反復刺激に対する DP の波形と振巾について周波数に依る DP の増強性 (Recruitment) を検討した。Fig. 5 のごとく反復刺激の周波数を 5, 10, 20, 50 c/s に互って行ない、夫々刺激は 1-2 秒間行なった。周波数の増加に依る Recruitment の挙動をみるに、

5c/s では第 2 発目が振巾が最大となり、増強性は急激で又その振巾はあまり変らない、所が 10c/s に於いては第 3 発目の振巾が最大となり、それ以後かなり減衰をみとめる。20c/s になると第 2 発目、50c/s になると第 1 発目の振巾が最大となり、その後は振巾の減衰が甚だ著明にみとめられる。即ち 10-20c/s に於いて振巾の増強と減衰が甚だ著明である。

次に増強性が特有な 10c/s と 20c/s に於いて反復刺激の時間を 10, 20, 30 秒間と長時間に互って試みた。Fig. 6 の如く 10c/s 刺激の場合には DP の振巾は多少減少するのみであるが、20c/s 刺激では 10 秒間の通電を試みるとすでに振巾は著明に減少し、20-30 秒通電によって DP は陽性波に逆転する。又 20-30 秒通電ではその反応の現われ方が 1

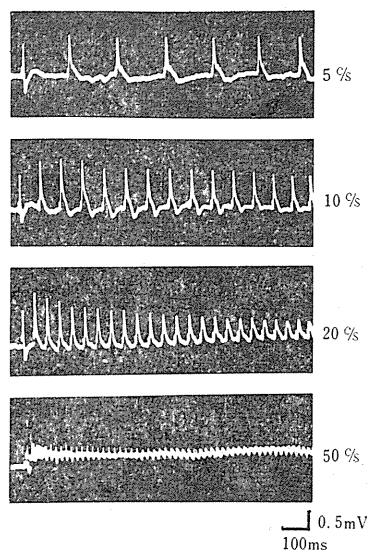


Fig. 5. Recruitment and decrement by repetitive stimulation.

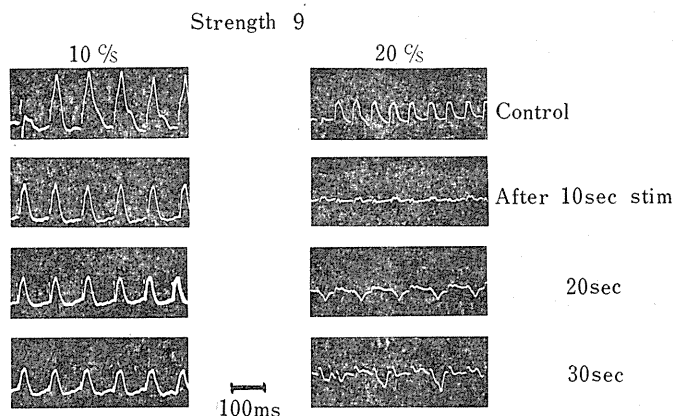


Fig. 6. Change in the D. P. form by long time repetitive stimulation.

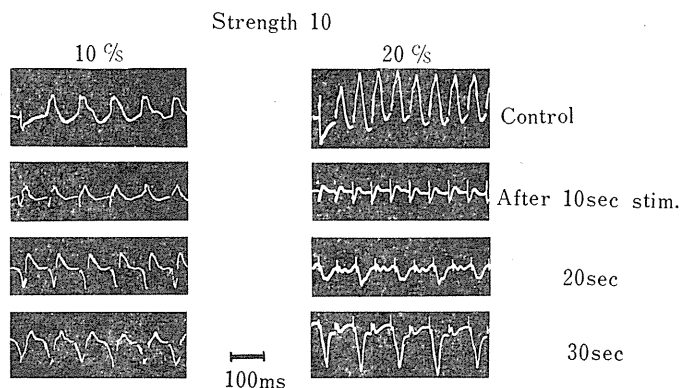


Fig. 7. Change in the D. P. form by long time repetitive stimulation.

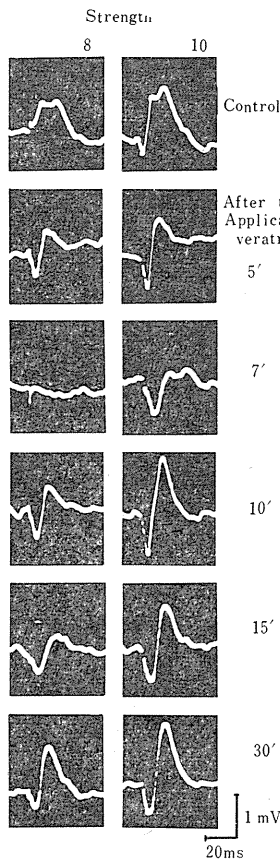


Fig. 8.

Veratrine (0.007%) effect on D. P. evoked with single shock.

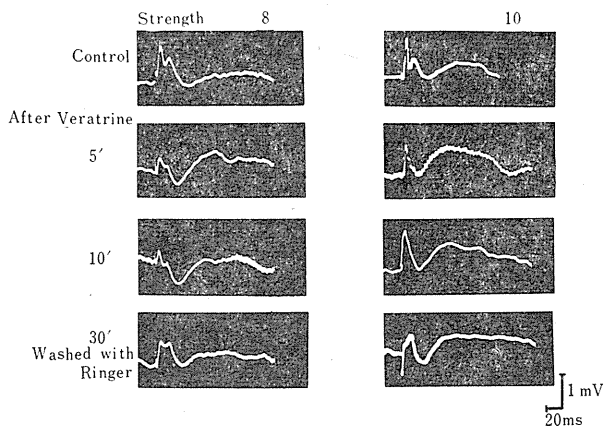


Fig. 9.

Veratrine effect (0.005%) on D. P. and Chang's second component.

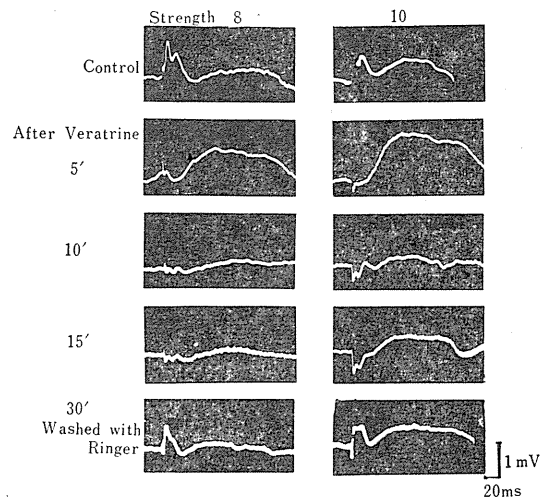


Fig. 10.

Veratrine (0.01%) effect on D. P. and Chang's II evoked with single shock stimulus.

つ置きになる。

次に刺激強度を強くして同様に長時間刺激を行なうと Fig. 7 の如く、10c/s に於いても20-30秒間の通電で DP の陽性波の著明な増大がみられるが、DP の陰性波は残っている。所が20/cs では DP の陰性波は完全に消失し、波形の逆転がみられるに至る。その際かかる反応は1つ置きの陽性波としてみられることが多い。

3) 単発刺激に依る DP に対する Veratrine の作用

単発刺激の弱い場合 (相対強度 8) と強い場合 (10) について夫々波形、Veratrine の作用を検討した。Fig. 8 に示す如く0.007%の Veratrine を塗布した場合、対照に於いては DP は2峯性で D_2 が認められる場合には 0.007% の Veratrine 塗布後5分にて DP の初期陽性波が増大し、陰性波の振巾は一般に減少する。所が Veratrine 塗布後7分にて刺激強度が弱い場合は DP は全く消失するに至る。刺激強度10の強い場合は DP の初期陽性波は増大して陰性波は非常に減弱してくる。ところが Veratrine 塗布後10分以後に於いて

は DP の陰性波は徐々に回復し、対照に近くなる。

次に単発刺激に於いて DP と Chang II が同時に見られる場合に於ける Veratrine の作用を検討した (Fig. 9). 0.005% の Veratrine を作用した場合には Chang II にはあまり変化はみられない。唯刺激強度の弱い場合 DP のみ 5-10 分後に於いて振巾の減少がみられるが、刺激強度の強い場合は DP はあまり抑制されない。次に Veratrine の濃度を高くして、0.01 % を塗布すると Fig. 10 に見る如く、刺激強度の強い場合も弱い場合も夫々塗布 5 分後で DP は完全に消失する。10-15 分後に於いては DP のみならず Chang II も振巾を著しく減じてゆくが、30 分後に Ringer 液にて局所を洗滌すると DP および Chang II は再び対照に近く回復して来る。

次に undercutting をして約 40 分後に於いて DP の下降脚にみられる hump 及び Chang II を消失させて置いて、そこに Veratrine (0.007%) を作用させてみた。すると Fig. 11 の如く、刺激強度が 7 の如く弱い場合には Veratrine 作用後 2-3 分後までは DP は消失するが、約 5 分後より徐々に時間の経過と共に出現するに至る。又刺激強度が 8 の如く強い場合には Veratrine

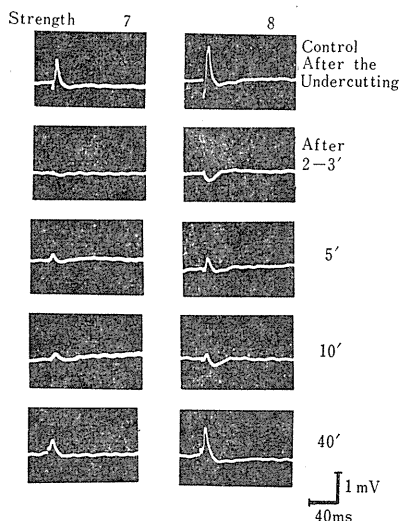


Fig. 11.

Veratrine effect (0.007%) on the D. P. after undercutting.

適用後 2-3 分後に於いて DP の陰性波は消失して陽性波の成分が増大し、恰かも DP の波形の逆転がみられる。しかし 5 分後に於いて再び陰性波が現われて波形は旧に復し、以後時間の経

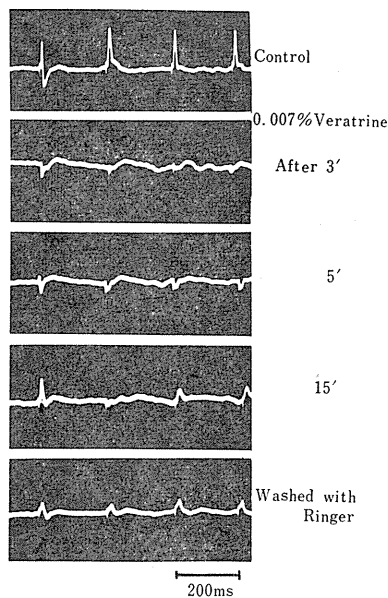


Fig. 12.

Veratrine effect on the recruitment of D. P. by the repetitive stimulation (5c/s).

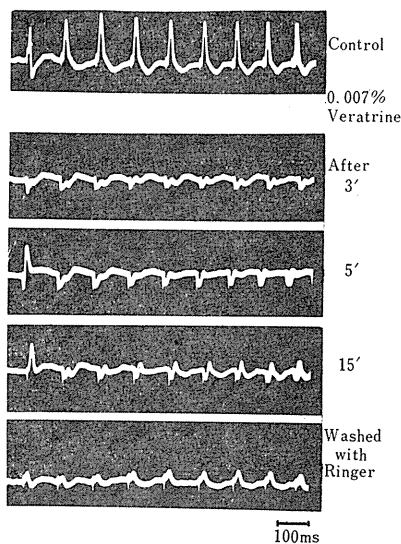


Fig. 13.

Recruitment of D. P. by the repetitive stimulation (10c/s).

過と共に約40分にて DP は対照 に まで 回復する。

4) 反復刺激に依る DP に対する Veratrine の作用

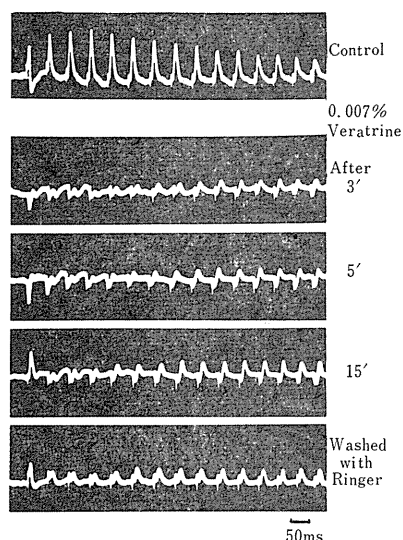


Fig. 14.

Recruitment of D. P. by the repetitive stimulation (20c/s).

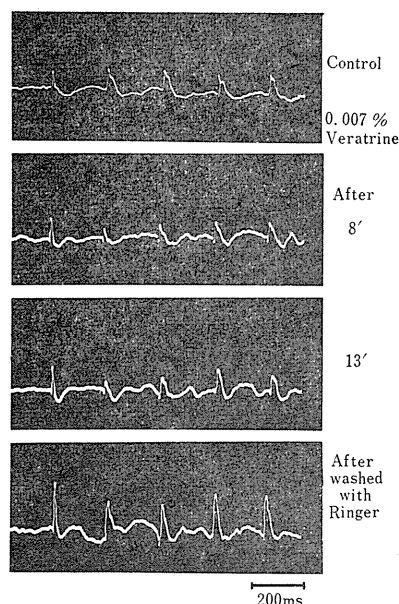


Fig. 15.

Slow recruitment of D. P. by the repetitive stimulation (5c/s).

反復刺激の周波数は 5-20 c/s, Veratrine の濃度は 0.007 %で行なった. 5c/s の刺激を行なうと, Fig. 12 の如く Veratrine 塗布後 3 分にて DP の陰性波は殆んど消失して 5 分後に於いては陽性波のみとなる. 15 分後に於いては陰性波は少々回復する. 勿論 Ringer 液にて洗滌後は陰性波は漸次回復して来る.

次に 10c/s と 20c/s の刺激の場合も Fig. 13, Fig. 14 に於いてみる如く, 殆んど 5c/s 刺激の場合と同様の経過を示す. その際 5c/s の場合より刺激周波数が高くなると共に陰性波の回復性が早い. 即ち Veratrine 塗布後 3 分に於いては 5c/s, 10c/s の刺激では陰性波はみられないが, 20c/s では第 6-7 発目より陰性波が漸次現われて漸次増強性を示す. 又 Veratrine 塗布後 15 分に於いては刺激周波数に無関係に第 1 発目の DP が現われるが, 2 発目以後一時消失し再び現われ始める.

Ringer 液にて洗滌すれば何れの刺激周波数に於いても初めから陰性波が現われる.

そこで DP の振巾の増強性に対する Veratrine の作用を検討した. Veratrine を塗布して 8-13 分後, 即ち回復期に DP の Recruitment を検討した. Fig. 15 に示す如く, 5c/s の反復刺激に於いて対照にては DP の振巾は第 2 発目で最大であるが, Veratrine を塗布して 8 分後に於いては第 5 発目の振巾が最大となり, 又 13 分後に於いては第 4 発目の振巾が最大である. 即ち Veratrine を塗布すると反復刺激に対する DP

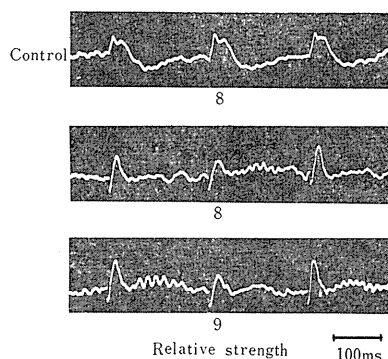


Fig. 16.

Veratrine wavelets appeared on the Changs second component.

の Recruitment はおそい経過を示す。

なお Veratrin 塗布後 Fig. 16 に示す如く、DP に続いて小さな電位変化、(Veratrine wavelets) が認められる。之れは刺激強度の増加と共に著明に出現する。図で明らかな様に局所に塗布した直後よりも約 15-20 分後に於いて特に著明である。

IV. 考 察

Dendritic potential の基本的波形は initial positivity につづく振巾の大きい陰性電位 (いわゆる DP の主なる成分、以下 DP) 更に之れに続いてみられる Late positivity, Late negativity である。

最近岩瀬等⁹⁾¹⁰⁾は DP は dendrite 膜の活動電位 (持続 2-3 msec) よりなっていることを明らかにしたが、勿論複雑な大脳皮質に対する刺激の反応としては単なる DP のみではない。即ち 2 発刺激の実験から DP には活動電位の外に dendrite 以外の elements から発生すると思われる slow potential が含まれていると考えざるを得ない。

又 DP に続いてみられる Late positivity 及び Late negativity についても明白ではない。

1) DP の波形に対する皮質下切断の実験について

そこで著者は DP 及び Late negativity の代表的なものである、Chang の記載した Chang II の成分及び内田の D_2 について刺激強度の実験を試みた後に皮質下切断による影響からその出現の機序及び部位について考察する。

要約するに皮質下切断によって DP は本質的に影響を受けないが D_2 と Chang II は完全に抑制される。このことは皮質下からの刺激を受入れることによって大脳皮質は或る程度の興奮性を常に維持し、その機能を果している事を意味する。従って皮質下切断によって D_2 , Chang II が抑制されることは第 1 層より深い層の活動性を少なからず反映しているものと云えよう。

2) DP の増強性と波形の逆転について

反復刺激によって DP の増強性が認められ

る。勿論視床刺激による Recruiting response⁷⁾の増強性に比べればその程度は小さい。かかる増強性の原因としては波形の変化の外に DC-Shift に依る影響に基づくと考えられる。従って Recruiting response の増強性は一応大脳皮質の DP に基づく増強性が意義をもっており、更に視床-皮質 反響回路性の因子が加わったものと云える。

次に刺激時間が 10-30 秒に及ぶと DP の振巾は減少し消失するばかりでなく陽性波が現われる。かかる極性の逆転現象は Gloor¹¹⁾, Buchwald⁸⁾ によって皮質下諸核でみているが、主として新しい別箇の response の出現と動物の behavior の研究に基づいている。従って著者のみている様な逆転現象ではない。DP の逆転に対する説明としては大脳でみられる DP の陽性波は刺激に伴う Sink & Source によって大体説明される。従って dendrite 膜の tetanic stimulation に伴って表層の dendrite の興奮性が抑制され、その結果深部活動が陽性波としてみられるものと思われる。勿論 1 つ置きの出現から考えて陽性波にも抑制期を伴っていることが分る。従って刺激周波数、強度に伴って陽性波の出現の仕方は相違する。

3) ベラトリンの影響

ベラトリン作用は従来筋で物質代謝に直接影響をあたえると云われていた。最近 Straub¹²⁾は有髄神経線維での研究でベラトリンは膜電位を低下させる。その原因は Na, K イオンの膜透過性の増大によるものと云って居る。著者の DP に対する結果をみるに DP は完全に抑制し消失することは dendrite 膜にベラトリンが直接作用してその働きを一時的に抑制するものと云える。又ベラトリンは増強性に対しても影響をあたえる事、更に DP の後に wavelets の如き反復興奮を示すことから dendrite 膜の膜電位を低下させるものと考えられる。

勿論時間の経過と共に回復し完全な可逆性が認められる。所が D_2 , Chang II に対しては殆んど無影響か或いは多少の抑制にすぎない。

このことは D_2 , Chang II が dendrite 以外の

elements特にシナプスに直接的に関連した現象のため、かかる相違が生ずるものと考えざるを得ない。併しその機序等は何とも云えない。

V. 結 論

大脳皮質のDPについては種々報告があるが、その基本的性質については未だ結論の出ない現状である。著者はモルモットの大脳皮質を矩形波で刺激して、単発及び種々の周波数にて反復刺激を試み、主としてDPの波形について、又皮質下線維の切断(undercutting)及び皮質表面へVeratrineを作用させてそのDPに及ぼす影響を検討し次の結果を得た。

1) 単発刺激に依るDPの波形は刺激強度に依り異り、弱刺激では单相性の10-20 msecの陰性のDPがみられるが、強刺激ではDPの振巾の増大と内田のD₂及びChang IIがみとめられる。なおundercuttingに依りChang II成分及びD₂は完全に消失するが之れに反してDPは消失しない。

2) 反復刺激に依るDPのRecruitmentについては、刺激周波数10-20c/sの場合に於いて振巾の増強と減衰が甚だ著明である。

なお10-20c/sの反復刺激を長時間(10-30秒間)行なうと、刺激の周波数が高い程、又刺激強度が強い程陰性波は減衰すると共にDPの陽性波が増大するために波形の逆転が見られる。又その際反応が1つ置ききの陽性波としてみられる事が多い。

3) 単発刺激に依るDPに対するVeratrine作用は塗布するVeratrineの濃度に依り多少は異なる。即ち低濃度ではDPの陰性波は減衰し、初期陽性波は増大する。

Veratrineの濃度が高いとDPは完全に消失し、Chang IIおよびD₂も減衰してくる。なおundercuttingの後にVeratrineを作用させると弱刺激ではDPは一時消失し、強刺激ではDPの陰性波は消失し陽性波が増大しDPの波形の逆転がみられる。

4) 反復刺激に対するVeratrineの作用はDPの陰性波は一時殆んど消失して、陽性波のみと

なり、時間の経過と共に陰性波が回復する、此の際刺激周波数が高い程、陰性波の回復性が早い。

5) Veratrineに依り反復刺激のDPのRecruitmentはおそい経過を示す。又反復刺激の際Veratrineに依り、DPの後にVeratrine waveletsの出現がみられる。

以上の結果、Veratrine及びundercuttingに依るDPの波形の変化によって、いわゆるDPとChang II及びD₂との関係が一層明らかに説明出来た。

(本論文の要旨は第35回日本生理学会総会に於いて発表した)

最後に本研究に当り終始かわらぬ懇切な御指導を賜りました岩瀬教授(現在京都府立医大教授)、並びに井上助教授に心からなる謝意を表します。又実験に当り種々御助力を頂きました石谷、内田(現在京都府立医大)両助手並びに隅田研究員、太田恵子氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Chang, H. T (1951) Dendritic potential of cortical neurons produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* **14**, 1
- 2) Purpura, D. P. et al. (1957) Observations on evoked dendritic potentials of human cortex. *EEG Clin. Neurophysiol.* **9**, 453
- 3) Clare, M. H. and G. H. Bishop (1955) Properties of dendrites; apical dendrites of the cat cortex. *EEG Clin. Neurophysiol.* **7**, 85
- 4) 岩瀬善彦・塚越芳美(1959)大脳皮質の反復刺激によるDendritic potentialとDC Shiftの研究 生体の科学 **10**, 208
- 5) Takashi Uchida, Yoshikane Sumida, and Yoshiko Iwase, (1957) On the Dendritic Activity of the Cerebral Cortex. *Proc. VIth Ann. Meet. Jap. EEG Soc.* 35
- 6) 内田 孝 (1959) Guinea pigの大脳皮質に於けるapical dendriteの電気的活動 北大応用電研彙報 **11**, 54
- 7) 隅田賀周 (1958) 大脳皮質と脳幹のRecruitmentに関する研究(第3報) 北大応用電研彙報 **10**, 125
- 8) Buchwald, N. A. and Ervin, F. R. (1957) Evoked potentials and behavior. A study of responses to subcortical stimulation in the awake, unrestrained animal. *EEG Clin. Neurophysiol.* **9**, 477
- 9) 岩瀬善彦・他 (1960) 大脳皮質に於けるDendritic

- potential の Summation と Recovery process. 生体の科学 **11**, 33
- 10) 岩瀬善彦・他 (1960) 大脳皮質に於ける dendritic potential の spike 様電位と slow potential. 生体の科学 **11**, 105
- 11) Gloor, P. (1955) Electrophysiological studies on the connections of the amygdaloid nucleus in the cat, I and II. EEG Clin. Neurophysiol. **7**, 223
- 12) R. Straub (1956) Die Wirkungen von Veratridin und Ionen auf das Ruhepotential markhaltiger Nervenfasern des Frosches. Helv. Physiol. Acta. **14**, 1

Summary

The dendritic potentials have been studied in the cerebral cortex of guinea pig by the directly applied single and repetitive electrical stimulation under the topical application of veratrine and subcortical undercutting. Following results were obtained.

Dendritic potential so-called appears to be a single negative response of 10-20 msec with a weak stimulus, but it is followed by the second negative deflexion (D_2) and Chang's second component when evoked with a strong one. Of these components only the dendritic potential proper (first negative deflexion) is left by the subcortical undercutting.

To a train of repetitive shocks dendritic potential respond with recruitment in early stage and subsequent decrement of the amplitude of response. This waxing and waning is marked in the frequency of 10-20 c/s. After the later decremental stage dendritic response becomes positive and increases its amplitude gradually, giving at last large positive wave alternately to the repeating shocks of 20 c/s or more.

Veratrine acts generally to depress the negative wave of dendritic response. By the application of lower concentration (0.005 %) the height of dendritic response is lowered and the initial positive wave appears. While with higher concentration (0.01 %) the negativity is perfectly abolished and the newly appeared positive response takes its place, besides D_2 and Chang's second component is also inhibited considerably. On the other hand, When applied after the subcortical cutting of afferent fibers to the cortex, dendritic response disappears for a time, but with increasing the stimulus strength negative component turns its sign to a positive one.

Exercises for the effect of veratrine on the train of repetitive dendritic potentials shows as follows. The series of responses reverse in sign into small positive waves soon after topical application of the drug. In several minutes, though the responses begin to recover from the action of drug, only first one of the repetitive responses equals in size to the control and subsequent ones respond with very small positive or positive-negative wave, afterwards recovering gradually in the series. Therefore in the stage of recovery the recruitment is slow and indistinct. Sometimes there appears so-called veratrine wavelets of 5-6 c/s on the Chang's second component after treatment with the drug.

From the results above-mentioned, some relations among the dendritic potential, D_2 , and Chang's second component might be brought to light.

(Physiological Laboratory, Institute of Applied Electricity, Hokkaido University)

血液 Plasmin 系の実験的活性化に伴う出血及び

渗出に関する研究 612.116.2:612.015.1

Studies on the haemorrhage and exudation associated with the experimental activation of the plasmin system in vivo

渡 部 英 史 (WATANABE-Hidefumi)*

1. 緒 言

いわゆる線維素溶解現象については古くから多くの報告がある。なかにも Ratnoff²³⁾ は著しい出血傾向を示す患者の血液標本に線維素溶解現象の活性化がみられる事を報告し、線維素溶解現象と出血傾向の増大との関係に注意を喚起した。その外、外科手術時¹⁴⁾、ショック時²⁷⁾、麻酔時²⁵⁾、突然死¹⁵⁾、月経²⁴⁾及び産科的疾患²²⁾等でも血液中の線維素溶解現象が著明に発現する事が認められた。皮膚科領域で渗出性変化を伴う疾患等との関係について横山等³⁰⁾の報告は、渗出傾向と線維素溶解現象の活性化との間に密接な関係があることを示した。

一般に、線維素溶解現象は血液中に存在する蛋白分解酵素 plasmin の作用によるものであるが、Dastre, おくれて Tagnon²⁵⁾, Christensen²³⁾³⁾⁴⁾ MacFarlane¹³⁾, Ratnoff²⁰⁾, Loomis¹²⁾ 等々¹⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾により、plasmin 系に關与する諸因子、作用機序、基質等についての酵素学的研究が著しく進歩した。一方、臨床面においては、plasmin の活性化物質としての streptokinase が血栓症等の治療に応用されつつあり⁵⁾⁶⁾⁸⁾この結果、身体の修復機転の1つに線維素溶解作用を利用しようとする試みが部分的に成功を示しつつある。他方、plasmin の活性化を或る種の病的状態の原因、又は或る種の疾患の原因とみなす立場¹⁹⁾²³⁾²⁶⁾²⁸⁾³⁰⁾からも研究が進みつつある。すなわち、広くみると、plasmin を疾患の原因とみる立場と、疾患の治療に応用する立場との2つの一見矛盾した傾向の研究が進行し

つつあるのである。いいかえれば、循環血中の plasmin の活性度が強い時か、或いは弱い時の、相反する2つの面から生物体に与える影響を観察しているのである。

しかし乍ら、実際に plasmin の生物学的変化を確実に証明する実験事実は十分でない。此の理由は、動物の plasmin 系の変化を研究する上に種々な困難があるためと見做される。

古くから知られている streptokinase (SK と略称)はヒトの plasmin 系を活性化するが、実験動物として使用されるウサギやイヌの plasmin 系を活性化する作用は非常に微弱である。そこで、著者はヒト血清の proactivator-activator system を利用し少量の SK で実験動物の plasmin を活性化する方法を用いて、実験動物の循環血中の plasmin 系を活性化することに成功した。

一方、岡本とその共同研究者等¹⁸⁾が見出した抗-plasmin 物質“Epsilon amino-n-caproic acid”(Epsilon と略称)は生体内でも、試験管内でも、plasmin の活性化、又活性度を特異的に抑制する最も効果的な物質の1つであることが知られている。この Epsilon の投与は、実験動物の循環血中の plasmin 系の作用を抑制する上に、重要な方法となりうる。

著者は plasmin と或る種の病的状態、特に出血との関係を追究した。循環血中の plasmin 系の生物学的変化はヒト血清及び SK による活性化と、これに対する Epsilon 投与の影響から調べた。さらに進んで、著者は線維素溶解現象と出血傾向の増大との関係、又、線維素溶解現象と末梢血管透過性との関係を追究し、線維素溶解現象の生理学的研究を行なった。

* 神戸医科大学生理学第1講座

[昭和35年6月24日受付]

この結果、循環血の線維素溶解現象の活性化は、血液凝固性の低下を来すのみでなく、末梢血管の血液透過性を増進させることが明らかになり、この点を中心として、「線維素溶解現象の活性化に伴う出血傾向の増大」の諸条件が分析され、新しい知見を得たので、ここに報告する。

Ⅱ. 実験方法

A. 実験動物

正常成熟イヌ (8-12 kg) を使用した。いずれも sodium pentobarbiturate を静注し、麻酔した後、手術台に固定した。A. Carotis にポリエチレン・チューブを挿入し、水銀マンオメーターに接続して血圧を測定した。気管に気管カニューレを挿入し、呼吸しやすくした。さらに、細いポリエチレン・チューブをその中通し、酸素を供給した。

B. ヒト血清

ヒト尿酸血漿に 2% 塩化カルシウムを 1/10 容加えて凝固させ、十分に線維素を凝固させた後、それを遠心分離した上清を数人分混合した。次いで、0°C の氷室内で、生理的食塩水でよく洗い、遠心分離したイヌ赤血球の沈渣をヒト血清に同量加えて混和した。これを氷室内に 30 分間放置し、この間、時々攪拌し、所謂 Castellan 的吸收を行なった。後、3,000rpm, 5 分、遠心分離した上清を、ヒト血清として使用した。

C. Streptokinase

Lederle Lab. Div. より提供された Varidase を使用した。通常 1,000units/2ml 生理的食塩水溶液として使用した。

D. Epsilon amino-n-caproic acid

第一製薬より提供された 5%, 及び 20% 蒸留水溶液を作用した。

E. 測定方法

1) Fibrinogen 量測定

Gramm の方法²⁷⁾ に依った。

2) Plasmin 値測定

Ungar の Ultraviolet absorption の方法²⁹⁾,

Lewis の Euglobulin lysis test¹¹⁾, Ratnoff の Whole plasma clot lysis test²¹⁾ 等に依った。Fresh blood clot lysis test として次の方法を行なった；抗凝固剤を使用しないで採血し、直ちに 37°C の恒温水槽に入れ、採血標本の凝固時間及び溶解時間を測定した。溶解時間の短いものほど plasmin の活性化が強いものとして、plasmin 活性度を知る示標とした。通常 3 時間観察した。

3) 出血傾向測定

a) イヌの胴体の数カ所で、皮膚を 5~6cm 長, 3cm 巾, 切開し、出血点の血管を結紮し、外見上なら出血が見られず、又、血管の可視的な破潰がない創面を作った。

b) まず一定の大きさに切った濾紙の重さを測った。次いで切開創面に濾紙を 30 秒間あてがい、創面より滲出して来る血液を出来るだけ吸い取った。

c) 血液を充分吸収した濾紙の重さを測った。その値から最初の濾紙だけの重さを引き、その差から濾紙に吸い取られた血液の重さを求めた。この血液の重さを出血傾向の程度を知る示標とした。

F. 実験方法のさらに細かい事に夫々の項で後述した

Ⅲ. 実験結果

A. 実験動物血液中の plasmin 系を SK で活性化する為に要するヒト血清の最少必要量について

試験管 15 本を、A, B, C の 3 群に分け、それぞれにイヌの尿酸血漿 0.5 ml を取り、さらに、種々な濃度で溶解した SK の 0.1 ml 生理的食塩水溶液を加えた。ヒト血清 0.05 ml, および 5% Epsilon 生理的食塩水溶液 0.1 ml を表 1 に記載してある様に組合せて加えた。次いで、2% 塩化カルシウム溶液 0.05 ml, 100 units/ml の Thrombin 生理的食塩水溶液 0.1 ml, さらに生理的食塩水を加えて、各試験管とも全量 1.0 ml となる様にした。此等を 37°C の恒温水槽中に 30 分間放置し、その後生じた線維素塊を

Table 1. The decrease of the fibrinogen content in the various reaction mixtures after the incubation (making the control of the fibrinogen content as 100%).

Constituents of reaction mixture.	Units of streptokinase added.	0u.	10u.	100u.	1,000u.	10,000u.
Dog plasma, 0.5 ml;		100%	97%	91%	30%	0%
Dog plasma, 0.5 ml; human serum, 0.05 ml.		100%	0%	0%	0%	0%
Epsilon, 0.1 ml of 2.5 %; dog plasma, 0.5ml; human serum, 0.05 ml.		100%	97%	95%	98%	100%

Prior to the incubation, 0.1 ml of the appropriate concentration of streptokinase solution was added to each tube respectively and the total volume of the reaction mixture was made to 1 ml by adding Ca^{++} , thrombin and physiological saline solution.

Gramm の秤量法⁷⁾により測定した。各試験管の線維素残存率は SK を加えていない対照を 100 として百分比で表 1 に示した。

上述の結果より 0.5 ml のイヌ血漿に 1/10 容のヒト血清を加えれば, SK 10 単位でイヌ血漿中の plasmin は十分に活性化され, 凝固性蛋白質としての線維素原が完全に分解することを知った。Epsilon を加えておけば plasmin による線維素原の分解

は強く阻止されることを確認した。それ故, 約 10 kg の体重のイヌに, 50 ml のヒト血清と, 10,000 単位の SK を静注すればイヌの循環血中の plasmin は, 線維素原を分解する上からみて容易に, 且つ十分に活性化されると期待した。

B. SK 単独投与による, 循環血中の plasmin 活性化, 及び出血傾向に対する影響について

1) SK 投与前, 対照として採血し, 循環血中の plasmin 活性値を求めた。Fresh blood test, Lewis' test のいずれも活性値は強くなかった。線維素原凝固量も一定値を示していた。又, 出血傾向の有無をしらべたが出血量少く, 出血傾向の出現は殆んど認められなかった。

2) SK 50,000 単位を右股静脈より投入した。直後, 及びその後の経過中, plasmin 活性値, 線維素原量, 出血量を求めたが, いずれも対照時と差異なく, なんら変化があったとは見られなかった。

3) 結果は図 1 に示した。此の結果より, SK 単独投与では, plasmin の活性化は認められず, 又出血傾向を来すことも考えられない。

C. ヒト血清, 及び SK 投与による循環血中の plasmin 活性化, 及び出血傾向に対する影響について

1) 実験中, 気管カニューレを挿入し, さらに酸素補給を行なった。実験初期に行なわれた対照測定の成績では, plasmin 活性化を示さ

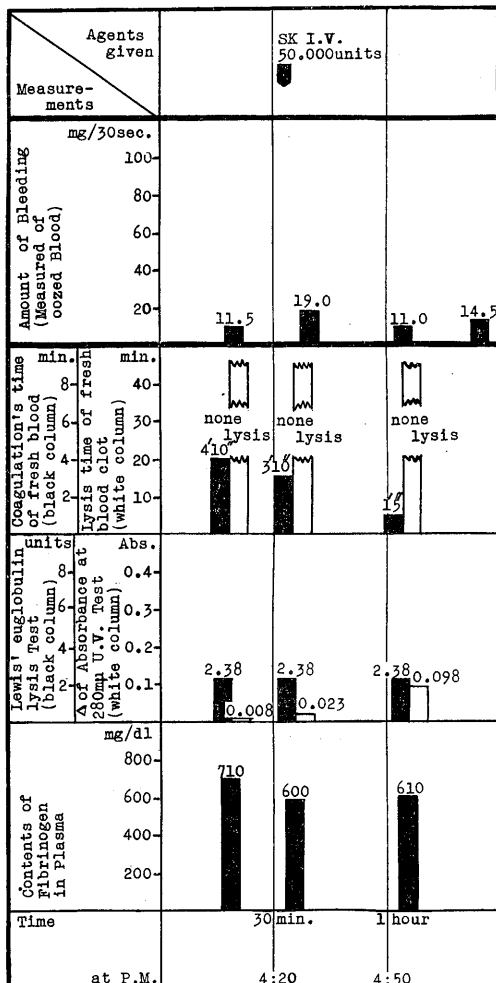


Fig. 1. Influence of the sole administration of SK on plasmin activity in blood.

ず、線維素原凝固量も一定値であり、出血も少く、出血傾向の出現は認められなかった。

2) ヒト血清 50 ml を右股静脈より投与した後では、plasmin 値、線維素原量、又出血量は対照と比較して変化はみられなかった。

3) SK 50,000 単位を続いで投与すると、plasmin 値は著明に上昇し、線維素原凝固量も著しい低下を示めた。出血量は漸時高まり、SK 投与後15分で対照の約9倍となった。この事は出血傾向の増大を示している。

4) 酸素の供給を止め、気管カニューレの開口部を1/4に縮少し、実験的に酸素不足の状態にすると、plasmin 値はやはり活性化が高く、線維素原凝固量は Gramm の方法では線維素の凝固なく測定出来なかった。出血は一段と高まり、対照の約13倍となり、出血傾向の著明な増大を示した。

5) 気管カニューレの開口部を開き、酸素を再び供給すると、plasmin 活性化値は明らかに低下を示し、線維素原凝固量は対照の1/2近くまで回復した。出血量は減少し最大値の1/2となり、明らかに出血傾向の減少が示めされた。

6) 以上の結果は図2に示めた。ヒト血清単独投与では plasmin 値の変化はおこらず、線維素原量も低下せず、出血傾向も出現しなかった。しかし、SK を続いで投与すると plasmin は強く活性化され、線維素原量も著しく低下し、出血傾向の出現することが明らかとなった。さらに酸素不足は出血傾向の著明な増大を来たすことを示めし、plasmin 活性化となんらかの強いつながりがある様に考えられた。

D. ヒト血清, SK 投与による循環血中の plasmin 活性化及び出血

傾向の出現に対する酸素供給の影響について

1) 実験Cに於いて酸素不足の状態は出血傾向の著明な増大を来たすことから、単純な酸素不足の状態が plasmin 活性化に及ぼす影響を調べた。酸素の供給を止め、気管カニューレの開口部を1/4に縮少し、実験的低酸素症の状態にした。循環血中の plasmin の活性化は認められず、線維素原凝固量も一定値を示していた。

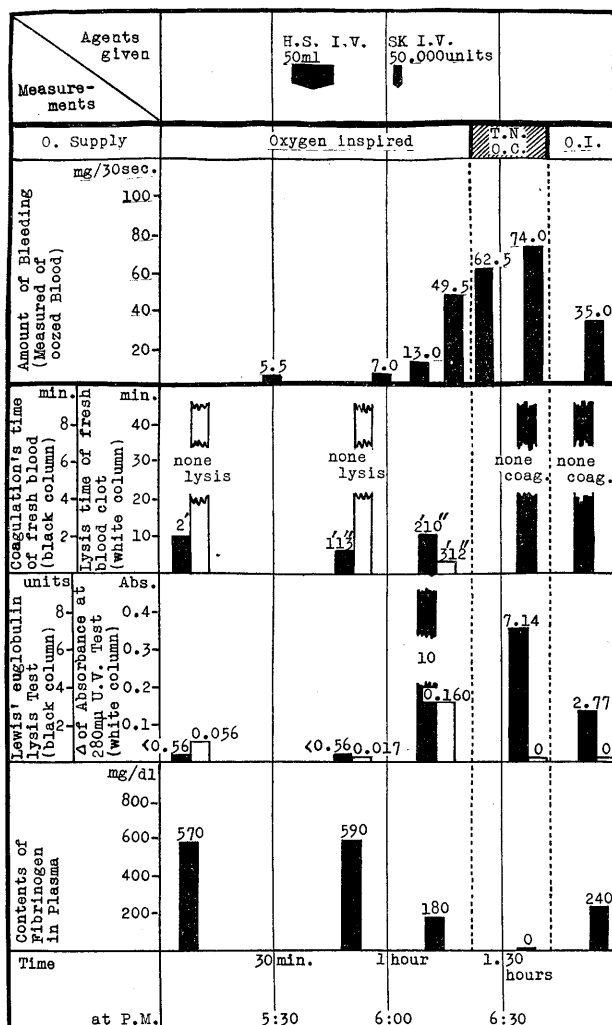


Fig. 2.

Influence of the administration of human serum and SK on plasmin activity in blood.

H.S.: Human serum. O. Supply: Oxygen was supplied. T.N.: Trachea tube was narrowed to 1/4 of the original. O.C.: area and oxygen closed. O.I.: Oxygen inspired.

出血量も少く、出血傾向の出現は認められなかった。

2) 気管カニューレの開口部を開き、酸素補給を始め、次いでヒト血清 50 ml を右股静脈より投与した。plasmin 値、線維素原量、出血量等にはなんらの変化も認められなかった。

3) 続いて、SK 50,000 単位を投与すると、

血圧の一過性の低下が見られた。この時、循環血中の plasmin 値は上昇し活性化を示めた。線維素原凝固量はやや減少していた。出血は、血圧低下時に見られなかったが、血圧の回復にしたがい漸時増加を見せ、血圧の完全な回復後には対照の約 7 倍となった。

4) さらに SK 30,000 単位を追加した。血圧に変化なく、plasmin 活性値は同じ程度の強さを示めたが、線維素原凝固量は著しく低下した。出血量もさらに増加し対照の約 10 倍以上となった。

5) 再び酸素の供給をとめ気管カニューレの開口部を 1/4 に縮小し、酸素不足の状態にすると、出血量は著しく上昇し、対照の約 20 倍となった。実験 C に於けると同じように plasmin の強い活性化を起したとき、低酸素症の状態になると出血傾向の増大が一段と烈しくなることが示めされている。

6) 気管カニューレの開口部を開き、酸素の補給を開始すると、plasmin 活性値は依然として高いが、線維素原値は回復を示めし、出血量も最大値の 1/2 以下となった。しかし、出血量は対照時に比べると、9 倍程度の量を示し、出血傾向は依然として存在していた。

7) 結果は図 3 に示めた。低酸素症の状態だけでは循環血中の plasmin の変化はなく、又線維素原量の減少、出血量の増加等が見られなかった。しかし、plasmin の強い活性化のさいの低酸素症は plasmin 活性化の効果を一段と強くする様に思われる。

E. ヒト血清、SK 投与に依る循環血中の plasmin 活性化及び出血傾向増大に対する、Epsilon 投与の影響について

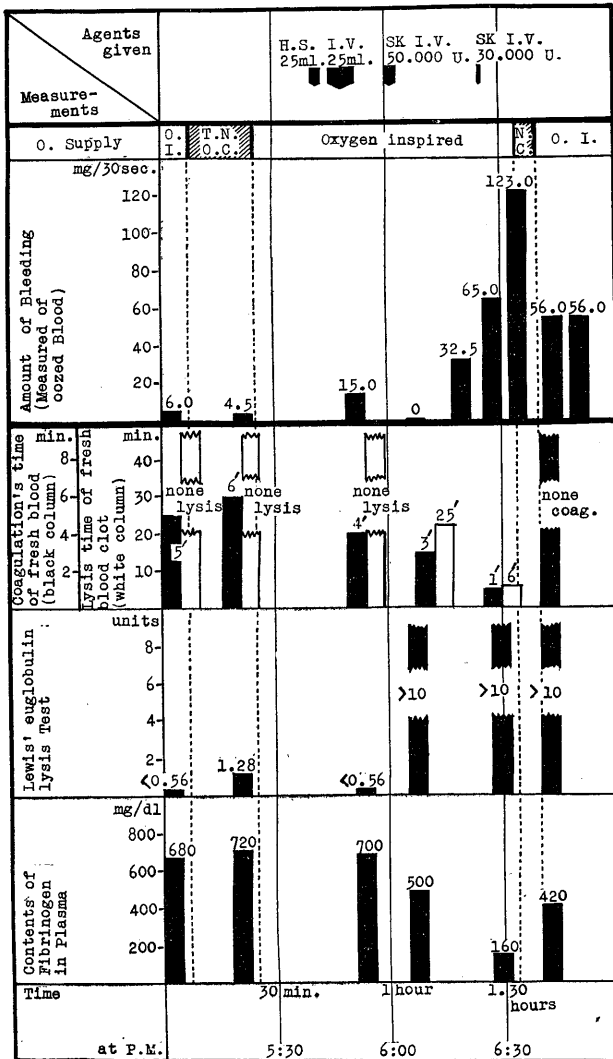


Fig. 3.

Influence of oxygen supply to the haemorrhage associated with the experimental activation of plasmin in the circulatory blood. H.S.: Human serum. O. Supply: Oxygen supply. T.N.N.: Trachea tube was narrowed to 1/4 of the original O.C.&C. area and oxygen closed. O.: Oxygen inspired. I.

1) 対照では, plasmin の活性化は認められず, 線維素原量も一定であり, 出血傾向は見られなかった。

2) ヒト血清 50 ml, 続いて SK70,000 単位を右股静脈より投与すると, plasmin は明らかに活性化を示めし, 線維素原量の減少が見られた。出血量は上昇し, 明らかに出血傾向の増大を示していた。さらに SK 30,000 単位を追加した。

3) 次いで 5% Epsilon 20 ml を左股静脈より投与すると, 循環血中の plasmin 活性値は低下を示めし, 線維素原凝固量は回復維持を示めた。出血量は著しく低下し, 明らかに出血傾向が存在しないことを示めた。

4) 図 4 に結果を示めた。此等の結果より Epsilon の投与は plasmin 活性度を強く抑え, 出血傾向を抑制することが解った。

F. Epsilon を先に投与したときの, ヒト血漿, SK による plasmin 活性化と出血傾向の出現に対する影響について

1) 対照は, plasmin 値, 線維素原量, 出血等, 他の実験に於けると同様なら変化がなかった。5% Epsilon 60 ml を左股静脈より投与した。

2) 続いて, Castheranie の吸収をうけたヒト血漿 50 ml, SK 50,000 単位を右股静脈より投与した。plasmin 値の強い活性化は見られず, 線維素原量は減少を示したが, 出血は殆んど認められなかった。

3) 5% Epsilon 20 ml を追加し, さらに SK 50,000 単位を投与し, その後の変化を追究した。plasmin 値, 線維素原量には変化なく, 出血も殆んどみられなかった。

4) 結果は図 5 に示した。

Epsilon を前投与すると, plasmin の活性化が抑えられ, 出血傾向の出現が抑制されることが明らかとなった。

G. ヒト血清, SK による plasmin 活性化と出血傾向の出現に対する, Epsilon 前投与と, 酸素供給の影響について

1) 酸素の供給を続けながら, 5% Epsilon 40 ml を左股静脈より投与し, さらに 20 ml を筋注した。ヒト血清 50 ml を右股静脈より投与後, SK 50,000 単位を静注した。この間 plasmin 値の変化なく, 出血量の変化もみられなかった。さらに SK 50,000 単位を追加したが, なんら見るべき変化は起らなかった。

2) 酸素の供給を止め, 気管カニューレの開口部を 1/4 に縮少し, 低酸素症の状態にする

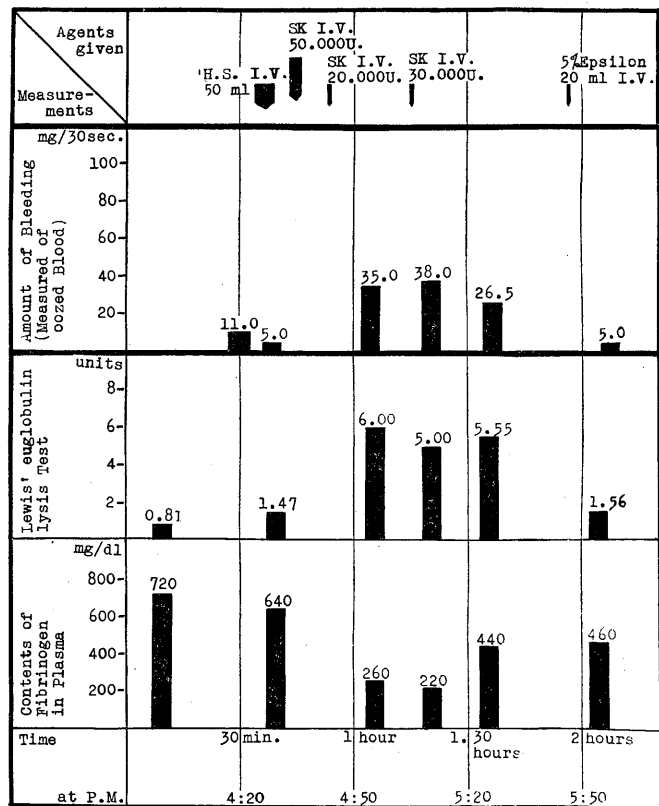


Fig. 4.

Influence of Epsilon on high activity of plasmin and haemorrhage caused by the administration of human serum plus SK.

H.S.: Human serum.

と、plasmin は弱く活性化された。しかし、出血量に変化なく、出血傾向の出現は認められなかった。再び酸素の供給を開始しても plasmin 値の変化なく、出血もみられなかった。

3) 以上の結果は図6に示めた。酸素の供給を止め、低酸素症の状態にしても、Epsilon の前投与は、plasmin の活性化をよく抑え、又出血傾向の出現を抑制していることが明らかとなった。

H. Heparin 投与による、出血傾向出現と、これに対する Epsilon 投与及び酸素供給の影響について

1) 結果は図7に示めた。実験経過中、循環血中の plasmin の活性化や、線維素原量の目立った減少等は見られなかった。

2) Heparin 50 mg を右股静脈より投与したが、出血量は少なかった。

3) 酸素の供給を止め、気管カニューレの開口部を1/4に縮少すると、出血が始まり、出血量は対照の約10倍となった。酸素の供給を再開すると、出血量は著明に減少し、酸素不足の状態の時にみられた最大出血量の1/3程度に減少した。

4) 以上の結果より、Heparin を使用して、血液凝固機転を阻害しても、出血傾向は見られなかった。酸素不足により出血傾向は増大する。しかし、酸素の再補給による出血傾向の減少は、plasmin 活性化の場合にみられる酸素供給の効果よりも、一段と目立って効果的であった。

I. 血管透過性に対する, plasmin, plasmin による線維素原分解産物などの影響について

1. 実験方法

a) 実験動物:

成熟正常ウサギ (2-2.5kg) のものを使用した。使用に際し、固定器に固定後、腹部及び胸部の毛を電気バリカンを使用して殆んど全域にわたって刈り取った。

b) Trypane blue 溶液

1% Trypane blue 生理的食塩水溶液とした。血管透過性をしらべる物質を皮内に注射する直前、耳静脈、又は股静脈より 10 ml の Trypane blue 溶液を投与した。

c) 血管透過性をしらべた物質及び対照

Plasminogen : Ratnoff¹⁹⁾の方法にしたがいヒト血清を pH 5.2 で沈澱して得た euglobulin 分屑を使用した。

plasmin : 上記 euglobulin に、SK を加えて37°C、30分、恒温水槽中で反応させたものを使用した。

Fibrinogen : Amour Lab. のbovine

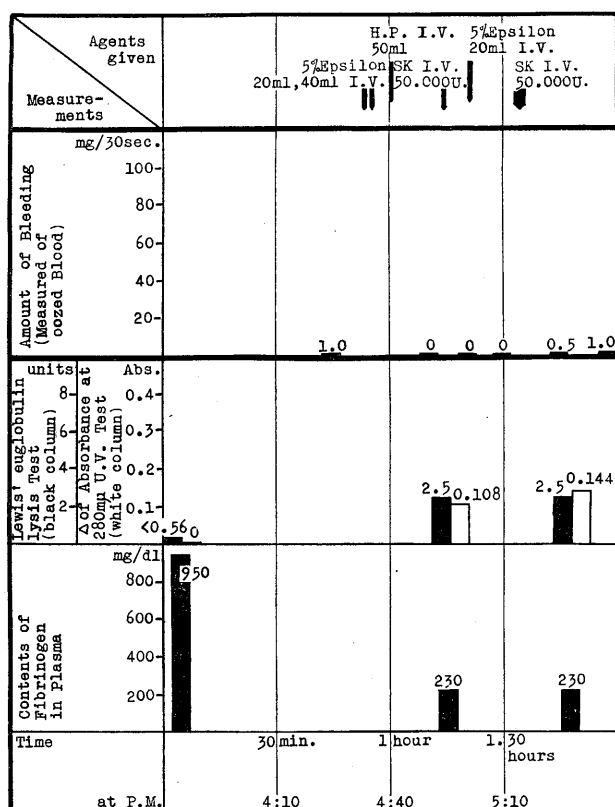


Fig. 5.

Influence of the preliminary administration of Epsilon on the activation of plasmin and haemorrhage caused by the administration of human plasma and SK.

H.P.: Human plasma.

fibrinogen を 2% 生理的食塩水溶液として使用した。

Streptokinase: Lederle Lab. Div. の Vari-dase を 100 units/ml 生理的食塩水溶液として使用した。

Epsilon: 第一製薬の Ipsilon 粉末を用い、必要に応じて種々の濃度とした。最終濃度は必ず 5% となる様にした。

Adrenaline: 10^{-8} (重量容量比) 溶液とした。

Acetylcholine: 10^{-8} (重量容量比) 溶液とした。

Histamine: 10^{-7} (重量容量比) 溶液とした。

その他、対照として生理的食塩水、蒸留水を使用した。

上記のものは、すべて単体、或いは混合反応液として、使用前 37°C , 30分, 恒温水槽中で放置したものを、0.25 ml 宛ウサギ皮内に注射し

た。

d) 判定

1% Trypane blue を静注後、被検溶液を 0.25 ml 宛、6 乃至 8 カ所、皮内に投与し、投与直後から、5 分、10 分、30 分、1 時間と間隔を置いて観察した。皮内注射した部分は全体に盛り上っている。吸収されるに従い盛り上りは平たくなり、注入局所が拡がってくる。観察の度ごとに、流動パラフィン塗布して、注射局所の皮膚の色彩変化を見易くして、観察した。陽性部分は、図 8 にも示す如く、他の部分と異なり、Trypane blue の色素が強く滲出している。注射部位の盛り上りは時間とともに吸収され拡散していくのがわかるが、色調の変化は、陽性反

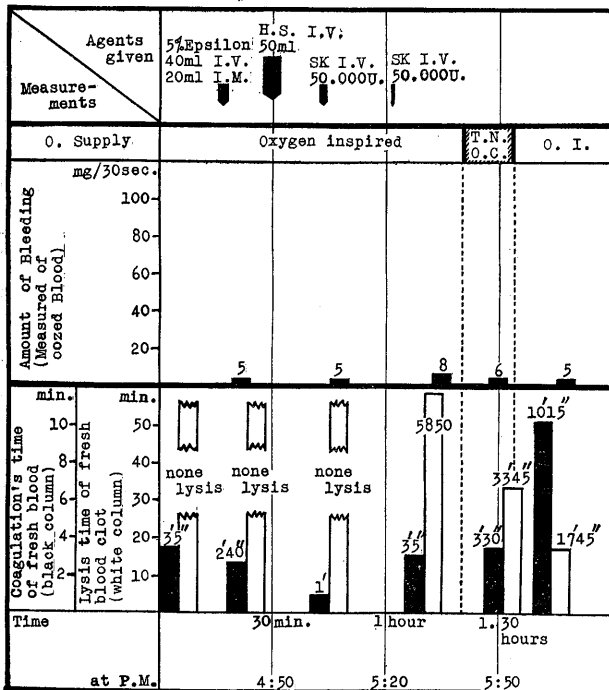


Fig. 6.

Influence of the preliminary administration of Epsilon on the experimental activation of plasmin and haemorrhage.

H.S.: Human serum. O.S. Supply: Oxygen was supplied. T.N.: Trachea tube was narrowed to 1/4 of the O.C. Original area and oxygen closed. O.I.: Oxygen inspired.

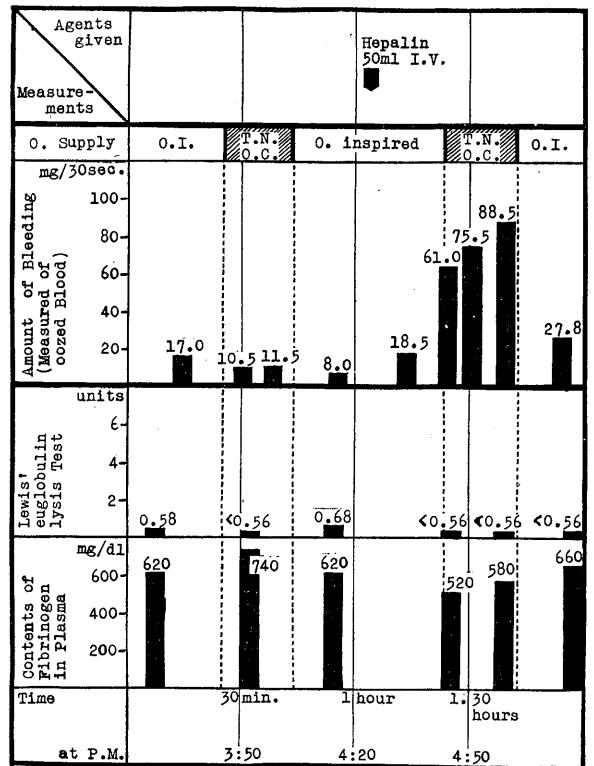
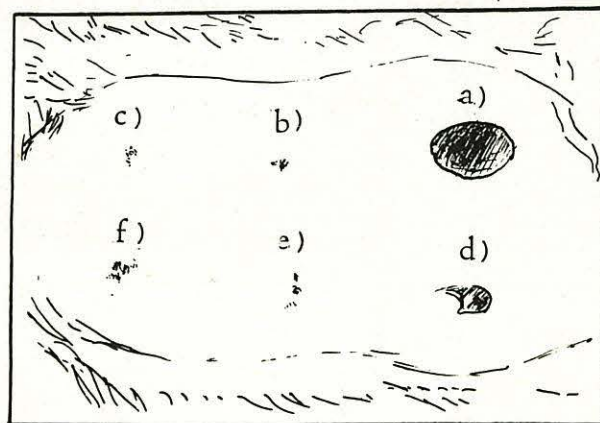
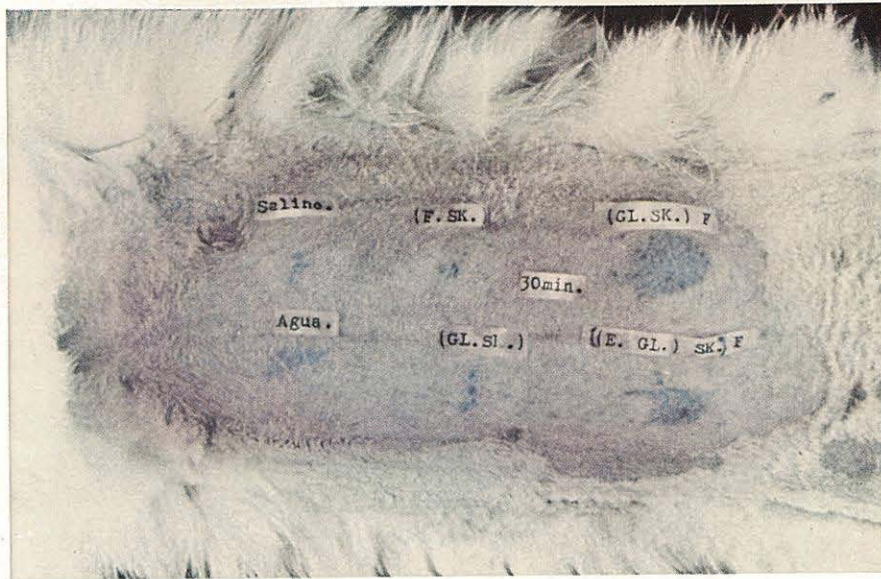


Fig. 7.

Influence of the administration of heparin, with or without the sufficient supply of oxygen, on haemorrhage from the incised wounds of dog's skin.

O.S. Supply: Oxygen was supplied. T.N.: Trachea tube was narrowed to 1/4 of the O.C.: original area and oxygen closed. O.I.: Oxygen inspired.

Fig. 8 Picture was taken 30min. after the intracutaneous injections.



Upper line of the reaction spots: from the right. a) mixture of globulin. streptokinase and fibrinogen. b) mixture of fibrinogen and streptokinase. c) saline solution.

Lower line of the reaction spots: from the right. d) mixture of globulin. streptokinase and fibrinogen added with Epsilon. e) mixture of globulin and streptokinase. f) aqua destil.

応をしめす局所にのみ限定されている。

2. 実験結果

a) 表 2 に示した物質を調べた。すべて使用前37°C30分、恒温水槽中に放置し、Trypan blue 静注後、直ちに皮内に 0.25 ml 宛注射した。結果は表 2 に示すごとく、線維素原に plasmin を作用させたもののみ完全に陽性となり、血管透過性の強い亢進を示めた。これは又図 8 の上段の a) に色調の強く表われた反応点として示されている。線維素原だけでは、陽性になる時と、ならない時とあり、又陽性変化も小さいか、或いは薄くてはっきりしない場合が多かった。

Table 2.

Permeability-increasing factor in fibrinogen digests by plasmin tested in rabbits. Prior to the intracutaneous injection all agents were incubated 30min. at 37°C. + indicates positive skin reaction; - indicate negative skin reaction.

	5'	10'	30'	1 hour
aqua	-	-	-	-
saline	-	-	-	-
fibrinogen	-or±	-or±	-or±	-or±
globulin	-	-	-	-
streptokinase	-	-	-	-
fibrinogen & streptokinase	-	-	-	-
globulin & streptokinase	-	-	-	-
fibrinogen, globulin & streptokinase	+	+	+	+
histamine	-	-	-	-
acetylcholine	-	-	-	-
adrenaline	-	-	-	-

Table 3.

Influences of Epsilon and denaturation to the permeability-increasing factor in fibrinogen digests tested in rabbits. + indicates positive skin reaction; - indicates negative skin reaction.

	5'	10'	30'	1 hour
a) The reaction mixture of globulin, streptokinase and fibrinogen.	+	+	+	+
b) The reaction mixture of globulin, streptokinase and fibrinogen added with Epsilon.	-or±	-or±	-or±	-or±
c) The reaction mixture of globulin, streptokinase and fibrinogen treated with heat (58°C 30min.).	-	-	-	-
d) The fibrinogen solution treated with Epsilon and the reaction mixture in which globulin was activated by streptokinase.	-or±	-or±	-or±	-or±

b) 表 3 に示めた結果は、a) の実験で血管透過性の亢進を示めた plasmin と線維素原の反応溶液、及び、これに Epsilon を加えた場合、58°C30分さらに加熱したもの、そして Epsilon を plasmin 活性化の過程に投与し、これと線維素原を反応させたもの等の 4 者について比較したものである。この結果は a) の場合と同様で、Plasmin と線維素原の反応溶液にのみ血管透過性の亢進がみられた、58°C30分加熱したものは全然反応がみられなかった。Epsilon を使用した 2 つの例は、いずれも、反応はみられないか、或いは血管透過性の亢進がみられたとしても、その色調は薄く、区域は小さかった。図 8 の下段、d) は Epsilon を加えた場合の 1 例を示めた。

c) 以上の結果より、ヒト血清を pH5.2 で沈澱して得た euglobulin に SK を加えて活性化した plasmin と、さらに線維素原を加えた混合反応物との間にある 1 つの関係は、plasmin による線維素原分解産物の生産にあると考えられる。このことから、plasmin そのものの血管透過性の亢進作用は考えられず、plasmin 活性化時の血管透過性亢進作用は plasmin の作用を受けた線維素原の分解産物によるものと考えられる (Fig. 8).

IV. 考 按

著者はまず、イヌの plasmin 系の実験的活性化と出血傾向の変化との関係を取りあげた。イ

ヌに、SK だけを静注しても血液中の plasmin は活性化しなかった (実験 B)。又、イヌ赤血球を抗原とした Castellan の吸収操作により抗イヌ血球凝集素を除去したヒト血清だけをイヌの静脈に与えても、その plasmin 系は殆んど変化をうけなかった。しかし、上記のヒト血清と SK を同時に与えると循環血中の plasmin は強く活性化される。こうして plasmin が強く活

性化されると、線維素原量の減少がおこり、皮膚切開面からの出血の増大が見られた(実験C, D). plasmin 系を活性化し、線維素原量の減少及び出血傾向の増大が認められた後で、Epsilon を投与すると、線維素原量の減少が抑制され、出血傾向が減少する(実験E). plasmin 系を活性化する操作前に Epsilon を投与しておく、活性化は殆んど起らず、線維素原量の減少も一定値に止まり、出血はみられなかった(実験F, G).

以上の諸事実によって、循環血中の線維素原量の減少や、出血の増大は、plasmin 系の活性化、又は高い活性度により起ることが明らかとなった。これは Epsilon の投与によって線維素原量の減少や出血傾向の出現等が抑制されたことに依っても証明される。plasmin 系を活性化すると線維素原量の減少を伴う出血が起る。この出血は plasmin による循環血中の線維素原分解が促進され血液凝固阻害が起るためだけで出現する現象ではない。

Heparin をイヌに静注しても出血はおきなかった。同時に酸素供給を障碍し、酸素不足の状態にすると、強い出血が認められた。再び酸素を十分に供給すると此の状態は著しく改善された(実験H). この間循環血中の plasmin 系は変化せず、線維素原量の減少も認められなかった。plasmin 系を活性化した時に出現する出血は、酸素供給を充分にしているにもかかわらず出現する。酸素不足の状態は出血量の増加を来す。酸素の再補給は出血量の減少を示めすが、出血は続いており、heparin 投与の実験でみられた様な著しい改善は見られなかった(実験C, D). 循環血中の酸素不足により出血傾向が増大するものと考えられる。しかし、Epsilon を plasmin 活性化前に与えた例では、酸素供給を障碍しても出血は見られなかった(実験G). plasmin 活性化時の出血は heparin 投与のさいの出血と異なり、凝固阻害や酸素不足だけで起るのでなく、plasmin の直接的或いは間接的作用が関与しているものと思われる。

そこで、著者は plasmin 系の変化と末梢血管

透過性の変化との関係を追究した。末梢血管透過性の変化は、ウサギの皮内に plasmin 系を注射し、あらかじめ静注した Trypane blue の滲出を調べた。plasmin のみを皮内に注射しても末梢血管透過性は亢進しない。plasmin の作用を受けた線維素原の分解産物は末梢血管の透過性を亢進させる。しかし、この線維素原分解産物は Epsilon を加えると効果が弱くなるか、又はまったくなくなる。plasmin 活性化の過程に Epsilon を加えたものを線維素原に作用させたものでも同様であった(実験I). 此等の実験事実は循環血中の plasmin 系の活性化にさいして見られる線維素原量の減少と、皮膚切開創面からの出血との関係を示めている。すなわち、活性化した plasmin は末梢血管に直接作用せず、線維素原を分解し、この分解産物により末梢血管透過性を亢進させ、これに plasmin による血液凝固阻害が加わり、出血傾向の増大をきたすものと思われる。

上述の実験成果ならびに考按にもとずき、次の結論が示唆される。すなわち plasmin 系に強度の活性化がおきると、出血傾向が明らかに発現してくる。このことの機作は、少なくとも二段階に分けて考えることが出来る。第1は、線維素原の減少、もしくは Thrombin の減少などによる凝固機転阻害である。しかし、この種の凝固阻害は、heparin 注射によっても起るものであり、いわゆる plasmin 性の出血の特徴を示めたものとは云いにくい。一方、plasmin 系が強く活性化され、線維素原が分解すると、皮下の滲出が強くなることが著者の実験で明らかになった。いいかえれば、広義の plasmin 系の作用によって、末梢血管に少なからぬ傷害が生じ、この局所傷害と血液凝固阻害の2つの機作が重なって働き、出血傾向を増大させるという可能性が示めされた。

さらに上記の諸事実を発展させると、循環血中、又は局所における plasmin の活性化は、出血ならびに滲出の2傾向を増大させるものと云えよう。したがって、著者の実験は、上記の如き病的傾向に対し、Epsilon を応用しうること

を示めしている。これらの成績は横山等³⁰⁾の成績とよく一致する点で注目される。

現在, plasmin 系の生理学的な定義について, 広範な討論が行なわれつつあるが, このように plasmin 活性化に伴う症候群の基礎のおおよそが明らかになった。しかし, 今後, SK 適用例の基礎の追究には, 数多くの動物実験を必要とするものと思われる。

V. 総 括

1) ヒト血清, SK それぞれの単独投与ではイヌの循環血中の plasmin を活性化することは困難である。

2) ヒト血清, SK を同時に投与した時, イヌの循環血中の plasmin は活性化される。

3) イヌ循環血中の plasmin がヒト血清と SK の同時投与によって活性化された時, 循環血中の線維素原の減少と, 出血傾向の増大が認められた。

4) plasmin 活性化操作の前でも後でも, Epsilon を静注すれば, plasmin 系の活性度と出血傾向とが減少する。

5) heparin 投与と換気障害とによる出血傾向の増大は, 酸素供給の再開により改善される。

6) plasmin による線維素分解産物は末梢血管透過性を亢進する。

7) 線維素原分解産物は Epsilon により血管透過性の亢進が抑制される。

8) 「病的な線維素溶解による無又は低線維素原血症を伴う出血傾向」は, plasmin 活性化による線維素原分解と, 線維素原分解産物による末梢血管透過性の亢進により起るものと考えられる。Epsilon 投与はこれらの現象を抑制する。

擧筆するに当り, 御懇篤な御指導, 御校閲を賜った岡本彰祐教授に衷心から感謝致します。同時に終始御鞭撻を戴いた慶大生理林麟教授, 御援助を戴いた東京歯科大外科中島哲夫教授, 慶大生理岡本歌子講師, ならびに研究室の同僚に深く謝意を表します。最後に本研究の費用の一部はアンチプラスミン研究計画委員会の御援助によることを附記します。

文 献

- 1) Astrup, T. and S. Müllertz (1952) The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem. Biophys.* **40**, 346
- 2) Christensen, L. R. and G. M. Macleod (1945) A proteolytic enzyme of serum: characterization, activation and reaction with inhibition. *J. gen. physiol.* **28**, 559
- 3) Christensen, L. R. and D. H. Smith, Jr. (1950) Plasminogen purification by acid extraction. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **74**, 840
- 4) Christensen, L. R. (1954) The action of proteolytic enzymes on casein proteins. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **85**, 142
- 5) Clifton, E. E., C. E. Grossi and D. Cannamela (1954) Lysis of thrombi produced by sodium morrhuate in the femoral vein of dogs by human plasmin (fibrinolysin) *Ann. Surg.* **139**, 52
- 6) Connell, J. F. and L. M. Rousslot (1957) The evaluation of antiinflammatory drugs in surgical Legions. *Ann. New York Acad. Sci.* **68**, Art 1, 155
- 7) Gramm, H. C. (1921) *J. B. C.* 49, 297, cited from Bennhold, H. et al. (1938) *Die Eiweisskörper des Blutplasma. Dresden und Leiptzig.*
- 8) Innerfield, I. (1957) The anti-inflammatory effect of parenterally administered proteases. *Ann. New York Acad. Sci.* **68**, Art 1, 167
- 9) Kaplan, E. H. (1954) Action of fibrinolysin (plasmin) on proteins. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **85**, 142
- 10) Kline, D. L. (1953) The purification and crystallization of plasminogen (profibrinolysin). *J. Biol. Chem.* **204**, 949
- 11) Lewis, J. H. and J. H. Fergusson (1950) Studies on a proteolytic enzyme system of the blood. I. inhibition of fibrinolysin. *J. Clin. Invest.* **29**, 486
- 12) Loomis, E. C., C. George, Jr. and A. Ryder (1947) Fibrinolysin: nomenclature, unit assay, preparation and properties. *Arch. Biochem.* **12**, 1
- 13) MacFarlane, R. G. and J. Pilling (1946) Observations on fibrinolysis [plasminogen, plasmin, and antiplasmin content of human blood. *Lancet*, **2**, 562
- 14) MacFarlane, R. G. and R. Biggs (1946) Observations on fibrinolysis. Spontaneous activity associated with surgical operation, trauma. etc. *Lancet*, **2**, 862
- 15) Müllertz, S. (1953) A plasminogen activator in spontaneously active human blood. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **82**, 291
- 16) Müllertz, S. (1957) Activation of plasminogen. *Ann. New York Acad. Sci.* **68**, Art 1, 38
- 17) Norman, P. S. (1957) Studies of the plasmin system.

- [J. J. Exper. Med. **106**, 423
- 18) Okamoto, S. et. al. (1953) Refer to British Patent, 1957. No. 770, 693 (Mitsubishi Kasei Kogyo Co., Ltd.).
 - 19) Ratnoff, O. D. (1948) Studies on a proteolytic enzyme in human plasma [J. J. Exper. Med. **87**, 199
 - 20) Ratnoff, O. D. (1948) Studies on a proteolytic enzyme in human plasma [V. Bull. of Johns Hopkins Hosp. **84**, 29
 - 21) Ratnoff, O. D. (1951) Studies on a proteolytic enzyme in human plasma [VI. Bull. Johns Hopkins Hosp. **88**, 304
 - 22) Ratnoff, O. D., C. F. Lauster, J. G. Sholl and M. O. Schilling (1952) Hemorrhagic state during pregnancy with presence of maternal Rh antibodies, death of fetus and hypofibrinogenemia. Am. J. M. **13**, 111
 - 23) Ratnoff, O. D. (1952) A fatal hemorrhagic state associated with excessive plasma proteolytic activity in a patient undergoing surgery for carcinoma of the head of the pancreas. J. Clin. Invest. **31**, 521
 - 24) Smith, O. W. (1947) Menstrual toxin. I. A. J. of Obst. gyn. **54**, 201
 - 25) Tagnon, H. J., S. M. Levenson, C. S. Davidson and F. H. L. Taylor (1946) The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. Am. J. M. Sci. **211**, 88
 - 26) Todd, E. W. (1949) Variations in blood concentration of total plasmin and of trypsin inhibitor in streptococcal disease with special reference to rheumatic fever. J. Exper. Med. **89**, 309
 - 27) Ungar, G. (1947) Release of proteolytic enzyme in anaphylactic and peptone shock in vitro. Lancet, **24**, 708
 - 28) Ungar, G. and S. H. Mist (1949) Observation on the release of serum fibrinolysin by specific antigen, peptone, and certain polysaccharides. J. Exper. Med. **90**, 39
 - 29) Ungar, G., E. Damgaard and E. P. Hummel (1951) The FibrinolysinAntifibrinolysin system in serum; Mechanism of its endocrine control. Endocrinology, **49**, 805
 - 30) Yokoyama, K. and H. Hatano (1959) Clinical use of ϵ -aminon-caproic acid on eczema or other kinds of skin disease suspected to be allergic. Keio J. of Med. **8**, 303

Summary

A unique method was adopted by the author in activating the plasmin system of the circulatory blood of dogs to which streptokinase (SK) was little effective; that is, the strong activation of the plasmin in the circulatory blood was achieved by the intravenous administration of sufficient amounts of SK and the human serum which underwent the Castellanie's absorption with dog red cells.

In the mentioned hyperplasmic state of dogs, a marked haemorrhage was demonstrated in the incised wounds. Epsilon amino-n-caproic acid (abbreviated as Epsilon), given intravenously prior or posterior to the procedure of activating the plasmin system, combated successfully the haemorrhage which might be occurred or continued without the administration of Epsilon.

Besides, the obvious increase of the permeability in locus was occurred when the reaction mixture made of euglobulin, SK and fibrinogen was injected into the skin of rabbits. The suppressing effects of Epsilon to the mentioned exudation in locus was also demonstrated clearly. In those experiments, the appropriate controls were carefully taken.

(Dept. of Physiol. Div. I, Kobe Medical College)

延髄の呼吸運動に及ぼす影響 612.282

On the respiratory changes induced by injections of minimal amounts of the concentrated sodium citrate into dog's medulla oblongata

上 井 貞 雄 (KAMIH-Sadao)*

1. 緒 言

1812年 Legalois が呼吸中枢の延髄局在を唱えて以来延髄と呼吸運動との関係を論じた文献は多数にのぼり、電気刺激実験ではPitts³⁷⁾³⁸⁾等の広範な研究が一応規範とされ、脳幹切断実験では Markweld²⁸⁾, Lumsden²⁶⁾等の画期的な業績以来数多くの論文がある。我が教室では高濃度クエン酸ソーダ微小刺激法を用いて、大脳皮質、間脳、中脳および橋と呼吸運動について一連の実験成績を発表してきたが¹⁶⁾²⁵⁾²⁹⁾³¹⁾、著者は同様の方法で延髄と呼吸運動との関係を研究し、副次的に同時に発現する種々の体制運動あるいは自律神経系現象を観察した。また橋吻側より延髄に互り切断実験を追試し、いささか知見を得たのでここに報告する。

II. 実験方法

実験動物は 6 kg ないし 14 kg の成犬 145頭、犬は Thiopental sodium 静脈麻酔のもとに気管切開を行ない、気管内にカニューレを挿入し Marey のタンブールに接続して気流曲線を描き、又胸下部のマッシュットを介して胸廓運動変化を描記した。まず犬を腹臥位に固定し頭蓋底をほぼ水平に保持した上で両側頭頂骨を除去し、正中線に近く硬膜を開いて上矢状静脈洞の一部を遊離してこれを鑿除した頭頂骨尾端附近で結紮、次いで後頭骨鱗部を大後頭孔の吻側迄除去して小脳を露出し、静かに小脳を吻側に挙上し蜘蛛網膜の一部を穿破、更に小綿球で丁寧に鈍性に剝離して第IV脳室底を露出する。

刺激に用いた化学物質は 2 mol クエン酸ソー

ダ溶液であるが、あとの組織学的検索を容易にする目的で良質の墨を混じ、その約0.005-0.01ccを特殊な Tuberculin 注射器 (0.01cc 毎に目盛が刻んである) で注入した。注入後Formalin中毒死もしくは Thiopental sodium 麻酔死に陥いらせ、ただちに延髄を剔出して15%Formalin液固定、Celloidin または Paraffin 包埋、型の如く Haematoxylin-Eosin 重染色後検鏡。混入せる墨あるいは針刺入軌跡を追及して刺激部位を確認した。

Pitts, Magoun-Ranson³⁸⁾ は猫の延髄に電気刺激を用いて呼吸運動変化を、1) 最大吸気性無呼吸、2) 最大呼気性無呼吸、3) 軽度の吸気性無呼吸あるいは中間位であって吸気へ傾くもの 4) 軽度の呼気性無呼吸あるいは中間位であって呼気に傾くもの、5) 中間位無呼吸あるいは中間位における振幅の減少、等5種類に分類し、最大の吸気性あるいは呼気性の無呼吸に至らない大無呼吸をそれぞれ亜最大呼気性無呼吸あるいは亜最大呼気性無呼吸と記載している。著者は後述する如く吸気性呼吸あるいは呼気性呼吸、抑制変化の他に中間位呼吸変化が相当あり、また抑制のみならず促進をも認めたので、1) 最大吸気性無呼吸 (30秒以上)、2) 中等度吸気性無呼吸 (15-30秒)、3) 軽度吸気性無呼吸 (15秒以内)、あるいは中間位で吸気に傾くもの、4) 最大呼気性無呼吸 (15秒以上)、5) 中等度呼気性無呼吸 (5-15秒)、6) 軽度呼気性無呼吸 (5秒以内)、あるいは中間位で呼気に傾くもの、7) 最大中間位無呼吸 (30秒以上)、8) 中等度中間位無呼吸 (15-30秒)、9) 軽度中間位無呼吸 (15秒以内)、あるいは中間位で呼吸抑制されたもの (振幅および頻度の一方あるいは両方抑制されたもの)、10) 最大の呼吸促進 (過呼

* 東京歯科大学野口外科学教室 (野口好之教授)
〔昭和35年7月9日受付〕

吸), 11) 中等度呼吸促進 (軽度の過呼吸), 12) 軽度呼吸促進, 13) 週期性呼吸, 14) 無変化, に分類し, はなはだ軽微な変化は無視した. 著者は以上の如く14の呼吸型に分けたが, Pitts等の指摘するようにこれ等の分類に単純にあてはまらない例もあり, ある程度分類に無理があることは認めざるを得ない. たとえば短い中間位無呼吸で始まり, 引続き少々長い呼吸性無呼吸に移行した場合には無呼吸の長い方をとって呼吸性としたり, 短い中間位無呼吸の後, 過呼吸が起きたときはこれを過呼吸に編入したが, これはそのまま本文に記載してあり, 単に図譜の附号の便ならしめるために過ぎない. 図譜は主として Pitts, Magoun & Ranson の猫の延髄横断図譜³⁸⁾を参照した.

Ⅲ. 予 備 実 験

1. 注射針による機械的刺激, あるいは生理的食塩水の呼吸運動におよぼす影響

谷⁴³⁾は中枢神経に単に 1/4-1/2 注射針を刺入しただけでは全く体制運動の変化を認めないと述べ, 教室成田³¹⁾, 廖²⁵⁾は, それぞれ中脳または橋においても針刺入のみでは呼吸変化, 体制運動あるいは自律神経系現象の起らないことを確認したが, 著者もまた延髄においてこれを追試し, 予想に反し延髄の門附近およびその尾側でさえ呼吸変化および自律神経系現象は起らなかった (但し本実験では血圧変化は測定していない). 然し延髄尾端に近づくにつれ同側前肢の一過性伸展がみられることがある. また生理的食塩水に墨汁を混じて, 著者の慣用する微量より多少多い0.01-0.05ccにおよぶ注射を行なうと延髄尾端では前述の如く時に針刺入により一過性同側前肢伸展がみられることがあるが, 食塩水注入で何らの呼吸変化が起らなかったし, 延髄のその他の部の注入では全く呼吸変化を認めなかった. 故に 0.05 cc 以下の量の化学物質による微小刺激によって何らかの体制運動 (延髄尾側刺激による一過性の同側前肢伸展を除く), あるいは呼吸運動変化, または自律系現象を認めたとすれば, それはその化学物質によっても

たらされたものといえよう.

2. 延髄部の第Ⅳ脳室底にクエン酸ソーダ溶液滴下による呼吸運動変化

既に教室成田³¹⁾, は 2 mol クエン酸ソーダ溶液微量の側脳室, 第Ⅲ脳室, 中脳水道および第Ⅳ脳室内注入により急激な無呼吸およびそれに継起する特有な呼吸変化を来すばかりでなく, 激烈な体制および自律神経系現象を伴うことを詳しく発表しているが, 流動 Paraffin を第Ⅳ脳室底に流入したあとでは, 2 mol クエン酸ソーダの 1 滴 (約0.01cc で著者の常用する量より多いことになる) を滴下しても全く変化がない事実にもとずき, 注入液が脳室内に漏出して成績を誤認せしめる機会を避ける目的で脳室底を通じての注射は一際避け, 脳室底附近に注射する時にはまず第Ⅳ脳室底に流動 Paraffin を注入してから実施した.

尙お内頸動脈内および椎骨動脈内の 2 mol クエン酸ソーダ溶液注入については, すでに教室成田²⁹⁾, 廖²³⁾の報告している通り我々の慣用量 (0.005-0.01 cc) では呼吸に変動はみられない.

Ⅳ. 実 験 成 績

A. 高濃度クエン酸ソーダ延髄微小刺激実験成績

1. 前庭神経核群領野

オリブ核吻端断位の前庭神経内側核の外縁に注入された例では, 直ちに軽度の中間位無呼吸 (10秒間) の後, 呼吸性無呼吸 (15秒間), ついで吸気性に傾いた不規則な不完全 Cheyne-Stokes型を経て gasping 呼吸が随伴するという複雑な呼吸相を呈した.

前庭神経下行路核の領野刺激による呼吸変化は色々で, オリブ核吻端断位において, 同核の背外側隅では, 軽度の中間位無呼吸を同核背外側から軽度の吸気性無呼吸を, 同核の中央外側寄りから, 短時間の過呼吸を認め, 同核の外側, 索状体に接した部では, 何等呼吸の変化が観察されなかった.

門の直吻側断位の下行路核に注入されたものは 1 例もなかった.

2. 舌下神経核群領野

舌下神経核そのものだけに注射されたのはなかったが、門の直吻側ならびに直尾側断位における介在核に注入された例では、何れも無変化であった。また門の直尾側断位において、舌下神経核のみならず介在核にまで及んでいたものがあるが、この場合直ちに呼吸は抑制されつつ吸気性となり、約15秒を経て漸次刺激前に復したが、介在核が無反応であることから、あるいはこの軽度の吸気性抑制反応は舌下神経核自身の変化であるかも知れない、前位核に注射された例では（図譜には記載されていない）、呼吸の頻度が増強したが、振幅は不変であった。

3. 迷走神経背側核および孤索

門の直吻側断位においては、孤索の腹内側の迷走神経背側核附近に注射されたものでは、中等度の中間位無呼吸の後、おそい呼吸がこれに続き、同断位の孤索の直背側では、中等度の中間位無呼吸を認めた。孤索の直外側は無変位であった。少々腹直外側より最大吸気性無呼吸が

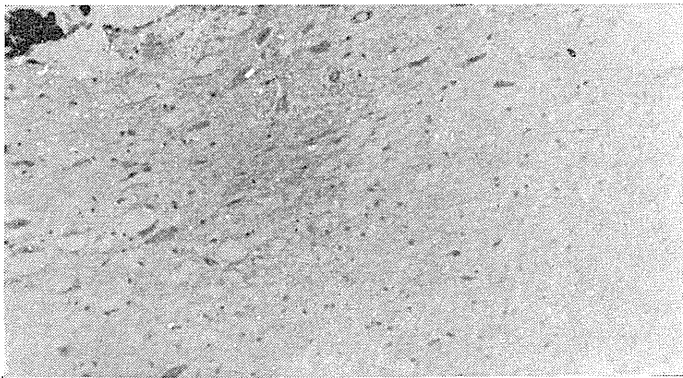


Fig. 11.

Photograph indicating the injected area near the vagal motor nucleus in the central gray matter at the level immediately caudal to the obex.

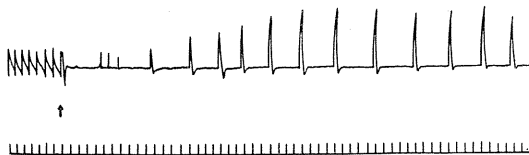


Fig. 12.

Kymograph showing the respiratory change induced by injection into the area indicated in Fig. 11.

upstroke : inspiration. downstroke : expiration

起るが、これがやがて呼気性となり、また最大の吸気性再無呼吸が生ずる過程に不規則なCheyne-Stokes 型呼吸を重疊した。門の直尾側断位の迷走神経背側核附近に注射されたものでは突如中間位における gasping 呼吸が出現し、やがて漸次正常呼吸に復した (Fig. 11, 12).

4. 門の尾側の中心灰白層 (迷走神経背側核および舌下神経核群を除く)

中心灰白層においては、門の直尾側断位に注射されたものではなく、錐体交叉断位の正中線上、中心管の背側から過呼吸が生じた。

門の直尾側断位の中心灰白層の背縁においては、背内縁の2例は、一時呼吸抑制されて後、頻度のみ増強し、同じく前者の直外側では極めて短時間の中間位無呼吸の後、頻度のみ増した。背外縁の1例では、呼吸促進しつつまず呼気性に、次いで吸気性に移行して中間位に戻る時、呼吸は一時抑制されるが、次第に再び促進してゆく形をとった。

錐体交叉断位の背縁部では、正中線に近い処では、呼吸は軽度促進し、その直外側より最大の中間位無呼吸、中心灰白層の背外縁より軽度ないし最大吸気性無呼吸が起るが、その無呼吸の後中等度の呼吸促進をみるものもあった。

5. オリーブ核領野

門の直吻側断位では、オリーブ核係蹄間組織に注入されたものでは、一過性の最大吸気後、長時間に亘る呼気性無呼吸に移行して死亡した。

門の直尾側断位のオリーブ核の背内側隅から軽度の中間位無呼吸を経て長時間の過呼吸が現われ、その直外方からは、短時間の吸気性無呼吸がみられた。

6. 三叉神経脊髄路領野

門の直吻側断位の三叉神経脊髄路に1例注入されたものがあるが、軽度の中間位無呼吸の後、

暫く軽度に呼吸促進し、やがて抑制された。

7. 薄束核 (Goll) 領野

この核内に注入されたものは1例もなかった。

8. 楔状束核 (Burdach) 領野

門の直尾側断位の楔状束核に注入されたものは2例あり、いずれも最大吸気性無呼吸を得ているが、その後1例は Biot 型呼吸、他の1例は Cheyne-Stokes 呼吸が続行するが、後者では Cheyne-Stokes 呼吸があるいは呼気性にあるいは吸気性へと動揺しながら次第に中間位と

なり正常に復してゆく。

錐体交叉断位では、過呼吸が起り、次第に漸減して注入後5分にて最大の中間位無呼吸となった。

9. Monakow 核領野

門の直吻側断位の Monakow 核の大部分より中等度ないし最大の中間位無呼吸が現われており、その後、同核中央では軽度促進、背内隅では gasping 型、前庭神経下降路核に接する部では Biot 呼吸が続発している。同核の背内側、脳室底に近き処から長時間に亘る最大の呼気性無呼吸を生じた。

10. 網様体

a) オリブ核吻端断位

内側網様体においては、中央縫線に近接した処より、中等度のいわゆる吸気性 Apneustic 呼吸を得たが、内側縦束の外縁より、軽度の呼気性無呼吸後、呼吸は少しく促進し、その腹側より軽度の促進をしつつ吸気に傾く呼吸が出現した。

背側網様体より Biot 呼吸が出現した。

外側網様体では、背側で孤索の腹側では、数回の過呼吸を経て振幅は漸減し、ついで非定型的 Cheyne-Stokes 型に移行し、腹外側よりは、吸気性ならびに呼気性無呼吸が各々1回相継起して後、最大の中間位無呼吸に推移し、無呼吸中は時折り小なる gasping 呼吸を交えつつ5分間に及んで死亡した。三叉神経脊髄路の内側に近い処では、非定型的 Cheyne-Stokes 型が現われるが、最初の呼吸の漸減時に一旦呼気性となり、第2の呼吸期は過呼吸を示めし呼吸の漸減と共に漸次吸気性に移行し、次の無呼吸期には中間位となって定型的 Cheyne-Stokes 呼吸となり、次第に正常呼吸に復しつつあった。その腹方の外側網様体では、短時間の過呼吸を生じた。

b) 門の直吻側断位

内側網様体においては、縫線中央では、最大の中間位無呼吸出現、中央少しく背側より、振幅、頻度不変のまま吸気性に傾く、同断位のオリブ核直背側の内網様体からは、中等度の吸

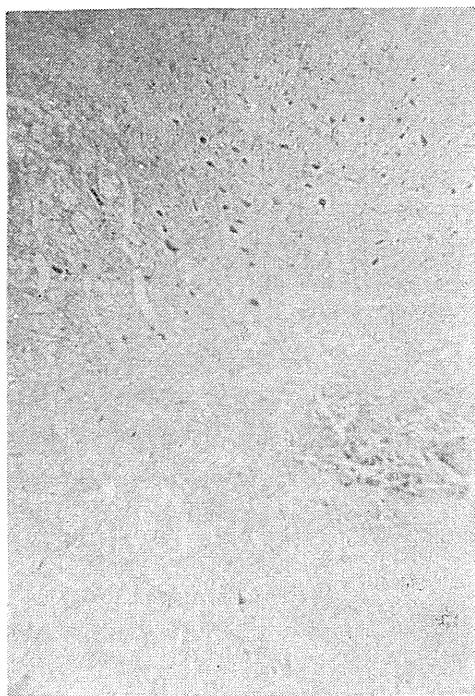


Fig. 5.

Photograph indicating the injected area ventrolateral to the hypoglossal nucleus or the dorsomedial angle of the lateral reticular formation at the level immediate cranial to the obex.

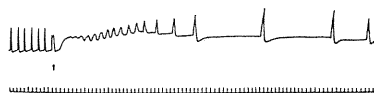


Fig. 6.

Kymograph showing the respiratory change induced by injection into the area indicated in Fig. 5. upstroke : inspiration. downstroke : expiration

気性無呼吸をみ、後 Panting 呼吸となり、同じく舌下神経根がオリブ核背縁と交わる部から中等度の吸気性無呼吸が開始、ついで短時間吸気性無呼吸に一時逆転して後、中間位呼吸が起り、間もなくいわゆる ataxic な呼吸に変化する。

外側網様体においては、その背内隅で舌下神経核の腹外側では、小呼吸を重畳した最大吸気性無呼吸を経て gasping 呼吸の後、死に至った (Fig. 5, 6).

また迷走神経背側核の腹側からは、長い最大の中間位無呼吸が生じて後、Biot呼吸ないし gasping 呼吸等の周期性呼吸となる。その腹外側より最大の中間位無呼吸の後 Cheyne-Stokes 型 (呼吸期数回) を経て死亡した。

外側網様体の内側中央より、中等度ないし最大の中間位無呼吸を得ているが、その後1例は多少 Cheyne-Stokes 型を加味した呼吸を経て再度中等度中間位無呼吸が起り、その後呼吸は著しく抑制され、他の1例は Biot 呼吸を伴う。

c) 門の直尾側断位

内側網様体の中央では、最大の吸気性無呼吸の後、不規則な Cheyne-Stokes 型呼吸を経て次第に正常呼吸に復した。

また同断位の絨帯オリブ間層では、最大の吸気性無呼吸を生じ、同断位オリブ核の直腹内側、錐体路の直背側からは、最大の吸気性無呼吸の後、呼気性無呼吸に変じて、漸次中間位となり Cheyne-Stokes 様呼吸を1回経て最大の中間位無呼吸となる如き複雑な経過をとった。またオリブ核の直背内側の網様体から、中等度の中間位無呼吸の後、非定型的 Cheyne-Stokes 様の呼吸を経て振幅が半減し頻度著しく増強した呼吸となり (Fig. 7, 8), オリブ核の外縁と舌下神経根と交わるころからは、軽度の中間位無呼吸を経て Cheyne-Stokes 呼吸となり、無呼吸は3回を経て消失し、次いで呼吸は連続する Cheyne-Stokes 様波状を呈す。

外側網様体の背内隅では、始め短時間吸気性の後、中等度の中間位無呼吸を生じ、その直外

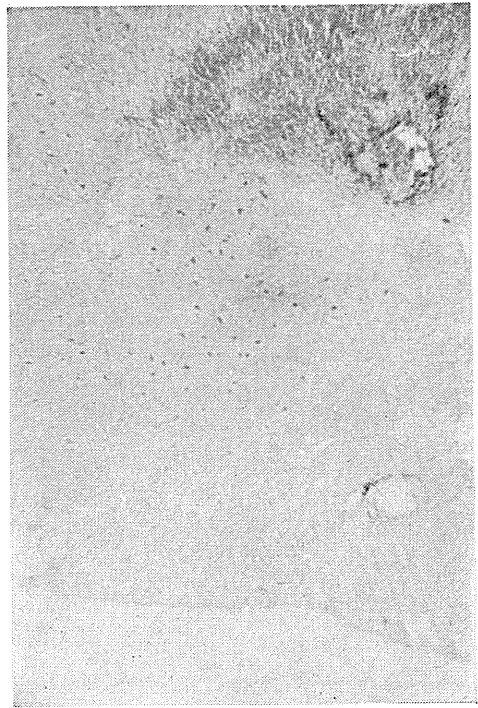


Fig. 7.

Photograph indicating the injected area in the medial reticular formation immediately above the inferior olive at the level just caudal to the obex.



Fig. 8.

Kymograph showing the respiratory change induced by injection into the area indicated in Fig. 7. upstroke: inspiration. downstroke: expiration

側では、注入直後、無呼吸開始、始め中間位であったが、30秒後、呼気性となって死亡した。またその背側、介在核の腹外側では呼吸は軽度促進して後、最大の吸気性無呼吸に移行し、次いでそれより3回の吸気性無呼吸が生じ、1呼吸毎に無呼吸期が漸減し、gasping となる。その直外側では、呼吸が一時抑制された。

外側網様体の中央背側では、一時呼気性となるが、すぐ促進しつつ吸気性に傾き、またその腹側では、軽度呼吸促進をみた。

腹側網様体では最大の吸気性無呼吸が生じ、

不規則呼吸を重畳しつつ、一時呼吸水準は呼気となり、漸次中間位に復してゆく (Fig. 9, 10).

b) 錐体交叉断位

網様体の背内隅、中心灰白層の腹側では、最大の中間位無呼吸出現、再現後の呼吸はかなり抑制され、また中心灰白層に接し、その背外側から、中等度の呼吸促進の後、中等度の無呼吸が起り、呼吸再開し、直ちに正常に復した。その腹側では、呼吸軽微促進し、その部の直腹内

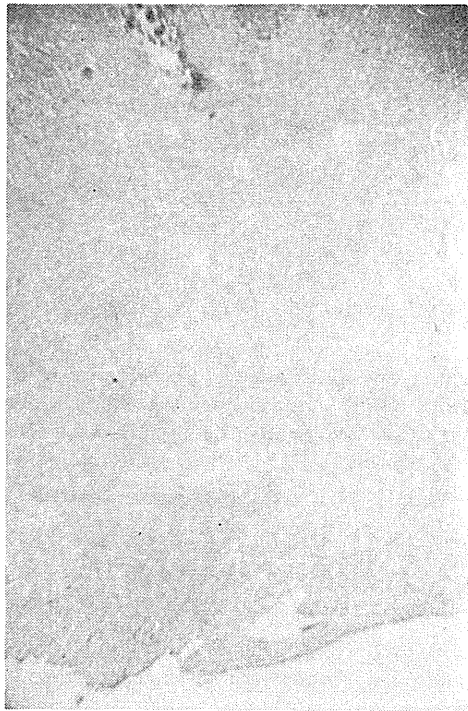


Fig. 9.

Photograph indicating the injected area in the ventromedial part of the lateral reticular formation at the level immediately caudal to the obex.

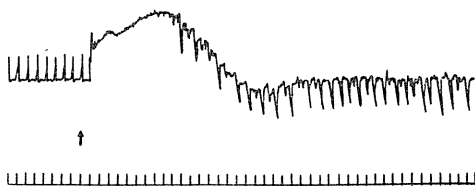


Fig. 10.

Kymograph showing the respiratory change induced by injection into the area indicated in Fig. 9. upstroke : inspiration. downstroke : expiration

側より、呼吸促進しつつ呼気性後吸気性に傾き、その直腹側、内側縦束の外縁に接した処より、中等度の吸気性無呼吸が起り、腹内側の網様体より、呼吸は過呼吸が出現している (Fig. 13, 14).

外側網様体の外側の疑核附近より、中等度無呼吸に近い強い抑制後、振幅は少し大となるが依然抑制されている。

網様体の腹側、多少内側寄りでは、吸気性無呼吸があらわれ、途中で振幅が大なるものを重畳しつつ一旦中間位に戻ったが、再び吸気に傾いて漸次正常位に復した。



Fig. 13.

Photograph indicating the injected area ventral to the central grey matter at the pyramidal decussation.

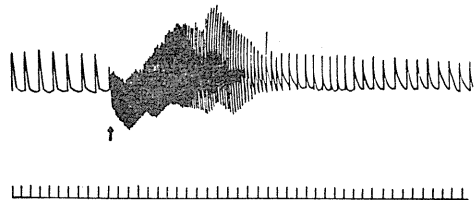


Fig. 14.

Kymograph showing the respiratory change induced by injection into the area indicated in Fig. 13.

upstroke : inspiration. downstroke : expiration

以上の如く、延髄内のクエン酸ソーダ微小注射により各種の呼吸運動変化が出現するが同時にそれに附随して諸種の体制運動、自律神経系現象を認めた (Fig. 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

なかでも、立毛、血圧上昇 (手術創よりの出血で判定した) および散瞳は高度の呼吸停止の際に多く見られ、多量の唾液および鼻汁分泌は過呼吸の時にのみ認められたことは注目に値する。

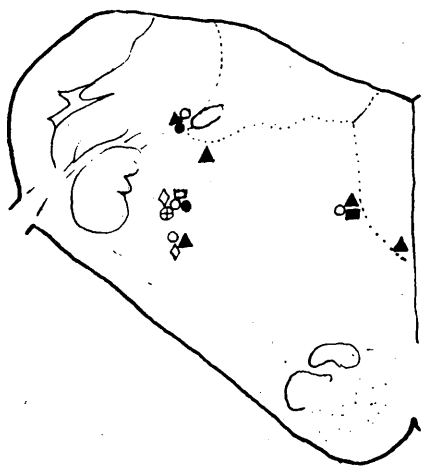


Fig. 15.
Level of cranial end to the inferior olive.

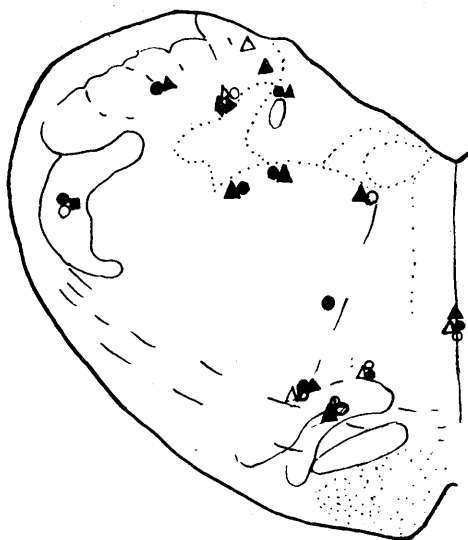


Fig. 16.
Level immediately cranial to the obex.

刺激実験の総括 (Fig. 1, 2, 3, 4).

延髄の全注射回数のうち、吸気性無呼吸は

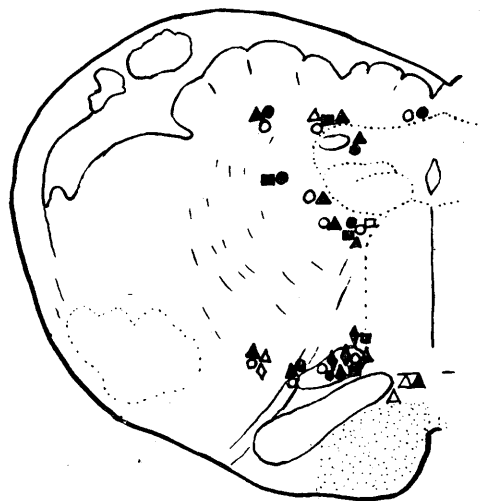


Fig. 17.
Level immediately caudal to the obex.

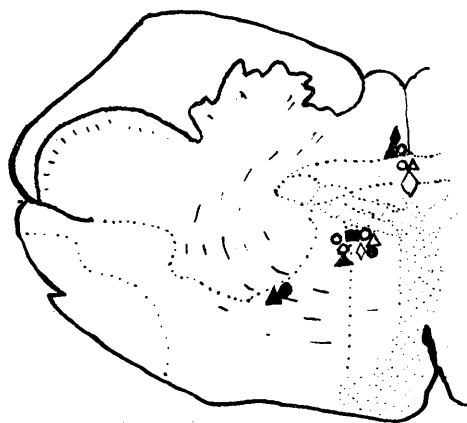


Fig. 18.
Level of the pyramidal decussation.

Somatic movements: (Fig. 15, 16, 17, 18),

- Head turning toward the same side.
- △ Extension stiffness of anterior limbs.
- Head turning toward the same side, and Scoliosis of trunk convex toward the opposite side.
- ◇ Clonic cramp on the neck and the back.
- Clonic cramp on the lip.
- ⊕ Elevation of tail.
- Curling of mouth.
- ▲ Rolling up of tip of tongue, Clonic cramp and retraction of tongue.
- ◆ Swallowing movement.

28%を占めて最も多く、中間位無呼吸は14%でその半数に当り、両者合計すると42%となり、呼吸性無呼吸を加えると50%となる。つまり、延髄の注入回数の半数に無呼吸が出現することになる。

1. 無呼吸の出現部位

a) 吸気性無呼吸、門断位の附近のオリブ核の周囲の内網様体および錐体交叉断位の中心灰白層の背外縁に密集しているほか、網様体にひろく分布しており、門直尾側断位に多く

みられる。

b) 中間位無呼吸、門吻側断位に多く、特に密集しているところはない。

吸気性無呼吸および中間位無呼吸の両者の比較的集合しているのは、門の直吻側断位の弧索附近である。

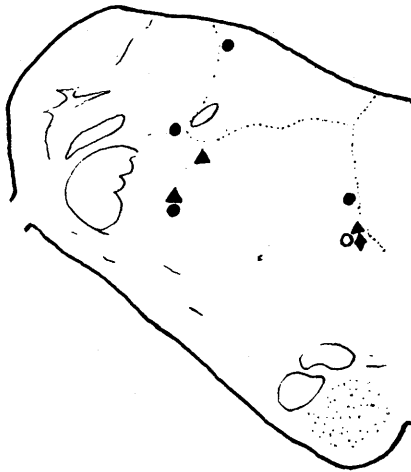


Fig. 19.
Level of cranial end of the inferior olive.

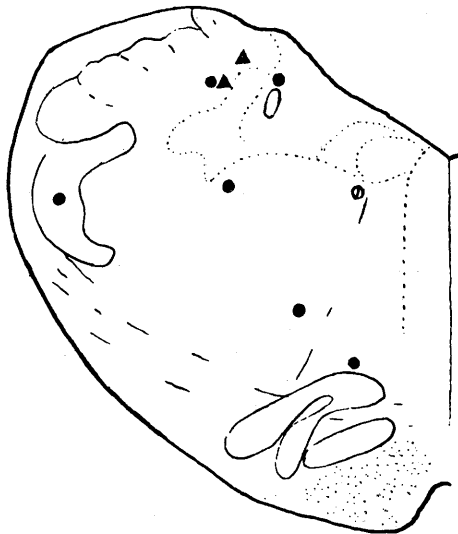


Fig. 20.
Level immediately cranial to the obex.

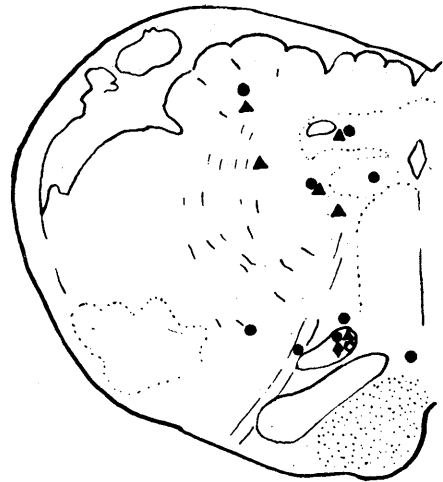


Fig. 21.
Level immediately caudal to the obex.

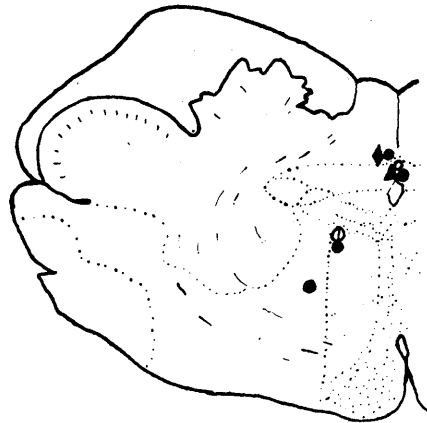


Fig. 22.
Level of the pyramidal decussation.

Autonomic nervous phenomena: (Fig. 19, 20, 21, 22).

- ▲ Haemorrhage
- Pupillary dilatation
- ◆ Salivation
- Rhinorrhea
- ① Piloerection

c) 呼吸性無呼吸, 全数の8%で最も少く, 一定の分布はないが, いずれも門直尾側断位より吻側に認められ, オリーブ核吻端断位が比較的多い. 尤も門直尾側断位の外側網様体背内側部と門直吻側断位のオリーブ核係蹄間組織に注入された部はいずれも注射直後呼吸性無呼吸となり, そのまま死亡したので果して我々のいう呼吸性無呼吸の範疇に入るものか否か明らか

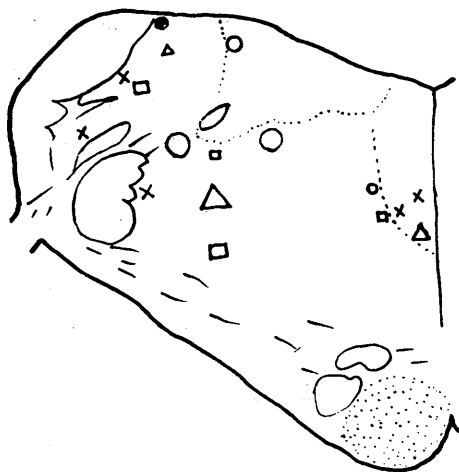


Fig. 1.
Level of cranial end of the inferior olive.

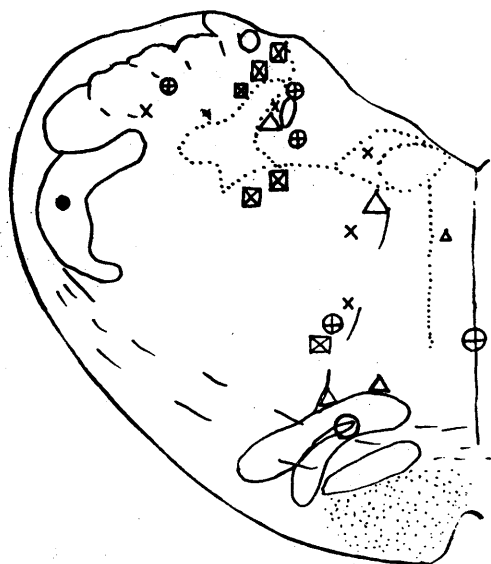


Fig. 2.
Level immediately cranial to the obex.

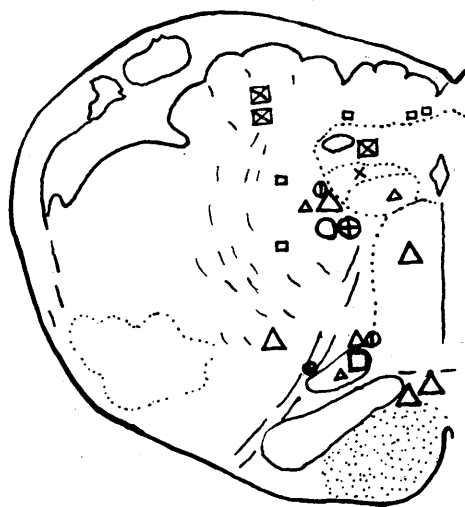


Fig. 3.
Level immediately caudal to the obex.

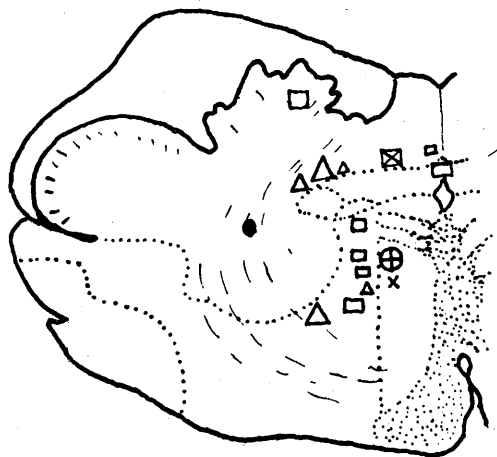


Fig. 4.
Level of the pyramidal decussation.

Respiratory patterns: (Fig. 1, 2, 3, 4).

- △ Maximal inspiratory apnoea
- △ Moderate inspiratory apnoea
- △ Slight inspiratory apnoea
- Maximal expiratory apnoea
- Moderate expiratory apnoea
- Slight expiratory apnoea
- ⊕ Maximal midpositional apnoea
- ⊕ Moderate midpositional apnoea
- ⊕ Slight midpositional apnoea
- Hyperpnea
- Hyperpnea of low grade
- Slight acceleration
- ⊠ Periodic breathing (e. g., gasping, Biot's Breathing, Cheyne-Stokes breathing, etc.).
- × No response

かでない。

2. 過呼吸の出現部位

全数の22%で吸気性無呼吸に次ぎ、延髄の吻側と、門より尾側に多くみられ、大部分は後者にある。

3. 週期性呼吸の出現部位

注射直後 gasping 呼吸, Biot 呼吸, あるいは Cheyne-Stokes 型呼吸の如き週期性呼吸の発生した部は、全体の14%で中間位無呼吸の頻度と等しく、門直吻側断位から門尾側断位までのところに多く観察され、門の直吻側断位の Monakow 核背内側に密集し、そのほか同断位の背側網様体、門の直尾側断位の楔状束核にもみられた。

かくの如く、呼気性無呼吸が意外に少なく、中間位無呼吸と週期性呼吸とが少なからずみられること、ならびに促進部位が可成り多く観察されたことは興味がある。

B. 去脳あるいは橋、延髄境界部切断後延髄内クエン酸ソーダ注射実験

去脳はすべて、背側は上丘下丘間、腹側は橋吻端に至る平面で行なった。去脳後呼吸が一応整うのを待って延髄各処にクエン酸ソーダ微小刺激を行なっても、その成績は無処置動物と原則的に異なることはない。また去脳後両側迷走神経切断しても、その効果は変わらない。

随って上述の延髄刺激による上位の脳、間脳および迷走神経の関与なく作用するものであることを裏書きしている。しかるに延髄境界部切断ではしばしば gasping が出現し、刺激効果の判定が明らかでないことが多い。橋、延髄境界部で切断しなくとも一般に gasping 呼吸あるいは Biot 型呼吸の続いているときに注射すると、その注入部位が強い抑制部位であれば、そのまま無呼吸が継続して死亡し、また強い促進部位であれば短時間促進がみられることがあるが、多くの場合無反応である。

故に橋、延髄境界部切断後の刺激実験成績の判定に困難を感じることがある。随って橋が直接関係するか否かは明らかでない。

C. クエン酸ソーダ延髄内注入後注入部位破

壊実験

さきに教室廖²⁵⁾が橋の尾側に 2 mol クエン酸ソーダの微量を注入してある程度呼吸運動変化の出現してから、注射した針を抜去しないでその局所を破壊すると呼吸がまた変化すると述べた。著者は橋尾側および延髄吻側を同様の方法で再検討してみたが、その部においては呼吸は殆んど変化しなかった。随って橋および延髄吻側は呼吸の発動作用のみあって継続作用はないと言いうる。しかるに門の直吻側断位より門の尾側で門より余り隔たらない部に至ると、無呼吸あるいは過呼吸の出現した場合には明らかに呼吸運動は変化する。このことは門附近に刺激の発動作用があるばかりでなく、同時に継続作用のあるということを物語り、これがそのまま本来の呼吸中枢といえるであろう。但し刺激直後週期性呼吸が起きた場合には、その局所を破壊すると一時呼吸形式を変ずるが、引き続き週期性呼吸を反復する。これは週期性呼吸の如く生命を危くする最悪条件の下では、その部の破壊がそのまま死を招く生命点でなければ一時呼吸が変わっても結局週期性呼吸が持続するものと理解される。随ってこの場合は刺激の発動作用とともに継続作用もある如くみえるが、その判定は不確実といわなければならない。

D. 橋より延髄に亘る切断破壊実験

1. 橋より門に亘る横断実験

橋より延髄に亘る横断実験は Markwald²⁸⁾, Lumsden²⁶⁾ 以来踏襲されてきた有名な実験であるので、この問題に一応触れることにした。いずれも先ず両側頸部迷走神経切断、去脳を施行したのちに実施し、切断刀は両刃の剃刀を一辺とした長三角形に作製したものを用いた。橋に関しては既に教室廖²⁵⁾が述べ、著者も追試を試みたところ、下丘断位切断では呼吸運動に変化なく、下丘より約 1-2mm の部を切断すると突如 Lumsden²⁶⁾ のいう如く吸気性無呼吸の発生を認め、橋中央および橋尾側の切断では依然として同様の吸気性無呼吸をみるが、橋延髄境界部以下を切断すると福原¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾, 勝木²³⁾等のいう如く gasping 等の週期性呼吸が出現し、

門附近において全延髄を横断すると、大部分の犬はそのまま死亡する。また門部を切断してなお3例生存したが、1例は一時短時間の無呼吸のち正常呼吸に戻ったが、調査してみると破壊部が中心管より背側の浅いところにあるものであり、1例は門より1mm 吻側で横断されて、片側宛時をおいて行なったもので、先ず一侧を切断し無呼吸に近い抑制のち *gasp*ing が頻発してから前回の切断と同じ高さで反対側を切断するとかえって正常位に近い呼吸に復したものであり、他の1例は同じく門より少し吻側の切断であって、その前に行なった延髄吻側横断によって惹起せられた *gasp*ing がこの部の切断によって突如正常に近い呼吸となった。これ等は何れも延髄の外側部が温存されていた。

2. 門附近の横断実験

前項において門断位の延髄全横断によって呼吸が停止することを知ったので、門およびその尾側の延髄のどの部を横断したら呼吸が停止するかを検索するため、先ず門断位で背側から色々の範囲の種々の深さに亘って切断し、死後標本によって切断範囲を確定した。

内網様において一侧が背腹径が1/2より多少多く切断され、他側が背側1/5切断され、更に同じ動物で両側の外側部が腹外側迄大部分切離されたものでは、呼吸停止をみなかった。また両側の網様体の各々中1/3が切断され、腹側1/5が残ったものでは、即死しないで2分45秒のち *gasp*ing を生じ、10分後死亡した。背側から深さ約2/3の全延髄の横断では呼吸は停止しないし、更に錐体路の直上から外側網様体の腹面近くまでの大部分の延髄の切断では呼吸が停止した。随って門断位では呼吸停止を出現せしめるところは内側網様体および外側網様体の腹側の切断にあるといえよう。

門より4mm 尾側断位でも背側2/3横断では呼吸の制止はなく、内側網様体は両側とも全部切断され、しかも外網様体の大部分も切離されて僅かに外側網様体の腹側が温存された例では呼吸の停止を認めた。随って門以下4mm 尾側断位では呼吸に関与するところは主として外側

網様体腹側と考えられる。

3. 橋尾側より延髄尾端迄の正中縦断実験

橋延髄境界部より約2mm 吻側の橋尾側から門吻側約3mm 迄の正中線を腹面まで縦切したが、呼吸の変化は認められなかった。然かるに更に縦切を門迄延長すると即死した。これを検討するに、門附近に附着している柔膜を切断するとき可成りの抵抗があり、その抵抗に打勝って縦切するとき、延髄に相当の圧を加えて死亡するのであろうと想定し、門の尾側3mm の部より門を通過して門の吻側3mm 迄に尾側から吻側に向っての縦切を試みたところ、果して呼吸は停止することがないことを確認した。よって先ず橋尾側より門吻側3mm まで正中線を縦切し、次に延髄尾端、第1頸髄神経根の直吻側断位から門迄の延髄正中線上を縦切してみると、呼吸の振巾が半減し頻度は増加する。そこで門から門吻側3mm 迄縦断すると多くはある程度の変化をおこし、時に振巾および頻度増加をみるが何等の変化を認めなかったものも少なくない。

以上の成績により、橋尾側から門吻側3mm 迄の正中線縦切では呼吸に何等の変化なく、更に門迄縦切を延長すると即死するか、門尾側より門側に向って縦切しても死亡しないのは、上からの縦切では門附近の柔膜の抵抗による延髄の機械的圧迫によるものであることが判明した。また延髄尾端から門迄切断すると多くは呼吸振巾がある程度減少し且つ多少呼吸が速くなる。

これらの成績を小括すると、橋尾側より門吻側3mm の間は、呼吸に関与する線維があるとしても交叉線維はほとんどないといえる。門附近は尾側から吻側に向って切断すれば呼吸停止を惹起することはなく、延髄下端から門吻側3mm 迄の縦切ではある程度呼吸の振巾が減るので、この範囲はある程度の交叉線維の存在も肯定出来よう。

4. 第IV脳室底焼灼実験

小脳を挙上し第IV脳室底を開放して Pacqclin 焼灼器で橋延髄境界部から門直上迄の全脳室底

の焼灼を試みた。すると直ちに gasping 呼吸が生じたので、門の直尾側迄焼灼したが、依然として同様の gasping 様呼吸が持続し、且つその gasping 様呼吸の様相は何等の影響を受くることなく、門附近焼灼より約 8 分後に死亡した。剖検すると、門の吻側の第Ⅳ脳室底では、背側約 1/3 が破壊されており、そのなかに灰白翼附近が含まれていたことは勿論であった。門より腹面までの間背側 1/3 が破壊されていた。何れも “noeud vital” (Flourens) と称せられる筆尖ないし門附近の延髓背側の広汎なる破壊も呼吸停止に至らなかったことは注目に値する。

V. 考 察

延髓の電気刺激による呼吸運動の変化を検索したものの文献は甚だ多数あるが、就中、Pitts, Magoun & Ranson³⁸⁾の猫の業績はその代表的なものであろう。彼等の所説を引用すると次の如くである。電気刺激によって高度の変化の現われる部位はオリブ核吻端の吻側 1mm 断位から筆尖の尾側 2mm 断位の間の延髓にあって、各反応点は約 30cu mm の範囲を示めす比較的明らかな境をもって限局しており、何れもオリブ核の背側の網様体であり、吸気中枢はオリブ核の吻側 4/5 の背側に板状に位置し、呼気中枢は吸気中枢の吻端背側に横たわっている。最大呼気反応は顔面神経核断位より出現し始め、オリブ核吻端断位では最も広汎にみられ、正中線から三叉神経脊髄路に亘る全網様体に広がり、その尾側では門の 1mm 吻側断位迄背側網様体に移行し、更に尾側にゆくと急激に消失するに反し、最大吸気反応はオリブ核吻側の直背側の腹側網様体から始まり、それから門断位までオリブ核の背側の位置を保ちつつ最大範囲にひろがり、オリブ核尾端の吻側 1mm で消失すると、又 Beaton & Magoun⁵⁾²⁷⁾は猿を用いて略々同様の結果をえた。

Pitts³⁷⁾は更に吸気中枢、呼気中枢はともに延髓網様体内に在るが、背側諸核(舌下神経核、介在核、迷走神経背側核、前庭神経核の内側核及びその脊髄路核)や外側諸核(外側楔状束核、

三叉神経脊髄路核、疑核、外側網様体核)は呼吸に無関係であると強調し、また吸気中枢は大體 Inferior reticular nucleus (Hovell) の Pars ventralisの一部を占めているという。Pitts等よりさきに既に Henderson & Craigie¹³⁾は舌下神経核の上中 1/3 の境の断位から恐らく錐体交叉迄の断位迄の間の内側 1/3 の範囲に呼吸中枢があるとしている。

また Nicholson³⁵⁾は犬の第Ⅳ脳室底に局所冷却法を応用して筆尖直前を軽度あるいは中等度冷却すると呼気だけが抑制されるが、更に温度を下げると吸気も抑制されて完全な無呼吸となって死亡することがある。随って筆尖直前に呼吸の中枢が存在し、呼気中枢は背側に、吸気中枢はより腹側にあらうと想定している。近來 Woldring & Dirken⁴⁵⁾は家兎の門断位からその吻側 3mm の間の限局した範囲に呼吸中枢が存在し、家兎の延髓より発する action sound により呼吸活動のおこる全領域は門の吻側 4mm から門尾側 1mm 迄広がっており、腹内側の吸気部と背外側の呼気部とに分かれ、吸気領野は主として迷走神経の入る断位の網様体であり、呼気領野は孤索の外側に平行し、外縁は三叉神経脊髄路と結合しているらしいと述べている。

又 Baumgarten²⁾, Baumgarten & Schaefer³⁾は 25 μ 白金線の極微電極を用いて猫の延髓を研究し、吸気中枢は門より吻側主として孤索附近(但し孤索および孤索核そのものにはない)殊に孤索の腹側にあり、呼気中枢は門より尾側主として疑核およびその附近の網様体に存在すると唱え、Nelson³²⁾は猫の延髓において 2 μ 極微電極を使用し、吸気単位は門の吻側 2mm から門の尾側 1mm、正中線から 2.5-4.5mm 外側、門から 3.0-4.0mm の深さの範囲にみられ、呼気単位は門の尾側 0-2.0mm、正中線から 2.5-4.5mm 外側、門より 2.5-3.0mm の深さにあり、随って呼気領野は吸気領野の尾背側にあるとしている。

以上を通覧すると諸家の挙げている延髓呼吸中枢の範囲ならびに密度、吸気中枢と呼気中枢の局在も甚だ色々であって帰するところを知ら

ない有様であるが、門附近を中枢に含めている点はほぼ諸家の一致するところであるようである。

これらの成績に対し Gesell, Bricker & Mag-ee¹¹⁾は犬の延髄において呼吸 Signal を示標として、延髄の呼吸電位の発生部位は舌下神経、疑核および孤索核の吻側 1/4 から網様体の消失する錐体交叉吻端迄の範囲にあり、呼吸電位が門の部に最も多く且つ確実にみられることを認めながら、吸気中枢もしくは呼気中枢と称する signal の生ずる解剖学的細胞集団はないと唱え、更に Brookhart⁷⁾は犬の延髄において、何れの核群にしる線維束にしる全然反応しないものはなく、またもっぱら促進反応あるいは抑制反応、また吸気性あるいは呼気性反応だけを現わす解剖学的構造はないとまで極論している。

Amoroso, Bainbridge, Bell, Lawn & Rosenberg¹²⁾も 10-40 μ の小微電極を用い、犬およびラットの延髄において吸気性あるいは呼気性領域というはっきり分離した処はないが吸気性電位は延髄尾側の内側網様体腹側に集中しているらしいと云う。

著者の実験成績では、呼吸の各相の発生部位が延髄全体に広く分布しているが、吸気性ないし中間位無呼吸のおこる部は門附近に多くみられるのは諸家の所説と一致しており、また門の直吻側断位の孤索周辺に集合している事は、この附近に吸気中枢があるという Baumgarten³⁾らの処見と同じである。然し呼気性無呼吸は何れも門直尾側断位より吻側にみられ、オリブ核吻端断位に比較的多く、Pitts 等の云うような分布は認められなかった。著者の成績で呼気性無呼吸 (全数 8%) が吸気性無呼吸 (28%) に比し著しく少ないのは Baumgarten が指摘する如く固定動物では Hypoxia の状態にあり、したがって吸気性 neuron を刺激し呼気性 neuron を阻止するためであるかも知れない。

Comroe⁹⁾は化学物質として N/1000-N/0 塩酸および乳酸等の酸性液を用いて 1.0-5.0cc の大量を猫の延髄内に注入し、注入回数 337 回中 325 回 (96%) は呼吸変化なく、8 例は殆んど認め

られない位の促進、3 例は軽度の過呼吸、1 例は吸気性無呼吸をみたが、1.31-1.57% 重曹水を使用して橋および延髄内に注射すると、740 回中 214 回 (29%) は直ちに軽度ないし激しい過呼吸を生じ、延髄 (門下 1 mm-門上 4 mm) のみに注入した 387 回中 40% に過呼吸がみられ、そのうち網様体では 80% 陽性であった。時に Pitts 等の電気刺激成績と同様の緊張性持続性吸気あるいは呼気が起ることもあるが、延髄の特有な反応は呼吸頻度、振巾の増加であると主張している。著者のクエン酸ソーダを使用した成績でも過呼吸が延髄の可成りの部分から発しており、殊に門より尾側にみられているが、Comroe の無呼吸稀発は著者の成績と正に対蹠的である。

つぎに、脳幹切断実験について述べる。Marckwald は下丘尾側切断によって持続性の吸気性の無呼吸が起ると唱えたが、Lumsden はこれを否定し、猫の下丘より 1-2mm 尾側の橋吻側より延髄聴条の上部迄の切断によって生ずる事を証明し、下丘より 1-2mm 尾側の橋吻端に延髄呼吸中枢に対する調節中枢 ("Pneumotaxic center") があり、それより尾側に向って切断してゆくと聴条下部を切断すると吸気性無呼吸が消失することから聴条に apneustic center をおき、聴条から門吻側までに呼気中枢を、門附近に gasping center があるとした。その後 Henderson & Sweet¹⁴⁾, Henderson & Craigie¹³⁾等はこれに反対し無呼吸の起るのは赤核ないし赤核脊髄路の破壊によるものとした。然し Stella⁴⁰⁾は Henderson 等の説を反駁して Lumsden の説に賛成し、一応橋吻側に Pneumotaxic center の存在を認めてはいるが、両側迷走神経切断を行わなければ橋吻端から聴条迄の切断では無呼吸が生じないことから Pneumotaxic center は Lumsden の云う如く呼吸調節に重大な役割を演じているわけではないとなし、更に apneustic center は吸気中枢であると結論している。Nicholson³⁵⁾も Pneumotaxic center を設定する必要がないと云い、Nicholson & Hong³⁶⁾に至っては延髄吻側切断犬では迷走神経切断の

有無に関せず、形および頻度から云っても全く正常の *rhythmical* な呼吸が発するとまで高唱している。福原等¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾は次の如く述べている。家兎の橋吻端より聴条迄切断しても呼吸に大した変化なく、時にその間の切断に際し *Markwald* および *Lumsden* の挙げた無呼吸をみるが、これは下丘直尾切断にみられる如き切断の刺激と考えられる一時的の呼吸促進の誇張とみなされる。とも角橋吻端より聴条まで切断していても呼吸に変化を与えないから *Pneumotaxic center* を否定する。聴条下縁およびそれ以下を横断すると *gaspings* が現われる事実に基づき、2種の中樞を挙げ、1つは正常呼吸中樞で、聴条の高さで両側対称的に位置し、第VIII神経背核の腹側、三叉神経脊髄路の内側、顔面神経核の背側に位置する網様体の背外側にあり、他は *gaspings* 中樞で、延髓吻側2/3を占める部である。犬猫においても略同様の結果を得たと。

*Hoff & Breckenridge*¹⁵⁾は猫を用い、まず中脳の上下丘間で去脳、両側迷走神経切断後、橋中央より橋尾側の範囲の切断で吸気性無呼吸を認め、延髓吻側切断により *Biot* 呼吸あるいは *Cheyne-Stokes* 呼吸または *gaspings* 等の彼等のいわゆる “*all or nothing breathing*” なる過期性呼吸が生じ、延髓尾側切断によって *eupnea* の基盤に立つ “*ataxic breathing*” の発生を重視し、本来延髓には呼吸運動の自律性があるが、上位の脳の支配がなければ非過期であり、延髓より吻側の中樞の不完全な支配を受ければ過期性となるとし、*Pneumotaxic center* はこれを認めている。

近来 *Pneumotaxic center* の存在を主張するものも少なくなく、*Ngai* 等³⁴⁾³⁸⁾、*Tang & Ruch*⁴²⁾、*Johnson & Russel*²²⁾、*Baxter-Olszewski*⁴⁾等はこの中樞が橋の網様体の吻背外側 (*orodorsolateral portion*) にあると述べ、*Russel*³⁹⁾、*Baxter-Olszewski*⁴⁾、*Cohen & Wang*⁸⁾ はこれを青斑核領野に擬している。

著者の成績では、去脳、両側迷走神経切断犬において下丘より 1-2mm の部の橋吻側以下

の横断では *Lumsden* の云うような持続性吸気性無呼吸が発生している。随ってこの部に *Pneumotaxic center* の存在を否定し得ない。又橋延髓境界部以下の横断では *Biot* ないし *gaspings* 等の過期性呼吸の起るのは福原¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、勝木²³⁾等の処論と全く同一である。門部を全横断すれば、呼吸は停止して死亡するので、その平面内より一体どの部を切断したら呼吸が止まるかを検索した処、内網様体と外網様体との腹側が重要であるらしい。この事実は第IV脳室底と門部を含めて背側1/3を焼灼破壊しても、背側2/3を大きく切断しても呼吸停止をみないことから裏付けられるようである。

橋尾側より延髓尾端まで正中線を縦断しても、呼吸は止まらないから下降路の交叉はないものと思われ、このことは福原等の成績と一致しているが、門より延髓尾端迄縦切するとある程度の呼吸抑制がみられるから、門以下では多少交叉線維も考えられないことはない。

VI. 結 論

著者は 2 mol クエン酸ソーダ微小刺激法を用い、成犬 145 頭の延髓の呼吸運動に及ぼす影響について検索した。成績は次の通りである。

1) 延髓の全注射回数のうち無呼吸の出現は半数を占める。吸気性無呼吸 (28%) の出現部位は、門断位の附近のオリブ核に近接する内側網様体および錐体交叉断位の中心灰白層の背外縁に密集しているほか網様体にひろく分布しており、門直尾側断位に多い。中間位無呼吸 (14%) は門直吻側断位に多く特に密集しているところはない。吸気性および中間位無呼吸の両者が比較的密集しているのは、門の直吻側断位の孤索附近である。呼気性無呼吸 (8%) は一定の分布はなく、門直尾側断位より吻側にみられ、オリブ核吻端断位が比較的多い。

2) 過呼吸の出現部位 (22%) は延髓吻側と門より尾側に多くみられ、そのうち大部分は後者にある。

3) 注入直後の過期性呼吸の出現部位 (14%) は門直吻側断位から門直尾側断位までのところ

に多い。

4) 以上の諸反応点は去脳しても、両側迷走神経切断後も原則的に変らない。

5) 延髄内注入後直ちにその局所を破壊すると、延髄吻側では多くは呼吸型式を変じない、随ってこの部では刺激の発動作用のみあって継続作用はない。然かるに門の直吻側断位から門の尾側で門と余り隔たらない部では、明らかに呼吸変化を生ずる。随ってこの部は刺激の発動作用と同時に継続作用もあり、これを一次的呼吸中枢と云い得るであろう。

6) 下丘の尾側 1-2mm の部を横断すると持続的な吸気性無呼吸が出現するので *Pneumotaxic center* の存在を肯定する。橋延髄境界部を切断すると *gasping*, あるいは *Biot* 呼吸、もしくは *Cheyne-Stokes* 呼吸等の週期性呼吸が起り、門断位を全横断すれば死亡する。この門断位を各部分の種々の深さで切断してみると、呼吸の停止をせしむるには両側の内外網様体の腹側の切断が重要であるらしい。

7) 橋尾側より延髄尾端まで正中線を縦断しても呼吸は停止しない。故に呼吸に関与する下行路は大部分交叉しないと考えられる。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った、慶大生理学教室林 蔵教授に深甚なる謝意を表するとともに、常に直接御指導御鞭撻御校閲を賜った当教室野口好之教授に満腔の謝意を捧げます。

文 献

- 1) Amoroso, E. C., Bainbridge, J. G., Bell, F. R., Lawn, A. M. & Rosenberg, H. (1951) *Nature* **14**, 603
- 2) Baumgarten, R. V. (1956) *Pflügers Archiv ges. Physiol.*, **262**, 573
- 3) Baumgarten, R. V., Baumgarten, A. V. & Schaefer, K. P. (1957) *Pflügers Archiv ges. Physiol.*, **264**, 216
- 4) Baxter, D. W. & Olszewski, J. (1955) *J. Neurophysiol.*, **18**, 276
- 5) Beaton, L. & Magoun, H. W. (1941) *Am. J. Physiol.*, **134**, 177
- 6) Borison, H. L. (1948) *Am. J. Physiol.*, **154**, 55
- 7) Brookhart, J. M. (1939) (1940) *Am. J. Physiol.*, **126**, 446
- 8) Cohn, M. I. & Wang, S. C. (1959) *J. Neurophysiol.*, **22**, 33
- 9) Comroe, J. H. Jr. (1941) *Am. J. Physiol.*, **133**, 243
- 10) Dirken, M. N. & Woldring, S. (1951) *J. Neurophysiol.*, **14**, 211
- 11) Gesell, R., Bricker, J. & Magee, C. (1936) *Am. J. Physiol.*, **117**, 423
- 12) Haber, E., Kohn, K. W., Ngai, S. H., Holaday, D. A. & Wang, S. C. (1957) *Am. J. Physiol.* **190**, 350
- 13) Henderson, V. E. & Craigie, E. H. (1936) *Am. J. Physiol.*, **115**, 520
- 14) Henderson, V. E. & Sweet, T. A. (1930) *Am. J. Physiol.*, **91**, 94
- 15) Hoff, H. E. & Breckenridge, C. G. i) (1954) *A. M. A. Archiv. Neurol. & Psychiat* **72**, 11 ii) (1955) *Fulton's Textbook of Physiology* 843, 17th edition, W. S. Saunders Company, Philadelphia & London.
- 16) 堀佐喜子 (1956) i) 日本生理誌 **18**, 948, ii) 日本生理誌 **18**, 958
- 17) 福原 武 i) (1952) 脳と神経 **4**, 269, ii) (1954) 呼吸と循環 **2**, 3
- 18) Hukuhara, T., Nakayama, S., Babe, S. & Odanaka, T. (1951) *Jap. J. Physiol.*, **2**, 44
- 19) Hukuhara, T., Nakayama, S., Baba & Okada, H. (1954) *Jap. J. Physiol.*, **4**, 145
- 20) 池田陽一 i) (1949) 熊本医誌 **25**, 984, ii) (1952) 医学研究 **22**, 807
- 21) 石塚 保 (1942) i) 条件反射 **3**, 442, ii) 条件反射 **4**, 455
- 22) Johnson, J. H. & Russel, G. V. (1952) *Anat. Rec.*, **112**, 46
- 23) 勝木司馬之助・岡嶋 透 (1954) 脳と神経 **6**, 303
- 24) Keller, A. D. i) (1929) *Am. J. Physiol.* **89**, 289, ii) (1931) *Ibid.*, **96**, 59
- 25) 廖 順元 (1960) 日本生理誌 **22**, 309
- 26) Lumsden, T. (1923) i) *J. Physiol.*, **57**, 153, ii) *Ibid.*, **91**, 94
- 27) Magoun, H. W. & Beaton, L. E. (1941) *Am. J. Physiol.*, **134**, 186
- 28) Markwald, M. (1890) *Zschr. Biol.*, **26**, 259
- 29) 正木光児 (1955) i) 日本生理誌 **17**, 649, ii) **17**, 691
- 30) 村上通美 (1942) 福岡医学誌 **35**, 126
- 31) 成田 稔 (1956) i) 日本生理誌 **18**, 919, ii) 日本生理誌 **18**, 935
- 32) Nelson, J. R. (1959) *J. Neurophysiol.*, **22**, 590
- 33) Ngai, S. H., Frumin, M. J. & Wang, S. C. (1952) *Fed. Proc.*, **2**, 112
- 34) Ngai, S. H. & Wang, S. C. (1957) *Am. J. Physiol.*, **190**, 343
- 35) Nicholson, H. C. (1936) *Am. J. Physiol.*, **115**, 402
- 36) Nicholson, H. C. & Hong, J. (1942) *Fed. Proc.*, **1**, 63

- 37) Pitts, R. F. (1940) i) J. Comp. Neurol., **72**, 605, ii) Am. J. Physiol., **134**, 192
 38) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W. (1939) i) Am. J. Physiol., **126**, 673, ii) Ibid., **126**, 689
 39) Russel, G. V. (1955) Texas Reports Biol. & Medic., **13**, 939
 40) Stella, G. (1938) i) J. Physiol., **93**, 10, ii) Ibid., **93**, 263
 41) Tang, P. C. (1953) Am. J. Physiol., **172**, 645
 42) Tang, P. C. & Ruch, T. G. (1951) Am. J. Physiol., **167**, 830
 43) 谷 道也 (1942) 条件反射 **13**, 9
 44) Wang, S. C., Ngai, S. H. & Frumin, M. J. (1957) Am. J. Physiol., **190**, 333
 45) Woldring, S. & Dirken, M. N. J. (1951) J. Neurophysiol., **14**, 227

Summary

The author examined respiratory changes induced by injections of minimal amounts of 2 *mol* sodium citrate into dog's medulla oblongata. Results are as follows:

1. Various sorts of apneusis are produced half as much as total number of injections into the medulla. Points at which an inspiratory apneusis is elicited and which occupy 28 per cent of total number of injections, are relatively concentrated on the medial reticular formation near the inferior olive at the level of the obex and the dorsolateral margin of the central gray matter at the level of the pyramidal decussation, moreover, are diffusely distributed in the reticular formation especially at the level immediately caudal to the obex. Points at which a midpositional apneusis is observed, 14 per cent, are mostly seen at the level immediately cranial to the obex, but there are no grouping of points. Apneusis, inspiratory and midpositional, is observed densely near the solitary tract at the level just cranial to the obex. Expiratory apneusis is elicited for the most part at the portion cranial to the level of cranial end of the inferior olive.

2. Hyperpnea (22%) is produced at the upper medulla and the lower medulla caudal to the obex, especially at the latter.

3. Periodic breathing, e. g., gasping or Biot's breathing or Cheyne-Stokes breathing, which occurs immediately after injection, is observed from the level immediately cranial to the obex to that of the pyramidal decussation.

4. Each reactions above mentioned occur invariably, no matter what a decerebration or bilateral vagotomies may be done.

5. Respiratory patterns do not alter in spite of immediate lesions of injected points after injections at the upper medulla, which, therefore, has only initial function but no continuing ones. However, any respiratory pattern changes remarkably after immediate destruction of injected point at the lower medulla caudal to the neighbourhood of the obex, therefore, this region has both initial and a continuing functions, this may be a primary center of respiration.

6. As the sustained inspiratory apneusis is produced after the section of the level 1-2 mm caudal to the inferior colliculi, the author ascertains the existence of "Pneumotaxic center". While an apneusis above mentioned is similarly observed at each sections from this level to the borderline between pons and medulla, periodic breathing occurs at the cut of the upper medulla, on the contrary the section of the obex level invites always respiratory arrest and death, but even if the dorsal two-thirds of this level is cut, respiration does never stop, therefore, ventral parts of the medial and lateral reticular formation of both sides may have an important rôle to maintain the normal respiration.

7. As the respiration does not arrest even if the midline from the caudal part of pons to the caudal end of the medulla is longitudinally sectioned, the descending pathways related to the normal breathing may not cross each other.

(Department of Surgery, Tokyo Dental College)

人体脊髄シナプス反射における **post-tetanic potentiation** 612.833.7:612.8.011

Post-tetanic potentiation on spinal mono-synaptic reflex in human body

本 間 三 郎・立 岩 正 孝
(HOMMA-Saburo*・TATEIWA-Masataka**)

人体において、末梢神経を電気刺激することにより、順向性インプルス を求心性神経に送り、単シナプス反射反応によって筋を収縮せしめることができる。収縮に伴う筋活動電位を記録することにより、その応答時の測定から、インプルスは上述の反射弓を廻遊してきたものであることが判明する。この筋活動電位はH波と名付けられた。即ち、H波反射弓はHoffmannの Eigenreflex¹⁾ であり、更に Sherrington の myotatic reflex²⁾、Denney-Brown の postural reflex³⁾ として、これまでも重要な研究課題となってきた反射である。人体においてもこのようなH波の記録により、この反射弓の機能が伺えるところから、臨床診断上の評価も高まりそれだけに研究も進展してきた⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。特に各種脊髄疾患並びに中枢神経系疾患に応用され、H波の研究は誘発筋電図研究の中心をなすものとなり、電気診断学の重要な1つの部門を占めるに至った⁸⁾。

H波は人体においては、しかしながら、特定の筋からしか導出できないという制約がある。また末梢神経の刺激強度を高めると、運動神経も刺激され、筋活動電位がH波の応答時より短い時間に導出される。M波と呼ばれるものである。刺激強度の高まりと共に、M波の振幅は大となり、H波はそれと逆に小さくなってしまいうものであって、純粋にH波反射弓のみを研究できない憾みもある。

最近の知見によれば、H波反射弓は緊張筋支配の単シナプス反射であり⁹⁾、それ故にこそ、人体においてはH波は定まった部位、それは明

らかに緊張筋より導出されるものと看做されている。即ち緊張筋を支配する運動神経は小 α 運動ニューロンであり¹⁰⁾¹¹⁾、H波はこの種の反射弓に由来し、相性筋を支配するものは大 α 運動ニューロンであり、このものにおいてはH波は見掛け上導出し得ないものとするのである。

一方神経の強縮刺激後にみられるpost-tetanic potentiation については、古くは神経筋接合部においてしらべられ、次いで交感神経節のシナプスにおいて、この問題は動物実験されて来た。単シナプス反射に対してはLloyd¹²⁾ によって、その効果の顕著なることが報告された。単シナプス反射の求心性神経に強縮刺激を加えることによりみられる反射活動の増強は、求心性神経のインプルスの増強として、間接的な γ 系活動と相関して興味深い課題である。しかも求心性神経の強縮刺激は筋緊張活動に特異的であり¹³⁾、H波の反射弓も緊張筋反射弓に相当するという立場から、H波反射弓の求心性神経の強縮刺激は脊髄反射研究に1つの新しい知見をもたらすものと考えられる。

H波をのみ導出できる刺激電極を通じ、数百c/sの直角脈波を強縮刺激として加え、その前後におけるH波の出現様式を検討した。

1. 実験方法

研究の対象は正常人男子、及び脊髄性小児麻痺その他脊髄性疾患の麻痺患者である。

電気刺激は膝窩部において脛骨神経に、筋活動電位は腓腹筋上の表面電極により導出した。脛骨神経を刺激して、H波を導出できるように、刺激点及び導出個所をあらかじめ選定しておく。H波反射の性質は、H波の振幅及びH波を示標として二重刺激によって描かれた回復曲

* 千葉大学医学部第1生理学教室

** 千葉大学医学部整形外科教室 (鈴木次郎教授)

[昭和35年7月22日受付]

線より定められる。これらH波振幅、回復曲線描記の測定が終った後、直ちに同じ刺激電極を通じて、強縮刺激が与えられる。数百 c/s の直角脈波であるが、そのサイクルについては以下掲載する成績の個々に明記して行くことにする。ある場合にはこの直角脈波は振幅変調されることもある。小児麻痺の如き長期間の強縮刺激を必要とする場合には、この変調直角脈波を用いた。変調直角脈波は人体の神経刺激でも苦痛を伴うことはない。次に強縮刺激の強度であるが、これも各例についてあらかじめ定め、一般にH波の度程度である。

これらH波の回復曲線の求め方及びそれに用いる電子管回路、特に強縮刺激発生の装置については、いずれも人体用に特別設計されたものを用いる必要があるので、これを電気刺激分析装置 Electrostimuloanalyser と名付けた。そのものの詳細は先に報告した¹⁴⁾。人体の電気刺激では、装置自体の調整の他に遮蔽室等も厳格な規格下にあることが望ましいので、第1図に装置その他実験室の外観を示した。

II. 実験成績

1. H波振幅に対する効果

A. 脊髄性小児麻痺患者にみられる post-tetanic potentiation

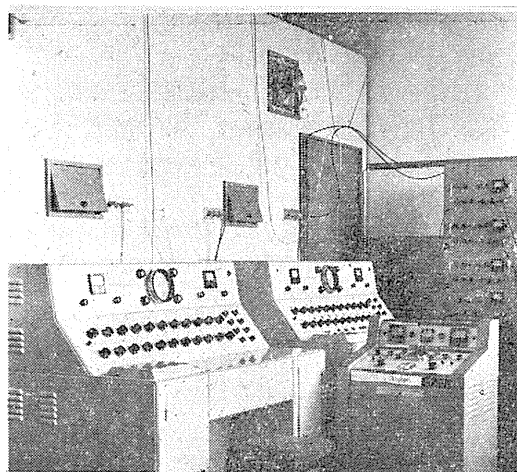


Fig. 1.

Electric experimental apparatus for human body (Electrostimuloanalyser).

1. post-tetanic potentiation の直接効果

脊髄性小児麻痺患者においては、脛骨神経刺激による腓腹筋のH波は、多くは見られぬか、見られる場合でもその振幅は小さい。振幅の小さいことは正常人と同様な刺激強度、増幅において比較された上でのことである。第2図にはH波のかすかにみられる例についての post-tetanic potentiation の効果を示した。上段は脛

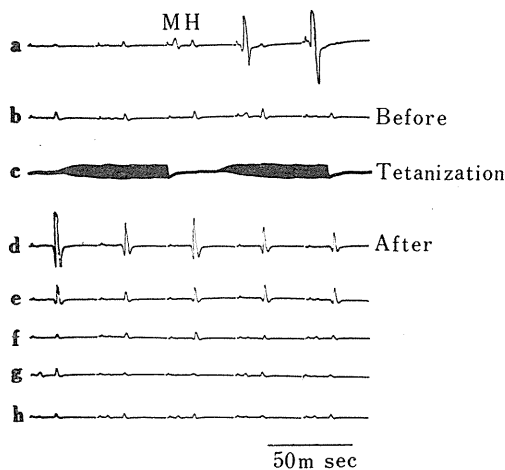


Fig. 2.

Post-tetanic changes in H waves in spinal infantile paralysis. Each series shows respectively five records of gastrocnemius action potential (M and H waves) obtained at successively with the interval of 1 second by single shock on the tibial nerve. In a, the control, the intensity of the single shock is increased from left to right. H wave only appears in the left two records with a weak stimulus, then M and H waves in the third and fourth, and a large M but no H waves in the fifth with a strong stimulus. In b, just the same intensity as in the second record of a, is repeated five times, and H waves are almost similar in each record. Following these recordings, the modulated rectangular pulses as shown in c were given on the afferent nerve by the same electrode for several minutes. Immediately after the tetanization, d, five responses are successively by single shocks of the same intensity as shown in b. Remarkable big H waves are seen. e shows records 1 min. after the tetanization, f 2 min., g 3 min., and h 5 min. In g and h, the amplitudes of H waves are almost similar as those in b: an almost complete recovery of the reflex activity from the affect of tetanization.

骨神経に単一刺激を加え、腓腹筋の表面電極よりその活動電位を導出した。刺激強度を高めて行くと、人工的変位のあと2つの波形をみる。早く現われたものはM波であり、第2の波はH波である。刺激強度の弱いところではこの第2の波しかみられず、しかもその振幅は小さい。即ち典型的な脊髄性小児麻痺におけるH波である。

脛骨神経に同じ電極を通じて、強縮刺激即ち変調直角脈波を5分間加える。脈波の周波数は250c/sであり、変調は4秒の割で繰返される。この変調直角脈波の強度は観察用 Braun 管上

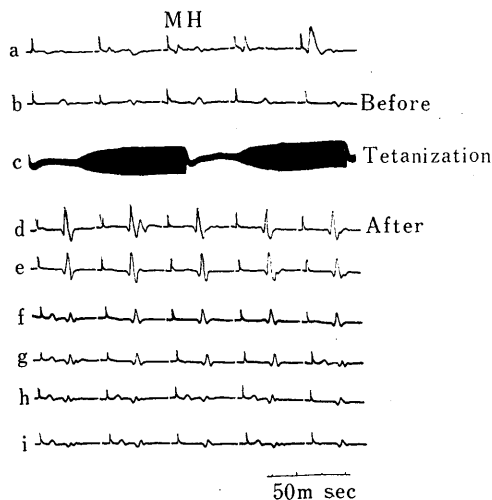


Fig. 3.

An other example of enhancement of H reflex after tetanization in spinal infantile paralysis.

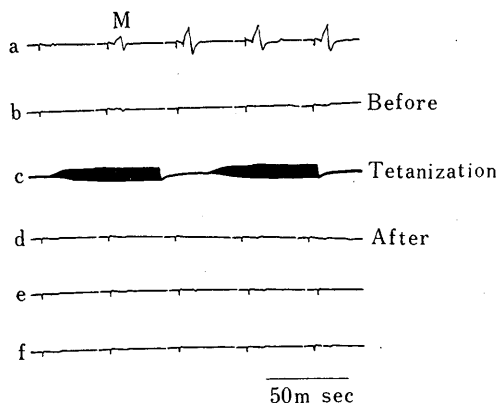


Fig. 4. (A)

でみたところで、H波がようやく現われる程度のものである。もし強度が高くなり、M波がでるようなときはその強度を下げ、H波のみ出現しておる状態にする。強縮後直ちに、先にH波

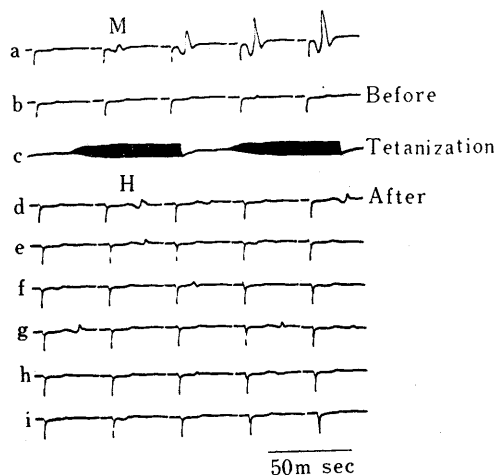


Fig. 4. (B)

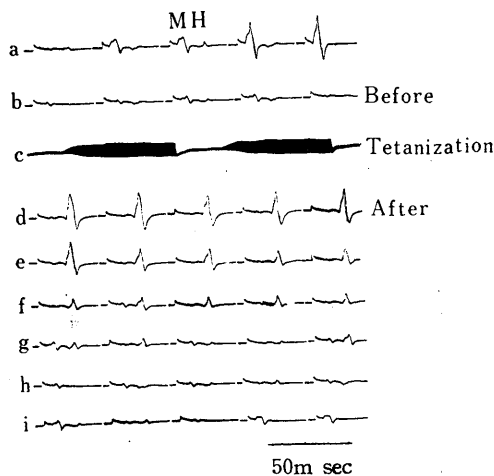


Fig. 4. (C)

Fig. 4.

Successive treatments with tetanization in spinal infantile paralysis. Tibial nerve in the spinal infantile paralysis was tetanized, each time for five minutes, and twice a week. A is record on 28 th Jan. 1960, B on 5 th Feb. and C on 15 th Feb. In d of Fig. 4 B, immediately after the tetanization, a small H wave is observed. But after several times of tetanization, small H waves appear even before tetanization, and immediately after the tetanization, they become considerably large as in d and e of Fig. 4 C.

を求めたと同じ強度の単一刺激を加え、H波を早い掃引のもとで記録する。第2図下段のごとく、H波振幅の著しい増強をみる。強縮後7分まで連続的に測定すると、H波は少しずつ減少し、約2分後には大体強縮以前のH波振幅と同等になる。

このような強縮後にみられるH波振幅の増強は、求心性神経をインプルスが上行し、脊髄内前角のシナプスにおける伝達を強化することによるに他ならぬので（理由は後述）、人体における post-tetanic potentiation と呼ぶことができ

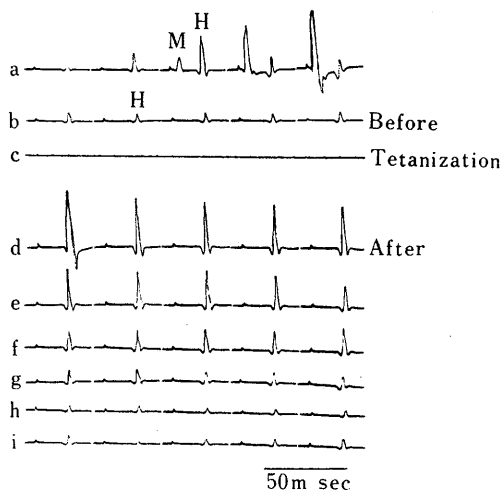


Fig. 5.

Enhancement of H wave after tetanization in normal person.

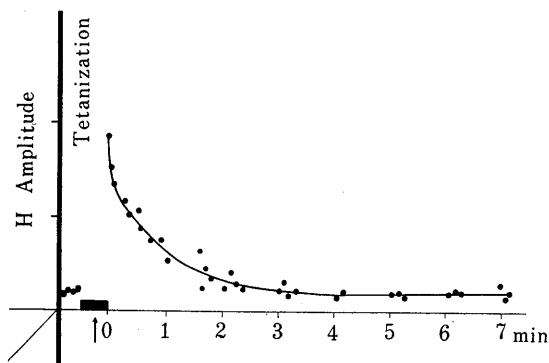


Fig. 6.

Time course of decrease in amplitudes of H waves after tetanization.

よう。第3図は他の小児麻痺患者における同様の実験例である。

2. post-tetanic potentiation の累積効果

上述したように脊髄性小児麻痺症では、H波のみられぬことが多い。H波のみられるときでもその振幅は正常人に比べ著しく小であるから、刺激電極の位置の不適當というよりも、H波反射弓の欠除と考えた方がよい。しかしこのように単一刺激によるH波反射弓の欠除に対しても、求心性神経の強縮刺激が、H波反射弓に何等かの影響を与え得るものであるか興味あるところである。膝窩部における脛骨神経の刺激点は、M波の出現する部位をもつてし、もしM波のみられぬ例（1例であったが）は除外した。強縮の刺激強度はようやくM波がみられる程度とし、変調直角脈波を5分間加えた。治療方針に従い患者は、週に2回、5分間の強縮刺激が加えられる。強縮刺激を加えた後、いつも念のため、単一刺激に切変えて、H波が出現するや否やを検しておく。第4図に示した例は、このようにして強縮刺激を11回即ち5週間にわたり治療をほどこした後にみられたH波である。これがH波であることは人工的変位後30 msec にみられる波形であり、刺激強度を高めることにより、M波の出現によってH波が減少し、消失してしまうことによって確かめられる。

1のAの如く小児麻痺症に対してpost-tetanic potentiation の直接効果のあるところから、この場合には post-tetanic potentiation の累積した結果であり、H波が出現して来たものとみるのであるが、その理由は後に考察する。

B. 正常人にみられる post-tetanic potentiation

小児麻痺症ではH波の減弱しているものは post-tetanic potentiation によって、その直後より数分間に亘り、H波が増強されることをみた。またH波がみられない患者においても、求心性神経の強縮刺激を繰返すことによって、H波がみられるようになったのである。正常人に

においては、すべてにおいてH波がみられるが、このH波振幅が post-tetanic potentiation によって、更に増強されるものであるかを検討した。第5図にはその1例を示し、振幅の時間的変化を第6図に示した。強縮刺激後H波振幅は著明に増高されるものであるが、大抵の場合それは数分間にしてもとのH波振幅に戻る。

正常人においても post-tetanic potentiation はH波の振幅を増高せしめるとみることができ、小児麻痺症の如く減弱されているもの、あるいは消失されおったH波が現われてくるといった場合と違い、正常人におけるH波増高はそのままH波反射弓の高進とみることができない場合も考えられる。H波振幅の増高は筋活動電位の増大であり、活動する運動単位の増加を示すものであるが、それが如何なる機序によってもたらされるか、検討してみる必要がある。勿論 post-tetanic potentiation はシナプス前の伝達高進とされており、本研究においてもH波単シナプス反射である脊髄内シナプスの伝達高進を予測するものであるが、求心性神経の強縮刺激という人体にとって、かなり強力な通流のため、効果判定に尙不測の状態が起きていると考えられるからである。その原因については考察において詳しく論及することにするが、次に post-tetanic potentiation 効果の判定に、回復曲線の変化を用いた。

2. H波回復抑制に対する効果

A. 正常人にみられる post-tetanic potentiation

H波を示標として描く回復曲線は、Magladery 以来本邦においても数多く研究され、特に臨床診断に応用されている。回復曲線の一般的経過は、前置刺激後 10 msec 附近における回復の1つの山と、50-100 msec から本格的に回復する曲線を求めることができる。本研究においては、この50-100 msec たって回復する状態を目標としたのであるが、この部分の回復は脊髄内シナプス伝達の回復をしめすと考えられるからである。この理由についても後に、考察するが、第7図によって実験成績を示す。

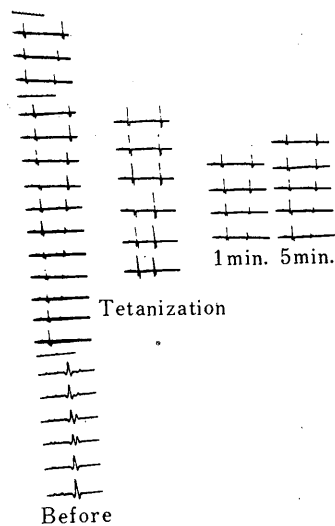


Fig. 7. (A)

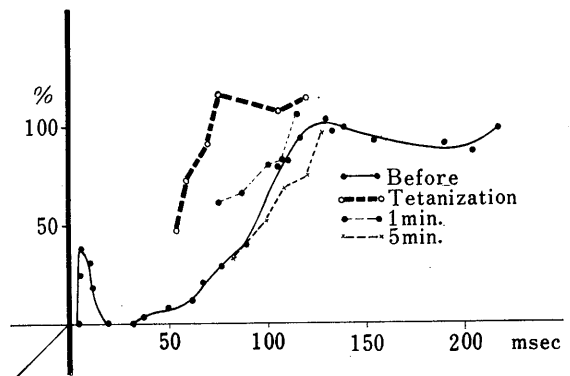


Fig. 7. (B)

Fig. 7.

Recovery curve after tetanization in normal person.

A: H waves in double shocks experiment. Time maker 50 msec. B: recovery curves.

実線で示す曲線は、上述の一般的な回復過程を示すものである。これを求めた後、そのときの刺激電極を通じ、強縮刺激を30秒間加える。この強縮刺激の強度は先に述べたと同様にM波の出現しない程度のものである。強縮を断った後直ちにまた回復曲線を描くのであるが、この強縮刺激即ち post-tetanic potentiation の効果は数分にして消滅してしまうと考えられるので、両刺激間隔の広い範囲に亘る回復曲線を求める事は、測定時間を要してその効果を正しく追跡する事ができない。そこで前述の通り、前置刺

激後 80 msec 附近の数点の間隔における試験刺激による H 波の振幅を求め、その範囲だけの回復曲線の変化をしらべた。第 7 図破線で示すものがそれである。強縮刺激後、曲線は第 7 図の如く正常の回復曲線より左寄りになるもので、これは伝達の回復は速やかに行なわれることを示すものである。そして強縮刺激後時間と共に回復は遅れ、強縮前の回復と同等になってしまうものである。

このことは正常人 6 例の検査においてすべて認められるところであって、前置刺激による H 波反射弓の興奮が、次の試験刺激の興奮に対し

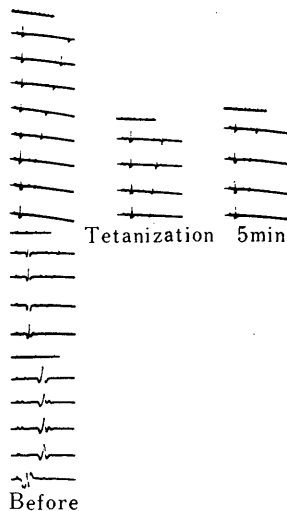


Fig. 8. (A)

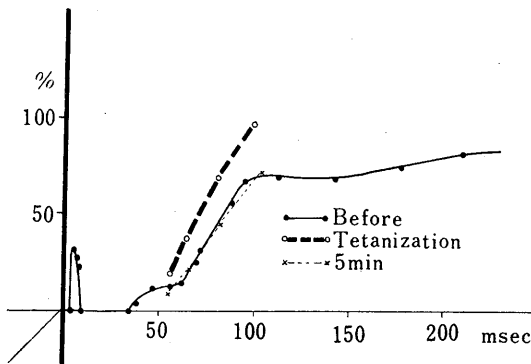


Fig. 8. (B)

Fig. 8.

Recovery curve after tetanization in spinal infantile paralysis. A: H waves in double shocks experiment. Time maker 50 msec. B: recovery curves.

て不応の状態を残すものであって、これが強縮刺激によるインプルの求心されることによって、この抑圧が幾分弱められたことを意味するものである。

B. 小児麻痺症にみられる post-tetanic potentiation

小児麻痺症においては求心性神経の強縮刺激後 H 波振幅の増大することをみたが、この例では明らかに回復曲線においても、正常人と同様に曲線は左寄りし、H 波抑制が減弱されるものであることが期待される。但し小児麻痺症においては H 波振幅が小さいため、正しい回復曲線を描くことのできる例がかなり制限される。第 8 図に回復曲線を示し、強縮刺激後の回復曲線の移動を破線で表わした。破線は前述正常人と同様測定時間の短縮上、間隔が 50-100 msec の間の数点を求め、それを結んだ。小児麻痺症においても明らかに回復の促進がみられるのである。

Ⅲ. 考 察

人体において脛骨神経の膝窩部における電気刺激は、刺激強度の弱いところでその神経中に含まれる求心性神経、即ち筋紡錘内の環ラセン終末より発する太い神経のみを刺激することができる。この求心性神経は運動神経と単シナプス的に接しておるところから、上向したインプルスは直ちに運動神経を下行し、筋は収縮する。この収縮による筋活動電位は H 波と呼ばれるものであるが、この際の運動神経は緊張筋を支配するものと考えられるので、この求心性神経の強縮刺激は特に持続的に potentiation を脊髄内シナプスに及ぼすと考えられる。

本研究においては post-tetanic potentiation と考えられる効果を H 波の振幅及び回復曲線の変化によって確かめたが、H 波の振幅については、その変化が直ちに post-tetanic potentiation によるものであると断ずることができない。その理由は、強縮という皮膚に対しては強力な刺激が与えられた後は、皮膚の電気的性質が著しく変るものである。強縮刺激の電流が極めて強

力でない限りにおいて、電極は陰極であるために皮膚抵抗は減少しておると看做される⁵⁾。従って強縮の効果をその前後のH波の振幅によって比べる場合、強縮後において、同じ刺激強度が電極に与えられておっても皮下の神経に対しては、強縮後の方がより大きな刺激電流が流れておることになり、それだけで見掛上H波の振幅が増大するとも考えられる。しかもH波の振幅については、強縮刺激後の神経筋連接である終板における効果も等閑にできないから、振幅の変化によって、post-tetanic potentiation の効果が現われたという事はできない。しかし、小児麻痺症においては、H波が出現しないか、出現しておってもその振幅が極めて小さいものが常である。従って、強縮刺激といったたぐいの何等の操作も加えぬときには、残存するH波反射弓が悉く活動し、小さい乍らもH波として記録上に現われていると考えられる。強縮によってH波の振幅がその上に大きくなったとすれば、その効果は正常人の場合に比し、かなりpost-tetanic potentiation に依るものであると看做することができよう。更に小児麻痺症におけるH波のみられなかった者が、強縮刺激を与えることによって、H波が出現し得るようになったということは求心性神経インプスの効果が脊髄にまで波及したことを物語るであろう。このような意味合いから、強縮後のH波振幅の変化は、本研究において小児麻痺症にその価値をおき、正常人の成績はさして重要視しなかったのである。

次に問題となるところは、前述の如く、繰返し強縮を与えた後のH波の出現である。これを累積効果と呼んだがそれは、post-tetanic potentiation として小児麻痺症のH波を増大させ、強縮刺激後数分間その効果が持続したような直接的効果が、回数を重ねることによって果して累積されるものかということである。このようなことは動物実験でこれまで行なわれていない。

しかし上に成績 I. A. 2 でみたごとく、5週間にわたり 10-11 回と強縮刺激実験を繰返すに従い、最初には強縮後も出現しなかったH波が、

後には著しく大きく出現してくるという結果は、1 回毎の post-tetanic potentiation の効果は何等かの影響を後に持続し、それが累積することによって、著しい増強を結果するに至ったことを思わせるものである。そしてこの累積作用は電気治療への post-tetanic potentiation の応用の途を開くものである。

電気治療の原理として従来考えられている¹⁶⁾ ところより考えると、本原理も刺激作用による効果のうちに入るであろう。すなわち強縮刺激によって求心性神経線維が興奮し、そのインプスが脊髄運動ニューロンに伝達される際に、そのニューロンあるいはその属するニューロン群にその興奮性を増大せしめる効果を及ぼすのが post-tetanic potentiation である。これを繰返すことによりその後に持続する好影響が累積されて、H波伝達の興奮性が増大されたのが上に見た成績である。かくして得られる運動ニューロン興奮性の増大は、当然随意運動における運動ニューロンの活動性の増大となって現われるであろう。事実、患者自身における治療効果のあらわれを聞く事ができ、1 例においては本強縮を行なう以前において治療室までの階段の昇降が難渋であったものが著しく改善されたのである。またすべての患者においては間違いなく強縮後しばらくは下肢の軽快感と運動の能動性を増したことを認めているのである。

求心性神経の強縮刺激後H波反射弓の変化は回復曲線によって伺うことが最も当を得たものである。回復曲線は振幅の変化と異なり、まず電極下の皮膚抵抗が変化したとしても、前置刺激、試験刺激両者に対して平等にその刺激電流を変えるので、回復曲線自体には皮膚抵抗の変化は響かない。このように実験測定上の誤差が無いということが、回復曲線自身の示す価値である。回復曲線は時間上の変化を示すために刺激電極下の性質でなく、シナプス伝達の性質を示すとされている。しかも 50-100 msec 間の回復は反射弓の伝達の不応期を示すものとして、表面電極により得られた回復曲線は反射弓単位の集合である¹⁷⁾。従って強縮刺激による回復曲

線の左寄り（本研究で示す図において）は、一定の求心性神経刺激にたいして反応する反射弓の増加か、あるいは伝達における促進を意味する。伝達における促進については、微小電極法の実験より¹⁸⁾、神経終末の膨隆として基本的に解することができるが、勿論人体においてそれがそのまま当てはまるものか、断定することはできない。しかしながら、回復曲線に関する本研究での成績は、少なくとも伝達の促進を示すものであり、それが脊髄内に限られてその効果が存在していることを意味するものである。一方神経筋連接における強縮後の効果も指摘されるところであるが、本研究でみた回復曲線の変化は 50-100 msec という長い両刺激間隔で得られたものであるから、そこにおける所見は、神経筋連接よりも、脊髄内シナプスの性質を示すものであろう。

IV. 結 論

人体求心性神経（環ラセン終末より）に強縮刺激を加えると、その神経の作る単シナプス反射の活動は高まる。動物実験でみられた post-tetanic potentiation に相当する。

脊髄性小児麻痺症における麻痺筋においても post-tetanic potentiation はみられ、知覚神経の強縮後及び強縮を繰返すことにより、麻痺を軽度乍ら改善することができる。

本研究は鈴木正夫教授に対する文部省科学研究費（電気生理学および電気治療学機関研究費）による施設によって成されたものである。

文 献

- 1) Hoffmann, P. (1934) Die physiologischen Eigenschaften der Eigenreflexe. *Erg. Physiol.* **36**, 15-108
- 2) Liddaell, E. G. T. and Sherrington, C. S. (1924) Reflexes in response to stretch (Myotatic reflexes). *Proc. roy. Soc. B* **96**, 212
- 3) Denny-Brown, D. (1929) On the nature of postural reflexes. *Proc. roy. Soc. B* **104**, 252
- 4) Magladery, J. W. (1955) Some observation on spinal reflexes in man. *Pflüger Archiv.* **261**, 302
- 5) Paillard, J. (1955) Analyse électrophysiologique et comparaison chez l'Homme, du réflexe de Hoffmann et du réflexe myotatique. *Pflüger Archiv.* **260**, 448
- 6) 本間三郎 (1956) 人体における閾値その他の電気刺激諸値の測定とその応用. 電気治療 文光堂 東京
- 7) 藤森聞一 (1956) 末梢神経刺激筋電法の原理とその臨床応用 日本医事新報 **1700**, 10
- 8) 藤森聞一 (1959) 電気診断学 最新医学 **14**, 274
- 9) 本間三郎 (1959) 誘発筋電図の基礎とその応用 日本の医学の1959年 **V**, 398
- 10) Granit, R. (1957) Systems for control of movement, Premier Congress International des Sciences Neurologiques. Bruxelles
- 11) Eccles, J. C., Eccles, R. M. and Lundberg, A. (1957) Durations of after-hyperpolarization of motoneurons supplying fast and slow muscles. *Nature.* **179**, 866
- 12) Lloyd, D. P. C. (1949) Post-tetanic potentiation of response in monosynaptic reflex pathways of the spinal cord. *J. gen. Physiol.* **33**, 147
- 13) Granit, R., Henatsch, H. -D. and Steg, G. (1956) Tonic and phasic ventral horn cells differentiated by post-tetanic potentiation in cat extensors. *Acta Physiologica Scandinavica*, **37**, 114
- 14) 鈴木正夫・本間三郎 (1957) 電気刺激分析装置 Electrostimuloanalyser 生体の科学 **8**, 162
- 15) 本間三郎 (1955) 皮膚の電気抵抗 最新医学 **10**, 936
- 16) 鈴木正夫 (1956) 電気生理学より見たる電気治療, 電気治療 文光堂 東京
- 17) 鈴木正夫・本間三郎 (1959) 人体の反射・単シナプス反射を中心として, 興奮伝導の諸問題 医歯薬出版 東京
- 18) Eccles, J. C. (1953) The neurophysiological basis of mind, Oxford

Summary

H (Hoffmann) wave recorded from the human muscle, is the reflex response following stimulus of the peripheral afferent nerve and its pathway forms the monosynaptic reflex arc with the muscle. After a tetanic stimulation on the afferent nerve in this reflex pathway, the impulse transmission through the reflex arc is enhanced for several minutes. This is the post-tetanic potentiation observed in human body. The enhancement of the transmission after tetanization was examined in the present research by increase in the amplitude of H wave and shortening of a depressive period in the recovery cycle of H wave transmission, on normal persons as well as on the patients. Particularly in the paralysis, the amplitude of H wave increased remarkably by tetanization. After several treatments of tetanization for 5 minutes twice a week, the effect becomes more prominent even an improvement in the paralysis was observed.

(Dept. of Physiology (1st division), Chiba University School of Medicine)

脊髄内運動ニューロン発射と知覚筋紡錘発射の関係について 612.833

Interrelation between spindle discharge and Motoneurone firing

加 濃 正 明 (KANO-Masaakira)*

I. 前 置 き

筋紡錘中の環ラセン終末は伸長受容器であり、そこからの求心性線維は太く、伝導速度も速く、これが脊髄前角において同筋の運動ニューロンと側枝によって直接シナプスを形成し、単シナプス反射弓を構成している¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。この反射弓内シナプスにおけるインプルス伝達機構については、求心性インプルスによって運動ニューロンの膜電位に脱分極の方向のシナプス後部電位が発生し、これが一定水準に到達すると運動ニューロンの発射がおこるという細胞内記録による成績がある³⁾。このような知見の得られた研究においては、シナプス後部電位を発生せしめる為に求心性神経を電気刺激して順方向性のインプルスを運動ニューロンに送ったり、或いは運動神経を電気刺激して逆方向性のインプルスをそれに送っている。しかしこのような電気刺激によらないでも、伸長受容器に機械的刺激をあたえれば、それによって適当なインプルスが上行し運動ニューロンを発射せしめることができる。

伸長受容器の機械的刺激として筋を伸長すれば、それに応じて筋紡錘発射も増強される¹⁾⁴⁾。一方筋の相性伸長と筋紡錘発射増強との相関性も論ぜせれるに至っている⁵⁾。以上の如く筋伸長と筋紡錘発射との関係が次第に明らかになって来たので、更にそれらと運動ニューロン発射との関係を明らかにしようと試みたのが本研究である。

II. 実験方法

実験動物は成猫を用い、これをエーテル麻酔

下で除脳 (precollicular suction) する。その後はエーテルの吸入を停止して次の諸処置を行なう。故に全処置が終了して実験にかかる頃には (エーテル吸入停止後 2 時間位) 動物は全く無麻酔の状態にもどっている。

処置としては先ず下肢の一側に関して、ヒラメ筋、腓腹筋以外の筋の神経支配を除去する。そしてこの両筋は中枢端を除いてそれぞれ別々に下腿から遊離する。ヒラメ筋はこれを伸長して単シナプス反射を発現せしめ、実験に供する為のものであるが、腓腹筋はヒラメ筋の協力筋としての作用、即ちヒラメ筋に関する単シナプス反射を促進する作用⁶⁾⁷⁾⁸⁾を利用する為のものに過ぎない。下肢の他側に関しては、ヒラメ筋、腓腹筋を一緒のまま中枢端を除いて下腿から遊離し、又坐骨神経を大腿中央部で切断するのみでよい。この切断された坐骨神経の末梢端に電気刺激を与え、遊離した両筋に収縮をおこさしめこの力を中央がボールベヤリングで支えられた挺子を介して被験筋である対側のヒラメ筋に加えてそれを伸長する⁵⁾。

次いで前角中のヒラメ筋運動ニューロンからの細胞内導出、後角、後根中の同筋求心線維からの筋紡錘発射の導出、前根中の同筋運動神経線維からの反射性インプルスの導出等を行なうために第 4 腰髄から第 1 仙髄までの脊髄を露出する。

最後に固定台に固定する為の 2, 3 の処置を行なう。

実験に際しては先ず筋伸長の為の操作を行なう。即ち検側ヒラメ筋の腱末梢端を鉤に結び付け先に述べた挺子の一端に固定する。挺子の他端には対側ヒラメ筋、腓腹筋の腱末梢端をやはり鉤を介して固定する。ここで対側の両筋が収縮すれば、検側ヒラメ筋は伸長され、筋紡錘発

* 千葉大学医学部第 1 生理学教室
〔昭和 35 年 7 月 22 日受付〕

射を脊髄に送り、単シナプス反射が成立する。対側坐骨神経の切断末梢端に単一電気刺激或いは振巾の漸増する反復電気刺激を与え、ヒラメ筋、腓腹筋に攣縮或いは強縮をおこさしめ、挺子を介して検側ヒラメ筋を相性或いは持続性に伸長する。尚検側ヒラメ筋には光電池を遮蔽する板が直結されており、これでこの筋の動きを光電池に入る光の量に変換して電氣的に記録する。

単シナプス反射に関与するヒラメ筋からの筋紡錘発射を導出する為には、第7腰髄神経後根を一部切断し、その末梢端を分離し、単一神経線維としてそれより導出する。又この切断によって、単シナプス反射に関与する求心性線維の数が減少するので、切断を行わずに微小電極を用いて後角近傍から筋紡錘発射を細胞外導出したこともある。

ヒラメ筋運動ニューロンからの細胞内導出にはやはり微小電極を用い、これを第7腰髄の高さで脊髄に挿入し、目的の運動ニューロンを盲目的に探し当てる。この為には安定せる負の静止電位 (-60 — -80 mV⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾) の出現、ヒラメ筋反射

活動に対応した活動電位の出現、この活動電位に先行するシナプス後部電位の存在などを示標とした⁽⁹⁾⁽¹¹⁾。以上に使用した微小電極はガラス毛細管電極で内腔に 3 M-KCl 溶液を満したものであり、直流抵抗 5 — 15 M Ω 程度のものであった。

ヒラメ筋を支配する運動神経線維から反射性インプルスを導出する為には、第7腰髄神経前根を一部切断し、その中枢端を分離して単一神経線維としてそれより導出する。

反射によってヒラメ筋に発生した筋活動は先端を除いて絶縁した細い金属針を用いて電氣的に導出される。

Ⅲ. 実験成績

A. 筋持続性伸長下における反射活動

筋を伸長すると、この伸長が刺激となって同筋に単シナプス性反射による収縮がおこる。これを観察する為には検側ヒラメ筋に持続性伸長を与える。これには、対側の切断された坐骨神経に反復する直角脈波刺激を与え、その神経支配下にあるヒラメ筋、腓腹筋両筋に強縮をおこさ

しめ、その力を利用するという事は実験方法の所で述べた。これに用いる反復直角脈波の振巾は漸増性にして置く。これはその漸増する速度を変化して一定度伸長するまでの伸長速度を調節する為のものである。この様にしてヒラメ筋を持続性に伸長すると、単シナプス性反射によって、同筋に反射活動がおこる。この際検側腓腹筋にはある程度の張力を加えてある (この操作は以下の実験すべてにおいて行なっている)。このヒラメ筋の反射活動と同筋中に挿入した針電極で筋電図として導出したのが第1図である。同図A, B, C, D共に、下の記録がヒラメ筋の伸長を示めすもので、基線から

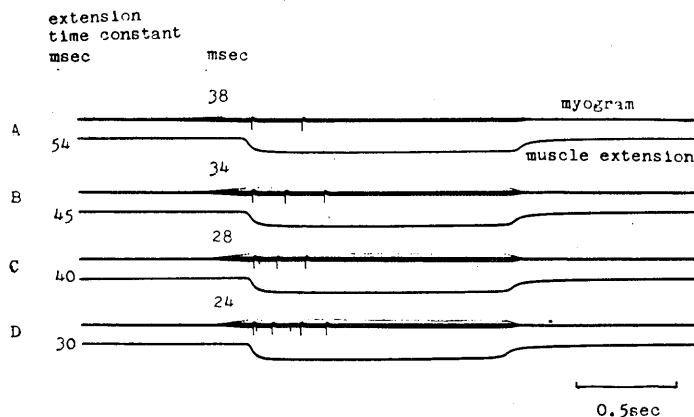


Fig. 1.

Clonic activities induced reflexly in the soleus muscle in response to its maintained stretch.

In each record A, B, C and D, the upper trace shows this clonic activity recorded with a needle electrode in the muscle, the response time of the first spike from the onset of the muscle stretch being marked in msec. immediately above the trace, and the lower shows the stretch of the soleus muscle, a downward deflexion signalling it. Time constants of the exponential courses of the muscle stretch are marked in msec. to the left of each trace.

下方への振れがそれを現わしている。上の記録がヒラメ筋からの筋電図である。筋電図が示している如く筋を持続性に伸長する場合に同筋におこる反射活動は 10-20 c/sec の間代性の活動である。これは同筋を支配する運動神経線維に沿って間代性のインパルスが同筋に達する為

のものと思われる。これを確かめる為に行なった実験が第2図に示めされている。第1図とは別の実験動物においてヒラメ筋に上述と同様な伸長を与えておく。然る後第7腰髄神経前根を一部切断し、その中枢端を分離し、単一のヒラメ筋運動神経線維とした後、導出を行なう。それがヒラメ筋伸長にのみ対応することでヒラメ筋運動神経線維からのものであるということを肯定する。第2図、下の記録にみられる様な伸長をヒラメ筋に与えると同図、上の記録に示す様なやはり間代性の発射がみられ、先に得られた筋電図の場合と同様な頻度である。このことからみて、筋の持続性伸長に際して反射性に同筋に現われている頻度は同筋運動ニューロン発射の頻度と考えられる。この際単シナプス性に運動ニューロンに達している筋紡錘発射の頻度は上述の頻度に比すれば非常に大きい¹⁾¹²⁾ものであることからみると、筋紡錘発射によって運動ニューロンを発射せしめるには幾つかの筋紡錘発射インパルスが相次いで運動ニューロンに達し、同じシナプスを経て伝達そのニューロンに行なわれていると考えられる。即ちシナプス後部膜においてシナプス後部電位が時間的加重をおこして、その大きさが限界に達すれば運動ニューロンの発射がおこるということを示すものである¹⁰⁾。筋持続性伸長に際しておこっていると思われる運動ニューロン発射の周期において、第2以後の発射はそれ以前の発射の影響を受け、筋紡錘発射と運動ニューロン発射の関係をみる上に不適當である。故に以後は第1の発射のみを目標とした。第1図において筋伸長のはじまりから第1

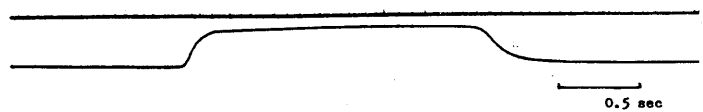


Fig. 2.

Clonic impulses induced reflexly in the soleus motor fiber in response to the maintained stretch of the soleus muscle.

The upper trace shows the impulses recorded from a single soleus motor fiber of L₇ ventral root, and the stretch of the soleus muscle is shown in the lower trace as an upward deflexion.

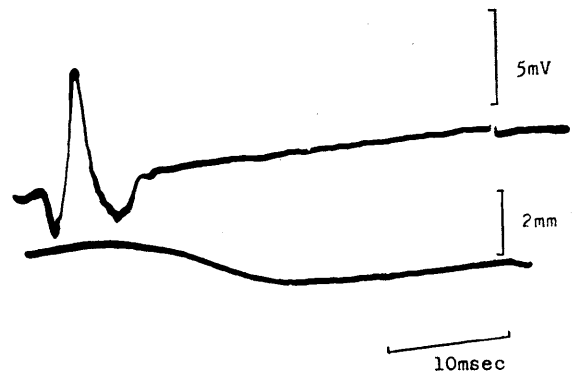


Fig. 3.

Reflex activity induced in the soleus muscle in response to its phasic stretch.

The upper trace shows the activity recorded with a needle electrode in the muscle, and the stretch of the soleus muscle is shown in the lower trace as an upward deflexion. Sweep from right to left. Deflexion near the beginning of the upper trace indicates artifact due to the electrical stimulus applied to the contralateral sciatic nerve for purpose of the phasic stretch of the soleus muscle.

の筋発射の現われるまでの時間をみると筋伸長の速度（筋伸長の最初の経過は大体指数函数的であるので筋伸長の速度をその時定数で表わし、図中に記してある）が増すにつれて速くなっている。一方指数函数的に筋を伸長する際、その筋からの筋紡錘発射はやはり指数函数的にその頻度を増し、しかも指数函数的筋伸長の時定数と、筋紡錘発射頻度の指数函数的増加の時定数とは直線関係にあるという報告が出されている⁵⁾。即ち筋伸長の速度が速くなる程、筋紡錘発射頻度が一定に達するまでの時間が短くなるわけである。筋発射と運動神経線維を下降する遠心性インパルスとが対応していることは、

第1図、第2図から明らかにされているから、第1の筋発射の筋伸長後の応答時がみじかくなったということは、それだけ速く運動ニューロンが発射しているということを示している。以上のことから考えると、運動ニューロンが筋紡錘発射によって発射する為には筋紡錘発射が或る頻度以上に達しなければならないのではないかと思われる。

B. 筋相性伸長下における反射活動

Aにおいて述べた如く筋紡錘発射によって運動ニューロンを発射せしめるには、或る頻度の筋紡錘発射を得ればよいと考えられるから、その為にヒラメ筋に急速且つ瞬間的な伸長を与え頻度の大きい筋紡錘発射のみを得ようと試みたのがこの実験である。これには対側ヒラメ筋、腓腹筋の攣縮を利用する。この様な急速且つ瞬間的筋伸長によっても単シナプス反射が成立し、ヒラメ筋に反射活動がみられる。第3図はヒラメ筋中に挿入した針電極で得られた反射性の活動電位である。これをおこす為に同筋に与えられた伸長が下の記録に示されている。この反射が成立している時に如何なる頻度の筋紡錘発射が運動ニューロンに向っているかをみる為に第7

腰髄神経後根を一部切断し、その末梢端を分離して、その単一神経線維から筋紡錘発射を導出する。第4図、下の記録がそれである。同図、上の記録は第3図の場合と同じく、ヒラメ筋の伸長を示すものである。この様にして後根単一神経線維から得られる求心性インパルスが確かにヒラメ筋紡錘中の環ラセン終末を受容器とする筋紡錘発射であるか否かは、i) ヒラメ筋伸長に対してのみ対応すること、ii) その伝導速度が約 100 m/sec であること¹³⁾、iii) ヒラメ筋の収縮に際して休止期を示すこと¹⁴⁾等の事実をもって判定している。この様にして得られた筋紡錘発射は2-3個の間隔の短い即ち頻度の大きいスパイク連鎖である。第4図は2個のスパイク連鎖の場合が示してある。この様な筋紡錘発射をおこす筋伸長によって筋反射活動が起されており、運動ニューロンが発射していることを示している。運動ニューロン発射の為には或る頻度以上の筋紡錘発射が必要であるというAの所で述べた推定は、ここでは2個のスパイクの間隔の重要性を暗示するものと思われる。

C. 微小電極による実験成績

目的の単シナプス反射に関与する前根、後根等を切断することなく実験を行なう為に微小電極を用いた。しかし微小電極を用いた第1の目的は運動ニューロンからの細胞内導出を行ない、筋紡錘発射による同ニューロンの発射様式をみることである。

実験動物は実験方法の所で述べた如く処置し検側ヒラメ筋に相性伸長を与えるべく対側の切断された坐骨神経末梢端に単一の電気刺激を与えることはBの時と同様である。これによって大なる頻度で、しかも、2個か3個のスパイクのみで止む様な持続期間の非常に短い筋紡錘発射を得る。今微小電極を第7腰髄の高さの後索或いは後角辺りに挿入し、この筋紡錘発射を導出する。電極を脊髄背面より前方に向かって挿入するにつれて、各種の電位を導出することができるが、ヒラメ筋の伸長にのみ対応したスパイクを探し、Bの所で述べたと同様

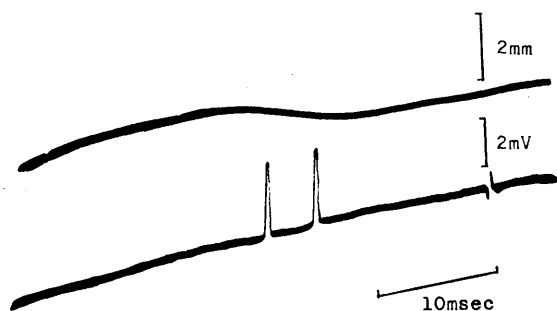


Fig. 4.

Spindle discharges produced in the afferent fiber from the soleus muscle in response to the phasic stretch of the same muscle.

The lower trace shows the spindle discharges recorded from a single afferent fiber of L_7 dorsal root, and the stretch of the soleus muscle is shown in the upper trace as an upward deflection. Sweep from right to left. Deflexion near the beginning of the lower trace indicates artifact due to the electrical stimulus applied to the contralateral sciatic nerve for purpose of the phasic stretch of the soleus muscle.

な方法でそれがヒラメ筋から発生した筋紡錘発射であることを確かめる。この様にして得られた筋紡錘発射を第5図に示す。同図A, 上下の記録は右から左へ水平掃引を行なっており, 右端の振れは対側坐骨神経刺激による人工変位である。上の記録が微小電極を用いて後角辺りで得られた筋紡錘発射であるが, 4-5 msec の間隔をもった2個のスパイクであり, 実験Bにおいて後根から得られたものと同じである。後角辺りにこのような筋紡錘発射が現われてから或る時間を経て, ヒラメ筋に反射性の活動がみられ, 下の記録に筋電図として示されている。この反射の為に要したヒラメ筋の伸長が同図B, 左の記録に示されている。同図Bの2個の記録は上から下に経過しており, この2個の記録の中の左の記録がヒラメ筋の伸長を示すものであるが, 右の記録は同図A, 上の記録で示した筋紡錘発射である。このような大きな頻度の, この場合は2個のスパイクより成る間隔の短い筋紡錘発射が, 多くの求心性線維に沿って同時に運動ニューロンに達すれば, 各スパイクによるシナプス後部電位が空間的, 時間的に加重され¹⁰⁾¹⁵⁾, それによって運動ニューロンの発射を誘発すると考えられる。

次いで運動ニューロン発射を直接みる為に微小電極による細胞内記録を試みた。即ち第5図を導出した電極を更に前方に前角にまで進め, ヒラメ筋運動ニューロン内に刺入する。電極が前角

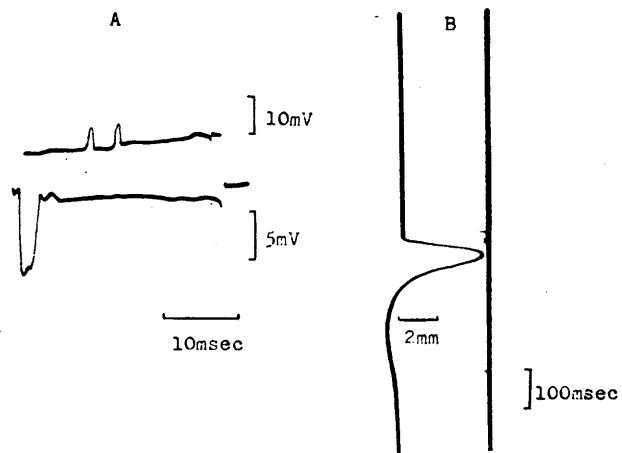


Fig. 5.

Spindle discharges produced in the afferent fiber from the soleus muscle in response to the phasic stretch of the same muscle. The upper trace in A and the right in B show the spindle discharges recorded with a microelectrode inserted into the region of the dorsal horn of L_7 segmental level. These discharges cause the reflex activity of the soleus muscle, which is recorded in the lower trace in A with a needle electrode in the same muscle. The left trace in B shows the stretch of the soleus muscle as a rightward deflexion. Sweep from right to left in A and from above to below in B.

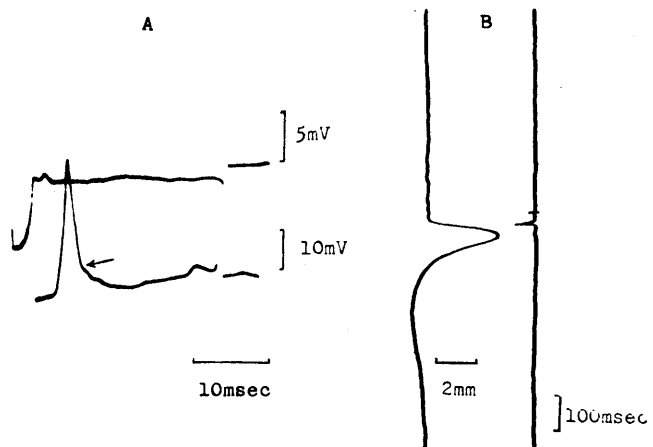


Fig. 6.

Intracellular potential produced in a soleus motoneurone in response to the phasic stretch of the soleus muscle. The lower trace in A and right in B show the potential change in the motoneurone by intracellular recording. This stretch of the muscle, shown in the left trace in B as a rightward deflexion, causes the reflex activity of the soleus muscle, which is recorded in the upper trace in A with a needle electrode in the same muscle. The intracellular potential shows the existence of the postsynaptic potential preceding the spike potential, which causes to generate the latter when it reaches a critical level of about 8 mV (indicated by an arrow). Sweep from right to left in A and from above to below in B.

運動ニューロンに刺入されると、60-80 mV に及ぶ静止電位が現われる。刺入された運動ニューロンがヒラメ筋運動ニューロンであるかどうかは、ヒラメ筋反射活動に対応して発射していること、発射に先立って常にシナプス後部電位があること等で判定する。この様にして得られたヒラメ筋運動ニューロンからの細胞内記録が第6図に示してある。同図A, 上の記録はヒラメ筋反射活動で、第5図A, 下の記録と同じである。本図A, 下の記録はヒラメ筋運動ニューロン発射の細胞内記録で、上の記録と同時に得られたものである。これに要したヒラメ筋伸長は同図B, 左の記録に示す。右の記録は同図A, 下の記録と同じである。同図A, 下の記録でみる如く、運動ニューロン発射を示すスパイクに先立って、お

そい経過のシナプス後部電位があり、このシナプス後部電位が8 mV 位になった所で運動ニューロンが発射している(矢印)。シナプス後部電位及び、スパイクの開始時期を第5図の筋紡錘発射の時期と対比してみると、シナプス後部電位の開始の時期は第1の筋紡錘発射スパイクの時期に、スパイク開始の時期は第2の筋紡錘発射スパイクの時期に大体一致していることがわかる。このことを確かめる為に対側坐骨神経に単一電気刺激を与えた時刻から各反応までの応答時を測定してみた。即ちこの応答時は検側ヒラメ筋に伸長が始まるまでの時間をも含んだものである(第1, 第2表)。この2つの表にみる如く、各反応の応答時は毎度の筋伸長に際して常に一定の値を示すことから、これら応答時に相当の信頼性をおいてよいものと思われる。両表を対比してみると、第1の筋紡錘発射スパイクの応答時とシナプス後部電位の応答時とが大体同一であり、第2の筋紡錘発射スパイクの応答時と運動ニューロンのスパイクの応答時とが大体同一であることがわかる。この筋紡錘発射は微小電極によって後角辺りで導出されたものであるから、そこから運動ニューロンまでの伝導時間はその経路中にシナプスはないから無視できる程小さいものと思われ、即ちこの筋紡錘発射の各スパイクの応答時は、それが運動ニューロンに達するまでの応答時とみてよいと思われる。この様に考えると、第1の筋紡錘発射スパイクが運動ニューロンに達した時刻からシナプス後部電位が始まり、第2の筋紡錘発射スパイクが達した時刻に運動ニューロンのスパイクが発生したとみてよい。求心性インプルスが運動ニューロンに達してからシナプス後部電位をおこす迄のシナプス遅延は0.3 msec程度である¹⁰⁾と思われるので、ここではこれを無視した。1個の運動ニューロンには筋紡錘発射を伝える多くの求心性線維の枝が達していると考えられ、それらが全て第5図に示したものと同一時期に、同一頻度の、同じスパイク数の筋紡錘発射を運動ニューロンに伝えるとは限らないが、少なくとも筋紡錘発射という相次ぐ2個から3個の求心性インプルスによる

Table 1.

Response times of spindle discharges, measured in ten records as shown in Fig. 5 as one example. These response times were measured from the time of the application of a electrical stimulus to the contralateral sciatic nerve (indicated by the artifact in Fig. 5) and include the utilization time for stretching the muscle in demand.

Response time (msec)			
1 st spindle discharge		2 nd spindle discharge	
14.0		18.4	
14.0		18.4	
14.0		18.4	
14.2		18.4	
14.0	14.0±0.06	18.4	18.4±0.12
14.0		18.2	
14.0		18.2	
13.8		18.0	
14.0		18.0	
14.2		18.4	

Table 2.

Response times of soleus motoneurone activity, measured in eight records as shown in Fig. 6 as one example.

Measured in the same way as in Table 1.

Response time (msec)			
postsynaptic potential		spike	
14.0		17.3	
14.0		18.0	
13.4		17.0	
14.0	13.7±0.3	18.0	18.0±0.37
13.4		18.4	
13.4		18.6	
14.0		18.4	
13.4		18.6	

シナプス後部電位が時間的加重をおこしているということは確かである。第5図、第6図の記録をみても、シナプス後部電位の経過中に2個の筋紡錘発射スパイクが運動ニューロンに達していることがわかる。又シナプス後部電位の経過もおそく、且つ滑らかではない。これは各求心性線維を上行する各筋紡錘発射の頻度、或いはそれらが運動ニューロンに達する時刻などがわずかにずれていることを示している。それ故に第1表、第2表の成績から、この運動ニューロン発射に際して各求心性線維を第5図に示したものと同一の筋紡錘発射が同一時刻にその運動ニューロンに達しているということとはできないが、少なくとも運動ニューロン発射の為に時間的加重が行なわれている以上、筋紡錘発射の頻度が運動ニューロン発射に際して重要な意味を持っていることは確かである。

筋紡錘発射と運動ニューロン発射の関係をより

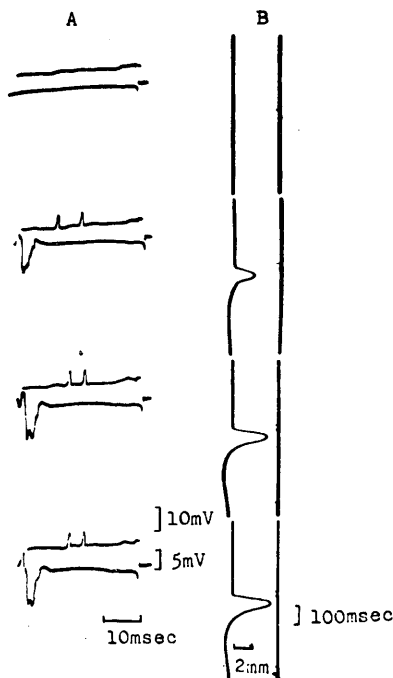


Fig. 7.

The same records as in Fig. 5, obtained under various velocities of muscle stretch.

The stretch velocity is progressively increased from above downwards, as indicated in the left traces in B.

確かにする為に、筋紡錘発射を変化せしめ、それによって運動ニューロン発射がどの様に影響されるかをみる。この為には対側坐骨神経に与える単一電気刺激の強度を変化せしめる。これによってヒラメ筋を伸長する速度が変化する。第7図B、左の記録に示す如く、ヒラメ筋伸長の速度を変化した場合に、後角近辺に挿入された微小電極で導出される筋紡錘発射は各対応するAの記録の如くである。即ち最上段Bの如く、筋伸長速度0の場合には筋紡錘発射はみられず(最上段A)、筋伸長速度がある値に達すると2個のスパイク連鎖をもつ筋紡錘発射が得られる(Aの各段、上の記録; Bの各段、右の記録)。更に下段の記録程筋伸長速度は増して行くが、それにつれて2個のスパイクの間隔が短くなり、各スパイクの電気刺激時点からの応答時が短くなっている。又第2段以後の筋伸長で運動ニューロンが発射していることは、Aの各段、下の記

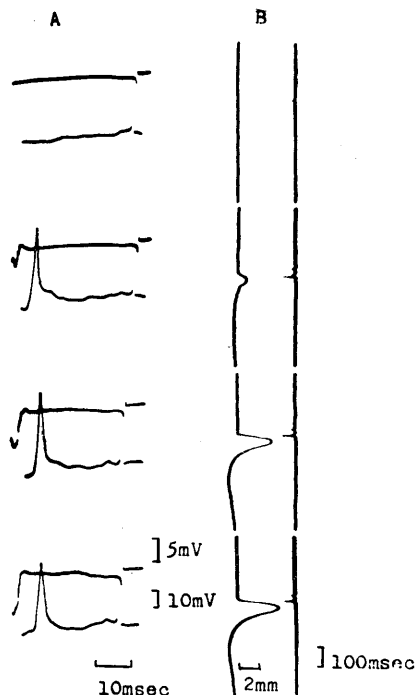


Fig. 8.

The same record as in Fig. 6, obtained under various velocities of muscle stretch.

The same as in Fig. 7.

Table 3.

Response times of spindle discharges under various velocities of muscle stretch.

Measured in the same way as in Table 1.

Response time (msec)		
stretch velocity (cm/sec)	1 st spindle discharge	2 nd spindle discharge
6.8	16.4	22.2
6.8	16.4	23.6
7.7	16.0	22.2
8.2	15.5	21.0
8.6	15.0	20.0
10.0	14.8	19.4
10.9	14.4	19.0
11.8	14.4	18.4

Table 4.

Response times of soleus motoneurone activity under various velocities of muscle stretch.

Measured in the same way as in Table 1.

Response time (msec)		
stretch velocity (cm/sec)	postsynaptic potential	spike
3.7	20.2	26.8
4.1	18.0	25.3
6.7	18.0	21.6
8.2	15.2	22.3
10.9	14.6	21.0
10.9	14.6	20.6
10.4	15.2	21.4
10.9	14.0	20.4
10.9	14.0	20.2

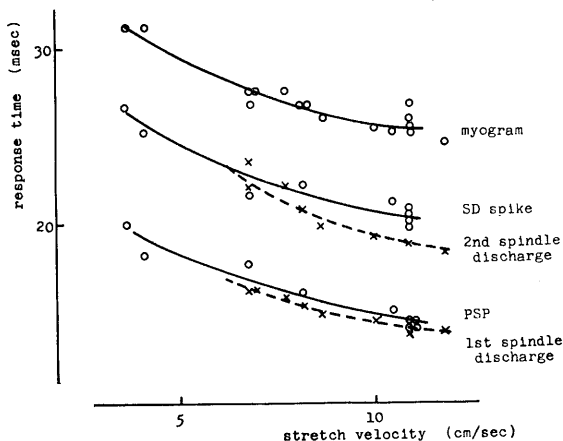


Fig. 9.

Response times of various activities of monosynaptic reflex in relation with stretch velocity.

Values shown in Tab. 3 and 4 and those of myograms are plotted as ordinates against stretch velocity as abscissae.

録に反射性筋活動の現われていることから明らかである。即ち2個のスパイク連鎖をもつ筋紡錘発射をおこす様な筋伸長によって、運動ニューロンの発射がおこっている。運動ニューロン発射を直接みる為に微小電極による細胞内導出を試みたのが第8図である。第7図、第8図を対比してみると筋伸長速度が同じならば、やはり前と同様、筋紡錘発射の第1のスパイクの時点で運動ニューロンにシナプス後部電位が始まり、第2のスパイクの時点で運動ニューロンの発射がおこっているのである。対側坐骨神経に単一電気刺激を与えた時刻からの各反応までの応答時を測定してみると、第3、第4表の如くである。

即ち筋伸長速度が等しければ、第1の筋紡錘発射スパイクの応答時は略々シナプス後部電位のそれに等しく、第2の筋紡錘発射スパイクの応答時は略々運動ニューロンのスパイクのそれに等しい。これらの関係をグラフに示すと、第9図の如くなる、これには反射性筋電図の応答時も他と同様の時刻から測定して目盛っている。

筋伸長速度がおそくなって第1の筋紡錘発射スパイクの応答時間が長くなれば、シナプス後部電位の開始もおくれる。又第2の筋紡錘発射スパイクの応答時間が長くなれば、運動ニューロンのスパイク発射もおくれ、従って反射性筋電図の応答時間も長くなる。即ち各反応の応答時は互いに密接な関連をもって変化している事がわかる。これは、筋紡錘発射によって運動ニューロンが発射している場合には、常にこのような時間的關係が成立しているものであるというを示しているものである。この関係を筋紡錘発射についてみれば、相次ぐ2個のスパイク連鎖の間隔が4-6 msec になっている。運動ニューロン発射の為に、一定頻度の筋紡錘発射を要するという前に述べた推定を確かにする事実を得たものと思われる。

IV. 考 察

Eccles の総説³⁾¹¹⁾により、運動ニューロンが発射するには、その膜電位に一定値以上の脱分極がおこる必要があるという結論が得られ

る。又筋紡錘中の環ラセン終末からの求心性線維を上行するインプルのシナプス作用によって運動ニューロンにこの脱分極をおこす機序に関しても、彼の総説に詳述されている。それによれば、運動ニューロン表面の1個のシナプスに1個の求心性インプルスが達しても、それによっておこる脱分極、即ちシナプス後部電位はわずかなものであって(約1 mV)、運動ニューロンを発射に必要なシナプス後部電位(約10 mV)には及ばないのである。しかし彼は更に、10個の求心性インプルスが各々のシナプスを介して同時に、或いは短時間に相次いで運動ニューロンにその作用を及ぼせば、その発射に必要なシナプス後部電位(約10 mV)が得られ、即ち求心性インプルスによって運動ニューロンが発射する為にはシナプス後部電位の時間的、空間的加重が必要であるという結論に達している。

単シナプス反射における以上の如き求心性線維を含めた運動ニューロンの性質に、更に筋紡錘の性質をも考慮に入れて行なったのが本研究であって、Ecclesの成績を基礎としたものである。

単シナプス反射における筋紡錘発射の役割は、結局は運動ニューロンを発射せしめることにほかならない。しかば、筋伸長に際して種々の頻度に変化する筋紡錘発射の、どの部分が運動ニューロン発射に対して有効であるのか、又その他の部分はその発射に対して如何なる影響を与えているのかということは非常に興味ある問題である。

実験Aでみた如く、ヒラメ筋を同じ長さだけ伸長しても、その長さを伸長する際の速度が変化すれば、運動ニューロンの発射の態度は非常に変化したものになり、ここでは筋伸長後の第1の発射にのみ着目して、その発射のためには筋紡錘発射がある頻度以上になる必要があるのではないかという推定を行なったのである。

1個の求心性インプルスによって発生するシナプス後部電位は短時間(1 msec 以内)にその頂に達し、その後4 msec 位の時定数をもって指数函数的に減少する¹⁶⁾¹⁷⁾のであるから、次の求心性インプルスによるシナプス後部電位がそ

れに加重され全体として運動ニューロン発射の為に有効なシナプス後部電位となる為には、相次ぐ2個の求心性インプルの間隔がシナプス後部電位の経過時間以内でなければならない事は明らかである。2個以上の求心性インプルの加重の場合も同様である。しかし相次ぐ求心性インプルスが同じシナプスを介して運動ニューロンにシナプス作用を及ぼす場合には、その作用が次第に減弱して行くと考えられるから¹⁸⁾¹⁹⁾、運動ニューロン発射の為により有効な求心性インプルのパターンは頻度が大きく短時間持続する様なパターンであると思われる。腱反射の時の筋紡錘発射のパターンがこれに近いであろう。

そこで腱反射の時と同じ様な相性伸長を筋に与え、筋紡錘発射と運動ニューロン発射との関係をみたのである。

これに際して現われる筋紡錘発射は2個か3個のスパイク連鎖であって、その頻度は200c/sec 以上である。故にスパイク間隔はシナプス後部電位の持続時間以内であって、それらによるシナプス後部電位が加重され得ることがわかる。

運動ニューロンからの細胞内導出を行なって筋紡錘発射と運動ニューロン発射の関係をみると、筋紡錘発射が2個のスパイク連鎖の場合、第1の筋紡錘発射スパイクと時間的に大体一致してシナプス後部電位が始まり、第2の筋紡錘発射スパイクと時間的に大体一致して運動ニューロン発射がおこっている(第1、第2表)。筋伸長速度を変化して筋紡錘発射の応答時、頻度を変化しても上述の如き関係が常に保たれている(第3、第4表、第9図)。

1個の運動ニューロンには多くの求心性線維が単シナプス的に接続しており、運動ニューロン発射に際しては、それらの求心性線維を上行する多くの筋紡錘発射によるシナプス作用が、空間的に加重されているわけである。今それらの筋紡錘発射が皆第5図と同一パターンで、しかも同一時刻に運動ニューロンに達したとすれば、その際におこるシナプス後部電位は2段の階段状の経過を示す筈であり、その各段のはじまりは

筋紡錘発射の第1, 第2のスパイクの時点と一致するであろう。しかし実際の記録ではこのような関係は判然としていない。各求心性線維中の筋紡錘発射のパターンがたとえ皆同じものであると仮定しても、それが運動ニューロンに達する時刻がわずかにずれている為にシナプス後部電位に急速な高まりを生じ得ず、ゆるい傾斜のシナプス後部電位をおこしたと思われる。第8図をみるとシナプス後部電位の経過中に階段状の高まりのあるものもあるが、この時点は第7図にみる筋紡錘発射の第1と第2のスパイク時点の間に相当しており、多くの求心性線維を上行してくる筋紡錘発射スパイクがこの時点である程度同期したものと思われる。

以上の如く、筋紡錘発射によって運動ニューロンを発射せしめる為には、筋紡錘発射の各々のパターン及びそれら筋紡錘発射の時間的同期が重要な意味を有してくるわけである。即ち筋紡錘発射によって運動ニューロンを発射せしめるに際しては、それらによるシナプス作用が運動ニューロン上で時間的、空間的に加重されているのであるから、各インプルの時間的ずれが重要な意味を有するという事は当然のことである。多くの求心性線維を上行する各筋紡錘発射の間に時間的ずれが余り無いことは、それらによるシナプス後部電位が実際に空間的に加重されていることから明らかであり、又各筋紡錘発射についてみても、そのスパイク間隔はシナプス後部電位持続時間以内である。以上の如き、運動ニューロン発射の為に非常に効果的な筋紡錘発射を得るためには、筋の急速な伸長を要し、筋伸長の速度が急速な程、より効果的であるといえる。

V. 要 旨

1. 猫ヒラメ筋を対側ヒラメ筋、腓腹筋の収縮力を利用して伸長することによって、常に安定した単シナプス性の反射活動を同筋に発生せしめることができる。

2. この反射に際してのヒラメ筋運動ニューロンの活動状態を、同ニューロン中に刺入した微小

電極をもって細胞内的に電位変化として導出し、これと筋紡錘発射との関係を研究した。

3. 筋紡錘発射によって運動ニューロンを発射せしめるに際しては、筋紡錘発射の運動ニューロンに対する作用が時間的、空間的に加重されているという結論を得た。

4. 時間的加重の為に各筋紡錘発射に要求される条件について考察を加え、同時にその様な条件を満たす筋紡錘発射を得るべく筋に相性伸長を与える実験を行なった。この様にして得られた筋紡錘発射のパターンは2個か3個のスパイク連鎖で、しかもそのスパイク間隔は4-6 msec 以内で、時間的加重の条件を満たしている。

終りに、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った鈴木教授並びに、本間助教授に対し心から感謝致します。なお本実験は一部鈴木教授に対する文部省科学研究費によって支弁された。

文 献

- 1) Matthews, B. H. C. (1933) Nerve endings in mammalian muscle. *J. Physiol.* **78**, 1
- 2) Lloyd, D. P. C. & Chang, H. T. (1948) Afferent fibers in muscle nerves. *J. Neurophysiol.* **11**, 199
- 3) Eccles, J. C. (1953) *Neurophysiological Basis of Mind*. The Clarendon Press, Oxford
- 4) Granit, R. (1955) *Receptor and Sensory Perception*. Yale University Press, New Haven
- 5) Granit, R. & Homma, S. (1959) Phasic stretch and "spindle constant" in slow and fast rabbit muscle. *Acta Physiol. Scand.* **46**, 174
- 6) Lloyd, D. P. C. (1946) Facilitation and inhibition of spinal motoneurons. *J. Neurophysiol.* **9**, 421
- 7) Lloyd, D. P. C. (1946) Integrative pattern of excitation and inhibition in two-neuron reflex arcs. *J. Neurophysiol.* **9**, 439
- 8) Eccles, J. C. (1946) Synaptic potentials of motoneurons. *J. Neurophysiol.* **9**, 87
- 9) Frank, K. K. & Fuortes, M. G. E. (1955) Potentials recorded from the spinal cord with microelectrodes. *J. Physiol.* **130**, 625
- 10) Brock, L. G., Coombs, J. S. & Eccles, J. C. (1952) The recording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode. *J. Physiol.* **117**, 431
- 11) Eccles, J. C. (1957) *The Physiology of Nerve Cells*. The Johns Hopkins Press, Baltimore
- 12) Granit, R. & Homma, S. (1959) The discharge

- to maintained stretch of spindles in slow and fast muscle of rabbit. *Acta Physiol. Scand.* **46**, 165
- 13) Hunt, C. C. & Kuffler, S. W. (1951) Stretch receptor discharges during muscle contraction. *J. Physiol.* **113**, 298
- 14) Hunt, C. C. & Kuffler, S. W. (1951) Further study of efferent small-nerve fibers to mammalian muscle spindles. Multiple spindle innervation and activity during contraction. *J. Physiol.* **113**, 283
- 15) Coombs, J. S., Eccles, J. C. & Fatt, P. (1955) Excitatory synaptic action in motoneurones. *J. Physiol.* **130**, 374
- 16) Coombs, J. S., Curtis, D. R. & Eccles, J. C. (1956) Time courses of motoneuronal responses. *Nature*, **178**, 1049
- 17) Curtis, D. R. & Eccles, J. C. (1959) The time courses of excitatory and inhibitory synaptic actions. *J. Physiol.* **145**, 529
- 18) Eccles, J. C. & Rall, W. (1951) Effects induced in a monosynaptic reflex path by its activation. *J. Neurophysiol.* **14**, 353
- 19) Eccles, J. C. & Rall, W. (1951) Repetitive monosynaptic activation of motoneurones. *Proc. Roy. Soc. Lond. B.* **138**, 475

Summary

1. It could be found in decerebrated cat that the monosynaptic reflex activity of the soleus muscle was induced constantly in response to the stretch of the muscle utilizing the contraction of the contralateral soleus and gastrocnemius muscle.

2. The activity of the soleus motoneurone for this reflex was recorded as a intracellular potential change by a microelectrode and studied in connection with the spindle discharge.

3. It was concluded that, for the motoneurone could be fired by synaptic action of the spindle discharge, spatial and temporal summation of the postsynaptic potential of the motoneurone was necessary.

4. The conditions for the temporal summation of the spindle discharges were discussed and it was seen that the soleus muscle must be stretched phasically in order to obtain the spindle discharge satisfying the above conditions. The spindle discharge obtained in this way was composed of two or three spikes, the spike interval being within range from 4 to 6 msec., what satisfies the conditions for the temporal summation.

(1st. Division of Department of Physiology, Chiba University School of Medicine)

地方小学会報

第137回生理学東京談話会

時 昭和35年7月16日(土) 午前10時半-午後4時及び午後7時より

所と当番 群馬大学医学部第2講堂 赤城山大沼湖畔青木旅館 高木貞敬

1. 東 健彦 (東大第1生理)

胆汁酸塩による血管反応の臓器特異性

肝臓の血管系のうち、肝動脈-肝静脈系は各種胆汁酸塩で拡張する。また、門脈-肝静脈系は、Adrenaline, Naradrenaline はもとより、Acetylcholine, Adenosine 体によっても収縮をしめす特異な血管系であるが、Sodium Dehydrocholate によって常に拡張する。ガマの各臓器、体部を夫々 Ringer で灌流して、肝動脈-肝静脈系にみられるような胆汁酸塩の血管拡張作用は他の血管系についても存在するか否か、及び、門脈-肝静脈系に対する Sodium Dehydrocholate の拡張作用は、Triketocholauate であることと関係があるか否かの2点について検討した。使用した胆汁酸は、Chol 酸, Desoxychol 酸, Chenodesoxychol 酸, 抱合酸として Taurochol 酸, Glycocol 酸, Keto 酸として Dehydrochol 酸, 3 hydroxy-7, 12 diketocholan 酸, 3, 7 dioxo-12 ketocholan 酸, 3 hydroxy-7 ketocholan 酸の各 Na 塩である。結果を要約すれば、A. 1) 下肢、肺の血管系は胆汁酸塩によって拡張しない。2) 腎血管に対する胆汁酸塩の作用は、一般に不定又は収縮である、但し、Sodium Dehydrocholate のみは高濃度で拡張をおこさせる。これは、Dehydrocholate の利尿作用と関連があるものと思われる。3) 胃腸血管は各胆汁酸塩で著明な拡張を示す。Acetylcholine による拡張とは、その作用形式が異って居り、作用機転が等しくないことを思わせる。4) 以上を通観すれば、胆汁酸塩が強力な血管拡張作用を示す臓器は、胆汁酸がその生理的活動に関与している臓器、即ち肝臓及び消化管である。B. 門脈-肝静脈系に対する作用は Dehydrocholate 以外のものは不定であった。この血管系に拡張的に作用するためには、おそらく3の位置にketon基があるか、或はketon基を3個有するかの何れかが必要であると思われる。C. 以上の結果から、腸肝循環胆汁酸の生理的意義は単に胆汁分泌調節のみではなく、2, 3の仮定がゆるされるならば、腸からの吸収速度と

肝細胞活動の level の調節をも行なっている可能性を指摘した。

質問；幸塚 (関西医大生理)

1) mechanism?

2) neurogenic or myogenic でしょうか?

答；

1) 入口から出口までを1つの血管系と考え、系全体の流量の増減を測定しているので肝内外の多くの調節機構のどこにどんなふうに作用しているかは不明。

2) 恐らく myogenic と思う。

2. 五十島長太郎 (慈恵医大名取生理)

電気刺激による筋収縮に及ぼす外環境溶液の影響 (その2)

第1報で述べた 24 mM NaCl 含有等張蔗糖溶液に酸素を流しながら浸漬した蟻の *M. semitendinosus* にみられる 5 msec の矩形波電気刺激による持続収縮について、2, 3の観察した事項を報告する。この局所持続収縮は、N₂ ガス流通下にては、O₂ 流通時に比して、収縮高は次第に減少し、同時に O₂ 流通時の収縮時に生じた収縮残遺が減少する傾向をしめした。また収縮は、12 mM KCl, 0.35 mM CaCl₂, 0.52 mM Choline Chloride により抑制されたが、0.25 mM MgCl₂ には影響が認められなかった。0.528 mM NaCN は N₂ 流通と類似の影響を示した。また含 NaCl 等張性蔗糖溶液中の NaCl の量を増加させると、収縮高が増大するとともに、弛緩期の初期の速度が次第に速くなった。然し、弛緩期の後期の速度には殆んど変化は認められなかった。

3. 斎藤忠義・大久保サチ子・大岩 寛 (日本歯大生理)

直流閾下通電経過の解析

生物に直流通電した時の経過は一応指数函数と見做されているが、精細なる研究に依ると指数函数に当嵌るのは 50 μsec 位であった (Hozawa,

1928). それでその電流経過を解析するのに、雑指数関数を考えて見た。それは既に発表した事であるが、定差図法を用いた結果も雑指数関数である事を暗示し、普通のコンデンサーの残留電荷も亦雑指数関数となる事からその様に試みたものである。而してその電流経過から雑指数関数の定数を求めるのに、プルニーの方法があるが、此れは項が多くなると計算が面倒になるので、(例えば項が4つあると4次方程式を解かねばならない)、次の様な方法を試みて見た。 $e^{-\alpha t}$ に於いて t が 1, 2, 3, 4, 5……と変化する時 $\alpha > 1$ なら $e^{-\alpha t}$ は速かに零となり、 $\alpha < 0.01$ の時は殆んど定数となり、 $\alpha = 0.1$ 時に所謂指数関数として変化する。それ故 t が大であると、 α が或程度より大きい項は零となり、小なる項は常数となるので、その経過は常数と単純な指数関数の和となるので、その範囲内の定差図は直線となり、その直線から常数と1個の指数関数を定める事が出来る。次にその函数の実験を行なった時の値を求め、それを実験値より差引き、前回の時間よりも早い範囲で同様の定差図を作り、次の Order の項を決定する。此れを繰返すと、生体に直流を作用させた時の電流経過では、最後に残ったものはやはり定差図が直線となる。即ちその電流経過は所謂雑指数関数と見做す事が出来る。此の函数を用いると、 $10\mu\text{sec}$ から全ての経過を 3% 以下の誤差で実験値と理論値が一致する。

Hozawa が人体皮膚に 6.4 V の直流電圧を作用させた時の電流 $i = 6.684 + 8.169e^{-\alpha t} + 6.730e^{-\beta t} + 9.226e^{-\gamma t}$ ($\alpha \log e = 6.168 \times 10^4$, $\beta \log e = 5.453 \times 10^3$, $\gamma \log e = 2.210 \times 10^2$) となり、私が蛙皮に $0.9\mu\text{F}$ のコンデンサーを並列に結んだものに充電した時の電圧 $V = 3.48 - 6.03e^{-\alpha t} - 2.71e^{-\beta t}$ ($\alpha \log e = 1.31 \times 10^4$, $\beta \log e = 2.40 \times 10^3$) となった。

質問；松田 (東大第1生理)

現象を解明するのに指数関数の複合と考えてゆく立場を堅持して居られる様に見えますが、反ってケーブル方程式などの別な方式で適合を求める方が簡単ではないかと思いますが、その点の御意見を伺い度い。

答；

別に指数関数の複合と云う考えに固執している訳ではないが、指数関数の複合の考え方と、ケーブル方程式の考えの何れが、一般の生物現象をよ

く説明するかを検当する事に依って、何れが正しいかを判断したい。ケーブル方程式の考えも非常に魅力があるが、通電時の各種イオンの動きも問題、或は非常に短い時の強さ、期間、曲線の説明等に寧ろ指数関数の複合と云う考えが妥当でないかと云うデーターもあるが、此等は全て将来の研究に待ちたい。

4. 林 秀生 (東大第1生理)

生体現象三チャンネル同時磁気録波装置について

学生実習を強化する一環として、主目的を心電図と心音図を同時に録波し再生する磁気録波装置を試作した。又研究用にも用いられるように 3-300 cps の周波数範囲が録波できる Time 専用のチャンネルを加え、刻時、Time marker、又は Time reference としての現象をこのチャンネルに録波することとした。心電図は DC-1 kc の録波可能なチャンネルに録波しているので、他に適当な Transducer, Preamplifier を使用することにより、このチャンネルに他の脈波等の現象録波が可能である。

テープレコーダーは市販標準品のステレオ用テープレコーダーから Sony stereorecorder 553型 (テープ巾 $\frac{1}{4}$ inch, テープ速度 $7\frac{1}{2}$ inch) を選び、1つのトラックに DC-1 kc, 他のトラックに心音と Time の2つを同時に入れることとした。

録波方式は、テープレコーダーにそのまま現象を入れると低い周波数は 50 cps 迄しか入らないので、種々の理由から pulse frequency modulation 方式を採用した。この方式が変調も容易で復調は low pass filter を通せば平均分が変調に応じて変わっているのでそのまま現象が再生できるという利点があるためである。又 pulse方式のため、slice と微分することができ S/N を高めることができる。実際の変調の carrier の周波数は「DC-1 kc」は 5 kc, 「心音」は 5.3 kc 「Time」は 1.8 kc に選り、心音、Time は band pass filter によりテープレコーダーからの出力を別々に分けてとりだして復調している。心音、Timeは漏話成分が -30 db (無変調 carrier を 0 db とした時) となるように band pass filter を設計した。総合特性は DC-1 kc では 3 db 以内、Time は 3-300 cps, 心音は 20-1000 cps が 3 db 以内に入っている。録波入力と

再生出力の直線関係は良好であった。本装置は学生実習に有効であろう。又、周波数分析、Auto-correlation 等の応用も期待される。最後に、設計から、製作の細い点、迄非常に御世話になりました東大工学部高周波研究室の諸先生方に深く感謝します。

5. 宮川 清 (信州大第2生理)

嚥下運動時の口腔、咽頭並びに食道内圧変化について

卓上のコップより所定のポリエチレン管 (内径 4.5 mm その他、長さ 20 cm) を以て水を吸引する場合、口腔内に発生する陰圧と吸引される水の量との関係の解明を行なった。このように管の両端の圧が時間的に変化を示す場合でも、Poiseuille の法則的に行なわれることが明らかになった。ついで口腔内での陰圧発生能力について測定を行なった。その結果大気圧の 6.4% 迄空気を稀薄化するポンプ的能力のあることを確めた。この数値は水銀を硝子管で吸い上げ、何の位迄吸い上げられるかに依ったものであるがその方法の解析を行なった。

次いで水 (30 cc) を嚥下する場合の食道内圧変化を 1 cm 毎に行なった。この場合 b-channel strain gauge manometer を用い、測定部位と manometer との間は内径 1.8 mm、長さ 50 cm のポリエチレン管を使用した。その結果は次のようである。

嚥下間隔を 3 秒にした場合には hypopharyngeal sphincter から起り、気管支との交叉部位に渉る蠕動波が見られるが、それより下位には蠕動波は現われない。この場合の蠕動波は下位程発生時点が遅く、消失は各々の高さで略々同時に行なわれる。人により多少の相異があるが切歯列 24 cm 附近で消滅する。仮りにこれを A 波と呼称する。

嚥下間隔を 20 秒、30 秒にした場合には、この A 波はその盡出現すると同時に、切歯列より 31-32 cm 附近より別の蠕動波が噴門部に向かって発生するようになる。この蠕動波は嚥下間隔を 10 秒にしたときにも出現することがあるが、その恒常性は間隔を増すと同時に増加し 30 秒になり恒に現われるようになる。

A 波の定義を行ない、これが単位的なものであるとするに充分な実験的根拠を得たものと思われる。

る。

6. 幸塚嘉一・内藤博江・大西良子 (関西医大生理)

“脊髄後根交感神経”(efferent) の血管拡張作用について——neurochemical transmission (その 2)——

さきに私達は、後根を通る new efferent autonomic nerve であるところの“脊髄後根交感神経”がその function として血管拡張作用、心臓抑制作用及び瞳孔縮小作用を有することを実証した。而して前報 (neurochemical transmission その 1) においては、この“脊髄後根交感神経”の刺激により瞳孔縮小をきたしたところの眼の眼房水は他の spinal frog に対する pupilloconstricting action および cardio-inhibitory action を有することを明らかにした。今回は更にこのような眼房水が vasodilator action を有することを実証し、従って“脊髄後根交感神経”は dilator pupillae muscle, cardiac muscle に対するのみならず blood vessel の smooth muscle に対する inhibitory nerve であると推定し得る結果を得たので報告する。

1) “脊髄後根交感神経”の刺激により縮腫をきたしたところの眼の眼房水は、他の spinal frog の mesenterial small artery に対する vasodilator action を有する。2) この様な眼房水の vasodilator action は eserine の作用下にては増強し、atropine の作用下にては消失することが認められた。従って“脊髄後根交感神経”刺激下の縮腫眼の眼房水中には、ACh-like substance が含まれる。3) この眼房水の vasodilator action は 10^{-6} 乃至 10^{-10} order の ACh-Ringer's solution の action に correspond する。4) “脊髄後根交感神経”は mesenterial blood vessel に対する血管拡張作用を有することをさきに実証したのであるが、上記の実験結果から、“脊髄後根交感神経”刺激による vasodilation の際の neuroeffector mechanism は、ACh-mechanism により説明しうることが明らかである。5) 一方“脊髄前根交感神経”を刺激した際の散瞳眼の眼房水中には Adr-like substance が含まれ、之は spinal frog の mesenterial small artery に対する血管縮小作用を有することを確認した。6) 以上により mesenterial small artery の smooth muscle は、sympathetic cholinergic nerve (“脊髄後根交

感神経”)による inhibitory action と, sympathetic adrenergic nerve (“脊髓前根交感神経”)による facilitatory action との “sympathetic double innervation” を受けることが推定される. 従って所謂 Langley 氏遠心性二重支配法則および Cannon's postulate of dual innervation は血管に対しても妥当でないと考えられる.

尚眼房水中の是等の neurochemical mediator の化学的性状および是等と Cannon & Rosenblueth (1933) の sympathin (I) 及び sympathin (E) との関係については次回に論及する.

7. 中村嘉男・川村 浩 (東大脳研生理)

視床下部賦活系 (2) *cerveau isolé* における観察

前報の脳幹網様体, 視床下部前部, 後部の新・旧・古皮質系に対する賦活作用の独立性をさらに明確にするために, 人工呼吸下のクラレネコで脳幹網様体, 視床下部前部, 同後部を1箇所ずつ破壊して, 脳波にあらわれる変化を観察した.

cerveau isolé で脳幹網様体を大部分除去すると, 新皮質の脳波の活動水準は低下し, 紡錘群発が頻発するが, 旧・古皮質は覚醒パターンが持続し, 活動水準の分離の現象がみられる. また, 視床下部の旧・古皮質に対する賦活作用は離断前と殆んど変わらないが, 新皮質に対する賦活作用は著しく弱くなる. 以上の事は, 視床下部が健在であれば, 脳幹網様体の関与なしに旧・古皮質の賦活が可能である事を示す.

視床下部後部を直流通電により両側破壊すると, 旧・古皮質の脳波の活動水準は低下し, 睡眠のボタンを生ずるが, 同時に新皮質も紡錘群発および徐波の出現を伴う睡眠パターンに移行し, 新・旧・古皮質の間に活動水準の分離はみとめられない. 視床下部前部の旧・古皮質に対する作用は破壊前と同じであるが, 坐骨神経刺激では旧・古皮質の脳波に変化なく新皮質だけの覚醒パターンが生ずるようになる.

視床下部前部の破壊では, 後部破壊と同様に, 新・旧・古皮質の脳波はすべて睡眠パターンに移行するが, 視床下部後部刺激による海馬覚醒波の出現は起らなくなる. 坐骨神経刺激の効果は後部破壊の場合に近い.

視床下部の破壊により, 新皮質の脳波の活動水

準が低下する事実は *cerveau isolé* で視床下部刺激による新皮質の賦活効果が著しく低下する事実を考え合わせると, 視床下部が脳幹網様体の活動を持続的に維持している可能性を強く支持するものである.

8. 勝木保次・小倉幸一 (東京医歯大生理)

パルス間隔ヒストグラム記録機について

Medical electronics の進歩により細胞電位の誘導記録は比較的容易になったが, 記録したデータの処理法は相変らずの状態を続けているのが多い現状である. データ処理に関しては事務用として IBM の計算機が逸早く活躍し我国でも多くの計算機が製作される様になった.

しかしこの計算機を我々の研究室に直ちに持込むわけにはいかない現状にあるので, Universalなものではないが, 我々が最も希望する処理を行なわせようとして試作したものが以下に紹介するパルス間隔ヒストグラム記録機 (Pulse Interval Histogram Recorder-PIHR) である.

本機はインパルスの間隔計測部, 分類記憶部及び表示部より成り, 磁気再生 (Ampex FR 1100 Data Recorder) により得たインパルスを本機に加えると計測部で 100 μ sec の標準信号と比較してインパルス間隔を測定し, Gate CCT を通して 5 又は 10 msec 毎に分類する. これを各インターバルを代表する Dekatoron (2 桁) に加え同一インターバルの発生回数を放電の形で累計記録する. 読取は Mechanical Switch (20回路 100接点) で行ない読取時間は 30 sec, 読取ったところの数に比例した電圧はオシロスコープに加わり, CRT スクリーン上には Mechanical Switch による自動掃引部の動作によって “インターバル対発生回数” のグラフが表示される. CRT は現用の P7 スクリーンから Memotron への改造を予定している.

PIHR の仕様

計算速度 = 1 msec

分割時間 = 5, 10 msec

計測時間 = 10 sec-10 min (12 Range)

表示チャンネル = 50, 100

最高発生回数表示数 = 99

インターバル測定限度 = 500 msec-1 sec

自動制御回路附加

実験例: 無麻酔猿の大脳皮質聴中枢ニューロン

の自発性放電を本機に加えた結果を示す。

9. 森下敬一・藤川 淳 (東京歯大生理)

Phenylhydrazin 貧血の発現機転

Phenyl hydrazin (PH) 投与による貧血の発現機転に関してはまだ明確な把握がなされていない。演者らはこの点について検討をなし若干の知見を得たのでその一部を要約する。

1) 1% PH を 1 cc/kg の割合で 3 日間連日投与した場合の血液像の変化をみると、網赤血球および白血球数は PH 投与開始後 4 ないし 5 日目をピークに顕著な増加をしめしその後急激に回復する。また赤血球数および Ht 値は 3 ないし 5 日目に最低値をとりその後回復に向う。かような血液像の変化は先に森下らが報告した外科的侵襲時におけるそれらと大差がない。

2) 1% PH を前実験と同様に 3 日間投与し 4 日目における各組織の酸素消費状態を Warburg 検圧計で検討すると、血液、肝、小腸絨毛および骨髓 Homogenate の吸収率は対照に対して、それぞれ 80.9, 94.3, 82.5 および 481.7% となり、骨髓のみが異常な高値を執った。血液の酸素消費が対照の 80.9% に低下しているのは、この場合の赤血球数が約 3/5 に減少していることから理解できようし、また肝の酸素消費は対照の 94.3% で著明な変化とはいえない。けっきょく、小腸絨毛の確実な減少と骨髓の顕著な増加とが、PH 貧血血液像の発見に関与していると考えられる。すなわち赤血球は減少するのであるからそれは骨髓機能の昂進によるものとは考えられず、むしろ小腸絨毛の機能低下との関連づけた方が合理的である。またこの骨髓機能昂進は網赤血球増加と関係があるように思われるが、しかし両者の関係も次に述べる点から再考を要する。

3) in vitro の血液に PH を直接作用させると酸素消費は昂進し、同時に網赤血球も増加する。またこの場合、白血球数も相対的に増加する傾向が同われる。

以上の如く PH 貧血は骨髓機能の低下によって発現するものではなく、網赤血球および白血球の増加反応には、PH の赤血球に対する直接作用が

もっと重要視されなければならぬと思惟する。

10. 森下敬一・根本良一 (東京歯大生理)

白血球増多物質 (LPF) に関する生理学的研究

諸種の化膿性疾患時や、化学物質の生体内浸襲時に生体反応として白血球増多反応の起ることは周知の通りであるが、その際、白血球増多物質として Neutrophilin, Neutropoetin および Menkin's factor 等が肝および脾等で産生されるという。また白血球増多物質としては上述の特異的因子の他に、若干の含硫アミノ酸, Vitamin などがあることも知られている。演者らは、家兎を用い白血球増多機転に関する研究をおこなっているため、その一部を要約する。まず無処置の洗滌血球浮游液やこの際得られる洗滌液の濃縮液を静注すると、恰かも Benzylimidazolin およびレ線照射白血球増多反応時における血液分劃静注時の如く、それぞれ強力な増多反応を発現する。また赤血球由来の因子は、他の血液組成におけるそれらより著明な反応を招くことなどを知った。そこで健常な家兎、牛、馬の赤血球、白血球および血漿や人胎盤の血液、胎盤固定組織を対象としてその透析成分を Amberlite IR-120 (H型) 樹脂によるイオン交換型液体クロマトグラフィーで分劃し、最も強く白血球増多を起さしめる部分の吸収スペクトルを測定した結果、それは 260 mμ に吸収極大をもつ因子であることが判った。さらに人参(葉と根)、つまみ菜、しょうが(根)、パセリ、玉ねぎ等からも同様な白血球増多物質を抽出した。なお以上の物質は 1 mg/kg 或はそれ以下の r 単位で効力を示し、白血球増多の反応型式は、赤血球性 LPF の場合遅発性、血漿性のそれは早発性で、胎盤でも組織内血液成分が強力な LPF を有し、固定組織からの因子の効力は微弱である。植物では人参葉が最も著明な反応を招き、人参根、つまみ菜等いづれも単峰性の反応であるが、しょうが根、パセリ、玉ねぎ等は二峰性の増多反応を示す。以上の如く、LPF はわれわれの体内では赤血球に最も多く存在しており、また同様に植物界にも見出されることから、赤血球 LPF の起源は広く自然界に求められるものと想定される。