

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

原 著

- 湯 浅 実：実験的アルカローシスに於ける体液酸塩基平衡に関する研究（第1報）重
炭酸曹達負荷時の調節に就いて 1145
- 湯 浅 実：実験的アルカローシスに於ける体液酸塩基平衡に関する研究（第2報）苛
性曹達及び炭酸曹達負荷時の調節に就いて 1159
- 木 村 豊：心房内の興奮伝播 1174
- 桑 原 時 雄：骨格筋の自動能について（I）.....1180
- 原 喜 久 江：Methionine Sulfoximine に依る実験的てんかん犬の作製並びに誘発機制に
ついて 1189

地 方 小 学 会 報

- 第23回近畿生理学談話会 1203
- 第138回生理学東京談話会 1208

Originals

- YUASA-Minoru : Studies on regulation of acid-base balance in body fluid in experimental
alkalosis. 1st Report. Regulation of acid-base balance after administration
of sodium bicarbonate 1145
- YUASA-Minoru : Studies on regulation of acid-base balance in body fluid in experimental
alkalosis. 2nd Report. Regulation of acid-base balance after administration
of sodium hydroxide and sodium carbonate 1159
- KIMURA-Yutaka : Normal auricular activation process in the toad's heart 1174
- KUWABARA-Tokio : A study of the automaticity of skeletal muscle fibres (I) 1180
- HARA-Kikue : On the mechanism of activation of epileptic fits in dogs treated by
methionine sulfoximine 1189

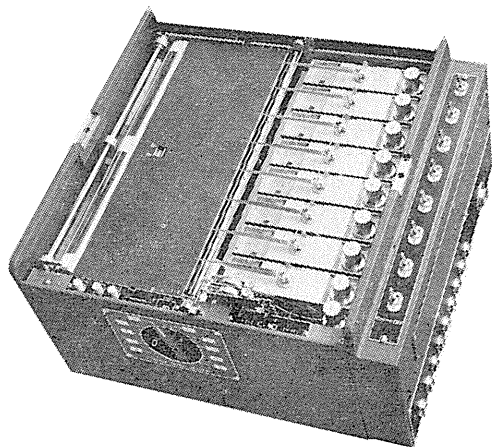
- 附：第38回日本生理学会総会御案内（第2報）.....1212
- 日本生理学雑誌第22巻総目次

日 本 生 理 学 会

Physiological Society of Japan

インク書き

オシログラフ IR-201型



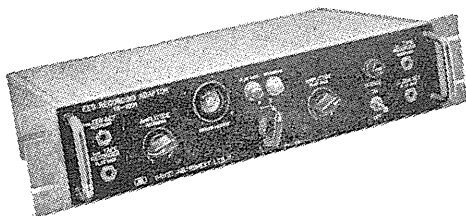
広汎な用途・安定な動作

- ・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。

実験的アルカローシスに於ける体液酸塩基平衡に関する研究 612. 014. 461-083

(第1報) 重炭酸曹達負荷時の調節に就いて

Studies on regulation of acid-base balance in body fluid in experimental alkalosis
1st Repot. Regulation of acid-base balance after administration of sodium bicarbonate

湯 浅 実 (YUASA-Minoru)*

I. 緒 言

生体液酸塩基平衡の調節機構に関しては古く, Henderson¹⁾を始めとして, Van Slyke²⁾³⁾, Singer⁴⁾⁵⁾, Hastings⁶⁾等のアメリカ学派の研究に依つてその体系が作られ, 更に近年Darrow⁷⁾⁸⁾, Pitts⁹⁾¹⁰⁾, Elkinton⁶⁾¹¹⁾, Berliner¹²⁾¹³⁾, Schwartz¹⁴⁾等の研究はこの方面の知識を非常に拡大した。

此等の先人の研究に依つて知り得た事を総合すると, 生体(殊に人体)体液に酸根又は塩基根の過不足が起った場合には, 先ず血液および組織液等の細胞外液の緩衝作用が働いて, そのpHの維持に当るが, これに伴って細胞内液の緩衝作用もこれに加わり, 更に呼吸機能と腎の尿生成機能が変化して, 体液酸塩基の平衡を正常に復帰せしめる。而して呼吸機能によって調節されるものは体液CO₂量であつて, Acidosisに際してはその呼出に努め, Alkalosisに際してはむしろ蓄積を来す。腎にあってはAcidosisに際しては酸性尿を作り, 又酸根とアンモニア塩として排泄するし, Alkalosisに際しては過剰の塩基根を重炭酸塩として尿に捨ててアルカリ性尿を生成する。

此の様に生体液酸塩基平衡調節機構の体系は明らかにされている様に見えるが, 併し詳しく考えて見ると未だ不明な点が非常に多い。

それは第1に此等の細胞外液, 細胞内液の緩衝作用と呼吸, 腎機能の時期的な関係が不明であるのみならず, 腎の働きがAcidosis, Alkalosisに伴って変化する機序が充分明らかでない。

* 京都府立医科大学第1生理学教室(吉村寿人教授)
〔昭和35年9月19日受付〕

い。この2者の内でAcidosisに際する調節機構に就いては, Vau Slyke¹⁵⁾, Pitts¹⁶⁾, Berliner¹²⁾¹³⁾等の研究に依つて, 酸性尿や尿アンモニアの生成機転が可成り明らかとなり, 又吾が教室の奥村¹⁶⁾はAcidosisに際する体液緩衝作用と呼吸, 腎機能の時期的関係に就いて研究し, 多くの新見をもたらして, その大要を明らかにした。

併しAlkalosisに際する生体の防衛反応に関しては不明な所が非常に多い。以上の難点より著者は犬に就いてこれにアルカリを投与して実験的にMetabolic Alkalosisを惹起せしめ, その際の細胞外液, 細胞内液の酸塩基平衡を検すると共に呼吸, 腎機能に就いてもこれを時期的に追求し, 以上の不明点を究明せんと考えた。

ここに報告するのはアルカリとして重炭酸曹達を投与せし場合の成績であつて第2報に於いては重炭酸曹達以外のアルカリ投与の実験を述べ, Alkalosisに対する生体防禦反応全般に就いての考按を行ない度い考えである。

II. 実験方法

実験動物は雑種成犬を用いてこれを先に奥村¹⁶⁾が酸負荷実験に際して用いたと同様の代謝測定箱に飼育した。而して犬を全実験期間中一定食質, 一定量の食餌を与えて, 食餌による酸塩基平衡や水分塩分代謝の変動を除く様に配慮した。又更に連日尿を採集して酸塩基根排泄の状況を測定した。斯くして犬がこの食餌に慣れて酸塩基代謝が略一定となつた後(4-7日)一定量の等張性の重炭酸曹達(重曹と記す)溶液を静脈内に注入し, その場合の体液酸塩基平衡の変化, 並びに呼吸瓦斯代謝の変化, 尿への酸塩基根排泄の状況等を測定し, 動物が負荷された

アルカリを如何に処理するかを検討した。又アルカリ注入実験後更に一定期間毎日尿及び血液を採集し、同様の分析を行ない、生体に負荷されたアルカリが如何なる順序で処理されて行くかを追跡した。

斯くして生体が Alkalosis に際して如何なる防禦反応を示すか、体液酸塩基平衡の諸過程を観察せんとしたのである。

以下実験に際しての詳細は酸塩基根代謝の測定法、アルカリ負荷実験法、及び測定項目とその測定方法の3項目に分って述べる。

A) 酸塩基根代謝測定法

実験食餌は吾が教室の岩波¹⁷⁾の研究による酸価、アルカリ価を用いて中性食餌を作り全ての犬に全実験期間を通じて飼育した。食餌の量は各犬が完全に食い尽す量を予め定めて一定量を毎日与える事にした。水分は食餌による以外与えない事にした。採尿には24時間の全尿を代謝測定用飼育箱の下に置いた採尿瓶に集めた。採尿瓶には流動パラフィンを入れ尿はその下に集まるから CO_2 脱出を防ぐ事が出来る。又採尿瓶全体をアイスボックス内に収めて尿の腐敗を防いだ。特に尿素の分解によるアンモニアの生成が最も危険であるからこれを防ぐ為に少量のキノン粉末¹⁸⁾ (1日全尿に対し約0.2g)を入れた。次に尿であるが尿との混合をさける様に注意し排便後速やかに採集し飼育箱を汚染しない様に注意した。

B) アルカリ負荷実験法

9匹の成犬に就いて延べ11回の重曹注入実験を行なった。重曹注入にさいしては先ず犬を0.075g/kgのチクロパンソーダの静脈内麻酔を行ない、次に対照試料として血液を頸静脈より流動パラフィン下に採血する。又同時に膀胱内カテーテル法にて膀胱尿を流動パラフィンを入れた計量瓶に導く。次に200mg/kgのイヌリンを約20cc(約10%)に溶解し、頸静脈より一度に注入した。そして30分及び60分後に採血及び採尿を2回行なった。これは重曹注入前に予め正常時の細胞外液量(ECFと記す)を測定せんが為である。但しこのECF(Inulin Space)

測定は予め4-6日前に測定した場合もある。次いで持続注入器を用いて直ちに重曹注入を開始する。注入する重曹は0.16N NaHCO_3 であってその中に300mg/dlの割合にイヌリンを混入したものである。注入は0.025-0.095mEq/kg/minの速度にて20-180分間伏在静脈より持続的に行なった。イヌリン注入を行なったのはアルカリ注入時のECF量を求めておく為であるが、又この場合のInulin Clearanceを計算するならば腎よりの血管透過過量(GFR)を求める事が出来る。重曹注入中は30-60分の間隔にて採血及び採尿を行なった。この尿及び血液は注入終了後も60-120分間は30-60分間隔で採集を行なった。

一方呼吸瓦斯代謝の測定の為に麻酔後イヌリン間隙を測定する前に犬に気管カテーテルを挿入し、これに弁を有するT字管を連結してダグラス袋内に呼吸を採集する。呼吸は重曹注入前60分間に集めたものを対照試料とし重曹注入中及び注入終了後も30-60分間隔にて採集した。ここに集めた呼吸はその一部をとってその CO_2 %をScholander氏超微量瓦斯分析法¹⁹⁾にて測定した。又採気瓦斯量は湿式瓦斯メーターにて計量し、これと CO_2 %とより呼出 CO_2 量を算出した。

斯くして重曹注入実験を終った犬は麻酔より覚醒する迄はこれを暖かい実験室内に保護し、又感染による疾病を防ぐためペニシリンを注射して看護に努めた。そして後飼育箱に移して前記と同様に連日酸塩基根代謝の状況を測定した。

C) 血液及び尿成分の測定項目とその測定法

以上の実験に於いて採血した血液は直ちに注射器より流動パラフィンを置いたスピッツグラスに移し、これを可及的速かに遠心器にかけて血清を分離した。その血清に就いて比重、pH、総 CO_2 濃度、Na、K、Cl、P、Inulin、Creatinine濃度等を測定した。その測定方法は、pHは吉村式注射器型微量硝子電極²⁰⁾(37°C)にて、総 CO_2 濃度は斎藤式微量瓦斯分析法²¹⁾により、又pH及び総 CO_2 濃度よりHenderson-Hasselbalch

の式を用いて, Bunsen 吸収率 $\alpha=0.550$, $pK'=6.10$ を用いて血清 PCO_2 を算出した. 又 Na 及び K は Lange 氏 Flamephotometer²²⁾ により, Cl は C. Brun の改良した Schales and Schales 法²³⁾ により, P は Rockstein 氏法²⁴⁾ により定量した. 又血清比重は硫酸銅法²⁵⁾ により測定し, 血清比重より福山, 佐藤²⁶⁾ の式を用いて血清中の水分量を求めた. 又 Creatinine は Jaffe 氏法²⁷⁾, Inulin は Schreiner 氏法²⁸⁾ により定量した. 尙 Hematrit 値はヘパリン粉末を用いて血液凝固を防止し, Wintrobe 管を用いて遠心沈澱法にて測定した.

尿の測定項目としては尿量, pH (37°C), 総 CO_2 濃度, Na, K, Cl, P, Inulin, Creatinine 等を血清の場合と同様の方法にて定量した.

この中の Inulin 量は後記の ECF 量の計算や GFR²⁹⁾ の算出に用い, 又 Creatinine 量は Creatinine Clearance²⁹⁾ の算出に用いた. 其の他尿 NH_3 は Conway の微量拡散定量法³⁰⁾ を用い, 滴定酸度は吉村式滴定用硝子電極を用いて 37°C で電氣的滴定³¹⁾ によって一定量の尿を pH 7.40 迄滴定し, 滴定に要した 0.1 N NaOH 量より算出した.

尙尿の pH 及び総 CO_2 濃度から血液と同様に Henderson-Hasselbalch の式を用いて算出するのであるが, その常数としては Bunsen 吸収率 $\alpha=0.565$ とし $pK'=6.33-0.5\sqrt{\mu}$, 尿のイオン強度 μ から pK' を求めた. 但し μ は尿 Na, K, Cl, NH_3 の濃度より算出した.

細胞外液量特に Inulin Space の測定には先ずイヌリン間隙測定法としてイヌリン 1 回注入法と持続注入法による法の 2 者がある. 著者等は 1 回注入法による ECF 量と持続注入法による夫れと値が良く一致する事を確かめている.

そこで本実験に於いては先ず 1 回注入法にてアルカリ注入前の ECF 量を求め, アルカリ注入時にはイヌリン持続注入法にて ECF 量を求めた. 但しこの場合の Priming 注射は省略し, アルカリ注入前に行なったイヌリン 1 回注入を以ってこれに代えた.

尙イヌリン間隙はアルカリ注入によって ECF

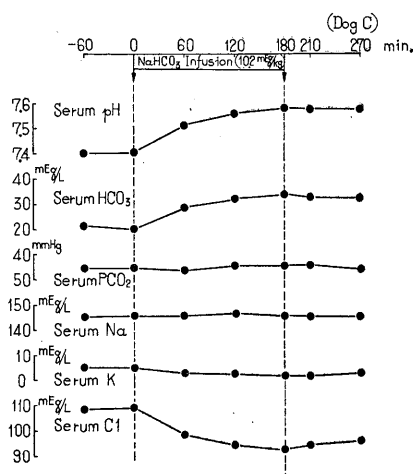


Fig. 1.

Changes in acid-base balance in blood of dog infused with sodium bicarbonate solution.

量が変化することが予想される為, 24時間後に再び上記の 1 回注入法にて測定を行なった.

其の他 Inulin Space の測定法の細部に就いては Method in Medical Research³²⁾ を参照せよ.

III. 実験成績

本研究は犬に就いて日々代謝の状況を測定しながら, その途中で一定量の重曹を注入した. そこでこの成績を 1) 重曹注入時に於ける体液酸塩基平衡の乱れと之に対する生体の反応, 2) 日々の酸塩基根の代謝特に重曹注入後の酸塩基根排泄の状況の 2 項目に分って述べる事にする.

A) 重曹注入時の体液酸塩基平衡

重曹注入時の血液酸塩基平衡の変化に就いての成績は第 1 図に示されている. 図示の如く注入時間経過と共に血清の pH 及び HCO_3^- 濃度は上昇し Alkalosis を来す. この状態は注入が終ると徐々に回復するが多くの例に於いてその速度は可成り遅い. 而してこの際の呼吸の変化に就いては, 従来は呼吸機能の抑制が起り, その PCO_2 の増加により pH 上昇を防ぐと言われていたが, 本実験成績に於いては PCO_2 はあまり変化していない. 又第 2 図に示した様に呼吸は特に減少する事なく, むしろ増加の傾向さえ見え, CO_2 呼出量には殆んど変化が見られない. 従ってこの血液 pH の上昇は全く HCO_3^- 濃

度直接の結果と判断する事が出来る。

次に血清 Na 濃度には殆んど変化が見られなかったが、これは注入液が等張性 NaHCO_3 溶液である為にその Na 濃度は血清水分中の Na

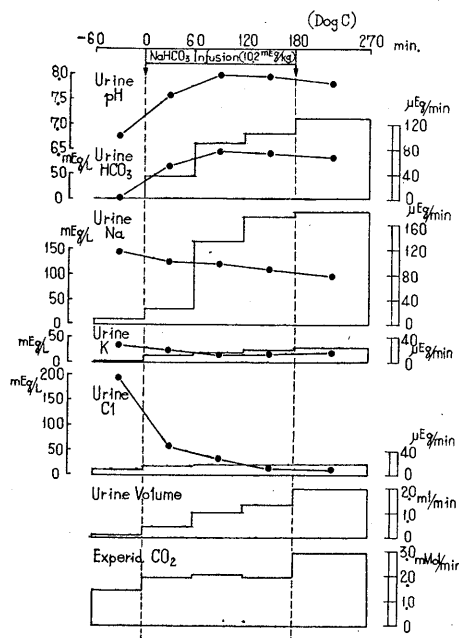
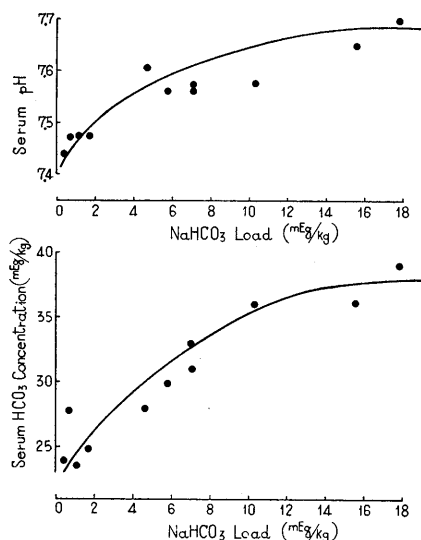


Fig. 2.

Changes in acid-base balance in urine and in gas exchange of dog infused with sodium bicarbonate solution.



濃度と大差ない為である。併し K や Cl 濃度は注入進行と共に減少しているが、これは輸液注入による稀釈がその主因であろう。

この場合の尿の変化は血液 Alkalosis を反映して注入時間経過と共に pH, HCO_3^- 濃度は著しく増加し、 HCO_3^- の排泄量も次第に増加して生体はアルカリ排泄に力めるのである。而してこの場合の尿の pH 及び HCO_3^- 濃度(第2図)の上昇は或る一定値に達して以後は平衡を保っているがその排泄量(ヒストグラム)は尿量と共に増加している。これは浸透圧利尿に外ならぬ。即ち腎は過剰のアルカリを尿濃度の上昇と尿量の増加の2つの方法を以って排泄して行く訳である。而してこの場合の HCO_3^- に平衡すべき陽イオンは Na^+ であることは図に明らかであって、尿量と共に排泄量も増加している。併しその濃度は本例では略一定値を保っているが多くの場合にはむしろ減少の傾向があった。但し何れの場合にも尿 Cl 濃度は激減している。

従って HCO_3^- と平衡する Na は増加していると考えられる。K 濃度も又若干低下の傾向があるから、結局尿全体としてのイオン濃度は低下

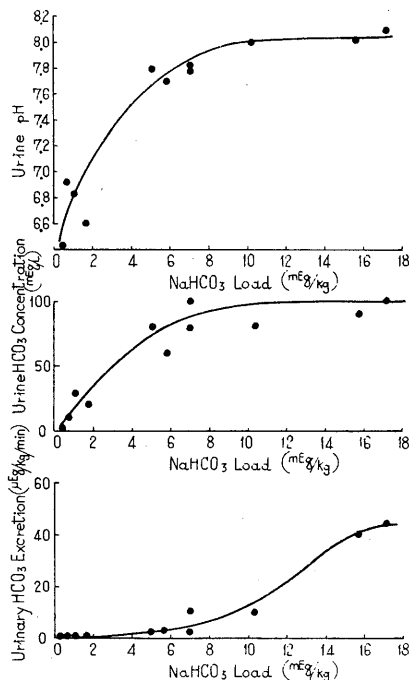


Fig. 3. Changes of acid-base balance in serum and in urine at the end of sodium bicarbonate infusion.

の傾向がある訳である。これは滲透圧利尿に伴う尿滲透圧低下の原理として Smith³³⁾によって明らかにされている所である。

以上は重曹注入時の血液及び尿の酸塩基平衡の一般的な変化を1例の実験成績を用いて説明したものであるが、他の実験例も大体同様の結果である。ただ重曹注入量を変えたり、注入速度が変わっているから、血液及び尿の酸塩基平衡の変化の大きさが異なることは言う迄もない。そこで今此等の成績に就いて重曹注入量と血液 pH との関係を見るに第3図に示す如く、注入量の増大と共に pH の上昇の度も大きくなっている。併しその変化は直線的でなく、或る最大値に達して平衡せんとする傾向が見える。この事は血清の HCO_3^- 濃度の上昇度とアルカリ負荷量との関係に於いても見られる。ただこの場合に注目される事は血清 pH や HCO_3^- 濃度の上昇はアルカリ注入速度には余り関係しない事である。即ち第3図に於いて重曹 7 mEq/kg 迄は略 0.03 mEq/kg/min の一定速度で注入したものであるが、血清のアルカリ増加量には顕著な変化が現われている。然かも 15.5 mEq/kg の負荷時の注入速度は 0.09 mEq/kg/min と非常に増加するにも拘わらず pH の変化には著明に大きい差は生じないのである。この様に血清 pH や HCO_3^- 濃度の変化に注入速度の影響が無いと言う事は注入せるアルカリが速かに血管外に游出して体液全体としての緩衝作用が迅速に働いて来る為であろうと思われる。併しそれにしても血清 pH の上昇や HCO_3^- 濃度の上昇に一定の限界値のある理由はこれでは説明がつかないので、これに関しては第2報の考按の項にて詳しく論じ度い。

この血液に就いて pH の最大値は 7.7 (但し注入せる 0.16 N NaHCO_3 溶液の pH=8.4 である)、血清の HCO_3^- 濃度の最大値は 39 mEq/L であった。

次に注入終了直後の尿の pH や HCO_3^- 濃度及び HCO_3^- 排泄量と重曹注入量との関係を示したのが第3図の右側の図である。

図示の如くこの場合にもやはり注入量増加と

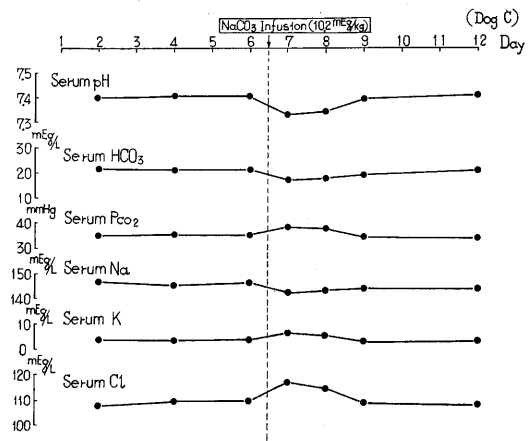


Fig.4.

Acid-base balance in blood before and after administration of excess sodium bicarbonate.

共に或る程度尿 pH, HCO_3^- 濃度の上昇が現われるが、それに一定の maximum が現われる。

その最大値は pH=8.1, HCO_3^- 濃度=100 mEq/L であった。その Maximum³⁴⁾の値は血清の場合の最大値の現われる負荷量とは異なりもっと僅かなアルカリ負荷に於いて既に最大値に達している。

尿 HCO_3^- 排泄量についても図の右下段に示した様に注入量の増加と共に上昇して行くが、併し HCO_3^- 濃度の上昇に比して、その最大点は容易に現われず、血清の HCO_3^- 濃度の最大点が現われる頃に漸く最大値に達せんとする傾向が見られる。それは血清 HCO_3^- 濃度が高まると共に図示の如く尿量も又増加する為に尿への HCO_3^- 排泄は尿 HCO_3^- 濃度の上昇と尿量増加の2つの方法により達成される。所がこの尿量増加の最大量は可成り負荷アルカリ量が増さないと現われないから、尿 HCO_3^- 排泄量の完全な最大値は見られないのである。

B) 重曹注入後の酸塩基根の代謝

以上は重曹注入時の体液酸塩基平衡の変化に就いて述べたのであるが、次に注入された重曹は其の後如何に処理されるであろうか、又この過剰アルカリは如何なる過程を経て腎より排泄されるのであろうか、これ等を明らかにする為上記の重曹注入後の血液酸塩基平衡の回復の状

況及び尿への酸塩基根排泄の状況を追跡した。

その成績は第4図及び第5図である。

先ず血液の変化 (第4図) を見ると重曹注入 (第1図) により上昇した血清 pH 及び HCO_3^- 濃度は翌日24時間後に於いて注入前よりやや低下の傾向が見える, 又 Na 濃度もわずかに低下する傾向があるが併し Cl 濃度は逆に可成り上昇する傾向があり, K 濃度もまたやや上昇する。

斯くしてその後は漸次日と共に各血液性状は回復して行き3-4日目頃にして全く重曹注入以前と同じ状態に達している。

而してこの際の尿への酸塩基根排泄の状態 (第5図) を見ると尿の pH は重曹注入の1日尿

に於いてアルカリ性となり, 可成り高い pH を示すが, その後はむしろ漸次低下して翌々日頃には既に強い酸性尿を排泄するに至っている。そしてその後に pH は再び回復して重曹注入前と略同様の状態に達する。この関係はいずれの犬の場合にも同様の傾向が認められた。

次に尿の排泄される各種イオンの濃度や排泄量の変化を見る為に重曹注入前に於ける1日平均尿中排泄量の位置に点線の水平線を引いて比較検討してみると, 先ず HCO_3^- 濃度及び排泄量に就いては重曹注入日の1日尿に於いては著明な増加をみとめ, その後は漸次に減少し回復する。図の重曹注入日の点々を打ったヒストグラムの高さは注入せる HCO_3^- 総量を重曹注入前の1日尿中 HCO_3^- 排泄量の平均値に加えた量を示す。そして HCO_3^- の排泄はその注入の日に既に殆んど全て完了する事が明らかである。一方 Na に就いては重曹注入日に於いてその濃度はむしろ低下し, その排泄量にも増加を認めず, 重曹注入後2日目以後より Na 濃度も排泄量も共に増加し, 以後次第に回復する。即ち図示の如く注入せる Na 量 (図の点々のヒストグラム) は注入後2-3日を経て漸く排泄し尽される様である。全実験例より注入 Na が完全に排泄される日数は第2表

の下段に示す如く3-7日である。

次に Cl はその濃度及び排泄量共に重曹注入日に於いてむしろ明らかに減少する事が見出された (図の点々を打った部分は体内に蓄積せる Cl 量を示す)。これは重曹を注入した全ての犬に就いて何れも同様である。これは非常に興味ある事実である。そしてこれも又2日目以後より増加して Na 排泄の完了する頃に一旦蓄積せる Cl も又排泄されて了う, そしてここに Cl 排泄は元の状態に復帰する事となる。

K および磷酸根の排泄は注入日にやや増加するが其の後は間もなく回復す

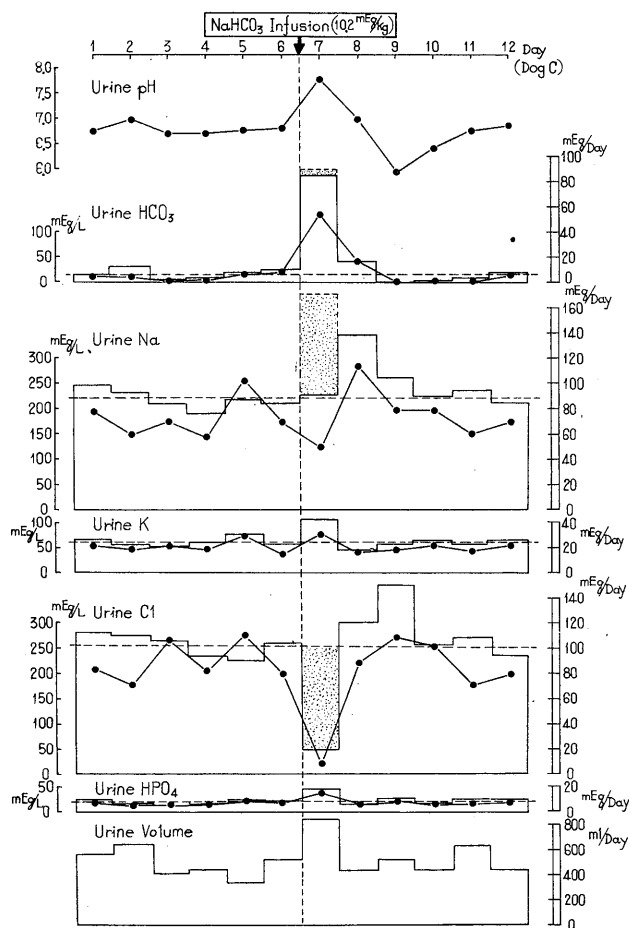


Fig. 5.

Diurnal alterations of acid-base balance in urine before and after sodium bicarbonate infusion.

る。

以上要するに注入された NaHCO_3 の中で HCO_3^- のみは注入日24時間内に殆んど尿中に排泄されて了うのであるが、それに代って Cl^- がこの排泄された HCO_3^- の片相手の Na^+ と平衡して一旦体内の何処かに蓄積され、その後漸次体外に排泄されて行く事が明らかである。この場合の磷酸加里の排泄増加も体内の食塩蓄積と多少関係を持っているのかも知れない。先に血液性状の部に於いて血清 HCO_3^- 濃度は重曹注入日の翌日に既に正常に復し、むしろ低下の傾向さえ見られ、逆に Cl^- 濃度の上昇を見たのであるが、これは尿への HCO_3^- 排泄の増加と C 排泄の減少の反映せる結果と考えて良いであろう。而して HCO_3^- の排泄は重曹注入日に殆んど注入されたものは全部出され、然かも翌日も尙排泄増加の見られる例もあるから、反って血液の HCO_3^- が過剰に脱出するものさえあったのであるがこれに就いては更に後に述べることにする。又此等の血液性状の回復は尿の Na , Cl , HCO_3^- 等の排泄の状況によって定まる訳であるが、この回復日数は全実験例より見て必ずしも注入量にのみ関係せず犬の個性にもよる様である。

Ⅳ. 考 按

以上著者は犬に等張性の重曹を注入し代謝性アルカローシスを起させた場合の体液酸塩基平衡及び尿へのアルカリ排泄状況等に就いて観察した。

そして重曹注入により生体の血液や尿の pH 及び HCO_3^- 濃度の増加に一定の限界値が存在する事、又注入された重曹の内 HCO_3^- は注入日の24時間内に殆んど全て尿中へ排泄されてしまい、一方 Na は Cl と共に主として NaCl の形で体内に蓄積されて、注入後3-7日にして完全に重曹は体外に排泄されてしまう等の事実を見た。

此等の事実を説明する為には注入されたアルカリを如何にして処理するか、言換えれば、注入せるアルカリに対する生体液の緩衝作用及び

これの排泄の機序を明らかにしなければならぬ。それが為には先ず注入せるアルカリ量と細胞外液中の総イオン増加量及び腎に於ける尿中イオン排泄の増加量の3者を比較し、これより細胞内液と外液間のイオン配分の変化並びに注入せるアルカリ排泄の経過を追求することとした。この際細胞外液中の総イオン量は実測せるイヌリン間隙を細胞外液量とし、これに血清水分中のイオン濃度と Donnan Ratio に対する補正を乗じて総量を算出した。

この血清水分中のイオン濃度は血清塩分濃度を血清比重より求めた血清水分含量にて除して求めた。

A) 負荷アルカリの体液分布

先ず注入せる重曹が体液中にて如何に処理されるかを明らかにする為に細胞外液中の HCO_3^- の注入前後の変化量を求めて見たのが第6図の1例である。今アルカリ (HCO_3^- イオン量として計算する) 注入量を A (本例の重曹注入量は 10.2 mEq/kg である)、重曹注入前の ECF 中の総 HCO_3^- 量を B, 注入終了直後の実測せる HCO_3^- 量 (= ECF $\times$ 血清水分中の HCO_3^- 濃度 $\times$ Donnan Ratio) を E とすると、(E - B) は ECF 中に於ける HCO_3^- の増加量に相当する。

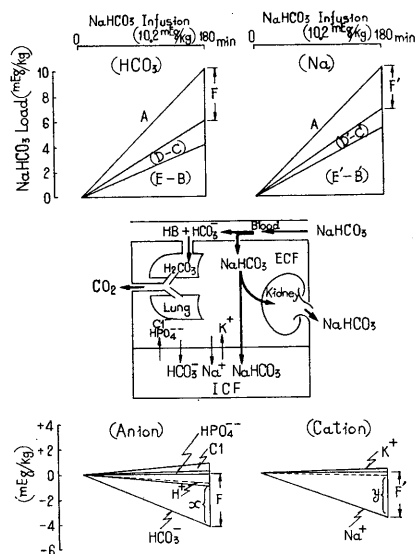
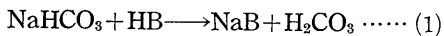


Fig. 6.

Diagrammatic illustration of ion exchange between extracellular and intracellular fluid.

而して注入時間中に尿中に過剰に排泄された HCO_3^- 量を $(D-C)$ とすると, $[(E-D)-(D-C)]$ は HCO_3^- が細胞内に入ったり, 又は肺より逃げる事がないとした場合の HCO_3^- の過剰量に相当する. 但しこの場合 C は1日尿中排泄量より注入時間に換算して求めた注入時間中の排泄量 (過剰投与なき場合) の理論値であり, D は注入中の実際の尿中排泄量である. 一方この場合に注入せる HCO_3^- 量 A は 10.2 mEq/kg であるから, 果してこれが上記の $[(E-B)-(D-C)]$ に一致するかどうかを調べて見ると, 図示の如く F の量だけ A の方が過剰となる, つまり注入されたアルカリが一応細胞外液中に拡がり, そこから一部分は腎により排泄処理を受ける訳であるが, それ以外に何処かにアルカリの逃げ道があって, ここに逃れたのが F のアルカリ量に相当する.

そこでこの ECF より姿を消した F だけの HCO_3^- の行方をかんがえるに, 先ず血液中に NaHCO_3 が注入されると図の模型図に示す如く血液中の緩衝物質 HB により次の様な反応が起る.



ここに生じた H_2CO_3 は呼吸により肺より呼出されて了うのであるが, Alkalosis の際に呼吸機能は著明に亢進せず CO_2 呼出量はあまり増加しない事は本研究に明らかである. そこでこれは H_2CO_3 のままにて血中に止まって PCO_2 の上昇の原因となる事もあるであろう. 併し何れにしてもこの値は NaHCO_3 の中和に用いられた細胞外液中の酸根量を求むれば算出出来る訳である. この酸根としては血液中の重炭酸塩以外の Buffer (b_1 と記す) と腎から回収された H^+ (b_2 と記す) がこれに当る筈である (ここに $b_1 + b_2 = 4\text{H}$ とする). その中の b_1 の主体は血液の蛋白であり, その中でも重要なものは血色素である. 而して血色素は血球内に存在し, むしろ後に述べる細胞内液の緩衝作用と同様に取扱うべきものであるから, その中に含ませる事にする. 従って細胞外液の Buffer としては磷酸塩と血清蛋白が問題になるが, 併し血清蛋

白の緩衝作用は極めて僅かなものであり, 血液の緩衝価の約15%³⁰⁾に過ぎない, 従ってこれは一応無視する事にする. 其の他に体内に生じた代謝性の酸根がアンモニア塩や滴定酸として排泄される可きものがアルカリ注入により減退して, アルカリ塩として尿中に排泄されれば結果的にはそれだけ H^+ が過剰に回収せられ体液中のアルカリ中和に役立つから, これも 4H の1つの原因となる. これは結局は滴定酸度と塩化アンモニア量 (両者の和をアルカリ経済と呼ぶ) の減少に相当するが, この値は實際上僅かなものである.

細胞外液中に注入されたアルカリの腎以外の今1つの逃げ道は細胞内液 (ICF と記す) による緩衝作用である. そこで ICF の緩衝作用は如何にして現われるかに就いて考えるに, 奥村¹⁶⁾ は酸注入実験に於いて, ICF の緩衝作用は最初細胞内外液のイオン交換により ICF 中のアルカリ塩による中和が行なわれ, 次にこの注入酸がそのまま細胞内に入って中和される事実を明らかにしている. そこでアルカリ注入の場合にも同様に細胞内外液のイオン交換と細胞内への NaHCO_3 の侵入の2つの過程を考えて見る. そして若し此等の2つの過程と先の腎より回収せる b_2 等によって説明不可能のものがある場合に始めて其の他の過程を追求する事にしたい.

先ずイオン交換の事実を明らかにする為に図の下半に陽イオンと陰イオンの別に重曹注入後に ECF 中に増減したイオン量を画て見た. ここに示したイオン量は注入前値 B と注入終了直後の実測値 E との差に, 尿中に過剰に排泄された量 $(D-C)$ を減じた値であって, これを図の上にとる. つまりこれだけのイオン量は重曹注入によって過剰に細胞内より細胞外に出て来た事になる.

先ず陰イオンにつき考えるに実測によれば ECF 中には Cl^- や HPO_4^{--} が注入後過剰に現われて来る. これは多分 ICF より現われて来たものであって, これが HCO_3^- と交換されたものと考え.

そこで先に求めた細胞外液より姿を消したア

ルカリ HCO_3^- 量 F を図の下により、これより先ず腎の b_2 の回収による中和量を差引き、更に Cl^- や HPO_4^{--} について得られた $[(E-B)-(D-C)]$ の和の値を差引くと、その残り x は NaHCO_3 として細胞内に入った HCO_3^- 量を現わす事になる。併し果してこれを細胞内に入った NaHCO_3 と認めて良いかどうか、それは陽イオンに就いての計算にまたねばならぬ。

そこで次に陽イオンに就いても同様に重曹注入量 (Na イオン量として計算する) を A、重曹注入前の ECF 中の総 Na^+ 量を B'、注入終了直後の実測せる Na イオン量 (=ECF $\times$ 血清水分中の Na 濃度 $\times$ Donnan Ratio) を E' とする。そして注入時間中に尿中に過剰に排泄された Na 量を (D'-C') とし、前述の HCO_3^- と同様に計算すると F' だけ A の方が過剰となる。この F' を図の下にとり、そして重曹注入により ECF に増加した K^+ 量を上にとるとこの K^+ は Na^+ と交換して ICF より游出したものと考え事が出来る。故に F' より K^+ 量を差引いた残りの量 y が先の HCO_3^- 及び其の他の陰イオンを伴って ICF 中に入ったと考えられる Na^+ 量となる。x と y とを図に於いて比較すると両者は略一致している。従って Na^+ は HCO_3^- と平衡して細胞内に侵入し、ここで ICF により中和されると信じられそれ以外の緩衝作用を考える必要はない。これと同様の計算を 11 例の犬について行なって見たが第 1 表の最下段に示した様に何れの犬に就いても略同様のことが言える。もっとも x と y は完全には一致しないが、それは色々の計算に用いた数値に夫々誤差を含んでいる為にそれが組合さって大きい誤差となったのであろう。従って x と y の差の方向は一定しないのである。

以上要するに生体に注入されたアルカリは第 6 図の模型図に示す如く、先ず血液にて中和さ

Table 1.
Changes of ion distribution in body fluid by sodium bicarbonate

Dog	H ₁	A ₁	I	A ₂	B	D	F	E	C	G	H ₂
Body Weight kg	6.3	10.3	6.4	10.6	10.0	10.5	6.5	11.5	8.0	7.4	6.5
Total NaHCO ₃ Load mEq/kg	0.5	0.8	1.0	1.5	4.8	5.6	7.0	7.0	10.2	15.5	17.3
Infusion Period min	20	30	30	60	150	120	160	160	180	180	180
Speed of Infusion mEq/kg/min	0.025	0.025	0.033	0.025	0.032	0.026	0.028	0.050	0.045	0.084	0.093
①	Na ⁺	21.79	38.62	26.05	45.73	25.80	23.40	23.79	27.08	25.18	22.25
	HCO ₃ ⁻	4.04	8.07	4.39	8.31	4.47	4.44	3.98	5.01	4.12	4.53
②	Na ⁺	0.20	0.21	0.30	0.38	0.69	1.26	1.30	1.40	1.32	1.19
	HCO ₃ ⁻	0.003	0.004	0.001	0.010	0.027	0.036	0.082	0.165	0.102	0.030
③	Na ⁺	0.05	0.06	0.04	0.10	0.25	0.96	1.60	2.66	3.52	7.95
	HCO ₃ ⁻	0.	0.04	0.17	0.001	0.18	0.76	1.66	1.83	2.78	6.81
④	Na ⁺	-0.15	-0.15	-0.26	-0.28	-0.44	+0.36	+0.20	+1.35	+2.33	+5.93
	HCO ₃ ⁻	0.	+0.04	+0.17	-0.01	+0.19	+0.72	+0.41	+1.50	+1.73	+2.75
⑤	Na ⁺	22.44	39.57	27.31	47.51	31.04	28.64	29.73	30.59	35.93	33.62
	HCO ₃ ⁻	4.54	8.83	5.22	9.82	9.08	9.32	10.57	10.39	13.48	16.87
⑥	Na ⁺	23.20	40.29	27.12	47.06	28.25	26.61	25.53	28.88	32.48	35.05
	HCO ₃ ⁻	4.82	8.88	5.17	9.52	6.60	7.05	7.34	7.43	9.38	9.97
⑦	Na ⁺	-0.76	+0.72	-0.19	-0.45	-0.79	-2.03	-4.20	-3.71	-3.45	-6.31
	HCO ₃ ⁻	+0.28	+0.05	-0.05	-0.30	-2.48	-2.27	-3.23	-2.96	-4.10	-6.90
⑧	K ⁺	+0.06	+0.02	-0.03	-0.37	-0.21	+0.34	+0.01	+0.57	+0.08	+0.26
	Cl ⁻	+1.33	-0.71	-0.31	-0.10	-0.85	+1.01	+0.73	+0.64	+2.31	+1.46
⑨	HPO ₄ ⁻⁻	+0.03	-0.09	-0.03	-0.70	-0.22	+0.59	+0.17	+0.27	+0.13	+0.37
	Alkali Economy %	0.04	0.02	0.03	0.03	0.13	0.09	0.10	0.18	0.30	0.29
⑩	Na ⁺	0.70	0.14	0.22	0.82	3.08	1.69	4.19	3.14	3.97	3.04
	HCO ₃ ⁻	1.12	0.78	0.36	1.13	1.28	0.58	2.23	1.87	3.22	3.93

infusion.

Remarks. A; Total NaHCO_3 load. B; Control value in ECF before NaHCO_3 infusion. C; Mean urinary excretion before NaHCO_3 infusion. D; Excretion in urine during NaHCO_3 infusion. E; Estimated value in ECF at the end of NaHCO_3 infusion. F; Ion transported into cells. H₁⁺; Retained acid (titratable acidity + NH_3) during NaHCO_3 infusion. x; HCO_3^- diffused into cells. y; Na^+ diffused into cells.

れるものと、直ちに組織間液中に拡散されるものとが存在するのである。この血液緩衝物質により生じた H_2CO_3 は肺より CO_2 として呼出されて了うのであるが、組織間液中に拡散した NaHCO_3 は一部は腎より速やかに排泄される。その他のものは陰イオンについては HCO_3^- が Cl^- 或いは HPO_4^{--} と交換され、陽イオンについては Na^+ は K^+ と交換され、又その残りは NaHCO_3 そのままの形にて ICF 中に侵入して結局 ICF にて中和される事となる。重曹注入が増しても血液 pH は 7.7 以上には上昇しないのであるが、この原因は結局細胞内液の緩衝作用が強く働く結果と考えざるを得ない。此等に就いての論議は第 2 報にゆずる。又先にアルカリ注入時の血液性状に就いて重曹注入の翌日には血液 pH の上昇は消失し、むしろ一過性

に血液 pH, 血清 HCO_3^- や Na 濃度が反って減少し, K, Cl 濃度の上昇を見たがその主な原因は後記の如く尿へのアルカリ排泄が速やかに進行する事と, 細胞内液緩衝作用発現の効果が即ち細胞内液の H^+ , K^+ の游出と Na^+ の細胞内侵入が若干あと迄残った結果であろう。

B) 負荷アルカリの排泄

そこで以上の様に生体液にて中和された重曹が更にどの様に処理され排泄されて行くかを詳しく時間的経過を追求したのが第7図である。この図はかつて奥村¹⁶⁾が犬に酸を注入した際にその ECF, ICF 及び腎への排泄の状況を時間

的に計算し追求したのと同様の主旨に従ったものであって, 第6図の実験の成績を用いて求めたものである。

先ず図の A は注入重曹量であり, この値は注入時間中に体液中に加えられたものであるから注入終了後はこれ以上増す事なく一定の高さの点線にてその負荷量を示す事にする。所で負荷された過剰のアルカリの中で先の (E-B) に相当するものは ECF 中に止まっているものであるから A 線より下にとる事にする。A よりこの (E-B) を差引いた残りが ICF によって中和される F と尿に過剰に排泄された (D-C) とに

相当する。(D-C) は容易に計算出来るからこれを図の基線より上にとる事にすれば (D-C) と F の線に囲まれた部分が ICF による中和量になる訳である。そこでこれを重曹注入後の日時を追って積算して行くことにより, 注入後何日後に負荷された重曹が体外に排泄されて行くかの実態を明らかにする事が出来る。

図示の如く HCO_3^- の過剰量は注入終了直後に於いては ICF へ侵入したものと尿への排泄量とが過半を占め ECF 中よりは速かに姿を消しつつある事が明らかである。これが更に24時間後になると最早その殆んどが尿へ排泄されてしまい, ことに ECF 中に過剰に止まっている HCO_3^- は殆んど無い状態である。血液 pH がアルカリ注入の翌日には正常値又は若干低い値に迄下る主因はこのアルカリ反応の主体をなす HCO_3^- の排泄完了によるものであろう。又 ICF に於ける中和量も24時間後には僅かになっている。斯くして注入後2日目以後に於いては

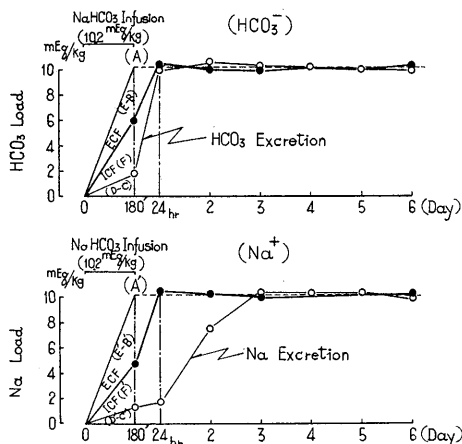


Fig. 7.

Time course of alkali excretion after sodium bicarbonate infusion.

Table 2.

Neutralization of alkali in body fluid and its excretion after sodium bicarbonate infusion.

Dog	H ₁	A ₁	I	A ₂	B	D	F	E	C	G	H ₂
Total NaHCO ₃ Load (mEq/kg)	0.5	0.8	1.0	1.5	4.8	5.6	7.0	7.0	10.2	15.5	17.3
Body Weight (kg)	6.3	10.3	6.4	10.6	10.0	10.5	6.5	11.5	8.0	7.4	6.5
End of NaHCO ₃ Infusion	In ECF	0.78	0.79	0.78	1.21	2.13	2.61	3.36	2.54	4.37	5.85
	In ICF	-0.28	-0.05	0.05	0.30	2.27	3.23	2.95	4.10	6.90	6.55
Changes of HCO ₃ -	In ECF	0	0.02	0.17	-0.01	0.19	0.72	0.71	1.50	1.75	2.75
	In ICF	0	0.02	0.17	-0.01	0.19	0.72	0.71	1.50	1.75	2.75
Changes of Na Excreted	In ECF	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	In ICF	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
End of NaHCO ₃ Inf.	In ECF	0.02	0.70	0.67	0.84	0.43	0.16	0.33	0.75	0.87	0.76
	In ICF	-0.18	-0.71	-0.90	-0.98	-0.27	0.26	-1.10	-0.80	0.36	0.66
24 hours after NaHCO ₃ Inf.	In ECF	0.66	0.79	1.27	1.64	2.78	2.03	4.20	3.71	3.45	3.30
	In ICF	-0.15	-0.81	-2.04	-5.15	-0.60	0.26	0.92	1.64	1.09	1.14
Completion of Alkali excretion	In ECF	10.67	10.17	3.21	8.76	3.92	5.98	7.26	5.31	7.63	8.27
	In ICF	-5.52	-10.18	-4.25	-5.11	-0.28	-0.64	-1.18	0.05	1.48	6.09
Completion of Cl- excretion	In ECF	24 hr	24 hr	24 hr	24 hr	2 days	24 hr	2 days	24 hr	24 hr	2 days
	In ICF	3 days	4 days	3 days	6 days	6 "	4 "	3 days	3 days	7 days	4 days

略正常の状態に帰って平衡を保っている。以上の事は第2表の下段に見るごとく全ての例に就いても略同様であって、11例の犬に就いて調べた所では HCO_3^- は殆んどが注入後24時間以内に、遅くとも2日目以内に全て排泄されて了うのである。次にこれと同様に重曹として注入した Na^+ について追求したのが下段の図である。これに見る如く、注入終了直後に於ける ECF, ICF による中和の状態、更に尿への排泄の状態は HCO_3^- と大体似ているが、24時間後に於いては HCO_3^- に比べて尿に排泄される量が少なく、ICF 中に侵入したまま止まっている。従ってこの頃には Na 排泄量は正常時と差がない。斯くして ICF 中に残存した Na^+ は漸次に尿へ過剰に現われて来て排泄されて行き、全実験例に就いて言えば3-7日目頃に全て排泄されてしまい正常に復帰するのである (第2表)。

ここで問題になるのは腎への HCO_3^- 排泄は Na^+ より早く過剰に行なわれるのであるが、体内に過剰に残存せる Na^+ は如何なる陰イオンと平衡するのであろうか。これを明らかにする為に連日の尿排泄状況を陽イオン及び陰イオンの棒図にて示し、陽陰イオンにつき比較して見た。第8図は前記第6図の例について作った図である。先ず図の対照値は注入前数日の尿中排泄量の平均値である。ここで明らかな如く尿中の Na に平衡する陰イオンは注入前の対照値では Cl が主体である。そして Cl の排泄は注入前に比して注入後は非常に減少している。つまり Cl の逆吸収が顕著となっているのである。この HCO_3^- の過剰排泄は24時間後に於いて殆んど完了しその後は正常に帰っているのであるが、この時に至り Cl が再び排泄を増加し、その前日迄に於いて強く蓄積された Cl が Na と共に過剰に排泄されて行くのである。つまり腎からのアルカリ排泄は食塩として排泄さ

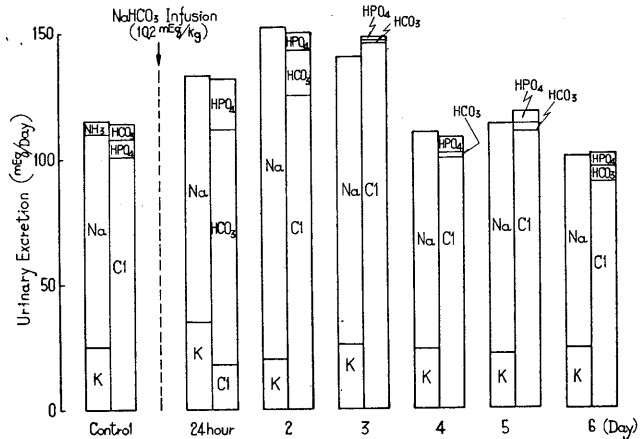


Fig. 8.

Ionic pattern in urine before and after administration of sodium bicarbonate.

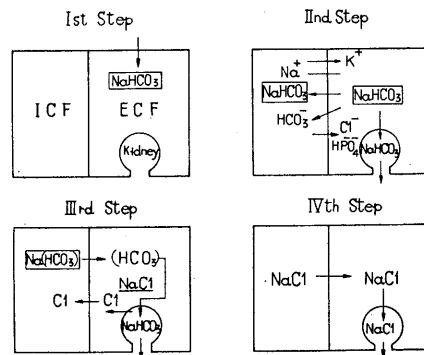


Fig. 9.

Four phases of regulation of acid-base balance in body fluid after sodium bicarbonate load.

れるべき Na^+ が一部 HCO_3^- と平衡して過剰に排泄されていた事になる。即ち食塩として排泄さるべき Cl^- と HCO_3^- の交換によって Na^+ が HCO_3^- と平衡して排泄された形をとるのである。そして体液中にては過剰に吸収された強酸根である Cl^- は交換に用いられた HCO_3^- と平衡していた Na^+ と平衡してこれを中性塩の形に改めてしまう事になる。 Na^+ は生体に有用なイオンであるから、これを過剰に放出する事は生体としては好ましい事ではないが、 HCO_3^- と平衡する時は体液 pH をアルカリ性となして生体に害をなすから、先ず HCO_3^- と Cl^- と交換して、アルカリ性の主因をなす HCO_3^- を極力速かに排泄し尽すのであろう。但しここに交

換と言う言葉を使ったが、実際に HCO_3^- と Cl^- との交換が行なわれているのか、或いは NaCl の逆吸収量が増加し、 NaHCO_3 の排泄が増しているのか、それは後に論ずる事にして一応交換と言う事にする。尙重曹注入の翌日には往々 K 排泄量が一時的に増加するがこれはこの場合でも K と平衡した Cl^- が HCO_3^- と交換されて逆吸収が強化されている。

以上述べたアルカリ注入時の生体の反応を模型図にて示したのが第9図である。即ち第1段階は細胞外液による緩衝作用、第2段階は細胞内液による緩衝作用、第3段階は腎によるアルカリ排泄であるが、この場合注入せる重曹の HCO_3^- が先ず注入後24時間後に於いて殆んど排泄完了する。但し重曹の内の Na^+ はその排泄がおくれ、 HCO_3^- は尿に出た NaCl の Cl^- と交換して排泄される。そしてここに逆吸収された Cl^- は体液中の Na^+ と平衡して NaCl として細胞内に止まっているのである。この NaCl が第4段階として2日目以後より腎より排泄され、日と共にここに注入せる NaHCO_3 は完全に体外に排泄されて了うのである。先に奥村¹⁶⁾ が3段階の酸処理の経過を明らかにしたのであるが、アルカリ処理の場合は酸処理と異なって4段階による事が明らかになった。

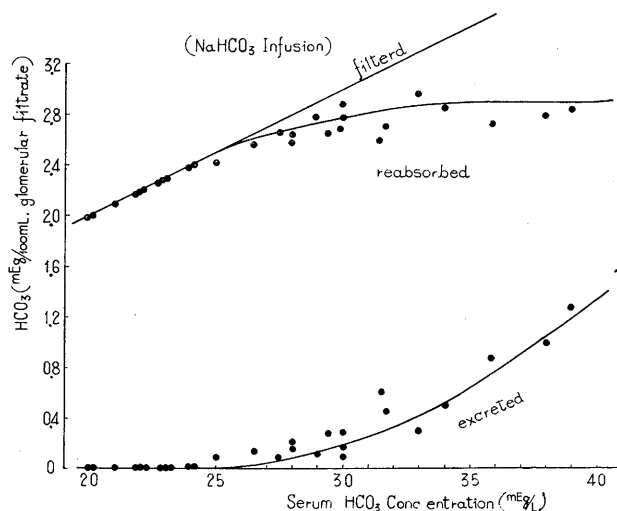


Fig. 10.

Alkali load and its excretion through kidney (NaHCO_3 infusion).

C) 腎に於ける負荷アルカリ処理機構

次にこの様な腎の HCO_3^- や Cl^- 排泄の変化は血液中の HCO_3^- 濃度の増加と輸液注入に伴う血漿 Cl^- 濃度の減少が自動的に尿への排泄状況を変化して現われるものか、腎が Alkalosis に反応して生理的機転として HCO_3^- と Cl^- との所謂交換を行なうものか、これを明らかにする為に次の様な計算を行なった。

先ず第10図は重曹注入実験に際する血清の HCO_3^- 濃度とその時に於ける尿への HCO_3^- 排泄量及び細尿管への HCO_3^- 負荷量を示した成績であって、これはかつて Pitts³⁶⁾³⁷⁾ が重曹注入実験に於いて作ったものと同様の主旨のものである。

細尿管への HCO_3^- 負荷量は血管球濾過量 GFR に血清 HCO_3^- 濃度を乗ずれば算出する事が出来る。併し犬の個体差によって GFR に大小があるから個体差を除く為に、GFR 100 cc 当りに換算して計算した。この濾過量から尿中 HCO_3^- 排泄量を引去ったものが HCO_3^- 逆吸収量に相当する(この場合尿中 HCO_3^- 排泄量も GFR 100 cc 当りに換算した)。図示の如く細尿管への HCO_3^- 負荷量は血清 HCO_3^- 濃度に比例して直線的に増加する。 HCO_3^- の逆吸収は負荷量が正常か或いはそれに近い場合には殆んど 100% に行なわ

れて尿への排泄量は殆んど少ないが、 HCO_3^- の負荷量が増加すると漸次尿への HCO_3^- 排泄量が増加して逆吸収は飽和状態になる傾向が見られる。この事から HCO_3^- が速かに尿へ排泄されるのは細尿管の HCO_3^- 逆吸収の飽和限界に達した為であるのかも知れない。

そこで次に重曹注入終了後に於ける Na, HCO_3^- 及び Cl^- の逆吸収率を計算して、重曹負荷量との関係を示したのが第11図である。図の如く重曹負荷量が増すに従って HCO_3^- 逆吸収率のみは著明に低下する。従って果してこれが HCO_3^- 逆吸収の飽和限界に達した為か又は Alkalosis に伴って細尿管細胞がその機能を変じた為か、ここでは結論

は出来ない。又 Na の逆吸収率も重曹負荷の増すに従い低下する。即ち Na の排泄が増しているが、これも時期的に一定の順序のある所から、単純な原因ではない。

一方 Cl は重曹負荷が増すに従い逆吸収率は増加している。この原因としては重曹溶液の注入による稀釈により血清 Cl 濃度が減少する事から腎への Cl 負荷量が減少する為に細尿管の逆吸収量そのものに差はなくとも Cl の逆吸収率としては増加するのかも知れないし、又は Alkalosis による HCO_3^- の逆吸収減退に伴って細尿管機能が変化して Cl の逆吸収を促進するのかも知れない。

そこで果して重曹溶液注入に伴って細尿管への Cl の負荷量が減っているか否かを見る為に重曹負荷量と細尿管への Cl 負荷量 (血清 Cl 濃度 $\times$ GFR/kg) を計算して見ると図の下に示す如く、この値は重曹負荷量と共に GFR が増す為に増加している。従って Cl の逆吸収率が増す原因はむしろ重曹負荷の増加により細尿管機能が変化した結果と考う可きである。

此等の事に就いては第2報に於いて更に詳しく論じ度い考えである。ただここで言える事は第11図に示した様に、アルカリ負荷の増加に伴う Na や HCO_3^- の逆吸収率の低下は Cl の

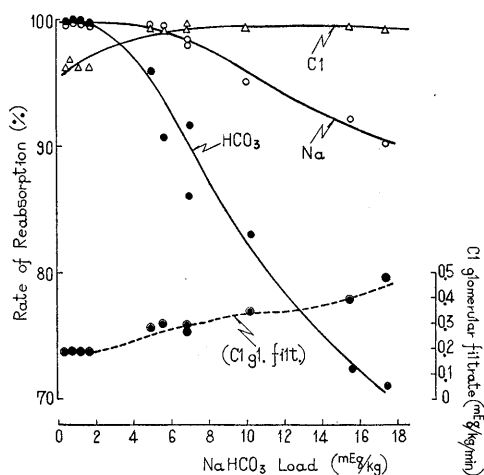


Fig. 11.

Alkali load and rate of reabsorption of acid-base radicals.

逆吸収率上昇とはその経過が違っている事である。即ち Cl の逆吸収増加はアルカリ負荷量に於いて 100% に近く達して動かないのであるが HCO_3^- の場合には負荷アルカリ 2 mEq/kg 迄は逆吸収率に変化なくそれ以上のアルカリ負荷に於いて始めて逆吸収率低下が認められ、且つ Cl の逆吸収が一定となっても逆吸収率低下が益々強くなっている。Na の逆吸収率は両者の中間的な変化をとり、負荷の最初から少しずつ低下し、 HCO_3^- 程には激しい減少を示さない。

従って此等の事から考えると HCO_3^- の排泄が Cl の吸収と交換的に増加して行くと考える訳には行かない。NaCl, NaHCO_3 の逆吸収の変化は夫々独自の機構でアルカリ負荷に対応して行くと考う可きであろう。

V. 総 括

成犬に 0.5-17.3 mEq/kg の等張性の重曹溶液を静脈内に注入した場合の体液酸塩基平衡の変化及び生体がこれに対して行なう防禦処置の状況を調べた結果次の成績を得た。

1) 重曹注入によって定型的な Alkalosis が起りこの場合の血液や尿の pH 及び HCO_3^- 濃度の増加には一定の最大限界値が存在する。

その最大限界値は血清 pH=7.7, 血清 HCO_3^- 濃度=39 mEq/L であった。又尿の pH=8.1, 尿 HCO_3^- 濃度=100 mEq/L であった。

2) 重曹注入終了直後の体液各区間の緩衝作用を計算した結果、重曹は細胞外液中より速かに細胞内液に移り、又は腎より排泄されつつあり、これが24時間に及べば注入せる過剰アルカリの中の HCO_3^- は殆んど全て腎より排泄されて了う。併し Na の排泄は比較的小く、又 Cl の逆吸収を増してこれが HCO_3^- を失った Na と平衡して中性塩の NaCl として体内に蓄積される。斯様にして血液 pH は24時間後には殆んど正常値に (若干低値) に迄下る。

斯くして一応 Alkalosis の発生を防いだ後に漸次過剰の NaCl を排泄して正常に戻る。

3) 以上要するに生体内に負荷された過剰のアルカリは細胞外液→細胞内液→腎による速か

な HCO_3^- の排泄に伴う NaCl の体内蓄積→最後に NaCl の排泄による Na の処理の4段階経過にて処理されるものであって、時間的にも量的にも一定の順序をもって行なわれる事が明らかである。

4) 以上の HCO_3^- の速かな尿排泄と Cl の排泄減少並びに其の後に於ける Na と Cl の排泄増加の原因に就いては、単なる受動的な逆吸収量の変化のみにては説明し難く、むしろ細尿管細胞の働きによると考えた方が良く、将来の研究を要する。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜り、且つ御校閲を賜わった恩師吉村寿人教授に厚く感謝致します。

文 献

- 1) Hendergon, L. J. (1908) Am. J. Physiol. **21**, 427
- 2) Van Slyke, D. D. and Cullen, G. E. (1917) J. Biol. Chem. **30**, 289
- 3) Van Slyke, D. D. and Neil (1924) J. Biol. Chem. **61**, 523
- 4) Singer, R. B. et al. (1956) J. Cl. Invest. **35**, 245
- 5) Singer, R. B. et al. (1957) J. Cl. Invest. **36**, 515
- 6) Hastings, A. B. (Elkinton, J. R.) (1955) The Body Fluids. Baltimore. 249
- 7) Darrow, D. C. et al. (1954) Am. J. Med. **17**, 180
- 8) Darrow, D. C. et al. (1958) Ann. Rev. Physiol. **38**, 144
- 9) Pitt, R. F. et al. (1949) J. Cl. Invest. **28**, 423
- 10) Pitt, R. F. et al. (1950) Am. J. Med. **9**, 356
- 11) Elkinton, J. R. (1957) Essays in Metabolism. Boston. 191
- 12) Berliner, R. W. et al. (1950) Am. J. Physiol. **162**, 348
- 13) Berliner, R. W. et al. (1951) Am. J. Med. **11**, 274
- 14) Schwartz, W. B. et al. (1954-7) J. Cl. Invest. **33**, 587
- 15) Van Slyke, D. D. (1943) J. Biol. Chem. **150**, 481
- 16) 奥村 修 (1958) 日本生理誌 **20**, 966
- 17) 岩波真佐夫 (1958) 生化学 **30**, 337
- 18) 箭田正輝; (日本生理誌に掲載の予定)
- 19) Schölander, P. F. et al. (1943) Science. **95**, 177
- 20) 吉村寿人 (1948) pH の理論及び測定法 (丸善版)
- 21) 斎藤幸一郎 (1937) 日本生理誌 **2**, 213
- 22) 井上太郎 (1959) 日新医学 **46**, 1
- 23) Brun, C. (Smith, H. W.) (1956) Principles of Renal Physiology. New York 214
- 24) Rockstein, (1953) J. B. C. **202**, 675
- 25) 吉川春寿 (1950) 硫酸銅法 (文光堂版)
- 26) 福山富太郎・佐藤徳郎 (1949) 医学と生物学 **11**, 400
- 27) 斎藤正行 (1952) 電比色計による臨床化学検査 109
- 28) Schreiner, G. E. (Smith, H. W.) (1956) Principles of Renal Physiology. New York Oxford, 209
- 29) 吉村寿人 (1957) 医科生理学 中巻 (南江堂) 153-170
- 30) Conway, E. J. (1950) Microdiffusion Analysis and Volumetric Error.
- 31) 浅田照夫 (1956) 日新医学 **43**, 513
- 32) Method in Medical Research, Chicago. (1952) Vol **5**, 159
- 33) Smith, H. W. (1956) Principles of Renal Physiology. New York Oxford 209
- 34) Mainzer, F. (1929) Biochem. Zeitschrift. **207**, 159
- 35) 斎藤幸一郎 (1953) 血液の pH (医家叢書) 51
- 36) Pitts, R. F. (1946) Am. J. Physiol. **147**, 481
- 37) Pitts, R. F. (1954) A Ciba Foundation Symposium on the Kidney. Boston

Summary

Isotonic sodium bicarbonate solution being infused in dogs (0.5-1.73 mEq/kg), different grade of alkalosis was experimentally produced, physiological regulation of acid-base balance in blood as well as in urine was investigated.

Following is an outline of the result.

1. Blood pH and serum bicarbonate concentration increase after administration of alkali and alkalosis thus produced deflect on increase of alkali output in urine. Alkaline changes of blood and urine have certain limit, i. e. pH of blood 7.7, bicarbonate concentration in serum 39 mEq/L, pH of urine 8.1, and bicarbonate concentration in urine 100 mEq/L.

2. Excess bicarbonate ion administered in body fluid is neutralized by buffers in extra cellular as well as in intra cellular fluid at first and then excreted almost completely from kidney in 24 hours.

On the other hand, excess sodium ion remains in the body for couple of days, in equilibrium with chloride ion which has been absorbed by exchange with bicarbonate ion through kidney tubule.

3. Thus the bicarbonate administered in blood is dealt with at four steps, i. e. 1) neutralization in extra cellular fluid, 2) neutralization in intracellular fluid, 3) excretion of excess chloride.

4. Rapid excretion of excess HCO_3^- and increase of reabsorption of Cl^- by exchange with the former are supposed to be effected by active process in kidney tubule which is provoked by alkalosis.

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

実験的アルカローシスに於ける体液酸塩基平衡に関する研究 612.014.461-083

(第2報) 苛性曹達及び炭酸曹達負荷時の調節に就いて

Studies on regulation of acid-base balance in body fluid in experimental alkalosis
2nd Report. Regulation of acid-base balance after administration
of sodium hydroxide and of sodium carbonate

湯 浅 実 (YUASA-Minoru)*

I. 緒 論

著者は第1報¹⁾に於いて重炭酸曹達を犬に負荷し実験的に代謝性アルカローシスを惹起せしめた場合に、血液及び尿の pH や HCO_3^- 濃度及び排泄量の増加に或る限界値が存在する事、又アルカローシスに際しては腎に於ける HCO_3^- の逆吸収率が減少し、Cl の逆吸収率を増加させて速かにアルカリを体外へ排泄しようとする機能の存在する事等を明らかにした。

文献を見るに、Henderson²⁾ (1911) は尿の pH の最大値は 8.7 であると発表したが、Mainzer³⁾ (1929) はこれは理論的にも実験的にも間違っている事を指摘した。即ちその理由は、先ずこの pH の問題に関して Henderson-Hasselbalch の式

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{BHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

に示される如く、pH は炭酸の解離恒数と溶液の塩と酸の比 (P_{CO_2}) に関係するから CO_2 の脱出を防いで pH を測定しなければならない事、又重炭酸曹達の第1解離恒数 $K_1 = 3 \times 10^{-7}$ 、第2解離恒数 $K_2 = 6 \times 10^{-11}$ より 0.1 Mol 溶液の pH は 8.37 であるから、この重炭酸曹達を生体に負荷すれば尿 pH は最大 8.37 までである可きであると言う。そして事実彼は実験的に尿の pH の最大値は犬に於いて 8.3 (38°C)、人体では 8.15 (38°C) なる値を発表している。

然しながらこの場合に pH の測定には Michaelis³⁾ の比色法を用いているのみならず、アル

カリとしては重炭酸曹達の負荷のみしか行なっていないので、Mainzer の考えを確かめる為にはアルカリとして苛性曹達や炭酸曹達を負荷して果してこれが重炭酸曹達による尿 pH の最大値と異なるかどうかにか就き検討して見る必要がある、又この様に用うるアルカリの種類を変える事によって腎のアルカローシスに対する反応が血液及び尿の pH の値に関係するものであるのか、又はアルカリ量そのものが関係するものか等に就いて検討も可能である。

この様に代謝性アルカローシスに際する酸塩基平衡調節機構の本能をさぐる為に著者はアルカリとして等張性の苛性曹達溶液と炭酸曹達溶液を用いた場合に就いて第1報と同様の方法によりその血液及び尿の酸塩基平衡の変化を追究することとした。

II. 実験方法

実験動物は雑種成犬を用いて、先に重炭酸曹達注入実験に際して使用したと同様の代謝測定箱内に一定食餌を与えて飼育した。そして連日尿を採集し、酸塩基根の排泄の状況を測定した。

斯くして酸塩基代謝が略一定に保った後に一定量の等張性のアルカリ溶液 (苛性曹達及び炭酸曹達) を静脈内に持続注入し、注入中及び注入後の生体液酸塩基平衡の変化、尿の酸塩基根排泄の状況等を観察した。此等の細部に就いては全く第1報¹⁾と同じであるがその大要のみ記すると次の如くである。

A) 酸塩基根代謝測定法

実験食餌は重曹注入実験時と全く同様の食餌

* 京都府立医科大学第1生理学教室 (吉村寿人教授
[昭和35年9月19日受付])

を一定量毎日与えた。採尿は24時間の全尿を流動パラフィンを入れた採尿瓶に集めた。そして後記の如くして血液及び尿を分析した。

B) アルカリ負荷実験法

a) 苛性曹達負荷実験法

4匹の成犬に就いて、等張性(0.16 N)のNaOH溶液を1.8-19.8 mEq/kg 注入した。注入に際しての麻酔、採血、採尿方法等は NaHCO_3 注入実験に行なった方法と全く同様である。

b) 炭酸曹達負荷実験法

5匹の成犬に就いて、等張性 (0.12 Mol) Na_2CO_3 溶液 4.7-33.0 mEq/kg を注入した。注入に際しての各種方法は前述の NaOH 注入実験と全く同様である。

C) 血液及び尿成分の測定項目並びに測定方法

以上の実験に於いて採取した血液に就いて血清を流動パラフィン下に分離して、その比重、

pH, 総 CO_2 濃度, Na, K, Cl, P, Inulin, Creatinine 濃度を測定した。その方法は全く第1報¹⁾と同様である。

次に尿の測定項目としては尿量, pH, 総 CO_2 濃度, Na, K, Cl, P, Inulin, Creatinine, NH_3 滴定酸度等を定量した。その方法は第1報¹⁾と全く同様であるので本論文では省略する。

Ⅲ. 実験成績

本研究は犬に就いて毎日代謝の状況を観察しながら、その途中で一定量の等張性の苛性曹達及び炭酸曹達溶液を静脈内に注入した。

そこでこの成績を 1) 苛性曹達及び炭酸曹達注入時に於ける体液酸塩基平衡の乱れとこれに対する生体の反応, 2) 苛性曹達及び炭酸曹達注入後の酸塩基根の代謝の状況, の2項目に分けて述べる事にする。

A) アルカリ注入時の体液酸塩基平衡

a) 苛性曹達注入時の体液酸塩基平衡

NaOH 注入時の体液酸塩基平衡の変化についての成績は第1図に示されている如く、注入時間と共に血清 pH は上昇し、Alkalosis を来た。この状態は注入終了後もしばらく持続し、pH の回復は可成り遅い。HCO₃ 濃度も注入時間と共に増加するがその程度は比較的少ない。血清 Pco₂ は一般に信じられた様に上昇する⁴⁾のではなく、むしろ低下する傾向が見られる。これは恐らく $\text{NaOH} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{NaHCO}_3$ なる中和が進行する為であって、これにより血清の遊離 CO_2 を減じて NaHCO_3 濃度の上昇を来すのである。其の他血清 Na, K, Cl 等の濃度の変化は NaHCO_3 注入時と略同様であって、Na 濃度は殆んど変化しないが、K, Cl 濃度は共に減少する。

次にこの際の尿の変化に就いては、尿の pH も血液 pH の上昇に伴い次第にアルカリ性尿を来し上昇する。そして pH 8 の附近に迄達すると以後は殆んど変化せずして恒定して来る傾向がある。これは尿の pH がその最大限度に達する為であって、これに関しては後に詳しく述べる事にする。又尿 HCO₃ 濃度及び排泄量も尿量

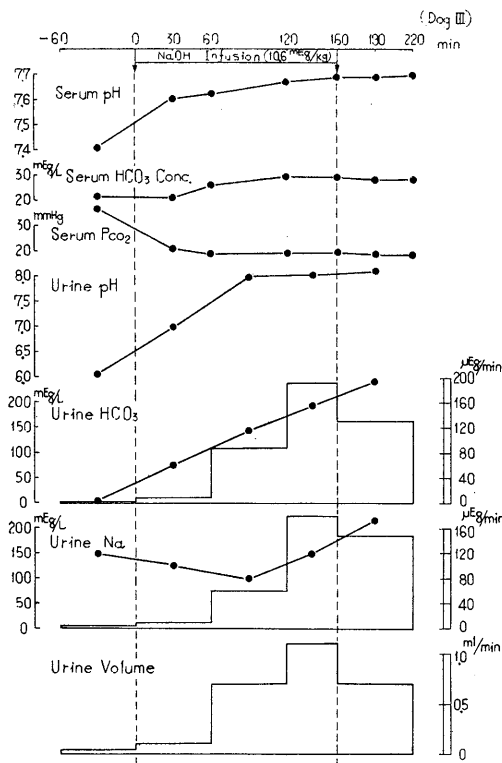


Fig. 1.

Changes in acid-base balance in blood and in urine of dog infused NaOH solution.

と共に著しく増加し、腎はアルカリ排泄に力めるのであるが、この HCO_3^- 排泄量も又一定値に達せんとする傾向があるが、これも後に詳しく述べる。而してこの際尿の Na , K の排泄も尿量増加に伴い増加するが Cl は濃度が低下し、尿量が増加するにも拘わらずその排泄量は殆んど変化しない。

以上 NaOH 注入時の血液及び尿の酸塩基平衡の一般的な変化を1例の犬に就いての成績を述べたが、他の犬に於いても略同様の結果である。ただ NaOH の注入量が異なる為に、血液及び尿の酸塩基平衡の変化の大きさが異なる事は当然であるが、これに就いては後に Na_2CO_3 や NaHCO_3 の注入例を比較して總括的に論ずる事にする。

b) 炭酸曹達注入時の体液酸塩基平衡

Na_2CO_3 注入時の血液酸塩基平衡の変化に就いての成績は、第2図に示されている。血清の pH , HCO_3^- 濃度等の変化は NaOH 注入時と同様であって何れも一定の最高値に達して恒定せんとする傾向がある。其の他血清 Na , K , Cl 濃度の変化も NaOH 注入時の場合と同様の傾向である。又血清 PCO_2 は NaOH 注入時の様に特に急激ではないが徐々に低下する傾向がある。これも次の反応 $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow 2\text{NaHCO}_3$ が進行する為であろう。

次にこの場合の尿の酸塩基平衡の変化に就いての成績は同図に示されている如く、尿の pH , HCO_3^- 濃度、および排泄量等は何れも上昇し、 NaOH 注入時と同様の傾向を示す。そして一定値に到達して恒定せんとする傾向が見える。

尿の Na , K , Cl 等の尿中濃度やその排泄量の変化にも NaOH 注入時と同様であるが、 Na 排泄量の増加は NaOH 注入時よりも急に上昇する傾向が見られる。

以上は Na_2CO_3 注入時に於ける血液及び尿の酸塩基平衡の変化を1例の犬に就いて成績を述べたが、他の例に於いてもその負荷量の変化に伴う乱れの大小の度合が異なる他は殆んど同様である。

要するにアルカリ注入時に於ける血液および

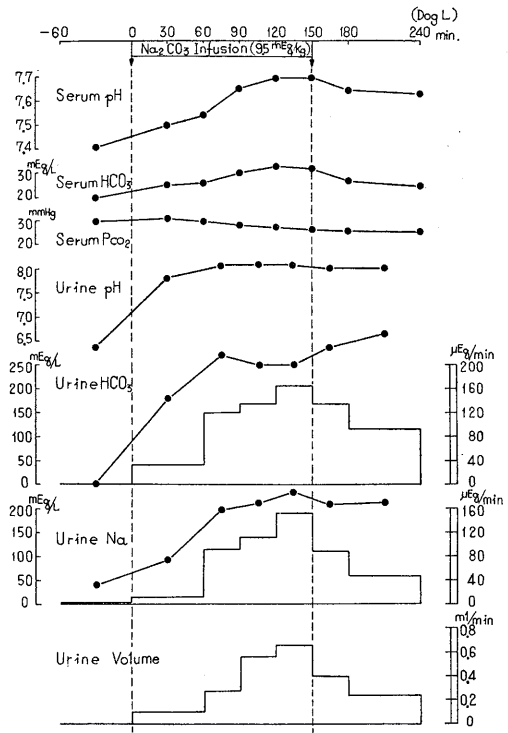


Fig. 2.

Changes in acid-base balance in blood and in urine of dog infused Na_2CO_3 solution.

尿の酸塩基平衡の変化は NaHCO_3 , NaOH , Na_2CO_3 の3者共に注入に従い生体は著しい Alkalosis を来し、血液および尿の pH は上昇し、 HCO_3^- 濃度及び排泄量が増し、一方 Cl は濃度及びその排泄量が減少する。生体はこの様に反応するのであって、ややその程度は異なるが3種の場合いずれも略同様の経過及び傾向をとる事が明らかになった。

c) アルカリ注入時の血液、尿の pH 及び HCO_3^- の最大値

上記の如く血液及び尿の pH 及び HCO_3^- 濃度又はその排泄量はアルカリ注入量が多くなると或る一定値に達して恒定せんとする傾向があったが、これを更に確かめるために第3図を作った。

先ずアルカリ注入中の各段階に於ける血清 pH 及び HCO_3^- 濃度と NaOH , Na_2CO_3 , NaHCO_3 の負荷量との関係は図の左側に示されている。

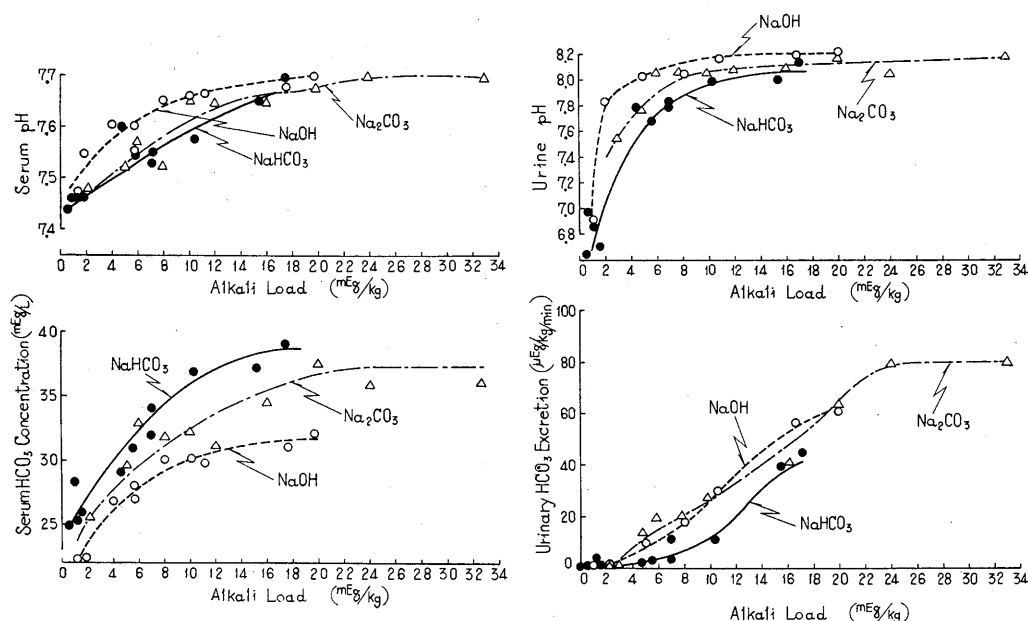


Fig. 3.

Changes of acid-base balance in serum and urine at the end of alkali infusion.

図示の如く何れのアルカリ注入の場合にも血清 pH は 7.7 が最大値であり、 HCO_3^- 濃度の最大値は NaHCO_3 注入時は 39 mEq/L, Na_2CO_3 の場合は 37 mEq/L, NaOH の場合は 31 mEq/L である (第1表). 而してこの pH に達する速度はやはり pH の最も高い NaOH 注入の場合が最も速くであって、約 10 mEq/kg 以上の注入に於いて、又 Na_2CO_3 注入時には約 15 mEq/kg 以上に於いて、 NaHCO_3 注入時には約 17 mEq/kg 以上にて最大値に達し前2者に比べて最も遅い。血清 HCO_3^- 濃度の最高に達するアルカリ負荷量も大体これと同様であって、この最高値が血液 pH 値に伴ったものであることが明らかである。

而して血清の HCO_3^- 濃度の最大値は NaHCO_3 注入時が最大であり、 NaOH 注入時に最小であるのは、 NaOH を注入しても第1表に示した様にその pH は高いが、これが血液中にて CO_2 により中和されて始めて NaHCO_3 を生ずる為である。従って CO_2 濃度も減少するから、その pH は可成り高い値を示すが、 HCO_3^- 濃度としてはむしろ NaHCO_3 を直接注入したものよ

Table 1.

Maximum pH and bicarbonate concentration in serum and urine.

	Alkali Solution Conc.	pH	Alkali Load in Serum (mEq/kg)	Maximum pH in Serum	Maximum HCO_3^- Conc. in Serum (mEq/L)	Maximum pH in Urine	Max. Conc. of HCO_3^- in Urine (mEq/L)	Max. Excr. Rate of HCO_3^- in Urine ($\mu\text{Eq/kg/min}$)
NaHCO_3	0.16N	8.4	05-173	7.7	39	8.1	100	45
NaOH	0.16N	11.3	18-198	7.7	32	8.2	200	60
Na_2CO_3	0.12M	10.5	48-330	7.7	32	8.2	300	80

りも低くなるのである。又 Na_2CO_3 注入の場合には丁度この両者の中間の態度をとって HCO_3^- 濃度が両者の中間値に達するのであろう。

然らば何故に血清 pH のみが pH 7.7 の一定値を保つかに就いては考按にて論ずることにする。

以上と同様にアルカリ注入中の各段階に於ける尿 pH 及び HCO_3^- 排泄量とアルカリ負荷量との関係を調べたのが第3図の右側に示されている。尿 pH とアルカリ負荷量との関係は血清の場合と同様に何れのアルカリでも pH 8.2 附近で最高値に達して平衡する。但しその最高値に達する速度は NaOH 注入時が最も速やかであり、約 6 mEq/kg 以上負荷に於いて、又 Na_2CO_3 注入時もこれと略同程度の負荷にて、 NaHCO_3

注入時が最も遅くて約 7 mEq/kg 以上で最高 pH に達する。

この pH の最大値が一定である理由は考按にて論ずるが、更にここに付け加えたいことは NaOH 注入の場合でも Na_2CO_3 注入の場合でもその注入の最大量は 20 mEq/kg に及んだのであるが、1 例もアルカリ注入に依って死亡した犬はなく、又これによって文献で報じられている様な痙攣もみとめられず、ただ Na_2CO_3 の注入に於いて 33 mEq/kg 注入した犬が注入終了後約 2 時間に死亡しただけである。これはアルカローシスそのものの原因で死亡したとは考えられない。それは血清 pH も、 HCO_3^- 濃度の最大値も (pH = 7.74, $[\text{HCO}_3^-] = 34.8 \text{ mEq/L}$) 20 mEq/kg 以下の注入の場合と全く同様であるからである。

ただこの場合には身体各臓器は非常に発熱し、直腸、腹腔温は 44°C に達している。

恰かもアルカリが酸により中和されて中和熱を發したかの感じであった。然かも血液は溶血し、その臓器は鬱血及び出血をみとめた。

この場合の各臓器の切片をとって検した組織像の所見は次の如くである。

Histologic Findings

- Lung ; Congestion and Acute Atelectasis.
- Stomach ; Lymphapparatus Increased, otherwise No Abnormality.
- Liver ; Focal Necrosis and Hyperemia (Arterial as well as Venous).
- Kidney ; Congestion and the Filtration of Small Amount of Protein out of Glomeruli.
- Pancreas ; No Abnormality.

従って恐らく各組織がアルカリにより溶解し始めた為に遂に中枢が侵され、呼吸麻痺により死亡したものと考えられる。

次に尿への HCO_3^- 排泄量との関係を見ると負荷量と共に増加して次第に最高値に達して平衡する傾向があるが、その上昇の度合は pH に比

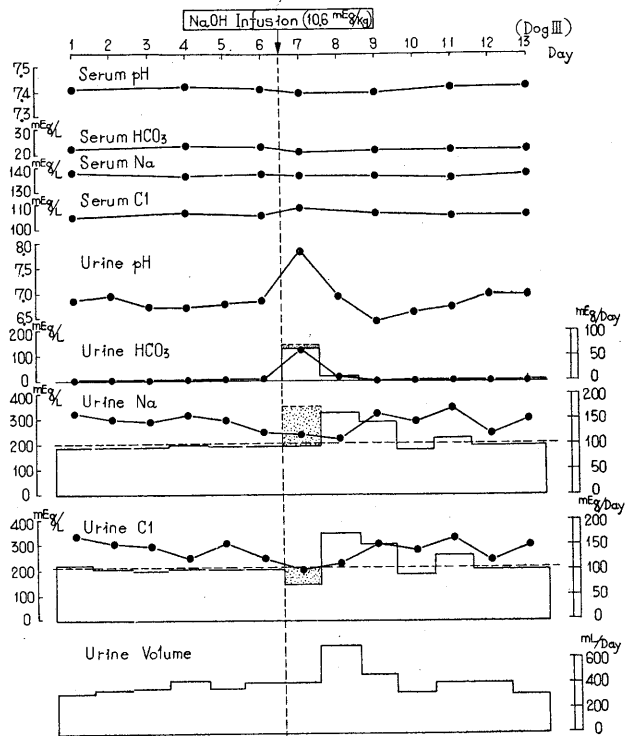


Fig. 4.
Diurnal alterations of acid-base balance in serum and in urine before and after NaOH infusion.

して徐々であり血清 pH が略最高に達しても、尙上昇をつづけてようやく最高値に達する傾向がある。従って負荷アルカリが最大であった Na_2CO_3 注入時にもその最大排泄量 (80 mEq/kg/min) に達しているが、NaOH や NaHCO_3 の場合には完全な最大値に達していない。而してこの上昇速度は NaOH が最も速であり、 Na_2CO_3 がこれにつき、 NaHCO_3 が最も遅い。

次に尿の HCO_3^- 濃度の上昇にも一定の限界がある様であるが、併し負荷量との関係を画くと円滑な曲線にならない。これは濃度が尿量に左右されるために変動が非常に大きく出て来るからである。ただ此等の成績よりその最大値を推定して第1表に掲げたが、 Na_2CO_3 注入例に於いて尿量の増加が非常に僅かであって濃度が 300 mEq/L であった。NaHCO₃, Na_2CO_3 注入時には尿量が多かったために完全な最大値は見られないのである。

B) アルカリ注入後の酸塩基根の代謝

以上はアルカリの注入時の体液酸塩基平衡の変化に就いて述べたのであるが、次に注入せる NaOH 及び Na_2CO_3 は如何に処理され、腎より体外に捨てられるのであろうか。これ等を明らかにする為にアルカリ注入後の血液酸塩基平衡の乱れの回復する経過や、尿への酸塩基根排泄の状況等を追求したので、その成績に就いて述べる事にする。

a) NaOH 注入後の酸塩基根の代謝

先ず血液の変化に就いて第4図の1例を見るに NaOH 注入時に於いて上昇した pH (第1図) は翌日24時間後には略正常に回復し、むしろ少々注入時より低くなる傾向がある。 HCO_3^- 濃度も略正常値に回復するが、むしろ注入前よりも減少する場合もあった。Na 及び K 濃度は大した変化なく、Cl 濃度のみは一般に上昇する傾向が見られた。これ等は NaHCO_3 注入時に説明したのと全く同様である。

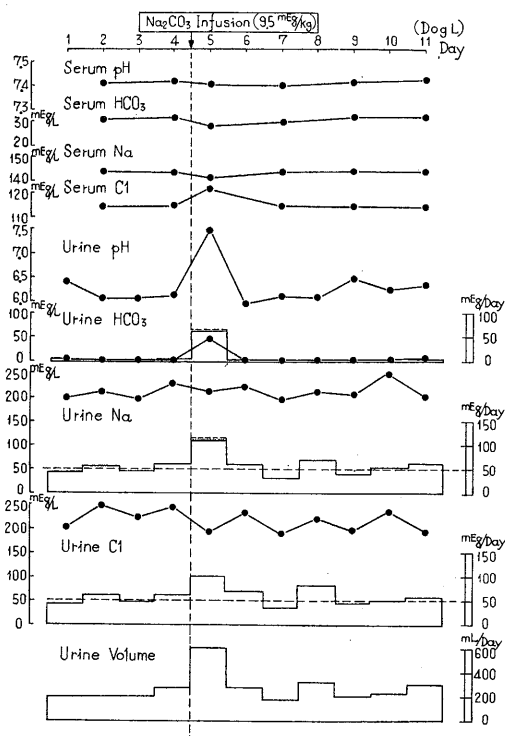


Fig. 5.

Diurnal alterations of acid-base balance in serum and in urine before and after Na_2CO_3 infusion.

而してこの場合の尿の変化を見ると、(同図) 注入後に於ける尿の pH は尚高値を示し著しいアルカリ性尿を呈するのであるが、後日を経るにつれて次第に一旦は注入前値より低下して再び回復して正常値に復する傾向が見られる。 HCO_3^- 濃度及びその排泄量もまた注入日の尿に於いて増加し、24時間以内に注入したアルカリの殆んどが排泄されて了うのである。

図のヒストグラムの中で点々を附したる部分は24時間以内に排泄されずに残った HCO_3^- 量である。次に Na に就いて見るに注入日24時間内に於ける排泄量は注入前とあまり変らない。従って図の点々で示した部分(詳細に就いては第1報参照)に示した様に注入せる Na 量は殆んど体内に蓄積されており、その排泄は2日目以後より増加し、3日目にその全てを排泄してしまうのである。この際の尿の Cl 濃度及び排泄量共にアルカリ注入前よりも減少する。従って図の点々を附した部分が示す様に或程度これが体内に蓄積して来る。そして2日目以後 Na 排泄増加と共に尿中に増加し漸次正常排泄量に回復する。本例は第1報の NaHCO_3 注入例(第1報, 第5図)と対応させる為に注入アルカリ量は 10.6 mEq/kg のものであって、その負荷アルカリ排泄過程の処理は NaHCO_3 注入時と同様である。ただ一般に言えば、 NaHCO_3 注入の場合には(第1報, 第2表)に示す如く、負荷 HCO_3^- の排泄量は24時間以内に完了するが、Na や Cl の排泄には数日間を要するものが多い。然るに NaOH 注入では後記第3表に示す如く Cl の蓄積は比較的少なく、且つアルカリ排泄の完了する日数は一般に速い。

b) Na_2CO_3 注入後の酸塩基根の代謝

先ず血液の変化を見るに第5図の1例(アルカリ負荷量 9.5 mEq/kg)に見る如く、その pH や HCO_3^- は NaOH 注入時と同様、一時上昇したものが24時間後には注入前よりむしろ低くなり、後速かに注入前値に回復する。又 Na, Cl, K 等の変化も全く NaOH や NaHCO_3 の場合と同様であるから、ここで繰返す必要はない。

この際の尿の変化に就いて同図を見ると、pH

は注入24時間の尿はアルカリ性を示し、後2日目には注入前値よりやや低下し、後に正常に回復する。 HCO_3^- の濃度及び排泄量も24時間に於いて増加し、注入量が殆んど全部排泄されてしまうのである。又Naに就いても図示の如く24時間以内に完全に排泄される。

然かも面白い事にはClの排泄は NaHCO_3 やNaOH注入の場合と異なり、むしろ増加している。

併し Na_2CO_3 注入中に於いてはClの逆吸収は増加しているのであって、24時間後になって見ると、これがむしろ増加しているのである。

このような変化は他の犬に就いても同様である。即ち Na_2CO_3 注入時には NaHCO_3 やNaOH注入時の変化が急速に進行すると言えるであろう。このことは後記第3表によくしめされているが、これに就いては後に詳しく論ずる事とする。

C) 注入せるアルカリの体液内分布とその排泄

以上はアルカリ注入による体液酸塩基平衡の乱れや、尿へのアルカリ排泄の状況等に就いての経過の成績を述べたのであるが、次にここに注入されたアルカリが生体液にて緩衝され、中和され、その後に更に腎により体外に排泄処理されて行く過程について第1報に於いて行なったと同様の分析を行なって見た。

その分析法の詳細は既に第1報¹⁾に述べたからここでは省略するがそれと同様の方法にて求めた。

注入前、後に於ける細胞外液中の各種イオンの分布状態の変化や、尿のイオン排泄の状態は第2表に示されている。そこに示された符号も前報と全く同様である。すなわち表の成績よりアルカリ注入終了直後に於ける細胞外液中のNa, K, HCO_3^- , Cl等の各イオン量をアルカリ注入量、尿への排泄量および注入前の細胞外液中のアルカリ保有量等より計算して見ると表の $[(A+B)-(D-C)]$ の値が得られる(但しこの場合に HCO_3^- 負荷量Aは注入せるアルカリが全部 NaHCO_3 になると仮定している)。

Table 2.

Changes of ion distribution in body fluid by alkali infusion (at the end of alkali infusion).

Dog	NaOH Infusion				Na ₂ CO ₃ Infusion		
	I	II	III	IV	K	L	N
Body Weight	7.8	6.6	7.1	6.1	6.6	5.9	5.7
Total Alkali Load (mEq)	1.8	4.6	10.6	19.8	4.8	9.5	20.0
Infusion Period (min)	60	90	160	210	60	150	120
Speed of Infusion (mEq/min)	0.19	0.32	0.41	0.59	0.08	0.63	0.17
B	Na ⁺	2628	2636	2524	2994	2756	3134
	HCO ₃ ⁻	500	512	487	440	415	427
C	Na ⁺	0.56	0.92	1.63	1.80	0.49	1.31
	HCO ₃ ⁻	0.02	0.03	0.05	0.02	0.	0.03
E	Na ⁺	0.57	0.91	1.60	5.74	2.06	5.25
	HCO ₃ ⁻	0.44	0.04	2.03	3.40	2.44	4.44
F	Na ⁺	+0.01	-0.01	-0.03	+3.94	+1.12	+3.92
	HCO ₃ ⁻	+0.42	+0.41	+1.98	+3.38	+0.14	+2.44
G	Na ⁺	2861	3097	3587	2738	3490	4800
	HCO ₃ ⁻	638	931	1275	2082	932	1986
H	Na ⁺	2832	2984	3268	3702	3384	4326
	HCO ₃ ⁻	521	570	783	1008	730	1344
I	Na ⁺	-0.29	-1.13	-3.19	+3.04	-1.06	-1.89
	HCO ₃ ⁻	-1.17	-3.61	-4.92	-10.74	-2.02	-3.07
J	K ⁺	+0.19	+0.10	+0.31	-0.36	+0.02	+0.35
	Cl ⁻	+0.75	+0.35	+2.28	+1.87	+1.17	+0.85
K	HPO ₄ ⁻	+0.29	-0.11	+0.05	-0.06	0	+0.11
	H ₂ PO ₄ ⁻	0.13	0.23	0.41	0.27	0.10	0.21
L	y (Na ⁺)	0.10	1.03	2.78	8.68	1.04	1.54
	x (HCO ₃ ⁻)	0	2.92	1.87	8.54	0.75	1.90

Remarks. A; Total alkali (NaOH and Na_2CO_3) load. B; Control value in ECF before alkali infusion. C; Mean urinary excretion before alkali infusion. E; Estimated value in ECF at the end of alkali infusion. F; Ion transported into cells. H⁺; Retained acid (Titratable acidity + NH_3) during alkali infusion. x; HCO_3^- diffused into cells. y; Na^+ diffused into cells.

これと実測値(E)との差(F)は夫々イオンが細胞内液へ入ったり(負符号)、又は細胞内液より游出した(正符号)結果である。又これより細胞内外液に交換した陰陽イオンの値を引き去った残りの量(x)と(y)はアルカリ(NaHCO_3 の形をとり)そのままの形で細胞内液中に入って中和されたものである。

以上に於いて中和されたアルカリが更にどの様に処理され、排泄されて行くのかを詳しく時間的経過を追求したのが第6図に示したものである。この図は第1報に於いて細胞外液、細胞内液、及び腎への排泄の状況を時間的に計算したのと同様にして画いたものである。

図示の如くNaOHや Na_2CO_3 注入時の経過

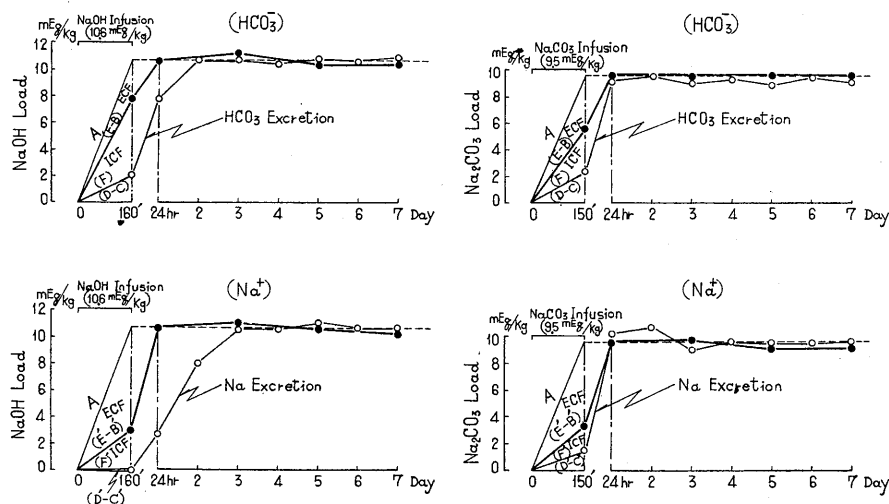


Fig. 6. Time course of alkali excretion after alkali infusion.

も NaHCO_3 注入時の経過と略同様に過剰のアルカリは全部体液中にて炭酸により中和されて、 NaHCO_3 となると考えると、此の HCO_3^- 過剰量は注入終了直後に於いては細胞外液と細胞内液中に侵入したものが大部分であって、腎より排泄されているものは 20% 以下に過ぎない。

そこで第3表に於いてアルカリ注入終了直後に於いて細胞内に入った HCO_3^- 量の負荷アルカリに対する比率を求めると NaOH 注入時にはその比率が最も高く、 Na_2CO_3 注入時にはこれについている (但しこの場合に注入せる NaOH が全部 NaHCO_3 になったかどうかは問題であるから実際に細胞内に侵入せるものはこれより少ないであろう)。又第1報、第2表には NaHCO_3 注入時の成績が示されているが細胞内侵入の比率は Na_2CO_3 注入時と大きい差がない。然るにこれが注入24時間後に於いては、その殆んどが体内より姿を消して、腎より排泄されてしまうのである。図の NaOH の例はその排泄の最も遅れた1例であるが注入後2日目にはすでに排泄が完了している。多くの例では24時間後には排泄完了している。

以上は HCO_3^- 排泄の状況であるが、一方注入せるアルカリの陽イオンである Na の注入完了直後に於ける経過は NaOH 注入の場合に

Table 3.
Neutralization of alkali in body fluid and its excretion after alkali infusion.

	NaOH Load				Na ₂ CO ₃ Load		
	I	II	III	IV	K	L	M
Dog							
Total Alkali Load (mEq/kg)	1.8	4.6	10.6	19.8	4.8	9.5	20.0
Body Weight (kg)	7.8	6.6	7.1	6.1	6.6	5.9	5.7
In Alkali Infusion	In ECF	0.21	0.58	3.26	5.68	2.64	3.17
	In ICF	1.17	3.61	4.92	10.74	2.02	3.07
	Changes of Excretion	0.47	0.41	1.88	3.38	0.14	2.44
	Excretion (%)	(25.5%)	(8.9%)	(18.6%)	(17.0%)	(2.9%)	(27.0%)
End of Alkali Infusion	In ECF	1.50	3.48	7.44	7.08	3.97	6.49
	In ICF	0.29	1.13	3.19	8.78	1.06	1.89
	Changes of Excretion	0.01	-0.01	-0.05	3.94	-0.25	1.12
	Excretion (%)	(0.8%)	(-0.3%)	(-0.7%)	(19.8%)	(-2.5%)	(5.6%)
24 hour after Alkali Infusion	In ECF	0.01	0.61	1.38	0.26	0.44	0.96
	In ICF	0.75	0.35	2.28	1.87	1.17	0.85
	Changes of Excretion	-0.01	-0.61	-1.40	-0.26	-0.44	-0.85
	Excretion (%)	(-0.1%)	(-9.1%)	(-13.6%)	(-13.1%)	(-4.4%)	(-10.5%)
Completion of Alkali Infusion	In ECF	-0.25	0.69	0.06	0.67	0.68	1.11
	In ICF	0.30	-0.71	3.31	-0.95	0.72	-0.31
	Changes of Excretion	1.75	4.58	7.23	1.95	4.76	8.94
	Excretion (%)	(97.2%)	(99.7%)	(68.2%)	(9.8%)	(97.4%)	(44.0%)
24 hour after Alkali Infusion	In ECF	3.37	5.07	0.16	0.84	0.14	2.43
	In ICF	-4.34	2.18	1.00	-0.99	-2.80	-5.26
	Changes of Excretion	2.77	-2.85	2.37	1.95	7.36	12.43
	Excretion (%)	(15.3%)	(-6.2%)	(23.5%)	(9.8%)	(39.4%)	(62.0%)
Completion of Alkali Infusion	In ECF	3.37	5.07	2.86	0.84	-0.14	-2.43
	In ICF	3.83	3.86	6.06	1.58	0.71	-6.52
	Changes of Excretion	-3.45	-3.17	-6.36	1.41	1.07	-3.39
	Excretion (%)	(-19.2%)	(-6.9%)	(-60.0%)	(7.1%)	(10.7%)	(-16.9%)
Completion of Alkali Infusion	In ECF	2.4 hr	24 hr	2 days	24 hr	24 hr	24 hr
	In ICF	24 hr	24 hr	2 days	24 hr	24 hr	24 hr
	Changes of Excretion	2 days	2 days	2 days	24 hr	24 hr	2 days
	Excretion (%)	2 "	2 "	3 "	2 "	24 "	2 "

も、 Na_2CO_3 注入の場合にも NaHCO_3 注入時と略同様に可成り細胞内に侵入しているのである。

又 NaHCO_3 注入の場合に比して時に NaOH や、 Na_2CO_3 の方が細胞内に Na の侵入する速度が早いとは断言出来ない。それは第3表に於

いてしめたアルカリ注入終了直後に細胞内液中に侵入した Na 量と負荷 Na 量の比率を第1報, 第2表の成績と比較して明らかであろう。併し, 24時間以後に於ける Na の排泄は Na_2CO_3 注入時の方がむしろ速かであって殆んど全部排泄されている。NaOH 注入時の場合には, 2-3 日おくれるが, それでも NaHCO_3 注入時に比して速かであって, NaHCO_3 注入時の場合の Na 排泄は 3-7 日を要する事は第1報に述べた所である。

以上の事実は第3表の下段に示した回復完了日数に詳しく示されている。

Ⅳ. 考 按

以上著者は犬に等張性の NaOH 及び Na_2CO_3 溶液を色々の量に静脈内に注入し, 実験的に代謝性アルカローシスを起させた場合の体液酸塩基平衡調節作用の状況や, 腎のアルカリ処理状況及び血液や尿の pH, HCO_3^- 濃度並びに尿の HCO_3^- 排泄量の最大値等に就いて観察した。

そしてこれを第1報にて述べた NaHCO_3 注入時の成績を比較した。

その結果知り得た主要なる事実を挙げると, 次の如くである。

1) NaOH 及び Na_2CO_3 溶液を注入すると先ずこれは体液中の遊離 CO_2 と反応して中和されて, NaHCO_3 を生じ, その濃度を高めると共に Pco_2 を減じ, pH の上昇を来す。又尿に於いても NaHCO_3 の排泄量が増加して尿 pH の上昇を来す。併し血液および尿の pH や血清 HCO_3^- 濃度の上昇には一定の限界値が存在し, HCO_3^- 排泄量も又一定の限界に達せんとする傾向がある。

2) 注入せるアルカリは細胞内にも侵入して中和されるが, これは NaOH 注入の場合が最も速かであって, Na_2CO_3 注入時にはやや侵入がおくれる。 NaHCO_3 注入時には Na_2CO_3 注入時と大差はない。

3) NaOH 又は Na_2CO_3 の負荷に対して腎は NaHCO_3 負荷の場合と同様に HCO_3^- の速かな排泄と Cl の逆吸収の促進を来し, 体内の

過剰の Na を一応 Cl と平衡せしめ, これを漸次に体外に排泄する。併し, この場合に負荷アルカリが NaHCO_3 の場合と NaOH 又は Na_2CO_3 の場合とではアルカリ処理の速度が異なり, NaOH や Na_2CO_3 注入の場合には HCO_3^- 排泄につぐ Na, Cl の排泄が速かであって, 殊に Na_2CO_3 の場合が最も速かに処理される。

そこで以上の3つの事実就いてその理由乃至は機転に就いて論じて見度い。

先ず第1に血液 pH や血清 HCO_3^- 濃度の限界値のある理由につき論ずるに, Peters and Van Slyke の著書⁶⁾によれば人工的な過呼吸により上昇した血液 pH の限界は 7.8-7.9 であると言ひ, 又幽門狭窄により生じた Alkalosis に際し, その血清 HCO_3^- 濃度は 47-52 mEq/L に迄上昇したと言う。此等は臨床的に見た人体の Alkalosis であるから, 著者の成績とはやや条件が異なるが, 併し著者の得た血液 pH の最大値は略文献値に一致し, 血清 HCO_3^- 濃度の最大値はやや文献値よりも低い。但しこの内で血清 HCO_3^- 濃度は注入せるアルカリ溶液が等張性であり, 又 NaOH や Na_2CO_3 はそれが総て NaHCO_3 に変るとは限らないから, これが文献値と異なる事は当然と言えよう。

血液 pH が 7.7 を最高とする理由に就いて考えるに, 先ず血液中にては負荷せるアルカリは重炭酸塩として第1次解離の平衡を保つから血液 pH は血清 HCO_3^- 濃度との間に次のごとき Henderson-Hasselbalch の平衡が成立する筈である。

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

而して $\text{pK}' = 6.1$ (37°C) であるから仮りに $[\text{HCO}_3^-]$ が $[\text{CO}_2]$ の 100 倍に上っても, $\text{pH} = 8.1$ であって, 炭酸が第2段階解離に移行する為には次の如く, 更に CO_2 が強力に ($2\text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{Na}_2\text{CO}_3$) 脱出しなければならない。併し生体内では絶えず CO_2 を発生してアルカリ中和に働くのであるから, 特別な理由の無い限りそれ程激しく CO_2 脱出が起る事は考えられない。従って炭酸は第1次解離の平衡を保つもの

と考えられる。故にその最大 pH は重曹溶液の pH 乃至はそれ以下に止まるのは当然である。

上記の如く炭酸の第1解離指数は血液中にては 37°C で 6.1 とされているが、第2解離指数の血中の値は充分明らかでない⁷⁾。今仮りに $\text{pK}_2=10$ とすると NaHCO_3 溶液の pH は 0.1 N 溶液にて 8.1, 0.3 N 溶液にて 8.3 である。

而して第1表に示した様に尿の HCO_3 濃度の最大値は 0.1-0.3 N/L であるから尿の pH の最高値が 8.2 であるのは正にそのために外ならぬ。

併し血液 pH が夫れよりも更に低い 7.7 を最高とする事はこれのみにては理解出来ない。

前述の如く注入せるアルカリは速かに尿に排泄され、これはアルカリ負荷量が多い程速かに排泄される。従ってアルカリ注入量が増しても一定量以上は血液に残らない為に血液 pH も一定値に止まると考える事が出来る。

併し前記第2表に示した様に負荷量が多い程アルカリ注入終了直後のアルカリ残存量も多くなっている。そこで問題は体内に入ったアルカリが如何にして緩衝されるかと言う事である。前記の如く体内に入ったアルカリは直ちに細胞外液のみならず、細胞内液にも侵入して中和される。殊にアルカリは細胞内によく侵入するから恐らくこの細胞内液の緩衝作用が働いて来るために血液 pH を上昇し得なかったものと理解す可きであろう。

而してこれが NaOH 注入に際して最も速かに又 Na_2CO_3 注入時にはこれにつぎ、 NaHCO_3 注入の時には最も遅く一定値に達し、この順序が注入液の pH の順序になっている事、然かもいずれも同一の pH 7.7 を最高とする事は多分細胞内液の緩衝価はこの pH 附近で非常に強くなる特性を有するのであるまいかと考えられる。このように考えさせられる今1つの根拠は NaOH や Na_2CO_3 の注入量を増して死に到らしめても血液 pH はその極大値以上にはならなかったし、又各臓器組織にアルカリが侵入して著しい発熱が見られ、細胞内液による中和事実が明らかであるからである。

次に尿の pH の限界値が 8.2 附近である原因については既に述べたが NaHCO_3 排泄量に一定の限界値が存在する理由もこれに関係がある。既ち尿 pH が最大の 8.2 附近に一定しているとすればその HCO_3 濃度と遊離 CO_2 濃度の比はこれにより定まる訳である。生体内にては血液 Pco_2 は特に一定に保たんとする傾向があるから、尿の Pco_2 もそれと余りかけ離れては存在しないから HCO_3 濃度にも一定の限界が存する筈である。ただ腎の水分逆吸収の如何により尿の稀釈濃縮が現われると、 $[\text{HCO}_3]/[\text{CO}_2]$ の比は不変であるから pH 値に変化はなくとも $[\text{HCO}_3]$ の値そのものは可成り変化し得る。但しこの場合稀釈された時には尿量が多く、濃縮の時には濃度は高くなるが尿量が少なくなる傾向があり、従って HCO_3 濃度に尿量を乗じた HCO_3 排泄量そのものは一定値になる訳である。

これが先の実験成績に於いて述べた尿 HCO_3 濃度に変動があるに拘わらず排泄量が一定の最大値に達せんとする傾向のあるゆえんであろう。

第2のアルカリ注入に際してこれが細胞内に侵入する速度がアルカリの種類により異なる事実に關しての理由は、前記のごとく NaOH や Na_2CO_3 を注入した場合には体内に於いて体液中の遊離 CO_2 を結合して NaHCO_3 を生じ、その pH の平衡を保つと言う事実に注目しなければならない。即ちこの場合には体液中の遊離 CO_2 濃度は正常値以下に減少するから、 HCO_3 濃度がそれ程高くなくとも $[\text{HCO}_3]/[\text{CO}_2]$ の値が上昇し、これにより血液 pH 値が限界値に到達する事となる。従って NaOH を注入せる場合にはこれが全部 NaHCO_3 にならずに可成り NaOH そのものの形にて中和されるものもある訳である。

又 Na_2CO_3 注入の場合でもその程度は NaOH より少ないであろうが Na_2CO_3 がそのまま残る事が考えられる。然かるに第3表の計算に於いては注入せる NaOH や Na_2CO_3 が全部 NaHCO_3 になったものと考え、血液中の量が少ない時に

は細胞内に入ったか、尿に排泄されたか何れかであると考えて細胞内侵入量を計算したのである。 Na_2CO_3 の場合にはその半量の炭酸根は現存するからよいとしても、 NaOH の場合には全然 HCO_3^- と平衡しない Na^+ が可成り NaHCO_3 として過剰に見積られている。従ってこの場合に計算上は HCO_3^- が細胞内液中に侵入したと見積られる訳である。これが NaOH 注入時に特に細胞内に速かに侵入した様な成績を得た第1の理由である。その他に NaOH はその陰イオンの透過性が高いため最も容易に細胞内に入る

ものと考えられる。併し Na_2CO_3 の場合にはこれが、 NaHCO_3 になったとしても陰イオンが可成り大きく、その細胞内透過性が OH^- 程に速かではないと考えられる。これ等が上記の細胞内中和速度が負荷アルカリの種により異なる成績を得た理由であろう。

第3に注入せるアルカリが腎より排泄される速度が異なる原因に就いては、先ず此等のアルカリ負荷時の腎機能の変化に就いて考察しなければならない。先に腎はアルカリ負荷が増加すればその HCO_3^- の逆吸収を減じ、逆に Cl^- の逆

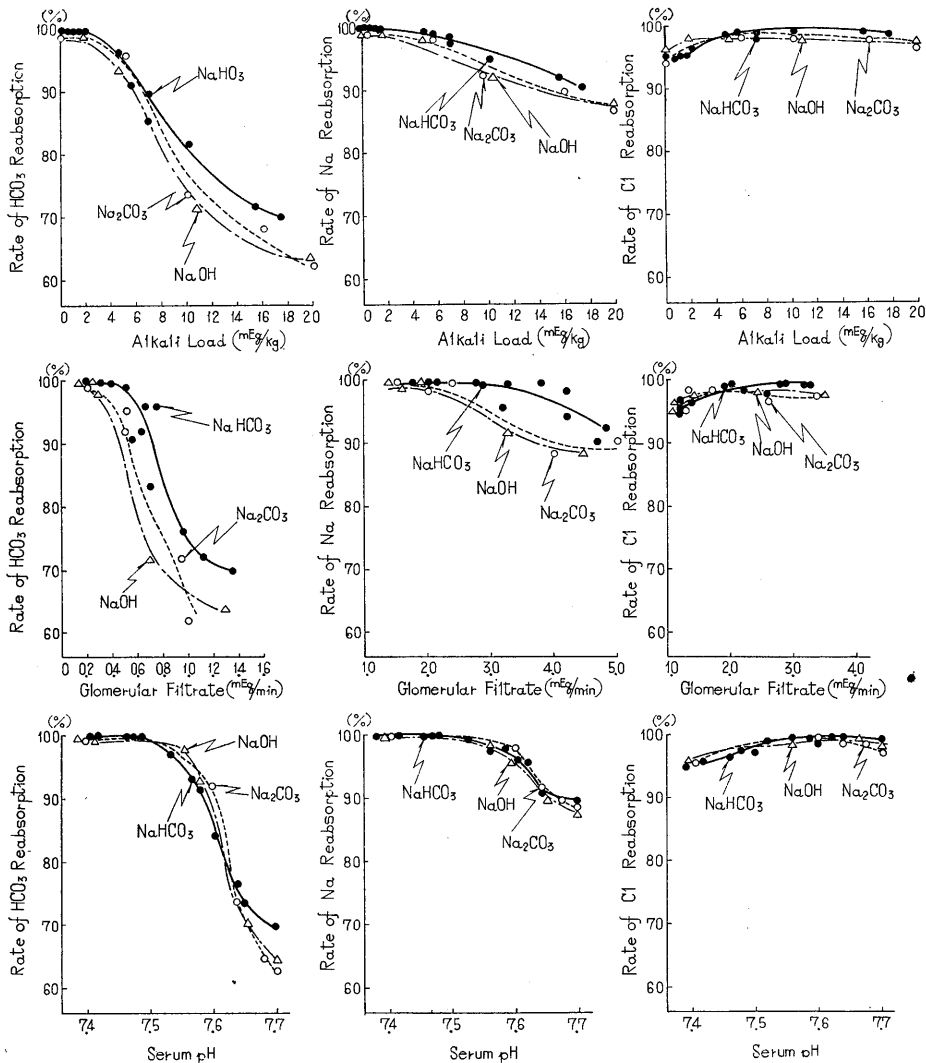


Fig. 7. Comparison of renal responses to various sort of alkali loading.

吸収を増加することは第1報に於いて述べた所であるが、今この様なアルカリ負荷量と Na , HCO_3 , Cl の逆吸収率との関係や、これらの血管毬濾過量と逆吸収率との関係及び血液 pH とこれらの逆吸収率との関係を3種のアルカリに就いて比較して見た。

第7図は体重 kg 当りアルカリ負荷量とアルカリ注入期間中の腎に於ける Na , HCO_3 , Cl イオンの平均逆吸収率 (血管毬のイオン濾過量より尿排泄量を差引いて逆吸収量を算出し、これを濾過量の%比率にて示す) との関係を示す。この関係を注入終了直後の値より算出して見たものである。

図に明らかな如く、 HCO_3 や Na の逆吸収率は明らかに NaOH や Na_2CO_3 注入時の方が NaHCO_3 注入時よりも速かに負荷量の増加に伴って減少して行く。一方 Cl の逆吸収率の増加も NaOH 注入時の方が他のアルカリよりも敏感である。

要するに腎のアルカリ処理機能は負荷されたアルカリの種類によってその敏感度や働きの大きさが違って来るのである。この差が何に基因するかに就いて考えるに、それには先ず如何なる要因が Alkalosis に際して Na , HCO_3 , Cl の逆吸収率を来たして来るのかを明らかにしなければならない。これに関しては Orloff⁸⁾ は細胞内の K 濃度が HCO_3 の逆吸収に関係し、細胞が K 欠乏に陥る時は HCO_3 の逆吸収が高まると述べている。又 Pitts⁹⁾, Gilman¹⁰⁾ 等は血液の Pco_2 が HCO_3 の逆吸収に重要な関係があり、 Pco_2 が高い程 HCO_3 の逆吸収が高まると言う。併し此等は K 欠乏や K 過剰が起った時とか、呼吸性アシドーシスに際する細尿管機能の変化であって、代謝性アルカローシスの場合とは自ら問題が別である。併し念の為に血清 K 濃度や、 Pco_2 と HCO_3 の逆吸収率との関係を調べた所、アルカリ注入によって K 濃度は減少するから、血清 K 濃度が減少する程 HCO_3 の逆吸収は減少する事になる。血清 K 濃度が減少すれば細尿管細胞の K 濃度は減少する事はあっても増加する事は無いと考えられるから、この逆吸収率の低下は細胞内 K 濃度の変化によるものではないと考え

てよいであろう。

又事実血清 K 濃度と逆吸収率との関係は負荷アルカリの種によって異なり、血清 K 濃度がその主要因でない事を物語っている。

血液 Pco_2 との関係についても同様の本実験に於いてはアルカリ負荷によって反って血清 Pco_2 は減少しているのであるから、若しも、Gilman の言う様に血清の Pco_2 が HCO_3 の逆吸収を左右する原因になるものとすれば、この場合のアルカリ負荷に伴った HCO_3 逆吸収の減少が説明し得る訳である。そこで今回の実験に際してアルカリ注入終了直後に求めた血清 Pco_2 と HCO_3 逆吸収率の変化との関係を調べて見ると、 Pco_2 と HCO_3 の逆吸収率との相関は極めて悪く、血清 Pco_2 を以って HCO_3 の逆吸収を支配する主要因と見なす事は困難であった (ここに血清 K 濃度及び血清 Pco_2 と HCO_3 逆吸収率との関係についての図は省略する)。

そこで考えられる事は、Alkalosis に際する腎機能の変化は血液 pH の上昇そのものが主要因となっているのではないかと言う事と、アルカリ負荷によって Na , HCO_3 等の血管毬濾過量が増加し、これが細尿管への負荷を増す結果として逆吸収率を減ずるのではないかと言う2つである。そこで血管毬濾過量と逆吸収率との関係を見るに図の中段に示す如くこの場合も3種のアルカリの種により逆吸収率の変化に差が見出される。そして Na , HCO_3 の逆吸収率の減少はやはり負荷アルカリが NaHCO_3 の場合が最も鈍感であり、 NaOH が最も敏感であり、 Na_2CO_3 がその略中間であるが NaOH の夫れに近い。そこで最後に血清 pH と逆吸収率との関係を見たのが図の下段に示されている。

これに見る如く3種のアルカリによる差は殆んど見出されず、pH の上昇と共に HCO_3 や Na の逆吸収率低下はどのアルカリも一様に一致して下って行く、つまりこの逆吸収率の低下を支配する最も有力な因子は血液 pH の上昇であることが明らかになった訳である。又アルカリ負荷による Cl の逆吸収率増加も同様に血液 pH 上昇に伴っており、アルカリの種による差

が認められないのである。

要するにアルカリ負荷を行なった場合に、その血液 pH が変化するから、これが細尿管細胞に働いて HCO_3^- や Na^+ の逆吸収を減じアルカリ排泄を促進し、又は Cl^- の逆吸収を増加させて Cl^- を体内に保たんとするのである。而してアルカリの種によって腎のアルカリ処理機能に差があったのは、血液 pH の変化が負荷アルカリの種によって差があるためであって NaOH は最も血液の pH を早く上昇させて腎機能を最も敏感に変え、逆に NaHCO_3 による血液 pH 上昇は最も鈍感であるからアルカリ処理機能の変化も鈍感である。而して丁度 Na_2CO_3 はその中間に当たっている。

血液 pH の上昇が何故に HCO_3^- の逆吸収を減ずるかは不明であるが、若しも細尿管細胞内の pH がこれに伴って変化し細胞内の HCO_3^- を中和して H^+ の減を来し、 Na^+ と H^+ との交換過程を抑制すると考えると一応説明がつく。併し NaCl の逆吸収の促進が何故に血液 pH 上昇に伴って現われるかはこれだけでは不明である。 HCO_3^- 逆吸収の減少に伴ってその代りとして Cl^- 逆吸収が増すと言う考えはアルカリ負荷に際して HCO_3^- 逆吸収率の低下が現われない間に Cl^- 逆吸収率上昇の現われる事実より一応否定出来る。従って pH 上昇によって細尿管細胞の Enzyme System の働きそのものが変化してこの様なアルカリ処理機能の変化が現われると考える事が最も合理的であろう。

最後に一度体内に蓄積された Cl^- が何故に再び体外に出されて行くかと言えば、Alkalosis が消失してこの様な細尿管細胞の Alkalosis に対する反応が減退する結果である。併し第5、第6図に示した様に血液 pH は NaOH 、 Na_2CO_3 負荷の何れの場合も注入の翌日には既に正常に回復しているに拘わらず、 Na_2CO_3 注入の場合の方が Cl^- 排泄は最も速かに進行し (第3表)、 NaOH 注入の場合はこれよりもおそく、 NaHCO_3 注入の場合には Cl^- 排泄は最もあと迄残る。その1つの原因としては上記のごとく NaOH や Na_2CO_3 負荷の場合には Alkalosis の発現が急

激であったからアルカリ排泄が速かに進行し、そのために全般的にアルカリ処理の経過が速かであって、 Cl^- 排泄も速かに増加して完全な回復が現われる事である。

これは血液 pH が腎のアルカリ処理の最も有力な因子であるとすれば当然の事である。

併し NaOH と Na_2CO_3 の両者を比較すれば前者の方が pH 上昇が急激であり、他の何れの機能も皆 NaOH 負荷の方が速かに経過しているに拘わらず、 Cl^- 排泄のみはむしろ Na_2CO_3 負荷の場合が速かである事はこれでは説明出来ない。

所が Na_2CO_3 の場合その負荷溶液を等張性 0.12 M (=0.24 N) 溶液にて行ない、他の場合 (0.16 N) に比して負荷アルカリの当量濃度が高い。つまり注入時の水分負荷量が比較的少ないのである。故にアルカリ注入による血清の稀釈度が少なく Cl^- 濃度の減少も第6図に見るごとく、他のアルカリ注入の場合よりも少ないのである。

従って血管透過量が等しければ当然 Cl^- の透過量が大きく、他の場合に比べて Na_2CO_3 負荷の場合には Cl^- の排泄が容易な条件にある訳であって、これが Cl^- 排泄を要する際に速かに進行する所以であろう。

V. 総 括

成犬に 1.8-19.8 mEq/kg の等張性の NaOH 溶液及び 4.7-33.0 mEq/kg の等張性の Na_2CO_3 溶液を静脈内注入し、実験的に代謝性 Alkalosis を起させた場合、血液及び尿の酸塩基平衡の変化や腎に於けるアルカリ排泄の状況を観察し、これを第1報に述べた NaHCO_3 注入の場合に比較して腎に於けるアルカリ処理機構を研究した。その主要なる結論は次の通りである。

1) NaOH 溶液及び Na_2CO_3 溶液の注入によって定型的な Alkalosis が起り、この場合にも NaHCO_3 注入時と同様に血液や尿の pH 及び HCO_3^- 濃度の増加に最大値が存在する事が明らかとなった。

血液 pH の最大値は 7.7、尿 pH は 8.2であっ

て血液 pH の最高値に達するのは NaOH の場合には約 10 mEq/kg の負荷に於いて, Na_2CO_3 は約 15 mEq/kg の負荷に於いて, 又 NaHCO_3 17 mEq/kg 以上である。

即ち注入液の pH が高い程早く一定に達する。この様な血液 pH の上昇に一定の限界を生ずるのは注入せるアルカリが体液殊に細胞内液により緩衝されるためであって, その緩衝作用は, pH 7.7 附近にて最大になるのであろう。又尿 pH に最大値を生ずるのはアルカリが体内で中和されて重炭酸塩となるからである。

この様な pH 上昇に伴い血清 HCO_3^- 濃度は NaOH の場合 31 mEq/L, Na_2CO_3 の場合は 37 mEq/L で最高に達する。これ等は NaHCO_3 の場合 (39 mEq/L) よりもやや低く一旦アルカリが CO_2 を中和してから HCO_3^- を生ずるためである。次に尿の HCO_3^- 濃度の最大値は変動が大きく一定しないが, 最大排泄量は約 80 mEq/kg/min と推定された。

2) NaOH 及び Na_2CO_3 の負荷に際して腎は直ちに Na, HCO_3^- の速かな排泄と Cl の逆吸収促進を来し, これによって体液の酸根を保存しつつアルカリの排泄を増して行く。そして過剰のアルカリ (HCO_3^-) が排泄し尽くされた後, 蓄積せる Cl の排泄を行なう。

3) この様なアルカリ処理機能は負荷せるアルカリの種によってその現われ方に遅速があり, NaOH 負荷時には負荷アルカリ増加に伴う HCO_3^- や, Na の逆吸収率の減少や Cl 逆吸収率の増加が最も敏感であり, NaHCO_3 は最も鈍感である。

Na_2CO_3 の場合はこの中間であり, むしろ NaOH の場合に近い。これに対し過剰 Cl の排泄には Na_2CO_3 の負荷時が最も速かであり, NaOH がこれに次ぎ NaHCO_3 負荷時が最も長く Cl が体内に残存する。

4) この様なアルカリ負荷時の Na, HCO_3^- の逆吸収率の低下や Cl の逆吸収率の増加は血液

pH の上昇によって強く支配され, 血液 pH の上昇の大きいもの程此等の腎機能によるアルカリ処理が強く行なわれる。そして此の様や逆吸収率の変化度と血液 pH との関係は負荷アルカリの種類に関係しない。従って血液 pH の上昇が細尿管細胞に働いてこの様なアルカリ処理を行なわしめるものと考えられる。ただ一旦体内に蓄積せる Cl がその後排泄される場合にはアルカリ負荷時の水分負荷量が影響し, 体液稀釈が最も少ない Na_2CO_3 負荷時が Cl の排泄を速に行ない易いのである。

5) 以上要するに Alkalosis に対する生体の反応は NaOH や Na_2CO_3 負荷の場合にも前報の NaHCO_3 負荷時と同様に 1) 細胞外液による中和, 2) 細胞内液による中和, 3) アルカリ過剰排泄と Cl (酸根) の蓄積, 4) Cl の排泄, の4段階にて行なわれるのであるが, この様な反応は注入せるアルカリの種類によって差を生ずるが, 結局は血液 pH の程度に関係し, 血液 pH 上昇によって腎機能に Alkalosis を防ぐ様な機転が現われる為である。

稿を終るに臨み, 終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜り, 且つ御校閲を賜った恩師吉村寿人教授に厚く感謝致します。

文 献

- 1) 湯浅 実(1960)日本生理誌 **22**, 1145
- 2) Mainzer, F. (1929) Biochem. Zeitschrift. **207**, 159
- 3) 吉村寿人(1948) pH の理論及び測定法(丸善版) 266
- 4) Singer, R. B. et al. (1956) J. Ci. Invest. **35**, 245
- 5) Best, C. H. and Taylor, N. B. (1955) Physiological Basis of Medical Practice, Baltimore. 852
- 6) Peters, J. P. and Van Slyke, D. D. (1932) Quantitative Clinical Chemistry. Vol 1. Baltimore. 941
- 7) 吉村寿人・舟木 広(1952) 溶液論及び界面現象(生理学講座版)
- 8) Orloff, J. (1957) Essays in Metabolism, Boston. 211
- 9) Pitts (1954) A Ciba Foundation Symposium On The Kidney, Boston. 125
- 10) Gilman, A. et al. (1953) Am. J. Physiol. **175**, 38

Summary

Isotonic sodium hydroxide (1.8-19.8 mEq/kg) or sodium carbonate (4.7-33.0 mEq/kg) being infused into dogs, disturbance in acid-base balance in blood and its restoration were observed.

Followings are outline on the result.

1) Blood pH increases after alkali infusion and attains its maximum value pH 7.7, with more than 10 mEq/kg (for NaOH) or 10 mEq/kg (for Na_2CO_3) loading.

The reason why the blood pH cannot increase over this level may be explained by a high buffer action of intracellular fluid.

Urine pH also increases and attains its maximum, pH 8.2, which corresponds its the pH of sodium bicarbonate solution.

Bicarbonate concentration in serum and excretion of bicarbonate in urine also have their respective maximum levels in association with their maximum pH.

2) As was noticed in previous experiments with bicarbonate loading, excessive excretion of Na and bicarbonate in urine appears immediately after alkali infusion with an increased reabsorption of chloride.

Excess of Cl retained in body fluid is excreted again after alkali excretion is completed. These changes in renal function are closely related with the grade of pH increase in blood, and thus the sensitivity of renal reaction differs according to alkalinity of loaded alkali.

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

心 房 内 の 興 奮 伝 播 612.172.6

Normal auricular activation process in the toad's heart

木 村 豊 (KIMURA-Yutaka)*

I. ま え が き

心臓の筋構築は、刺激伝導系と主働筋よりなり、その構造は極めて複雑で、興奮伝播様式もまた複雑である。しかしながら心臓内の伝播様式を明らかにすることは、心電図の解明に重要な意義をもっている。興奮伝播の実験は、Lewisら¹⁰⁾¹¹⁾によって始められ、Harris⁶⁾、Eysterら⁴⁾⁵⁾、Puechら¹⁶⁾によって、繰返して追求されてきたが、何れも心表面の誘導によって得られたもので、心表面の電位変化を観察したにすぎない。ところが、最近になって多極穿刺電極が用いられ、Scherら¹⁸⁾、Durrerら²⁾、Medranoら¹⁴⁾によって、遊離壁、中隔、心室内部の興奮伝播の様相が明らかになりつつある。

一方心臓の構造については、Benninghoff¹⁾、MacCallum¹²⁾、Mall¹³⁾、日高⁷⁾、池田⁸⁾等によって、かなり精細に検べられているが、心筋の走行が複雑である為に、伝播様式との相関は明確になっていない。

本山¹⁵⁾によると、カエル類の心臓は、太い縦走筋と細い横走筋からなる、2層の単純な構造である。哺乳類の心臓に較べると、tridimensionalというよりも、むしろbidimensionalなものとみてさしつかえない。従って、興奮伝播の様相と心筋の走行の相関を考察するには、比較的容易である。

II. 材 料 と 方 法

実験材料として、ヒキガエル (*Bufo vulgaris japonicus*) の摘出灌流心と in situ の心臓を用いた。実験期は、春から秋迄の季節を2年間行

なった。灌流液は約 25°C の Ringer 氏液で、実験は心臓摘出後、in situ では開胸後それぞれ10分から1時間の間に行ない、毎分30-40回の心拍動時の実験値を採用した。又、実験30例中10例は、心室を摘除するか、房室 block のおきた状態で実験した。

電極は外径 0.5 mm、内径 0.3 mm の注射針の先端 10 mm を切断し、中に直径 0.1 mm の enamel 被覆銀線を通したもので、両極間が 0.1 mm くらいの、極く短距離の双極誘導である。この電極2ヶを R-C 結合の増巾器を介して、2 beams の陰極線 oscillograph に同時誘導した。この双極針電極は、直径 0.1 mm の銀線で懸垂されているので、心表面におくと心拍動と共に動くから、電極と心表面の接触面がずれることは殆んどなく、又、銀線を曲げることによって、心臓のあらゆる部位に電極を置くことが出来る。更に、同様の銀線をガラス管に封入した電極を用いて、Wilson の単極誘導を行なった。

心房表面に70ヶ所の定点を設けて誘導したが、他に任意点を随時に設けて、1つの心臓について凡そ100ヶ所ぐらゐの表面活動電位を記録した。time reference として、腹側では肺静脈附近、背側では心房の静脈洞に接する部で、左右のほぼ中央にあたる場所に電極をおいて、常に他の誘導と同時に Braun 管 oscillograph に描いた。oscillograph の陰極線の掃引速度は秒速 90 cm くらいで繰返し掃引し、自然拍動する心房の2ヶ所の誘導部位の興奮波が、Braun 管に現われた時に撮影した。

各曲線の time relation は、2ヶの最大棘波の頂点間の距離を測定して、陰極線の掃引速度から算出した。しかし、単極誘導曲線は波形の

* 日本医科大学生理学教室
〔昭和35年9月20日受付〕

み問題にし、intrinsic deflection等は考慮しなかったが、その理由については、考察の項で述べてある。

Ⅲ. 結 果

心房各部から誘導された曲線は Fig. 1 の如くで、各誘導部位の興奮到達時間 (sec) の平均値は Fig. 2 の如くである。同じ興奮時点を結んで、瞬間の興奮波 front を知る為に等時線地図を描いた (Fig. 3). Fig. 1 は、心房活動曲線が現われる最初の部位と最後の部位が 0.08 sec の order をもつ伝播が最も遅く行なわれた例である。心房の興奮は肺静脈附近、即ち腹側上部中央附近に始まり、ほぼ放射線状に心室に向って進んでゆく。最も遅く活動曲線の現われる部位は、左心房腹側下部で。最も速い例で 0.052sec、最も遅い例で 0.085 sec であって、最終興奮部が他の部位にあったのは僅か 3 例で、そのうち 1 例は腹側中央下部、他の 2 例は腹側左下部で大動脈球部附近にあった。

興奮の伝播は放線状であるが、実際には不規則な等時線地図を描く部位があって、伝播地図の上で“島”を描く。特に腹側の左の部分、即ち中隔筋との移行が甚しい部位で、数多くの誘導を行なうと、程度の差はあっても全例に於いて“島”状の地図を描く。この部位を細かく誘導して得られた実測値の 1 例は Fig. 3 の如くである。Fig. 4 の B, C は本山¹⁵⁾による心筋走行模型図を改変したものである。心房背側では、通常“島”を作らない、

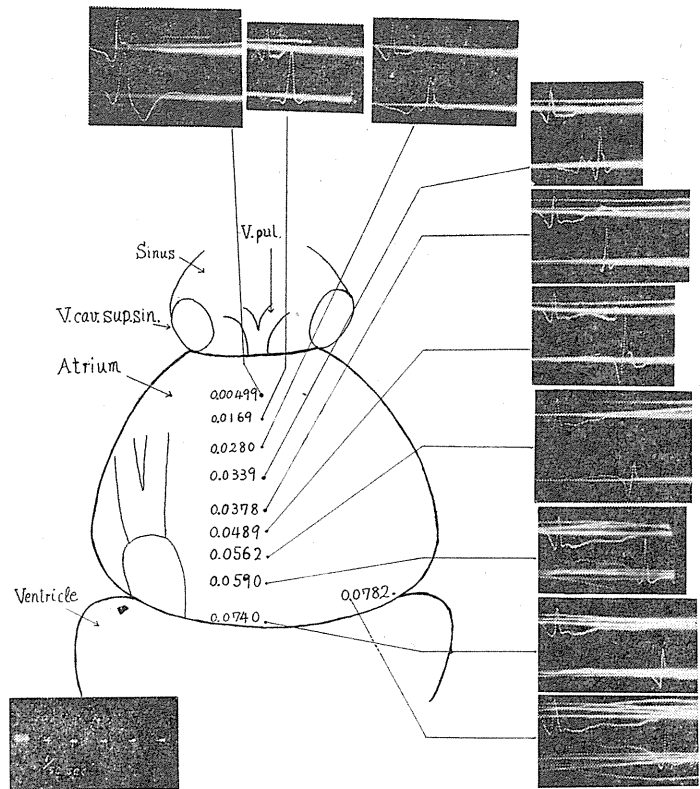


Fig. 1.

Figures show the morphologies of the bipolar leads at the different points explored (ventral surface of the sinus and atrium).

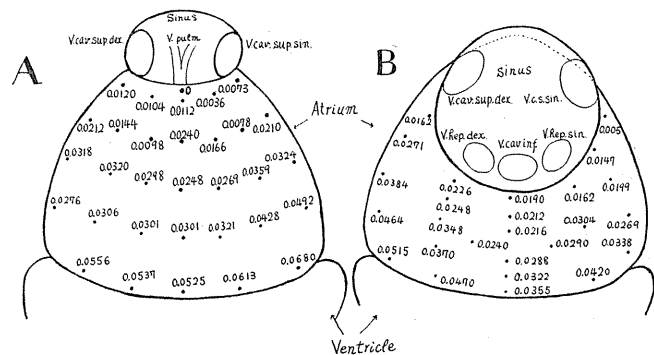


Fig. 2.

Surface excitation of the toad's heart. Figures show intervals in seconds after excitation of the earliest point recorded. A: ventral surface. B: dorsal surface.

興奮の伝播は、多くの場合心房の右側の方が左側よりおくれており、右側下部が最もおそく、心房の興奮初発部よりも平均 0.068 sec お

そい。

静脈洞で単極誘導を行なうと、純粹に下向きの心房波が得られるが、心房表面ではどの部分

から誘導しても、純粹に下向きの曲線は得られない。Fig. 5 は心房表面から得られた単極誘導曲線である。静脈洞に近い部位では、常に小さ

な初期陽性波に続く陰性波が大きく現われ、下部にゆくにつれて初期陽性波が大きくなり、陰性波が小さくなってゆく。isodiphasic pattern は、背腹何れも房中央よりやや上部で、初期陽性の2相性波である。それ以後は次第に初期陽性波が大きくなり、陰性波は逆に小さくなってゆく。房室間溝附近になると、陰性波は最も小さくなるが、陰性波が消失することはない。又、この陽性波のみに近い曲線は屢々腹側中央の高さに現われる。その出現率は30例中22例に見られた程高い。背側では初期陽性の減高と、それに続く陰性波の増大が、上から下にゆくと従って平行して変化している。

興奮の伝播速度を表面波から算出すると、背側中央部で 20-38 cm/sec 腹側中央部で 14.1-28.9 cm/sec である。

Ⅳ. 考 察

心表面の直接誘導は、所謂単極誘導法で行なわれることが多く、不関電極は下肢におくか、Wilson の中心結合電極が用いられてきたが、これらの誘導が、たとえ直接誘導であっても、心臓全体の起電力の影響を受けるので、かなりの誤差を生ずるという考え¹⁷⁾²¹⁾から、興奮到達の問題には積極的には用いられなくなっている。又、初期の人々が興奮到達時点として intrinsic

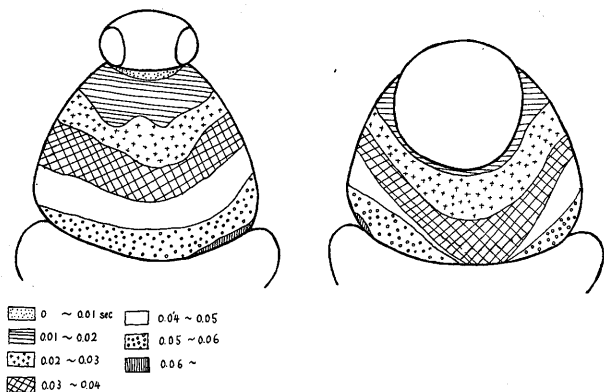


Fig. 3.

Spread of the electrical impulse at 0.01 second intervals. The reference value corresponds to the initial activation of the atrium.

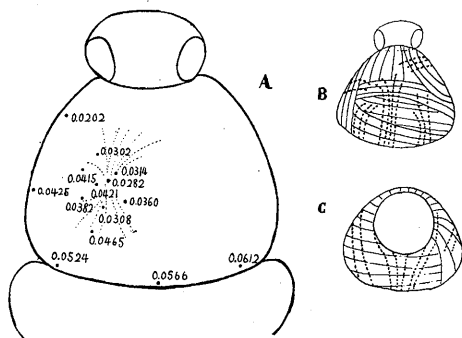


Fig. 4.

A: Surface excitation of the toad's heart, especially near the septum. B and C: Schemes to show the running directions of the atrial muscles. Dotted lines show the longitudinal muscles and continued lines show the transverse muscles (Modified from Motoyama).

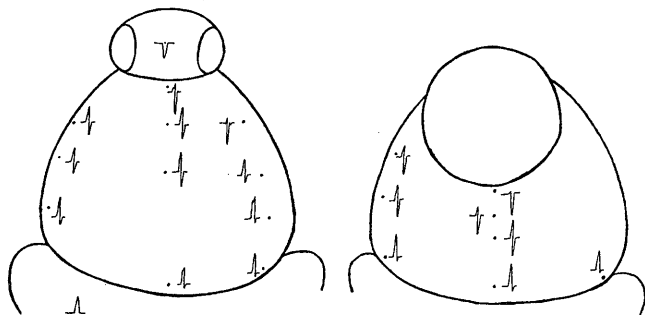


Fig. 5.

Figures show the morphologies of the direct unipolar leads at the different points explored.

deflectionそのもの¹¹⁾或いは intrinsic deflection のある点⁹⁾²⁴⁾を仮定したが、その後の検索によって、興奮到達時点を intrinsic deflection 内の定点に決め難いことがわかった¹⁹⁾²⁰⁾²³⁾。従って最近は、間隔の非常に狭い (1 mm 以下) 小電極間の双極誘導の最大棘波の頂点で判定している。

心房の興奮伝播は、ほぼ放線状であることは、哺乳動物に於ける先人の業績、心房の解剖学的構造¹⁵⁾から十分に想像出来たことである。心房の興奮伝播の状態は、各瞬間に於ける興奮波の front の位置によって知ることが出来るのであって、それには心房表面の多数の興奮到達時間を測定して、同時の点を連ねた等時線地図を描けばよい。何故ならばカエルの心房筋の層は薄いので、bidirection と見なしうるからである。得られた興奮波の front は、房の腹側最上部に始って、以後は波紋状に拡がる。注目すべきことは、静脈洞に接する心房の部分で、一斉に興奮を開始するのではなく、腹側部において始まり、背側の静脈洞に接する部は、約 0.02 sec おくれて興奮することである。このことは、洞房連絡が腹側にのみあって、その部分のみから興奮が心房に伝わる為か、洞房連絡が随所にあっても、洞内の興奮が腹側におきて洞背側に伝わる為の時間的ずれの為であろう。本山¹⁵⁾によると、洞筋は洞房輪状筋に移り、心房筋は随所で洞房輪状筋に移行している。又、肺静脈附近では、洞と中隔の直接的筋連絡があるという。これらの解剖学的所見は、更に電気生理学的に追求する必要がある。

上述の如く、興奮は放線状に拡がるので、波紋状の等時曲線の地図が得られるが、腹側左部に“島”が現われることは先に述べた通りである。この“島”現象のおこりやすい部位は、心房遊離壁と中隔の移行の甚だしい場所に相当している。従って太い縦走筋が、洞房境界から“島”まで直行していれば、太い縦走筋と細い横走筋を経て、“島”に達する房遊離壁より、興奮の到達は中隔を経てくる方が早いことになり、当然房表面の等時線の不連続がおこるわけ

である。

房筋の伝導速度は、その走行が複雑である為に、表面波からの測定は困難である。房表面の伝播速度を2つの表面波の時間的なずれから算出すると、背側中央で平均 29.1 cm/sec 腹側中央で平均 22.9 cm/sec である。カエルの心房筋の走行は、背側中央では縦走筋が洞房境界から房室境界迄、房を縦に貫いているので、房表面から測定した伝播速度は、心房筋の伝導速度に近似していると思われるが、腹側では、上方の縦走筋は途中で細い横走筋に移行し、更に下方へ行ってから縦走筋になるので、興奮の伝播も縦走筋→横走筋、或いは更に縦走筋を経て房室結節に向うので、2種の違った伝導路と、迂廻するに要した時間も加わるので、心筋の真の伝導速度は得られず、単に房表面の伝播速度が得られるのみである。腹側における伝播速度が背側に於ける速度より遙かに遅いのは、以上の様な解剖学的条件によるのであろう。更に、神経に於けると同様、細い心筋線維中の伝導速度は太い心筋線維の伝導速度よりも遅いであろう。武内²²⁾の実験でも、房の横条片の方が、縦条片に於ける伝播よりも遅い。太い縦走筋と、細い横走筋に起因するのであろう。但し、心筋の伝導速度を正確に測定するには、単に縦・横条片ではなく、縦・横走筋そのものを注意深く isolate して用いなければならない。

二重層説によると、単極誘導曲線と興奮伝導体の部位には密接な関係がある。即ち、興奮の源では完全な陰性波、興奮伝導体の途中では2相性波、最終興奮部では完全な陽性波を表わさなければならない。本実験でも大体に於いて理論と一致するが、相関の認められない場所もあった。即ち、興奮到達時間が殆んど同時であるにも拘わらず、isodiphasic な波形を現わす場所と、大きな初期陽性波の先行する小さな陰性波を表わす場所があるし、又、同じ pattern でありながら興奮到達時間の違っている所もある。特に最終興奮部に現われると考えられる陽性波のみに近い pattern が屢々腹側の中央より高い場所から誘導された。単極誘導による場合

は、各々の波形は誘導部位の興奮時間に関係があるだけでなく、心房の瞬時 vector の方向とか、心臓全体の起電力の影響を受けるのであるう。

V. 結 論

ヒキガエルの心房表面直接波を、近接双極針電極と Wilson の単極誘導法によって、Braun 管 oscilloscope に誘導して、興奮の伝播様式について、次の様な結論を得た。

1. 心房の興奮は、腹側の静脈洞に接する部位に始まり、放線状に伝播する。しかし、腹側の左部、即ち、中隔筋との移行の甚だしい部位では、等時線の不連続を見る。最後に興奮するのは、腹側右心房壁の最下部で、最初に興奮した部位より 0.05-0.08 sec くらいおくれる。

2. 心房表面の伝播速度は、背側中央で平均 29.1 cm/sec、腹側中央で平均 22.9 cm/sec である。

3. 単極誘導曲線は、概ね二重層説に従うが、そうでない部位もかなりある。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜った戸塚教授に深甚なる謝意を表します。又終始協力と援助を惜しまなかった本山十三生助手に心から感謝いたします。

本研究費の一部は35年度文部省総合研究班“急性心臓並びに循環障害に関する基礎並びに臨床的综合研究”によって支弁された。

文 献

- 1) Benninghoff, A. (1954) Lehrbuch der Anatomie des Menschen. G. F. Lehmann (München)
- 2) Durrer, D., Tweel, L. H. v. d., Berreklouw, S. H. and Wey, L. D. v. d. (1955) Spread of activation in the left ventricular wall of the dog. *Am. Heart J.* **50**, 860
- 3) Durrer, D. and Tweel, L. H. v. d. (1957) Excitation of the left ventricular wall of the dog and goat. *Ann. New York Acad. Sci.* **65**, 779
- 4) Eyster, J. A. E. and Meek, W. J. (1941) The sequence of fractionate contraction at different surface regions on the right auricle and ventricles of the dog's heart. *Am. J. Physiol.* **134**, 513
- 5) Eyster, J. A. E., Meek, W. J. and Goldberg, H. (1940-1) The relation between electrical and mechanical events in the dog's heart. *Am. J. Physiol.* **131**, 760
- 6) Harris, A. S. (1941) The spread of excitation in turtle, dog, cat and monkey ventricles. *Am. J. Physiol.* **134**, 319
- 7) 日高暎二 (1957) 温血動物心室筋線維の走行について 日本生理誌 **19**, 535
- 8) 池田弘志 (1956) 哺乳動物の心房筋の機能的構造 日本医大誌 **23**, 989
- 9) Lewis, T. (1925) The mechanism and graphic registration of the heart. Shaw & Sons (London)
- 10) Lewis, T., Meakins, T. and White, P. D. (1914) The excitatory process in the dog's heart. Part I. The auricles. *Phil. Trans. Roy. Soc. B* **206**, 375
- 11) Lewis, T. and Rothschild, M. A. (1915) The excitatory process in the dog's heart. Part II. The ventricles. *Phil. Trans. Roy. Soc. B* **206**, 181
- 12) MacCallum, J. B. (1900) On the muscular architecture and growth of the ventricle of the heart. *John Hopk. Hosp. Rep.* **9**, 307
- 13) Mall, F. P. (1911) On the muscular architecture of the ventricles of the human heart. *Am. J. Anat.* **11**, 211
- 14) Medrano, G. A., Bisteni, A., Brancato, R. W. Pileggi, F. and Sodi-Pallares, D. (1957) The activation of the intraventricular septum in the dog's heart under normal conditions and in bundle-branch block. *Ann. New York Acad. Sci.* **65**, 804
- 15) 本山十三生 (1960) 冷血動物の心臓の構造 日本生理誌 **22**, 585
- 16) Puech, P., Esclavissat, M., Sodi-Pallares, D. and Cisneros, F. (1954) Normal auricular activation in the dog's heart. *Am. Heart J.* **47**, 174
- 17) Schaefer, H. (1957) General order of excitation and of recovery. *Ann. New York Acad. Sci.* **65**, 743
- 18) Scher, A. M. and Young, A. C. (1957) Ventricular depolarization and the genesis of QRS. *Ann. New York Acad. Sci.* **65**, 768
- 19) 島本多喜雄・佐野豊美 (1957) 超微小電極による心電図の基礎的研究 微小電極法の手引き 金芳堂 (大阪) p131
- 20) Sodi-Pallares, D., Barbato, E. and Delmar, A. (1950) Relationship between the intrinsic deflection and subepicardial activation. *Am. Heart J.* **39**, 387
- 21) Sodi-Pallares, D., Bestini, A., Medrano, G. A. and Cisneros, F. (1955) The activation of the free left ventricular wall in the dog's heart. *Am. Heart J.* **49**, 587
- 22) 武内 巖 (1956) 心房筋の伝導速度に関する研究 日大医誌 **76**, 1555
- 23) 豊島英雄・山田和生・板津英孝・水野康 (1954) 層対電説知見補遺、刺戟伝達時間について 日循誌 **18**, 516
- 24) Wilson, F. N., Rosenbaum, F. F. and Johnston, F. D. (1947) Interpretation of the ventricular complex of the electrocardiogram. *Advances in Internal Medicine*. Vol. 2

Summary

A study of the auricular activation process of the toad's heart was carried out by means of contiguous needle electrode and unipolar lead.

The following conclusion may be drawn:

- 1) The origin of the electrical auricular activity is located at the upper part of the ventral side, from where the activation wave travels almost in radial manner to downward.
- 2) Auriculo-ventricular groove of the left ventricular side is the latest to be activated at an average of 0.068 sec. after the first activation in the atrium. It is interesting to remark that at this groove entirely positive complex is never found.
- 3) At the middle part of the ventral side radial form of activation process is not found, because complex auricular architecture make difficult the regularity of radial travelling form.
- 4) Electrical impulse travels most rapidly in dorsal side. This fact has a close relation to auricular muscular architecture. Thus finding by Motoyama is entirely confirmed.
- 5) The propagation rate of the auricular free wall ranges from 20 to 38 cm/sec. in the ventral side, from 14.1 to 28.9 cm/sec. in the dorsal side.
- 6) No close parallelism is found to exist between the morphology obtained in a given point and the activation time.
- 7) Further experimental work is required to explain the sinu-auricular junction more satisfactorily.

(Department of Physiology, Nippon Medical School)

骨 格 筋 の 自 動 能 に つ い て (I) 612.741.1

A study of the automaticity of skeletal muscle fibres (I)

桑 原 時 雄 (KUWABARA-Tokio)*

I. 前 書 き

骨格筋は通常の状態に於いては刺激なしに興奮する事はないが、或る条件の下では認めらるべき刺激なくして反復興奮する。即ち自動能を獲得することはよく知られている¹⁾。

このような条件を与え自動能を得た時に起る活動電位の様相とその発生機構を検討する事は興味ある事であり、且つ又心臓の自動能を解明するに寄与する所が大であると思って実験的検索を試みた。

II. 実験材料及び実験方法

実験材料としては主として夏期に於ける日本産蟾 (*Bufo vulgaris formosus*) の縫工筋を線維に沿って細く裂いて、数本乃至数十本として用いた。

実験は室温に於いて行なわれ、活動電位は自動能発現時に細胞内電極によって記録した。

実験 (A)

上記の筋線維束の一端3分の1を、Ringer液に等張のクエン酸ソーダ液を加えた液又は等張食塩水を1:3の割合に加えた液、及びWiederman 液中に浸し、他の部は Ringer 液中に置いて両液の境界で自動能発現時の活動電位を観察した (Fig. 1, A)。

実験 (B)

上記の筋線維束の一端3分の1を空中に露出して、この部に直角電流を通じ他の部はRinger液中に置いて空気と液との境界で自動能発現時の活動電位を観察した (Fig.1, B)。

III. 実験 の 結 果

* 日本医科大学生理学教室
〔昭和35年9月22日受付〕

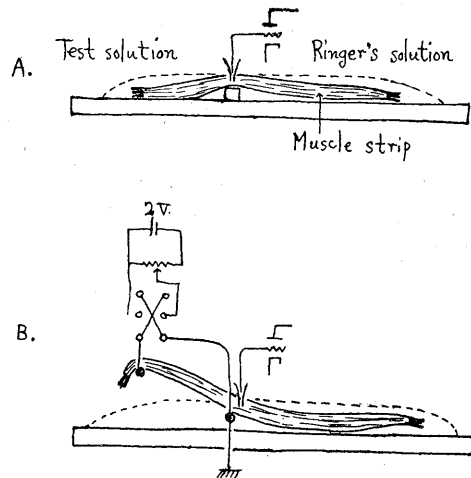


Fig. 1.

A method of observation of automaticity of muscle-strip caused by (A) test solution and (B) right angular galvanization.

1) 実験 (A) の成績

クエン酸ソーダを Ringer 液に加えたもの (Fig. 2), Ringer 液に 1:3 の割合で等張食塩水を加えたもの (Fig. 3) を用いた時に起る活動電位。興奮に続いて起る陥凹が或る程度まで上昇して来て此れに spike 電位が載っている。Fig. 2 に於いて、自動能発現の初期に於いては上下する遅電位に spike 電位が伴っているが時間と共に spike 電位がなくなり遅電位だけになり、それも次第に小さくなり、遂に消失する。この時、顕微鏡に spike が伴っている時は筋線維は運動しているが spike が消失すると動きを見ることが出来なくなる。Fig. 3 に於いて、最初は上下する遅電位の山の頂上に至る前に spike 電位が載っているのを見ることが出来る。増巾率を高めて遅電位の部位を見ると Fig. 4 の如くである。

Biedermann 液で自動性興奮を起してRinger

液との境界より遠く離れた部位で活動電位を記録すると spike 電位丈のようで遅電位は極く小さくしか現われていない (Fig. 5), 最初の 1 枚は同一筋線維が刺激によって発生した活動電位を対称として示す, 又 spike 電位の大きなものと小さなものと 2 種類ある.

Fig. 6, Fig. 7 は Ringer 液に等張食塩水を 1:3 の割合に加えた液により, Fig. 9 は Wiedermann 液による自動能発現時の活動電位である. Fig. 6, Fig. 8 の最初の 1 枚は対称としての刺激によって起きた活動電位である.

Fig. 6 に於いて初めは遅電位の 1 個の山に 1

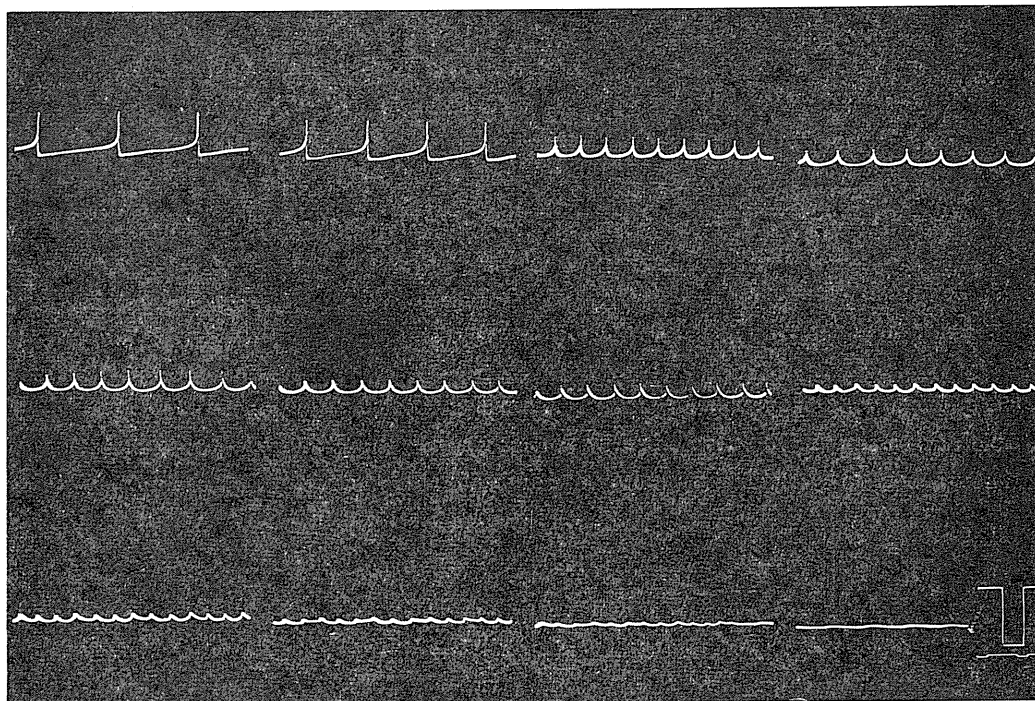


Fig. 2.

Automaticity caused by Ringer's solution adding sodium citrate. Calibration is -50 mV, and time scale $8/25$ sec..

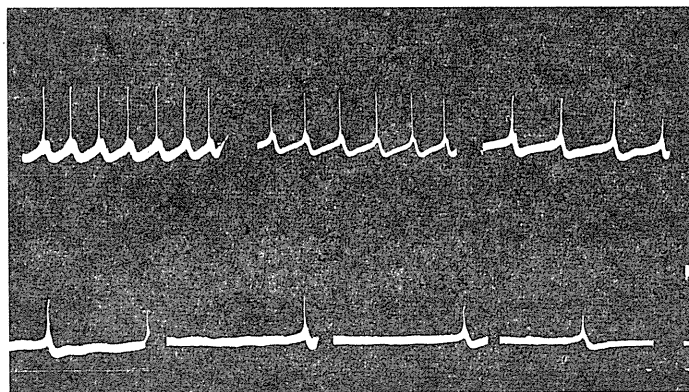


Fig. 3.

Automaticity caused by the mixed solution of Ringer's and isotonic sodium chloride solution on the proportion of three to one.

個の spike 電位が載っている周期性の自動性興奮が起っているが、時間がたつとそれが止んで今度は群をなして自動性興奮が現われている (Luciani の群形成). この時の基線を見るに明らかに上昇してその上昇脚に於いて群発しているが、下降脚にはない、又基線が上昇しても自動性興奮の spike 群のないものもある. Fig. 7 は 3 個の別々の例であるが遅電位の step の頂に 2 個又は 3 個の spikes を伴った例、又 Luciani の群形成の例等.

Fig. 8 は Biederman 液によって自動性興奮

を起した例、最初の 1 枚は同一の筋線維が刺激によって発生した活動電位を対照として示す. 一般に自動能発現時に於ける基線の動きは静止時に於けるものと比べて上昇しているようである.

Fig. 9 は Ringer 液に等張食塩水を 1:3 の割合で加えた液で自動能が発現しなかったときに、強い電気刺激を加えて発現した自動能で、最初大小 2 種の spike 群が混じていたのが繰り返して電気刺激を加えるに従って時間的に分離して来て、2 群の様相の相異なる自動群が現われ

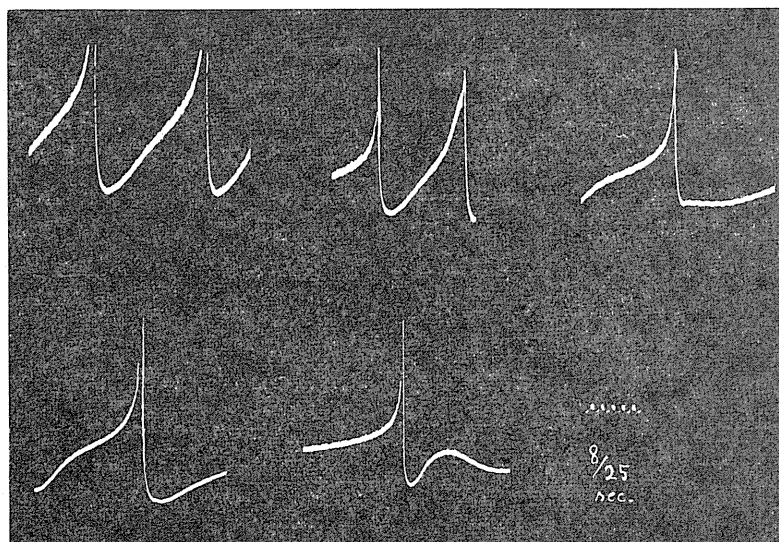


Fig. 4. The slow potential at the time of appearance of automaticity.

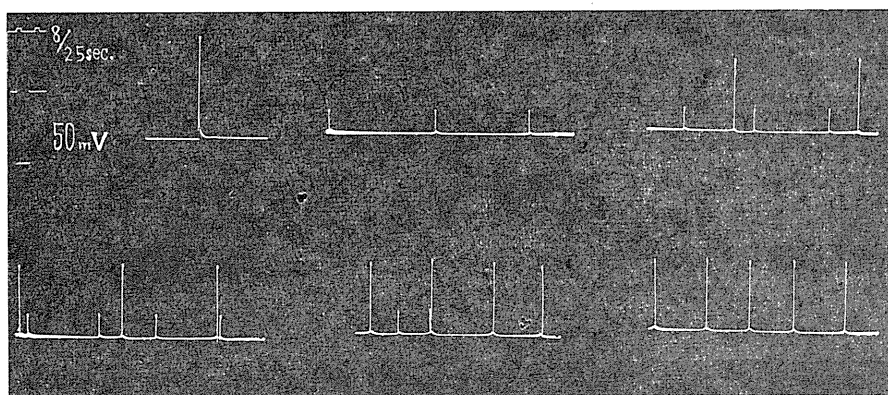


Fig. 5.

The first curve shows the action potential by electrical stimulus as reference. The following curve shows the automaticity recorded at the distant point in the Ringer's solution from the boundary between Biedermann's and Ringer's solutions.

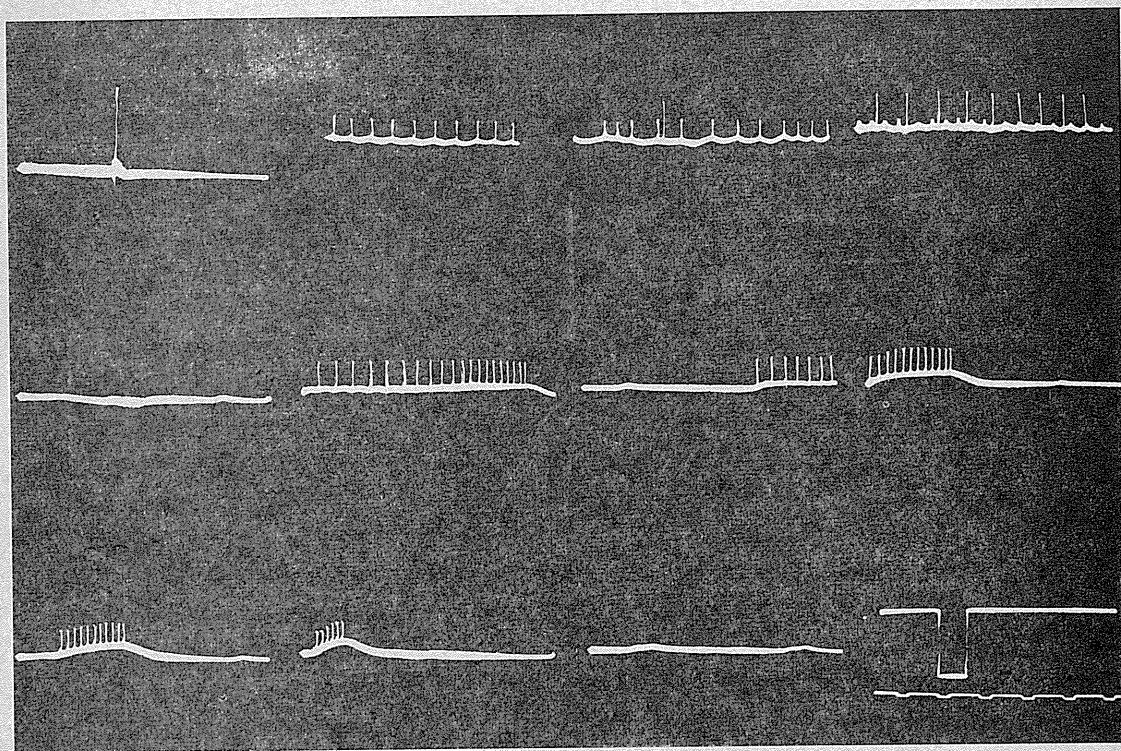


Fig. 6.

The first curve shows the action potential by electrical stimulus as reference. The following curve shows the periodic beat (Luciani) caused by the mixed solution of Ringer's and isotonic sodium chloride solutions in the proportion of three to one. Calibration is -50 mV, and time scale is $8/25$ sec..

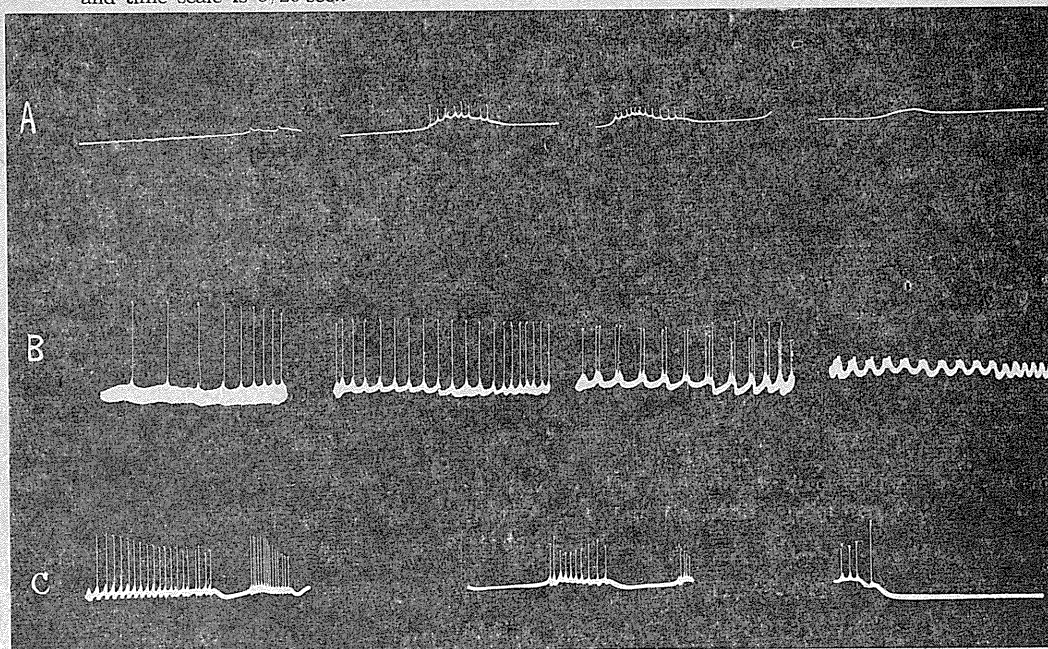


Fig. 7. The slow potential with two or three spikes.

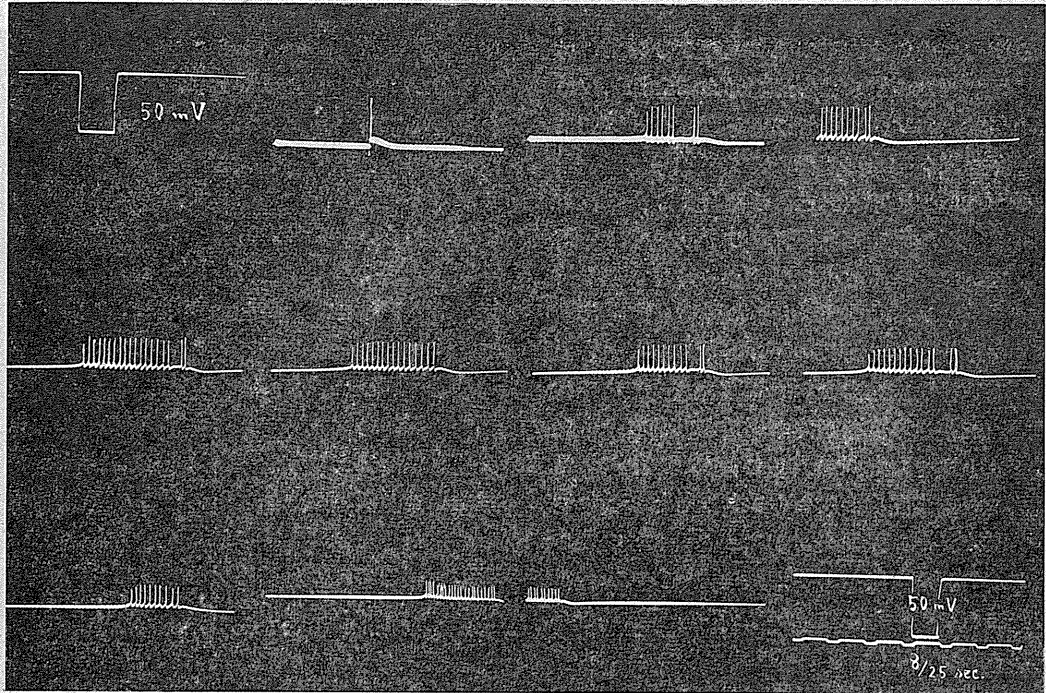


Fig. 8. The figures of automaticity caused by Biedermann's solution.

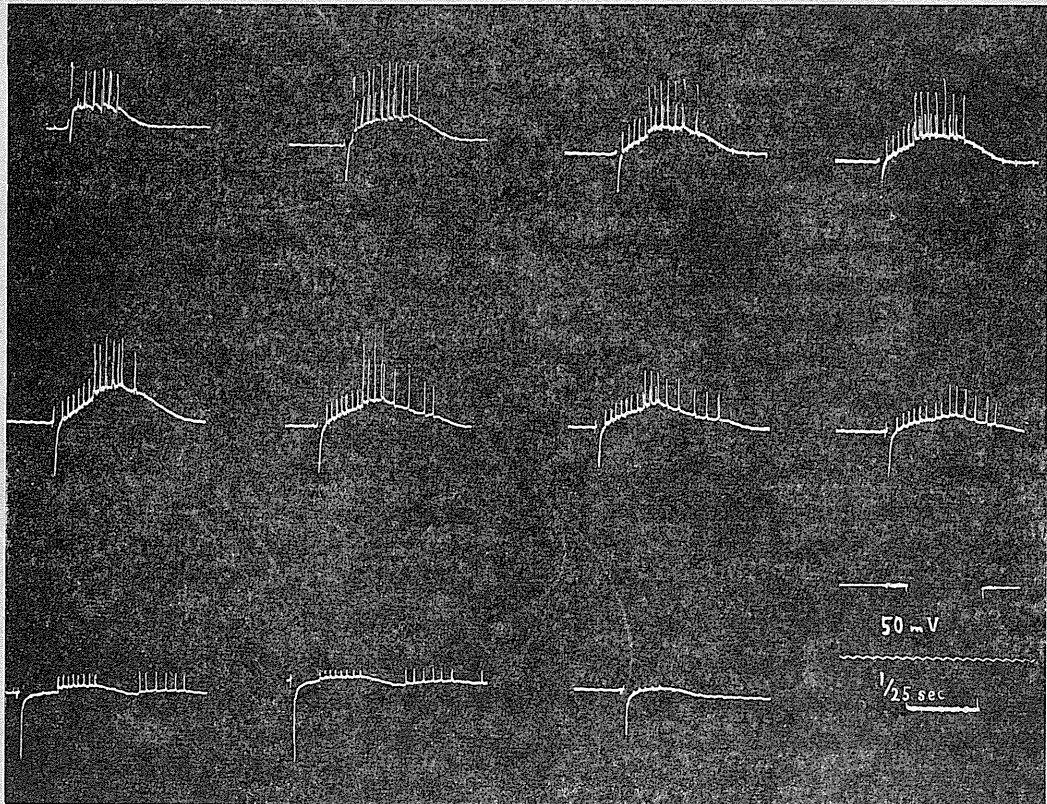


Fig. 9. An example of automaticity caused by the strong electrical stimulus in the mixed solution of Ringer's and isotonic sodium chloride solutions.

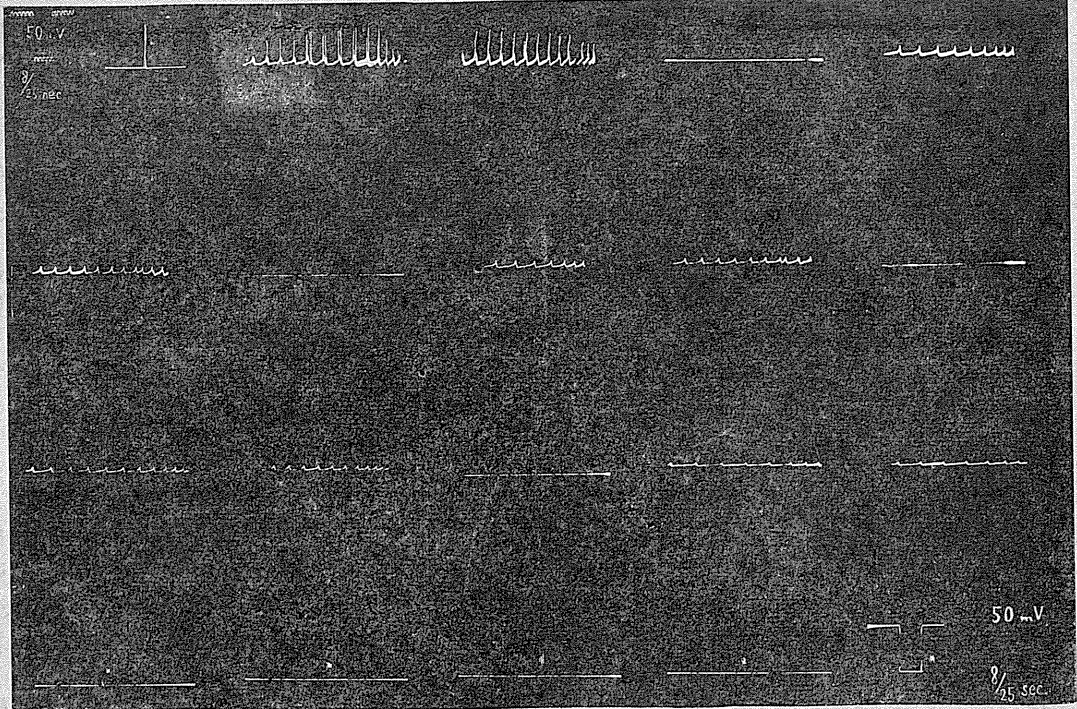


Fig. 10. The first shows the action potential by the electrical stimulus as reference. Automaticity appears in the Biedermann's solution, then the test solution is replaced by Ringer's solution, and the same operation is repeated again and again.

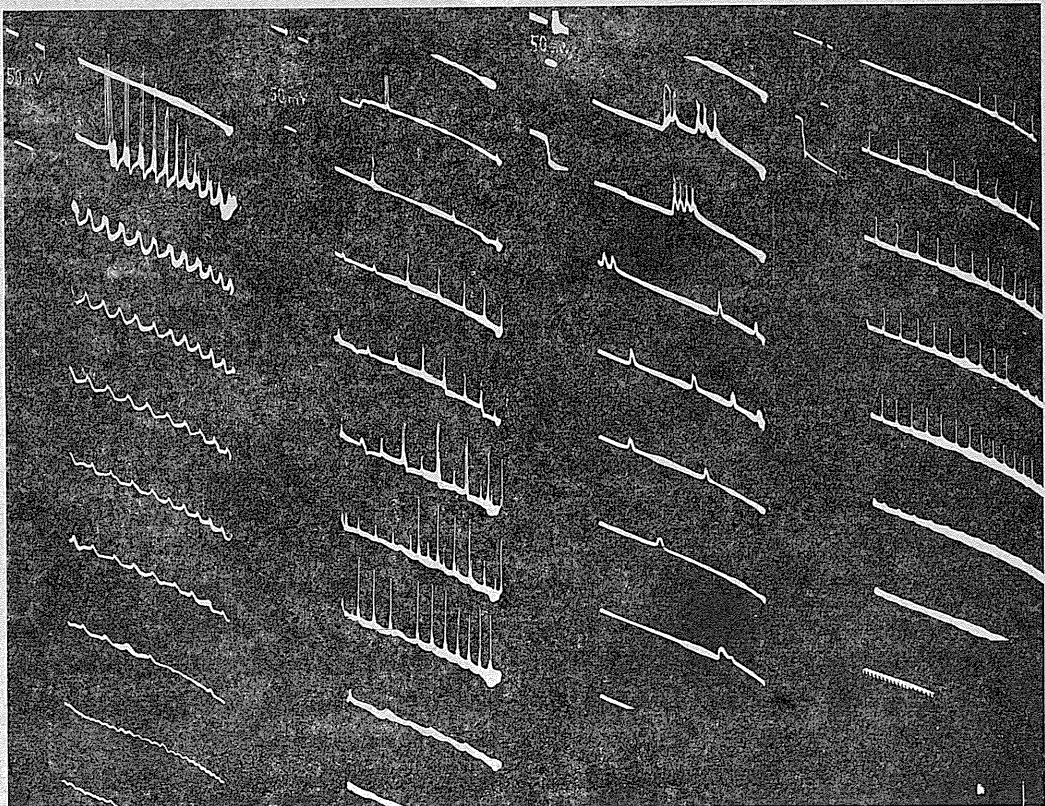


Fig. 11. The four examples of automaticity by Biedermann's solution.

た。

Fig. 10 の最初の 1 枚は同一筋線維が刺激によって発生した活動電位を対照としてしめす。Biedermann 液によって自動能が発現した時に Ringer 液と取り変えると自動性興奮が止む、又再び Biedermann 液にすると再び自動能が現われる。この事を繰り返した遅電位は静止時の基線より上昇して起っている。

Fig. 11 は Biedermann 液によって発現した自

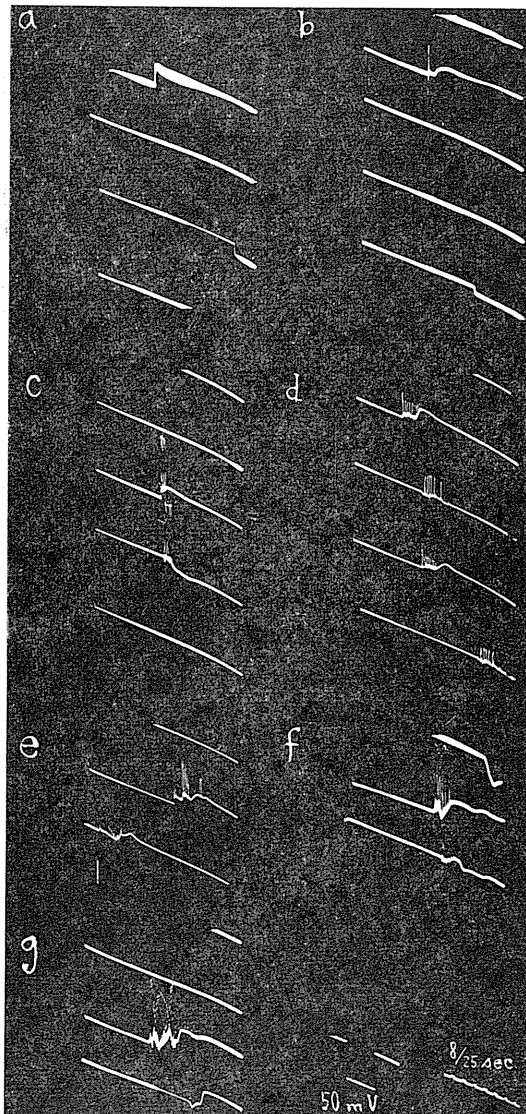


Fig. 12.

An example of automaticity caused by right angular galvanization.

動性興奮の 4 個の例を示す。Ringer 液を Biedermann 液に取り換えて 20-30 秒すると resting potential の減少が起きて台地状をなして来り、その台地の上に遅い電位の昇降が始まるとそれに伴って自動能の spike が遅電位の山の頂き近くに載って来る。1 個の山に 1 個の spike が 1 個宛載っていたり (d), 数個ずつだったり (a, b) burst 状であったり (a, b, c), 又遅電位の上昇脚に多数の spike が載り、下降脚には現われないで周期形成 (Luciani) の様な形 (c) をなしたりする。又周期も振巾も相異なる 2 種の自動能が相混じ合っているもの (b) もある。

2. 実験 (B) の成績

直角電流を通じて切ると、それに相当して矩形の電位変化を見る (Fig. 12 a, Fig. 13 a). 基線が静止電位を減少する方向に通電する際に、通電が刺激となり 1 個の spike 電位が発生する (Fig. 12 b). 然るに、通電によって自動能

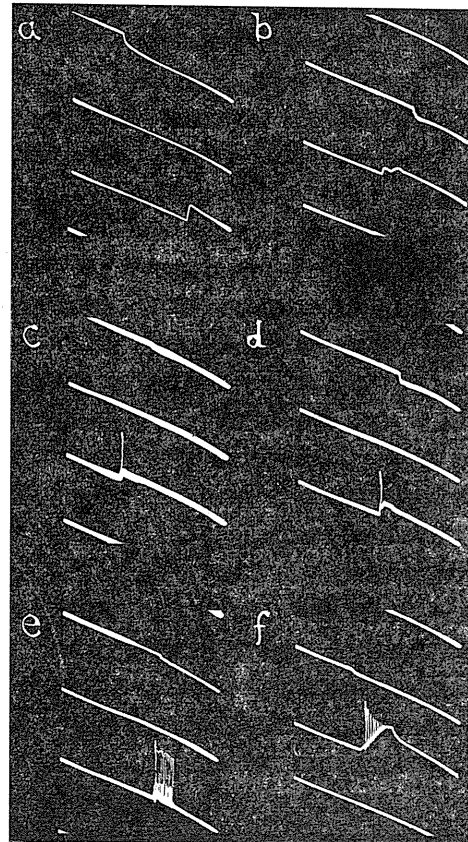


Fig. 13.

が発現して群波が発生する場合にはその趣を異にする。即ち基線が静止電位の減少する方向に変化する通電の場合には直角に立ち上らないで途中で段が出来る。この段は1段の事もあり、2, 3段の事もあり (Fig. 12 c, d, e), 又重畳する山のような事もある (Fig. 12 f, g), 而してその上に上下する遅電位が載りそれに spike 電位が伴っている。これを切った時には余り明らかな step はないが2種又は3種の群波が現われる事がある (Fig. 12 f, g)。

又基線が静止電位を増加する方向に通電する際には余り変化は見られないが、これを切る時にはこれが刺激となって spike 電位を発生したり (Fig. 13 d) step を生じたり (Fig. 13 b), 群波を生じたり (Fig. 13 e), 上下する遅電位に spike 電位を伴っているもの (Fig. 13 f) を見る。

IV. 考 按

藁の縫工筋線維に、クエン酸ソーダを加えた Ringer 液 (即ち Ca 脱 Ringer 液) や大部分が食塩水である Ringer 液によって、又 Biedermann 液によって誘発された自動能の発現時には、Purkinje 線維²⁾ 等に於いて見られるように上下する遅電位に spike が乗っているのが見られる (Fig. 3), 然して其の遅電位がある level 迄上って来ると spike が発生する (Fig. 4)。この事は心筋に於いても見られている³⁾。而してこの遅電位の形は特長を持っている (Fig. 5)。

又遅電位は Biedermann 液と Ringer 液との境界より遠く離れた Ringer 液中の部より記録すると遅電位は非常に小さく殆んど認められないから遅電位は筋線維の或る部に局限して起り伝導しない電位変動であるらしい。又 spike が次第に小さくなるのは興奮過程が小さくなるのか伝導距離が减小するのか何れかである。

上述のものは遅電位の変動の山に1個宛 spike が乗っていたが、Fig. 7 に於いて見られるようなものもある。自動能が起り始めには1個の山には1個の spike であるが、それが止んで緩やかな、基線の上昇がありそれに自動群が載って

いる。Fig. 8, 9 は遅い step に2個又は3個の spike が載っているのを示した例であるが、緩やかな基線の上昇脚に spike が載っているが下降脚には spike が載っていない、又基線の変動があってもその動きが小さくなると spike 群が載っていない (Fig. 7, Fig. 8 A) ところを見ると自動能が誘導されて基線が上昇するのではなくて基線の上昇によって spike が誘発せられるのであるらしい。

Ringer 液に等張食塩水を加えた液中で電気刺激を加えて誘発した一過性の自動性興奮の例 (Fig. 10) で最初は origine が2カ所にある事が分らなかったが、刺激を繰り返すと様相の相異なる2つの自動性興奮群が時間的に分離して、1つは盛り上る基線に載るものであり、1つは反復する基線の山に伴っているものである。これは電流刺激に際しての陰極及び陽極より起きるものであろうと思う。

又静止時の基線と遅電位変動との間の関係は Fig. 11 に於いて見るに基線より上方に即ち resting potential の減少する方向に変動している事が分り、又自動性興奮発現の前に基線の上昇があることが分る (Fig. 11)。

次に外部より直角電流を resting potential が減少する方向に加えて切ると自動能が発現しない内は基線はそれに相当して矩形に変動する (Fig. 12 a, b), 然るに自動性が発現すると電流を通じた途中に step が出来る。その step の形は種々でありそれに spikes が載る一過性の自動性興奮である。然るに電流を切った時には多少の step があるか殆んど認められない程度で自動能が発現している (Fig. 13 a, b, c)。この事は Fig. 10 に於ける場合と形が似ている。

又 resting potential が増加する方向に直角電流を通じて切ると、通じた時には殆んど自動能の発現を見る事は出来なかったが切った時には自動能の発現を見た。この事については目下研究中である。

V. 結 論

本来、自動性を持たない骨格筋でも、或る条

件で自動性を持たせると、自動能を発現し元来自動能を有する Purkinje 線維のごとき特長ある活動電位が現われる。又 Luciani の群形成のような場合には resting potential が減少する方向に基線の盛り上りが周期的に起きる。又自動能を発現した場合に起きる遅電位は resting potential を減少したような位置に於いて上下に変動する。

又外部よりの通電により、resting potential を増加させる方向よりも減少させる方向の電位

変化に対して一過性の自動性興奮を起し易い。

最後に御指導を受けた戸塚武彦教授並に種々お手伝い下さいました加藤漸講師に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Adrian, E. D. and S. Gelfan (1933) Rhythmic activity in skeletal muscle fibres. *J. Physiol.* **78**, 271
- 2) Draper, M. H. and S. Weidmann (1951) Cardiac resting and action potential recorded with an intracellular electrode. *J. Physiol.* **115**, 74
- 3) Bozler, E. (1942) The initiation of impulses in cardiac muscle. *Am. Heart J.* **138**, 273-282

Summary

Automatic excitation appeared in the skeletal muscle fibres of a summer toad (*m. sartorius* of *Bufo vulgaris formosus*) was studied, and it was caused by the mixed solution of Ringer's and isotonic sodium chloride solution, Ringer's solution adding sodium citrate, Biedermann's solution, and right angular galvanization, then the action potential of it was observed by intercellular micro-electrode at the room-temperature.

When the skeletal muscle fibres became automatic in a certain condition, the especial pattern appeared in them as in Purkinje fibres, i. e. spike potentials appeared on the top of slow potential waves and plateau above the base line. By the right angular galvanization, one or two steps with spikes appeared.

(*Department of Physiology, Nippon Medical School*)

Methionine Sulfoximine に依る実験的てんかん犬

の作製並びに誘発機制について 612.823.5

On the mechanism of activation of epileptic fits in
dogs treated by methionine sulfoximine

原 喜 久 江 (HARA-Kikue)*

1. 緒 論

Edward Mellanby によって発見せられた Methionine 誘導体に依る痙攣に就いては既に多数の報告があった⁵⁾¹¹⁾。しかしそれはことごとく経口投与又は腹腔内注射投与で実験したもので実験動物も又主として兎、鼠等を使用したものが多かった。

その痙攣作用を有する誘導体は Methionine Sulfoximine であるがこのものを直接中枢神経に投与する事によって痙攣がおこるかどうかと云う事を研究したのが、大口、近藤其の他の著者が最初である⁸⁾⁹⁾。

其の直接作用の特徴を云えば腹腔内注射であった場合とほぼ同じで致死量が即ち痙攣臨界量と云える。云いかえれば Methionine Sulfoximine 痙攣の特徴は致死量に近く投与しなければ、痙攣作用がおこらないと云う事と直接投与で痙攣をおこすまでの潜時が数時間より数十時間であるという事との2つである。田水¹¹⁾はその痙攣が如何なる機制によって生ずるのかを研究し、ほぼ陽性伝達物質の生成を促進し同時に陰性伝達物質生成を阻害すると云う働きでおこると述べた。次いで山口¹²⁾はMethionine Sulfoximine (以下 MS と略す) がながい潜時をもって痙攣をおこすのは如何なる理由であるか、一旦起し始めたならば、てんかん重積症となつて、終に死に到るのであるが、それを救う方法があるかと云う問題に就いて研究し潜時のながいのは、MS が脳髓細胞に接触してか、田

水¹¹⁾の指摘している2つの作用、即ち陽性伝達物質生成を促進し、同時に陰性伝達物質生成を阻害すると云う働きを持つまでにながし間 MS が脳髓細胞に接触しつづければ生じてこないと云う事実を発見した。さらに山口¹²⁾は2-3の方法をもって MS 投与犬のてんかん重積症を救い犬を死より救う研究をしている。

著者は MS 直接投与による上記の如き諸研究を調査し、終いに次の様な希望をおこすに到った。即ち MS を有効適切に使用する事によって犬に実験的てんかん症(即ち生きつづけないがてんかん発作のある犬)を作製する事が出来るであろうと云う予想である。

従来実験的てんかん症をおこす方法はいくつかあげられているが、いずれも次の様な結果で完全にてんかん症をおこす方法をとげたものはない。

1) 大脳皮質運動領に電氣的刺激を与えるるとてんかん痙攣がおこるが、これを実験的てんかん症と呼ぶ著者がいる。例えばイタリーの Moruzzi, G.⁴⁾ が述べているが、これは実験的てんかん犬ではあるが実験的てんかん症ではない。頭部通電によるてんかん痙攣も全く同様で実験的てんかん痙攣ではあるが、実験的てんかん症ではない。そこで多くの著者が頭部通電痙攣を何度も繰返しおこすことにより、やがて実験的てんかん症を作製出来るかと考えて、研究を重ねているが、この方法ではきわめて稀に成功するだけで、ほとんど目的を達する事が出来ないと解って来ている。

2) 化学的刺激ではどうか。従来化学的刺激として、脳髓直接投与によって痙攣をおこす

* 日本大学歯学部生理学教室

[昭和35年9月21日受付]

ものは、Metrazol, Picrotoxine, Nicotine, Glutamin 酸, クエン酸 Na, アスパラギン酸 Na, 更に OMP, INAH 等であるがこれらのものを投与する事によって同じ様に実験的てんかん痙攣をおこす事は出来るが、実験的てんかん症を作る事が出来ない。これらのものを繰り返して投与しても同じである。

3) 脳髓の一部に外傷を与える事によって実験的てんかん症をおこそうと古くから試みられた。その結果は数カ月乃至数年にわたって繰返し行ない、確かにてんかん症を作成する事が出来る。特に一旦斑痕が生じ、やがて斑痕に変化を与える様にすれば、もっとも容易であるが、しかし上記条件を容易にしても、その結果は適確に起す事は出来ない。

4) アルミナクリームを脳髓に埋入する事によってもある場合には実験的てんかん症をつくる事が出来る。然し実験例中10-20%にすぎないので確実適確に作製する方法とはかぎらない。

5) 大脳皮質を露出してその一部を急激に冷却する事。その冷却も主として、エチールクロライド (C_2H_5Cl) を寒剤として用いた場合が最もよく成功するが、しかしその成功率もあまり高くなく適確な方法とは云えない。

従来用いられた実験的てんかん症作製の方法はほぼ上記につきるが、いずれにしてもこれらの作製方法から、てんかん症の発病原理を引き出すと云う事は不可能で、従って実験的てんかん症作製のことは、従来理論的の基準が存在したとは云えない。

近時大脳生理学の進歩と共にてんかん痙攣なるものが、おそらく陽性伝達物質過剰又は陰性伝達物質の生成阻止によることが予想されているので、そのための好条件が即ち実験的てんかん症をせしむるものと予想される。

そこで著者は多くの催痙剤のうち特殊の性質を有する MS が稍予想に近いものであると考え以下この物質を用い実験てんかん症を作製せんと試みた。

1) MS を犬の脳髓内に投与せしめるとながい潜時をもって痙攣を生起し始め、繰り返

おくる性質がある。もしもながく生きてこの繰り返し痙攣が起る様にすることが出来れば実験的てんかん症を作成したと云える。

2) MS 投与によって MS は運動系細胞に繰り返しおこすと云う性質を附与すると同時に呼吸、循環等に対して障害をおこすと云うところから、後者のみを除けば初期の目的を達成する事が出来る。

3) 上記いづれかの方法によって実験的てんかん症を作り、作った後に投与した MS を剔出排除せしめても尚繰り返し痙攣を生起せしめられるならばここに実験的てんかん症の作製は完了したと云ってもさしつかえない。

以上の如き諸事項を考察しつつ実験的てんかん症の作成に関して逐次研究を試みたのが本研究である。

Ⅱ. 実験方法

A) 実験動物並びに固定法

著者が本研究に用いた実験動物は全て雑種成犬であり、雌雄を問わず、ほぼ 8 kg 前後のものを使用した。尚実験にあってはこれ等の性別並びに体重はその都度記録すると同時に行なった。当教室動物手術室内に於ける温度に留意しつつ実験を進行せしめる事にした。次に動物の固定についてであるが当教室動物手術室に設置してあるところのパイプ製の特殊犬固定台を使用し、すべてこの上にて実験操作を行なった⁶⁾。

B) 用いた各種試薬の投与方法

更に著者が本研究に用いた各種試薬の投与方法についてであるが一般に動物実験の際に於ける試薬投与方法は、

1) 大脳皮質運動領に微量投与する方法。

2) 髄液内投与による方法即ち側脳室又は小脳延髄槽内に特殊針を刺入しこより一定量の試薬を髄液内に注入投与する方法。

3) 静脈または腹腔注射によって投与する方法。

1) 大脳皮質投与(埋入)方法。極く微量をオブラートに包み、これを大脳皮質運動領に埋入せしめる方法を用いることにした。勿論直接

注入投与の方法も行なった。即ち犬を固定し、頭頂皮膚を正中線に沿って矢状切開を施し一侧の側頭筋の一部を骨より剔離せしめ、骨鋸及び骨鑿にて常例の方法にて骨を 15×20 mm 位の広さに剔除し、止血せしめた上で、メスにて硬脳膜に静かに切創を作り、ここより皮質運動領を確認の上、この部分にあらかじめ用意して置いたオブラートに包んだ試薬をピンセットにて挿入することにより埋入完了後は止血に留意しながら順次縫合にかかるのみで最後に皮膚縫合が完了すれば固定台より下ろし、飼育室に入れ観察することにしたのである。

2) 脳脊髄液内注入方法。即ち脳脊髄液内に特殊穿刺針を刺入せしめここより脳脊髄液内に注入投与する方法で著者は主として側脳室内注入方法を用いることにした。即ち頭頂正中線に従って矢状切開を施し側頭筋の一部を骨より剔離せしめ正中縫合線より、ほぼ 1-2 mm 外側でしかも左右耳介前縁を結ぶ線上に小孔を開けここより深さ約 20 mm 前後刺入する。この際もし針尖が確実に側脳室内に入っていれば髄液が噴出して来るから当然解る。従ってこの噴出により判定し確認した上で試薬を注入する方法を試みた。

3) 腹腔内に注入投与方法。上記各試薬投与方法の他に著者は特に腹腔内投与の方法を行なった。

a) 腹腔内に MS を投与する場合に於ける 1 回投与量は平均 10 cc の溶液にしたものを一般の方法に従って腹部皮膚より注入投与する方法をとった。1 頭の犬に繰返し日時を改めて投与した場合もある。

b) 一旦 MS 投与犬に対してその実験犬の生命保持を目的とする手段として次に述べるがごとき各物質を腹腔内に投与する方法を試みた。此の場合は一般に多量投与を行なっているが方法は著者独自に考案したもので、犬を坐らせ床面より 2.5-3.0 m の位置までスタンドを挙げ、ここにイルリガートルを維持せしめ、塩化ビニール管長さ 4.0 m を連結し、尖端に腹水針を連結し、あらかじめコックを閉じ、途中の気

泡の無い事を確認した上で上記腹部皮膚面より腹腔内に穿刺針を刺入しコックを開き静かに連続投与を行なった。勿論きわめて多量の際もあるが、この場合は注入開始よりタオルの温湿布を併用しながら入れる方法をとった。

C) MS 投与後の生命保持のための方法

既に緒論に於いても述べた如く MS の生理作用を見ると痙攣臨界量即ち致死量に近似しているところから、このものを投与せしめ生命の維持が得られる様にここでいくつかの方法をもって、これを検する事にしたのである。其の生命保持のための事後方法は次のそれぞれである。

1) 埋入後てんかん痙攣が起ってから埋入部位を剔除する方法。

2) 埋入後てんかん痙攣が起ってから諸種救命剤を静注又は腹注する方法。

3) 埋入後てんかん痙攣の起らぬ前から救命剤を腹注する方法。

2) および 3) による救命剤と名をつけたのは、救命の目的をもって注入した物質と云う意味で著者は次の如き種類を用いた。

1) 等圧葡萄糖溶液、これはエネルギー源を補給するものと考え使った。

2) Ringer 氏溶液。これは毒物をうすめて腎臓より早く排出せしめる目的で注入した。

3) Vitamin B₁ 等圧葡萄糖溶液。

4) Vitamin B₆ 等圧葡萄糖溶液。

5) GABOB 等圧葡萄糖溶液。GABOB は科研化学研究所製のものをを用いた。

6) グルタミン酸 Ringer 氏溶液及びアスパラギン酸 Ringer 氏溶液。

7) Vitamin E 等圧葡萄糖溶液及び Vitamin E Ringer 氏溶液。Vitamin E は水溶性を用いているが、この製剤はエイザイ株式会社の提供による。

8) Vitamin K Ringer 氏溶液。Vitamin K は水溶性即ちカチーフを用いた。

9) グルクロン酸水溶液。中外製薬のグロンサン即ちグルクロン酸ラクトンで水に極めてよく溶解する。

の9種類である。最後に一旦大脳を露出せしめ皮質運動領に微量の試薬を埋入投与する方法をとり、一定時間経過後に再び固定せしめ、固定台に固定した上でこの埋入部位を外科的に剔除する方法を試みることにした。即ち一旦埋入手術後縫合してある頭頂皮膚を再度切開し埋入

した切創部を中心とし其の周囲ほぼ $7-8 \frac{\beta}{\text{mm}}$ 脳

べらにて剔除し、止血後再び縫合し飼育する方法をとった。勿論この際はすべて動物は飼育室にて観察する方法をとったのである。

D) 実験観察並びに慢性実験に於ける試薬投与方法

1) 急性実験の場合。著者は本実験に於いていづれの場合においても生起する痙攣をもって標示とするところから最初に試薬を投与せしめ其の後其のままの状態にて観察する方法をとった。即ち生起する痙攣を一般に次の如く分類し呼んでいる。

a) 左右両側性に生起するもの、即ち間代性痙攣とこれを呼びKKと略した。b) 左右交互に生起する歩行様痙攣即ち交代性痙攣とこれを呼びLKと略した。c) 両肢を主体にする強直性のものを強直性痙攣と呼びTKと略した。

d) 以上のいづれにも分類しがたきもの、いわば自発性のものを自発運動として記し、同時にこれら諸現象に伴う流唾、鳴声、脱糞、排尿、振尾、挙尾等にいたるまでも参考記録することにした。

2) 慢性実験の場合。各種痙攣其他運動現象等に関してすべて上記急性実験に従って行なうことにした。但し何十時間にも及ぶ実験時間を要するところから当然施術終了と同時に一旦固定台より犬を降ろして犬舎にて観察する方法をとった。

ここでしからば試薬投与方法はどうかと云うに側脳室内即ち脳脊髄液中に投与する場合はすべて一旦固定台に固定した上で急性実験と同方法で投与することにした。又腹腔内注入の際は固定台に固定は行なわず、そのまま犬舎の前にて、或いは手術室に連行せしめ、ここで助手の

手を借りた上で、其のまま注入する方法をとる事にした。注入時間は上記いづれの場合に於いてもすべて時間の計画を立て其の投与時間に投与する方法をとった。

Ⅲ. 実験成績

第1実験 MS 埋入後痙攣発来を見てから、各種救命剤注入実験。

まず等圧葡萄糖溶液注入剤であるが、放置するよりも勿論ながい生命を持ち、且つ 1) 痙攣前注入では痙攣が起って暫く続くものもあり、2) 痙攣後注入では数時間なお痙攣を繰り返すが、やがて全く痙攣を起さなくなり、A) そのまま生き残るかそうでなければ、B) 痙攣が止まらないで死亡する。第1表は痙攣後注入の1例である。

第2表は痙攣前注入例。第3表は総合表である。Ringer 氏溶液の場合も全く等圧葡萄糖の場合と大差ない。稍生存例多き傾向を有するばかりであった。第4表はその実例の1つである。第5表は総合表である。Vitamin B₁ 等圧葡萄糖溶液の場合は総合表第6表の如くでむしろ葡萄糖 Ringer 氏溶液に劣る。Vitamin B₆ 等圧葡萄糖の総合表は第7表の如くで、これも又等圧葡萄糖、Ringer 氏溶液より見劣りがすると見られる。

次に GABOB 等圧葡萄糖の場合は第8表に示す様にさしたる変化を見ることが出来なかった。次は Glutamin 酸 Ringer, アスパラギン酸 Ringer 氏溶液の場合である。この両物質は昏睡覚醒に作用、主として中枢神経刺激作用を有すが²⁾、その結果は第9表に総合して示す様に等圧葡萄糖、Ringer 氏溶液より稍ながびくと云うだけのことで生存するものは、痙攣発作なくなり死亡するものは痙攣重積症の形で終る。Vitamin E 等圧葡萄糖及び Vitamin E Ringer 氏溶液を表示すれば、第10表の如くで、この成績も、むしろ Glutamin 酸アスパラギン酸 Ringer 氏溶液の成績よりすぐれたものとはなし難い。試みに Vitamin K を用いて見たが、第11表に示す様にさしたる影響を認められなかった。

第1表

白 犬 ♀ 7 kg 室 温 22°C

9日	23°	29'	45"	執 刀	
		57'	30"	MS 1.5 mg 皮質埋入完了	
10日	5°	1'		KK (DZ 50") 放尿	5° 3' 30"
		58'	45"	KK (DZ 1' 5")	葡萄糖 80 cc
	6°	46'	15"	KK (DZ 6') KK 後とてもあばれる	
	7°	1'	35"	KK (DZ 50")	
		9'	45"	KK (DZ 3')	
		12'	10"	KK (DZ 30")	
		30'		KK (DZ 1' 50") LK に移行	葡萄糖 160 cc
		34'		KK (DZ 1' 28") 40' 40" (DZ 25") 49' 40" (DZ 30")	
		58'	43"	KK (DZ 1' 58")	
	8°	30'		睡眠 9° 0' 睡眠 9° 30' 睡眠	
10°	4'	45"		KK (DZ 10") 19' KK (DZ 58") 28' 45" KK (DZ 2' 1")	
	36'	52"		KK (DZ 2' 30") 43' 10" KK (DZ 2' 20") 47' 30" KK (DZ 2' 30")	
	53'	27"		KK (DZ 2' 3") 57' 1" KK (DZ 19")	
11°	4'			KK (DZ 1' 43") 13' 41' KK (DZ 31") 46' KK (DZ 20")	
13°	56'			KK (DZ 33") 14' 8' KK (DZ 30") 14' 13' KK (DZ 40")	
14°	25'			KK 28' KK 34' KK 37' KK 45' KK	葡萄糖 120 cc
15°	5'			KK 37' (DZ 37") 55' 30" KK	
16°	6'	10"		KK (DZ 45") 11' 30" KK (DZ 25") 16' 15" KK	
	21'			KK 25' 30" KK 36' 45" KK (DZ 45") 56' 15" KK	
17°	10'	10"		KK (DZ 25") 41' (DZ 45") 47' 15" (DZ 50")	
18°	7'	30"		KK 14' 40" KK (DZ 1' 20") 16' LK 19' 45" KK (DZ 1')	
18°	24'	10"		KK (DZ 50") 30' 10" KK (DZ 15") 35' 30" KK	
	51'	45"		KK (DZ 12") 20' 17' 15" KK 連続 30' KK 連続	葡萄糖 40 cc
	21°	0'		KK 連続	
11日	9°	30'		KK を5秒位続けながら横になって寝ている	葡萄糖 50 cc
	10°	50'		KK を5秒位続けながら横になって寝ている	
	17°	0'		弱って軽い短いKKを(2-3分毎に10-20秒位)起している	葡萄糖 200 cc
		30'		弱って軽い短いKKを(2-3分毎に10-20秒位)起している	葡萄糖 200 cc
	18°	0'		弱って軽い短いKKを(2-3分毎に10-20秒位)起している	
	20°	20'		前肢LK呼吸深大	
		50'		呼吸深大止り頭のみ振りながらはく息のみ	
	21°	45'		死 亡	

第2表

白 犬 ♀ 8 kg 室 温 15°C

25日	6°	0'		執 刀	葡萄糖 240 cc
	9°	0'		MS 5 mg 右側皮質埋入完了	
		45'		OB	葡萄糖 200 cc
12°	0'			OB	葡萄糖 200 cc
18°	0'			OB	10° 12' 30"
19°	56'	30"		KK (DZ 1' 30")	
20°	3'	45"		顔面 KK (DZ 30") 7' 30" 顔面 KK (DZ 40")	
	8'	30"		顔面 KK (DZ 46") 12' 20" 顔面 KK (DZ 30")	
	17'	45"		顔面 KK (DZ 25")	
	20'				葡萄糖 200 cc
	21°	5"		全身 KK (DZ 5") 横に倒れる	
	37'	4"		KK (DZ 43") 47' 15" 弱 KK	
	49'	30"		KK (DZ 25") 54' 20" KK (DZ 40")	
	59'	0"		KK (DZ 55")	
21°	2'			呼吸深大	
	11'	5"		弱 KK 断続	
	30'	0"		↓	
22°	0'			↓	葡萄糖 200 cc
		30"		↓	
26日	10°	0'		OB	
	12°	15'		葡萄糖注入後元気なし、首を定期的に2-3秒間隔に傾ける	葡萄糖 200 cc

		呼吸頻数		
	15° 0'	呼吸頻数		
	18° 0'			
	20° 0'			葡萄糖 200 cc.
27日	8° 0'	OB		葡萄糖 200 cc.
	10° 2'	KK (DZ 25')		葡萄糖 200 cc.
28日	8° 0'	OB		葡萄糖 100 cc.
	21° 0'	OB		葡萄糖 100 cc.
29日	8° 0'	OB		平常食
	21° 0'	OB		平常食
30日	10° 0'	OB		平常食
	21° 0'	OB		平常食
		生 存		

第3表 MS 痙攣と葡萄糖（等圧）処置総括表

MS 埋入量 (mg)	痙攣 潜時	痙攣前後注入 (時間量)	注入後の痙攣継続時間	注入後の生死
1.2	9時間21分30秒	後注入 24時間/200 cc	2時間 0分	6時間 0分 死
1.2	11時間11分	後注入 19時間48分/200 cc	2時間30分	11時間13分 死
1.5	6時間14分	後注入 22時間/1110 cc	39時間	73時間36分 死
1.5	13時間35分15秒	後注入 0時間/1000 cc	46時間 5分	46時間 5分 死
1.5	5時間 3分30秒	後注入 0時間/850 cc	34時間	34時間 死
5.0	10時間12分30秒	前注入 13時間57分30秒/1980 cc	8時間13分30秒	生
1.0	2時間52分30秒	前注入 37分/1100 cc	33時間10分	33時間10分 死

第4表

白茶マダラ犬 7 kg ♀ 室温 15°C

22日	7° 5'	執 刀		
	8° 5'	MS 1 mg 左側皮質埋入完了		
	9° 0'	OB		
	14° 49' 45"	KK 54' KK 15° 2' KK 19' KK		6° 44' 45"
	15° 37' 20"	KK (DZ 1' 20") 43' KK (DZ 58") 59' KK		Ringer 500 cc
	16° 7'	KK 13' KK 27' KK 42' KK 48' KK		
	52'	KK (DZ 1' 1") 17' 1' KK (DZ 47")		
	19° 30'	OB		
	21° 30'	↓		Ringer 500 cc
23日	0° 30'	OB		
	4° 15'	放 尿		Ringer 500 cc
	26'	KK (DZ 2' 3")		
	4° 30'	OB		Ringer 500 cc
24日	8° 0'	OB		Ringer 500 cc
	19° 0'	OB		Ringer 500 cc
25日	9° 0'	OB		Ringer 500 cc
	15° 0'	OB		
	23° 30'	OB		
26日	9° 0'	OB		
		生 存		

第5表 Ringer 氏溶液

MS 埋入量 (mg)	痙攣 潜時	痙攣前後注入 (時間)	注入後痙攣継続全時間	注入後の生死
1.0	6時間44分45秒	後注入 12分15秒/3500 cc	3時間58分	生
1.0	8時間22分	直後注入 0分/4000 cc	52時間21分	52時間21分 死

第6表 0.02% VB₁ 葡萄糖溶液

MS 埋入量 (mg)	痙攣 潜時	痙攣前後注入 (時間)	注入後痙攣継続全時間	注入後の生死
1.0	15時間28分13秒	直後注入 0分/2000 cc	23時間 6分44秒	33時間51分44秒死
1.0	14時間24分	直後注入 0分/3500 cc	10時間30分	生

第7表 0.02% VB₆ 葡萄糖溶液

MS 埋入量 (mg)	痙攣潜時	痙攣前後注入 (時間)	注入後痙攣継続全時間	注入後の生死
5.0	3時間50分	前注入 1時間35分/1000 cc	29時間55分	29時間55分 死
5.0	5時間30分30秒	前注入 1時間35分/1000 cc	33時間50分	33時間50分 死
10	6時間45分45秒	前注入 4時間37分40秒/790 cc	1時間53分15秒	15時間 3分15秒死

第8表 0.02% GABOB 葡萄糖溶液

MS 埋入量 (mg)	痙攣潜時	痙攣前後注入 (時間)	注入後痙攣継続全時間	注入後の生死
1.0	7時間52分	後注入 18分/1000 cc	2時間58分40秒	21時間30分 死
1.0	8時間31分20秒	後注入 10分40秒/3000 cc	56時間15分	56時間15分 死
1.0	11時間 5分 1秒	前注入 10時間15分 1秒/4750 cc	12時間 1分20秒	生

第9表 0.02% グルタミン酸 Ringer 氏溶液

MS 埋入量 (mg)	痙攣潜時	痙攣前後注入 (時間)	注入後痙攣継続全時間	注入後の生死
1.0	9時間50分	直後注入 0分/3000 cc	62時間 4分57秒	62時間 4分57秒死
1.0	8時間40分	後注入 3分/2500 cc	24時間30分	生
1.0	5時間28分	直後注入 0分/2000 cc	29時間22分	46時間22分 死
1.0	8時間28分	直後注入 0分/1200 cc	18時間44分	※ 生

※ この例のみ 0.02% アスパラギン酸 Ringer 溶液の注入

第10表 0.02% 水溶性 VE 葡萄糖溶液及び Ringer 氏溶液

MS 埋入量 (mg)	痙攣潜時	痙攣前後注入 (時間)	注入後痙攣継続全時間	注入後の生死
1.0	8時間48分	後注入 5分/2000 cc	35時間 5分	35時間 5分 死
1.0	4時間50分	直後注入 0分/4000 cc	7時間29分59秒	86時間12分30秒死
1.0	6時間 2分	直後注入 0分/2500 cc	51時間27分	51時間27分 死
1.0	5時間55分30秒	直後注入 0分/4000 cc	3時間19分10秒	生

第11表 0.02% 水溶性 VK Ringer 氏溶液

MS 埋入量 (mg)	痙攣潜時	痙攣前後注入 (時間)	注入後痙攣継続全時間	注入後の生死
1.0	6時間16分45秒	直後注入 0分/1500 cc	37時間 7分15秒	37時間 7分15秒死
1.0	6時間 8分30秒	直後注入 0分/500 cc	11時間18分30秒	18時間35分30秒死

第12表

黒 白 犬 ♂ 13 kg 室温 28°C

16日	8°	20'	執 刀
		40'	MS 1mg 左側皮質埋入完了
	9°	0'	OB
	13°	0'	OB
		3'	KK (DK 20'')
		41'	KK (DZ 40'') LK に移行 (DZ 1' 25'')
	14°	0'	OB
	15°	0'	OB
		21' 43''	KK (DZ 38'')
	16°	11'	KK (DZ 1')
	17°	15' 43''	KK (DZ 1' 2'') LK に移行 (DZ 30'') 呼吸頻数
		30'	OB
		55'	グルクロン酸 10% 10 cc 腹腔内注入
	18°	6'	KK (DZ 1' 2'') LK に移行 (DZ 2' 40'') 呼吸頻数 流唾
		30'	OB
		37'	KK (DZ 1' 12'') LK に移行 呼吸頻数
		55'	OB
	19°	0'	グルクロン酸 10% 10 cc 腹腔内注入

	15'	OB
	45'	KK
	51' 30''	KK (DZ 2') LK に移行 呼吸頻数 ↓ 泣声しきり
	56'	グルクロン酸 10% 10 cc 腹腔内注入
	58'	KK 顔面 KK LK 交互 (DZ 3')
20°	5'	KK
	21'	KK (DZ 1' 24'')
	32'	KK
21°	0'	グルクロン酸 10% 10 cc 腹腔内注入
	10'	OB
23°	0'	OB
	10'	KK (DZ 1' 2'')
24°	0'	KK 継続
17日	8° 0'	KK 継続
	12° 0'	KK 継続
	15°	死 亡

第13表 MS 痙攣とグルクロン酸処置総括表

MS 埋入量 (mg)	痙攣潜時	痙攣後注入 1 時間毎 1 回 st, sp グ ルクロン酸 1 回注入 10% 10 cc		注入後の痙 攣継続時間 (痙攣回数)	痙攣終了後の生死	
0.5	6時間17分	直後	5回 = 50 cc	5時間 0分 (31回)		生
0.5	8時間39分15秒	直後	5回 = 50 cc	2時間21分 (4回)		生
1.0	5時間30分	5時間後	8回 = 80 cc	9時間10分 (34回)	12時間 3分	後死
1.0	7時間46分	5時間後	5回 = 50 cc	9時間51分 (10回)	8時間20分	後死
1.0	4時間33分	5時間後	5回 = 50 cc	20時間54分 (9回) 後断続	8時間20分	死
1.0	6時間39分58秒	5時間後	5回 = 50 cc	84時間 0分 (8回)	8時間20分	死
1.0	3時間15分	5時間後	5回 = 50 cc	34時間 0分 (2回)	8時間20分	死

そこで最後に Glutamin 酸の水溶液を用いた、その 1 例をあげると第12表の如くでここにいたってはじめて生命がながびいている間痙攣発作をもつ犬を作る事が出来た。ただし生命の延長は上記諸手段による延長とまずさしたる違いはなく、死亡する。異なるところは上記諸物質はいずれも救命剤投与後一定時間内に痙攣発作が消失することの例は生存するが、グルクロン酸の例では痙攣発作を繰り返しながら相当期間生存するという結果を示す。全例を結合すると第13表の如くで短期間ではあるが一種のてんかん症と云うべきものを作成し得る見込みがある事を示す実験である。

大塚⁷⁾は MS 埋入後に化膿を防ぐためにペニシリンを適当に使用して、実験てんかん犬を作ろうとしたが結局発作をながく有する犬を作る事は出来なかったが、脳波変化を数十日にわたって示す犬を作る事が出来た。おそらくは両方法を併用する事によって将来数十日に及ぶ実験的てんかん犬を作る事が不可能ではないと予測せしめる。

第2実験。実験的てんかん犬に於ける誘発実験。

第1実験の各種の実験により MS を用いてほぼてんかん犬を作製し得る見込を得る事が出来た。問題はこれが果して人間に於けるてんかん症と一致するか、或いは又梶川³⁾等の研究でしめした犬の自然てんかんと一致するか、少くとも、その生理的症状について、検討をする必要がある。基本的の問題に関しては生化学的に同定する事が出来て始めて論ぜられる問題であるが、ここでは現象として、比較を試みる。

人間のてんかんで発作を目撃すれば確実な診断を得るは勿論であるが、医師が目撃し得る機会は偶然であり、きわめて難い。したがって間歇時には誘発実験をこころみて診断する。現在はその誘発法は、1) 眠り込むこと、即ち自然睡眠に入る前にてんかんの脳波が生ずるのを見る。2) 多量の水を一時に飲ます時は誘発する。3) 深呼吸によって誘発し得る。4) メトラゾール閾下量を投与して誘発し得る。5) フランスの Gastout¹⁾の発見によれば強い光を目

に入れる事によって誘発し得る。等の諸方法がみつかつて居るが著者の MS 実験的てんかん症の犬でも同じ誘発現象が見られるであろうか。これを検するために著者は次の方法をとった。即ち MS の臨界量前後の量を腹腔内に注入して臨界量を越えれば痙攣の生起する前の時間に 1) 水、2) 光、3) 人工呼吸、4) 末梢神経の強い電氣的刺激を順次繰り返して再度誘発を試みた。そして得た成績が次にしめす表の如くである。

a) 水による誘発

水誘発の方法は山口¹²⁾の研究により MS 腹腔内注入 35-40 mg にした。この量ではあるものは MS 痙攣を起して来るが、あるものは起してこない。第16表の総括表では誘発例 7 例のうち 3 例 MS 痙攣を起してないものであつた。あと 3 例 MS 痙攣を起しているが、痙攣間隔が 2 ～ 数時間に及んでいる。その間に誘発を試みるのである。実際実験例は第14、15表に示してあるが、潜時の早いものは 5 秒でおそらくは、飲ました水の一部が入った時に誘発し始めたものと思われる。他は 1 分、3 分、4 分、更に 27 分、33 分等の例もある。既に山口にも偶然の機会に誘発例を見ているも、著者の実験でも一時的に多量の水を投与する時は痙攣を誘発する事が出

来る。

b) 光による誘発

MS 投与後痙攣が起こったあと、もしくは痙攣生起する時間になってから尚痙攣の起きない時間を見計らって光による誘発実験をこころみた。光は 500 W 眼前 20 cm の位置で 5 秒照射、一旦消して 5 秒間更に 5 秒間照射 12 回を繰り返して一列とする。第17表、第18表は実例で第19表が総合した総括表である。17回のうち 4 回誘発を得たがその潜時は 1 分 50 秒より 4 分の値を示している。これを水誘発と比べると水誘発よりの潜時よりはるかに短い事に気がつく。

c) 人工呼吸による誘発

人工呼吸は気管を切開しこれに T 字型カニューレの一端を挿入し他の一端を開いたまま他端よりフイゴを用いて圧迫的に空気を吹き込む方法をとった。先ず呼吸の頻度を見計らって空気を吹き込み呼吸は自然にまかせる。再び吸気の変りに吹き込み、これを繰り返えしする。15 回をもって一列とした。一列終った後に観察すると必ず無呼吸が来およそ 30 秒程無呼吸の為止どまる。やがて呼吸開始の為第二の系列に始まる。斯くの如くにした誘発の実験例を第 20 表に示す。これを総括したものは第 21 表で 4 頭 3 回の誘発の成績をみた。

第14表

黒 犬 ♂ 8 kg 室 温 31°C

19日	14°	10'	MS 38 mg 腹腔内注入
	15°	0'	異常を認めず
	16°	0'	呼吸がおかしく腰がぬけた感じ
	22°	0'	OB
20日	8°	0'	OB
	21°	0'	OB
21日	8°	0'	OB
	20°	0'	OB
22日	8°	0'	OB
	10°	0'	OB
	12°	1'	OB
		3'	水を吞ませる (20 cc) 腰が立たず吞む気がないので吞ませてやる
		11° 14"	舌なめずりする程度なので大分時間がかかる
		12° 34"	KK
		13° 17"	止る
			水を嘔吐する
		30"	呼吸頻数
	13°	0'	呼吸頻数
		30'	呼吸頻数、ぐったりしている
	14°	0'	OB

第15表

白スピッツ犬 8 9 kg 室温 29°C

2日	20°	38'	MS 40 mg 腹腔内注入
3日	8°	30'	OB
	23°	40'	OB 水を与えたが吞まず動作にぶる ↓ 排尿
4日	7°	0'	OB 寝ていて側にいても気がつかぬ
	12°	45'	腰たたず引きづって歩く
		50'	KK (DZ 25''), 自然 MS 痙攣
		25''	止る, LK に移行
	13°	1' 30''	KK (DZ 45''), 放尿
		2' 15''	止る
		30''	LK に移行
		3' 5''	止る
		11' 20''	KK
		12' 5''	止る
		18''	LK に移行
		15'	止る
			OB
			↓
14°			胃物 2回 嘔吐
		10'	CB
		55'	↓ 腰が立つ
15°	0'		太陽にあたる, ふらふらして転ぶ, 放尿
	10'	25''	運動させる, 水を強制投与 (5 cc)
	10'	30''	KK (DZ 45'')
	11'	15''	止る
			LK に移行
		12'	止る
		25'	流唾してくる, 体の平行とれず
		40'	室内に入れる
16°	7'		嘔吐, 腰がふらふらしている
	50'		右後肢 土を掘る動作をする 8回
	57'		右後肢 土を掘る動作をする 7回
17°	50'		首を振る 3回
18°	0'		OB

第16表 MS 投与犬に対する水誘発総括表

No.	体重 (kg)	性	MS 投与量 腹腔 (mg)	MS 痙攣 潜 時	誘発実験時間	飲 水 量 (cc)	誘発操作後 KK 迄の潜時
1	8	♂	38	な し	72時間 2分30秒	20	1分20秒
2	9	♂	40	40時間12分-9分-51時間 6分	41時間27分30秒	5	5秒
3	9	♂	40	48時間 8分-50時間12分	46時間 3分43秒	5	3分43秒
4	12	♀	40	40時間34分-75時間56分	72時間16分	200	33分
5	6	♂	35	な し	22時間10分	120	4分 3秒
6	6	♀	40	な し	45時間55分	50	27分
7	8	♀	40	な し	74時間11分	200	4分

(13頭 7回 誘発)

第17表

茶 犬 ♀ 12 kg 室温 28°C

5日	16°	7'	MS 40 mg 腹腔内注入
	20°	0'	OB
6日	14°	30'	OB よろよろして腰が立たぬ
	20°	0'	OB 水を吞む (300 cc)
7日	7°	0'	OB
	20°	1'	水 200cc 胃内注入
			OB

8日	13° 10'	MS 20 mg 腹腔内注入 足す
	18° 40'	500 W 5秒間隔 明滅 38回
	19° 40'	500 W 5秒間隔 明滅 12回
	21° 27' 50"	500 W 5秒間隔 明滅 5回
	58"	顔面 KK
		↓ 5秒間隔 明滅 9回目
	29' 40"	KK 5秒間隔 明滅 10回目
	29'	↓ 5秒間隔 明滅 11回目
	30' 15"	止る 5秒間隔 明滅
	30'	5秒間隔 明滅 12回目
	20"	LK に移行 (DZ 25")
	24° 6'	水 200 cc 胃内注入
		OB
9日	2° 0'	OB
	3° 6'	KK (DZ 40")

第18表

白スピッツ犬 ♀ 6 kg 室温 30°C

29日	11°	MS 40 mg 腹腔内注入
	20°	OB
	9°	OB
	20°	OB
	11°	太陽光線にあて運動させる, あまり腰がたたず
	12° 3' 17"	顔面 KK
		KK (DZ 1' 46")
	25'	200 W 10 cm 5秒間隔 明滅 12回
	33'	200 W 10 cm 5秒間隔 明滅 12回
	35'	実験終了
	37' 31"	顔面 KK
		KK (DZ 50")
		呼吸頻度
	48'	200 W 10 cm 5秒間隔 明滅 12回
13°	1' 12' 30"	200 W 10 cm 5秒間隔 明滅 12回
		顔面 KK
	13'	KK (DZ 1' 1")
	17'	200 W 10 cm 5秒間隔 明滅 12回
14°	50'	OB

第19表 MS 投与犬に対する光誘発総括表

No.	体重 (kg)	性	MS 投与量 (mg)	MS 痙攣 潜時	誘発実験開始時	誘発後痙攣迄の潜時
1	12	♀	60	なし	77時間20分50秒	1分50秒
2	6	♀	40	49時間 3分17秒-なし	49時間35分	2分31秒
3	11	♂	40	なし	47時間58分	3分15秒
4	8	♀	40	なし	52時間57分	3分

(17頭 4回 誘発)

第20表

白茶ブチ犬 ♀ 9 kg 室温 28°C

5日	17° 23'	MS 40 mg 腹腔内注入
	20° 0'	OB
6日	14° 30'	OB
	20° 0'	OB
7日	7° 0'	OB ものすごく吠える
	22° 0'	OB
8日	8° 0'	OB ぼんやりしている
	13° 12'	MS 20 mg 腹腔内注入 足す
	14° 11'	OB 元気
	15° 11'	OB 元気

16°	34' 50"	KK (DZ 31")
	45'	人工呼吸 12回
	28"	無呼吸
	46' 30"	呼吸開始
	47'	人工呼吸 11回
	48'	無呼吸
	41"	呼吸開始
	50'	人工呼吸 13回
	35"	無呼吸
	52' 15"	呼吸開始
	45"	人工呼吸 14回
17°	5'	無呼吸
	6'	呼吸開始 (1回にて)
	0'	KK 眼球振盪
18°	1' 15"	KK
	2' 35"	人工呼吸
	3' 15"	無呼吸
		顔面 KK
		KK
		止る 拳尾

第21表 MS 投与犬に対する人工呼吸誘発総括表

No.	体重 (kg)	性	MS 投与量 (mg)	MS 痙攣潜時	誘発実験開始時間	誘発後痙攣迄の潜時
1	9	♀	60	70時間11分50秒	71時間31分15秒	12分45秒
2	9	♀	60	70時間11分50秒	72時間37分	2分35秒
3	9	♀	60	70時間11分50秒	77時間44分55秒	35秒

(4頭 3回 誘発)

第22表

白茶犬 ♀ 9 kg 室温 28°C

5日	17° 23'	MS 40 mg 腹腔内注入
	20° 0'	OB
6日	14° 30'	OB
	15° 30'	OB しっかり立つ、水を呑む 120 cc
7日	7° 0'	OB ものすごく吠える
	22° 0'	OB
8日	8° 0'	OB ぼんやりしている
	11° 0'	弱 TR
	13° 12'	MS 20 mg 腹腔内注入 足す
	15° 34' 50"	KK (DZ 31")
9日	3° 52'	20秒 通電 坐骨神経
	20"	終る
	4° 5' 0"	通電
	5"	KK (DZ 1')
	17"	終電
	5"	KK 止る

第23表

黒茶犬 ♀ 8 kg 室温 30°C

27日	15° 30'	MS 50 mg 腹腔内注入
	20° 0'	OB
28日	8° 0'	OB
	20° 0'	OB
29日	11° 55'	KK
	12° 55'	10秒 通電 自発運動 坐骨神経

58'	10秒 通電 自発運動
13° 1'	10秒 通電 自発運動
4'	10秒 通電 自発運動
27"	KK (DZ 27")
	LK に移行
24'	10秒 通電
31'	10秒 通電
21"	KK (DZ 34")
	LK に移行

第24表 MS 投与犬に対する末梢神経刺激誘発総括表

No.	体重 (kg)	性	MS 投与 量 (mg)	MS 痙攣 潜時	誘発実験開始 時 間	誘発後痙攣 迄の潜時
1	9	♀	60	70時間11分50秒	82時間42分	5秒
2	8	♀	50	44時間25分	45時間31分	27秒
3	8	♀	50	44時間25分	46時間 1分	21秒

(6頭 3回 誘発)

d) 末梢神経による誘発

さて人間の誘発実験と同じ様に明らかに水誘発が出来、光誘発も出来る。更に又人工呼吸による誘発も可能な事が分った。特に光誘発のみを考えて見るとこれはどうしても強い光が入る事によって視覚の中枢に急に興奮発生がおこるものか、感覚性の興奮発生が誘発の原因となった事は明らかである。もしも異常に強い感覚性興奮が誘発の原因となるのであるならば、強い聴覚刺激も又誘発の原因となるであろう。そればかりでなく、もっと具体的に末梢神経に強烈な電気を通じさせ知覚又は痛覚神経を強く刺激する事によって大脳神経に一部の興奮を起す事も不可能ではない。斯くの如くする刺激が誘発するのであろうか。実験例は第22表、第23表の如くで手術の上露出した坐骨神経の上へ直接電氣的刺激を10秒15回を一系列としこれを投与すると誘発しないときはおこらない。誘発するときは一系列すまないうちに誘発している。

IV. 総括的考察

上記の成績を総括するとまず 1) 著者の作った MS てんかん犬について多数例の誘発実験が出来ること。おそらく人間のてんかん症診断にあたって誘発し得た例より、はるかに多い例数を得たと考えられる。総実験数10頭中誘発方法を問わず集計すれば、17例の出現を見た。

MS 適当量を大脳皮質に埋入しててんかん痙攣

が起るのをまつと、痙攣発生と同時にきわめて重篤な症状におち入り動物は死に到るのが通例である。それは如何なる理由にもとづくかと云う事は、既に近藤、大石⁸⁾⁹⁾、山口¹²⁾等が論じている様に MS は脳幹自律神経に対してきわめて有毒で、皮質に於いてせつかく痙攣発生の原因が作られた時にはすでにこの物質の一部は脳幹に到達し、生命に重要な意味のある諸中枢を障害するために死ぬものと見られる。しからば皮質における MS の作用をそのままに存在せしめ、脳幹に与える障害だけを除くという目的で種々なる救命剤を用いて見たが、結局グルクロン酸にいたって稍目的に協同見込みがたった。即ち他の救命剤では救命の見込みがたつと同時に痙攣発作も終らしめる作用があるが、グルクロン酸では少なくとも痙攣をとめないながら長く生かすことが可能である。即ち実験的てんかん犬の作製の見込みがついて来たと言えらる。問題は斯くの如くして作ったてんかん症が果して人間に見られるてんかん症と同じものであるのか。これをいちいち比較することは出来ないのが、少なくともてんかん発生の機制に関係あると見られる誘発実験を試みたところ、人間てんかんと全く同じ誘発が出来る事がわかった。

しかも人間に於いて実験し得ない坐骨神経刺激による誘発を見出した事は誘発なるものの根本問題に関して一種の根拠を得たと云える。即

ち脳髓が今やてんかん発作が起ろうとする状態にあったならば、その脳髓の一部に突然に一時的に興奮を起させる事によってそこに常より多量に存在する陽性伝達物質に加うるに一時的に遊離した陽性伝達物質が加重し臨界濃度をはるかに越えるに到ったとするならば、てんかん発作が起ってもよいわけである。

Gastout¹⁾ が光誘発を発見したのも、著者が末梢神経誘発を発見したのも全く同一機制であると考えられる。ひとたびこの考えが根拠を得ると水誘発も又内臓神経刺激によって間接的に大脳にまで強烈な刺激を送ったと見られる。光刺激や痛覚刺激の様に直接刺激でないので、著者の成績にもある様に、水誘発の潜時が最もながい。しからば人工呼吸による誘発は何を意味するか、それは諸家の指摘している様に急激なる炭酸ガス排除による中枢神経細胞の興奮性が急激にたかまると云う考え方が首肯せられる根拠がいくつかある。即ち痙攣物質が既に臨界量に達しようとするときにこれをうけとる細胞の方が受け取る性質を一層鋭くする場合には、これも亦臨界に影響を与えると考えてよい。

V. 結 論

1) MS を大脳皮質運動領に埋入し、適当の時間に一定量の救命剤を注入すると犬について実験的てんかん症を作製する事が出来る。

2) MS による実験的てんかん症は水誘発、光誘発、深呼吸誘発及び坐骨神経に強い刺激を与える事によって起る誘発等を実験的に試みる事が出来る。

稿を終るにあたり終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った慶応義塾大学医学部教授兼日本大学歯学部教授林 麟博士に万端の謝意を表し併せて日本大学歯学部教授橋原六郎博士同助教授高下弘夫博士の絶えざる御鞭撻と御指導に対し心から感謝の意を表します。更に日頃御鞭撻を戴いた日本大学歯学部部長鈴木勝博士に厚く感謝致します。尚旧現教室員各位の御協力に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Gastout, H. (1947) Donnees Pratiques sur les manifestations électroence phalographyues d l'épilepsie. Arch. méd générale colonile. **2**, 125
- 2) 北村重晴: Isomytol 及び Urethan による昏睡とその恢復物質について (日本生理誌に掲載の予定)
- 3) 梶川光一 (1960) 犬のテンカンに対する α -Amino- β hydroxybutyric acid の効果 化学療法 第21号, 5
- 4) Moruzzi, G. and Magonn, H. W. (1949) Brain stem reticular formations and activation of the E. E. G. Electroencephalog. and clin. Neurophysiol. **1**, 455
- 5) Mellanby, E. (1946) Diet and canine hysteria. Brit. Med. J. **2**, 885
- 6) 永井甲子四郎・大橋正敏 (1957) 中枢神経生理学実験用に考察された犬固定台について 歯科月報 **31**, (第2号)
- 7) 大塚俊郎 (1960) Methionine sulfoximine による実験的痙攣犬の脳波について 日本生理誌 **22**, (8号)
- 8) 大口雅人・近藤義正 (1960) Methionin Sulfoximine 及び其の誘導体の中枢運動系に対する作用について 慶応医学 **37**, (6号)
- 9) 大口雅人・近藤義正・荒冷政雄・田水 汀・根本互 (1960) Methionine Sulfoximine の中枢運動系直接投与による痙攣作用 慶応医学 **37**, (6号)
- 10) Redomski, J. Z. (1948) The toxicity of fjouro treated with various improving agents. J. Nutrition, **36**, 15
- 11) 田水 汀: Methionine Sulfoximine 痙攣の特徴とその痙攣機制の予想 (日本生理誌に掲載の予定)
- 12) 山口勝広: DL-Methionine-de-Sulfoximine による癲癇重積症について (日本生理誌に掲載の予定)

Summary

An experimental epileptic dog was made by the intraperitoneal injection of 40 mg of methionine sulfoximine, with latent period of around 48 hours, during which the repeated injection of gluculonic acid was needed.

The author tried to activate to produce seizure fits in such a dog with, 1) forced drinking of water, 2) flash of electric lamp of 500 W, 3) CO₂ withdrawal by artificial respiration and, at last, 4) the author succeeded to activate by an electric stimulation of the exposed sciatic nerve of dogs.

The author reached the conclusion that these activation should be attributable to the excessive excitation of some part of the cortex.

(Department of Physiology, Nihon University, School of Dentistry)

地方小学会報

第23回近畿生理学談話会

時 昭和35年9月24日(土) 午前9時～午後5時

所と当番 京都府立医科大学第2講堂 吉村寿人・岩瀬善彦

1. 平松茂辰(京都府立医大第1生理)

筋運動時のヘミン鉄代謝

^{59}Fe を白鼠の赤血球に付帯せしめたものと、血清蛋白に付帯せしめたものを作り、これを夫々安静白鼠群に注射した場合と運動訓練白鼠群に静注して、その血液及び各種臓器のヘミン鉄への incorporation を比較し、更に此等両群のヘミン鉄の Turnover rate を比較した。

その大要は次の如くである。

1) ^{59}Fe 付帯赤血球を白鼠に注射した場合、赤血球内のヘミン ^{59}Fe の S. A. は経日的に減少して行く。この減衰曲線は安静群は比較的ゆるく1つの指数曲線式で表す事が出来る。これに対し運動群ではかなり急激な曲線を示しこれは2つの指数曲線式の和として表はされる。これは運動に際し赤血球が破壊される為であろう。

2) これ等の減衰曲線式より赤血球の平均寿命を計算した所安静群では 52.5 ± 0.3 日、運動群では 32.3 ± 0.3 日で安静群よりも短縮されていた。

3) 各臓器(肝、骨髓、骨格筋、心筋、脾)のヘミンへの incorporation はいづれも運動群の方が早い。

4) 各臓器組織のヘミン鉄についても夫々その平均寿命を計算した所、各臓器間には大差はなく、これは各臓器組織のヘミンの代謝回転が等しい事を示している。その総平均は安静群で 49.4 ± 1.9 日、運動群は 33.4 ± 3.3 日であった。

5) 血球注入群と血清注入群との間で ^{59}Fe の各臓器ヘミンへの incorporation をみるに脾、骨髓、心筋、骨格筋では血球注入群の方が血清注入群よりも早く、その値も大きかった。しかも心筋、骨格筋では運動によってこの傾向が助長される。これは恐らく筋運動によって破壊された赤血球の色素が筋ミオグロビンに合成され筋肥大に役立つ為と考える。

2. 今井安男(京大第2生理)

蛋白・アミノ酸・ペプチドに対する放射線の影響

電子磁気共鳴吸収は放射線による破壊をしらべるのに最も適した方法である。放射線の基礎的効果を、生体に重要な物質でしらべるのは、放射線障害を理解する上に必要であると思われる。既に多くの磁気共鳴による実験がなされて居る。我々も、幾つかの実験を磁気共鳴を主にして、行なってきたので報告する(厳密に云うと固形試料では、単結晶を用いて実験すべきであるが、現在、進行中である)。

結果は次の様である。

a) Co^{60} r 線を 10^4 – 10^7 r (dose rate 3000 r/min) を真空中で照射した場合は、夫々のアミノ酸及びペプチドに特徴的な吸収線を得た。

b) $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ を多く持ったものは、Sの遊離基の吸収線と全く等しい。

c) 蛋白に生ずる遊離基の濃度は、アミノ酸やペプチドに生ずるものより低く、消滅の速度は大きい。

d) 酸素(1気圧)や水が存在すると吸収線の形は、全く変わって来て、遊離基消滅の速度は増々大きくなる。

e) 高圧水銀燈で5時間照射した場合も同様、観察可能な吸収線を得た。

放射線を照射した、生体に重要な物質の遊離基について、2, 3考察し、蛋白についてはポーラログラムより得られた結果と比較した。

3. 木村英一・木下喜博(大阪市立大第2生理)

各種血球分離法の吟味と分離血球の機能

血球は生体外においても独立して機能を営み、また幼若血球は適当な条件下で in vitro の成熟が可能であり、发育過程の観察も出来るので細胞生理学上興味深い対象である。また動物の種類により、血球の形態殊に核の有無により機能的に大きな差異があるので、比較生理学的にも面白い資料である。併し一般に流血中或は造血臓器中では各種細胞が混在しているので、それぞれの血球を純粹かつ生理的狀態で分離することが望ましい。最近各国で種々な分離法が試みられているが、教室

ではアラビアゴム溶液を用い、重層遠心分離法により、網状赤血球、末梢白血球、幼若顆粒球系細胞、赤芽球系細胞及び有核赤血球核等の純粋分離を企て、略々目的を達したのでまとめて報告を行ない、諸外国の方法と比較吟味した。分離溶液のアラビアゴム成分は arabin が約 80% を占め大部分は arabic acid の Ca, Mg, K 塩といわれ、その他糖類、樹脂、含窒素化合物、oxidase, peroxidase, awylase などを含むといわれ複雑なものであるが、アルブミン、グロブリン、デキストラン、フィトヘムアグルチニンなどに比べ、分離能率は劣らず純度は網状赤血球 99% 以上、白血球 98-99%、顆粒球系細胞 90-95%、赤芽球系細胞 80-90% であった。分離細胞の生物学的活性を検討する手がかりの 1 つとしてワールブルグ装置により 37°C の Krebs-Ringer-phosphate 液中の Q_{O_2} を測定すると次の如き成績で、分離操作により、大した障害は受けぬものと思われる。

顆粒球系骨髓細胞	:-8.5 (家兎)
赤芽球系骨髓細胞	:-3.5-4.0 (家兎)
網状赤血球	:-0.8-1.0 (家兎)
末梢白血球	:-7.5 (牛)
紡錘系細胞	:-4.5-4.0 (鶏)

4. 丸尾雅弘 (神戸医大第 1 生理)

フィブリノーゲン・プラスミン反応液の血管系に及ぼす作用

循環血中の蛋白質分解酵素プラスミンが異常に増加する現象は、アレルギー・滲出・出血等の病的状態に於いて屢々観察される。又 1952 年岡本らによって発見された抗プラスミン物質であるイブシロン・アミノカプロン酸 (ϵ) の投与は、実験的にも臨床的にもこれらの病的状態を改善することが岡本らのグループによって証明された。一方この生理学的な機作に関し、我々の教室では兎の細血管透過性及び天然鼠の空腸の収縮性について検討してきたが、更に兎の耳血管を使って血管系に及ぼす影響を検討した (Pissemski-test)。

室温の Ringer-Locke 氏液を灌流し、導管の末端より被験液を注入し、その後の滴数の変化を観察した。

1. フィブリノーゲン液 (F) では変化はない。
2. プラスミンノーゲン液でも変化はない。
3. ストレプトキナーゼ液 (SK) でも変化はな

い。

4. ϵ 液を注入しても変化はない。
5. プラスミンノーゲン液に SK を作用させた所謂活性プラスミン液でも変化はない。
6. F にプラスミンノーゲン及び SK を加えたものでは、滴数において著明な減少を認めた。
7. 抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン) を前投与した後、(6) を与えると減少はおきない。
8. 上述 (6) の被験液に、予め ϵ を加えておいたときには (6) にある滴数の減少はおきない。
9. 対照の Ringer-Locke 氏液、生理食塩水は、滴数に変化がない。

上述 (6) でおきた滴数の減少は、プラスミンがフィブリノーゲンを分解して出来た産物の作用と考えられるが、このものは腸を収縮させており、これが末梢血管の平滑筋に働いて収縮させたと考えらるれば (6) の減少は都合よく説明される。

フィブリノーゲン分解産物の作用は抗ヒスタミン剤で拮抗される (7 の結果となる)。

ϵ はプラスミンの作用を抑制しフィブリノーゲン分解産物を産生させない (8 の結果となる)。

5. 志賀 健・久保秀雄 (阪大第 1 生理)

酵素における charge-transfer complex について

charge-transfer complex の考えは酵素反応機作を解明し得る概念として注目されてきた。これについて D-アミノ酸酸化酵素を材料として、その実在を検証し、さらにその意義について生物物理学的考察を加える。

複合体の存在：D-アミノ酸酸化酵素に拮抗阻害剤である安息香酸類を添加すると、酵素の吸収極大 (462 m μ) より長波長側 (490 m μ 附近) に弱く幅広い吸収帯が新たに現われ、蛍光能が減少する。また酵素の熱に対する安定性が高まる。基質の被酸化体 (焦性ブドウ酸) によっても同じ電子スペクトルの変化が起る。まず、吸収スペクトルを示標にして複合体の解離定数 (K) を求めた。

複合体の結合形式：量子化学的に取扱かうと、この複合体は安息香酸を電子供与体、酵素を受容体とする charge-transfer complex と考えねばならない。しかも電子移動は安息香酸から、酵素蛋白 (または蛋白に関係をもつ基) を仲介して、FAD へと行なわれている。

また、Kと拮抗阻害の定数 K_i との間の差、およびKと COO^- 基の電子密度とが対応しないことから考えて、安息香酸が COO^- 基によって結合すると電荷移動が容易に行なわれるような分子間の立体配置が得られる、しかし COO^- 基は電荷移動力とは無関係であると言える。

複合体の意義：D-アミノ酸を基質とする酵素反応の初期状態にも 490 m μ 附近の吸収帯が出現している、従って、理論的にも実験的にも、酵素的脱水素過程において charge-transfer complex の形成が反応を誘起すると考えられる。酵素反応を成り立たせる機構として、酵素蛋白はまず COO^- 基をもつ電子供与体と結合し、電荷移動機構によって電子を受け、ついで補酵素に電子を伝達する。この際、酵素蛋白は供与体と補酵素の間で電子の軌道を調整する、なお酵素蛋白上に比定された軌道のエネルギー準位は -8 eV前後と推定される。

6. 笹川久吾 (大阪医大生理)

生活基本単位とミセル構成の初階梯

Virchow 以後生体生機の元基は細胞内に求めねばならぬ事になっては居るが、如何なるオーダに之を求むべきかはコントンなる中に、生活基本小体論は、脂質核酸蛋白の三高分子複合体が二次結合をしてその親水基で結合水を生ずるに及んで先ず興奮性の生機を生じ、更にイオン活性の高まるにつれ自由水をも生ずるとき筋攣縮や腺分泌の様な生活現象を生ずるに至るとするものである。

此の生活基本小体なる電顕認識を与える生機創成の単位「生活基本小体」なるものは、電顕認識能が数万倍実用範囲では大略 15-30 m μ の顆粒状認識を与えるものであって、それを構成元基として筋、神経では筋、神経超原線維、腺では endoplasmic reticulum なるミセル構成の初階梯を形成するが、電顕拡大能と鏡査術の進歩とにより聊か認識の精度が増す事を主として筋漿の十数万倍乃至数十万倍拡大像を次に指示し、斯かる強拡大像によって生活基本小体の普遍妥当的認識記載はその大きさと形態とに slight modification が加えられねばならず、随ってミセル構成の初階たる上記各種の極微構成の認識記載も亦同様であるが、それ等の構成元基たる生活基本小体の普遍妥当的形態の検討から生活基本小体学説は動揺しないことを示し得る。此等の見地から、腺の小胞体断面

像たる endoplasmic reticulum や筋、神経に於ける筋、神経超原線維は上記の元基から構成されるミセルの初階梯の構造とせねばならず、腺、筋、神経等に共通に認められる mitochondria や筋原線維 (電顕認識による) は第二次階梯のミセルとせねばならぬ。尚二重膜三層構造と云われる小胞体壁は中層の二分子脂肪の中央から二分される単層膜様構造物として筋神経超原線維類似のミセル構成初階梯と解像されることを示し、小体論的説明として先に発表した田代等のミクロゾマール諸認識と併せ、腺細胞原形質の微細構造も結局筋、神経超原線維と同様なミセルとし得ることが解像出来る。

ゴルヂー胞等は三次ミセル構成物と看做すべく、斯くして細胞内構造は漸次複雑となるが、細胞の機能は斯かるミセル構築の進むにつれて旺盛となるものと解せねばならぬ。

7. 河村洋二郎・船越正也・塚本周作・高田 充・足立 明 (阪大歯生理)

大脳皮質刺激により誘発される顎運動、舌運動、唾液分泌の相互関係について

犬及び猫の大脳皮質の電気刺激により舌運動、顎運動、唾液分泌を誘発する領野は、Sulcus Presylvius に境を接して Dorsal の限局された部位に Overlap して存在した。

この領野の頻度-閾値曲線は、2 c/s以下の低頻度刺激に対し唾液分泌は顎、舌の運動より高い閾値を示したが 5 c/s 以上では両者の閾値は一致し 30-60 c/s で極小となる拋物線を示した。又期間-閾値曲線では、0.05 msec以下では唾液分泌の閾値は顎、舌の運動の閾値より高い値を示したが 0.1 msec 以上では両者の閾値は一致し、1 msec 以上で最小となる双曲線を示した。即ち、顎運動、舌運動、唾液分泌に対する至適刺激のパラメーターは一致していた。

咀嚼領野中、前半分の刺激では主として閉口優位で舌は突き出しが著明な咀嚼様運動が生じ、後半分の刺激によっては開口優位で舌は引っ込めが著明な咀嚼様運動が生じた。唾液分泌は領野の中央部の刺激時に分泌量は最も多く、周辺部では減少した。

低頻度刺激 (10 c/s 以下) による顎及び舌の運動は刺激頻度に応じた対準運動を示し、唾液分泌

は潜時が長く分泌量も僅かであった。30 c/s 以上の刺激では顎及び舌の運動は咀嚼様運動をしめした。この運動は100 c/s以上500 c/sでもパターンに変化は見られなかったが、唾液分泌は30-60 c/sで最大の分泌量を示すが100 c/s以上では却って著明に減少した。

8. 伊藤文雄 (名大第2生理)

莖中脳網様体の活動と緊張性筋反応

莖の Slow muscle system の中枢が略々脳幹網様体であり、その部分から誘導される約 7 sec の自発性放電が前肢伸筋の Slow muscle response に屢々一致する事、及びこの部分を刺戟すると対側の前肢に反復する Slow 及び Fast muscle response が現われる事を先きに発表した。今回は特に此等の遠心性線維の脊髄前角細胞支配の法則性について報告する。

先ず脳幹網様体を刺戟した時の脊髄内遠心性放電は反復性がないにも拘らず、反復性の筋反応が出るのは第3脊髄前角細胞に反復興奮性のある事になる。然し第3脊髄節下縁で脊髄を完全切断すると Slow muscle response が全く出なくなると共に、Fast muscle response の反復性及び同期性が非常に良くなる事がわかった。特に第3脊髄節のみの孤立標本の前角を刺戟すれば Fast muscle response のみが反復して現われる。此等の事から第4及び第5脊髄節に Slow muscle response に必要な場所があると共に、第3脊髄前角の Fast system の運動細胞を抑制する機構もここにあるものと推定される。

ところで網様体刺戟と同側の前肢筋に全く反応が現われないのは何等かの抑制性の経路があるのでないかと考えられる。そこで両側視葉の網様体を同時刺戟して、個々の刺戟による筋反応と比較したが、かえって相互に促進的に作用している事がわかった。然し延髄網様体を刺戟すると同側の抑制を来す様である。この点は更に分析しつつあるが、一応以上の実験結果に基づいて脳幹網様体からの遠心性経路の推測図を作ってみた。

9. 吉井直三郎・清野茂博・伊藤宗之・宮本健作 (阪大第2生理)

低体温と脳波

クラーレ麻酔猫を用いた急性実験で、皮質、皮

質下の各部より脳波を記録し、低体温は浸漬法によって得た。背景脳波と共に皮質下構造(海馬、扁桃核、視床、視床下部、尾状核)の電気刺激により誘発される脳波変化を追求し、次の成績を得た。

1) 冷却開始直後には背景脳波の一時的賦活増進が認められ、体温下降と共に背景脳波は周波数を減じる。20°C で平坦となる。平坦化しない動物では約 12 c/s を広汎に示した。

2) 皮質下刺激による脱同期型脳波は、冷却と共に誘発され難くなり 26°C 以下では反応しなくなる。

3) 海馬覚醒型脳波は常温時約 3.5 c/s であるが、低体温と共に周波数を減じて、約 1.5 c/s の不規則徐波となる。

4) 広汎に拡がる発作波には 26°C 以下の低体温では現われない型と、20°C でも現われる型とがある。後者は常温時に 20-40 c/s 波型で現われ、発作が減衰する際に群化しない。低体温では 12 c/s 位になる(海馬型発作と仮称する)。前者は 8-10 c/s 波で、末梢反応の強直型に対応し、減衰すれば間代型に対応する郡化を示し、低体温には数 c/s 棘波複合型になる(新皮質型発作と仮称する)。

5) 動員反応は低体温でも現われる。

10. 石川友衛・岡本好司・高比良英輔 (神戸医大第2生理)

脊髄小脳路の終末について

脊髄小脳路の終末部位を確めるために、異なる2つの実験方法を用いた。その1つは、エーテル麻酔で小脳前葉露出後フラキセデールで非動化し、人工呼吸を行ない、下肢に単一電撃を与えて、小脳前葉で誘発電位を求め、これを3回重ねてフィルムにおさめ分布図を求めた。その2は、ネンブタール麻酔で Th₁₁-L₄ の脊髄と小脳前葉を露出し、フラキセデールを静注後、小脳前葉からの逆行性刺激に対応するニューロンを脊髄後側索に微小電極を刺入して求め、これに更に下肢関節を屈伸させて反応して来るニューロンであることを確めた後、小脳皮質での終末の近似点として逆行性電極の位置を図示した。

この様な操作の結果 1) フラキセデールで、自発的には非動化した筋からの筋性求心性第1次線維を、脊髄後索中で下肢関節の屈伸に対応する規

則的な放電として得た。2) 脊髓小脳路の第2次ニューロンの線維では第1次ニューロンと異なって、放電頻度の不規則なパターンを示す。3) 7-13匹 68-78 ユニットで得られたスパイク電位・持続・潜時伝導速度は各々 10-100 mV, 0.3-0.9 msec, 2-8 msec, 36-132 m/sec の範囲のものである。

4) 小脳皮質からの逆行性刺激に反応して来た第2次ニューロンに、遠心系を通じて到達したと考えられる放電が得られた。5) 上記第1の方法で得た下肢筋性求心性線維の電撃による誘発電位分布図と、第2の方法で逆行性に発火する点を小脳皮質に求めた脊髓小脳路のニューロンの終末近似点の分布図が同じ場所に集まっている。このことから、下肢筋性求心性活動は脊髓小脳路を通じて、小脳前葉同側中間部とその吻側部に達して、誘発電位を生じてくるものであろうことが示唆される。

11. 深見 安 (京大第1生理)

墓の脊髓における単シナプス反射について

墓の脊髓における単シナプス反射の存否については電気生理学的並びに解剖学的方法によって研究されているが、未だ決定的な結果を得ていない。

この問題について墓の前肢筋支配運動ノイロンの活動を細胞内電極でしらべ、次の様な結果を得た。

1) 前肢の筋枝を順方向性に刺激すると、16°C では 1.8-2.0 msec, 22°C-24°C では 1.7-1.5 msec (平均 1.54 ± 0.042 msec) の潜時をもって反応する EPSP が得られた。この EPSP は単シナプス性のものと思われ、時には Spike を発生する。

2) 拮抗筋の筋枝を順方向性に刺激した場合の反応は個々の運動ノイロンで異なるが、IPSP で反応するもの以外の運動ノイロンについては、刺激した筋枝の支配筋が厳密には拮抗筋でなかったためと思われる。IPSP で反応するものでは、その潜時は 16°C で 3.4-4.0 msec, 22-24°C では 2.8-3.2 msec (平均 3.06 ± 0.113) であり、EPSP の潜時の約2倍の値を示した。この事は "direct" inhibition には1つの介在ノイロンを必要とするという説を支持するものである。

3) 之等の EPSP 及び IPSP の時定数は夫々 5.5-9.0 msec 及び 6.6-8.5 msec であった。これら

の値は直接通電に依り得られた時定数の値より少々大なる値を示している。

4) 種々の温度 (16-24°C) における EPSP の潜時の変化より Q_{10} を求め 1.86 なる値をえた。この値から 37°C における EPSP の潜時を計算すると、ネコに於ける単シナプス性 EPSP の潜時と近似する値がえられる。

12. 勝田 穰・坂井文弥・服部俊亮 (三重県立大生理)

自律神経活動電圧に及ぼす酸とアルカリの影響

墓の剔出迷走交感神経幹につき、HCl, acetic acid, NaH_2PO_4 , NH_4Cl , lactic acid, OsO_4 ; NaOH, NH_4OH , Na_2HPO_4 , trimethyl amine, NaHCO_3 , Na_2CO_3 , sodium fumarate 等の影響を、その活動電圧を指標として検討し次の如き結論をえた。1) 交感神経と迷走神経とは、酸性及びアルカリ性溶液によって一般に Excitation と Inhibition との相互夫々に反対方向への影響を受ける。但し、このことは Neuron の外部環境の Acidity or Alkalinity がどの様であるかよりも、内部におけるそれ等がどの様になるかによって決せられる。2) OsO_4 , CH_3COOH 及び fumaric acid ナトリウムの溶液に神経標本を浸漬し続ける場合に、時間経過に伴い、交感神経性 AP にはゆるやかな変動しか観られなかったが迷走神経性 AP には短い時間経過での大きな隆替反転変動が観られた。全般的に観て、交感神経にはその反応変化に緩徐な経過が、迷走神経には反応の急速な傾向と代償性ともいえるか適応の現象とが観られた。この様な成績は両自律神経系の機能調整様式の時間的な面に於ける差異の存在を想わせる。即ち、長時間に亘る機能調整は交感神経によって、短時間のみに過ぎない機能調整は迷走神経によって、主役が演ぜられるのではないかを考えさせられる。3) 乳酸のみは迷走神経に対し供試諸酸性溶液と異なる特異な作用を及ぼした。乳酸は迷走神経の興奮性の昂進を想わせる AP 変化を招来させたが、このことは Vagus Neuron 内での乳酸の単なる変換所理以外のその代謝機構に於ける特別な利用の過程があるのではないかを想わせる。

13. 幸塚嘉一・内藤博江・堀 泰雄・大西良子 (関西医大生理)

“脊髓後根交感神経性血管拡張”の作用機序(a)

私達は後根を通る new efferent vasodilator nerve として、“脊髓後根交感神経”(幸塚)の存在を実証し、従って Langley's antidromic action の不当なることを指摘してきた。今回はこの“後根を通る血管拡張神経”の transmission mechanism にて検討した。

1) bull-frog の“脊髓後根交感神経”を刺激すると、腸間膜血管(小動脈)は拡張する。そこでその blood を採り、second bull-frog の腸間膜に作用させると、著明な vasodilation がみとめられた。かっこの blood による vasodilation は、eserine により増強し、atropine により消失することが認められた。

2) この様な blood (“脊髓後根交感神経”刺激下の)を eserized leech muscle に作用させると、強い収縮が認められた。

3) 1) 2) により、“脊髓後根交感神経”刺激下の blood 中には Ach 様物質が含まれることが明らかである。従って“脊髓後根交感神経”は cholinergic nature の vasodilator nerve であることを知る。

4) 一方従来の前根を通る交感神経を刺激した際の bull-frog の blood は、second bull-frog の腸間膜血管にたいする縮小作用を有し、かっこの vasoconstriction は ergotoxine により abolish されることを確かめた。

結論: i) new sympathetic vasodilator nerve via posterior root (“脊髓後根交感神経”)は cholinergic nature を有することを実証した。ii) 一方従来の sympathetic vasoconstrictor nerve via anterior root (“脊髓前根交感神経”)は adrenergic nature を有することを確認した。

第 138 回生理学東京談話会

時 昭和35年10月22日(土) 午後1時より

所と当番 東京女子医科大学本部新講堂 菊地録二

1. 渡部英史・丸尾雅弘・美原 恒・岡本彰祐(神戸医大第1生理)

Heparin 出血と Plasmin 出血との差異について

いわゆる endless bleeding を起す原因は未だ充分に解明されていない。しかし、その状態を起す条件としては次の2つの事を考え得る。第1は Heparin による出血であり、特に Thrombosis に対する治療の実施時に突発する。第2は Plasmin の活性化による出血であり、手術時、分娩時、ショック時等にみられる。しかし乍ら、Heparin 投与による凝固阻碍や、Plasmin 活性化による Fibrinogen 量減少だけで出血するとは考えにくい。簡単のようにみえて複雑な問題があるものと思われる。そこで、両者の差異を比較し、2, 3の知見を得たので報告する。

Heparin 投与による出血は酸素不足の状態が始めて出現した。この間、Plasmin 値の上昇、Fibrinogen 量の減少はみられず、又 ϵ -A $\cdot$ C $\cdot$ A の投与はなんらの効果もなかった。酸素の充分な供給のみがこの状態を改善した。Plasmin 活性化による出血は、酸素の充分な供給、そして Circulation が充分と思われる状態でも出現した。Plasmin 値は上昇し、Fibrinogen 量は減少した。酸素の不足は

出血傾向を一段と増悪したが、酸素の再補給は出血傾向をやや減少したにすぎない。 ϵ -A $\cdot$ C $\cdot$ A の投与は著しい効果を示した。Plasmin-fibrinogen 反応液は、剔出腸管(テンジクネズミ)、耳朶血管(ウサギ)等の滑平筋系を収縮し、又皮内注射(ウサギ)により色素の滲出を起した。これらの作用はすべて ϵ -A $\cdot$ C $\cdot$ A と拮抗する。しかし、Heparin はこれらすべての作用を起すとは考えられない。

此等の結果、Heparin 出血と Plasmin 出血との間にはかなりの差異があることが解った。特に Plasmin 活性化による出血は、Fibrinogen 減少等の凝固阻碍と、広義の Plasmin 系の局所作用による末梢血管系の傷害と云う2つの機作が重って起る可能性が示された。同時に、酸素不足は血管壁の脆弱性をつよめ出血傾向の増加を来すものと思われる。又、それ以上に、Fibrinogen 代謝が正常であることは、血管の一種の抵抗性-抗Fragility-を維持することに役立つと云う面が強調された。

2. 宮川 清(信州大第2生理)

上部消化管内圧記録の方法論

嚥下運動に関しては、19世紀の終り頃既に balloon method による Kronecker 並びに Meltzer の研究がある。その後 X線透視並びに撮影法の導

入によって Barclay, 近年では Ramsey の業績がある。また筋電図法による Bosma の研究がある。しかしながら物体の移動の根幹をなす処の上部消化管に沿っての連続的な内圧変化の研究が行なわれていない。

既に多年行なわれて来て居り現在なお行なわれている balloon method では消化管管壁の運動と内圧と云うものを区別して記録していない。そのうへ balloon が或る程度の体積を持っているために小さな部分の変化を取らえることが出来ない。このような balloon method に対して open tip method が何のような変化を取らえているのかについて吟味を行なった。open tip method での記録のうちで所謂内圧変化と云うものと消化管の管壁の圧迫による圧との鑑別方法を提案した。それは圧記録用の tip の前後に消化管内腔の流体を逃れさせるための管をつける方法である。嚥下運動時の消化管内圧変化を記録する場合、最も重要な問題は圧変化が極めて迅速に行なわれる点と open tip method の tip と消化管壁の間に相対運動が起ると云う点である。

前者については Frank 以来研究されている問題であって、特別それに対して補正する必要はない。後者の問題は嚥下運動が極めて規則正しい反射運動でありその解析が可能であることをしめした。即ち咽頭壁の下降が、咽頭壁を下降する蠕動波の伝播の或る一定の時期に行なわれるのであるが、それに対し Doppler の効果の理論を応用することに依って綺麗に解決出来る。その他食道上端の括約筋部の圧変化に対しても相対運動の効果の解析を行なった。そして実際とよく一致することを示した。

3. 伊藤文雄 (名大第2生理)

痙攣性筋反応に関する脳幹網様体及び脊髓の遠心性経路の研究

鼯の slow muscle system の中枢が脳幹網様体にあり、正常姿勢時に約 7/sec の自発性放電をしている。この放電は屢々対側の第3脊髓前角及び4前肢伸筋の slow muscle の律動的興奮と対応して観察された。又網様体の電気刺激により対側の前肢筋に自発性興奮と同じ頻度で反復する slow 及び fast の筋反応を認めた。其等の反応の潜時から、延髄網様体の発した impulse は一度視葉(中

脳)の網様体を介した後、遠心路となって反対側の脊髓前角に達する事も分った。今回は特に此の slow system の脊髓内に於ける所在及び活動について報告する。即ち網様体刺激時の遠心路の反応を第2脊髓節の level で誘導すると、burst 及びそれに続く後発射を認めるが、第3脊髓節では屢々筋の反復興奮と一致した pattern の放電を認めた。これは第3脊髓前角細胞に反復性のある事を示す。特に第3脊髓下縁で脊髓を完全に切断して遠心路を刺激すると fast fibre のみの反復興奮を起す。更に上縁でも切断して、第3前角を刺激すれば一層その特徴が明瞭になる。反対に同じ標本の第4、第5脊髓前角を刺激すると非常に典型的な slow muscle response が現われる。此等の事実より第4、第5脊髓前角には slow system の運動細胞が、第3脊髓には fast system のそれが夫々別に存在している事がわかった。又第3節上縁で切断した標本で第3前角を刺激すると最初の単一 fast muscle response の後は slow muscle response のみが連続して現われる。この反復刺激中止後は全く逆に slow response は抑制せられ、fast response だけが長時間反復出現する。この間に再び刺激すればその fast response は抑えられ、slow response のみとなる。斯様な現象は intact の標本でも認められ、要するに slow 及び fast の運動細胞は互いに他の活動を抑制し合い、或いは alternative に、又 reciprocal に反応している事がわかった。

4. 渡辺 昭 (東京医歯大生理)

エビカニ腹髄の分節巨大神経線維における興奮伝導

5. 幸塚嘉一・内藤博江・大西良子 (関西医大生理)

三叉神経性瞳孔運動神経支配 IV —Neurochemical transmission—

三叉神経刺激によりおこる瞳孔縮小の mechanism については、之が三叉神経中の pupillomotor nerve によるのであるか、或いは Maurice のいう様に trigeminal nerve の antidromic stimulation によるのであるか明らかにされていなかったようである。既報の如く (I, II 及び III), 私たちはカエルの三叉神経中に、遠心性瞳孔縮小神経線維が含ま

れることを実証した（之は延髄中に origin を有し, ganglion protoco. にて cell-station をなす）。

今回はこの efferent trigeminal pupilloconstricting nerve の neuro-effector transmission mechanism について検討し、次の結果を得た。

1) efferent trigeminal pupilloconstricting nerve の刺激により縮瞳をきたしたところの bull-frog の眼房水 ("trig. aq. h.") は, second medullary frog に対する縮瞳作用を有する。

この "trig. aq. h." の縮瞳作用は eserine により増強し, atropine により減弱ないし消失した。

2) "trig. aq. h." の縮瞳作用と、動眼神経刺激下の眼房水の縮瞳作用とは similar effect である。

3) "trig. aq. h." は leech dorsal muscle に対して著明な収縮作用を有する。

4) "trig. aq. h." はガマ又は食用ガエルの洞房標本にたいし、著明な抑制作用を有することを実証した。この抑制効果は eserine により増強し, atropine により消失した。

5) 上記 1) 3) 4) により "trig. aq. h." 中には Ach-like substance が含まれることが明らかである。

6) "trig. aq. h." の上記各作用（瞳孔縮小作用、蛭背筋収縮作用及び心臓抑制作用）は、 10^{-6} ないし 10^{-8} の Ach-Ringer 液の作用に correspond することを確かめた。

7) 尚前根から来る交感神経を刺激した際の眼房水は、瞳孔散大作用及び心臓促進作用を有することを確かめた。

結論：a) efferent trigeminal pupilloconstricting nerve の neuroeffector transmission は Ach-mechanism によることを実証した。b) 従って Maurice のいう "constriction of the pupil by antidromic stimulation of the trigeminal nerve" は不当である。

6) 本間三郎・三浦光彦（千葉大第1生理）

T波、M波、H波における等尺性単収縮曲線の比較

速筋及び緩筋に就いて、従来多くの研究がなされ、収縮に関しては、速筋の収縮は緩筋のそれに比べて速い。最近に至って、緩筋に対する神経系統の支配も特色があつて、その運動ニューロンは形態的には速筋を支配する運動ニューロンよりも小

いα運動ニューロンであることが指摘された。しかも生まれた時には総ての筋は Slow であつて、生後、Fast type と Slow type の別が生じて来るといふ事も実験的に指摘されている。

以上のような動物実験に於ける所見と考え併せて、人体の筋に於いても、その観点から、Slow type 及び Fast type の筋及び、その神経系統の相違に就いて研究を進めてみた。

さて、人体の脛骨神経の電気刺激に依つてその支配筋である腓腹筋及びヒラメ筋より、H波（緊張筋反射の性格）、M波と呼ばれる活動電位が導出される。このM波或いはH波出現時に、腓腹筋及びヒラメ筋の収縮を画した場合に、Slow と Fast の筋の収縮が各々異なるものであるか、人体に就いて調べる事が意義あると考えられる。一方、電気刺激に於ける欠点を補うべく、より自然な刺激として腱打を用い、腱反射に依つて筋収縮を起させ（その際の活動電位はT波という）、先のH波に於ける収縮と比較検討してみた。

各波に於ける収縮時には可成り著名な特徴が認められるが、半弛緩時には明瞭な特徴は認め得ない。即ち、収縮時に關し、H波では130-135 msec に、M波では105-110 msec に、T波では105-110 msec に、各々最頻値がある。又、拮抗筋である前脛骨筋に於けるM波（Fast component が多いと言われる）の収縮時は80-90 msec である。

而して、H波が緩筋反射の性質を有する事、M波では、速筋、緩筋の両方が興奮するとしても、その際の収縮時は短く表われ、又、T波に於いては、M波に於ける収縮時に似た結果となる。

7) 小倉幸一（東京医歯大医第1生理）

マルチ チャンネル データレコーダーについて

従来、生体電気現象の記録はもっぱらペン書オシロや写真撮影によって行なわれてきた。近年は磁気録音技術の向上により磁気記録法が併用される様になってきた。この目的のためのレコーダーの代表的なものは Ampex 社の Data Recorder であるが、我が国に於いても同機種が製作される様になってきた。ただこの種の市販レコーダーは記録チャンネル数が多く相当大がかりである為、手頃なものとはいえない。一方生体の電気現象に含まれる周波数成分は DC から Audio-frequency 位

迄であるから市販のテープレコーダーが活用出来る。ここで一番問題となるのは、DC-100 c/s位迄の周波数をどう記録するかということと、一般にマルチチャンネルである記録計の各信号をどう録音するかという事である。最近はStereo-recordingの普及にともない2チャンネルレコーダーが容易に入手出来るから最低2チャンネルは記録可能である。

ここに紹介するマルチチャンネルレコーダーは市販のステレオテープレコーダーを使って、脳波、インパルス、タイムマーク、刺激マーク、音声の各信号を2トラックに記録するもので、インパルスのみは単独に1トラックを専有し残り4信号をFM (Frequency Modulation), AM (Amplitude Modulation) 及び Filter を使って1トラックに記録する様にしたものである。FMの基本はScreen Coupled Double-Phantastron Oscillatorの応用でその中心周波数は8k c/sである。これはテープレコーダーの高域特性とAMチャンネルの周波数特性を考慮して決定した。このキャリアーは入力信号(DC-100 c/s)±0.4 Vで8k c/s±1.5k c/sの変化を受けるが振巾は一定である。これをAM回路に入れて振巾変調するが変調信号は音声、タイムマーク、刺激マークである。タイムマークは1k c/sのBurst wave、刺激マークは500 c/sの純音を使い音声とmixしてFMされた信号をAMする。再生はFM分についてはパルス計数の原理を使いAM分についてはダイオード検波を使用している。AMの各信号間についてはfilter, tuning Amp.を応用して各信号のS/Nを改善している。AMの総合周波数特性は80 c/s-1k c/s (-3db)である。

本機は現在大脳皮質の単一ニューロンの放電と脳波の同時記録に活用されている。尚この応用としてDC-10k c/s (20ks/c)を連続カバーするデータレコーダーについても簡単に述べるがこれは細胞内電位の記録に有効なものである。

8. 横井泰生 (東大薬理)・桑村 司・武藤幸子 (国立衛生試験所)

ウサギの発熱にあずかる体温調節奏効器の問題

細菌性発熱物質によるウサギの発熱現象の解釈には、血管収縮から来る放熱減少に決定的な重点をおく傾向がある (Bennett & Cluff, 1957; Atkins, 1960). Sh. flexneri 菌体成分 (伝研, 武田研究室) 投与の場合について、前報 (Jap. J. Physiol. Aug. 1960) の方法で検討した

1) 発熱中も、耳温は直腸温とは逆方向に遙かに大きく変動する

2) 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ での耳温変動を防ぐには、両側星状神経節を予め除くか Dibenamine を投与するかすればよいが、この際も直腸温の上昇は顕著である

3) 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を片側の星状神経節を剔除したウサギに投与すると、除神経側の耳温は一相性に著しく低下するが、その時間経過は発熱曲線の2峰間のそれと同じである。正常側とは決定的に異なるこの変化は副腎脱髄により軽度となる。

4) この量では第1峰下降期に高血糖が出現する。

5) EMG (背部) からみて、骨格筋の活動性は、2峰性発熱中の第1峰上昇期に最も顕著であり、第1峰下降期は弱い。なお第2峰上昇期は第2峰下降期よりも強いとは限らない。

6) 平均体温曲線の問題は別であるが、個々の例としては4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の方が却って0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ よりも低い発熱を起し得る。

7) 体温は甲状腺摘出1ヵ月後には正常であるが、発熱性は明らかに低下し、しかも2峰性は出現している。

これらの実験成績によれば、発熱には骨格筋活動や狭義化学調節があずかっているものと考えられる。少なくとも皮膚血管収縮以外の要素が大きく加わっている。この際の皮膚血管収縮は神経支配によるのが本来であって、発熱の両峰間には副腎髓質の分泌が高まっていると見做される。発熱曲線の2峰性は発熱経過中の一過性の抑制によるとの解釈も生まれる。この問題におけるアドレナリンの役割を上述のthermoregulatory effector systemと結びつけて論ずるのは興味ある問題である。

第38回 日本生理学会総会御案内 (第2報)

既に第1報(9月5日発送)にて御通知申上げました通り、総会は次の要領で開催致します。

会 場 京都府立医科大学講堂
期 日 昭和36年4月22日(土), 23日(日), 24日(月)
開催要領 一般口演とシンポジウムの2本立てで行います。

1) 一般口演の項目は便宜上次の16項目に分類します。

- | | | |
|--------------------|---------|--------------|
| 1. 一般生理 | 6. 筋 | 12. 体力 |
| 2. 中枢神経 | 7. 循環 | 13. 中間代謝及び栄養 |
| 3. 末梢神経
(含自律神経) | 8. 呼吸 | 14. 内分泌 |
| 4. 自律調節 | 9. 消化吸収 | 15. 排泄 |
| 5. 感覚 | 10. 体液 | 16. その他 |
| | 11. 体温 | |

口演御申込に当っては、口演内容からみて最適と考えられる項目を上の中より選び、その番号を一般演題申込用紙に御記入下さい。

一般口演々題数は一教室(又はこれに準ずるもの)につき一題に限定します。

2) シンポジウムとしては次の6問題を選定しました。

- | | |
|--------------|--------------------|
| A) 生体膜ポンプ機構 | D) 副腎皮質電解質ホルモンの生理 |
| B) 赤血球の構造と機能 | E) 神経系における抑制と促進の機構 |
| C) 心筋の興奮性 | F) 感覚受容機構の電気生理 |

シンポジウム演題の御申込の際は、シンポジウム演題申込書に所要事項を御記入の上御送付下さい。

シンポジウム演題御申込は原則として一教室一題とします。シンポジウム演題の取捨は当方に御任せ下さい。シンポジウムには適当な方に解説口演をお願いしたい考えですから御協力下さい。

3) 演題申込締切日は昭和35年12月20日です。

申込みと同時に200字以内の予稿抄録を御願います。予稿抄録受付をもって演題受付にかえます。

4) 本抄録は800字以内とし、その締切日は前報より多少延期して昭和36年1月31日とします。

5) 実験供覧又は展示を御希望の方は演題御申込と同時に、別紙に題目、実施要領御記載の上申出て下さい。

備考 宿舎に関しては後程京阪交通社より別便にて御通知する筈です。宿舎の御申込、御問合わせはその方に御願ひ致します。

昭和35年11月22日

当番幹事 吉 村 寿 人
岩 瀬 善 彦