

日本生理學雜誌

JOURNAL OF THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY OF JAPAN

原 著

- 竹内 貞 助：単一有髓神経線維髄鞘欠損部の衝撃伝導時に於ける電流変化に就いて……………123
佐藤 治 郎：動脈波の基礎振動に関する研究……………133
守屋 美 喜 雄：Trypsin 投与によるウサギ血漿線維素原急増現象の生理的研究．とくに
Plasmin 系との関係について……………147
腰野 二 千 雄： γ -アミノ酪酸及びその誘導体のモルモット回腸に対する抗-アセチルコリン，
抗-5-Hydroxytryptamine, 抗-ニコチン，抗-ヒスタミン作用に就いて……………161
中西政周・西中 弘：脊髄神経節中の神経細胞について……………170
吉村寿人・塩見昭三・巻幡勝之・平松茂辰：凍死に対する抵抗性について（凍互の本態に関す
る研究 第1報）……………173

地 方 小 学 会 報

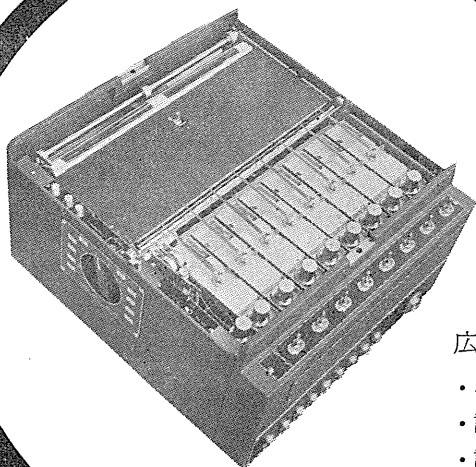
- 第6回日本生理学会中部談話会……………182

Originals

- TAKEUCHI-Teisuke: Studies on the changes of electric current on the eliminated part of
single myelinated nerve fiber at the conduction of impulse……………123
SATO-Jiro: Studies on the fundamental vibration of the arterial pulse wave……………133
MORIYA-Mikio: Studies on the influence of the administration of trypsin or plasmin upon
the plasma fibrinogen content in rabbit……………147
KOSHINO-Fujio: Antagonistic actions of γ -aminobutyric acid and its derivatives against
acetylcholine, 5-hydroxytryptamine, nicotine and histamine have been
observed in the guinea-pig ileum……………161
NAKANISHI-Masakazu・NISHINAKA-Hiroshi: On the nerve cells in the spinal ganglia……………170
YOSHIMURA-Hisato・SHIOMI-Syozo・MAKIHATA-Katsuyuki・HIRAMATSU-Shigetatsu:
Studies on the resistance to the cold death (Studies on nature of
hypothermia. 1st Report)……………173

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

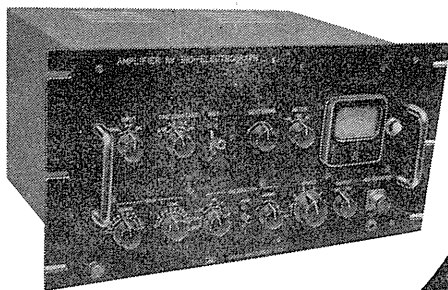
- ・エレメント数 2, 4, 6, 8
- ・記録ペンの最大振巾 $\pm 20\text{mm}$ $\pm 25\text{mm}$
- ・記録速度の電氣的切換 1, 2, 5, 10, 25, 50
125, 250mm/sec
- ・電 源 AC100 V, 50又は60c/s

生体電気現象測定用 増 巾 器

EB-101-Y

これは EEG, ECG, EMG
はもとより、適当なトラン
スジューサーを用いれば皮
膚電気反射、呼吸曲線、指
尖脉波等も測定できるポリ
グラフ用
の増巾器
です。

ラックパネ
ル式構造で、
インク書きオ
シログラフ、
ブラウン管オ
シロスコープ等と
組合せて生体電気現
象の記録ができます。



**san,ei
sokki**

従来の三栄測器株式会社は販
売部門、電子管装置製造部門、
記録器製造部門の三つに分れ、
4月1日より新発足すること
になりました。

販 売

三 栄 測 器 商 行 株 式 会 社

東京都新宿区柏木 1-95 TEL (371) 7117-8・8114-5

電子管装置
製 造
記 録 器 造

三 栄 測 器 株 式 会 社

三 栄 レ コ ー ダ ー 製 造 株 式 会 社

単一有髓神経線維髄鞘欠損部の衝撃伝導時に 於ける電流変化に就いて 612.816.1-083

Studies on the changes of electric current on the eliminated part of
single myelinated nerve fiber at the conduction of impulse

竹 内 貞 助 (TAKEUCHI-Teisuke)*

The next results were obtained by eliminating the myelin sheath of the single myelinated nerve fiber of a toad by using sharp edge under a microscope and determining the action current and leakage on this case and whether active responses caused on the eliminated part or not.

1) Even if the eliminated part of the myelin sheath were anatomically little, the "leakage" from that part remarkably increased.

2) Owing to the eliminated part of the myelin sheath, the magnitude of the action current of the node on the center side adjacent to it decreased.

3) The possibility that active responses (outer-node excitation) are caused from the eliminated part were observed.

1. 緒 言

従来、有髓神経線維の髄鞘に関する研究は種々なる方法により行なわれ、其の諸性質は次第に解明せられて来ている。即ち、田崎¹⁾²⁾、丸山³⁾、三輪⁴⁾、宮原⁵⁾、及び船山⁶⁾等は髄鞘部に諸種の薬物を作用させ、其の物理的、化学的諸性質を研究し、髄鞘部が絞輪部に比し大なる電気抵抗を有し跳躍伝導にとって大きな意義を有するものであると報告している。又、Huxley-Stämpfli⁷⁾、篠原⁸⁾、及び島⁹⁾等も神経線維の興奮伝導に於ける髄鞘の役割を、三輪¹⁰⁾は髄鞘部の温度効果を研究し、一方、髄鞘部の構造は化学的に云えば脂質蛋白が多層に重なったものであると考えられ、久保¹¹⁾は髄鞘部に各種薬品を侵害させ、それによって生ずる髄鞘部の形態変化を観察追求し、「正常の髄鞘と呼ばれているものはアルカリに対し抵抗の高い膜様の筒内にミエリンが一定の構造をもってつめこまれ、この膜様の筒の外層の膜は恐らく神経鞘ではあるが、軸索との境をしている内層の膜は所謂、形質膜と考え、絞輪部ばかりでなく髄鞘に蔽わ

れた部分の軸索もこの形質膜を備えているのではなかろうか」と報告している。

髄鞘の電氣的性質は田崎及び丸山等によって報告されて居る如く、小容量、大抵抗、且、高度の絶縁体であるので髄鞘部は絞輪部に比較し著しく電流を通過し難く、神経線維の興奮に際し起電力（活動電位）が絞輪部にのみ発生し、髄鞘部は単に容量と抵抗が並列に分布した回路として働き、髄鞘部には起電力を発生するメカニズムが全く無いと言われている。かかる特性であるが故に神経線維に於ける動作電流は絞輪間を流れ、殆んど髄鞘部は通らないのであるが田崎¹²⁾は髄鞘部を通して動作流を誘導し、二峯性の尖った、短い経過をとる髄鞘部よりの動作流の僅かに洩れる電流（今後これを“洩れ”と称する）を得、此の事から髄鞘部は非常に漏洩抵抗の大きな蓄電器性質を持つものであると指摘し、此の“洩れ”は実に僅かな電気量で絞輪部から流れ出る電気量の高々10%位であろうと見做している。

其の後、田崎、丸山、宮原、船坂、篠原、島、Huxley and Stämpfli, Holder, Stämpfli & Tasaki¹³⁾、増田¹⁴⁾、及び三輪等は種々の実験方法を用いて髄鞘の性質を追求し、何れも髄鞘部の“洩れ”の変化が動作流の跳躍伝導に対し重

* 東京歯科大学生理学教室（伊藤秀三郎教授）

Dept. Physiol., Tokyo Dental College

〔昭和34年7月22日受付〕

要な役割を演ずる事を報告している。

斯くの如く、“洩れ”は働作電流の髄鞘部を通して流れ出る電流であるので、著者は髄鞘部の一部を欠損させた場合、その部位に於ける電流の変化、即ち、“洩れ”が如何に変化し、其の事が又、働作流性跳躍伝導に対しどの様な影響を与えるであろうかに疑問を抱いたのである。その上、更に次の問題にも疑問が抱かれたのである。即ち、絞輪部の形質膜を通して、ある条件の外向き電流が流れると、絞輪部に於ては能働的反応（即ち、働作流）を生ずるものである。従って、かかる形質膜が久保の考察せる如く髄鞘部と軸索との境にも存在するとすれば、髄鞘欠損部も“洩れ”の変化のみでなく絞輪部と同様なメカニズムによって能働的反応が生ずると考えても然るべきである。ところが髄鞘部と軸索の境に存在すると考えられる形質膜を全く傷つける事なく髄鞘部のみを取り除くことは技術的に甚だ困難であると考えられ、かかる試みは従来、行なわれなかった。

そこで、著者は之等の疑問に従い髄鞘欠損装置を考案し、顕微鏡下に於て鋭利な刃を極めて静かに髄鞘部に接触せしめ、其の一部を欠損さ

せ、其の部位からの“洩れ”の変化を観察し、且つ、その部位より能働的反応が生ずるかどうかについて 2, 3 の実験を試みた所、興味ある知見を得たので其の結果を報告する。

Ⅱ. 実験方法

蟻の坐骨神経腓腸筋標本を用い、清水 (1931)¹⁵⁾の方法に従って比較的太い単一運動神経線維（直径10-15 μ ）を注意深く分離し、その剔出部位に於ける相隣れるRanvier氏絞輪の間隔は2mm以上のものを選び、何れも1時間以上 Ringer 氏液中に静置したものを実験に供した。

誘導方法は田崎の髄鞘乾燥法 (1944)¹²⁾により、第1図〔Ⅰ〕、〔Ⅱ〕、〔Ⅲ〕及び〔Ⅳ〕の方法を用いた。図中、N₁ 及び N₂ は分離された神経線維の Ranvier 氏絞輪を示し、斜線部分は3枚のガラス板上に空気で互に隔絶した Ringer 氏液の pool (A, B 及び C) で、各 pool の間隔は0.25-0.3 mm である。中央の B-pool には髄鞘被覆部のみを浸し、その長さが0.5 mm、又、各 pool 間の髄鞘乾燥部の長さを常に0.25-0.3 mm である様に顕微鏡下で測定しつつ標本を設置した。この際、空気中に露出している pool 間の髄鞘乾燥部の周囲に Ringer 氏液の薄膜が附着し、そこを流れる電流が絞輪から絞輪へ流れる働作流の短絡回路となることを考慮し、成る可く髄鞘被覆部の結締織を充分に除去し、また、pool 中の Ringer 氏液を5-6回吸い出して線維の周囲に附く Ringer 氏液を薄くする様に心掛けた。

働作流の誘導は A, B 及び C-pool に夫々 ZnSO₄-寒天-Ringer型不分極電極を置き、之れを抵抗容量結合増幅器（〔Ⅲ〕だけはプッシュプル入力 R-C 結合増幅器を使用）に連結し、働作流を誘導、之を Braun 管 Oscillograph (図, G) によって撮影記録した。刺激方法としては標本の中枢側神経幹部に白金電極 (図, E) を介して出力絶縁型電子管刺激装置 Stimulator (図, S) による刺激（閾値の2倍の強さ）を与えた。

次に、髄鞘部を欠損させる方法として、フエ

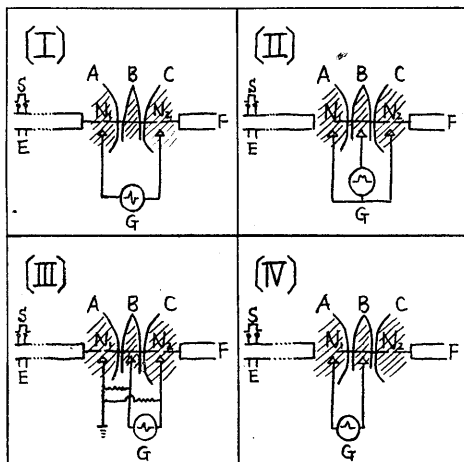


Fig. 1. Experimental arrangement.

- A, B, C : Ringer's pool.
- N₁, N₂ : Ranvier's node.
- G : Braun tube oscillograph.
- S : Stimulator.
- E : Platinum electrode.
- F : Nerve stem.

ザー安全カミソリの片刃（刃厚 $2-3\mu$ ）を使用した（第2図参照）。即ち、刃の鋭利性を損なうことなく、B-pool 中の神経線維と対物鏡（ $\times 20$ ）の狭い間隙（約 8 mm ）へ挿入できる様に細長く研削した刃を竹製の柄に連結し、この柄を微動装置で操作しつつ、顕微鏡下に於て刃が B-pool 中の神経線維（髄鞘表面）の中央部と直角に交わり、而かもそれに対して刃を垂直に位置し、刃の尖端から $4-5\mu$ 離れた部分を髄鞘表面に接触せしめる様にした。斯かる操作は熟練すると B-pool 中に浮遊している神経線維に刃を接触せしめ、上方より軽く圧迫しても何等その興奮伝導は障碍も亦中断も無かった。勿論、Braun 管形像上の電氣的変動にも全く何等変化を認めなかった。この際、微動装置及び顕微鏡並びにその附属物等は完全に接地しておいた。次に、上述の如く、髄鞘表面に刃が接触しておるのを顕微鏡下で確認した後、軽く $1-2\mu$ 位上方より神経線維を圧迫する様に刃を保持して置き、次いで極めて静かに第2図中の矢印の

方向に刃を $4-5\mu$ 、水平に移動すれば髄鞘表面を擦過し、刃の厚さ（ $2-3\mu$ ）だけ欠損する事になるのである。この際、B-pool 中の神経線維が前後、左右に移動しない様に細心の注意を払って刃を取り扱った。刃の水平移動を終えると同時に刃を上方に挙上し、Ringer 氏液面より遊離して置く様にした（第2図写真参照）。

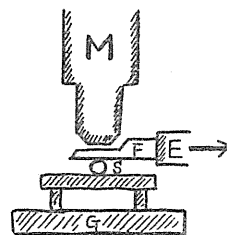
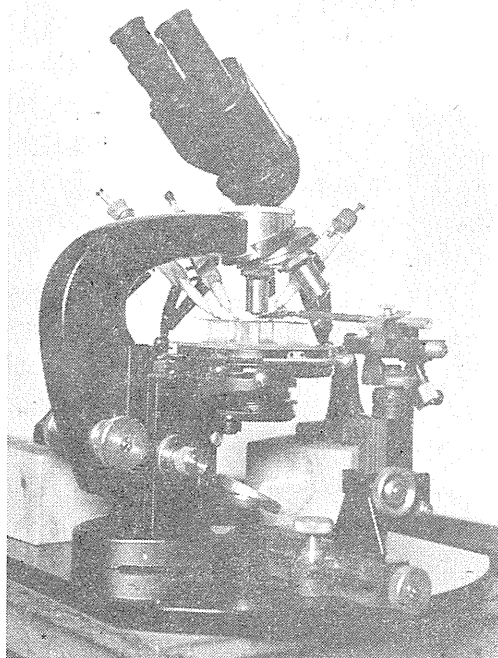
扱て、著者の実験内容を分類すると大略次のようになる。

〔第1実験〕

髄鞘部を欠損せず、働作流と“洩れ”の大きさを比較検討した。即ち、第1図〔I〕により正常な二相性働作流を、同じく〔II〕により正常な二峯性の働作流（“洩れ”）を誘導した。次いで末梢側の絞輪 N_2 を麻酔し、单相性働作流並びに単峯性の“洩れ”を誘導し時間経過による其の大きさの変化を比較検討した。

〔第2実験〕

髄鞘部を欠損させた時、第1実験に於ける单相性働作流及びそれに対応する“洩れ”が如何



Sketch of arrangement

E : Handle made of bamboo.

F : Blade of razor.

G : Glass plate.

M : Object lens.

S : Single nerve fibers.

→ : Direction of the blade to be moved.

Fig. 2. Arrangement eliminating the myelin sheath.

に変化するかを比較検討した。

〔第3実験〕

末梢側絞輪 N_2 を麻酔せず中枢側絞輪 N_1 と共に両絞輪が興奮している時髄鞘部を欠損させた場合の変化並びに興奮伝導に如何なる影響を及ぼすかについて検討した。

〔第4実験〕

髄鞘欠損部に於て中枢側絞輪 N_1 の働作流の流れ出る状況と正常な絞輪部より流れ出る状況と比較してどの様に異なり、或は類似しているかを検討した。

〔第5実験〕

第1図〔IV〕の誘導法に於て髄鞘部を欠損させた時、同部位より能動的反応が発生するか否かを検討した。この誘導法は同図〔I〕の原理と同様であるが、末梢側の絞輪 N_2 を麻酔しているので髄鞘欠損部が絞輪部様の能動的反応が発生するものならば二相性に類似した働作流が得られると予想したものである。

以上の実験に際し、使用した顕微鏡は千代田製双眼鏡でその倍率は $20 \times 20 \times 1.5$ である。

尚、実験中の室温並びに湿度は一定に保つ様々に努め、室温は $18-20^\circ\text{C}$ の場合について行っ

た。又、用いた Ringer 氏液は Spyroponlus, C. S.¹⁶⁾ に従ったものでその組成は次の如くである。

NaCl	0.65 g/dl
KCl	0.014 g/dl
CaCl ₂	0.012 g/dl
NaHCO ₃	0.2 g/dl

Ⅲ. 実験成績

第1実験：絞輪 N_2 を麻酔した際の働作流と“洩れ”の変化

第1図〔I〕及び〔II〕の誘導法によって正常な二相性働作流並びに二峯性の“洩れ”の発現を確かめた後、末梢側絞輪 N_2 を浸す C-pool の Ringer 氏液を 0.05% Cocain-Ringer 氏液で置換し、単相性働作流及び単峯性の“洩れ”を誘導し、又、その20分後の両者を撮影記録した(第3図参照)。単相性働作流及び単峯性“洩れ”の形像の高さを基線より測定し夫々100とすると、20分後のものは前者が約56に減少し、後者は約460に増加した。尚、両者の増減の変化を20分以後も観察したが著変を認めなかったので、此の場合、働作流の髄鞘部を通して流れ出る電流の強さは田崎の云う極大値に達したものと思われる。

第2実験：同上且、髄鞘部を欠損させた際の働作流と“洩れ”の変化

前項に於て“洩れ”が極大値に達した時、前述せる方法と技術により B-pool の Ringer 氏液中に浸る神経線維の髄鞘部中央の一部を欠損させ、其の直後及び5分後の変化を第1実験と同様な誘導法によって撮影記録した(第4図参照)。髄鞘部欠損直前の単相性働作流並びに単峯性“洩れ”の形像の高さを基線より測定し、それを夫々100とし、髄鞘部欠損後の形像の変化を同様に基線より測定し対比す

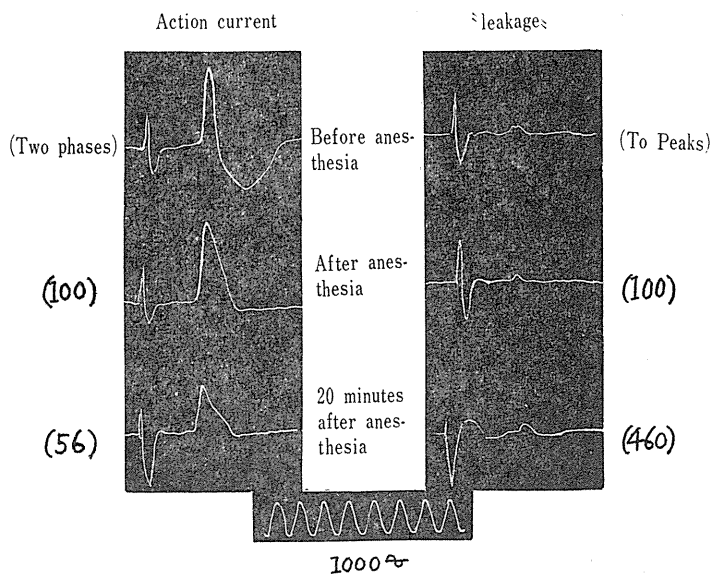


Fig. 3.

Action current and “leakage” when the node, N_2 is anesthetized.

る事にした。その結果、働作流は欠損直後 72.5 と減少し、5 分後には僅かに増大し 80 となった。

“洩れ”は欠損直後 204 と約 2 倍近く増大し、5 分後には 254 と更に増大する傾向を示した。之等、第 1 及び第 2 実験に於ける働作流と“洩れ”の変化を示したのが第 5 図である。

二相性働作流に対応する二峯性“洩れ”の如く、各時期、即ち末梢側絞輪 N_2 を麻酔した時、麻酔後 20 分の時、髄鞘部を欠損した時、及び欠損後 5 分経過した各時期に於て働作流とそれに対応する“洩れ”との大きさの比率は 1:0.10, 1:0.60, 1:1.65, 1:1.75 と著るしい変化を示した (第 1 表参照)。

第 3 実験：絞輪 N_2 を麻酔せずに髄鞘部を欠損させた際の働作流と“洩れ”の変化

前項に於て、絞輪 N_1 の働作流は髄鞘部欠損前の大きさより 70-80% に減じ、“洩れ”は著るしく増大する結果となったが、之等は絞輪 N_2 を麻酔した為と関係があるのであろうか。従って、絞輪 N_2 を麻酔することなく絞輪 N_1 と同様に興奮を営んでいる際に髄鞘部を欠損させたならば、第 2 実験と同様な、或は異った現象が働作流と“洩れ”に來たすかを吟味する為第 3 実験を行った。即ち、第 1 図〔I〕及び〔II〕の誘導法によって二相性働作流並びに二峯性“洩れ”の発現を確かめた後、前回と同じ方法及び技術によって髄鞘部を欠損させ、その直後、及び 5 分後の両者の変化を撮影記録した (第 6 図参照)。その結果、髄鞘欠損直後、二相性働作流は直ちに单相性に変化すると共に、その形像の大きさは減少した。即ち、前者の高さを前項と同様に基線より測定して 100 とすれば、後者は 57 となった。又、二峯性“洩れ”は働作

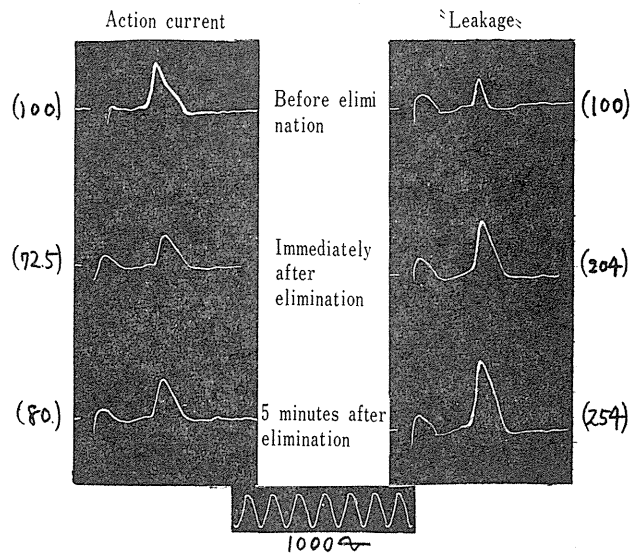


Fig. 4.

Changes when the node, N_2 is anesthetized and the myelin sheath is eliminated.

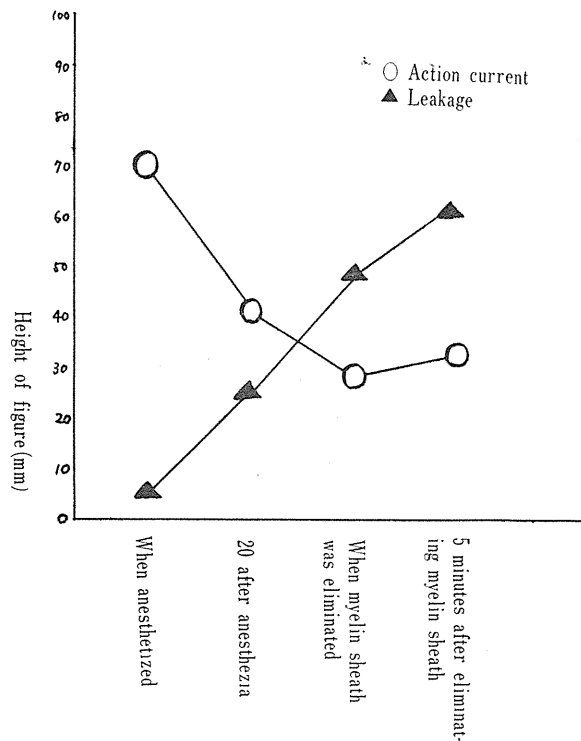


Fig. 5.

Increase or decrease of action current and "leakage".

Table 1.
Ratio of action current to "leakage" on each time.

time \ ratio	action current : leakage
when the node, N ₂ was anesthetized.	1 : 0.10
20 minutes after then.	1 : 0.60
when myelin sheath was eliminated.	1 : 1.65
5 minutes after then.	1 : 1.75

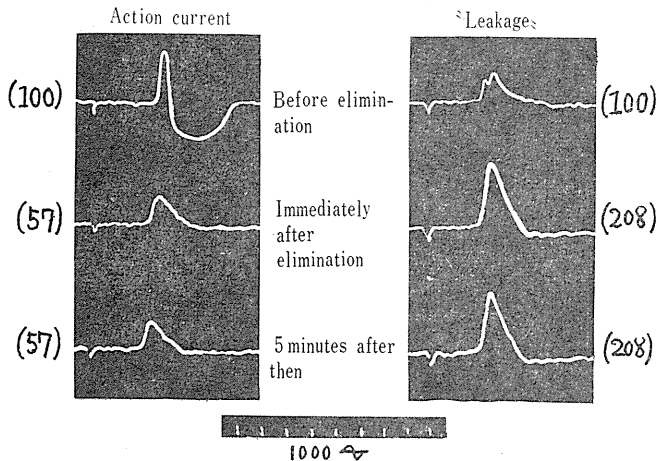


Fig. 6. Changes when the myelin sheath is eliminated without anesthetizing the node, N₂.

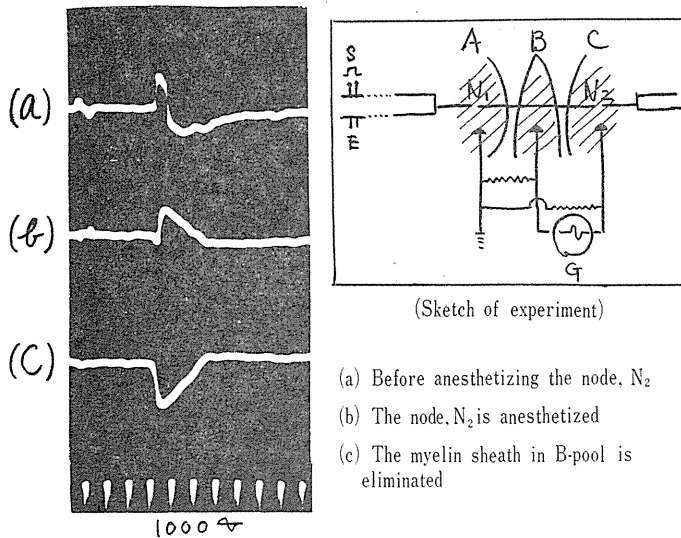


Fig. 7. Comparison between the eliminated part of myelin sheath and the normal node by using the situation of conduction of electric current for its index.

(When there are not nodes in B-pool.)

流と同様に直ちに単峯性に変化し、その形像の大きさは著しく増大し、欠損前の高さを 100 とすれば欠損後は 208 となった。

欠損 5 分後は働作流も“洩れ”も共に著るしい増減の変化は見られなかった。

また、欠損前、末梢側の筋肉は律動的収縮運動を行っていたが、欠損時と同時にその収縮運動は全く消失していった。

第 4 実験：電流の流れる状況を指標としての髄鞘欠損部と正常絞輪部との比較

A) : B-pool 中の髄鞘部を欠損させた場合

前項第 2, 第 3 実験に於て髄鞘欠損部よりの“洩れ”は第 1 図〔Ⅱ〕の誘導法によって著しく増大する事が見られたが、第 4 実験に於てはその誘導法を変え、第 1 図〔Ⅲ〕の如く、B-pool と C-pool に置いた誘導電極をプッシュプル入力 R-C 結合増幅器に連結し、働作流を Braun 管 Oscillograph に導く様にし、A-pool の誘導電極は接地した。A 及び C-pool には絞輪 N₁, N₂ が存在し、B-pool には髄鞘部のみとし、今迄の実験と同様に刺激を中枢側神経幹に与えると、第 7 図の a) に見られる二相性働作流が発現した。次に絞輪 N₂ を 0.05% Cocain-Ringer 氏液で麻酔すると同図 b) の如き単相性働作流に変わった。茲に於て、前実験と同じ方法と技術によって B-pool 中の髄鞘部中央を欠損させると今迄上向きの形像 b) は忽ち逆転し c) の如き形像に

変化していった。c) は b) よりも稍増大している。

B) B-pool 中にも正常絞輪を存在させた場合

次に第8図中の実験図の如く A, B及びC各 pool 中に夫々絞輪 N_1 , N_2 及び N_3 がある様に標本を置き, (A) と同様な誘導法によって動作流を Braun管 Oscillograph に誘導すると第8図 a) の如き三相性動作流が得られた。次いで C-pool 中の絞輪 N_3 を麻酔すると同図 b) の如き二相性動作流となり, 更に B-pool 中の絞輪 N_2 を麻酔すると同図 c) の如き下向きの単相性動作流となった。これは第7図 c), 即ち, 髄鞘欠損部の場合と全く同じ方向で且同形の動作流である。

A) 及び B) の実験に於て髄鞘欠損部が麻酔された絞輪部と

同様に中枢側隣接絞輪 N_1 の動作流を同部位より吹き出し, 末梢側絞輪からは動作流を吹き出さない事を示すのは髄鞘欠損部が電気抵抗等に於て, 絞輪部の性質に類似せるものに変化したと考えられるので更に次の第5実験を試みたのである。

第5実験：髄鞘欠損部にみられた能動的反応

髄鞘部が適当に欠損され, 絞輪様に類似する状態になってその部位が若し能動的反応を営むならば, 第1図[I]の方法によって得られる絞輪間動作流の如き二相性のものが考えられるので, 第1図[IV]の方法を用いた。予め C-pool 中の絞輪 N_2 を麻酔してその興奮性が消失せることを確認した後, 従来の方法と技術によって B-pool 中の神経線維に刃を接触させ, 髄鞘部を欠損した。

第9図(I)は第1図[I]による絞輪間の二相性動作流である。(II)は末梢側の絞輪 N_2 を麻酔した時の第1図[IV]によって得られた単相性

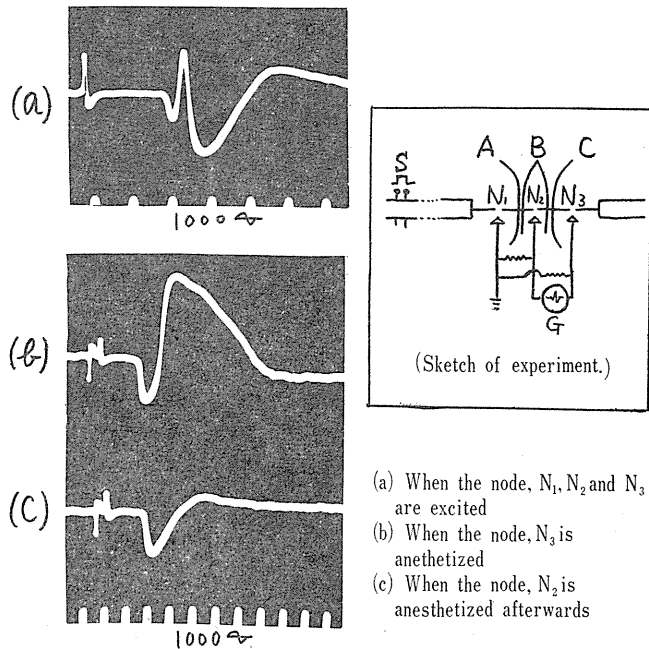


Fig. 8.

Comparison between the eliminated part of myelin sheath and the normal node by using the situation of conduction of electric current for its index.

(When there is the node, N_2 in B-pool.)

の動作流であって, 髄鞘部欠損前の形像の重複撮影せるものである。即ち, この形像は1分間に3回の頻度で与えられる有効刺激で中枢側神経幹を刺激し, 興奮伝導によって絞輪 N_1 が興奮した際の動作流をA及びB-pool中の誘導電極によってBraun管に導き, その形像を同一フィルム上に7回撮影したもので, 髄鞘部欠損前に数回重複撮影を行った。これによって形像の上下の変動や或は波形の変化等の無い事を充分に確かめ, 且, 髄鞘部に刃を接触させても同様に変化が何等見られない事を丹念に調べてから髄鞘部を前述の方法と技術で欠損した。欠損させる直前に合図を為し形像の重複撮影を開始し, 欠損中は勿論のこと, 欠損後も数分間は連続的に形像の重複撮影を行った。この結果, (III)に見られる如く, 欠損前の重複撮影の形像と異なった下向きの波形が現れ, 上向きの波形の間隔も狭まり, 二相性動作流に類似する状態が得られた。この下向きの波形は欠損直後, 殆んど1

分以内に現れ、その持続は瞬間的であって消失後は刺激頻度を増加しても発生しなかった。(IV)は欠損後の形像が欠損前の形像と稍異って持続しておるのを重複撮影したものである。

第10図は第9図の場合に於て、第1回欠損後、しばらく間を隔いて(4-5分)第2回目の欠損を行った際に見られたもので、上段の写真は欠損前の形像で下段のは欠損時下向きの波形が出現した形像である。何れも前述せる方法によって重複撮影せるものである。

IV. 考 察

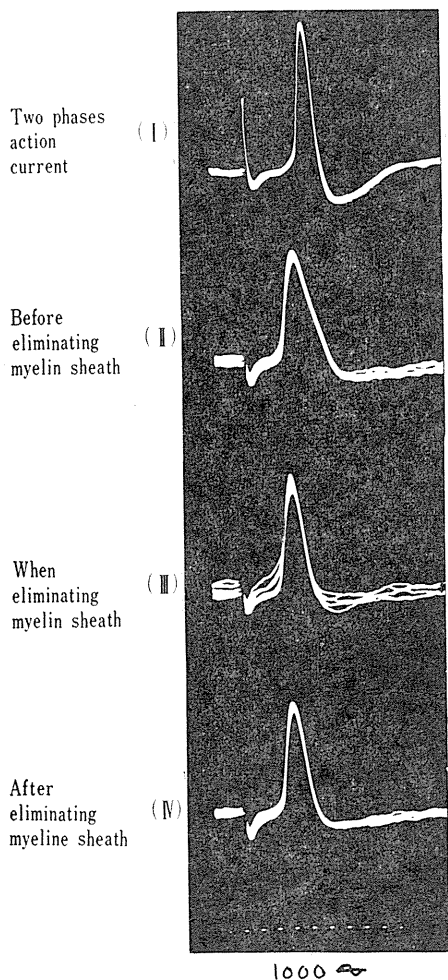


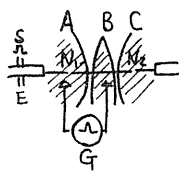
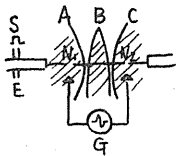
Fig. 9.

Active response observed on the eliminated part of myelin sheath.

篠原、島等によって“洩れ”は温度条件や髄鞘の長さによってその大きさを変化すると報告されているが、著者の行った髄鞘欠損法でも著しい変化がみられた。即ち、B-pool のRinger氏液中に浸る髄鞘部の長さが 0.5 mm で、その“洩れ”の大きさが極大値に達した時、髄鞘部を欠損した直後に於てその“洩れ”は約2倍になり、更に5分後には約2.5倍に及んだ(第2実験参照)。更に第3実験に於て欠損直後は著しい変化がみられなかった。之等の事からして髄鞘欠損部は欠損直後に於て髄鞘部の電気抵抗が著るしく減少し、その後の時間経過によって多少なりとも電気抵抗が減少する傾向がある様に思われる。

髄鞘部欠損によって“洩れ”が増大すると言う事は中枢側隣接絞輪の興奮性を何等低下せしめていない事を意味するが、末梢側隣接絞輪の興奮性に甚大な影響を及ぼし、尙、且、末梢への興奮伝導を中断さすものと考えられる。即ち、第3実験に於て、Braun管 Oscillograph に誘導されていた二相性動作流並

(Sketch of experiment)



Same as above

Same as above

Before eliminating myelin sheath

When eliminating it

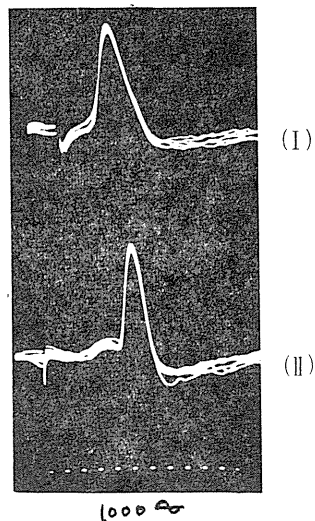


Fig. 10.

Active response observed on the eliminated part of myelin sheath.

に二峯性“洩れ”の形像は髄鞘部欠損によって忽ち、単相性働作流及び単峯性“洩れ”に変化し、末梢の筋肉の律動的収縮運動は直ちに停止して了ったのである。

この事は髄鞘部欠損によって神経線維の興奮伝導が中断されたと考えられるが、この際、軸索に如何なる影響を与えているかが問題になると思われるのでこの事に就いては後程触れる事にする。

以上の事からして、髄鞘欠損部は一体、どのような状態になっているのであろうか。興味が抱かれるので欠損前後の髄鞘部と絞輪部を顕微鏡写真(倍率 20×20 , 朝日カメラフレックス使用)に撮り、それを拡大したのが第11図である。図中、上段は正常な髄鞘部、中段は欠損部(矢印の示すところ)下段は絞輪部である。

これによると髄鞘欠損部は正常絞輪に較べて非常に小さい切痕状態であり、その上、正常な髄鞘部の辺縁と一見して区別しにくく、髄鞘部の正常なきり込みが幾分か深くなった様な状態に見られる。解剖学的に僅かばかりの欠損状態から“洩れ”が著しく拡大する事は、前述の如く髄鞘部の電気抵抗が高度に変化したものと考えねばならない。従って、軸索を通して流れる働作電流を絞輪部から外向きに噴き出させるごとく、欠損部からも働作電流を通過させる為に、第4実験、第7図にしめす如く Braun 管 Oscillograph に誘導された形像は全く逆転してしうのであろうと考えられる。

所で、著者の考案せる髄鞘欠損方法は前述せる如く、果して軸索に無影響で髄鞘部のみを欠損していると考えてよいであろうか。この事の検討は顕微鏡検索によって判断する事は全く難事であるが、神経線維の太さを $10-15\mu$ とすれば(著者の実験に際しては 15μ 前後の太い神経線維を使用した)髄鞘の厚さは $2-3\mu$ と考えられ、この厚さ以内に微動装置に連結した刃を使って髄鞘部のみを欠損する事は実験操作の上から考えても決して不可能な事ではないと考えられる。そこで軸索に影響を与えず、髄鞘部のみを欠損し得たならばその部位は絞輪部と同様

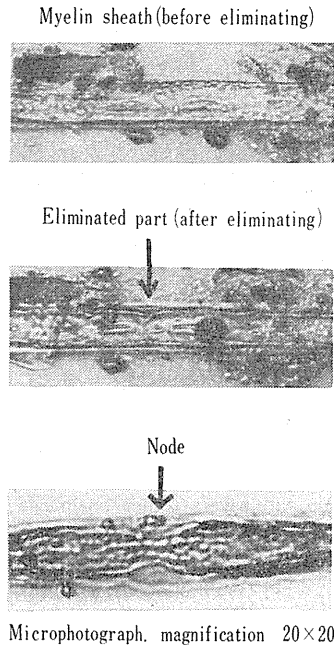


Fig. 11.

Before and after eliminating myelin sheath, and node.

なメカニズムによって能働的反応(活動電位の発生)を呈するであろうが、その大きさは絞輪部と較べて非常に小さいものであろうと想像される。

かくして、第5実験で得られた下向き小さな波形(第9図(Ⅲ), 第10図(Ⅱ))の出現は欠損部が能働的反応を呈した、即ち、欠損部が中枢側隣接絞輪 N_1 の興奮伝導によって興奮したと結論を下すのは早急であろうか。

尚、この下向きの波形は髄鞘部欠損直後、一過性に発生して持続的でないが、この事は髄鞘の内容物(Myelin)が欠損と同時に流れ出し、欠損部の表面を物理化学的に変化させるか、或はイオンの変化等を来す為であろうと考えられる。

V. 結 論

藁の単一有髄神経線維の髄鞘部を鋭利なる刃を用い、顕微鏡下にて欠損させ、その際の働作流、“洩れ”、或は髄鞘欠損部に起る能働的反応

の有無を調べたところ、次の様な結果が得られた。

1) 髄鞘部は解剖学的に僅少な欠損であってもその部位よりの“洩れ”は著しく増大する。

2) 髄鞘欠損部によって中枢側隣接絞輪の働作流の大きさは減少する。

3) 髄鞘欠損部より能働的反応(絞輪外興奮)が起る可能性を認める。

稿を終るに臨み、御指導御校閲をいただいた伊藤秀三郎教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Tasaki, I. and J. Ushiyama (1950) The effect of saponine and several other chemicals upon the action current led through the myelin-sheath. *Archivio Internazionale di Studi Neurologici*.
- 2) Ichiji, Tasaki (1953) *Nervous Transmission*. Charles, C. Thomas. Illinois. U. S. A.
- 3) 丸山虎之助 (1942) 髄鞘の電気的性質に関する研究 慶応医学 22
- 4) 三浦英武・他 (1953) 髄鞘に対する種々麻酔薬の効果 日本生理誌 15, 92
- 5) 宮原長知 (1953) 髄鞘に対する KCl の効果に就いて 日本生理誌 15, 38, 64
- 6) 船山 豊 (1954) 髄鞘に対する種々化学物質の効果 日本生理誌 16, 697
- 7) Huxley-Stampfli (1949) Evidence for Saltatory Conduction in peripheral myelinated nerve fibers. *J. Physiol.* 108, 315
- 8) 篠原健一 (1955) 神経線維の興奮伝導に於ける髄鞘の役割 日本生理誌 17, 310
- 9) 島 種邦 (1956) 有髄神経線維の髄鞘の電気的諸性質と伝導速度との関係 日本生理誌 18, 317
- 10) 三輪英武 (1954) 温度効果における髄鞘の意義について 日本生理誌 16, 392
- 11) 久保盛徳 (1955) 薬品侵害による髄鞘の形態変化に就いて 東京医大誌 14, 436
- 12) 田崎一二 (1944) 神経線維の生理学 河合書店 P64-65
- 13) Holder, Stämpfli & Tasaki (1952) Role of Pontial wave Spreading Along Myelinated Nerve fiber in Excitation and Conduction. *Am. J. Physiol.* 170, 375
- 14) 増田 実 (1953) 神経線維の正常絞輪部に生ずる働作流の温度効果について 日本生理誌 15, 265
- 15) 清水忠夫 (1931) 剔出単一神経線維単一筋線維標本の製作法 慶応医学 10, 1533
- 16) Spyropoulos, C. S. (1956) Changes in the duration of the electric response of single nerve fibers following repetitive stimulation. *J. Gen. Physiol.* 40, 19

動 脈 脈 波 の 基 礎 振 動 に 関 す る 研 究 612.16

Studies on the fundamental vibration of the arterial pulse wave

佐 藤 治 郎 (SATO-Jiro)*

The cause of the fundamental vibration of the arterial pulse wave was studied about the arterial pressure pulse of aorta and femoral artery in dogs and rabbits. The correlation between the following factors was investigated.

$$1) \lambda \sim C \quad 2) \lambda \sim cS \quad 3) \lambda \sim W \quad 4) \lambda \sim \frac{W}{C} \quad 5) W \sim \frac{P_2}{P_1} \quad 6) \frac{P_s - P_d}{P'_s - P'_d} \sim \frac{P_2}{P_1}$$

(The meaning of the notation is explained in Fig. 1)

It is observed that the wave length of this fundamental vibration changes with the pattern of ejection and the dynamical state of the vascular system.

It is concluded that this vibration mainly originates from the ejection of blood from left ventricle to arterial system.

一般に人間においても、サル、イヌ、ネコ、ウサギ等の動物においても大動脈基部に近い場所のいわゆる中心動脈脈波ではいちじるしくないが股動脈や撓骨動脈脈波のような末梢の太い動脈のいわゆる末梢動脈脈波では著明な振動波形がみられる。これは基礎振動とよばれているものであって、従来この振動の起因について力学的立場から色々と論議が行われている。これを半月弁開放に伴う突発的な血液駆出によって引き起された血管内の振動であるとする説が最も有力であり、この立場からこの振動の波長と血管長の関係について多くの検討が行われて来た(3)(6)(8)(9)(10)(11)(14)(21)(22)(23)。

このように基礎振動が弾性管内の振動であると考える以上振動の週期や減衰状態が循環系の力学的諸性質、すなわち血管壁の弾性、口径、分岐状態、血液の粘性等の影響を受けることはいう迄もない。畠山¹¹⁾が既に論じているように循環系の力学的構成は非常に複雑であるから単なる開管、閉管内の振動とみなして波長などの計算を行うと大きな誤差を生ずるおそれがある。

そこで単純な力学的模型を基準として、循環系の諸性質を示す数値と基礎振動の諸要素との

関係をあらかじめ想定し、これが実際に観察した現象と適合するか否かを調べる必要がある。又半月弁閉鎖に伴って第2の山が出来るとなす説(Wiggers)²⁴⁾が成り立つならば、振動の第2の山の起りと弁閉鎖時間との間に密接な関係がなければならない。更にこのような力学的条件以外に生物学的な血管反応その他が大きく関与するというのならば(Wehn)²⁰⁾上に述べた力学的諸条件では到底説明が出来ない何物かが必要でなければならない。しかしながら、基礎振動と多くの力学的諸条件との関係をこのような立場から検討したものは未だ報告されていないようである。そこで筆者は動物実験によって正確に力学的量を測定し基礎振動の本態を明らかにしようとした。

1. 実 験 方 法

実験動物としては、イヌおよびウサギを用いた。イヌには Natorium Pentobarbituricum を 1 kg あたり約 0.3 mg, ウサギには Uraethane を 1 kg あたり 1 g 投与して麻酔した。中心動脈血圧としては左頸動脈を介して大動脈基部の圧を測った。末梢動脈血圧としてはイヌにおいては A. Profundus femoris を介して、又、ウサギでは股動脈を大腿下部において切断して直接股動脈血圧を測定した。このように一側の頸動脈及びウサギにおいては股動脈の血流が遮断

* 横浜市立大学医学部生理学教室(畠山一平教授)
Dept. of Physiol., Yokohama Univ. School of Med.
〔昭和35年11月18日受付〕

されるため、正常循環状態の動脈圧とは異なったものが測定されるわけであるが、一定の力学的状態を維持する限り本研究の目的としては何等問題はない。圧力は Cannula を Compliance の少い系を通して高安定度、高 Compliance の Capacitance manometer に連結し電氣的に測定した。

動物に次のような種々の操作を行った。

1) Adrenaline 投与

1 万倍溶液をウサギには 1 cc, イヌには 4 cc を 10 秒あたり約 1 cc の速度で静脈内に注射, 注射終了直後及びその後 10 秒毎 1 分後迄計 7 回観察記録した。

2) Acetylcholine 投与

1) と同様な操作をした。

3) 迷走神経切断

左右別々に切断後 1 分, 1 分 30 秒の 2 回観察記録する。

4) 迷走神経中枢端刺激

電子管刺激装置を用い幅 2 m sec の矩形波を用い以下の周波数及び強度で 20 秒間刺激した。

頻 度	強 度
ウサギ: 10 c/s	20V
100 c/s	20V
100 c/s	30V
イヌ: 10 c/s	20V
50 c/s	20V
200 c/s	20V

刺激開始後 0 秒, 10 秒, 20 秒, 終了後 10 秒の状態を記録した。

5) 迷走神経末梢端刺激

上と同じ波形を用い以下の条件で 20 秒刺激した。

頻 度	強 度
ウサギ: 10 c/s	5V
20 c/s	5V
10 c/s	20V
イヌ: 30 c/s	5V
30 c/s	6V
30 c/s	10V

刺激開始後 0 秒, 5 秒, 7 秒, 10 秒, 20 秒後

を観察記録した。

6) 減圧神経切断

両側切断 1 分後記録した。

7) 減圧神経刺激

上と同じ波形を用い以下の条件で 20 秒刺激した。

頻 度	強 度
10 c/s	10V
10 c/s	20V
10 c/s	30V

刺激開始後 5 秒, 7 秒, 10 秒, 15 秒, 20 秒後を記録した。

8) 下肢緊迫

30 秒間左の大腿を縄で緊迫, 開始後 15 秒, 30 秒後の状態を記録した。

9) 窒 息

気管 Cannula を気管に挿入しその口を 20 秒間又は 30 秒間ふさぎ, 閉塞開始後 15 秒, 30 秒の状態を記録した。

10) 瀉 血

5 cc, 10 cc, 15 cc, 20 cc, 30 cc 瀉血後血圧が十分低下した時の状態を記録した。

其の他同一動物について何回も無操作時の血圧を測定した。本研究はこれらの諸操作によって力学的状態がいかに変わるかということを調べるのを主たる目的とするものではない。循環系の状態がいかに変わっても成立すべき力学的法則を検討しようというわけである。そこで記録された 2 つの動脈血圧曲線からまず次の諸量を測定した。

A) 大動脈圧曲線

- 1) 収縮期圧…………… P_s
- 2) 拡張期圧…………… P_d
- 3) 収縮期時間…………… S
- 4) 拡張期時間…………… D
- 5) 脈波時間…………… T

B) 股動脈圧曲線

- 6) 収縮期圧…………… P'_s
- 7) 拡張期圧…………… P'_d
- 8) 基礎振動第 1 振幅…………… P_1
- 9) 基礎振動第 2 振幅…………… P_2

(8) 9) について第1図bに示す通り基礎振動の(谷から頂点迄の)血圧振幅をはかる, P_1 は第1の山の高さ, P_2 は第2の山の高さである.

10) 基礎振動周期..... T'

11) 基礎振動の第1の山の持続時間... S'

(股動脈脈波の起始部から基礎振動の切痕迄の時間)

C) その他直接測定するもの

12) 脈波伝播時間..... Δt

(大動脈脈波及び股動脈脈波共に振幅の1/5の高さのところの時間ずれを測定した.)

13) 大動脈基部の断面積..... Q

14) 解剖学的大動脈長..... L

15) 脈波伝導距離..... l

(頸動脈の Cannula 挿入部からこの動脈が大動脈より分岐する点迄の距離を L_2 該頸動脈分岐点から股動脈に Cannula を挿入した点迄の距離を L_1 とすると $l = L_1 - L_2$.)

D) 計算によるもの

16) 脈波伝播速度..... $C = l/\Delta t$

17) 基礎振動波長..... $\lambda = cT'$

18) 平均血圧..... P_m

正確な平均血圧は血圧曲線を時間 t の関数 $P(t)$ であらわし平均血圧を P_m とすると $P_m = \frac{\oint P dt}{T}$ でなければならぬがここでは近似的に $P_m = \frac{P_s + P_d}{2}$ とした.

19) 搏出量..... V_s

$$V_s = \frac{0.5 Q T S (P_s - P_d)}{D \rho C}$$

(Broemser-Ranke の方式に従う)

$\rho = 1.07$ とする.

20) 平均流速..... i

$$i = \frac{V_s}{T}$$

21) 実効末梢抵抗..... W

$$W = \frac{P_m}{i}$$

その他必要に応じ $\frac{\lambda}{L}$, cS , $\frac{W}{c}$, $\frac{P_s - P_d}{P'_s - P'_d}$,

$\frac{P_2}{P_1}$ 及び $\frac{S'}{S}$ 等を計算した.

これらの測定量及び計算量の相互関係について検討するのが本研究の立場であって次の諸量の関係関係を調べた.

1) $\lambda \sim C$ 2) $\lambda \sim cS$ 3) $\lambda \sim W$ 4) $\lambda \sim \frac{W}{c}$

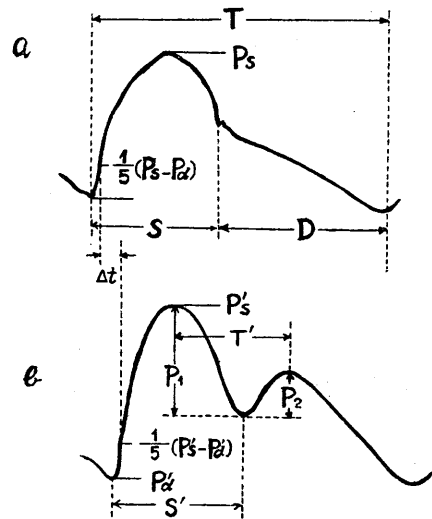


Fig. 1 (a, b).

Schematic representation of various factor of aortic (a) and femoral (b) pulse wave.

$$5) W \sim \frac{P_2}{P_1} \quad 6) \frac{P_s - P_d}{P'_s - P'_d} \sim \frac{P_2}{P_1}$$

II. 実験結果

このようにして測定された値及び計算された値をイヌ及びウサギについてそれぞれ1例づつ第1表に例示する. すべて CGS 単位をもって表現する.

Adrenaline 投与により P_s , P_d , 脈圧, 搏出量のすべてが増大するのはいう迄もない. この際 c も増大するが T' は減少し, 従って $\lambda = cT'$ は余りふえぬばかりか却って減少する傾向さえあった. これに対し Acetylcholine 投与に際しては P_s , P_d , 脈圧ともに減少し C も減少するが T' は却ってふえるので λ は余り減らぬばかりか却って増すことの方が多かった.

迷走神経切断により P_s , P_d も上昇し c は減少 T' は増加の傾向があるが λ には余り影響がみとめられなかった. 迷走神経中枢端刺激に際しては刺激条件により血圧は上昇下降両効果を示し, c , T' , λ の変化も増減様々であった. 迷走神経末梢端刺激により甚だしい徐脈および血圧降下が起ることはいう迄もないが, この際 c , T' , λ に著変は見られなかった. 減圧神経

刺激で血圧は下降甚だしいが c , T' , λ 共に余り変化しない。

下肢緊迫により P_s , P_d 共に上昇するが c , T' , λ に一定傾向の変化はみとめられなかった。窒息により一般に血圧は上昇するが c , T' , λ に一定の変化は認められなかった。瀉血によ

る血圧の低下に伴い c 減じ, T' ふえ, λ は減ずる傾向があって, その他の因子もこのような処置により或は一定の傾向の変化, 或は不定の変化を示したがそれについて述べるのが本論文の目的ではないから, 代表的な 2 例についての実際値を第 1 表に示すに止める。これらの諸量

Table 1. a. The various factors of the arterial pulse of rabbit.

Factors		Δt	S	D	T	T'	S'	P_s	P_d	P_s	P_d	P_i	P_c	C	λ	$\frac{\lambda}{C}$	cS	V_s	i	P_m	W	$\frac{W}{C}$	$\frac{P_s}{P_i}$	$\frac{S'}{S}$	
operation		(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(cm/sec)	(cm)	(l)	(cm)	(cm ³ /sec)	(cm ³ /sec)	(g)	(g)	(g)	(l)	(l)
Adrenaline 10 ⁻⁴ 0.001cc injection	control	0.04	0.095	0.175	0.27	0.11	0.15	105 140.080	95 126.740	61	51	6	0	677.5	74.525	2.75	64.363	0.2557	0.9507	133.410	140.430	207.28	1.0	0	1.5799
	control	0.035	0.10	0.17	0.27	0.115	0.11	119 154.750	110 146.750	111	102	8	1	542	62.33	2.3	54.3	0.2958	1.0957	152.760	139.420	257.23	1.0	0.125	1.1
	after 0 sec	0.035	0.125	0.235	0.36	0.07	0.10	148 193.440	119 158.760	61	84	6	0	774.29	54.2	2.0	96.786	0.80432	2.2342	178.110	79.720	102.96	2.222	0	0.8
	after 20 sec	0.035	0.135	0.16	0.295	0.07	0.12	173 225.460	113 150.760	39	34	4	1	774.29	54.2	2.0	104.53	0.6491	2.2002	162.760	73.975	95.539	3.6	0.25	0.8889
	after 30 sec	0.03	0.13	0.16	0.29	0.065	0.115	134 176.100	116 154.760	51	47	3	0	903.33	58.716	2.6667	117.43	0.4679	1.6135	165.430	182.530	113.50	4.0	0.3333	0.8846
	after 40 sec	0.35	0.14	0.16	0.30	0.085	0.12	158 210.790	143 190.780	62	56	4	1	774.29	65.815	2.4286	108.400	0.5702	1.9008	200.790	199.380	141.27	2.5	0.25	0.8571
R. Depression nerve stimulation	after 50 sec	0.03	0.125	0.16	0.285	0.08	0.12	169 225.460	153 204.120	100	93	5	1	903.33	72.265	2.6667	112.92	0.4421	1.5514	214.790	138.450	153.27	2.2857	0.2	0.96
	control	0.028	0.12	0.16	0.28	0.07	0.12	167 222.790	152 202.780	90	82	3	0	967.86	67.750	2.5	116.14	0.3669	1.3034	212.790	163.260	168.68	1.875	0	1.0
10.CPS. 20T	after 0 sec	0.055	0.10	0.185	0.285	0.15	0.13	59 76.710	45 61.369	87	70	17	6	521.15	78.173	2.7273	49.27	0.4557	1.5990	70.400	44.028	89.335	0.7647	0.3535	1.3
	after 15 sec	0.052	0.09	0.20	0.29	0.15	0.125	63 83.380	50 66.705	92	75	15	3	492.73	73.910	2.8846	46.904	0.3930	1.3551	76.043	56.116	107.68	0.8235	0.2	1.3889
L. Depression nerve stimulation	after 0 sec	0.06	0.09	0.195	0.285	0.155	0.14	86 114.730	73 92.389	85	72	13	2	451.67	70.009	2.5833	40.650	0.4250	1.4912	106.060	71.124	157.47	1.0	0.1539	1.5556
	after 15 sec	0.06	0.09	0.195	0.29	0.165	0.145	81 108.440	69 92.350	82	68	14	1	451.67	74.526	2.75	42.909	0.4210	1.4516	100.060	68.931	152.61	0.8571	0.0714	1.5263
10.CPS. 20T	after 0 sec	0.06	0.095	0.192	0.282	0.195	0.19	36 48.028	22 27.350	54	44	12	0	451.67	88.076	3.25	40.650	0.4596	1.6216	36.889	23.741	52.563	1.4	0	2.1111
	Vagus nerve stimulation (control side)	control	0.07	0.095	0.21	0.305	0.18	0.18	33 44.925	23 30.478	50	41	10	1	387.14	69.685	2.5744	36.778	0.4061	1.3315	37.335	28.055	72.447	1.1111	0.1
10.CPS. 20T	after 0 sec	0.07	0.10	0.20	0.30	0.20	0.18	28 37.355	24 24.014	50	38	14	4	387.14	74.428	2.8571	38.714	0.4382	1.4607	30.684	21.007	54.262	0.8333	0.2857	1.8
	after 10 sec	0.06	0.10	0.20	0.30	0.17	0.15	49 65.971	35 46.944	67	49	16	4	451.67	76.784	2.8933	45.167	0.5214	1.7380	56.283	32.384	71.699	0.7778	0.25	1.5
	after 20 sec	0.05	0.10	0.19	0.29	0.15	0.115	88 117.400	67 89.385	95	73	22	5	542	62.330	2.3	54.2	0.6632	2.2868	103.390	45.212	83.417	0.9545	0.2364	1.15
	after 0 sec	0.06	0.10	0.19	0.29	0.185	0.155	61 81.380	50 66.705	66	52	15	3	451.67	83.559	3.0833	45.167	0.4169	1.4374	74.043	51.512	114.05	0.7857	0.2	1.55
	after 10 sec	0.055	0.105	0.185	0.29	0.12	0.115	80 106.730	62 82.714	92	71	21	4	492.73	59.128	2.1818	51.737	0.6746	2.3261	94.722	44.720	82.644	0.8571	0.1904	1.0952
	after 20 sec	0.05	0.10	0.20	0.30	0.115	0.10	100 133.410	88 117.400	101	83	20	6	542	62.330	2.3	54.2	0.3724	1.2415	125.410	101.01	186.35	0.6667	0.3	1.0
100.CPS. 20T	control	0.045	0.10	0.19	0.29	0.115	0.11	93 124.070	81 108.660	108	89	20	6	602.22	68.255	2.5556	60.222	0.3411	1.1762	116.070	98.682	168.86	0.9661	0.3	1.1
	after 0 sec	0.05	0.105	0.19	0.295	0.115	0.105	54 72.040	45 56.974	105	83	22	5	542	62.330	2.3	56.91	0.6420	2.1761	59.367	27.281	50.336	0.8636	0.2363	1.0
	after 10 sec	0.055	0.10	0.19	0.29	0.155	0.12	69 92.050	62 82.714	84	73	13	5	492.73	76.373	2.8182	49.273	0.2451	0.8383	87.832	104.240	215.56	0.9363	0.9846	1.2
	after 20 sec	0.045	0.07	0.225	0.295	0.115	0.08	90 123.070	80 108.730	97	85	11	1	602.22	69.255	2.5556	42.155	0.1709	0.5793	113.400	195.760	325.06	0.8333	0.0909	1.1429
	control	0.05	0.10	0.19	0.29	0.11	0.10	114 152.070	100 133.410	127	109	19	4	542	59.620	2.2	54.2	0.4422	1.5248	142.780	93.619	172.73	0.7778	0.2105	1.0
	after 5 sec	0.055	0.105	0.365	0.47	0.115	0.105	111 149.910	95 126.740	120	98	22	7	492.73	56.664	2.0909	51.737	0.4925	1.0478	137.420	131.550	266.17	0.7272	0.3182	1.0
10.CPS. 30T	after 0 sec	0.06	0.13	0.785	0.915	0.135	0.13	101 140.080	86 114.730	71	87	21	8	451.67	60.975	2.25	58.717	0.7149	1.2740	163.070	361.04	0.6071	1.3809	1.0	
	after 7 sec	0.05	0.12	0.21	0.33	0.125	0.12	121 161.430	103 137.410	123	99	22	5	542	67.750	2.5	65.04	0.7025	2.1288	149.420	79.190	12.990	0.75	0.2273	1.0
	Thigh occlusion	0.05	0.10	0.19	0.29	0.11	0.10	96 128.070	81 108.660	98	80	19	5	602.22	63.233	2.333	54.2	0.3674	1.2891	118.070	91.991	152.07	0.8333	0.2632	1.1111
Asphyxiation	after 15 sec	0.045	0.09	0.195	0.285	0.105	0.10	86 114.730	71 92.721	80	67	18	9	542	65.04	2.4	54.2	0.3732	1.2431	104.730	84.249	153.40	1.1538	0.5	1.0
	control	0.05	0.105	0.20	0.305	0.115	0.10	114 152.070	100 133.410	127	109	19	4	542	62.33	2.3	56.91	0.4422	1.5248	142.780	93.619	172.73	0.7778	0.2105	1.0
	after 15 sec	0.035	0.095	0.205	0.30	0.10	0.095	124 166.760	102 136.740	128	103	21	6	774.29	77.429	2.8571	73.558	0.4631	1.5435	151.420	98.102	126.70	0.92	0.2857	1.0
Acetylcholine 10 ⁻⁶ 0.001cc	after open	0.05	0.10	0.20	0.30	0.105	0.10	100 135.410	89 117.430	116	99	18	5	542	56.91	2.1	54.2	0.3415	1.1384	126.070	110.720	204.32	0.6471	0.2778	1.0
	control	0.05	0.105	0.19	0.295	0.12	0.105	93 124.070	86 114.730	76	59	17	5	542	65.04	2.4	56.91	0.2362	0.8005	119.400	149.190	275.26	0.4118	0.2941	1.0
	after 0 sec	0.09	0.14	0.375	0.515	0.315	0.24	81 108.660	66 89.051	45	24	19	1	301.11	94.85	3.5	42.155	1.0740	2.0854	98.066	47.020	156.16	0.7243	0.0526	1.7143
Adrenaline 10 ⁻⁶ 0.001cc	after 10 sec	0.09	0.13	0.25	0.38	0.21	0.185	92 124.070	75 108.660	44	37	6	0	301.11	63.233	2.3333	39.144	0.8901	1.5501	90.721	58.526	194.37	1.1429	0	1.8231
	after 20 sec	0.10	0.14	0.225	0.365	0.205	0.20	68 90.719	62 85.382	33	27	5	0	271	55.555	2.05	37.94	0.5659	1.545	86.717	56.128	207.11	0	1.4286	
	after 0 sec	0.028	0.14	0.20	0.34	0.07	0.13	147 195.110	121 161.430	139	115	17	2	967.86	67.750	2.5	135.50	0.7169	2.1084	178.77	84.789	87.605	1.0833	0.1177	0.9286
	after 10 sec	0.03	0.14	0.20	0.34	0.08	0.13	145 193.440	122 162.760	132	113	17	3	903.33	72.265	2.6667	126.47	0.6795	1.9985	178.100	89.117	98.650	1.2105	0.1765	0.9286
Bleeding	after 30 sec	0.025	0.145	0.17	0.315	0.08	0.14	150 204.120	123 164.070	151	133	16	3	1084	86.72	3.2	157.18	0.7507	2.3831	182.110	76.417	70.495	1.5	0.1875	0.9655
	after 40 sec	0.02	0.14	0.16	0.30	0.065	0.13	153 204.120	130 173.430	144	123	16	4	1355	88.075	3.25	189.7	0.4998	1.6659	188.780	113.320	83.631	1.0952	0.25	0.9286
	after 50 sec	0.024	0.145	0.17	0.315	0.07	0.14	154 205.450	130 173.630	143	122	16	3	1129	79.044	2.9167	163.73	0.6404	2.0331	189.440	93.718	82.517	1.4429	0.1875	0.9655
	after 60 sec	0.025	0.15	0.175	0.325	0.08	0.13	158 213.790	133 177.440	153	133	16	3	1084	86.72	3.2	162.6	0.7204	2.2167	194.120	87.572	80.786	1.25	0.1875	0.8857
	control	0.065	0.115	0.19	0.305	0.20	0.215	168 224.130	158 210.790	189	176	13	1	416.29	83.384	3.0789	47.946	0.4966	1.6279	217.					

Table 1. b. The various factors of arterial pulse of dog.

Factors		Δt	S	D	T	T'	S'	P _s	P _d	P _{s'}	P _{d'}	P ₁	P ₂	C	λ	$\frac{\lambda}{T}$	C _S	V _s	$\frac{V_s}{C}$	P _m	W	$\frac{W}{C}$	$\frac{R-P}{P_1-P_2}$	$\frac{P_2}{P_1}$	$\frac{S'}{S}$
operation		[sec]	[sec]	[sec]	[sec]	[sec]	[sec]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[cm/sec]	[cm]	[1]	[cm]	[cm/s]	[cm/sec]	[g/cm ³]	[g]	[1]	[1]	[1]	[1]
Adrenaline 10 ⁻⁴ 4.0CC injection	Control	0.045	0.11	0.19	0.30	0.18	0.15	218 285.882	175 235.458	173	139	31	9	593.333	106.8	4.0	65.2687	105871	35.293	262.151	742.784	12.519	1.2645	0.2403	1.3636
	after 0.5 sec	0.025	0.125	0.225	0.35	0.125	0.135	290 386.882	187 249.477	273	199	38	2	1068	85.44	5.0	13.5	15.7134	44.895	518.183	708.720	6.636	1.3949	0.0526	1.08
	after 10 sec	0.04	0.12	0.235	0.355	0.125	0.14	257 343.801	182 244.177	261	192	42	0	667.5	83.4175	3.125	80.1	17.064	48.068	292.853	6.999.73	9.1382	1.087	0	1.1667
"	after 20 sec	0.035	0.115	0.205	0.36	0.125	0.145	227 302.841	166 221.461	242	180	42	0	762.857	118.2429	4.4286	87.728	112926	31.9683	262.151	835.719	10.956	0.9839	0	1.2609
	Control	0.035	0.11	0.175	0.285	0.165	0.16	149 198.781	104 135.747	173	144	28	6	762.857	125.8714	4.7143	83.914	28589	31.0839	163.714	5.42749	7.115	1.5517	0.2143	1.4545
	after 0.5 sec	0.04	0.11	0.175	0.285	0.175	0.17	156 208.120	111 148.085	178	152	26	8	667.5	116.8125	4.375	73.425	10.1196	35.506	178.103	5.0638	7.515	1.7307	0.3077	1.5455
"	after 15 sec	0.035	0.095	0.175	0.27	0.15	0.145	220 293.502	160 213.456	210	177	32	7	762.857	114.4286	4.2857	72.4719	9.7334	36.049	253.476	7.09133	9.217	1.8182	0.2188	1.5789
	Control open	0.035	0.11	0.225	0.335	0.16	0.15	215 286.882	153 204.117	221	173	39	7	762.857	122.0571	4.5714	83.9143	11.1483	33.278	245.074	7.04036	9.702	1.2917	0.1795	1.3636
	after 0.5 sec	0.04	0.10	0.165	0.265	0.16	0.155	236 313.514	190 253.479	239	211	29	7	667.5	106.8	4.0	65.75	10.1702	38.3787	284.163	7.40431	11.0926	1.6429	0.2379	1.55
"	after 10 sec	0.045	0.11	0.24	0.35	0.16	0.16	227 305.597	184 246.455	234	191	37	8	593.333	94.9383	3.5556	55.286	9.6395	27.5414	275.492	1.000.28	16.866	1.0465	0.2162	1.4545
	after 60 sec	0.042	0.105	0.18	0.285	0.18	0.17	233 313.514	185 253.455	203	164	41	8	636.7142	114.428	4.2857	66.75	9.6967	34.2025	28.149	833.21	1.3107	1.1282	0.1951	1.6119
	after 1 sec	0.05	0.11	0.20	0.31	0.21	0.16	235 313.514	196 261.491	208	171	33	7	534	110.04	4.1214	57.64	10.4296	33.603	28.7449	8.56535	16.0025	1.0541	0.2121	1.4545
Vagus nerve cut (central side)	Control	0.045	0.11	0.19	0.30	0.17	0.14	217 285.502	185 246.809	201	177	21	9	593.333	100.8657	3.7778	65.266	7.6816	25.6053	263.514	10.2717	17.321	1.3333	0.4238	1.2727
	after 0.5 sec	0.045	0.105	0.20	0.305	0.165	0.15	227 302.841	195 260.510	198	169	26	10	593.333	97.9	3.6667	62.3	7.2455	23.7491	281.496	11.85281	9.976	1.1034	0.3846	1.4286
	after 10 sec	0.05	0.105	0.195	0.30	0.17	0.155	215 286.882	185 246.809	192	162	27	9	534	89.08	3.4	55.02	8.0276	33.6439	26.683	8.54535	16.0025	1.0	0.3333	1.4761
"	after 20 sec (after open)	0.05	0.11	0.185	0.295	0.16	0.16	216 288.160	187 248.477	193	166	27	11	534	83.84	3.2	57.64	7.9759	27.0367	263.822	9.942.78	186.194	0.617	0.4074	1.4545
	after 0.5 sec	0.045	0.11	0.19	0.30	0.175	0.17	184 242.473	152 202.793	180	146	31	8	593.333	103.833	3.8889	65.2677	7.8245	26.6817	224.129	8.617.61	14.5241	0.9412	0.2581	1.5454
	after 10 sec	0.045	0.105	0.185	0.29	0.18	0.18	177 238.044	147 205.113	168	148	23	6	593.333	106.8	4.0	62.3	7.4508	25.9249	271.458	8.45394	14.2633	1.6	0.2609	1.0823
"	after 20 sec (after open)	0.044	0.11	0.185	0.295	0.16	0.16	194 258.16	160 213.456	182	154	25	8	606.882	97.0909	3.5654	66.75	8.2320	27.837	236.136	8.418.12	14.9395	1.2143	0.32	1.4545
	after 0.5 sec	0.045	0.105	0.20	0.305	0.185	0.158	170 226.971	137 187.772	163	132	29	9	593.333	107.7657	4.1111	62.3	7.382	24.203	284.785	8.641.40	14.2603	1.0645	0.3103	1.4933
	after 10 sec	0.04	0.104	0.176	0.28	0.165	0.165	173 225.453	140 186.774	168	145	23	8	607.5	106.8	4.0	69.42	5.87	20.864	206.119	8.832.07	14.7300	1.2609	0.3455	1.5865
"	after 20 sec (after open)	0.05	0.10	0.196	0.295	0.175	0.15	211 281.685	176 234.302	185	160	22	9	534	91.7	3.5	53.4	8.2986	27.0367	259.149	9.767.73	7.1849	1.4	0.4091	1.5
	Control	0.05	0.10	0.20	0.30	0.175	0.15	181 247.142	143 194.776	205	176	29	9	534	91.7	3.5	53.4	8.9588	27.8627	216.124	2.237.26	13.5529	1.3103	0.3103	1.5
	after 0.5 sec	0.05	0.11	0.19	0.30	0.175	0.156	176 240.15	108 144.083	180	148	30	10	534	91.7	3.5	56.02	11.4572	38.1907	78.299	4.489.17	8.3505	1.325	0.3333	1.4182
"	after open	0.045	0.10	0.19	0.30	0.165	0.145	154 205.502	114 152.08	180	148	29	9	593.333	97.9	3.6667	79.333	8.934	29.78	178.770	10.003.02	10.1174	1.25	0.3103	1.65
	after 0.5 sec	0.045	0.10	0.195	0.305	0.175	0.15	183 244.140	140 192.111	186	157	30	11	593.333	103.833	3.8889	59.333	8.2650	27.098	218.125	90.498.7	13.5472	0.7436	0.3333	1.5
	after open	0.044	0.105	0.18	0.285	0.155	0.155	185 252.145	144 192.111	176	143	33	11	534	94.32	3.6	52.4	10.7757	37.1576	222.128	5.977.97	11.1947	1.3636	0.3333	1.6
Thigh occlusion	Control	0.05	0.10	0.19	0.29	0.18	0.16	176 234.302	131 174.777	129	100	29	9	534	101.656	3.88	55.02	11.438	38.7196	204.785	5.254.10	9.8391	1.5515	0.3103	1.3905
	after 0.5 sec	0.05	0.105	0.19	0.295	0.192	0.145	204 279.156	152 202.793	145	118	25	8	594.393	91.9667	3.4444	62.3	12.3486	44.1736	237.470	5.375.26	9.0594	1.9259	0.32	1.4286
	after 15 sec	0.045	0.105	0.175	0.28	0.155	0.15	154 205.502	114 152.08	180	148	29	9	593.333	97.9	3.6667	79.333	8.934	29.78	178.770	10.003.02	10.1174	1.25	0.3103	1.65
"	after open	0.05	0.095	0.19	0.285	0.175	0.155	178 234.302	131 174.777	129	100	29	9	534	101.656	3.88	55.02	11.438	38.7196	204.785	5.254.10	9.8391	1.5515	0.3103	1.3905
	Control	0.045	0.10	0.185	0.285	0.18	0.145	195 261.150	148 197.447	189	153	38	11	593.333	106.8	4.0	59.333	10.45	37.193	228.799	6.151.65	10.368	1.3056	0.2895	1.45
	after 15 sec	0.05	0.09	0.195	0.285	0.17	0.155	151 204.140	118 152.08	186	157	30	11	534	89.08	3.4	47.16	8.4923	29.7196	148.085	4.987.67	9.3065	1.2121	0.3333	1.7222
"	after open sec	0.04	0.105	0.19	0.295	0.155	0.14	187 249.477	131 174.777	181	148	30	10	667.5	103.462	3.875	70.087	15.4616	52.4224	179.023	3.786.49	5.6726	1.6739	0.3333	1.5333
	Control	0.045	0.11	0.19	0.30	0.18	0.15	218 285.882	175 235.458	211	178	31	9	593.333	97.6429	3.4286	72.4714	10.792	34.7238	373.549	4.42081	5.795	1.2267	0.0857	1.3684
	after 0.5 sec	0.04	0.09	0.12	0.21	0.13	0.125	291 388.283	187 249.477	297	227	70	9	667.5	86.775	3.25	60.075	14.9795	17.1324	3375.28	4.736.51	7.0956	1.0857	0.2186	1.3889
"	after 10 sec	0.04	0.094	0.12	0.214	0.145	0.14	286 381.553	178 234.302	283	219	66	10	667.5	101.125	3.375	62.745	35.4494	165.744	269.489	1.652.92	2.4358	2.4358	0.1515	1.4894
	after 20 sec	0.04	0.095	0.125	0.22	0.145	0.15	275 365.878	210 280.161	270	211	62	9	667.5	106.785	3.625	63.4125	13.6638	13.4118	323.519	5.097.05	7.6359	1.1107	0.1452	1.5789
	after 30 sec	0.04	0.10	0.14	0.24	0.155	0.14	263 335.527	198 264.152	245	195	63	7	667.5	103.462	3.875	66.75	11.8889	10.4538	365.339	6.174.24	9.2348	1.1	0.1321	1.4
Apoplexiation 10-4.0 cc injection	Control	0.055	0.115	0.19	0.305	0.195	0.18	214 285.099	175 232.04	189	168	19	7	485.454	94.654	3.5	53.827	11.2114	36.7887	262.157	7.131.59	14.6908	1.6667	0.3684	1.5652
	after 20 sec	0.06	0.065	0.21	0.275	0.21	0.105	146 181.438	76 101.932	114	92	12	2	445	93.45	1									

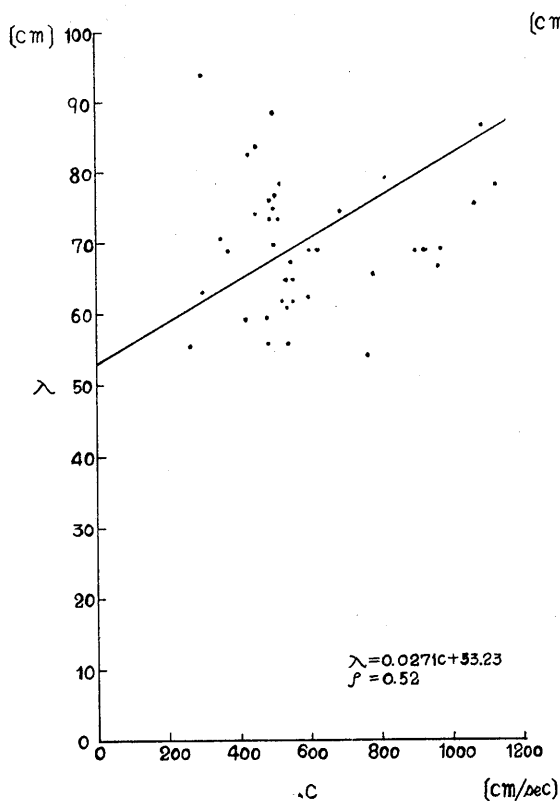


Fig. 2, a. The relationship between λ and C .
 λ ...Wave length of the fundamental vibration.
 c ...Pulse wave velocity.
 ρ ...Correlation coefficient.

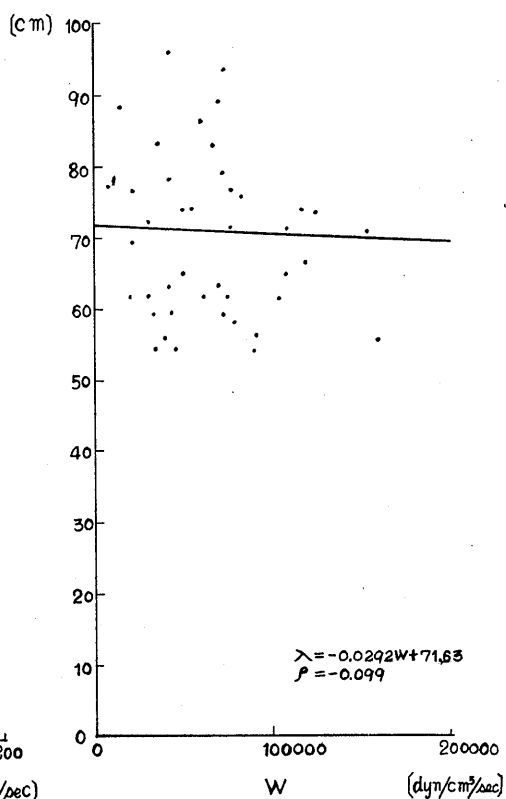


Fig. 2, c. The relationship between λ and W .
 λ ...Wave length of the fundamental vibration.
 W ...Total effective peripheral resistance.
 ρ ...Correlation coefficient.

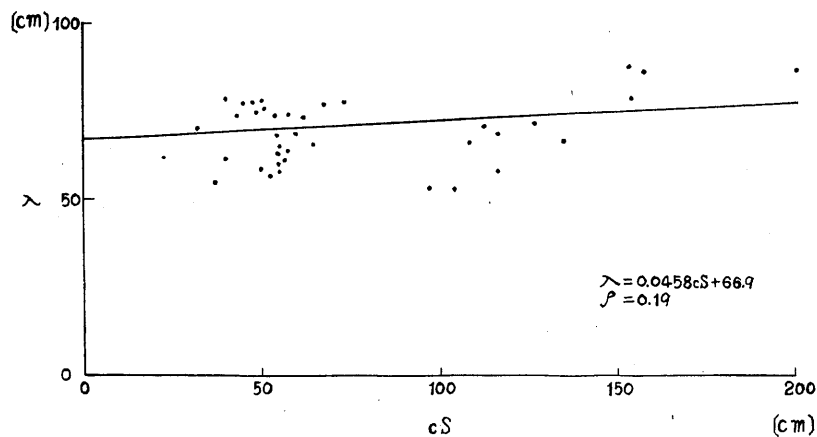


Fig. 2, b. The relationship between λ and cS .
 λ ...Wave length of the fundamental vibration.
 c ...Pulse wave velocity.
 S ...Duration of the systole.
 ρ ...Correlation coefficient.

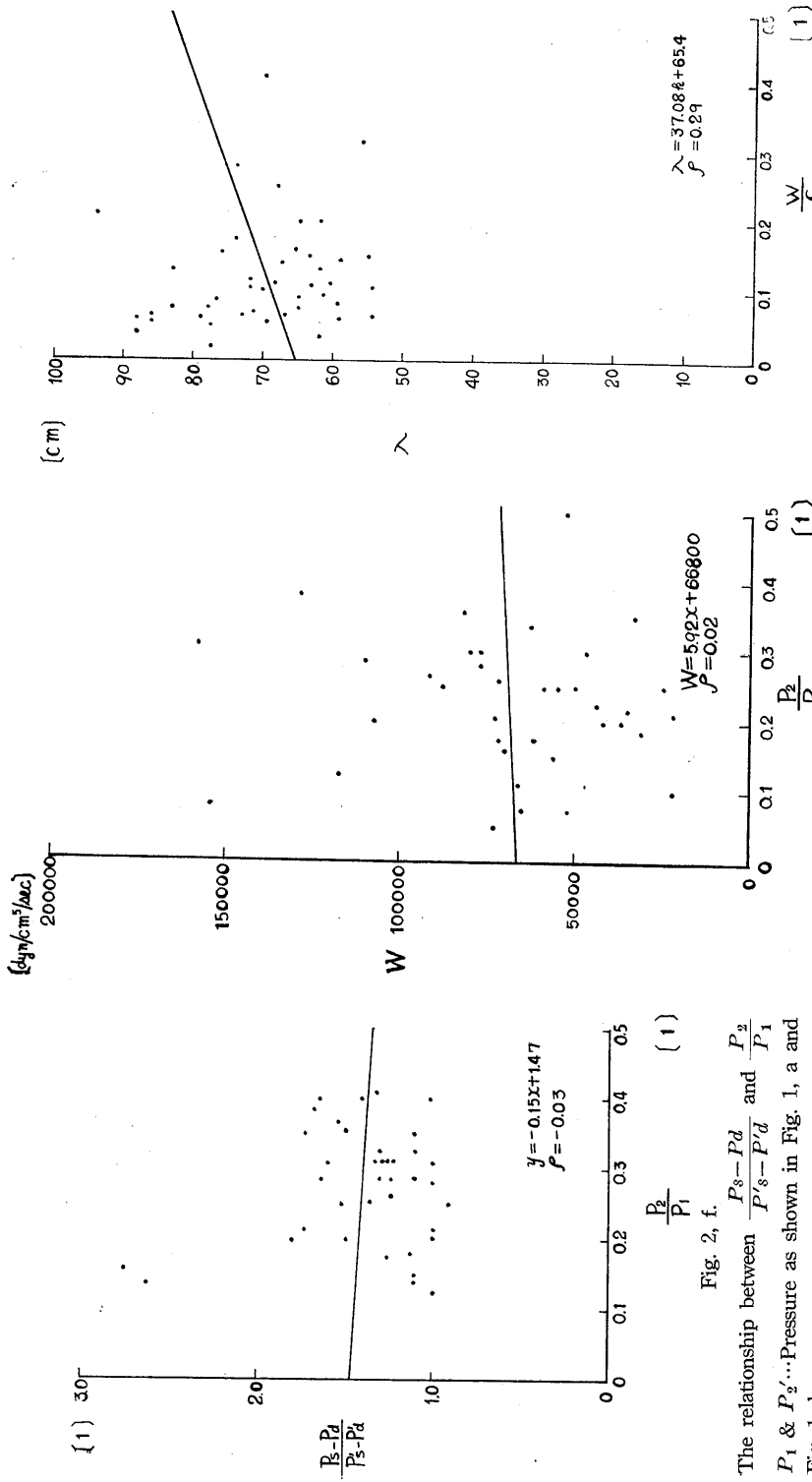


Fig. 2, d.

The relationship between λ and $\frac{W}{C}$
 λ ...Wave length of the fundamental vibration.
 W ...Total effective peripheral resistance.
 C ...Pulse wave velocity.
 r ...Correlation coefficient.

Fig. 2, e.

The relationship between W and $\frac{P_2}{P_1}$
 W ...Total effective peripheral resistance.
 P_1 & P_2 ...Pressure as shown in Fig. 1 a and Fig. 1, b.
 r ...Correlation coefficient.

Fig. 2, f.

The relationship between $\frac{P_s - P_d}{P_s - P_d'}$ and $\frac{P_2}{P_1}$
 P_1 & P_2 ...Pressure as shown in Fig. 1, a and Fig. 1, b.
 P_s ...Systolic pressure of the aorta.
 P'_s ...Systolic pressure of the femoral artery.
 P_d ...Diastolic pressure of the aorta.
 P'_d ...Diastolic pressure of the femoral artery.

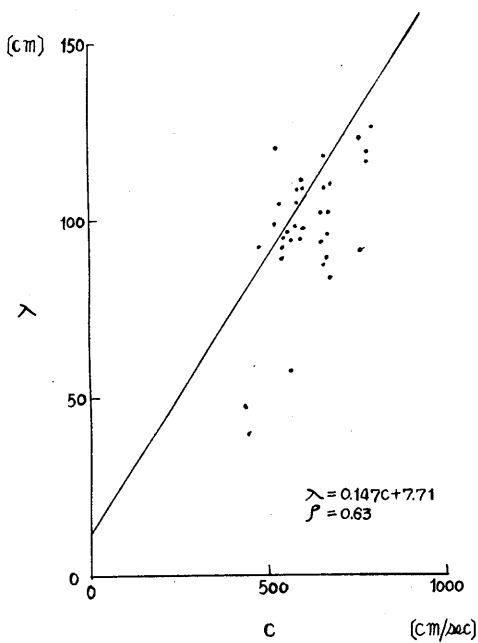


Fig. 3, a.

The relationship between λ and c .
 λ ...Wave length of the fundamental vibration.
 c ...Pulse wave velocity.
 ρ ...Correlation coefficient.

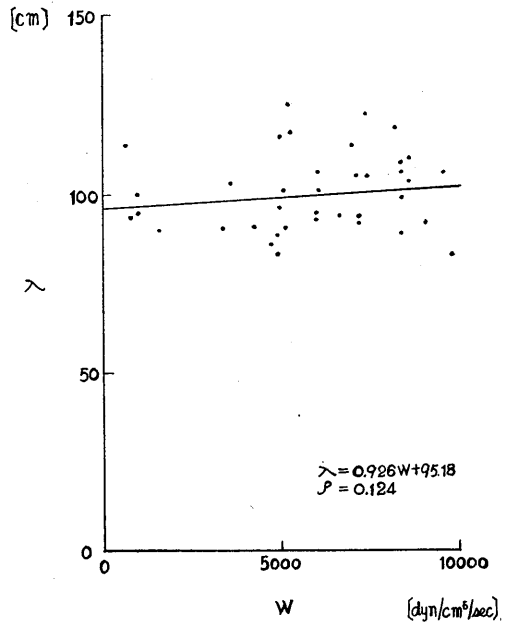


Fig. 3, c. The relationship between λ and W .
 λ ...Wave length of the fundamental vibration.
 W ...Total effective peripheral resistance.
 ρ ...Correlation coefficient.

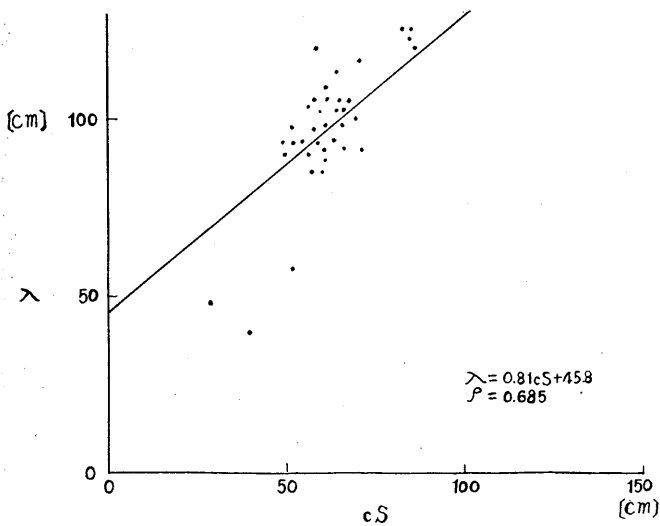


Fig. 3, b.

The relationship between λ and cS .
 λ ...Wave length of the fundamental vibration.
 c ...Pulse wave velocity.
 S ...Duration of the systole.
 ρ ...Correlation coefficient.

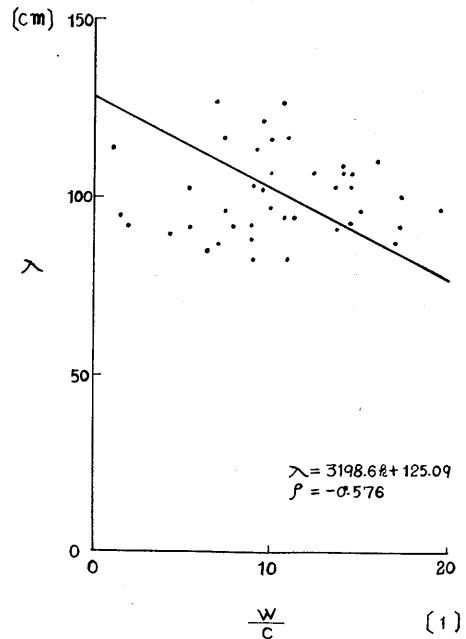


Fig. 3, d. The relationship between λ and $\frac{W}{c}$.
 λ ...Wave length of the fundamental vibration.
 W ...Total effective peripheral resistance.
 c ...Pulse wave velocity.
 ρ ...Correlation coefficient.

Table 2.
Correlation coefficient and regression line of various factors.

	Correlation coefficient	Regression line
(1) $\lambda \sim C$	① + 0.79 ② + 0.63 ③ + 0.437	$\lambda = 0.1986C + 21.6$ $\lambda = 0.107 C + 7.74$ $\lambda = 0.0448C + 9.587$
	① + 0.285 ② + 0.72 ③ + 0.52	$\lambda = 0.02 C + 5.66$ $\lambda = 0.062 C + 3.03$ $\lambda = 0.0271C + 5.323$
(2) $\lambda \sim W$	① + 0.73 ② + 0.124 ③ - 0.169	$\lambda = 3.384 W + 8.576$ $\lambda = 0.926 W + 9.518$ $\lambda = -0.767 W + 13.19$
	① + 0.027 ② + 0.21 ③ - 0.099	$\lambda = 0.0199W + 68.7$ $\lambda = 0.11 W + 6.243$ $\lambda = -0.0292W + 71.63$
(3) $\lambda \sim \frac{W}{C}$ ($\frac{W}{C} = k$)	① + 0.18 ② - 0.576 ③ + 0.155	$\lambda = 5742 k + 96.86$ $\lambda = -3193.6k + 12.509$ $\lambda = 1172.6k + 119.19$
	① - 0.07 ② - 0.14 ③ + 0.29	$\lambda = 14.11 k + 69.0$ $\lambda = -51.6 k + 77.55$ $\lambda = 37.08 k + 65.4$
(4) $\lambda \sim CS$	① - 0.17 ② + 0.685 ③ - 0.607	$\lambda = -0.156 CS + 120.6$ $\lambda = 0.18 CS + 45.8$ $\lambda = -0.42 CS + 174.9$
	① + 0.52 ② + 0.713 ③ + 0.19	$\lambda = 0.212 CS + 52.05$ $\lambda = 0.50 CS + 31.3$ $\lambda = 0.0458CS + 6.69$
	① + 0.167 ② + 0.369 ③ + 0.19	$W = 4837 x + 678.0$ $W = 7446 x + 291.0$ $W = 4.4 x + 325.0$
(5) $W \sim \frac{P_2}{P_1}$ ($\frac{P_2}{P_1} = x$)	① + 0.02 ② + 0.325 ③ + 0.02	$W = 16250 x + 35200$ $W = 1233 x + 59300$ $W = 592 x + 68800$
	① + 0.16 ② - 0.03 ③ - 0.398	$y = 0.759 x + 145$ $y = -0.15 x + 147$ $y = -2.79 x + 102$
(6) $\frac{P_2 - P_d}{P_2 - P_1} \sim \frac{P_2}{P_1}$ ($\frac{P_2 - P_d}{P_2 - P_1} = y$)	① - 0.19 ② + 0.555 ③ - 0.667	$y = 0.0926x + 10.56$ $y = 3.833 x - 0.955$ $y = -0.069 x + 0.914$

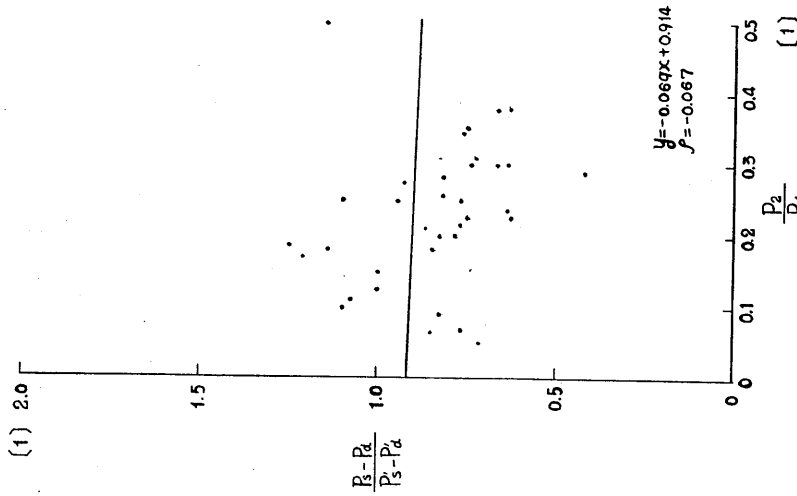


Fig. 3, f.
The relationship between $\frac{P_2 - P_d}{P_2 - P_1}$ and $\frac{P_2}{P_1}$
 P_1 & P_2 ...Pressure as shown in Fig. 1, a and Fig. 1, b.

P_s ...Systolic pressure of the aorta.
 P'_s ...Systolic pressure of the femoral artery.
 P_d ...Diastolic pressure of the aorta.
 P'_d ...Diastolic pressure of the femoral artery.

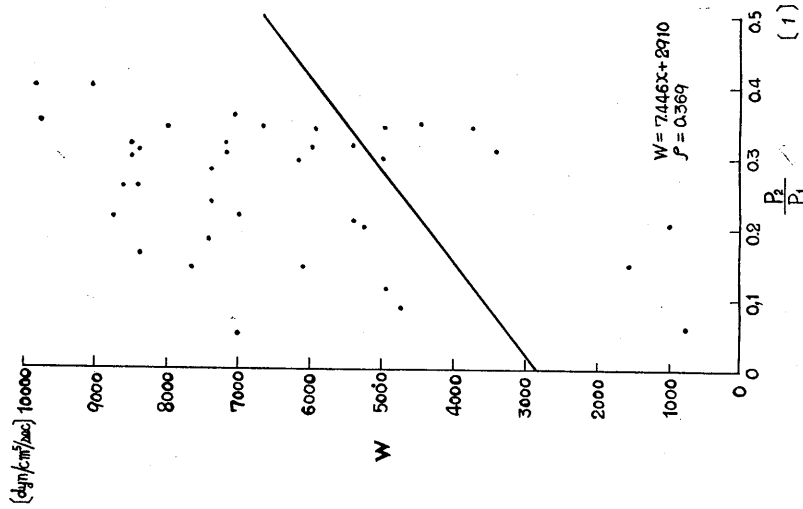


Fig. 3, e.
The relationship between W and $\frac{P_2}{P_1}$
 W ...Total effective peripheral resistance.
 P_1 & P_2 ...Pressure as shown in Fig. 1, a and Fig. 1, b.
 ρ ...Correlation coefficient.

の間にいかなる関係があるかが本研究の興味の中心であるが従来の基礎振動に関する学説の批判及び力学的模型から想像される関係の検討に資するものとして次のものを選びその相関関係を数学的に調べた ($\lambda \sim c$, $\lambda \sim cS$, $\lambda \sim W$, $\lambda \sim \frac{W}{c}$, $W \sim \frac{P_2}{P_1}$, $\frac{P_s - P_d}{P'_s - P'_d} \sim \frac{P_2}{P_1}$). それには最も正確な方法として相関係数を計算し、且つ回帰直線をも計算した. 第2図 a~第3図 f に各測定値の例をグラフで表わし、計算値を第2表に示した. 相関係数にしる、回帰直線にしる2つの量の間に直線的な関係があるか否かの検定に過ぎず、これにより正確な判定を下すことはできないが、最小自乗法的な意味において考察の手がかりとなることに問題はないと思う.

Ⅲ. 論 議

基礎振動の力学的理論の中最も理路整然としているのは、Frank に始まる振動理論であって、殊に Hamilton 及び Dow¹⁰⁾によって示された定常波性の存在は、この理論を益々堅固にしたかに見える. 実際この理論に従いいわゆる血管の Windkessel 実効長として $(1/2)\lambda$ (Frank)⁸⁾, $(1/4)\lambda$ (Wezler および Böger)²³⁾ をとり上げ搏出量の力学的応用に供しているものも見られる. Broemser⁵⁾はこの振動の週期を力学的理論から導き出し末梢抵抗との関係を論じている. 彼によると週期は末梢抵抗の増す程短くなるという. ところが Broemser⁴⁾の理論的根拠となっている力学的模型は振動論の対象には違いないがいわば集中回路網的であり分布常数回路網論的な波動論の対象となるものではない. この点につき畠山¹¹⁾は弾性管内の振動理論を脈波に応用し波長が末梢抵抗によって2倍の範囲で変り得ることを述べている. 従来の基本的な力学理論によると、閉管即ち両端閉じている管における振動の波長は管長の2倍であり、開管即ち一端が閉じ一端が開いている管における振動の波長は管長の4倍である. Frank⁸⁾は前者をとり上げ、Wezler 及び Böger²³⁾は後者をとり上げたのである. ところが管楽器の例を見ても分る

ように管の開管といっても一個所に止まらず且つその開孔の大きさ、長さによるインピーダンスの違い等から波長は管長の2倍でもなければ4倍でもない値をとり得る¹³⁾. 畠山はこれに注目し閉管により近い血管系(例えば上肢の太い動脈系)は抵抗の増す程波長は長くなるのであって、Broemser の理論のように必ずしも抵抗の増加が波長の減少を来すわけではないということを示した¹¹⁾. Wezler 等²¹⁾²³⁾は末梢抵抗の増加は血管の収縮によって実際の太い血管部分が減少するという単純な考えからやはり抵抗の増加が波長の減少を来すということを述べているがこれも畠山のいう事と一致しない.

畠山は若干の例についてこの点を実際検討しているが、大動脈内の振動については色々な場合があり動物により個体によって相当変るがせいぜい倍、半分の範囲だという. たしかに Wetterer および Deppe¹⁷⁾¹⁸⁾の研究報告に見られた数字によると同一個体で λ が2倍も変っている. ところが最近 Kapal, Martini および Wetterer¹⁴⁾や Bleichert, Lezgus 及び Martini³⁾は人の股動脈脈波、橈骨動脈脈波の基礎振動について λ と血管長の問題を論じ腹や節の位置がどこにあるかを調べているがその位置が甚しくは変らぬと述べている.

さて筆者の実験結果によると λ は同一個体についてみてもたしかに相当変り得る. 例えば、ウサギでは同一個体での λ の最大と最小の比は 2.60, 2.96, 1.62 等であり、イヌでは 2.02, 3.14, 1.89 等である. 即ち2倍以上の幅で大きく λ が変化している. しかしながらここに計算された λ は基礎振動週期 T' に一定の方式で測定された脈波伝播速度 c を乗じたものである. 正確には血管の場所により伝播速度は変り得るのであるからこの λ から正確に血管部位における波の位置を指定することはできぬ. しかし大体の目安として十分役に立つには違いないから、この λ と解剖学的大動脈長 L とを比較してみると凡そ $2L$ から $4L$ との間におさまり、 $2L$ よりも甚だしく短いものや $4L$ よりも甚だしく長いものはなかった. この点は波動論的な立場

と殆んど矛盾しないものである。測定値及び計算値を見ると伝播速度は甚だしく変りその最大値と最小値との比は6に及ぶものもあり λ の変化する度合よりも大きい。しかし基礎振動週期が上記の原因による血管内振動以外の原因によって定まるものならば、 c によって λ そのものが相当変る可能性もある。実際 c と λ との相関関係を調べてみたところ、実験結果に示す通り正相関を示し中には0.79というような相当の相関性もみられた。しかし0.3以下の値のものもあり一概に結論を出すことは出来ぬが例え波動論的な考え方が成り立つとしても波長決定に血管の弾性的要素が相当関係していることを無視することはできない。

上に述べたように波動論によると末梢抵抗と波長との間には密接な関係があるべきである。しかし末梢抵抗そのものを正確に量的に表現することは難かしい。且つ一種の駆動点インピーダンスに相当したいわゆる実効末梢抵抗

($= \frac{\text{平均血圧}}{\text{平均流速}}$) を正確に測定し得たとしても

血管各部位の抵抗分布については何もわからないわけであるから事態はいよいよ複雑になって来る。故に筆者がここに計算した W なる値についても多くの問題点がある。 W は実効総末梢抵抗を意味しているが、これを正確に計算するためには平均速度を正しく測定すること、従って心搏出量を正確に測定することが必要である。ところが心搏出量の正確な測定、殊に一搏動毎の搏出量を正確に測定することは甚だ難かしい。Wetterer及びDeppe¹⁸⁾は電磁流量計を大動脈基部において流速曲線を連続記録して直接搏出量を測定しているがこのように信頼度の高い方法を用いても冠血管系に流れ入る血流を測り得ないし開胸その他力学的条件を乱す負荷を与えてしまう。一方ここに用いたような力学的搏出量測定法は、化学的方法に比べ時々刻々と一搏動毎の搏出量を測定することのできる特長をもっているが信頼度には欠けるかのようである。しかし今のところこれに代るべき実行可能な正確な方法はなかったので筆者はあえてこ

れを用いた。この力学的方法にもここに用いたBroemser-Ranke⁴⁾の方法以外にWezler及びBöger²³⁾、Frank⁸⁾、Bazett等²⁾、Hamilton等¹⁰⁾¹⁶⁾、Wetterer¹⁹⁾、Recklinghausen¹⁵⁾、Hatakeyama等¹²⁾多くの考案があるが、信頼度の高いものは操作が複雑であり到底本研究のように多くの計算を行うことは耐え難い。Broemser-Rankeの方法によると理論的にも(Hatakeyama)¹²⁾又実験的にも(Wetterer及びDeppe)¹⁸⁾比較的正しい値を測定し得ると思われる。

さて λ と W との関係を調べてみたところ正相関の場合も負相関の場合もあったが大きくて+0.21で多くは ± 0.1 前後であった。即ち両者の間の関係は薄いといわざるを得ない。しかしこの理由は何によるのかは明らかでない。 W の値が上に述べたように不安定なものであり大動脈を含む動脈系の振動が多くの分枝を有する点からみて密接な相関関係がみられぬのも当然かも知れない。又理論的模型における λ と W との関係は複雑であるから、一次相関が薄くとも互が無関係であるとはいいい切れない。むしろ二階の偏微分方程式が示す理論的結果と比較した方がよいのかも知れないが非常に複雑であり又実際問題とも離れていると思うのでここでは検討を行なわない。

且つ W によって λ が変るという理論には末梢抵抗以外の要因が不変であるという条件、例えば c 等が不変であるということが仮定されている。 c が変るのならば昌山の理論式に明かなように W/c を1つの変数として考えるべきであるから λ と W/c との関係を調べることの方がより妥当であろう。そこで λ と W/c との相関性を調べてみると-0.576という相当の相関係数を示したのもあったが全般的にいて余り高い相関があるとはいえなかった。しかしこの場合も W/c と λ との間の相関は一次的であるとは思えないからこの事実だけから両者の密接な関係を否定することはできない。

Windkesselの実効長としてBroemserは cS が適当なことを述べついでAub¹⁾は実験的にこの点を検討し $0.5cS$ が多くの動物について成り

立つことを述べている。ところが Wezler 及び Böger はかつて Frank が $\lambda/2$ を以て実効長としたのに対し $\lambda/4$ を以てこれにあてている。これは Broemser 及び Ranke による心搏出量測定法と Wezler 及び Böger による心搏出量測定法との間の大きな差であって、 cS と λ との間に密接な関係がなければ両法は甚だしく異った値を示す可能性をもっている。

そこで筆者が調べた λ と cS との相関係数をみると正相関のものも負相関のものもあり且つ 0.5 以上の相関係数を示したものが少なかった。しかし中には 0.2 以下の相関係数を示したものがあり又負相関があるということは cS と λ とは全く別の数値として取扱うべきことを意味する。

一般に振動を論ずる時、週期、波長、振幅の他に減衰度ということが問題となる。基礎振動を一種の過渡振動とみると、その減衰の度合は第1の山と第2の山の振幅比を以て表現できるであろう。正確な指数関数的減衰ならば半週期毎の比を問題としいわゆる対数減衰率をとり上げるのが常識となっているがここでは測定の便宜上 $\frac{P_2}{P_1}$ を以て減衰状態の目安とした。減衰と関係するものとしてまず考えられるのは末梢抵抗である。股動脈部の定在波振動の腹や節とどういふ関係があるかということを考慮しないならば Broemser も示したように末梢抵抗の大きい程減衰は少く $\frac{P_2}{P_1}$ は 1 に近づくはずである。実際 W と $\frac{P_2}{P_1}$ との相関係数がすべて正であったことはこの考えと矛盾しない。しかしその値は余り大きくなく密接な相関関係については正確を期し難い。波動論的に考えると W の大きい程 $\frac{P_2}{P_1}$ が大きいということは、 W が大きい程股動脈の測定部が腹に近づくということに關係するのであるから λ と W との間に負相関があるべきだが、先に述べたように必ずしも負相関になるとは限らぬので、この点を余り考慮する必要はないようである。

更に大動脈圧振幅対股動脈圧振幅比と $\frac{P_2}{P_1}$ の關係をみてもこの点は同じで、相関係数は正の

場合も負の場合もあり中には 0.1 以下の相関係数絶対値を示すものもあり股動脈部の振幅の増大と基礎振動の著しさとは平行しているとはいえなかった。

以上は心臓からの血液駆出が基礎振動の励起になるという考え方に立った検討であったが、従来半月弁閉鎖による反動として第2の山即ち重搏隆起ができるという説明も行われている (Wiggers 等)²⁴⁾。若しそうだとするならば股動脈の基礎振動の谷即ち切痕と脈波起始部間の時間 S' は S とほぼ一致しなければならぬ。即ち S'/S はほぼ 1 に等しくなければならぬ。ところが実際測定された値をみると、ウサギでもイヌでも 0.7 から 2 位にわたり中には 4 に及ぶものさえあって到底 S' と S とがほぼ一致しているということとはできない。

Wehn²⁰⁾ は末梢動脈血圧の振幅が中心動脈血圧の振幅の倍以上になること等を理由に生体反応による血圧振動の起り得ることを説いているが、我々の測定結果にはそのような例はなかった。測定法の精度、血管系の複雑さを考える時ここで細かい数値の一致不一致を論ずる事はできぬが殊に収縮期中に心臓からの血液駆出が行われており従ってこの間の血圧波形が心筋の性質と密接に關係していることを考えておかねばならぬ。ここに用いたような測定法による基礎振動週期が振動論の正確な対象となる為には血液駆出が矩形波的に行われる必要がある。そうでなければ収縮期中における血液駆出状態によって第1の山の頂点は変って来る。これは古く Frank⁸⁾ 後に Wetterer¹⁹⁾ によって解析されたところであって、血液駆出の状態により第1の山が理想的状態より早く起ったり遅くあらわれたりする。更に第2の山についても同じく血液が持続的に矩形波的に駆出されている状態に比べて大動脈弁閉鎖後は血液駆出零という状態に変るわけであるから単なる後振動の第2波と同様に考えることはできない。模型実験でも容易に示されることであるが、一般に第2の山は理想的振動状態から予想されるものに比べ実際の振動の方が早くあらわれることになる。従って λ

が L の 2-4 倍の間におさまっており C の変化に比べて小さいことはむしろ最初に述べた理論、即ち血液駆出による励振が基礎振動の原因であるとする見方を支持するものであろう。只 λ は従来の多くの研究者が考えているように一定したものでなく 2 倍以上もの範囲に変わり得るものであって、力学模型も或る時は開管或る時は閉管、或る時はその中間を考えなければならぬ。しかしこれは甚だしく大きな負荷をあたえて甚だしく循環系の状態を変え得る動物実験の場合であって、Kapal・Martini・Wetterer¹⁴⁾ 及び Bleichert・Lezgus・Martini³⁾ が行っているような人体実験では余り大きな変化を起させ得ないので λ もほぼ一定という関係を得たのである。

又腕の血管は大動脈という広い腔に開く開管と考えられ末梢抵抗分布も余り複雑でないから λ の変化も余りはげしくないであろう。しかし Wezler 等²¹⁾ は手の冷却などの操作により腕の動脈脈波の λ が相当変ることを示しているし、又 Wezler 等²²⁾ は腕の動脈脈波の λ 対血管長の比が年齢と共に減ることをみている。後の事実は血管径が増し末梢抵抗が減る時に却って λ が減るということであるから、多くの人が考えているように実際の管長が変るということでは説明できず閉管がより開管に近づいたとして理解できるものである。

Ⅳ. 要 約

動脈脈波の基礎振動の起因を検討するためイヌ及びウサギの大動脈及び股動脈血圧曲線について次の要素の相関関係を調べた。

- 1) $\lambda \sim c$ 2) $\lambda \sim cS$ 3) $\lambda \sim W$ 4) $\lambda \sim \frac{W}{c}$
 5) $W \sim \frac{P_s}{P_1}$ 6) $\frac{P_s - P_d}{P'_s - P'_d} \sim \frac{P_2}{P_1}$

c …大動脈波伝播速度

λ …基礎振動波長

S …大動脈収縮期時間

W …実効総末梢抵抗

P_s 及び P'_s …大動脈及び股動脈収縮期圧

P_d 及び P'_d …大動脈及び股動脈拡張期圧

P_2 及び P_1 …第 1 図参照

その結果基礎振動は心臓から動脈系への血液駆出に伴う振動が主な原因として起ったものであってその波長は血液駆出の状態や血管系の力学的状態により甚だしく変化することが分った。これを基礎として従来の Windkessel 実効長についての諸説を批判した。

稿を終るに臨み御指導御校閲を頂いた畠山一平教授に深甚の謝意を表し、併せて終始御援助頂いた教室員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Aub Rudolf (1932) Modellversuche zur Schlagvolumbestimmung. Z. Biol. **93**, 164
- 2) Bazett, H. C., Cotton, F. S., Laplace, L. B. and Scott, J. C. (1935) The calculation of cardiac output and effective peripheral resistance from blood pressure measurements with an appendix on the size of the aorta in men. Am. J. Physiol. **113**, 312
- 3) Bleichert, A., R. Lezgus, F. Martini (1952) Über die Länge der stehenden Welle in der Armarterie des Menschen. Z. Biol. **105**, 141
- 4) Broemser, ph. u. o. F. Ranke (1930) Über die Messung des Schlagvolumen des Herzens auf unblutigen Weg. Z. Biol. **90**, 467
- 5) Broemser, ph. (1932) Beiträge zur Windkesseltheorie des Kreislaufes. Z. Biol. **93**, 149
- 6) Broemser, ph. (1940) Über die Grundschiwingung des arteriellen pulses. Z. Biol. **100**, 88
- 7) Frank, O. (1899) Die grundform des arteriellen pulses, Z. Biol. **37**, 483
- 8) Frank, O. (1926) Die Theorie der pulswellen. Z. Biol. **85**, 91
- 9) Frank, O. (1930) Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen u. Windkesseltheorie. Z. Biol. **90**, 404
- 10) Hamilton, W. F. and ph, Dow (1939) An experimental study of the standing wave in the pulse propagated through the aorta. Am. J. Physiol. **125**, 48
- 11) 畠山一平 (1951) 動脈脈波の基礎振動と末梢抵抗 日本生理誌 **13**, 360
- 12) Hatakeyama, I. (1958) Dynamic analysis of the diastolic part of arterial pulse wave and its application to the estimation of cardiac stroke volume. Yokohama Medical Bulletin Vol. 9. No. 2
- 13) 勝木保次・時実利彦 (1944) 共鳴器の伝導率に就いて 日本音響誌 **5**, 4 輯 1
- 14) Kapal, E., F. Martini, u. E. Wetterer (1951) Untersuchungen über die Länge der stehenden

- Welle in arteriellen System des Menschen. Z. Biol. **104**, 256
- 15) Recklinghausen, H. V. (1940) Blutdruckmessung u. Kreislauf in den Arterien des Menschen. Dresden u. Leipzig
- 16) Remington, J. W. and Hamilton, W. F. (1945) The construction of a theoretical cardiac ejection curve from the contour of the aortic pressure pulse. Am. J. Physiol. **144**, 546
- 17) Wetterer, E. u. B. Deppe (1939) Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur physikalischen Schlagvolumbestimmung. Z. Biol. **99**, 307
- 18) Wetterer, E. u. B. Deppe (1939) Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur physikalischen Schlagvolumbestimmung. Z. Biol. **99**, 320
- 19) Wetterer, E. (1940) Quantitative Beziehungen zwischen Stromstärke und Druck in natürlichen Kreislauf bei zeitlich variabler Elastizität des arteriellen Windkessels. Z. Biol. **100**, 260
- 20) Wehn, P. S. (1957) Puls pattern and artificial Wave pattern in the arterial tree of the dog. Acta. physiol. Scand. **46**, 107
- 21) Wezler, K. (1935) Die Wirkung von Temperatureizen auf den arteriellen puls. Z. Biol. **96**, 261
- 22) Wezler, u. Klotz. Wezler, K. (1935) Untersuchungen über die Arterialisierung des Blutes. Z. Biol. **96**, 361, Klotz, A. (1937) : 21) より引用
- 23) Wezler, K. u. A. Böger (1939) Die Dynamik des arteriellen Systems. Erg. Physiol. **41**, 292
- 24) Wiggers, C. J. (1928) The pressure pulses in the cardiovascular system. Longmans, Green and Co. N. Y.

Trypsin 投与によるウサギ血漿線維素原急増現象の生理学的研究.

とくに Plasmin 系との関係について 612.115.1:612.015.1

Studies on the influence of the administration of trypsin or plasmin upon the plasma fibrinogen content in rabbit

守屋 美喜雄 (MORIYA-Mikio)*

It has been suggested that the administration of Trypsin to patients might have the similar effect as that of Plasmin, i. e., the proteolytic effect on the plasma fibrinogen.

This report deals with the influence of the intramuscular or intravenous administration of Trypsin upon the fibrinogen metabolism in series of rabbits, resulting in the finding that the injection of Trypsin caused the increase of the plasma fibrinogen content.

Potassium Iodide does not prevent the increase of the plasma fibrinogen content which had caused by Trypsin administration to rabbit.

Ipsilon-aminocaproic acid does not prevent the decrease of the plasma fibrinogen content which happened a few days after the Trypsin injection.

Those kinds of results were compared with those effects caused with the administration of Plasmin.

It was suggested by the author that the mechanism of the effectiveness of the application of Trypsin to patients was more dynamic than ever expected.

I. 序 論

Trypsin を、炎症の治療に用いようとする試みが、最近、各科の領域でおこなわれている。Connell¹⁾ は、蜂窩織炎・膿瘍・静脈炎・創傷の化膿、関節囊炎などに Trypsin がかなりの治療効果をおさめたことを報告し、Innerfield²⁾、Kryle³⁾ は、血栓性静脈炎について、Silbert⁴⁾ は、肺線維症・肺気腫などで著効をみとめている。膿胸に対する治療効果については、Roetting⁵⁾ の報告があり、藤井⁶⁾ は、結核性髄膜炎に Trypsin を用いている。

Trypsin の作用は、Plasmin 或いは Streptokinase のそれと類似するものと考えられ、その蛋白溶解酵素としての作用、即ち、Trypsin が炎症組織を消化溶解する事が治療上有意義であると考えられてきているが、その本態については、今日、必ずしも明らかにされていない。即ち、これらの蛋白溶解作用をもつ因子を、生

体内に導入した場合、どんな反応が線維素原を中心におこるかということについては、いまだに十分な研究が行われてはいない。

私は、Trypsin と Plasmin の作用の異同を明らかにし、Trypsin 療法の本態の究明に役立てる目的で、この実験を行った。

私は、ウサギを用いて、Trypsin 投与による血漿線維素原量の変動を追究し、併せて血中 Plasmin 及び Antitrypsin に対する Trypsin の作用を観察し、次に Plasmin 系を活性化又は抑制する薬剤が Trypsin の作用におよぼす影響を検討し、最後に Plasmin 投与と Trypsin 投与の結果を比較した。

その結果、Trypsin 或いは Plasmin 投与によっておこる生体反応を、単に蛋白溶解酵素作用のみで説明しようとする従来の考え方では、解決できない事実を知ることができたので、ここに報告する。

II. 実験材料と実験方法

実験には、体重 2-3 kg の、みかけ上健康なウサギを用いた。

* 横浜市衛生研究所 (秋元寿恵夫博士)

Yokohama City Public Health Laboratory

[昭和35年12月5日受付]

A. 投与した薬剤**1. Trypsin**

Merk 社製の Trypsin 粉末の一定量 (後述) を蒸留水に溶解させ、氷室中に一昼夜放置した後、遠心沈澱して上清を使用した。

2. ヨード・カリ

岩井化学薬品製品。

3. 乾燥甲状腺末

帝国臓器製品。

4. メチオジール

中外製薬製品

5. イブシロン・アミノ・カプロン酸

第一製薬製の 5% 及び 20% イブシロン溶液を用いた。

6. Plasmin

標準ヒト血漿又は日本製薬製のヒト乾燥血漿溶解液に、1/10容の 4% 塩化カルシウム溶液を加え、38°C 恒温槽に 30 分間放置して脱線維し、更に遠心沈澱して血清を得、これに Streptokinase (Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Co 製の Varidase) の必要量 (後述) を加えて、室温に 15-20 分間放置したものを Plasmin 溶液として用いた。

B. 被検血漿の分離

実験の測定項目数に応じて、2-5 ml の血液を耳静脈から無菌的に採血し、滅菌小試験管内で、1/10容の滅菌した 3.8% クエン酸ナトリウム溶液と混和、4000 r.p.m. 5 分間遠心沈澱して、被検血漿を得た。

C. 血漿線維素原量の測定

Gramm 法⁷⁾ の変法を用いた。被検血漿 0.5 ml に、生理的食塩水 2.5 ml, 2% 塩化カルシウム溶液 0.25 ml 及び 5% イブシロン溶液 0.05 ml を加えて充分に混和した後、37°C 恒温槽中に 30 分間放置し、線維素凝塊を形成させる。この凝塊をガラス棒を用いて濾紙上にとりだし、別な濾紙で圧縮、次に蒸留水中で 10 分間洗滌してから、無水アルコール及びエーテル中にそれぞれ 5 分間ひたす。最後に凝塊を 37°C フラン器中で 30 分間乾燥させ、こうして得られた線維素塊を秤量した。測定値は被検血漿 1 dl あたりに

換算し、mg/dl を単位としてあらわす。

ウサギの血漿線維素原量は、個体差が著しく大きく、また同一個体でも、連日採血して測定すると、最少値と最大値の間には 1.4 倍程度の正常変動範囲がある⁸⁾ ので、増減の判定は各実験動物ごとにその範囲をこえた測定値のみを有意の変動として扱った。

D. 血中 Plasmin 量の測定**1. Whole Plasmin Test.**

岡本らが考案した Colgan 法の変法⁹⁾ を用いた。被検血漿に 1/10 容の 4% 塩化カルシウム溶液を加え、38°C 恒温槽中に 30 分間放置して脱線維し、更に遠心沈澱して血清を得る。この血清 0.1 ml を氷水中に立てた小試験管にとり、磷酸緩衝液 0.45 ml, 10,000 u/ml Streptokinase 溶液 0.1 ml を加えて振盪混和する。Streptokinase 添加後 5 分たったならば、100 u/ml Thrombin 溶液 0.05 ml を加え、更に 0.33% Fibrinogen 溶液 0.3 ml を手早く加えて振盪混和し、直ちに 25°C 恒温槽中にうつす。やがて Fibrin 塊が形成され、次いでその溶解が始り、完全に溶解すると試験管を斜にした時の液面が水平となる。Fibrinogen を加えてから完全溶解するまでに要した時間を秒まで記録し、これを分単位に換算して次の数式にいれ Whole Plasmin 値を求める。

$$\frac{500}{\text{溶解時間 (分)} \times 3} = \text{Whole Plasmin 値}$$

なお、この測定法に用いた材料は、次の通りである。

a. 磷酸緩衝液

0.9% に食塩を含む pH 7.4 の M/15 磷酸カリ・ナトリウム緩衝液

b. Streptokinase

Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Co 製の Varidase を生理的食塩水に溶解させたもの。

c. Thrombin

Park Davis 製の局所用 Thrombin を生理的食塩水に溶解させたもの。

d. Fibrinogen

Armour Laboratories製のBovine Fibrinogen
を生理的食塩水に溶解させたもの。

2. Lewis & Ferguson Test¹⁰⁾の変法

被検血漿の Euglobulin Fraction 溶液を用
いて、次の操作を行う。小試験管Ⅰ・Ⅱの2本
を用意し、Ⅰには0.2% Fibrinogen 溶液 0.5 ml
と硼酸緩衝液 0.5 ml を入れる。Ⅱには硼酸緩衝
液 0.5 ml, 被検血漿の Euglobulin Fraction 溶
液 0.5 ml, 20 u/ml Thrombin 溶液 0.2 ml を
その順序に加え、次いで 37.5°C の恒温槽中で
Ⅰの内容をⅡに移し入れて、凝塊の溶解に要す
る時間を記録する。試験管を水平にして内容の
流れ出す状態を溶解として扱う。記録された時
間を分単位に換算して次の数式にいれ本法によ
る Plasmin Unit とし、0.7 u 以下を(一), 1.0 u
以上を(+)と記述する。

$$\frac{100}{\text{溶解時間(分)}} = \text{Plasmin Unit}$$

本法に用いた Fibrinogen 及び Thrombin は、
前記 Whole Plasmin Test に用いたものと同
一材料である。硼酸緩衝液は 0.225% に食塩を
含む pH 7.75 の M/15 硼酸・硼酸钠リウム
緩衝液を用いた。

なお、Euglobulin Fraction 溶液の製法は次
の通りである。即ち、被検血漿に 1% 醋酸を滴
下し、攪拌混和して pH 5.2 とする。酸性に傾
いた時は 0.5% 苛性ソーダで調整する。これを
0°C 3000 r.p.m. 10分間遠心沈澱し、上清をすて
て沈澱物を取り、これをはじめの被検血漿と同
量の pH 7.75 の硼酸緩衝液に溶解させたもの

を、Euglobulin Fraction 溶液として用いた。

3. Whole Blood Clotlysis Test

無菌的に採血した被検血液 0.5-1 ml を滅菌小
試験管にに入れて密栓し、そのまま 37°C フラン
器に放置して、毎日1回凝血の溶解の有無をみ
る。実験第14日目に至っても溶解しないものは
(一)とし、軽度の溶解を認めるものを(+), かな
り溶解したがなお一部に凝血が残存するもの
を(++)、完全に溶解するものを(+++)として表
現する。

E. 血中 Antitrypsin 量の測定

Fuld & Gross 法の変法¹¹⁾を用いた。即ち、
第1図のような試験管列を調製する。

この試験管列を 38°C 恒温槽中にいれ、時々
振盪混和する。30分後にとり出し、室温に5-10
分放置してから、醋酸アルコール液 2-3 滴を静
かに重畳する。Casein が Trypsin で分解され
なかった試験管では界面に白色の輪環が生ず
る。今、かりに、被検血漿列では V から X まで
の試験管に白輪を生じ、対照列では X のみに白
輪を生じたとすると、被検血漿 1 ml 中には
(0.6-0.1) ml = 0.5 ml の Trypsin 液の作用を阻止
する Antitrypsin が含まれることになる。被検
血漿は 100 倍稀釈したものを用いるので、正確
には被検血漿 1 ml 中には 50 ml の Trypsin 液
の作用を阻止する Antitrypsin が含有されてい
ることになる。これを次のように記載する。

$$\text{ATR} \frac{38^\circ}{30'} = 50$$

なお、白輪は細くて限界明瞭のもののみを陽

第1図 血中 Antitrypsin 量測定のための試験管列調製法 (1) (単位 ml)

試験管番号	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
被血漿	Casein 液	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
被検血漿	被検血漿	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
検列	Trypsin 液	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2
	生理的食塩水	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
対列	Casein 液	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	Trypsin 液	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2
	生理的食塩水	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8

第2図 血中 Antitrypsin 量測定のための試験管列調製法 (2) (単位 ml)

試験管番号	I'	II'	III'	IV'	V'	VI'	VII'	VIII'	IX'	X'
被血漿	Trypsin 液	2.0	1.9	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2
被検血漿	生理的食塩水	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0	0.1	0.2	0.3
対列	Trypsin 液	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.5	0.4	0.3	0.2
	生理的食塩水	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	2.0	2.1	2.2	2.3

性として扱い、太くて限界不鮮明のものは陰性として扱ったが、陽性陰性の限界試験管の認定には、測定者によって多少の差を生ずる恐れがあるので、試験管 1 本程度の ATR 値の変動、即ち $ATR \frac{38'}{30'} = 10$ 程度の変動は測定誤差範囲とみるべきである。

また、被検血漿列において I 試験管まで白輪を生ずる場合は、Trypsin 液と生理的食塩水を第 2 図の如く増量して、前述と同じ操作を行って測定する。通常 VI'-X' の試験管列を作れば充分だが、VII' まで白輪を生じた場合には更に I'-V' の試験管列を調製して測定する。

この測定法に用いた材料は次の通りである。

a. 被検血漿

血漿 0.15 ml に生理的食塩水 14.85 ml を加えて 100 倍稀釈血漿として用いた。

b. Casein 液

Hammerstein の Casein 0.1 g を蒸溜水 25 ml に加え、N/10 苛性ソーダ約 5 ml を加えて混

和し完全に溶解させる。これに N/10 塩酸を滴下して pH 7 に調整し、最後に蒸溜水を加えて総量 100 ml として用いた。

c. Trypsin 液

Merk の Trypsin 1 g を蒸溜水 5 ml に加えてよく振盪し、氷室中に一昼夜放置、翌日遠心沈澱して得た上清に、等量の試薬用グリセリンを加えたものを標準液とする。実験にあたっては、標準液 1 ml に生理的食塩水 49 ml を加えたものを用いた。

d. 醋酸アルコール液

局方アルコール 50 ml, 蒸溜水 49 ml, 氷醋酸 1 ml を混和して用いた。

この他の実験方法については、実験成績の項で述べる。

III. 実験成績

A. Trypsin 投与の血漿線維素原量におよぼす影響について

1. Trypsin を筋注した場合

Table 1. The effect of the intramuscular administration of Trypsin (1 g) to rabbit (1)

Animal No.	Measurement & Trypsin administration	Date	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Trypsin (1 g) given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		360	400	560		870			560
	Whole Plasmin (unit)			8.77	11.11		12.34			9.95
	Lewis & Ferguson Test			(-)	(-)		(-)			(-)
	Whole Blood Clotlysis Test			(-)	(-)		(-)			(-)
2	Antitrypsin (unit)		40	30	50		70			50
	Trypsin (1 g) given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		360	410	700		860			610
	Whole Plasmin (unit)			10.41			12.82			13.88
	Lewis & Ferguson Test			(-)	(-)		(-)			(-)
3	Whole Blood Clotlysis Test			(-)	(-)		(-)			(-)
	Antitrypsin (unit)		20	20	50		80			40
	Trypsin (1 g) given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		620			920			620	
	Whole Plasmin (unit)		8.33			8.33			20.83	
4	Lewis & Ferguson Test		(-)			(-)			(-)	
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)			(-)			(-)	
	Antitrypsin (unit)		40			100			80	
	Trypsin (1 g) given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		450			1040			640	
5	Whole Plasmin (unit)		17.54						16.66	
	Lewis & Ferguson Test		(-)			(-)			(-)	
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)			(-)			(-)	
	Antitrypsin (unit)		40			100			80	
	Trypsin (1 g) given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		460			710			550	
	Whole Plasmin (unit)		25.64			15.15			15.15	
	Lewis & Ferguson Test		(-)			(-)			(-)	
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)			(-)			(-)	
	Antitrypsin (unit)		40			100			80	

Trypsin 1 g, 0.1 g, 0.01 g をウサギの臀部内に注射し血漿線維素原量の変動を追うるとともに, 血中 Plasmin 及び Antitrypsin の量的変動を観察した. 結果は第 1-3 表に示した通りで, Trypsin 投与量の如何に拘らず, 血漿線維素原量は増加した. 但し, 第 6 例・第 7 例では正常変動範囲内での増加傾向を認めるにとどまった. Antitrypsin 量は第 6 例・第 7 例を除き増加した. Trypsin 投与を中止すると, 血漿線維素原量および Antitrypsin 量は再び減少し

た. 血中 Plasmin 量におよぼす影響については一定のものが無いように思われた.

次に, Trypsin 1 g を筋注射し, 時間を追ってその作用を観察した. 第 4 表に示したように, 投与当日には血漿線維素原量の変動は認められなかった.

2. Trypsin を静注した場合

Trypsin 0.1 g をウサギの耳静脈に注射し, 第 5 表に示すような結果を得た. 即ち, 筋注の場合と全く同様に, 投与当日には血漿線維素原

Table 2. The effect of the intramuscular administration of Trypsin (0.1 g) to rabbit (2)

Animal No.	Measurement & Trypsin administration	Date	1	2	3	4	5	6	7	8
6	Trypsin (0.1 g) given						↓	↓	↓	
	Fibrinogen (mg/dl)		580		650			660		720
	Whole Plasmin (unit)		15.15		12.82					19.59
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)			(-)		(-)
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)			(-)		(-)
7	Antitrypsin (unit)		40		50			30		40
	Trypsin (0.1 g) given						↓	↓	↓	
	Fibrinogen (mg/dl)		480		410			580		580
	Whole Plasmin (unit)		15.15		12.34			16.66		17.54
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)			(-)		(-)
8	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)			(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		30		40			30		40
	Trypsin (0.1 g) given						↓	↓	↓	
	Fibrinogen (mg/dl)		400		410			720		750
	Whole Plasmin (unit)		11.11		8.77			14.49		12.34
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)			(-)		(-)
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)			(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		20		30			40		50

Table 3. The effect of the intramuscular administration of Trypsin (0.01 g) to rabbit (3)

Animal No.	Measurement & Trypsin administration	Date	1	2	3	4	5	6
9	Trypsin (0.01 g) given		↓	↓	↓			
	Fibrinogen (mg/dl)		160			420		290
	Whole Plasmin (unit)		16.66			12.34		
	Lewis & Ferguson Test		(-)			(-)		
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)			(-)		
10	Antitrypsin (unit)		30			50		30
	Trypsin (0.01 g) given		↓	↓	↓			
	Fibrinogen (mg/dl)		380			580		440
	Whole Plasmin (unit)		13.88			11.11		
	Lewis & Ferguson Test		(-)			(-)		
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)			(-)		
	Antitrypsin (unit)		20			70		60

Table 4. The effect of the intramuscular administration of Trypsin (1 g) to rabbit (4)

Animal No.	Measurement	Trypsin 1 g administration	Time course		
			Before injection	1 hr. after injection	3 hr. after injection
11	Fibrinogen (mg/dl)		340	380	340
	Whole Plasmin (unit)		8.33	8.33	8.33
12	Fibrinogen (mg/dl)		320	300	280
	Whole Plasmin (unit)		13.33	8.33	14.49

量及び Antitrypsin 量は変動せず, 第2実験日に至ると, それらが増加するのが認められた. 血中 Plasmin 量におよぼす影響については, 明らかなものがないように思われた.

3. Trypsin 投与による血漿線維素原量増加反応のヘマトクリット補正による吟味

Table 5.

The effect of the intravenous administration of Trypsin (0.1 g) to rabbit.

Animal No.	Trypsin 0.1 g administration Measurement	Time course			
		Before injection	20 min. after injection	2 hr. after injection	24 hr. after injection
13	Fibrinogen (mg/dl)	400	400	370	630
	Whole Plasmin (unit)	8.33	8.33	8.33	9.80
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)	(-)	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)	30	30	40	50
14	Fibrinogen (mg/dl)	400	400	360	560
	Whole Plasmin (unit)	9.52	10.72	9.52	8.33
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)	(-)	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)	30	30	30	50

Table 6.

The effect of the intramuscular administration of Trypsin (1 g) to rabbit (5)
The Fibrinogen content in the whole blood is adjusted by haematocrit.

Animal No.	Measurement & Trypsin administration	Date	1	2	3	4
101	Trypsin (1 g) given			↓		
	Fibrinogen in Plasma (mg/dl)		715		1020	1937
	Haematocrit (%)		39.5		43.	37.
	Fibrinogen in Blood (mg/dl)		436		584	1220
102	Trypsin (1 g) given			↓		
	Fibrinogen in Plasma (mg/dl)		430		1050	1260
	Haematocrit (%)		34.5		34.	32.
	Fibrinogen in Blood (mg/dl)		281		693	856

Table 7. The effect of the peroral administration of Thyroidgland-powder (0.1 g) to rabbit.

Animal No.	Measurement & Thyroidgland-powder 0.1 g administration	Date	1	2	3	4	5	6	7	8
15	Thyroidgland-powder given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		300		300		350			390
	Whole Plasmin (unit)		13.88		13.88		15.87			
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)		(-)			
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)			(-)
	Antitrypsin (unit)		30		30		30			30
16	Thyroidgland-powder given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		470		470		420			400
	Whole Plasmin (unit)		14.49		15.87		13.88			
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)		(-)			
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)			(-)
	Antitrypsin (unit)		30		40		30			30
17	Thyroidgland-powder given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		660		660		540			560
	Whole Plasmin (unit)		10.26		10.26		11.29			
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)		(-)			
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)			(-)
	Antitrypsin (unit)		80		90		70			80

前述の実験では, 被検血漿がクエン酸血漿として得られているので, もし頻回にわたる採血や Trypsin の投与などによって, 血球成分の減少がおこったと仮定すれば, クエン酸ナトリウム溶液の添加量が, 血漿線維素原量の測定値に対して著るしい影響を与える危険性が考えられ

る. そこで, 被検血漿を乾燥二重醋酸粉末添加血漿として分離し, 前述の実験と同様の実験を行い, 同時にヘマトクリット値を測定して全血中に含まれる線維素原量を求めた. その結果, 第6表にみる如く, Trypsin 1 g の筋注によって, クエン酸血漿の場合と全く同様な血中線維素原量増加反応が証明され, 前述の実験成績が正確であることが確認できた.

B. 甲状腺に関係のある諸薬剤の血漿線維素原量におよぼす影響と, Trypsin の作用に対するヨードの影響について

Trypsin の作用に拮抗する可能性のある物質をさがす目

乾燥甲状腺末 0.1 g をウサギに経口投与し血漿線維素原量，血中 Plasmin 及び Antitrypsin の量的変動を観察したが，第7表に示すように，その変動は認められなかった。

2. ヨードの血漿線維素原量におよぼす影響につ

Animal No.	Measurement & Potassium Iodide 0.5 g \ Date administration	1	2	3	4	5	6	7	8
18	Potassium Iodide given			↓		↓			
	Fibrinogen (mg/dl)	550			430		390		400
	Whole Plasmin (unit)	12.34			13.88		14.49		
	Lewis & Ferguson Test	(-)			(-)		(-)		(-)
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)			(-)		(-)		(-)
19	Antitrypsin (unit)	40			40		30		50
	Potassium Iodide given			↓	↓	↓			
	Fibrinogen (mg/dl)	1100			920		580		790
	Whole Plasmin (unit)	12.34			13.33		15.15		
	Lewis & Ferguson Test	(-)			(-)		(-)		(-)
20	Whole Blood Clotlysis Test	(-)			(-)		(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)	90			70		40		80
	Potassium Iodide given		↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)	1040		1000		600			800
	Whole Plasmin (unit)								
21	Lewis & Ferguson Test	(-)		(-)		(-)		(-)	(-)
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)		(-)		(-)		(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)	40		40		30			40
	Potassium Iodide given		↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)	520		520		480			480
22	Whole Plasmin (unit)								
	Lewis & Ferguson Test	(-)		(-)		(-)		(-)	(-)
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)		(-)		(-)		(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)	30		40		40			40
	Potassium Iodide given		↓	↓	↓				
22	Fibrinogen (mg/dl)	600		500		480			510
	Whole Plasmin (unit)								
	Lewis & Ferguson Test	(-)		(-)		(-)		(-)	(-)
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)		(-)		(-)		(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)	40		40		40			30

Animal No.	Measurement & Methiocil 0.1 g administration	Date	1	2	3	4	5	6	7	8
23	Methiocil given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		570		500		500			490
	Whole Plasmin (unit)		15.15		16.66		13.33			
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)		(-)			
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)			(-)
	Antitrypsin (unit)		50		90		50			50
24	Methiocil given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		840		1060		960			690
	Whole Plasmin (unit)		15.87		15.87		14.49			
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)		(-)			
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)			(-)
	Antitrypsin (unit)		90		90		90			80
25	Methiocil given			↓	↓	↓				
	Fibrinogen (mg/dl)		520		980		900			750
	Whole Plasmin (unit)		14.49		14.49		14.49			
	Lewis & Ferguson Test		(-)		(-)		(-)			
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)			(-)
	Antitrypsin (unit)		50		90		80			50

いて

ヨード・カリ 0.5 g を等モルの重炭酸ソーダ
とともにウサギに経口投与し、ヨードの作用を

観察したところ、第8表に示すように、大部分
の例では正常変動範囲内での血漿線維素原量減
少傾向を認め、第19例・第20例のようにもとも

Table 10. The effect of the administration of Potassium Iodide (0.5 g) with Trypsin (1 g) to rabbit.

Animal No.	Measurement & Potassium Iodide 0.5 g and Trypsin 1 g administration	Date	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26	Potassium Iodide given		↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	Trypsin given										
	Fibrinogen (mg/dl)		500		360		900		970		750
	Whole Plasmin (unit)		12.82				13.33				17.54
	Lewis & Ferguson Test		(-)				(-)				(-)
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)		(-)		(-)
27	Antitrypsin (unit)		50		50		90		100		90
	Potassium Iodide given		↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	Trypsin given										
	Fibrinogen (mg/dl)		370		320		900		800		530
	Whole Plasmin (unit)		12.82				11.11				8.33
	Lewis & Ferguson Test		(-)				(-)				(-)
28	Whole Blood Clotlysis Test		(-)	13 day (++)			(-)		(-)	13 day (+)	
	Antitrypsin (unit)		50		50		100		100		90
	Potassium Iodide given		↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	Trypsin given										
	Fibrinogen (mg/dl)		600		600		900		860		600
	Whole Plasmin (unit)		10.42				8.33				8.33
	Lewis & Ferguson Test		(-)				(-)				(-)
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)		(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		60		70		110		100		90

Table 11. The effect of the administration of Trypsin (1 g) with Ipsilon (1 g) to rabbit.

Animal No.	Measurement & Trypsin 1 g and Ipsilon 1 g administration	Date	1	2	3	4	5	6	7	8	9
29	Trypsin given		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	Ipsilon given										
	Fibrinogen (mg/dl)		340		760		750		510		330
	Whole Plasmin (unit)		9.25		8.33		8.33		8.33		8.33
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)		(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		40		80		110		100		90
30	Trypsin given		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	Ipsilon given										
	Fibrinogen (mg/dl)		380		960		920		510		450
	Whole Plasmin (unit)		11.49		8.33		8.33		8.33		8.33
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)		(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		50		80		110		100		90
31	Trypsin given		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	Ipsilon given										
	Fibrinogen (mg/dl)		240		990		1030		720		450
	Whole Plasmin (unit)				8.33				8.33		
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)		(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		20		80		90		90		60
32	Trypsin given		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	Ipsilon given										
	Fibrinogen (mg/dl)		260		900		690		420		340
	Whole Plasmin (unit)				15.15		8.33		8.33		
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)		(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		10		80		90		80		50
33	Trypsin given		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	Ipsilon given										
	Fibrinogen (mg/dl)		520		820		730		420		430
	Whole Plasmin (unit)		15.87		12.34		8.33		8.33		
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)		(-)		(-)		(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		20		110		90		80		70

Table 12. The effect of the administration of Ipsilon (3 g) with Trypsin (1 g) to rabbit.

Animal No.	Measurement & Ipsilon 3 g and Trypsin 1 g administration	Date	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
34	Ipsilon given		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	Trypsin given												
	Fibrinogen (mg/dl)		380			370			760		520		320
	Whole Plasmin (unit)					8.33			8.33		8.33		8.33
	Lewis & Ferguson Test					(-)			(-)		(-)		(-)
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)			(-)			(-)		(-)		(-)
35	Antitrypsin (unit)		20			30			90		50		50
	Ipsilon given		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	Trypsin given												
	Fibrinogen (mg/dl)		250			250			940		250		290
	Whole Plasmin (unit)					8.33			8.33		8.33		8.33
	Lewis & Ferguson Test		(-)			(-)			(-)		(-)		(-)
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)			(-)			(-)		(-)		(-)
	Antitrypsin (unit)		40			30			90		50		50

と血漿線維素原量が多い例では、ヨードの投与によってその減少がみとめられた。第19例では Antitrypsin 量も血漿線維素原量の変動に平行して増減した。血中 Plasmin 量については有意の変動を認めなかった。

3. メチオジールの血漿線維素原量におよぼす影響について

メチオジール 0.1 g をウサギに経口投与し、第9表の結果を得た。血漿線維素原量および Antitrypsin 量は、メチオジール投与によって増加するように思われるが明らかではない。血中 Plasmin 量には変動は認められなかった。

4. Trypsin の作用に対するヨードの影響について

Table 13.

The effect of the intramuscular administration of Plasmin (5 ml) to rabbit.

Animal No.	Measurement	Plasmin 5 ml administration	Time course		
			Before injection	90 min. after injection	24 hr. after injection
36	Fibrinogen (mg/dl)		760	750	720
	Whole Plasmin (unit)		9.80	14.49	10.74
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)		90	80	80
37	Fibrinogen (mg/dl)		390	340	410
	Whole Plasmin (unit)		9.80	15.15	8.33
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)		40	40	40

Table 14.

The effect of the intramuscular administration of Human Serum (5 ml) to rabbit.

Animal No.	Measurement	Human Serum 5ml administration	Time course		
			Before injection	90 min. after injection	24 hr. after injection
38	Fibrinogen (mg/dl)		300	260	360
	Whole Plasmin (unit)		14.49	15.87	15.87
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)		30	20	20
39	Fibrinogen (mg/dl)		300	300	310
	Whole Plasmin (unit)		9.00	10.74	12.82
	Whole Blood Clotlysis Test		(-)	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)		50	40	30

あらかじめ、ヨード・カリ 0.5 g を等モルの重炭酸ソーダとともに経口投与したウサギに、Trypsin 1 g 筋注を併用して、血漿線維素原量、血中 Plasmin 量及び Antitrypsin 量の変動を観察した。第10表にみられるように、Trypsin 筋注による血漿線維素原量と Antitrypsin 量の増加は、ヨードによって拮抗されなかった。また、第27例においては、ヨードによって Whole Blood Clotlysis Test 陽性となったが、Trypsin 併用で陰性化し、その中止によって再び陽性化するのがみとめられた。

D. Trypsin の作用に対するイプシロン・アミノ・カプロン酸の影響について

Trypsin 1 g を4日間ウサ

ギ臀筋内に注射し, 第3実験日から5% イブシロン 10 ml を朝晩各1回静脈注射した. 結果は第11表に示した通りで, Trypsin 筋注による血漿線維素原量と Antitrypsin 量の増加は, イブシロンによっては維持することができず, Trypsin 投与の中止とともに旧に復する傾向を示した.

次に, イブシロンをあらかじめ与えてから, これに Trypsin 1g 筋注を併用してみたが, イブシロンのみでは血漿線維素原量も Antitrypsin 量も増加せず, Trypsin 併用後の実験成績は, 前実験の場合と全く同様であった. その結果は第12表に示した. なお, イブシロンはその効果を期するため大量用いることとし, 5% 20 ml を朝静注し, 20% 10 ml を晩腹腔内に注入した.

E. Plasmin 投与の血漿線維素原量におよ

ぼす影響について

1. Plasmin を筋注した場合

ヒト血清 5 ml に Streptokinase 10,000 u. を加えたものを Plasmin 溶液としてウサギ臀筋内に注射し, 血漿線維素原量, 血中, Plasmin 量及び Antitrypsin 量の変動を観察した. 結果は第13表に示す通りである. 即ち血漿線維素原量と Antitrypsin 量に変動はなく, 血中 Plasmin 量の変動は一過性であった.

なお対照として, ヒト血清のみ 5 ml 筋注した結果は第14表の通りで, 第39例で Antitrypsin 量の減少を認めた他には変化がなかった.

次に, Plasmin の大量筋注の効果をみる目的で, ヒト血清 20 ml に Streptokinase 10,000 u. を加えたものを筋注し, その作用を観察した. 結果は第15表にみられるように, Plasmin の大

Table 15. The effect of the intramuscular administration of Plasmin (20 ml) to rabbit.

Animal No.	Time course	Before injection	90 min. after injection	2 nd Day	3 rd Day	4 th Day	5 th Day
	Measurement & Plasmin 20 ml administration						
40	Plasmin given	↓		↓			
	Fibrinogen (mg/dl)	620			770		540
	Whole Plasmin (unit)	17.09			16.66		
	Lewis & Ferguson Test	(—)			(—)		
	Whole Blood Clotlysis Test	(—)			(—)		
41	Antitrypsin (unit)	30			100		30
	Plasmin given	↓		↓			
	Fibrinogen (mg/dl)	280			680		340
	Whole Plasmin (unit)	11.11			13.88		
	Lewis & Ferguson Test	(—)			(—)		
42	Whole Blood Clotlysis Test	(—)			(—)		
	Antitrypsin (unit)	20			100		30
	Plasmin given	↓		↓			
	Fibrinogen (mg/dl)	350			700		550
	Whole Plasmin (unit)	9.80			10.1		
43	Lewis & Ferguson Test	(—)			(—)		
	Whole Blood Clotlysis Test	(—)			(—)		
	Antitrypsin (unit)	20			80		40
	Plasmin given	↓					
	Fibrinogen (mg/dl)	310	360	530			
44	Whole Plasmin (unit)	12.34	12.82	11.90			
	Lewis & Ferguson Test	(—)	(—)				
	Whole Blood Clotlysis Test	(—)	(—)				
	Antitrypsin (unit)	20	20	50			
	Plasmin given	↓					
45	Fibrinogen (mg/dl)	330	330	630			
	Whole Plasmin (unit)	12.82	8.33	9.00			
	Lewis & Ferguson Test	(—)	(—)				
	Whole Blood Clotlysis Test	(—)	(—)				
	Antitrypsin (unit)	20	20	40			
46	Plasmin given	↓					
	Fibrinogen (mg/dl)	210	280	480			
	Whole Plasmin (unit)	8.33	8.33	8.33			
	Lewis & Ferguson Test	(—)	(—)				
	Whole Blood Clotlysis Test	(—)	(—)				
47	Antitrypsin (unit)	30	20	50			

量筋注によっても血漿線維素原量やAntitrypsin 量の減少は認められず、かえって第2実験日以後にその増加が認められ、Plasmin 投与の中止によって旧に復する。

しかしながら、対照として、ヒト血清のみ 20 ml を筋注した場合にも、第16表に示すように、第2実験日に血漿線維素原量とAntitrypsin 量の増加が認められたので、この現象は恐らく

Table 16.

The effect of the intramuscular administration of Human Serum (20 ml) to rabbit.

Animal No.	Measurement & Human Serum 20 ml administration	Date	
		1	2
46	Human Serum given	↓	
	Fibrinogen (mg/dl)	380	530
	Whole Plasmin (unit)	8.33	8.33
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)	(-)
47	Antitrypsin (unit)	20	40
	Human Serum given	↓	
	Fibrinogen (mg/dl)	280	460
	Whole Plasmin (unit)	8.33	8.33
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)	30	50

Table 17.

The effect of the intravenous administration of Plasmin (10 ml) to rabbit.

Animal No.	Measurement	Time course			
		Before injection	20 min. after injection	2 hr. after injection	24 hr. after injection
48	Fibrinogen (mg/dl)	300	200	200	460
	Whole Plasmin (unit)	8.33	16.66	8.33	11.90
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)	60 min. (卅)	150 min. (卅)	(-)
	Antitrypsin (unit)	30	20	20	50
49	Fibrinogen (mg/dl)	460	400	370	700
	Whole Plasmin (unit)	8.33	9.00	10.10	8.33
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)	40 min. (卅)	60 min. (卅)	(-)
	Antitrypsin (unit)	40	30	30	60

Table 18.

The effect of the intravenous administration of Human Serum (8 ml) to rabbit.

Animal No.	Measurement	Time course			
		Before injection	20 min. after injection	2 hr. after injection	24 hr. after injection
50	Fibrinogen (mg/dl)	470	440	440	560
	Whole Plasmin (unit)	9.52	14.49	17.54	14.49
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)	(-)	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)	30	30	30	50
51	Fibrinogen (mg/dl)	380	410	380	480
	Whole Plasmin (unit)	8.33	11.49	14.49	13.33
	Whole Blood Clotlysis Test	(-)	(-)	(-)	(-)
	Antitrypsin (unit)	30	30	30	60

ヒト血清の作用によるものと考えられる。

Plasmin 大量筋注による血中 Plasmin 量の変動には、一定のものが無いように思われた。

2. Plasmin を静注した場合

ヒト血清 10 ml に Streptokinase 10,000 u. を加えたものを Plasmin 溶液として、ウサギの耳静脈に注射し、血漿線維素原量、血中 Plasmin 量及び Antitrypsin 量の変動を観察した。結果は第17表の通りである。また、対照として、ヒト血清のみ 8 ml を静注した場合の結果を第18表に示した。

Plasmin 静注後20分及び2時間の血液においては、著明な凝血の溶解が認められ、また血漿線維素原量も減少した。しかしながら、実験第2日には Whole Blood Clotlysis Test は (-) となり、血漿線維素原量及び Antitrypsin 量は増加した。Whole Plasmin 値の変動は不規則であった。

対照においては、凝血の溶解も血漿線維素原量の減少も認められなかった。また、実験第2

日には、正常変動範囲内における血漿線維素原量の増加及び Antitrypsin の増加が認められたので、筋注の場合と同様に、実験第2日における血漿線維素原量及びAntitrypsin 量の増加は、Plasmin の作用によるものではなく、ヒト血清の作用によるものと思われる。

IV. 考 按

今日まで、Trypsin は蛋白溶解酵素として Plasmin に類似した作用をもつものと考えられて来ている。

Lewis & Ferguson¹²⁾は、Trypsin が犬の Plasmin 系を活性化させること、ヒトの Plasmin 系に対しても少くとも部分的にはこれを活性化さ

せる作用のあることを報告した. Astrup & Sterndorff¹³⁾も, TrypsinはPlasmin系の activator として作用すると述べており, Kocholaty ら¹⁴⁾は, ヒト及び牛の Plasminogenに Trypsin を加えて加温したところ, その線維素溶解作用が増強されたことを報告した. Ambrus ら¹⁵⁾は, 犬及びウサギに Trypsin を連続投与し, その血漿線維素原量が減少するのをみとめたとしている. また, Shulman¹⁶⁾は, チフス・ワクチンを静注して血漿線維素原量を増加させた血清は, Trypsin に対する抑制能が増強されることを示した. Trypsin 療法はこうした作用を臨床に応用したものであり, Trypsin は炎症局所及び血中の線維素を溶解させ, これが炎症の快復に役立つものと考えられて来た.

しかしながら, 私の実験成績は, このような従来の概念とは明らかに相反する結果をしめした.

即ち, Trypsin を筋注しても, 線維溶解現象は全くみとめられなかったばかりか, 却って, Trypsin を投与した翌日以降には血漿線維素原量や Antitrypsin 量の増加するのがみとめられた. Trypsin 投与量をへらして 0.01 g という少量にしても, その作用にかわりなかったことは注目し値いする.

Trypsin を投与すると, 一たん血漿線維素原量が減少したのち, そのリバウンド現象として投与翌日に血漿線維素原量の増加を来すのではないだろうかという想像も, 実験の結果, 全く否定された.

静注による Trypsin 投与でも, 筋注の場合と同様の成績が証明された.

また, Trypsin 投与によってWhole Plasmin 値, Lewis & Ferguson Test, Whole Blood Clotlysis Test には有意の変動を認めることができず, 従って, Trypsin 投与によって, 実験動物の Plasmin 系が活性化されるとは考えられなかった.

この成績から, 私は, Trypsin と Plasmin の作用について再検討する必要があると感じて, 更に若干の実験を行った.

即ち, Trypsin 投与による血漿線維素原量及び Antitrypsin 量の増加が, もし Plasmin 系の変動と何らかの関係があるとするならば, Plasmin 系を活性化又は抑制する物質を Trypsin と併用投与した場合, Trypsin の示す血漿線維素原量及び Antitrypsin 量の増加作用は, 拮抗又は維持増強されるのではないかと想像して, 次のような実験を行った.

まづ, Plasmin 系を活性化する物質をさがす目的で, 甲状腺に關係する諸薬剤が, 血漿線維素原量にいかなる影響をおよぼすかを観察した. この点について, Ungar ら¹⁷⁾は, 脳下垂体の関与のもとに, 甲状腺が Plasmin 系に対して微妙な影響を与えていることを報告しており, また, 岡本ら¹⁸⁾はヨードが Plasmin 系を活性化することを指摘している. 私の実験成績では, 甲状腺末は Plasmin 系に何らの影響も与えず, メチオジールは血漿線維素原量を増加させるかの如き感じがあったのに反して, ヨード・カリ投与では血漿線維素原量や Antitrypsin 量の減少を認める例があることが明らかにされた.

そこで, あらかじめヨード・カリを投与したウサギに, Trypsin を筋注してみたところ, Trypsin の血漿線維素原量および Antitrypsin 量増加作用は, ヨードによって拮抗されなかった. のみならず, ヨードの投与によって Whole Blood Clotlysis Testが陽性化した例に対して, Trypsinを投与するとそれが陰性化し, Trypsin 投与の中止とともに再び陽性化した事実さえ認められた.

次に, Antiplasmin 様作用物質であるイブシロン・アミノ・カプロン酸と Trypsin の併用投与を行ったが, Trypsin 投与によってひきおこされた血漿線維素原量及び Antitrypsin 量の増加は, イブシロン投与によっては維持することが出来ず, Trypsin 投与を中止すると, イブシロン投与を続けていても血漿線維素原量および Antitrypsin 量は減少した. また, あらかじめ大量にイブシロンを投与した場合も, イブシロンのみでは血漿線維素原量や Antitrypsin 量の増加はおこらず, Trypsin を併用するとはじめ

でその増加が認められた。

最後に、私は、Plasmin を投与して血漿線維素原量などの変動を追跡し、これと Trypsin 投与の場合の成績とを比較した。

Miller ら¹⁹⁾は、ウサギに 10 万 u. の Streptokinase を静注し 5 分後に採血したところ、血液は一たん凝固して 2 分後に溶解したことを報告した。岡本ら²⁰⁾は、犬にヒト血清 50 ml を静注し、一定時間後に Streptokinase 10 万 u. を静注して Plasmin の活性値を上昇させ、出血傾向を増大させることに成功した。私は、ヒト血清にあらかじめ Streptokinase 1 万 u. を加えたものを Plasmin 溶液として用い、その作用を観察した。

Plasmin を筋注で用いた場合には、相当大量に投与しても線維素溶解現象はおこらなかったが、これを静注したところ著明な線維素溶解現象がひきおこされた。投与翌日には、Trypsin 投与の場合と同様に、血漿線維素原量や Antitrypsin 量の増加が認められたが、対照実験として行ったヒト血清のみの投与でも同様の現象が認められたので、これは Plasmin の作用とは考え難い。

また、Plasmin を投与しても、Whole Plasmin 値、Lewis & Ferguson Test、Whole Blood Clotlysis Test には有意の変動が認められず、従って、Plasmin 投与によって、実験動物自体の Plasmin 系が活性化したとは考えられなかった。

以上の実験成績からみて、Trypsin と Plasmin の線維素原に対する作用は必ずしも同質のものとは考え難く、また、Trypsin 投与によっておこる血漿線維素原量及び Antitrypsin 量の増加は、Plasmin 系とは無関係の現象であると考えられる。

更に、Trypsin 投与の場合のみならず、Plasmin を投与した場合でさえも、筋注では線維素溶解現象はおこらず、また、静注によって線維素溶解現象をおこさせても、実験動物自体の Plasmin 系が活性化されることは証明されなかった。

従って、今日まで、一口に Trypsin-Plasmin 療法と称して、蛋白溶解酵素を投与すること、或いはその作用の増強をはかることが治療上有効であると考えられて来たことについては、極めて大きな疑問があるといわなければならない。

Kay ら²¹⁾が、犬の実験的腹膜炎において、死亡例には血漿線維素原量の減少を認めたものが多いこと、Trypsin 投与によって Antiproteolytic activity を高めた群では、著しく死亡率が低下した事実を示したことは、私の実験成績と対照して興味深いものがあり、今後、あらためて検討を加うべき問題を含んでいると云えよう。

V. 総 括

ウサギを用いて、Trypsin 投与の血漿線維素原量、血中 Plasmin 量及び Antitrypsin 量におよぼす影響を観察し、Plasmin 投与の場合のそれと比較した。

1. Trypsin は筋注・静注の如何を問わず、また投与量の多少に拘らず、血漿線維素原量と Antitrypsin 量を増加させる。Trypsin 投与によって実験動物の Plasmin 系が活性化する事実は認められない。

2. Trypsin 投与によっておこる血漿線維素原量と Antitrypsin 量の増加は、ヨードによっては拮抗されず、イブシロンによっては維持されない。

3. Plasmin は筋注によっては線維素溶解現象をおこさないが、静注すれば明かな線維素溶解現象をひきおこす。

4. 以上のことから、Trypsin と Plasmin の線維素原に対する作用は必ずしも同質のものではなく、また、Trypsin 投与による血漿線維素原量と Antitrypsin 量の増加は、Plasmin 系とは無関係の現象と考えられる。

5. 蛋白溶解酵素を投与すること、或いはその作用を増強させることが、治療上有効であるとする従来の概念は再検討を必要とする。

御指導、御校閲を賜りました横浜市衛生研究所長秋元寿恵夫博士、神戸医科大学生理学第 1 講座岡本彰祐

教授に、心からお礼申し上げます。

文 献

- 1) Connel, J. F. and Rousselot, L. M. (1957) The evaluation of anti-inflammatory drugs in surgical lesions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **68**, ART 1, 155
- 2) Innerfield, I. (1957) The anti-inflammatory effect of parenterally administered proteases. *Ibid.* 167
- 3) Kryle, L., Arnoldi, C. and Kupperman, H. S. (1957) The therapeutic effectiveness of trypsin in the treatment of thrombophlebitis. *Ibid.* 178
- 4) Silbert, N. E. (1957) Intramuscular trypsin in chronic chest diseases. *Ibid.* 238
- 5) Roetting, L. C., Reiser, H. G., Habeeb, W. and Mark, L. (1952) The use of trypsin in chest disease. *Dis. of. Chest.* **21**, 245
- 6) 藤井良知・宮尾益英・川崎憲一・南谷幹夫・永松一明 (1953) 蛋白分解酵素製剤の小児科領域における応用 *最新医学* **8**, 549
- 7) Gramm, H. C. (1921) A new method for the determination of the fibrin percentage in blood and plasma. *J. Biol. Chem.* **49**, 279
- 8) 守屋美喜雄・山田純子・石井昭実 (1960) Gramm の秤量法による血漿線維素原量の正常値と病的値の検討 *衛生検査* **9**, 197
- 9) 岡本歌子・井口 豊・横井弥毅男 (1960) ヒト血清の Whole Plasmin 値の測定法と測定値の動揺範囲 *綜合医学* **17**, 665
- 10) Lewis, J. H. and Ferguson, J. H. (1950) Studies on a proteolytic enzyme system system of the blood. I. Inhibition of Fibrinolysin. *J. Cl. Invest.* **29**, 486
- 11) 和合平之助 (1929) Fuld-Gross 氏の血清抗トリプシン作用の測定法に対する予の改良法 *東京医事新誌* **2609**, 261
- 12) Lewis, J. H. and Ferguson, J. H. (1952) Studies on a proteolytic enzyme of the blood. V. Activation of Fibrinolysin by Trypsin. *Am. J. Physiol.* **170**, 636
- 13) Astrup, T. and Sterndorff, I. (1952) Fibrinolytic activity of tissue extracts and Trypsin. *Nature.* **170**, 981
- 14) Kocholaty, W., Ellis, W. W. and Jensen, H. (1952) Activation of Plasminogen by Trypsin and Plasmin. *Blood.* **7**, 882
- 15) Ambrus, J. L. Ambrus, C. M., Back, N., Sokal, J. E. and Collins, G. (1957) Clinical and experimental studies on fibrinolytic enzymes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **68**, ART 1, 97
- 16) Shulman, N. R. (1952) The concurrence of changes in Fibrinogen concentration with changes in Trypsin inhibition. *J. Exp. Med.* **95**, 605
- 17) Ungar, G., Damgaard, E. and Hummel, F. P. (1951) The Fibrinolysin-Antifibrinolysin system in serum. Mechanism of its endocrine control. *Endocrinology.* **49**, 805
- 18) 岡本彰祐・塚田裕三 (1951) 線維状蛋白質の生理学的研究 *慶応医学* **28**, 295
- 19) Miller, J. M., Robinson, D. R., Jackson, D. A. and Collier, C. S. (1959) Reversal by Ipsilon of lytic system in blood stream produced in rabbit by Streptokinase. *A. M. A. Arch. Surg.* **78**, 33
- 20) Okamoto, S., Nakajima, T., Okamoto, U., Watanabe, H., Iguchi, Y., Igawa, T., Chien, C. C. and Hayashi, T. (1959) Suppressing effect of Ipsilon on bleeding of dogs. *Keio J. Med.* **8**, 247
- 21) Kay, J. H. and Lockwood, J. S. (1947) The significance of inbalance of circulating fibrinolytic and antifibrinolytic factors in the course of the disease. *Surgery.* **21**, 155

γ -アミノ酪酸及びその誘導体のモルモット回腸に対する抗-アセチル

コリン, 抗-5-Hydroxytryptamine, 抗-ニコチン, 抗-ヒス

タミン作用に就いて 612.33:612.014.469:599.324

Antagonistic actions of γ -aminobutyric acid and its derivatives against acetylcholine, 5-hydroxytryptamine, nicotine and histamine have been observed in the guinea-pig ileum

腰野 二千雄 (KOSHINO-Fujio)*

Antagonistic actions of γ -aminobutyric acid and its derivatives against acetylcholine, 5-hydroxytryptamine, nicotine and histamine have been observed in the guinea-pig ileum. The details of the results will be reparted in English in another paper.

脳神経細胞内にのみ存在すると云われている γ -アミノ酪酸 GABA は、薬理作用として腸管の運動にも影響を与える事が知られた¹⁾²⁾。この作用の解明は GABA の脳生理学的役割の解明、又は神経薬理学的作用の問題とは直接の関係はないが、GABA と Receptor substance の結合を解明する上には、1つの補助手段となりうると云う点で意味がある。

当教室に於ては、この観点から GABA 及びその誘導体の腸管に対する作用を解明したが、著者は更に GABA 及びその誘導体の抗腸管刺激作用を追究し、GABA の腸管 Receptor substance に対する関係を明らかにしようと試みた。

I. 実験方法

実験には専ら別出モルモット回腸を用いた。実験方法については、別報³⁾にくわしく記載された。

試験物質の抗腸管刺激作用は次の如くにして検討した。即ち、まず試験物質を溶液に加え、その作用が最大に達するに十分な時間である約30秒の後、刺激剤を溶液に加えた場合と、刺激剤単独を加えた場合との反応の差を測定し

た。

1つの実験が終わった後、直ちに溶液は新鮮な Tyrode 液と交換し、1分間後再び液を交換し筋緊張が以前の準位に恢復するのを見て、次の測定を開始した。

本文に記載した濃度は全て終末濃度を用いた。GABA のエステル類は塩酸塩として、又 N-Trimethyl誘導体は沃北物又は塩化物を、イソニコチン酸の Methylester は燐酸塩、アセチルコリンは塩化物、5-Hydroxytryptamine は Creatinine 化合物を、ヒスタミンは Dihydrochloride を使用したが、簡単化の故に本文には単に GABA-Methylester-hydrochloride の代りに GABA-Methylester と云う風に記載した。勿論濃度は塩としての濃度を記載した。アセチルコリン、5-Hydroxytryptamine、 γ -アミノ酪酸及びその誘導体に対して、夫々 ACh, 5-HT 及び GABA と云う略称を使用した。

II. 実験成績

GABA 及びその誘導体の抗-ACh 作用

5×10^{-10} - 10^{-9} mole/l の濃度の ACh の腸管筋緊張増加作用に対する GABA 及びその誘導体の作用を検討した。GABA の 10^{-4} mole/l の存在で ACh 作用は11例の平均で42%の減少を見た。併しながらGABAの抗-ACh 作用は標本によって非常にまちまちで、時に全然抗作用の見

* 東京医科大学生理学教室

Dept. Physiol., Tokyo Med. College

[昭和35年12月19日受付]

られない場合、又時には90%も抑制する場合もあった。

従って、以下記載する GABA とその誘導体の抗-ACh 作用の比較は常に同一標本を使用し、別々の標本で行なわれた GAGB と誘導体の作用を比較することはなかった。

GABA の抗-ACh 作用は、アミノ基の Me-

thylationによって減弱した。即ち、N-Methyl-GABA の抗-ACh 作用は GABA の約1/10に減少し、N-Dimethyl-GABA は 10^{-3} mole/l. の濃度でも殆ど抗-ACh作用なく、N-Trimethyl-GABA では却って ACh と協力作用を示した(第1図A)。

N-Acetyl-GABAの抗-ACh作用はN-Methyl-GABA よりも少し弱い、N-Phenyl-GABA に至っては N-Acetyl-GABA よりも遙かに弱くなった(第1図B)。

GABA のエステル類中、GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-methylester, N-Dimethyl-GABA-methylester, N-Trimethyl-GABA-methylester は強い緊張増加作用を示し、抗-ACh 作用は全然認められなかった。

興味あるのは、N-Methyl-GABA のエステル類の抗-ACh 作用であった。前述の如く、N-Methyl-GABA-methylester は抗-ACh 作用なく、又 N-Methyl-GABA-Ethylester も同様であったが、N-Methyl-GABA-butylester となると、強い抗-ACh 作用が出てきた(第2図)。このことは、N-Methyl-GABA-butylester の弛緩作用と共に興味ある事実と云わねばならぬ。

GABA のエステル類には、この外 N-

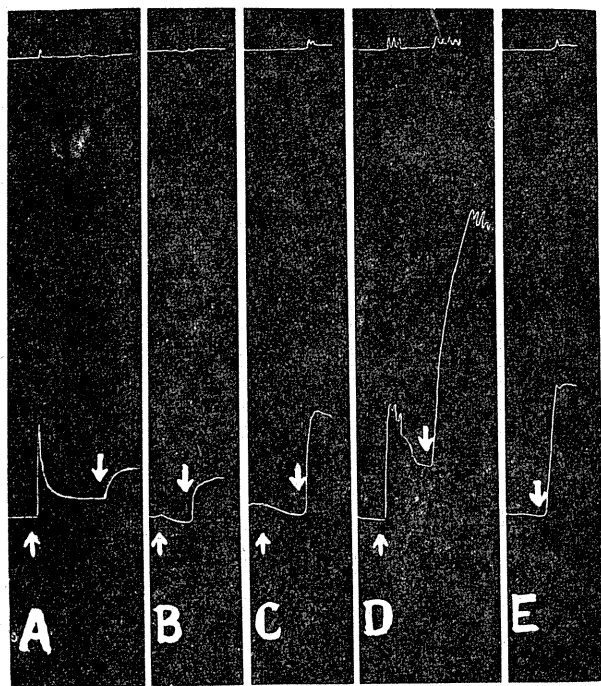


Fig. 1, A

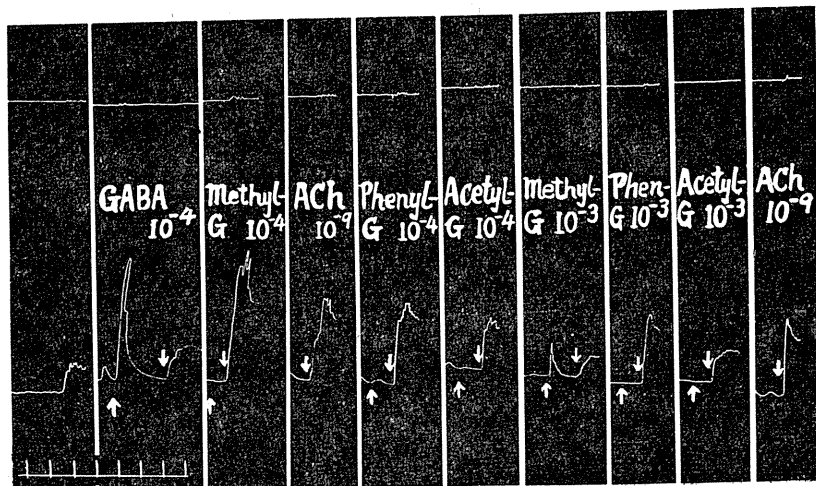


Fig. 1, B

Methyl-GABA-benzylesterとN-Phenyl-GABA-methylesterが抗-ACh作用を示した。これらも弛緩作用を呈し、弛緩作用の強いもの程抗-ACh作用が強いように思われた、処で、N-Methyl-GABA-benzylesterはN-Methyl-GABA-butylesterより少し弱い程度であり変らないが、共にN-Phenyl-GABA-methylesterよりは遙かに強い抗-ACh作用を示した。N-Phenyl-GABA-methylesterの抗-ACh作用はGABAより少し強い程度であった(第3図)。

一方、 γ -Amino- β -hydroxy-n-butyric acid(林の所謂GABOB)の抗-ACh作用はGABAに比し常に弱く、GABOB-Methylesterには抗-

ACh作用は認められなかった。

GABAのエステル類中、抗-ACh作用を呈する物質の代表として、N-Methyl-GABA-butylesterを選び、 10^{-10} mole/lのAChに対する抗-ACh作用と濃度の関係を検討した。その抗-ACh作用は濃度の対数にほぼ直線的に比例した。 1×10^{-5} mole/lで約50%抑制、 10^{-4} mole/lでは100%近くの抑制が認められた。Hobbiger¹⁾はGABAの抗-ACh作用は狭い濃度範囲でのみより濃度に比例しないことを発見して、GABAはAChと拮抗するものではないとの見解を発表した。併し、GABAが刺激作用と弛緩作用の両者を有することから考えて、この

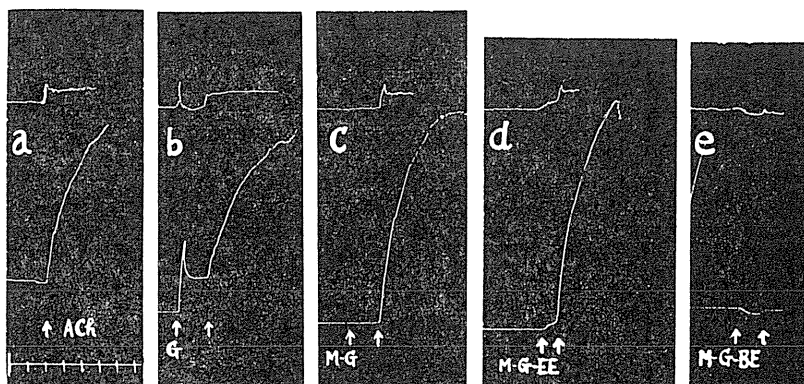


Fig. 2



Fig. 3

結果はむしろ当然であって彼の意見には賛成し難い。いづれにせよN-Methyl-GABA-butylesterはAChと拮抗して、抗-ACh作用を示すものと考えて矛盾はないように思われる。

ニコチン酸誘導体の抗-ACh作用

GABAと構造類似の環状化合物として、ニコチン酸とイソニコチン酸を選び、その抗-ACh作用を検討した。 10^{-3} mole/lのニコチン酸、イソニコチン酸は共に 5×10^{-5} mole/lのAChの作用には何等の影響も与えない。一方両者の

Methylesterは共にほぼ同一の抗-ACh作用を示し、その作用はGABAの約1/10程度であった(第4図)。

GABA及びその誘導体の抗-5-HT作用

井上等²⁾は、GABAの抗-5-HT作用が抗-ACh作用に比し著しく強いことを報告した。著者の実験では、 1.2×10^{-7} mole/lの5-HTの緊張増加作用は 10^{-4} mole/lのGABAで平均81%抑制された(10例の実験の平均)。

GABAのアミノ基のMethyl化は、その抗-

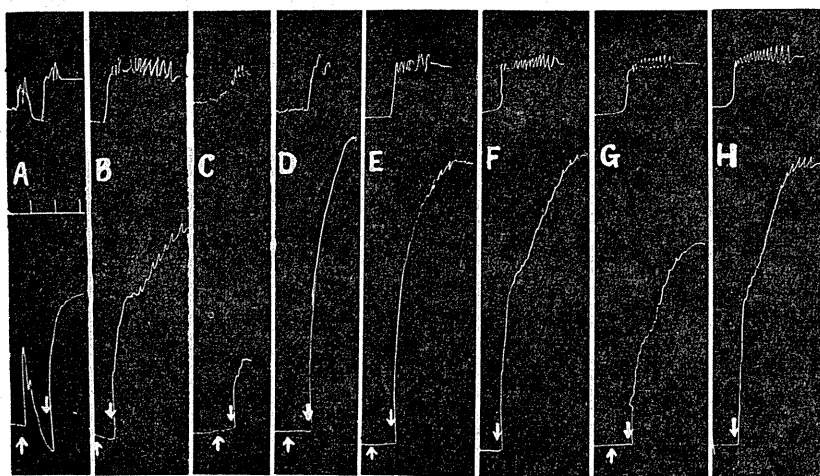


Fig. 4

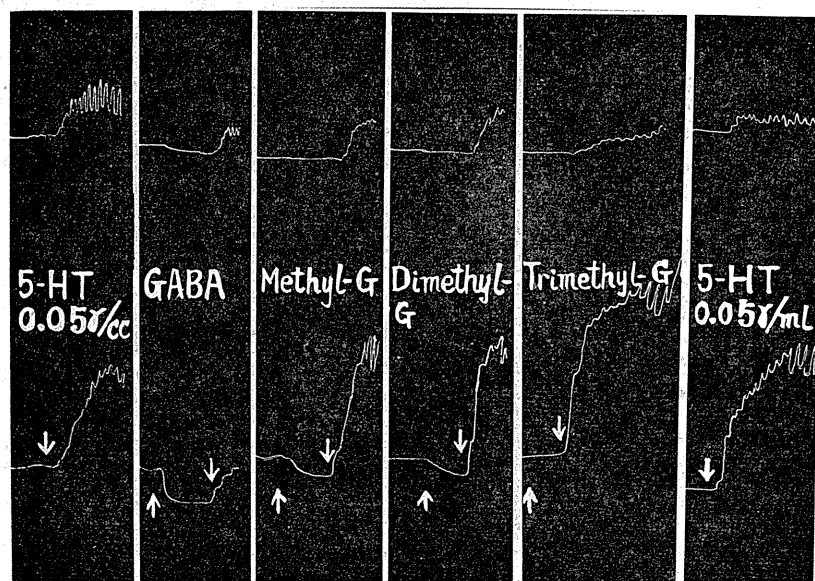


Fig. 5 A

5-HT 作用を著しく減弱した。N-Methylation による抗-5-HT 作用の減弱は抗-ACh 作用の場合よりも遙かに著明であった。N-Methyl-GABA は 10^{-3} mole/l で軽度の抗-5-HT 作用よりしめさず、N-Dinethyl-GABA は殆どその作用なく、N-Trimethyl-GABA、N-Phenyl-GABA、特に N-Acetyl-GABA はむしろ協力作用を示した (第 5 A 図、第 5 B 図)。

GABA のエステル類中、抗-5-HT 作用を示すものは抗-ACh 作用を示すものと同一であったが、興味のあるのはその作用が GABA と変らない事であった。即ち、N-Methyl-GABA-butylester、N-Methyl-GABA-benzylester は GABA と同程度の抗-5-HT 作用しか示さなかった。そして、N-Phenyl-GABA-methylester はむしろ GABA より抗-5-HT 作用は弱いのであった (第 6 図)。又、GABOB は常に GABA より弱い抗-5-HT 作用を示した (第 6 図、第 7 図)。

ニコチン酸誘導体の抗-5-HT 作用

ニコチン酸もイソニコチン酸も、 10^{-4} mole/l では抗-5-HT 作用をしめさなかったが、 10^{-3} mole/l では時に軽度の抗作用を示した。併し、両者の Methylester はもっと明らかな抗-5-HT を示し、イソニコチン酸の Methylesterの方がしばしば作用が強かった。

GABA 及びその誘導体の抗-ニコチン作用

GABA の抗-ニコチン作用も標本によりかなりの差異があった。大体に於て、GABA は 10^{-4} mole/l で時に $0.3 \mu\text{g/ml}$ (約 1.8×10^{-6} mole/l) のニコチンの緊張増加作用を完全におさえ、 10^{-3} mole/l では $0.5 \mu\text{g/ml}$ のニコチンの作用を約 50% 抑制すると云える。

GABA のアミノ基のメチル化では軽度の作用の減弱し

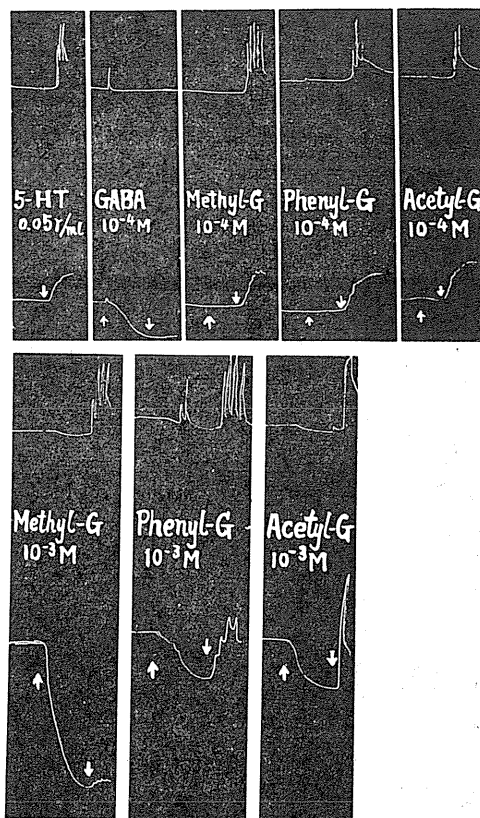


Fig. 5, B

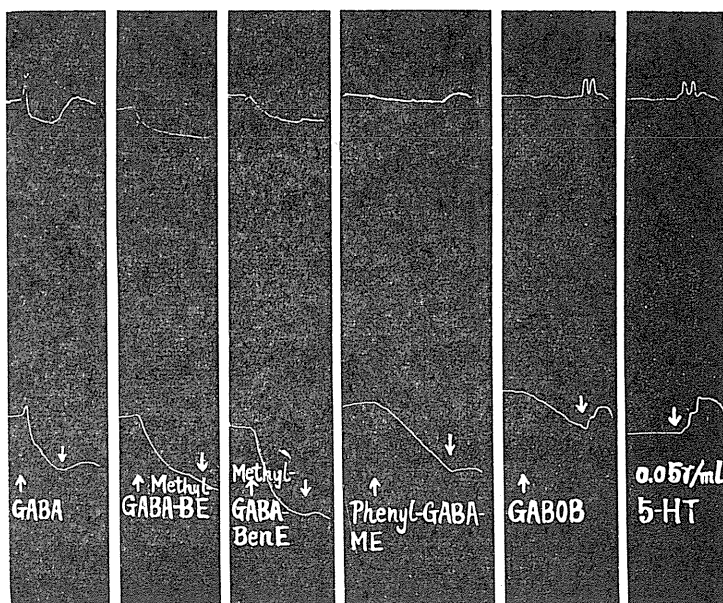


Fig. 6

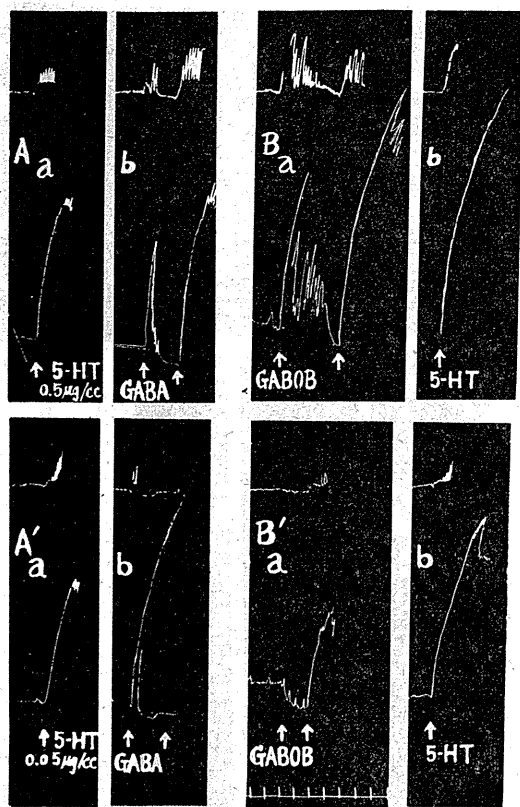


Fig. 7

か見られず、N-Phenylation では作用は殆ど変らなかった。N-Phenyl-GABAは時にはGABAより強い抗作用をしめす場合さえあった。N-Acetyl-GABAの抗-ニコチン作用が一般に一番弱かった (第8図)。

GABAのエステル類では、N-Methyl-GABA-butylester, N-Methyl-benzylester はGABAよりも遙かに強力な抗-ニコチン作用をしめた。また、N-Phenyl-GABA-methylester はGABAより軽度強い作用があった。一方、GABOBは抗-ニコチン作用に於てもGABAより常に弱い作用しか示さなかった (第9図)。

ニコチン酸誘導体の抗-ニコチン作用

0.5-1 $\mu\text{g/ml}$ のニコチンの緊張増加作用は、 10^{-3} mole/l のニコチン酸及びイソニコチン酸の存在では影響を受けなかった。併し、ニコチン酸メチールエステル 10^{-3} mole/l では53%、イソニコチン酸メチールエステル 10^{-3} mole/l では78%の抑制を受けた。どの実験例に於てもイソニコチン酸メチールエステルの方がニコチン酸メチールエステルより作用が強く、前者が後者より抗-ニコチン作用大なりと結論してよい。

ニコチン酸メチールエステル、イソニコチン酸メチールエステルの抗-ニコチン作用は抗-

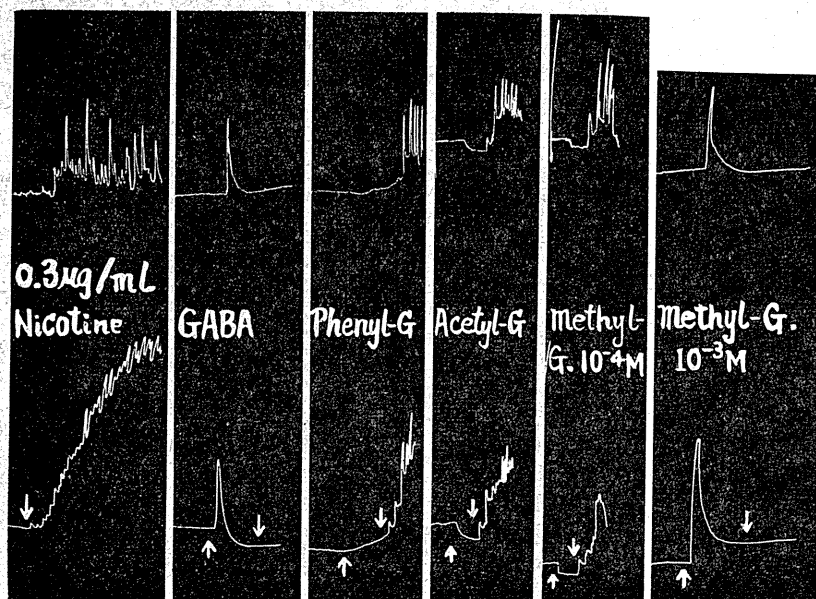


Fig. 8

ACh 作用, 抗-5-HT 作用に比し遙かに強力
で, 然も GABA の抗-ニコチン作用よりもしば
しば強力でさえあった (第10図). 従って, ニコ
チン酸メチールエステル, イソニコチン酸メチ
ールエステルの腸管作用では, これが最も重要
なものと云える.

GABA 及びその誘導体の抗-ヒスタミン作用

GABA は 10^{-4} mole/l で $0.05 \mu\text{g/ml}$ のヒス
タミンに対して, 拮抗作用をしめさなかった.

GABA は非常に弱い抗-ヒスタミン作用しか
示さないことは, 既に井上等²⁾ の指摘する処で
ある.

GABA 誘導体中では, N-Methyl-GABA-
butylester, N-Methyl-GABA-benzylester が
かなり強い抗-ヒスタミン作用をしめした. N-
Phenyl-GABA-methylester の作用は両者に比
し遙かに劣った (第11図).

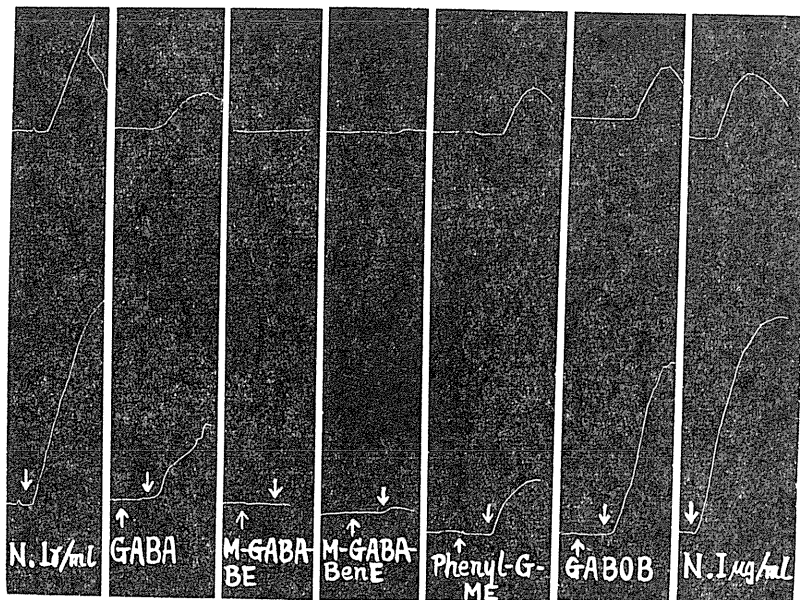


Fig. 9

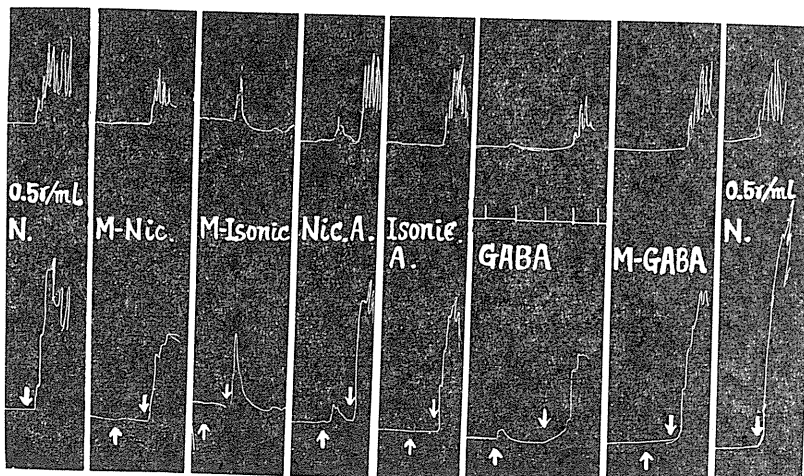


Fig. 10

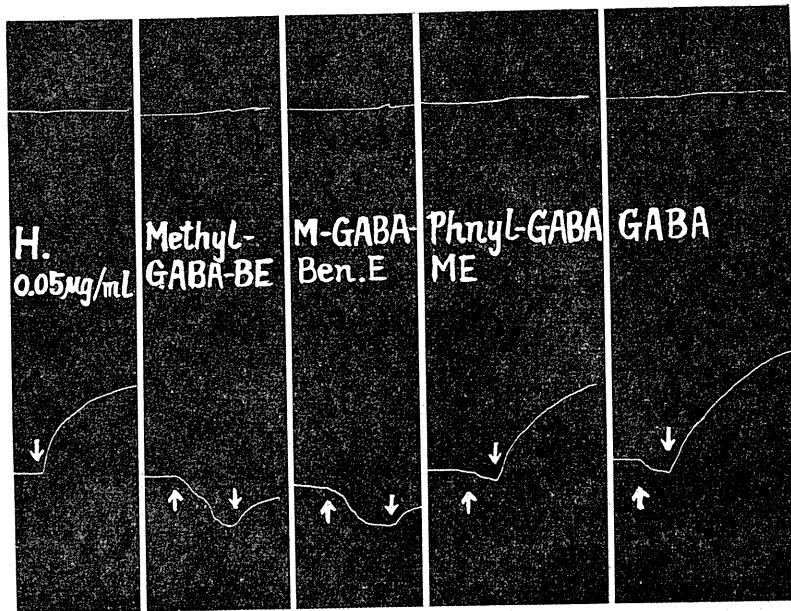


Fig. 11

Ⅲ. 考 察

GABAの抗-腸管刺激剤作用は、Hobbiger¹⁾⁴⁾及び井上等²⁾によって報告された。彼等の成績によると、GABAは抗-ACh作用、抗-5-HT作用、抗-ニコチン作用を有し、抗-ヒスタミン作用は極めて弱い。又、その作用中では抗-5-HT作用が最も強いと云う。著者の成績はほぼ彼等の成績と一致した。

処で、GABAがこのように種々の刺激剤に拮抗作用を呈するのは、如何なる機序によるのであろうか。

まず第1にGABAの種々の誘導体の拮抗作用をしらべて見ると、その作用の強弱の間には共通性もあるが、それにおとらず相違点も大きい。これはどう考えるべきかと云えば、当然の事ながらGABAの作用に於ては、その化学的構造があらゆる場合重要な意味を有していると同時に、刺激剤自体が極めて異なった構造を有していることから分るように、刺激剤の作用点が異なっており、従って、Receptor substanceが各刺激剤によって異なっている事を反映しているのである。

例えば、抗-ACh作用であるが、これはGABAの構造をAChと近ずければ近ずける程ACh様緊張増加作用を呈すること³⁾及びGABAのエステル類中になりに強力な抗-ACh剤が発見できることから、GABAの構造がAChのそれと軽度の類似性を有すると云う事によると思われる。こう云うと少し奇異に思うかも知れないが、AChがコリンエステラーゼと結合する時、陰陽両極が意味を有し、その距離が重要な因子であるとするWilson⁵⁾、Nachmansohn⁶⁾等の理論を考え合すならば首こうし得るのである。

又、抗-ニコチン作用であるが、これはむしろGABAの環状の誘導体と見做しうるイソニコチン酸の方に問題があり、イソニコチン酸のメチルエステルやニコチン酸のメチルエステルが、GABAよりも抗作用がしばしば強い事に注目すべきであろう。これ等の酸がニコチンの構成分子であるPyridineの誘導体であることから、軽度の抗-ニコチン作用を呈することはそう異とするに足りないだろう。

問題なのは、GABAの抗-腸管刺激剤作用中抗-5-HT作用が最も強く、然も現研究に使用

した誘導体には GABA 以上の抗-5-HT 作用を有するものがなかった事であろう。こうして GABA の特異な作用は抗-5-HT と云う事になるが、その機序に就いては尙不明である。

Gaddum と Picarelli⁷⁾によれば、モルモット回腸は 5-HT に対して 2 種の Receptor があり、その 1 つは Dibenzylamine で阻害される D-Receptor、他は Morphine で阻害を受ける M-Receptor である。GABA がこの Receptor のいずれを阻害するかははっきりしない。併し両者が脳内に存在し、然も大脳皮質に対しては類似的作用を呈することからも、この問題は興味を引くものがある。

IV. 総 括

GABA 及びその誘導体のモルモット回腸に対する抗刺激作用を検討した。

1. GABA の抗-ACh作用は弱く、標本による変動も大であった。11例の実験で、 5×10^{-10} - 10^{-9} mole/l の ACh の緊張増加作用は 10^{-4} mole/l の GABA で平均 42% 抑制された。

2. GABA の誘導体の N-Methyl-GABA の抗-ACh作用は GABA の約 1/10 で、N-Dimethyl-GABA は殆ど抗作用なく、N-Trimethyl-GABA はむしろ協力作用を呈した。

3. N-Acetyl-GABA の抗-ACh作用は N-Methyl-GABA より軽度に弱い、N-Phenyl-GABA の抗作用は遙かに弱かった。

4. GABA-Methylester, N-Methyl-GABA-methylester等は抗-ACh作用を呈さないが、N-Methyl-GABA-butylester, N-Methyl-GABA-benzylester は GABA よりも遙かに強力な抗-ACh作用をしめした。N-Phenyl-GABA-methylester も GABA より少し強い抗-ACh作用を有する。

5. アミノ基の水素を Methyl 基, Acetyl 基, Phenyl 基で置換した時、GABA の抗-5-HT 作用は抗-ACh作用の場合よりも減弱の度が劇

しかった。

6. N-Methyl-GABA-butylester, N-Methyl-GABA-benzylester は GABA と同程度の N-Phenyl-GABA-methylester は幾分弱い抗-5-HT 作用を示した。

7. GABA の抗-ニコチン作用も Methylation, Phenylation, Acetylation で減弱したが、抗-ACh作用の場合よりも軽度であった。

8. N-Methyl-GABA-butylester, N-Methyl-GABA-benzylester は GABA より遙かに強い、N-Phenyl-GABA-Methylester は少し強い抗-ニコチン作用を示した。

9. GABOB は上述の全ての作用が GABA の 1/2-1/3 であった。

10. ニコチン酸及びイソニコチン酸のメチルエステルは抗-ACh作用及び抗-5-HT作用は酸よりも強く、GABA の約 1/10 位であった。これらメチルエステルの抗-ニコチン作用は酸よりも強く、GABA よりも強かった。

11. GABA は抗-ヒスタミン作用は呈しなかったが、N-Methyl-GABA-butylester, N-Methyl-GABA-benzylester はかなり強力な抗-ヒスタミン作用を呈した。

12. GABA の抗刺激作用の機序に就いて論じた。

稿を終るに当り久保教授の御鞭撻と高橋助教授の御指導を深謝する。

文 献

- 1) Hobbiger, F. (1958) J. Physiol. **142**, 147
- 2) Inouye, A., Fukuya, M., Tsuchiya, K. & Tsujioka, T. (1960) Jap. J. Physiol. **10**, 167
- 3) Takahashi, H., Uchikura, K., Kumei, K. and Ikeda, O. (1960) Jap. J. Physiol. in press.
- 4) Hobbiger, F. (1958) J. Physiol. **144**, 349
- 5) Wilson, I. B. (1954) The mechanism of enzyme action. ed. by McElroy, W. D. and Glass, B. Baltimore P. 642
- 6) Nachmansohn, D. and Wilson, I. B. (1952) Advances in Enzymology. 12
- 7) Gaddum, J. H. and Picarelli, Z. P. (1957) Brit. J. Pharmacol. **12**, 323

脊 髄 神 經 節 中 の 神 經 細 胞 に つ い て 612.819.94

On the nerve cells in the spinal ganglia

中 西 政 周・西 中 弘
(NAKANISHI-Masakazu・NISHINAKA-Hiroshi)*

By making use of Nakanishi's method of morphological differentiation between somatic and autonomic nerve fibers which consists in staining the nerve by the osmic acid solution only for a short time (ca. 30 min.), we made an examination of various kinds of nerve cells in the spinal ganglia of toad. Excised spinal ganglion is stained with osmic acid for ca. 30 minutes, and then put into 6% acetic acid solution for one hour and teased out. As we can here differentiate easily in the teased specimen large dark coloured somatic nerve fibers from small pale coloured autonomic nerve fibers, and examine the nerve cells which are connected with these two kinds of nerve fibers. The results are as follows.

- 1) Larger cells are connected with large dark coloured somatic nerve fibers (Fig. 1). These can be regarded as afferent somatic neurones.
- 2) Smaller bipolar cells are connected with small pale coloured autonomic nerve fibers (Fig. 2). These can be regarded as afferent autonomic neurones.
- 3) Small pale coloured autonomic fiber divides itself into several branches each of which is connected with a nerve cell (Fig. 3, 4). This figure shows that the efferent autonomic preganglionic fibers in the posterior roots divides themselves into branches which are connected with the ganglion cells of postganglionic fibers.

Ⅰ. 序 言

体制, 自律兩種神経線維を形態的に識別する短時オスミウム酸染色(中西法)^{1a)1b)}によって, 西中²⁾はガマの脊髄の全ての後根中に自律神経線維が混在して居る事及びそれが混在の大約の比率も明らかにした. また西中³⁾や杉本⁴⁾はネコやウサギで脊髄後根中に自律神経線維が多数含まれることを中西法によって証明している. 更に西中⁵⁾, 大口等は之等の後根中に含まれる自律神経線維が遠心性か求心性かを決定する為に, ネコに於て脊髄神経の後根を脊髄と脊髄神経節との中間に於て切断して48-112日間の変性期間の後に, 上記の中西法を以て神経節より中心部の後根を調べて, 後根中の細小淡色の自律神経線維には遠心性のものと, 求心性のものと2種類が, 大きい濃染の求心性体制神経線維中に混在する事を証明した. 更に西中⁶⁾はガマ

で此等の後根中の遠心性自律神経線維の末梢介在神経細胞の所在が当該神経節中に在るかどうかを知らんとし, 脊髄神経節の上方と下方の後根の部分に含まれる自律神経線維数を計えてみた. そうして脊髄神経節の下方の後根部が上方の後根部よりも遙かに多数の自律神経線維を含むことを見たので, 後根中の遠心性自律神経線維に対する末梢介在細胞は少くとも一部分は脊髄神経節中に在ると結論した. Langley⁷⁾は後根に進入する求心性神経線維(当時は後根中に自律神経線維の証明はなされて居らなかった)に属する神経細胞は, 境界索の神経節中にはなくて, 脊髄神経節中に在ることを変性実験で証明して居るので, 西中, 大口等が後根中に発見した求心性自律神経線維に属する神経細胞も脊髄神経節中に在る事になる.

斯くして, 脊髄神経節中には求心性の体制神経に属する神経細胞の外に, 求心性自律神経に属する神経細胞と遠心性自律神経に属する末梢介在神経細胞の3種の神経細胞が在る筈である

* 大阪医科大学生理学教室
Dept. of Physiol., Osaka Med. College
[昭和35年12月24日受付]

と言うことが出来る。それで吾々は脊髄神経節中に此等3種の神経細胞が如可なる状況で混在するかを調べて見た。

Ⅱ. 実験方法

実験にはガマを用いる。脊髄神経節は第7, 8, 9脊髄神経節を使用する。上記の中西法で神経節中の神経線維と神経細胞を染色してから、神経節を破って神経線維と神経細胞との連絡を引きちぎれない様に針尖で注意深くほぐし標本を作って、神経線維をたぐって神経細胞を求める。神経節中の神経線維は上述の中西法で極めて明確に体制神経か自律神経かを識別することができるので、神経細胞はそれに連なる神経線維が体制神経か自律神経かによって、その細胞が自律神経性のものか、体制神経性のものかを決定することができる。なお此際出来るだけ神経細胞が神経線維から引きさかれない標本を得るには、勿論無理に力を加えてほぐし標本を作らないことが必要である。又ほぐし操作に習熟することが必要である。尚ほぐし操作を容易にする前処置として6% 醋酸液に上記の中西法で染色した神経節を約1時間作用せしめた後でほぐし標本を作る様にすれば、ほぐし易くなって標本作製上有効な方法である事を知った。この際醋酸に作用させる時間が長時間に亘るとほぐす際に線維や細胞が破壊されやすくなって不利である。又短時間に過ぎるとまたほぐしにくい。大体1時間から3時間位迄醋酸を作用させると有効である。然し時間の節約から概ね1時間でこれを行うのが良いと思う。尚、中西法で染色後、横断標本を作って調べてみたが、これでは線維と細胞の連絡を追求することの出来るような像を見ることが出来ない。どうしても此目的にはほぐし標本によらざるを得ない。

Ⅲ. 実験成績

斯くのごとくしてほぐし標本を作って調べると、大きく、濃染せる体制神経線維に連なる大きい双極性の細胞が認められた。これは求心性の体制神経細胞であると見なければならぬ

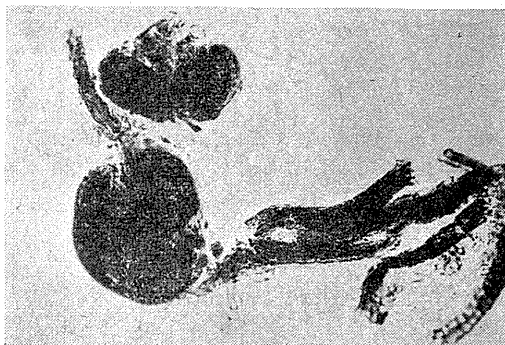


Fig. 1.
Bipolar cells of somatic afferent nerves in the spinal ganglion of Toad. Teased osmic acid specimen. ($\times 400$)

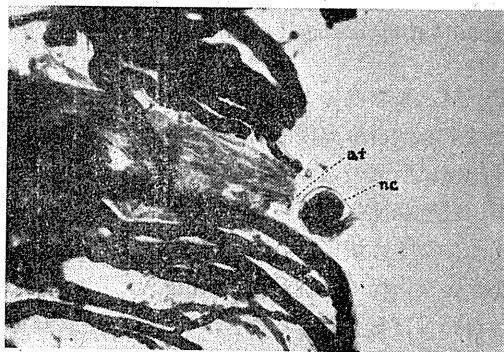


Fig. 2.
Large dark-coloured somatic afferent nerve fibers and small pale-coloured afferent autonomic fibers (af) in the spinal ganglion. One of the autonomic fibers is connected with a nerve cell (nc). This cell can be regarded as a bipolar autonomic afferent neuron. ($\times 400$)

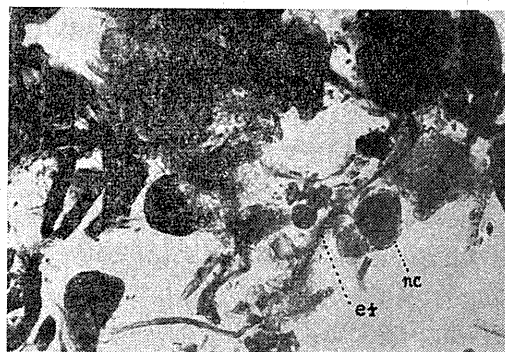


Fig. 3.
An autonomic (efferent) nerve fiber (ef) in the spinal ganglion divides itself into several branches, which are connected with nerve cells (nc) of post ganglionic fibers. ($\times 400$)

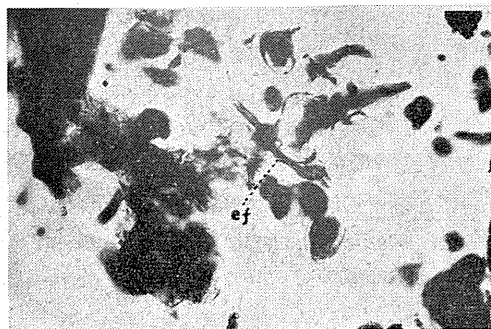


Fig. 4.

An autonomic (efferent) nerve fiber (ef) in the spinal ganglion of toad divides itself into several branches. The connection of these branches with the cells of post ganglionic fibers may have been pulled off by teasing. ($\times 400$)

(Fig. 1). また既に予想せる如く、自律神経細胞には求心性自律神経に所属のものと、遠心性自律神経に所属のものと2種類がある筈であるが、此神経節中に見られる自律神経性のものの1つは細く、淡染の有髓自律神経線維に連なる小さい双極性の細胞が在る (Fig. 2). 之は求心性自律神経細胞と見ることが出来る。更に自律神経細胞の他の種のもの、即ち後根から出る遠心性自律神経の節前線維が分枝して、それに節後線維所属の第2ノイロンが付着していると見るべきものが在る。即ち Fig. 3 は1本の淡染細小有髓の自律神経線維が数本に分枝して、これに神経細胞が付着している像を示している。之は節前線維が分枝して、それに節後線維所属の神経細胞が付着している像であると見ることが出来る。従ってこの神経細胞は遠心性自律神経に対する末梢介在細胞であると云うことが出来る。

既に西中⁶⁾は後根所属の自律神経が脊髄神経節の上方(後根)に於けるよりも、その下方の部分に於て遙かに線維が増加していることを中西法の染色によって後根中の自律神経線維の数を計えて明らかにした。この際求心性線維は介在細胞の前と後とで線維の増加はないと考えて、遠心性自律神経線維の節前線維は4-5本に分枝して節後線維所属の第2ノイロンに連なる

ことになろうと云うことを推定したが、上記の研究結果はその予想を形態的に確証したことになる。即ち Fig. 4 にも示すようにほぐし標本で見られた節前線維は4本の分枝をしめしている。

IV. 要 約

体制、自律兩種神経線維を形態的に識別する短時オスミウム酸染色(中西法)を用いて、ガマの脊髄神経節を染色し、これを6%醋酸液で約1時間作用せしめて後にほぐし標本作製して脊髄神経節内の神経細胞を調べた。此方法によって、脊髄神経節中には求心性自律神経所属の細胞の外に、求心性自律神経所属の細胞及び遠心性自律神経の分枝に連なる末梢介在細胞の存在する事を証明し得た。尙、神経節のほぐし標本作製によって介在神経細胞を決定するには6%醋酸液で前処置すると大層ほぐし標本作製上有利であることを知ったので今後此種の研究に利用し得るものと思う。

文 献

- 1) a) Nakanishi, M. (1932) Über den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die Skelettmuskeln. VI. Die regulatorischen (sympathische) Nervenfasern der Skelettmuskeln der Kröte. Keijo J. of Med. **3**, 562
b) 中西政周 (1958) 骨格筋の拮抗性交感神経司配 P. 110 永井書店
- 2) 西中 弘 (1959) 自律神経線維の脊髄よりの起源に就いて 第Ⅲ篇 日本生理誌 **21**, 722
- 3) 西中 弘 (1959) 自律神経線維の脊髄よりの起源に就いて 第Ⅱ篇 日本生理誌 **21**, 719
- 4) 杉本敏一 (1959) 体制、自律兩種神経線維の形態的識別法による諸末梢神経中の神経線維の研究 Ⅲ 日本生理誌 **21**, 710
- 5) 西中 弘・大口文雄 (1959) 脊髄後根中の自律神経線維の意義・後根変性実験 日本生理誌 **21**, 782
- 6) 西中 弘 (1959) 脊髄後根中の遠心性有髓自律神経線維の末梢介在神経細胞の所在に就いて 日本生理誌 **21**, 785
- 7) Langley, J. N. and W. H. Gaskell; The involuntary nervous system. Longmans, Green and Co. (1920) P. 17 より引用

凍死に対する抵抗性について 612.592

(凍死の本態に関する研究第1報)

Studies on the resistance to the cold death.
(Studies on nature of hypothermia. 1 st Report)

吉村 寿人・塩見 昭三・巻 幡 勝之・平松 茂辰
(YOSHIMURA-Hisato・SHIOMI-Syozo・MAKIHATA-Katsuyuki・HIRAMATHU-Shigetastu) *

In attempt to clarify the mechanism of cold death and resistance to cold, the authors investigated the surviving time, terminal rectal temperature and biochemical changes with rats in a glass box cooled with cold mixture (-10°C),

Results obtained are outlined as follows:

1) Under natural cold death, glycogen content in liver and muscle decreased and showed hypoglycaemia, elevated blood ammonia level, and high concentration of non-protein-nitrogen. Electrolytes concentration also underwent slight increased. The rectal temperature at cold death was 9.64°C .

2) It was demonstrated that administrated of chlorpromazine did not raised resistance to cold of rats so remarkably.

3) By pure oxygen inhalation, glycogen in liver and muscle was verified to be exhausted and the resistance to cold was not influenced by this treatment.

4) Inhalation of air containing 20% CO_2 prolonged distinctly the survival time and the rats cooled live until far lower rectal temperature (5.4°C). Glycogen in liver was not reduced so far as in the natural cold death, and blood sugar level was near normal ammonia concentration in blood was essentially the same before cooling. This effects of CO_2 inhalation were explained to be achieved by an inhibition of cold sensation, a promotion of ornithine cycle in liver which eliminated ammonia production, and a increasing of the excitability of respiratory center.

5) When the rats was cooled in a closed small box as was performed by Andjus et al., the rats died already at rectal temperature of 29.6°C , and glycogen in liver and blood sugar were well maintained near the normal levels. Ammonia concentration in blood was not increased. O_2 content in the box was analysed and its remarkable reduction was verified, while CO_2 content was elevated. Therefore, the rats was believed to have died already from asphyxia in a early stage of cooling.

6) From these facts, it was maintained that the cold death in natural condition (without any treatment during cooling) is effected not only by hypothermia, but also by exhaustion of energy sources in liver and muscle, and by abnormal protein metabolism, i. e. ammonia production etc.

1. 緒 言

最近外科手術に於いて低温麻酔法が広く応用されるようになり低体温の問題は一般臨床家により広く注目せられるに至った。これらの研究によれば低体温はクロールプロマゼンその他の

麻酔剤を併用することにより更に体温を低下せしめ容易に手術を達成することが出来、又これによって手術侵襲に対する諸々のストレス反応を除き手術の予後を良好にする事が出来る¹⁾。

しかして低温麻酔は体温を強く低下せしめる程効果が良好であることから非常に低い 26°C の低体温を用いて麻酔を行い、その蘇生に成功した例さえ報告されている²⁾。蘇生可能な低体温の限界が必要となり、実験的には Andjus らは

* 京都府立医科大学第1生理学教室
1st Dept. of Physiol., Kyoto Prefectural Univ. of Med.
〔昭和35年12月29日受付〕

2°C までの低体温に陥ったラットの蘇生に成功している³⁾。

しかるに従来報告された自然に発生した凍死では体温は 30°C 以下になると虚脱をおこし死亡するとされている⁴⁾。従って自然に発生する凍死と麻酔に用いられる低体温の間にはその進行の機転に何らかの差異があると考えられ、凍死はこれを単なる低体温と等しいとは見做し難い。そこで著者らは従来行なわれた低体温麻酔法乃至は非常な低体温よりの蘇生に際してとられた実験方法を追試しそれと同時に普通の寒冷曝露による凍死をきたしたものと間に如何なる差異があるや否やを検討し、凍死の本態について考察を加えんとした。このことはやがて凍死の予防や凍死患者の回復方法の改善に資する所が大きいであろう。

II. 実験方法

低体温をもたらす方法としては、吾が国でしばしば用いられるクロールプロマゼン(以下 Chlor-p と記す)を注射してから冷やす方法、Andjus らが行ったように一定の容器中に密閉し冷やす方法⁵⁾、更にその反対に容器全体のガスを炭酸ガスを多量に含む空気や純酸素にておきかえて冷却する方法等を用いて実験を行うことにした。そしてこれを自然凍死の場合とその死に到る経過や死亡時の血液性状、諸臓器の生化学的組成等を比較し凍死の原因につき考察せんとしたのである。

即ち被験動物としては体重の略等しい約 200 g のラット約30匹を用いてこれを上記の如き計画に基いて次の如き5群に分ち実験した。

第1群は薬剤を投与することなく又呼吸ガスは空気として動物を次に述べる方法により冷却したものであって、これは自然凍死に類するものとして無処置群と名付けた。第2群は体重 100 g 当り 0.5 mg の Chlor-p を冷却10分前に皮下注射したもの (Chlor-p 群)、第3群は冷却中20%の炭酸ガスを含んだ空気を呼吸せしめたもの (CO₂ 吸入群)、第4群は純酸素を吸入せしめつつ冷却を行ったもの (O₂ 吸入群)、第5

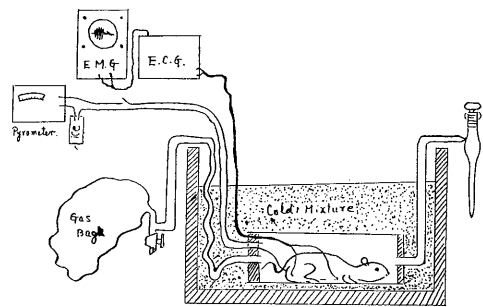


Fig. 1. Sketch of experimental apparatus.

群は密閉室内で空気を換えることなく冷却したもの(無換気群)である。

動物を冷却するためには Fig. 1 に示すような装置を作り、ビニール製の通気管を附した円筒状のガラス容器(容積 62.2 cm³)の中へラットを入れて、これを予め用意した -10°C の冷却槽内(ドライアイスとアルコール溶液を混和して作った寒剤を用いた)に浸し、ラットが死亡するまで冷却を行った。

冷却前及び冷却中は直腸温及びガラス容器内の温度を銅・コンスタンタン熱電計を用いて測定した。又心臓部位の胸部皮膚と左後脚に細い注射針をさし込みこれを銅線に接続して心電計に導き心電計の output を Braun 管(青木54-1型筋電計)に導いて、その ECG の動きを螢光板上に描かしめた。そして冷却中はこれによって心機能を絶えず観察し R 棘が1分以上現われない時をもっ心臓停止と判定した。

以上の如くして凍死せる動物はこれを死亡確定と同時に冷却槽より取り出し、直ちに開胸して右心房より採血し、又肝、左側副腎、四頭股筋の一部を切りとり、此等についてその生化学的性状を測定し、凍死に際する身体条件を比較し検討を行うこととした。

測定せる項目は、全血について血糖(Hagedorn-Jensen 法)、残余窒素(Rappaport 氏法)⁶⁾、アンモニア含有量(Conway 微量拡散法)⁶⁾、血清については Na, K (Lange の Flamephotometer にて測定)を測定した。けだしこれによって糖代謝、蛋白代謝、電解質代謝の概要をうかがわんとしたのである。一方肝、下肢筋のグ

リコーゲン含有量(脳糖原微量定量法)⁷⁾を測定して力源の有無を検討し、又副腎についてはそのホルモン含量と併行すると思われるビタミンC含有量(DNP法)⁸⁾を測定した。尚これらの値を動物の正常値を比較する目的をもって、何等冷却や麻酔を行なわないラット(対照群)についてこれを断頭により一気に死亡せしめた後に採血し、又肝、副腎、四頭股筋を摘出して、対照値の測定を行った。尚無換気群では、直腸温がかなり高い値にあるに拘わらず死亡するために、これは死亡後も尚冷却を続けて直腸温が10°Cとなったとき、ガラス容器よりラットを取り出し、測定に供した。

Ⅲ. 実験成績

1. 冷却時の直腸温と生存時間

ラットを入れた筒を冷却槽に浸してから、ラットの心臓停止をみるまでの時間及びその時の直腸温は Fig. 2 に示されている。但し各群の各例につき曲線を描くことは繁雑であるから、各群の直腸温の存在範囲のみを示した。ここに見る如く、各群共に直腸温は冷却と共に最初はややゆるやかに、後には略直線的に低下して行く。この低下を始めた時間は各群共に余りにも短かく比較が困難であるから、死に到るまでの時間やその時の直腸温を Table. 1 に記しこれにつき論ずる事にする。表に示した如く冷却開始後死に至る迄の時間は無処置群即ち自然の凍死状態にかけたものは、早いもので50分最も長いもので90分を要し平均64.7分であった。これに対しCO₂吸入群は平均84.7分で最も長く生存し得たのであるが、Chlor-p群は期待に反して平均58.7分であって無処置との差が見られなかった。

一方無換気群では平均29.6分で、最も長く生存し得たものでも33分であって他の群に比して極めて短時間であった。

死亡時直腸温についても、生存時間と同様の事が言えるのであって一般に生存時間の長いもの程死亡時の直腸温は低かった。即ち無処置群

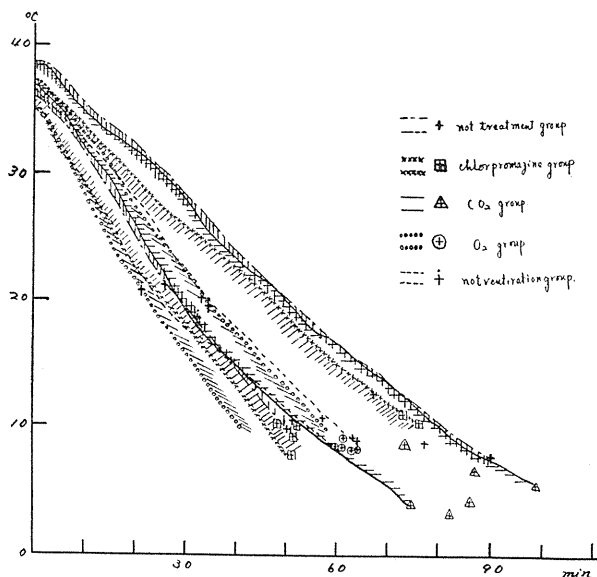


Fig. 2.

Rectal temperature of rats in cold and it's dead times.
(+ indicate death of rat's).

Table 1.
Surviving time and terminal rectal temperature of rats.

group	Surviving time		terminal rect. temp.	
	(min.)	average	(°C)	average
not treatment group	63	64.7	9.0	9.64
	77		8.6	
	90		7.5	
	51		10.4	
	67		12.4	
	50		9.8	
	63		8.9	
	67		10.5	
administration of chlorpromazine group	48	58.7	8.1	9.37
	50		7.6	
	75		10.8	
	52		10.4	
	76		10.2	
	51		9.1	
CO ₂ inhalation group	87	84.7	4.2	5.43
	74		8.7	
	98		5.9	
	84		3.2	
	88		6.7	
Pure O ₂ inhalation group	75	61.6	3.9	8.94
	63		8.4	
	61		8.6	
	59		8.6	
	61		8.7	
not ventilation group	64	29.6	9.4	20.64
	33		23.0	
	23		20.7	
	34		19.7	
	26		21.4	
	32		18.4	

(* indicates statistically significant as compared with not treatment group)

では平均 9.64°C で死亡を認めたが, Chlor-p 群は 9.37°C, O₂ 吸入群は 8.94°C でこれと差が認められない. しかし CO₂ 吸入群では 5.43°C と著るしく低い直腸温に至るまで心搏を認め, 最も低いものでは 3.2°C に至るまで生存し得たものもあった. 一方無換気群では, 極めて高い温度で既に心搏停止が見られ, 平均 20.64°C で最も低いものでも 18.4°C であった.

2. 死亡時所見

a. 血液性状

血液性状については, 血清 Na, K 濃度, 血糖値, 血中アンモニア濃度, 残余窒素について測定したのであるが, その成績は Table 2 に示すようであった. 表中 * 印を附したるものは対照群に比して 5% 乃至 1% の危険率にて平均値の差の有意なるものを示す.

先づ血清 Na, K 値について見ると, Na は著明な変動は見られず, ただ O₂ 吸入群に於いて上昇を認めた. 一方 K は筋収縮に際し一般に増加すると言われているが此の実験では無処置群, Chlor-p 群では増加をみとめず, CO₂ 吸入群, O₂ 吸入群に於いてやや増加が見られた. 無換気群については採血量が充分でなかったためこれを測定しなかった.

血清イオン濃度の変化の原因につき考えるに O₂ 吸入群にあっては恐らく O₂ 吸入により筋肉収縮による酸化が促進し, 物質代謝産物が蓄積するために筋肉の浸透圧が上昇し, 血清や組織の水分を吸収し血清濃縮が現われた結果であろう. 従って無処置群にあってはイオン濃度が高くなる傾向があるが, Chlor-p 群では増加していない. これは恐らく Chlor-p によって麻酔

Table 2. Change of bloody nature.

	Serum				Ammonia in blood		Blood sugar		non protein nitrogen	
	Na		K		r/cc	ave. value	mg/dl	ave. value	mg/dl	ave. value
	mEq/l	ave. value	mEq/l	ave. value						
Control	131.7		6.9		0.54		86		37.3	
	145.6		7.0		0.61		131.5		40.2	
	124.4	132.7	7.6	7.2	0.54	0.68	87	111.9	39.3	38.7
	128.9		7.4		0.61		125		36.8	
	132.7		7.3		1.10		109		38.3	
							133		40.5	
non treatment group	127.0		10.4		2.67		94		48.3	
	134.0		9.7		2.38		67		50.8	
	151.3	139.2	7.6	8.2	2.03	2.43	81	77.5	49.9	50.5
	131.1		7.4		2.50		57		53.7	
	147.6		7.3		2.71		82			
			6.9		2.30		79			
administration of chlorpromazine group	137.0		8.5				166			
	127.0		7.4				143			
	128.0	134.0	7.6	7.9			92	133.0		
	136.0		8.9			131				
	142.0		7.2							
CO ₂ inhalation group	141.0		11.0		1.04		165		51.1	
	139.0		9.1		1.11		156		46.3	
	134.0	132.6	10.2	10.1	1.24	0.95	129	151.8	40.9	50.7
	134.0		10.4		0.71		157		43.6	
	125.0		9.6		0.71				71.1	
				0.90						
pure O ₂ inhalation group	141.0		16.0		1.89		141			
	161.0		9.4		1.34		138			
	147.0	148.8	10.5	10.0	1.35	1.47	156	132.6		
	145.0		9.8		1.76		132			
	150.0		9.4		1.01					
non ventilation group					0.57		96		49.2	
					0.97	0.81	96	97.5	43.8	51.1
					0.80		93		51.9	
					0.90		105		60.8	

(* indicates statistically significant as compared with non treatment group)

せられて戦慄が抑えられた結果であろう。又 CO_2 吸入に際しても CO_2 は寒気感受性を抑制すると言われるから血清イオン濃度の上昇が現われないはずであるが、 CO_2 吸入に際しては呼吸性アシドーシスが現われるために細胞内Kが遊出し、そのため血清Kのみの濃度上昇が現われたのであろう。

次に血糖値は対照 111.9 mg/dl に対して無処置群では 77.5 mg/dl と低下しているが、 CO_2 吸入群及び O_2 吸入群では夫々 151.8 mg/dl, 141.8 mg/dl と反って上昇を認めた、又Chlor-p群及び無換気群では対照値と変りがなかった。無処置群にて血糖が低下するのは力源が戦慄により消費せられる結果として当然であるが、Chlor-p群ではこの様な戦慄がなかったため、又無換気群では速やかに窒息死して戦慄を来すことが少なかった事が血糖の減少のない理由であろう。 CO_2 吸入群や O_2 吸入群にては反って血糖の上昇を認めるがその理由は此等両群では力源補給が充分であって動物は寒冷に基くアドレナリン分泌によって過血糖を維持したまま凍死したと見るべきであろう。 CO_2 吸入群にては寒気感受性が抑えられたる外に呼吸中枢が興奮性を維持して呼吸機能が長く健在であり、 O_2 吸入群も呼吸促進と同じ効果をもたらし、乳酸よりのグリコーゲン合成が能率的に行なわれたためと理解すべきであろう。

血中アンモニア濃度について見ると、正常値は 0.68 γ /cc であるが、無処置群では 2.43 γ /cc と著るしく増加している。Chlor-p群については測定しなかったが、 CO_2 吸入群 0.95 γ /cc, O_2 吸入群は 1.47 γ /cc と増加しているが、何れも無処置群程の著るしい増加は認められなかった。一方無換気群では 0.81 γ /cc であって対照値と変りはなかった。この成績についても上記の血糖について述べたと大体同様の事が云えると思われる。即ち無処置群にては身体冷却によって肝臓に於ける脱アミノ反応が阻害せられ、アミノ酸より脱アミノせられたものは Ornithine cycle によって Glutamine に合成せられる事なく、 NH_3 のままに止る傾向を生じ、血中

のアンモニアの増加を来すのであろう。而して O_2 吸入群にても同様のアンモニアの増加があるが酸化現象の促進によるアンモニア処置が幾分か促進して無処置群よりも血中アンモニアが少ない。又 CO_2 吸入群では CO_2 吸入により Ornithine cycle の回転が促進して Citrulline 生成が増しアンモニアの消費が行なわれる。無換気群では未だ低体温による肝機能障害に到る前に死亡するためにアンモニア増加が現われなかったものであろう。

血中残余窒素について見ると、対照値は 38.7 mg/dl であるが、無処置群では 50.5 mg/dl と増加し、又 CO_2 吸入群及び無換気群に於いても夫々 50.7 mg/dl, 51.1 mg/dl と増加している。尙Chlor-p群、 O_2 吸入群はこれを測定しなかった。

此の残余窒素の増加は、寒冷による蛋白代謝亢進の結果にもよるが、更には前にも述べた如く戦慄によって血清や組織の水分を筋肉内に吸収され血清濃縮によるためと考えられる。また CO_2 吸入群に於いても増加が認められたが、これは CO_2 吸入によって Ornithine cycle が促進せられ尿素生成が増加したためと考えられる。又無換気群では後に述べる如く低酸素血症のため中間代謝産物が増加したために残余窒素も又増加したものであろう。

b. 肝臓及び骨格筋グリコーゲン

肝臓グリコーゲンは Table 3 に示す如く、冷却により著るしい減少が認められた。そのなかでも無処置群、Chlor-p群、 O_2 吸入群に於いては最も強く減少しており、冷却に対する熱産生源として著るしく消費された事を物語るものである。一方 CO_2 吸入群及び無換気群では対照に比し著明な減少を認めるが、それでも上記三群に較べると尙相当量の肝臓グリコーゲン量を認めることが出来る。この事は CO_2 吸入群に於いては寒冷に対する感受性が低下しているために戦慄を来すことが少なく、従って熱産生がそれ程強くなかったためであろう。その様な意味からすれば Chlor-p群でも肝臓のグリコーゲンが多く残ってよい筈であるが、表に示し

た如く、麻酔が充分にかからなかったものがあるために平均値としてはやや CO_2 吸入群に比してグリコーゲン含量が少ない。併し個々の例について見ると全例ともそうではなく、相当肝臓にグリコーゲンを保有せるものの存する事に注意すべきであろう。又無換気群でも肝臓に相当のグリコーゲンが保有せられているが、これは低体温死に到る迄もなく早期に窒息死したために、肝臓グリコーゲンが残されたものと考えられる。

骨格筋のグリコーゲンについては左脚の四頭股筋を選んで測定したのであるが、此の場合も何れの群についても対照に比し減少しているが推計学的に有意なのは、無処置群、 CO_2 吸入

群、 O_2 吸入群、無処置群である。Chlor-p 群はその減少が少なく、推計学的の差は有意でない。

結局無処置群及び O_2 吸入群では冷却によって戦慄が激しいために筋肉及び肝臓共にグリコーゲン減少が著明であり、Chlor-p 群、 CO_2 吸入群、無換気群では肝臓或いは筋肉の何れかの減少が余り著明でない。これは前記の如く戦慄が弱い事又は戦慄の期間の短い事に関係しているものと考えられる。

c. 副腎ビタミンC含有量

副腎のビタミンC含有量は対照群では平均 403.8 mg/100 g であったが、他の群に於いては何れもその 1/2 以下乃至 1/5 以下と言う非常に

著明な減少が認められた。低体温に際しては副腎の機能が強く働き、その機能の強弱は寒冷に対する抵抗性に関係ある事はよく知られた事実であり⁹⁾、又副腎のビタミンC含量は副腎皮質ホルモン分泌と消長を一にすることはよく知られたことである¹⁰⁾。従って我々の成績に於いて、寒冷曝露時に副腎のビタミンC含有量が著しい減少を示した事は、寒冷ストレスによって副腎皮質ホルモンの分泌が盛んとなったためかも知れない。併しこの様なストレスは寒冷のみによって現われるものではなく、痛みの刺激を与えても現われるし、又窒息等に於いても現われる事は、無換気群のビタミンC含量が顕著に低下せる事実からも想像がつく。従ってこの表に示した成績のみより寒冷と副腎皮質の働きとの関係を論ずることは困難である。

IV. 考 按

以上の実験成績を基として、

Table 3.

Biochemical changes of liver, skeletal muscle and adrenal gland.

	Glycogen Content in liver.		Glycogen content in skeletal muscle.		Content of Vit. C in adrenal gland	
	mg/100g	average value	mg/100g	average value	mg/100g	average value
Control	3.41	3.097	0.74	0.767	406	403.8
	3.11		0.52		343	
	7.45		1.43		433	
	3.50		0.80		427	
	2.92		0.59		410	
	3.19		0.52			
non treatment group	0.93	0.698*	0.34	0.395*	126	166.8*
	0.60		0.55		155	
	0.64		0.28		206	
	0.51		0.38		170	
	0.80		0.31		172	
			0.51		87	
administration of chlorpromazine group	1.57	0.95*	1.20	0.67	120	114.5*
	1.56		1.41		124	
	0.95		0.58		119	
	0.60		0.42		116	
	0.62		0.21		106	
	0.40		0.20		102	
CO_2 inhalation group	1.62	1.425*	0.58	0.358*	100	67.8*
	1.31		0.40		86	
	1.05		0.21		56	
	1.72		0.24		62	
					35	
					112	
pure O_2 inhalation group	0.50	0.68*	0.38	0.343*	115	94.4*
	0.86		0.40		82	
	0.68		0.25		87	
					86	
					86	
					86	
non ventilation group	1.07	1.405*	0.25	0.262*	79	84.5*
	1.40		0.31		70	
	1.82		0.21		70	
	1.33		0.20		93	
			0.34		93	
					93	

(* indicates statistically significant as compared with nontreatment group)

自然凍死に見られる血液、肝臓等の生化学的変化およびこれに薬剤等について考察を行いたい。

先づ自然凍死に際して見られる生化学的変化であるが、我々の実験に於いて無処置群の成績を見ると、血液性状として、血清電解質濃度には若干濃縮を見うける外は特別な事は見られず、血糖値の低下、血中アンモニア及び残余窒素の増量が認められる。一方肝臓、筋肉等のグリコーゲンは共に減少し、又副腎ビタミンC含有量の減少も著るしかった。

即ち一般の凍死状態では、寒冷にたいする体温調節機能が働いて体内の産熱を亢進せしめるが、その熱源として肝臓や筋肉のグリコーゲンが強く消費され、又血糖も減じて低血糖をきたす。一方蛋白代謝の異常が現われてアンモニアおよび残余窒素等の中毒性代謝産物の増加がおこる。又代謝亢進に伴い細胞内の滲透圧が上昇し血清や組織の水分が吸収されて、血清及び組織液の濃縮がおこるものと考えられる。

O₂ 吸入群に於いては、生存時間及び死亡時直腸温共に無処置と差はなかったが、酸素吸入によって酸化現象が促進し、肝臓、筋肉のグリコーゲンの著明な減少が認められ、血糖値上昇を示した。又血中アンモニア濃度は無処置群に比較して少なかったが、血清Kの増加が著明であった。

寒冷曝露に際して純酸素吸入を行うと戦慄が極めて大きくなると言われているが¹¹⁾、以上の成績からも O₂ 吸入群に於いては激しい戦慄があった事が認められる。肝臓グリコーゲンの著明な減少や血清Kの増加はこれを物語るものである。

Chlor-p は諸々のストレス反応を除く優秀な麻酔剤としてよく知られており、松井は家兎に Chlor-p を投与して氷水中に浸した時には、これを投与しなかった対照値(直腸温 14.3°C)に比して直腸温がより低い値(9.6°C)になるまで生存した事を報告している¹²⁾。又Dundee, J. W. らはラッテに 5 mg/kg の Chlor-p を投与し、これを氷水中に浸してその直腸温及び戦慄の状

態を観察し、他の麻酔剤投与時に比し、直腸温の降下度は大きい、寒さに対する戦慄が遙かに少なかったと述べている¹³⁾。このような事から我々の実験に於いて Chlor-p を使用したが、生存時間及び死亡時直腸温は無処置群と比べて差が認められなかった。これは Chlor-p の投与量が致死量に近かった事、およびラッテ自身が Chlor-p の中毒作用をうけ易く弱いとされている事から¹⁴⁾ Chlor-p の中毒作用が強く働いたために寒冷に対する抵抗性の向上効果が機能的にはかくされてしまったためと思われる。しかしながら凍死時の生化学的所見について見ると血糖値は正常であり、筋肉グリコーゲン含量が対照値と差がなかったことから、ラッテにあっては Chlor-p はやはり寒冷ストレス反応を抑制したものであろう。

今回実験した諸群の中で最も長い生存時間を示したものは CO₂ 吸入群であるが、この群に於いては直腸温 5.4°C という低体温まで生存が認められたのである。

吉村らによると一般に生体に CO₂ を過剰に含む空気を吸入させると Ornithine cycle が促進せられ血中アンモニア濃度が減少、尿中のアンモニア分泌が減少することを認めている¹⁵⁾。このことは低体温に際しても認められ、無処置群の血中アンモニア濃度は 2.43 γ/cc と顕著な増加が見られたのに対し、CO₂ 吸入群では 0.95 γ/cc であって、遙かにアンモニア発生が少なく、この値はむしろ対照群の値(0.68 γ/cc)と大差ないのである。又 CO₂ 吸入群では血糖値は対照値よりも高く、肝臓のグリコーゲン量は無処置群や Chlor-p 群に比して相当量の残量が認められた。CO₂ 吸入を行えば皮膚の寒気感受性が低下する事が知られているから、恐らく戦慄や肝臓に於ける産熱促進がそれ程強くなかったために、力源が多量に残されたものと考えられる。其の他 CO₂ は呼吸中枢を興奮せしめる事が知られているから、結局 CO₂ 吸入群が寒冷耐性を向上せしめた理由は、寒さに対する感受性の減弱、又低体温による中毒性代謝産物生成の抑制、そして低体温に於いても呼吸中枢

Table 4.
Gas analysis in glass box of not ventilation group.

No.	CO ₂ %	O ₂ %
1	16.8	4.7
2	15.3	8.6
3	19.6	4.2
4	19.0	4.6
average	17.7	5.5

の興奮性をよく維持せしむる事にあると思われる。

最後に無換気群について見ると、最も注目せられる事は、直腸温が 29.6°C と言う高温で既に心搏の停止を見たことである。又これを更に冷却して直腸温が 10°C に到った時の生化学的所見について見ても、血糖、血中アンモニアは対照値と変化がなく、肝臓のグリコーゲンの減少が比較的少なかった。即ち無換気群については低体温による凍死状態とは少し趣きを異にしている。今ラッテを入れたガラス筒内のガスをラッテ死亡後ラッテを取り出す前にガス採取を行い、ガス分析を行うと、Table 4 に示すような成績を得た。此の成績に見る如く、無換気群では著明な低酸素状態が認められ、早期に死亡したものは、低体温による死亡に到る前に窒息をおこしたためと思われる。

従って Andjus らが報告したラッテの蘇生実験に於いて極めて低体温 (2°C) より蘇生に成功しているとは言っているが、それは既に窒息状態に陥しいれてから更に直腸温を下けているのであるから、蘇生の可否を直腸温に関係づける事は無意味である。むしろこの成績は早期に窒息状態に陥しいれてもこれを低温にて保有する事により蘇生の可能性のある事を示したものと理解すべきであろう。

以上の自然凍死とこれに Chlor-p を与えた場合、CO₂ 吸入実験、窒息冷却実験等の成績を比較すると、先づ第1に考えられることは、CO₂ 吸入群に於いては直腸温が 5.4°C に至るまで生存し、非常に冷却に対する抵抗性が高かった事である。その理由は前記の如く寒気感受性の低下、体内異常蛋白代謝の除去、呼吸中枢興奮性の維持の3者があげられるが、この内で

呼吸中枢興奮によって呼吸が盛んとなる事自体はさほど大きい効果は無いものと思われる。それは O₂ 吸入の効果がそれ程でなかった事より明らかである。又 Chlor-p によって寒気感受性を低下せしめても効果はさほど顕著でなかったが、併し、家兎については第2報に述べるごとく、確かに耐寒性向上効果を認めている。従ってこの効果によって力源の消耗や疲労の防がれる事、自律神経異常反射が除かれる事が抵抗性向上の1つの大きい要因であろう。又蛋白異常代謝によるアンモニア発生の少なかった事も、アンモニアが中枢神経中毒作用の強い物質である事より、凍死を防ぐ上に重要な役割を果たしたものと言えよう。

この様に考えてくると、自然条件下に発生する凍死は単なる低体温による死ではなく、疲労や力源消耗それに異常蛋白代謝に基く中毒性代謝産物の発生等が加って死をきたすものと思う可きであろう。従って凍死を防ぐためにとるべき対策としては低体温を防ぐのみならず、寒冷に対する身体反応により力源の消耗する事を防ぎ、又寒冷による異常の代謝を防ぐ事に力を注ぐ可きであろう。

V. 総 括

自然凍死の本態を明らかにすると共に、寒冷耐性が如何なる条件下で増強されるかを知らうとしてラッテについて諸種の実験条件の下に冷却実験を行い次の如き成績を得た。

1. 無処置のまま冷却せしめた動物に於いては生存時間は平均 64.7分、死亡時直腸温は平均 9.64°C であった。又死亡時の血清電解質濃度は若干の濃縮が見られた外、血糖値の低下、血中アンモニア及び残余窒素の増量が認められた。一方肝臓、筋肉のグリコーゲン及び副腎のピタミンC含量の減少も著しかった。

2. O₂ 吸入群に於いては、生存時間および死亡時直腸温は無処置群と差がみられなかったが、血清濃度、血糖値の上昇が見られ、一方肝臓、筋肉のグリコーゲンは著明な減少をみとめた。又血中アンモニア濃度の上昇は無処置群に

比較してやや少なかった。即ち O_2 吸入群に於いては酸素吸入によって寒冷に対する戦慄を増強すると共に酸化現象を促進し、体内エネルギーの消耗が著るしいために耐寒性の増強は見られなかった。

3. 低体温麻酔によく使用されるクロールプロマゼンの影響について見たが、筋肉のグリコーゲンの減少は顕著でなく、血糖値は略正常であり、本剤が寒冷に対する代謝亢進の反応を抑制していることを認めた。併し生存時間、死亡時直腸温について見ると無処置群と変化がなかった。これはラットはクロールプロマゼンに弱く、その中毒作用が現われたためと考えられる。

4. Andjus らの行った超低体温蘇生実験を追試したが、この場合の生存時間は平均 29.6 分で、死亡時直腸温は 20.64°C であった。これを更に直腸温が 10°C になるまで冷却を続け、その時の生化学的な変化について見ると、血糖、血中アンモニアは正常値を示し、肝臓のグリコーゲンの減少は比較的少なく、ラットを入れたガラス筒内のガス分析を行った結果、著るしい酸素欠乏を認めた。即ち此の場合は低体温による死亡に到るまでに窒息死をきたしたものであって、これを更に冷却して体温を低下させた後に蘇生をはかったものであり、従って普通の意味での凍死からの蘇生ではないと考えられる。

5. 20%の炭酸ガスを含む空気を吸息させながら冷却した所、生存時間は平均 84.7 分、死亡時直腸温は 5.43°C であって無処置群に比し著明な寒冷耐性の向上が認められた。而してその死亡時所見について見ても、血糖はよく維持され、血中アンモニア濃度の増加は見られなかつ

た。又一方肝臓グリコーゲン含量も尙相当の保有量を認めた。これは炭酸ガス吸入によって、呼吸中枢の興奮性が高まり呼吸を長く維持せしめると共に、寒冷に対する感受性が弱められ、又肝内での Ornithine cycle を促進してアンモニア等の中毒性物質の生成を抑制する事等が寒冷耐性向上の大きな原因と考える。

6. 以上の成績から凍死に際しては、寒冷に対する反応として戦慄が激しくおこり、肝臓等に於ける産熱が促進されると共に代謝を亢進して、体内の保有エネルギーが著るしく消耗する一方疲労や低体温によって中毒性代謝産物の増加をきたし、これが低体温による臓器機能の障碍に加わる事により死を早めるものと言えるであらう。

本研究は文部省科学研究費(吉村寿人教授)によるものである。

文 献

- 1) 山村秀夫(1955)外科全書 4 (麻酔)
- 2) 渡辺 晃・他(1960)最新医学 14, 2994
- 3) Andjus, R. K. & Smith, A. U. (1955) J. Physiol., 128, 446
- 4) 吉村寿人(1958)医科生理学 中巻
- 5) 金井 泉(1958)臨床検査法提要
- 6) Conway, E. J. (1950) Microdiffusion analysis and volumetric error, London
- 7) 中 脩三(1929)福岡医大誌 22, (Ⅱ) 1509
- 8) 小川保直・他(1957)塩野義研究所年報 7 (2), 635
- 9) 柳 壮一(1943)日本外科学誌 44, 644
- 10) Saye, G. Z. & Sayer, M. A. (1948) Recent progression hormon research II
- 11) Euler, C. V. & Södenberg, U. (1958) Act. Physiol. Scand. 42, 112
- 12) 松井治夫(1956)新潟医学会誌 7, 721
- 13) Dundee, J. W., et al. (1954) Anaesthesia, 9, 296
- 14) 竜川佐太郎(1957)最新医学 12, 1514
- 15) 吉村寿人・他(1958)日本生理誌 20, 988

地方小学会報

第6回日本生理学会中部談話会

時 昭和35年11月27日

所と当番 金沢大学医学部生理学教室 斎藤幸一郎・岩間吉也

1. 米村大蔵・青木辰夫・都筑幸哉 (金沢大眼科)

人眼網膜電図 (ERG) の律動様小波について

強い刺激光によって得られる人眼 ERG は多峰性となる事が指摘されており、吾々も白色刺激光によって律動様小波を確認した。以下単色光刺激を用いた場合、人眼 ERG 上に現われる律動様小波について記述したい。

ERGは、枠つきコンタクトレンズと Zn-ZnSO_4 電極とを組合わせたものを閏電極とし、眉間皮膚に接着せしめた銀板を不閏電極とし、この両者から誘導された。増幅器は CR 結合で時定数 0.6 秒のものであり、記録には Braun 管オシロスコープを用いた。単色刺激光を得るにはキセノン放電管閃光発生装置と干渉フィルターを利用し、視標の大きさは視角 10° の円形とした。

400 乃至 700 $\text{m}\mu$ の各種波長の刺激光について ERG を記録した所、刺激光が 600 $\text{m}\mu$ 附近にある時特異な 3 個の陰性の“フレ”を持つ波形を認めた。

これは現在までの成績では刺激光の強さによる見掛けのものではなく、又他の波長の ERG との比較から 600 $\text{m}\mu$ 附近の刺激光でのみ現われる特有な波形であり、吾々の調査範囲では文献上未記載のものである。暗順応経過においては、3 個の“フレ”のうち第 1 の小波は明順応時既に認められ、先人達によって記述されて来た photopic a-wave に関係があると思われる。第 2 の小波は、暗順応の初期から急速に増大するものであるが、現在の所この性質の確言はさしひかえる。第 3 の小波は、更に暗順応が進むと比較的徐々に増大することからして、scotopic な性質の著しいものと考えられる。

最後に臨床的に 600 $\text{m}\mu$ にみられるこれ等の律動様小波は、2, 3 の網膜疾患において b 波に先立ち消失しうることが注目される。又白色刺激光による律動様小波と比較してみても一見、更に敏感な ERG の成分である様に思われる。

2. 米村大蔵・升田義次 (金沢大眼科)

家兎眼 ERG における陰性波の微細構造

無麻酔家兎 ERG の微細構造、特に a 波を追求した。

方法 被験動物として成熟白色家兎 (2-2.5 kg) を使用した。家兎の固定には特に意をそそぎ、この目的に Horsley-Clark の装置のアダプターの部を改変した固定装置を製作した。これを利用することにより無麻酔家兎 ERG を長時間容易に記録することが出来た。電極は閏 (角膜上)、不閏電極 (頭部皮膚上) 共に Zn-ZnSO_4 電極を使用した。増幅器としては日本光電製の生体電気用増巾器 AVB-1 を、記録には同社製の万能 2 現象オシロスコープ VC-6 を、そして刺激光 (視面 30°) としてキセノン放電管 FT 100 (マツダ) 放電により得られた閃光を使用した。

成績 比較的弱い刺激光 (0.5-2.5 ジュール) で得られた無麻酔家兎の ERG の a 波は 2 つの陰性のふれを示す。刺激光の強さが増大するに伴い短い潜時を有するふれは更に 2 つの陰性のふれに分れる。すなわち a 波は刺激光が充分強いときには 3 つの陰性のふれから成立っている。これらを潜時の短いものから順次に第 1、第 2 及び第 3 のふれと呼ぶこととする。7.0 ルックス、5 分の明順応後の暗順応経過を見るに、第 1 及び第 2 のふれは入暗直後すでに 200 μV 程度の振巾を有し、短時間内に急速に約 15-20% だけ増大し、30 秒後はほとんど一定値をとる。これに反し第 3 のふれは入暗後 15 分までは増大しつづける。再び明順応下 (7.0 ルックス) におくと第 3 のふれは微弱になるが第 1 及び第 2 のふれはなお可成の振巾 (100 μV) を保っている。

上記成績から第 1 及び第 2 のふれは photopic、第 3 のふれは scotopic な傾向を有するものとも考えられる。これらのふれと人眼 ERG の諸成分との対応については今後なお研究を続ける予定である。

3. 伊藤文雄 (名大第 2 生理)

脊髄内に於ける Slow motor system につ

いて

蟷の Slow motor system について既に中脳網様体の活動及び網様体脊髄路等の反応を詳細に実験し報告して来た。

脊髄を色々なLevelで切断し、且つ前角を刺戟した結果、第3脊髄前角には Twitch motor system に属する運動細胞のみがあり、反対に第4・5脊髄前角には Slow motor system のそれが大部分を占めている事がわかった。而して Twitch motoneuron は刺戟により約 6-8/sec の反復興奮を起し、又 Slow motoneuron は約 15/sec の頻度で反復興奮を起す事が明らかになった。更に第3脊髄前根には Twitch system の線維が、又第4前根には Slow system の運動線維が主として含まれている。

此等の分離して存在している運動細胞は互いに他の活動に交代する性質が認められる。例えば第4脊髄前角が強く刺戟されれば、その間 Slow response のみが出て Twitch response は抑制されているが、その刺戟を中止すれば Slow response は全く抑制され Twitch response が約 10/sec 前後の頻度で反復して現われる。此等の Alternative な又は Reciprocal な反応は第3脊髄節と第4脊髄節が分離されていない限り、色々な場合に認められる。

此等の Alternative な反応が如何なる機構によって起るものであるか検討する為に、Strychnine 作用時の反応を観察した。先ず第3と第4脊髄節を完全分離して、夫々の前角を刺戟して Strychnine 作用時の効果を見ると、Twitch も Slow の motoneuron も共に作用後興奮性が増大し、特に Slow の同期した自発性興奮が著明になる。又両脊髄節が分離されていない標本では、Strychnization 後も alternative な反応は一層はっきり認め得られた。此等のことから此の反応に於ける相互抑制機構は Strychnine では麻痺しない別種の Synaptic relay によって司さどられているものと考えられる。

4. 渡辺 悟 (名大第2生理)

蟷の所謂脊髄波の周期性について

蟷の脊髄前角には、slow 及び fast muscle system に対する反復興奮性調律の源がある事が報告されている。そこで、脊髄表面から脊髄波を誘導した所、これら筋反応とよく対応する 10-15/sec の

spike 放電が見出された。これらの波は、正常姿勢時では左右で同期した slow response とよく対応して見られ、又 strychnization 後では、これらは fast response とよく対応する事が見出された。

しかも、spinal toad にした場合の strychnization では一層その反応は顕著に見られ、その対応性も明らかとなり、伸筋及び時に屈筋の反応と一致している事も解った。又この様な脊髄のリズムに対して、求心性の刺激の役割の大なる事は想像に難くないので、求心路即ち、第3脊髄節以下の後根神経を切断した所、左右の筋の同期性は一時くずれ、脊髄波のこれらの 10-15/sec の波も一時的に消失した。しかし、2-5 分後には再びこれらのリズムは回復して来た。この様なリズムは脊髄の腹側で誘導する場合には、第3・4・5・6・7 各節で殆んど同じ様に出ている。この様に、脊髄に於ける rhythmicity は Bremer の云う同期として考えられるが、筋活動との対応が著明に現われる事が窺われる。この rhythmicity を脊髄の反復興奮性と関連して分析出来る途がある事が解った。

5. 伊藤文雄 (名大第2生理)

蟷の呼吸中枢とその活動様式

蟷の Slow motor system の中枢である中脳及び延髄網様体から自発性放電を誘導中、屢々呼吸に関係ある反応が記録され、その活動に興味が持たれたのでこの研究を始めた。

従来蟷の呼吸に咽喉呼吸と肺呼吸の2様式がある事はわかっている。先ず下顎皮膚を剥ぎ兩種の呼吸時を通じて常に働いている下顎筋から単極誘導すると共に露出脳の背側より先端 1μ のタングステン微小電極を前記脳内に刺入し誘導した。その結果、延髄菱形窩上外縁部で第8神経核の内腹方に当る極く限られた範囲から咽喉呼吸に関係ある放電が記録された。それは約 $150\mu V$ の Spike 放電(細胞外誘導)が咽喉呼吸が続けている間、頻度が高くなったり低くなったり繰返している。それと同時に下顎筋からは反復して現われる Slow muscle response が記録され、Twitch muscle response は全く認められなかった。時として、この咽喉呼吸の中枢活動を記録中に、約 6/sec 前後の持続性放電が同時に記録される。これはその電位及び頻度等から見て Slow motor system の反応と考えられる。

一方「つめ込み呼吸」時には前記部分を中心に上下に拡がった広い範囲から約 30 μV 以上の Spike burst が誘導されると共に、筋には Twitch muscle の群化放電が現われる。此等の反応を更に詳細に観察すると、特に咽喉呼吸中枢からは大きな Spike 放電に先きだって、4-8 ケの約 150 μV の Spike 放電が現われ、約 30 msec の Silent interval を経て始めて Large spike burst が出る。又下顎筋では前者の放電に対応して Slow muscle response が現われ、その後に Twitch muscle の群化放電が出る。斯様な Twitch と Slow system の Alternative 或いは Reciprocal な興奮式は既に墓脊髓に於ける Twitch 及び Slow motoneuron の活動時にも認められている。

6. 岩間吉也・山本長三郎（金沢大第2生理）

視床体知覚核の衝撃伝導に及ぼす皮質性制御

バルビタール軽度麻酔又はクラレ非動化の動物（犬、猫）について、第1頸椎の高さで、後索に単発刺激を与え、これによる誘発電位を視床体知覚核から誘導する。他方、後索刺激に先行して、大脳皮質知覚領野に単発刺激を与え、視床誘発電位の波形変化を追求する。得られた結果は次のようである。

1) 視床体知覚核の誘発電位は、多くの場合、2つの成分（速成分と遅成分）からなる。これ等の誘発電位は、その不応期の長さから見て、内側縦帯の誘発電位とは明らかに区別されるものである。

2) 後索刺激に先行して、視床体知覚核と同側の皮質体知覚領を刺激すると、誘発電位の速成分は抑圧され、遅成分は増強される。この効果は、皮質後索の刺激間隔が、100 msec 以上である時に著しく、数 100 msec 以上持続する。

3) 上記の皮質刺激効果を最も著明に起し得る点は、視床体知覚核からの投射を最も濃厚にうける点である。

4) 一侧の皮質体知覚領を剔除すると、同側の視床体知覚核の誘発電位が変化する。その変化は、誘発電位の速成分が増強され、遅成分が抑圧されるような変化であって、上記の刺激効果と反

対の方向をもっている。

7. 大原孝吉・近藤道子・宮内和博（名古屋市立大第2生理）

単一汗腺管口に於ける皮膚電位の動揺、並びにそのリズムに就いて

生体諸器管に見られる activity の動揺、そのリズム性の問題を考究する一助として、単一汗腺管口に於ける皮膚電位（GSR）のリズムを検討し次の知見を得た。尚汗腺部位は手掌並びに前腕内側部であり閾電極として先端直径 200 μ の所謂洗流電極を用いた。

1. 2個の単一汗腺口に於ける皮膚電位動揺のリズムは必ずしも一致しない。一致の傾向は発汗著明なる程大きい。

2. 2個の単一汗腺の動揺波形に於いて相連続する個々の波の振幅の相対的の大きさは両汗腺必ずしも一致しない。

3. 2個の汗腺の波のリズムが一致する時でも屢々位相のずれが見られる。

4. 2個の汗腺の波形が完全に鏡像的に相逆行する場合がある。しかうしてかかる逆行が再び順行する同調波に切り換えられ、かくして順行逆行が繰返えして出現する場合が見られるがこの切換えは或いは突然に或いは又位相のずれの過渡的経過を経て行なわれる。

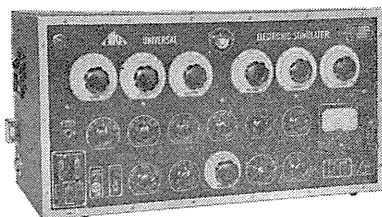
5. 単一汗腺から得られた波と板電極から取り出された波とでは一般に後者の方がその波数が少い。又両者間の波形の位相のずれ、順行逆行の模様も2個の単一汗腺に見られたと同様のことが見られた。

6. 前腕内側、手掌共に不関温度或いは和田・高垣氏法に依り発汗の認められない場合でも皮膚電位の spontaneous な動揺が認められた。

7. 個々の汗腺の activity の動揺並びにそのリズムには中枢性興奮波のリズムの他に各個汗腺に内在する局所性の興奮性動揺のリズムが存在しこの両者の合成的支配下にあることが推測される。中枢性及び局所性リズムに関与する種々なる因子の分析については実験中である。

（以下次号掲載予定）

アイカ万能型電子管刺激装置 W-1 型



1. 電気的可変要素が各々独立して調整できる
2. 測定値、設定値が正確且信頼度が高い
3. 可変要素の可変範囲が大きい
4. アーチファクトが小さい
5. 操作簡易
6. 安定性がよい
7. 用途が広い

- 繰返し二重刺激可能
- 独特の配線回路
- 直読目盛

¥ 130,000.

アイカ学習用電子管刺激装置 E-1 型



1. 生理学実習実験のほとんどすべてを1台でまかなうことができる
2. 詳しい知識のない者でも直ちに間違いなく使用できる
3. 設定値の読取確実
4. 必要にして充分な可変要素の調整範囲
5. 安定度良好
6. アーチファクト僅少な絶縁出力
7. Rotatorium の回転、ブラウン管オシロスコープの単掃引と同期可能

¥ 30,000.

—詳細カタログ御一報次第送呈—

東京都文京区本郷1丁目2番地

荳 市河思誠堂

電話 (921) 0349・2917

萬有製薬主要製品

(耐性ブドウ球菌感染症・新合成ペニシリン)	ス タ フ シ リ ン
(内服合成ペニシリン)	シ ン シ リ ン
(持続性二基ペニシリン)	バ イ シ リ ン
(各種ペニシリン製剤)	ペ ニ シ リ ン
(テトラサイクリンメタリン酸塩)	ブ リ サ イ ー T X
(国産抗結核広範囲抗生物質)	カ ナ マ イ シ ン
(国産赤痢・腸疾患・百日咳治療抗生剤)	コ リ ス チ ン
(コ ー チ ゾ ン 製 剤)	コ ー ト ン
(ハイドロコ ー チ ゾ ン 製 剤)	ハ イ ド ロ コ ー ト ン
(ブ レ ド ニ ソ ロ ン 製 剤)	コ ー デ ル コ ー ト ン
(ア キ サ メ サ ゾ ン 製 剤)	デ カ ド ロ ン
(高血圧・浮腫・妊娠中毒症・クロロサイアザイド)	ク ロ ト ラ イ ド
(" " ハイドロクロロサイアザイド)	ダ イ ク ロ ト ラ イ ド
(メ チ オ ニ ン 製 剤)	バ ン チ オ ニ ン
(非 麻 薬 鎮 痛 剤)	ザ ク チ リ ン
(筋 弛 緩 鎮 痛 剤)	ソ ー マ ニ ー ル

東京都中央区 萬有製薬株式会社 日本橋本町2～7

昭和三十六年二月二十日印刷

編集兼
発行人

東京都文京区本富士町
東京大学医学部生理学教室内

戸塚武彦

印刷所

中村作右衛門
鶴岡印刷株式会社

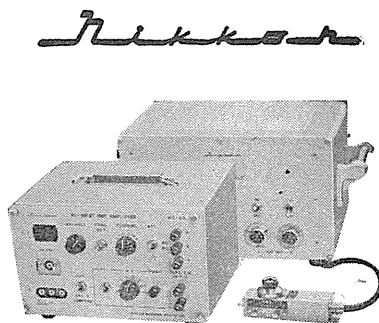
発行所

東京都文京区本富士町
東京大学医学部生理学教室内
日本生理学会

振替東京八六四三〇
郵便部



生体組織の一せんい、一細胞の電気現象を観測する微小電極法、超微小電極法による動作電流増巾器。(電極先端の外径 1μ 以下 ~ 10 数 μ)

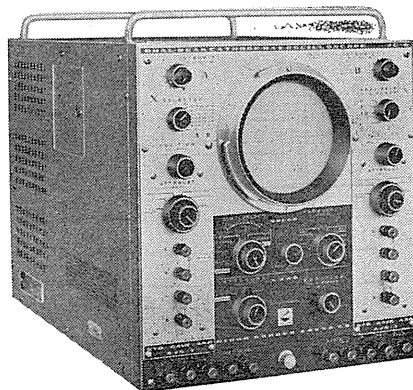


MZ-3A
微細電極用増巾器



MSE-3
電子管刺戟装置

神経や筋の興奮を誘発するため、生体に損傷を与えることなく電氣的に刺戟を行う装置。
繰返周波数 $0.1\text{cps} \sim 10\text{kc}$
遅延及び持続時間 $10\mu\text{s} \sim 1\text{sec}$
矩形波及び直流出力電圧 $0 \sim 150\text{V}$



VC-6
二現象
万能ブラウン管オシロスコープ

複合ブラウン管を使用、垂直軸増巾器をプラグイン方式にして各種組合せ、直流現象から高周波にわたる観測、4現象観測も可能

営業品目
脳波分析装置
心電計
光電計
心電計
電脳計
筋電計
分極電圧自動補償型直流増巾器
インク書オシログラフ
多用途監視記録装置
トリオオージオメータ

日本光電工業株式会社

営業部 東京都中央区八重洲3-3
大阪営業所 大阪市天王寺区上本町5-11
福岡営業所 福岡市下鶴町10
仙台営業所 仙台市立町通り9中央タクシービル内

代理店 石村器械製作所
札幌市北八条西四丁目
代理店 朝日エレクトロン株式会社
名古屋市中区朝日町2-5

