

65.

612.822.81

乳 酸 ノ 呼 吸 中 樞 刺 戟 作 用

岡山醫科大學生理學教室 (主任生沼教授)

藤 野 博 儀

[昭和 12 年 10 月 27 日受稿]

*Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.**(Vorstand: Prof. Dr. S. Oinuma)*

Über die Wirkung der Milchsäure auf das Atmungszentrum.

Von

Hironori Hudino.

Eingegangen am 27. Oktober 1937.

Man sagt dass die Anhäufung der Kohlensäure oder Milchsäure in das Blut lässt das Atmungszentrum erregen. Über die solche Wirkung der Kohlensäure haben die verschiedene Untersuchungen sich dargestellt, und über die der Milchsäure gibt es nur einige Versuche seit der Berichtigung von Lundsgarrd: bei der Monojodessigsäure-vergiftung begleitet die Muskularbeit nicht die Milchsäure-erzeugung. Hierauf versuchte Verfasser um die Atmung der Tieren bei der Monojodessigsäure-vergiftung zu beobachten und kam zur folgender Schluss:

1) Bei der Monojodessigsäure-vergiftung ist die Atmung des Tieres im allgemein verlangsamt, und auch durch die Muskularbeit beschleunigt es sich nur wenig oder gar nicht.

2) Und die Atmungszahl hierbei steht in der umgekehrter Proportion mit der Dose gebrauchter Monojodessigsäure.

3) Dann kann man die Anhäufung der Milchsäure in das Blut als eine der Faktoren, das Atmungszentrum zu erregen lassen, annehmen. (*Autoreferat*)

内容目次

第1章 序文
 第2章 實驗材料竝ニ實驗方法
 第3章 實驗成績
 I. 冷血動物(蛙)ニ於ケル實驗成績
 II. 温血動物(家兎)ニ於ケル實驗成績
 第4章 總括竝ニ考按
 第5章 結論
 文獻

第1章 序文

延髓¹⁾ノ第4腦室底ニアルト云ハレル呼吸中樞ノ興奮ハ、ソレヨリ上位ノ腦或ハ迷走神經肺臟枝等ノ神經系統ヨリノ刺戟ニヨツテモ起リ得ルガ、自動的ニハ血液組成ノ化學的變化ニ依テ調節サレルモノト考ヘラレテキル。コノ血液組成ノ化學的變化トシテハ現今一般ニ許容サレテキルト思ハレルモノハ血液ノ「水素イオン濃度」ガ増加スレバ呼吸中樞ガ興奮シ減少スレバ興奮性ガ減退スルトイフ考ヘ方デアル。而シテコノ血液「水素イオン濃度」ヲ左右スルモノトシテハ矢張 CO₂ ト相竝ンデ乳酸及ビ其ノ他ノ酸ガ考ヘラレテキル。O₂ 缺乏モ亦勿論呼吸中樞ヲ興奮セシムル要因デアルガ、其ノ作用ハ第二次的ノモノデアツテ、O₂ 缺乏ノ際ニハ酸化不十分ノタメ血中ニ多量ノ乳酸等ガ蓄積スル結果デアルト説明セラレテキル。從ツテ若シ血中ノ CO₂ 量又ハ乳酸量ガ増加セシメラレル時ニハ呼吸中樞ハ興奮セシメラレ得ルモノト當然考ヘラレル所デアル。併シコノ呼吸中樞ノ調節ニ就テハ從來

充分ナ検討ガ試ミラレタトハ云ヒ難イ。血中 CO₂ 量ノ増加ガ呼吸中樞ヲ興奮セシムル最モ適切ナル實驗例トシテハ本夏生沼教授指導ノ下ニ行ハレタル當教室ノ富士山頂低氣壓下ニ於ケル炭酸加空氣吸入實驗ヲ舉グルコトガ出來ル。即チ酸素缺乏状態デアル高山病ニ對シテハ純酸素吸入ハ全く無效デアツテ、之ニ少量ノ CO₂ ヲ加ヘタル O₂+CO₂ 吸入ノミガ呼吸中樞ヲ興奮セシメ得テ諸症狀モ輕快スルノデアル。(コノ成績ハ既ニ生沼教授ニヨリテ數回發表セラレタル衆知ノモノナリ²⁾。

次ニ血中乳酸量ハ正常デハ一定デアルガ、筋活動時ニハ Glykogen カラ多量ノ Methylglyoxal ガ一時ニ發生シ、コノモノハ酸素供給不十分デアルト、不完全燃燒ノ結果中間代謝產物トシテノ乳酸ヲ多量ニ發生シテ血中ニ蓄積スルカラ從ツテ血液「水素イオン濃度」増加シ、其ノ爲メニ呼吸中樞ハ興奮セラレテ呼吸促進ノ現象ヲ呈スルト解釋スルノガ至當デアラウ。併シコノ乳酸ノ中樞ニ對スル作用ハ未ダ必ズシモ決定的デハナイ。Lundsgaard³⁾ガ「モノヨード醋酸」中毒動物ハ乳酸發生ヲ伴ハズニ筋活動ヲナシ得ル」ト報告シテ以來、乳酸研究ハ近時頗ニ躍進シタ。O. Meyerhof and E. Boyland⁴⁾ハ「ヨード醋酸鹽」注射後1時間ヲ經テ、呼吸數ノ僅ニ減少シタ動物ニ d-乳酸鹽ヲ與ヘタ所呼吸數ハ明カニ増加シタガ、Pyruvate ヲ與ヘテモ矢張同様デアツトイフ。又 Tieman⁵⁾ハ正常「ブチール酸」及ビ「β-酸化ブチール酸」ハ正常竝ニ「モノヨード醋酸」中毒動物ノ呼吸中樞ヲ刺戟興奮セシ

ムルガ「アセト醋酸」及ビ「イソブチール」酸ノ鹽類ハ無効デアルト報告シテキル。當教室ノ瀬戸⁶⁾ノ實驗ニヨレバ蛙ノ M. Sartorius ノ CO₂ 排泄量ハ「モノヨード醋酸」中毒時ニハ減少スルトイフ。

著者ハ乳酸ノ呼吸中樞興奮作用ヲ信ジ、少クトモ筋活動時ノ呼吸促進ハ血中乳酸ノ増量ニヨルモノト考ヘ、且上記 Lundsgaard ノ報告ヲ確信シテ、次ノ如ク冷血動物ト温血動物トニ就テ「モノヨード醋酸」中毒時ノ呼吸中樞ノ興奮性ヲ觀察シ、所期ノ成績ヲ得タノデ茲ニ報告スル。

第2章 實驗材料竝ニ實驗方法

實驗動物トシテハ冷血動物(蛙)及ビ温血動物(家兎)ヲ用フ。ココニ温血動物ヲモ併用シタルハ從來「モノヨード醋酸」ノ作用ハ主トシテ冷血動物ニ就テノミ觀察セラレタ爾ガアルガタメニ外ナラズ。「モノヨード醋酸」ハ Ringer 氏液中ニ 1.0% ノ劑ニ溶解サレタルモノヲ冷暗所ニ貯ヘ實驗直前10倍ニ稀釋シテ用フ。其ノ用量ハ豫備實驗ニ依ツテ大略定メタルガ著効ナキ時ニハ更ニ追加スルコトトシタ。併シ蛙ニテハ常ニ多クトモ重體1/20000前後ノ量デアル⁷⁾。

實驗方法ハ次ノ2通りデアル。

1) 蛙ノ場合——先ヅ正常健康ナルモノヲ選ビテ、一定ノ金網製容器ニ入レ、筋運動前ノ安靜時ノ呼吸數ヲ算ヘ、次ニ蛙ガ疲勞スル迄、研究室ノ床上ヲ跳躍運動サセタ直後ニ於テ、前記容器内ニテ、其ノ増加シタ呼吸數ヲ算ヘル。其ノ後暫時ノ間ハ自由ニ放置シテ疲勞恢復ヲ待ツ。恢復後ノ呼吸數ヲ算ヘタル後ハ「モノヨード醋酸」ヲ皮下淋

巴囊内ニ(蛙ノ口ヲ開ケ下顎ノ皮下ヲ通ツテ胸部皮下迄針ヲ入レ注射ス)注射シ約1時間放置ス。斯クテ再ビ前記ノ順序デ、運動ノ直前、直後及ビ疲勞恢復後ノ呼吸數ヲ觀察スル。呼吸數ヲ算ヘルニハ、鼻孔ノ開閉及ビ側腹壁ノ膨隆陥没ヲ目標トシテ「ストップウォッチ」ニ依ツテ肉眼ニ算ヘル。

2) 家兎ノ場合——正常健康ナル家兎ヲ選ビ其ノ腹腔内ニ 10% Urethan-Ringer 氏液ヲ各體重ニ應ジテ 5—10 cc 注射シ、30分—40分ヲ經過シテ最早ヤ周圍ノ小刺戟ニ對シテ家兎呼吸ガ影響セラレナクナツタ時、實驗ヲ開始ス。即チ前回同様ノ順序ニヨツテ同一家兎ニ就テ正常竝ニ「モノヨード醋酸」中毒時ノ呼吸數ノ變化ヲ運動ノ前後及ビ恢復後ニ於テ夫々觀察記録ス。此場合ノ運動方法ハ前回トハ異ナリ電源 2—4 Volt ノ單一又ハ強直感應電氣刺戟ニヨル一脚ノ連續的筋收縮運動デアル。即チ麻痺完成セル家兎ヲ臺上ニ固定シ、其ノ一脚ノミヲ自由ニ動カシ得ル如クナシ、其ノ上部側後方ニ於テ坐骨神經叢ノ部ニ一致シテ、除毛露出セル皮膚ニ小サナ方ノ電極ヲ堅ク固定シ(脚ノ運動ニ伴レテ刺戟部位移動スレバ筋收縮度ハ一定セズ)他方ノ平板電極ハ背部ニ置ク、刺戟間隔ハ「クロノメーター」ニ依ツテ 1 及ビ 1½ 秒トスル。呼吸數ノ觀察法トシテハ「タンブール」ヲ用ヒテ燻燻紙上ニ呼吸曲線ヲ描カシメテ計算スル。

第3章 實驗成績

I. 冷血動物(蛙)ニ於ケル實驗成績

第1例(第1表): 蛙 ♂ 體重 45g

實驗溫度 23°C 「モノヨード醋酸」(以下略號 M. I. A. トス) ハ 0.1% ノモノ 2.0 cc トス。

第 1 表 45g ♂ 28°C

正 常 時 1 分 間 呼 吸 數			(0.1% 2cc 注射) M. I. A. 中 毒 時 1 分 間 呼 吸 數 (注射後 1 時間 ヲリ 始 ム)			
運 動 前	運 動 直 後	疲 勞 恢 復 時	運 動 前	運 動 直 後	疲 勞 恢 復 時	30分休養後更ニ運動セシム
16	30	19	14	18	6	16
18	30	18	14	18	8	16
20	31	16	12	18	9	16
17	30	18	10	16	8	15
28	28	18	14	17	8	9
24	29	17	10	15	7	10
14	27	16	8	17	7	14
16	28	14	12	16	8	13
18	27	15	12	16	6	14
20	26	14	10	17	7	10
16	24	12	10	15	8	12
15	22	12	9	16	9	↓10分
10	22	11	9	17	7	6
12	20	12	10	15	6	6
8	20	10	11	15	6	8
10		11	12	16	6	7
10		10	11			7
12						8
10						6
9						
11						
9						
10						
8						

(本蛙ハ翌日モ極メテ元氣良シ)

第 2 例 (第 2 表) : 蛙 ♂ 體重 25g 實驗溫度 28.5°C 1.0cc 0.1% M. I. A.

第 2 表 25g ♂ 28.5°C

正 常 時 1 分 間 呼 吸 數			0.1% 1cc M. I. A. 中 毒 時 1 分 間 呼 吸 數 (注射直後 1 時間 ヲリ 始 ム)		
運 動 前	運 動 直 後	疲 勞 恢 復 時	運 動 前	運 動 直 後	疲 勞 恢 復 時
18	46	22	12	14	19
20	50	18	13	15	22
19	48	16	14	14	20
22	44	20	16	16	14
23	40	28	22	20	12
24	36	27	18	21	13
28	34	20	20	14	15
20	32	21	21	20	14
20	33	20	18	18	12
20	33	19	19	18	19
19	30	16	16	20	18
20	30	19	17	22	13

(本蛙ハ翌日モ元氣旺盛ナリ)

第3例 (第3表) : 蛙 ♂ 體重 46g テ實驗シタガ效果顯著トハ云ヒ難イノデ更ニ
 實驗溫度 29°C 始メ 1.0cc 0.1% M. I. A. - 1.0cc 0.1% M. I. A. ノ追加實驗ヲ行ツタ。

第 3 表 46g ♂ 29°C

正常時 1 分間呼吸數			0.1% 1cc M. I. A. 中毒時 1 分間呼吸數 (注射後 1 時間ヨリ始ム)			0.1% 1cc M. I. A. 追加注射 (注射後 30 分ヨリ始ム)		
運動前	運動直後	疲勞恢復時	運動前	運動直後	疲勞恢復時	運動前	運動直後	疲勞恢復時
40	98	56	40	76	56	30	46	28
41	98	48	60	70	60	30	50	27
42	97	50	56	80	58	35	48	25
40	98	54	58	80	58	34	50	26
50	97	52	60	82	62	30	52	25
48	108	54	50	81	61	32	54	28
47	112	49	52	78	60	30	53	27
46	110	50	46	77	40	31	52	26
45	116	51	56	75	38	32	50	28
44	100	50	56	77	40	30	48	28
48	99	50	48	80	40	31	47	27
47	104	47	47	76	41	32		
45	99	46	48	76	40	30		
43	109	46	48	77	41			

(本蛙ハ翌日モ元氣旺盛ナリ)

第4例 (第4表) : 蛙 ♂ 體重 80g 難イノデ更ニ第2回, 第3回ニ於テ 1.5cc 宛
 實驗溫度 29.5°C M. I. A. ハ第1回ニハ 0.1% ノ追加實驗ヲ行ツタ。
 ノモノヲ, 2.0 cc 用ヒタガ著效アリトハ云ヒ

第 4 表 80g ♂ 29°C

正常時 1 分間呼吸數			0.1% M. I. A. 中毒時 1 分間呼吸數						
			2cc 注射後 30 分		1.5cc 追加注射後 30 分		更ニ 1.5cc 追加注射後 30 分		
運動前	運動直後	疲勞恢復時	運動前	運動直後	運動前	運動直後	運動前	運動直後	疲勞恢復時
70	130	60	40	64	52	60	36	70	33
64	124	76	34	68	48	75	45	68	41
52	120	74	32	76	44	66	38	70	39
54	114	68	33	70	50	70	53	67	37
55	100	64	30	72	46	57	52	68	45
60	110	62	28	74	30	71	50	70	38
48	112	56	30	68	32	68	33	66	35
66	104	52	32	76	56	63	47	65	30
54	96	58	28	66	46	64	50	54	34
50	92	50	30	70	48	60	48	52	40
52	94	60	29	68	50	73	49	55	42
48	108	50	33	64	54	60	47	67	43
50	106	50	32	68	48	61	41	67	36

(本蛙ハ翌日モ極メテ元氣ナリ)

第5例(第5表): 蛙 ♂ 體重 35g 實驗溫度 29°C 2.0cc 0.1% M. I. A. 使用

第 5 表 35g ♂ 29°C

正 常 時 1 分 間 呼 吸 數			0.1% 2cc M. I. A. 中毒時 1 分間呼吸數 (注射後 40 分ヨリ始ム)	
運 動 前	運 動 直 後	疲 勞 恢 復 後	運 動 前	運 動 直 後
50	105	41	33	34
79	100	45	32	32
86	99	52	30	24
90	100	40	28	20
80	98	39	26	21
88	97	35	24	↓ 5分
89	98	42	30	15
96	99	38	28	14
90	97	35	28	12
94	98	37	26	10
			(M. I. A. 注射後 2 時間死亡)	

II. 溫血動物(家兎)ニ於ケル實驗成績

第 1 例 (第 6 表)

家兎 ♂ 體重 2.5 kg, M. I. A. ハ 0.1% ノモノ 20 cc 刺戟電流ハ電源 2 Volt ノ強直感應電氣ヲ、其ノ刺戟間隔ハ 1.5 秒ヲ以テ約 50 分連續刺戟ス。

第 6 表

	1 分 間 呼 吸 數	
刺 戟 前	93—116	正
50分間刺戟直後	131—141	
刺戟終了後30分	90—108	常
(0.1% 20cc M. I. A. 皮下注射後 60分放置)		
刺 戟 前	106—112	M. I. A. 中毒
50分間刺戟直後	101—120	
刺戟終了後30分	81—100	

(本家兎ハ翌日モ極メテ健康ナリ)

第 2 例 (第 7 表)

家兎 ♂ 體重 2.3 kg, M. I. A. ハ 0.1% ノモノ 30 cc, 電源 2 Volt ノ強直感應電氣刺戟ニシテ刺戟間隔 1.0 秒ニテ約 60 分連續刺戟ス。

第 7 表

	1 分 間 呼 吸 數	
刺 戟 前	100—120	正
60分間刺戟直後	148—157	
刺戟終了後30分	103—115	常
(0.1% 30cc M. I. A. 皮下注射後 60分放置)		
刺 戟 前	97—122	M. I. A. 中毒
60分間刺戟直後	111—130	
刺戟終了後30分	95—101	

(本家兎ハ翌日モ尚ホ極メテ健康ナリ)

第3例 (第8表)

家兔 ♀ 體重 2.6 kg, M. I. A. ハ 0.1% ノモノ
35 cc 電源 2 Volt ノ單一感應電氣(刺戟間隔1.0秒)
ヲ以テ刺戟ス。本例ハ特ニ目測ニ依ツテ呼吸數ヲ
算ヘタ。

第 8 表

	1 分 間 呼 吸 數	
刺 戟 前	96—104	正 常
10分間刺戟直後	120—142	
更ニ40分間刺戟直後	160—186	
刺戟終了後30分	106—118	M. I. A. 中 毒
(0.1% 35 cc M. I. A. 皮下注射後 60分放置)		
刺 戟 前	101—119	M. I. A. 中 毒
50分間刺戟直後	129—146	
刺戟終了後30分	100—117	

(本家兎ハ翌日モ健康ナリ)

第4例 (第9表及ビ燻煙圖1)

家兔 ♂ 體重 2.0 kg, M. I. A. ハ 0.1% ノモノ
20 cc 電源ハ 4 Volt ノ單一感應電氣(刺戟間隔 1.0
秒)ヲ以テ連續刺戟ス。

第 9 表

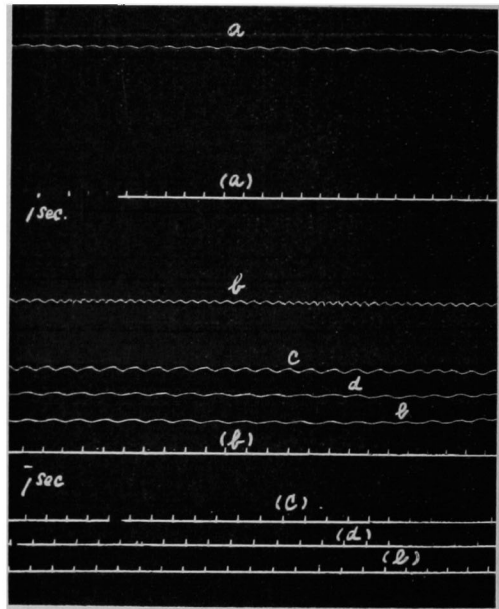
	1 分 間 呼 吸 數	
刺 戟 前	60— 80	正 常
40分間刺戟直後	107—120	
刺戟終了後30分	59— 68	
(0.1% 20 cc M. I. A. 皮下注射後 60分放置)		M. I. A. 中 毒
40分間刺戟直後	50— 60	
刺戟終了後30分	50— 60	

(本家兎ハ翌日モ健康ナリ)

燻煙紙圖 1

(説明) IIノ第4例ノ燻煙紙ヲ代表的ノモノト
シテ掲グ

- 記號 a: 正常時ノ刺戟前ノ呼吸曲線 (a)
 b: " 直後ノ呼吸曲線 (b)
 c: " 終了後30分ノ呼吸曲線(c)
 d: M. I. A. 中毒時ノ刺戟直後ノ呼吸曲線 (d)
 e: " 終了後30分ノ呼吸曲線(e)
-) 時 標 (1秒)



第4章 總括竝ニ考按

以上ノ成績ヲ總括シテ之ヲ按ズルニ、一般ニ蛙ノ1分間ノ呼吸數ハ常ニ可ナリノ動搖ヲ示シテハキルガ、全體トシテ見ルト、運動直後ノ呼吸數ハ正常蛙デハ常ニ著明ナ増加ヲ示スニ反シテ、M. I. A. 中毒蛙デハ、第1例及ビ第2例ニテハ殆ド増加セズト云ツテヨイ程デアリ、第3例及ビ第4例ニ於テハM. I. A. 少量ノ時ニハ著效ハナイガ多量ノ時ニハ運動

ノタメニ呼吸數ノ増加スル割合ガ少イコトヲ示シテキル。第5例ハ M. I. A. 多過ギタ爲カ呼吸數ノ上デハ著效ヲ見タガ注射後2時間デ筋強直ノ下ニ斃死シタ。之等ノ事實カラ考ヘラレルコトハ「運動ノタメニ呼吸數ガ増加スル割合ハ M. I. A. 注射量ニ逆比デアル」トイフコトデアル。尙ホコノ外ニ、運動スルシナイニ拘ラズ、M. I. A. 中毒蛙ノ呼吸數ハ一般ニ減少シテキル。上記ノ蛙ノ場合ノ如ク烈シイ全體運動デハ乳酸發生量ガ多イト共ニ M. I. A. ニ依ツテ妨止サレル乳酸量モ多イワケデアルカラ、上記ノ蛙實驗ハ大量ノ乳酸ノ作用ヲ觀察シタコトニナル。ソコデ尙ホ一層精細ニ觀察スルト實驗 II (家兎) ノ如クデアル。即チ既述ノ如キ電氣刺激ニヨル一脚ノ筋收縮トイフ様ナ僅ナ運動ニ際シテモ M. I. A. 中毒時ノ呼吸數ハ正常時ノモノニ比シテ、運動前ニ於テモ、直後ニ於テモ減少シテキル。殊ニ第4例ノ如キハ正常時ニハ刺激直後ニ増加スルガ中毒時ニハ全ク増加シナイ。之ニ依ツテ微量ノ乳酸デモ矢張り呼吸中樞ノ興奮性ヲ左右シ得ルコトガワカル。斯様ニシテ乳酸ガ CO₂ ト相竝ンデ呼吸中樞ヲ興奮セシムル一因子デアルコトハ疑ヒノ無イ所デアル。而シテ之等2者ノ作用ハ血液「水素イオン」濃度ヲ高メル結果デアルト云フ考ヘテ至當トス

ル。

茲ニ CO₂ ト乳酸トノ何レガ、ヨリ優レタ呼吸中樞興奮作用ヲ有スルカト云フニ、CO₂ ハ動物細胞内ニ擴散スル速度甚ダ大デアルカラ神經細胞内ノ「水素イオン」濃度ヲ高メルコトモ甚ダ早イワケデ從ツテ CO₂ ノ方が優秀ナ働キガアルモノト考ヘテ良イ。

第5章 結論

冷血動物(蛙)及ビ温血動物(家兎)ニ就テ「モノヨード醋酸」中毒時ニ於ケル呼吸中樞ノ興奮性ヲ檢シテ次ノ如キ結論ヲ得タリ。

- 1) 「モノヨード醋酸」中毒動物ノ呼吸數ハ正常時ニ比シテ一般ニ減少シテキル。
- 2) 運動ノ直後ニ於ケル呼吸數ノ増加ノ割合ハ「モノヨード醋酸」中毒時ニハ、正常ニ比シテ少キカ又ハ全ク運動ノタメニ増加スルコトナシ。
- 3) 而シテコノ呼吸數ハ「モノヨード醋酸」ノ量ト逆比例ヲナス。
- 4) 以上ヨリシテ、血中乳酸量ノ増加ハ呼吸中樞ヲ興奮セシムル一因子ナリト考ヘル。

擧筆スルニ當リ終始御懇篤ナル御指導ト御校閲トヲ賜リタル恩師生沼教授ニ對シ深甚ノ謝意ヲ表ス。

文 獻

- 1) *Starling*, Principles of human physiology, P. 878.
- 2) 生沼, 第14回大日本生理學會報告要旨, 171頁.
- 3) *E. Lundsgaard*, Bioch. Z., Bd. 217, S. 162, 1930.
- 4) *O. Meyerhof and E. Boyland*, Bioch. Z., Bd. 237, S. 400, 1931.
- 5) *Tiemann*, Arch. f. exp. path. u. pharmak., Bd. 118, S. 102, 1930.
- 6) 瀬戸, 印刷中.
- 7) *F. Lippay und H. Patsal*, Pflüger's Arch. f. die gesamte Physiol., Bd. 235, Heft, 4, S. 438, 1935.