

全身麻酔，調節低血圧及び低温麻酔が腎組織呼吸に 及ぼす影響 (実験的研究)

金沢大学医学部第二外科学教室(主任 熊埜御堂進教授)

逸 見 稔

(昭和40年4月1日受付)

本論文の要旨は1955年10月，第2回日本麻酔学会，並びに1955年11月，第9回北陸医学会にて発表した。

気管内麻酔の発達と，それに伴った基礎的な知識の増加によつて近代麻酔学は古のそれに比べると全く面目を新たにしつつあり，又近くは調節低血圧 (Controlled Hypotension) 及び低温麻酔 (Hypothermic Anesthesia) の登場するに至り，その要求する知識も益々多彩になつて来た。

一方麻酔と組織呼吸の問題は，はじめ Quastell¹⁾ によつて取り上げられ，その後も多くの人々によつて引続き研究され，Urethane²⁾，Luminal³⁾，Auropan⁴⁾ 及び Ether⁵⁾ 等については詳しい業績が発表されているが，その多くは麻酔の本態を説明するための学説のいずれかの立場によつたものであつて，我々が現在必要とする麻酔時の生体反応，即ち麻酔による侵襲とストレスの問題，アノキシー，ショック及びショック対策等に関してはあまり論ぜられていない。更に調節低血圧や低温麻酔の問題に関してはほとんど未知の分野が広く，従来の知識のみによつては，理論上にも又不充分を免れない。以上の立場から著者は組織呼吸率の測定を主とし，これに血流量の測定その他の方法を補助としてこの問題の検討を試みたので，その知り得た所の詳細をここに記述する。

現在関係領域の研究が各所において行われていて，特に脳，肝について数多くの業績が発表されている。著者は血流量を測定して組織呼吸率と比較検討するにあたり，腎クリアランス法によるのが最も便利であると考えたので，専ら腎組織について実験したものであることを附言する。

実験方法及び正常値

1. 被験動物

組織呼吸率の測定には体重 2.0~2.5kg の「カイウサギ」(家兎)を，腎血流量の測定には体重 7~11 kg

の雑種犬を，共に雌雄の別なく使用した。

2. 組織呼吸率の測定法

組織呼吸率 (T.M.R.) は Warburg 氏の検圧法を用いて測定した。測定事項は呼吸系数，含酸素氣中解糖系数，及び無酸素氣中解糖系数であつて，計算はすべて O. Warburg⁶⁾ に従い，それぞれ Q_{O_2} ， $Q_M^{O_2}$ 及び $Q_M^{N_2}$ を以て 1 時間値をあらわすことにした。直接法 (後述) では $Q_{O_2}^{10'}$ を以て Q_{O_2} の 10 分値をあらわすことがある。測定法は i) Warburg の新法第 1 法⁷⁾ によつて Q_{O_2} ， $Q_M^{O_2}$ 及び $Q_M^{N_2}$ の 3 者を同時に測定するか，ii) 旧法⁸⁾ に準じて Q_{O_2} のみを測定するかのどちらかであつて，i) ではガス腔，浮遊液は原法通りであるが，ii) では浮遊液に磷酸緩衝液を使用した。

i) は一般に間接法として知られており，ii) には特別な名称が与えられていないから記述の便宜上直接法と名づけることにする。浮遊液の処方及びガス腔との関係は表 1 に示す。

呼吸基質としてブドウ糖を 200 mg/dl の割合に溶解せしめ，恒温槽の温度は 20.0°C~37.5°C の間を目的によつて選択し，振盪回数は毎分 100~130 回である。

組織は動物を屠殺直後に取出すか，又は Xylocaine による局所麻痺のもとに腹膜外に切除した腎を使用し，一般に厚さ 0.2~0.4 mm の切片に調製したものをを用いた。

薬物の影響を検するには被検薬物を溶解した浮遊液中に切片を入れて T.M.R. を測定し，ガス麻酔剤は混合ガスを作つて検圧計のガス腔を置換することにした。

血清を用いた実験は後述の交叉試験以外にはすべて自家血清を使用した。血清は開胸した動物の右心室を

Experimental Studies of the Influence of General Anesthetics, Ganglionic Blockers, Controlled Hypotension and Hypothermia on Tissue Metabolisms of the Kidney. Minoru Henmi, Department of Surgery (II) (Director: Prof. S. Kumanomido), School of Medicine, Kanazawa University.

表1 浮遊液とガス腔との関係

	浮 遊 液	pH	ガ ス	系 数
直 接 法	食塩磷酸緩衝液	7.2	100% O ₂	Q _{O₂}
	0.9g/dl NaCl 90cc	—		
	M/5 ゼーレンゼン氏磷酸緩衝液 10cc	7.6		
間 接 法	リンゲル重炭酸ソーダ液	37.5°C	5% CO ₂ 95% O ₂	Q _{O₂}
	0.9g/dl NaCl 100cc			
	1.15g/dl KCl 1cc	のとき		
	1.22g/dl CaCl ₂ 1cc	7.46		Q _{M^{O₂}}
	1.3g/dl NaHCO ₃ 20cc			
	血 清		5% CO ₂ 95% N ₂	Q _{M^{N₂}}

穿刺して採取した血液から分離し、直ちに重炭酸塩濃度 (Bo)⁹⁾ 及び血糖値 (Hagedorn-Jensen¹⁰⁾ 氏法による) (Z) を測定して、それぞれ Bo=500~600 ; Z > 200 mg/dl になるように補正した。この間切除した腎は重炭酸塩類を含まないリンゲル氏液中に入れ、5°C の氷室に保存して物質代謝の低下するのを防止した。

血清の炭酸及び乳酸窒溜値の測定、及び容器恒数の計算は共に O. Warburg¹¹⁾ によつた。

Oxydative phosphorylation (第3編) の実験にあつては、5% のホモジネートを使用した。ホモジネートは Potter¹²⁾ のホモゲナイザーによつて調製し、稀釈液は Krebs¹³⁾ のアルカリ性 KCl 液を用いた。反応系の組成は表2のようなものである。

表中の Adenosin-tri-phosphate (A.T.P.) は 4 Na-A.T.P. 塩 (Merck 製) を使用し、Cytochrom C は Keilin-Hartree¹⁴⁾ により、又 Hcxokinase は丸尾¹⁵⁾ に従つて自製した。

この反応系においては無機磷酸より生成された高エネルギー磷酸結合 (~P) は Hexokinase の働きによつて葡萄糖と結合して Glucose-6-phosphate として安定な結合になり、無機磷 (Pi) の減少量は即ち ~P の生成量と考えることができる。

容器は副室及び側室各1箇を有する円錐状器を用い、次のように装填する。(図1参照)

右の容器を充分氷冷しておき、1cc の5%ホモジネートを主室に入れ、速やかにガス交換を行つて恒温槽に入れる。検圧計は2本宛1組とし、10分間空振りをして測定を開始する。始めに第1の検圧計のトリクロール醋酸 (T.C.A.) を主室に混入して反応をとめ直ちに氷冷して Pi の遊離するのを防いでおき、第2の検圧計は5分間隔に4回 (合計20分) の酸素消費量を測

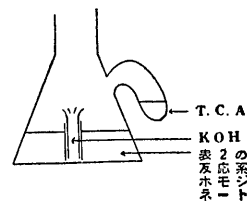
定し、直後に T.C.A. を混合して反応をとめ、第1の検圧計同様に内容を氷冷する。主室内の反応系は丁度5% T.C.A. の濃度になつて除蛋白が完了しているから、そのまま遠心沈澱管に移して遠沈し、上澄につき Fiske-Subbarow¹⁶⁾ の方法により Pi を測定する。各実験は Doppel に行つてその平均値をとつた。

今酸素消費量を O, 反応開始時の Pi 量を Po, 反応終了時の Pi 量を P' (いずれも μ. M. 単位) とす

表2 Oxydative phosphorylation 測定用反応系

0.02M A,T.P.	0.2cc
5×10 ⁻⁵ M Cytochrom C	0.2cc
0.5M Na-Succinate	0.2cc
0.1M MgCl ₂	0.2cc
0.2M 磷酸緩衝液 (pH=7.2)	0.2cc
10mg/dl Hexokinase	0.2cc
0.1M NaF	0.2cc
0.4M Glucose	0.2cc
蒸 溜 水	0.4cc
合 計	2.0cc

図 1



主 室	表2の反応系	2.0cc
副 室	20% KOH	0.3cc
	濾紙 (円筒型にまく)	3cm ²
側 室	55%トリクロール醋酸	0.3cc

ると、 P_o-P' は20分間に減少した P_i 量、即ち高エネルギー性磷酸結合の生成量であるから、

$$P/O = \frac{/\sim P/}{0} = \frac{/Po-P'/}{0}$$

によつて得られる P/O は酸素1分子を消費する間につくられた $\sim P$ の分子数を意味するものである。従つて P/O が大きければ酸素消費に対するエネルギー効率がよいことをあらわし、逆に P/O が小さいときはエネルギー効率の低下を示すものと考えられる。

以上概略の方法を記述したわけであるが、細かい点は混乱をさけるために各項目別に記すことにする。

3. 腎血流量及び腎酸素消費量の測定法

腎血流量 (R.B.F.) は上田氏¹⁷⁾によりパラアミノ馬尿酸クリアランス法によつて測定した。パラアミノ馬尿酸は生理的食塩水に溶解せしめて持続点滴静注を行い、動脈血は股動脈より、腎静脈血は右外頸静脈から右腎静脈に通じた Counand 氏カテーテル F8 より採取、又尿はカテーテル挿入の煩をさけるため膀胱穿刺により採取した。採尿時間は40分間とし、その間に5, 20, 35分の3回採血し、各サンプルのパラアミノ馬尿酸濃度を Blatton-Marshall¹⁸⁾ の法によつて測定した。動、静脈及び尿中のパラアミノ馬尿酸濃度を各A, V, 及び Uとし、尿量を W, 時間を m とすると、Fick の原理により腎血流量は、

$$R.B.F. = \frac{U \cdot W}{(A-V) \cdot m} \text{ (cc/分)}$$

により求められる。

一方動、静脈血中の酸素含量を Van Slyke-Nel¹⁹⁾ 氏法により測定し、各 A_{O_2} , V_{O_2} とおけば、

$$\text{毎分酸素消費量} = R.B.F. \cdot (A_{O_2} - V_{O_2})$$

により得られる。

4. 調節低血圧及び低温麻酔

血圧下降剤としては Hexamethonium-bromide (C_6-Br) ; 邦製メトプロミンを使用し、これを静注して血圧を術前値の50%に維持するようにつとめた。被検動物はいずれも四肢の容積が比較的少ないので、人体について行う時ほどには傾斜の効果は期待できない。

低温麻酔は更に2群に分け、第1群を物理的冷却法による群としてこれを冷却群、第2群を人為冬眠法による群としてこれを冬眠群とした。冷却群は Na-Thiopental (邦製ラポナル) 筋注麻酔を行つた後氷水中に浸漬して体温を低下させ、冬眠群は混合遮断剤(カクテル)を筋注(兎)又は静注(犬)して、なるべく冷却を加えずに体温が下降するのを待たせ、両群共直直温 30°C を目標にしたが、冬眠群において

目標温度迄下らない時には氷嚢を1乃至2箇使用した。

調節低血圧においては血圧 (B.D) を、又低温麻酔においては血圧の他に静搏数 (P.) 呼吸数 (R.) 及び直腸温 (R.T.) を測定記録して経過観察の助けとした。血圧は犬では水銀マンメーターを用いて股動脈において観血的に測定し、兎では福田、川口氏の血圧計を使用して耳殻動脈で測定した。

なおカクテルは表3のものを用いた。

表3 カクテルの処方

Chlorpromazine	(コントミン)	25mg
Promethazine	(ヒベルナ)	25mg
又は Diethazine	(エチレミン)	125mg
塩酸 Pethidine	(オピスタン)	50mg
上記を 15cc とし pro kg 3-5cc 筋注 又は静注		

5. カイウサギの腎における組織呼吸率及び血圧の正常値

実験に先だち対照として必要な T.M.R. の正常値をあらかじめ測定した。その結果間接法ではリングル中(表4)において、恒温槽温度を t とすると、 $t=37.5^\circ\text{C}$ で $Q_{O_2} = -13.1$, $Q_M^{N_2} = 4.1$, $t=30.0^\circ\text{C}$ で $Q_{O_2} = -7.1$, $Q_M^{N_2} = 2.1$, $t=25^\circ\text{C}$ で、 $Q_{O_2} = -4.9$, $Q_M^{N_2} = 1.9$, $t=20.0^\circ\text{C}$ $Q_{O_2} = -3.5$, $Q_M^{N_2} = 1.4$, 又血清中(表5)では $t=37.5^\circ\text{C}$ で $Q_{O_2} = -33.0$, $Q_M^{N_2} = 4.6$, $t=30.0^\circ\text{C}$ で $Q_{O_2} = -15.2$, $Q_M^{N_2} = 1.8$ であつていずれも $Q_M^{O_2} = 0$ なる値を得た。

又直接法によれば $t=37.5^\circ\text{C}$ において $pH=7.2$ では毎10分毎に $Q_{O_2}^{10'} = -3.3$ より漸次低下して70分目に $Q_{O_2}^{10'} = -2.4$ に至り、 $pH=7.6$ では最初 $Q_{O_2}^{10'} = -2.9$, 70分目に $Q_{O_2}^{10'} = -2.4$ と漸次低下し、, 全体的には $pH 7.6$ の時の方がわずかに小さい値を示した。(表6, 図2)

又表4の平均値から温度と T.M.R. の関係をグラフに求めると図3のようになる。即ち温度の上昇と T.M.R. の増大との関係はこの表の温度の範囲内ではほぼ直線状をなしており、温度速度律の教える所と一致して、温度が 10°C 上昇する間に T.M.R. は2倍になることがわかる。即ち正常動物組織の T.M.R. は少なくとも $20^\circ\text{C} \sim 37.5^\circ\text{C}$ の間では温度速度律に従つて推移する性質があり、このことは後に低温麻酔の章で論ずることに重要な関係をもっているから特に強調しておきたい。

カイウサギの血圧測定の結果は全例 48~62mmHg

表4の(1) 間接法による T.M.R. (リングル)

家兎番号	性別	体 重 (kg)	腎摘出法	Q _{O₂}	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}
t = 37.5°C						
No. 1	♂	2.2	局麻切除	-13.9	0	-
No. 2	♂	1.9	"	-15.6	0	-
No. 3	♀	2.2	"	-11.8	0	4.3
No. 4	♂	2.0	"	-12.2	0	5.1
No. 5	♂	2.4	"	-12.1	0	4.3
No. 6	♀	2.2	"	-13.7	0	3.8
No. 7	♂	2.5	"	-12.0	0	5.0
平			均	-13.1	0	4.1
t = 30.0°C						
No. 8	♂	2.4	局麻切除	- 8.6	0	2.5
No. 9	♀	2.0	"	- 6.4	0	1.3
No. 10	♀	2.3	"	-12.3	0	2.5
No. 11	♀	2.0	"	- 7.2	0	2.5
No. 12	♀	2.1	"	- 6.6	0	1.8
平			均	- 7.1	0	2.1

表4の(2) 同 前

家兎番号	性別	体 重 (kg)	腎摘出法	Q _{O₂}	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}
t = 25.0°C						
No. 13	♂	2.5	局麻切除	- 5.0	0	1.9
No. 14	♀	2.0	"	- 4.8	0	1.8
No. 15	♀	2.3	"	- 4.8	0	1.9
平			均	- 4.9	0	1.9
t = 20.0°C						
No. 16	♀	2.0	局麻切除	- 3.7	0	1.6
No. 17	♀	2.1	"	- 3.2	0	1.1
No. 18	♂	2.1	"	- 3.6	0	1.4
平			均	- 3.5	0	1.4

表5 間接法による T.M.R. (血清)

家 兎 番 号	性 別	体 重 (kg)	腎 摘 出 法	切 片 重 量 (mg)	滞 溜 値		客 器 恒 数			Q _{O₂}	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}
					($\frac{\Delta u}{\Delta p}$) _C	($\frac{\Delta u}{\Delta p}$) _M	k _{O₂}	k ^S _{CO₂}	k _M ^S			
t = 37.5°C												
No. 19	♀	2.1	屠殺	22.81	0.0928	0.2252	1.829 1.737	1.986 2.521	2.693	-26.6	0	4.7
No. 20	♀	2.5	"	17.85	0.1674	0.2301	1.882 1.881	2.117 3.013	3.499	-34.0	0	4.4
No. 21	♂	2.6	"	22.77	0.1037	0.1813	1.829 1.783	1.960 2.667	2.126	-37.0	0	4.7
No. 22	♂	2.0	"	19.75	0.1414	0.2252	1.713 1.389	1.907 2.003	2.389	-33.2	0	4.6
平 均 値										-33.0	0	4.6
t = 30.0°C												
No. 23	♂	2.2	屠殺	18.19	0.1343	0.3402	1.625 1.341	1.933 2.571	2.309	-11.8	0	1.7
No. 24	♀	2.5	"	18.50	0.0441	0.1870	1.625 1.341	2.050 2.404	2.302	-15.6	0	1.6
No. 25	♂	2.4	"	26.15	0.1100	0.1918	1.625 1.124	2.073 2.428	2.187	-18.4	0	2.4
No. 26	♂	2.0	"	24.55	0.1155	0.4110	1.713 1.389	1.893 2.492	2.069	-17.4	0	1.8
No. 27	♀	2.1	"	18.65	0.1420	0.3140	1.689 1.492	1.998 2.522	2.874	-12.8	0	1.7
No. 28	♂	2.0	"	20.96	0.0728	0.1757	1.829 1.955	1.966 2.296	2.588	-15.1	0	1.8
平 均 値										-15.2	0	1.8

表6 直接法による Q_{O₂}^{10'} の変化 (37.5°C)

pH=7.2 (9例平均)

pH=7.6 (7例平均)

時 間	Q _{O₂} ^{10'}
10分	-3.3 ± 0.1
20 "	-3.2 ± 0.1
30 "	-2.9 ± 0.2
40 "	-2.8 ± 0.1
50 "	-2.6 ± 0.2
60 "	-2.6 ± 0.2
70 "	-2.4 ± 0.2

時 間	Q _{O₂} ^{10'}
10分	-2.9 ± 0.1
20 "	-2.8 ± 0.1
30 "	-2.7 ± 0.1
40 "	-2.5 ± 0.1
50 "	-2.4 ± 0.1
60 "	-2.3 ± 0.1
70 "	-2.4 ± 0.2

の間にありこの範囲を正常値とみなしうるものと考え
る。(表7)

表7 カイウサギの耳動脈における血圧

家兎番号	性 別	血圧 mmHg
No. 69	♀	55
No. 70	♀	60
No. 71	♂	48
No. 72	♂	58
No. 73	♀	56
No. 74	♂	62
No. 75	♂	53
No. 76	♂	50
No. 77	♀	55
平 均		55

図2 pH=7.2 及び pH=7.6 における
直接法による $Q_{O_2}^{10'}$ の比較

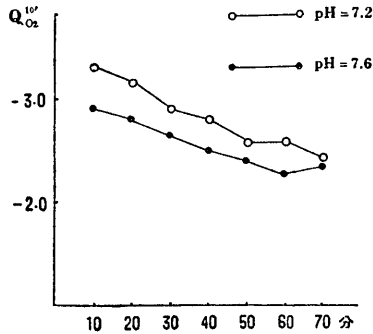
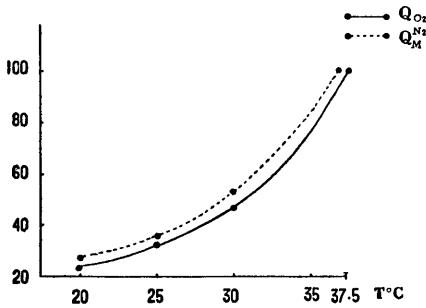


図3 温度速度律の関係を示す(リングル
中の値による)



Q_{O_2} , $Q_M^{N_2}$ 共に 37.5°C の値に対する
パーセンテージをあらわす。

第1編 全身麻酔剤の影響及び全身麻酔中の
組織呼吸率の変化

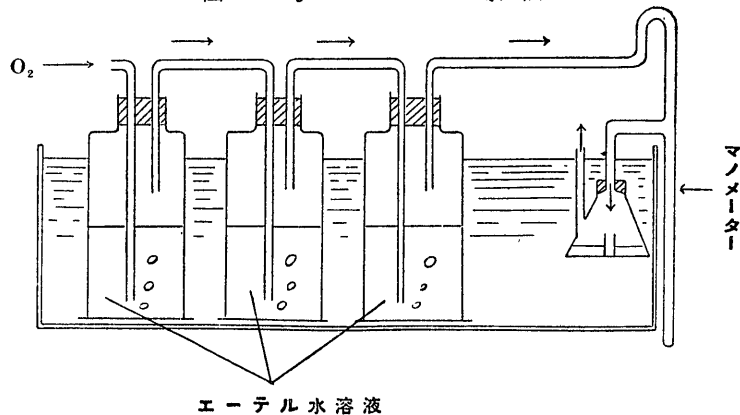
I. 吸入麻酔剤

1. Diethylether (Ether)

Ether は非常に揮発しやすいので、これを水溶液に
して通常のごとく検圧法にかけると圧の変動がはなは
だしく、又その濃度も正確を期することができない。
そこで著者は Jowett²⁰⁾ の方法に従って気化 Ether
でガス腔を置換する方法をとつた。

図4のように内容約 150cc の洗気瓶3 箇を直列に
連結し、それぞれ 120 cc の Ether 飽和水溶液を入
れ恒温槽中に入れる。検圧計にはあらかじめ反応系を
立てた容器を連結して恒温槽にかけ、容器の側栓を開
放しておいて検圧計の閉脚の活栓とエーテル気化器の
終末端とをゴム管で連結し、検圧計を振盪しつつ気化
器に酸素ガスを通ずる。検圧計のガス腔はエーテル蒸
気を含んだ酸素で置換されるわけである。通気は10分
間に 0.8~1.0 l を標準とすればよい。 Q_{O_2} 測定に際

図4 B. Jowett のエーテル導入法



しては全く同じ反応系で組織片のみを除いた検圧計を温度気圧計に使用する。後にエーテルを定量する時には、この温度気圧計中のエーテルを定量して本試験容器のエーテル濃度とみなす。但しこの際にはエーテルを通じない検圧計を温度気圧計に使用する必要がある。

2. Ether の測定法²¹⁾

Q₀₂ 測定がおわつたならば本試験用検圧計は恒温槽からとりはずし、エーテル定量用検圧計(本試験中は温度気圧計として使用していたもの)と温度気圧計のみにする。この時恒温槽の温度を変化させると圧の変化が認められるが、定量用検圧計の方が温度気圧計よりも更に大きく変化するはずである。この圧の変化は 1) 温度による変化、2) 水蒸気圧の変動及び 3) エーテル蒸気圧の変動の 3 者によりおこるものである。1), 2) は両検圧計に共通であるから、両者の圧の差を求める時は相殺され、3) のみが残ることになる。これは、この温度の変化の間にエーテルが気相、液相間に移動したためのものである。今 λ を温度 t におけるエーテルの Ostwald 分配恒数とし、含有されるエーテルの量を X とおくと、温度 t₁ における気相中のエーテルの全量 X_G は

$$X_G = \frac{xV_G}{\lambda_1 V_F + V_G}$$

温度を上昇せしめて t₂ にすると λ₂ は λ₁ より小になり気相中に増加するから

$$\Delta X_G = \frac{xV_G (\lambda_1 - \lambda_2)}{V_F \left(\lambda_2 + \frac{V_G}{V_F} \right) \left(\lambda_1 + \frac{V_G}{V_F} \right)}$$

従つてこの場合圧の変動は温度気圧計よりも高くなる。一方始め気相中に存在したエーテル蒸気はボイル・シャルルの法則通りに変化し、水蒸気圧は両検圧計に共通であるから、両者間に生じた圧勾配は全く液相中の Ether が気相中に移行したことに由来する。

M をエーテルの分子量、P₀ を気圧に相当する液柱の高さ (mm) とすると、

$$\begin{aligned} \Delta P &= \Delta X_G \frac{22.4}{M \cdot V_G} \cdot \frac{t_2}{273} \cdot P_0 \\ &= \frac{22.4 \cdot P_0 \cdot t_2 \cdot x}{273 \cdot M} \cdot \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{V_F \left(\lambda_2 + \frac{V_G}{V_F} \right) \left(\lambda_1 + \frac{V_G}{V_F} \right)} \\ \therefore x &= \frac{27.3 \cdot M \cdot \Delta P \cdot V_F}{22.4 \cdot P_0 \cdot t_2} \times \frac{\left(\lambda_2 + \frac{V_G}{V_F} \right) \left(\lambda_1 + \frac{V_G}{V_F} \right)}{\lambda_1 - \lambda_2} \end{aligned}$$

又 C₁, C₂ をそれぞれ温度 t₁, t₂ における液相中のエーテル量とすれば、

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{273 \cdot \Delta P}{22.4 \cdot P_0 \cdot t_2} \times \frac{\lambda_1 \left(\lambda_2 + \frac{V_G}{V_F} \right)}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \\ C_2 &= \frac{273 \cdot \Delta P}{22.4 \cdot P_0 \cdot t_1} \times \frac{\lambda_1 \left(\lambda_2 + \frac{V_G}{V_F} \right)}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \end{aligned}$$

但し C₂, λ₂, t₂ は常に高い温度の値を示す。温度を下げた時も全く同じ関係が成立するが、実測に際しては温度を上げた方が便利である。前記方程式より次の式が導かれる。

$$C = \frac{273 \frac{dP}{dt}}{22.4 \cdot T \cdot P_0} \cdot \frac{\left(\lambda + \frac{V_G}{V_F} \right)}{\frac{d\lambda}{dt}} \quad (M/l)$$

λ の値は Schaffer and Ronsoni²²⁾ が実測して発表しているから、実験に必要な部分のみを引用すると表 8 の如き値になる。誤差を小さくするためにはなるべく温度を広範囲に変化させる必要があり、ために検圧計の閉塞液は比重 2.067 の Thiel u. Stoll 氏液²³⁾ を用いた。この液では h=5000mm が 1 気圧に相当する。

表 8 λ の 値

t	λ
20°C	38.57
25°C	28.56
30°C	21.54
34.1°C	17.37
40°C	13.13

このようにしてエーテルの導入と測定を行つた所、その濃度は常に 0.02~0.05 M/l であつた。外科的麻酔深度におけるエーテルの血中濃度は 0.018~0.02 M/l (Ronsoni²⁴⁾) であるから、この方法で丁度満足される。エーテルは化学用純品を用いた。

t=37.5°C pH=7.6 において直接法による Q₀₂^{10'} の値は表 9 の如くである。

濃度 0.02M, 0.05M の両者ともに対照に比して有意の差を認めず、始めの 30 分間の値より Q₀₂ を計算すると対照 = -16.6 ± 4.3, 0.02 M/l = -16.5 ± 2.2, 0.05 M/l = 16.2 ± 2.4 であつていずれの濃度においても Q₀₂ に対して影響なきことを示している。

2. 亜酸化窒素 (N₂O)

N₂O は気体であるから混合ガスをつくつてガス腔を置換すれば簡単である。即ち

- i) 5%CO₂, 45% O₂, 50% N₂O
- ii) 5%CO₂, 45% N₂, 50% N₂O

をつくり, i) より Q_{O_2} , $Q_M^{O_2}$ を, 又 ii) より $Q_M^{N_2O}$ をそれぞれ間接法により求めた. この際酸素分圧が低い
ため, 薄い切片を使用しなければならず, その限界の
厚さ d は

$$d = \sqrt{8 Co \frac{D}{A}}$$

(但し Co は酸素分圧 D は酸素の
拡散勾配 $A = Q_{O_2}/300$)

により与えられる. $38^\circ C$ では $D = 1.4 \times 10^{-5}$ (Krgoh
25), 又 $Co = 0.45$ であるから $Q_{O_2} = 24$ とおけば $d =$
 $2.6 \times 10^{-2} cm$ となる. この厚さの切片を徒手的につく
ことは困難かつ不確実であるから, Zimmer 製の電
動式 Dermatome を応用して約 0.15 mm の切片をつ
くつて使用した. N_2O は麻酔用ポンベ入り (U.S.P.
XII) のものを使用した. 結果は表10の如くである.

即ち N_2O 中では Q_{O_2} は正常値と有意の差なく,
 $Q_M^{N_2O}$ がわずかに小になることを認めた.

3. Cyclopropane (C_3H_6)

C_3H_6 は N_2O と同様にして10% 混合ガスをつくつ
て使用した. 切片の厚さに関しては N_2O ほどに薄く
する必要はなく, 他はすべて前項と同じである. 製

品は麻酔用ポンベ入り (U.S.P. IX) のものを使用し
た. 結果は表11に示す.

正常値に比し, Q_{O_2} が約10%低下しており, 7 例中
1 例のみではあるが $Q_M^{O_2}$ が (+) はなつた例 (No.56)
がある. $Q_M^{N_2O}$ は N_2O 50% の場合よりも一段と低値
を示した.

II. 静脈麻酔剤

静脈麻酔剤としては最近多く使われる Thiopental
sodium (邦製ラボナール) を選び, その Q_{O_2} に対す
る作用を検した. ラボナールはアルカリ性溶媒にのみ
溶解するので $pH = 7.6$ の磷酸緩衝液に溶解した. 直
接法により $t = 37.5^\circ C$ における $Q_{O_2}^{10'}$ の値は表12に
示す.

ラボナールは 10mg/dl の濃度に至る迄 Q_{O_2} に対
し影響を認めない.

III. 全身麻酔中の組織呼吸率

前2章において最もしばしば使われる4種の麻酔剤
が組織呼吸率に与える変化を in vitro の観察により
知り得たわけであるが, 本章ではその内最も影響の大

表9 含 Ether 反応系中 $Q_{O_2}^{10'}$

家兎番号	性別	体 (kg)	Ether 濃度	10'	20'	30'	40'	50'	60'
対			照	-2.9	-2.8	-2.7	-2.5	-2.4	-2.3
No. 45	♂	2.2	0.02	-3.0	-3.0	-2.8	-2.7	-2.5	-2.4
No. 46	♂	2.3	mol/l	-3.0	-2.6	-2.6	-2.5	-2.3	-2.3
No. 47	♀	2.5		-2.8	-2.8	-2.7	-2.5	-2.3	-
平	均			-2.9	-2.8	-2.7	-2.6	-2.4	-2.4
No. 45	♂	2.2	0.05	-2.8	-2.7	-2.6	-2.5	-2.2	-2.0
No. 46	♂	2.3	mol/l	-3.1	-3.0	-2.8	-2.7	-2.6	-2.4
No. 47	♀	2.5		-3.0	-2.8	-2.8	-2.4	-2.3	-2.1
平	均			-2.9	-2.8	-2.7	-2.6	-2.4	-2.2

表10 N_2O 50% リンゲル氏液中における代謝系数, $t = 37.5^\circ C$

家兎番号	性別	体 (kg)	腎摘出法	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2O}$
No. 49	♀	2.0	局麻切除	-12.9	0	4.8
No. 50	♂	2.5	〃	-14.6	0	1.2
No. 51	♀	2.3	〃	-12.1	0	3.6
No. 52	♂	2.5	〃	-9.4	0	4.0
No. 53	♂	2.1	屠 殺	-16.6	0	1.9
No. 54	♂	2.4	〃	-17.4	0	5.3
平	均			-14.5	0	3.5

表11 C₃H₆ 10%, リンゲル氏液中における代謝系数, t=37.5°C

家兎番号	性別	体 重 (kg)	腎摘出法	Q _{O₂}	Q _{M^{O₂}}	Q _{M^{N₂}}
No. 55	♂	2.6	局麻切除	- 8.4	0	2.5
No. 56	♀	2.3	〃	-12.1	0.2	3.3
No. 57	♂	2.4	〃	-11.7	0	2.2
Nc. 58	♀	2.1	〃	- 9.2	0	2.4
No. 59	♀	2.3	〃	-12.4	0	2.9
No. 60	♀	2.2	〃	-11.6	0	3.6
No. 61	♀	2.3	〃	-16.8	0	4.9
平		均		-11.6±2.5	0	3.1±0.9

表12 ラボナール含有浮遊液中の Q_{O₂}^{10'} t=37.5°C pH=7.6

家兎番号	性別	体 重 (kg)	ラボナール 濃 度	10'	20'	30'	40'	50'	60'
対 照 pH=7.6				-2.9	-2.8	-2.7	-2.5	-2.4	-2.3
No. 62	♀	2.2	1mg/dl	-2.7	-2.5	-2.5	-2.3	-2.2	-2.0
No. 63	♂	2.3		-2.7	-2.4	-2.3	-2.2	-2.2	-2.1
No. 64	♂	2.0		-3.0	-3.1	-3.0	-2.6	-2.4	-2.5
平		均		-2.8	-2.7	-2.6	-2.4	-2.3	-2.2
No. 62	♀	2.2	10mg/dl	-2.6	-2.4	-2.2	-2.0	-2.0	-1.8
No. 63	♂	2.3		-2.9	-2.7	-2.4	-2.3	-2.1	-2.0
No. 64	♂	2.0		-2.8	-2.7	-2.6	-2.5	-2.4	-2.7
平		均		-2.8	-2.6	-2.4	-2.3	-2.2	-2.2

表13 C₃H₆ 麻酔中の T.M.R. t=37.5°C リンゲル氏液中

家兎番号	性別	体 重 (kg)		Q _{O₂}	Q _{M^{O₂}}	Q _{M^{N₂}}	Ao ₂ ^{vol%}	動脈血 O ₂ 飽 和 度
3 0 分 継 続								
No. 65	♂	2.5	前後	-13.1 -12.7	0 0	4.5 7.0	16.8 16.3	96% 94%
No. 66	♀	2.3	前後	-13.0 -12.3	0 0	3.7 6.0	17.0 16.4	99% 95%
平		均	前後	-13.1 -12.5	0 0	4.1 6.5	16.9 16.4	97% 95%
3 時 間 継 続								
No. 67	♂	2.7	前後	-13.4 -13.0	0 0	4.0 6.7	16.3 15.9	97% 92%
No. 68	♂	2.5	前後	-12.5 -12.3	0 0	4.0 6.4	16.1 15.3	95% 88%
平		均	前後	-13.0 -12.7	0 0	4.0 6.5	16.2 15.6	96% 90%

きい C_3H_6 を使用して実際に動物を麻酔し、その経過中における T.M.R. を測定した。

カイウサギを仰臥位に固定し、気管切開を行つて10号~11号のネラトン氏カテーテルを利用した気管内チューブを挿入する。チューブの一端にはY字管をつけ一脚から酸素及び C_3H_6 を 10:1 の割合に通じ、呼吸は他側より空中へ放出した。角膜反射が完全に消失するのを目標にして麻酔状態に入らしめ、深度は C_3H_6 の流量を増減して調節した。深麻酔に入れば直ちにガス分析用に動脈血を股動脈より採血し、さらに左腎を摘出して T.M.R. を測定し、引続き一定時間麻酔を継続して採血と右腎摘出を行い前値と比較した。麻酔継続時間は30分乃至3時間とした。結果は表13に示す。

30分継続例では前値に比し Q_{O_2} は有意の差なく $Q_M^{N_2}$ は大である。一方動脈血の酸素飽和度は平均2%低下しているが、これも有意の差とは認めがたい。3時間継続例においても Q_{O_2} は不変、 $Q_M^{N_2}$ の増加の割合も30分継続例と同程度であつて、この例においては30分例よりも酸素飽和度の低下が著明であるにもかかわらずより大なる変化を認めなかつた。即ち C_3H_6 麻酔の経過中3時間以下の範囲内では Q_{O_2} の低下は認められず、 $Q_M^{N_2}$ の増大がわずかに認められた。この変化は恐らく C_3H_6 固有の影響ではなくて酸素飽和度の低下によるものと考えられる。

小 括

4種類の麻酔剤の内エーテルは 0.05 M/l の濃度迄、 N_2O は 50% 迄試験管内反応では呼吸解糖両作用に影響しない。 C_3H_6 は試験管内反応では10%の濃度において Q_{O_2} が10%低下し、酸素中解糖作用がおこる場合もある。Na-Thiopental は試験管内反応では 10mg/dl の濃度において Q_{O_2} に影響を及ぼさない。

C_3H_6 による吸入麻酔に際しては継続時間が3時間迄は Q_{O_2} は変化を示さず、 $Q_M^{N_2}$ は麻酔後30分よりわずかに上昇の傾向を示す。

第2編 血圧下降剤の使用及び調節低血圧 施行時の組織呼吸率の変化

Hexamethonium bromide は初め Patton a. Zeimis が交感、副交感神経節の遮断剤として発表し、その後 Enderby²⁶⁾ がこの作用を巧みに利用して調節低血圧を創始した。調節低血圧の病体生理は未だ充分解明されておらず、その実用に関しては賛否ともども意見があるがその内最も関心をもたれるのは、やはり Anoxia に関する問題であろう。そもそも C_6-Br 或いは類似の血圧下降剤の作用の本態は末梢血管の拡張

作用であつて、よつて生じた血管容積の増大が血圧下降の原因になるというのが最も普遍的な説明である。

低血圧を礼讃する人達はこの末梢血管の拡張にショックとの根本的な相違を見出し、これに反対する人達はショック時に発生する血圧下降との類似性におそれをしていただき生理学的理論と観察の不足は更に疑心暗鬼を生じてますます不可解の度を加えつつある。一方 Anoxia についても従来数多くの業績が発表されてはいるけれども、低血圧との関係を十分に把握解明したものがなく、文献的考察のみによつては、結論を得ることができない。著者は腎における低血圧時の酸素消費の実態をうかがうべく本編の実験を行つた。

C_6-Br の製剤には邦製「メトブロミン」を使用した。これを 2~5mg/kg 被検家兎の耳静脈から注入すると数分内に著明な血圧の下降を起す。さきに述べたように血圧を測定しつつ、大体前値の50%を目標として調節した。目的の血圧迄さがつた後は15分毎に血圧測定をくりかえし、再上昇を起さないように C_6-Br を追加しつつ1時間所定血圧に維持した。T.M.R. を測定する時はこれから腎を摘出し、回復実験を行う時はそのまま翌日迄放置しておけばよい。メセドリン(邦製ヒロポン)を静注して血圧の再上昇を助けた例もある。なお低血圧の経過中酸素投与は行わなかつた。

I. C_6-Br が Q_{O_2} に及ぼす影響

メトブロミンを pH=7.6 の磷酸緩衝液に溶解し直接法、 $t=37.5^{\circ}C$ にをいて $Q_{O_2}^{10'}$ を測定した。

動物は No. 69~No. 72 の4例、平均値を表14に示す。

即ちこの表によると 10r/dl 及び 10mg/dl の濃度において $Q_{O_2}^{10'}$ は対照に比し大きいものの如く見えるが、推計学的には有意の差と認めがたい。又 100r/dl, 1mg/dl の濃度においては、対照よりも低値と認められず、更に又時間の経過について順次測定比較して見

表14 C_6Br 含有浮遊液中の $Q_{O_2}^{10'}$ $t=37.5^{\circ}C$,
pH=7.6 (4例平均)

時間	対 照	10r/dl	100r/dl	1mg/dl	10mg/dl
10'	-2.9	-3.0	-2.8	-2.8	-3.1
20'	-2.8	-2.9	-2.8	-2.6	-3.0
30'	-2.7	-2.9	-2.6	-2.5	-2.9
40'	-2.5	-2.6	-2.5	-2.4	-2.7
50'	-2.4	-2.5	-2.3	-2.3	-2.6
60'	-2.3	-2.4	-2.2	-2.2	-2.5

ても甚だしい相違は見られない。

II. 血圧下降中の組織呼吸率

1. カイウサギの C₆-Br による血圧下降の状況

被検動物はカイウサギ No. 69~No. 77 の 9 例, 体重は 1.8~2.5 kg, 血圧は 48~62mmHg で, 平均体重は 2.2 kg, 平均血圧は 55mmHg である。血圧を 50% に下降させるに要した C₆-Br 量 (初回量) は 6~15mg, 平均 9mg, 体重 1kg につき 4mg に相当し, 低血圧を 1 時間持続するに必要とした C₆-Br 量 (維持量) は 0~13mg と区々であつた。(表15)

2. 血圧下降中の T.M.R.

低血圧を 1 時間継続した後腎を摘出し, 間接法, リンゲル氏液中において測定した T.M.R. の値は表16の通りであつた。動物は No 73~76 の 4 例, 体重は 1.8~2.2kg, C₆-Br 使用量は 8~22mg である。Q_{O₂} = -10.2±3.1, Q_{M^{N₂}} = 0, Q_{M^{N₂}} = 3.6±0.4 と正常値に比し Q_{O₂} は 20%, Q_{M^{N₂}} は 10% の低下が認められた。

III. 血圧正常復帰後の組織呼吸率

附 不可逆性低血圧症の 1 例

前章迄に記述した方法で調節低血圧を施行すると, 一旦下降した血圧は 4~6 時間以内に術前値まで回復す

るのが見られるが多くは多少低値にとどまり, 全く術前値にもどるには 24 時間以上要する。血圧の再上昇が始まれば動物は固定台よりはらずして翌日まで飼育箱中で自由にさせておいたが, 全 9 例中不可逆性低血圧症に移行した 1 例を除き全例に臨床的著変を見出さなかつた。No. 78 は再上昇がおくれたため 3 時間後にメセドリン 0.2cc を静注した所, 以後順調に回復した。

本例の T.M.R. の値は第17表に示した。

被検動物は家兎 4 例, No. 78~No. 81 を使用し体重は 2.0~2.5kg である。C₆-Br 使用量は 9~25mg 平均 15mg であつたが Q_{O₂} = -12.6±3.0, Q_{M^{O₂}} = 0, Q_{M^{N₂}} = 4.7±0.6 であり, いずれも正常値に比し有意の差を示さなかつた。

所がこの回復実験は 5 例につき行つたのであるが, その中 1 例 (No. 82) のみは 2 日間観察するも低血圧がつづきメセドリンを静注すれば 20~30 分間血圧上昇を見るが間もなく下降するという。いわゆる不可逆性低血圧症に移行した。この例の C₆-Br 初回量は 4mg/kg を使用したのみであるから他の 4 例に比較する時決して大量にすぎたものではない。術前血圧は 53mmHg であつたが C₆-Br 静注後急激に 27mmHg に低下し以後上下をくりかえしつつ 2 日目には 29mmHg であつた。図 4 は本例の血圧曲線, 表18は T.M.R. で

表15 調節低血圧施行に要した C₆-Br 量及び血圧の下降状況

家兎番号	性別	体 重 (kg)	B.D. 前値 (mmHg)	C ₆ 初回量 (mg)	B.D. 後値 (mmHg)	C ₆ 維持量 (mg)
No. 69	♀	2.0	55	7	27	12
No. 70	♀	1.8	60	9	29	22
No. 71	♂	2.2	48	7	25	16
No. 72	♂	2.2	58	8	30	8
No. 73	♀	2.5	56	15	28	25
No. 74	♂	2.0	62	9	29	15
No. 75	♂	2.3	53	9	27	9
No. 76	♂	2.5	50	11	24	11
No. 77	♀	2.1	55	6	29	9
平 均		2.2	55	9	28	14

表16 低血圧中の T.M.R.

家兎番号	性別	体 重 (kg)	C ₆ 使用量 (mg)	Q _{O₂}	Q _{M^{O₂}}	Q _{M^{N₂}}
No. 73	♀	2.0	12	- 8.4	0	3.3
No. 74	♀	1.8	22	-11.7	0	4.0
No. 75	♂	2.2	16	-10.5	0	3.7
No. 76	♂	2.2	8	-10.3	0	3.3
平 均			14.5	-10.2±3.1	0	3.6±0.4

あるが、 Q_{O_2} 、 $Q_M^{N_2}$ 共に正常値より著しく低値を示した。

IV. 腎血流量及び腎酸素消費量

2頭の犬につき腎血流量及び腎酸素消費量を測定した所、前章迄の結果とよく一致した結果を見出した。即ち R.B.F. は調節低血圧継続中は減少し、動静脈間の酸素較差は1例減少1例増加を認めたが、両者の積として得られる酸素消費量は約70%に減少した。

実験終了後は直ちに開腹して右腎を摘出重量を測定し、同時に右外頸静脈より挿入した静脈カテーテルの先端が正しく右腎静脈に入っていることを確認した。

実験に当り被験犬はあらかじめラボナル筋静注麻酔を施し、 C_6 -Br 初回量 3.0mg/kg を静注、B.D. を50%以下に下げよう努力した。呼吸困難による Anoxia をさけるため気管内挿管を行つたが酸素投与は行わなかつた。血圧は股動脈において水銀マンローターにより観血的に測定した。結果は表19に示したが、血圧が50%に下降すると酸素消費量は第1例において 14.1cc/分/100g から 10.0cc/分/100g に、第2

例においては 15.1cc/分/100g より 10.6cc/分/100g と減少しており共に血圧正常時に比し約70%に相当する。一方 R.B.E. は2例とも著明に減少しているが、動脈血酸素含量 (A_{O_2}) は不変又はむしろ大となつており Anoxia は認められず、酸素較差も又正常時の値との差は著明でないから、総合的に見るに酸素消費量の減少は血流量減少に由来するものと考えられる。

小 括

C_6 -Br を調節低血圧を目的として投与する際には、如何に大量を投与するとも 10mg/dl に及ぶことは恐らくあり得ず、従つてこの範囲内では T.M.R. に対して毒性を恐れる必要はない。調節低血圧による血圧下降中は、腎の T.M.R. は低下しており、その率は血圧が 50%に低下した時に Q_{O_2} は70%、 $Q_M^{N_2}$ は 80%となる。低血圧持続時間が1時間以内であればその後血圧を常圧にもどした時には T.M.R. も常圧時の値に回復することが観察されたが、低血圧の間の T.M.R. の低下は R.B.F. の——従つて腎に対する酸素供給量が減少することが原因と考えられる。多くの場合、血圧は時間の経過に従つて旧に復し、T.M.R. も亦回

表17 低圧1時間継続後24時間目血圧再上昇完了後の T.M.R.

家兎番号	性別	体 重 (kg)	C_6 使用量 (mg)	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$
No. 78	♀	2.5	25	-12.1	0	5.0
No. 79	♂	2.0	15	-15.0	0	5.5
No. 80	♂	2.5	11	- 9.6	0	3.7
No. 81	♀	2.1	9	-13.5	0	4.7
平	均		15	-12.6±3.0	0	4.7±0.6

表18 同例の T.M.R. (53時間後) t=37.5

家兎番号	性別	体 重 (kg)	C_2 量 (gm)	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$
No. 82	♂	2.3	9	-8.8	0	+3.3

図4 不可逆性低血圧症例の血圧

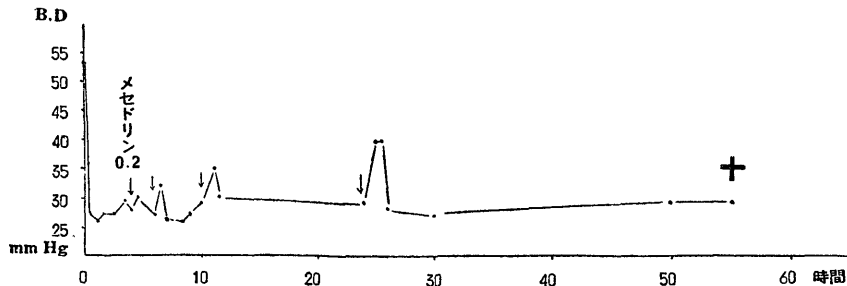


表19 R.B.F. と酸素消費量

犬 No.1 ♂ 体重 10.0kg
腎重量 76g C₆-Br 25mg

	前	後
B.D. mmHg	110	50~55
R.B.F. cc/分	249	186
A _{O2} Vol%	14.4	15.8
V _{O2} Vol%	9.9	11.7
O ₂ 較差 Vol%	4.5	4.1
O ₂ 消費量 cc/分/100g	14.7	10.0
指 数	100	68

犬 No.2 ♂ 体重 12.5kg
腎重量 90g C₆-Br 37mg

	前	後
B.D. mmHg	120	50~60
R.B.F. cc/分	302	246
A _{O2} Vol%	14.8	14.6
V _{O2} Vol%	10.3	10.3
O ₂ 較差 Vol%	4.5	4.3
C ₂ 消費量 cc/分/100g	15.1	10.6
指 数	100	70

復するものであるが、もし不可逆性低血圧に移行するときは、T.M.R. も亦低値をつづける。

第3編 所謂自律神経遮断剤使用の影響及び

低温麻酔施行時の腎組織呼吸率の変化

1952年に H. Laborit et P. Huguenard²⁷⁾ によつて始めて提唱された人為冬眠法は各種の自律神経遮断剤によつて自律神経の安定を獲得して、侵襲時に生ずる Stress を抑制しようという考えによつている。この際全身の各組織の機能を鎮静せしめて代謝を低下させ、更には冷却法を加えて強い体温下降を得、その効果を高めようというのがその根本原理と解される。一方これとは別に Swan 等によつて急速冷却法がはじめられた。心臓内直視下手術を行うためには一時血流を遮断しなければならず、その時体温が低ければ酸素需要も少なく長時間の遮断にたえ得る。というのがその根拠であつて、そのためには全身麻酔下に急速に冷却する方法をとつている。

生体において温度速度率が常に一定の関係でなり立つものと仮定すれば、以上の2者の考え方は単なる方法論の相異であつて、理論的には共に同じ結果が得られるはずであるが事実は必ずしも然らず、薬物冬眠法で得られる低体温は全身の代謝低下と放熱の円滑化によつてもたらされたものであつて冷却は二義的に見るべきものであり、一方急速冷却法によれば冷却が主力であつて換言すれば強制的に体温を下げようとする考え方であり、この両者の相異が代謝面に大きな差をもたらす事実がわかっている。例えば羽田野²⁸⁾によれば遮断剤を使わず、単に冷却する時は体温が下降するのに反して熱発生量は増加の傾向を示し、自律神経遮断剤を投与しておけば体温も熱発生量も共に低下するといわれる。このことは柳²⁹⁾が冷却の直後、体温が下るに先だち一時上昇する時期があること(初発上昇)を報告していることと関連して興味深い。この際発

熱促進的に作用する因子を Stieger は Calorische Muskelkontraktur と Calorische Organreaktion とに区別して論じているが、前者については L'Allemand³⁰⁾ 等が詳細に論及しており、本編においては後者の C. Organreaktion に関して実験的研究を行つた。

遮断剤としては Chlorpromazine, Promethazine, Diethazine 及び 塩酸 Petidine の4者を選び、各々 T.M.R. に及ぼす影響も合せ検討した。製品は Chlorpromazine には「コントミン」を、Promethazine, には「ヒベルナ」を、Diethazine には「エチレミン」を又塩酸-Pethidine には「オピスタン」を使用した。

被検動物は2群に分け薬物冬眠によるものを冬眠群、急速冷却法によるものを冷却群と名づけた。冬眠群に対する混合遮断剤投与法は実験方法に記述した通りであるが、体温下降の限界は柳³¹⁾に従つて 30.0° ± 1.0°C とした。

I. 各種自律神経遮断剤の腎組織呼吸に及ぼす影響

Chlorpromazine, Promethazine 及び Diethazine はいずれも強酸性であつて pH=7.2 よりもアルカリ側の磷酸緩衝液には溶けない。従つて pH=7.2 において直接法により Q_{O2} を測定した。恒温槽は t=37.5°C ガス腔は純酸素とする。

1. Chlorpromazine

被検動物はカイウサギ No. 83~No. 86 の4例、Chlorpromazine は 10r/dl, 100r/dl, 1mg/dl 及び 10mg/dl の濃度に溶解した。4例の平均値は表20に示すように 10r/dl~1mg/dl の濃度においては Q_{O2}^{10'} は対照値に比し低下を認めず 10r/dl において始めの30分間むしろ増大の傾向を示すものの如くであるが、推計学的には有意の差を認めがたい。10mg/dl の濃度においては最初の10分間に Q_{O2}^{10'} = -2.6 以後漸次低

下して第60分目には $Q_{O_2}^{10'} = -2.0$ となりいずれも対照値の80%に相当する低値を示した。

2. Promethazine

被検動物はカイウサギ No. 87~89 の3例, Promethazine は 10 r/dl より 10 mg/dl 迄前者と同様に溶解せしめた。3例の $Q_{O_2}^{10'}$ の平均値は表21に示すものの如くであつて、いずれも対照値と有意の差を示さなかつた。

3. Diethazine

被検動物はカイウサギ No. 90~No. 92 の3例, Diethazine は前2者と同じ方式で溶解せしめた。3例の平均の $Q_{O_2}^{10'}$ は表22に示す如く 10 r/dl~1 mg/dl では対照に比し有意の差なく、10 mg/dl ではわずかに低下することを認めた。

4. 塩酸 Pethidine

被検動物はカイウサギ, No. 93~No. 95 の3例で塩酸 Pethidine は 10 r/dl, 100 r/dl, 1 mg/dl 及び 10 mg/dl の濃度に、いずれも pH=7.6 の浮遊液に溶解せしめた。3例の平均値は表23に示すように 10 r/dl 乃至 1 mg/dl では対照との間に有意の差を認められず、10 mg/dl に至れば50~60分には軽度の Q_{O_2} 低下をもたらす。

5. 発熱動物の T.M.R. に対する影響

以上 1. 乃至 4. のように4種の自律神経遮断剤の内では Chlorpromazine が最も強い呼吸抑制効果を示し、他の3者は全く或いはほとんど抑制作用をもたぬことを知つた。所が動物にカクテルを使用するときには代謝昂進が当然予想される時にもあまり昂進しないことが知られている。これが果してカクテルの直接影響によるものであつて、従つて試験管内においても成立することであるかどうか、又カクテル中のどの薬剤が最も有力であるかどうかを決定すべく本節の実験を行った。

方法は先ずカイウサギを発熱せしめて代謝昂進状態をつくり、その腎につき前記4種の薬剤を含有した浮遊液中における Q_{O_2} を測定した。発熱による代謝昂進を確認するために被検動物としてカイウサギ No.96~98 の3例の耳静脈からブドウ球菌 PX 301 株の寒天平板培養 2 エーゼの生理的食塩水浮遊液を注射した。動物は24時間後に 40~41°C (直腸温) 発熱することが認められた。この時被検動物を屠殺して腎を摘出し、T.M.R. を測定するのであるが、摘出腎には膿瘍を形成していなかつた。 Q_{O_2} の値は表24に示すように10分目に $Q_{O_2}^{10'} = -4.5$ 、以後漸次低下して60分目になお $Q_{O_2}^{10'} = -3.8$ と正常動物における値よりも高値を示している。但し pH=7.2, t=37.5°C とした。

表20 Chlorpromazine 含有浮遊液中における $Q_{O_2}^{10'}$ pH=7.2 t=37.5°C

時間	対 照	10r/dl	100r/dl	1mg/dl	10mg/dl
10'	-3.3	-3.6	-3.3	-3.3	-2.6
20'	-3.2	-3.4	-3.2	-3.0	-2.4
30'	-2.9	-3.0	-2.9	-2.8	-2.3
40'	-2.8	-2.8	-2.9	-2.7	-2.2
50'	-2.6	-2.7	-2.6	-2.6	-2.1
60'	-2.6	-2.5	-2.6	-2.5	-2.0
抑制効果		(-)	(-)	(-)	(+)

表21 Promethazine 含浮遊液中における $Q_{O_2}^{10'}$ pH=2.7, t=37.5°C

時間	対 照	10r/dl	100r/dl	1mg/dl	10mg/dl
10'	-3.3	-3.2	-3.3	-3.3	-3.6
20'	-3.2	-3.1	-3.2	-3.2	-3.4
30'	-2.9	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0
40'	-2.8	-2.7	-2.9	-2.9	-2.8
50'	-2.6	-2.6	-2.9	-2.8	-2.5
60'	-2.6	-2.5	-2.9	-2.6	-2.2
抑制効果		(-)	(-)	(-)	(-)

表22 Diethazine 含有浮遊液中における $Q_{O_2}^{10'}$ pH=7.2, t=37.5°C

時間	対 照	10r/dl	100r/dl	1mg/dl	10mg/dl
10'	-3.3	-3.2	-3.3	-3.1	-3.4
20'	-3.2	-3.1	-3.5	-3.1	-3.2
30'	-2.9	-3.1	-3.3	-3.0	-3.0
40'	-2.8	-3.0	-3.0	-2.9	-2.7
50'	-2.6	-2.7	-2.9	-2.8	-2.5
60'	-2.6	-2.7	-2.8	-2.9	-2.4
抑制効果		(-)	(-)	(-)	(±)

表23 塩酸 Pethidine 含有浮遊液中における $Q_{O_2}^{10'}$ pH=7.6, t=37.5°C

時間	対 照	10r/dl	100r/dl	1mg/dl	10mg/dl
10'	-2.9	-2.7	-2.8	-2.9	-3.0
20'	-2.8	-2.4	-2.7	-2.7	-2.7
30'	-2.7	-2.4	-2.5	-2.6	-2.6
40'	-2.5	-2.2	-2.2	-2.4	-2.4
50'	-2.4	-2.1	-2.1	-2.2	-2.1
60'	-2.3	-2.0	-2.1	-2.3	-2.0
抑制効果		(-)	(-)	(-)	(±)

そこで更に上記のようにして発熱させた被検動物の腎組織を Chlorpromazine, Promethazine, Diethazine, 塩酸 Pethidine 各 100r/dl, 及び Chlorpromazine 10r/dl を含有する浮遊液について Q_{O_2} を測定した。浮遊液の pH は塩酸 Pethidine も他の3者においてもすべて pH=7.2 とし, 又 $t=37.5^{\circ}C$ とした。被検動物は Chlorpromazine は No. 98, No. 99, Promethazine は No. 100, No. 101, Diethazine は

No. 102, No. 103, 及び塩酸 Pethidine は No. 104, No. 105 の各2例宛使用した。表25は各実験値を示すものであつて, Chlorpromazine は 10r/dl, 100r/dl 共に同程度の強い呼吸抑制作用を示し, Q_{O_2} は対照値の80%に低下し, 非発熱動物の正常値と等しい値をとつた。Promethazine はごくわずかに呼吸抑制作用を示したが他の2者においては全く抑制作用を認めなかつた。但しここにいる対照値とは, 表24に示した発熱

表24 発熱動物腎の $Q_{O_2}^{10'}$ 直接法 pH=7.2, $t=37.5^{\circ}C$

家兎番号	性別	体重 (kg)	体温 ($^{\circ}C$)	10'	20'	30'	40'	50'	60'
No.96	♀	2.5	41.5	-4.7	-4.6	-4.4	-4.1	-4.0	-3.9
No.97	♀	2.2	40.8	-4.4	-4.3	-4.1	-3.8	-3.7	-3.7
No.98	♀	2.2	41.0	-4.4	-4.2	-4.1	-4.0	-3.9	-3.7
平		均		-4.5	-4.4	-4.2	-4.0	-3.9	-3.8

表25 発熱動物の腎 $Q_{O_2}^{10'}$ に対する自律神経遮断剤の抑制効果の比較

pH = 7.2, $t = 37.5^{\circ}C$

濃度	家兎番号	性別	体重 (kg)	直腸温 ($^{\circ}C$)	10'	20'	30'	40'	50'	60'
Chlorpromazine 10r/dl	No. 98	♀	2.2	41.0	-3.3	-3.1	-2.9	-3.0	-2.9	-2.7
	No. 99	♂	2.0	40.5	-3.0	-2.8	-2.8	-2.7	-2.6	-2.4
	平		均		-3.2	-2.9	-2.9	-2.9	-2.8	-2.6
Chlorpromazine 100r/dl	No. 98	♀	2.2	41.0	-3.4	-3.1	-2.9	-2.7	-2.6	-2.6
	No. 99	♂	2.0	40.5	-3.2	-2.9	-2.7	-2.6	-2.5	-2.6
	平		均		-3.3	-3.0	-2.8	-2.7	-2.6	-2.6
Promethazine 100r/dl	No.100	♂	2.5	41.0	-4.1	-3.9	-3.9	-3.8	-3.6	-3.5
	No.101	♂	2.4	40.8	-3.9	-3.8	-3.7	-3.7	-3.5	-3.4
	平		均		-4.0	-3.9	-3.8	-3.8	-3.6	-3.5
Diethazine 100r/dl	No.102	♀	2.3	41.3	-4.4	-4.4	-4.2	-4.1	-4.0	-3.9
	No.103	♀	2.0	40.1	-4.2	-4.1	-3.9	-3.8	-3.7	-3.6
	平		均		-4.3	-4.3	-4.1	-4.0	-3.9	-3.8
塩酸Pethidine 100r/dl	No.104	♀	2.2	40.0	-4.2	-4.4	-4.2	-4.2	-3.9	-3.9
	No.105	♂	2.4	40.7	-4.4	-4.3	-4.2	-3.8	-3.7	-3.6
	平		均		-4.3	-4.4	-4.2	-4.0	-3.8	-3.8

動物の $Q_{O_2}^{10'}$ を示す。

本章の実験結果中 1. 乃至 4. を図にまとめると第 5, 6, 7 及び 8 図の如くなる。

第 5~8 図とも曲線が重複することをさけるために 100r/dl 及び 10mg/dl の線のみを以てあらわした。又発熱動物の腎 Q_{O_2} に対する影響は図 9 に示した。

即ち正常組織に対しては Chlorpromazine は 10mg/dl では強い呼吸抑制作用を示すが 1mg/dl 以下の濃度では無効であり, 他の Promethazine, Diethazine 及び塩酸 Pethidine の 3 者はいれも 10 mg/dl に至るも呼吸抑制作用を欠くが極めて軽度である。所が発熱によつて Q_{O_2} が増大した腎組織に対しては Chlorpromazine は 10r/dl の低濃度より強く Q_{O_2} を抑制して非発熱動物の Q_{O_2} と等しい値迄低下させるもの

であり, Promethazine は 100r/dl においてわずかに Q_{O_2} 低下を見, 他の 2 者は同濃度で全く Q_{O_2} 低下を見なかつた。Chlorpromazine の代謝昂進組織に対する抑制効果の最小有効濃度は恐らく更に低濃度であろうと期待されるけれども, 本章の目的は薬物の定性的な抑制力を知る点にあり, 特にかかる最小有効濃度を知るための実験は省略した。

II. 低温麻醉時の組織呼吸率

1. 冷却群

被検動物はカイウサギ No. 106, No. 107, No. 108 の 3 例, ラボナル麻醉を行つて, 頭以外の全身を氷水中にひたして体温を低下させた。呼吸, 脈搏数, 体温及び血圧の測定をくりかえし行いつつ直腸温 $30^{\circ}C$

図 5 Chlorpromazine

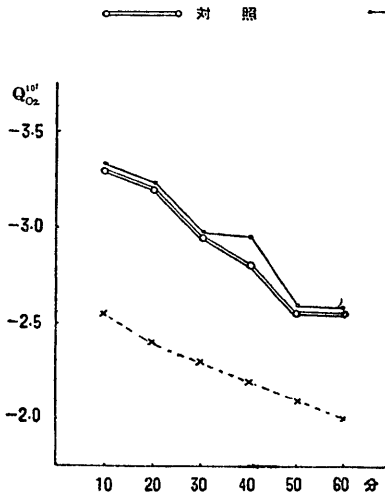


図 6 Promethazine

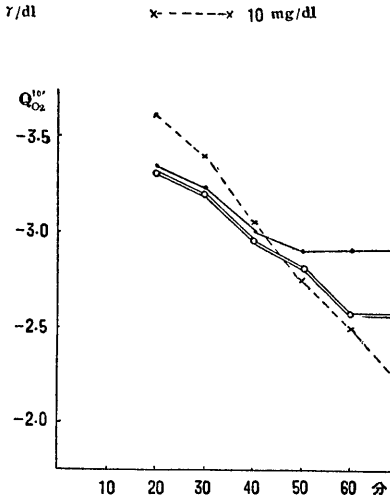


図 7 Diethazine

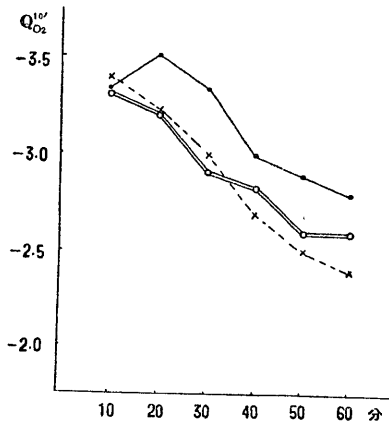
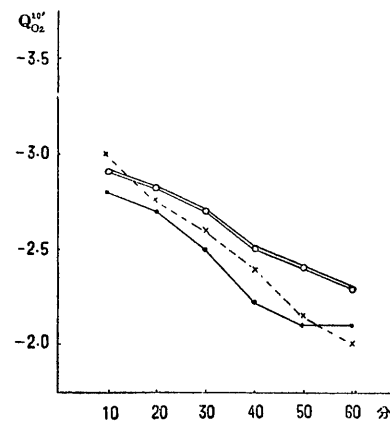


図 8 塩酸 Pethidine



に至れば冷却を中止し、直腸温は $30 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ に維持すること1時間にして屠殺し、T.M.R.を測定した。この群の体温下降の状況を示したものが表26の値であつて、最も典型的な一例として No. 108 を図にあらわしたものが第10図である。冷却を開始すると体温は一般に軽度の初発上昇を示して以後次第に低下し、直後より全身筋肉の攣縮を認める。各例とも体温下降に

ともなつて血圧は著明に下り直腸温 $34 \sim 38^{\circ}\text{C}$ 附近において全例とも 20mmHg 以下となりマノメーターの構造の都合上測定することができなくなつた。冷却開始後30分、R.T.= 34°C 附近において鼻端、眼球の色はチアノーゼとなり、60分、R.T.= 31°C に達する時は呼吸は促迫、瞳孔は散大し明らかにショック状態におちいるが、この頃は全身筋肉の攣縮はかえつて軽度

図9 発熱組織に対する作用

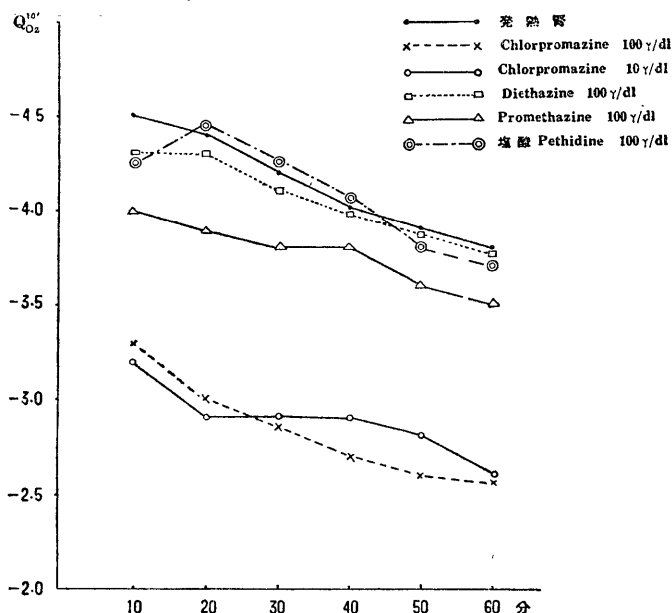


表26 冷却群の呼吸脈搏等測定値

時間 (分)	R. T. $^{\circ}\text{C}$			R.			P.			B.D.mmHg		
	No.106	No.107	No.108	No.106	No.107	No.108	No.106	No.107	No.108	No.106	No.107	No.108
0	38.2	38.0	38.0	85	75	70	185	220	190	52	58	46
15	38.0	37.1	37.0	80	70	68	180	215	184	48	58	48
30	37.5	37.1	37.5	83	70	68	172	215	180	50	58	46
冷却開始												
35	37.5	37.0	37.7	/	/	/	/	/	/	/	/	/
45	37.1	36.2	37.3	85	70	68	180	210	183	48	50	37
60	35.0	34.0	33.8	80	70	70	175	200	191	40	48	32
75	33.2	32.5	32.0	76	60	65	173	186	190	36	46	25
90	32.0	32.0	31.0	66	56	57	168	192	181	28	40	20
105	31.0	30.2	30.3	60	48	52	170	190	170	20	32	以後20以下
120	30.3	30.0	30.0	60	40	50	167	188	165	以後20以下	25	以後20以下
135	29.5	30.3	29.8	48	42	49	165	181	160	以後20以下	以後20以下	以後20以下
150	29.3	29.7	30.0	52	43	51	158	172	156	以後20以下	以後20以下	以後20以下
165	29.8	30.1	30.1	53	43	49	158	175	155	以後20以下	以後20以下	以後20以下
180	30.3	30.0	30.0	49	42	46	161	178	155	以後20以下	以後20以下	以後20以下

になる。全経過中において呼吸数、脈搏数は比較的減少しない。

この群の T.M.R. は、浮遊液は自家血清、間接法、 $t=30.0^{\circ}\text{C}$ の条件のもとに、表27の如き値を示し、平均 $Q_{O_2}=-20.9$ と正常動物の $t=30.0^{\circ}\text{C}$ の値よりも30%増加しており、又3例中1例に酸素中解糖作用が發生せることを認めた。 $Q_M^{N_2}$ は正常値との間に有意の差はない。

2. 冬眠群

被検動物はカイウサギ No. 109~No. 113 の5例、表3のカクテルを分割筋注して冬眠状態をつくつた。この群の呼吸、脈搏等の変化を表示すると表28の如くであり、最も安定的な1例は No. 111 であつてこれを図示すると図11のような曲線が得られる。即ち冷却群と著しく異なることは体温は低下しても血圧があまり下降しないことであつて、実験終了時迄 20mmHg 以上で測定可能である。呼吸数及び脈搏数も体温と並

行して減少し体温下降初期に多少脈脈数をますことがあるが、おおむねその経過は平静である。冷却群に見られたチアノーゼは全く認めなかつた。一般に臨床的所見はショックとは著しく趣を異にする。

本群における T.M.R. は表29に示した。浮遊液は自家血清、 $t=30.0^{\circ}\text{C}$ において $Q_{O_2}=-15.7$ 、 $O_M^{N_2}=1.8$ と正常値と全く有意の差を示さず $Q_M^{O_2}$ も亦0であつた。

本章における両群の結果を比較すると、明らかに冷却群の Q_{O_2} が増大している。又腎組織は $Q_M^{O_2}=0$ が正常であつて呼吸酵素系に何らかの障害をうけた時に $Q_M^{O_2}>0$ になると考えられており、冷却時の第107号において $Q_M^{O_2}=1.4$ になつたことはこの障害代謝の概念と一致するものである。臨床的所見が熱産生増大的に働いたり(筋肉攣縮)、ショック類似の所見(チアノーゼ、その他)を呈したりすることと合せ考える時甚だ興味深いものがある。又 Bo の値は冷却群では正

図10 冷却群 No. 108 の呼吸脈搏曲線

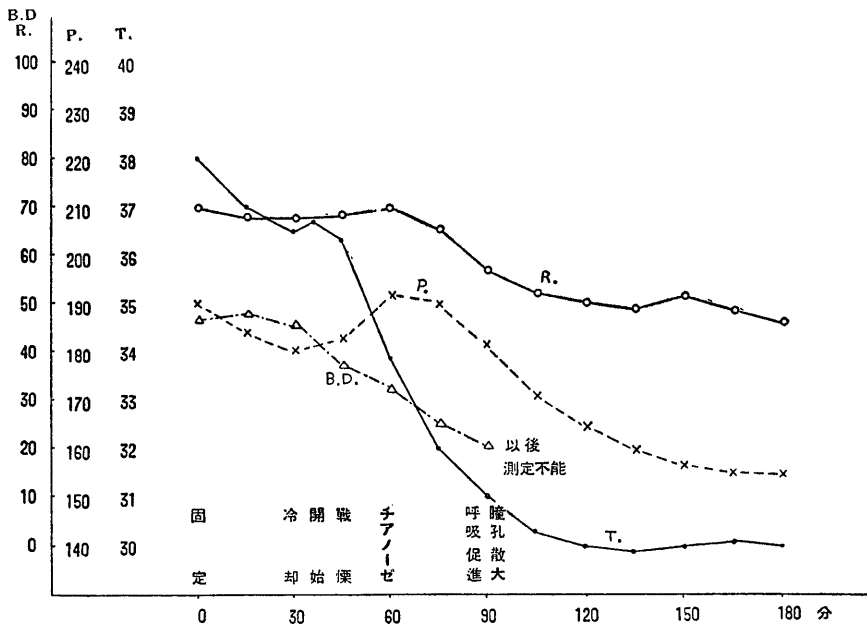


表27 冷却群の T.M.R. 間接法 自家血清 $t=30.0^{\circ}\text{C}$

家兎番号	性別	体重 (kg)	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	Bo	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$
No. 106	♀	2.2	30.1	300	-22.0	0	2.0
No. 107	♂	3.5	29.5	233	-18.8	1.4	1.9
No. 108	♂	2.3	30.0	264	-21.9	0	1.6
平均			29.9	266	-20.9	0.5	1.8
正常値			38.0	409	-15.2	0	1.8

家血清を使つたので Q_{O_2} 増大の原因が血清にあるのか組織自体に存するのか判別できない。それはより具体的にいいかえれば

1) 冷却によつて血清中に Q_{O_2} を大ならしめるような原因 (Q_{O_2} -factor) があらわれる。か或いは

2) 組織自体が熱産生的に働き Q_{O_2} が大きくなる。かの二つの場合である。そこでこの二者の内いずれかを決定するために次に記す実験を行つて交叉試験と名づけた。即ち

1) 冷却群の血清中において正常群の T.M.R. を測定

2) 冷却群の T.M.R. を正常群の血清中において測定

この際 1) において T.M.R. が大になれば、 Q_{O_2} -factor が存在することが推察され、2) において大

になればそれは組織自体の反応によるものであらうと考える。本章の実験に當つて前述 2 者の実測値を同条件の正常値と比較してその大小を定め、2) については正常動物の血清を用いるのが理想的なわけであるが、本章においては T.M.R. が増大していることを知れば目的は達せられるのであるから他の無関係な因子の介入をさけるためにリンゲル氏液を代用として使用した。

間接法、 $t=37.5^{\circ}C$ における実験値は 1) は表 30、2) は表 31 の如くである。

この結果を見ると T.M.R. は 1) の場合には増大せず、2) において正常値 $Q_{O_2}=-13.1$ より $Q_{O_2}=-17.2$ と大になつてゐるから、血清中に Q_{O_2} -factor があらわれることは否定され、組織が熱産生的に反応するものであることが結論される。

図 11 冬眠群 No. 111 の呼吸脈搏曲線

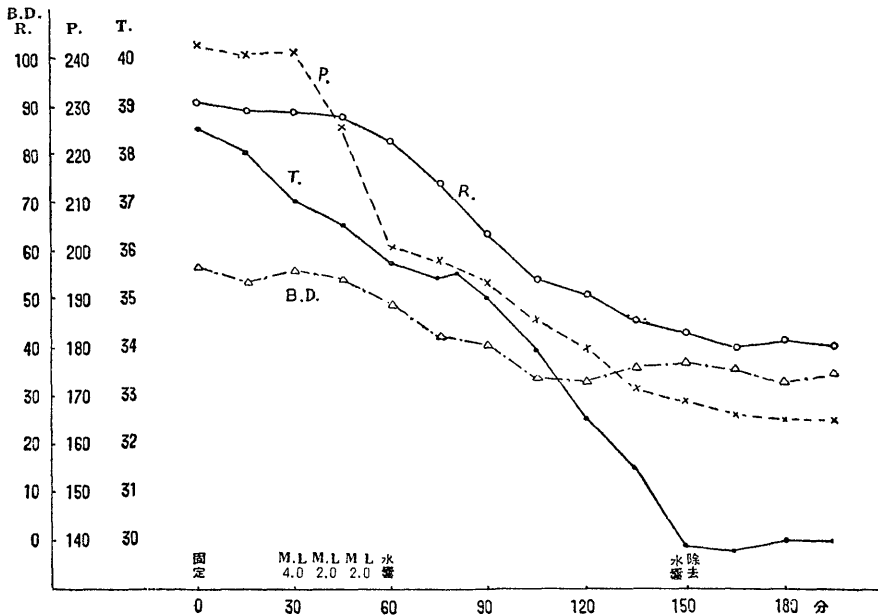


表 29 冬眠群の T.M.R. 浮遊液：自家血清、 $t=30.0^{\circ}C$

家兎番号	性別	体重 (kg)	体温 ($^{\circ}C$)	B_o	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$
No. 109	♂	2.3	29.6	269	-12.1	0	2.2
No. 110	♂	2.1	30.0	510	-14.2	0	1.2
No. 111	♀	2.3	30.0	397	-18.3	0	2.1
No. 112	♂	2.4	29.8	396	-16.5	0	2.6
No. 113	♀	1.9	30.2	417	-18.4	0	1.0
平均			29.9	398	-15.7	0	1.8
正常値			38.0	409	-15.2	0	1.8

次に冬眠群においては何故冷却群と異なり代謝昂進が起らないのか決定すべく以下の実験を行った。

先に第1章 5. に述べた如く、Chlorpromazine は代謝の異常昂進を抑制する性質があり、このような働きをもつたカクテルを応用した場合には冷却による代謝昂進も亦抑制されているものと考えられる。

そこで冷却群の腎切片の Q_{O_2} を測定し、同時に Chlorpromazine 10r/dl 中においても Q_{O_2} を測定して両者を比較した。被検動物はカイウサギ No. 118, No. 119 の2例、冷却の方式は前述冷却群と同じくし、浮遊液は pH=7.2 の磷酸緩衝液、 $t=37.5^{\circ}C$ として得た $Q_{O_2}^{10'}$ の値は表32及び図12の如くである。

冷却群の $Q_{O_2}^{10'}$ は始め -3.8, 60分目に -2.3 であるのに対し Chlorpromazine 中では始め -2.5, 60分目に -1.8 とすべて低値をとり冷却による Q_{O_2} の増加も亦 Chlorpromazine によつて抑制されるもの

であることを知り得た。

図12 Chlorpromazine 中における冷却群の $Q_{O_2}^{10'}$

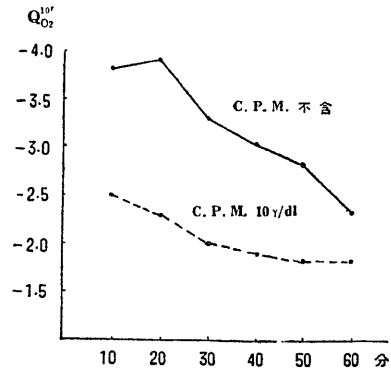


表30 冷却群の血清中における正常群の T.M.R. $t=37.5^{\circ}C$
(交叉試験 1の場合)

家兎番号	性別	体重 (kg)	体温 ($^{\circ}C$)	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$
No. 114	♀	2.0	29.7	-31.5	0	4.0
No. 115	♂	2.3	30.2	-26.7	0	4.3
平均				-29.1	0	4.2
正常値				-33.0	0	4.6

表31 リンゲル氏液中における冷却群の T.M.R. $t=37.5^{\circ}C$
(交叉試験 2の場合)

家兎番号	性別	体重 (kg)	体温 ($^{\circ}C$)	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$
No. 116	♀	2.1	30.0	-18.0	0	4.3
No. 117	♀	1.9	30.1	-16.4	0	3.7
平均				-17.2	0	4.0
正常値				-13.1	0	4.1

表32 冷却群の O_{O_2} に対する Chlorpromazine の影響 pH=7.2, $t=37.5^{\circ}C$

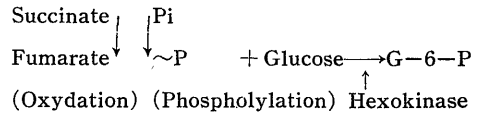
C.P.M.	家兎番号	性別	体重 (kg)	体温 ($^{\circ}C$)	10'	20'	30'	40'	50'	60'
不含	No. 118	♀	2.0	30.6	-3.6	-3.5	-2.9	-2.7	-2.6	-2.2
	No. 119	♀	2.1	30.3	-4.0	-4.3	-3.7	-3.3	-3.0	-2.4
	平均				-3.8	-3.9	-3.3	-3.0	-2.8	-2.3
10r/dl	No. 118	♀	2.0	30.6	-2.6	-2.5	2.2-	-2.0	-1.9	-1.8
	No. 119	♀	2.1	30.3	-2.4	-2.1	1.8-	-1.8	-1.7	-1.8
	平均				-2.5	-2.3	-2.0	-1.9	-1.8	-1.8

IV, 高エネルギー-磷酸結合の成生について (所謂 Oxydative Phospholylation)

前章迄に Q_{O_2} が冷却群においては増大し、冬眠群においては正常値と変らぬことを観察した次第であるが、その間に取扱つたことはすべて呼吸及び解糖反応に関した事柄ばかりであつた。顧るに生体が酸素を消費して所謂生体酸化を営む窮極の目的は活動源としてのエネルギーを生産することであつて、その間には高エネルギー-磷酸化合物として知られる一群の磷酸エステルが介在することは、つとに知られた所である。adenosine triphosphate (ATP) 又は Creatin 磷酸等の高エネルギー-磷酸エステルがもつ不安定な磷酸基、所謂 energy rich phosphate bond ($\sim P$) が分離する際に高い効率でエネルギーを出すのであつて、この $\sim P$ の成生は酸化過程と共軛して行われている。もしこの両反応系の共軛が円滑に行われない時には本来の生体酸化過程の目的は達せられないわけであり、事実ショックのある時期には酸化は行われるが、磷酸化が共軛しないことがあるといわれており(渋沢⁸²⁾)、本章においては低温麻酔の経過においてこのような事態が起るか否かを検討した。

実験方法：先に実験方法に記述した反応系(表2) 2cc 及び5%ホモジネート 1cc を主室に入れ、 O_2 消費量を20分間測定し、同時間内の無機磷(Pi)の減少量を測定してその比を求めた。この反応系では新生した $\sim P$ はグルコース6磷酸(ヘキソキナーゼの作用による)として安定化するから Pi の減少した量が即ち $\sim P$ の生成量と考えて差支えない。呼吸基質はコハク酸であり、ATP 及び Cytochrom c を加え、

ATPase の阻害剤として NaF を、又 Mg^{++} を加えて呼吸酵素系が limiting factor とならぬよう留意した。この関係を図示すると次図のようになる。



かくして得られた P/O 比は酸素1分子を消費する間につくられる $\sim P$ の分子数である。実験は正常群、冷却群及び冬眠群に分けてそれぞれ P/O を測定した。

I 正常群 温度 37.5°C における P/O

被検動物はカイウサギ No. 120~No. 122 の3例、pH=7.2, t=37.5°C とした。P/O は表33の如く 1.7~1.8 平均 1.8 であつた。

II 正常群 温度 30.0°C における P/O

被検動物はカイウサギ No. 123~No. 125 の3例、条件はIに同じくし、P/O は表34の如く 1.7~1.8、平均 1.8 であつた。

III 冷却群 温度 37.5°C における P/O

被検動物はカイウサギ No. 126~No. 128 の3例、条件はIに同じくし、P/O は表35の如く 2.5~2.8、平均 2.7 と正常群同温度における値より大であつた。

IV 冬眠群 温度 37.5°C における P/O

被検動物はカイウサギ No. 129~No. 131 の3例、条件はIに同じくし、P/O は表36の如く 1.8~2.3、平均 2.0 であつて、同条件の正常群よりはわずかに大きく冷却群よりも小さい値を得た。

以上 4 表の結果のみをまとめると表37のごとくな

表33 正常群 t=37.5°C の P/O

動物	性別	体重 (kg)	無機磷減少量 (m.eq.)	O_2 吸収量 (m.eq.)	P/O
No. 120	♀	2.2	6.8	4.0	1.7
No. 121	♂	2.6	9.0	5.4	1.8
No. 122	♂	2.5	8.3	4.6	1.8
平均					1.8

表34 正常群 t=30.0°C の P/O

動物	性別	体重 (kg)	無機磷減少量 (m.ep.)	O_2 吸収量 (m.ep.)	P/O
No. 123	♂	2.3	5.2	2.9	1.8
No. 124	♂	2.3	5.4	3.2	1.7
No. 125	♂	2.5	5.9	3.3	1.8
平均					1.8

表35 冷却群 t=37.5 における P/O

家兎番号	性別	体 重 (kg)	体 温 (m.eq.)	無機磷減少量 (°C)	O ₂ 吸 収量 (m.eq.)	P/O
No. 126	♂	2.4	29.5	15.4	5.5	2.8
No. 127	♀	2.2	29.0	13.7	5.4	2.5
No. 128	♀	2.3	29.8	13.0	5.0	2.6
平 均						2.7

表36 冬眠群 t=37.5 における P/O

家兎番号	性別	体 重 (kg)	体 温 (°C)	無機磷減少量 (m.eq.)	O ₂ 吸 収量 (m.eq.)	P/O
No. 129	♂	2.2	29.5	6.5	3.5	1.8
No. 130	♀	2.0	30.0	7.2	4.0	1.8
No. 131	♀	2.3	29.0	10.1	4.4	2.3
平 均						2.0

表37 各群の P/O の比較

正 常 群	30.0°C	1.8
	37.5°C	1.8
冬 眠 群	37.5°C	2.0
冷 却 群	37.5°C	2.7

る。

即ち正常群では t=30.0°C においても亦 t=37.5°C においても P/O=1.7~1.8 であり等しい値を示すが、冬眠群は P/O=2.0 と正常値よりも大きな値であり、冷却群では更に大きく P/O=2.7 となつた。

V. 低温麻酔中の腎流血量及び腎酸素消費量

低温麻酔中の Q_{O₂} の変化を血流量との関係のもとに理解すべく4頭の犬につき次の実験を行った。被験動物は冷却群及び冬眠群各2頭宛とし、冷却群はラボナールの麻酔のもとに氷水に浸漬して体温を下降せしめ、冬眠群は表3のカクテルを点滴静注し、更に氷嚢

2箇を使用して体温低下をはかつた。R.B.F. の測定その他の方法については第2編第4章の記述と同様である。

冷却群の被験動物は犬 No. 3, 体重 0.8kg, ♂, 腎重量 57g, 及び No. 4, 体重 8.1kg, ♀, 腎重量 62g, 又冬眠群は No. 5, 体重 7.7kg, ♀, 腎重量 45.5g 及び No. 6, 体重 11.0kg, ♀, 腎重量 65g であつて、使用したカクテル量は No. 5 では 15cc, No. 6 では 22cc で低体温時の最低温 29.6°C, 最高温 32.0°C であつた。各実験値は表38及び表39に示す。

前2表の結果をまとめると表40になり、両群とも体温低下により R.B.F. は減少し、動、静脈間の酸素較差は増加しているが、酸素較差の増加は冬眠群には少なく冷却群には多い。両者の積が酸素消費量であつて結局冷却群では R.B.F. の減少よりも酸素較差の増加の方が上廻るため酸素消費量は正常体温時の 122~124% にましてあり、一方冬眠群では逆に 90~91% に減少した。

表38 冷却群の R.B.F. と酸素消費量

犬 No. 3	前	後	犬 No. 4	前	後
T. °C	36.5~36.0	30.5~29.6	T. °C	36.5~36.3	30.0~29.5
R.B.F. cc/分	199	151	R.B.F. cc/分	210	157
Ao ₂ Vol%	16.3	15.8	Ao ₂ Vol%	16.1	15.6
Vo ₂ Vol%	11.8	8.4	Vo ₂ Vol%	11.1	7.5
O ₂ -較差 Vol%	4.5	7.4	O ₂ -較差 Vol%	5.0	8.1
O ₂ 消費量cc/分/100g	15.7	18.5	O ₂ 消費量cc/分/100g	16.9	20.5
指 数	100	124	指 数	100	122

表39 冬眠群の R.B.F. と酸素消費量

犬 No. 5	前	後
T. °C	36.5~36.0	32.0~31.8
R.B.F. cc/分	223	142
Ao ₂ Vol%	15.2	15.4
Vo ₂ Vol%	10.7	9.0
O ₂ -較差 Vol%	4.52	6.4
O ₂ 消費量 cc/分/100g	2.0	20.0
指 数	100	91

犬 No. 6	前	後
T. °C	37.5~37.0	30.5~30.0
R.B.F. cc/分	330	256
Ao ₂ Vol%	15.6	15.6
Vo ₂ Vol%	10.8	10.5
O ₂ -較差 Vol%	4.7	5.1
O ₂ 消費量 cc/分/100g	22.2	20.0
消 費	100	90

表40 低温麻酔中の腎酸素消費量の動向

	R.B.F.	O ₂ -較差	O ₂ 消費量
冷却群	減少	増加	増加
冬眠群	減少	増加	減少

小 括

自律神経遮断剤4種の内 Promethazine, Diethazine, 塩酸 Pethidine の3者は Q₀₂ を低下させないか又はほとんど影響しないが, Chlorpromazine のみは 10mg/dl の濃度に至れば正常腎組織の Q₀₂ を 80% 迄低下せしめ, 発熱又は冷却によつて Q₀₂ の異常に昂進した組織に対しては 10r/dl の低濃度においても Q₀₂ を正常値迄低下させる。

而してこの作用はほとんど Chlorpromazine のみに特異的ともい得るほどである。

被検動物を冷却すると組織は熱産生的に反応し, Q₀₂ が大きくなり P/O もこれにともなつて上昇するが, 遮断剤カクテルを使用して緩徐に体温を低下させた時は Q₀₂ は正常値の範囲に止まり, P/O は正常値と冷却群との中間の値を示した。Q₀₂ が増大するのは血中に Q₀₂-factor が存在するのではなく組織自体の反応であつて, この反応はカクテルによつて阻止される。R.B.F. は両群とも低体温時には減少するが動静脈間の酸素較差が大になり, 結果的に見る時酸素消費量は冬眠群で10%減少し, 冷却群では逆に20%増加した。

考 按

麻酔剤を使用する時, その量が麻酔を意図とした範囲内では T.M.R. に影響を与えることは考えられない。Quastel 以下諸家¹⁾²⁾³⁾⁴⁾の報告によれば, 脳及び神経系統において Q₀₂ が低下することが知られているが腎の T.M.R. を低下せしめるという文献は見当らない。著者の実験においては C₃H₆ はその濃度10%の時 Q₀₂ が 10%低下したけれども, 麻酔に使用した

時にはかかる変化は見られず, 他の N₂O, エーテル, ラボナルでは全く影響がなかつた。Q₀₂ 低下が麻酔中に問題になるとすれば, それはむしろ Anoxia 及び循環障害が原因となるのであろう。榎本³³⁾は急性の Anoxic Anoxia 及び Anaemic Anoxia の場合には腎の Q₀₂ は不変であるといつており, 循環動態の異常, ひいてはショックを併発したりしない限り Q₀₂ には異常をきたさないものである。

調節低血圧に際しては, C₆-Br は Q₀₂ を低下させないけれども, 血圧下降中は腎血流量は減少しており, 従つて酸素供給量が少ないことが Q₀₂ 低下の原因と考えられる。Steinbereitner³⁴⁾も調節低血圧中は腎血漿流量が減少し同時に糸球体濾過値も低下すると述べているが, 共に R.B.F. の減少にともなう腎の機能低下と解される。一方ショック時の血圧下降と調節低血圧による血圧下降との間には原理的にはかなりの相異があり, 前者にあつては腎抵抗が著しく増大するのに後者にあつては腎抵抗はかえつて減少するとされており, 従つて同じく低血圧の時にもショック時には R.B.F. は 0 に近くなるに反し調節低血圧時には減少はするけれどもショック時ほどひどくはない。元來腎はショック時の血管虚脱に対応するために速やかに腎血管抵抗を増して全身の血管容積を減少させる方向に働き, 自身は極めて少ない酸素供給のもとに Q₀₂ を低下して環境の変化にたえるものとされている。(渋沢³⁵⁾ Carcoran³⁶⁾は緊縛ショックについて, 又 Ven Slyke 一派の人達は出血ショックについていずれも R.B.F. の極端な減少を報告しており, 特に Van Slyke によれば血圧が 80 mmHg に低下する時は R.B.F. は 0 になるといわれる。かかる状況の時腎に対する酸素供給の道は全く閉ざされたことになるが調節低血圧の時には R.B.F. の減少率ははるかに少なく著者の得た成績では血圧が 50%に低下して R.B.F. は 60~70%に減少する程度であるから血流は血圧低下に比し案外よく保たれているというべきであり, 酸素の供給量も血流量に応じた量が確保されているわけであ

る。Q_{O₂} 低下の割合が R.B.F. の減少の割合と一致していることは腎自体特別 Q_{O₂} を低下させるような原因をもたずもつばら R.B.F. の変化とその軌を一にせるものというべきであろう。低血圧より回復した時に Q_{O₂} が正常値迄戻ること、又は不可逆性低血圧症において Q_{O₂} が低値をつづけることは上述の観点より容易に理解される所である。更に Dole³⁸⁾ 等によればショック時には酸素較差は少なくなり、重篤ショック時には酸素消費量は極めてわずかになるとされているが、これは有効腎血流量の減少、即ち全腎血流中において短絡量のしめる比率が増大するためと考えられ、調節低血圧時には酸素較差の大した減少を認めないことと比較する時全く根本的な差違を思わせる所見である。

最後に低温麻酔の場合、冷却群と冬眠群との関係も種々の点で異なっている。

先ず自律神経遮断剤の多くは、少なくとも常用量の範囲では Q_{O₂} に変化をもたらさぬか又はごくわずかに低下せしめるのみであつて、ただ Chlorpromazine のみが Q_{O₂} を低下させる。遮断剤と Q_{O₂} の関係に関する文献とはぼしいが、Peruzzo³⁹⁾ によれば Chlorpromazine は大脳皮質の Q_{O₂} を低下させるが、肝、腎に対しては影響がないといわれる。実験的に Q_{O₂} を昂進させて Chlorpromazine の作用を検討した報告は未だ見当たらない。第3編に得た結果より考えるに、Chlorpromazine の特異的な点は、正常組織の Q_{O₂} を低下させるにあらず、代謝昂進組織に対して拮抗的に作用して正常値附近迄低下させる点にあり、薬物冬眠の主剤として利用される事実は甚だ巧みな応用であると思う。動物を冷却法によつて低温にした場合、Carotische Organreaktion のために Q_{O₂} 大きくなることと P/O が大きくなること、即ち ~P の産生量が増すことは合目的な協調である。しかしながらかかる Homeostatic Reaction は体温を下げようという目的とは相反する動きであつて、この矛盾した立場には別の解決法を見出さなければならぬ。冬眠群においては、冷却群にあらわれた熱反応は恐らくは Chlorpromazine を主体としたカクテルの働きにより抑えられているものと想像されるが、体温下降の経過中における臨床所見も冷却群よりは順調である。羽田野も冷却群に相当した状態では末梢血管が収縮し冬眠群に相当した状態ではこれが拡張して熱放散量が後者において大であるむね述べているが、代謝低下、体温下降という循環のためには冬眠群の方が有利である。

又この両群につき腎血流動態を比較するに、R.B.F. は両群とも体温下降にともなつて減少しているにもか

かわらず、冷却群の酸素消費が増加し一方冬眠群では減少している。この相反した結果は酸素較差が冷却群において甚だしく開いたためであつて血流量の変化、換言すれば酸素供給量の変化以外に腎組織の酸素摂取率が高まつたからに他ならない。冬眠群においてはカクテルの作用により酸素需要が減少していることは前述の通りである。

Mansfeld⁴⁰⁾ は Adrenalin 及び Thyroxin が末梢性及び中枢性に Q_{O₂} を増大せしめ、Pocain は末梢性にこれを抑制すると報告しており、Chlorpromazine の O₂ 異常昂進抑制作用が丁度この関係に依っている。ただ冷却群の Q_{O₂} 上昇は組織反応であつて血中には Q_{O₂}-factor を証明しなかつたことは林田⁴¹⁾ の見解とも一致した所であるが、これを組織のもつ酵素系の活性度の変化とのみ解するか、Mansfeld の如くに内分泌系を介した調節作用と解するかは、即断することをさしひかえたい。

急速冷却法の場合の組織の態度は、体温は下降しても O₂ 及び P/O は温度速度律に逆行せんとする傾向にあり、Homeostase と称される所の生活反応の型式に支配されたものというべきであろう。その点自律神経遮断剤を適当に使用して冷却をひかえ目に行つた所の温和な条件下に得られた低体温では、有害な反応を除くのに有効であり、臨床的な所見の相異もかかる事実の堆積の上に生じた所である。

結 論

麻酔時に腎組織呼吸がどのように変化するかを知る目的で、麻酔剤及び自律神経遮断剤の組織呼吸率に及ぼす影響、全身麻酔の経過中の変化、調節低血圧時の変化並びに低温麻酔時の変化につき実験的研究を行い、次の結論を得た。

1) 正常カイウサギの T.M.R. は腎摘出後1時間以内に測定すれば、間接法では表41となり、又直接法では Q_{O₂} の各10分値は表42の値となつた。

即ち Q_{O₂}, Q_M^{N₂} はともに温度の低下に従つて小さくなり、30.0°C では 37.5°C の約50%、20.0°C では更に50%その下に低下する。

2) 麻酔剤使用による影響として Diethylethe ではその濃度 0.02 M/l 乃至 0.05 M/l のものにつき比較検討した所、測定開始後60分迄では Q_{O₂} の値は対照例に比し有意の差を示さず、

亜酸化窒素ではその濃度50%以下の時は Q_{O₂}, Q_M^{N₂} 共に対照例比し有意の差を示さず、

Cyclopropane はその濃度 10% では対照例に比し Q_{O₂} は 10%、Q_M^{N₂} は20%の低下をきたし、

表 41

浮遊液	温度 (°C)	Q _{O₂}	Q _{M^{O₂}}	Q _{M^{N₂}}
リンゲル氏液	37.5	-13.1	0	4.1
	30.0	-7.1	0	2.1
	25.0	-4.9	0	1.9
	20.0	-3.5	0	1.4
血清	37.5	-33.0	0	4.6
	30.0	-15.2	0	1.8

表 42

pH	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'
7.2	-3.3	-8.2	-2.9	-2.8	-2.6	-2.6	-2.4
7.6	-2.9	-2.8	-2.7	-2.5	-2.4	-2.3	-2.4

Na-Thiopental ではその濃度 1mg/dl 乃至 10mg/dl のとき Q_{O₂} の値は対照例に比し有意の差を示さないことを知った。

但し Cyclopropane の吸入麻酔中には、麻酔後 3 時間迄は T.M.R. の低下は起らない。

3) Hexamethonium-bromide を使用したときは、その濃度 10r/dl 乃至 10mg/dl のものにつき比較検討したが、測定開始後 60 分迄は対照例に比し有意の差を示さなかつた。

4) 調節低血圧法により血圧を引続き 1 時間継続して 50% に下降せしめるときは Q_{O₂} は 70% に、又 Q_{M^{N₂}} は 80% に下り、血圧を術前値に回復せしめて 48 時間後には Q_{O₂}、Q_{M^{N₂}} とともに正常値の範囲内に戻る。不可逆性血圧症に移行した場合 Q_{O₂} は引続き低値をつづける。

5) 調節低血圧法により血圧を 50% に下降せしめるときは、R.B.F. 及び腎酸素消費量は共に 70% に低下する。

6) 自律神経遮断剤使用による影響として、Chlorpromazine Promethazine, Diethazine 及び塩酸 Pethidine の 4 種の薬剤の各濃度 10r/dl 乃至 10mg/dl のものについて引続き 60 分間 Q_{O₂} を測定して比較検討したところ、Chlorpromazine は 10r/dl 乃至 1mg/dl の濃度では対照例に比し有意の差を認めず、10mg/dl に至れば対照例の 80% に低下し、他の 3 者においては 10r/dl より 10mg/dl に至る迄、いずれも対照例に比し有意の差を認められない。

7) 家兎にブドウ球菌 PX 309 株を注射して 40~41°C に発熱させたところ、その腎の Q_{O₂} は平常体温

例に比し 30% の増加を示し、60 分間継続測定するもこの比率は一定である。Chlorpromazine を使用すると、その濃度 10r/dl のとき、上昇した Q_{O₂} は 20% 低下して 60 分間引続き観察するもその率は変わらず、濃度 100 r/dl のときも 10 r/dl の場合と同様の結果を得た。

8) 冷却法による低体温においては対照例に比し Q_{O₂} は 20% 増加し、Q_{M^{N₂}} は有意の差を示さないが、Q_{M^{O₂}} が陽性になる場合がある。一方冬眠法による低体温において T.M.R. はいずれも対照例に比し有意の差を認めなかつた。30.0°C における平均値は血清中では、

	Q _{O₂}	Q _{M^{O₂}}	Q _{M^{N₂}}
対照	-15.2	0	1.8
冷却群	-20.9	0.5	1.8
冬眠群	-15.7	0	1.8

なる値を得た。

9) 冷却群の血清中で正常群の T.M.R. を測定しても、対照例に比し有意の差を認めない。又冷却群の T.M.R. をリンゲル氏液中において測定すると、Q_{O₂} は対照例に比し 30% 増加しており、Q_{M^{N₂}}、Q_{M^{O₂}} は対照例と有意の差を示さなかつた。

10) 前項における冷却群の Q_{O₂} 増加は Chlorpromazine により阻止し得た。

11) コハク酸を呼吸基質として P/O 比を測定したところ

		P/O
正常群	t = 37.5°C	1.8
"	t = 30.0°C	1.8
冷却群	t = 37.5°C	2.7
冬眠群	t = 37.5°C	2.0

なる値を得た。即ち正常群にあつては t=30.0°C と t=37.5°C との間に有意の差を示さず、冷却群では正常群よりも遙かに大なる P/O 比を示し、冬眠群では正常群よりも遙かに大であるが、冷却群よりは小なる値を得た。

12) 低体温時の腎流血量は、冷却群では減少するが動脈間の酸素較差が開き腎酸素消費量は R.T.=30.0°C において正常体温時の 90%であつて体温の下降に比し酸素消費が大である。

しかるに冬眠群では R.B.F. 及び酸素較差は共に減少し、R.T.=30.0°C における腎酸素消費量は正常体温時の 70%に低下した。

13) 一般に低体温時の特徴は、単純冷却法により低体温を得んとすれば逆に組織の代謝が昂進して酸素消費量が増し、磷酸エステル化も促進されるが、カクテルを使用して冬眠法によるときは、酸素消費量は増加せず、又磷酸エステル化も抑制をうける。

参 考 文 献

1) Quastel, F. R. S. : Proc. Roy. Soc. B. 112, 60 (1932). 2) Quastel, F. R. S. : Bioch. J. 31, 565 (1937). 3) Quastel, F. R. S. : Bioch. J. 31, 1151 (1937). 4) Quastel, F. R. S. : Nature 171, 602 (1953). 5) Jowett, B. : Bioch. J. 31, 1101 (1937). 6) Warburg, O. : Über den Stoffwechsel der Tumoren, Springer, Berlin (1926). 7) Crabtree, H. G. : Bioch. J. 23, 536 (1929). 8) Warburg, O. : Bioch. Z. 142, 536 (1929). 9) Warburg, O. : Bioch. Z. 164, 481 (1925). 10) Van Slyke, D. D. : Quantative Clinical Chemistry 2nd Ed. (1930). 11) Warburg, O. : Bioch. Z. 164, 481 (1925). 12)

Potter, V. R. Elvehjem, C. A. : J. Cen. Physiol. 26, 443 (1936). 13) 須田正巳 : 標準生化学実験 (初版), 387 (1953). 14) Keilin, D. Hartree, E. F. : Proc. Roy. Soc. B. 122, 298 (1925). 15) 丸尾文治 : 標準生化学実験 (初版), 405 (1950). 16) Fiske, C. H., Subbarow, Y. : J. B. C. 66, 375 (1955). 17) 上田 泰・宮原 正 : 呼吸と循環, 3, 32 (1955). 18) Blatton, E. A. Marshall, C. K. : J. B. C. 128, 537 (1939). 19) Van Slyke, D. D., Neil, J. M. : J. B. C. 61, 543 (1924). 20) Jowett, M. : Bioch. J. 31, 1097 (1937). 22) Shaffer, P. A., Ronsoni, E. : J. B. C. 57, 741 (1923). 23) Thiel, P. A. u. Stoll, E. : Chem. Ber. 53, 2003 (1920). 24) Ronsoni, E. : J. B. C. 57, 761 (1923). 25) Krogh, A. : J. Phys. 52, 391 (1919). 26) Enderby, G. E. H. : Lancet 1. 1045 (1952). 27) Laborit, H. et Huguenard, P. : Anesth et Anaig. 9, 631 (1952). 28) 羽田野 茂 : 最新医学, 10, 350 (1955). 29) 柳 壮一 : 日外誌, 44, 644 (1943). 30) L'Allemand, H. Brendel, W. u. Usinger, W. : Anaesthetist 4, 36 (1955). 31) 柳 壮一 : 日外誌, 44, 644 (1943). 32) 沢沢 喜守雄 : 日本外科全書, 5 卷, 247 (1954). 33) 榎本 亨 : 麻酔, 3, 57 (1954). 34) Steinbereitner, K. : Anaesthetist 3, 122 (1954). 35) 沢沢喜守雄 : 日本外科全書, 5 卷, 247 (1954). 36) Carcoran, A. C. : Ann. Surg. 118, 871 (1943). 37) Philips, R. A., Dole, W. P., Emerson, K., Archbald, R. M. and Van Slyke, D. D. : Am. J. Physiol. 145, 314 (1946). 38) Dole, V. P. etc. : Am. J. Physiol. 145, 337 (1946). 39) Peruzzo, L. : Press. Medical 62, 1463 (1953). 40) Mansfeld, G. u. Meszaro, E. : Arch. exp. Path. u. Pharm. 196, 567 (1940). 41) 林田健男, 外 : 麻酔, 4, 242 (1955).

Abstract

By Warburg's manometric method, the author studied the influences of general anesthetics, ganglionic blockers, controlled hypotension and hypothermia upon the tissue metabolisms in the kidney of the animal. The obtained results are described as follows.

(1) Concerning general anesthetics, it is clarified that diethylether and nitrous-oxide do not affect the tissue metabolisms, whereas cyclopropane causes 10% depression in Q_{O_2} and 20% depression in $Q_M^{N_2}$ when used at the concentration of 10% in vitro.

(2) Among the ganglionic blockers, 4560 R.P. causes no influence on Q_{O_2} when the dose is 1mg/dl or less, and gives a perceptible lowering of Q_{O_2} when the dose is increased to 10mg/dl, while 2978 R.P., hexamethonium bromide and demerol are without any effect even when the dose is 10mg/dl.

(3) Q_{O_2} and $Q_M^{N_2}$ are found to be 20% and 10% below normal respectively, when measured one hour after the intravenous injection of hexamethonium bromide has lowered the blood pressure by 50%. The values of Q_{O_2} and $Q_M^{N_2}$ measured two days after the blood pressure has become normal are within the normal range.

(4) In the state of hypothermia (30°C in the rectum) induced by physical refrigeration, the value of Q_{O_2} is about 40% above the normal rate on 30°C, but in the state of hypothermia caused by "cocktaile lytique", i, e, during so-called artificial hibernation, the values of both Q_{O_2} and $Q_M^{O_2}$ remain within the normal range.

(5) By the use of dogs, the oxygen consumption in the kidney is measured by applying P.A.H. clearance method of R. B. F. measurement combined with blood gas analysis, and it proves to be about 30% below normal in the state of controlled hypotension, about 20% above normal under physical refrigeration, and about 10% below normal during artificial hibernation.