

実験的心不全における心筋代謝について

金沢大学医学部第二病理学教室(主任 石川教授)

金沢大学医学部第一内科教室(主任 谷野教授)

専修生 林 和 雄

(昭和32年9月24日受付)

Study on the Myocardial Metabolisms of the Experimental Failing Heart

KAZUO HAYASHI

Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. Dr. T. Ishikawa)

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. Dr. F. Tanino)

I. 緒 言

心筋の代謝については、心筋組織切片又はホモジネート、ミトコンドリア標本、組織抽出液などを用いる実験や摘出遊離心臓、心肺標本などを利用する動物実験などによつて多くの研究がなされてきた。

心臓障碍の終局の状態は心不全であつて、その成因は Olson¹⁾によつてエネルギー代謝の面から、エネルギー発生機序の障碍とエネルギー利用機序の障碍に大別されている。実験的には摘出遊離心及び心肺標本心の自発的心不全、薬理学的にエーテル、バルビタール、ウレタン、抱水クロラル、エタノール等の narcotics による心不全などが心不全の代謝研究に用いられ、更に最近では冠静脈カテーテル法によつて直接

人体の種々心疾患例について心筋の代謝研究が進められるようになった。^{2), 3), 4)}

デギタリス配糖体は強心剤として臨牀上極めて重要な地位を占めており、強心配糖体の心臓におよぼす作用の研究は、アクトミオシンなどの収縮蛋白^{5), 6)}、イオン代謝⁷⁾、エネルギー代謝^{8), 9), 10), 11), 12)}などについてそれぞれ進められている。

私は二、三の実験的心不全を海獺に起させ、その解糖、高エネルギー磷酸代謝、心筋切片組織呼吸、心電図の変化を検索し、高エネルギー磷酸代謝におよぼす強心配糖体の影響について検討を加えた。

II. 実 験 方 法

I 実験動物

実験動物として体重 360g~470g の健常雄性海獺を用い購入後一定期間飼育観察してその健康であることを確認してから実験に使用した。飼料は体重 1kg 当り豆腐粕 100g、人参 50g をもつて1日量となした。

II 実験条件

イ 心不全を起させるために

1) 水銀 0.1cc を頸静脈内に注射した。

2) デフテリア毒素：本学細菌学教室より分譲を受けたデフテリア毒素を滅菌生理的食塩水にて稀釈し、最小致死量(700倍稀釈液 1cc)を腹部皮下に注

射した。

3) 磷酸ヒスタミン「和光純薬」：使用時に滅菌生理的食塩水に溶解し 3.8mg/kg を腹部皮下に注射した。

4) 5.5 イソアミルエチルバルビツール酸ナトリウム(イソミタールソーダ「日本新薬」：以下イソミタールと略称)：要にのぞみ注射用蒸溜水に溶解し 0.3g/kg を腹部皮下に注射した。

ロ 心不全に対する強心配糖体

以上の各条件において、強心配糖体の不全心におよぼす影響を観察するために、同時にデスアセチルラナ

トサイド C (セジラニド注射液「サンド社」: 以下セジラニドと略称) の人間治療量に相当する量即ち 0.016mg/kg を注射した。

ハ 強心配糖体の正常海狼心筋におよぼす影響を観察するために

1) セジラニド治療量: 0.016mg/kg

2) セジラニド中毒量: 0.2mg/kg

を静注した。

III 実験方法

処置後24時間目に海狼を背位に固定し、無麻酔にて左側胸骨縁にそつて切開し胸廓をひらいた後、心臓を大動脈起始部附近ですみやかに切断し、濾紙にて血液をのぞいた後予め寒剤で-25°C以下に冷却されたエーテル、又はドライアイス・エーテル中に投入して氷結させた。この間の所要時間は20秒以下であつた。

このようにして得た氷結心室筋の殆んど全部(約0.4g~1g)を振秤で秤量後定量に供した。

A 心筋代謝物質の定量法^{19), 20)}

イ グリコゲン定量

グリコゲンの分離は Pflüger 法¹³⁾により心筋組織を熱30%苛性カリ液にて煮沸して結合糖および遊離糖を破壊し、同時に細胞内に包埋されているグリコゲンを遊離させ、これに95%エチルアルコールを加え-20°C以下に2時間放置後遠心沈澱させ、沈澱物を塩酸に溶かし沸騰水浴中において2時間加水分解して、グリコゲンをブドウ糖となし Somogyi-Nelson 法¹⁴⁾によつて比色定量した。

ロ 果糖磷酸定量

心筋の三塩化醋酸抽出液を用い Roe の新法¹⁵⁾で比色定量した。即ち氷結心筋を予め冷却しておいたガラスホモゲナイザーに入れ、冷10%三塩化醋酸と共にホモジネートし、遠心後沈澱を冷5%三塩化醋酸で洗い再び遠心、前後の上澄を合せて三塩化醋酸抽出液として定量に用いた。

ハ 乳酸定量

果糖磷酸定量におけると同様の操作で得られる三塩化醋酸抽出液について Baker-Summerson 法¹⁶⁾を用い比色定量した。

ニ 酸溶性磷酸定量

予め10%三塩化醋酸をいれて氷冷された乳鉢中にて細切心筋を充分磨砕し、冷却箱中において吸引濾過、残渣を氷冷5%三塩化醋酸にて洗い再び吸引濾過し、両者の濾液を合し、8規定の苛性カリ液にてフェノールフタレンを指示薬とし pH 8.2 としたものについ

て各磷酸の定量を行つたが、無機磷酸、クレアチン磷酸、アデノシン 磷酸の分割は Wollenberger 法¹⁷⁾に準じた。

1) 酸溶性総磷酸: 上記濾液の一部を過塩素酸にて灰化して測定した。

2) 無機磷酸: 上記濾液の一部に3.3%無水塩化カルシウム33%アルコール溶液及び0.04モルの重曹水を加えて得た遠心沈澱を再び3.3%無水塩化カルシウム33%アルコール溶液にて洗い、遠心沈澱を稀塩酸に溶解して測定に用いた。

3) クレアチン磷酸: 上記濾液の一部に10規定硫酸0.4ccと2.5%モリブデン酸アンモン0.8ccを加え18°Cの恒温槽に30分放置して磷酸量を測定し、その値と無機磷酸値との差をもつてクレアチン磷酸値とした。

4) アデノシン2及び3磷酸: 同様に上記濾液の一部を用い、塩酸にて終濃度1規定となし、100°C沸騰水浴中に7分間煮沸し、急冷してその磷酸量測定値より無機磷酸とクレアチン磷酸との総計を差引いた値をもつてアデノシン磷酸値とした。

磷酸の定量はいずれも Allen 法¹⁸⁾に従い、光電比色計(日立)によつて比色定量した。フィルターは波長670m μ 赤色。

B 心筋切片の組織呼吸測定法^{19), 21)}

1) 切片作製法: 背位に固定した海狼の胸廓をひらき、摘出した心臓を氷冷 Krebs-Phosphat-Ringer 液(pH 7.2)中にて洗滌し、常に低温(4°C前後)を保ちながら Deutch フリーハンド法にてなるべく速かに切片を作製した。切片には左右心室筋を用い、その厚さは略々0.5耗であつた。なお測定にあつて、心臓摘出より測定開始にいたるまでの時間をなるべく一定とし、概ね20分とした。

2) 検圧法: Warburg 検圧装置により直接法で酸素吸収量を計測した。3.3cc Krebs-Ringer 磷酸緩衝液(pH 7.2)を浮游液として用いた。副室には10%苛性カリ液0.2cc。ガス腔は空気。温度は37.5°C。振盪回数は毎分100回。QO₂は切片乾燥重量1mgあたり初めの30分間の酸素消費量を2倍したものをもつて示した。

C 心電図

動物処置前及び処置後定量前にそれぞれ心電図を撮影した。動物を背位に固定後、安静時に四要素同時記録器を用い、標準肢誘導、Goldberger の単極肢誘導並びに胸部誘導として CR₄、CL₄、CF₄ 及び V₄ を撮

影した。感度は 1mv/1cm とし、フィルム搬走速度を 12cm/Sec とした。なお計測にあたって記録を 3 倍に拡大し、各棘の値は 3 つの値の平均値を用いた。

D 同時に同一材料の心筋をもつてフォルマリン固定、ヘマトキシリンエオデン重染色及びズダンⅢ脂肪染色を行つて、その組織像を鏡検した。

Ⅲ. 実験成績

第 1 節 正常及び不全心筋における
解糖、心筋切片組織呼吸、心電
図及び病理組織所見について

第 1 項 解糖について

I 正常海狼心筋グリコゲン量、果糖磷酸量、乳酸量
健全海狼心筋におけるそれらの含有量は、第 1 表に
示した通りである。即ちグリコゲン量はブドウ糖とし
て 0.406g%~0.687g%平均 0.548g%、果糖磷酸量
は果糖として 18.5mg%~30.6mg%平均 23.9mg%、
乳酸量は 30.5mg%~46.5mg%平均 36.7mg%なる
値を示した。

第 1 表 正常海狼心筋グリコゲン、
果糖磷酸、乳酸含有量

動物 番号	体重 g	心筋重 量 g	グリコゲ ン g %	果糖磷酸 mg%	乳 酸 mg%
60	384	0.895	0.544	23.9	31.2
61	390	0.985	0.406	21.4	35.9
62	340	0.445	0.546	18.5	43.1
63	400	0.865	0.661	24.5	30.5
64	396	0.937	0.618	29.2	36.6
65	340	0.552	0.687	23.7	33.7
66	345	0.847	0.513	30.6	46.5
67	370	0.842	0.412	19.5	36.8
平均			0.548	23.9	36.7

II 水銀肺動脈栓塞海狼心筋グリコゲン量、果糖磷酸
量、乳酸量

第 2 表に示した如く、グリコゲン量は、ブドウ糖と
して 0.408g%~0.653g%平均 0.500g%、果糖磷酸
量は果糖として 20.2mg%~31.1mg%平均 25.0mg%
、乳酸量は 28.0mg%~57.3mg%平均 42.1mg%で
あつた。

これを正常海狼心筋におけるそれぞれの値と比較す
ると、グリコゲン量においては、-8.7%の減少率を
示し、果糖磷酸量及び乳酸量はそれぞれ+4.2%、+1
4.7%の増加率を示したが、何れも推計学的には正常
対称群に比して有意の差を認めることができなかつ
た。(危険率 5%、以下同じ)。

第 2 表 水銀肺動脈栓塞海狼心筋グリコ
ゲン、果糖磷酸、乳酸含有量

動物 番号	体重 g	心筋重 量 g	グリコゲ ン g %	果糖磷酸 mg%	乳 酸 mg%
69	366	0.740	0.464	20.2	47.0
71	374	0.673	0.553	21.8	28.5
72	376	0.756	0.653	21.9	37.1
73	368	0.825	0.495	33.1	57.3
74	367	0.837	0.432	29.4	38.8
75	370	0.800	0.408	23.7	43.9
平均			0.500	25.0	42.1
正常 対照に 比し	増減率%		-8.7	+4.3	+14.7
	推計学的 有意性		無	無	無

III デフテリア中毒海狼心筋グリコゲン量、果糖磷酸
量、乳酸量

デフテリア中毒群においては第 3 表に示す如き値を
得た。即ち、グリコゲン量はブドウ糖として 0.405g%
~0.521g%平均 0.472g%、果糖磷酸量は果糖とし
て 19.7mg%~25.6mg%平均 23.4mg%、乳酸量は
60.3mg%~105.8mg%平均 88.6mg%であつた。

第 3 表 デフテリア中毒海狼心筋グリコ
ゲン、果糖磷酸、乳酸含有量

動物 番号	体重 g	心筋重 量 g	グリコゲ ン g %	果糖磷酸 mg%	乳 酸 mg%
77	740	0.469	0.469	23.3	94.3
78	675	0.509	0.509	25.6	105.8
79	723	0.521	0.521	22.9	60.3
81	635	0.870	0.405	24.7	75.4
83	700	0.902	0.443	19.7	98.7
84	647	0.913	0.489	24.2	97.3
平均			0.472	23.4	88.6
正常 対照に 比し	増減率%		-13.8	-2.1	+141.1
	推計学的 有意性		無	無	有

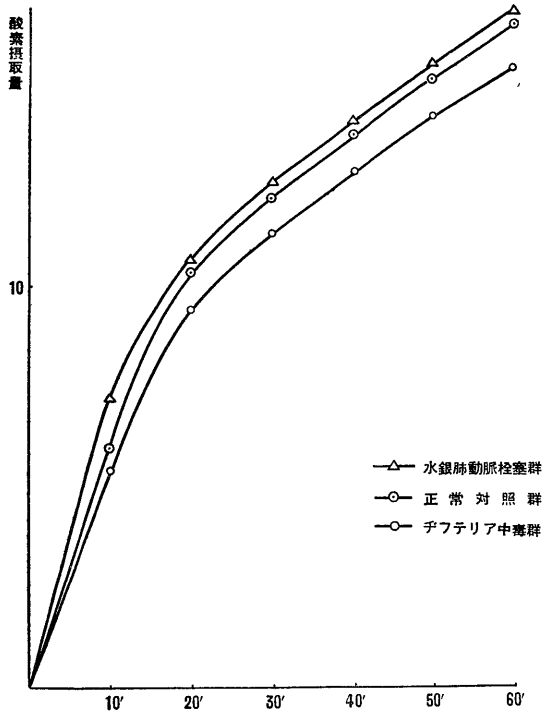
これを正常海狼心筋におけるそれぞれの値と比較す
ると、グリコゲン量及び果糖磷酸量はおのおの-13.8

%, -21%の減少率を示しているが推計学的には有意の差は認められなかつた。これに対し乳酸量は +141.4%の増加率を示し、この差は推計学的に有意であつた。

第2項 心筋切片酸素消費量について

正常海猿心筋の Q_{O_2} は 24.34。水銀肺動脈栓塞群及びヂフテリア中毒心筋の Q_{O_2} はそれぞれ 25.04, 22.54 であつて正常対照群に比較すると、水銀肺動脈栓塞群では極めて軽度ながら亢進の傾向を示し、ヂフテリア中毒群では軽度の抑制傾向があつた。

第4表 心筋酸素消費量



第3項 心電図

水銀肺動脈栓塞群：大部分の例において、P, R, T波の増高が認められたが、一部の例ではT波の低下及び陰性化並びに心室性期外収縮(第8図)があつた。

ヂフテリア中毒群：洞房ブロック、(第11図)STの下降、(第12図)T波の減高(第9図)などの変化のある例があつた。

第4項 病理学的所見

水銀肺動脈栓塞及びヂフテリア中毒心筋について、心筋組織をホルマリン固定、パラフィン切片となしヘマトキシリンエオジン染色及び凍結切片についてズ

ダンⅢ脂肪染色を行つた。

I 水銀肺動脈栓塞群(第1-3図参照)

第1例：心毛細管鬱血、ところにより漏出性の小出血あり、心筋極めて僅かに溷濁し、ところにより極めて僅かな脂肪変性、心筋線維の軽度萎縮を認める。間質水腫状を呈す。

第2例：心毛細管充盈、ところにより漏出性小出血あり、心筋はところによつて溷濁強く、小範囲にやや硝子様、又ところにより顆粒状崩壊の像あり、脂肪変性は認めない。間質水腫やや強し。

第3例：心毛細管充盈、ところにより心筋の蛇行やや強く、ところにより溷濁強く、小範囲に硝子様、脂肪やや多きも特に変性なし。間質水腫状を呈す。

第4例：心毛細管充盈、心筋溷濁ところにより強く、小範囲に軽度の脂肪変性あり。間質水腫状。

第5例：心筋線維やや萎縮状の部位あり、軽度溷濁、ところにより溷濁強し。脂肪変性なし。間質水腫状を呈す。

第6例：心毛細管充盈、所々に出血す。心筋線維蛇行し溷濁強く、所々硝子様を呈す。脂肪変性なし。間質水腫状。

以上6例の肺臓所見は略々同様で、出血性梗塞の像が必発し、肺動脈を中心に粟粒大ないし半米粒大の膿瘍が多発し、肺胞上皮は腫大増加する。

II ジフテリア中毒群(第4-6図参照)

第1例：竈状出血、鬱血、相当度出血、心筋溷濁し特に出血部において、心筋線維萎縮、蛇行、硝子様化し。顆粒状崩壊傾向を示す。脂肪所見は殆んど変化がない。

第2例：竈状出血、鬱血軽度、心筋溷濁特に出血部位において強し。

第3例：広汎に瀰漫性に出血す。心筋線維蛇行、溷濁、萎縮、硝子様化し顆粒状崩壊傾向を示す。脂肪心筋全般に増加し、ところにより軽度の脂肪変性あり。

第4例：ところにより毛細管鬱血、小出血あり。心筋線維溷濁、ところにより硝子様化を認める。脂肪ところにより僅かに増加す。

第5例：ところにより小出血あり。心筋線維萎縮、蛇行しところにより硝子様化強く、顆粒状崩壊を認める。脂肪ところにより僅かに増量する。

第6例：ところにより小出血竈あり。心筋線維萎縮状、溷濁、硝子様化、ところにより顆粒状崩壊傾向あり。脂肪量ところにより僅かに増加する。

第2節 正常及び不全心筋における
 磷酸代謝について

前節において述べた水銀肺動脈栓塞とデフテリア中毒海狼について心筋磷酸量を測定したが、その外磷酸ヒスタミン中毒、イソミタール中毒心についても検討を加えた。

I 正常海狼心筋酸溶性磷酸量について

健康海狼心筋より得られた酸溶性磷酸の各磷酸の値を第5表に示した。即ち無機磷酸量 24.5mg%~36.4mg%平均 31.4mg%、クレアチン磷酸量 6.1mg%~9.3mg%平均7.6mg%、アデノシン磷酸量 20.2mg%~29.1mg%平均 23.3mg%、酸溶性総磷酸量 91.6mg%~108.1mg%平均 98.4mg%であつた、

第5表 正常海狼心筋酸溶性磷酸含有量

動物番号	心筋重量 g	無機磷酸 mg%	クレアチン磷酸 mg%	アデノシン磷酸 mg%	酸溶性総磷酸 mg%
1	0.730	24.5	8.1	29.1	91.6
2	0.924	34.8	7.8	23.2	106.3
3	0.737	36.4	8.0	20.2	93.0
4	0.696	35.6	8.4	20.9	102.8
5	0.709	30.3	7.4	21.4	94.3
6	0.758	25.1	6.3	25.1	97.5
7	0.672	31.8	9.3	24.2	108.1
8	0.701	32.9	6.1	22.6	93.6
平均		31.4	7.6	23.3	98.4

II 肺動脈水銀栓塞海狼心筋酸溶性磷酸量について

水銀にて肺動脈栓塞を起さしめた場合、24時間後における心筋酸溶性磷酸の各磷酸の値は、第6表に示した、即ち無機磷酸量 27.9mg%~33.3mg%平均 29.4

第6表 水銀肺動脈栓塞群心筋酸溶性磷酸含有量

動物番号	心筋重量 g	無機磷酸 mg%	クレアチン磷酸 mg%	アデノシン磷酸 mg%	酸溶性総磷酸 mg%
9	0.785	27.9	0.9	30.6	103.3
10	0.770	29.3	1.5	27.8	96.0
11	0.895	30.6	1.3	21.3	93.3
12	0.918	26.0	1.3	24.5	97.0
13	0.929	33.3	2.5	20.5	94.5
平均		29.4	1.5	24.9	96.8
正常対照に比し	増減率 %	- 6.3	-80.2	+ 6.9	- 1.6
	推計学的有意性	無	有	無	無

mg%、クレアチン磷酸量 0.9mg%~2.5mg%平均 1.5mg%、アデノシン磷酸量 20.5mg%~30.6mg%平均 24.9mg%、酸溶性総磷酸量 93.3mg%~103.3mg%平均 96.8mg%であつた。これらを正常対照群と比較すると、無機磷酸量及び酸溶性総磷酸量はそれぞれ -6.3%、-1.6%の減少率を示し、アデノシン磷酸量は+6.9%の増加率を示したが、いずれも推計学的には有意の差を認めなかつた。

クレアチン磷酸量は-80.2%の減少率を示し、推計学的に5%の危険率をもつて有意の減少を認めめた。

III デフテリア中毒海狼心筋酸溶性磷酸量について

デフテリア毒素 1L. M. D. 皮下注射 24時間後における心筋酸溶性磷酸の各磷酸の値は、第7表に示したが、無機磷酸量 23.9mg%~34.1mg%平均 28.5mg%、クレアチン磷酸量 0.6mg%~3.8mg%平均 2.1mg%、アデノシン磷酸量 23.6mg%~29.4mg%平均 25.9mg%、酸溶性総磷酸量 91.8mg%~100.5mg%平均 91.7mg%であつた。

第7表 デフテリア中毒群心筋酸溶性磷酸含有量

動物番号	心筋重量 g	無機磷酸 mg%	クレアチン磷酸 mg%	アデノシン磷酸 mg%	酸溶性総磷酸 mg%
19	0.810	29.4	2.3	27.0	91.3
20	0.769	34.1	1.5	29.4	100.5
21	0.650	28.2	2.5	25.6	91.8
22	0.858	23.9	3.8	23.6	83.4
23	0.782	26.9	0.6	24.3	91.5
平均		28.5	2.1	25.9	91.7
正常対照に比し	増減率 %	- 9.2	-72.3	+11.1	- 6.8
	推計学的有意性	無	有	無	無

これらを正常対照群と比較すると、無機磷酸量及び酸溶性総磷酸量はそれぞれ -9.2%、-6.8%の減少率を示し、アデノシン磷酸量は+11.1%の増加率を示したが、いずれも推計学的には有意の差はなかつた。しかしクレアチン磷酸量は-72.3%の減少率を示し、推計学的に5%の危険率をもつて有意の差をみとめた。

IV 磷酸ヒスタミン中毒海狼心筋酸溶性磷酸量について

磷酸ヒスタミン注射24時間後における心筋酸溶性磷酸の諸磷酸量は第8図に表示した。

即ち無機磷酸量 25.4mg%~30.1mg%平均 28.2mg

第8表 磷酸ヒスタミン中毒群
心筋酸溶性磷酸含有量

動物番号	心筋重量 g	無機磷酸 mg%	クレアチン磷酸 mg%	アデノシン磷酸 mg%	酸溶性総磷酸 mg%
29	0.924	25.4	3.8	21.9	88.9
30	0.860	25.9	2.7	24.6	98.3
31	0.950	29.6	3.7	25.6	94.0
32	1.000	30.0	4.7	26.3	98.0
33	0.850	30.1	4.1	24.8	98.1
平均		28.2	3.8	24.6	95.6
正常対照に比し	増減率 %	-10.1	-50.0	+ 5.5	- 2.8
	推計学的有意性	無	有	無	無

%, クレアチン磷酸量 2.7mg%~4.7mg%平均 3.8mg%, アデノシン磷酸量 21.9mg%~26.3mg%平均 24.6mg%, 酸溶性総磷酸量 88.9mg%~98.3mg%平均 95.6mg%であつて, 正常対照群に比して無機磷酸量及び酸溶性総磷酸量は, それぞれ -10.1%, -2.8%の減少率を示し, アデノシン磷酸量は +5.5%の増加率を示したが, いずれも推計学的には有意の変化が認められなかつた。

クレアチン磷酸量は-50%の減少率を示し, 推計学的に5%の危険率をもつて有意の減少を認めた。

V イソミタール中毒海猿心筋酸溶性磷酸量について
イソミタール腹部皮下注射24時間後における心筋酸溶性磷酸の各磷酸量は第9表に示した。即ち無機磷酸量 27.9mg%~34.5mg%平均 31.7mg%, クレアチン磷酸量 5.8mg%~8.1mg%平均 6.8mg%, アデノシ

第9表 イソミタール中毒群心筋
酸溶性磷酸含有量

動物番号	心筋重量 g	無機磷酸 mg%	クレアチン磷酸 mg%	アデノシン磷酸 mg%	酸溶性総磷酸 mg%
39	1.024	34.1	6.1	30.5	96.3
40	0.940	34.5	5.8	26.5	92.8
41	0.955	34.0	7.8	27.3	98.1
42	0.890	32.1	8.1	29.7	99.0
43	1.010	28.1	6.7	21.4	96.4
44	0.980	27.9	6.4	21.9	92.3
平均		31.7	6.8	26.2	95.8
正常対照に比し	増減率 %	+ 0.9	-10.5	+1 2.4	- 2.6
	推計学的有意性	無	無	無	無

ン磷酸量 21.4mg%~30.5mg%平均 26.2mg%, 酸溶性総磷酸量 92.3mg%~99.0mg%平均 95.8mg%であつた。これらを正常対照群と比較すると, 無機磷酸量及びアデノシン磷酸総量はそれぞれ +0.9%, +12.4%の増加率を示し, 酸溶性総磷酸量及びクレアチン磷酸量はそれぞれ -2.6%, -10.5%の減少率を示したが, 正常対照群との間にいずれも推計学的有意性は認められなかつた。

第3節 強心配糖体の不全心筋磷酸
量に及ぼす影響について

前節の実験的心不全に強心配糖体を作用させた場合, その心筋酸溶性磷酸の各磷酸量は如何に変化するかについて実験した。強心配糖体としてはセジラニド注射液を用い, 治療量を実験処置と同時に静注した。

I 水銀肺動脈栓塞群に使用せる場合の心筋酸溶性磷酸量について

水銀頸静脈注射と同時にセジラニドを静減した場合の心筋酸溶性磷酸の各磷酸量は第10表に示した。即ち無機磷酸量 31.7mg%~35.9mg%平均 33.0mg%, クレアチン磷酸量 5.1mg%~7.2mg%平均 6.3mg%, アデノシン磷酸量 20.8mg%~26.9mg%平均 23.0mg%, 酸溶性総磷酸量 91.9mg%~96.0mg%平均 94.4mg%であつた。これを水銀肺動脈栓塞群と比較すると, 無機磷酸量は 12.2%の増加率を示し, アデノ

第10表 水銀肺栓塞+セジラニド群
心筋酸溶性磷酸量

動物番号	心筋重量 g	無機磷酸 mg%	クレアチン磷酸 mg%	アデノシン磷酸 mg%	酸溶性総磷酸 mg%
14	0.884	32.3	6.7	26.9	94.4
15	0.929	35.9	5.1	23.1	91.9
16	0.630	32.1	5.6	22.7	94.6
17	0.826	31.7	7.2	21.9	95.3
18	0.859	33.3	6.9	20.8	96.0
平均		33.0	6.3	23.0	94.4
正常対照に比し	増減率 %	+ 5.0	-13.4	- 1.2	- 4.0
	推計学的有意性	無	有	無	無
水銀肺 栓塞群 に比し	増減率 %	+12.2	+320.0	- 7.6	- 2.3
	推計学的有意性	無	有	無	無

シン磷酸量と酸溶性総磷酸量はそれぞれ -7.6%, -2.3%の減少率を示したが, いずれも推計学的には有

意の差を認めなかつた。クレアチン磷総量は 320.0%の増加率を示し推計学的に有意の増加を認めた。又これらを正常対照群に比すると無機磷酸量は +5.0%の増加, アデノシン磷酸量及び酸溶性総磷酸量はそれぞれ-1.2%, -4.0%の減少を示したが推計学的には有意の差がなかつた。クレアチン磷酸量は-18.4%の減少を示し, 推計学的に有意の減少を認めた。即ちクレアチン磷酸量は非セジラニド投与水銀肺動脈栓塞群より減少がおさえられたが, 正常対照群よりは減少していた。

II デフテリア中毒群に使用せる場合の心筋酸溶性磷酸量について

デフテリア毒素注射と同時にセジラニドを注射した場合の心筋酸溶性磷酸の各磷酸量を第11表に示した。即ち無機磷酸量 26.5mg%~31.7mg%平均 29.1mg%, クレアチン磷酸量 1.2mg%~2.9mg%平均 1.7mg%, アデノシン磷酸量 20.0mg%~31.7mg%平均 26.0mg%, 酸溶性総磷酸量 84.6mg%~98.8mg%平均 93.1mg%であつて, デフテリア中毒群に比して,

第11表 デフテリア毒素+セジラニド群心筋酸溶性磷酸量

動物番号	心筋重量 g	無機磷酸 mg%	クレアチン磷酸 mg%	アデノシン磷酸 mg%	酸溶性総磷酸 mg%
24	0.773	26.5	1.2	20.0	94.1
25	0.874	28.5	1.3	30.0	84.6
26	0.800	29.8	2.9	20.8	92.4
27	0.676	31.7	1.7	31.7	98.8
28	0.770	29.3	1.5	27.8	96.0
平均		29.1	1.7	26.0	93.1
正常対照に比し	増減率 %	-10.5	-77.6	+11.1	-5.3
	推計学的有意性	無	有	無	無
デフテリア毒素注射群に比し	増減率 %	+2.1	-19.0	+0.3	+1.5
	推計学的有意性	無	無	無	無

無機磷酸量, アデノシン磷酸量及び酸溶性総磷酸量はそれぞれ+2.1%, +0.3%, +1.5%の増加率を示し, クレアチン磷酸量は-19.0%の減少率を示したが, いずれも推計学的には有意の差を認めなかつた。又これらを正常対照群と比較すると, 無機磷酸量, 酸溶性総磷酸量はそれぞれ -10.5%, -5.3%の減少率を示しアデノシン磷酸量は +11.1%の増加率を示している

が, いずれも推計学的に有意の差は認められない。クレアチン磷酸量は-77.6%の減少率を示し推計学的に有意の減少をしていた。即ちクレアチン磷酸量は正常対照群より減少しているが, デフテリア中毒群とは差が認められなかつた。

III 磷酸ヒスタミン中毒群に使用せる場合の心筋酸溶性磷酸量について

磷酸ヒスタミン注射と同時にセジラニドを注射した場合の心筋酸溶性磷酸の各磷酸量は第12表に示した如くである。無機磷酸量 26.2mg%~33.7mg%平均 31.3mg%, クレアチン磷酸量 3.5mg%~4.2mg%平均 3.6mg%, アデノシン磷酸量 20.3mg%~24.8mg%平均 22.3mg%, 酸溶性総磷酸量 93.4mg%~101.0mg%平均 96.9mg%であつて, 磷酸ヒスタミン中毒群に

第12表 磷酸ヒスタミン+セジラニド群心筋酸溶性磷酸含量

動物番号	心筋重量 g	無機磷酸 mg%	クレアチン磷酸 mg%	アデノシン磷酸 mg%	酸溶性総磷酸 mg%
34	1.000	31.7	3.5	21.2	95.7
35	0.980	32.3	3.6	20.3	101.0
36	0.900	33.7	3.5	23.5	93.4
37	0.890	33.0	4.2	22.1	98.0
38	0.850	26.0	3.5	24.7	96.7
平均		31.3	3.6	22.3	96.9
正常対照に比し	増減率 %	-0.3	-52.6	-4.2	-1.5
	推計学的有意性	無	有	無	無
ヒスタミン注射群に比し	増減率 %	+10.9	-5.2	-9.3	+1.3
	推計学的有意性	無	無	無	無

比して無機磷酸量, 酸溶性総磷酸量はそれぞれ+10.9%, +1.3%の増加率を示, クレアチン磷酸量, アデノシン磷酸量はそれぞれ-5.2%, -9.3%の減少率を示したが, いずれも推計学的に有意の差が認められなかつた。正常対照群と比較すると無機磷酸量, アデノシン磷酸量, 酸溶性総磷酸量はそれぞれ -0.3%, -4.2%, -1.5%の減少率を示すが推計学的に有意の差はないが, クレアチン磷酸量は-52.6%の減少率を示し有意の減少を認めた。

IV イソミタル中毒群に使用せる場合の心筋酸溶性磷酸量について

イソミタル注射と同時にセジラニドを注射した場

合の心筋酸溶性リン酸の各リン酸含有量は第13表に示す如くである。即ち無機リン酸量 27.0mg%~34.5mg%平均 32.3mg%, クレアチンリン酸量 5.8mg%~7.3mg%平均 6.8mg%, アデノシンリン酸量 22.8mg%~29.7mg%平均 26.9mg%, 酸溶性総リン酸量 89.9mg%~98.0mg%平均 93.6mg%であつて、イソミタル中毒群に比し無機リン酸量とアデノシンリン酸量はそれぞれ+1.8%, +2.8%の増加率を示し、酸溶性総リン酸量は-2.2%の減少率を示したが、推計学的有意差はなかつた。

第13表 磷酸ヒスタミン+セジラニド
群心筋酸溶性リン酸含量

動物番号	心筋重量 g	無機リン酸 mg%	クレアチンリン酸 mg%	アデノシンリン酸 mg%	酸溶性総リン酸 mg%
45	0.892	33.9	7.1	28.5	98.0
46	0.953	34.5	6.2	26.4	89.9
47	1.050	32.8	6.8	29.7	92.0
48	0.960	33.6	6.6	22.8	94.5
49	0.970	27.0	7.3	27.2	93.7
平均		32.3	6.8	26.9	93.6
正常対照に比し	増減率 %	+ 2.8	-10.5	+15.4	- 4.8
	推計学的有意性	無	無	無	無
イソミタル注射群に比し	増減率 %	+ 1.8	0	+ 2.6	- 2.2
	推計学的有意性	無	無	無	無

つた。クレアチンリン酸量は平均値において同値を示した。又これらを正常対照群と比較すると無機リン酸量、アデノシンリン酸量はそれぞれ +2.8%, +15.4%の増加率を示し、クレアチンリン酸量と酸溶性総リン酸量はそれぞれ -10.5%, -4.8%の減少率をしめしたが、いずれも推計学的有意性は認められなかつた。

節4節 強心配糖体の健常海猿心筋

酸溶性リン酸量におよぼす影響

I セジラニド治療量による心筋酸溶性リン酸量の変化について

測定値は第14表に示したが、無機リン酸量 27.9mg%~36.2mg%平均 32.4mg%, クレアチンリン酸量 6.1mg%~7.8mg%平均 6.7mg%, アデノシンリン酸量 20.1mg%~27.7mg%平均 23.9mg%, 酸溶性総リン酸量 92.8mg%~98.9mg%平均 95.1mg%であつた。これを正常対照群と比較すると、無機リン酸量、アデノシンリン酸量はそれぞれ+3.1%, +2.5%の増加率を示し、

クレアチンリン酸量と酸溶性総リン酸量はそれぞれ-11.8%, -3.3%の減少率を示したが、いずれも推計学的には有意の差が認められなかつた。

第14表 セジラニド治療量による
心筋酸溶性リン酸含量

動物番号	心筋重量 g	無機リン酸 mg%	クレアチンリン酸 mg%	アデノシンリン酸 mg%	酸溶性総リン酸 mg%
50	0.900	32.5	6.6	27.7	95.4
51	0.770	35.6	6.1	26.3	92.9
52	0.810	27.9	6.8	23.5	94.2
53	0.820	36.2	7.8	20.1	98.9
54	0.750	30.2	6.3	22.2	94.2
平均		32.4	6.7	23.9	95.1
正常対照に比し	増減率 %	+ 3.1	-11.8	+ 2.5	- 3.3
	推計学的有意性	無	無	無	無

II セジラニド中毒量による心筋酸溶性リン酸量の変化について

第15表に示した如く、無機リン酸量 26.0mg%~33.3mg%平均 29.3mg%, クレアチンリン酸量 2.4mg%~4.3mg%平均 3.2mg%, アデノシンリン酸量 22.7mg%~31.0mg%平均 26.4mg%, 酸溶性総リン酸量 92.6mg%~98.2mg%平均 95.2mg%であつた。

第15表 セジラニド中毒量による
心筋酸溶性リン酸量

動物番号	心筋重量 g	無機リン酸 mg%	クレアチンリン酸 mg%	アデノシンリン酸 mg%	酸溶性総リン酸 mg%
55	0.798	28.4	2.4	24.5	94.4
56	0.864	30.9	3.5	31.0	93.8
57	0.786	33.3	3.0	22.7	97.1
58	0.824	26.0	4.3	26.0	92.6
59	0.850	28.0	2.8	28.0	98.2
平均		29.3	3.2	26.4	95.2
正常対照に比し	増減率 %	- 6.6	-57.8	+13.3	- 3.2
	推計学的有意性	無	有	無	無

これらを正常対照群と比較すると、無機リン酸量、酸溶性総リン酸量はそれぞれ-6.6%, -3.2%の減少率を示し、アデノシンリン酸量は+13.3%の増加率を示しているが、いずれも推計学的には有意の増減を認めない。クレアチンリン酸量は-57.8%の減少率を示し推計学的に有意の減少を示していた。

IV. 総括及び考按

心不全に陥つた心筋の代謝については、従来摘出遊離心や心肺標本の自発的心不全、種々の麻酔剤、イオン環境の変化、代謝毒、ビタミン欠乏、細菌毒素による心筋炎、冠状動脈結紮による心筋梗塞、出血、心嚢内異物注入、動脈結紮、弁膜障害などによる心不全を実験的に作り出して研究がすすめられてきている。

私は、海狸を用いて頸静脈内水銀注入による肺動脈栓塞、ヂフテリア毒素による心筋炎などで心不全を起させた心筋の代謝について実験し、さらに磷酸ヒスタミン、イソミタル中毒による心不全の心筋酸溶性磷酸量についても比較検索した。

水銀肺動脈栓塞群、ヂフテリア中毒群の心電図ならびに組織変化は次の如くであつた。即ち水銀肺動脈栓塞群では多くのものにおいて、P, R, T 波の増高が認められたが一部のものにおいてはT波の低下及び陰性化ならびに心室性期外収縮が証明せられた。従来一般に急性肺性心ではSTの下降、Tの平低下をみることが多いといわれており、又 Levy²²⁾は低酸素負荷心電図でSTの下降、T波の変化を認めている。一方冠血流量と心電図変化の関係について、R. M. Wegria, R. P. Segeris²³⁾は血圧が一定にたもたれている場合に、冠血流量が30~70%低下すると心電図の変化が現われると報告し、木村²⁴⁾は血圧を下降せしめる際に冠血流量が平均60%減少すると始めてSTの下降が起ることを犬の実験よりして確認している。私の成績では上述の如く大部分の例においてSTの下降は認められず一部のものにおいてT波の平低下、陰性化が認められたが、大部分はむしろP, R, T波の増高を示していた。このことは恐らく大多数のものにおいて肺臓の変化の方が著明であつて、心臓の諸変化が心電図上においてまだ心筋障害の所見を現わずに至らなかつたものと考えられる。そこで次にそれらの心筋について組織学的検索を行つた。心毛細管一般に鬱血し、ところによつて漏出性の微小出血を認めた。間質は一般に相当度の水腫を認め、心筋線維は多少溷濁して、少数例ではところによつて小部位の硝子様ないし顆粒状崩壊傾向を認めるものがあつた。なお間質の血管間葉細胞ないし円形細胞の軽度の増加傾向が認められた。

ヂフテリア中毒群の心電図においては洞房ブロック、STの下降、T波の減高等の変化がみられる例があつた。ヂフテリア中毒に際して心電図変化は、山尾²⁵⁾によると中等症以下のヂフテリア患者の心電図に

おいて洞性不整脈、PQ間隔の延長、QT間隔の延長及びSTの下降を認め、海輪²⁶⁾はヂフテリア免疫馬についてQT間隔の延長を認め、更に家兎についてT波の増高を認めているが一方ヂフテリア毒素の1回静注例においては、副腎出血等で激しい中毒作用が推測されたが心電図には殆んど変化がなかつたと述べている。又植村²⁷⁾は重症例においてはT波の平低下、陰性化とT波の変形が認められたと報告している。青山²⁸⁾等は家兎ヂフテリア中毒の肢、胸壁誘導心電図にて著明な心筋障害、期外収縮、刺激伝達障害を認めている。私の成績では、既述の如くPQ, QTの延長は認められなかつたが、STの下降、T波の減高が認められ心筋障害が推定せられた。更に洞房ブロックの存在することより伝導系路の障害をも証明出来た。STの下降、T波の減高はまた低酸素負荷試験や Wegria, Segeris²³⁾、木村²⁴⁾の実験にみられた冠血流量と心電図との関係よりして、同様な機序即ち冠血流量の減少に基因するとも考えられるのではなからうか？。これらヂフテリア中毒心臓の組織変化についてみると、水銀肺動脈栓塞群標本に比しより強い竈状の間質出血が屢々認められ、実質の変化が一般に強く、心筋線維は屢々萎縮、蛇行、硝子様化し、顆粒状崩壊傾向あり、これらの変化は出血部において強いがそれ以外の部位においても屢々認められる。なお間質の血管間葉細胞ないし円形細胞の増加傾向はこれらの例にも認められた。

心筋は、その複合酵素系、塩類、ビタミン、ホルモン、神経系調節のいずれに障害が起つても心不全を惹起せしめる。しかし一応これらをエネルギー代謝の面から、エネルギー発生機序の障害とエネルギー利用機序の障害の二つに大別することが出来る。Olson¹⁾によれば、エネルギー生成の障害として、①酸素の欠除ないし不足、②酵素の不足及び補酵素の不足、③ホルモン欠乏又は不調和、④養素の不足の場合などが考えられ、又エネルギー利用過程の障害としては、筋収縮蛋白アクトミオシンの解離ないし変質、或いはその高エネルギー磷酸化合物の利用低下が考えられ、更にこれが同時に起る場合即ちエネルギー生成と利用の障害が考えられている。

心不全の発生機序には、心送血量が血液要求量に応じられないために身体諸臓器の血液分布に変化をきたし、臓器の血流量が減少して心不全にみられる症状を

現わすという前方障害説^{29), 30)}と静脈系に血液が貯溜するためであるという後方障害説³¹⁾がある。しかしいずれもその根底には心臓の収縮や弛緩がその要求に充分応じないことが重要な問題であると思われる。私は筋収縮に重要な役割を演ずるアデノシン磷酸と、エネルギーの貯蔵庫と考えられているクレアチン磷酸を中心として心筋の磷酸量を測定した。

I 実験的心不全における高エネルギー磷酸について

イ) 正常心筋酸溶性磷酸量について

Pollack³²⁾は正常心筋の酸溶性総磷酸量は90mg%~110mg%, クレアチン磷酸量は痕跡~11mg%, 10分Pは20mg%~35mg%であつたと述べ、Evans³³⁾はクレアチン磷酸量5mg%~13mg%, アデノシン磷酸量18mg%~28mg%であるとしている。Wollenberger³⁴⁾は犬心筋標本心筋クレアチン磷酸量9.95mg%, アデノシン磷酸量34.71mg%と報じ、Fawaz & Hawa³⁵⁾によれば海猿心筋のクレアチン磷酸量は5.2mg%~6.0mg%であり、心筋標本では実験条件により6.2mg%~21.5mg%の値を示すとされている。私の測定値は第5表に示したがほぼこれらの成績と類似していた。

ロ) 水銀肺動脈栓塞群

呼吸器の疾患が原因となつて心臓障害をきたす場合これを肺性心とよび、肺気腫、珪肺その他長期に亘る慢性呼吸機能障害により起る慢性肺性心と肺動脈栓塞を主因とする急性肺性心とに区別されている。この分類によれば私の実験は急性肺性心に属するものである。さて水銀肺動脈栓塞がいかなる影響を心臓にあたえるかを考えてみると、(a) 肺動脈閉塞→肺血流量の減少→心搏出量減少 (b) 肺動脈閉塞→肺動脈圧の上昇→右心荷重増加→右心の拡張→右心不全の二つが考えられ、心筋に対しては、(a) 肺動脈閉塞→心搏出量の減少→冠流血量減少→心筋虚血 (b) 肺動脈閉塞→酸素欠乏→心筋酸素供給障害が考えられる。

Chang, I.,³⁶⁾ Clark, A. J.,³⁷⁾ Weicker, B.¹⁰⁾などは窒息状態の心臓では仕事の減少はほぼクレアチン磷酸含有量の減少に比例していたがアデノシン磷酸量はクレアチン磷酸がなくなるまで正常量を有していたと述べている。W. Burns等³⁸⁾もクレアチン磷酸の減少がアデノシン磷酸の減少に先行することを酸素欠乏下の猫及び犬心臓においてみとめている。T. Greiner³⁹⁾も亦猫乳嘴筋による実験で酸素欠乏によつて収縮力の減少したものではアデノシン三磷酸は減少し、クレアチン磷酸は消失してしまつていたと報告してい

る。

私は海猿肺動脈水銀栓塞における心筋クレアチン磷酸、アデノシン磷酸、無機磷酸、酸溶性総磷酸を5匹について測定して、それぞれ1.5mg%, 24.9mg%, 96.8mg%なる平均値を得た(第6表)。これらを正常対照群心筋と比較すると、クレアチン磷酸量は有意な減少を示したが、アデノシン磷酸その他は有意の変化が認められなかつた。

ロ) ゼフテリア中毒群

ゼフテリア中毒による心不全は、実際心臓に一次的に障害をあたえることによるのかどうかということは議論のあるところで、Ortner⁴⁰⁾は急性伝染病の際の循環器能障害は血管麻痺が主因であるといい、Romberg⁴¹⁾, Krawkow⁴²⁾なども血管麻痺に主因をおいている。しかしBick u. Slapa⁴³⁾及びEuriguez et. Hallion⁴⁴⁾, Rolly⁴⁵⁾などはゼフテリア毒素を動物の皮下或いは静脈に注射し、主として心臓機能障害をきたすことを認めている。ゼフテリア中毒心臓における変化について特殊心筋は毒素の多少によらず侵され易いとも⁴⁶⁾、或いは心拡張、心筋の病理学的変化をみいだすという報告^{47), 48), 49)}もある。S. E. Gould⁵⁰⁾は薬物中毒や毒素中毒の場合の心臓障害は心筋組織の酸素供給不全に大部分由来しているといっている。

ゼフテリア毒素による中毒心筋の磷酸代謝に関して、関口⁵¹⁾は家兎心筋のフォスファゲン含有量は減少の傾向を示し、特に中毒症状の重篤と思われる例において著明にその減少を認めたといつている。Fonnesu & Clara Severi⁵²⁾はゼフテリア中毒動物横紋筋のクレアチン磷酸は著しく減少したが、アデノシン二及び三磷酸量は不変であつたと述べ、Pinchot & Bloom⁵³⁾も同様に高エネルギー磷酸化合物量の減少を認めている。A. De Barbieri⁵⁴⁾は海猿心筋で、クレアチン磷酸、高エネルギー磷酸の減少を認めたと報告している。

私は海猿ゼフテリア中毒心筋のクレアチン磷酸、アデノシン磷酸、無機磷酸、酸溶性総磷酸を5匹について測定し、それぞれ2.1mg%, 25.9mg%, 28.5mg%, 91.7mg%なる平均値を得た。これを正常対照群と比較すると、クレアチン磷酸量は著明に減少していたが、その他の磷酸量には有意な変化が認められなかつた。

ハ) 磷酸ヒスタミン中毒群

ヒスタミンの血管に対する作用について、Barbour⁵⁵⁾, Rothlin⁵⁶⁾などは分離血管の収縮を認めている。

Dale & Laidlaw⁵⁷⁾ はヒスタミンの注射直後血圧の急激に下降するのは肺血管の縮小により起り、次いで血圧は恢復或いは少時間同高にとまり再び下降するが、これは大循環系における血管拡張によるものであるとしている。Ganter u. Schretzenmayer⁵⁸⁾ は肺血管収縮は極めて微弱なものであるといっている。Luisada⁵⁹⁾, Mautner u. Pick⁶⁰⁾, Dale & Laidlaw⁵⁷⁾, Frühner & Starling⁶¹⁾ などは肺容積の増大と共に肺動脈圧の上昇を認め、容積増大は肺静脈部の収縮によると主張している。大阪⁶²⁾ は肺臓血行については、初期には肺動脈血流量が著しく増加するが肺静脈血流量はこれに伴わず或いは減少をきたし、肺鬱血をきたすが後期には肺動脈血流量も減少すると述べている。過大量のヒスタミンが注射された場合、海狼では気管支の収縮、家兎では肺動脈の収縮が強く現われその末梢に鬱血及び血液滲出が起り、高度の血圧下降と共に循環血量の激減をきたし遂に死亡するといわれている。

Rühl⁶³⁾ は心肺標本のヒスタミン心不全においては酸素摂取量も心臓の仕事も減少するが、酸素摂取量の低下は仕事の低下に比し比較的大であると述べ、Gollwitzer-Meier u. Krüger⁶⁴⁾, Peters, H. & Vischer M. B.⁶⁵⁾ 等もこれを認めている。Rühl⁶³⁾ は心臓の酸素消費量の減少を、ヒスタミンによる毛細血管の浮腫性の変化を仮定して説明している。

磷酸ヒスタミン中毒群の心筋クレアチン磷酸、アデノシン磷酸、無機磷酸、酸溶性総磷酸を5例について測定して、それぞれ 3.8mg%, 24.6mg%, 28.2mg%, 95.6mg% なる値を得た。これらを正常対照群と比較すると、クレアチン磷酸量は有意の減少を示したが、アデノシン磷酸その他のものは有意な変化を認めなかつた。

二) イソミタール中毒群

麻酔剤による心不全は従来抱水クロラル、エタノール、バルビツール、アベルチンなどを用いて実験されてきた。

Gremels⁶²⁾ は犬心肺標本のバルビツール不全で酸素消費の増加と仕事の低下を認めたが、Rühl⁶⁷⁾, Kiese & Garan⁶⁸⁾ は酸素消費の低下を報じ、Rein⁶⁹⁾, Gollwitzer & Krüger⁶⁴⁾ も中等度ならびに重症のバルビツール不全心について同様なことを認めている。

Fawaz, Hawa³⁵⁾ は心肺標本のバルビツール心不全ではアデノシン磷酸に変化をきたさないでクレアチン磷酸量は増加するといひ、A. Wollenberger¹⁹⁾ はペントバルビタール、クロロブタノールなどの全身麻酔剤

により起された心不全ではクレアチン磷酸、アデノシン磷酸は正常値を示したと報じ、この場合、弱つた心臓のエネルギー需要が著明に低下した呼吸によつてもみたされるからであると説明している。

私の結果ではイソミタール中毒群の心筋クレアチン磷酸、アデノシン磷酸、無機磷酸、酸溶性総磷酸の測定値はそれぞれ 6.8mg%, 26.2mg%, 31.7mg%, 95.8mg% で、正常対照群に比し有意の差が認められなかつた。

水銀肺動脈栓塞群、デフテリア中毒群、磷酸ヒスタミン中毒群において共通の現象はクレアチン磷酸の著明な減少であつた。心筋の代謝エネルギー生成は高エネルギー磷酸の形で収縮に利用しうるエネルギーを供給することである。アデノシン磷酸とクレアチン磷酸とはその合成と分解の間に平衡があり、直接心筋収縮に関係するのがアデノシン磷酸で、クレアチン磷酸はそれに対するエネルギープールである、それ故クレアチン磷酸の減少はアデノシン磷酸の需要が供給をうわまわつたか或いは生成が障碍された結果かも知れない。

II 実験的心不全における解糖

前述の如く実験的心不全（水銀肺動脈栓塞心とデフテリア中毒心）において高エネルギー磷酸（クレアチン磷酸）の減少が認められたのであるが、その減少はいかなる機転によるかが次の主要な問題となる。即ち解糖系の障碍によるのか、或いは呼吸系の障碍によるのかを確認する必要があるが生じてくる。そこでまず心筋グリコゲン量と乳酸量を測定した。

イ) 正常海狼心筋グリコゲン量、果糖磷酸量、乳酸量について

心筋グリコゲン量、及び乳酸量については、供試材料の採取法及びその測定操作に至る迄の時間的關係により測定値が甚だしく変動する⁷⁰⁾ ことは衆知の事実である。心筋グリコゲン量は Gayda⁷¹⁾, Löwie, u. Neslko⁷²⁾, 関口⁵⁾, 斎藤⁷³⁾, 高上⁷⁴⁾, 依光⁷⁵⁾, 車谷⁷⁶⁾ などが家兎心筋においてそれぞれ 0.13~0.14, 0.11~0.31, 0.3~0.5, 0.263~0.321, 0.4~0.6, 0.458, 0.372~0.5g% なる値を示したと報じている。海狼については A. De Barbieri 等⁵⁴⁾ によれば、その心筋グリコゲン量は 771γ/g である。

心筋乳酸量について Schenck⁷⁷⁾, Davenport⁷⁸⁾ 高上⁷⁴⁾, 依光⁷⁵⁾ 等は家兎を用いて測定し、それぞれ 67.2mg%, 15mg%, 32.3~40.1mg%, 47mg% の値を得ており、A. De Barbieri⁵⁴⁾ 等は海狼心筋で 587γ/g

なる測定値を報告している。又果糖磷酸量について彼等⁵⁴⁾は果糖 6 磷酸と果糖 1.6 二磷酸を測定してそれぞれ 769 γ /g, 371 γ /g であつたと述べている。私は海猿心筋についてグリコゲン量, 乳酸量, 果糖磷酸量を定量し, それぞれ 0.548g%, 36.7mg%, 23.9mg% の平均値をえた。

ロ) 水銀肺動脈栓塞群ならびにヂフテリア中毒群について

水銀肺動脈栓塞群について, その乳酸量を測定すると 6 例の平均値は 42.1mg% であつて正常群と比較す

ると 14.7% の増加を示している。即ちこれだけの例数では有意とはならないがその平均値は正常群より高値を示した。H. Schumann¹¹⁾ は水銀肺動脈栓塞ラット心筋において明らかな乳酸量の増加を認めている。そこで動物種及び水銀投与法による差異が問題となるから, ラットを用いその尾静脈より水銀を注入してみた。処置 24 時間後に肺に明らかな出血性栓塞を起していることを確認後, 乳酸量を定量してみると明らかに乳酸量の上昇が認められた。(下表)

海猿肺動脈栓塞群において第 2 表の結果をえたの

正 常 ラ ッ テ

体重 g	心筋重量 g	グリコゲン量 g%	乳酸量 mg%
170	0.791	0.562	32.7
155	0.740	0.489	34.8
168	0.699	0.518	30.4
平 均		0.523	32.6

水 銀 栓 塞 ラ ッ テ

体重 g	心筋重量 g	グリコゲン量 g%	乳酸量 mg%
182	0.783	0.411	80.0
176	0.800	0.390	76.4
160	0.497	0.367	66.3
平 均		0.387	74.2

は, 恐らく水銀投与方法と種属の解剖学的差異のためラットと同一の心不全を起させえないからであつて, もし充分量の水銀で肺栓塞を起させうるならば, 心筋乳酸量増加が著明に起りうることは明らかであろう。

ヂフテリア中毒群において, 心筋乳酸量は 6 例平均 88.6mg% なる値を示し明らかに正常対照群に比し有意の増加を認めた。(第 3 表)

この心筋乳酸量の増加は, アノキシアに基く Pasteur 効果が解糖を亢進したためとも説明しうるけれども, それらの心筋グリコゲン量を定量してみると水銀肺動脈栓塞群 6 例平均 0.5g%, ジフテリア中毒群 6 例平均 0.472g% で正常対照群に比し各々 -8.7%, -13.8% の減少率を示し, 減少の傾向が認められるが推計学的有意差はなく上述の心筋乳酸増加量に対応しなかつた。このことはヂフテリア中毒群において殊に明らかである。

従来アノキシアにおける心筋グリコゲン量, 乳酸量について Chang⁷⁹⁾ はアルカリ性 Rocke 液に懸垂した遊離家兎心耳を窒素にて窒息させグリコゲン量が正常の%に減少することを認め, 更に気管支結紮³⁷⁾ によつて 90% の減少を報告した。A. Rühl & S. Thaddea⁸⁰⁾ は大心臓標本につき窒素ガスを用いて行つた実験で, 心筋グリコゲン量の減少を認めなかつたと述べている。Bogue, Chang & Gregory⁸¹⁾ は遊離哺乳動

物心の部分的アノキシアにおいて酸素分圧が 15~30 mmHg で突然心不全を起すのは窒息の最終段階において, グリコゲン貯蔵量が消耗され乳酸が生産される証拠であるとした。しかし中等度の酸素欠乏では, 酸素と乳酸は正常又はそれに近い程度に利用され, グリコゲン貯蔵量は著明な減少を示さないと述べている。ヂフテリア中毒動物の心筋グリコゲン量, 乳酸量について関口⁵¹⁾ は, 家兎心筋グリコゲン量の軽度減少, 乳酸量の増加を認めたが, 海猿心筋については変化を認めなかつたと述べている。A. De Barbieri⁵⁴⁾ 等は海猿心筋において乳酸量の減少を認めたと報告している。

私の実験においては乳酸量の上昇に対し, 相当したグリコゲン量の減少が認められないことは, 心筋がグリコゲンを利用せずに Hexokinase によつてブドウ糖を利用するとすることによつて説明出来るかも知れないが, グリコゲン利用の亢進を全く伴なわぬブドウ糖のみの利用亢進が存在しうる機構は考えにくい。心筋乳酸量の増加は Pasteur 効果に基く乳酸生産増加によるものではなく乳酸の消費低下即ち心筋の疲労による乳酸蓄積と考える方がより合理的であろう。では乳酸消費の低下が実際にこれらの心不全に際して認められるかどうかを確かめる必要が生じてくる。

III 実験的心不全の心筋呼吸

そこで心筋切片を作り Krebs Ringer 磷酸緩衝液に浮遊させ酸素消費量を測定した結果、水銀肺動脈栓塞群群では僅かな亢進傾向を示し、デフテリア中毒群では僅かな抑制傾向を認めた。(第4表)。Lemley⁸²⁾等は鼠を用いアノキシア時に心筋組織酸素消費量の減少を認め、この酸素消費の減少を主に coenzyme I と cytochrome C の不活性化によるとしている。デフテリア毒素の組織酸素消費量におよぼす影響について Killian u. Schlossman⁸³⁾等は実験動物の組織呼吸には無作用であると述べ、中条⁸¹⁾は腎組織呼吸は亢進すると報じ、岡本⁸⁵⁾はデフテリア毒素添加浮遊液の心筋切片酸素消費は、毒素の少量で亢進し、大量では減少すると述べ、更に正常海嶺にデフテリア毒素を注射した場合の心筋切片呼吸は強度に抑制されたと報告した。

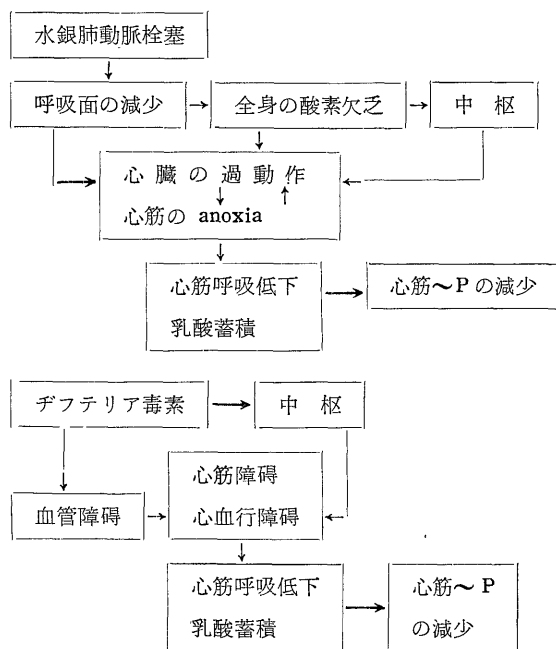
私の実験結果は予想されるよりも変化が遙かに小さいので、この結果だけでそのまま心不全におけるクレアチン磷酸量の減少を説明することは困難であるが、これは以下のように考えることが出来る。即ち生体内で比較的酸素欠乏があつても呼吸酵素系はそんなに破壊されておらず、従つて切片においては充分な酸素の供給が起るからマノメータ上に酸素消費の低下となつて現われない。しかし生体内においては肺呼吸面積の明らかな減少が水銀肺動脈栓塞群に認められ、それが

全身酸素要求の増加に基く心臓の過動を強要し、それに加重されて心筋酸素欠乏が増強する。デフテリア中毒群では更に若干の心筋呼吸酵素系の障害、冠状血管麻痺及びそれに伴う心筋血行障害が加わる。これらのためにアノキシアが心筋自体に起り、生体内では實際上呼吸低下が起つているものと考えられる。

この傾向は直接心筋毒として作用せぬ水銀肺動脈栓塞部においてより純粹に起るものと考えられる。生体内で心筋に anaerobiosis があれば心筋は多少とも酸素負債を生じ、それは再び酸素があたえられた場合に働く。Brachet⁹⁷⁾は初期発生胚を2~3時間嫌気性条件下におき、この胚を空気中にもどすと暫くの間呼吸促進することを観察した。同様な現象は菌⁹⁸⁾や神経⁹⁹⁾についてもよく知られている。この嫌气的状態において生ずる酸素負債は oxidative reserve によつてまかなわれるが、この場合の oxidative reserve は或いは酸化グルタチオンであるかも知れず、或いはそれ以外のものかも知れないがこれは現在確定的には知られていない。いずれにせよ水銀肺動脈栓塞心筋切片の呼吸測定で、酸素消費量増加傾向を認めたが、これは上記の現象によつて説明されるであろう。同様な機構はデフテリア中毒心筋切片でも考えられるけれど、この場合はデフテリア毒素の心筋への直接作用及び血管麻痺による循環障害の加重による心筋自体の障害が相当度にあり、このため呼吸酵素系も或る程度障害を受けて呼吸抑制となつて現われるものと理解出来る。これらを図示すると左図のようになる。

IV 心不全に対する強心配糖体

正常動物心筋代謝におよぼす強心配糖体の影響について、その治療量投与において Gollwitzer-Meier u. Krüger⁶⁴⁾は犬心肺標本心臓の酸素消費量や仕事に影響しないと述べ、Schumann¹¹⁾も健常温血動物心筋呼吸に及ぼす影響は小さいと報じている。強心配糖体の心筋切片酸素消費量に及ぼす影響については促進せしめる⁹⁰⁾とも影響しない⁹¹⁾ともいわれ或いは最初亢進するが後抑制される⁸⁾とも報告されている。磷酸代謝に関して Kimura⁸⁶⁾はラッテに非中毒量の濃度を投与して、クレアチン磷酸、アデノシン磷酸に変化を認めなかつたと述べ、Weicker¹⁰⁾も遊離哺乳動物心の Rocke 液灌流実験で同様な事実をみている。Wollenberger & Kursh⁹⁷⁾は犬心肺標本で非中毒量及び中毒の初期には心筋クレアチン磷酸、アデノシン磷酸量には変化はなかつたと述べている。



又 Langemann, Brody & Bain⁸⁸⁾ は強心配糖体は心筋ミトコンドリアの酸素消費や酸化の磷酸化には影響せず、チトクロームオキシダーゼ・チトクローム系にも影響をおよぼさないと報じている。

中毒量を投与した場合、F. Hahn⁸⁹⁾ は心筋グリコゲン量は増加すると述べ、Schumann¹¹⁾ 車谷⁷⁶⁾ はグリコゲン量の減少と乳酸量の増加を認めている。摘出心について Gremels⁹²⁾ は、ストロファンチンの中毒量で心臓の酸素消費の増加を認めたが、Dearing, Barnes & Essex⁹⁰⁾ は海狸心筋の呼吸低下を認めており、Libert⁹¹⁾ は中毒量を注射されたラットの心筋切片呼吸は注射後24時間では著明に減少していたが、最初の5時間の値は正常より高かつたと述べている。磷酸代謝に関しては長畑・吉利⁹³⁾ はクレアチン磷酸の減少とアデノシン磷酸の増量を認め、ATP-aseの活性度を増加させると考えられると述べ、Wollenberger³⁴⁾ は犬心肺標本について Ventricular tachycardia 或いは Ventricular fibrillation を起させるとまずクレアチン磷酸の減少がみられるが、アデノシン3磷酸は不変か或いは殆んど僅かの減少しか示さずこれは強心配糖体がアデノシン3磷酸の脱磷酸を亢進させ、高エネルギー磷酸塩の酸化的再合成がこれに伴わずに起った現象であると説明し、更に2-4デニトロフェノ

ールを使用してこれを確かめ、強心配当体は治療量でも中毒量でも心臓においてアデノシン3磷酸の脱磷酸を促進すると結論した⁸⁷⁾。

私は水銀肺動脈栓塞群、デフテリア中毒群、磷酸ヒスタミン中毒群、イソミタール中毒群にセジラニド治療量を投与して、その心筋酸溶性磷酸量を定量し、非セジラニド治療群と比較したが、それらの中水銀肺動脈栓塞群では心筋クレアチン磷酸量の減少は予かじめセジラニドを投与した群では明らかに軽減された。その他の心不全においては著明な変化が認められなかったことは既述の通りである。

水銀肺動脈栓塞群に使用した場合、過動の結果弱化した心臓の収縮力を回復し、心搏出量の増加による肺循環血量の増加、従つて心筋に対する酸素供給の改善によると考えてよい。Schumann¹¹⁾ はラット水銀肺動脈栓塞心に強心配糖体を投与し心筋のグリコゲン量、乳酸量が正常に回復することを認め、青山⁹⁴⁾ は肺動脈狭窄犬に強心配糖体を用い、効率の改善を認めたと報じている。

デフテリア中毒群に使用した場合に変化が認められなかったのは、デフテリア毒素による心筋呼吸酵素系の障碍、エネルギー生成の阻碍がある場合には強心配糖体は効果を示さないからであろう。

V. 結

水銀肺動脈栓塞及びデフテリア毒素注射により惹起せしめた海狸不全心筋の磷酸代謝、解糖、組織呼吸、心電図、組織学的所見及びその他二、三の実験的心不全における磷酸代謝、ついで正常心ならびに不全心筋の磷酸含量におよぼす強心配糖セジラニドの影響について検討し、次の結論をえた。

I a) 水銀肺動脈栓塞群において、心筋グリコゲン量、果糖磷酸量には著変なく、乳酸量は僅かな増加傾向、切片酸素消費量は極めて軽度ながら亢進の傾向を示した。酸溶性磷酸についてはクレアチン磷酸量の減少が著明であつたがアデノシン磷酸には変化がなかつた。心電図では期外収縮、R, P, T 棘の波高増加が認められたが一部においてT波の低下、陰性化が証明された。組織標本では毛細管鬱血、微少出血、間質水腫、心筋線維の軽度濁濁、少数例では小部位の硝子様ないし顆粒状崩壊傾向を認めた。心筋クレアチン磷酸量はセジラニド投与群では減少が明らかに軽減された。

論

b) デフテリア中毒群における心筋グリコゲン量、果糖磷酸量には殆んど変化がなかつたが、乳酸量は明らかな増加を示した。切片酸素消費量は極めて軽度ながら低下の傾向があつた。酸溶性磷酸についてはクレアチン磷酸量が著明に減少を示したがアデノシン磷酸には変化がなかつた。心電図では洞房ブロック、ST下降、Tの平低化を認めた。組織標本では水銀肺動脈栓塞群に比し竈状の間質出血が広く起り、実質の変化が一般に強く、心筋線維の萎縮、蛇行、硝子様化、顆粒状崩壊傾向があり、これらの実質変化は出血部において強いが、それ以外の部位にも認められた。心筋クレアチン磷酸量はセジラニド投与群においても同様減少していた。

II a) 磷酸ヒスタミン投与群のクレアチン磷酸量は減少していて、セジラニド投与群と差を示さなかつた。

b) イソミタール中毒群における心筋酸溶性磷酸量には著変を認めず、セジラニド投与群も同様著変を認

めなかつた。

Ⅲ a) セジラニド治療量投与は正常海狼心筋酸溶性
 磷酸量に変化をあたえなかつた。

b) セジラニド中毒量投与は正常海狼心筋クレアチン
 磷酸量を減少せしめた。

稿を終るに臨み、御懇篤な御指導と御校閲を賜つた第二病理教
 室、石川教授、倉田助教授と終始御指導御鞭撻を戴いた第一内科
 教室谷野教授、三辺助教授、納賀博士に深く感謝致します。なお
 種々御援助下さいました第一内科教室、山田、吉崎、安藤その他
 の各位並びにデフテリア毒素を分譲下さいました細菌学教室、西
 田助教授の御厚意にも厚く御礼申し上げます。

文 献

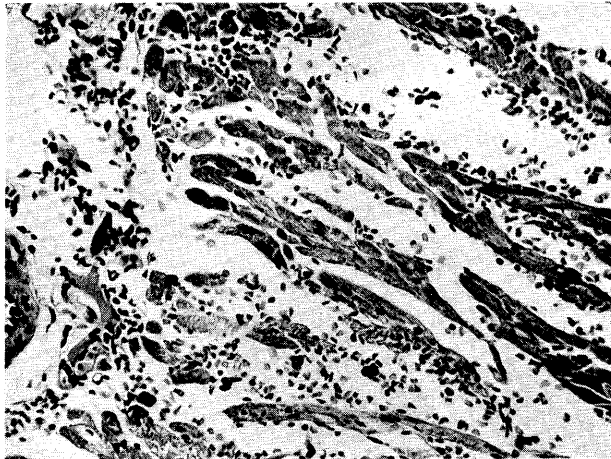
- 1) R. E. Olson, W. B. Schwartz : *Medicine*,
 30 ; 21, 1951. 2) R. J. Bing :
Circulation, XII; 635~647, 1955. 3)
 R. J. Bing, et al. : *Am. j Med.* 15; 284,
 1953. 4) 小林 : 縮合臨牀, 5 卷,
 1658, 1956. 5) J. S. Robb, & S.
 Marrov : *J. Pharm. & Exper. Trerap.*, 108;
 251-259, 1953. 6) O. Snellman, & B.
 Gelotte : *Nature*, 165; 604, 1950. 7)
 S. Hajdu, & A. Szent-Gyorgyi : *Am. J.*
Physiol., 168; 159-175, 1952. 8) A.
 Wollenberger : *J. Pharm. & Exper. Therap.*,
 97; 311-352, 1949a. 9) H. Schumann :
Der Muskelstoffwechsel des Herzens. Darm-
 stadt, 1950. 10) B. Weicker : *Arch.*
exper. Path. u. Pharmakol., 178 ; 524-533, 19
 35. 11) T. Greiner : *J. Pharmacol. &*
Exper. Therap., 105; 178-195, 1952.
 12) S. Ellis : *J. Pharm. & Exper. Therap.*,
 109; 233-243, 1953. 13) Pflüger :
Pflüger's Arch., 96; 94, 1903. 14)
 Somogyi : *J. Biol. Chem.*, 160; 61, 1945.
 Nelson : *J. Biol. Chem.*, 153; 375, 1944.
 15) J. H. Roe : *J. Biol. Chem.*, 178; 839,
 1949. 16) S. B. Baker, & W. H.
 Summerson : *J. Biol. Chem.*, 138; 535, 1941.
 17) A. Wollenberger : *Am. J. Physiol.*, 150;
 733, 1947. 18) Allen : *Biochem. J.*,
 38; 858, 1942. 19) W. W. Umbreit :
Manometric Techniques and Tissue Metabo-
lism. 1951. 20) 齋藤 : 光電比色計に
 による臨牀検査法, 南山堂, 東京, 昭27. ●
 21) ワールブルグ検圧計 : 化学の領域, 増刊13
 号, 南山堂, 東京, 昭29. 22) R. L.
 Levy, et al. : *Am. Heart, J.*, 21 ; 634, 1941.
 (4) より引用. 23) R. M. Wegria, & R.
 P. Segeris : *Am. Heart J.*, 38; 91, 1949.
 (4) より引用. 24) 木村 : 診療, 9
 卷, 395, 1956. 25) 山尾 : 東京慈恵会
 医大雑誌, 68; 363, 昭28. 26) 海輪 :
日本循環器学誌, 12; 93, 昭23. 27) 植
 村 : 日本耳鼻咽喉科学会報, 58; 917, 昭30.
 28) 青山 : *日本循環器学誌*, 15; 100, 昭26.
 29) I. Starr, W. A. Jeffers, & R. H. Jr.
 Meade : *Am. Heart J.*, 26; 291, 1943.
 30) J. V. Warren, & E. A. Jr. Stead :
Arch. Int. Med., 73; 138, 1944. 31) T.
 R. Harrison : *Failure of the circulation*, The
 Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1939.
 32) Pollack : *Am. J. Physiol.*, 110; 105, 19
 34. 33) L. Evans : *Recent advances*
in Physiology Philadelphia : Blakiston. 1939.
 34) A. Wollenberger : *J. Pharm. & Exper.*
Therap., 103; 123, 1951. 35) Fawaz,
 & Hawa : *Proc. Soc. exper. Biol. & Med.*, 84;
 2, 1953. 26) I. Chang : *Quart. J.*
Exp. Physiol., 28; 3, 1938. 37) A. I.
 Clark, M. G. Eggleton & P. Eggleton :
J. Physiol., 75; 332, 1932. 38) W.
 Burns, & E. W. H. Cruickshans : *J. Phy-*
siol., 91; 314, 1937. 39) T. Greiner :
J. Pharm. & Exper. Therap., 105; 178, 1952.
 40) Ortner : *Verhandl. d. kongr. f. inn. Med.*,
 21, 255, 1904. 41) Romberg : *Arch.*
f. Kl. M., 64, 652, 1899. 42) Lrawkow :
Klin. Wschr., 368, 416, 1924. 43) Bick,
 u Slapa : *W. Kl. W. Nr. 18* (1895) *Ref. in*
Zentrbl. f. Bakt. u Paras., 18; 66, 1895.
 44) Euriquez, et. Hallion : *Arch. de Phy-*
siol. et. Path., 515, 1895. 45) Rolly :
Arch. exp. Path. u. Pharmak., 42; 283.
 46) 丹羽 : 名古屋医学, 69; 269, 昭30.

- 47) 松田 : 十全会雑誌, 34; 5, 昭4.
 48) 太田 : 日本微生物学会雑誌, 18; 11, 大13.
 49) 高見 : 児科雑誌, 第339号, 昭3.
 50) S. E. Gould : Pathology of the Heart, Springfield. 1953.
 51) 関口 : 東京医学会雑誌, 46; 2358, 昭7.
 52) A. Fonnesu, & Clara Severi : Experimentia, 10; 28, 1954.
 53) G. B. Pinchot, & W. L. Bloom : J. Biol. Chem., 184; 9, 1950.
 54) A. De Barbieri : Bollettino Della Socita Italiana Di Biologia Sperimentale, XXIX; 1587, 1953.
 55) W. Barbour, & W. Richard : J. Physiol. (Brit), 66; 371, 1928.
 56) E. Rothlin : Biochem. Z., 111; 229, 1920.
 57) H. H. Dale, & P. P. Laidlaw : J. Physiol. (Brit), 41; 318, 1910. 52; 355, 1919.
 58) G. Ganter, u. A. Schretzenmayer : Arch. exp. Path., 147; 123, 1929. 151; 49, 1930.
 59) A. Luisada : Arch. exp. Path., 132; 296, 1928.
 60) H. Mautner, u E. P. Pick : Arch. exp. Path., 142; 271, 1929.
 61) H. Fröhn, & E. H. Sturling : J. Physiol., 47, 286, 1913.
 62) 大阪 : 京都府立医科大学雑誌, 50; 3, 昭26.
 63) A. Rühl : Arch. exp. Path. u. Pharmak., 172; 568, 1933.
 64) K. Gollwitzer-Meier, & E. Krüger : Arch. f. d. ges. Physiol., 238; 251, 1936.
 65) H. Peters, & M. B. Visscher : Am. Heart J., 11; 273, 1936.
 66) A. Rühl : Arch. exp. Path. u. Pharmak., 174; 96, 1934.
 67) A. Rühl : Arch. exp. Path. u. Pharmak., 187; 72, 1937.
 68) M. Kiese, & R. S. Garan : Arch. exp. Path. u. Pharmak., 188; 226, 1938.
 69) H. Rein : Zentralbl. f. inn. Med., 56; 707, 1935.
 70) Boruttaus : Pflüger's Arch., 203; 315, 1924.
 71) Gayda : Z. f. allg. Physiol., 13; 1, 1912.
 72) Lwiewie : Pflüger's Arch., 158; 155, 1914.
 73) 齋藤 : 福岡医科大学雑誌, 30; 491, 昭12.
 74) 高上 : 医学研究, 13; 1, 昭14.
 75) 依光 : 大阪医学会雑誌, 39; 1381, 昭15.
 76) 車谷 : 十全医学会雑誌, 57; 605, 昭30.
 77) Schenk : Pflüger's Arch., 202; 315, 1924.
 78) Davenport : J. Phys. Chem., 76; 3, 1928.
 79) I. Chang : Quart. J. Exper. Physiol., 27; 113, 1937.
 80) A. Rühl, & S. Thaddea : Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 191; 452, 1939.
 81) Bogue, Chang, & Gregory : Quart. J. exper. Physiol., 27; 341, 1938.
 82) J. M. Lemley, & G. R. Meneely : Am. J. Physiol., 169; 66, 1952.
 83) Killian, u Schlossmann : Klin. Wschr., 7; 26, 1928.
 84) 中条 : 日薬物誌, (第6回日薬学会記事), 76, 昭7.
 85) 岡本 : 耳鼻咽喉科臨牀, 48; 143, 昭30.
 86) T. E. Kimura : Proc. Soc. Exper Biol. & Med., 69; 419, 1948.
 87) A. Wollenberger, & M. L. Karsh : J. Pharm. & Exper. Therap., 105; 477, 1952.
 88) Langemann, Brody, & Bain : J. Pharm. & Exper. Therap., 108; 274, 1953.
 89) F. Hahn : Arch. exper. Path u. Pharmakol., 194; 62, 1939.
 90) Dering. Barnes, & Essox : Am. Heart J., 27; 108, 1944. (8) より引用.
 91) Libert : Bull. Soc. Chem. Biol., 28; 771, 1946. (8) より引用.
 92) H. Gremels : Arch. exper. Path. u. Pharmckol., 186; 625, 1937. 194; 625, 1940.
 93) 長畑・吉利 : 日本循環器学誌, 15巻, 6号, 1951. 16巻, 6号, 1952.
 94) 青山 : 最新医学, 12巻, 5号, 1967.
 95) 高島 : 十全会誌, 51; 325, 1947.
 96) Fischer Hubner, & Langemann : Helv. Physiol. Acta, 9; 416, 1951. (89) より引用.
 97) J. Brachet : Arch. Biol., 45; 611, 1934.
 98) R. W. Gerard, & I. S. Falk : Biol. Bull., 60; 213, 1931.
 99) R. W. Gerard : Am. J. Physi., 82; 381, 1927

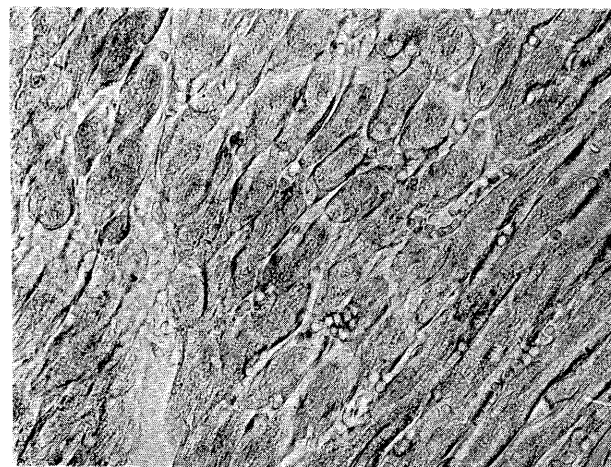
林 論 文 附 図 (1)



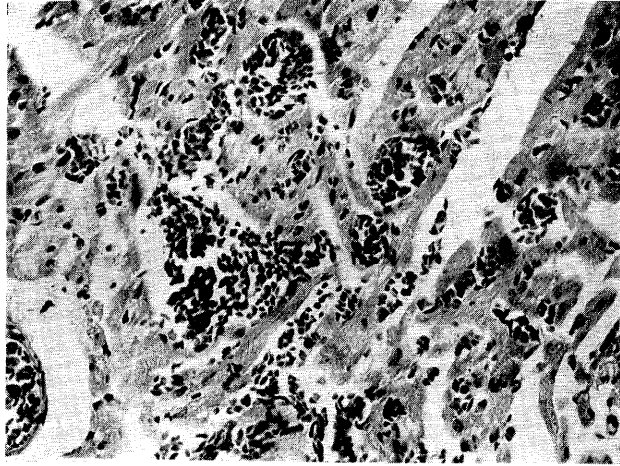
第 1 図 水銀肺動脈栓塞肺，出血性梗塞。動物番号 76，×16。



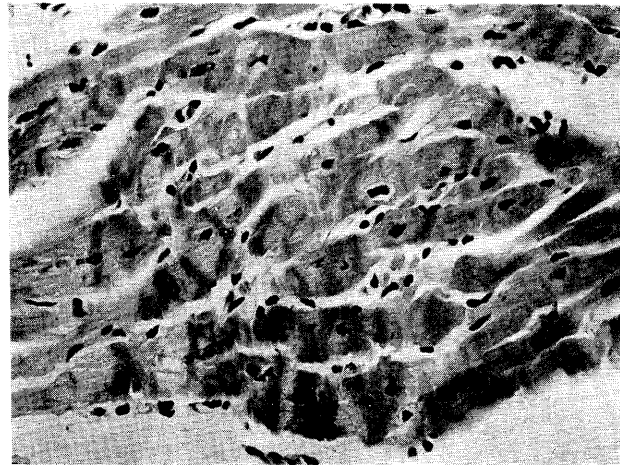
第 2 図 水銀肺動脈栓塞心，出血。動物番号 76，×300。



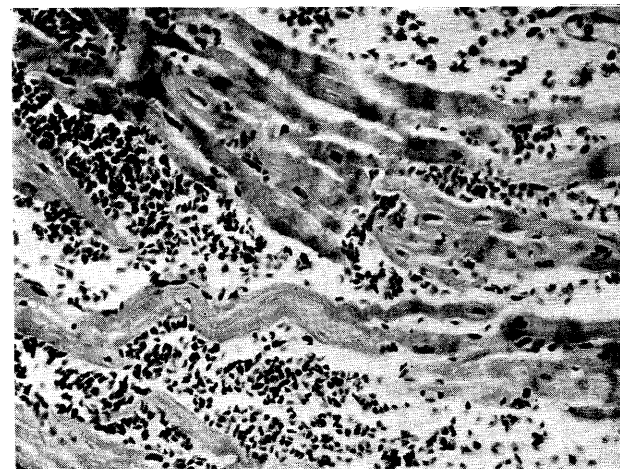
第 3 図 水銀肺動脈栓塞心，脂肪変性（軽度）ズダンⅢ染色。動物番号 73，×380。



第 4 図 ギフテリア中毒心、嚙血。動物番号 81, $\times 300$.

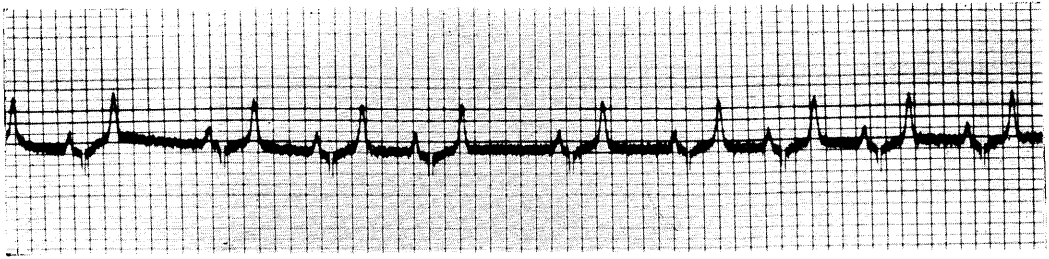


第 5 図 ギフテリア中毒心、実質変性。動物番号 84, $\times 380$.

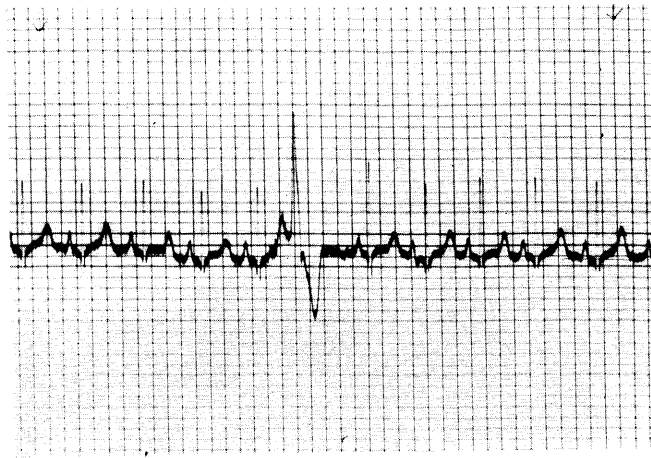


第 6 図 ギフテリア中毒心、出血。動物番号 79, $\times 300$.

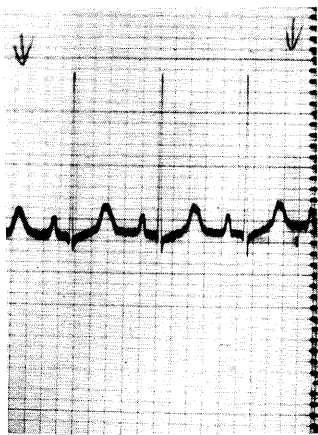
林 論 文 附 図 (3)



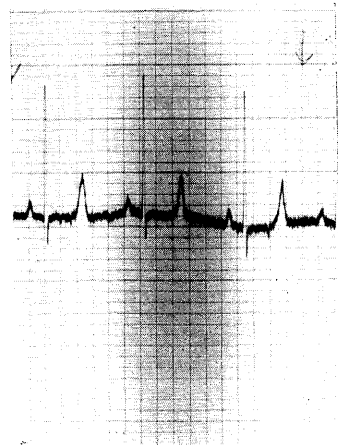
第 7 図 水銀肺動脈栓塞心，洞性不整脈。



第 8 図 水銀肺動脈栓塞心，心室性期外収縮。

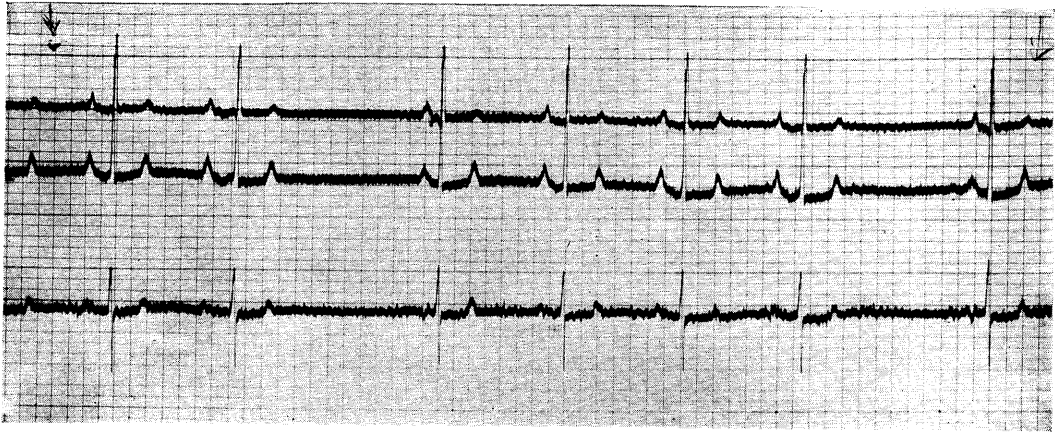


第 9 図 デフテリア中毒心，T 液の低下。

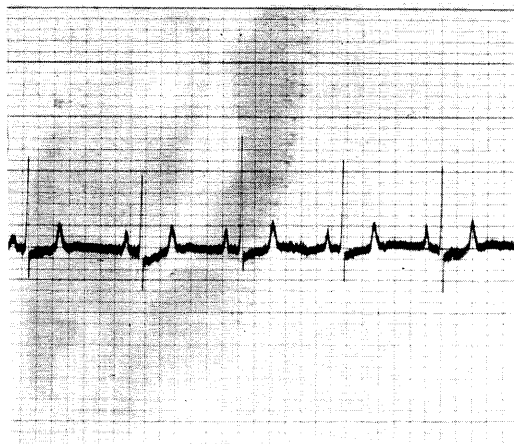


第 10 図 第 9 図の対照，正常海嶺。

林 論 文 附 図 (4)



第 11 図 ギフテリア中毒心, 洞房ブロック.



第 12 図 ギフテリア中毒心, ST下降.