

ミクロフィラリアの定期出現性に関する実験的研究

Ⅶ. ミクロフィラリアの定期出現に及ぼす調節呼吸の影響

長崎大学風土病研究所臨床部（主任：片峰大助教授）

柴 田 尚 武
しば た しょう ぶ

本論文の要旨は、第17回日本寄生虫学会南日本支部大会（昭和39年10月10日、於宮崎）で発表した。

Experimental Studies on the Periodicity of Microfilariae

Ⅶ. Influence of controlled respiration of the host upon the microfilarial periodicity of *Dirofilaria immitis*

Shobu SHIBATA

Clinical Department, Research Institute of
Endemics, Nagasaki University
(Director : Prof. Dr. D. KATAMINE)

Received for publication June 20, 1965

ABSTRACT : In the previous paper, it was reported that microfilariae accumulated only in the capillaries of the lung of living dog infected with *Dirofilaria immitis* and, in addition, an observation of influence of lung collapse by way of artificial pneumothorax and bronchotomy on migration of microfilariae was made. In this paper, author is reporting a result of observations about an effect of hyperpressure breathing and of hyperventilation on appearance of microfilariae in the peripheral blood. For this experiment, eighteen dogs, 9-13 kg in weight, infected with *D. immitis* were used. Thirty cmm of blood was drawn for counting number of microfilariae with interval of one or two hours for 24-48 hrs, before, during and after the procedure. Simultaneously, rate in respiration and heart beat, tidal and minute volume, and content of gas in blood were measured to see changes in circulatory and respiratory condition.

As control experiment, 6 dogs were put under anesthesia with nembutal for 24 hrs. there was no change on numbers and timing of appearance of microfilariae

though increase in heart bestrate, decrease in respiration rate and minute volume and lower blood O₂ pressure developed indicating slight depression of respiratory function.

Twelve anesthetized dogs started at noon to be under hyperpressure respiration and hyperventilation with cyclator and continued for 24 or 48 hrs. In this experiment, the dogs showed increased tidal and minute volume, marked alveolar inflation, alkalosis with elevated CO₂ content and decreased rate in heat beat.

Six dogs under hyperpressure breathing showed minimal increase in count of microfilariae from evening to midnight and continued in same level throught midnight by next morning, making plateau curve. This was particularly true on dogs which were under such condition for 48 hrs.

Another 6 dogs under hyperventilation showed immediate increase in number of embryos regardless day time or night. They lost ordinal nocturnal periodicity.

It was impressed to have observed that 4 dogs died of weakness of heart under way of experiment, were found to have shown rapid increase in counting number of microfilariae in the peripheral blood before death. All 4 dogs were found to have marked dilatation of right atrium and right ventricle at autopsy. Six dogs one week after completion of experiment were confirmed to show ordinal nocturnal periodicity of microfilariae.

Above mentioned experiments seemed to indicate that periodicity of microfilariae, *D. immitis*, was apparently influenced by hyperpressure breathing and hyperventilation. This was considered not only due to changes in ventilation rate and of gas content in blood but also due to changes in circulatory condition around the heart.

This study was made under the direction and advice by Dr. D. Katamine, Prof. of Research Inst. of Endemic Nagasaki Univ.

緒 言

過去においても呼吸作用と関連して血中のマイクロフィラリア(以下 Mf と略す)の密度と O₂ や CO₂ との関係や, Hyperventilation, 激しい運動, 吸気内の O₂, CO₂ の濃度を変化させてその影響を観察した実験が McFadzean (1952) や Hawking (1955 - 1957) 等によって報告されているがいずれも短時間の実験で, 一過性の変化を見たもので長時間にわたる呼吸の異常が24時のリズムに及ぼす影響を詳細に追究したものはない。

先に著者は *Dirofilaria immitis* 感染犬に Cyclator

を用いて, 人工呼吸を行なわせながら, 生体内の Mf の分布や, O₂, CO₂ との関係, 死後の移行などを追究し, 更に人工気胸, 気管支切断による肺虚脱の影響について観察報告した。

本報においては *D. immitis* の Mf 周期性の成立と肺臓との関係を追究する次の実験として Nembutal による静脈麻酔のもと, 過圧呼吸, 過度換気を24乃至48時間の長時間にわたって行ない, 末梢血内 Mf の出現態度に及ぼす影響を観察した。

実験材料及び方法

実験には 9 - 13kg の *D. immitis* 感染犬18頭を用いた。各6頭づつに Cyclator P 型(英国 B. O. C. 社製)を用いて夫々に過圧呼吸, 過度換気を行ない, 6頭に対照として静脈麻酔のみによる自発呼吸を行なわしめた。

静脈麻酔: 初回に Nembutal を 25mg/kg 静注しその後24時間に数回にわたって 100 - 150mg づつ適時静注し総量 425 - 925mg を投与しながら室温 19 - 21°C で自発呼吸を行なわしめた。

過圧呼吸: Nembutal 25mg/kg を静注し2時間後

に気管内に挿管して Cyclator P 型を用いて、吸気圧を 15cm H₂O に上昇させ、分時呼吸数 10、吸気対呼気の時間比率 1 : 2 とした一定条件のもとで、空気による間歇的陽圧調節呼吸を 24 乃至 48 時間にわたって室温 19-21°C で行なった。その間 Nembutal は 100-200mg づつ数回にわたって適時静注し、総量 775-2,025mg を投与した。

過度換気： 前例と同じ方法で、分時呼吸数を 20 に増加し吸気圧 10cm H₂O、換気比率 1 : 2 の条件下で行ない、Nembutal は総量 550-1,475mg を使用した。

Cyclator P 型は酸素で作動され、空気を用いて非再呼吸として使用出来る。2 つのつまみで呼吸数と吸気圧を連続的に調節することが可能で換気比率は 1 : 2 に調節してある。

末梢血 Mf 数は耳朶血 30cmm 中の Mf 数であらわした。予め処置前の 24 時間にわたる周期性を観察したのち、術中の 24 乃至 48 時間にわたって 1 乃至 2 時間毎に採血算定した。更に処置後 1 週目に 24 時間 2 時間毎に採血して周期性を観察した。又こうして得た実測値

を片峰 (1959) の提案せる面積比としてこれをあらわし、18時-6時を夜間、爾余を昼間として昼夜間における Mf の分布の割合を観察した。

又実験に当っては次の諸値を処置前正常時、静脈麻酔、過圧呼吸、過度換気例の夫々 2-3 頭について測定した。

呼吸数と心拍数： 心拍数は 24 時間 2 間時毎に測った。呼吸数は静脈麻酔例と同様に測定した。

胸腔及び気管内圧： 胸腔内圧は池田氏改良 グラス氏人工気胸装置を利用した。気管内圧は静脈麻酔例で Cyclator の圧力計ダイヤルを利用した。

分時換気量： 静脈麻酔例ではポリエチレン袋に Ruben の非再呼吸弁を付けて呼気を貯え注射筒で吸引して測定した。過圧呼吸と過度換気例では Wright respirometer (英国 B. O. C. 社製) を Cyclator に挿入して測定した。

動脈血 pH, pCO₂ 及び pO₂： 直接股動脈から 24 時間 4 時間毎に採血して、前報と同様 I. L. マーター (米国 I. L. 社製) を用いて測定した。

実 験 成 績

I 静脈麻酔の影響

6 頭に 24 時間にわたって Nembutal 麻酔のもとに自発呼吸を行なわしめた。処置前の 3 頭について見た自然生活時での観察では分時呼吸数が 15-25、分時換気量 3-4 l 、1 回換気量 160-200 ml であるが、これに比べて Nembutal 麻酔を 24 時間つづけて観察すると夫々 3-15、1-2 l 、140-250 ml でいずれも減少しており、幾分呼吸抑制の傾向が見られる。股動脈

の pCO₂ は 45-63mmHg で処置前のそれが 34-45 mmHg であるのにやゝ上昇し、pH は 7.12-7.33 で処置前の 7.16-7.37 よりも幾分低下して呼吸性 acidosis の傾向が認められる。又分当り心拍数は 137-230 で処置前の 70-120 に比べて著明に増加している。(Table 1, Fig. 1, 2) No. 1-No. 6 の 24 時間内での最高-最低 Mf 数とその時刻とを、処置前と静脈麻酔時と比較して見ると、No. 1 では処置

Table 1 Changes of respiratory condition produced by experimental procedures

	Respiratory rate /min	Intrapulmonary pressure cmH ₂ O ins.~ exp.	Minute volume L/min	Tidal volume ml	Intrapleural pressure cmH ₂ O ins.~ exp.	Arterial blood			Heart rate /min
						pO ₂ mmHg	pCO ₂ mmHg	pH	
Spontaneous respiration	15~25	-1~2	3~4	160~200	-8~-5	72~96	34~45	7.16~7.37	70~120
Nembutal anesthesia	3~15	-1~1	1~2	140~250	-10~-4	72~100	45~63	7.12~7.33	137~230
Hyperpressure breathing	10	15~0	5.5	550	0~-1	113~143	30~43	7.30~7.39	104~172
Hyperventilation	20	10~0	7	350	0~-1	156~200	19~30	7.35~7.57	68~164

前最高305隻(24時) - 最低10隻(12時)で麻酔時
 315隻(2時) - 5隻(12時), 以下夫々に95隻(2時)
 - 8隻(12時)と62隻(2時) - 12隻(12時), 743隻
 (4時) - 171隻(12時)と805隻(2時) - 121隻(14
 時), 311隻(24時) - 82隻(16時)と242隻(22時)
 - 85隻(12時), 240(4時) - 67隻(12時)と165隻
 (2時) - 30隻(12時), 及び405隻(2時) - 128隻
 (12時)と332隻(2時) - 108隻(14時)の値が得ら

れており出現 Mf 数も又その時刻も殆んど大差ない。
 又 Mf の昼間出現の割合も, 実験開始後18時間目で死
 亡した No. 3 を除く 5 頭で 22.61-41.12% で, 処置
 前の 22.69-38.59% に比べて殆んど変化がない。更に
 詳しく24時間における出現曲線を検討すると, 静脈麻
 酔時の Mf 曲線は, 処置前のそれと, 各時刻の出現
 Mf 数, 最高最低時刻, 周期性に殆んど大差なく一致
 した曲線が得られている (Table 2, Fig. 3)。

Heart and respiratory rate

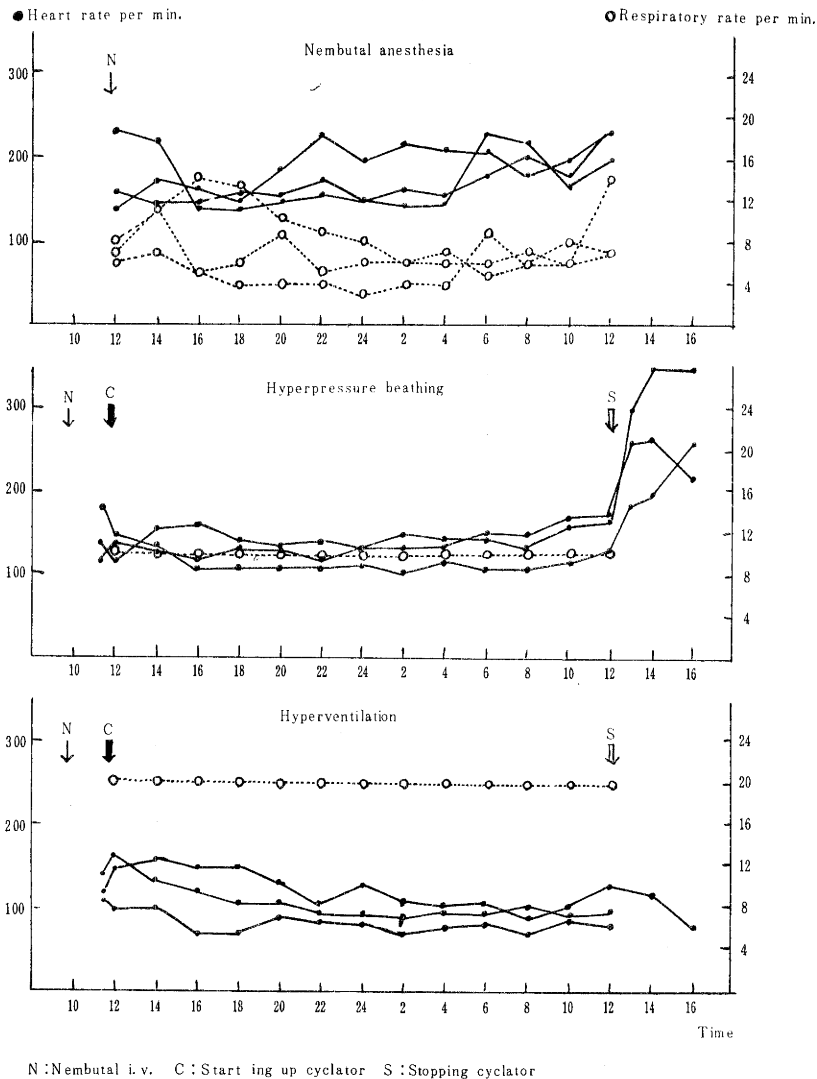


Fig. 1 Fluctuation of respiratory and heart rate (each three examples), pH, pCO₂ and pO₂ in the blood of femoral artery (each two examples) under the experimental procedures for 24 hours

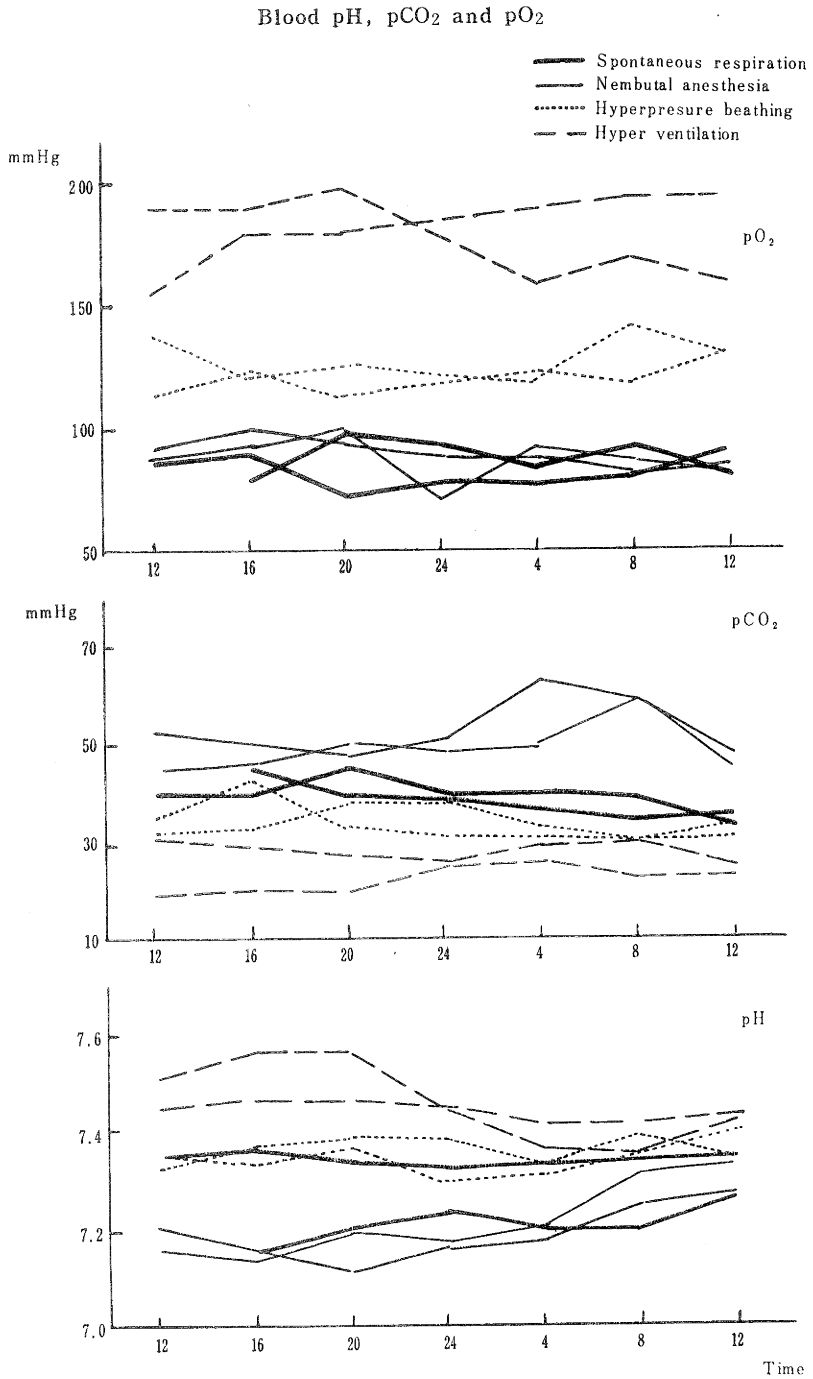


Fig. 2 Fluctuation of respiratory and heart rate (each three examples), pH, pCO₂ and pO₂ in the blood of femoral artery (each two examples) under the experimental procedures for 24 hours

Table 2 Influence of nembutal anesthesia upon the microfilarial periodicity

Time	1 10kg ♀		2 9kg ♂		3 10kg ♂		4 11kg ♂		5 9kg ♂		6 13kg ♀	
	Before Anes.		Before Anes.		Before Anes.		Before Anes.		Before Anes.		Before Anes.	
11.50	4		21		360		108		84		220	
	Nembutal i. v.											
12	11	5	11	28	243	374	104	92	67	150	128	240
14	13	10	20	15	185	121	131	121	107	111	208	108
16	19	25	24	16	125	154	82	152	85	100	159	123
18	79	36	50	17	470	342	97	181	129	96	168	115
20	143	150	45	38	502	675	184	184	136	136	244	192
22	147	135	52	45	567	777	227	242	161	118	253	237
24	305	212	69	40	566	788	311	230	207	151	349	247
2	251	315	95	62	698	805	266	168	218	165	405	332
4	203	131	61	56	743	611	280	200	240	96	392	233
6	174	197	50	34	601	780	220	119	163	45	381	147
8	118	108	42	26	468	†	215	137	94	32	203	196
10	58	38	23	15	361		151	113	119	44	262	168
12	10	9	8	12	171		112	85	116	30	197	224
* Day	22.69	22.61	30.53	30.68	33.69		37.31	39.33	36.67	37.78	38.59	41.12
Night	77.31	77.39	69.48	69.29	56.30		62.78	60.65	63.29	62.77	61.39	58.88

The boldface represents maximum or minimum count of microfilariae per 30cmm.

° Addition of nembutal i. v.

* Proportion of the total number of microfilariae in the day (from 6 a. m. to 6 p. m.) and night (from 6 p. m. to 6 a. m.)

以上6頭の長時間にわたる Nembutal 麻酔により、軽い呼吸抑制や血液 CO₂ の増加、心拍数の著明な増加等幾分の変化が見られるが、各時刻の出現 Mf 数やその Timing には大差なく、Mf の周期性には殆んど影響は見られていない。

II 過圧呼吸の影響

6頭に Nembutal 静脈麻酔のもと、吸気圧を 15cm H₂O に上昇させて、分時呼吸数 10、換気比率 1:2 の一定条件下で陽平圧調節呼吸を 24乃至 48時間 にわたって行なった。吸気の気管内圧 +15cmH₂O、胸腔内圧 0 cmH₂O で、呼気の場合は夫々 0 cmH₂O、-1 cmH₂O で圧変動が自然呼吸と全く逆である。この時の分時換気量 5.5l 従って 1 回換気量 550ml で自然呼吸のそれが 160-200ml であるのに比較して非常に増加し、肺胞の膨張が高度であることが想像される。又動脈血血液ガス組成は正常と比べて pO₂ は 113-143mmHg で直後から上昇、pCO₂ は 30-43mmHg でやや低下している、pH は 7.30-7.39 と

やや高く軽度の呼吸性 alkalosis の状態を示している。分当り心拍数は 104-172 で、開始後 4-6 時間目で概ね 130 近くに安定し大体正常範囲であるが、過圧呼吸を停止すると一時急激に増加して 182-300 を示している (Table 1, Fig. 1, 2)。

No. 1-No. 4 の 4 頭は 24 時間にわたって過圧呼吸を行なった。術前の最高-最低 Mf 数とその時刻は夫々 305 隻 (24時)-10 隻 (12時)、875 隻 (24時)-222 隻 (10時)、311 隻 (24時)-82 隻 (16時) 及び 95 隻 (2時)-8 隻 (12時) であり、Mf の昼間出現の割合も 22.69-37.21% でいずれも定型的の夜間出現性を示している。これに対して過圧呼吸時の Mf 出現の態度を見ると、No. 1 では実験開始直後の 12 時に 6 隻で最低を示し、その後夕方から夜間にかけての増加が少く 24 時にわずか 34 隻を算するのみである。反面昼間にかけての減少が弱まっており、10 時に 130 隻で最高を算し停止直前の 12 時に 83 隻である。同様に No. 2 は開始直後の 12 時に 254 隻でその後の増加は少く 24 時に 366

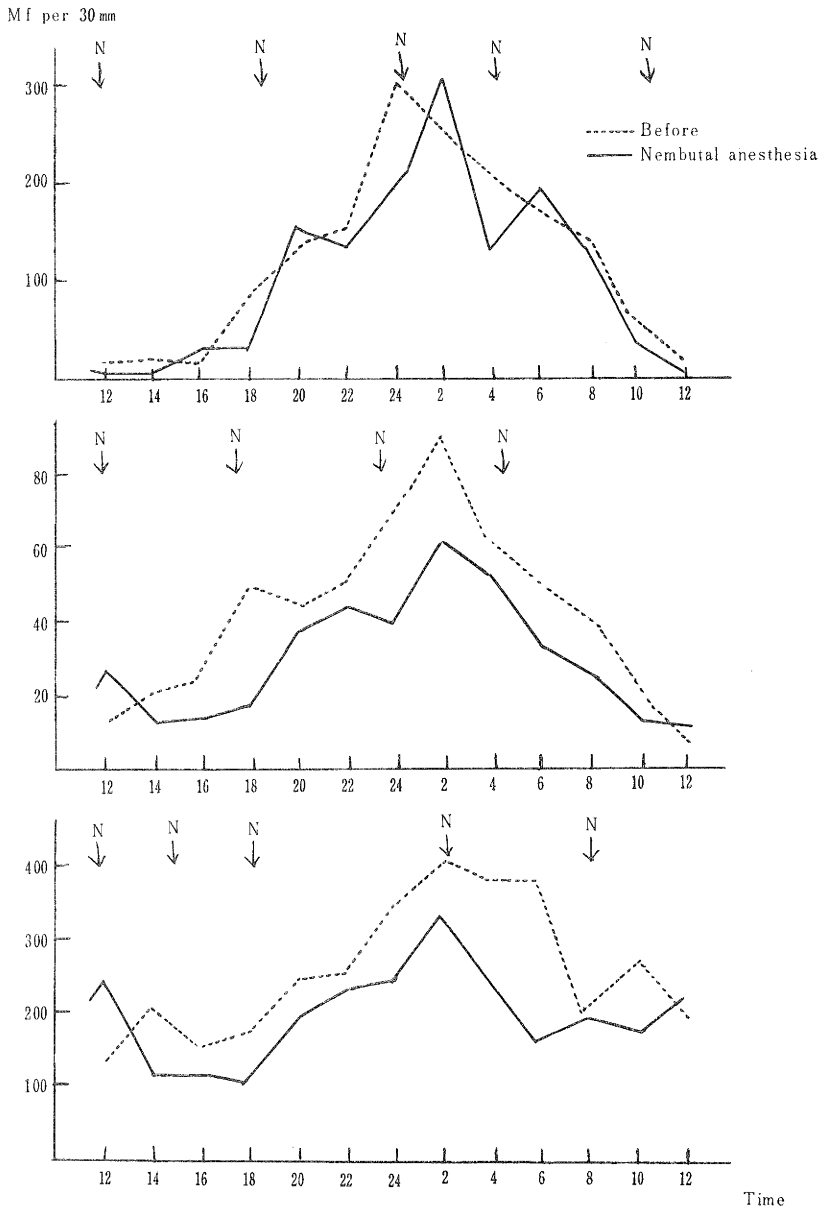


Fig. 3 Effect of nembutal anesthesia upon the microfilarial periodicity (three examples)

隻で停止直前の12時に186隻を算し、24時間を通じて出現Mf数は405-182隻の間で変動が少い。No. 3も開始直後の12時に104隻、24時に57隻、停止直前119隻で昼夜を通じてのMfの変動は31-135隻で少い。以上3頭のMfの昼間出現の割合43.39-52.19%に増加し夜間のそれと殆んど変わらず曲線は平偏化の傾向が見られる。No. 4では殆んど影響がなく最高128隻

(20時)-最低18隻(12時)、昼間出現率も27.60%で術前と大差ない曲線を示している。又Cyclatorを停止して自然呼吸に戻した後、夕方にかけての数時間にわたってMfは停止直前に比べて全般的に減少が見られる。又実験終了後1郷日における最高-最低数とその時刻は夫々177隻(24時)-23隻(12時)、780隻(24時)-70隻(10時)、293隻(24時)-70隻(18時)

及び147隻(2時) - 34隻(12時)であり、昼間出現率も26.48 - 45.60%で概ね術前の定型的の夜間出現性を恢復しているのが見られる。

No. 5とNo. 6は48時間にわたる過圧呼吸を行なったがNo. 5は38時間目に、No. 6は実験終了後14時間目に夫々死亡した。術前の最高-最低 Mf 数とその時刻は夫々240隻(4時) - 67隻(12時), 405隻(2時) - 128隻(12時), 昼間出現の割合も36.69%, 39.82%で定型的の夜間出現性が見られる。2日間にわたる過圧呼吸時の Mf 出現態度はNo. 5では開始直後の12時に157隻、その後夜間にかけての増加は少く24時に120

隻で、2日目の12時に41隻、24時に103隻、死亡直前の2時に156隻に増加している。38時間を通じて41 - 61隻の間で変動が少く、前例同様の曲線の平偏化と周期性の乱れが見られる。No. 6では開始直前の12時に212隻、24時には103隻でむしろ減少し2日目の12時に185隻に増加し、曲線は逆の周期性を示す傾向さえある。特に2日目は24時に142隻、停止直前の12時に136隻で24時間を通じての変動は僅かに136 - 231隻で昼夜にわたる Mf 数がほぼ同じである。48時間にわたる昼間出現率を見ても53.52%で夜間のそれとほぼ変わらず特有の周期性が失われている。又死亡7時の所

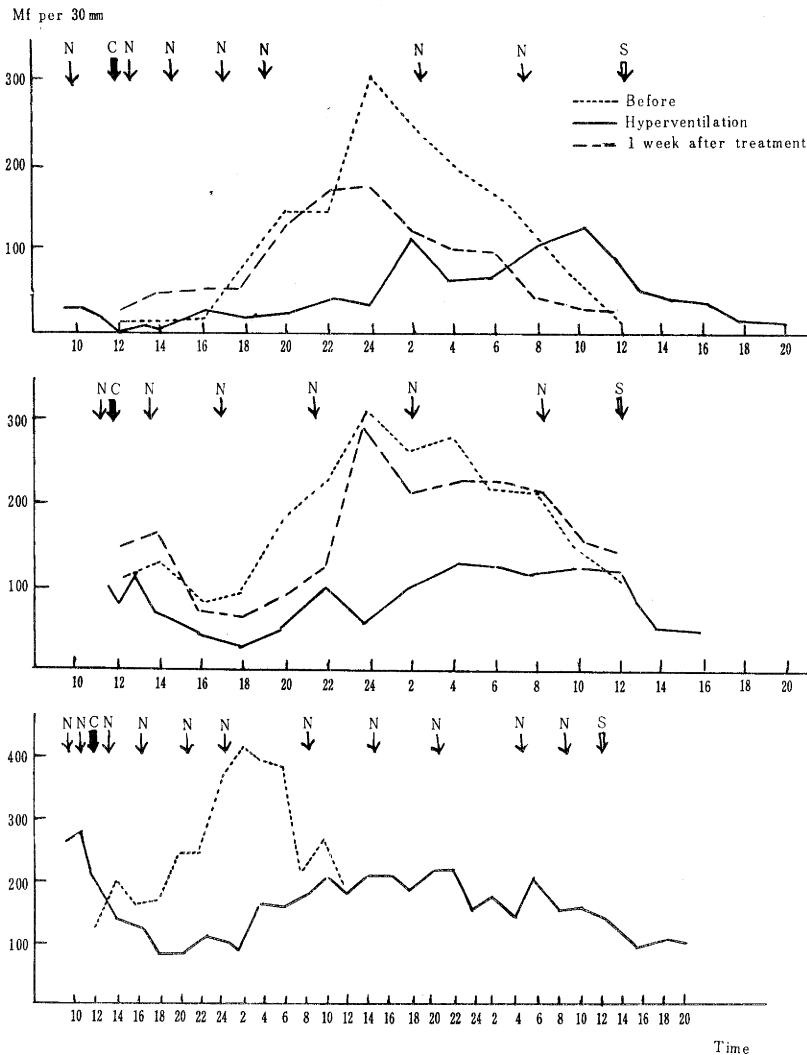


Fig. 4 Effect of hyperpressure breathing upon the microfilarial periodicity (three examples)

Table 3 *Influence of hyperpressure breathing upon the microfilarial periodicity*

Time	1 10kg ♀			2 11kg ♀			3 11kg ♂			4 9kg ♂			5 9kg		6 13kg	
	Before Hyperp.	After Iw.	Hyperp.	Before Hyperp.	After Iw.	Hyperp.	Before Hyperp.	After Iw.	Hyperp.	Before Hyperp.	After Iw.	Hyperp.	Before Hyperp.	After Hyperp.	Before Hyperp.	After Hyperp.
9.50	30									39			140		275	
Nembutal i. v.																
10	30									42			153		273	
11	23									52			128		280	
11.50	9									39			127 ^o		210 ^o	
Starting up cyclator																
12	11	6	26	348	254	170	104	83	145	11	18 ^o	34	67	157	128	212
13		11						117			23		161 ^o		145	
14	13	8	50	209	266	209	131	68	173	20	24	51	107	90	208	136
16	19	25 ^o	52	499	363	463	82	47	80	24	15 ^o	43	85	92	159	129 ^o
18	79	19 ^o	52	709	233	683	97	31 ^o	70	50	26	45	129	112	168	82
20	143	26 ^o	125	848	325	707	184	60	92	45	128	80	136	113 ^o	244	94 ^o
22	147	41	172	726	405	598	227	100	124	52	124	87	161	140	253	110
24	305	34	177	875	366	780	311	57	293	69	63 ^o	118	207	120	349	103 ^o
2	251	117 ^o	126	813	386	521	266	103	215	95	67 ^o	147	218	142 ^o	405	96
4	203	61 ^o	102	789	184	318	280	135 ^o	225	61	39 ^o	95	240	77	392	159
6	174	64 ^o	99	594	273	155	220	128	225	50	41 ^o	109	163	118	381	158
8	118	101 ^o	45	321	182	88	215	118	219	42	45	87	94	93 ^o	203	163 ^o
10	58	130 ^o	33	222	186	70	151	121 ^o	157	23	29 ^o	85	119	46	262	213 ^o
12	10	83	23	238	186	159	112	119	140	8	34	59	116	41	197	185
Stopping cyclator																
13	53						80			30						
14	44						51			24			41		216 ^o	
16	36						49			9			45 ^o		217	
18	15									5			44		178	
20	13												97		231 ^o	
22													146 ^o		235	
24													103		142	
2													156		162	
4													†		124 ^o	
6															214	
8															141 ^o	
10															150	
12															136	
Stopping cyclator																
16															98	
18															104	
20															107	
* Day	22.69	52.19	26.48	31.80	43.39	29.69	37.21	50.01	45.60	28.53	27.60	39.43	39.69		39.82	53.52
Night	77.31	47.80	73.52	68.20	56.59	70.29	62.78	49.99	54.45	71.46	72.40	60.57	63.29		60.18	46.48

見では2頭とも右心房、右心室の著明な拡張を認めた(Table 3, Fig. 4).

以上6頭のうち、24時間にわたって過呼吸を行なった4頭はいずれも血中 PO_2 が増加し軽度の alkalosis を示す外は、心拍数はほぼ正常範囲にある。出現 Mf は唯1例を除いて、夕方から夜間にかけての増加が少く、実験中を通じての出現 Mf 数は術前の最高値を越えることがなく、又 Mf の昼夜間出現の割合も殆んど同じである。昼夜の Mf 数はほぼ平均され曲線は平偏化の傾向が見られる。ことにその傾向は実験の後半即ち過呼吸の時間が長くなる程著明になるのが見られ、48時間連続して観察し得た No. 6 では明らかに昼夜の間の Mf 数がほぼ同じで特有の周期性が失われている。又 No. 6 の剖検で右心房、右心室の拡張が見られ、肺血管抵抗の増大、静脈血還流障害等による右心負荷と心機能障害の存在を示唆している。

Ⅲ 過度換気の影響

6頭に分時呼吸数を20に増加し、吸気圧 $10\text{cmH}_2\text{O}$ 、換気比較1:2の一定条件下で陽平圧調節呼吸を21乃至48時間にわたって行なった。この時の分時換気量 7l で自然呼吸の約2倍にも達し非常な経度換気が行なわれていることが想像される。又動脈血の pO_2 は $156-200\text{mmHg}$ と著明に上昇し、 PCO_2 は $19-30\text{mmHg}$ に迄減少して、 pH は $7.35-7.57$ で呼吸性の alkalosis の状態を示している。分当り心拍数は $68-164$ に減少し開始後8-10時間目で概ね90近くに一定

し心臓への負荷の増加がうかがわれる。術中或いは術後死亡した4頭を剖検して見ると、右心房、右心室の著明な拡張が見られる (Table 1, Fig. 1, 2, Photo. 1).

No. 1 - No. 4 の4頭は24時間にわたって過度換気を行なった。術前の最高-最低 Mf 数とその時刻は夫々 325 隻 (2時) - 136 隻 (14時), 86 隻 (24時) - 24 隻 (12時), 383 隻 (24時) - 145 隻 (12時) 及び 304 隻 (22時) - 112 隻 (12時) で、Mf の昼間出現の割合も $33.10-40.97\%$ で定型的な夜間周期性が認められる。

No. 1 は実験開始後12時間目で、No. 2 は22時間目で死亡したが、出現 Mf 数は No. 1 では開始直前の11時50分に 229 隻が見られたが開始直後の12時で 403 隻に増加し、その後次第に増加して16時に $1,340$ 隻に達しその後常に $1,000$ 隻以上の出現を見て死亡直前に $1,757$ 隻を算した。No. 2 は開始直前11時50分の 96 隻を直後の12時で 100 隻に増加しその後次第に増加して4時に 366 隻を算したが、心拍動が極度に減弱した6時に $2,508$ 隻に激増し以後 $2,000$ 隻以上の出現を見て死亡直前の10時に $2,339$ 隻に達した。

No. 3 と No. 3 は24時間の過度換気を行なったが、これを見ると No. 3 は開始直前11時50分に 136 隻が直後の12時で 563 隻に増加し、24時に 446 隻、停止直前の12時に 728 隻で、24時間を通じて $446-946$ 隻の間で変動が少なく常に多数の Mf の出現が見られる。昼間出現の割合も 53.55% で夜間のそれとほぼ変わらない。

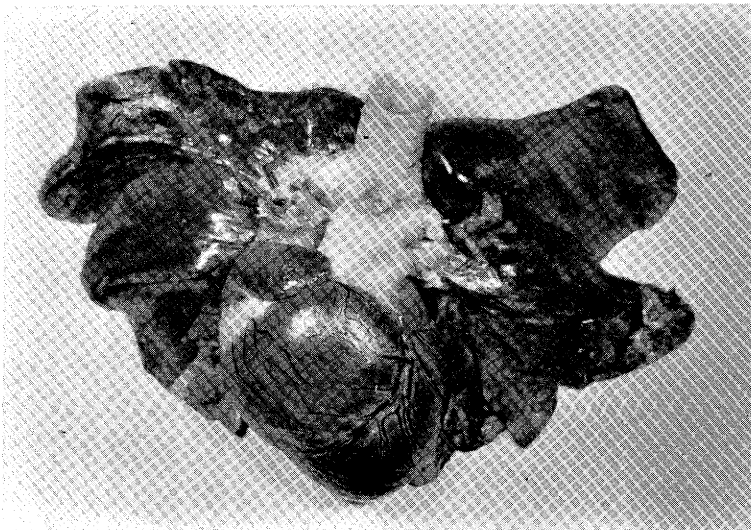


Photo. 1 Showing the dilatation of right side of the heart producing by hyperventilation

Table 4 Influence of hyperventilation upon the microfilarial periodicity

Time	1 9kg ♀	2 13kg ♂	3 9kg ♂	4 11kg ♂	5 13kg ♂	6 13kg ♂
	Before Hyperv.	Before Hyperv.	Before After Iw. Hyperv.	Before After Iw. Hyperv.	Before Hyperv.	Before Hyperv.
9.50	197		171	161	68	61
Nembutal i.v.						
10	218		325	206	154	115
11	218		216	222	129	30
11.50	229	96	136	221	125	35
Starting up cyclator						
12	153 403	24 100	145 563 131	121 395 134	64 337	48 179
13	462	118	656	375	291	169
14	136 475	26 153	146 497 171	164 465 109	66 256	52 173
15	625	144	489	491	252	159
16	208 1340	32 228	159 560 194	169 675 125	61 263	97 161
18	212 1140	50 282	187 644 254	216 686 117	82 301	126 235
20	274 1069	81 187	301 540 241	268 710 194	108 226	122 165
22	271 1686	79 273	376 505 457	304 472 213	95 340	305 226
24	311 1757	86 248	383 446 284	224 784 285	158 363	213 193
2	325 †	60 333	356 569 351	154 359 302	157 226	267 167
4	285	51 366	291 687 324	177 477 280	133 281	188 164
6	214	47 2508	226 946 201	138 613 219	140 312	174 162
8	215	29 2020	239 847 267	145 379 227	131 254	111 143
10	179	39 2339	236 742 197	133 322 122	93 434	117 146
12	183	28 †	236 728 207	112 460 102	90 280	75 287
Stopping cyclator						
13			380	227		
14			340	190	256	368
15			364	131		
16			377	222	271	268
18			364	180	248	183
20			423	237	736	275
22					†	195
24						157
2						196
4						241
6						169
8						450
10						681
12						†
* Day	40.02	33.10	38.08 53.55 39.41	40.97 45.81 38.70	41.43	32.10
Night	60.01	66.92	61.92 46.42 60.59	59.06 54.19 61.29	58.57	67.90

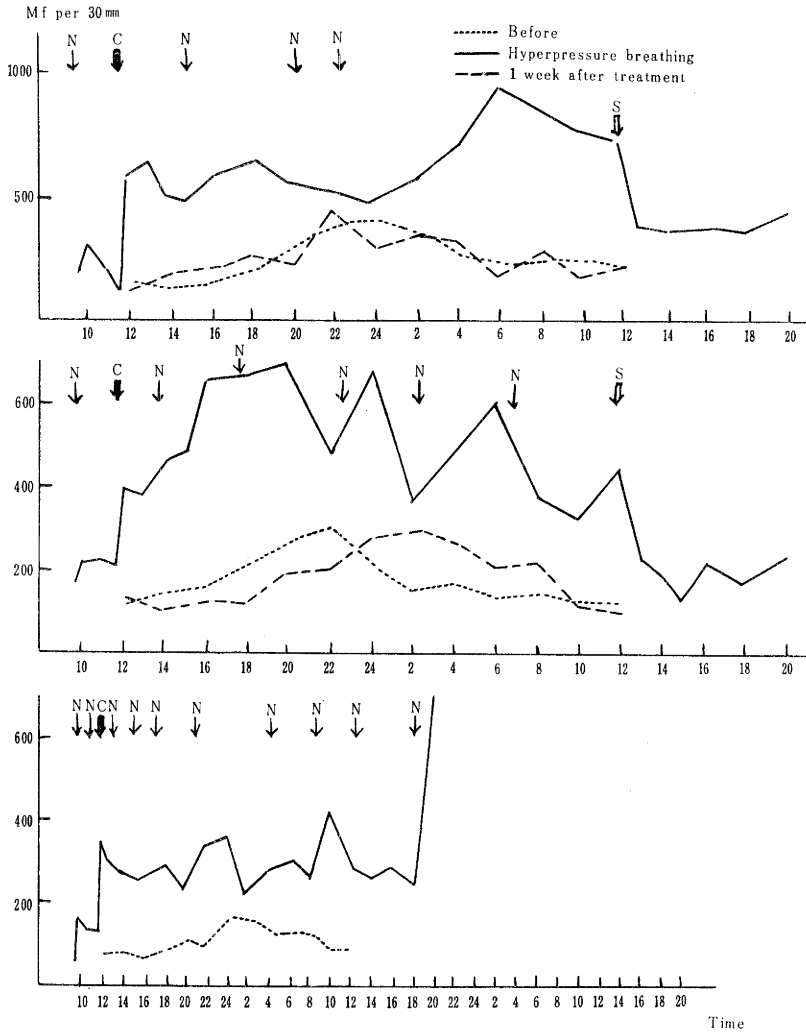


Fig. 5 Effect of hyperventilation upon the microfilarial periodicity (three examples)

同様に No. 4 では直前221隻が直後395隻に増加し、24時間を通じて322-784隻の間を不規則に出現し昼間出現率も45.81%に増加しており、2頭とも直後から昼夜を通じて著明な Mf 数の増加が起り、通常の周期性が失われて曲線の偏平化が見られる。又正午に Cyclator を停止し自然呼吸にかえすと、停止直前に比べて Mf 数の比較的急激な減少が見られる。実験終了後1週目の最高-最低 Mf 数とその時刻は夫々457隻(22時)-131隻(12時)、302隻(2時)-102隻(12時)、昼間出現率は39.41%、38.70%で術前と大差ない夜間周期性を取り戻していることを示している。

No. 5 と No. 6 は48時間にわたる過度換気を行なっ

たが、No. 5 は実験開始後32時間目に No. 6 は45時間目に夫々死亡した。術前の No. 5 と No. 6 の最高-最低 Mf 数とその時刻は夫々158隻(24時)-64隻(12)、305隻(22時)-48隻(12時)、昼間出現率は41.43%、32.10%で定型的の夜間出現性を示している。実験開始直前の11時50分は No. 5 で125隻、No. 6 で35隻を算するが、開始直後の12時では夫々337隻、179隻に増加している。その後出現 Mf 数は No. 5 で226-434隻、No. 6 では146-368隻の間で不規則に変動し周期性は消失して、曲線の平偏化と全般的な出現 Mf 数の増加が認められる。又死亡直前に No. 5 では736隻、No. 6 では681隻の激増が見られる (Table 4, Fig. 5)。

以上過度換気を行なった6頭はいずれも術中心拍数が減少し、血液は呼吸性 alkalosis を示してゐる。出現 Mf は全般的に実験開始直後より増加し、実験中を通じて術前の最高 Mf 数の数倍にもおよぶ Mf が不規則に増減し周期性は全く消失しているのが認められ

る。又心拍数が著しく減少して遂に実験中に死亡した4頭でいずれも死亡直前に Mf 数の激増を見た。そして実験犬は死亡時の所見で例外なく右心房、右心室の著明な拡張があり心機能の高度の障碍疲弊が証明される。

総 括 と 考 察

著者は前報に引続き Mf の周期性と肺臓特にその呼吸作用との関係を見るため、*D. immitis* 感染犬を材料として Nembutal 静脈麻酔の下で Cyclator を用い、過圧呼吸、過度換気を行なわせて Mf の周期性に及ぼす影響を観察した。

1) 先づ実験の前処置として長時間にわたり Nembutal 静脈麻酔を行なうのでその影響を予め明らかにしておくことが重要である。6頭の犬で最初は 25mg/kg を与え、随時必要に応じて追加投与しながら24時間麻酔状態を続けると心拍数が増加し呼吸数や分時換気量が減少して、わずかながら血中 O₂ 量も低下していくらか呼吸抑制の傾向が認められる。しかしながら各時刻に出現する Mf の数とその Timing には殆んど大差がなく、6頭とも麻酔前と全く一致した Mf 出現曲線が得られる。

先に Hawking (1956) は同様 Nembutal 静脈麻酔により *D. immitis* の Mf がその直後増加することを認め報告しているが、著者の成績によればこれは恐らく一過性の現象であって24時間の Mf のリズムには殆んど影響はないものと考えられる。

2) Cyclator を用いた過圧呼吸、過度換気は感染犬12頭について Mf の最も少ない正午前後の時刻から開始している。呼吸数をそのままに、吸気圧のみを上げた過圧呼吸の6頭では夕方から夜間にかけての Mf 数の増加がおこるが、その数は術前対照時に比べて一般に少い。しかし一旦増加した Mf 数は後半夜から翌日午前にかけても持続し、定時的の減少の傾向が弱い。特に48時間過圧呼吸を続けた症例では後半の第2日目には昼夜を通じて Mf 数の変動が少く曲線が偏平化する傾向が看取される。

呼吸数も同時にふやした Hyperventilation 6頭の症例ではその影響が特に著明で、開始直後より出現 Mf 数が増加し、実験の後半にいたってますます著明になり、昼間でも Mf 数は減少せず次第に周期性が失われる。又実験の途中で心拍動が著明に減弱、減少を来たして死亡した4頭ではいずれも死直前に末梢血内 Mf 数の急激な増加を見たことは注目される。

実験終了後1週間目に再び観察を行なうことの出来た6例では全て術前対照時と同様の定型的夜間出現性を恢復しているのが確認された。

Table 5 Effect of hyperpressure breathing and hyperventilation upon the circulatory and respiratory system

Respiratory system	Alveolarinflation	Increased
	Tidal and minute volume	Increased
	Arterial blood O ₂	Raised
	" CO ₂	Lowered
	" pH	Raised
Circulatory system	Pulmonary arterial pressure	Raised
	Pulmonary capillary pressure	Raised
	Pulmonary arteriolar resistance	Raised
	Blood flow through lungs	Decreased
	Right atrial pressure	Raised
	Venous pressure	Raised
	Cardiac output	Decreased
	Blood pressure	Lowered
	Peripheral arteriolar resistance	Raised

これらの実験で、換気や循環動態に与える変化を調べて見ると、1回乃至は分時換気量の増加に従って肺胞は著しく拡張し、肺胞内のO₂圧は外気に近づき、血中のO₂値も上昇して血液のpHはアルカリ性に傾いている。小循環系では肺動脈圧、肺楔入圧の上昇、肺血管抵抗の増加、次いで肺血流量の減少がおこる。一方大循環系でも胸腔内圧の増加の為右心房圧の上昇がおこり、股静脈との圧勾配が減少して静脈の還流が阻害され、心拍出量が減少、血圧が下降する。又全末梢血管の抵抗の増大によって血液の鬱滞がおこる (Table 5)。

この様に過圧呼吸や Hyperventilation を長時間続けることによって中血ガス組成に変化がおこるのみならず、大小循環系の動態にも重大な影響を及ぼすことが推測される。尚これらの変化は Hyperventilation の場合に特に顕著である。4例の剖検例で得た共通の所見としての心室の拡張性変化は循環動態の異常と心負担の増加、心機能障碍の存在を物語っている

摘 要

著者は *Dirofilaria immitis* 感染犬に長時間にわたって Nembutal 静脈麻酔、過圧呼吸、Hyperventilation を行ないミクロフィラリアの出現に及ぼす影響を観察した。

1) 24時間にわたる Nembutal 麻酔時の出現曲線は、循環前のそれと、各時刻に出現するミクロフィラリアの数とその Timing には殆んど大差なく全く

ものと思われる。

以上の実験例から *D. immitis* の Mf の周期性は過圧呼吸や過度換気によって影響をうけると見て差支えないかと思われるが、その原因はこのような異常呼吸により惹起される複雑な一連の生理作用の変動の中にもとめらるべきであろう。前報においても述べた様に体内の Mf の密度は血中の O₂, CO₂ の濃度とは直接関係なく Mf は肺毛細管のみに集積し、心停止の直前、直後に全身血に放出される事実、又本実験では末梢血内 Mf の消長の異常が実験の後半に特に著明になる点等は重視せねばならない。最近 Hawking (1964) は重症な心臓疾患々々で Mf 周期性の異常が高率に見られることを述べている事実と考え合わせると、この場合でも Mf 周期性の乱れをおこす原因として心臓を中心とした血液循環動態の変化が何らかの意義をもっているかも知れない。詳細は今後の研究にまきたい。

一致した曲線が得られる。

2) 過圧呼吸時の出現曲線は、夕方から夜間にかけての増加が少く、反面にこの増加は翌日午前にかけて持続し定時的の減少の傾向が弱く曲線の偏平化する傾向が看取される。Hyperventilation では、開始直後から昼夜を通じて著明なミクロフィラリア数の増加がおこり通常の周期性が失われる。

稿を終るに当り終始熱心な御指導、御校閲をいただいた恩師片峰大助教授に深甚の謝意を表します。又麻酔及び血液及び血液ガス測定に御協力いただいた本学麻酔科秦野滋教授と第一外科古賀保範助手に感謝致します。

文 献

1) 相原一郎 他：陽陰圧呼吸による肺の形態学的ならびに機能的変化。麻酔, 5 (1): 86-98, 1956.
 2) 秋山文弥：気管内麻酔時における調節呼吸の病理生理学的研究, 第1編。循環系に及ぼす気管内加圧の影響。第2編。調節呼吸の病理生理学的研究。日胸外会誌, 4 (12): 1015-1032, 1956.
 3) 朝比奈一男：病態生理学。3版, 東京, 1961.
 4) Comroe 著, 村尾誠訳：肺, 臨床生理学と肺機能検査法。初版, 東京, 1956.
 5) Duke, B. O. L. & Hawking, F.: The effect of anaesthetics on the migration of the microfilariae of *Loa loa*. Trans. Roy.

Soc. Trop. Med. Hyg., 51 (1): 88-80, 1957.
 6) Edeson, J. F. B., Hawking, F. & Symes, C. B.: The periodicity of microfilariae. VI. The response of microfilariae of *Wuchereria malayi* and *W. bancrofti, pacific type*, to various stimuli. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 51 (4): 359-365, 1957.
 7) 福田 保, 武藤完雄, 荒木千里, 清水健太郎監修：麻酔学の実際。初版, 東京, 1956.
 8) 古川幸道：CO₂ 濃度による Ventilation の調節。第7回日本麻酔学会パネル「調節呼吸の問題点」口演, 麻酔, 9 (8): 637-639, 1960.

- 9) 古川幸道：調節呼吸の体循環への影響。第16回日本医学会総会誌，671，1963。
- 10) 幡谷正明：犬のペントバルビタール麻酔について。日獣会誌，8(5)：220-224，1955。
- 11) Hawking, F. : Periodicity of microfilariae of *Loa loa*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 49(2) : 132-142, 1955.
- 12) Hawking, F. : The periodicity of microfilariae. IV. Stimuli affecting the migration of the microfilariae of *Dirofilaria aethiops*, *D. immitis*, *D. repens*, *Dipetalonema branci* and *Liviosoides carinii*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 50(4) : 397-417, 1956.
- 13) Hawking, F., Adams, W. E. & Worms, M. J. : The periodicity of microfilariae. VII. The effect of parasympathetic stimulants upon the distribution of microfilariae. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 58(2) : 178-194, 1964.
- 14) Hawking, F. : The periodicity of microfilariae. VIII. Further observation on *Wuchereria bancrofti*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 58(3) : 212-227, 1964.
- 15) 林 香苗：日本人並に日本産医学実験動物の解剖学及び生理学計数。初版，岡山，1956。
- 16) 樋口道雄：調節呼吸の循環系に及ぼす影響について。日胸外会誌，7(12)：1227-1241，1959。
- 17) 星子直行，岩年賢一：新しい麻酔学入門。第2版，東京，1959。
- 18) 伊川貞治：各種麻酔剤を使用した犬の循環動態，自発呼吸時と調節呼吸時（用手間歇的陽圧呼吸）の比較。麻酔，9(8)：627-628，1960。
- 19) 岩月賢一 他：陽圧呼吸の研究。麻酔，5(1)：98-99，1956。
- 20) 片峰大助，江良栄一：ミクロフィラリアの定期出現性に関する文献的考察。長大風土病紀要，1(3)：242-251，1959。
- 21) 片峰大助：ミクロフィラリアの定期出現性の問題。日本の医学の1959年，11：651-655，1959。
- 22) 片峰大助，吉村 税，坂口祐二：ミクロフィラリアの定期出現性に関する実験的研究。Ⅲ。低体温時に於けるミクロフィラリアの週周期性。長大風土病紀要，2(3)：203-211，1960。
- 23) 片根敏郎：調節呼吸に関する研究。日胸外会誌，5(12)：1043-1067，1957。
- 24) 北村精一：ミクロフィラリアの定期出現性。日本に於ける寄生虫学の研究，2：67-78，1962。
- 25) 久保克行 他：胸部外科に於ける調節呼吸法の応用。胸部外科，7：1053-1062，1954。
- 26) 久保克行 他：全麻時に於ける加圧呼吸並びに調節呼吸の肺循環に及ぼす影響。第1報。肺循環系の血圧変動に就て。日胸外会誌，2(4)：300-302，1954。
- 27) McFadzean, J. A. : Investigation into the cause of microfilarial periodicity. Brit. Med. Jour., 24 : 1106-1109, 1952.
- 28) McFadzean, J. A. & Hawking, F. : The periodicity of microfilariae, V. Stimuli affecting the periodic migration of the microfilariae of *Wuchereria bancrofti* and *Loa loa* in man. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 50(6) : 543-562, 1956.
- 29) 松橋 皓 他：小動物の強化麻酔に関する研究。I。ネブタールによる全身麻酔。日獣会誌，11(5)：229-233，1958。
- 30) 松田幸次郎 他：医学の動向，肺機能検査の理論と実際。初版，東京，1961。
- 31) 三宅 有也：調節呼吸に関する研究。第7回日本麻酔学会パネル「調節呼吸の問題点」口演，麻酔，9(8)：634-635，1950。
- 32) 盛生倫夫：Cyclator P型を紹介する。麻酔，13(4)：301-304，1964。
- 33) 村尾 誠：肺の血行力学。第16回日本医学会総会誌，668-669，1963。
- 34) 長野政雄 他：機械的調節呼吸の病態生理。麻酔，9(8)：628-629，1960。
- 35) 中村 隆，滝島 任：肺機能とその臨床。初版，東京，1962。
- 36) 緒方博丸，稲田豊：S. C. C. および Hyperventilation が末梢循環に及ぼす影響について。麻酔，9(8)：628，1960。
- 37) 大石 勇：糸状虫仔虫の定期出現性に関する基礎的研究。日衛学誌，14(4)：498-514，1959。
- 38) 岡田和夫：調節呼吸の問題点。第7回日本麻酔学会パネル「調節呼吸の問題点」口演，麻酔，9(8)：635-637，1960。
- 39) 佐武安太郎，藤田敏彦 他：生理学講義，上巻。第11版：74-272，東京，1958。
- 40) 柴田尚武：ミクロフィラリアの定期出現性に関する実験的研究。Ⅳ。実験的高血糖及び低血相時に

於けるマイクロフィラリアの出現態度。長大風土病紀要, 6 (2): 91-99, 1964.

41) 柴田尚武: ミクロフィラリアの定期出現性に関する実験的研究, V. ミクロフィラリアの定期出現に及ぼす実験的肺虚脱の影響。長大風土病紀要, 6 (4): 221-230, 1964.

42) 柴田尚武: ミクロフィラリアの定期出現性に関する実験的研究, VI. ミクロフィラリアの生体内分布。長大風土病紀要, 7 (1): 1-11, 1965.

43) 塩沢正俊監修: 調節呼吸とその臨床。初版, 東京, 1962.

44) ト部美代志, 坪川孝志: 呼吸循環機能検査法。初版, 東京, 1961.

45) **Wright air development center (WADC) technical report 58-352 & Armed services technical information agency (ASTIA) document No. AD-155823: Handbook of respiration.**

1958.

46) 渡利容己: 永管内麻酔下における開胸術中の換気に関する研究, 特に陽陰圧調節呼吸の効果について。第2編。強力換気装置による陽陰圧調節呼吸の効果。日胸外会誌, 5 (7): 745-762, 1957.

47) 山村秀夫他: 調節呼吸の研究。麻酔, 6 (1): 41-43, 1957.

48) 山村秀夫: 臨床麻酔学。第6版, 東京, 1959.

49) 山村秀夫: 人工呼吸。第16回日本医学会総会, 244-246, 1963.

50) 安野 博: 気管内麻酔下における陽陰圧調節呼吸に関する実験的並びに研究, 特に換気比率および平均気管内圧について, 第1編。閉胸下の適正換気時間比率及び適正平均気管内圧に関する実験的研究。日胸外会誌, 8 (2): 168-184, 1960.