

岡山医学会雑誌

第80巻9, 10合併号(第886, 887号)

昭和43年10月30日発行

616.831-005.1-092.4:612.015.1

実験的脳出血の組織学的および組織化学的研究

岡山大学医学部脳神経外科教室
(指導: 第1外科教室 田中早苗教授)
脳神経外科教室 西本 詮教授)

佐 藤 宏 二

〔昭和43年8月2日受稿〕

目 次

第1章 緒 言	4. succinic dehydrogenase
第2章 実験材料ならびに方法	5. malic dehydrogenase
第3章 実験成績	6. diphosphopyridine nucleotide dia- phorase
第1節 病理組織学的所見	b) 水解酵素系
a) 肉眼的所見	1. acid phosphatase
b) 組織学的所見	2. alkaline phosphatase
第2節 組織化学的所見	3. adenosine triphosphatase
a) 脱水素酵素系	第4章 総 括
1. phosphorylase	第5章 考 按
2. lactic dehydrogenase	第6章 結 語
3. glucose-6-phosphate dehydrogenase	

第1章 緒 言

最近10年来、本邦の死亡統計において脳血管障害による死亡がつねに第1位を占めていることは注目すべき事実である。しかも、欧米においては脳梗塞がかなり多いのに反して、統計により多少の差はあるが本邦では脳出血の方が脳梗塞の2倍以上を占めていることは看過できない大きな特徴である。

この脳出血に対し、最近では外科的に急性期の悪化時期に血腫剔除手術を行なつて患者を救命しあるいは後障害をできるだけ少なくしようという試みがな

されているがその手術成績は必ずしも満足すべきものではないようである。一方、若年者にみられる特発性脳出血(脳内血腫)はその症状がきわめて重篤となり放置すれば死亡するような例においてさえ血腫除去手術の効果はきわめて優秀で、ほとんどの症例を救命しうるのみならず後遺症状も最小限にとどめることができる。このような手術成績の相違は、一方は高血圧と動脈硬化とを合併しているが若年者にはそれがなく、したがつて出血脳における代謝がかなり相違しているためであろうことは容易に想像されるところである。

教室の毛利はイヌを用い脳内血腫作成および除去

による影響を病理組織学的ならびに組織化学的に検討したがこれらは正常脳における実験であつて、高血圧や動脈硬化にみられる脳出血とはかなり性質が相違するものである。そこで、著者は脳溢血の状態になるべく近似せる動物を作成し、出血脳の病理と代謝につき検討を試みた。

脳出血の成因に関して今日までに多くの研究がなされているが最近では病理組織学的には高血圧患者に多発する脳内血管の細・小動脈の硬化性病変や血管壊死が出血と深い関係があるとされており¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、したがつて実験的に高血圧症と血管病変とを同時に動物に作成し、それによつて脳出血の本態を究めようという試みが種々発表されている。

すなわち、(1) Winternitz⁶⁾ の両側腎臓切除犬に腎または睾丸抽出液を注射する方法 (2) Jervis⁷⁾ のラッテを cholin 欠乏食で飼育する方法 (3) Muirhead⁸⁾, Page⁹⁾, Byrom¹⁰⁾ などによる犬またはラッテを用いて腎臓切除術または腎動脈狭窄術を行なうなどの研究方法がそれである。わが国でも、大島¹¹⁾や本多¹²⁾などの家兎における Goldblatt¹³⁾ 変法による実験的脳出血作成などすぐれた研究がみられている。その他、加瀬¹⁴⁾は犬を用いて脳動脈結紮を行ない、相沢ら¹⁵⁾は犬の脳動脈に凝血を注入して脳血栓をおこして出血させる方法を試み、島本¹⁶⁾は adrenalin, serotonin または angiotensin II の反覆注射を行なつて脳出血をおこさせ、村上ら¹⁷⁾は家兎に Goldblatt 変法を試み同時に炭末を腎皮質に注入して脳出血を高率におこさせるなどこの方面の研究は枚挙にいとまがない。

現在、生化学的には高血圧症の成因として renin-angiotensin-aldosterone 系が有力視されており、実験的高血圧症の研究は腎性高血圧症を用いた研究がもつとも多い。著者も腎血流障害をおこさせる Goldblatt 法の池田・亀山変法¹⁸⁾にならい、家兎を用いて両側腎動脈を狭窄せしめたところ高率に脳出血をおこすことが判明し所期の目的を達することが出来た。

著者は、この出血脳の代謝状態について病理組織学的検索を行なうとともに糖質代謝系酵素の組織化学的染色を行なつて、脳組織構成成分別の局在性代謝性変化につき正常脳と比較しながら検索をすすめた。

第2章 実験材料および方法

3kg 前後の雄性家兎25羽を使用し、エーテル麻酔

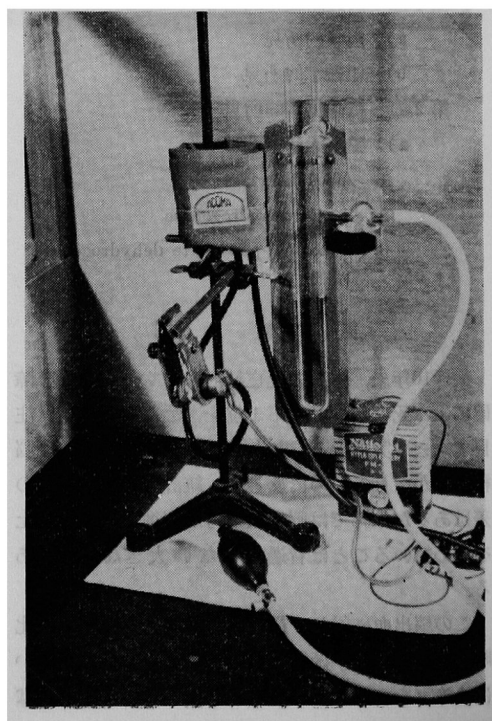
のもとにまず右側において背部より切開を加え腎動脈を露出し腎動脈周囲の結合組織を剝離しこれに予め作成しておいたU形の銀製クリップの内径0.7mm または 0.8mm のものを腎動脈の太さに応じてかけて狭窄し、ついで2ないし3週後に左側を同様にクリップの内径が 0.9mm または 1.0mm のものを用いて狭窄し Goldblatt 型実験家兎 (以後 GB 家兎と略記する) を作成した。

このようにして作成した GB 家兎は毎週2回血圧、血中尿素窒素を測定しながら脳出血発作をおこすまでの平均3ヶ月間飼育観察した。なお、対照群として同大の雄性家兎5羽を同一条件下に飼育した。

実験家兎の血圧測定には頸動脈に切開を加へて観血的に測定する直接法が正確であるが本実験においては実験家兎を比較的長期間生存せしめ、その間血圧を少なくとも毎週2回反復測定するために観血的方法は適当でない。そこで、Recklinghausen の創始といわれている耳翼中心動脈圧測定装置にならい、その耳翼圧抵部を一部改良した非観血的血圧測定装置を試作し使用した (第1図)。血圧測定は早朝空腹時の一定時間に耳翼の同一部位で行なうようにした。

血中残余窒素の測定は尿素窒素測定法の urease 法

第1図 血圧測定装置



を用いた。

脳出血発作をおこした GB 家兎はただちに血液を採取し血中尿素窒素を測定し、全身状態良好な早期に屠殺して脳を剔出し、組織学的ならびに組織化学的検査を行なった。その他の臓器(胃腸、肺、心、肝、腎、副腎など)については肉眼的に出血の有無を調べ組織学的検査を行ない、腎臓では組織化学的検査も行なった。

組織学的検査としては、Hematoxylin-Eosin 染色、van Gieson 染色、Azan 染色および Nissl 染色を行なった。

組織化学的検査としては、組織代謝過程からみて glycogen 回路の phosphorylase, Embden-Meyerhof 経路の lactic dehydrogenase, Warburg-Dickens 回路の glucose-6-phosphate dehydrogenase, TCA 回路の succinic dehydrogenase と malic dehydrogenase および electron transport 系である diphosphopyridine nucleotide diaphorase, さらに磷酸水解酵素である acid phosphatase, alkaline phosphatase と adenosine triphosphatase について染色法により広範囲の検討を試みた。

以下、著者の行なった各酵素の染色方法を列記すると、水解酵素以外のものは剔出脳をただちに -20°C の cryostat の中へ入れ厚さ 10μ の新鮮凍結切片を作成した。

(1) phosphorylase¹⁹⁾

切片をスライドガラスに貼布し、次記の基質液中で 37°C 、60分間 incubate し、50% エタノールをとおり、軽く水洗し、うすいヨード・ヨードカリ液(ルゴール液を10倍にうすめたもの)に3分間反応させ、ヨード・グリセリンに封入して鏡検した。

基質液は

glucose-1-phosphate	50mg
(G-1-P と略す)	
muscle adenylic acid	10mg
aq. dest.	10cc
acetate-acetic acid buffer	10cc
ethanol	5cc
insulin	1drop

の組成で、対照液は基質液から G-1-P をのぞいたものを用いた。

(2) lactic dehydrogenase²⁰⁾ (以下 LD と略す)

切片をスライドガラスに貼布した後、次記の基質液中で 37°C 、40分間 incubate し、軽く水洗後 10% 中性ホルマリン液で約 1 時間固定し、さらに水洗

してグリセリン・ゼリーに封入し鏡検した。

基質液は

0.5M sodium lactate	4ml
0.1M phosphate buffer (pH 7.4)	13ml
nitro-BT	5mg
diphopyridine nucleotide	5mg
(DPN と略す)	
aq. dest.	3ml

の組成で、対照液としては sodium lactate を基質液からのぞいたものを用いた。

(3) glucose-6-phosphate dehydrogenase²¹⁾ (以下 G-6-PD と略す)

切片をスライドガラスに貼布し、次記の基質液中で 37°C 、40分間 incubate し、軽く水洗後 10% 中性ホルマリン液で約 1 時間固定し、さらに水洗してグリセリン・ゼリーに封入し鏡検した。

基質液は

0.006 M glucose-6-phosphate	
(disodium salt)	10ml
0.05 M veronal buffer (pH 7.4)	8ml
nitro-BT	10mg
0.67 M BaCl ₂	2 ml
triphosphopyridine nucleotide	
(TPN と略す)	5 mg

の組成で、対照液としては glucose-6-phosphate をのぞいたものを用いた。

(4) succinic dehydrogenase²²⁾ (以下 SD と略す)

切片をスライドガラスに貼布した後、下記の基質液中に 37°C 、30分間 incubate し、軽く水洗した後 10% 中性ホルマリン液で約 1 時間固定し、さらに水洗してグリセリン・ゼリーに封入し鏡検した。

基質液は

0.2 M sodium succinate	5 ml
0.1M phosphate buffer (pH 7.4)	5 ml
nitro-BT	10mg
Aq. dest.	10ml

の組成で、対照液としては sodium succinate を基質液からのぞいたものを用いた。

(5) malic dehydrogenase²³⁾ (以下 MD と略す)

切片をスライドガラスに貼布し、下記の基質液中に 37°C 、40分間 incubate し、軽く水洗後 10% ホルマリン液で約 1 時間固定し、さらに水洗してグリセリン・ゼリーに封入し鏡検した。

基質液は

1 M sodium malate	5 ml
0.1 M phosphate buffer (pH 7.4)	10ml
nitro-BT	5 mg
DPN	2.5mg
0.1 M KCN	2 ml
0.5 M HCl	5 drops

の組成で、対照液としては sodium malate を基質液からのぞいたものを用いた。

(6) diphosphopyrredine nucleotide diaphorase²⁴⁾
(以下 DPN-diaphorase と略す)

切片をスライドグラスに貼布し、下記の基質液中に 37°C, 20分間 incubate し、軽く水洗後10%中性ホルマリン液で約1時間固定し、さらに水洗してグリセリン・ゼリーに封入して鏡検した。

基質液は

DPN-H	20mg
aq. dest.	6ml
0.1 M phosphate buffer (pH 7.4)	4ml
nitro-BT	5mg

の組成で、対照液としては DPN-H を基質液からのぞいたものを用いた。

(7) acid phosphatase²⁵⁾ (以下 Acp-ase と略す)

剔出した脳を冷中性ホルマリン液 (1%塩化カルシュウム加) で24時間固定し、冷蒸溜水に24時間漬して cryostat 内で 6 μ の凍結切片を作成し次記の基質液中で 37°C, 2時間反応させ、1分間以内の水洗を行ない、1%多硫化アンモン液に5分間反応させて、さらに水洗しグリセリン・ゼリーに封入し鏡検した。

基質液は

0.1 M tris maleate buffer (pH 5.2)	10cc
1.25% β -glycerophosphate	10cc
aq. dest.	10cc
0.2% lead nitrate	20cc

以上を混合し、混合液を pH 5.2 に補正する。対照液は β -glycerophosphate を基質液からのぞいたものを用いた。

(8) alkaline phosphatase²⁶⁾ (以下 Alp-ase と略す)

剔出した脳を冷無水アセトンで12時間固定し、acetone 法にしたがつてパラフィン包埋 (包埋温度 56°C, 包埋時間1時間以内) を行なつた。10 μ の厚さのパラフィン切片とし、スライドグラスに貼布し脱パラフィンは行なわずそのまま次記の基質液中に 37°C, 3時間反応させ、軽く水洗後2%硝酸コバル

ト液に5分間漬し、さらに水洗しキシロール液をとおしバルサム封入し鏡検した。

基質液は

3% β -glycerophosphate	10cc
2% calcium chloride	20cc
10% magnesium chloride	10gtt
barbital sodium	1g

これに蒸溜水を加えて全量 50cc とし、混合液の pH を 9.2 に補正した。対照液は β -glycerophosphate を基質液からのぞいたものを用いた。

(9) adenosine triphosphatase²⁷⁾ (以下 ATP-ase と略す)

剔出した脳を冷中性ホルマリン液 (1%塩化カルシュウム加) で24時間固定し、冷蒸溜水に24時間漬した後 cryostat 内で 10 μ の凍結切片としてスライドグラスに貼布し、下記の基質液中に 37°C, 30分間反応させ軽く水洗し、1%多硫化アンモン液に3分間漬した後、さらに水洗しグリセリン・ゼリーに封入し鏡検した。

基質液は

adenosine triphosphate (sodium salt)	25mg
0.2M tris-maleate buffer (pH 7.2)	20cc
2% lead acetate	3cc
0.1M magnesium chloride	5cc

を混合し、混合液の pH を 7.2 に補正した。対照液は adenosine triphosphate を基質液からのぞいたものを用いた。

第3章 実験成績

第1節 病理組織学的所見

a. 肉眼的所見

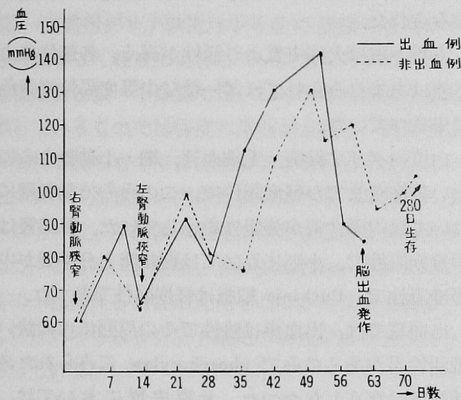
前述の実験方法にもとづいて作成した GB 家兎の脳出血発生率は25例中15例 (60%) の高率を示した。なお、25例中3例 (12%) は早期死亡例で血中尿素窒素の増量をみたので尿毒症症例として、脳出血発生例から除外した。脳出血の発生部位は最も大きい出血のある部位を示標としてみると、大脳皮質にあるものが全脳出血発生例15例中9例 (60%) で、皮質下核にある15例中6例 (40%) より多く、脳室内出血を伴うものが15例中7例 (47%) の多きを占めた。

同時に検索した他臓器の出血発生率をみると、胃腸出血がもつとも多く15例中14例 (93%)、肺出血15例中9例 (60%)、肝出血15例中6例 (40%) と副腎出血15例中6例 (40%) の順であつた。

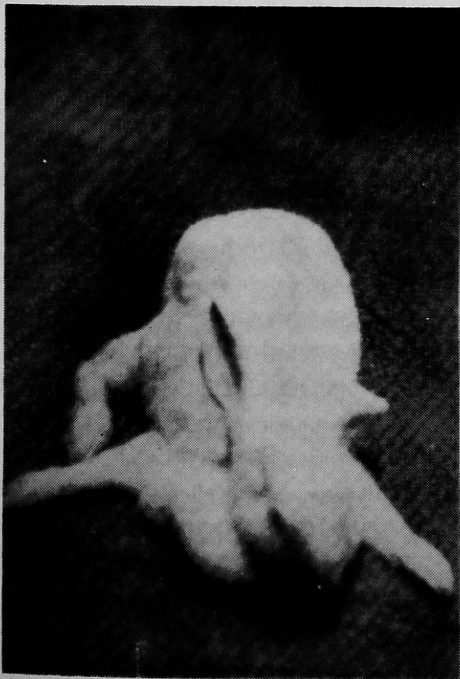
ここで、脳出血をおこした GB 家兎の 1 例について、初回腎動脈狭窄後の経過を示すと第 2 図のごとくで、血圧は術前の 60mmHg に比し 140mmHg と 2 倍以上の高血圧をきたした。

この間の血中尿素窒素値は術前が 17mg/dl であつたがその後も終始 20~22mg/dl の間の変動を示し正常範囲内にあり尿毒症を疑わしめる所見はなかつた。この例において、幸いに脳出血発作を全経過にわたり詳細に観察しえたのであるが、発作時の様

第 2 図 出血例と非出血例の血圧の経過の比較



第 3 図 第 2 図の出血例が右片麻痺をおこしたところ。



相は顔面、頸および四肢の痙攣発作にはじまり、次第に眼球振盪と身体の平衡障害を伴うようになり、この発作は間歇的におこりしかも次第にその休止期が短縮してゆき、徐々に右側弛緩性片麻痺へ移行した (第 3 図)。麻痺発生時の呼吸はほぼ正常で、血圧は 70mmHg、血中尿素窒素値は 23mg/dl であつた。暫時観察後屠殺して剔出脳をみると左皮質下核部にかかなり大きい出血巣をみとめれ (第 4 図)。その他、大脳皮質に散在性に点状出血があり、他臓器では胃腸、肺に点状出血をみとめた。他の脳出血例においても、出血巣付近には点状出血を必ず合併しており、また、髄膜出血や脳幹部の点状出血をみる例もあつた。

b. 組織学的所見

GB 家兎の脳出血発生例において、屠殺後剔出した脳を 1 部出血巣を含むように切り出し、アルコール固定後前述の Hematoxylin-Eosin 染色 (以下 H-E 染色と略す) その他の染色を行ない光学顕微鏡的観察を行なつた。

各々の症例によつてその大きさおよび性状を異にするが単発性の主出血巣をみとめ、主としてその周囲に細・小動脈を中心とする円形の出血すなわち球状出血をみたほか、特異的所見として動脈とくに

第 4 図 第 3 図の家兎の剔出脳 (前額断)

左尾状核近傍に出血巣 (矢印) がみられる。



200 μ 以下の細・小動脈の内膜下にフィブリン様物質が部分的に沈着している軽度の変化から、さらに内弾性板が断裂して血管壁の正常構造の乱れているもの、血管壁が肥厚し全体が均等な構造になっているもの、血管壁の肥厚のため内腔が狭小化しているもの（第5図）、フィブリン様物質で内腔が完全に閉塞したもの（第6図）、動脈壁の1部が動脈瘤様に拡張しているもの、さらにその部が破綻し出血している像のみられるもの（第7図）などがあつた。また、前述の球状出血は出血巣の周囲に多くみられる傾向があつた（第8、9図）。

神経細胞をみると、Nissl染色で核が縮少しpicnosis様で胞体も萎縮性のものがあり、H-E染色で核が過染性で胞体、突起ともにエオジンに濃染し萎縮性の細胞が散見された（第10図）。

腎動脈を狭窄した腎臓では、最初の手術側である右側腎は皮質の大部分が壊死に陥っており、多数の石灰化がみられたが、2回目の手術側である左側腎には、少数例に小動脈壁へのフィブリン様物質の沈着と多数例に尿管管の鬱滞像がみられた以外には糸球体などに著明な変化はみとみられなかつた（第11図）。

第2節 組織化学的所見

a. 脱水素酵素系

1. phosphorylase

正常家兎の本酵素の脳内分布は、大脳皮質においては神経細胞よりも細胞間の網状構造すなわちneuropilの活性が高く帯褐色に染まり、核の周辺部のperikaryonは軽度陽性で褐色を呈していた。核は陰性であつた。

皮質下核は大脳皮質より活性が高く、尾状核とアンモン角がとくに強陽性を示した。

白質内グリア細胞、毛細血管が中等度陽性で帯褐色に染まり、細・小動脈からさらに太い動脈まで中膜の部分が軽度陽性であつた。脈絡叢は陰性で、小脳では分子層と顆粒層が中等度陽性で、Purkinje細胞は軽度陽性であつた。

出血脳において、本酵素の分布状態をみると、出血巣は陰性でその周辺に色々の大きさの青色顆粒からなる巾の狭い高活性帯があつた（第12図）。大脳皮質においては、その構成成分の酵素活性に変化がみられなかつたが皮質下核の神経細胞胞体の軽度活性の上昇をみた。白質内グリア細胞はかなり活性が上昇しており（第13図）、毛細血管の活性も軽度上昇していた。細・小動脈をみると、正常血

管に比し血管壁の肥厚したものではその部の活性がかなり上昇しており（第14図）、これに対し血管構造の乱れたものでは活性の低下ないし消失をみた。

2. lactic dehydrogenase

正常家兎における本酵素の脳内分布は、大脳皮質においてはいづれの部位も軽度陽性で淡青色に染まっているが皮質各層に多少とも活性に差があり、第1層ついで第3層が強く他は深部にゆくほど活性が低下していた。核は陰性で、核の周囲であるperikaryonとneuropilの両方が軽度陽性を示し、とくにperikaryonに多いが中等度陽性の顆核状の小体がみられた。

皮質下核は大脳皮質より活性が高く、各部位による差はあまりみられずほぼ一様な中等度陽性で青色に染まっていた。

白質内グリア細胞、毛細血管、細・小動脈さらに太い動脈壁までが軽度陽性で、このうちで動脈壁においては内弾性板が強陽性を示していた。脈絡叢は中等度陽性で、小脳においては顆粒層と分子層が中等度陽性で、Purkinje細胞は軽度陽性であつた。

出血脳では、出血巣は陰性でその周囲に巾の狭い低活性帯があるのみでphosphorylaseにみられた高活性帯は存在しなかつた。大脳皮質においては、perikaryonとneuropilの活性が上昇し中等度陽性となり青色に染まっており、皮質下核においても、とくに尾状核と被殻部においてかなりの活性の上昇がみられた（第15図）。

白質内グリア細胞、毛細血管では軽度に活性が上昇しており、細・小動脈で血管壁の肥厚したのもも軽度に活性が上昇していた。同時に血管壁の内弾性板の活性も上昇していた（第16図）。おなじ細・小動脈でも血管構造の乱れたものでは活性は低下ないし消失していた（第17図）。

3. glucose-6-phosphate dehydrogenase

正常家兎の本酵素の脳内分布は、大脳皮質においてはいづれも軽度陽性で淡青色に染まり、第1層ついで第3層が他の部に比し活性が高かつた。核は陰性で、perikaryon、neuropilともに軽度陽性であつたがneuropilの活性の方がやや低いようであつた。また、perikaryonとneuropilとの両方に一様に強陽性の青色顆粒がみられた。皮質下核では、尾状核、被殻部および視床の1部が中等度陽性で青色に染まり、他の部は大脳皮質と同じく軽度陽性を呈した。白質内グリア細胞、毛細血管、細・小動脈からさらに太い動脈壁まで軽度陽性であつたが動脈壁の内弾

性板は中等度陽性で LD と同じ所見を呈していた。

脈絡叢も中等度陽性で、小脳においては顆粒層および分子層はともに中等度陽性であり、Purkinje 細胞は軽度陽性を示した。

出血脳においては、出血巣は陰性でその周囲に先づ巾の狭い低活性帯ついでやはり巾の狭い高活性帯がみられた (第 18 図)。大脳皮質では、perikaryon に軽度活性の上昇がみられたが neuropil には全般にあまり活性の変化がみられなかった。皮質下核では、尾状核、被殻部などに中等度の活性の上昇があり、とくに perikaryon の方に明瞭であつた (第 19 図)。白質内グリア細胞は中等度の活性の上昇がみられたがごく軽度上昇していたところもあつた。毛細血管と細・小動脈では、LD 同様に血管壁が肥厚しているものでは軽度に活性が上昇し、血管構造の乱れているものでは活性が低下ないし消失していた。また、血管壁の内弾性板の活性も LD 同様に上昇していた。脈絡叢の活性は中等度上昇し強陽性を呈し、さらに、前述の、phosphorylase, LD にはともに小脳に何ら活性の変化をみなかったが本酵素では白質にみられるグリア細胞の活性があきらかに上昇していた。

4. succinic dehydrogenase

正常家兎の本酵素の脳内分布は、大脳皮質においては全般に軽度陽性で第 3 層ついで第 1 層が強く染まり、他は深層にゆくにしたがって弱く染まっていた (第 20 図)。核は陰性で、perikaryon は細かい青紫色顆粒状に染まっており、neuropil も同程度の活性であるが顆粒がむしろ大きいようであつた。皮質下核においては、尾状核、被殻部および視床の 1 部が中等度陽性を呈し、青紫色に染まっていた。白質内グリア細胞は軽度陽性で毛細血管は陰性であつた。細・小動脈とさらに太い動脈壁も軽度陽性で淡紫色に染まっており、脈絡叢は中等度陽性で、小脳においては、分子層、顆粒層 および Purkinje 細胞ともに中等度陽性であつた。

出血脳では、出血巣は陰性で、その周囲にやや巾の広い低活性帯があり、高活性帯はまったくみられなかった。大脳皮質では、各層ともに perikaryon と neuropil の両方の活性が低下し、青紫色の顆粒はその数は減少し、染色性も変化して赤褐色になっていた。皮質下核では、被殻部と視床の活性が低下していた (第 21 図)。白質内グリア細胞の活性も全般的にむしろ低下していた。細・小動脈は血管壁が肥厚しているものは多少とも活性が上昇しており、

血管構造の乱れているものは陰性化していた (第 22 図)。脈絡叢は活性が軽度に低下し、小脳においては各層ともに殆んどその活性に変化がみられなかった (第 23 図)。

5. malic dehydrogenase

正常家兎の本酵素の脳内分布は、大脳皮質においては前述の他の酵素とことなり深層ほど強く染まり中等度陽性で他は軽度陽性を呈していた。核は陰性で perikaryon, neuropil とともにほとんど同程度陽性であつたが神経細胞体の輪廓が明瞭で perikaryon の活性の強いところもある (第 24 図)。また、perikaryon, neuropil とともに赤紫色の顆粒状構造がみられた。皮質下核では、尾状核、被殻部および視床の一部が中等度陽性であつた。白質内グリア細胞、毛細血管、細・小動脈から太い動脈壁にいたるまですべてが軽度陽性を呈していた。脈絡叢は中等度陽性で、小脳においては分子層と顆粒層が中等度陽性であり Purkinje 細胞は軽度陽性であつた。

出血脳では、出血巣は陰性で、その周囲にやや巾の広い低活性帯が存在し、LD, SD 同様に高活性帯は存在しなかった。大脳皮質においては perikaryon と neuropil の活性はともに低下しており (第 25 図)、皮質下核においても被殻部、視床などの活性の低下が perikaryon, neuropil とともにみられた。白質内グリア細胞の活性は軽度に低下していたが毛細血管、脈絡叢および血管壁が肥厚している細・小動脈は軽度に活性が上昇し、血管構造の乱れている細・小動脈では陰性化していた。また、小脳において皮質各層の活性が全般的に低下していた。

6. DPN-diaphorase

正常家兎の本酵素の脳内分布は、大脳皮質においては第 1 層が強陽性で濃青色に染まり以下深層にゆくにしたがって次第に活性は弱くなっていた。核は陰性で、神経細胞体は大小の青色顆粒状に染まり、びまん性にも淡青色に染まっていた。neuropil は軽度陽性で淡青色に染まり神経細胞体は明瞭に区別された。皮質下核では尾状核、被殻部および視床が一樣に中等度陽性で青色に染まり神経細胞体も明瞭にみられた。白質内グリア細胞は軽度陽性で、毛細血管、細・小動脈からさらに太い動脈壁まで中等度陽性を呈していた。

脈絡叢も中等度陽性で、小脳においては分子層、顆粒層と Purkinje 細胞はともに中等度陽性で、白質内グリア細胞は軽度陽性であつた。

出血脳では、出血巣は陰性でそれに接して巾の狭

い低活性帯があり、さらにその外側に巾の狭い高活性帯があり phosphorylase, G-6-PD とともに早期に高活性帯がみとめられた。大脳皮質では神経細胞体の活性はさらに上昇しており、neuropil の活性も軽度上昇していた(第26図)。皮質下核でも大脳皮質と同様に活性の上昇をみたがとくに被殻と視床の一部において著しい上昇を示していた。白質内グリア細胞は軽度ないし中等度の活性の上昇がみられた(第27図)、毛細血管にも中等度の活性の上昇がみられた。細・小動脈では、血管壁の肥厚のあるものでかなり活性が上昇しており(第28図)、血管構造の乱れているものでは活性は低下ないし消失していた。

脈絡叢の活性は強度に上昇しており(第29図)、小脳においても、皮質各層と白質のグリア細胞がともに中等度に活性の上昇をみた。

b. 磷酸水解酵素系

1. acid phosphatase

正常家兎の大脳皮質および皮質下核においては、多くの神経細胞の胞体内に暗褐色のほぼ球形をなす20~30ヶの顆粒状をなす小体がみられた。ただし、顆粒数は細胞の大きさにより大きな細胞は多く、大きさも大きな細胞ほど大きい傾向を示していた。核は陰性であつた(第30図)。神経細胞内ではこの小体は核の周囲と突起部さらに軸索突起内にも存在していた。白質内グリア細胞では、この小体は数も5~10ヶの間で少なく、大きさも神経細胞にみられるものよりも小さくみえた。小脳では、Purkinje 細胞に多数の大きさの大きい顆粒がみとめられた。その他の細・小動脈、毛細血管などはことごとく陰性であつた。

出血脳においては、出血巣は陰性でその周辺に高活性帯はみられなかつた。大脳皮質と皮質下核の神経細胞の顆粒はその暗色調が減少し淡褐色となり、顆粒数も著明に減少し、著しい活性の低下を示した(第31図)。白質内グリア細胞の顆粒も減少し、ほとんど顆粒としてみとめられない場合が多かつた。小脳においても Purkinje 細胞の顆粒の減少、色調の低下が中等度にとめられた。

2. alkaline phosphatase

正常家兎の大脳皮質と皮質下核では、neuropil に弱い活性がびまん性にみられ、大脳皮質では深層にゆくにしたがって活性が次第に弱くなつていた。神経細胞体とグリア細胞の形はまつたくみられないで、毛細血管と細・小動脈からさらに太い動脈壁の内膜

が強陽性で黒色に染まつていた(第32図)。白質内グリア細胞は陰性で、脈絡叢は中等度陽性を呈していた。小脳においては分子層、顆粒層、Purkinje 細胞ともにびまん性に弱い活性がみとめられた。

出血脳においては、いづれの部位でも毛細血管および細・小動脈の活性に著明に低下しており、血管構造の乱れた細・小動脈では、その活性は消失していた(第33図)。しかし、一部では活性の低下した血管周囲において逆に活性が上昇しているところも少数例にみられた。出血巣は陰性でその周辺に高活性帯はみられないで全般的に neuropil の活性がわずかに上昇していた。脈絡叢の活性は軽度低下していた。

3. adenosine triphosphatase

正常家兎の大脳皮質および皮質下核では、核は陰性で、perikaryon は軽度陽性で淡黒色に染まつており、neuropil は中等度陽性を示していた。白質内グリア細胞は一部のもので細胞の外周をとりかこむように淡く染まつているものがあつたが全般的にごく軽度の活性をみとめた。毛細血管は Alp-ase と同様に強陽性であり、細・小動脈からさらに太い動脈壁の内膜が中等度陽性を呈していた。脈絡叢は軽度陽性であり、小脳においては Purkinje 細胞は中等度陽性で、分子層と顆粒層はともに軽度陽性であつた。

出血脳においては、大脳皮質の神経細胞の活性はあまり変化がなかつたが neuropil の活性は上昇しており、皮質下核においては神経細胞の活性が一部においてむしろ上昇しているのがみられた(第34図)。白質内グリア細胞の活性に変化はなく、毛細血管と細・小動脈壁の活性は著明に低下しており、血管構造の乱れた細・小動脈ではその活性は消失していた(第35図)。出血巣は陰性でその周辺に高活性帯はみられなかつた。小脳においては各層ともに活性にあまり変化がなかつた。

第4章 総 括

実験動物は3kg 前後の雄性家兎25羽を使用した。これに Goldblatt 変法による両側腎動脈狭窄術を施行し、実験的腎性高血圧家兎を作成した。この内、脳出血発作発生病例は15例で60%を示した。他の3例に前者より早期に同様の発作を起したものがあつたが血中尿酸窒素量が高く、これらは尿毒症症例として除外した。脳出血の発生を部位別にみると、大脳皮質→尾状核→被殻→視床の順序であつた。

これらの脳出血発作例は、組織学的にみると必ず球状出血を伴っており、出血巣周囲に多くみられる傾向があった。また、50~200 μ 径の細・小動脈をみると、fibrin 様物質が内膜下に沈着している軽度の変化から血管壁全体がその血管構造を失なつて硝子様変性のごとくみえる高度の変化までみられ、いわゆる fibrinoid necrosis が多数存在していた。また、連続切片標本を作つてみると、細・小動脈壁の内弾性板が破綻し、その部が動脈瘤様に膨隆して破れ出血を起している像を3例にみとめた。細・小動脈よりも太い動脈壁にはいわゆる fibrinoid necrosis はみられなかつた。

神経細胞では、限局性にまたは散在性に H-E 染色で過染性を示し、Nissl 染色で核、胞体の萎縮および Nissl 小体の不規則な配列などの変化をみるいわゆる Spielmeyer のいう ischämische Veränderung の変化を多数例にみとめた。

以上の組織学的所見と対比しつつ、主として解糖系に属する6つの脱水素酵素と3つの水解酵素の組織化学的染色を行ない、これらの酵素の正常家兎の脳における分布と出血脳における分布の変化を検討し、脳出血のさいの局所的脳代謝を研究した。その結果、glycogen 回路の phosphorylase は正常家兎の大脳皮質において neuropil が中等度陽性で、皮質下核の neuropil の方がそれよりやや高活性を示したが出血脳ではこれら neuropil の活性がさらに上昇していた。白質内グリア細胞、毛細血管についても、正常脳は中等度陽性を示したが出血脳では neuropil 同様に活性がさらに上昇していた。出血脳における特徴的所見としては、出血巣ならびに球状出血の周辺に高活性帯が存在していたことである。fibrinoid necrosis を起していると考えられる細・小動脈壁の活性の上昇も明瞭であつた。

Embden-Meyerhof 経路の LD は、正常家兎の大脳皮質では perikaryon と neuropil がともに中等度陽性で顆粒状に染まり、皮質下核では大脳皮質よりもさらに高活性であつた。出血脳では正常脳よりもさらに活性が perikaryon, neuropil ともに上昇していた。

白質内グリア細胞、毛細血管ならびに細・小動脈壁は正常脳で軽度陽性であつたがただ、動脈壁の内弾性板のみは強陽性を呈していた。出血脳では、これらの各部位の活性はさらに上昇していた。出血脳では脈絡叢の活性も上昇していた。出血脳の特徴的所見は、本酵素も phosphorylase と同様にほとん

どの部位で酵素活性の上昇をみたが細・小動脈壁において fibrinoid necrosis を起していると考えられたもので内弾性板の活性が低下ないし消失していた例がかなり存在したことである。また、出血巣周辺には高活性帯は本酵素には存在しなかつた。

Warburg-Dickens 回路の G-6-PD は、正常家兎の大脳皮質では perikaryon が弱陽性で neuropil より活性が高く顆粒状に染まっていたが皮質下核では大脳皮質よりむしろ活性が高かつた。出血脳では、perikaryon の活性が上昇し中等度陽性を示していたが neuropil の活性はあまり変化がなかつた。白質内グリア細胞、毛細血管および細・小動脈壁は正常脳では軽度陽性で、動脈壁の内弾性板が中等度陽性であつた。出血脳では、これら各部位の活性は軽度上昇し、この中で白質内グリア細胞はその活性がかなり上昇し強陽性を示した。脈絡叢の活性も上昇していた。出血脳における本酵素の特徴的所見は前2者と同様にほとんどの部位の活性が上昇していたのであるが phosphorylase と同様に出血巣の周辺に高活性帯をみとめたことと、LD と同様に fibrinoid necrosis を起していると考えられた細・小動脈壁の内弾性板の活性の低下ないし消失である。

TCA 回路の SD は、正常家兎の大脳皮質では、perikaryon と neuropil とがともに中等度陽性で顆粒状を呈していたが、皮質下核では前述の酵素とことなり大脳皮質と同程度の活性であつた。出血脳では、大脳皮質、皮質下核ともに perikaryon と neuropil の活性がともにかなり低下していた。白質内グリア細胞と細・小動脈は正常脳で軽度陽性で、出血脳では、その活性は低下ないし消失していたが一部細・小動脈壁の活性の軽度上昇をみるものもあつた。脈絡叢の活性も低下していた。出血脳の本酵素の特徴的所見は、今までの嫌気性解糖系酵素活性が全般的に上昇していたのに反し、むしろ活性が全般的に低下していたことである。

TCA 回路の MD は、正常家兎の大脳皮質と皮質下核ともに、perikaryon と neuropil が軽度陽性で顆粒状に染まり、他の酵素とことなり大脳皮質においては深層ほど活性が高かつた。出血脳では、大脳皮質、皮質下核ともに本酵素活性は SD 同様に低下していた。白質内グリア細胞、毛細血管および細・小動脈は正常脳で軽度陽性で、出血脳では白質内グリア細胞の活性はむしろ低下していたが毛細血管、細・小動脈の活性は上昇していた。脈絡叢の活性も上昇していた。出血脳の本酵素の特徴的所見は、神

経細胞、グリア細胞などはSDと同様にその活性の低下を示し、毛細血管、細・小動脈や脈絡叢は嫌気性解糖系酵素のごとく活性の上昇を来していた点である。

水素イオン伝達系のDPN-diaphoraseは、正常家兎の大脳皮質では、神経細胞体とneuropilが軽度陽性で顆粒状に染まっていた。皮質下核は大脳皮質より高活性を呈していた。出血脳では、大脳皮質、皮質下核ともに神経細胞体の活性が著明に上昇し、neuropilは軽度上昇していた。白質内グリア細胞は正常脳で軽度陽性であつたが出血脳では著明に活性が上昇し強陽性であつた。毛細血管、細・小動脈および脈絡叢は正常脳で中等度陽性を示したが出血脳では強陽性を呈している。

出血脳の本酵素の特徴的所見は、ほとんどすべての部位が著明に活性の上昇をみとめたがさらに、phosphorylase, G-6-PD 同様に出血巣の周辺に高活性帯をみとめたことと小脳各部位の活性が中等度上昇していた点にある。

水解酵素のAcp-aseは、正常家兎の大脳皮質と皮質下核では細胞の大きさによつて異なるが、相当数の暗褐色の顆粒として神経細胞体とその軸索突起の中やグリア細胞にその活性がみとめられた。出血脳では、大脳皮質、皮質下核ともに顆粒の色調と顆粒数が著明に減少し、その活性はあきらかに低下していた。白質内グリア細胞は、正常脳で神経細胞よりかなり少ない顆粒数と淡い色調のAcp-ase活性を有していたが出血脳では顆粒数、色調ともにさらに減少し、グリア細胞としての存在が判然としなくなっていた。したがつて、出血脳の本酵素の特徴的所見は神経細胞体内のAcp-ase陽性顆粒の著明な減少である。

水解酵素のAlp-aseは、正常家兎の大脳皮質、皮質下核および白質のいずれの部位においても毛細血管と細・小動脈壁は強陽性であつたが出血脳ではいずれの部位においても、これらの活性は著明に低下ないし消失していた。脈絡叢の活性も正常脳で中等度陽性であつたが出血脳では低下ないし消失していた。すなわち、出血脳の本酵素の特徴的所見は毛細血管、細・小動脈壁および脈絡叢の著明な活性の低下である。おなじく水解酵素のATP-aseは、正常家兎の大脳皮質、皮質下核の神経細胞で軽度陽性であつたが出血脳では皮質下核の1部のもので、あきらかに活性が上昇していたがむしろneuropilの活性上昇の方が目立つた。大脳皮質、皮質下核お

よび白質の毛細血管と細・小動脈壁の活性は正常脳で強ないし中等度陽性であつたが出血脳では、Alp-ase 同様に著明に低下していた。したがつて、出血脳の本酵素の特徴的所見としては神経細胞の1部の変化と、Alp-ase 同様、血管壁の活性の低下である。ここで、本論文の主旨と多少趣きを異にするため、前章の組織化学的所見においては触れなかつたのであるが、本実験で高血圧家兎作成の手段である腎動脈狭窄術を施行した腎臓の組織化学的所見につき、G-6-PD, SD, DPN-diaphorase, Acp-, Alp-, とATP-ase と6つの酵素について、正常腎のそれと比較検討してみたのでここに附記したい。このような報告は現在までに見当たらないのであえて述べることにした次第である。まづ、G-6-PDは、正常腎では糸球体が弱陽性で、尿細管が中等度陽性、そのうち、主部が強陽性であつたが腎動脈を狭窄した腎臓では、尿細管各部の活性が軽度上昇していた(第36図)。SDは、正常腎では糸球体が陰性で、尿細管は近位部が強度、主部が中等度、遠位部が軽度陽性であつたが腎動脈を狭窄した腎臓では、尿細管各部ともに著明に活性が低下していた(第37図)。DPN-diaphoraseは、正常腎では糸球体が中等度陽性で、尿細管も近位部、主部、遠位部ともに中等度陽性であつたが腎動脈を狭窄した腎臓では、糸球体活性はむしろ低下しており、尿細管は各部ともに著明に活性が上昇していた(第38図)。Acp-aseは、正常腎では糸球体が陰性で、尿細管は中等度ないし強陽性を示していたが腎動脈を狭窄した腎臓では、尿細管活性が中等度低下していた。Alp-aseは、正常腎では糸球体が強度陽性で、尿細管は各部ともに軽度陽性であつたが腎動脈を狭窄した腎臓では、糸球体の活性がかなり低下していたが尿細管活性にはあまり変化がみとめられなかつた(第39, 40図)。

ATP-aseは、正常腎では糸球体、尿細管各部ともに中等度陽性であつたが腎動脈を狭窄した腎臓では両者ともにあきらかに活性が低下していた(第41図)。

第5章 考 按

脳がその生理的機能を正常に保持するには、その代謝の基質を大部分糖質から供給されていることは衆知の事実である。また、脳組織が解糖作用を非常に盛んに営んでいることも Warburg の生化学的実験事実よりみとめられている通りであつて、Himwich ら²⁰⁾ はイヌのインシュリン低血糖の実験で、

脳および骨格筋の循環動静脈血よりグルコース消費量と酸素消費量を測定して、脳では血糖値がある値以下にさがると両者が著明に低下するのに対し、骨格筋ではグルコース消費量は著明に低下しているにもかかわらず酸素消費量の方はあまり低下していないといい、骨格筋ではグルコース以外のものも酸化しうが脳は糖質以外の酸化しうる基質をもたないためだと云っているが脳における糖質代謝の重要性を如実に示している例である。脳における糖質代謝経路は、他の臓器におけるそれと同じで、Embden-Meyerhof の経路→TCA 回路を代謝している間に $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ に完全に分解されるのである。一方、Warburg-Dickens 回路は TPN-H 産生系であると同時に核酸合成のもとになる ribose の産生系でもあり重要な経路の一つである。Dickens²⁸⁾と Glock³⁰⁾によると、脳組織の Warburg-Dickens 回路は肝臓の 1/4 程度の活性を有し、TPN 量も少なく酸化にとつては重要な役割をしていないとしている。最近、Hotta³¹⁾は TPNH が glutation の還元に関係していることを証明し、さらに Koza-wa³²⁾は Warburg-Dickens 回路はある条件下におかれると働きますものであるといい、脳においても、ある条件のもとでは重要な役割を果たす補助機構として働いているかも知れないので重要な回路である。

生化学的に、脳の homogenate について糖質代謝系の酵素活性を調べたものに Lowry ら³³⁾³⁴⁾³⁵⁾と Bücher³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾の研究が知られている。そして、各種の脳神経疾患のさいの脳組織の酵素活性の変動について数多くの報告がなされて来ている。この生化学的方法は脳の構成成分を全部一緒にした homogenate についての研究であり、脳の局所的なさらに細かく細胞単位の酵素活性とは一律に論じ得ない。このような脳の局所的な糖質代謝系酵素の分布を調べたものに、Scharrer³⁹⁾の chemoarchitectonics の概念にはじまる Friede⁴⁰⁾、Ortmann⁴¹⁾および清水⁴²⁾などの各種の動物についての詳細な報告がある。そして、組織化学的染色方法を用いて正常部位との比較を行ないながら、低血糖や低血圧のさいの脳組織、電気破壊巣、脳浮腫、脳外傷および脳腫瘍などの脳組織について酵素活性の変動からその病態を理解しようという研究が数多くなされて来ている。脳出血時の脳組織については、わづかに本邦の老人死亡例について塚越⁶⁾が Acp-ase、Alp-ase と lipase に関する報告を行なっているにすぎない。そ

こで、著者は実験的脳出血家兎の脳組織について正常家兎の脳組織の酵素活性と比較しながら、糖質代謝に関する脱水素酵素系と水解酵素系の酵素につき主として出血を起し易い部位である大脳皮質、皮質下核および白質とその周辺部をえらび、これら各部におけるそれぞれの酵素の局在性とその量的変動について検討してみた。あわせて、実験的高血圧作成のために行なつた腎動脈を狭窄した腎臓についても正常の腎臓と比較しながら酵素活性の変動を調べた。その結果、組織学的には、細・小動脈にみられた変化は Scholz²⁾、松岡⁴⁾らののべている Angi-onekrose od. Hyalinose に一致するものであり、名称としては Pickering⁴³⁾が名づけた fibrinoid necrosis がもつともふさわしいと考えられた。この fibrinoid necrosis (以下 F.N. と略す)の所見については、Fahr, Klemperer & Otani や Schürmann & MacMahon らが詳細にのべているがこれを池田・藤井⁴⁴⁾が簡潔に要約している。すなわち (1) 細・小動脈壁内に fibrin 様物質の存在すること、(2) 中膜筋線維の構造が消失し、核崩壊、赤血球の壁内侵入、細・小動脈壁の動脈瘤様拡張および内膜炎像がみられる、ということであるが著者もこれらにつきいろいろの程度の変化を観察しえた。その他、組織学的にはなんら新しい知見は得られなかつたが組織化学的にはいろいろな知見がえられた。これらに対し、脳組織構成成分別に従来の文献と比較しつつ以下考察を加えてみたい。

(1) 神経細胞について

phosphorylase は岡田⁴⁵⁾のラッテ、マウスおよび家兎の脳内分布についての報告によると神経細胞体は軽度陽性でグリコーゲンの分布と大体一致し SD 分布とも一致していたという。著者も正常家兎脳で、補助的に PAS 染色および Best-Carmin 染色を行なつてみたが大体グリコーゲン分布と一致するようであつた。しかし、SD 分布については毛細血管などにおいて異なつた所見を呈し、神経細胞より neuropil の方が強い活性を示した。出血脳の神経細胞においては、phosphorylase はあまりその活性に変化を示さなかつた。

LD については、松並⁴¹⁾のラッテ脳について報告があり、正常家兎脳において著者のえた所見と大体一致している。出血脳の神経細胞では perikaryon の活性があきらかに軽度上昇している。LD は嫌氣的代謝のさかんな部位で強い活性をしめし、LD 活性の高い部位でしかも SD 活性が低下しておれば

組織の呼吸作用は抑制されているのであり、出血脳の神経細胞では次にのべるように SD 活性が低下しており呼吸作用の抑制があると考えられる。

SD については数多くの研究がなされてきてあり、Friede⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾ はモルモット、猫および人の脳の SD を調べ、その定量値と局在部位と血管分布度に相関関係があることを指摘している。清水と森川⁽⁴⁹⁾ もネズミ、ラッテ、モルモットおよび家兎の脳内分布について報告している。著者の得た正常家兎脳の所見は清水と森川の報告と大体一致していた。出血脳の神経細胞では SD 活性は中等度低下しており、顆粒の減少、膨大などの変化をみとめた。この顆粒は、nitro-BT の還元による diformazan の沈着であつて、Novikoff⁽⁵⁰⁾、Himwich⁽²⁸⁾、Schiebler⁽⁵¹⁾ らによると SD は大部分 mitochondria に存在し、組織の機能と代謝活動に比例して消長するとのべている。したがつて、出血脳では、前述したように LD 活性は上昇しており、Lactate→Pyruvate→呼吸系へとつながるところの代謝機能はかなりその働きが低下しているとみてよい。

G-6-PD については、阿部⁽⁵²⁾ によるラット脳の脳内分布について報告がある。

著者の正常家兎脳でえた所見も大体阿部の報告と一致していた。出血脳の神経細胞では perikaryon の活性が上昇しており、とくに皮質下核においてあきらかであつた。山田、島園⁽⁵³⁾ によると G-6-PD の化学的定量の結果は mitochondria に 10%，上清内に 90% 存在していたといい、mitochondria 内にも存在しているようである。本酵素の機能は TPNH の産生と核酸合成のもとである ribose の産生に関係がある。したがつて、出血脳の神経細胞では、補助機構と考えられている Warburg-Dickens 回路における代謝が亢進しているものと考えられる。

MD については、清水ら⁽²⁰⁾ のラット脳の脳内分布についての報告があり、MD は LD と殆んど同じような局在を示すといい、Farbar ら⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾ は DPN-diaphorase を証明する場合に、基質として sodium malate を用いようが sodium lactate を用いようが基質特異性のある所見はえられなかつたといつてゐる。これに反して、Nachlas らはあきらかに活性の強度に差があるという。著者の正常家兎でえた所見でも活性の強度に差があり、出血脳の神経細胞では MD 活性はあきらかに低下しており、LD 活性は逆にあきらかに上昇しているところからみても基質特異性がうかがえるようである。

DPN-diaphorase については Novikoff ら⁽⁵⁰⁾ のラット脳についての報告があり、著者の正常家兎脳の脳内分布についてもほぼ同様の結果をえた。出血脳の神経細胞では活性がかなり上昇しており、さらに顆粒の染色性、大きさに変化が起つており、これは mitochondria に局在している DPN⇌DPNH 系の活動が神経細胞内において活発であることをしめしている。

Acp-ase については、ラット脳を用いて wolf ら⁽⁵⁷⁾、Naidoo & Pratt⁽⁵⁸⁾、Anderson ら⁽⁵⁹⁾ の詳細な報告があるが家兎についての報告はみあたらないようである。神経細胞の Acp-ase 活性は脳組織代謝の活発な時期には増加し、組織の変性、壊死の際には減弱または消失するというように神経細胞機能と密接な関係があると云われている。そして、これら Acp-ase が神経細胞内の小器官の一種である lysosome⁽⁶⁰⁾ の中に主として存在することは生化学的にもまた電子顕微鏡的にもみとめられてきている。出血脳の神経細胞では、Acp-ase 陽性顆粒は著明にその数が減り、色調も変化しており、神経細胞機能はかなり低下していると考えられた。神経細胞の Alp-ase と ATP-ase はあまり有意義な所見がないので省略する。

(2) neuropil について

Friede によれば、neuropil とは細胞間の網状構造で、シナプシス、樹状突起、軸索突起などからなる構造を云つており、単一構造でないでその代謝を厳密に論ずることは避けたい。以下 neuropil を全体としてながめてみると、

phosphorylase については、正常家兎脳で 岡田⁽⁴⁵⁾ は neuropil が強い活性を示すことを指摘しており、著者も神経細胞よりも強い活性をみとめている。出血脳では、軽度に活性が上昇しており、これは PAS 染色および Best-Carmim 染色の結果と一致する所見であり、glycogen 代謝がさかんなことを示している。

LD は正常家兎脳では、松並⁽⁴⁶⁾ がラット脳でしめた所見とはほぼ一致している。出血脳では neuropil の活性が上昇しており、一方 SD の活性は低下しているところから神経細胞と同様に Lactate→Pyruvate をへて TCA 回路の呼吸系への代謝は障害されていることがわかる。G-6-PD については、正常家兎脳では阿部⁽⁵²⁾ のラット脳での neuropil の所見と同様である。出血脳では、neuropil の活性にほとんど変化がみられず、神経細胞とはその態度を異にして

いた。

MD は、出血脳で neuropil の活性が低下しており、逆に LD 活性は上昇しているので神経細胞における所見と同じく、基質特異性がここにもみられる。

DPN-diaphorase は正常家兎脳で軽度陽性で、出血脳でも軽度に活性の上昇をみるのみで神経細胞と異なる態度を示した。すなわち neuropil の DPN \rightleftharpoons DPNH 系の活動は活発でないであろう。

水解酵素系では、Alp-ase と ATP-ase 活性の上昇がみられたが Alp-ase よりも ATP-ase 活性の上昇の方がよりあきらかであった。

(3) 毛細血管について

毛細血管は脳組織の機能に深い関係をもつ blood-brain barrier⁶¹⁾ の一部をなしているとされている。出血脳における各酵素の変化をみると、phosphorylase はその活性が中等度上昇しており、glycogen 代謝がさかんなことを示している。

LD は軽度にその活性が上昇しており、SD は陰性のままで代謝過程に言及することができない。MD も軽度の活性の上昇があり、LD と同じ態度を示した。

G-6-PD の活性もかなり上昇していたが、Warburg-Dickens 回路が毛細血管において如何なる意義を有しているか興味深いものがある。

DPN-diaphorase もその活性が著明に上昇しており、DPN \rightleftharpoons DPNH 系の代謝の活発なことを示している。もつとも特徴的な変化は Alp-ase であつて、これに関しては、ラット脳について、橋本⁶²⁾、Novikoff ら⁶³⁾、篠永と小川⁶⁴⁾、葉室⁶⁵⁾ らの報告があるが家兎脳についての報告はほとんどなく、正常の家兎脳では毛細血管は各部位とも強陽性であり、blood-brain barrier の機構に関与しているわけであるが詳細はわかつていない。橋本⁶²⁾ は Alp-ase が毛細血管の透過性に関係しているといい、Wislocki & Dempsey⁶⁶⁾ は Alp-ase は毛細血管で磷酸化合物を通過させないようにしているといい、また、Bourne⁶⁷⁾ は blood-brain barrier の膜構造を通過するのに Alp-ase がその透過性とともな遊離エネルギーの供給をするのだといい、いずれも permeability への関与を強調している。Furuya⁶⁸⁾ は実験的脳浮腫でも、脳の実験的無酸素症でも、Alp-ase はその活性が低下していたとのべている。

出血脳においても、毛細血管の Alp-ase 活性は全体的に著明に低下ないし消失しており、毛細血管

の透過性の亢進があり、脳組織に脳浮腫のごとき変化が起つていることが当然考えられる。

ATP-ase 活性も Alp-ase 同様にかんりの活性の低下をみたが、その機構については次の血管壁のところで論ずる。

(4) 細・小動脈について

細・小動脈の F.N. については、大根田⁶⁹⁾ が電顕像の分析から (1) 血管壁の透過性の亢進によつて起る fibrin 様物質の壁内侵入 (2) 中膜水腫のために筋細胞の融解を起しそれによる中膜壊死、の両者の存在がうかがわれたとのべている。この F.N. について、出血脳における組織化学的検討の結果は内弾性板の変化とともに血管壁の肥厚のあるものでは、phosphorylase は中等度に、LD は軽度に、G-6-PD も軽度に、SD、MD も軽度に、さらに DPN-diaphorase は高度に活性の上昇がみられ、Alp-ase と ATP-ase では活性の低下がみられた。この F.N. がさらに高度の変化を来たして、血管壁全体が無構造にみえるものでは、これらのすべての酵素活性は低下ないし消失していた。特徴的な変化の一つとして ATP-ase についてみると、ラット脳について Novikoff⁶³⁾、戸川⁷⁰⁾ などの少数の報告があるのみで家兎脳についての報告はみあたらない。正常家兎脳では、細・小動脈は中等度陽性で、ATP-ase の局在は細胞膜にあり、細胞膜における分子輸送に関係し細胞膜の透過性を変化させて物質代謝を ATP-ase が調節していると考えられている。出血脳では、細・小動脈壁の ATP-ase 活性はあきらかに低下しており、Alp-ase の活性の低下が permeability の亢進を示していると同時に細胞膜を介しての物質代謝の調節の障害を示している。しかし、細・小動脈の血管壁の胞厚しているもので、前述のごとく脱水素酵素系の活性が上昇しており、膜構造の機能は障害されているが血管壁自体の代謝は亢進している状態にあるものと考えられる。しかし、この ATP-ase 活性は pH 7.2 に至適 pH を有し、しかも Mg⁺⁺ で活性化されているので mitochondrial ATP-ase の性質を有しているのであるが他の基質 adenosine diphosphate によつても同様の結果がえられたので、その特異性については疑問がある。

(5) 白質内グリア細胞について

白質内グリア細胞の酵素活性の変動について、Rubinstein ら⁷¹⁾ が大脳皮質に実験的脳浮腫を作成し、その直下の白質内 astrocyte を観察した報告がある。出血脳では、phosphorylase は中等度に、LD

は軽度に、G-6-PD は中等度に、DPN-diaphorase は強度にその活性が上昇しており、逆に SD, MD 活性は低下していた。この所見は Rubinstein らの行なつた実験的脳浮腫の実験結果とほぼ一致しており、著者の行なつた実験的出血脳にも肉眼的にきらかな腫脹がみられ、出血によりもたらされた脳浮腫に關係した酵素変動であるのかも知れない。水解酵素系はあまり変化がないので省略する。

(6) 脈絡叢について

脈絡叢の酵素活性の変動について検索した研究はほとんどみあたらない。

出血脳では、phosphorylase 活性はあまり変動がなく、LD と MD の活性は軽度に、G-6-PD 活性は中等度に、DPN-diaphorase 活性は強度に活性の上昇がみられた。これに反し SD 活性はむしろ低下しており、Alp-ase 活性も中等度に低下していた。しかし、少数例においてはあまり変化のみられないものもあり、脳室への出血とか脳浮腫などの影響の程度により異なるものであろう。

(7) 出血部について

出血部に関しては、塚越⁶⁾の Alp-ase と Acp-ase の変動についての報告がある。

著者の実験的出血脳では、出血巣はすべての酵素活性が陰性であり、その周囲をみると出血巣に接して低活性帯があり、そのすぐ外側に phosphorylase, G-6-PD および DPN-diaphorase で中等度の活性を有する巾の狭い高活性帯がみられたが他の酵素では高活性帯はみられなかつた。塚越によると、出血巣周辺に高活性部をみとめるのは Acp-ase と Alp-ase において、脳出血発作後 3～10日の間であつたという。著者の実験例は発作後の経過時間が 6～15時間という早期であつたが phosphorylase, G-6-PD および DPN-diaphorase で出血巣周辺部に高活性帯をみとめたことは、これらの酵素の關係する代謝過程がすでに出血巣にたいする反応としてかなり初期に働き始めていたことを示している。

(8) 腎動脈を狭窄した腎臓について

腎血管結紮による腎臓の mitochondria の形態と酵素活性の変動について、Novikoff が実験を行なっているようであるが末だ報告は行なわれていないようである。著者の行なつた腎動脈を狭窄した腎臓についてみると、糸球体では G-6-PD の活性はほとんど変化がないが SD, DPN-diaphorase, Acp-ase, Alp-ase および ATP-ase の活性は低下していた。尿細管では G-6-PD および DPN-diaphorase の活性はかなり

上昇しており、逆に SD, Acp-ase および ATP-ase の活性はあきらかに低下していた。

このように腎動脈狭窄により腎臓は組織学的には軽度の尿細管の鬱滯像をみたのみであるが組織化学的にはかなりの酵素活性の変動をみとめたわけである。

実際に、腎動脈を狭窄して腎血流量を減少せしめ、低酸素状態があり機能障害が当然あると考へられるのであるがこの状態においてとくに尿細管において、G-6-PD と DPN-diaphorase 活性の上昇と逆に SD, Acp-ase および ATP-ase の活性の低下がみられたのは、出血脳の各構成成分においてみられた酵素活性の変動とほぼ一致する所見であり興味がある。

第 6 章 結 語

実験的脳出血家兎を Goldblatt 変法により作成し、脳出血発作を起すまで血圧および血中尿素窒素量を測定しながら飼育し、発作発生後、平均10時間目に屠殺し、その剔出脳と第 2 回目には左側腎動脈を狭窄した腎臓について組織学的および組織化学的検索を行ない、次の結果をえた。

(1) Goldblatt 変法を用いて著者の作成した実験家兎においては、脳出血発作の発生率は60%と高率で、組織学的にその全例に主出血巣とその周辺に球状出血をみとめ、また、いろいろの程度の細・小動脈の fibrinoid necrosis と少数例において細・小動脈壁が動脈瘤様に膨隆し、その先端から出血している像がみられた。

(2) 組織化学的染色による出血脳の酵素活性の変動を検索した結果、大脳皮質および皮質下核の神経細胞と neuropil さらに白質内グリア細胞はその活性の変動に程度の差はあるが一般に glycogen 回路の phosphorylase, Embden-Meyerhof 経路の LD, Warburg-Dickens 回路の G-6-PD および ion transport 系の DPN-diaphorase の活性が亢進し、逆に TCA 回路の SD と MD の活性が低下していた。また、神経細胞の Acp-ase 活性の著明な低下からその細胞機能がかなり衰退していることがうかがわれた。

細・小動脈壁が肥厚しているものでは phosphorylase, LD, G-6-PD, SD, MD および DPN-diaphorase とすべての代謝路の酵素活性が上昇しており、逆に細・小動脈壁構造の乱れているものではすべての酵素活性が低下ないし消失しているという組織学的にみとめた fibrinoid necrosis の所見と対比して興味ある所見をえた。また、水解酵素系の Alp-ase と ATP-

ase は肥厚した壁を有する細・小動脈, 壁構造の乱れた細・小動脈および毛細血管においてその活性が著明に低下しており, 膜構造の permeability の亢進による blood-brain barrier の破綻がうかがわれた。これは, 肉眼的な出血脳の脳腫脹と前述の神経細胞などの代謝障害への関与が推測される所見である。

以上のごとく, 組織学的には従来述べられているものと異なる所見はえられなかつたが組織化学的に

酸素活性の局在性代謝性変化を検索しいろいろの新しい知見をえた。

(稿を終るにあたり, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師田中教授, 西本教授および岡山大学脳神経外科教室松本圭蔵講師に深謝する。実験に際しては岡山大学第一外科教室河島隆男助手に多大の御援助を受けたことを感謝する)

参 考 文 献

- 1) Staemmler, M.: klin Wschr, 15: 1300, 1936
- 2) Scholz, W., Nieto, D.: Z ges Neurol Psychiat 162: 45, 1938
- 3) 松岡 茂: 日病理会誌, 21: 641, 1938
- 4) Anders, H. E., Eicke, W. J.: Z ges Neurol. Psychiat 169: 562, 1939
- 5) 塚越 広: 精神誌, 60: 367, 1958
- 6) Winternitz, M. C.: Yale J Biol Med 13: 579, 1941
- 7) Jervis, G. A.: Proc. Soc Exp Biol Med 51: 193, 1942
- 8) Muirhead, E. E.: Arch Intern Med 91: 250, 1953
- 9) Massou, G. M. C., Plahl, G.: Arch path 55: 85, 1953
- 10) Byrom, F. B.: Lancet CCLXVII: 201, 1954
- 11) 大島研三: 日臨, 10: 897, 1952
- 12) 本多 肇: 長崎医会誌, 27: 482, 492, 502, 1952
- 13) Goldblatt, H.: J Exp Med 59: 397, 1934
- 14) 加瀬正夫: 精神誌, 61: 573, 1959
- 15) 五島雄一郎他: 最新医学, 16: 2402, 1961
- 16) 島本多喜雄: 日循誌, 24: 1290, 1960
- 17) 村上元孝他: 最新医学, 20: 873, 1965
- 18) 池田正男他: 最新医学, 16: 2448, 1961
- 19) 武内忠男他: 東医事新誌, 71: 519, 1955
- 20) Nachlas, M. M., Seligmann, A. M.: J Biophys Biochem Cytol 4: 467, 1958
- 21) Nachlas, M. M., Seligmann, A. M.: J Biophys Biochem Cytol 4: 29, 1958
- 22) Nachlas, M. M., Seligmann, A. M.: J Histochem Cytochem 5: 420, 1957
- 23) 清水信夫他: 第64回日本解剖学会総会, 1959
- 24) Novikoff, A. B.: Pvoc Ist Cong Histochem Cytochem Paris in Press
- 25) 緒方卓郎: 私信, 1965
- 26) Gomori, G.: Microscopic Histochemistry, Principles and Practice, Chicago univ of Chicago Press, 1952
- 27) Wachstein, M., Meisel, E.: Ann J Clin Path 27: 13, 1957
- 28) Himwich, H. E.: Brain Metabolism and Cerebral Disorders, Baltimore, Williams & Wilkins Co 1951
- 29) Dickens, F., Glock, G. E.: Biochem J 50: 80, 1951
- 30) Glock, G. E., MacLean, P.: Biochem J 55: 400, 1953
- 31) Hotta, S. S.: J Neurochem 9: 43, 1962
- 32) Kozawa, S.: Jap J Pharmacol 10: 1, 1961
- 33) Strominger, J. I., Lowry, O. H.: J Biol Chem 213: 635, 1955
- 34) Buell, M. V., Lowry, O. H. et al: J Biol Chem 232: 979, 1958
- 35) MacDougall, jr. D. W., Lowry, O. H. et al: J Gen Physiol 44: 487, 1961
- 36) Pette, D., Bucher, Th.: Biochem Biophys Res Comm 7: 419, 1962
- 37) Pette, D., Bucher, Th.: Biochem Biophys Res Comm 7: 425, 1962
- 38) Klingenberg, M., Pette, D.: Biochem Biophys Res Comm 7: 430, 1962
- 39) Scharrer, E., Sinden, J.: J comp Neurol 91: 331, 1949
- 40) Friede, R. L.: A Histochemical Atlas of Tissue

- Oxidation in the Brain of the Cat Karger, Basel 1961
- 41) Ortmann, R.: Deutch Med Wschr 43: 2063, 1961
- 42) Shimizu, N., Kumamoto, T.: Anat Res 114: 479, 1952
- 43) Pickering, G. W.: High Blood Pressure, Grun & Stratton, New York, 1955
- 44) 池田正男他: 最新医学, 18: 1270, 1963
- 45) 岡田雅昌: 日組織記録, 12: 493, 1957
- 46) 松並智計: 阪大医誌, 11: 3617, 1959
- 47) Friede, R. L.: J Neurochem 6: 190, 1961
- 48) Friede, R. L., Flemming, L. M.: J Neurochem 9: 179, 1962
- 49) 清水信夫, 森川長秋: J Histochem Cytochem 5: 334, 1957
- 50) Schein, A. H., Novikoff, A. B.: J Biol Chem 190: 331, 1951
- 51) Schiebler, J. H.: Z Zellforsch 43: 243, 1955
- 52) 阿部富弥: 日組織録, 25: 333, 1965
- 53) Yamada, K., Shimazono, N.: J Biochem 195: 685, 1962
- 54) Farbar, E., Sternberg, W. H. et al: J Histochem Cytochem 4: 254, 4: 284, 4: 266, 1956
- 55) Farbar, E., Lourie, C. D.: J Histochem Cytochem 4: 347, 1956
- 56) Becker, N. H., Novikoff, A. B. et al: J Biophys Biochem Cytol 8: 649, 1960
- 57) Wolf, A., Kabat, E. et al: Amer J Path 19: 423, 1943
- 58) Naidoo, D., Pratt, D. E.: J Neurol Neurosurg Psychiat 14: 287, 1951
- 59) Anderson, P. T., Song, S. K.: J Neuropath Exp Neurol 17: 263, 1962
- 60) deDuve, C., Pressmann, B. C. et al: Biochem J 60: 604, 1955
- 61) Bakay, L.: The Blood Brain Barrier C.C. Springfield, Ill Thomas 1956
- 62) Hashimoto, K.: Acta Anat Jap 36: 31, 1961
- 63) Becker, N. H., Novikoff, A. B. et al: J Biophys Biochem Cytol 8: 649, 1960
- 64) 篠永安幸他: Arch Histol Jap 22: 193, 1962
- 65) 葉室頼昭: 日組織記録, 13: 69, 1957
- 66) Wislocki, G. B., Dempsy, E. M.: J comp Neurol 88: 319, 1948
- 67) Bourne, G. H.: Exp Cell Res suppl 5: 101, 1958
- 68) Furuya, Y.: J Wakayama Med Soc 10: 183, 1959
- 69) 大根田玄寿他: 最新医学, 16: 2413, 1961
- 70) 戸川 智: 岡山医会誌, 72: 29, 1959
- 71) Rubinstein, L. J. et al: J Neuropath Exp Neurol 21: 116, 1962

附 図 説 明

- 第5図: 大脳皮質の小動脈の fibrinoid necrosis (F.N.) で内膜下に fibrin 様物質が沈着し, 血管壁は無構造となっている H.E. 染色 400×
- 第6図: 大脳皮質の小動脈の F.N. で, 内腔が fibrin 様物質で閉塞を起している H.E. 染色 400×
- 第7図: 皮質下核部の小動脈の破綻性出血 H.E. 染色 400×
- 第8図: 大脳皮質にみられた球状出血で, 左下方には F.N. からの出血像がみられる H.E. 染色 100×
- 第9図: 大脳皮質にみられた球状出血の拡大像 Azan 染色 400×
- 第10図: 皮質下核にみられた神経細胞の hyperchromia H.E. 染色 400×
- 第11図: 腎動脈を狭窄した腎臓では, 尿細管に軽度の鬱滞像がみられる H.E. 染色 400×
- 第12図: 出血脳において, 図の左上の出血集(矢印)周囲で phosphorylase 活性が上昇し, 巾の狭い高活性帯がみられる 100×
- 第13図: 出血脳において, 白質内グリア細胞の phosphorylase 活性が上昇している 400×
- 第14図: 出血脳において, F.N. をおこした小動脈で phosphorylase 活性がかなり上昇している 400×
- 第15図: 出血脳において, 皮質下核の perikaryon と neuropil がともに全般的に LD 活性が上昇しまったくびまん性にみえる 100×
- 第16図: 出血脳において, 動脈壁の内弾性板の LD 活性が低下している 400×

- 第17図：出血脳において、出血巣（矢印）周囲の低活性帯と F. N. をおこしている小動脈の LD 活性の低下をしめす 100×
- 第18図：出血脳において、左端の出血巣（矢印）周辺の G-6-PD 活性は巾の狭い低活性帯とその外側に高活性帯が存在する 100×
- 第19図：出血脳において、大脳皮質の神経細胞の G-6-PD 活性が上昇している 100×
- 第20図：正常家兎の大脳皮質の SD 活性で、第1層と第3層の活性が強い 40×
- 第21図：出血脳において、皮質下核の SD 活性が低下している 100×
- 第22図：出血脳において、白質内グリア細胞と F. N. をおこした小動脈の SD 活性が低下している 100×
- 第23図：出血脳の小脳では、SD 活性は不変である 100×
- 第24図：正常家兎の大脳皮質の MD 活性で、深層の高活性部をしめす 400×
- 第25図：出血脳において、大脳皮質の perikaryon と neuropil の MD 活性の低下と F. N. をおこした小動脈（矢印）の活性低下とをしめす 400×
- 第26図：出血脳において、大脳皮質の神経細胞、毛細血管の DPN-diaphorase 活性は上昇している 40×
- 第27図：出血脳において、白質内グリア細胞の DPN-diaphorase 活性は上昇している 400×
- 第28図：出血脳において、毛細血管や細・小動脈の DPN-diaphorase 活性は上昇している 40×
- 第29図：出血脳において、脈絡叢の DPN-diaphorase 活性は著明に上昇している 100×
- 第30図：正常家兎脳の大脳皮質における Acp-ase 活性をしめす 100×
- 第31図：出血脳において、大脳皮質の神経細胞の Acp-ase 活性は低下ないし消失している 100×
- 第32図：正常家兎脳の大脳皮質において、毛細血管の Alp-ase 活性は強陽性をしめす（核染色してある）400×
- 第33図：出血脳において、毛細血管や細・小動脈の Alp-ase 活性は著明に低下している 400×
- 第34図：出血脳において、皮質下核の神経細胞の一部で ATP-ase 活性が上昇している（核染色してある）400×
- 第35図：出血脳において、毛細血管の ATP-ase 活性は低下している（核染色してある）400×
- 第36図：腎動脈を狭窄した腎臓において、尿細管各部の G-6-PD 活性は軽度上昇している 100×
- 第37図：腎動脈を狭窄した腎臓において、尿細管各部の SD 活性は著明に低下している 100×
- 第38図：腎動脈を狭窄した腎臓において、尿細管各部の DPN-diaphorase 活性は著明に上昇している 400×
- 第39図：正常家兎の腎臓の Alp-ase 活性をしめす 100×
- 第40図：腎動脈を狭窄した腎臓において、糸球体の Alp-ase 活性はかなり低下している 400×
- 第41図：腎動脈を狭窄した腎臓において、左上部に正常部を残しているが、大部分で糸球体、尿細管ともに ATP-ase 活性は低下している 100×
-

Histological and Histochemical Studies on Experimental Cerebral Hemorrhage

By

Koji SATO M. D.

Department of Neurosurgery (Director: Prof. Akira Nishimoto)

First Department of Surgery (Director: Prof. Sanae Tanaka)

Okayama University Medical School, Okayama, Japan

With the purpose to study the experimental cerebral hemorrhage from histopathological and histochemical aspects, a series of experiments was conducted with the brain of 25 male rabbits (weighing about 3 kg) after experimentally inducing renal hypertension by a modification of Goldblatt's method, and changes in the local metabolism of various cerebral tissue components, were studied. The results are briefly summarized as follows.

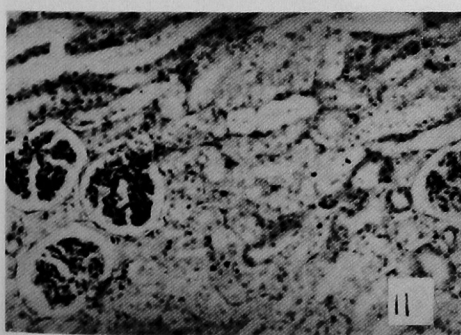
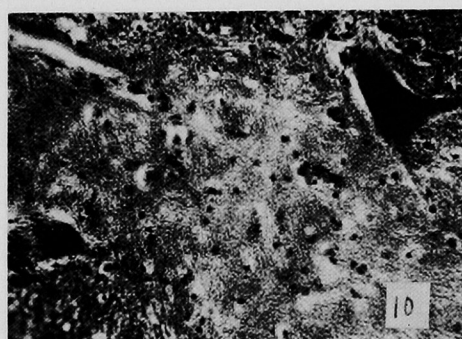
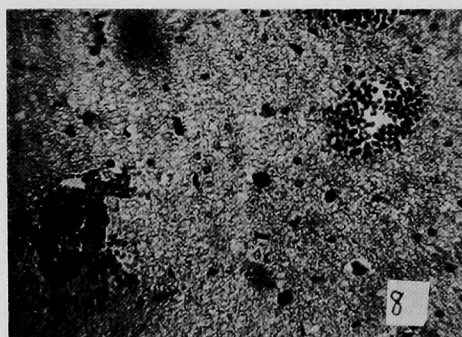
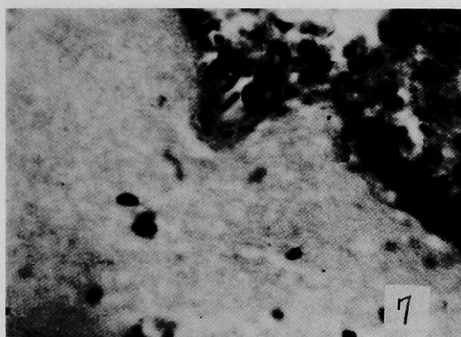
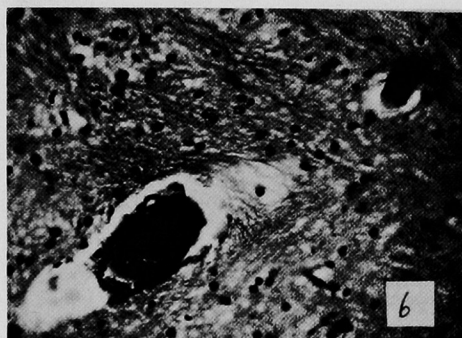
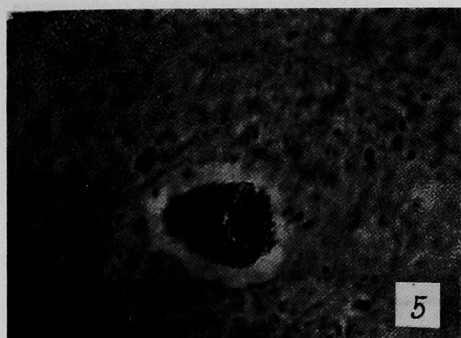
1. In the rabbits with experimental hypertension induced by a modified method of Goldblatt the rate of cerebral hemorrhage was as high as 60%, namely, in 15 out of the 25 animals. Histologically, all the bleeding cases showed principal hemorrhagic focus and ball hemorrhages around the lesion. In addition, there were recognized fibrinoid necrosis of varying degrees in arterioles, and in a few cases the distension of arterioles which looked like aneurysm, showing bleeding at the tip of the distension.

2. By histochemical staining, enzymic activities of the bleeding brain was studied. As a result it was found that the nerve cells or perikaryon and neuropil of the cerebral cortex and subcortical nuclei, as well as glia cells of the white matter showed some differences in their enzymic activities. However, in general the activity of phosphorylase of the glycogen cycle, lactic dehydrogenase of Embden-Meyerhof pathway, glucose-6-phosphate dehydrogenase of Warburg-Dickens cycle, and DPN-diaphorase activity of the ion transport system were accelerated. In contrast, the activities of succinic dehydrogenase and malic dehydrogenase of TCA cycle were diminished. Furthermore, a marked decrease in the activity of acid phosphatase of nerve cells suggested a considerable decrement in the cell function.

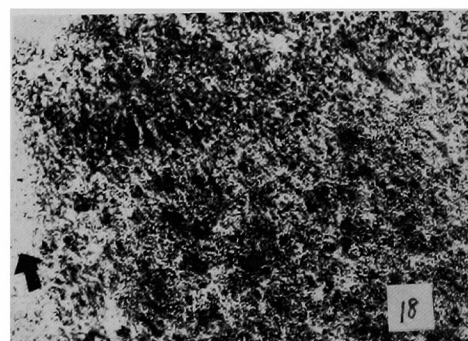
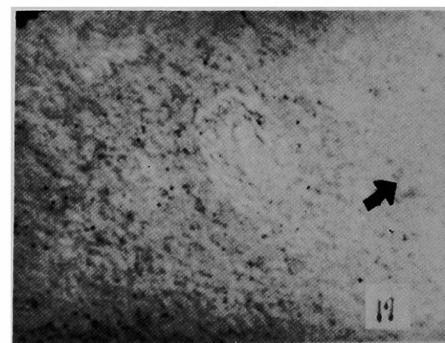
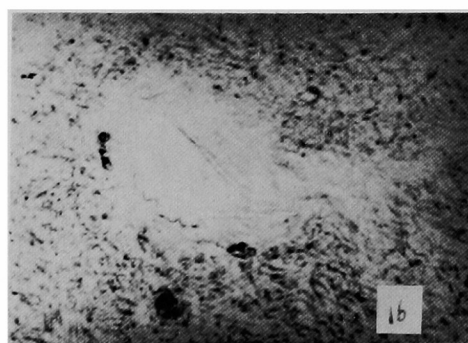
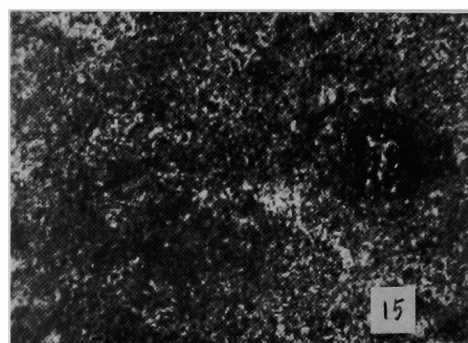
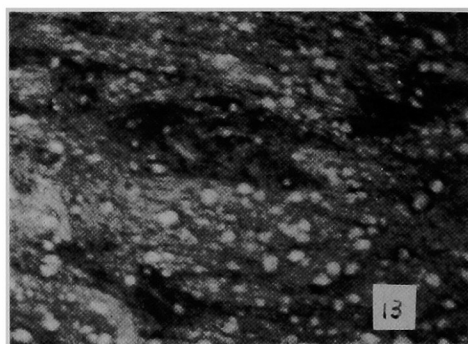
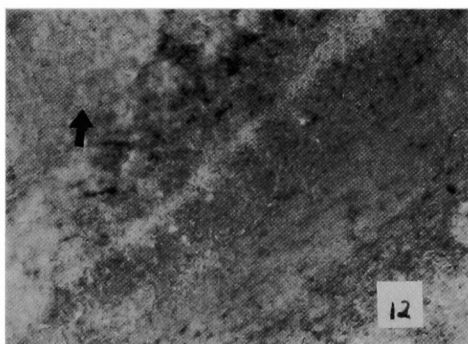
In the cases where the thickening of the wall of arterioles were observable, there could be seen an increase in all the enzymic activities of the metabolic pathways, such as phosphorylase, lactic dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, succinic dehydrogenase, malic dehydrogenase, and DPN-diaphorase. This is an interesting finding as compared with the cases with derangement of the wall structures of arterioles by fibrinoid necrosis where it was proven histologically that all the activities of the enzymes were diminished or obliterated. The activities of alkaline phosphatase and adenosine triphosphatase of the hydrolytic enzyme system was markedly decreased in the capillaries and arterioles with derangement of wall structures and the thickening of the vessel wall. This indicated the destruction of the blood-brain barrier due to the acceleration in the permeability of the membranous structure, and this suggests that it is concerned with both the brain swelling as observed macroscopically in the bleeding brain and the metabolic disturbances in nerve cells as mentioned in the foregoing.

As described thus far, histologically the findings obtained in this experiment do not differ much from those in the available literature, but histochemically many new findings have been obtained as regards local metabolic changes of enzymic activities.

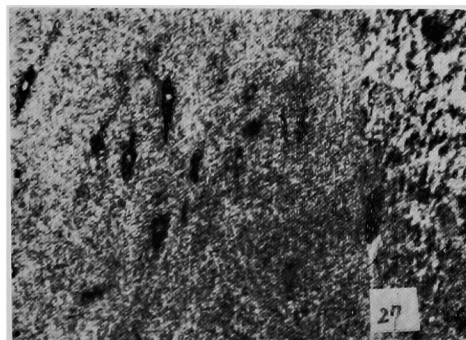
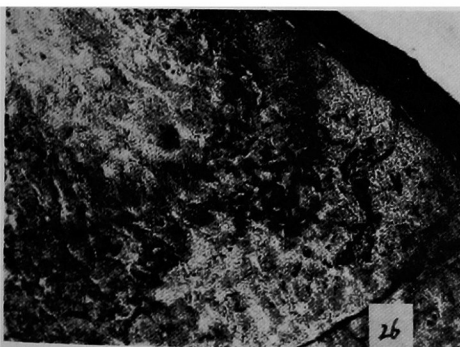
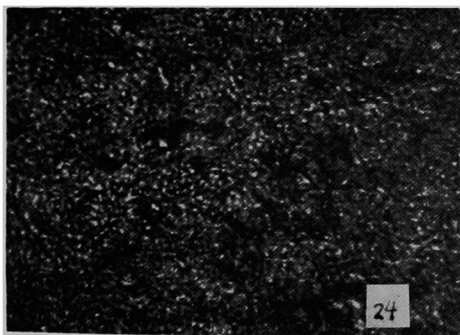
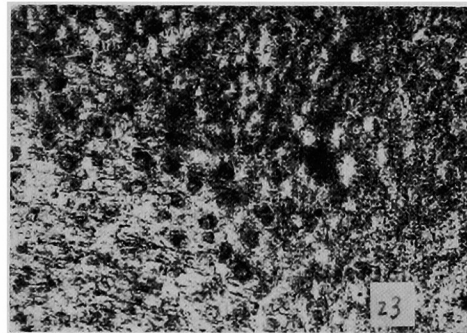
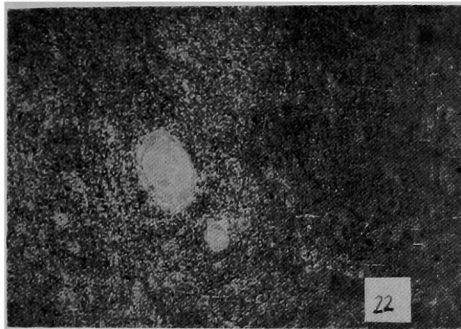
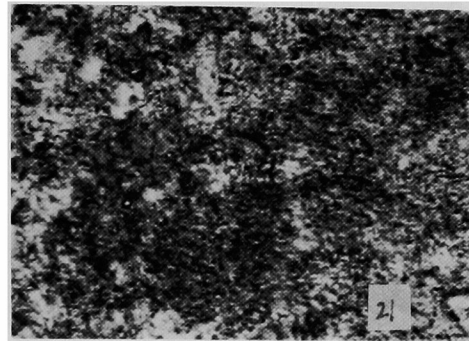
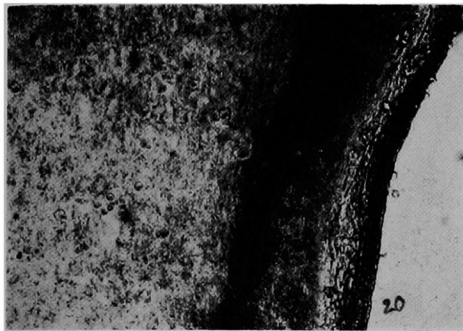
佐藤論文附图



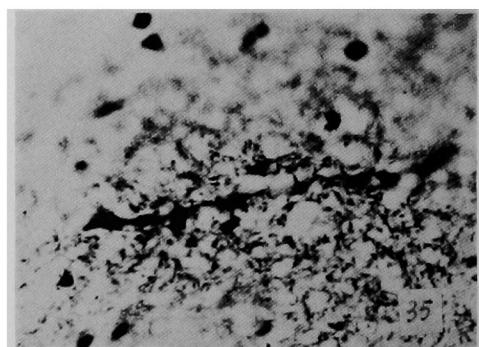
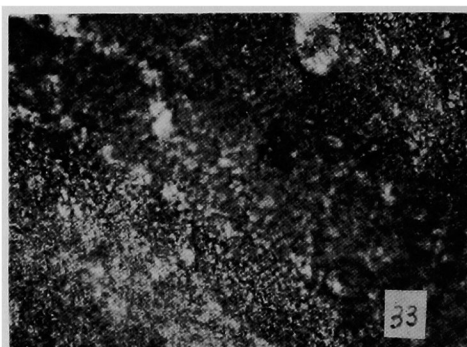
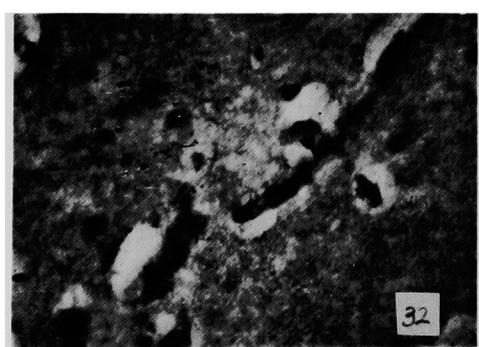
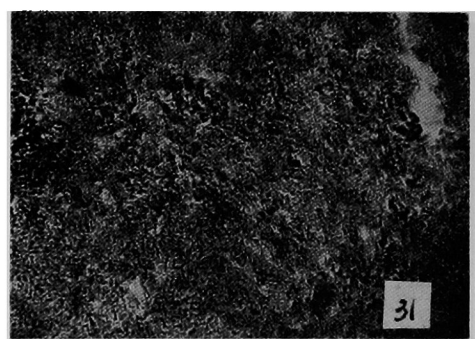
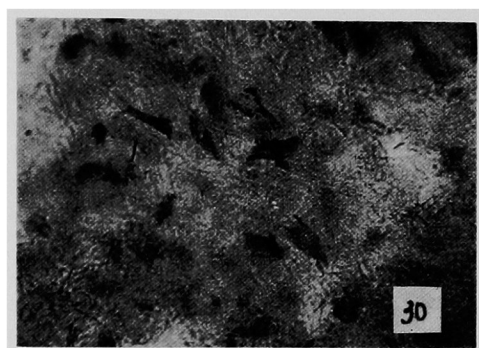
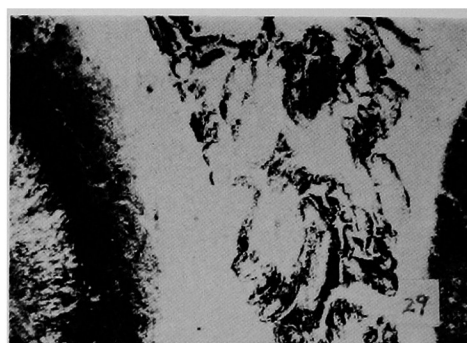
佐藤論文附図



佐藤論文附図



佐藤論文附図



佐藤論文附図

