

インシュリン低血糖状態に関する実験的研究

—主として中枢神経系の電気生理学的変化について—

岡山大学医学部神経科 (主任: 奥村二吉教授)

庄 盛 敏 廉

〔昭和37年5月12日受稿〕

いとぐち

医聖ヒポクラテスが脳は精神の器官であり、てんかんを神聖なる病 (Morbus sacer) と考えるのは誤りで、その原因は脳にあることを指摘したのはギリシャ時代であるが、その後は長い医学の暗黒時代が続き、ヒポクラテスの仮説は科学的な裏付けを得られなかつた。19世紀に入り先づ中枢神経系の組織学的検索により脳の機能と局在を static にとらえようと試み始められ、更に生化学的な研究方法及び電気生理学的な方法で dynamic に考察しようようになり、脳に関する検索は飛躍的な進歩を遂げた。

Berger¹⁾ は精神的エネルギーの身体的基礎の研究を志して脳波の記録法を発見したのであるが、これにより主観的にしか捉えられなかつた精神的異常の電気生理学的基礎を客観的に捉えることに成功したのである。かくの如くに中枢神経系の電気的活動を究明する手段として脳波が用いられるようになったが、その発生機序についてはいまだに明確な見解は得られていない。例えば成人の頭蓋誘導により安静時に記録される 10 cycle/sec 前後の規則正しい α 波の発生機序にしても、大脳皮質の神経細胞より発生する正弦波的電気振動の総和であると主張する自動説²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ と、大脳皮質内ならびに皮質と視床間に神経線維の網状連絡があり、それらの神経線維の閉回路内を興奮電位が規則正しく巡回すると主張する巡回説⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ とがあるが、脳波は大脳における自律性の電位変動であるというのが大体一致した意見のようである。またこの α 波の規則性は意識という一つの働きによつて変えられ、末梢感覚受容器からの求心性知覚刺激は、同期化して規則性を示している脳波を非同期化し、意識の消失や睡眠によつて規則性のある脳波を徐波に変える。このように意識の働きと脳波との関係は早くから注目され、Ranson¹²⁾ は睡眠ならびに覚醒の中樞が中脳の移行部にあることを推論し、Bremer³⁾¹³⁾ は中脳口端で

脳幹を切断した *cerveau isolé* の状態では、動物は正常時の睡眠に入り脳波上には規則正しい波が出現してくることを見出し、さらに Magoun¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ らは彼の考えを発展させ、意識の中樞を視床から中脳に横たわつて存在する網様体にあることを脳波学的に究明した。Magoun らは中脳被蓋、脳幹網様体に低電位高頻度の電気刺激を与えると睡眠中の動物は覚醒し、脳波上には賦活された覚醒波が出現する現象、即ち覚醒反応を招来することを知り、この電気刺激で覚醒反応を起しうる延髄、橋、中脳、視床下部、視床腹部、視床等にわたる広汎な部位を上行性網様賦活系 (ascending reticular activating system) と命名し、その一部の汎性視床投射系¹¹⁾ の機構を含めて、覚醒ならびに睡眠の機序を脳波学的に明らかにした。

さて電気生理学的実験を目的とした従来の動物実験は多く急性実験のために麻酔を含めた手術侵襲の影響が大きいので、最近植え込み電極法を用いた慢性実験が行なわれ、無麻酔、無拘束の状態動物の脳波を記録しながら一貫状態もよく観察しようようになった。植え込み電極法の手技は Rheinberger & Jasper¹⁸⁾ らにより確立され、彼等が猫の皮質脳波記録実験に応用し、Hess¹⁹⁾、Hunter & Jasper²⁰⁾ らがこの手技を用いて電極を皮質下諸核に植え込み電気刺激実験を行なつた。さらに Bradley & Elkes^{21,22)} らは猫の脳に皮質ならびに皮質下電極を植え込み皮質脳波と皮質下脳波とを同時に記録して、Chlorpromazine の薬理作用を解明しようとして試みた。更に小林、横田たち²³⁾²⁴⁾ は本法に改良を加え猫の皮質脳波および皮質下脳波と意識および一般状態との関連を明らかにした。また山本²⁵⁾ は本手技を用いて固定猫と無拘束猫とを比較しながら細かく分類した意識水準下の皮質および皮質下諸核の基本脳波を精細に研究している。

さて脳組織での物質代謝は他の組織と異なり特異

な点が多く生化学的な研究により神経細胞の機能活動に伴う特殊な物質が追求されている。

体内組織の物質代謝はすべて主に葡萄糖を熱源としているが、中でも中枢神経系は他の臓器と異なり、専ら含水炭素に依存しているといわれている²⁶⁾。又、中枢神経系はグルタミン酸を酸化するといわれている²⁷⁾が、やはり熱源の大部分を葡萄糖に求め、更に大脳には殆んどグリコーゲンを含有しない²⁸⁾と報告され、而も存在する微量のグリコーゲンもおそらくエネルギー産生過程には参与しないものといわれている²⁹⁾。又 McIlwain³⁰⁾によれば、脳を通過する血液内成分の変化について、その動脈血と静脈血の最も大きい差異は炭水化物代謝産物に認められる事実から、脳で酸化消費される主要なる物質は葡萄糖であろうと結論づけている。

以上の如くに中枢神経系、特に脳髄はその物質代謝の殆んどすべてを血液により運ばれる葡萄糖にのみ依存するようである。従つてかかる特異性がインシュリン注射などによる血糖低下という異常事態に至る時、大脳機能は低下し意識水準低下が起り昏睡にまで至る機能障害を来すのであるとされている。

Himwich ら³¹⁾に依れば、低血糖性昏睡はインシュリンの作用が直接脳代謝面のみならず、神経機能障害はそのための間接的障害にすぎないと述べている。

暗中模索であつた精神病の治療は1935年に Sakel が精神分裂病にインシュリン・ショック療法を用いてより新時代に入つた。それ以来20数年間インシュリン・ショック療法に諸種の工夫がなされて広く精神病の治療に用いられて来た³²⁾³³⁾。然しインシュリン・ショックの精神病への奏効機制についてはいくつかの学説があるが、精神病、特に分裂病自体の病因論が確立されていないからいずれも臆測の域を出ないように思う。Gelhorn³⁴⁾はインシュリン・ショック療法の効果はインシュリン注射量の多寡でなく血糖レベルに依存しており、即ち低血糖が中枢神経系に anoxidative に作用し、そのことが自律神経の交感部分に密接に結びついて治療効果をもつていたと考えた。従つて彼は分裂病は交感神経系の機能低下と思われるから、治療としては交感中枢を充分に刺激すればよいのだらうと結論している。

前述の如き中枢神経系の機能、特に意識水準と密接な関連を持つ脳波を指標としてのインシュリン・ショックの研究はかなり古くからあり、いずれも血

糖レベルの低下と共に脳波は高振巾徐波に移行することを報告している。実験的インシュリン・ショック時の脳波は Goodwin³⁷⁾, Lloyd, Hall³⁵⁾, Hoagland, Himwich, Cambell, Fazekas, Hadidian³⁶⁾, Kerr, Lawson, 黒沢³⁸⁾, 佐々木³⁹⁾らが研究し、臨床的インシュリン・ショック時の脳波は Hoagland, Rubin, Cameron⁴⁰⁾, Lemere⁴¹⁾, Himwich, Hadidian, Fazekas, Hoagland⁴²⁾, Davis, Davis⁴³⁾, Gibbs, Williams, Gibbs⁴⁴⁾, Engel, Halberg, Tichy, Dow⁴⁵⁾らの研究があるが、彼らの結果を概括すると、血糖の低下に従つて正常時によく出現する α 波又はそれに類似の律動が次第に減弱すると同時に徐波(δ 波)が出現し、糖を補給して昏睡から覚醒させると、徐波が消失して正常脳波律動が再現することを示している。Moruzzi⁴⁶⁾は家兎を用いて実験的インシュリン低血糖状態の脳波を調べ、深昏睡(即ち著明な低血糖状態)に至ると脳波律動が減弱し、しかも死に近づくにつれてそれがさらに著明になることを報告している。Hoagland³⁶⁾らは犬の皮質が極度の低血糖性低電位になつているのに Hypothalamus が高振巾徐波になつていることを報告した。又和田⁴⁷⁾はインシュリン衝撃時の人体脳波の研究において異常波形の出現過程を追求している、更に Gibbs, Murray⁴⁸⁾, Tokizane, Sawyer⁴⁹⁾らはインシュリン衝撃時に屢々出現する低血糖性痙攣に注目して、Gibbs らは臨床的に患者を用いて初発放電は皮質性であろうと結論づけ、Tokizane らは家兎による動物実験で深部電極法を用いて詳細に検討した後、Hippocampus, Amygdala が重要な役割を果すことを示唆している。

インシュリン衝撃療法と共に電撃療法及びメトラゾール痙攣療法も長い間精神病の治療に用いられて来た³³⁾。メトラゾール衝撃及び電撃療法に関する実験的研究はいくつかあるが、Goodwin³⁵⁾らは家兎にメトラゾールを注射して脳波記録を行ない電位の変化を4期に分けて検討してあるが、クラーレを用いているために運動現象との相関は不明であつたと述べおたり、Bömer⁵⁰⁾及び Leibel⁵¹⁾らはメトラゾール痙攣後にかなり長い間過血糖状態が続くことを観察した。電撃性過血糖については近喰⁵²⁾、佐藤⁵³⁾の研究があるが、特に佐藤は電撃過血糖の発現機制に関する実験的研究を行ない、その発現は脳内で血糖の生産が行なわれるものでなく、頭部通電による衝撃は脳幹部の血糖調節中枢を侵襲しその衝撃が自律神経路を介して終末糖貯蔵器に伝達されて発生す

るのであると結論している。即ち交感性の自律神経系の興奮を促しているのであり、先述の Bömer はメトラゾール注射により実験動物の瞳孔散大が認められたので *sympathicoadrenal system* の刺戟によるのであろうと考えた。メトラゾール衝撃及び電撃療法もやはりインシュリン衝撃療法と同じように自律神経系に影響を与えて精神病に奏効することが推測される。Goodwin³⁵⁾らは脳波学的にメトラゾール衝撃とインシュリン衝撃とを比較して、皮質電位に対する目立つた類似性は脳血流減少と昏睡に一致して出現する *random* 徐波の産生であると述べている。

私は以上のような研究結果を参考としながら、更に改良工夫を加えた植え込み電極法を施した慢性猫を用いて、インシュリン衝撃、電撃、メトラゾール及びメジマイド衝撃の猫皮質及び皮質下脳波、更に一般状態に与える影響を観察した。特に皮質脳波と視床、中脳網様体、大脳辺縁系の脳波との関連を詳細に検討した。更にインシュリン低血糖状態に対する中枢神経刺戟（電撃、メトラゾール、メジマイド衝撃）と2, 3のアミノ酸の覚醒効果を検討したので、その結果をここに報告する。

実験方法

実験動物：本実験においては手術侵襲に耐え、且つ実験者に慣れるように栄養価の高い飼料で1～4週間飼育訓練した体重3 kg 前後の健康な猫40匹を使用した。この訓練は捕縛しないで採血するために是非必要である。

電極：頭蓋骨並びに皮質からの誘導電極には既に多くの記載があるが⁷⁵⁾⁷⁶⁾、皮質への影響、電極固定の難易、電気学的な理由等により一長一短がある。本研究では小林²³⁾²⁴⁾らの方法に準じて長さ5 mm 直径1.2 mm のステンレススチールのネジ釘を頭蓋骨の厚さに応じて調節しながら使用した。

皮質下用の電極として小林らは銀線にカシュー塗料を焼き付けたものを使用しているが、私は直径0.19 mm 並びに0.25 mm のステンレススチール線を用いた。これらの電極の絶縁には内径がステンイルにほぼ等しいガラス毛细管を作成し、予めこのガラス管にベンゾールで3～5倍に稀釈した茶色のカシュー塗料（自然乾燥用コイルワニス）を充滿させた後にステンレススチール線を通し密着させ、120°C 前後の電気炉内に約3～6時間おき充分に乾燥せしめた。電極は極間距離が約0.5 mm 以下に

なるように作った双極電極を使用した。一部には単極電極を使用した。各電極の先端は鋭利なハサミで切断したもの、あるいは更に先端をそれぞれ0.5 mm づつ露出したものを用いた。

電極挿入部位：単極誘導の時は不閃電極を正中線上鼻骨に近くおいた。皮質、皮質下諸核、大脳辺縁系における電極挿入部位は *Gyr. sigmoid. ant.*, *Gyr. ectosyl. med.*, *Gyr. suprasyl.*, *Gyr. postlateral.*, *Thalamus (Centre media)*, *Amygdala*, *midbrain reticular formation* の諸点で Jasper の坐標⁷⁴⁾に従い *stereotaxic instrument* によつて電極挿入を行ない位置づけの正確を期した。

電極挿入手術及び術後管理：電極植え込み手術は小林、村山、横田ら²³⁾²⁴⁾の方法に準じて行なつた。猫に *Nembutal (Pentobarbital-Sodium)* 30～50 mg/kg を腹腔内注射麻酔後、頭部を東大脳研式 *stereotaxic instrument*（高橋茂雄商店製）にとりつけた。頭部を広く剃毛し鼻尖の約2 cm 後方から後頭隆起後方まで正中切開を加え筋、筋膜ならびに骨膜を充分に剝離して頭蓋骨を露出する。皮質電極並びに深部電極を挿入せんとする部位の頭蓋骨に歯科用ドリルで直径約1 mm の孔を穿ち硬脳膜を切開した後、前述の方法に従つて所定の位置に電極を挿入し歯科用セメントにより頭蓋骨に固定する。不閃電極ならびに皮質電極はそれぞれ頭蓋骨上所定の位置にネジ込み固定する。皮質ならびに深部電極は適当な長さの被覆導線を介して約直径3 cm のミニチュアチューブ用のソケットの足にハンダづけされる。電極間のリークに注意しながらソケットを頭蓋骨の正中線上にてなるべく低く歯科用セメントで固定する。手術創は型の如く消毒、ペニシリン末を撒布した後死腔を残さないように骨膜、筋、筋膜及び皮膚を元の位置に縫合させる。

手術終了後はストレプトマイシン液(0.5g)並びにペニシリン懸濁液10万単位を手術創の回復の程度を観察しながら1～2週間連続的に注射を行なつた。手術創は毎日消毒を行なつた。術後自ら摂食の不能な間は種々の栄養剤の注射並びに経口投与を行ない、その後も栄養価の高い飼料を与えて体力の回復を是かりながら、特に寒冷の時期には保温(20°C)に注意した飼育室に1匹づつ飼育した。

脳波記録：正常脳波の誘導を行なう際には猫を静かで、シールドの完全な部屋に入れた。実験は手術侵襲が完全に去り脳波も安定したと思われる術後10日～2週間以上²³⁾²⁴⁾²⁵⁾を経たものについて行なつ

た。猫は 50 cm 立方の金網のケースに入れ、充分に長い導線の束の先端のコネクターを頭部ソケットに挿入した後自由に行動しうるようにした。猫は記録30~60分前から実験室に入れて環境に慣れるようにした。又一部の実験においては更に安静な環境を得る目的で徹夜実験を行なった。誘導は単極誘導と双極誘導を併用した。脳波の記録には4及び8素子脳波計(三栄測器製, EG-908型)を時定数 0.3 で使用した。

電極挿入部位の確認: 実験終了後は猫をネブタール麻酔下に胸部を切開して腹部大動脈より10%フォルマリン・アルコール液を灌流した。型の如く摘出脳を固定した後に連続切片を作成して, Jasperの坐標図に照合して電極挿入部の確認を行なった。

その他: 一部の猫に実施した刺戟実験のためには特殊電気刺戟装置(三栄測器製)を使用した。

インシュリン衝撃時猫の呼吸運動を描記するために飽和硫酸亜鉛溶液を満した直径約 5 mm, 長さ約 15 cm のゴム管を電極とし, 伸縮のない紐で猫胸部に巻きつけ固定する。電極の両端子はそれぞれ 1.5 volt の単 1 乾電池 1 ケ並びに 50K Ω のカーボン抵抗を介して電極箱に接続し脳波と同時記録を行なった。

血糖定量法としては Mendel, Kemp, Myers⁷⁾の方法を用いた。

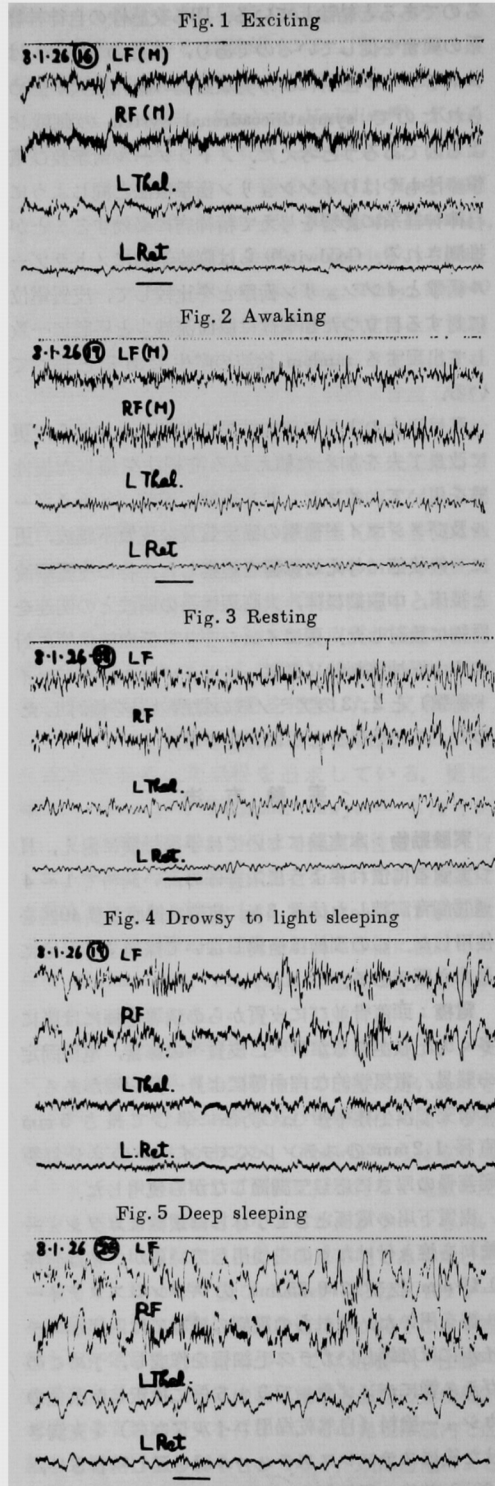
更にインシュリンは後肢大腿部に筋肉内注射で投与し, その他の薬物投与は後肢大伏静脈に行ない, 更に血糖定量のための採血も同静脈より行なった。

実験結果

I. 正常脳波と一般状態

術後3~4日もすると一般状態は好転して外来刺戟にもよく応じ自発性運動も活潑になる。脳波には麻酔時に特有な高電位徐波群はすっかり消失して外来刺戟を与えた時または安静時にはそれぞれ特徴ある pattern がみられるようになる。術後1週間を経過すると体位, 行動は殆んど術前の状態に復し, この時の脳波は諸家の示す如くに以後殆んど変りなく出現する。従つて実験は少なくとも術後10日~2週間以上を経過して一般状態が正常に復し, 脳波が安定したと見做される時期に開始された。

全く無拘束状態の猫について脳波と一般状態の対比を行ない, 各意識水準に対応した脳波 pattern の分析を行なうと次の如くである(Fig. 1, 2, 3, 4, 5)。



LF: 左前頭領

LThal: 左視床

RF: 右同

L Ret: 左中脳網様体

静かな環境下にある猫に外から突然音刺激や光刺激を与えると猫は突然両眼を大きく見開いてそれに意識を集中して、立ち上るもの、坐位または腹位をとるもの等種々の体位を示し、呼吸は浅く且つ速く1分間30前後を示す。この亢奮期 (excited state) には Hippocampus 以外の脳波は 20~50 μ V, 20~40 c/s の低電位速波である (Fig. 1) が、Hippocampus においては規則正しい 4~6 c/s の所謂 Hippocampal arousal が認められた。

猫が外来刺激によらず単に自ら覚醒して坐位又は腹位をとり静かにしている覚醒—安静期 (awaking-resting state) には眼は柔和で呼吸数は 25 位に減少する。この時の脳波 pattern は全誘導に 30~80 μ V, 20~30 c/s の低電位速波が現われ (Fig. 2), 更に頭を起して閉眼して動かぬ状態では皮質には 30~100 μ V, 8~10 c/s 前後の波が低電位速波の上に散発的に又は連続的に現われ、これは人間の α 波によく似ている。又これと前後して 150~200 μ V, 5~8 c/s の burst が現われる (Fig. 3)。Hippocampal arousal は次第に規則性を失なつてくる。

猫が四肢を体に引きつけたまま腹位をとりうとうと首をうなだれて前肢間に顔をうずめたり、又は猫特有の丸い体位をとる状態、即ち傾眠—軽眠期 (drowsy to light sleeping state) になると、安静期に見られた 5~8 c/s burst は規則性を失ない高電位徐波群に変わり時に 300 μ V 前後の sharp wave を混じるようになる。引続いて全誘導に 150~200 μ V, 10~12 c/s の spindle burst が同期して現われる (Fig. 4) が、皮質に著明である。spindle burst は動物が自然睡眠中に現わす特徴である。この時の呼吸数は平均20で安静期とあまり変らない。

猫が横臥位になり四肢を伸ばし完全に弛緩した状態になると呼吸は規則正しく深くその数は平均16を示す。この時期になると全誘導に 200~300 μ V, 1~3 c/s の不規則な高電位徐波群が現われる (Fig. 5)。これは人間の自然睡眠の丘波期のものによく似ている。また前述の 10~12 c/s spindle burst の著明な軽眠期には軽度の音・光刺激で脳波は低電位速波に賦活されたが、この時期は同程度の刺激によつても殆んど脳波の賦活は見られない。従つてこの時猫は深睡眠期 (deep sleeping state) であると推定された。

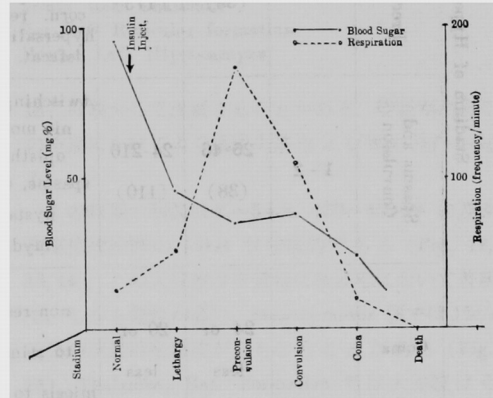
II. インシュリン衝撃時の脳波と一般状態

猫は実験に先立ち24~48時間絶食する。更に実験

開始30分~1時間前に実験室に入れて環境に慣れるようにした。猫が安静状態になると脳波描記を行ない、次いで血糖定量のために採血した。

インシュリン感受性は個体差が甚だしいので、インシュリン注射の適量は猫によつて異なるが、大体 3~10国際単位 (平均5単位) /kg を筋肉内注射すると猫は低血糖状態に落ち入る。その状態は一般状態、脳波、血糖値、呼吸数から嗜眠期、痙攣前期、痙攣期、昏睡期と分けることが出来、それを要約すると Table I. のようになる。全経過は個体により長短があるが、血糖値の下降に従い、呼吸数は上昇し痙攣前期に最高となり以後下降を続け (Fig. 6)、脳波は次第に周波数を減じ高振幅徐波群が特徴となるが、深昏睡期には電位を減ずる。

Fig. 6 血糖—呼吸数相関曲線



1) 嗜眠期

この時期には正常脳波の項で記述した総てのものが現われるのであるが、一括して嗜眠期として述べる。インシュリン注射後暫く猫は興奮して鳴きながら金網の中を歩き廻るが、やがて安静になり坐位を取り周囲を眺めている。この状態の脳波は無処置の猫の安静時脳波と何ら変るところはない (Fig. 7)。

猫は更に傾眠状態に入り閉眼して胸腹位をとり顔を前肢の間にうづめる。軽い音刺激・触刺激で容易に覚醒する。この時期の脳波 (Fig. 8, 9, 10, 11) は 10~12 c/s の sleep spindle burst が特徴的であり、皮質、視床、Amygdala に著明で同期している。Hippocampal arousal は次第に不規則となり形がくずれ random 3c/s high 及び 10~11c/s の不規則な burst が混入してくる。中脳網様体には 10 c/s の波が多くなるが、散発的である。皮質では spindle burst に先立ち特に後頭部に 5~8 c/s の短かい

Table 1.

	Duration of Stad. (hours)	Blood Sugar Level mg% (mean)	Frequency of Respir. /minute (mean)	Behaviour	Electroencephalogramm	
					Cortical	Subcortical
Stadium of Hypoglycemia	Beofre Insulin-inj	70-145 (95.6)	(26)	exciting, resting or drowsy	15-45 c/s low voltage fast activity	4-5 c/s hippocampal arousal, fast low act.
	Lethargy 1 - 4	34-73 (46)	16-132 (52)	drowsy, sleeping, sometimes exciting responsive to stimulation	11-12 c/s spindle burst, 5-8 c/s slow burst (esp. occip.) random 2-3 c/s large slow activity	irreg. hippocampal arousal, 2-4 c/s random slow, sometimes 11-12 c/s spindle burst (synchronous with cortex)
	Preconvulsion 1/2-1	24-56 (35)	102-228 (173)	less responsive to stimulation, ataxia, sometimes primitive movement labile pupils, corn. refl. (+), hypersaliv., vomit. defecat. & urinat.	decreased spindle burst 2-3-6 c/s continuous slow high activity burst	decreased spindle burst, slow high activity burst (synchronous with cortex), random spikes and sharp waves
	Spasms and Convulsion 1 - 2	26-46 (38)	24-216 (110)	twitching, myoclonic movement, opisthotonus, spasms, convulsion nystagmus, mydriasis	large slow wave with spike and sharp wave, spike burst (synchronous with myoclonic movement), seizure discharge (synchronous with epileptiform convulsion)	the same finding as cortex
	Coma	24 or less	20 or less	non-responsive to stimulation, miosis to mydriasis	decreased frequency and voltage. 1 c/s or less slow activity, flattening of EEG in all areas, 5-6 c/s spiky spindle burst (esp. occip.)	the same finding as cortex

Fig. 7

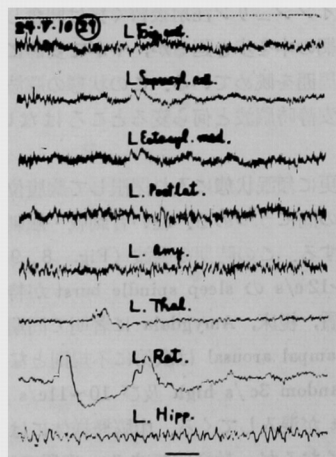


Fig. 8

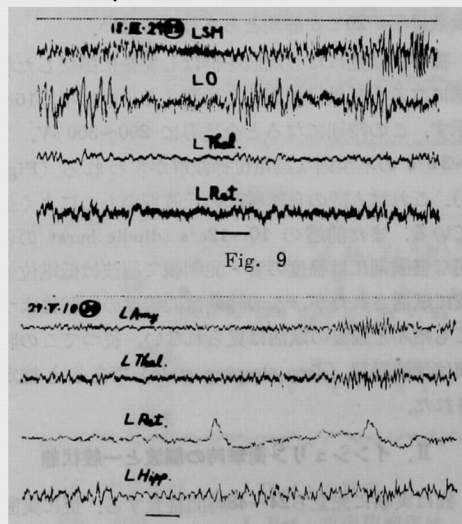
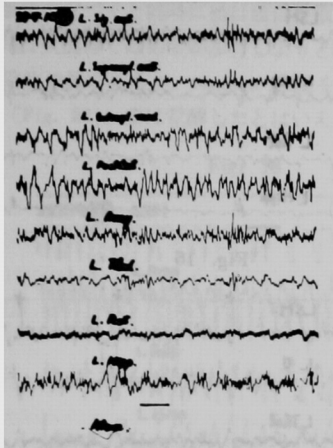


Fig. 10



burst が出現することがある。この時期の後期には全誘導に高電位徐波群が不規則に現われる (Fig. 11) が、これは深睡眠期の脳波に他ならず、かなりの刺激にも反応しにくくなる。

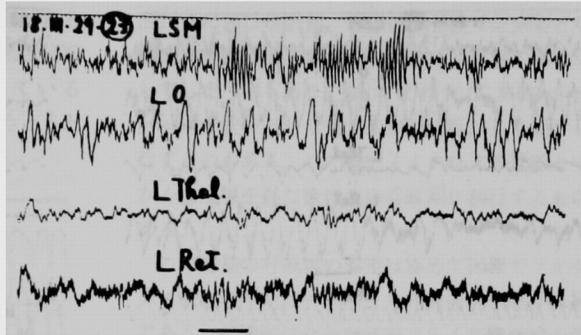
この時期の持続時間は猫によりかなり巾があり 1~4 時間に及び平均 1 時間半位である。インシュリンの少量投与では猫は 4 時間前後続く嗜眠期のみで自然に覚醒して来る。呼吸数は術前の平均 26 から低血糖の進行に従い、次第に数を増し 16~132 (平均 52) となる。血糖値は嗜眠後期において 34~73 (平均 46) mg % となる。

2) 痙攣前期

この時期は嗜眠期が正常猫において認められるのに反して、低血糖状態においてのみ出現し、極めて劇的で印象的な様相を呈する。嗜眠期から痙攣前期への移行は極めて徐々に行なわれ境界のはつきりしない場合もあるが、ある瞬間突如として外的あるいは内的刺激によつて起ることもある。この時期は運動機能の障害、自律神経系の嵐、特徴的な脳波が目立つ。

多くの猫は横臥したまま四肢を伸展して時に鳴きながら立ち上ろうとするが運動失調のために失敗する。突如として四肢を宙に浮かせもがき暴れる等の原始運動が起る。眼は多く半眼又は開眼の状態で一点を凝視しているかの如くに何か眼前で動かしても注目しない。この時期にはよく注意して見ると眼瞼をピリピリ震わせている。瞳孔は不安定で散大と縮小を繰り返す。角膜反射、耳反射、痛覚反射はそれぞれ存在している。強い触刺激又は受動的体位変換により猫は大きく開口し歯をむき出し呼吸は切迫し

Fig. 11



- 〔註〕
- L. Sig. ant.: Left gyrus sigmoideus anterior
 - L. Suprasyl ant.: Left gyrus suprasylvius anterior
 - L. Ectosyl. med.: Left gyrus ectosylvius medianus
 - L. Postlat.: Left gyrus postlateralis
 - L. Amy.: Left Amygdala
 - L. Thal.: Left Thalamus
 - L. Ret.: Left Reticular formation
 - L. Hipp.: Left Hippocampus

瞳孔は散大して流涎することがある。嗜眠期からこの時期にかけてよく尿尿失禁および嘔吐発作が起る。

この時期の脳波は 2~3 c/s, 150~400 μ V に及び高電位徐波群の burst が特徴的である (Fig. 12, 13, 14)。この大徐波は皮質特に後頭部において著明で、しかも電位が高い。Sensori-motor 領では 15c/s 前後の速波群を徐波がともなうことがある (Fig. 14)。Thalamus, Ret. Formation では大徐波はそれぞれ棘波をとまない人間の小発作のとき出現す

Fig. 12

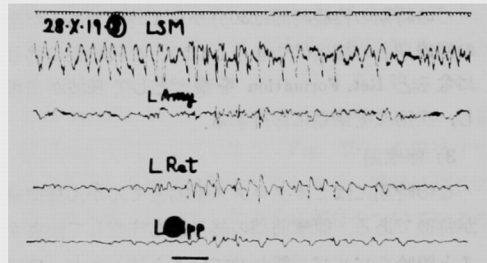


Fig. 13

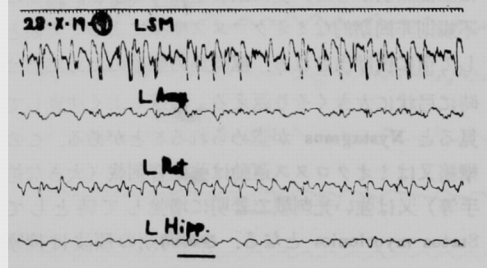
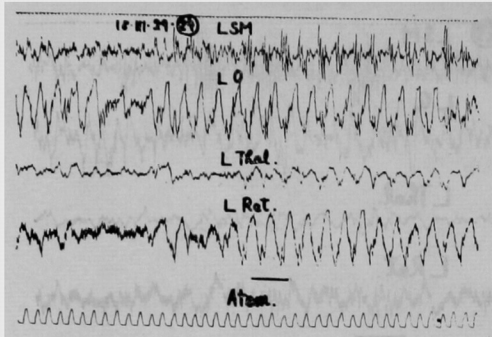


Fig. 14



LSM: Left Sensorimotor cortex
 LO: Left occipital cortex
 L Thal: Left Thalamus
 L Ret: L Reticular Formation

る typical spike & wave complex の印象を受けることがある。事実この時の猫は開眼したまま眼球運動なく開口したまま体動はあまりない。この大徐波又は徐棘波結合体、徐鋭波結合体の burst の持続性は最初皮質後頭部で最も長く皮質下領ではごく短時間である。低血糖の進行と共に持続性をまし、この時期の終りには殆んど連続的となる。皮質全領と皮質下諸核の大徐波は総て同期して極めて劇的な様相を帯びてくる。徐波 burst の間にはあまり徐波成分を含まない低電位速波に変る時があるが、一般状態には覚醒して正常になつた気配は認められない。

この時期の呼吸数は低血糖経過中で最も多く 102 ~ 228 回 1 分 (平均 173 回/分) である。血糖は 24 ~ 56 mg% (平均 35 mg%) となつている。

この時期の持続時間は 30 分から 1 時間であるが次の痙攣期との境ははっきりしない。この時期の終りになると Ret. Formation を最大として棘波が出現し、次第に痙攣期に移行する。

3) 痙攣期

この時期にはミオクロヌス攣縮とてんかん様痙攣が特徴である。痙攣前期の終りにも注意して観察すると眼瞼をピリピリ震わせていると述べたが、攣縮は顔面諸筋から耳、更に四肢躯幹におよび、四肢は不規則非同期的なミオクロヌス攣縮によつて突如として宙に投げ出される。躯幹筋の攣縮のために猫は時に弓状に大きくそり返る。眼球もよく注意して見ると Nystagmus が認められることがある。この攣縮又はミオクロヌス運動は強い音刺激 (大きな拍手等) 又は強い光刺激で著明に増強して時として Status myoclonica となる。この時期の脳波は痙攣

Fig. 15

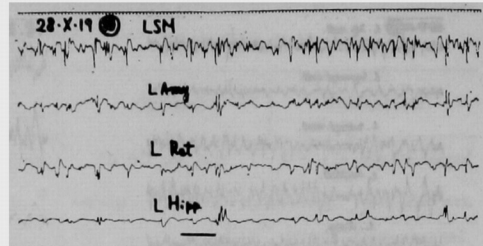
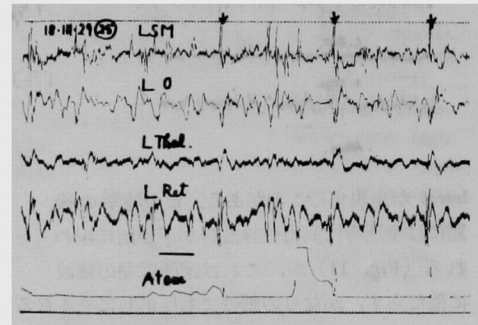
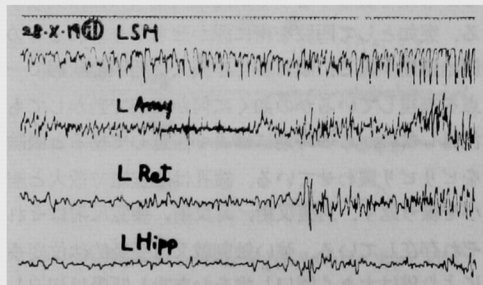


Fig. 16



前期の皮質下棘波が皮質におよび、更に polyspike となり身体的に認められるミオクロヌス攣縮にはつきり同期する (Fig. 15, 16)。全誘導に同期して出現する polyspike 又は spikeburst は sensori-motor 領と Ret. Formation に最も著明である。この時期には又痙攣前期に認められた規則正しい 2 ~ 3 c/s の大徐波 burst は極めて不規則となり更に 1 ~ 1.5 c/s と徐波化して電位もまちまちである。ミオクロヌス攣縮が頻発して Status myoclonica になつた後にあるいは突然に全誘導に連続した棘波が出現し (Fig. 17) それに一致して強直性痙攣が起る。棘波の周波数が次第に減じ spike & wave complex の形をとる (Fig. 18) と間代性痙攣が起り。全経過 30 秒 ~ 1 分間で突然に全身痙攣が止むと同時に脳波は全く平坦化する (Fig. 19)。数十秒後に最初皮質に不規則な棘波と徐波が出現し、次いで皮質下領にも同様の

Fig. 17



ことがあり (Fig. 20), 更に時を経ると全誘導は覚醒波に近づくと同時に猫は腹位を取り起坐し, ある時は失調様ではあるが歩行しようとする。脳波は低電位速波であるが, random 徐波を混在している (Fig. 21)。猫は覚醒したとはいえ, すぐうとうと

するようになり腹位から横位をとり30分間から1時間以内に再び嗜眠期, 痙攣前期を経て痙攣期となる。痙攣を何回もくり返すこともあり又痙攣の後は覚醒してしまう例もあり, 更にまれには Status epilepticus の状態となり総ての処置に抵抗して死へと直行するものもある。ごく軽いミオクロヌ運動とてんかん様痙攣を経た後に次の昏睡期に移行するものもある。

この時期の呼吸数の算定は極めて困難でミオクロヌ攣縮の時期はそれにより呼吸曲線が乱され勝ちである。痙攣時は勿論無呼吸であるが攣縮の間を縫って計ってみると 24~216 回/分(平均110回/分)であり, よく動揺する。血糖値は 26~46 mg% (平均 38 mg%) で前期と大差はない。痙攣を経過すれば勿論血糖は上昇し時に術前値を越えることもある。

4) 昏睡期

この時期には前述の如くに攣縮又は痙攣を経た後に徐々に移行する。四肢は緊張を失ない, ぐったりとし, 横臥位を取り外的刺激には反応しない。口咽をべつとりと流涎で濡らし痛覚はない。耳反射・角膜反射もなく瞳孔は一旦縮小して時間の経過と共に拡大して角膜は乾燥して来る。この時期には放置すれば必ず死に至り, 葡萄糖を補給しても約半数は遷延して回復困難である。

この時期の脳波には速波成分は全くなり全誘導に同期して 1 c/s 以下の大徐波・大三角形波又は triphasic wave が殆んど連続的に出現する (Fig. 22, 23)。この波は次第に電位を減じ出現が少なくなり, 皮質下領には皮質に比較して早く消失する。その頃には全誘導特に後頭領に著明な 5~6 c/s の spiky spindle burst が出現する (Fig. 24)。この spindle burst も次第にまれになり, ついに脳波は全く平坦化してしまう (Fig. 25)。角膜はすっかり乾燥して瞳孔は散大してしまう。呼吸は脳波の消失後も暫く思い出したように溜息をついているが

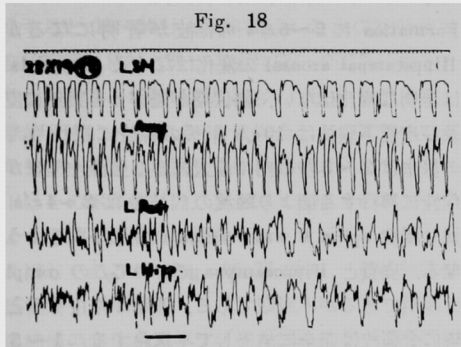


Fig. 18

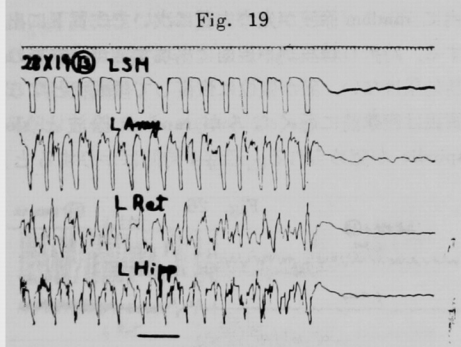


Fig. 19

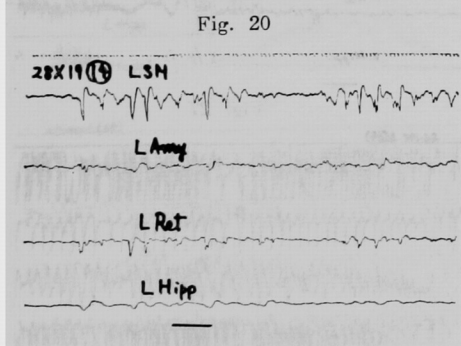


Fig. 20

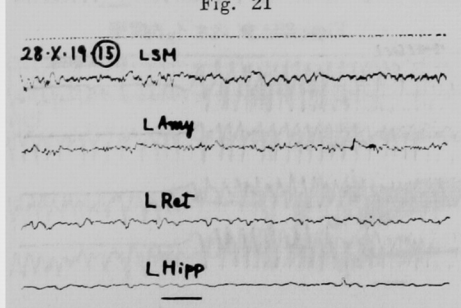


Fig. 21

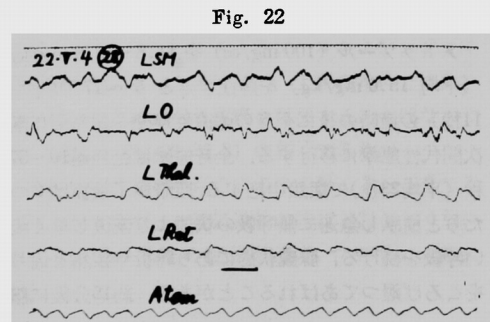
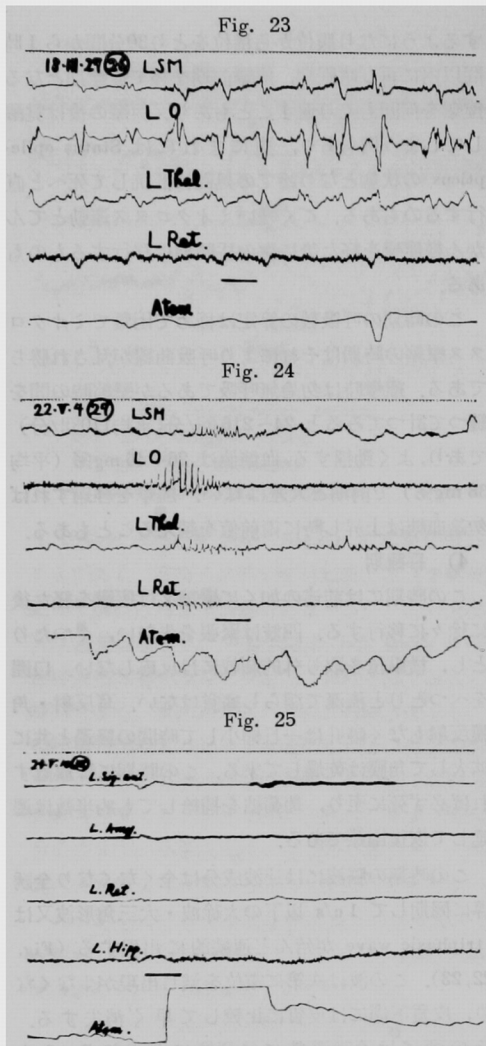


Fig. 22



やがて停止する。

この時期の血糖は 24 mg% 以下で進行に従い、時に消失する。呼吸は 20 回/分以下で前述の如くして消失する。

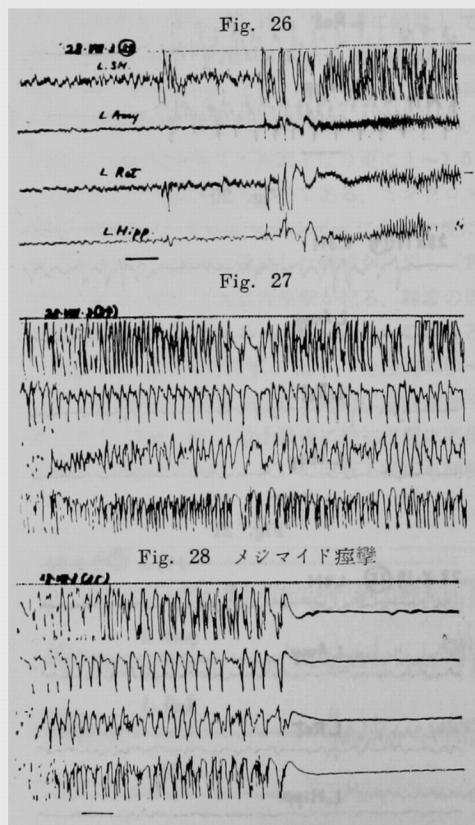
Ⅲ. 正常猫への中枢神経賦活剤投与及び電気刺激

1) メトラゾール

メトラゾール (100 mg/cc) を 11.8~20.8 mg/kg (平均 15.6 mg/kg) を静注すると 5"~17" (平均 11秒) の潜時の後に全身の強直性痙攣を起し更に漸次間代性痙攣に移行する。全身痙攣は全経過 10~57 秒 (平均 23 秒) で突然中絶する。痙攣終了後猫はぐつたりと横臥し急速に無呼吸の状態より回復し早く浅い呼吸を続ける。朦朧状態にあり時折り猛然と辺りをころげ廻つてあばれることがある。約 15 分後に腹

位をとり鳴きながら開眼して辺りを見廻すがすぐ又傾眠状態になり閉眼する。次第に外部刺激に応ずるようになるが完全に回復するには 1 時間ばかりを要する。

脳波の変化は次のメジマイドの場合と同じで (Fig. 26, 27, 28), 潜伏期には皮質, Thalamus, Ret. Formation に 5~6 c/s の徐波が著明になるが, Hippocampal arousal の変化はなく又 Amygdala には著明な変化はない。潜伏期が過ぎると突然に皮質及び皮質下脳波は 10 c/s 前後の棘波に変わり, その振巾は 2~3 秒の内に最大に達し強直性痙攣が間代性に移行する頃より棘波の周波数は 2~4 c/s に減じ漸次 spike & wave complex の形を取るようになる。皮質と Hippocampus においてこの complex は著明であるが不規則である。痙攣が停止すると同時に全脳波は完全に消失して平坦化する。1~5 分内に random 徐波が先づ皮質に次いで皮質下に出現する。時折り棘波が不規則に出現するが痙攣等の運動効果はない。猫が腹位に回復して傾眠状となると脳波は痙攣前に近くなるが random 徐波と sleep spindle が認められる。通常 1 時間ばかりすると脳



波は正常になる。

痙攣後の血糖値の経過をたどると5~7分後に最高値を取りその後は次第に減少して早いのは13分で術前値に回復した (Fig. 32).

2) メジマイド

メジマイド 1.5~5 mg/kg (平均 3.6 mg/kg) を静注すると 10~30秒 (平均23秒) の潜伏期の後に全身性痙攣に移行し先づ強直性次いで間代性痙攣となり全経過23~40秒 (平均32秒) で突然終了する。痙攣終了後はメトラゾールの場合とよく似ているが、メトラゾールがくり返し痙攣を起すに反してメジマイドはその率が少ない。又正常に復するのがやや早いようである。脳波の変化もメトラゾールの場合と全く同じであるが (Fig. 26, 27, 28), 一般状態同様に回復がやや早い。

血糖値の変化もメトラゾール同様に5~7分内に急速に最高に達したのちに徐々に下降し1時間ばかりの内に痙攣前値に復する (Fig. 33).

3) 電撃痙攣

電撃は左側 Gyr. sigmoideus ant. 上に植え込ま

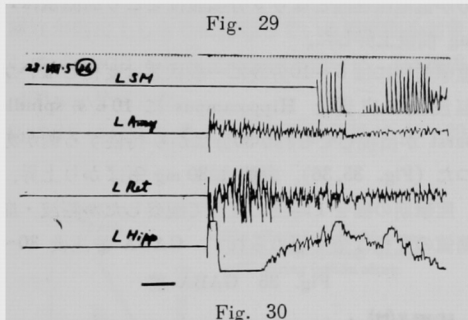


Fig. 29

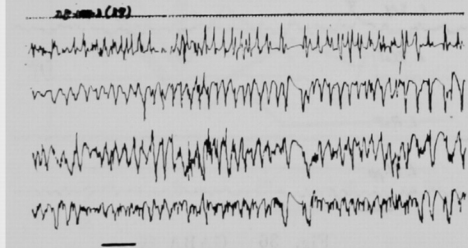


Fig. 30

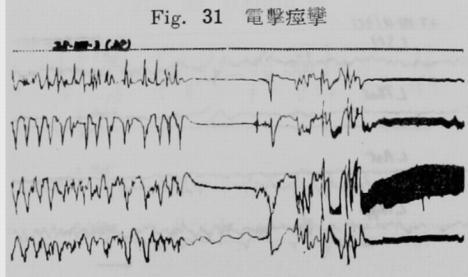


Fig. 31 電撃痙攣

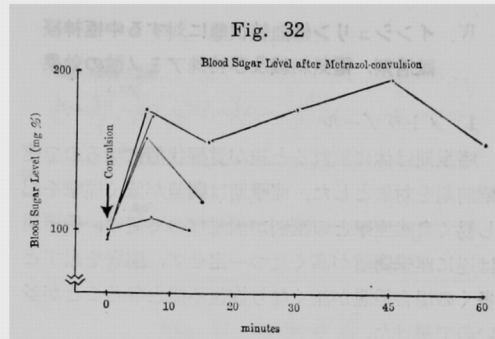


Fig. 32

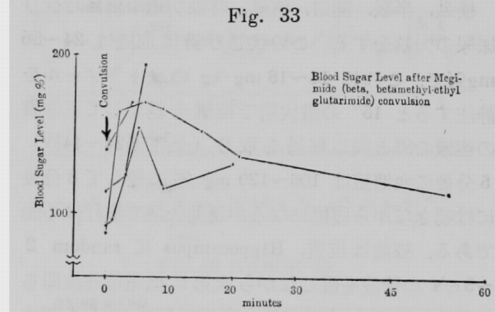


Fig. 33

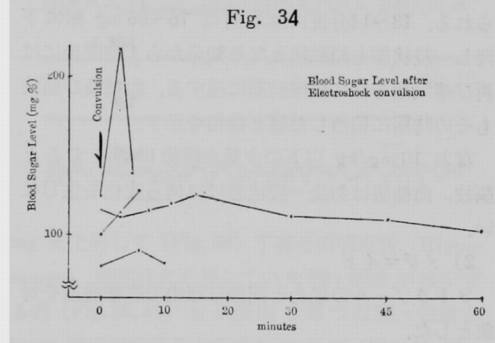


Fig. 34

れた脳波記録用皮質電極を通じて与えられた。10~15 volt, パルス巾 1 msec, 100 c/s の陰性パルス波を用い、6~9秒 (平均7秒) の通電で全身痙攣を起し得た。

痙攣は通電と同時に起り全経過は38~60秒 (平均47秒) である。10~15分後に腹位をとり又は失調様であるが起坐することもある。その後は閉眼して傾眠状となる。つまりメトラゾールおよびメジマイド痙攣の場合とは大差はない。上記の条件では薬物投与の場合とは異なり痙攣を再発することはなかった。脳波は Fig. 29, 30, 31 の如くである。

血糖は薬物痙攣の場合よりやや早く3~7分で急速に上昇するが、一般に薬物の時ほど甚だしくないし、その後の血糖の回復状態もやや早い (Fig. 34).

IV. インシュリン低血糖状態に対する中枢神経賦活剤、電気刺激及び特殊アミノ酸の効果

1) メトラゾール

嗜眠期は体に触れると猫が覚醒状態になるので痙攣前期を対象とした。痙攣期は閾値が低く痙攣を起し易く自然痙攣との鑑別が困難なので避け、昏睡期は逆に痙攣閾値が高く且つ一定せず、痙攣を起すと多くの場合昏睡が深くなり回復不能となることが多いので避けた。

横臥、半眠、開口、流涎、呼吸切迫の猫は時折り尿尿の失禁をする。この状態の猫は血糖は 24~56 mg% で、これに 14~18 mg/kg のメトラゾールを静注すると 15" の潜伏期で痙攣を誘発して正常猫の痙攣の際と同じ経過を取り（全経過 24~44 秒）5 分後に血糖値は 106~120 mg % に達して 8 分後には鳴きながら腹位になるが運動失調で歩行は不能である。脳波は皮質、Hippocampus に random 2~3 c/s の徐波を混じながら次第に低電位速波即ち覚醒波に近づく、勿論 Hippocampal arousal も認められる。13~14 分後には血糖は 76~96 mg % に下降し一般状態も傾眠状となり 30 分から 1 時間後には再び嗜眠期を経て痙攣前期に達する。血糖及び脳波もその時期に相当した値と様相を示す。

なお 10 mg/kg 以下の少量を緩徐に静注すると脳波、血糖値は勿論一般状態には何ら変化を生じない。

2) メジマイド

メトラゾールの場合と同様な理由で痙攣前期を対象とした。

24~56 mg % の血糖値の猫に 2.5 mg/kg のメジマイドを静注すると 24~37 秒の潜伏期の後に全身痙攣が起る（全経過 38~43 秒）。11~14 分後に血糖値は 76~160 mg % になり猫は腹位をとり、鳴きながら周囲を見廻し時にフラフラと歩行しようとする。メトラゾールの場合同様に 1.5~4 c/s の random 徐波を混ざる低電位速波に移行し、Hippocampal arousal は著明になる。猫は 30 分から 1 時間も経過すると再び傾眠状から痙攣前期となる。血糖、脳波は同様の経過をたどる。

2 mg/kg 以下のメジマイドでは猫の脳波、血糖値、一般状態には変化を来さない。

3) 電気刺激

i) 嗜眠期：音・触刺激で覚醒するこの時期には皮質特に sensori-motor 領及び視床、網様体、

Hippocampus を 5~10 V · 1 msec · 100 c/s の陰性パルス刺激で脳波は短時間覚醒して身体的にも体をぴくとかせたり首をすくめたりする。刺激をくり返すと反応は次第に短くなり、不明瞭となつてやがて Habituation が起る。

ii) 痙攣前期：左側 sensori-motor の記録電極を用いて 15 V · 1 msec · 100 c/s の陰性 pulse 刺激を与えると、痙攣は極めて軽微短時間であり、40 V にまで電圧を上げて痙攣は不明瞭である。血糖値も 3~8 mg % ほどのわずかの上昇しか示さず、脳波では刺激後皮質において棘波・徐波がかなり長い間残っているが、低電位速波になる。6~15 分後に腹位となるがすぐに又嗜眠状態になる。

4) 特殊アミノ酸

i) γ -アミノ酪酸 (GABA)

GABA 20cc (約 300 mg/kg) を種々の時期の猫に静注したがその効果は明確でなかつた。

嗜眠後期に GABA を静注すると 5~13 分頃に、それまで皮質では 2~3 c/s SHV burst、皮質下では random 2~3 c/s 徐波がしきりに出現していたのが低電位速波となり 5 分頃腹位をとり血糖値は 10 mg 前後上昇した。

痙攣前期には 5~10 分後に一般状態は変化しないが脳波上に皮質と Hippocampus に 10 c/s spindle burst が出現してそれが 30 分ばかり持続する例があつた (Fig. 35, 36)。血糖は 30 mg % ばかり上昇。

痙攣期の猫を 1 時間に亘つて観察したが脳波・血糖値の変化は全く認められず、GABA 静注後 30~

Fig. 35 GABA 前

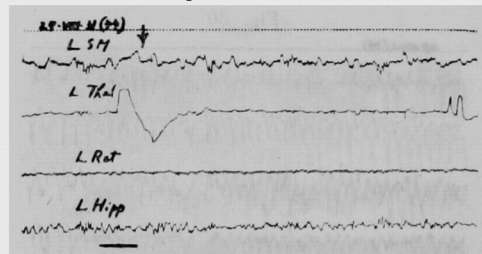


Fig. 36 GABA 後

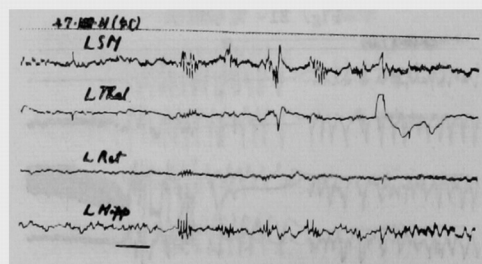
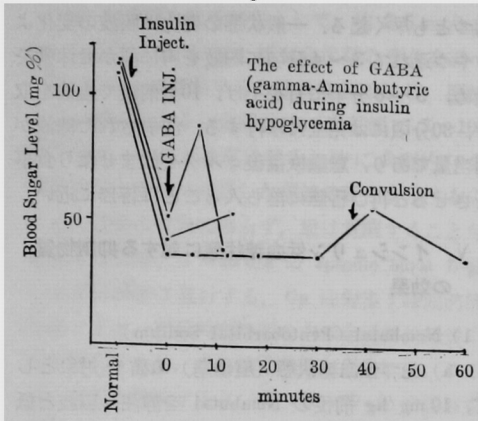


Fig. 37



40分頃に自然痙攣を起し血糖値はやや上昇した (Fig. 37).

昏睡期の猫には全く効果はなかつた。

深昏睡期を除いたどの時期でも GABA を注射すると猫は注射中すでに Tachypnoea を起し 5~15分続いた。

ii) γ -アミノ β -ヒドロオキシ酪酸 (GABOB)
棘波が脳波上しきりに出現している痙攣期を対象として GABOB を筋注又は静注で用いた。GABOB は 400 mg 使用した。

GABOB を注射して 5~13分後に血糖は 10~30

Fig. 38

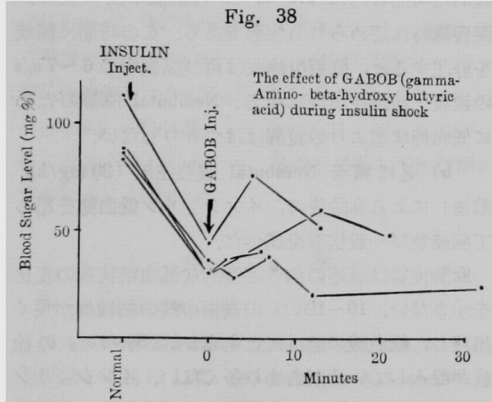


Fig. 39 GABOB 前

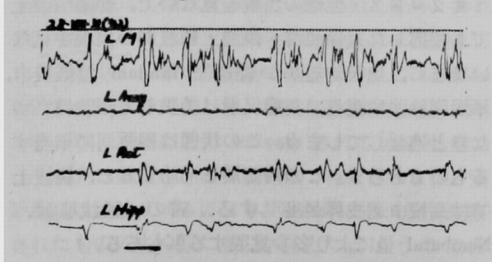


Fig. 40 GABOB 後

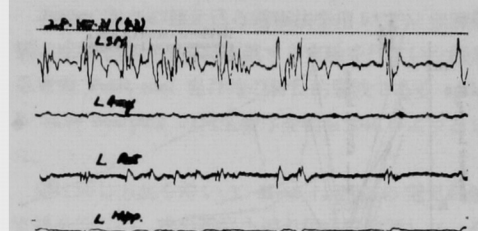


Fig. 41 GABOB 前

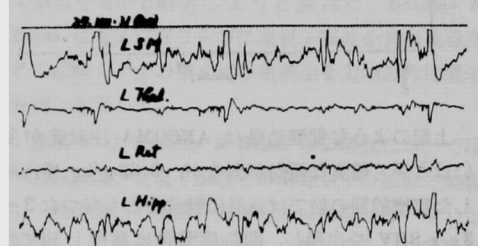
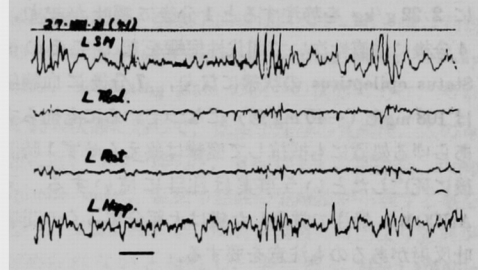


Fig. 42 GABOB 後

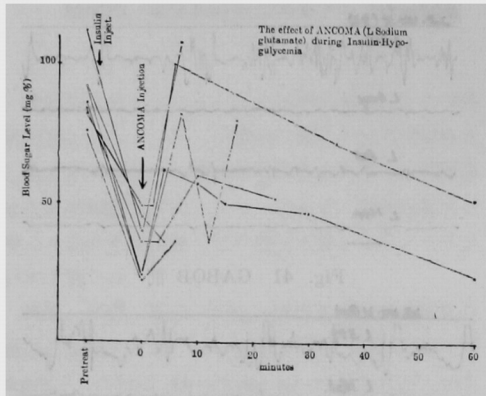


mg % 上昇して (Fig. 38) 丁度その頃皮質, Hippocampus, 網様体出现过していた棘・鋭波が減少する例 (Fig. 39, 40) と不規則であつた棘・鋭波が burst 様出现过するようになった例 (Fig. 41, 42) とがあつたが、いずれも一過性である。

iii) グルタミン酸ソーダ (ANCOMA)

痙攣前期, 痙攣期の猫を対象として ANCOMA 0.24~1 g/kg (平均 0.54 g/kg) を静注すると 4~10分で血糖値は最高 (15~50 mg % 上昇) となり (Fig. 43), 猫は鳴きながら腹位又は坐位をとりしきりに周囲を見廻しているが運動失調様でフラフラしている。脳波の変化はやや早く 2~6分もすると burst 様又は random な 2~3 c/s 徐波を混じた低電位速波が基調となり, 10分もすれば全誘導は完全な低電位速波で Hippocampal arousal も出現して覚醒状態となる。30~60分頃には再び脳波上に徐波が多く皮質には著明な spindle burst が出現し, 最高値の後の血糖はなだらかなカーブを描いて下降して約 1 時間後には元通りの低血糖状態になる。

Fig. 43



上記のような覚醒効果は ANCOMA 注射量が多いほど早く確実な傾向があるが、0.62 g/kg を注射した痙攣前期の猫では急激に棘波をともなつた 2~3 c/s SHV を出現し、即ち痙攣期に移行し施術もなく直ちに全身痙攣に移行した。又痙攣期の 1 例に 2.22 g/kg を静注すると 1 分後に嘔吐が起り、4 分後に強直性次いで間代性痙攣を起してその後 Status epilepticus の状態になり、7 分後に血糖値は 108 mg% (→40 mg%) になっているにも拘らず、あらゆる処置にも抵抗して痙攣は終えんせず 1 時間後に死亡したという事実は注目に値する。又 ANCOMA 静注で覚醒した猫は大部分暫らくの間嘔吐反射があるのも注意を要する。

ANCOMA と葡萄糖を混静注すると勿論覚醒効果は完全で確実である。

※ 葡萄糖

葡萄糖のインシュリン低血糖状態に対する覚醒効果は前述のすべての手段に優り完全で確実である。嗜睡期から昏睡期の猫に 2~50 cc, 20~40% 高張ブドウ糖液を用いたが、昏睡の浅い時は少量の葡萄糖で有効であるが、深昏睡期にあり脳波上に spiky spindle しか現われていない末期状態の時には大量高張糖液も無効のことが多い。

典型的な症例では、四肢はぐつたりと弛緩して角膜反射も鈍く瞳孔縮小して脳波は 0.5~1 c/s 低電位徐波で spiky spindle burst の出現の時に適量糖液を補給すると静注中 10 秒ですでに徐波の電位を増し速波成分が出現して 20 秒では 11~12 c/s spindle burst が出現し全誘導同期した 6 c/s 高電位徐波が出現する。呼吸は一旦ゆるくなり 30 秒後より Tachypnoe となり 5~6 分に最大になる。更に脳波は 4~5 分後には完全な低電位速波、Hippocampal

arousal の覚醒 pattern になる。この変化は皮質でもつとも早く起る。一般状態の変化は脳波の変化よりやや遅れて 3~4 分頃に四肢を宙に浮かせ体動を始め、5~6 分頃に首を上げ、10 分前後で腹位を取り、30 分頃には完全に歩行する。注射された糖液が適量であり、意識回復後ミルクを飲ませたり食事をさせると再び昏睡に落ち入ることは皆無に近い。

V. インシュリン低血糖状態に対する抑制物質の効果

1) Nembutal (Pentobarbital Sodium)

a) 先づ低血糖状態(痙攣期)の猫を対象として、10 mg/kg 前後の Nembutal を静注し脳波と低血糖状態の変化を調べた。

Nembutal 静注後呼吸は一旦早くなるがすぐ安静で深くなり、それまで盛んに出現していたミオクロス攣縮は消失して、筋肉は弛緩してぐつたりとなる。脳波上の多棘波は注射後約 20 秒後すでにミオクロスの消失にともない減少するが、更に 1 分もすれば完全に消失して、全誘導は barbiturate に特有な同期した 11~13 c/s の高振巾な紡錘形の burst によつておおわれる。この burst は皮質領野において最も著明である。この burst 優勢の脳波はその後暫らく(平均 1 時間)認められるが、その後比較的短時間の内に 1.5~2 c/s の低振巾波に変る。深昏睡時に認められる波形である。この時期に糖液を静注すると、低振巾徐波は再び高振巾の 6~7 c/s の鋭波・紡錘波形群に変る。Nembutal 麻酔のために低血糖状態よりの覚醒ははつきりしない。

b) 更に猫を Nembutal 腹腔注射 (20 mg/kg 前後) による麻酔後に、インシュリン低血糖を起して脳波及び一般状態を調べた。

麻酔後猫は既述の如き定型的な低血糖状態の変化を示さない。10~12 c/s の高振巾波の紡錘群が長く出現し、低血糖の進行にともない、3~4 c/s の徐波が混入しているがあまり多くない。インシュリン注射後 4~5 時間で一般状態には呼吸切迫・流涎・ミオクロス・痙攣の出現を見ないで、勿論脳波上でも相応した大徐波群・鋭波・棘波群の出現を見ないままに、比較的短かい経過で random な低振巾、不規則徐波に変わり、角膜反射は消失して四肢はぐつたりと弛緩してしまう。この状態は昏睡期に相当するものであろう。この時糖液を補給すると、脳波上では高振巾速波群が出現する。猫の一般状態は、Nembutal 量により多少覚醒する事もある。

2) Chlorpromazine (以下 Cp)

a) 痙攣期の猫を対象として、約 2.5 mg/kg の Cp を静注して、脳波と低血糖状態の変化を調べた。

Cp を徐々に注射すると猫は静かになり、脳波にはなお棘波があるが全誘導時に皮質領に 7~10 c/s の紡錘波 burst が著明になる。時に典型的な全身痙攣発作とそれに相当した脳波の変化を示すものもある。痙攣の有無に拘らず、猫は覚醒することなく、脳波は全誘導に 7~10 c/s の spindle burst が優勢のまま低血糖は進行する。Cp 注射後 1 時間前後を経過すると、比較的短時間の内に全誘導は低振幅徐波に移行するが、これは昏睡期と思われる。この時期に糖液を補給すると、再び 7~10 c/s の速波群が出現するが、一般状態にははつきりした覚醒は認められない。なお昏睡期の状態に長く置くと、普通の低血糖状態の昏睡期に比較して急激に死へ直行することはないが、糖液を補給しても覚醒させることに失敗することが多い。

b) 次に Cp 10 mg/kg を腹腔内に注射して麻酔した猫にインシュリンを注射して、脳波と一般状態の変化を調べた。

脳波は一般状態に相応して、7~10 c/s の速波・紡錘群が出現し、その他散発性の徐波の出現を見る。低血糖状態の進行に相応した定型的な脳波の変化は認められない。血糖は相当に低く痙攣期に相当するにも拘らず、脳波は嗜眠期にあるという、血糖-脳波分離が著明になってくる。痙攣期を経ないで比較的短期間の内に徐波・低電位に移行するのは Nembutal の時に等しい。更に脳波上での変化が少ないので放置しておく、糖液を補給しても覚醒に失敗することが多い。

考 察

1) 正常脳波について

植え込み電極法の確立は慢性動物実験において脳波測定を容易にした。Rheinberger & Jasper¹⁸⁾ は植え込み手術により皮質運動領、知覚領、視領、聴領の四領域に尖端球状の銀線電極を植え込み、無麻酔、無拘束の状態で皮質の単極誘導脳波を記録することに成功し、猫の正常時の脳波ならびに Urethan 麻酔時の脳波を報告した。即ち無拘束猫で外来刺激がある時、又は内的に activate されている状態では全領野は低振幅・高頻度電位で特徴付けられ、安静時には徐波リズムになり、睡眠時には人間で観察されたものによく似たものが見えたというのであ

る。

Jasper もこの植え込み電極法を用いて、無麻酔猫の皮質下諸核を電気刺激する実験を行ない、癲癇患者の Petit mal 発作時の特長的脳波である spike & wave complex の発生機序を明らかにしようとした。

更に同じ方法を用いて Hess は間脳の電気刺激実験を行ない、猫の睡眠中枢の局在を強調した。その後 Magoun からも睡眠ならびに覚醒の生理学的機序を脳波を用いて解明しようと試みた。Bradley & Elkes は更に皮質ならびに皮質下脳波を双極誘導法にて記録し、その植え込み電極法を薬物の作用機序解明に応用した。

横田²⁴⁾ は Bradley & Elkes らの研究においては皮質脳波及び皮質下脳波との関係および脳波と動物の一般状態との関係を未だ十分に解明していないと指摘し、この点を明らかにし、睡眠ならびに覚醒の機序に深い関係をもっていると考えられている網様体機構の活動を脳波学的に検討している。彼は動物の一般状態を alerting state, resting state, drowsy state, activating state の四つの状態に分け、それぞれの状態に応じて、低振幅速波の覚醒波、人の α 波に近い 100~150 μ V, 8~10 c/s の基礎波, sleep spindle burst, 低振幅速波の覚醒波が出現する事を述べ、皮質脳波および皮質下脳波にはあまり差異が認められないと指摘し、更に特に sleep spindle burst を取り上げ皮質ならびに皮質下に同期して出現する事を認め、この Sleep spindle が人間の sleep spindle よりもはるかに特徴的な波型や、振幅を示すのでこれを皮質下のある機構、例えば視床等に関係づけたいと結論している。山本²⁵⁾ は小林²⁶⁾ の方法を踏襲して頭蓋骨、皮質、皮質下諸核ならびに大脳辺縁系に電極を植え込んだ猫について急性実験及び慢性実験を行ないそれぞれについて正常時脳波を誘導して両者の対比を行ない、且つ一般状態の観察を通して脳波と意識水準との相関々係を検討し更に各意識水準における脳各部位の脳波の特徴を比較した結果、小林、横田らの報告の結果とよく似ているが、固定猫では徹夜実験によつて深睡眠に入る事が出来ないという事、無拘束猫において脳波と behavior の対比から亢奮期、覚醒期、安静期、傾眠期、深睡眠期、Activated sleep 期の 6 意識水準を識別していること、覚醒期においては他の部位が低振幅速波を示しているのに Hippocampus のみは規則正しい 4~6 c/s の pattern を示すことは注

目すべきである。

私はインシュリン低血糖によつて生ずる昏睡という意識水準の対照とするために正常猫の種々の意識水準の脳波を調べた。山本の如く6期に区別するのは困難で、特に覚醒期と安静期には殆んど差がないように思えた。又 activated sleep の観察も容易でない。深睡眠期の高電位大徐波群は徹夜実験で認め得た。山本の強調した Hippocampal arousal は非常に便利な示標となるのは事実である。

2) インシュリン低血糖時脳波について

低血糖時の脳波変化については諸家の報告のあることは、いとぐちの項で述べたところであるが、それらを概括すると低血糖の進行に従つて次第に周波数を減じ delta 波が出現するようになり、更に昏睡が進行すると電位を減じ周期が長くなることである。Engel は文献的考察の中で諸報告を概括すると、低血糖は先づ脳電位の周波数の徐化を惹き起す。しかし脳波の変化は内頸静脈で定量された血糖濃度が 30 mg % 以下になるまでは小さい。だが正常個体においては 70 mg % になると一見したただけで dominant frequency の徐化が認められた。更に Analyzer を用いると 50 mg % で確かな推移が気付かれた。周囲との接触が減少し皮質機能が suppress される時には 8~12 c/s の α 波は消える。これらは主に 6~8 c/s の所謂 θ 波に置換される。2~4 c/s への徐化が起きると意識の消失が起きる。昏睡が更に深まると脳波の振幅は減じその周期は長くなる。深昏睡の状態では只単に非常にゆるい徐化が基線の辺りに出沒するのみである。血糖値が正常値にもどれば脳波は10分以上経つと正常の周波数にもどる、と述べている。

前述の諸家の報告で、臨床的研究は勿論のこと動物実験において低血糖時の脳波と一般状態、皮質脳波と皮質下脳波との相関関係の観察は不完全なように思える。

私は低血糖状態を嗜眠期、痙攣前期、痙攣期、昏睡期に分けて観察した。この区別は一般状態を参考にしたものであるが、かなり歴然とした脳波の変化が認められる。Engel の文献的考察の中には血糖値と脳波の変化とのつきりした相関を示しているが、私の観察ではかなり中広い値を示している。Lennox, Gibbs, Gibbs は脳波変化に関連する種々の要因を検討し、血糖が 50 mg % 以下に低下しない限り他の因子が脳電気活動に殆んど影響を及ぼさないと述べているが、正常猫では認められない痙攣前期は

私の場合でも血糖値は 56 mg % 以下になつていたので Lennox らの結論もうなづける。嗜眠期の脳波は、正常猫の睡眠期に認められるものとは大差はないのは、対照として記録した深夜脳波及び諸家の報告と比較するとよく判る。嗜眠後期に出現する random 大徐波は猫の深睡眠時の脳波に酷似している。

痙攣前期は正常猫ではもはや認められない状態である。皮質及びそれに同期した皮質下の大徐波の burst は特徴的である。深部脳波には特に現床、網様体に棘又は鋭波をともなつてくる。一般状態は甚だしい運動障害、自律神経系の異常が起つており、刺戟(特に強い触刺戟)を与えると開口開眼して四肢を伸展したまま動かさないでいる。この時の脳波は棘波結合体の様相を帯び人間の小発作を思わせるのは興味深い。この時期は一般に甚だしい過呼吸状態にあり、脳組織における低酸素状態を補整しようとしている。

痙攣期の脳波は特徴的で、ミオクロヌス攣縮に一致した polyspike、てんかん様痙攣に一致した seizure discharge が認められる。この痙攣に注目した Gibbs, Murray, Tokizane, Sawyer らは研究をすすめ、低血糖性痙攣の初発箇所を論じている。Gibbs らは初発放電は皮質であるといい、Tokizane らは Amygdala, Hippocampus の重要性を説いた。私は低血糖状態における Hippocampus の非常に seizure discharge を発生し易いことを観察したが、一般状態の何ら変化のない時に Hippocampus に spikes が発生し、更にそれが皮質及び皮質下全領域に拡大して全身痙攣状態に移行し、痙攣終了後も繰り返して Hippocampus には seizure discharge が認められた。この事実は Tokizane らの観察を肯定するものであるが、通常にはミオクロヌス攣縮の頻発にともない spike burst が出現してそれらが次第に status myoclonica になり、全誘導同時に seizure discharge に移行する。この場合詳細に検討するも皮質原性の傾向は認められない。

深昏睡期になると血糖値はますます下降し、呼吸数も非常に減少し体動なく諸刺戟に反応しなくなる。脳波では Moruzzi らの報告の如くに電位と周波を減じてくる。死に近づくとも脳波の flattening が起り、この時に私は多くの例で 5~6 c/s の非常に印象的な spiky spindle burst を認めたのである。睡眠期又は嗜眠期に認められる 12~13 c/s の sleep spindle とは異なり周波数は約半分、し

かも一つ一つの波が鋭波の形をしている。これは全誘導 synchronous の傾向があるが、注意して見ると個々の誘導では少しづつずれており、更にこの spiky spindle の数が次第に少なくなり、個々誘導のずれが甚だしくなり、ついに消失して死に至る。この spiky spindle の成因がよく判らない。今後検討を続けたいと思う。

低血糖状態に対しては皮質の抵抗性が弱く、先づ皮質に異常波、次いで皮質下脳波に変化が起り、更に低血糖状態を続ければ皮質は低電位となるが、皮質下ではなお高電位徐波が認められる。つまり低血糖状態に対しては皮質下が侵されにくく、又糖の補給の際は回復が早いとは諸家の結論の一致した意見である。私の結果も大体これに似ている。

3) インシュリン低血糖時の刺戟効果

刺戟としては、電撃、カルジアゾール、メジマイドおよび中枢神経賦活剤の注射を用いた。前もつて正常覚醒猫に上記三者を用いて、痙攣を起した時には過血糖を発生するのを確めた。

Morruzzi ら¹⁴⁾ は睡眠及び軽麻酔時に出現している高電位徐波が、中脳網様体の低電位高頻度の電気刺戟で low voltage fast activity に置換されることを示しているが、私は嗜眠期の猫の中脳網様体の同じような電気刺戟で、脳波が low voltage fast activity になり時として一般状態も覚醒するのを認めた。更に少し電位を上げると視床、Hippocampus, Amygdala の同じ刺戟で arousal pattern の起るのを認めた。この刺戟効果は嗜眠後期以後の猫にはない。

痙攣前期を対象に電撃、メトラゾール、メジマイド注射を行なつたが、痙攣を起さなければ一般状態、血糖、脳波には影響はない。

インシュリン低血糖状態の電撃、メトラゾール、メジマイド痙攣で一時的に覚醒するのは痙攣性過血糖によるものであろう。佐藤は頭部通電の衝撃が自律神経を介して終末糖貯蔵器に達して過血糖を来たすのであろうと結論し、Bömer もメトラゾール注射により交感神経-副腎系が刺戟され過血糖を来たすことを推論している。メジマイドによる中枢神経系刺戟および痙攣も自律神経系を刺戟して同様の効果をもたらすのであろう。いずれの場合も痙攣が stressor となり下垂体-副腎系を刺戟し adrenalin の遊出を来たす、それが血糖動員の一因をなしているものと思われる。

4) インシュリン低血糖状態に対する特殊アミノ酸の効果について

i) グルタミン酸ソーダ

グルタミン酸⁵⁴⁾ はアミノ化あるいはアミノ基転移の窒素源でありアミノ酸形成の出発点となるし、また蛋白分子形成とその分解とに非常に重要であるとされている。一方グルタミン酸の脳内含含有度は他の臓器内のそれより極めて高く⁵⁵⁾ (脳内に保有されているアミノ酸のなかでグルタミンおよびグルタミン酸は遊離 d-アミノ窒素の 80% に達するといわれている)、したがってグルタミン酸が脳内でも合成されることが想像される。

1932年に Quastel⁵⁶⁾ らは、in vitro でグルタミン酸は葡萄糖の存在しない時にだけ脳組織において酸化されることを見出し、それに基づき 1949年に Mayer-Gross⁵⁷⁾⁵⁸⁾ らが低血糖性昏睡状態の患者にグルタミン酸を投与し、それが昏睡から覚醒するのを観察した。更にインシュリン衝撃療法によつてもたらされた低血糖性昏睡にグルタミン酸が有効である⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾ という臨床的報告もある。なお、これらの報告は臨床的経験としては不十分であるとして、和田ら⁶³⁾⁶⁴⁾ は新しく脳波を指標としてインシュリン衝撃療法の際の低血糖性昏睡に対するグルタミン酸の影響という問題を具体的に臨床面で種々追究して、グルタミン酸ソーダ液に葡萄糖更に Vitamin B₆ を混じて使用すると、著しい覚醒作用ならびに血糖上昇・保持の作用が観察されたと報告した。

私は植え込み電極法による慢性猫のインシュリン低血糖状態に対してグルタミン酸ソーダ (ANCOM-A) を用いた。ANCOMA 単独投与では葡萄糖に比してやや覚醒がおそく、一般状態および脳波の覚醒もごく温和に行なわれるのを観察した。覚醒保持作用も葡萄糖に較べ短かい。私は皮質脳波および皮質下脳波の変化を特に注意して観察したが、皮質下脳波の覚醒が皮質脳波のそれに比較して早い事はグルコースの場合と等しい。従つて ANCOMA が脳組織の酸化に用いられエネルギー産生的作用を有するのではなく、Mayer-Gross⁵⁷⁾ の疑義の如くにグルタミン酸が肝グリコーゲンの動員をおこすようなアドレナリン様の刺戟作用を有し、特に脳局所性の作用はないと推定される。

又和田は葡萄糖および ANCOMA, ビタミン B₆ の混用の効果を非常に強調しておるが、私の動物実験では葡萄糖の強い覚醒作用に隠れて、やや確かな印象を受けたに過ぎない。

又副作用であるが、Millikan & Stauden⁶⁴⁾ は人に 108 g/日のグルタミン酸ソーダを経口投与して、軽

い不快感を除いてはよく服用に耐え得たと報告し、Sapirstein⁶⁵⁾ は 5% グルタミン酸ソーダ液を 500cc, Elman⁶⁶⁾ は 3% 1000 cc を静注し、いずれも副作用がなかったと報告している。和田ら⁶⁴⁾ も 20% グルタミン酸ソーダ溶液 100 cc 静注例でみるべき副作用はなかったと述べ、更にインシュリン衝撃療法中にしばしば経験される、烈しい筋攣縮とこれに続いててんかん発作がみられることがあるが、この際にグルタミン酸ソーダ 20 cc とビタミン B₆ を混静注すると、筋攣縮が减弱し、続いておこるかも知れないてんかん様痙攣発作をみることなく、被検者を昏睡状態へと導き治療目的を達することができると言及している。私は脳波上に棘波を認める痙攣前期の猫に 0.62 g/kg, ミオクロヌス攣縮を盛んに起こしている痙攣期の猫に 2.22 g/kg の ANCOMA を静注して両者にてんかん様痙攣発作を誘発した。前者は一回の痙攣で一時覚醒状態になったが、後者では status epilepticus の状態となり、糖、抗痙攣剤その他による強力な治療にも拘らず 1 時間後に死亡した。これらの使用量は前述の諸氏のそれに比してかなりの多量であるが、ANCOMA は適量を過ぎると強力な神経細胞の亢奮剤となり、脳組織中に発現しているてんかん原性の電気放電を増強又は誘発することが予想される。この点について今後更に研究を続ける予定であるが、和田らの強調したインシュリン衝撃療法中のミオクロヌス攣縮の際、又は肝性昏睡その他脳波上に seizure discharge を認める時に ANCOMA を静脈内投与の如き急速且強力な適用法は厳に慎まなくてはならないと思う。

ii) γ -Amino 酪酸 (GABA) および γ -Amino β -Hydroxy 酪酸 (GABOB)

GABA は脳組織に多量存在し、グルタミン酸の脱炭酸によつて形成されることが Awapara⁶⁸⁾ ら、Roberts⁶⁹⁾ らによつて明らかにされ、それが神経機能と何らかの関連を持ちうる事が多くの研究者によつて認められている⁶⁷⁾。高橋⁷⁰⁾ らによれば、汎性視床投射系を含む網様体系に属するニューロンに亢奮作用を与え、大脳皮質の覚醒、賦活をもたらすものと考えられている。又生体内における GABA の代謝についてもその代謝経路が次第に明らかにせられ、既にその臨床的応用の段階にまで発展し、高血圧や昏睡の治療、更に脳神経障害や精神薄弱症に至るまで普及しつつある。

田中ら⁷¹⁾、高坂ら⁷²⁾ は GABA をインシュリン治療時の低血糖状態に対する影響を調べ、GABA が

インシュリン昏睡に対してある程度の血糖値上昇作用と覚醒作用を持つていること、更に ATP 乃至葡萄糖を添加した場合にその作用が強められることを認めている。

GABA の誘導体である GABOB の研究も盛んで、中でも林⁷³⁾⁶⁷⁾ は痙攣抑制効果を発見した。即ち適当な濃度の GABOB は、犬の運動領皮質の電気刺激で誘発された全身性痙攣や痙攣物質を脊髄液へ導入することによつて惹起された痙攣発作を中絶させるというのである。更に GABA にも同様の作用があるが GABOB の抑制作用の方が 5~10 倍強いと述べている。このようなことから林は GABOB は高等動物の中枢神経系高位では inhibitory chemical transmitter として働くのであろうと結論している。

私はインシュリン低血糖状態の猫に GABA 及び GABOB を投与してその影響を観察した。嗜眠後期に GABA を投与して血糖も上昇し、脳波及び一般状態も覚醒したが、痙攣前期では血糖が上昇し、脳波も皮質と Hippocampus がやや覚醒パターンに傾いたが、一般状態には変化はなかった。痙攣期には一般状態及び脳波に何らの変化もなく、且つ自然痙攣も抑制することが出来なかつた。つまり GABA 単独投与では浅い昏睡状態に対しては覚醒作用を示すが、深昏睡には何ら効果のないことを示している。高橋らは中枢網様体への GABA の亢奮作用を推論しているので、特に注意して網様体脳波を観察したが、特別の所見を得ることが出来なかつた。

GABOB の誘発痙攣抑制作用を林は強調しているが、彼の実験では GABOB の頸動脈注入又は脊髄腔注入が行なわれているので、私の実験には筋肉又は静脈内投与方法を用いた故に大量 (400 mg) を猫に投与した。特に脳波上に鋭波・棘波の著明な痙攣期を中心に検討したところ、GABOB 投与後にわずかに血糖が上昇して皮質、Hippocampus、網様体に出現していた棘・鋭波が減少した例と不規則であった異常波が burst 様に出現した例とがあつた。いずれも一過性で一般状態に変化なく、自然痙攣およびミオクロヌス攣縮を抑制し得なかつた。GABOB にはインシュリン昏睡に対する覚醒効果はないものと思われる。又林の指摘する痙攣抑制作用も、筋・静注投与方法では不十分で頸動脈内又は脊髄腔内投与の如く脳組織に対して濃厚に適用されなければ作用を発現しないのかも知れない。

5) インシュリン低血糖状態に対する抑制物質の影響

麻酔薬の脳波への影響の研究は古く、1936年すでに Derbyshire 等⁷⁸⁾ は barbiturates で麻酔された動物の皮質脳波上にくり返し自然に出現する spiky waves の burst を認めている。Hoagland 等³⁶⁾ は低血糖時脳波と Pentobarbital Sodium 麻酔時の脳波とを比較して、両者がよく似た皮質変化を起すが、Pentobarbital では α 波がやや徐波化し高振巾となり burst 様の出現をすることを示摘している。その後の報告においても適量の barbiturate はいずれも高振巾 10~13 c/s burst を出現させることを認めている。著者の実験でも同様の高振巾波の burst を、皮質のみならず深部諸領野（特に視床）に認めている。

インシュリン低血糖時に麻酔薬を適用した実験では、特に佐々木³⁹⁾ は低血糖時麻酔薬により高振巾速波群を認めているが、これは大脳機能がある程度以上保持されている時のみ出現することを示摘している。著者も低血糖時猫に Nembutal を静注して脳波の変化を調べた結果、佐々木に略々等しい所見を得たが、特に痙攣期に際して全身痙攣発作を経験せず又ミオクロヌス攣縮を消失せしめたまま昏睡期に移行させ得ることは注目に値し、それに相応して脳波上の棘波の消失を認める。これは Nembutal の抗痙攣作用のメカニズムを物語るものであろう。しかも昏睡期への脳波上での移行は短期間の内に劇的に起る。このことは昏睡期に入ると脳機能の低下が著しいことを示している。この時に糖液を補給すれば、再び麻酔波が出現する。即ち Nembutal による高振巾速波群は昏睡期以前の大脳機能でないと出現しないのである。なお、Nembutal は低血糖の進行には著しい変化を与えない。

一方 Cp の脳波学的研究も多く、脳波上では α 波の徐波化と desynchronized 脳波では α 波の出現が特徴とされ、特に Hiebel ら⁷⁹⁾ は脳幹網様体を直接抑制することを証明した。更に Cp は paroxysmal activity を出現し易いことも示摘されている。著者は少量の Cp では脳波上にはあまりはつきりした影響は少ないが、一般状態が温和に低血糖状態がすすむことを認め、かなり大量の Cp を静注すると痙攣を誘発し易いことを認めた。痙攣を起した例も覚醒することなく低血糖状態は進行した。しかし Cp 麻酔の猫は糖液補給を行なうも覚醒が悪く、予後が悪いように思われる。

要 約

植え込み電極を施しに慢性猫を用いて、正常脳波、インシュリン低血糖状態およびそれに対する中枢神経刺激、2, 3のアミノ酸と中枢神経抑制物質の影響を観察した。その結果は次の如くである。

1) 覚醒時に認められる低振巾速波は、猫が眠りに傾くと特徴的な 12 c/s 前後の sleep spindle に変わり、更に深睡眠では皮質および皮質下諸核に高電位徐波が出現する。

2) インシュリン低血糖状態は一般状態、血糖値、脳波を基準として、嗜眠期、痙攣前期、痙攣期、昏睡期とに分け得た。嗜眠期には正常猫で認められた深睡眠に至るまでのあらゆる脳波が認められた。痙攣前期は自律神経系の嵐と大徐波の burst を特徴とし、痙攣期は棘・鋭波を盛んに認め、ミオクロヌス攣縮・全身痙攣が起る。昏睡期にはあらゆる刺激に耐えず、脳波では 1c/s 以下の大徐波を認め、更に低血糖状態を続けると電位を減ずる。

3) インシュリン昏睡に対する中枢神経賦活剤およびアミノ酸の覚醒効果を葡萄糖を基準として検討すると、

i) 中枢神経刺激

電気刺激、メトラゾール、メジマイドを用いたが、全身てんかん様痙攣発作を起した時のみ血糖上昇と脳波および一般状態の覚醒を認めた。葡萄糖に較べその効果は一過性不確実であつた。

ii) アミノ酸

グルタミン酸ソーダは葡萄糖に次いで血糖上昇作用と覚醒作用を持ち、脳波を完全に覚醒パターンに置換しうるが、糖ほど迅速、且持続時間が長くない。この効果はグルタミン酸の投与が多いほど確実であるが、あまり大量を急速に投与すると危険である（全身痙攣を誘発）。

GABA にも一過性の血糖上昇作用と脳波上の覚醒効果を認めたが、一般状態には変化がない。

GABOB を痙攣期に用いたが、確かな抑制作用は認められなかつた。

4) 更にインシュリン低血糖状態に神経抑制物質を加重して検討すると、

i) Nembutal

痙攣期に Nembutal を静注すると、脳波上の棘波・鋭波を消失せしめ、特異な紡錘形の高振巾速波群を生ぜしめ、攣縮及び痙攣を完全に抑制したまま低血糖を進行させる。

深昏睡期には Nembutal の影響はない。

ii) Chlorpromazine

痙攣前期以後に適量の Cp を適用すると、Nembutal ほどではないが、低血糖を静かに進行せしめる。大量の Cp を急激に痙攣期の猫に静注すると、痙攣を誘発し易く、その後に糖水を補給しても覚醒にくい事があるので注意を要する。

稿を終るに臨み、御懇篤な御指導と御校閲を賜わった奥村教授に深く感謝します。更に植え込み手術、血糖定量、組織標本作製に際して御協力を戴いた高坂助教授を始め教室の諸先生と技術員諸君に心から感謝します。

文 献

- 1) Berger, H.: Arch. Psychiatr. (D) 106, 165, 1937.
- 2) Adrian, E. D. & Matthews, B. H. C.: Brain, 57, 355, 1934.
- 3) Bremer, F.: C. r. Soc. biol., Paris, 118, 1241, 1935.
- 4) Gerard, R. W. & J. E. Young: Proc. Roy. Soc., London, Biol. Sc. 122, 343, 1937.
- 5) Libet, B. & R. M. Gerard: J. Neurophysiol., Springfield 2, 153, 1939.
- 6) 本川弘一: 臨床電気生理学 97, 医学書院 1955.
- 7) Ranson, S. W. & J. G. Hinshery: Amer. J. Physiol. 94, 471, 1930.
- 8) Lorente de No R.: Arch. Neurol. Psychiatr., Chicago 30, 247, 1933.
- 9) Morison, R. S. & Dempsey, E. W.: Amer. J. physiol. 35, 281, 1942.
- 10) Burns, B. D.: J. Neurophysiol. 12, 156, 1951.
- 11) Verzeano, M., Lindsley, D. B. & Magoun, H. W.: 同誌 16, 181, 1953.
- 12) Ranson, S. W.: A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr. 41, 1, 1930.
- 13) Bremer, F.: C. r. Soc. Biol., Paris, 128, 550, 1938.
- 14) Morruzzi, G. & Magoun, H. W.: EEG Clin. Neurophysiol. 1, 445, 1949.
- 15) Strahl, T. E. Taylor, C. W. & Magoun, H. W.: J. Neurophysiol. 14, 461, 1951.
- 16) Magoun, H. W.: Arch. Neurol. Psychiatr. 67, 145, 1952.
- 17) Lindsley, D. B., Bowden, J. W. & Magoun, H. W.: EEG Clin. Neurophysiol. 1, 475, 1949.
- 18) Rheinberger, M. B. & Jasper, H. H.: Amer. J. Physiol. 119, 186, 1937.
- 19) Hess, W. R.: Das Zwischenhirn Syndrome, Lokalisation, Funktionen, 187, Benno Schwabe, Schwtzerland 1949.
- 20) Hunter, J. & Jasper, H. H.: FEG Clin. Neurophysiol. 1, 305, 1949.
- 21) Bradley, P. E & Elkes, J.: EEG. Clin. Neurophy siol. 5, 451, 1953.
- 22) Bradley, P. B. & Hance, A. J.: 同誌, 9, 191, 1957.
- 23) 小林竜雄, 村山智, 横田俊二, 佐々木司郎: 日本薬理学雑誌, 54, 2, 12§, 1958.
- 24) 横田俊二: 同誌, 54, 963, 1958.
- 25) 山本研一: 塩野義研究所年報 第9号, 1126, 1959.
- 26) Himwich, H. E. & L, H. Nahum: Amer. J. Physiol., 101, 446, 1932.
- 27) Weil-Malherbe, H.: Physiol. Rev., Baltimore 30, 549, 1950.
- 28) Soskin, S. & Levine, R.: Carbohydrate Metabolism, Chicago, 1952.
- 29) 中修三: 神経化学, 東京, 1958.
- 30) McIlwain, H.: Biochemistry and the central nervous system, London, 1955.
- 31) Himwich, W. A. et al: Amer. J. Psychiatr. 103, 687, 1947.
- 32) Himwich, H. E.: Brain Metabolism and cerebral Disorders, Baltimore, Williams & Wilkins company, 1951.
- 33) Kalinowsky, L. B. & Hoch, P. H.: Shock treatments, psychosurgery, and other somatic treatments in Psychiatry, New York, Grune & Stratton, Inc., 1952.
- 34) Gellhorn, E.: Arch. Neurol. Psychiatr. 40, 125, 1938.

- 35) Goodwin, J. E., Lloyd, Hall, G. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **38**, 897, 1938.
- 36) Hoagland, H., Himwich, H. E., Cambell, F., Fazekas, J. F. & Hadidian, Z.: J. Neurophysiol. **2**, 276, 1939.
- 37) Goodwin, Kerr, Lawson: Amer. J. Psychiat., **96**, 1389, 1940.
- 38) 黒沢: 精神経誌, **48**, 231, 1944.
- 39) 佐々木: 京府医大雑誌 **67** (3), 681, 1960.
- 40) Hoagland, Rubin, Cameron: Amer. J. Physiol., **120**, 1937.
- 41) Lemere: J. Neurophysiol., **1**, 590, 1939.
- 42) Himwich, Hadidian, Fazekas, Hoagland: Amer. J. Physiol., **125**, 578, 1939.
- 43) Davis, H., Davis, P.: The inter-relationship of mind and body, Williams & Wilkins, 1939.
- 44) Gibbs, Williams, Gibbs: J. Neurophysiol., **3**, 49, 1940.
- 45) Engel, R.: Halberg, F., Tichy, F. Y. Dow, R.: Acta neuroveg. **9**, 147, 1954.
- 46) Morruzzi: C. r. Soc. Biol., Paris, **128**, 1981, 1938.
- 47) 和田: 神経誌, **51**, 62, 1950.
- 48) Gibbs, F. A. & Murray, E. L.: EEG Clin. Neurophysiol. **6**, 674, 1954.
- 49) Tokizane, T., Sawyer, C. H.: Arch. Neurol. Psychiat. **77**, 259, 1957
- 50) Bömer, M.: Arch. f exper. Path. u. Pharmacol. **149**, 247, 1930.
- 51) Leibel, B. S & Hall, G. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **38**, 894, 1938.
- 52) 近喰: 精神経誌, **49** (6), 昭22.
- 53) 佐藤: 同誌**62**(8), 1270, 1960.
- 54) Kergl, E., Koebke, K., Hanry, H.: Glutaminsäure, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M. B. H. Stuttgart, 1954.
- 55) Weil-Malherbe, H.: Biochem. Soc. Symposia **8**, 23, 1952.
- 56) Quastel, J. H. & Wheatley, A. H. M.: Biochem. J. **26**, 725, 1932.
- 57) Mayer-Gross, W., Walker, J. W.: Biochem. J. **44**, 12, 1949.
- 58) Weil-Malherbe, H.: J. Ment. Sci. **95**, 930, 1949.
- 59) Braitingner, F. & Zeise, W.: Münch. Med. Wschr., **16**, 834, 1952.
- 60) Zeise, W.: Arch. f. Psychiatr. u. Neur., **194**, 1, 1955.
- 61) Bayreuther, H.: Arch. f. Psychiatr. u. Neuro., **194**, 340, 1956.
- 62) Bayreuther, H. & Osterberg, F.: Arch. f. Psychiatr. u. Neur., **194**, 349, 1956.
- 63) 桜田高: 精神経誌, **60**, 650, 1958.
- 64) 和田, 田中, 桜田: 精神医学, **1**, 235, 1959.
- 65) Sapirstein, R.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **52**, 334, 1943.
- 66) Elman, H.: Ann. N. Y. Acad. Sci., **47**, 345, 1946.
- 67) Confercnce, "Inhibitin in the central nervous system and 7-Amino butyric acid" May, 1959. (Duarte)
- 68) Awapara, J., Landua, A. J., Fuerst, R. & Seals, B.: J. Biol. Chem., **187**, 35, 1950.
- 69) Roberts, E. & Frankel, S.: J. Biol. Chem., **187**, 55, 1950.
- 70) Takahashi, H., Tiba, M., Ino, M. & Takayasu, T.: Jap. J. Physiol., **5**, 338, 1955.
- 71) 田中, 桜田, 高世: 第2回神経化学懇談会抄録集, 1959.
- 72) 高坂, 庄盛, 出宮: 第4回神経化学懇談会抄録集, 1961.
- 73) Hayashi, T.: Chemical Physiology of Excitation in muscle and nerve, 1956. 2nd Ed. Nakayama Shoten, Tokyo, 1958.
- 74) Jasper, H. H., Ajmone-Marsan, C.: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat, Ottawa. 1956.
- 75) 和田豊治: 臨床脳波, 金原出版, 昭32.
- 76) Strauss, H., Ostow, M., Greenstein, L.: Diagnostic electroencephalography, New York, 1952.
- 77) Mendel, B., Kemp, A., Myers, D. K.: Biochem. J. **56**, 639 1954.
- 78) Derbyshire, A., J., B. Rempel, A. Forbes, E. F., Lambert: Amer. J. Physiol., **116**, 577, 1936.
- 79) Hiebel, G., Bonvallet, M., Dell, P.: Sem. Hôp. Paris, **30**, 2353, 1954.

Experimental Studies on Insulin-Hypoglycemia
.....With a Special Reference to Electrophysiological Changes
of Central Nervous System.....

By

Toshikiyo Shohmori

Department of Neuro-Psychiatry, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Nikichi Okumura)

With the use of unrestrained and unanesthetized cats implanted with electrodes the author observed normal EEG as well as that of the cats under insulin-hypoglycemia. In addition, observations were carried on the influences of some drugs and electrical stimulation on hypoglycemic EEG. The results are as follows.

1. The low voltage fast waves observable in awaking state change to characteristic sleep spindle of about 12 c/s as the cat falls into sleeping state, and in deeper sleeping state high voltage slow waves appear in the cortex and various nuclei of subcortex.

2. Hypoglycemic state was classified into lethargic, preconvulsive, convulsive and comatose stages on the basis of characteristic behavior, blood-sugar level and EEG.

In the lethargic stage, normal EEG from awaking to deep sleeping state appeared in all leads.

In the preconvulsive stage, disturbances of sympathetic nervous system and large slow wave burst were characteristic.

In the convulsive stage, spikes and sharp waves were predominant, and furthermore, myoclonic jerk in all muscles and occasionally general convulsion broke out suddenly.

In the comatose stage, cats were completely relaxed and 1 cycle/sec or less large slow waves appeared on EEG. In this instance when hypoglycemia was in progress, voltage diminished lower and lower.

3. Arousal effect of excitatory agents and amino acids on insulinhypoglycemia in comparison with that of glucose

a) General convulsion

Only when general convulsion was induced by electrical stimulation, metrazol and megitimide, there could be observed hyperglycemia, awaking patterns on EEG and behavioral wakefulness. In comparison with glucose, however, arousal effect was transient and uncertain.

b) Amino acids

Sodium glutamate next to glucose had hyperglycemic and arousal action on hypoglycemic cats, but its action was not so fast and long as glucose. The greater the dosage of sodium glutamate administered, the more certain was the effect. Fast administration of large dose, however, is dangerous because it is apt to induce general convulsion.

GABA (gamma-amino butyric acid) showed transient hyperglycemic action and arousal patterns on EEG, but no essential change took place in behavior.

Although GABOB (gamma-amino beta-hydroxybutyric acid) was administered in the convulsive stage, no definite action was seen.

4. Administration of inhibitory agents to insulin-hypoglycemia

a) Nembutal

Nembutal administered intravenously in the convulsive stage caused spikes and sharp waves on EEG to disappear and then elicited spindle burst. While myoclonic seizures and convulsions were being suppressed, hypoglycemia continued to progress. In the comatose stage Nembutal was non-effective.

b) Chlorpromazine (Cp)

Although not so effective as Nembutal, an optimal dose of Cp allows hypoglycemia to proceed gradually. Precaution is necessary with this drug because, when a large dose of Cp is injected rapidly into vein in the convulsive state, it is apt to induce convulsion and then the animal cannot be aroused even by administration of glucose.