

# 焦性葡萄糖及び $\alpha$ -ケトグルタル酸に関する臨床的研究

## 第 III 編

グルタミン酸ソーダを負荷した場合の血液、腰椎髄液、脳室髄液中の焦性葡萄糖及び $\alpha$ -ケトグルタル酸の消長について

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：奥村二吉教授）

上 永 広 濟

〔昭和33年10月1日受稿〕

### 緒 言

グルタミン酸の治療効果、殊に神経・精神科領域における研究報告は、同時にグルタミン酸の脳における作用、並びに代謝機転の解明と相まつて、興味ある課題として追求されつつある。抑々グルタミン酸が臨床的に使用されるに至つたのは、Krebs<sup>1)2)</sup>が脳切片を用いてアンモニアを消失せしめ、グルタミンを生ぜしめた事に始る。ついで Waelsch<sup>3)</sup>、Price<sup>4)</sup> & Putnam<sup>4)</sup> 等がグルタミン酸を投与して、てんかん小発作に鎮痙効果のある事を報告し、又これとは別に中<sup>5)</sup>は既にグルタミン酸が、脳髄のアンモニア生成を抑制し、脊椎腔内注射でてんかんの発作を抑制する事を証明している。又之等より発展して、Zimmerman<sup>6)7)8)9)</sup> 等は精神薄弱者の知能改善に効果がある事を強調し、更にこの種の臨床知見は極めて多くなされつつあるが、一方この試みに関しては又批判的な意見も少くない。林等<sup>10)</sup>はグルタミン酸を脳組織に注入する事に依り、痙攣を起す事を報告し、以来一連の研究が続けられている。又一方に於いて、之等臨床的知見と相まつて、脳組織におけるグルタミン代謝の機構が漸次検討されつつあるが、グルタミン酸の関与する臨床的效果は頗る多岐に亘り、その複雑な代謝過程が想定されるので、本物質の臨床的效果を説明するに足る結論を得るに至っていない。私は第1編並びに第2編において夫々血液、髄液殊に、脳室髄液中の焦性葡萄糖（以下焦ブと略記する）並びに $\alpha$ -ケトグルタル酸（以下 $\alpha$ -ケトグと略記する）について検索し、髄液におけるケト酸の代謝並びに脳代謝との関聯性について二、三の考察を試みたが、本編においては、グルタミン酸の作用機転を、これら糖質中間代謝産物として、

脳において重要な位置を占めると共に、蛋白質及びアミノ酸代謝と密接に繋る両ケト酸の血液、髄液就中脳室髄液における消長を通じて検討し、引続いて髄液における両ケト酸の意義につき若干の考察を試みた。

### 実験方法

焦ブ並びに $\alpha$ -ケトグの測定方法は第1編に記したと同様に、Friedman-Haugen 法を改良した鳥園・清水氏法に従つた。

### 実施

先づ身体的に健常と認められる分裂病者7例について、特に精神的興奮の激しい者を避け、1日量15瓦のグルタミン酸ソーダを5日間に亘り経口投与した。その際私は先づ各例について、グルタミン酸ソーダ投与前の空腹安静時における血中焦ブ量及び、 $\alpha$ -ケトグ量を測定し、次いで服薬開始後4~5日後、安静時における両ケト酸を測定し、更にグルタミン酸ソーダの全量を経口投与後直ちに、脳手術（ロボトミー）を行い、第1、2編における場合同様、略同時に血液、腰椎髄液、脳室髄液を採取し各々について両ケト酸の測定を行つた。

### 実験成績

1) グルタミン酸ソーダ負荷前後における安静時、血中焦ブ量並びに $\alpha$ -ケトグ量。

成績： 実験成績は1括して第I表に示した。即ち表に見る如く、焦ブはグルタミン酸ソーダ投与後5例中3例（No.1, No.2, No.5）に少々増加を認めたと、他は少々減少した。 $\alpha$ -ケトグ量は5例中3例（No.1, No.4, No.5）に軽度上昇、他は稍、減少する傾向を認めた。然し乍ら安静時における両

第1表 グルタミン酸ソーダ負荷前後に於ける血中焦ブ並びに $\alpha$ -ケトグ量

No.	氏名	性別	年齢	前後	$\alpha$ -ケトグ量 (mg/dl)	
					焦ブ量	$\alpha$ -ケトグ量
1	坂○	♂	49	前後	0.52	0.32
				前後	0.66	0.36
2	○尾	♂	45	前後	0.76	0.45
				前後	0.92	0.33
3	島○	♂	35	前後	0.68	0.42
				前後	0.60	0.38
4	○川	♂	27	前後	0.83	0.21
				前後	0.77	0.30
5	木○	♂	30	前後	0.71	0.43
				前後	0.87	0.48

ケト酸の変動は比較的微量であり、これらの間に一定の傾向を認める事は困難であつた。

2) グルタミン酸ソーダ負荷後血液、腰椎髄液、脳室髄液を略同時に採取した場合に於ける各々の焦ブ量並びに $\alpha$ -ケトグ量。

成績： 実験成績は1括して第2表に掲げた。(比

第2表 グルタミン酸ソーダ負荷による血液、髄液中の焦ブ並びに $\alpha$ -ケトグ量 (mg/dl)

No.	氏名	性別	年齢	血液		脳室髄液		腰椎髄液	
				焦ブ量	$\alpha$ -ケトグ量	焦ブ量	$\alpha$ -ケトグ量	焦ブ量	$\alpha$ -ケトグ量
1	平○	♂	45	0.92	0.24	0.81	1.19	0.68	0.52
2	○井	♂	49	0.89	0.43	0.76	1.69	0.82	0.36
3	島○	♂	35	1.21	0.29	0.68	2.03	0.68	0.30
4	○板	♂	35	1.18	0.34	0.80	2.15	0.73	0.27
5	小○	♂	27	0.75	0.52	0.80	2.31	0.69	0.30
6	○本	♂	25	1.04	0.52	0.85	1.85	0.64	0.21
7	木○	♂	30	1.04	0.61	0.83	1.87	0.68	0.38

較のため特に薬物負荷する事なく採取した夫々の部位における両ケト酸測定値を対照として、第1編から第3表として掲げた。) 即ちグルタミン酸ソーダ、1日量 15 gr, 5日間に亘つて経口投与を行つた分裂病者、7例の血中焦ブ量平均値は $1.00 \pm 0.06$  mg/dl

第3表 (対 照)

No.	氏名	性別	年齢	血液		脳室髄液		腰椎髄液	
				焦ブ量	$\alpha$ -ケトグ量	焦ブ量	$\alpha$ -ケトグ量	焦ブ量	$\alpha$ -ケトグ量
1	岡○	♂	36	1.56	0.42	1.08	0.70	0.92	0.35
2	○岡	♂	35	1.41	0.65	0.75	1.80	0.66	0.22
3	木○	♂	30	1.39	0.57	0.65	1.23	0.62	0.30
4	○上	♂	43	1.13	0.59	0.74	2.11	1.26	0.79
5	今○	♀	54	1.24	0.48	1.01	1.15	0.98	0.35
6	○久	♂	20	2.08	1.27	0.74	1.52	0.68	1.01
7	楨○	♀	29	1.00	0.24	1.62	2.28	0.86	0.24
8	○本	♂	29	0.76	0.22	0.68	0.95	0.60	0.27
9	西○	♂	40	1.03	0.95	—	—	0.66	0.71

( $0.75 \sim 1.21$  mg/dl),  $\alpha$ -ケトグ量は  $0.41 \pm 0.06$  mg/dl ( $0.24 \sim 0.61$  mg/dl) である。腰椎髄液に就いては、焦ブ量平均値  $0.69 \pm 0.02$  mg/dl ( $0.64 \sim 0.82$  mg/dl),  $\alpha$ -ケトグ量は  $0.35 \pm 0.03$  mg/dl ( $0.21 \sim 0.52$  mg/dl) であり、脳室髄液については、その焦ブ量は  $0.80 \pm 0.02$  mg/dl ( $0.68 \sim 0.85$  mg/dl)  $\alpha$ -ケトグ量は  $1.83 \pm 0.13$  mg/dl ( $1.19 \sim 2.31$  mg/dl) である。これらの値は、既に第1.第2編において経験したと同様に、焦ブ量は血液に多く、次いで脳室髄液、腰椎髄液の順であり、脳室髄液においては腰椎髄液の焦ブ量より平均約  $0.11$  mg/dl の増加を示している。一方 $\alpha$ -ケトグは脳室髄液において尤も高い濃度を示し、血液腰椎髄液における濃度と比較的高い値を示している。即ちこの場合血中濃度の約4.5倍、腰椎髄液濃度の約5.2倍と云う値を示している。次にこれら各々の測定値を第2表に掲げた対照値と比較すると、血液並びに腰椎髄液に関しては、両ケト酸値共に著しい変量は見られないが、平均値はグルタミン酸ソーダ投与の場合に少々減少する傾向が見られる。脳室髄液に就いては、焦ブ量は血液及び腰椎髄液における場合と同様に少々減少傾向が見られたが、逆に $\alpha$ -ケトグ量は比較的上昇傾向を認め、推計学的に対照との間に5%の危険率を以て有意の差を認めた。今両ケト酸について各部位に於ける分散を見ると第4表、第5表に示す通りである。

第 4 表 グルタミン酸ソーダ (gl) を負荷した場合の血中並びに髄液中の焦性葡萄糖量の分散

試料	mg/dl	mg/dl								
		0~0.19	0.2~0.39	0.4~0.59	0.6~0.79	0.8~0.99	1.0~0.19	1.2~1.39	1.4~1.59	1.6~1.79
血液	射 照	0	0	0	1	0	3	2	2	1
	gl	0	0	0	1	2	3	1	0	0
脳髄室液	対 照	0	0	0	5	0	2	0	0	1
	gl	0	0	0	2	5	0	0	0	0
腰髄椎液	対 照	0	0	0	5	3	0	1	0	0
	gl	0	0	0	5	2	0	0	0	0

第 5 表 グルタミン酸ソーダ (gl) を負荷した場合の血中並びに髄液中の α-ケトグルタル酸量の分散

試料	mg/dl	mg/dl													
		0~0.19	0.2~0.39	0.4~0.59	0.6~0.79	0.8~0.99	1.0~1.19	1.2~1.39	1.4~1.59	1.6~1.79	1.8~1.99	2.0~2.19	2.2~2.39	2.4~2.59	2.6~2.79
血液	対 照	0	2	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	gl	0	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳髄室液	対 照	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	
	gl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	0
腰髄椎液	対 照	0	3	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
	gl	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

考 按

以上 2 項目に亘つて、私は分裂病者にグルタミン酸ソーダを経口的に負荷し、夫々負荷前後における安静時血中焦ブ量並びに α-ケトグ量を測定し、次いで各例に就いてロボトミーを行い、略同時にその肘静脈血、腰椎髄液、脳室髄液を採取し、両ケト酸の測定を行つた。以下これらの結果について若干の考察を試みた。

グルタミン酸が脳において如何なる機転を演ずるかと云う問題に関しては、既に多数の報告並びに仮説が為されているが、今日尚一定の見解には到っていない。グルタミン酸の脳内代謝に於ける重要性は、既にグルタミン酸の脳内分布濃度に依つても暗示されるが、グルタミン酸及び、グルタミンは脳の遊離 α-Amino-N の 80% に及び、その濃度は血清の 15 倍にも達する<sup>11)</sup>。然し乍ら脳内におけるグルタミン代謝の特異性を、それらに関する種々の仮説に依つても説明し尽す事は出来ない。例えばインシュリン衝撃療法の際の低血糖性昏睡に対して、これに覚醒効果を与える事は Braitingger<sup>12)</sup> Zeise<sup>13)</sup> Bayreuther<sup>14)</sup> Osterberg<sup>15)</sup> 等の報告に依つて明らかである。この場合グルタミン酸から葡萄糖が発生する事が考えら

れる、しかし同様な作用を示す P-amino 安息香酸から葡萄糖は生じない。Mayer-Gross 及び Walker<sup>16)</sup> 等は琥珀酸を注射するも、低血糖性昏睡に効果がない所から、前記の葡萄糖への転化過程を否定している。Weilmalherbe<sup>17)22)</sup> はこの覚醒作用を、グルタミン酸のアドレナリン様刺激作用に由来するものとしており、Waelsch<sup>23)</sup> はグルタミン酸と Amphetamine の作用における類似点を挙げている。之等に対して Mayer-Gross 及び Walker は夫々の立場から反論している。又脳切片について in vitro におけるグルタミン酸の酸化も昏睡作用に対する明瞭な説明とはされていない。即ちかかる効果は他のアミノ酸、例えば glykokoll にも見られるがこれらのアミノ酸は in vitro で酸化されない。更に現在迄一般に認められているグルタミン酸の作業仮設の内、尤も重要視されているものはアンモニア解毒に関するものであるが、これは Krebs, Weilmalherbe<sup>24)25)</sup> 等に依ると、グルタミン酸はアンモニアを結合し、グルタミンを生ずると云われている。既に脳に於てアンモニアが生ずる事は知られているが、Waelsch に依ると、この仮設は肝性昏睡の説明として用いられているが、彼は肝より寧ろ大脳に於ける代謝に好影響を与えるものと考え、次の 3 つの可

能性を挙げている。即ちグルタミン酸は脳で酸化される唯一のアミノ酸であり、これは脱アミノされて、 $\alpha$ -ケトグルタル酸となり T. C. A cycle に入りエネルギー源になり、又グルタミン酸はアセチルコリンの合成及び、肝・腎その他の組織における陽イオンの輸送にも必要である点、及びアンモニアを結合してグルタミンになると云う点である。しかしこれらを以て痙攣発作、或いは進行性筋ジストロフィー、其他グルタミン酸の臨床的効果の多くを説明する事は尚困難である。更にグルタミン酸が脳のアンモニアの調節に参与するとした場合、グルタミン酸は脳中に達せねばならないが、一般に脳・血液関門はグルタミン酸によつて破られる事なく、脳中のグルタミンの上昇は見られてもグルタミン酸量は変化を認められないもの様である。又如何なる機転によつてグルタミン酸が脳に達するであろうかと云う点に関しては、大量のグルタミン酸は T. C. A cycle を通り、glucose から大量につくられ得るが<sup>26)27)</sup>、脳・血液関門を通過するグルタミンの分解、更に Amino 転位、 $\alpha$ -ケトグからの酸化的逆反応によつても作られる可能性があるが、この場合グルタミンの分解については、アンモニア結合の終末産物としての機能が存すると考えられるので、かかる転換は理解し難いものとされている。

又脳に達するグルタミン酸は、恐らくは何等かの形で血液に依つて補給される事が考えられるが、未だ説明されていない。Klingmüllerと Vogelgesang<sup>28)</sup>に依れば、グルタミン酸の静脈内注射によつて、血中焦ブ量が消費され、 $\alpha$ -ケトグ量の増加を来す事が報告され、血液を通じてのグルタミン酸の補給作用に何等かの繋りのある事を示している。

私の行つた実験結果即ち、グルタミン酸ソーダの経口投与前後の安静時血中両ケト酸値の変化は Klingmüller 及び Vogelgesang 等の結果とは必ずしも一致するものではなかつたが、引続いて被験者に脳手術を行い、略同時に血液、腰椎並びに脳室髄液を採取し、両ケト酸を測定した場合、血液並びに腰椎髄液についてもかかる傾向を認めなかつた。然るに脳室髄液に関しては、その焦ブ量は対照に較べ少々減少傾向を示したが、 $\alpha$ -ケトグ量は反つて上昇する傾向を認めた。即ち5例についての $\alpha$ -ケトグ平均値は  $1.83 \pm 0.02$  mg/dl であり、この値は私が現在迄に測定した脳室髄液中の $\alpha$ -ケトグ量の平均値の内尤も高い値を示している。即ち第1編で示した対照群8例の平均値は  $1.47 \pm 0.17$  mg/dl であり、

第2編で示したイソミタール0.5瓦静脈内注射後の7例における平均値は  $1.64 \pm 0.05$  mg/dl、クロールプロマジン100mg筋注後の6例の平均値は  $1.28 \pm 0.26$  mg/dl である。即ちグルタミン酸ソーダの経口的投与によつて、脳室髄液の $\alpha$ -ケトグの上昇傾向が見られると云う事実は、今日これらケト酸の脳室における生理的意義が必ずしも明らかにされていないとは云え、髄液が脳の組織液と考えられる現在、この事は脳に於ける糖質代謝とグルタミン酸代謝の繋りを示唆するものであり、グルタミン酸の脳に対する作用機転の一面を示すものと考えれば興味深い。勿論この事を以てグルタミン酸の臨床的効果を説明する資料とするには程遠いとしても、例えば、インシュリン昏睡に際し、脳中のこれら糖質中間代謝産物は速かに消失すると云われる<sup>29)</sup>事を考慮すればこれらの経路を通じてグルタミン酸がインシュリン昏睡覚醒機転に参加する可能性も考えられる。しかしインシュリン昏睡は時に0.5~1.25位の少量のグルタミン酸を用いる事に依つても覚醒可能であると云う点、或いはインシュリンによる深い低血糖性昏睡時にもダイコクネズミ脳のグルタミンとグルタミン酸の総量は20~25%低下するに過ぎない等<sup>30)</sup>の事から、脳は普通エネルギー産生基質として葡萄糖の代りにグルタミン酸を利用しないのではないかと云う結果を来すが、Quastel 及び Wheatley<sup>31)</sup>等は in vitro の実験においてグルタミン酸は葡萄糖の存在しない時に限り、脳組織において酸化されると報告しており、グルタミン酸のインシュリン低血糖性昏睡に対する覚醒作用は、これが脳内で酸化される唯一のアミノ酸であり<sup>32)</sup>、又脳の組織呼吸に参加するであろうと云う可能性を示しているが、この事は又、脳の組織液と考えられる髄液殊に脳室髄液における前述のケト酸の変化との関連性が考えられ興味深い所見と思われた。

一方血液、腰椎髄液については、両ケト酸は共に、対照群の夫々と比較して寧ろ、少々減少する傾向が見られた。それは宛かもイソミタール、クロールプロマジン等の鎮静作用を有する薬物を負荷した場合の様な印象を受けた。これは Gerlich と Remy<sup>33)</sup>が電撃に依る痙攣について、グルタミン酸の中枢性興奮作用と、Perutin のそれを比較して、グルタミン酸は一回投与に於ては、非本質的な中枢興奮効果を示すが、多くの日数に亘る投与では、痙攣性の緊張が著しく減少するものであり、この効果は3乃至6日の間において、尤も強く見られると報告して

いる事を考慮に入れると私の実験においてもかかる作用機転に依り、脳室髄液採取に際して、略必然的に生ずる精神・身体的興奮がある程度抑制される事に基いて、両ケト酸の上昇が抑制されると考えれば説明がつくが、これも尚検討を要する問題である。又 Gros 及び Kirnberger<sup>34)</sup> 等はグルタミン酸の経口投与に依つて肝臓の酸化能が亢進する事を明らかにしているので、この面からの作用効果も考えられる。

### 結 論

私はグルタミン酸の作用機転を血液、腰椎髄液、及び脳室髄液中の焦ブ、 $\alpha$ -ケトグ代謝の面から検討するため、1日量15瓦のグルタミン酸ソーダを5日間、器質的疾患を認めない分裂病者に経口的に投与し、投与前後の安静時血中両ケト酸を測定し、引続いて脳手術（ロボトミー）を行い、各々について血液、腰椎髄液、脳室髄液を略同時に採取し両ケト酸の測定を行い次の様な結果を得た。

1) グルタミン酸ソーダ負荷前後における安静時血中両ケト酸量を測定した結果、両物質についてグルタミン酸ソーダ負荷に基くとされる一定の傾向を見出す事は出来なかつた。

2) グルタミン酸ソーダ負荷の後、ロボトミーを行い、血液、髄液について両ケト酸を測定した場合

- イ) 血中焦ブ量は  $1.00 \pm 0.06$  mg/dl  
血中  $\alpha$ -ケトグ量は  $0.41 \pm 0.06$  mg/dl
- ロ) 腰椎髄液中焦ブ量は  $0.69 \pm 0.02$  mg/dl  
腰椎髄液中 $\alpha$ -ケトグ量は  $0.35 \pm 0.003$  mg/dl
- ハ) 脳室髄液中焦ブ量は  $0.80 \pm 3.02$  mg/dl  
脳室髄液中 $\alpha$ -ケトグ量は  $1.83 \pm 0.13$  mg/dl

以上の各々の値を第1編で示した対照群と比較すると、血液及び腰椎髄液中の両ケト酸は何れも稍減少傾向を示した。これはグルタミン酸ソーダの中枢性鎮静効果或いは肝機能の改善に基くものではないかと考えた。一方脳室髄液に於いては、焦ブ量は対照に較べ稍々低下したが、 $\alpha$ -ケトグ量は稍々上昇傾向を示した。この事はグルタミン酸が脳室髄液のケト酸代謝と繋りを持つ事を示し、脳におけるグルタミン酸代謝との繋りを示唆するものであり、更に脳におけるグルタミン酸補給に関し何等かの意義を持つものではないかと考えた。

稿を終るに臨み御指導御校閲を賜つた奥村教授に厚く御礼申上る。又故藤原高司教授の御指導、並びに種々御助言、御鞭撻戴いた高坂睦年助教授を始め教室員各位に対し深謝致します。更に髄液採取に當つて御協力戴いた薄井省吾学士並びに森定諦学士に厚く御礼申上る。

尚本論文の要旨は第54回日本精神神経学会総会で発表した。

### 文 献

- 1) Krebs, H. A. : Biochem. J. **29**, 1951, 1953.
- 2) Krebs, H. A., Eggleston L. V. and Hems. R. : Biochem. J. **44**, 159, 1949.
- 3) Waelsch, Owades, Miller und Borek : J. Biol. chem. **166**, 273, 1946.
- 4) Price, Waelsch und Putnam : J. Am. Med. Ass. **122**, 1153.
- 5) 台 : 生体の化学, **4**, 6, 1953.
- 6) Zimmerman, Burgmeister & Putnam : Arch. Neurol & Psychiat. **56**, 489, 1946.
- 7) Zimmerman, Burgmeister & Putnam : Am. J. Psychiat. **104**, 593, 1948.
- 8) Zimmerman, Burgmeister & Putnam : Psychosom. Med. **9**, 175, 1947.
- 9) Zimmerman & Burgmeister : Arch. Neurol. & Psychiat. **65**, 291, 1951.
- 10) 林 謙 : 条件反射, **4**, 181, 1942.
- 11) Weil-Malherbe : Biochem. Soc. Symposia, **8**, 23, 1952.
- 12) Braitinger & Zeise : Münch. Med. Wschr. **16**, 834, 1952.
- 13) Zeise : Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **194**, 1, 1955.
- 14) Bayreuther : Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **194**, 340, 1956.
- 15) Bayreuther & Osterberg : Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **194**, 349, 1956.
- 16) Mayer-Gross & Walker : Biochem. J. **44**, 12, 1949.
- 17) Weil-Malherbe : Biochem. J. **30**, 665, 1953.
- 18) Weil-Malherbe : Biochem. J. **32**, 2257, 1930.
- 19) Weil-Malherbe : Physiol. Rev. **30**, 549, 1950.
- 20) Weil-Malherbe : Biochem. Soc. Symposia, **8**, 16, 1951.
- 21) Weil-Malherbe : Biochem. J. **51**, 311, 1951.
- 22) Weil-Malherbe : J. Ment. ci. **98**, 565, 1952.
- 23) Waelsch : Lancet **264**, 1075, 1953.
- 24) Weil-Malherbe : Biochem. J. **32**, 2257, 1938.

- |   |  |
|---|--|
| 25) Weil-Malherbe : J. Ment. Sci. 95, 930, 1949.                                      | 1949.  |
| 26) Waelsch : Adv. Protein chem. 6, 299, 1951.  | 31) Quastel & Wheatley : Biochem. J. 44, 12,         |
| 27) Winzler, Moldave, Refelson u. Pearson : J. Biol. Chem. 199, 485, 1952.            | 1949.  |
| 28) Klingmüller u. Vogelgesang : Vortr. Physiol-Chem. Ges. Hamburg/Saar 1-3, 9, 1953. | 32) Weil-Malherbe : J. Ment. Sci. 95, 930, 1949.     |
| 29) 中 : 神経化学, 医学書院, 1954.   | 33) Gerlich u. Remy : Nervenarzt 23, 429, 1952.      |
| 30) Dauson, R. M. C. : Nature, Lond., 164, 1097,                                      | 34) Gros u. Kirnberger : Klin. Wschr. 31, 849, 1953. |

**Clinical Studies on Pyruvate and  $\alpha$ -Ketoglutaric Acid**  
**Part 3 Changes in the Amounts of Pyruvate and  $\alpha$ -Ketoglutaric Acid in Blood, Spinal Fluid of Lumbar Region and Ventricle Fluid by the Administration of Sodium Glutamate**

By

Kōsai UENAGA

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

In order to study the mechanism of glutamic acids involved in the metabolisms of pyruvate and  $\alpha$ -ketoglutaric acid in blood, spinal fluid of lumbar region, and ventricle fluid, the author gave oral administration of daily dosage of 15 g sodium glutamate for five days to schizophrenic patients without any apparent disorders of organs, and determined the amounts of both acids in blood when the patients were at rest both before and after the sodium glutamate administration. Then after lobotomy, blood, spinal fluid of lumbar regions and ventricle fluid were drawn and the contents of both acids in these fluids were determined in the same manner as mentioned above. As the results:

1. In the estimations of both acids in the blood drawn both before and after the administration of sodium glutamate to the patient at rest, no fixed tendency suggestive of the effect of this drug could be recognized.

2. In the cases where lobotomy had been performed after administration of sodium glutamate and the contents of both acids were determined, and the following results were obtained:

1. The amount of pyruvate in blood =  $1.00 \pm 0.06$  mg/dl;  
 the amount of  $\alpha$ -ketoglutarate in blood =  $0.41 \pm 0.06$  mg/dl;  
 the amount of pyruvate in spinal fluid of lumbar region =  $0.69 \pm 0.02$  mg/dl;  
 the amount of  $\alpha$ -ketoglutaric acid in spinal fluid of lumbar region =  $0.35 \pm 0.03$  mg/dl;  
 pyruvate in ventricle fluid =  $0.80 \pm 0.02$  mg/dl; and  
 $\alpha$ -ketoglutaric acid in ventricle fluid =  $1.83 \pm 0.13$  mg/dl.

On comparing each of these values with respective values of the control reported in Part 1, both amounts of pyruvate and  $\alpha$ -ketoglutaric acid in blood and spinal fluid of lumbar region show a decreasing tendency. This phenomenon seems to be due to the tranquilizing effect of sodium glutamate on the central nervous system or to improved liver function due to this drug. On the other hand, in the case of the ventricle fluid the pyruvate content was less than that in the control, and the content of  $\alpha$ -ketoglutaric acid was somewhat increased. This fact seems to indicate that glutamic acid is involved in the metabolism of ketoacid in the cerebral fluid and is also associated with the glutamic acid metabolism in the brain, and also it is suggestive of some significance relative to the supply of glutamic acids in the brain.