

アレルギー成因による痙攣素質形成に 関する実験的研究

第 1 編

慢性脳局所アナフィラキシー家兔にアルミナ・クリームを 使用せる実験的癲癇様痙攣発作に関する研究

(本研究は文部省科学研究費の補助による)

岡山大学医学部第1(陣内)外科教室(指導 陣内教授)

松 岡 伊 喜 男

〔昭和31年11月12日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒言並に文献	注入
第2章 実験材料並に実験方法	第2節 5%アルミナ・クリーム大槽内 注入
第1節 実験動物	第3節 1%アルミナ・クリーム大槽内 注入
第2節 抗原の作成法	第4章 実験成績
第1項 牛血清の作成法	第1節 2%アルミナ・クリーム大槽内 注入
第2項 新鮮牛脳灰白質「ホスフッチ ッド」加牛血清の作成法	第2節 アルミナ・クリーム脳実質内注 入
第3節 感作の方法	第3節 アルミナ・クリーム脳表面貼付
第4節 効果注射	第4節 脳組織像
第5節 アルミナ・クリームの作成法	第5章 総括並に考按
第1項 実験材料	第6章 結 論
第2項 実験方法	
第3章 予備実験	
第1節 10%アルミナ・クリーム大槽内	

第1章 緒言並に文献

癲癇はもつとも古くから知られている疾患の一つであり、その研究も次第に進んできたが、特異な突発的痙攣発作または意識障害を説明するに十分な成因はいまだ解明されていない。

そもそも癲癇とは脳のある部分に、ある異常な刺激が加つて特異な発作を起してくるものを総称するものであり、それには真正癲癇と症候性癲癇とが区別される。従来真正癲癇

の研究は主として病理学的に追及されていたが、ついに今日の顕微鏡の範囲ではなんらの原因も発見されなかつた。すなわち真正癲癇は少なくとも初期においてはなんら器質的な変化を認めえないものとされており、従来種々の組織学的所見は痙攣の結果として起つたものにすぎないとせられ、その成因に関しては今日全く未解決の状態にある。

昔から真正癲癇の原因としてよく知られ、かつ多くの支持を受けているものには、血管攣縮説(Foerster¹⁾, Spielmeier²⁾), 窒素代謝調

節異常説 (Wuth³⁾), 蛋白分解物質説 (Crinis⁴⁾), 自家神経融解毒素説 (Speransky⁵⁾), 内分泌異常説 (Fischer⁶⁾), 酸アルカリ平衡障碍説 (Bigwood⁷⁾), 宮川⁸⁾), 遺伝説 (Conrad⁹⁾), 外傷あるいは感染説 (Pierre-Marie¹⁰⁾, Abadie¹¹⁾, 三浦¹²⁾), 前二者の折衷説 (Claude¹³⁾) 等がある。またこの他に癲癇がアレルギーにより惹起されるのではないかという説が古くからいわれている。すなわち Spratling¹⁴⁾, Kraus und Van den Stricht¹⁵⁾, Storm Van Leeuwen¹⁶⁾ は食餌性アレルギーによるといい、これらの食餌性アレルギーをさけ、また脱感作することにより、痙攣が起らなくなることを認めた人はかなり多く、Howell¹⁷⁾, Wallis, Mackenzie, Nicol and Craig¹⁸⁾, McCready and Ray¹⁹⁾, Ball²⁰⁾, Rowe and Ricket²¹⁾, Wilmer and Miller²²⁾, Forman²³⁾, Balyeat²⁴⁾, Winkelmann and Moore²⁵⁾, Dattner²⁶⁾, Levin²⁷⁾, Kauders²⁸⁾, Kennedy²⁹⁾ 等がある。なおこれらの抗原をもつて皮膚反応を検した場合癲癇患者に陽性率が高いということを Howell¹⁷⁾, Ward and Patterson³⁰⁾, Beauchemin³¹⁾ は報告している。1947 年 Rosenow³²⁾ は真正癲癇患者の鼻咽腔粘膜内に生棲する α -Streptococcus に原因的意義をみとめ、Bering³³⁾ はこれによる脳局所過敏症であろうとの説をたてゝいる。また、同様に食品以外の花粉、馬、猫の毛等に関する報告もある (Forman²³⁾, Levin²⁷⁾, Rowe²¹⁾)。また、アレルギー性疾患である偏頭痛と癲癇とが家族歴中に共存することを示したものに Buchanan³⁴⁾, Ely³⁵⁾, Stiefler³⁶⁾ 等があり、気管枝喘息、蕁麻疹、枯草熱、皮膚炎等のみられることを中村³⁷⁾, Spangler³⁸⁾, Adamson and Sellers³⁹⁾, Clarke⁴⁰⁾, Ulrich⁴¹⁾ 等はのべ、癲癇がアレルギー性素質と密接な関係があることを主張している。

以上の事実より陣内教授⁴²⁾並にその門下は真正癲癇には痙攣素質乃至は痙攣準備状態なるものが存在して、健康者には全く何でもなない些細の生活条件の変動が刺激となり、脳髄の神経細胞が異常に興奮する、すなわち神経細胞の過敏状態があるのではないかと考える

に至り、種々の方法をもつて動物に実験的に脳局所アナフィラキシー状態を作成したところ、真正癲癇脳にきわめて類似せる知見をえるに至つた。すなわち、榊原⁴³⁾, 笠井⁴⁴⁾, 清水⁴⁵⁾, 西本⁴⁶⁾, 立花⁴⁷⁾, 大杉⁴⁸⁾, は兎あるいは猫を使用し、卵白、牛血清、新鮮牛脳灰白質ホスファチッド加牛血清 (以下牛脳灰「ホ」加牛血清と略記する) 及び α 型連鎖球菌をもつて脳髄に器質的な変化を認めえない程度の局所アナフィラキシー状態 (これを潜在性脳局所アナフィラキシーと名付ける) を惹起せしめ、かゝる動物にカルチアゾール (以下「カ」と略記する) 静注による痙攣誘発を行つたところ、明かに痙攣閾値の下降を認め、しかもその下降は永続的なことを証明し、痙攣を起す基礎となるべき機能的変化がえられる、すなわち痙攣準備性、痙攣素質が附与されているということを提唱した。さらに立花⁴⁷⁾, 新山⁴⁹⁾, はかゝる動物の神経細胞内及び Nissl 灰白のクローム・ケトエノール顆粒、昇汞ケトエノール顆粒につき検索した結果、神経細胞が過敏状態にあることを証明し、しかも坂井⁵⁰⁾ はかゝる脳局所アナフィラキシー状態を慢性にかつ長期にわたり反復惹起せしめていくと陳旧な真正癲癇脳にきわめて類似せる組織学的所見をうるに至つた。

さて、かゝる脳局所アナフィラキシーを人工的に惹起させる方法としては、従来種々の方法がもちいられており、色々の抗原をもつて全身感作後、脳内効果注射あるいは脳表面貼付、あるいは脳に感作後静脈内に効果注射を行う方法 (Davidoff, Kopeloff and Kopeloff⁵¹⁾, Davidoff, Seegal and Seegal⁵²⁾, Davidoff and Kopeloff⁵³⁾, Burn and Finley⁵⁴⁾, 徳重⁵⁵⁾, 榊原⁴³⁾), 全身感作後、頸動脈内効果注射を行う方法 (宮原⁵⁶⁾, 中西⁵⁷⁾, 武田⁵⁸⁾, 榊原⁴³⁾, 清水⁴⁵⁾), 大槽内感作後、同効果注射 (赤松⁵⁹⁾, 岩佐⁶⁰⁾), 牛脳灰「ホ」加牛血清をもつてする方法 (前川⁶¹⁾, 沢見⁶²⁾, 笠井⁴⁴⁾), 脳エムulsion をもちいる方法 (Rivers, Sprunt and Berry⁶³⁾, Rivers and Schwentker⁶⁴⁾, Freund and McDermott⁶⁵⁾, Pacella, Kopeloff, Ber-

rera and Kopeloff⁶⁶⁾, Morrison⁶⁷⁾, Ferraro and Jervis⁶⁸⁾, Ferraro and Cazzullo⁶⁹⁾, Kabat, Wolf and Bezer⁷⁰⁾, Waksman and Morrison⁷¹⁾, Cazzullo and Pacella⁷²⁾, α -streptococcus をもちいて鼻腔内感作後, 同効果注射を行う方法 (Rosenow³²⁾, 大杉⁴⁸⁾) 等がある。

さて、動物に実験的癲癇症を起さしめえたか否かを検するためには、その自然発作の発現を証明するのがもつとも大切なことであるが、動物における発作をみるためには、その主症候たる痙攣発作を目標とするのが一番わかりよい。以上のべた脳局「ア」の実験動物中には自然痙攣をみたものもあるが、常に自然痙攣発作を期待することは不可能であり、種々の方法をもつて痙攣を誘発せざるをえない状態である。従来痙攣の誘発としては、電気刺激、薬物の注射法 (Insulin, Picrotoxin, Cocain, Adrenalin, Strychnin, Cardiazol, Glutamin酸, Isonicotin酸, Hydrazid, Nicotin等)、深呼吸法、水分投与法等があり、さらに富永⁷³⁾, 友沢⁷⁴⁾等の行つた Hexogen 投与法、また吉井⁷⁵⁾はRatteに音波を加え痙攣を生ぜしめるいわゆる聴原発作等枚挙に暇がない。しかし、このような方法で誘発した痙攣発作は急性であり人工的なものであつて、癲癇痙攣の本質的な自然痙攣または発作とは自ら異なるものである。この意味において出来るだけ薬物的影響の少いかつまた自然痙攣に類似の痙攣発作を惹起せしめることがのぞましい。Speransky⁶⁾, 石川⁷⁶⁾は大脳皮質を冷凍する方法をもつて痙攣発作を生ぜしめることに成功しているが、たゞその発作は時間的にみて冷凍後比較的急性に起り、必ずしも自然痙攣とは認めがたい。しかるに1941年 Kopeloff, Barrera and Kopeloff⁷⁷⁾は痙攣発作に過敏症が原因することを推測し脳に局所的にアナフィラキシーを作り、これにより痙攣発作を起させようと試み、1942年⁷⁸⁾あらかじめ感作した猿に特殊な抗原を入れた Disk を脳皮質に直接貼付することにより慢性的癲癇様痙攣発作をおこすことに成功し、1944年アルミナ・クリームをもちいた場合がもつとも確実であること⁷⁹⁾

を知り、(以下アルミナ・クリームを Al-Cr と略記する) さらに Al-Cr の皮質下注入⁸⁰⁾, multiple intracerebral injektion の場合における発作について⁸¹⁾あるいは Al-Cr 運動領貼付後同部の剔除による痙攣発作消失の有無⁸²⁾あるいは Corpus Callosum 切断の効果⁸³⁾等の点につき報告を行つている。浦川⁸⁴⁾は Al-Cr を家兎にもちい脳表面貼付; 脳実質内注入, 髄液腔内注入を行い、髄液腔内注入の場合がもつとも痙攣発作の発生率が高いといつている。

私は以上の点に着目し、痙攣準備状態にあるという脳局「ア」動物と対照たる正常動物とに Al-Cr を使用して自然痙攣を惹起せしめて、その痙攣発作発生の状態を比較すれば、両者の間になんらかの相違があるのではないかと考えて本実験を企てたのである。

第2章 実験材料並に実験方法

第1節 実験動物

私は、脳にアレルギーによる組織学的変化が起りにくく (Davidoff⁵²⁾, 徳重⁵⁵⁾), かつ Al-Cr によつて痙攣発作を生ぜしめやすいという利点から、実験動物として2kg前後の白色成熟家兎をもちいることとした。

第2節 抗原の作成法

第1項 牛血清の作成法

教室の笠井⁴⁴⁾の方法にならい、新鮮な血液を数時間室温に放置した後、遠心沈澱器で血清を分離し、54°C, 30分間、重濃煎で非働性とし腐敗を防ぐ目的で0.5%の割合に石炭酸を加えて作成し、冷蔵庫中に保存した。

第2項 新鮮牛脳灰「ホ」加牛血清の作成法

笠井⁴⁴⁾の方法にならい、新鮮な牛脳の軟膜を丁寧に剝離し、次にメスで大脳の灰白質をなるべく白質の混入しないようにとり、乳鉢にてよく摺磨して泥状とする。この泥状物に5乃至6倍量の局方アルコールを加えて、時々振盪攪拌しながら1週間室温に放置した後、遠心沈澱器にて上澄を分離し、この上澄を枝付きコルベンにとり、重濃煎中にて40°Cに保ちつゝ流水ポンプをもちいて減圧しながらア

ルコールを蒸発すると、黄褐色の粘調な残渣となる。これに少量のエーテルを加えて振盪溶解し、暫らく静置して傾瀉法で上澄をとり、この上澄に多量のアセトンを加えると白色の沈澱物をうる。次に白色沈澱物のアセトン蒸発乾燥し、再びエーテルを加えて溶解し、その上澄に再び多量のアセトンを加えて40°Cに加温、冷却してアセトンを放棄する。この白色沈澱物を褐色瓶に入れたアセトン液中に貯え、冷蔵庫中に保存する。しかして用に臨んで白色沈澱物を真空硫酸乾燥器で乾燥し、第1項でのべたようにして作成した非働性牛血清2ccに10mgの割合に混合し、室温に数時間放置して時々攪拌し、牛脳灰「ホ」のエミュジョンを作った。

笠井⁴⁴⁾は以上の方法により作成した白色沈澱物がモリブデン酸アンモニウムにより磷酸を証明できるので、磷脂質を含むといっている。

第3節 感作の方法

家兎の耳静脈内に Pro kg 2cc の新鮮牛脳灰「ホ」加牛血清を2回、2日間連続して注射し、12日後それぞれ Arthus 反応を行い、陽性の家兎を以下の実験に使用した。

第4節 効果注射の方法

効果注射には急性の脳局「ア」所見があらわれないようにごく軽微な脳局「ア」を惹起せしめる目的で抗原にもちいた新鮮牛脳灰「ホ」加牛血清を生理的食塩水で稀釈してもちいた。すなわち、教室の坂井⁵⁰⁾はその4倍稀釈液を Pro kg 1cc 宛4日目毎に家兎の耳静脈内に注射し4ヶ月目の脳組織所見には軽度の Gliose が認められるのみで、運動領、レンズ核、黒核、アンモン角、軟脳膜に何等変化を認めていない。これは私の実験にもちいる動物としてもつとも理想的と考え、この方法によることとした。なお感作の影響をさけるため最終効果注射より大体1ヶ月後に実験に供した。

第5節 アルミナ・クリームの製法

第1項 実験材料

a) アルミナ・クリームは室温において1

%アンモニウム明礬水溶液にやゝ過量の1%アンモニア水を重畳してできる白色絮状の沈澱物を滅菌蒸溜水で充分洗滌して作った。なお大槽内注入の場合は実験の都合上水酸化アルミニウム粉末の水溶液を使用した。

b) Disk はリンネルまたは木綿を数枚かさねこれを圧縮して厚さ3mmとしこれで直径5mmの円板を作り使用した。

第2項 実験方法

a) 大槽内注入の場合；家兎にチアール麻酔を行い大槽穿刺により髄液約0.5cc採取しPro kg 0.2cc の Al-Cr を注入した。

b) 脳実質内注入の場合；左頭頂骨に小孔をあけ、注射器で0.2ccの Al-Cr を直接脳実質内に注入した。

c) Disk 貼付の場合；左頭頂骨に直径1.0cmの孔をあけ0.2ccの Al-Cr をしませた Disk を硬膜下にすべりこませ脳皮質に密着させ、硬膜を密に縫合固定し、さらに筋、頭皮を縫合した。

第3章 予備実験

Al-Cr を使用して脳局「ア」家兎群並に正常家兎群に自然発作を生ぜしめ痙攣発現状態を比較するためには、まずその使用法を同一にしなければならない。とくに発作の発現までに要する期間は短期間において急激な発作を生ぜしめては比較の意味がなくなる。Al-Cr による痙攣発現の機序は現今まだ明かにされていないが、Al-Cr が痙攣発現物質とすればその量的相違により発作の差異を生ずるということは容易に想像されるところである。したがって発作を生ずる最小量を使用する必要がある。私は実験の都合上大槽内注入の場合水酸化アルミニウムの水溶液をもちいたが、いかなる濃度の Al-Cr を使用すべきかをまず決定するために次のような予備実験を行つた。

第1節 10%アルミナ・クリーム

大槽内注入。

正常家兎並に慢性脳局「ア」家兎それぞれ各5頭に10% Al-Cr 水溶液を大槽内に注入すると第1表第1図に示すごとく、痙攣発作初

第 1 表

正 常 家 兎		慢性脳局「ア」家兎	
家兎番号	発作初発までに要する日数	家兎番号	発作初発までに要する日数
No. 59	11日	No. 7	10日
No. 60	9日	No. 8	11日
No. 101	11日	No. 9	12日
No. 102	14日	No. 14	8日
No. 103	12日	No. 16	14日
平 均	11.4日	平 均	11日

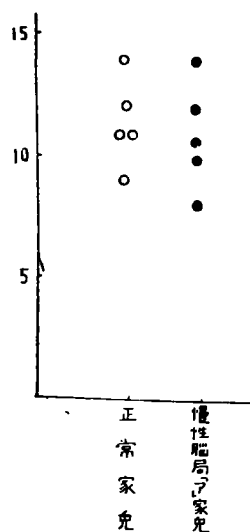
発作までに要する日数は平均それぞれ11.4日、11日であつて、両者の間に全く差異を認めなかつた。

第2節 5%アルミナ・クリーム

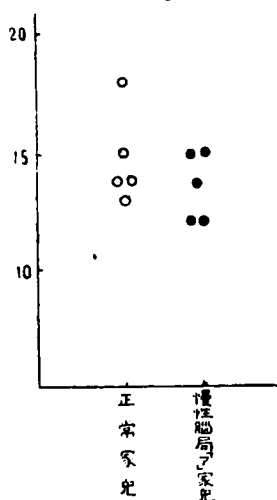
大槽内注入

正常家兎並に慢性脳局「ア」家兎それぞれ各5頭に5% Al-Cr 水溶液を大槽内に注入すると、第2表第2図に示すごとく、痙攣発作

第 1 図



第 2 図



第 2 表

正 常 家 兎		慢性脳局「ア」家兎	
家兎番号	発作初発までに要する日数	家兎番号	発作初発までに要する日数
No. 22	18日	No. 30	15日
No. 28	14日	No. 33	15日
No. 66	14日	No. 40	14日
No. 108	15日	No. 41	12日
No. 111	13日	No. 42	12日
平 均	14.8日	平 均	13.6日

初発までに要する日数は平均それぞれ14.8日、13.6日であつて、わずかに慢性脳局「ア」家兎に早く起つているようであるが、有意の差とはいえない。

第3節 1%アルミナ・クリーム

大槽内注入

正常家兎並に慢性脳局「ア」家兎それぞれ各4頭に1% Al-Cr 水溶液を大槽内に注入すると4ヶ月間の観察期間中1例も痙攣発作を生じなかつた(第3表参照)。

第 3 表

正 常 家 兎		慢性脳局「ア」家兎	
家兎番号	発作初発までに要する日数	家兎番号	発作初発までに要する日数
No. 111	(-)	No. 43	(-)
No. 112	(-)	No. 44	(-)
No. 113	(-)	No. 45	(-)
No. 114	(-)	No. 46	(-)

すなわち、以上の実験で痙攣発作及び痙攣初発までに要する日数には正常家兎及び慢性脳局「ア」家兎の間になんの差異も認められなかつた。しかも1%の場合は4ヶ月間観察したに拘らず痙攣発作を認めえないことより、Al-Cr の濃度の淡い程発作を起し難いことが考えられ、2%水溶液を本実験には使用することとした。

第4章 実験成績

第1節 2%アルミナ・クリームの

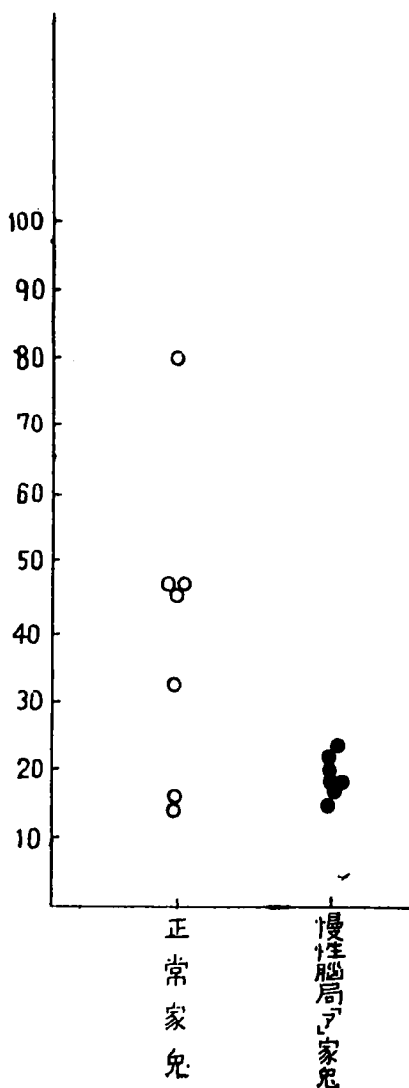
大槽内注入

予備実験において2% Al-Cr を使用することがもつとも適当とおもわれるので、これを正常家兎10頭、慢性脳局「ア」家兎10頭について行つた成績は第4表第4図のごとくである。すなわち、痙攣発作の発生率はともに70%であるが、正常家兎においては痙攣発作の発来までに要する日数は最短16日、最長80日で、かなり動揺があり、平均40.8日であるに反し、慢性脳局「ア」家兎においては、最短14日、最長23日で、かなり一定した値を示し、平均18.8日である。すなわち、慢性脳局「ア」家兎において明かに短期間に痙攣発作が起つて

第 4 表

正 常 家 兎		慢性脳局「ア」家兎	
家兎番号	発作初発までに要する日数	家兎番号	発作初発までに要する日数
No. 115	47日	No. 47	23日
No. 116	80日	No. 48	21日
No. 117	(-)	No. 49	20日
No. 118	47日	No. 51	(-)
No. 119	46日	No. 54	(-)
No. 120	(-)	No. 64	19日
No. 121	33日	No. 65	18日
No. 123	17日	No. 68	17日
No. 124	(-)	No. 69	(-)
No. 125	16日	No. 72	14日
平 均	40.8日	平 均	18.8日
発生率	70%	発生率	70%

第 4 図



いる。

なお発作の状態をみると、大槽内注入の場合は、浦川⁸⁴⁾の記載せるとく、注入後一定の間全く異常のない期間をへて、やがて家兎はまず動作、歩行が著しく緩慢となり、たえず体を左右に振り非常に興奮し易く過敏状態となる。この状態が1～2日つづいたのち、突然誘因と思われるものなく顔面、前肢の痙攣から始まり、ほとんど同時に全身にひろがる間代性の痙攣がおこる。opisthotonic となり歯軋をなし、四肢は交互にかき、走り廻るようにはげしく痙攣させ横または後方に倒れ、この状態が1～2分つづく。口角よりは唾液を流し瞳孔は散大し、対光反応は消失するが、角膜反射は消失しない場合が多い。発作後は眠るようなことはなく四肢の麻痺等もみられない。発作は最初の日数に数回おこるが、漸次回数を増し2～3日で Status epilepticus の状態となつて死亡する。大槽内注入の場合には間代性痙攣が主であり、強直性痙攣はほとんど認められない。なお、発作の状態は正常家兎、慢性脳局「ア」家兎いずれも同様な状態で特別な相違は認められなかつた。

第2節 アルミナ・クリーム脳実質内注入

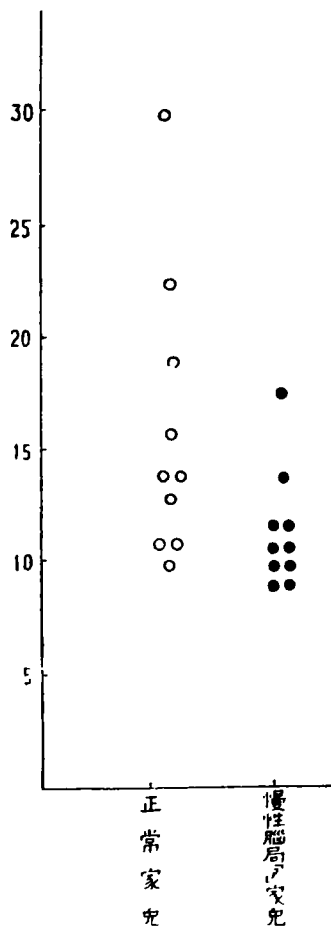
正常家兎並に慢性脳局「ア」家兎それぞれ各10頭に Al-Cr を 0.2cc 宛脳実質内に注入すると、第5表第5図に示すごとく、両群とも全例100%に痙攣を惹起せしめることができ、正常家兎においては痙攣初発までに要する日数は最短10日、最長31日、平均16.2日であるが、慢性脳局「ア」家兎においては最短9日、最長18日、平均11.6日であり軽度の差を示す。発作の状態は大槽内注入の場合とはほぼ同様なるも、この場合はむしろ Jackson 型痙攣を示す場合が多い。そうして多くは1～2日のうち Status epilepticus となつて死亡する。なお正常家兎と慢性脳局「ア」家兎において痙攣状態に特別な相違は認められなかつた。

第3節 アルミナ・クリーム脳表面貼付 Al-Cr 0.2cc を含んだ Disk をそれぞれ正

第 5 表

正 常 家 兎		慢性脳局「ア」家兎	
家兎番号	発作初発までに要する日数	家兎番号	発作初発までに要する日数
No. 127	19日	No. 73	14日
No. 128	11日	No. 74	11日
No. 130	14日	No. 75	9日
No. 131	14日	No. 76	18日
No. 133	23日	No. 77	9日
No. 135	16日	No. 78	11日
No. 140	31日	No. 80	10日
No. 141	10日	No. 81	10日
No. 142	11日	No. 83	12日
No. 143	13日	No. 84	12日
平 均	16.2日	平 均	11.6日
発生率	100%	発生率	100%

第 5 図



常家兎並に慢性脳局「ア」家兎の左側運動領に挿入貼付した。しかしこの場合は痙攣発作の発生率はきわめて悪く、浦川⁸⁴⁾は正常家兎10例中1例を、Nicholas Kopeloff, Lenore Kopeloff⁸⁵⁾は9例中2例に惹起せしめているにすぎない。

私は、正常家兎、慢性脳局「ア」家兎各12頭宛に Al-Cr-Disk をもちい6ヶ月間観察してみた結果、第6

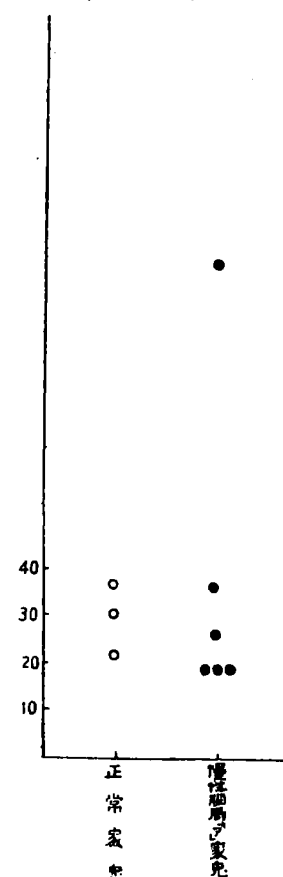
表第6図に示すごとく、正常家兎では痙攣発作初発までに要する期間は最短23日、最長38日で平均31.3日であるが、慢性脳局「ア」家兎では最短18日、最長132日で平均41.3日で

第 6 表

正 常 家 兎		慢性脳局「ア」家兎	
家兎番号	発作初発までに要する日数	家兎番号	発作初発までに要する日数
No. 144	38日	No. 85	18日
No. 145	(-)	No. 86	(-)
No. 146	(-)	No. 87	18日
No. 147	(-)	No. 88	(-)
No. 148	(-)	No. 89	132日
No. 149	33日	No. 90	18日
No. 150	(-)	No. 93	(-)
No. 151	(-)	No. 95	(-)
No. 152	23日	No. 96	25日
No. 153	(-)	No. 97	37日
No. 154	(-)	No. 98	(-)
No. 156	(-)	No. 99	(-)
平 均	31.3日	平 均	41.3日
発生率	25%	発生率	50%

ある。但し慢性脳局「ア」家兎で痙攣を起した6例中1例は132日目にはじめて痙攣を起しており、この例外的な1例を除けば最短18日、最長37日でさほどの動揺なく平均23.2日となりわずかに慢性脳局「ア」家兎の方が痙攣初発までに要する時間が早い感があるが、有意の差とはいえない。しかしながら痙攣発作の発生率をみると正常家兎では25%にすぎないが、慢性脳局「ア」家兎では50%に達している。すなわち、はる

第 6 図



かに脳局「ア」家兎に痙攣が生じ易いことが認められる。痙攣の状態は前2者とほぼ同様で強直性、間代性の痙攣を生じるが、この場

合強直性痙攣は前2者にくらべかなり著明であり、とくに脳局「ア」家兎においては明瞭に認められた。

第4節 脳組織像

上述のごとく家兎に Al-Cr をもちいて癲癇様発作をおこしたが、果してその脳にいかなる変化があるものか、Al-Cr-Disk をもちいた場合について、5日目、10日目、痙攣発作発生後の各例について組織学的検査を行つてみた。すなわち、家兎の頸動脈より失血致死せしめ、純アルコールで固定し、チエロイジン包埋後15~20 μ の薄片となし、ニッスル氏神経細胞染色並にヘマトキシリン・エオジン染色を行つた。なおアルミニウムの脳内吸着の状態をたしかめるため、浦川⁸⁴⁾の行つたごとく、アルミノン染色法をもちいて検索した。

組織学的所見；

1) Al-Cr-Disk 貼付後5日目においては、第1図のごとく貼付局部に脳膜の肥厚が認められ、Disk に接する皮質が著しく巾をせばめて狭少となり、正常無処置家兎(第2図)に比して、神経細胞の配列の混乱、神経細胞の変性が強い(第3図、第4図)。ヘマトキシリン・エオジン染色では血管の収縮は認められずむしろ拡張し、充血、鬱血の像が認められる。Gliose は著明でない。

2) Disk 貼付後10日目においても、神経細胞の変性は同様に高度であるがやや萎縮した細胞が多くみられる。血管並に血管周囲の変化は著明でないが、Gliose は5日目とはほぼ同様である(第5図、第6図)

3) 痙攣発作発生後においては、勿論痙攣に伴う組織学的変化を生じ、神経細胞の変性、Neuronophagie, Glia 包括、血管外膜淋巴腔拡大、Gliose 等の所見が多く認められた(第7図)。

しかし以上の所見は正常家兎並に慢性脳局「ア」家兎両者の間に特別な差異は認められない。すなわち、いずれもほぼ同様の変化を示している。

なお、アルミノン染色において、Al-Cr は

大槽内注入の場合には第8図のごとく、脳膜及び皮質表層に瀰漫性に淡く吸着し、実質内注入の場合には第9図のごとく注入部位に、Disk貼付の場合には第10図のごとくその部位にとくに多く検出される。

第5章 総括並に考按

Al-Cr をもちいて動物に癲癇様痙攣発作を生ぜしめることは、Kopeloff, Barrera and Kopeloff⁷⁸⁾ が1942年発表して以来、しばしば報告されているところである。Al-Cr 応用の目的とするところは、人間における真正癲癇と類似の状態を実験的に動物に惹起せしめることであり、したがって動物実験においても人間と同様の突発的痙攣発作、意識障害あるいは神経症状を呈示する状態を作ることが望ましいのである。勿論動物において神経症状を証明することは不可能であるが、突発的痙攣発作を観察することはさほど至難なことではない。種々の痙攣発現物質をもちいて行つたいわゆる急性の痙攣発作に比べ Al-Cr をもちいた場合がもつとも慢性の痙攣状態を観察するに好都合であり、かつまた癲癇類似の発作であることが今日認められ癲癇研究の一助となつている現状である。

以上の知見により私は、わが教室において、陣内⁴²⁾並にその門下榊原⁴³⁾、笠井⁴⁴⁾、清水⁴⁵⁾、西本⁴⁶⁾、立花⁴⁷⁾、大杉⁴⁸⁾により命名発表されたいわゆる潜在性脳局「ア」家兎に Al-Cr をもちいて実験的に癲癇様痙攣発作を生ぜしめることより、正常家兎に比してより痙攣準備性を有しているか否かを一層明確にせんものと本実験を試みた次第である。

真正癲癇においては既述のごとく、その初期においては脳実質になんら器質的な変化を認めえないものとされている。この点に着目して私は、笠井⁴⁴⁾、坂井⁵⁰⁾の行つたごとく牛脳灰「ホ」加牛血清の4倍稀釈液をもつて4日目毎に家兎の耳静脈より反覆注射して4ヶ月飼育したいわゆる慢性脳局「ア」家兎を使用した。

Kopeloff, Barrera and Kopeloff⁷⁹⁾ は Al-Cr

を Disk に入れて直接猿の大脳皮質運動領に貼付することにより痙攣様痙攣発作を生ぜしめることができた。さらに犬、猫、家兎、海猿に使つて同様な実験を行い、犬、猫は失敗しているが、家兎には低率に成功している。浦川⁸⁴⁾ は家兎に同様の Al-Cr をもちい実験を行い、脳実質内注入、Disk 貼付の場合に比較して大槽内注入の場合がもつとも確実であるとのべている。私は以上の知見により慢性脳局「ア」家兎群並に正常家兎群に以上の三方法を行つて痙攣発作を生ぜしめ、その発作の発生状態を比較検討したのである。

まず大槽内注入の場合について予備実験を行い、10%溶液、5%溶液をもちいて痙攣発作の生ずることを確めたが、このような濃厚な溶液では正常家兎群と慢性脳局「ア」家兎群との間に著明な差が認められないことを知つた。しかるに1%溶液では4ヶ月の観察期間中痙攣発作をいずれも生じないことを知つたので、2%の溶液を本実験にもちいることとした。

正常家兎においては痙攣発作の発生率は70%、痙攣発作始発までに要する日数は平均40.8日であつたが、慢性脳局「ア」家兎においては、発生率は70%であるが痙攣始発までに要する日数は平均18.8日であつた。すなわち明かに慢性脳局「ア」家兎群において早く痙攣を生じて来る。脳実質内注入の場合においては、その痙攣発作発生率はともに100%であるが、痙攣発作始発までに要する日数は、正常家兎群では平均16.2日であり、慢性脳局「ア」家兎群では平均11.6日である。すなわち、あまり著明ではないが、軽度の差を示している。Al-Cr-Disk 貼付の場合においては、正常家兎群の痙攣発作発生率は25%であり、痙攣発作始発までに要する日数は31.3日である。しかして慢性脳局「ア」家兎群においては、痙攣発作始発までに要する日数は132日目に起つた1例の例外を除けば平均23.2日であるが、発生率は、はるかに大で50%を示している。すなわち、いずれの場合でも慢性脳局「ア」家兎の方が早期に痙攣を起すかある

いは発生率が高い。慢性の痙攣発作を観察するには長期間の観察が必要であり、Kopeloff は半年より2~3年間を観察している。私は本実験において6ヶ月を目標として観察した。

しかして、これらの3群の痙攣様式はいずれもほぼ同様であるが、一般に家兎には稀にしかみられない強直性痙攣発作が慢性脳局「ア」家兎において著明にみられた。

一般に強直性痙攣は間代性痙攣のリズムが重積したものと考えられており、また一方、堀⁸⁶⁾ は間代性痙攣は脳皮質より発し、強直性痙攣は皮質下諸核より発現するものとしている。この間代並に強直性痙攣の問題及び痙攣中枢の問題はきわめて複雑であるが、いずれにしても Al-Cr-Disk 貼付の場合慢性脳局「ア」家兎において容易に強直性痙攣を認めたことは甚だ興味深いことであり、これは慢性におこした脳局所アナフィラキシーにより発生した神経細胞の過敏状態によるものか、あるいはアレルギーにより惹起された皮質下諸核の機能的変化の結果によるものと想像される。その原因はいずれにせよ、慢性脳局「ア」家兎群が正常家兎群に比し痙攣発作を容易に起し易いということが認められるのである。

Kopeloff, Whitter, Pacella and Kopeloff, 浦川は Al-Cr の注入部位と発作の有無は関係がなく、その局所作用によるよりもむしろ脳に広く吸着されて脳全体の生理的閾値を変化せしめて痙攣発作を生ずると想像しているが、私の実験においても、実質内注入の場合に正常家兎との間に著明な相違がなく、Disk 貼付の場合並に大槽内注入の場合に著明な相違を示した事実からも容易に理解できるところである。

なお、Kopeloff は1944年に Disk 貼付の場合の組織像を検討し、Disk 下面の神経細胞消失、Gliose、神経細胞破壊、萎縮、小血管の増加、等の変化を認め、浦川も注入後神経細胞の膨化が起り、ついで萎縮した細胞を認めるようになるといつてゐるが、私の実験にお

いてもほぼ同様のことが認められた。たゞ私の場合手術の侵襲が比較的大で組織検査までに要する期間が比較的短いため、その組織像の強弱は種々であるが、やはり高度の神経細胞変性が認められる。しかしながら正常家兎群と慢性脳局「ア」家兎群との間に特別な変化の相違は認められなかつた。Kopeloff は Al-Cr-Disk 貼付の場合と単なる Disk のみの貼付の場合の病理組織学的変化を比較検討した結果、痙攣発作の発生と組織学的所見とは必ずしも平行するものではないとのべている。この事実より考えれば、私の行つた組織学的所見で両者の間に相違がないという結果は、一層脳局「ア」家兎が痙攣素質という機能的な変化を有しているということを裏書するものである。

以上、私は Al-Cr をもちいて自然発作に類似の痙攣発作を生ぜしめることにより、慢性脳局「ア」家兎が痙攣準備状態を附与されているということを実験的に証明し、癲癇の原因的発生に対するアレルギー成因説を一層深めたと信ずるものである。

文

- 1) Foerster Zbl. Neur., 4, 746, 1926. Dtsch. Z. Nervenheilk., 94, 62, 1926.
- 2) Spielmeyer: Zbl. Neur., 109, 501, 1927. Zbl. Neur., 148, 285, 1933.
- 3) Wuth: Jahresvers. d. ver. bayr. Psychiat. München, 7, 30, 1921.
- 4) Crinis Monatschr. Psychiat. u. Neur., 62, 307, 1927.
- 5) Speransky. Arch. Neur (Am.), 17, 525, 1927.
- 6) Fischer u. Thurzo: Zbl. Neur., 43, 707, 1926.
- 7) Bigwood. Zbl. Neur., 38, 470, 1924.
- 8) 宮川: 熊本医学会雑誌, 14, 1999, 1938.
- 9) Conrad: 諏訪: 精神神経学雑誌, 43, 286, 1939より引用.
- 10) Pierre-Marie. Zbl. Neur., 59, 247, 1928.
- 11) Abadie. Zbl. Neur., 65, 372, 1933.
- 12) 三浦: 精神神経学雑誌, 45, 1, 1941.
- 13) Claude, Marcel & Paul: Zbl. Neur., 76,

第7章 結 論

- 1) 慢性脳局「ア」家兎並に正常家兎に、Al-Cr をもちいて癲癇様痙攣発作を惹起せしめ、痙攣発作の発生状況を比較観察して次の結果をえた。
- 2) 2%の Al-Cr を大槽内に注入すると、慢性脳局「ア」家兎は正常家兎より早期に癲癇様痙攣発作を生ずる。
- 3) Al-Cr の脳実質内注入の場合は著明な相違は認められない。
- 4) Al-Cr-Disk 貼付の場合は慢性脳局「ア」家兎群において著しく痙攣発作発生率が大である。
- 5) Al-Cr-Disk を貼付すると、神経細胞は著明な変性を来し漸次萎縮の傾向を示すが、正常家兎と慢性脳局「ア」家兎との間に著明な相違は認められない。
- 6) 要するに、Al-Cr をもちいて行つた実験では慢性脳局「ア」家兎は確かに正常家兎よりも痙攣を起しやすく、痙攣準備状態にあるものと考えられる。

献

- 474, 1935.
- 14) Spratling. cited from Practice of Allergy by Vaughan, 1948.
- 15) Kraus u. Van den Stricht. 三浦・アレルギー時報, 8, 13, 1942より引用.
- 16) Storm Van Leeuwen. 中村 臨床医報, 1, 8, 1947より引用.
- 17) Howell: cited from Allergy by Urbach and Gottlieb, 1946.
- 18) Wallis, Mackenzie, Nicol and Craig: Lancet 204, 741, 1923.
- 19) McCready and Ray: cited from Practice of Allergy by Vaughan, 1948.
- 20) Ball: Amer. J. med. Sci., 173, 781, 1927.
- 21) Rowe and Rickett: J. med. Franc., 19, 170, 1930.
- 22) Wilmer and Miller J. Allergy, 5, 628, 1934.
- 23) Forman: Arch. Neur. (Am.), 32, 517, 1934.

- 24) Balyeat : cited from Allergy by Urbach and Gottlieb, 1946.
- 25) Winkelmann and Moore: cited from Allergy by Urbach and Gottlieb, 1946.
- 26) Dattner : Zbl. Neur., 111, 632, 1927.
- 27) Levin : J. Amer. med. Assoc., 97, 1624, 1931.
- 28) Kauders : Wien. Klin. Wschr., 48, 109, 1935.
- 29) Kennedy : Arch. Neur. (Am.), 15, 28, 1926.
- 30) Ward and Patterson : Arch. Neur. (Am.), 17, 427, 1927.
- 31) Beauchemin : Amer. J. Psychiat., 92, 1191, 1936.
- 32) Rosenow : Postgrad. Med., 2, 346, 1947.
3, 124, 1948. 3, 367, 1948.
- 33) Bering : J. Neur. Neurosurg. a. Psychiat. (Brit.), 14, 205, 1951.
- 34) Buchanan : cited from Allergy by Urbach and Gottlieb, 1946.
- 35) Ely : Arch. Neur. (Am.), 24, 943, 1930.
- 36) Stiefler : Dtsh. Z. Nervenheilk., 81, 110, 1924.
- 37) 中村 : 臨床医報, 1, 8, 1947.
- 38) Spangler : J. Labor. a. clin. Med. (Am.), 13, 41, 1927.
- 39) Adamson and Sellers : J. Allergy, 4, 315, 1933.
- 40) Clarke : cited from Allergy. by Urbach and Gottlieb, 1946.
- 41) Ulrich · 中村 : 臨床医報, 1, 13, 1947より引用.
- 42) 陣内 · 日本臨床, 9, 1121, 1951. 脳神経領域, 5, 335, 1953.
- 43) 榊原 : 岡山医学会雑誌, 64, 347, 1952.
- 44) 笠井 : 岡山医学会雑誌, 64, 1587, 1952.
- 45) 清水 : 岡山医学会雑誌, 65, 1159, 1953.
- 46) 西本 : 岡山医学会雑誌, 65, 1127, 1953.
- 47) 立花 : 岡山医学会雑誌, 65, 1361, 1953.
- 48) 大杉 : 岡山医学会雑誌, 65, 1411, 1953.
- 49) 新山 : 岡山医学会雑誌, 67, 259, 1955.
- 50) 坂井 : 岡山医学会雑誌, 67, 403, 1955.
- 51) Davidoff, Kopeloff and Kopeloff : J. Lab. and clin. Med., 20, 1238, 1935.
- 52) Davidoff, Seegal and Seegal : J. Exp. Med. (Am.), 55, 163, 1932.
- 53) Davidoff and Kopeloff : Proc. soc. exp. Biol. and Med., 29, 71, 1931.
- 54) Burn and Finley : Proc. exp. Med., 28, 795, 1931.
- 55) 徳重 : 岡山医学会雑誌, 49, 2197, 1937.
- 56) 宮原 : 精神神経学雑誌, 42, 689, 1938.
- 57) 中西 : 精神神経学雑誌, 43, 297, 1939.
- 58) 武田 : 北海道医学会雑誌, 15, 2967, 1937.
- 59) 赤松 : 脳と神経, 1, 33, 1949.
- 60) 岩佐 : 日本外科学会雑誌, 53, 175, 1952.
- 61) 前川 : 血液学討議会報告, 1, 203, 1947.
- 62) 沢見 : 精神神経学雑誌, 52, 79, 1950.
- 63) Rivers, Sprunt and Berry : J. exp. Med. (Am.), 58, 39, 1933.
- 64) Rivers and Schwentker : J. exp. Med. (Am.), 61, 689, 1935.
- 65) Freund and McDermott : Proc. soc. exper. Biol. and Med., 49, 548, 1942.
- 66) Pacella, Kopeloff, Berrera and Kopeloff : Arch. Neur. (Am.), 52, 189, 1944.
- 67) Morrison : Arch. Neur. (Am.), 58, 391, 1947.
- 68) Ferraro and Jervis : Arch. Neur. (Am.), 43, 195, 1940.
- 69) Ferraro and Cazzullo : J. Neuropath. a. exp. Neurol., 7, 235, 1948.
- 70) Kabat, Wolf and Bezer : J. Neuropath. a. exp. Neurol., 6, 333, 1947.
- 71) Waksman and Morrison : J. Immunol. (Am.), 66, 421, 1951.
- 72) Cazzullo and Pacella : Arch. Neur. (Am.), 63, 125, 1950.
- 73) 富永 : 第50回日本精神神経学会, 1953.
- 74) 友沢 : 岡山医学会雑誌, 68, 935, 1956.
- 75) 吉井 : 脳神経領域, 10, 15, 1951.
- 76) 石川 : 日本外科宝函, 17, 590, 1940.
- 77) Jervis : Arch. of Neurol. and Psychiat., 45, 733, 1941.
- 78) Kopeloff : Am. J. Psychiat., 98, 881, 1942.
- 79) Kopeloff : Am. J. Psychiat., 101, 201, 1944.
- 80) Kopeloff : Electroencephalography and Clinical Neurophysiol. Journal, 2, No. 2, 1950.
- 81) Chusid : Proceedings of the Society for experimental Biol. and Med., 78, 53, 1951.

- 82) Pacella : J. of Neurosurg., 7, No. 5, 390, 1950. 84) 浦川 : 日本外科学会雑誌, 52, 510, 1951.
83) Kopeloff · Arch. of Neurol. & Psychiat., 63, 719, 1950. 85) N. Kopeloff, L. Kopeloff · Epilepsy, 1947.
86) 堀 : 精神神経学雑誌, 52, 2, 71, 1950.
-

Ist Department of Surgery, Okayama University Medical School
(Director : Prof. D. Jinnai)

Experimental Studies on Allergic Formation of the Disposition to Epileptic Convulsion

Part I. Experimental study on epileptic convulsion caused by Alumina cream in the chronic cerebral local anaphylactic rabbits

By

I. MATUOKA

Epileptic seizures were caused by Alumina cream in the rabbits with experimental chronic local cerebral anaphylaxis by repeating injections of diluted cow serum with phosphatide as antigen every 4 days for a long time, and in the normal. The results were as follows:

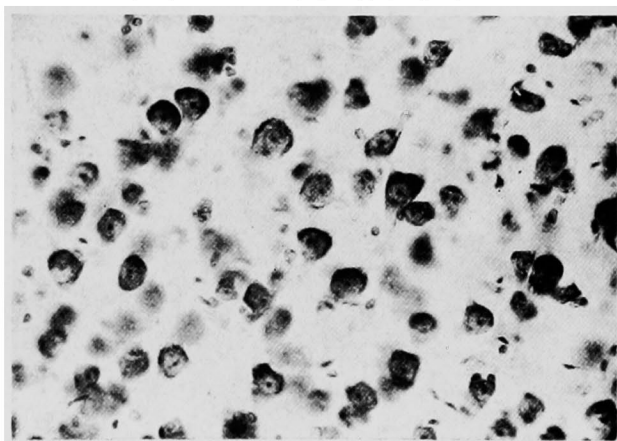
- 1) The epileptic seizures occurred earlier in the chronic cerebral local anaphylactic rabbits than in the normal by infusion of 2% Alumina cream into the cisterna magna.
 - 2) The injection of Alumina cream into the brain substance did not show any difference between the both groups.
 - 3) When the Alumina cream disk was put on the surface of the brain, a distinctly higher frequency of seizures was observed in the chronic cerebral local anaphylactic rabbits.
 - 4) By the Alumina cream disk the nerve cells showed a marked degeneration and a tendency of atrophy, but there was no definite difference between the both groups.
 - 5) In short, by the experiment with Alumina cream, it was cleared that, the chronic cerebral local anaphylactic rabbits were ready to start the epileptic seizure more easily than the normal and seemed to have an epileptic arrangement.
-

松岡論文附図

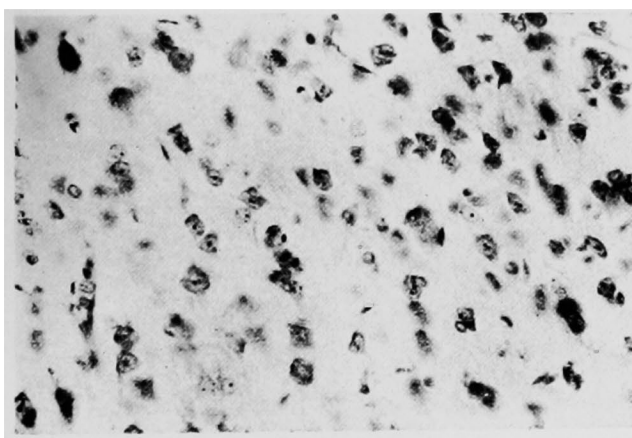
第1図 Al-Cr-DisK 貼付（5日目）



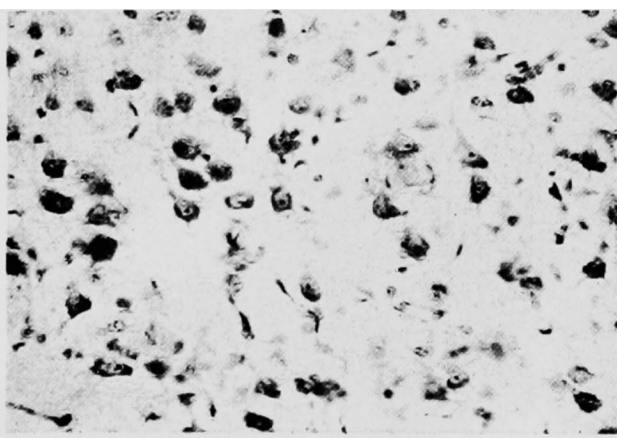
第2図 正常家兎神経細胞



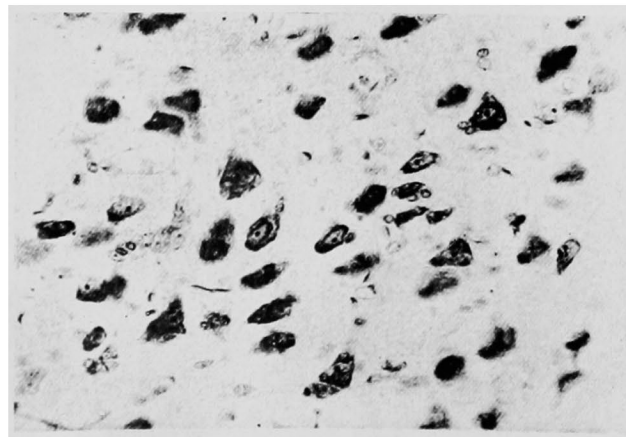
第3図 正常家兎5日目の神経細胞変性



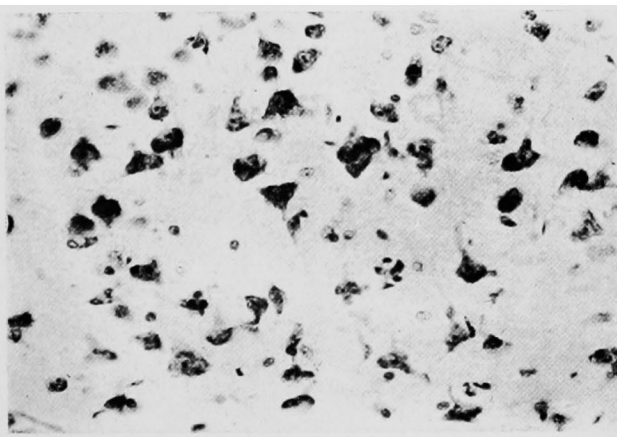
第4図 慢性脳局「ア」家兎5日目の神経細胞変性



第5図 正常家兎10日目の神経細胞変性

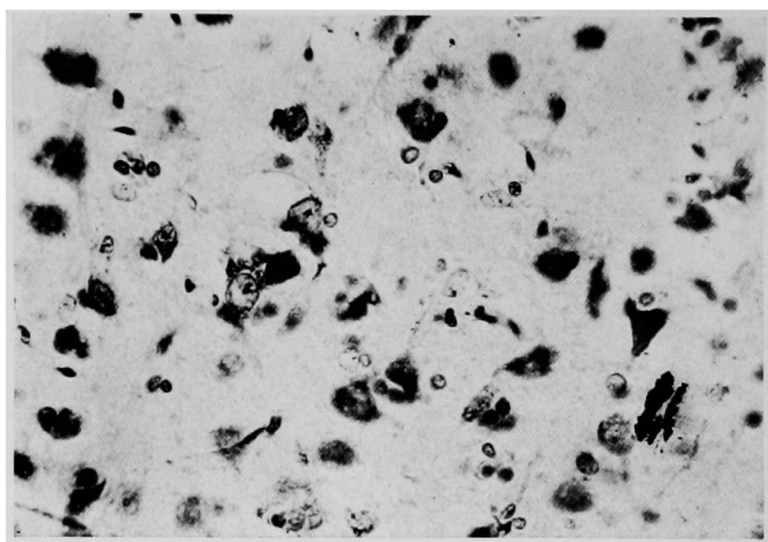


第6図 慢性脳局「ア」家兎10日目の神経細胞変性

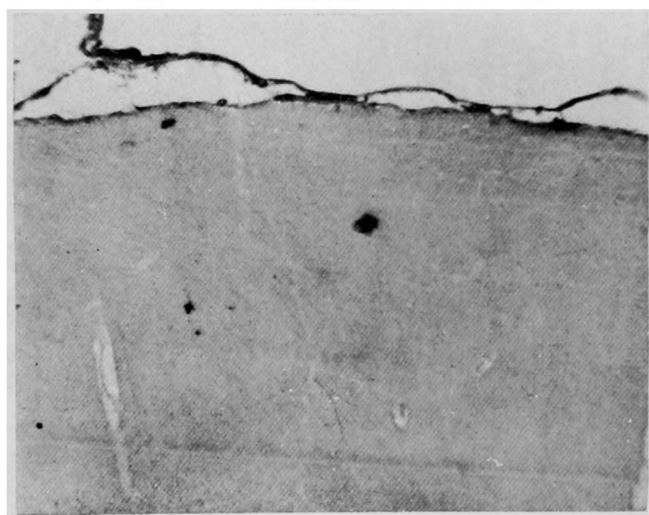


松岡論文附図

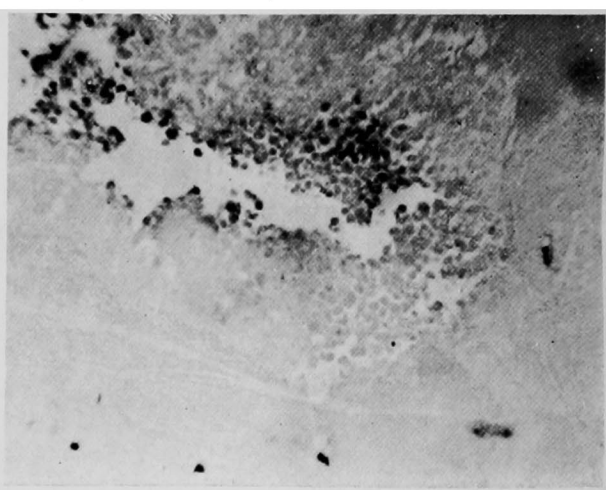
第7図 慢性脳局「ア」家兔痙攣後



第8図 Al-Cr 大槽内注入の aluminon 染色



第9図 脳実質内注入の aluminon 染色



第10図 Al-Cr-DisK 貼付の aluminon 染色

