

岡山医学会雑誌

第65巻8号 (第695号)

昭和28年8月31日発行

痙攣時における犬脳髓遊離アミノ窒素の変動に 関する実験的研究

岡山大学医学部第一(陣内)外科教室(指導 陣内教授)

高木 秀雄

[昭和28年7月7日受稿]

目次

第1章 緒言	第2節 痙攣前期犬脳髓遊離アミノ窒素量(第2表及び第2図).
第2章 文献的考察	第3節 痙攣極期犬脳髓遊離アミノ窒素量(第3表及び第3図).
第3章 実験方法	第4節 痙攣重積期犬脳髓遊離アミノ窒素量(第4表及び第4図).
第1節 実験材料	第5節 痙攣後期犬脳髓遊離アミノ窒素量(第5表及び第5図).
第2節 痙攣誘発方法	第5章 総括並に考按
第3節 痙攣各時期の選定	第6章 結論
第4節 脳髓片採取方法	参考文献
第5節 抽出液の作製	
第6節 遊離アミノ窒素の定量	
第4章 実験成績	
第1節 正常時犬脳髓遊離アミノ窒素量(第1表及び第1図).	

第1章 緒言

真正癲癇における痙攣発作の原因については古くから諸家により種々なる説が唱えられているが、その眞の発生機序に関してはなお不明と称してよい現状である。又痙攣発生中枢に関しても従来より種々なる部位が推測され且つ実験的に証明されてはいるけれども、痙攣の発生機序についてはまだ定説を見ないようである。

ところで近年脳髓の生化学的研究の進歩は目覚ましく、脳内諸物質についてその本態、

分布及びその作用機構等が次第に明らかにされつつあるが、また一方癲癇痙攣に関係する諸物質の態度についても諸家により解明されつつある現状である。即ち葡萄糖¹⁾²⁾、乳酸、コリンエステラーゼ³⁾、アミノ酸、リポイド⁴⁾及び無機物、その他の還元物質等々がすでに研究されている。就中、脳髓アミノ酸は神経組織の代謝と機能、とくに痙攣と密接な関係があると考えられているにも拘わらず、なおこれに関する報告は殆ど見られない現状であ

る。従つて私は遊離アミノ酸が癲癇痙攣時に如何に変動するか、或は如何なる部位にその変動が最も著明であるかを知らんとして本研究を試みた次第である。

癲癇様痙攣の誘発方法としては種々あるが、「カルチアゾール」(以下「カ」と略記) 静脈内注射による痙攣誘発法⁹⁾が自然発作に近くしかも随時発来せしめ得る点において極めて好都合であるので、本法を中川氏漸注法⁹⁾によつて行うこととした。

次に痙攣各時期選定の問題であるが、「カ」静脈内注射による誘発痙攣では定型的に前期(Aura)、前間代性痙攣期、極期、後間代性痙攣期を経過するので、私はこの中、前期、極期、痙攣終了後30分を夫々選び、さらにこれに痙攣重積即ち痙攣を反復発来せしめた場合の4時期について、遊離アミノ酸の時期的変動を観察することとした。

検査した脳髓部位は大脳皮質(運動領及び前運動領)、レンズ核、視床、中脳及び小脳皮質の5個所である。

第2章 文献的考察

脳髓遊離アミノ酸の定量、その脳各部における分布及び神経機能との関係についての研究は甚だ少いようである。

まず Block⁷⁾, Randal⁸⁾, Tusstanowski 等の、人及び猿についての研究があるが、何れも脳髓蛋白質を加水分解して生じたアミノ酸に関するものである。次に清水教授⁹⁾は大量の牛脳を用い、脳髓内のグルタミン酸(以下「グ」酸と略記)、アラニン、ワリン、ヒスチジン、ロイシン、チロジン、アルギニン等を分離定量した。これは脳髓遊離アミノ酸に関する最初の業績であろう。ところで Krebs, Weil-Malherbe¹⁰⁾, 等は脳髓全遊離アミノ窒素の40~80%は「グ」酸及びグルタミンであるといふ、又 van Slyke, Hamilton¹¹⁾, 等もその25~60%は「グ」酸であるといつている。従つて私の実験の対象としたものもまた「グ」酸を中心とする遊離アミノ酸である。

脳髓遊離「グ」酸と脳新陳代謝との関係に

ついて研究を行つたのは Weil-Malherbe¹²⁾ である。彼は諸実験の結果、「グ」酸及びグルタミンは脳内酸化と酪酸形成に重要な役割をなしており、また同時に脳髓内において「グ」酸及びグルタミンの合成が行われていると述べている。また一方中教授¹⁾も脳組織呼吸と「グ」酸 Na, 及びアンモニアとの間に密接な関係があるのであらうといつている。

次に臓器組織内「グ」酸及びグルタミンの分布を系統的に探究したのは Krebs¹³⁾, 及びその協同研究者たる Eggleston と Hens とである。彼等は羊、鳩及び猫を使用して、それら動物の各臓器組織内「グ」酸分布を綿密に測定しているが、脳髓については唯灰白質及び白質に分けて調べているのみである。それによると脳髓は心臓及び脾臓と共に最も多量の「グ」酸を含有しており、また灰白質の方が白質より平均60%多いことを認めている。また血漿中の「グ」酸量は組織内のその約1/5~1/10以下であるということも立証し、これは van Slyke 及び Hamilton の示した値と略一致するとのべている。又最近 Schurr¹⁴⁾ は鼠脳の遊離アミノ酸量を定量している。

次に脳髓遊離アミノ酸と痙攣との関係についての研究は殆ど見当らず、僅に Haber 及び Saidel¹⁵⁾, 和田¹⁶⁾, 井上¹⁷⁾ 等の研究がある、のみである。1948年 Haber 及び Saidel は鼠を使用して「ストリヒニン」により痙攣を誘発せしめ、その際における脳髓遊離アミノ窒素量を測定し、正常鼠脳のそれに比して約30%の減少を認めたといつている。また和田は「ペーパークロマトグラフ」法により痙攣重積時に脳内「グ」酸を中心とする各遊離アミノ酸の減少を認めている。次で吾が教室の井上は最近その業績の中で癲癇患者大脳皮質及び痙攣家兎大脳皮質内遊離アミノ窒素量は、非癲癇患者大脳皮質及び正常家兎大脳皮質のそれに比し相当の減少が認められるということ報告している。

しかしながら、私の実験の如く脳髓各部分の遊離アミノ窒素量を系統的に測定した研究はなく、さらに痙攣各時期における変動状態

を時間的に追求した文献は未だかつて見当らない。

次に痙攣の中枢に関しては従来より諸家により種々なる部位が挙げられている。即ち大脳皮質では運動領、前運動領及びアンモン角等が挙げられ、皮質下核では視床、レンズ核、さらに中脳、赤核、黒核等が挙げられている。

まず大脳皮質については1861年H.Jackson¹⁸⁾が従来精神機能の中枢と目されていた大脳皮質中に運動中枢が存在することを実験的に立証し、1870年にはFritsch及びHitzig¹⁹⁾も同様の事実を認め、以後多数の人々によつて研究されて来た。最近では林教授及びその一派の研究がある。即ち尾崎²⁰⁾は犬の運動領(Gyrus sigmoideus)以外の皮質刺戟によつて起る痙攣様痙攣は同側の運動領を剔除しておくこと及び運動領以外の皮質部を刺戟して起つた痙攣は同側の運動領を剔除してしまうと直ちに止むということから、運動領を皮質性痙攣の最終共通道であるとしている。また須田²¹⁾は分野4より投射し視床、蒼球、黒核を通る錐体外路系が痙攣の伝道経路であることを実験的に証明している。さらに中川、和田²²⁾等も皮質運動神経細胞が痙攣衝動発動に関して特殊且つ優位な機能を有するものであるといつており、来須及び稲垣²³⁾は前運動領は他の皮質部に比して強直性痙攣に対して特別の意義を有するものであるということを確認している。一方吾が教室の吉田²⁴⁾は実験的痙攣家兎脳髓の銀反応を観察して、皮質では運動領第6層に最も著明の変化を認め、アンモン角には全く変化を認めずと報告している。

次に皮質下核であるが、まず視床については須田²¹⁾は前述の如く錐体外路系の皮質下中枢の一つとして視床を考えており、また尾崎²⁰⁾は視床にニコチン注射を行つて痙攣を発生せしめ、最も確実に痙攣を起さしめ得る部位として視床内側核を挙げている。しかし吉田は銀反応にて視床腹側核に著明な変化を認めている。

レンズ核については、Bechterew²⁵⁾は犬のレンズ核を電気刺戟すると強直性痙攣が起るといつているが、Wilson²⁶⁾は本法では全く痙攣は見られなかつたとのべている。又須田²¹⁾は被殻と蒼球にニコチンを注射すると左右同時性の間代性痙攣が起るといつている。さらに彼は犬による実験の結果、両側レンズ核を剔除すると皮質性痙攣は起らないことから、レンズ核は痙攣発生には絶対必要な皮質下核であると提言している。又吉田も痙攣家兎脳髓銀反応で蒼球に著明の銀顆粒の増加を認めている。石塚²⁷⁾はレンズ核にニコチン注射を行うと間代性痙攣が起ることよりして、此処でノイロンの交代があると推測している。その他、レンズ核の機能、レンズ核障害による症候等についてKalischer, Rogers, Lashley²⁸⁾等の研究があるが、直接痙攣との関係については記載されていないようである。

次に中脳であるが、Bechterew²⁵⁾がこの部に痙攣中枢があると唱えて以来、四丘体は所謂痙攣中枢として考えられて来たが、我が国でも高橋²⁹⁾等により皮質損傷部に生ずる起痙攣性毒素が四丘体核群の興奮を高めるといことが報告されている。さらに劉³⁰⁾は赤核を含む中脳深部に痙攣中枢が存在するらしいとのべ、また荒木³¹⁾も強直性痙攣は中脳以下に関係があるとしている。

次に小脳を刺戟すると痙攣が起るといことは、劉、荒木等が実験的にこれを証明しているし、一方須田は小脳刺戟によつて生ずる痙攣様痙攣の伝導路は反対側視床に連絡するとなしている。

以上の如く多くの部位が痙攣に関与していると考えられるので、私は痙攣時における遊離アミノ窒素の変動がどの部位に最も顕著であるかを知らんとして本研究を企てた。

第3章 実験方法

第1節 実験材料

実験動物としては体重9~11kgで一定期間(5~7日間)同一飼料にて飼育せる成犬を使

用し、妊娠犬、仔犬は除外した。またあまりに大きな犬は無麻酔で取扱わねばならぬ関係上除外した。

第2節 痙攣誘発方法

上記の犬に対し、10%「カ」注射液を当珉0.2cc 犬腿部皮下静脈に中川氏漸注法（最初1cc を注射し、15秒毎に残余の液を1cc 宛注射する）にて痙攣を誘発せしめた。

第3節 痙攣各時期の選定

「カ」による誘発痙攣時における各時期の脳髓内遊離アミノ窒素量を求めんとするわけであるが、これを測定するには各犬を屠殺して脳髓を採取せねばならぬので、どうしても同一犬で時間的に各時期の遊離アミノ窒素量を追求することは不可能である。従つて正常犬及び痙攣の各時期に屠殺して測定せる各8例宛の価を以て、その時期の遊離アミノ窒素量として観察することとした。即ちまず正常時（対照）としては全く「カ」を注射せざる状態にして検することとし、前期としては痙攣誘発可能量の「カ」注射直後より前間代性痙攣発現までの間、極期としては痙攣最強時、後期としては後間代性痙攣終了後30分を夫々選り、各時期に断頭して検することとした。また別に痙攣重積期として最も痙攣の影響を強く出させる目的で、初回の痙攣中に同量の「カ」を追加注射して痙攣を継続せしめ、本痙攣中さらに「カ」の同量を三度追加して痙攣を重積せしめ、最終回の極期において断頭し、この期を極期と後期との中間にはさむこととした。なお各時期は努めて正確を期し、断頭までの時間的誤差も可及的小ならしむるよう留意したが、前期においては「カ」静注より発作発来までの時間に個体差があるため多少の遅速があつた。又後期においては確実に痙攣終了後30分時、即ち完全に正常状態に復した後に断頭したが、痙攣による影響に個体差が見られ、元気なもの、稍々弱つているもの、相当に弱つているもの等が認められた。非常に弱つているものは除外することとした。

第4節 脳髓片採取方法

断頭後速に全脳髓を硬膜下に一塊として剔出し、蜘蛛膜、軟膜及び附着している凝血を除き、緒言にのべた5個所、即ち大脳皮質運動領及び前運動領、レンズ核（被殻及び蒼球）、視床（主として内側及び腹側核）、中脳（四丘体及び大脳脚）、小脳皮質（主として両半球部皮質）を夫々眼科用尖刀及び剪刀にて採取し、各々2g宛（但しレンズ核のみは0.3g）を化学天秤にて秤量した。即ちまず大脳³²⁾³³⁾において両半球の Fissura coronaria より Fissura praesylvia の間、即ち Gyrus symoideus anterior 及び G. s. posterior の皮質を白質より出来るだけ分離して採取し、これを大脳皮質運動領及び前運動領として使用した。次に小脳両半球の皮質を白質より出来るだけ分離してこれを小脳皮質として使用した。次に須田³³⁾の記載に基き視床交叉部の中央にて大脳半球を額面断し視床の外側部に存する被殻及び蒼球を充分確めたる後、小尖刀にてこれを出来るだけ白質（内囊部）を混じらないよう細心の注意を払つて剔除したものを両側合してレンズ核として使用した。次に視床を内側核及び外側核が完全に含まれる如く剔除して両側を合し、これを視床として使用した。最後に四丘体及び大脳脚を注意して採取しこれを中脳として使用した。

第5節 抽出液の作製

採取した脳髓を別々の蓋付瓶中に入れ、硫酸性純アルコール（コンゴロート試験紙）10cc（但しレンズ核のみにては1.5cc）を添加後、72時間氷室中に保存する。本操作は後述の脱脂及び除蛋白を容易ならしめるためである。72時間目に各脳髓片を瓶中より取り出し、濾紙上にて純アルコールを拭拭し、これを乳鉢中に移し3倍量の石油エーテル（沸点40°C以下）を加えて充分磨砕する。浸漬した純アルコールを棄てたのはエンヒドリン反応により、その中にアミノ酸が溶出していないことを確めたからである。磨砕後、各々を新しい別々の蓋付瓶中に入れ、室温に放置し、24時間毎に遠心沈殿（3000廻転にて15分間）をなして石油エーテル液を更新して脱脂を行

う。72時間経てから石油エーテル液を遠心沈澱後棄て去り、瓶中に残っている脳髓片に各々10倍量の蒸溜水を添加し、重盪煎中にて40°Cのもとに1時間よく攪拌しつゝ抽出を行いたる後、これを無灰濾紙にて濾過する。濾液に夫々倍量の純アルコールを加えて充分振盪したる後、3500廻転、30分間遠心沈澱を行い除蛋白を行う。除蛋白後、各液を枝付コルペン中に移して40°Cの重盪煎中にて低温減圧濃縮法により1/8に濃縮する。かくして得られた各液を検液として使用した。

第6節 遊離アミノ窒素の定量

van Slyke³⁴⁾のガス容量法により定量した。即ち藤井³⁵⁾、赤堀³⁶⁾、Brugsch³⁷⁾の記載に基き、使用前クロム酸-硫酸混液にて清浄せる装置を用い、純氷醋酸3cc、分析用亜硝酸ソーダ12cc(後述の盲験を行つたもの)、検液2ccを所定の分解容器中に入れ、1分間300~400廻転の速度にて充分振盪する。振盪は泡沫の発生を防ぐ意味で、最初20秒程は徐々に、その後は強くした。振盪時間は温度の関係で多少異なるが4~6分間行つた。発生したガスをKMnO₄液中に移し(本液は1~2回毎に全量の1/8を交換して実験誤差を少なからしめるようにした。)静かに振盪してN₂ガス以外のものを充分吸収せしめたる後、これを測定し、新鮮重量1gに換算してmgで表わした。実験はできるだけ15°~20°Cの間で行うように務めたが、なお適時対照実験を行

つて温度上の誤差に留意した。本実験に先立ち、グリシン0.1gを蒸溜水50ccに溶解し、その2ccを本法により定量して計算値(0.7466mg)と一致することを確めた。なおレンズ核は使用量少きため、その実験誤差を知る目的にて対照犬5頭分のレンズ核を集めて1gとなしこれを使用して3回予備実験を行い、その平均値と以後の1頭分の実験値との間に差が極めて少いことを確めた。

なお本実験に先立つて、使用せんとする分析用亜硝酸ソーダ液の発生するNOガス量を測定する目的にて盲験をその都度行い、実験誤差の増大を防いだ。即ち本実験と同一操作のもとに、検液の代りに蒸溜水を使用して実験し、その発生せるNOガス量を定量し、これを本実験において得たる値より控除した。

第4章 実験成績

第1節 正常時犬脳髓遊離アミノ窒素量

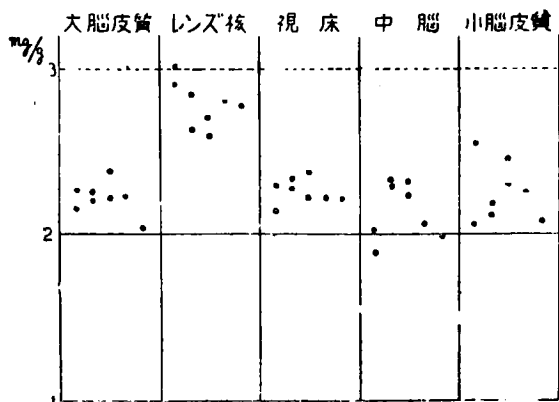
正常時における犬8例につき測定したる脳髓遊離アミノ窒素量を、新鮮重量1g換算値にて示せば、第1表並に第1図の如くである。

即ちレンズ核に最も多く視床、小脳皮質、大脳皮質これに次ぎ、それらの間に大差なく、中脳に最も少い。その各例における値はレンズ核、視床及び大脳皮質においては略々一定した値を示しているが、小脳皮質及び中脳では相当の個体差が認められる。

正常時 犬脳髓遊離アミノ窒素量(第1表) 単位…mg

実験号	体重(kg)	性別	大脳皮質	レンズ核	視床	中脳	小脳皮質
1	11.0	♀	2.1824	2.9183	2.1451	2.0163	2.0706
2	10.6	♂	2.2764	3.0215	2.2959	1.8752	2.5610
3	10.5	♂	2.2235	2.8514	2.3398	2.2989	2.1199
4	9.3	♀	2.2281	2.6357	2.2827	2.3179	2.1940
5	9.8	♂	2.2667	2.6022	2.2326	2.2319	2.3103
6	9.5	♂	2.2417	2.7180	2.2217	2.3082	2.4642
7	9.8	♀	2.4006	2.8098	2.2191	2.0709	2.2498
8	9.6	♂	2.0395	2.7909	2.3893	1.9884	2.0660
標準偏差			0.1001	0.1315	0.0722	0.1608	0.1748
平均値			2.2324	2.7935	2.2658	2.1385	2.2545

第 1 図



第2節 痙攣前期犬脳髓遊離アミノ窒素量
 痙攣前期に屠殺せる犬8例につき測定したる脳髓遊離アミノ窒素量を新鮮重量 1g 換算値にて示せば第2表並に第2図の如くである。

第1項 大脳皮質

平均値で比較するに、前節における正常時の平均値に比し僅か2%の減少を示しているのみで、大脳皮質では有意の差は認められない。

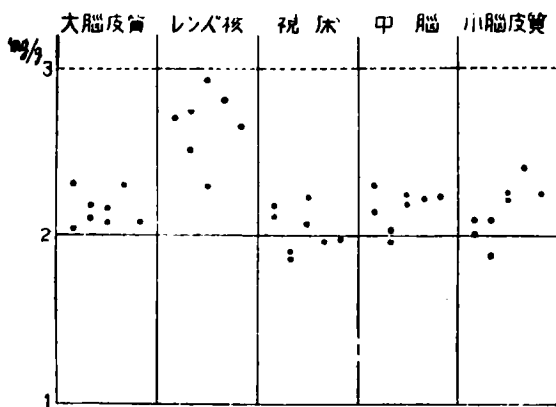
第2項 レンズ核

レンズ核においては正常時に比し20%以

痙攣前期犬脳髓遊離アミノ窒素量 (第2表) 単位…mg

実験番号	体重 kg	性別	使用「カ」量 cc	大脳皮質	レンズ核	視床	中脳	小脳皮質
1	10.0	♂	2.0	2.3285	2.1354	2.1788	2.3083	2.1048
2	10.4	♂	2.1	2.0639	2.7172	2.1289	2.1463	2.0109
3	9.5	♂	2.0	2.1992	2.5186	1.8667	1.9786	2.1021
4	9.8	♀	2.0	2.1169	2.7589	1.9258	2.0380	1.8932
5	10.0	♂	2.0	2.0976	2.3044	2.0806	2.1971	2.2255
6	10.5	♂	2.1	2.1852	2.9425	2.2427	2.2536	2.2745
7	10.8	♀	2.2	2.3336	2.8220	1.9799	2.2299	2.4065
8	10.4	♂	2.1	2.0980	2.6673	1.9882	2.2437	2.2742
標準偏差				0.0973	0.2546	0.1209	0.1062	0.1545
平均値				2.1778	2.6083	2.0489	2.1744	2.1617
正常時よりの減少率				2.0%	6.6%	9.6%	+1.0%	4.2%

第 2 図



下の危険率にて6.6%の減少を示している。此の減少程度は視床に次ぐものである。なお本期における実測値の動揺範囲が大なのは、前述の如く「カ」注射直後より前間代性痙攣発現までの間の断頭時期が各例において多少異なるためであると思はれる。これは痙攣発現時期を予知することが困難なため仕方がな

いことである。

第3項 視床

視床では正常時に比し5%以下の危険率において9.6%の減少を示している、レンズ核におけるよりも大なる減少率を示し、前期では視床が最も大なる影響を受けている。

第4項 中脳

中脳では「カ」注射により殆ど影響を認めず、むしろ逆に正常時に比し1%の増加を示している。

第5項 小脳皮質

小脳皮質では正常時に比し4.2%の減少を示しているが、有意の差とはいえない。

小 括

以上の成績を総括するに痙攣前期における脳髓遊離アミノ窒素量は、視床において9.6

%, レンズ核において6.6%の減少を示す以外, 他部では何れも殆ど有意の差を認めない。視床及びレンズ核における個々の値の動揺範囲が比較的大なることは前記の如くその断頭時期の「ずれ」によるものと思われるが, 何れにしても視床とレンズ核は他部に比し痙攣

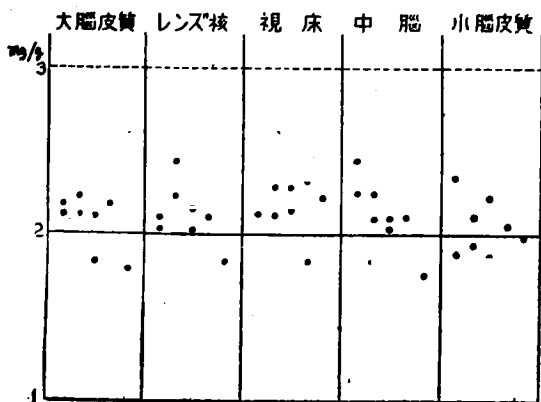
に対して敏感なる部位であるといえる。

第3節 痙攣極期犬脳髓遊離アミノ窒素量
痙攣極期に屠殺せる犬8例につき測定したる脳髓遊離アミノ窒素量を新鮮重量1g換算値にて示せば第3表及び第3図の如くである。

痙攣極期 犬脳髓遊離アミノ窒素量 (第3表) 単位...mg

実験号	体重kg	性別	使用「力」量 cc	大脳皮質	レンズ核	視床	中脳	小脳皮質
1	9.5	♀	1.9	2.1252	2.0260	2.1244	2.2389	2.3409
2	9.5	♀	1.9	2.1153	2.4522	2.2877	2.4339	1.8809
3	11.0	♂	3.2	2.1875	2.1009	2.1077	2.0772	1.9266
4	10.5	♀	2.1	2.2287	2.2850	2.2783	2.2340	2.0996
5	11.0	♂	3.7	2.1068	2.0211	2.1425	2.0863	2.2174
6	9.0	♂	2.0	1.8431	2.1636	1.8213	2.1035	1.8600
7	9.2	♀	1.8	2.1929	2.1019	2.3061	2.0082	2.0273
8	10.6	♀	3.6	1.7875	1.8138	2.2028	1.7313	1.9899
標準偏差				0.1564	0.1830	0.1468	0.1911	0.1548
平均値				2.0734	2.1206	2.1589	2.1142	2.0428
正常時よりの減少率				7.2%	24.1%	4.8%	1.2%	9.4%

第3図



第1項 大脳皮質

平均値で比較するに大脳皮質では正常時に比し20%以下の危険率にて7.2%の減少を示している。即ち有意の差を以て減少している。

第2項 レンズ核

レンズ核では正常時に比し1%以下の危険率を以て24.1%減少している。本期においてはレンズ核内遊離アミノ窒素量は著明に減少しており, その絶対値において他の部位と殆ど大差がない。

第3項 視床

視床では正常時に比し僅に4.8%の減少を認めた。視床は中脳とともに変動が極めて小さい。

第4項 中脳

中脳でも正常時と殆ど変わらず僅か1.2%の減少が見られたのみである。有意の差は認められない。

第5項 小脳皮質

小脳皮質では正常時に比し9.4%の減少を認めた。この値は大脳皮質と略々同程度であつて有意の差を以て減少しているといえる。

小 括

以上の成績を総括するに, 痙攣極期においてはレンズ核では痙攣前期の減少率の約4倍, 大脳皮質及び小脳皮質では約2倍の減少率を示しているが, 視床では逆に約1/2の減少となつている。中脳では依然殆ど変動は認められない。以上の成績より極期に最も影響を受けるのはレンズ核で, 大脳皮質及び小脳皮質がこれに次ぎ, 視床及び中脳は影響を殆ど受

けないものと思われる。

第4節 痙攣重積期犬脳髓遊離アミノ窒素量

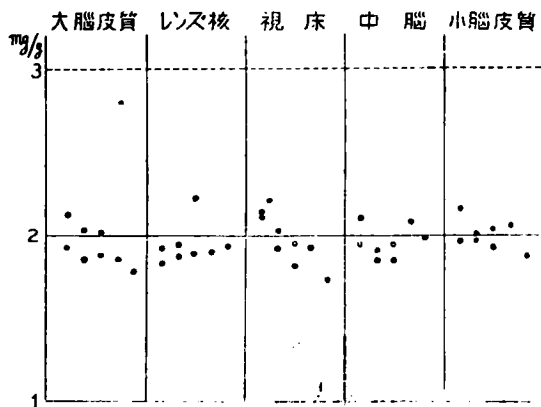
痙攣重積期に屠殺せる犬8例につき測定し

たる脳髓遊離アミノ窒素量を新鮮重量 1g 換算値にて示せば第4表並に第4図の如くである。

痙攣重積期 犬脳髓遊離アミノ窒素量 (第4表) 単位…mg

実験番号	体重 kg	性別	使用「カ」量 cc	大脳皮質	レンズ核	視床	中脳	小脳皮質
1	10.8	♀	6.6	2.1348	1.8489	2.1154	2.1153	1.9819
2	9.2	♀	5.4	1.9408	1.9401	2.1492	1.9674	1.9786
3	10.5	♂	6.3	2.0423	1.8920	1.9441	1.9128	2.1820
4	9.5	♀	5.7	1.8618	1.9019	2.0361	1.8596	2.0054
5	10.0	♂	6.0	1.8905	1.9550	1.9551	1.9720	2.0603
6	10.5	♂	6.3	2.0225	1.9079	1.8083	1.8614	1.9543
7	10.0	♂	6.0	1.8619	2.2469	1.9397	2.0942	2.0799
8	10.2	♂	6.0	1.7908	1.9599	1.7420	1.9965	1.8953
標準偏差				0.1091	0.1161	0.1324	0.0908	0.0835
平均値				1.9558	1.9566	1.9612	1.9724	2.0172
正常時よりの減少率				12.4 %	29.9 %	13.5 %	7.8 %	10.6 %

第 4 図



第1項 大脳皮質

大脳皮質では正常時に比し5%以下の危険率を以て12.4%の減少を示している。即ち有意の差を以て減少している。

第2項 レンズ核

レンズ核では正常時に比し1%以下の危険率を以て29.9%の減少を示している。

第3項 視床

視床では正常時に比し13.5%の減少を示しており、レンズ核に次で著明な変動が見られる。

第4項 中脳

中脳では正常時に比し7.8%の減少を示し

ている。標準偏差も小さく各例の値も略々一致している。

第5項 小脳皮質

小脳皮質では正常時に比し10.6%の減少を示しており、大脳皮質と中脳の略々中間の値で、各例における値の標準偏差は中脳より更に小さい。

小 括

以上の成績を総括するに痙攣重積期においては、唯1回の「カ」注射の時、即ち極期よりも更にその影響が大なることは当然考えられるところであつて、私の得た成績も此の事実を裏書きしている。即ち各部とも著明な遊離アミノ窒素量の減少を認め就中レンズ核では29.9%の減少率で他の如何なる部分、如何なる時期よりも強く減少しており、以下視床13.5%、大脳皮質12.4%、小脳皮質10.6%、中脳7.8%となつていて何れも有意の差が認められ、又各部位とも標準偏差は小さく各例の値も比較的動揺が少い。この結果より一定の刺激が連続加えられた場合、脳組織は各部位とも継続的に強く興奮するが、中脳では減少率が少い点から見るとやはり刺激に対

して敏感なる部位程大なる影響を受け、全部位が同程度に興奮するものではないと考えられる。

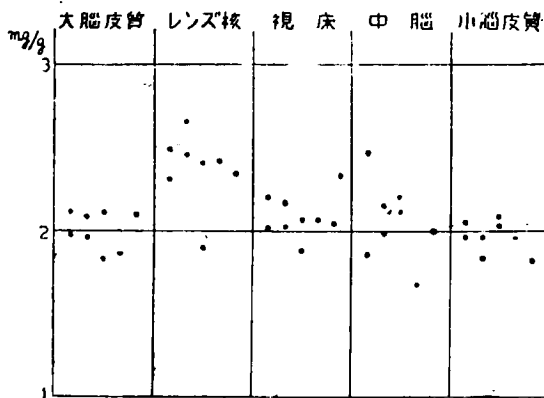
痙攣後期に屠殺せる犬8例につき測定したる脳髄遊離アミノ窒素量を新鮮重量 1g 換算値にて示せば第5表及び第5図の如くである。

第5節 痙攣後期犬脳髄遊離アミノ窒素量

痙攣後期 犬脳髄遊離アミノ窒素量 (第5表) 単位…mg

実験番号	体重 kg	性別	使用「力」量 cc	大脳皮質	レンズ核	視床	中脳	小脳皮質
1	10.8	♀	2.2	1.9844	1.8967	2.1952	1.8462	1.9679
2	10.8	♂	2.2	2.1183	2.4929	1.9909	2.4745	1.9670
3	10.0	♂	2.0	2.0897	2.3198	2.1691	2.1590	2.0536
4	10.7	♂	2.2	1.9584	2.4687	2.0665	1.9860	1.8419
5	9.7	♂	2.0	2.1103	2.6648	2.0417	2.1962	2.0930
6	9.0	♀	1.8	1.8323	2.4174	2.0633	2.1210	2.0333
7	11.0	♀	2.2	1.8777	2.4127	2.0417	1.6612	1.9586
8	11.2	♂	2.2	2.1065	2.3353	1.8849	1.9990	1.8216
標準偏差				0.1072	0.2096	0.0921	0.2313	0.0909
平均値				2.0097	2.3760	2.0566	2.0554	1.9671
正常時よりの減少率				10.0 %	15.0 %	9.2 %	3.9 %	12.8 %

第5図



第1項 大脳皮質

大脳皮質では正常時に比し 10.0% の減少を示している。各例の値の動揺範囲も極めて小で略々一定している。

第2項 レンズ核

レンズ核では正常時に比し 15.0% の減少を示し、減少率からいえば前期に次ぎ、極期及び重積期に比すればかなり正常時に回復してきていることを知る。各例の値も略々一定しているが、1例のみ極めて低値を示したものがあ

第3項 視床

視床では正常時に比し 9.2% の減少を示し

ていて、各例の値も略々一致している。

第4項 中脳

中脳では正常時に比し 3.9% の減少を示しているが、各例の値は一定しておらず痙攣の影響は個体により相当異なるものと思われる。

第5項 小脳皮質

小脳皮質では正常時に比し 12.8% の減少を示しており、各例の値も概ね一定している。小脳皮質では後期において最も大なる減少を示しているのは特異的である。

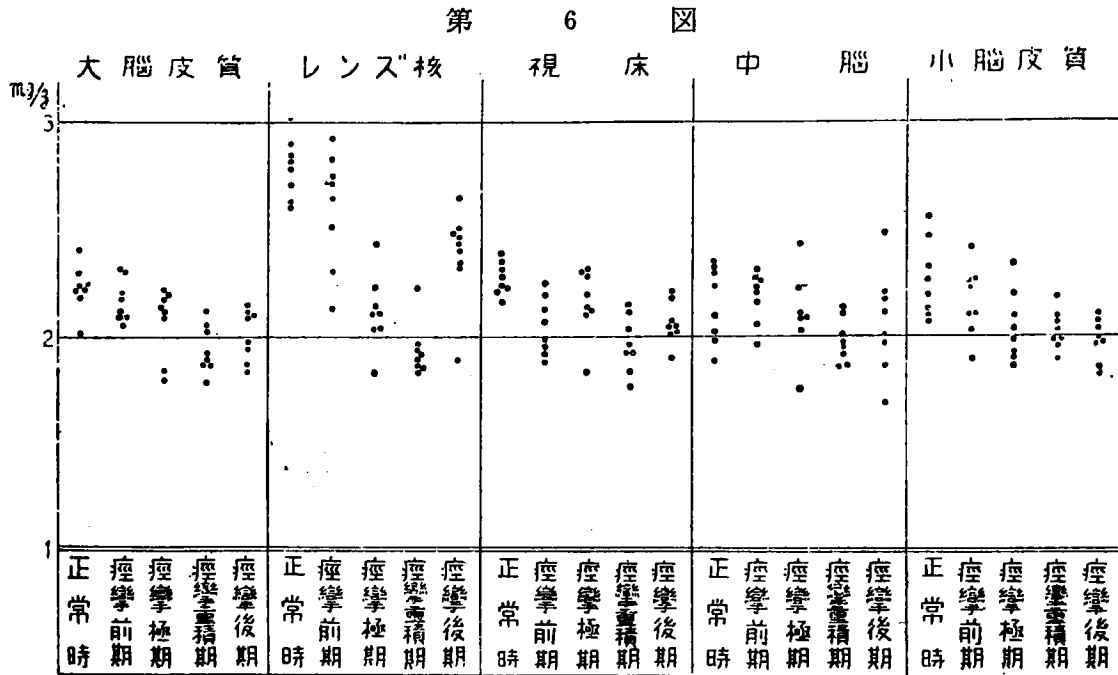
小 括

以上の成績を総括するに、痙攣終了後 30 分間における犬脳髄遊離アミノ窒素量は正常時よりの減少率の点から見るとレンズ核、小脳皮質、大脳皮質、視床、中脳の順に何れも減少を示している。しかして、レンズ核のみにおいては前期より極期及び重積期に至つて最底に減少した遊離アミノ窒素量が、後期においてはかなり正常時に回復してきていることを知る。(第6図参照)。しかしながら、レンズ核を除く他の部では極期よりもむしろ大なる減少値を示している。この事実は体表面

に現われたる痙攣発作は終了したかの如く見えても、その中枢たる脳髓の興奮はレンズ核以外ではまだ充分復元しておらず、従つて痙攣中に減少した遊離アミノ酸も当然充分再生

されていないということを示しているものと思われる。

いま全成績を一括して図示すると第6図の如くである。即ち一見して判る如く、各部位



とも「カ」注射痙攣開始と共に減少するが、最も定型的な時期的変動を顕著に示すのはレンズ核であつて、痙攣前期に減少しはじめ、極期及び重積期において最底となり、痙攣後期にはすでに恢復しかかっていることがわかる。しかし他の部位では比較的恢復が遅れ、とくに小脳皮質において最も遅れていることがわかる。又中脳において最も変動が少い。

第5章 総括並に考按

脳髓遊離アミノ酸に関する研究は極めて少い。1913年 van Slyke³⁹⁾は動物の諸臓器組織内遊離アミノ窒素量を定量した際、彼はその実測値には多少融通性を持たさねばならないとのべており、これは主として操作上及び温度上の誤差に基くものであるとしている。又食餌上の変動³⁹⁾も或る程度認められるといつており、Schurr⁴⁰⁾もこれを認めている。私もこの点に留意し、5~7日間一定の飼料にて飼育せる成犬を使用した。又 Krebs, Hens³⁹⁾等は遊離「グ」酸及びグルタミンは組織より血漿へ、また血漿より組織へ移行し易いもの

であるということを実験的に証明しているが、血漿中の遊離「グ」酸量は1cc中0.35mg~0.58mgであつて極めて微量であるし、さらに痙攣時には脳血管の収縮が考えられる故、断頭時における遊離アミノ酸の脳組織への移動については顧慮しなくてもよいと考える。

次に私の実験成績について検討して見よう。まず正常時における成績であるが、Krebsは鳩、猫、羊脳における遊離「グ」酸量は平均1.46~2.20mgであり、また灰白質の方が白質より平均60%多いといつている。この値は遊離アミノ酸全量を測定した私の値とも略々一致している。なお脳髓各部分を区分して夫々の遊離アミノ酸量を測定した文献は見当たらないが、灰白質即ちレンズ核、視床、大脳皮質及び小脳皮質の方が、白質を最も多くふくむ中脳より多い点においては Krebs, Hamilton の成績と一致している。

脳髓の化学成分の局所的差異に関しては、アセチルコリン様物質⁴⁰⁾、水分並に蛋白窒素量⁴¹⁾、磷脂質及び総窒素量、残余窒素⁴²⁾等

の研究があるが、これらによれば何れも灰白質と白質との間の差異を認めている。

次に、痙攣各時期における脳髄遊離アミノ窒素量の変動に関する報告は、痙攣重積時大脳皮質内遊離アミノ窒素量が減少するという事を教室の井上及び和田が確認している以外には見当らない。又 Haber 及び Saidel の実験も、鼠脳全体を使用しており、痙攣の時期的区別も行っていないようである。

いま私の実験成績を総括するに、まず正常時における遊離アミノ窒素量はレンズ核に最も多く、視床、小脳皮質、大脳皮質これに次ぎ、この三者の間には大差なく、中脳に最も少ない結果を得た。さきに教室の近藤は犬脳髄のコリンエステラーゼ量もやはりレンズ核に最も多いことを証明したが、これらの事実はさらに林、須田等の痙攣様痙攣の伝導路としてレンズ核が最も重要な役割を占めていることを考え合せるとき、極めて意義深きものと考えられる。次で痙攣前期即ち Aura においては、視床が最も大きな減少を示しており、レンズ核がこれに次いでいる。その他の部位では有意の差は認められない。このことからみれば視床が最も最初に、次でレンズ核が敏感に「カ」刺激を感受するものと考えられる。しかしながら本期は極めて速に経過して次の前間代性痙攣期及び極期に移行し易く、従つて断頭時期に多少の「ずれ」があるのは仕方なく、個々の値における実測値に動揺があるのはそのためであると考えられる。

次で痙攣極期においてはレンズ核に極めて強く減少が認められる。即ち視床よりの興奮が同側及び対側のレンズ核に達し、これが最も強く興奮した下位中枢たる小脳皮質にも及び、さらに上位中枢たる大脳皮質も興奮しここに極期が成立するものと思われる。脳細胞の興奮は極期において最高に達するものであろうから、前期に比し急激なる変化が認められるのは当然であろう。唯視床のみが前期よりもかえつて減少程度が低下しており、これはすでに興奮が経過し去つたためであるかも知れないが、これのみでは何ともいえない。

また中脳では極期においてもやはり変化が少いのは灰白質が少いのもその一因であろう。

次に痙攣重積期においては、痙攣発生と密接なる関係があると思われる部分、即ちレンズ核、大脳皮質、視床において著明なる遊離アミノ窒素量の減少が見られ、又小脳皮質、中脳でも有意の減少が認められた。この事実から、一定刺激を反覆与えた場合には全脳組織、少くとも痙攣発生に関係があると思われる部分は何れも強く興奮することがわかる。しかしながら減少率はレンズ核では非常に著明であるのに、中脳では軽度である点からみると、やはり刺激に対して敏感なる部位ほど大なる影響を受け、全部が平等に興奮するものではないと思われる。

最後に後期即ち痙攣後 30 分においては、レンズ核のみでは前期より極期を経て重積期に至つて最底に減少した遊離アミノ窒素量が後期においてはかなり正常時に恢復してきていることがわかる。しかしながら他の部では何れも遊離アミノ窒素量の減少率が極期よりもさらに多少進行していることである。とくに小脳皮質において著明である。即ち外観的には痙攣は終了したかの如くみえても脳髄内の興奮はレンズ核以外ではまだ余燼があり、徐々ではあるが依然脳内遊離アミノ窒素量は減少するものであり、その程度は下位中枢即ち小脳皮質が最も強いようである。さらに痙攣により消費せられた遊離アミノ酸は直ちには正常に復し得ないということ、換言すれば新たな合成にはある程度時間を要するものであるということを示している。

以上の実験成績よりして、痙攣前期には視床、極期及び重積期にはレンズ核、後期には小脳皮質内遊離アミノ窒素量が夫々最も強く減少することを明らかにしたが、このことは強いていえば「カ」痙攣の影響がまず視床に、次でレンズ核に、しかして小脳皮質に最も遅れて作用するものと解釈することができよう。しかしながら全般的にみて痙攣各期を通じて最も変動の著明なのはレンズ核であつて、こ

の点からレンズ核を直に痙攣中枢であると断定することはできないにしても、最も重要な核であるということは本実験の結果から明らかであろう。

痙攣時脳内遊離アミノ窒素量の減少に関しては、教室井上の実験がある。即ち井上は真正癲癇患者及び家兎において痙攣を誘発したものはしからざるものよりも大脳皮質内遊離アミノ窒素の減少せることを証明し、脳内遊離アミノ窒素の減少は主として痙攣の結果であることを明かにした。これらの関係は痙攣時における脳内物質代謝に対するアミノ酸とくに「グ」酸の役割より当然考えられるところである。即ち「グ」酸は脳髄において酸化せられ、又糖代謝とは密接な関係を持ち、さらに Weil-Malherbe⁴³⁾ の指摘している如くそのアンモニア処理作用、神経細胞のエネルギー源となり得ること、醋酸系アセチルコリン合成に関与すること⁴⁴⁾、神経細胞膜の透過度に影響してカリウムイオンの喪失を防ぐ働きがあること、等の点よりして容易に首肯しうところである。又 Waelsch, Price⁴⁵⁾ は小発作患者に「グ」酸を投与して、その効果を比較的長期に亘つて観察し、見るべき効果があつたと報告し、Sapirstein⁴⁶⁾ はアンモニア投与による痙攣発生を「グ」酸前注射にて防止し得たとのべている。そしてこの結果より痙攣は脳内「グ」酸の缺乏乃至減少に起因するものらしいと推測しているが、不明の点が多いと結んでいる。一方中、宗本⁴⁷⁾ も「グ」酸が脳髄アンモニア生成を抑制し、脊髄腔内注射にて癲癇発作を抑制することを証明しており、これは脳内にて「グ」酸がグルタミンとなり、アンモニアを吸収するためであるとのべているが、一方ではアンモニアは脳内にてグルタミンとなり得るがその後どうなるかは不明であるとのべている。又 Krebs⁴⁸⁾ も脳組織内には「グ」酸及びアンモニアよりグルタミンを合成するに必要な酵素が含まれているとのべている。

しかしながら、生体組織においては分解と合成が絶えず行われ、夫々の因果関係は複雑

であつて痙攣という異常代謝中に表われた一つの結果のみにて全体を推論することは危険であり、又臺⁴⁹⁾ ののべているように脳髄は身体機能の調節器官であるからその機能の病的状態は神経や血行を介して脳外条件に作用し、それが再び脳内条件に影響することも考えられ、その生化学的変動は一層複雑なものであると思われる。それで脳内遊離アミノ酸とくに「グ」酸と癲癇痙攣の因果関係を速断することはできないが、私の成績より「カ」痙攣に際し脳内遊離アミノ窒素は減少し、それは特にレンズ核に著明であることだけは明かである。即ち痙攣に最も密接なる関係をもっているのはレンズ核であるといふことができる。

第6章 結 論

1) 実験的「カ」誘発痙攣時の各時期における犬脳髄遊離アミノ窒素量を測定した。即ち測定時期として正常時、痙攣前期、痙攣極期、痙攣重積期及び痙攣後期の5期を選び、測定部位として大脳皮質、レンズ核、視床、中脳及び小脳皮質の5箇所を選んで各部位における遊離アミノ窒素量の時期的変動について検討した。

2) 正常時における犬脳髄遊離アミノ窒素量はレンズ核に最も多く、視床、小脳皮質、大脳皮質これに次ぎ、それらの間に大差なく中脳に最も少い。

3) 痙攣前期においては、視床及びレンズ核で少々減少するが、大脳皮質、小脳皮質及び中脳では変動は殆どない。

4) 痙攣極期においては、レンズ核に著明な減少が認められ、また小脳皮質、大脳皮質でもかなり減少が認められるが、視床及び中脳では殆ど変動はない。

5) 痙攣重積期においては、各部とも極めて著明な減少を示し、就中レンズ核において著しい。

6) 痙攣後期においては、レンズ核では幾分回復を示すが、他部においては極期よりもお減少し、とくに小脳皮質に顕著である。

7) 脳髄遊離アミノ窒素量は「カ」痙攣に

より各部位及び各時期とも減少するが、その変動はレンズ核において最も定型的であり、中脳に最も少い。

8) レンズ核における時期的変動をみるに、

前期に減少しはじめ、極期を経て、重積期に最底となり、後期に恢復する。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師陣内教授に深甚なる感謝の意を表す。

参 考 文 献

- 1) 中 脩三：精神々経誌，49；87，(1945).
- 2) K. A. C. Elliot & W. Penfield：J. of Neurophysiol. 11；485，(1948).
- 3) A. Pope, A. A. Moris, H. Jasper, K. A. C. Elliot & W. Penfield：Research Pubs. Assoc. Research Nervous Mental Disease 26；218，(1948).
- 4) I. Mc Quarry：American J. of Dis. of Child. 38；451，(1929).
- 5) 中川秀三：脳と神経 3；1，6，(1951).
- 6) 同上：精神々経誌 41；424，(1937).
- 7) R. J. Block：J. Biol. Chem. 119；765，(1937).
- 8) L. O. Randall：J. of Biol. Chem. 124；481，(1938).
- 9) Shimizu. Tomihide：Biochem. Zeit. 117；252，(1921).
- 10) H. Weil Malherbe：Physiol. Review. 30；549，(1950).
- 11) P. B. Hamilton：J. Biol. Chem. 158；397，(1945).
- 12) H. Weil Malherbe：Bioch. J. 30；(1936).
- 13) H. A. Krebs, L. V. Eggleston, R. Hens：Bioch. J. 44；159，(1949).
- 14) P. E. Schurr, H. T. Thompson, L. M. Henderson, C. A. Elvehjem, J. N. Williams：J. of Biol. Chem. 182；29，(1950).
- 15) C. Haber, L. Saidel：Federat. Proceed. 7；1，(1948).
- 16) 和田 淳：精神々経誌 53；20~21，(1951).
- 17) 井上圭爾：岡山医学会誌 64；8，1637，(1952).
- 18) H. Jackson：cited from O. Foerster：Brain 59；135，(1936).
- 19) Fritsch & Hitzig：cited from O. Foerster：Brain 59，159，(1936).
- 20) 尾崎格治：条件反射第3輯；(1942).
- 21) 須田 勇：条件反射第4輯；(1942).
- 22) 中川秀三, 和田 淳：脳と神経 2；203，(1950).
- 23) 来須正男, 稲垣武雄：日本外科会誌 42；6，(1941).
- 24) 吉田三東：岡山医学会誌 63；56，(1951).
- 25) Bechterew：条件反射 第4輯より引用.
- 26) Willson S. A. K.：Brain 36；427，(1914).
- 27) 石塚 保：条件反射第4輯；(1942).
- 28) Kalischer, Rogers, Lashley：cited from Lawrence onis Morgan：Archiv. of Neurolog. and Psychiat. 18；4，495，(1927).
- 29) 高橋静男：日本整形外科会誌 9；222，295，(1943).
- 30) 劉 慶蘭：精神々経誌 44；569，(1940).
- 31) 荒木 威：精神々経誌 53；10，(1949).
- 32) W. Ellenberger, H. Baum：symptomatische u. topographische Anatomie des Hundes.
- 33) 尾崎格治：条件反射 第3輯；(1942).
- 34) D. D. van Slyke：J. Biol. Chem. 16；231，(1913).
- 35) 藤井暢三：生化学実験法(定量篇) 78；(1947).
- 36) 赤堀四郎：アミノ酸及蛋白質 176，(1946).
- 37) Brugsch & Schnittenhelm：klin. Laboratoriumstechnik I；854，(1924).
- 38) D. D. van Slyke：J. of Biol. Chem. 16；187，(1913~1914).
- 39) H. A. Krebs, L. V. Eggleston and R. Hens：Bioch. J. 44；410，(1949).
- 40) 中島喜敏：日本外科学会誌 52；23，(1951).
- 41) 西本順次郎：九州精神々経誌 1；3，(1950).
- 42) 奥村二吉：福岡医科大学誌 28；1013，(1935).
- 43) H. Weil Malherbe：Physiol. Review 30；549，(1950).
- 44) 沖中重雄, 吉川春寿：日新医学 37；10~11，415，(1950).
- 45) H. Waelsch, J. C. Price：Archiv. of Neurol. and Psychiat. 51；393，(1944).
- 46) R. M. Sapirstein；Proc. Soci. Exper. Biol. Med. 52；334，(1943).
- 47) 中 脩三：生体の科学 4；3，10，(1952).
- 48) H. A. Krebs：Bioch. J. 29；1951，(1935).
- 49) 臺 弘：臨床生化学 301；(1951).