

# 慢性脳局所アナフィラキシー家兎脳髓の解糖作用 ならびに組織呼吸に関する研究

## 第 1 編

### 慢性脳局所アナフィラキシー家兎大脳皮質の解糖作用 ならびに組織呼吸に関する研究

(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)

副 手 於 保 義 雄

[昭和32年7月3日受稿]

#### 第1章 緒言ならびに文献

癲癇の原因論に関しては、現在いろいろの学説があるが、まだ定説はない。現在までに痙攣発作の諸要因として注目されてきたものは甚だ多く、いまここに主なる説を拾つてみると、血管痙攣説<sup>1)2)3)</sup>、内分泌障碍説<sup>4)</sup>、酸塩基平衡障碍<sup>5)6)</sup>、水分代謝障碍<sup>7)8)</sup>、血液O<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>平衡障碍<sup>9)</sup>、血糖異常<sup>10)</sup>、アセチルヒョリン代謝障碍<sup>11)</sup>、グルタミン酸代謝異常<sup>12)13)</sup>、K, Mg, Ca, NH<sub>4</sub>等塩分代謝障碍<sup>14)15)</sup>などがあげられている。しかし脳におけるこのような変動が何によつておこるか、すなわちその Kausale Genese についてはいまのところ未解決の状態にある。すなわち、真性癲癇がなんらかの発作を起しやすい素質をもっており、これにある誘因が作用して突発的に特有の発作をおこすものである。すなわちこの癲癇素質乃至痙攣準備状態の原因を追求することは、癲癇の Kausale Genese を解く鍵になると思われる。

一方癲癇の原因論に関してアレルギー説が唱えられている。この説は癲癇患者の家族にアレルギー性疾患、すなわち喘息、偏頭痛、蕁麻疹、枯草熱、皮膚炎などが多く認められることによりおこつたものと考えられ、とく

に中村<sup>16)</sup>らは癲癇家系の90%においてこれらアレルギー性疾患が発生することを報告し、さらに癲癇患者自身がアレルギー性疾患を合併する場合は多い事実より、アレルギー性素質と密接な関係があると主張している。

また、アレルギー説のなかで、米国では食餌アレルギー説を重視している傾向がある。すなわち、Spratling<sup>17)</sup>は food idiosyncrasy が癲癇の原因ではないかといつており、Pagniez and Lioutand<sup>18)</sup>はチョコレートで、Kraus, Van den stricht<sup>19)</sup>は砂糖菓子で、Storm van Leeuwen<sup>20)</sup>はある種の薬物または食物で痙攣発作のおこることをみとめ、これらのものをあらかじめ少量与えておくことにより、これを抑制することができるのとべている。また Ward<sup>21)</sup>は、癲癇の原因は Protein sensitization であろうといつている。このほか food allergen によつて痙攣発作がおこり、これを制限すればおこらなくなることをみとめた人は多く、Howell, Wallis など10数名<sup>22)-34)</sup>の報告がなされている。また、Rose-now<sup>35)</sup>及び Bering<sup>36)</sup>は真性癲癇患者の鼻咽腔粘膜より分離した  $\alpha$ -型連鎖球菌を用いて皮膚反応をおこない、真性癲癇は細菌による脳局所過敏症であろうとのべている。

要するに、癲癇の Kausale Genese を解くには癲癇素質乃至痙攣準備状態の問題を追求

することがもつとも根本的な問題である。さきに陣内教授<sup>37)38)</sup>ならびにその門下は、この癲癇素質の問題を重視して、真性癲癇が初期においては顕微鏡的に全く脳実質に器質的变化をみとめない点から、アレルギーにその根柢を求めんとして研究を企てた。すなわちなんら器質的变化のみとめられない程度の、ごく弱い脳局所アナフィラキシー（以下、脳局アと略記）を反復して起させることによつて、この目的が達せられるのではないかと考えた。教室の榊原<sup>39)</sup>、清水<sup>40)</sup>、大杉<sup>42)</sup>、笠井<sup>41)</sup>らは卵白、牛血清、牛脳灰白質フォスファチッド加牛血清（以下、牛脳灰フォと略記）、 $\alpha$ -型連鎖球菌（以下、 $\alpha$ 連鎖と略記）などを用いていわゆる潜在性脳局ア動物を作成し、これらの動物脳は痙攣準備状態を附与されたものであると主張した。さらに一方その門下はかかる潜在性脳局ア動物について化学的、組織学的検索をおこない、詳細にわたつて報告した。すなわち教室の清水<sup>40)</sup>、兼松<sup>43)</sup>、宇都宮<sup>44)</sup>らは *in vivo*, *in vitro* における解糖作用について実験をおこない、潜在性脳局ア家兎脳におけるエネルギー代謝、グルタミン酸の影響、焦性葡萄糖の変動について、教室の沖<sup>45)</sup>はコリンエステラーゼ活性値の変動につき、西本<sup>46)</sup>は毛細血管像、Nissl 灰白の構密度、立花<sup>47)</sup>はケトエノール顆粒の変動、井上<sup>48)</sup>はアミノ窒素の変動についてそれぞれ詳細にわたつて報告した。しかしこれらは脳局アを反復繰返しておこさしめたものには違いないが、その効果注射の期間が比較的短く、2~3月間にすぎない。周知のごとく真性癲癇の初期においてはなんら器質的变化はみとめられないが、発作を反復繰返し陳旧性となれば、脳の組織学的所見は明らかにあらわれてくるものである。すなわち神経細胞の退行性変化、gliose を主体とする組織の変化があらわれることは周知の事実である。かかる陳旧性癲癇に関する組織学的研究の発表は数多く、神経細胞の萎縮、脱落、配列混乱、融解性変化、空胞性変性、グリア包括、Neuronophagie、色素沈着、Gliose、髄鞘の脱落、稀

薄化、血管周囲淋巴腔拡大などの変化が報告されている（Fischer, その他<sup>49)</sup>）。

そこで、教室の藤村<sup>50)</sup>、坂井<sup>51)</sup>らは前述の如き抗原をもつて慢性脳局ア動物を作成し、これらについて組織学的検索を行い、陳旧性癲癇脳とかなり類似の所見が見られることを報告した。また新山<sup>52)</sup>は、 $\alpha$ 連鎖をもつて同様の陳旧性脳局ア動物を作成し、主として Nissl 灰白の構密度の変化、神経細胞内ケトエノール物質の変動について検索し、陳旧性のもとの急性脳局ア動物との間に大きな差異があることを報告した。すなわち効果注射の期間が2~3月でただちに実験に用いたものと、陳旧性脳局ア動物脳と比較して、陳旧のものにおいては密構となり、ケトエノール顆粒は神経細胞原形質のみならず、細胞核膜、および核内にまで出現するとのでべいる。

以上のように慢性脳局ア動物では急性のそれと組織学的にも大きな差異がある。

さて癲癇の諸要因については、前述の如くいろいろ研究されてきたが、それらは多くは発作時或はその直前、直後の変化であつて、これをもつて癲癇の直接原因として説明することは困難である。しかし癲癇の痙攣発作は突発的に起こり、意識喪失、無呼吸、激しい筋肉運動、血流血圧の変化、血中CO<sub>2</sub>、O<sub>2</sub>平衡の障碍など大きな生理学的、生化学的異状があらわれるものである。

また最近の研究により癲癇痙攣時には脳組織におけるグリコーゲン、葡萄糖、A. T. P の増加がみられ、この際の糖消費は正常時の80倍にもおよぶといわれている<sup>53)</sup>。しかしかかる変化も一定時間後には何事もなかつたかのように、外見的には全くもとの状態に回復するものである。要するにかかる変化は癲癇脳内、或は脳外になんらかの化学的均衡の破綻をきたしているであろうということは誰も想像しうることである。

他方、脳波学の進歩により、脳疾患の研究は大きな進歩を示している。脳波は葡萄糖の酸化によると考えられ、神経細胞が正常の機能活動を営んでいるときにはじめて正常脳波

としてあらわれるのであるが、暫時の血行停止(平井<sup>54)</sup>、頸動脈の冷却(島村<sup>55)</sup>、低温液頸動脈内注入(古屋<sup>56)</sup>)によつて脳波は消失、または大きな変化を示すものである。島村<sup>55)</sup>はこの変化を神経細胞の化学エネルギーの変化のあらわれであろうとのべている。Gibbs and Gibbs<sup>57)</sup>も血糖値の変動によつて脳波に大きな変化があらわれるとのべ、また箱崎<sup>58)</sup>らは大脳皮質を冷却すると血糖値が著しく変動し、四肢筋に等時性間代性痙攣様自発放電をみると報告している。また低血糖、過血糖(島本<sup>59)</sup>)、或は暫時の酸素杜絶<sup>60)</sup>、急激なる脳酸素分圧の上昇<sup>61)</sup>などによつても、脳に重大なる障害をこうむることは実験的、臨床的事実にもとずいて報告されているところである。そもそも大脳のエネルギー源は主として血中の葡萄糖であり、また大脳皮質の酸素消費量は全身的にみて甚だ大であることは周知の事実である。これらの事実や推論から癲癇研究の一端として、慢性脳局ア家兎脳のエネルギー代謝をいろいろの観点から比較研究することは甚だ興味あることであり、ここに本実験をこころみるに至つた次第である。ここにいうエネルギー代謝とは、大脳皮質の組織呼吸ならびに嫌気性、好気性解糖作用をいうのである。

## 第2章 実験方法

### 1. 実験材料

私は長期間繰返し脳に局所アナフィラキシー反応をおこさせ、しかも脳実質に器質的变化のあらわれにくい点(Davidoff<sup>62)</sup>、徳重<sup>63)</sup>)また長期間の飼育に便利な点から2kg以上の健康な白色家兎を採用することにした。飼育条件を同様にするため、飼料は終始一貫して豆腐滓を与えた。対照には同一条件で4月以上飼育したものを使用した。いずれも実験当日は絶食せしめた。

#### 慢性脳局ア家兎作成法

牛脳灰フォをもつてする笠井の方法<sup>41)</sup>、 $\alpha$ 連菌による大杉の方法<sup>42)</sup>にならつて慢性脳局ア家兎を作成した。この詳細はおのおの原著

にゆずるが、その方法を略述すると次のごとくである。

#### 1) $\alpha$ 連菌による方法(大杉<sup>42)</sup>)

純粹培養した $\alpha$ 連菌100mgを1cc生理的食塩水に浮遊せしめ、これを均等液とし、なおこの一部をブイヨン培養し生菌なることを確めた。

a) 感作方法・上述の $\alpha$ 連菌の生菌を副鼻腔内に左右交互に、マントウ注射器をもつて注入接種した。注入菌量は生菌約10mg宛1日おきに5回注入した。最終感作後2週間目に皮内反応をこころみ、発赤、硬結を観察してその陽性のものを実験に使用した。

b) 効果注射：最終感作日より3週間後に生菌10mg宛を連日5回左右交互に副鼻腔内に注入しこれを10~12月間反復した。

#### 2) 牛脳灰フォによる方法(笠井<sup>41)</sup>)

笠井<sup>41)</sup>の方法にならひ、新鮮な牛脳よりフォスファチドを作製し、これを非働化した牛血清2ccに10mgの割合に混じ牛脳灰フォのエムルジョンを作り、これを原液とした。

a) 感作方法：家兎の耳静脈内にpro kg 2ccの上記原液を2回、2日間連続注射し、12日後にそれぞれArthus反応を行い、反応陽性のものを以下の実験に使用した。

b) 効果注射：極く軽い脳局アを惹起せしめる目的で、上述の原液を生理的食塩水をもつて4倍に稀釈し、pro kg 1cc宛4日目毎に耳静脈内に注射した。その効果注射の期間は10~12月の長期にわたり繰返しおこない、慢性脳局ア家兎を作成した。実験に際しては、いずれも最終効果注射後4~6月間無操作のまま放置して用いるようにした。

### 2. 実験方法

本実験の実験方法としてWarburg検圧法を採用したが、その大綱は藤田<sup>64)</sup>の記載するところに準じて行つた。この実験に際して留意すべき問題がいろいろあり、すなわち浮遊液の性質、組織切片或はHomogenateの問題、振盪速度、時間、使用ガス、恒温槽の問題などである。

#### 1) 浮遊液：組織細胞の物質代謝測定のた

めにはいろいろの浮遊液が用いられるが、本実験では次のごときリングル液と磷酸塩リングル液を使用した。いまここに両者の処方方を記載してみると次のごとくである。

(1) リングル液

0.9 % NaCl	100 cc
1.15% KCl	2 cc
1.22% CaCl <sub>2</sub>	2 cc
1.3 % NaHCO <sub>3</sub>	2 cc

(2) 磷酸塩リングル

(i) NaCl	1.12 %	} 基礎塩液 80 cc
KCl	0.0125%	
CaCl <sub>2</sub>	0.0132%	
(ロ) m/15 Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>		16 cc
(ハ) m/15 KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>		4 cc

すなわち、この3者(i)(ロ)(ハ)を使用時に混和して、100ccとする。この液のpHは7.4である。

以上2つの浮遊液のうち前者、すなわちリングル液はより生理的であるが緩衝能低く、後者すなわち磷酸塩リングル液は緩衝能は高いが生理的という面では前者に及ばない。私が行わんとする後述の実験ではグルタミン酸ソーダを添加する関係上このように緩衝能大なるものを必要とするので磷酸塩リングル液をも使用することにした。

2) 組織切片・Slice及びHomogenateはおのおのいずれも一長一短はあるが、本実験のごとく神経細胞をより生理的に近い状態に保たしめるにはSliceの方が好都合であるためにSliceを用いることにした。すなわち、慢性脳局ア家兎、正常家兎ともに脳の採取には、あらかじめ開頭しておき、延髄破壊とはほとんど同時に全脳を取り出し、重曹抜きリングル液にて洗い、軟脳膜除去後すみやかに大脳皮質のSliceを作成した。Sliceの厚さは限界厚たる0.5mm以下になるようにした。なお脳の採取から振盪開始までの時間は全例ともなるべく一定になるようにし、かつできるだけ迅速に行つた。

3) 使用ガス：aerobの条件を満すには市販の酸素ガスを使用した。anaerobには同じ

く市販の窒素ガスを赤熱銅網を通じて酸素を除去し、さらに5%の割合に炭酸ガスを混じて使用した。

4) 実験装置：組織呼吸、解糖作用ともにWarburg検圧装置を用いた。検圧計は単一検圧計を、容器は円錐状器を用いた。

5) 実験条件：恒温槽は38°C、振盪速度1分間90回転、振盪時間60分間とし、ガス腔は上記の酸素ガス或は5%CO<sub>2</sub>加N<sub>2</sub>に置換した。

実施方法：

組織呼吸はWarburg検圧法旧法<sup>64)</sup>により、解糖作用はNegelein<sup>64)</sup>による測定法に準じておこなつた。

組織呼吸の際には0.25%の割合に葡萄糖を加えたリングル液を用い、この液2ccとSliceを主室に、副室に10%KOH 0.5ccを入れた。ガス腔は酸素ガスと置換し、ただちに振盪を開始し予備振盪15分後検圧計の読みを一定にし、その後60分間振盪して酸素消費量を測定した。振盪終了後ただちにSliceを乾燥器中で1時間半乾燥し、冷後化学天秤で秤量した。

解糖作用の際には、浮遊液として前者同様、0.25%の割合に葡萄糖を加えたリングル液を用い、この液1ccとSliceとを主室に、側室に4%クエン酸 0.2ccを入れ、ガス腔は、aerobic glycolysis (Q<sub>M</sub><sup>O<sub>2</sub></sup>)では酸素ガスを、anaerobic glycolysis (Q<sub>M</sub><sup>N<sub>2</sub></sup>)には前述の5%CO<sub>2</sub>加N<sub>2</sub>ガスと置換し、前者同様60分間振盪し、後、浮遊液と側室のクエン酸とを充分に混和し、この際発生するCO<sub>2</sub>量を測定した。Sliceは前者同様、乾燥重量を測定した。

### 第3章 実験成績

実験成績の単位は、すべてcmm per 1 st 1 mg (乾燥重量)である。

#### I. 組織呼吸

a) 正常家兎、10例の大脳皮質の組織呼吸について行つた実験成績は第1表に示すごとくである。すなわち最高-12.0、最低-8.8、その平均値は-10.1であつた。

#### b) 慢性脳局ア家兎

まず、牛脳灰フオ群では第2表に示すごとく

第1表 正常家兔群

家兔番号	体重 kg	性	実験月	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>M<sup>O<sub>2</sub></sup></sub>	Q <sub>M<sup>N<sub>2</sub></sup></sub>	MQ
No. 1	3.0	♀	V	-11.0	+4.2	+16.0	1.07
No. 2	3.1	♀	V	-10.1	+4.2	+16.8	1.24
No. 3	3.2	♀	V	-12.0	+5.0	+14.9	0.83
No. 4	2.9	♂	V	-10.8	+4.8	+17.1	1.14
No. 5	2.9	♀	V	-10.0	+5.0	+17.2	1.22
No. 6	3.6	♂	V	-9.0	+5.8	+16.0	1.13
No. 7	3.3	♂	V	-10.1	+4.9	+14.5	0.95
No. 8	2.9	♂	V	-8.8	+5.0	+18.0	1.47
No. 9	3.6	♀	V	-9.5	+6.1	+16.5	1.09
No. 10	3.0	♂	V	-9.6	+5.3	+17.1	1.23
平均				-10.1	+5.0	+16.4	1.13
標準偏差				0.91	0.57	1.02	

第2表 牛脳灰フオ感作群

家兔番号	体重 kg	性	実験月	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>M<sup>O<sub>2</sub></sup></sub>	Q <sub>M<sup>N<sub>2</sub></sup></sub>	MQ
No. 1	3.6	♀	V	-9.0	+3.8	+15.0	1.24
No. 2	3.4	♂	V	-8.1	+4.4	+14.5	1.24
No. 3	2.9	♂	V	-8.9	+5.0	+15.0	1.12
No. 4	3.2	♀	V	-8.5	+4.5	+14.5	1.17
No. 5	3.1	♀	V	-8.0	+4.2	+16.1	1.48
No. 6	3.0	♀	V	-7.2	+4.0	+15.5	1.59
No. 7	3.4	♂	V	-7.0	+5.0	+14.0	1.28
No. 8	2.9	♂	V	-8.5	+4.5	+15.0	1.23
No. 9	2.9	♀	V	-8.2	+4.4	+13.2	1.07
No. 10	3.0	♀	V	-8.8	+4.4	+15.2	1.22
平均				-8.2	+4.4	+14.8	1.26
標準偏差				0.64	0.36	0.76	

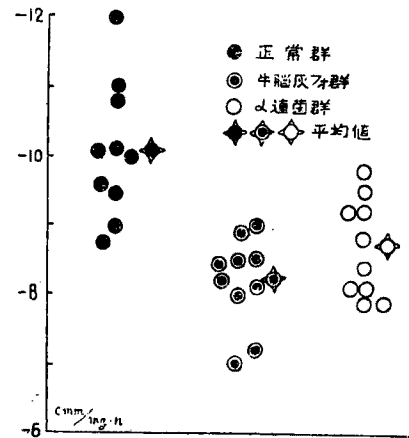
第3表 α連菌感作群

家兔番号	体重 kg	性	実験月	Q <sub>O<sub>2</sub></sub>	Q <sub>M<sup>O<sub>2</sub></sup></sub>	Q <sub>M<sup>N<sub>2</sub></sup></sub>	MQ
No. 11	3.2	♂	V	-9.2	+4.5	+16.0	1.25
No. 12	3.6	♀	V	-8.8	+5.0	+14.0	1.02
No. 13	3.4	♀	V	-8.1	+5.2	+14.5	1.15
No. 14	2.9	♀	V	-9.5	+4.3	+16.5	1.14
No. 15	3.2	♂	V	-9.8	+4.2	+15.0	1.10
No. 16	3.3	♀	V	-8.4	+5.0	+15.6	1.26
No. 17	3.3	♂	V	-7.9	+5.8	+14.8	1.14
No. 18	3.2	♂	V	-9.2	+4.0	+15.2	1.21
No. 19	2.9	♂	V	-8.1	+5.2	+15.4	1.25
No. 20	3.5	♀	V	-7.9	+4.2	+15.0	1.39
平均				-8.7	+4.7	+15.2	1.20
標準偏差				0.66	0.30	0.68	

く最高 -9.0, 最低 -7.0, 平均 -8.2で, α連菌群では第3表に示すごとく最高 -9.8, 最低 -7.9, 平均 -8.7であつた。

以上3者の実験成績を一括図示すれば第1図のごとくで, すなわち正常群に比してこれら慢性脳局ア群の Q<sub>O<sub>2</sub></sub> は, いずれもやや低値を示している。ことに牛脳灰フオ群においてその傾向が強いようである。

第1図 組織呼吸



## II. 解糖作用

1) 好気性解糖作用 (Q<sub>M<sup>O<sub>2</sub></sup></sub>)

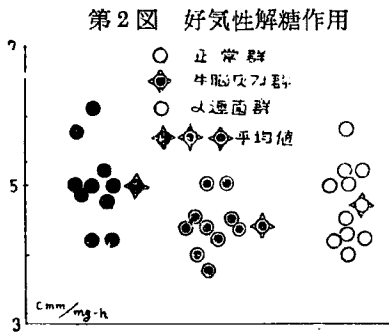
a) 正常家兔, 10例の Q<sub>M<sup>O<sub>2</sub></sup></sub> は第1表に示すごとく最高 +6.1, 最低 +4.2, 平均 +5.0であつた。

b) 慢性脳局ア家兔の成績は第2, 3表に示すごとく, まず, 牛脳灰フオ群では最高 +5.0, 最低 +3.8, 平均 +4.4であつた(第2表)。ついで α連菌群では最高 +5.8, 最低 +4.0, 平均 +4.7で, 前者ではかなり, 後者では僅かに, 正常群よりも低値を示している。これを一括図示すれば第2図のごとくである。

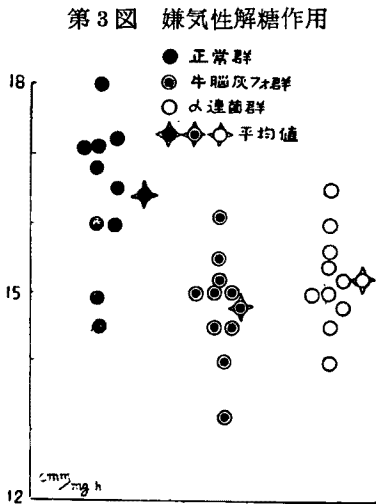
2) 嫌気性解糖作用 (Q<sub>M<sup>N<sub>2</sub></sup></sub>)

a) 正常家兔10例の成績は第1表のごとく, 最高 +18.0, 最低 +14.5, 平均 +16.4であつた。

b) 慢性脳局ア群については, 第2, 3表に示すごとく, まず, 牛脳灰フオ群では最高



+16.1, 最低+13.2, 平均+14.8,  $\alpha$ 連菌群では最高+16.5, 最低+14.0, 平均+15.2であつた。これらを図示すれば第3図のごとくで、慢性脳局ア群はいずれもやや低値を示し、ことに牛脳灰質群にその傾向が強い。



### III. Meyerhof 係数

第1, 2, 3表に示すごとく, 正常家兎では最高1.47, 最低0.83, 平均1.13であつた。慢性脳局ア群では牛脳灰質群最高1.59, 最低1.07, 平均1.26,  $\alpha$ 連菌群では最高1.39, 最低1.02で平均1.20となりいずれも大差はない。

### 第4章 総括ならびに考按

組織呼吸： 正常動物の大脳皮質の組織呼吸に関する実験報告は数多く、いまここに2, 3について記載すれば正常家兎の  $Q_{O_2}$ -7.2, (安達<sup>65</sup>), -8.1 (田島<sup>66</sup>), -7.3 (兼松<sup>43</sup>),

正常犬-12.2 (永森<sup>67</sup>), -10.3 (台<sup>68</sup>), 或は鼠大脳の  $Q_{O_2}$  平均-8.5 (奥村<sup>69</sup>), -10.7 (Warburg<sup>70</sup>), 大黒鼠の平均-10 (F. Dickens<sup>71</sup>) 等々がある。その他諸家の報告も大体同様であるが、私の行つた正常家兎10例の実験成績は平均-10.1であつた。各報告者により若干の差はあるが、かかる実験値の差異は動物の種類により (台<sup>68</sup>, 永森<sup>67</sup>), また浮遊液の種類, 気候的要素の差異 (森<sup>72</sup><sup>73</sup>) などによつてあらわれるものとおもわれる。

解糖作用： 正常動物大脳の解糖作用に関する報告をみると,  $Q_M^{O_2}+2.0$  (田島<sup>66</sup>),  $Q_M^{O_2}+3.5$  (緒方<sup>74</sup>),  $Q_M^{O_2}+6.3$ ,  $Q_M^{N_2}+12.3$  (兼松<sup>43</sup>),  $Q_M^{O_2}+19.1$  (Warburg<sup>70</sup>) 等……鼠,  $Q_M^{O_2}+2.0$ ,  $Q_M^{N_2}+19.0$  (F. Dickens<sup>70</sup>)……大黒鼠) 等数多くみられる。私の実験成績は上述のごとく  $Q_M^{O_2}+5.0$ ,  $Q_M^{N_2}+16.4$  であつた。

以上は正常値についてであるが、動物の脳髓に実験的に局所アナフィラキシーをおこさしめて各臓器の組織呼吸、解糖作用に及ぼす影響を測定した報告をみると、兼松<sup>43</sup>はいろいろの方法で急性の潜在性脳局ア家兎を作成し、これらを測定したが正常家兎との間に差をみとめなかつた。福喜多<sup>75</sup>は Tuberkulin-過敏症をおこさしめた海猿の各組織について組織呼吸を測定し、浮遊液中に抗原を添加することにより亢進するとのべ、川原<sup>76</sup>もまた感作海猿の剔出臓器の組織呼吸は抗原により50~150%の著明な亢進をみるとのべている。川原<sup>76</sup>の研究は過敏症時の呼吸促進にその端を発したものらしく、呼吸促進の因子は組織呼吸の急激な上昇による酸素不足のためであるとのべている。Boström<sup>77</sup>は in vitro の実験で、無酸素中解糖作用は抗原の濃度により下降、あるいは上昇するとのべ、Büngeler<sup>78</sup>は血清過敏症時において、感作不十分なときは上昇し、充分なときは下降をきたすとのべている。しかしこれらの報告はいずれも比較的急性の過敏症動物についての実験成績であり、私の行つた慢性脳局ア動物<sup>60</sup><sup>61</sup><sup>62</sup>の場合とは大分意味が異なる。山田お

よび伊藤<sup>79)</sup>は豚血清で感作した家兎の肝につき、機能的ならびに組織学的に検索し、リンゲル浮遊液中におけるかかる肝組織の呼吸は一般に著変はないが、時には軽度の亢進を示し、また静脈、門脈内に再注射を行つた場合に軽度の亢進を認めている。しかしながら肝実質内に線維素様壊死のごとき組織学的変化を示すものでは、あきらかに機能の低下をみとめるとのべている。さらにかかる組織変化のあるものでは、もはや浮遊液に抗原を添加しても組織呼吸は亢進することがなく、かえつて著明に低下することをみとめている。要するに組織学的所見に一致してその組織機能も変化を示すとこのべている。

さきに教室の立花<sup>47)</sup>は効果注射期間2月の比較的新しい脳局動物の大脳皮質につき、浜崎ケトエノール顆粒の著明な増加とニッスル灰白における減少とをみとめ、このことから脳局動物の神経細胞は機能亢進の状態にあることを推論した。兼松<sup>48)</sup>は立花<sup>47)</sup>と同じ方法で脳局家兎を作成し大脳皮質のエネルギー代謝をいろいろの観点から検索したが、正常群との間にはほとんど差を認めえないか、あるいは組織呼吸においてわずかに亢進をみとめている。

私の行つた慢性脳局家兎大脳皮質では、組織呼吸、解糖作用ともに上述のごとく、全般的に機能低下の傾向がみとめられた。本実験は、その効果注射の期間は10月以上にも及び、かつ最終効果注射後、数月間無操作のまま放置したもので、いわば慢性的の脳局家兎についての実験結果である。したがつてその実験成績も兼松<sup>48)</sup>、立花<sup>47)</sup>らの論ずるものとは意味が異なることは理解されるであろう。その裏付けとして藤村<sup>50)</sup>、坂井<sup>51)</sup>、さらに新山<sup>52)</sup>の実験報告がある。彼等<sup>50)51)</sup>は慢性脳局動物大脳の組織学的検索を行い、神経細胞の脱落、萎縮、空胞変性、融解変化、Neuronophagie、グリア包括、配列混乱、巣状脱落などをみとめ、グリアにおいては著明なグリオオーゼを、血管系にては血管壁肥厚、壁細胞増殖、血管外膜淋巴腔拡大、髄鞘にては

稀薄化、脱落など明かなる病変を報告し、これは陳旧性癲癇腦の組織変化と酷似しているとのべている。

さらに新山<sup>52)</sup>は $\alpha$ 連菌にて陳旧性脳局家兎を作成し、浜崎ケトエノール顆粒(以下、KEG と略記)の変動、及びニッスル灰白の構密度の変化について報告した。すなわち陳旧性脳局家兎脳においては、神経細胞のKEGはLipoidと結合してKE-Lipoidとなり、核が瀰漫性に赤色を呈していることから神経細胞はKE-変性に陥つているとのべ、期間の短い比較的新しい脳局動物脳ではかかる変化はみとめられず、KEGはただ原形質に止り、核膜、核内部にまで及ばないといつている。またニッスル灰白の構密度については密構となり、この部のKEGが減少していることをみとめ、以上のことから陳旧性脳局動物脳においては、神経細胞は退行性変化をおこし、細胞機能が減退しているのではないかと推論している。ケトエノール物質(KES)は、浜崎教授<sup>60)</sup>によれば蛋白合成以外の面で、エネルギー消費の大なる組織に多量に存在すること、また細胞内のすべてのKEGは直接或は間接に核機能によつて支配されていることが確認されている。また三船<sup>61)</sup>は、組織の実質変性がおこると内生性KEGが出現し、核膜内外に多数あらわれるようになるとのべている。浜崎教授も核濃縮がおこると核全体が瀰漫性に呈色し、核辺縁に多くのKEGがあらわれ、核破砕がおこると、さらに多くのKEGが一時に産出され、これはすみやかにLipoid変性に陥つてKE-Lipoidとなるものが非常に多いとのべている。

以上、浜崎教授<sup>60)</sup>、三船<sup>61)</sup>の細胞生理、病理組織学的説明からも、新山<sup>52)</sup>の陳旧性脳局動物脳の実験成績からも、さらに藤村<sup>50)</sup>、坂井<sup>51)</sup>の慢性脳局家兎大脳皮質の病理組織学的所見からも、本実験に採用した慢性脳局家兎大脳皮質においては、全般的に機能低下の傾向にあることは、ほぼ推察することができるのである。またこの事実は前述のごと

く、伊藤<sup>79)</sup>が豚血清で感作した家兎の肝實質に線維素様壊死像を示すようなものでは、組織呼吸の低下を認めていることと考え合せて全く軌を一にしていると思われる。

Chaslin<sup>82)</sup>が真性癲癇の Randgliose をみとめてから Bratz<sup>83)</sup>、下田<sup>84)</sup>その他多くの人々によつて比較的初期の癲癇脳にも gliose があることがあきらかにされた。また Meduna<sup>85)</sup>は血管周囲にも gliose が発現し、しかもかかる病変は間歇期になお進行していることをみとめている。これらによつても癲癇脳は次第に硬化の傾向にあることはあきらかであり、これがさらに進んで陳旧性となれば神経細胞、髄鞘、血管系にも重篤な組織学的変化のおこることは周知の事実である。

上述のごとく藤村<sup>50)</sup>、坂井<sup>51)</sup>は慢性脳局ア家兎脳にもかかる陳旧性癲癇脳と可なり類似の組織変化をみとめており、さらに新山<sup>52)</sup>は組織学的に脳局ア動物脳の KES の検索をなし、神経細胞の機能低下を推論し、なお山田、伊藤<sup>79)</sup>らは組織学的変化をみとめる組織はその機能が低下していることを Warburg 検圧法により、酸素消費の面からみとめている。また最近藤井<sup>86)</sup>は  $N_2O$  法を用いて癲癇発作間歇期の脳流血量、酸素消費量ならびに脳の糖消費、焦性葡萄糖、乳酸の変動について報告しているが、脳流血量は正常乃至やや低下の傾向を示し、酸素消費、糖消費はあきらかに低下していることをみとめ、この点より癲癇脳組織のエネルギー代謝が低下しているとのべている。また吉田<sup>87)</sup>らも同じく  $N_2O$  法でこれを測定し、いずれも正常値に比し低値であることをみとめ、痙攣発作別では著変はないが、発作頻度の多いものほど、また経過が長く陳旧性のものほどその傾向が強いことを報告している。

正常脳の場合、神経細胞の豊富な大脳皮質の酸素消費量は灰白質の 4~5 倍 (台<sup>68)</sup>) で

あり、したがつて陳旧性癲癇脳乃至慢性脳局ア家兎大脳皮質の神経細胞に上述のごとき病理組織学的変化があるとすれば、もはやかかる神経細胞が正常のエネルギー代謝を営むものとは考えがたい。事実私が行なつた本実験においても慢性脳局ア家兎大脳皮質のエネルギー代謝は全般的に低下の傾向を示していたのである。

以上私は癲癇成因研究の目的で極く弱い組織学的に器質的变化をみとめない程度の、いわゆる潜在性脳局ア状態を長期にわたり反復惹起せしめることにより慢性脳局ア家兎を作成し、これについて上述のごとき実験成績をえたのである。しかし癲癇発作間歇期の大脳皮質におけるエネルギー代謝の低下が癲癇発作とどのような関係にあるかは直に論ずることはできないけれども、とにかく以上の成績を知りえたことは癲癇の潜在性脳局所アナフィラキシー成因説を支持しうるものとする次第である。

## 第 5 章 結 論

1) 牛脳灰フオ加牛血清、 $\alpha$  連菌を抗原としてそれぞれ慢性脳局ア家兎を作成し、これについて Warburg 検圧法により組織呼吸ならびに嫌気性、好気性解糖作用を測定した。

2) 組織呼吸については、慢性脳局ア家兎はいずれも正常群に比し低下の傾向を示していた。ことに牛脳灰フオ群においてその傾向が強い。

3) 解糖作用については、嫌気性、好気性ともに慢性脳局ア群はいずれも正常群に比し低下の傾向がみとめられる。

4) Meyerhof 係数は正常群との間に大差をみとめない。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と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) Förster: Zbl. Neur., 4, 746, 1926. Dtsch. Z. Nerven., 94, 62, 1926.

2) 内村: 脳と神経, 3, 1, 昭26.

3) 下田: 神経学雑誌, 27, 9, 535, 昭2.



- 4) Fischer u. Thurzo: Zbl. Neur. 43, 707, 1926.
- 5) Bigwood: Zbl. Neur. 38, 470, 1924.
- 6) 宮川: 熊本医学会雑誌, 14, 1999, 昭13.
- 7) McQuarrie: Am. J. Dis. Child. 38, 451, 1927.
- 8) 宮川: 精神神経学雑誌, 44, 325, 昭15.
- 9) Nims et al.: Arch of Neur. 43, 262, 1940.
- 10) Gibbs, Gibbs & Lennox: Arch of Neur. 39, 289, 1938.
- 11) A. Pope., A. A. Moris., H. Jasper., K. A. C. Elliot & W. Penfield: Research Pubs. Assoc. Research Nervous Mental Disease. 26, 218, 1947.
- 12) 林: 生理学講座, 10, II, 12, 36, 昭25.
- 13) Weil-Malherbe: Physiol. Rev. 30, 549, 1950.
- 14) McQuarrie: A. J. Dis. Child., 72, 472, 1946.
- 15) Gibbs, Lennox & Gibbs: Arch of Neur. 43, 223, 1940.
- 16) 中村: 臨床医報, 1, 8, 昭22.
- 17) Spratling: Cited from Practice of Allergy by Vaughan, 1948.
- 18) Pagniez & Lieutand: Presse Med. 27, 693, 1919.
- 19) Kraus u. Van den Stricht: 三浦: アレルギー時報, 8, 13, 昭17より引用.
- 20) Storm Van Leeuwen: 中村: 臨床医報, 1, 8, 昭22年より引用.
- 21) Ward: Cited from Practice of Allergy by Vaughan, 1948.
- 22) Howell: Cited from Allergy by Urbach & Gottlieb, 1946.
- 23) Wallis, Mackenzie, Nicol & Craig: Lancet, 204, 741, 1923.
- 24) McCready & Ray: Cited from Practice of Allergy by Vaughan, 1948.
- 25) Ball: Am-r. J. Med. Sci., 173, 781, 1927.
- 26) Rowe & Ricket: J. méd. Franc., 19, 170, 1930.
- 27) Wilmer & Miller: J. Allergy. 5, 628, 1934.
- 28) Forman: Arch. Neur (Am), 32, 517, 1934.
- 29) Balyeat: Cited from Allergy by Urbach & Gottlieb, 1948.
- 30) Winkelmann & Moore: Cited from Allergy by Urbach & Gottlieb, 1946.
- 31) Dattner: Zbl Neur. 111, 632, 1927.
- 32) Levin: J. Amer. Med. Assoc., 97, 1624, 1931.
- 33) Kauders: Wiem. Klin. Wschr., 48, 109, 1935.
- 34) Kennedy: Arch. Neur. (Am), 15, 28, 1926.
- 35) Rosenow: Postgrad. Med., 2, 346, 1947, 3, 124, 1948, 3, 367, 1948.
- 36) Bering: J. Neur. Nervosurg. & Psychit. (Brit.), 14, 205, 1951.
- 37) 陣内: 日本臨床, 9, 1121, 昭26.
- 38) 陣内: 脳神経領域, 5, 335, 昭28.
- 39) 榊原: 岡山医学会雑誌, 64, 347, 昭27.
- 40) 清水: 岡山医学会雑誌, 65, 1159, 昭28.
- 41) 笠井: 岡山医学会雑誌, 64, 1587, 昭27.
- 42) 大杉: 岡山医学会雑誌, 65, 1411, 昭28.
- 43) 兼松: 岡山医学会雑誌, 65, 1271, 昭28.
- 44) 宇都宮: 岡山医学会雑誌, 65, 1345, 昭28.
- 45) 沖: 岡山医学会雑誌, 64, 1632, 昭27.
- 46) 西本: 岡山医学会雑誌, 65, 1127, 昭28.
- 47) 立花: 岡山医学会雑誌, 65, 1361, 昭28.
- 48) 井上: 岡山医学会雑誌, 64, 1646, 昭27.
- 49) Fischer その他: 坂井: 岡山医学会雑誌, 67, 403, 昭30.
- 50) 藤村: 岡山医学会雑誌, 67, 615, 昭30.
- 51) 坂井: 岡山医学会雑誌, 67, 403, 昭30.
- 52) 新山: 岡山医学会雑誌, 67, 259, 昭30.
- 53) Olsen & Klein: J. Biol. Chem., 167, 747, 1954.
- 54) 平井: 脳と神経.
- 55) 島村: 脳神経領域, 6, 159, 昭28.
- 56) 古屋: 脳神経領域, 6, 160, 昭28.
- 57) Gibbs & Gibbs: Atlas of electroencephalography (2ed edition) Vol. 1, 34, 1950.
- 58) 箱崎: 脳と神経, 7, 84, 昭30.
- 59) 島本: 神経研究の進歩, 1, III, 59, 昭31.
- 60) Edward: Am. J. Physiol. 167, 559, 1951.
- 61) P. L. Perot: Am. J. Physiol. 173, 158, 1953.
- 62) Davidoff, Seegal & Seegal: J. exp. Med. (Ame), 55, 163, 1932.
- 63) 徳重: 岡山医学会雑誌, 49, 2197, 昭12.
- 64) 藤田 検圧法とその応用, 昭24.
- 65) 安達: 京都府立医科大学雑誌, 18, 137, 昭11.
- 66) 田島: 熊本医科大学雑誌, 15, 1635, 昭14.
- 67) 永森: 精神神経学雑誌, 58, 104, 昭31年.
- 68) 台: 精神神経学雑誌, 52, 204, 昭25.
- 69) 奥村: 福岡医科大学雑誌, 29, 1581, 昭11.

- 70) Warburg, O., K. Posener., E. Negelein: Biochem. Zscht., 152, 309, 1924.
- 71) F. Dickens: 神前武和・酵素学, 429, 昭25より引用.
- 72) 森 日新医学: 42, 722, 昭30.
- 73) R. W. You u. E. A. Sellers: Endocrinology, 49, 374, 1951.
- 74) 緒方: 熊本医学会雑誌, 10, 813, 昭9.
- 75) 福喜多: 京都府立医科大学雑誌, 30, 109, 昭15.
- 76) 川原: 日本放射線医学会雑誌, 3, 784, 4, 215, 223, 226, 昭11.
- 77) Boström: Biochem. Z. 245, 85, 1932.
- 78) Büngeler: Z. exper. Med. 75, 223, 1931.
- 79) 山田, 伊藤: 日本病理学会雑誌, 28, 194, 昭13.
- 80) 浜崎 細胞核の生理と病理, 154, 昭26.
- 81) 三船: 岡山医学会雑誌, 52, 1092, 昭15.
- 82) Chaslin: 山本: 福岡医科大学雑誌, 30, 953, 昭12年より引用.
- 83) Bratz: 山本: 福岡医科大学雑誌, 30, 953, 昭和12年より引用.
- 84) 下田: 神経学雑誌, 27, 353, 昭2.
- 85) Meduna: Dtsch. Z. f. Nervenheilk. 17, 129, 1932.
- 86) 藤井: 脳と神経, 7, 83, 昭30.
- 87) 吉田: 脳と神経, 7, 83, 昭30.

Experimental studies on the glycolysis and tissue respiration in  
the brain of chronic cerebral local anaphylactic rabbits

Part I.

On the glycolysis and tissue respiration in the cortex of  
the chronic cerebral local anaphylactic rabbits

By

Yoshio Obo

Dept. of Surgery, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Dr. D. Jinnai)

The  $\alpha$ -type streptococci and cow sera with phosphatid obtained from the cerebral grey matter of cows were given as antigen in the auricular vein of adult rabbits. The effective injections were repeatedly performed for 10 months after the last sensitisation and then the animals were let alone for 4—6 months without any management.

Thus the chronic local cerebral anaphylactic rabbits were made. And the glycolysis and tissue respiration in the specimens of the cortex were investigated with Warburg's apparatus.

Both of glycolysis and tissue respiration in the group of anaphylactic rabbits generally showed lower values than those in the group of normal rabbits, especially that in the group of cow sera with phosphatid was more marked.

The Meyerhof's index showed no difference from the normal.