

肝性昏睡の研究

第2編 肝性昏睡起因物質の作用機序に関する研究

金沢大学大学院医学研究科第一外科学講座(主任: 卜部美代志教授)

清 崎 克 美

(昭和38年3月4日受付)

肝性昏睡の起因物質はなお解決されていない。**Monguio**¹⁾以来支持されている **ammonia** 説に対しても多くの疑問があり²⁾, 現在ではそれに反対する人も少なくない³⁾。しかし肝性昏睡における **ammonia** の重要性は依然として失われておらず⁴⁾, 肝性昏睡時の血中 **ammonia** の問題は十分検討されねばならない。

まず **ammonia** が肝性昏睡起因物質であるとする、昏睡時の精神、神経症状は、いかなる機転によつて起るのであろうか。中里⁵⁾は肝性昏睡時の脳酸素消費量は減少するが、肝性昏睡の際の **ammonia** の増量が、脳代謝の酸化機転の低下を招き、ひいては脳機能低下をもたらすと報告している。また **Eiseman**⁶⁾ は **ammonia** が **TCA-cycle** より α -**ketoglutar** 酸を奪うために脳の代謝障害を招き昏睡に陥るものと考えている。

独乙の **Limwongse** の検索では高 **ammonia** 血症は脳の電解質代謝には殆んど変化をもたらさないことを明らかにしている⁷⁾。木谷の研究によると **ammonia** 静注により皮質に高振幅の徐波が出現し、海馬、中脳網様体、視床等に発作波が出現することを認めている⁸⁾。かくして木谷らは肝性昏睡の臨床的観察、肝臓疾患の観察、肝性昏睡の脳波の観察等から判断して、肝性昏睡は **ammonia** 以外の所謂肝不全因子によつて起るものと推定している⁹⁾。

次に最近高橋ら¹⁰⁾は **gas-chromatography** による血中低級脂肪酸の定量に成功し、他の実験結果と合わせて、肝性昏睡の原因は低級脂肪酸にあると結論している。また高橋ら¹¹⁾は酪酸静注後の脳波を観察し、酪酸は脳幹網様体に働き、大脳皮質への賦活の **impulse** を阻止すると述べている。**Samson**¹²⁾らは低級脂肪酸の生体への作用として **yeast** 菌の代謝を抑制することを明らかにし、最近では低級脂肪酸の麻酔作用を認めて

いる¹³⁾。なお低級脂肪酸の麻酔作用は脳組織の代謝を抑制するためであると推定している。

そこで著者は肝性昏睡の起因物質と考えられている低級脂肪酸と **ammonia** の脳内における作用部位及び作用機序を解明する必要にせまられるに至つた。この問題の解決は肝性昏睡の起因物質に対する対策をもたらすことになる。著者はこれらの物質を脳内各部位に注入した際に現われる脳波上の **slow wave** を指標として脳組織と肝性昏睡起因物質とが親和性を示す部位を追跡し、さらに **ammonia** と低級脂肪酸との昏睡発生における役割について検討を試みたのである。

実験方法

体重 7~12kg の雑種犬を使用した。その10頭が10%四塩化炭素 olive 油溶液、1.0cc/kg 宛隔日に筋肉内注射を5週間に亘つてうけ、肝障害犬として実験に供された。肝障害の程度は実験終了後、組織学的に確認された (**Fig. 1**)。正常犬10頭が対照実験に供された。

Ether 麻酔下に気管内 **tube** を挿入し、大腿静脈に持続点滴 **canula** を挿入してこれを通して筋弛緩剤 (**calbogen**) を注入し、以後人工呼吸器によつて **positive pressure** の下に呼吸を維持した。動物を脳定位固定器に固定し、全頭蓋穹窿骨部を除去し、上矢状静脈洞をさけて、硬膜を開放した。この際生理的食塩水 (37°C) を滴下し、流動 **paraffin** で脳皮質の表面を覆っている。手術創及び固定器による圧迫部位には局所麻酔剤 (0.05% **nupercain**) を注射した。被検液の脳内微量注入にあつては **Fig. 2** に示す如く、定位脳固定器の電極保持支柱に直径 0.3 mm の **stainless steel** 管を固定し、さらにこの内に **micro-注入器** に接合した直径 0.1 mm の **stainless steel** 管を挿入して行う方法をとつた。また内管が外管の 10mm 下方で

Studies on the Hepatic Coma. Part II. Causal Substances of Hepatic Coma and their Effecting Mechanism. **Katsumi Kiyosaki**, Department of Surgery (Director: Prof. M. Urabe), School of Medicine, University of Kanazawa.

確実に固定し得るようにした。なお注入針を *Horsley-Clarke* の *sagittal plane* に平行面で刺入し、*Lim, Liu and Moffit* の *atlas* を使用して目標の座標を決定した。micro 注入器は 0.005cc の正確度を有するものである。脳内微量注入薬剤として正酪酸 (100%, 10%, 1%) 及び塩化 ammonium (10%) を使用し、これらの薬剤に methylene 青を 5% の割合に混じり注入部位の局在の確認に便ならしめた。

脳波は大脳皮質に直接、電極を接触せしめて採取された。この際、呼吸性、心搏性の影響をさけるために、lead 線の一部に fuse を応用して効果を上げた。これらの電極は薬物注入同側の *G. sigmoideus anterior*, *G. ectolateralis*, *G. lateralis (posterior part)*, *G. suprasyllivius* に、対側の *G. sigmoideus* と *G. ectolateralis (posterior part)* におかれ、多くは双極誘導法が用いられ、時には単極誘導法が用いられた。

実験開始に際しては、ether 麻酔の効果が脳波上に全く認められないことをまず確認した。脳波が覚醒波を示すとき、或いは音、光、痛覚刺激により覚醒波を発生せしめ得ることを確認したとき、薬剤注入前の 3 分に脳波を採取し注入前脳波とした。注入は約 5~30 秒間を要して行われ、注入後 5, 10, 15, 30, 45, 60 分の脳波を記録し、最長 6 時間の脳波を記録した。

実験終了後直ちに生理的食塩水の頸動脈内注入により脳を灌流し、次に 10% formalin を灌流して固定し、*Horsley-Clarke* の前額面に平行に切截を加え、組織学的検索によつて局在を確かめた。

実験動物は 4 群に分けられた。第 1 群は肝障害犬及び正常犬の脳内各部位へ正酪酸 (1%, 10%, 100%) を注入したものである。第 2 群は肝障害犬及び正常犬の脳内に 10% 塩化 ammonium を注入したものである。第 3 群は正常犬の脳内に 1~10% 正酪酸を微量注入後、塩化 ammonium を静注したものである。第 4 群は対照群である。

実験結果

1. 脳組織内微量酪酸注入群の成績

肝障害犬並びに正常犬の新皮質、辺縁系、間脳、脳幹の各部位に 1%, 10%, 100% の正酪酸 (pH は 2.8 乃至 4.5) を 0.01cc 宛 stereotaxic に注入して、双極誘導法による皮質脳波の変化を観察した。脳波上に変化を認めない際には、さらに 0.01cc 宛再注入を試み脳波の変化を観察した。

a) 尾状核頭部及び線状体注入

肝障害犬及び正常犬において 1%, 10%, 100% の正

酪酸, 0.01cc を尾状核または線状体 (Fig. 3-3) に注入しても、さらに累加注入を 0.08cc まで増量しても、脳波上には全く変化を認めなかつた (Fig. 4)。

b) 新皮質及び皮質下白質部注入

肝障害犬及び正常犬において新皮質の *G. coronalis* または *G. lateralis* を選び、その部に酪酸 (100%) を滴下し、またはその皮質下白質内に酪酸 (100%), 0.04cc を注入したが、脳波上に変化がみられず、また脳波採取用電極周囲に酪酸 (100%) を滴下しても、脳波上に異常所見は認められない。

c) Thalamus 各部位への注入

視床の正中核群として *N. medialis dorsalis* (Fig. 3-6), *N. parafascicularis*, *N. centralis medialis* (Fig. 3-1) を選び、後外側核群として *N. vent. postrolateralis*, *N. lateralis posterior* (Fig. 3-2) を、前腹側核群として *N. ventralis* を選んだ。なお *N. reticularis* に注入を試みたが、*N. reticularis* に限局した注入は困難であつた。正常犬においては 100% 酪酸 0.02cc 注入しても全く脳波上には変化がみられなかつた。肝障害犬においてみられた変化を注入部位別に次に記録する。

正中核群:

正中核群へ 100% 酪酸 0.01cc を注入しても脳波上には変化はみられなかつた。特に *N. parafascicularis*, *N. centralis medialis* に対しては頻回に試みたが、注入量 0.09cc に達しても変化を来さないことを確かめた。

後外側核群:

肝障害犬において後外側核注入の場合正中核群注入の場合と同様に特記すべき脳波上の変化が認められない。ただ *N. reticularis lateralis* に薬物の浸潤が及んだ例では、Fig. 5 に示す如く、振幅 100 μ V 前後、7~5/sec の波が散発的にみられることがある。この slow wave は音、光、痛覚刺激により、その pattern が変化しないものであつた。しかもこの変化は正常犬においては認められなかつた。

前腹側核群:

前腹側核の実験においては *N. ventralis* にのみ薬剤を注入したが、脳波に変化がみられなかつた。

d) 海馬への注入

正常犬においては海馬内に 10% 酪酸, 0.01cc 注入によつて脳波上の変化がみられない (Fig. 7-2)。しかし肝障害犬においては 1% 酪酸, 0.01cc 注入により 8~9/sec, 100 μ V 前後の波が持続的に発現し、この波型は音刺激に反応して arousal pattern に変化する。10% 酪酸注入により 7~8/sec, 100~120 μ V の波

が散発的に出現し、100%酪酸注入によつて5~3/sec, 150 μ V の波が確実に持続的に出現した。これらの slow wave の持続は比較的短時間で、最長30分であつた (Fig. 6).

e) 扁桃核注入

正常犬において扁桃核内に1%, 10% 酪酸, 0.01cc を注入しても脳波に変化が認められない (Fig. 7-3). しかし100%酪酸, 0.01cc 注入により低振幅 50 μ V 前後, 7~4/sec の slow wave が発現する。肝障害犬においては、1%酪酸注入により脳波に slow wave が散発的に出現し、10% 酪酸の扁桃核内注入により (Fig. 3-4) 注入直後から全誘導に亘つて主として 3~4/sec, 200 μ V の slow wave が持続的に出現し、 β -wave が重畳している波型を呈するに至る。10分後にも殆んど同様の変化が持続し、50分にしてなお 3~4/sec の slow wave は振幅の減少を示さない。60分を過ぎるとこの slow wave は振幅を減じ始め、約2時間の経過で消失に赴く。かつこの脳波の変化は音、痛覚刺激によつても変動をうけることなく、slow wave はよく持続した (Fig. 8).

f) 中脳網様体内注入

肝障害犬の脳幹で Substantia grisea centralis の外側より Brachium colliculi inferioris の内側に至る間で Reticular formation 内に10%酪酸を注入すると (Fig. 3-5), 注入後より脳波に散発的な 7~5/sec, 100 μ V の slow wave が出現し始めた。その後この slow wave の発現頻度は次第に高くなり、10分後には、4~5/sec, 120~150 μ V の slow wave が基本的波型となり、 β -wave が重畳してくる。しかしさらに10%酪酸, 0.01cc を追加注入すると β -wave が消失し始め、slow wave の振幅は 150 μ V に達することがある (Fig. 9). この slow wave は音、痛覚により変化されない特長を有する (Fig. 9). しかしこの slow wave の振幅は扁桃核に10%酪酸を注入した場合に出現する slow wave の振幅と比較すると約3分の2以下であつた。正常犬においては10%酪酸 0.01cc 注入によつて slow wave の発現はみられなかつた (Fig. 7-5).

g) 脳幹脚間核への注入

間脳の高さで N. interpeduncularis へ注入するにあたり視床の N. reticularis 注入と同様に、選択的にその核のみ注入することは困難であつたが、この核を中心として、N. reticularis ventralis に及ぶ範囲に注入した場合の成績を総合した (Fig. 3-5). 正常犬においては1%, 10%酪酸, 0.01cc 注入によつて脳波は何ら変化を示さなかつたが、100%酪酸, 0.01cc 注

入によつて 7~5/sec, 150 μ V の slow wave を散発した。肝障害犬においては1%, 10%, 100%の酪酸, 0.01cc の注入によつて、いずれの場合も約5分後より 5~3/sec, 200 μ V の slow wave が散発的に出現し始め、15分後より slow wave は群化して発現するに至る (Fig. 10). この slow wave の持続時間は、20~30分間であつた。しかし注入薬剤の拡散状況よりみて脚間核自体の変化が中脳網様体に影響したものか (前項) 否かは判定しがたい。

h) 視床下部への注入

視床下部の anterior (視索上核), posterior (乳頭体), ventromedialis (Fig. 3-6) 内にそれぞれ注入して脳波を観察したが、これらの諸核の間に脳波の変化に差異はみられなかつた。正常犬においては1%, 10%酪酸, 0.01cc の注入によつて脳波上に殆んど変化がみられない (Fig. 7-4). しかし10%の酪酸注入によつて β -波が抑制される傾向を認める例もあつた。100%酪酸注入によつて低振幅の 5~7/sec の slow wave が出現した。肝障害犬においては1%, 10%の酪酸注入により注入直後より 200~300 μ V の振幅を示す 5~7/sec の slow wave が持続的に発現し始め、この slow wave は音、光、痛覚刺激により arousal pattern とならない。注入後20分、5~3/sec の slow wave は持続するが振幅はやや低下の傾向を示すに至る。50分後にもなおほぼ同様の状態が持続する。約2時間30分後に slow wave の振幅は低下し、次第に注入前の脳波の pattern を示すに至る (Fig. 11).

以上脳の種々なる部位の組織内に酪酸注入によつて起る脳波の変化を総括表示すると第1表の如くなる。正常犬においては10%の酪酸, 0.01cc 注入により脳波の変化はみられないが、視床下部、扁桃核、中脳網様体、脚間核近辺に100%酪酸を注入すると低振幅ではあるが slow wave (7~5/sec) の出現がみられる。肝障害犬においては視床下部、扁桃核、中脳網様体、脚間核近辺に1%の酪酸 0.01cc 注入により slow wave が発現し、100%酪酸注入によつて2, 3の例には slow wave に先駆して spike が発現することがあつた。

2. 脳組織内10%塩化 ammonium 微量注入群の成績

10%塩化 ammonium 溶液, 0.01cc を1回注入量として、肝障害犬の脳内種々なる部位に注入して、脳波の変化を観察した。Cortex (G. coronalis, G. lateralis) 上に滴下することによつてまたはその皮質下白質内、Putamen または Globus pallidus 及び尾状核、海馬、扁桃核、視床 (酪酸注入群において述べた正中核群、後外側核群、前腹側核群)、視床下部、中脳網

様体の各部位内注入によつていずれの場合にも皮質脳波に全く変化がみられなかつた。10%塩化 ammonium, 0.03cc 注入しても異常脳波は認められなかつた。最

高 0.1cc まで累加注入したが、脳波は遂に変化が認められなかつた(第2表)。この点甚だ興味深いところである。正常犬において初め10%塩化 ammonium, 0.01

第1表 脳各部位への酪酸注入による脳波の変化 (0.01cc 注入)

犬	脳部位 皮質 濃度%	線状 体及 尾状核	視床				扁桃核	視下	床部	海馬	中脳網 様体	中脳脚 間核
			正核	中群	前腹側核	後外側核						
肝 障 碍 犬	107 (13kg)	1% 10% 100%	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(±) (+) (++)			(±) (+) (++)		
	108 (7kg)	1% 10% 100%	(-) (-) (-)						(±) (+) (++)	(±) (+) (++)	(±) (+) (++)	(±) (+) (++)
	109 (12kg)	1% 10% 100%	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (±) (+)	(±) (+) (++)					
	110 (9kg)	1% 10% 100%	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (+)			(±) (+) (++)			
	111 (11kg)	1% 10% 100%	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)			(±) (+) (++)	(±) (+) (++)				
	116 (8kg)	1% 10% 100%		(-) (-) (-)				(±) (+) (++)		(±) (+) (++)	(±) (+) (++)	
	120 (12kg)	1% 10% 100%	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (±) (+)		(±) (+) (++)		(-) (+) (++)		
正 常 犬	121 (12kg)	1% 10% 100%	(-) (-) (-)			(-) (-) (-)	(-) (-) (+)	(-) (-) (-)	(-) (-) (+)	(-) (-) (+)	(-) (-) (+)	
	122 (6kg)	1% 10% 100%	(-) (-) (-)				(-) (-) (+)	(-) (±) (+)		(-) (-) (+)		

判定: (-) slow wave を認めず (±) 1秒間に1~0の slow wave 出現
 (+) 1秒間に3~5の slow wave 出現 (++) 持続的に slow wave 出現
 (++) 注入前脳波波形に回復するまで、1時間以上 slow wave の出現をみるもの。

第2表 10%塩化 ammonium 注入による脳波の変化 (0.01~0.1cc 注入)

犬別	No.	脳部位 皮質 注入 量cc	線状体 及 尾状核	視床				扁桃核	視下	床部	海馬	中脳網 様体	中脳脚 間核
				正核	中群	前腹側核	後外側核						
肝 障 碍 犬	112 (11kg)	0.01cc	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
		0.04cc	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
		0.08cc	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
正 常 犬	123 (12kg)	0.01cc	(-)				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		0.04cc	(-)				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		0.1cc	(-)				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	

判定: (-) slow wave を認めず。

cc を視床下部、扁桃核、海馬、中脳網様体に注入しておき、それに1%、10%酪酸、0.01cc 累加注入しても皮質脳波に slow wave の発現がみられなかった。

即ち10%塩化 ammonium, 0.01cc の局所注入による前処置は酪酸の脳波に及ぼす影響を増大せしめないものである。また逆に1%酪酸 0.01cc 局所注入で前処置した群に10%塩化 ammonium を累加注入しても脳波に slow wave の発現閾値が低下した所見はみられなかった(第3表)。

3. 脳組織内酪酸微量注入後に5%塩化 ammonium を静注負荷群の成績

既述の如く、正常犬においては、1~10% 酪酸脳内注入 (0.01cc) によつて皮質脳波に slow wave の発現がみられない。また10%塩化 ammonium, 0.01cc 加1%酪酸、0.01cc の脳内注入によつても脳波に変化は認められなかった。そこで予め扁桃核、視床下部、中脳網様体のいずれかの部位に10%酪酸、0.01cc を注入しておいた正常犬に5%塩化 ammonium の静注負荷を行つた。Fig. 12 はその例示である。まず10%酪酸、0.01cc を正常犬扁桃核内に注入しても脳波は注入前に比べ変化を示さない。この動物に酪酸注入5分後より、5%塩化 ammonium の点滴静注を開始する (0.1cc/kg/min.)。5cc 注入する毎に5分間の休止期をおく。5cc 注入後脳波に6~7/sec, 50~100 μ V の slow wave が出現し始める。この slow wave は群化しており、音、痛覚刺激で抑制をうけ、arousal pattern の傾向を示す。さらに5cc 注入すると150~200 μ V の高振幅、5~4/sec の slow wave が出現してくる。その群化した slow wave 群は左右半球の間で完全に同期したものであるのみならず、音、光、痛覚刺激によつて何ら影響を受けない。この slow wave は肝障碍犬に1~100% 酪酸注入によつて現われる slow wave のような不規則性がなく5~4/sec の規則正しい slow wave である。さらに注入量を増すと死亡するに至る。塩化 ammonium の静注はそれが大

量の場合にはそれのみで脳波に slow wave が出現する。しかし酪酸の微量を脳内に注入しておくと比較的少量の塩化 ammonium 静注によつて slow wave を出現せしめ得るのであつて、その静注量は5量以下である。同一所見が視床下部酪酸注入、中脳網様体酪酸注入正常犬についてもみられた。

この事実は正常犬の脳波は10%酪酸脳内注入によつて変化を示さないが、塩化 ammonium の追加静注は酪酸の局所作用の閾値を低下させる作用があつて脳波に slow wave を出現せしめることを示すものである。しかもその際、塩化 ammonium と酪酸を脳内局所に微量注入しても閾値の低下作用はみられないことも明らかにされたのである。

4. 対照実験群の成績

対照実験として肝障碍犬の脳内に生理的食塩水、10%塩酸、10% formalin の微量注入を行つた。即ち単に機械的操作によつて slow wave を生ずるや否かを確かめるために生理的食塩水を上記の脳内種々なる部位に微量注入したが脳波に全く変化がみられなかった。次に注入酪酸の酸性刺激による脳波の変化か否かを検索するために10%塩酸の脳内注入実験を試みた。また酪酸注入による脳実質の器械的損傷に基づく変化を除外する対照実験として10% formalin を脳内種々なる部位に微量注入 (0.01cc~0.03cc) を行つた。しかしいずれの場合にも脳波に殆んど変化がみられず、slow wave の出現したものはなかった(第4表)。ただ sleeping pattern を示していた脳波が注入後(主として視床下部、扁桃核、視床、中脳網様体への注入)持続的な arousal pattern に変化し速波成分が著しく増加したもの、時に negative spike 様の放電をみたものがある。

総括並びに考按

肝性昏睡起因物質とされている ammonia¹⁾ 並びに低級脂肪酸²⁾ の脳内微量注入による脳波の変化をみる

第3表 10%塩化 ammonium, 10%酪酸累加注入による脳波の変化 (各0.01cc 注入)

	No. (体重)	脳部位									
		皮質	線状体 及 尾状核	視 正核	中 前核	腹 側核	後 外側核	扁桃核	視 床 下 部	海 馬	中 脳 網 様 体
塩化 ammonium 注入後酪酸を注入せるもの	124 (8kg)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	
	125 (9kg)	(-)	(-)					(-)			(-)
酪酸注入後塩化 ammonium を注入せるもの	226 (12kg)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			

判定: (-) slow wave を認めず。

第4表 生理的食塩水, 10%塩酸, 10% formalin の注入による脳波の変化
(肝障害犬 129) (0.01~0.03cc 注入)

薬 剤	脳 部 位										
	皮 質	線状体 及 尾状核	視 正核	中 前核	腹 側核	後 外側 核群	扁桃核	視 床 下	海 馬	中脳網 様体	中脳脚 間核
生理的食塩水	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10% 塩酸	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
10% formalin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

判定: (-) slow wave を認めず.

と, 正常犬においては, 10% 塩化 ammonium, 0.01 cc または1~10%低級脂酸を注入しても脳波に変化がみられない。しかし100%低級脂酸を脳内の特定な部位, 即ち N. reticularis lateralis を含む視床後外側核群, 海馬, 扁桃核, 視床下部, 中脳網様体, 脳幹脚間核に注入すると 7~5/sec, 100~200 μ V の slow wave が出現する。肝障害犬においては上記各部位に1~10% 酪酸注入によつても slow wave を発生せしめ得た。これら脳波の変化は1~6時間で回復している。正常犬, 肝障害犬いずれにおいても塩化 ammonium 脳内注入によつてはこの脳波の変化はみられない。

さらに興味あることは, 正常犬において10%酪酸を予め Amygdala, Hypothalamus に注入して約5分後に5%塩化 ammonium を点滴静注すると, 5cc 注入後に, 酪酸注入側の脳波に slow wave が出現し始め, 10cc 注入後に両側性に slow wave が出現するのを認めたことである。低級脂酸の中樞神経系への作用に関しては最近研究が盛んになり, Samson¹⁴⁾らは低級脂酸の静注または腹腔内注射により, 家兎に麻酔作用を惹起せしめ得ると報告し, 脳波に slow wave が出現することを指摘している。また低級脂酸の脳波に及ぼす影響は可逆的であることが特長であるとしている。しかし今日なお, 低級脂酸の神経に対する作用機序は明確にされていない。Baker¹⁵⁾らは低級脂酸の bacteriocidal activity を, Breusch¹⁶⁾らは hemolytic activity を, Cruess¹⁷⁾ yeast 菌の増殖の抑制を, Parnes¹⁸⁾は glycogen sparing action を報告し, Samson¹³⁾は組織または1個の細胞単位に作用するよりも, 分子構造の単位に作用するものと推定している。Samson¹⁴⁾らはまた yeast 菌や筋内でみられると同様な低級脂酸による代謝抑制作用が, 脳内においても惹起されることを報告している。高橋ら¹¹⁾は肝性昏睡時に低級脂酸が増量することを認め, この低級脂酸は中脳網様体に働き, 大脳皮質に対する activating system を block するものと推定している。しかも, 肝性昏睡時の脳波の発生機構と睡眠時における脳

波発生機構とを同一視している。

肝障害時の神経症状, 引いては脳波の特異な変化 (Bickford and Butt)¹⁹⁾を考慮に入れると肝性昏睡時と睡眠時における脳波の slow wave の発現機序は全く異なるものと推論し得るようである。この間の状態を明らかにするために ammonia に基づいて木谷ら¹⁰⁾が検索している。大脳皮質, 尾状核, 海馬, 視床, 中脳網様体等から同時に脳波を誘導して肝障害犬と ammonia 静注犬との脳波を観察した結果, 肝障害犬においては血中 NH₃-N の増量に従い slow wave が出現し, この時期に海馬や中脳網様体の脳波に高振幅 6~8/sec の slow wave が数分持続して後回復するとしている。つまり肝障害犬においては皮質脳波と深部脳波とに同一傾向の変化が認められる。塩化 ammonium 静注犬においては海馬, 中脳網様体, 並びに視床等に発波型が出現し, Cortex には slow wave が認められ, 脳波の変化からみても肝性昏睡は塩化 ammonium の静脈内注射のみによつて惹起されないと考えている。これらの事実は肝性昏睡起因物質を一応, ammonia と低級脂酸とに限定するとしても, その作用機序の解明にはなお困難な点が多いことを示すものである。

ここで脳幹網様体系について考察を加えると近年脳幹網様体或いは汎視床投射系を中心とする意識の生理, 殊に意識を維持する機構において, 求心性刺激の果す役割の重要性が明らかにされつつある²⁰⁾²¹⁾²²⁾。Morison²³⁾により非特異性汎視床投射系の概念が展開され, Jasper²⁴⁾²⁵⁾の視床網様体, 髄板内核群の自発脳波に関する研究などがあつて, これらの部位が睡眠或いは麻酔の機転と深い関係を有することが指摘されるに至つた²⁶⁾²⁷⁾。且つこれらの系統の刺激は行動, 脳波の両面に覚醒反応をもたらし, 破壊は同じく睡眠をもたらすことが明らかになつた²⁸⁾²⁹⁾。かつまた, 脳幹網様体と視床網様体の関係も Domino³⁰⁾により明確にされた。これらの事実を総合すると, 網様体系の障害時に slow wave の出現することは容易に理解出来る。しかし, 今日なお, 睡眠並びに意識障害

時の slow wave の発現機構に関しては完全に解明されていないのではない。かつ脳波誘導条件によつては低振幅、速波成分がみられるが、これは必ずしも被検動物の意識の arousal を示すものでないことをも容易に考えられるところである。なお視床下部刺戟による脳波の arousal 化 (Murphy³¹⁾, Bernhaut³²⁾, また辺縁系の刺戟による皮質脳波の arousal 化があることも事実である³³⁾³⁴⁾。

そこで著者は肝障害時の異常代謝物質たる ammonia, 低級脂肪酸の作用機序並びにこれら両者の相関々係を知る目的でこれらの物質を直接脳内に注入して起る変化を観察したわけである。この両者の物質を直接脳内に注入して slow wave の発現を検索したところ、肝障害犬に ammonia を注入するときはいずれの脳内部位に注入しても、slow wave は発現しない。酪酸を視床下部、扁桃核、海馬、中脳網様体、N. reticularis lateralis を含む視床後外側核群、脳幹脚間核に注入する場合のみ slow wave を発現した。これらの注入部位はいずれも、その刺戟または破壊により皮質脳波の変換を起し得る部位であること、それらの部に ammonia の単独注入によつては脳波の変化を来さないことを勘案すると酪酸はこれらの特殊の部位に対して、親和性があるものと考えられる。若し Samson¹⁵⁾ のいうが如く、酪酸が組織の細胞単位に作用するのでなくて、分子構造の level に作用するとすれば、海馬、視床下部、扁桃核、中脳網様体等の細胞化学的構造が酪酸に親和性を持つものと推定し得ることになる。

また ammonia には酪酸に示された如き作用の局在性がないことを明確にし得たのみならず 1~10% 酪酸を Amygdala, Hypothalamus に注入した後 slow wave がみられない正常犬に ammonia 静注負荷を行うことにより、slow wave が出現することは、ammonia の作用は酪酸の局所作用を出現せしめるための基盤となる物質であると推定し得る。しかしここで注意すべきことは、ammonia 静注負荷群にみられる脳波は 4~5/sec の規則正しい slow wave-hippocampal arousal pattern に似た脳波であるのに対して、肝障害犬に酪酸を注入した場合にみられる脳波は不規則な高振幅の slow wave を示すものである点である。

この事実は肝障害時における脳の特定位位に対する酪酸の局所作用を一定閾値以上に高めるためには、ammonia の血中増量が基盤になつては、単にこれのみでなく、ammonia と同様に汎性に脳に作用するその他の代謝産物が存在することを示唆するもの

ようである。

現在著者はさらに無拘束な動物において、生体の変化を神経学的な検索を行いつつ、これらの実験を行い脳波との関連を追及することを実験中であるが、今後は一層肝性昏睡の機序を明確にし、その対策も具体化されることを期待するものである。

結 論

肝性昏睡の発現機序を明らかにする目的で、肝障害犬並びに正常犬において脳波に出現する slow wave を指標として脳内種々なる部位に塩化 ammonium 及び酪酸の微量注入を行つた場合に起る変化を観察した。

1) 肝障害犬及び正常犬に対し塩化 ammonium を 0.01cc 宛その皮質、視床、扁桃核、線状体並びに尾状核、中脳網様体、視床下部、海馬に注入するとき脳波に変化が認められない。

2) 1~10% 酪酸を扁桃核、海馬、中脳網様体、視床下部に注入するとき肝障害犬においては 3~7/sec 高振幅の slow wave が発現する。正常犬においては slow wave が発現しない。100%酪酸を注入するときは正常犬、肝障害犬いずれにおいても脳波に slow wave が発現する。なお正常犬、肝障害犬いずれにおいても尾状核、脳皮質、視床(後外側核以外の部位)に100%酪酸を注入しても脳波に slow wave は出現しない。

3) 1~10%酪酸を正常犬の扁桃核、海馬、視床下部に0.01cc 注入した上、さらに10%塩化 ammonium, 0.01cc を同じ局所に追加注入するとき脳波に変化がみられない。

4) 正常犬に 10% 酪酸, 0.01cc を扁桃核並びに海馬に注入した後、5%塩化 ammonium を点滴静注するに、5cc 注入後脳波に slow wave が発現する。

5) 生理的食塩水, 10%塩酸, 10% formalin の微量を上記の脳の種々なる部位に注入するとき脳波に特別な変化が認められない。

6) 肝性昏睡の発生においては酪酸の如き低級脂肪酸が脳の特定位位と親和性を持ち、直接に作用することが主要原因の一つである。ammonia は肝性昏睡の発現に関係するが、直接の生起因子ではなく、昏睡発生の素地を構成するものである。ammonia は酪酸による昏睡生起閾値を低下せしめ昏睡の発生を容易ならしめる如くに作用するものと考えられる。

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卜部美代志教授に対し、衷心から感謝の意を捧げるとともに、御協力、御援助下された坪川孝志博士はじめ教室員の諸先生方に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Monguio, M., Massen, O., Nencki, M. und Pawlov, J. : klin. Wschr., 13, 1142, 1934.
- 2) Alexander, R. W., Berman, B. and Balfour, D. C. : Gastroent., 29, 711, 1955.
- 3) Schwartz, R., Lchman, E., Hammond, J., Seibel, J. M. and Goldon, F. : Gastroent., 30, 869, 1956. 4) 木谷威男 : 臨床消化器病学, 6, 591, 1958. 5) 高橋善弥太 : 日消誌, 59, 50, 1962. 6) Eiseman, B. and Clark, G. M. : Surg., 43, 476, 1958.
- 7) Najarian, J. S. and Harper, H. A. : Surg., 44, 11, 1958. 8) 中里寿為 : 日内会誌, 47, 780, 1958. 9) Eiseman, B. and Clark, G. M. : New Eng. J. Med., 259, 178, 1958. 10) 木谷威男 : 日内会誌, 49, 341, 1960. 11) 高橋善弥太 : 綜合臨床, 11, 15-92, 1962. 12) Limwongse, K. und Breuer, H. : Langenbeck's Arch. klin. Chir., 299, 630, 1962. 13) Samson, F. E., Katz, A. M. and Harris, D. L. : Arch. Biochem. & Biophysics, 54, 406 1955. 14) Samson, F. E., Dahl, N. and Dahl, D. R. : J. Clin. Invest., 35, 1291, 1956. 15) Baker, Z., Harrison, R. W. and Miller, B. F. : J. Exp. Med., 73, 249, 1941. 16) Breusch, F. L. und Bodur, H. : Z. physiol. Chem., 286, 148, 1950. 17) Cruess, W. V. : Advances in Enzymol., 3, 349, 1943. 18) Parnes, I. and Wertheimer, E. : Biochem. J., 46, 520, 1950. 19) Bickford, R. G. and Hugh, H. R. : J. Clin. Invest., 34, 790, 1955. 20) Fulton, J. F. : J. Neurosurg., 11, 1, 1954. 21) Gellhorn, E. and Ballin, H. M. : Am. J. Physiol., 146, 630, 1946. 22) 島蘭安雄・大熊照雄・福田富夫・山柝恵美子 : 脳と神経, 5, 204, 1953. 23) Morison, R. S. and Dempsey, E. W. : Am. J. Physiol., 135, 301, 1942. 24) Jasper, H. : EEG. Clin. Neurophysiol., 1, 405, 1949. 25) Jasper, H., Naquet, R. and King, E. E. : EEG. Clin. Neurophysiol., 7, 99, 1955. 26) Purpura, D. P. : Neuropharmacology; edited by Abramson, H. A., Josiah Hacy Jr. Foundation, N. Y., 1957. 27) Moruzzi, G. : Brain Mechanism and Consciousness; edited by Adrian, Thomas, Springfield, 1954. 28) Bradley, P. B. and Key, B. J. : EEG. Clin. Neurophysiol., 10, 97, 1958. 29) Segundo, J. B. : J. Neurophysiol., 18, 601, 1955. 30) Domino, E. F. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 115, 449, 1955. 31) Murphy, J. P. and Gellhorn, E. : J. Neurophysiol., 8, 341, 1945. 32) Berniaut, E. and Gellhorn, E. : J. Neurophysiol., 16, 21, 1953. 33) Gestaut, H. Naquet, R., R. Vigouroux. et J. Corriol. : Rev. Neurol., 86, 319, 1952. 34) McLean, P. D. : EEG. Clin. Neurophysiol., 4, 407, 1952.

Abstract

Butyric acid and ammonium chloride were microinjected into various parts of the brain of both the hepatic insufficiency dogs and the normal ones. Cortical EEG was observed, a particular attention being paid to the appearance of the slow wave after the injection of the drugs. The results were summarized as follows,

1) Any change could not be found on bipolar cortex EEG, when 10% ammonium chloride 0.01 cc was injected into the cortex, the thalamus, the nucleus caudatus, the midbrain reticular formation, the hypothalamus, the amygdala and the hippocampus of both the normal and the hepatic insufficiency dogs.

2) Following a microinjection of 1-10% butyric acid into the amygdala, the hippocampus, the hypothalamus and the midbrain reticular formation, the cortical EEG of hepatic insufficiency dog turned over suddenly to the slow wave pattern (3-7/sec, 150-300 μ V in amplitude). In the normal dogs, however, this phenomenon could not be found in any case by the same procedures.

3) There was no change on cortical EEG, when successive injections of both 1-10% butyric acid (0.01 cc) and 10% ammonium chloride (0.01 cc) were regionally made into the amygdala, the hippocampus and hypothalamus of the normal dogs.

4) The EEG of the normal dog into whose amygdala and hypothalamus 10% butyric acid was injected showed only an arousal pattern without slow wave. But, if 5% ammonium chloride (5 cc) was subsequently infused from the femoral vein, a slow wave (4-5/sec, 100-200 μ V) appeared evidently.

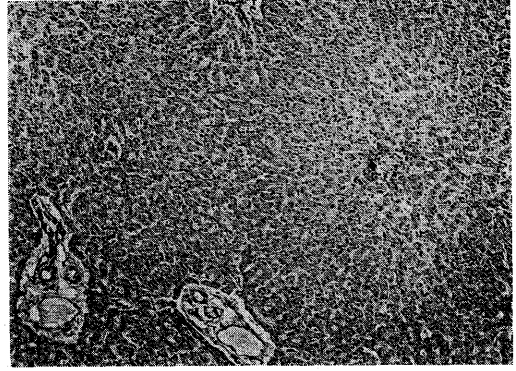
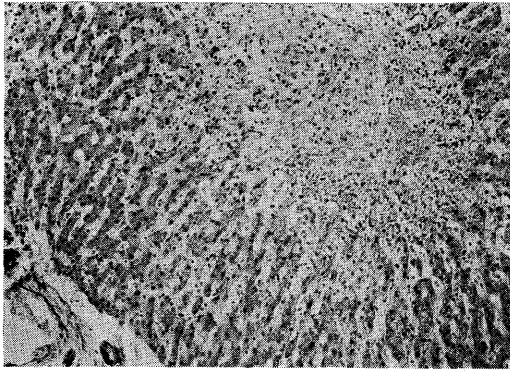
5) Following an injection of 0.8% saline, 10% hydrochloric acid and 10% formalin into various parts of the brain, there was no change upon the cortical EEG except that it produced the arousal pattern.

6) It is reasonably presumed from the above evidences that short-chain fatty acid plays an important role to produce the EEG slow wave in the hepatic coma and that it has a specific with the tissue in the areas of the amygdala, the hippocampus, the midbrain reticular formation and the hypothalamus. Ammonia has no direct connection with the development of the hepatic coma but hyperammoninemia may make a precomatic condition or make it easy to cause the hepatic coma by short-chain fatty acid, decreasing the threshold where the latter can invade the cerebral tissue.

第1図：四塩化炭素注射犬の肝組織像

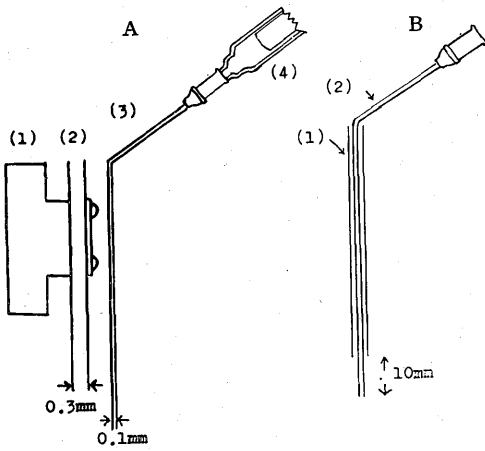
(A)

(B)



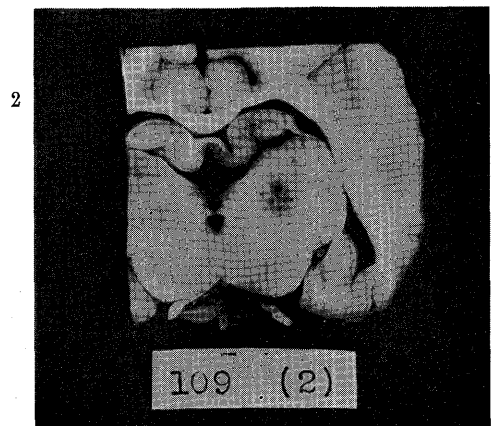
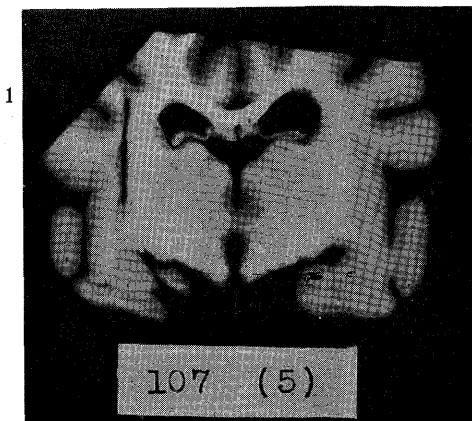
- (A) No. 120 H-E 染色 ×150
肝小葉中心性に、肝細胞の強い脂肪化と変性がみられる。
- (B) No. 108 H-E 染色 ×80
瀰漫性に肝細胞の変性と壊死とが認められるが、特に中心静脈の周辺にそれらの変化が著しい。

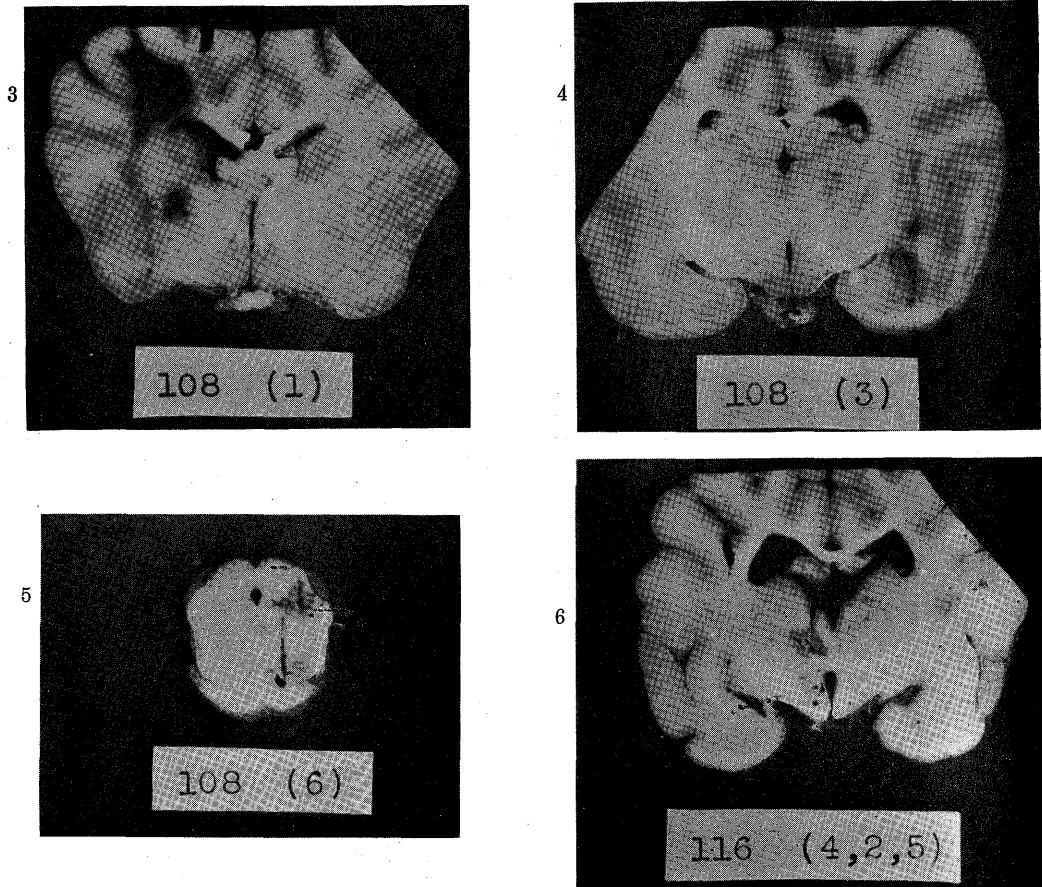
第2図：微量薬物脳内注入装置 模式図



- A : 1) Stereotaxic holder
2) Stainless steel outlet tube
3) Needle of microsyringe
4) Microsyringe 及び micrometer
- B : Microsyringe の針を stainless steel outlet tube に挿入固定せる状況を示す。
1) Stainless steel outlet tube
2) Needle of microsyringe

第3図：酪酸注入部位

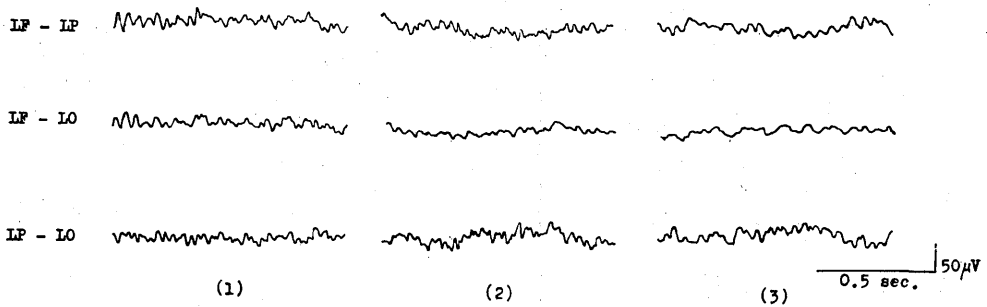




methylen 青を5%の割合に混じた薬剤を注入後、生理的食塩水、10%formalinにより灌流し in situ の状況で固定し、Horsley-Clarke の前額断面を示した。

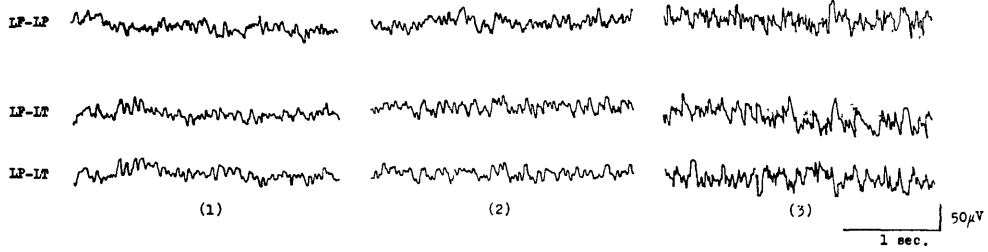
- 1 : N. centralis medialis (Thalamus) 及び Claustrum
- 2 : N. dorsomedialis (Thalamus) 及び Hippocampus
- 3 : 線状体近傍及び anterior Amygdala
- 4 : 扁桃核 (basomedial.) 及び N. ventromedialis (Hypothalamus)
- 5 : 中脳網様体及び中脳脚間核
- 6 : N. parafascicularis 及び N. ventromedialis (Hypothalamus)

第4図：尾状核及び線状体内酪酸注入による脳波の変化 (No. 107 肝障碍犬)



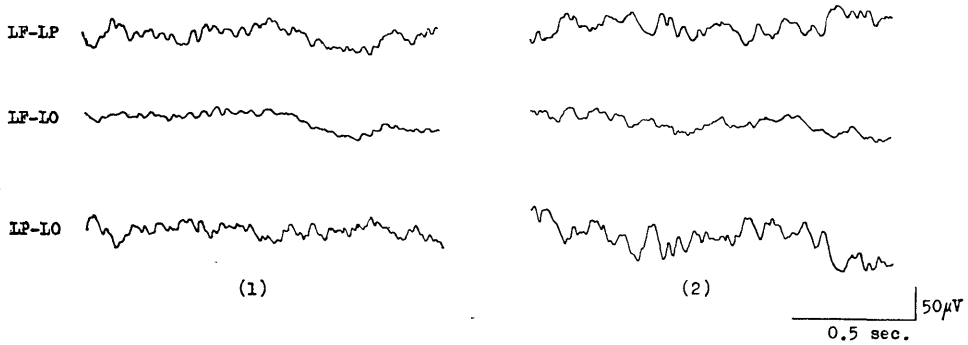
- (1) 注入直前脳波：arousal pattern を示し、病的変化を認めず。
- (2) 100% 酪酸 0.01cc を尾状核内注入直後の脳波：arousal pattern を示すのみで slow wave の出現はない。
- (3) 100% 酪酸 0.04cc を尾状核内注入直後の脳波：殆んど変化を認めず。

第5図： 視床内各部位別酪酸注入による脳波の変化 (No. 109, 肝障碍犬)

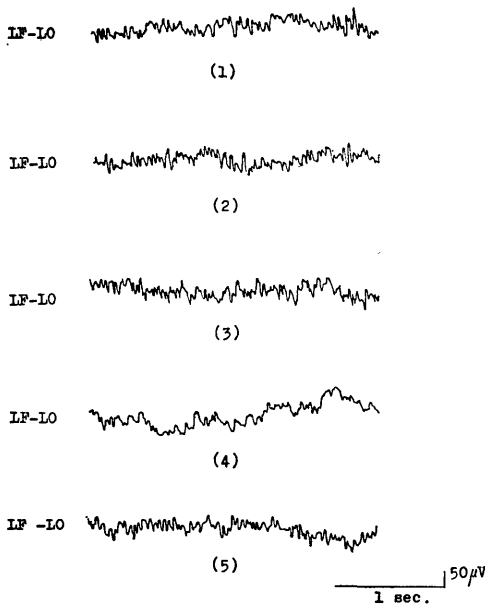


- (1) 注入前皮質脳波 : arousal pattern を示す.
- (2) 100% 酪酸 0.01 cc を視床の正中核群内注入後の注入側脳波 : 注入により変化を認めない.
- (3) 100% 酪酸 0.01 cc を視床後外側核群 (N. reticularis lateralis を含む) 内注入後の脳波 : 注入後 2~5分より 6~7/sec の slow component が出現し, その振幅は, やや増大する傾向を示す. しかし正常範囲内にとどまる変化が多い.

第6図： 海馬内酪酸注入による脳波の変化 (No. 117, 肝障碍犬)



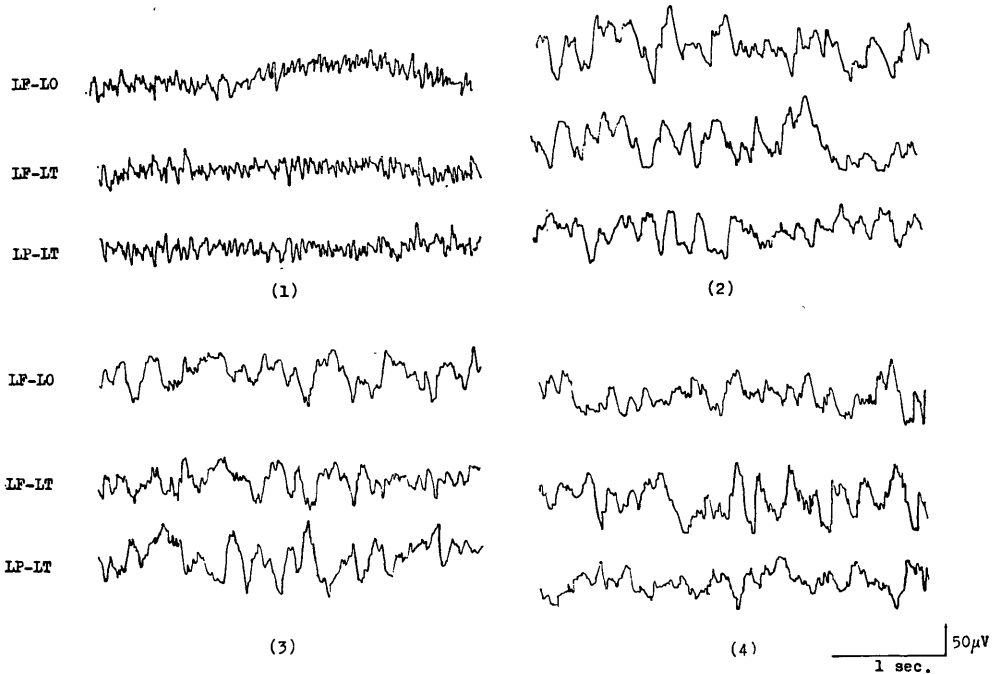
- (1) 注入前脳波 : arousal pattern を示す.
- (2) 10%酪酸 0.01 cc を海馬内注入後の脳波 : 5~6/sec の slow wave が認められ, 200µV の高振幅を示している.



第7図： 正常犬脳の各部位への10%酪酸注入による脳波の変化 (No. 121, 正常犬)

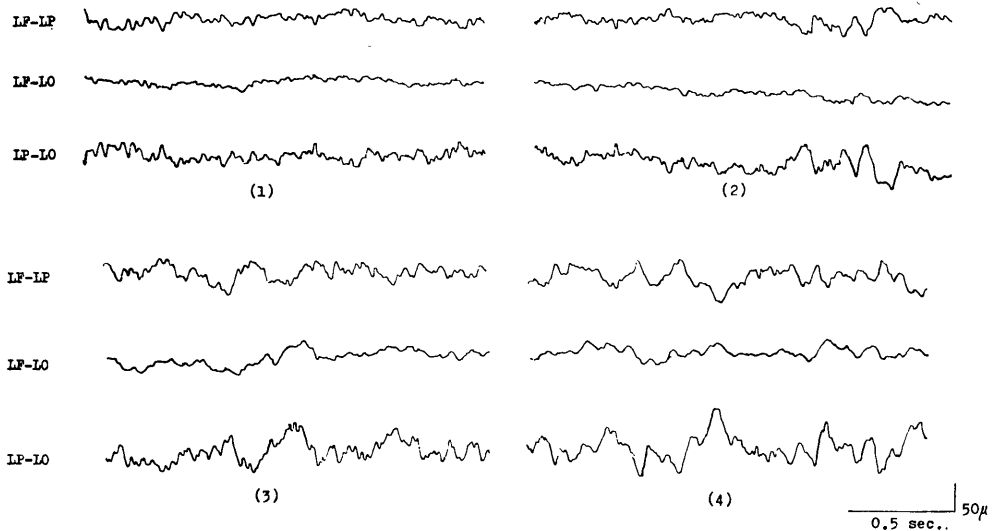
- (1) 注入前脳波 : arousal pattern を示す.
- (2) 10%酪酸, 0.01 cc 海馬内注入後脳波 : 5~60分以内に脳波上変化を認めない.
- (3) 10%酪酸, 0.01 cc 扁桃核内注入後脳波 : 5~60分以内に脳波上変化を認めない.
- (4) 10%酪酸, 0.01 cc 視床下部内注入後脳波 : 5~60分以内に脳波上変化を認めない.
- (5) 10%酪酸, 0.01 cc 中脳網様体内注入後脳波 : 5~60分以内に脳波上変化を認めない.

第8図： 扁桃核内酪酸注入による脳波の変化 (No. 109, 肝障碍犬)



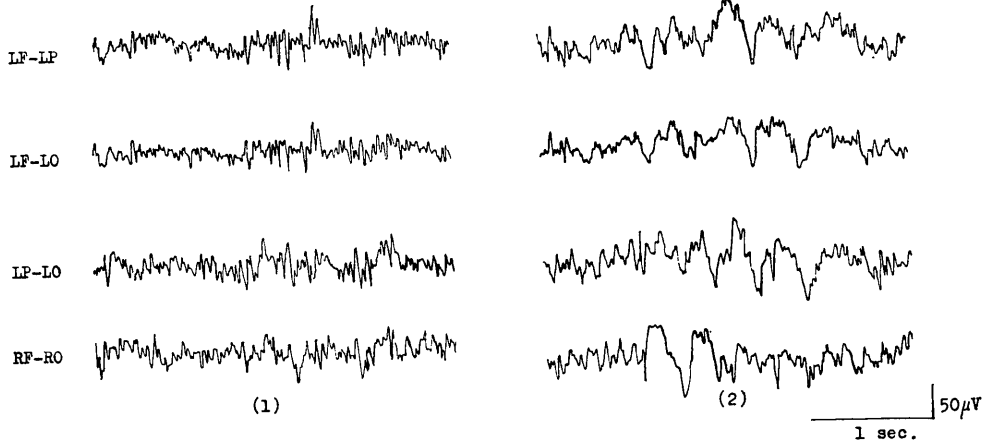
- (1) 注入前脳波： arousal pattern を示す。
 (2) 10%酪酸，0.01 cc 扁桃核内注入後脳波： 高振幅の slow wave が発現してくる。
 (3) 注入10分後脳波： 余り変化していない。
 (4) 注入50分後脳波： slow wave は周波数の大きいものとなり，振幅は次第に低下し始める。

第9図： 中脳網様体内酪酸注入による脳波の変化 (No. 108, 肝障碍犬)



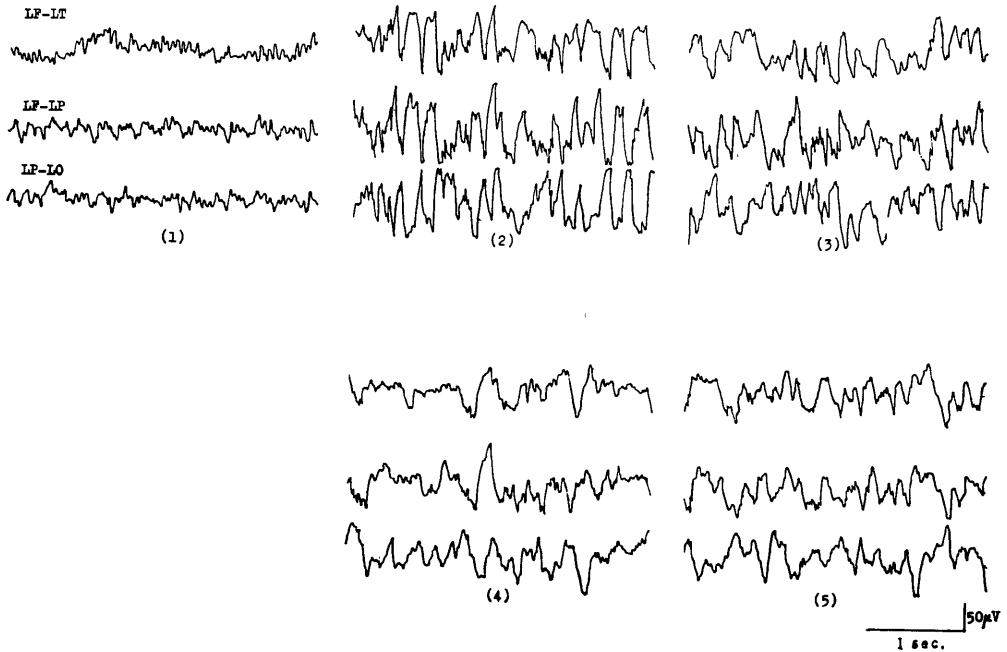
- (1) 注入前脳波： arousal pattern を示す。
 (2) 10%酪酸，0.01 cc 中脳網様体内注入直後脳波： slow wave が散発し始め，その振幅は 150 μ V を示した。
 (3) 注入10分後脳波： slow wave の出現が増加するもなお β -波の重畳を認める。
 (4) さらに同部位へ10%酪酸 0.01 cc 追加注入後の脳波： β -波は消失し，slow wave が頻発してくる。

第10図： 中脳脚間核内酪酸注入による脳波の変化 (No. 120, 肝障碍犬)



- (1) 注入前脳波： arousal pattern を示す。
- (2) 10%酪酸，0.01 cc 注入後の脳波： 5~10分後に 3~4/sec の slow wave が出現してくる。

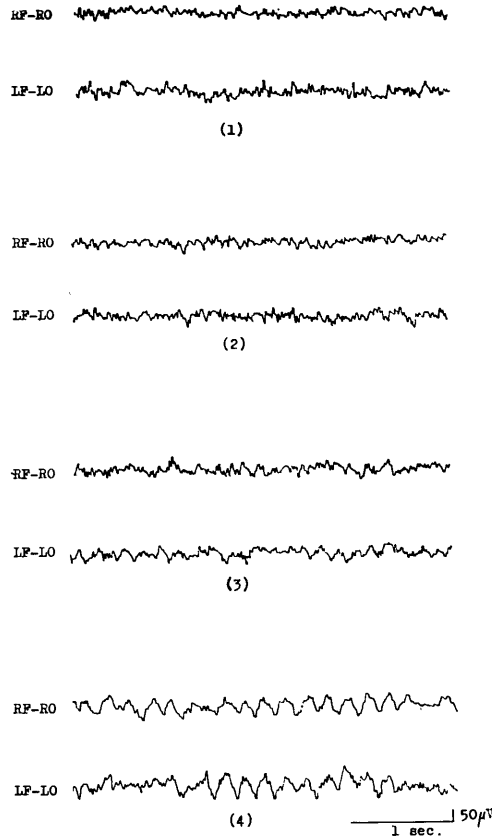
第11図： 視床下部内酪酸注入による脳波の変化 (No. 116, 肝障碍犬)



- (1) 注入前脳波： arousal pattern を示す。
- (2) 10%酪酸，0.01 cc 視床下部内注入後脳波： 注入側及び対側の皮質に高振幅，3~7/sec の slow wave 出現する。
- (3) 注入5分後脳波： slow wave の振幅は減少して速波成分の回復がみられる。
- (4) 注入20分後脳波： 速波成分増加するも slow wave 残存する。
- (5) 注入50分後脳波： slow wave なお著明である。

第12図： 正常犬扁桃核内酪酸注入後，塩化 ammonium 静注負荷による脳波の変化

(No. 202 正常犬)



- (1) 注入前脳波： arousal pattern を示す。
- (2) 10%酪酸，0.01 cc 扁桃核内注入後脳波： 脳波は全く変化を示さない。
- (3) さらにこれに加えて 5%塩化 ammonium 5 cc を点滴静注後の脳波： 酪酸注入側の脳波は 7~5/sec の低振幅ではあるが，slow wave が一側性に出現してくる。
- (4) さらに 5 cc，塩化 ammonium を点滴静注後の脳波： 酪酸注入側並び対側の皮質脳波に同期した slow wave が出現し振幅は次第に増大してくる。