

Title	肝性脳症の電気生理学的研究
Author(s)	久我, 親平
Citation	大阪大学, 1963, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28682">https://hdl.handle.net/11094/28682</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	久我親平 くが　　ちか　　ひら
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 428 号
学位授与の日付	昭和 38 年 5 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	肝性脳症の電気生理学的研究 (主査) (副査)
論文審査員委	教授 吉井直三郎 教授 久保 秀雄 教授 吉田 常雄

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

肝疾患では、その末期において肝性昏睡として知られる重篤な意識混濁のほかに所謂肝性脳症として種々の精神々経症状を伴うことは可成り以前より知られている。木谷内科教室においては数年来、この肝性脳症の発作機作について研究を重ねて来た結果、高アンモニア血は或る程度の意識障害とそれに伴う特殊な精神々経症状をおこすが、狭義の意識混濁又は昏睡を起すには、それ以外に肝不全そのものに基く不明の因子が加わることが必要であると考えられるに至った。木谷教授はこれを肝不全因子と称えアンモニア中毒因子と対比させ、両因子の組合せにより種々なる型の肝性脳症を生ずると考えた。著者は両因子の中枢作用を明らかにする為に家兎を用い、血中アンモニア値を測定すると共に大脳各部の自発性脳波の他に海馬の電気刺激による発作性後放電閾値及びその持続時間、中脳網様体刺激による脳波覚醒反応の閾値及び末梢刺激による脳各部位の誘発電位を記録し、これらに及ぼすアンモニア中毒因子及び肝不全因子の影響をしらべ、興味ある結果を得たので、ここに報告する。

#### 〔実験方法及び成績〕

体重 2.0~3.2kg の雄家兎34匹を用い、皮質電極としては尖端のみ露出せる絶縁エナメル線を頭蓋内硬膜上に挿入し、歯科用急硬化樹脂にて頭蓋上に固定せるものを用い、一側の前頭部、頭頂部、後頭部より双極誘導或いは耳朶を不閉電極とする単極誘導にて記録した。深部電極としては尖端のみ露出せる直径 0.1mm のステンレス線 2 本を用い、極間距離 1 mm の双極電極として Sawyer の脳地図にしたがって皮質電極と反対側半球の扁桃核、海馬、視床、中脳網様体に挿入固定した。実験は電極挿入手術の影響の去った 5~7 日後より開始し、脳波は三栄測器製 12,8 又は 2 素子記録装置にて四肢を軽く拘束し、無麻酔下で記録した。アンモニア中毒因子としては通常 2.0~5.0% 塩化アンモン 3.0~25.0ml を毎分 1 ml の割合で耳静脈又は腹腔内へ注入、肝不全因子としては肝の各葉を絹糸にて結紮し、その末端を切断する大量

肝切除法を用いた。血中アンモニア値は実験前24時間絶食せしめて耳静脈又は股静脈より採血し Conway の微量拡散法にて測定した。

#### 1. 海馬の電気刺激による発作性後放電閾値

日本光電製電子管刺激装置を用いて、10msec., 40c/s の短形波電圧を種々の強さにて3秒間、海馬に与え、刺激終了後に発作性後放電が僅かに認められる電圧をもって閾値と決めた。その結果、塩化アンモン注入では30分以内に全例閾値の低下を示し、肝切除では不変ないし上昇を示した。

#### 2. 海馬の電気刺激による発作性後放電持続時間

海馬に 5msec., 40c/s, 5Volt の短形波電圧を5秒間与え、その際誘発される発作性後放電の持続時間をしらべた結果、塩化アンモン注入では30分以内に、その持続時間の著明なる延長をみたが、肝切除では著変を見なかった。

#### 3. 中脳網様体の電気刺激による脳波覚醒反応の閾値

中脳網様体に0.1msec., 100c/s の短形波を種々の電圧で5秒間加えて大脳新皮質の脳波に覚醒反応の誘起される閾値を指標として検べた。塩化アンモン注入では、直後に脱同期が起って覚醒反応閾値を決定し難い時もあるが、それ以外の場合は概ね閾値は不変であった。肝切除後には高電位除波が現れ、この時の覚醒反応閾値は著明な上昇を示した。

#### 4. 末梢刺激による大脳各部の誘発電位

一側の大腿部に挿入せる針電極により 1.0~10.0 msec., 3~30 Volt の単一電気刺激を与え、それにより中脳網様体、海馬及び反対側の大脳新皮質に生ずる誘発電位をブラウン管オシロスコープ及び万能インク書き記録装置を用いて記録し、これに及ぼす塩化アンモン注入及び肝切除の影響を検べた。その結果、前者では海馬及び大脳新皮質の誘発電位の振幅が増強することが多い。一方肝切除では大脳新皮質、中脳網様体の誘発電位は共に減弱するが、大脳新皮質より中脳網様体の反応が先に抑制される。以上の結果より肝切除はまず脳幹網様賦活系の活動を抑え、それによって大脳機能を広く低下するものと考えられ塩化アンモン注入では大脳辺縁系殊に海馬の興奮を高めることが示された。なお塩化アンモン注入による辺縁系の興奮が果して一次性的なものか、或いは中脳網様体又は視床下部の興奮を介する二次的なものかについては多少の疑問が残るが、塩化アンモン注入直後脳波に脱同期が著明な時期を除いては、網様体刺激による覚醒閾値が低下しない事をみており、又教室の同僚により塩化アンモンが直接辺縁系に作用する事が自発性脳波の研究及び N<sup>15</sup> 塩化アンモンを用いた研究により知られている。

#### 〔総括〕

以下の実験と考察の結果肝性脳症における肝不全因子は脳幹網様系の活動を抑制して、それによって大脳の機能を広汎に低下せしめて昏睡を起す原因となり、一方アンモニア中毒因子は大脳辺縁系の興奮を惹起し、挙動や情動の変化、健忘などの精神症状を起すものとする。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は、肝性脳症の際の昏睡及びその他の精神々経症状の発現機作を電気生理学的に究明したものである。肝性脳症の発生に関与する因子は大別して肝不全因子とアンモニア中毒因子に分けられる。著者は

大脳新皮質のほか、扁桃核、海馬、中脳網様体及び視床に電極を挿入せる家兎を用いて、自発性脳波、海馬の電気刺激による発作性後放電、中脳網様体電気刺激による脳波覚醒反応及び未梢刺激による脳各部位の誘発電位を記録し、これに及ぼす肝不全因子（大量肝切除）及びアンモニア中毒因子（塩化アンモニ注入）の影響をしらべた。

その結果、大量肝切除では、自発性脳波はまずその基礎波の周波数を減じ、ついで、皮質、深部を通じて、広汎性高電位徐波が出現し、網様体刺激による覚醒反応も著明に抑制されるが、海馬の発作性後放電には一定の変化が見られず、未梢刺激による誘発電位は、まず中脳網様体の反応が減弱し、ついで新皮質の反応も減弱した。一方塩化アンモニ注入では、自発性脳波は新皮質では始め速波化、後に徐波化するが深部の変化はこれに伴わず、殊に海馬は4～6 C/Sの海馬性覚醒波が著明に増強して屢々海馬性発作波を生じ、扁桃核にも呼吸性放電の著しい増強がみられた。網様体刺激による覚醒反応には著しい変化はみられなかったが、海馬刺激による発作性後放電は著しく増強し、未梢刺激による誘発電位も海馬、新皮質（殊に海馬）でその増強が著明であった。

以上の結果より肝切除は脳幹網様賦活系の活動を抑制し、塩化アンモニ注入は大脳辺縁系殊に海馬の興奮を亢めることが明らかにされた。

最近の電気生理学的研究は、脳幹網様賦活系が大脳の覚醒状態の維持に本質的な役割を果たし、その機能減退により睡眠乃至昏睡が起ることを明らかにし、一方海馬、扁桃核を中心とする大脳辺縁系が、情動行動や自律機能に重要な影響を与える枢要な地位を占める事をも明らかにしている。従って著者の研究結果より肝性脳症における意識混濁或いは昏睡が肝不全因子による脳幹網様賦活系の抑制によって惹起されそれ以外の多彩な精神々経症状がアンモニア中毒因子による大脳辺縁系の興奮によりもたらされる事が明らかにされたと云ってよい。この事は肝性脳症の各種症状が辺縁系の刺激症状に極めてよく合致するという臨床的考察によっても支持され、従来化学的にしか追求されていなかった肝性脳症の発生機作を電気生理学的方法を用いて、その中枢機構の一端を明らかにした点、本論文の価値は高く評価されてよいと考える。