

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 肝性昏睡誘起因子に関する電気生理学的研究  |
| Author(s)    | 畑, 明  |
| Citation     |   |
| Issue Date   |   |
| Text Version | none  |
| URL          | <a href="http://hdl.handle.net/11094/29529">http://hdl.handle.net/11094/29529</a> |
| DOI          |   |
| rights       |   |
| Note         |   |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

|         |                         |                       |
|---------|-------------------------|-----------------------|
| 氏名・(本籍) | 畑                       | 明                     |
|         | はた                      | あきら                   |
| 学位の種類   | 医                       | 学 博 士                 |
| 学位記番号   | 第                       | 1 2 3 6 号             |
| 学位授与の日付 | 昭 和                     | 42 年 5 月 10 日         |
| 学位授与の要件 | 医 学 研 究 科 内 科 系         |                       |
|         | 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当 |                       |
| 学位論文名   | 肝性昏睡誘起因子に関する電気生理学的研究    |                       |
| 論文審査委員  | (主査)                    |                       |
|         | 教 授                     | 西 川 光 夫               |
|         | (副査)                    |                       |
|         | 教 授                     | 吉 井 直 三 郎 教 授 須 田 正 巳 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

これまでの当教室の研究によれば肝性脳症には、肝障害の程度は比較的軽いが血中アンモニア値の上昇が著しく、昏睡よりはむしろ種々の精神々経症状を起こす猪瀬型肝脳疾患のような異常行動型と、アンモニア値の上昇は比較的軽度であるが肝障害が強く、深い昏睡を起す電撃性肝炎のような昏睡型があり、肝硬変や肝癌はその中間に分布し、アンモニア因子と肝不全因子の混合の割合により種々の型の肝性脳症の病態が規制される。その両因子の脳に及ぼす作用としては、アンモニアが主として大脳辺縁系を興奮させ、それにもとづく種々の精神々経症状を惹起するのに対し、肝不全（動物実験では大量肝切除）は中脳網様体を抑制して昏睡をもたらすと考えられる。

一方、重症肝硬変患者に塩化アンモンを負荷すると脳波が徐波化し、傾眠になるが、これはアンモニアの辺縁系興奮作用のみでは説明出来ない。また、家兎に一定量の塩化アンモンを静注すると、家兎は興奮状態を示すが、あらかじめ大量肝切除を行なった家兎に同量の塩化アンモンを静注すると、家兎は興奮状態を示すことなく、傾眠または昏睡状になる。従って肝不全の存在する場合の高アンモニア血は、アンモニア単独ではみられない作用をもつものと考えられる。そこで、しばしば肝性昏睡の誘因となる低血糖及び低カリウム血と、肝性昏睡患者に特異的に増量していると云われる低級脂肪酸をとりあげて、その単独作用と、アンモニアとの相互作用を家兎を用いて電気生理学的に調べた。

### 〔方法ならびに成績〕

#### 1. 低血糖

単独作用：家兎にインシュリンを静注すると低血糖が起るが、この際脳波ではまず紡錘波が多発し、徐波が多くなる。次に高電位徐波が連続するようになり、間もなく、突然強直性、続いて間代性の痙攣を起す。何度も痙攣をくり返して脳波は平坦になるが、海馬では覚醒波が増強し、これがしば

しば発作波に移行する。中脳網様体電気刺激による皮質脳波覚醒反応の閾値は、低血糖時上昇を示すが、海馬電気刺激による発作性後放電の閾値はむしろ低下を示した。従って低血糖はまず網様賦活系の機能を低下させ、次に辺縁系の興奮を起すものと考えられる。

アンモニアとの相互作用：単独では脳波に変化を起さない量の塩化アンモンを、低血糖からの回復途中で徐波の減少しつつある時に静注すると、徐波が再び出現して数十分続く。この作用は血糖がかなり低い時にのみみられた。以上よりアンモニアは低血糖の網様系抑制作用を助長すると考えられる。

## 2. 低カリウム血

単独作用：家兎にインシュリンとブドウ糖を静注し、血糖が過度に上昇ないし下降しないようにして低カリウム血を起させると、2.6~3.5mEq/L 程度の低カリウムでは脳波に著変はなかった。

アンモニアとの相互作用：家兎で種々の程度の低カリウム血の時に、塩化アンモンを静注したが、脳波に著変はなく、従って正常家兎で高アンモニア血と低カリウム血の相互作用は認めなかった。

## 3. 低級脂肪酸

単独作用：家兎に 3~6mMol/Kg の正酪酸ソーダ（以後酪酸）を静注すると新皮質に紡錘波及び高電位徐波が増加し、家兎は昏睡状態となり十分乃至数十分で回復する。この際中脳網様体の電気刺激による皮質脳波覚醒反応の閾値は上昇するが、海馬発作性後放電の閾値には変化がなかった。したがって酪酸は網様賦活系を抑制すると考えられる。

アンモニアとの相互作用：酪酸を 3mMol/Kg 静注した時の高電位徐波の持続時間と、同一の家兎に同量の酪酸と、単独では脳波に変化を与えない量の塩化アンモンを同時注射した場合の高電位徐波の持続時間とを比較した。塩化アンモンを併用した時は徐波の持続時間は短縮する傾向がみられた。次に酪酸を 6mMol/Kg に増量して同一の実験を行うと、塩化アンモン併用により、徐波の持続時間は延長した。以上より酪酸の高電位徐波を起す作用に対する塩化アンモンの影響は、酪酸の濃度によって異なり、酪酸が低濃度では、アンモニアは酪酸の徐波誘発作用を抑制するが、酪酸が高濃度の時には、アンモニアは酪酸の徐波誘発作用を助長する。

### 〔総括〕

従来高アンモニア血は大脳辺縁系を興奮させて種々の精神々経症状を起すが、肝性昏睡の直接原因にはならないものと考えられてきた。しかしある程度以上の低血糖や低級脂肪酸の増量が存在する際に、アンモニアが共に働くと、その相互作用によってむしろ網様賦活系抑制を助長して昏睡を誘起、もしくは増強せしめることが示され、ある条件下では高アンモニア血も昏睡誘起因子になることを明らかにした。低カリウム血ではかかる作用を証明することが出来なかった。

## 論文の審査結果の要旨

肝性脳症には、肝障害の程度は比較的軽いが血中アンモニア値の上昇がいちじるしく、多彩な精神神経症状を起す猪瀬型肝脳疾患のような異常行動型と、アンモニアの増量は比較的軽度であるが、肝障害が強く、深い昏睡を起す電撃性肝炎のような昏睡型があり、肝硬変や肝癌はその中間に位置す

る。アンモニアは辺縁系を興奮させて種々の精神神経症状を起すが昏睡の直接原因とはならず、肝不全に関係する何らかの因子が脳幹網様系を抑制して昏睡を起すと考えられる。一方、肝性昏睡患者の血中に増量している低級脂肪酸が昏睡誘起因子として注目されるようになり、肝性昏睡誘起因子としてのアンモニアの役割は軽視されつつある。本研究は肝不全に関連する若干の因子とアンモニアの関連を電気生理学的にしらべ、ある程度以上の低血糖や低級脂肪酸の増量がある場合にアンモニアが共に働くと、その相互作用によって、アンモニア単独ではみられない昏睡誘起作用を示すことを明らかにし、肝性昏睡におけるアンモニア増量の重要性を再認識せしめた点で意義のある研究である。