

Title	肝性脳症に関する神経薬理学的研究
Author(s)	霜, 護
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/30041
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	霜 <small>しも</small> 護 <small>まもる</small>
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1765 号
学位授与の日付	昭和 44 年 5 月 20 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	肝性脳症に関する神経薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 金子 仁郎 教授 吉田 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

肝性昏睡及びその前段階における多彩な精神神経症状を総括して肝性脳症と呼ぶ。その原因として、肝不全因子とアンモニア中毒因子の2つが想定され、両者の混合の割合により種々の型の肝性脳症が生ずると考えられる。当教室における電気生理学的研究の結果、肝不全因子は意識の維持に本質的な役割を果す脳幹網様賦活系を抑制することにより昏睡をおこし、アンモニア中毒因子は情動行動、自律機能、記憶などに深い関係を有する大脳辺縁系に作用して、異常亢奮や、種々の精神神経症状を惹起することが判明した。かかる肝性脳症発生機作の理解のもとに、主として大脳辺縁系亢奮(アンモニア中毒因子)に基づき精神神経症状に対する対策、及び脳幹網様賦活系の機能低下(肝不全因子)による意識混濁ないし昏睡に対する対策を神経薬理学的に探求し、興味ある知見を得た。

〔方法ならびに成績〕

- 1) 高アンモニア血の作用と鎮静剤；肝性脳症では、たとえアンモニア中毒因子が強い例であっても、かなり重篤な肝障害を伴うのが常であり、多少とも肝不全による網様賦活系の機能低下が存在する。かかる際に鎮静剤を投与すると、しばしば網様賦活系の抑制を介して昏睡を促進する危険がある。そこでアンモニアによる大脳辺縁系の亢奮を撰択的に抑制し、しかも網様賦活系にはあまり強く働かない薬剤を求めることが肝要である。家兎を用い、アンモニア中毒因子としては塩化アンモン注入、肝不全因子としては部分的肝切除を行ない、それらに及ぼす各種鎮静剤の影響と、正常家兎に対する鎮静剤の作用について、自発生脳波、海馬に電気刺激を与えて誘発される発作性後放電の持続時間及び中脳網様体刺激による脳波覚醒反応の閾値の変動の3つを指標として検索した。その結果、Phenobarbital, Chlorpromazine, 及び Hydroxy-

zine は海馬刺激による発作波を抑制し得ない量で、自発性脳波の徐波化を促がし、覚醒反応を抑制し、肝切除家兎ではこれらの作用はさらに著明にあらわれた。Pethidine-HCl, Bromvalerylurea, Diphendramine, Thiamylal, Morphin, Chlordiazepoxide, 及び Diazepam は多少共海馬の発作性後放電を抑制するが、同量で、自発性脳波の徐波化や覚醒反応の抑制をおこし、肝切除家兎ではこれらの作用は更に顕著であった。

Meprobamate は海馬の発作性後放電を明かに抑制する量で、自発性脳波及び覚醒反応には殆んど変化を与えず、肝切除家兎でも自発性脳波に変化なく、覚醒反応を僅かに抑制するに過ぎなかった。正常家兎に一定量の塩化アンモンを静注すると海馬の発作性後放電持続時間は著明に延長し、Meprobamate のみでは短縮する。あらかじめ Meprobamate を注射してから同量の塩化アンモンを注射したところ海馬の発作性後放電の延長は完全に阻止された。

2) 肝不全に対する薬剤の効果；家兎に大量肝切除を行なった際の脳波変化は、まず基礎波の周波数が減少し（初期）、次いで高電位徐波が出現するが（中期）、後には低電位徐波あるいは扁平な脳波（末期）となって終には死亡する。この脳波変化の各時期において、種々の薬剤を投与し、自発性脳波の変化を観察した。15種の薬剤について検討した結果、有効と思われたものは、ナグラボン（肝臓エキス）、DOPA、チトクロームCであった。DOPA は肝切除後の脳波のみならず、正常家兎の脳波をも速波化し、イソミタールによる徐波にも拮抗することが判り、肝不全による変化に対して特異的に働らくのではなく、網様賦活系を介する非特異的作用と思われる。チトクロームCは低級脂肪酸による徐波にも拮抗することが判り、その脳波に及ぼす作用は、やはり肝不全に特異的なのではなく、脳の酸素消費を増大せしめる為であると思われる。ナグラボンは肝切除後の徐波に対しては有効であったが、正常家兎の脳波には影響を与えず、またイソミタールによる徐波にも拮抗しなかったので、本剤の作用は肝不全にもとづく脳波変化に対して一応特異的なものと考えられる。

3) 臨床的研究；肝性脳症で亢奮症状を示す患者6例に Meprobamate を投与したところ、全例で鎮静効果があり、しかも脳波は不変、もしくは好転し、勿論昏睡に陥ることもなかった。昏睡～潜在性昏睡を示す10例の肝性脳症にナグラボンを静注したところ、4例の昏睡中2例は完全に覚醒し、脳波的改善は9例中7例に認めたが、血中アンモニアは有意の減少を認めなかった。DOPA を5例の昏睡患者に使用し、覚醒したのは僅か1例であったが、脳波的改善を示したものは4例あり、血中アンモニアは不変であった。チトクロームCを深い昏睡を示す3例に使用し、完全に覚醒させることは出来なかったが、2例は一過性であるが、ある程度覚醒させ、脳波も好転した。

〔総括〕

- 1) 肝性脳症に伴う亢奮症状を、意識に悪影響を及ぼさないで、鎮静しうる薬剤を求めた結果、Meprobamate が網様賦活系を抑制することなく、海馬の亢奮を抑制しうることを知り、臨床例に応用し、良好な結果を得た。
- 2) 肝不全因子の探求、併せて、治療への応用を試みた結果、多数の薬剤のうち、ナグラボン、DOPA 及びチトクロームCの有効性を認め、臨床例にも応用し、多少とも有効な結果を得た

が、DOPA 及びチトクロームCの作用は共に非特異的と考えられた。ナグラボンはイソミタールによる徐波及び正常脳波などに対しては影響を与えず肝不全に特異的に作用するものと考えられた。

論文の審査結果の要旨

肝性昏睡およびそれに伴う亢奮を主とする種々の精神神経症状に対する対策を神経薬理学的に検討する方法について論じ、昏睡に対しては、肝エキス、DOPA チトクロームCの有効性を認め、亢奮症状に対しては、メプロバマートの適量が意識に悪影響をおよぼさないで鎮静しうることを知り、いずれも臨床例に応用し満足すべき結果を得た。