EXPERIMENTAL INVESTIGATION ON THE RELATION BETWEEN THE BRAIN AND THE INTERNAL EAR FUNCTION

By
G. ISOJIMA

*From the Department of Oto-Rhino-Laryngology Nagoya University
Medical School (Director: Prof. S. Goto)*

The variation of cochlear microphonics was observed in normal and decerebrated guinea pigs after the injection of several drugs into the carotid and vertebral arteries, or electrical stimulation to the cerebral cortex.

Following results were obtained:

- 1) Chemical or electrical stimuli on the central nervous system were reflected to the internal ear as circulatory or respiratory disturbance. Thus, they depressed or disturbed the energy production process in the internal ear. Consequently, the balance between the energy production and consumption process were disturbed and depression of cochlear microphonics was observed.
- 2) When the balance between autonomic nervous system and central nervous system unified at the level of central cortex was disturbed, this was reflected to the internal ear as circulatory or respiratory disturbance and the depression the cochlear microphonics was observed.

脳と蝸牛機能との関係についての実験的研究

名古屋大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 後藤修二教授)

磯 島 愿 三
イソ ジマ ゲン ソウ

目 次

第1編 頸動脈並びに椎骨動脈内注入実験

第1章 緒 言

第2章 実験装置並びに実験方法

第1節 実験装置

第2節 実験方法

第3章 頸動脈内注入実験

第1節 実験方法

第2節 実験成績

第1項 K 塩, Na 塩注入実験

第2項 CN 化合物注入実験

第3項 空気・油注入実験

第4項 アセチルコリン注入実験

第4章 椎骨動脈内注入実験

第1節 実験方法

第2節 実験成績

第1項 K 塩, Na 塩注入実験

第2項 CN 化合物注入実験

第3項 空気・油注入実験

第4項 アセチルコリン注入実験

第5章 総括並びに考按

第6章 結 語

第2編 除脳動物の頸動脈並びに椎骨動脈内注入実験

第1章 緒 言

第2章 実験方法

第3章 実験成績

第1節 除脳のみの CM に及ぼす影響

第2節 頸動脈並びに椎骨動脈内注入後結紮の CM に及ぼす影響

第3節 除脳動物の頸動脈内 KCl 注入実験

第4節 除脳動物の椎骨動脈内 KCl 注入実験

第5節 除脳動物の頸動脈内アセチルコリン注入実験

第6節 除脳動物の椎骨動脈内アセチルコリン注入実験

第4章 総括並びに考按

第5章 結 語

第3編 大脳皮質電気刺激実験

第1章 緒 言

第2章 実験方法

第3章 実験成績

第1節 前頭葉刺激実験

第2節 頭頂葉刺激実験

第3節 側頭葉刺激実験

第4節 後頭葉刺激実験

第4章 総括並びに考按

第5章 結 語

参 考 文 献

第1編 頸動脈並びに椎骨動脈内注入実験

第1章 緒 言

「身体の支配器官」と呼ばれている脳は物理的な意味での外部活動を殆んど行っていないし、化学的外部活動も極めて確かなものである。又その電気的外部活動においても、脳のブドウ糖代謝によつて生ずる熱量 12cal/g/時の一部を消費するに過ぎない。かくて、12cal/g/時という熱量の相当部分が脳の構造と反応準備性の維持に、即ち、活動電位の依存している K^+ と Na^+ のイオン勾配の維持に、又、インパルスのシナプス伝達と細胞間の相互作用に、更には神経細胞自体の代謝的機構の更新に消費されるが、成人の脳はその重量の2%に過ぎないにも拘らず、心搏出血量の1/6の血行量を受け、 O_2 消費量は全身消費量の20%にも及び、毎時消費されるブドウ糖が4grに達することは脳の機能的活動が極めて旺盛なことを物語っている(Kety et al)。又、この機能活動の旺盛なる脳の外部活動が僅少なことは、その主要機能が広範且つ高度に体制化された統御作用にあることを示唆するものである。

内耳も又当然かゝる脳の統御的支配下にあつて、その調節作用によつて初めてよく、その機能が維持できるものと考えられる。そこで、内耳機能の全貌は脳との関連を無視しては充分に把握できないことは明らかであり、従つて、「脳と内耳機能」との問題が多大な関心と期待の下に多方面から研究されてきたのであるが、未だその知見が充分とは云い難い現況にある。

ところで、1930年 Wever 及び Bray²⁾ は除脳猫の聴神経に電極を挿入したところ、刺激音と全く同じ波形の電流が生ずることを発見し、これが聴神経の活動電位であると発表した。Adrian (1931) は彼等の見解が誤りであり、この現象は蝸牛内に一種のマイクロフォン効果があるためだとし、以来、この現象を Cochlear Microphonics (以下 C.M. と略す) と呼ぶこととなり、これが蝸牛のいかなる部位で、どのような性状をもつて、いかなる機構によつて発生するかについて多くの研究が相次いで行われてきた。が一方、これらの問題が漸

次疎明されるに及んで、その性状を利用して伝音系の機能を、又伝音系の正常な場合には、各種条件下のコルチ器、殊に有毛細胞の態度を研究する手段として利用されるようになった。私は、かゝる C.M. を指標として、聴覚機能の中樞機序を解明する一助として、次の如き実験を行った。

第2章 実験装置並びに実験方法

第1節 実験装置

本装置については、先に教室の加藤³⁾ が詳細に検討報告しており、私の使用した装置もこれと全く同一のものであるので、概略を記するにとどめる。

その Block Diagram は第1図の如くである。

第1図 Block Diagram

即ち、a) 音源系装置としては、

- 1) C.R.O.: 測音1号 CR 発振器 (横河製)
- 2) Att.: 測減90型4号 A 抵抗減衰器 (横河製)
- 3) Amp. 1: 電力増幅器
- 4) Sp.: 8吋パイオニア・スピーカー (パステフ型
スピーカー・ボックスに装着)
- 5) V.U.: V.U. メーター (横河製)

を用い、b) 反応測定系装置としては、

- 1) 電極: 200 μ の銀線並びに銀板
- 2) Amp. 2: 電圧増幅器 (最大利得 120db)
- 3) V.V.: Np-2 型真空管電圧計 (東通工業)
- 4) Br.O.: 二光軸ブラウン管オシロスコープ

を用い、c) 発音体観測系装置としては、

- 1) Mic.: M-R 103 型マイクロフォン (日本電気製)
- 2) Amp. 3: 電圧増幅器 (最大利得 60db)

3) Br.O.: 二光軸ブラウン管オツシロスコープを使用した。

第2節 実験方法

実験動物には、400～500gr のブライエル反射良好なる正常成熟モルモットを使用し、先ず、0.5% クロールプロマジン 3～5ml, 10% ウレタン水溶液 3～6ml を腹腔内に注射した後、全身状態の安定するのを待ち、背位に固定し、頸部に正中切開を加え、予め気管切開を施行したる後、頸部より中耳骨嚢を露出、その骨嚢に開孔して蝸牛を露出し、蝸牛第3回転骨嚢にエナメルをもつて絶縁せる径 200 μ の銀線電極を装着、頸筋内に装置した不関電極を接地せしめた。

次いで、CR 発振器より刺激音を発振させ、自由音場を作り、ブラウン管オツシロスコープにて刺激音波形と CM 波形の同時観測下に反応電圧を真空管電圧計で測定した。

反応強度特性曲線は、縦軸に反応電圧を log-scale にとり、横軸に音源系の Intensity を linear-scale で示し、正常時と操作時の反応強度特性曲線の直線部分において、同一反応電圧を得るに要する Intensity の移動値を正常時を基線（0 線）とした場合の操作時の変動値として、各周波数につき記録した。

以上の実験はすべて電気的に遮蔽された防音室内で行った。

第3章 頸動脈内注入実験

第1節 実験方法

実験動物には 400～500gr の正常モルモットを使用し、前章記述の装置並びに方法により C.M. を観測記録した。

頸動脈内に注入した薬物は、KCl, NaCl, KCN, NaCN, 空気、ダンピング油及びアセチルコリンである。注入方法は、1/4 注射針をもつて上記薬物を一側総頸動脈内に注入し、注入後時間を追って測定した C.M. 値の周波数特性曲線を、注入前の C.M. 値を基準にして作製したが、操作後の C.M. 値は時間の経過と共に変動するので、その誤差を少なくするため C.M. 測定順序を常に低音より高音へと一定にした。がしかし、これによつても低音における変動値と高音における変動値とは全く同一時間でないことによる誤差は避けられない。

第2節 実験成績

第1項 K 塩、Na 塩注入実験：1Mol-KCl 及び NaCl 0.5ml の頸動脈内注入による C.M. 変動値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば、第1表及び第

2表の如くである。

第1表は注入後頸動脈を結紮しなかつた場合であり、第2表は注入後結紮した場合である。

第1表 1Mol-KCl 及び NaCl 0.5ml 頸動脈内注入後の C.M. 変動値 (db)

注入薬物	KCl			NaCl		
動物番号	1	2	3	1	2	3
1～5分	-1.9	-1.5	-2.7	-1.1	-2.0	-1.0
15～20分	-2.8	-1.7	-2.6	-1.9	-1.8	-1.3

第2表 1Mol-KCl 0.5ml 頸動脈内注入後の C.M. 変動値 (db) (注入後結紮)

動物番号	1	2	3
1分	-4.3	-4.7	-3.2
2分	-2.7	-10.3	-8.1
3分	-6.8	-10.4	-6.5
5分	-1.3	-10.4	-10.9

注入後、頸動脈を結紮しない場合の C.M. 変動は極めて少なく、その損失値は KCl 注入では 2～3db, NaCl 注入では 1～2db で、KCl 注入時にやゝ大である。ところが、KCl 注入後結紮した場合の C.M. 損失は急速かつ著明に現れ、注入2分後に 10db に達した C.M. 損失値が5分後にはほぼ正常値に回復する。以上の成績から、C.M. 維持には一定の閾値の存在することが暗示される。即ち、注入後結紮する、しないによる KCl の濃度差が C.M. の変動に斯く決定的な差をもたらしたと考えられるからである。尤も、この際、頸動脈結紮だけでは C.M. 変動が認められないからと云つて、結紮による脳血行の一過性制限が潜在因子として C.M. に影響を与えないとはいへない。又、この際の C.M. 変動は速やかに経過し、而もその時間的スケールが損失過程に速く、回復過程に遅い点から考えて、本実験においては、その操作上各実験例の夫々の周波数を全く同一時間に測定することは不可能であるので、その周波数特性は各実験群中の1例をもつて代表せしめた。

KCl 及び NaCl の周波数特性は第2図から第4図に示す通りである。

第2図は、1Mol-KCl 0.5ml 頸動脈内注入後の C.M. 損失の周波数特性であるが、注入1分後より 2～3db の低下が現れるが、その後は殆んど変動のないまゝ経過

し、20分後更に0.5mlを追加注入すると、その1分後よりC.M.損失が加わり、注入前よりの損失は5db前後となる。更に20分後に多少回復するが、完全には注入前に復さない。これらの周波数別差異は大差を認めない。

第2図 1Mol-KCl 0.5ml 頸動脈内注入例

第3図は、1Mol-KCl 0.5ml 頸動脈内注入直後に結紮した場合の周波数特性である。注入1分後には10db、2分後には20dbの損失をきたすが、20dbを越えない。その後比較的速やかに回復して5分後にはほぼ正常値に達する。斯くC.M.変動が急速に経過するため、各周波数別差異を同列には論じ難いが、低音域にやゝ損失著明の傾向が認められる。

第3図 1Mol-KCl 0.5ml 頸動脈内注入例（注入直後結紮）

第4図は1Mol-NaCl 0.5ml 頸動脈内注入後の周波数特性であるが、殆んど変動が見られない。たゞ4,000 c/sで10dbに近い損失を見たまま回復しないが、これは注入中より現われた痙攣と、これに伴う呼吸障碍のため、内耳における不可逆的变化が部分的に局在して起つたためと考えられる。

第4図 1Mol-NaCl 0.5ml 頸動脈内注入例

第2項 CN 化物注入実験：1Mol-KCN 及び NaCN 0.05ml の頸動脈内注入後のC.M.損失値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば、第3表の如くである。

り、又、その周波数特性を図示すれば第5図及び第6図の如くである。

第3表 1Mol-KCN 及び NaCN 0.05ml 頸動脈内注入後のC.M.損失値(db)

注入薬物	KCN			NaCN		
動物番号	1	2	3	1	2	3
1-5分	12.0	12.7	11.7	3.5	3.4	4.3
15-20分	0.2	2.4	3.2	/	/	/
再注入後1-5分	16.0	19.0	20.3	1.3	4.4	2.9
15-20分	/	/	/	19.6	23.3	23.4

第5図 1Mol-KCN 0.05ml 頸動脈内注入例

第6図 1Mol-NaCN 0.05ml 頸動脈内注入例

これらCN化物注入実験においてはいずれも注入後頸動脈結紮を行っていない。

1Mol-KCN 0.05ml 注入では注入直後には5db、5分後には10-15db損失したC.M.は、20分後には2-3dbの線まで回復するが、これに0.05mlを再注入すると、急速に20dbまで低下して回復しない。

1Mol-NaCN 0.05ml の注入では、KCN 注入時に比してC.M.損失が少なく、3-5dbで、回復も殆んど認められないが、これに0.05mlを再注入するとその直後の損失は少ないが、15分後より急速な低下を示し、20-25dbの損失値を示したまま回復しない。又、これらの周波数別損失値には大差を認めない。

以上の実験成績から、CN化物も又C.M.維持に對

して一定の限界濃度（はゞ $10^{-4}M$ ）があり、この濃度を越えると C.M. は急速に低下するが、又、CN 化物注入による C.M. 損失は CN^- による影響だけでなく、これに加えて K^+ , Na^+ の潜在的影響も考えられ、而も K^+ による影響の方が大きいことが暗示される。

第3項 空気、油注入実験： 空気 0.1 及び 0.2ml, ダンピング油 0.1 及び 0.2ml の頸動脈内注入による C.M. 損失値を各周波数の平均値をもつて表示すれば第4表の如くであり、又、夫々 0.2ml 注入による周波数特性は第7図及び第8図の通りである。これらはいずれも注入直後に頸動脈結紮を行つた。

第4表 空気及び油の 0.1 と 0.2ml 頸動脈内注入後の C.M. 変動値 (db)

注入物	空 気			ダンピング油			ダンピング油		
	0.1 ml			0.2 ml			0.1 ml		
動物番号	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1分	05	03	05	98	102	131	03	12	07
2分	08	06	08	185	208	226	03	14	07
3~5分	06	05	03	203	232	343	57	65	55

第7図 空気 0.2ml 頸動脈内注入例

第8図 ダンピング油 0.2ml 頸動脈内注入例

0.1ml の空気を注入・結紮した場合には C.M. 損失は殆んど認められないが、0.2ml を注入した場合には、30 秒後より急速低に下し始めた C.M. は、1~2 分後に

は既に 20db の損失を示すが、この後の低下は比較的少なく、注入 10 分後には呼吸停止し、心搏動も停止する。

0.1ml のダンピング油を注入・結紮した場合には、注入後 1~2 分後には殆んど C.M. 損失が認められないが、5 分後には 5~6db の損失を示したまゝ回復しない。0.2 ml を注入した場合には空気注入例と同様、注入後 C.M. は急速に低下し、1 分後には 8~10db に達し、その後は比較的緩慢に低下を続け、5 分後には 20db の損失値に達する。更にその後は殆んど回復を見ないまゝ経過する。

以上の成績から、C.M. 維持に血行のもつ意義の重要性が示唆される。空気及び油を注入すれば、栓塞による血管攣縮を惹起するものと考えられるからである。

第4項 アセチルコリン注入実験： アセチルコリン 3.75mg (12.5mg/dl) 及び 5mg (12.5mg/dl) 頸動脈内注入後の C.M. 変動値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば、第5表の如くであり、その周波数特性は第9図に示す通りである。これらはいずれも注入後結紮を行つた場合である。

第5表 アセチルコリン頸動脈内注入後の C.M. 変動値 (db)

注入量	3.75 mg			5 mg		
	1	2	3	1	2	3
動物番号	1	2	3	1	2	3
1分	5.6	5.6	4.5	6.8	6.2	4.9
3分	13.4	18.7	10.5	15.0	16.4	16.2
5分	/	/	/	20.0	21.0	20.7
15分	0.6	3.0	2.3	/	/	/

第9図 アセチルコリン頸動脈内注入例

3.75mg の注入では、1 分後には 5db, 3 分後には 10~15db の損失を示し、その後緩慢な回復過程をとり、15 分後には 2~3db の線に達する。5mg の注入では、

一般に1分後には5~6db, 3分後には15dbを越え, 5分後には20dbに達し, その後は回復を示さないが, 5分後にはほぼ回復する場合もある。又, 周波数別差異は低音あるいは高音においてやや著明な傾向を示す。

以上の如き各種薬物の頸動脈内注入実験を通じて共通の特異点は, C.M. 低下が薬物注入によつて惹起される全身痙攣と呼吸障碍の程度及び持続時間に平行的に消長することである。

この痙攣及び呼吸障碍と C.M. との関係を大別すれば次の三型に分類できる。即ち, 第一に, 注入と同時に発現した痙攣の消失後, 呼吸障碍を伴わない場合で, KCl 及び NaCl 注入後に頸動脈の結紮を行わなかった場合と, 空気及び油の 0.1ml を注入した場合とに見られ, C.M. 低下が極めて軽度である。第二は, 痙攣消失後なお一過性呼吸停止が持続し, その後過呼吸状態を経て正常呼吸へ移行する場合で, KCl 注入後結紮した場合と, Ach 3.75mg 注入の場合とに見られ, C.M. は急速かつ著明に低下するが, 後は正常値にまで回復する。第三には, 痙攣→一過性呼吸停止→過呼吸→呼吸抑制(呼吸微弱, 呼吸数減少)→呼吸停止→死の経過を辿る場合で, CN 化物, 空気及び油 0.2ml, Ach 5mg 注入の場合に見られ, C.M. は急速かつ決定的に低下し, 死に至るまで殆んど回復の傾向を示さない。

が又一方, この痙攣と呼吸障碍との間にも平行的関係があり, 痙攣が強く, 長く続く程呼吸も高度かつ長時間に亘つて障碍され, その際の C.M. 低下はより早期に始まり, 回復にはより長時間を要する。

更に, 薬物注入開始と殆んど同時に誘発される痙攣は数秒以内に消失し, その後に持続する一過性の呼吸停止も注入10秒前後には過呼吸に移行し, 注入2~3分後には正常呼吸に回復するにも拘らず, C.M. の回復過程は遙かに緩慢に経過し5~20分を要する。

第4章 椎骨動脈内注入実験

第1節 実験方法

実験動物は400gr~500grの正常モルモットで第2章記載の実験装置と方法により, C.M. の観測・記録を行つた。

注入薬物は頸動脈内注入に供したものと同様である。注入方法は, 先ず右側鎖骨下動脈を椎骨動脈末梢で結紮し, 次いで同側頸動脈を結紮, 注入時薬物の頸動脈内へ逆流するのを防ぎ, 1/4注射針により腕頭動脈内へ所要薬物を注入, 直後直ちに結紮する。即ち, 薬物注入後は右側の頸動脈並びに椎骨動脈の血行は遮断されるわけ

ある。実験成績は注入後 C.M. 値の周波数特性曲線を, 注入前 C.M. 値を基準にして表わしたが, C.M. 測定順序は頸動脈内注入実験の場合と同様, 常に250c/sより始め5,000c/sに終るようにした。

第2節 実験成績

本実験では常に注入前に右側頸動脈を結紮し, 薬物注入直後同側椎骨動脈の血行を遮断しているので, 先ずこれら血行遮断の C.M. に及ぼす影響について検討を加えた。これによると, 一侧の椎骨動脈・頸動脈の結紮では C.M. 低下は5Jb以内にとどまる。次に最も低下の甚しかつた1例を示せば, 第10図の如くである。

がしかし, これに他側の椎骨動脈結紮を加えると, 結紮5分後に5db低下した C.M. は, 15分後には10db, 更にその後急速に低下を加え20分後には20~30dbに至ると共に, 呼吸数は著明に減少し, 結紮25分後に死亡している。

以上の成績より, 1側の椎骨動脈並びに頸動脈結紮による C.M. への直接的影響は殆んど考慮する必要がないが, これらの結紮が中枢神経系及び内耳の化学的刺激に対する受傷性を高め得る可能性については否定できないだろう。

第1項 K 塩, Na 塩注入実験: 1Mol-KCl 及び NaCl 0.5ml の椎骨動脈内注入による C.M. 損失値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば第6表の如くであり, 夫々の周波数特性は前章で述べた理由から各実験群中の一例をもつて代表せしめ, 第11図と第12図に示す通りである。

1Mol-KCl 0.5ml の注入では, 注入30秒後には既に15dbに及ぶ損失を示した C.M. は, 1~2分後には20

第6表 1Mol-KCl 及び NaCl 0.5ml 椎骨動脈内注入後の C.M. 損失値 (db)

注入薬物	KCl			NaCl		
動物番号	1	2	3	1	2	3
1分	12.4	15.7	4.4	7.3	6.1	6.0
2分	20.0	13.8	11.9	/	/	/
5分	1.6	7.5	6.8	5.7	2.9	3.4

第11図 1Mol-KCl 0.5ml 椎骨動脈内注入例

第12図 1Mol-NaCl 0.5ml 椎骨動脈内注入例

db にまで低下し、その後漸次回復に向うが、この回復過程は緩慢に経過し、5分後に 10db 以内、15分後に 5db 以内にまで回復する。

1Mol-NaCl 0.5ml の注入では、注入1分後には 6～7db の損失を示し、5分後には 3～5db にまで回復するが、その後再び徐々に低下を加えるも 10db の線を大きく越えない。

KCl, NaCl の椎骨動脈注入では頸動脈内注入に比して変動差が大きいように見えるが、これは注入直後に結紮を行うか否かにかゝるようである。事実、椎骨動脈内注入後結紮を行わなかった場合には認むべき C.M. の変動差を握り得なかつた。

第2項 CN 化物注入実験：1/10 Mol-KCN 及び NaCN 0.5ml の椎骨動脈内注入による C.M. 損失値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば、第7表の如くであり、夫々の周波数特性は第13図、第14図に示す通りである。

第7表 1/10 Mol-KCN 及び NaCN 0.5ml 椎骨動脈内注入後の C.M. 損失値 (db)

注入薬物	KCN			NaCN		
	1	2	3	1	2	3
動物番号	1	2	3	1	2	3
1分	3.1	5.5	6.7	2.4	2.3	4.3
2分	7.3	9.2	9.7	4.0	8.3	4.5
5分	12.6	16.8	13.6	4.5	12.1	7.1
15分	死亡			17.2	24.3	19.6

第13図 1/10 Mol-KCN 0.5ml 椎骨動脈内注入例

第14図 1/10 Mol-NaCN 0.5ml 椎骨動脈内注入例

1/10 Mol-KCN 0.5ml の注入では、注入1分後 C.M. 低下は既に 10db に及び、3分後には 10～15db の損失を見、その後呼吸障碍が一過性に回復を見せるような場合には C.M. も又やゝ回復の兆しを見せるが、注入7～10分後には死亡する。

1/10 Mol-NaCN 0.5ml の注入では注入1分後の C.M. 低下は未だ 5db 以内であり、5分後漸く 10db, 15分後に至つてその損失は 20db に及ぶが、これは KCN 注入後の損失経過に比して遙かに緩慢に進行する。

第3項 空気及び油注入実験：空気 0.1 及び 0.2ml とダンピング油 0.1ml の椎骨動脈内注入後の C.M. 損失値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば、第8表の如くであり、又、夫々の周波数特性を図示すれば、第15図と第16図の通りである。

第8表 空気及びダンピング油椎骨動脈内注入後の C.M. 損失値 (db)

注入物	空 気			油		
	0.1 ml			0.2 ml		
動物番号	1	2	3	1	2	3
1分	0.3	0.5	0.5	7.6	8.2	9.7
2分	0.6	0.8	0.8	13.5	17.0	18.0
3分	/	/	/	16.3	19.1	19.5
5分	/	/	/	/	/	/
				2.3	2.8	2.5

第15図 空気 0.2ml 椎骨動脈内注入例

0.2ml の空気注入では、注入直後に低下し始めた C.M. は、1分後には既に 10db に及び、2分後には 20db の損失に至る。これは、頸動脈内に注入された場合とその損失の時間的経過が酷似しており、共に極めて短時間に経過する。

第16図 ダンピング油 0.1ml 椎骨動脈内注入例

ダンピング油 0.1ml の注入では、注入直後は C.M. の低下が殆んど現れないが、2分30秒後より急速に下降し、3分後には損失 15db に至る。その後の回復も又急速であるが、損失過程よりはやゝ緩慢であり、5分後には 5db 以内にまで回復するが、ダンピング油 0.1ml の頸動脈内注入例では変動が少なかった。

第4項 アセチルコリン 椎骨動脈内注入実験： アセチルコリンの椎骨動脈内注入後の C.M. 損失値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば、第9表の如くである。

第9表 アセチルコリン椎骨動脈内注入後の損失値

注入量	2.5mg			3.75mg			5mg (1)			5mg (2)		
動脈系	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1分	6.7	1.1	1.1	4.5	4.4	5.3	9.5	8.1	10.7	5.2	3.6	2.7
3分	2.3	6.7	7.8	7.2	14.1	8.4	12.2	12.1	14.4	14.3	16.6	11.5
5分	2.6	3.6	4.1	16.1	21.1	16.8	19.1	21.2	22.3	7.2	10.2	6.5
20分	/	/	/	2.3	2.3	2.6	/	/	/	3.8	4.2	1.9

即ち、2.5mg の注入では C.M. 損失は比較的軽度で注入3分後には 6～8db に及ぶ損失を見るが、5分後に

は 3～4db にまで回復し、3.75mg の注入では、注入1分後には 5db、3分後には 10db、5分後には 15～20db と急速かつ著明に低下するが、回復過程は緩慢に経過し、漸く20分後に 2～3db の線にまで回復する。ところが、5mg の注入では、C.M. 損失が更に急速かつ著明に現れ、1分後には 10db、3分後には 10～15db と低下し、5分後には 20db を越え、回復を見ないまま死に至る場合と、注入1分後の損失値は 5db 以内に止まるが、3分後には 10～15db に達し、その後は回復過程を辿り、5分後には 10db、20分後には 5db 以内にまで回復する場合とがある。これら 5mg の注入によって回復した場合と回復しない場合の周波数特性を图示すれば、第17図と第18図の如くである。

第17図 アセチルコリン 5mg (25mg/ml) 椎骨動脈内注入例 (1)

第18図 アセチルコリン 5mg (25mg/ml) 椎骨動脈内注入例 (2)

椎骨動脈内注入実験においても、各周波数の C.M. 測定が全く同一時間に行われなかったためと注入後の C.M. 変動が短時間内に消失するため周波数別の特異性を云々することは困難であるが、頸動脈内注入実験の場合と同様、殆んど各周波数別に大差を認め難い。たゞ、アセチルコリン 5mg の注入時には低音及び高音に C.M. 損失の著明な場合がある。又、これら椎骨動脈内注入実験においても、頸動脈内注入実験と同様、注入後の C.M. 変動は動物の全身状態と密接な関係がある。即ち、C.M. 変動は痙攣とそれに伴う呼吸障害と極めて平行的な関係にあ

が、又、注入直後の結紮は、中枢神経系への化学的刺戟を増強すると共に、C.M.をも大きく低下せしむるようである。これは、結紮による薬物の脳内濃度が高まるためと考えられる。又椎骨動脈内注入では、頸動脈内注入に比してC.M.の変動が大きく現れる場合もあるが、頸動脈内注入は総頸動脈内注入であり、椎骨動脈内注入による方が薬物の脳内濃度が高くなるためとも考えられる。

第5章 総括並びに考按

頸動脈並びに椎骨動脈内に注入された上記の薬物は中枢神経系及び内耳において示す薬理学的あるいは生化学的態度を夫々異にするであろう。しかば、これらの薬物が、機能的活性に緊密に結びついているエネルギー代謝に対していかなる態度を示すであろうか？ 先ず、中枢神経系内で示す生化学的態度から述べる。

K 塩、Na 塩：脳細胞と直接しているのは間質液であり、これは毛細管壁によつて血液から分かれた、脳室及び脳の外表面において髄液から分かれたれている。従つて、脳成分は脳の浸されている体液と関係づけて評価されねばならない。拡散性物質の考察に当つては殊にかゝる考慮が必要である。

血流中の Na^+ や Cl^- の変化が髄液に充分反映されるには数時間が必要であり、又、放射性 Na^+ や Cl^- の濃度変化や出現は間質液と髄液とではほぼ平行的に行われることから、髄液と間質液とではその由来は異にするが、髄液の構成は間質液の構成を端的に示すものと見做されている。従つて、血液と髄液又は間質液との平衡成立の緩慢さは、脳組織と毛細管の間に神経膠細胞の突起によつて形成された血液・脳関門が存在するためであると考えられる。しかし脳組織は物質を加えられた場合だけでなく、正常状態でも二三の無機成分の濃縮と排除を絶えず積極的に行つていくことから、血液と脳組織との物質分布の差異をすべてかゝる構造に帰することはできない。即ち、脳細胞そのものによる排除又は同化に依存する点も多いと考えられている。

K^+ の脳組織内濃度は血漿中の 20 倍、髄液中の 40 倍であり、 Na^+ と Cl^- は凡そ 1/3 であるが、かゝる組織塩類の細胞そのものと間質液との分布差は、脳の塩化物が筋肉におけると同様だと仮定すれば、その殆んど全てが細胞外液中に存在していることとなり、Na 塩の細胞内濃度は凡そ 0.02M、これに対して K 塩は 0.14M になると考えられる。かくの如く、脳細胞の突起とこれを浸している間質液との間には大きなイオン濃度の勾配

が維持されている (Harrison⁹⁾, 1947; Manery¹⁰⁾, 1952)。

in vivo の脳に含まれる単純な無機塩類は血液に含まれるものとは非常に異なるが、中枢神経系内で行われている滲透圧的過程については、分離組織を用いた Elliott¹¹⁾, Stern et al¹²⁾, Turner et al¹³⁾, Krebs et al¹⁴⁾, Aebi¹⁵⁾ 及び Rodnight et al¹⁶⁾ 等の研究がある。これらの業績を要約すれば、分離組織と K 塩、Na 塩との関係は組織内の活潑な代謝に依存している。即ち、哺乳類の大脳皮質から作られた新鮮組織切片の K 塩濃度は in vivo の脳と同様ほど 96mM であるが、この切片を重炭酸塩溶液 (K 塩濃度は脳を浸している体液とほぼ同じ 5mM である) に浸し恒温に保つと、 K^+ は切片から液中に移動し、基質が存在しないと O_2 があつても 38°C で 1 時間後には 80~90% の K 塩が組織から失われる。 O_2 とブドウ糖が存在すると、この損失は半減し、又、溶液を O_2 で飽和し、ブドウ糖の他にグルタミン酸を加えると、K 塩の損失は殆んど起らなくなる。脳組織の K^+ 維持にはブドウ糖の代りに乳酸や焦性ブドウ酸を代用することもできるが、いずれにしてもブドウ糖の存在のみならずその代謝が必要である。このことは K 塩の蓄積を阻害する弗化物、ヨード酢酸、2-4-ジニトロフェノールの作用機序からも判明する。即ち、弗化物は ATP の分解を阻害し、ヨード酢酸はリングリセリンアルデヒド以後の反応を抑制し、2-4-ジニトロフェノールは附磷と酸化の解離を起し、いずれもエネルギー生成反応に破綻をきたすからである。従つて、ブドウ糖と K^+ 維持との関係は、解糖により産生されたエネルギーが組織内の K 塩濃度を高める滲透圧的な過程に消費されると考えられる。又、 O_2 、ブドウ糖及びグルタミン酸を含む溶液中に同位元素の K 塩を加えた後、新鮮な組織切片を液内に浸し、同位元素を定量すると媒質液と組織との間で急激な交替が行われ、組織内 K^+ のほぼ 4% が毎分交替するが、K 塩濃度が元に戻した後も依然その値を維持するには解糖が必要である。高濃度の K 塩 (30~50mM) を加えた含ブドウ糖媒質液中の哺乳類大脳皮質についての観察からは、高濃度の K 塩により恐らく組織細胞の脱分極を通じて高められた呼吸と、ブドウ糖の消費が 60 $\mu\text{M/g}$ /時と正常時の 3 倍に達し、乳酸形成が 100 $\mu\text{M/g}$ /時に及ぶ好氣的解糖の増大により産生されたエネルギーが組織と媒質液との間に生じたイオン勾配の破綻の修復に消費されるものと考えられる。これは又、組織の組成に対して磷クレアチンの減少と無機磷酸の増加を伴う。

以上の事実より、K 塩、Na 塩の頸動脈内並びに椎骨動脈内注入により中枢神経系の呼吸及び好氣的解糖の増大を招来するものと考えられる。

CN 化合物：CN 化合物投与による反応は低酸素状態の場合と酷似している。Fazekas et al¹²⁾ によれば、イヌに致死量には至らない量の NaCN (数 mg/kg) を注射してさえ、O₂ の脳動静脈差は一時的に正常の 1/10 にまで低下し、それと同時に脳呼吸も減少する。致死量に近い KCN (20mg/kg) では、O₂ の脳動静脈差は 18 分以上に亘つて正常値の 10% 以下にとどまり、1 時間半を経てもなお 50% に抑制されたまま回復の兆しを示さないが、数 mg/kg の CN 化合物では著明な Hb との結合は起らないので、この量では Hb の O₂ 運搬能は正常に維持されている。これは、既に中毒量で Hb と結合する CO と異なる点である。

一方、脳のチトクローム系は CN 化合物の主要な作用部位として Himwich¹³⁾、Albaum et al¹⁴⁾ 及び Olsen et al¹⁵⁾ 等によつて研究されている。Albaum et al によれば、ダイコクネズミに 0.1μM/g の NaCN を注射すると、一般に呼吸の増大・興奮・運動失調・痙攣等が認められ、痙攣活動終期の脳標品を分析すると還元チトクローム C の酸化が正常に比して約 50% 阻害されており、呼吸阻害に伴つて当然予想されることではあるが、無機磷酸が増え、~P は減少している。又無処置ダイコクネズミの分離組織に CN 化合物の附加実験を行うと、in vivo で観察される程度のチトクローム酸化酵素の阻害 (50%) は 0.02μM によつて惹起されることが判明した。Klein et al¹⁶⁾ のネコを用いた同種の実験では脳電図が同時に観察されている。即ち、NaCN の痙攣閾値下量である 0.4mg/kg を投与すると、数分に亘つて脳電位の変動が認められるが、この際磷酸塩には変化がなく、乳酸形成の増大は附加的である。この場合には恐らく解糖が増大し、正常の脳機能をほぼ充分に維持し得るものと思われる。痙攣量の NaCN は脳電位を大きく変化させ、この変化が種々の持続時間に亘つて進行した後の脳標品を分析すると、隣クレアチンは減少し、(0.8mg/kg では正常の 24% 減、1.2mg/kg では 46% 減)、最も甚しい場合には、正常値の 40% をとどめるに過ぎない。乳酸 (0.8mg/kg では正常値の 290% 増、1.2mg/kg では 195% 増) と無機磷酸 (0.8mg/kg で 36% 増、1.2mg/kg で 57% 増) の値は高い。

これらの変化は規則正しく進行し、脳電位の変動が持続するに従つて増大するが、脳電位が回復すれば、これ

に伴つて正常値に回復してくる。この回復過程は進行過程よりも遙かに緩慢である。即ち、CN 化合物の投与はチトクローム酸化酵素を阻害するため還元 DPN が残り、又、ADP と無機磷酸のエステル化を防ぐが、このいずれも解糖を増大させる要因となる。

以上の事実より、CN 化合物の頸動脈内並びに椎骨動脈内注入は脳呼吸の阻害と嫌氣的解糖の増大を示す。

低酸素状態：脳代謝の中で最も注目に値するものは脳の呼吸である。即ち、脳呼吸が正常値から 20~30% 低下すると中枢神経系の機能が障害されると云う点では大多数の研究者の見解はほぼ一致している。

吸気中の O₂ 含有量が 20% から 10% に減少してもヒトの脳呼吸には認むべき変化は起らない。これは O₂ の脳動静脈差は減少するが、血流が増加するためである Schmidt¹⁷⁾、1950)。Courtice¹⁸⁾ 及び Dumke et al¹⁹⁾ によれば、イヌで O₂ 含有量 7% 以下の空気を呼吸させると、O₂ の脳動静脈差は常に正常のそれに比して著しく低下し、又、ほぼ同程度の O₂ レベルで乳酸形成が増加し、脳電位が著しく変動するのを観察している。

低酸素状態による脳代謝変化の最も端的な場合は死後変化であるが、脳の不安定成分をめぐり協働関係は、死後数秒間に起つてくる変化の中で既に認められる。即ち、Kerr²¹⁾ によれば、不安定磷酸が減少すると共に、無機磷酸と六炭糖磷酸が蓄積する。グリコーゲンとブドウ糖は消失し、六炭糖磷酸と乳酸が形成される。この事実は、脳の固定がたとえ急速に行われたとしても、固定操作の途上、血流が保たれていないと死後変化同様の変化が起ることから、死直後の作用因子は恐らく血行停止であろうと考えられる。かゝる死後変化から、正常の脳成分は、~P を維持しようとするエネルギー産生過程と、これを利用しようとするエネルギー消費過程との平衡状態の結果であると考えられる。正常状態における主要なエネルギー産生はブドウ糖の酸化にあるが、脳の O₂ 保有量はどの瞬間においても 10 秒間の消費に相当する量でしかない。ところで、一度この平衡が破綻すると、ブドウ糖及びグリコーゲンからの嫌氣的乳酸生成と隣クレアチンや ATP からの無機磷酸形成が優位を占めることとなるが、かゝる代謝的变化のうち、どこまでが中枢神経系内における事態の反映であるかを確定することは極めて重要である。Stone²²⁾ 及び Richter et al²³⁾ は、これを検索するために被検動物に筋肉運動を行わせたり、又、測定すべき物質の過剰を血中に注入した後、その脳内含量の測定を行つたが、その結果、こゝで

問題にしている物質の含量には著変のないことが観測された。

一方, Gurdjian et al.²⁰⁾ は、イヌに5~10% O₂ 気中の呼吸をさせ、故意に低酸素状態に陥らせて死後変化に類似の変化を観察しているが、各種成分の変化の程度には興味深いものがある。即ち、乳酸(100~900%増)と無機磷酸(0~125%増)は増加し、クレアチン磷酸(0~60%減)は減少するが(ATPは変化なし)、グリコーゲン(-50~+30%)とブドウ糖は正常値にとどまる。これは、O₂ の供給が遮断されても、血流がなお炭水化物を供給するためと考えられる極めて示唆的な事実である。又、脳 O₂ 供給量の正常値は Fazekas et al.²⁴⁾ の成績では 8ml/100g/分で、脳 O₂ 消費量 3.3 ml/100g/分の 2.3 倍である。脳代謝のエネルギー源としては、主としてブドウ糖が問題となるが、脳中の貯蔵グリコーゲンは約 2gr に過ぎず、専ら脳へ供給される血液中のブドウ糖に依存している。Scheinberg²⁵⁾ の成績では、正常脳のブドウ糖消費量は 6.2mg/100g/分で、脳への供給量の 1/10 を消費するに過ぎない。この供給量と消費量との関係より見て、脳血行障害の実際は脳の低酸素状態として作用することが判る。

以上の事実より、空気及び油の頸動脈内並びに椎骨動脈内注入によつて生ずる脳循環系の攣縮は脳血行障害を惹起するが、この血行障害の脳代謝に及ぼす影響は、低酸素状態としてあり、CN 化合物と同様、脳呼吸の低下と嫌氣的解糖の増大を招来するものと考えられる。

アセチルコリン: Richter et al.²⁶⁾ によれば、脳のアセチルコリン(以下 Ach と略記)量は、幼若ダイコクネズミを液体空気中に入れて、脳が1~4秒で凍結固定されるような方法を用いて分析すると、平均 7mμM/g である。これが、麻酔した動物では 8~10mμM/g に増え、興奮乃至は痙攣時には 3~5mμM/g に減少する。これは恰も、この物質が脳の活動の増加に伴つて消費されることを示すかのようである。

この物質は脳分離組織内では意外にも安定であり、塩類溶液中の組織切片や浮游片はほぼ 10mμM/g の Ach 値を維持する。しかし、これと同量の Ach を附加しても加えられた Ach は急速に分解される。そこで、脳本来の Ach は結合型であると考えられる。

分離組織では Ach が維持されるのみならず、更に合成も行われる。Quastel et al.²⁷⁾, Stedman et al.²⁸⁾ 及び Mann et al.²⁹⁾ によれば、モルモットあるいはダイ

コクネズミの脳皮質切片を O₂ で飽和し、エゼリンを加えた塩類混合液内でブドウ糖を基質として1時間呼吸させると、Ach は初めの 10mμM/g から 50mμM/g にまで増える。脳組織はブドウ糖・マンノース・乳酸・焦性ブドウ酸・グルタミン酸のいずれかを酸化しつつ Ach を合成する。従つて、合成に有効な基質はクレアチン磷酸の維持に役立つ基質と類似している。

合成はかなりの速度で行われるが、正常の脳含量に相当する量が 10~15 分かゝつて合成される点から云えば、*in vitro* の合成は *in vivo* の極端に速い変化に比して遙かに緩慢に進行するわけである。又、高エネルギー物質を消費する結合型の合成が遊離型よりも遙かに急速に増える。切片による Ach の形成は 5×10^{-6} M の Ach 附加によつて阻害されるが、この理由としては、結合型と遊離型とが平衡を維持していること、結合型は実際にはそれを合成する酵素との複合体であることなどが示唆される。以上の事実によつて、Ach の合成、複合体からの遊離及び水解が無傷の中枢神経系や分離組織の機能活性と密接に結びついていることが理解される。

ブドウ糖の代謝と Ach の合成とは間接的な関係にある。即ち、ブドウ糖は解糖を介して高エネルギー物質を産生し、この高エネルギー物質の一つであるアセチル CoA がコリンと共に Ach の直接的な前駆物質となるわけである。Korkes et al.³⁰⁾ によれば、コリン、K⁺、Mg⁺⁺ 及び磷酸イオンを含む反応混合液中では、アセチル CoA 0.3mM 溶液の殆んどがコリンと反応して Ach を形成し、同時に等量の CoA ができるが、その反応式は次の如くである。

上の反応で生じた CoA は再びアセチル化されて、更にコリンをアセチル化するのであろう。脳の Ach 合成率は部位によつて非常に異なるが、1般に 1μM/g/時である。この合成率では、脳組織含量の 8~12mμM/g が形成されるのに 30~50 秒を要するわけで、中枢神経系に適用して著明な効果を惹起する Ach の量(1mμM)は数秒間で形成されることとなる。このように無細胞系における合成は、含細胞系におけるそれに比して遙かに速い。

痙攣後の髄液に Ach が証明されること、Ach の投与によつて痙攣が開始されることなどから、痙攣におけ

る Ach 代謝の二三の面に研究が進められた。Elliott et al³¹⁾, Mc Lennan et al³²⁾, Tower et al³³⁾ 及び Tower³⁴⁾ によれば、癲癇の外科的治療に際して切除されたヒトの脳組織では常に結合型の産生が低い。又、動物の脳皮質にアルミナクリームを適用したり、食餌にメチオニンスルフォキシドを投与したりして痙攣傾向を誘発することができるが、このような組織について検索された結果、その呼吸と好氣的・嫌氣的解糖は正常である。ところが、Ach は同様結合型の形成が低い。これらの事実は、痙攣と Ach の合成態度との間に因果関係の存在することを暗示する。

Bernheim³⁵⁾, Koelle et al³⁶⁾, Augustinsson³⁷⁾ 及び Whittaker³⁸⁾ 等によれば、Ach は脳組織内で急速に分解されるが、この消失は Ach が単純な水解を受けて、コリンと酢酸に分解するために起るものであつて、コリンアセチラーゼ (ChA) に触媒される反応の逆反応ではない。この水解は一群のコリンエステラーゼ (ChE) によつて起り、CoA を必要としない。脳の ChE の活性値は、脳の部位によつて大きく異なり、各種哺乳類の全脳について定量された ChE の平均値は水解される Ach に直して $200 \sim 500 \mu\text{M/g/時}$ である。この活性値からも分るように、ChE の活性は脳で行われる急速な反応過程の一つであるが、その至適活性にはおよそ $3 \times 10^{-3}\text{M}$ の Ach の存在が必要である。in vivo の酵素作用によつて重要なことは、 $3 \times 10^{-3}\text{M}$ 以下の濃度では水解率が基質濃度の減少に伴つて低下することである。 $3 \times 10^{-4}\text{M}$ における水解率は最高率の $5 \sim 10\%$ であり、全脳 Ach 含量の平均値は $10 \mu\text{M/g}$ で、これは 10^{-5}M に相当する。この濃度における ChE の水解率は、基質の至適レベルにおける率の恐らく 1% を下廻るであろう。事実、全脳の Ach 水解の最高率である $2 \sim 5 \mu\text{M/g/時}$ は至適濃度下の $200 \sim 500 \mu\text{M/g/時}$ の 1% に当たる。

Ach 合成に必要なアセチル CoA は、合成される Ach 1 Mol につき 1 Mol の ATP を消費して作られる。哺乳類の脳標品では、 $1 \sim 2 \mu\text{M/混合組織 g/時}$ の率で Ach が形成されるのに対して、 $\sim\text{P}$ の形成は O_2 $60 \sim 150 \mu\text{M/g/時}$ の呼吸率で、 $2 \sim 3 \text{M/o}$ の効率の時には $240 \sim 900 \mu\text{M/g/時}$ の率で行われる。従つて、ChA が絶えず最高率で反応するとしても、Ach 代謝には代謝エネルギーの僅か $0.1 \sim 1\%$ を消費するに過ぎない。ところが、このように査定すると、Ach の水解率とは相応しない。ChE は合成時の $100 \sim 1,000$ 倍の速度で Ach の

水解を触媒し得るからである。しかし乍ら、Ach 代謝によるエネルギー消費率を規定するものは、水解ではなく合成である。ところが、ChA によつて極めて短時間内に合成される程度の量 ($1 \mu\text{M/g}$) の Ach は痙攣活動を惹起し、エネルギー生成及び消費を大幅に増大せしむる原因になり得る。そこで、中枢神経系においても末梢神経系と同様、Ach は細胞の接合部や表面でインパルスの伝達に関与することができるが、伝達における Ach の機能を評価するに当つては結合型から遊離型の活性の Ach が放出される速度と遊離型が消費される速度が極めて重要な問題となる。放出速度は伝達開始の速度を規定し、分解速度は第 2 のインパルスが伝達される前の回復速度を規定するものと考えられる。この放出速度は分離組織では殆んど研究されていないが、急速なものと想定される。分解速度は前述の如く $200 \sim 500 \mu\text{M/g/時}$ で、この速さに達するには Ach が $3 \times 10^{-3}\text{M}$ の濃度に存在することが必要であるが、この濃度は in vivo の脳平均濃度の 300 倍である。従つて、Ach の作用が時間的、部位的に高度に局在し得るためには ChE も又高度に局在していなければならない。事実、脳梁は主に線維から構成されており、シナプス結合は少ないが、ChE 値も低い (Feldberg⁴¹⁾ ⁴²⁾, 1945, 1949; Nachmansohn⁴³⁾, 1946; Nachmansohn et al⁴⁴⁾, 1951; Eccles⁴⁵⁾, 1953)。

以上の諸事実より、Ach の大量が頸動脈並びに椎骨動脈内に注入された時には、Ach がインパルス伝達の因子となつて痙攣を始動するが、この際、脱分極を通じて破綻したイオン勾配を修復するために呼吸及び好氣的解糖の増大を惹起するものと考えられる。

頸動脈並びに椎骨動脈内に注入された薬物が中枢神経系に示す態度は上述の如くであるが、かゝる呼吸と解糖の変動がどのようにして機能的活性に結びついているであろうか？

in vivo ではブドウ糖が通常 $18 \mu\text{M/g/時}$ の割に利用されており、この中、 $3 \mu\text{M/g/時}$ 程度が $6 \mu\text{M/g/時}$ の乳酸に移行しているが、Olsen et al⁴⁶⁾ によれば、この乳酸の形成は O_2 が欠乏したり、脳の活動が亢進すると大幅に増大し、短時間に亘つて $400 \mu\text{M/g/時}$ の高率に達する。Utter et al⁴⁶⁾ によれば、磨碎脳組織の解糖を高率に維持するためには、ブドウ糖以外にも多くの成分を加える必要があるが、六炭糖二磷酸がないと酸が殆んど形成されないで、これはブドウ糖よりも一層直接的な乳酸源であろうと考えられる。しかし、持続的な

解糖にはブドウ糖が必要であり、又、ブドウ糖の分解は二磷酸を通じて進行する。従つて、解糖には ATP の如き附随物質の必要性が理解される。脳抽出液中の解糖酵素系は透析後も残っている。Geiger⁴⁷⁾ 及び Ochoa⁴⁸⁾ は、~~48)~~の透析後の抽出液に無機磷酸塩を加えない時には乳酸は全く産生されないが、この無機磷酸塩が供給されると、解糖に伴つて磷酸塩がエステル化されると云う。このように嫌氣的条件の下で多くの $\sim P$ の形成が見られることは極めて重要なことである。又、この抽出液中にクレアチンを加えると乳酸の形成が増大し、~~48)~~クレアチンが蓄積する。この事実は、ブドウ糖から始動される解糖に際して、~~48)~~磷酸クレアチンが ATP に代り得ることを示す。ブドウ糖が乳酸に移行する各過程での磷酸収支は乳酸と等モルの ATP が ADP と無機磷酸から生成される勘定になるが、Geiger⁴⁷⁾ 及び Ochoa⁴⁸⁾ はこの事実を脳抽出液で観察している。in vivo では、脳とそれ以外の部位との間に磷酸交替が殆んど行われない。又、脳が利用できるアデニンヌクレオチドは約 $4 \mu M/g$ であり、無機磷酸はほぼ $3 \mu M/g$ である。従つて、ヌクレオチドに変化が起らない限り、解糖が $400 \mu M/g/時$ で進行すると、利用できる ADP と無機磷酸はすべてエステル化されるために反応が制限され、~~48)~~グリセリンアルデヒド脱水素酵素、2-~~48)~~磷酸グリセリン酸フォスフォキナーゼ及び~~48)~~磷酸エノール焦性ブドウ酸フォスフォキナーゼの反応物質は全く消失する。

然し乍ら、解糖経路に含まれる酵素系は、 $400 \mu M/g/時$ の速さで乳酸を形成するが、in vivo で酵素系の能力がこのような最高率に発揮されるのは特殊な場合に限られ、正常代謝時には、脳の潜在解糖活性の大部分は活動していないものと考えられる。この解糖率を規定する既知の要因の中で、問題になるのは各解糖過程の反応物質の濃度である。この中には、無機磷酸・ADP・ATP・DPN とその還元型及び各種塩類があるが、この反応物質中、磷酸塩は痙攣活動時や無酸素状態の際に急激に変動する。これは解糖の反応物質ともなり、産生物質ともなっている。従つて、解糖系は全体として無機磷酸値に規定される。この無機磷酸値を規定する過程の中、酸化的附随過程が最も重要である。

Banga et al⁴⁹⁾ はハト脳の透析標品によつて、焦性ブドウ酸の酸化には無機磷酸とアデニンヌクレオチドの存在が重要な関係をもつことを明らかにした。即ち、この系の最大酸化は O_2 $120 \mu M/g/時$ の高率に達するが、このためには、 $50 mM$ の無機磷酸が必要である。この反応

は $1 \sim 10 mM$ の無機磷酸量に対して敏感であり、又、アデニンヌクレオチドでは $1.4 mM$ のアデニール酸、あるいは $0.35 mM$ の ATP が最大活性を与える。

Ochoa⁴⁸⁾ は、脳透析標品に弗化ナトリウムを加えて、ATP の水解を抑え、クレアチン、ブドウ糖又は六炭糖一磷酸を加えて磷酸を捕捉し、新たに生成されたアデニン多磷酸が再び無機磷酸に水解されるのを防ぐようにすると初めて持続的な附随が行われることを観察したが、かくて呼吸と $\sim P$ エステル形成の関係が明らかにされた。

以上、脳の呼吸と解糖について述べてきた点を要約すれば、次の如くである。即ち、in vivo や含細胞脳組織で行われる炭水化物の代謝を考えると、正常条件下の解糖と呼吸は大部分連続的な反応である。脳は利用するブドウ糖の 85% を酸化し、残りの 15% から乳酸を形成するに過ぎない。ところが、解糖と呼吸は交替的に、あるいは平行的に $\sim P$ を産生する。 O_2 欠乏のために呼吸が抑制されると解糖が優勢になり、非常に異つた量の炭水化物が消費されるにも拘らず、この二つの系列が産生し得る磷酸エステルはほぼ等しい量である。即ち、 $120 \mu M/g/時$ の O_2 吸収を示す呼吸は $20 \mu M$ のブドウ糖から $720 \mu M$ の $\sim P$ を生成する。ブドウ糖 $400 \mu M/g/時$ の解糖では $800 \mu M$ の $\sim P$ が生成される。ところが、実際には血液は脳から過剰のブドウ糖や O_2 を搬出するので、解糖系列も酸化系列も共に自らを制限することになるが、この二系列には僅か数秒間で脳のすべての無機磷酸やアデニンヌクレオチドを十分にエステル化する能力がある。事實は脳の O_2 やブドウ糖の利用率は無機磷酸や ADP, AMP を再生する反応に依存しているために制限されている。これらの反応は明瞭に脳の構造維持と機能に結びついていることが知られているが、呼吸や解糖と機能的活性の水準は、主にこの点で結びついている。

従つて呼吸酵素系、解糖酵素系が磷酸と磷酸受容体が必要とすることが脳の構造維持や種々の程度の機能的活性に必要なして、且充分な $\sim P$ を確保するのである。

上に述べてきたような脳における機能的活性と結びついた $\sim P$ の産生並びに消費過程の大要は、脳組織を初め検索し得たすべての動物組織を通じて類似のものであると云う点で研究者の見解が一致している。しからば、脳とその発生学的系統を同じくする内耳の機能維持にも又かゝるエネルギー産生並びに消費過程が結びついていることは容易に想定されるところである。

こゝで續つて本実験を検討してみるに、頸動脈並びに椎骨動脈内注入実験を通じて特異的な共通現象は、実験動物の一般状態、即ち、全身痙攣とこれに伴う呼吸障碍とは C.M. 下降と極めて平行的な関係にあることである。

ところで、Olsen et al.¹¹⁾, Stone et al.¹⁶⁾ 及び Dawson et al.⁵¹⁾ によれば、中枢神経系に由来する痙攣に伴つて脳活動が大幅に増大すると、隣クレアチンとアデノシン多磷酸が消失し、無機磷酸が形成され、又、ブドウ糖とグリコーゲンの消費の下に乳酸が増加するが、かかる変化は痙攣を惹起す原因に対して特徴的と云うよりも、痙攣活動の状態に対して特異的である。又、同時に電気現象を観察した Olsen et al.⁵⁾ は痙攣初期には電気活動が亢進しているため、高エネルギー物質の利用が増大し、組織の貯蔵物質が大部分消失する。この化学的な様相に平行して皮質電位は殆んど消失すると云う。

ところで、無傷の動物では、多くの痙攣剤が大脳皮質運動領域錐体細胞の放電頻度を著明に増加させることは、既に Adrian & Morzzi⁵⁴⁾ によつて観察されている。即ち、錐体細胞は、四肢の静止時には 5~50 インパルス/秒の自発放電を発生しているが、ストリキニン、ペンタメチレンテトラゾール、ピクロトキシン等を作用させると、1,000 インパルス/秒が 10~100 インパルスに相当する短時間出現する。これは、正常には活動を終熄させるように反応する過程が痙攣剤によつて阻害されるからである。即ち、痙攣剤は抑制線維を介して神経細胞に干渉するが (Eccles et al.⁵⁴⁾, 1953), かかる神経細胞の興奮又は抑制インパルスの伝達因子として Ach が作働する。若し、高度に局在化された部位で 0.1 mM/g の Ach が放出され、至適速度で水解されるとすれば、Ach はよく 1,000 インパルス/秒の頻度で発生する興奮を伝達するに足る。この Ach の伝達因子として作用する機構は未だ確認されていないが、Hokin & Hokin⁵⁵⁾ によれば、恐らくリポ蛋白質複合体を解離する作用に関係していると云う。そこで、若しこの複合体がシナプスの細胞表面に存在するとすれば、Ach がこの部位で膜の透過性を高める結果、細胞の脱分極が始動され、K⁺, Na⁺ の移動が起つて、膜電位を逆転させるような方向の活動電位を生ずる。このようにして始動された全身痙攣の持続には、刺激の伝達に當つて結合型から遊離・水解される Ach の合成並びに崩壊せるイオン勾配の修復を反覆せねばならない。

以上の如き多方面に亘る生化学的事実に立脚して、頸

動脈並びに椎骨動脈内注入実験を考察すれば、先づ第一には、既に本章の冒頭に述べた如く、各種の注入薬物に依つて、夫々の示す生化学的態度は異なるが、いずれも ~P エステルの産生を増大し、痙攣活動に必要なして且つ充分なる自由エネルギーを供給するものと考えられる。従つて、先づ痙攣開始後の化学的变化によつて、脳と血液あるいは髄液との物質交換が変動する。即ち、痙攣開始と同時に O₂ とブドウ糖の吸収が増え、脳静脈の無機磷酸及び K 塩が増加し、Ach、磷酸塩、それに恐らくはヌクレオチドと蛋白質も髄液中に増加するが、血中の O₂ とブドウ糖値は低下する。又、この時期には中枢神経系と同時に内耳へ移行した薬物によつて、当然内耳のエネルギー産生も増大するであろう。

次いで、第二のより広汎に及ぶ一群の変化は、痙攣による無統制な筋肉活動の増大に伴つて起る変化である。即ち、痙攣開始と同時に大量の血液が内臓床から筋領域へ移動し、呼吸と解糖によるエネルギーの産生と消費が大幅に増大する。従つて、血中の乳酸と磷酸塩が増え、O₂、ブドウ糖が減少する。そこで、本実験におけるが如く、中枢神経系の全体又は一部が最大の活性を發揮すれば、無機磷酸とアデニン・ヌクレオチドの全脳内含量は数秒間でエステル化され、エネルギー産生過程は崩壊し、痙攣を終熄せしむる。従つて、注入開始後数秒以内に終始するこの段階における内耳は、痙攣開始に伴う筋領域への緊急且つ大量の血液移動によつて起る脳血行制限と更に血中の O₂ とブドウ糖の低下が反映されるため、注入薬物による内耳のエネルギー産生増大は隣クレアチンとグリコーゲンの如き貯蔵物質の動員下に行われるものと推測されるが、内耳は中枢における痙攣活動の如き大幅なエネルギー消費を同時に伴わないため、痙攣初期には増大した皮質電位が痙攣終期には殆んど消失している (Olsen) のに反して、C.M. はなお充分に維持されているものと想定される。従つて、この際中枢におけると同様に内耳にも同時に大幅なエネルギー消費を惹起せしむれば、例えば、注入と同時に強大音負荷を与えて、薬物により過剰に産生されたエネルギーを急速且つ大幅に消費せしむれば、エネルギー産生過程の崩壊に伴う産生・消費過程の平衡破壊による C.M. の急速且つ著明な低下が認められるものと推測されるが、私の実験においてはその実験操作上かかる観察をよくためし得なかつた。今後の研究に俟ちたい所である。又、かかる推測をもつてすれば、C.M. の恒常性が異常条件に対して極めて広範囲に保たれているという一般的事実、即ち、先

山崎の内耳血流量と C.M. の関係とか、あるいは Gu-
likoff の Hb の O_2 飽和度と C.M. との関係も又よ
く理解できる。

従つて、本実験における注入薬物の内耳への直接的影
響はエネルギー産生の増大にとどまり、産生エネルギー
の大幅な消費を伴わないため、C.M. の利得は考えられ
ても、損失は考え難いが、事実はこの内耳への直接的影
響と同時に中枢性影響が反映するため、私の実験におい
ては、これらの影響を解析することは不可能である。そ
こで、この段階における内耳は、そのエネルギー産生・
消費過程の平衡状態を以後の異常条件に対して不安定な
状態におかれる。即ち、内耳の受傷性は高められている
ものと解される。

次に第三の変化は、大脳皮質及び延髄の呼吸中枢刺
戟による呼吸障害に伴つて起る変化である。即ち、注入薬
物の刺激の強度に応じて、痙攣消失後もなお持続する一
過性の呼吸停止を伴うが、この呼吸停止により、内耳への
 O_2 供給も遮断され、遂にはエネルギー産生過程の崩壊
による、消費過程との全面的な平衡破壊をきたす。この
エネルギー産生・消費の平衡が一定閾値を越えると、高
エネルギー物質の産生低下に平行して C.M. は急速且つ
著明に下降するものと考えられる。一方、痙攣活動時に
は脳のエネルギー産生が大幅に増大するにも拘らず、高
エネルギー物質は正常値より遙かに低下する。従つて、
血中の CO_2 値は増加するが、呼吸停止も又、血中 CO_2
の高値を伴う。この高値の CO_2 によつて、血管の拡張
による血流増加と過呼吸が起り、血中の O_2 値が上昇
し、 CO_2 値は低下する。

第四の変化は、痙攣時の自律神経系の刺激を反映する
ものである。即ち、血糖は痙攣開始の1分以内に上昇を
始め、10～20分で最高値に達し、静止時の4.5mM から
7mM に増加する。この血糖値上昇の外に副腎刺激
の徴候として、血圧上昇と既に述べた呼吸の変動が認め
られる。

従つて、一過性呼吸停止の後には内耳血流量は増加
し、而も血中の O_2 とブドウ糖値は上昇するが、この段
階においてはなお C.M. は損失過程にあつて、回復は更
に遅延し、緩慢に経過する。

ところで、Stone et al.⁵⁰⁾ 及び Ruf⁵⁵⁾ によれば、
ペンタメチレン・テトラゾールによつて痙攣を誘発する
と、動脈血は高い O_2 を維持するが、脳静脈血の O_2 と
ブドウ糖とは必ずしも消費し尽されていない。従つて、
脳の呼吸は内在的な代謝率によつて制限され、この過剰

な代謝物質の組織内滲透は抑制され、エネルギー産生基
質として充分利用されない。この事は、動物に O_2 吸入
を行つたり、又はブドウ糖を投与したりしても痙攣は延
長するが、痙攣初期よりも高率で呼吸や解糖を行うこと
ができないという事実からも推測される。従つて、中枢
神経系の全体又はその一部が最大の活性を発揮する短い
活動興奮後の回復過程は活動過程よりも緩慢に進行す
る。例えば、脳隣クレアチンの相当量が僅かの電気刺激
で破壊されるが、その再合成は破壊速度の1/10の速度
でしか行われぬ。グリコーゲンの回復過程は更に緩慢
である (Dawson & Richter)。

内耳も又かゝる生化学的過程を経過するものと推測さ
れる。即ち、痙攣並びに呼吸停止による内耳への基質供
給の制限と O_2 供給の遮断は内耳のエネルギー産生過程
を全面的に崩壊せしめ、すべての無機磷酸と磷酸受容体
を完全にエステル化するが、これらの再生反応速度は内
耳の解糖と呼吸の進行を制限するため、血中に過剰に放
出された代謝物質の内耳組織内滲透は緩慢なる上昇過程
を経過するものと考えられる。かゝる推測が事実ならば
C.M. の回復過程はこの化学的様相と極めて平行的であ
り、この事は又内耳もエネルギー産生・消費過程の動的
平衡の上に、その機能を維持していることを示唆するも
のである。

以上の考察は、すべて無麻酔の動物より得た資料を元
にしているが、私の実験では麻酔下に行つていたので、
麻酔剤のエネルギー代謝に及ぼす影響について触れる必
要がある。麻酔や睡眠を惹起する各種の薬物はいずれも
脳成分に類似の変化を及ぼす。即ち、Stone⁵⁰⁾ によれ
ば、バルビタール酸誘導体によつてハツカネズミに起る
変化ではクレアチン磷酸と ATP は増え、ダイコクネ
ズミでも同様であり (Richter & Dawson)、又、エー
テル (Stone) でも同様である。従つて、麻酔時の変化
は痙攣時の逆であり、脳の呼吸は減少するが、高エネル
ギー物質は蓄積する。つまり、麻酔剤によつて脳の高エ
ネルギー物質の消費が抑制されるためと思われる。

以上の事実より、無麻酔下で本実験を行えば、より少
量あるいはより低濃度の薬物注入によつて同様の変
化をもたらし得るものと考えられる。

第6章 結 語

K 塩・Na 塩、CN 化合物、空気・油、Ach 等の頸
動脈並びに椎骨動脈内注入による C.M. の変動を観察し
て、次の如き結論を得た。

1) 各種薬物の注入による C.M. 変動の様相は、薬物

注入によって惹起された全身痙攣並びに呼吸障碍の様相と極めて平行的に消長する。

2) 各種薬物注入による C.M. 損失は、内耳エネルギー産生・消費過程の動的平衡破壊による。この動的平衡破壊は痙攣並びに呼吸障碍に伴う内耳へのブドウ糖と O₂ の供給制限あるいは遮断によるが、中枢神経系と内耳はこの点で結びついている。

3) 各種薬物の注入により損失した C.M. の回復には崩壊せる内耳エネルギー産生過程の回復を要するが、この回復過程の進行は無機磷酸と磷酸受容体の再生速度によって制限される。内耳エネルギー産生過程と機能活性の水準は主にこの点で結びついている。

（本編の要旨は日本耳鼻咽喉科学会東海地方会第156, 158, 160 回例会で口演した）。

第2編 除脳動物の頸動脈並びに椎骨動脈内注入実験

第1章 緒言

前編において、中枢神経系の生化学的並びに機能的活性の変動が内耳機能の低下をきたし得ることを推論したが、中枢神経系の各々の機能水準は解剖学的単位を調整するというよりはむしろ特殊な機能の統合にあることが神経生理学の最近の発展から解明されてきた。従つて、脳の上位の部分は下位の部分に対して優位を占め、ひとたび上位の部分が除去されると、下位の部分が解弛され、そのために下位の部分の機能がより詳しく分析的に解明できるわけである。

私はこのような点から中枢機構が内耳機能に及ぼす機序を解析する一助として除脳動物に注入実験を行った。

第2章 実験方法

実験動物には 400～500g の正常モルモットを使用し、第1編第2章記載の実験装置及び方法により C.M. の観測・記録を行った。

動物はクロールプロマジンとウレタンの混合麻酔下に、先ず、頭皮に縦切開を加え、頭蓋骨面を露出し、硬膜の損傷を避けながら頭蓋を可及的広く開放する。次に、硬膜に十字切開を入れ、硬膜下に大脳半球あるいは小脳摘出を行ったが、大脳半球は脳梁部で切除し、大脳基底核の損傷を避け、又、小脳摘出に際しては脳静脈洞損傷には極力留意した。この摘出に際しては除脳硬縮と一過性の呼吸停止を伴うことがあるが、多くは暫時にして正常状態に回復する。又、出血は、クロールプロマジン使用のためかあるいは脳血管の収縮性に富むためか比較的少なく、摘出後間もなく止血することが多いが、摘出後の全身状態の不安定なもの、出血の多量なもの、あるいは C.M. 出力の低下したもの等実験条件不良のものはもとより一切割愛し、実験の多くは摘出後15分以内に終了するように努めた。

注入薬物は、脳組織に対して特異的にその生化学的活性を増大すると云われている KCl と、時間的に局在化

していると云われているアセチルコリンを使用した。斯く作用部位の比較的はつきりしている薬物を使用したのも解析を容易にするためである。

なお、本実験においては、いずれも頸動脈並びに椎骨動脈内に薬物を注入後直ちに夫々の動脈を結紮した。

第3章 実験成績

第1節 除脳後の C.M. に及ぼす影響

除脳動物の頸動脈並びに椎骨動脈内薬物注入実験を施行するにあたり、先ず除脳の C.M. に及ぼす影響を観察した。その C.M. 変動値を各周波数の平均値をもつて表示すれば第1表の如くであり、周波数別変動値を示せば第2表の如くである。

第1表 除脳後の C.M. 変動値 (db)

動物番号	1	2	3
5分	0.2	0.1	0.5
15分	0.9	0.7	1.3

第2表 除脳後の周波数別 C.M. 変動値 (db)

周波数 (Hz)	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分	1.3	1.0	0.8	0.3	0.5	0	0	0.3
15分	2.3	1.5	1.3	0.3	0	0.8	1.3	0.8

除脳後の C.M. 変動は極めて少なく、いずれもその損失値は 1～2db 以内であり、時間の経過を追つても、又、周波数別に見ても変動差は極めて少ない。

第2節 頸動脈並びに椎骨動脈内注入後結紮の C.M. に及ぼす影響

頸動脈並びに椎骨動脈内に KCl 及び Ach を注入した後、夫々の動脈を結紮せる場合の成績は既に前編で述べたが、モルモットが夏季に強く、冬季に弱いことは周

知の事実であり、季節による全身状態の変動が C.M. に及ぼす影響を考え、本実験は前編の実験とその実施の季節を異にするので、再度これらの注入実験を行った。その成績を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば、第3表及び第4表に示す通りである。

1Mol-KCl 0.5ml を頸動脈内に注入した場合注入30秒後より低下し始めた C.M. は、2分後には最大損失値に達し、その平均値は約 10db であるが、4分後には殆んど注入前に復元する。椎骨動脈内に注入した場合には、頸動脈内注入の場合と同様、注入30秒後より低下し始め、2分後には損失最大となり、15~20db に達す

第3表 1Mol-KCl 0.5ml の頸動脈並びに椎骨動脈内注入・結紮による C.M. 変動値 (db)

注入部位	頸動脈			椎骨動脈		
動物番号	1	2	3	1	2	3
1分	2.8	3.0	3.0	3.8	5.6	4.1
2~3分	10.1	11.3	8.1	14.3	15.6	17.3
4~5分	2.0	1.3	1.3	5.3	8.7	7.5

第4表 Ach の頸動脈並びに椎骨動脈内注入・結紮による C.M. 変動値 (db)

注入部位	頸動脈			椎骨動脈		
注入量	3.75mg			2.5mg		
動物番号	1	2	3	1	2	3
1分	4.8	5.1	4.9	0.8	1.4	0.9
2~5分	12.4	18.3	11.9	4.3	5.9	5.5
3~5分	1.6	2.8	1.6	1.1	1.3	1.8

るが、回復は遅れて5分後にはまだ 6~8db 損失の線にとどまり、注入前には回復するのに10分間を要する。

Ach 3.75mg を頸動脈内に注入した場合の C.M. は、注入30秒後より下降し始め、3分後には損失最大となり、10~20db に達するが、回復は緩慢に経過し15分を要する。2.5mg 注入の場合には、注入1分後に下降し始め、2分後に最大となり、4~6db に達するが、2分後にはほぼ回復する。Ach 3.75mg を椎骨動脈内に注入した場合の C.M. は、注入1分後に低下し始め、4分後に損失最大となり 15~20db に達するが、回復は緩慢で10分以上を要する。2.5mg 注入の場合には、1分後に下降し始め、2分後には最大となり、その平均損失値は 6db で、その後緩慢な回復経過をとる。

以上の成績は、その変動値及び変動傾向共に前編の実

験成績と大差なく、又除脳による C.M. 値の変動も殆んど認められないので、これらの実験を以下に述べる除脳動物における注入実験の対照とした。

第3節 1Mol-KCl 0.5ml 頸動脈内注入実験

除脳モルモットにおける、1Mol-KCl 0.5ml の頸動脈内注入後の C.M. 変動値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば第5表の如くであり、夫々の周波数別損失値を示せば第6表の通りである。

大脳半球摘出群では、変動が最も少なく30秒後に低下し始めた C.M. は2分後にはほぼ回復し、最大損失値は 8db に及ぶが、一般に損失は 3~5db である。小脳

第5表 除脳後、1Mol-KCl 0.5ml 頸動脈内注入による C.M. 損失値 (db)

	大脳摘出			小脳摘出			大小脳摘出		
動物番号	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1分	3.5	3.3	4.3	3.2	3.5	3.5	3.8	5.8	6.9
2~3分	0.4	0.2	1.3	17.9	20.7	19.0	8.5	12.6	11.0
4~5分	/	/	/	2.1	2.3	2.8	10.2	1.3	2.1

第6表 除脳後、1Mol-KCl 0.5ml 頸動脈内注入による周波数別 C.M. 損失値 (db)

周波数(KC)	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
大脳摘出	1分	1.5	1.8	2.0	4.8	5.0	7.5	5.0
	2分	2.3	1.8	1.5	0.8	0.5	0.8	10.8
小脳摘出	3分	14.8	15.3	17.0	19.0	20.8	21.5	22.3
	5分	1.0	1.8	2.0	1.8	3.3	3.0	3.5
大小脳摘出	2分	13.3	13.8	12.3	10.5	10.3	9.0	8.5
	4分	0.8	0.5	1.0	10.8	0.3	2.0	2.8

摘出群は C.M. 変動が最も大きく、損失は30秒後から始まり、3分後には最大となり 20db を越えるが、5分後にはほぼ回復するも完全には復元せず 2~3db 損失の線にとどまる。大脳半球と小脳とを摘出した群では、対照群と大差なく、1分後に始まり、2分後には損失最大となり 15db に達するが、平均最大損失値は 10db で、4分後にはほぼ回復する。以上の各群とも C.M. の変動は速やかに経過するため、周波数別損失値の差異は論じ難いが、一般に高音域に損失がやや大で、回復もやや不十分な傾向にある。

注入後 C.M. 下降が開始されるまでの時間は、損失

値の大小に拘らず殆んど変りなく 30 秒～1 分であるが、回復過程は損失値の大きい程遅れ、又、損失過程に比して緩慢に経過する。この C.M. 変動経過は、注入によって惹起された痙攣と呼吸障碍の様相に極めて平行的に消長するが、痙攣と呼吸障碍は C.M. 下降に先行して、注入と殆んど同時に現れ、又、これらの回復も C.M. 回復に遙かに先行する。

第4節 1Mol-KCl 0.5ml 椎骨動脈内注入実験

除脳後、1Mol-KCl 0.5ml の椎骨動脈内注入による C.M. 損失値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば第7表の如くであり、夫々の周波数別損失値を示せば第8表の通りである。大脳半球摘出群では、C.M. は注

第7表 除脳後、1Mol-KCl 0.5ml 椎骨動脈内注入による C.M. 損失値 (db)

	大脳摘出			小脳摘出			大・小脳摘出		
動物群	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1分	12.5	17.3	17.3	10.3	1.2	0.6	0.9	0.8	1.0
2~3分	17.3	19.0	17.2	/	/	/	/	/	/
4~5分	/	/	/	10.1	1.2	0.4	0.7	0.7	10.3

第8表 除脳後、1Mol-KCl 0.5ml 椎骨動脈内注入による周波数別 C.M. 損失値 (db)

周波数(KC)		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
大脳抽出	1分	14.3	14.8	15.0	15.5	15.3	17.5	16.0	16.3
	3分	17.0	18.0	17.5	17.8	18.5	21.0	20.5	17.5
小脳抽出	1分	0.5	10.3	0.8	1.3	0.5	0.8	0.3	0.5
	3分	10.3	0	10.5	1.0	1.3	0.8	0.3	1.0
大・小脳抽出	1分	1.8	1.5	1.3	1.0	0.8	0.3	0.8	0
	5分	0.8	0.5	0.8	0.5	0.3	10.3	0	0

入 30 秒後より急速且つ著明に低下し 15～20db に達したまま回復せず、注入開始と殆んど同時に痙攣と呼吸停止とが発現するが、引続いて心搏も停止するに至る。小脳摘出群と大脳半球及び小脳摘出群とは共に C.M. 変動も全身状態の変化も全く認められなかつた。

第5節 アセチルコリン頸動脈内注入実験

Ach 0.3ml (12.5mg/dl) 及び 0.2ml (12.5mg/dl) の頸動脈内注入による C.M. の各周波数の平均損失値と周波数別損失値を一括表示すれば、第9及び第10表の如くである。

第9表 除脳後、Ach 頸動脈内注入による C.M. 損失値 (db)

注入量	3.75mg			2.5mg		
	大脳摘出			小脳摘出		
動物群	1	2	3	1	2	3
1分	3.9	2.7	2.5	8.2	8.3	10.4
2~4分	11.3	9.5	10.1	16.8	14.3	16.3
4~15分	2.4	1.5	2.3	1.3	2.8	0.3

第10表 除脳後、Ach 頸動脈内注入による周波数別 C.M. 損失値 (db)

	周波数(KC)	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
三・五割	大脳摘出	2分	8.5	8.8	9.5	10.3	10.5	11.3	13.5
		4分	2.3	2.3	1.7	1.3	1.5	2.0	1.8
二・五割	小脳摘出	4分	15.0	14.3	15.5	15.5	16.5	18.0	17.0
		9分	2.5	1.8	1.3	1.3	0.8	1.5	1.3
	大・小脳摘出	2分	14.5	14.5	13.3	13.0	13.8	8.0	8.5
		4分	0	0.3	0.5	1.0	1.3	0.8	0

大脳摘出群は対照に比して損失値が少なく、変動経過も短時間内に消長し、注入後1分後に下降し始めた C.M. は2分後には最大となり平均損失値は 10db に及ぶが、4分後にはほぼ回復する。

小脳摘出群では、注入 20 秒後に始まる C.M. 下降は 4～5 分後に最大となり平均損失値は 15db に達するが、回復にはほぼ 10 分を要し、対照に比して損失はやゝ大、変動経過は緩慢に消長する。大脳半球及び小脳摘出群では1分後に下降し始め、2分後に最大となり平均損失値は 10db を越えるが、4分後にはほぼ回復し、対照と類似の損失値及び変動経過を示す。

除脳後の Ach 頸動脈内注入による全身状態と C.M. に及ぼす影響は KCl 頸動脈内注入実験と極めて類似せる様相を示す。

第6節 アセチルコリン椎骨動脈内注入実験

Ach 3.75mg 及び 2.5mg の椎骨動脈内注入による各周波数の平均損失値と周波数別損失値を一括表示すれば第11及び第12表の如くである。

大脳半球摘出群では、注入1分後には未だ C.M. 損失は少なく 3db 以内であるが、1分30秒後より漸次下降し始め、5分後には 20db を越える。この際、注入と同時に痙攣と呼吸停止が発現するが、呼吸は注入4～5

第11表 除脳後、Achの椎骨動脈内注入によるC.M. 損失値 (db)

後入量	3.75mg			2.5mg		
	大脳摘出	小脳摘出	大・小脳摘出	大脳摘出	小脳摘出	大・小脳摘出
動物群	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
1分	0.8 2.0 2.2	3.7 3.8 5.1	7.9 5.8 7.4			
2-4分	11.9 9.7 10.5	13.7 13.8 16.8	19.8 14.0 15.5			
4-6分	24.1 26.0 24.5	17.7 18.3 21.2	22.8 19.8 21.2			

第12表 除脳後、Achの椎骨動脈内注入による周波数別C.M. 損失値 (db)

	周波数(Kc)	0.25 0.5 1.0 1.5 2.0 3.0 4.0 5.0								
		大脳摘出	小脳摘出	大・小脳摘出	大脳摘出	小脳摘出	大・小脳摘出	大脳摘出	小脳摘出	大・小脳摘出
3-5分	3分	9.3 9.5 9.8 10.8 12.3 13.5 15.3 14.5								
	5分	12.3 23.5 24.8 25.0 25.3 24.5 24.8 25.8								
2-5分	3分	10.3 12.8 14.3 13.8 16.5 17.0 17.3 16.3								
	4分	18.0 18.3 18.5 17.5 18.3 20.3 18.5 19.0								
	2分	12.5 13.3 14.5 15.5 15.8 16.0 15.8 16.0								
	3分	20.8 20.5 21.0 22.0 21.8 21.8 21.8 21.3								

分後に一旦再開されても7~10分後には呼吸・心搏共に停止する。

小脳摘出群と大脳半球及び小脳摘出群は共に注入30秒後よりC.M. 下降が始まり、その後漸次損失を加え、前者は5分後には20dbを越え、6~8分後には死亡、後者は2~3分後には20dbを越え、4~6分後に死亡する。

Achの椎骨動脈内注入実験でも、注入と同時に痙攣と呼吸停止が惹起されるが、除脳動物では呼吸の回復を見ずに引続き死亡しているため、夫々のC.M. 損失差は論じ難いが、大・小脳摘出>小脳摘出>大脳摘出の順に損失は急速且つ著明のようである。

第4章 総括並びに考按

本編の実験においても又、動物の全身痙攣並びに呼吸障碍の様相はC.M. 変動の様相と極めて平行的に消失する。従つて、先ずこれら全身痙攣と呼吸障碍発現の生理学的機序を中心に述べる。

Tower⁶⁰⁾は延髄錐体切断後の皮質錐体外路系の皮質下抑制伝導路を追求していた際に、線状体-淡蒼球系は内包よりも遙かに強い抑制作用のあることを発見したが、その後Mettler et al⁶¹⁾はネコとサル尾状核に電極を挿入して刺激すると、この核からは何等の反応も

起らないが、皮質を刺激して誘発させた運動は著明に抑制され、その閾値は内包の神経線維を興奮させる閾値よりも低い。又尾状核を予め電気焼灼しておくこと抑制作用は起らないことを認め、線状体からの皮質運動領への抑制作用に実験的裏付けを与えた。

Dusser de Barenne et al^{62) 63)}は大脳皮質の4野と6野の間の狭い帯状の部位(4s野)にストリキニンを塗ると尾状核に著明な電氣的活動が現れると共に4野の自発的電位が抑制され、又4野と6野にストリキニンを塗つても尾状核には何等の変化も起らず、尾状核を破壊すると4s野からのストリキニンによる抑制が消失することを認め、皮質と線状体との相互作用を明らかにした。この回路は、4s-線状体-淡蒼球-視床-4野で線状体淡蒼球錐体外路系と云われているものであるが、その後この皮質と線状体の機能の相互作用が更に明らかとなつた。即ち、Kennard et al^{64) 65)}によればサルで皮質の大部分を切除しても脳波にはなんらの変化も起らないが、大脳基底核を破壊すると電位変動の様態が恒久的に変化する。又露出した尾状核あるいは被殻から誘導した脳波は皮質を部分切除した場合と全切除した場合とではその波形が全く異り、皮質との連絡が完全に遮断された時にのみ高電位の脳波が現れた。

線状体-淡蒼球系の他の一部は脳幹被蓋部の運動核に接続し、被蓋脊髄路となつて脊髄を下り前角に連絡する。被蓋運動核は網様質中に存在する神経細胞の総称であるが、この網様質の機能は永い間解明されなかつた。しかし、1946年に至つてMagoun & Rhines⁶⁶⁾は延髄下部の腹内側に長く延びている網様質を刺激すると、脊髄反射や除脳硬縮あるいは皮質で誘発された運動を著明に抑制することを発見した。Mc Culloch et al⁶⁷⁾はこの延髄の抑制中枢は大脳皮質の抑制領によつて活動されること、更にNulsen et al⁶⁸⁾は小脳前葉の抑制作用も延髄網様質を介して起ることを発見した。Rhines & Magoun⁶⁶⁾は更に網様質のより外側に、上方は被蓋、中心灰白質及び視床腹部にまで延びている促進路のあることを発見した。この部を刺激すると、下位中枢の反射を促進し、大脳皮質の刺激効果を増強する。即ち、下位脊髄中枢の興奮は前庭脊髄路によつて起るが、外側の網様質脊髄路によつても促進されるわけである。Ward⁶⁹⁾は延髄の抑制中枢に電極を挿入して、正常ではこの抑制中枢を活動させている大脳皮質中枢が機能を停止した時に初めて除脳硬縮の起る過程をNaCNで上位中枢より漸次下位中枢に及ぶ活動抑制の過程を追求め観察し

た。かかる状況では促進中枢が抑制を受けずに始動され、脊髄の伸張反射が亢進し、その結果除脳硬縮が現れるものと考えられる。この延髄網様質は又呼吸中枢の存在する部位でもある。Pitts et al⁷⁰⁾ は延髄呼吸中枢の位置を確定したが、それによると、吸息中枢はオリブ核の直上で腹側網様質の中に比較的限局して存在していることが解つた。この部位を電氣的に刺激すると、周期的な呼吸運動が停止して、胸廓や横隔膜は最大吸息の状態となり、刺激が長期に亘ると動物は死亡する。呼吸中枢は網様質の中で吸息中枢のやゝ頭方背面にあり、この部位を刺激すると呼吸運動が起るが、吸息中枢を刺激して起った吸息運動に比してその程度は弱い。しかし、胸廓も横隔膜も共に呼吸的な運動を起し、場合によつては最大呼息位をとるが、更に刺激を続けると次第に現れてくる吸息運動によつて動物は死を免れる。呼吸は又延髄よりも更に高位の中枢からも影響を受けている。視床下部を刺激すると呼吸は抑制されるが、Mago-un⁷¹⁾ は大脳皮質を切除して数週間を経過したもので視床下部を刺激すると、その抑制作用が減弱するのを観察している。この事実は正常呼吸が視床下部を通過する大脳皮質から出る線維の影響を受けていることを示唆する。そこで呼吸は意識の鮮明度に支配され得る。即ち、睡眠時あるいは意識障害時には延髄呼吸中枢の緊張が低下し易く、無呼吸に移行し易い。

以上の如き全身痙攣並びに呼吸障碍の発現機序の上に立つて、KCl 頸動脈内注入実験を考察するに当り問題となるのは内頸動脈の支配領域であるが、尾状核頭は前大脳動脈、尾状核尾と被殻は中大脳動脈、淡蒼球は中及び後大脳動脈支配である。従つて、頸動脈内に注入された KCl は下面と後面の一部を除く大脳皮質の大部分と線状体、淡蒼球の大部分に移行して、小脳及び脳幹への移行は比較的少ないものと考えられる。従つて頸動脈より脳内へ移行した化学的刺激によつて惹起された興奮は皮質脊髄路を経て直接に、あるいは皮質錐体外路系より延髄促進路を経て下位脊髄中枢に入り痙攣を惹起するが、前者には皮質抑制領からの直接的抑制が、後者には線状体—淡蒼球と小脳前葉からの抑制が加わる。この際、大脳半球を切除すれば、錐体路系の興奮伝達は遮断され、この皮質中枢除去により延髄促進中枢は線状体—淡蒼球系の興奮を受けて活動亢進し、痙攣を惹起することとなるが、小脳からの抑制は免れない。これに小脳除去を加えると、小脳からの抑制を受けず痙攣は更に増強される。又、小脳のみを除去した場合は、錐体路系・錐

体外路系を経て皮質興奮は伝達され、而も小脳前葉からの抑制を受けないため痙攣は最強となる。従つて、これらの場合の痙攣程度は、小脳除去>無傷＝大脳半球・小脳除去>大脳半球除去となるものと考えられる。一方、延髄促進中枢に又吸息中枢の存在部位と一致しているため、このような機序によつて発現する痙攣はその経過において延髄吸息中枢をも刺激して呼吸停止を伴うものと推定されるので、痙攣程度と呼吸障碍の程度とは平行する様相は理解できる。この全身痙攣並びに呼吸障碍と C.M. 下降の様相とが平行することは、除脳動物の頸動脈内 KCl 注入に際しての C.M. 下降の支配因子が痙攣あるいは呼吸障碍に伴伴するものと想定される。

次に、椎骨動脈内へ注入された薬物の多くはその支配領域から見て当然小脳及び脳幹へ移行し、大部分の大脳皮質と線状体、淡蒼球及び内包への移行は少ないものと考えられ、而もこの際の C.M. 下降も痙攣並びに呼吸障碍の様相と平行的である。従つて、ここで先ず取り上げなければならない問題は、小脳と全身痙攣発現機序との関係である。

小脳の機能については相対立した二つの考え方があつた。即ちその一つは、小脳には小さい筋群に關係するはつきりした局在が存在するという考え方 (Bolk) で、この仮説は現在なお支持されている。他の考え方は、小脳は特殊な機能を統御するものであつて、小脳の個々の部分がそれに対応する個々の筋を統御するのではない、という。ところが、小脳の系統発生学や胎生学的な機構に關する研究は小脳の機能の一元的概念を支持する方に傾いてはいるが、それにも拘らず、解剖学的局在とは異なる一種の機能的局在のあることが明らかとなつた。即ち、比較解剖学的研究によると、前葉は求心性の脊髄小脳路や遠心性の赤核脊髄路によつて姿勢の機序を統御し、又片葉小節葉は前庭迷路の機序を統御し、虫部錐体は確かに視覚機構とある關係をもつており、更に新小脳は隨意運動の統合作用に關与していることが明らかとなつた。

かくて前葉は高度に分化した機能局在をもつ明確な機能的単位であることが漸次解明された。既に Sherrington は前葉を刺激すると除脳硬縮を抑制することを見出しているが、Bremer は小脳の抑制作用を再発見し、抑制を起す部位は脊髄小脳路の線維の終止する部位であることを指摘した。Connor⁷²⁾ によれば、小脳の前葉を完全に除去すると、動物は小脳全体を切除した場合よりも更に著明な後弓反張となり、陽性支持反応を著

ても現わすが、随意運動の際に振顫が現れず、又平衡機能の害されないことは極めて重要な事実である。Snider et al⁷⁴⁾ はネコの四肢を刺戟すると、前葉に非常によく限局した反応が現れることを見出し、前葉に機能局在のあることを初めてはつきりと証明したが、Adrian⁷⁵⁾ はサルの大脳運動領を刺戟して、又 Soriano 及び Fulton⁷⁶⁾ は中心前運動皮質と小脳の種々の部位を除去する実験を行つて同様なことを証明している。更にははつきりした証明は Nulsen et al⁶⁸⁾ によつて行われたもので、4野の限局した焦点の刺戟によつてある筋に起した収縮が小脳前葉の唯一つだけの焦点の刺戟によつて抑制されることを見出し、個々の筋群に対する抑制焦点を明らかにしたが、更にこれらの研究によつて明らかになったことは、刺戟頻度が高い時には大脳皮質で誘起された収縮は抑制されずにむしろ促進される。即ち同一焦点でも刺戟頻度によつてあるいは抑制されあるいは促進されるわけで、抑制点も促進点と同一部位にあることになる。そこで Nulsen⁶⁸⁾ は、これら促進と抑制が同一伝導路の刺戟頻度によつて起るものか、あるいは二つの異なる経路があるのかという疑問に対して次の如く結論した。即ち、歯状核は元来前葉からの抑制効果を伝達するもので、室頂核は促進効果を伝達するものである。更に彼等はこれらの効果を脳幹の中まで追求したところ、促進作用も抑制作用も延髄網様質を介して伝達され、抑制効果は網様質の抑制領に、又促進効果は網様質促進領に至ることが解明された。

以上の諸事実より、椎骨動脈より注入された過剰な化学的刺戟は骨格筋緊張促進効果を一部は直接延髄經由で、又一部は小脳前葉室頂核から延髄網様質促進領經由で下位脊髄中枢に伝達し、痙攣を惹起するものと考えられる。この際、大脳を除去すれば、皮質抑制領からの抑制が解発されるため痙攣は更に増強されるわけである。小脳除去の場合は、注入薬物の移行は殆んど脳幹に限られるので、KCl の脳幹への影響が問題となるが、脳内へ移行した KCl は K- 効果と云われる生化学的活性の増大を惹起するものと考えられ、この K- 効果は脳組織、而も皮質だけに独自のものである。従つて、大脳及び小脳に対して効果的な注入量でも脳幹への影響が少ないことは当然考えられ得る。小脳除去、大脳半球小脳除去の際に、椎骨動脈内へ注入された KCl により痙攣の発現しないのもかゝる理由によるものと推測される。又、椎骨動脈内注入に際しての興奮伝達も脊髄促進領を介するので、同時に吸気中枢を刺戟して痙攣に伴う呼吸

停止を起すものと推定される。従つて、除脳動物の椎骨動脈内 KCl 注入による C.M. 下降が全身痙攣並びに呼吸障碍の様相と平行的であるという事実から、痙攣あるいは呼吸障碍が C.M. 下降の直接的因子を含むものと想定される。

次に、除脳動物の頸動脈内へアセチルコリン (Ach と略) を注入した場合は、KCl の場合と同様な生理学的機序によつて全身痙攣並びに呼吸障害を伴う。従つて、この場合の C.M. 変動は頸動脈内へ KCl を注入した場合と全く類似の傾向を示す。

所で興奮伝達の際、Ach が機能的に作動するためには恐らくは作用点の 1~2μ 以内に、従つて細胞周囲の線維終末に Ach が局在しているものと考えられるが、この Ach の作用が時間的、部位的に局在し得るためには ChE も又作用点から 1μ 又はそれ以内に存在していなければならないわけである。従つて、Ach と ChE は共に白質よりも灰白質に、神経線維よりも神経節とか核に高度に局在しているが、この局在は脳灰白質に特有というわけではなく、K- 効果の脳皮質に独自であるとは異なる。Ach を椎骨動脈内に注入した場合、除脳動物では注入と同時に呼吸停止をきたし、引続き死亡している。従つてこの場合、下降した C.M. の回復は見られず、椎骨動脈内 KCl 注入の場合とは極端にその様相を異にする。これは注入により脳幹部へ移行した Ach が直接延髄呼吸中枢を刺戟し、更に高位中枢である橋、視床にも影響が及ぶため呼吸障碍が大となるが、除脳動物では、脳摘出により大脳あるいは小脳の支配血管の収縮による Ach の脳幹への移行が相対的に増加するためか、あるいは高位呼吸中枢の存在する大脳皮質の除去による延髄呼吸中枢の緊張低下が前駆しているため、ChE 不活性化による呼吸中枢の不可逆的変化を惹起するものと考えられる。ところが、Ach の頸動脈内注入では、延髄、橋、視床への移行が比較的少ないためと、又脳内部位による ChE 局在化により呼吸中枢への刺戟も可逆的なものであらうと考えられる。即ち、Feldberg et al⁷⁷⁾ 及び Burgen et al⁷⁸⁾ によれば、脳の ChE の活性値は部位によつて大きく異り、水解される Ach に直して大脳皮質が 60~100、小脳皮質が 460、視床が 270~310 μM/g/時であるのに対して、尾状核には極端に局在化しており 1,900 μM/g/時に及ぶ。従つて、椎骨動脈内注入では Ach の不活性化を起す程度の注入量でも、頸動脈内注入では尾状核では至適速度以下で充分に水解され得る。従つて、KCl 注入の場合と異なり、Ach の

注入では除脳効果が椎骨動脈内注入の場合に著明となる。

以上の如くにして発現した痙攣あるいは呼吸障害と内耳へ直接移入した薬物とが C.M. 変動に及ぼす機序については前編で述べた通りである。

第5章 結 語

除脳モルモットの頸動脈並びに椎骨動脈内に KCl 及び Ach を注入して、C.M. の変動を観察し、次の結果を得た。

1) KCl 及び Ach の頸動脈内注入による C.M. の損失傾向は類似しており、夫々の損失値は、大脳摘出>対照>大・小脳摘出>小脳摘出の順に大きい。

2) KCl の椎骨動脈内注入による C.M. 損失値は、大脳摘出>対照>大・小脳摘出=小脳摘出=0の順に大きい。

3) Ach の椎骨動脈内注入による C.M. 損失値は、死亡=大・小脳摘出>小脳摘出>大脳摘出>対照の順に大きい。

4) 除脳後の頸動脈並びに椎骨動脈内注入による C.M. の変動様相は、KCl 及び Ach の部位的に局在させる作用によつて惹起された全身痙攣及び呼吸障害の様相と極めて平行的に消長する。

（本編の要旨は、日本耳鼻咽喉科学会東海地方会第161, 162回例会で口演した）。

第3編 大脳皮質電気刺激実験

第1章 緒 言

前編までにおいて流血中に注入した各種薬物による C.M. の変動を追求したのであるが、その変動の機序を解明するためには多くの実験を要する。そこで本編においては C.M. に対する中枢性機序の一部を解明せんとして次の如き実験を行った。

第2章 実験方法

実験動物には 400～500g の正常モルモットを使用し、第1編第2章記載の装置と方法によつて C.M. を観測・記録した。がこの際、麻酔は 10% ウレタン水溶液の 3～5ml を腹腔内に注射するにとどめた。理由は、実験遂行に支障をきたさない程度で、可及的少量を使用し、麻酔による大脳皮質の刺激効果の抑制をできるだけ少なくするためである。

まず動物を腹位に固定し、頭部に十字切開を加えて頭蓋を露出し、刺激適用部位に相当する頭蓋に開孔し、硬膜を切開して皮質を露出する。次いで動物を背位に直し、蝸牛を露出、C.M. 誘導電極をその第3回転骨壁に装着、頸筋内の不閃電極を接地せしめた。次に極間間隔 1mm、直径 0.1mm の双極電導子を約 1mm 皮質内に挿入して、これを頭蓋に固定した。

大脳皮質刺激には、上記双極電導子を Raymond の感應コイルの二次側に、一次側には 6V の乾電池を接続し、12cm のコイル間で 60 秒間通電した。

刺激部位は、ヒトやどんな哺乳動物の脳でも完全な分類図は未だできていないので、記載の都合上、一応 Brodmann が主な領野につけた数字による名前を用い、前頭葉の 4, 6, 12 及び 13 野、頭頂葉の 5+7 野、側頭葉

の 20 及び 22 野と後頭葉の 17 野である。

この際、刺激用電導子の皮質内挿入後の測定値を正常値とした。その理由は、頭蓋開放、硬膜切開による髄液流出、更に、電導子挿入による皮質損傷等が C.M. に及ぼす影響は極めて少ないとは云え、これらによる C.M. 変動が皮質刺激による変動に加わることを避けるためであり、更に大きな理由は実験操作を容易にするためである。

第3章 実験成績

第1節 前頭葉皮質刺激実験

前頭葉各領野の電気刺激による C.M. 変動値を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば第1表及び第2表の如くである。

第1表 左側前頭葉各領野刺激後の
右側 C.M. 変動値 (db)

刺激部位	4 野			6 野			12 野			13 野		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
刺激後	5分	-21	-21	-15	-12	-14	-15	-40	-28	-37	-125	-113
	10分	—	—	—	-28	-13	-19	-23	-26	-29	-183	-165
	15分	0	-26	-24	-12	-19	-49	-10	-21	-20	-174	-179

第2表 左側前頭葉各領野刺激後の
左側 C.M. 変動値 (db)

刺激部位	4 野			6 野			12 野			13 野		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
刺激後	5分	-25	-31	-22	-17	-28	-35	-35	-38	-43	-162	-118
	10分	—	—	—	-60	-87	-21	-58	-58	-50	-173	-179
	15分	-19	-27	-17	-31	-45	-123	-28	-38	-35	-148	-148

第1表は C.M. 測定側の反対側を刺戟した場合であり、第2表は C.M. 測定側と同側を刺戟した場合である。即ち、C.M. を刺戟側で測定しても、刺戟の反対側で測定してもその変動値と、その変動傾向には大差がない。

而して、皮質刺戟の反対側及び同側で測定した夫々の各周波数における平均変動値を表示すれば、第3表より第6表に示す通りである。即ち、4野刺戟（表3）では最大損失値は 5db に及ぶが、全般に損失値は極めて少なく 0~3db である。6野刺戟（表4）では最大損失値は 4,000c/s で 15db に達するが、全般には 6~7db の損失を示し、回復後は各周波数間の損失値に大差を認めない。

12野刺戟（表5）では最大損失値は 7db で、損失は

第3表 左側4野刺戟後の周波数別変動値 (db)

周波数(KC)		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分	封側	+0.3	0	+0.8	0	2.8	1.5	1.6	1.5
	同側	1.3	1.0	0.5	1.5	2.5	5.8	3.5	3.0
15分	封側	0	0	+0.3	+0.5	1.8	0.3	0	0.5
	同側	1.8	0.5	0.5	1.5	2.5	1.5	1.0	2.8

第4表 左側6野刺戟後の周波数別損失値 (db)

周波数(KC)		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分	封側	7.0	6.5	4.5	6.8	7.5	9.5	13.3	4.5
	同側	2.5	3.0	3.3	3.3	4.0	14.3	17.0	10.3
10分	封側	6.3	5.5	4.3	4.5	4.0	7.5	12.5	5.8
	同側	2.5	3.8	4.0	3.8	3.3	10.8	12.0	7.3
15分	封側	3.3	2.8	1.5	2.3	1.8	2.3	4.0	2.5
	同側	2.3	3.0	1.8	2.3	0.8	2.3	1.8	2.3

第5表 12野刺戟後の周波数別損失値 (db)

周波数(KC)		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分	封側	2.5	3.0	3.5	1.5	1.8	4.5	5.0	5.5
	同側	3.0	2.8	4.5	4.3	4.8	3.5	4.3	4.8
10分	封側	1.3	1.0	0.8	0.3	0.8	0	1.0	3.3
	同側	6.5	6.0	4.5	5.0	4.5	4.3	7.0	6.3
15分	封側	+0.3	+0.3	+0.5	0.3	+0.5	0	1.8	3.5
	同側	2.0	2.3	2.0	1.8	1.5	1.8	5.0	5.3

全般に軽度で 5db 前後であるが、高音域に回復がやゝ不十分な傾向が認められる。

以上、4、6 及び 12 野刺戟では、刺戟後の C.M. 変動はいずれも可逆的であるが、最も大きい損失値の認められる 6 野刺戟では正常値への完全なる復元は認められず、2~3db 損失の線にとどまるが、13 野刺戟（表6）では、刺戟後 C.M. 損失は急速且つ著明で、回復の認められないまま経過し、その損失値は 15~20db である。

第6表 13野刺戟後の周波数別損失値 (db)

周波数(KC)		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分	封側	12.8	13.5	13.8	13.5	12.5	13.0	12.3	10.3
	同側	12.5	12.3	12.0	12.8	13.3	15.0	14.0	13.8
10分	封側	13.3	15.5	16.0	16.5	16.0	19.5	17.3	18.0
	同側	13.0	14.3	14.5	14.0	13.3	15.0	14.5	17.8
15分	封側	17.5	18.8	17.8	18.0	18.5	19.0	18.3	19.3
	同側	16.5	19.8	15.3	14.8	14.5	16.8	18.0	18.5

以上の如く、前頭葉刺戟が C.M. に及ぼす影響は各刺戟領野によつて異なるが、又、動物の全身状態に及ぼす影響も異なる。即ち、全身痙攣は皮質運動領野である 4 野と 6 野は勿論、13 野刺戟においても認められ、更に、6 野と 13 野の刺戟に際しては痙攣に継起する呼吸の停止あるいは抑制を伴い、殊に 13 野刺戟においては著明且つ決定的である。痙攣及び呼吸障害は一般に刺戟開始 30 秒前後より起り、痙攣は刺戟中断と殆んど同時に消失するが、呼吸障害は刺戟中断後も持続し、6 野の刺戟に際しては痙攣消失後数秒間呼吸停止が持続し、その後過呼吸状態を経て 5 分以内に（多くは 2~3 分後には）正常呼吸に移行するが、13 野の刺戟に際しては痙攣消失後数秒間に亘つて停止した呼吸は、その後殆んど過呼吸状態を経ずに頻数・微弱となり、漸次その数を減じて回復の兆しを示さないまま多くは数時間後に死亡する。このように 6 野と 13 野刺戟後に発現する呼吸障害の経過と C.M. 変動の経過が平行的である点と、更に皮質刺戟の反対側で測定しても、同側で測定しても、C.M. の変動値と変動傾向に大差が認められない点から推測すれば、大脳皮質の電気刺戟が呼吸障害、即ち、O₂ 欠乏として内耳に反映され、C.M. に影響を及ぼし得る可能性は否定できない。

第2節 頭頂葉皮質刺戟実験

頭頂葉では、5+7野の刺戟実験を行つたが、その成績を各周波数の平均値をもつて表示すれば第7表の如くであり、皮質刺戟の反対側及び同側で測定した各周波数における平均損失値を表示すれば第8表に示す通りである。即ち、5+7野の刺戟では、刺戟反対値の C.M. 損失が一般に大きい、いずれも可逆的である。たゞ、4,000c/s における回復が不充分である。この5+7野刺戟に際しては、4, 6 及び 13野刺戟の場合と同様全身痙攣を伴うが、刺戟中断と殆んど同時に消失し、その後は6野と13野刺戟に際して認められたような呼吸障害は認めない。

第7表 左側5+7野刺戟後の C.M. 損失値 (db)

動物番号		刺戟対側			刺戟同側		
		1	2	3	1	2	3
刺戟後	5分	2.8	1.3	1.2	8.2	7.3	8.3
	10分	2.2	8.4	4.6	8.9	11.8	10.5
	15分	2.4	6.1	1.3	2.8	9.1	1.3

第8表 左側5+7野刺戟後の周波数別損失値 (db)

周波数(KC)		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分	対側	10.5	14.0	14.8	14.5	14.8	14.3	17.5	16.5
	同側	6.0	7.5	8.3	7.8	8.3	8.8	8.0	8.0
10分	対側	1.5	1.8	3.0	4.0	5.3	6.8	10.3	3.5
	同側	8.3	8.5	8.0	7.0	7.3	10.3	11.0	15.0
15分	対側	1.8	2.0	1.5	1.8	2.5	4.8	11.0	2.8
	同側	3.8	3.5	3.3	3.8	4.0	6.5	15.5	6.0

第3節 側頭葉皮質刺戟実験

側頭葉では、20野と22野の刺戟実験を行つたが、その成績を各周波数の平均値をもつて一括表示すれば第9表の如くであり、皮質刺戟の反対側及び同側で測定した夫々の各周波数における平均変動値を表示すれば第10表と第11表に示す通りである。

即ち、20野の刺戟では殆んど変動が認められないが、22野の刺戟では一般に6~8dbの C.M. 損失を示し、可逆的に経過するが、高音域の回復は遅延する傾向にある。又、皮質刺戟の対側に C.M. 損失や大である。22野の刺戟に際しては、皮質運動領刺戟の場合と同様、痙攣が惹起されるが痙攣消失後に持続する呼吸障害は認め

第9表 左側20野及び22野刺戟後の C.M. 変動値 (db)

刺戟部位	動物番号	20野			22野			20野			22野		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
刺戟後	5分	+0.7	-0.8	-1.9	-8.2	-8.3	-8.3	-3.1	+2.8	-5.1	-6.9	-4.8	-5.9
	10分	-0.4	-0.3	-2.8	-5.1	-4.0	-2.7	-2.5	-12.5	-9.2	-8.5	-4.4	-2.3
	15分	+1.4	-1.6	-0.2	-4.0	-4.0	-2.7	-0.1	+1.8	-2.8	-1.5	-2.2	-6.1

第10表 左側20野刺戟後の周波数別変動値 (db)

周波数(KC)		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分	対側	+1.3	+0.5	0	1.0	1.5	1.0	1.3	3.0
	同側	0.5	2.0	1.8	0.5	0.8	1.0	0.3	2.3
10分	対側	0.8	0.8	0.3	0.8	1.3	1.3	1.5	4.0
	同側	2.5	1.8	2.0	0.8	1.3	0	0.5	1.5
15分	対側	+0.8	0.5	+0.3	0.5	1.3	1.5	1.0	+0.3
	同側	0.5	+0.8	0.5	0.3	0.5	0.3	0	0.8

第11表 左側22野刺戟後の周波数別損失値 (db)

周波数(KC)		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分	対側	7.8	8.8	8.5	7.3	9.0	9.5	7.3	7.8
	同側	5.5	6.8	6.5	6.0	5.5	6.8	7.5	5.0
10分	対側	8.5	7.3	6.5	3.8	2.0	1.8	1.3	0.3
	同側	2.3	2.5	3.3	2.8	3.3	7.8	8.0	5.5
15分	対側	3.8	4.8	5.5	4.3	3.3	2.8	3.3	2.0
	同側	1.0	0.8	2.0	1.0	1.8	1.5	1.8	+0.3

られない。

第4節 後頭葉皮質刺戟実験

後頭葉では、視覚領である17野の刺戟実験を行つた。その成績を各周波数の平均値をもつて表示すれば第12表の如くであり、皮質刺戟の反対側及び同側で測定した夫々の各周波数における平均損失を示せば第13表の通りである。

第12表 左側17野刺戟後の C.M. 損失値 (db)

動物番号		刺戟対側			刺戟同側		
		1	2	3	1	2	3
刺戟後	5分	2.8	0.5	2.2	2.0	2.5	1.6
	15分	1.7	1.3	1.3	0.3	0.8	0.2

第13表 左側 17 野刺激後の周波数別損失値 (db)

周波数(KC)	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
5分 対側	0.5	0.5	1.3	1.0	2.0	4.5	3.0	1.5
同側	0.8	0	0.3	0.8	0.5	0	0.8	0.3
15分 対側	2.3	1.3	3.5	2.8	4.3	0.5	0.3	0.8
同側	2.0	1.5	2.5	2.8	1.3	1.5	1.8	2.0

即ち、C.M. 損失は皮質刺激の対側、同側を問わず、又、各周波数別にも大差なく、5db を越えない。17 野刺激では、前節で述べた聴覚傾である 20 野刺激の際と同様、痙攣とか呼吸障碍の如き全身状態の著変を認めないが、側頭葉の 22 野と頭頂葉の 5+7 野の刺激では痙攣が発現すると共に C.M. にもかなりの変動が認められることは、痙攣と C.M. との間になんらかの因果関係の存在することを暗示する。

第4章 総括並びに考按

生体が機能的活性を維持するためには、血行によつて供給される基質の不断の代謝が必要であることは論を俟たない。

ところで、Gibbs et al⁷⁹⁾ によれば、各種物質の脳動脈差は水・総塩基・無機磷酸・蛋白質の如き血液成分には変化がないが、O₂ 含有量は 6.7ml% の低下を示し、これに伴う CO₂ の変化は 6.6ml% である。即ち、正常脳の呼吸商は殆んど 1 に等しいことになる。従つて、血液成分中脳内で酸化される主要物質がブドウ糖であることは容易に想定されるが、Fazekas et al²⁴⁾ によれば、脳 O₂ 消費量は供給量の 1/2.3 であるのに対し、脳ブドウ糖消費量は供給量の 1/10 に過ぎない (Scheinberg et al²⁵⁾)。この供給量と消費量の関係より見て、脳血行制限は脳 O₂ 欠乏として作用することが窺える。かかる事実から内耳を類推し得るならば、その機能的活性を維持するに必須な物質はブドウ糖と O₂ であり、この機能維持を左右する一義的因子は O₂、換言すれば内耳血行であると考えられる。他方、この内耳機能に対する O₂ あるいは血行の重要性については、既に Bornscheim et al⁸⁰⁾、Wever et al⁸¹⁾、Gisselson⁸²⁾、豊島⁸³⁾、安達⁸⁴⁾、Tonndorf et al⁸⁵⁾、丸山⁸⁶⁾、Fernandez⁸⁶⁾、小西等⁸⁷⁾、Gulick⁸⁷⁾、等多くの先人が C.M. を示標として強調しており、又、Lawrence & Wever⁸⁸⁾ は O₂ 欠乏により、Kimura⁸⁹⁾ は inferior cochlear vein とその副血行路の障碍により、いずれも内耳に組織学的異常所見を確認している。

従つて、大脳皮質と内耳機能との関連を論ずるには、先ず、大脳皮質が内耳血行を機制し得るや否や、機制し得るとすれば、いかなる機序によつて、どのように機制するかについて論ずべきであろうが、物質代謝に結びついた内耳機能を理解するには、発生学的系統を同じくする中枢神経系の機能活性に緊密に結びついたエネルギー代謝系の諸知見から有力な手がかりが得られるものと考え、電気刺激に対する脳組織の生化学的態度の検討から考按を進めてみよう。

脳組織については、従来金魚やカエルを用いて各種の研究が行われてきた。即ち、Libet et al⁹⁰⁾ はカエルの脳を注意深く分離すると、その嗅球は in vivo のそれに類似の律動的な放電を、短時間ではあるが、維持し、更に、この放電のパターンが電気刺激に応じて変化すると共に、呼吸にも変動の及ぶことを観察している。しかし Burns^{91) 92)} によれば、哺乳類の脳では、これを摘出すれば、たとえ組織学的な変化は起つていなくとも、既に、その活動電位は全く消失しているという。この事実から哺乳類の脳は血行による一層多くの、一層持続的な物質交換を必要とするものと考えられる。従つて、分離脳組織では、もとより in vivo の皮質電図に相当する自発放電は認められないが、電気刺激を加えると、それに応じて、脳組織細胞の静膜電位が変動する。

そこで、in vivo で刺激に応ずる電気的活性と代謝系の変化との相互関係を分析的に検索することは極めて困難であるので、in vitro でこれらの実験を行いながら、生体内での機能と代謝との関係を類推しようという試みが Mc Ilwain et al^{93) 94)} によつて企図されたのも当然と云わねばならない。

分離脳組織の呼吸は、たとえ附加基質が無くとも起り、CO₂ も又明らかに内在基質から放出されるが、かかる内在呼吸は時間の経過と共に著しく低下し、37°C で反応 1 時間後には初めの値のほぼ 1/3 となる。ブドウ糖はこの低下をよく防ぐが、更にブドウ糖を実験の当初より加えて置けば、数時間に亘つて遙かに高く、又安定した呼吸率が得られる。Mc Ilwain⁹⁵⁾ によれば、磷酸塩溶液中のモルモット大脳皮質の呼吸率はブドウ糖濃度が 0mM から 1~1.5mM (約 20~30mg%) に増加するにつれ、35μM/g/時から 55~60μM/g/時に増大するが、これ以上の高濃度では、たとえ 10mM に増加しても、呼吸率には殆んど変化がない。組織呼吸の、ブドウ糖濃度に対するこのような依存性は組織が電気的に刺激されると一層明瞭となる。即ち、ブドウ糖濃度が 0mM

から 1.5mM にまで増加すると呼吸率は3倍にまで増大する。併し、果糖は分離脳組織の呼吸を高めはするが、ブドウ糖と同程度の効果を発揮するには10倍量が必要である。又、in vivo の脳には果糖がある限定された量しか到達しない。

これらの事実から、果糖は、in vitro でブドウ糖の代りになり得ないし、又、in vivo でもブドウ糖の代りにはなり得ないと考えられる。併し、カルボン酸の中では乳酸と焦性ブドウ酸は共に in vivo の脳でも、又、分離組織でもブドウ糖から産生されるが、適当な濃度と与えられれば酸化基質ともなり得る。従つて、in vivo で脳の呼吸を支える物質は、ブドウ糖とその産生物である乳酸と焦性ブドウ酸に限られる (Mc Ilwain)。

ところで、含ブドウ糖媒質溶液中で脳組織が呼吸すると液中に乳酸が蓄積するが Mc Ilwain⁹⁴⁾ によれば、電気刺激によつて乳酸形成は2~10倍に増大する。即ち、モルモット又はウサギの大脳皮質を 10mM の含ブドウ糖重炭酸塩溶液中に浸すと 100 μ M/g/時の乳酸形成率が1時間以上に亘つて維持されるが、刺激を中断すると解糖は1分又はそれ以内に刺激前の値に復元する。ところが、in vitro 電気刺激では in vivo の痙攣時に見られるような 300~400 μ M/g/時と云う高率に達することはない。かかる高率は細胞内のブドウ糖までが乳酸に変わるのであつて、100 μ M/g/時と云う値は細胞内ではなく寧ろ細胞外ブドウ糖の解糖率を意味するものと考えるべきであつて、大脳皮質の呼吸率が in vivo では 120 μ M/g/時、in vitro では 55 μ M/g/時であると同様、これら二つの状況における呼吸・解糖率の相違は夫々の組織の機能的活動に関係するものと考えられる。即ち、分離組織では機能的活性を伴わないが故に、その呼吸・解糖率が低いと考えられ、この事実は又、呼吸及び解糖と機能的活性の密接なる関係の存在を示唆するものである。

媒質液中のブドウ糖濃度は分離脳組織の解糖速度を大幅に規定する。即ち、電気刺激を加えて最大解糖率を得るに要するブドウ糖濃度は 2mM 以上であるが、一方、呼吸率は 2mM において最大値を示す。従つて、インシュリン低血糖時に血糖値が 2mM に低下しているにも拘らず、呼吸率は正常血糖値 (5mM) における値から殆んど低下していないのは、至適以下の解糖が行われているためと考えられ (Mc Ilwain)、この事実は、呼吸によつては維持され得ない脳の機能的活性を解糖が維持し得ることを暗示するが、この事は又、O₂ の重要性

のより高いことを示唆するものである。Noell⁹⁵⁾ はこの事実を網膜電図によつて確認している。

以上の如く、電気刺激による、脳の呼吸及び解糖の増大に伴い、機能的活性が強調されることは容易に想定されるが、in vivo の研究によれば、脳組織の不安定成分の量は代謝と機能活性により密接な関係を持つている。しからば、電気刺激によつて組織内の不安定成分の量的変動はいかなる経過を辿るのであろうか? Mc Ilwain⁹³⁾, Head et al.⁹⁶⁾, Head⁹⁷⁾ は、in vivo の脳組織、及び組織標品作製中と標品に電気刺激を加える前、加えている途中、加えた後の磷酸塩をモルモットの組織で検索しているが、それによると、ATP の分解は刺激開始後1秒以内に始まる。このように電気刺激による代謝速度は分離組織においても、in vivo の脳におけると同様極端に速いが、併し ATP の分解は全体量の1/3以上には及ばない。即ち、刺激前 2 μ M/g であつた ATP は刺激開始1秒後には 1.4 μ M/g、2秒後には 1.3 μ M/g と低下したものが、3秒後には 2.1 μ M/g/時と回復している (刺激は10秒間適用)。一方、憐クレアチンは、刺激の初めの1~2秒が経過すると低下し始め、これに伴つて ATP は増加するが、この憐クレアチンは 0.4~0.5 μ M/g/秒 (略 1,500 μ M/g/時) と云う極端な速さで、凡そ4秒に亘つて低下し続け、その後低い定常値に達したまゝ、刺激の中断されるまで変化しないが、刺激中断後は緩慢な回復過程を辿る。即ち、刺激前 1.9 μ M/g であつた憐クレアチンは刺激2秒後も同様 1.9 μ M/g であるが、ATP が刺激前に回復する3秒後には 1.3 μ M/g、5~10秒後は 0.7 μ M/g と極めて急速に消費されるものの、15秒後に 1.1 μ M/g、20秒後に 1.4 μ M/g と漸次回復して、30秒後に刺激前の値である 1.9 μ M/g となる。又、無機磷酸はこの憐クレアチンの低下と平行して増加する。これらの事実は、刺激が持続しても、ATP は明らかに憐クレアチンを消費して再合成されるものと考えられる。

以上の如き、電気刺激の結果、in vitro で起る憐塩の変化を、in vivo のそれと (Dawson & Richter, 1950) 比較してみることは脳で起っている幾つかの現象を理解するのに有力な手がかりとなる。もとより、これらの実験に使用された電気刺激の周波数や組織内の電圧勾配は in vivo, in vitro とともに同様であり、又、実験動物の露出大脳皮質に適用して、機能の活性応答を惹起する刺激とも比較できるものであるが、in vivo では、液体空気をを用いてもなお固定に相当時間を要する。

即ち、ダイコクネズミの大脳皮質は4～5秒、やゝ深部では9～20秒、イヌ・ネコでは1cmの深さで30秒を要する。又、*in vivo*では、*in vitro*ほど均等に固定されないから、磷酸塩の低下率を*in vitro*の場合と同様な精度で問題にすることはできないが、この二つの変化はほぼ同じ桁であり、ダイコクネズミでは $1,200 \sim 2,000 \mu\text{M/g/時}$ と考えられるが、この磷酸塩の変動は*in vivo*でも、*in vitro*でも共に可逆的である。*in vitro*における磷クレアチンの回復は刺激中断1秒後から始まり、4秒に亘る分解進行過程に比して、回復過程は遙かに遅く、はゞ20秒を要し、最大回復率は約 $150 \mu\text{M/g/時}$ である。ところが、*in vivo*での回復率は更に緩慢であるが、これは恐らく回復期に痙攣活動を伴うためである。

一方、Mc Ilwain 等の精力的な努力にも拘らず、分離脳組織から活動電位を記録することには未だ成功していないが、組織の細胞成分は静止膜電位を維持し得るので、電気刺激が脱分極の原因にはなり得る。従つて、正常条件下でインパルスの伝達に関与している K^+ と Na^+ は、電気刺激によつて生じた脱分極に伴つて移動し、この移動によつて生じたイオン勾配の修復には代謝的活動が必要であり、これに呼吸と解糖の如きエネルギー産生過程が結びついているものと考えられる。しかし、刺激による亢奮伝達に対して Ach が作動すると云うことは今日殆んど決定的なものとなっている。

ところで、頭部に電気刺激を適用すると、Ach の低下は1秒以内に開始され、3～6秒で起る変化は $0.6 \sim 1.2 \text{mM/g/秒}$ ($2 \sim 5 \mu\text{M/g/時}$) の速度で進行するが、刺激を中断すると急速に回復する。電気刺激による Ach の低下が最初の値に回復してから初めて痙攣が惹起されるが、痙攣開始と共に Ach は再び低下し、正常値のはゞ40%にまで低下すると痙攣が終り、Ach 値も再び回復する。この Ach の再合成の最高率は、その最高水解率の約1/4である。従つて、Ach が水解され、再合成される時間的スケールは、痙攣活動に先行するが、痙攣に継起する磷クレアチンの変動傾向と同様である。即ち、Ach の産生過程も又磷クレアチンと同様、消費過程に比して極めて緩慢である。これらの事実は、Ach も又唯、単に正常の脳活動に対してのみならず、痙攣活動に対しても消費され、正常の脳活動では Ach の消費と産生が動的平衡状態を維持しているものと考えられる。

Rowell¹⁰⁰⁾ に依れば、ブドウ糖を基質として呼吸し

ている分離組織に電気刺激を加えると、呼吸・解糖の増大と共に、結合型 Ach が減少し、エゼリンの存在下では遊離型が増加する。エゼリンを用いずに電気刺激を加え、Ach 値の低下した脳組織を基質の存在下に呼吸せしむれば、刺激前の Ach 値に回復する。以上の事実によつて、Ach の合成、遊離及び水解が、末梢神経と同様無傷の中樞神経系の機能的活性と密接に関連していることが理解される。併し、Ach 代謝によるエネルギー消費を規定するのは水解ではなく合成である。従つて、Ach の水解に伴う合成に、呼吸や解糖の如きエネルギー産生過程が結びついているものと考えられるが、ブドウ糖の代謝と Ach の形成は間接的な結びつきである。

Meyerhof と彼の協力者によつて、磷クレアチンは $\sim\text{P}$ の唯一の貯蔵物質であり、又、ATP の消費が磷クレアチンの低下に先行することが証明された。今日、Engelhardt 及び Szent-Györgyi や彼等の協力者によつて、ATP は直接筋蛋白と反応し、これが筋収縮における第一次の化学反応であろうと信じられている。従つて、神経の活動時にも筋同様、ATP の消費は磷クレアチンの消費に先行するものと考えられていたが、Libet¹⁰¹⁾ が提唱した如く、ATP の消費が亢奮伝達機序に結びついた第一次反応であるという考えは、ATP の分解速度が亢奮伝達に必要な速度に比して、問題にならない程遅いので、Ach の放出と分解がインパルスの通過時に活動する表面膜の変化に関係している反応であつて、Ach の消費が ATP の消費に先行して起ると考える方がより妥当であると考えられるようになり、ATP はインパルスの伝達中に分解される Ach の再合成に消費されると考えられている。

Eccles¹⁰²⁾ によれば、シナプス前部神経線維のインパルスが電流を生じ、これが後部細胞のシナプス領域に二相性の効果を与える。シナプス後部膜に達する電流は Ach を放出し、それが1936年に Lapique¹⁰³⁾ が提唱したように反応連鎖の引金として働いて終板電位を発生するエネルギーを供給する。かくて伝達されたインパルスが機能活性の応答を惹起するわけである。

扱、大脳皮質から起る運動投射系は錐体路、(即ち、皮質脊髓路)と錐体外路の二つに分けられる。皮質脊髓路は、主として Brodmann の4野と5a野の第V層にあるベッツ氏細胞に起るが、一部は中心前回及び中心後回の他の領野の大錐体細胞からも起る。一方、錐体外路系は大脳皮質の多くの領野から起る広汎な投射系であるが、これは前頭葉のあらゆる領野と頭頂葉及び側頭葉の

3-1-2, 5, 7, 22 野等から起り、又、後頭葉からは特殊な皮質視床投射と皮質橋投射が出ている。

錐体路投射は、ヒトやその他の霊長類では大部分が中心前回から起る。Holmes 及び Page May¹⁰⁴⁾ は、前頭葉の逆行性変性を検索した結果、ベッツ氏細胞に明瞭な染色質溶解の起っていることを見出して、錐体路は4野のベッツ氏細胞からだけ出ると結論したが、最近に至って、Peele¹⁰⁵⁾ は、頭頂葉の2野と5b野の巨大錐体細胞も又、逆行性変性を起すことを証明した。従つて、これらの領野が皮質脊髓系に関与していることは明らかであるが、その後、Woolsey 及び Chang¹⁰⁶⁾ が新しい研究方法をもつて、錐体路投射部位を解明した。即ち、彼等は、ウサギ、ネコ及びサルの延髄錐体を逆行性に刺戟し、皮質から活動電位を記録して、中心前運動領と頭頂葉全体に、サルで云えば、Brodman の6, 4, 3-1-2, 5 及び7野を含む広範な領野に電位変動を見出した。が、ウサギでは更に13, 22野からも活動電位を記録し得た。

ところで、皮質の四肢領域や下肢領域を単独に損傷した場合に、変性が夫々頸髄あるいは腰髄に局限しないことを初めて指摘したのは Sherrington であるが、これは下肢に行く線維が四肢の運動を支配する線維と混合しているからであり、この事実は又、最初対側の単独運動に始まる Jackson の焦点性発作が、最後には同側の全筋群にまで波及することからも首肯される。

他方、大脳皮質は、皮質脊髓路投射の他に広汎な錐体外路投射を多くの皮質下中枢に送っているが、Sherrington¹⁰⁷⁾ によると、ある強さの感応電流に対する錐体外路領域の興奮性は、解剖学的に前頭葉の後部に局限しているが、前頭葉の興奮性の前方の境界は変化し易く、刺戟を強くすると運動領域の前にまで拡がる。又、この領域から起る運動は、4野から起る単独の運動に比べて複雑であり、4野を切除すると、6野と3-1-2野の興奮性が変化する。という事は、6野や3-1-2野は全て皮質脊髓路が完全でないと、弱い刺戟に対しては反応しないためだろう。

頭頂回と側頭回の錐体外路領域では、Brown 及び Vogt¹⁰⁸⁾ によれば、3-1-2野を刺戟すると、4野の興奮性を促進するが、一次的な運動は殆んど見られない。Foerster¹⁰⁹⁾ によれば、ヒトの3-1-2野と5野を刺戟すると、6野と同様に分離した単独の運動や複雑な運動を起し、分離した運動は4野が完全でないと起らないことを発見した。又、7野は予め興奮性の促進されて

いる場合には、この領域を刺戟すると運動効果を起す (Penfield & Boldrey¹¹⁰⁾) ものと考えられている。

以上の如く、錐体外路性運動投射は、第一に骨格筋系の姿勢調節に関係しているが、またある種の随意的協同運動にも関与し、錐体路系運動領と緊密なる関連をもつて高度に体制化された運動形式を現わすが、更に錐体外路系のある預野では、特殊な調節機能を持つことが証明された。そこで、これらの調節機能について一言触れてみよう。

前頭葉の眼窩前頭皮質は、Rose & Woolsey¹¹¹⁾ によつて、視床の背内側核の投射野と定義され、9, 10, 11, 12野と眼窩面の13, 14野が含まれるが、背内側核は視床下部から重要な線維連絡を受けているので、前頭野が自律神経機能の統合作用、情緒反応に関係があると見做されているが、9, 10, 11, 12野の損傷後に見られる脱落症状は、単純な反射障害や熟練運動の障害にも関係のないものであり、寧ろ行動様式の変化に関係するものである。

前頭葉の眼窩面では、既に古く Spencer が、イヌ、ネコ、ウサギ、サルの眼窩回を電気刺戟した場合、この四種類の動物では全て呼吸の停止のみならず、血圧の上昇あるいは下降を惹き起すことを見出している。又、Bailey 及び Sweet¹¹²⁾ によれば、前頭葉の眼窩面に独立して存在する13野を刺戟すると呼吸が停止する。従つて、こゝは大脳皮質の第一次呼吸中枢と考えられるようになったが、Smith¹¹³⁾ によれば、4野の前下方にある6野最下部を弱く刺戟すると呼吸運動が抑制され、強く刺戟すると、恐らくは13野に刺戟が波及するためであろう。呼吸運動は完全に停止する。又、Livingston¹¹⁴⁾ et al はロボットミに際して、ヒトの眼窩面を刺戟し、サルに起ると似た呼吸と血圧の著明な変動を見出し、更に血管反応と呼吸反応とは夫々独立に起り得ることを証明した。13野を切除すると、自律神経障害が著明に現われ、Delgado によれば、両側の13野を切除すると、耳朶と四肢の皮膚温は著明に上昇すると云う。斯くの如く、眼窩面は、血管運動と呼吸の統合作用に関連がある。

前頭眼窩回が自律神経機能に密接な関係をもっていることは前述した如くであるが、最近になつて、電気刺戟実験により、大脳皮質殊に中心前域運動領に種々の自律神経機能の再現が存在することが正当に把握評価されるに至つた。

Green & Hoff¹¹⁵⁾ は、エーテル麻酔下でネコやサル

を弱い感応電流で刺激すると、2～15秒の潜伏を経て、80～110mmHg位の収縮期血圧の上昇を起したと云う。この血圧上昇部位に極く近接して血圧下降部位が存在しており、Carlson¹¹⁶⁾の実験例では、刺激3～10秒後に10～20mmHg位の収縮期血圧下降が起っている。Hsu et al.¹¹⁷⁾は、クロラロゼ麻酔下でイヌの皮質運動領を電気刺激することによって、主として血圧下降を起すと報告している。Hoff & Green¹¹⁸⁾は、血圧上昇部の刺激により動脈圧の上昇に伴って約10%の心搏数の増加を、又、血圧下降反応を見る場合には心搏数の半減を認めた。これらの事実は、エーテル軽麻酔の場合にも、又、クラレール麻酔の場合にも確認された。

皮質を刺激して血圧に変動が現れるのは、末梢血管の抵抗の変化によるためであると想定されるが、ネコとサルで4野と6野を刺激して、四肢と腎容積とを同時に観察したGreenとHoff¹¹⁸⁾の実験では、腎容積の減少と同時に四肢容積の増大が認められ、又、予め四肢から皮膚を剝離除去した後も四肢容積の増大がほぼ同程度に起ったことから、この四肢容積の増大は筋への血液供給の増大に直接起因するものと考えられる。この事実は、大脳皮質が内臓領域から筋系統へ血液を直接転換移動させる働きをもつことを示唆するものであるが、この反応は四肢の神経除去によって消失する。従って、この反応の成立は体性性要因によるものではなく、なんらかの神経性伝導路によることが明らかになった。

ところが、Pinkston, Bard & Rioch¹¹⁹⁾ 120), Kennard¹²¹⁾等によれば、イヌの運動領を破壊すると、対応する四肢には血管収縮よりも寧ろ一般に血管拡張が認められる。この事実からは、イヌの運動領における血管運動の再現は、明らかに血管収縮を司るものであると考えねばならない。

以上述べてきた如く、大脳皮質における体性神経系の再現との間には広範な重なり合いが存在しているが、この事実こそは、両神経系が現わす反応の間に統合的相互関係の成立を可能ならしめるものである。そこで、大脳皮質水準における体性神経系と自律神経系の再現に関する上述の諸知見に立脚して、大脳皮質の電気刺激により、内耳血行がどのように機制され得るかについて検討を加えてみたい。

モルモットの皮質脊髓路は、前頭葉の4, 6及び13野、頭頂葉の5, 7野と側頭葉の22野を含む広範な皮質領野から起るものと推定されるが、これらの領野からは又、錐体外路系に属する運動投射も起る。従って、以上の領

野に電気刺激を適用すれば、当然支配領域の運動応答を起し、刺激の強度によつては皮質内線維連絡により、運動亢進は同側にも波及し、強直性の全身痙攣にまで達することも起り得る筈である。事実、私の実験例においても、上記の全ての領野で電気刺激に応じて全身痙攣の起るのを認めた。このような全身痙攣時には、大量の循環血液が筋領域へ移動するが、4野と6野の刺激に際しては、内臓血管床から直接に筋組織へ血液が移動し、而も、この移動は筋の運動自体によるのではなく、筋運動を起すインパルスと同じインパルスによつて起るものと考えられる。即ち、クラレールで体性運動が抑制されている場合にも、4野及び6野の刺激により四肢容積の増大が同程度に起るからである(Green & Hoff)。この事実から、4野と6野においては、自律神経系と体性神経系の再現が互いに重なり合っており、両神経系の現わす夫々の反応の間に統合的な相互関係が存在していることは明らかであるが、4野と6野の自律神経性調節作用は更に、心臓・血管系反応として血圧及び心搏数の変動を伴う。従って、4野と6野の電気刺激によつて発射されたインパルスは、一方では、痙攣にまで達する筋運動の増大を起すと同時に、内臓領域より、即ち、脾臓中の筋組織と門脈血管の収縮により、大量の血液を筋領域へ送り込むと共に、他方では、この血液移動によつて起り得る脳及び肺血行の制限を極力抑え得るように、血圧上昇と心搏亢進という調節反応が同期するものと考えられる。これに反して、4野及び6野と同様、皮質脊髓路系に属する5, 7及び22野では、刺激により発射されたインパルスが骨格筋の運動亢進を惹起し、このインパルスは又同時に血管運動反射を解発して、内臓床から循環血液の大量移動を抑ぐが、心臓・血管系の自律神経系再現の存在しないこれら領野の刺激に際しては、この緊急且つ大量の血液移動に伴って、脳血行は極度に制限されることが考えられる。がしかし、かゝる循環系の圧変動は大動脈反射あるいは頸動脈洞反射を解発して、迷走神経内の非感覚性求心性線維にインパルスを送り、二次的に脳血行制限を解除へと導くことであろう。併し、この作用は軽度である(Ask-Upmark)。従って、4野と6野の刺激時に比して、5, 7及び22野の刺激時においては、脳血行に反映された内耳血行は恐らく一時的であろうが、強く制限されるものと推測される。

ところで、前頭葉の中心前運動領(4野と6野)は視床の外腹側核からの体性感覚投射を受けているが、この中心前回の前にある眼窩前頭皮質と帯状回は視床の前核

と背内側核の投射野で、最近自律神経機能の統合作用に関係が深いと見做され、機能的に小区劃に区分された。このうち、12野と13野を含む眼窩前頭皮質は、乳頭体脚から視床下部の内側核群を経て、視床の背内側核から投射を受けているが、Le Gros Clark¹²⁾によれば、かゝる球心性の線維結合の他に、遠心性線維を視床の背内側核、視床下部の乳頭体及び下垂体の後葉を神経支配している視索上一下垂体系に投射している。又、Ward & McCulloch¹²³⁾は、ニューロン記録法により、後眼窩回(13野)をストリキニンで刺激すると、後部視床下野に直接興奮が起り、前頭葉の外前面(12野)では視索上核に発射活動を認めている。一方、後視床下野が収縮期血圧を急激に、そして、屢々危険域に達するまで上昇させることは周知の事実である。即ち、Beattie, Brow & Long¹²⁴⁾によれば、視床動物の心搏が非常に動揺し、心電図の上で期外収縮が見られるが、この期外収縮性不整脈の発作は両側星状神経節の剔出により、又、心臓に達する交感神経節前線維に対応する前根の切断により、更に延髄内側縦束の切断によつても中断する。そこで、彼等はその経路を追跡して、後視床下野が破壊されると不整脈の消失するのを見た。従つて、この後視床下野で交感神経系の活動亢進が起るものと考えられる。

以上の事実から、13野の電気刺激によつて発射されたインパルスは、錐体路性の運動亢進を起すと共に、後部視床下野に発射活動を誘発して、心搏亢進、血圧上昇などの交感神経系の活動をもつて、内臓領域の血液移動によつて起り得る脳血行制限に対し、抑制的な調節反応を起すことが考えられる。

他方、視索上核下垂路はRasmussen¹²⁵⁾ 126)によつて明らかにされたが、この伝導路が交感神経性であるか、あるいは副交感神経性であるかは未だ確定はされていない。がしかし、Pickford¹²⁷⁾は後葉複合体はコリン作動性であることを示しており、従つて、視索上核は副交感神経性核であろうと考えられる。そこで、室旁核と視索上核を含む前視床下部を刺激すると血管が著しく拡張し、熱喪失の機序が解発され、又、血圧下降の起ることも理解される(Karplus & Reidl)。

そこで、錐体外路系に属する12野の刺激によつて起る運動応答は行動様式の変化であり、従つて、四肢容積の増大を極度に起すとは考え難いが、前視床下部の興奮による血管拡張・血圧下降を起すことは考えられる。併し、脳血行が血管運動神経によつて支配される程度は他

領域と異なり、脳動脈圧の維持にはより強く反応するという事実(Forbes & Coff)から考えても、12野刺激による脳血管の拡張は比較的軽度抑えられるであろう。

以上の如き根拠から、大脳皮質刺激が脳血行を介して内耳血行に及ぼすと推測される影響は5, 7及び22野は一過性の高度制限を起し、4, 6及び13野では血行制限は比較的軽度抑えられるが、12野では却つて拡張を起すであろう。又、心臓・血管系の自律神経再現も運動投射系も存立しない聴覚領の20野と視覚領の17野の刺激の影響が内耳血行に現われることは考え難い。

翻つて、私の実験成績を、斯く推定される内耳血行制限の面から考察すれば、20野と17野の刺激でC.M.の変動が殆んど認められないか、あるいは極めて少ないこと、5+7野と22野の刺激ではC.M.下降が高度に認められることは、内耳血行のC.M.に対する意義の重要性を実証するものであるが、C.M.が内耳血行にのみ依存しているとすれば、4野の刺激によりC.M.の変動が少ないこと、又4野と同様な自律神経性の調節反応の再現をもつ6野と13野の刺激でC.M.下降が高度に現われることは説明し難い。この事は、C.M.に対して血行以外に重要な意義をもつ因子の存在することを暗示するかのようである。Weber¹²⁸⁾はC.M.維持の支配的因子は、第1にO₂、第2に血液供給の低下であると述べており、現在多くの研究者がこの考えに左祖しているが、この考えには極めて重要な矛盾が含まれている。即ち、内耳をO₂供給の面から見れば、O₂は血行を介してのみ供給され、而も、血行中のO₂含量と血流量とが必ずしも平行しないからである。

ところで、13野は第1次呼吸中枢と云われており、13野の刺激により呼吸の停止あるいは高度抑制が認められ、又、6野の刺激でも起る呼吸抑制は恐らく刺激が13野に波及するためであろうが、呼吸の高度抑制を伴うことから、6野と13野の刺激によるC.M.下降が4野のそれに比して著明に現われることは、内耳血行制限の程度によると云うよりは、血行中のO₂飽和度が4野に比して著明に低下するためと解すべきであろう。大脳皮質の刺激による血行制限と呼吸抑制から、O₂とブドウ糖の重要性の優位を決定することはできないが、13野刺激によるC.M.下降が急速且つ決定的であることは、C.M.維持の一義的因子がO₂であることを想定させる。このC.M.維持にO₂が持つ意義の優位性については、又中枢神経系のO₂に対する依存性からも推測される。即ち、無傷の動物を電気刺激した場合の脳における化学

変化の速度から脳内代謝物質を観察すると、 O_2 の脳内含量は7～8秒で消費し尽されるのに反して、ブドウ糖は40秒の消費に耐え得ること、更に、グリコーゲンと磷酸クレアチンの如き代謝物質の貯蔵が存在することは、脳が最大の機能活性を発揮したり、血行が一時的に遮断されたような場合に、これら貯蔵物質がエネルギー産生過程に動員され、機能維持に参画し得ることから、脳機能維持の一義的因子が O_2 であることは当然考えられるところであるが、発生学的系統を同じくする内耳においても同様であろうと考えられる。

一方、丸山の内耳動脈の圧迫実験からも、C.M. 維持に対する内耳血流量に一定の閾値が存在することは明らかである。この事は、内耳のエネルギー産生過程と消費過程との間に一定の欠配があり、この欠配が逆転して初めて機能の低下が現れるものと考えられる。従つて、13野と6野の刺激による内耳血行障害がたとえ閾値上の制限であつても、即ち、エネルギーの産生量が消費量より大であつても、その差の小さいことは O_2 の供給制限によるエネルギー産生・消費の差を O_2 欠乏单独の場合、例えば、血中の O_2 飽和度のみを低下せしめた場合 (Gulick) よりも一層大きく解発することとなる。そこで、4野の刺激によつては C.M. に殆んど影響を及ぼさなかつたと同程度の血行制限でも、13野と6野の刺激では呼吸抑制あるいは停止の影響を過大に評価させる潜在的因子となつてゐることは考慮しなければならない重要な点である。がしかし、内耳血行中の O_2 飽和度をもつて内耳のエネルギー産生過程を云々することは早計である。即ち、血行中から内耳へ移行した O_2 とブドウ糖あるいは又、電解質の量だけではなく、その代謝率が問題とならう。

ところで、大脳皮質水準における自律性統御作用から内耳血行面を論ずるならば、当然、現在多数の研究者によつて追求されつゝある自律神経遠心路の想定にも一顧を与えねばなるまい。即ち、Lorente de Nó¹²⁹⁾ は、蝸牛の血管は聴神経と共に走る交感神経によつて支配されていると云うが、Rasmussen¹³⁰⁾ によれば、オリブ脚は螺旋神経節が球形囊の枝と合する部位まで追求できるとし、蝸牛基礎回転に入る線維と合して、Oort の前庭蝸牛神経吻合を形成するが、この吻合枝は、形態学的には求心性線維を含めた自律性遠心路であるという。かかる線維が確かに自律神経遠心路であるならば、恐らく交感系及び副交感系の遠心性線維が内耳感覚細胞に直接達しているものと考えられる。又、生体に血行障害

が起ると、局部に透過性の異常が起ることは周知の事実であり、生理学的には抵抗性の変動として観察されている。そこで、4, 6 及び 13 野の刺激によるインパルスは、一方では内耳の血行制限を起し得るが、この血行制限は局部に透過性の亢進を起し、又、他方では自律神経遠心路を介して誘発される興奮は内耳感覚細胞の透過性亢進をも起すであろう。従つて、血行からの基質供給を増大させると共に、貯蔵代謝物質の動員を容易にし、エネルギー産生過程の崩壊を可及的に抑制して、正常機能維持へと強く働きかけるものと考えられる。

ところが、12野の刺激による興奮は副交感性であり、内耳動脈は拡張に傾くが、副交感性の遠心性線維を介して、感覚細胞膜の透過性を低下せしめ、血行からの基質供給抑制と貯蔵物質の利用抑制に伴うエネルギー産生過程の制限から C.M. 下降をきはずとも考えられる。

がしかし、又、12野刺激後の C.M. 下降が副交感系興奮に拮抗的に起つた交感系の相対的興奮のために起つたと解することもできる。

自律神経系の内耳機能統御は上述の如く、二相性支配であることが示唆される。即ち、一方には、血管運動神経の解発による内耳血行の調節があり、他方、これに答えて、内耳感覚細胞そのものの興奮性を統御し、内耳機能維持に對所しているものと推測される。しかし、かかる自律神経系の調節作用は大脳皮質水準でも再現され、更に又、皮質水準では体性神経系の統合的相互作用も緊密に行われているものと解される。血中 O_2 飽和度の低下とか、低血糖に対して C.M. の恒常性がかなりよく維持されること、又、脳血行制限あるいは遮断に際して、C.M. に比して皮質電位の変化が早期且つ高度に現れること、更に、C.M. の増大はいかなる条件に対しても起りにくいのに反して、皮質電位の増大は容易且つ著明に起ることも以上の点から首肯される。又、脳内貯蔵物質が極めて少量であることは、脳が外部の変動に対して敏感に反応し易いという利点に立つて、身体機能の統合的相互作用を高度に体制化しているのに反して、それ自体機能の恒常性を要求される末梢感覚受容器である内耳が自律神経の二相性支配を受け、更に、体性神経系との間にも調節作用を成立せしめていることは、グリコーゲンの貯蔵量が僅少で、その分布状態も不定である¹³¹⁾ という内耳の機能的特異性の發揮を容易にしているものと考えられる。

第5章 結 論

モルモットの大脳皮質の電気刺激による C.M. の変動

を観察して、次の如き結論を得た。

1) 錐体路及び錐体外路系運動投射野である5+7野と22野では中等度の下降を認めた。

2) 錐体路及び錐体外路系運動野であり、且つ心臓・血管系の自律神経性再現をもつ4野では極めて変動が少ないが、

3) これに、更に呼吸系の自律神経性再現が併存している6野では中等度、13野では高度且つ決定的な下降を認めた。

4) 錐体外路系運動野で、且つ心臓・血管系の副交感性再現をもつ12野では軽度下降を認めた。

5) 聴覚領の20野と視覚領の17野では著変を認めなかった。

6) 大脳皮質刺激によるC.M.変動は、呼吸抑制・血行障害として作用し、その一義的因子は O_2 である。

7) 大脳皮質水準においても、自律神経系と体性神経系との間には緊密且つ高度な統合的相互関係が存在し、両神経系間の平衡破壊は内耳機能を低下せしむる。

参 考 文 献

- 1) Kety, S.S. & Schmidt, C.F.: Amer. J. physiol. 53, 143; 1945.
- 2) Weber, E.G. & Bray, C.W.: proc. nat. Acad. Sci., Wash., 16, 344; 1930.
- 3) 加藤: 日耳鼻, 61, 25; 1958.
- 4) Harrison, G.A., *Shemical Methods in Clinical Medicine*, 3rd Ed., London: churchill, 1947.
- 5) Manery, J.F., *Biology of Mental Health and Disease*, Loudon: Cassell, 1952.
- 6) Elliott, K.A.C.: Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 63, 234; 1946.
- 7) Stren, J.R., Eggleston, L.V., Hems, R. & Krebs, H.A.: Biochem. J. 44, 410; 1946.
- 8) Terner, C., Eggleston, L.V. & Krebs, H.A.: Biochem. J. 47, 139; 1950.
- 9) Krebs, H.A., Eggleston, L.V. & Terner, C.: Biochem. J. 48, 530; 1951.
- 10) Aebi, H.: Helv. physiol. pharm. Acta, 11, 96; 1953.
- 11) Rodnight, R. & Mc Ilwain, H.: Biochem. J. 57, 939; 1954.
- 12) Fazekas, J. F., Colyer, H. & Hymwich, H.E.: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 42, 496; 1939.
- 13) Hymwich, H.E.: Brain Metabolism and cerebral Disorders. Baltimore: Williams & Rilkus, 1951.
- 14) Albaum, H.G., Teppermppn, J. & Bodansky, O.: J. biol. chem. 164, 45; 1946.
- 15) Olsen, N.S. & Klein, J.R.: Res. Pnbl. Ass. nerv. ment. Dis. 26, 118; 1946.
- 16) Klein, J.R. & Olsen, N.S.: J. biol. chem. 167, 747; 1947.
- 17) Schmidt, C.F.: The cerebral Circulation in Health and Disease, Springfield, Illinois; thomas, 1950.
- 18) Courtice, F.C.: J. physiol. 100, 196; 1941.
- 19) Dnmke, P.R. & Schmidt, C.F.: Amer. J. physiol. 138, 421; 1943.
- 20) Gurdjian, E.S., Stone, W.E. & Webster, J.E.: Arch. Neurol. psychiat. 51, 472; 2944.
- 21) Kerr, S.E.: J. biol. chem. 116, 1; 1936.
- 22) Stone, W.E.: Biochem. J. 32, 1908; 1938.
- 23) Richter, D. & Dawson, R.M.C.: Amer. J. physiol. 154, 73; 1948.
- 24) Fazekas, J.F. & Bessman A.N.: Amer. J. Med. 15, 804; 1953.
- 25) Scheinberg, P. & Stead, E.A.: J. clin. Inre. 28, 1163; 1949.
- 26) Richter, D. & Crossland, J.: Amer. J. physiol. 159, 247; 1949.
- 27) Quastel, J.E., Tennenbaum, M. & Wheatley, A.H.M.: Biochem. J. 30, 1668; 1936.
- 28) Stedman, E. & Stedman, E.: Biochem. J. 31, 817; 1937.
- 29) Mnn, P.J.G., Tennenbaum, M. & Ruastel, J.H.: Biochem. J. 32, 243; 33, 822, 1506; 1928, 1939.
- 30) Korkes, S., Campillo, A. d21, Korey, S.K., Stern, J.R., Nachmansohn, D. & Ochoa, S.: J. biol. Chem. 198, 215; 1952.
- 31) Elliott, K.A.C. & Penfield, W.: J. Neurophysiol. 11, 485; 1948.
- 32) Mc Lennan, H., Elliott, K.A.C.: pharmacol. 103, 35; 1951.
- 33) Twer, D.B. & Elliott, K.A.C.: Rev. Canad. Biol. 11, 87; J. appl. physiol. 4, 669; 1952.
- 34) Tower, D.B.: Epilepsia, 1, 88; 1952.
- 35) Bernheim, F.: Interaction of Drugs & Cell Cat- rlysis, Minneapolis; Buryess; 1946.
- 36) Koelle, G.B. & Gilman, A.: Pharm.Rev. 1, 166; 1949.
- 37) Augustinssohn, K.B.: Acta physiol. scand. 16, Suppl. 52; 1948.
- 38) Whittaker, V.P.: Physiol. Rev. 31, 312; 1951.
- 39) Nachmansoon, D. & Rothen berg, M.A.: J. biol. chem. 158, 653; 1945.
- 40) Whittaker, V.P.: Biochem. J. 54, 690; 1953.
- 41) Feldberg, W.: Physiol. Rev. 25, 596; 1945.
- 42) Feldberg, W.: Brit. med. Bull. 6, 312; 1949.
- 43) Nachmansohn, D.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 47, 395; 1946.
- 44) Nachmansohn, D. & Wilson, I.B.: Adv. Enzymol. 12, 259; 1951.
- 45) Eccles, J.C.: Neurophysiological Basis of Minb, Oxford: Cla- redon Press; 1953.
- 46) Utter, M.F., Wood, H.G.

- & Reiner, J.M.: J. biol. Chem. 161, 197; 1945.
- 47) Geiger, A.: Biochem. J. 34, 465; 1940. 48) Ochoa, S.: J. biol. chem. 141, 245; 1941. 49) Banga, I., Ochoa, S. & Peters, R.A.: Biochem. J. 33, 1980; 1936. 50) Stone, W.E., Webster, J.E. & Gurdjian, E.S.: J. Neurophysiol. 8, 233; 1945. 51) Dawson, R.M.C. & Richter, D.: Amer. J. physiol. 160, 203; 1950. 52) Olsen, N.S. & Klein J.R.: J. biol. Chem. 167, 739; 1947. 53) Adrian, E.D. & Moruzzi, G.: J. Physiol. 97, 153; 1939. 54) Eccles, J.C., Fatt, P. & Koketsu, K.: Australian J. Sci. 16, 50; 1953. 55) Hokin, M.K. & Hokin, L.E.: J. biol. Chem. 209, 549; 1954. 56) 丸山, 日耳鼻, 59, 16, 1956. 57) Gulick, W.L.: Ann. of O-R-L, 57, 148; 1958. 58) Rűf, H.: Arkiv. f. Psychiat. u. Z. Neürol., 187, 97; 1951. 59) Stone, W.E.: J. biol. Chem. 135, 43; 1940. 60) Tower, S.S.: Brain, 59, 408; 1938. 61) Mettler, F.A. Ades, H.W., Lipman, E. & Culler, E.A.: Arch. Neurol. Psychiat., 41, 984; 1939. 62) Dusser de Barenne, J.G. & Mc Culloch, W.S.: J. Neurophysiol. 1, 69; 1938. 63) Dusser de Barenne, J.G. & Mc Culloch, W.S.: J. Neurophysiol. 3, 311; 1941. 64) Kennard, M.A. & Nims, L.F.: J. Neurophysiol. 5, 325; 1942. 65) Kennard, M.A. & Nims, L.F.: J. Neurophysiol. 5, 335; 1942. 66) Magoun, H.W. & Rhines, R.: J. Neurophysiol. 9; 165, 1949. 67) McCulloch, W.S., Graf, C. & Magoun, H.W.: J. Neurophysiol. 9, 127; 1946. 68) Nulsen, F.E., Block, S.P.W., & Daake, C.G.: Fed. Proc., 7, 86, 1948. 69) Rard, A.A.: J. Neurophysiol. 10, 89; 1947. 70) Pitts, R.F., Magoun, H.W. & Ranson, S.W.: Amer. J. physiol. 126, 689; 1939. 71) Magoun, H.W.: Amer. J. physiol. 122, 530; 1938. 72) Connor, G.J.: Proc. Soc. exq. Biol., N.Y., 47, 205; 1941. 73) Snider, R.S. & Strowlet, A.: Fed. Proc., 1, 82; 1942. 74) Snider R.S.: & S. trowell, A.: J. Neurophysiol., 7, 331; 1944. 75) Adrian, E.D.: Brain, 66, 289; 1943. 76) Soriano, V. & Falton, J.F.: Fed. Proc., 6, 207; 1947. 77) Feldberg, W. & Vogt, M.: J. physiol., 107, 372; 1948. 78) Burgen, A.S.V. & Chipman, L.M.: J. physiol. 114, 296; 1951. 79) Gibbs, E.L., Lennox, W.G., Nims, L.F. & Gibbs, F.A.: J. biol. Chem. 144, 325; 1942. 80) Bornsheim, H. & Krejci, F.: Z. Ohren-usw. Heilk., 13, 190; 1949. 81) Wevre, E.G. et al: Amer. J. physiol., 159, 199; 1949. 82) Gisselson, L.: Acta Otolaryng., 44, 101; 1954. 83) 安達: 日耳鼻, 58; 869; 1955. 84) 安達: 日耳鼻, 58; 1339, 1955. 85) Tonndorf, J. et al: Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 64, 392; 1955. 86) Fernadex C.: Ann. Otol. Rhin. V Laryng., 64, 1193; 1956. 87) 小西, 菅野, 方田, 幸田: 日耳鼻講演集, 350; 1958. 88) Lawrence, M. & Wever, E.G.: Arch. Otolaryng., 55, 31; 1952. 89) Kimura, R.: Ann. Otol. Rhir. & Laryng., 65, 333; 1956. 90) Libet, B. & Grard, R.W.: J. Neurephysiol. 2, 1939. 91) Burns, B.D.: J. physiol. 111, 50; 1950. 92) Burns, B.D.: J. physiol. 112, 156; 1951. 93) Mc Ilwain, H., Buchel, L. & Chestreire, J.: Biochem. J. 8, 12; 1951. 94) Gore, M., Ibbott, F. & Mc Ilwain, H.: Biochem. J. 47, 121; 1950. 95) Mc Ilwasn, H.: Biochem. J. 55, 618; J. Neurol. Neurostrg. PsicCiat. 71, 488; 1954. 96) Noell, W.K.: J. cell, comp. Physiol. 37, 283; 1951. 97) Heald, P.J., Mc Ilwain, H. & Nelligan, D.: Biochem. J. 56, XI Viii; 1954. 98) Heald, P.J.: Biochem. J. 57, 673; 1954. 99) Heald, P.J.: Biochem. J. 56, XI viii; 1954. 100) Rowsell, E.V.: Biochem. J. 57, 666, 1954. 101) Libet, B.: Biol. Bull., 83, 219; 1947. 102) Eccles, J.C.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 47, 429; 1946. 103) Lapique, L.: C.R. Soc. Biol. Paris, 122, 990; 1936. 104) Ho'mes, G. & May, W. Page: Brain, 1. 1907. 105) Peele, T.L.: J. Comp. Neurol., 77, 693; 1942. 106) Woolsey, C.N. & Chang, H-T.: Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 27, 146; 1948. 107) Sherrington, C.S. & Leyton, A.S.F.: Quart. exp. physiol., 11, 135; 1917. 108) Vogt, O. & Vogt, C.: J. physiol. Neurol. LpZ., 25, 277, 1919. 109) Foerster, O.: Handb. Neurol., 9, 1; 1936. 110) Penfield, W. & Boldrey, E.: Brain, 60, 389; 1937. 111) Rose, J.E. & Woolsey, C.N.: Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 27 210; 1948. 112) Bailey, P. & Sweet, R.H.: J. Neurophysiol., 3, 276; 1940.

- 113) *Smith, R.K.*: J. Neurophysiol., 1, 55; 1938.
 114) *Livingston, R.B., Chapman, W.P., Livingston, K.E., & Krantz, L.*: Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 27, 421; 1948. 115) *Hoff, E.C. & Green, H.D.*: Amer. J. Physiol., 117, 411; 1936. 116) *Carlson, H.B., Gellhorn, E. & Darrow, C.W.*: Arch. Neurol. Psychiat.: 45, 105; 1941. 117) *Hsu, S-H, Hwang, K. & Chu, H-N.*: Amer. J. Physiol. 137, 468; 1942. 118) *Green, H.D. & Hoff, E.C.*: Amer. J. Physiol., 118, 641; 1937. 119) *Pinkston, J.O., Bard, P. & Riach, D. Mck.*: Amer. J. physiol. 109, 515; 1954. 120) *Pinkston, J.O. & Kioco, DMck.*: Amer. J. physiol. 121, 49; 1938.
 121) *Kennard, M.A.*: Bumke. u Foersters Hamdb. Neur71., 2, 476; 1937. 122) *Clark, W.E. Le Gros.*: Lancet, 254, 353; 1948. 123) *Ward, A.A. Jr. & Mc Culloch, W.S.*: J. Neurophys pl. 10, 309; 1947.
 124) *Beattie, J., Brow, G.R. & Long, C.N.H.*: Res. Publ. Ass. uerv. ment. Dis., 9, 249, 295; Proc. roy. soc., 106B, 253; 1930. 125) *Rasmussen, A.T.*: Res. Publ. Ass. ntrv. ment. Dis., 20, 245; 1990. 126) *Rasmussen, A.T.*: Endocrinology, 23, 263; 138. 127) *Pickford, M.*: J. physiol., 106, 264; 1947. 128) *Weber, E.*: Bull. Histol. Tech. M., 24, 49; 1947. 129) *Lorentede No, R.*: Laryngoscope, 47, 376; 1937. 130) *Kasmussen, A.T.*: J. comp. Neurol. 131) 渡辺: 日耳鼻, 30, 314; 1921.

(稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師後藤修二教授に深謝する)。

(原稿到着＝昭和34.4.21日一急載)

Pfizer

米国 チャールス ファイザー社 提携製品

新製品!

非常に進歩した
安全な血中濃度
上昇剤を添加した...

広範囲抗生物質 新製剤 (塩酸グルコサミン添加テトラサイクリン)

コサ・テトラリン

コサ・テトラリンは 広範囲抗生物質テトラリン (塩酸テトラサイクリン) に 血中濃度上昇剤として 人体内に生理的に存在する毒性の少ない代謝産物グルコサミンを添加した新製剤であります

コサ・テトラリンは 一カフセル中テトラリン (塩酸テトラサイクリン) 二五〇mg (力価) 及び塩酸グルコサミン二五〇mg を含有しています

■特長

- 1 高血中濃度 的確で最高の治療効果
- 2 二〇〜一〇〇倍も安全な血中濃度上昇剤の添加
- 3 慢性疾患 長期投与に最適

■適応症

赤痢 乳幼児下痢症 胆道疾患 肺炎 百日咳 扁桃腺炎 肺化膿症
 急・慢性淋疾 尿路感染症 乳腺炎 化膿性皮膚炎 膿痂疹 毛囊炎
 外科的感染症 発疹チフス 発疹熱 トリコモナス陰炎

■包装

二五〇mg×五 一〇〇入 五〇〇入 一〇〇〇入

台糖 ファイザー株式会社
 (文獻贈呈) 東京都中央区日本橋堀留町1の6