CHANGES OF ELECTRICAL ACTIVITY OF THE BRAIN DUE TO IRRITATION OF THE TONSIL

By
SHIGERU SUGIYAMA

*From the Department of Oto-Rhino-Laryngology, School of Medicine,
Keio University (Director: Prof. Y. Suzuki)*

Following a surgical manipulation of the pharyngeal area, as in tonsillectomy, development of a shock condition is frequently encountered.

Reilly and others have attributed this particular type of shock to the irritation of the autonomic nerve of that area, through a certain type of reflex mechanism.

The author observed the significant changes of electrical activity of the brain in electroencephalogram after the irritation of the tonsil of the rabbit with Croton Oil.

The changes obtained are spike wave, increased frequency and decreased amplitude.

Such changes of electroencephalogram, on the other hand were greatly minimized when Chlorpromazine was administered beforehand in the appropriate dose and at the appropriate time.

The results obtained are as follows

- 1) After injection of Croton Oil to the left tonsil, activating pattern was observed.
- 2) Activating pattern was observed at the same time in most electrodes.
- 3) No changes of the electroencephalogram was observed in the rabbit injected with Croton Oil to the abdominal skin.
- 4) Few changes of electroencephalogram was observed in cases in which Chlorpromazine was administered beforehand.
- 5) Chlorpromazine gave no improvements on the electrical changes produced by the injection of Croton Oil.
- 6) The higher the activating pattern, the sooner the rabbit died.

家兎口蓋扁桃の過剰刺激による脳波の変化

慶応義塾大学耳鼻咽喉科教室（主任：鈴木安恒教授）

杉
すぎ

山
やま

繁
しげる

- A: 緒 論
- B: 動物実験
- C: 実験成績
- D: 考按及び総括
- E: 結 論

A: 緒 論

耳鼻咽喉科領域において扁桃摘除術、扁桃周囲膿瘍の試験穿刺の際などに起る急性死の原因として咽頭部の自律神経の過剰刺激を重視し、我々の教室において多くの系統的研究がなされている。従来行われた研究の結果咽頭部特に扁桃は自律神経の豊富な場所であり、手術的操作によりその部位の末梢自律神経が過剰に刺激され、それがショックの発現の何らかの誘因となるのではないかと

と考えられている。過剰刺激が口蓋扁桃の自律神経に与えられた場合にそれが何らかの経路を通つて中枢に達し、中枢から両側性に遠隔部の諸臓器に急激な出血性病変をきたすことによりショックが発生するのではないかと云う考えに立脚し、脳波の変化に着目し実験を行つた。

動物実験には白色家兎を使用し、その口蓋扁桃に強い刺激物であるクロトン油を注射しその前後の脳波に著明な変化を認め、又自律神経遮断作用のあるクロルプロマジンを使用して脳波の変化の阻止に成功したので発表する。

B: 動物実験

動物実験には体重 3kg 前後の雄性白色家兎 30 羽を使

用した。家兎を使用した理由は次のごとくである。

- ① 口蓋扁桃の存在が明確なこと。
- ② 手術的操作を施すことなく比較的簡単に口蓋扁桃に注射のできること。
- ③ 体重 3kg 前後の家兎の頭蓋骨の大きさの差が少く、電極の刺入に好都合であること。

家兎の固定には東大脳研式脳固定器を使用し、脳実質内の電極の刺入部位は Sawyer の脳地図に基づき、実験終了後には組織学的に電極の刺入位置を確めた。脳実質内には直径 0.5mm のステンレス線の先端を鋭利に研磨し、その先端 0.5mm を残して他の部分は絶縁ラッカーにて塗装した電極を6本と前頭葉皮質には圧迫を可及的に少なくする目的で直径 0.5mm の銀球をつけた螺旋電極を使用した。脳波の記録には日本光電製 ME-131-D 型脳波計を使用した。

電極の位置は

前頭葉皮質	左右各 1 本	{L.C. R.C.
前視床下部	同	上 {L.A.H.T. R.A.H.T.
後視床下部	同	上 {L.P.H.T. R.P.H.T.
網様体	1 本	{R.F.
視床		{L.T. R.T.
海馬		{H.P.C.

家兎の麻酔には Nembutal (15~20mg/kg) の静脈内投与を行い、脳波上 Nembutal の影響のなくなる 1~2 時間後に脳波を記録した。頭頂部及び前頭骨は最初ドリルを使用し次に骨鉗子にて出血をきたさないように鉗除した。扁桃刺激には喉頭鏡を作製し直視下に口蓋扁桃にクロトン油原液 0.2~0.3cc を注射した。

C: 実験成績

誘導電極刺入直後の脳波は安定せず、約 10 分後に比較的安定してくる。この安定した脳波を約 30 分間記録する。各誘導共振巾も振動数もほぼ安定し棘波もほとんどない脳波となる。これを安静時の脳波と見做した。写真 A₁, B₁, C₁, D₁ のごとくである。

次にクロトン油原液 (0.2~0.3cc) を左側の口蓋扁桃に注射すると注射時には脳波は非常に乱れ、注射針を抜くとその直後から各誘導共振動数の増加、振巾の減少、棘波の著明な出現を見、いわゆる

Activating Pattern と呼ばれる脳波を認めるに至る。写真 A₂, A₃, B₂, C₂, C₃, C₄ のごとくである。クロトン油注射後 Activating Pattern の著明なほど実験中の死亡例が多く 60% が 30 分以内に死亡した。死亡しない例では Activating Pattern は 20~30 分続き、その後の脳波は振動数も減少し、振巾も次第に大きくなり、棘波もほとんど認められなくなり、刺激前の脳波に近づく。死亡例中クロトン油注射の直後に死亡するものではなく、少くとも 15~30 分は生存した。臨床上見られるごとき急性死に相当する例には本実験では遭遇しなかった。

次にクロトン油注射による脳波の変化を阻止する目的で自律神経遮断作用のあるクロールプロマジンを使用した。その使用量は 5mg/kg が最適の効果を示した。即ち 30 分前にクロールプロマジン 5mg/kg を静注してから上記の方法で扁桃にクロトン油を注射した例では異常棘波の出現は見られず、振動数の増加の著明なもの 14%、振巾の減少せるもの 40% で、クロールプロマジンを使用しないものに比して有意の差が認められた。写真 D₁, D₂ のごとくである。

家兎数	クロトン油注射の脳波の変化			
		異常棘波の出現	振動数の増加	振巾の減少
23	無処置群	96%	100%	83%
7	C.P. 使用群	0%	14%	40%

家兎数	クロトン油注射による死亡率の比較		
	無処置群	クロトン油注射後 30 分以内の死亡	
23			60%
7	C.P. 使用群	〃	0%

真 写 A₁

写真 A₂ 写真 A₃ 写真 B₁

A₁ は1時間前に Nembutal (15 mg/kg) の静脈内注射を行い電極刺入後20分の脳波で、各誘導共安定し、棘波もほとんどなく安静時の脳波と見なした。

A₂ は A₁ の家兎の左側の口蓋扁桃にクロトン油 (0.3cc) を注射した直後の脳波で、振巾の減少、振動数の増加と棘波様波型の出現を認めた。なお1側の扁桃を刺激したにもかかわらず、脳波上の変化は左右ほぼ同様であり、Activation は週期性を示す。

A₃ は更に2分後の脳波であるが、被刺激側である左の皮質と前視床下部に著明な変化を認める。この時期においても周期性がある。

B₁ は1時間前に Nembutal (20 mg/kg) を静脈内に注射し電極刺入後30分の安静時の脳波である。

B₂ は B₁ の家兎の左側の口蓋扁桃にクロトン油 (0.2cc) を注射した直後の脳波で、著明な振巾の減少と振動数の増加を示し、クロトン油注射後15分でショック様症状を呈し死亡した例である。脳波上の変化では左右差は認められない。

C₁ は1時間前に Nembutal (15 mg/kg) を静脈内に注射し、電極刺入後20分の脳波で本実験中最も安定した脳波である。

C₂ は C₁ の家兎の左側の口蓋扁桃にクロトン油 (0.2cc) を注射した直後の脳波で周期性のある Activation を著明に認める。左右差は認められない。

C₃ は C₂ の振巾の減少してきたものであるが周期性は存続する。

C₄ は Activation はなお存続するがその周期は延長し振巾も回復して大きくなり、安静時の脳波に近づいてくる。

D₁ は30分前にクロールプロマジ

写真 B₂ 写真 C₁ 写真 C₂

ン (5mg/kg) を投与したもので安静時の脳波である。

D₂ は D₁ の家兎の口蓋扁桃にクロトン油 (0.3cc) を注射して2分後の脳波であるが、振巾、振動数及び棘波様波型に関してもほとんど変化なく、クロールプロマジンが脳波の変化を阻止した例である。

D: 考按及び総括

Reilly は自律神経が過剰に刺激された場合に遠隔部の諸臓器に病変を起すことを Reilly 現象と呼んでいる。我々の教室ではこの現象を重視し扁桃摘除時等の急性死は、扁桃及びその附近の自律神経の過剰刺激が原因となり得ると考え系統的研究がなされている。自律神経の存在が豊富であればあるほど Reilly 現象が起り易いと考えられ、この点について、永瀬¹⁷⁾ は人の扁桃の組織学的研究において詳細な報告をしている。これによれば、人の扁桃の上皮下の固有層には知覚神経終末が少ないが、扁桃被膜特に両口蓋弓移行部に比較的多くの単純性及び複雑性分岐性終末を認め、又非分岐性終末稀に単純性糸毬状終末を認めており、植物神経は扁桃の位置的関係の主要性を意味するため非常に豊富に認められ、血管壁と所々に神経性吻合を示しつつ広範に分布し、いわゆる植物神経終網を形成し、特に神経原線維がリンパ小節の周囲から求心性に芽中心に進出し放射線状にリンパ小節に分布すると述べている。

又松村は家兎の扁桃で永瀬と同様の検索を行い、植物神経の豊富な存在を認めている。

これらの自律神経の存在から扁桃摘除術の際に扁桃の自律神経が過剰に刺激され、一時的な脳貧血を招来したり、強いては、生体の防禦反応をはるかに凌ぎ急性死の原因となり

写真 C₃ 写真 C₄ 写真 D₁

得る可能性があると考えられている。

動物実験において最も適した刺激物を探す目的で飯田¹⁵⁾はモルモットを使用して口蓋部に種々の刺激物即ち、オリーブ油、アドレナリン加2.5%プロカイン、木臘+ヒマシ油、タルク1%醋酸鉛液、シリコン油、クロトン油原液、400倍クロトン油、交流電気刺激等を使用して、ショックの発現について詳細な研究を行っている。これによると上記刺激物の中タルクとクロトン油原液が目的になつていと報告している。ショックを起した例においては、肺、肝、腎等に出血性病変の著明なことを病理組織学的に報告しているので、著者も家兎の扁桃を刺激する刺激物にクロトン油原液を選び、その量は実験上0.2~0.3ccを適量と認めた。深沢¹⁶⁾は飯田の研究を更に進め、1mg/kgのクロールプロマジンを使用してショック症状の阻止に成功している。クロールプロマジンは山口与市、土屋⁵⁾の報告によれば、1951年フランスのPhône-Poulenc-Specia製薬会社の製品で構造式は次のごとくである。

クロールプロマジンの Reilly 現象に対する作用としては、J. Reilly が発表した「侵襲に対する自律神経過度興奮による生体の非特異的反応症候群」に対してある程度阻止的に働くとして述べている。又クロールプロマジンには抗ショック作用を有し、出血性ショック及び外傷性ショックに特異的予防効果を示し、内因的、外因的侵襲に対する生体の過剰反応を

写真 D₂

緩和し生体の無駄なエネルギーを防ぎ得るとも報告されている。クロールプロマジンを使用した実験は数多くあるが Reilly 現象に有効と考えられる例を挙げると、安田¹¹⁾は植物神経過剰刺激時の細小血管—毛細血管系の態度、その動態と透過性における下垂体副腎系の意義に関する研究において、左頸部迷走神経を露出して、電子管装置による矩形波刺激で刺激し、腸間膜細小血管の透過性の変化を追究している。この実験でクロールプロマジンを使用することにより毛細血管の透過性の充進が抑制されている。又山口¹²⁾は口蓋帆過剰刺激の末梢血管に及ぼす影響とクロールプロマジンの阻止効果に関する研究において、刺激方法として電気刺激及び化学刺激(クロトン油)を用いてラットの腸間膜の変化とそれを阻止する目的でクロールプロマジンを使用して成功をおさめている。

臨床でもクロールプロマジンを使用してショック症状を改善した報告もあり³³⁾、著者自身も扁桃摘除時にショック様症状に遭遇した際にクロールプロマジンを使用して一命を救い得た経験がある。そこで動物実験で生ずる異常脳波を抑える目的でクロールプロマジンを使用した。

次に一側の自律神経の過剰刺激を行った場合に刺激側の遠隔部に病変がより強く生ずる場合と左右の有意差の認められない実験例とが報告されている。刺激側の遠隔部臓器の方が病変の高度なものとしては、斎藤¹⁴⁾はラットの頬部過剰刺激により生ずる眼瞼部出血に関する研究において、クロトン油を頬部に注射して眼瞼出血を観察し、その眼瞼出血は注射側に80%、反対側にも50%生ずると報告している。又鈴木²⁰⁾はモルモットの眼窩

下神経に過剰刺激を与え、肺の出血性変化の研究で、刺激側の肺の充血う血現象のつよいことを報告している。

刺激側と反対側の有意差のない報告として小林¹⁰⁾は植物神経起源による肺の出血性病変の実験的研究において、肺の出血性病変は生体側の内部環境の恒常性を維持せんとする調節反応の行き過ぎの一面の表われであるとして、モルモットを使用して左頸部迷走神経あるいは左頸部交感神経を露出して電気刺激を試みた。又400倍クロトン油を使用して Sac jugulaire も施行した。この実験の結果刺激群の肉眼的所見として3時間後には

全例の両肺に限局性的の新鮮な出血を認めている。左右別では多少刺激側に出血が著明のように認められたが反対側との有意差はなかつた。病理学的所見からも毛細血管は血球で充盈されていたが病変の著しい場合には肺胞壁の毛細血管が極端に充盈し肺胞内も同様に新鮮な赤血球で充満されて、いわゆる肺卒中の像を示していたと述べている。次にクロールプロマジンを4時間前に1~2 mg/kg を皮下に注射した例においては肉眼的に出血は認められず、病理組織学的にも肺胞の含気性は多く、毛細血管の充盈もほとんどなく肺胞上皮も薄く滲出もほとんどない例が多かつたと報告している。

以上の研究結果を総合すると末梢自律神経を刺激することにより遠隔部の諸臓器に出血を主とする病変の表われること一刺激側の病変の強いこともあり左右差のほとんどないこともある。左右差のあるなしにかかわらず反対側の遠隔の諸臓器に病変を起すことからすれば、過剰刺激が自律神経に与えられた場合にそれが中枢を異常に興奮させ中枢から両側性に過剰刺激が伝達され遠隔部の諸臓器に病変を起すと考えられる。

自律神経の上行性の刺激伝導については色々問題の多い点であり、Langley は求心性の線維を自律神経中に認めず、Buchanan は一般内臓性求心性線維として特別の線維を設けて説明するし、Ranson & Clark は自律神経系の項で内臓性求心性線維を述べており、Evans は自律神経を交感系、副交感系及び求心性の3つに分けて述べ、Fulton も自律神経の中に求心性の線維を含めしめるべきだと述べている。いづれにしても自律神経は求心性のものと遠心性のものとの関係は非常に深いようである。しかし、自律神経の過剰刺激が自律神経線維を

求心性に大脳迄到達するかどうかは今後の研究問題であるが、病変が両側性に生ずることから脳波上の変化の生ずることを期待し脳の重要と考えられる部位に電極を置き単極誘導を行った。

① 前視床下部及び後視床下部に左右それぞれ2本の電極を刺入した。視床下部は体温の調節、血圧の恒常性については延髄と共に重要な部位である。視床下部に電極を刺入して高周波電流で刺激すると末梢血管の拡張あえぎ、甚しい発汗、心拍はおそくなり、血圧の下降も見られると云う研究²⁸⁾のなされている部位にて、ショックに関係の深い部位と考えた。

② 網様体の刺激は動物の覚醒反応及び脳波の非動期化を起し低電位の速波を認め、又この部位を破壊すると動物は昏睡に陥り徐波をきたし皮質を活性化する上行性の働きを持ち、Magoumはこの部位を網様賦活系又は上行性賦活系と呼んでいる。ここに左右一本づつ電極を刺入した。

③ 皮質は常に網様体等から刺激をうけている部位にて中枢經由の刺激があるとすれば、皮質には大脳の各部位から投影された脳波を得られると考え、弾力性に富んだ螺旋電極を左右の前頭葉皮質に軽く接触させた。

④ その他視床、海馬にも電極を刺入した例もある。

喉頭鏡を使用して直視下に家兎の口蓋扁桃にクロトン油原液(0.2~0.3cc)を注入する際には脳波は非常に乱れ判読不能となるが注射針を抜くとその直後から振動数の増加、振巾の減少と棘波の著明な出現を認めた。同様の方法で食塩水を扁桃に注射した例においても多少は脳波上の変化は認められたが、クロトン油に比しては軽微であつた。又腹部皮下にクロトン油を注射した対照例では脳波上の変化は認められなかつた。これは自律神経の豊富な扁桃の特殊性を証明するものである。クロトン油刺激で異常波形の著明に表われた例は他に比して生存期間は短縮し、最も早いものではクロトン油注射後15分で死亡した。このことから末梢の刺激が中枢に強い刺激となればなるほどショック症状が早くしかも強く惹起されようと考えてよさそうである。しかも一側の扁桃を刺激したにもかかわらず脳波上の変化が両側性に認められることは両側の遠隔部諸臓器の出血性病変を起すことに関して中枢經由の刺激が深い意味を持つと考えられる。

次にこれらの脳波の変化を阻止する目的で自律神経の遮断作用のあるクロールブロマジンを使用した。その結果はクロトン油による脳波の変化において異常棘波の出現は認められず、クロトン油注射後30分以内の死亡例

もなかつた。これはクロールブロマジンが末梢自律神経の過剰刺激をある程度遮断した結果脳波の変化の減少と急性死を予防したものと考えられる。

しかし、クロールブロマジンを前投与せずクロトン油で脳波の変化を生じた家兎にクロールブロマジンの静脈内投与を施行しても脳波の変化の改善は認められなかつた。これは臨床上ショック症状を起した患者にクロールブロマジンを投与して好成績を得ている報告や安田¹¹⁾の報告の如く腸間膜の毛細血管の透過性亢進時にクロールブロマジンを投与してその抑制に成功していると考えるとき、脳波上の変化のみで追究できない点のあることも注意せねばならない。

いづれにしても自律神経の豊富な咽頭部殊に扁桃摘除術、扁桃周囲膿瘍の試験穿刺及び切開排膿などの際に術前処置としてクロールブロマジンを投与することは脳波の変化からみても有効な方法と考えられる。

E: 結 論

耳鼻咽喉科領域におけるショック症状発現の経路を追究する目的で脳波に着目し、家兎の扁桃を直接クロトン油で刺激し、脳波上の著明な変化を認めた。遠隔諸臓器の出血性病変は中枢經由の過剰刺激と関係の深いことを証明した。又クロールブロマジンを使用して脳波の変化の抑制とそれに伴う急性死の阻止を確めた。

1) 家兎の扁桃を刺激してその時の脳波の著明な変化即ち、異常棘波、振動数の増加と振巾の減少を認めた。

2) 家兎の扁桃刺激時の脳波の変化は各誘導ともほぼ同時であり誘導部位による左右差はほとんど認められなかつた。

3) 家兎の腹部にクロトン油を注射したものでは脳波の変化は認められなかつた。

4) クロールブロマジンを前処置として使用することにより脳波の変化を抑制できた。

5) 脳波の変化を生じたものにクロールブロマジンを投与しても脳波の改善は認められなかつた。

6) 異常棘波の出現の著明なほど死亡迄の時間は短縮された。

以上の結果を総合しショックの原因と考えられる扁桃の過剰刺激が中枢を興奮させ、遠隔の諸臓器に出血性病変を生ぜしめ、強いては急性死の原因となり得ると推論した。

主要文献

- 1) J. Reilly: Comp. Rend. Soc. Biol. Tom. 148: 1374, 1954. 2) H. Selye: The story of adapta-

tionsyndrom, (田多井訳: 適応症候群: 雨齋薬出版, 昭和27年). 3) *H. Selye*: The textbook of endocrinology (田多井訳: セリエ 新内 分泌学, 医歯薬出版). 4) 山口与市: 慶応医学, 第33巻, 第5号, 213, 昭和31年. 5) 山口与市, 他: 最新医学, 第10巻, 第10号, 366, 昭和30年. 6) 山口与市, 他: 日本臨床, 第18巻, 第3号, 106, 昭和35年. 7) 鈴木安恒, 他: 耳鼻咽喉科, 第30巻, 第3号, 153, 昭和33年. 8) 田方淳一: 最新医学, 第9巻, 第11号, 昭和30年. 9) 秋庭忠義: 慶応医学, 第36巻, 第8号, 881, 昭和34年. 10) 小林吉哉: 慶応医学, 第37巻, 第2号, 257, 昭和35年. 11) 安田三弥: 慶応医学, 第37巻, 第10号, 昭和35年. 12) 山口麗: 日耳鼻, 第64巻, 第2号, 278, 1961年. 13) 坂口正雄: 日耳鼻, 第64巻, 第2号, 241, 1961年. 14) 斎藤英子: 日耳鼻, 第68巻, 第10号, 2214, 1960年. 15) 飯田稔: 耳鼻咽喉科, 第30巻, 第3号, 158, 昭和33年. 16) 深沢久夫: 耳鼻咽喉科, 第30巻, 第3号, 169, 昭和33年. 17) 永瀬邦彦: 日耳鼻, 第61巻, 第9号, 1480, 昭和33年. 18) 大野文朗: 日耳鼻, 第63巻, 第1号, 56, 昭和35年. 19) 井上寿樹: 日耳鼻, 第63巻, 第4号, 617, 昭和35年. 20) 鈴木啓司: 日耳鼻, 第63巻, 第5号, 1181, 昭和35年. 21) 高崎晃: 日耳鼻, 第63巻, 第5号, 1250, 昭和35年. 22) 鈴木安恒, 土屋: 日仏医学, 第3巻, 第4号, 1957年. 23) 新生理学, 医学書院, 1960年. 24) 山口与市, 他: 慶応医学, 第39巻, 第3号, 359, 昭和37年. 25) 桐生恭好: 慶応医学, 第38巻, 第5号, 413, 昭和36年. 26) *Yoichi Yamaguchi, M.*

Tsuchiya, T. Akiba, K. Kobayashi, K. Shiraishi H. Nozaki: Keio Journal of Medicine Vol. 9, No. 2, 91, 1960. 27) *Yasunobu Suzuki*: Keio Journal of Medicine Vol. 9, No. 3, 211, 1960. 28) *Yasunobu Suzuki, E. Yamaguchi, M. Iida, I. Miyabe, M. Tsuchiya, M. Ogawa*: Keio Journal of Medicine Vol. 9, No. 2, 121, 1960. 29) *Speransky*: A basis for the theory of medicine; Intern. Publ.-Co 1947. 30) *H. Laborit*: Réaction Organique à l'agression et choc. 1954. Masson et Cie. (侵襲に対する生体反応とショック, 山口与市 他訳). 31) *Evans, C.L.*: Principles of Human Physiology 1956. 32) *Fulton, J.F.*: A Textbook of Physiology 7th ed. 1955. 33) 山口与市, 白石幸治郎, 土屋雅春, 秋庭忠義: 最新医学, 第10巻, 第4号, 232, 昭和30年4月.

稿を終るに望み御懇篤なる御指導と御校閲の
 労を賜りたる恩師鈴木安恒教授, 始終御鞭撻を
 賜りたる土屋雅春博士, 秋庭忠義博士, 菅谷英
 一博士, 桐生恭好博士, 御協力を惜しまず研究
 の場を与えて下さった日発病院並びに院長白石
 幸治郎博士, 東京第二国立病院生理科本田正節
 博士に感謝致します。

本論文の要旨は昭和38年4月3日第64回日
 本耳鼻咽喉科学会総会において口演した。

(原稿到着=昭和38.9.3日)