反芻動物の脳波に関する研究

III. ヤギの脳波におよぼす実験的 Hyperammonemia の影響

菅原 伯・佐々木甚一*

岩手大学農学部家畜生理学教室

(昭和46年2月17日受付)

吉田ら^{21,23)}は、ヤギの体重1 kgにつき尿素1 g (以下、1 g/kg とする) を経口投与した場合、いわゆる尿素中毒によって死の転帰をとるが、そのとき、血液中のアンモニア態窒素(以下、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ とする)の濃度は、著しく増加していると報告した。他方、肝臓および腎臓の機能障害にもとづく、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度の増加と脳波パターン変化との関係について、POSER¹⁵⁾、佐藤¹⁶⁾、WILSON¹⁹⁾ および吉田²²⁾ が報告しているが、反芻動物の血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度と脳波との関係については、まだ報告されていない。

今回の実験では、ヤギに尿素または塩化アンモニウムを投与し、実験的に Hyperammonemia の状態とし、脳波を記録した。その結果、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度の増加に伴って、脳波パターンは著しく変化することが明らかとなったので報告する。

実験方法

実験動物：ザーネン種の雌ヤギ、年令3才、体重23ないし55 kg の7頭を用いた。

脳波、呼吸および心電図の記録用電極の装着および記録方法：菅原¹⁷⁾の方法によった。

実験条件、採血および供試物質の投与方法：前報¹⁸⁾に準じた。

血液成分の分析 $\text{NH}_3\text{-N}$ 方法：および尿素は CONWAY 法²⁾、血糖は KINGSLEY-REINHOLD 法⁴⁾ を用いた。

供試物質：尿素および塩化アンモニウムは、関東化学株式会社の試薬特級を用いた。

実験結果

1. アンモニウム塩の前空静脈内注入の影響

* 現在の所属：弘前大学医学部細菌学教授

塩化アンモニウムの 2 mM/ml 水溶液を用いた。注入量は体重1 kg あたりの mM 数 (mM/kg)、または体重1 kg につき1分間あたりの mM 数 (mM/min/kg) で表わした。

a. 短時間内における1回注入

(1) 0.5 mM/kg: 塩化アンモニウム注入前の頸静脈血液 (以下、血液とする) の $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は、4頭の平均で $157 \pm 41 \mu\text{g/dl}$ であった。0.5 mM/kg を30秒で注入し、3分45秒を経過したとき、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は $577 \pm 24 \mu\text{g/dl}$ となった。その後、 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は漸減し、30分で $247 \pm 35 \mu\text{g}$ 、60分で $205 \pm 45 \mu\text{g}$ となり、120分ではほぼ注入前値にもどった (Fig. 1)。この間、注入開始後10秒から数分間続く、呼吸数の増加と全身の軽度のふるえとが認められた。心拍数にはほとんど変化が認められなかった。

塩化アンモニウム注入前の脳波パターンは、低振

Fig. 1. Changes in Ammonia Contents of the Jugular Blood of Goats after Single Injection of Ammonium Chloride Solution into the Anterior Vena Cava

Remarks: Doses of ammonium chloride

○—○ 0.5 mM/kg

●—● 1.0 mM/kg

△—△ 1.2 mM/kg

(----- presumptive level)

幅の速波を主とし、その他に低振幅の 6~7 c/s 波も見られた。塩化アンモニウムを注入した場合、注入終了直後に、持続時間 2 ないし 3 秒の高振幅の徐波 (200~400 μ V, 4~5 c/s) が、10 ないし 20 秒間隔で、約 3 分間反復出現した。このような脳波パターンは、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が 500 $\mu\text{g/dl}$ 以下では、ほとんど認められなかった (Fig. 2)。

(2) 1 mM/kg: 注入前の血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は、3 頭平均で $233 \pm 45 \mu\text{g/dl}$ であった。1 mM/kg を 1 分間で注入した場合、注入終了後 3 分 45 秒の血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は $1000 \pm 85 \mu\text{g/dl}$ となり、2 時間でほぼ注入前の値、すなわち $240 \pm 40 \mu\text{g/dl}$ と

なった (Fig. 1)。この間、呼吸数の増加とふるえが認められた。心拍数は注入直後から数分間、わずかに減少した。

脳波には、注入終了と同時に、持続時間 2 ないし 3 秒の高振幅の徐波が、ほぼ 3 秒間隔で約 10 分間反復出現した (Fig. 3)。

(3) 1.2 mM/kg: 注入前の血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は、3 頭平均で $214 \pm 35 \mu\text{g/dl}$ であった。1.2 mM/kg を 3 分間で注入した場合、注入終了後 3 分 45 秒の血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は $1320 \pm 90 \mu\text{g/dl}$ となった。その後急速に減少して、30 分で $375 \pm 45 \mu\text{g/dl}$ となり、2 時間以上を経て注入前の値に戻った

Fig. 2. Effect of Single Intravenous Injection of Ammonium Chloride on Electroencephalograms in Goats

Section I indicates the result obtained before injection of ammonium chloride.

Sections II, III, IV, and V indicate the results obtained 3, 5, 10, and 20 minutes, respectively, after single intravenous injection with 0.5 mM of ammonium chloride per kg of body weight.

A and P indicate the electroencephalograms recorded on the dura mater of the anterior site and the posterior site, respectively, of the sutura coronalis. R indicates a respiratory recording. ECG indicates an electrocardiogram. Scale: 1 second, 100 μ V.

Fig. 3. Effect of Single Intravenous Injection of Ammonium Chloride on Electroencephalograms in Goats

Section I indicates the result obtained before injection of ammonium chloride.

Sections II, III, IV, and V indicate the results obtained 1, 3, 10, and 20 minutes, respectively, after single intravenous injection with 1.0 mM of ammonium chloride per kg of body weight.

For the abbreviations see Fig. 2.

Fig. 4. Effect of Single Intravenous Injection of Ammonium Chloride on Electroencephalograms in Goats

Section I indicates the result obtained before injection of ammonium chloride.

Sections II, III, IV, and V indicate the results obtained 1, 3, 10, and 20 minutes, respectively, after single intravenous injection with 1.2 mM of ammonium chloride per kg of body weight.

For the abbreviations see Fig. 2.

(Fig. 1). 動物は注入中に激しいふるえを起こし、注入終了と同時に倒れた。このとき、呼吸は著しく困難となったが、漸次回復し、さらに頻回呼吸を経て、注入前の状態に復帰した、心拍数は倒れた直後から減少し、脳波の速波化とほぼ同時に回復した。

脳波には、注入終了直後から高振幅の4~5 c/s波が出現し、ついで3 c/s波が優勢となって、約20分間持続した。その後、徐波の出現頻度が漸減し、速波の出現頻度が漸増して、約30分で注入前の状態に復帰した (Fig. 4)。

b. 連続注入

(1) 0.033 mM/min/kg: 血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は注入前 200 $\mu\text{g/dl}$ (1頭)であったが、注入時間の経過に伴って漸増し、注入開始後1時間で 699 $\mu\text{g/dl}$ となった。注入を1時間で中止した場合、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は約15分で 230 $\mu\text{g/dl}$ となった (Fig. 5)。この間、一般状態には変化がほとんど認められなかった。

脳波パターンには、高振幅・徐波化の傾向がわずかに認められた。

(2) 0.050 mM/min/kg: 血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は注入前 220 $\mu\text{g/dl}$ (1頭)であったが、注入開始後15分で 550 $\mu\text{g/dl}$ となり、1時間では 942 $\mu\text{g/dl}$ となった、注入中止後は急速に減少し、30分で 334 $\mu\text{g/dl}$ となった。呼吸運動には変化がほとんどなく、心拍数はやや減少した。

脳波は注入開始後10分で徐波化の傾向を示し、

15分には持続時間2ないし3秒の高振幅の4~5 c/s波の出現が明瞭となった。その後、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度の増加とともに、三相波に類似した1.5~2 c/s波が頻繁に出現した。このような脳波パターンは、注入終了後10分間、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度 520 $\mu\text{g/dl}$ の時点まで観察された (Figs. 5, 6)。

(3) 0.083 mM/min/kg: 血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は注入前 200 $\mu\text{g/dl}$ (1頭)であったが、注入開始後15分で 1850 $\mu\text{g/dl}$ となり、1時間では 2082 $\mu\text{g/dl}$ となった。注入中止後は急速に減少し、30分で 790 $\mu\text{g/dl}$ となった (Fig. 5)。脳波には高振幅の徐波が頻繁に出現し、呼吸数の増加、心拍数の減少およびふるえが認められた。

(4) 0.100 mM/min/kg: 血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は注入前 198 $\mu\text{g/dl}$ (1頭)であったが、注入開始とともに急速に上昇し、15分で 3800 $\mu\text{g/dl}$ となった。脳波には7分で高振幅の4~5 c/s波が出現し始め、動物は不安状態を呈し、呼吸数は著しく増加し、全身のふるえが起こった。しかし心拍数には変化が認められなかった。注入時間の経過とともに、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度はさらに上昇を続け、高振幅の徐波の出現頻度は高くなり、一般状態の変化も漸次激しくなって、ついに、注入開始後25分で倒れ、脳波は三相波類似のパターンとなった。このとき心拍数はわずかに減少した。ついで、40分には眼瞼を開いているにもかかわらず、視覚の反応が消失し、呼吸困難の状態に陥った。さらに45分には呼吸停止の危険が迫ったので、注入を中

Fig. 5. Changes in Ammonia Contents of the Jugular Blood of Goats during Continuous Infusion of Ammonium Chloride Solution into the Anterior Vena Cava

Remarks : Doses of ammonium chloride

○—○ 0.033 mM/min/kg

△—△ 0.083 mM/min/kg

↑ Starting of infusion

●—● 0.050 mM/min/kg

▲—▲ 0.100 mM/min/kg

↓ Stopping of infusion

Fig. 6. Effect of Continuous Intravenous Infusion of Ammonium Chloride on Electroencephalograms in Goats

Section I indicates the result obtained before infusion of ammonium chloride.

Sections II, III, IV, and V indicate the results obtained 10, 15, 30, and 60 minutes, respectively, after onset of continuous infusion with 0.05 mM of ammonium chloride per minute per kg of body weight.

For the abbreviations see Fig. 2.

Fig. 7. Effect of Continuous Intravenous Infusion of Ammonium Chloride on Electroencephalograms in Goats

Section I indicates the result obtained before infusion of ammonium chloride.

Sections II, III, IV, and V indicate the results obtained 7, 10, 20, and 40 minutes, respectively, after onset of continuous intravenous infusion with 0.10 mM of ammonium chloride per kg of body weight.

For the abbreviations see Fig. 2.

止した。このときの血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は $4560 \mu\text{g}/\text{dl}$ であって、脳波は低振幅の速波となっていた。血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は、注入中止後急速に低下し、10分で $1520 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、脳波には高振幅の 1~3 c/s 波が再び出現した (Figs. 5, 7).

2. 尿素の静脈内注入の影響

尿素 3, 6, 9 および $12 \text{ mM}/\text{kg}$ を 1 ないし 4 分間で注入した。血液尿素濃度は 9 および $12 \text{ mM}/\text{kg}$ 注入後 30 分で $60 \text{ mg}/\text{dl}$ となり、その後も急速に減少した。血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は、注入前には $150 \mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、注入後 30 分で $210 \mu\text{g}/\text{dl}$ となった。

しかし、尿素を注入したいずれの例においても、塩化アンモニウム注入時に見られた高振幅の徐波は出現しなかった。

3. 尿素の第一胃内注入の影響

尿素 3, 4, 5 および $6 \text{ mM}/\text{kg}$ を水溶液とし、第一胃背嚢部に設けられた瘻管を介して注入した。各投与量について、2 回ずつ実験した。

(1) $3 \text{ mM}/\text{kg}$: 血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は注入前 $170 \mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、注入後 15 分で $215 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、30 分で $233 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、その後漸減して、3 時間では $202 \mu\text{g}/\text{dl}$ となった (Fig. 8)。血糖値には変化が認められなかった。

脳波パターンには変化が認められなかった。

(2) $4 \text{ mM}/\text{kg}$: 血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は注入前 $160 \mu\text{g}/\text{dl}$ であったが、注入後速やかに増加し、15分

で $819 \mu\text{g}/\text{dl}$ となった。しかし、その後減少して、30分では $516 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、3 時間では $280 \mu\text{g}/\text{dl}$ となった (Fig. 8)。同時に測定した血糖値は、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度の増加にほぼ平行して変化した。すなわち、注入前は $45 \text{ mg}/\text{dl}$ で、注入後 15 分、30 分、1 および 2 時間にはそれぞれ 63, 72, 62 および $62 \text{ mg}/\text{dl}$ となった。

脳波には注入後 5 ないし 10 分で、持続時間 2 ないし 3 秒の高振幅の 4~5 c/s 波が、間歇的に出現した。このパターンは、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が高い場合に出現頻度が高く、 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度の減少につ

Fig. 8. Changes in Ammonia Contents of the Jugular Blood of Goats after Infusion of Urea Solution into the Rumen or after Ingestion of Crystalline Urea

Remarks: Doses of urea

○—○ $3 \text{ mM}/\text{kg}$ (infusion of solution)

●—● $4 \text{ mM}/\text{kg}$ (")

△—△ $5 \text{ mM}/\text{kg}$ (")

▲—▲ $6 \text{ mM}/\text{kg}$ (")

×—× $6 \text{ mM}/\text{kg}$ (ingestion of crystalline urea)

Fig. 9. Effect of Intraruminal Infusion of Urea on Electroencephalograms in Goats

Section I indicates the result obtained before infusion of urea.

Sections II, III, IV, and V indicate the results obtained 10, 15, 30, and 60 minutes, respectively, after intraruminal infusion with 4 mM of urea per kg of body weight.

For the abbreviations see Fig. 2.

Fig. 10. Effect of Intraruminal Infusion of Urea on Electroencephalograms in Goats

Section I indicates the result obtained before infusion of urea.

Sections II, III, IV, and V indicate the results obtained 5, 15, 30, and 60 minutes, respectively, after intraruminal infusion with 6 mM of urea per kg of body weight.

For the abbreviations see Fig. 2.

れて出現頻度が低下し、尿素注入後1時間以降に消失した。脳波パタンの変化とはほぼ平行して、呼吸数と心拍数とが減少した (Fig. 9)。

(3) 5 mM/kg: 血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は注入前 207 $\mu\text{g/dl}$ であったが、注入後15分で 1030 $\mu\text{g/dl}$ となり、以後漸減した (Fig. 8)。血糖値は注入前の 50 mg/dl から、15分、30分、1および2時間でそれぞれ 94, 111, 82 および 72 mg/dl となった。

脳波パタンの変化は、4 mM/kg 注入の場合と同様であった。

(4) 6 mM/kg: 血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は注入前 198 $\mu\text{g/dl}$ であったが、注入後7分30秒で最高値、すなわち 1302 $\mu\text{g/dl}$ となり、以後漸減した (Fig.

8)。血糖値は注入前 45mg/dl のものが、注入後7.5分、15分、30分、1および2時間でそれぞれ 56, 157, 242, 184 および 164 mg/dl となった。

脳波には、4 mM/kg 注入の場合と同様の高振幅の徐波が出現し、全身の軽度のふるえ、心拍数の減少が認められたが、呼吸状態はほとんど変化しなかった (Fig. 10)。

4. 尿素の摂取の影響

6 mM/kg を、結晶のまま小麦飯に混入して摂取させた。血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は摂取前 142 $\mu\text{g/dl}$ であったが、摂取終了後7分30秒で 322 $\mu\text{g/dl}$ 、15分では最高値の 613 $\mu\text{g/dl}$ に達した。以後漸減し、3時間では 200 $\mu\text{g/dl}$ となった (Fig. 8)。血糖値は注入前 42 mg/dl から、注入後15分、30分、

Fig. 11. Effect of Ingestion of Urea on Electroencephalograms in Goats

Section I indicates the result obtained before ingestion of urea.

Sections II, III, IV, and V indicate the results obtained 10, 20, 40, and 60 minutes, respectively, after ingestion with 6 mM of urea per kg of body weight.

For the abbreviations see Fig. 2.

1 および 2 時間で、それぞれ 58, 114, 135 および 106 mg/dl となった。

脳波には、摂取後 10 ないし 15 分から高振幅の徐波が間歇的に出現し、約 1 時間反復した。心拍数の減少も観察されたが、呼吸状態はほとんど変化しなかった (Fig. 11)。

考 察

反芻動物の第一胃内では、窒素化合物代謝の一環として、絶えず $\text{NH}_3\text{-N}$ が生じ、しかも第一胃壁を通して吸収されている。Ide ら⁵⁻⁹⁾ は、摂取蛋白質量が多い場合、ウシやヤギでは、第一胃内 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が増加し、それに伴って血清尿素レベルが増加すると報告した。また Ambo ら¹⁾ は、ヤギの第一胃内 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が 50 mg/dl 以下では、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が 200 $\mu\text{g/dl}$ を越えることはないと報告している。他方、飼料に尿素を添加して窒素源とする場合、尿素の過剰摂取によって、いわゆる尿素中毒を起こすことはすでに知られており、多くの報告がある^{3,11-14,19-21,23-27)}。それらのうち、北ら¹²⁾ は、ヤギにおける尿素中毒は、尿素を第一胃内に直接注入した場合、0.5 g/kg 以下で起こると述べた。吉田ら²¹⁾ は、ヤギに尿素を経口投与したとき、1.0 g/kg で致死転帰をとるが、そのとき血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は 3880~4990 $\mu\text{g/dl}$ であったと述べている。また Lewis¹³⁾ は、中毒症状が血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度 10.2~15.8 $\mu\text{g/ml}$ のとき発現することを認めた。Dinning ら³⁾ は、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が 24 $\mu\text{g/ml}$ のとき運動麻痺

痺が起こり、60 $\mu\text{g/ml}$ のとき死の転帰をとると報告している。中村ら¹⁴⁾ は、飼料に糖蜜を添加することによって、反芻動物の尿素中毒を防止できると述べている。

Poser¹⁵⁾ は、ヒトの数種の疾患にもとづく Hyperammonemia と脳波、とくに三相波との関係について観察し、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度と三相波との間には、有意の相関関係は見られないと報告した。しかし、そのときの血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は 140 ないし 224 $\mu\text{g/dl}$ であって、著者らが対象とした反芻動物の Hyperammonemia における $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度とは、相当のへだたりがある。Wilson¹⁹⁾ は、ネコの静脈内に、アンモニウム塩 0.007~0.008 mM/min/kg を 30 分間にわたって注入し、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が 506 $\mu\text{g/dl}$ となり、ついで 0.014~0.025 mM/min/kg を 1 時間連続注入して 689 $\mu\text{g/dl}$ となった場合、脳波および神経学的一般所見に変化は認められないと報告した。また佐藤¹⁶⁾ は、ネコの静脈内に重炭酸アンモニウムを注入したところ、新皮質の脳波は速波から大徐波となり、ついで平坦化したが、三相波は見られなかったと報告した。さらに吉田²²⁾ は、ネコで肝臓の二葉以上を切除したところ、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は増加し、脳波は徐波化するのを認めた。

今回の実験において、ヤギの前空静脈内に塩化アンモニウム 0.5 mM/kg を 30 秒で注入した場合、注入終了直後から数分間、脳波に高振幅の 4~5 c/s 波が間歇的に出現し、さらに投与量の増加に伴って、周波数の低い三相波様のパタンが出

現した。このようなパタンの変化は、他のなんらかの機転にもとづく脳機能の変化に際しても、発現する可能性があるが、 γ -Hydroxybutyrate や n-Butyrate 投与に起因する脳波パタンの変化¹⁸⁾とは異なっていた。

塩化アンモニウムを数分間で静脈内に注入した場合に、重篤な症状をひき起こす投与量は、ほぼ 1.2 mM/kg であるが、数十分にわたる連続注入の場合は、今回の一例の実験では、0.100 mM/min/kg であった。とくに、連続注入によって呼吸停止直前の状態に陥った時点では、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は 4560 $\mu\text{g/dl}$ であって、吉田ら²¹⁾が報告した致死濃度の範囲内にあった。Ambo ら¹⁾は、ヤギの門脈内に炭酸アンモニウムを注入した場合、 $\text{NH}_3\text{-N}$ 注入量が 0.0285 mM/min/kg までは、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は増加せず、中毒症状も現われないが、0.0323 および 0.0352 mM/min/kg では、 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は急上昇し、1 ないし 3 時間で 2000 $\mu\text{g/dl}$ 以上となり、死の転帰をとると報告している。しかしその報告で、昏睡に陥るための血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は 400~500 $\mu\text{g/dl}$ であると述べている点は、今回の実験成績と異なっている。著者らの成績では、頸静脈血中の $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が 400~500 $\mu\text{g/dl}$ では、一般状態の変化はほとんどなく、脳波パタンの変化も明瞭ではなかった。そして視覚反応の消失などから見て、昏睡は 4000 $\mu\text{g/dl}$ 以上で起こったものと考えられる。このような相違は、おそらく前空静脈内注入と門脈内注入との違いに関係していると思われるが、さらに検討する必要がある。

Ide¹⁰⁾は、肝臓の $\text{NH}_3\text{-N}$ 解毒能は 40 $\mu\text{M/min/kg}$ (体重) と報告した。今回の実験において、塩化アンモニウム 0.033 mM/min/kg を、一側の頸静脈に挿入したカニューレを介して、前空静脈内に連続注入した場合、対側頸静脈から取った血液では、 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が徐々に増加して、1 時間で 699 $\mu\text{g/dl}$ となった。したがって、実験に供したこの個体の見掛け上の $\text{NH}_3\text{-N}$ 処理能力は、0.033 mM/min/kg よりやや低かったということができよう。

吉田ら²¹⁾および中村ら¹⁴⁾は、絶食またはそれに近い状態のヤギに、麩に混じた尿素を摂取させた場合、尿素 1.0 g/kg (体重) で死亡すると報告しているが、従来の観察方法のみでは、致死量以下

のどの程度の量で、生理的諸機能、とくに神経系に対する影響が起こり始めるかを知ることは、困難と思われる。限られた範囲ではあるが、塩化アンモニウム水溶液を前空静脈内に注入した今回の実験において、高振幅の徐波は、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度約 500 $\mu\text{g/dl}$ 以上で出現し、あるいはそれ以下では消失した。このことは、脳波パタンの記録が、いわゆる尿素中毒の極めて軽度の状態を検索するために、役立つことを示唆している。実際に、尿素 4 mM/kg を、水溶液としてヤギの第一胃内に注入した場合、一般状態の変化はほとんど認められなかったにもかかわらず、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度の増加につれて、脳波に高振幅の徐波が間歇的に出現したので、尿素のこの投与量によって、脳を含む神経系の機能が、なんらかの影響を受けていることが推測された。

他方、尿素 6 mM/kg を小麦麩に混じて給与した場合、尿素水溶液の第一胃内注入に比べて、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度の増加の程度は小さいが、尿素摂取後 15 分で血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は最大値となり、併せて脳波に高振幅の徐波が出現した。このことは、飼養条件の差や、個体が持つ $\text{NH}_3\text{-N}$ 処理能力の違いはあるとしても、尿素 6 mM/kg 摂取にもとづく生理学的変化は、脳波の記録によって、おおよそ捕捉することが可能なことを示している。Ambo ら¹⁾と Ide¹⁰⁾とは、ヤギの門脈内にアンモニウム塩を注入した場合、血液中の尿素濃度が増加することを認めた。今回の実験において、尿素水溶液を静脈内に注入しても、脳波の高振幅・徐波化は起こらなかった。そこで、第一胃内に尿素水溶液を注入したり、尿素を摂取させた場合に観察された高振幅の徐波は、 $\text{NH}_3\text{-N}$ の吸収によって起こったかもしれない体液尿素濃度の変化とは、無関係であったということができよう。

尿素水溶液の第一胃内注入または尿素摂取に伴う血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度の増加と平行して、血糖値が上昇した。この現象は、 $\text{NH}_3\text{-N}$ 吸収に伴って、交感神経緊張が高まったとの印象を与える。しかし、このときに観察された脳波の高振幅・徐波化や、心拍数の減少などの所見から、単純な交感神経緊張増加と考えにくい点もあって、さらに検討を要する問題と考えられる。

要 約

脳硬膜上に永久電極を装着した雌ヤギ7頭を用い、ヤギの脳波におよぼす実験的 Hyperammonemia の影響について研究した。

1. 0.5 mM/kg の塩化アンモニウム水溶液を前空静脈内に注入し、血液中のアンモニア態窒素 ($\text{NH}_3\text{-N}$) 濃度を急速に増加させた場合、脳波には、10ないし20秒間隔で、持続時間2ないし3秒の高振幅の徐波 (200~400 μV , 4~5 c/s) が出現した。この脳波パターンは、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が約 500 $\mu\text{g/dl}$ の場合に出現し、出現期間の長さとして出現頻度とは、アンモニア投与量の増加につれて増加した。

2. 0.033 mM/min/kg の塩化アンモニウム水溶液を、前空静脈内に60分間連続的に注入した場合、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は徐々に増加し、脳波に高振幅の徐波が出現する傾向が見られた。アンモニア投与量を増加し、0.050 mM/min/kg を注入した場合、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度は急速に増加し、間歇的な高振幅の徐波が、頻繁に出現した。血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が著増して、呼吸停止直前の状態に達すると、脳波は低振幅の速波となった。

3. 3ないし12 mM/kg の尿素水溶液を前空静脈内に注入した場合、間歇的な高振幅の徐波は出現しなかった。

4. 瘻管を介して尿素水溶液を第一胃内に注入した場合、間歇的な高振幅の徐波は、4 mM/kg 投与のときに出現した。

5. 粉末飼料に混合した尿素 6 mM/kg を摂取させた場合は、第一胃内に水溶液として注入した場合よりもやや遅れるが、血液 $\text{NH}_3\text{-N}$ 濃度が増加し、間歇的な高振幅の徐波が出現した。

本報告の要旨は、第65回日本獣医学会において発表した。

文 献

1) AMBO, K., SHIGA, A., YAMAMOTO, S., SHIBATA, F., WATANABE, Y., SHOJI, Y., TSUDA, T. and UMEZU, M. (1967): *Tohoku J. Agr.*

Res., 18, 257~265.
 2) CONWAY, E. J. (1950): *Microdiffusion Analysis and Volumetric Error*. 3d ed., London, Crosby Lockwood and Son.
 3) DINNING, J. S., BRIGG, A. M., GALLUP, W. D., ORR, H. W. and BUTTER, R. (1948): *Am. J. Physiol.*, 153, 41~46.
 4) 藤井 (1958): 生化学実験法, 394~395頁, 東京, 南山堂,
 5) IDE, Y., SHIMBAYASHI, K. and YONEMURA, T. (1966): *Jap. J. vet. Sci.*, 28, 321~327.
 6) IDE, Y., OGURA, Y. and YONEMURA, T. (1966): *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.*, 6, 233~240.
 7) IDE, Y., SHIMBAYASHI, K. and YONEMURA, T. (1967): *Jap. J. vet. Sci.*, 29, 33~39.
 8) IDE, Y., SHIMBAYASHI, K. and YONEMURA, T. (1967): *Jap. J. Zootech. Sci.*, 38, 110~116.
 9) IDE, Y. and SHIMBAYASHI, K. (1968): *Jap. J. vet. Sci.*, 30, 125~130.
 10) IDE, Y. (1970): *Jap. J. Zootech. Sci.*, 41, 465~470.
 11) 五十嵐, 栗田, 門倉 (1956): 日獣会誌, 9, 67~68.
 12) 北, 柴内, 高橋, 安田 (1959): 日獣会誌, 12, 302~306.
 13) LEWIS, D. (1960): *J. Agr. Sci.*, 55, 111~117.
 14) 中村, 吉田, 坂藤 (1959): 日畜会報, 29, 329~334.
 15) POSER, C. M. (1958): *EEG clin. Neurophysiol.*, 10, 51~62.
 16) 佐藤 (1957): 精神神経誌, 59, 1144~1172.
 17) 菅原 (1971): 日獣誌, 33, 25~37.
 18) 菅原 (1971): 日獣誌, 33, 217~226.
 19) WILSON, W. P. (1958): *Neurology*, 8, 913.
 20) 米村 (1965): 日獣会誌, 18, 649~656.
 21) 吉田, 中目, 中村 (1957): 日畜会報, 28, 185~191.
 22) 吉田 (1959): 阪大医学誌, 11, 141~155.
 23) 吉田, 飯塚, 中村 (1959): 日畜会報, 30, 311~316.
 24) 吉田, 畠山, 中村 (1963): 日畜会報, 34, 22~27.
 25) 吉田, 鎌田, 中村 (1963): 日畜会報, 34, 28~31.
 26) 吉田, 中村 (1963): 日畜会報, 34, 275~281.
 27) 吉田 (1963): 日畜会報, 34, 329~335.

STUDIES ON THE ELECTROENCEPHALOGRAM IN RUMINANTS

III. EFFECT OF EXPERIMENTAL HYPERAMMONEMIA ON THE EEG IN GOATS

Haku SUGAWARA and Jinichi SASAKI

*Department of Veterinary Physiology, Faculty of Agriculture,
Iwate University, Morioka*

(Received for Publication February 17, 1971)

Electroencephalograms (EEG's) were recorded bipolarly from the frontal and parietal cortical regions in 7 female goats. Silver balls (1 mm in diameter) were used as electrodes and implanted chronically on the cerebral dura mater through a small hole of the skull. Experiments were carried out to clarify the effect of experimental hyperammonemia on the EEG in goats.

1. When ammonium chloride (aqueous solution) was injected in an amount of 0.5 milli-moles (mM) per kg of body weight into the anterior vena cava through a polyethylene cannula, the blood ammonia concentration increased rapidly. On the EEG there appeared high-amplitude slow waves ($200\sim 400\mu\text{V}$, $4\sim 5$ c/s) at a duration of 2 to 3 seconds and an interval of 10 to 20 seconds. This pattern was induced when the blood ammonia concentration exceeded $500\mu\text{g}$ per 100 ml of blood. There was an increase in duration and frequency of appearance of this pattern with an increase in dose of ammonia.

2. When ammonium chloride was infused into the anterior vena cava at a rate of 0.033 mM per minute per kg of body weight for 60 minutes, the blood ammonia concentration increased gradually, and high-amplitude slow waves tended to appear. When it was infused at a rate of 0.05 mM per minute per kg of body weight, there was a rapid increase in this concentration and induced pattern appeared. When the blood ammonia concentration was high and the respiratory movement was in a critical state, however, low-amplitude fast waves were observed on the pattern.

3. When urea was injected in a dose of 3 to 12 mM per kg of body weight into the anterior vena cava, no induced pattern appeared at all.

4. When urea was infused in a dose of 4 mM per kg of body weight into the rumen through a permanent fistula, the induced pattern appeared.

5. When crystalline urea was mixed with powdered food and fed at a rate of 6 mM per kg of body weight, it was a little slower in showing an effect than when its aqueous solution was infused into the rumen, there was an increase in blood ammonia concentration and the induced pattern appeared.