

Cardiazol 痙攣のラット脳・血清電解質に及ぼす影響

鈴木 喜八郎
SUZUKI-KIHACHIRO黄 伝 福
KO-DENFUKU小 林 英 一
KOBAYASHI-EIICHI山 田 重 利
YAMADA-SHIGETOSHI

弘前大学医学部薬理学教室 (指導 角田幸吉 教授)

(24. II. 1967 受付)

はじめに

临床上、水分蓄積がてんかんの発作を誘発しやすいということは古くから知られていた。周知のように、生体の水分と電解質とはきりはなして考えることは出来ない。従って、てんかんの発作と水分・電解質の変化との間には、なんらかの関連があるのではなからうかと想像されたのは当然のことであった。このような観点から 宮川ら (1939)¹⁾、黒沢 (1957)²⁾、清田ら (1960)³⁾、和田・桜田ら (1964)⁴⁾⁵⁾、McQuarri (1946)⁶⁾、Tower (1960)⁷⁾、Schneider (1961)⁸⁾、Meyerら (1966)⁹⁾ がこの問題をとりあげ、てんかん又はてんかんの発作と電解質 (とりわけ Na・K)・水分との関連をみだしている。

ところで、多くの組織に於いて無機イオンの細胞内外分布は著明な偏りがあることはよく知られたところである。末梢神経もその例にあてはまる。すなわち、細胞内の主な陽イオンは K であって Na の濃度は低い。逆に、細胞外では Na の濃度が高く、K のそれは低い。

このような細胞膜をはさんでの不均一な電解質分布を保持するための機構は Dean (1941)¹⁰⁾ によって Na-pump の名に於いて筋で要請されたものである。同様の理論は Hodgkin, Keynes (1955) により、Na については内部から外部にむかう能動輸送 active

transport の存在が示され、K については強いていえば外部から内部への K の取込みに能動輸送が関係するのが示唆された。

また、Hodgkin 一派 (1945~1952) はこのような性質をもっている末梢神経について行なった研究から、膜が興奮する時 Na は外部から内部に流入するのを主体に、それに伴って K が内部から外部に流出するという有名な理論 (イオン説または Na 説) をあみだした。

一方、痙攣の発作機序としては脳神経細胞の電氣的興奮が最も重要であると云われている。神経の興奮ということに対して上述した末梢神経の知見 — 脳では神経細胞内外の Na・K・水分量が直接に測定されていないにも拘らず、一般に末梢神経におけるのと同様なイオン説に基づく興奮の機構が信じられてきたが、Meyerら (1961)¹¹⁾¹²⁾、Katzman (1961)¹³⁾ によれば、中枢神経についてもイオン説が適応されるということ — から推測して、神経細胞膜を通しての Na・K の動きが大きな意義をもつことになる。

以上のてんかんに関する生化学的研究及び Hodgkin らの理論から、われわれは Cardiazol (PMT) 痙攣と電解質・水分の変化との間には関連があるのではなからうかと推定しこの研究を行なった。

痙攣と電解質・水分の問題に就いては、これまで多くの研究報告がなされている。しかし、Lowenthal (1965)¹⁴⁾ が云っているように、

電解質・水分の変動が痙攣にとってどのような意義があるのか、未だはっきりとした結論は得られていない。更に、これらの研究報告は脳皮質のみを対象としたものか、或いは脳全体を取上げて論じているものが多い。

Woodburyら (1958)⁽¹⁵⁾, Meyerら (1961)⁽¹¹⁾ などの報告を除いて痙攣に先行して電解質・水分がどのように変化しているのかを観察したものは非常に少ない。

そこで、われわれは筋搐搦 (twitching) が誘発される以前の検索をも含めて、痙攣の進行とともに電解質・水分代謝がどのように変化するかを脳部位別に検討した。

実験材料および方法

実験に供した動物は Wistar 系雄性ラットで体重 150~200 g のものである。固型飼料で飼育し、水道水を摂取させた。

I. 痙攣誘発方法

ラットの尾静脈内に自動注入器を使用して PMT を注入した。PMT は 100mg/ml (三共製薬) のものを蒸留水で 10 mg/ml に希釈した。注入速度は 0.5 ml/分である。

このような条件下で PMT を注入してゆくと (実験成績の項で詳細に述べる), 最初筋搐搦が見られる。やがて、間代性痙攣が出現し、それに引続いて強直性痙攣が認められる。あらかじめ筋搐搦及び間代性痙攣を誘発するのに要する注入時間を調べておいた。それらの所要時間を表 1 A) に示してある。

われわれは表 1 A) に示した所要時間を参考に、表 1 B) に示したごとく

1. 安静群 (注入はしない)
2. 20 sec/100 g-体重まで注入した群 (筋搐搦をまだ誘発していないもの)
3. 平均 32.6 sec/100 g まで注入して筋搐搦を誘発した群
4. 平均 43.6 sec/100 g まで注入して痙攣を誘発し、その痙攣終了後 60 秒を経過した群 (43.6 sec/100 g まで注入して間代性痙攣をおこさせた。43.6 sec/100 g で注入を停止しても間代性痙攣に引続いて強直性痙攣がみられる)

の 4 群について、それぞれのラットの頸動静脈を切断、採血し血清内諸物質の測定に供した。この時、気管・食道に損傷を与えたものは実験例より除外した。つぎに頭蓋骨を除去して脳を取り出し、附着している血液をリンゲル液で出来る限りのぞいた。リンゲル液は濾紙で吸い取った。脳は大脳半球 (600 mg 前後)、終脳・四丘体・大脳脚部をのぞいて得た間脳 (200 mg 前後) 及び中脳・延髄 (220 mg 前後) の 3 部位に分けた。以上の操作は出来る限り素早く行ない、しかも所要時間は一定になるようにした。

なお、採取した血液に溶血を認めた例では血清・脳の検索は行なわなかった。

II. 血清電解質量・水分量の測定

採取した血液を 2500 r.p.m. で 10 分間遠沈して血清を分離した。

Table 1

A) Convulsant potency of cardiazol (PMT) in rats

Twitching	(sec/100 g-b. w.)	30.0 ± 1.4 # (16)*
Clonic convulsion	(sec/100 g-b. w.)	43.3 ± 2.3 (16)
Duration of convulsion	(sec)	42.8 ± 5.4 (16)

B) Infusion times of PMT for each groups

Resting state	(sec/100 g-b. w.)	0 (14)
Before twitching	(//)	20.0 (11)
During twitching	(//)	32.6 ± 2.2 (11)
60 sec after convulsion	(//)	43.6 ± 3.1 (9)

PMT (10mg/ml) was infused intravenously at rate of 0.5ml/min.

MEAN ± S.E

* Number of subjects

Na量の測定には血清の50倍稀釈液を、K量測定には20倍稀釈液を用いて、炎光々度計により測定した。Cl量測定はShales & Shalesの方法に準じた。水分量の測定は血清0.5mlを小秤量瓶に入れ、110°Cの乾燥器に2時間放置して乾燥させ、さらにデシケーター中に48時間保存し一定重量になった時、その前後の重量差から血清水分量を算出した。

Ⅲ. 脳電解質量・水分量の測定

大脳半球 (600mg 前後), 間脳 (200mg 前後), 中脳・延髄 (220 mg 前後) をそれぞれ小秤量瓶に入れて秤量し110°Cの乾燥器で24時間乾燥, ついでデシケーターの中に48時間保存し重量が一定になった時に再び秤量してその前後の差から脳水分量を算出した。

電解質の測定は, 上記の方法で乾燥した脳を0.75N-HNO₃・5 mlに入れ, 100°Cの温湯中で電解質を抽出, この操作を合計3回くりかえした。この抽出液にさらに0.75N-HNO₃を追加して25 mlにした。

Na量の測定には上記の稀釈液をそのまま用い, K量の測定にはさらに25倍に稀釈したものをを用いて炎光々度計により測定した。Cl量はLowry¹⁶⁾の原理に従って行なったが若干の変更(試薬の量)を加えた。

Ⅳ. 脳電解質・水分の細胞内外分布

Cotloveらの記載した方法により算出した。すなわち, Cl-space を細胞外, 非 Cl-space を細胞内とみなした。

実験成績

I. PMT 静脈内注入時のラットの状態

PMT (10mg/ml) を0.5 ml/分の定速度でラット尾静脈内に注入してゆくと, ラットは呼吸促進, ついで不安状態を示し, 毛をそばだてて動きまわろうとするが, やがて短時間であるが眼瞼を閉じて, じっとうづくまるようになる。平均30.0 sec/100 g まで注入すると, 顔面や頸部から前肢にかけて散発性の筋揺擗が観察される。さらに注入を続けてゆくと, 平均43.3 sec/100 g の注入時前・後肢で前後に駆けるような間代性痙攣が発現する。PMTの注入はここで中止するが, 間代性痙攣に引続いて強直性痙攣をみることが出来る。ラットは横転し呼吸は多くの例で停止する。歯牙をカチカチとかみならし, 頭部を後上方に屈曲させる。この強直性痙攣にはtonic flexionの要素が強く, tonic extensionの要素は殆んど認められなかった。強直性の様相が少なくなると多くのラットは後肢で立上り, 前肢を激しく動かす間代性痙攣を十数秒間続けたのち痙攣は終了する。ゆっくりと頭部を動かし恰も周囲を見渡すようにするが, 数十秒間は動きまわらうとしない。約半数のラットは痙攣終了後100~120秒にかけて筋揺擗を再び始めるが, 間代性または強直性痙攣に発展するものは無かった。

Ⅱ. 電解質・水分の変化

A 血清に於ける変動(表2)

血清Naは筋揺擗発現前に3.8mEq/lの減少をみた。筋揺擗が誘発されている時にも, この減少は維持されていた。痙攣が終了して60秒後には安静時の濃度より3.2mEq/lの減少があるが有意の差は認められない。したがっ

Table 2
Effect of PMT on electrolytes and water of SERUM

State	Na	K	Cl	Water
	(mEq/l)	(mEq/l)	(mEq/l)	(g/l)
Resting state (14)	148.4±1.15#	6.8±0.25	103.1±0.79	925.9±2.83
Before twitching (11)	144.6±1.24*	6.3±0.25	105.0±0.61	936.4±4.42*
During twitching (11)	144.8±1.08*	6.0±0.22*	104.8±0.79	945.5±4.88***
60 sec after convulsion (9)	145.6±1.64	6.2±0.40	106.4±0.79***	915.5±3.84*

Mean ± S. E

() Number of subjects

* P < 0.05

** P < 0.02

*** P < 0.01

て、痙攣が終了すると安静時の濃度に戻るとみてよい。

血清Kは筋搐搦発現以前には変動が認められなかった。筋搐搦が誘発されてから 0.8 mEq/l の減少を認めた。このように血清Kに減少が認められるのは、血清 Na の変化の後である。痙攣が終了すると Na と同様、安静群の値と差が認められなくなった。

血清Clは痙攣終了後に 3.3mEq/l の増加があったが、それまではなんらの変動もなかった。

一方、血清水分量は Na と同じく筋搐搦が始まる以前に既に 10.5g/l 増加しており、筋搐搦が誘発されると、さらに増量した。痙攣終了後は、これまでの増加とは逆に安静群の値よりも低値を示した (10.4g/l の減少)。

血清 Na は筋搐搦発現前及び発現中に安静群値の 2.5% が減少したのは前述の通りである。他方、水分はそれぞれの時期に安静群値の 11.3%, 25.3% が増加しているため、血清 Na の減少は血清水分量増加による血清稀薄化では説明できない。このことは、K・Cl の

変動量が Na・水分量のそれと平行していないことでも裏付けられる。また痙攣終了後の血清 Cl の増加も水分量が減少したことでは説明できない。安静群は無処置群であり、他の 3 群は PMT と共にその溶媒である蒸留水が血管内に注入されている。したがって、血清水分量の増加はこの処置による影響も加味する必要があるが (このことについては考按でふれることにしたい)、電解質の変動は PMT の作用によって起こるものと考えられる。

B 大脳半球に於ける変動

大脳半球 Na・K・Cl 及び水分量の変化を表 3 に示した。この成績から Cotlove らの記載に従って算出した細胞内外の分布濃度の変動を表 4 にあげた。

大脳半球 Na は、表 3 のように筋搐搦発現以前に、一過性に 1.82mEq/kg-wet (以下 wet を省略) の減少をみた。細胞外 Na は筋搐搦発現に先行して、既に 3.51/kg が減少しており、この減少は痙攣終了後までほぼ同程度に持続されている。が一方細胞内 Na は細胞

Table 3
Effect of PMT on electrolytes and water in HEMISPHERE

State		Na (mEq/kg-wet)	K (mEq/kg-wet)	Cl (mEq/kg-wet)	Water (g/kg-wet)
Resting state	(14)	46.71±0.44	88.46±1.26	27.13±0.49	796.8±3.0
Before twitching	(11)	44.89±0.69*	87.31±1.66	26.75±0.26	800.9±2.2
During twitching	(11)	45.96±0.95	86.58±0.93	26.87±0.37	799.6±2.9
60 sec after convulsion	(9)	44.94±0.93	80.79±1.81***	26.78±0.28	799.6±1.6

Table 4
Effect of PMT on distribution of electrolytes and water in extra- & intracellular spaces of HEMISPHERE

State		Na (mEq/kg-wet)		K (mEq/kg-wet)		Water (g/kg-wet)	
		Extra. #	Intra. #	Extra.	Intra.	Extra.	Intra.
Resting state	(14)	37.71±0.90	9.00±0.37	1.67±0.07	86.80±1.25	236.2±4.5	560.6±5.6
Before twitching	(11)	34.20±0.58***	10.70±0.66**	1.50±0.07	85.82±1.62	229.9±3.3	571.0±3.6
During twitching	(11)	34.50±0.88**	11.46±0.74***	1.45±0.05***	85.13±0.92	236.5±6.5	563.1±8.1
60 sec after convulsion	(9)	34.65±1.27*	10.27±0.80	1.37±0.06***	79.42±3.79	224.8±4.6	574.8±5.6

Extra. = Extracellular space

Intra. = Intracellular space

外 Na の減少とは逆に、筋搐搦発現前から増加 (1.70mEq/kg) し始め、筋搐搦が誘発されるとさらに増加 (2.46mEq/kg) した。しかし、痙攣が終了すると安静群の値との差は認められなくなった。このように、表 4 の成績は、Na が筋搐搦発現前及び発現中に細胞外から細胞内に流入し、痙攣終了後にはその流入が停止されていることを示して興味深いものがある。

大脳半球 K の全体量は痙攣が終了するまで変動を示さず、痙攣終了後に 7.67mEq/kg の減少を示した。ところが細胞外 K は筋搐搦が誘発されて始めの 0.22mEq/kg が減少し、痙攣終了後にはこの減少量はさらに多くなり、 0.30mEq/kg になった。一方細胞内 K は痙攣が終了して有意の減少 (7.38mEq/kg) が認められた。

このように、細胞内外の K の変動は、細胞内外の Na が変動する時期よりも遅れて認められ、このことは血清 Na が減少するのが表 2 に示したように、筋搐搦発現前であるのに対して血清 K は筋搐搦が惹起されて始めて減少するのと類似した結果である。また Na には細胞外から細胞内に流入しているのが認められたのに反して、K には細胞外から細胞

内に、あるいは細胞内から細胞外に向かっての流入又は流出を示すような移動は認められなかった。痙攣終了後には細胞外及び細胞内の K はともに減少しており、その結果 K の全体量は減少するに至った。この減少した K は当然脳静脈系に流れ込んでいる筈である。しかし血清 K の痙攣終了後の値は安静時の濃度と差がなかった。このことは、われわれの採血が頸静脈のみでなく頸動脈からもなさされているからであろうと考えられる。

以上のように Na・K には変動が認められたが、大脳半球の水分量は全体量・細胞外量・細胞内量の何れに於いても認められるべき変化はなかった。

C 間脳に於ける変動

表 5・6 にその成績を示した。それによれば、間脳には電解質・水分の変動が乏しく、単に細胞外 K が筋搐搦発現中に減少したのみであった。

D 中脳・延髄に於ける変動

Na は全経過を通じて全体量・細胞内外量の何ずれにも変化を認め得なかった。

K の全体量にも有意の増減はなかった。細胞外 K は、大脳半球に於けると同様、筋搐搦が惹起されてから 0.27mEq/kg の減少がみら

Table 5
Effect of PMT on electrolytes and water of DIENCEPHALON

State		Na (mEq/kg-wet)		K (mEq/kg-wet)		Cl (mEq/kg-wet)		Water (g/kg-wet)	
Resting state	(14)	45.15±0.74		90.36±1.69		29.27±0.58		774.4±3.4	
Before twitching	(11)	44.89±0.72		91.08±2.22		29.80±0.66		771.3±2.5	
During twitching	(11)	43.24±0.94		89.79±1.22		29.15±0.63		772.3±4.2	
60 sec after convulsion	(9)	46.98±1.28		88.54±1.64		31.81±1.05		766.9±4.2	

Table 6
Effect of PMT on distribution of electrolytes and water in extra- & intracellular spaces of DIENCEPHALON

State		Na (mEq/kg-wet)		K (mEq/kg-wet)		Water (g/kg-wet)	
		Extra.	Intra.	Extra.	Intra.	Extra.	Intra.
Resting state	(14)	38.08±0.80	7.06±0.49	1.76±0.08	88.64±1.82	250.5±4.4	523.9±6.1
Before twitching	(11)	37.85±0.94	7.03±0.80	1.62±0.07	89.47±1.94	255.4±6.3	515.9±7.7
During twitching	(11)	37.00±1.13	6.23±0.87	1.54±0.05*	88.25±1.13	252.3±6.9	520.0±10.9
60 sec after convulsion	(9)	40.27±1.64	6.70±0.56	1.73±0.13	85.82±3.73	259.7±7.9	507.2±9.2

Table 7
Effect of PMT on electrolytes and water of
MESENCEPHALON & MEDULLA OBLONGATA

State		Na (mEq/kg-wet)	K (mEq/kg-wet)	Cl (mEq/kg-wet)	Water (g/kg-wet)
Resting state	(14)	42.85±0.97	85.02±1.91	27.76±0.81	751.8±3.2
Before twitching	(11)	42.49±0.89	78.31±2.94	27.97±0.65	748.4±4.6
During twitching	(11)	41.52±1.00	81.91±1.45	27.15±0.51	756.2±5.7
60 sec after convulsion	(9)	43.12±1.12	80.79±0.80	27.16±0.78	748.4±3.3

Table 8
Effect of PMT on distribution of electrolytes and water in extra - &
intracellular spaces of MESENCEPHALON & MEDULLA OBLONGATA

State		Na (mEq/kg-wet)		K (mEq/kg-wet)		Water (g/kg-wet)	
		Extra.	Intra.	Extra.	Intra.	Extra.	Intra.
Resting state	(14)	36.86±1.16	5.98±0.60	1.70±0.08	83.32±1.87	243.2±6.78	508.6±9.61
Before twitching	(11)	35.76±1.29	6.73±0.53	1.56±0.06	76.75±2.98	241.4±7.18	507.0±9.40
During twitching	(11)	34.50±1.29	7.03±0.57	1.43±0.04	80.48±1.43	242.1±6.32	514.1±9.58
60 sec after convulsion	(9)	36.85±1.58	6.23±0.79	1.41±0.08	79.38±3.71	234.1±5.82	514.2±8.32

れた。この減少は痙攣終了後にもほぼ同じ程度にみられた。細胞内Kにはみるべき変化はなかった。

中脳・延髄の水分量は他の2部位と同じように、全体量・細胞内外量とも変化しなかった。

考 按

I 痙攣誘発方法について

脳波が導入されて以来、電気生理学的研究は痙攣について多くの知見を提供した。それによれば、眼でみることの出来る筋運動としての痙攣は seizure discharge の1つの表現であるので、痙攣の生化学的研究の目的の1つにはいかなる代謝過程の変化が seizure discharge の誘発に関連するの、ということがある。従って、生化学的研究は seizure discharge のみが見られる時期、さらには seizure discharge が出現して来る時期までさかのぼって行なわれる必要も存在するわけである。このような見地から、筋搐搦がまだ誘発されていないラットをも対象として取上げた。

ところで、われわれが使用した PMT 尾静脈注入による痙攣誘発方法はすでに1949年に Orloff らによって試みられている。それによれば用いられた PMT 濃度は 5 mg/ml であった。われわれは PMT 濃度をその2倍の 10 mg/ml にした。それは次に述べる理由に因る。即ち、低濃度の PMT 静脈内注入を行なえば、筋搐搦や痙攣を誘発するためにはより多くの注入量を必要とする。そのため血清水分量が大きな変化を受けかねないし、更には循環器系に負荷がかかる。この循環器系の機能の変化が脳及び他の組織に及ぼす影響は少なからぬものがあると想像されたからである。

次に、痙攣剤を定速度で静脈内に注入する方法によれば筋搐搦・間代性痙攣・強直性痙攣を誘発する所要時間は、皮下注射・筋肉内注射或いは腹腔内注射などに比較して、“パラッキ”がはるかに小さいので、種々の状態にある対象をより適確に取上げられるという利点がある。また痙攣剤に対する痙攣閾値の測定や各種薬剤の痙攣パターンに及ぼす影響の観察にもすぐれた方法である。

II. 筋搐搦発現以前の電解質・水分の変化について

表1 A) に示したように筋搐搦を誘発するためには平均 $30.0 \text{ sec}/100 \text{ g}$ のPMT注入を必要とする。 $20.0 \text{ sec}/100 \text{ g}$ までPMTを注入した際(筋搐搦発現以前), 血清Naの減少・水分量の増加がみとめられた。脳では, 大脳半球の Na 全体量の減少及び細胞外 Na の減少と細胞内 Na の増加があった。

Woodbury一派は脳興奮性(電撃痙攣の起こり易さ)と電解質代謝との関連を詳細に検討している。Woodbury・Davenport(1949)¹⁹⁾はNaCl, CaCl₂, KCl および MgCl₂ を腹腔内に投与して痙攣閾値の変化を調べた結果, 脳神経細胞内(大脳皮質) Na が増加していると脳興奮性が亢進していることを見出した。次いでTrimias, Woodburyら(1954)²⁰⁾は副腎摘除術, DOCA hydrocortisone 投与により電解質・水分代謝がいかように変動するかを観察し, 併せて痙攣閾値の測定も行なった。それによると, 脳細胞外Naの減少と細胞内 Na の増加が脳興奮性を亢進させるといふ。さらにWoodbury(1955)²¹⁾は, diphenylhydantoin は神経細胞内から Na を追い出す能動輸送にかかわる代謝過程を刺激することにより脳興奮性を低めるのであろうと推定している。

Swinyardら(1955)²²⁾も細胞内外 Na の移動と脳興奮性との関連について上述の成績と同様の結果をえた。

このようにWoodburyらによると, 脳興奮性の変化と細胞内外の Na の移動との間に密接な関連が認められているが, 細胞内外の K の動きはあまり重要視されていない。併し仮屋(1962)²³⁾は, 反復電撃痙攣によって痙攣閾値が低下しているマウスでは細胞内外 Na には変化を認めていない。従って, 脳興奮性と細胞内外の Na 分布の変動との関連はWoodbury らが云う程には単純なものではないのかも知れない。

さて, 痙攣にさきだつ電解質の変化をみてみるものに Woodbury(1958)¹⁵⁾, Meyer ら

(1961), Glaserら(1963, 1964)²⁴⁾²⁵⁾がいる。

Woodburyは麻酔効果のある50%炭酸ガス吸入によって脳細胞内 Na と細胞内Kが減少するのを確認しておき, 炭酸ガス量を減少させると Na は細胞内に急激に流入し, それに引続いて痙攣が惹起されるのを観察した。この際, 細胞内外Kの変動は著明ではなかった。Meyer らによると, 脳波上に seizure discharge が出現すると細胞外Naが減少し, 同時に細胞外Kが増加するという。Glaserらはネコの脳室内に Na を注入して seizure discharge を誘発した。それに引き続いて, 恰も精神運動発作を思わすような行動異常や痙攣発作をみている。Glaserらによると脳細胞内 Na が増加したためであるという。

われわれも, 細胞外Kの動態はMeyerらの成績とは異なるが, 筋搐搦出現に先行して大脳半球に於いてのみ細胞外 Na が細胞内に流入しているという成績をえた。従って, 大脳半球に於ける Na の細胞外から細胞内への流入はPMTによる筋搐搦誘発にかなり密接な関連を有するものと想定される。即ち, 神経細胞膜をはさんでのNa分布に変化が起り, 細胞内 Na の増加, 細胞外 Na の減少がもたらされると膜電位は低下することになる。このような状態の神経細胞は少しの刺激が加わっても paroxysmic discharge (Schneider, 1961)⁵⁾を誘発するし又これが多くの神経細胞に波及すると痙攣が惹起されることになる。われわれがPMTを $20.0 \text{ sec}/100 \text{ g}$ まで注入したとき, 脳波像に seizure discharge が出現しているかどうかは重要な問題である。今後の検討にまちたい。

ここにみられた Na の移動は Swinyard ら(1956)²²⁾も述べているように, PMTが何らかの機序を介してイオンの能動輸送に対して抑制を与えるためではなからうか。

脳水分量は3部位で何ら変動を示さなかった。従って, われわれの成績によると PMTによる筋搐搦発現には水分は積極的な関与はしていないといえよう。

さきに筋搐搦発現前に血清 Na が減少することを述べた。この減少した血清 Na が全て大脳半球の細胞内に流入したものは考えることは出来ないであろう。寧ろ逆に脳の機能変化が血清電解質に対して神経性・体液性に影響を与えたためとみるべきであろうと思われる。

ところで、対照群として取り上げた安静群は血管内に蒸留水は一切注入していない(表 1 B)、他の 3 群は血管内に PMT と共にその溶媒である蒸留水が注入されている。したがって、筋搐搦発現前の血清水分量増加は、この処置による可能性もあるのでこれを検討してみたい。体重 150~200g のラットの全血漿量はおよそ 8.5ml である。このうち約 8.0ml が水分である。筋搐搦発現前のラットは平均約 0.3 ml の水分を注入されているので、この操作のみで約 4% の水分量が増加する(実際には血管外に出る水分もあるので、これより少ないであろう)。われわれの成績によれば、筋搐搦発現前には安静時血清水分量の 11.2% の増加をみているので、注入という処置のみで水分が増加したとは云えない。従って、血清水分量の増加も、さきに血清 Na 減少について述べたと同じような機序で説明されよう。

III 筋搐搦発現中の電解質・水分の変化について²⁶⁾

Cicardo (1945) は電気刺激及び PMT 投与によって痙攣を起こしている犬について電解質代謝を検索している。それによれば、脳静脈血の K は増加していた。このことから脳の K 損失を考察し痙攣誘発と脳細胞の K 損失とを結びつけて考えている。一方、この問題について、Colfer ら (1947)²⁷⁾ は巧妙な微細焼却手技を用いて検討した。即ち PMT 投与及び他の方法で痙攣を誘発したラット・家兎の大脳皮質について検索し、細胞内 K の減少、細胞内 Na の増加を認めている。そののち Adams ら (1952)²⁸⁾ も Colfer らの実験成績と略同様の結果を得た。

また最近、Meyer ら (1961)¹¹⁾ は大脳皮質に脳波電極及び Na・K・pH などの諸電極をおき、脳波像の変化及び痙攣と電解質との関連を観察している。彼らは strychnine 静注によって痙攣を誘発させ、細胞外 Na の細胞内流入・細胞内 K の流出をみた。おなじく Meyer ら (1966)⁹⁾ は大発作と electrodecremental seizure⁹⁾ を対象として、発作中の電解質の変動をみ、Cicardo, Colfer らの成績と一致した結果を得ている。

以上のように痙攣発現中の電解質変動について細胞外 Na の流入・細胞内 K の流出を認めているものが多いようである。しかし、Woodbury ら (1958)¹⁵⁾ は脳細胞内外の K の移動はみておらず、痙攣中の K 移動には疑惑をいっている。

われわれの実験成績は筋搐搦が惹起されている時のそれであって、上述した痙攣中の実験成績と同次元で比較検討するのは問題のあるところである。われわれがえた成績は次のごとくであった。血清 Na は筋搐搦発現中にも、依然として減少したままであり、血清水分量は更に増加した。血清 K は脳細胞外 K と同様に筋搐搦が誘発されて始めて減少を認めた。

大脳半球に於ける細胞外 Na の細胞内への流入は、既に筋搐搦発現前に見られていたが、筋搐搦が誘発されている時には Na 流入は更に増加している。しかし間脳と中脳・延髄では筋搐搦発現前と同様に Na の移動は認められなかった。

一方、脳 K の動態はどうであろうか。筋搐搦が発現して始めて大脳半球・間脳および中脳・延髄の全部位で細胞外 K は減少した。併し細胞内 K には変動を認め難く、K 流出はなかった。

このように筋搐搦発現中の成績のうち、大脳半球に於ける Na の細胞内注入は Colfer ら、Adams ら及び Meyer らの実験成績と一致したが、脳の 3 部位での細胞外 K と血清 K の減少・細胞内 K 不変という成績は一致しなかつ

た。これらKについての不一致の成績がどのような理由によるのかは不明であるが、対象の取り上げ方の差異がその原因の一部をなしているのではなかろうか。

われわれが得た血清K・脳の3部位に於ける細胞外Kの減少が、Naの変動よりも遅れてみられたことから推定すると、Kの筋搐搦誘発との関連はNaほどには密接ではなくて、むしろNa変動にともなって起きた2次的変化であろうとも考えられる。更に血清K及び脳Kの動態は痙攣誘発方法・痙攣のパターンいかににより変りうるものではなかろうかと考えられる。

ところで筋搐搦が一旦誘発されて了うと、呼吸・循環の機能は著しく変化する。更に筋運動に因って筋に起こる電解質・水分の変動も加わって血清と脳の電解質・水分は大きな変化を蒙るのは容易に想像されることである。しかしSchneider (1961)⁸⁾が、神経筋・自律神経系に対して殆んど影響を与えず、意識障害を主症状とし発作中典型的な発作波を示す小発作を対象にすると、てんかんの発作と電解質との関連を究明するのに都合のよいものであると考えて電解質・水分代謝を検討した結果、脳神経細胞内Na貯留が小発作の誘発と深いつながりのあることを見出している。このことから推定すれば、筋搐搦発現中にみられた電解質・水分の変動を呼吸・循環機能の変化や筋での代謝変化のためのみに因ると考えることは出来ない。

IV 痙攣終了後の電解質・水分の変化について

最後に、間代性・強直性痙攣が終了して60秒を経過した際の電解質・水分の変化について述べることにする。²¹⁾

Woodbury (1955)²¹⁾はラットに電気刺激を与えて誘発した痙攣が終了して60秒後に、血漿Naの増加を、5分後に大脳皮質細胞内Naの増加を観察した。しかし血漿K・大脳皮質細胞内外Kには変化を認めなかった。Colferら (1945)²⁷⁾は家兎の電撃痙攣中に見られた大

脳皮質細胞内Naの増加・細胞内Kの減少は、痙攣が終わっても3時間半位は持続すると述べている。仮屋 (1962)²³⁾は電撃痙攣が終わった後(電気刺激後84秒で、痙攣がおわって67秒後)、脳細胞内水分量が増加しているが、血清・脳のNa・Kには変化がないと報告している。Swingleら (1963)²⁹⁾は犬にPMTを投与し痙攣を起こさせ、痙攣終了4分後に頸静脈血の血清Naの増加・Kの減少を見ている。

われわれは、血清NaとKは対照群と差を認めなかった。一方、血清水分量は筋搐搦発現前及び発現中にみられた増加とは逆に10.4 g/lの減少をみた。この血清に於けるNa・Kについての成績は仮屋²³⁾と一致するが、Woodbury²¹⁾、Swingleらの結果とは異なる。

大脳半球では痙攣が終了すると細胞外Naは減少したままであるが、もはや細胞内Naの増加はみられなくなっている。この点もColferら²⁷⁾の成績と一致しない。この不一致はともかくとして筋搐搦発現前に大脳半球でNaの細胞内流入がみられたのに反して、痙攣終了後にはこのNa流入が停止しているというわれわれの成績は、血清Naが筋搐搦発現前より減少し痙攣終了後には対照群と差を認めなくなったという成績も考慮すると、これを痙攣終了の機序と直接関連づけるのは問題を多く残しているにしても、痙攣終了機序に対してかなり示唆³⁰⁾に富む結果である。

Kreindler (1965)は炭酸ガスの蓄積は痙攣の終焉に大きな役割を果たすと述べ、その理由に炭酸ガスが過剰に存在すればNaの細胞内流入は少なくなることをあげている。PMT痙攣が終了して60秒経過した際には痙攣中の呼吸停止などにより炭酸ガスが脳に集積していると思われるので、大脳半球でのNa細胞内流入が停止したという結果はKreindler³⁰⁾の見解を支持するものである。

間脳及び中脳・延髄では、細胞内外のNaに変化を認め難い。このことは筋搐搦発現前・発現中にこれらの部位でNa移動がみられ

なかったのと同様である。このように間脳と中脳・延髄は大脳半球に比較し PMT 痙攣には余り大きな関与を持たぬものと推定される。

しかし電気生理学的研究による PMT の興奮波始発様式については、皮質起源説・皮質下起源説というふうに定説がないのが現状である。従って、PMT 痙攣の誘発・終焉に対して大脳半球が関連を有するという結論は今のところ控目でなければならない。

脳細胞内外の K 移動についてつぎに述べる。筋搐搦発現中に見られた大脳半球の細胞外 K の減少はそのまま維持されている。細胞内 K は痙攣が終了して始めて減少した。間脳では減少していた細胞外 K が対照群と差を認めなくなり、中脳・延髄では細胞外 K は減少したままであった。前述したように Colfer²⁷⁾、Woodbury²¹⁾・仮屋²³⁾は痙攣終了後には脳細胞内外 K について、細胞内で減少・細胞外で増加するという成績、或いは何れに於いても K には変化を認めないという成績を報告しているが、われわれの成績はこれらと全く一致しなかった。とくに大脳半球では痙攣終了後、細胞外 K が減少し、細胞内のそれも減少しているという結果は、脳興奮性が低下しているとも亢進しているとも云えない成績であって、これら低下・亢進の状態が混りあっているとも云うべき甚だ複雑な動態を示している。Woodbury 一派が脳興奮性と細胞内外 K の分布との間には関連を見出せず、その意義は余り明瞭でないとしていることを考え併せて、痙攣終了の機序と上述した K の動態の間にははっきりした関連はないものと思われる。

このように電撃痙攣終了後の諸報告とわれわれの PMT 痙攣の終了後の成績とを比較してみると一致しない点がかかなり見られる。1 回の刺激による電撃痙攣は終熄すると、その後は再び刺激を与えぬ限り²³⁾決して痙攣は起こらない。のみならず仮屋によると電撃痙攣の起こり易さはかなり低下しているのである。

これに反して、PMT 注入による痙攣終了後は痙攣に発展することはなかったが、再び筋搐搦をみる例があった。従って、同じく痙攣終了後60秒であっても、脳代謝に差異があるのは当然のことであろう。ここにみられた不一致の成績はこの脳代謝の差異の1つの反映であることは否めない。

脳水分量はこの時期に於いてもなんら変化を認めなかった。

ところで Kreindler³⁰⁾・Tower³¹⁾は神経細胞に seizure discharge を終熄させる積極的な機構を考慮している。このような観点からみれば、痙攣が終了してゆく過程についての生化学的研究は逆に痙攣準備性に関与する生化学的背景を別な角度から浮び上がらせるであろう。

要 約

PMT 痙攣と電解質・水分の変化との関連をみるために、ラット血清・脳の諸電解質を測定し Cotlove らの記載に従って脳細胞内外の Na・K・水分量を算出して、それらの動態を観察した。

PMT 痙攣の誘発方法は 10mg/ml の PMT をラット尾静脈内に 0.5 ml/分 の定速度で注入した。

安静群を対照とし、(1)筋搐搦誘発前・(2)筋搐搦発現中・(3)痙攣終了後60秒を経過したものの3群を比較した。

脳は大脳半球、間脳及び中脳・延髄の3部位に分けて、それぞれの電解質・水分の変化をみた。

I 血清 Na は筋搐搦発現前より減少し、この減少は筋搐搦発現中にも認められたが、痙攣終了後には対照群と差はなくなった。血清 K の変化は Na の変化より遅れ、筋搐搦発現中に減少した。しかし痙攣が終了すると、この減少は認められなくなった。血清水分量は筋搐搦発現前より増加していた。痙攣が終了すると逆に減少する。

血清に於けるこれらの変動は、主に PMT

注入に因って機能が変化した脳が体液性・神経性に及ぼした結果であろうと推定した。

II 検索した3部位の中で、電解質の変化の著明な部位は大脳半球であり、間脳は変化がもっとも少ない。

大脳半球では筋搐搦発現前からNaの細胞内流入が認められ、筋搐搦発現中にはその程度が増大した。痙攣が終了するとこのNa流入は停止していた。他の部位ではこのようなNa流入は認められなかった。

一方、脳細胞内外Kの変動は3部位に認められたが、その変化する時期は筋搐搦発現中であって脳細胞内外Naの変動よりも遅く始まった。痙攣中にはKが細胞外に流出し細胞外Kが増加すると云われて来た従来の成績は、どの部位でも認められなかった。しかも痙攣終了後でもNaほどには一定した傾向は得られなかった。

脳細胞内外の水分量は検索した何れの時期及び部位でも変化はなかった。

以上の実験成績から、大脳半球的Naが細胞外から細胞内に流入して神経細胞膜電位に変化を与え、それが加算されて筋搐搦・痙攣の誘発に関与するのであると推定した。更に痙攣終熄には大脳半球に於ける細胞内流入停止が1つの要因をになうのではないかと考えた。

文 献

- 1) 宮川九平太・城戸松之輔・南 虎一・日隈和夫：精神経誌，1939，**43**，438.
- 2) 黒沢良介：精神医学最近の進歩，内村祐之編・第1集，1957，381，医歯薬出版，東京.
- 3) 清田一民・藤芳貞造・東家 暁・谷 宏・有馬純広・寺岡 肇：神経進歩，1960，**4**，571.
- 4) 和田豊治・桜田 敵・及川光平・古郡恒宜・村本幸栄：精神経誌，1964，**66**，607.
- 5) 和田豊治・桜田 敵・古郡恒宜・佐々木仁・渋谷次次：精神経誌，1964，**66**，612.
- 6) McQUARRI, I. : Amer. J. Dis. Child., 1946, **72**, 472.
- 7) TOWER, D. B. : Neurochemistry of epilepsy, 1960, Thomas, Springfield.
- 8) SCHNEIDER, J. : Epilepsia, 1961, **2**, 385.
- 9) MEYER, J. S., GOTOH, F. and FAVALE, E. : Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1966, **21**, 10.
- 10) DEAN, R. B. : Biol. Sympos., 1941, **3**, 331; 塚田裕三編：脳の生化学，1964，医学書院，東京より引用.
- 11) MEYER, J. S., BOTOH, R. and TAZAKI, Y. : Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1961, **13**, 762.
- 12) MEYER, J. S., GOTOH, F., TAZAKI, Y. and HAMAGUCHI, K. : Trans. Amer. neurol. Ass., 1961, **86**, 17.
- 13) KATZMAN, R. : Neurology, 1961, **11**, 27.
- 14) LOWENTHAL, A. : Epilepsia, 1965, **6**, 198.
- 15) WOODBURY, D. M., ROLLINS, L. T., GARDNER, M. D., HIRSCHI, W. L., HOGAN, J. R., RALLISON, M. L., TANNER, G. S. and BRODIE, D. A. : Amer. J. Physiol., 1958, **192**, 79.
- 16) LOWRY, O. H., ROBERTS, N. R., LEINER, K. Y., WU, M. L. and FARR, A. L. : J. biol. Chem., 1954, **207**, 1.
- 17) COTLOVE, E., HOLLIDAY, M. A., SCHWARTZ, R. and WALLACE, W. M. : Amer. J. Physiol., 1951, **167**, 665.
- 18) ORLOFF, M. J., WILLIAMS, H. L. and PFEIFFER, C. C. : Pro. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1949, **70**, 254; KOBINGER, W. : Arch. exp. Path. Pharmacol., 1958, **233**, 559より引用.
- 19) WOODBURY, D. M., and DAVENPORT, V. D. : Amer. J. Physiol., 1949, **157**, 234.
- 20) TRIMIAS, P. S., WOODBURY, D. M. and GOODMAN, L. S. : J. Pharmacol., 1954, **112**, 80.
- 21) WOODBURY, D. M. : J. Pharmacol. exp. Ther., 1955, **115**, 74.
- 22) SWINYARD, E. A., SCHIFFMAN, D. O. and GOODMAN, L. S. : J. Pharmacol. exp. Ther., 1955, **114**, 160.
- 23) 仮屋哲彦：精神経誌，1962，**64**，707.
- 24) GLASER, G. H. and WOLF, G. : Nature, 1963, **200**, 44.
- 25) GLASER, G. H. : Epilepsia, 1964, **5**, 97.
- 26) CICARDO, V. H. : J. nerv. ment. Dis., 1945, **101**, 527.
- 27) COLFER, H. F. and ESSEX, H. E. : Amer. J. Physiol., 1947, **150**, 27.
- 28) ADAMS, J. E., AIRD, R. B. and GAROUTTE, W. : Trans. Amer. neurol. Ass., 1952, **77**, 34.
- 29) SWINGLE, W. W., and SWINGLE, A. J. : Amer. J. Physiol., 1963, **205**, 225.
- 30) KREINDLER, A. : Experimental epilepsy, 1965, Elsevier, Amsterdam.
- 31) TOWER, D. M. : Epilepsia, 1965, **6**, 141.

EFFECT OF CARDIAZOL ON ELECTROLYTES AND WATER IN BRAIN AND SERUM OF RATS

By

KIHACHIRO SUZUKI, DENFUKU KO, EIICHI KOBAYASHI
and SHIGETOSHI YAMADA

*Department of Pharmacology (Prof. K. TSUNODA)
Faculty of Medicine, Hirosaki University*

In order to investigate the cerebral metabolic changes during experimental seizures induced by an intravenous infusion of Cardiazol (PMT), contents of electrolytes and water in cerebral hemisphere, diencephalon, mesencephalon and medulla oblongata and serum were measured at various times of seizures: 1) resting state (control group), 2) before twitching, 3) during twitching and 4) sixty seconds after convulsion.

0.5 ml PMT (10mg/ml) was given per minute.

The results obtained were as follows:

1) Changes in concentration of serum electrolytes and water.

Content of serum Na decreased before and during twitching, while the change in concentration of serum K was invisible until occurrence of twitching. Sixty seconds after convulsion, the concentration of serum Na and K became normal.

Serum water volume increased before and during twitching but decreased after convulsion.

2) Changes in concentration of brain electrolytes and water.

In the cerebral hemisphere, a decrease in extracellular Na and an increase in intracellular Na occurred before twitching; this finding indicates that a rapid influx of Na into the brain cells occurs and at this time twitching appears. During twitching this influx of Na increased more than before twitching in the cerebral hemisphere. After an arrest of convulsion this influx disappeared, although extracellular Na concentration remained decreased.

These shifts of Na through the brain cell membranes did not occur in the other two parts of the brain.

Extracellular K decreased in all parts of the brain at the time of twitching. After convulsion extracellular K remained decreased in the cerebral hemisphere and mesencephalon and medulla oblongata. The concentration of intracellular K did not change before and during twitching in all parts of the brain. After convulsion it decreased only in the cerebral hemisphere. Thus, the authors did not confirm the report of Colfer et al. that efflux of K from brain cells increases during and after convulsion.

Brain water volume did not change at any stage of seizures.

The above results imply an argument in favour of the hypothesis that the cation-concentration change is a factor preceding onset of convulsive seizures.

These findings are interpreted to indicate that PMT increases rapidly the influx of Na in the cerebral hemisphere, probably involving "Sodium Pump" mechanism of

the brain cells, and may causes convulsive seizures. Moreover, it seems that disappearance of Na influx in the cerebral hemisphere plays a part in the arresting mechanism of convulsion.

(Autoabstract)