

低級脂酸の灌流ネコ脳髓に対する作用

岡山大学医学部神経精神医学教室 (主任: 奥村二吉)

修多羅 正道

〔昭和42年11月27日受稿〕

緒 論

正酪酸をはじめとする低級脂酸の中樞抑制作用は Mayer¹⁾ (1886) によつて報告された。彼は、低級脂酸の中でも、炭素数5までの脂肪酸、すなわち、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸について、炭素数の大きくなるに従つて麻酔作用が強くなる傾向があることを認め、ことに、正酪酸と正吉草酸の Na 塩が麻酔作用が強く、十分な量では昏睡を惹起できると報告している。Samson & Dahl²⁾ は、炭素数2~10までの低級脂酸の麻酔作用を詳細に検討し、麻酔作用が炭素数に比例して増加するが、酢酸にはその作用がないことを明らかにした。Holmquist & Ingvar³⁾ は、正酪酸、カプリル酸、オレイン酸などを検討して、オレイン酸は脳波に影響を与えないが、カプリル酸と正酪酸は脳波を抑制すると述べている。また、Laborit⁴⁾ によつて紹介された γ -Hydroxybutyrate (OBA) も脳波抑制作用があることが明らかにされた。同物質の脳内での生理的存在を認める者と、また異論もあるが^{5,6)}、生化学的には GABA 代謝に関連した位置にあると想定され⁷⁻¹⁰⁾、生理的作用および脳内代謝での位置について興味を持たれている。

近時、これら一群の低級脂酸の中樞抑制作用は、その電気生理学的研究から、自然睡眠について、とくに逆説睡眠との関係が注目されている¹¹⁻¹³⁾。また、肝脳症候群における意識障害と低級脂酸の血中濃度上昇との関係が興味をもたれている¹⁴⁾。

著者は、これらの低級脂酸の脳の機能と代謝におよぼす直接作用をしらべるために、脳循環が体循環から分離されている脳灌流法を用いて、正酪酸 Na 塩、正吉草酸 Na 塩、正カプロン酸 Na 塩および OBA を灌流脳の頸動脈内に直接注入し、これら低級脂酸の灌流脳の機能および代謝、ことに脳血流量、酸素消費量、糖摂取量、乳酸遊出量におよぼす影響を脳波との関連において直接観察し、若干の知見を

えたので報告する。

実験方法

脳灌流法は、灌流脳の動脈系に投与された薬物の灌流脳の機能や代謝に対する直接作用を検討するのに適している open system の方式を採用したが、その術式および人工脳灌流装置については、すでに報告¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ されているので詳述は略し、本実験で行つたいくつかの実験様式について述べる。

1) 実験動物は、体重 3.0 kg 前後の成熟ネコを用い、山田¹⁸⁾にしたがつて、d-tubocurarine (amelizol) で非動化し、無麻酔人工呼吸下にて実験を行つた。

2) 灌流用人工血液の組成は、表1に示めされているが、今回の灌流実験では、従来の組成と異なり、すでに報告した如く¹⁷⁾¹⁹⁾、核酸系物質の中、ウリジン・モノリン酸 (UMP) およびシチジン・モノリン酸 (CMP) が、ウリジンおよびシチジン²⁰⁾と同様に、灌流脳の代謝および機能に好影響をもたらすとの見解から¹⁷⁾、UMP, CMP を灌流用標準人工血液中に各々の血中濃度が 4mg/100ml になるように添加したものをを用いた。さらに、本実験では、この新しい組成の灌流用人工血液に、血中濃度が 100mg/100ml

表1 灌流用人工血液の組成

血 球 成 分	400ml
リンゲル液	600ml
ヒドロキシトラン (分子量 75000±25000)	60g
pH	7.3~7.4
ヘマトクリット値	28~30
酸素飽和度	96%以上
酸素含有量	9~12 Vol %
炭酸ガス含有量	30~35 Vol %
アンモニア	50% N. /dl 以下
CMP	4 mg/dl
UMP	4 mg/dl

になるようにグルコースを加えた。

3) 本実験に使用した低級脂酸

実験対象の低級脂酸は、和光純薬工業製品の正酪酸 (C_3H_7-COOH)、正吉草酸 (C_4H_9-COOH)、正カプロン酸 ($C_5H_{11}-COOH$)、を苛性ソーダで pH 7.4 に調整したものと、小野薬品工業製品の酪酸の関連物質である OBA [一般名は γ -Hydroxybutyrate-Na, $CH_2(OH)-CH_2-CH_2-COO-Na$] の pH 7.4 の 0.3 M 水溶液を用い、投与する直前に、これら低級脂酸の所定量を人工血液に混合し調製したものを次の方法で投与した。

4) 投与方法

これら低級脂酸の投与方法は、本実験では、これら薬物の灌流脳の機能および代謝に対する作用の即効性、持続性、可逆性を検討するのに適している急速投与方法を用いた。すなわち、灌流脳の脳波を脳波計で、脳血流量を電磁流量計の自記装置で連続的に記録しながら、灌流条件が最も安定している灌流開始後30分～60分において、これら低級脂酸の所定量を含む人工血液 1cc を 1分間かけて徐々に頸動脈近くの灌流装置内に注入し急速投与した。

5) 測定方法および測定装置

低級脂酸の急速投与による灌流脳の血流量、酸素消費量、糖摂取量、乳酸遊出量の変動を、薬物投与の前後に採取した分析資料を下記の方法で分析測定し、その測定値を比較検討することによつて追究した。

血糖値；Nelson 光電比色法²¹⁾

乳酸量；Barker & Summerson 法²²⁾

酸素分圧；Natelson 微量血液ガス分析装置²³⁾

並びにエルマ Oxymeter

血流量計；日本光電社製電磁流量計

6) 脳波記録

脳波記録は、灌流ネコの頭蓋に極間 3 mm に固定された真鍮ネジの電極から誘導された新皮質脳波を日本光電社製の 8 素子脳波計 (EM-91D) により、連続的に記録した。

実験結果

本実験で使用した低級脂酸の投与量は次の如くである。すなわち、正酪酸は 0.1, 0.2, 1.0 m mole を、正吉草酸および正カプロン酸は 0.1, 1.0 m mole を、また OBA は 0.09 m mole を実験の対象としてえらんだ。これら低級脂酸の投与量の決定に際しては、正酪酸、正吉草酸、正カプロン酸は、Holmquist & Ingvar³⁾、および武藤ら¹⁾の実験で用いられた静脈内注入投与量 (1～4 m M/kg) を、OBA は、動物実験において、睡眠状態、または麻酔状態を誘起させるのに必要な静脈内注入投与量 (500～1200 mg/kg²⁴⁾²⁵⁾ を参考にして算定した、その値は、頸動脈注入投与量として、正酪酸、正吉草酸、正カプロン酸は各々 0.1 m mole に、OBA は 0.09 m mole に相当する。さらに、これら低級脂酸の作用力価を、その投与量の多少による差異について検討する目的で、正酪酸、正吉草酸、正カプロン酸の三者については、1.0 m mole の大量投与実験を併せて行つた。これら低級脂酸を頸動脈内に注入する直前と、さらに注入した直後の灌流脳の血流量、酸素消費量、糖摂取量、乳酸遊出量をすでに報告した¹⁷⁾方法で測定し、各例数より、それぞれの測定値の平均値およ

表 2 低級脂酸注入前後の灌流脳血流量の変動 (ml/100g 脳/分)

	投与量 m mole	例数	注 入 前	注 入 後	差
正酪酸	0.1	3	85.0 ± 8.83	100.0 ± 2.83	15.0 ± 4.34 ※
	0.2	3	85.3 ± 4.16	103.3 ± 4.24	18.0 ± 2.00 ※
	1.0	3	88.0 ± 8.72	94.7 ± 9.86	6.7 ± 1.16
正吉草酸	0.1	3	97.3 ± 5.03	110.7 ± 4.62	13.3 ± 3.05 ※
	1.0	1	96.0	100	4.0
正カプロン酸	0.1	3	82.7 ± 5.89	89.3 ± 6.43	6.7 ± 1.16
	1.0	3	96.7 ± 5.57	98.3 ± 7.63	1.7 ± 1.53
OBA	0.09	5	103.0 ± 5.83	113.6 ± 5.94	10.6 ± 1.52 ※
対 照		3	100.7 ± 3.06	99.3 ± 4.16	-1.3 ± 1.58

※※：P<0.01, ※：P<0.05 で有意

び標準偏差を求め、注入前と注入後のこれらの平均値の差を、推計学的に Student t によつてその有意性を検討し、さらに、生理食塩水 0.1~0.3ml を混入した人工血液 1ml を頸動脈内に注入した対照例と比較し、これら低級脂酸の灌流脳血流、酸素消費量、糖摂取量、乳酸遊出量に対する影響を脳波の変化とともに追究した。

1) 脳血流量に対する作用

表 2 は、これら低級脂酸を灌流脳血流の頸動脈内に急速注入投与した場合の脳血流量の変動を示したものである。

正酪酸の 0.1 および 0.2 m mole 投与例では、ともに著明な脳血流量の増加が認められ、しかも、その増加率は推計学的にも 5% 以下の危険率で有意であつた。しかし、同薬物の 1.0 m mole の大量投与例では、6.7 ml/100g 脳/分と軽度の増加が認められたが、推計学的には有意ある増加とはいえない。しかしながら、生理食塩水注入による対照例が減少の傾向を示したのに比較するならば、この大量投与例でも、正酪酸は脳血流量増加作用を有するといえる。しかし、その力価は、大量投与では極めて弱くなる。

この正酪酸 0.1 m mole 投与例における脳血流量の変動の経過を血流量チャート (図 1) 上から検討

してみるのに、注入開始後 50 秒ほどして、脳血流量は急速に増加しはじめ、最高値に達するやその値を長く保持することなく、徐々に緩やかな減少傾向をたどり、増加しはじめてから 3 分後に漸やく可逆的に注入前の血流量のレベルに戻るのが認められた。

以上のことから正酪酸は、0.1 m mole の少量投与量では、強力な脳血流量増加作用を有し、また、同薬物が脳から流出してしまつたと思われる時期においても、なお、増加効果が存続する強い持続性を示したのに対し、同薬物 1.0 m mole の大量投与量では、反つて、脳血流量増加作用は弱まり、その効果の持続性も短くなることがわかつた。

正吉草酸の 0.1 m mole 投与例では、正酪酸の少量投与例と同様に、推計学的にも有意な脳血流量の増加が認められた。また、その増加経過も正酪酸の少量投与例と類似していた。同薬物の 1.0 m mole 投与例は 1 例のみであつたが、正酪酸の大量投与例と同様に、やはり脳血流量増加作用力は弱く、その効果の持続性も極めて短かつた。

正カブロン酸では、0.1 m mole の投与例でも、正酪酸や正吉草酸の少量投与例と異なり、著明な脳血流量の増加はみられず、対照例との比較で、軽度ながら脳血流量増加作用力を有するものといえるが、1.0 m mole の大量投与例では、対照例との比較に

図 1 正酪酸急性投与時 (0.1 m mole/分) の脳血流量の変化 (チャート)

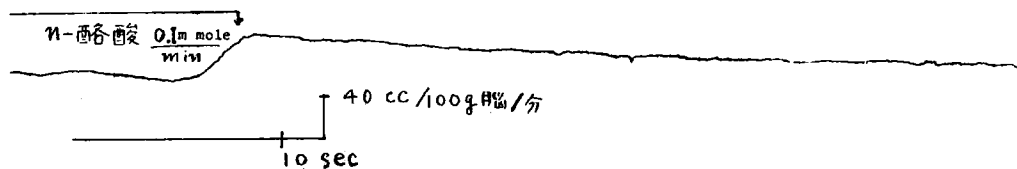


表 3 低級脂酸注入前後の灌流脳酸素消費量の変動 (ml/100g 脳/分)

	投与量 m mole	例数	注 入 前	注 入 後	差
正酪酸	0.1	3	6.17 ± 1.913	7.00 ± 2.116	0.83 ± 0.252
	0.2	3	7.27 ± 1.006	8.13 ± 0.985	0.87 ± 0.306
	1.0	3	5.40 ± 0.600	5.60 ± 0.600	0.20 ± 0.200
正吉草酸	0.1	3	5.17 ± 0.405	5.93 ± 0.417	0.77 ± 0.184
	1.0	1	6.00	6.70	0.70
正カブロン酸	0.1	3	6.17 ± 1.722	6.20 ± 1.743	0.03 ± 0.208
	1.0	3	5.13 ± 0.352	4.97 ± 0.665	-0.17 ± 0.322
OBA	0.09	5	4.88 ± 0.998	4.68 ± 1.249	-0.20 ± 0.621
対 照		3	5.00 ± 0.590	4.60 ± 0.310	-0.4 ± 0.200

おいても、全く脳血流量増加作用があるとはいえない。しかし、脳血流量を減少させる傾向は認められなかった。

OBA の 0.09 m mole 投与例では、推計学的に 5% 以下の危険率で有意な脳血流量の増加が認められた。その増加率は正吉草酸の 0.1 m mole 投与例に比較して低値であつたが、増加効果の持続性は却つて長かつた。

2) 脳酸素消費量に対する作用

表 3 は、これら低級脂酸を灌流脳の頸動脈内に急速注入投与した場合の脳酸素消費量の変動を示したものである。

正酪酸の 0.1 および 0.2 m mole の投与例では、脳酸素消費量が 0.83 ml/100g 脳/分と軽度に増加するが、その増加率は推計学的に有意でない。しかし、対照例が 0.4 ml と減少の傾向を示したのに比較するならば、わずかに増加作用を有するものといえる。しかし、同薬物の 1.0 m mole 大量投与例では、わずかに増加する傾向がみられるとはいえず、その増加率は極めて小で、勿論推計学的に有意でなく、対照例との比較においても、その差は誤差の範囲をでるものではない。

正吉草酸の投与例では、正酪酸とほぼ類似した結果を認めたが、正カブロン酸の投与例では、全例において、著明な変化が認められなかった。

OBA の 0.09 m mole 投与例では、0.2 ml/100g 脳/分とわずかに減少したが、その減少率は、勿論推計学的に有意でなく、対照例と殆ど類似した傾向が認められた。

3) 脳糖摂取量に対する作用

表 4 は、これらの低級脂酸を灌流脳の頸動脈内に急速注入投与した場合の脳の糖摂取量の変動を示したものである。

これらの低級脂酸は、いずれも投与量の多少にかかわらず脳の糖摂取量を著明に増加させ、その増加率は推計学的に有意であつた。ことに、正酪酸の 0.1 m mole 投与例では、その増加率が最も高く、しかも推計学的に 1% 以下の危険率で有意で、その脳糖摂取に対する増加作用は、これら低級脂酸の中で最も強力であつた。これに反して、OBA の投与例では、脳の糖摂取量の増加は 0.86 mg/100g 脳/分と他の低級脂酸に比して低値であるが、しかし、推計学的に 5% 以下の危険率で有意であり、対照例で 0.9 mg と減少しているのに比較すれば、やはり、かなりの脳糖摂取に対して促進作用を有するものといえる。

4) 脳乳酸遊出量に対する作用

表 5 は、これらの低級脂酸を灌流脳の頸動脈内に急速注入投与した場合の脳の乳酸遊出量の変動を示したものである。

正酪酸の 0.1 および 1.0 m mole 投与例では、脳の乳酸遊出量がわずかに減少するが、その減少量は推計学的に有意でなく、また対照例との比較にても誤差の範囲をでない。しかし、正酪酸の 0.2 m mole 投与例では 0.53 mg/100g 脳/分、正吉草酸 0.1 m mole の投与例では 0.87 mg と軽度の減少が認められるが、その減少率は推計学的に有意とはいえない。しかし、対照例では 0.57 mg と増加しているのに比較して、これらの場合は、脳の乳酸遊出を減少させる作用がわずかにあるといえる。正吉草酸の

表 4 低級脂酸注入前後の灌流脳糖摂取量の変動 (mg/100g 脳/分)

	投与量 m mole	例数	注 入 前	注 入 後	差
正酪酸	0.1	3	6.00 ± 0.800	9.70 ± 0.987	3.70 ± 0.418 ※※
	0.2	3	5.27 ± 0.503	6.87 ± 0.760	1.60 ± 0.529 ※
	1.0	3	6.17 ± 0.472	7.30 ± 0.458	1.13 ± 0.252 ※
正吉草酸	0.1	3	6.40 ± 0.458	7.57 ± 0.451	1.17 ± 0.353 ※
	1.0	1	4.00	6.00	2.00 ※
正カブロン酸	0.1	3	6.00 ± 0.625	7.37 ± 0.503	1.37 ± 0.153 ※
	1.0	3	6.30 ± 0.500	7.47 ± 0.416	1.17 ± 0.153 ※
OBA	0.09	5	5.52 ± 0.545	6.38 ± 0.471	0.86 ± 0.745 ※
対 照		3	6.50 ± 0.854	5.60 ± 1.039	-0.9 ± 0.436

※※ : P<0.01, ※ : P<0.05 で有意

表5 低級脂酸注入前後の灌流脳乳酸遊出量の変動 (mg/100g 脳/分)

	投与量 m mole	例 数	注 入 前	注 入 後	差
正酪酸	0.1	3	4.33 ± 0.643	4.13 ± 0.702	-0.20 ± 0.400
	0.2	3	4.53 ± 0.612	4.00 ± 0.529	-0.53 ± 0.315
	1.0	3	4.07 ± 0.315	3.87 ± 0.231	-0.20 ± 0.400
正吉草酸	0.1	3	4.40 ± 0.693	3.53 ± 0.702	-0.87 ± 0.268
	1.0	1	3.00	4.00	1.00
正カブロン酸	0.1	3	4.47 ± 0.702	3.97 ± 0.568	-0.50 ± 0.173
	1.0	3	3.73 ± 0.757	4.07 ± 0.432	0.33 ± 0.503
OBA	0.09	5	3.80 ± 0.935	4.29 ± 1.100	0.46 ± 0.355
対 照		3	3.83 ± 0.650	4.40 ± 0.529	0.57 ± 0.208

1.0 m mole, 正カブロン酸の0.1および1.0 m mole, OBAの0.09 m mole等の投与例では、全例にわずかに増加する傾向が認められるが、対照例との比較においても著しい差異はみられない。

すなわち、いずれにしろ、これらの低級脂酸は灌流脳の乳酸遊出量に対して有意な影響を与えないといえる。

5) 灌流脳の脳波に対する作用

CMP, UMPを含む人工血液で持続的に脳灌流した場合の脳波は、(図2)すでに報告⁽⁷⁾⁽¹⁹⁾した如く、山田⁽⁸⁾のいう、無麻酔下の灌流ネコ脳髓の脳波の第Ⅱ期のパタンが、灌流開始後1時間以上にわたって保持される。著者は、このように脳波的にも安定している時期、すなわち、灌流開始後30~60分にかけて、連続的に脳波を記録しながら、正酪酸、正吉草酸、正カブロン酸の各々の0.1および1.0 m mole

の投与例について、また、OBAの0.09 m mole投与例について、これら薬物を灌流脳の頸動脈内に注入し急性投与した前後の脳波の変動を観察した。

まず、正酪酸の0.1 m mole投与例では、(図3)注入開始30~40秒後に、30~40μVの4~5サイクルのθ波が速波に混在して出現し、それから数秒して、80~100μVの比較的高電位の1~2サイクルのδ波が多数みられるようになり、注入開始60秒後には、100μV以上の高電位の下方に鋭い律動的なδ波が優勢に出現し、ところどころに紡錘波群が混在するパタンを示した。これらの大徐波群は、30秒ほど持続し、やがて次第にその数を減じ、速波成分が増加し、それとともに、再び、中電位のθ波に移行し、注入開始90秒後には、低振幅速波からなる覚醒パタンに可逆的に復帰するのが認められた。この間、脳血流量は脳波が変化し始めてから十数秒

図2 CMP, UMP (各4mg/dl)を含む人工血液灌流脳の脳波

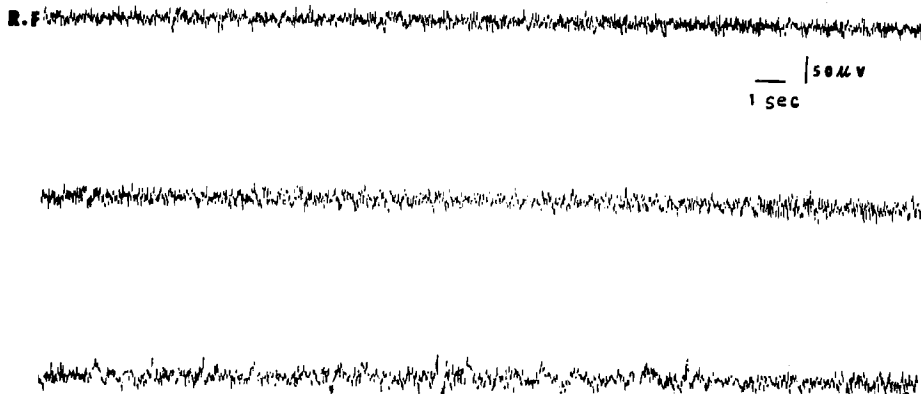


図3 正酪酸 (0.1m mole/分) 急速投与による灌流脳波の変化

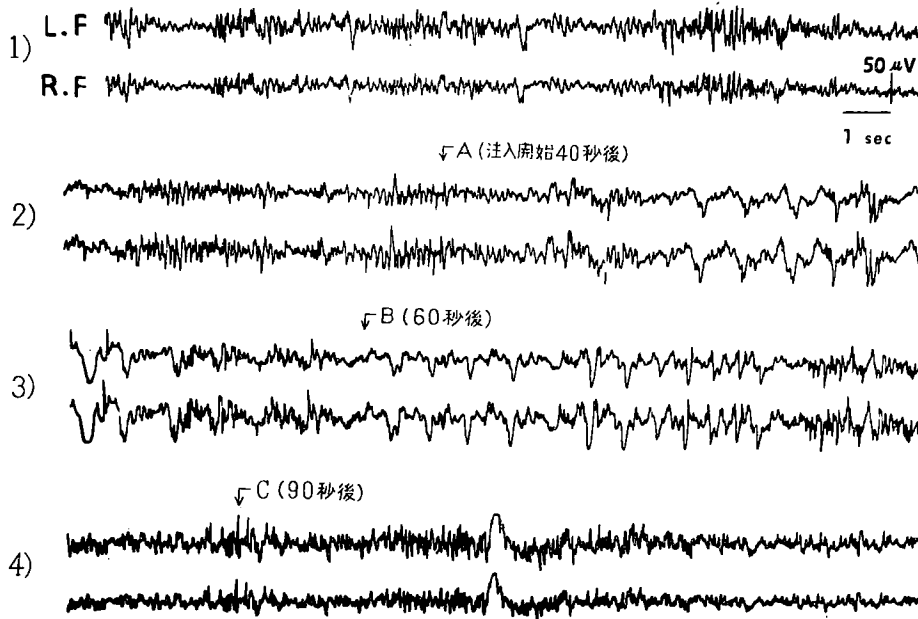
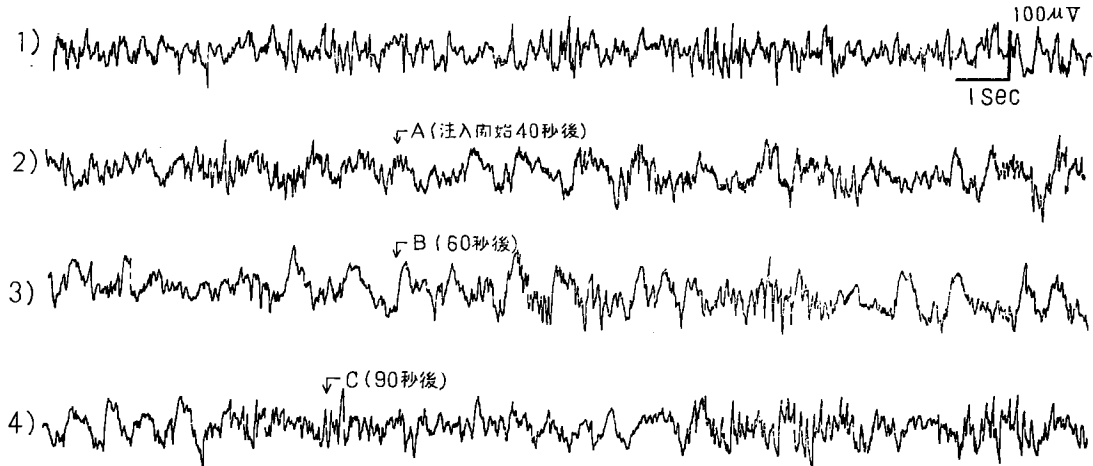


図4 正酪酸 (1.0m mole/分) 急速投与による灌流脳波の変化



して増加し始め、最大値に達するや漸次減少の傾向をたどるが、脳波が注入前の水準に戻つても、なお注入前より高い値の脳血流量が持続するのが認められた。なお、大徐波群の出現と脳血流量が最高値に達した時期とはほぼ同期的で、その徐波群の持続時間も脳血流量の増加がかなり高い値を持続した時間とほぼ一致していた。

正酪酸の 1.0 m mole 投与例では、(図4) やはり、注入開始40秒後ほどして、速波成分が減少して、当初から1~2サイクルの高電位のδ波が出現し、

注入開始後60~80秒では、速波が重なる比較的律動的な大徐波群によつてしめられ、なお、120秒後にも徐波の残存するのが認められた。この徐波化は、0.1 m mole の投与例に比して強く、しかもその持続性も長く、可逆的傾向も認められたが、その可逆性は前者よりも弱かつた。この際の脳血流量の増加は、0.1 m mole 投与例に比して低値で、その持続性も短かく、増加した脳血流量が注入前のレベルに戻つても、なお、脳波には徐波が残存するのが認められた。

正吉草酸の 0.1 m mole 投与例では、(図 5) 注入開始後 30~40 秒ほどして、すでに、1~2 サイクルの高電位の δ 波が、紡錘状の高振巾速波群とともに出現し始め、60~80 秒後では、その紡錘状速波群も全く消失し、比較的律動的な高電位の徐波群のみがみられるようになり、やがて、100 秒後に至つて、これらの徐波は振巾を減じ、さらに低振巾速波が徐波に重なつて出現し始め、120 秒後には、徐波は全く消失し、低振巾速波とやや振巾の大きい紡錘状速波群からなるパタンが出現し、やや可逆的に回復する傾向がみられた。この際の脳血流量の増加は、正酪酸の 0.1 m mole の投与例とほぼ類似した傾向が認められた。

正吉草酸の 1.0 m mole 投与例では、(図 6) 注入開始 40 秒後に、速波は振巾を減じ、高振巾の不規

則な大徐波が出現し始め、60 秒後には、高振巾徐波群が優勢となるが、120 秒後に至つて、徐波は急速に振巾を減じて平坦な脳波の様相を呈し、そのまま回復することなく、実験ネコの一般状態も悪化して実験を中止するに至つた。この際の脳血流量は軽度増加したが、その持続性も短く、ネコの一般状態の悪化とともに、漸次減少の傾向が認められた。

正力プロン酸の 0.1 m mole 投与例では、(図 7) 注入開始 40 秒後頃より、速波にまじつて高振巾の θ 波が出現し、80 秒後からは、速波は振巾を減じ、高振巾の δ 波をまじえる高振巾徐波が支配的に出現する。120 秒後には、この大徐波は周波数を増し、速波成分が増加し、やや回復の傾向がみられたが、注入前の脳波水準に戻らなかつた。この際、脳血流量は軽度に増加したが、その持続性は極めて短かつ

図 5 正吉草酸 (0.1 m mole/分) 急速投与による灌流脳波の変化

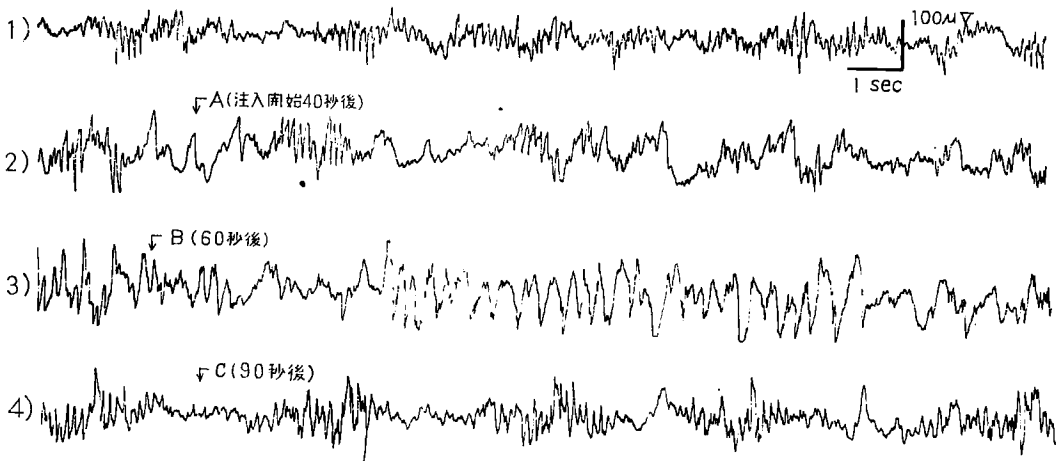


図 6 正吉草酸 (1.0 m mole/分) 急速投与による灌流脳波の変化

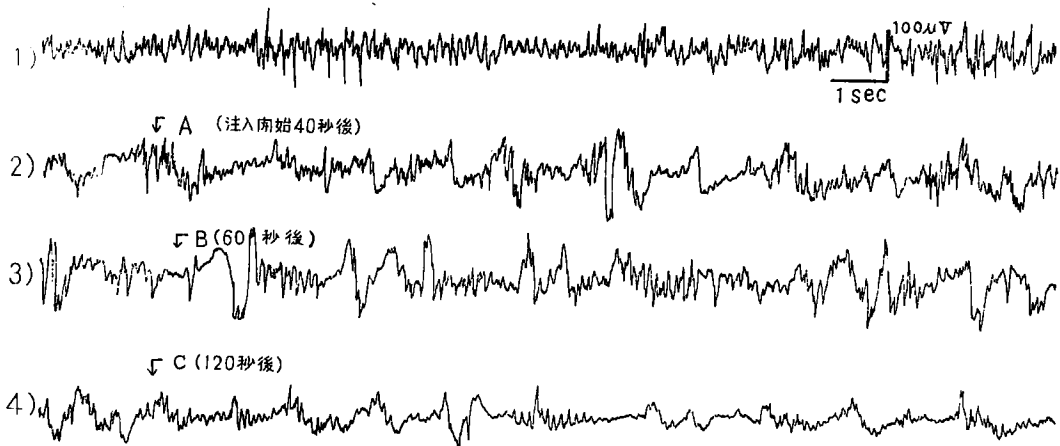


図7 正カブロン酸 (0.1m mole/分) 急速投与による灌流脳波の変化

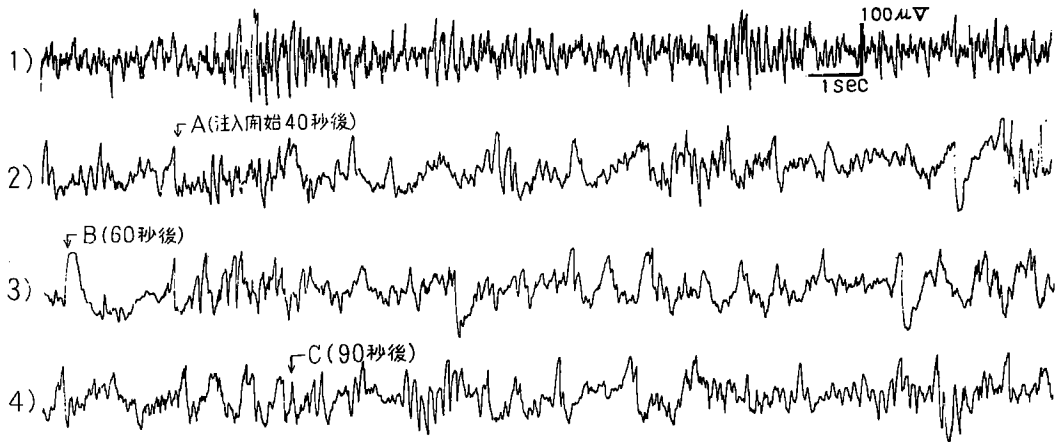


図8 正カブロン酸 (1.0m mole/分) 急速投与による灌流脳波の変化

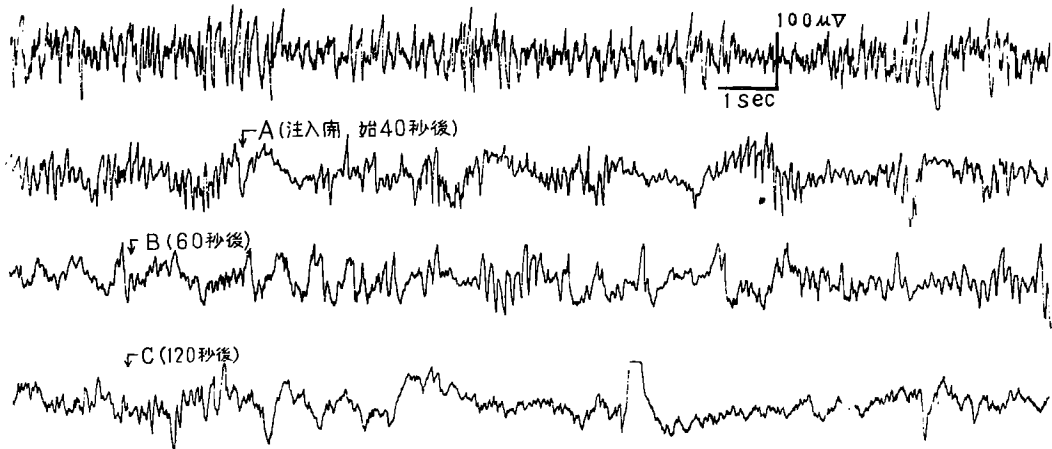
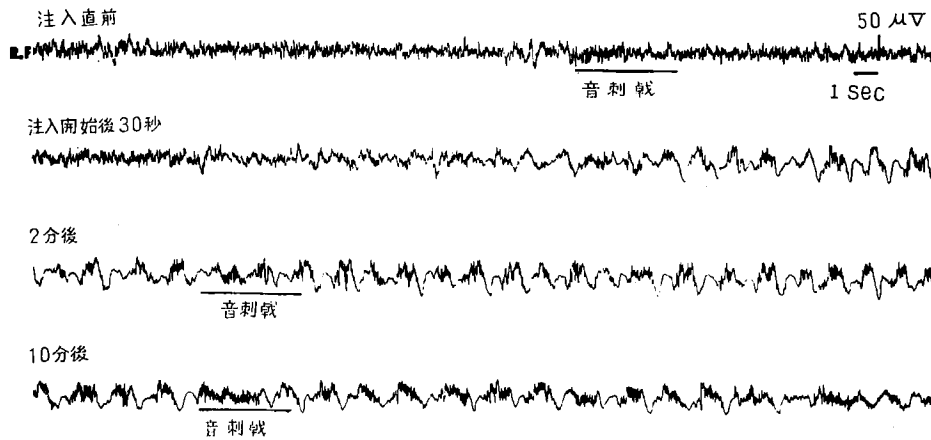


図9 OBA (0.09m mole/分) 急速投与による灌流脳波の変化



た。

正カブロン酸の1.0 m moleの投与例では、(図8) 注入開始30秒後頃より、速波は振巾を減じ、律動性も乱れ、やがて不規則な高振巾徐波が速波にまじって出現するが、110秒後には、その徐波は減少し、速波もさらにその振巾を減じ、140秒後には、全く平坦な脳波の様相を呈した。この際の脳血流量は、ほとんど変化せず、次第にネコの一般状態が悪化して灌流実験を中止するに至った。

OBAの0.09 m mole投与例では、(図9) 注入前の脳波は、20~30μVの低振巾速波が支配的な、音刺激に敏感に反応する覚醒パターンを呈していたが、注入開始後30~40秒頃より、急速に徐波化し、それに速波が加重する下向きにやや鋭い、特徴的な1~2サイクルの高振巾徐波群が出現した。この徐波は、注入開始後120秒経過しても持続し、その間、音刺激に対する反応は認められなかつたが、5分後頃より、漸く、徐波は減少し始め、その振巾もやや低下し、それに伴って速波成分が増え、10分後には、音刺激に対する反応も再び出現し、可逆的に回復する傾向がみられるようになるが、限られた実験時間内には、再び注入前の脳波水準に戻らなかつた。この際の脳血流量の増加は、正酪酸の0.1 m mole投与例と比較して、その増加率はやや低かつたが、その効果の持続性は長く、正酪酸とほぼ類似した傾向が認められた。

考 察

著者が前篇で述べたように、脳灌流実験は、種々の薬物の脳に与える直接作用を知り、薬物の作用力

価および薬理学的特質を検討するにはすぐれた方法と考えられる。今回の実験では、これらの低級脂酸のように、中枢抑制作用を有するとみなされる物質を検討する場合には、ことに術前に投与された麻酔剤の影響をとりぞかねばならないところから、d-tubocurarine (amelizol)により非動化した無麻酔脳灌流法¹⁸⁾を採用した。

1) 低級脂酸の脳血流量に対する作用について

本実験で投与した低級脂酸の中では、正酪酸0.1 m moleの投与例が最も強い脳血流量増加作用を示し、ついで、正吉草酸の0.1 m mole、OBAの0.09 m mole投与例の順であつた。正酪酸、正吉草酸の1.0 m moleの大量投与例でも、増加作用がみられるが、その作用力価は少量投与例に比して低く、ことに、正カブロン酸では、0.1および1.0 m moleの投与例とも、その増加作用は極めて弱い。また、その効果の持続性は、最も強い増加作用を示した正酪酸の少量投与例が最も長く、ついで、OBA、正吉草酸の少量投与例の順であつた。その他の投与例では、いずれも増加作用力が弱いのに相俟つて短い。

この脳血流量増加の経過を正酪酸の少量投与例で検討してみると、投与された薬物が脳に達したと思われる時期に、かなりの脳血流量増加が急速におこり、最高値に短時間で達してから徐々に減少する経過をたどるが薬物が脳を通過し流出した後にもその効果が持続するのがみられ、正酪酸の脳血流量増加作用にかなりの即効性と持続性があることがわかつた。

脳灌流実験では、脳循環は体循環から分離され、灌流圧は常に一定に保持されているので、低級脂酸

表6 低級脂酸の灌流脳血流量、代謝および脳波に対する作用の比較

	投与量 m mole	脳血流量		酸 素 消費量	糖 摂取量	乳 酸 遊出量	脳 波	
		効 果	持 続				効 果	持 続
正 酪 酸	0.1	+++	L	N	+++	N	-	S
	0.2	+++	L	N	++	N	--	S
	1.0	+	S	N	+	N	---	
正吉草酸	0.1	+++	※	N	+	N	-	※
	1.0	+	S	N	+	N	---	
正カブロン酸	0.1	+	S	N	+	N	--	L
	1.0	N		N	+	N	---	
OBA	0.09	++	L	N	+	N	--	L

+: 増加, 活性 -: 減少, 抑制 N: 無作用
L: 長い S: 短い ※: 対照

による脳血流量の増加は、この薬物の脳血管を拡張させる直接的作用に、低級脂酸は容易に血液脳関門を通過することから²⁵⁾²⁶⁾この薬物によつて変化を受けた脳の物質代謝の二次的の結果が加重されているものと考えられる。

低級脂酸に脳血管拡張作用があることは、Holmquist & Ingvar³⁾の脳波の徐波化との関連性からみた報告がある。彼らは、さらに、バルビツール酸系麻酔薬に脳血管収縮作用があることを認め、この両者の中枢抑制作用の機序の相違性を論じている。また、異論もあるが¹⁵⁾²⁷⁾、バルビツール酸系麻酔薬に脳血管収縮作用があることは一般に知られている²⁸⁾~³²⁾。この薬物と低級脂酸の中枢抑制作用の機序の相違性は、脳血管に対する両者の態度の面からみても、自然睡眠時の脳行態³³⁾と考え合せて、確かに興味深いものがある。

2) 低級脂酸の脳波に対する作用について

これら低級脂酸の灌流脳の脳波に対する作用は、これら薬物が頸動脈内に注入され脳に達する時期、すなわち、注入開始30~40秒後ほどして、いずれの投与例にても著明な徐波化の出現が認められた。その脳波抑制効果は、正カプロン酸が最も強力で、しかもその効果の持続性も強さに相応して長い。ついで、正吉草酸、OBA、正酪酸の順であつた。このことは、低級脂酸の麻酔作用が、炭素数に比例して増強するとのMayer¹⁾やSamson & Dohl²⁾の報告に一致するが、さらに、本実験では、これら低級脂酸の投与量の多少による脳波抑制効果の差異も認められ、比較的、脳波抑制効果の弱い正酪酸にても、大量投与例では少量投与例に比してかなり強い脳波抑制効果を示した。とくに、正カプロン酸、正吉草酸の大量投与例では、徐波化について平坦化し、ほとんど注入前の脳波水準に回復する傾向もなく、ネコの一般状態も低下する強力な中枢抑制作用が認められた。

Holmquist & Ingvar³⁾らは、低級脂酸の脳の血流量増加作用をみているが、脳波との関連で極めて興味ある結果を報告している。すなわち、ネコに正酪酸-Na塩(1M水溶液、pH 7.4)の1ccを静注した際、脳波が徐波化する時期に一致して、脳血流量が増加することを観察した。バルビツール酸系麻酔薬では、徐波の出現の際に、逆に、脳血流量は減少し、血管収縮性に働くことから、この点で、低級脂酸の中枢抑制作用は、バルビツール酸系麻酔薬のそれと根本的に機序を異にし、いわば、生理的睡眠に類似

し、脳血管拡張性を示すものと報告している。著者の実験結果から、これら低級脂酸の中枢抑制作用と脳血流増加作用との関連性を検討してみるのに、脳波の徐波化の出現は、全例にて脳血流量増加に10~20秒の時差をもつて先行して認められるが、正酪酸、正吉草酸の少量投与例とOBAの投与例では、著明な脳血流量増加がみられ、その効果が、徐波が消失し注入前の脳波水準に戻つても、なおしばらく持続するのが認められ。これに対して、正カプロン酸、正吉草酸の大量投与例では、脳波が徐波化について平坦化する著明な中枢抑制作用がみられるのにも拘らず、脳血流量の増加率は低く、その効果の持続性は極めて短かつた。すなわち、正酪酸、正吉草酸の少量投与例とOBA投与例では、脳波の徐波化の出現とほぼ相応して著明な脳血流量の増加が認められ、Holmquist & Ingvar³⁾らの報告に一致する。しかし、低級脂酸の脳血流量増加作用は、必ずしもその中枢抑制作用力と対応するものでなく、正カプロン酸や正吉草酸の大量投与例のように、これらの低級脂酸によつて脳波が平坦化するほど強力に中枢が抑制された場合には、脳血流量を減少させないにしても、その増加効果は弱化するものといえよう。

また、バルビツール酸系麻酔薬が、一般に脳波の徐波化と共に脳血流量を低下させることが知られている点で、これら低級脂酸は異なつた態度を示しているが、しかし、これらの脳血流量の変化は、脳を一つの臓器として観察した結果であり、脳の局所循環量の変動の有無については何ともいえない。バルビツール酸系麻酔薬のチオペタルをネコに静注した軽度の麻酔下で、28の脳構造の半分以下において覚醒時の場合よりも脳血流量が減少しているが、他のものでは変化がない。著しい変化はすべて灰白質においてみられ、最も減少の著しいのは第一次覚醒領域であることが知られている³⁴⁾。

Mangoldら³⁵⁾はN₂O法にて、ヒトの睡眠状態を脳波のδ波および紡錘波の出現で確かめながら、睡眠時の脳血流量、脳酸素消費量を調べ、酸素消費量は不変であつたが、脳血流量の軽度増加を認めた。著者の実験結果が、これと類似していることは、自然睡眠と低級脂酸との関係が問題にされている現在、非常に興味深いことである。しかし、これら低級脂酸の自然睡眠との関連性および他の睡眠剤や麻酔剤との中枢抑制作用の機序の異質性を追究するためにも、これら低級脂酸が示した、わずかな脳血流量増加作用の局所的検討が必要であらう。

3) 低級脂酸の脳代謝に対する作用について

脳酸素消費量は、正酪酸、正吉草酸がわずかに増加させる傾向を示したのにすぎず、しかも、その価は10%以下の危険率で推計学的に有意でない。

Walkenstein らは³⁵⁾、[1-C¹⁴]あるいは[4-C¹⁴]ヒドロキシ酪酸をラットに投与し、呼吸 CO₂ への転化を測定し、投与量の 2/3 は6時間以内に排泄され、残りの10~20%は、その後の18時間以内で排泄されたのを認めた。この結果より、彼は、ヒドロキシ酪酸塩とコハク酸セミアルデヒドとの相関関係および CO₂ への酸化の速やかなことは、Krebs サイクルを経ての分解であることを示すものと推定している。Laborit は³⁶⁾、また、同物質が脳の酸素消費の低下をおこさないことを証明している。

以上の諸家の報告から、同物質が脳内に入つて酸化され代謝されることは明らかであるけれども、著者の実験においても、これら低級脂酸は脳の酸素消費をわずかに増加させるか、または全く影響を与えないのにしても低下させることはない。これに反して、バルビツール酸系の中枢抑制剤は、一般に脳の酸素消費量を低下させることが、アミタール³¹⁾、ペントタール³¹⁾³²⁾ で知られ、とくに、深麻酔時に著明に酸素消費が低下する点が、低級脂酸の異なるところである。

自然睡眠状態では、脳血流量がわずかに増加し、脳の酸素消費量は変わらないといわれている³³⁾。低級脂酸が、脳血流量を増加させ、酸素消費に有意な影響を与えず、自然睡眠に近い脳波パターンを示すことと関連して興味深い。つぎに、脳の糖摂取量に対して、これらの低級脂酸は、いずれも著明な増加作用を示した。とくに、正酪酸の 0.1 m mole 投与例では、3.70 mg/100g 脳/分と著明な増加が認められ、同薬物の 1.0 m mole 投与例では、前者の1/3程度の増加で、強い中枢抑制作用を示した大量投与例の方が却つて弱い。OBA、正吉草酸、正カプロン酸の脳に対する糖摂取促進作用は正酪酸の 1.0 m mole 投与例と同程度であつた。なお、これらの低級脂酸は脳の乳酸遊出量に対しては有意な影響を与えない。

このように、これら低級脂酸が中枢抑制作用を有するのにも拘らず、脳の酸素消費、乳酸遊出に対してほとんど変化を与えず、著明な脳糖摂取量の増加作用を示したことは、むしろ意外の結果である。Herold は³⁷⁾、OBA 投与により心臓の酸素消費量に変化を与えないことを認め、この薬物は普通の麻酔薬と異なり、Krebs サイクルのエネルギー代謝に直

接変化を与えないだろうと述べている。Laborit は³⁸⁾、OBA の作用を Embden-Meyerhof の解糖過程を Pentose shunt の方へ "orient" することにあるとし、これが中枢抑制作用に関係していると説明している。Greig³⁹⁾、Webb⁴⁰⁾ らは、一定量の麻酔剤による睡眠時に、酸素消費は低下するのに、脳の解糖が促進するという。Dameshek らは⁴¹⁾、ヒトでアミタールは、少量ではあるが必ず脳の酸素消費および糖摂取が阻害されることを示した。他の中枢抑制剤が脳の酸素消費低下作用を有することに対して諸家の意見は一致するが、糖摂取に対しては必ずしもそうでない。脳のグルコース代謝に対して、低級脂酸がいかに作用するかは、放射性グルコースを用いて、その metabolic pattern⁴²⁾ をバルビツール酸麻酔剤の影響と比較することによつて一層はつきりとわかるであろう。

結 語

Geiger & Magnes 原法¹⁵⁾ に一部改良を加えた脳灌流法にて、d-tubocurarine で非動化した無麻酔ネコを用い、低級脂酸、すなわち正酪酸、正吉草酸、正カプロン酸の Na 塩 (pH 7.4) の各々 0.1 および 1.0 m mole を、 γ -Hydroxybutyrate (OBA, pH 7.4) の 0.09 m mole を含む人工血液 1 cc を灌流脳の頸動脈内に1分間かけて注入し、これら低級脂酸の急速投与による灌流脳の血流量、代謝および脳波に対する影響を検討し、つぎの結果をえた。

1) 灌流脳の脳波は、全例において、注入開始 30~40秒後に徐波化が出現し、強い中枢抑制作用が認められた。この中枢抑制作用力は、正カプロン酸が最も強く、ついで、正吉草酸、OBA、正酪酸の順であつた。とくに、正カプロン酸、正吉草酸の 1.0 m mole 投与例では、脳波は徐波化に続いて平坦化し、非可逆的な強い中枢抑制効果が認められた。正酪酸の全投与例、正吉草酸の 0.1 m mole 投与例では、徐波の持続性は短く、30~60秒持続して可逆的に速やかに回復する傾向を示した。OBA 投与例では、徐波化の持続性は比較的長かつたが、脳波は平坦化することなく、注入開始10分後にて回復の傾向が認められた。

2) 脳血流量は、これら低級脂酸の 0.1 m mole 投与例では、全例において、脳波の徐波化に続いて増加するのが認められ、OBA の 0.09 m mole 投与例でも同じ傾向を示した。とくに、正酪酸の 0.1 m mole 投与例が最も強い増加作用を有し、その効果

はかなりの持続性を示し、徐波が消失し注入前の脳波水準に戻つても、その脳血流量増加が持続するのが認められた。

これに反して、強力な中枢抑制作用を示した正カプロン酸および正吉草酸の 1.0 m mole 投与例では、著明な脳血流量増加は認められない。

すなわち、中枢抑制作用と脳血流量増加作用とは必ずしも相応しない。

3) 脳糖摂取量増加は全例において認められ、正酪酸の 0.1 m mole 投与例で最も著しく、他の低級脂肪酸では同一程度であつた。

4) 脳酸素消費量および乳酸遊出量は、これらの低級脂肪酸の急速投与例では、ほとんど影響が認められなかつた。

文 献

- 1) Mayer, H.: Arch. exper. Path. u. Pharm., 21; 119 (1886).
- 2) Samson, F. E. Jr. & Dahl, N.: J. Clin. Invest., 35; 1291 (1956).
- 3) Holmquist, B. & Ingvar, D. H.: Experientia, 13; 331 (1957).
- 4) Laborit, H.: Int. J. Neuropharmacol., 3; 433 (1964).
- 5) Fischbein, W. N. & Bessman, S. P.: J. Biol. Chem., 239; 357 (1964).
- 6) Nicholas, J., Giarman, N. J. & Roth, R. H.: Science, 145; 583 (1964).
- 7) Jouany, J. M., Gérard, J., Brousolle, B., Reynier, M., Orsetti, A., Wermuth, C. & Baron, C.: Agressologie, 1; 417 (1960).
- 8) Wollenman, M.: Agressologie, 4-6; 593 (1963).
- 9) Jouany, J. M., Gérard, J. & Laborit, H.: C. R. Soc. Biol., 154; 1206 (1960).
- 10) Giarman, N. J. & Schmidt, K. F.: Brit. J. Pharmacol., 20; 563 (1963).
- 11) 武藤泰敏, 高橋善弥太, 川村 浩: 脳と神経, 16; 601 (1964).
- 12) 松崎正二, 岡田安弘, 森昌弘: 第14回日本脳波学会総会講演抄録集, p. 136 (1965).
- 13) 丸山勝一, 高橋善弥太, 大友英一: 臨床神経, 6; 151 (1966).
- 14) 高橋善弥太: 総合臨床, 12; 1592 (1962).
- 15) Geiger, A. & Magnes, J.: Am. J. Physiol., 149; 517 (1947).
- 16) 池田久男: 精神誌, 63; 611 (1961).
- 17) 修多羅正道: 岡山医誌, (本号)
- 18) 山田高春: 精神誌, 64; 742 (1962).
- 19) 大月三郎, 山田高春, 引地明義, 修多羅正道, 森光淳介, 中島良彦: 脳と神経, 17; 635 (1965).
- 20) Geiger, A. & Yamasaki, S.: J. Neurochem., 1; 93 (1956).
- 21) Nelson, N.: J. Biol. Chem., 153; 375 (1944).
- 22) Barker, S. B. & Summerson, W. H.: J. Biol. Chem., 138; 535 (1941).
- 23) Natelson, S.: Am. J. Clin. Path., 21; 1153 (1951).
- 24) Benda, P. & Perlés, R.: Compt. Rend., 251; 1252 (1960).
- 25) Bessman, S. P. & Skolnik, S. J.: Science, 143; 1045 (1964).
- 26) Giarman, M. J. & Roth, R. H.: Science, 145; 583 (1964).
- 27) 市山卓爾: 岡山医誌, 75; 355 (1963).
- 28) Schmidt, C. F. & Hendrix, J. P.: Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 18; 229 (1937).
- 29) Kety, S. S.: Methods in Med. Research, 1; 204 (1948).
- 30) Wechsler, B. L., Dripps, R. D. & Kety, S. S.: Anaesthesiology, 12; 308 (1951).
- 31) McCall, M. L. & Taylor, H. W.: J. Am. Med. Ass., 149; 51 (1952).
- 32) 真山恵吉, 佐藤三樹雄, 阿部 煥: 慶応医学,

- 31; 443 (1954).
- 33) Mangold, R., Sokoloff, L., Conner, E., Kleiner-
man, J., Therman, P. G. & Kety, S. S.: *J. Clin.*
Invest. **34**; 1092 (1955).
- 34) Sokoloff, L.: *New Research Techniques of Neuro-*
anatomy, Charles, C. Thomas, Springfield, p. 51
(1957).
- 35) Walkenstein, S. S., Wiser, R., Gudmundsen, C.
& Klimmel, H.: *Biochem. Biophys. Acta.*, **86**;
640 (1964).
- 36) Laborit, H., Jouany, J. M., Gérare, J. & Fabi-
ani, F.: *Press Med.*, **68**; 1867 (1960).
- 37) Herold, N., Kabakoff, O., Gautier, E., Mathias,
G., Barre, N. & Cohn, J.: *Agressologie*, **2**; 837
(1962).
- 38) Laborit, H.: *Int. J. Neuropharmacol.*, **3**; 443
(1964).
- 38) Greig, M. E.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **91**;
317 (1947).
- 40) Webb, J. L. & Elliott, K. A. C.; *J. Pharmacol.*
Exptl. Therap., **103**; 24 (1951).
- 41) Dameshek, W., Myerson, A. & Loman, J.: *Am.*
J. Psychiat., **91**; 113 (1934).
- 42) Geiger, A.: *Neural Physiopathology*, Harper
& Row, New York, 1962, p. 310

Effects of Short Chain Fatty Acids on the Perfused Cat Brain

By

Masamiti SHUTARA

Department of Neuro-Psychiatry, Okayama University Medical School, Okayama, Japan
(Director: Prof. Nikichi Okumura)

ABSTRACT

This study was aimed to elucidate the effects of short chain fatty acids such as N-sodium butyric acid, N-sodium valeric acid, N-sodium caproic acid and gamma-hydroxybutyrate (OBA), on the cerebral blood flow, oxygen consumption, glucose uptake, lactic acid output and EEG of the perfused brain. The brain perfusion was conducted by a modified method of Geiger and Magnes with non-anesthetized cats made immobile with d-tubocurarine. During the brain perfusion, 1 ml of artificial blood containing the aqueous solution (pH 7.4) of 0.1 or 1.0 m mole each of N-sodium butyric acid, N-sodium valeric acid, N-sodium caproic acid, or 0.09 m mole of OBA was injected intracarotidly. The results are briefly summarized as follows.

1) In the rapid administration of these short chain fatty acids EEG in all the cases tended to show slow waves 30—40 seconds after the start of the injection, indicating a marked inhibitory effect on the EEG. As for the degree of this inhibition it was most marked with N-caproic acid followed by N-valeric acid, OBA and N-butyric acid in that descending order.

Among them, especially in the cases administered with 1.0 m mole of N-caproic acid and N-valeric acid, there appeared slow wave followed by its flattening on EEG, indicating an irreversible strong inhibitory effect on EEG, and also a marked inhibitory effect on the vital signs of the cat.

In the cases given 0.1 m mole of N-butyric acid or N-valeric acid, slow wave on EEG was transient, lasting on for 20—30 seconds, which was reversible without flattening and tended to recover rapidly. The tendency was especially marked with the administration of 0.1 m mole of N-butyric acid.

In the cases administered with 0.09 m mole of OBA, marked slow waves lasted for a

long time, but 10 minutes after the commencement of the administration, the fast wave component increased and there was observed a recovery of the response to sound stimuli.

2) In the cases administered with 0.1 m mole of N-butyric acid, N-valeric acid, N-caproic acid and with 0.09 m mole of OBA, every case showed an increase in the cerebral blood flow along with the appearance of slow wave on the EEG with the time difference of about 10 seconds. Especially marked was the accelerating effect of N-butyric acid at the dose of 0.1 m mole on the cerebral blood flow, and it lasted for a fairly long time and this increased blood flow persisted even when the slow wave had disappeared and the EEG had returned to the normal level. On the contrary, in the cases administered with a high dose (1.0 m mole) of N-caproic acid or N-valeric acid, the enhancing effect on the cerebral blood flow was extremely slight, indicating that the inhibitory effect of these short chain fatty acids on the central nervous system does not necessarily coincide with their accelerating effect on the cerebral blood flow.

3) All these short chain fatty acids showed an accelerating effect on the glucose uptake in the brain, and this effect was most marked in the case administered with 0.1 m mole of N-butyric acid.

As for the other fatty acids they showed only $1/2-1/3$ the accelerating effect of N-butyric acid, of them OBA showing the lowest effect.

4) The rapid administration of these short chain fatty acids hardly has any effect on the oxygen consumption and the lactic acid output in the perfused brain.

In other words, although these short chain fatty acids possess an inhibitory effect on the EEG of the neocortex of the perfused cat brain, they act acceleratingly on the glucose uptake. This fact seems to indicate that the mechanism of the inhibitory action on the central nervous system by these short chain fatty acids differs from that of other hypnotics and anesthetics.
