

# 脳 の 窒 素 代 謝 に つ い て

## 第 1 篇

### 精 神 病 者 髄 液 ア ン モ ニ ア N 量 に つ い て

岡山大学医学部神経精神医学教室 (主任: 奥村二吉教授)

河 井 清

〔昭和31年12月21日受稿〕

#### 緒 言

神経組織とアンモニアについては、これに電気刺激を与えると、アンモニアが増加するという田代の研究<sup>1)</sup>、アンモニアを組織外に放出するという塚田の研究<sup>2)</sup>、興奮に伴ってアンモニアが増加するという Conway の研究<sup>3)</sup> 等がある。又、脳とアンモニアについては、痙攣との関係を追求めた Richter and Dowson<sup>4)</sup>、Geiger et al<sup>5)</sup>、その他 Bülow and Hohmes<sup>6)</sup>、Krebs et al<sup>7)</sup>、Winterstein<sup>8)</sup>、があり、又、アンモニアの生理機序については、Weil-Malherbe<sup>9)</sup>、Dickens d Graville<sup>10)</sup>、Elliot et al<sup>11)</sup>、等があり、痙攣とアンモニア並にアミノ酸との関係については、上記 Richter and Dowson<sup>4)</sup>、の外、井上<sup>12)</sup>、Waelsch<sup>13)</sup>、Weil-Malherbe<sup>14)</sup> 等がある。

さて、このアンモニアの母体に関しては、未だ定説はないが、Riebeling<sup>15)16)17)</sup>、塚田<sup>18)19)20)21)</sup>、Weil-Malherbe<sup>14)22)</sup> の研究がある。

一方、血液のアンモニアについては、Riebeling<sup>16)17)</sup>、Heinz Fuld<sup>23)</sup>、Conway<sup>3)</sup>、西紋一森本<sup>24)</sup>の研究があり、西紋一森本は、分裂病者静脈血中アンモニア窒素量は、正常人並にうつ病者のそれに比して増加している事を述べている。

髄液については、Riebeling<sup>15)</sup> の研究があり、彼は、髄液アンモニアと病像とに關聯があることを見出し、特に Status epilepticus においては著明に増加していたという。彼はこの増加は、脳アンモニア増加の結果であるとみなし、中枢神経亢奮に対するアンモニアの

意義を重視している。

私も、この点に着眼し、以下に述べる如く精神病患者髄液のアンモニアN量を測定し、認むべき所見を得たので、ここに報告する。

#### 実 験 方 法

アンモニアの定量に関しては、Nencky u. Zaleski<sup>25)</sup>、Folin<sup>26)</sup>、Folin u. Denis<sup>27)</sup>、Nash u. Benedict<sup>28)</sup>、Parnas u. Heller<sup>29)</sup>、等の方法があるが、ここでは Conway<sup>3)30)31)32)</sup> の微量拡散分析法によることとした。

髄液採取は早期、空腹時、腰椎穿刺により、流動パラフィン下に採取した。

#### 術 式

予め Conway 微量拡散分析法 Unit の内室に N/5000-塩酸 0.7cc、外室へ飽和炭酸カリ液 1cc を入れ、約20分間、室温に放置した後、前述の如くにして採取した髄液 1cc を外室に注入、15回揺り動かして混合、吸収を10分間進行せしめた後、蓋を去り、内室の塩酸を水平マイクロピペットより N/2345—水酸化バリウムを以て滴定する。

同様の滴定を盲検及び標準液について行う尚、アルカリの特異的脱アミン作用に対する温度の補正を行う。

#### 計 算 法

盲検 Unit の滴定	B
分析 Unit の滴定	H
標準液 Unit の滴定	Z

但し10分間吸収

$$\frac{B-H}{B-Z} \times 1.15 \times 2.0r/dl$$

## 実 験 成 績

私の測定した精神神経疾患患者65例の髄液ア  
ンモニアN量を、第1表より第5表迄に一括  
して示す。(第1表~第5表)

第1表 精神分裂病

No.	氏名	性別	年令	$\gamma$ /dl	症 状
1	A 安	♂	43	40.2	興 奮
2	西	♀	23	37.8	
3	中	♀	20	31.3	
4	熊	♀	24	41.6	
5	松	♂	18	36.5	
6	角	♂	22	29.5	
7	新	♀	22	30.4	妄 想
8	宮	♂	30	20.6	
9	栗	♂	37	18.1	昏 迷
10	B 山	♂	38	21.7	興 奮
11	海	♀	38	25.7	
12	小	♀	37	15.1	
13	石	♀	51	24.5	
14	群 小	♂	34	14.5	所謂慢性 停 留 型
15	赤	♀	41	16.7	
16	水	♀	26	18.2	
17	佐	♀	24	13.8	妄 想
18	植	♀	34	18.1	
19	多	♀	30	19.5	
20	橋	♂	28	22.4	
21	江	♂	30	18.9	
22	栗	♀	30	27.3	幻 聴
23	佐	♀	40	33.9	
24	高	♂	20	18.1	自 閉
25	横	♂	27	24.1	
26	中	♀	33	25.3	
27	大	♀	25	18.1	

第2表 躁うつ病

No.	氏名	性別	年令	$\gamma$ /dl	症 状
1	井	♀	24	13.4	うつ状態
2	滝	♀	38	13.1	
3	西	♀	58	14.6	
4	富	♂	47	18.5	
5	原	♂	56	13.9	
6	小	♂	58	8.9	躁 状 態
7	川	♀	18	9.9	

第3表 進行麻痺

No.	氏名	性別	年令	$\gamma$ /dl	病 型
1	藤	♂	38	6.6	遅 鈍 型
2	藤	♂	29	8.5	
3	石	♂	46	14.3	
4	長	♂	47	10.9	
5	佐	♂	56	9.2	
6	藤	♂	43	10.9	
7	井	♂	49	17.0	
8	原	♀	43	11.2	
9	真	♂	34	12.4	
10	三	♂	63	15.1	
11	弓	♂	48	13.6	
12	木	♂	46	20.3	抑うつ型
13	加	♀	56	22.0	
14	古	♂	38	25.6	
15	篠	♂	62	6.2	誇大型
16	宮	♂	21	22.0	幼若型

第4表 神経症

No.	氏名	性別	年令	$\gamma$ /dl	症 状
1	森	♀	39	11.7	心気念慮
2	宇	♂	18	10.8	
3	堀	♂	46	9.2	
4	丸	♂	22	7.7	不 安
5	松	♀	20	14.8	
6	阿	♂	16	12.5	
7	藤	♂	21	17.4	恐 怖
8	西	♂	25	14.9	

第5表 その他

No.	氏名	性別	年令	$\gamma$ /dl	病 名
1	竹	♂	34	10.8	てんかん
2	岡	♂	24	11.8	
3	永	♂	19	12.5	
4	荒	♂	37	12.3	
5	小	♂	21	11.2	ナルコ レプシー
6	一	♂	19	12.8	舞踏病
7	加	♂	23	14.8	頭部外傷

これによると最高は分裂病第4例熊○の  
41.6 $\gamma$ /dl 最低は進行麻痺第15例の篠○の  
6.2 $\gamma$ /dl で他は、この範囲内に含まれている。  
今、全例について見れば、

第6表 度数分布表

級 間 度 数	5.0	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0	35.0	40.0
	9.9	14.9	19.9	24.9	29.9	34.9	39.9	44.9
分裂病 (24.5 ± 1.62)	0	2	9	5	4	3	2	2
進行麻痺 (12.7 ± 1.53)	4	6	2	3	1			
躁うつ病 (13.2 ± 1.23)	2	4	1					
神経症 (12.4 ± 0.75)	2	5	1					
その他 (12.3 ± 0.44)		7						
全 例 (17.5 ± 1.07)	8	24	13	8	5	3	2	2

中央値 (Md) 15.1r/dl  
 モード (Mo) 10.5r/dl  
 標準偏差 (σ) 8.6r/dl  
 平均誤差 (m) 1.1r/dl  
 変異係数 (V) 49.8

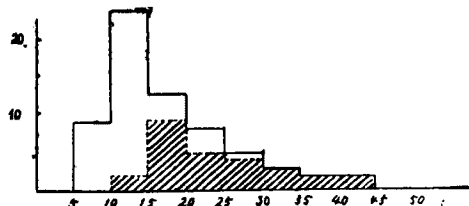
平均値は 17.5 ± 1.1r/dl となる。

次に、これを精神分裂病 (27例)、進行麻痺 (16例)、躁うつ病 (7例)、神経症 (8例)、その他 (7例) にわけて、それぞれ考察して見よう。

各群の度数分布表を第6表に示す。級間を 5r/dl とし、各々それに当る度数を記載した。(第6表)

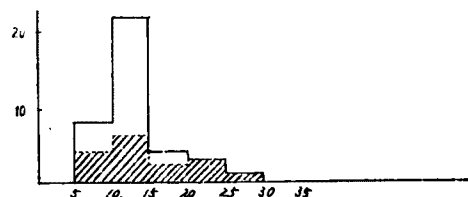
これにより先づ目立つことは、分裂病群髄液アンモニアN量が著しく多いことである。度数分布表によれば、5.0~9.9r/dlの範囲の8例中、分裂病は1例もない。又、10.0~14.9r/dlの範囲の24例中、分裂病は僅かに2例に過ぎず、15.0r/dl以上を示すものは33例であるが、その内の25例(76%)は分裂病が占め、6例(18%)を進行麻痺、残りの僅か2例(6%)を躁うつ病と神経症が占めているだけであり、30.0r/dl以上を示すものは分裂病に限られている。この関係をヒストグラム第1図に示すように、分裂病群の分布は他群に比して右に寄っていることが看取される。

第1図 全例ヒストグラム (斜線は分裂病)



第2図は、分裂病を除外した非分裂病群のヒストグラムであるが、これによれば、級間 10.0~14.9r/dlの間に最高22例を容れ、分裂病群に比してその比重は左方に偏位している。

第2図 非分裂病ヒストグラム (斜線は進行麻痺)



さて、この二群の平均値を比較して見れば、次の如く

分裂病群	非分裂病群
n = 27	n = 38
M <sub>1</sub> = 24.5	M <sub>2</sub> = 13.2
σ <sub>1</sub> = 8.61	σ <sub>2</sub> = 4.71
m <sub>1</sub> = 1.62	m <sub>2</sub> = 0.77

$$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 - m_2^2}} = 6.61 > 3$$

となり、有意である。すなわち、分裂病群は他の群に比してアンモニアN量が多いのである。

次に各群の平均値をとって、第6表に示す。最高は分裂病群 24.5 ± 1.6r/dl、次いで、躁うつ病、13.2 ± 1.2r/dl、進行麻痺 12.7 ± 1.5r/dl、神経症 12.4 ± 0.8r/dl その他 12.3 ± 0.4r/dl の順である。

こゝに興味あるのは進行麻痺であつて、平均値は上記の如く3位であるが、第3表によつて知られるごとく、その抑うつ型3例はそ

第 7 表 度数分布表

度 数	級 間	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0	35.0	40.0
		14.9	19.9	24.9	29.9	34.9	39.0	44.9
A 群 (31.7±2.49)			1	1	1	2	2	2
B 群 (20.8±1.25)		2	8	4	3	1		
A 群 中興奮例 (36.1±2.45)					1	1	2	2
B 群 中興奮例 (21.7±1.77)			1	2	1			
慢性停留型 (15.9±2.50)		2	2					

ろつて高値を示し、非分裂病群中、20.07/dl 以上の全例を占めている。

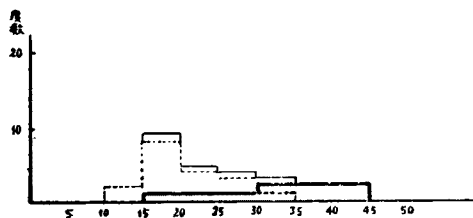
次に、新旧分裂病の比較を行つて見ることとする。第 1 表に示すごとく、発病 1 年未満の群 (A 群) 9 例と、発病以来 1 年以上の群 (B 群) 18 例についてみると、A 群の平均は  $31.7 \pm 2.57$ /dl, B 群は、 $20.8 \pm 1.37$ /dl で、新鮮群が断然多量である。(第 7 表)

また、A 群中興奮を示す 6 例の平均は、 $36.1 \pm 2.57$ /dl, B 群中興奮例 4 例のそれは、 $21.7 \pm 1.87$ /dl であり、新鮮亢奮群が遙に多量である。この事は度数分布表によつても明らかに見られる。

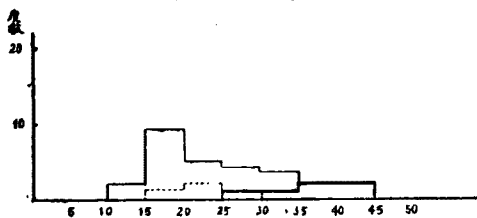
尚、第 3 図、第 4 図は、何れもヒストグラムにより、A 群、A 群中興奮例 (太線にて表はす) を示したものであり、これらは、B 群並びに B 群興奮例 (点線にて表はす) に比して明らかに右に偏っている。(第 3、第 4 図)

B 群中より、所謂、慢性停留型 4 例を見る

第 3 図 A 群ヒストグラム (点線は B 群)



第 4 図 A 群中興奮例ヒストグラム (点線は B 群中興奮例)



に、平均は  $15.9 \pm 2.57$ /dl であり、他に比して甚だ少量で、B 群中  $19.97$ /dl 以下を示すものの殆んど全部を占めている。

之を要するに、分裂病においては、発病以来日の浅い新鮮な病像を呈するものほど、しかも興奮を示すもの程、アンモニア N 量は多量であり、陳旧となり、且つ stationär になればなる程、アンモニア N 量は少量という事になる。

### 考 按

以上の成績が示す如く、分裂病者では、他の疾患群に比して、髄液アンモニア N 量が一般に増加している。田代<sup>1)</sup>、塚田<sup>2)</sup>、Conway<sup>3)</sup>、Rösch u. Tekamp<sup>33)</sup> はすでに神経組織を刺戟興奮せしめる事により、アンモニアの生成が促進されるといい、田代<sup>1)</sup> はこのアンモニアの酸中和的意義を考えている。Riebeling<sup>15)</sup> は各種精神病者の脳組織、及び血液・髄液アンモニアを測定し、分裂病者では興奮時に増加することを報告している。そして彼は、このアンモニアの増加は、骨格筋の運動亢進の爲ではなく、脳内のアンモニア母体 (adenyl 酸?) がイオンを髄液に与えたものであるとし、これが中枢神経亢奮に一役かつていると考えている。私の髄液に関する所見でも、髄液アンモニア N 量は、やはり分裂病興奮時に著明に増量しており、彼の成績と一致する。だが、私の諸例では、興奮例は概ね多動を示していたから身体運動を除外することは困難である。しかし、他の疾患において、多動を示していた躁うつ病、第 7 例川○の如く、却つてアンモニア N 量が少量なる事実、分裂病における第 23 例、栗○、第 24 例、佐○の如く、多動を

示さずしてアンモニアN量多量を示す例の如く、身体運動を除外し得るものもある。従つて、このアンモニアの増加が、何らか病機と関係のある病態生理学的意義を有するものであるとは一応考えられる所である。一方、分裂病者には、糖代謝の異常があると云うことについては、吾々の教室の研究<sup>34)</sup>があり、特に急性期における酸のうつ積が重視された。西紋・森本<sup>24)</sup>は、こういう例におけるアンモニアの増加には、一応、田代<sup>1)</sup>のいう所の酸の中和的意義を認め得るが、陳旧例においては酸はむしろ減少しているのであるから、陳旧例では、酸中和をもつては説明が困難であり、従つて、アンモニアの問題は、アミノ酸代謝の角度から眺めねばならぬとしている。

さて、アンモニアの増加は、前述の如く、興奮により、或は電気刺激、或は痙攣により生ずる等、多数の研究があるが、要するに、これが、脳の興奮制止過程と結びついたものであると考えられる<sup>20)</sup>。

従つて、この角度から見れば、急性興奮群におけるアンモニアN量増加は、脳の興奮過程によるものとし、慢性停留型におけるむしろ低値は、この興奮過程の消褪として無理なく説明出来るようである。

要 約

1) 各種精神病者髄液について、Unit法を用い、Conwayの所謂 $\alpha$ -アンモニアを測定した。

2) 分裂病者は、それ以外の疾患に比して、髄液アンモニアN量が多量であつた。

分裂病者においては発病以来、日の浅いものは、陳旧例に比して値が高く、興奮例では更に高い。

病機が旧くなれば、アンモニアNは減少し、この場合は興奮が加わつても新鮮例程高い値を示さない。

3) 躁うつ病では、うつ状態の方が躁状態よりも高いアンモニアN量を示した。

4) 進行麻痺では、抑うつ型及び幼若型は、殆んど分裂病にひつてきする程高いアンモニアN量を示した。遅鈍型之に次ぎ、誇大型は、低い値を示した。

5) 神経症及び、その他では特記すべきことはなかつた。

稿を終るに際し、御指導、御校閲を賜つた奥村教授、並に高坂助教授に対し、深く感謝の意を捧げます。

文 献

1) 田代: *Am. J. Physiol.*, **60**, 519, 1922.  
 2) 塚田, 高垣: *科学*, **23**, No. 12, 629, 1953.  
 3) Conway: 微量拡散分析及び誤差論 (石坂首治訳)  
 4) Richter and Dowson. *J. B. C.*, **176**, 1199, 1948.  
 5) Geiger et al. *Science*. Vol. **118**, 655, 1953.  
 6) Bülow and Hohmes: *Biochem. Z.*, **245**, 459, 1932.  
 7) Krebs et al. *Biochem. J.*, **44**, 159, 1949.  
 8) Winterstein. *Naturwissenschaft*, **21**, 22, 1923.  
 9) Weil-Malherbe: *Biochem. J.*, **32**, 2257, 1938.  
 10) Dickens & Graville: *Biochem. J.*, **29**, 1468, 1935.  
 11) Elliot et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **21**, 22, 1933.  
 12) 井上圭爾: *岡山医学会誌*, **65**(8) S. 28.  
 13) Waelsch. *Adv. in Protein Chem.* **VI**, 301, 1951.  
 14) Weil-Malherbe: *Biochem. J.*, **30**, 665, 1936.  
 15) Riebeling: *Zschr. f. N. u. P.*, **157**, 418, 1937.  
 16) Riebeling: *Klin. Wschr.* **10** J. g. **I**, 554, 1931.  
 17) Riebeling: *Klin. Wschr.* **12** J. g. **II**, 1422, 1933.  
 18) 塚田: *生化学*, **25**(1), 39, 昭28.  
 19) 塚田: *生体の科学*, **5**, No. 3, 107, 1953.  
 20) 塚田: *酵素化学シンポジウム*, **10**, 165, 1954.  
 21) 塚田: *酵素化学シンポジウム*, **11**, 1, 1956.  
 22) Weil-Malherbe: *Biochem. J.*, **61**, 210, 1955.  
 23) Heinz: *Klin. Wschr.* **12**J. g. No. 35, 1364,

- 1933.
- 24) 西枝, 森本: 岡山医学会雑誌, 65, 5, 別刷.
- 25) Nenckj: Arch. Soc. Sci. med. et biol. Mont  
pellier, 4, 191, 1895.
- 26) Folin: H.S. Zschr. 37, 161, 1902.
- 27) Folin u. Denis: J. B. C., 11, 161, 527, 1912.
- 28) Nash u. Benedict: J. B. C., 48, 463, 1921.
- 29) Parnas u. Heller: Biochem. Z., 152, 1, 1924.
- 30) Conway: Biochem. J., 29, 2221, 1935.
- 31) Conway: Biochem. J., 29, 2758, 1935.
- 32) Conway: Biochem. J., 33, 457, 1939.
- 33) Rösch: Zschr. f. Physiol. Chem, 175, 158,  
1928.
- 34) 林: 精神神経誌, 51, 6, S. 25.

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

## NITROGEN METABOLISM OF THE BRAIN

### Part One

#### The Contents of Ammonia N in Cerebro-Spinal Fluid of the Mentally Ill

By

Kiyoshi Kawai

In order to trace the cerebral nitrogen metabolism and to find some clue to the physiology of the mentally ill, the author measured the ammonia N contents in the cerebro-spinal fluid of 65 patients afflicted with various mental diseases by using Conway's micro-diffusion analysis and obtained the following results:

1. The ammonia N contents in the spinal fluid of schizophrenics is greater than that in the patients of other categories.
2. In the case of schizophrenics, the ones with shorter history of illness give a value greater than those with longer history, while the excitatory cases a still great value.
3. The longer is the duration of illness, the lesser is the ammonia N contents; and even with advent of excitation, the ones with longer history will not show such a high value as those with short history.
4. In the manic-depressive cases, the depressive show a greater contents of ammonia N than the manics.
5. In the case of progressive paralysis, the melancholy and the juvenile type exhibit almost as high ammonia N contents as that of schizophrenics; and the imbecile type follows this; while on the other hand, the expansive type yields rather low value.
6. In neurotics as well as in others, nothing especially worthy of mentioning can be found.