

自律神経剤，ホルモン剤注射ならびに視床下部刺激の 脳浮腫に及ぼす影響に関する実験的研究

第 3 編

ホルモンの注射の脳浮腫に及ぼす影響について

(本論文の要旨は第17回日本脳神経外科学会において発表した)

岡山大学医学部第1(陣内)外科教室(指導:陣内伝之助教授)

副 手 小 崎 泰 一

[昭和34年5月16日受稿]

第1章 緒言ならびに文献

自律神経系と内分泌系との間には緊密な関連があり，たがいに協調しあつて生命現象を調節してゆくものである．一方第1編，第2編にのべたごとく，自律系が脳浮腫の消長に大なる影響をあたえることより，内分泌系もまた脳浮腫に対して密接な関係をもつてあらうことは当然推測されるところである．しかるにこの方面の研究は非常に少なく，とくに含水量についての報告はほとんどなされていない現状であり，両者の関係を追求することはまことに興味ある問題と考えられる．

前2編の成績より，脳浮腫は主として交感神経系の機能に左右されるという結果をえたので，本編では多くの点で交感性反応を呈するとされているACTH，コーチゾン，甲状腺ホルモンの3種をもちいることとした．

Russek⁴⁵⁾は脳卒中の患者にコーチゾンを使用して症状の改善を認め，コーチゾンの抗炎症性作用，血管透過性減少作用等が主要な役割を演じ，脳浮腫発生を抑制または消失せしめるのではないかと推論し，相沢⁴⁶⁾はこの透過性抑制効果は形態学的にみた滲出性出血にもとづく脳出血にも，また脳浮腫による二次的障害に対しても好ましい作用であるとのべている．

甲状腺ホルモンに関しては，清田等⁴⁷⁾はマウスの腹腔内に5%のブドー糖及び0.4%の食塩水を注入しておこる脳浮腫に，チラーヂンを投与した場合

は脳水分は著明に減少し，ヒアルロニダーゼは逆に増加すると主張した．

私は第1編と同様に Hatschek の塩化コバルト法により大脳皮質含水量の面から2, 3の実験を行った．

第2章 実験方法

実験動物，脳浮腫発生法，脳片採取法，含水量測定法等は第1編と同様である．ホルモン剤として，ACTH (ACTH 第一，第一製薬) 3単位/kg，コーチゾン (コートン，万有製薬) 10 mg/kg，甲状腺ホルモン (チラーヂン，帝国臓器製薬) 0.2 cc/kg を使用し，下記の3群の猫にそれぞれ筋注した．

第1群： 正常猫に筋注し，3時間後屠殺。(正常+注射例)

第2群： 筋注後30分して両側頸静脈を結紮し，結紮3時間後屠殺。(注射+脳浮腫発生例)

第3群： 両側頸静脈結紮後30分して筋注，筋注後2時間半，すなわち結紮後3時間して屠殺。(脳浮腫発生+注射例)

第3章 予備実験

正常及び両側頸静脈結紮後3時間目の猫大脳皮質含水量は第1編と同じく，第1表，第2表のごとくである．この値を対照(I)，(II)とする．

第1表 正常(対照Ⅰ)

実験番号	自由水	結合水	全水
1	71.6	8.2	79.8
2	71.9	7.7	79.6
3	72.2	7.8	80.0
4	72.0	8.1	80.1
5	72.9	7.7	80.6
6	72.9	7.6	80.5
7	72.1	7.9	80.0
8	72.1	7.6	79.7
9	72.6	7.3	79.9
10	72.7	7.4	80.1
平均	72.30	7.73	80.03
標準偏差	0.44	0.26	0.30

第2表 両側頸静脈結紮(対照Ⅱ)

実験番号	自由水	結合水	全水
1	73.7	8.1	81.8
2	73.9	7.8	81.7
3	74.5	7.6	82.1
4	74.2	7.9	82.1
5	73.6	7.4	81.0
6	73.4	7.9	81.3
7	74.7	8.0	82.7
8	74.2	8.0	82.2
9	75.0	7.3	82.3
10	74.6	7.2	81.8
11	74.4	7.5	81.9
12	73.9	7.7	81.6
平均	74.18	7.70	81.88
標準偏差	0.47	0.29	0.44

第4章 実験成績

第1節 ホルモン剤注射の正常猫脳含水量に及ぼす影響(正常+注射例)

その成績は第3, 4, 5表のごとく, 各ホルモン剤とも対照(Ⅰ)に比して大差のない値を示している。

第2節 ホルモン剤前注射の脳浮腫発生に及ぼす影響(注射+脳浮腫発生例)

その成績は第6, 7, 8表のごとく, ACTH では対照(Ⅱ)に比して自由水, 全水はそれぞれ0.81%, 0.75%減少し, コーチゾンでも0.9%, 0.83%減少する。結合水には著変をみない。また甲状腺ホルモンでは自由水, 結合水, 全水とも対照(Ⅱ)に比し

第3表 正常+ACTH注射

実験番号	自由水	結合水	全水
1	73.0	7.6	80.6
2	71.6	7.9	79.5
3	72.3	7.4	79.7
4	71.8	8.3	80.1
5	72.7	7.6	80.3
平均	72.28	7.76	80.04
標準偏差	0.39	0.32	0.40

第4表 正常+コーチゾン注射

実験番号	自由水	結合水	全水
1	73.1	7.1	80.2
2	71.6	8.0	79.6
3	71.3	8.1	79.4
4	72.3	7.4	79.7
5	72.2	8.1	80.3
6	72.6	7.4	80.0
平均	72.18	7.68	79.86
標準偏差	0.50	0.38	0.35

第5表 正常+甲状腺ホルモン注射

実験番号	自由水	結合水	全水
1	73.3	6.9	80.2
2	71.4	8.5	79.9
3	72.4	7.6	80.0
4	72.2	7.3	79.5
5	72.1	8.3	80.4
平均	72.28	7.72	80.00
標準偏差	0.63	0.60	0.30

第6表 ACTH注射+脳浮腫発生

実験番号	自由水	結合水	全水
1	73.6	8.2	81.8
2	73.7	7.0	80.7
3	73.3	7.9	81.2
4	72.7	8.2	80.9
5	73.8	7.2	81.0
6	73.1	8.1	81.2
平均	73.37	7.76	81.13
標準偏差	0.39	0.48	0.37

第7表 コーチゾン注射+脳浮腫発生

実験番号	自由水	結合水	全水
1	73.7	7.4	81.1
2	73.3	8.2	81.5
3	72.6	8.3	80.9
4	74.0	6.9	80.9
5	73.0	8.1	81.1
6	73.1	7.7	80.8
平均	73.28	7.77	81.05
標準偏差	0.48	0.49	0.23

第8表 甲状腺ホルモン注射+脳浮腫発生

実験番号	自由水	結合水	全水
1	74.9	7.2	82.1
2	72.6	8.2	80.8
3	74.2	7.3	81.5
4	74.0	8.6	82.6
5	73.8	7.7	81.5
6	74.3	8.2	82.5
平均	73.97	7.86	81.83
標準偏差	0.68	0.53	0.65

て著変をきたさない。

第3節 ホルモン剤注射の脳浮腫発生猫脳含水量に及ぼす影響(脳浮腫発生+注射例)

その成績は第9, 10, 11表のごとく, ACTH, コーチゾンでは対照(Ⅱ)に比して自由水, 全水に減少の傾向を示しているが, 有意の差を呈するまでには至らない。甲状腺ホルモンでは著変を認めない。

第9表 脳浮腫発生+ACTH 注射

実験番号	自由水	結合水	全水
1	73.6	8.5	82.1
2	73.5	7.8	81.3
3	74.0	7.1	81.1
4	73.4	7.8	81.2
平均	73.62	7.80	81.42
標準偏差	0.24	0.37	0.38

第10表 脳浮腫発生+コーチゾン注射

実験番号	自由水	結合水	全水
1	73.6	7.9	81.5
2	73.3	7.5	80.8
3	72.2	8.9	81.1
4	73.5	7.4	80.9
5	75.1	7.4	82.5
6	73.9	8.1	82.0
7	74.1	7.7	81.8
8	74.2	7.5	81.7
平均	73.74	7.80	81.54
標準偏差	0.77	0.24	0.55

第11表 脳浮腫発生+甲状腺ホルモン注射

実験番号	自由水	結合水	全水
1	74.7	7.4	82.1
2	74.1	7.5	81.6
3	73.0	8.5	81.5
4	75.0	8.5	83.5
5	73.2	8.4	81.6
6	74.7	6.8	81.5
平均	74.12	7.85	81.97
標準偏差	0.77	0.65	0.72

第5章 総括ならびに考按

ACTH, コーチゾンでは, 正常猫に注射した場合には対照(Ⅰ)と大差のない含水量を示しているが, 脳浮腫発生前に注射した場合には自由水, 全水は対照(Ⅱ)に比してかなり減少し, 明らかに脳浮腫の発生を予防しうることがわかる。ACTH とコーチゾンを比較すると浮腫抑制率にあまり差はないが, コーチゾンの方が少しく効果がよい。また浮腫発生後に注射したものでは両者とも少しく減少の傾向をみせてはいるが有意の差を示すまでには至らない。すなわち脳浮腫発生後に使用した場合はあまり効果はないようである。

甲状腺ホルモンでは正常, 脳浮腫発生前, 発生後の3群いずれの場合に注射しても含水量は対照に比して大した変動を示さない。すなわち甲状腺ホルモンは脳浮腫の消長に著しい作用はあたえないものと考えられる。

脳浮腫発生の病因は安保²⁾のものべているごとく多種多様であるが, 結局組織透過性あるいは毛細血管

透過性の亢進によりおこるものである。

ACTH, コーチゾンが組織または毛細血管透過性亢進を抑制することは諸家の認めているところであり^{48)~57)}, Russek⁴⁵⁾, 相沢⁴⁶⁾はこの透過性抑制効果は脳浮腫に対しても好ましい作用であろうとのべているが、私の実験においても脳浮腫の発生を軽減している。正常猫に注射したものでは含水量に変動を示していないが、この場合は脳血管透過性が正常であるため、ACTH, コーチゾンにより著明な影響は受けないものと思われる。

甲状腺ホルモンに関しては冲中⁵⁸⁾は細胞膜の透過性を減退せしめるといい、Ducommun⁵⁹⁾はチロキシンがヒアルロニダーゼの拡散作用を増強すると主張し、たがい反対のことをのべている。片岡⁶⁰⁾は犬におけるチロキシンの静脈内注射は大量では血圧及び脳脊髄液圧を一過性に下降せしめるが、少量では両者とも変化がなかったと報じている。また清田⁴⁷⁾はチラーヂンによりマウスの脳浮腫を著明に減少せしめたという。私の実験では片岡⁶⁰⁾の脳脊髄液圧についてしらべた報告とよく符合した成績をえているが、清田⁴⁷⁾の報告とは実験方法を異にするものではあるが明らかに相異している。

以上の成績より、ACTH, コーチゾンは脳浮腫の予防に有効であると考ええる。しかしながら両者を大量に持続するときは、電解質代謝障害をおこし、Kの排泄とNa及びClの蓄積をきたし、かえつて浮腫を招来する恐れがあるため、使用に際しては充分なる注意を要することは申すまでもない。

一方チラーヂンは脳浮腫の予防、治療に対しては無効であるといえる。

アドレナリン、交感帯刺激と内分泌系との関係について、Long⁶¹⁾はアドレナリンは下垂体前葉のACTH分泌をたかめ、さらに副腎皮質ホルモンを放出せしめるとのべているが、渋沢⁶²⁾によればアセチルコリンもACTH分泌促進因子であるという。冲中⁶³⁾は甲状腺と副腎アドレナリン系とはたがいに促進的に作用し、甲状腺ホルモンは概して交感神経系を刺激するととなえ、Spinks等⁶⁴⁾はチロキシンがアドレナリンの効果をたかめることを指摘した。黒津⁶⁵⁾は交感帯刺激は下垂体、副腎皮質、甲状腺の各ホルモンの放出を促すという。一方Hume等⁶⁶⁾は脳下垂体前葉—副腎皮質系機能の亢進をきたすには、視床下部前部が健全であることを強調し、反対にHarris等⁶⁷⁾は視床下部の後部を重視している。また渋沢⁶⁸⁾は前視床下部エキスを

甲状腺刺激ホルモン分泌をたかめると主張している。

このように自律系と内分泌系との間の関連は非常に複雑であり、一部のものをのぞいてはいまだ混沌として、決定的なことはほとんど判っていない現状である。しかしながら田坂⁶⁹⁾はACTHを種々の点より交感性物質であると考え、またコーチゾン、甲状腺ホルモンも主として交感性反応を呈するものである。しかるにアドレナリン注射、交感帯刺激の脳浮腫増強に対し、ACTH, コーチゾンは反対に抑制作用を示し、甲状腺ホルモンでは変動を認めなかった。

自律系に比して内分泌系はその作用が緩慢ではあるが、このように3様の態度をとることは両系作用機序の複雑性を物語るものであり、興味ある事実であると同時に今後なお検討を要する問題であると考ええる。

第6章 結 論

1) ホルモン剤の脳浮腫に及ぼす影響についてHatschekの塩化コバルト法により、大脳皮質含水量の面から検討した。

2) ホルモン剤としては、ACTH, コーチゾン、甲状腺ホルモンの3種をもちい、これを正常猫、脳浮腫発生前及び発生後の猫にそれぞれ筋注した。

3) 脳浮腫発生法として両側頸静脈結紮法を採用した。これにより3時間後高度の脳浮腫をおこした。

4) 正常例に注射したものでは各ホルモン剤とも対照に比して大差のない値を示した。

5) 脳浮腫発生前に注射したものでは、ACTH, コーチゾンで含水量はかなり減少した。甲状腺ホルモンでは対照とほぼ等しい値を示した。

6) 脳浮腫発生後に注射したものは、ACTH, コーチゾンでは対照に比して減少の傾向を示すが、有意の差をみるまでには至らなかった。また甲状腺ホルモンでは著変を認めなかった。

7) 含水量の変動は自由水、全水にみられ、結合水はほぼ一定の値を保っていた。

(稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師陣内教授に深甚なる謝意を表す)

参 考 文 献

- 1) Reichardt : Allg. Z. Psychiat., 62, 787~801, 1905.
- 2) 安保 : 日本医事新報, 1363, 7~12, 昭25; 東京医事新誌, 67, 10~15, 昭25.
- 3) Ward : J. Neurosurg., 7, 398~402, 1950.
- 4) 高山 : 外科, 14, 139~141, 昭27.
- 5) Javid : Surg. Clin. Nor. Am., 907~928, 1958.
- 6) Reilly : 山口 最新医学, 10, 366~374, 昭30, より引用.
- 7) Laborit et Huguenard : 人工冬眠療法の実際 (内藤耕二訳), 金芳堂, 1955.
- 8) Vincent 中田 : 脳手術, 南山堂, 昭24, より引用.
- 9) 実川 : 最新医学, 10, 1720~1730, 昭30.
- 10) Hatschek : 2) より引用.
- 11) 荒木 : 日本外科全書, 10, 日本外科全書刊行会, 昭29.
- 12) Hoff : Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 118, 261~268, 1928.
- 13) 藤井 : 実験薬物学雑誌, 5, 425~439, 昭7.
- 14) 川口 : 名古屋医学会雑誌, 46, 245~260, 昭12.
- 15) Biancalana : Ber. ü. ges. Phy. u. Pharm., 53, 565, 1930.
- 16) Loeper et al. : Ber. ü. ges. Phy. u. Pharm., 55, 547, 1930.
- 17) 中原 : 医学研究, 28, 678~691, 昭33.
- 18) Rosomoff Am. J. Physiol., 183, 19~22, 1955.
- 19) 桑原 : 麻醉, 4, 227~241, 昭30.
- 20) 綿貫 : 診療, 9, 21~26, 昭31.
- 21) 川口 : 名古屋医学会雑誌, 46, 673~701, 昭12.
- 22) 末永 : 熊本医学会雑誌, 14, 1501~1518, 昭13.
- 23) Drinker : リンパ管, リンパ液, リンパ組織 (西丸和義訳), 医学書院, 1952.
- 24) 西丸 : 体液循環の研究, 医学書院, 昭27.
- 25) Elie : 相沢 : 脳循環の諸問題, 金原出版社, 昭31, より引用.
- 26) Lazorthes : J. Internat. Coll. Surgeons, 22, 557~569, 1954.
- 27) Huber : Anesthesist, 3, 153~154, 1954.
- 28) Adam : Anesth. et Analg., 9, 39~42, 1952.
- 29) Lacassie : Presse méd., 62, 383~384, 1954.
- 30) 渡辺 : 最新医学, 11, 497~511, 昭31.
- 31) 難波 : 岡山医学会雑誌, 70, 2321~2354, 昭33.
- 32) 西山 : 福島医学雑誌, 7, 265~297, 昭32.
- 33) Karplus u. Kreidl : 35) より引用.
- 34) Beattie : J. Physiol., 81, 218~227, 1934; Brain, 59, 302~314, 1936.
- 35) Ranson : Arch. Neurol. Psychiat., 33, 467~477, 1935; Ergebn. d. Physiol. 41, 56~163, 1939.
- 36) Crouch and Elliott Am. J. Physiol., 115, 245~248, 1936.
- 37) Ectors : Arch. Neurol. Psychiat., 39, 789~798, 1938.
- 38) 黒津 : 脳研究, 3, 39~56, 昭24; 日本臨牀, 14, 678~683, 昭31.
- 39) Hess : Das Zwischenhirn. Syndrome, Lokalisationen, Funktionen., Benno Schwabe & Co., Verlag Basel, 1954.
- 40) Lebeau : 7) より引用.
- 41) 山室 : 69) より引用.
- 42) 藤田 : 大阪大学医学雑誌, 1, 1号, 23~31; 3号, 75~78, 昭24.
- 43) 金野 : 日本耳鼻咽喉科学会雑誌, 57, 1167~1184, 昭29.
- 44) 鈴木 : Tohoku J. Exper. Med., 58, 105~111, 1953.
- 45) Russek : J. A. M. A., 159, 102~105, 1955.
- 46) 相沢 : 診断と治療, 45, 203~213, 昭32.
- 47) 清田 : 熊本医学会雑誌, 28, 1191, 昭28.
- 48) Menkin Am. J. Physiol., 129, 691~697, 1940.
- 49) Ragan : Bull. New York Acad. Med., 26, 251~254, 1950.
- 50) Benditt : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 75, 282~284, 1950.
- 51) Opsahl : Yale J. Biol. & Med., 22, 115~121, 1949.
- 52) Chappell : J. Lab. & Clin. Med., 39, 896~901, 1952.
- 53) Moon : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 79, 63~65, 1952.
- 54) Michael : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 76, 754~756, 1951.

- 55) Shapiro : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **76**, 854~857, 1951.
- 56) Robson : Brit. M. J., **2**, 971~977, 1950.
- 57) Ebert : J. Lab. & Clin. Med., **38**, 497~510, 1951.
- 58) 冲中 : 自律神経系, 総論, 日本医書出版社, 昭24.
- 59) Ducommun : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **76**, 559~560, 1951.
- 60) 片岡 : 成医会雑誌, **57**, 25~37, 昭13.
- 61) Long : Recent Progress Hormone Research, **7**, 75~106, 1952.
- 62) 渋谷 : 日本臨牀, **15**, 1215~1235, 昭32.
- 63) 冲中 : 自律神経系と臨床, 杏林書院, 昭30.
- 64) Spinks : J. Physiol., **117**, 35~36, 1952.
- 65) 黒津 : 日新医学, **40**, 533~545, 昭28.
- 66) Hume : 中尾 : 最新医学, **8**, 1120~1128, 昭28, より引用.
- 67) Harris : J. Physiol., **111**, 335~346, 1950.
- 68) 渋谷 : 最新医学, **11**, 1122~1152, 昭31.
- 69) 田坂 : 最新医学, **8**, 1239~1247, 昭28.

Experimental Studies on Influence of Autonomic Nerve Effective
Agents, Hormones and Electrical Stimulation of
Hypothalamus upon Brain Edema,

Part III Influence of hormones upon brain edema

By

Yasuichi OZAKI

1st. Dept. of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. D. Jinnai M. D.)

- 1) AGTH, cortisone and thyroid hormone were intramuscularly injected in those three groups of cats, which were investigated as stated in Part I.
 - 2) In normal cats, these hormones had almost no influence.
 - 3) In the group injected before producing brain edema, ACTH and cortisone considerably depressed the progress of the brain edema, while thyroid hormone had no influence.
 - 4) In the group injected after producing brain edema, ACTH and cortisone slightly depressed the progress of the brain edema. But thyroid hormone had no influence.
 - 5) The change of water content mainly consisted in free water. and total water. Bound water remained almost unchanged.
-