

【 16 】

氏名	松岡龍典 まつ おか たつ のり
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第5号
学位授与の日付	昭和34年3月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	アンモニアによる血液—脳関門障害
	(主査)
論文調査委員	教授村上仁 教授堀井五十雄 教授岡本耕造

論文内容の要旨

脳関門透過性障害は脳浮腫と密接な関係にあると考えられる。そうして、脳浮腫も結局は全身の浮腫の特殊な場合にすぎないはずである。著者は浮腫の成因に関係あると考えられる二、三の薬物を犬の軟脳膜表面に作用させ、trypan blue を indicator として関門障害を調べているうちに、アンモニアの関門障害作用がきわめて強いことを知った。最近、肝脳変性疾患において脳症状の発来、増悪に際して血中のアンモニアが増量することがわかり、その病因的意義が問題になっている。一方、肝脳変性疾患の代表として知られる Wilson 仮性硬化の脳病変のうち、Wilson 要素は脳関門障害によると説明されている。したがって、アンモニアによる脳関門障害の問題は、肝脳変性疾患の病因論に関係を有する興味ある問題と考え、trypan blue と  $^{32}\text{P}$  を indicator として実験を行ない、若干の成績を得た。また、これに関連して急性低酸素症における脳関門障害についても実験し、これをアンモニアによる場合と比較して、一、二の興味ある結果を得た。これらの実験成績は次のとおりである。

(1) trypan blue と  $^{32}\text{P}$  を indicator として、犬の軟脳膜表面に0.1%以上の濃度のアンモニア水を用させたところ、2時間以内に局所の脳関門機能が障害されることが認められた。アンモニアの濃度と脳関門機能が障害されるに要する時間との間には逆比例的関係が存在する。

(2) 猫で trypan blue を indicator として実験してみると、アンモニア水を軟脳膜表面に作用させることによって生じた強度の脳関門障害も短時間の間に回復するようにみえた。しかし、組織学的には非可逆的な変化が認められた。

(3) trypan blue および  $^{32}\text{P}$  を indicator とした場合、犬の軟脳膜表面を単に空気にさらしただけでは脳関門障害を認めなかった。ほとんど中性の重炭酸アンモン水溶液で脳関門障害が認められた。したがってアンモニア水を軟脳膜表面に作用させた場合の脳関門障害は、曝気やpHによる影響は少なく、主として、アンモニウムイオンの作用によるものと考えられる。

(4) trypan blue を indicator としてアンモニア水および各種のアンモニウム塩水溶液を、種々の方

法で犬の血中に注入した場合の血液—脳関門障害について調べ、あわせて組織学的検索を行なった。

(5)  $^{32}\text{P}$  を indicator として家兎に 0.2 モル水酸化アンモン、0.1 モル重炭酸アンモンを点滴静注して、血液—脳関門障害について調べた。いずれの場合にも大脳皮質浅層と被殻および尾状核の部で血液—脳関門障害が著明である。この場合、関門障害は痙攣の出現を必要とせず、血中アンモニア濃度は臨床的意義を有する範囲内にある。

(6) trypan blue と  $^{32}\text{P}$  を indicator として、マウス、ラッテ、犬について一酸化炭素中毒および人工気胸の際に血液—脳関門障害が存在することを認めた。従来、trypan blue 法では酸素欠乏時の関門障害を証明できなかったのであるが、著者は酸素欠乏に動物をおとし入れるのと、色素を血中に注入するのとを同時にすることによって、色素で脳が染まるのを認めた。

(7) 従来の trypan blue 法で酸素欠乏時の関門障害を証明できなかったのは、この色素が血中の蛋白質と結合することによって、関門一層通りがたくなるためであろうと考える。この仮説を間接的に肯定するところの若干の実験を行なった。

(8) 以上の諸実験に関連して若干の考察をした。

i) 脳浮腫は成因によって漏出と滲出とに大別される。従来の色素を indicator とする実験で関門障害を証明できたのは、主として滲出の機転によるものと考えられる。鬱血や酸素欠乏の際の脳浮腫は漏出とみなされるもので、最近新しい色素や放射性同位元素を用いて、低酸素症の際の関門障害が証明されるようになった。

ii) 中枢神経系に作用する毒素の多くのものが低酸素症として働き、同時に血液—脳関門障害を来すと考えられる。アンモニアもそのような毒素の一つと考えられる。

iii) Wilson 仮性硬化や Eck 瘻手術をほどこした犬では、血液—脳関門障害が認められている。また、一般に肝脳疾患の際には諸種の代謝障害や毒素は脳の低酸症を来たすものと考えられている。

本研究の実験結果は、肝脳疾患特に肝性昏睡の際血中に増加するアンモニアは脳に対して低酸素症として働き、血液—脳関門障害を来たす毒素の重要なメンバーであるとの仮説を支持するものである。

## 論文審査の結果の要旨

松岡は Trypan blue と  $^{32}\text{P}$  を Indicator としてアンモニアおよび酸素欠乏症による血液—脳関門障害に関する実験を行なった。

その方法および結果を要約するに

1) 0.1% 以上の濃度のアンモニヤ水を犬の軟脳膜表面に作用させたところ、2 時間以内に局所の脳関門機能が障害されることが認められた。アンモニアの濃度と脳関門機能が障害されるに要する時間との間には逆比例的関係が存する。なお対照実験により、この障害は曝気や pH による影響ではなく、主としてアンモニアイオンによることが確かめられた。

2) 次に各種のアンモニウム塩水溶液を犬および家兎の血中に注入した場合の脳関門障害について実験した。いずれの場合にも大脳皮質浅層と被殻および尾状核の部分で脳関門障害が著明であることを認めた。この際、脳関門障害は痙攣の発現より前に認められ、また血中アンモニア濃度は臨床的意義を有す

る範囲内にあることを確かめた。

3) 次に酸素欠乏症の血液一脳関門に及ぼす影響を知るために、一酸化炭素中毒および人工気胸時の脳関門障害を検した。従来は Trypan blue 法では酸素欠乏時の関門障害を証明できないとされていたが、松岡は動物を酸素欠乏におとしいれると同時に色素を血中に注入することによって、色素で脳が染まることを認めた。

4) なお、以上の実験において、障害部位の組織学的検査をも行なった。

最近肝脳疾患および肝性昏腫において血中に増加するアンモニアの役割について種々論じられているが、松岡の実験はこの事実と脳血液関門障害との関係についての仮説に、一つの実験的支持を与えたものであると考えられる。

このように、本論文は最近問題となっている脳血液関門とアンモニアとの関係について研究し、さらに肝脳疾患の原因についても解明するところが多く学術上有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。

---

〔主論文公表誌〕

精神神経学雑誌 第61巻(昭.34)第12号

〔参考論文〕

1. ハンチントン舞蹈病の1剖検例  
(由良了三ほか3名と共著)  
公表誌 神経研究の進歩 第3巻(昭.34)第2号
2. 遺伝性小脳皮質萎縮症の症例  
(真下英夫ほか6名と共著)  
公表誌 内科宝函 第5巻(昭.33)第9号
3. 延髄実質内に入り球麻痺を呈した巨大な椎骨動脈瘤の1剖検例  
(福住一三ほか5名と共著)  
公表誌 北野病院紀要 第4巻(昭.33)第1号