

氏名	伴 隆 志 ばん たか し
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第83号
学位授与の日付	昭和38年6月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	体温制御に関する薬物の脳波学的研究

論文調査委員 (主査) 教授 山田 肇 教授 荒木辰之助 教授 島本暉朗

論文内容の要旨

下熱剤、発熱剤の作用機転を解析していく上に遭遇する困難な問題の一つは、解析の必要上加えた実験操作自体が実験動物の体温を変動させる、したがってこれら薬物の効果に変調をおこさせることにあると考えられる。この原理的な困難に対処していくには操作を加えて単純化した実験条件から得たデータを正常動物における薬物効果と対応していかなければならない。正常動物において観察される効果は薬物の主作用、副作用、その他二次的な作用(すなわち各要素的な作用)の総和と考えられるが、これらの反応は用量のいかんにより、また投与後の時間経過により多少とも分離し得るものであること、またある場合には適当な数学的な処理を行なうことによって各要素的な作用に分つことができ、ひいてはその作用機転をうかがうと考へた。本論文の第1報においてはアミノピリンの下熱効果、鎮痛効果の各用量反応曲線の形がことなるという作業仮説のもとに、適当な中枢遮断実験をもあわせ行なつて、この薬物の中枢作用部位を推定しようと試み、第2報においては同薬物を用いて用量に注意を払いつつ、脳波の時間的な変化の消長と末梢奏効器の活動の変化とを対応させることに重点をおいた。第3報においては発熱剤、2,4-ダイニトロフェノールの作用を解析するために、まず薬物投与前の脳波についてその自然的なゆらぎの範囲、リズム、およびその分布則について検討し、薬物投与によりもたらされた変化分がこの薬物のどの作用に由来するものであるかを研究しようとした。

(実験結果) 第1報:

有意な体温下降をきたさないアミノピリン量(10~30mg/kg)では皮質運動領および海馬に覚醒波出現(CIPでは出現せず)、Recruiting responseの抑制(CIPでは不変ないし促進)、Augmenting responseの軽度抑制、体温下降の閾値量(20~40mg/kg)ではしばしば前視床下部、視床一部にスパイク波出現、有意な体温下降をきたすような大量では痙攣発射の発現(CIPでも同様)を見た。同痙攣発射は視床の一部、前視床下部、後視床下部、海馬、皮質の5部位のうち前二者に最も早く出現し、この部分が原発巣らしいことが示唆された。

以上より同薬物の中枢作用機転中、下熱作用に関しては前視床下部（視床の一部も含めて）の興奮作用が、鎮痛作用に関しては他の鎮痛薬の電気生理学的知見をもあわせ考えてみると脳幹網様体に対する刺激作用が関連しているらしいことが示唆された。さて下熱剤の中枢作用部位に関しては Meyer (1930) が冷中枢の機能の外に温中枢の鎮静作用により熱放散が促進されるという体温調節中枢二元説をたてて、視床下部およびその近辺の基底核に同薬物の作用部位を求めて以来、特に Guerra and Brobeck (1944) は前部および前側部視床下部を破壊したサルにアセチルサリチレイトを作用させた場合、発汗の抑制を観察しているが、著者の所見は視床下部無損傷の動物、したがって一般状態があまり影響をうけてない動物で、従来冷中枢の局在部位に擬せられてきた前視床下部に脳波学的に顕著な興奮症状を観察したことはきわめて興味深い。

第2報：

正常家兎に25~150mg/kg のアミノピリンを投与した場合、前報の成績とはいちじるしくことなつて痙攣発射に続く、あるいは痙攣発射なしに1~2時間継続する徐波を認めた。これは積分値より見てほぼ二期に分かち得る。すなわち網様体覚醒反応は両時期とも抑制されるのに対し、Recruiting response 前期を促進、後期を抑制させる。この波の時間的な消長と呼吸数のそれとの間には顕著な相関がある一方、心搏数の変動とは無関係であり、また徐波出現例では有意な体温下降が認められたことについては、その原発巣まで確かめるには至らなかったが、この波が同薬物の中枢における下熱作用機転の反映であることが示唆された。

下熱剤を高体温時に適用すればその効果は特にいちじるしく、また正常体温時のそれと作用態度を異にすると一般に考えられているが、本報で行なつた発熱家兎に対する下熱薬の効果については、少なくとも、ともに定性的に異なつた所見を得るに至らなかった。

第3報：

皮質脳波に出現する Spindle burst の数を一定の規約のもとに数え、各単位時間（4分）ごとの頻度を36項にわたりプロットし、この時系列の統計的な性質をしらべた結果、これが定常時系列であつて正規分布にしたがうこと、また純偶然的過程とみなしうるものであることがわかつた。これより以後の時間経過についてとるべき頻度に対して95%棄却限界を定め、15~20mg/kg のデニトロフェノールの効果を見ると、高度体温上昇例では時に下限をこえ、零状態（覚醒波）となつて死亡、中等度上昇例ではしばしば上限をこえること、体温不変例では棄却限界内にとどまることが知られた。これより Von Euler および Söderberg の視床下部加熱時の脳波変化の所見とその解釈、鳴沢、その他の研究により、この薬物が末梢性の発熱剤と考えられていること等を考えあわせ、この脳波変化の動因として体温変化が関係していることが示唆された。本報においては脳波におけるゆらぎ現象に対してのみ時系列論的な解析を行なつたものであるが、これをさらに他の生体現象、特に温度制御に関係する奏効器の活動性のそれとの関係分析にまで取り扱いをすすめることは薬物作用の解析上、また治療計画を立てる上に有益であると考えらる。

（註） CIP は Cerveau isolé preparation の略

論文審査の結果の要旨

温血動物がその体温を一定にたもつにあつては中枢神経系を中心として多くのフィードバック・シス

テムがはたらいている。著者は体温制御にかんする脳の機能を脳波学的に研究し、以下のごとき結果を得た。

(1) 諸種量の下熱薬適用により、前視床下部、視床後中核、後視床下部、海馬、皮質運動領より誘導した脳波パターンにそれぞれ特有な変化を認めた。体温降下時にはとくに冷中枢の存在部位と考えられている前二者の領域における脳波の興奮性パターンがもっとも早期に出現することを発見した。

(2) きわめて大量の下熱薬適用によって出現する持続性徐波の積分値について、網様体覚醒反応と反復誘起反応との間に明らかな相違を発見した。またその徐波が呼吸数にたいしては密接な相関を示すのに、心搏数にたいしては無関係であることを知った。

(3) 皮質脳波中に出現するスピンドル・バーストにたいし統計的処理をほどこし、ディニトロフェノールによる発熱時の脳波パターン中に体温変動に関係のある因子がふくまれていることを立証した。

以上のごとく本研究は学術上有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。