

各種造影剤の髄液腔内注入が髄膜 並に中枢神経系に及ぼす影響

陽性造影剤による脳室造影法の
副作用軽減に関する研究

京都大学医学部外科学第Ⅰ講座（荒木千里教授）

大 津 義 彦

〔原稿受付 昭和34年7月21日〕

ILL-EFFECTS OF INTRATHECAL INJECTION OF CERTAIN IODINE CONTRAST MEDIA ON THE MENINGES AND NERVOUS TISSUE

—STUDIES ON THE WAY OF MITIGATION OF
HARMFUL EFFECTS OF POSITIVE CONTRAST
MEDIA USED FOR VENTRICULOGRAPHY—

by

YOSHIHIKO OTSU

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

Moljodol (Lipiodol made in Japan) which is generally used as a contrast medium for a positive ventriculography produces occasionally harmful effects which can not be ignored.

The object of this study is to improve the media.

METHOD

(1) To see why moljodol brings such harmful effects, I examined firstly clinical symptoms, and secondly histological changes of the brain, spinal cord and meninges, following the injection of moljodol into the lateral ventricle or the fourth ventricle of dogs and cats.

(2) I made the same experiment with other iodine contrast media.

(3) To see whether it is possible or not to use fat-emulsion (for intravenous injection) called "fatogen" as an idoization-base, I similarly injected fatogen into dogs and cats and made the same examination as item (1) & (2).

(4) To see the toxic effects of such drugs as moljodol, urokolin (urinary contrast medium), fatogen (fat emulsion for intravenous infection), poppy seed oil (base of moljodol), sesame oil (base of fatogen) and pyraceton (bronchial contrast medium), I examined changes of blood picture (leucocytosis) of mice after they were injected

those drugs intamuscularly.

RESULTS

(1) Any distinctive neurological symptom was not seen after intraventricular injection of the above mentioned drugs. But in case a large quantity was injected, more time was required to awake from the anaesthesia.

It is common for all the above drugs to cause some inflammatory changes, though slightly, in meninges, the walls of ventricles and perivascular space. The most distinctive change was found in the plexus chorioideus of the third ventricle and cisterna interpeduncularis.

In the case of injection of moljodol a distinctive phenomenon, i. e. formation of arachnoideal cyst was seen in the arachnoid and around the blood vessel thirty days after. In the case of fatogen, on the other hand, such an arachnoid change was absent, but fat cells were found in the interstitial tissue of plexus chorioideus sixty days after. It is understood that fatogen is not so injurious as moljodol.

(2) From the experiment on mice I have recognized that fatogen is much less toxic than moljodol. Iodized drugs, generally speaking, have a stronger stimulative character than non-iodized drugs. Fatogen has been improved as fat-emulsion for intravenous use and made a least harmful one by the following procedures: first, making a homogenized fine fat, and emulsifying it by mixing lecithin, and second, adding glucose.

In my trial to mitigate the harmful effects of moljodol, it may be advantageous to emulsify moljodol by mixing lecithin and add glucose to it. It may be more practical to diffuse iodine in fatogen.

目 次

第1章 緒 言
第2章 研 究 方 法
第3章 実 験 成 績
第1節 観 察
第2節 脳、脳膜の肉眼的所見
第3節 顕微鏡的所見
第4章 考 察

第5章 ヨード油其他薬物の筋肉内注射によるマウス白血球の変動について
第1節 実験材料及び実験方法
第2節 実 験 成 績
第3節 考 察
第6章 総括並に考按
第7章 結 論

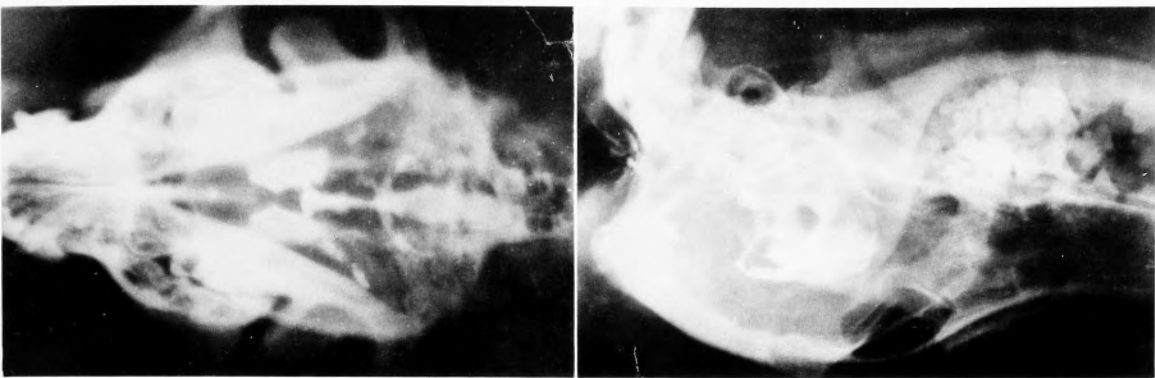
第1章 緒 言

陽性造影剤であるヨード油を初めて人間の脳室内に注入したのは Sicard, Paraf et Laplane (1923) である。Balado 及び共同研究者 (1928) (1930) はヨード油による脳室造影法は空気による脳室造影法より診断的価値が高く副作用が少いと発表した。Lysholm (1935) はヨード油は脳室上皮に対する刺激性が強く、粘稠度が高いため中脳水道に狭窄ある場合は危険であると警告した。Antonie (1932), Schoenfeld & Freeman (1933) は粘稠度の低い Thorotrast を用いたが、Tho-

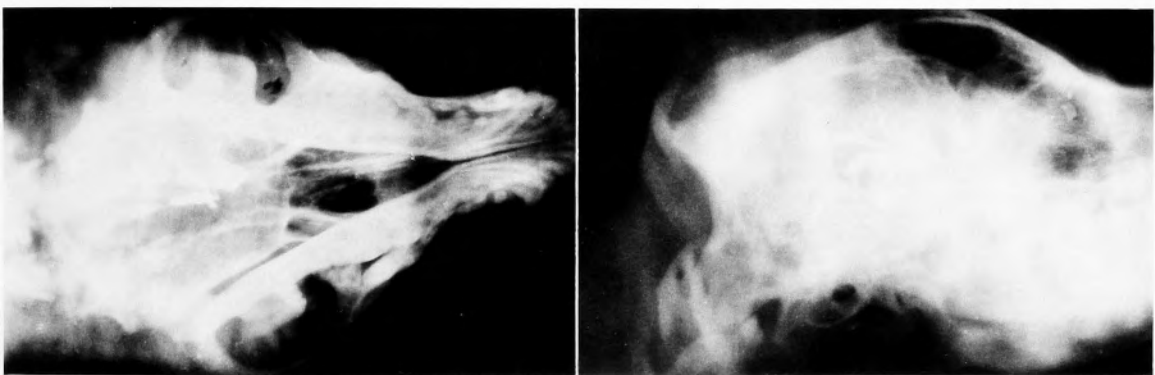
rotrast の放射能が懸念されて使用されなくなった。Steinhausen (1944), Peacher & Robertson (1945), Bull (1950), Horwitz (1956) は Pantopaque は粘稠度低く刺激作用が少いと報告している。Pantopaque は本邦に於て未だ市販されていない。本邦に於ては我々の教室の浅野 (1941, 1942) 及び星野 (1954~1957) の沃度油脳室造影法に関する詳細な発表がなされている。又橋場等 (1956) の可除性ヨード油、松原等 (1956) の水中拡散性ヨード油による方法が研究されている。

ヨード油脳室造影法の副作用の原因として、1) ヨード油注入操作に伴う手術的傷害作用、2) 透視中の

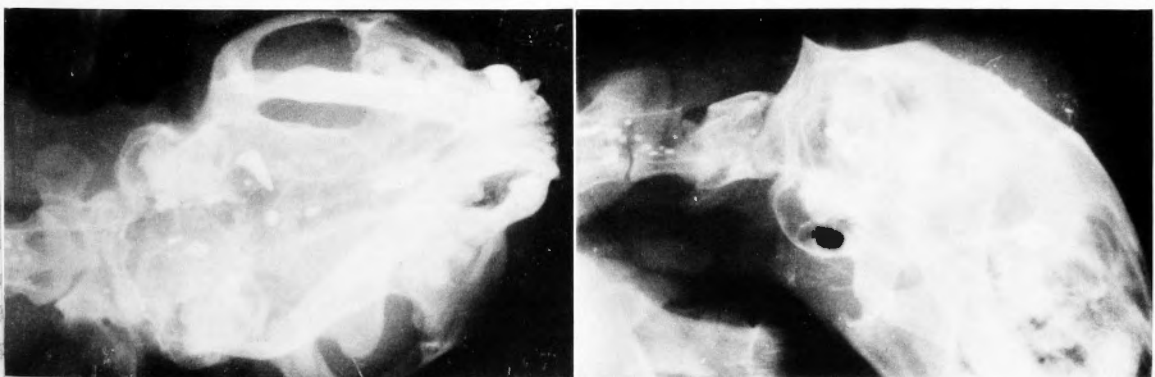
図表及び写真説明



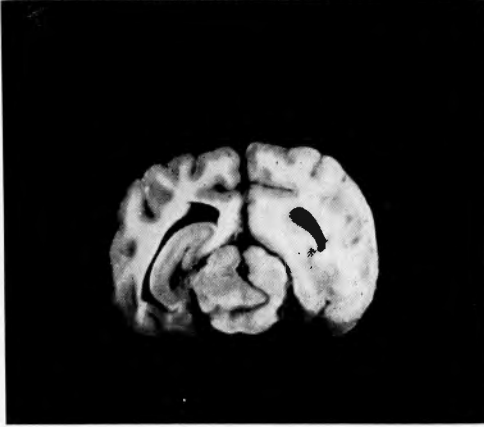
(第2図) 犬No. 5 の脳室造影写真, モルヨドール 3.0cc 左側脳室及び大槽穿刺注入例, 生存日数30日.



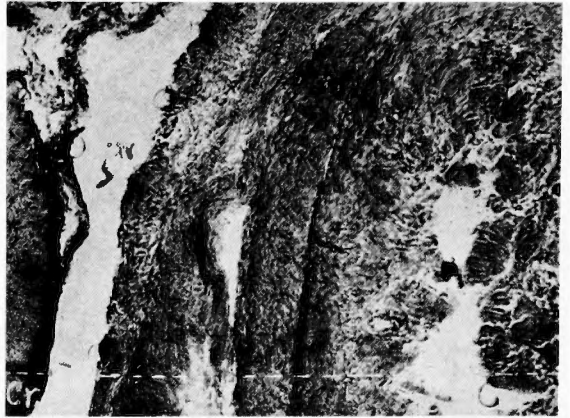
(第3図) 犬No. 1 の脳室造影写真, モルヨドール 2.0cc 左側脳室注入例, 生存日数60日.



(第4図) 左側脳室穿刺にて 60% 油性ウロコリン 2cc 注入後 96 時間, 猫の脳室及び髄液腔造影写真.



第5図 ファットゲン 0.5cc 左側脳室穿刺注入例. 生存日数14日, 側脳室の拡大を認める.



第6図 犬 No. 5. モルヨドール 3.0cc 左側脳室及び大槽穿刺注入例, 生存日数30日. 脚間槽, 蜘蛛網膜の肥厚が見られる. Cr は脳実質を示す. Haematoxylin-eosin 染色×100.



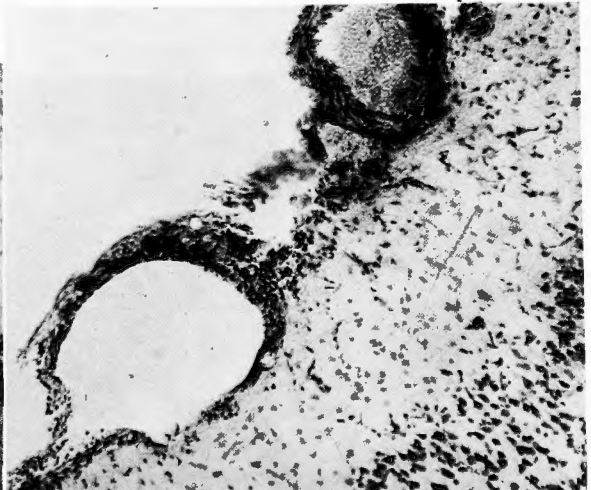
第7図 犬 No. 12. ファットゲン 1.0cc 大槽穿刺例, 生存日数30日, 脚間槽附近. 蜘蛛網膜血管の壁肥厚と周囲の細胞浸潤が見られる. Haematoxylin-eosin 染色×100.



第8図 60%油性ウロコリン 2.0cc 右側脳室注入後, 20日, 犬 No. 15, 前交連部に相当する脳表面部境界不鮮明の囊腫形成が見られる, 又周辺に炎症性細胞浸潤が見られる. Klüber-Barrera 染色×30.



第9図 モルヨドール注入後30日犬 No. 5. 側脳室前角附近左に蜂窩状の囊腫像, 右に血管断面が見られる. Klüber-Barrera 染色×30.



第10図 モルヨドール注入後60日犬 No. 1. 脚間槽附近, 写真の上部に血管断面が見られる. 下の方は囊腫である. Klüber-Barrera 染色×100.



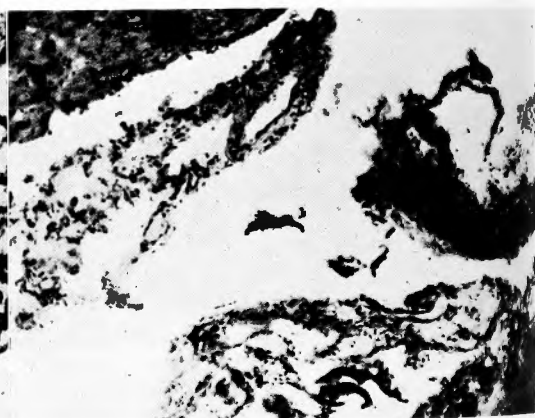
第11図 モルヨドール注入後60日犬 No. 1. 側脳室前角附近の血管壁. 嚢腫が見られる. Klüver-Barrera 染色×100.



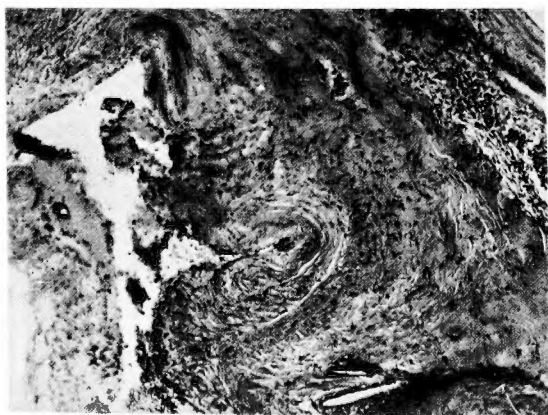
第12図 犬 No. 5. モルヨドール 3.0cc 左側, 脳室穿刺及び大槽穿刺注入例, 生存日数30日, 迂回槽部 蜘蛛網膜. Ar 蜘蛛網膜, Cr 脳実質. 蜘蛛網膜の肥厚, 蜘蛛網膜下出血及び炎症性細胞浸潤が見られる. Klüver-Barrera 染色×100.



第13図 犬 No. 3. モルヨドール 1.0cc 右側脳室穿刺注入例, 生存日数60日, 脈絡叢上皮は殆んど正常像. 間質結合組織の変性及び脂肪細胞が見られる. 左の方に器質化した血栓が見られる. Haematoxylin-eosin 染色×100.



第14図 犬 No. 3. モルヨドール 1.0cc 右側脳室穿刺注入例, 生存日数14日, 第三脳室脈絡叢, 脈絡叢上皮. 間質共に変性を来し結合組織化している. Haematoxylin-eosin 染色×100.



第15図 犬 No. 5. モルヨドール 3.0cc 左側脳室及び大槽穿刺注入例, 生存日数30日, 第五頸髄蜘蛛網膜, 蜘蛛網膜肥厚, 結合組織の増大著明 Haematoxylin-eosin 染色×100.

急激な頭位転換による頭蓋内在の変動, 3) ヨード油の脳組織に対する化学的及び器械的傷害作用, 4) 3)の為に起る髄液分泌亢進による頭蓋内圧の亢進, 5) 植物神経中枢の異常刺激, 6) 天幕下ヘルニアの可能性, 7) 個体の感受性, 等が考えられる。又反面京大外科に於けるヨード油脳室造影施行例の死亡率は238例中17例即ち7.1%であるが, A. W. Riggsによれば空気脳室造影法施行148例中死亡12例即ち8.1%という統計があつて, 両者の死亡率は殆んど相等しい。

現今脳室造影法に使用されているヨード油は発熱, 頭痛, 嘔吐の他意識障害, 痙攣発作, 視力障害を来すことあり, 又呼吸麻痺による死亡, 稀には急性壊死性脳脊髄症を来す事があり, 又後日蜘蛛膜炎, 脳神経根炎等を惹起する事がある。従つて今日に於ける重要問題として此の様な副作用を軽減し, 安全なるものに改良しなければならない。

第2章 研究方法

1) モルヨードルの副作用の原因を知る為に, 動物(犬及び猫)の側脳室及び第4脳室にモルヨードルを注入し, その際の臨床症状並に脳脊髄及び髄膜の組織学的変化を検査した。2) 他のヨード造影剤を用いて同様の検査を行つた。3) 静脈注射用脂肪乳剤(ファトゲン)を沃度油基剤として用いる可能性を検する為に, 先づ同乳剤を1) 2) 同様に注入して同様な検査を行つた。4) マウスを使用して, モルヨードル, ウロコリン(尿路造影剤), ファトゲン(静脈注射用脂肪乳剤), ケシ油(モルヨードルの基剤), ゴマ油(ファトゲンに使用されている石油), ピラセトン(気管支造影剤)の毒性を見る指標としてマウスにこれらの薬物を筋注した時の血液(主として白血球)の変化を検査した。

○実験方法

犬の脳室撮影実験には体重8kgより12kgの成犬を用い側脳室及び第4脳室に下記の如き方法で, 40%下行性モルヨードル原液を0.5~3.0cc, ファトゲン0.5~3.0cc, 60%油性ウロコリン0.5~3.0ccを注入した。

○大脳室内注入方法

ラボナール0.3gにて静脈麻酔を行い, 1) 手術台に腹臥位に固定する。頭部が少し下がるように手術台を加減する。大後頭孔直上に正中切開を加え直視下に後頭下穿刺を行い, 大槽より第4脳室内にヨード油等の薬物を注入した。経皮的に後頭下穿刺を行うと延髄及び頭髄を傷害する事がある。2) 側脳室内注入の場合

は, 頭頂部に正中切開を加え頭蓋穿孔用錐にて小骨孔を作り後頭角穿刺を行い, 約5分間頭を少し低くした位置に放置した(第3, 4図)。3) 脳室系全体に注入した薬物を行き渡らせるため, 1) 2) を併用した(第2図)。即ち2)にて注入, 1)にて髄液及び注入薬物の排除を行つた。4) 両側脳室後角に内経2耗のビニール管を押入固定して, 一側より注入他側より排除を行つた。ヨード油等による脳室灌流ともいう可き方法である。以上の注入操作の後, 穿刺孔は必要に応じてポンゼルにて被覆した。又筋肉内に結晶ペニシリン10万単位を注射した。

第3章 実験成績

注入操作時に誤つて迂回槽に薬液が流入したもの, 脳幹部を傷つけたと思われるもの, 及び蜘蛛膜下腔に多量に出血したものは実験群から除外した(第1表)。

第1表 脳室穿刺法, 薬物注入量, 生存日数等

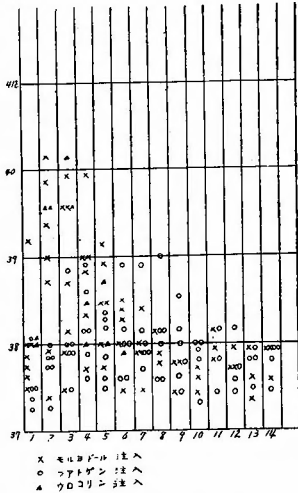
犬 NO.	性 別	体 重	薬 物	注 入 量	生 存 日 数	注 入 法 式
1	♂	kg 9.0	Mol.	2.0	60	L-S
2	♀	10.0	〃	3.0	3	C
3	♂	9.0	〃	1.0	14	R-S
4	♂	9.0	〃	0.5	7	R-S
5	♀	11.0	〃	3.0	30	L-S
6	♂	8.5	〃	1.0	10	C
7	♀	10.5	〃	0.5	15	R-S
8	♂	8.5	Fat.	0.5	14	L-S
9	♀	8.0	〃	3.0	60	L-S
10	♂	11.0	〃	0.5	10	C
11	♀	10.5	〃	3.0	14	C
12	♂	11.5	〃	1.0	30	C
13	♂	8.0	〃	2.0	30	L-S
14	♀	9.0	Uro.	2.0	7	R-S
15	♀	8.5	〃	2.0	20	R-S

L-S 左側脳室穿刺 Mol. モルヨードル
R-S 右 〃 Fat. ファトゲン
C 後頭下穿刺 Uro. ウロコリン

第1節 観 察

何れの穿刺注入方法による場合も注入量の多い程深い麻酔状態となり, 醒めるのに長時間を要する傾向が見られる。著明な痙攣発作は認められなかつた。静脈麻酔の影響もあり, 注入翌日は動作が緩慢で, 食餌量

は半減しているが、48時間で回復する。その他の神経学的異常は認められなかつた。発熱はヨード油注入後に於て見られるが、40℃を越すことは殆んどない(第1図)。



第1図 脳室内薬物注入後の体温

第2節 脳、脳膜の肉眼的所見

表面から見て硬膜は全く正常である。ウロコリン注入例に於て硬膜上に膿瘍を来した犬があつたが、その他には異常を認めなかつた。脳表面に黒色の色素沈着があり、脳全体が黒つぽく見える例があつた。脳室穿刺にて傷つけられた脳表面部分に血管の怒張が見られる。脳底部には血管及び脳実質に異常を認めず。10%ホルマリン水で20日～60日固定後、前額断方向に次の4点を通るように分切した。i) 側脳室前角の最前部、ii) 前交連部、iii) 乳頭体を通る位置、iv) 側脳室後角中央部。

薬液を多量に注入した側には脳室の拡大が認められるが(第5図)、その他は正常の大きさである。脈絡叢に少量の油滴が認められたが、外観概ね正常で、出血壊死を思わせるものはなかつた。ヨード油注入例で第4脳室に出血を認める例があつた。その他の例では、側脳室後角にヨード油、ファトゲンの残存を認めるのみで、肉眼的に著変はなかつた。

脊髓、硬膜に異常を認めず。蜘蛛網膜との癒着なし。大槽穿刺例に於て胸髄を中心に蜘蛛網膜下出血が認められた。

脊髓下部に於て蜘蛛網膜下腔にヨード油、ファトゲンに由来すると思われる油が多量に認められたが、脊髓

及び髄膜に異常は認められなかつた。10%ホルマリン水に固定後、脊髓を各分節に従つて分断したが、各脊髓断面も著明な変化は認められなかつた。

以上は注入操作による器質的傷害の少なかつた実験例についてであるが、モルヨドール、ウロコリン、ファトゲンの何れを注入した場合に於ても、又注入量の少い場合に於ても、穿刺した脳室附近の脳実質及び硬脳膜、蜘蛛網膜、軟膜に傷害が見られることがある。

傷害の高度の時は脳室の変形を来している事がある。又注入時に起つたと思われる出血は硬膜下、脳底部、脊髓上部の蜘蛛網膜下に認められる。注入操作による脳室内の出血は、第三脳室、第四脳室に止まる事がある。器質的傷害が高度なる実験例に於ても、臨床的な神経学的症状は何等認められなかつた。脳水腫も著明なものは認められなかつた。注入操作による傷害作用の少い場合には肉眼的に殆んど異常を認めない。著者の初期の実験例に於ては多数の呼吸麻痺、痙攣等重篤な症状を見たが、実験例数が増すにつれて重症症状は現れなくなつた。Riggsの脳室内空気注入の死亡例を見ると、両側側脳室穿刺例112例 死亡例11例、一側側脳室穿刺例36例 死亡例1例である。脳室の状態にもよるが、両側側脳室穿刺の方が死亡率が高い。これも両側穿刺の方が器械的傷害の機会の多いことを示すものと思われる。

第3節 顕微鏡的所見

10%ホルマリン水固定標本の一部は凍結切片となし、ズデンⅢ脂肪染色を行つた。大部分の標本はツェロイジン包埋により、次の如き染色法を用いた。1) Nissl 染色、2) ヘマトキシリン・エオジン染色、3) Klüber-Barrera 染色、4) 髄鞘染色 Morgan 氏原法の Geist 氏変法。対照としては手術台に固定、頭部を少し下げ、骨穿孔を行つたのみで硬膜以下に何等侵襲を加えず、そのまま縫合して後、3日間飼育した体重9kgの雄犬を用いた。対照犬の脳脊髓は10%ホルマリン水で1ヵ月固定して後同様の操作を行つた。

鏡検上、注入操作時に起つたと思われる出血の認められる実験例及び標本は、注入薬物による以外にこの血液による無菌的脳膜炎性変化を来すので除外した。ファトゲンはヨード油に較べ急性の刺激性は少い。モルヨドールとウロコリンとの間には刺激性に於て著明な差は認められない。何れの薬物に於ても注入量の多い程刺激性変化は強い。ヨード油に於ては注入量と刺激性変化はほぼ比例しているが、ファトゲンの刺激作用はヨード油程著明でない。ヨード油及びファトゲン

の脳室内注入により惹起される脳の変化は脳膜、脳室壁、脈絡叢及び脳血管周辺である。脳の神経細胞、神経線維には殆んど影響を与えない。硬脳膜は殆んど影響を受けない。蜘蛛膜自身の血管及び蜘蛛膜下の血管は怒張し、炎症強き場合は血液の漏出を来し、周辺に炎症性の細胞浸潤を見る(第7図)。かかる変化は大脳穹窿部よりも脳底部に強く、又脳回部よりも脳溝部に強い。脳橋、小脳、延髄の周辺に多く見られ、脳神経根部周辺及び軟膜漏斗部に著明である。注入後30日以上を経過した犬に於ては、蜘蛛膜外層細胞及び梁材線維の増殖肥厚が著明で、その為に蜘蛛膜は数倍に肥厚し、脳軟膜と癒着し、更に脳実質と癒着しているものがある(第6図)。注入後20日以内の実験例に較べると炎症性細胞浸潤は稍々軽度である。最も特異な所見としてヨード油注入後30日以上の実験例に於て、脳底部に近い脳表面部に蜘蛛膜の囊腫形成像が認められる(第10図、第8図)。これは脳溝部特に軟膜漏斗部に著明である。

囊腫の形状は楕円形に近く、内面は境界鮮明なものと及び不鮮明なものがある。囊腫の直径は200 μ 前後で最も大きな囊腫でも直径1mmに達しない。孤立性に或は多発性に見られる。蜘蛛膜外層細胞の増殖肥厚、蜘蛛膜柔膜の著明肥厚が見られ、周辺に著明な炎症性細胞浸潤(多くは中性球)を認める。又囊腫形成の多く見られる脳表面部の軟膜漏斗部より脳実質内に進入している血管壁及び壁周辺にも脳表面部に見られたと同様の囊腫形成が見られる(第9図、第11図)。多くは多発性で群つて見られるが、孤立しているものも見られる。血管壁の外層細胞即ち蜘蛛膜細胞の増殖肥厚は著明である。囊腫の周辺の脳実質には軽度の炎症性細胞浸潤を認めることあり、又全然細胞浸潤を見ないこともある。この様な囊腫形成像はフアトゲン注入例には認められない。脳軟膜も炎症性の細胞浸潤より、結合繊の増殖肥厚、更に癒着を来す。

更に炎症の強い場合には軟膜下出血が起る。此の出血は脳実質に浸潤していく。脳膜の炎症性変化は薬物の注入量及び表面に附着した薬物の量に比例する。フアトゲンはヨード油に較べ脳膜に対する刺激性は少ない。此等の変化は脚間槽周辺に著明であり、脳神経根周辺及び軟膜漏斗部に強い。脳実質内の小血管、特に脳表面に近い小動静脈の所々に赤色血栓が見られる。血管壁は肥厚し、血管周辺に小型細胞の浸潤が見られる。

注入後30日以上を経過した例に於ては、血栓は器質

化し、血管周囲性に細胞浸潤が見られる(第7図)。比較的大きな血管には特徴的な所見を認めないが、軽度の血管肥厚及び周辺間質に軽度の細胞浸潤を認める。フアトゲン注入側に於ては血栓を認めない。その他の炎症性反応についてはヨード油の場合と差異を認めなかつた。此等の変化は中脳水道、第三脳室周辺及び側脳室の前角、後角のヨード油残存部位に接した血管に著明である。脳室壁の上衣細胞の欠損、脱落、排列の乱れが見られるが、フアトゲン注入例では著明な異常所見を認めなかつた。組織変化の強い時には必ずヨード油の残存が見られるが、フアトゲンの残存は見られなかつた。

脈絡叢に於ける変化は、ヨード油注入時の急性変化として、脈絡叢上皮は破壊され、間質は脂肪変性を来し、間質血管の怒張及び血液の漏出、血栓等が見られる。ヨード油の残存時日が長い程変性は強く、脈絡叢は結合繊化し萎縮性変化を呈するに至る(第14図)。フアトゲンではヨード油より変化が少なく、長時間残存する場合にも、脈絡叢自身の変性及び血栓は時に見られるが、上皮は正常像を保っているものが多く間質の増殖も余り見られない。フアトゲン注入後60日の実験例に於て間質結合織中に脂肪集団の出現を認める例がある(第13図)。脳室内にヨード油、フアトゲンが残存する場合、側脳室前角、側脳室後角、第三脳室の順に残っている。稀には中脳水道より第四脳室に残っているが、大部分は頭蓋腔には残らないで、油滴状になつて脊椎腔の方へ落ちて行く。脳室内に残つた油は脳室の隅に附着し、被包され、周囲に炎症性の細胞浸潤を来す。ヨード油に較べフアトゲンの残存している例を認めなかつた。完全に脳室内のみにフアトゲンを注入した場合には迂回槽に変化は認められないが、ヨード油の注入例に於ては迂回槽部蜘蛛膜の肥厚、蜘蛛膜下出血等の変化が認められる(第12図)。この犬は完全にヨード油が脳室内にのみ注入され、迂回槽には入っていない事を確認したものである(第2図)。脊髓に於ても、脳に於けると同様の所見が、注入量、生存期間、薬物の種類によつて認められる。蜘蛛膜下出血は側脳室穿刺よりも後頭下穿刺によつてヨード油、フアトゲンを脳室内に注入した例に於て著明であり、出血量も側脳室内注入例より概して多い。何れの場合もヨード油とフアトゲンの間に著明な差は認められなかつた。大きな蜘蛛膜下出血は頸髓より胸髓上部に認められた。これらの出血は注入時の出血と思われる。比較的小範囲の蜘蛛膜下出血はヨード油、フアトゲン何

れの注入例でも認められた。蜘蛛網膜肥厚はヨード油、フアトゲン両注入例共に認められるが、ヨード油注入例に於ては結合織の増殖が著明である。炎症性変化の強い例に於ては脊髓実質との癒着を認める(第15図)。

ヨード油注入例では蜘蛛網膜下の出血が軟膜及び脊髓実質に浸潤していることがあるが、フアトゲン注入例にはそのようなことは認められなかつた。胸髓下部及び腰髓には著明な所見はなかつた。中心管上皮に著明な変化は認めない。髄液腔を降下したヨード油及びフアトゲンは仙髓周辺の蜘蛛網膜下の網眼部にも落下する筈であるが特異な変化は認められない。

要之注入操作による傷害作用を考慮しなければならぬが、蜘蛛網膜及び蜘蛛網膜下の血管、脊髓内血管周辺に炎症性的変化を認める。

第4章 考 察

脳室内にヨード油、フアトゲンを注入した場合、脳、脊髓の神経細胞及び神経線維には大した影響を与えず、髄膜、脳室壁、脈絡叢及び血管周囲に炎症性変化を呈する。最も特異な変化はヨード油注入後30日以上の実験群に認められる蜘蛛網膜の囊腫形成であつて、これは脳穹窿面よりも脳底部に、又脳回部よりも脳溝部に多く、脳表面の軟膜漏斗部より血管壁を伝つて脳実質内に相当深く進入している。脳表面部及び脳実質内血管壁における囊腫は、病理組織学的には共に増殖肥厚した、蜘蛛網膜細胞群の中に形成されたものであり、大きさ、形状等は全く同一性質のものである。此れは福知、小山、林等の墨汁、「ランプ煤」実験を参照することによつて次のように理解される。即ち蜘蛛網膜下腔に注入されたヨード油粒子が脳脊髄液の流れと共に移動し蜘蛛網膜下腔に拡散するが、約24時間にして、解剖学的に止まり易い脳底部、脳溝部等に定着する(小山)。この際或はこれに先だち注入ヨード油粒子の少なからざる部分は脳底よりその盪淋管を経て吸収されるであろう(第1変化)、時日の経過と共に残存せるヨード油粒子は漸次喰細胞によつて喰喰せられ、遊離の状態にて存するものは全く消失するに至る(第2期変化)。更に長時日を経過せるもの(20日~30日)にあつては、一旦喰細胞内へ摂取せられたヨード油粒子は再び細胞外へ排出せられ、これ等が相集つて大きな(1mm以下ではあるが)凝塊を形成し、蜘蛛網膜下腔の血管壁及び脳実質内の血管壁に附着して存在する。その際このヨード油の塊(組織学的には囊腫と思われるもの)の周囲に特に、結合織の増殖はない。この時

期に於ては、ヨード油粒子は蜘蛛網膜下腔の全般に互る均等の分布を示さず、甚しく不均等になる。蜘蛛網膜下腔の大部分には最早ヨード油粒子なく、所々に大きな油滴として集つてしまう。

即ち、異物清掃の最後の段階の所見となる(第3期変化)。

フアトゲン注入群に於ては、この様な変化は認められなかつた。蜘蛛網膜下腔に注入されたフアトゲンは乳化されているため直ちに拡散し、脳底淋管より順次吸収され、残存したフアトゲンも早い時期に喰細胞に喰喰されて吸収されてしまうためであろうと思う。

フアトゲン注入の実験例に見られた脈絡叢間質内脂肪細胞の出現は、教室内田の髄液移行性サルファ剤長期連続投与に見られる脂肪細胞と同一であり、第三脳室脈絡叢にのみ認められるものであり、他の脳室脈絡叢には認められず、脂肪変性の前階段と考えるべきものと思う。

沃度油脳脊髄造影の動物実験に関する文献を見ると、Ayer & Mixter (1924) は猫の脊髓蜘蛛網膜下にヨード油を注入して髄液細胞数の上昇を認めている。

これに対し、Sicard & Forestier は人体に用いる量と比較して大量であり、比較出来ないと批判している。

Klose & Peiper (1925) は家兎を用い、0.1cc 以上のヨード油 (iodized sesame oil) を脊髓蜘蛛網膜下に注入して、神経節細胞に病理学的変化を認めた。即ち、ニッスル小体は棍棒状に且つ薄くなり、細胞成分は染色性に乏しくなり、又細胞の明瞭な輪郭が消失しているのを認めたという。又中心管周囲には組織壊死があり、この壊死層を白血球の壁が圍繞しているのが特徴的であると述べている。著者の実験群には神経細胞について特記すべき変化は認めなかつた。

Davis, Haven & Stone (1930) は10匹の犬について長期実験を行つた。即ち、エーテル麻痺下にて、椎弓切除し、柔かいゴム栓にて脊椎上部蜘蛛網膜下腔を閉塞した犬に 1.5cc 以上のヨード油を後頭下穿刺で注入し、他の犬を対照とし、3日目より252日目まで観察した。8頭は注入後のろろとし、弱々しそうになり、食欲を失つた。此等の症状は1匹を除き、24時間から48時間の間に消失した。消失しなかつた犬は3日目に死亡した。1匹の犬は1週間後から跛行し、6ヵ月間続いた。病理学的には単核球及び組織球による髄膜炎が見られたが、脳脊髄には何も所見はなかつた。脂肪物質は喰細胞の含有物として認められ、van Gieson

染色で脊髄前面に於ける血管の拡張と壁肥厚が認められ、髄膜内に被包された脂肪が見られる。前角に於て、神経節細胞は減少し、細胞の多形性、萎縮が見られ、細胞構造は不明瞭に染まるか、或は、全然染まらず、核は嚢腫となり、多くの場合細胞は形が不整となり、細胞質は過染するか、全然染らず、前角に於ける毛細血管が増殖し、又、灰白質前半部に屢々血栓が見られるが、後角には何等の変化も認められなかつたと述べている。

私の実験では蜘蛛網膜下腔を閉塞しなかつた為かも知れないが、血管及び血管周囲に彼等程大きな変化を認めず、従つて、神経細胞にも異常所見を認めなかつた。結局髄膜の炎症と血管及び血管周囲性の炎症が主であると解釈してよいと思う。

モルヨドールと静注用脂肪乳剤であるファトゲンとは毒性、刺激性を異にするので、同列に比較する事は出来ない。両者の毒性を比較しておく必要があるので次の実験を行った。

第5章 ヨード油其他薬物の筋肉内注射によるマウス白血球の変動について

脳室内に注入されて脳室上皮、脈絡叢、蜘蛛網膜等に炎症を来す薬物は、脳室以外の生体内に注入されても炎症性変化を来すものと考え、油の注入によつて一番反応の激しい筋肉内に沃度油其他を注入して、それによる全身白血球の増加をみた。

第1節

実験動物として11～13gのマウス170匹を飼育し、赤血球810万～940万、白血球7400～8900のもの160匹を選び、更に15日経過した後、本実験に使用した。

次項の各薬物0.1ccをマウスの腎筋内に注射し、4時間、8時間、12時間、18時間、24時間、48時間、72時間後に心臓穿刺により採血し、チルク氏液、0.8%食塩水を使用して、白血球数、赤血球数を記録し、塗抹、ギムザ氏液にて染色し血液像を検査した。その際、赤血球には有意の変化は認められず、又、白血球に較べ動きが少なかつた。

○実験に用いた薬物

1) 40%モルヨドール。精製ケン油100g中に純沃度40gを有機的に結合させたものである。2) 60%油性ウロコリン。3-Acetylamino-246-triiodobenzoic acidの結晶性粉末を微粒子となし、「ケン油」100g中に60g懸濁させたものである。3) 35%ピラセトン。

35デヨード4ピリドソーN酢酸のデエタノールアミン塩の35%滅菌水溶液。4) 「ケン油」。第一製薬高機工場にて滅菌した精製「ケン油」Peroxide value 3。

5) 「ゴマ油」。大日本製薬福島工場にて75度間歇滅菌、窒素封入した精製ゴマ油であつてPeroxide value 0。6) ファトゲン。5) のゴマ油を更に微粒子化して、20%ゴマ油とし、7%葡萄糖を添加し、0.3%のレシチンを加え、乳化した静脈注射用脂肪乳剤。7) 生理的食塩水。

第2節 実験成績

マウスは個体差が大きいが、大体の傾向は窺知し得る。

実験1) ファトゲン。注射後12時間前後で白血球数及び中性球数最高値を示し、24時間前後で回復し、48時間前後より軽度ではあるが増加を示す(第2表, 第16図)。実験2) ゴマ油及び実験3) ケン油。注射後12時間前後に最高値を示し48時間前後で回復している。実験3) は実験2) に較べ増加率が稍大きい(第3表, 第4表, 第17図, 第18図)。

実験4) ピラセトン。注射後4時間前後に最高値を示し、急激に下降し、18時間に最低値となり、その後その値をつづける(第5表, 第19図)。実験5) 油性ウロコリン。実験6) に較べ増加程度は少いが回復が遅れている(第6表, 第20図)。実験6) モルヨドール。注入後8時間前後に本実験群中の最高値を示し、以後漸次降下して48時間前後に回復している(第7表, 第21図)。実験7) 生理的食塩水。

注射後12時間前後に最高値を示すが増加は著明ではない(第8表, 第22図)。

第3節 考察

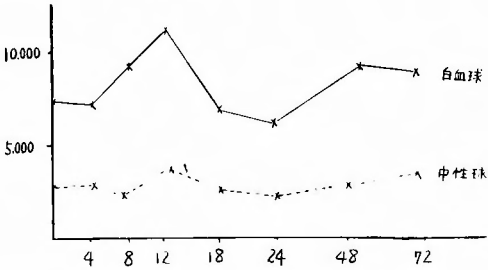
1) 刺激が軽いと思われる場合(生理的食塩水, ファトゲン, ゴマ油, ケン油)には白血球の増加は注射後12時間前後に最高値を示し、24時間前後で回復する。2) 沃度を含む薬物では最高値が早く来る。(4～8時間)。これは刺激性の強いことを示すものと思われる。その点4時間で最高値に達するピラセトンが最も刺激性が強いのではなからうか。3) 注射後早い時期ではモルヨドールはウロコリンに較べて白血球の増加は大きいが、ウロコリンに較べ早く回復する。従て両者の刺激性に差をつけ難いのではないだろうか。

4) 沃度を含む薬物の溶媒が排泄の早いものであれば(ピラセトン)、刺激は一過性であり、消退も早い。

5) 二つの純製植物油は同形の消長を示すが、Peroxide Valueの大きいケン油の方が或は若干刺激が強いかも

第2表 マウスの白血球，白血球数及び中性球の百分率。
実験 1) ファトゲン注入群 (第16図参照)

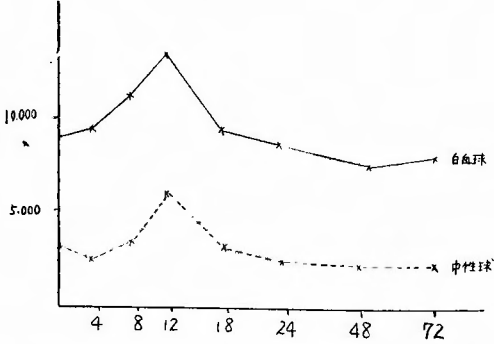
時 間	0	4	8	12	18	24	48	72
最 高 値	8900	7600	10100	13500	7800	7800	12000	7
最 低 値	7400	7100	8900	9700	6500	5600	8100	8
平 均 値	7900	7400	9600	11500	7200	6400	9800	9
中 性 球	31%	41.7	28.8	40.2	38.1	40.9	30.8	3



第16図 マウスの白血球，白血球数及び中性球の百分率。
実験 1) ファトゲン注入群. (第2表参照)

第3表 マウスの白血球，白血球数及び中性球の百分率。
実験 2) ゴマ油注入群 (第17図参照)

時 間	0	4	8	12	18	24	48	72
最 高 値	8900	11000	14000	16500	11000	10500	8100	10
最 低 値	7400	8900	9200	11800	8700	8200	7400	6
平 均 値	7900	9500	11200	13800	9500	9000	7500	8
中 性 球	31%	24.2	33.3	45.1	38.1	28.0	27.6	3

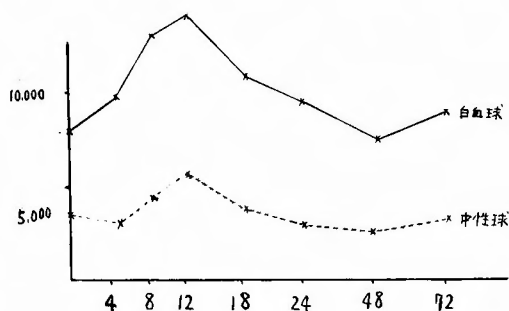


第17図 マウスの白血球，実験 2) ゴマ油注入群。
(第3表参照)

第4表 マウスの白血球、白血球数及び中性球の百分率.

実験 3) ケン油注入群 (第18図参照)

時 間	0	4	8	12	18	24	48	72
最 高 値	8900	12260	16700	17700	13400	12100	8100	9700
最 低 値	7400	8700	10400	10200	8900	8000	6600	8100
平 均 値	7900	9900	13200	14200	11000	9500	7200	8800
中 性 球	31%	30.2	33.3	38.3	32.3	29.7	31.4	33.3



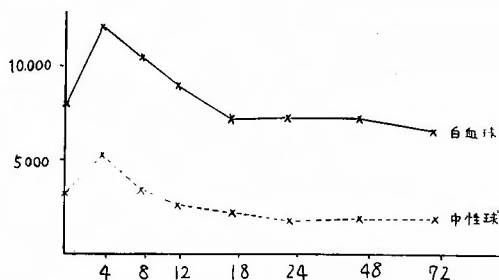
第18図 マウスの白血球. 実験 3) ケン油注入群.

(第4表参照) 第4

第5表 マウスの白血球、白血球数及び中性球の百分率.

実験 4) 35%ピラセトン注入群 (第19図参照)

時 間	0	4	8	12	18	24	48	72
最 高 値	8900	15900	13300	10000	8600	8900	8400	7600
最 低 値	7400	10700	9000	9100	7100	6900	6700	6000
平 均 値	7900	12500	11000	9500	7600	7600	7700	6600
中 性 球	31%	47.0	33.3	30.0	33.3	25.8	28.2	29.8

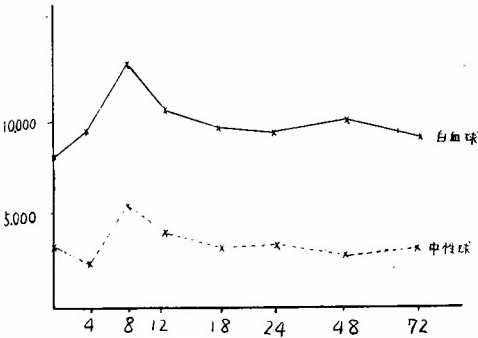


第19図 マウスの白血球. 実験 4) 35%ピラセトン注入群.

(第5表参照)

第6表 マウスの白血球. 白血球数及び中性球の百分率.
実験 5) 60%油性ウロコリン注入群 (第20図参照)

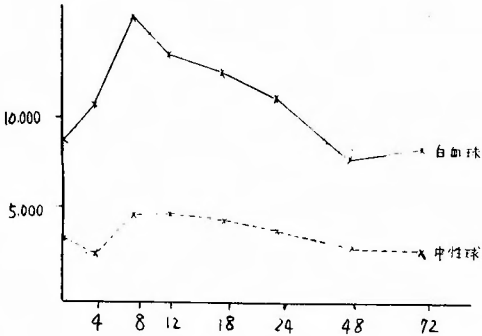
時 間	0	4	8	12	18	24	48	72
最 高 値	8900	9800	17500	13300	11000	11000	13000	11000
最 低 値	7400	7400	10300	9500	9400	9000	9200	9400
平 均 値	7900	8800	13500	11000	10000	9700	10500	9500
中 性 球	31%	30.4	42.2	38.9	37.6	40.1	30.5	38.3



第20図 マウスの白血球. 実験 5) 60%油性ウロコリン注入群.
(第6表参照)

第7表 マウスの白血球. 白血球数及び中性球の百分率.
実験 6) 40%モルヨドール注入群 (第21図参照)

時 間	0	4	8	12	18	24	48	72
最 高 値	8900	12500	18200	15400	15400	13500	8400	9400
最 低 値	7400	9200	11000	12000	9700	9500	7100	7300
平 均 値	7900	10500	15500	13500	12300	11000	7600	8100
中 性 球	31%	25.0	30.2	35.1	36.1	35.0	34.5	31.1

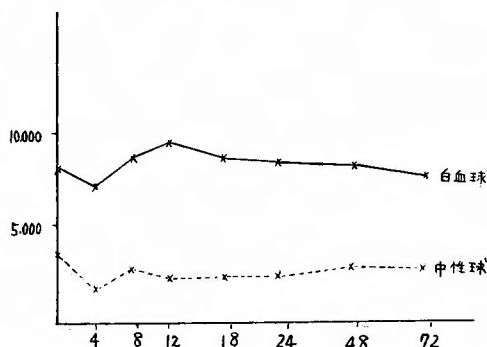


第21図 マウスの白血球. 実験 6) 40%モルヨドール注入群.
(第7表参照)

第8表 マウスの白血球、白血球数及び中性球の百分率。

実験 7) 生理的食塩水注入群 (第22図参照)

時 間	0	4	8	12	18	24	48	72
最 高 値	8900	8300	9600	11000	9600	9400	9400	8800
最 低 値	7400	6000	7700	8700	8000	7700	7500	7000
平 均 値	7900	7200	8800	9600	8700	8500	8300	7800
中 性 球	31%	24.2	29.1	23.5	26.7	25.8	35.1	35.4



第22図 マウスの白血球、実験 7) 生理的食塩水注入群。

(第8表参照)

知れない。6) 油の注入による無菌的炎症のために白血球増加を来すが、48時間以後の増加には何か別個の因子が関するらしく考えられる。7) ファトゲンが他の純油剤よりも白血球増加の少い点に於て一番刺激が少い様に思われる。

第6章 総括並びに考察

脳室内に沃度油及び静注用脂肪乳剤を注入する時体温上昇を見る。神経学的には著明な臨床症状を示さないが、組織学的には髄膜、脳室等に炎症性変化を認め、更に変化の大なる時は血管周囲性に炎症が起る。静注用脂肪乳剤(ファトゲン)はヨード油より刺激が少い。教室の福知(1946)は家兎の側脳室内にモルヨードル、及びケン油を注入した際の体温上昇及び血糖上昇について研究し、モルヨードルの副作用はヨードの側になくケン油の側にある事を実証している。又その副作用は沃度油の刺激そのものによつて起るのでなく、沃度油により誘起された脳室壁の無菌性炎症によるものであらうと考えている。空気注入による副作用も同様と思われる。Lindblom(1931)は家兎の実験によつて、ヨード油に対して同一型の動物に於ても可成感受性の差があり、神経系に対する刺激は、用いら

れた油の中の不飽和脂肪酸の量に比例し、同一油の場合には脂肪酸の濃度により刺激の度が大きくなると述べている。私のマウスの実験に於て、ケン油よりゴマ油の方が刺激が若干少いと思われるのは、Peroxide value が少いからではあるまいか。その点沃度油基剤としては、ケン油よりもゴマ油の方が多少ましではあるまいか。

第7章 結 論

1) ヨード油、静注用脂肪乳剤の脳室内注入(麻酔下)によつて、一部の実験例に体温上昇を認めるが、特に著名な神経学的症状を来さない。但し注入量の多い時は麻酔より醒めるのに長時間を要する傾向がある。

2) 薬剤注入によつて概して軽度ではあるが、髄膜脳室壁及び血管周囲性の炎症性変化を示す。この変化は第三脳室脈絡叢及び脚間槽に強い傾向を示す(犬)。

モルヨードルに比してファトゲンは刺激作用が少い。ファトゲンは沃度を含んでいないから、直ちに両者を比較することは出来ないが、ファトゲンが静注剤として今日迄無毒化に向つて逐次改良されて来た経過をみるに、i) 微細なる均等の脂肪にレシチンを混じて乳剤にし、ii) 葡萄糖を混じていることが刺激作用を

弱めるのに大いに役立つているから、モルヨドールを無害化するにもこれを参考にして、i) モルヨドールにレシチンを混じることにより乳化し、且つ葡萄糖を添加することにしてみたら如何か、ii) 又は、フアトゲンに沃度を拡散させてみたら如何か、ということが考えられる。私共は今後この何れかの方向に進んで行きたいと考える。

拙筆するに臨み、終始御懇篤な御指導、御校閲を戴いた荒木教授、並に、本研究に対して、終始有益な助言を与えられた星野列講師に深甚の感謝を呈する。尚、この研究には文部省科学研究費が支給された。

文 献

- Araki, C. & Asano: Lipiodol-ventriculographic Studies in Some Pathological Conditions. Acta. Schol. med. Univ. Kyoto, **29**, 138, 1951.
- 荒木千里, 星野 列, 景山直樹, 西村周郎: 脳疾患のレ線診断, 単純撮影及び脳室造影法. 神経研究の進歩, **1**, 1, 昭31.
- 浅野芳登: 沃度油脳室造影法 I. 日本外科宝函, **18**, 885, 昭16.
- 浅野芳登: 沃度油脳室造影法 II. 日本外科宝函, **19**, 273, 昭17.
- 浅野芳登: 脳室造影法. 最新医学, **5**, 575, 昭25.
- 浅野芳登: 脳外科領域に於けるX線診断の二三. 医学春秋, 第1, 125, 昭25.
- 浅野芳登, 三浦義一: 脳圧亢進時に於ける急性危険症の実験的研究. 日本外科学会誌, **55**, 551, 昭29.
- 麻田 栄: 静脈内脂肪輸入に関する組織学的研究 II. 日本外科宝函, **23**, 217, 昭28.
- Ayer, J. B. & Mixter, W. J.: Radiography Following the Injection of Iodipin into the Spinal Subarachnoid Space. Arch. Neurol. Psychiat. **11**, 499, 1924.
- Balado, M.: Technik der Ventrikulographie mit Lipiodol. Zent. Org. Chir. **51**, 214, 1930.
- Balado, M. & Carrillo R.: Vergleichendes Studium der neuen Methoden der neurochirurgischen Diagnostik. Zent. Org. Chir. **74**, 267, 1935.
- Balado, M. & Carrillo R.: Vergleichendes Studium der modernen Verfahren der neurochirurgischen Diagnostik. Zent. Org. Chir., **75**, 9, 1936.
- Bergerhoff, W.: Harmful Effects of iodipin Injections in Roentgen Examinations. Fortschr. and geb. d. Roentgenstrahlen, **36**, 374, 1927.
- Brown, H. A. & Carr. J. L.: The Effect of Ipiodol in the Subarachnoid Space. Sug. Gyn. Obst., **68**, 945, 1935.
- Dandy, W. E.: Encephalography following the Injection of Lipiodol and Jodipin into the Ventricles or Subarachnoid Space in "Practice of Surgery" originally edited by Dean Lewis. W. F. Prior Co., **12**, 121, 1953.
- Davis, L., Haven H. A. & Stone T. T.: The Effect of Injections of Iodised Oil in the Spinal Subarachnoid Space. J. A. M. A., **94**, 772, 1930.
- Erickson, T. C. & H. J. van Baaren: Late Meningeal Reaction to Ethiliodophenylundecylate Used in Myelography, J. A. M. A., **153**, 436, 1953.
- Freeman, W. H., Schoenfeld, H. & Moore, C.: Ventriculography with Colloidal Thorium Dioxid. J. A. M. A., **106**, 96, 1936.
- Globus, J. H.: Contribution made by Roentgenographic Evidence after Injection of Iodized Oil. Arch. Neurol. Psychiat., **37**, 1077, 1937.
- Grant, F. C.: Ventriculography: A Review based on the Analysis of three Hundred and ninety-two Cases. Arch. Neurol. Psychiat. **14**, 513, 1925.
- 星野 列: 脳室造影法. 医学書院, 1957.
- 日笠頼則: 脂質乳剤を以つてする脂質代謝並にその栄養学的意義についての研究——特に我々の研究成績を中心として. 最新医学, **13**, 9号~11号, 昭33.
- 林 義之: 脳脊髄液排導淋巴管系の研究. 京都医学雑誌, **40**, 605, 昭18.
- 福知善雄: 脳室内沃度油注入が体温並に血糖に及ぼす影響に就て. 昭21, プリントモノグラフ京都.
- 福知善雄: 脳脊髄液の吸収経路並に頭部外傷後の脳水腫に関する研究補遺. 昭21, プリントモノグラフ京都.
- 橋場輝芳, 宮崎雄二, 中村芳男: 可除去性造影剤の研究. 日本外科学会誌, **57**, 886, 昭31.
- Horwitz, N. H.: Positive Contrast Ventriculography. J. Neurosurg. **13**, 300, 1956.
- Higashi, K.: Experimental Studies on the Cooling Irrigation of Cerebral Ventricular system (I)-(II). Arch. Jap. Chir., **26**, 624, 1957.
- 花房正三: 家兎及人脳々室脈絡叢の脂肪に就いて. 日新医学, **30**, 43, 9, 1941.
- Kojima, T.: Acute Necrotizing Encephalomyelopathy following Iodized-oil-ventriculography. Arch. Jap. Chir., **28**, 82, 1959.
- 小山重正: 蜘蛛膜下腔の異物排除機構に関する実験並に解剖学及組織学的研究. 北海道医学雑誌, **6**, 1021~1125, 昭3.
- Klose, H. & Peiper, H.: Myelography. Arch. f. Klin. Chir., **134**, 303, 1925.
- Lindblom, A. F.: Effect of Lipiodol on the Meninges. Acta Radiolog., **5**, 129, 1926.

- 34) Lysholm, E., Ebenis, B. & Sahlstedt, H.: Das Ventrikulogramm. Acta Radiolog., Stockh. Suppl., **24**, 1935.
- 35) Matsubara, T.: Water Diffusible Lipiodol as a Contrast Medium for X-ray Examination of Intracranial Space. (Part 1), Nagoya J. Med. Sc., **18**, 252, 1956.
- 36) Matsubara, T.: Water Diffusible Lipiodol as a Contrast Medium for X-ray Examination of Intracranial Space. (Part 2), Nagoya J. Med. Sc., **19**, 206, 1957.
- 37) Miura, Y. et al: Intraventricular Injection with Chlorpromazine. Brain & Nerve, **9**, 45, 1957.
- 38) Marcovich, A. M., Walker, A. E. & Jessico, C. M.: The Immediate and Late Effects of the Intrathecal Injection of Jodized Oil. J. A. M. A., **116**, 2247, 1941.
- 39) 鈴木二郎: 髄液持続排除兼髄液圧持続測定装置の考案. 脳と神経, **7**, 280, 1955.
- 40) 鈴木二郎, 塩沢 茂, 和田徳男, 齊藤伸夫: 気脳術による直接死亡例の検討. 脳と神経, **780**, 1955.
- 41) 祖父江逸郎: 脱髄疾患殊に多発性硬化症の治療をめぐって. 総合臨床, **7**, 7, 24, 昭33.
- 42) Sicard, J. A. & Forestier, J.: The Use of Lipiodol in Diagnosis and Treatment. A Clinical and Radiological Survey. New York and London Oxford press. 1932.
- 43) Sicard, J. A. Paraf, J. & Laplane, L.: Radio-diagnostic Rachidien Lipiodole. Press Med., **31**, 885, 1923.
- 44) Schwarz, G. A. & Rosner, A. A.: Displacement and Herniation of Hippocampal Gyrus through the Incisura Tentorii. Arch. Neurol. Psychiat., **46**, 297, 1941.
- 45) Scheinker, I. M.: Transtentorial Herniation of the Brain Stem. Arch. Neurol. Psychiat., **53**, 289, 1945.
- 46) 高村行雄: 中枢神経性発熱の臨床的経験, 脳室撮影後の過高熱. 総合医学, **6**, 283, 1949.
- 47) 戸田三郎: 脈絡叢上皮細胞の意義に就て. 日新医学, **30**, 127, 193, 363, 1164, 1941.
- 48) Riggs, H. W.: The Dangers and the Mortality of Ventriculography. Bull. Neurol. Inst. New York., **3**, 210, 1933.
- 49) 内田盛夫: 髄液移行性サルファ剤の長期静脈内投与による脳室髄膜系の病理組織学的変化. 日本外科宝函, **28**, 1292, 1959.
- 50) Wartenberg, R.: Beitrage zur Encephalographie und Myelographie. Arch, f. Psychat., **77**, 507, 1926.
- 51) 頼島 元: 所謂蜘蛛膜炎(頭蓋腔内)の成立機序に関する実験的研究. 日本外科宝函, **22**, 625, 1953.