

原 著

破傷風痙攣の実験的研究

京都大學醫學部外科學第一講座 (荒木教授)

名古屋市大學部外學教室 (藤浪教授)

横 井 亘

(原稿受付 昭和27年9月20日)

Experimental Studies of Tetanus Convulsions

From the First Surgical Division, Kyoto University Medical School (Director Prof. Dr. C. ARAKI).

Now at the Surgical Department of Nagoya City University Medical School (Prof. S. Dr. FUJINAMI)

by

WATARU YOKOI

The present study has been undertaken to elucidate the pathology of tetanus. In rabbits and guinea pigs, tetanal toxin is injected into the subcutaneous tissue, the main trunk of a peripheral nerve, the brain substance, the spinal cord or into blood-stream respectively. And resulting symptoms and the outcome of the animals are carefully observed. The conclusions are as follows:

- 1) The greater part of the tetanal toxin reaches the central nervous system by way of blood-stream.
- 2) It takes more than several hours until the initial symptoms of tetanus appear, even when the toxin is injected into the spinal cord. In this respect, tetanal toxin differs from strychnine. Thus, in order to manifest tetanus symptoms, it seems necessary that either (1) the toxin is changed into a new toxic substance within the central nervous system, or (2) the nervous tissue affected by the toxin undergoes some change to cause the augmentation of the irritability.
- 3) Tetanus convulsions arise from the spinal cord, and the muscular rigidity is under the control of the brain.
- 4) When the toxin is injected directly into the brain substance or through the carotid or vertebral artery, the animals die without manifesting typical tetanus symptoms in the earlier stage than usual. This fact may prove that tetanus convulsions have no origin in the brain.

緒 言

破傷風については、多数の研究者により、主として局所破傷風を中心として、破傷風毒素の吸収経路及び侵襲点について活潑な論議が行われ、現在のところ毒素の大部分は末梢神経を伝わって、脊髓及び脳髄に達して発病すると考える学者が多い。最近島本等は脊髓活動電位の誘導により、破傷風の本態は主に介在ノイロンの異常興奮に基く多ノイロン弓反射の亢進によるとしている。

しかし乍ら Wolff Eisner もいつている如く、人間の全身破傷風は主として脳から起るのか、或は脊髓から起るのか、尙解決されてはいない。且又破傷風毒

素の吸収経路についても、神経々路説を全面的に支持すべき根拠はない。

近年マイアネシン其他の筋肉弛緩剤の応用により、破傷風の治療は幾分向上したとはいふものの、治癒率は依然感染性症患の最低位にある。血清療法は既に限界に達しているので、更に破傷風の治療を向上せしむるには、本疾患の予防と共に本態の検討を要すべく、私も其の解決の一端を握りたく、本研究を企てたのである。

實 験 方 法

破傷風毒素を各種の経路により動物体内に注射し、それによつて生ずる破傷風症状を比較研究した。動物

は成熟せる家兎(2kg内外)及びモルモット(300g内外)の主として雄を使用し、稀にマウスをも用いた。破傷風毒素は愛知県血清製造所横森技師により、陸三種より分離作製された液状のもので、 $75\sim 125\times 10^4$ MLD(マウス致死量)の力価を有する。本毒素液を原液とし、稀釈には生理的食塩水を用いた。対照には食塩水及び毒素液を5分間煮沸せるものを使用した。対照は3~4頭宛行いたるも、以下の表には便宜上1~2頭のみ記載する。

毒素注入には特別の器具は用いず、ツベルクリン注射器を使用した。以下逐次記述する如き各種の経路により毒素を注入した後、局所及び全身破傷風発現迄の時間、死亡迄の時間並に破傷風症状の観察を行う。各路の注入方法に就いては、実験成績の項に於て夫々説明する。

実験成績

第1群 皮下注射(第1表)

家兎では、毒素液を10~100倍稀釈、モルモットなれば10,000倍以上稀釈し、その1.0ccを一側股関節部の皮下に注入すると、多くは20時間乃至48時間前後で、注入側後肢は伸展強直を來たし始め、更にその後4~5時間にて、同肢に刺戟を与えると反射性に全身筋肉の線維性搐搦と強直発作を來たす様になり、5~7日にて動物は死亡する。注射後発症迄の潜伏期間、死亡迄の経過日数の長い方が諸症状がよく出揃う。即ち定型的な場合は、先づ注射側後肢の伸展強直、反対側後肢及び前肢の強直、注射側後肢の刺戟による反射性全身搐搦、全身痙攣の順序に現われてくるが、Trismusはみられない場合が多い。注射後3日目位より餌を食べ

第1表 皮下注射

動物	毒素	注入部位	初発症状及び其の発現時間		主要症状及び死亡迄の時間		備考
モル21号	2×10^4 倍 1.0cc	右股関節部皮下	右後肢伸展強直	24時間	四肢強直し、全身の強直性痙攣あり。	5日	
モル26号	2×10^4 倍 1.0cc	同上	右後肢伸展強直	2日	右後肢伸展強直し下後肢も稍硬い。痙攣発現せず。	7日	
モル20号	1×10^4 倍 1.0cc	右肩胛部皮下	右前肢の強直	14時間	両前肢強直し全身の搐搦性痙攣あり。痙攣時背位となる。	6日	両後肢は硬いが強直はない
兎8号	10倍 1.0cc	右耳介下皮	Trismus	48時間	両前肢伸展強直す両後肢稍硬し。Trismus(+)	5日	右耳介はだらりとたれている。
兎2号	100倍 2.0cc	右股関節部皮下	右後肢伸展強直	3日	両後肢伸展強直す全身痙攣あり。右方へ身体彎曲す。	7日	両前肢は柔軟
兎13号	5倍 2.0cc	同上	同上	16時間	右後肢伸展強直す痙攣はないが、四肢を強直させて死亡。	41時間	

第2表 罹患動物血液の皮下注射

動物	注入血液量	注入部位	初発症状及び其の発現時間		主要症状及び死亡迄の時間		原動物の運命
モル4号	1.0cc	右股関節部皮下	右後肢強直	24時間	両後肢強直し身体は右に彎曲す全身痙攣あり	51時間	11時間で症状を發し23時間で死亡す
モ105号	2.0cc	右大腿部皮下	同上	27時間	両後肢強直す全身痙攣あり	4日	16時間で発病し、20時間で死亡す
モ106号	2.0cc	同上	同上	55時間	唸り声を發し呼吸困難あり、右後肢強直す	5日	18時間で発病し、25時間で死亡す
モ110号	3.0cc	右下腿皮下	同上	20時間	両後肢及び右前肢強直す。全身痙攣あり	50時間	15時間で発病し、23時間で死亡す
モ111号	1.0cc	同上	同上	18時間	両後肢強直せるも全身痙攣なく死亡	28時間	16時間で発病し、25時間で死亡す

なくなり、死亡する迄には著しく瘦せるのが通常である。前肢又は耳介に注射した場合は、先づ前肢又は咬筋 (Trismus) の強直が起つてくる。

第2群 罹患動物血液の健康動物への皮下注射 (第2表)

10~50倍稀釈の濃厚な毒素の皮下注入により発病したモルモットの血液 1.0~2.0cc をとり、他のモルモットの皮下に注入すると、24時間前後で全身痙攣を来し、4~5日で死亡する。原動物は濃厚な毒素注射の爲、発病は15時間内外、死亡は早いものが28時間、遅いものが4~5日である。

第3群 低単位毒素の静脈内反復注射 (第3表)

500~1,000 倍稀釈毒素 0.5~1.0cc を毎日1回或は2回、血管外に洩れない様に注意して、家兎の耳静脈内

第3表 耳静脈内低単位分割注射 (兎59号)

日数	毒 素	症 状
第1日	500倍 1.0cc	変 化 な し
第2日	500倍 1.0cc	同 上
第3日	500倍 1.0cc 2回	同 上
第4日	100倍 0.5cc 200倍 0.5cc	同 上
第5日	100倍 1.0cc	同 上
第6日	100倍 1.0cc 2回	刺戟に敏感 眼がきらきらしている。
第7日	100倍 3.0cc	Trismus 発 現
第8日	100倍 1.0cc	刺戟に敏感 Trismus
第9日	注入せず	背部を丸くし、爪先で立つ ている如き不安定な恰好。
第10日	同 上	軀幹を横倒しにすると間代 性痙攣発現す弱つてきた。
第11日	同 上	全身強着性痙攣 著明 死亡す。

へ注入を繰返すと、5~6日目に家兎は局所破傷風のない人間の場合に近似の定型的全身破傷風症状を呈する。即ち6~7日目より刺戟に対し敏感となり、目がきらきらしてくる。8~9日目に Trismus が発現し猫の如く背中を丸くし、尾部を高くし、爪先で立っている如き不安定な恰好をとる。9~10日目より全身痙攣が始まり、10~11日で死亡する。本実験は家兎4頭に行つたが、その1例を示せば第3表の如くである。

第1~3群所見小括

破傷風患者の血液、髄液、感染部位の膿汁等の接種により、動物を破傷風に罹患せしめ得ることは、Nissen und Kitasato(1891)を始めとして、古くから

知られている事実で、第2群の実験は之を確かめたものである。之は破傷風動物の血行内には確に毒素が含まれていることを示すものである。そこで一步進んで血行内に直接毒素を注入して見た(第3群)。此の実験も従来多くの研究者により行われているが、私の実験の如く、毎日低単位の毒素の反復注入は行つていない。此の第3群の動物実験は、人間の自然感染に於て、毒素が少量宛持続的に血行に移行する可能性を考慮し、かゝる毒素吸収様式を模倣したつもりの実験である。第1群の皮下注射の場合は、少量宛注入しても局所破傷風が著明に起り、Trismusは経過が長くないと認められないことが多く、人間とはかなり病像が異なつてあらわれる。しかし第3群の動物は局所破傷風の全くない全身破傷風で、Trismusも著明にみられる。

第4群 脊髓実質内注入 (第4表)

注入量を少くする為に、毒素は原液~10倍稀釈液を使用した。第2~第4腰椎の高さで椎弓切除を行い、硬膜を通じて前角と思われるあたりに、0.05~0.1ccの注入を行つた。又一部の動物では硬膜を切開して綿花に毒素原液を浸して脊髓面に接触せしめた。止血には止血鉗子及びスポンゼル圧抵を以てし、毒素注入後背部手術創を絹糸で二層に縫合した。

術後両後肢は完全乃至軽度の麻痺の状態を呈す。これは主として注入操作による器械的脊髓損傷に起因するものと思われる。術後少くとも4~5時間の観察では、注入脊髓部位に相当した身体部分の筋肉の強直抽搐は認められず、全身痙攣もない。術後7時間目頃より苦しうに四肢をばたばたさせてもがくものがあり、15時間位たつと全例かゝる状態を呈し、中には強直性の痙攣を発するものもあるが、多くは定型的破傷風症状を發せず24時間前後で死亡する(生理的食塩水を同様に注射した対照動物でも一頭22時間で死亡したのがある)。死亡前にはぐつたりして、四肢を投出して横になつてゐるが、時々思い出した様にてんかん様(間代性)の痙攣発作をなし、軀転反側して苦しうな状態を呈す。かゝる時期に首をつかんで箱から出したりすると、動物はもがき苦しみ、直ちに死ぬことが屢々みられる。

第5群 脳内各部毒素注射

(1)大脳内毒素注入 (第5表(1))

両耳を結ぶ線より少し前方にて頭頂部を穿孔し、毒素原液又は1,000倍稀釈液 0.1~0.2cc を硬膜下2~3mm

の部分に注入す。

(2)中脳及び橋近傍注入(第5表(2))

両耳を結ぶ線の中央部で穿孔し、後頭葉部より針を深く刺入し、毒素原液又は100倍稀釈液0.1~0.2ccを四丘体の近傍或は更に深く橋内に注入す。

(3)小脳内注入(第5表(3))

耳の後方にて穿孔し、毒素原液又は10倍稀釈液0.1~0.2ccを小脳中央部又は稍側方に注入す。

(4)延髄及び大槽内注入(第5表(4)及び(5))

後頭下にて大槽穿刺を行い、髄液の排出を確めて後、毒素原液0.1~0.3ccを注入する。延髄内注入の場合は、更に針を2~3mm深く刺入した後、同様の毒素液を注入す。

これら第5群の結果は何れも第4群と類似し、大部分は破傷風の定型的発症なく、全身中毒症状乃至脳挫傷の症状を呈して、24時間前後で癒れるが、毒素注入後少くとも4~5時間には破傷風と紛らわしいような徴候は全然ない。

第4表 脊 髄 内 注 射

動 物	毒 素	症	状	死亡迄の時間
兎 11号	原液 0.1cc	18時間後より全身の間代性痙攣あり、21時間口より全身の強直性痙攣も時にあるが、四肢の強直はない。		23時間
兎 23号	原液を浸せる綿花圧抵	手術時脊髄挫減さる。術後両側後肢麻痺す。四肢強直、全身痙攣はなく、時々苦しうに前肢を動かす。		20時間
兎 17号	原液 0.05cc	15時間口より前肢を時々ばたばたさせる、間代性痙攣あり。20時間口より強直性痙攣あり。この際は後肢も強直位をとる。		22時間
兎 39号	原液 0.1cc	7時間口より上半身をあがき劇しく首をふる如き動作をなす。24時間口より眼はきらきらし、時々苦しうに暴れまはる。		50時間
兎 18号 (対照)	生理的食塩水 0.05cc	特別の変化なし、両後肢軽麻痺		22時間
兎 88号 (対照)	煮沸毒素 0.05cc	特別の変化なし、褥瘡発生し次第に衰弱死亡す。		5 日

第5表 (1) 大 腦 内 注 射

動 物	毒 素	症	状	死亡迄の時間
モル 208号	原液 0.1cc	術後2時間頃より首を締め軀幹中に没する如き態位をとる。強直性痙攣及び四肢の強直はないが10時間口より間代性痙攣あり。		12時間
モル 209号	同 上	術後6時間口より不穩状態で箱の外へ出すとむやみに走り廻り、時々倒れて間代性痙攣をなす。		9時間
モル 211号	1000倍 0.2cc	術後2日は全く正常で四肢の強直及び全身痙攣もみず、夜間急に死亡す。		3 日
モル 212号	1000倍 0.2cc	術後2日は元気、3日目より元気なし、四肢の強直はないが呼吸荒く時々苦しうに暴れる。		4 日
モル 210号 (対 照)	煮沸毒素 0.1cc	変 化 な し		生 存
モル 207号 (対 照)	同 上	変 化 な し		生 存

第5表 (2) 中 腦 及 橋 腦 近 傍 注 射

動 物	毒 素	症	状	死亡迄の時間
兎 21号	原液 0.1cc	術後より稍元気なし、痙攣及び強直等の変化なく、むしろ全身の筋緊張低下して死亡す。		12時間
兎 52号	100倍 0.5cc	術後元気なし。痙攣及び強直なく時々苦しうに前肢で顔をこする如き動作をなす。		36時間
兎 77号	2倍 0.1cc 2ヶ所	術後6時間変化なし、7時間口より鼻翼呼吸著明、四肢をばたばたさせてもがく。		13時間
兎 78号	2倍 0.1cc 2ヶ所	略々 同 上		12時間
モル217号	100倍 0.1cc 2ヶ所	術後元気がなく次第に衰弱して死亡す。痙攣及び強直をみず喘鳴あり。中脳水道の背部に出血あり。		14時間
モル219号 (対照)	煮沸毒素 0.1cc 2ヶ所	変化なく元気		生 存

第 5 表 (3) 小 腦 内 注 射

動 物	毒 素	部 位	症	状	死亡迄の 時 間
兎 56号	原液 0.2cc	右半球	注入后頭部を右へ回轉す。四肢は力なく、右側臥位をとる。強直及び痙攣なく死亡す。		14時間
兎 57号	10倍 0.1cc 2ヶ所	中央部 左半球	術后より左側臥位をとり体を左へ回轉す。呼吸困難あり。強直痙攣をみずして死亡す。		38時間
兎 79号	10倍 0.1cc	中央部	術后何等の変化なく7時間日より急に苦しみ出し輾轉反側し急死す。		8時間
兎 80号	原液 0.1cc	中央部	同 上		9時間
兎 47号 (対照)	煮沸毒素 0.2cc	右半球	注入后5~6時間日より元氣なく喘鳴あり、次第に衰弱す、橋腦近くに出血あり。		4 日

第 5 表 (4) 延 髓 内 注 射

動 物	毒 素	症	状	死亡迄の 時 間
兎 40号	原液 0.3cc	注入直后より首を右へ回轉、右側臥位をとる、四肢強直及痙攣も起らずして死亡す。		18時間
兎 41号	原液 0.3cc	注入直后より左側臥位。首を左へ回轉す強直及び痙攣はない。死亡前2~3時間より時々輾轉反側す。		18時間
兎 42号	原液 0.4cc	注入直后より左側臥位、左へ左へと体を回轉す。強直及び痙攣なく死亡す。		16時間
モル 115号	原液 0.2cc	注入直后上体を左へ回轉するも2~3分にて元に復す。20時間にて両前肢強直す。28時間后より時に間代性痙攣あり。		34時間
モル 201号	原液 0.2cc	術后4時間日より間代性痙攣あり。強直はない、呼吸促進して死亡す。		5時間
モル 213号	200倍 0.2cc	4日目より呼吸荒く間代性痙攣数分に1回あり、筋強直はない。		4 日
兎 74号 (対照)	生理的食塩 水 0.2cc	注入后右側臥位をとり頭部を右へ右へ回轉す。次第に衰弱死亡す。		7 日
モル 203号 (対照)	煮沸毒素 0.2cc	全く変化なし		生 存

第 5 表 (5) 大 槽 内 注 射

動 物	毒 素	症	状	死亡迄の 時 間
モル 5号	100倍 0.05cc	毒素注入直后より唸り声を発す、7時間日より10分に1回位劇しく暴れて苦しがる。		14時間
兎 7号	原液 0.1cc	術后頗る元氣、20時間后より頸部硬く右上肢強直す。26時間后より間代性痙攣あり。		35時間
兎 26号	原液 0.1cc	3日目より元氣なく刺激に敏感痙攣及び強直はない。		4 日
兎 73号	原液 0.2cc	5時間后より呼吸荒く刺激に敏感20時間後より四肢稍硬し。		24時間

第 4—5 群所見小括

第4第5群の結果は私が最初予期したものとは異つていた。即ち私は破傷風毒素はストリヒニシン同様中枢神経に直接注入すれば直ちに、其の部位に相当して何等かの症状を呈するのではないかと考えていた。しかしながら事實は上記の如く、注入後少くとも数時間は何等症状を呈せず、その後症状を発しても時にてんかん様間代性痙攣発作があるのみで、破傷風に特有な強直乃至強直性痙攣は殆どみられず、二昼夜以内に死亡する。即ち腦のどの部位に毒素を注入しても、從來知られている如き破傷風症状が直ちに起るものではない破傷風毒素を中枢神経内に注入した時に、間代性全身

痙攣の起ることについては既に記載がある。即ち小林氏(大正9年)は家兎の腦内に $1/10 \sim 1/100$ 致死量毒素を注入して、てんかん様発作がくるとなし、其の状態を次の如く記している。「家兎の静止時突然くるものにして、横臥の状となり、頭部及び四肢を動かし、前肢を以て口辺を拭うが如き運動をなす。唾液を多量に流出し麻痺の状態となり、5秒乃至1分間位にて静止時の状態に復す」と。私の経験でもこの通りである。併しこの種の痙攣は破傷風毒素に限らず、一般毒物を脳内に注射した時に見られる現象であり、これと定型的な破傷風痙攣とを一緒にして考える訳には行かない。

小脳、中脳内注入の場合には、かゝる全身痙攣は見られなかつたが、注入後頭部頸幹を注入側に回転させる動作を来したものがあつた。併しこれは対照（生理的食塩水注入）でも見られるので意味はないと思う。

第6群 動脈経由脳内毒素注入

(1) 総頸動脈内注入（第6表(1)）

一側総頸動脈を露出して、毒素原液～100倍稀釈液1.0ccを直接この動脈内に注入した。

(2) 椎骨動脈内注入（第6表(2)）

鎖骨下にて広く鎖骨下動脈を露出し、その末梢側を絹糸で軽く結紮して、一時本幹の血行を緩徐とし、椎骨動脈が分枝している個所へ毒素原液0.5～1.0ccを注入し、注入後結紮を解除する。

此の二つの場合も中枢神経内直接毒素注入と同様な経過を辿り、注入後20時間前後で発症し始め、3日以内で死亡するものが多い。注入毒素の力価が小なれば、定型的破傷風状態を呈するが（これは第3群の実験と同じことになるのであろう）、原液注入が多いので、てんかん様症状で苦悶して死ぬものが多かつた。

第6群 所見小括

第6群の実験意図は脳を灌流する動脈内へ直接毒素

を入れれば、直ちに何等かの反応があるかも知れぬと考えたのであるが、此の場合も中枢神経内注入と等しく、高単位の毒素を注入しても、10数時間は全く破傷風の徴候を呈することなく経過することが判明した。

第7群 坐骨神経内毒素注入（第7表）

手術法としては、背部より切開を行い、臀筋を上下に圧排して深部に進入し、坐骨神経本幹を露出したる後、神経内に毒素原液乃至10倍稀釈液0.1～0.05ccを注入す。

注入側後肢の強直発現時間は皮下注入の場合と大体同じである。即ちこの点では両者の間に差異はない。しかし反対側後肢の強直は皮下注入の場合より著明に現れる。但し毒素単位が少なければ、注入側後肢の強直のみで全治するものもある。

次に胸髓下部又は腰髓上部で椎弓切除を行つて、脊髓を切断、24時間後坐骨神経本幹に毒素原液又は10倍稀釈液0.1ccを注入しても、翌日同側の下肢は自発運動は行わないが、やはり強直が発現し、2～3日にて死亡する。その強直の程度は脊髓切断を行わない場合に比し軽度であるが、刺戟を下肢に与えた場合の反射性強直は殆ど相異はない。

第6表(1) 総頸動脈内注射

動物	毒素	発病時間	症	状	死亡迄の時間
兎 1号	50倍 1.0cc	45時間	左眼に眼脂あり、呼吸荒く次第に衰弱し痙攣発現なく死亡す。		3日
兎 3号	100倍 0.1cc		痙攣其他の異常なく発病せず		生存
兎 6号	10倍 1.0cc	24時間	四肢強直気味、体を横に倒すと後収張を呈し、間代性痙攣を発す		35時間
兎 49号	100倍 0.5cc		痙攣其他の異常なく全く発病せず		生存
兎 71号	原液 1.0cc	7時間	7時間にて不穩状態、息が荒い13時間にて間代性痙攣あり		15時間
兎 72号 (対照)	煮沸原液 1.0cc		変化なし		生存

第6表(2) 椎骨動脈内注射

動物	毒素	発病時間	症	状	死亡迄の時間
兎 32号	原液 2.0cc	20時間	20時間にて四肢稍硬く背中を丸くして、つかまえんとすると横に倒れて間代性痙攣を発す		25時間
兎 33号	原液 2.0cc	18時間	18時間にて不穩状態、24時間にて四肢硬く餌を食べない。痙攣なく次第に衰弱す。		47時間
兎 34号	原液 2.0cc	17時間	17時間後より物事におそれ餌を食べない。20時間日より四肢は強直気味、全身痙攣発現せず		30時間
兎 50号	20倍 0.5cc	24時間	24時間日より後半身の動作がきこなく、70時間で四肢は強直様となる、間代性痙攣あり		80時間
兎 51号	20倍 0.5cc	24時間	24時間日より元氣なく18時間で四肢は強直様、刺戟に頗る敏感全身痙攣なく、強直状態にて死亡		82時間
兎 53号 (対照)	煮沸原液 2.0cc		変化なし		生存

第 7 表 坐 骨 神 經 内 注 射

動 物	毒 素	第 1 日	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日以後
モル 8 号	10倍 0.05cc	15時間にて注入側 後肢伸展強直を始 む	注入側肢伸展強直す	全身痙攣 1 時間に 1~2回暗所を好む	左後肢も伸展強直 す。数分毎に強直 性痙攣発來死亡	
モル 29 号	10倍 0.1cc	22時間にて右後肢 強直す、餌を食べ ない	四肢強直状態にて死 亡す。全身痙攣(-)			
モ ル 226 号	10倍 0.1cc	変 化 な し	40時間にて右後肢強 直す。同肢刺激にて 搐搦性痙攣あり	反射性搐搦性痙攣 著明死亡		
兔 62 号	原液 0.1cc	変 化 な し	右後肢伸展強直す、 時々自発性痙攣あり	左後肢も伸展強直 す、全身痙攣あり 死亡		
兔 63 号	原液 0.1cc	変 化 な し	41時間右後肢に軽い 強直あり	右後肢完全な強直 状態	左後肢も強直あり	5 日目四肢強直 状態で死亡全身 痙攣(-)
兔 65 号	原液 0.05cc	変 化 な し	右後肢強直す	同 じ 状 態	同 じ 状 態	10 日で全治
兔 19 号	原液 0.05cc	腰髄上部切断	右坐骨神経内注入	右後肢強直す	時々前肢をばたば たさせる、左後肢 稍硬し、死亡全身 痙攣(-)	
モル 28 号	10倍 0.1cc	L ₂ L ₃ の間で切断	両側坐骨神経内注 入	両後肢共に運動不 能なるも強直あり	全身痙攣を發せず して死亡す	

第 8 群 坐骨神経切断後に下腿皮下毒素注入

一側坐骨神経を脊髓の近くで3~4mm 切除して、完全に離断し、手術創を閉じて後、同側の下腿皮下に100~1,000倍稀釈毒素液1.0ccを注入す。約12時間位経過すると、大腿及び股関節附近の筋肉は稍強直気味になるが、下腿は全く麻痺状態にて強直なく、足関節は屈曲し、坐骨神経を切断しない場合の如く足関節迄伸展して、上から足趾が見えることはなく、後肢は軀幹に対し垂直に横の方へ突張つてゐる。反対側後肢の強直は出現し難く、むしろ前肢の強直が3~4日後にあらわれ、普通の皮下注入と比較し大差なき日数で死亡

第 8 表 坐骨神経切断後下腿皮下に
毒素注射 (モル 237 号)

日 数	症 状
第 1 日	右坐骨神経切断、右下腿皮下に10倍 毒素0.2cc注射す
第 2 日	右後肢は麻痺状態他に变化なし
第 3 日	右大腿及び臀部は稍腫脹す(手術の影響も あらん)下腿以下力なく強直なし、前肢、 左後肢变化なし
第 4 日	第 3 日と同じ状態唯両側前肢が稍硬い
第 5 日	右後肢は側方に伸展されているが下腿以下 全く柔軟、足関節の強直はない。左後肢強 直なし、両前肢硬し
第 6 日	左後肢硬いが自由に動く、両前肢伸展強直 す。Trismus発現線性搐搦あり、死亡す

する。その定型的な1例は第8表の如くである。

第7~8群 所見小括

坐骨神経内に毒素を注入すると、注射側のみならず反対側後肢の強直が、皮下注入の場合に比べ著明に発現し、且つその際脊髓を切断しておいても、両後肢の強直が非切断の場合より軽度ではあるが矢張り起るのは、毒素の少くとも一部は神経に沿つて脊髓に達することを示すものと考えられる。故斎藤真教授は尺骨神経内にヨード油を注入して、逆行性に脊髓の方に流れるのを観察し、又尾形は坐骨神経内に麻痺剤を入れると、反対側の坐骨神経に出てくることを証明しているので、やはり神経に沿つた体液の上行性の流れがあるのであろう。第8群の場合足関節部は完全に坐骨神経支配と思われるのに、この部に強直の出現しないのは、毒素の直接筋肉作用説に対する反証である。而してこの場合にも全身破傷風を発症する事實は、毒素の血行伝播説の裏付けともなる。

第 9 群 全身痙攣発現中に於ける脊髓切断

(1)頸髄下部切断 モルモット 5 頭、マウス 2 頭

(2)腰髄上部切断 モルモット 4 頭

股関節部皮下に予備実験の如く毒素を注入し、3~4 日後に全身痙攣の起るのを待ち、上記の如く脊髓切断を行い、完全に止血後、椎弓切除創の筋肉皮膚を2層に縫合する。術後30分位はショックの為全身は無力と

なるが、やがて元氣を回復して、餌を食べるものもある。その頃の狀態は術前に伸展されていた後肢はそのまゝの位置であるが、術前よりも緊張程度が軽い。後半身に刺戟を与えると、両後肢を強直性に緊張させる。前半身に刺戟を与えると、首を後方にそらし、前肢を伸展させて搖蕩を來たす。特に1頭のモルモットでは、脊髓切断前には刺戟による反射性の痙攣のみで、自発性痙攣はなかつたのに、頸髓切断を行つた処、30分後前半身に自発性に痙攣が發現する様になつた。術後の強直及び反射性痙攣は、頸部腰部何れの切断でも大した差違はない。

第9群 所見小括

脊髓を上下に切断しても、前半身、後半身は別個に、強い刺戟に応じて強直、或は搖蕩性痙攣を起すので、脊髓全体が破傷風痙攣に関与していることが判る。腰髓上部で切断しても、後肢に対する刺戟に応じて強い強直が起るのは、痙攣性強直反射性が脳からの影響を受けずに起る可能性を示す。その反而安静時には、後肢の強直は脊髓切断によつて軽減するので、これは脳の支配が関係あると推定される。

考 察

破傷風について從來最も議論的であつたのは、局所破傷風が筋肉自体の変化によるものか、脊髓性のものかということであつた。Meyer and Ranson等は後の意見であり、Abel等は前の意見である。私の実験結果〔第8群〕によれば、毒素は筋肉自体に働くとは思えない。且マイアネシン其他の薬剤が一時的にでも破傷風患者の強直を寛解させるのは、筋強直がやはり中枢神経性であることを考えさせる。症状が輕快してから筋強直が残るのは、一種の拘攣性強直と考えればよい。

次に皮下に注入された毒素が、全身血行によつて中枢神経に達するのか、神経に沿つて上行し脊髓に達するのかの問題を考えて見よう。

Friedmann and Traub 等は犬及び猫の実験に於て、毒素を筋肉内に注入した後、抗毒素を大槽内に直接入れる場合には、静脈内投与の場合に比べて、 $\frac{1}{10}$ の量で局所破傷風を阻止することが出来る、と報告している。此の場合彼等の毒素注入単位は、局所破傷風を起し、而も全身破傷風を起さない量を用いた、と云つてゐる。抗毒素を蜘蛛膜内に直接入れた方が、破傷風の治療に有利である事は、現在に於ても信ぜられて

いるが、之が毒素の神経上行説を支持するとは思えない。毒素は如何なる経路にせよ、結局脳及び脊髓に達するのであるから、髄液が脊髓内組織液と自由に交通をもつてゐるとすれば、それは当然のことで、神経上行説とは無関係である。

先人及び私の実験で、毒素は豊富に流血中に存在し、又毒素を血行内に注入して定型的な破傷風症状を惹起させることが出来、更に又末梢神経幹を遮断して、それより末梢皮下に毒素を注入しても、破傷風全身症状を呈せしめ得ること、などより見れば、毒素は主として血行を介して中枢神経に達するものと思われる。勿論第7群の実験結果にもある如く、一部の毒素が神経に沿つて吸収され、脊髓に達することは否定出来ない。之が動物実験に於て甚だ匱乏局所破傷風を來す原因と思われる。人間でも稀に局所破傷風の著明な例に遭遇することは周知の事である。人間の自然感染の場合には、破傷風菌感染部位より、毎日小量宛の毒素が血行により全中枢神経に運ばれ、それが一定量に達した時に発症するものと思われる。第3群の実験結果は此の間の消息を如実に語つてゐる。人間の場合にはTrismusは全身破傷風の一症状として現われることが多いが、動物に於ても、全身症状を主とする破傷風の場合には(第3群)比較的早くから現れるものである。

皮下注入による場合、同側の後肢に対する刺戟が反射性の痙攣を惹起し易い事實は、破傷風痙攣が反射性に起る周知の臨末経験と一致するもので、知覚神経も痙攣に一役買つてゐること、即ち痙攣が脊髓の運動性前角細胞のみの興奮によるものでないことを示す。島本等の報告はこゝに意味がある。

更に私の実験は、破傷風痙攣を起す部位が脳にあるか或は脊髓にあるか、或は又其の両者にあるか、を決定するのが一つの目的であつた。之に対しては第9群の実験により、一方脊髓全体が全身痙攣(反射性)の主役を演ずるもので、他方脳髓は筋肉の強直に関係を持つものであることが推定される。第5、6群の実験から見れば、脳内に毒素を直接注入しても、又動脈を介して直接正に毒素を作用させても、定型的な破傷風症状が特に起り易いとは云えない。

尙前にも述べた如く、我々は破傷風毒素とストリヒニンとの作用近似性に興味を持つてゐた。しかし乍らストリヒニンは、Dusser de Barenneに依れば、脊髓の知覚要素のみに選択的に作用せしむれば、知覚性反

応のみが起り、運動性要素に作用せしむれば、線維性搐搦のみが起り、何れも作用部位に相当した限局せる部位に直ちに反応が起る。知覚運動両要素に作用せしめた時に始めて、Strychnintetanus といわれる状態が来る。破傷風毒素では、かゝる脊髓の限局性なる反応は見られること少く、且つ発症迄に一定の時間が必要である。茲に両者の著しい相異がある。これについて私は次のように考えたい。中枢神経系のどこに毒素を注入しても、定型的な破傷風症状を呈しないで短時間内死亡する事実から見れば、結局破傷風毒素そのものは、仮令脊髓に作用する場合でも、ストリヒニンの如く直ちに破傷風症状を惹起するものではなく、毒素その儘の形で中枢神経系に対して単に一般的な神経毒と変りないものであり、それが（多分神経系内で）一定の変化を受けて始めて、破傷風特有の刺激作用を呈する物質となるのではなからうか。或は又毒素が中枢神経系に結合して、一定時間後結合した神経組織に一定の変化を惹起するに及んで、始めて破傷風症状を呈する如き反応状態を生ずるのではなからうか。結局毒素が血行を介して脊髓全般に広く行き亘つて、そこに結合し、而もその毒素又は神経組織が一定時間を要して一定の変化を来した後に始めて破傷風症状を呈するものと思われる。

尙 Pillemer and Wartman がマウスに 500,000 単位的大量毒素を筋肉内に注射すると、30 分以内に胸腹部の筋肉群の固定と、呼吸困難、筋緊張亢進、アスフィクシー等の症状を発し、60 分以内に死亡すると述べているが、これが果して破傷風の個有症状であるかは甚だ疑わしい。これは破傷風特有の毒素作用ではなく、一般毒としての作用ではないかと思われる。従つてこの事実は上述の私の考えに対する反証とはなり得ないものであろう。

最後に死因の問題を検討したい。Firor and Lamont 等は脊髓への微量注入の注射器を考案して、犬の脊髓に 0.003cc 程度の極く小量の毒素液を注入して其の結果を見ている。それによると静脈内致死量の $\frac{1}{100}$ の力価の毒素液を腰髄内に注入すると、40 時間前後で後肢の muscular tremor 又は spontaneous clonic movements が起り、犬は 5~6 日で死亡するという。私は彼等の如く小量の液を注入出来る注射器は使つておらず、而かも大部分原液を注入したのであるが、少くとも数時間は何等症状を發せず中毒様の状態で死んでいる。更に Firor 等は極く微量の毒素を延髄に注入すると、数

時間の後咽頭痙攣が起り、脊髓注入よりも微量で死亡するといつている。従来一般に破傷風の死因は全身筋肉、特に呼吸筋の消耗疲労によるといわれて来たが、彼等はその実験結果より、破傷風毒素と中枢神経組織との結合により新生毒物が生じ、これが延髄に働いて呼吸麻痺を生ぜしめるのであるとし、そう考えると死亡前の動物の軀軀反側の苦しみが解決され易いといつている。この考え方は前述の私の考えに似ている。たゞ異なる点は、彼等は新生毒物が呼吸筋痙攣的に作用するものと考えているのに対し、私は破傷風の症状全体が毒素の変化した新生毒物によると考えるのである。呼吸麻痺毒も新生されるか如何かは私の実験からは確かにはわからない。

尙かゝる毒物としては、一応テタノリジンが問題となるが、此物は毒素液作成後破壁が早く、宮本(1900)によればテタノリジンを取り除いた毒素液でも、動物に Tetanus "sine tetano" がくるというのであるから、これは除外してもよいと思う。尙 Pillemer and Wartman、宮本等によれば、中枢神経系の病理組織学的変化は認められないというから、死因は機能的な因子であらう。

結 論

- (1)破傷風毒素は大部分血行性に中枢神経に達する。
- (2)発症の条件としては、毒素が中枢神経と結合するだけでは足りない。毒素が中枢神経内で一定の変化を来すか、又は毒素と結合した神経組織の方に変化を起すか、何れにしても一定の時間を要してかゝる変化を来すことが必要と思われる。この点がストリヒニンと異なる所である。
- (3)破傷風痙攣（反射性）は脊髓性であり、筋直は脳支配の影響を蒙る。
- (4)中枢神経内に直接毒素を注入するとか、脳動脈を介して脳に濃厚な毒素を作用させた場合には、動物は定型の症状を示さず早期に死亡する。破傷風痙攣は脳から起るものではない。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導御校閲を賜つた京大荒木教授に深く感謝の意を捧げ、又御指導御援助を頂いた藤浪教授、戸田助教授、他教室員の方々に厚く御礼申上げる。尙破傷風毒素を何回も心よく御分与頂いた横森技師に深謝す。

本研究は支部省科学研究助成金の援助を一部受けた。記して感謝の意とする。

主 要 文 献

1) Dusser de Barenne: Das Syndrom der Strychninvergiftung der dorsalen Rueckenmarkselemente; Zugleich ein Beitrag zur Genese des Strychnintetanus, Zbl. fuer Physiol. 24: 840, 1910. 2) Firor, W. M. & Lamont, A. & Shumacker, H. B.: Studies on the Cause of Death in Tetanus, Ann. of Surg. 111: No. 2, 246, 1940. 3) Firor, W. M. & Lamont, A.: The Apparent Alternation of Tetanus Toxin within the Spinal Cord of Dogs, Ann. of Surg. 108: 941, 1938. 4) Friedmann, U.: Pathogenesis of Tetanus IV. Pathogenesis of Local Tetanus in the Dog and Cat, J. of Immunol. 63: No. 1, 23, 1949. 5) 林謙: 錐体路系・外路系, 生理学講座, 10巻: II. 6) 伊藤国雄他2名: 大脳皮質運動領に対する Picrotoxinization並に Strychinization, 条件反射, 3輯: 290, 1942. 7) 岸本道夫: 破傷風強直並にストリヒニン強直と交感神経性緊張, 東京医学会雑誌, 37巻: 109, 1923. 8) 小林六造: 破傷風毒素の動物体内に於る攻撃点及びその吸収経路に就て, 細菌学雜

誌, 大正9年: 1, 1920. 9) 小林六造: 破傷風血清の注入部位と治療効果との關係, 細菌学雑誌, 大正8年: 395, 1919. 10) 森下完一: 筋短縮機構に就ての研究, 日生理学雑誌, 6巻: 369, 1941. 11) 森下完一: 破傷風毒素の骨格筋に及ぼす影響に就ての綜説, 日本生理学評論, 1巻: 286, 1941. 12) 尾形弘: 末梢神経内に注入したる麻酔剤の痙攣抑制作用に就て, 日本薬物学雑誌, 9巻: 325, 1929. 13) Pillemer, L. & Robbins, K. C.: Chemistry of Toxins, Ann. Rev. of Microbiol. 3: 265, 1949. 14) Pillemer, L. & Wartman, W. B.: The Clinical Behavior, Incubation Period, and Pathology of Tetanus Induced in white Swiss Mice by Injection of Crystalline Tetanal Toxin, J. of Immunol. 55: 277, 1947. 15) 斎藤眞: 尺骨神経撮影法及び癲患者の尺骨神経像に就いて, 脳と神経, 2巻: 317, 1949. 16) 島本多喜雄他3名: 破傷風痙攣の本態とその治療に関する研究, 日本文事新報, No. 1453: 1, 1952. 17) Wartman, W. B. & Pillemer, L.: Effect of Injecting Crystalline Tetanal Toxin and Tetanal Antitoxin into Mice, Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med. 70: 65, 1949.

副 腎 皮 質 ス テ ロ イ ド 代 謝

Cortison 及 Compound F の 17 Ketosteroid への分解についての臨床的觀察

Zum Stoffwechsel der Nebennierenrindensteroid:

Klinische Beobachtungen über den Abbau von Cortison und Compound F zu 17 Ketosteroiden.

A. Labhart., D. Jenkins und P. H. Forscham

Schweizerische Medizinische Wochenschrift 82 Nr. 35 1952

尿中の中性17 Ketosteroidは睾丸及副腎の Androgen から由来するものとして知られているがこれは副腎皮質ホルモンの III Gruppe たる N ホルモン (Androgen) から由来する外一部は II Gruppe たる S ホルモン (Glucocorticoid) から由来する事を5人の活動している副腎を有せぬ患者で確めた。即ち、これらの患者で Cortison 及 Compound F 投与量と尿中 17 Ketosteroid との間の量的關係を検した結果 Cortisonacetat では最大その10%, Compound F ではその 15%は 17 Ketosteroid に分解され尿中に出される事を明にした。

(中村 昂 抄 訳)