

脳質コリンエステラーゼ活性分布に 関する組織化学的研究

〔第2篇〕 イソニコチン酸 ヒドラジッド, (INH), Di-isopropyl, fuluorophosphate (DFP), ビタミン B₆ (V. B₆) およびパントテン酸の脳質コリンエステラーゼ活性分布におよぼす影響

京都大学結核研究所小児特異性研究部 (指導 教授 佐川 一郎)

木 口 尙 好

(昭和34年6月30日受付)

〔内 容 抄 録〕

1 緒 言

神経組織の新陳代謝に重要な意義を有するコリンエステラーゼ (Ch E) 一特に脳質におけるその活性分布が抗結核剤 INH, その INH の副作用を防止するといわれる V. B₆, およびパントテン酸, また抗 Ch E 剤 DFP により如何なる影響を受けるかについて純系雄性ラットを主とし家兎及びモルモットを使用して INH の急性中毒, 慢性中毒に就き実験し Koelle 改良法により特異的 Ch E を Koelle & Friedenwald 法により全 Ch E および特異的 Ch E を検索して次の結果を得た。

- 1) INH 急性中毒においては活性は増大する。
- 2) V. B₆ 単独大量注射により Ch E 活性は増大傾向がある。
- 3) DFP を注射するときは Ch E 活性は著しく減少する。
- 4) INH 急性中毒に V. B₆ を併用したときは INH 単独の場合と大差がない。
- 5) INH 急性中毒に DFP を併用したときは活性は減少する。
- 6) INH 慢性中毒では Ch E 活性は減少傾向がある。
- 7) V. B₆ 単独長期注射では Ch E 活性は増大傾向がある。
- 8) パントテン酸単独長期注射では Ch E 活性は減少傾向がある。
- 9) INH 慢性中毒に V. B₆ を併用するときは活性は正常か多少の減少傾向がある。
- 10) INH 慢性中毒にパントテン酸を併用するときには減少傾向がある。

今世紀の初期に台頭し, その後著しい進歩発展を示した神経体液学説の研究は今日までほとんど Acetyl cholin (A Ch) 代謝を中心とした神経刺激伝導機構の解明に終始して来た。

1921年 Löwi の Vagusstoff¹⁾ の発見に引続き Dale²⁾はこの研究を拡張し, 更に Nachmansohn³⁾は synapse の伝達のみならず神経線維の刺激伝達を A Ch の生成と分解によつて説明づけているとしている。従つて A Ch 及びその分解酵素 Cholin esterase (Ch E) の生理的役割も脳脊髄神経及び自律神経の支配領域を含めた全身臓器に及んでいる。

脳組織に A Ch が含まれていることは Chang & Gaddum⁴⁾以来多数報告されており1943年には Nachmansohn³⁾により A Ch 生成酵素である Cholin acetylase (Ch Ac) も脳内に始めて見出された。一般に Ch Ac 活性を測定することは煩雑であるが Feldberg & Vogt⁵⁾はイヌの脳につき Ch Ac を測定報告している。動物実験による中枢神経系の A Ch 研究は非常に多いが A Ch ならびに Ch Ac はともに不安定な物質である。これに反し Ch E は A Ch に比し安定な酵素であり, 生体組織の A Ch 代謝状況は Ch E を検索することで察知し得る。

脳組織 Ch E の定量 化学的研究については Nachmansohn⁶⁾の動物脳及び人の脳の Ch E

分布をしらべた報告, Birkhäuse の人の脳についての実験, 後藤⁷⁾の人剖検材料についての定量, Burgen & Chipman⁸⁾のイヌの中樞神経系の検討などがあり, 組織化学的研究には Sinden & Scharrer⁹⁾がハトの脳について, Hard & Peterson¹⁰⁾がイヌの神経組織につき, Koelle¹¹⁾はネコの神経系につき検索発表し, 更に数多くの人の脳についての検索^{12)~14)}, Pope¹⁵⁾のシロネズミの大脳皮質についての検索, 豊田¹⁶⁾のイヌの中樞神経系の分布状態の検索, 室¹⁷⁾の人の大脳皮質の活性分布検索などがあり, 私も家兎, モルモット, ラツテについてその脳質の活性分布について検索し第1篇に述べた。

上述の生理的分布の研究と比べて薬剤投与の脳 Ch E に及ぼす影響の研究は少いが, 抗 Ch E 剤 Parathion 及び DFP 投与実験をイヌについて行つた報告¹⁸⁾, ウサギに DFP を静注した報告¹⁹⁾, ニワトリ, ネズミ, ウサギに抑制剤 Triortho-cresylphosphate (TOCP) を長期間投与した報告^{20) 21) 22) 23) 24)}, 薬剤により過敏症ショックをおこさしめたときの Ch E の定量成績²⁵⁾, 諸種神経剤投与の肝・脳 Ch E 阻害率の報告²⁶⁾などがある。

抗結核剤イソニコチン酸ヒドラジッド(INH)についてはその長期大量投与にともない副作用の面が注目されるようになり, INH の毒性を減弱させる目的で誘導体が製作されてきている。INH を大量または長期間服用すると時として神経の刺戟症状を呈するが, 神経諸要素の形態にはほとんど影響を認めることはできないといわれる²⁷⁾。私は INH の脳質 Ch E 活性分布に対する影響が如何なるものかと考え, また DFP 注射実験の追試を行つて INH 急性中毒時の致死状態と DFP 注射時の致死状態が一見全く反対の症状を呈することにより INH 急性中毒に DFP を併用し, 更に INH の副作用を防止するといわれるビタミンB₆ (V. B₆)^{28) 29) 30)} 31) 32) パントテン酸³³⁾により脳質 Ch E 活性分布は如何なる影響を受けるかについて検索してみた。

神経組織における Ch E の分布範囲及び濃度

を測定するためには定量的化学的方法と組織化学的方法とがある。両者各々一長一短あり Ch E 濃度の精確な量的比較には便利であるが, 中樞の神経核その他組織の微少部分など分離の困難な個処への応用には定量的化学的方法は不適であり, 組織化学的方法によつては詳細な量的比較は不可能であるが, 複雑な場所でもそのまま実験に供し得, 同時に同一条件で広範囲の組織を検索できる。私は第1篇において組織化学的検索法について吟味し動物脳質の活性分布を検討し, ある程度の量的比較も可能であり, また Ch E の定量法である Ammon 法³⁷⁾では脳質 Ch E は一般に薬剤により著しい影響を受けない^{25) 26) 27) 28)}との報告もあり, 一応組織化学的方法によつて検索した。

2 実験方法

1) INH の影響

実験動物として体重2.5kg 前後の家兎と体重300g 前後のモルモットを使用した。家兎には INH per kg 100mg, 毎日1回皮下注射により3日間投与, 投与後耳静脈への空気注射で屠殺し, 直ちに脳を摘出し Koelle 改良法により特異的 Ch E を検索し, モルモットには INH per kg 100mg, を60~80日間連続筋注後エーテルで屠殺し, 直ちに脳を摘出して Koelle 改良法により特異的 Ch E を, Koelle & Friedenwald 法により全 Ch E および特異的 Ch E を検索した。実験方法の概要は第1表に示す通りである。

第1表 INH の影響 実験方法

動物	匹数	INH 使用量方法	期間	屠殺法
家 兎	4	100mg/kg 皮下注射毎日	3日間	空気栓塞
家兎対照	2	無 処 置		空気栓塞
モルモット	4	100mg/kg 筋肉注射毎日	60~80日間	エーテル屠殺
モルモット対照	4	無 処 置		エーテル屠殺

2) INH, DFP の影響

実験動物として体重100~200g の純系雄性ラツテを使用した。これに INH は per kg. 300

mg, per kg, 250mg. 1回皮下注射および per kg 50mg を5分毎に6回 (計 per kg. 300mg) 皮下注射し, DFP は0.1% DFP 注射液 1cc を5分毎に6~9回皮下注射 (計6~9cc) した。

また INHとDFP の併用注射は, 0.1% DFP 1 cc を5分毎4回皮下注射 (計 4cc) した後 INH を per kg 300mg, per kg 250mg, 1回皮下注射 および per kg. 50mg を5分毎6回皮下注射したものと INH. per kg 250mg. 1回皮下注射した後 0.1% DFP 1cc を1回皮下注射したものとに分けた。注射後致死するまでその状態を観察し死亡後直ちに脳を摘出して Koelle 改良法により特異的 Ch E を Koelle & Friedenwald 法により全 Ch E および特異的 Ch E を検索した。概要は第2表に示すごとくである。

第2表 INH, DFP の影響 実験方法

(ラツテ)	匹数	薬剤使用量方法	屠殺法
対 照	1		エーテル屠殺, 失血致死
INH	2	INH 300mg/kg 皮下注射	死 亡
	2	INH 250mg/kg 皮下注射	
	2	INH 50mg/kg ×6 (5分毎) 皮注	
DFP	3	0.1% DFP 1cc×6~9 (5分毎) 皮注	死 亡
INH + DFP	2	0.1% DFP 1cc×4 (5分毎) 皮注後 INH 300mg/kg 皮注	死 亡
	2	0.1% DFP 1cc×4 (5分毎) 皮注後 INH 250mg/kg 皮注	
	2	0.1% DFP 1cc×4 (5分毎) 皮注後 INH 50mg/kg×6 (5分毎)	
	1	INH 250mg/kg 皮注後 0.1% DFP 1cc 皮注	

3) INH, V. B₆, パントテン酸の影響

実験動物として体重100~200gの純系雄性ラツテを使用した。

i) 急性中毒。対照群, INH 単独, V. B₆ 単独および INH-V. B₆ 併用注射群の4群に分け, 対照群はエーテル屠殺または失血致死せしめ, INH 注射群は per kg 250mg, 1回皮下注射または per kg 50mg, 5分毎6回皮下注射, (計 per kg 300mg) し, V. B₆ 単独群は per

kg 250mg. 5分毎16~20回皮下注射 (計 per kg. 4000mg.~5000mg), INH-V. B₆ 併用群は V. B₆ per kg. 250mg 皮下注射後 INH per kg. 250mg. 皮下注射および INH per kg. 250mg. 皮下注射後 V. B₆ per kg 250mg, 皮下注射して致死するまで観察し, 死亡後直ちに脳を摘出して実験に供した。なお V. B₆ 単独群で per kg. 5g 注射しても致死しなかつたものはエーテル屠殺または失血致死せしめた。

ii) 慢性中毒。INH 単独, V. B₆ 単独, パントテン酸単独, INH-V. B₆ 併用および INH-パントテン酸併用注射群の5群に分け INH 単独群は per kg 150mg, per kg 100mg, 隔日皮下注射2カ月間, V. B₆ 単独群は per kg 50mg 隔日皮下注射2カ月間, パントテン酸単独は per kg 25mg 隔日皮下注射2カ月間, INH-V. B₆ 併用群は上記各単独量を併用皮下注射隔日2ヶ月間, INH-パントテン酸併用群も上記各単独量を併用隔日皮下注射2ヶ月間, 投与中止後エーテル屠殺検索した。

第3表 INH, V. B₆, パントテン酸の影響 実験方法

(急性)	ラツテ数	薬剤使用量方法	屠殺法
対 照	5		エーテル屠殺, 失血致死
INH	5	INH 250mg/kg 皮下注射	死 亡
V. B ₆	5	V. B ₆ 250mg/kg×16~20 (5分毎) 皮下注射	死亡しないものエーテル屠殺, 失血致死
INH + V. B ₆	3	INH 250mg/kg 後 V. B ₆ 250mg/kg	死 亡
	2	V. B ₆ 250mg/kg 後 INH 250mg/kg	
(慢性)	ラツテ数	薬剤使用量方法	期間 屠殺法
INH	5	INH 150mg/kg 皮下注射隔日	2ヶ月間 エーテル屠殺
V. B ₆	5	V. B ₆ 50mg/kg 皮下注射隔日	
パントテン酸	5	パントテン酸 25mg/kg 皮下注射隔日	
INH + V. B ₆	5	INH 150mg/kg V. B ₆ 50mg/kg 皮下注射隔日	
INH + パントテン酸	5	INH 150mg/kg パントテン酸 25mg/kg 皮下注射隔日	

Ch E は Koelle 改良法により特異的 Ch E を、Koelle & Friedenwald 法により全 Ch E および特異的 Ch E を検索した。実験方法の概要は第3表に示す通りである。

3 実験成績

1) INH の影響

成績の概要は第4表に示すごとく、家兎、モ

第4表 INH の影響 成績

(家兎)		動物 No.	大脳皮質 表層	大脳皮質 顆粒層	大脳皮質 錐細胞層	大脳髓質
特異的 Ch E	対 照	K T	±	+	±	±
	I N H	B R Y W	— — ±	— — ±	— — —	± ± ±

(モルモ ット)		動物 No.	大脳皮質 表層	大脳皮質 顆粒層	大脳皮質 錐細胞層	大脳髓質	尾 状 核
全Ch E	対 照	K 1 K 2	++	++	++	++	+++
	I N H	H 1 H 2	±	±	+	±	++
特異的 Ch E	対 照	K 3 K 4	++	++	++	++	+++
	I N H	H 3 H 4	— —	± ±	± ±	± ±	++ ++

ルモットとも Ch E 活性の減少傾向を認めたが、その所見について説明する。

全 Ch E (モルモット)

i) 大脳皮質部 大脳皮質部は正常でも Ch E 活性は比較的弱く、肉眼的には皮質および髓質の区別ができる程度であるが、更に活性は減弱し、皮質および髓質の区別は出来ない。弱拡大顕微鏡所見では、Ch E 分布は微弱な硫化銅反応を認めるのみである。強拡大顕微鏡所見では Ch E 活性分布は細胞数に左右されている。

髓質部における Ch E 分布は正常でもあまり大きなものではないが一層減少している。

ii) 尾状核部基底核部における Ch E 活性分布は他の組織に比べ、きわめて大といわれるがモルモットでは他の動物程大でない。

肉眼的所見では他の部分と区別がつかないし

弱拡大顕微鏡所見でも Ch E 分布は僅かである。強拡大顕微鏡所見では神経細胞内の Ch E 活性分布を認め他の部分より幾分大のように思われる。

特異的 Ch E (モルモット, 家兎)

i) 大脳皮質部, モルモットにおける所見はほぼ Ch E と同様で更に弱い。家兎における成績は、組織破損が大で破損を防ぐ目的もあつて、硫化アンモン浸漬時間を少し短時間 (10~20秒) にしたため、肉眼的にも弱拡大顕微鏡所見でも硫化銅反応は非常に弱いものだつた。強拡大顕微鏡所見で僅かに Ch E 活性分布を認めた。

ii) 尾状核部 この所見もモルモットにおいては大体全 Ch E と同様であるが、モルモット, 家兎共強拡大顕微鏡所見では Ch E 活性分布が細胞原形質周辺部に限局し、核部には全く認められず白くぬけてみえるのが認められる。

2) INH, DFP の影響

INH per kg 300mg, per kg 250mg を注射したラツテは次第に立毛, 不穏状となり, 呼吸促迫, 跳躍などの興奮状態が出現し, 強直性または間代性痙攣を起したり或は片隅にじつとうずくまるようになるが, 注射後 30分~145分で突然観察箱の中を駆け廻り, また, 箱より飛び出したりして強直性痙攣を起し, 間もなく呼吸停止して死亡する。per kg 50mg 注射では 3回注射 (すなわち最初の射注より15分) 後不安状態となり, 6回注射 (30分) 後, 上肢, 軀幹部に間代性痙攣を起し, その後30分 (60分) に強直性痙攣を起し, その後 25分 (85分) INH 特有の疾走痙攣, 続いて強直性痙攣を起し死亡する。

DFP を注射すると 2回注射後 (10分) 運動がやや緩慢となり, 3~6回注射後 (15~30分) 四肢の軽度麻痺を来し, 4~8回注射後 (20~40分) 四肢の完全な麻痺を来し, 頭部の間代性痙攣を起し, 6回~9回注射 (30~45分) 後, 點頭痙攣を来し, その後17~30分 (47~75分) に呼吸停止して死亡する。INH の動的なものに対して対象的に静的な症状を呈する。

INH-DFP 併用注射の場合, まず DFP を注

射すると上記の如く、4回注射(20分)後四肢の麻痺を来すが、この時 INH を注射するとそれから30分後(50分)後肢の間代性痙攣をおこし、その後65分(115分)に呼吸停止して死亡する。INH を per kg 50mg ずつ注射する場合もほぼこれと同様な経過をたどり死亡する。この場合 INH 特有の疾走痙攣は起さない。

INH を先に注射したときも、やはり同様な経過をとり強直性痙攣をおこさず per kg 250mg 注射の群には間代性痙攣をおこしたのみで、死亡することなく回復し翌日には無処置ラツテとほとんど差をみないものもあつた。上記観察の概要は第5表に示すごとくである。

第5表 INH, DFP 中毒症状

	薬 剤 量	No.	症 状			死 亡
I N H	INH 300mg/kg	N 1	立毛, 不安状態, 呼吸促迫, 跳躍, 強直性間代性 痙攣			30分死亡
		N 2				40分死亡
	INH 250mg/kg	N 3	立毛, 不安状態, 呼吸促迫, 跳躍, 強直性間代性 痙攣			120分 死亡
		N 4				145分 死亡
	INH 50mg/kg × 6	N 5	3 回 (15分)	6 回 (30分)	60分強直性痙攣	70分死亡
		N 6	不安状態	間代性痙攣	85分強直性痙攣	85分死亡
D F P	0.1% × 6	D 1	2 回 (10分) 運動緩慢	3 回 (15分) 四肢麻痺	6 回 (33分) 搐搦, 点頭痙攣	47分死亡
	DFP × 7	D 2		4 (回20分) 四肢麻痺	7 回 (35分) 搐搦, 点頭痙攣	55分死亡
	1cc × 9	D 3		6 回 (30分) 四肢麻痺	9 回 (45分) 搐搦	75分死亡
I N H + D F P	0.1% DFP 1cc×4	F 1	4 回 (20分) 四肢麻痺	I N H 注	20分 搐搦, 間代性痙 攣	115分 死亡
	INH 300mg/kg	F 2				135分 死亡
	0.1% DFP 1cc×4	F 3	4 回 (20分) 四肢麻痺	I N H 注	60分 搐搦, 間代性痙 攣	200分 死亡
	INH 250 mg/kg	F 4				死亡せず
	0.1% DFP 1cc×4	F 5	4 回 (20分) 四肢麻痺	I N H 注 6 回	110分 搐搦, 間代性痙 攣	150分 死亡
	INH 50mg/kg×6	F 6				180分 死亡
	INH 250mg/kg 0.1% DFP 1cc	F 7	不安, 静止, 運動緩慢, 間代性痙攣, 搐搦			160分 死亡

Ch E 検索成績は第6表に示すごとく、INH 単独注射の場合 Ch E 活性は増大傾向を示し、DFP 単独注射の場合は約1/2またはほとんどその活性分布をみないぐらい減少し、INH-DFP 併用の場合も活性の減少を認めた。その所見について次に説明する。

全 Ch E

i) 大脳皮質部

INH 単独注射を行つたものは per kg 300 mg. per kg. 250mg, 1回注射および per kg 50mg を6回注射のいずれも同様な活性程度、分布状態を示した。すなわち肉眼的にも Ch E 活性分布を認め、皮質髄質の区別はもちろん、

なかには皮質各層を区別し得る標本もあり、弱拡大顕微鏡所見で観察すると100枚の標本のすべてに Ch E 活性を認め、対照無処置標本において僅かに活性を認めた標本も含めて陽性標本が100枚中約50枚であつたのに比べ活性の増大傾向を認めた。

DFP を注射した場合のこの部分の Ch E 活性分布は、いずれも減少を示し肉眼的には皮質、髄質の区別は出来ず、弱拡大顕微鏡所見で微弱な硫化銅反応を認める標本が100枚中10枚位、強拡大にて観察して僅かに認めるものを合せて20枚ぐらいであつた。

INH-DFP 併用注射の場合はこの所見は正常

第6表 INH, DFP の影響 成績

		No.	大脳皮質	大脳髄質	尾状核
全 Ch E	対 照	K 1	++	+	##
		K 2	++	+	##
	I N H	N 1	##	++	##
		N 2	##	++	##
		N 3	##	++	##
		N 4	##	++	##
		N 5	##	++	##
		N 6	##	++	##
	D F P	D 1	±	±	++
		D 2	±	±	++
		D 3	—	—	++
	I N H + D F P	F 1	+	±	++
		F 2	+	±	++
		F 3	+	±	++
		F 4	+	±	++
		F 5	+	±	++
		F 6	+	±	++
		F 7	+	±	++
特異的 Ch E	対 照	K 1	++	+	##
		K 2	++	+	##
	I N H	N 1	##	++	##
		N 2	##	++	##
		N 3	##	++	##
		N 4	##	++	##
		N 5	##	++	##
		N 6	##	++	##
	D F P	D 1	—	—	++
		D 2	—	—	++
		D 3	—	—	++
	I N H + D F P	F 1	±	±	++
		F 2	±	±	++
		F 3	±	±	++
		F 4	+	±	++
		F 5	+	±	++
		F 6	±	±	++
		F 7	±	±	++

と DFP 注射の中間的所見を呈し、肉眼的所見で僅かに皮質、髄質の区別が可能なものもあり、弱拡大にて硫化銅反応を認めるものが100枚中15枚ぐらい、強拡大にて認めるものを合せて約30枚であつた。

ii) 尾状核部

この部の Ch E 活性分布は正常でも大であるが、INH 単独の場合は更に活性の増大を認め、濃い硫化銅反応を呈している。正常でも観察標本のほとんどすべてが陽性所見であるので、陽性標本枚数を比較することは出来なかつたが、弱拡大顕微鏡所見で強い硫化銅反応を認めた。

DFP を注射した場合のこの部の Ch E 活性

は明らかに減少を示し、肉眼的には他の部分との区別はつかず、弱拡大顕微鏡所見で Ch E の活性分布を僅かに認め、強拡大顕微鏡所見で硫化銅反応を認めた標本を合せて陽性標本は100枚中約50枚であつた。

INH-DFP 併用注射のときの所見はこれも対照無処置と DFP 単独との間にあり、Ch E の活性分布は減少を示していた。

特異的 Ch E

i) 大脳皮質部

INH 単独、DFP 単独、INH-DFP 併用ともその所見はほぼ全 Ch E と同様であるが INH 単独の場合の活性増大傾向は全 Ch E に比べてやや少なく、DFP 単独の場合の Ch E 減少は全 Ch E よりも著しくほとんど陰性であつた。

ii) 尾状核部

この部の所見は INH 単独、DFP 単独、INH-DFP 併用とも全 Ch E とほとんど同様で、各々の間の活性の差異も同程度であつた。

3) INH, V. B₆, パントテン酸の影響

(1) 急性中毒における成績の概要は第7表に示すごとく INH 単独では各部とも Ch E 活性の増大を示し、V. B₆ 単独でも増大を示すが特に皮質、灰白質部にその活性の増加が認められ、INH, V. B₆ 併用では各部特に皮質灰白質部活性の増大を認めるが、INH 単独に比し大差はなかつた。

(2) 慢性中毒の成績の概要は第8表に示す通り、INH 単独は全体として減少していたが髄質部その他で却つて増加または対照と同程度のところも認められ、V. B₆ 単独では皮質灰白質部に軽度活性増大を示し、パントテン酸単独、INH-V. B₆ 併用は全体としてやや減少か対照と同程度の活性を示し、INH-パントテン酸併用は全般にやや減少していた。所見について次に説明する。

(1) 急性中毒

全 Ch E

i) 大脳皮質部

INH 単独の場合の所見は 2) の INH, DFP の影響の項で述べたごとく活性の増大を認めた

第7表 INH, V. B₆, パントテン酸の影響
成績 (1) 急性

		No.	尾状核	大脳皮質	大脳髄質	小脳皮質	中脳
全ChE	対 照	エーテル殺	K 1	冊	冊	冊	冊
			K 2	冊	冊	冊	冊
			K 3	冊	冊	冊	冊
	失血殺死		K 4	冊	冊	冊	冊
			K 5	冊	冊	冊	冊
	I N H		N 1	冊	冊	冊	冊
			N 2	冊	冊	冊	冊
			N 3	冊	冊	冊	冊
			N 4	冊	冊	冊	冊
			N 5	冊	冊	冊	冊
	死 亡		V 1	冊	冊	冊	冊
			V 2	冊	冊	冊	冊
	エーテル殺		V 3	冊	冊	冊	冊
			V 4	冊	冊	冊	冊
	失血致死		V 5	冊	冊	冊	冊
			V 6	冊	冊	冊	冊
特異的 Ch E	対 照	エーテル殺	K 1	冊	冊	冊	冊
			K 2	冊	冊	冊	冊
			K 3	冊	冊	冊	冊
	失血致死		K 4	冊	冊	冊	冊
			K 5	冊	冊	冊	冊
	I N H		N 1	冊	冊	冊	冊
			N 2	冊	冊	冊	冊
			N 3	冊	冊	冊	冊
			N 4	冊	冊	冊	冊
			N 5	冊	冊	冊	冊
	死 亡		V 1	冊	冊	冊	冊
			V 2	冊	冊	冊	冊
	エーテル殺		V 3	冊	冊	冊	冊
			V 4	冊	冊	冊	冊
	失血致死		V 5	冊	冊	冊	冊
			V 6	冊	冊	冊	冊
	I N H + V. B ₆		H 1	冊	冊	冊	冊
			H 2	冊	冊	冊	冊
			H 3	冊	冊	冊	冊
			H 4	冊	冊	冊	冊
			H 5	冊	冊	冊	冊

第8表 INH, V. B₆, パントテン酸の影響
成績 (2) 慢性

		No.	尾状核	大脳皮質	大脳髄質	小脳皮質	中脳
全ChE	I N H	N 6	冊	冊	冊	冊	冊
		N 7	冊	冊	冊	冊	冊
		N 8	冊	冊	冊	冊	冊
		N 9	冊	冊	冊	冊	冊
		N 10	冊	冊	冊	冊	冊
	V. B ₆	V 6	冊	冊	冊	冊	冊
		V 7	冊	冊	冊	冊	冊
		V 8	冊	冊	冊	冊	冊
		V 9	冊	冊	冊	冊	冊
		V 10	冊	冊	冊	冊	冊
	パントテン酸	P 1	冊	冊	冊	冊	冊
		P 2	冊	冊	冊	冊	冊
		P 3	冊	冊	冊	冊	冊
		P 4	冊	冊	冊	冊	冊
		P 5	冊	冊	冊	冊	冊
特異的 Ch E	I N H + V. B ₆	H 6	冊	冊	冊	冊	冊
		H 7	冊	冊	冊	冊	冊
		H 8	冊	冊	冊	冊	冊
		H 9	冊	冊	冊	冊	冊
		H 10	冊	冊	冊	冊	冊
	I N H + パントテン酸	T 1	冊	冊	冊	冊	冊
		T 2	冊	冊	冊	冊	冊
		T 3	冊	冊	冊	冊	冊
		T 4	冊	冊	冊	冊	冊
		T 5	冊	冊	冊	冊	冊
	I N H	N 6	冊	冊	冊	冊	冊
		N 7	冊	冊	冊	冊	冊
		N 8	冊	冊	冊	冊	冊
		N 9	冊	冊	冊	冊	冊
		N 10	冊	冊	冊	冊	冊
	V. B ₆	V 6	冊	冊	冊	冊	冊
		V 7	冊	冊	冊	冊	冊
		V 8	冊	冊	冊	冊	冊
		V 9	冊	冊	冊	冊	冊
		V 10	冊	冊	冊	冊	冊
	パントテン酸	P 1	冊	冊	冊	冊	冊
		P 2	冊	冊	冊	冊	冊
		P 3	冊	冊	冊	冊	冊
		P 4	冊	冊	冊	冊	冊
		P 5	冊	冊	冊	冊	冊
	I N H + V. B ₆	H 6	冊	冊	冊	冊	冊
		H 7	冊	冊	冊	冊	冊
		H 8	冊	冊	冊	冊	冊
		H 9	冊	冊	冊	冊	冊
		H 10	冊	冊	冊	冊	冊
	I N H + パントテン酸	T 1	冊	冊	冊	冊	冊
		T 2	冊	冊	冊	冊	冊
		T 3	冊	冊	冊	冊	冊
		T 4	冊	冊	冊	冊	冊
		T 5	冊	冊	冊	冊	冊

が、特に皮質灰白質部における活性の増大傾向を認め、髄質白質部の増大よりもその程度が大であった。V. B₆ 単独のときの所見は INH 単独ほどではないがやはり活性の増大を認め、特に皮質灰白質部のそれが著るしく、髄質白質部の活性増大が認められなかつたことより肉眼的にも皮質髄質の区別が明らかになつた標本もあ

つた。INH-V. B₆ 併用の場合は活性の増大傾向が最も強かつたが INH 単独に比べて大差はなく皮質灰白質部における増大が幾分大であつ

た。

ii) 尾状核部

この部における所見も、2) の項で述べたごとく増大傾向を認めたが、大脳皮質部に比べてはそれほど強くなかった。V. B₆ 単独の場合はこの部の活性増大はほとんど認められず対照無処置の所見と同様であつた。INH-V. B₆ 併用の場合の所見は INH 単独と大体同一の所見を呈していた。

iii) 小脳皮質部

小脳皮質の Ch E 活性分布は比較的多いが、INH 単独の場合は更に活性の増大を示し Ch E 分布の多い内層に弱拡大顕微鏡所見で特にその細胞層の活性増大を認めた。V. B₆ 単独の場合も活性の増大を認めたが INH 単独に比べるといくぶん弱いようであつた、INH-V. B₆ 併用のときも活性の増大を認めたが、INH 単独とほぼ同様な程度であつた。

iv) 中脳部

INH 単独の場合は全般に活性の増大を認めたが、大脳皮質部や小脳皮質に比べるとその程度は弱かつた。V. B₆ 単独の場合には活性の増大を認めず、灰白質部の Ch E 活性にも増大傾向を認めなかつた。INH-V. B₆ 併用のときは活性の増大を認めたが INH 単独と大差なく、白質部の活性にいくぶん増大傾向を認めたのみであつた。

特異的 Ch E

i) 大脳皮質部

INH, V. B₆ 各単独, INH-V. B₆ 併用ともその所見は全 Ch E とほぼ同様であつたが、活性の増大傾向は更に著しく、肉眼的所見ではそれほどの増大を認めないが、弱拡大、強拡大顕微鏡所見では全 Ch E の活性増大よりも更に無処置対照群との差が大であつた。

ii) 尾状核部

INH, V. B₆ および INH-V. B₆ 併用群いずれもその所見は全 Ch E とほとんど同様の所見を呈し、大脳皮質部のごとく増大度の差異も認められなかつた。

iii) 小脳皮質部

この部の所見も大脳皮質部と同様3群とも全

Ch E と同じ活性分布を示したが、増大傾向の差異は大脳皮質に比べ幾分小さかつた。

iv) 中脳部

この部における所見も全 Ch E と同じく INH, INH-V. B₆ 併用に活性増大を認めたがその両者間には差異はなく、V. B₆ 単独では活性の増大はほとんど認められなかつた。

(2) 慢性中毒

全 Ch E

i) 大脳皮質部

この部における Ch E 活性は INH 単独の場合、減少を認めその所見は 1) INH の影響の項で述べたモルモットで観察した所見と同様であつたが、更に強拡大顕微鏡所見で細胞内 Ch E 活性の減少傾向を認めた。髄質部の所見はいくぶんその趣を異にし、活性の減少を認めず却つて増大傾向を認めた。V. B₆ 単独のときの所見は、動物によつてその活性程度の差異が著しく、軽度の活性増大を認めたもの、対照群と同程度のもの、なかには幾分減少傾向を認めたものもあつた。パントラン酸単独の場合は減少傾向を認めたが、動物によつては対照群と同程度あるいは幾分増大傾向のあるものもあつた。INH-V. B₆ 併用群も減少傾向を認めたが、なかには対照程度の活性を認めたものもあつた。INH パントテン酸併用は減少を認めたが、INH 単独ほどではなかつた。

ii) 尾状核部

INH 単独の場合の所見ではいくぶん活性の減少傾向を認めたがほとんど対照程度の活性を示していた。V. B₆ 単独の場合はこの部の活性はほとんど変化を認めず対照と同様であつた。パントテン酸単独では減少傾向を認めた。INH-V. B₆ 併用もこの部分の活性は大した変化を認めず INH 単独の所見とほぼ同様であつた。INH-パントテン酸併用は活性の減少を認め、パントテン酸単独よりも更に減少度が大であつた。

iii) 小脳皮質部

INH 単独の場合は活性の減少を示し、肉眼的に外内層を区別することが困難であり、弱拡大顕微鏡所見で神経細胞層および顆粒層の硫化銅

反応の微弱化を認め、強拡大顕微鏡所見で顆粒細胞原形質 Ch E 分布の減少を認めた。V. B₆ 単独では Ch E 活性は幾分増大傾向を示し、特に神経細胞にその感が深かった。パントテン酸単独の場合はほとんど正常対照と同程度の活性を示していた。INH-V. B₆ 併用は単独程ではなかったが減少傾向を認めた。INH-パントテン酸併用は活性の減少が認められ、単独の減少度に近かった。

iv) 中脳部

この部では INH 単独のときの所見として他の部において認められたような活性の減少傾向を認めず、灰白質神経細胞群より諸神経核における活性の減少傾向を認めた。V. B₆ 単独時の活性には変化を認めず、パントテン酸単独では減少傾向を認めた。INH-V. B₆ 併用は INH 単独ほどではないが減少傾向を認めた。INH-パントテン酸単独では活性は減少していた。

特異的 Ch E

i) 大脳皮質部

INH 単独の所見は活性減少の程度が全 Ch E よりも一層強く、全 Ch E ではいくぶん増大傾向を認めた髓質部においてさえ対照程度または軽度減少傾向を示す標本もあつた。V. B₆ 単独では全 Ch E と同様種々の活性程度を示し個体差が激しかった。パントテン酸単独の所見では活性は全 Ch E よりも減少を示し、全般としての減少度は INH ほどではなかったが髓質部においても減少傾向を認め、かつ INH よりも減少範囲が広がった。INH-V. B₆ 併用の場合は全 Ch E よりもやや減少傾向が強かったがほとんど全 Ch E と同様の所見を呈していた。INH-パントテン酸併用はパントテン酸単独と同様全よりもその減少度が強かった。

ii) 尾状核部

この部の所見は INH V. B₆, パントテン酸, INH-V. B₆ 併用および INH-パントテン酸併用のいずれも全 Ch E と同様の所見を呈し、大脳皮質部のごとく活性の減少度の差異も認められなかった。

iii) 小脳皮質部

この部における所見も各5群とも全 Ch E と

同じ活性状態を認めたが、パントテン酸単独の場合にやや減少傾向を示し INH-パントテン酸併用時全 Ch E よりも一層減少度が強かった。

iv) 中脳部

この部の所見も全 Ch E と同じ所見を各群が示しパントテン酸単独, INH-パントテン酸併用が全 Ch E に比べて減少度がやや少ない所見を認めた。

4 総括および考按

1) INH の影響

緒言の項で述べたごとく、抗結核剤 INH はその副作用の一つとして神経症状を呈するが、中毒症状の発現機序についても種々考察が加えられている。情緒の変化³⁴⁾、精神症状^{35) 36)}などを呈することより中枢神経系—脳質に何らかの変化が生じていることを推察せしめるが、これも緒言に述べたごとく、その形態的变化は認められなかった²⁷⁾。そこで機能的変化が問題となるが神経系におけるその究明には A Ch 代謝状況を知ることが重要であり、Ch E の検索により覗き知ることが出来る。

私は動物に INH の急性および慢性中毒をおこさせ脳質の Ch E を検索した。その成績を総括してみると、急性中毒では皮質灰白質部、髓質白質部ともにいずれも Ch E 活性は増大を示し、慢性中毒では動物による差異もあるが、いずれも全般に減少を示し、皮質灰白質部などの神経細胞が主として占める部に特にその傾向が認められ、髓質白質部など神経線維の多い部では認められず、かえつて増大傾向を示しているような感を受けた。INH 中毒を発現する機序は種々あるであろうが、少なくとも脳質 Ch E の活性分布状態とは一つの関連があるのではないかということを思わしめる。更に脳質 Ch E の活性分布は第1篇に述べたごとく、ラツテ Ch E 活性は家兎、モルモットより多少強いようであつたが、慢性中毒症状発現に関して、家兎は簡単に慢性中毒を起している³⁷⁾のにラツテでは起りにくい点から中毒症状の発現に Ch E 活性が関連している感を深からしめる。このように考える時、INH の急性中毒と慢性中毒とが本質的に異なるのではないかという考え³²⁾や、

急性中毒で死を免かれた動物が急速に回復する報告^{32) 38) 39)}, 更に INH の第1回注射後1~3日間は致死量を再注射してもよく耐えるという報告³²⁾を説明できる。すなわち急性中毒では Ch E 活性は増大するが慢性中毒では減少するという全く反対の所見は、急性中毒で死を免かれたり或いは INH の第1回注射により Ch E 活性の減少を来し、急速な回復又は致死量の再注射による活性増大があつても絶対的な活性増大とならないためと考えられる。

2) INH, DFP の影響

Ch E の酵素作用を抑制する抗 Ch E 剤として Eserine, Prostigmine 更に近年は DFP を代表とする有機リン化合物の薬理学的、臨床的応用の研究が進むとともに Ch E の生理学的意義も次第に明確となりつつある。私の DFP の実験では 0.1% 6cc (0.032602M) を使用したが、DFP は 10^{-7} M で大部分の非特異的 Ch E を抑制し、特異的 Ch E の活性のみを残し、 10^{-6} M で非特異的 Ch E を殆んど、特異的 Ch E の 70% を抑制し、 10^{-5} M では逆に非特異的 Ch E の 90%, 特異的 Ch E を完全に近く抑制し、 10^{-4} M では非特異的 Ch E, 特異的 Ch E とも完全に近く抑制する⁴⁰⁾との報告があり、また注射全量 6mg で非特異的 Ch E を完全に、特異的 Ch E を最低活性値にしたという報告⁴⁰⁾もあり、私の実験では 6mg 注射で死亡している。抗 Ch E 剤を動物に投与した場合の Ch E 活性の変動に関しては、Kalsbeek & Cohen⁴¹⁾は Eserine 中毒時のラツテ脳 Ch E は低かつたと述べ、Hobbigen⁴²⁾は Atropin 投与モルモット及びラツテに TEPP を投与した際、脳 Ch E は抑制され難かつたと報告している。Robinson ら⁴³⁾は DFP, TEPP をラツテ及び猫に投与し、脳 Ch E と A Ch を検索した結果、抗 Ch E 剤の薬物作用は Ch E 阻害による A Ch 蓄積と考えられると推論し、Aprison ら¹⁹⁾は、家兎に DFP を投与した時の脳 Ch E を検索して、DFP 注射時には特異的 Ch E 抑制従つて A Ch の増加をみると報告し、Michaelis ら⁴⁴⁾も家兎に DFP 投与後脳の A Ch を検索し増加をみたと述べている。

また Stewart⁴⁵⁾も Eserine, DFP, TEPP の致死量投与時に脳の A Ch は増加していると述べている。これらの成績は抗 Ch E 剤使用時には Ch E 抑制, A Ch の蓄積が起り、その為に種々の症状が現われることを示している。家兎に DFP を注射して脳 Ch E を完全に抑制すると生存率は 25% になるという報告⁴⁶⁾, Ch E 活性が 50% 以下になると、これは LD_{50} に相当するという観察⁴⁶⁾及びマウスに DFP 注射後生存するものは、脳 Ch E が正常の 10~20% 存在することが必要で、10% 以下になると動物は死亡するという報告⁴⁷⁾などは上記の説を裏書きするものである。

私の成績では、DFP 6mg. 以上投与の場合中毒症状を呈して斃死し、脳 Ch E 活性は 1/2 以下に減少しており、INH と併用した時も 1/2 以下の活性状態を思わせる所見であつた。

しかも前述のごとく DFP, INH-DFP 併用とも INH と一見逆とも思われる経過をとつて致死し、中毒症状の状態と脳 Ch E 活性との関連性を考えさせるものがあつた。

3) INH, V. B₆, パントテン酸の影響

小笠原⁴⁸⁾, 田中⁴⁹⁾, 山田⁵⁰⁾, 川田³²⁾等は、INH 急性中毒は V. B₆ により増強されると述べている。

また INH 慢性中毒を動物に起させる時、V. B₆ 欠乏食餌を与えると症状が強くなり、V. B₆ を併用すると症状が弱いといひ³²⁾, V. B₆ は INH 急性中毒に対しては毒力増強的に、INH 慢性中毒に対しては毒力抑制的に作用するとの報告³²⁾もある。前述したごとく INH の急性中毒と慢性中毒が異なり、急性中毒では Ch E 活性は増大し、慢性中毒では減少し、そのために V. B₆ は INH 毒性に対し反対の作用を示すと考えられている。V. B₆ による INH 急性毒性増強作用は、V. B₁₂, バルビタール剤の鎮座作用によつて抑制されるといわれている⁴⁸⁾が V. B₁₂ が Co A 作用に関係あり⁵¹⁾, バルビタールが脳磷脂質を減少させ⁵²⁾結果として Ch E 活性を減少せしめることより V. B₆ と Ch E 活性との間の関連性を思わせる。一方、V. B₆ は Molitor⁵³⁾によれば 3.7g/kg でラツテに瘻

癲死を来し、1g/kg でもラツテ、犬、家兎に間代性癲死を来すといひ、私の実験では 4~5g/kg で癲死を来したが致死するに至らなかつたものもあつた。これはもちろん注射という投与方法をとつたためであろうし、また、動物による個体差のためであろうと考える。V. B₆ の毒性増強作用は、20mg/kg の V. B₆ によつて癲死準備状態となり、より低濃度の INH で癲死が起るのではないかと³²⁾と考えられているが、私の実験では 250mg/kg と、大量の V. B₆ を投与したので INH の急性中毒を増強したが、Ch E 活性は後述のごとくあまり増大はしていなかつた。次に V. B₆ の INH 慢性中毒抑制作用については、INH 中毒症状が V. B₆ 欠乏時増強され、V. B₆ の投与によりある程度防止出来、V. B₆ 欠乏と関連あり、すなわち、INH により V. B₆ 欠乏症の起る可能性を考え、それが中毒症状発現の一因をなすものと推察する報告³²⁾があるが、INH-V. B₆ 併用の Ch E 活性成績は後述のごとく、ほとんど正常に近く、上記報告を裏付ける所見であつた。

パントテン酸については Streptomycin (S M) の副作用防止効果⁵⁴⁾⁵⁵⁾から INH の副作用防止にも効果ありの報告³³⁾もあつたが、Ch E 活性の面からは疑問がある。しかし Ch E 活性が INH の中毒と関連があるとはいへ、その一因たるに過ぎないし、私は急性中毒には使用しなかつたので断言はさしひかえる。

ここで今一度、INH, V. B₆, パントテン酸の影響の成績を総括してみると、V. B₆ は急性、慢性のいずれも脳質 Ch E 活性の増大を示し、パントテン酸は慢性の場合若干の減少傾向を認め、INH-V. B₆ 併用は急性中毒の時には INH 単独より僅かに増大し、慢性中毒のときには正常に近い所見を呈し、INH-パントテン酸併用は慢性中毒のとき INH 単独ほどではないが減少を示した。

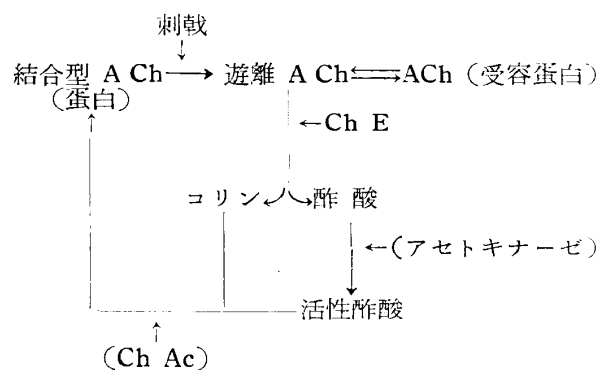
4) 脳質 Ch E 活性分布増減の原因的考察

i) INH 急性中毒時の Ch E 活性増大

INH 急性中毒においては Ch E 活性増大は各部にわたつてみられ、次のような理由によるものと思われる。すなわち INH が大量に投与

されればその代謝は正常とは全く異つた様相を示し、焦性葡萄糖あるいは α -ケトグルタル酸との結合型が多く排泄されるといわれ⁵⁶⁾、生体内の焦性葡萄糖または α -ケトグルタル酸が減少するものと考えられる。焦性葡萄糖は酸化的脱炭酸酵素系により活性酢酸を生ずるものであり⁵⁷⁾⁵⁸⁾、 α -ケトグルタル酸はトランスアミナーゼによりグルタミン酸を生ずるもの⁵¹⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾であることは TCA サイクルの一環として周知のことである。ここで目を転じてアセチルコリンの作用機序をみると、A Ch は Ch E によつて酢酸とコリンに分解され、酢酸はアセトキナーゼによつて活性酢酸となりコリンアセチラーゼ (Ch A) によりコリンとともに結合型の A Ch となり、刺激を受けて遊離 A Ch⁵⁸⁾⁶⁰⁾となる。すなわち第 1 図に示すときサイクルを形

第 1 図



成しているわけである。前述のごとく焦性葡萄糖は活性酢酸を生ずるものであるから、その減少は活性酢酸の減少を意味し、活性酢酸の減少は結合型 A Ch ひいては A Ch の減少を来す⁷⁶⁾。特異的 Ch E は基質濃度の低いときに活性は増大するから²⁶⁾⁶¹⁾ A Ch の減少を来せば Ch E 活性は増大する。同様に前述の理由により α -ケトグルタル酸の減少はグルタミン酸の減少を来すと考えられ、グルタミン酸の減少する場合は Ch E 活性は増大するといわれ、Ch E 活性増大とまでは述べていないが、少なくとも A Ch 合成系に参与しているから、この減少は A Ch の減少を来すという報告⁵⁸⁾⁶²⁾もある。更に INH 自身の作用としてその遊離 INH は酵素系に必要な重金属と Chelate をつくるものであり、特に銅イオンを奪うとされるが⁵¹⁾⁶³⁾⁶⁴⁾

この銅イオンは Ch E 活性を著しく阻害するもので⁴⁰⁾, INH によりそれを奪われるために Ch E 活性は却つて増大するということも考えられる。その他 V. B₆ のグルタミナーゼを阻止して、その結果としてグルタミン酸の減少を来すことも考えられる。以上のごとく、代謝面と INH 自身の作用によつて Ch E の活性を増大せしめると考えるとき、物質代謝に深い関係を有する大脳皮質灰白質部^{52) 65)} それに関与することの少い髄質、白質部の両部において Ch E の活性増大を認める所見と一致するのではないかと考える。

ii) V. B₆ 投与による Ch E 活性増大, V. B₆ 大量投与の場合は, Transaminase が活発となり⁵¹⁾, 蛋白代謝は増大し⁵²⁾, A Ch は減少し^{58) 62)}, 特異的 Ch E の活性は増大する。特にグルタミンの合成が活発となり, グルタミン酸の減少を来すものと考えられ⁵¹⁾, そのために A Ch の減少, Ch E 活性の増大を来す^{58) 62)}と思われる。こう考えると代謝に関係深い皮質灰白質部における^{52) 65)} Ch E 活性が特に増大している所見と一致する。

iii) INH 急性中毒と V. B₆ 併用の Ch E 活性増大

この場合については, i) ii) より考えて活性増大を来すのは当然と思われるが, i) ii) の和というわけにはゆかず, INH により V. B₆ が駆逐され, また, V. B₆ を不活化する⁵¹⁾などの理由により INH 単独に比べてさほど活性増大度が大きくならなかつたとも思われる。

iv) INH 慢性中毒の Ch E 活性減少

INH 慢性中毒のとき V. B₆ の排泄が増加し V. B₆ の欠乏を来していることが報告されている^{32) 37)}。V. B₆ 欠乏は生体内ではグルタミンが減少し, グルタミン酸は増加しているとの報告⁶⁶⁾があり, グルタミン酸の増加は A Ch の増加を来す⁵⁸⁾といわれ, 前述した通り基質濃度の増加は特異的 Ch E 活性の減少を来すことが考えられる。さらに INH 自身の代謝を考える時, アセチル INH の排泄が増加し⁵⁶⁾, コリンの増加を招き⁶⁰⁾, ひいては A Ch が増加し^{58) 60)}, Ch E 活性の減少を来すことも考えら

れ, 同時に遊離 INH の減少が銅イオンの減少度を小さくして Ch E 活性阻止を強めることも考えられる。しかし, 私の成績では代謝に関係のない部分の Ch E 活性は減少していなかつたので遊離 INH の減少という点は如何かとも思われる。

v) V. B₆ 長期投与による Ch E 活性増大

この場合の Ch E 活性増大の原因は ii) で述べた理由によると思われるが, 投与量が少いために蛋白代謝の増大, グルタミンの生成も生理的範囲にあるものと思われ, Ch E 活性の増大もほとんど正常に近い所見を呈していた。

vi) パントテン酸長期投与の Ch E 活性減少

パントテン酸は Co-enzyme A の構成成分であり, 磷脂質の増加, 焦性葡萄糖排泄低下の作用があるとされ⁶⁷⁾, そのいずれも A Ch の増加を促すものであり, Ch E 活性の減少を来すものと考ええると, 代謝に関係なく全般に活性減少をみる所見と一致する。

vii) INH 慢性中毒と V. B₆ 併用時の Ch E 活性正常ないし軽度減少

iv) の項で述べたごとく INH 慢性中毒が V. B₆ 欠乏を来し, それが Ch E 活性減少の大きな理由と考えるとき, V. B₆ を併用して正常に近い成績を得たのは当然と思われる。

viii) INH 慢性中毒とパントテン酸併用の Ch E 活性減少

iv) vi) の理由により活性減少を来すのは当然と考えられ, 更にパントテン酸のアセチル化促進作用がアセチル INH の増加, 銅イオンの減少抑制を来すことも考えられ, いずれも Ch E 活性減少の理由となる。しかし私の成績では INH 単独より活性減少度が小さかつたが, その理由は不明である。

5) 脳質 Ch E 活性増減の生物学的意義

脳質 Ch E 活性の増減の生物学的意義について考察してみると, A Ch の組織中の含量は Ch A の量と比例し Ch E 量とは比例しない⁶¹⁾ともいわれるが, それは全 Ch E に関していわれているものと思われ, 脳 Ch E は脳 A Ch と密接な関係を有し, A Ch 感受性, A Ch 代謝に重要な意義があるとの報告²⁶⁾がある。すなわ

ち脳 Ch E の増減は脳 A Ch の増減に関与し、Ch E の増大は A Ch の減少を、減少は A Ch の増大を意味すると考えて差支えないと思う。A Ch は微量有効物質といわれ、 $10^{-6} \sim 10^{-8}$ の薄い濃度で刺戟作用をもつと述べられており⁶²⁾、A Ch の増減を問題の基本として考えてよい。A Ch の増減と痙攣の関係を考えてみる。A Ch の合成分解の過程はなんらかの意味で痙攣の原因的な過程と関連しているということであり⁶²⁾、Ch E 活性を阻止すると痙攣を抑制することは抗 Ch E 剤と痙攣剤との併用により実証されている⁶²⁾。私の実験でも DFP を併用すると INH 急性中毒の激しい痙攣は認められない。このことは逆に Ch E 活性の増大、すなわち A Ch 分解の増大が痙攣をおこす一つの原因である^{61) 62)} ことを裏付けている。INH 急性中毒の主症状である痙攣の一原因として脳質 Ch E 活性の増大を考え、V. B₆ が INH 急性中毒の毒性を増強せしめることも、V. B₆ が脳質 Ch E 活性を増大させることが一つの原因と思われる。次に Ch E 活性減少について考察してみると、脳内 Ch E 活性を著減させるものに Paration 中毒があり、その際の症状として、縮瞳、発汗、唾液流出、気管支腺分泌亢進、悪心、嘔吐、下痢、血圧上昇、頻脈、搐搦、麻痺、全身倦怠感、意識障碍、発熱、白血球増多、尿糖出現などが述べられており、軽症のものはそのうちの悪心、嘔吐、下痢、血圧上昇、全身倦怠感などがあるとされている^{18) 40)}。INH の慢性中毒のときも悪心、嘔吐などの症状を呈することや INH 使用当初、その副作用の一つとして搐搦が注目されたことは、INH 慢性中毒症状の一部は Ch E 活性減少によつて惹起されると考えても差支えないように思う。私の実験でも慢性中毒動物は嘔吐、下痢、搐搦、四肢麻痺などの症状を呈するものが多かったし、すべてではないが、上記症状の強く認められるものほど、Ch E 活性減少度も大のようであり、V. B₆ 併用によつて活性が正常に近いものほど、上記症状の程度が軽い感が深かった。

更に進んで Ch E の増減とその生理的作用に

ついては、脳循環との関係に注目させられる。すなわち A Ch を投与した場合、兎、人、犬、猫では脳血流の増大、脳血管の拡張を来すとの報告があり^{68) 69)}、A Ch の減少は脳血流の減少、脳血管の収縮を来すと考えてもよいと思われる。脳血流の減少の著しいものは脳血流の停止であろう。脳血行障碍の影響を受け易い部分は大脳皮質であるとの Grenell⁷⁰⁾ の犬についての報告があるが、Craig & Beecher⁷¹⁾ も猫について同様のことを述べている。すなわち代謝過程の盛んな部分が影響を受け易く、私の実験でも該部の Ch E 活性に変動が認められた。脳血行遮断時間の限界に関して Weinbergen⁷²⁾ 等は3分10秒までは回復し、それ以上では大脳皮質に永久的な変化が残るといい、Kabat⁷³⁾ は8分、Templeton⁷⁴⁾ は平均6分以内は安全とし、Crowell 等⁷⁵⁾ は5分でも生存率は23%としているなど時間的限界は諸家によつてかなり異なるのである。

INH 急性中毒時、動物は最後に強直性痙攣を起こして死亡するが、一定時間内に強直性痙攣が消失すれば死を免がれ急速に回復する。もちろん、呼吸麻痺が死亡に深い関係があるが、強直性痙攣と A Ch の著減ひいては、血行遮断との関連性も興味深い。

INH 慢性中毒時 Ch E 活性減少を来すことは A Ch の増大を意味し、脳血流の増加、脳血管の拡張を来すと考えると、血中 INH の脳への移動を強め、脳疾患に対する INH の有効性を推察せしめる。

5 結 論

ラッテを主とし、家兎、モルモットに抗結核剤 INH を注射し、急性中毒と慢性中毒をおこさしめ、また、抗 Ch E 剤 DFP、V. B₆、パントテン酸を急性中毒時又は慢性中毒に併用し、その際の脳質 Ch E 活性分布を組織化学的に検索し次のような結論を得た。

1) INH 急性中毒、V. B₆ 投与時には脳質 Ch E 活性は増大傾向があり、INH 急性中毒に V. B₆ を併用した場合にも活性は増大するが、INH 単独に比較して僅かに大であつたに過ぎない。

2) INH 慢性中毒, DFP 注射, パントテン酸単独長期投与時には脳質 Ch E 活性は減少傾向を示し, INH 急性中毒時でも DFP を併用注射すると減少し, INH 慢性中毒にパントテン酸を併用しても減少傾向を認めるが INH 単独に比しては減少度は軽度であつた。

3) INH 慢性中毒に V. B₆ を併用した場合には脳質 Ch E 活性は正常に近い成績を示し, 減少傾向のあるものもあつたが, 僅かであつた。

4) INH の中毒症状の原因は数多くあるであろうが, 脳質 Ch E 活性分布の状態と関連性を有し, 症状発現の一因となり代謝に影響を及ぼす結果と思われる。

5) 抗 Ch E 剤 DFP 使用により Ch E 急性中毒の強直性痙攣を阻止し, 少なくとも INH 急性中毒時の痙攣の一因は Ch E 活性増大によるものといえる。

6) V. B₆ の併用により INH 急性中毒を増強し, 慢性中毒を防止することは種々の原因によるものであろうが, その一つとして脳質 Ch E 活性増減の調整作用を考えてよい。

7) Ch E 活性増減は A Ch の減増を示し, 脳血行循環の変動を示すことが, 症状発現の一因となるものと考える。

本論文の要旨は第60回日本小児科学会総会 昭和32年度京都大学結核研究所学術講演会 第62回日本小児科学会総会において発表した。

稿を終るにのぞみ, 御指導と御校閲をいただいた恩師佐川教授に深謝し, また, 御指導御援助をいただいた小林博士はじめ研究室諸先生および御協力願つた稲田雅美君に謝意を表する。

主 要 文 献

- 1) Löwi, O. & Navratil, E. : Plüg. Arch. ges. Physiol. 214, 678 (1926).
- 2) Dale, H.H. & Feldberg, W. : J. Physiol. 81, 320 (1934).
- 3) Nachmansohn, D. & Machado, A. L. : J. Neurophysiol. 6, 397 (1943).
- 4) Chang, H. C. & Gaddum, J. H. : J. Physiol 79, 255 (1933).
- 5) Feldberg, W. & Vogt, M. : J. Physiol.

- 107, 372 (1948).
- 6) Nachmansohn, D. : Bull. Soc. Chim. Biol. 21, 761 (1939).
- 7) 後藤重弥 : 日新医学. 37, 434 (昭25) .
- 8) Burgen, A. S. V. & Chipman, L. M. : J. Physiol. 114, 296 (1951).
- 9) Sinden, J. & Scharrer, E. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 60 (1949).
- 10) Hard, W. L. & Peterson, A. C. : Anat. Rec. 108, 57 (1950).
- 11) Koelle, G. B. : J. Pharmacol. Exp. Therap. 100, 158 (1950).
- 12) Pope, A., Meath, J. A. & Cavness, W. F. : Tr. Am. Neurol. 14, 147 (1949).
- 13) Pope, A., Ware, J. R. & Thomson, R. H. : Fed. Proc. 9, 215 (1950).
- 14) Pope, A., Cavness, W. & Livingstone, K. E. : Arch. Neurol. Psychiat. 68, 425 (1952).
- 15) Pope, A. : J. Neurophysiol. 15, 115 (1952).
- 16) 豊田正輝 : 日新医学. 40, 559 (昭28.) 41, 34 (昭29) .
- 17) 室隆雄 : 日新医学. 44, 223 (昭32)
- 18) 宇尾野公義 : 綜合臨床. 6, 189 (昭32) .
- 19) Aprison, M. H., Nathan, P. & Himwich, H.E. : Am. J. Physiol. 177, 175 (1954).
- 20) Earl, C. J. & Thompson, R. H. S. : Brit. J. Pharm. 7, 685 (1952).
- 21) Mendel, B. & Rudney, H. : Science. 100, 499 (1944).
- 22) Smith, M. I. & Lillie, R. D. : Arch. Neurol. Psychiat. 26, 976 (1931).
- 23) Myers, D. K. & Mendel, B. : Nature. 170, 928 (1952).
- 24) Barnes, J. M. & Denz, F. A. : J. Path. Bact. 65, 597 (1953).
- 25) 芳我哲次郎 : 小児科紀要. 1, 34 (昭30) 1, 221 (昭30) . 2, 45 (昭31)
- 26) 北川照男 : 日本小児科学会雑誌 61, 319 (昭32)
- 27) 佐川一郎 : 日本小児科学会雑誌. 61, 846 (昭32)
- 28) Biehl, J. P. : Am. Rev. Tuberc. 70 430 (1954).
- 29) Biehl, J. P. : Proc. Soc. Exp Biol. Med.

- 85, 389 (1954).
- 30) Ostreicher, R. : Am. Rev. Tuberc. 70, 504 (1954).
- 31) Boon, I. U. : J. Lab. Clin. Med. 46, 549 (1955).
- 32) 川田義男 : 京大結研紀要. 6, 294 (昭33)
- 33) Manthci, R. W. : Proc. Soc. Exp. Med. 95, 402 (1957).
- 34) Addington, M. C. : Am. Rev. Tuberc. 70, 476 (1954).
- 35) Lubing, N. N. : Am. Rev. Tuberc. 68, 453 (1953).
- 36) Berg, G. : Beitr. Klin. Tuberc. 110, 441 (1954).
- 37) 川田義男 : 京大結研紀要. 6, 300 (昭33.)
- 38) Bensen, W. H. : Am. Rev. Tuberc. 65, 64 (1952).
- 39) Rubin, B. : Am. Rev. Tuberc. 65, 392 (1952).
- 40) 吉川政己 : 細胞化学シンポジウム. 4, 53 (昭31)
- 41) Kalsbeek, F. & Cohen, J. A. : Biochem. et. Biophys. Acta. 4, 559 (1950).
- 42) Hobbiger, F. : Brit. J. Pharm. 6, 21 (1951).
- 43) Robinson, E. M., Beck, R., Mc Namara, B. P., Edberg, L. J. & Wills, J. H. : J. Pharm. Exp. Therap. 110, 385 (1954).
- 44) Michaelis, M., Finesinger, J. E., Vess ter, F. B. & Erickson, R. W. : J. Pharm. Exp. Therap. 111, 169 (1954).
- 45) Stewart, W. C. : Brit. J. Pharm. 7, 270 (1952).
- 46) 25) より引用.
- 47) Koelle, G. B. & Gillman, A. : J. Pharm. Exp. Therap. 87, 421 (1946).
- 48) 32) より引用.
- 49) 32) より引用.
- 50) 32) より引用.
- 51) 二宮春忠 : 綜合臨床. 6, 366 (昭32)
- 52) Palladin, A. V. & Vladimirov, G. E. (高垣玄吉郎訳) : 自然11, 1—24 (昭31)
- 53) Molitor, H. : Vitamines and Hormons. VIII, 80. (1950).
- 54) 段原広行 : 臨床内科小児科. 13, 101 (昭33)
- 55) Brigham, R. S. & Nielsen, J. K. : Antibio. Chemot. 8, 122 (1958).
- 56) 那須義則 : 結核. 32, 63 (昭32) 32, 119 (昭32)
- 57) 奥貫一男 : 綜合臨床. 6, 336 (昭32)
- 58) 熊谷洋・江橋節郎 : 細胞化学シンポジウム. 4, 17 (昭31)
- 59) 市原硬・坂本幸哉 : 綜合臨床. 6, 97 (昭32)
- 60) 赤堀二郎・奥山典生 : 綜合臨床. 6, 73 (昭32)
- 61) 市川洋一 : 日本臨床. 13, 1395 (昭30)
- 62) 岡本彰祐・岡本歌子 : 自然. 11, 1—13 (昭31)
- 63) Cymerman-Craig, J., Willis, D, Rubbo, S. D. & Edgar, J. : Nature, 176, 34 (1955).
- 64) Gangadharan, P. R. J. & Sirsi, M. : Current Sci. 24, 245 (1955).
- 65) 市川収 : 細胞化学シンポジウム. 4, 113 (昭31)
- 66) Beaton, J. R. & Smith, F. I. : J. Biol. Chem. 201, 587 (1953).
- 67) 二宮春忠 : 綜合臨床. 6, 652 (昭32)
- 68) 中沢与四郎 : 綜合臨床. 6, 539 (昭32)
- 69) 相沢豊三・田崎義昭 : 綜合臨床. 6, 577 (昭32)
- 70) Grenell, R. G. : Neuropath. & Exp. Neurol. 5, 131 (1946).
- 71) Craig, F. N. & Ceecher, H. K. : J. Neurophysiol. 6, 135 (1943).
- 72) Weinberger, L. M., Gibbon, M. H. & Gibbon, J. H. : Arch. Neurol. & Psychiat. 43, 961 (1940).
- 73) Kabat, H., Dennis, C. & Barker, A. B. : Am. J. Physiol. 130, 588 (1940) 132, 737 (1941).
- 74) Templeton, J. Y. III. & Gibbon, J. H. Jr. : Ann. Surg. 129, 161 (1949).
- 75) Crowell, J. W., Sharpe, G. P., Lambr-echt, R. L. & Read, W. L. : Surg. 38, 696 (1955).

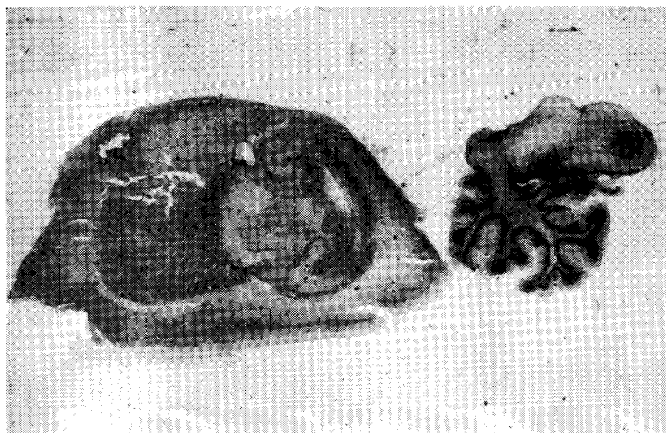


図1 I N H急性中毒時の大脳および小脳矢状断
(ラッテ) Ch E 活性分布肉眼的所見

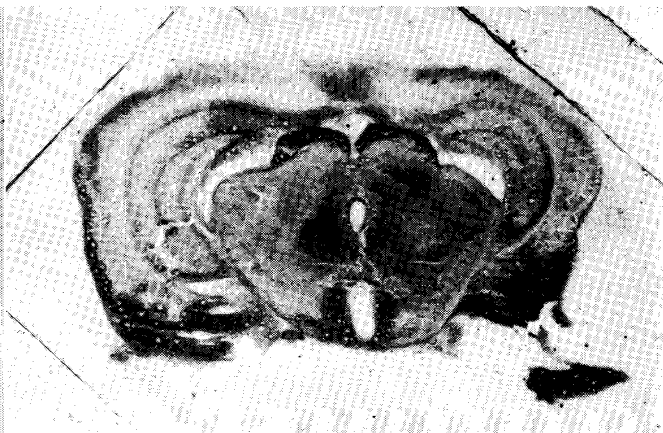


図2 I N H急性中毒時の脳横断(ラッテ)
Ch E 活性分布肉眼的所見

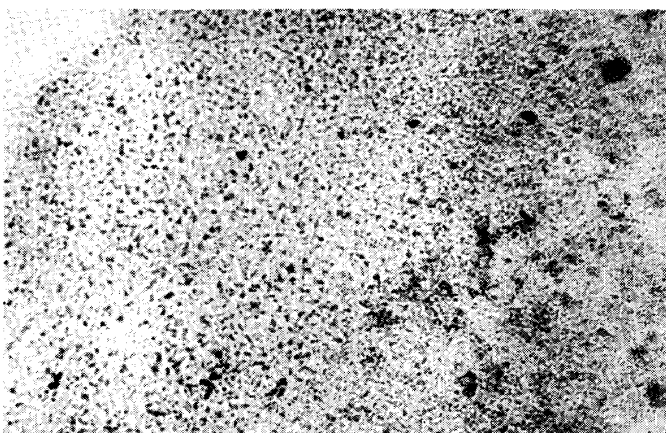


図3 I N H急性中毒時の大脳皮質(ラッテ)
Ch E 活性分布拡大所見



図4 I N H急性中毒時の尾状核(ラッテ)
Ch E 活性分布拡大所見



図5 I N H急性中毒時V. B₆ 併用注射の脳
(ラッテ) Ch E 活性分布肉眼的所見



図6 I N H急性中毒時V. B₆ 併用注射の大
脳皮質(ラッテ) Ch E 活性分布拡大所見

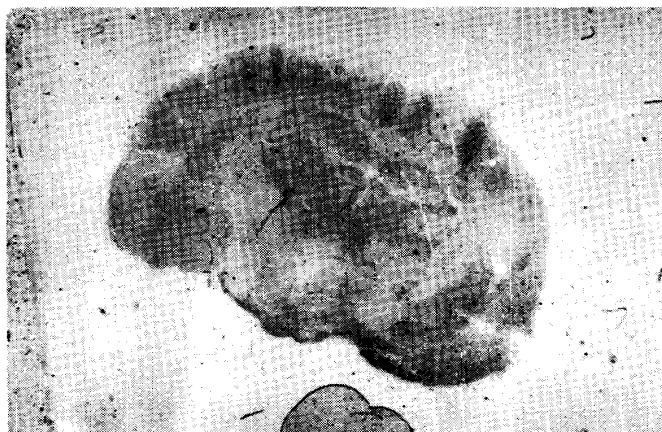


図7 I N H慢性中毒時の脳横断（ラッテ）
Ch E 活性分布肉眼的所見（比較的活性
減少の小さい例）

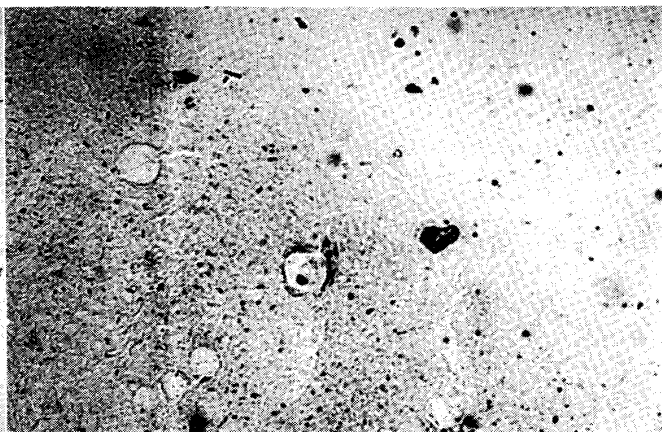


図8 I N H慢性中毒時の大脳皮質（ラッテ）
Ch E 活性分布拡大所見（比較的活性の
残っている例）

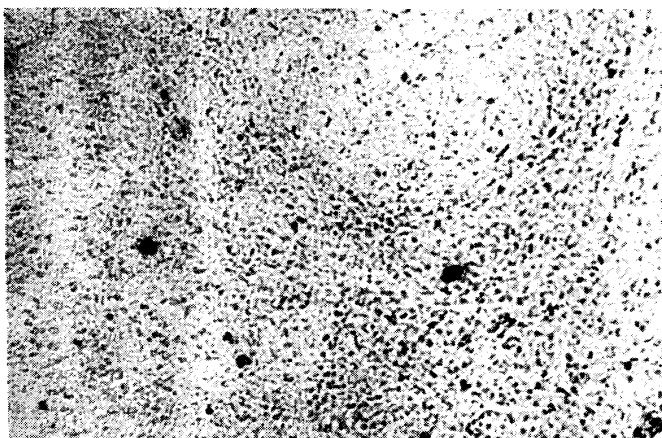


図9 I N H慢性中毒時の尾状核（ラッテ）
CH E 活性分布拡大所見



図10 I N H慢性中毒時のパントテン酸併用
尾状核（ラッテ）
Ch E 活性分布拡大所見