

ゲッティンゲンにおける破傷風研究110年
—ゲッティンゲン大学における最終講義, 著者による邦訳—

高 野 光 司

Hundertzehn Jahre Tetanus-Forschung in Göttingen
One Hundred Ten Years Tetanus-Research in Göttingen
Kohsi Takano

Abstract

This is the last lecture by the author, director of the Department of Patho-neurophysiology, Faculty of Medicine, University of Göttingen, presented in German and translated into Japanese.

Tetanus is a terrible disease. More than one million people die in the world in one year. The first modern successful experiment on tetanus was carried out by a young doctor in Göttingen, Arthur Nicolaier, who wrote his dissertation in 1885. He could not, however, definitely find the bacteria of the disease. A Japanese bacteriologist, Shibasaburo Kitasato, at the institute of Robert Koch has succeeded in the pure cultivation of the germ. Many great scientists have been engaged in the research of tetanus, e.g. Sherrington; Liljestrand and Magnus; Schaefer; Brooks, Curtis and Eccles. We have corrected various mistaken conclusions and interpretations of the pathogenesis of tetanus. Effects of tetanus toxin on red and white muscles, on alpha- and gamma-motor systems are presented. Local and general tetanus were clearly differentiated. The disinhibition of the spinal motor neurone as the genesis of the motor hyperactivity, which has long been believed and described in reviews and text books, is denied.

Key Words : Göttingen ゲッティンゲン, History of Tetanus-survey 破傷風研究史, Tetanus-toxin 破傷風毒素, Etiology 病因論, Motor-nerve system 運動神経系

日本語要約に変えて

著者は1971年3月24日にゲッティンゲン大学医学部生理学研究所・運動生理部長(1978年改名により生理病態生理学センター・病態神経生理部長)に就任し, 1996年3月31日, 定年により部長職を解任された。最終講義は, 同年4月12日に生理学研究所大講堂で行われた。以下はその独文和訳である。講義では, 13枚のスライドを使い, 説明があった。本稿では, 図を示さないで, 独文原稿と異なるところもある。括弧内は大部分本稿のために追加した。

EINLADUNG

Die Medizinische Fakultät
der Georg-August-Universität zu
Göttingen

lädt ein zur

Abschiedsvorlesung

von

Herrn Professor Dr. med. Kohsi Takano

zum Thema:

"110 Jahre Tetanus-Forschung in Göttingen"

am Freitag, den 12. April 1996, 12 Uhr c.t.,

im großen Hörsaal

des Zentrums Physiologie und Pathophysiologie,

Humboldtallee 23, Göttingen

Prof. Dr. med. M. Oellensch
Dekan



RAHMENPROGRAMM

Johann Sebastian Bach

Partita für Violine solo Nr. 3 E-dur BWV 1006

Preludio Loure Gavotte en Rondeau

Menuett I Menuett II Bourrée Gigue

Erika Takano-Forck

Violine

Anlässlich der Verabschiedung von Herrn Professor Takano
und aus seiner 25jährigen Professur an der Georg-August-
Universität wird ein Kammermusikabend am 29. 3. 1996 um 19 Uhr
in der Aula der Universität stattfinden.

図1. 高野光司教授最終講義のゲッティンゲン大学医学部長の招待状

左から、表紙、第1、第2ページ。実物は厚紙A4版半折。

1. ヴァイオリン独奏 (高野—フーク・エリカ)
2. 医学部長Oellerich教授による挨拶
3. 最終講義
4. ヴァイオリン独奏 以上

学部長先生、ご好意あふれるお言葉、ありがとうございました。ゲッティンゲン大学医学部に、私がかくも長年にわたり、楽しく勤務できましたことを、感謝いたします。

1. まえがき

皆様もご存じのごとく、破傷風は恐るべき、そして、悲劇的な終末をきたす病気であります。全世界では、一年に百万人程のヒトがこの病気で死ぬことをご存じでしょうか。この病気は主として、発展途上国に多く、しかもその多くが、まだ名前もないような新生児破傷風（Tetanus neonatorum）なので、世界保健機構（WHO）も正確な数をつかめないのです。

- 45 -

土中に存在する。例えば、東京大学の三四郎池の周囲にも多く発見された。）

この病原菌は、傷の内部で、条件に応じて、多かれ少なかれ破傷風毒素（テタヌス毒）を生産いたします。ボツリヌス毒とテタヌス毒は、人類が知っている物質のなかで最も毒性が高く、テタヌス毒のマウスへの最低致死量は1 pg/g体重です。ヒトとマウスの体重当たりのテタヌス毒に対する感受性が同じと仮定いたしますと、これは、実験事故で、ほぼ正しいとわかりました、1 kgのテタヌス毒は、全人類の致死量にほぼ相当します。テタヌス毒は青酸カリより百万倍以上一千万倍近くの毒性があるとも言えます。

テタヌス毒は神経毒でシナプス（神経細胞間の接続部）に作用します。シナプスに関する研究は最近非常に発展いたしました。が、神経系におけるこの微細構造の機構に関しては、まだまだわからないことが多いのです。シナプスの機構がわかったときに、テタヌス毒の作用もよくわかることになる、と言えましょう。逆にテタヌス毒の作用機序の解明はシナプス研究に連なるでしょう。

過去40年くらいの間に、さまざまな生物に由来する毒素が、研究の道具（tool）として使われるようになりました。フグ毒は神経の活動電位生成のメカニズムの研究に、蛇毒であるアルファー・ブンガロトキシンは、ACh—シナプスの研究に大変役立ちました。後者を、ゲッティンゲンのノーベル賞（1991年）受賞者であるSackmann教授が、運動終板（運動神経と筋線維間のシナプス）の研究に使い、1970年代の中頃、この講堂で、それに関して報告したことがありました。（線維は生理学用語）

テタヌス毒も研究の「道具」として使えそうで（著者が最初に提案した）これを役立てようとしている研究者も何人かいます。しかし、まだ、これといった成果は上がってはいません。

テタヌス毒は主として中枢神経のシナプスに作用します。これと、いわば兄弟毒であるボツリヌス毒は主として神経筋シナプス（運動終板）に作用しますが、これはここ10年来、斜視や斜頸の治療に使われるようになりました。ゲッティンゲン大学のDressler博士のグループはこの治療法の専門家であります。

2 . Arthur Nicolaierの1885年の博士論文

古くはHippocrates（B.C.460 - ?）もこの病気について記述しているそうです。ゲッティンゲン大学に学んだ19世紀最大の外科医Billroth（1829 - 1894）もこの病気の原因をさぐりましたが、成功しませんでした。

1885年にEmil von Behring (1854 - 1917) は , 「 破傷風の論文は多すぎて見通しがきかぬ 」 と書いています。と申しまして、今日でも必要に応じて引用される最初の論文は Arthur Nicolaier の 「 破傷風の感染性について 」 という Deutsche Medizinische Wochenschrift (1884) の論文でありましょう。

Nicolaier は翌1885年に、詳細な報告を博士論文としてゲッティンゲン大学医学部に提出しています。彼は何をしたのでしょうか。

1) 彼は、マウス、モルモット、ウサギ、イヌなどの尾のつけねのあたりに、「皮膚のポケット」を作り、この中に、ゲッティンゲンの道路脇、農家の庭先、畑などの土の、えんどう豆の半分程の大きさの塊を詰めたのです。材料は、ほかの都市、ライプツィヒやベルリンからも取り寄せました。すると、イヌ以外の動物から、破傷風症状を呈するものが多くありました。彼は「発病したウサギでは、体の筋肉の硬直のみならず、咬筋においても硬直が著しく、大きな力を用いても口を開くことができなかった。」と書いています。この開口障害は、破傷風の初期症状として、典型的なもので、そのゆえに、英語ではこの病気を俗に “ lock-jaw ” と言っています。190 で 1 時間熱した材料を使った動物では発病がみられませんでした。

2) Nicolaier は、上記のように、人工的に発病させて、破傷風で死んだ動物の傷口から膿をとり、健康な動物に植え付けたところ、この動物は破傷風にかかりました。

3) 彼は病原菌を培養しようとしてしました。しかし、培地の表面には、病原菌はみつかりませんでした。しかし、ヒツジの血清の培地の深いところに、例外なく、細長い細菌がみつかりました。だが、ほかの細菌も混在していたのです。

純培養には成功しませんでした。この細長い細菌は破傷風の病原菌として認められ、「ニコライヤーの菌」と言われていました。(原則として、純培養された菌によって発病されないかぎりその菌が病原菌としては認められない。)

なぜ、Nicolaier は破傷風菌の純培養に成功しなかったのでしょうか。当時、まだ「嫌気性菌」という概念がなかったのです。「ニコライヤーの菌」は培地の奥深く、すなわち酸素のない場所にのみ発見されたのでした。(嫌気性菌、好気性菌という概念は、この直後、ゲッティンゲン学派その他により明らかにされた。)

3 . 1886年 4 月 7 日の Julius Rosenbach の報告

Friedrich Julius Rosenbach (1842 - 1923) はゲッティンゲンに育ち、当地で亡くなりま

した。彼はゲッティンゲン大学の外科の教授でした。彼の妻Franziskaは、名市長Merkelの娘であり、Merkelの妻は元素アルミニウムを発見し、また尿素を合成したので、有機化学の祖といわれるFriedrich Wöhler (1800 - 1882) の娘であります。Rosenbachの住家はテアター通り15番地にあり、彼の記念板が掲げられています。ローゼンバッハ道は、大学病院の斜め前あたり、これに沿っていくつもの学生寮が建っています。

Rosenbachは1886年4月7日ベルリンの第7回ドイツ外科学会で「ヒトの破傷風の発現機構について」という題で発表いたしました。

ある農夫が足の凍傷から典型的な破傷風にかかり、亡くなりました。死後1時間に、Rosenbachは膿んだ傷の一部、レンズ豆の半分大のものを、2匹のモルモットの前肢の皮膚下に刺し入れましたところ、翌日には2匹ともひどい破傷風症状を呈していました。彼は「正午に1匹が死んだ。2匹目は、頸部が硬直し、少しでも触れると、痙攣をおこした。そして、その夜に死んだ」と報告しています。

彼は、病気の動物の傷口から次の動物へと、膿を含む組織を移植しました。モルモットでは4代、マウスでは11代まで発病させました。

Rosenbachは前肢、後肢、肩甲部など体のさまざまな場所に、化膿した組織を移植しました。すると、場所によって、症状が異なるのです。彼はこれを「局所破傷風」と名づけました。局所破傷風に関しては、後にまたお話申し上げます。

ゲッティンゲンのNicolaier、Rosenbachに続いて破傷風研究は、急速に発展いたしました。ベルリンのRobert Kochのもとで、日本人、北里柴三郎(1852 - 1931)は純培養に成功し、Kund Faber(1862 - 1956)は破傷風毒素を証明いたしました。Behringと北里は1889年に、受動および能動免疫を発見しました。免疫の発見によりBehringは第1回ノーベル賞を受賞しました。本来なら、北里が、あるいは、この2名が受賞するべきであった、と言えるかもしれません。

Nicolaierは、1890年「頭部破傷風」という題で教授資格試験講義を行い、講師になりました。後に彼はベルリン大学の(Extra)教授となり、1933年定年、1942年ナチスの政治圧力のため自殺しました。精神は清明であったとのこと。

4．20世紀前半：Sherrington、LiljestrandとMagnus、Schaefer

今世紀には勿論、19世紀より、はるかに多くの破傷風研究がなされました。しかしここで、私の演題が、必ずしも正しくないということを白状しなければなりません。私の知る

限り、その後、しばらくゲッティンゲンには、“注目すべき”破傷風研究はありませんでした。しかし、衛生研究所のThomssen教授、マクス・プランク研究所のWhittaker教授には、それぞれ、前任地のフライブルク、オックスフォードで優れた破傷風の研究があり、マクス・プランク実験医学研究所にいたWellhöner教授は、ギーセン、後にハノーヴァーで破傷風研究を続けています。

今世紀初頭に戻ります。偉大なる神経生理学者Sir Charles Scott Sherrington (1857 - 1952) は、神経生理学に、「興奮と抑制」という概念を導入された方です。(1932年ノーベル賞受賞)彼は偉大なる教師でもありました。現在、彼から4代目、5代目の弟子たちが、世界中で活躍しています。私もそのひとりですが、この研究所だけでも3人の曾孫弟子がいます。Sherringtonはしばしば、破傷風に関して研究し、破傷風毒素とストリキニンの作用の類似性を見えています。彼が破傷風毒素を下腿三頭筋(ふくらはぎの筋)の中に、注射すると幾日か後に、注射をした筋肉のみに、また毒素量がやや多いと、隣接した筋肉に硬直がみられたのです。彼は、これを、局所破傷風と名づけました。そして、ストリキニンと同様に破傷風毒素が、抑制機構を興奮に変えたのだと主張しました。

他の著名な神経生理学者Liljestrand (1886 - 1968) とMagnus (1872 - 1927) (Magnusは1927年の暮れにノーベル賞を受賞するはずであったが直前に死亡)は第1次世界大戦のころ、そしてSchaefer (1906 -)は第2次大戦のころ、いずれもネコの下腿三頭筋内に少量の毒素を注入すると、後肢が伸びきって、歩行が妨げられることを観察しました。両グループとも薄めたプロカインを筋肉内に注射すると、症状は軽減し、ネコは歩けるようになりました。両グループとも「破傷風毒素が筋肉内の感覚器を刺激して症状を引き起こしたのを、局所麻酔薬プロカインによって症状がなくなった」と解釈しました。実験法と所見は正しかったのですが、解釈はまちがっていたのです。これは私たちが後に改めました。(後出)

5. Brooks, Curtis, Ecclesの脱抑制説, 1957年

1950から60年代にシェリントンの高弟の一人、Sir John Eccles (1903 - 1997) はキャンベラの大学院大学にいましたが、世界中の俊才がここに殺到し、ガラス微小電極を用いて脊髄運動神経の研究を行いました。(キャンベラに日本から留学した研究者からも元学会議議長伊藤正男教授ほか十指を下らぬ生理学教授が輩出しました。)彼らは直径1 μ m程の微小電極を脊髄運動神経細胞(MN)に直接、刺しこんで、細胞の電気活動を記録い

たしました。今日、MN上には何千個ものシナプスがあることがわかっています。シナプスには二種類があります。興奮性シナプスおよび抑制性シナプスです。

MNに微小電極を刺入すると、細胞の内側は外側に対し - 70mVの細胞膜電位があることがわかります。興奮性のインパルスがMNに到着すると、この膜電位は減少（脱分極）します。これが、- 55mVほどの、いき（閾）値に達しますと、MNは活動します。抑制性のインパルスがMNにやってまいりますと、マイナスの膜電位が大きくなります。これを、過分極といい、MNは活動しにくくなります。つまりMNは抑制されます。この興奮性および抑制性の電位変化をそれぞれ、EPSP（Excitatory Post Synaptic Potential）、IPSP（Inhibitory Post Synaptic Potential）といいます。我々の健康な姿勢や運動においては、興奮と抑制の均衡がとれているのです。

毒素によって「抑制が興奮に変わる」、というSherringtonの解釈は、今日では、一歩進めて考えねばなりません。抑制性シナプスが、興奮性シナプスに変化するということは、ありえないからです。

Ecclesは、二人の共同研究者、Brooks、Curtisと破傷風毒素の作用の研究をされました。Brooksは当研究所のMeyer-Lohmann教授や本学神経内科にいたConrad教授の先生でもあります。Eccles先生は当地のマクス・プランク研究所のメンバーでおられるので、時々当地においでになりました。この講堂でも何度か、講演をしてくださいました。

（Brooks、Curtisはともに世界的な研究者で日本人のお弟子も多い。私もお二方と親しく討論させていただいたり、提出前の論文を読んでいただいたりしたこともある）

局所破傷風の実験の結果の詳細な報告の結論は次のようなものでした。

「破傷風毒素は、興奮性シナプスに作用することなく、抑制性シナプスのみを遮断する。」後続の研究者はこれを支持する結果を出しました。この優れた研究者達の明快な説明は、すべての専門家を納得させるものでした。すべての、専門書や教科書はこの仮説をとりあげました。（ドイツの）国家試験の解答でも、この仮説を選べば正解でした。繰り返して申し上げます。この仮説は：

「破傷風毒素は脊髄運動細胞（MN）の抑制性シナプスのみを選択的に遮断する。それによって興奮と抑制のバランスがくずれてMNの活動亢進をきたす。これが、破傷風における運動系の活動亢進の原因である。」

Ecclesらが観察したのは、シナプス後抑制でありました。抑制の形式には、この他にシナプス前抑制というのがあります。これは、MNを抑制性シナプスを経過しないで、直接

EPSPを小さくするという方式です。キャンペラにおけるCurtisと共同実験者達は、このシナプス前抑制も毒素によって遮断することを示しました。これによって、破傷風による脊髄抑制系の遮断説はもう一歩進んだのです。

まとめますと「破傷風の病因としての脱抑制説では：破傷風毒素は選択的に脊髄の抑制を遮断する。臨床破傷風、つまり、全身性破傷風は、局所破傷風の総和である。」

つまり：

臨床破傷風（klinischer Tetanus）＝全身性破傷風（generalisierter Tetanus）
＝局所破傷風（lokalierter Tetanus）の総和

と表せます。この実験による所見は正しかったのです。しかし、破傷風という病気（臨床破傷風）の病因としては正しくありません。このことに関しては、後に述べます。

（10を見よ。）

6．赤筋と白筋，伸展反射

次の章は「赤筋と白筋」に対する毒素の作用であります。このテーマは、私がいつも問題にしてきたことですが時間の都合で、ごく簡単に申し上げます。

焼き鳥の半身を召し上がるときに気がつかれると思いますが、胸の部分は白く、腿は赤みがかっているでしょう。白い筋は、主として速い運動、赤い筋肉は運動と姿勢の保持を分担しています。大腿四頭筋やふくらはぎの筋は赤いのですが、この筋が力を失うと、私は立っていることができません。姿勢保持と運動が、運動系の二つの重要な役目です。そして伸展反射は姿勢の保持に重要な役割をはたし、破傷風の症状において伸展反射が主役を演ずるのですが、これについては、次の機会に譲ります。

「赤筋の運動終板のほうが、白筋のそれより破傷風毒素に敏感である」とロンドン大学のDuchenらが、いくつかの長文の論文を一流国際誌に発表しましたが、しかし、これは誤りで、まったく逆であります。白筋のほうが、破傷風毒素に対して弱いのです。このことを我々が発見し、なぜ、英国グループが誤った結論に達したかも明らかにしました。

7．ガンマ運動系

次のテーマ、ガンマ運動系は私の研究生活での主題でありました。

末梢神経では、上行（感覚）神経と下行（運動）神経が混在していますが、脊髄の近くで

分離して、感覚神経は後から脊髄に入り、運動神経は前から出ていきます。運動神経線維の直径のヒストグラムを見ますと、ネコでは15 μm と6 μm 辺りを頂点とする二つの山に分かれます。太いグループの運動神経線維をアルファ線維といい、皆様もよくご存じの運動線維で、普通の筋肉に収縮せよとの命令を伝えます。細いガンマ運動線維は、直接筋力の発生には関係がありません。アルファとガンマ線維の数の比は、支配する筋によってさまざまですが、3 : 1, 3 : 2ほど、筋によっては1 : 1近くもあります。細いとはいえ、こんなに多くの運動神経線維は一体何をしているのでしょうか。この細いガンマ運動神経は、筋の中にあって、その筋の長さを計る筋紡錘という感覚器の感度を調節しています。神経線維の数がとても大きいことから、このガンマ線維が運動調節に、大きな役割を占めていることをご想像いただけたと思います。脳から、筋紡錘にいたる細いガンマ神経を含む運動系をガンマ運動系といい、皆様よくご存じの、太いアルファ線維を含む運動系を、アルファ運動系といって区別しております。赤い筋はガンマ運動系によって強く支配されているといえるでしょう。

8. ガンマ運動系の活動亢進

私が日本の千葉大学で研究生生活をはじめたころ、その少し前に発表された、Brooks, Curtis, Ecclesの脊髄運動神経細胞の脱抑制説の論文を読んで次のように思いました。

まず、私は生涯の研究テーマとして「運動の神経生理学」を選んでいました。しかし、動物実験をするとなると麻酔をしなければなりません。麻酔された動物は「運動」という点では死んだ動物と大差がないではありませんか。ところが、局所破傷風下の筋肉を支配する神経系は、麻酔にもかかわらず、たいへん活発な筋電図活動を示しているのです。たとえ、脱抑制という特殊な状態にあっても、麻酔下でも活動状態にある運動系は、実験標本として使えないかと、考えました。

次に、ガンマ運動系は、私の専門分野のほぼ中心にあります。Ecclesたちの主張するように、アルファMNで脱抑制が生じているなら、ガンマMNでも同じようなことになっていないか、という疑問がわきました。そこで、加濃教授（当時我々二人とも、できたてはやはやの講師でありました。）と実験を始め、ガンマ運動系の活動も非常に亢進していることを見いだしました。

他方、ゲッティンゲンで、私にとって最初の博士候補生（現在は教授）Student君と研究を始めた頃、マイナー・トランクライザーであるディアゼパンの筋弛緩作用はアルファ

運動系とは関係なく、ガンマ運動系に対する作用であることがわかりました。破傷風の治療は濃厚治療室（intensive care unit, ICU）で数百万円以上の費用がかかります。それ故、破傷風の多い発展途上国では、ICUによる治療はほとんどできません。そこで、第一選択薬としてディアゼパンが使用されています。救命できるような破傷風は主としてガンマ系の活動亢進による。ディアゼパンはガンマ運動系を抑制する。皆様は、ディアゼパンが破傷風の治療薬として優れていることをご理解下さったと思います。しかし、世界中の医者の大部分は、そのことを知らずに、それがトランキライザーであって、筋弛緩作用があるという理由で、ディアゼパンを破傷風治療に使っているのです。

私は、1964年Alexander von Humboldt財団の研究奨学生としてゲッティンゲン留学当時、プロカインを上手に使うとガンマ運動線維のみを麻痺させることができることを応用して、さまざまな実験を行いました。破傷風の初期の症状はプロカインで除くことができます。LiljestrandとMagnusそしてSchaeferが、局所破傷風の筋肉内にプロカインを注射して、症状を静めたことを先程申し上げました。彼らは、破傷風毒素が筋内感覚器を刺激したために症状が起り、プロカインが興奮している感覚器を麻痺したから症状がとれた、と解釈しましたが、そうではなくて、ガンマ - 運動神経線維がプロカインで麻痺したために興奮しているガンマ運動系の働きがなくなってしまったのです。低濃度のプロカインは、太いアルファ運動線維に作用しないで、細いガンマ運動線維のみを遮断するのです。

9．局所破傷風には脊髄運動神経細胞の脱抑制はない

中枢神経において、破傷風毒素が抑制性シナプスのみならず、興奮性シナプスも遮断することを報告している研究者は、何人かいます。しかし、この著者達は「毒素量が低いときには抑制を遮断し、量が多くなると興奮も遮断する」と考えています。

一般的に言えば「薬量が低ければ、その物質に敏感な場所がまず作用を受け、量が多くなれば、抵抗が強いものも影響を受ける」といえることは皆様もご賛同下さるでしょう。この鉄則は破傷風毒素にももちろん当てはまります。しかし、破傷風の実験には次のような特殊性があります。

今朝、致死量の十倍、あるいは百倍（Ecclesたちは論文の記載に誤りがなければ致死量の数百万倍も注射したことさえある。）の破傷風毒素を、実験動物の、たとえば、下腿三頭筋内に注入すると、毒素は、今日の教科書的知識によれば、運動終板から吸収され、神経情報と反対方向に脊髄まで運ばれます（逆行性軸索輸送）。この輸送の速さは私が、ネ

コの坐骨神経で測定したところによりますと、ほぼ 8 mm/h です。動物の大きさ、毒素にたいする感度、毒素量によって異なりますが、翌日、あるいは翌々日などに、脊髄に必要な毒素が集積して、さらにある時間たつと、局所破傷風の症状が発展してまいります。動物はまだ元気で、神経生理学的実験をする時間は十分あります。満足しうる結果を得て、すなわち脱抑制をみて、夕刻または夜半に動物は大量の麻酔薬を注射されて実験は終了します。動物が死んだ (sacrificed) 後の時間に何が起こるのでしょうか。

私は千葉大学の神田助教授 (当時) と致死量以下 (致死量の 1/20) の毒素を筋注して、微小電極で電気活動を脊髄 MN から記録しました。毒素注入の 2 日後には IPSP が消失しました。5 日後には EPSP も観測できなくなりました。

このような下腿三頭筋内に毒素を注入された動物を観察いたしますと、筋は硬直し、下肢は完全に伸びきっていて、なかなか曲げることができません。最初のころには盛んな筋電図活動を記録します。幾日か後には、見た目にも、さわって折り曲げようとしても、以前と全く変化がありません。しかし、筋電図は活動を示しません。症状は同じでも、筋の状態にはまったく異なる二つの相があるのです。前期には抑制が遮断され、筋は活動が亢進しているために、強縮しています。後期には興奮も遮断され、筋は硬直という状態にあります。

まとめますと、厳密に言えば、局所破傷風には、今まで言われていたように、抑制の選択的遮断はないのです。ただ、興奮の遮断はいくらか遅い時期に現れるのです。

賢明でいらっしゃる皆様のなかには、「破傷風の患者は、いずれにせよ、脱抑制の結果の運動亢進によって死ぬのだ。死んでから何が起きようと、scheiss-egar, (ごめんなさい!) おんなじだ」とお思いの方もあると思います。そのようにお考えなら、もうしばらく居眠りをなさらずにお聞きます。

10. 全身性破傷風では脊髄脱抑制は起こらない。

すでに言及しましたが、破傷風には二つのタイプがあります。ひとつは局所破傷風で、これは大部分の臨床家から重要視されていません。他の病気との鑑別診断も難しいし、これだけでは命にかかわることが少ないからです。ふたつ目は全身性破傷風です。全身性破傷風の患者は静かな、暗い病室に寝かせて、あらゆる刺激から遠ざけねばなりません。ほんの少しの刺激で、たとえば、ドアがボタンと閉まっても、痙攣が誘発されてしまいます。実験動物の血管内に、毒素を注射すると全身性破傷風を起こす事ができます。しかし、全

全身性破傷風の実験は非常に難しいのです。患者からすべての刺激を遠ざけねばならないことは、動物でも同じです。極端に言えば動物に触れてはいけません。でも動物にふれないで実験はできないでしょう。このような理由から、ほとんどすべての神経生理学の実験は局所破傷風で行われています。局所破傷風の動物は、破傷風の発現機構の研究の標本として正しいものでしょうか。Rosenbachも当時すでに、「実験破傷風は臨床破傷風と同じであろうか」との疑問を投げかけています。

臨床破傷風は、全身性破傷風とほとんど同じと考えられますので、困難を承知で、一連の全身性破傷風の実験を始めました。我々の実験動物は、すべて、もし全身麻酔を行わなければ確実に死んでいるような重症な破傷風でした。全身麻酔は、ヒトの破傷風の治療、あるいは少なくとも延命策として重要な要素です。現在でも、破傷風治療は、とにかく延命策を講じて、病気の嵐が去るのを待つだけなのですから。

我々は、まず、筋電図を誘導する針電極を筋に刺入する以外にはまったく動物に手術的侵襲を加えないで、下腿三頭筋を伸展、つまり足を屈曲してみました。その結果、拮抗抑制と自動抑制がよく残っていることを明確に示すことができました。次第に手術の侵襲の大きい複雑な実験をこころみましたが、いづれの実験方法でも、非常に重症な全身性破傷風において、脊髄抑制機構はよく保存されていることを確かめました。

臨床破傷風すなわち全身性破傷風といえるのでしょうか。いいえ、そうではないのです。今世紀（20.C）の始めに千葉医科大学の学長にもなられた外科の高橋教授は、「鋭い目で見つめれば、破傷風患者のなかに、局所破傷風を見いだすことができる」と書いています。ですから：

$$\begin{aligned}\text{臨床破傷風 (klin.T)} &= \text{全身性破傷風 (GT)} \\ &= \text{局所破傷風 (LT) の総和}\end{aligned}$$

ではなくて、

$$\begin{aligned}\text{klin.T} &= m \times \text{GT} + n \times \text{LT} \\ &(\text{mとnは個々の患者によって異なる})\end{aligned}$$

となります。我々のほかの実験からも、「局所破傷風はひとつ以上いくつかの脊髄節の現象であり、全身性破傷風は、主として上位中枢、つまり、脳にその震源地を持つものである」といえます。その証拠に、全身性破傷風で、脳波、脊髄波を記録すると、たとえば小

脳と胸髄の10番目の節（ T_{10} ）および腰髄5番目（ L_5 ）で同期した破傷風の活動がみられますが、 T_{10} と L_5 の間で脊髄を切断いたしますと、小脳と T_{10} では破傷風電気活動は残りますが、 L_5 では消失することからも、全身性破傷風は、脊髄の問題ではないことが簡単にわかります。

11．破傷風毒素のA，B，Cフラグメント

破傷風毒素は、分子量約15万の蛋白質です。多くの研究者が、この分子を分ける努力をしています。私が1978年以来しばしば共同研究をしている、大阪大学の松田教授はきれいに3分割をいたしました。彼は、それぞれ、A，B，Cと名付けました。Aは毒素としてActive，Bは作用点とのBinding，Cは分子の軸索輸送のCarrierとしての役割を果たしているからです。

我々ゲッティンゲンのグループは、松田教授らが作った、フラグメントの神経作用についてしらべました。たとえば、CフラグメントのないA—Bフラグメントを脊髄MNの近くに注入しますと、抑制機構と興奮性機構を同時に遮断することがわかりました。

松田教授は1995年11月に野口英世記念賞を受賞されました。受賞の理由には、脱抑制説の否定、フラグメントの神経作用の研究、赤、白筋に対する毒素の作用、などもありました。いずれもゲッティンゲンのグループが詳しく実験したものですから、われわれの業績が評価されたものとして喜んでおります。

結語

私は10歳位のころから、模型飛行機の製作に熱中しました。ゲッティンゲンには1925年創立の、すばらしい風洞をもつ流体力学研究所がありますので、私は当時からゲッティンゲンとは精神的コンタクトがありました。（その頃、後にYS—11の開発に貢献した木村秀政著「模型飛行機の設計と製作」を読んだ。YS—11は、高松空港の南側に陳列してある。）高校生の頃には、一度はゲッティンゲンを訪れることを夢に見ました。その頃は、原子物理学を学びたいと思っていたからです。後に、これらの理由とは無関係にゲッティンゲンにまいりました。そして、破傷風の研究にも手を染めました。ヨハン・ウォルフガンク・ゲーテは「詩と真実」のなかで「若い時に望んだことは、年長になって実現するものだ（第2章の扉、高野訳）」

と書いています。

この言葉が私に当てはまろうと当てはまらなかりと、私はそろそろ私の最終講義を止めなくてはなりません。ここにおられる若い学生諸君には、もう講義をすることができませんが、ゲーテの「ファウスト第2部」でホムンクルスが言った言葉「Das Was bedenke, mehr bedenke Wie」(Faust der Tragodie 2. Teil, Zeile 6992, 知っているだけではなにもならぬ、根底から理解していることこそ大切だ、というような意味)を贈ります。これは、私の、生理学の教師としてのモットーでした。

(日本語で) ドーモ ゴセイチョー アリガトー ゴザイマシタ。

(ドイツ語で) 忍耐強くご傾聴下さいまして、ありがとうございました。皆様にすべてが良くあらんことを！

献辞：原稿の日本語表現を訂正して下さった、元高松短期大学講師藤岡一郎先生および原稿と校正刷に目を通して下さった、高松短期大学秘書科の同僚諸氏に感謝する。

本雑報のドイツ語原文は千葉医学77, 2001に印刷中。邦文掲載を許可された「千葉医学」および「高松大学紀要」両編集委員会に感謝する。

文献

次の諸総説から、講演で言及したほぼ全部の事柄に関する文献を探すことができる。

高野光司 (1980) テタヌス毒。神経研究の進歩 24, 919 - 931

Takano, K. (1982) Several methods for the evaluation of muscle relaxants in gamma motor activity. In : EEG & Clin. Neurophysiol. Suppl. No. 36. (Eds) P. A. Buser et al. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 209 - 215

Takano, K. (1985) Neurophysiological aspects of tetanus toxin effects on the motor system. Eur. J. Epidemiol. 1, 193 - 201

Takano, K. (1993) Clinical tetanus : (spinal) disinhibition or not? In : Botulinum and tetanus toxins. (Ed) B. R. DasGupta, Plenum Press, New York, 299 - 310

高 松 大 学 紀 要

第 35 号

平成13年 2 月23日 印刷

平成13年 2 月28日 発行

編集発行

高 松 大 学
高 松 短 期 大 学

〒761-0194 高松市春日町960番地

TEL (087) 841 - 3255

FAX (087) 841 - 3064