

バルプロ酸ナトリウム (VPA) と高アンモニア血症

B-13 第2編 腎摘ラットを用いたVPAによる高アンモニア血症の研究

研究協力者 杉本健郎 関西医大 小児科

共同研究者 小島崇嗣・西田直樹・坂根義己 関西医大 小児科

1. はじめに

最近, Waterらは, バルプロ酸ナトリウム (VPA) による高アンモニア血症の実験で腎摘ラットにVPAを投与しても血中アンモニアは上昇しないことを示し, 肝臓よりも, 腎における代謝がこの高アンモニア血症により関連しているのではないかという報告をおこなった。

今回, われわれは, この実験の追試をおこない, さらに, 同実験においての血中カルニチンの動きについて検討したので報告する。

2. 方 法

Wister系雄ラット (180~250 g) を用い, 実験前20時間は絶食状態とし, 水分のみ自由に摂取できるようにした。麻酔はペントバルビタールを約50 mg/kg相当に腹腔内投与した。

すべてのラットに頸動脈にカテーテルを挿入し, VPAの投与及び時間的採血は同部位よりおこなった。

VPAは, 体重1 kgあたり200mgを投与した。また, コントロール群として0.9%塩化ナトリウムをVPAを希釈した総量と同等量投与した。

腎摘は開腹後両側におこない, その後20分の経過したのち, 採血後, VPAを投与し, 10分, 30分, 60分と動脈血アンモニアを計測した。60分時にはアンモニア計測後, 頸動脈より約2 mlを採取し, VPA血中濃度, カルニチン濃度を計測した。また, sham operationは, 腹部切開のみとした。

血中アンモニアは, アミテストNメーターを用い, カルニチン濃度およびVPA血中濃度は第1編と同様の方法で計測した。

3. 結 果

① 動脈血アンモニアの動態

結果は表1および図1に示した。

表1 血中アンモニアの経時的変化

Exp. No.	-20 min.	0 min.	10 min.	30 min.	60 min.
VPA-Neph. (n=5)	59.6+8.5*	31.8+5.1	38.2+4.2	26.6+4.5	36.2+3.2
VPA-sham (n=5)	56.4+7.0	68.0+4.3	100.4+10.3	108.4+7.0	116.4+5.0
Cont-Neph. (n=4)	63.8+0.8	27.8+8.3	30.8+7.4	43.0+2.3	31.0+6.9
Cont-sham (n=4)	57.5+3.0	82.5+3.2	70.8+5.4	78+2.4	77.8+5.5

(*: Mean+SEM)

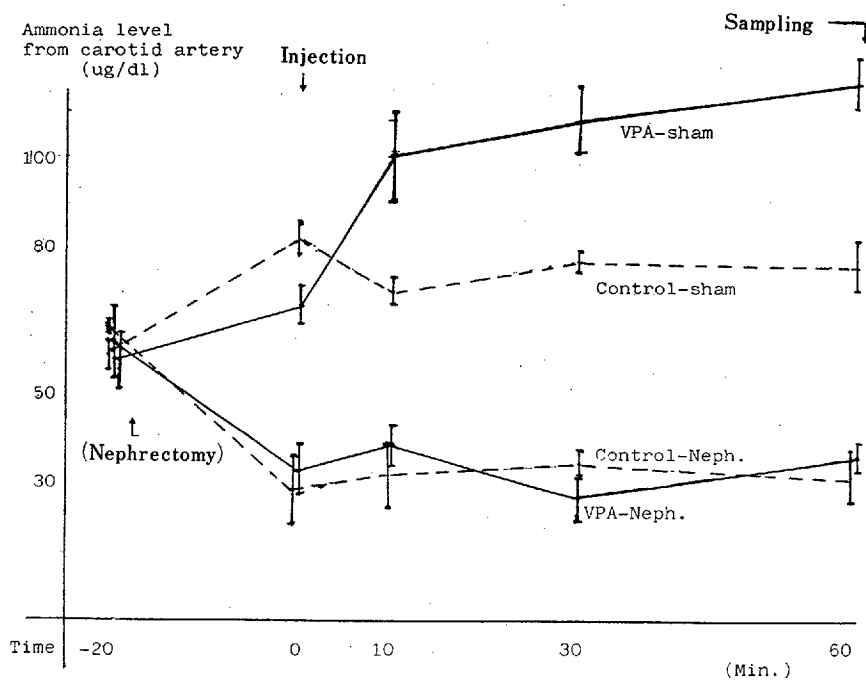


図1

VPA sham群 (n = 5) は他群に比してVPA投与後、有意に高アンモニア血症を示した。また、腎摘群は、VPA投与にかかわらず、腎摘20分後より、対照sham群に比して有意な低下がみられた。つまりVPA投与群は、腎摘により、20分後有意 ($p < 0.05$) に低下し、対照群でも、有意 ($p < 0.01$) に低下し、両群ともその後は、殆んど動揺がみられなかった。また、腎摘群では、VPA投与群と対照群の両者に有意な差は認めなかった。

② VPA血中濃度

VPA投与後60分の血中濃度は、腎摘群 (N = 3) で $265.3 \pm 30.3 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD) で、sham群 (N = 5) では、 $181.4 \pm 21.3 \mu\text{g/ml}$ で、有意に ($p < 0.05$) 腎摘群の方が高いVPA濃度を示した。

③ 血中カルニチン濃度

各群のVPAあるいは0.9% NaCl投与後60分の動脈血カルニチン濃度は表2に示す通りである。

表2

	Serum Free Carnitine (mean \pm SD) $\mu\text{mol/l}$
VPA-Neph.	28.2 ± 5.82 (n = 4)
VPA-Sham.	20.4 ± 1.9 (n = 5)
Cont-Neph.	26.5 ± 1.9 (n = 4)
Cont-Sham.	36.7 ± 2.5 (n = 3)

Cont-Sham.	> Cont-Neph. $p < 0.01$
VPA-Neph.	> VPA-Sham. $p < 0.05$
Cont-Sham.	> VPA-Sham. $p < 0.001$
Cont-Neph.	> VPA-Sham. $p < 0.01$

VPA投与 sham群は、対照sham群に比し有意 ($p < 0.001$) に低値を示した。ところが、対照及びVPA投与の腎摘の両群とも、対照sham群より低値を示した。しかし有意な低下は、対照群 ($p < 0.01$) のみで、VPA群とは有意差はみられなかった。

VPA投与群で比較してみると、腎摘群の方が、sham群より有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。対照群では、前述した通り腎摘群の方が、有意 ($p < 0.01$) に低値を示した。

腎摘の両群の間には有意差はみられなかった。

4. 考 察

血中アンモニアの動態については、Water¹⁾らの実験とほぼ同様の結果であった。つまり、腎摘をすることにより、VPA投与群 ($p < 0.05$) でも0.9% NaCl投与群 ($p < 0.01$) でも有意に血中アンモニア値は低下した。このことは、VPA投与とは無関係に、腎生理、つまり、遠位尿管における

glutaminaseに触媒される glutamineの脱アミノ反応が、腎摘により抑制されるため、有意な血中アンモニアの低下を来したのかもしれない。

また逆に、腎尿細管内で生成されたアンモニアは、水素イオンと直接反応しうるので、水素イオン濃度が高ければ、たかい程、つまり代謝性アシドーシスが強ければ強いほどアンモニアの生成が増加することになる。

VPAの投与により、尿中のプロピオン酸が増加することは、Schmid²⁾やわれわれ³⁾も報告しており、また、臨床的にVPA投与中の患児が、意識障害および高アンモニア血症を来した時の動脈血ガス分析で、代謝性アシドーシスを確認している⁴⁾。このアシドーシスが、高アンモニア血症の一つの原因として考えられるのではないだろうか。

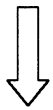
次に血中カルニチン濃度については、対照にくらべ、VPAのsham群は有意に ($p < 0.001$) 低値をとった。これはOhtaniら⁵⁾の臨床における報告や、第1編の結果とも同様の結果をラットでも示した。しかし、腎摘によるカルニチン値の低下の原因は不明である。プロピオニールカルニチンとして腎より排泄されることで、VPAによる低カルニチンが説明されるのであれば、腎摘されているので、VPA sham群より、より対照に近い値をとることは理解できるが、この軽度の低下(対照に比して)の意味は、そして、血中アンモニア値がむしろ低下するという事との説明は不明である。

文 献

- 1) Water, J. M. et al: *Europ. J pharmacol.* 87:177, 1983.
- 2) Schmid, R. D.: *Clin. chim Acta.* 74:39, 1977.
- 3) Sugimoto T. et al: *Advances in Epileptology* (eds. Akimoto H et al) Raven Press, New York, pp297, 1982.
- 4) 西田直樹他:第25回日本小児神経学会 1983.
- 5) Ohtani Y. et al.: *J. Pediatr.*, 101:782, 1982.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1.はじめに

最近,Waterらは,バルプロ酸ナトリウム(VPA)による高アンモニア血症の実験で腎摘ラットにVPAを投与しても血中アンモニアは上昇しないことを示し,肝臓よりも,腎における代謝がこの高アンモニア血症により関連しているのではないかという報告をおこなった。今回,われわれは,この実験の追試をおこない,さらに,同実験においての血中カルニチンの動きについて検討したので報告する。