

B-2 種々の薬物および脂肪酸による 実験的Reye症候群と脳浮腫

分担研究者 山下文雄

共同研究者 片瀨幸彦・吉田一郎 (久留米大学 小児科)

目的: 近年、バルプロ酸¹⁾、ホバンテン酸カルシウム²⁾、アセチルサリチル酸(アスピリン[®])³⁾などの薬物投与に合併した急性脳症(Reye症候群、Reye様症候群を含む)の報告が散見される。また、各種脂肪酸とReye症候群との関連が注目されている⁴⁾。

今回、我々はこれらの薬物および脂肪酸投与によるラット脳水分含量の変化を測定し、実験的Reye症候群としての脳浮腫の発生を検討した。

方法: 6~8週齢(150~200gr)のウィスター系ラット雄に、種々の薬物および脂肪酸を腹腔内に1回投与し、2~3時間後あるいは痙攣出現時に脳を摘出した。摘出前にはベントバルビタール50mg/kgで麻酔し、血液の影響をなくすため心臓摘出して脱血した(虚血性脳浮腫および死後変化をさけるため、1~2分以内に留どめた)。

ただちに左右大脳半球、脳幹、小脳の4つに分け、それぞれの脳水分含量をYamagataら⁵⁾の方法に準じてガスクロマトグラフィーにより測定した。前操作を図1に、測定条件およびクロマトグラムを図2に示した。脳水分量(%)の算出は、peak area ratioの値を次式にあてはめて行なった。

$$\text{Water content (\%)} = \frac{E - C}{S - C} \times 10^4$$

E: the value of specimen C: control sample
S: standard sample, 100 μ l water/solvent
B: the weight of the brain tissue (mg)

対象としたのは、1) 5%ブドウ糖溶液 200ml/kg, 同溶液200ml/kg+ピトレスシン5単位、2) バルプロ酸 200mg/kg, 1000mg/kg、3) アセチルサリチル酸 200mg/kg, 1000mg/kg、4) ホバンテン酸カルシウム 1000mg/kg、5) アセトアミノフェン 200mg/kg、6) マルゴサ油 10ml/kg、7) ウワバイン 2mg/kg、8) 4-ベンテン酸 400mg/kg、9) 50mM オレイン酸 0.1ml、10) 50mM リノレン酸 0.1ml、11) 50mM アラキドン酸 0.1mlである。対象数は6)のみ n=3 その他は n=4 とした。対照はそれぞれ無処置 n=6 [(1) 6) 8)]、同量の生理的食塩水 n=4 [(2) 3) 4) 5)]、1%牛血清アルブミン 0.1ml n=4 [(7) 9) 10) 11)]である。

成績：表1～表3に示すように、もろブドウ糖溶液、バルプロ酸、アセチルサリチル酸、ホバンテン酸カルシウム、マルゴサ油、4-ベンテン酸、リノレン酸、アラキドン酸で対照群に比し、有意の脳水分含量増加をみた。投与した薬物および脂肪酸により増加水分量、増加部位が異なっていた。

痙攣(間代性、強直性またはミオクロニー)は5%ブドウ糖溶液、バルプロ酸、マルゴサ油、4-ベンテン酸で認められた。

考察：

1) ブドウ糖溶液

この溶液の浸透圧は実測で278mOsm/kgH₂Oであり、急性低浸透圧血症および急性低ナトリウム血症が起きていると考えられる。今回の実験中では、最も脳水分含量の増加が強かった。実験的にラットでは、急性低ナトリウム血症において脳水分含量の増加は有意ではないという報告もあるが⁹⁾、いわゆる水中毒では脳水分含量の有意の増加および痙攣を認めている⁷⁾。

2) バルプロ酸、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン

バルプロ酸およびアセチルサリチル酸脳症における脳浮腫の病態は不明であるが、両者共にミトコンドリアに各種の影響を及ぼすことが知られており⁸⁾、肝での障害(脂肪肝、高アンモニア血症など)と同じように、脳においてもReye症候群類似の障害を引き起こしている可能性がある。

一方、アセトアミノフェンはアセチルサリチル酸に比し比較的安全な解熱剤であるが⁹⁾、脳水分含量の有意の変化は認めなかった。

3) ホバンテン酸カルシウム(ホパテ[®]以下ホバンテン酸と略)

ホバンテン酸投与によりβ酸化の障害が起こることが杉本ら²⁾、山下ら¹⁰⁾によって示唆されている。今回の、ラットに対するホバンテン酸の大量投与により急激にβ酸化の障害が起こり、ミトコンドリアの脂肪酸代謝に影響を及ぼし、脳浮腫が起こった可能性がある。

4) マルゴサ油

マルゴサ油はインドの家庭で胃腸病に用いられるが、実験的に神経毒性およびReye症候群様の肝微細構造変化を起すことが報告されている¹¹⁾。また成分的に各種脂肪酸とアラフラトキシンを含んでいるとされている¹²⁾。今回の実験では、前年度報告書¹³⁾と同じく痙攣、嘔吐がみられ、また有意の脳水分含量増加(脳浮腫)を来した。

5) ウワバイン

ウワバインは動物細胞のNaポンプ(=Na⁺,K⁺-ATPase)を特異的に阻害する作用を持つ¹⁴⁾。したがってNaポンプの阻害により細胞内でのNa⁺の能動輸送が障害され、細胞内浮腫が生じる可能性がある。我々の実験では脳水分含量の有意の増加はみなかったが、ラット細胞はヒトに比べ、ウワバインに対する親和性が低い¹⁴⁾ことも関与しているかもしれない。

6) 4-ベンテン酸

Glasgowら¹⁵⁾は4-ベンテン酸をラットに投与し、Reye症候群の実験モデルを作成した。すなはち、臨床的に痙攣に続き昏睡が生じ、Reye症候群類似の肝障害および脂肪肝が起こっている。今回の実験では4例共に痙攣が生じ、有意の脳水分含量の増加すなはち脳浮腫の発生をみた。Gerberら¹⁾も指摘するように、バルプロ酸と4-ベンテン酸は共に炭素数5の脂肪酸であり、Reye症候群を起こしうることが考えられる。

7) オレイン酸、リノレン酸、アラキドン酸

長鎖脂肪酸、とくにアラキドン酸(20:4)の脳内注入により脳浮腫が生じるとする報告が散見される¹⁶⁾¹⁷⁾。Chanら¹⁶⁾によれば、実験データからvasogenic edemaとcytotoxic edemaの両者が、脳浮腫の発生に関与していたとしている。また、アラキドン酸だけでなくリノレン酸でも脳水分含量の増加をみている。我々も同様に両方で脳水分含量の増加をみた。

Ogburnら¹⁸⁾はReye症候群患者の血清遊離脂肪酸中の不飽和脂肪酸(PUFA)が増加していることを報告しており、Reye症候群におけるPUFAの役割が注目されている¹⁾。

結論：Reye症候群実験モデルとしての脳浮腫を検討し、バルプロ酸、アセチルサリチル酸、ホバンテン酸、マルゴサ油等の薬物、および4-ベンテン酸、リノレン酸、アラキドン酸等の脂肪酸が対象となりうると考えられた。今後、これらの実験モデルにおける脳内のミトコンドリア、脳血液関門などの形態学的変化、およびエネルギー代謝の変化を観察する必要がある。

文 献

- 1) Gerber N, Dickinson RG, Harland RC, et al: Reye-like syndrome associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 95:142-144, 1979.
- 2) 杉本健郎、安原昭博、西田直樹 他: ホパンテン酸カルシウムの投与中におこった急性脳症の3例。脳と発達 15:258-259, 1983.
- 3) Rosenfeld RG, Liebhaber MI: Acute encephalopathy in siblings. Reye syndrome vs salicylate intoxication. *Am J Dis Child* 130:295-297, 1976.
- 4) 吉田一郎、山下文雄: ライ症候群の発症機転 -代謝異常の立場から-。日本臨床 42: 2824-2836, 1984.
- 5) Yamagata K, Takahashi KP, Ohnishi R, et al: Quick gas chromatographic method for measuring the water content of brain tissue with reference to age-related changes of rat neocortex. *Brain Dev* 5:582-584, 1983.
- 6) Woodbury DM: Effect of acute hyponatremia on distribution of water and electrolytes in various tissues of the rat. *Amer J Physiol* 185:281-286, 1956.
- 7) Wasterlain CG, Posner JB: Cerebral edema in water intoxication. I. Clinical and chemical observations. *Arch Neurol* 19:71-78, 1968.
- 8) 山下文雄、古賀靖敏、坂口祐助 他: 原因不明の脳症に関する研究 昭和58年度研究総括報告書(第1分冊)、1984、p 59-60.
- 9) 山下文雄、小野栄一郎、木村昭彦 他: Reye症候群の疫学 -とくにインフルエンザとアスピリン-。臨床と研究 59:3912-3922, 1982.
- 10) 山下文雄、木村昭彦、小野栄一郎 他: 原因不明の脳症に関する研究 昭和58年度研究総括報告書(第1分冊)、1984、p 113-119.
- 11) Sinniah D, Baskaran G: Margosa oil poisoning as a cause of Reye's syndrome. *Lancet* i:487-489, 1981.
- 12) 吉田一郎、山下文雄: Reye症候群の病因。小児内科 16:2379-2383, 1984.
- 13) 山下文雄、木村昭彦、Sinniah D: 原因不明の脳症に関する研究 昭和58年度研究総括報告書(第1分冊)、1984、p 87-89.
- 14) 松井英男: 膜一般に作用するもの。ウワバイン。生体の科学 35:489-490, 1984.
- 15) Glasgow AM, Chase HP: Production of the features of Reye's syndrome in rats with 4-pentenoic acid. *Pediatr Res* 9:133-138, 1975.
- 16) Chan PH, Fishman RA, Caronna J, et al: Induction of brain edema following intracranial injection of arachidonic acid. *Ann Neurol* 13:825-832, 1983.
- 17) 有竹康一、若井 晋、浅野孝雄 他: アラキドン酸過酸化と脳浮腫。脳と神経 35:965-973, 1983.
- 18) Ogburn PL Jr, Sharp H, Lloyd-Still JD, et al: Abnormal polyunsaturated fatty acid patterns of serum lipids in Reye's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:908-911, 1982.

表1

	Seizure	R C H	L C H	B S	C E	(%)
Control	0/6	70.81±0.78	70.16±1.50	72.21±2.08	72.63±2.36	
5% Glucose	0/4	73.47±3.55	74.48±2.16	73.43±1.48	75.54±1.45	
Water increase		+2.66	+4.32*	+1.22	+2.91	
Glucose + ADH	1/4	77.90±3.05	77.83±2.31	74.22±2.87	77.75±2.00	
Water increase		+7.09***	+7.77***	+2.01	+5.12**	
Margosa oil	3/3	72.47±0.53	71.79±1.75	73.98±0.61	76.25±0.23	
Water increase		+1.66*	+1.63	+1.77	+3.62*	
4-Pentenoic acid	4/4	73.66±0.38	73.65±0.43	72.50±0.84	75.28±0.57	
Water increase		+2.85**	+3.49**	+0.29	+2.65	

表2

	Seizure	R C H	L C H	B S	C E	(%)
Control	0/4	70.26±0.77	70.31±1.20	70.96±1.01	72.17±0.81	
VPA 200mg/kg	4/4	70.89±1.15	70.45±0.45	70.98±0.86	72.60±0.39	
Water increase		+0.63	+0.14	+0.02*	+0.49	
VPA 1000mg/kg	4/4	71.93±1.70	72.47±0.81	71.53±1.03	73.31±0.85	
Water increase		+1.67*	+2.10*	+0.57**	+1.14	
Aspirin 200mg/kg	0/4	70.49±0.62	70.79±0.81	70.33±1.63	72.43±1.55	
Water increase		+0.23	+0.48	-	+0.26	
Aspirin 1000mg/kg	0/4	72.11±0.52	71.66±1.27	71.05±1.33	73.00±1.61	
Water increase		+1.85**	+1.35	+0.09	+0/40	
Acetaminophen	0/4	70.31±1.57	69.77±1.26	70.74±0.60	72.19±0.24	
Water increase		+0.05	-	-	+0.02	
Ca-Höpentenate	0/4	71.84±0.46	71.96±0.43	71.44±0.88	72.95±0.54	
Water increase		+1.58*	+1.65*	+0.48	+0.78	

表3

	Seizure	R C H	L C H	B S	C E	(%)
Control	0/4	69.64±0.94	70.43±1.08	70.10±0.47	71.33±1.84	
Ouabain	0/4	70.47±0.75	71.35±1.25	71.00±1.21	72.54±0.64	
Water increase		+0.83	+0.92	+0.90	+1.21	
Oleate	0/4	69.30±0.78	69.76±1.12	70.73±0.60	72.01±0.75	
Water increase		-	-	+0.63	+0.68	
Linolenate	0/4	70.93±1.77	71.99±0.57	71.60±1.94	72.39±0.73	
Water increase		+0.29	+1.56*	+1.50	+1.06	
Arachidonate	0/4	71.18±1.13	71.24±1.49	71.94±0.45	71.88±1.32	
Water increase		+1.54	+0.81	+1.84**	+0.55	

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (Student's t test)

ADH: antidiuretic hormone, VPA: valproic acid, RCH: right cerebral hemisphere,

LCH: left cerebral hemisphere, BS: brain stem, CE: cerebellum

图 1

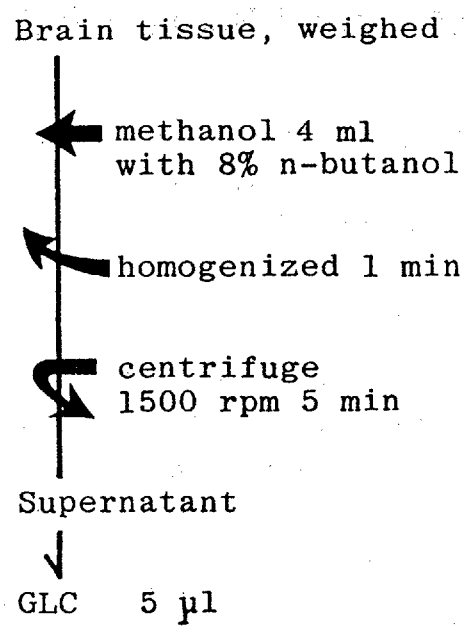
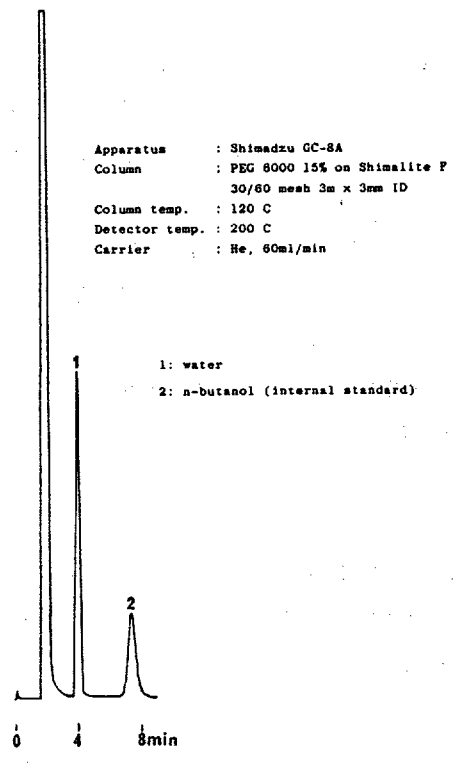


图 2





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



目的:近年、バルプロ酸 1)、ホパンテン酸カルシウム 2)、アセチルサリチル酸(アスピリン R)などの薬物投与に合併した急性脳症(Reye 症候群、Reye 様症候群を含む)の報告が散見される。また、各種脂肪酸と Rb 喪症候群との関連が注目されている 4)。

今回、我々はこれらの薬物および脂肪酸投与によるラット脳水分含量の変化を測定し、実験的 Reye 症候群としての脳浮腫の発生を検討した。