

B-10 オクトパミンおよびその代謝産物の検出法

研究協力者 原 口 宏 之 北九州市立総合療育センター

共同研究者 畑 実・渡 辺 久 子 北九州市立総合療育センター

目的：Reye 症候群は肝ミトコンドリア病変に由来する急性脳障害と考えられており、¹⁾慢性の肝硬変を基礎に持つ肝性脳症（hepatic encephalopathy）²⁾とは質的に異なっている点が多い。しかしアミノ酸や生体アミンの代謝には共通点も少なくない。フェニルアラニンとチロシンはともに増加し、分枝アミノ酸は減少している。³⁾生体アミンでは脳内のドーパミンとノルエピネフリンが減少し、⁴⁾偽性神経伝達物質（false neurotransmitter）⁵⁾と呼ばれるオクトパミンやフェニルエタノールアミンが増量している。この現象が神経シナプスにおける伝達の機能に乱れをひきおこし、意識障害やけいれんなどの中枢神経症状を発現するとの考え方がある。⁵⁾

Reye 症候群におけるオクトパミン代謝を明らかにすることは、本症候群の診断、病態解明および治療法の開発に役立つ可能性があり、前年度にひきつづきオクトパミンとその代謝産物である p-ヒドロキシマンデル酸（p-HMA）の測定法を検討した。

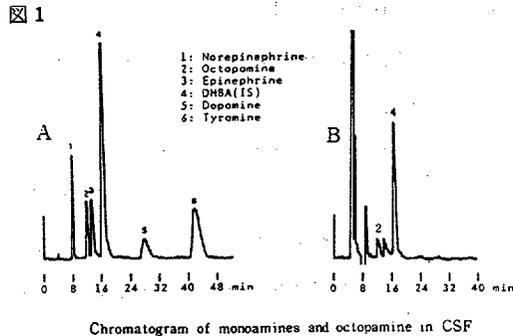
方法：1. 髄液中オクトパミンの測定。前回報告と同様であるが、簡単に記載する。分析機器は高速液体クロマトグラフ機 HLC-803A に電気化学検出器 EC-8（東洋曹達工業）を用い、充填剤は TSK-GEL・ODS-120A・P-5 を使用した。移動相はクエン酸・酢酸ナトリウム溶液（pH 5.10）で、流速は毎分 0.7 ml、設定加電圧 +800 mV とした。髄液 2.0 ml をアンバーライト・カラムにかけ、塩酸溶出分画を凍結乾燥後に再溶解し分析した。濃度計算は内部標準との peak-height ratio で行った。

髄液採取の対象患児は點頭てんかん 7 例、レンノックス症候群 5 例、熱性けいれん 5 例に急性脳症 3 例であり、いずれも肝障害を伴った症例はなく、Reye 症候群は経験しなかった。なお対照として運動発達遅滞の 6 例を測定した。

2 p-ヒドロキシマンデル酸の検出

髄液前処理の中で、アンバーライト素通り分画を凍結乾燥処理後に、HLC-ECで分析した。移動相は0.1 moleクエン酸リチウム緩衝液(pH 3.15)を用いた。尿中p-HMAの検出には、パニルマンデル酸検出のために用いられるp-ニトロアニリン法を応用した。

結果：1. オクトパミンの測定法。図1-Aは標準物質のクロマトグラフで、保持時間はオクトパミン120分、内部標準(I S)のジヒドロキシベンジルアミン(DHBA)16.0分であった。髄液中(図1-B)には未知ピークも出現したが、オクトパミンの測定に支障はなかった。



2. 小児けいれん性疾患における髄液中オクトパミン濃度。表1の如く、運動発達遅滞 29.3 ± 12.7 (ng/ml) に対して、點頭てんかんは 35.0 ± 14.9 、レンノックス症候群 24.9 ± 8.3 、熱性けいれん 41.7 ± 18.5 であり、いずれも有意差はなかった。急性脳症3例が 55.0 ± 15.5 とやや高値を示したが、有意な差ではなかった。

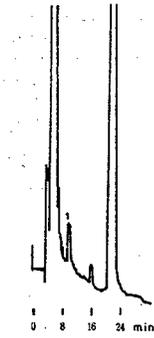
表1

CSF octopamine concentration in children with convulsive disorders

Subject	N	Age	Octopamine ng/ml
Control (Motor retardation)	6	0:7-2:5	29.3 ± 12.7
Infantile spasm	7	0:3-2:0	35.0 ± 14.9
Lennox syndrome	5	6:0-11:1	24.9 ± 8.3
Febrile convulsion	5	0:7-2:5	41.7 ± 18.5
Encephalopathy	3	1:3-3:9	55.0 ± 15.3

3. p-HMAの検出。髄液中の分離を検討した結果、図2の如く保持時間9.0分で分離が可能であった。なお検出感度は5~10 ng/mlであった。尿中p-HMAの検出を試みたが、p-ニトロアニリン反応は弱く、1~10 ng/mlの濃度では、淡黄色の発色を認めたのみで、呈色反応としては不適であった。

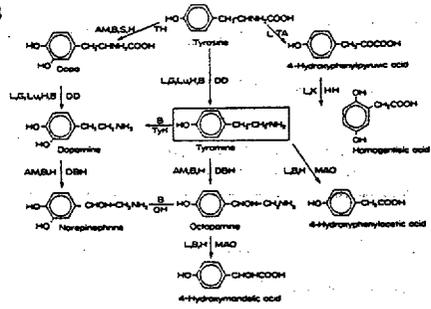
図 2



Chromatogram of p-hydroxymandelic acid
1. p-hydroxymandelic acid

考察：オクトパミンはチラミンから生ずる（図3），肝性脳症やReye 症候群ではチラミン濃度も高まっている。⁶⁾ これは増加した芳香族アミノ酸が，チロシン・ヒドロキシラーゼ活性を阻害するためであり，オクトパミンもその結果増加する。

図 3



Biosynthesis and Metabolism of Tyramine and Octopamine

Reye 症候群における生体アミンを中心とした生化学的变化を表2に示した。^{1,4,6,7,8)}チラミン、オクトパミンと逆に、脳内のドーパミン、ノルエピネフリンは減少している。髄液中の濃度は高く、過剰放出のためとみなされている。血中プロラクチンの分泌促進もその結果である。⁸⁾

表2 Previous reports on monoamine metabolism in patients with Reye syndrome

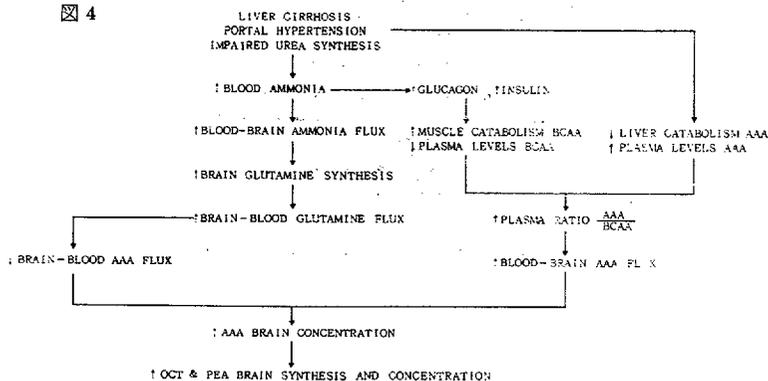
Monoamine & others	Specimen	Concentration
Tyramine ⁶⁾	plasma brain	increase increase
Octopamine ⁴⁾	plasma brain	increase increase
Dopamine ⁴⁾	brain CSF	decrease increase
Norepinephrine ⁴⁾	brain	decrease
Homovanillic acid ⁷⁾	CSF	increase
5-Hydroxyindole acetic acid ⁷⁾	CSF	unchange
Monoamine Oxidase ¹⁾	liver mitochondria	impairment
Prolactin ⁸⁾	plasma	increase

1) : 数字は文献番号

オクトパミンは弱いカテコールアミン作用(ノルエピネフリンの約1%)を持っており、ドーパミンやノルエピネフリンと拮抗してシナプスを支配するため、ニューロン本来の機能が阻害される。意識障害の重症度とオクトパミン濃度との間には正の相関があり、中枢神経症状の発現とオクトパミンは密接な関連を持っている。⁹⁾

これらの事実に基づき、治療においては脳内カテコラミン濃度の回復のためにL-DOPA投与が試みられており、評価は一定していないが、¹⁰⁾ 検討に値すると思う。Fischerらは、⁹⁾ 肝性脳症の病態に関して図4のような仮説を述べている。Reye 症候群とは必ずしも一致しない点があるが、病態解明の一助となろう。

図4



Concepts on the pathogenesis of hepatic encephalopathy (Fischer)

結論：今後 Reye 症候群においてオクトパミンを測定する機会を求め、その意義を明らかにしたい。

文 献

- 1) Mitchell, R. A. et al. *Pediat. Res.* 14: 1216-1221, 1980.
- 2) Hoyumpa, A. M. et al. *Gastroenterology* 76: 184-195, 1979.
- 3) Rittenhouse, J. W. et al. *Lancet* 2: 105-106, 1979.
- 4) Lloyd, K. G. et al. *Neurology* 27: 985-988, 1977.
- 5) Fischer, J. E. et al. *Lancet* 2: 75-80, 1971.
- 6) Faraj, B. A. et al. *Pediatrics* 64: 76-80, 1979.
- 7) Shaywitz, B. A. et al. *Neurology* 29: 467-472, 1979.
- 8) Newman, S. L. et al. *Lancet* 2: 1097-1100, 1979.
- 9) Cangiano, C. C. et al. *Europ. J. Clin. Invest.* 12: 15-21, 1982.
- 10) Mitchel, H. et al. *Gastroenterology* 79: 207-211, 1980.



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:Reye 症候群は肝ミトコンドリア病変に由来する急性脳障害と考えられており,1)慢性の肝硬変を基礎に持つ肝性脳症(hepatic encephalopathy)2)とは質的に異なっている点が多い。しかしアミノ酸や生体アミンの代謝には共通点も少なくない。フェニルアラニンとチロシンはともに増加し,分枝アミノ酸は減少している。3)生体アミンでは脳内のドーパミンとノルエピネフリンが減少し,4)偽性神経伝達物質(false neurotransmitter)5)と呼ばれるオクトパミンやフェニルエタノールアミンが増量している。この現象が神経シナップスにおける伝達の機能に乱れをひきおこし,意識障害やけいれんなどの中枢神経症状を発現するとの考え方がある。5) Reye 症候群におけるオクトパミン代謝を明らかにすることは,本症候群の診断,病態解明および治療法の開発に役立つ可能性があり、前年度にひきつづきオクトパミンとその代謝産物である P-ヒドロキシマンデル酸(P-HMA)の測定法を検討した。