

アスピリン服用中の川崎病患者におけるカルニチン動態

糸井利幸¹⁾, 寺田直人¹⁾, 幸道直樹¹⁾, 清沢伸幸¹⁾, 高永煥²⁾, 井上文夫²⁾

¹⁾ 京都府立医科大学小児科

²⁾ 同附属小児疾患研究施設

<目的>

川崎病の治療としては現在, その血小板凝集抑制作用に注目したアスピリン療法が主流となっている。しかし, アスピリンを長期に亘って小児に投与することの代謝上の影響については十分な検討がなされているとは言えず, 更にアスピリンはReye症候群との関連も問題にされている。一方カルニチンは脂質代謝において重要な役割を担っており, その全身型欠損症がReye症候群と類似した症状を呈することから注目されている¹⁾。本研究はアスピリン投与を受けている川崎病患者児に対する代謝上の影響を明らかにするため, カルニチン代謝の変化に注目して動物実験を含めた基礎的検討を行なった。

<方法>

研究対象例は当科外来および関連病院において経過観察されている川崎病罹患児で, 冠動脈瘤のために長期に亘りアスピリンを服用している患児13例である。血清および尿カルニチンは遊離カルニチン(FC)とアシルカルニチン(AC)に分けて測定した。動物実験はJCL-ICR系雄マウスを用い, 3週齢に離乳後4週齢よりサリチル酸150mg/kg/dayを7日間, 腹腔内に連続投与した。血清トリグリセライドは酵素法で, 血清ケトン体はジアゾニウム塩法により測定した。カルニチン測定はEngelらの方法²⁾で前処置し, McGarryらの方法³⁾を一部改変して測定した。組織化学的な検討のためにペルオキシゾーム染色をNovikoffの方法⁴⁾に従って行なった。

<成績>

症例研究: アスピリン投与群の年齢, 投与量, 投与期間は表1のごとくで, 表2に血清及び尿カルニチン値(mean±SD)を示した。対照は健康3歳児である。血清はアスピリン投与群で 41.30 ± 7.30 nmol/mlと, 対照の 53.22 ± 6.82 に較べて有意に低値であった。ACには差はなく, 従って総カルニチン値(TC)もアスピリン投与群で低値であった。尿カルニチンはカレアチニン当りに換算した。FCはアスピリン投与群で高い傾向にあったが, 統計学的に有意ではなかった。FCは対照が 219.37 ± 100.35 であるのに対しアスピリン投与群では 228.62 ± 129.34 と約1.0倍の高濃度で排泄されていた。

動物実験結果: 12時間絶食後の血中3-Hydroxy-butylateはサリチル酸投与群(SA群)が対照に比して有意に高く, ケトン体の差生能が高いことが示唆された(表3)。湿重量あたりの肝カルニチン量はSA群でやや高値であったが統計学的に有意差はなかった。血漿カルニチンは群でやや低値を示し, 症例研究と同様の傾向を認めた(表4)。図1はペルオキシゾーム染色をした肝電顕像で, 左側が対照, 右側がSA群である。黒く染色されたペルオキシゾームはSA群で増加及び増大を認めた。ミト

ミトコンドリアには形態学的変化は認められず、脂肪滴を認めなかった。次にミトコンドリアが膨化すると吸光度が低下することを利用して、Youの方法⁵⁾に従ってアスピリン代謝産物のミトコンドリアへの影響をモニターした(図2)。サリチル酸では投与量を上げるに従って、吸光度の著明な低下を認めた。

<考 按>

アスピリンを服用している川崎病患儿の血清及び尿カルニチンの検討から、生体内ではカルニチン需要又は消費の亢進が起っていると考えられた。動物実験からはミトコンドリアの形態異常をきたすには比較的高濃度のサリチル酸が必要であったが、ミトコンドリア障害を認めない条件下であってもペルオキシゾームが活性化していることが示された。これらのことからアスピリンの投与条件により代謝変化は異なると思われ、表5のようにまとめた。即ちアスピリン少量短期投与では軽度のペルオキシゾーム増殖のみで、カルニチン代謝に大きな変化はないが、投与が症例研究のように長期に亘るとペルオキシゾームの増加が更に進み、生体内でのカルニチン需要が増すと考えられた。

臨床において行なわれているアスピリン少量長期投与によるカルニチン代謝変動が生体にどのような影響を及ぼすかは、今後更に検討する必要があると思われた。

<文 献>

- 1) Chapoy, P. R., et al. : Systemic carnitine deficiency-A treatable inherited lipid storage disease presenting as Reye syndrome. *New Eng. J. Med.*, 303, 24:1389-1394, 1980.
- 2) Engel, A. G., et al. : Primary systemic carnitine deficiency II Renal handling of carnitine. *Neurology*, 31:819-825, 1981.
- 3) McGarry, J. D., et al. : An improved and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. *J. Lipid Res.*, 17:277, 1976.
- 4) Novicoff, A. B., et al. : Visualisation of peroxisomes (microbodies) and mitochondria with diaminobenzidine. *J. Histochem. Cytochem.*, 17:675-680, 1969.
- 5) You, K. : Salicylate and mitochondrial injury in Reye syndrome. *Science*, 221:163-165, 1983.

表 1

	対 象			(n)
	年齢 (歳)	アスピリン投与量 (mg/kg/day)	投与期間	
アスピリン群 (川崎病)	3.8 ± 2.9	17.1 ± 9.6	2周~8年	(13)
対 照 群	3.0	(-)	(-)	(10)

表 2

	Serum Carnitine			(n)
	Free	Acy1	Total	
アスピリン群 (川崎病)	41.30 ± 7.30	21.34 ± 9.30	62.65 ± 13.68	(13)
Control	53.22 ± 6.82	25.04 ± 8.91	78.25 ± 7.56	(10)

nmole/ml
p<0.001
p<0.01

Urine Carnitine

	Urine Carnitine			(n)
	Free	Aey1	Total	
アスピリン群 (川崎病)	174.13 ± 175.55	228.66 ± 129.34	246.015 ± 138.248	(10)
Control	114.44 ± 61.99	219.37 ± 100.35	333.78 ± 144.89	(9)

(nmole/mg crea.)
p<0.001

表 3

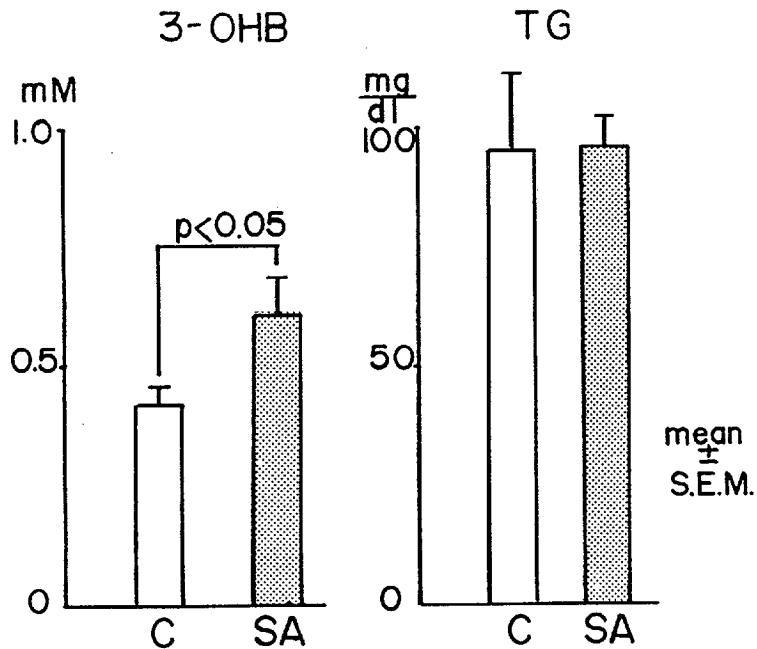


表 4

CARNITINE LEVELS

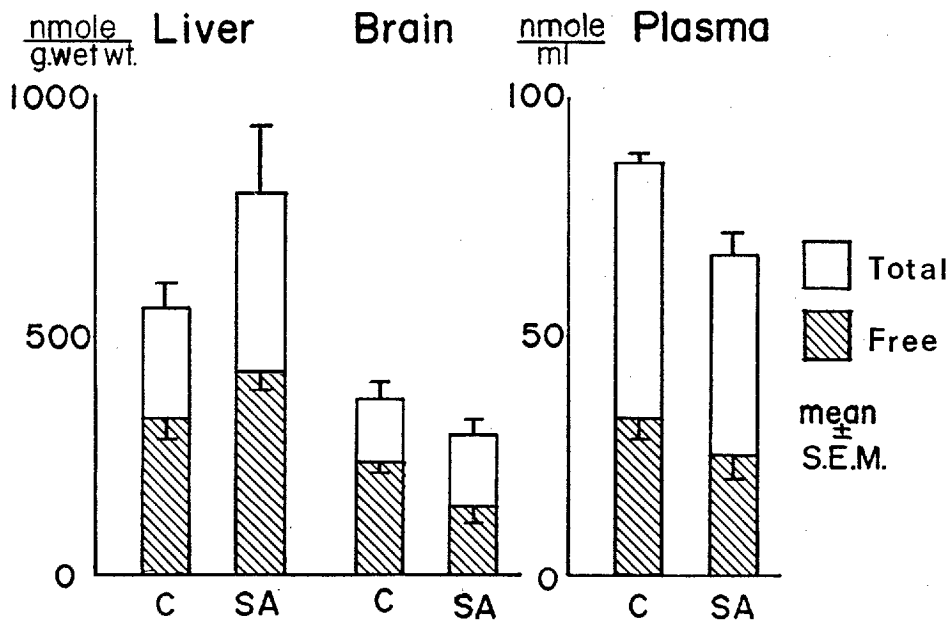


表5 アスピリン投与の影響

	アスピリン投与	
	少量短期	少量長期
ミトコンドリアβ酸化	→	→
ペルオキシゾームβ酸化	↑	↑↑
カルニチン代謝変化	→	↑

图 1

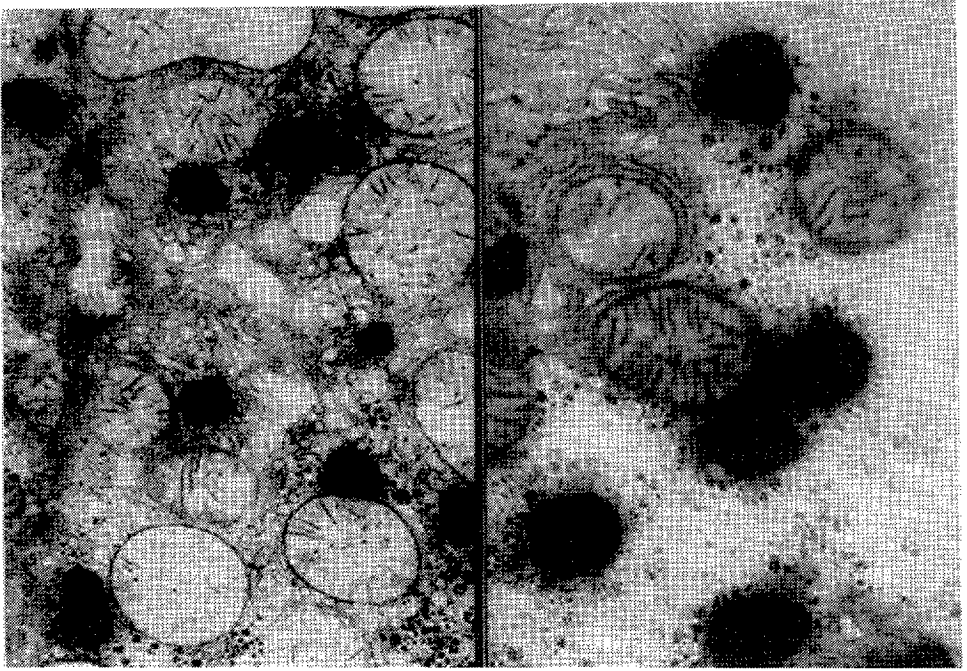
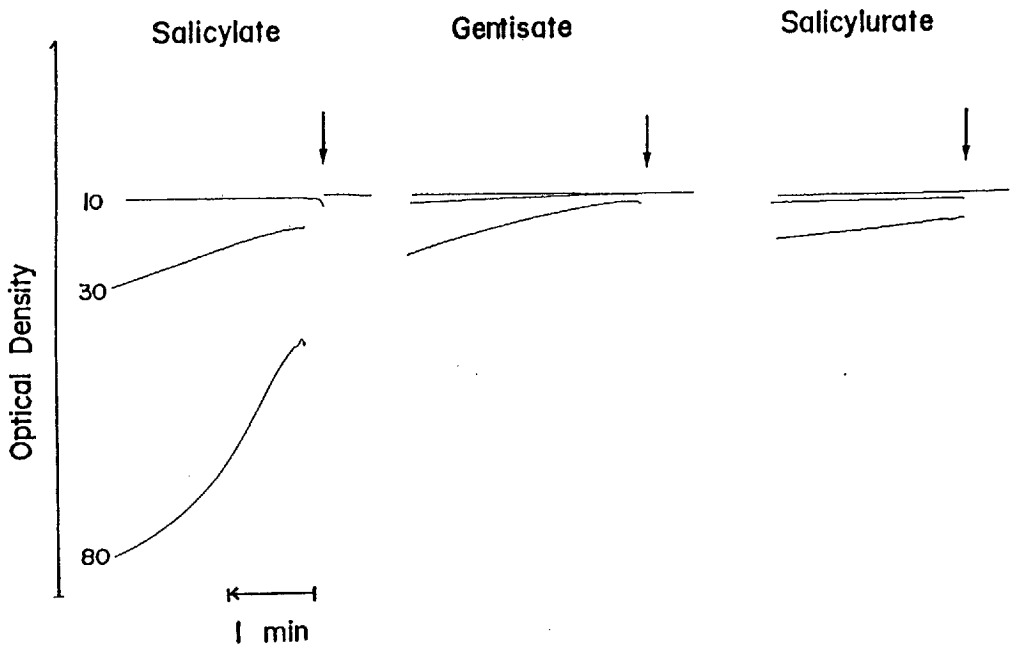


图 2





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

川崎病の治療としては現在,その血小板凝集抑制作用に注目したアスピリン療法が主流となっている。しかし,アスピリンを長期に亘って小児に投与することの代謝上の影響については十分な検討がなされているとは言えず,更にアスピリンは Reye 症候群との関連も問題にされている。一方カルニチンは脂質代謝において重要な役割を担っており,その全身型欠損症が Reye 症候群と類似した症状を呈することから注目されている 1)。本研究はアスピリン投与を受けている川崎病患児に対する代謝上の影響を明らかにするため,カルニチン代謝の変化に注目して動物実験を含めた基礎的検討を行なった。