

Title	抗てんかん剤としての炭酸脱水酵素阻害剤に関する研究
Author(s)	西村, 健
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28484
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 4 】

氏名・(本籍)	西村健 にしむらつよし
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 365 号
学位授与の日付	昭和 38 年 2 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	抗てんかん剤としての炭酸脱水酵素阻害剤に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 金子 仁郎 (副査) 教授 今泉 礼治 教授 清水 信夫

論 文 内 容 の 要 旨

研究目的：炭酸脱水酵素 (CAH) の特異的阻害剤である Acetazolamide (Ac) は、てんかん小発作に有効である。また、最近著者はてんかん精神運動発作に特異的に有効な Sulthiame (Su) が Ac に匹敵する CAH 阻害能を有することを見出した。両薬剤の抗てんかん効果の主なる機作は CAH 阻害によるものと考えられるが、ここに①赤血球中の CAH 阻害と脳 CAH 阻害のいずれが抗てんかん効果の発現に第一義的な意義を有するか、②両薬剤の効果とともに CAH 阻害に基くものであるとすると、臨床効果の相違は如何なる機作によるものであるかが問題となる。Ac, Su は他の抗てんかん剤と異なり、特定の酵素阻害が明確に知られており、両薬剤の作用機序に関する研究は、てんかんの病態生理についても新しい知見を提供するかも知れない。著者はまず、Ac, Su の作用部位について検討を加え、ついで両薬剤の臨床効果の相違を説明するための手がかりを得ようとして一連の実験を試みた。

実験方法：1) CAH活性測定法：Maren の pH-changing 法 (1960) による。反応容器、反応系を一部改良し、微量組織材料での CAH 活性測定に適するようにした。2) 組織内 Ac, Su 濃度の測定：Maren 法に準じた。すなわち、組織ホモジネートを 100°C、5 分間加熱し、これを一定量の CAH 標本に加え、組織内薬剤による阻害率を求め、別に作図した薬剤濃度—阻害率標準曲線より薬剤濃度を換算した。3) 抗痙攣効果：Spiegel の角膜通電法を用いて最大電撃痙攣閾値を測定した。電流は 60c/s 商用交流、通電時間は 0.2 秒である。

実験成績：実験 I) Ac, Su の脳中および赤血球中濃度と抗痙攣効果の関係：両薬剤をマウス、モルモット、ラット腹腔内に投与し経時的に脳中薬剤濃度、赤血球中薬剤濃度、抗痙攣効果をしらべた。その結果①両薬剤の脳中濃度は投与後 3 時間目で最高に達し、以後急速に低下する、②両薬剤の赤血球中濃度は投与後 2 時間目で最高に達し、以後徐々に低下する。③両薬剤の抗痙攣効果は投与後 3 時間目に最高となり、以後急速に低下することを認めた。このように Ac, Su の抗痙攣効果の消長は薬剤の赤血球中濃度の

変動とは平行せず、脳中濃度の変動と密接な平行関係を示す。これは両薬剤の作用部位が脳にあると考える立場に根拠を与えるものである。

実験（Ⅱ）脳内の CAH 活性分布：抗てんかん効果を脳内 CAH 阻害に結びつけるには、脳内 CAH の存在が脳機能との密接な関連を示唆するものでなくてはならない、これを検討するために人脳内 32 ケ所、モルモット脳内 10 ケ所で CAH 活性をしらべた。

人脳材料には大阪大学医学部法医学教室で解剖された事故死者 6 名の脳を用いた。人脳、モルモット脳ともに①全般的に高い CAH 活性を有する。②灰白質部での CAH 活性は従来知られている脳内各部の O_2 消費量、血管分布度あるいは血流量、コハク酸脱水素酵素活性などとほぼ平行した分布を示す。③大脳白質、脳梁など白質部では組織呼吸のレベルに相応する以上の CAH 活性を示す。これらの所見は、脳内 CAH が終末代謝産物である CO_2 の処理と同時に $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$ なる反応の触媒を介して中枢神経系内電解質の移動ひいては神経興奮伝導に関与しているであろうという Ashby, Woodbury, Shanes らの推論に支持を与えるものである。

実験（Ⅲ）Ac, Su の脳内分布：Ac, Su の作用部位がともに脳にあるとすれば、両剤の臨床効果の相違は脳内分布状況の差異によるものではないかと想定し、脳中濃度が最高になる腹腔内投与後 3 時間目にモルモット脳内 8 ケ所で両薬剤の濃度を測定した。

その結果、Ac は経髄液的に、Su は経血管的に脳実質に侵入したと考えられる脳内分布の相違を示した。しかし Su は Ac の約 1/2 の投与量でも脳内各部にわたって Ac を凌ぐ高濃度を示すにもかかわらず、小発作には無効であるから脳内の単一特定部位での CAH 阻害をもって両薬剤の特徴ある臨床効果を説明することは困難である。したがって、両薬剤の脳内分布状況の相違に基づく脳内多数部位間での CAH 阻害の量的関係の相違が臨床効果の差異と関連しているのではないかと考えられる。

総括：① Ac, Su の抗痙攣効果は脳中薬剤濃度と密接な平行関係を示す。②人脳およびモルモット脳での CAH 活性分布の所見は CAH と脳機能の密接な関連を示唆する。したがって脳内 CAH の阻害は脳機能とくに脳内興奮伝導に大きな影響をおよぼすと考えられる。①②の結果から、Ac, Su の抗てんかん効果は脳 CAH の阻害によるものである可能性が最も大である。③ Ac, Su の臨床効果の相違は両薬剤の脳内分布状況の差異によるものではないかと考えられる。これを生理学的方法で、より詳細に検討することにより、てんかん波拡散の機作の解明に新たな手がかりが得られることが期待される。

論文の審査結果の要旨

炭酸脱水素酵素阻害作用を有する抗てんかん剤として約 10 年前より Acetazolamide が知られていたが、炭酸脱水素酵素阻害と抗てんかん作用との関係についてはなお不明の点が多かった。最近てんかん精神運動発作に特異的に有効な薬剤として Sulthiame が登場したが、その薬理機序は全く不明であった。著者は微量組織材料での炭酸脱水素酵素活性測定法を改良し、この方法を用いて Sulthiame が Acetazolamide に匹敵する強力な本酵素の阻害剤であることを始めて明らかにした。ところで Acetazolamide と Sulthiame がともに炭酸脱水素酵素の強力な阻害作用をもつにもかかわらず、前者は主として小発作型に、後者は精神運動発作型に有効であるというように臨床適応が異なるのは興味あるところである。

本論文は著者が、これら二種の抗てんかん作用物質の薬理機序を比較検討することにより、薬理生化学的立場から、てんかんの病態生理の解明に寄与することを目的として行なった一連の実験に関する報告である。

本論文で著者は、① Acetazolamide, Sulthiame の抗痙攣効果は薬剤の脳中濃度と密接な平行関係を示すこと、②人脳およびモルモット脳での炭酸脱水酵素活性分布の所見は炭酸脱水酵素と脳機能とくに白質部での興奮伝導との密接な関連を示唆すること、③ Acetazolamide, Sulthiame は脳内で異なる分布を示すことを明らかにした。これらの成績にもとづいて、著者は Acetazolamide, Sulthiame の抗てんかん薬理機序は脳における炭酸脱水酵素の直接接害によるものであり、とくに白質部での興奮伝導抑制が重要な機序であると考えられること、両薬剤の臨床効果の相違は薬剤の脳内分布の差によるものである可能性が大きいことを論じている。

以上本論文は、従来間接的な根拠から推測されてきた抗てんかん作用を有する炭酸脱水酵素阻害物質の作用部位が脳にもあることを明らかにしたこと、これと関連して脳内炭酸脱水酵素の活性分布を明らかにし、中枢神経系内での炭酸脱水酵素の役割について示唆を与えたこと、Acetazolamide, Sulthiame は脳内で異なる分布を示し、両薬剤の臨床適応上の差異はそれらの脳内での分布の差にもとづくと考えられることを示したことにおいて価値があり、抗てんかん剤を用いたてんかん研究の分野に新たな手がかりを提供するものとして有意義な論文であるとみとめる。