

Title	$\gamma$ -aminobutyryl-cholineの抗痙攣作用に関する実験的ならびに臨床的研究
Author(s)	芦田, 元
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29016">http://hdl.handle.net/11094/29016</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名・(本籍)	芦田元 あしだはじめ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 776 号
学位授与の日付	昭和 40 年 9 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	<b><math>\gamma</math>-aminobutyryl-choline の抗痙攣作用に関する実験的ならびに臨床的研究</b>
論文審査委員	(主査) 教授 陣内伝之助
	(副査) 教授 岩間 吉也 教授 坂本 幸哉

### 論 文 内 容 の 要 旨

教室においてはここ数年来真正てんかん脳の生化学的研究が行なわれ、現在、GABA を中心とするアミノ酸代謝の問題が追求されつつある。私はその GABA の誘導体の 1 つである  $\gamma$ -aminobutyryl-choline (以下 GABA-choline と略す) の抗痙攣作用につき、ウサギ、イヌ、ep-マウスなどを用いて詳細に検討し、さらに臨床的に難治の真正てんかん患者に本剤を使用し、その効果を検討した。

GABA-choline は 1958 年栗秋が正常のイヌ脳の三塩化酢酸可溶分画から抽出した物質で、同年高橋らはウサギおよびネコについての実験で GABA-choline は末梢神経ならびに大脳皮質の電気刺激による cortical electrical response に対して著明な抑制作用を有することを明らかにした。しかしながら、その抗痙攣作用については知られていない。

#### 1) 動物実験

動物に一定の濃度の metrazol (ウサギ: 3.3%, イヌ: 5.0%) を一定の速度で静注すれば (0.25 ml/15 sec), 通常は必ず一定量で全身間代性、強直性痙攣を誘発しうが、このような方法でウサギ、イヌに痙攣を誘発せしめ、これに対する GABA-choline の作用を検討した。

まずウサギ 12 例について metrazol 痙攣有効量をきめ、あらかじめ GABA-choline 10 mg/kg を皮注し、30 分後に metrazol の有効量を静注したところ、9 例に痙攣はおこらず、GABA-choline に痙攣抑制効果のあることを認めた。

つぎにウサギ 16 例について metrazol 痙攣有効量をきめ、GABA-choline 1mg/kg を静注し、10 分後に metrazol の有効量を静注したところ、10 例に痙攣はみられず、痙攣抑制効果を認めた。

イヌについてもやはり先に metrazol 痙攣有効量をきめ、あらかじめ GABA-choline 30mg/kg を皮注し、20 分後に metrazol の有効量を静注したところ、強直性、間代性痙攣はおこらず歩行様痙攣のみおこり、静止状態および拳頭する時間が対照例に比して約 3~5 分短縮された。また、あら

かじめ GABA-choline 5mg/kg を静注し、3分後に metrazol の有効量を静注すると、強直性、間代性痙れんはおこるが、2分前後で静止状態となり、これも対照例に比して痙れんの回復時間が短縮された。つぎに先に GABA-choline 2mg/kg を大そう内に注入して、1分後に metrazol 有効量の3倍量を静注しても、呼吸促進および心悸亢進はみられるが、臨床的ならびに脳波的に痙れんはおこらなかった。つぎに metrazol を静注し痙れんを誘発せしめた後に、直ちに GABA-choline 2 mg/kg を大そう内に注入したところ、痙れん回復時間が2分前後短縮された。

GABA-choline の抗痙れん作用維持時間については、その大そう内 2mg/kg の1回投与は11時間まで作用を有することを認めた。

経口投与は1gも投与したが効果はなかった。同じくイヌで GABA-choline 5mg/kg を静注して血圧、体温脈搏数、呼吸数、心電図に及ぼす影響をみたところ、血圧に対しては一過性に軽度の降下を認めたが、その他には全然影響は認められなかった。遺伝的に痙れん準備性を有し、体位変換刺激すなわち抛りあげ運動を反復することによって常に痙れんを惹起せしめることが出来、すでに痙れん有効回数の測定された ep-マウスに GABA-choline 2 $\mu$ g を皮注して、5分後に抛りあげ運動を行ない体位変換刺激を加えたところ10例のうち9例に痙れん抑制効果を認めた。

これらの実験より GABA-choline は GABA, GABOB などに比べて blood-brain barrier を容易にこえて直接大脳に強く抑制的に作用するものと考えられるので、更に詳細に検討する目的をもって  $^{14}$ C-GABA-choline を合成し、これをマウスの腹腔内に 0.5 $\mu$ c ずつ注射して諸臓器への incorporation をしらべたところ、脳以外の各臓器には急速に大量の incorporation を認めた。また脳へは比較的少量ではあるが GABA の約10倍の incorporation を認め、GABA-choline は直接中枢に作用して抑制効果を発揮することが推定出来た。

## 2) 臨床使用経験

上述の成績より GABA-choline が強力な抗痙れん作用を有することを知りえたので、まだ少数例にすぎないが、難治の真正てんかん患者に使用してかなりのよい成績をえている。大脳の正常成分であり、抗痙れん作用をもつ物質としては、GABA, GABOB, homocarnosine が知られているが、いずれも blood-brain barrier を通りにくく、これらは髄腔内に注入するほかは急性には効果がえられなかったが、GABA-choline は静注で抗痙れん作用をあらわす利点があり、臨床的に便利な薬剤である。1回量 150~200 mg, 1回/1日, 連日投与し臨床発作を観察し、次第に減量して経過を観察した。発作頻度の減少はみられるが脳波上においては改善がみられる症例もあるが、投与前と変わらない症例もある。その効果についてはまだ多数の症例と長期間の投与によって決定されるべきものである。

## 論文の審査結果の要旨

てんかん治療に際し、生体内に常在していない foreign body の薬剤の長期連用は副作用をみるのは当然で、GABA およびその一連の透導体は脳の正常の代謝に関与し、GABA-choline は明らかな

痙攣発作に対する抑制物質であることを証明しえた。そしてGABA-choline が GABA GABOB など比べて blood brain barrier を通過しやすく、GABA-choline のそのままの型で直接中枢に作用して痙攣抑制効果を発揮するものであると思われる。GABA, GABOB はてんかん治療の目的で、やむなし髄腔内投与方法として用いられているが、GABA-choline は副作用は殆んどなく髄腔内は勿論、静脈注射によってもよく奏効するので臨床的に便利で、難治の真正てんかん患者に使用してかなりの良い成績をえていることは、これからのてんかん治療に期待出来る薬剤であると思われる。