



Title	炭酸脱水酵素阻害剤の抗てんかん作用に関する研究
Author(s)	乾, 正
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29878
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	乾 <small>いぬい</small>	正 <small>まさし</small>
学位の種類	医	学 博 士
学位記番号	第	1 5 8 0 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 2 月 4 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	炭酸脱水酵素阻害剤の抗てんかん作用に関する研究	
論文審査委員	(主査) 教 授 金子 仁郎	
	(副査) 教 授 佐野 勇 教 授 坂本 幸哉	

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

現在、てんかん治療に供せられている多くの薬剤のなかで特定の酵素に対する阻害作用が明確である点で特異な位置を占めるものに、炭酸脱水酵素 (CAH) 阻害剤がある。その薬理機構の解明は、てんかんの病態生理の理解にあたりし知見を提供する期待がもたれる。著者は 8 種の既知、6 種の新合成 CAH 阻害剤をもちいて一連の実験をおこない、得られた成績にもとづいて CAH 阻害剤の抗てんかん作用機序に関して考察をくわえた。

〔方法ならびに成績〕

CAH 活性測定：赤血球中の CAH 活性測定には、ラットの心臓より直接採血した血液を遠沈し、得た赤血球を生理食塩水で洗滌、蒸留水を加えて溶血希釈したものを測定材料とした。脳組織は、生理食塩水で生体灌流して脱血した後とり出し、homogenize 希釈した上澄を用い、Maren 法を改良した pH-changing 法にしたがって活性を測定した。

in vitro での CAH 阻害剤の酵素阻害能の測定：阻害剤を 0.04 N 苛性ソーダ溶液に溶解し酵素源として 100 倍希釈した人赤血球を用いた。20 分以上煮沸し不活化した酵素源を非酵素反応の対照として酵素活性を算出した。

抗痙攣効果の判定：実験前日に角膜電極を装着したラットに、Woodbury の電気刺激装置を用いて、60c/s, 100mA, 0.2 秒間の電気刺激を加え、後肢の強直伸展痙攣を示標とする最大電撃痙攣の持続時間を測定し、薬剤投与前後についてこの値を比較した。

実験 I：4 種の有機化合物のベンゼン核にスルホンアミド基を導入すると CAH 阻害能と抗痙攣作用が同時にあらわれた。

実験 II：既存の 8 種の CAH 阻害剤をラットの腹腔内に投与、2 時間後 ethoxzolamide, acetazo-

lamide, disamide, sulthiame および diphenylmethane-4, 4'-disulfonamide の5種の薬剤は脳内 CAH をつよく阻害し、最大電撃痙攣を抑制した。一方 benzthiazide, polythiazide, cyclopenthi-
azide は in vitro で強力な酵素阻害能をもつにもかかわらず in vivo では脳内 CAH の阻害はみられず抗痙攣効果もあらわれなかった。

benzthiazide を直接脳室内に注入した場合には脳内 CAH は阻害され、このとき、抗痙攣効果もみられた。

なお、抗痙攣効果と赤血球中の CAH 阻害、あるいは、利尿作用の間には特別の関係はみられなかった。

新合成の6種の sulfonamide 誘導体をもちいた同様の実験で抗痙攣効果と脳内 CAH 阻害の程度との間にはあきらかな平行関係がみられた。

実験Ⅲ： ethoxzolamide, acetazolamide, disamide, sulthiame をラットの腹腔内に投与2時間後、脳内9部位（大脳白質、灰白質、四丘体、小脳、橋延髄、視床、視床下部、海馬、尾状核）での CAH 活性を測定したところ、これら薬剤の抗てんかん剤としての臨床適応に対応する3つの異なった阻害様式が得られた。

実験Ⅳ： 家兔の視床（外側核）、海馬（背側）、大脳皮質（gyrus lateralis）、尾状核に慢性電極を挿入、電気刺激（40c/s, 0.7msec. 10秒間）を加え、脳波上、刺激部位に一定の後発射を得る刺激電圧を閾値の示標とし、実験Ⅲで用いた4種の CAH 阻害剤、および抗てんかん剤としての臨床適応の明確な diphenylhydantoin, trimethadion を経口投与し、3時間後の閾値の変化を検討した。いずれの薬剤でも視床での閾値の上昇がみられたが特に大発作型に有効な ethoxzolamide と diphenylhydantoin で著しかった。小発作型に有効な acetazolamide, disamide, trimethadion では視床の他、大脳皮質、尾状核に、精神運動発作型に有効な sulthiame では、大脳皮質、海馬で閾値の上昇が観察された。

実験Ⅴ： あたらしく合成された benzylaniline-4, 4'-disulfonamide は 2×10^{-8} モルで CAH 活性を50%阻害し、腹腔内投与ではつよい抗痙攣効果と脳内 CAH 阻害作用をもち、脳内酵素阻害様式、電気刺激閾値変動の様式は、sulthiame のそれと同様であった。薬理学的に毒性の低いことを確かめた後、難治性てんかんの治療に用いて勝れた成績を得た。

〔総 括〕

- 1) CAH 阻害剤の抗痙攣作用は、その酵素阻害能にある。
- 2) CAH 阻害剤の抗痙攣作用は、CAH 脳内の直接阻害により発現するものであり赤血球中の酵素阻害によるアチドースや利尿作用とは無関係である。
- 3) CAH 阻害剤の抗痙攣効果は、脳内 CAH 阻害の程度と平行関係にある。
- 4) CAH 阻害剤を抗てんかん剤として使用した場合のてんかん発作型に対する臨床効果の差は、薬剤の脳内分布、ないしは、脳内での侵襲点が異なるためであると推論される。
- 5) あたらしく合成された CAH 阻害剤のうち、benzylaniline-4, 4'-disulfonamide が実験的に強い抗痙攣作用をもち、抗てんかん剤として難治性てんかんに勝れた治療成績をおさめた。

論文の審査結果の要旨

炭酸脱水酵素阻害剤の抗てんかん作用機序については、従来、諸説あったが、著者は種々の炭酸脱水酵素阻害剤を用いて、脳で炭酸脱水酵素が抑制されることがその本態であることを明らかにし、すすんで脳内での侵襲点の差が臨床効果の差としてあらわれることを示唆した。この理論的研究を発展させ、抗てんかん剤として臨床的に使用し得るあたらしい炭酸脱水酵素阻害剤を見出した。以上によって著者の研究は神経薬理学的に価値の高いものと認める。