

Title	Development of an animal model for neuroleptic malignant syndrome : heat-exposed rabbits with haloperidol and atropine administration exhibit increased muscle activity, hyperthermia, and high serum creatine phosphokinase level
Author(s)	谷井, 久志
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40013">https://hdl.handle.net/11094/40013</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	谷井久志
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第13035号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	Development of an animal model for neuroleptic malignant syndrome: heat-exposed rabbits with haloperidol and atropine administration exhibit increased muscle activity, hyperthermia, and high serum creatine phosphokinase level (悪性症候群の病態に基づいた動物モデルの開発)
論文審査委員	(主査) 教授 杉田 義郎
	(副査) 教授 武田 雅俊    教授 田村 進一

## 論文内容の要旨

### 【目的】

抗精神病薬の治療中に生じうる致死的な副作用として知られる悪性症候群は、高体温と共に錐体外路症状を伴う全身性の筋強剛、血清CPK上昇、頻脈など自律神経失調症状を特徴とする。悪性症候群は遺伝性が認められず、同一薬剤を異なる病期に再投与した場合の再発も少ない。そのためその病態は不明な点が多く、動物モデルの開発はこの疾患の病態を理解するために重要である。本研究では、臨床的観察から悪性症候群を特徴づけるパラメータを抽出し、これらのパラメータを満足する動物モデルを作成した。そして、このモデル動物の妥当性を検討すると共に、その病態を解析した。

### 【方法】

#### 1. 臨床データからパラメータの抽出

悪性症候群患者13症例の臨床的観察から、特徴的な生物学的パラメータとして神経遮断薬の使用、高体温、血清CPK値の上昇、筋強剛を抽出した。

#### 2. モデル動物の作成

実験動物として雄性NZWラビット(体重2.5~4.5kg)を用いた。定量化できる体温上昇・筋強剛を惹起するために、LPSなどの発熱物質やCaキレーター、コリン作動薬、抗コリン薬など神経遮断薬以外の抗精神病薬の有効性を検討した。また、悪性症候群は体温セットポイントの変化のないForced Hyperthermiaであると考え、動物にHeat Stressを与えた。その結果、ハロペリドール(HPD: 1mg/kg)とアトロピン(0.4mg/kg)を併用投与し、新生児用インキュベータ(35℃に加温)を用いて高温負荷した実験系をモデル動物として設定した。

#### 3. 生物学的パラメータの測定

体温変化はラビットの直腸内に留置した銅・コンスタンタン熱電対のプロープによるデジタル温度計にて測定した。ラビットの耳静脈から採血を行い、血清CPK値をNADPH-UV法にて定量した。また、筋電図計の電極を大腿二頭筋に装着し、筋電図を記録することにより筋強剛の評価を行った。

#### 4. 脳内変化の解析

視床下部内側部と線条体における脳組織から核蛋白を抽出し、EMSA(Electro-phoretic Mobility Shift Assay)を用い、転写制御因子関連蛋白の動態について検討するために、AP-1・DNA結合性を示すTREオリゴヌ

クレオチドプローブや CRE プローブに対する結合性を検討した。細胞核抽出液を標識 DNA プローブと室温で20分間反応させた後、DNA-蛋白複合体と遊離プローブを4%ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により分離し、乾燥させたゲルの放射能活性をオートラジオグラフィーにより検出した。

#### 【成績】

##### 1. モデル作成の経緯

常温下 (24°C) において HPD (1 mg/kg) を投与したところ、同一容量の溶媒 (0.2ml/kg) 投与に比較して有意な CPK 上昇が得られたが、体温変化は見られなかった。高温暴露 (35°C) 下で HPD (1 mg/kg) 投与を行ったところ、平均2.3°Cの体温上昇および有意な CPK 上昇が認められたが、悪性症候群の病態としては不十分であった。

抗コリン作用薬のアトロピンを投与した場合、容量に応じた顕著な体温上昇が認められたが、CPK の上昇はなかった。高温下で HPD (1 mg/kg) とアトロピン (0.4mg/kg) を併用投与した場合は、体温上昇および CPK 上昇が顕著に認められた。また筋電図においては顕著な振幅増加が認められ、筋強剛の存在が示された。

##### 2. モデルとしての妥当性の検討

本モデル動物に24時間の脱水を負荷したところ、体温上昇・血清 CPK 上昇が増強された。逆に、ダントロレン (10mg/kg, 20mg/kg) を併用投与したところ、体温上昇・血清 CPK 上昇・筋電図による振幅の増加のいずれもが用量依存的に抑制された。

##### 3. モデル動物の脳内変化の解析

HPD (1 mg/kg) とアトロピン (0.4mg/kg) を併用投与し高温負荷した本モデル動物脳の視床下部および線条体において、TRE や CRE に対する結合性が有意に増加していた。この転写活性の上昇は、ダントロレン投与により抑制されていた。

#### 【総括】

1. ウサギに、ハロペリドール (1 mg/kg) とアトロピン (0.4mg/kg) を併用投与し、高温暴露 (35°C) を負荷すると、体温上昇、血清 CPK 増加、筋電活動の増加が顕著に認められた。
2. 悪性症候群の実験的診断基準として以下の条件：①体温上昇3.0°C以上、②血清 CPK 値3000IU/L以上、③筋電図の振幅増加、を設定すると、ハロペリドール (1 mg/kg) とアトロピン (0.4mg/kg) を併用投与した上で、高温暴露 (35°C) を負荷した Heat Stress モデルは、この条件を満足していた。
3. 脱水負荷や、ダントロレン投与の実験結果は臨床的な悪性症候群の特徴と符号しており、本モデルの妥当性を支持していた。
4. 悪性症候群の病態においては、抗精神病薬による転写活性がさらに増強していることが明らかになった。
5. 神経遮断薬、抗コリン薬および高温負荷の相互作用が悪性症候群の病態形成に関与していることが示唆され、このモデル動物は悪性症候群の病態解明に有用であることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

精神科の薬物療法における最大の副作用は悪性症候群である。悪性症候群の危険は広く認識されているが、その発症機制についての研究は進んでいない。神経伝達物質レベルの検討から、抗精神病薬の脳内ドパミン拮抗作用に基づいた脳内ドパミン異常説、セロトニン説などが提案されているが、未だ仮説の段階である。類似の病態である悪性過高熱については、分子遺伝学的解析により筋肉リアノジン受容体の異常であることが明らかになっている。しかしながら、悪性症候群についてはその発症に遺伝性が認められず、そのモデル動物もないために解析が進んでいない。

本論文は、悪性症候群の臨床データを解析してその病態に基づいたモデル動物を開発したものである。ウサギに、ハロペリドール、アトロピンを投与した上で、高温に暴露することにより、悪性症候群と同様の体温上昇・筋強剛・CPK 上昇と自律神経系の破綻が再現性を持って惹起されることを報告し、この病態は脱水によって増悪し、ダントロレン投与により軽快することを示した。これらの知見は悪性症候群の特徴と良く符号しており、モデル動物として

の妥当性が支持された。また、このモデル動物脳内の転写活性因子の解析により、転写活性の増加を示唆する知見が得られた。

本研究で報告されたモデル動物はこれまでの脳内神経伝達物質の検討にとどまらず、脳内サイトカインなどの遺伝子発現を含めた悪性症候群に關与する因子の解析を可能にしたものであり、悪性症候群の病態解明のための重要な知見を与えうるものである。本論文によって開発された病態モデル動物は悪性症候群の病態解明および治療法の開発に貢献しうるものであり、よって学位の授与に値すると考えられる。