

## 抗てんかん剤の脳組織代謝に及ぼす影響

—呼吸と解糖について—

及 川 光 平

OIKAWA-KOHEI

弘前大学医学部神経精神医学教室 (主任 佐藤時治郎 教授)  
(指導 和田豊治 前教授)

(28. XII. 1966 受付)

### 緒 言

1912年に合成された Phenobarbital が Hauptman<sup>5)</sup>によって卓越して抗痙攣剤であることが認められて以来、抗てんかん剤の開発は著しく発展し、今日では数多くの抗てんかん剤が経験的に自由に駆使できるようになり、事実、てんかん発作のおよそ80%が完全抑制ないし軽減するという段階にまでいたっている<sup>16)</sup>。

しかしながら抗てんかん剤作用の実態はほとんど不明のままである。抗てんかん剤およびそれに関連した麻醉剤等の作用機序は、1932年に Quastel および Wheatley らの *in vitro* の実験により呼吸抑制によるものであることが観察され、その後、ほとんどの中枢神経抑制剤についても同様であることがわかった<sup>10)</sup>。そして、かかる抑制の結果おこるブドウ糖酸化の障害と、ついで起こる高エネルギー磷酸(ATP)生成の障害が麻醉剤の作用機序と考えられるようになった<sup>3)</sup>。しかし、このような結果をもたらす必要な試験管内濃度は、生体内で麻醉されている脳でみられるような濃度と比較してはるかに高過ぎるということがやがてわかった<sup>4)</sup>。ところが McIlwain<sup>7)</sup>は、電気刺激により高められた呼吸は麻醉剤の効果を受けやすいことを示し、Quastel の呼吸抑制説を新しい見地から再評価させるようになった。

ところで Toman<sup>12)</sup> 及び Goodman<sup>13)</sup> の見解のように、一般に抗てんかん剤の防禦的あるいは抑制的作用は、脳神経細胞興奮に対する閾値の上昇あるいは反応の低下で表現されるように思われる。Tower<sup>13)</sup> も指摘しているように、抗てんかん剤の効力が正常ノイロンの活動を邪魔せず、あるいは他の麻醉剤の特徴である全身抑制を必要とせず、機能亢進および発作に対して比較的特異的に作用するので、このような点では抗てんかん剤は奇妙である。これが全く作用様式上の量的な差異であるのかあるいは真の質的な差異によるのかということは今後の解明に待たねばならない。

この論文の目的は、複合酵素系である脳各部位に対する各種抗てんかん剤の反応の差異を、組織呼吸および解糖の面から追及し、抗てんかん剤の作用機序の一端をうかがおうとするものである。

### 実験方法

実験は次の4種類について行なった。

- 1) ラット大脳皮質に対する添加実験。
- 2) モルモット脳部位別の添加実験。
- 3) 電撃モルモット脳に対する添加実験。
- 4) 慢性投与モルモット脳に対する実験。

実験動物は、1)の実験には体重200~250gのウイスター系ラット(雄)を、2)以下の実験には体重350~500gのハートレイ系成

熟モルモット（雄）を使用し、安静状態に於いて缺により瞬時断頭し、直ちに全脳を摘出、数分間氷冷 Krebs-Ringer Phosphate 液（以下KRP 液と略記）につけた後、大脳皮質・大脳白質・間脳・小脳皮質の切片を速やかに作製した。ただし、ラッテ脳の場合は、大脳皮質切片のみを用いた。

切片の厚さは0.3~0.4mmとし、安全カミソリの刃を用い、フリーハンドで作製した。大脳及び小脳は軟脳膜をその血管とともに毛筆によって除去し、大脳白質は第1層を、他の部位は第2層までを用いた。

作製した切片の適当量（湿重量50mg程度）を加糖（終末濃度10 mM）KRP 液（実験の都度作製）3 ml に浮遊させ、ワールブルグ検圧計（直接法）により切片の酸素消費量を測定した。ただし、ラッテ大脳皮質切片についてはCa 除去の条件の浮遊液を使用した。すなわち刺激系の条件下で行なった。反応容器の内容は表1の如くである。気相は純酸素をもって置換し、恒温槽の温度は37.5°C、予備振盪は15分間とした。断頭より予備振盪終了後、組織切片の酸素消費量を90分間測定した。組織切片の重量は、正確に110°C、120分間、恒温乾燥器中で乾燥させ、乾燥重量を秤り、湿重量対乾燥重量の比を100対18として湿重量を算出した。酸素消費量は90分・湿重量1g 当たりの $\mu\text{M}$  数に換算し、 $\mu\text{M/g/90 min.}$  として表わした。

呼吸抑制率は予備振盪終了後30分目からの60分間の酸素消費量の減少の割合を%に表現したものである。

乳酸生成量は、振盪終了後、恒温槽より容器をとり出し直ちに氷冷し、それぞれの容器内切片浮遊液を検体として Barkar-Summer-son 氏法により比色定量した。切片を容器内浮遊液中に入れ、氷冷しておけば、予備振盪直前においても浮遊液中に乳酸発生のないことをあらかじめ確かめているので、振盪終了直後のそれぞれの容器内切片浮遊液の乳酸量をもって、すなわち予備振盪15分と酸素消費量測定時間を含め、計105分間の値を測定し、湿重量1g 当たりの乳酸生成量を $\mu\text{M}$  数に換算し、 $\mu\text{M/g/105min.}$  として表わした。実施方法は反応液1 ml（切片を含まず）を10%三塩化酢酸4 ml に加えて除蛋白し、除蛋白液1 ml を乳酸定量用の試料とした。

実験は、1) ラッテ大脳皮質に対する Aleviatin, Phenobarbital, Resochin, Diamox の影響を観察するために、各薬剤の終末濃度が夫々10mM, 1 mM, 0.1mM となるようにした。予備振盪終了後30分間、加糖 KRP 液を浮遊液として酸素消費量を測定し、30分の読み終了後直ちに側室より抗てんかん剤を添加して、以後60分間観察した。Aleviatin は水に不溶性のため、NaOH 水に溶かしpH 11.0とした。Diamox も水に不溶性で、Diamox 1 当量あたり1.5当量の NaOH を含む水に溶

表1 反応容器内容

	添加実験	慢性投与実験	終末濃度
主室	KRP 2.5 cc (モルモット脳)	2.8cc	
	KRP (Ca 除去) 2,700mg/dl ブドウ糖	2.5 cc (ラッテ大脳皮質) 0.2 cc	10 mM
副室	20% KOH	0.2 cc	0.2 cc
側室	100 mM 抗てんかん剤	0.3 cc	10 mM
	10 mM 抗てんかん剤	0.3 cc	1 mM
	1 mM 抗てんかん剤	0.3 cc	0.1 mM

表 2 ラット大脳皮質正常対照例 (7 例平均)

時 間	30 分	60 分	90 分	乳 酸 生 成
酸素消費量	64.1 (±5.9)	126.2 (±6.1)	187.5 (±6.3)	53.0 (±5.8)

表 3 抗てんかん剤添加によるラット大脳皮質呼吸抑制と乳酸生成

添 加 剤	呼吸と 乳酸生成	終 末 濃 度		
		0.1 mM	1.0 mM	10.0 mM
Aleviatin (7 例平均)	呼 吸 抑 制 率	8.8 (±0.9)	18.6 (±1.4)*	56.6 (±6.0)
	乳 酸 生 成 量	42.5 (±5.0)	50.0 (±4.9)	95.6 (±6.1)
Phenobarbital (7 例平均)	呼 吸 抑 制 率	7.5 (±0.7)	10.4 (±0.9)	67.6 (±6.2)
	乳 酸 生 成 量	35.5 (±4.1)	43.1 (±5.0)	112.0 (±7.2)
Resochin (5 例平均)	呼 吸 抑 制 率	6.2 (±0.5)	7.8 (±0.6)	29.5 (±3.0)*
	乳 酸 生 成 量	42.0 (±5.3)	50.1 (±6.0)	114.3 (±8.0)
Diamox (5 例平均)	呼 吸 抑 制 率	5.6 (±0.5)	8.2 (±0.7)	27.5 (±2.8)*
	乳 酸 生 成 量	42.5 (±5.4)	48.1 (±5.9)	81.0 (±6.9)

\* 他の三者の薬剤に対して夫々有意 (P&lt;0.01)

\* Aleviatin 及び Phenobarbital に対して夫々有意 (P&lt;0.01)

かし、pH 9.0 とした。なお、pH 9.0 ないし pH 11.0 の NaOH 水 0.3 ml を側室に入れ、同様の添加を行なって酸素消費量及び乳酸生成量を測定したところ、これの影響を無視し得ることを確認した。

2) モルモット脳部位別切片に対する Aleviatin, Phenobarbital, Resochin の添加実験を行ない、薬剤の終末濃度を夫々 10mM, 1 mM, 0.1mM となるようにしてその局所差を検討した。

3) 60 volt, 2~3 秒間の耳孔通電で、モルモットに強直性間代性の痙攣を起こさせ、1 日 1 回 10 日間施行し、最終電撃時より 30 時間経て断頭した脳各部位切片について、Aleviatin, Resochin を 2) と同様の方法で添加して観察した。

4) Aleviatin, Resochin の夫々 10mg/kg を 1 日 1 回、30 日間、モルモットの頸脊部皮下に注射し、最終注射時より 30 時間を経て断頭した脳の各部位について観察した。

## 実 験 結 果

1) ラット大脳皮質切片の組織呼吸および乳酸生成量の正常対照例は表 2 に示した。

Aleviatin, Phenobarbital, Resochin, Diamox の影響については、呼吸抑制率・乳酸生成量を表 3 に示した。数値は 5~7 例の平均値で、呼吸抑制率は % で、乳酸生成量は  $\mu\text{M/g}/105\text{min}$  で表わしてある。

薬剤添加後 60 分間の呼吸抑制率は、終末濃度が 0.1 mM の場合はいずれも 10% 以下にとゞまり、各薬剤間の差異は著明でない。終末濃度が 1 mM では Aleviatin 添加の呼吸抑制率は 18.6% で他剤添加のそれに比し有意の高値 (P<0.01) を示した。終末濃度が 10 mM の時は Aleviatin 及び Phenobarbital では夫々 56.6%, 67.6% という高い呼吸抑制率を示し、Resochin, Diamox のそれは夫々 29.5%, 27.5% の呼吸抑制率にとゞまり、いずれも Aleviatin 及び Phenobarbital の呼吸抑制率に比し夫々有意の低値 (P<0.01) を示した。

乳酸生成量は、終末濃度が 0.1 mM 及び 1

図1 ラット大脳皮質代謝

終末濃度 酸素 添加薬剤	0.1mM		1mM		10mM	
	酸素 消費量	乳酸 生成量	酸素 消費量	乳酸 生成量	酸素 消費量	乳酸 生成量
Aleviatin	—	↓	↓	↓	↓↓	↑↑
Phenobarbital	—	↓	—	↓	↓↓	↑↑
Resochin	—	↓	—	↓	↓↓	↑↑
Diamox	—	↓	—	↓	↓↓	↑↑

mMの場合は、いずれも対照例の 53.0 $\mu$ M/g/105 min. (以下単位を略す) よりも低値を示した。ところが終末濃度が 10 mM という高濃度に於いては、対照値よりも著しく高く、Aleviatin, Phenobarbital, Resochin, Diamox 添加のそれはそれぞれ95.6, 112.0, 114.3, 81.0という結果を得た。

以上の結果を総括して表わしたのが図1である。即ち終末濃度 0.1 mM では各薬剤と

も呼吸抑制は明瞭ではなく、乳酸生成は対照値よりも低値を示す傾向を認める。1 mM では、呼吸抑制は Aleviatin に於いてのみ明瞭で他の薬剤ではたかだか10%内外であり、乳酸生成は対照値よりも低値を示す傾向を認める。10mM の高濃度に於いては、呼吸抑制は Aleviatin, Phenobarbital で著しく、Resochin, Diamox では中等度である。乳酸生成は各薬剤ともに著明な増量を示している。

2) モルモット脳局所別切片の組織呼吸および乳酸生成量の正常対照例は表4に示した。Aleviatin 添加実験の結果は、表5の如くである。終末濃度が 0.1 mM では、呼吸抑制率は大脳皮質が10%を越えるが、その他は10%以下である。終末濃度が 1 mM では、大脳皮質及び小脳皮質に於いて呼吸抑制率が高く、それぞれ41.3%, 30.7%であり、いずれも大脳白質と間脳に対してその差は有意 (P < 0.01) であった。終末濃度が 10mMになると呼吸抑制率は著しく大で、しかも各部位間に著明な差を認めない。

表4 モルモット脳正常対照例

呼吸と 乳酸生成	部位 例数	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
		7	7	7	7
30分		34.1 (±5.6)	17.9 (±4.8)	24.4 (±4.9)	31.6 (±5.9)
60分		67.9 (±6.2)	35.7 (±4.6)	47.9 (±5.2)	63.0 (±6.6)
90分		102.1 (±6.0)	53.5 (±5.0)	72.6 (±5.6)	94.4 (±6.5)
呼吸抑制率		0.3 (±0.09)	0.5 (±0.1)	1.0 (±0.2)	0.4 (±0.15)
乳酸生成量		52.1 (±5.2)	37.5 (±5.5)	43.8 (±5.8)	49.7 (±6.1)

表5 正常モルモット脳の部位別呼吸抑制率と乳酸生成量 (Aleviatin 添加)

終末濃度	部位 呼吸と 乳酸生成 例数	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
		5	5	5	5
0.1 mM	呼吸抑制率	15.7 (±1.4)	8.0 (±0.9)	8.3 (±0.8)	8.3 (±0.8)
	乳酸生成量	49.8 (±6.1)	34.1 (±5.9)	40.1 (±6.0)	45.0 (±6.5)
1.0 mM	呼吸抑制率	41.3 (±4.0)*	14.2 (±1.2)	18.8 (±1.5)	30.7 (±2.8)*
	乳酸生成量	41.8 (±7.2)	30.2 (±6.0)	39.0 (±6.1)	40.2 (±6.3)
10.0 mM	呼吸抑制率	61.8 (±5.8)	58.4 (±5.5)	53.4 (±5.4)	53.8 (±5.5)
	乳酸生成量	128.4 (±21.0)	117.0 (±18.0)	106.9 (±15.1)	108.7 (±16.2)

\* 大脳白質及び間脳に対して夫々有意 (P < 0.01)

表6 正常モルモット脳の部位別呼吸抑制率と乳酸生成量 (Phenobarbital 添加)

終末濃度	呼吸と乳酸生成	部位	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
		例数	5	5	5	5
0.1 mM	呼吸抑制率		7.3 (±0.6)	4.5 (±0.4)	6.6 (±0.7)	8.4 (±0.8)
	乳酸生成量		48.0 (±6.5)	32.4 (±5.8)	38.0 (±5.9)	44.8 (±6.3)
1.0 mM	呼吸抑制率		8.2 (±0.8)	9.7 (±1.0)	13.1 (±1.1)	9.1 (±0.9)
	乳酸生成量		43.2 (±6.9)	30.0 (±5.9)	36.8 (±6.7)	38.0 (±6.3)
10.0 mM	呼吸抑制率		53.6 (±5.0)	50.5 (±4.9)	56.4 (±5.7)	53.2 (±5.5)
	乳酸生成量		105.7 (±18.0)	104.0 (±15.8)	110.1 (±16.9)	100.9 (±15.9)

表7 正常モルモット脳の部位別呼吸抑制率と乳酸生成量 (Resochin 添加)

終末濃度	呼吸と乳酸生成	部位	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
		例数	5	5	5	5
0.1 mM	呼吸抑制率		4.6 (±0.5)	6.9 (±0.7)	8.0 (±0.8)	5.8 (±0.6)
	乳酸生成量		38.8 (±6.9)	30.2 (±4.8)	37.6 (±5.1)	34.4 (±5.6)
1.0 mM	呼吸抑制率		6.1 (±0.6)	8.0 (±0.8)	13.2 (±1.0)*	14.9 (±1.3)*
	乳酸生成量		40.8 (±7.0)	32.1 (±5.6)	40.1 (±6.1)	41.4 (±6.6)
10.0 mM	呼吸抑制率		11.4 (±1.0)	14.1 (±1.2)	34.7 (±2.8)*	33.5 (±2.6)*
	乳酸生成量		61.3 (±7.4)	51.0 (±5.8)	59.9 (±5.9)	67.9 (±7.8)

\* 大脳皮質及び大脳白質に対し夫々有意 (P&lt;0.01)

乳酸生成は0.1mM, 1 mMの濃度では減少の傾向がうかがわれ, 10mMの高濃度になると著しく増量する。

Phenobarbital 添加実験の結果は表6に示した。終末濃度0.1mMの場合は呼吸抑制率は, 各部位とも10%以下である。終末濃度が1 mMの場合は10%前後の呼吸抑制率を示すが, 間脳のみが13.1%という比較的高値を示している。しかし, 各部位別間に有意の差を認めない。

乳酸の生成は, 0.1mM, 1 mMの終末濃度の場合, 対照例よりも低値を示し, 10 mMの高濃度になると著しい増量を示す。

Resochin 添加実験の結果は, 表7に示した。終末濃度0.1mMのときは各部位とも10%以下の呼吸抑制率を示す。1 mMの終末濃度の場合, 小脳皮質及び間脳の呼吸抑制率が

それぞれ14.9%, 11.2%で, 他部位に比してそれぞれ有意の高値 (P<0.01) を示している。終末濃度が10 mMの高濃度の場合も呼吸抑制率は間脳と小脳皮質で高値を示す。大脳皮質及び大脳白質においてはそれぞれ11.4%, 14.1%の呼吸抑制率しか示さず, Aleviatin, Phenobarbitalの場合と異なる結果を得た。

乳酸の生成は0.1mM, 1 mMの終末濃度では対照例より低値の傾向を示す。10mMの終末濃度の場合, 対照例よりかなりの増量を示すが, Aleviatin, Phenobarbitalに於ける程著しくはない。

以上のAleviatin, Phenobarbital, Resochinの添加実験による正常モルモット脳部位別の組織呼吸抑制率を図2に, また乳酸生成を図3に示した。

図2 正常モルモット脳呼吸抑制率  
(各濃度薬剤添加)

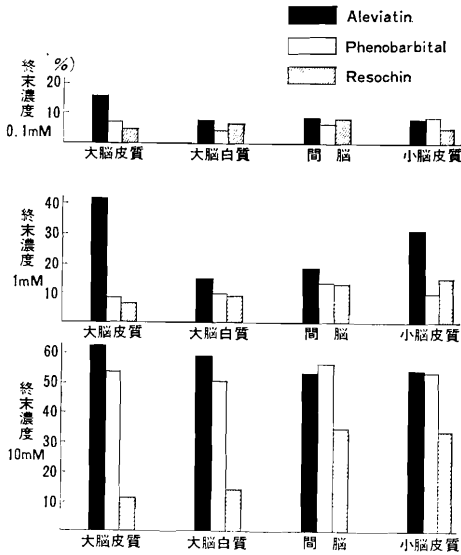


図3 正常モルモット脳乳酸生成量  
(各濃度薬剤添加)

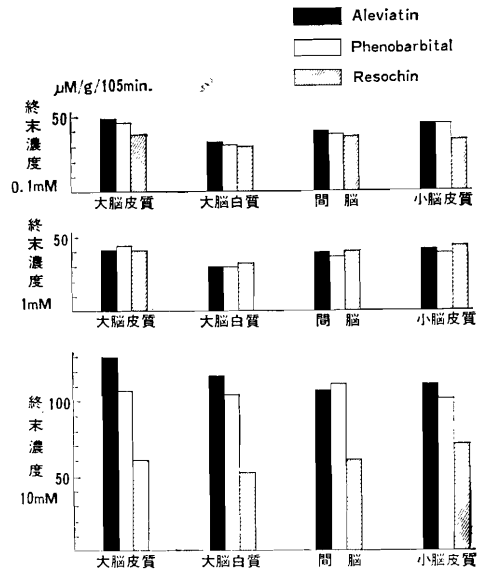


表8 電撃モルモット脳対照例

呼吸と 乳酸生成	部位 例数	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
		5	5	5	5
30分		34.3 (±6.1)	17.6 (±5.1)	23.4 (±4.8)	29.6 (±6.6)
60分		68.3 (±6.1)	34.9 (±5.2)	46.7 (±5.0)	59.0 (±6.8)
90分		101.9 (±5.8)	52.6 (±6.0)	69.8 (±4.9)	88.3 (±7.1)
呼吸抑制率		1.5 (±0.1)	0.9 (±0.1)	0.8 (±0.1)	0.8 (±0.1)
乳酸生成量		49.1 (±5.8)	35.7 (±5.1)	43.2 (±5.5)	48.0 (±6.0)

表9 電撃モルモット脳の部位別呼吸抑制率と乳酸生成量 (Aleviatin 添加)

終末濃度	呼吸と 乳酸生成	部位 例数	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
		5	5	5	5	
0.1 mM	呼吸抑制率		10.1 (±0.9)	8.2 (±0.7)	8.1 (±0.8)	8.1 (±0.8)
	乳酸生成量		46.1 (±5.6)	32.0 (±4.9)	40.7 (±5.6)	44.1 (±5.9)
1.0 mM	呼吸抑制率		36.8 (±3.1)*	13.3 (±1.2)	14.5 (±1.5)	30.7 (±2.8)*
	乳酸生成量		44.3 (±6.0)	31.8 (±4.8)	40.0 (±6.0)	43.3 (±6.1)
10.0 mM	呼吸抑制率		58.3 (±5.9)	55.0 (±5.8)	59.7 (±6.0)	51.5 (±5.5)
	乳酸生成量		115.2 (±19.0)	116.0 (±21.5)	112.1 (±16.1)	101.4 (±16.8)

\* 大脳白質及び間脳に対してそれぞれ有意 (P < 0.01)

3) 電撃モルモット脳の対照例の組織呼吸および乳酸生成は表8に示した。酸素消費量および乳酸生成量は、非電撃正常モルモット

脳対照例に比し差異は認められなかった。

電撃脳に於ける Aleviatin 添加実験の結果は表9に示した。この結果は非電撃正常対

表10 電撃モルモット脳の部位別呼吸抑制率と乳酸生成量 (Resochin 添加)

終末濃度	呼吸と乳酸生成	部位	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
		例数	5	5	5	5
0.1 mM	呼吸抑制率		4.3 (±0.4)	3.5 (±0.4)	7.7 (±0.6)	6.8 (±0.6)
	乳酸生成量		36.9 (±7.1)	29.9 (±5.0)	36.9 (±5.8)	35.6 (±5.4)
1.0 mM	呼吸抑制率		8.8 (±0.7)	5.8 (±0.5)	12.0 (±1.1)*	16.6 (±1.4)*
	乳酸生成量		36.8 (±6.9)	31.8 (±6.0)	40.8 (±6.2)	40.8 (±6.7)
10.0 mM	呼吸抑制率		12.0 (±1.1)	18.1 (±1.7)	32.2 (±3.0)*	39.8 (±4.1)*
	乳酸生成量		66.6 (±7.1)	58.5 (±5.6)	68.4 (±7.1)	72.8 (±9.8)

\* 大脳皮質及び大脳白質に対してそれぞれ有意 (P&lt;0.01)

表11 Aleviatin 慢性投与脳

時間 (分)	部位	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
	例数	5	5	5	5
30 分		30.5 (±5.6)	15.4 (±4.2)	22.1 (±5.3)	26.9 (±5.8)
60 分		59.2 (±5.9)	29.9 (±4.9)	43.3 (±5.9)	52.3 (±5.8)
90 分		82.7 (±5.7)	43.4 (±5.0)	65.1 (±5.8)	77.0 (±6.2)
呼吸抑制率		14.3 (±1.5)	9.3 (±1.1)	3.0 (±0.5)	7.0 (±0.9)
乳酸生成量		43.2 (±6.5)	33.9 (±6.5)	35.2 (±6.8)	41.2 (±6.7)

表12 Resochin 慢性投与脳

時間 (分)	部位	大脳皮質	大脳白質	間脳	小脳皮質
	例数	5	5	5	5
30 分		26.2 (±6.1)	12.5 (±4.2)	19.1 (±5.1)	22.1 (±6.1)
60 分		51.5 (±7.0)	23.7 (±6.5)	38.0 (±5.3)	41.2 (±6.7)
90 分		66.7 (±6.8)	33.4 (±6.6)	54.3 (±6.6)	56.5 (±6.4)
呼吸抑制率		22.7 (±3.2)	16.1 (±2.5)	8.1 (±1.0)	22.1 (±2.9)
乳酸生成量		42.0 (±6.0)	34.1 (±5.6)	36.9 (±5.9)	39.1 (±6.8)

照例に於ける Aleviatin 添加実験の結果と、ほぼ同様の傾向を示している。すなわち終末濃度 1 mM の場合は、呼吸抑制率は大脳皮質と小脳皮質で高値を示し、いずれも、大脳白質および間脳における呼吸抑制率に対し、有意 (P<0.01) であった。乳酸生成は非電撃正常対照例に於ける場合と同様の傾向を示した。

電撃脳における Resochin 添加実験の結果は表10に示した。この結果は非電撃正常対照例における Resochin 添加実験の結果と同様の傾向を示している。すなわち、1 mM の終末濃度の場合、小脳皮質と間脳の呼吸抑制率

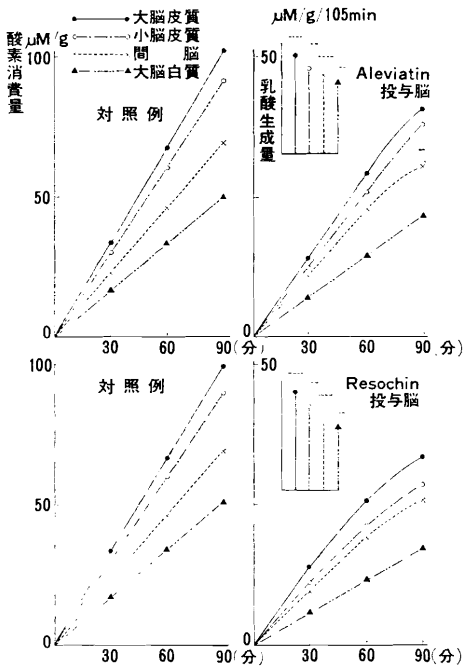
が他部位に比して有意の高値 (P<0.01) を示している。乳酸生成は非電撃正常対照例に於ける場合と同様の傾向を示した。

4) 第4の実験、すなわち Aleviatin, Resochin 慢性投与脳に於ける酸素消費及び乳酸生成は表11~表12に示した。また、経時的なグラフを図4に示した。正常対照例に比し、酸素消費量は低下しており、乳酸の生成も低い傾向を示している。

## 考 按

1) ラッテ大脳皮質切片に対する抗てんかん剤の影響を概観すると、Aleviatin ならび

図 4 抗てんかん剤慢性投与モルモット脳と正常対照例との比較



(註) 乳酸生成量における ---- は対照値を示す。  
 に Phenobarbital では添加薬剤の終末濃度が 0.1mM と 1 mM の比較的低濃度に於いては、呼吸はやゝ抑制される傾向がうかがわれ、乳酸生成量も対照値よりは低い傾向にある。ところが 10mM の高濃度になると呼吸は著明に抑制される一方、乳酸の生成が著しく増量する。このことは、in vitro の代謝に於いて、充分な抑制剤が加えられると、組織の呼吸は低下するが、この低下はクレアチンリン酸の減少と乳酸の増加を伴っていることに相当する。すなわち、機能の抑制が支配的な作用であるならば、呼吸の抑制は二次的なものであり、直接、呼吸を阻害するならばそれは中毒作用であるという McIlwain の理論にまつまでもなく、終末濃度が 10mM の高濃度は、薬剤の抗てんかん作用ではなく、中毒量としての作用であろうと思われる。Resochin の添加では終末濃度が 10mM のときは、Aleviatin, Phenobarbital の添加の場合に比して呼吸抑制率は低い。しかし乳酸の生成は著しく増量

している。したがって Resochin の場合も高濃度では中毒量としての作用を現わしてはいるものの、Aleviatin, Phenobarbital とは何らかの点で作用機序を異にしているものと推定される。Resochin はわれわれの治験によると、臨床的には小発作 absence・痙攣型・側頭葉に焦点を有する精神運動発作型<sup>(17)(18)</sup>のてんかんに他剤と附加的に用いてとくに効果があり、その奏効機序は主として本剤の血管透過性<sup>(17)(18)</sup>亢進の抑制作用にあるものと推定される。しかし、本剤の作用機序を考えると、対血管作用や呼吸酵素系に対する作用だけでは割切れない面もある。炭酸脱水酵素抑制剤である Diamox 添加の場合も、傾向は Resochin に類似している。すなわち、高濃度に於いても呼吸の抑制が Aleviatin, Phenobarbital ほど著明ではない。このことは、臨床的に Resochin を Diamox に併用した場合、てんかん発作の抑制作用がさらに高められるという事実から考えて、興味深いものがある。したがっていずれにしても、呼吸抑制のみを抗てんかん作用の本態と見做すことはできないことは当然と云えよう。

2) モルモットに於ける実験はすべて、静止系の代謝で行なった。K-効果、電気刺激効果あるいは ATP などの刺激系は、生体の代謝に類似しているといわれる。しかし現在では、静止系の代謝においてさえ、多くの疑問が残されており、脳切片の糖代謝経路の問題もそのひとつである。静止系では脳の代謝は Embden-Meyerhof 系より TCA サイクルを通過しないのではなかろうかとの推論もあるが、しかし静止系において TCA サイクルの各メンバーを基質とした際、いずれの部位でも呼吸をいとむことが浜口の成績にも示されており、このことから脳組織切片では静止時もブドウ糖は TCA サイクルを経て酸化されているものと解されよう。したがって静止系における代謝実験は基礎的な実験であるとともに、検索する意義も十分にあるといえる。



Aleviatin の部位別添加実験で、0.1mM の終末濃度では大脳皮質のみに若干の呼吸抑制がうかがわれるが、他部位は10%以下の呼吸抑制率である。1mM にいたって、はじめて大脳皮質と小脳皮質に明らかな呼吸抑制の局在が認められた。すなわち、モルモット脳の大脳皮質と小脳皮質が Aleviatin に対して敏感に反応したことを意味し、該部位との親和性が想定される。このことは、臨床上 Aleviatin が皮質性てんかんにより有効であることや、また大量ないし長期服薬により時に小脳性失調症状を来すこと<sup>2)</sup>などから考えて、興味深い所見であるが、あくまでも推定の域を出ない。

Phenobarbital 添加の場合は、1mM の終末濃度では間脳に於いて13.1%という比較的高い呼吸抑制率を示したが、各部位別間に著しい差をみない。このことは、相沢ら<sup>1)</sup>が Ca 除去 KRP 液を切片浮遊液として実験した結果と一致する。また10mM の終末濃度で脳の何れの部位でも高度の呼吸抑制を示したことも、相沢らの実験結果と同様の傾向である。ただ呼吸抑制率の値の点で若干の差異をみる<sup>3)</sup>が、これは静止系と刺激系の相異によるものと推察される。以上の所見は、Phenobarbital が実験的に間脳系の機能を抑制するという事実や、臨床上ほとんどの発作型に効果的であり、抗てんかん剤としてスペクトルが広くかつ無難な薬剤であることと関連しているのかもしれない。

Resochin 添加の場合は1mM の終末濃度<sup>4)</sup>のとき、呼吸抑制の局在を示し、小脳皮質と間脳でそれぞれ14.9%、11.2%で他部位よりも高値である。10mM の高濃度の場合も、呼吸抑制の局在は1mM の場合と同様である。Resochin は、臨床上小発作 Absence にとくに有効であることは前にも述べたが、しかし Resochin の呼吸抑制率は Aleviatin, Phenobarbital に比してはるかに低く、しかも乳酸生成量には大差が認められない。この点でも、Resochin には Aleviatin, Phenobarbital

二者とは異なった作用機序の存在が予想される。

以上のべた Aleviatin, Phenobarbital, Resochin の三者の呼吸抑制率の差は各薬剤の脳内での侵襲点の差を示唆すると云えるのではあるまいか。谷向ら<sup>14)</sup>のモルモットによる Diamox と Ospolot の脳内分布を調べた成績によると、Diamox は大脳白質に最も高濃度であり、Ospolot は間脳とくに視床下部に最も高濃度であった。これらの薬剤分布の成績も、てんかんに於ける異常放電の焦点部への薬剤の侵襲という想定とは一致していないが、一般に抗てんかん剤の作用点は焦点にあるのではなく、むしろ焦点からの興奮拡散の途中において神経線維の興奮閾値を上昇させること<sup>13)</sup>によって興奮伝播をブロックすることにあると考えられている。

電撃モルモット脳<sup>15)</sup>の Aleviatin, Resochin 添加実験の結果は、対照例と差異は認められなかった。電撃モルモットは断頭当時は、落ちつきない、やゝ多動的で飼育籠の蓋をとっておくと簡単に外部にのりこえて動物小屋の中をあちこちと走りまわり、押えるのに困難な状態であった。しかし咬みついたり、食欲が異常に亢進することはなかった。山田<sup>19)</sup>の犬に於ける電撃の場合に比較すると、興奮期の終わり頃、まだ移行期に入らない時期に相当する。山田は組織呼吸、解糖共に興奮期に増加し、移行期に不変、痲呆期に減少するという結果を報告した。モルモットにおける本実験では軽度の興奮状態であったから、呼吸・解糖がやや増加することが予想されたが、対照例と差異はなかった。

Aleviatin, Resochin の慢性注射脳における脳の糖質代謝は明らかに対照例に比し呼吸は低下しており、乳酸生成も低い傾向を示している。断頭当時のモルモットの行動は緩慢で、元気がなく、行動半径も縮小し、食欲減退、体重の減少の傾向も認められた。ヒロポンを連日皮下注射し、3週目ないし2カ月目頃の、動きが少なく、人が近づいても敏活に

反応せず、手で持ち上げて注射する時にもじっとしているが、しかし、栄養状態には変わりがなく、体重も減少しないといった状態のモルモット脳が組織呼吸に変化がなくて好気性解糖が減退しているという台の所見と異なり、呼吸も著明に低下を示していた。

以上、わたくしは今日抗てんかん剤の代表的存在である Aleviatin, Phenobarbital と、またわれわれが従来よりその抗てんかん作用に注目し、かつ実際の臨床に使用している Diamox, Resochin の 4 薬剤をえらび、それらが、脳組織代謝に及ぼす影響を、呼吸と解糖の面から検索した成績について述べてきた。そしてこれら薬剤に共通してみられた所見は、程度の差はあれ酸素消費量の低下すなわち呼吸抑制作用と乳酸生成の減退であった。しかし、いずれの薬剤も 10mM という高濃度になると呼吸抑制に比し乳酸生成量は著しく増大し、明らかに中毒量的作用と解された。

このことから、抗てんかん作用のひとつの大きな要因として脳組織に対する呼吸抑制作用を考えたいのであるが、それは必要条件ではあっても充分条件とは云えないであろう。というのは、われわれの実験は *in vitro* のそれであり、かつ反応容器内濃度がいずれの薬剤も 0.1mM~10mM という、生体にとっては比較的高濃度で非生理的な条件とも考えられるからである。また、0.1mM~1mM という比較的低濃度では、いずれも呼吸の抑制と乳酸生成量の減少作用を認め、かつ慢性投与脳における実験でもほぼ同様の傾向がうかがわれた。しかしこれを脳局所別にみると、おたがいの間には差異がみられる。Aleviatin では大脳皮質と小脳皮質において呼吸抑制率が高く、Phenobarbital では間脳が比較的高い呼吸抑制率を示す以外はほとんど差異は認められない。これに反して、Resochin では小脳皮質と間脳において高い呼吸抑制率を示す。さらに、痙攣脳のモデル実験として行なった、電撃脳に対する実験においても、局所

差は対照脳のそれと同様の傾向を示した。これらの所見は、各薬剤の脳内侵襲部位の差を示唆するものではあるが、脳内分布濃度との関連は明らかにされていない。したがって、今後はかかる面からの追究と同時に、0.1mM 以下の低濃度に対する反応とさらに他の抗てんかん作用を有する薬剤についても検索を試みる必要があろう。

今日、種々の抗てんかん剤の作用機序について様々な臆説があげられているが、不明な点も多い。それはてんかん発作の成因が確立されていない現在、当然のことかもしれないが、両者は決して無縁ではあるまい。わたくしは、抗てんかん剤の作用機序について、脳組織の呼吸と解糖という面から検索を試みたのであるが、その片鱗を覗いたにすぎない。もとより抗てんかん剤の作用機序が脳内の呼吸と解糖のみによって解明されるとは到底考えがたい。それには他の酵素系、アミノ酸、電解質、内分泌代謝と云った種々の因子が関与しているものと推察されるからである。しかしながら、これが解決は、てんかん発作の成因の解明とも関連している問題であり、かつ実際の臨床上きわめて重大な意義をもっていることは論をまたない。今回は、この種研究の道しるべの一つとして問題を提起するにとどめたい。

## 要 約

ワールブルグ検圧計を用いてラットおよびモルモット脳切片の酸素消費量と乳酸生成量を測定し、次のような結果をえた。

1) ラット大脳皮質切片に、各濃度 (0.1~10mM) の Aleviatin, Phenobarbital, Resochin および Diamox を添加し、それぞれ呼吸の抑制を認めた。乳酸生成量は低濃度で減少、高濃度で増加の傾向を示した。

2) モルモット脳部位別の添加実験では、Aleviatin の場合は終末濃度が 0.1mM では、呼吸抑制率は大脳皮質が 10% を越えるが、その他の部位は 10% 以下である。終末濃度が 1

mm では、大脳皮質及び小脳皮質に於いて呼吸抑制率が高く、それぞれ41.3%、30.7%であった。終末濃度が10mMになると呼吸抑制率は著しく大で、しかも各局所間に著明な差を認めない。乳酸生成は低濃度では減少の傾向があり、10mMの高濃度になると著しく増量する。

Phenobarbital 添加の場合は各部位とも著明な差は認められいなが、1 mMの終末濃度で間脳が比較的高い呼吸抑制率を示していた。乳酸は低濃度で対照値よりも低値を示し、10 mMの高濃度になると著しい増量を示す。

Resochin 添加の場合は終末濃度が0.1mMのときは各部位共10%以下の呼吸抑制率を示す。1 mMの濃度で小脳皮質及び間脳の呼吸抑制率がそれぞれ14.9%、11.2%で、他部位に比して高値を示した。10mMの高濃度の場合も呼吸抑制率は小脳皮質と間脳で高値を示した。乳酸の生成は低濃度では対照値よりも低値の傾向を示し、10mMの高濃度では対照値よりかなりの増量を示すが、Aleviatin, Phenobarbital における程著しくはない。

3) Aleviatin, Resochin の電撃モルモット脳に対する添加実験では、局所差は正常モルモット脳に対する添加実験の場合と同様の傾向を示した。

4) Aleviatin, Resochin の慢性投与モルモット脳では、呼吸は軽度抑制、乳酸生成量は減少の傾向を示し、局所差は著明ではなかった。

以上の所見をもとに、抗てんかん剤の脳組織代謝に対する影響を、脳部位と臨床的效果との関連から若干の考察を試みた。

終りに臨み、御指導・御校閲を賜った恩師和田豊治前教授に深甚なる謝意を表します。また、終始直接御指導・御鞭撻頂いた桜田敏博士、並びに御協力頂いた教室員各位に心からお礼申しあげます。

なお、本研究の要旨は第5回日本神経学会総会(昭和39年3月)において報告した。

## 文 献

1) 相沢豊三・後藤文男・村松文雄・青木竜夫・越智 孝・安食高道・塩入礼子・高橋順：脳各部位の組織呼吸に及ぼすフェノバルビタールの影響について。脳神経, 1959, **11**, 27.

2) 安倍光正：アレビアチンによる小脳失調の3例。精神医学, 1964, **6**, 381.

3) BRODY, T. M., and BAIN, J. A. : Barbiturates and oxidative phosphorylation. J. Pharmacol. exp. Ther., 1954, **110**, 148.

4) GRENELL, R. G., MENDELSON, J., and MCELROY, W. D. : Neuronal metabolism and ATP synthesis in narcosis. J. cell. comp. Physiol., 1955, **46**, 143.

5) HAUPTMANN, A. : Luminal bei Epilepsie. Münch. med. Wschr., 1912, **59**, 1907.

6) 浜口勝彦：局所別脳代謝に関する研究。神経誌, 1960, **62**, 1261.

7) MCILWAIN, H. : Effects of depressants on metabolism of stimulated cerebral tissues. Biochem. J., 1953, **53**, 403.

8) MCILWAIN, H. : Biochemistry and the central nervous system., 1955, Churchill, London.

9) QUASTEL, J. H., and WHEATLEY, A. H. M. : Narcotics and oxidation of the brain., Proc. roy. Soc. B. 1932, **112**, 60.

10) QUASTEL, J. H. : Biochemical aspects of narcosis, p.648 (in ELLIOTT, K. A. C., Page, I. H., and QUASTEL, J. H., Eds. : Neurochemistry : The Chemical Dynamics of Brain and Nerve., 1955, Springfield, Thomas.).

11) 佐々木友行：大脳皮質組織の呼吸に及ぼす抗痙攣剤の作用機転に就て。日薬理誌, 1956, **52**, 436.

12) TOMAN, J. E. P. and GOODMAN, L. S. : Anticonvulsants. Physiol. Rev., 1948, **28**, 409.

13) TOWER, D. B. : Neurochemistry of epilepsy., 1960, Thomas, Springfield.

14) 谷向 弘・西村 健・乾 正・播口之朗：炭酸脱水酵素阻害剤の抗てんかん作用について。神経進歩, 1963, **7**, 902.

15) 台 弘：慢性刺激に対する脳組織の化学的反応。神経進歩, 1957, **2**, 141.

16) 和田豊治：てんかんの臨床—最近の治療成績を中心として—。神経誌, 1960, **62**, 339.

17) 和田豊治・桜田 敏：難治てんかんの Resochin 治療。脳神経, 1960, **13**, 281.

18) 和田豊治・後藤 昭・桜田 敏：難治てんかんの Resochin 治療(続報)—磷酸クロロキン剤併用療法の提唱—。脳神経, 1960, **13**, 919.

19) 山田禎一：電撃痙攣における脳の化学的变化。神経進歩, 1957, **2**, 152.

## EFFECTS OF ANTICONVULSANTS ON CEREBRAL TISSUE METABOLISM WITH SPECIAL REFERENCE TO RESPIRATION AND GLYCOLYSIS

By

**KOHEI OIKAWA, M. D.**

*Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine,  
Hiroasaki University, Hiroasaki (Director : Prof. T. WADA)*

Using the Warburg manometer, measurement of oxygen consumption and lactic acid production in the cerebral cortex slice of rat and guinea pig were made and the following results were obtained :

1) Respiration was suppressed when either aleviatin (dilantin), phenobarbital, resochoin or diamox from 0.1 to 10 mM in concentration were added to the cerebral tissues of rat. Lactic acid production usually decreased in low concentration media but increased in high concentration of anticonvulsants.

2) The results in different cerebral regions of guinea pig were as follows : the suppression rate of respiration in the cerebral cortex by the application of aleviatin crossed over 10% when the terminal concentration was 0.1 mM, but less than 10% in other parts of the brain. When the terminal concentration was 1.0 mM, the suppression rate of respiration in the cerebral and cerebellar cortex was 41.3% and 30.7 % respectively. However, at the level of 10 mM of terminal concentration, the suppression rate elevated markedly without showing any regional difference. Lactic acid production usually decreased in low concentration media but markedly increased at the level of 10 mM in concentration.

When phenobarbital was applied, no significant regional differences were noticed, but a relatively high suppression rate of the respiration was seen in the diencephalon at the level of 1.0 mM in terminal concentration. In comparison with the control group, lactic acid production decreased in low concentration media but markedly increased in high concentration as 10 mM.

Resochoin, in terminal concentration of 0.1 mM, caused a respiratory suppression under 10% in every region of the guinea pig brain. At the level of 1 mM, the rate of respiratory suppression attained 14.9% and 11.2% respectively, because higher in the cerebellar cortex and the diencephalon than in other regions. Similar results were also obtained in 10 mM. Lactic acid production was occasionally weaker in low concentration media than in the control group. Although the elevation of lactic acid production at the level of 10 mM was markedly higher than in the control group, it was not so conspicuous as in cases of aleviatin and phenobarbital.

3) The regional differences in the effects of aleviatin and resochoin on the electro-shocked brain showed similar tendencies as in the case of normal cerebral tissues.

4) In animals in which aleviatin and resochoin were administered for a long period, the respiration was suppressed slightly and lactic acid production tended to

decrease. No significant regional differences were noted among different brains. Some discussions were made on the relationship between the clinical effects and the influences of anticonvulsants on the cerebral tissue metabolism.

(Autoabstract)