

主論文の要旨

**Minocycline prevents osmotic demyelination  
associated with aquaresis**

ミノサイクリンは水利尿に伴う浸透圧性脱髄症候群の  
発症を防止する

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
病態内科学講座 糖尿病・内分泌内科学分野

(指導：大磯 ユタカ教授)

高木 博史

## 【緒言】

低ナトリウム(Na)血症は、臨床において最も頻度の高い電解質異常である。神経症状を有する低Na血症の患者に対しては、血清Naの補正が行われるが、急激な血清Naの補正は浸透圧性脱髄症候群(osmotic demyelination syndrome、ODS)を惹起する危険性がある。臨床においては、急激な血清Naの上昇は、脱水からの回復期、または副腎不全のステロイド補充時などのバゾプレシン作用の急速な減弱に伴う水利尿を介して引き起こされることが多い。また、近年臨床応用されているバゾプレシン受容体拮抗薬(VA)もその水利尿作用により血清Na上昇が惹起される場合がある。こうした水利尿を介した血清Na上昇とODSの関連は十分解明されていない。

ODSの病態は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion、SIADH)ラットモデルにおいて、低Na血症を高張食塩水投与によって急速補正するODSモデルで検討が進められてきた。私達のグループは、同様の動物モデルを用いて、ミノサイクリンがODS発症予防に有効であることを報告した。しかし、水利尿を介した血清Na上昇におけるミノサイクリンのODS予防効果は検討されていない。

ODSの病因において、血清Naの急速補正後に血液脳関門(BBB)の破綻が生じることが重要であると報告されている。脳内のグリア細胞であるアストロサイトの足突起がBBBの形成及び機能維持に重要であるが、その足突起には水チャンネルであるaquaporine-4(AQP4)が発現しており、血液や脳脊髄液中のAQP4が髄膜炎患者では増加するという報告もある。そのため、低Na血症の補正後にBBBの障害とともに血中AQP4が上昇し、ODSの進展を反映する可能性があると考えた。

今回の研究では、前述の臨床の状況を反映したバゾプレシン作用の減弱による水利尿を介して血清Naが上昇する動物モデルを作成し、ODSの病態やミノサイクリンの効果を検討した。さらに、血中AQP4がODSの発症予測マーカーとなるかを検討した。

## 【対象及び方法】

7週齢雄Sprague-Dawleyラットに浸透圧ポンプを用いてバゾプレシン受容体タイプ2アゴニストdesmopressin(dDAVP)を持続皮下投与し、液体食を摂取させて低Na血症を誘導し、以下の方法で血清Naを上昇させた。VAであるバゾプレシン受容体タイプ2アンタゴニストtolvaptanを投与する、T1; tolvaptan通常用量相当1mg/kg投与群、T10; 同高用量10mg/kg投与群、RP; 浸透圧ポンプ除去によるdDAVP投与中止群、HS; 高張食塩水(濃度1mol/l、1.5ml/100g体重)投与群。その後の神経学的所見や脳の組織学的所見を検討した。

また血清Na補正時、補正12時間、24時間後にミノサイクリン(4.5mg/kgまたは45mg/kg)またはvehicleを腹腔内投与し、ODS予防効果を検討した。脱髄病変を含む脳切片における遺伝子発現をreal-time PCR法で解析した。補正前後に尾切断により採血し、血中AQP4をELISA法で測定した。

## 【結果】

すべての群において、血清 Na は補正前平均 105 mEq/l から補正 24 時間後平均 140 mEq/l に上昇した (Table 1)。補正後、すべての群で中枢神経症状が認められたが、T1 のみ神経症状が他の群に比べ有意に軽度であった (Figure 1)。組織学的検討の結果、中脳赤核近傍や大脳皮質下白質に脱髄病変とミクログリアの集積が観察され、水利尿を介して血清 Na が上昇する場合も ODS が発症することが確認された。また、T10 と RP においては、脱髄部に出血を併発する場合があった (Figure 2)。T1 と T10 においては 24 時間の血清 Na 変化が同等であったにも関わらず神経症状の重篤度に差を認めた。tolvaptan 投与 3 時間後において、T1 は T10 に比べ、水利尿による血清 Na の上昇度が高かった (Table 2)。高張食塩水を用いた ODS モデルにおいては、採血によってコルチコステロンを介した神経症状軽減が報告されているが、今回のモデルにおいても採血による神経症状軽減効果が認められた (Figure 3)。T1 において、tolvaptan 投与時及び 12、24 時間後にミノサイクリンを投与した結果、神経症状の発症が抑制され、組織においても脱髄を認めなかった (Figure 4)。ミノサイクリン投与群では、ミクログリアが周囲に突起を伸ばした非活性型の形態を呈しており、脳内の炎症性サイトカイン遺伝子発現も亢進していなかった (Figure 5)。以上のことから、ミノサイクリンはミクログリアの活性化抑制によって水利尿による ODS 発症を予防したと考えられた。

組織学的検討の結果、大脳皮質下白質において補正後 6 時間から AQP4 の免疫活性の低下が認められた。これはアストロサイトのマーカーである glial fibrillary acidic protein の発現低下に先行していた (Figure 6)。血中 AQP4 は、神経症状を呈した個体において補正 6 時間、12 時間後に有意に高値を呈した。血中 AQP4 は血清 Na の上昇度とは相関を認めなかった (Figure 7)。以上の結果から、血中 AQP4 は ODS 発症予測マーカーとして有効である可能性が得られた。

## 【考察】

今回、水利尿を介して ODS が発症する危険性を明らかにするため、新たな病態モデルを作出し、臨床で用いられる投与量に相当する tolvaptan の用量においても、ODS が発症する危険性があることを示した。T1 は、他の群に比べて神経症状が軽度であった。T10 との比較においては、補正後 12、24 時間の血清 Na 値に有意な差がなかったことから、薬剤投与数時間における血清 Na の上昇度の違いが予後に影響したと考えられた。従来の高張食塩水を用いた動物モデルにおいても、24 時間の血清 Na 変化が 20mEq/l を超える場合に、補正早期の血清 Na の変化が神経症状の発症に関連するという報告があり、今回の結果と一致していた。ミノサイクリンの作用機序はミクログリアの活性化抑制と考えられる。水利尿を介した ODS においてもミノサイクリンが有効であり、低 Na 血症の治療時にミノサイクリンを併用することが ODS 発症予防に有効である可能性が示された。

バズプレシン作用が急激に遮断されるモデルにおいては、脱髄部に出血を伴う場合があった。これは、急激な水利尿による脱水が関与すると考えられた。臨床において

も ODS に脳出血を合併する症例報告があり、今回のモデルが類似の病態を反映している可能性がある。

ODS は血清 Na 補正後数日で発症する。血中 AQP4 は補正後 6 時間から 12 時間の早期に上昇し、血清 Na の変化とは有意な相関は認めなかったため、血清 Na とは独立して神経症状の発症を予測できるマーカーとなる可能性がある。今後、臨床応用に向けさらなる検討が必要である。

### **【結論】**

水利尿を介した急激な血清 Na の上昇は、ODS や脳出血を惹起する危険性がある。通常量の VA でも ODS が発症する危険性があるが、ミノサイクリンにより予防できる可能性が示された。さらに、血中 AQP4 が ODS の発症予測マーカーとなる可能性が示唆された。