

## 水頭症における髄液 dopamine (DA) および homovanilic acid (HVA) の変動と probenecid 負荷

河野 輝昭・辻村 雅樹・森 和夫・藤田 雄三\*

### Changes in Ventricular Dopamine and Homovanilic Acid Concentrations in Hydrocephalic Patients

TERUAKI KAWANO, MASAKI TSUJIMURA, KAZUO MORI and YUHZO EUJITA\*

*Department of Neurosurgery, Nagasaki University, Nagasaki 852*

*\*Division of Neurosurgery, Kurashiki Central Hospital*

#### Summary

Ventricular fluid concentrations of homovanilic acid (HVA) and dopamine (DA) were measured in 20 patients with the various types of hydrocephalus (seven with congenital hydrocephalus, five with aqueduct obstruction, five with secondary hydrocephalus after subarachnoidal hemorrhage and three with postoperative hydrocephalus of head trauma or a brain tumor).

Probenecid loading test was also performed. By estimating changes in HVA, two types of hydrocephalus were differentiated (responder and non-responder).

HVA concentrations were high in cases with acute hydrocephalus and responded well to probenecid loading. No response was observed in other types of hydrocephalus.

In cases of acute aqueduct obstruction, the preshunting value of HVA was high and did not respond to probenecid loading. This result suggests that there is an active transport system for the acid metabolites, particularly HVA in man, in the choroid plexus of the fourth ventricle.

When compared with the acute stage of hydrocephalus, ventricular dopamine concentrations were lower in the chronic stage of congenital hydrocephalus, and hydrocephalus secondary to a subarachnoidal hemorrhage or brain tumor.

These results show that HVA excretion into the cerebrospinal fluid is lower in such hydrocephalic patients and that in some cases, administration of L-DOPA could be reasonably effective in ameliorating clinical pictures.

**Key words: hydrocephalus; cerebrospinal fluid; dopamine; homovanilic acid; probenecid**

#### I はじめに

1960年 Aschcroft と Sharman<sup>2)</sup> が乳幼児の進行性水頭症において側脳室より採集した髄液の 5-hydroxyindole-acetic acid (5-HIAA) が著しく増加していることを報告、その後水頭症に伴う髄液の amine metabolites の変動が諸家により検討され、本邦では森ら (1973年)<sup>10)</sup> が乳

幼児水頭症のほかに脳腫瘍やクモ膜下出血等に基づく二次性水頭症例をも含め水頭症における髄液中の amine metabolites を定量し、一次性、二次性を問わず、進行性水頭症においては髄液中の 5-HIAA, HVA が共に高値をとる一方、脳の荒廃を来したような症例では逆に髄液 amine metabolites (ことに HVA) が低値を示すことを指摘し、かかる症例に対して L-DOPA や 5-HTP など

長崎大学脳神経外科

\*倉敷中央病院脳神経外科

[連絡先: 〒852 長崎市坂本町7-1, 長崎大学脳神経外科, 河野輝昭]

1979年9月10日 受稿

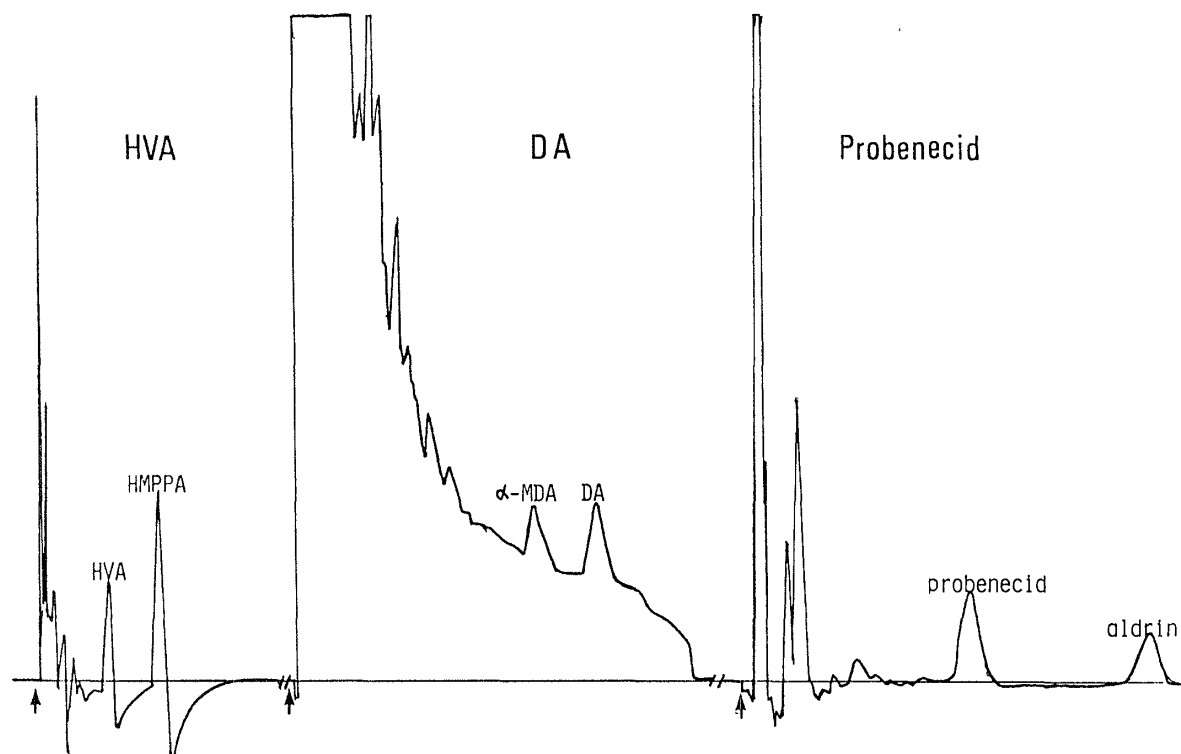


Fig. 1 Typical gas chromatographic pattern of HVA, DA and probenecid and their internal standards.

の amine 前駆物質投与による治療の可能性についてのべている。

髄液 amine metabolites に変動がみられる場合、それが前駆物質である dopamine (DA) や 5-hydroxytryptamine (5-HT) などの変動に基づく代謝産物の産生障害によるものか、髄液中に放出される代謝産物の量は正常でも、その後の吸収面での障害によるのかが常に問題になるところであるが、従来この面における検討はほとんどなされていなかった。

1975年、Gordon ら<sup>4)</sup>は第4脳室の choroid plexus において amine 代謝産物の再吸収が行われていることを報告し、ヒトでは特に HVA の再吸収が注目されている。またこの active transport system の機能は、尿酸の再吸収阻害剤である probenecid により block されることが明らかになり<sup>14)</sup>、精神科領域の疾患において probenecid による治療も行われるようになってきた<sup>15)</sup>。

我々は、この probenecid の作用に注目し、各種水頭症において probenecid の経口投与を行い、髄液中の probenecid と HVA の同時測定により HVA の吸収面での障害を検討すると共に、髄液中の DA の直接測定に成功、HVA と DA の同時測定により HVA の産生面での障害についても検討し、もって水頭症に伴う amine metabolites の変動、さらには水頭症における脳の機能状態をより詳細かつ動的にとらえることができたので報告する。

## Ⅱ 対象症例ならびに方法

対象症例は、先天性水頭症 7 例、中脳水道閉塞症 5 例、クモ膜下出血後水頭症 5 例、外傷あるいは脳腫瘍術後水頭症 3 例の計 20 例である。全例脳室-腹腔シャント術を施行したが、手術時シャント設置前の脳室髄液を採集できたものが 11 例であった。全例、シャント手術後 1～2 週して probenecid 負荷を行ったが、前日午後 10 時にリツカム穿刺により髄液を採集し、当日 6 時、10 時、14 時、18 時の 4 回にわたり probenecid 100 mg/kg を分割投与し、午後 10 時に再び脳室液を採集し -20°C で測定まで凍結保存した。

HVA は検討初期には Guldberg らの方法<sup>6)</sup>により蛍光法で測定したが、最近では Watson の方法<sup>17)</sup>に準じ OV-17 chromosorb W-DMCS にて ECD 装着ガスクロマトグラムで測定し、内部標準には hexamethylphenyl propionic acid を用いた。

Probenecid は Watson の方法<sup>16)</sup>に準じ、ガスクロマトグラムで測定した。

DA は我々の開発した方法<sup>6)</sup>にさらに若干の変更を加え測定した。すなわち注入部温度 225°C、カラム温度 175°C、検出部温度 225°C とし OV-105, Uniport HP を用い、N<sub>2</sub> 流量は 20 ml/分、内部標準としては  $\alpha$ -methyl dopamine を使用した。

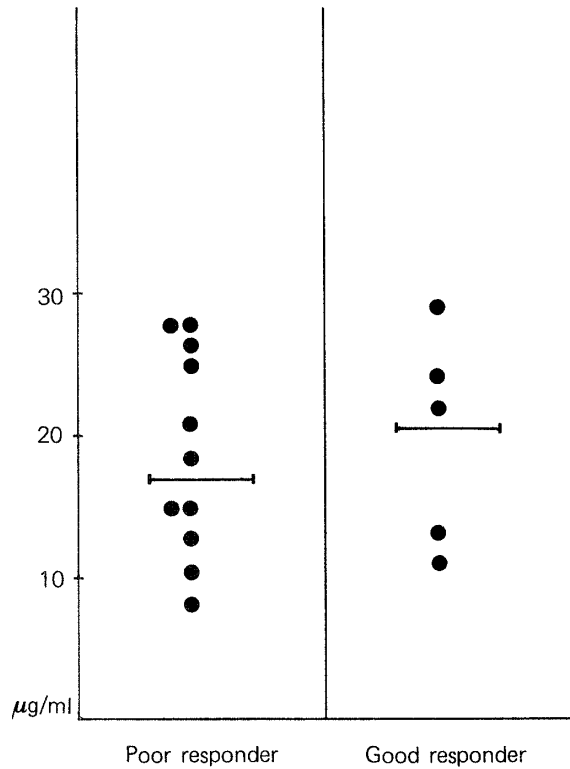
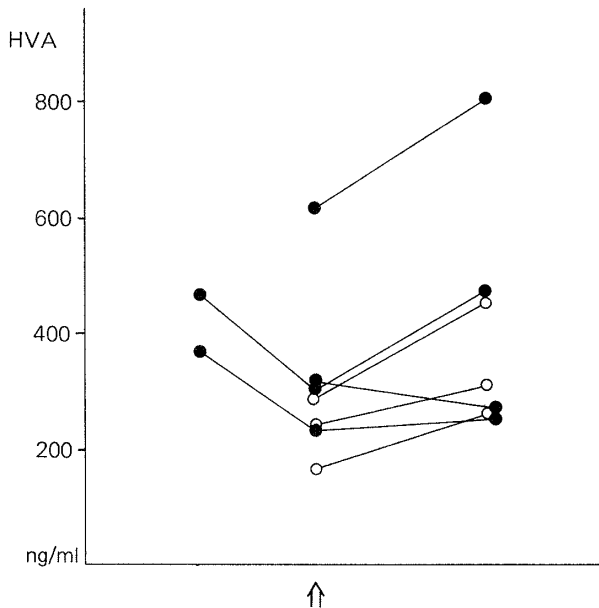


Fig. 2 Probenecid in CSF



↑ Probenecid (100mg/kg) per os  
● Fluorometric assay  
○ GLC-ECD assay

Fig. 3 Congenital hydrocephalus

### Ⅲ 結 果

Fig. 1 は HVA, DA, probenecid のガスクロマトグラフ上のパターンを示している。

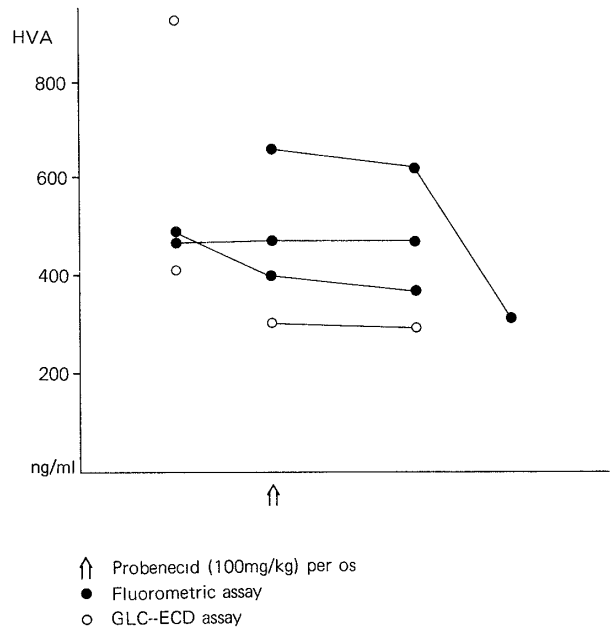


Fig. 4 Hydrocephalus due to aqueduct obstruction.

Probenecid 負荷に伴う脳室髄液中の HVA 値の変動については、日内変動を考慮し前値の30%以上の増加を示したものを「反応あり」とし、それ以下のものを「反応なし」とした。なお、髄液中の probenecid の量を定量すると、「あり」「なし」の両者間に有意の差を認めず、HVA の増加をみない「反応なし」の群においても probenecid そのものは十分の量が髄液中に移行していることを示していた (Fig. 2)。

Fig. 3 は先天性交通性水頭症例について probenecid 負荷 (図中矢印のところ) に伴う HVA の変動を示したものである。2例でシャント前の HVA 値を測定できたが高値を示しており、いずれも急性期の水頭症例であった。Probenecid 負荷では1例をのぞきすべて HVA 値の増加がみられている。

Fig. 4 は中脳水道閉塞症例における変動を示し、シャント前に測定できた症例の HVA 値はすべて高値をとり、probenecid 負荷を行っても全例 HVA 値は前値にとどまり、いわゆる全例が無反応型であった。

Fig. 5, 6 にはクモ膜下出血後水頭症、外傷ならびに脳腫瘍術後の水頭症についてみたもの (いわゆる脳圧亢進を示さない水頭症) を示している。シャント前 HVA 値は正常範囲内にあり、これはシャント手術によってもあまり変化せず、また probenecid の負荷を行っても1例以外はすべて無反応であった。

一方髄液中の DA の値を水頭症の各々のグループにかけて検討したのが Fig. 7 であり、急性期 (脳圧亢進を伴うか、脳室の進行性拡大を示すもの) の水頭症 (グルー

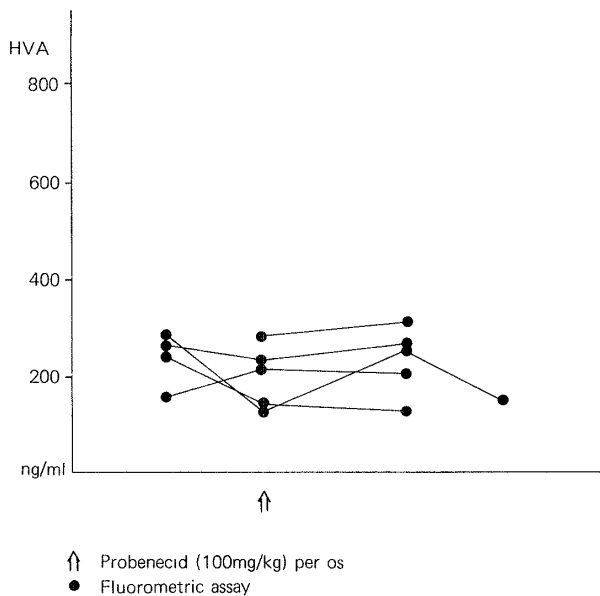


Fig. 5 Hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage.

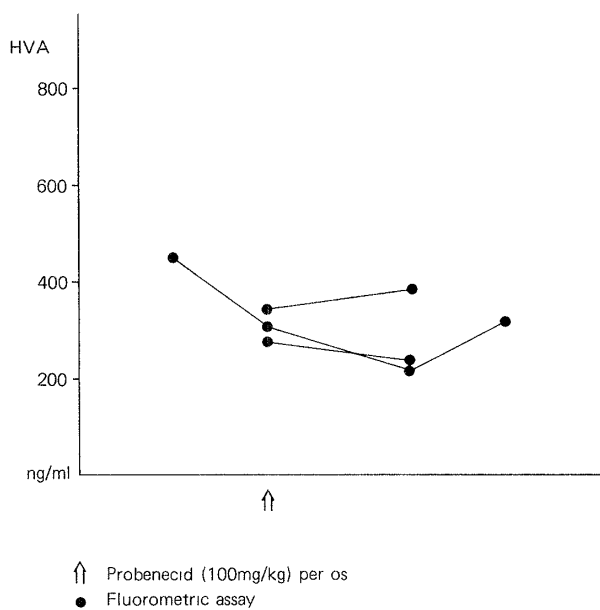


Fig. 6 Hydrocephalus secondary to trauma and tumor operation.

プ I), ならびに中脳水道閉塞例 (グループ III) に比較して, 慢性期の水頭症 (グループ II) ならびに外傷あるいは脳腫瘍術後水頭症 (グループ IV) では明らかに髄液中 DA 値が低いことを示している.

#### IV 考 按

髄液中の HVA, 5-HIAA は脳室壁に接し脳内に高濃度に存在する部位, すなわち前者は尾状核, 後者は視床下部に由来するといわれている<sup>13)</sup>. さらにこれら代謝産物が一旦髄液中に放出されると, 側脳室→第3脳室→中

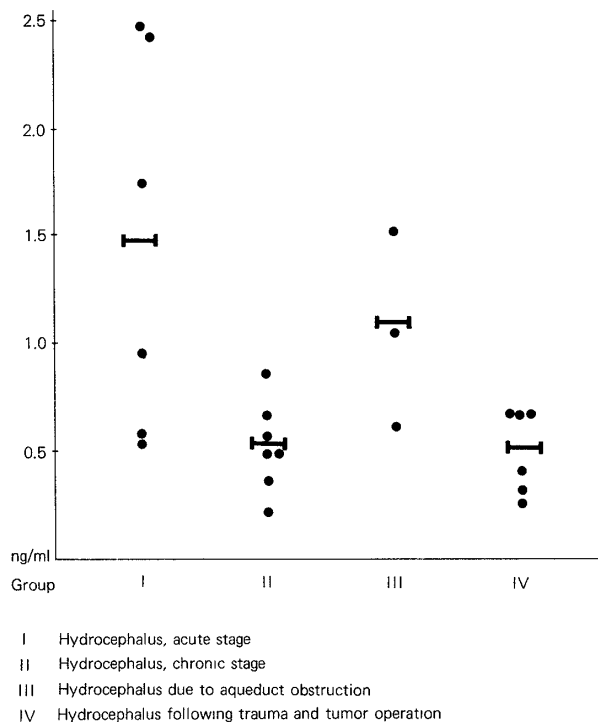


Fig. 7 DA concentrations in various types of hydrocephalus.

脳水道→第4脳室→大槽→クモ膜下腔へと拡散し, この順で代謝産物の濃度勾配があることが知られ<sup>4)</sup>, 頭書に記したように第4脳室内の choroid plexus にアミン代謝産物の再吸収の active transport system が存在し, probenecid により block されることが知られている<sup>14)</sup>.

水頭症の患者で probenecid 負荷に伴う HVA 値の変動を検討した報告はいまだみあたらないが, 実験面では Andersson と Roos<sup>1)</sup>がカオリン注入により水頭症犬を作製し, probenecid 負荷に対して 5-HIAAが増加しないことを報告している. その機序につき彼らはくわしく報告していないが, 水頭症が作製される過程で第4脳室の choroid plexus が障害を受ける可能性も否定できない.

我々は水頭症のなかに, probenecid 負荷に「反応あり」と「反応なし」の二型があることを見出した. 例外はあるが「反応あり」の症例はほとんどが急性期の水頭症 (脳圧亢進を伴うか, 進行性に脳室の拡大していくもの) であり, 一方中脳水道閉塞による水頭症や慢性期の水頭症, あるいはクモ膜下出血後や外傷あるいは脳腫瘍術後に発生する水頭症は「反応なし」の型に属していた. 特に, 中脳水道閉塞例ではシャント術後も HVA 高値を示すものが多く, probenecid 負荷によっても全例 HVA の増加をみず「反応なし」の型を示したが, その理由として検討症例がいずれも急性期あるいは再燃例であったことと, 中脳水道閉塞により probenecid の第4脳

Table 1 Summary of the relationship between hydrocephalic groups and HVA, DA and probenecid response

Group	HVA	DA	Probenecid response
I	↑	→	+
	→	↓	-
II	↑	→	-
III	→	↓	-
IV	→	↓	-

↑ : High

→ : Normal

↓ : Low

Group

I : Congenital hydrocephalus

II : Aqueductal obstruction

III : After subarachnoid hemorrhage

IV : After trauma and brain tumor ope.

室への拡散が障害をうけていたことが関係すると思われる。

クモ膜下出血後の症例では probenecid 負荷前の HVA は低値、負荷に対し無反応型を示した。その機序についてはさらに今後の検討を必要とするが、クモ膜下出血後の実験犬において choroid plexus に種々の形態学的変化がみられており<sup>3)</sup>、第4脳室の choroid plexus にモノアミン神経の終末が存在するという中村らの報告<sup>11)</sup>とも併せてやはり吸収面での障害が推考される。

つぎに髄液中の DA についてみると、酵素抗体法<sup>12)</sup>、ガスクロマトグラム法<sup>9)</sup>による報告が散見されるが、その測定値は報告者により大きくバラつき、正常値あるいは正常範囲を決めることもできない状態であった。また従来の報告は腰椎穿刺で得た髄液での測定であり<sup>9)</sup>、脳室液についてはまだ報告がみられていない。

我々の改良法によると、GLC-ECD assay によりきわめて安定した測定値が得られ Fig. 7 に示したごとく、水頭症のグループ別にみると急性期の水頭症や中脳水道閉塞症に比較して、慢性期の水頭症やクモ膜下出血後、外傷あるいは脳腫瘍術後に生ずる水頭症例で DA 値が明らかに低値をとることが示された。

Table 1 は水頭症の各グループについて、脳室髄液中

の HVA と DA の量、probenecid 反応の有無を表示したものである。急性期水頭症では対象例<sup>1)</sup>に比し HVA が著増する。また HVA と DA を比較してみるとすべて HVA の方が相対的に高いことを示しており、HVA 高値に HVA の再吸収障害が関与することを示すものと思われる。一方慢性期水頭症やクモ膜下出血後、脳腫瘍や外傷後に発生するような水頭症では、急性期のものに比し DA が低い値をとる傾向にあり、この種水頭症にみられる髄液 HVA 低値には HVA の産生障害も関与するものと思われ、これら症例の中にはシャント手術に加えるに L-DOPA の投与により症状の改善を期待しうるものがあると思われる。

## V ま と め

各種水頭症について脳室内髄液中の DA, HVA を測定し、HVA についてはさらに probenecid 負荷に伴う HVA の変動を検討、髄液中の probenecid の定量をも行った。

1. 慢性期水頭症では HVA が低値を示す傾向が認められる。HVA と DA の同時定量を行うと、DA 量も低下しており、HVA の産生の低下が関与するものと思われた。一方、急性期水頭症にみられる HVA の増加は主に再吸収の障害によることを示していた。

2. Probenecid 負荷に伴う HVA の増加の有無をみることにより、第4脳室 choroid plexus の機能状態が推定できると思われた。

本論文の要旨は第20回日本神経学会総会（東京、1979年）において発表した。

## 文 献

- ANDERSSON, H. & ROOS, B. E.: 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid of hydrocephalic children. *Acta Paediat Scand* 58: 601-608, 1969
- ASHCROFT, G. W. & SHARMAN, D. F.: 5-hydroxyindoles in human cerebrospinal fluids. *Nature* 186: 1050-1051, 1960
- DOHRMANN, G. J.: The choroid plexus in experimental hydrocephalus. A light and electron microscopic study in normal, hydrocephalic, and shunted hydrocephalic dogs. *J Neurosurg* 34: 56-69, 1971
- GORDON, E., PERLOW, M., OLIVER, J., EBERT, M. & KOPIN, I.: Origins catecholamine metabolites in monkey cerebrospinal fluid. *J Neurochem* 25: 347-349, 1975
- GULDBERG, H. C., ASHCROFT, G. W. &

- CRAWFORD, T. B. B.: Concentrations of 5-hydroxyindole acetic acid and homovanilic acid in cerebrospinal fluid of the dog before and during treatment with probenecid. *Life Sci* 5: 1571-1575, 1976
- 6) KAWANO, T., NIWA, M., FUJITA, Y., OZAKI, M. & MORI, K.: An improved method for analysis of catecholamines-Gas-Liquid chromatography (GLC) equipped with electron capture detector. *Jpn J Pharmacol* 28: 168-171, 1978
- 7) MASAROTTI, M., MIGLIVRE, A., ROCCELLA, P., TEGOS, S. & TOFFANO, G.: 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels in the cerebrospinal fluid of hydrocephalic children before and after ventricular shunting procedure. *Childs Brain* 4: 195-204, 1978
- 8) MOIR, A. T. B., ASHCROFT, G. W., CRAWFORD, T. B. B., ECCLESTON, D. & GULDBERG, H. C.: Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical approach to the brain. *Brain* 93: 357-368, 1970
- 9) 森 昭胤, 岸川 秀実: ガスクロマトグラフィーによる血液, 尿および脳脊髄液中のカテコールアミンの測定法. *臨床化学* 4: 34-41, 1975
- 10) 森 和夫, 藤田雄三, 和賀志郎, 近藤祐之, 半田 肇: 水頭症における髄液 amine metabolites の変動. *脳神経* 25: 1005-1010, 1973
- 11) 中村三郎, 森安信雄: 脈絡叢における神経線維および神経終末—超微細構造について. *脳神経* 30: 259-266, 1978
- 12) PEULER, J. D. & JOHNSON, G. A.: Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci* 21: 625-636, 1977
- 13) RIDDELL, D. & SZERB, J. C.: The release in vivo of dopamine synthesized from labelled precursors in the caudate nucleus of the cat. *J Neurochem* 18: 989-1006, 1971
- 14) SjöSTRÖM, R.: Steady-state levels of probenecid and their relation to acid monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid. *Psychopharmacology* 25: 96-100, 1972
- 15) SjöSTRÖM, R.: 5-hydroxyindole acetic acid and homovanilic acid in cerebrospinal fluid in manic-depressive psychosis and the effect of probenecid treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 6: 75-80, 1973
- 16) WATSON, E. & WILK, S.: Determination of probenecid in small volumes of cerebrospinal fluid. *J Neurochem* 21: 1569-1571, 1973
- 17) WATSON, E. & WILK, S.: Derivatization and gas chromatographic determination of some biologically important acids in cerebrospinal fluid. *Anal Biochem* 59: 441-451, 1974