

高山病のメカニズム —ひとつの仮説—

永田 龍
住友製薬研究所

最近、虚血性神経細胞壊死にグルタミン酸受容体の過剰活性化が大きく関与していることが明らかにされつつある。同じく、低酸素状態が引き起こす病態の一つである高山病とグルタミン酸受容体過剰活性化との関連について、議論された。

最近、Birmingham大のCoote教授が高山病に関する興味深い総説を記している¹。その総説の前半では低酸素状態の生理学と高山病の症状について述べられているが、内容は出水らのもの¹⁴と概ね大差はない。後半では高山病の予防、治療薬、特にダイアモックス（アセタゾールアミド）（図1）の効果について議論している。

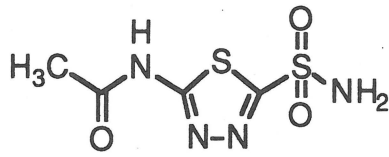
では、なぜダイアモックスが高山病に対して有効なのか？ダイアモックスは以下に示すように、二酸化炭素を炭酸に変換する酵素（炭酸脱水酵素）活性を阻害する（式1）。

この阻害作用は、腎臓では利尿剤として働く。また、換気量を増大させる作用があるらしくこれが結果的に大動脈血二酸化炭素分圧を下げ、同じく酸素分圧をあげる。ダイアモックスを投与すると、高所では運動能力が対照群と比較して向上し、筋肉量のロスも最小限に留まるといふ。末端にまで、より多くの酸素が供給されたことによると考えられる。睡眠時の血中酸素の減少も著しく改善され、睡眠の質が向上する。こうした現象を支配する原因はなにか？ダイアモックスは、炭酸脱水酵素活性を阻害し血液を酸性にする。血液を酸性にすることだけが高山病の改善に寄与しているのだろうか？事実、血液が酸性になるとヘモグロビン-酸素コンプレックスから酸素が遊離しやすくなり結果的に末端部にまで酸素の供給がスムーズに行なわれると考えることができる。しかし、血

中に塩化アンモニウムを注入し、むりやり血液を酸性にしても高山病の改善には効果がなかったという。ダイアモックスが中枢に作用することが高山病の改善にもっとも重要であるという。中枢系の炭酸脱水酵素の役割は実際のところ良くわかっていない。しかし、この酵素活性を阻害することで脳骨髄液を酸性にすることが高山病の改善に重要らしいという。以上がCooteの考察である。

最近、虚血性神経細胞死、即ち、脳卒中など脳が低酸素状態に陥ったときに起こる脳神経細胞死にグルタミン酸受容体の過剰活性化が深く関与していることが明らかにされつつある²。ここで脳内で低酸素状態からグルタミン酸受容体が過剰活性化されるまでのメカニズムを簡単に示す。1) 低酸素状態が起こるとまずATPの産生がストップする。2) 続いてATP稼働性カリウムチャネルの機能がストップし細胞内に高濃度に存在するカリウムイオンが細胞外に流出する。この細胞外のカリウム濃度の上昇がシナプス小胞からのグルタミン酸の過剰放出の引き金となる³。3) また通常過剰の細胞外のカリウムイオンをグリア細胞内に再吸収させるATP稼働性プロトンポンプがやはりATP欠乏のためストップし、結果的に高濃度のグルタミン酸が維持される⁴。通常の神経伝達に極めて重要な役割を担っているグルタミン酸受容体が高濃度の神経伝達物質グルタミン酸によって過剰に活性化される。4) さらにグルタミ

図 1



Acetazolamide (Diamox)

式 1

炭酸脱水酵素触媒反応

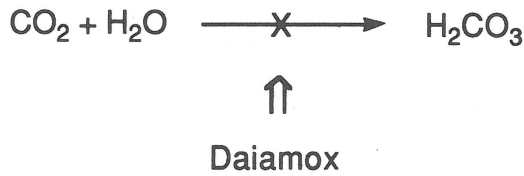
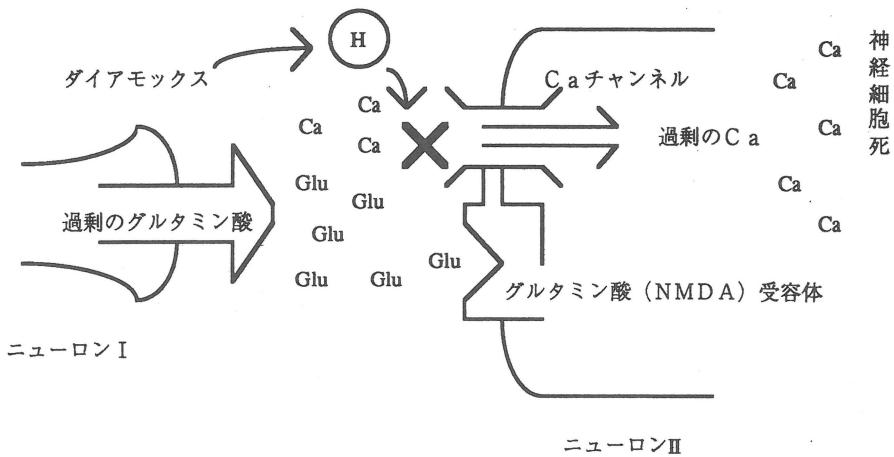


図 2



*ダイアモックスは脳脊髄液を酸性にし、プロトン (H) を供給する。プロトンはNMDA受容体の過剰活性化による過剰のカルシウム (Ca) の流入を阻止する。

ン酸受容体サブタイプNMDA受容体も過剰に活性化されこれが細胞内へのカルシウムイオンの過剰流入を引き起こす^{2, 5})。こうして過剰のカルシウムイオンにさらされた神経細胞はその機能を停止しやがて死に至る^{2, 5}。

このグルタミン酸受容体の過剰活性化と高山病との因果関係はあるか? グルタミン酸受容体が神経伝達系でどういう役割を果たしているかまだ正確にはわかっていない。しかしながら記憶学習機能の中核を担っているのは確実である^{6, 7, 8}。また、視覚機能に深くかかわっているとも考えられている^{6, 9}。では、実際の高山病の症状はどうか? 松沢は、低酸素実験室で自分の名前さえも書けなくなった被験者の例について述べている¹³。また、高所では視野が狭くなることがよく知られている。しかしながら、こうした高山病の症状に実際にグルタミン酸受容体がかかわっているかどうかは今後の研究を待たねばならない。二つ面白い話がある。神経細胞は、過剰のグルタミン酸負荷をかけると死に至る。しかし、最初に軽いグルタミン酸負荷をかけた後に通常ならば致死量のグルタミン酸負荷をかけると細胞壊死が軽減されるという¹⁰。なにやら高度順化を思い起こさせる。先にダイアモックスが脳脊髄液を酸性にすることを述べた。ところが、カルシウムイオンを直接細胞内に流入させるグルタミン酸受容体サブタイプNMDA受容体は、系が酸性になるに連れて不活

性化されることが明らかになった^{11, 1, 2}。即ち、系の酸性化がこの受容体の過剰活性化を抑えることになる。言い換えれば、ダイアモックスはグルタミン酸受容体(NMDA受容体)が過剰に活性化され、続いて起こる神経細胞壊死を未然に防いでいる可能性がある(図2)。

文献

1. J. H. Coote, Trends Pharmacol. Sci., 1991, 450.
2. B. Meldrum and J. Garthwaite, *ibid.*, 1990, 379.
3. S. Amoroso et al., Science, 247, 852 (1990).
4. S. Cidon et al., J. Biol. Chem., 264, 8281 (1989).
5. M. L. Mayer and R. T. Miller, Trends Pharmacol. Sci., 1990, 254.
6. G. L. Collingridge and W. Singer, *ibid.*, 1990, 290.
7. T. J. O'Dell et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 11285 (1991).
8. E. M. Schuman and D. V. Madison, Science, 254, 1503 (1991).
9. K. D. Miller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 5183 (1989).
10. K. Kitagawa et al., Brain Res., 528, 21 (1990).
11. S. F. Traynelis et al., Nature, 345, 347 (1990).
12. C.-M. Tang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 6445 (1990).
13. 松沢 et al. 名古屋大学環境医学研究所年報, 36, 238 (1985)。
14. 出水 et al. ヒマラヤ学誌, 1, 京都大学ヒマラヤ研究会, 11 (1990)。

Summary

A Mechanism of Altitude Sickness

Ryu Nagata

Sumitomo Pharmaceuticals, Osaka

The evidence that overstimulation of glutamate receptors causes neuronal cell death in cerebral ischemia has been convincing. The possibilities that a similar overstimulation of glutamate receptors might be involved in altitude sickness was discussed. Lowering pH in cerebrospinal fluid caused by administration of acetazolamide (Diamox) may prevent the overstimulation of glutamate (NMDA) receptors.