

〔原著〕 マウスの ERG におけるハロペリドールの影響

池田博之* 李志英* 安達恵美子*
佐藤晴彦* 秋元英理*

(平成2年12月19日受付, 平成3年2月20日受理)

要 旨

マウスの ERG におよぼすハロペリドールの影響について検討した。まず、マウスにキシラジン、ケタミン、ウレタンの混合麻酔を施し麻酔下の b 波の intensity-response (IV) 曲線を検討した。麻酔後2時間までは ERG に対して麻酔の影響が認められなかった。ついでハロペリドール 5 mg/kg を腹腔内注射し同様の実験を行った。ハロペリドール投与群ではコントロールの非投与群に比べて、b 波の IV 曲線の直線部の勾配数が有意に小さいが、Naka-Rushton の式における $\log d$ に有意差はなかった。さらに、ハロペリドール投与30分後から、b 波振幅は投与前の振幅より有意に低下しはじめた。潜時は変化しなかった。以上の結果は、ハロペリドールは網膜に何らかの機能的障害を生ぜしめることを裏づけた。治療目的でハロペリドールを使用するに当たっては、定期的に網膜機能のチェックが必要である。

Key words: 網膜電図, ハロペリドール, マウス, 麻酔薬, Naka-Rushton 式

略語一覧: ERG: electroretinogram

I. 緒 言

神経伝達物質の欠乏する疾患のうち、パーキンソン病は、その欠乏物質であるドーパミンの前駆物質である L-DOPA を投与することにより劇的な治療効果が得られる唯一の疾患である。逆に、このことはドーパミン欠乏を臨床的に示していることになる。

このドーパミンは、脳の黒質一線条体に存在することが知られているが、大脳皮質、網膜においての存在も近年明らかにされてきた^{1,2)}。一方ドーパミン・アンタゴニストのハロペリドールは、その作用機序は明かでないものの、抗精神病薬として精神科領域で用いられている。ハロペリドールにはパーキンソン病様症状を生ずる副作用があり、副作用の生じる機序の解明が待たれている。

1988年 Nakagawa ら³⁾は家兎の摘出網膜を用いた実

験で、ハロペリドールが網膜電図 (electroretinogram, ERG) の b 波を増大させることを報告し、網膜への影響を示唆した。われわれはすでにマウスの視覚誘発電位の潜時がハロペリドールにより著明に延長することを報告した⁴⁾。はたして、視覚誘発電位の遅れは、網膜ですでに生じているのだろうか。この点を明らかにする目的で本研究を行った。

II. 実験対象および方法

ICR 系マウス 28匹を用いた。体重は40~50g で、すべて月齢7カ月のオスであった。ウレタン (1000mg/kg)、ケタミン (20mg/kg)、キシラジン (2.5mg/kg) の混合麻酔下 (腹腔内注射) にて、実験を行った。ERG 記録用に Ag-AgCl 綿芯電極を角膜上 (関電極) と鼻骨上皮下 (不関電極) に設置し、頭頂部に接地電極をおいた。記録眼の下眼瞼を絆創膏で下方にとめ眼球を軽く突

* 千葉大学医学部眼科学講座

HiroYuki IKEDA, Zhiying LI, Emiko ADACHI-USAMI, Haruhiko SATOH and Eri AKIMOTO: Effects of Haloperidol on the Electroretinogram in Mice.

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received December 19, 1990. Accepted February 20, 1991.

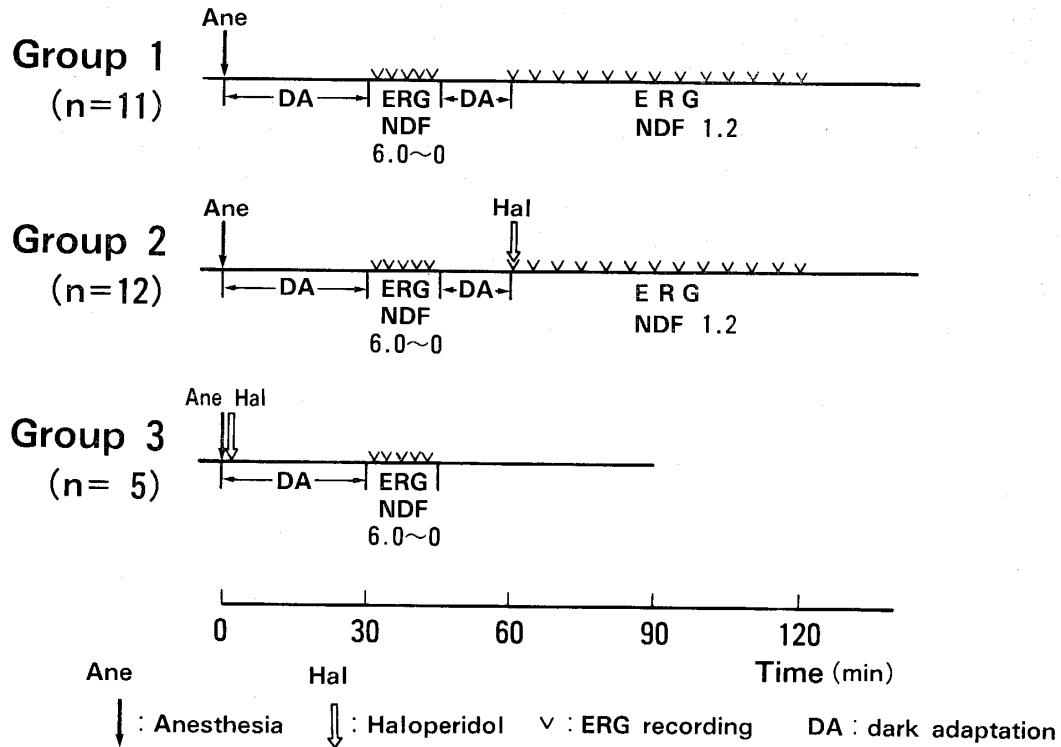


図 1. 3 種の異なる実験における ERG 記録時点の模式図。NDF は neutral density filter の略。

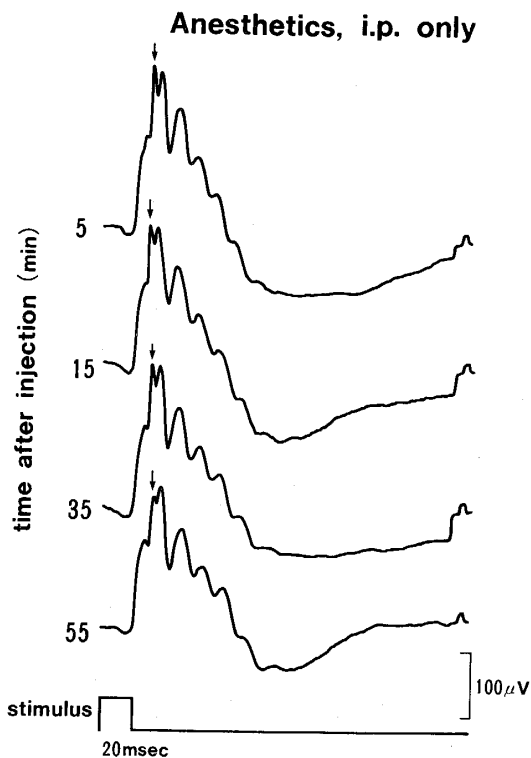


図 2. 麻酔下の ERG の時間経過。刺激光強度は、NDF 1.2 を挿入した値 (307 lux)。i. p. は intra-peritoneal (腹腔内) 注射の略。

出させ、対眼を閉じた。

光刺激には、平行光線系を用いた。光束は150W のハロゲン電球より得、いったん集光させた位置に電磁シャッターをおき、その後に置いたレンズ系によって得られた平行光線路に中性フィルタ (NDF) を設置し、もう一度光線口径 3 mm のガラスファイバーに集束させ、ガラスファイバーの他端をマウスの角膜上 5 mm の位置に置いて照射した。NDF を挿入しない時の最大照度は角膜上で4000lux であった。光刺激 on の持続時間は20 msec で1秒に1回の頻度で与えた。

光刺激の強度は NDF により、0.6log 単位で加減し、11段階にわたって光強度を変化させた。予め検討した b 波の閾値である 6.0log NDF、すなわち 4×10^{-3} lux から順次刺激強度をあげて記録した。

導出した電位は前置増幅器にて 1.5-300Hz の帯域で増幅し、最初の 3 発の応答を捨て 4 発目からの応答を 20 回平均加算した。計測の対象は b 波の場合、最初にえられる陰性波 (a 波) につづいて生じる 3 番目の陽性波とした。ハロペリドールは 5 mg/kg を腹腔内注射で投与した。実験は図 1 のごとく 3 種行った。

実験 1 では麻酔の ERG に対する影響を 11 匹のマウスで検討した。すなわち、まず麻酔後 30 分暗順応したのちに、b 波の intensity-response curve (IV 曲線) を

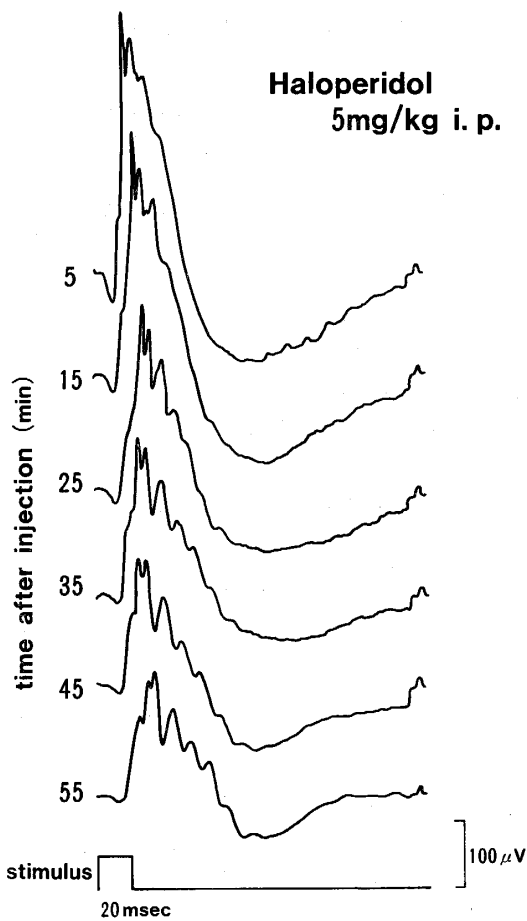


図 3. ハロペリドール投与後の ERG の時間経過に伴う変化
刺激光強度は NDF1. 2

記録した。その後さらに15分暗順応を施行し、一定の刺激強度下 (NDF 1.2) で ERG の時間経過変化を1時間観察した。

実験2ではハロペリドールと時間経過の ERG に及ぼす影響をみるために、2度目の暗順応後にハロペリドールを腹腔内注射し NDF 1.2を挿入した刺激強度下の ERG を5分ごと1時間にわたって記録した。12匹で検討した。

実験3としてIV曲線を同時期の暗順応30分後で観察するため、麻酔と同時にハロペリドールを注射した5匹で実験を行なった。

III. 結 果

図2に、麻酔下でハロペリドールを負荷しない時 (実験1) の ERG の実際の波形を示す。光刺激は NDF 1.2を挿入したときのものである。図1の実験要領で示してあるように、0分は、実際には麻酔後1時間に相当する。計測したb波は図中矢印で示す。同様の実験条件のもとにハロペリドール負荷を行ったときの実際の

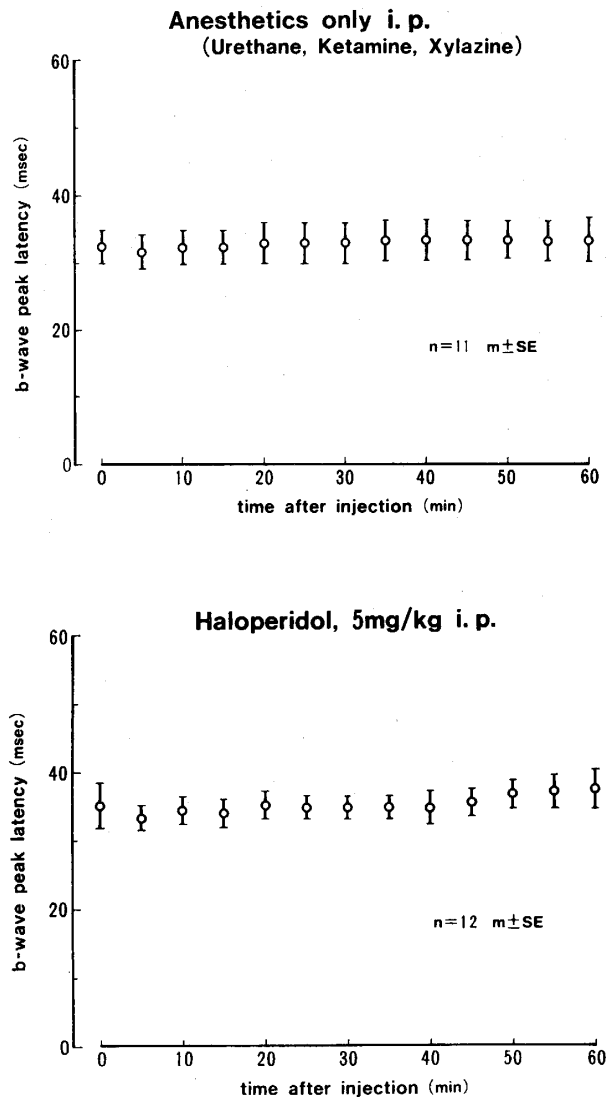


図 4. 麻酔薬のみ (上), ハロペリドール追加投与群 (下) における b 波潜時の時間的变化

ERG 記録を図3に示す (実験2)。b 波の頂点潜時は麻酔薬のみの群と、ハロペリドール投与群ともに、注射後1時間にわたり不変であった (図4)。b波振幅を検討したところ (図5) 麻酔下では不変であったのに対し、ハロペリドール負荷下では時間とともに低下傾向があり、30分後以降では有意 ($p < 0.05$) に低下を示した。

図6にハロペリドール注射後の光刺激強度変化に対する ERG を示す (実験3)。b 波の閾値は NDF 6.0であり、a波と律動様小波は NDF 3.6より出現しはじめた。光刺激強度の増加に伴いb波は明瞭となった。23匹のマウスの麻酔下のみでの記録と5匹のマウスの麻酔とハロペリドール下のb波のIV曲線を図7に示す。ハロペリドールを注射しないコントロールの麻酔下のみでは NDF 2.4まで、b 波振幅は直線的に上昇するが、その後は飽和する。一方ハロペリドール注射下では、飽和刺

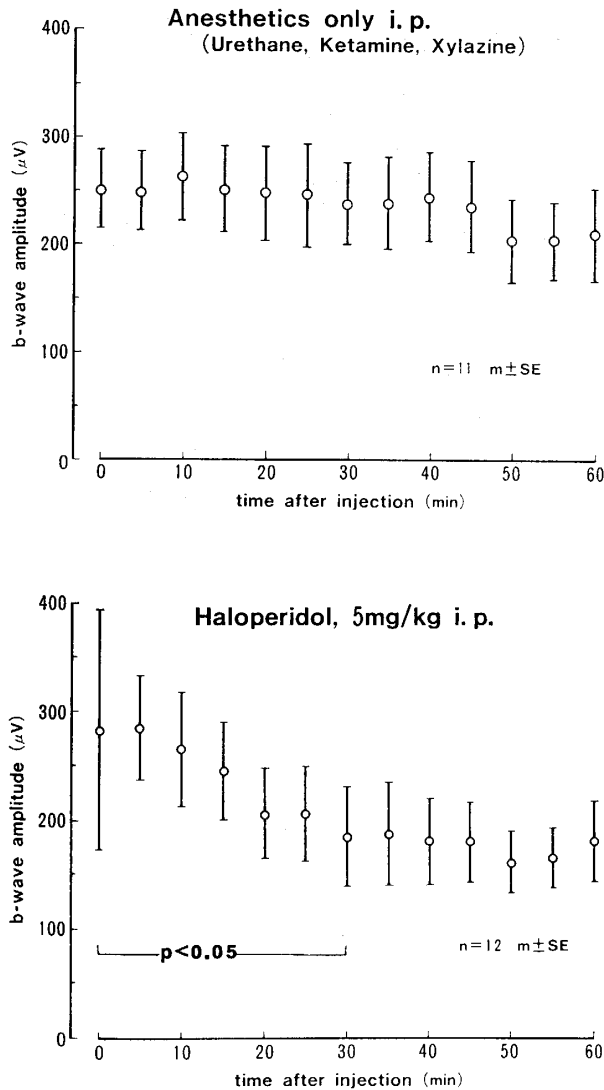


図 5. 麻酔薬のみ投与群 (上), ハロペリドール追加投与群 (下) における b 振幅の時間的変化

刺激強度は、ほぼ等しいものの、直線部はその勾配が小さく、最大振幅は麻酔のみの曲線に比して有意に低い ($p < 0.05$)。

Naka-Rushton 式⁵⁾にのっとり、b 波相対振幅に対する刺激強度を、両者とも対数値でプロットすると図 8 のごとくなる。係数 n は各々、0.66 と 0.75 でほとんど差は認められない。1/2 V_{max} をうるための刺激強度の $\log \theta$ の差は 0.55 $\log$ であり、ほぼ同程度であった。

なお、本実験条件下での a 波はきわめて小さく計測に値しなかった。さらに、律動様小波は、刺激強度の増加に伴い、渡辺と外山⁶⁾の報告にあるように b 波下行脚に多数出現しはじめ、その評価が困難であったことから、今回の検討から除外した。

IV. 考 察

ハロペリドールはドーパミン・アンタゴニストとして

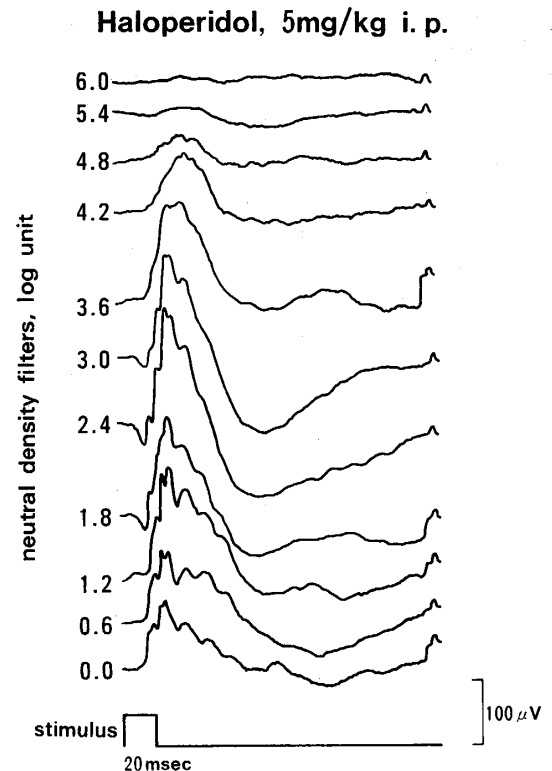


図 6. 異なった光刺激強度 (中性フィルター NDF 対数単位表示) 下におけるハロペリドール投与下のマウスの ERG。NDF 0.0 は角膜面 4×10^3 lux に相当する。

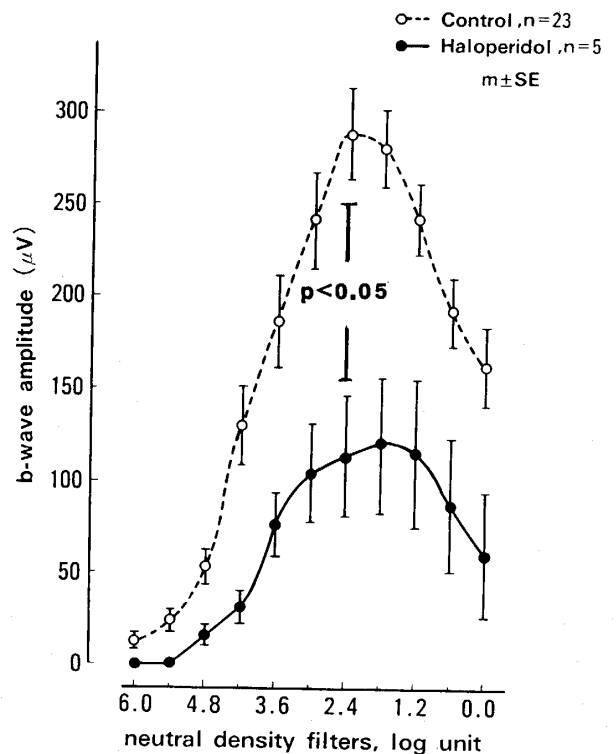


図 7. ハロペリドール注射下の光刺激強度変化に対する b 波振幅

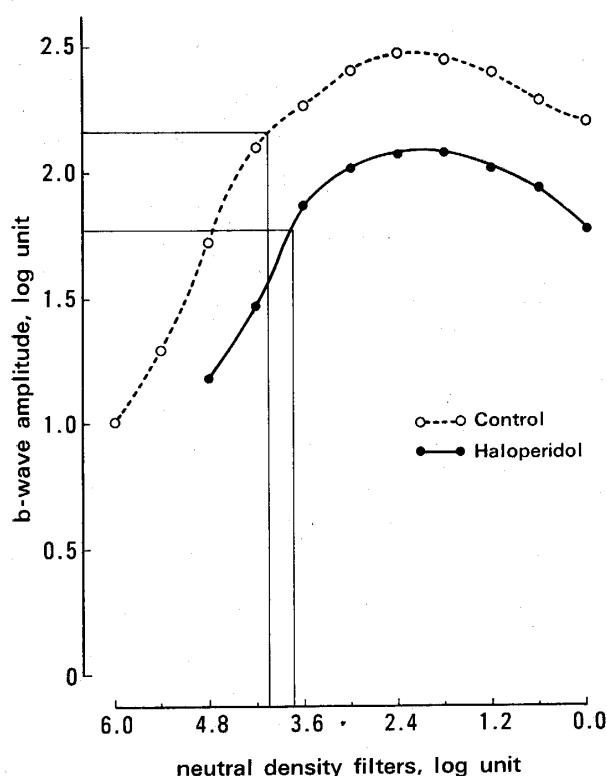


図 8. ハロペリドール注射下の光刺激強度変化に対する b 波振幅の対数値。
1/2 V_{max} をうるための光刺激強度を 2 本の縦線で示してある。

知られているものの、その作用機序は今一つ明かではない。

現時点ではドーパミン受容体の blockade であると考えられている。われわれは、同種のマウスを用い、無麻酔下でフラッシュ刺激に対する視覚誘発電位を検討し、 P_1 波の頂点潜時が 30~40msec も延長することを明らかにした⁴⁾。今回の網膜レベルでの ERG の実験結果では b 波の潜時はハロペリドールによって影響をうけず、振幅のみが有意に低下することが判った。アマクリン細胞でのドーパミンの存在を考えれば、b 波潜時が不変であったことは予想外の結果である。しかし、その存在量が脳内に比して僅少であることから、ERG の潜時では反映しえないとも考えられる。一方、振幅に関しては、家兔摘出網膜では b 波はハロペリドール投与により増幅するという Nakagawa⁵⁾らの報告がある。同様に、ドーパミンアンタゴニストのクロルプロマジンが家兔の b 波を増強するという⁷⁾。これらは今回のわれわれの結果と逆である。ドーパミン代謝は動物によってハロペリドールで増強されたり減少されたりするという⁸⁾。マウスと家兔という種差による実験結果の差とも考えられる。本報のハロペリドールによる b 波振幅低下は、統計

的に有意であっても、著者らが予想したより極めて少なかった。加えて Naka-Rushton の式における $\log \delta$ では、麻酔のみのコントロール群とほとんど差をみとめなかった。投与量が今回の量より少なければ ERG に影響をあたえないことも容易に推察される。一方、ハロペリドールはその薬効の適応疾患でかなり長期、繰り返して使用されている。われわれの実験は 1 回に大量投与の急性毒性の結果であるので、臨床での使用時と直接には比較はできない。しかし、今回（マウスの場合）のハロペリドール使用量の 5 mg/kg の 10 倍量を投与しても LD50 にはみえない。ヒトの臨床使用量は筋注で 5~50 mg/日であるから、kg 当りに換算して今回の使用量は 6~60 倍となるが、実際マウスにはこの量を筋注より血中移行の劣る腹腔内に注射したのであるからより、ヒトの臨床使用量に近い量となっていると考えられる。したがって、副作用として、網膜に対する作用も充分に考慮する必要があることを喚起したい。

本研究は第 94 回日本眼科学会で発表した。

謝 辞

マウスの ERG 記録に助言を頂いた Bascom Palmer Eye Institute の Prof. Duco. I. Hamasaki に感謝致します。また本研究の一部は平成元、2 年度厚生省特定疾患網脈絡膜萎縮症研究費の補助を受けた。

Summary

The effects of haloperidol on the electroretinogram in mice were studied. After the animals were anesthetized with an intraperitoneal injection of xylazine, ketamine and urethane, the intensity-response curve of the b-wave as well as the time-course of response was studied. No effects of the mixed anesthetics on the ERG were found. Then, the same experimental procedure was performed on the mice by intraperitoneal injection of haloperidol (5 mg/kg). It was found that the significant decrease of the amplitude of the b-wave was found 30 minutes after haloperidol injection, while no latency change was observed. The $\log \delta$ of Naka-Rushton equation for the b-wave remained unaffected. These results, thus, suggested that the pathological change occurred already at the retinal level by intraperitoneal haloperidol injection. The authors would warn that it should be put in mind that systemic administration of haloperidol for therapeutic purpose may cause an adverse effect on the retina.

文 献

- 1) Dowling JE and Ehinger B: Synaptic organization of the dopaminergic neurons in the rabbit retina. J Comp Neurol **180**: 203-220, 1978.
- 2) Puro DG: Cholinergic transmission by embryonic retinal neurons in culture: Inhibition by dopamine. Dev Brain Res **9**: 79-86, 1983.
- 3) Nakagawa T, Kurasaki S, Masuda T, Ukai K, Kubo S and Kadono H: Effects of some psychotropic drugs on the b wave of the electroretinogram in isolated rabbit retina. Jpn J Pharmacol **46**: 97-100, 1988.
- 4) Adachi-Usami E, Ikeda H and Satoh H: Haloperidol delays visually evoked cortical potentials but not electroretinograms in mice. J Ocul Pharmacol **6**: 203-210, 1990.
- 5) Naka KI and Rushton WAH: S-potentials from color units in the retina of fish (Cyprinidae). J Physiol (Lond) **85**: 536-555, 1966.
- 6) 渡辺郁緒, 外山喜一: Slow oscillatory potentials について, 眼紀 **30**: 707-708, 1979.
- 7) Jagadeesh JM, Lee HC and Salazar-Bookman M: Influence of chlorpromazine on the rabbit electroretinogram. Invest Ophthalmol Vis Sci **19**: 1449-1456, 1980.
- 8) McMillen BA and Shore PA: Species-dependent responsiveness to nonamphetamine central stimulants. Pharmacology **19**: 261-266, 1979.

高カロリー輸液用糖・ 電解質液



〈健保適用〉

ワスタ®

本剤は糖・電解質を配合したワスタ基本液とワスタカルシウム添加液からなる組合せ製剤であり、用時、10~12%アミノ酸注射液を混合し、高カロリー栄養時の維持液として用いる。

〔効能・効果〕

経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー補給に用いる。

〔包 装〕

ワスタ基本液400ml×10 ワスタカルシウム添加液15ml×10

用法、使用上の注意等については添付文書をよくご覧下さい。

資料請求先：日本製薬株式会社



製 造
日本製薬株式会社
東京都千代田区東神田1丁目9番8号



販 売
武田薬品工業株式会社
大阪府中央区道修町2丁目3番6号

(1989年2月作成)