

急性脳症—成因，治療，予防に関する研究

研究班員 山下 文雄

研究目的：

予防接種や、上気道感染（インフルエンザ他）、水痘感染などにつづいて突然、けいれん、意識障害等重篤な脳症状、急激な経過、高度の致命率を示し、治療しても脳障害を起しやすい病態—病理解剖学的には急激な脳浮腫を主体とする—急激脳症の成因，治療，予防を目的とする。

本症はかつて恐れられた疫痢（赤痢菌感染の劇症型）やいわゆる重症自家中毒症にかかわり、子をもつ親の不安のまとなるものである。なかでも本症の一型であるReye 症候群は米国でインフルエンザ流行とともに多発しており“現在もっとも危険で頻度の高い脳をおかす疾患”としてクローズアップされ早期診断，適正治療により救命率も高くなっている。

そのような理由から，本研究へのニーズは高く，意義重大である。

研究項目：

下記の4プロジェクトが計画実施された。（ ）内は主分担者を示す。本年度はとくに〔I〕〔II〕に重点がおかれた。

〔I〕 診断基準と治療プロトコールの設定，検討

- (1) 作業のための診断・治療基準の決定（全員）
- (2) Reye 症候群の診断に関する研究（山下班員）

〔II〕 急性脳症，Reye 症候群の疫学：実態，類似病態との比較研究

- (1) 全国調査（第1次調査）（第2次調査の集計は現在実施中）
- (2) 予防接種後の脳症の実態（木村三生夫研究協力者）
- (3) いわゆる“中毒性感冒”，疫痢，“自家中毒症”と急性脳症，Reye 症候群との比較
 - ① 中毒性感冒の実態，疫痢，自家中毒症脂肪肝とReye 症候群脂肪肝との比較（山下班員）
 - ② 疫痢とReye 症候群との比較（小川研究協力者）

〔III〕 急性脳症，Reye 症候群の成因，病態生理

- (1) 急性脳症—ウイルス学的検索（申野礼作研究協力者）
- (2) 急性脳症，Reye 症候群の実験モデル作製に関する研究（山下班員）
- (3) Reye 症候群の病理，およびミトコンドリアの異常について（鴨下重彦研究協力者）
- (4) 急性脳症剖検例の検討（三杉和章研究協力者）
- (5) 脳浮腫の発生機序—とくに血中アンモニアの与える影響について（竹下研三研究協力者）

- (6) 肝機能障害及び脳症状を呈し急激な経過をとった1症例の肝組織の尿素サイクル酵素(松田一郎研究協力者)
- (7) Reye 症候群とグルタミン代謝(大塚親哉研究協力者)
- (8) 急性脳症, とくにReye 症候群の自験例の臨床的, 酵素学的, 病理学的, 神経化学的検討(福山幸夫研究協力者)
- (9) 急性脳症と急性肝炎, 高アミラーゼ血症の本態に関して(同上)
- (10) Reye 症候群症例 ①血清LDH-5高値の一治験例(鈴木昌樹研究協力者)
②水痘に続発例

Ⅳ) 治療, 予後, 予防の研究

- (1) 急性脳症の脳波所見と予後(黒川 徹研究協力者)
- (2) 急性脳症脳波の自己回帰パワースペクトル解析所見と, その臨床経過との相関(小川昭之研究協力者)

研究成果の総括と今後の課題:

プロジェクト〔I〕診断基準と治療プロトコールの設定, 検討

- (1) 研究協力者と討議の上, 診断基準と治療プロトコールの原案が作製され, これにもとづいて全員作業を行うとともに, 約950の全国病院にそれを送附し, 早期診断・治療を促進するようにした。他方急性脳症, Reye 症候群の全国調査を行った。(現在2次調査続行中)
- (2) 症状と臨床検査値がReye 症候群に一致する3症例の肝生検組織所見を光顕, 電顕的に検討したところ1例のみがSchubertら米国Cincinnati グループの肝電顕像に一致することを知った。Reye 症候群の正確な同定には肝生検が必須なことがわかった。
(課題)急性脳症, Reye 症候群ともに肝生検以外の特異的な症状, 検査法を見出すことが, 今後の課題となるであろう。そのひとつとしてReye 症候群ではミトコンドリア由来のGOT, S-OCT測定等が有用の可能性がある。

また脳圧の非観血的モニター法の開発が必要で, 次年度研究予定である。

プロジェクト〔II〕急性脳症, Reye 症候群の疫学; 実態, 類似病態との比較研究

- (1) 疫学: 全国942病院から372回答(39%回収率)がえられ, これまでに急性脳症338例, Reye 症候群114例の経験があることがわかった。それぞれ1964年(昭和39年), 1965年(昭和40年)以降急激しており, 認識の高まりをものがる。
- (2) 予防接種後の急性脳症: 昭和40年度以降10年間の種痘と関係ある脳症, 脳炎は232例で, 臨床的にほとんど脳症型(脊髄炎所見のないもの), DPT37例, DP20例, P80例, 日脳2例, 脳パラ5例であった。DPT接種後剖検例中2例で, 肝脂肪変性の記載あり, 急死例中1例にReye 症候群を示唆するものがあり, 予防接種が急性脳症, Reye 症候群の“ひき金”となりうることを知った。

(3) “中毒性感冒”の実態：幼弱乳幼児がかぜ症状とともに急激重篤な脳症状（けいれん，意識障害），高熱を来しリコール正常で，予後不良の病態が“中毒感冒”の名で呼ばれたことがある。久留米大学小児科で診断の37例（死亡率45%）を検索し，症状的に急性脳症・Reye症候群との類似性を確認し，とくに剖検5例中全例に脳浮腫あり，2例に脂肪肝を認めた。

(4) 疫痢と重症自家中毒と急性脳症との関係：小川研究協力者は文献的に両者を比較，類似病態であることをのべた。久留米大学で剖検の疫痢・自症赤痢・重症自家中毒症計8例中脳浮腫を赤痢1例にかき他の全例に，脂肪肝を疫痢・赤痢6例中3例，自家中毒2例中全例に認めReye症候群にいた病態であることを剖検からも確かめた。脂肪肝の性状が，疫痢とReye症候群で一致することを強調したい。

（課題）(1)全国調査の詳細（2次調査）が近く判明する（次年度報告），(2)全国的登録制実施が必要，(3)類似病態とのさらに詳細な比較研究が必要。

プロジェクト〔Ⅱ〕急性脳症，Reye症候群の成因，病態生理

(1) ウイルスとの関係：検索例数が少なかったので次年度例数をふやす予定（課題）水痘や，インフルエンザBでなぜReye症候群が多発しやすいのか，どのウイルス感染が“ひき金”になりやすいのかの確認が必要。

(2) 実験モデル作製：病原性大腸菌菌体内毒素によりReye症候群によく似た病態作製に成功した。（課題）赤痢菌体内毒素その地によっても試みられる予定，肝組織，脳浮腫等神経系の検索もあわせ行う。実験モデルの作製が完成すれば治療・予防の進歩も著しい。

(3) ミトコンドリア病理：鴨下研究協力者は米国のReye症候群剖検例を検討，1例でミトコンドリア病変の詳細な検討を行った。（課題）急性脳症，Reye症候群および類似ないし周辺病態につき電顕的にミトコンドリアを中心とする超微細構造を検討し，Schubertらのいうミトコンドリアの特有な形態変化がReye症候群に特有なものか，又急性脳症ではどうかを検討する必要がある。次年度肝電顕のエキスパートを研究協力者として加える予定である。

(4) 急性脳症剖検例の検討：三杉研究協力者は全国の急性脳症剖検84例中Reye症候群相当のものが17例あることを確認した。

(5) 脳浮腫の発生機序：メチルマロン酸血症症例で高アンモニア血症が脳浮腫と関係ないことを報告した。（課題）脳浮腫発生の年齢素因，その他の因子と発生機序の解明が必要。脳外科の脳浮腫研究グループの協力をえて進める予定である。

(6) 尿素サイクル酵素：臨症的にReye症候群と似ていながら肝に広汎な中心性壊死をとまう脂肪変性，尿細管の脂肪変性，脳浮腫を来した例で，OCT低下があるが，Kmの変化なく，ミトコンドリア酵素でないArginaseの低下もあることが報告され（松田研究協力者），Reye症候群の診断鑑別上非ミトコンドリア酵素測定が重要であることを示した。（課題）ミトコンドリア酵素と非ミトコンドリア酵素との同時測定が簡単にできればReye症候群診断の特異的診断が容易になるであろう。

(7) アミノ酸とくにグルタミン代謝：急性脳症およびReye症候群で脳脊髄液中グルタミン酸の増

加がみられることが確認された(大塚研究協力者)。これは低血糖と関係なくけいれん、リコール圧の上昇、とくに肝傷害との関係大であった。(課題)アミノ酸代謝および脳のエネルギー代謝面からの急性脳症、Reye 症候群へのアプローチは成因解明上重要で、継続研究の予定。脳脊髄液のグルタミン酸測定の新速法(最近開発された)を用いれば急性脳症の早期診断が可能となる。

(課題) Reye 症候群で試みられているアミノ酸療法の可能性がある。

(8) 各種の急性脳症、Reye 症候群症例の検討: 福山幸夫、鈴木昌樹研究協力者により報告があった。脳脂質分析結果、LDH-5 高値例は成因分析上興味深い。

(課題) 周辺、類似病態の分析が、急性脳症、Reye 症候群の解明に重要な役割をもつため症例をあつめる必要があり、その際リコール圧の測定とともに肝生検が欠かせない。

プロジェクト (Ⅲ) 治療、予後、予防の研究

(1) 脳波と予後: 脳波分類(Aoki-Lombroso) Grade 4~(5) 以上予後不良(黒川研究協力者)。

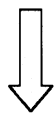
(2) 自己回帰パワースペクトル解析所見: 急性脳症進行度の早期予知が可能であり、 δ 波を越す脳波発生系が、とも活発な変換活動をしていることがわかった(小川研究協力者)。

(課題) ①早期発見法の確立: 脳浮腫の非観血的確認およびモニター法、リコールグルタミン酸測定による早期診断法の開発、血中酵素の組合せ測定による肝の特異的傷害(Reye 症候群におけるミトコンドリア傷害)証明法の開発 ②早期治療対策: 米国における Reye 症候群治療成績の向上、早期脳浮腫と肝傷害への徹底対策にあると思われる。より有効な脳浮腫治療法の開発が必要である。またけいれん重積状態対策のおくれをなくすことも脳浮腫とその恐るべき後遺症軽減策として重要であろう。Diazepam 静注法とステロイド(デキサメサゾン)大量使用の全国的普及をはからねばならない。③予防: 成因解明までにいたらない現状では、早期認識、早期治療の段階にとどまらざるをえないが、上記けいれん対策がそのひとつであろう。④全国からの情報問合せセンターをつくる予定である。

総まとめ:

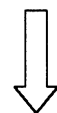
(1) 急性脳症、Reye 症候群にいた病態はこれまでも日本に存在していたし、現在も日本全国に発生している。予防接種もひとつの“ひき金”となっている。致命率高く重篤な脳傷害を来す病態故、本態解明と治療予防法確立へのニーズは強い。

(2) 米国における Reye 症候群研究を参考に、研究協力者の援助をえて、本年度多くの成果がえられた。とくに全国調査活動を通じて小児科医が本症への認識を新たにしたことは、早期発見、早期治療、予後改善に役立つものと信じる。早期診断法開発のいくつかのヒントがえられたこと、実験モデル作製の可能性をえたことも特記すべきであろう。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的:

予防接種や、上気道感染(インフルエンザ他)、水痘感染などにつづいて突然けいれん、意識障害等重篤な脳症状、急激な経過、高度の致命率を示し、治癒しても脳障害を起しやすい病態—病理解剖学的には急激な脳浮腫を主体とする—急激脳症の成因、治療、予防を目的とする。

本症はかつて恐れられた疫痢(赤痢菌感染の劇症型)やいわゆる重症自家中毒症にかかわり、子をもつ親の不安のまとなるものである。なかでも本症の一型である Reye 症候群は米国でインフルエンザ流行とともに多発しており“現在もつとも危険で頻度の高い脳をおかす疾患”としてクローズアップされ早期診断、適正治療により救命率も高くなっている。