

のうち、症例1, 3はGOT, GPTが充分に上昇していない点でReye症候群と分類すると疑問が残り、急性中毒性脳症(分類不能型脳症)とすべき例かと思われる。症例4は代謝性疾患の可能性が強く示唆されるがReye症候群の場合、肝、腎のみならず心筋、骨格筋にも脂肪浸潤がみられることが指摘されているので組織学的には鑑別が難しいと思われる。Reye症候群にみられる病理所見は他の疾患にも出現すると思われるので、組織学的診断には注意が必要であり、更に細かな形態的なcriteriaの確立が望まれる。電顕によるミトコンドリアの形態の検索で一つの手がかりが得られるようであるが自験例で定型的な症例がなかった為、この点は明らかにし得なかった。

臨床的に定型的なReye症候群と思われた第6例は中枢神経に古い病変がみられた。脳病変により重症痙攣がおこり、二次的に肝機能が障害されたと思われる。即ち重症痙攣をおこす中枢神経疾患によってReye症候群と区別出来ない臨床症状が出現すると思われる。症例5は敗血症でReye症候群様の症状が出現した症例であった。大腸菌体内毒素により急性中毒性脳症がおこされたものと思われる。

II 現在進行中の研究

- A Reye症候群では肝、腎以外の臓器に脂肪浸潤がおこるとされているが、急性脳症々状を呈する疾患の各種臓器における脂肪浸潤の程度を検討中である。
- B 肝生検材料におけるミトコンドリアの超微形態を各種疾患について検討中である。

小児の神経疾患, 代謝性疾患における血中アンモニア値と急性脳症発症因子としての考擦

研究協力者 竹下研三

鳥取大学 脳神経小児科

はじめに:

急性脳症にみられる脳の最大の組織学的特徴は脳浮腫である。脳浮腫は脳における水分容積の増大であり、腫脹とも表現される。電子顕微鏡による研究によれば、この水分容積の増大は細胞間隙にまず発生し、ほぼ同時にアストロサイトに変化をおこして行くことが認められている。また、生化学的には細胞内 Na^+ の増加や可溶性蛋白物質の増加などの結果が認められている。当然、そこでは膜の能動輸送障害が存在し、さらにミトコンドリア系を中心とする酸化系酵素障害が存在することになる。

一方、急性脳症の重要な生化学的所見のひとつに高アンモニア血症があげられている。高アンモニア血症が肝細胞ミトコンドリアの異常によって発生することは同じ生体膜酸化系障害によって発生する脳浮腫との関連性において興味深いものがある。

今回は小児の血中アンモニア値がいかなる神経疾患において上昇するのかを検討し、さらに最近経験した高アンモニア血症を伴うメチルマロン酸血症のクレーゼ中における血液生化学所見、および、 β -バリン負荷時における血液生化学所見の変動からアンモニア値と脳浮腫との因果関係について考察を行なってみたい。

1. 小児の神経疾患における血中アンモニア値

鳥取大学脳神経小児科を受診した患児の中で、原因不明の慢性神経疾患および先天性代謝性疾患45名について、計92回血中アンモニア値を測定した。また、一部の症例には同時に髄液アンモニア値も測定した。原因不明の慢性神経疾患とは、おもに原因不明の脳性麻痺・精神薄弱・てんかんであり、その他、モヤモヤ病、原因不明の頭痛などが含まれる。多くの症例は2重、3重の疾患を合併している重症例である。先天代謝異常症ではウイルソン病3例・メチルマロン酸血症1例などである。ウイルソン病はいずれもペニシラミン治療により軽快中の症例であり、軽度の錐体外路障害をもち、肝機能検査はいずれもほぼ正常範囲を示している症例である。

測定方法はセリグソン法によるハイランド製のアンモニア測定キットを使用した。一部の検体では直接比色法にて測定した。

結果：異常に高値と判断した3名を除くと血中アンモニア値の平均は $44.3 \pm 18.3 \mu\text{g/dl}$ であった。

高値と判断した症例はメチルマロン酸血症1例、モヤモヤ病1例、肝障害を伴うてんかん（精神薄弱も合併）1例であった。

メチルマロン酸血症については次項でふれるため、他の2例について以下簡単に述べる。

モヤモヤ病は8才女児であり、脳血管写では典型的な所見を示していた。高アンモニア値を示したのは一過性であり、最高 167 r/dl を呈した。この時、患児は容易に深呼吸により発作を誘発し得る状態にあったが、一般生化学所見、尿所見などには異常を認めなかった。唯この症例は高アンモニア値を呈した約1カ月後高血圧を伴う脳室内出血をおこし死亡した。当時、腎機能に一過性の障害がおこっていたかどうかは不明である。また、当時、使用していた抗凝固剤（ワーファリン 2 mg/日 ）の影響がどの程度に影響していたかも不明である。

精神薄弱を伴うてんかん児は14才の女児で、軽度の知能障害と軽度の共同運動障害を有している。抗てんかん剤を服用しつつ某施設内にて生活していたが、運動障害が急激に悪化し、肝機能障害（GOT、GPTなどの上昇）と高アンモニア血症（最高 237 r/dl ）が指摘された。抗てんかん剤の減量により、運動障害、肝機能、血中アンモニア値の改善をみた。抗てんかん剤により肝障害が生じ、アンモニア値の上昇をみたものと解釈されるが、この症例は下肢の末梢神経伝導速度が 30 m/sec 前後と明らかに低下を示しており、何らかの基礎疾患が潜在している可能性が大きい。

以上、病的に高アンモニア値を示した症例について述べたが、疾患別にみた場合、アンモニア値がとくに疾患により比較的高値を示すという傾向はみられなかった。唯、抗てんかん剤ダイアモックス服用中の患児の一部に軽度上昇する傾向を示す症例がみられた。しかし、いずれも正常

範囲内であった。髄液アンモニア値について、血中アンモニア値が比較的高値を示した症例において測定した。いずれも血中アンモニア値のほぼ $\frac{1}{2}$ の値を示した。

2. 高アンモニア血症を伴うメチルマロン酸血症について

患児は生後1才の女児で、生後6カ月目よりはじまる重症の嘔吐症を主訴として来院した。嘔吐、脱水の発作中、血中アンモニアは167~271r/dlの高値を示した。髄液アンモニア値は血液167r/dlのとき39r/dlを示した。高アンモニア血症と同時にアシドーシスが存在し、血液PHは6.97に達した。尿アセトン陽性、血糖85mg/dl、血清LDH375、GPT5、GOT32であった。患児は嘔吐の発作中、意識やや低下し、不安状かつ無欲状で、四肢の筋トーンスは低下していた。呼吸は深く速いアシドーシス呼吸を呈した。経口摂取蛋白の制限と輸液、アシドーシスの補正により患児の一般状態は回復した。この嘔吐発作は診断が確定するまでに数回くり返されたが、けいれん発作はおこさなかった。また、患児の運動発達には1才の現在坐りまでと軽度のおくれを示しているが、行動面からの推測では知的レベルはほぼ正常と判断されている。脳波所見も正常である。

1日約1gの低蛋白食によりコントロール中、患児にL-バリン100mg/dlの経口負荷テストを行ない症状の変化と血液成分の変動をみた。負荷中、患児は軽い呼吸の深速化と不気嫌を呈した。血液成分として、メチルマロン酸、乳酸、ケトン、血糖、アンモニアの変動を検査した(図1)。

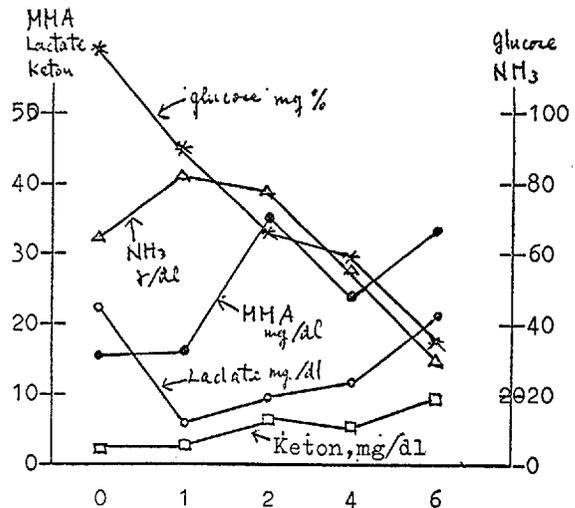
まず、血中メチルマロン酸とアンモニアの上昇がはじまり、つづいて最初下降した乳酸の上昇とケトンの上昇がみられた。血糖値は次第に下降した。

考 按：

一般に小児の神経疾患、代謝性疾患において、血中アンモニア値の上昇する疾患は、ウイルソン病や、尿素サイクル異常症などの2、3の疾患にかぎられている。今回の調査では、ウイルソン病にはみ

られず、モヤモヤ病、メチルマロン酸血症、および肝機能障害を伴うてんかんにおいて認められた。モヤモヤ病においては、腎血管系の異常が潜在し、一過性の腎障害が疑われ、メチルマロン酸血症ではアシドーシスによる尿素サイクル系酵素への抑制と、腎尿管における H^+ イオン排泄障害によるアンモニアの上昇が考えられ、肝機能障害を伴うてんかんでは肝酵素障害によるアンモニアの上昇が考えられる。高アンモニア血症を伴う急性脳症類似疾患の鑑別診断上この3疾

図1 L-バリン負荷時のメチルマロン酸、乳酸、ケトン、血糖、アンモニア値の変動



患に合併した高アンモニア血症は示唆に富んだ意味をもっている。また、急性脳症のアンモニア上昇がつねに肝機能障害と同一の基盤にたっているのかどうか症例ごとに充分考えることが必要であるように思われる。

一般に髄液アンモニア値は $A = 0.69 \times \text{血液アンモニア値} - 2.0$ にて表わされる。しかし今回の場合、この値より明らかに低く血液のほぼ半を示した。これは血液アンモニア値の高低に関係なくほぼ相関していた。

メチルマロン酸血症における β -バリン負荷時のアシドーシス・アンモニア上昇、乳酸上昇、ケトン上昇、血糖値低下は GOT、GPT の上昇を除けば、まったく急性脳症にみられる生化学変化と同じである。しかし、臨床上の所見は急性脳症のそれとは明らかに異っていた。又、脳波上の変化もみられなかった。このことは急性脳症の中樞神経障害はこのような生化学的变化によって引き起こされるものではなく、何か別の原因によって直接的に引き起こされてくるものであることを示唆しているように思われる。すなわち、アンモニア値や乳酸、ケトン上昇あるいは低血糖は急性脳症の原因によって引き起こされる変化であるように思われる。GOT、GPT などの上昇から考えると、それは多分肝障害に一次的原因の場を求めたい。メチルマロン酸血症と急性脳症とを比較するとき、肝の脂肪変性と中樞神経細胞の膜の能動障害をもたらす原因が恐らく非常に密接な相関性を有しているのであろう。

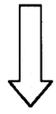
まとめ

1. 小児の慢性神経疾患および先天代謝異常症において、血液および髄液アンモニア値を測定した。
2. メチルマロン酸血症、モヤモヤ病、肝障害を伴うてんかんの 1 例づつにおいて高アンモニア血症を呈した。
3. 高アンモニア血症の成因には肝障害のほかに、注意すべき他の病態像の存在があることを充分意識すべきことを強調した。
4. 高アンモニア血症、アシドーシス、低血糖、高乳酸血症などは急性脳症の脳障害に一次的原因とはならないことを考察した。

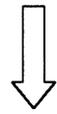
肝機能障害及び脳症状を呈し急激な経過をとった 1 症例の肝組織の尿素サイクル酵素

研究協力者 松田一郎（北大小児科）
共同研究者 荒島真一郎（北大小児科）、田坂芳郎
蟹谷吉二（江別市立病院小児科）

主に米国に於て、最近、急性脳症と肝障害を同時に示すいわゆる Reye syndrome が多発し、小児科医の関心を集めている。またこの Reye syndrome とよく似た症状を足し、肝生検像によらね



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



はじめに:

急性脳症にみられる脳の最大の組織学的特徴は脳浮腫である。脳浮腫は脳における水分容積の増大であり、腫脹とも表現される。電子顕微鏡による研究によれば、この水分容積の増大は細胞間隙にまず発生し、ほぼ同時にアストロサイドに変化をおこしてくることが認められている。また、生化学的には細胞内 Na^+ の増加や可溶性蛋白物資の増加などの結果が認められている。当然、そこでは膜の能動輸送障害が存在し、さらにミトコンドリア系を中心とする酸化系酵素障害が存在することになる。