

表2

血清エンテロウイルス 中和抗体価 (Single Serum)		ウイルス分離成績	
Polio I	128X	分離材料と処理法	
	II 256X	尿	Pc.SM加
	III 4X	脳	Hanks液で
ECHO	4 16X	肝	約10倍の乳剤
	6 8X	心	Pc.SM加.
	7 128X	分離方法	
	9 8X	細胞(FL.Vero)と	
	11 64X	哺乳マウスに接種	
Cox B	1 8X	2代目まで継代したが	
	2 4X	細胞にCPE	
	3 16X	哺乳マウスに「マヒ」が	
	4 32X	みられない	
	5 16X	結果	
	6 4X	この材料では腸内ウイルス (Polio.Cox.A.B,ECHO) (Adeno.Herpes.Reo)	
		陰性	

表3 肝の酵素

	Patient	Control
Arginase μmol/h/g	903	12300
OCT μmol/h/g	400	2520
Km	1.0mM	0.7mM
ASA cleaving enzyme	1500	1400
Glutaminase phosphate activated	532	532
Pyrvate activate	213	266

Reye 症候群と髄液中 glutamine 濃度

研究協力者 大塚親哉
共同研究者 岩崎 仁, 金子堅一郎, 高橋系一
(順天堂大学小児科)

I はじめに

GlasgowらがReye症候群の髄液中 glutamine濃度を glutaminaseを用いる方法で測定し、大多数の本症で glutamineの上昇を認めると報告したのは1974年のことである。第1図は彼の測定結果であり、controlの3倍以上に上昇している症例も認められる。

私たちは2例のReye症候群を経験しているが、残念ながら髄液中 glutamine濃度を測定することができなかった。そこで、間接的な方法でReye症候群の髄液中 glutamine濃度の上昇する機序を考察したいと思う。

Reye症候群には、脳症、肝障害、低血糖などの症状が認められる。そこで、1) インスリン誘

発性低血糖で脳実質内 glutamine 濃度がどのように変動するか、2) 脳脊髄膜炎、けいれん、頭蓋内圧亢進などの中枢神経症状を伴った患児の髄液中 glutamine 濃度の比較、3) ウィルソン病で、意識障害を伴わぬ場合と伴う場合とで髄液中 glutamine 濃度がどのように異なるかなどを測定し、この3者から Reye 症候群の髄液中 glutamine 濃度上昇の機序を考察しようと思う。

II 対象および方法

対象は下記の通りである。

- 1) インスリン誘発性低血糖症と脳実質内 glutamine 濃度。

生後1日および15日の白鼠各29頭、実験方法は省略。

- 2) 中枢神経系障害患児

- i) てんかんおよび熱性けいれん、5例。
- ii) 脳脊髄膜炎、23例。
- iii) 脳症、4例。
- iv) ほぼ健康とみなしうる対照、8例、
の髄液。

- 3) Wilson 病。

- i) 意識障害を伴わない Wilson 病、1例。
- ii) 意識障害を伴った Wilson 病、1例。
の髄液。

glutamine の測定方法は Glasgow らの glutaminase 法によった。

III 結果。

- 1) インスリン誘発性低血糖症と脳実質内 glutamine 濃度の研究。

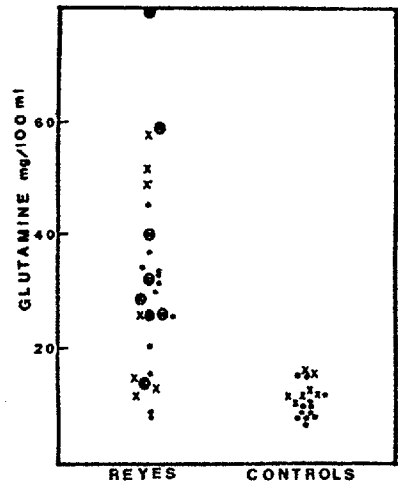
- i) 生後1日白鼠の場合。第3図に示す通り、血糖値と脳実質内 glutamine 濃度の間には相関は認められない。
- ii) 生後15日白鼠の場合。第4図に示す通り、血糖値 30 mg/dl 以下では脳実質内 glutamine 濃度の間に高い正相関が認められる。血糖値 30 mg/dl 以上では特に相関を認めない。

- 2) 中枢神経障害児 (第5図)。

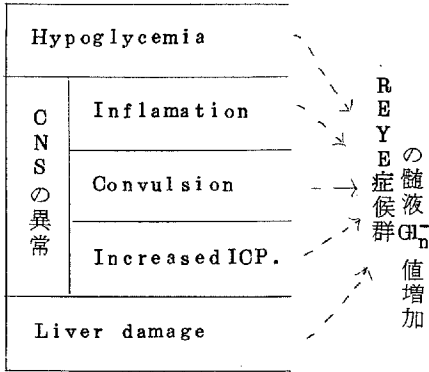
脳脊髄膜炎では、髄液中 glutamine 濃度は対照に比較して高い症例と低い症例があって一定しない。髄液採取時期が何病日であったか、けいれんの有無、意識障害の有無、髄液圧など

第1図 Reye 症候群と髄液中

Glutamine
Glasgow, A.M. & Dhiensiri, K.:
Clin. Chem. 20:642-644, 1974



第2図

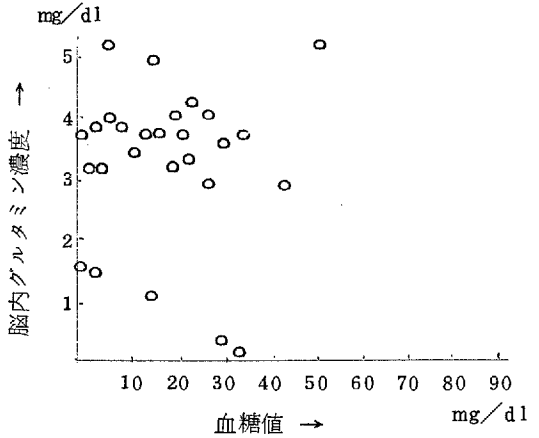


との関係を検討しなければ、この意味づけはできないと思う。今後さらに検討してみたい。

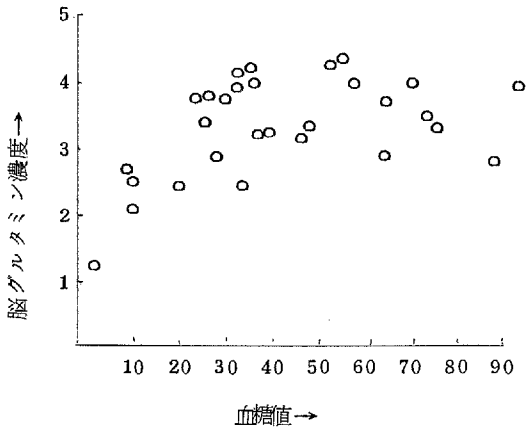
これに対して、てんかんおよび熱性けいれんでは、髄液中 glutamine 濃度が上昇している症例があり、特にけいれん直後には、かなりの髄液中 glutamine 濃度上昇がみられた。また、脳症の中にも髄液中 glutamine 濃度が上昇している症例があり、これらの症例は髄液圧の上昇が著しかった。このような症例については、髄液圧と髄液中 glutamine 濃度の関係を follow up した。第6図にみるように、意識障害があり、髄液圧の高いときは髄液中 glutamine 濃度も高い。そして、髄液圧が低下するにつれて意識障害は減少し、髄液中 glutamine 濃度もまた減少した。

第7図は wilson 病の髄液中 glutamine 濃度を示したものである。意識障害のない場合に比較して意識障害のある場合は、髄液中 glutamine 濃度は著明に上昇していることがわかる。

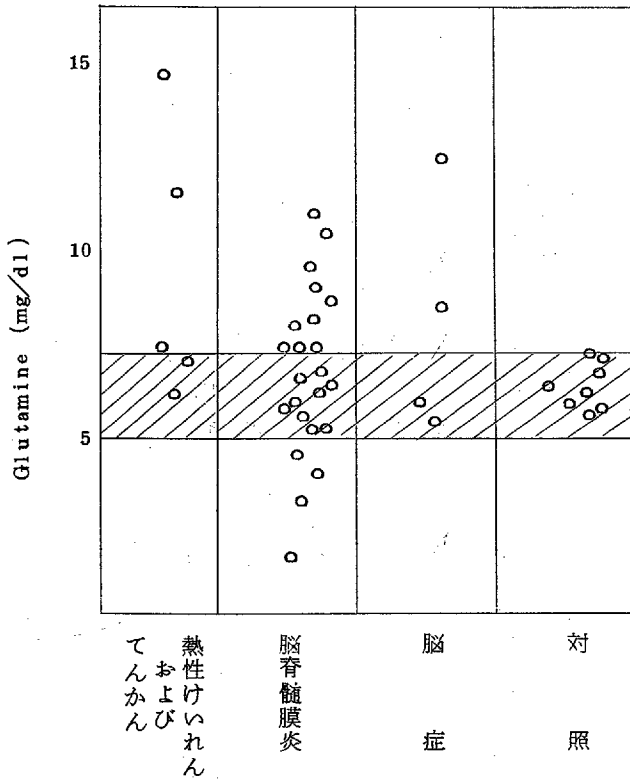
第3図 脳内グルタミン濃度と血糖値
(生後1日ラット)



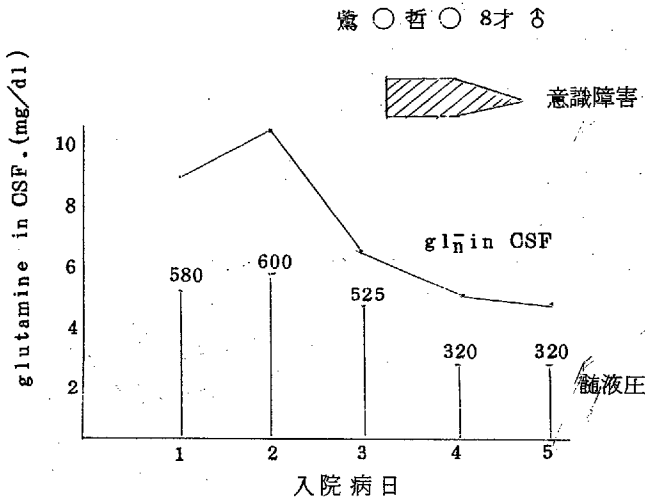
第4図 脳内グルタミン濃度と血糖値
(生後15日ラット)



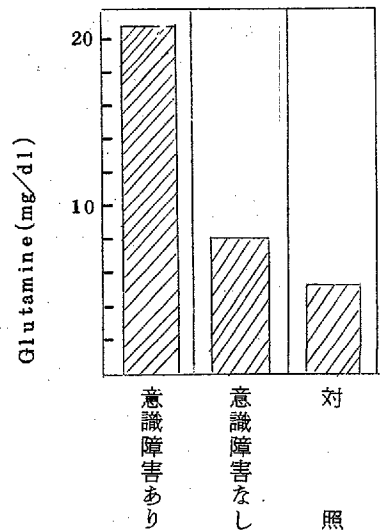
第5図 各種神経疾患と髄液グルタミン



第6図 脳症における意識障害, 髄液圧, 髄液グルタミン (Evans' syndrome with acute encephalopathy)



第7図 Wilson病髄液グルタミン濃度



IV 考 按

Reye 症候群では、低血糖および髄液中ブドウ糖濃度が低下するものがあると報告されている。エネルギー源としてのブドウ糖が体液中で減少すれば、脳実質内のブドウ糖は不足することになる。このような時に、脳実質内では、glutamic acid と aspartic acid の代謝異常がおこるといわれている。したがって、Reye 症候群で低血糖がおこっていれば、脳実質内の glutamine 濃度に異常がおこるのではないかと想像される。このような状態と完全に同じ状態とはいえないが、白鼠にインスリン誘発性の低血糖をつくり、そのときの血糖値と脳実質内 glutamine 濃度を測定、両者の関係を plot して確かめた。その結果、生後 1 日の白鼠では、血糖値と脳実質内 glutamine 濃度之間に全く相関を認めることができなかったが、生後 15 日の白鼠では、血糖値 30 mg/dl 以下で高い正相関を認めることができた。しかし、この場合は血糖値が低下すれば脳実質内 glutamine 濃度も低下しており、Reye 症候群にみられるような低血糖があり、しかも髄液中 glutamine 濃度が上昇している関係とは逆の関係であった。したがって、この実験結果からみる限り、Reye 症候群では、まず低血糖がおこり、その影響で脳における glutamine 産生がたかまり、その結果髄液中 glutamine 濃度が上昇するとは考えられなかった。

Reye 症候群の中中枢神経症状は意識障害、けいれん、髄液圧上昇などいわゆる脳症の症状である。しかし、最近、Reye 症候群の疫学的研究から、本症が感染症あるいは感染症が引きがねになっているとの見解が示されるようになった。このような考え方に基つけば、Reye 症候群は脳炎をおこしている可能性を全く否定できない。

私が調べた中枢神経疾患児の髄液中 glutamine 濃度の測定では、けいれん直後と髄液圧の上昇しているとき、髄液中 glutamine 濃度が上昇しており、脳脊髄膜炎の場合は一定の結果がえられなかった。脳脊髄膜炎の髄液採取時の条件に問題があるとしても、中枢神経系の感染と髄液中 glutamine 濃度上昇の間には直接の関係がないようにみえる。これに対して、けいれんをおこすと脳におけるアンモニア産生が亢進し、これは直ちに脳内遊離 glutamic acid と結合して glutamine になるので、髄液中の glutamine も上昇したと考えられる。また、髄液圧上昇と髄液中の glutamine 濃度との関係は、1 症例をみたにすぎないが、第 6 図に示す通り、経過を追って測定し、検討した。この症例は溶血性貧血と血小板減少が同時におこる Evans 症候群の例であり、意識混濁と髄液圧の上昇が突然におこっている。その理由が急激におこった溶血性貧血のためであるか、副腎皮質ホルモン療法を打切ったための withdrawal な症状であるのか明らかではないが、意識障害、髄液圧亢進、髄液中 glutamine 濃度上昇は平行して変化していることがわかる。しかし、その機序は現在説明することができない。

肝疾患と髄液中 glutamine 濃度の関係では、以前から肝性昏睡のときに髄液中 glutamine 濃度が著しく上昇することが知られている。残念ながら、激症肝炎の髄液中 glutamine 濃度を測定することができなかったが、2 例の Wilson 病について、1 例は意識障害がなく、髄液中

glutamine 濃度もほぼ正常, 他の 1 例は軽度の意識混濁があり, 髄液中 glutamine 濃度の著しい上昇を認めている。しかも, その上昇率は私たちの経験した髄液中 glutamine 濃度の最高値であった。

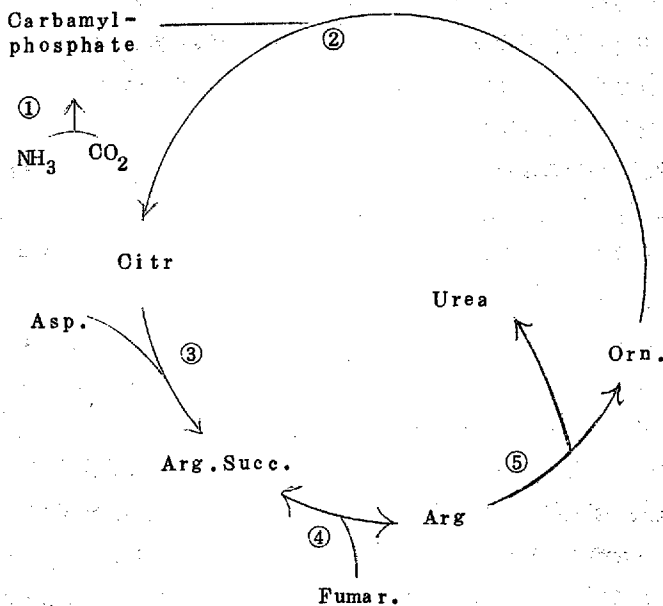
肝では尿素サイクルによってアンモニアが処理されることは周知の事実である。もし, 高度の肝障害のため, 尿素サイクルによるアンモニア処理が障害されると, 中枢神経系に至った過剰のアンモニアは glutamine acid と結合して glutamine となり, 脳実質内に蓄積した glutamine は髄液中に現われ, 髄液中 glutamine 濃度を上昇させる可能性がある。

Brown らは Reye 症候群肝の電顕的観察によって, 肝実質細胞内にある mitochondria の matrix 構造が破壊されていることを指差し, かかる形態的变化は carbamyl phosphate synthetase および ornithine transcarbamylase 活性の低下を意味し, したがって肝におけるアンモニア処理能力を低下させるとしている。(第 8 図)

第 8 図 Reye 症候群における高 NH_3 血症

Brown T. et al: N. Engl. J. Med. 291:797.1974

①および②の酵素活性低下



1) Carbamyl-phosph. synthetase.

4) argininosuccinase

2) Ornithine transcarbamylase.

5) arginase.

3) argininosuccinate synthetase

私は Reye 症候群の髄液中 glutamine 濃度が, かなり高値であることから, 中枢神経系の glutamine 異常産生亢進がおこったのみではなく, 肝のアンモニア処理能が異常に低下して,

血中のアンモニアが上昇し、このアンモニア上昇が直接、間接に脳内 glutamine 濃度をたかめ、ひいては髄液中 glutamine 濃度をたかめたものと考えている。

V 結 語

Reye 症候群の髄液中 glutamine 濃度上昇を間接的な方法によって説明しようと試みた。すなわち、Reye 症候群の症状である低血糖、中枢神経症状、肝症状などを中心に、これら症状を呈する疾患、あるいは実験動物を用いて、種々検討をした。

その結果、Reye 症候群の髄液中 glutamine 濃度の上昇はおそらく肝におけるアンモニア処理能の低下が一義的原因であろうと考えた。

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

研究協力者 福山幸夫
共同研究者 三屋陽子，杉山啓子（東女医大小
児科），阿部敏明（東大生化学）
梶田 昭（東女医大病理）

昭和46年～50年の5年間に原因不明の急性脳症として当科入院した症例，殊に Reye 症候群の症状，臨床所見，検査結果につき検討し，以下に簡単に報告する。

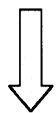
当科入院総数のうち，急性脳症はその0.3%の12名（Reye 症候群4例を含む）を占め，死亡率は33%であった。男女差なく，3才以下に多く，発症時期は6～8月に多い傾向であった。臨床症状は，従来の報告と，特に変わりはないが，Reye 症候群と，Reye 症候群以外の急性脳症との比較では，Reye 症候群では，下痢，多呼吸，肝腫大を多くみえた点である。

次にグリックの診断基準にもとづき，Reye 症候群と診断した4症例に関しては，その臨床症状では，上気道感染，発熱，嘔吐，下痢をほとんど全例にみている。けいれんは1例に認めなかった。年齢の幼若な程予後は不良であった。臨床所見では，入院時の意識障害の程度と，予後は良く一致し，脳波も，意識障害の程度を反映していた。多呼吸，代謝性アシドーシス，脱水症状，末梢循環不全を，程度の差はあるが，全例に認めている。入院時検査所見で，CPK異常高値を示したのは予後不良であった。また2例では，入院時GOT，GPT100U以下では，入院後上昇を示している。

<剖検所見>

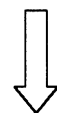
4例のReye 症候群のうち症例2は，急性期を脱した後に重篤な後遺症（徐皮質硬直状態）を残し，一旦退院。3ヶ月後に肺炎にて死亡し剖検されたので以下に簡単に報告する。

脳の外観では，大腦（とくに後頭葉），および小脳の萎縮著しく，脳室系，とくに側脳室，第三



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



I はじめに

Glasgow らが Reye 症候群の髄液中 glutamine 濃度を glutaminase を用いる方法で測定し, 大多数の本症で glutamine の上昇を認めると報告したのは 1974 年のことである。第 1 図は彼の測定結果であり, control の 3 倍以上に上昇している症例も認められる。

私たちは 2 例の Reye 症候群を経験しているが, 残念ながら髄液中 glutamine 濃度を測定することができなかった。そこで, 間接的な方法で Reye 症候群の髄液中 glutamine 濃度の上昇する機序を考察したいと思う。