

Ⅱ. 分担研究別報告

〔1〕原因不明の脳症 (Reye 症候群等) に 関する研究

分担研究者 山 下 文 雄 久留米大学 小児科

3年間の研究計画は表1 (目的), 表2 (年度別具体的計画) のとおりである。研究協力者は8名よりなり (表3), 班会議には数名の招待研究発表者が参加した。

表1 研究目的

1. 成因不明の急性脳症とは急激に脳浮腫が発生し, 意識障害, けいれん, 除皮質, 除脳硬直肢位を示し, 腫脹した脳がかんとんを起し, 脳幹を圧迫し, 呼吸, 心停止を来す状態で, 脳炎や髄膜炎のような炎症が否定される場合をいう。ウイルス感染とのかかわり合いが多いようであるが, 予防接種や, 抗けいれん剤等の薬物や, 農薬などが成因の一因子として関係している場合もある。死亡, 後遺症率がきわめて高い。
2. その代表はReye (ライ) 症候群で1963年オーストラリアの小児病理学者Reyeらが, 小児の一疾患単位として報告した。急性脳浮腫とともに急性肝障害 (劇症肝炎様であるが黄疸がない) と特有な脂肪肝とミトコンドリアの変化を来し, これは全身臓器に起こる。死亡率は40~50% (日本), 生存者の58%が重度心身障害, 精神発達遅滞, てんかん, 運動麻痺, 行動異常等を残す。
3. 急性脳症は突然起り, 上記のように高死亡, 高後遺症率であり, しかも成因, 診断, 治療が確定していないため“子どもを持つ親たち”の不安をかき立てている。最近ライ症候群と解熱剤との関係が米国でいわれ, 医師間にも対応にとまどいと不安が生じている。また抗てんかん剤や向精神薬がライまたはライ様症候群を起すとの報告があり, 日常臨床上にも重大な問題となってきた。
4. このような状況であるため, もういち度新しい目で, ㊸急性脳症の疫学, 症状, 病態を検討し, ㊹一方実験モデルを用いて, なぜ小児では脳浮腫が起りやすいのか, 何がミトコンドリアをおかし, どのような機構で, 脂肪肝が起り, それらにともなうエネルギーの急激な欠乏や, アンモニア解毒機構の不活化, 各種有機酸 (脂肪酸) の発生が生体に及ぼす影響, および, その発生予防 (カルニチン, コエンザイムQ, ATP, グルコース, パントテン酸, ビタミンB₁ などによる) の可能性の検討を行い, ㊺これらを総合して, 最終的に「早期発見, 診断, 治療, 予防システム」の確立 (手引き書の作製・普及) を目指すのが, 本研究の目的である。

表2 研究計画（プロジェクト別、年度別）

研究は、つぎの〔A〕〔B〕〔C〕3プロジェクトよりなる。

第1年度（58年）は、A、Bに重点を、最終年（60年度）にはCに重点をおき、診断と治療、予防のガイドライン（手引き書）が作られる。

〔A〕急性脳症の疫学と病態・病態の研究（全員）

（58年度）①一定の形式を用いて、全国とくに九州地区および入院例（過去5～10年）の実態調査を行う。とくに抗けいれん剤、向精神薬、ウイルス感染、解熱剤等薬物と感染因子に重点をおいてしらべる。

②またライ～ライ様症候群を起しうる代謝異常症の集計も行う。

③これら症例のCT所見、リコール、血液生化学データ、年齢素因などから、プロジェクト、〔B〕〔C〕の資料もえられるはずである。

④研究協力者以外の方からも広く症例を出していただき、検討する。

（59年度）同上継続し、一定の結論をうる予定。

（60年度）研究の重点を〔B〕〔C〕に移す。

〔B〕発生機構・成因の研究（全員）

（58年度）①脳代謝（NMR）の研究をベースとする、急性脳浮腫発生機構の解明—第1年度は、NMR（核磁気共鳴法）による実験動物脳代謝の基本データをうることに主眼がそがれる。2年度には、実験モデル（オクタン酸、バルプロ酸など）により、脳浮腫発生時のエネルギー代謝をさぐる。

②実験モデルの作製による脂肪肝、脳浮腫発生機構の解明—オクタン酸、バルプロ酸、ホパテン酸カルシウム、ペンテン酸、各種有機酸、解熱剤などを用いて、実験モデルをつくり、肝や脳など各臓器の光顕、電顕レベルでの形態変化とくにミトコンドリアや脂肪滴等の状況と各種条件、パラメーターとの関連、薬剤*による予防の可能性の検討から、発生機構をしらべる。（*ATP、コエンザイムQ、カルニチン、パントテン酸、V.B₁など）

③ミトコンドリア異常、脂肪肝を起す薬物（条件）のスクリーニングシステムの確立。

④それらの薬物のミトコンドリア形態、機能（脂肪酸代謝、エネルギー代謝）への影響とその作用機構の検討—**①**動物レベル **②**組織培養、肝細胞レベルでミトコンドリア等微細構造の変化をみてゆく。その条件を検討し何がどのようにしてミトコンドリアを障害するのかわきとめる。**③**分離ラット、ミトコンドリアのエネルギー代謝への影響（ポーラログラフによる）**④**分離ラット、ミトコンドリアによる解糖ならびにTCAサイクル代謝への各種薬剤の影響。

（59,60年度）も引続き①～④の研究を行う。

〔C〕早期発見、診断、治療、予防システムの確立

（58年度）最終年度に、ガイドライン（手引き書）を作製することを念頭におきながら、診断基準を検討し（これにはアジア地区や米国の学者の意見もきく）、早期診断の可能性をさぐる。

（59年度）同上のほか治療法がとくに検討される。

（60年度）システムの確立を行いガイドラインをつくる。

表3 分担研究者、研究協力者名

区分	氏名	所属施設名	所属施設における地位	所属施設の住所	所属施設の電話番号
分担研究者	山下文雄	久留米大学	小児科教授	〒830 福岡県久留米市旭町67	0942(35)3311
研究協力者 (50音順)	大浦敏明	大阪市環境保健協会	指導医	〒550 大阪府西区西本町	06(541)7982
	小川昭之	大分医科大学	小児科教授	〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1506	0975(49)4411
	嶋下重彦	自治医科大学	小児科教授	〒329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1	0285(44)2111
	杉本健郎	関西医科大学	小児科講師	〒570 大阪府守口市文園町1	06(992)1001
	原口宏之	北九州市立総合療育センター	小児科医長	〒802 北九州市小倉南区春ヶ丘10-2	093(922)5596
	等 泰三	久留米大学	薬剤部長	〒830 福岡県久留米市旭町67	0942(35)3311
	福山幸夫	東京女子医科大学	小児科教授	〒162 東京都新宿区市谷河田町10	03(353)8111
	松田一郎	熊本大学	小児科教授	〒860 熊本本市荏1-1-1	0963(63)1111

〔A〕疫学と病像・病態の研究

1. 日本を含むアジア地区と英国のR/S, 米国のそれとのちがい（臨床像ではけいれんと発熱率がアジア, 英国で高く, 米国で低く, 米国では10ヵ月以下の乳児でのみ高率; 死亡率が前者で高く, 米国で低い; 発生年齢が前者で1~2才又は0才がピーク, 米国ではやゝ年長児）が明らかになった（A-2）。
2. 急性脳症Reye症候群の経験例が分析され, 病態, 経過に関する多くの情報がえられた（A-3~A-7）。

〔B〕発生機構・成因の研究

1. 肝生検よりも, 材料をとりやすい筋生検による診断と, 病態解明の試みがなされた（B-1）。
2. 脳浮腫の発生機構を³¹P核磁気共鳴法で解明しようという意欲の研究がスタートした（B-2）。
3. ミトコンドリア・トキシンをスクリーニングする機能的, 形態学的方法が検討され, ほぼ軌道にのったので, 2年度にはもっと各種物質のスクリーニングがなされ, 障害発生防止条件~因子の研究もされるであろう（B-3, B-4）。すでに, その予備的研究が発足した（B-9）。
4. 中, 短鎖脂肪酸による実験モデルの作製検討（B-6）ならびにそれらのヒト線維芽細胞やラット肝ミトコンドリアにおけるピルビン酸酸化への影響が検討された（B-5）。

米国で、問題のオクタン酸による実験モデル作製（追試）をしたが、必ずしも満足すべき結果をえられなかった（B-6）。今後マルゴサ油も含んで実験モデルの作製が急がれるであろう。

5. マルゴサ油が強力なミトコンドリア・トキシンであることが、わかった。（B-7）
形態学的にはラットでのみ Sinniah のレポートに近い所見がえられた（B-8）。
6. アセチルサルチル酸が、強力なアンカップリング作用をもち、しかも吸収後アセチル基のとれたサルチル酸の形の方が、より強いアンカップリング作用をもつことがわかった（B-4）。
7. ライ症候群類似症としてのバルプロ酸（VPA）による急性脳症は、一種のライ症候群や急性脳症の実験モデルとして重要である。
VPA 血中濃度と血中アンモニア値は正の相関があり、血清カルニチン値は負の相関があることは、松田らにより明らかにされ、大浦ら、杉本らも同様の結果をえた。（C-2, B-13）
ただし杉本らは、VPA 投与時の高アンモニア血症の成因として、カルニチンの関与しない、腎でのアンモニア生成の役割を強調している（VPA によりアチドージスとなる）（B-13）
松田らは free carnitine と acylcarnitine の fractional excretion of carnitine を計算し、両者に差があることを指摘し、（B-9） acylcarnitine の方が腎からよく排泄されること、有機酸の蓄積状態では、acylcarnitine がふえるため、尿中排泄がふえ、低 carnitine 血症を来すと説明した。
カルニチンは Reye 症候群の治療に結びつく可能性があり、今後とも重要な課題と考えられる。
古賀ら是有機酸によるピルビン酸代謝抑制を carnitine が回復させることを In vitro で明らかにした（B-5）。
8. VPA 脳症時の肝生検で、特徴的な「巨大顆粒をもつミトコンドリア」所見がえられた。すでに同様所見が2報告でもえられている（B-14）。
9. ホパンテン酸カルシウムが急性脳症又は Reye 様症候群を起すかどうか、必ずしも確定的とはいえないが、もし起すとすれば、急性脳症や Reye 症候群の発生機構解明の実験モデルになりうる・2 症例が発表検討された（B-15, B-16）。
10. Reye 症候群発症関聯病態としてのチラミンの代謝産物であるオクトパミンの測定法とその臨床応用研究が発足した（B-17）。今後の進展が期待される。
11. アセチルサルチル酸剤で Reye 症候群によく似た剖検所見がえられるとの報告があり（Starko ら, 1983, Lancet, i:326-329, Hepatic and cerebral pathology findings in children with fatal salicylate intoxication: Further evidence for a causal relation between salicylate and Reye syndrome）アセチルサルチル酸による肝障害時の生検肝の電顕像を検討し、文献的考察も行った所、脂肪滴の出現、ミトコンドリアの変化を来す場合があるが、現時点では Reye 症候群の所見そのものとはいいきれないことがわかった（B-18）。また先天性尿素サイクル異常症の生検肝電顕像を Reye 症候群と比較したが、類似点を見出せなかった（B-2）。

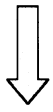
〔C〕早期発見，診断，治療，予防システムの研究

1. 診断基準の問題点が検討された（C-1）。
2. 抗けいれん剤とくにバルプロ酸による Reye 様症候群の早期発見対策が検討され，精神発達遅滞があり，難治性てんかんがあり，抗けいれん剤の多剤使用，栄養状態不良例，血清カルニチン低値例は発症危険度の高い児（ハイ・リスク児）として注意すべきこと，バルプロ酸投与例で，症状を示していないが，検査で高アンモニア血症を呈しているもののあることなど，きわめて有用な情報がえられた（C-2）。
3. Reye 症候群の診断では，リコール所見正常という1項目がある。杉本はヘルペス脳炎の場合初期リコールが正常のことがあり，一回のみのリコール検査では誤診する可能性があること，リコール蛋白濃度のやや増加があれば単純ヘルペス IgG 抗体を ELISA で測定することをすすめている（C-3，C-4）。
4. Reye 症候群（肝生検で確定済み）に血漿交換を行って後遺症なく救命した例の報告があった。技術の進歩により血漿交換は交換輸血とことなり生体への負担少く行いうるので，今後ためてみるべき方法であろう（C-5）。
5. 米国での広報活動の現状と，日本での試みを紹介した（C-6）。

〔A, B, C 3プロジェクト研究成績報告のまとめ〕

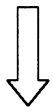
58年度研究計画の大部分が達成され，次年，次々年度研究の基礎ができたと考える。

Ⅱ分担研究報告のうち〔2〕川崎病に関する研究および〔3〕発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究は，それぞれの分担研究班の報告書（分冊）に述べられている。



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

1. 成因不明の急性脳症とは急激に脳浮腫が発生し、意識障害、けいれん、除皮質、除脳硬直肢位を示し、腫脹した脳がかんとんを起し、脳幹を圧迫し、呼吸、心停止を来す状態で、脳炎や髄膜炎のような炎症が否定される場合をいう。ウイルス感染とのかかわり合いが多いようであるが、予防接種や、抗けいれん剤等の薬物や、農薬などが成因の一因子として関係している場合もある。死亡、後遺症率がきわめて高い。
2. その代表は Reye(ライ)症候群で 1963 年オーストラリアの小児病理学者 Rcyce らが、小児の一疾患単位として報告した。急性脳浮腫とともに急性肝障害(劇症肝炎様であるが黄疸がない)と特異な脂肪肝とミトコンドリアの変化を来し、これは全身臓器に起こる。死亡率は 40~50%(日本)、生存者の 58%が重度心身障害、精神発達遅滞、てんかん、運動麻痺、行動異常等を残す。
3. 急性脳症は突然起り、上記のように高死亡、高後遺症率であり、しかも成因、診断、治療が確定していないため“子どもを持つ親たち”の不安をかき立てている。最近ライ症候群と解熱剤との関係が米国でいわれ、医師間にも対応にとまどいと不安が生じている。また抗てんかん剤や向精神薬がライまたはライ様症候群を起すとの報告があり、日常臨床にも重大な問題となってきた。
4. このような状況であるため、もういち度新しい目で、a 急性脳症の疫学、症状、病態を検討し、b 一方実験モデルを用いて、なぜ小児では脳浮腫が起りやすいのか、何がミトコンドリアをおかし、どのような機構で、脂肪肝が起り、それらにともなうエネルギーの急激な欠乏や、アンモニア解毒機構の不活化、各種有機酸(脂肪酸)の発生が生体に及ぼす影響、および、その発生予防(カルニチン、コエンザイム Q、ATP、グルコース、パントテン酸、ビタミン B1 などによる)の可能性の検討を行い、c これらを総合して、最終的に「早期発見、診断、治療、予防システム」の確立(手引き書の作製・普及)を目ざすのが、本研究の目的である。