

## B-14 ミトコンドリア巨大顆粒をきたした バルプロ酸脳症の一例

分担研究者 山 下 文 雄 久留米大学 小児科  
 共同研究者 木 村 昭 彦・田 中 地 平・藤 松 雅 彦  
 松 石 豊次郎・橋 本 信 夫・芳 野 信  
 久留米大学 小児科  
 山 本 正 士 聖マリア病院 小児科

バルプロ酸 (VPA) によると考えられる肝障害<sup>1,2,3)</sup>が注目を集めており、1980年までに約14例の死亡例が報告されている<sup>3)</sup>。また、高グリシン血症<sup>4)</sup>、高アンモニア血症<sup>4,5,6)</sup>の報告もある。これらの発生メカニズムは必ずしも明らかにされていない。

今回、我々はバルプロ酸などの抗けいれん剤投与中に2度の意識障害をおこし、肝生検にて封入体様変化を認めた一例を経験したので報告した。

### 症 例

4才女児、主訴は意識レベルの低下。家族歴は特に問題なし。既往歴、39週で出産、生下時体重3400g、仮死はなかったが黄疸が強かった。光線療法などはうけていない。生後8ヵ月、発熱を伴う間代性けいれんを約10分間起こす。診断は熱性けいれん。

1ヵ月後、無熱性けいれんが約2時間続き某病院に入院となる。この時の脳波は正常であったがCT scanにて第3・4脳室の拡大を認めた。てんかんの診断にてフェノバルの服用を開始する。その後、精神運動発達遅滞をきたした。S55年12月よりフェノバルのみではけいれんがコントロールできないので、デパケン、ベンザリンを併用した。

S57年7月、けいれんを2回起こし、その後、食欲不振、活気がなくなり、嗜眠傾向になったため某病院入院となる。意識障害は太田の分類による3-3-9度方式でいえば一桁であった。この時のアンモニア112 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、GOT 94 K. U.、GPT 36 K. U.、LDH 96 W. U.、でデパケン(80-120)の血中濃度は77.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (50-100)と正常、フェノバルは59.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (15-40)と軽度上昇していた。脳波はspike, spike and wave,  $\theta$  waveを認めた。この意識障害のためデパケンを380mgから350mgに減量した。症状の改善がみられた。

現病歴。S 59年1月、発熱とともにけいれんを2回おこす。その後、喘鳴、食欲不振が出現し、さらに嗜眠傾向が出現したため某病院受診、上気道炎の診断をうける。その後も嗜眠傾向が続くため某病院入院となる。意識レベルは30、深部反射は全てやや低下、病的反射、異常姿位はみられなかった。心肺は異常なかったが肝臓を3 cm 触知した。

入院時経過 (図1)。デパケン中止とともに意識障害は改善し、GOT, GPT, LDH, アンモニアも正常化した。発作中空腹時間が長かったにもかかわらず尿ケトン体 (-)。さらに低血糖, 黄疸はみられなかった。また, リコールは正常, 脳波は slow wave がみられた。発作回復期の lactic acid, pyruvic acid, 血清・尿アミノ酸は正常であった。発作時のデパケン血中濃度は52.1  $\mu\text{g/ml}$ , ベンザリン65.9  $\text{ng/ml}$ , フェノバル60.9  $\mu\text{g/ml}$  でフェノバルのみ軽度上昇していた。

	Case	Y. T.	4Yr	F	#88-0105						
	Jan, 84	10	11	12	13	14	15	16	17	18	24
Unconsciousness	[Timeline: 9-10, 11-12, 13-14, 15-16, 17-18, 24]										
Drug, Valproic acid	350mg										
Carbamazepine	C.S.F. awake EEG										
Phenobarbital	100mg										
Nitrazepam (/day, 2x)	4mg										
Liver biopsy	100mg										
	130mg										
Acetone body (urine)	(-)										
Blood gas, pH	7.41		7.44	7.39							
PO2	61		59	65							
PCO2	41		51.1	46.5							
BE	+1.1		+8.9	+2							
GOT (-40 K.U)	49	65			27						33
GPT (-30 K.U)	32	15									
LDH (100-400 W.U)	999	1417			582						578
NH3 (12-66 $\mu\text{g/dl}$ )	163		126	75	6						32
CPK (-40 I.U)					99.6						86.5
Blood glucose (70-110 $\text{mg/dl}$ )	94		102	89							
Lactic acid (0.3-1.3 $\text{mmol/L}$ )						1.4					1.31
Pyruvic acid (0.03-0.08 $\text{mmol/L}$ )						0.08					0.098
C.S.F.: cell 0/3											
protein 8 $\text{mg/dl}$											
sugar 48 $\text{mg/dl}$											
awake EEG: slow wave (+)											

図1 入院時経過

肝生検, 光顕 (HE 染色) では, デパケン投与時の肝障害にみられるという necrosis はみられなかった。また fibrosis, 炎症所見もみられなかった。細胞は全体的に不均一性で, 軽度膨化し, 核は中心にあり, 胞体内に小さな顆粒状のものがみられた。

電顕像 (写真1) である。ほとんどのミトコンドリアは, swelling, crista の破壊, matrix の density の低下はみられないが, ミトコンドリア内に通常のミトコンドリア顆粒とは異なる high density body (巨大顆粒) が多数認められた。また smooth ER の増加, 細胞と細胞の間が開いている所見が得られた。しかし, peroxisome の増加はみられなかった。写真2は, ミトコンドリアの変化 (swelling, crista の破壊, matrix の density の低下, high density body) とミエリン様物質を示した。



写真1 肝電顕像 (×6000)  
ミトコンドリア内封入体(黒点), smooth ESの増加,  
細胞間の開大を示す。

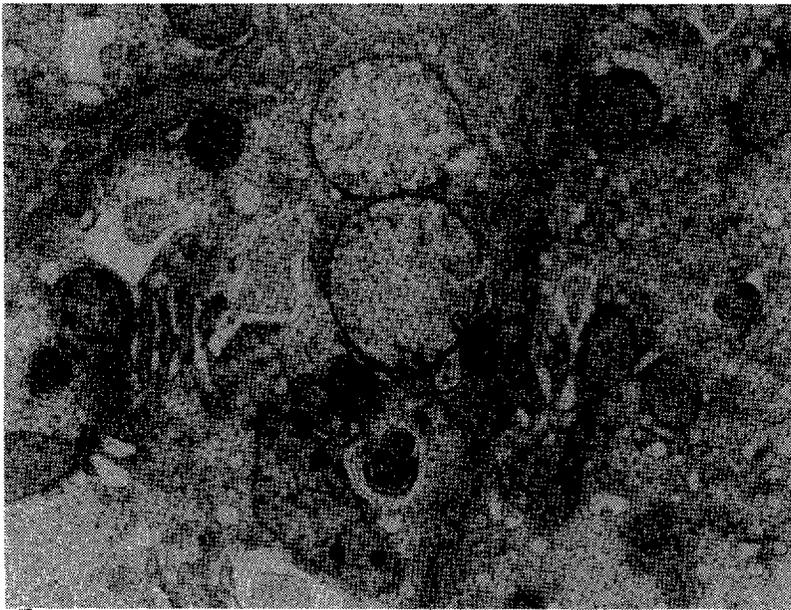


写真2 ミトコンドリア巨大顆粒(黒点)とミトコンドリア matrix の  
densityの低下。膜の破壊を示す (×16000)

以上より、回復期にもかかわらず、肝ミトコンドリアに異常を認めた本症は、バルプロ酸による肝障害の場がミトコンドリアであることを形態的にも示唆しうる症例と考える。

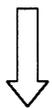
本剤使用時の肝電顕像の報告は少ない<sup>7,8,9,10</sup>この内、Itoh<sup>10</sup>らの報告と我々の症例は類似している。

## 文 献

- 1) Nordin G, Hemdal I, Olsson J-E, et al : Liver damage and anti-epileptic drugs, Acta Neural, 2 nd, 65 Suppl : 199, 1982.
- 2) Ware S, and Millward-Sadler GH : Acute liver disease associated with sodium valproate, Lancet 2 : 1110, 1980.
- 3) Browne TR : Valproic acid, in Koch-Weser J editor : Drug therapy, N Engl J Med 302 : 661, 1980.
- 4) Sills JA, Jones RH, and Taylor WH : Valproate, hyperammonemia, and hyperglycinemia[letter], Lancet 2 : 260, 1980.
- 5) Zaret BS, Beckner RR, Marini AM, et al : Sodium valproate-induced hyperammonemia without chnical hepatic dysfunction, Neurology 32 : 206, 1982.
- 6) Coulter DL, and Allen RJ : Hyperammonemia with valproic acid therapy, J Pediatr 99 : 317, 1981.
- 7) 杉本健郎, 西田直樹, 安原昭博他 : バルプロ酸の投与中におこった Reye-like syndrome の 1 例, 脳と発達 14 : 437, 1982.
- 8) Tripp JH, Hargreaves T, Anthony PP, et al : Sodium Valproate and ornithine carbamyl transferase deficiency, Lancet 1 : 1165, 1981.
- 9) Partin JS, McAdams AJ, Suchy FJ, et al : Hepatic failure from valproic acid, N Engl J Med 301 : 439, 1979.
- 10) Itoh S, Yamaba Y, Matsuo S, et al : Sodium valproate-induced liver injury, Am J Gastroenterol 77 : 875, 1982.



**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



バルプロ酸(VPA)によると考えられる肝障害が注目を集めており,1980年までに約14例の死亡例が報告されている。また,高グリシン血症,高アンモニア血症の報告もある。これらの発生メカニズムは必ずしも明らかにされていない。

今回,我々はバルプロ酸などの抗けいれん剤投与中に2度の意識障害をおこし,肝生検にて封入体様変化を認めた一例を経験したので報告した。