

B-15 ホパンテン酸カルシウム投与中の急性脳症 (高アンモニア血症, 尿中ジカルボン酸類 異常排泄症例)

分担研究者 山下文雄 久留米大 小児科
 共同研究者 木村昭彦・小野栄一郎・松石豊次郎
 芳野信・山本正士・橋本武夫
久留米大 小児科
 新家敏弘・久原とみ子・松本勇
金沢医科大人類遺伝学研究生化学

はじめに

最近, アスピリンによる肝障害および Reye 症候群¹⁾, バルプロ酸 (デパケン[®]) により肝障害²⁾, 高アンモニア血症³⁾⁴⁾ カルニチンの減少⁵⁾⁶⁾ さらには Reye 症候群⁶⁾, Reye 様症候群⁷⁾ をおこしたという報告, クロルプロマジン投与時, 発熱を主訴とし意識障害をおこした例⁸⁾⁹⁾, ホパンテン酸投与中に急性脳症をおこした例¹⁰⁾¹¹⁾ など薬物投与に合併した急性脳症 (Reye 症候群, Reye 様症候群を含む) の報告が多くみられる。

今回, ホパンテン酸投与中に意識障害, 肢位異常, 高アンモニア血症, 尿中ジカルボン酸類異常排泄がみられた精神運動発達遅滞のある 3 歳 11 ヶ月の女兒を経験したのでその症例報告と, ホパンテン酸と急性脳症の関連性について述べる。

症 例

3 歳 11 ヶ月, 女兒 (昭和 57 年 8 月)。#81-2872。

主訴: 嘔吐, けいれん, 意識レベルの低下。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 妊娠中異常なく, 33 週 1820 g で出生, 分娩時合併症として早期破水, 臍帯巻絡がみられた。1 生日で総ビリルビンが 9.5 mg/dl と高ビリルビン血症があり光線療法をうけた。その後, 特に異常症状もなく経過良好であった。笑い 1 ヶ月, 頸定 3 ヶ月, 寝がえり 8 ヶ月であったが, 坐居またはおすわり 12 ヶ月, 這い這い 18 ヶ月, と発達の遅れがみられ, 精神運動発達遅滞の診断で Y 学園に入園し

た。入園時(18生月時), GOT, GPT, LDH, CPK, アンモニア, 成長ホルモン, 甲状腺ホルモン, 血清アミノ酸, CTスキャン, 睡眠脳波, 染色体は全て正常であった。その後, 入退院を3回くり返す。昭和57年5月18日より今回発作まで長期入院となる。3歳9ヵ月時の発達指数は32(津守-稲毛)と著明な精神運動発達遅滞を認め, 発作まで10ヵ月間ホパンテン酸投与をうけていた。

現病歴: 3歳11ヵ月時, 食欲不振後, 突然の嘔吐, けいれん(眼球上方固定し, 四肢を tonic につぱり, その後 clonic に動かす動作が発作性に発来)がおこり, その後も頻回に嘔吐が続き徐々に意識レベルの低下がみられたためM病院をへて当科入院した。

現症: M病院入院時, 意識レベルは太田の分類による3-3-9度方式で200, 除皮質肢位を示し, Reye 症候群の NIH consensus conference による stage 分類¹²⁾のⅢ度に相当し, 皮膚は蒼白で末梢に cyanosis がみられ, 深く大きな吸呼(Kussmal様呼吸)があり, 自発運動はほとんどなく除皮質肢位をとっていた。肺野は異常なく心雑音, 肝脾腫などはみられなかった。当科入院時, 神経学的にはM病院と同様の状態であった。

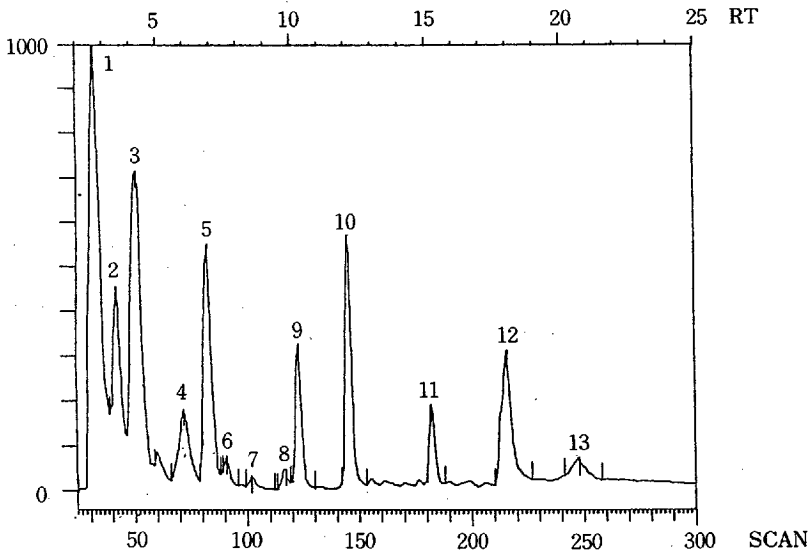
検査成績: 検血は Hb 14.7g/dl, Ht 44.5%, RBC 499×10^4 /cmm, WBC 72000/cmm (band 8, seg 60, lym 27, others 5) であり, CRP は 2(+). 検尿はアセトン体(+), 他蛋白, 糖, 沈渣は正常であった。血清電解質は Na 134mEq/l, K 5.2mEq/l, Cl 91mEq/l, Ca 8.8mg/dl. BUN 21.9mg/dl (軽度上昇). Cr 0.7mg/dl と正常。肝機能は LDH (578 W.U) がやや上昇しているのみで他 GOT (36 K.U) GPT (5 K.U), アルカリ性フォスファターゼ (14.7K-A・U) は全く正常であった。CPK 491 IU と上昇。血糖 114mg/dl, 血清アンモニアは 331 μ g/dl (酵素法, 正常値 20~60 μ g/dl) と高値であり, アミテストでも同様に 400 μ g/dl を示した。PT, PTT は, それぞれ 16.1sec, 33.9sec (コントロール 10.1sec, 27.5sec) と正常で出血傾向はみられなかった。髄液所見は, 水様透明で圧 190mmH₂O, 細胞数 2/3, 糖 52mg/dl, 蛋白 21mg/dl と正常。CT スキャンでは軽度の脳実質の腫大がみられた。血液ガスは, 頻回の 7% 重曹水(メイロン[®]) 補正にもかかわらず強い代謝性アシドーシスを示した (pH 7.28, PO₂ 92mmHg PCO₂ 14mmHg BE -18.7mEq/l)。血中乳酸, ピルビン酸はそれぞれ 6.45mM, 0.515mM であった(けいれん後約20時間のデータ)。

入院経過: 入院後の経過を示す(図1)。嘔吐, けいれんの後, 意識レベルの低下が出現し, 著明な

	M, M,	3Yr	Female		#81-2872				
		7/31	8/1	8/2	8/3	8/4	8/5		
unconsciousness			—————						
convulsion			—————						
vomiting		▲▲	—————						
Base Excess (mEq/l)			-18.7	-17.5	-13.3	-11.3	-3.3	-0.1	+2.2
blood sugar (mg/dl)	45		114		119				
NH ₃ (ug/dl)	331	400		313	55	72	60	43	
GOT/GPT (K.U)	36/5				47/6			33/8	
CPK (I.U)	496				196		164	19.7	
lactic acid (0.3-1.3mM)				6.45			1.78	1.76	
pyruvic acid (0.03-0.08mM)				0.515			0.17	0.14	

図1 入院時経過

代謝性アシドーシス、特に乳酸アシドーシスが強く、高アンモニア血症、CPKの上昇がみられた。しかしGOT, GPT, LDHの上昇はみられなかった。これらは経過とともに正常化した。治療はデカドロン[®]、グリセオール[®]を使用。入院初期のCTスキャンは、前述のように軽度の脳実質の腫大がみられた。覚醒脳波では、基礎律動は2~3 Hz 100~150 μ Vの高振幅徐波の一部4~5 Hz 50~80 μ Vの θ 波を混じたものであり、左右差、突発波はみられず意識障害の脳波を示した。また、けいれん、低酸素によると考えられるピルビン酸、乳酸値の上昇がみられた。代謝性疾患が疑われたため尿中有機酸を分析したところジカルボン酸類の排泄増加(図2)を認めた。ジカルボン酸の増加は、グル



- | | |
|--------------------------|---------------------------------------|
| 1. lactate | 9. glutarate |
| 2. 2-OH-butyrate | 10. adipate |
| 3. 3-OH-butyrate | 11. suberate |
| 4. acetoasetate peak (1) | 12. sebaciante and 4-OH-phenyllactate |
| 5. aceroasetate peak (2) | |

図2 尿中に著明に増加した有機酸

タル酸尿症Ⅱ型¹³⁾、全身性カルニチン欠損症¹⁴⁾¹⁵⁾糖原病Ⅰ・Ⅲ型¹⁶⁾、他にメチルマロン酸尿症¹⁷⁾などにみられるもので、グルタル酸尿症Ⅱ型はリジン負荷テストにて否定、全身性カルニチン欠損症は筋生検にて否定、糖原病Ⅰ・Ⅲ型も臨床症状、検査にて否定された。また、生検筋組織のピルビン酸および α -ケトグルタル酸、脱水素酵素複合体およびそれぞれの脱炭酸酵素の活性は正常であった。肝生検は行っていない。

この児は、ホパンテン酸をY学園入園時より1.0g/day服用し、半月後に1.5g/dayに増量した。そのころより意欲の亢進があり、歩行も可能となった。ホパンテン酸は今回の嘔吐発見までに10ヵ月服用したことになる。症状出現後、ホパンテン酸を中止し、約1年間経過観察しているがその後は同様の症状、検査異常は認めない。

考 察

ホパンテン酸は、血液脳関門を通り、中枢神経系に抑制、賦活の両方の作用を有し、さらに脳内アミンやグルコース代謝に関与すると考えられ、double blind testで行動改善効果が明確にされた数少ない有用な薬剤である。副作用についても万全の考慮とフォローアップスタディがなされ、これまで安全な薬剤として使用されてきた。

使用量は、一般に小児では1日量7歳以上1.5g、6～3歳1.0g、3歳未満0.5～1.0gが奨められている。副作用は小児では、てんかん発作が1.7%と多く次いで下痢・軟便(0.9%)、悪心・嘔吐(0.6%)などの消化器症状のような軽症なものが知られていた。ところが最近ホパンテン酸投与中にReye症候群様の病変をおこした症例が報告されはじめた¹⁰⁾¹¹⁾(表1)。これら6症例の大きな共通点は、

表1 6症例の比較 *文献10, 11より
**今野らの報告(福島県立医大, 小児科)

症例	発症年齢性	初発症状	投与日数 一日投与量	検査所見	診断	その他
1.*	1歳2ヵ月 男	悪心, おう吐, 下痢 けいれん	15日 1g/日	GOT, GPT, CPK, BUN↑ 代謝性アシドーシス 高アンモニア血症 尿中ジカルボン酸 の異常排せつ	Reye 様症候群	38週2440g帝切 発達の遅れのため ホパンテン酸使用
2.*	9ヵ月 女	発熱 意識レベルの低下	51日 1.5g/日	GOT, GPT, LDH, CPK↑ 高アンモニア血症	Reye 様症候群	30週1660g帝切 発達の遅れのため ホパンテン酸使用 死亡(剖検なし)
3.*	2歳5ヵ月 男	発熱 意識レベルの低下	17日 1.5g/日		無菌性髄膜炎	精神発達遅延のため ホパンテン酸使用 死亡(剖検なし)
		おう吐 昏睡状態	38日 1.5g/日			
4.**	5歳8ヵ月 男	けいれん, 悪心 おう吐	0.5-1.5 g/日	GOT, GPT, LDH, BUN↑ 白血球異常高値 (33.900) 末血にヘルメットCELL	H. U. S.	剖検にて fatty liver 多動と言語発達遅 滞のため ホパンテン酸使用
5.**	3歳8ヵ月 男	おう吐 tremor 様発作 眼球上方偏位	223日 1g/日			言語発達遅滞のため ホパンテン酸使用
6. (自験例)	3歳11ヵ月 女	おう吐, けいれん 意識レベルの低下	14日 1g/日 268日 1.5g/日	白血球異常高値 (72,000) 高アンモニア血症 代謝性アシドーシス CPK上昇 尿中ジカルボン酸類 異常排せつ	急性脳症	33週1820g 高ビリルビン血症 精神運動発達遅滞 のため ホパンテン酸使用

発達遅滞を主訴とするものであり、使用量は1.0~1.5gと比較的大量である。自験例は、1gより使用開始され、効果があったため1.5gと常用量より多量に投与されていた。初発症状は、嘔吐、発熱、意識レベルの低下がみられることが多いようであり、6例中3例はホパンテン酸使用後2ヵ月以内に発症している。検査所見では、高アンモニア血症、他にはCPKの上昇、肝機能異常、尿中ジカルボン酸類の異常排泄がみられた。症例3・5は検査所見がないので検討できないが、他の症例と経過は類似している。症例1・2は、いずれも肝生検を行っていないので臨床的Reye症候群である。6例中3例が低体重出生児である。

自験例でも急性期に尿中ジカルボン酸類の増加がみられた。ジカルボン酸尿の出現は ω 酸化の表現とされており、久原ら¹⁷⁾はメチルマロン酸尿症や原因不明のケトアシドーシスの患者尿中からジカルボン酸類を検出し、膜輸送の障害か、Coenzyme A (以下CoAと略)の減少による β 酸化のCoA障害に関係があるのではないかと述べている。また、動物実験において大量のホパンテン酸を投与するとパントテン酸との拮抗作用からCoAの構成成分であるパントテン酸の欠乏症状をおこすことが知られている。もし、ホパンテン酸の長期投与が、幼弱実験動物と同様に、人でもパントテン酸のsub-clinicalな欠乏をおこしうるとすれば、lipolysisの亢進がおこるような状態がおこった場合、脂肪酸の

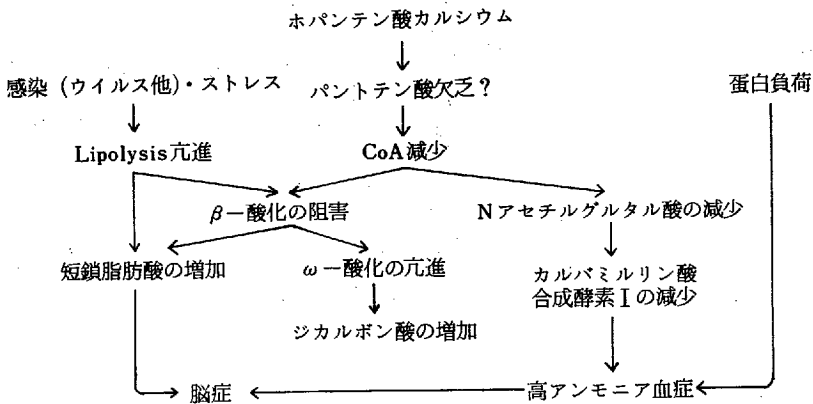


図3 高アンモニア血症・脳症の推定 (仮説図)

β 酸化障害の結果、 ω 酸化が相対的に増大し、ジカルボン酸の排泄も増加しうるであろう。一方、肝でCoAが減少すれば、タンパク負荷の増大とあいまって高アンモニア血症をおこす可能性がある(図3)。自験例および他の5症例とも幼児期早期にホパンテン酸を大量投与された例である。このことから、若年であること、ホパンテン酸の大量投与が急性脳症様の病変の発生に関与している可能性が考えられる。

結 語

自験例ではホパテン酸と Reye 様症候群発症の関連性が強く示唆され、今後同様の症例の検討が必要と考え報告した。

要 旨

ホパテン酸カルシウム (ホパテ[®]、以下ホパテン酸と略) 投与中に Reye 様症候群をおこした 3 歳 11 ヶ月の女児を報告する。臨床診断は精神運動発達遅滞で、ホパテン酸投与期間は 10 ヶ月、量は最初の半月間 1.0g、以後 1.5g で他の薬剤の併用はなかった。

使用前の検査で GOT, GPT, LDH, アンモニア, 血清アミノ酸, CT スキャンは異常を認めなかった。今回エピソードの初発症状は食欲不振, 嘔吐, けいれん, 次いで意識レベルの低下, 肢位の異常がみられた。検査で, 白血球増多, 高アンモニア血症, CPK 高値, 代謝性アシドーシス, 尿中ジカルボン酸類の異常排泄があった。これらの症状, 異常検査所見はホパテン酸中止, 脳浮腫に対する治療によりすみやかに改善した。その後 1 年間の経過観察でも異常を認めず, ホパテン酸と急性脳症発症の関連性が強く疑われた。

文 献

1. Rosenfeld R, Gand Liebhaber M : Acute encephalopathy in siblings Reye's syndrome vs salicylate intoxication. *Am J Dis Child* 1976 ; 130 : 295-7.
2. Ware S, Millward-Sadler GH : Acute liver disease associated with sodium valproate. *Lancet* 1980 ; 2 : 1110-3.
3. Coulter DL, Allen RJ : Hyperammonemia with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1981 ; 99 : 317-9.
4. 杉本健郎, 安原昭博, 松村忠樹, 原克子, 坂根義己, 谷内清 : Valproate sodium による高グリシン血症, 高アンモニア血症, 脳と発達. 1981 ; 13 : 267-8.
5. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I : Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy *J Pediatr* 1982 ; 101 : 782-5.
6. Böhles H, Richter K, Wagner-Thiessen E, Schäfer H : Decreased serum carnitin in valproate induced Reye syndrome. *Eur J Pediatr* 1982 ; 139 : 185-6.
7. Gerber N, Dickinson RG, Harland RC, et al. : Reye-like syndrome associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1979 ; 95 : 142-4.
8. 藤井薫, 穂山明正, 中根允文, 高橋良 : Syndrome malin des neuroleptiques の経験, 精神神経薬理シンポジウム 1977 ; 3 : 85-9.
9. 松永文保, 穂山明正, 藤井薫 : 血清 CPK 値が異常高値を示した Syndrome malin の軽症例について, 九州神

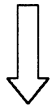
経精神医学 1980 ; 26 : 274-80.

10. 杉本健郎, 西田直樹, 安原昭博ら : シカルボン酸類の異常排泄を伴った Reye 様症候群の一例. 医用マス研究会講演集 1982 ; 7 : 153-6.
11. 杉本健郎, 安原昭博, 西田直樹, 坂根義己, 杉本裕好 : ホパンテン酸カルシウムの投与中におこった急性脳症の3例. 脳と発達 1983 ; 15 : 258-9.
12. Office for Medical Application of Research. NIH. Consensus Conference. Diagnosis and treatment of Reye's syndrome. *JAMA* 1982 ; 246 : 2441-4.
13. Przyrembel H, Wendel U, Becker K, et al. : Glutaric aciduria type II : report on a previously undescribed metabolic disorder. *Clin Chem Acta* 1976 ; 66 : 227-39.
14. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, et al. : The syndrome of systemic carnitine deficiency. *Neurology* 1975 ; 25 : 16-24.
15. Glasgow AM, Eng Gloria, Engel AG : Systemic carnitine deficiency simulating recurrent Reye syndrome. *J Pediatr* 1980 ; 96 : 889-91.
16. Dosman J, Crawhall JC, Klassen GA, Mamer OA, Neumann P, : Urinary excretion of C₆-C₁₀ dicarboxylic acid in glycogen storage disease type I and III. *Clinica Chimica Acta* 1974 ; 51 : 93-101.
17. 久原とみ子, 新家敏弘, 松本勇 : ケトーシス患者尿中の 3-Hydroxy-1, 10-decanedioic acid と 3-Hydroxy-1, 12-dodecanedioic acid の GC/MS 分析. 医用マス研究会講演集 1980 ; 5 : 131-4.



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

最近,アスピリンによる肝障害および Reye 症候群,パルプロ酸(デパケン R)により肝障害,高アンモニア血症症カルニチンの減少さらにはReye 症候群,Reye 様症候群をおこしたという報告,クロルプロマジン投与時,発熱を主訴とし意識障害をおこした例,ホパンテン酸投与中に急性脳症をおこした例など薬物投与に合併した急性脳症(Reye 症候群,Reye 様症候群を含む)の報告が多くみられる。

今回,ホパンテン酸投与中に意識障害,肢位異常,高アンモニア血症,尿中ジカルボン酸類異常排泄がみられた精神運動発達遅滞のある3歳11ヵ月の女兒を経験したのでその症例報告と,ホパンテン酸と急性脳症の関連性について述べる。