

## 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)の通りである。研究協力者は、11名よりなり(表3)、班会議には数名の招待講演者、ならびに招待研究者の参加があった。この報告書には、その方々の分も参考資料として収録した。

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、①急性脳症の疫学、症状、病態を検討し、②一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B<sub>1</sub>などによる)の可能性の検討を行い、③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。
-

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像・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, ベンテン酸, 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. B<sub>1</sub>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まき), 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	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
	鴨下重彦	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 熊本市本荘1-1-1	0963(63)1111
	楠 智一	京都府立医科大学	小児科教授	〒602 京都市上京区河原町通 広小路梶井町465	075(251)5111
	黒川 徹	九州大学	小児科助教授	〒812 福岡市東区馬出3-1-1	092(641)1151
熊谷公明	神奈川県立総合リハビリセンター	小児科部長	〒243-01 厚木市七沢516	0462(49)2111	

## [ A ] 疫学と病像・病態の研究

### A(1-4)

\* ( )内は、目次の分担研究番号を示す

疫学的診断基準にもとづく疫学調査の信頼性、すなわち肝生検による組織検査の必要性を検討した(A-2, C-3)\* ライ症候群疑い、あるいは臨床的ライのうち21例に肝生検をおこなったところ、うち6例(6/21=28.5%)が確定的なライであった。

このことは、疫学的または臨床的ライに、にせもの(Mimicker, Reye-like, Simulated Reye Syndrome)が多いことを意味して

いる。多かったものは、無黄疸性劇症肝炎、薬物、虚血性肝・脳障害、代謝異常症、ヘルペスであった。(C-3)

大学病院を中心とした11年間のライ6、ライ様2、劇症肝炎3、急性脳症21例の報告がなされた。(A-1)

## [ B ] 発生機構・成因の研究

B(1-22)

各種の実験モデルを使つての発生機構検討がなされ、各種脂肪酸、およびサルチレートが、ミトコンドリアの機能障害を来すことが確認された(B-1, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 18)。

そのような物質により、実験的に脳浮腫をおこすことに成功した(B-2)、また形態学的にも *in vivo*ならびに *in vitro*ミトコンドリアの異常を起こすことが明らかになった。(B-15)

本症で、二次的カルニチン欠乏症が起こっている可能性が検討されたが、結論にはなを肝生検をした確定ライ症候群そのものの例数をます必要があることを強調したい。

(B-15, 17, C-9)

脳波、聴性脳幹反応、CT所見より、ライ症候群および急性脳症の脳病変は大脳に強いと考えられた。(C-8)

## [ C ] 早期発見、診断、治療、 予防システムの研究

C(1-10)

診断確定あたっては、肝生検による確認が(少なくとも、研究対象とする場合には)必須であることがかった。(A-2, C-3)

ヘルペス脳炎では、病初期リコール所見が正常に近いことが多く、ELISAをもちいての抗体分析が必要なことが強調された（C-1）

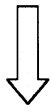
筋生検では、ライ症候群の診断はできないこと、すなはち筋生検が肝生検の代用にはならないことが解った。ライ以外でも、筋組織とくにミトコンドリアなどライ同様の変化がみられるからである。このことは、筋と肝との同時生検研究により確認された。（C-6）

死後の剖検肝でのミトコンドリア変化の有無は検討できないことが解った。ラット肝のミオトコノドリア形態を死後経時的に追及したところ著明な変化が死後早期（15分）から出現するからである。（C-2）

予後ついて、脳波、意識障害、肢位の異常、CT所見、などが大きな関係ももつことがわかった。（A-2, C-8）

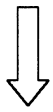
#### [ D ] まとめ（以上A ; B ; C研究の総括）

以上のように、本年度研究のかなりの進展がみられた、次年度さらに研究を発展とともに、急性脳症、とくにライ症候群の診断、治療、予防に関するガイド・ラインを完成する予定である。



## 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 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、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。