

B-14 バルプロ酸代謝とReye 症候群

招待講演者 久原 とみ子 金沢医科大学人類遺伝学研究所

研究目的：バルプロ酸は副作用の少ない抗痙攣薬として開発された薬であるが、近年ごく一部の患者に限られるとはいえ、致死的な肝傷害やReye様症状を呈する例が報告されている。これまで致死的な副作用を呈した例で、感染などの特殊条件、遺伝的な、あるいは他の因子の関与が生化学的に解析された例はほとんどない。著者らは遺伝因子の関与を明らかにするために高アンモニア血症を呈した2例のバルプロ酸服用患者の尿有機酸プロファイルをGC/MSを用いて詳細に検討した。次いでReye症候群におけるバルプロ酸代謝の特徴をみる目的で、Reyeの発症後たまたま、初めて本薬物を服用した症例のバルプロ酸代謝プロファイルをGC/MSを用いて解析した。

症例

症例1 新生児期には異常はなかったが、やがて、精神運動発達遅滞と筋緊張低下が認められるようになり、生後5カ月時、大発作型の痙攣を起こして、浜松医科大学病院に入院、10生月時、痙攣のコントロールのためにバルプロ酸が投与された。バルプロ酸投与後、嘔吐、嗜眠をきたし、ケトン尿、血中アンモニア 150 mg/dlと高値を認めた(1)。

症例2 宮崎医科大学病院に入院した2才7カ月の女児で、バルプロ酸を服用していた。入院時昏睡、チェーンストークスの呼吸状態、意識レベル低下を認めた。アシドーシスはなく、血中アンモニアが1400 mg/dlと著明に増加していた。

症例3 6才女児。3才時、1時間程の熱性全身痙攣あるも、精神身体発達は正常。昭和58年10月9日夕方より左耳下腺腫脹、疼痛、発熱、やがて全身痙攣が起きた。ジアゼパム、セコバルピタールで痙攣消失するも、その後、意識レベルが急激に低下し、11月3日死亡。

軽度の脳浮腫、著明な筋肉の脂肪変性を認めた。バルプロ酸その他6種の薬剤が、10月11日より4日間投薬された。バルプロ酸投与量は30 mg/dayで、バルプロ酸服用2日目の尿をGC/MS分析した。

Reyeの診断基準中、本例は、GOT, GPT, LDH, アンモニア等の上昇、プロトロンビン時間の延長、CSF に異常ないこと、黄だんのないことを満足している。臨床的には急性の脳症を呈し、進行性で、除脳硬直に至っている。肝生検ができず、筋生検で脂肪の沈着を認めた。感染症を前駆症状としている点などとあわせて本例はReyeと診断した。なお、後程示すような本症の代謝の特徴は、先天性の、いわゆる中鎖アシル CoA脱水素酵素欠損症を強く疑わせるものであったが、低血糖がないこと、遊離脂肪酸、トリグリセリドの上昇のないこと、精神運動発達遅延がないことから否定された(2)。

方法：尿中有機酸はエーテル抽出後、トリメチルシリル化し、カラムは 2 m の 3% OV-17 を用いて昇温分析した。バルプロ酸のグルクロン酸抱合体の定量は、n-カプリル酸を内標準物質とし、 β -glucuronidase 処理後、酸性下、クロロホルム抽出し、2 m の 5% DEGAカラムを用いて行った。血清バルプロ酸は血清 0.2 ml を用い、n-カプリル酸を内標準物質として同様に分析した。なおこの系でバルプロ酸のモノ不飽和体とジ不飽和体はバルプロ酸から分離される。

尿中アジピン酸、スベリン酸、n-プロピルグルタル酸はマスキマトグラフィーにより定量した。即ち、内標準物質 n-ヘプタデカン酸の TMS誘導体の M-15 の m/z 327 のピークに対するジカルボン酸の TMS誘導体の M-15 の、 m/z 275、303、303 の強度比を用いて検量線を作成し、定量した(2)。

結果：症例 1 の尿有機酸のクロマトグラムには、バルプロ酸の β 酸化、 ω 酸化代謝物、グルクロン酸抱合体の他に、プロピオン酸血症患児にみられる一連の化合物が現われ、この患者でプロピオニル CoA の代謝が障害されていることを示していた。近年バルプロ酸の副作用として、高アンモニア血症、高グリシン血症、プロピオン酸の蓄積等の報告がある。本症例の尿中グリシンは健常人の 30 倍と著しく増加していた。そこで、本症例でも、バルプロ酸投与により二次的にプロピオニル CoA の代謝障害を起こしたのか、それとも、先天性代謝異常症があって、バルプロ酸投与により症状が悪化したのかどうか問題である。そこでバルプロ酸服用中止後の尿有機酸分析を行った。バルプロ酸のメタボライトが完全に消失しているにもかかわらず、プロピオニル CoA のメタボライトの排泄量は全く減少しなかった。従って、本症例は、プロピオン酸血症と診断した。その後、培養皮膚繊維芽細胞のプロピオニル CoA 活性がコントロールの 2% に低下してい

ることが確認され、患者にはプロピオン酸血症用特殊ミルクが投与された。その結果、痙攣は徐々に消失の傾向を示した。

症例2で、高アンモニア血症をきたしたのは、1. デパケン投与下であったので、デパケンの副作用なのか、2. 先天的な尿素サイクルの異常によるのか、3. 二次的に高アンモニア血症をきたすプロピオン酸血症とかメチルマロン酸尿症などの有機酸血症によるかを解明する目的で、GC/MSによる尿有機酸の分析を行った。尿素サイクルの二番目の酵素であるオルニチントランスカルバミラーゼ以降の酵素欠損症では、ウラシルやオロット酸が増加し、かつアミノ酸の異常パターンは欠損部位によりそれぞれ固有なため、ウラシル、オロット酸、アミノ酸の分析から、どの酵素の異常であるかが分かる。尿のエーテル抽出液についてマスクロマトグラフィーを行ったところ、この患者では、ウラシルとオロット酸が著明に増加していることが分った。かつグルタミンは増加しているが、シトルリンその他のアミノ酸の異常がないので、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症と化学診断した。その後、肝生検で本酵素の著明な低下が確認され、バルプロ酸投与を中止し、代わりに原発性高アンモニア血症としての治療が開始された。

症例3で、私どもはReye患者におけるバルプロ酸の代謝プロファイルの異常を知ることができた。図1は本症例およびコントロールとして痙攣のある子供の尿の有機酸のクロマトグラムである。このクロマトグラムはバルプロ酸服用中の普通の子供の尿で、典型的なバルプロ酸代謝物の排泄パターンである。β酸化による生成物、2-プロピル-3-ヒドロキシ吉草酸、2-プロピル-3-ケト吉草酸、ω酸化による生成物2-プロピル-4-ヒドロキシ吉草酸、2-プロピル-5-ヒドロキシ吉草酸、2-プロピルグルタル酸およびグルクロン酸抱合体が検出される(3-5)。この通常のパターンと、下図のReyeの患児のパターンを比較すると、2つのβ酸化体のピークは共に完全に消滅していることが分る。これに対してω酸化体のピークは逆に著しく増加している。グルクロン酸抱合体は対照と同様、検出される。なお本Reye患児でも既報(6)のごとく、乳酸、アジピン酸が著明に増加していた。

考察：症例1は二次的に高アンモニア血症を呈する有機酸血症で、症例2は原発性高アンモニア血症である。最近、著者らは1才未満から高グリシン血症、高アンモニア血症を呈した14才の子供の尿中有機酸を分析し、プロピオン酸血症と化学診断した。本症の診断はかなり難しいのでバルプロ酸で重篤な症状を呈する痙攣の子供の中にはプロピオン酸血症患児がもっといるのではないかと考えている。このようなときにはぜひ、先天性アミノ酸・有機酸代謝異常症の精密スク

リ-ニングを行うべきである。症例3は6才までに特筆すべき既往症がなく、今回ウイルス感染を先駆症状としてReyeを呈した。致死的な肝障害を呈したKochenらの7才男子(7)では、 ω 酸化により生成される、2-プロピルグルタル酸の著明な低下、 β 酸化により生成される2-プロピル-3-ケト吉草酸の消失、グルクロン酸抱合体の消失がみられ、これらは、肝機能の様な低下とみることができる。これに対して本症例では、 ω 酸化体は著しく増加し、これと対称的に β 酸化体は完全に消失している。グルクロン酸抱合は正常に起きていた。バルプロ酸の ω 酸化はまずミクロゾーム酵素P-450系により水酸化され、ついで、細胞質に局在するアルコール脱水素

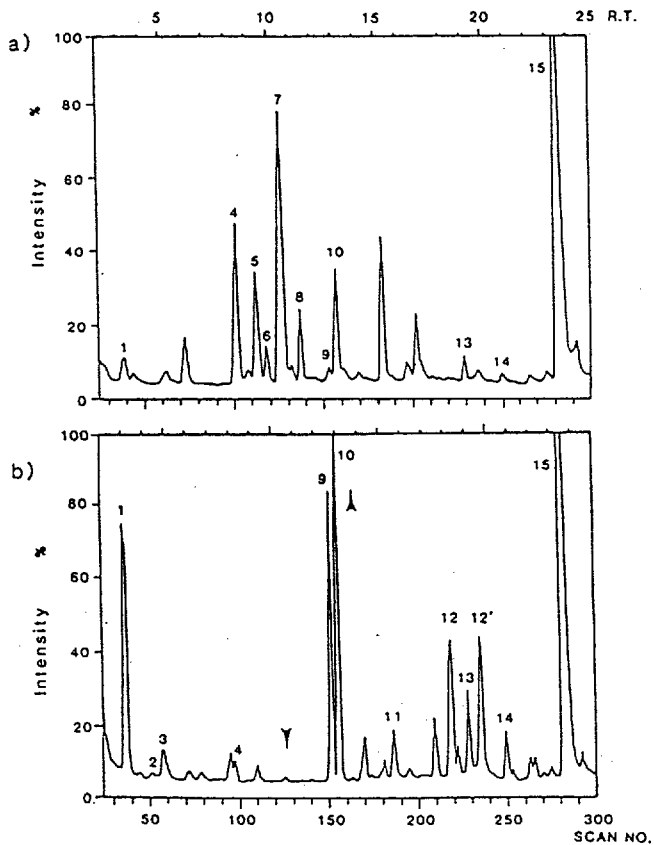


Fig. 1 Reconstituted ion chromatograms of TMS derivatives of acids from the urine of a 8-year-old VPA-receiving patient with normal VPA metabolism(a) and the patient in the present study(b). Identifications are; 1. lactic, 2. 2-hydroxybutyric, 3. VPA & 3-hydroxyisobutyric, 4. Urea, 5. 2-n-propyl-3-hydroxyvaleric & succinic, 6. 2-n-propyl-4-hydroxyvaleric, 7. 2-n-propyl-3-oxovaleric, 8. 2-n-propyl-5-hydroxyvaleric, 9. adipic, 10. 2-n-propylglutaric, 11. suberic, 12 & 12'. hippuric, 13. 3-hydroxy-myristic (IS_1), 14. n-heptadecanoic (IS_2), 15. VPA-glucuronide.

酵素により、アルデヒドに酸化され、最後に、これも細胞質に局在するアルデヒド脱水素酵素により、2-プロピルグルタル酸に酸化される。従って ω 酸化は、ミトコンドリア外で起きるプロセスである。グルクロン酸抱合も、ミトコンドリアでなくマイクロゾーム酵素UDP-グルクロニルトランスフェラーゼによる。従って、このようなバルプロ酸代謝の特徴は特異的なミトコンドリア病であるReye症候群に従属した二次的なもので、本症における代謝の特異性をよく反映していると考えられる。

Reyeに先行するウイルス感染ではフォスホリパーゼ Aが遊離され、その結果、遊離脂肪酸の生成が亢進し、遊離脂肪酸は酸化的リン酸化を脱共役、ミトコンドリアの形態変化をおこすことが知られている。従って、Reye患者にバルプロ酸を投与することは、既におきているミトコンドリアの障害を助長する可能性を否定することはできない。

結論：高アンモニア血症を呈した2例のバルプロ酸服用患児の先天性代謝異常の有無について検討し、1例はプロピオン酸血症、他の1例はオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ欠損症と化学診断した。この実例は薬害が顕著な場合に先天性代謝異常症の精密スクリーニングを行う必要のあることを示唆する。

Reye症候群ではバルプロ酸の β 酸化が抑制され、代りに ω 酸化が亢進する。このようなバルプロ酸代謝の特徴はReye症候群に従属した二次的なものである。先天性代謝異常症の診断に際して、病態における薬物代謝の変化を考慮すべきである。

文 献

1. 岡成寛, 五十嵐良雄, 成沢邦明, 多田啓也, 脳と発達, 16: 32-37, 1984
2. Kuhara, T., Inoue, Y., Matsumoto, M., Shinka, T., Matsumoto, I., Kitamura, K., Fujii H., Sakura M., Clin. Chim. Acta, 145: 135-142, 1985
3. Kuhara, T., Matsumoto, I., Biomed. Mass Spectrom., 1: 291-294, 1974
4. Matsumoto, I., Kuhara, T., Yoshino, Y., Biomed. Mass Spectrom., 3: 1976
5. Kuhara, T., Hirokata Y., Yamada, S., Matsumoto, I., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin., 3: 171-177, 1978
6. Harrington, W., Liu, A., Lonsdale, D., Igou, D., Clin. Chim. Acta, 74: 247-254, 1977
7. Kochen, W., Schneider, A., Ritz, A., Eur. J. Pediatr., 141: 30-35, 1983



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:バルプロ酸は副作用の少ない抗痙攣薬として開発された薬であるが、近年ごく一部の患者に限られるとはいえ、致死的な肝傷害や Reye 様症状を呈する例が報告されている。これまで致死的な副作用を呈した例で、感染などの特殊条件、遺伝的な、あるいは他の因子の関与が生化学的に解析された例はほとんどない。著者らは遺伝因子の関与を明らかにするために高アンモニア血症を呈した2例のバルプロ酸服用患者の尿有機酸プロファイルをGC/MSを用いて詳細に検討した。次いで Reye 症候群におけるバルプロ酸代謝の特徴をみる目的で、Reye の発症後たまたま、初め本薬物を服用した症例のバルプロ酸代謝プロファイルをGC/MSを用いて解析した。