

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)のとうりである。研究協力者は、16名よりなる(表3)。

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、腫脹した脳がくんとんを起こし、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剤や、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. 急性脳症は突然起こり、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、医師間にも応対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こすとの報告があり、日常临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、もう一度新しい目で、(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こりやすいのか、何がミトコンドリアをおかし、どのような機構で、脂肪肝が起こり、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。

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~ライ様症候群を起こしうる代謝異常の集計も行う。
(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、パルプロ酸など)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、パルプロ酸、ホパンテン酸カルシウム、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、VitB₁など)
(3)ミトコンドリア異常、脂肪肝を起こす薬物(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-(a)動物レベル(b)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のかをつきつめる。(c)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)(d)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	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
	鴨下重彦	東京大学	小児科教授	〒113 東京都文京区本郷7-3-1	03(815)5411
	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
	小倉良平	久留米大学	医化学教授	〒830 福岡県久留米市旭町67	0942(35)3311
	倉本進賢	久留米大学	脳神経外科教授	〒830 福岡県久留米市旭町67	0942(35)3311
	古川 宣	金沢医科大学	微生物学教授	〒920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1	0762(86)2211
	松本 勇	金沢医科大学	人類遺伝学研究所 生化学部門 教授	〒920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1	0762(86)2211
上田一博	広島大学	小児科教授	〒734 広島市南区霞1-2-3	082(251)1111	

[A] 疫学と病像・病態の研究 (A1-3)

文章中()内は、目次の分担研究番号を示す。

久留米大学での過去11年間のライ症候群(以下RSと略記する)、その類似症及び急性脳症、合計35患児の初期症状、臨床像、脳波所見、CT所見、予後を各観点から比較したが、有意差が見られず、確定診断には脳脊髄液検査はもちろん、もし血清酵素値より肝機能異常が疑われる場合には、肝生検が必要であり、11年間(1974-1985)の肝生検による確定RSは7名で、肝生検実施のRS疑い患者総数22名中31.8%であった(A-1)。

大阪府下の小児科でベッドをもつ187全施設の昭和55年1-59年12月(および60年度)経験の確定RS、臨床的RS、急性脳症のアンケート第1次調査結果が報告された(A-2)。RS37、臨床的RS 5、急性脳症21患児の報告があり、質問先の全施設から答が得られている点からみても、第2次調査の結果がまたれる。

東京慈恵会医科大学および関連病院での昭和49年来の12年間のRSおよび類似症38例の集計と検討がされた(A-3)。確定RSは3、疑似RS 5、臨床的RS5、急性脳症25例の詳細な検討がなされた。

[B] 発生機構・成因の研究 (B1-26)

1. マルゴサ油 (B-1, 2, 3)

インド系家庭で家庭万能薬として使用されるというマルゴサ油(margosa oil)がRS様症候群を起こすことが、マレーシアのSinniah, D.により報告されて以来、RSの実験モデルとして注目をあびている。

その主成分は、長・中鎖脂肪酸で、微量ながら短鎖脂肪酸、nimmbin, Azadirachtinなどの殺虫剂的成分に加えアフラトキシン混在もあるとされる。その物理

化学的性質とミトコンドリア機能阻害作用を、同じセンダン科の同属、亜種である日本センダンの種子油とで比較したところ、両者は薄層クロマトグラム上ちがった像をしめした (B-1)。各分離成分の毒性検討がヒトのリンパ球を使う新しい方法で検討され、強力な殺虫作用をもつ Azadirachtin が D 分画に含まれている予測がなされた (B-2)。

マルゴサ油のミトコンドリア機能抑制作用とその機構が詳細に検討された (B-3)。その結果マルゴサ油がミトコンドリアの酸化的磷酸化の脱共役剤で、ATPase 活性化の可能性があると、呼吸鎖のフラボプロテインからチトクローム C までのいずれかをブロックする可能性があり、ミトコンドリア内でのエネルギークライシスをこすことが推測された。これらの *in vitro* での阻害作用はいずれも、カルニチンやコエンザイム Q 添加で回復した。

2. 脂肪酸 (B-4, 5)

最近RS発生機構で、長鎖脂肪酸、ジカルボン酸の役割が注目されている。ラット・ミトコンドリア機能にたいするそれらの影響の検討では、中・短鎖脂肪酸よりも、長鎖とくに不飽和脂肪酸のほうがミトコンドリア呼吸への脱共役作用が著明で、ジカルボン酸では炭素数の多くないものでは、機能抑制作用は著明ではなかった (B-4) (註: その後の実験で、炭素数の多いものでは、不飽和長鎖脂肪酸ほどではないが抑制作用があることがわかった。

脳ミトコンドリア膜におよぼすオレイン酸およびその誘導体の影響の研究がなされ、オレイン酸によりラット肝ミトコンドリア膜の流動性低下他、興味ある知見がえられた (B-5)

3 バルプロ酸ほか (B-6, 7, 8)

バルプロ酸 (以下VPAと略) のラット肝ミトコンドリアのエネルギー代謝への影響がサリチル酸剤とちがって脱共役が主でないことがわかった (B-1)

VPAによるRS類似症発生に主役を演ずると考えられる、4-pentenoic acidとの類似物質4-enを合成しRS実験モデルとするための4-en合成実験は完成までにいたらなかった(B-7)。

VPA、4-ペンテン酸(4-PAと略)、ホパンテン酸によるRS実験モデルによる血清生化学、肝ミトコンドリアの形態所見が比較され(B-8)。前者については3物質とも血清カルニチン値を除き類似所見をえ、後者についてはいずれもミトコンドリア面積の増大をみとめた。

4. 尿中有機酸 - ジカルボン酸 (B-9, 10, 11)

RSでの脂肪酸のβ-酸化障害の指標としてのジカルボン酸の研究がなされた(B-9, 10, 11)。ただし典型的肝生検所見をもつ確定RSの極初期に陽性であったものがグルコース注射後には消失したため、発症早期尿を調べる必要性がある(B-10)

5 カルニチン (B-12, 13, 14)

臨床的RS、各種有機酸血症等によるRS様症候群での2次的低カルニチン血症と、尿中カルニチン排泄増加、早期よりのL-カルニチン投与治療がすすめられた(B-12)。確定RS 2例で、1例のみ低カルニチン血症と、尿中カルニチンの排泄増加をみたが、他の1例では、正常であった(B-13)。

アスピリン、VPA、RSで尿中アシルカルニチンの排泄増加と、増加短鎖アシルカルニチンの大部分がアセチルカルニチンであることがわかった(B-14)。

6. その他 (B-15-26)

高尿酸血症が疑似2例をふくむRS16例では75%と高値で、これは脳症、てんかん重積症、細菌性髄膜炎の25-26%より高頻度であり、重症度判定のよいパラメータとなり(B-15)、成因としてlactic acidosisが考えられる。

低Na血症の急速補正による脳浮腫作製に成功しそれをRSの脳浮腫モデルとして使用可能な有無が、超微細構造もふくめ検討されたが、これまでの脳浮腫のどの型とも一致しなかった(B-16)。

ヒト脳培養細胞を用いてインフルエンザBの脳内増殖様式が検討された(B-17)。

サリチル酸剤投与の脂肪酸ベータ酸化能の変化をラット肝灌流法で検討したところ、ケトン体(3-OHB)生成の抑制(ベータ酸化能阻害)と肝細胞に空胞変性(非脂肪性)が起こった(B-18)。VPAもケトン体生成を阻止した。

4-ペンテン酸による実験的RSの肝脂質分析で、遊離脂肪酸の構成はコントロール群と大差はなかったが、中性脂肪のそれは、C16, C16:1, C18:1 9がコントロール群より有意に増加していた(B-19)。

各種薬剤の分離ラット肝ミトコンドリア形態への影響をみたところ、サリチル酸剤、サリチルアミドともにミトコンドリアの酸化作用があり、VPAおよびジカルボン酸ではなかった。一方炭素数C18のリノレン酸、リノール酸、C12のラウリン酸が強い酸化を起こした(B-20)。

ミトコンドリア酵素の光顕、電顕的観察法が検討された(B-21)。

チラミン投与後のラット肝培養細胞の微細構造が観察された(B-22)。

アドリアマイシン心筋症のミトコンドリアではRS類似の膨潤変化と機能障害がみられた。CoQ10やビタミンB2の併用投与による心筋ミトコンドリア障害軽減作用があった(B-23)。

RS, RS類似症の血清、髄液のNSE(neuron specific eno-lase)が症状経過と良く一致し、客観的指標となり、脳CT上の脳浮腫所見とも一致することがわかった(B-24)。

VPAによるRS様症状と関係する可能性をもつ抗てんかん薬による肝障害の実態が報告された(B-25)。

解熱剤による低体温の実態調査がなされ、アセトアミノフェンを含む各種解熱剤で起りうるということがわかった(B-26)。

[C.] 診断・治療 (C - 1 , 2 , 3 , 4)

RSの鑑別診断が3例の臨床的RSにつき報告された(C-1)。RS治療の総説が紹介された(C-2)。交換輸血, 血漿交換療法の検討(C-3)。頭蓋内圧モニタリングの実際が紹介された(C-4)。RSの治療法についてはなお異論が多い。カルニチンの効果はこれから症例をまして評価すべきであろう。

[D] 3年の研究を終わって

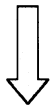
脳浮腫問題にほとんど手がつけられなかったことが残念である。研究の主体はミトコンドリア機能阻害物質とその機構解明におわった感がある。診断面では、肝生検なしの確定診断のむずかしさがわかった。従って、研究対象を確定RSの有無で明確にわけて事が論じられねばならぬことを、再度強調したい。

診断のための特異的パラメーターの研究がなされたが、尿中ジカルボン酸が比較的特異的かもしれないと言う望みを除いては、見出せなかった。

治療は、早期発見早期治療がさらに強調されるべきである。要はライ症候群ではないかと思ってみることであろう。

成因関連因子として、現在クローズアップされているサリチル酸剤とともに、体内で作られる長鎖脂肪酸の役割が重視される傾向にある。しかしRSの成因はかなり複合的のように思われる。

3年間の厚生省心身障害研究として 成因不明の脳症、とくにRSの研究が可能であつたことを関係各位に感謝するとともに、研究協力者、共同研究者、招待講演者として研究を推進していただいた方々にお礼申しあげる。



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



1. 成因不明の急性脳炎とは急激に脳浮腫が発生し,意識障害,けいれん,徐皮質,徐脳硬直肢位を示し,腫脹した脳がかんとんを起こし,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剤 ya,農薬などが成因の一因として関係している場合もある。死亡,後遺症がきわめて高い。
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 ha40 ~ 50% (日本),生存者の 58%が重傷心身障害,精神発達遅滞,てんかん,運動麻痺,行動異常等を残す。
3. 急性脳炎は突然起こり,上記のように高死亡,高後遺症率であり,しかも成因,診断,治療が確定してないため“子供を持つ親たち”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こすとの報告があり,日常臨床上にも重大な問題となっている。
4. このような状況であるため,もう一度新しい目で,(a)急性脳炎の疫学,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おこりやすいのか,何がミトコンドリアをおかし,どのような機構で,脂肪肝が起こり,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)をめざすのが,本研究の目的である。