

生物学的半減期が短く血中濃度の日内変動が大きいため1日の投与回数は2~3回、徐放剤は1~2回に分けて投与する。定常状態に達する日数は2~4日とされている。有効血中濃度は50~100 $\mu\text{g/ml}$ といわれているが、発作が抑制できず副作用が出現しなければ150 $\mu\text{g/ml}$ 程度までは上昇させられる。

IV. VPAの副作用

VPA 発売後に報告された副作用は数多く、多方面にわたっている。これは逆にいえば、使用適応が広く、対象患者数が多いことが理由であろう。限られた誌面ですべてをあげることはできないので、小児期に多いものについて簡潔に述べる(以下、山内⁹⁾ 2001より引用一部改変)。

- 1) 消化器系：悪心、嘔吐、胸やけ、腹痛、食欲の異常(亢進、低下)、胃炎、体重増加
- 2) 肝臓：肝機能障害 (SGOT, SGPT, Al-P, γ -GTP 値の上昇)、肝炎、肝性脳症、致死性肝障害、Reye または Reye 様症候群。重篤な肝障害の予防対策として、以下のことがいわれている⁹⁾。① 抗てんかん薬を多剤服用している3歳以下の児にはなるべくVPAを投与しない。② 肝障害、肝疾患の家族歴のある者には投与しない。③ なるべく少量で発作コントロールをする。④ VPAとサリチル酸の併用を避ける。⑤ 嘔吐、頭痛、浮腫、黄疸などの症状が認められたらVPAを中止する。
- 3) 代謝系：高アンモニア血症、カルニチン、シトルリン値の低下、グリシン値の上昇
- 4) 脾臓：アミラーゼ値の上昇、脾炎、脾嚢胞
- 5) 腎臓：夜尿、多尿、タンパク尿、血尿、腎障害
- 6) 血液系：出血傾向、血小板減少、フィブリノーゲンの減少、凝固系の異常など
- 7) 内分泌系：性ホルモン、月経周期に対する影響、甲状腺機能低下、多胞性卵巣嚢腫
- 8) 免疫系：低IgA血症
- 9) 毛髪、皮膚：脱毛、縮毛、発疹、Stevens-Johnson症候群、SLEなど
- 10) 中枢神経系：眠気、睡眠障害、錐体外路障

表 2 VPA と他の抗てんかん薬との相互作用

影響を与える薬剤	影響を受ける薬剤	血中濃度の変化
PHT	VPA	↓
PB	VPA	↓
PRM	VPA	↓
CBZ	VPA	↓
ZNS	VPA	→
CZP	VPA	→
VPA	PHT	↓ (遊離→)
	PB	↑
	PRM	↑
	CBZ	不定
	ZNS	↑
	ESM	↑

PHT : phenytoin, PB : phenobarbital, PRM : primidone, CBZ : carbamazepin, ZNS : zonisamide, ESM : ethosuximide, CZP : clonazepam (山内⁹⁾ 2001より一部改変)

害、偽性痴呆、認知機能への影響、精神症状など

- 11) その他：妊娠、出産、胎児への影響、催奇形性、多臓器不全、DIC、横紋筋融解症など

V. 薬剤相互作用

薬剤相互作用とは、2種類以上の薬物を併用したとき、ある薬の効果が他の薬物により増強あるいは減弱したり、副作用が発現したりする現象をいうが、VPAについては他の抗てんかん薬との相互作用を中心に述べる。抗てんかん薬間の相互作用は、ほとんどすべてが肝での代謝過程に関わるもので、肝のミクロゾーム分画にある酵素系を誘導し、併用他剤の代謝を亢進して血中濃度を低下させる一方、代謝過程が他剤の代謝と拮抗するなどして抑制されると血中濃度が上昇する。相互作用の発現状況ならびにその臨床的意義は、個人個人で、また併用薬物それぞれの投与量あるいは血中濃度により異なり、すべてに一樣ではないが、表2に示したように、VPAに主要抗てんかん薬であるPHT, PB, PRM, CBZを併用するとVPAの血中濃度は低下する。これは逆にいえば、このような酵素誘導性のある抗てんかん薬を中止するときは、併用しているVPAの血中濃度が上昇することを意味している。ZNS, CZPはあまり影響を

与えないとされている。次に他剤に後から VPA を併用した場合は、PHT の血中濃度は低下（遊離型は変化しないとの報告もある）、PB、PRM、ZNS、ESM の血中濃度は上昇する。CBZ については、血中濃度が上昇する、低下する、変化しないと報告にばらつきがあり一致した見解には至っていない⁹⁾。抗てんかん薬以外の薬と VPA の相互作用については、併用時に VPA の血中濃度を上昇させるものとして、chlorpromazine、抗うつ薬の fluoxetine、アセチルサリチル酸などがある。低下させるものとしては、カルバペネム系抗生剤（カルベニン、チエナムなど）がある¹⁰⁾。

おわりに

VPA は、抗てんかん作用だけでなく、最近では感情の安定、抗躁効果、抗精神作用などを期待しても使用されるようになってきており、これまで以上にさまざまな薬との相互作用に注意しなければならない。また新しい副作用として、脳の萎縮や痴呆様症状、思春期女性にみられる体重増加を伴った多胞性卵巣嚢腫なども報告されている。これらの薬剤相互作用、副作用をよく理解し、この有用な薬を正しく使用していくことが大切である。

文 献

1) Loscher W : Valproate enhances GABA turnover in the substantia nigra. *Brain Res* 501 : 198-203, 1989

2) Vayer P, Cash CD, Maitre M : Is the anticonvulsant mechanism of valproate linked to its interaction with the cerebral γ -hydroxybutyrate system? *Trends Pharmacol Ther* 9 : 127-129, 1988

3) Zeise ML, Lasparow S, Zieglgansberger W : Valproate suppresses N-methyl-D-aspartate evoked, transient depolarisations in the rat neocortex *in vitro*. *Brain Res* 544 : 345-348, 1991

4) McLean MJ, MacDonald RL : Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 237 : 1001-1011, 1986

5) Cramer JA, Mattson RH, McTavish D : Variable free and valproic acid concentration in sole and multi-drug therapy. *Therapeutic Drug Monitoring* 8 : 411-415, 1986

6) 黒川 徹 : 発作型と適剤、抗てんかん薬—日本のてんかん治療（特集）. *Medico* 32 : 6-9, 2001

7) 山内俊雄 : バルプロ酸ナトリウムの副作用について、協和発酵工業（株），2001

8) Dreifuss FE : Fatal liver failure in children on valproate. *Lancet* i : 47-48, 1987

9) Hansten PD, Horn JR : Hanstan and Horn's drug instructions analysis and management. Applied therapeutics Inc, 1999

10) Yamagata T, Momoi MY, Murai K, et al : Panipenem-betamipron and decreased in serum valproic acid concentration. *Ther Drug Monit* 20 : 396-400, 1998

* * *

てんかん発作を契機に発見された左内頸動脈欠損症の1例

A Case of Congenital Left Internal Carotid Artery Defect Associated with Partial Epilepsy

宮本雄策¹⁾ 山本 仁¹⁾ 村上浩史¹⁾ 神山紀子¹⁾
福田美穂¹⁾ 千葉光雄²⁾ 加藤達夫²⁾ 宮崎 治³⁾

要旨：てんかん発作の出現を契機に発見された左内頸動脈欠損症の12歳男児例を報告した。生来健康であったが、6カ月の間にテレビ視聴中のけいれん発作を2回繰り返して来院した。精査目的で施行した頭部MRIにおいて左内頸動脈のflow voidが描出されず、MRA及び骨条件の頭部CTより左内頸動脈欠損症と診断した。脳波上右中側頭及び後頭に鋭波を認めたため、けいれんはてんかんによるものと考えられた。しかし欠損側と脳波上の発作波出現部位は対側であり、明らかな症候性てんかんとは断定できなかった。カルバマゼピンの内服開始後、発作はコントロールされている。

てんかん研究 2003; 21: 24-27

Key Words : congenital internal carotid artery defect, localization-related epilepsy, MR angiography, skull base CT scan, carbamazepine

(受付：2002年11月11日、第1回訂正：2002年12月24日、第2回訂正：2003年1月10日、受理：2003年1月10日)

はじめに

内頸動脈欠損症は近年画像診断の進歩により報告が増加傾向にあるが、現在でも比較的まれな脳血管奇形である。又、他の血管奇形や脳動脈瘤との合併が高率であると報告されている。今回我々はてんかん発作の発症により偶然発見された左内頸動脈欠損症の一例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患児：12歳男児

主訴：けいれん

家族歴：けいれん性疾患を認めず

既往歴：アトピー性皮膚炎、発育発達歴は正常範囲内

現病歴：11歳11カ月時、テレビ視聴中に耳鳴りを訴え、その後眼球一点凝視となり全身性の強直間代性けいれんを約5分間認めた。当院外来を受診し脳波検査を施行したが、異常所見を認めず外来にて経過観察となった。

12歳4カ月時、テレビ視聴中に耳鳴りと気分不快を感じたため母を呼ぼうと思ったが発声不能であった。全身性の強直間代性けいれんを起こして

- 1) 聖マリアンナ医科大学小児科
(〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1)
Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine
Yusaku Miyamoto, Hitoshi Yamamoto, Hiroshi Murakami, Noriko Kamiyama, Miho Fukuda
- 2) 同 横浜市西部病院小児科
Mitsuo Chiba, Tatsuo Kato
- 3) 同 放射線医学
Osamu Miyazaki

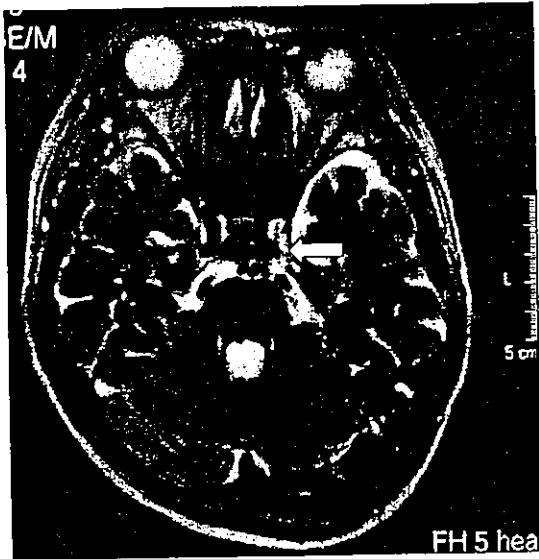


Fig. 1 Axial T2-weighted cranial MRI shows no flow void of left internal carotid artery at the level of cavernous portion.

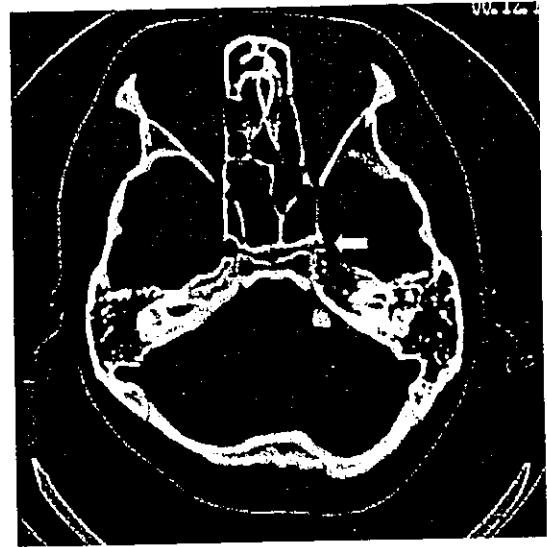


Fig. 2 Skull base CT scan shows absence of the left carotid canal.

いるところを発見され救急車にて当院外来を受診した。

来院時身体所見：けいれんは母が発見してから2分程で終了した。来院時は意識清明で、血圧 90/64 mmHg、心拍 90/分、呼吸数 20/分であった。体格は中等度で顔色良好。瞳孔径に左右差はなく対光反射は迅速であった。心音は整で、過剰心音および雑音は聴取しなかった。また呼吸音清であった。体幹、四肢に運動麻痺および筋力低下を認めず、腱反射は正常範囲内であった。

来院時検査所見：血算、一般生化学、CRP、静脈血液ガス分析において異常所見を認めなかった。

来院後経過：6カ月の間に同様のけいれん発作を繰り返した事より、てんかんを疑い脳波検査及び頭部 MRI 検査を施行した。頭部 MRI 検査において内頸動脈の flow void が右側では明瞭であるのに対して左側では描出されず、左内頸動脈の狭窄、または欠損が疑われた (Fig. 1)。局所的萎縮や容積の顕著な左右差、異所性灰白質、もやもや血管は認めなかった。更に精査のため脳底部の CT と MRA を施行した。骨条件の脳底部 CT では左の内頸動脈管が極めて低形成であることが示さ

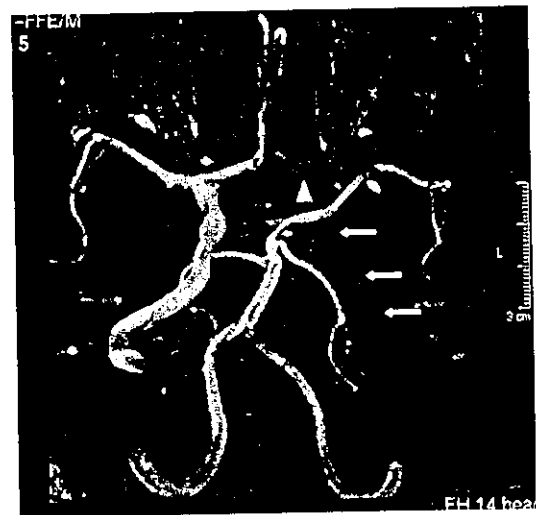


Fig. 3 Cranial MR angiography reveals complete lack of left internal carotid artery from cervical to cavernous segment (\leftarrow). Also, A1 segment of left anterior cerebral artery is not seen (Δ).

れた (Fig. 2)。MRA では左の内頸動脈は描出されず、左側の前大脳動脈は右側の前大脳動脈と同様に、右側の内頸動脈から前交通動脈を経て還流され、また、左側の中大脳動脈は後交通動脈を介して脳底動脈から動脈血供給を受けていると考えら

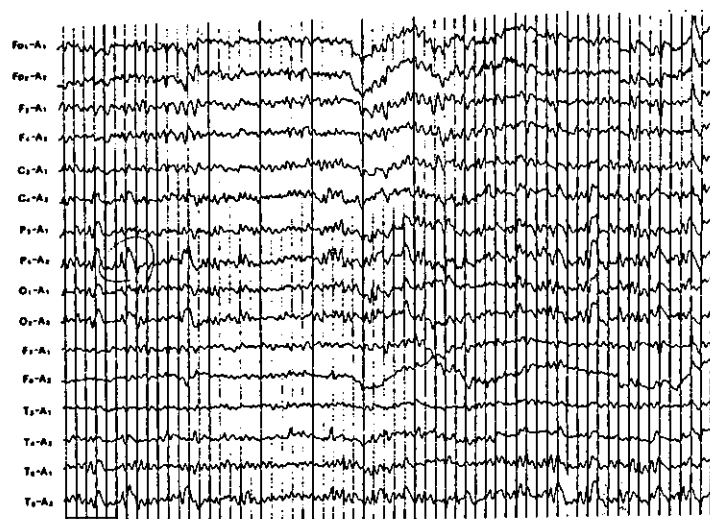


Fig. 4 EEG findings shows intermittent focal sharp waves from the right centro-temporal and occipital regions on awakening.

れた (Fig. 3)。以上の所見より先天性の左内頸動脈欠損症と診断した。

同時期に行われた脳波検査では右の中側頭及び後頭に focal sharp および sharp and wave の出現を認めた。光刺激による発作波の誘発は認めず、その他の基礎活動等にも顕著な左右差は認めなかった (Fig. 4)。患児は入院中にも夜間入眠前に、以前と同様に耳鳴りを自覚した後 3 分程度の全身性強直間代性けいれんを起こしたため、脳波所見を加味し潜因性局在関連性てんかんと診断した。発作型は部分発作の二次性全般化発作と考えられた。カルバマゼピンの内服を 10 mg/kg/day で開始し、その後現在までけいれん発作は認めていない。

考 察

内頸動脈欠損症は比較的まれな脳血管奇形である。脳動脈瘤の高率な合併が知られており、側副血行路の発達のため無症状で経過し、脳血管撮影時に偶然発見されたり壮年期にくも膜下出血や脳出血で発見されることが多いといわれている¹⁾。小児期に発見される症例は更に稀であり、調べた限りでは本邦で 6 例の報告がある^{2,3)}。本例を含めた 7 例では年齢は 2 歳から 12 歳、男 4 例女 3 例で、両側欠損が 3 例片側欠損が 4 例であり全て左

側であった。初発症状は 5 例がけいれん、2 例がくも膜下出血であった。以前の報告では年少児はけいれんが初発症状、年長児はくも膜下出血が初発症状であった³⁾。この傾向はてんかん発症の好発年齢と関連があるように思われたが、本症例は 12 歳と小児期発見例の中では年長であるが初発症状はけいれんであった。

一側内頸動脈欠損症脳動脈血行路を鶴田ら⁴⁾は 5 型に分類している。本症例は鶴田らの分類の第 I 型「内頸動脈欠損側の前大脳動脈は対側前大脳動脈とともに対側の内頸動脈から動脈血供給を受け、内頸動脈欠損側の中大脳動脈は後交通動脈を介して脳底動脈から動脈血供給を受けている型」に属する最も多い型であった。

本症例のけいれん発作は部分発作の二次性全般化発作と考えられたが、脳波検査では右中側頭及び後頭に発作波を認めており、てんかんの焦点は内頸動脈欠損側の左側よりもむしろ右側が疑われた。テレビ視聴中の発作を二回起こしており、光感受性発作も疑われたが、ルーチンの脳波検査において光突発反応を認めず、三回目の発作はテレビ視聴中でなかった事より現時点では確定診断できなかった。今後の発作再発の有無とテレビ視聴との関連について、引き続き経過観察が必要と考えられた。奥野らも左内頸動脈欠損にてんかんを

合併した症例を報告している³⁾。彼等の症例も左内頸動脈欠損であったが、てんかん焦点は右側が疑われたとしている。彼等はその機序について欠損側へ脳血流の供給のため反対側が相対的に乏血を来した可能性を示唆している。本症例においては発作時脳波が施行できなかった事、SPECTや脳血流シンチグラフィを施行しなかった事より臨床情報の不足があった事もあり、内頸動脈欠損とてんかんの直接の因果関係は不明であった。そのため、現時点では症候性局在関連性てんかんではなく潜因性局在関連性てんかんと診断している。

現時点でてんかん発作はカルバマゼピン内服によりコントロールされており、その他の合併奇形は認めていないが、長期的に注意深く経過観察が

必要であると考えている。

文 献

- 1) 松本博之, 森脇 宏, 増尾 修, 寺田友昭, 板倉 徹, くも膜下出血で発症した中大脳動脈近位部に複雑な Anastomosis を伴う一側内頸動脈欠損症の 1 例. 脳神経外科 2000; 28(6): 541-545.
- 2) 木戸岡実, 岡田達也, 半田譲二. くも膜嚢腫を合併した内頸動脈欠損症の 1 小児例. 脳神経 1992; 44: 371-375.
- 3) 奥野毅彦, 今井 剛, 室井純子, 佐藤 亨, 清水 健, 高橋泰生, ら. 一側内頸動脈欠損の 1 例. 脳と発達 1995; 27: 388-394.
- 4) 鶴田潤介, 宮崎雄二. 前交通動脈瘤をともなった一側内頸動脈完全欠損の 1 例. 脳神経外科 1977; 5(8): 895-900.

1. けいれんの診療

6. 家族歴，既往歴，現病歴で重要なこと

山本 仁*
Hitoshi Yamamoto

宮本雄策
Yusaku Miyamoto

Key words : 家族歴，既往歴，現病歴

けいれんは，小児科での日常診療上よくみられる症状であるが，1回限りのものから，何度もくり返したり，重積状態となり予後不良となるものまで原因疾患は多岐にわたっている。けいれんを引き起こす原因，病因を表1に示した。診療にあたり，表にあげた原因，病因を念頭において問診を進めていくと参考になると思われる。一般的に，けいれんを主訴に来院した児の診察において，すでにけいれんが停止していた場合にまず重要なことは，けいれんを直接目撃した人にできるだけ詳しく前後の様子を聴くことである。保護者が近くにいないことも多いので目撃者をさがすことが大切である。けいれんが持続している場合も同様であるが，児の年齢が鑑別診断に非常に大切であるため，まず年齢を確認する。それから，けいれんの起こった時刻，持続時間，場所，児の姿勢などを聴取する。また，何らかの誘発因子（発熱，下痢や嘔吐，テレビやテレビゲーム，音，過呼吸，啼泣，運動，過労，寝不足，過食，読書，生理，心因など）があったかどうか大切である。次に，けいれんの様子であるが，前兆の有無，発作型（焦点性か全般性か）とその変化（身体の一部から始まり全身に拡がったかなど），意識状態（呼び掛けに反応したか，刺激に対する反応など）を確認する。自動症の有無，けいれん後の状態も重要であるため，発作後の睡眠，一過性の麻痺がなかったか，発作の最中のことを本人が覚えているかなども聴取する。既往歴では妊娠分娩歴，発育発達歴，

表1 けいれんの原因，病因

1. 遺伝性，変性疾患
 - 1) 常染色体優性遺伝 : tuberous sclerosis, neurofibromatosis, familial essential myoclonus and epilepsy, dentate-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA), Huntington disease など
 - 2) 常染色体劣性遺伝 : phenylketonuria, maple syrup urine disease, hyperglycemia, gangliosidosis, sialidosis, neuronal ceroid-lipofuscinosis, glycogen storage diseases, galactosemia, Unverricht-Lundborg disease, Lafora disease など
 - 3) 伴性遺伝 : Menkes syndrome (kinky hair disease), Pelizaeus-Merzbacher disease, Lesch-Nyhan syndrome, Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) など
 - 4) ミトコンドリア病 : myoclonus epilepsy with ragged-red fibers (MERRF), mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS), Leigh 脳症 など
2. 染色体異常
Down syndrome, 4p-症候群, 13~15 trisomies, fragile X syndrome, ring chromosome 14, Angelman syndrome, Miller-dieker syndrome など
3. 奇形症候群
Aicardi syndrome, Sturge-Weber syndrome, holoprosencephaly, agyria-pachygyria, double cortex, arteriovenous malformation など
4. 胎児の障害
化学物質，被爆，感染，低栄養，低酸素，血流障害，母親の抗てんかん薬や抗精神薬の内服など
5. 周産期の障害
分娩外傷，新生児仮死，核黄疸，早産，低出生体重児など
6. 出生後
憤怒けいれん，熱性けいれん，髄膜炎，急性脳炎，脳症，慢性脳炎，てんかん，予防接種，頭部外傷，脳血管障害，低酸素性脳症，脳腫瘍，薬物中毒，薬物禁断症候群，代謝性異常（低血糖，低カルシウム，マグネシウム血症，ビタミンB₆欠乏症，尿毒症）など

(山磨康子：てんかんおよびその辺縁疾患，近藤喜代太郎編：神経疾患の遺伝学，p226，金原出版より一部改変)

* 聖マリアンナ医科大学小児科
〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1
TEL 044-977-8111 FAX 044-976-8603
E-mail : h3yama@marianna-u.ac.jp

薬剤服用の有無、断薬、息薬の有無（抗てんかん薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン薬、抗精神薬、鎮吐薬など）、シンナー、アルコールについても一応確認しておく。また予防接種歴も聴取し、できれば母子手帳でその時期を確認しておくことも大切である。また神経、筋、精神疾患の存在、他の内科的疾患（糖尿病、肝、腎疾患、心臓、肺疾患）などもチェックしておく。表2に問診上のチェックポイントを示した。

次に、小児期によくみられるけいれん性疾患について、その疾患が疑われる場合の問診のポイントを記す。

【憤怒けいれん（泣き入りひきつけ）】

痛み、怒り、欲求不満などをきっかけとして激しく泣き、息を止めて顔面のチアノーゼや蒼白をきたす。その後、意識障害から全身の強直または強直間代性けいれんを起こす。ほとんどは生後6か月から1歳6か月ころに発症する。発作の持続時間は1分以内が多い。家族内発症が20～30%にみられるといわれ、家族歴をよく聴く必要がある。熱性けいれんの合併を16%程度に伴うので、既往歴をチェックしておくべきである¹⁾。また、妊娠分娩歴、発育発達歴には問題のないことが多い。かんが強い、我が強いなど自己制御にくい性格の児に多い、第2子に多いなどともいわれており、この辺も問診しておく。良性乳児けいれん、てんかんと鑑別が重要であるため、恐怖、痛み、不快感などで激しく啼泣した後に起きたのか、夜間睡眠中にはみられないかなども問診しておく必要がある。

【熱性けいれん】

発病年齢は生後6か月から5歳ごろまでであり、ピークは1歳代にある。通常は38℃以上の急激な体温上昇に伴い全身の強直、強直間代性けいれんを起こす。多くの場合は、外来を受診したときにはけいれんはおさまっているのに、目撃していた人によく話を聴く必要がある。とくに、けいれんの持続時間、発熱があつてからけいれん出現までの時間、くり返し起こさなかったか、焦点性の発作であったかなども聴いておく必要がある。その

表2 けいれんにおける問診のチェックポイント

- 1) 年齢（けいれんの既往があれば初発年齢も）
- 2) 家族歴、血族結婚の有無
- 3) 妊娠分娩歴
- 4) 発育発達歴
- 5) 予防注射歴
- 6) 基礎疾患の存在
- 7) 薬剤服用の有無
- 8) 初めてのけいれんか、くり返しけいれんか
- 9) 発作の誘因の有無（啼泣、発熱、テレビなど）
- 10) 発作の発生状況（入浴、睡眠、覚醒中かなど）
- 11) 発作型（全身性、片側性、局在性、強直性、間代性かなど）
- 12) けいれんの持続時間、くり返しの有無
- 13) 体温
- 14) 嘔吐、下痢、頭痛などの存在
- 15) 意識障害（呼び掛けや痛みに対する反応の状態）とその持続時間
- 16) 意識障害からの回復具合、麻痺の存在など
- 17) その他

ほかには、熱性けいれん発症までに明らかな神経学的異常や発達の遅れがなかったか、家族内に熱性けいれんやてんかんの人がいないかも重要な問診項目である。また、熱性けいれんのひとつの亜型として考えられる常染色体優性遺伝形式をとる家族性てんかんとして、最近、全般てんかん熱性けいれんプラス（常染色体優性てんかん熱性けいれんプラス）が報告され注目されている²⁾。この患児は6歳以前に熱性けいれんを起こすが、それ以後無熱性の全身性の強直性間代性けいれん、ミオクローヌス、欠神発作、失立発作などさまざまなてんかん発作を起こしてくる。そのほか、乳児期の有熱時、入浴時などにけいれんが出現し、しばしば重積化した後ミオクローニー発作や非定形欠神発作が加わってくる。知的退行を伴う乳児重症ミオクローニーてんかん（SMEI）という疾患もある。熱性けいれんは多因子遺伝が疑われ、いまだ一定していないが、一部に優性遺伝を示すものがあるため詳細な家族歴聴取が大切である。

【てんかん】

てんかんの中で、最近の分子生物学の進歩により多くの疾患で責任遺伝子が明らかにされてきている³⁾。その中で進行性ミオクローヌステんかんとよばれる一群は、家族性、小脳失調性運動失調、

ミオクローヌス、てんかん、痴呆などの特異的な臨床症状をもつものである。表1の中に示したMERRF, DRPLA, Unverricht-Lundborg disease, Lafora diseaseなどがそれに当たり、問診上も注意すべきと思われる。そのほか、遺伝子異常が明らかとなったてんかんとしては次のようなものがある。常染色体優性夜間前頭葉てんかんは常染色体優性遺伝形式をとる部分てんかんであり、小児期よりみられる睡眠中の手足や身体各部分の大きな動きを伴うけいれんが特徴的である。寝ぼけや悪夢によるものと誤られるケースもあり注意が必要である。良性家族性新生児けいれんは、生後数時間から数日の間の新生児けいれんであり、常染色体優性遺伝形式をとる。けいれんは群発する傾向をもつが、多くは生後数週間以内に自然消退する。そのほか、前述した全般てんかん熱性けいれんプラス、聴覚障害を伴う常染色体優性部分てんかんなどが家族性にみられる。しかし、臨床的にこれらのてんかん病型を示すもののうち実際に遺伝子異常が見つかるケースはごくわずかであることも銘記すべきである。てんかんが疑われる症例では、後日でもよいので、状況を把握してい

る人がみつかったから、表2に示した項目に沿って問診を進めていくと診断に役立つと思われる。

【その他】

けいれんという主訴で来院しても、実際はけいれん類似の症状を示す疾患や生理的な動きのこともあり、どのような動きなのか、どのような状況で起こったのかを詳細に聴取する必要がある⁹⁾。誘発因子、発作症状、先行症状や発作終了後の様子が大切である。発作の様子が常同的でないもの、発作型分類が困難なものはけいれんでない可能性が高い。最近はその動きを家庭でビデオ撮影しているケースも増えたので、それを見せてもらうと鑑別に役立つことが多い。

文 献

- 1) 堀田秀樹：けいれん性疾患の診断、治療と予防；憤怒けいれん。小児内科 31：560-562, 1999
- 2) 廣瀬伸一：熱性けいれん遺伝（子）研究の現況と将来。小児科臨床 54：1-8, 2001
- 3) 兼子 直, 和田一丸：てんかんの分子医学。現代医療 33：133-138, 2001
- 4) 花井敏男：けいれんとけいれん類似症状との鑑別。小児内科 31：455-459, 1999

* * *

Case report

An autopsy case of ornithine transcarbamylase deficiency

Hideo Yamanouchi^{a,b,*}, Hideaki Yokoo^b, Yukihiro Yuhara^c, Ken-ichi Maruyama^d,
Atsushi Sasaki^b, Junko Hirato^b, Yoichi Nakazato^b

^a*Pediatric Neurology Group, Department of Pediatrics, Dokkyo University School of Medicine, 880 Kitakobayashi, Mibu, Shimotsuga, Tochigi 321-0293, Japan*

^b*First Department of Pathology, Gunma University School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan*

^c*Department of Pediatrics, Gunma Children's Medical Center, Seta, Gunma, Japan*

^d*Department of Neonatology, Gunma Children's Medical Center, Seta, Gunma, Japan*

Received 2 July 2001; received in revised form 15 November 2001; accepted 22 November 2001

Abstract

We present an autopsy case of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency with grumose degeneration in the dentate nucleus of the cerebellum. The patient had intractable neonatal convulsions and hyperammonemia from the 3rd day after birth. Diagnosis of OTC deficiency was made based on null activity of the enzyme and four-base deletions in exon 9 of the OTC gene. Death was due to sepsis as well as disseminated intravascular coagulation at 1 year and 2 months of age. Neuropathology showed multiple cystic changes and ulegyria in the bilateral frontal and parietal lobes. Multiple cysts were associated with the region, which was infiltrated with macrophages surrounded by astroglia showing palisading pattern. Ferrugination was marked in the thalamus and severe neuronal loss with astroglial change in the CA1-2 area of the hippocampus. Grumose degeneration was noted in the dentate nucleus of the cerebellum. This is the first report of grumose degeneration in OTC deficiency. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Ornithine transcarbamylase deficiency; Grumose degeneration; Dentate nucleus; Multicystic encephalopathy

1. Introduction

Ornithine transcarbamylase (OTC), a mitochondrial enzyme, catalyzes the conversion of ornithine and carbamoyl phosphate to citrulline. The deficiency of this enzyme is inherited as an X-linked trait, and most hemizygous males die from severe ammonia intoxication during the neonatal period [1]. The survivors over the neonatal period have severe neurological disabilities and intractable convulsions. Common neuropathological findings have been reported as cerebral atrophy with ventricular enlargement, and cystic degeneration [2–4]. We present here the neuropathological study in a case of OTC deficiency diagnosed enzymatically and genetically. In addition to common neuropathological features, grumose degeneration was found in the dentate nucleus of the cerebellum.

2. Patient and method

2.1. Case report

This boy was delivered after 37 weeks normal gestation. Apgar score was 9 at 1 min and 10 at 10 min. Severe convulsive seizures developed at 53 h after birth. Laboratory studies showed that plasma ammonia level was elevated to over 1000 μ M. Computed tomography at the 3rd day after birth showed mild cerebral edema, whereas magnetic resonance image at the 46th day disclosed multicystic changes predominantly in the bilateral frontal and parietal lobes of the cerebrum (Fig. 1A). The diagnosis of OTC deficiency was made on the basis of the enzymatic assay using a liver biopsy specimen, which presented an undetectable level of OTC. Four-base deletion corresponding to three bases of codon 297 and the first base of codon 298 (GACT) in exon 9 of OTC gene were elucidated, using the polymerase chain reaction (PCR)-single-strand conformation polymorphisms technique and sequence method [5]. The patient was treated with sodium benzoate, carnitine and high-dose arginine. In his stable state, plasma ammonia was successfully controlled within the normal range. At 12 months of age, he frequently vomited, when metabolic

* Corresponding author. Tel.: +81-282-861111; fax: +81-282-862947.
E-mail address: yhideo@dokkyomed.ac.jp (H. Yamanouchi).

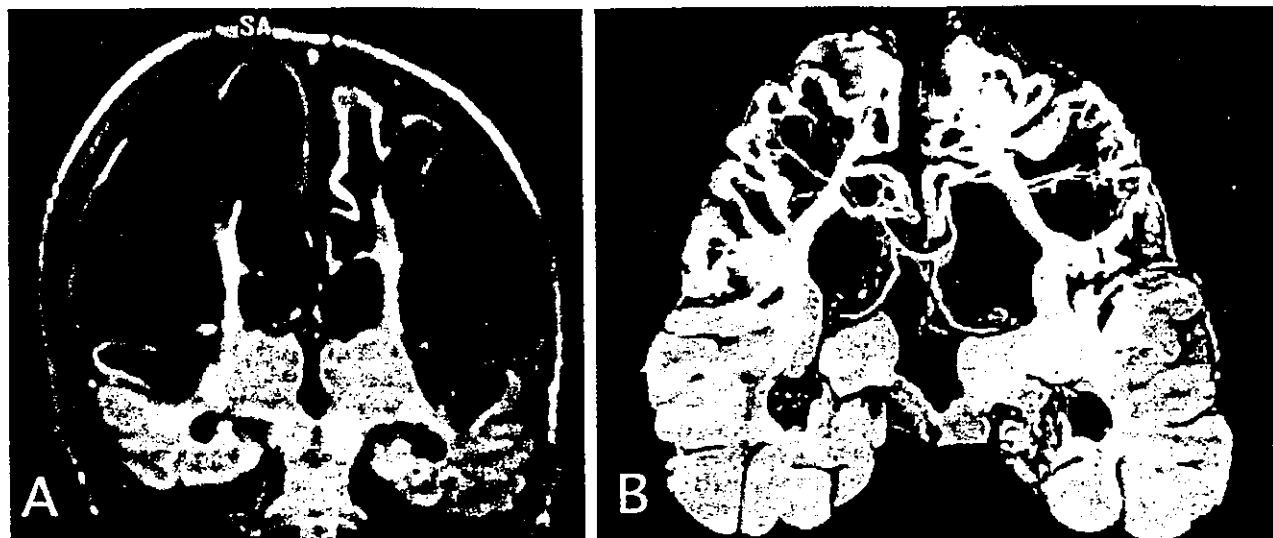


Fig. 1. (A) Coronal MR (FLAIR 6500/1800/150) on the 46th day after birth shows multicystic changes in the bilateral frontal, parietal lobes and superior temporal gyrus, but not in the middle and inferior temporal gyri. (B) Coronal section of the autopsy brain corresponding to the MR image in (A), presents multiple cysts and ulegyria predominantly in the frontal and parietal lobe. Hippocampus is bilaterally atrophied, and ventricular systems are dilated.

acidosis and hyperammonemia (over 200 μM) progressed. Sepsis and disseminated intravascular coagulation developed, and he died at 1 year and 2 months.

Autopsy was done soon after the patient's death. Liver weighed 530 g (expected weight: 304 g), and was yellow. Histologically, hepatic cells were swollen and had microdroplets, which were stained with oil red O. The lung was congested and collapsed. Thromboemboli were shown in the bilateral pulmonary arteries and superior vena cava. Other general organs showed no pathological features.

2.2. Neuropathology (Figs. 1B, 2 and 3)

The brain weighed 455 g (expected weight: 944 g). On the surface of the brain, thrombotic emboli were seen in the bilateral superior cerebral veins. Cerebral hemispheres showed symmetrical shrinkage with wide sulci and narrow gyri. On the coronal sections of the cerebrum, multiple cysts and ulegyria were seen predominantly in the bilateral frontal and parietal lobes, but temporal and occipital lobes were relatively spared (Fig. 1B). Third and lateral ventricles were markedly dilated. Caudate nuclei, thalamus and hippocampus were atrophied. Brain stem and cerebellum showed no definite changes on macroscopic view. Histopathologically, the white matter in the frontal, parietal and occipital lobes was poorly myelinated and bore markedly astrogliotic changes. The cortex showed neuronal loss with spongy changes as well as astrogliosis. In the region adjacent to multiple cystic formations, there was macrophage infiltration surrounded by astroglia, which were arranged in palisading pattern and separated by a region with scant cellularity (Fig. 2). Marked ferrugination appeared in the thalamus. The hippocampus showed severe neuronal loss with astrogliotic change in the CA1-2 area, and spongy

changes were seen in the granular cell layer in the dentate gyri. In the cerebellum, dentate nuclei showed degenerated neurons surrounded by ill-defined clumps of eosinophilic granular structures, which were intensely stained with Bodian silver stain (Fig. 3), and immunohistochemically positive for synaptophysin and phosphorylated neurofilament.

3. Discussion

Commonly reported neuropathological features include severe cerebral atrophy with various degrees of ulegyria, ventricular enlargement and delayed myelination [2–4]. Histopathological studies have shown extensive neuronal loss and spongiform degeneration with cavitation in the frontal and parietal lobe [2–4]. Clinically complicated and devastating situations, including cardiorespiratory arrests, prolonged bouts of seizure activity, coagulopathy and infection, make it difficult to address which pathological feature is primarily responsible for OTC deficiency. Alzheimer type II astrocytes may be a characteristic but not a specific feature of OTC deficiency [2,4]. These can also be encountered in patients with hepatocerebral degeneration and hyperammonemia.

From the studies using sparse fur (*spf*) mice, congenital OTC deficiency mice, two major possible pathogeneses for neuronal cell death in OTC deficiency have been suggested [6,7]. One is that neuronal energy deficit is caused by an inhibitory effect of ammonia on α -ketoglutarate dehydrogenase, critical enzyme for pyruvate oxidation, leading to losses of adenosine triphosphate (ATP) production in the brain [6]. The other relates to the excitotoxic effect of metabolites. The tryptophan-oxidized metabolite, quinolinic

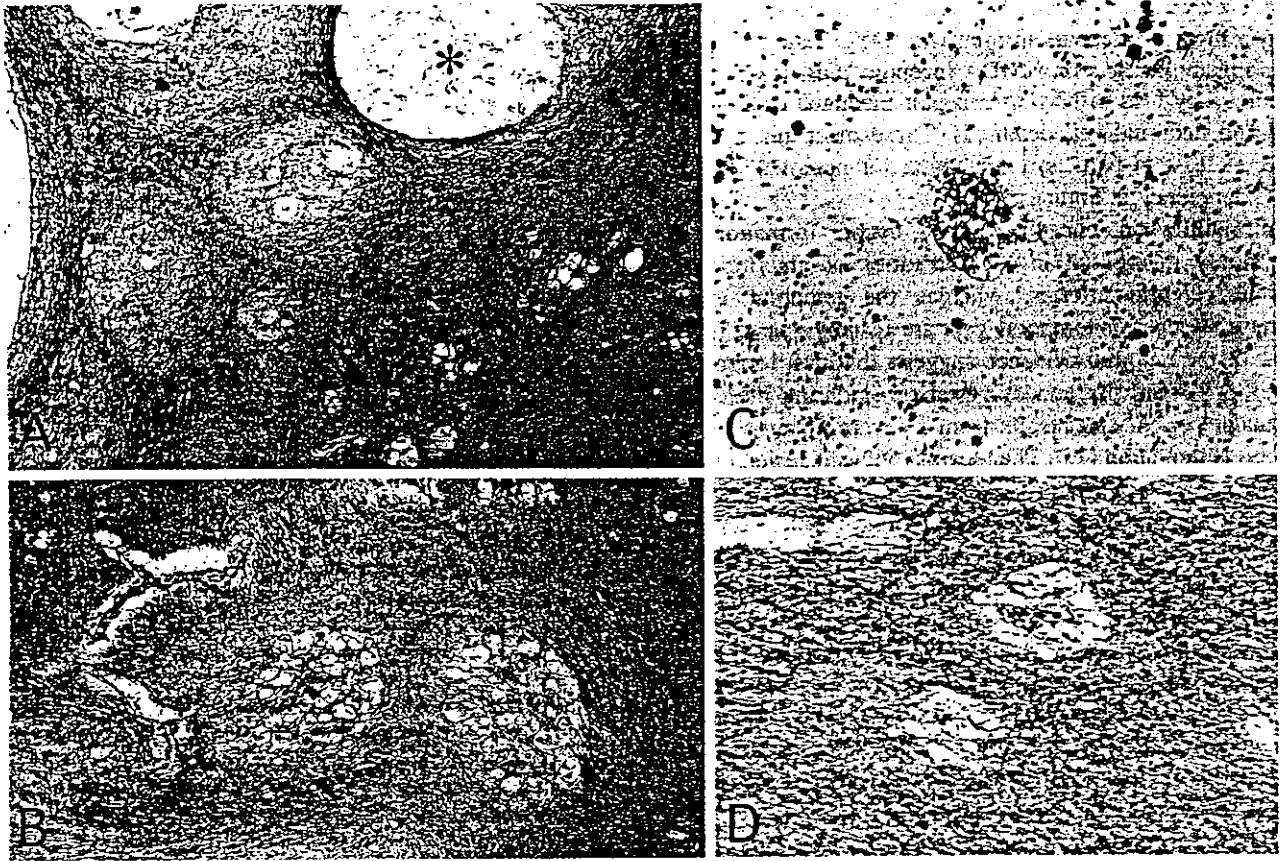


Fig. 2. Histopathological findings of white matter in parietal lobe. H&E (A,B) and immunohistochemistry of Ki-M1P (C) and GFAP (D). In addition to the apparent cystic changes (asterisk), the region with macrophage infiltration surrounded by astroglia with palisading pattern are separated by regions with scant cellularity ($\times 200$).

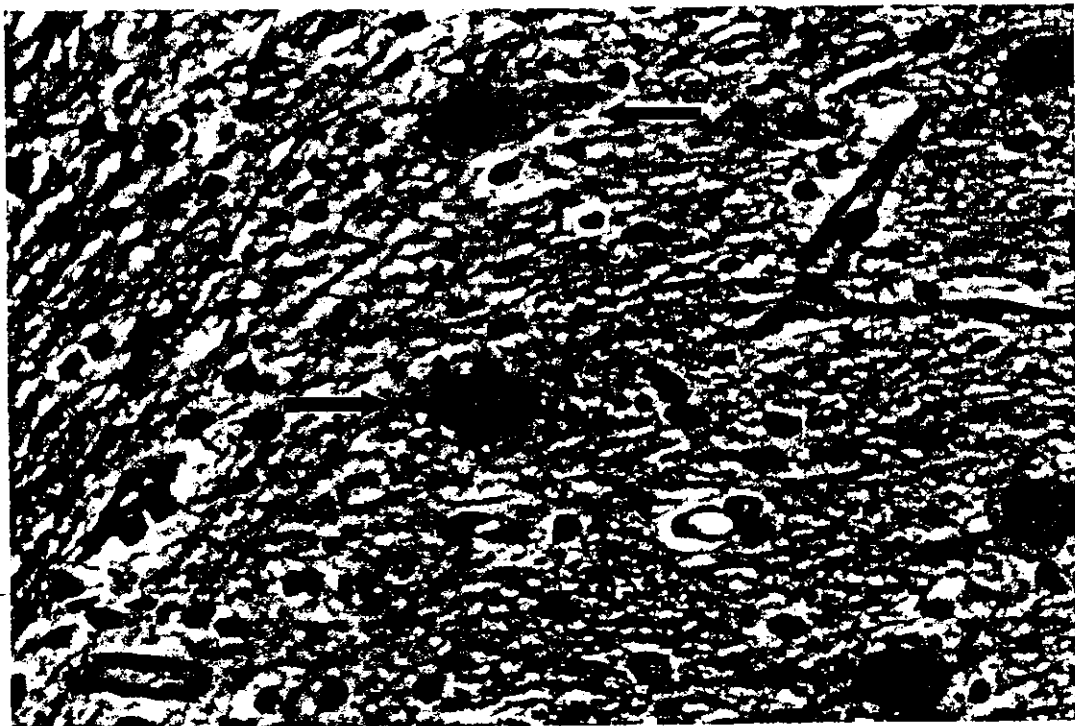


Fig. 3. Grumose degeneration in the dentate nuclei of the cerebellum. Bodian silver stain ($\times 800$).

acid, is elevated in *spf* mice [7]. The level of this metabolite is also high in affected children with OTC deficiency [8]. This metabolite acts on NMDA receptor, thus its overproduction may lead to NMDA receptor-mediated excitotoxicity and neuronal cell death [9]. These mechanisms may give, at least in part, an explanation for neuronal loss in OTC deficiency in humans.

In multicystic encephalopathy, cystic formation is commonly distributed in the territories of anterior and middle cerebral arteries, whereas the temporal lobes below the superior temporal gyri are usually spared [10]. Most of the reported evidence suggests that cyst formation develops toward the end of gestation or during the early postnatal period, and results from a severe disturbance of cerebral circulation [10]. The location of cystic lesion in our case is similar to those characteristic distributions in multicystic encephalopathy. It is suggested that frequent seizure as well as circulation failure in the neonatal period, at least in part, lead to the multicystic change. One of the characteristic features in this case was persistent macrophage infiltration surrounded by astroglia, showing a palisading pattern separated by areas with few cells. These pathological features represent early changes leading to cyst formation, and suggest that cyst formation was developing even in the terminal state, and that damage varies even in the same region of the brain.

As for the cerebellar changes, atrophy of the cerebellar granule cell layer associated with dendritic enlargement of Purkinje cell processes has been reported [3]. A novel finding in the cerebellum of this case is grumose degeneration in the dentate nucleus. Grumose degeneration in the dentate nucleus was first described in a patient with progressive supranuclear palsy (PSP), and later reported in certain other neurodegenerative disorders, such as dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA), Ramsay-Hunt syndrome and juvenile Alzheimer's disease with myoclonus [11]. This term has been used for degenerative appearance of the granular materials surrounding the neurons in the dentate nucleus. It is characterized by the appearance of eosinophilic granular or amorphous material around dentate neurons with dendritic swelling. Ultrastructural studies revealed that these eosinophilic materials represent the degenerate axon

terminals from the Purkinje cells. They are rich in lamellar bodies, multivesicular bodies, neurofilaments and mitochondria, and usually show strong immunoreactivity for synaptophysin and neurofilaments [11]. Although the precise etiology for grumose degeneration in this case remains unknown, the pathogenesis of grumose degeneration may be shared with other neurodegenerative disorders.

References

- [1] Michalak A, Butterworth RF. Ornithine transcarbamylase deficiency: pathogenesis of the cerebral disorder and new prospects for therapy. *Metab Brain Dis* 1997;12:171–182.
- [2] Harding BN, Leonard JV, Erdohazi. Ornithine carbamoyl transferase deficiency: a neuropathological study. *Eur J Pediatr* 1984;141:215–220.
- [3] Kornfeld M, Woodfin BM, Papile L, Davis LE, Bernard LR. Neuropathology of ornithine carbamyl transferase deficiency. *Acta Neuropathol* 1985;65:261–264.
- [4] Dolman CL, Clasen RA, Dorovini-Zis K. Severe cerebral damage in ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Neuropathol* 1988;7:10–15.
- [5] Matsuura T, Hoshida R, Setoyama C, Shimada K, Hase Y, Yanagawa T, et al. Four novel gene mutations in five Japanese male patients with neonatal or late onset OTC deficiency: application of PCR-single-strand conformation polymorphisms for all exons and adjacent introns. *Hum Genet* 1993;92:49–56.
- [6] Ratnakumari L, Qureshi IA, Butterworth RF. Regional amino acid neurotransmitter changes in brains of *spf/Y* mice with congenital ornithine transcarbamylase deficiency. *Metab Brain Dis* 1994;9:43–51.
- [7] Robinson MB, Hopkins K, Batshaw ML, McLaughlin BA, Heyes MP, Oster-Granite ML. Evidence of excitotoxicity in the brain of the ornithine carbamoyltransferase deficient sparse fur mouse. *Brain Res Dev Brain Res* 1995;90:35–44.
- [8] Batshaw ML, Robinson MB, Hyland K, Djali S, Heyes MP. Quinolinic acid in children with congenital hyperammonemia. *Ann Neurol* 1993;34:676–681.
- [9] Schwarcz R, Whetsell Jr WO, Mangano RM. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* 1983;219:316–318.
- [10] Friede RL. *Developmental neuropathology*. 2 ed. Berlin: Springer, 1989.
- [11] Arai N. 'Grumose degeneration' of the dentate nucleus. A light and electron microscopic study in progressive supranuclear palsy and dentatorubropallidolusian atrophy. *J Neurol Sci* 1989;90:131–145.

Congenital Bilateral Perisylvian Syndrome Associated With Congenital Constriction Band Syndrome

ABSTRACT

We report a 7-year-old boy with congenital bilateral perisylvian syndrome and congenital constriction band syndrome. The former is a congenital neurologic syndrome characterized by pseudobulbar palsy, mental retardation, epilepsy, and bilateral perisylvian polymicrogyria. The latter is a malformative disorder with digital ring constrictions and amputations, probably caused by early amnion rupture resulting in entanglement of fetal parts by amniotic strands. We believe that the combination of these two malformative disorders was not coincidental; instead, fetal circulatory disturbance related to chronic abruptio placentae could account for this combination. (*J Child Neurol* 2002;17:448-450).

In 1926, Foix et al¹ described acquired faciopharyngoglossomasticatory diplegia caused by bilateral anterior opercular vascular insult. Graff-Radford et al² documented a clinically similar entity resulting from developmental disturbances in identical twins and proposed the term "developmental Foix-Chavary-Marie syndrome." Subsequent pathologic study disclosed a bilateral perisylvian cortical malformation consistent with polymicrogyria. Kuzniecky et al³ reviewed this congenital malformative entity and renamed it congenital bilateral perisylvian syndrome, which has become the most widely accepted term. Familial cases, referred to as familial perisylvian polymicrogyria, usually result from X-linked transmission.⁴ This syndrome is characterized by pseudobulbar palsy, mental retardation, epilepsy, and perisylvian polymicrogyria.³

Congenital constriction band syndrome is a congenital deformative disorder causing disfigurement and disability.⁵ Synonyms include (1) amniotic band syndrome; (2) amniotic deformity, adhesion, and mutilations complex, and (3) the early amnion rupture spectrum. Deformities vary widely, from digital ring constrictions to major craniofacial and visceral defects. Early amnion rupture with subsequent entanglement of fetal parts by amniotic strands is the most accepted causal theory, although debate persists.⁵

We report a 7-year-old boy with both congenital bilateral perisylvian syndrome and congenital constriction band syndrome and suggest that the combination of these disorders was not coincidental. Rather, we conclude that fetal circulatory disturbance was a plausible etiology for both.

Case Report

A 7-year-old boy had been under treatment for dysarthria and epilepsy in the outpatient department at Shimotsuga General Hospital. He was the product of 37 weeks' gestation, delivered by cesarean section because of chronic abruptio placentae and fetal distress. Birthweight was 2298 g, and Apgar scores were 6 at 1 minute and 7 at 10 minutes. His head circumference at birth was 32.1 cm. His parents were not consanguineous, and the family history was negative for mental retardation and epilepsy. Ring constriction and amputation with acrosyndactyly of the index, middle, and ring fingers on both hands were noted at birth, as were constriction of the distal part of the left thigh and hypoplasia of the left great toe. He had no cleft

lip or palate and no visceral anomaly. The patient underwent reconstructive surgery for his hands and left thigh at 1 year and 3 years of age (Figure 1). Early developmental motor milestones were normal: head control at age 4 months, sitting unaided at age 7 months, turning over at age 8 months, standing unaided at 1 year, and walking unaided at age 18 months. In infancy, he had difficulty swallowing and sometimes choked. He could understand simple commands at age 2 years, but he could not speak in phrases of several words until 3 years, when he was noted to be dysarthric. At age 4 years, several episodes of sudden unconsciousness occurred, and electroencephalography (EEG) revealed focal spikes in the right parietal region. He was diagnosed with localization-related epilepsy, and valproic acid was administered with good control of seizures. His karyotype was normal. On neurologic examination at 7 years of age, he had difficulty protruding his tongue and was unable to move it from side to side. The gag reflex was absent. Saliva pooled in his mouth, and he often drooled. Vocalizations were sparse and difficult to comprehend. Other cranial nerve functions, muscle strength, sensory examination, and gait were normal. Deep tendon reflexes were normal, and no pathologic reflexes were noted. His head circumference was 50.3 cm. Magnetic resonance imaging (Figure 2) showed symmetric maldevelopment in the region of the sylvian fissure compatible with polymicrogyria; the cortex was dysplastic with a thickened appearance forming broad gyri and shallow sulci, and the junction of cortex with white matter was indistinct. The corpus callosum was well preserved, and no heterotopic gray matter was noted.

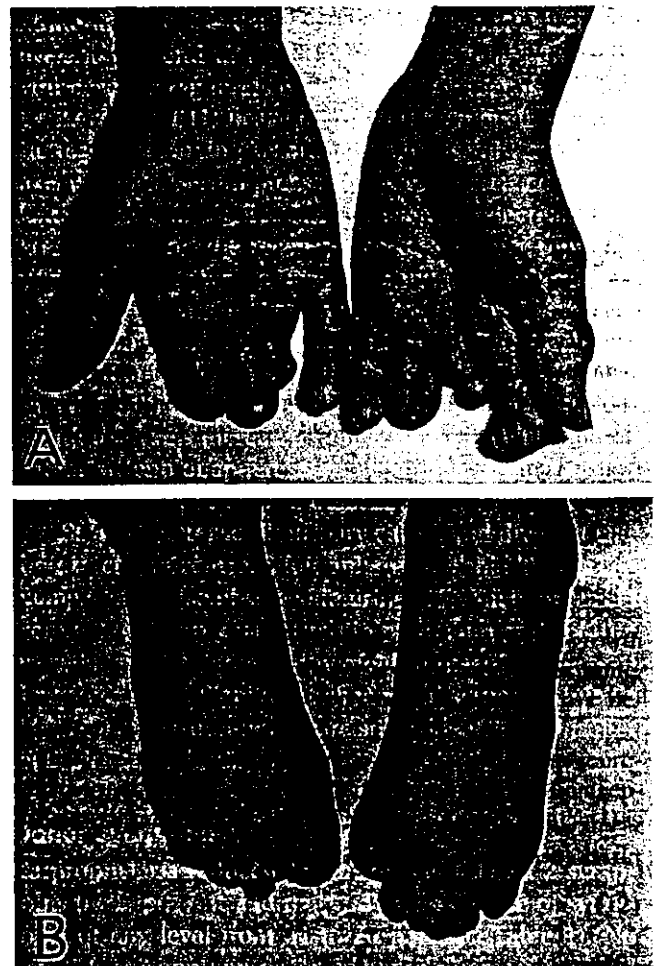


Figure 1. The patient's hands (A) and foot (B) 7 years after reconstructive surgery. Amputation of the index, middle, and ring fingers is seen, as is hypoplasia of the left great toe.

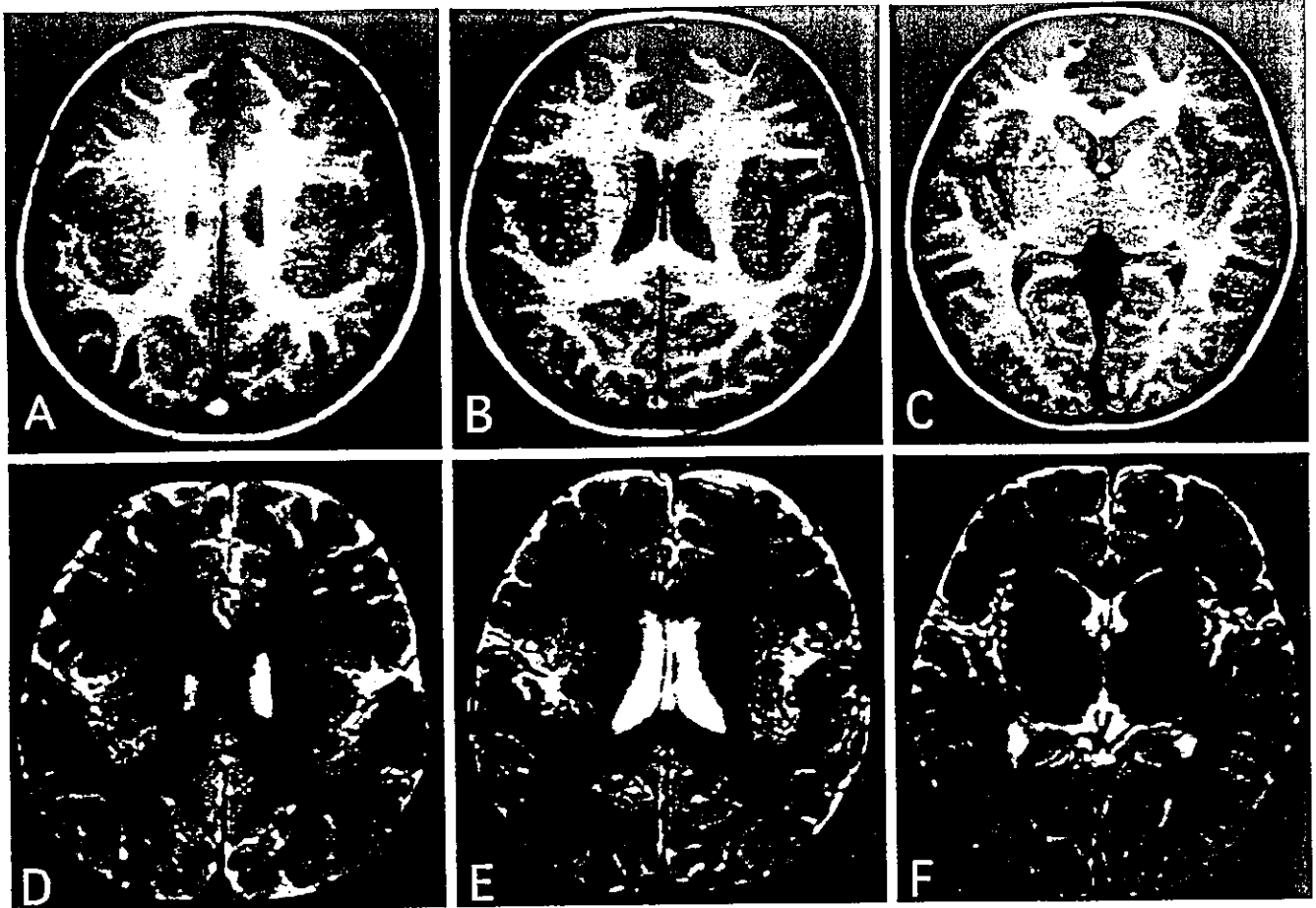


Figure 2. Magnetic resonance images demonstrating dysplastic and thickened cortex bilaterally in the region of the bilateral sylvian fissure. Spin echo 500/15 (A, B, C); spin echo 2500/80 (D, E, F).

Discussion

In a review of clinical and radiologic features in 31 patients with a congenital neurologic syndrome characterized by pseudobulbar palsy, mental retardation, and bilateral perisylvian cortical malformations, Kuzniecky and colleagues³ proposed the designation congenital bilateral perisylvian syndrome. Essential criteria for this syndrome are oropharyngoglossal dysfunction, moderate to severe dysarthria, and bilateral perisylvian malformation apparent from imaging. Additional criteria are delayed milestones, epilepsy, mental retardation, and abnormal EEG.³ Clinical features and radiologic results in our patient fulfilled the essential criteria for congenital bilateral perisylvian syndrome. The neurologic examination showed congenital dysphagia, dysarthria, and mild mental retardation. He had localization-related epilepsy, which was well controlled by valproic acid. Magnetic resonance imaging showed a thickened, dysplastic cortex bilaterally in the region of the sylvian fissure.

The exact mechanism for the development of polymicrogyria remains controversial, but two theories are commonly proposed: interference with early neuronal migration⁶ and postmigrational necrosis.⁷ The former is suggested to give rise to the unlayered type of polymicrogyria and the latter to the four-layered type.⁸ Accord-

ing to cases that were informative concerning the critical period in utero, polymicrogyria has been suggested to occur between the third and fifth months of gestation.⁶⁻⁸ Whatever the mechanisms and timing, hypoxia/ischemia represents the most widely accepted etiology.⁹ Timing of catastrophic intrauterine episodes such as maternal bleeding or carbon monoxide poisoning, a predominant lesion location in the distribution of the middle cerebral artery, and frequent location adjacent to porencephalic lesions are the strongest arguments for a hypoxic/ischemic pathogenesis of polymicrogyria.

A unique aspect of this patient is that aside from having congenital bilateral perisylvian syndrome, he showed congenital deformation of the fingers and toes. The essential triad for congenital constriction band syndrome includes distal ring constrictions, intrauterine amputations, and acrosyndactyly.⁵ The parts most often affected are the index, middle, and ring fingers and the great toe.⁵ Thus, our patient showed features of limb deformity that are typical for congenital constriction band syndrome. Although the details of the mechanism for congenital constriction band syndrome are still under debate, external constriction by amniotic bands is the most generally accepted theory.⁵ Early amniotic rupture leads to the formation of mesodermal fibrous strands that constrict, entangle, and amputate distal portions of limbs. The etiology

of amniotic rupture is heterogeneous, including infection, poor nutrition, smoking, and genital bleeding. Chronic abruptio placentae is thought to be one cause for genital bleeding, leading to increased uterine irritability and intrauterine pressure, associated with premature contractions and placental separation.¹⁰ The evidence of relatively low birthweight for gestational age supports a chronic and multisystemic condition in utero in our patient. These mechanisms can compromise fetal circulation and lead to polymicrogyria. Thus, chronic abruptio placentae was likely to have been related to both congenital bilateral perisylvian syndrome and congenital constriction band syndrome in our patient.

Hideo Yamanouchi, MD
Department of Pediatrics
Dokkyo University School of Medicine
 Takako Ota, MD
Department of Pediatrics
Shimotsuga General Hospital
Department of Pediatrics
Dokkyo University School of Medicine
 George Imataka, MD
 Yuri Hagiwara, MD
 Eiji Nakagawa, MD
 Mitsuoki Eguchi, MD
Department of Pediatrics
Dokkyo University School of Medicine
 Tochigi, Japan

Received Jan 15, 2002. Received revised March 21, 2002. Accepted for publication March 22, 2002.

Address correspondence to Dr Hideo Yamanouchi, Department of Pediatrics, Dokkyo University School of Medicine, 880 Kitakobayashi, Mibu, Shimotsuga, Tochigi 321-0293, Japan. Tel: +81-282-86-1111; fax: +81-282-86-2947; e-mail: yhideo@dokkyomed.ac.jp.

References

1. Foix C, Chavany JA, Marie J: Diplegie facio-linguo-masticatrice d'origine cortico-sous-cortical sans paralysie des membres. *Rev Neurol* 1926;33:214-219.
2. Graff-Radford NR, Bosch EP, Stears JC, Tranel D: Developmental Foix-Chavany-Marie syndrome in identical twins. *Ann Neurol* 1986;20:632-635.
3. Kuzniecky R, Andermann E, Guerrini R: Congenital bilateral perisylvian syndrome: Study of 31 patients. The CBPS Multicenter Collaborative Study. *Lancet* 1993;341:608-612.
4. Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R, et al: Familial perisylvian polymicrogyria: A new familial syndrome of cortical maldevelopment. *Ann Neurol* 2000;48:39-48.
5. Wiedrich TA: Congenital constriction band syndrome. *Hand Clin* 1998;14:29-38.
6. McBride MC, Kemper TL: Pathogenesis of four-layered microgyric cortex in man. *Acta Neuropathol* 1982;57:93-98.
7. Richman DP, Stewart RM, Caviness VS: Cerebral microgyria in a 27 week fetus: An architectonic and topographic analysis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1974;33:374-384.
8. Barth P: Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987;14:1-16.
9. Harding B, Copp AJ: Polymicrogyria, in Graham DI, Lantos PL (eds): *Greenfield's Neuropathology*, 2nd ed. London, Arnold, 1997, 442-446.
10. Shubert PJ, Diss E, Iams JD: Etiology of preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:251-263.

薬物誘発性ミトコンドリア病

Mitochondrial diseases due to drug toxicity

山内秀雄 今高城治

Key words: ミトコンドリア病, 薬剤障害, アスピリン, バルプロ酸, アントラサイクリン

はじめに

ミトコンドリアにはエネルギー産生に深くかわる重要な酵素が多数存在しており, その病的状態は場合によっては生命をも脅かす致死的状态にもなり得る. 中枢神経系, 骨格筋, 心臓, 肝臓, 腎尿管では高エネルギー産生が要求されており, これらの臓器はミトコンドリア病において臨床的にしばしば問題となる生体部位でもある. 一方, 医療用薬物の中にはミトコンドリアの機能に影響を与えるものが少なからず存在する.

詳細な機序の解明にはこれからの研究にゆだねなければならないものも多いが, 本稿では比較的研究されているアスピリンとバルプロ酸に関連する Reye 症候群, 抗悪性腫瘍薬の一つであるアントラサイクリン系抗生物質によるミトコンドリア障害について述べたい. ミトコンドリアに対する最近の薬剤障害の詳細な概説については, Wallance¹⁾の総説を参考にされたい.

1. Reye 症候群とアスピリン

Reye 症候群²⁾は, 急性脳症に非黄疸性肝機能障害と病理学的に肝臓の脂肪変性を伴う, 急性脳症の特殊型を指す. 臨床的には水痘, インフルエンザ感染などのウイルス感染症の後, 頑固

な嘔吐と急速に進行する意識障害を来す. けいれんを併発し, オピストトヌス, 除皮質ないし除脳硬直位をとり, 中枢性多呼吸を来す場合がある.

腰椎穿刺は注意深く施行する必要があるが, 髄液検査では白血球数の増加はみられない. 血清 GOT, GPT, アンモニアの上昇を示し, また約半数の症例では低血糖を示すが, これは乳児に比較的多い. プロトロンビン時間は延長し, クレアチンキナーゼの上昇がみられる. 総ビリルビンの上昇は通常 3g/dl 以下である. アミノ酸分析では, アラニン, リジン, α アミノブチル酸の上昇を示すが, シトルリン, アルギニノコハク酸は低値を示す. また, 短鎖脂肪酸は極めて高値である.

病的には光顕においては肝における脂肪変性像 (microvesicular fatty change) が示され, 電子顕微鏡的に膨化したミトコンドリアが認められる.

鑑別すべき先天性代謝異常症として, 脂肪酸転送・ β 酸化障害(全身カルニチン欠乏症, カルニチンバルミトイル CoA トランスフェラーゼ欠損症, 中鎖・長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症, 3-ヒドロキシル CoA 脱水素酵素欠損症, グルタル酸血症 II 型), 有機酸代謝異常症(プロピオン酸血症, メチルマロン酸血症, イ

Hideo Yamanouchi, George Imataka: Department of Pediatrics, Dokkyo University School of Medicine 獨協医科大学小児科

ソク草酸血症, グルタル酸血症 I 型, 3 ヒドロキシ 3 メチルグルタル CoA 開裂酵素欠損症, ビルビン酸脱水素酵素複合体欠損症, フルクトース 1,6 ホスファターゼ欠損症, 尿素サイクル異常症(オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症, カルバミルリン酸合成酵素欠損症, アルギニノコハク酸合成酵素欠損症, リジン尿蛋白不耐症, ホモシトルリン尿症症候群)などがあげられる。また, 重症感染症, 細菌性髄膜炎, ウイルス性脳炎, 急性肝炎, 無酸素性脳症を鑑別疾患として考慮すべきである。

さて, Reye 症候群がミトコンドリア病として考えられている根拠として次の事項があげられる^{3,4)}。すなわち, ① 特有のミトコンドリア形態異常(アメーバ様変形, 膨化, クリステの消失, dense body の消失など), ② 免疫組織化学によるミトコンドリア酵素(例えば succinic dehydrogenase)の染色性の低下ないし消失, ③ ミトコンドリア酵素活性(例えば ornithine transcarbamylase や carbamyl phosphate synthetase など)の低下, ④ ミトコンドリア阻害物質による Reye 症候群様の症状の再現, ⑤ ミトコンドリア障害時にみられる代謝産物(例えばジカルボン酸)の上昇, ⑥ 高アンモニア血症, 低血糖, mGOT の上昇, ⑦ ミトコンドリア関連の先天性代謝異常症に Reye 症候群様の症状を来すことがある, などである。以上から代表的な後天性ミトコンドリア病として位置付けされている。

1980 年ころから Reye 症候群とアスピリンの関連についてはこれまでたびたび論じられてきたが, 米国小児科学会は 1998 年, 米国国内におけるアスピリンの使用と Reye 症候群発症の危険性との間にほぼ間違いなく因果関係があることを示す調査研究を発表した^{5,6)}。米国では例えば日本に比較して 1 人当たりのアスピリン消費量が 10 倍以上高かったが, アスピリン使用を控えることでその発生率が激減していることがその有力な根拠になっている。

日本国内において厚生省による「Reye 症候群に関する調査研究」(昭和 57-平成元年度)および「重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤との関係に関する調査研究」(平成 2-8

年度)を行ってきたが, 解熱鎮痛剤と Reye 症候群との明確な因果関係は確認されていない。米国と比較して消費量が絶対的に少ないことが, 関連性において米国のような有意差のある結果に至らなかったと想像される。

日本国内での調査においてその関連性を明確に結論づけることはできなかったものの, 米国の疫学的調査を踏まえ最終的には 1998 年より, 日本においてもアスピリン含有の医薬品を 15 歳未満の水痘, インフルエンザの患者に投与することは原則禁忌となっている。

実験では, アスピリンをラット肝に投与し, 電子顕微鏡的に観察すると Reye 症候群にみられるようなミトコンドリアの膨化, クリステの消失などの変化が認められる。Reye 症候群では特に長鎖ジカルボン酸が蓄積上昇することが判明しているが, アスピリンにより ω 酸化による長鎖脂肪酸から長鎖ジカルボン酸への誘導が行われることが, ラットの肝を使用した実験により判明している⁷⁾。また, ラットの肝細胞において長鎖脂肪酸に対する β 酸化経路による代謝が salicylate により抑制され, この β 酸化経路阻害は乳酸による糖新生を抑制することが判明している^{8,9)}。

ヒトの培養細胞を用いて, 最近, Glasgow らはアスピリンの代謝産物の β 酸化経路に対する影響を調べている。彼らによれば, 代謝産物 salicylate と hydroxyhippurate は, long chain 3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase 活性を可逆的ではあるが抑制することによって β 酸化経路抑制をもたらすこと, 更にこの salicylate による β 酸化抑制は Reye 症候群の患者から採取された線維芽細胞において対照よりも鋭敏であり, より低濃度においても十分な抑制が認められたとの報告を行っている¹⁰⁾。

Reye 症候群患者の体内においてもこのアスピリン代謝産物による β 酸化経路抑制の鋭敏さが認められることが想像され, β 酸化経路抑制から, 通常では minor pathway とされる ω 酸化が二次的に誘導されているのであろう。

2. Reye(様)症候群とバルプロ酸

長鎖脂肪酸はミトコンドリア内でアシル CoA となり、 β 酸化経路を経てアセチル CoA となった後オキサロ酢酸と結合してクエン酸になり、TCA サイクル、電子伝達系を経て ATP を産生する。このように、長鎖脂肪酸はミトコンドリア内におけるエネルギー産生のために重要であるが、そのミトコンドリア内膜を通過するためにカルニチンを利用することが必須である。

すなわち、長鎖脂肪酸はミトコンドリア外でアシル CoA 合成酵素によりアシル CoA となった後ミトコンドリア外膜を通過するが、そのままではミトコンドリア内膜を通過することができない。アシル CoA は外膜に局在するカルニチンアシルトランスフェラーゼ I (カルニチンパルミチルトランスフェラーゼ I: CPT I) によりアシルカルニチンとなり、初めてミトコンドリア内膜を通過可能となる。

ミトコンドリア内膜を通過したアシルカルニチンは、内膜に局在するカルニチンアシルトランスフェラーゼ II (カルニチンパルミチルトランスフェラーゼ II: CPT II) により再びアシル CoA となり、通過のために利用された後、アシル基から遊離したカルニチンは再びミトコンドリア内側から外側に転送され再利用される。また、ミトコンドリア内で産生されたプロピオニル CoA など奇数炭素鎖をもつ脂肪酸の短鎖アシル CoA はミトコンドリア内で代謝過程を阻害するが、ミトコンドリア内のカルニチンと結合して短鎖アシルカルニチンとなりミトコンドリア外へ排泄される。

このようにカルニチンはミトコンドリア内での代謝経路において重要な機能を果たし、その欠乏はミトコンドリアのエネルギー産生に重大な影響をもたらすこととなる¹⁰⁾。

ところで、各種てんかんに対し広域スペクトラムを有するバルプロ酸は最も頻繁に使用されている薬剤であるが、その投与はカルニチン低下を来し、臨床的に Reye 症候群ないし Reye 症候群類似の疾患をもたらすことが知られている。

バルプロ酸は短鎖脂肪酸の一種であるが、代

謝過程でミトコンドリア内で短鎖アシル CoA (パルプロイル CoA) となり、カルニチンと結合してパルプロイルカルニチンとなり排泄される。この過程において大量のカルニチンが消費されるため、遊離カルニチンの低下・欠乏がもたらされる。同時に遊離 CoA も欠乏し、結果的に脂肪酸が β 酸化過程によるエネルギー産生に利用されなくなる。

また、バルプロ酸ないしパルプロイル CoA が β 酸化経路の最初の酵素であるアシル CoA デヒドロゲナーゼ活性を抑制することも示唆されている^{12,13)}。前述したように結果的にミトコンドリア内の β 酸化が阻害され、主に小胞体で行われる ω 酸化が活性化し、ジカルボン酸産生が増加し、更なるミトコンドリア障害を来す。

以上の機序でアスピリンと同様、バルプロ酸でも臨床的に Reye 症候群ないしその類似症候群が発症する。

3. アントラサイクリン系薬剤とミトコンドリア

アドリアマイシンを代表とするアントラサイクリン系抗生物質は最も頻繁に使用される抗腫瘍薬であるが、その副作用としての心筋障害は有名である。投与後急性ないし亜急性に心筋毒性が発現し、不整脈や心外膜炎・心筋炎を来したり、急性左心不全を来し得る。また、投与量依存的(500 mg/m²以上)に心筋症の形で発症することもある。アドリアマイシンを数週間ラットに投与し不整脈・QRS 時間の延長などを確認した後、心筋を電子顕微鏡で観察するとミトコンドリアは膨化、融合そして消失傾向を示し、クリステ構造が破壊されている。

このようなミトコンドリアの形態異常は臓器特異的で、肝においては認められない変化である。この詳しい機序はいまだ不明であるが、幾つかの動物実験に基づいた病態の説明がなされている。すなわち、チトクローム c 酸化酵素(COX)の遺伝子発現をノーザンブロットで解析するとサブユニットの一つである COX II の遺伝子発現が著明に低下していたことから、アドリアマイシンの COX II への障害を指摘する

報告がある¹⁴⁾。

アドリアマイシンを投与したラットの心筋においては、ミトコンドリア膜透過性亢進状態にあることがわかっている。一方アドリアマイシン処置ラットのミトコンドリアは、その本来もっているカルシウムイオン貯蔵能力が低下することが判明している。これはイオンカルシウム依存性の膜孔形成 (mitochondrial permeability transition pore) を阻止する作用をもつシクロスポリンやタクロリムスによって改善されることから、ミトコンドリア内膜におけるイオンカルシウム依存性膜孔形成の感受性が亢進していることによるものであろうと考えられている¹⁵⁾。

同様の現象はアドリアマイシンのみでなくサリチル酸、バルプロ酸、アジピン酸、安息香酸、イソ吉草酸、メルカプトプロピオン酸などでも認められ、心臓のみでなく肝臓においても認められる所見である¹⁶⁾。

アドリアマイシンにはキノン構造があるため、

complex I (NADH-ユビキノン酸化還元酵素) のステップにおいてセミキノン (ユビキノンとその還元型のユビキノールの中間体) を外由来の NADH dehydrogenase により 1 電子放出することによって形成し、アドリアマイシン=セミキノンは自動酸化によりスーパーオキシドを多量に産生することが判明している¹⁷⁾。また実際、ミトコンドリア内でスーパーオキシドを除去するためのマンガン依存性スーパーオキシドジスムターゼ (MnSOD) がミトコンドリアマトリックスに存在するが、この MnSOD を強制発現させた transgenic mice では、アドリアマイシンを投与してもミトコンドリアの変化は起こらなかったという¹⁸⁾。

以上の事実より、臨床的には CoQ₁₀ や抗酸化作用のあるビタミン剤 (ビタミン E, ビタミン B₂) が投与され、また最近カルニチン投与がアドリアマイシンによる心筋障害に有用であったとの報告がある¹⁹⁾。

■ 文 献

- 1) Wallace LB, Starkov AA: Mitochondrial targets of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 353-388, 2000.
- 2) 水口 雅: Reye 症候群, Reye 様症候群. 神経症候群その他の神経疾患を含めて. 別冊日本臨牀 神経症候群 (V), p506-509, 日本臨牀社, 2000.
- 3) Partin JC, et al: Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome (encephalopathy and fatty degeneration of the viscera). *N Engl J Med* 285: 1339-1343, 1971.
- 4) Harper C, Butterworth R: Reye's syndrome. In: *Grien Field's Neuropathology*, 6th ed (ed by Graham DI, Lantos PL), p633-634, Arnold, London, 1997.
- 5) Belay ED, et al: Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 340: 1377-1382, 1999.
- 6) Kauffman RE: Reye's syndrome and salicylate use, by Karen M Starko, MD, et al, *Pediatrics*, 1980; 66: 859-864; and National patterns of aspirin use and Reye syndrome reporting, United States, 1980 to 1985, by Janet B Arrowsmith et al, *Pediatrics* 1987; 79: 858-863. *Pediatrics* 102: 259-262, 1998.
- 7) Kundu RK, et al: Induction of omega-oxidation of monocarboxylic acids in rats by acetylsalicylic acid. *J Clin Invest* 88: 1865-1872, 1991.
- 8) Maddaiah VT, Miller PS: Effects of ammonium chloride, salicylate and carnitine on palmitic acid oxidation in rat liver slices. *Pediatr Res* 25: 119-123, 1989.
- 9) Rognstad R: Effects of salicylate on hepatocyte lactate metabolism. *Biomed Biochim Acta* 50: 921-930, 1991.
- 10) Glasgow JF, et al: The mechanism of inhibition of beta-oxidation by aspirin metabolites in skin fibroblasts from Reye's syndrome patients and controls. *Biochim Biophys Acta* 1454: 115-125, 1999.
- 11) 楚中征哉, 後藤雄一(編): ミトコンドリア病, 医学書院, 1997.
- 12) Kibayashi M, et al: Influence of valproic acid on the expression of various acyl-CoA dehydrogenase in rats. *Pediatr Int* 41: 52-60, 1999.
- 13) Ito M, et al: The enzymatic basis for the metabolism and inhibitory effects of valproic acid: dehydro-