

急性脳症，Reye 症候群の成因， 治療，予防に関する研究

研究班員 山下文雄（久留米大学小児科）

共同研究者 山本正士，芳野 信

I. 診断基準，プロトコール設定の検討

A. 診断基準，治療プロトコールの設定

外因性物質，とくに鉛中毒にみられる鉛脳症をその代表とする中毒性脳症の他に，健康な乳幼児が，数日間の感冒様症状のあとに急激な意識障害，嘔吐，痙攣などの中枢神経症状や末梢循環不全の状態を伴い急速に死に至ることがある。延命しえても重度心身障害児等の重篤な中枢神経後遺症をのこしやすい，いわゆる急性脳症という概念がある。その中でも，1963年 Reye により肝をはじめとする内臓諸臓器に著明な脂肪変性をもとめる症候群の報告があった（Reye 症候群）⁽¹⁾。わが国では1967年に小川が初報告を行っている⁽²⁾。その病原（trigger）が何であれ，その病態の中核をなすものは著明な脳浮腫である。電顕レベルでみるとミトコンドリアの破壊があり，Schubert 一派はReye 症候群をミトコンドリア病として把握している⁽³⁾。

一方，わが国でも類似の臨床像を示すものに，重症自家中毒症，疫痢様症候群および“中毒性感冒”という病態像がある。そこで，われわれは急性脳症，とくにReye 症候群の本態を解明するために，Huttenlocher⁽⁴⁾，Glasgow⁽⁵⁾，Lovejoy⁽⁶⁾や小川の定義⁽⁷⁾を参考に診断の手びきと治療プロトコール（表1-a，1-b）を作製し検討した。また，病歴，検査所見からReye 症候群を疑い，肝生検を行った3症例を中心に診断上の問題点を述べる。

表1-a 診断基準

I 必須条項

- 1) しばしば発熱を伴い突然激的な脳症状（けいれん，こん迷ないしこん睡をきたし除皮質性あるいは除脳性硬直肢位，呼吸障害）をもって発病する。
- 2) 発病年齢は7才以下（とくに2～3才以下）に多い。
- 3) 原則として急性期には神経学的局所症状がない。
- 4) 髄液には明らかな炎症所見がない。髄圧は200以上。

治療方針

1 脳浮腫に対して

イ. デキサメサゾン

初回12mg/day 以後2mg/day づつ減量。

意識 level の改善がみられなければ4～6mg/day で維持する。

ロ. マニトール（市販品20%）

75～10ml/Kg（1.5～2g/Kg）2時間以上かけて行う。

生命の危険がある重篤脳圧こう進あれば8～12時間毎に反復してもよい。

5) ひどい下痢などの水分電解質代謝異常をきたす様な条件がない。

II 参考条項

6) S-GOT, S-GPT の上昇が認められる。

(S-GOT, S-GPTのいずれかが100単位以上。)

7) アンモニアの上昇が認められる。

8) 低血糖、髄液の糖 (Glucose) の低下が認められる。

9) プロトロンビン時間延長がある。

10) 生検あるいは剖検でかなりの脂肪変性が認められる。

※6). 7)は一過性であるから病初から毎日チェックする必要あり。

※※意識レベルの分類 (Huttenlocher, R.R.:

J. Pediat 80:845, 1972)

Stage 1: 患者は昏迷またはせんもう状であり、強い感覚性刺激により短時間覚せいすることができきる。

2: 患者は疼痛性刺激によって覚醒することができないがそのような刺激は逃避運動や腕の屈曲をひきおこす。

3: 疼痛刺激で上肢の伸展位 (徐脳性) が起こる。
瞳孔反射と自発呼吸は保たれている。

4: 患者は弛緩性で疼痛刺激の反応はなく自発呼吸と瞳孔の対光反射は消失。

※※※脳圧こう進の症状

リコール圧200以上

乳頭浮腫、網膜静脈の拡張、

一側性の除脳肢位、又は瞳孔散大。

2 その他

1. 輸液: 10%Glucose + 電解質

1000~1200ml/m²/24hrs

2. 交換輸血 (Stage 2 になれば行い)

循環血液量を交換 (70~75%)

乳幼児 1回 20ml

学童 50ml

3. 腹膜かん流 (Stage 2 になれば行い)

48時間つづけるか Stage 1 にも

どるまでつづける。

4. ブドウ糖 + インスリン療法

regular Insuline 16u/500ml

KCl 10mEq/500ml

10% Glucose

3 禁忌

アセチルサリチル酸 (アスピリン) - 肝障害を来す

フェノチアゼン系 (クロルプロマジン)

- 肝障害を来す

輸液過剰

B Reye 症候群の診断に関する研究

(1) 症 例

3 症例の病歴・経過は図 1～3 に、入院時の検査所見は表 2 に示しているとおりである。症例 2、3 の入院後の血清酵素、アンモニア値は、図 4 (a, b) に示すような経過をたどった。なお症例 1 は入院後の血清化学の変動を経時的に観察できなかったので入院直後の成績のみを示す (表 2)。

図 1 症例 1 の病歴および経過

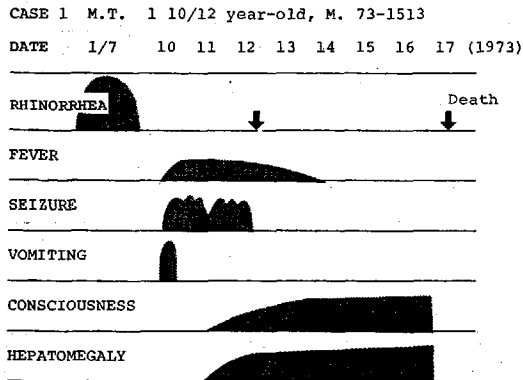


図 2 症例 2 の病歴および経過

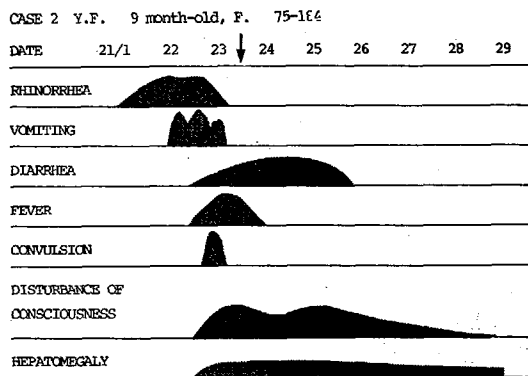


図 3 : 症例 3 の病歴および経過

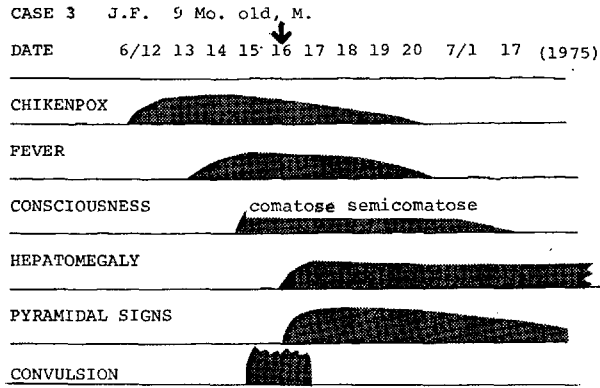


図 4 - a 症例 2

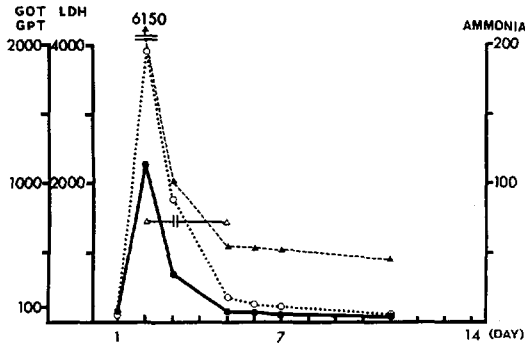
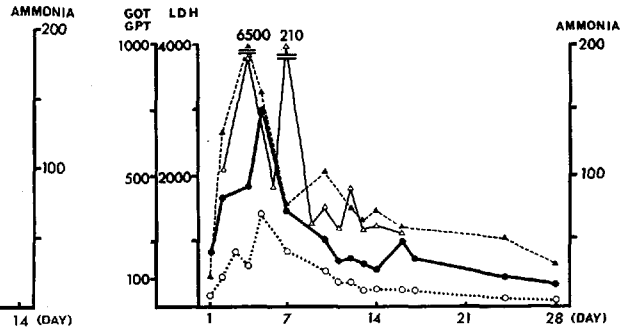


図 4 - b 症例 3



症例 2 (a), 3 (b) の血液化学の経過

左縦軸にトランスアミナーゼ (Karmen 単位), 乳酸脱水素 (Wroblewski 単位) 活性を, 右縦軸にアンモニア濃度を示す。横軸は入院後日数。太実線は GOT, 点線は GPT, 破線は乳酸脱水素酵素, 細実線はアンモニアをあらわす。

図 5 症例 1, 肝組織像, HE 染色



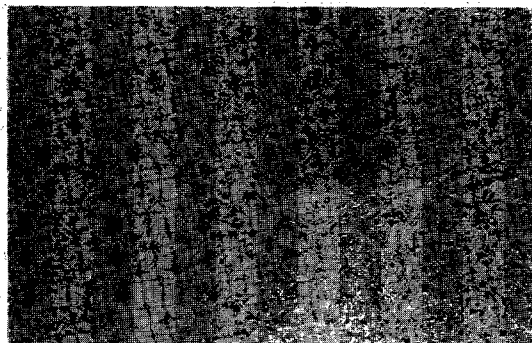
肝細胞の空胞化が著明, 核の偏位を認める。門脈域には著変を認めない。

図6 症例2, 肝組織像, HE染色



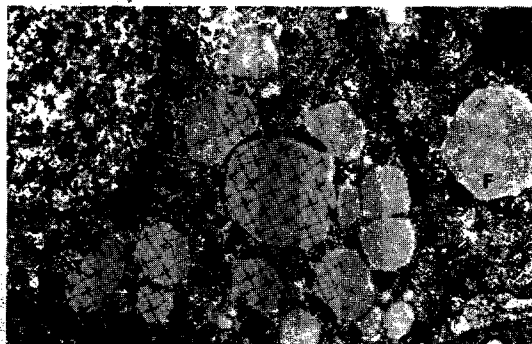
ほとんどすべての肝細胞にほぼ均等な直径の小空胞がみられる。focal necrosis はまれ。

図7 症例3, 肝組織像, HE染色



一部肝細胞の膨化と胞体内の小空胞の存在がみられる。門脈域は特記すべき異常なし。

図8 症例2の電顕所見(脂肪滴:Fを示す)



肝細胞胞体内に小脂肪滴の沈着を認める。ミトコンドリアの一部は軽度膨化。糖原は比較的豊富にみられる。

図9 症例2，電顕所見（脂肪滴Fの分布がすべての細胞にないことを示す）

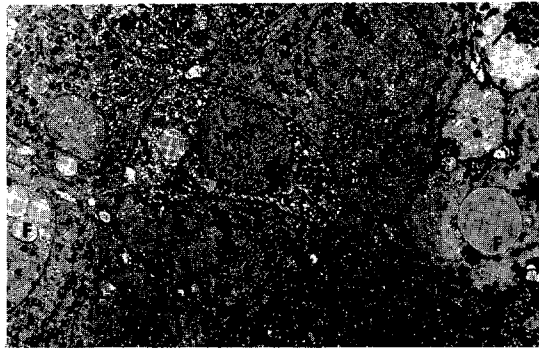


図10 Reye 症候群，急性脳症，“中毒性感冒”の年度別発症（たて軸は症例数を示す，横軸は年度）

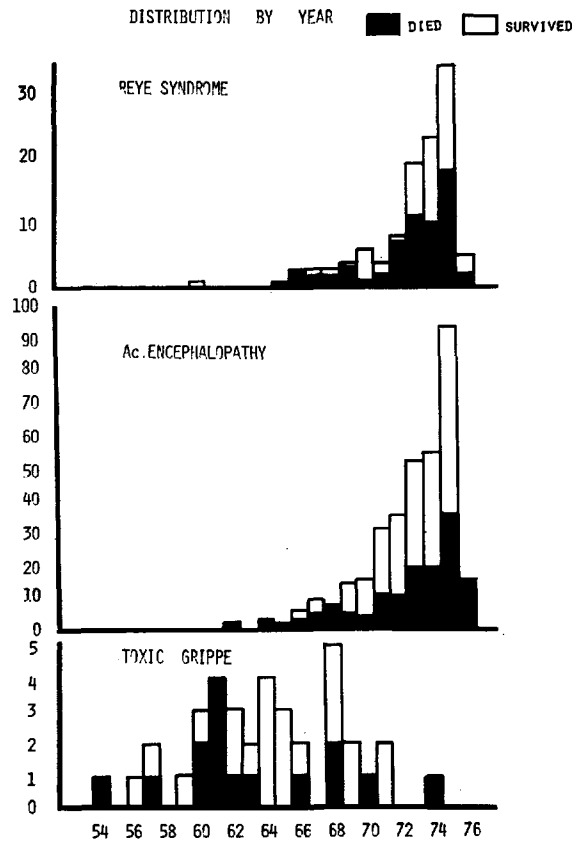


表2 3症例の入院時の検査所見

LABORATORY DATA AT ADMISSION⁺

	Case 1	Case 2	Case 3
Blood Sugar (mg/100 ml)	90*	49	67
SGOT (Karmen Unit)	146	1150	405
SGPT (Karmen Unit)	32	1950	105
LDH (Wroblewski Unit)	2350	6150	2630**
LDH Isozymes (%)			
I	56.5	6.9	18.8**
II	29.9	12.0	21.2
III	8.6	9.9	20.6
IV	2.7	12.3	17.8
V	2.3	54.1	21.6
Thrombotest (% Normal)	100	47	36
Total Bilirubin (mg/100 ml)	-	1.3	-
Ammonia (μ g/100 ml)	-	75	105
BUN (mg/100 ml)	36	14	62
Acid Base Balance	Metabolic Acidosis	Metabolic Acidosis	Metabolic Acidosis
Electrolytes (mEq/L)			
Na	147	139	136
K	5.4	4.5	4.6
Cl	99	96	106
Spinal Fluid			
pressure (mm H ₂ O)	310	270	120
protein (mg/100 ml)	50	70	50
Glucose (mg/100 ml)	50	50	50
Cell Count (/cmm)	5	2	2

*After the initiation of fluid therapy

**Values on 3rd hospital day

+Laboratory data on the 2nd hospital day

(2) 肝病理組織像

肝生検は、図 1～3 に↓で示した病日にメンギーニ針を用いて行った。得られた組織の一部をホルマリン固定後、ヘマトキシリン-エオジン染色で光顕標本とし、症例 2, 3 では、残りの部分を 2.5% グルタルアルデヒドで前処理ののち、オスミウム固定で電顕で観察した。表 3 に、Reye らの原著の光顕での所見⁽¹⁾および Schubert らの電顕所見⁽³⁾と対比させて 3 症例の主要所見をまとめた。また組織像は図 5-9 に示すとおりである。以上の所見から症例 2 は、Reye 症候群の肝組織像の特徴をほぼそなえているが、症例 1, 3 は異ってい

表 3 組織所見

文献上の記載	自 験 例		
	症 例 1	症 例 2	症 例 3
光顕所見 (Reye et al ¹⁾)	症 例 1	症 例 2	症 例 3
①脂肪変性：すべての小葉のすべての細胞に小脂肪滴が充満。	大脂肪滴の沈着を思わせる空胞化、核が偏位 (large fat lake)。(Sudan II 染色で同一脂肪沈着所見あり) 門脈域は特記すべき所見なし。	ほとんどの肝細胞に均一な直径の小空胞が認められる。中心静脈周辺に、focal necrosis がまれに存在。門脈域にわずかに単核球がみられる。	一部の肝細胞が膨化し、胞体内には小空胞あり、大半の肝細胞は空胞を認めず。門脈域は正常
②細胞壊死：帯状の壊死や、肝細胞壊死は通常みとめられない。二核細胞、核分裂像はみとめられない。例外的に門脈域の細胞壊死が認められることがある。	類洞、壊死細胞の周囲に単球、好中球浸潤あり。		
③細胞浸潤：ときに炎症細胞、主にリンパ球、形質細胞、ときに好中球が門脈域にみられる。			
④糖原：殆んどないか、全く見られない (死亡例)。			
電顕所見 (Schubert, Partin)	電顕標本なし。	一部の細胞で、ミトコンドリアの電子密度の低下、顆粒の減少しとくに壊死細胞)。変形のあるものもあり。糖原は比較的豊富に存在。peroxisome は増加。均等を大きさの小脂肪滴が全肝細胞の胞体内に均一に分布。核圧迫なし。	ミトコンドリアの膨化はごく一部にみられるが大多数は正常の形態を保つ。脂肪滴は一部の肝細胞にのみ、見られる。脂肪滴の直径も不均一。糖原は豊富に存在。peroxisome やや増加。
①ミトコンドリア：膨化へアメーバ状の形態、dense body の消失、クリスタはほぼ正常。間質の拡大。			
②滑面小胞体：増殖し胞体内のかなりの部分を占める。			
③糖原：重症例では減少。			
④ゴルジ体：リボ蛋白の喪失。			
⑤ peroxisome : 数が増加。			

た。すなわち、臨床症状や検査所見から本症を疑っても確定診断には、肝生換による特有の組織像を証明することが必要であると考えられる。また、症例1, 3のようなReye症候群と類似の臨床像を呈する病態の研究は、Reye症候群の本質的な病因論の解析に手がかりを与えてくれる一つの方向であると考えられる。その結果、本症の病態生理が解明されれば、それに基づく診断基準が確立されて、たとえば症例1, 3のような類似例も現在いわれているReye症候群と共通の病態生理をもつ、いわば亜型として解釈されるようになる可能性がある。

II 急性脳症およびReye症候群の全国調査

北海道から沖縄に至る全国942病院にこれら症例の経験の有無に関する調査を依頼した。372病院より回答があり(回答率39%) (表4)うち急性脳症経験は113病院, 338例死亡率37%。Reye症候群は63病院, 114例(疑を含む), 死亡率54%で、又死亡率に有意差がみられた(χ^2 検定)全国的に分布している(表5)。

発症年別にながめてみると、急性脳症は1964年より、Reye症候群は1965年より増加している(個々の症例は第二次調査結果を後日発表の予定)(図10)。Reye症候群に関しては、アメリカのそれとほぼ一致している。

表4 急性脳症とReye症候群に関するアンケート

Enquete	942 Hospitals
Recovery	372 Hospitals (39%)
Hospital with cases	144 Hospitals (39%)
Reye's syndrome	63 Hospitals (44%)
Encephalopathy	113 Hospitals (78%)

表 5 地域別症例分布 (急性脳症と Reye の症候群)

	Hokkaido	Tohoku	Shinetsu	Kanto	Hokuriku	Tokai	Kinki	Chushikoku	Okinawa Kyushu	Total
total	9	9	5	38	4	9	17	10	13	114
survived	6	3	2	18	0	5	10	3	5	52
died	3	6	3	20	4	4	7	7	8	62
mortality	33	67	60	53	100	44	41	70	62	54
total	8	22	9	127	9	15	42	38	68	338
survived	6	13	3	87	5	6	26	25	41	212
died	2	9	6	40	4	9	16	13	27	126
mortality	25	41	67	31	4	60	38	34	40	37

II “中毒性感冒”の実態

“中毒性感冒”について検討を加えた。本症の臨床的定義として、寺脇は「ことに6カ月未満児が2～7日の感冒様症状と時に下痢を伴い、高熱、意識障害、痙攣などの脳症状、循環障害と皮膚蒼白、コーヒー残渣様嘔吐、腹部膨満、白血球増多、核左方移動および好酸球消失し、炎症性髄液所見を欠き急激に死亡することが高い」とのべている¹⁸⁾。これらに合致する症例を久留米大学小児科に入院した患児の調査から、1953年(S28)～1974年(S43)の21年間に37例の経験があり年平均1.8例の発症がみられた(図10)が、“Reye症候群”の概念の普及とともに減少しているのがわかる。37例中死亡例は17例、死亡率45%と、全国調査により得られたReye症候群(54%)、急性脳症(37%)のそれと比較すると急性脳症に対して有意差がみられた(χ^2 検定)。1973～1974年にかけてみられたアメリカのReye症候群は2月に多く発症しているが、“中毒性感冒”にはとくに一定の傾向はみられない(表6)。性別、年齢別では、総数37例中男児23例、死亡率42%、女児14例、死亡率35%と男児

表6 中毒性感冒の季節別分布

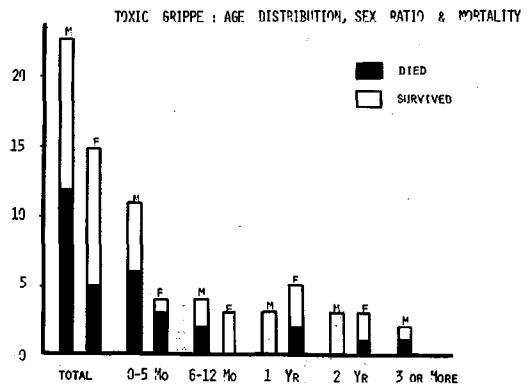
season (toxic grippe)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
total		4	1	7	4	3	4	5	1		2	3	3	37
survived		1	1	3	3	1	3	3	0		1	3	1	20
died		3	0	4	1	2	1	2	1		1	0	2	17

に多くみられ、6カ月未満児15例中男児11例、女児4例、死亡率はそれぞれ55%、25%であった。6カ月以降の年齢では発症数、性別発症数に差はないが1才未満児22例と全体の58%を占めている(図11)。Reye症候群は、1才以下はむしろ少いと報告されていることに大きな差がある。

症状は、発熱21例55%、痙攣15例68%、嘔吐15例75%

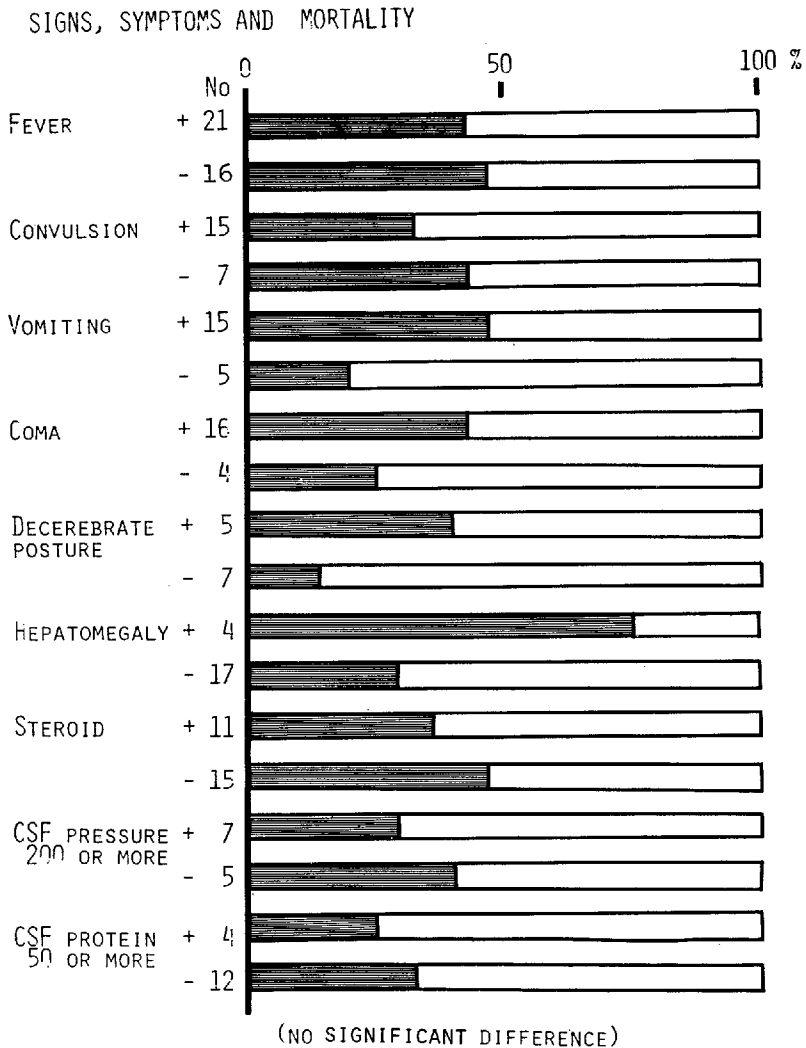
、意識障害16例80%、硬直肢位5例42%、肝腫大11例42%、リコール圧200mmHg以上7例58%、リコール蛋白50mg/dc以上4例24%、ステロイド使用11例42%であ

図11 中毒性感冒の年齢、性別、死亡率 (たて軸は症例数、横軸は年齢を示す)



った。それらの有無と死亡率との間には有意はみられなかった(図12)。

図12 中毒性感冒の症状と死亡率(総数37例)



また同時期に経験した49剖検例より得られた7劇症赤痢例, 2赤痢例, 2重症自家中毒症例, 5中毒性感冒から脳浮腫もしくは, 脂肪肝をみとめるものについて検討を加え, 脳浮腫は, 劇症赤痢4例, 赤痢1例と他の全例に, 脂肪肝は劇症赤痢の2例, 赤痢1例と重症自家中毒症2例, “中毒性感冒”の2例に認められた(表7), とりわけ“中毒性感冒”の1例はSudan III染色で著明な脂肪肝の像を呈していたことは, “中毒性感冒”なるものにReye症候群がふくまれていた可能性がある(図13)。脂肪は細胞核を偏在することなく, びまん性に分布し, この点も

表7 脳浮腫あるいは脂肪肝を認めた剖検例

Autopsy cases		Dysentery fluminant form	Dysen- tery	"auto- intoxication"	Toxic grippe								
Diagnosis													
Age	6:10	1:11	4:0	6:0	3:0	15:0	3:8	0:4	2:0	1:3	0:4	2:11	0:10
Sex	m	f	f	f	f	m	m	m	f	m	m	m	m
Cerebral edema	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Fatty liver	+				+	+	+	+	+	-	-	不明	+

Reye 症候群のそれに一致する。

IV 急性脳症, Reye 症候群実験モデル
の作製のところみ

ライ症候群で内毒素血症が認められることが知られており, さらに, グラム陰性桿菌にともなう疫痢の病像が Reye 症候群のそれと類似している点で, 両者の異同が注目されている。

Reye 症候群の病態生理におけるグラム陰性桿菌内毒素の役割を明らかにし, また, 疫痢の病態生理との比較を行う

目的で, 大腸菌内毒素を実験動物に負荷し, 両症候群の実験モデルの作製の可能性について検討した。

(1) 実験方法および結果

体重 2.5 ~ 2.8 Kg の家兎に E.coli O26, B6 Biovin endotoxin (Difco 社製) を 50 μ g/Kg 静注し, 負荷前, 負荷後 1, 3, 6, 12, 24, 51, 72 時間目に血糖値, 血清トランスアミナーゼ活性, 遊離脂肪酸を測定した。血糖は, グルコースオキシダーゼ法, トランスアミナーゼはライトマンフランク法, 遊離脂肪酸は, バゾクプロイン呈色法によって測定した。対照

には, 1 ml/Kg の蒸留水を静注し, 実験動物, 対照のいずれも静注後 12 時間目の採血終了まで絶食状態においた。

その結果, 実験動物では, 血糖は一過性に軽度上昇したのち 24 時間目に最低値を示した (図 14)

トランスアミナーゼは, 6 時間目に 200 カルメン単位以上と有意の上昇を認めた (図 15)。また遊離脂肪酸は 12 時間目には前値の 4 倍に上昇した (図 16)。

図 13 “中毒性感冒”の肝組織：小脂肪滴のび慢性分布を示す (Sudan II 染色 100X)

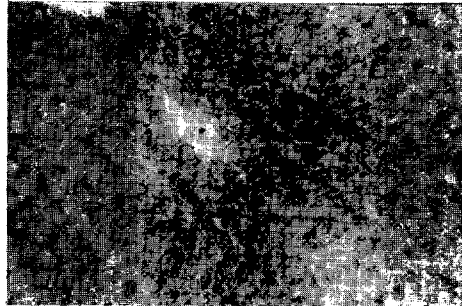


図 14 血糖の変動

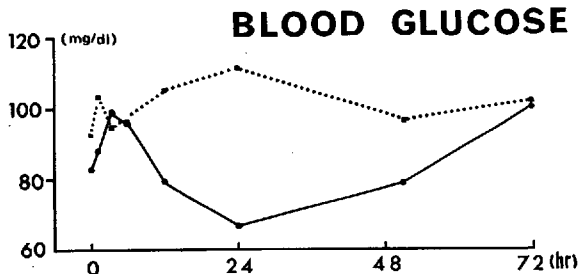


図 15 GOTの変動

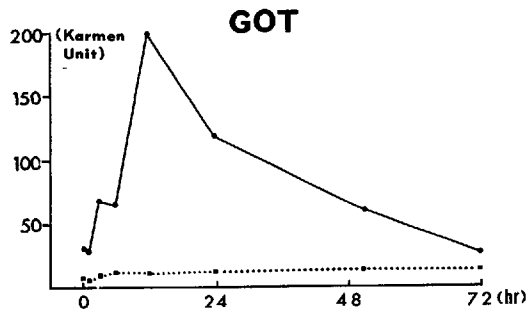
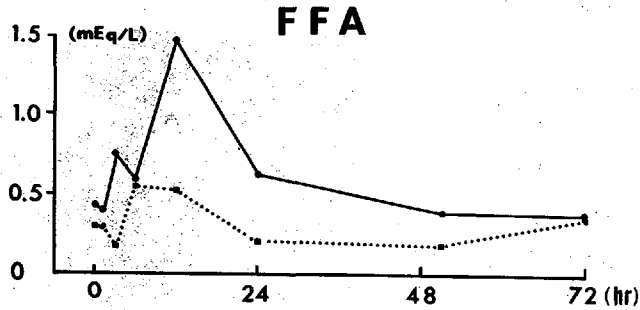


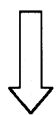
図16 遊離脂肪酸の変動



(2) 考察

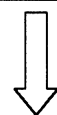
この予備実験では、動物数が不十分なためトランスアミナーゼの上昇の他は、有意差の有無については明らかではない。しかしながら、内毒素で、何らかの肝病変がおこったことは想像されるので、形態学的な検索が必要と思われる、検討中である。とくにReye 症候群の肝組織像との比較は興味ぶかいものとする。今回の実験ではとりあげなかったが、Reye 症候群では高アンモニア血症が特徴の1つである点から、内毒素の尿素サイクルその他のアンモニア代謝に与える影響も興味深い問題であろう。実験モデル作製の可能性ができたという意義は大きい。現在赤痢菌毒素による実験中である。」

- 1) Reye RDK, Morgan B & Baral L: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. Lancet 2:749, 1963.
- 2) 小川昭之, 重松 授, 出口雅経, 諸臓器に著明な脂肪浸潤をともなった急性脳症 (Reye) 日児誌, 71:894, 1967.
- 3) Partin JC, Schubert WK & Partin JS: Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome (encephalopathy and fatty degeneration of the viscera). New Eng J Med. 285:1339, 1971.
- 4) Huttenlocher PR: Reye's syndrome: Relation of outcome of therapy. J Pediat. 80:845, 1972.
- 5) Glasgow AM, Cotton RB & Dhiansiri K: Reye syndrome. I. Blood ammonia and consideration of the nonhistologic diagnosis. Amer J Dis Child. 124:827, 1972.
- 6) Lovejoy FH, Smith AL, Bresnan MJ et al: Clinical staging in Reye syndrome. Amer J Dis Child. 128:36, 1974.
- 7) 小川昭之: 小児急性脳症. 治療: 52, 455, 1970.
- 8) 圭脇 保: Toxische Grippeについて. 臨内小. 18:283, 1963.



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



I 診断基準, プロトコール設定の検討

A 診断基準, 治療プロトコールの設定

外因性物質, とくに鉛中毒にみられる鉛脳症をその代表とする中毒性脳症の他に, 健康な乳幼児が, 数日間の感冒様症状のあとに急激な意識障害, 嘔吐, 痙攣などの中枢神経症状や末梢循環不全の状態を伴い急速に死に至ることがある。延命しえても重度心身障害児等の重篤な中枢神経後遺症をのこしやすい, いわゆる急性脳症という概念がある。その中でも, 1963 年 Reye により肝をはじめとする内蔵諸臓器に著明な脂肪変性をみとめる症候群の報告があった (Reye 症候群) (1)。わが国では 1967 年に小川が初報告を行っている (2)。その病原 (trigger) が何であれ, その病態の中核をなすものは著明な脳浮腫である。電顕レベルでみるとミトコンドリアの破壊があり, Schubert 一派は Reye 症候群をミトコンドリア病として把握している (3)。