

Reye 症候群とミトコンドリアの異常 (病理学的アプローチ)

研究協力者 鴨下重彦

共同研究者 小田原真理子, 桑島克子, 藤田昌宏

はじめに

Reye 症候群が新しい疾患として提唱されてから 13 年を経過し、欧米特に米国においては多数の報告が出されてこの疾患の重要性が益々広く認識されているが、わが国においてはその症例報告すら極めて少なく、あまり注目されていないかに思われる。一方本症候群はわが国に古くから存在する疫痢および疫痢様症候群と殆ど同一であり、単なる再提唱に過ぎないのではないかとする見方もかなり行なわれている。

そのような問題を解く為には、わが国の疫痢様症候群と Reye 症候群の病理像を詳細に検討することが必要であろう。その第一歩として、われわれが米国で経験した Reye 症候群を総括し、合せて最近特に注目されているミトコンドリアの異常を剖検材料について検討した。

症例・所見の概要：

1961 年より 1974 年までのロスアンゼルス小児病院の病理部における剖検例総数 2962 の中から Reye 症候群および病理学的にそれと一致する症例計 26 例が集められた。

臨床診断でみると、1966 年以前の症例は急性脳炎とされたものが多く、病理学的には明らかな炎症を欠いており、それに対して 1967 年以後は臨床病理診断ともに Reye 症候群とされている。それぞれの要約を表 1, 2 に示す。

症例の内訳は男 9, 女 17, 年齢は生後 1 カ月より 12 才 4 カ月に及ぶが、1~2 才に特に多い。Reye の報告 (1963 年) 以前にも 7 例該当する症例がある。

主要臨床症状は嘔吐、昏睡、痙攣であり、下痢を伴うもの 5 例、先行上気道感染の明らかなもの 11 例であった。インフルエンザ、水痘に関係すると思われるものは 1 例もなく、又 Cincinnati の報告の如き小流行として多発したものもない。最近の症例の中に出血傾向を示したもの 7 例あり、GOT, GPT は測定された 7 例ではいずれも高値を示し、又血中アンモニアも測定された 6 例ですべて高値を示した。

病理学的には、脳浮腫と肝の脂肪変性は殆ど全例に認められ、又比較的多くの症例に共通する所見として、間質性肺炎、非特異的腸炎などがあり、全身のピールス感染の名残りを思わせる様な所見であった。

肝は肉眼的に剖面が黄色調を呈し、一見して脂肪の多いことを思わせる。組織学的には、HE 染色で肝細胞は一樣に腫張し、胞体はうすく細顆粒状、大小不同の空胞もみられるが、通常の脂肪肝の如く核が偏在することはない (図 1)。併し凍結切片で脂肪染色 (sudan II, 又は oil red O) を行なうと、肝細胞が大小様々の脂肪滴を含んでいることが解る (図 2)。肝細胞の壊死、細胞浸潤、線維化などは認められない。

表1 Reye 症候群と思われる剖検例

ロスアンゼルス小児病院1961-1966

Age	Sex	URI	Diarrhea		Convulsion		C S F	Duration (Admission) (days)	Brain weight		Fatty liver	Others
			Vomiting		Corna	Convulsion			Normal	(gm)		
1mo	F	-	-/-	+/-	+/-	no cell, 100mg	10(7)	501/509		+	broncl	
45mo	M	+	+/-	+/-	+/-		(5)	732/660		+	P, E	
1yr	F	-	-/-	+/-	+/-	4cells, 24mg	(8)	924/925		+	P	
1yr4mo	M	-	-/-	+/-	+/-	?	2(1)	1295/1010		?	P, E	
7wk	M	+	+/?	+/-	+/-	normal, 35mg	2(1)	546/442		+	P, E	
2yr	M	+	-/-	+/-	+/-	normal	(3)	1304/1064		+	P	
3mo	F	-	-/+	+/-	+/-	6cells, 60mg	(5)	500/516		+	P, E	
2yr11mo	F	-	-/+	+/-	+/-	43cells	(7)	1098/1141		?	P, G	
2yr3mo	F	-	-/+	+/-	+/-	normal, 38mg	(1)	950/944		+	P, E	
2yr6mo	F	-	-/+	+/-	+/-	normal	(4)	1156/1108		+	E	
11mo	F	+	-/+	+/-	+/-		(1)					
1mo	M	+	-/+	+/-	+/-	xanthochromic	(1)	369/332		-	P	
1yr10mo	F	+	?	?	?		(1)	999/852		+	P, E	
1yr2mo	M	-	-/+	+/-	+/-	238cells,ymph	(4)	1019/944		-	M	
65mo	F	-	+/-	+/-	+/-	not examined	4(1)	707/691		+	P	

P; interstitial pneumonia, E; non-specific enteritis, G; non-specific giomerulitis, M; aseptic meningiti

表 2 Reye 症候群の剖検例

ロスマンゼルス小児病院 1967-1975

Age	Sex	Diarrhea		Coma	CSF	Duration	Brain weight		Fatty	Others	Hepato- megaly	Fever	Hypogly- cemia	Increased Ammonia serum transami- nase
		Vomiting	Convulsion				Expected	liver						
6mo	F	-	+/+	+/+	2/36mg/dl	11/10	890/691	+	broncho., B.	+	+	+	+	619
4yr	F	-	-/+	+/+	3/8	3/2	1348/1202	+	E, M, B.	+	-	+	+	680
7yr	F	+	-/+	+/+	normal	4/2	1927/1263	+	M, P, E	+	+	+	+	356
12yr4mo	F	-	-/+	+/+	normal	4/1	1458/1275	+	M, E	-	+	+	+	290
6yr	F	-	-/+	+/+	5/normal	8/4	1371/1243	+		+	+	+	+	360
1yr7mo	F	+	-/+	+/+	0/80	10/6	1087/1042	+	B, E, broncho	+	+	+	?	?
1yr3mo	M	-	-/+	+/+	?	9/5	1162/1010	+	broncho., E, B	+	+	+	+	375
7yr9mo	M	+	+/+	+/+	2/41	8/4	1600/1271	+	E	+	(3 times + normal)	-	+	?
1yr3mo	F	+	-/+	+/+	?	6/2	1060/1010	+	B, broncho, E	-	+	+	?	?
6yr3mo	M	+	-/+	+/+	normal/3	10/6	1458/1248	+	E, B	+	+	+	+	?
6yr9mo	F	-	-/+	+/+	normal	7/3	1316/1064	+	broncho., E, B	+	-	?	?	?

B; bleeding tendency, P; interstitial pneumonia, E; non-specific enteritis, G; non-specific glomerulitis

M; aseptic meningitis

図1 肝組織像 HE染色 ×480

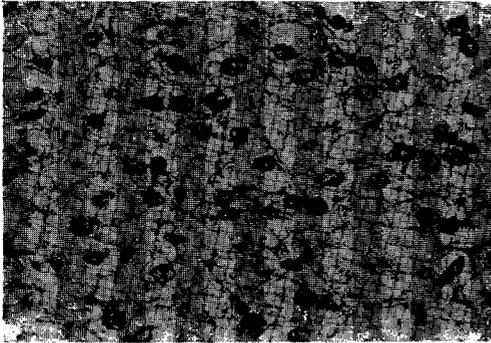
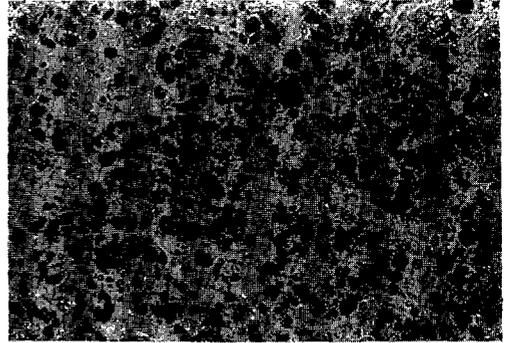


図2 肝, 凍結切片 sudan II染色 ×240



腎も凍結切片でみると sudan II に染る細顆粒が近位尿管にみられ、又心筋線維でも核の周辺に sudan 陽性の微細顆粒が認められる。

ミトコンドリアの異常について：

1971年 Cincinnati の Partinらは17例のReye症候群の肝生検より、ミトコンドリアの形態異常が本症候群に極めて特徴的であることを発表した。それによると、先ずミトコンドリアが腫大し、又アメーバー状に変形し、内部構造はうすくなり、cristalは残るがdense bodyは消失し、回復する場合は2カ月以内に元通りになるとして、図3の様なシエーマを掲げた。

我々は肝生検を行なう機会はなかったが、剖検の1例について約6年間10%ホルマリン中に保存されていた肝、腎、脳、心筋とをオスミウム再固定し、形の如くエボン包埋、超薄切、染色を行なって電顕下に観察した。ホルマリン固定の剖検材料で長期間保存された後のものであるので、どこまでが人工産物であるのか判断することが困難であるが、結果は図4、5に示すように、肝細

図3 Reye症候群、肝ミトコンドリアの変化のシエーマ Partin, J. C. et al: New Engl. J. Med. 285:1339, 1971

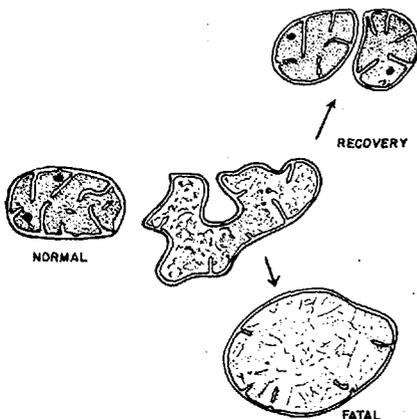


図4 肝電顕像、肝細胞内のミトコンドリアの腫大傾向 ×32000

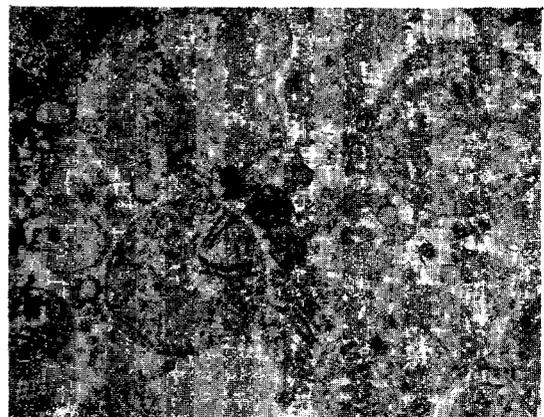


図5 脳, 神経細胞内の異常ミトコンドリア
×22,500

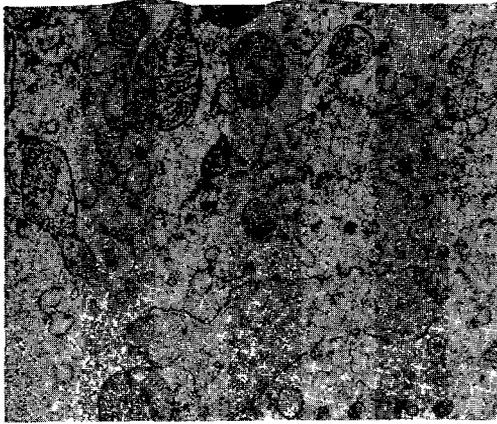
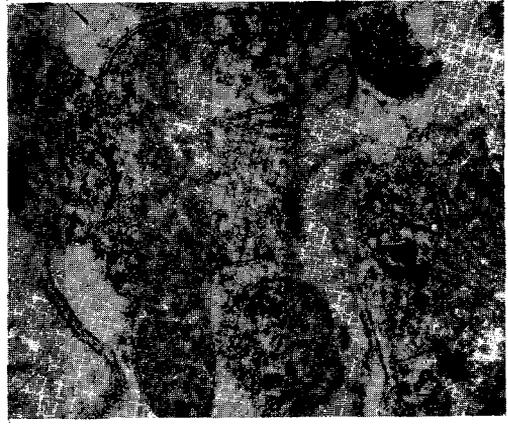


図6 腎, 尿細管上皮細胞内の異常ミトコンドリア
×54,000



胞のみならず、脳の神経細胞、腎尿細管上皮において Partinらの主張すると同様のミトコンドリアの変化の傾向が認められた。

電顕レベルでの肝細胞のその他の異常としては、臨床症状の重篤度に従って脂肪小滴の増加、グリコーゲンの減少、peroxysome の増加などが記載されているが、我々の材料は長期間のホルマリン保存の為、これらの点については明らかな結論を出すには不適當であった。

ミトコンドリアの変化の意味づけは、目下の所は不明とされており、本症の原因か結果かすら明らかでない。又その特異性についても疑問視する者もあり、今後わが国において重症乳児下痢症などを含め、疫痢様症候群の肝のミトコンドリアの変化を追求する必要があるであろう。今回の研究から、ホルマリン固定の古い材料についても、一応電顕的検索を試みるべきであると考えられた。

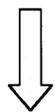
急性脳症剖検例の検討

研究協力者 三杉和章
共同研究者 土田昌宏, 大野耕作, 島田博行
神奈川県立こども医療センター

I Reye 症候群剖検例の調査 (1976年2月現在)

急性脳症の臨床診断で死亡した小児剖検例(15才以下)の実態を知る為に日本病理学会剖検輯報により1968年1月から1973年12月に至る6年間について調査した。

表1はそのまとめである。全症例は84例で、脳浮腫と脂肪肝を示しReye 症候群を思わせる症例は17例であった。肝機能障害を示す明らかなReye 症候群の典型例は更に少くなると思わ



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



はじめに

Reye 症候群が新しい疾患として提唱されてから 13 年を経過し、欧米特に米国においては多数の報告が出されてこの疾患の重要性が益々広く認識されているが、わが国においてはその症例報告すら極めて少なく、あまり注目されていないかに思われる。一方本症候群はわが国に古くから存在する疫痢および疫痢様症候群と殆ど同一であり、単なる再提唱に過ぎないのではないかとする見方もかなり行なわれている。