

## A-6 [参考資料] 京都府下における Reye症候群の実態調査

(日本小児科学会京都地方会運営委員会)

(本資料は、京都府立大 楠 智一教授の御好意により入手できた、京都地方会の調査報告書で、貴重かつ重要な資料のため、許可をえて、こゝに参考資料として掲載する。なお、本稿は京都地方会が京都府医師会誌に発表予定で、投稿中とのことである。)

### 緒 言

Reye症候群は、嘔吐、意識障害、痙攣などの症状を呈し、臓器の脂肪変性を伴う脳症として1963年にReyeら<sup>1)</sup>により報告された症候群である。今日まで数多くの報告と研究がなされてきたが、未だその原因は明らかではない。今回、日本小児科学会京都地方会の諸会員の要請により、京都府下におけるReye症候群の発症状況の実態調査を行なったのでその結果を報告する。

### 対象と方法

京都府下でのReye症候群の実態を把握するため、アンケート方式による調査を行なった。昭和53年1月より昭和57年12月までの期間に発症したReye症候群、急性脳症の症例の有無を問う1次アンケート用紙を、京都府下にて小児科を標榜する98施設に送付した。そのうち49施設より回答が得られ、回収率は50%であった。但し、小児科の入院設備を有する施設はほぼ網羅していた。この49施設のうち、42施設は確当症例がなく、7施設に合計20例の存在が確認された。この7施設にさらに2次アンケート用紙を送付し、症例の詳細なデータを書いていただいた。得られたデータより、症例をReye症候群(R)、Reye症候群の疑い(R(S))、急性脳症(E)の3群に分け、それぞれの群で、月別発症数、年齢分布、地理的分布、先行感染、臨床症状、検査成績、治療、予後について検討した。

今回の実態調査にあたって、Reye症候群の診断は、CDCの疫学調査のための診断基準<sup>2)</sup>(表1)を用い、それらを満たす症例をReye症候群(R)とし、症状、経過が特徴的であっても、検査データ(髄液、血清GOT、GPT、アンモニアなど)が不備なものはReye症候群の疑い(R(S))とし、他

は急性脳症 (E) とした。ステージ分類は NIH の分類<sup>3)</sup> (表 2) を用いた。

表 1 Reye 症候群の診断基準 (Case Definition)\*

1. 急性非炎症性脳症で (意識低下, 嘔吐, けいれん, 進行又は重症では除皮質ないし除脳硬直位)	生検又は剖検肝の微細脂肪沈着 (microvesicular fatty metamorphosis) または 血清 GOT, GPT, 又はアンモニアの正常値の 3 倍以上の上昇
2. 脳脊髄液の細胞数が $\leq 8 / 1 \text{ mm}^3$	
3. 脳症状や肝傷害を説明できる, 他の成因がない	

アトランタ CDC, 1980 (CDC: MMWR, 29: 321-2, 1980)

表 2 ライ症候群のステージ分類と処置<sup>14)</sup>

症状・反応	I 度	II 度	III 度	IV 度	V 度
1. 意識レベル	嗜眠 (言語命令がわかる)	昏迷		昏睡	
2. 肢位	正常	正常	除皮質位	除脳位	弛緩
3. 痛覚への反応	明確	ハッキリとした あるいは不明確	同上	同上	なし
4. 瞳孔反応	直ちに	にぶい反応			なし
5. 眼球・脳反射 (人形の目)	正常	共同偏視		一定でないか なし	なし
	要入院治療 (10%糖液 Na 30 mEq/l)	ICU入院・チーム医療			

## 結 果

寄せられた20症例は昭和52年10月より昭和58年2月までの症例が含まれ, そのうち分けはReye症候群7例, Reye症候群の疑い8例, 急性脳症5例で, 男女比はそれぞれ4:3, 2:6, 3:2であった (表3)。但し, 今回はReye症候群を中心としたため, 明らかな急性脳症をはぶいている施設が多くあると考えられる。京都府下の14才以下の人口を56.3万人 (昭和57年10月調べ) とすると, 昭和55年から57年までの京都府下での発症頻度は, 年間14才以下の小児10万人に対し0.24人と推定された。

(1)月別発症数 (図1): 1月, 2月と7月に発症数が多く, 他の月はあまりみられなかった。図2は京都府下でのインフルエンザ発症数と重ねあわせたものであるが, 明らかな関係は認められなかった。

(2)年令別発症数 (図3): 1才に明らかなピークを認め, 2才, 0才と続く。10才以上の症例はなかった。

(3)地理的分布 (図4): Reye症候群およびその疑いの症例は, 殆ど京都市内に集中していた。人口集積の影響が大きいと思われるが, 南区に4例のReye症候群が集中しており, うち3例が同一医院

にてアスピリン製剤を投与されていた。このうち2例は同時期の発症であった。

表3 Reye症候群2次アンケート結果  
(昭和53年1月～昭和58年2月)

Reye症候群	7	例	(男/女=4/3)
Reye症候群(疑)	8	例	(男/女=2/6)
急性脳症	5	例	(男/女=3/2)
総計	20	例	(男/女=9/11)

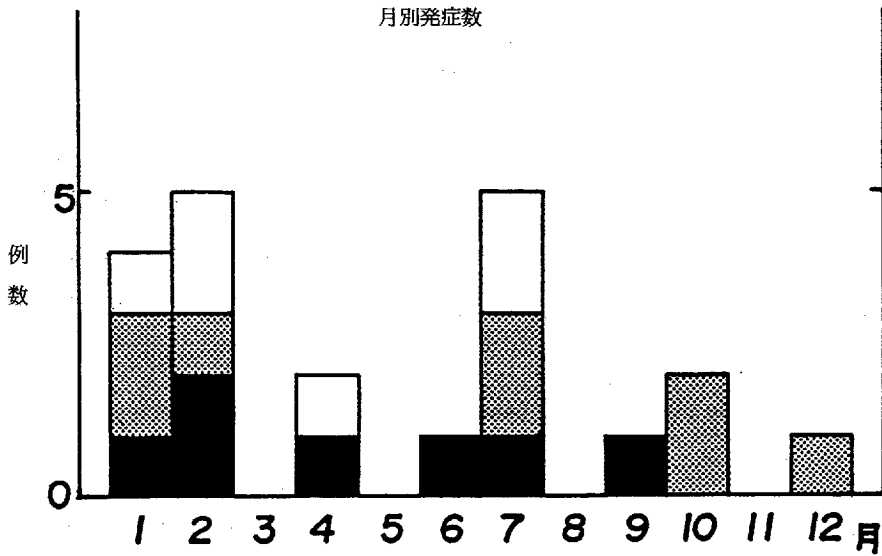


図1

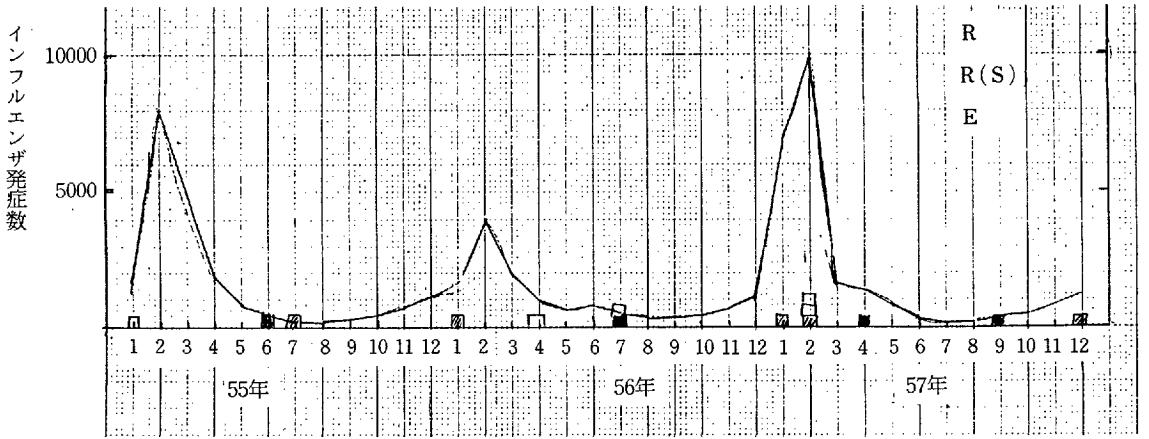


図2 京都府下のインフルエンザ発症と Reye 症候群の発症状況

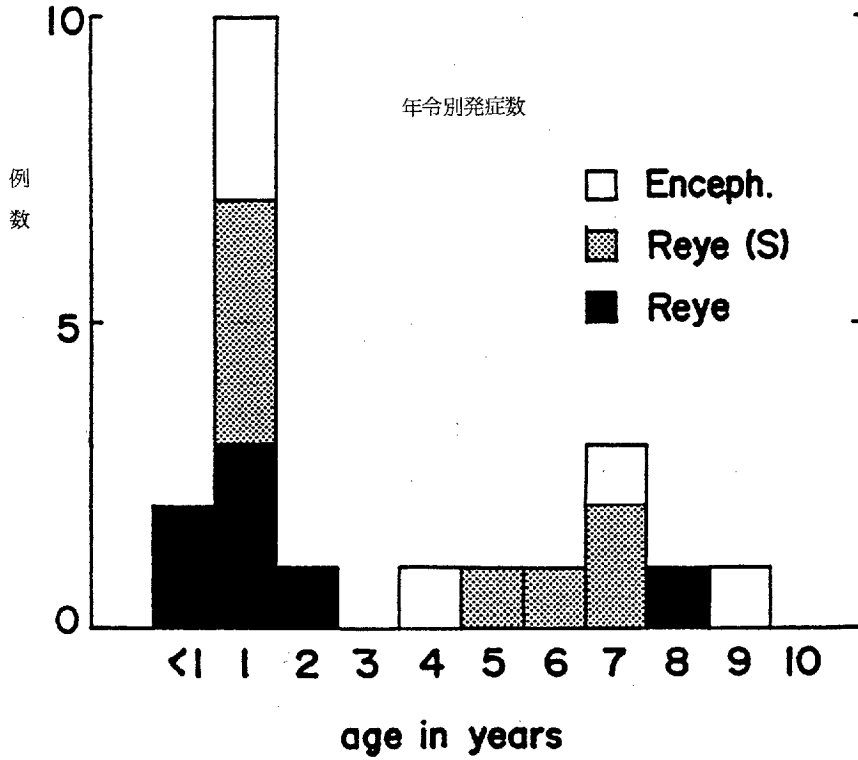


図3

	R	R(S)	E
京都市			
南	4	1	0
上京	1	0	0
中京	1	0	0
右京	0	1	0
左京	0	1	0
伏見	0	1	0
向日市	1	0	0
八幡市	0	1	0
舞鶴市	0	0	1
綾部市	0	0	1
相楽郡	0	0	1
竹野郡	0	0	1
他 県	0	1	1
不 明	0	1	0

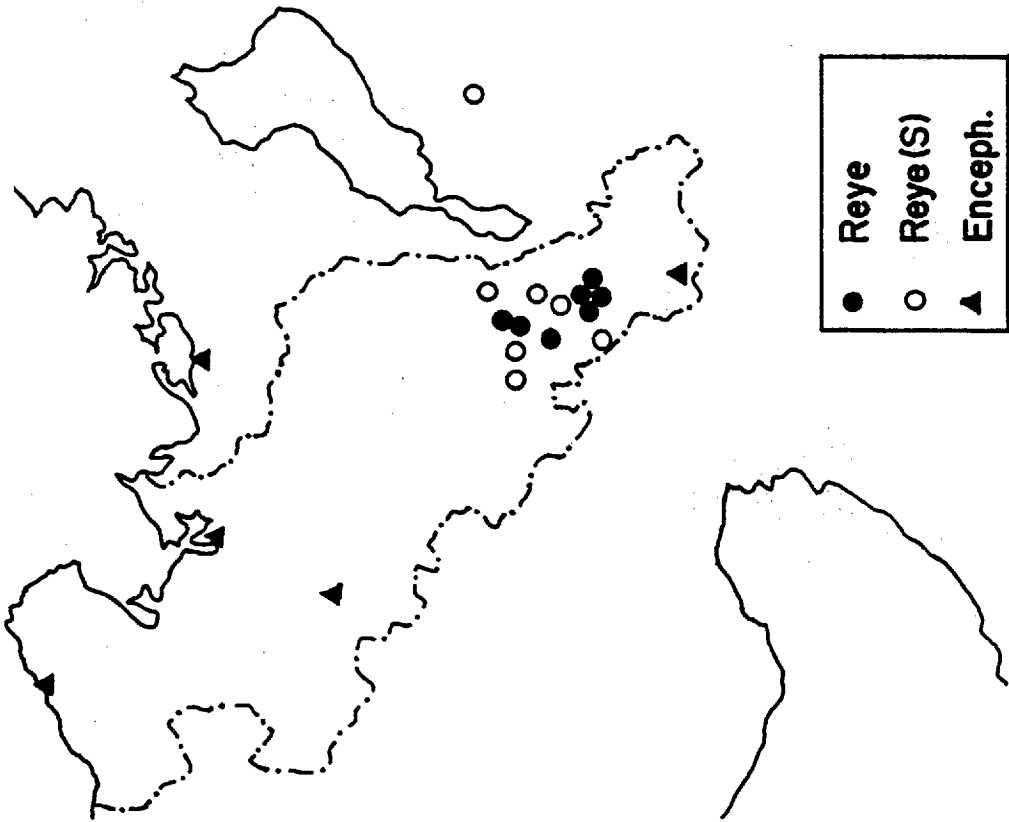


图 4 地理的分布

(4)先行感染と服薬の既往(表4):先行感染は殆どの例で認められた。内わけは上気道炎が大部分であり,明らかなインフルエンザや水痘の感染はなかった。また,薬剤の服用に関しては,Reye症候群の3例にアスピリン製剤(サリチママレット®)の服用が確認された。

表4 先行感染と服薬

	R	R(S)	E
先行感染	7 / 7	5 / 7	2 / 3
上気道炎	6	4	1
ムンプス	1	0	0
麻疹	0	1	0
風疹	0	0	1
薬剤服用	5 / 5	2 / 4	2 / 2
アスピリン	3	0	0
解熱剤	1	1	1
その他	1	1	1

(5)臨床症状(表5):発熱,痙攣,嘔吐は,いずれのグループでも高率にみられたが,肝腫大はReye症候群とその疑い例に高率にみられた。黄疸は全例にみられず,脱水はReye症候群および疑い例にわずかにみられた。意識障害は全例にみられ,NIHのステージ分類にあてはめると,Reye症候群ではⅢ~Ⅳ度に多く,疑い例ではさらにⅤ度も多くみられ,急性脳症ではⅠ~Ⅱ度,Ⅲ~Ⅳ度に多く,全体としては,急性脳症例の方が軽度である傾向があった。

表5 臨床症状

	R	R(S)	E
発熱	7 / 7	7 / 8	5 / 5
痙攣	6 / 7	8 / 8	5 / 5
嘔吐	6 / 7	6 / 8	3 / 4
肝腫	4 / 6	4 / 8	0 / 5
黄疸	0 / 7	0 / 8	0 / 5
脱水	1 / 6	2 / 6	0 / 5
意識障害			
{ Ⅰ-Ⅱ	1	0	2
{ Ⅲ-Ⅳ	5	4	3
{ Ⅴ	1	4	0

(6)検査成績(図5,6):ヘモグロビン値,白血球数は3群間で差はみられなかった。BUNはRおよびR(S)で高値であり,血糖値はR,R(S)に低い例が多くみられたが,高血糖を呈するものもあった。血中アンモニア値は,RおよびR(S)で高値で,Eでは正常であった。しかし,Rでもあま

り上昇していない例もみられた。GOT, GPT, LDH, CPKなどの酵素はRで著しい高値をとり, R (S) でも高値をとるものが多かったが, Eでは殆ど正常範囲内であった。

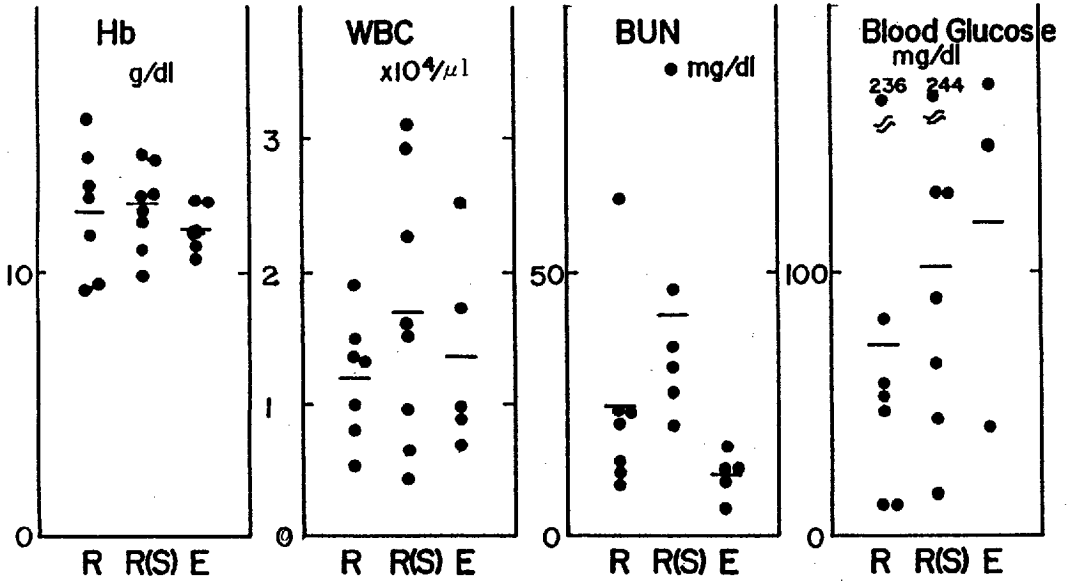
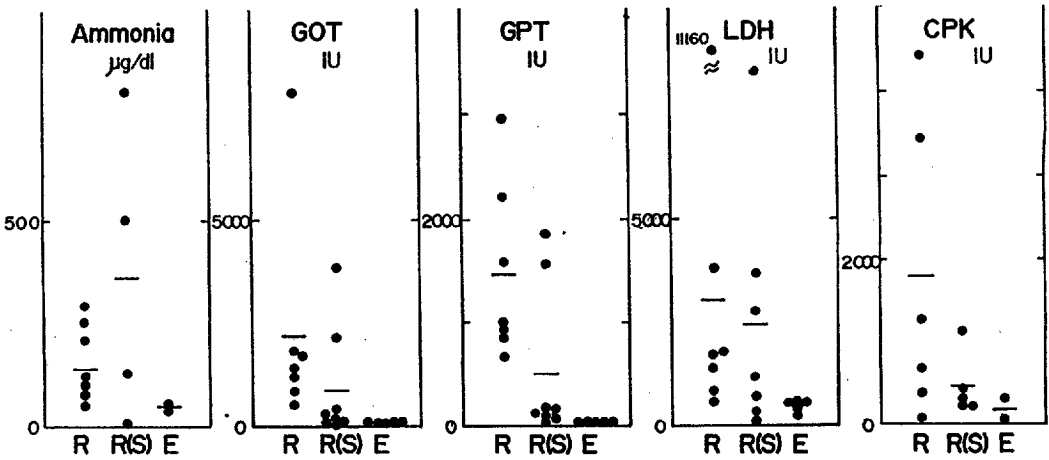


図5 検査成績(1)



検査成績(2)

(7)治療法と予後 (表7):ステロイド剤はいずれのグループでも殆どの例で使用されていた。マニトールやグリセロール (グリセオール<sup>®</sup>, 中外) などの脳圧降下剤も殆どの例で使用されていたが, 腹膜灌流や交換輸血を施行した例はなかった。また, マニトールとグリセロールはほぼ同頻度で使用されており, 両群間に治療成績の差はみられなかった。

表7 治療と予後

	R	R(S)	E
治療法			
ステロイド	6 / 7	6 / 7	3 / 5
マニトール	6 / 7	5 / 7	4 / 5
グリセオール			
腹膜灌流	0 / 7	0 / 7	0 / 5
交換輸血			
予後			
死亡	2 / 7	6 / 8	0 / 5
死亡まで	40hr-6d.	7hr-7d.	—
後遺症	2 / 5	1 / 2	1 / 5
{ CP	2	1	0
{ MR	1	1	0
{ Epi	1	1	1 *

(\*脳波異常のみ)

予後については, 死亡例はRで2例, R(S)で6例, Eではなかった。発症から死亡までの時間は, Rで40時間から6日, R(S)で7時間から7日であった。R(S)に死亡例が多い原因としては, 死亡までに十分な検査がなされていない場合や, 剖検できなかった例が多いことも影響していると考えられる。後遺症はRでは生存5例中2例に, R(S)では2例中1例に認められ, いずれも脳性麻痺, 精神発達遅延, てんかんなどであった。Eでは1例に脳波異常が認められただけであった。

## 考 察

Reye症候群の疫学的研究は, アメリカにおいて, インフルエンザや水痘などのウィルス感染症との関係から行なわれたが, 最近ではアスピリン投与との関係を中心に行なわれている<sup>4)</sup>。本邦では山下を中心とする厚生省Reye研究班により全国調査が行なわれているが<sup>5,6)</sup>。アメリカのReye症候群とは以下に述べるようにやや異なった結果が出ている。すなわち, アメリカに比べ, 発症年齢が低く, インフルエンザや水痘後に発症するものが少ないこと, アスピリン服用の頻度が低いことなどである。この差異は人種差によるものなのか, 病因を異にするためなのかは不明であるが, 今後国際的な視野で比較検討を行なう必要がある。



今回の京都府下での実態調査での結果では、やはり本邦の全国調査結果と類似しており、発症年齢は1才に多く、インフルエンザや水痘に続発するものは認められなかった。また、季節的にも冬に夏に多くみられた。しかし、アスピリンの服用が7例のReye症候群のうち3例に認められており、全国調査<sup>6)</sup>の頻度よりやや高い傾向であった。アスピリンとReye症候群の関係はアメリカでのいくつかのcase control studyや血清サリチル酸濃度の測定などから、何らかの因果関係があることはほぼ確実となってきたが、山下らの全国調査では、本邦のReye症候群でのアスピリン使用頻度はアメリカに比べかなり低い。従って、本邦におけるReye症候群においてアスピリンがどの程度の関与をもつかまったく不明の段階ではあるが、厚生省の医薬品副作用情報<sup>7)</sup>ではインフルエンザ、水痘時のアスピリンの使用を控えるようにとの勧告を出している。京都府下での解熱剤の使用状況<sup>8)</sup>では、サリチル酸製剤が第1選択として用いられる頻度が高いことから、今回早急に解決されるべき問題と考えられる。

臨床症状、検査値に関しては従来の報告と異なるところはなかったが、本症を疑われる症例で検査が不備のものが多いことから、今後Reye症候群を疑った場合には、診断を確実にするためにできるだけ必要な検査を行なうことが望ましく、さらに確実とするには、肝生検を行なうことが望まれる。今回の調査では、剖検による肝組織の検索をされたものはあったが、肝生検を行なった症例はなかった。

治療に関しては、糖液の補液やマニトールなどの脳圧降下剤の使用、交換輸血などが推奨されているが(シンシナチー小児病院)、今回の調査では交換輸血や腹膜灌流を行なった症例はなかった。また、脳圧降下の目的で殆どの例でステロイド剤が用いられていた。またマニトールの他にグリセロールを使用している例も多かったが、治療効果に関しては両者に差はみられなかった。

予後に関しては、厚生省の調査成績では死亡率87%に対して、今回の調査ではR29%、R(S)75%であり、これはRに軽症のものが多く含まれていたためと考えられる。

## 結 語

今回の調査は、京都府下という限られた地域のものであり、症例数も少ないことから何ら結論づけることはできないが、まとめると、

- ① 年齢分布、季節差、先行感染、臨床症状、検査成績などは厚生省全国調査の結果とおおむね一致していた。
- ② Reye症候群7例中3例にアスピリン服用の既往を確認した。

今後、本症の原因を明らかにするためには、より多くの症例でのきめ細かいデータの集積が必要と思われる。

稿を終えるにあたり、御協力いただいた、京都市立病院、京都第一赤十字病院、京都第二赤十字病院、京都通信病院、京都大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、舞鶴共済病院の諸先生方に深識いたします。

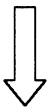
なお、本稿の要旨は第329回日本小児科学会京都地方会において発表した。

## 文 献

- 1) Reye, R. D. K., Morgan, G., Baral, J : Encephalopathy with fatty degeneration of the viscera : a disease entity in childhood. *Lancet*, 2 : 749-752, 1963
- 2) CDC MMWR, 29 : 321-322, 1980
- 3) Office for medical Application of Research, NIH, Consensus conference : Diagnosis and treatment of Reye's syndrome. *JAMA*, 246 : 2441-2444, 1982
- 4) Hurwitz, E. S., Nelson, D. B., Davis, C., Morens, D. and Schonberger, L. B.: National surveillance for Reye syndrome : a five-year review. *Pediatrics* 70 : 895-900, 1982
- 5) 山下文雄, 山本正士: 急性脳症・Reye症候群の全国調査成績(第2次報告), 小児慢性疾患(神経系)に関する研究報告書, 厚生省心身障害研究, 昭和51年度, p 9-23.
- 6) 山下文雄, 小野栄一郎, 木村昭彦, 弓削建: Reye症候群の疫学, *臨床と研究* 59 : 3912-3922, 1982
- 7) 厚生省薬務局安全課: インフルエンザ・水痘時のサリチル酸系製剤の使用とライ症候群, *医薬品副作用情報*, No 9, 昭和57年11月
- 8) 京都小児科医会: 京都府下における解熱剤の使用状況, 第329回日本小児科学会京都地方会, 昭和58年11月



**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



#### 緒言

Reye 症候群は、嘔吐、意識障害、痙攣などの症状を呈し、臓器の脂肪変性を伴う脳症として 1963 年に Reye らにより報告された症候群である。今日まで数多くの報告と研究がなされてきたが、未だその原因は明らかではない。今回、日本小児科学会京都地方会の諸会員の要請により、京都府下における Reye 症候群の発症状況の実態調査を行なったのでその結果を報告する。