

## ライ症候群の発生機構に関する研究

B-1 第1編 ライ症候群における生検筋の形態学的  
生化学的検討

研究協力者 小川 昭之 大分医大 小児科

共同研究者 下村 千枝子・石原 高信・水谷 馨子 大分医大 小児科

竹下 正純・吉田 敏 大分医大 生化学

## I はじめに

ライ (Reye) 症候群における脳浮腫発症病理に関する系統的研究の一環として、本症患者の筋ミトコンドリアが脳のそれと同一侵襲を受けているとの仮定のもとに、生検骨格筋のミトコンドリアおよびミクロゾームを分画し、各々の全脂肪酸組成とミトコンドリアのチトクロムC酸化酵素活性をしらべ、本症におけるミトコンドリア障害の成因の一端を知らんとした。

## II 対象と方法

症例：9歳 女児

主訴：痙攣，意識障害

家族歴：母親に特発性骨形成不全症をみる。

既往歴：在胎週数41週，周産期に異常なく，生下時体重2330g。精神運動発達良好であったが，5歳時より病的骨折，左難聴が出現し，特発性骨形成不全症の診断を受けた。

現病歴：昭和58年8月5日，朝より発熱，頻回の嘔吐あり，同日21時に全身性間代性痙攣が出現し，ついで昏睡に陥り，22時当科に入院した。

入院時現症：青色強膜，樽状胸廓をみとめた。心肺に異常所見なく，肝脾はふれない。意識レベルは深昏睡で対光反射は遅延，脊髄毛様反射の陽性，眼底のうっ血乳頭をみとめた。

入院時検査成績：肝機能検査，血清アンモニア値，髄液所見に異常をみとめなかった。

## Clinical Course of Reye's Syndrome (K. Yajima, 8 Y.girl)

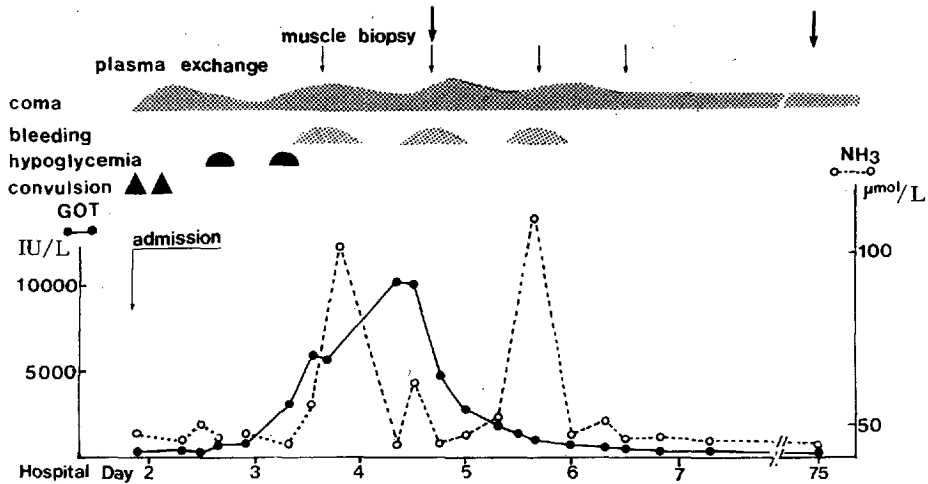


図1 症例の臨床経過

入院後経過 (図1)：急性中毒性脳症と考え、脳圧降下剤を使用。深昏睡は持続し、第3病日より血清 GOT, GPT, CPK の著しい増加、低血糖、代謝性アシドーシス、高乳酸血症が出現し、さらに気管内出血がみられたため以後血漿交換を4回施行した。血清 GOT は最高10,400 IU/ℓ まで上昇、高アンモニア血症、プロトロンビン時間の延長がみられ、ライ症候群と診断した。出血傾向が強い為に肝生検は禁忌と考え、第4病日と第75病日にそれぞれ左右の大腿四頭筋より筋生検を行った。

## Ⅲ 結 果

### 1 組織学的所見

第4病日の左大腿四頭筋のズダンブラック染色では筋組織中に黒色の小脂肪滴を多数認め、筋組織内の脂肪浸滴の存在が証明された。電顕所見では第4病日では多数の脂肪滴 (図2 A) とミトコンドリアの膨化、崩壊像 (図2 B) がみられたが、第75病日にはミトコンドリアは正常像に復していた (図3)。

### 2 生化学的所見

筋組織をミトコンドリアとミクロゾームに分画し、各々の全脂肪酸組成とミトコンドリアのチトクロムC酸化酵素活性を測定した。脂肪酸の測定はTMTFTH法<sup>1)</sup>により、また、チトクロムC酸化酵素活性は還元型のチトクロムCを基質に用い、その酸化速度を550nmの吸光度の減少で測定した<sup>2)</sup>。

チトクロムC酸化酵素活性は急性期 (第4病日) ではみかけ上  $K_m = 250 \mu M$  と高値を示し、その活性の著明な減少をみたが、回復期 (第75病日) には  $98 \mu M$  まで低下 (同年齢正常女児大腿四頭筋: 40

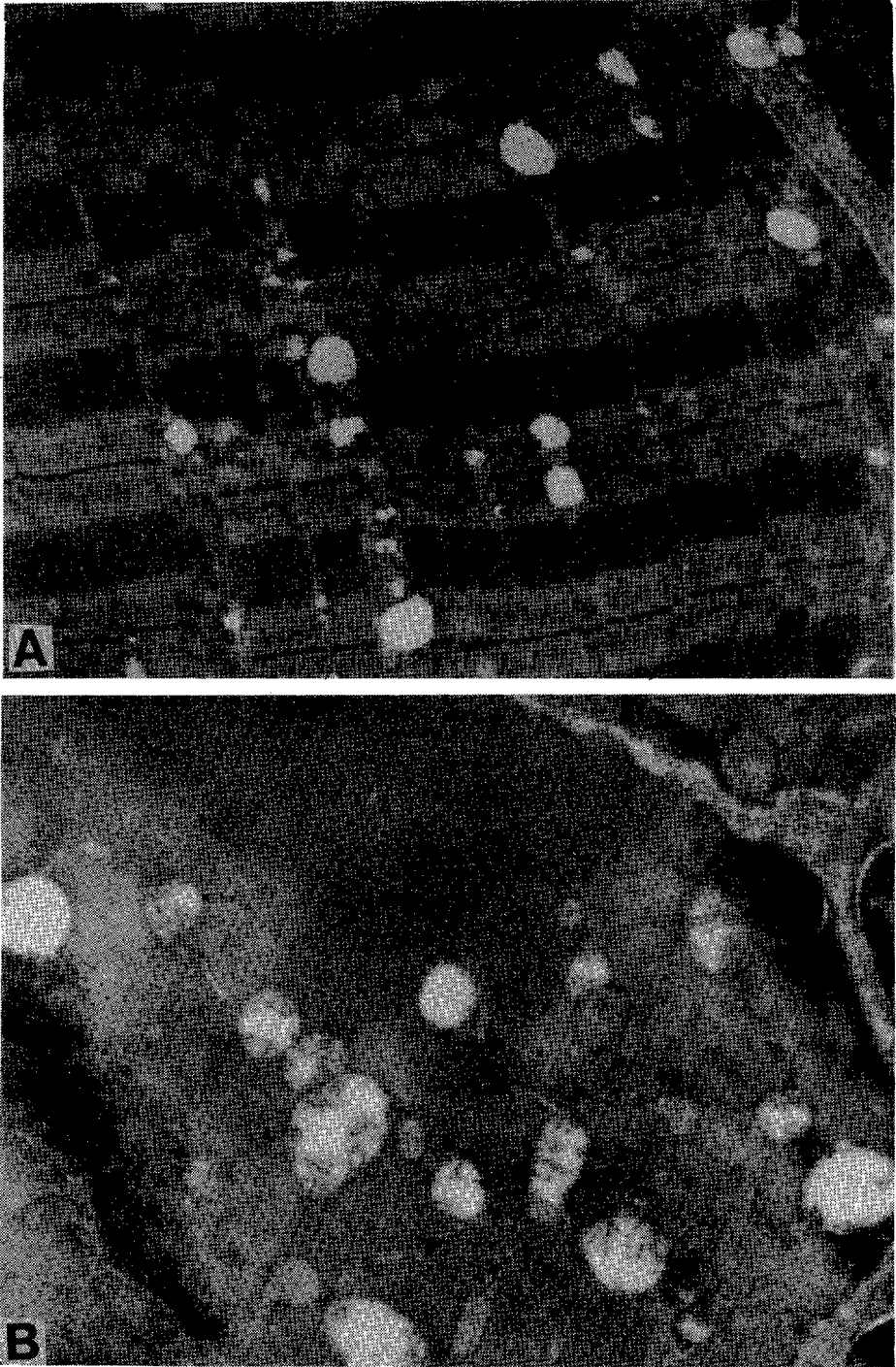


図2 第4病日の左大腿四頭筋生検の電顕像  
A：多数の脂肪滴の存在を示す（×5,700）  
B：ミトコンドリアの膨化，崩壊像を示す（×19,000）

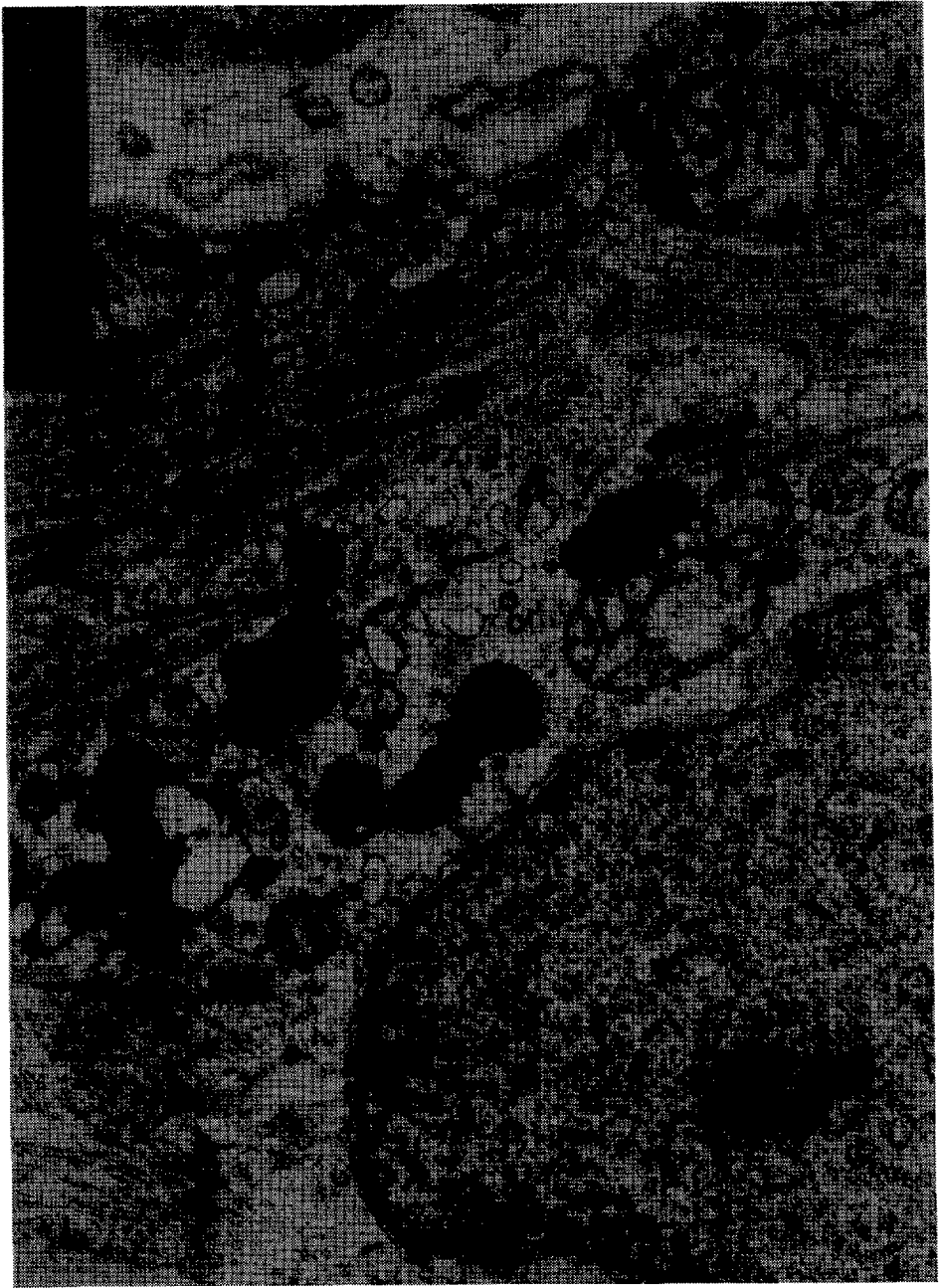


図3 第75病日の右大腿四頭筋生検の電顕像 (×22,000)  
ミトコンドリアは正常像に復している。

Lineweaver-Burk plot of cytochrome c oxidase in muscle mitochondria for Reye' Syndr.

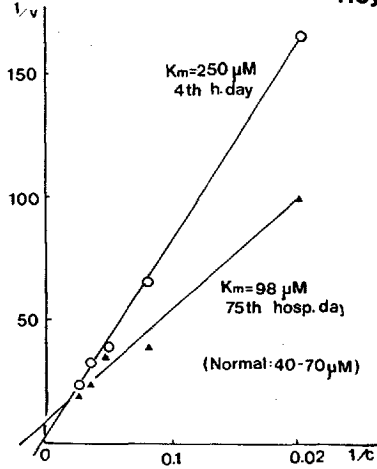


図4 ライ症候群における筋ミトコンドリアのチトクロムC酸化酵素活性の変化

fatty acid in muscle for Reye Syndrome & control subject

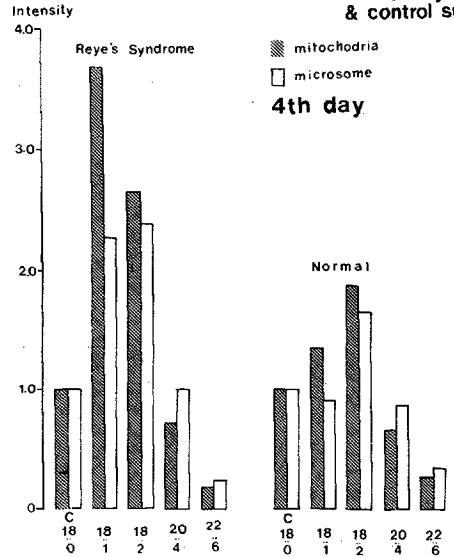


図5 ライ症候群における第4病日の筋ミトコンドリアおよびマイクロゾームの脂肪酸組成(ステアリン酸との比で示す)。オレイン酸、リノール酸の増加が著しい。

~70 μM) し、その活性の回復が認められた (図4)。

ミトコンドリアおよびマイクロゾームの各脂肪酸組成では、急性期(第4病日)で、ステアリン酸(C18:0)と各々の不飽和脂肪酸の比で見ると、同年齢正常女児筋組織に比較してオレイン酸(C18:1)が4倍近く増加しており、リノール酸(C18:2)も増加していたが、アラキドン酸(C20:4)には特に変化を認めなかった(図5)。回復期(第75病日)には、ミトコンドリア内のオレイン酸は正常例に比してまだ高値を示してはいるものの減少が認められ、リノール酸はほぼ正常値まで復していた(図6)。

Fatty Acid in Muscle Mitochondria for Reye' Syndrome

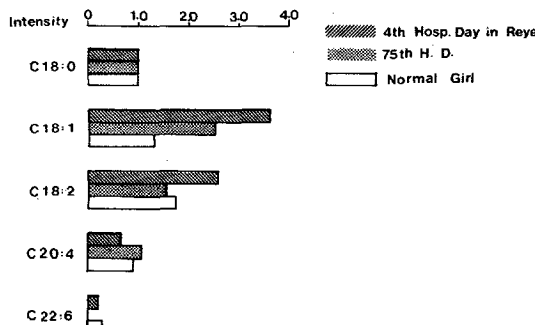


図6 筋ミトコンドリア内脂肪酸の経時的変化  
回復期(75病日)ではオレイン酸はやや高値を示しているが減少が認められた。

#### IV 考按と結論

比較的典型的なライ症候群の9歳女児例に筋生検を施行し、組織学的に検討した結果、急性期には著明な脂肪浸潤とミトコンドリアの変性をみとめ、回復期（第75病日）にはそれら所見が正常像に復していることを知った。従来、本症の確定診断のために肝生検が推賞されているが、出血傾向のある場合には筋生検が本症の診断および病態生理の把握に役立つものと思われた。

さらに、ミトコンドリアおよびミクロゾームの脂肪酸組成中、オレイン酸、リノール酸の著増がみられ、またチトクロムC酸化酵素活性の低下がみられたが、共に症状の回復とともに正常に復した。このことは本症ではミトコンドリアの膜代謝障害があり、それが膜構成脂質の異常によってもたらされると考えるならば、その脂肪酸、特にオレイン酸の異常増加が原因となっている可能性がある。したがって、ミトコンドリアにおけるオレイン酸の合成あるいは「とりこみ」が盛んになっているのか、分解が特異的におさえられているのか、今後明らかにせねばならないと考える。

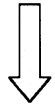
一方、chan (1983)<sup>3)</sup> は不飽和脂肪酸のひとつであるアラキドン酸の脳内注入でラット脳に脳浮腫を認めているが、上記の我々の成績よりオレイン酸の異常増加がミトコンドリアの異常およびそれに伴う脳浮腫をおこしている可能性があり今後さらに検討せねばならない。

最後に、本症でみられた特発性骨形成不全症がライ症候群のトリガーになっているか否かは今日の所明らかでない。しかし、少なくとも文献上で報告がないこと、組織学的、生化学的所見が病期とともに正常に復していることから、否定できるものと考えている。

終りに生検筋の組織学的所見に御協力、御指導いただいた長崎大学第1内科、辻畑光宏講師および本学第2解剖学教室、島田達生助教授に深謝いたします。

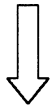
#### 文 献

- 1) MacGee, J., Allen, K. G.: Preparation of methylesters from the saponifiable fatty acids in small biological specimens for gas-liquid chromatographic analyses. *J. of Chromatography* 100: 35-42, 1974.
- 2) Ernster, L., Nordenbrand, K.: "Methods in Enzymology", Vol. 10 by R. W. Estabrook, M. E. Pullman Academic Press, New York, p. 86 (1967)
- 3) Chan, P. H., Fishman, R. A., Caronna, J., et al: Induction of brain edema following intracerebral injection of arachidonic acid. *Ann. of Neurolog.* 13: 625-632, 1983.



## 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

ライ (Reye) 症候群における脳浮腫発症病理に関する系統的研究の一環として、本症患者の筋ミトコンドリアが脳のそれと同一侵襲を受けているとの仮定のもとに、生検骨格筋のミトコンドリアおよびマイクロゾームを分画し、各々の全脂肪酸組成とミトコンドリアのチトクロム C 酸化酵素活性をしらべ、本症におけるミトコンドリア障害の成因の一端を知らんとした。