

C-1 Reye 症候群の診断基準と問題点

分担研究者 山下文雄 久留米大学 小児科

(1) 本症の臨床診断は、病名さえ知っておけば、そう困難なものではなく、疫学調査のための定義(表1)で充分である。

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肢位)	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)

しかし、本症の特有な時間的経過を頭に入れておいた方が、診断しやすい(図1)。本症は、先行疾患の数日後に、①嘔吐頻発(そのため自家中毒症、髄膜炎をうたがわれやすい)、②意識障害(TVサインといわれて、TVを夢中で見る子どものように話しかけても無関心 apathy から、傾眠さらに昏睡など程度はいろいろである。一見乱暴になったり、性格が変わったかに見える行動の変化として気づかれる意識の質の変化も起こりうる。③進行すると、けいれんや除皮質硬直、除脳硬直肢位をとるようになる(肢位の変化は脳の強い腫張やかんとんの存在を示す)。1才以下ではけいれんや、過呼吸、無呼吸発作がより起こりやすい。④診断のため、脳かんとんを起こさないように、慎重にごく少量脳脊髄液をとってみると、異常所見がない(脳圧亢進の有無を圧測定でみようとする、量を取りすぎるので危険、脳浮腫が必ずしもリコール圧上昇としては反影されない。眼底にうっ血乳頭があれば、ルンバル穿刺は禁忌!!)、ただし低血糖があると、リコールも低グルコース濃度を示す。⑤血清GOT, GPT, LDH, CPKを毎日チェックすると急上昇がみられ、ついで1週間位で急速に正常化する(第1日目には異常がないことがある)。⑥血糖低下は必発でなく、1才以下に多く、4才以上ではむしろ正常。血清アンモニアはふつう上昇(とくに初期)しかし時期にもより、診断の必須条件ではない。動脈血での測定がよい。血清プロトロンビン時間はふつう延長する。⑦血清アミラーゼ、カルシウム、

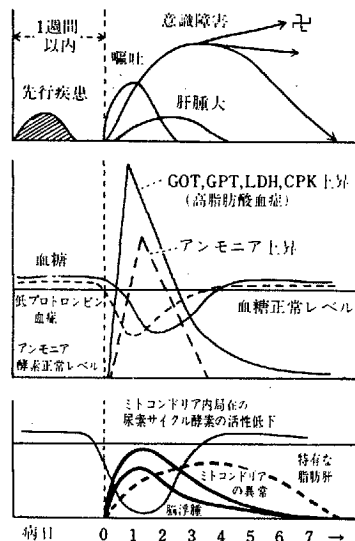


図1 Reye 症候群の模式図

磷値 (低下), アセチルサリチル酸剤とアセトアミノフェンの血中濃度測定をする。⑧発熱は, 末期をのぞきない。循環障害が前景に目立たないのも特徴である。

(2) ステージの診断基準

NIH主催の米国小児科学会, 神経, 神経外科, 麻酔の各学会, 小児神経学会, 家庭医学会, 看護協会の合同検討会で¹⁴⁾で合意をえたステージ分類 (表2) はこれまでの報告者によってちがいが, 複雑化したものを一本化, 単純化したものである。患児を診た場合, どのステージにあるかとの診断も治療方針決定に大切である。

(3) 肝生検による組織の診断的基準は, ①核の偏存しない微細な脂肪滴沈着と②電顕によるミトコンドリア cristae の消失, 濃度低下, 多形態化 (アメーバー状, 風船状膨化など) である。ただし, シンシナ学派の主張する②については異論なしとしない。①, ②を相伴う脂肪肝は, 現時点では Reye 症候群のみである (図2)。

ただし肝生検は, 肝傷害による凝固障害を正常化してのち (ビタミンK, 新鮮血または新鮮プラズマ) 行う必要があるが, 電顕検査のできる所で行う (または送りうる) ことが望ましく, この方面のエキスパートの判断がある。したがって①乳児の場合と, ②反復児, ③家族発生例, ④散発剤で先行疾患や嘔吐のない時, ⑤新しい治療を行う時, に限って必要であり, 臨床診断には必要でないことが多い。

(4) ライ症候群研究班 (厚生省) では, 診断の手びき (フローチャート) をつくった (図3)。

(5) 診断上の問題点

CDCの疫学的診断肝生検ができにくいところでは、血清酵素、GOT、GPT、LDH、CPK、アンモニア上昇、正常リコール所見、他の成因除外によらざるをえない。

そこで問題は、死戦期や、心停止後、けいれん重積状態では、このすべてが上る可能性をもつことで、すでにevidenceもある(芳野 信, 他: 新生児, 溺水状態における高アンモニア血症. 医学のあゆみ, 115; 819-821, 1980.)。CPKが、けいれん後や激しいスポーツ後上昇することは、よく知られている。したがってこれらデータの解釈には状況をいれた総合判断がいる。

ミトコンドリアGOTがRS診断にどのくらい役立つか今検討中であるが、hypoxiaがあれば、ミトコンドリアはしょせん傷害されるので、同じ悩みがつきまとう。RSは、全身の筋肉を含む臓器がやられ、CPK上昇があるが、肝障害ではその上昇はなかるうとの作業仮説を検討したが、少なくとも劇症肝炎では、けいれんなど筋の関与もあるためか、上昇することがわかったので鑑別には用いられない。

アンモニアが、初期しかも動脈血で上っていることは、採血にあたり注意すべきことであろう。簡易アンモニア測定器アミテストおよびアミテストメーターが有用である。

リコール所見には異常がないことが前提になっている。もちろん圧は、高いか、正常(CTで脳浮腫所見があっても正常圧のことある)、たんぱくが軽度上昇のこともある。Herpes Encephalitisでは、しばしばリコール所見に之しい。したがってfocal signが症状的にも、EEG的にもあってherpes感染を思わせる時には、初回のリコール検査だけでなく、繰り返すことと、ELISAによる抗体価測定が望ましい(関西医大, 杉本, 1983)。血清抗体も、herpesでは上りにくい(松浦伸郎, 他: 単純ヘルペスウイルスtype 1が眼脂より分離された“Mimicking Reye Syndrome”の1例. 日児誌, 86; 1047-1054, 1982.)。

肝生検の適応についての上記見解は動かないところだとおもう。RSのようでそうでない“simulated RS; Reye-like syndrome; Reye syndrome simularca, Reye syndrome mimicker”が多いからである(表3)。

肝組織の判定基準にも問題がある。Reyeのオリジナルペーパーは、電顕を含んでいない。そこでCincinnati一派の主張する、ミトコンドリアその他の電顕的基準(表4, 5)まで必要かが問題となる。テクノロジーや研究の進歩とともに、オリジナルレポートのmodificationがあるのは当然であろう。ここにも、RSのspecific laboratory testのない悩みがつきまとう。Lichtenstein, Partinらは、RSのステージ0という早い時期にミトコンドリアその他の変化があることを報告している。

したがって、ここでも細胞浸潤、壊死、その他の異常所見、たとえばVPA患児肝にみられるミトコンドリア内異常大顆粒(杉本健郎 1982, 伊藤すすむ 1982, 木村昭彦 1984)などを総合して解釈すべきであろう。

表2 ライ症候群のステージ分類と処置¹⁴⁾

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 30mEq/ℓ)		ICU入院・チーム医療			

	lobular distribution of fat	location of nucleus	mitochondrial structure
alcoholic			
steroid			
kwashiorkor			
tetracycline			
pregnancy			
Reye syndrome			

ライ症候群型脂肪肝は核が中心にあり、ミトコンドリアの選択的異常がある点で特異である。

図2 脂肪型のタイプ (吉田一郎, 山下文雄原図)

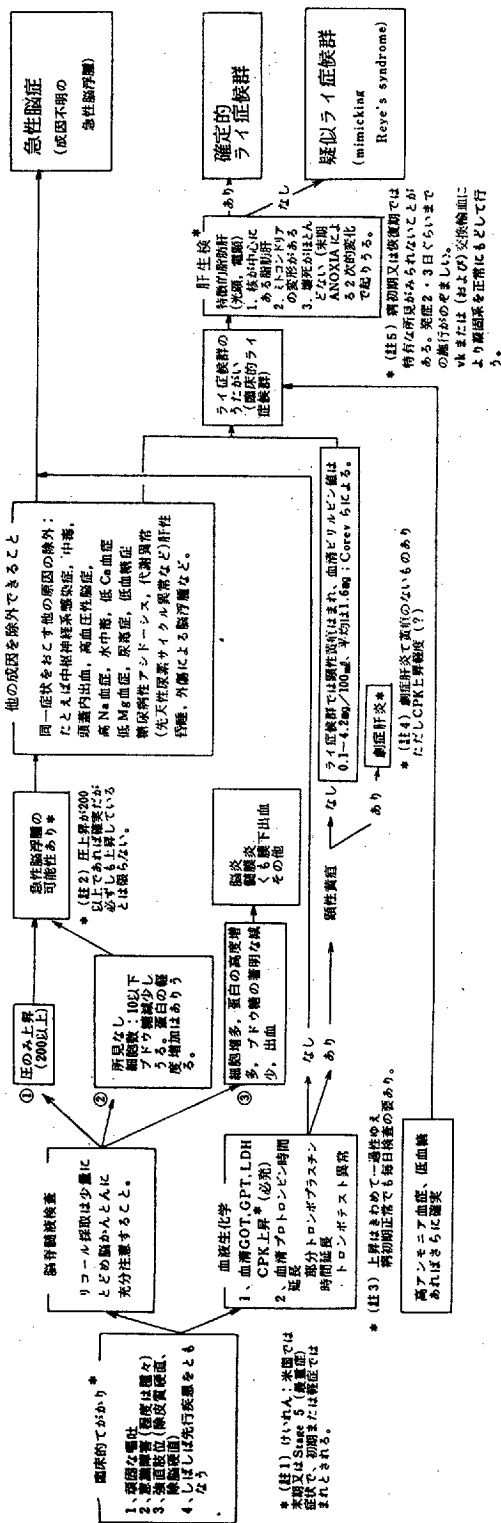


図3 ライシ症候群、急性脳症の診断の手びき (山下文雄：第81回日本小児科学会特別講演、ライシ症候群)

表 3

Mimickers of Reye's Syndrome

- I. *Infectious*. Viral encephalitis, varicella hepatitis
- II. *Metabolic Disorder*. Urea cycle disorder, carnitine deficiency, β -OH-, β -methylglutaric aciduria, hereditary fructose intolerance, isovaleric acidemia, cystic fibrosis
- III. *Drug Intoxication or Idiosyncratic Reactions*. Salicylates, lead, acetaminophen, valproic acid, methyl bromide, hydrocarbon, chlordane, disulfiram, ethanol
- IV. *Other*. Pancreatic encephalopathy; acute encephalopathy and fatty metamorphosis associated with cold agglutinin autoimmune hemolytic anemia; toxic encephalopathy without liver dysfunction (Gall's syndrome)

表 4

MORPHOLOGICAL AND ENZYME HISTOCHEMICAL CRITERIA
OF REYE'S SYNDROME *

LIGHT MICROSCOPY: 1) PANLOBULAR, SMALL LIPID DROPLET ACCUMULATION 2) ENZYME HISTOCHEMISTRY: DEPLETION OF SUCCINIC DEHYDROGENASE (MITOCHONDRIAL ENZYME) (AND POSITIVE ENZYME ACTIVITY OF NADH DH (A MULTI-COMPARTMENTAL ENZYME))

ELECTRONMICROSCOPY (ULTRASTRUCTURAL CRITERIA):

INCLUDE FOLLOWING MITOCHONDRIAL FEATURES:

- 1) PRESENCE OF ELECTRON LUCENT, FLOCCULENT MATRIX MATERIAL
- 2) ABSENCE OF MATRIX GRANULA IN MITOCHONDRIA
- 3) VARIABLY UNIFORM MITOCHONDRIAL EXPANSION
- 4) IRREGULARITY OF THE MITOCHONDRIAL MEMBRANE

(LICHTENSTEIN, P.K.N. ET AL, N ENG J MED 309:133, 1983)

* CHILDREN'S HOSPITAL CINCINNATI

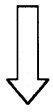
表5

ASSESSMENT OF SEVERITY OF MITOCHONDRIAL DAMAGE
AT THE ULTRASTRUCTURAL LEVEL (C. DAUGHERTY, CINCINNATI)

MILD INVOLVEMENT: MITOCHONDRIA WERE ALTERED BUT LACKED INDIVIDUAL FEATURES IN SOME AREA.

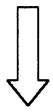
MODERATE INVOLVEMENT : ALL MITOCHONDRIA DISPLAYED ALL FOUR FEATURES.

SEVERE INVOLVEMENT: THE DEGREE OF CHANGE WAS MORE EXTENSIVE WITH A GREATER DEGREE OF MITOCHONDRIAL ALTERATION AND DAMAGE



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



(1)本症の臨床診断は,病名さえ知っておけば,そう困難なものではなく,疫学調査のための定義(表 1)で充分である。

しかし,本症の特有な時間的経過を頭に入れておいた方が,診断しやすい。(図 1)。本症は,先行疾患の数日後に,嘔吐頻発(そのため自家中毒症,髄膜炎をうたがわれやすい),意識障害(TV サインといわれて,TVを夢中で見る子どものように話しかけても無関心 apathy から,傾眠さらに昏睡など程度はいろいろである。一見乱暴になったり,性格がかわったかに見える行動の変化として気づかれる意識の質の変化も起こりうる。進行すると,けいれんや除皮質硬直 除脳硬直肢位をとるようになる(肢位の変化は大脳の強い腫張やかんとんの存在を示す)。1才以下ではけいれんや,過呼吸,無呼吸発作がより起こりやすい。

診断のため,脳かんとんを起こさないように,慎重にごく少量脳脊髄液をとってみると,異常所見がない(脳圧亢進の有無を圧測定でみようとする,量をとりすぎるので危険,脳浮腫が必ずしもリコール圧上昇としては反影されない。