

## A-2 急性脳症, Reye 症候群の疫学および予後因子 (特に臨床経過)の検討

分担研究者 山下文雄 (久留米大学小児科)

共同研究者 山口洋一郎・塩月由子・大滝悦生・片渕幸彦  
松石豊次郎 (久留米大学小児科)  
山本正士 (聖マリア病院小児科)

目的: ライ症候群 (以下RSと略す) は1963年、Reye<sup>1</sup>により、小児にみられる諸臓器に脂肪沈着をともなう急性脳症として報告された。今日まで数多くの研究報告がなされたが、原因はまだ明らかでない。今回我々は過去10年間の自験例30例につき臨床的検討を行った。

対象・方法: 対象は1974年から1984年までの10年間に久留米大学小児科およびその関連病院で観察した原因不明の急性脳症およびRS 30例である。診断は山下<sup>2</sup>らの診断の手引に従い、特有な臨床症状、血液生化学所見、肝生検像より、A 確定的RS (急性脳浮腫所見+肝機能異常+肝生検で特徴的脂肪肝所見をみとめるもの)、B 疑似RS (急性脳浮腫所見+肝機能異常+肝生検で特徴的脂肪肝を認めないもの)、C 臨床的RS (急性脳浮腫所見+肝機能異常+肝生検未施行)、D 成因不明の急性脳症 (急性脳浮腫所見のみで肝機能異常のないもの) の以上4群に分類した (以下A, B, C, D群と略す)。肝機能異常はGOT 100単位以上を異常とした。各群間で性別、季節別発症、発症直前の服薬、発熱、痙攣、嘔吐、意識障害、肢位の異常、脳波、CT、血液生化学、予後などについて有意差検定を含む検討を行った。なお、意識障害と肢位の異常に関してはNIH<sup>3</sup>のステージ分類、脳波に関しては青木の分類を使用した。

結果: 確定RS 6名、疑似RS 15名、臨床的RS 4名、急性脳症5名であった (表1)。なお、疑似RS 15名に関しては mimicker<sup>3</sup>を (1) 感染、(2) 代謝性疾患、(3) 薬物毒、(4) ライ様症状を呈した無黄疸性の劇症肝炎、(5) その他の5群に分類した。内訳は表のごとくである (表2)。性別では、男:女=9:21と女兒に多くみられ、また確定RSだけを比較しても男:女=2:4と女兒に多く、わが国および米国での従来の報告<sup>2,6,7</sup>に比

べ女児が多かった（表1）。発症年齢ではRS群、脳症共に5才未満例が多く（73%）、米国の年齢分布に比し、低年齢に分布していた<sup>6,7</sup>（表3）季節別発症では、12月～3月の冬期がRS群（70%）、脳症（60%）と共に多かったが、インフルエンザとの関連は未調査である（図1）。死亡例は全体では7例（23%）、RS群だけでは6例（24%）とさほど高率ではないが、確定RSでは3例（50%）と従来の報告と同様にかなり高率となった<sup>2,6,7</sup>（表4）。既往脳障害例は9例で全体の30%を占め、それもすべてRS群（確定RS1例、疑似RS7例、臨床RS1例）であった（表5）。発症直前の服薬状況では、アスピリンの服薬が判明したものはRS群3名（12%）であった（表6）。

表1

久留米大学小児科における急性脳症・Reye症候群(男/女)

(1974~1984)	
A. 確定的Reye症候群	6名(男/女=2/4)
B. 疑似Reye症候群	15名(男/女=4/11)
C. 臨床的Reye症候群	4名(男/女=1/3)
D. 急性脳症	5名(男/女=2/3)
計30名(男/女=9/21)	

表2

疑似Reye症候群15の内訳

1. 感染	<u>3</u>
水痘脳症	2
単純ヘルペス脳炎	1
2. 代謝性疾患	<u>3</u>
ミトコンドリアサイトパチー	2
OTC欠損症	1
3. 薬物毒	<u>4</u>
アセチルサリチル酸	2
ホバンテン酸カルシウム	1
バルプロ酸ナトリウム	1
4. ライ様症状を呈した劇症肝炎	<u>2</u>
5. その他	<u>3</u>
虚血性低酸素性脳症	1
反復性ライ類似症	2

表3

## 発症年齢での比較

年 齢	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	計
0 - 3才	3/6( 50)	6/15( 40)	2/4( 50)	2/5( 40)	13
3 - 5才	1/6( 16)	5/15( 34)	1/4( 25)	2/5( 40)	9
5 - 10才	2/6( 34)	4/15( 26)	1/4( 25)	1/5( 20)	8
計	6/6(100)	15/15(100)	4/4(100)	5/5(100)	30

表4

## 死 亡 例

	A	B	C	D	計
死亡総数	3	3	0	1	7
死亡時期					
5日以内	1	2	0	1	4
10日以内	2	0	0	0	2
30日以内	0	1	0	0	1

表5

## 既往脳障害例とその予後

	予後(群)
1. 精神運動発達遅滞+先天性心疾患+未熟児	死亡(A)
2. 自閉症+精神発達遅滞	回復(B)
3. てんかん+精神発達遅滞	回復(B)
4. 運動発達遅滞	左片マヒ(B)
5. 運動発達遅滞+出生時軽度仮死+未熟児	回復(B)
6. 脳性マヒ+精神発達遅滞+てんかん+染色体異常	回復(B)
7. 精神発達運動遅滞+周期性嘔吐症	死亡(B)
8. 運動発達遅滞+心筋症	死亡(B)
9. 脳炎性後遺症	回復(C)

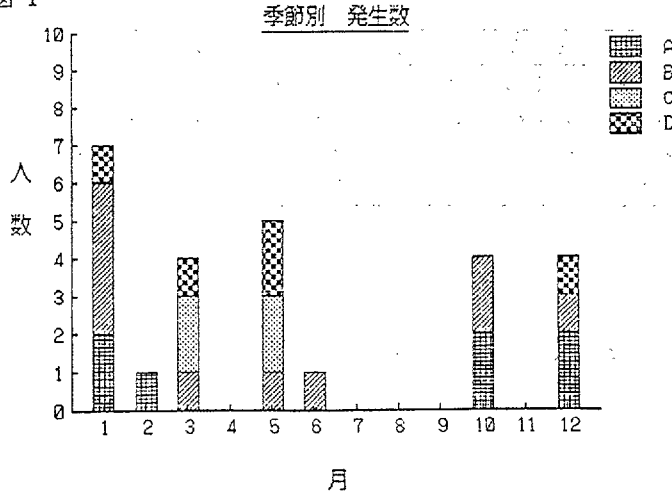
\* 回復とは既往脳障害が増加なく不変であった例

表6

## 発症直前の服薬状況

	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	計 (%)
アスピリン	1/6(16.7)	2/15(13.3)	0/4(0)	0/5(0)	3/30(10.0)
アセトアミノフェン	0/6(0)	1/15(6.7)	0/4(0)	0/5(0)	1/30(3.3)
その他の解熱剤	0/6(0)	1/15(6.7)	1/4(25)	1/5(20)	3/30(10.0)
抗痙攣剤のみ	0/6(0)	1/15(6.7)	0(0)	0/5(0)	1/30(3.3)
服薬不明	5/6(83.3)	8/15(53.0)	2/4(50)	4/8(80)	21/30(70.0)
なし	0/6(0)	2/15(13.3)	1/4(25)	0/5(0)	3/30(10.0)

図1



考察：従来より病前からの脳障害例が日本のRS例に多い<sup>8</sup>ことはよく知られているが、我々の検討でも同様の結果が得られ、それも疑似RSがほとんどであったことは注目される。それらに関して、当教室木村らが報告した<sup>9,10</sup>バルプロ酸ナトリウムやボペンテン酸カルシウム投与時のミトコンドリア形態や薬物代謝動態などの特異性が脳障害児では特に著しく、それがライ様症状を呈する一因となっていることも考えられる。また、米国で問題となっているアスピリンとRSとの関連に関しては従来より我が国での報告<sup>11-14</sup>は米国の報告<sup>15,16</sup>に比べてライ症候群の発生頻度は低く、我々の検討でもRS群の12%とほぼ我が国の報告と一致しているが<sup>13</sup>、今回後方視的検討のため服薬不明群が70%近く含まれている点は問題が残るところである。なお、最近我々の教室で上気道炎罹患中にアスピ

リンを服用し、傾眠傾向と肝機能異常を呈し、肝生検にてミトコンドリアの形態異常を伴った特徴的脂肪肝像がみとめられたGrade I Reye Syndrome<sup>17, 18</sup>を経験した。患者は数日間の経過ののち後遺症なく回復した。今後このような軽症のReye症候群の検討がさらに必要と思われる。最後に今回の検討の大きな目的である臨床経過像（特にステージ度）と予後（特に死亡例）との比較では表7に示すように発熱、痙攣、嘔吐などは確定RS群ほど高く、死亡率も50%と一番高率であった。また、表8にみられるように同一臨床ステージのレベルでも、重篤な臨床ステージになれば確定RSの死亡率が他のRS群や急性脳症に比べ高いことが認められた。母集団が少ないため統計学的有意差はなかったが、今後Reye症候群の予後の検討を行う上で今回我々が行った（1）意識障害、（2）肢位の異常、（3）脳波異常、（4）CT異常の4つの項目は重要な意義を持つものと思われる。

表7

## 発熱・痙攣・嘔吐・死亡率の比較

	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	計 (%)
発熱	6/6(100)	10/15(66)	2/4(50)	3/5(60)	21/30(70)
痙攣	5/6(83)	12/15(80)	1/4(25)	4/5(80)	22/30(73)
嘔吐	6/6(100)	10/15(66)	3/4(75)	4/5(80)	23/30(77)
死亡率	3/6(50)	3/15(20)	0/4(0)	1/5(20)	7/30(23)

表8

## 各群間における臨床像と死亡の比率

臨床像分類	意識障害 (Stage III以上)	肢位の異常 (除皮質肢位以上)	脳波異常 (Grade II以上)	CT異常 (脳浮腫所見)
A. 確定RS	3/4 (75%)	2/3 (66%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)
B. 疑似RS	2/10 (20%)	1/7 (14%)	1/4 (25%)	2/5 (40%)
C. 臨床RS	—	0/1 (0%)	0/1 (0%)	—
D. 急性脳症	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)	—

結語：以上過去10年間の当科での急性脳症とReye症候群について報告した。今後は臨床経過像（意識障害、肢位の異常、脳波異常、CT異常）と予後を中心にさらに検討を加えていく予定である。

## 文 献

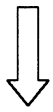
1. Reye, R.D.K., Morgan, G., Baral, J.: Encephalopathy with fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet*, 2:749-752,1963.
2. 山下文雄、山本正士、芳野 信、矢野英二、岡田象二郎、吉田一郎:急性脳症とReye症候群. *日医新報*, 2836: 13, 1978.
3. Office for medical Application of Research, NIH, Consensus conference : Diagnosis and treatment of Reye syndrome. *JAMA*, 246:2441-2444,1982.
4. Aoki, Y., Lombroso, CT.: Prognostic value of electroencephalography in Reye syndrome. *Neurology*, 23:333,1973.
5. Boyle, JT., Watkins, JB. Reye syndrome IN: Fleisher, G.R., Ludwig, S., eds: Textbook of pediatrics emergency medicine. Baltimore: Williams, I. Wilkins 567-572,1983.
6. Hurwitz, E.S., et al.: National surveillance for Reye syndrome: a five-year review. *Pediatrics*, 70:895-906,1982.
7. Corey, L., Rubin, J.R., Hattwick, M.A.W.: Reye syndrome: Clinical progression and evaluation of therapy. *Pediatrics*, 60:708,1977.
8. 福山幸夫、栗屋豊: 急性脳症 (Reye症候群を含む) の発症経過に関する臨床的検討、原因不明の脳症 (Reye症候群等) に関する研究、厚生省心身障害研究: 12-16, 昭和58年 (1983) .
9. 山下文雄、木村昭彦ら: ミトコンドリア巨大顆粒をきたしたバルプロ酸脳症の1例、原因不明脳症 (Reye症候群等) に関する研究. 厚生省心身障害研究: 109-102, 昭和58年 (1983) .
10. 山下文雄、木村昭彦ら: ホパンテン酸カルシウム投与中の急性脳症、原因不明の脳症 (Reye症候群等) に関する研究. 厚生省心身障害研究: 113-119, 昭和58年 (1983) .
11. Yoshida, I., Kimura, A., et al.: Hepatic ultrastructural findings in salicylate liver injury in 4 patients: The fourth international conference on Reye syndrome. Columbus, Ohio, June, 1984.
12. 山下文雄: 16回日米協力医学研究プログラム、ウイルス病に関する合同カンファレンス、東京、1982年10月.
13. 厚生省薬務局安全課: インフルエンザ・水痘時のサル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 (1982) .
14. 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.
15. Corey, L., et al: Diagnostic criteria for influenza B associated Reye syndrome. Clinical vs. Pathological Criteria. *Pediatrics*, 60:702-714,1977.

16. National surveillance for Reye syndrome, 1981: Update, Reye syndrome and salicylate usage. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 31:53-56, 1982.
17. Lichtenstein, P.K., et al: Grade I Reye syndrome: A frequent cause of vomiting and liver dysfunction after varicella and upper-respiratory-tract infection. *N. Eng. J. Med.*, 309:133-139, 1983.
18. Heub, J.E., et al: Grade I Reye syndrome. *N. Eng. J. Med.*, 311:1539-1542, 1984.



## 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



目的:ライ症候群(以下RSと略す)は1963年,Reye 1により,小児にみられる諸臓器に脂肪沈着をともなう急性脳症として報告された。今日まで数多くの研究報告がなされたが、原因はまだ明らかでない。今回我々は過去10年間の自験例30例につき臨床的検討を行った。