

C-5 Reye 症候群とその類似疾患における病理組織学的比較検討

研究協力者 鴨 下 重 彦 自治医科大学 小児科

共同研究者 浜 野 雄 二・小 林 繁 一 自治医科大学 小児科

目的：真のReye症候群と臨床的にはまったく区別できない Reye like症候群の存在が問題になっており、しかもそれらの疾患における病理学的検索は充分には行なわれていない。そこで我々は真のReye症候群との病理形態学的差異を明らかにする目的で、臨床的にReye症候群と考えられた以下の4症例について、主に肝脂肪変性の存在様式と肝細胞ミトコンドリアの形態学的変化を観察し比較検討した。

対象と方法：回復期のReye症候群1例、カルニチン欠損症に発症したReye様症候群1例、OTC（オルニチントランスカルバミラーゼ）欠損症1例、肝の脂肪変性を伴わない急性脳症1例の計4例で、症例1、3、4は生検肝組織、症例2のみ剖検肝組織についての検索を行った。尚、電子顕微鏡的検索に関してはグルタルアルデヒドとオスミウムの二重固定を使用した。

症例1（Reye症候群）：7歳、女児

5日前より咳嗽・鼻汁があり、当日早朝に突然の激しい嘔吐とともに興奮状態となり、発熱・嘔吐・意識障害を伴って入院した。発症10日目回復期に肝生検を施行した。

症例2（カルニチン欠損症）：1歳10カ月、男児

歩行開始やや遅延し、水様性下痢と発熱をきたした翌朝に間代性痙攣後昏睡状態となり、当院に転送されたが到着時に死亡した。死亡直後に採取した骨格筋検索ではI型線維優位の脂肪沈着を認め、骨格筋の Total carnitineは対照の20%以下に著減していたが肝では正常下限であった。¹⁾剖検肝組織について検索した。

症例3（OTC欠損症）：1歳4カ月、男児

10カ月時と1歳2カ月時にいずれも一過性の肝機能異常を伴って、不機嫌・嘔吐を主訴に入院したが輸液にて改善していた。今回再び頑固な嘔吐と意識障害を主訴に入院し、血中グルタミン酸の増加と尿中オロト酸排泄の増加を認めたことより肝O T C活性を測定した結果、pH 7.5では対照の10%、pH 10 では対照の70%と低値を示した。肝生検は肝機能異常と意識障害の改善した時点で施行した。

症例4（急性脳症）：6歳、男児

5歳時よりてんかんの診断にてDepakene、Ritalinを服薬していた。入院前日より痙攣発作がくり返し、昏睡状態となって入院した。V P A血中濃度は5.8 μ g/mlと高くなく、入院5日目に肝生検を施行した。

表1. Laboratory data

Case	1	2	3	4
Blood				
GOT (IU/L)	> 933	264	1409	2030
GPT (")	> 933	4096	984	1505
LDH (")	> 1866	15114	1492	2265
CPK (")	> 9000	2740	-	92
CSF				
pressure (mmH ₂ O)	70	-	130	280
cell	1/3	39/3	4/3	2/3
protein (mg/dl)	26	30	-	-
sugar (")	108	0	51	22

結果：症例1 光顕ではH.E.染色で小葉構造の乱れなくグリソン鞘にも著変なかったが、oil red o 染色では微細な脂肪滴が中心核性に肝小葉全体にわたって認められた（図1）。電顕では核より小さな脂肪滴が肝細胞質内に散在していたが（図2）、ミトコンドリアの膨化・変形は著明ではなく、ペルオキシゾームの増加も認められなかった（図3）。

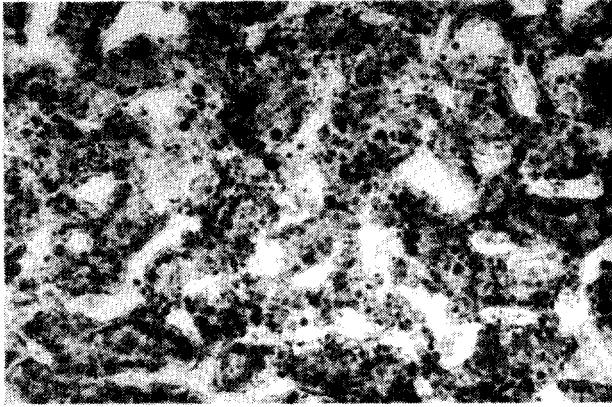


図1 症例1 肝光顕像 oil red o 染色 (×400)

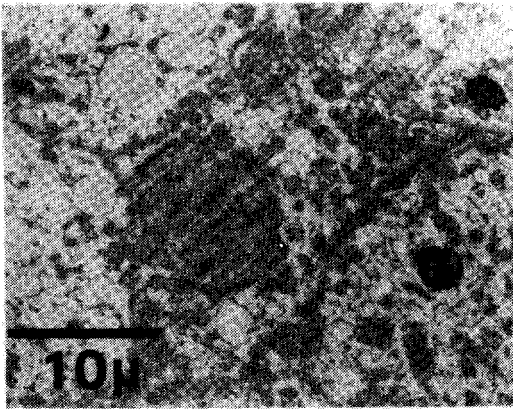


図2 症例1 肝電顕像 (×2600)

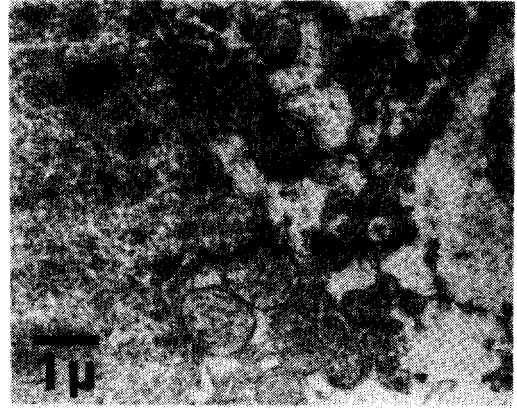


図3 症例1 肝電顕像 (×10800)

症例2 光顕 Sudan Black B染色では比較的大型の脂肪滴が肝小葉全体にわたってびまん性に存在した(図4)。電顕では肝細胞核よりも大きな脂肪滴が膜に包まれない形で肝細胞質の大半を占めるように存在した(図5)。ミトコンドリアの変化に関しては死後変化が加味されており断定しがたかった。

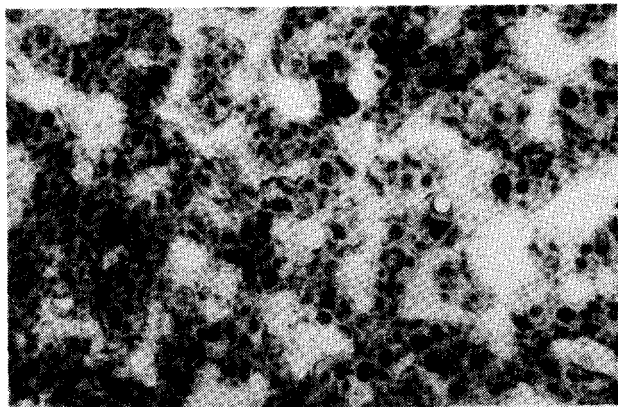


図4 症例2 肝光顕像 Sudan Black B 染色 (×400)

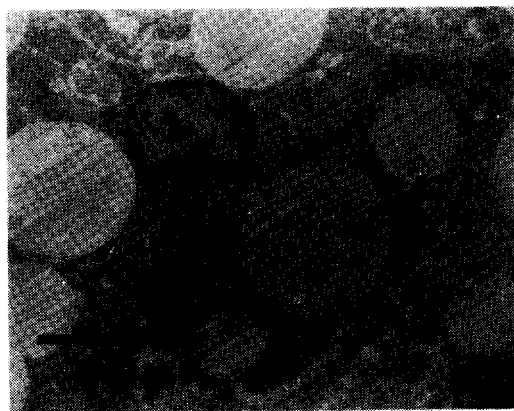


図5 症例2 肝電顕像 (×2600)

症例3 電顕観察で肝細胞質内にグリコーゲン顆粒が滑面小胞体とともに豊富に存在し、一部には少数の微細な脂肪滴もみられた(図6)。ミトコンドリアは一般的には正常形態を保ち、クリスタ構造の破壊や大小不同はないものと思われたが(図7)、一部には明らかに内部 density の低下を伴って著明に膨化したミトコンドリアも散見された。

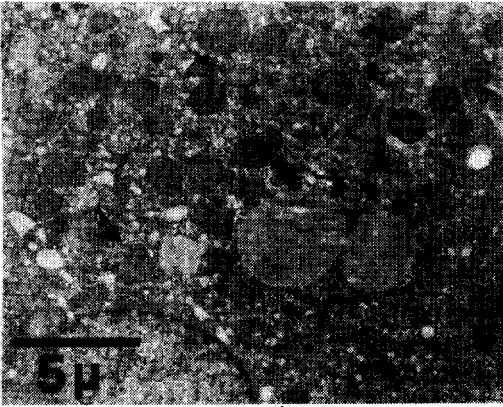


図 6 症例 3 肝電顕像 (×4400)

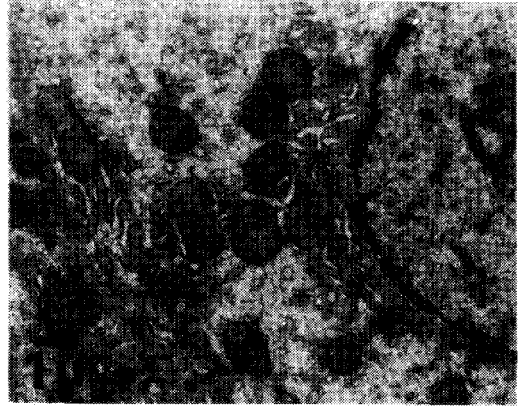


図 7 症例 3 肝電顕像 (×7200)

症例 4 光顕 H.E. 染色では小葉構造の乱れなく、グリソン鞘にも著変を認めなかった。電顕でも肝細胞質内にほとんど脂肪滴を認め得なかったが、多形性はないがかなりのミトコンドリアに density の低下と著明に膨化した所見を認めた。また一部にはクリスタ構造の破壊を伴っていた。



図 8 症例 4 肝電顕像 (×8600)

考察：症例1では発症10日目回復期に施行した肝生検所見のためか、形態学的なミトコンドリアの変化をほとんど認めなかった。しかしこの時期にても本症に典型的な肝脂肪変性の残存していることから、ミトコンドリア障害は急性期一過性に出現し（一般的には5日以内）、その後急速に正常化していること、および出血傾向の改善した回復期の肝生検にても本症を診断できるものと考えられる。

カルニチン欠損症肝組織では、肝細胞内脂肪滴はReye症候群のそれに比してかなり大きいことが特徴的であり、膜に包まれない形で存在したが、既報告にても同様の記載がみられる²⁾。ミトコンドリアは著明に膨化・変形していたが、この症例では死後変化が加味されておりかなり修飾されているものと思われる。

O T C欠損症患者の肝組織所見に関する報告はいくつかあるが^{3), 4), 5)}、一般的には豊富なグリコーゲン顆粒と微細な脂肪滴がしばしばみられ、ミトコンドリアの著明な変化は少ないとされている。しかしミトコンドリアの著明な変形・膨化所見を認めた報告もあり³⁾、生検時期によってはかなりの相違があるのではないかと推察される。今回の症例は非発作時肝組織の検索であるため、脂肪滴は著明でなくミトコンドリアの変化も軽度であったと考えられるが、今後は発作時肝組織との対比も必要となろう。

今日まで、肝脂肪変性を伴わない急性脳症における肝微細構造に関する報告はほとんどない。Reye症候群にみられる脂肪変性が、全身のミトコンドリア障害によって若起された脂肪酸代謝異常によるものとするならば、症例4におけるミトコンドリアの形態的变化をどう解釈すべきだろうか。単なるAnoxicな変化と考えるのは早計であり、肝脂肪変性を伴わない急性脳症においてもミトコンドリア変化が普遍的に存在するかどうか、果して機能的な障害は伴っていないかどうか、この点に関して今後の検討が必要である。

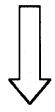
結論：1. カルニチン欠損症肝では、比較的大型の脂肪滴が細胞質の大半を占めるように存在する。

2. O T C欠損症肝では、グリコーゲン顆粒が豊富に存在し、ミトコンドリアの変化は一般的には著明でない。

3. 脂肪変性を伴わない急性脳症でも、肝ミトコンドリアの膨化や densityの低下をきたす。

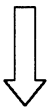
文献

- 1) 小林繁一, 井嶋裕子, 鴨下重彦, 小林誠一, 杉山成司, 和田義郎: 筋カルニチンの著減を認めたReye症候群の一部検例, 脳と発達, 16: 234-9, 1984.
- 2) Athol JW, William CB, J. Denis M, James FM and Arthur GW: Systemic carnitine deficiency: Report of a fatal case with multisystemic manifestations, J. Pediatr., 93: 959-64, 1978.
- 3) Shapiro JM, Schffner F, Tallan HH and Ganll GE: Mitochondrial Abnormalities of Liver in Primary Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Pediat. Res., 14: 735-9, 1980.
- 4) Landrieu P, Francois B, Lyon G and Van Hoof F: Liver Peroxisomes Damage during Acute Hepatic Failure in Partial Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Pediat. Res., 16: 977-81, 1982.
- 5) Latham PS, LaBrecque DR, McReynolds JW and Klatskin G: Liver Ultrastructure in Mitochondrial Urea Cycle Enzyme Deficiencies and Comparison with Reye's Syndrome, Hepatology 4: 404-7, 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: 真の Reye 症候群と臨床的にはまったく区別できない Reye like 症候群の存在が問題になっており、しかもそれらの疾患における病理学的検索は充分には行われていない。そこで我々は真の Reye 症候群との病理形態学的差異を明らかにする目的で、臨床的に Reye 症候群と考えられた以下の 4 症例について、主に肝脂肪変性の存在様式と肝細胞ミトコンドリアの形態学的変化を観察し比較検討した。