

C-9 Reye 症候群発症機構の研究

—特にカルニチン代謝の関与について—

研究協力者 松田 一郎 熊本大学 小児科
共同研究者 大谷 宜伸 熊本大学 発達小児科

Reye 症候群の原因は急激なミトコンドリア機能不全であり、それにより急性脳症が引き起こされることが知られている。患者の血清中にはラット肝ミトコンドリア分画の呼吸機能を抑制する物質が存在することも示されている。これまで Reye 症候群の特徴的な生化学的所見として知られているものには GOT, GPT の上昇, 化血糖, 高アンモニア血症, 乳酸, ビルビン酸の上昇, 肝組織への脂肪沈着などである。これらの臨床所見, 生化学的所見はいわゆる Reye 様症候群 (メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症, ゲルタール酸血症 II, アシル CoA, デヒドロゲナーゼ低下症) にかなり共通のものである。この他, バルプロ酸使用時, オルニチントランスカルバミラーゼ低下症の時の Reye 様症候群の報告などがある。

これまで Reye 症候群で尿中アシルカルニチンの増加がみとめられ, 2 次性カルニチン低下症が生ずる可能性が指摘されている。また, 発作時に採取した肝筋ではカルニチン含量が低下していることも知られている。以上の所見から, Reye および Reye 様症候群でのカルニチン代謝を検討した。

研究方法

Reye 症候群 3 例, メチルマロン酸血症 3 例, プロピオン酸血症 1 例, バルプロ酸服用時の高アンモニア血症患児 2 例, 全身型カルニチン欠乏症 1 例, オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 3 例を対象とした。これらの患者について血清中のカルニチン, また, 血液, 尿が同時に採取できたものについては, 腎での free カルニチンの再吸収率を測定した。また採取可能であった肝組織のカルニチン量を測定した。

結 果

(1) 血清フリーカルニチン値

正常値 $44.2 \pm 12.2 \text{ n mol/ml}$ に比較し, これらの患児のフリーカルニチンは, $19.7 \pm 9.1 \text{ n mol/ml}$ で明らかに低下していた。また, 血中のアシルカルニチン/フリーカルニチンの比は

ほとんどの場合正常値を越える値を示した。

(2) 腎尿細管におけるフリーカルニチンの再吸収値

正常小児での再吸収値は $99.4 \pm 0.47\%$ (N = 20) であるが、患者では全例それを下廻る値を示した。また、血清中のアシルカルニチンとフリーカルニチンの比と、腎におけるアシルカルニチンとフリーカルニチンのクリアランス比との相互関係についてみた結果、すべての症例が正常域からはずれ、2次性カルニチン欠損症の領域に分布するか、それより以下のクリアランス値を示した。アシルカルニチンのクリアランスに比し、フリーカルニチンクリアランス比の増大は、フリーカルニチンの再吸収低下と一致した所見であり、このことは腎尿細管でアシルカルニチンとフリーカルニチンの再吸収をめぐる競合の他に、フリーカルニチン単独再吸収の低下を示すものである。

(3) 肝組織でのカルニチン含量

オルニチントランスカルバミラーゼ低下症5例、Reye症候群2例、全身型カルニチン欠損症1例、いずれも肝のフリーカルニチン含量は正常値 ($4.16 - 11.45 \text{ nmoles/mg}$) 以下であった。

考 擦

Reye および Reye 様症候群の患児では、血清中のフリーカルニチンの低下がみられた。これはミトコンドリア機能の低下のために、アシル CoA が溜り、これをアシルカルニチンとしてミトコンドリア外に、さらに腎を通じて体外に出すために、フリーカルニチンの消費がおこること、さらに腎でアシルカルニチンとフリーカルニチンの再吸収をめぐる競合がおきることと（おそらくミトコンドリア機能低下のための）、フリーカルニチン単独の再吸収機能に異常がおきるためであると考えられる。当然、組織でのカルニチン含量が低下することになる。もともと $[\text{フリーカルニチン}] [\text{アシル CoA}] / [\text{フリー CoA}] [\text{アシルカルニチン}] = K_e$ の式が成立しているのだから、アシルカルニチンが上昇するか、フリーカルニチンが低下すれば、フリー CoA の低下をきたすことになる。CoA はミトコンドリア内での脂肪酸代謝、アミノ酸代謝、ビリルビン酸代謝に必要不可欠の物質であり、この CoA の低下はミトコンドリア機能をさらに障害することになる。カルニチンの低下は脂肪酸の β 酸化を抑え、 ω 酸化への依存度を増大させるので、その結果、ジカルボン酸の産成が増加する。Reye 症候群でのジカルボン酸尿症は、最近報告されるようになった知見である。

以上 Reye 症候群ではミトコンドリア機能異常 \rightarrow カルニチン欠乏症 \rightarrow CoA 欠乏症 \rightarrow ミトコンドリア機能異常のように、原因と結果がお互いに増幅し、事態の悪化へと追い込むことが、その要因と考えられる。

したがって、ごく初期にカルニチンを用いて治療することが、この関係を切断し、回復へとむかわせることになると思わせる。



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



Reye 症候群の原因は急激なミトコンドリア機能不全であり、それにより急性脳症が引き起こされることが知られている。患者の血清中にはラット肝ミトコンドリア分画の呼吸機能を抑制する物質が存在することも示されている。これまで Reye 症候群の特徴的な生化学的所見として知られているものには GOT, GPT の上昇, 化血糖, 高アンモニア血症, 乳酸, ピルビン酸の上昇, 肝組織への脂肪沈着などである。これらの臨床所見, 生化学的所見はいわゆる Reye 様症候群(メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症, グルタル酸血症, アシル CoA, デヒドロゲナーゼ低下症)にかなり共通のものである。この他, バルプロ酸使用時, オルラチントランスカルバミラーゼ低下症の時の Reye 様症候群の報告などがある。

これまで Reye 症候群で尿中アシルカルニチンの増加がみとめられ, 2 次性カルニチン低下症が生ずる可能性が指摘されている。また, 発作時に採取した肝筋ではカルニチン含量が低下していることも知られている。以上め所見から, Reye および Reye 様症候群でのカルニチン代謝を検討した。