

B-9 有機酸分析を行った Reye あるいは Reye 様 症候群の 3 例

研究協力者：上田一博（広島大学 小児科）

共同研究者：佐倉伸夫（広島大学 小児科）

はじめに：Reye症候群は臨床症状と検査所見から臨床的診断を下し、肝生検による病理学的な検索でもって確定診断とされてきた¹⁾。しかし、肝生検は肝障害による凝固因子活性の低下による出血の危険性のために実際上は困難なことが多い。近年、筋生検で代用しようとの動きもある²⁾が、まだ評価は一定していない。肝生検あるいは筋生検を行いたとしても、脂肪の微細な沈着あるいはミトコンドリアの形態異常はReye症候群に特有な変化ではなく、多くの代謝異常でもみられる³⁾。また、脳症や肝障害を説明する他の成因を除外するには、どのような検査をすれば除外診断が充分になされたと考えるのかも問題である。生化学的には、Reye症候群はミトコンドリアの機能異常と規定できる。肝酵素の中でミトコンドリア由来の酵素(mGOT, MAO など)の活性を測定することで、ミトコンドリアの機能異常を把握しようとの試みも見られるが、これも評価は一定していない^{4,5)}。ミトコンドリアの先天性機能異常とも位置付けられる有機酸代謝異常症の診断手段として、ガスクロマトグラフィーマスマスペクトロメトリー(GC/MS)による有機酸分析が近年急速な発達を示している。有機酸代謝異常症の中には、Reye症候群と誤診された疾患も数多くあり⁶⁻¹¹⁾、除外診断のためにもGC/MSによる有機酸分析は必要不可欠と考えられる。

有機酸分析がReye症候群の診断と鑑別に有用であった3症例を報告する。

症例1：6歳女児。耳下腺の腫脹に引続いて、腹痛を訴え、高熱、昏迷、全身けいれんを示し、昏睡状態となって入院した。入院時、GOT, GPT, LDH, CPK, アンモニア、mGOTの上昇を示したが、血糖、ビリルビン、CSF, 遊離脂肪酸、トリグリセライド、カルニチンは正常であった。PTは延長していた。(表1)。脳波では、散在性棘波を伴う広汎性θ波が認められ、頭部CTは軽度の脳浮腫を示した。入院3日目には、GOT, LDH, CPK は各々2046, 6800, 10484 u/l にまで上昇し、4日

目には除皮質状態となり、脳波も平坦化した。DIC を併発し出血傾向強いため、肝生検の代わりに、筋生検を施行し、脂肪沈着を認めた。アミノ酸分析では、尿素代謝異常を特定できず、尿有機酸分析で、乳酸、アジピン酸、ズベリン酸の著増と、投与されたデパケンの代謝産物の中、正常の β 酸化体である2-n-propyl-3-oxo-valeric acidは認められず、 ω 酸化体である2-n-propyl-glutaric acidの著増を認めた(図1)¹²⁾。

症例2：10歳女児。1年前より情緒障害改善の目的で、ホパンテン酸カルシウム(以下ホパテ)を投与されていた。入院前日午後より、発熱があり、入院当日夕方より嘔吐頻回となり意識混濁強直性けいれんを示した。入院時GOTの軽度上昇、血中アンモニア高値(400 μ g/dl以上)、尿中ケトン体強陽性、代謝性アシドーシス(BE: -14.2mmol/l)、PT活性低下(40%)を認めたが、GOT以外の肝機能、電解質、血糖、髄液は正常であった。脳波は時に δ 波を混じるが低電位であった。

ケトアシドーシスが著明なことにより、ホパテ中毒を疑い、パントシン静注後一時的に尿中ケトン体の増加があったが、24時間後に尿中ケトン体陰性化するとともに意識状態も回復した。入院時の尿有機酸分析で、乳酸、3-ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、アジピン酸、ズベリン酸の著増を認め、3-ヒドロキシ酪酸のアセト酢酸に対する比は26と著増していた(図2)。

症例3：3歳男児。1歳4か月時、肺炎球菌性髄膜炎に罹患し、水頭症を合併し、1歳8か月時には點頭てんかんを続発し、デパケン等の投与を受けていた。3歳4か月時、何らの前駆症状もなく、呼吸困難、意識障害を示し、救急病院に入院したが、けいれん出現し、呼吸困難著明となり、当院ICUに転院した。入院時、ビリルビン 1.4mg/dl, GOT 158u/l, GPT 65u/l, LDH 1842u/l, アンモニア 212 μ g/dl, PT, PTT はともに0%, ヘパプラスチンテストは12%であったが、髄液は正常であった。しかし、入院3日目のビリルビン値は 3.1mg/dl と顕性黄疸を示した。出血傾向著明で交換輸血を試みたが、多臓器不全の状態となり、発症後6日で死亡した。入院時尿有機酸分析で、乳酸、ピルビン酸、3-ヒドロキシ酪酸およびデパケンの ω 酸化体である2-n-propyl-glutaric acidの増加を認めた

が、アジピン酸、ズベリン酸などのジカルボン酸は認めなかった（図3）。

剖検で、急性肝壊死の像を認め、微細脂肪の沈着は認められなかった。

考察：ここに示した3症例は、初診までの経過と初診時の検査では、第3例でビリルビン値がやや高い以外はReye症候群の臨床的診断基準を満たし、Reye症候群と言える。しかし、その後の経過と生検あるいは剖検所見を比較すると（表2）、第1例は筋生検からReye症候群と確定してよいが、第3例は劇症肝炎と考えられる。第2例はホパテ中毒と考えられるが、確定的ではなく、ホパテ内服を考慮しなければ、軽症のReye症候群とも考えられよう。アスピリン内服がReye症候群の誘因となるのと同様に、ホパテ内服が誘因となったと考えればホパテ中毒ではなく、Reye症候群と診断できよう。初診時の尿有機酸分析も、この診断を支持し、第1、2例ではReye症候群に特徴的とされるジカルボン酸の排泄を認め劇症肝炎の第3例では認めていない。この3例の分析結果は有機酸分析によるReye症候群の早期診断の可能性を示している。また、Reye症候群様の症状を示す有機酸代謝異常症は表3に示す疾患が知られているが、これらの疾患を鑑別し、除外するものにも有用であった。

ジカルボン酸は、脂肪酸の β 酸化能の絶対的あるいは脂肪酸負荷による相対的低下のために、脂肪酸の分子末端（ ω 位の CH_3 -）を酸化する反応系（ ω 酸化）で生成され、表4に示す病態で尿中出现する。ジカルボン酸の出現はReye症候群に特徴的で必要と考えられており¹³⁾、またReye症候群の病変の進展に影響を与えると考えられている¹⁴⁾が、Reye症候群でも認められる。いわゆるアセトン血性嘔吐症でも強いケトージスのために、ジカルボン酸が尿中に認められるが、その程度は軽度でReye症候群においては脂肪酸の50%がジカルボン酸で占められていると報告されている¹⁴⁾。第2例は典型的とされるReye症候群に比べてケトージスが強く持続し、しかも、アセト酢酸に対する3-ヒドロキシ酪酸の比が異常に上昇し、電子伝達系の異常を推定する¹⁵⁾ほどであった。この点を考慮すると、ホパンテン酸がcoenzyme Aの代謝に影響を及ぼした可能性もあり、ホパテ中毒であるとも考えられる。

Reye症候群をミトコンドリアの多面的な機能低下と生化学的に定義づける立場からは、ジカルボン酸の証明はミトコンドリアの機能（ β 酸化）の低下の直接的

証明となる。従来の確定診断は形態的なものであったので、形態的变化がない初期の形態診断不可能例で、有機酸分析はミトコンドリアの機能について有用な情報を与える。Reye症様の症状を示す有機酸代謝異常症の鑑別診断は有機酸分析によってのみ可能であり、有機酸分析はReye症候群の除外診断には必要不可欠と考えられる。

結語：Reye症候群を含めた急性非炎症性脳症に対して、有機酸分析は必要不可欠であり、この分析を進めることにより、急性脳症の診断或いは鑑別が可能になると考えられる。

有機酸分析を行っていただいた金沢医科大学人類遺伝学研究所生化学部門の松本勇、久原とみ子両先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Lichtensten PK, Heubi JE et al: Grade 1 Reye's syndrome: a frequent cause of vomiting and liver dysfunction after varicella and upper respiratory tract infection. *New Engl J Med* 309: 133-139, 1983.
- 2) Shapira Y, Deckelbaum R et al: Reye's syndrome: diagnosis by muscle biopsy? *Arch Dis Child* 56: 287-291, 1981.
- 3) 山下文雄, 松石豊次郎ら: Reye症候群とReye類似症の筋生検による診断上の問題点。原因不明の脳症に関する研究, 昭和59年度報告書, 178-183.
- 4) Mock DM, Scott M et al: The proportion of mitochondrial isoenzyme of aspartate aminotransferase is not elevated in Reye's syndrome *Pediatr Res* 17: 884-888, 1983.
- 5) Mitchell RA, Arcinu EL et al: Quantitative evaluation of the extent of the hepatic enzyme changes in Reye syndrome compared with normal liver or with non-Reye liver disorders: objective criteria for animal models. *Pediatr Res* 19: 19-22, 1985.
- 6) Balistreri WF, Buchino JJ et al: Dehydration, seizures, and hypoglycemia in a 4-month-old child. *J Pediatr* 97: 689-694, 1980.

- 7) Goodman SI, Norenberg MD et al: Glutaric aciduria: Biochemical and morphologic considerations. *J Pediatr* 90: 746-750, 1977.
- 8) Robinson BH, Oei J et al: Hydroxymethylglutaryl CoA lyase deficiency: features resembling Reye syndrome. *Neurology* 30: 714-718, 1980.
- 9) Bougneres PF, Rocchiccioli F et al: Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in two siblings with Reye-like syndrome. *J Pediatr* 106: 918-921, 1985.
- 10) Chapoy PR, Angelini C et al: Systemic carnitine deficiency- a treatable inherited lipid storage disease presenting as Reye ' s syndrome. *New Engl J Med* 303: 1389 -1394, 1980.
- 11) Yang W, Roth KS: Defect in alpha-ketobutyrate metabolism: a new inborn error. *Clin Chim Acta* 145: 173-182, 1985.
- 12) Kuhara T, Inoue Y et al: Altered metabolic profiles of valproic acid in a patient with Reye' s syndrome. *Clin Chim Acta* 145: 135-142, 1985.
- 13) Tonsgard JH: Urinary dicarboxylic acids in Reye syndrome. *J Pediatr* 107: 79 -84, 1985.
- 14) Tonsgard JH, Godfrey SG: Effect of Reye' s syndrome serum on isolated Chinchilla liver mitochondria. *J Clin Invest* 76: 816-825, 1985.
- 15) 山口清次, 安田寛二ら: 新生児期早期に原因不明の代謝性アシドーシスを伴って死亡した2例の尿中有機酸分析. *小児科臨床*, 38: 1519-1525, 1985.

表 1. 入院時検査所見

検査項目		第1例	第2例	第3例
総ビリルビン	(mg/dl)	0.3	0.7	1.4
直接ビリルビン	(mg/dl)	0.1		0.6
GOT	(u/l)	310	72	158
GPT	(u/l)	60	26	65
LDH	(u/l)	2302	368	1842
CPK	(u/l)	7730		292
血糖	(mg/dl)	106	234	104
NH ₃	(μg/dl)	141	400以上	212
遊離脂肪酸	(mEq/l)	0.74	0.66	
トリグリセライド	(mg/dl)	190	43	
コレステロール	(mg/dl)	106	58	
PT	(秒)	13.5	19.3	∞
PTT	(秒)	26.2	43.7	∞
ヘパラスチンテスト	(% ₃)			12
白血球数	(/mm ₃)	12600	9600	23800
赤血球数	(/mm ₃)	482万	415万	500万
血小板数	(/mm ₃)	15.1万	21万	1万
CRP		(-)	(-)	(±)
血沈	(1h/2h)	7/20	3/6	2/4
CSF細胞数		4/3	15/3	3/3

表 2. 3例の臨床的特徴

特徴	第1例	第2例	第3例
前駆症状	mumps	発熱	なし
投薬	なし	ホパンテン酸	バルプロ酸
消化器症状	腹痛	嘔吐	なし
意識障害	けいれん	傾眠	昏睡
	↓	↓	↓
	昏睡	けいれん	けいれん
		↓	
		昏睡	
肝機能異常	強度	GOTのみ上昇	強度
黄疸	なし	なし	あり
NH ₃ 上昇	あり	初期のみ	あり
凝固異常	DIC	PTのみ延長	DIC

表3. Reye 症候群様症状を示す有機酸代謝異常症

- 1) カルニチン欠損症
- 2) 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
- 3) 長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
- 4) グルタル酸尿症
- 5) HMG-CoA リアーゼ欠損症
- 6) イソ吉草酸尿症
- 7) 2-オクソ酪酸脱水素酵素欠損症

表4. ジカルボン酸尿を認める疾患

- A) ケトーシスを伴う
 - 1) ケトアシドーシス
 - 2) 糖原病 (I, III)
 - 3) ケトーシスを伴う有機酸代謝異常
プロピオン酸血症, ピオチン欠損症
β-ケトチオラーゼ欠損症
メチルマロン酸尿症
 - 4) Reye 症候群
- B) ケトーシスを伴わない
 - 1) カルニチン欠損症
 - 2) グルタル酸尿症
 - 3) HMG-CoA リアーゼ欠損症
 - 4) アシル CoA 脱水素酵素欠損症

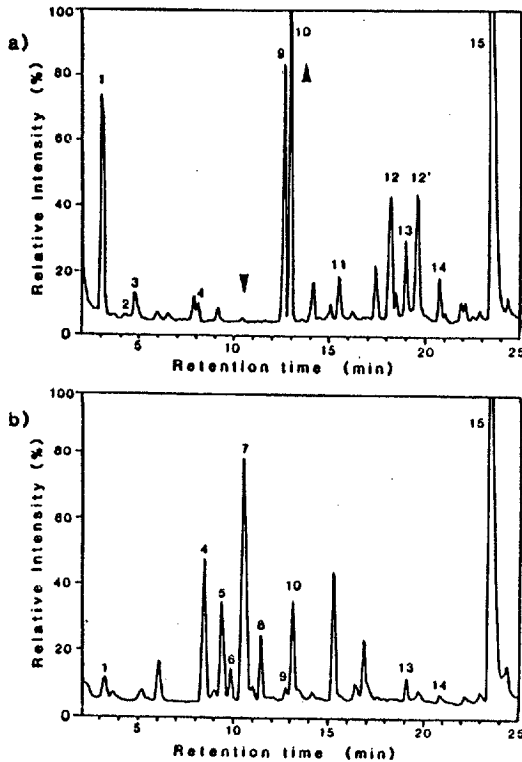


Fig. 1. Reconstituted total ion chromatograms of TMS derivatives of acids from the urine of our patient in the present study (a) and that from a VPA receiving patient with normal metabolism (b). Identifications are: 1, lactic; 2, 2-hydroxybutyric; 3, VPA and 3-hydroxyisobutyric; 4, urea; 5, 2-*n*-propyl-3-hydroxyvaleric and succinic; 6, 2-*n*-propyl-4-hydroxyvaleric; 7, 2-*n*-propyl-3-oxovaleric; 8, 2-*n*-propyl-5-hydroxyvaleric; 9, adipic; 10, 2-*n*-propylglutaric; 11, suberic; 12 and 12', hippuric; 13, 3-hydroxymyristic (IS1); 14, *n*-heptadecanoic (IS2); 15, VPA-glucuronide.

Reconstituted Ion Chromatogram of TMS derivatives

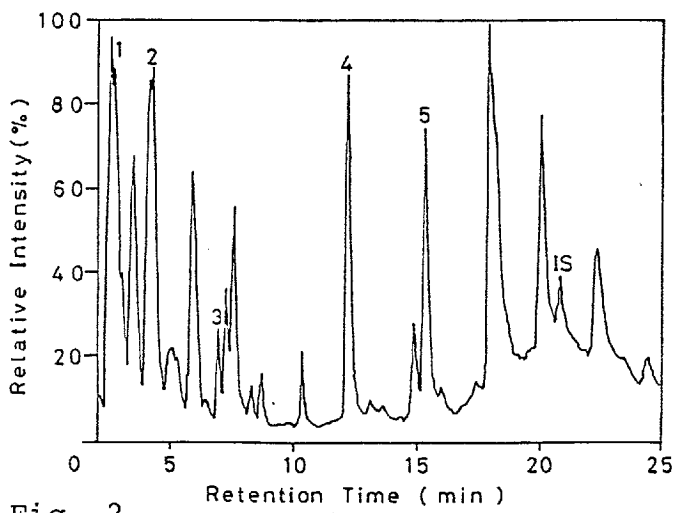


Fig. 2

- 1) lactic acid
- 2) 3-hydroxybutyric acid
- 3) acetoacetic acid
- 4) adipic acid
- 5) suberic acid

Reconstituted Ion Chromatogram of TMS derivatives

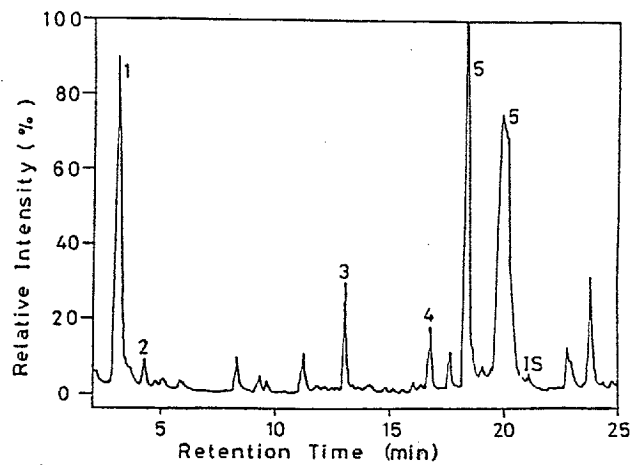
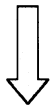


Fig. 3

- 1) lactic acid
- 2) 3-hydroxybutyric acid
- 3) 2-n-propylglutaric acid
- 4) benzoylalanine
- 5) benzoylglycine



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:Reye 症候群は臨床症状と検査所見から臨床的診断を下し、肝生検による病理学的な検索でもって確定診断とされてきた 1)。しかし、肝生検は肝障害による凝固因子活性の低下による出血の危険性のために実際には困難なことが多い。近年、筋生検で代用しようとの動きもある 2)が、まだ評価は定していない。肝生検あるいは筋生検を行いたとしても、脂肪の微細な沈着あるいはミトコンドリアの形態異常は Reye 症候群に特有な変化ではなく、多くの代謝異常でもみられる 3)。また、脳症や肝障害を説明する他の成因を除外するには、どのような検査をすれば除外診断が充分になされたと考えうるのかも問題である。生化学的には、Reye 症候群はミトコンドリアの機能異常と規定できる。肝酵素の中でミトコンドリア由来の酵素(mGOT, MAO など)の活性を測定することで、ミトコンドリアの機能異常を把握しようとの試みも見られるが、これも評価は一定していない 4,5)。ミトコンドリアの先天性機能異常とも位置付けられる有機酸代謝異常症の診断手段として、ガスクロマトグラフィーマスペクトロメトリー(GC/MS)による有機酸分析が近年急速な発達を示している。有機酸代謝異常症の中には、Reye 症候群と誤診された疾患も数多くあり 6-11), 除外診断のためにも GC/MS による有機酸分析は必要不可欠と考えられる。有機酸分析が Reye 症候群の診断と鑑別に有用であった 3 症例を報告する。