

B-10 ライ症候群及びライ様症候群における 尿中ジカルボン酸

分担研究者：山下文雄（久留米大学 小児科）

共同研究者：藤沢卓爾、荒牧修一、吉田一郎（久留米大学 小児科）

目的：ライ症候群発生のメカニズムの解明、及びライ様症候群との鑑別のために尿中有機酸分析をおこなった。

方法：尿中有機酸の測定はスクリーニングとしてケイ酸カラムを用いた液体分配クロマトグラフィー（LPC）で行い、unknown peak については田中らによる2カラムガスクロマトグラフィー（GC）で同定、確認を行った。

対象：ライ症候群、ライ様症候群として無黄疸性劇症肝炎、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、ピルバートカルボキシラーゼ欠損症、 β 酸化こう進状態として糖尿病ケトアシドーシス各々1例である。

結果：（1）ライ症候群症例

5歳女児、上気道感染にひきつづき、おう吐、低体温、傾眠傾向を認め入院、入院時 GOT 371 K.U.、GPT 569 K.U.、総ビリルビン 1.5 mg/dl、血中アンモニア 197 μ g/dl、血中FFA 1848 μ g/dl であった。ライ症候群が疑われ、肝生検を施行してライ症候群と診断した。入院時急性期の患児の尿中有機酸のLPCクロマトグラム（図1）である。アジピン酸、スバリン酸、セバシン酸など中鎖ジカルボン酸、乳酸、3-ヒドロキシ酪酸の著明な増加を認めた。10%グルコースを含む輸液開始後24時間後のクロマトグラム（図2）では乳酸の増加は認めるも、アジピン酸は正常範囲内でありスバリン酸、セバシン酸は認めなかった。

（2）劇症肝炎例

4歳女児、3日間 38~39℃の発熱が続きその後、おう吐、ケイレン出現し入

院となる。顕性黄疸は認めなかった。入院時 GOT 2835 K.U.、GPT 1221 K.U.、総ビリルビン 1.5 mg/dl、血中アンモニア 86 μ g/dl、肝生検を行い無黄疸性劇症肝炎と診断した。急性期のクロマトグラム（図3）では乳酸、3-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ酪酸の増加を示したが、一連の中鎖ジカルボン酸の増加は認めなかった。

（3）先天性代謝異常症3例

プロピオン酸血症患児のクロマトグラム（図4）では3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、乳酸の増加は示したが、ジカルボン酸は認めなかった。

メチルマロン酸血症患児のクロマトグラム（図5）ではメチルマロン酸、乳酸の増加を認めたが、ジカルボン酸は認めなかった。

ピルベートカルボキシラーゼ欠損症患児のクロマトグラム（図6）では乳酸、3-ヒドロキシ酪酸の増加は認めたが、ジカルボン酸の増加は認めなかった。

（4）糖尿病ケトアシドーシス例

糖尿病ケトアシドーシス初回発作でインシュリン治療開始前の尿中有機酸クロマトグラム（図7）ではアセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸の著明な増加を示したが、ジカルボン酸は認めなかった。

考察：ライ症候群におけるジカルボン酸尿症は Tonsgard が報告¹⁾して以来、その診断的有用性が注目されている。これは脂肪分解による血中脂肪酸の過剰、ミトコンドリア β 酸化の障害、 ω 酸化のこう進などによると考えられている。今回の我々の症例でもアジピン酸、スベリン酸、セバシン酸など一連の中鎖ジカルボン酸の著増を認め、さらに加えて乳酸、ケトン体である3-ヒドロキシ酪酸の増加を認めた。松本ら²⁾はこれら3者（ジカルボン酸、乳酸、ケトン体）の増加がライ症候群に特徴的な尿中有機酸パターンであるといっている。しかし10%グルコースを含む輸液開始24時間後の同一患者の尿ではジカルボン酸の異常排出は認めず、ライ症候群の診断的な意味では発症早期、治療開始前の尿のサンプリングが必要であると思われた。

またライ症候群と臨床的に鑑別上問題になる劇症肝炎の尿中有機酸分析では我々の症例ではジカルボン酸尿症は認めなかった。今後症例を増やし検討する必要がある。

先天性代謝異常症の中にはライ様症候群を示すものがあり、その鑑別の意味でも、尿中有機酸分析は有用である。今回、サンプリングとして用いた3症例ではジカルボン酸尿症は認めなかったが、全身性カルニチン欠損症やミトコンドリア膜輸送系の障害 (multiple acyl-CoA dehydrogenation defect, Fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency, etc) ではジカルボン酸尿症を認めることが知られている。^{3) 4)} この場合、既往歴、臨床経過、ケトーシスの有無、ジカルボン酸以外の尿中有機酸パターンなどが診断上有益である。

また糖尿病ケトアシドーシス、絶食など脂肪酸の異化がこう進んだ状態ではミトコンドリアβ酸化の障害がなくても over load のため脂肪酸代謝経路はω酸化にまわりジカルボン酸尿が出現することが知られている。⁵⁾ 我々の例ではジカルボン酸尿は認めなかったが、サンプリング時期の問題、血中遊離脂肪酸及びケトーシスの程度、持続期間などがジカルボン酸の排出と関係していると思われる。今後ミトコンドリアβ酸化の障害及び脂肪酸異化のこう進状態における尿中ジカルボン酸パターンの違いなど症例を増やし検討したい。

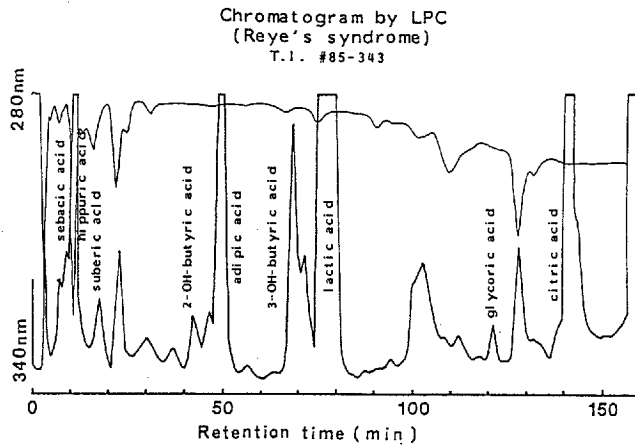
結論：(1) ケイ酸カラムを用いたLPCによる尿中有機酸スクリーニングは、ライ症候群の診断に役立つ可能性がある。(2) ライ症候群における尿中有機酸分画は治療後24時間以内に著明に変化し、ライ症候群と診断するためには発症早期治療前のサンプリングが望ましい。

文献

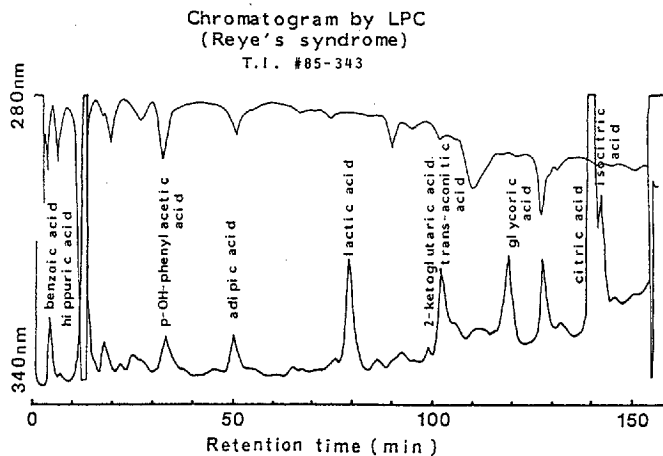
- 1) Tonsgard J H: Urinary dicarboxylic acids in Reye syndrome. J. Pediatr., 107: 79, 1985.
- 2) 松本 勇: Reye 症候群におけるジカルボン酸尿症などの有機酸代謝の異常. 原因不明の脳症 (Reye 症候群等) に関する研究 昭和59年度研究総括報告書: 102, 1985.

- 3) Gregersen, N., et al: C₆-C₁₀ dicarboxylic aciduria: Investigations of a patient with riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation defects. *Pediatr. Res.*, 16: 861, 1982.
- 4) Gregersen, N.: Fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Enzyme measurement and studies on alternative metabolism. *J. Inher. Metab. Dis.*, 7: 28, 1984.
- 5) Pettersen, J.E., et al: The occurrence of adipic and subelic acid in urine from ketotic patients. *Clin. Chim. Acta*, 38: 5259, 1972.

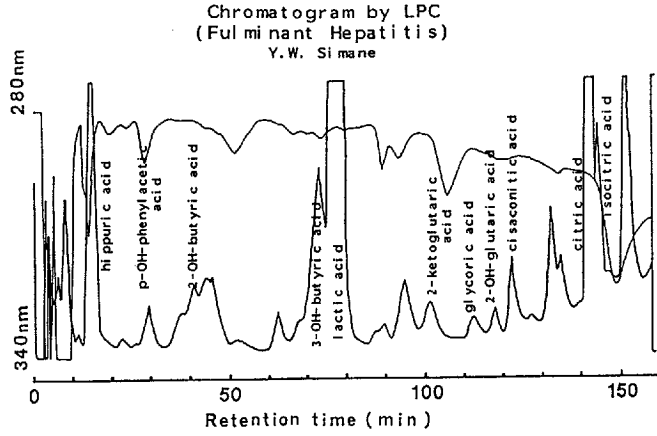
(X1)



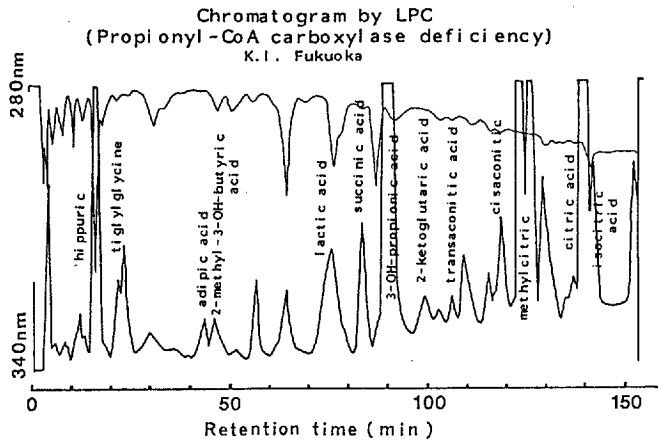
(X2)



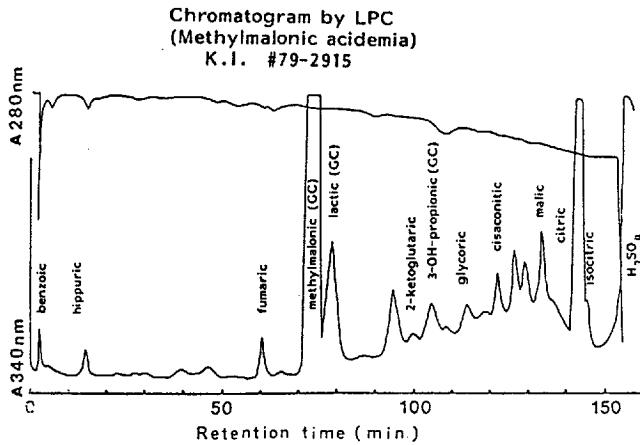
(图3)



(图4)

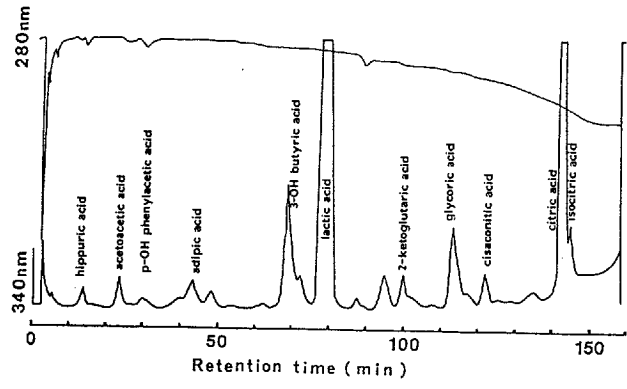


(图5)



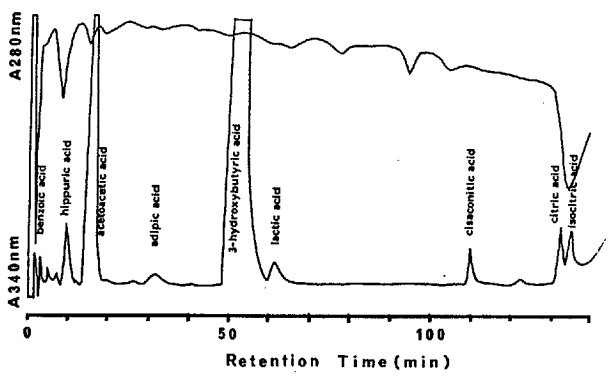
(6)

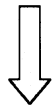
Chromatogram by LPC
(Pyruvate carboxylase deficiency)
K.K. #74-2855



(7)

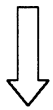
Chromatogram by LPC
(K.K. DM ketoacidosis)





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



結論: (1) ケイ酸カラムを用いた LPC による尿中有機酸スクリーニングは、ライ症候群の診断に役立つ可能性がある。(2) ライ症候群における尿中有機酸分画は治療後 24 時間以内に著明に変化し、ライ症候群と診断するためには発症早期治療前のサンプリングが望ましい。