

## B-12 Reye 症候群発症機構の研究 — Reye および Reye 様症候群におけるカル ニチン代謝について —

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）

目的：Reye 症候群は、急激な全身の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が、その詳細な発症機構は不明な点が多い。これまで Reye 症候群の特徴的な所見として知られているものには、GOT, GPTの上昇、高アンモニア血症、低血糖、乳酸・ピルビン酸の上昇、肝組織でのミトコンドリアの変性所見・脂肪沈着などがあげられる。これらの臨床所見、検査所見はいわゆる Reye 様症候群<sup>1,2</sup>（プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、グルタール酸血症タイプⅡ、アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症、バルプロ酸による急性脳症<sup>3</sup>）にかなり共通して認められるものであり、この他にもオルニチントランスカルバミラーゼ低下症による Reye 様症候群の報告もみられる。

これまで Reye 症候群では尿中アシルカルニチン排泄増加が認められ、二次性カルニチン低下症が生ずる可能性が指摘されており<sup>3,4</sup>、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きた。Reye および Reye 様症候群の病態には、二次性カルニチン低下症が重要な因子として関与しているのではないかと考え、今回、カルニチン代謝の面から検討を行ったので報告する。

研究方法：臨床的 Reye 症候群 5 例（stage Ⅲ 3 例， stage V 2 例）、プロピオン酸血症 1 例、メチルマロン酸血症 3 例、バルプロ酸服用時の高アンモニア血症 5 例、全身型カルニチン欠損症 2 例、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 4 例、以上計 20 例を対象とした。これらの患者について、発作時に採血、採尿をほぼ同時に行い、血清および尿中のカルニチンを McGarry & Foster の方法を一部改変して測定し、血清および尿中カルニチン、フリーカルニチン

再吸収率 (R.R.F.C.) を以下に示す計算式によって算出した。

$$\text{R.R.F.C.} = \left( 1 - \frac{\text{U free car.} \times \text{S creat.}}{\text{S free car.} \times \text{U creat.}} \right) \times 100$$

(%)

R.R.F.C. ; Reabsorption Rate of Free Carnitine

car. ; carnitine, U ; urine

creat ; caeatinine S ; serum

さらに、臨床的Reye症候群2例 (stage V), オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症4例, 全身型カルニチン欠損症1例では、採取した肝組織のカルニチン含量を測定した。

結果：

(1) 血清カルニチン値

結果を表1に示す。血清フリーカルニチン値は正常値  $54.7 \pm 2.2$  nmol/ml であるが、stage Vの臨床的Reye症候群2例を除き、他の患児では全て明らかな低値を示した。

Table 1 : Serum Free and Acylcarnitine Concentrations

	free carnitine (nmol/ml)	acylcarnitine (nmol/ml)	ACYL/FREE
Reye syndrome			
stage III (n=3)	$28.1 \pm 4.4$	$16.6 \pm 4.4$	$0.59 \pm 0.08$
stage V (n=2)	$56.1 \pm 8.8$	$33.1 \pm 4.6$	$0.52 \pm 0.06$
Methylmalonic acidemia (n=3)	$11.4 \pm 1.0$	$39.6 \pm 5.2$	$3.42 \pm 0.16$
Propionic acidemia (n=1)	13.4	34.5	2.57
OTC deficiency with attack (n=4)	$18.0 \pm 3.1$	$25.9 \pm 8.1$	$1.36 \pm 0.24$
Valproate-induced attack (n=5)	$19.4 \pm 4.6$	$12.7 \pm 4.2$	$0.62 \pm 0.10$
Carnitine deficiency with attack (n=2)	$16.9 \pm 1.9$	$37.7 \pm 11.3$	$2.20 \pm 0.30$
Controls (n=27)	$54.7 \pm 2.2$	$8.1 \pm 1.5$	$0.11 \pm 0.02$

Mean  $\pm$  S.E.

また、血清アシルカルニチンは全例とも、正常値  $8.1 \pm 1.5 \text{ nmol/ml}$  と比較して増加していた。さらに血中のアシルカルニチン/フリーカルニチンの比は、全例で増加を認めた。

(2) 尿中カルニチンおよび腎尿細管におけるフリーカルニチン再吸収率

Table 2 : Urinary Carnitine Excretion and Renal Free Carnitine Reabsorption Rate

	free carnitine (nmol/mg Cr.)	acylcarnitine (nmol/mg Cr.)	reabsorption rate of free carnitine (%)
Reye syndrome			
stage III (n=3)	338 ± 138	372 ± 24	77.0 ± 11.2
stage V (n=2)	73 ± 23	228 ± 22	91.8 ± 2.2
OTC deficiency			
with attack (n=4)	208 ± 168	328 ± 35	92.8 ± 4.9
Valproate-induced			
attack (n=5)	432 ± 89	842 ± 329	68.3 ± 9.2
Carnitine deficiency			
with attack (n=2)	225 ± 197	809 ± 231	75.5 ± 5.9
Controls (n=27)	45 ± 8.3	170 ± 21	99.4 ± 0.4

Mean ± S.E.

Cr. : creatinine

表2に結果をまとめて示す。尿中フリーカルニチン、アシルカルニチンとも、臨床的Reye症候群およびReye様症候群で、いずれも排泄増加を認めた。腎尿細管におけるフリーカルニチン再吸収率は正常小児では  $99.4 \pm 0.4\%$  であるが、患児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をみると、すべての症例が正常域からはずれ、二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率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って競合することの他に、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) 肝組織のカルニチン含量

表 3 にその結果を示す。臨床的 Reye 症候群 (stage V) 2 例, オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 4 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, アシルカルニチン含量の低下を認めた。ただし, アシルカルニチン/フリーカルニチンの比をみると, 臨床的 Reye 症候群 (stage V) では  $1.56 \pm 0.88$  (control  $0.49 \pm 0.15$ ) と上昇し, 肝組織でのアシルカルニチン含有率の増加がみられた。オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症でも同様の傾向がみられた。

Table 3 : Liver carnitine contents

	carnitine (nmol/mg NCP)		acyl/free
	free	acyl	
Reye syndrome stage V (n=2)	$0.90 \pm 0.66$	$1.64 \pm 0.13$	$1.56 \pm 0.88$
OTC deficiency (n=4)	$2.35 \pm 0.41$	$1.46 \pm 0.25$	$0.60 \pm 0.11$
Systemic carnitine deficiency (n=1)	0.89	0.37	0.42
Controls (n=12)	$6.46 \pm 1.64$	$3.18 \pm 0.85$	$0.49 \pm 0.15$

Mean  $\pm$  S.D.

考察：臨床的 Reye 症候群および 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共通してみられる所見であり, そのメカニズムとして以下のことが考えられる。何らかの原因でいったんミトコンドリア機能障害がおこると, ミトコンドリア内にアシル CoA が蓄積し, この過剰に蓄積したアシル化合物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排出するためにフリーカルニチンの消費がおきる<sup>9)</sup>。

また, 腎においては, アシルカルニチンとフリーカルニチンの再吸収をめぐって競合がおこり<sup>9)</sup>, おそらくミトコンドリア機能低下によってフリーカルニチン

単独の再吸収が障害され、結果として尿中へフリーカルニチン、アシルカルニチンが多量に排泄されることになる。当然、肝などの組織でのカルニチン含量の低下を招くことになる。もともと、 $[\text{フリーカルニチン}][\text{アシルCoA}] / [\text{フリーCoA}][\text{アシルカルニチン}] = K_e$  の関係式が成立しているので、組織中では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が低下してしまう。CoAはミトコンドリア内での脂肪酸代謝、アミノ酸代謝、ビリルビン代謝など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障害を助長することになる。カルニチンの低下により脂肪酸は $\beta$ 酸化を受けずらくなり、 $\omega$ 酸化への依存度が高まり、その結果ジカルボン酸の産生が増加する。

以上のごとく、Reye 症候群ではミトコンドリア機能異常→カルニチン欠乏症→CoA欠乏症→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悪循環を形成しつつ増幅され、病態の悪化へと進展することがその要因と考えられる。

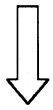
したがって、この悪循環を断ち切るために発症ごく初期に、L-カルニチンを用いて治療すれば、Reye 症候群の進行を防止し、回復へとむかわせることになるのではないかと思われる。

結論：Reye および Reye 様症候群では血清、肝におけるカルニチン低下、尿中へのカルニチン排泄増加がみられ、二次性のカルニチン欠乏症をきたしており、これがミトコンドリア障害を増強しているものと考えられた。早期からのL-カルニチン投与による治療が望ましい。

## 文 献

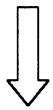
- 1) Engel AG, Rebouche CJ : Carnitine metabolism and inborn errors. J Inher Metab Dis 7 : Suppl 1 : 38-43, 1984.
- 2) Stumpf DA, Paker WD, Angelini C : Carnitine deficiency, Organic acidemias and Reye's syndrome. Neurology 35 : 1041-1045, 1985.

- 3 Ohtani Y, Endo F, Matsuda I : Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy.  
J Pediatr 101 : 782 - 785, 1982.
- 4 Roe CR, Millington DS, Maltby D, Bohan TD : Status and function of L-carnitine in Reye's syndrome and related metabolic disorders.  
J Nat Reye Syndrome Foundation 4 : 58 - 59, 1983.
- 5 Ohtani Y, Nishiyama S, Matsuda I : Renal handling of free and acyl-carnitine in secondary carnitine deficiency.  
Neurology 34 : 977 - 979, 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:Reye 症候群は,急激な全身の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が,その詳細な発症機構は不明な点が多い。これまで Reye 症候群の特徴的な所見として知られているものには,GOT,GPT の上昇,高アンモニア血症,低血糖,乳酸・ピルビン酸の上昇,肝組織でのミトコンドリアの変性所見・脂肪沈着などがあげられる。これらの臨床所見,検査所見はいわゆる Reye 様症候群 1)2)(プロピオン酸血症,メチルマロン酸血症,グルタル酸血症タイプ ,アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症,バルプロ酸による急性脳症 3)にかなり共通して認められるものであり,この他にもオルニチントランスカルバミラーゼ低下症による Reye 様症候群の報告もみられる。

これまで Reye 症候群では尿中アシルカルニチン排泄増加が認められ,二次性カルニチン低下症が生ずる可能性が指摘されており,2)4)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きた。Reye および Reye 様症候群の病態には,二次性カルニチン低下症が重要な因子として関与しているのではないかと考え,今回,カルニチン代謝の面から検討を行ったので報告する。