

## B-14 Reye 症候群の尿中アシルカルニチンについて

研究協力者：楠 智一（京都府立医科大学 小児科）

共同研究者：幸道直樹、寺田直人、山本 徹、井上文夫、古川宣明、  
衣笠昭彦（京都府立医科大学 小児科）

目的：Reye症候群は急性脳症と肝及び諸臓器の脂肪沈着を特徴とする疾患である。近年本疾患においてカルニチンの関与が注目されているがカルニチン代謝については現段階では一致した見解が得られていない。我々はこれを明らかにする目的で臨床的Reye症候群、脳症関連物質として注目されているバルプロ酸、およびアスピリンを服用している患児らの尿中カルニチンを測定し又アシルカルニチンプロファイルをGC-MSにて測定し、健康小児、健康成人、ケトン尿を呈した患児、メチルマロン酸尿症患児らのそれと比較検討を行なった。

方法：尿カルニチンはMcGarry<sup>1)</sup>らのradioisotope法を一部改変して測定し、mg creatine当たりで換算した。尿中短鎖アシルカルニチンの分析はRoe<sup>2)</sup>らの方法に従い、酸性化した尿をDowex50イオン交換樹脂にapplyし、カルニチン分画をアンモニアにて溶出した後、KOHにて水解し、エーテルで抽出後、FFAPを液相とする毛細管カラムをもちい、島津GCMSにて分析した。

結果：尿中カルニチンの結果を図1に示した。縦軸は片対数で、単位はnmol/mg. crea.である。健康成人では尿中遊離カルニチンは $92.8 \pm 63.2$ 、アシルカルニチンは $160.6 \pm 61.6$ で、小児ではアシルカルニチンは $219.4 \pm 100.4$ と成人に比較して軽度高値の傾向を認めた。ケトン尿を呈した小児では、アシルカルニチンは668.2と中程度上昇しており、小児では栄養状態や代謝変化によって尿中カルニチンの排泄はこの程度は変化するものと思われた。アスピリン、バルプロ酸服用児では遊離カルニチンは軽度上昇し、アシルカルニチンは、それぞれ2286.6、1808.0と著増し

ていた。Reye症候群では、アシルカルニチンは6136.8と著増していたが、遊離カルニチンも3720.3と増加しており、この点で他の病態と異なっていた。

短鎖アシルカルニチンの分析は図2から図4に示した。図2-aが標準物質のクロマトグラムで、左側よりアセチル(A)、プロピオニール(P), iso-ブチリール(i-B), n-ブチリール(n-B), iso-バレリール(i-V), n-バレリール(n-V), の順にピークが認め測定の際の内部標準としてはn-Vを用いた。

健康者ではアセチルの小さなピークを認めるのみ(図2-b)である。

アスピリンは約5mg/kg/day、バルプロ酸は、約20mg/kg/dayの投与量で標準量の投与であるが共にアセチルの大きなピーク(図3-a)と、バルプロ酸ではiso-ブチリールの小さなピーク(図3-b)を認めた。ライ症候群では、極めて大きなアセチルのピークとプロピオニール, iso-ブチリールの小さなピークを認めた(図4-a)。有機酸代謝異常症の代表的疾患であるメチルマロン酸尿症の尿アシルカルニチンプロフィールは図4-bに示したが、プロピオニールに大きなピークを認めた。

考案：今回の分析ではアスピリン、バルプロ酸、ライ症候群等では尿中アシルカルニチンの排泄増加が起こっていること、さらに増加した短鎖アシルカルニチンの大部分はアセチルカルニチンであることが明らかとなった。またメチルマロン酸尿症では従来の報告通りプロピオニールカルニチンが大部分を占めることが示された。

我々は昨年の本班会議においてアスピリンの投与によりカルニチン代謝が亢進する可能性を示した<sup>3)</sup>。又、大谷ら<sup>4)</sup>はデバケンを服用している患児では血清遊離カルニチンが低下することを報告しているが今回の検討からもデバケン投与によってもカルニチンの利用亢進が起こっている可能性が示唆された。

ところでReye症候群はミトコンドリア病と認識されており、ミトコンドリアのβ酸化の低下が認められている。その結果ペルオキシゾームのβ酸化とω酸化の亢進が起こることが知られているが、過剰に産生されたアセチルCo-Aはクエン酸回路で処理されないためにカルニチンと結合した形で尿中に排泄されるものと思われる。

一方アスピリンやデバケンの経口投与によってもラット肝ペルオキシゾームの機能亢進が起こるとの報告がある<sup>5)6)</sup>。今回測定したアスピリン及びデバケン服用

児は肝機能などの一般検査には全く異常は認めないことから、示されたカルニチン代謝の亢進は生理的反応とも考えられるがこれにペルオキシゾームが関与している可能性も考えられる。

ミトコンドリアとペルオキシゾームの代謝上の役割分担については未だ明確ではない。Reye症候群とデバケンやアスピリン投与による代謝変化とでは病態は明らかに異なると思われるが同様の尿中カルニチンプロファイルを得たことは興味深い。

Reye症候群においてカルニチンはどのような役割を果たしているのか。又本症候群に対してカルニチンの投与は効果があるのか等今後解決しなければならない問題は多い。デバケンやアスピリン投与におけるカルニチンの代謝変化の検討やペルオキシゾームとミトコンドリアの関係を検討することはReye症候群におけるカルニチン代謝の役割を知る上で重要であると思われる。

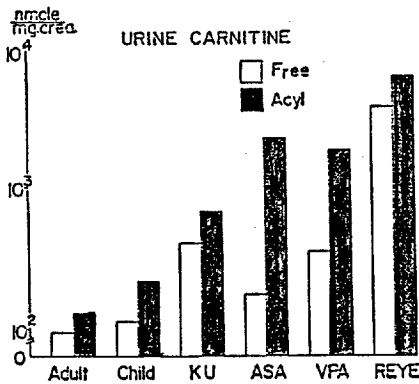


図1

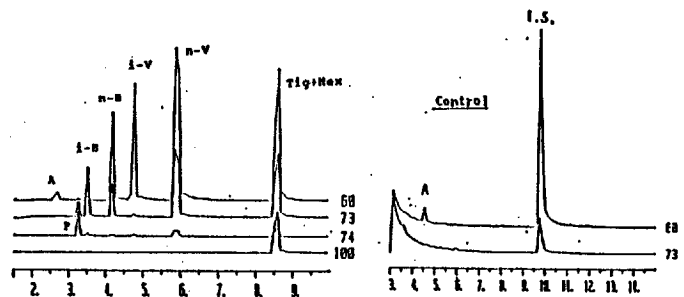
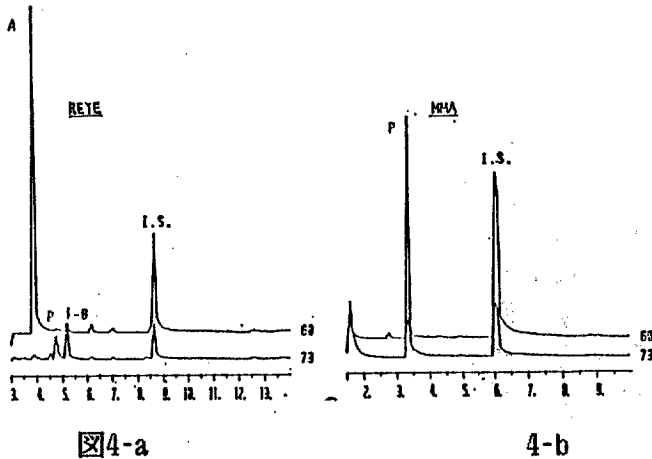
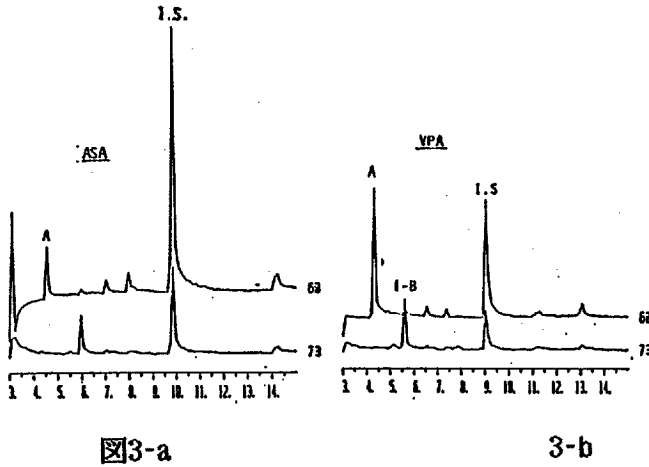


図2-a

2-b



## 文献

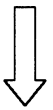
- 1) McGarry, J.D. and Foster, D.W. (1976) An improved and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. *J Lipid Res* 17, 277-281
- 2) Roe, C.R., Millington, D.S., Maltby, D.A., Bohan, M.T., Kahler, S.G. and Chalmer, R.A. (1985) Diagnostic and therapeutic implications of medium-chain acylcarnitines in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ped Res* 19, 495-466

- 3) 楠智一, 幸道直樹, 木崎善郎, 山本徹, 竹内義博, 古川宣明, 井上文夫  
アスピリンとカルニチン代謝について; 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 (第一分冊) 116-121
- 4) Ohtani, Y., Endo, F. and Matsuda, I. (1982) Carnitine deficiency and hy-  
perammonemia associated with valproic acid therapy. J Pediatr 101, 782-  
785
- 5) Ishii, H. and Suga, T. (1979) Clofibrate-like effects of acetylsalicylic  
acid on peroxisomes and on hepatic and serum triglyceride levels.  
Biochem Pharmac 28, 2829-2833
- 6) Horie, S. and Suga, T. (1985) Enhancement of peroxisomal  $\beta$ -oxidation  
in the liver of rats and mice treated with valproic acid.  
Biochem Pharmac 34, 1357-1362



## 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 症候群は急性脳症と肝及び諸臓器の脂肪沈着を特徴とする疾患である。近年本疾患においてカルニチンの関与が注目されているがカルニチン代謝については現段階では一致した見解が得られていない。我々はこれを明らかにする目的で臨床的 Reye 症候群、脳症関連物質として注目されているパルプロ酸,およびアスピリンを服用している患児らの尿中カルニチンを測定し又アシルカルニチンプロフィールを GC-MS にて測定し,健康小児,健康成人,ケトン尿を呈した患児,メチルマロン酸尿症患児らのそれと比較検討を行なった。