# B－15　Reye症候群における高尿酸血症の検討

研究協力者：福山幸夫（東京女子医科大学　小児科）
共同研究者：粟屋　豊、中野和敏、溝部達子
（東京女子医科大学　小児科）

目的：Reye症候群(RS)を含む急性脳症の病初期に高尿酸血症がみられることを，昨年の本研究会でのべた[1)]が，今回はその特徴及び原因につき検討したので報告する。高尿酸血症の原因としては，lactic acidosis による腎尿細管での排泄障害の可能性もあるため，病初期の乳酸値もあわせて検索した。

対象と方法：対象は1980年より1985年の６年間に，当科に急性期に入院したRSを含む原因不明の急性脳症のうち，急性期に尿酸の測定がなされた22例。臨床的RSの定義は山下ら，及びCDC の定義に従い，成因不明の急性脳浮腫のうちリコール細胞数が24/3以下で，GOT 及びGPT が共に正常の３倍以上のものとし，それ以外は，その他の脳症とした。臨床的RS16例（内２例は剖検ないし生検で疑似RSと診断，この例を含む），その他の脳症６例となった。一方，急性期に尿酸を測定しえた細菌性髄膜炎11例，てんかん重積症ないし原因不明の痙攣重積症例８例を対照群として比較検討した。

尿酸の測定法は，1982年６月以降は，ウリカーゼペルオキシダーゼ法，それ以前はウリカーゼカタラーゼ法によった。両者の正常値に差はみられていない。乳酸の測定はUV法による。

結果：（Ⅰ）神経症状（痙攣ないし意識障害）発現日を第１病日として第７病日以内，特に数病日以内の病初期の尿酸値を各群で比較した。２回以上採取されているものは，その最高値を採用した。表１の如く，RSの尿酸値は他の３群に比し有意に高値であった。また他の３群の平均尿酸値はほぼ同様の値であり，かつ正常範囲に入っていた。６ mg/dl以上を高尿酸血症とした場合，RSでは75％の高率にみられ，他の３群より有意に高率であった。

図１は，RSを含む急性脳症の尿酸の変動である。第２病日前後で最高値を示し，

すぐに低下している。急性腎不全を呈した４例中３例は腎不全が持続し，それと一致して高尿酸血症も持続し，内２例は死亡した。

次に意識障害の重症度(Lovejoy分類による）と尿酸値との相関を検討した（表２）。Lovejoy のⅡ→Ⅴと重度になるにつれ，尿酸値は有意に上昇していた(F検定，1%以下で有意差あり）。後遺症の有無，その程度と尿酸値とは，表３のごとく，重症なほど尿酸値が高い傾向はみられたが，有意差はなかった。

（Ⅱ）病初期の乳酸値の検討結果：病初期に乳酸値を測定しえたのがRS16例中11例(69%),脳症６例中３例で，それぞれの乳酸値のM ±SDはRS 50.7 ±41.3mg/dl,脳症19.2± 5.1mg/dl と前者に高値例が多かったが，有意差はなく，またバラつきが大きかった。20mg/dl 以上を高乳酸血症とすると，それがRSで8/11(73%) の高率にみられ，脳症では1/3(33%)にみられた。

重症度と乳酸値の比較では，表４の如く，RS例でLovejoy 分類Ⅱ～Ⅲ度群とⅣ～Ⅴ度群で，より重症の後者が乳酸値は高値であったが，有意差はなかった。また高尿酸血症を伴ったRS８例中７例(88%) まで高乳酸血症がみられ，その関連性が示唆された。

（Ⅲ）高尿酸血症の原因としては，尿酸の産生亢進と排泄低下の両方が考えられるが，その鑑別のためにも，尿酸クリアランス（CuA）の測定が重要な検査となる。そこで最近経験した疑似RS例でCuA，CuA／CcR（クレアチニン，クリアランス）を経過を追って検索した（図２）。

症例：１歳９ヵ月女児。生後15日，ビタミンK欠乏によると思われる頭蓋内出血をおこし，その後，重度の精神運動発達遅滞と，点頭てんかんを残し，当科でACTH療法，更に外来でバルプロ酸とクロナゼパムを投与し，最近は発作のない状態でfollow up していた。今回11月下旬突然の痙攣重積症で当科に入院。強力な抗痙攣剤療法でも，痙攣は抑制されず，意識はdeep coma の状態ですぐにレスピレーター管理となる。経過は図２の如くGOT,GPT,CPK,$NH_3$ の高値と共に，高乳酸・高ピルビン酸血症，代謝性アシドーシスがみられた。脳圧下降剤投与や交換輸血等を行うも全く症状は改善せず，第17病日で死亡した。

血清尿酸値は入院時既に17.8と極めて高値で，この時点ではBUN は29，クレアチニンは 2.3と軽度上昇，肉眼的血尿はみられるも尿量は保たれていた。しかし

翌日からは乏尿となり，BUN,クレアチニンも急速に上昇し，腎不全症状を呈した。尿酸クリアランスは入院時3ml/分と正常成人9ml/分に比し大幅に低下，一方クレアチニンクリアランスは54 ml/分とこの時点では保たれており，lactic acidosis 等による腎尿細管での尿酸排泄低下も考えられた。しかしすぐに引き続き高度の腎不全による二次的な尿酸排泄障害が重なり，原因の明快な分析が困難となった症例である。本例は頭蓋内両側対称性に特異な石灰化像がみられており，更に肝生検，筋生検，そして剖検も施行されており，その結果を今後報告する予定である。

（Ⅳ）一過性高尿酸血症を呈した脳炎およびアセトン血性嘔吐症(AV)各１例における尿酸クリアランスの変動（図３）。

(i) ４歳脳炎例。意識障害出現３日後の入院時，尿酸は 9.0 mg/dlと高かったが，翌日は 4.0 mg，翌々日は 2.0 mgと急激に低下，一方尿酸クリアランスは，この低下と一致して増大し，クレアチニンクリアランスとの比も増大し，次いで，尿酸値が低値を示してからはその比も低下した。本例は，BUN,クレアチニンは共に正常であった。

(ii)アセトン血性嘔吐症（AV）例，入院時は尿酸 6.4 mg/dlとやや高く，尿酸クリアランスはやや低下，尿ケトン体は3+と強陽性，点滴し，症状改善し，三日後には尿酸は 3.8と正常化し，尿酸クリアランスも12 ml/分と改善していた。本例の高尿酸血症の原因は，AVに伴なうケトアシドーシスによる腎尿細管での尿酸排泄の障害によるものと考えられた。

考案：RSを含む急性脳症の病初期の高尿酸血症と予後との相関については，我々は1978年頃より着目していた[2]が，米国でもAprille ら[3]が数年前同様な研究を報告している。彼らによると，RS例の尿酸値は 5.6± 2.5 mg/dlで，正常コントロールや上気道感染例の平均尿酸値各 3.8mg, 3.6mg に比し有意に高値であった。またLovejoy 分類でgrade Ⅰ，ⅡのRS群で 5.1 mg/dl，Ⅲ～Ⅳ群で 7.3 mg/dl，死亡例で 9.2 mg/dlと，重度になるにつれ尿酸値も高度となっており，我々の今回の結果と類似するものであった。またAprille らは尿酸値の経過をおうことにより，高値が持続する例は，予後不良のマーカーになるのではと述べている。[3]しかしこの高値例のBUN,クレアチニン等の値が不明であり，腎不全を合併してい

る可能性も強く，そうであれば必ずしも高尿酸血症は，特異的なものでなくなり，もう少し詳細に検討する必要があると思われた。

高尿酸血症のピーク時期のついては，図１の如く第２－第３病日にあり，昨年報告したようにGOT,GPT やCPK のピークよりも早期であり，かつ腎不全合併例を除くと早期に正常化した。

さて高尿酸血症の原因としては，一般に①溶血などによるプリン産生，崩壊の亢進，②薬剤による尿酸の腎での蓄積，③ケトアシドーシス，ラクテックアシドーシスによる尿酸の排泄低下，④グルタミン，グルタミン酸代謝の障害の結果としてのプリン産生と崩壊の亢進，⑤カロリーの不均衡による異化亢進，などがいわれているが，上述したようにまず③が考えられ，また④の可能性も検討を要する。②については少量のアスピリンで尿酸排泄の低下がみられるといわれており，アスピリン投与例については検討が必要である。

結語：RSの病初期に一過性高尿酸血症が75% にみられ，重症例ほど高値となり，重症度判定のよいパラメータと考えられた。原因としてはlactic acidosis との関連が疑われたが，更にCuAの測定などにより検討する必要があると考えられた。

## 文　献

1)福山幸夫，中野和敏，粟屋豊ら．急性脳症における腎機能，尿酸の検討－急性腎不全例の報告も含めて－
厚生省心身障害研究．原因不明の脳症に関する研究　昭和59年度報告書
p.26-31.

2)粟屋豊，福山幸夫ら．原因不明の急性脳症．
小児内科13(5)，738-753，1981

3)Aprille, J.R., Partin, J.S., Partin, H.C.
Serum urin acid in Reye's syndrome.
J. Nat Reye Syndrome Foundation 4: 9-18, 1983.

表1　**病初期血清尿酸値の比較**

| | 臨床的Reye症候群（疑似２例含む） | その他の脳症 | てんかん重積症 | 細菌性髄膜炎 |
|---|---|---|---|---|
| 病例数 | １６ | ６ | ８ | １１ |
| 血清尿酸 (M±SD) mg/dl | 10.9± 5.9 | 5.0± 1.5 | 5.0± 1.8 | 4.9± 2.2 |
| 高尿酸血症 (6mg/dl 以上) 割合 | ７５％ | ３３％ | ２５％ | ３６％ |

**表2**　重症度別血清尿酸値　（病初期）

| Lovejoy分類 | Ⅰ | Ⅱ | Ⅲ | Ⅳ | Ⅴ |
|---|---|---|---|---|---|
| 症例数 | 0 | 6 | 8 | 7 | 1 |
| M±SD(mg/dl) | | 5.1±2.2 | 7.2±3.4 | 12.6±4.7 | 15.3±0 |

★　F検定１％以下有意差あり

## 表3　病初期血清尿酸値と予後

| 後遺症 | なし | 軽 | 中 | 重 | 死亡 |
|---|---|---|---|---|---|
| 症例数 | 9 | 1 | 4 | 4 | 4 |
| M±SD(mg/dl) | 6.2±5.0 | 9.4± 0 | 8.0±2.4 | 9.9±2.1 | 13.8±4.1 |

★　F検定有意差なし

## 表4　重症度別血清乳酸値（病初期）（mg/dl）

| Love joy分類 | Ⅱ ～ Ⅲ | Ⅳ ～ Ⅴ | 計 |
|---|---|---|---|
| R　S | （N＝5）<br>32.5±19.4[1] | （N＝6）<br>65.9±50.1[2] | （N＝11）<br>50.7±41.3[3] |
| 脳　症 | （N＝3）<br>19.2±5.1[4] | | |

★　1)VS 2),1)VS 4),3)VS 4),すべて有意差なし

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(RS)を含む急性脳症の病初期に高尿酸血症がみられることを,昨年の本研究会でのべた 1)が,今回はその特徴及び原因につき検討したので報告する。高尿酸血症の原因としては,Iactic acidosis による腎尿細管での排泄障害の可能性もあるため,病初期の乳酸値もあわせて検索した。