

C-2 Reye 症候群の治療

# Reye 症候群の治療

久留米大学医学部小児科 山下裕史朗 吉田一郎 教授 山下文雄

図1 Reye症候群の概念図

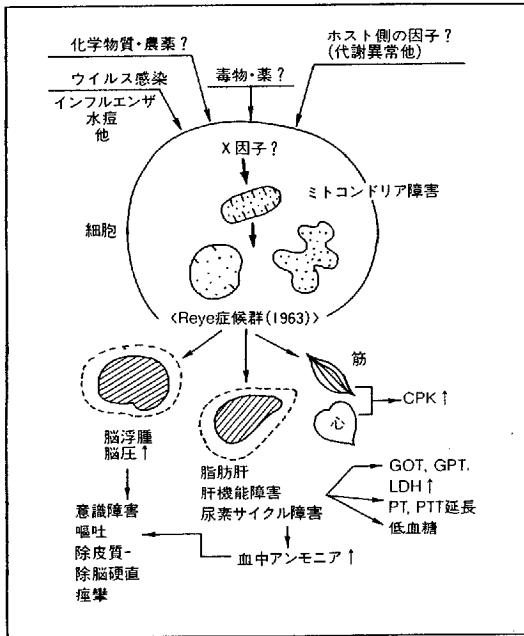


図2 Reye症候群の模式図

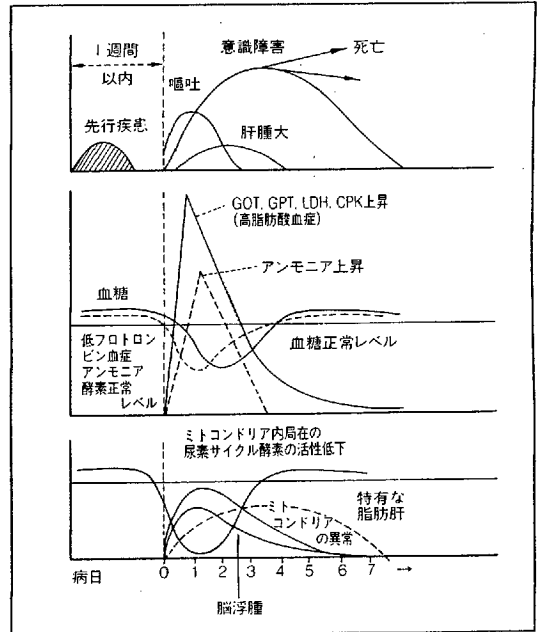


表1 Reye症候群の診断基準

注) この診断基準は疫学のための診断基準であり、我々の経験では、肝生検を行った例の1/5が確定Reye, 4/5は疑似Reye(特に劇症肝炎)であった。

1. 急性非炎症性脳症で(意識低下, 嘔吐, 痙攣, 進行または重症例では除皮質ないし除脳硬直脱位) 生検または剖検肝の微細脂肪沈着 (microvesicular fatty metamorphosis) または血清GOT, GPT, またはアンモニアの正常値の3倍以上の上昇
2. 脳脊髄液の細胞数が $\leq 8/1mm^3$
3. 脳症状や肝障害を説明できる, 他の原因がない

CDC: MMWR, 29: 321-322, 1980.

## I はじめに

Reye 症候群 (以下 RS と略) は、主としてウイルス感染後に脳浮腫や脂肪肝、肝機能障害を起こす子供に多くみられる病気である。本症の予後を左右するのは、肝障害よりもむしろ脳病変であり、早期発見・早期治療が生命および機能予後を良くすると言われている。

本稿では、RS の概念と成因についての最近のトピックスにふれ、治療の要点をチャート式に述べる。

## II RS の概念・成因

RS の概念を図示する (図 1)。参考までに、RS の疫学調査のための CDC (Center for Disease Control) の定義および臨床経過模式図をあげる (表 1, 図 2)。本症特有の 2 相性経過、先行感染後に意識障害や、嘔吐を来すことが診断のポイントになる。ただし 1 相性こともある。

本症発症の背景には、ミトコンドリア障害があると考えられており、種々の代謝異常を引き起こす (表 2)。最近では脂肪酸が目目され、なかでも多価不飽和脂肪酸が問題視されてい

表2 Reye 症候群にみられる代謝異常

・高アンモニア血症	・高尿酸血症
・高尿素窒素血症	・低磷血症
・高乳酸・ビルビン酸血症	・ジカルボン酸尿血症
・低血糖	・オロト酸尿
・高遊離脂肪酸血症	・低シトルリン血症
・高アミノ酸血症	・低アルギノコハク酸血症
・低プロトロンビン血症	・低コレステロール血症
・低補体血症	・低リポタンパク血症(特にVLDL)
・低フリーカルニチン血症	・低フィブロネクチン血症

表3 治療のフォーカス

1. 脳浮腫 (脳幹圧迫) 対策・マニトール, 高張糖液, 過換気
2. 代謝異常をなおす→特にグルコース補給
3. アノキシアを防ぐ
4. 医原病をさける

表4 ステージ分類と治療の基本方針 (NIH Consensus Conference, 1982)

ステージ	1度	2度	3度	4度	5度
症状・反応				← 昏 睡 →	
① 意識レベル	嗜眠 (言語命令がわかる)	昏迷			
② 肢位	正常	正常	除皮質肢位	除脳肢位	弛緩
③ 痛覚刺激への反応	明瞭	明らかまたは不明瞭	刺激で除皮質肢位をとる	刺激で除脳肢位をとる	反応なし
④ 瞳孔反応	ただちに反応	にぶい反応	にぶい反応	にぶい反応	反応なし
⑤ 眼球-脳反射 (人形の目)	正常	共同偏視	共同偏視	不定または欠	欠
ケアの場	プライマリケアの場で観察またはICU送院	ICU 収容, 脳圧亢進対策, 凝固障害, 肝障害(アンモニア)対策が必要			
基本的維持輸液剤	10%グルコース中Na 30mEq/l (P欠乏を来さないこと)				
基本的脳圧対策	0.5-1.0g/kg/回の20%マニトール(6時間ごと)および挿管, 過換気				
基本的高アンモニア対策	ネオマイシン(カナマイシン)50mg/kg/日(分4)				
基本的凝固障害対策	ビタミンK 5mg(毎日) 正常化なければ(および肝生検時)新鮮凍結血漿 10ml/kg/回				
一般的ケア	きめこまかい観察, モニター, ケアが必要, 家族の心理的サポート				

る。RS患者血清中に多価不飽和脂肪酸が増加しているとの報告(Ogburnら), 家兎の大槽内に多価不飽和脂肪酸を注入し, RS類似の神経症状を起こした実験(Kangら)などが, 多価不飽和脂肪酸と本症の関連性を示唆している<sup>1)</sup>。

### III RSの治療

最善の治療は早期発見にある。治療のフォーカスを示す(表3)。ステージ分類は, 治療方針決定に重要である。RSのステージ分類と治療基本方針(表4), プライマリケアの場でのケア, ICUでのケア(表5, 表6), 一般的ケア(表7), 治療の鍵を握る脳圧亢進対策(表8)を示す<sup>2)</sup>。

脳圧対策でマニトールを使用する際に注意すべきことは, 血清浸透圧をモニタリングし, 医原性高張性脳障害を防ぐことである。米国のプロトコルでは, 血清浸透圧を310-320 mOsm/lに保つとの指針がある。350mOsm/l以下という意見もあるが, これ以上になると高張性脳障害を来し危険であろう。維持輸液量を通常の2/3に制限していることもあってマニトール使用時には腎前性腎不全を合併しやすい。リバウンドを防ぐために少な目の0.25g/kgを用いる。使用時, 血

清浸透圧, 電解質のチェックは不可欠で, 血清浸透圧が350 mOsm/lを超えるようであれば使用を中止する。米国では, 日本ほどグリセロールの有用性が言われてないが, グリセロールの方がリバウンドも少なく有効であったとの報告もある。マニトールとの対比については, 症例数を増やして検討する必要がある。

ステロイド剤は, RSのようなcytotoxic edemaで有効かどうか疑問で, 消化管出血の危険性, 肺炎合併の問題, ミトコンドリアの機能抑制の可能性もあり, 最近では用いない傾向にある。

以前, Schubertらは, 高張糖液がRSの治療に有効であると述べたが, 高張糖液がインスリン分泌を促進し, lypolysisを抑制する結果, 血中遊離脂肪酸を低下させること, 遊離脂肪酸とRSの関連性が問題視されていることを考えると, 理にかなった治療法と言えよう。

最後に, Schubertの意見を参考にして<sup>3)</sup>, 現在RSの治療について確立されたものと, 未確立のものを表9に示す。RSは, 成因論的に今なお未解決の問題も多く, 今後の成因の解明と治療法の発展が望まれる。

表5 プライマリケアの場でのReye症候群のケア (ステージ1の患児に限る。ステージ1でも意識障害が急速に強まるならICUへ送る)

《処置》	《モニター》	《注意》
① 静脈確保 (静脈ライン) 10%糖(グルコース)+30mEq/l Na液 維持量の2/3量を輸液 (静脈カテーテルは大径の方がよい) ●低血糖が強ければ15-20%が使われるが、持続投与するなら中心静脈使用が必要 ●この段階でマニトール0.5g/kg/回(30分かけて)静注を使う人もある ② 頭上位 (ベッドごと30°くらい) ③ 高熱があれば冷やす ④ 診断および経過判断のための検査用採血 ●一般検血, 検尿, 胸部X線 ●動脈血, アンモニア, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , BE ●血清GOT, GPT, CPK, LDH, 血糖 ●ビリルビン, BUN, クレアチニン, アミラーゼ ●凝固(P <sub>T</sub> , P <sub>T</sub> T, フィブリノゲン) ●血清電解質(特に低Na血症の有無—Na<130mEq/lに注意) ●血清サルチレート測定*, 他代謝異常, 中毒チェック用血清保存(血清アセトアミノフェン) ●ウイルス用ベア血清(初回血清)保存, 血液培養 ●血清浸透圧(マニトール使用時は尿浸透圧測定は意味なし) ⑤ 水分, 電解質バランスを正常に保ち, アノキシアと低血糖をさけるように ⑥ 診断用の脳脊髄液採取** (ルンバル)	① バイタルサイン (脈, 呼吸, 体温, 血圧) (15-30分おき) ② 神経症状 特に意識と反射 ③ 尿量, 水分出納 ④ 血糖 ⑤ 心電図	① 脳圧をあげるような痛み刺激をなるべく少なくする ② 解熱剤, 鎮吐剤, 鎮静剤をさける ③ 脱水, 低血糖, アノキシアをさける ④ 急激な意識状態の変化, 高アンモニア血症(正常値の5倍以上)は予後不良
	病初少なくとも毎日1-2回	(急性脳症の治療もこれに準ずる)

注) \* サルチレートの比色定量法では, ケトン体も測定されることに注意。 \*\* 脳鼓膜をさけるためルンバルは, 細い針でできるだけ少量をとる。

表6 ICUでのケア

《ステージ2》痛覚刺激にやや反応あり, 刺激時除皮質硬直, 除脳硬直はない ① 静脈確保 ② 心電図を含む持続的バイタルサインモニター, CTスキャンおよび脳波 ③ 尿量モニター (Foleyカテーテルで, 0.5ml/kg/時とする) ④ 輸液 ステージ1に同じ (15%以上のグルコース, 必要なら中心静脈) ⑤ ビタミンK 5mg静注 ⑥ 経鼻胃カテーテル (Foley) でネオマイシン 50mg/kg (分3) (日本ではカナマイシンがよく用いられる) ⑦ 人によってはマニトール (20%) 0.5g/kg/回
《ステージ3以上》コーマ, 刺激で除皮質, 除脳硬直脱位 ① 体位 (30°ベッドを頭上位に), 高熱あれば冷やし36-37°C台とする (冷却ブランケットまたはスポンジバス, 解熱剤は用いない), 動脈ライン確保, 4-5 フレンチのSwan-Ganzカテーテル, モニター, 尿量 ② 脳圧対策: 挿管, 用手〜人工過換気, できれば脳圧モニター (Richmondのボルドまたは脳室内カテーテル), マニトール使用法の例 (ICP>15mmHg→過換気→反応なし→マニトール0.25g/kg→反応なし→マニトール0.5g/kg→反応なし→マニトール1.0g/kg) ③ 輸液およびアンモニア対策 (ステージ2に同じ): 経鼻胃カテーテルによる胃液喪失は0.45%NaClで補給 ④ 凝固障害対策: ビタミンK 5mg+新鮮凍結血漿 10ml/kg/回 (2-4時間ごと) ⑤ 脳および全身循環の確保 (動脈ラインによるモニター), 尿量, CVP, 血圧の低下があれば, 輸液量を正常維持量の100%に増やす ⑥ 痙攣にジアゼパム 0.1-0.3mg/kg/回静注, ヒダントイン 4-8mg/kg/回静注, フェノバルビタール 3-5mg/kg/回静注 (呼吸抑制に注意) ⑦ 家族の心理的サポート ⑧ 注意すべきこと: 消化管出血, 腎臓細管障害による壊喪失, 腎不全, 肺炎 (アミラーゼ), 不適当なADH分泌 (SIADH, 低Na血症, 脳浮腫), 感染合併 (肺, 尿路, 血液培養, 各種カテーテル先端の培養, 分泌, 吸引物の培養), DIC注意
各指標値の目標レベル (神経系モニターは毎時間, 血液ガス2-4時間, 血液化学4時間, 凝固 (12時間ごとに行う)) 平均収縮期血圧 (MAP) 60-90mmHg, 脳血液灌流圧 (CPP)* 50mmHg以上 頭蓋内圧 (ICP) 15mmHg以下 (*CPP=MAP-ICP) CVP正常下限 (8-10cmH <sub>2</sub> O), PAWP (肺動脈Wedge Pressure) 3-5mmHg PaO <sub>2</sub> 90-110 (できれば>150), PaCO <sub>2</sub> (20-)25-30 (20以下は脳容積の縮小によりアノキシアの可能性) 血糖 100-150mg/dl 血清浸透圧 (290-)300-310mOsm/l (310以下を保つこと!!) 血清電解質—正常範囲 尿量 0.5ml/kg/時以上 臨床経過をみるには脳波が有用 (Thaler, M. M.)
デキサメサゾン使用法 0.2mg/kg/初回, 以後6時間ごとに0.1mg/kg, 24時間以後発効 (使用適応については異論あり)

表7 意識障害児のICU 一般的ケア

<p>(1) 呼吸系</p> <p>① 吸引 2-4 時間</p> <p>② 体位変換 (側→臥) 2 時間ごと</p> <p>③ Hb&lt;10g/dl (またはヘマトクリット 30%未満) の場合、濃縮赤血球輸注</p> <p>④ 気管内挿管の固定度を確かめる</p> <p>(2) 筋弛緩剤の長期使用は膀胱機能障害を起こすため、膀胱カテーテルを使う</p> <p>(3) 消化器 (便秘血チェック)</p> <p>① 抗酸剤を使用 (ステロイド剤使用時は、シメチジン 12 時間ごと内服)</p> <p>② 便秘防止のために (グリセリン坐薬、膨化剤)</p> <p>(4) 関節: 関節の受動的運動をさせる 関節を良肢位にする足板使用</p>	<p>(5) 皮膚, 感染防止</p> <p>衣類は毎日交換</p> <p>静注部, ICPモニター部をよくチェックする</p> <p>褥瘡をさけるために——あてもの</p> <p>(6) 口腔</p> <p>1 日 2 回レモン, グリセリンつき綿棒で清拭(口腔内に傷があっても, その方法でよい), 発熱あれば口唇, 口腔を水でぬらす(スポンジ)</p> <p>(7) 眼</p> <p>結膜炎や角膜癬癩の発生に気をつける</p> <p>メチルセルロース点眼 (毎時) で角膜乾燥をさける</p> <p>筋麻痺時, 眼瞼にテープが必要なことがある</p> <p>(8) 各分野の人たちの助言を必要に応じうけること</p> <p>(9) 家族とのコミュニケーションおよび心理的サポート</p>
--	---

表8 脳圧(ICP)亢進対策

<p>目的 ① 脳容積を減らす, ② 脳代謝を保つ, ③ 脳圧上昇因子をさける</p> <p>適応 ① 脳圧 (ICP) 16-20mmHgが 30 分以上続き, リコール量を減らしても低下しないとき, ② ICP&gt;20 が 3 分以上, ③ 心拍低下または瞳孔散大を伴うICP上昇, ④ 痛覚刺激でICP上昇が起こるが, 痛み除去後もICP上昇継続時</p> <p>(1) リコール除去 (ICP&gt;50 のとき): 脳室内カテーテルで除去できることがあるがカテーテル径が小さいと不可能</p> <p>(2) 脳容積を減らす: ① 輸液量を減らす: 正常維持量の 50-60%, CVPを正常下限(8-10cmH<sub>2</sub>O), 尿量を 0.5-1.0ml/kg/時, 正常血清電解質, 血清浸透圧 300-310mOsm/l, 年齢相当の正常血圧, 心拍出量とする。必要に応じ血液容量を増やす (Ht&lt;30%ならpacked RBC, 5%アルブミン, プラズマネート, 新鮮凍結プラズマ (FFP) ——ただしFFPは, FFAのためICPを増すことあり)</p> <p>② 浸透圧剤—⑥ マニトール 0.25-1.0g/kg, 15-30 分かけて 4-6 時間ごと静注, または ICP が 3 分以上 20mmHg 以上のとき静注 (グリセロールは, Reye症候群では用いない人が多い)</p> <p>注) このマニトール使用量は, 本文解説量よりも多い, 使用量, 注入時間, 血清浸透圧値については異論がある。</p> <p>⑦ 脚利尿剤 (フロセマイド 1mg/kg静注) が有効のことがある (体水分減少, 静脈圧低下, リコール産生低下による)</p> <p>⑧ デキサメサゾン 1mg/kg/24 時間 (分 4 静注), ただしハイポキシア, 代謝性脳浮腫への効果は期待うす)</p> <p>(3) 脳血量を減らす (過換気性には)</p> <p>① 必ず麻酔下*に経鼻的挿管をする[*脳コンプライアンスの低下時, 挿管時に起こる高血圧の危険性をさけるため, 必ず麻酔をする。筋弛緩剤および短時間作用バルビタール (チオペンタールソーダ 1mg/kg静注) による] ② PaCO<sub>2</sub>を 20-25mmHgに保つ (20 未満になれば脳血流量が減りすぎて組織の局所的ハイポキシアを来す) ③ 人工換気効率をあげるために, 筋弛緩剤が使用される (d-tubocurarine 0.5-0.7mg/kg 初回静注について必要に応じ 0.1-0.25mg/kg (毎時または点滴), 本剤ならびにpancuronium (0.1-0.2mg/kg/回) ともに血圧を上昇させ脳圧をあげることに注意)</p> <p>(4) 脳静脈血還流の確保</p> <p>① 体位: 頭上位 30°, 頭だけを横に傾けないこと (頸静脈うっ滞をさけるために) ② 圧型人工呼吸器なら, 適正換気の可能最低圧でポリユーム型, 人工呼吸器なら最低 tidal volumeを用いる。2cm (最小限)のPEEPを用いるが, 最終圧が高いと脳圧がある</p> <p>(5) 脳代謝の確保</p> <p>① PaO<sub>2</sub> 90-110mmHgになるように酸素を ② 血圧 (平均収縮期) をICPより 50mmHg高く保つ ③ 血糖を 100-150mg/dl (デキストロス テックスで 90-130) にしようグルコースを: 高血糖はかえって危険 ④ 血清燐値を 4.2-6.7mg/dlにする (K phosphate使用) ⑤ 意識が出たが, 四肢麻痺がある状態では, ナースの接近などでも高血圧を来しやすい(危険), 事前によく説明をするか, ジアゼパム 0.1mg/kgを 2-4 時間静注して ⑥ 高熱 (38.6°C以上) があれば冷却ブランケット ⑦ 痙攣を止める (ヒダントイン静注他)</p> <p>(6) ICP上昇をさける</p> <p>① 胸部の理学療法をできるだけさける (浸潤, 無気肺がないかぎり), または軽いバイブレーション程度とする。(気管内粘液栓があると脳圧上昇が起こりやすい) ② 急激な吸引は, 血圧をあげICPをあげるので, 用手過換気にまじりかえ薬物併用後に行う。(チオペンタールソーダ 1mg/kg) ③ d-tubocurarine (またはpancuronium) で筋弛緩 ④ 頭位の急な変化をさける</p>
---

(ICP急上昇のサインは: 過換気状態の亢進, 一過性徐脈, 間歇的散瞳, 除脳硬直)

表9 治療一確立しているもの, 未確立なもの (Schubert, WK)<sup>1)</sup>

- |  |
|--|
| <p>1. 確立しているもの: 高糖液, 過換気, マニトール, 凝固障害へのビタミンK, 新鮮凍結血漿</p> <p>2. 未確立なもの: ステロイド, バルビタール, 交換輸血, 腹膜透析, 血漿交換</p> |
|--|

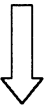
文献

1) 吉田一郎, 山下文雄: 「ライ症候群の発症機転—代謝異常の立場から」, 日本臨床, 42: 2824-2836, 1984.  
 2) 山下文雄: 「ライ症候群」(特集: 救急蘇生法とその応用), 日医師会雑誌, 92: 811-816, 1984.  
 3) Schubert, W. K.: "Treatment Controversies in Reye's Syndrome," The 9th Annual Meeting of the National Reye's Syndrome Foundation, St. Louis, 1983.



## 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



1 はじめに

Reye 症候群(以下 RS と略)は,主としてウイルス感染後に脳浮腫や脂肪肝,肝機能障害を起こす子供に多くみられる病気である。本症の予後を左右するのは,肝障害よりもむしろ脳病変であり,早期発見・早期治療が生命および機能予後を良くすると言われている。

本稿では,RS の概念と成因についての最近のトピックスにふれ,治療の要点をチャート式に述べる。