症例報告

著明な黄疸を伴った Reye 症候群の一剖検例

Reye's Syndrome with Marked Icterus; An Autopsy Case

金子 堅 一 郎*

KENICHIRO KANEKO, M. D.

1963年、オーストラリアの Reye¹⁾は、臓器、主として肝・腎の脂肪変性を伴った急性脳症の21例をまとめ、一つの独立疾患として提唱した。これを契機に、同様の症例が世界各国から続々と発表され、現在でもその報告および研究が多いが、未だその成因は明らかではない。本邦では、1967年に小川²⁾が、本邦第1例と思われる症例を報告して以来、Motoi³⁾、金子⁴⁾の報告と、比較的少ないが、これに似た症状の症例をみる機会は、そう稀ではないと思われる。著者らは、下痢と嘔吐で発症し、急激な黄疸と脳症状を呈した3カ月の乳児で Reye 症候群と考えられ、39病日に死亡した症例を経験した。その症状、経過と病理所見に若干の考察を加え報告する。

症 例

症例：薄○美○子 3カ月、女児（昭和47年9月2日生）

主訴：下痢、嘔吐、黄疸、意識障害。

家族歴：同胞2人の第2子。

肝疾患および黄疸の既往をもつ者はなく、東京に住み、父の職業は会社員（塗装関係）。

既往歴：満期正常分娩、出生時体重 2950 g。新生児黄疸はやや強かったという。成長・発育は順調で、頭部の外傷歴はない。

現病歴：咳嗽、鼻汁など上気道感染症状はなかったが、入院6日前より下痢（水様、黄緑色、顆粒

を含む）が出現し、徐々に頻回となった。入院3日前には嘔吐も始まり、この日より眼球黄染に気づいた。入院前日も下痢・嘔吐は続き、食思不振、黄疸が増強し、夜になると、泣き声は異常でキーキーという金切り声を出していた。翌日（7病日）の朝、急にぐったりして白眼をむくようになり、当科受診し、即時入院となった。入院時、眼は一点を見つめるようにして、眼球運動なく、上肢硬直、右上肢間代性の痙攣が続いていた。なお経過中、発熱や発疹を認めなかった。

入院時現症：痙攣継続し、意識は混濁し、刺激に対する反応はなかった。時々いわゆる screaming,

写真1 症例 M.U. 3カ月、女児。

除皮質性硬直肢位はすでにとれた状態。出血時間の延長はないが右鼠径部に見られるように、採血部位などに皮下溢血が強く残る。血液凝固機能低下が疑われる。

* 順天堂大学医学部助手（小児科）

Department of Pediatrics, Juntendo University,
School of Medicine.

〔Mar., 15, 1976 受付〕

high pitched cry があった。

体格；中等度，栄養；良．体重 5.6kg，頭囲 39 cm，体温；36.7°C，脈拍；140/分で不整はなく，呼吸数；32/分で呼吸困難や過呼吸の徴候もなかった．両手は握りしめ，上肢は屈曲位で硬く，下肢は伸展位をとっていた．大泉門は 1×1cm で膨隆はなかった．皮膚，眼球結膜に黄疸を認めた．顔貌は無欲状，瞳孔は両側とも散大し，対光反射

も消失していた．口唇は乾燥していたが，チアノーゼを認めなかった．アセトン臭やアンモニア臭はなく，咽頭は軽度発赤していた．呼吸音は正常，心雑音も聴取されなかった．腹部は平坦，軟で，肝・脾は触知せず，腹水を認めなかった．表在リンパ節の腫脹なし．神経学的には tonic neck reflex は両側認めるが，モロー反射は出なかった．腹壁反射は両側欠如．膝蓋腱反射は両側とも

表 1 検査成績

血 算	ヘモグロビン	10.2g/dl	HBD	262u
	赤血球数	339万	LAP	411u (↑)
	ヘマトクリット	31.4%	総コレステロール	264mg/dl
	白血球数	13600 (↑)	アミラーゼ	正常範囲
	桿状核	3	血清総蛋白	5.8g/dl
	分葉核	38	アルブミン	77.5%
	好酸球	0	α_1 -グロブリン	2.0%
	好塩基球	0	α_2 -グロブリン	7.0%
	単核球	1	β グロブリン	5.0%
	リンパ球	58(%)	γ グロブリン	8.5%
	血小板	23万	血中アンモニア	89 μ /dl
	網状球	50 ^{0} / $_{100}$		(正常値 100 $\pm$ 30 μ /dl)
血 沈	3 mm/1 時間		髄 液	黄色透明
出血時間	6 分		髄液圧	不明
血 清	ASO 100 Tu 以下		細胞数	4/3
	CRP (-)		総蛋白量	45mg/dl
	直接クームス (-)		パンディ反応	(+)
	G-6 PD 正常範囲		糖	125mg/dl
	Au 抗原 (+)		LDH	59u
血液ガス分析 (静脈血)			便 検 査	黄緑色水様顆粒便
pH	7.458		潜血反応	ベンチジン (卅)
PO ₂	45.1mmHg			グアヤック (+)
PCO ₂	28.8mmHg		シュミット反応	緑 色
HCO ₃ ⁻	83.9mEq/l		便 培 養	サルモネラ (-)
血液生化学	尿素窒素	5mg/dl		病原性大腸菌 (-)
	Na	135mEq/l	脳 波	3 c/s 前後の徐波がびまん性に連続する basic pattern.
	K	5.9 "		発作波 (-)，三相波 (-)
	Cl	101 "	心 電 図	異常なし
	Ca	5.6 "	尿 検 査	比 重 1.028
	Mg	2.23 "		蛋 白 (+) 20mg/dl 以下
	血 糖	45mg/dl (↓)		糖 (+) 1.68g/dl
		(Hoffman 法)		ウロビリノーゲン (+)
	総ビリルビン	14.1mg/dl (↑)		ウロビリリン (+)
	直接ビリルビン	5.5mg/dl (↑)		ビリルビン (+)
	GOT	175u (↑)		アセトン体 (-)
	GPT	255u (↑)		沈渣 赤血球 1-5/各視野
	Al-P	101.9u (↑)		白血球 5-10/各視野
	LDH	530u (↑)		円 柱 (-)

亢進し、反射域も拡大。バビンスキー現象も両側陽性に出現した。ケルニッヒ徴候はなく、項部硬直もなかった。

デキストロスティクスによる血糖は25mg/dl以下で低血糖が考えられ、また胃吸引でコーヒー残渣様液を認め、前腕のルンペル・レーデ試験も陽性であった。

検査所見：表1に示す如く、血算では白血球数13,600と増多があるが、好中球の増多は認めなかった。血沈は亢進せず、血清CRP反応も陰性であった。血液生化学的には、血糖；45mg/dl (Hoffman法)と低下し、GOT；175単位、GPT；255単位、LDH；530単位、Al-P；101.9単位、LA P；411単位と上昇していたが、血清総蛋白の減少やアルブミンの低下は認めなかった。血液尿素窒

素は正常、血清電解質もNa；135mEq/l、K；5.9mEq/l、Cl；101mEq/lと正常範囲であった。血清学的にはAu抗原陽性が注目された。また、入院2日目（意識障害出現後3日目）の血中アンモニア値は正常であった。

腰椎穿刺による髄液検査では、残念ながら初圧が測定できなかったが、黄色透明な液を採取した。髄液の細胞数増多はなく、蛋白量も正常であった。糖は125mg/dlであるが、腰椎穿刺時は、10%ブドウ糖濃度の輸液中であった。検尿では、尿糖がみられたほか、ウロビリノーゲン、ウロビリリン、ビリルビンはいずれも陽性であり、アセトン体は陰性であった。検便では、潜血反応が強陽性で、シュミット反応は陽性であり、便培養ではサルモネラ菌や病原大腸菌などの病原菌は検出さ

暦 日	25 _{XI}	26	27	28	29	30	1 _{XII}	2	3	4	5	6	7	8	9	10
病 日	1				5					10					15	
下 痢																
(臨 嘔 吐																
床 Screaming																
症 痙 攣																
状 意識障害																
黄 疸																
血 糖						45			90							108 (mg/dl)
(検 G O T						175										104 (u)
查 G P T						255										55 (u)
成 L D H						530				727						889 (u)
績 A 1 - P						101.9				57.2						34.3(u)
総ビリルビン						14.1				17.1						11.5 (mg/dl)
直接ビリルビン						5.5				8.8						6.2 (mg/dl)
血清総蛋白						5.8			4.6							4.2 (g/dl)
尿 糖						(+)			(-)	(+)	(-)	(+)				

図1 急性期の症状および検査成績の経過（症例 M.U. 3カ月、女児）

れなかった。

脳波は入院5日目(軽い昏迷状態)に記録した結果、3c/s 前後の徐波がびまん性に連続し、意識障害が示唆されたが、左右差はなく、発作波や三相波も認めなかった。

経過：初発症状から入院後の急性時期の経過、検査成績を図1に示した。入院時、昏睡状態で痙攣併発、徐皮質性硬直肢位をとり、低血糖も認めたため、10%ブドウ糖濃度の高張糖液による輸液や、抗生物質の全身投与と腸内細菌抑制のため胃チューブより注入によるカナマイシンの投与、そしてビタミンK₁の投与のほか、ステロイドホルモンの大量療法を開始した。

低血糖は是正されたが、痙攣は抗痙攣剤投与などにも反応せず、約3時間後ようやく消失したが、意識障害は続いた。入院2日目も昏睡状態だが、モロー反射や、対光反射が出現し、吸啜反射も出てきた。入院3日目になり、眼球運動が出現し、体動もわずかに出てきた。翌日の入院4日目には、刺激に過敏性で昏迷状態でもあったが、眼で物を追うようになり、哺乳が可能となり、意識状態の軽快をみた。入院後、約1週間で下痢は改善し、screaming もなくなり、黄疸も軽度となって、血清 GOT; 104単位, GPT; 55単位, Al-P; 34.3単位と低下してきた。しかし、この頃より尿量が少なくなり、利尿剤を使用しないと浮腫が出るという状態が、以後の経過を通じて認められ、

検査でも血清総蛋白が4~5 g/dl と低値が続いた。また蛋白尿はないが、糖尿が断続的に出現していた。

17病日(入院11日目)より再び下痢が始まり、頻回となり、21病日に、脱水状態から痙攣が出現したがすぐに消失し、意識状態の回復も早かった。この時の血液検査では、低血糖はなく、血清GOT; 96単位, GPT; 46単位, Al-P; 14.6単位と改善していたが、血清総ビリルビン; 16.3 mg/dl (直接ビリルビン; 7.1mg/dl) と黄疸は続いていた。

その後、23病日の夜より急激な腹部膨満を認め、翌日、血便・下血があらわれ、腹部レントゲン写真にて上部腸管穿孔が考えられ、25病日に小児外科にて開腹手術を施行した。穿孔は、十二指腸潰瘍によるものと確認した。この頃が意識状態は、最も良く、神経学的所見もほとんど改善していた。しかし、ステロイドホルモン療法の影響もあってか、術後、腹壁創哆開を繰り返し、創部に感染をおこし、全身状態が悪化し、発熱、皮膚の水疱・びらんなど敗血症徴候を示し、第39病日に死亡した。

病理解剖学的所見：1) 強い化膿性汎腹膜炎があり、これが死因と考えられた。

2) 脳は510g、脳回は深く脳腫脹は認めない。組織学的には、i) 敗血症からと考えられる細胞結節が大腦皮質や視床に広く見られた。ii) 小脳Purkinje 細胞に障害がみられた。iii) Alzheimer II

写真 2 肝細胞の脂肪変性像
大量の脂肪滴が染色されている。
(Sudan III 染色)

写真 3 腎組織所見
尿細管上皮細胞の脂肪沈着が認められる。
(Sudan III 染色)

型細胞が目だった, などの変化はあったが, この時点では脳に浮腫はなく, また原発性の脳炎はないと考えられる.

3) 肝は300gと腫大. 断面は橙黄色を呈した. 組織学的には, i) 肝細胞に著明なびまん性の脂肪変性を認めた(写真2). ii) 肝細胞の壊死や脱落はなく, 新生もなかった. iii) Glisson 鞘の拡大があるが, これに一致して肝細胞は残っていた. iv) 偽胆管の増殖と胆汁栓を認めた. v) Kupffer 細胞の肥大を認めた.

4) 腎の組織所見は, 糸球体に変化なく, 尿管に小空胞変性があり, これに一致して脂肪変性を認めた(写真3).

5) 心筋には, 脂肪染色陰性の空胞変性を認めた.

6) 十二指腸潰瘍があり, 穿孔を認めたが, 大腸粘膜の変化はなかった.

考 按

本症例は経過で述べたように, 治療にも困難なことが多かったが, 診断も難しく, その鑑別をしているうちに, Reye 症候群との類似に気づいていた.

Reye 症候群は, 2才前の小児に好発し, 咳嗽, 鼻汁など上気道感染症状, あるいは下痢, 腹痛など消化器症状⁹⁾ から始まり, 1週以内に頑固な嘔吐が出現し, 数時間のうちに急激な意識障害や痙攣そして筋緊張の変化など脳症状がみられ, 多くは数日以内に死亡する経過をとる. 黄疸や肝腫大はあっても軽度と言われる. その病理所見は, 現

表 2 Reye 症候群と本症例の比較

Reye 症候群の主症状・所見		(Becroft, 1966)			
(Reye, 1963)	臨床的	咳嗽, 鼻汁, 咽頭痛 発熱, 嘔吐, screaming 過呼吸, 呼吸不整 意識障害, 痙攣 筋緊張変化, 反射変化	重症な急性脳症状 意識障害・痙攣	鼻かぜ, 咳, 嘔吐, 過呼吸, 白血球増多	
	生化学的	1) 低血糖, 髄液糖低値 2) S-GOT 上昇, S-GPT 上昇		1) 低血糖 2) アシドーシス 3) S-GOT 上昇	1) ケトーシス 2) BUN 上昇
	病理学的	1) 脳腫脹 2) 脂肪肝 腎尿細管脂肪変性	1) 脂肪肝 2) 脳腫脹 3) 特異的所見を欠く	1) 腎尿細管脂肪変性 2) リンパ組織の反応性変化	1) 心筋の脂肪浸潤 2) 胃腸管出血
(Huttenlocher, 1972)		(本症例)			
	臨床的	1) 先行するウイルス性疾患の既往 2) 7日以内に出現する頑固な嘔吐 3) 急速に進む昏迷, 昏睡 4) 神経巣症状の欠除 5) 特異的肝機能異常 S-GOT (↑), 血中アンモニア (↑) プロトロンビン活性 (↓) 6) 軽度黄疸あるいは無黄疸 7) 髄液 蛋白量 正常 細胞数 正常 8) 肝脂肪変性 9) しばしば伴う症状 肝腫脹 過呼吸, 呼吸性アルカロージス 瞳孔散大	臨床的	下痢, 嘔吐 黄疸 screaming, 瞳孔散大 筋緊張変化, 反射変化 意識障害, 痙攣 乏尿, 胃腸管出血	
	生化学的	1) 低血糖 2) 血液ビリルビン (↑) 3) S-GOT (↑), S-GPT (↑)	生化学的	1) 低血糖 2) 血液ビリルビン (↑) 3) S-GOT (↑), S-GPT (↑)	
	病理学的	1) 肝脂肪変性 2) 腎尿細管脂肪変性 3) 心筋空胞変性 4) 十二指腸潰瘍 5) 脳腫脹 (-)	病理学的	1) 肝脂肪変性 2) 腎尿細管脂肪変性 3) 心筋空胞変性 4) 十二指腸潰瘍 5) 脳腫脹 (-)	

代小児科学大系の追補版にも森⁹⁾がまとめて記載しているが、主に肝の脂肪変性と腎尿細管の脂肪変性、そして脳の浮腫である。検査上では、血糖値の低下、髄液の糖の低下、血清 GOT, GPT の上昇、プロトロンビン時間の延長、血中尿素窒素の増加などが認められるほか、血中アンモニア値の上昇が重視され、腹膜灌流や交換輸血などの治療もと入れられている。また、肝細胞の電顕所見で、ミトコンドリアの強い腫脹などの変化が認められている^{7,8)}。最近、Glasgow⁹⁾は髄液中のグルタミンの増加を報告している。

著者らの経験した症例をまとめてみると、①下痢と嘔吐で発症。②著明な黄疸と、急速な意識障害や痙攣など脳症状の出現。③経過途中からみられた乏尿と浮腫。④十二指腸潰瘍の合併。⑤血糖値の低下と、血清 GOT, GPT の上昇など肝機能異常。⑥病理学的には、肝および腎の著明な脂肪変性、などが挙げられる。

表2に、Reye ら¹⁾の報告した症状・所見と、Becroft¹⁰⁾や Huttenlocher¹¹⁾の Reye 症候群の診断基準と、本症例との比較をしてみた。しかし同症候群の診断基準についても、まだ定説をみない。本症例で初期より認められた胃腸管出血や十二指腸潰瘍の合併は、痙攣による anoxia の影響や、ステロイドホルモン使用との関係も考えられるが、従来の Reye 症候群の症例でも消化管潰瘍やその穿孔例が幾つも報告されている^{12,6,9,12,13)}。

また、Utian¹⁴⁾が Reye 症候群と同様の症例を“White Liver” Disease として発表した症例で、その腎尿細管変性から尿毒症や高 Na 血症やアチドージスなど腎機能障害を示したことを報告しているが、他の Reye 症候群の報告では乏尿や浮腫の記載はなく、本症例でみられた乏尿と浮腫は低蛋白血症によるものが主体と思われる。しかし、断続的な尿糖の出現の理由は腎尿細管でのブドウ糖の再吸収の障害と考えられる。鑑別疾患として、本症例では Au 抗原が陽性であったことから、肝不全を伴った急性肝炎が第一に挙げられるが、血清の GOT や GPT の上昇が著明ではなく、またその回復も早かったことや、血中アンモ

ニア値が上昇しなかったこと、そして病理学的にも肝細胞の壊死など、少なくとも急性肝萎縮の像をみなかったことなどから否定できると思われる。むしろ、Reye 症候群の成因の一つとして、種々のウイルスとの関連性が研究されているが、Tomlison¹⁵⁾や Dovorackova¹⁶⁾らが同症候群と流行性肝炎との関係を報告しているので、Au 抗原陽性は本症例の成因として意義があるのかもしれない。最近診断に重視されている¹⁷⁾血中アンモニア値の上昇が本症例ではみられなかったが、厚生省急性脳症研究班の参考資料をみるとアンモニア値の上昇は非常に一過性であり、急性期に頻回にチェックする必要があったと考える。

む す び

臨床的にもまた検査上からも幾つかの相異点はあるが、低血糖を伴った肝機能異常があり、意識障害や痙攣など急性の脳症状を示し、病理学的に肝および腎の著明な脂肪変性を認めたことより、Reye 症候群と診断した3カ月の女児例を報告した。

稿を終えるにあたり、御校閲をいただいた加藤教授、大塚助教授に深謝し、病理組織について御指導いただいた病理学・福田芳郎教授以下、病理学教室の各位と臨床病理学・森三樹雄博士に感謝します。なお、本稿の要旨は第241回日本小児科学会東京都地方会講話会で発表した。

文 献

- 1) R. D. K. Reye, et al: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood., *Lancet*, **2**, 749, 1963.
- 2) 小川昭之, 他: 諸臓器に著明な脂肪浸潤をともなった急性脳症 (Reye), *日児誌*, **71**, 894, 1967.
- 3) M. Motoi, et al: The autopsy cases of Reye's syndrome., *Acta. Path. Jap.*, **20**, 251, 1970.
- 4) 金子 博, 他: 諸臓器に脂肪沈着をみた急性脳症の1例, *小児科*, **14**, 593, 1973.
- 5) L. C. Olson, et al: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera in northeastern Thailand. Clinical syndrome and epidemiology.,

- Pediatrics, **47**, 707, 1971.
- 6) 森三樹雄 : II. Reye 症候群の病理, 現代小児科学大系, 年刊追補Ⅱ, p. 305. 1974-b,
- 7) J. C. Partin, et al : Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome., New Eng. J. Med., **285**, 1339, 1971.
- 8) W. K. Schubert : The diagnosis of Reye Syndrome, J. Pediatr., **87**, 867, 1975.
- 9) A. M. Glasgow : Improved assay for spinal fluid glutamine, and values for children with Reye's syndrome., Clin. Chem., **20**, 642, 1974.
- 10) D. M. Becroft : Syndrome of encephalopathy and fatty degeneration of viscera in New Zealand children., Brit. Med. J., **16**, 135, 1966.
- 11) P. R. Huttenlocher : Reye's syndrome; Reration outcome to therapy., J. Pediatr., **80**, 845, 1972.
- 12) M. Randolph : Encephalopathy, Hepatitis and Fat accumulation in viscera, Amer. J. Dis. Child., **110**, 95, 1965.
- 13) S.S.Gellis : Varicella in a six-year-old boy, with coma and gastrointestinal bleeding., New Eng. J. Med., **274**, 47, 1967.
- 14) H. L. Utian: "White Liver" Disease., Lancet, **2**, 1043, 1964.
- 15) B. E. Tomlison : Fetal hypoglycemia in early non-icteric infective hepatitis., Lancet, **1**, 615, 1964.
- 16) I. Dovorackova : Encephalitic syndrome with fatty degeneration of viscera., Arch. Path., **81**, 240, 1966.
- 17) A. M. Glasgow et al : Reye's syndrome, I. (Blood ammonia and consideration) of the nonhistologic diagnosis., Amer. J. Dis. Child., **124**, 827, 1972..