

する。合併疾患、合併奇形をみのがさず、専門各科と連絡をとることや、腎不全には腹膜透析など、DIC・敗血症には、血小板輸血や交換輸血を行うなどの積極的対処が重要と考えられた。実際、胎児水腫に胃破裂を合併した新生児の術後で、中心静脈栄養・腹膜透析・2ヶ月半に及ぶ長期呼吸管理で救命できた症例や、胃破裂・腸軸捻転症・大量腸管壊死・敗血症・エンドトキシンショックの新生児の手術後、中心静脈栄養・交換輸血で救命できた症例もあった。

10. 今後の問題点

周産期の新生児外科疾患の治療成績をより向上させるためには、早期診断後に母体や患児をスムーズに専門施設に移送することや、心奇形・尿路系など重篤な合併奇形を持つ新生児外科患児の関連各科の医療チームによる治療スケジュールをたてることや、未熟児・極小未熟児の術前・術後管理をより効果的に行うことなどが必要である。また人工呼吸管理・栄養管理などで集中治療を要する症例が重なった場合や、数ヶ月におよぶ中心静脈栄養や長期呼吸管理を必要とする場合、小児外科病棟における看護体制を含めた治療体制の確立や、NICU 管理が求められていると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 角田昭夫, 武藤輝一: 我国の新生児外科の現況, 日小外会誌, 15(6): 907~915, 1979.
- 2) 大田政広, 内山昌則, 岩淵 真, 他: 1978年度新生児外科症例調査, 日小外会誌, 16(5): 847~854, 1980.
- 3) 齊藤純夫: 昭和58年度新生児外科の現況, 日小外会誌, 20(6): 1113~1120, 1984.
- 4) 岩淵 真, 大沢義弘, 内山昌則: 特集小児の集中管理; 新生児消化管穿孔の Intensive Care, 小児内科, 18(臨増号): 292~298, 1986.
- 5) 岩淵 真, 大沢義弘, 内山昌則, 他: 先天性食道閉鎖症の治療, 手術, 34(5): 561~570, 1980.
- 6) 大沢義弘, 内山昌則: 各科領域における Intensive Care; 小児外科の立場から, 新潟医学会誌, 101(1): 23~26, 1987.
- 7) 仁科孝子, 沢口重徳, 大川治夫, 他: 新生児外科疾患における出生前診断の役割, 小児外科, 19(2): 195~202, 1987.
- 8) 久野克也, 益子和久, 山本哲郎, 他: 出生前診断症例の手術適応, 小児外科, 19(1): 211~218, 1987.
- 9) 大沢義弘: 小児外科における多発奇形治療上の問題点, 新潟医学会誌, 100(5): 252~254, 1986.
- 10) 高野邦夫, 岩淵 真, 大沢義弘, 他: 小児における鎖骨下静脈穿刺法を用いた皮下トンネル経由中心静脈カテーテル留置法, 日小外会誌, 22(5): 849~855, 1986.

4) 周生期異常としての先天性代謝異常症

新潟大学医学部小児科学教室 (主任: 堺 薫教授)

浅見 直・松井 俊晴
須田 昌司

Congenital Metabolic Diseases as Perinatal Disorders

Tadashi ASAMI, Toshiharu MATSUI and Masashi SUDA

Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)

More than 350 kinds of congenital metabolic diseases are described in the pediatric textbook by Nelson. During the past fifteen years, we have found 81 patients with 15

Reprint requests: Tadashi ASAMI,
Department of Pediatrics,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町1の757
新潟大学医学部小児科学教室

浅見 直

kinds of congenital metabolic diseases. In these 81 patients, only 3 patients (congenital urea cycle enzyme deficiency and galactosemia) presented with abnormal signs and symptoms such as vomiting, failure to thrive or hyperammonemia in perinatal period. Although the incidence of congenital metabolic diseases presenting with abnormal signs and symptoms early in perinatal period is very low, early detection and treatment are important for preventing fatal outcome or abnormal neurological sequelae.

Key words: congenital metabolic disease, galactosemia, hyperammonemia, perinatal disorder

先天性代謝異常症, ガラクトース血症, 高アンモニア血症, 周産期の異常

はじめに

ネルソンの小児科学テキストブックには先天性代謝異常症として約350以上の疾患が記載されている。これらのうち昭和47年から現在まで当科において新たに発見された先天性代謝異常症は表 1 に掲げるように81例, 15疾患であり, さらに本シンポジウムのテーマである周産期に重篤な症状を呈した疾患はガラクトース血症¹⁾と高アンモニア血症²⁾であった。これらの症例を提示し, 周産期における先天性代謝異常症の問題と将来を含めた対策について述べる。

I. 症例提示

Carbamate Phosphate Synthetase (CPS) 欠損症

【症例1】 日齢17日, 男児

【主 訴】 嘔吐, 嗜眠

【家族歴】 特記すべきことなし, 血族結婚なし

【現病歴】 在胎40週, 体重2,900gにて出生。5生日より嘔吐, 哺乳力低下がみられ, 次第に嗜眠傾向になり, 17生日に当科へ入院した。

【入院時身体所見】 体重2,780g, 脱水があり, 嗜眠状態であった。胸, 腹部には異常を認めず, 肝臓は1cm触れたが軟であった。自発運動に乏しく筋緊張の低下があり, モロー反射消失, 腱反射の減弱が認められた。

【入院時主な検査所見】 トランスアミナーゼ正常, 血中アンモニア上昇 (1,714 μg/dl), BUN 低値 (4mg/dl), 血清アミノ酸分析 (シトルリン, アルギニンは正常でグルタミン酸, オルニチン, リジンの上昇), CT で軽度の脳萎縮を認めた。肝生検により得た肝臓組織の CPS 活性の低下が認められた。

【治療経過】 低蛋白ミルク (0.5g/kg) および安息香酸 Na を投与し, 血中アンモニアは 100 μg/dl 以下に低下するとともに, 患児の意識は清明となり, 全身状態も改善した。その後外来通院していたが, 生後6カ月時に

表 1 当科で診断, 管理した先天性代謝異常症例 (昭和47年4月~62年10月)

糖代謝異常症	
Glycogenosis VI (Hers)	1
Galactosemia	1*
高アンモニア血症	
Carbamate phosphate synthetase 欠損症	3*
Citrullinemia	1
アミノ酸代謝異常症	
Phenylketonuria	3
Methionine adenosyl transferase 欠損症	1
Histidinemia	40
高乳酸血症	
リビドーシス	2
Tay-Sachs 病	
Gaucher 病	5
Fabry 病 (ヘテロ)	1
酸性ムコ多糖症	
Schei 症候群	2
Maroteaux-Lamy 症候群	1
Hunter 症候群	1
高脂血症	
Type IIa homozygote	2
同上 heterozygote	15

* 新生児期に嘔吐, 嗜眠, 体重減少で発症

イレウスで死亡した。

Carbamate Phosphate Synthetase (CPS) 欠損症

【症例2】 2ヶ月, 男児

【主 訴】 嘔吐, 意識障害

【家族歴】 血族結婚なし, 兄が CPS 欠損症で生後6カ月で死亡

【現病歴】在胎41週，体重3,220gにて出生。哺乳開始後より嘔吐，意識障害が出現し，生後2カ月時に当科へ入院した。

【入院時身体所見】体格，栄養は中等度であり，心，肺，腹部に異常は認めなかった，意識は低下し，痛みにわずかに反応する程度であった。

【入院時主な検査所見】トランスアミナーゼ正常，血中アンモニア上昇(399 μ g/dl)，BUN 低値(5mg/dl)であった。

【治療経過】低蛋白ミルク，安息香酸 Na および L-Arginine HCl を投与し，血中アンモニアは100 μ g/dl以下に低下するとともに患者の意識は清明となり，全身状態も改善した。その後外来通院していたが，1歳半の時にライ症候群様症状が発現し死亡した。

ガラクトース血症

【症例3】 日齢29日，女児

【主 訴】 嘔吐，体重減少

【家族歴】 血族結婚なし，3歳の兄は健康

【現病歴】在胎40週，体重3,500gにて出生。哺乳開始後より嘔吐が時々みられ，1回哺乳量も少なく，体重減少がみられた。生後5日目に受けた新生児マススクリーニングでは Beutler 法で蛍光が認められず，Galactose-1-phosphate-uridylyltransferase 欠損によるガラクトース血症を疑われて当科へ入院した。

【入院時身体所見】身長50cm，体重2,950gと栄養不良の状態であり，脱水も認められるいそうが著明であった。心，肺，腹部に異常は認めなかったが肝臓は3cm 触れ，やや弾性硬，脾臓は触れなかった。神経学的には異常はなかった。

【入院時主な検査所見】一般検血所見，電解質は正常であったがトランスアミナーゼ軽度上昇(GOT 90IU/L，GPT 30IU/L)を認めた。血中ガラクトースは20mg/dl以上に上昇し，また尿中に大量にガラクトース(ベネディクト法で+++)と少量のグルコース(テストテープ1+)が認められた。

【治療経過】乳糖除去ミルクに変更後嘔吐は消失し，血中ガラクトースの正常化と尿糖陰性化がみられた。またそれまで減少し続けていた体重も増加に転じた。その後ほかの県へ転居し，生後10カ月頃に肺炎に罹患し，紹介先の病院で死亡した。

II. 周生期異常を呈する先天性代謝異常症の診断

一般的に周生期に示す代謝異常症は表2に示すように疾患数全体からみれば極めて数は少ないが発見の遅れは致命的であり，また重篤な知能障害を残す例が大多数

表2 新生児期に異常をきたす先天性代謝異常症

アミノ酸代謝異常症
チロジン血症
ヒドロキシキヌレニン尿症
メープルシロップ尿症
イソバレリン酸血症
有機酸血症
プロピオン酸血症
メチルマロン酸血症
高アンモニア血症
CPS欠損症
OCT欠損症
シトルリン血症(新生児型)
アルギニノコハク酸尿症
アルギニン血症
高グリシン血症
リジン不耐症
糖代謝異常症
ガラクトース血症
糖尿病II型(ポンベ病)
先天性乳糖分解酵素欠損症
先天性重症乳糖不耐症
赤血球解糖系酵素欠損症
先天性高乳酸血症
低ホスファターゼ血症

表3 先天性代謝異常症が疑われる症状，所見

嘔吐，哺乳困難，下痢
嗜眠，痙攣，昏睡
代謝性アシドーシス，過呼吸
体重減少
筋緊張低下
急性肝不全症状：黄疸，肝脾腫，腹水 浮腫，出血傾向
心臓肥大
湿疹，紅斑，表皮剝離
白内障

表 4 先天性代謝異常症が疑われる検査所見

高アンモニア血症
血中、尿中尿素窒素 (BUN, UUN) の減少
血中アミノ酸上昇
代謝性アシドーシス, ケトアシドーシス
低血糖
乳酸, ビルビン酸の上昇
血中有機酸上昇
トランスアミナーゼ, LDH 上昇
貧血, 血小板減少
尿中アミノ酸排泄亢進
尿中アセトン陽性, 尿糖

表 5 尿素サイクル酵素欠損症の鑑別診断

ライ症候群
肝疾患
有機酸血症 (メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症など)
高乳酸血症 (ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症)
リジン尿性蛋白不耐症
高オルニチン血症
チロジン血症
ウイルソン病
IRDS (未熟児)
新生児一過性高アンモニア血症 (THAN) transient hyperammonemia in the neonate
尿路閉塞
高カロリー輸液

である。表 3, 4 に先天性代謝異常を疑う場合の所見を示す。

この中でも高アンモニア血症は特に重要であるが、必ずしも全てが尿素サイクル酵素欠損によるものではなく表 5 に示すような多くの疾患を鑑別することが必要である。特に新生児における一過性のアンモニア上昇は 1978 年に Ballard ら³⁾ によって報告され新生児、特に未熟児においては IRS (idiopathic respiratory distress syndrome) などを合併した例で血中アンモニアが上昇することが報告されている。鑑別としては尿素サイクル酵素が正常であるため BUN 低値がみられないことであり、脱水や循環不全のない状態で BUN が 8ng/dl

以上であればたとえ高アンモニア血症がみられても一過性である可能性が高く、低酸素状態の改善に努める治療を行なうべきと思われる。

このような先天性代謝異常症の確定診断には血中、尿中に増量した物質の同定が必要であるが時間がかかり、また酸素測定も個々の疾患によって用いる試薬や方法が全て異なることなどより、確定診断が後れざるを得ない。また臓器間の酵素活性値が必ずしも同じではなく、白血球で酵素活性低下がみられても肝臓では正常であったり、またその逆の場合もあり、いくつかの臓器を対象として測定しなければならない場合もある。しかし新生児期の重篤に症状を呈する代謝異常症は比較的限られているため表 2 に示したような疾患を念頭におけばある程度の疾患範囲の想定は可能と思われる。

III. 治療

表 6 に示ような方法が試みられており、その目的は蓄積物質の除去と欠損物質の補充であるが、最近、薬物投与による効果がいくつかの疾患で報告されている。これは蓄積した代謝産物と結合して本来の代謝経路以外から排泄させる方法であり、高アンモニア血症に対する安息香酸ナトリウム⁴⁾、高乳酸血症に対するジクロル酢酸

表 6 先天性代謝異常症の治療

- | |
|--|
| 1. 蓄積物質の除去 |
| 腹膜透析 |
| 交換輸血 |
| 薬物投与：安息香酸 Na, ジクロル酢酸 |
| 2. 不足物質の投与 |
| 補酵素：BH4 (tetrahydro-biopterin), ビタミン B 群 |
| neruotransmitter：L-DOPA, 5-HTP |
| 不足アミノ酸 |
| 3. 食事療法 |
| 特殊ミルク：日本全国で 44 疾患、202 人に投与中 |
| 低蛋白食 |
| 4. 欠損酵素の補充 |
| 赤血球 |
| リホゾーム |
| 臓器移植：線維芽細胞, 骨髄, 腎臓, 肝臓 |
| 遺伝子操作 |
| 5. 一般対症療法 |
| 輸液, 感染予防 |

投与⁵⁾などが臨的に有用な方法とされている。

欠損酵素の補充療法を目的とした酵素輸注療法は血中レベルはあげるものの blood brain barrier により神経細胞へはとりこまれず治療効果はみられない。最近注目されているものは骨髄移植であり、脳神経細胞以外の臓器への蓄積物質の除去には効果があったことがハーラー症候群、ゴーシェ病などいくつかの疾患で報告されている⁶⁾。将来的には自己細胞の遺伝子操作により酵素産生を行なうようになった細胞をもとに戻してやるという方法が拒絶反応も少なく、有望であろうと思われる。

IV. 対策

臨的には迅速な診断および治療を行なうため症状や検査所見のチェックリストを作成し、アミノ酸分析、有機酸分析が迅速に行なえるシステムを作り、またまれな疾患の診断のための試薬類を常備できる態勢にすることが重要と思われる。また原因不明の死亡例がみられた場合には次の子供に対する対策より、死亡後も原因疾患の診断を必ず明らかにしておくことが不可欠である。また新生児マススクリーニング対象疾患を拡大するためのスクリーニング方法の開発と cost effectiveness にとられない行政側の経費負担が必要である。

現在検討されている新たな新生児マススクリーニング対象疾患は高アンモニア血症、高乳酸血症、副腎皮質過形成(64年度より実施予定)などである。これら以外の新生児マススクリーニングとして家族性高脂血症タイプIIaがあげられる。本症は周生期異常を呈することはないが homozygote は幼児期に、また heterozygote は30代に若年性心筋梗塞を呈する。そのヘテロの頻度は約500人に1人とされているが大多数の例は新生児、乳幼児期には気付かれなため発見されても手遅れである例が多く、マススクリーニングの必要が指摘されていた。私達は生後5～7日に行なわれる新生児マススクリーニング血液濾紙の一部を用いて血中コレステロールをスクリーニングする極めて簡便な方法を考案し、これを用いて家族性高脂血症患者のヘテロ保因者もスクリーニングできることを発表した⁷⁾。さらに新生児期に高コレステロール血症をスクリーニングされた乳児と両親、特に父親との動脈硬化指数が極めて高い相関を示すことを同様に報

告した⁸⁾。高コレステロール血症は家族性のもののみならず、先天性胆道閉鎖症や先天性ネフローゼにおいてもみられる所見であるためこれらの疾患の早期発見に有用である可能性があり、今後検討する予定である。

以上述べたように今後周生期における先天性代謝異常症は cost effectiveness にとられず、早期マススクリーニングを含めた早期診断と早期治療のための体制を確立していくことが重要と思われる。

参 考 文 献

- 1) 浅見 直, 笹崎義博, 渡辺繁子, ほか: ガラクトース血症における臓器障害とマススクリーニングにおける問題点. 小児科診療, 43: 615, 1980.
- 2) 須田昌司, 浅見 直, 嶋倉泰裕, ほか: 遅発型カルバミルリン酸合成酵素欠損症の1例. 小児科診療, 48: 919, 1985.
- 3) Ballard, R.A., Vinocur, B., Reynolds, J.W., et al.: Transient hyperammonemia of the preterm infant. N. Eng. J. Med., 299: 920, 1978.
- 4) Brusilow, S.W., Valle, D.L. and Batshaw, M.L.: New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. Lancet, 1: 452~464, 1979.
- 5) Coude, F.X., Saudubray, J.M., Demangre, F., et al.: Dichloroacetate as treatment for congenital lactic acidosis. N. Eng. J. Med., 299: 1365, 1978.
- 6) Krivit, W. and Whitley, C.B.: Bone marrow transplantation for genetic diseases. N. Eng. J. Med., 316: 1085, 1987.
- 7) Asami, T.: Screening for hypercholesterolemia on blood-spotted filterpaper. Lancet, 2: 229, 1983.
- 8) Asami, T. and Sakai, K.: Neonatal screening for hypercholesterolemia. Lancet, 1: 1038, 1987.