

表2 新生児突然死を起こす可能性のある先天代謝異常症

分類	代表的疾患
1) 脂肪酸代謝異常	1. 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症 2. 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 3. CPT 欠損症* 4. トランスロカーゼ欠損症 5. グルタル酸血症2型 6. 全身性カルニチン欠乏症
2) 有機酸代謝異常	1. ヒドロキシメチルグルタル酸血症 (HMG 血症) 2. メチルマロン酸血症 3. プロピオン酸血症
3) アミノ酸代謝異常	1. メーブルシロップ尿症 2. 尿素回路異常症
4) 糖新生系異常症	1. 糖原病1型 2. フルクトース-1, 6-ジホスファターゼ欠損症**
5) その他	1. グリセロールキナーゼ欠損症 2. 副腎過形成症 3. 重症低血糖症

\* CPT = カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (1型, 2型を含む)

\*\* 代表的な糖新生系異常症

表3 有機酸・脂肪酸代謝異常等の診断アプローチのために必要な検査と検体

検体	特殊検査	備考
1) 尿 (0.5 ~ 10ml)	尿中有機酸 尿中アシルグリシン アミノ酸 カルニチン測定	GC/MS など
2) 血清 (0.5 ~ 1ml)	血中アシルカルニチン アミノ酸 血中遊離脂肪酸 カルニチン測定	タンデムマスなど
3) 血液ろ紙 (ガスリー-1 スポット)	アシルカルニチン アミノ酸 遺伝子解析	タンデムマス
4) 培養細胞 (リンパ芽球, 皮膚繊維芽細胞)	酵素測定 代謝能評価 遺伝子解析	末梢血液 (ヘパリン血) 米粒大の皮膚片から培養可
5) 胆汁 (1ml)	アシルカルニチン	脂肪酸代謝異常の診断に有用なことがある
6) 臓器 (肝など)	酵素測定 遺伝子解析	ホルマリンにつけない -80℃保存が望ましい

#### 4. SIDS 症例に占める先天代謝異常の頻度

脂肪酸代謝異常と SIDS の関連性が注目されつつあるが, SIDS の原因としてどの程度を占めるのであろうか。

Bole ら<sup>6)</sup> は, SIDS の剖検例についてその病歴を詳しく検索し, かつタンデムマス分析を後方視的に行った研究結果を報告している。その結果「狭義の SIDS」の定義に合致した症例 313 例中 14 例 (4.4%) に脂肪酸代謝異常が発見された。また感染に引き続いて突然死にいたった例では 45 例中 9 例 (20%) に代謝異常が見出された。検索した「SIDS」症例全体の 358 例中 23 例 (6.4%) に脂肪酸代謝異常症が発見された。他の先

天代謝異常の可能性も考慮すると, SIDS 症例の中に先天代謝異常の含まれる頻度は少なくとも 5 ~ 10% はあるものと思われる。

#### 5. 新生児突然死に遭遇したとき 代謝異常診断へのアプローチ

新生児突然死または SIDS 症例に遭遇した時, いかにして先天代謝異常診断にアプローチすべきであろうか。表3に示すように, いくつかの特殊検査が必要となる。すなわち GC/MS による尿中有機酸分析, タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析が最初のステップとして重要である。

図1 先天代謝異常患者の発症時期、発症形態と新生児ガスリーろ紙のタンデムマスによる後方視的分析結果 (島根大学小児科)  
 略字：有機酸=有機酸代謝異常；脂肪酸=脂肪酸代謝異常症；アミノ酸=アミノ酸代謝異常症；HMG血症=ヒドロキシメチルグルタル酸血症；TFP=ミトコンドリア三頭酵素；CPT=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ；VLCAD, MCAD=極長鎖，中鎖アシル-CoA脱水素酵素；●=突然死様発症；■=感染を契機に突然死；○=急性脳症；□=感染を契機に急性脳症。新生児ろ紙=発症後に新生児期に採取されていた使用後ガスリーろ紙を後方視的にタンデムマス検査した結果。◎=新生児期の検体で診断できた；×=保存されていた新生児ろ紙で明らかな異常を検出できなかった

(疾患)	発症時期						新生児血液ろ紙	
	7日	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	1才	2才	↓	
有機酸	1) マルチプルカルボキシラーゼ	○						◎
	2) マルチプルカルボキシラーゼ				□			◎
	3) メチルマロン酸血症	●						◎
	4) メチルマロン酸血症		○					◎
	5) メチルマロン酸血症		○					◎
	6) プロピオン酸血症			□				◎
	7) プロピオン酸血症					□		◎
	8) β-ケトチオラーゼ欠損症				○			×
	9) HMG血症			□				◎
	10) グルタル酸血症 I 型				○			◎
脂肪酸	11) TFP 欠損症		●					◎
	12) TFP 欠損症				□			◎
	13) CPT2 欠損症				□			◎
	14) CPT2欠損症					□		◎
	15) VLCAD欠損症			■				◎
	16) グルタル酸血症 II 型			●				×
	17) グルタル酸血症 II 型				□			◎
アミノ酸	18) MCAD 欠損症					■		◎
	19) シトルリン血症 I 型	○						◎
	20) シトルリン欠損症		○					×

採取すべき検体は、少量の尿，血清，血液ろ紙（ガスリーろ紙）などである。不幸にして死亡して採尿できなくても膀胱穿刺などによって微量の尿でも採取保存すると役立つ。さらに可能ならば末梢リンパ球，皮膚繊維芽細胞のための皮膚生検検体（米粒大）を清潔に採取しメディウムに入れてできるだけ早く専門検査機関に送付する。

6. タンデムマスを導入した

新生児マススクリーニングの動き

脂肪酸代謝異常では，ふだんは正常とかわらぬ生活をしながら，感冒などのストレスのかかった時急性発症し，突然死をきたすことがある。タンデムマスを導入すると，従来の対象疾患である3種類のアミノ酸代謝異常に加えて，有機酸・脂肪酸代謝異常がスクリーニングできるようになる。わが国でもパイロット研究が進み，2008年までに約81万人の新生児が検査を受け，計92名の代謝異常を発見している。現時点では日本人

で発見される頻度は8,000～1万人に1人と予想されている<sup>7)</sup>。

図1に，急性脳症などで発症した後に，島根大学小児科で生化学診断した患者の発症時期を示している。このうち，新生児期に採取されたガスリーろ紙の分析ができた症例をプロットした。新生児血液ろ紙を後方視的に分析して陽性が確認されたのは20例中17例であった。大部分の患者が新生児期に検査されていたら発症前に診断されていたことを示す。

7. まとめ

SIDSの背景因子として，先天代謝異常の関連性について述べた。その要点を表4にまとめた。タンデムマスによる新しい新生児マススクリーニング体制が確立すれば，一部であるにしてもSIDSなどの危険性をスクリーニングできる可能性がある。

本論文のデータは，厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）（新興・再興感染症研究事業），

表4 まとめ：新生児突然死に遭遇した時の注意点

1. 家族歴のチェック
2. 新生児突然死は別の診断名で片付けることが少ない
3. 新生児一過性多呼吸, 低血糖, 哺乳低下に注意する
4. 母親の栄養の偏りはないか (菜食主義者など)
5. 突然死に遭遇したとき生化学的な方向からの検索も念頭におく
6. 肝機能障害 (特に LDH, CK など) に注意する
7. 突然死の誘因となる低血糖, アンモニアをチェックする
8. 新生児期は見かけ上正常でも, 検査値は不安定なこともある
9. タンデムマス, GC/MS による代謝異常検索も念頭におく
10. 尿, 血清などの検体保存 (-20°C) しておく
11. ホルマリン処理しない臓器の保存も念頭におく (-80°C)

および日本学術振興会科学研究費の補助によって行われた研究成果を一部引用した。

#### 文 献

- 1) 北川照男, 松田一郎, 多田啓也, 大浦敏明, 大和田操, 青木菊磨, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介, 大浦敏博: タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療

指針. 特殊ミルク情報 2006 (11月); 42: 28-53

- 2) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの新時代. 小児保健研究 2006; 65 (6): 725-732
- 3) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, Tajima T, Yamaguchi S: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J Chromat B, 2002; 776: 39-48
- 4) 山口清次: SIDS 様症状で発症する先天代謝異常と診断へのアプローチ. 日本 SIDS 学会誌 2006; 6 (1): 15-24
- 5) 山口清次: 乳児突然死症候群 (SIDS) の原因検索: 先天代謝異常スクリーニングの重要性. 法医学病理 2007; 1325-32
- 6) Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, Yoon H, Madsen JA, ReyesMugica M, Rinaldo P: Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life, J Pediatr 1998; 132 (6): 924-33
- 7) 山口清次: タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 平成 20 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 山口清次), p5-p16, 2009

# 急性胃腸炎を契機に急激な意識障害を起こした 9ヶ月男児

## 1 初診から精査開始までの経過

主 訴：意識障害，多呼吸。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。同胞一人は健康。血族婚なし。

発達歴：精神運動発達は正常範囲。

現病歴：生後9ヶ月時，発熱し元気がなく，離乳食を摂取すると嘔吐するようになったため，翌日近医受診。解熱薬および鎮吐薬を投与された。翌朝未明になり，表情がうつろになり呼吸が荒いため北信総合病院救急外来を受診。

いったんは投薬にて帰宅したが，同日午後意識障害，多呼吸が出現したため同院へ入院した。

入院時現症：

身長：72 cm(mean)。

体重：7.8 kg(-1.1 SD)。

頭囲：44.5 cm(-0.4 SD)。

体温：36.7℃。

血圧：収縮期 110 mmHg(触診法)。

心拍数：160 回/min。

呼吸数：60 回/min。

意識は昏睡状態(III-200)で，顔面蒼白，鼻翼呼吸，陥没呼吸あり。筋緊張低下を認めた。肺野にラ音聴取し，咽頭発赤認めた。肝脾触知しなかった。

入院時検査所見：

血算では白血球および血小板の軽度増多を認めた。生化学検査では，尿素窒素(34.9 mg/dL)，およびアンモニア

(181 μg/dL)が上昇していた。血糖，電解質およびCKは正常範囲であった。CRP(1.2 mg/dL)が軽度上昇していた。尿検査でケトン強陽性，蛋白(2+)を認めた。静脈血の血液ガス分析では著しい代謝性アシドーシス(pH7.012, PCO<sub>2</sub> 13.8 mmHg, PO<sub>2</sub> 69.6 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 3.3 mEq/L, BE-27.5 mEq/L)を呈していた。髄液検査は正常，頭部CTでは明らかな異常はなかった。

入院経過：

集中治療室へ収容し，人工呼吸管理を開始。炭酸水素ナトリウムの静脈内投与を行い，6時間後には血液ガス pH7.418 まで上昇し，意識レベルはほぼ清明(I-20)となった。尿ケetonは第4入院病日まで続いた。第6入院病日に，全身状態は安定し呼吸管理から離脱できた。哺乳も良好と

### 〈末梢血検査〉

WBC 29,000 /μL

RBC 361 万 /μL

Hb 8.3 g/dL

Ht 26.80%

Plt 81.4 万 /μL

### 〈生化学検査〉

T.Bil 0.3 mg/dL

GOT 33 IU/L

GPT 23 IU/L

ALP 166 IU/L

LDH 881 IU/L

CK 88 IU/L

TP 6.2 g/dL

BUN 9.4 mg/dL

Cre 0.2 mg/dL

アンモニア 39 μg/dL

glucose 69 mg/dL

Na 144 mEq/L

K 3.9 mEq/L

Cl 109 mEq/L

Ca 9.9 mg/dL

CRP 0.3 mg/dL 以下

乳酸 13.8 mg/dL

ピルビン酸 0.59 mg/dL

### 〈アミノ酸分析〉

尿 異常なし

血液 異常なし

### 〈血液ガス(静脈血)(酸素投与時)〉

pH 7.129

PCO<sub>2</sub> 9.7 mm Hg

PO<sub>2</sub> 126.9 mm Hg

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 3.1 mEq/L

BE -25.3 mEq/L

### 〈尿検査〉

pH 5

蛋白 (-)

糖 (-)

ケトン (3+)

潜血 (-)

尿沈査 WBC 8 ~ 10/HPF

なり、第11入院病日に輸液を中止し一般病棟で経過観察していた。少し哺乳量が少なめで推移したが、第13入院病日朝から湿性咳嗽が出現し、夕方に哺乳後に嘔吐し、喘鳴と多呼吸が出現した。20時頃から再び昏睡となった。

## 2 回目発作時の検査所見( ):

静脈血液ガス pH7.129, BE-25.3 mEq/L で、著明な代謝性アシドーシスを認めた。アニオンギャップは 35.8 mEq/L と上昇していた。低血糖や高アンモニア血症は認められなかった。尿中ケトン体は再度強陽性となっていた。

## 第2回目発作時の初期治療:

ブドウ糖輸液および炭酸水素ナトリウムを投与した。7%メイロンで、最初の4時間に補正量として体重(kg)×BE(deficit)×3=65 mL を使用した。約2時間で意識は速やかに改善した。その後も血液ガスの結果をみながら約2日間使用した。

## 2 確定診断までの経過

### a. 鑑別診断 .....

本症例の臨床経過をまとめると、以下のようになる。9ヶ月の男児が、

- a) 急性胃腸炎で急激な意識障害を呈する発作を起こした。
  - b) 発作時低血糖を伴わない著しいケトアシドーシスを呈していた。
  - c) 同様のケトアシドーシス発作が繰り返された。
- 以上から、何らかの有機酸代謝異常症が疑われた。

### b. 確定診断のための検査 .....

2回目発作時尿の尿有機酸分析を金沢医科大学総合医学研究所人類遺伝学生化学部門(久原とみ子先生)に依頼した。イソロイシンの中間代謝産物である2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸, 2-メチルアセト酢酸およびチグリルグリシンを検出し、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症と化学診断された。しかし、寛解時の尿の有機酸分析では上記の異常有機酸はほとんど検出されなかった。

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 深尾敏幸先生にて末梢リンパ球を用いた酵素診断を行い、患者のアセトアセチル CoA チオラーゼのカリウムイオンによる活性化(ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ(T2)の特

徴)の消失を確認し、またイムノブロットによる T2 蛋白の欠損が明らかとなった。

その後に行った遺伝子解析の結果は c.2T>C (MIT) /c.149delC の複合ヘテロ接合体であり、以上の結果から  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症と確定診断した。

### 診断名

**$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症**

## 3 確定診断後の治療と経過

本症例は、以下のようにサマライズできる。

①発熱性疾患などに伴うケトアシドーシス出現時、ブドウ糖輸液、炭酸水素ナトリウム投与目的の入院を3歳頃まで必要とした。家庭に尿試験紙を準備しておき、ケトン尿出現時は速やかに受診するようにした。

②特殊ミルク(バリン, ロイシン, イソロイシン除去フォーミュラ)を離乳まで使用した。

③蛋白制限(1.5 g/kg/day)を家族に指導したが厳密には行われなかった。

④L-カルニチン(50 mg/kg/day)で開始し、その後体重の増加に伴い相対的減量となり(16 mg/kg/day), 10歳5ヶ月で中止した。

⑤肥大型心筋症の合併例が知られているが、10歳の心エコー検査では問題なかった。

⑥12歳6ヶ月の計測では身長153.5 cm, 体

重 44.2 kg と体格は標準で、精神運動発達は正常である(本症例は日本小児科学会雑誌<sup>1)</sup>に掲載された症例について、その後の経過を含めて症例集用とした)。

#### 4 本症例を経験して

$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症<sup>2)</sup>は、急性胃腸炎、急性上気道炎などの感染を契機に急激にケトアシドーシス発作をきたすことが多い。

発症は生後6ヶ月～2歳の間が多く、新生児発症はまれである。乳幼児の著しいケトアシドーシス発作をみた場合、他の有機酸血症(プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症)の乳幼児発症型との鑑別には尿有機酸分析が必須である。 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症では寛解期の尿分析でも特徴的なパターンがみられる症例と本患者のように寛解期では明らかな異常所見がない症例もあり、発作時尿の検査が重要である。また、尿有機酸分析では著しいケトン体の排泄があるものの、疾患特異的な有機酸排泄を示さないケトン体代謝異常としてサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症が鑑別にあげられる<sup>3)</sup>。このSCOT欠損症は典型例では持続的ケトアシドーシスがみられる。

$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症とSCOT欠損症はケトアシドーシス発作により意識障害をきたし、その持続時間が長い場合には精神運動発達遅滞などの重い後遺症を残したり、死亡したり

する疾患である。しかし、早期に診断して生活指導や感染時に適切な対処を行うことによって正常発達が望める疾患である。

本患者も年齢が上がるにつれて、重篤なケトアシドーシス発作をきたさなくなった。一般に飢餓に対する血糖維持において、ケトン体への依存度は学童期になると低下する。これに伴って発作が減少し、これまでの症例の蓄積では11歳以降は発作をきたした例がなく<sup>3)</sup>、女性患者では問題なく妊娠出産したという報告もみられる<sup>4)</sup>。学童期後半まで重篤な発作後遺症をきたさなければ、通常生活を送れることになり、診断治療の意義が大きい疾患といえる。

いわゆるアセトン血性嘔吐症のなかには、本症のような有機酸代謝異常症が隠れている可能性が示唆されており注意が必要である。特に初回の重症感のあるアセトン血性嘔吐症では代謝学的検査をしておくべきである。

- 1) 浦澤林太郎, 他: 急激な意識障害で発症した $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の1乳児例. 日本小児科学会雑誌 1999;103:849-852
- 2) 深尾敏幸, 他: 3-ケトアシル-CoAチオラーゼ欠損症. 日本臨床 2002; 60(Suppl 4): 738-742
- 3) 深尾敏幸: ケトン体代謝異常症——特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に. 日本小児科学会雑誌 2007; 111: 723-739
- 4) Fukao T: Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency. (<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-T2.pdf>)

ちばなクリニック小児科 浦澤林太郎  
厚生連北信総合病院小児科 久保徹夫  
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 深尾敏幸

