

トランジションについて

<患者本人について>

1. 本人が自身の病気について十分理解し服薬管理が（行える・行えない・不明）
2. 本人へトランジションの必要性、時期、プラン等について、説明実施（有・無・不明）
3. 本人だけで診察室に入ってくる積極性が（ある・ない・不明）
4. 本人が症状・治療に関する質問に十分に答えることが（できる・できない・不明）
5. 本人が家族を頼らず主治医と直接診療に関する話をする積極性が（ある・ない・不明）

<家族（親）について>

1. 親へトランジションの必要性、時期、プラン等について、説明実施（有・無・不明）
2. 親が治療方針やケアに関して主導的な役割を果たしている（いる・いない・不明）
3. 親が小児科での診療継続を希望し、トランジションを妨げる（感じる・感じない・不明）

<主治医の考え> 先生ご自身のお考えについてお聞かせ下さい。

1. トランジションについて家族にその必要性、時期、プランについて
説明し同意を得ることは (1 ^{容易} 2 3 ^{どちらでもない} 4 5 ^{困難})
2. トランジションについて本人にその必要性、時期、プランについて
説明し同意を得ることは (1 ^{容易} 2 3 ^{どちらでもない} 4 5 ^{困難})
3. トランジションに伴い費用負担増加の可能性があることを主治医が本人に伝える事は
(1 ^{容易} 2 3 ^{どちらでもない} 4 5 ^{困難})
4. トランジション後に、同じ治療内容が継続できない可能性があることを
本人に受け入れてもらうことは (1 ^{容易} 2 3 ^{どちらでもない} 4 5 ^{困難})
5. トランジションについての面談は、本人が（ ）歳頃から行っているか
6. トランジションについての面談は、本人が（ ）歳頃から行うのが理想と考えるか
7. トランジションについて（①小児科で見るべき、②成人診療科で見るべき、③小児科と成人診療科が必要な部分をお互い連携する、④家族の希望通りにする、⑤その他（ ））

<トランジションの体制について>

1. トランジションの予定先が（ある・ない）
→ある（ ）科
→ない 複数選択可
(理由：1.家族側の受け入れが困難、2.受け入れ可能な診療科がない、3.医師自身がトランジションの実施に対して不安がある、4.その他（ ）)
2. 他に本人が利用している相談機関が（ある・ない・不明）
→ある場合（具体的な機関名：1.難病相談支援センター、2.障害者福祉センター、3.ハローワーク、4.その他（ ））
3. 医療費が理由で20歳以降は治療・検査内容を変更する可能性が（ある・ない・不明）
(継続困難と予想される治療・検査内容を具体的に：)

患者状況について

1. 療育手帳を取得して（いる・いない・不明）→いるの場合（ ）級
2. 障がい者手帳を取得して（いる・いない・不明）→いるの場合（ ）級

日常生活について

1. 現在通学している（通学していた）学校（学級）
1.普通学級 2.特別支援クラス 3.特別支援学校
2. 現在就労して（いる・いない・不明）
いるの場合
→障がい者雇用枠の利用（有・無・不明）
3. 妊娠・出産について
妊娠・出産を経験（有・無・不明）
有の場合→（経過中に生じた問題点があれば：
例.低血糖の頻発等
）
4. 妊娠・出産の際に症状が増悪する可能性等について家族へ詳細に説明（有・無・不明）
5. 妊娠・出産の際に症状が増悪する可能性等について本人へ詳細に説明（有・無・不明）

患者支援体制について

1. 患者会を紹介したことが（ある・ない・不明）
2. 患者会と連絡を取って（いる・いない・不明）
3. 本人のみで患者会に参加して（いる・いない・不明）
4. 患者会を紹介して患者さんから感謝されたことが（ある・ない・不明）
5. 患者会を紹介して良かったと感じたことが（ある・ない・不明）
→良かったこと（具体的に：
）
6. 遺伝カウンセリングを受けたことが（ある・ない・不明）

自由記載欄

ご協力ありがとうございました。

Ⅲ. ガイドライン

先天代謝異常学会および新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班共同作成

新生児マススクリーニング対象疾患を中心とした診療ガイドライン

はじめに

2014年までにタンデムマスによる新生児マススクリーニングが全国のすべての都道府県で実施されることになり、少なくとも先天代謝異常症の16疾患、2次疾患の重要な疾患を含めて20疾患程度がスクリーニングされます。これらの疾患の多くは一般の小児科医にとってはなじみが少ない疾患で、それぞれの疾患頻度は高くないが、これらの疾患を合計すれば1万人に1人以上の頻度になり、疑い例を含めれば、日常の診療において経験することになります。特に対象疾患疑いで紹介された場合、何をすべきか？どう診断に結びつけるのか、診断確定までどうすべきか？などを含めたガイドラインが必要と考え、日本先天代謝異常学会診断基準、診療ガイドライン委員会および厚生労働省難治性疾患克服事業の「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班(遠藤班)にて検討を重ねてきました。ここに初版の新生児マススクリーニング対象疾患診療ガイドラインを発刊いたします。本ガイドラインが新生児マススクリーニングによってスクリーニング陽性と判断された新生児への対応、対象疾患の診断、治療に役立つことを願っています。

本ガイドラインの基本的な考え方、記載方法

先天代謝異常症は遺伝性の希少疾患であり、その頻度は多いもので数万人に1名という頻度である。1つ1つの疾患の頻度は高くないため、その診断、治療に経験が豊富な医師というのは非常に限られている。

本邦において全国に普及するタンデムマススクリーニング対象の先天性代謝異常症も1つ1つの疾患の発症頻度は低いものの、合計すれば1万人に1名以上

の頻度となり、毎年それぞれの地域でマススクリーニング陽性例への確定診断、治療を行うことが必要になる。どのように診断するかという診断基準の策定が急務となり、日本先天代謝異常学会では 2013 年に診断基準の策定をおこなって公表している。それに続いて本邦においてどの地域にあっても標準的な診療を行っていく為には、診療ガイドラインが必要である。本ガイドラインは主に新生児マススクリーニングで診断される疾患を中心に、スクリーニング陽性例から確定診断へのステップを上記診断基準にしたがっておこなうプロセス、その後の治療、フォローアップについてのガイドラインを作成したものである。日本先天代謝異常学会の診断基準、診療ガイドライン策定委員会が厚生労働省難治性疾患克服事業の「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」と共同して策定した。

先天代謝異常症の診断

先天代謝異常症においては、原因となる酵素などの蛋白が欠損する事によって生じる臨床像、臨床検査所見から臨床的な疑い例となり、その疾患に特有と考えられる特殊な生化学的異常パターンから生化学診断がなされ、原因蛋白の欠失、減少、酵素活性の低下、遺伝子変異の同定から確定診断がなされている。ある疾患においては、生化学的診断が確定診断としての位置づけとなっており、ある疾患においては生化学的診断のみでは複数の疾患が鑑別できず、原因蛋白の欠失、酵素活性異常、遺伝子変異の同定が確定診断に必要な疾患も存在する。本ガイドラインにおいては、どのレベルでの診断で確定診断とすべきかについて、各疾患で個別に示した。

先天代謝異常症の治療

治療法の選択などにおいて、一般に症例数が非常に少なく、エビデンスレベルが高いと言われるランダム化試験による治療法の解析という通常頻度の高い疾患に行われている手法を用いた検討は残念ながらほとんどない。最近承認された治療薬においては非ランダム化比較試験のレベルのエビデンスを持つものもある。そこで、エビデンスレベルの記載に当たってはレベル III 以上のエビデン

スを持つ場合には、それを明記する(表1)。通常はその希少性から、生化学的な病態から考えて、エキスパートが妥当と考えられる治療法が選択され、それが症例において有効であったという症例報告レベルの積み重ねによって成り立っている。そのため症例報告、ケースシリーズでのエビデンス、エキスパートオピニオンによる場合には明記しないで記載する。上述のごとく多くの疾患治療では論文としてのエビデンスは乏しいものの、生化学的、病態的な妥当性があるものが多く、推奨レベルは表のA~Eとして委員会でコンセンサスを得て記載する。

表 1

エビデンスレベル	
レベル	基づいているエビデンス
I	systematic review/ RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	コホート、症例対象研究
V	症例報告やケースシリーズ
VI	患者データに基づかない専門家意見

表 2

推奨度	
A	1~IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
B	生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
C	症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
D	生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
E	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

先天代謝異常症の検査においては、特殊検査があり、現時点で保険適応でない検査も多い。それについては表3のような記載を行った。実際に平成26年の段階では新生児マススクリーニング1次対象疾患については、遺伝学的検査として1症例に1回のみ 1点の保険請求ができる。遺伝学的検査は、遺伝子検査の他、酵素診断などの遺伝病の確定診断ということになる。しかし現状では 1点の保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。

表 3

検査について	
*	保険適応であるもの
**	保険適応ではなく研究レベル、自費レベルであるもの

また先天代謝異常症の治療薬についても、その特殊性から保険適応外の薬、試薬を使わざる得ない場合がある。それについても平成 26 年の段階で記載した。

表 4

治療薬について	
*	保険適応であるもの
**	医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの
***	試薬など医薬品でないため、倫理委員会等をへて用いるべきもの

各疾患の診療ガイドラインの前に、代謝救急のガイドラインを加えた。それは新生児マススクリーニングの対象疾患をふくめ、診断が着かない段階で、急性期症状を呈することがあるため、その対応のガイドラインを示すことは意味があることと考えたからである。

また新生児マススクリーニング疾患ではないが、診断に苦慮する糖原病、ウイルソン病に対する診療ガイドラインを、今回のガイドラインの中に加えている。

今回のガイドラインは先天代謝異常学会のアクティブメンバーが、3年にわたり、集まって検討して作成した。今後更によりよきガイドラインにしていく必要があり、実際にこのガイドラインを用いて診断治療を行っていただき、ご意見をいただければ、幸いである。

ガイドライン作成委員長 深尾敏幸

代謝救急診療ガイドライン

1. はじめに

先天代謝異常症の中には、代謝救急が必要になる疾患が多く含まれている。あらかじめ診断がついている場合は、通常の救急医療に加え、その疾患にあわせた特殊治療を行うことによって、より確実な救命、救急が可能となる。しかしながら診断がついていない場合、特に初診時に、鑑別診断と同時に治療を開始しなければならないこともある。その代表的な病態が、低血糖、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症である。このような場合、脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症などの鑑別診断を行いつつ、治療を開始することになる。これらの疾患の詳細な診療に関しては各ガイドラインを参照。ここでは、first line の検査から治療の方向性を決めて、確定診断までの間に行うべき診療の指針を示す。

2. 先天代謝異常症を疑うポイント¹⁾

- けいれん、筋緊張低下、意識障害、not doing well
- 感染症や絶食後の急激な全身状態の悪化
- 特異的顔貌・皮膚所見・体臭・尿臭
- 代謝性アシドーシスに伴う多呼吸、呼吸障害
- 心筋症
- 肝脾腫(脾腫のない肝腫大、門脈圧亢進所見のない脾腫)
- ライ(様)症候群
- 関連性の乏しい多臓器にまたがる症状
- 特異な画像所見
- 先天代謝異常症の家族歴
- 死因不明の突然死

3. 検体検査

前述のごとく先天代謝異常症が疑われれば、まずは first line の検査を行う。血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸/ピルビン酸、血中ケトン体/尿中ケトン体/遊離脂肪酸である²⁾。受診時のこれらの検査結果が、通常の診療でよく経験するレベルを超えた異常値であった場合は、そのすべての児に対して、先天代謝異常症は疑われるべきである。これらの検査は、ピルビン酸、遊離脂肪酸を除いて緊急検査や迅速キットなどで施行可能であり、1 時間以内に結果を揃えることが重要である。結果がすぐに出ない場合でも、治療前の critical sample で上記の検査依頼を出しておくことは必要である。異常があった場合には、後述の治療を開始する前に、second line の検査として、濾紙血を用いたタンデムマス検査、尿中有機酸分析、血中アミノ酸分析などを行う。救急対応を迫られるのは、休日や夜間のことも多いが、治療前の critical sample として表 1 のように濾紙血、血清、尿を採取し、保存しておくことが重要である。この critical sample を用いて確定診断が行われることが多い。

表1 critical sample の保存 (Metabolic Autopsyも含む)

① 血清	-20℃以下で凍結保存 [0.5mlずつ、数本に分けて] ⇒ 血中アミノ酸分析 (血清でも可能)、血清タンデムマス分析、 血中ケトン体分画/遊離脂肪酸
② 尿	-20℃以下で凍結保存 [3~10ml、2~3本] ⇒ 尿中有機酸分析
③ 濾紙血	少なくとも1spot [できれば4spot]、よく乾燥させてから-20℃以下で凍結保存 ⇒ 濾紙血タンデムマス分析
(髄液)	-20℃以下で凍結保存 [0.5mlずつ、数本に分けて] ⇒ 乳酸・ビリルビン酸測定

☆ Metabolic Autopsyの場合は上記に加え、病理解剖時に下記の保存を行う

- ・ヘパリン血5 mlを採取し、白血球ペレットを-20℃以下で凍結保存
⇒ 酵素活性測定、DNA抽出・保存・遺伝子診断
- ・肝・心筋・腎・骨格筋を-70℃以下で凍結保存 [5mm角で数個]
⇒ 酵素活性測定、DNA抽出・保存・遺伝子診断
- ・胆汁を-20℃以下で凍結保存 [0.5 ml]
⇒ アシルカルニチン分析
- ・可能であれば、培養皮膚線維芽細胞の樹立

4. 治療の実際

前述の first line の結果が出たら、診断の方向性を予想し、治療を開始する。以下に代謝性アシドーシスと高アンモニア血症の2通りの組み合わせを詳述する。

低血糖を認めた場合、血糖値を測定しながらブドウ糖静注を行うが、先天代謝異常症に伴う低血糖は、ブドウ糖投与速度 (glucose infusion rate; GIR) 8~10 mg/kg/min のブドウ糖を必要とすることが多い。糖代謝に異常のない有機酸代謝異常症や尿素サイクル異常症などであっても、低カルニチン血症を伴うことにより、低血糖が遷延することがある。また、治療開始時は低血糖を認めなくとも、治療開始後に低血糖が顕在化することもある。急性発作は異化亢進を伴っている場合が多く、血糖を正常範囲に維持するというのみでなく、異化を防ぐためにブドウ糖の十分な補給が重要である。

そのため、以下の解説の中で、血糖を維持するためにブドウ糖の投与量は多めに設定している。治療開始後の血糖は 120~200 mg/dl を目標とする。但し、それ以上の高血糖は避けるべきであり、特に、乳酸やアミノ酸などの検査結果が揃うにつれてミトコンドリア異常症、シトリン欠損症などの糖毒性が問題になる疾患が疑われた場合は、糖の過剰投与には十分に注意する必要がある。

1. 高アンモニア血症+代謝性アシドーシス

(pH 7.2>、アニオンギャップ 20 mEq/L<、アンモニア 200 μg/dl<)

この場合は、有機酸代謝異常症、ケトン体代謝異常症を念頭に置いて治療する。second line の検査の結果が出るまでの治療を以下に示す³⁾。

① まず救急の ABC:

血液ガスで BE -20 mEq/L 以下の強いアシドーシスをみると、代謝性アシドーシスに目が行きがちだが、呼吸性アシドーシスを含む混合性アシドーシスのことも多く、必要があれば気管内挿管を行い、鎮静をして人工呼吸管理を導入する。循環不全が存在する場合は、末梢ルートが確保されていれば、生理食塩水をボラス注射で投与する。低血糖を合併している場合は、20%ブドウ糖で補正する。

② 血糖の維持:

上述のように、異化を防止するために、維持輸液は 10%ブドウ糖濃度になるようにする。輸液の種類に特に推奨するものはない。

③ アルカリ化剤の投与:

循環不全や呼吸不全を改善させても pH $7.2 >$ であれば、炭酸水素ナトリウム(以下メイロン[®])を投与する。

メイロン[®]: BE × 体重 × 0.2 ml の半量で (half correct)
10 分以上かけて静注

目標値は pH $7.2 <$ 、 $p\text{CO}_2$ 20 mmHg $<$ 、 HCO_3^- 10 mEq/L $<$ とし、改善を認めたら速やかに中止する。一般的にメイロン[®]は過剰な二酸化炭素を産生し、その二酸化炭素は自由に心筋や脳の細胞に入るため、細胞内は逆にアシドーシスになり、予後が改善されないことが指摘されているが⁴⁾、先天代謝異常症によるアシドーシスは、大量に酸が産生されるため、なかなか中和できない。そのため、必要であればメイロン[®]の投与を避けるものではない。なお、メイロン[®]投与の副作用としての高ナトリウム血症に注意しなければならない。アシドーシスが改善しなければ、以下の血液浄化療法を行う必要がある。

④ 血液浄化療法(持続血液透析(CHD)あるいは持続血液濾過透析(CHDF)):

上記①～③の治療を 2～3 時間行ってもアシドーシスが改善しない場合、あるいは、アンモニア値が $50 \mu\text{g/dl}$ 以上低下しない場合、緊急で血液浄化療法を行う必要がある²⁾。交換輸血は無効であり、腹膜透析は効率が劣るため、当該施設で血液浄化療法を行えない場合は、なるべく迅速に血液浄化療法が可能な施設に搬送する。血液濾過を行わず持続血液透析を行うことの方が多⁵⁾。

⑤ 輸液、栄養管理:

血液浄化療法の有無にかかわらず、このような重症児の管理には、PI、PICC、CV などの各種カテーテルの挿入が必要である。これらの管理に不慣れな場合は、管理可能な施設に搬送する。高アンモニア血症の場合は、 $0.5 \sim 1.0$ g/kg/day に蛋白制限を行い、異化の予防のため、 80 kcal/kg/day 以上のカロリーを確保し、十分な尿量を確保できる輸液を行う。その際、高血糖(新生児 280 mg/dl $<$ 、新生児期以降 180 mg/dl $<$)を認めた場合は、即効型インスリンの持続投与を開始する。さらに、末梢ルートを確保し、脂肪乳剤を使用することも考慮する。

⑥ ビタミン類の投与:

初期輸液から、表 2 に示すビタミン・カクテルを投与する。体重 3kg の新生児が搬送されてきたときの例も記載しておく。維持輸液に移行する際は、輸液のベースを生食からカリウム入りの輸液に変更する。新生児タンデムマス・スクリーニング施行例であっても、軽症例や、哺乳・採血時期のために新生児期に発見されていない場合もあり、投与可能なすべてのビタミンを投与しておくべきである。

表2 ビタミン・カクテルを用いた先天代謝異常が疑われる代謝性アシドーシスに対する治療

ビタミン	商品名		投与量	
	(静注薬)	(内服薬)		
ビタミンB1；チアミン	ビタメジン [®]	アリナミンF [®]	100-200	mg/日
ビタミンB2；リボフラビン	ビスラーゼ [®]	ハイボン [®]	100-200	mg/日
ビタミンB12；コバラミン	ビタメジン [®]	コバマイド [®]	1-10	mg/日
ビタミンC；アスコルビン酸	アスコルビン酸 [®]	シナール [®]	500-3000	mg/日
ビオチン	ビオチン [®]	ビオチン [®]	5-10	mg/日
補酵素Q10		ノイキノン [®]	10-50mg/日	
L-カルニチン	エルカルチン [®]	エルカルチン [®]	100-150mg/kg/日	

☆ 体重3kgの患児への投与例：

初期輸液 (最初の24時間) 12 ml/hr		エルカルチンF [®] 静注 [®] 0.75 ml×3回静注	150 mg/kg/day
生食	168 ml		
50%グルコース	100 ml	10%イントラリピッド [®] (50 ml)	2 ml/hr
ビタメジン [®]	1V	43.2 kcal/day = 14.4 kcal/kg/day	
(チアミン 100 mg、 ピリドキシン100mg、 シアノコバラミン 1mg)			
ビスラーゼ [®]	5A 10 ml	高血糖時はインスリン併用	
(リボフラビン 100 mg)		生食 199 ml	
アスコルビン酸注射液 (サワイ) [®]	1A 2 ml	即効型インスリン 1 ml	0.3 ml/hr
(アスコルビン酸500 mg)		(100 u / 1 ml)	0.05 U/kg/hrから開始
ビオチン (フソー) [®]	5A 10 ml		
(ビオチン 5 mg)			
計	290 ml		
(17.2%グルコース、96 ml/kg/day、66.2 kcal/kg/day)			
	上記全ての計		80.6 kcal/kg/day

2. アシドーシスのない高アンモニア血症 (アンモニア 400 μ g/dl 以上の事が多い)

この場合は、尿素サイクル異常症を念頭に置いて治療する。代謝性アシドーシスが中心の病態であっても、高アンモニア血症が遷延している場合は、以下の治療の追加を考慮する。血中アンモニア値チェックのタイミングは、300 μ g/dl 以上の場合は 30 分毎、200 μ g/dl～300 μ g/dl の場合は 60 分毎、100 μ g/dl～200 μ g/dl の場合は、数時間毎で可とする。

① まず救急の ABC:

呼吸障害を見逃さず、必要があれば気管内挿管を行い、鎮静をして人工呼吸管理を導入する。循環不全が存在する場合は、末梢ルートが確保されていれば、生理食塩水をボーラス注射で投与する。低血糖を合併している場合は、20%ブドウ糖で補正する。

② 血糖の維持:

上述のように、異化を防止するために、維持輸液は 10%ブドウ糖濃度になるようにする。輸液の種類に特に推奨するものはない。

③ 中枢神経の保護:

けいれんが生じたらフェノバルビタールを投与する。脳浮腫に対してはマンニトールを予防的に使用する。成人では時に減圧開頭術を要することもある⁶⁾。

④ ブフェニール[®]と安息香酸ナトリウムの投与:

ブフェニール[®]250 mg/kg の経胃管投与と、表 3 の輸液を表 2 の輸液に追加する。安息香酸ナトリウムの静注薬が院内製剤として準備できていなければ、試薬を秤量して経胃管投与を行う。その際、安息香酸カフェイン(アンナカ)を使用してはならない。

血液浄化療法の準備ができるまでの間や搬送までの間に出来ることとして、輸液、ビタミン類の投与、ブフェニール[®]と安息香酸ナトリウムの投与を先に始めておく⁷⁾。

表3 安息香酸ナトリウムなどを用いた先天代謝異常が疑われる高アンモニア血症に対する輸液

商品名	投与量
安息香酸ナトリウム	200～300 mg/kg
アルギ [®]	200～300 mg/kg
(シトルリン血症の場合)	600 mg/kg

これを初期輸液として60～120分で急速点滴し、終了後は同じ内容で作成したものを1日分として持続点滴する。

☆ 体重3kgの患児への投与例:

初期輸液 (最初の90分) 35 ml/hr	
10%グルコース	40 ml
安息香酸ナトリウム (院内製剤 2,000mg/10ml)	4 ml
アルギ [®] (20g/200ml)	6 ml
計	50 ml
維持輸液 (上記終了後) 同内容で 2 ml/hr	
メインの輸液は表2を参考にする	

⑤ 血液浄化療法:

血中アンモニア値が $850 \mu\text{g/dl} < (500 \mu\text{mol/l} <)$ の場合、アンモニア値にかかわらず意識障害が強い場合、上記①～④の治療を 2～3 時間行ってもアンモニア値が $50 \mu\text{g/dl}$ 以上低下しない場合、緊急で血液浄化療法を行う必要がある²⁾。透析不均衡症候群(Dialysis disequilibrium syndrome)と原疾患による意識障害との鑑別が重要である。治療内容はアシドーシスを伴う場合と同じ。

⑥ 輸液、栄養管理:

ベースの輸液は表 2 のアシドーシスを伴う場合と同じ。血液浄化療法の有無にかかわらず、このような重症児の管理には、PI、PICC、CV などの各種カテーテルの挿入が必要である。これらの管理に不慣れな場合は、管理可能な施設に搬送する。0.5～1.0 g/kg/day に蛋

白制限を行い、異化の予防のため、80 kcal/kg/day 以上のカロリーを確保し、十分な尿量を確保できる輸液を行う。その際、高血糖(新生児 280 mg/dl<、新生児期以降 180 mg/dl<)を認めた場合は、即効型インスリンの持続投与を開始する。さらに、末梢ルートを確保し、脂肪乳剤を使用することも考慮する。

必須アミノ酸はなるべく 24～36 時間以内に導入した方が良い。72 時間以上必須アミノ酸を投与しないと必須アミノ酸枯渇をきたす。その際は、必須アミノ酸中心のアミノ酸製剤である、ネオアミュー[®]、キドミン[®]などを使用する。これらのアミノ酸製剤は必須アミノ酸以外も含有しているが、0.5 g/kg/day 程度であれば、問題となることはない。

⑦ ビタミン類の投与:アシドーシスを伴う場合と同じ。

代謝性アシドーシスがなくてもビタミン類を入れておくことは、二次的なミトコンドリア障害から保護するために推奨される。経腸栄養が可能なら、なるべく早期から無蛋白乳を投与して必要カロリーを確保する。

5. 患者・家族への対応

1) 家族への説明

重症であり、命を失う可能性があることをきちんと説明する。その上での確な診断のもとで治療を行い、救命することに全力を尽くしていることを、繰り返し伝える。

こういった状況の家族は、患児の急変の原因を自分に求め、自分を責める傾向がある。そのため、家族歴の聴取、特に遺伝に関する説明は十分な配慮が必要である。

2) 検査・治療に関する同意

検査・治療に関する説明は、説明書、同意書を用いて行う。特に代謝救急においては、検査も保険診療外の検査が必要で、治療も、気管内挿管、人工呼吸管理、血液浄化療法、中心静脈カテーテル挿入などの侵襲的な手技を必要とする場合が多い。また、安息香酸ナトリウムなどの未承認薬を用いることもある。そのため、しっかりとした説明と承諾書が必要である。

3) 患児が確定診断前に死亡した場合

基本的には病理解剖の承諾を得る。病因、死因を究明する意味は非常に大きく、何よりも残された御家族のために死因の究明は重要である。先天代謝異常症で死に至った場合、病理解剖を行っても病理組織学的な所見だけでは死因究明が難しいことも多く、そこで採取された肝、心筋、腎、骨格筋、胆汁、培養皮膚線維芽細胞を用いて、表 1 に記載したような Metabolic Autopsy を行うことで、死因究明に近づくことができる⁸⁾。

なお、上記にて得られた結果の説明や、遺伝に関する説明のため、後日御家族にお話しする機会を設ける。

6. 引用文献

- 1) 吉田 忍: 小児科臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常(総編集:五十嵐隆、専門編集:高柳正樹) どのような症状から先天代謝異常症を疑うか? 中山書店(東京), p.74-p.77, 2010
- 2) チョッケ&ホフマン(監訳:松原洋一): 小児代謝疾患マニュアル改訂第2版, 診断と治療社(東京), p.1-p.16, 2013
- 3) Chapman KA, et al: Acute management of propionic academia. *Mol Genet Metab* 105: 16-25, 2012
- 4) Lokesh L, et al: A randomized controlled trial of sodium bicarbonate in neonatal resuscitation—effect on immediate outcome. *Resuscitation* 60: 219-223, 2004
- 5) Iyer H, et al: Coma, hyperammonemia, metabolic acidosis, and mutation: Lessons learned in the acute management of late onset urea cycle disorders. *Hemodial Int* 16: 95-100, 2012
- 6) Wendell LC, et al: Successful Management of Refractory Intracranial Hypertension from Acute Hyperammonemic Encephalopathy in a Woman with Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Neurocrit Care* 13: 113-117, 2010
- 7) Enns GM, et al: Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders. *N Engl J Med* 356: 2282-2292, 2007
- 8) Yamamoto T, et al: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106: 474-477, 2012

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 窪田 満
委員長 深尾敏幸
2014年12月23日版

診療ガイドライン

フェニルケトン尿症および類縁疾患

概要

フェニルケトン尿症(PKU)に代表とされるフェニルアラニン(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事中の Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素(PAH)によりチロシン(Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される(図1)。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKU と呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

PAH は *PAH* 遺伝子によりコードされ、*PAH* 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAH は補酵素としてテトラヒドロビオプテリン(BH_4)を利用するため、 BH_4 の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によっても PAH 酵素活性が低下する。 BH_4 は PAH の補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、 BH_4 の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。

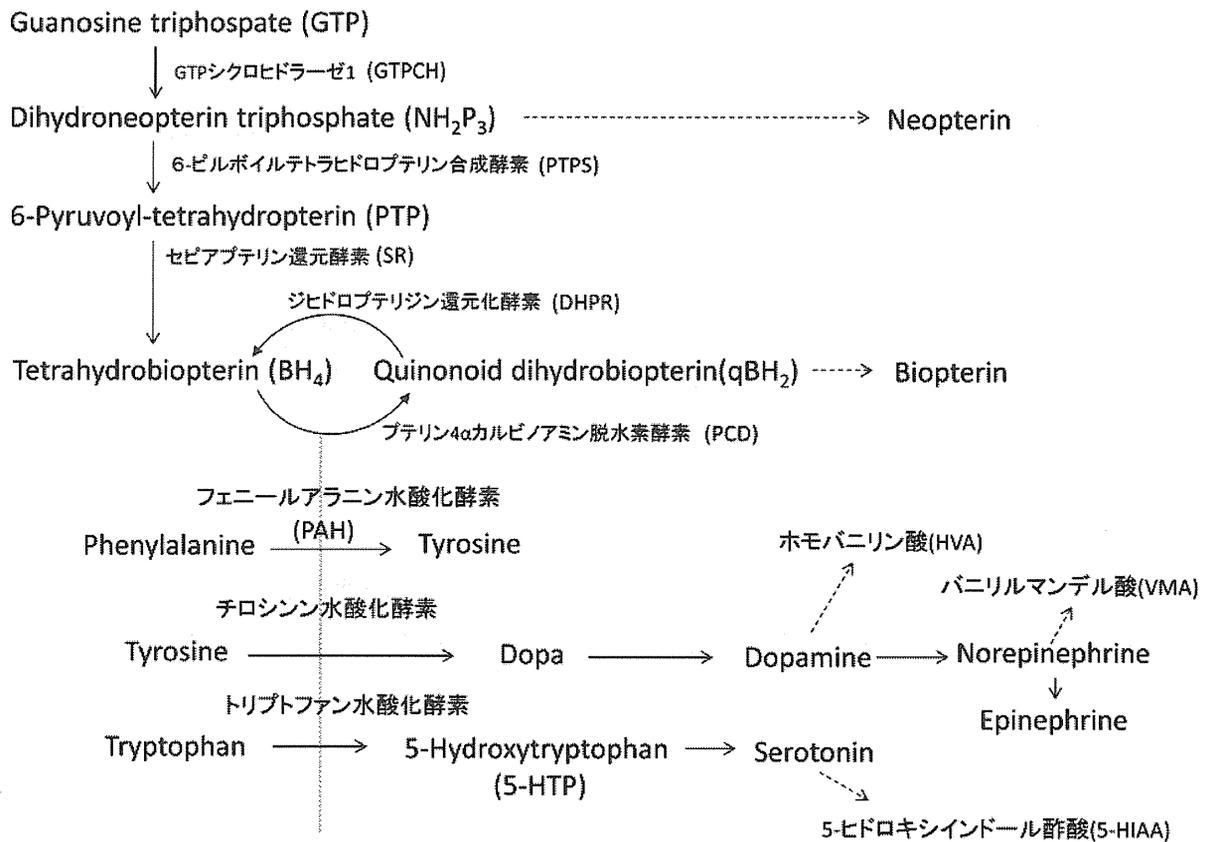


図1 Phe および BH₄ 代謝経路

本邦での発生頻度、海外との比較など臨床疫学：わが国で新生児マス・スクリーニングが開始されてから2011年度までの約30年間に累積で約500人以上の高Phe血症(PKU、BH₄反応性高Phe血症、BH₄欠損症を含む)が発見された。発生頻度は約7万人に1例で全国で年間20人前後発見される。病型別では、古典的PKUが約9万人に1例、軽症高Phe血症と軽症PKUが約16万人に1例である。BH₄反応性高Phe血症はPAH欠損症の約25~30%と推測される。BH₄欠損症は170万人に1例の発生頻度と推定されている。海外では、本邦に比べてPKUの発生頻度は高く、米国の統計では1万5千人に1例と報告されている。

臨床病型

Pheの代謝経路が先天的に障害され高Phe血症を引き起こす疾患群は、フェニールアラニン水酸化酵素(PAH)をコードする遺伝子異常に起因するPAH欠損症とPAHの補酵素であるテトラヒドロピオプテリン(BH₄)の合成系あるいは再生系の酵素遺伝子の異常に起因するBH₄欠損症とに大別できる。

- ① PAH 欠損症[1]: 血中 Phe 値により軽症高 Phe 血症[†](良性持続性高 Phe 血症)(2mg/dL 以上 10mg/dL 未満)、軽症 PKU[†](10mg/dL 以上 20mg/dL 未満)、古典的 PKU(20mg/dL 以上)に分類されることがある[2]。さらに PAH 欠損症の亜型として BH₄ に反応する BH₄ 反応性高 Phe 血症が存在する[3]。(†これまで軽症という名称が使われることもあったが、長期に食事療法、薬物投与を行わなければ重度の脳障害を来たすため、重症度分類での軽症とは異なる)
- ② BH₄ 欠損症[4]: BH₄ 生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ I (GTPCH) 欠損症と 6-ピボイルテトラヒドロプテリンシンターゼ (PTPS) 欠損症、再生系酵素のジヒドロプテリジンレダクターゼ (DHPR) 欠損症とプテリン-4 α -カルビノールアミンデヒドラターゼ (PCD) 欠損症とが存在する。

臨床所見

新生児マス・スクリーニングで発見されず、または無治療の場合、生後数ヶ月から 2 歳頃までに脳の発達障害をきたす。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭(ネズミ尿臭、カビ臭)、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。

参考となる検査所見

① 一般検査所見

特になし

② 画像所見

脳萎縮、MRI にて白質病変を認めることがある。

診断の根拠となる特殊検査

① アミノ酸分析 (HPLC 法)*

血中フェニルアラニン値: 2mg/dL(120 μ mol/L)以上(基準値 0.7-1.8mg/dL)

② プテリジン分析** : BH₄ 欠損症で異常パターンが見られる。

③ DHPR 酵素解析** : DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい活性低下を認める。

④ BH₄・1 回負荷試験** : 通常、血中 Phe 値が 6 mg/dL(360 μ mol/L)以上の場合に行われる。

BH₄ 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH₄ 欠損症 (DHPR 欠損症を除く) で血中 Phe 正常化。BH₄ 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。

⑤ 遺伝子解析* : PAH 遺伝子などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異が同定されること。

診断基準

診断の根拠となる特殊検査のうち①を認め、他の原因によるアミノ酸異常を否定できるものを生化学診断例とする。特殊検査②③をかならず施行し、さらに血中 Phe 値が 6mg/dL 以上の場合は④を施行。必要に応じて⑤も施行し、PAH 欠損症、BH₄ 欠損症、BH₄ 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、4 歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)に BH₄・1 週間投与試験にて血中 Phe 30%以上の低下を確認することが望ましい。鑑別診断:①一過性高フェニルアラニン血症、血中フェニルアラニン高値は一過性。②肝炎、門脈体循環シャントなどによるアミノ酸上昇。

新生児マススクリーニングにて疑われた場合

診断

ステップ1 (BH₄ 欠損症と PAH 欠損症との鑑別)

高 Phe 血症 (2mg/dL, 120 μmol/L 以上)として精密検査のため紹介された全例に対して、血漿アミノ酸分析*とプテリジン分析**および乾燥ろ紙血でジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性**の測定を行い、BH₄ 欠損症と PAH 欠損症の鑑別を行う。

血中プテリジン分析**において、ネオプテリン (N) とビオプテリン (B) がともに低値であり、またその比率 (N/B) が正常であれば GTPCH 欠損症。N 高値で B 低値のため N/B 比が著しく高値であれば PTPS 欠損症、N と B がともに高値であれば DHPR 欠損症かあるいは古典的 PKU、7-ビオプテリンが多量に検出されれば PCD 欠損症と診断できる。従って、DHPR 欠損症と古典的 PKU の鑑別には、乾燥ろ紙血の DHPR 活性の測定が必要となる。

ステップ2 (病型確認)

Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dL (360 μmol/L) 以上の場合: BH₄・1 回負荷試験を行う [5]。BH₄ 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 測定とプテリジン分析を行う。古典的 PKU もしくは DHPR 欠損症では負荷前後で変化しない。BH₄ 欠損症 (DHPR 欠損症を除く) では 4~8 時間後に血中 Phe は正常化する。前値より 20%以上低下する場合は BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断する。1 回負荷検査に必要な BH₄ 製剤は日本大学医学部小児科より入手できる。

Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dL (360 μmol/L) 未満の場合:BH₄ 負荷による効果の判定が困難となるため、BH₄・1 回負荷試験を施行する必要性はない。しかし乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、経過中、血中 Phe 値が 6mg/dL を超えてくることもあるので注意が必要。

補足 (BH₄・1 週間投与試験**) [5]

BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断に関しては、診断の確認のため、また BH₄・1 回負荷試験ではすべての反応性患児を拾い上げることは不可能であるため、4 歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)に BH₄・1 週間投与試験(BH₄ 20mg/kg/日)にて血中 Phe 30%以上の低下することで反応性を診断する。1 週間投与検査に必要な BH₄ 製剤は 1 回負荷検査とは異なり日本先天代謝異常学会事務局より入手できる[6]。

初期治療

確定診断を進める一方で、高 Phe 血症によるアミノ酸インバランスが引き起こす脳構築障害をできるだけ早期に是正する必要がある。そのため、初期治療は原則として入院して行う。新生児では早期に Phe 投与量を適切に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dL 以下になるよう治療する。そして血中 Phe 値が 2~4mg/dL まで低下するように Phe の摂取量を調節する。Phe 忍容能は症例により異なるので血中 Phe 値を数日毎に測定しながら Phe の摂取量を決定する(具体的には下記の PAH 欠損症の治療指針を参照)。PAH 欠損症であることが確定できれば、以下 PAH 欠損症の治療指針に従って治療をすすめる。BH₄ 欠損症と診断された場合には、神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。

PAH 欠損症の治療

食事療法:

Phe の摂取を食事療法により制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善させることを原則とする[7-9]。
(I-推奨度 A)

1)Phe を除去した治療用特殊ミルク†を用いて、血中 Phe 値を各年齢における維持範囲(表 A)に保つよう Phe の摂取を制限する。Phe は必須アミノ酸であり、成長には不可欠である。そのため各年齢における Phe 摂取量の目安(表 B)を目標として、Phe の摂取量を調整する。しかし Phe 摂取量の忍容能は症例により異なるため、乳幼児期は原則月1~2回程度血中 Phe 値を測定して、Phe 摂取量の調節を行う。普通

食にて、維持範囲内が維持できる場合には特に食事療法は必要としない。しかし、乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、食事療法をおこなっている患児に準じた血中 Phe 値の測定が必要。

2) 1日の摂取エネルギー量は同年齢の健康小児と等しくする。蛋白質の配分が健康小児より多少低いいため、糖質を十分に与えてエネルギー不足とならないようにする。

3) 蛋白質(窒素源)の摂取量は乳児期には 2g/kg/日、幼児期は 1.5~1.8g/kg/日、学童期以後は 1.0~1.2g/kg/日以下にならないようにする。(蛋白摂取量が 0.5g/kg/日以下になると、Phe 摂取制限をしても血清 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する)[10]。乳児期では、蛋白質、すなわち窒素源の大部分は Phe を除去した治療用特殊ミルク†から摂取し、表 A の血清 Phe 値の維持範囲に保つことができる範囲で Phe を自然蛋白(母乳や普通ミルクなど)として与える。離乳期以降は、治療用特殊ミルクに野菜などの低蛋白食品を組みあせた食事療法を行っていく。なお、治療用特殊ミルクの投与量の目安は次の通りである。乳児期:60~100g/日、幼児期前半(1~2歳):100~120g/日、幼児期後半(3~5歳):120~150g/日、学童期前半(6~9歳):150~200g/日、学童期後半およびそれ以後:200~250g/日[11]。

† Phe 除去ミルクは薬価収載されている。

薬物療法:

BH₄反応性高 Phe 血症に対する天然型 BH₄製剤塩酸サプロプテリン療法について[6,12-17]*(I-推奨度 A) BH₄反応性高 Phe 血症と診断された場合、十分量の BH₄を投与すればほとんど症例は食事治療なしで血中 Phe 値のコントロールが可能である。しかし、BH₄製剤の新生児、乳児への投与の安全性が十分確立されていないため、新生児スクリーニングで発見された新規患者には Phe 除去ミルクを用いた食事療法を優先させる。また BH₄反応性高フェニルアラニン血症であってもサプロプテリン塩酸塩単独で血中フェニルアラニン濃度を基準値以下に下げることが困難場合には、食事療法と併用が必要。具体的には、離乳食を開始し自然蛋白の制限が必要となる乳児期後半が BH₄療法の開始のひとつの目安で、家族の希望があれば BH₄・1週間投与試験を行うことを考慮する。BH₄反応性高 Phe 血症の診断基準(血中 Phe 値の 30%以上の低下)を満たしている場合、負荷試験終了後も BH₄の投与量を変更せずに 20mg/kg で継続し目的とする血中 Phe 値の維持範囲にコントロールできる状態を保ちながらゆっくりと減量し必要最少投与量を設定する。BH₄投与により食事療法を緩める場合、将来的な問題として、女性の場合妊娠中に食事療法が再度必要になるかもしれない可能性があること(詳細は下記母性 PKU の項参照)、BH₄は治療費が高額となり成人後の医療費補助の問題などについても考慮が必要。

フォローアップ指針