

# 小児科診療 UP-to-DATE

2018年12月12日放送

## 外来診療で知っておくべき先天代謝異常

東北大学大学院 小児病態学  
教授 呉 繁夫

先天代謝異常症はまれな疾患であり、日常診療でよく遭遇する疾患ではありません。従って、その診断に自信がない先生も少なくないと思います。実際、発症頻度が数万から数10万出生に1人といった先天代謝異常症の場合、インフルエンザの診断のように、過去の経験から新規の患者さんの診断を下すことは困難です。私は、先天代謝異常症を効率よく診断するために、診断を行う場面を4つに分け、それぞれ遭遇しやすい疾患を考えるようにしています。

今日は、はじめにこの4つの場面についてお話します。

1つ目は、新生児スクリーニングで発見される場合です。

2つ目は、新生児集中治療室（NICU）で発見される場合です。

3つ目は、一般小児科外来や乳幼児検診で発見される場合です。

4つ目は、小児救急外来で発見される場合です。

今日は、この4つの場面を簡単に説明してから、今日の主題である一般小児科外来と救急外来における先天代謝異常症の診断についてお話ししたいと思います。

### 先天代謝異常症が見つかる4つの場面

1. 新生児スクリーニングで発見される場合
2. 新生児集中治療室（NICU）で発見される場合
3. 一般小児科外来や乳幼児検診で発見される場合
4. 小児救急外来で発見される場合

1つ目の新生児スクリーニングで診断される場合は、赤ちゃんは基本的に無症状です。現在の先天代謝異常症の新生児スクリーニングには、タンデムマス試験が導入され、対象が16疾患となり、アミノ酸代謝異常症5疾患、有機酸代謝異常症7疾患、脂肪酸代謝異常症4疾患、となっています。主治医宛の新生児スクリーニングの結果報告では、異常代謝物の解釈から診断名が提示されますので、一般に自分で診断する必要はありません。

2つ目のNICUで発見される疾患は、生後すぐに発症する疾患です。出生して赤ちゃんが胎盤から切り離されるとお子さんが持つ代謝障害が顕在化することに加え、生後母乳やミルクを飲み始めることでアミノ酸などの負荷がかかるために発症します。例として、オルニチン・トランスカルバミラーゼ欠損症のような尿素回路異常症を挙げることができます。生後まもなく高アンモニア血症を起し診断される疾患で、新生児スクリーニングの対象外です。

**タンデムマス試験による新生児スクリーニングで  
見つかる16疾患**

**アミノ酸代謝異常症 (5疾患)**  
フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシチン尿症、シトルリン血症I型、アルギニコハク酸尿症

**有機酸代謝異常 (7疾患)**  
メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、ヒドロキシメチルグルタル酸(HMG)血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症I型

**脂肪酸代謝異常 (4疾患)**  
中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症、三頭酵素(TFP)欠損、カルニチン・ハルミトイル・トランスフェラーゼ-I(CPT1)欠損症

3つ目の一般小児科外来や乳幼児検診で発見される疾患は、比較的ゆっくりと症状が進んで行く先天代謝異常症です。グリコーゲンやムコ多糖などの水にあまり溶けない代謝物が徐々に体に蓄積する疾患が、これに当てはまります。異常な代謝物が、肝臓、脾臓、骨、神経、などの臓器に蓄積する結果、臓器腫大や臓器障害を引き起こします。具体的な例は、後半でお話しします。

4つ目の小児救急外来で発見される疾患は、普段は無症状なお子さんが発作を起こしたように発症する疾患です。例えば、具合が悪く夕食を抜いて寝た場合に、嘔吐、けいれん、意識障害、などの脳症に似た症状で発症し、救急外来を受診します。嘔吐のみで意識障害などの症状を欠く場合、「周期性嘔吐症」などの診断で、救急外来への受診を繰り返している例もあります。

以上4つの場面をお話ししましたが、同じ先天代謝異常症がNICUで見つかったり、救急外来で見つかったり、することもよく見られます。これには、欠損酵素の残存活性や食事摂取の状態などが関係します。

さて、ここからのお話は、一般小児科外来と小児救急外来で見つかる先天代謝異常症に絞ってお話しします。

まず、一般小児科外来や乳幼児検診といった場面で、先天代謝異常症を疑うお子さんは、どのような症状を持つ場合でしょうか？先程、異常代謝物がゆっくり臓器に蓄積することによる症状、

と説明しましたが、ここでは、肝脾腫、脊椎の変形、四肢の痛み、長引く肝機能障害、の4つの症状を取り上げたいと思います。

1つめは、肝臓や脾臓が腫大していることから発見される疾患で、糖原病I型とゴーシェ病の2つが典型です。糖原病I型は、別名 von Gierke 病とも呼ばれ、グリコーゲンの分解過程の最後の段階に障害がある疾患で、乳児検診などで大きな肝臓で見つかります。脾腫を伴いません。肝臓が大きすぎて、肝臓の下縁が

分からず、肝腫大が見逃されることがありますので要注意です。他に成長障害や頬がぷっくりしている「人形様顔貌」を伴います。ゴーシェ病は、肝臓と脾臓の両方が大きくなる疾患で、糖脂質が肝臓や脾臓の網内系に蓄積することで、肝臓腫大や脾臓腫大が起こります。我が国のゴーシェ病は神経症状を伴うものが多いため、発達の遅れを伴っていることも参考になります。

2つめは、脊椎の変形から発見される疾患で、ハーラー病やハンター病といったムコ多糖症が典型です。お座りをしたお子さんを横から見たとき、背中の下の方が突出しているように見え、「突背(とつせ)」と呼ばれています。このほかにも、舌が大きく、いつも舌を出している「巨舌(きよぜつ)」、また鼻や下顎などの顔の各パーツが大作りである印象があります。先にお話した糖原病やゴーシェ病ほど大きくありませんが肝脾腫を伴い、発達の遅れを伴うことが多い疾患です。

3つめの、手足の痛みは、ファブリー病の診断のきっかけとなる症状です。幼児期から学童期にかけて、「焼けるような痛み」と表現されるような激しい痛みがでます。汗をかきにくいために熱がこもりやすく、暑さに弱いお子さんです。異常代謝物が、末梢神経に蓄積する結果と考えられています。比較的発症頻度が高い疾患で、知的障害はありません。他の症状として、顔や手足、体幹部に「被角血管腫」という、小さなかさぶたの様な皮疹を多数認めます。ファブリー病は、X連鎖性遺伝をとるライソゾーム病の一つですが、女性も高率に発症します。従って、手足の激しい痛みを繰り返すお子さんでは、お母さんに子どもの頃に同様な症状があったかどうかを尋ねてみることは診断の助けになります。ファブリー病には、治療法として酵素補充療法がありますので、早期診断・早期治療が重要です。

4つめの、長引く肝機能障害は、ウイルソン病の発見のきっかけになります。肝機能異常を来す疾患は多いため、肝機能障害があるお子さん全員でウイルソン病を疑うことは現実的ではありません。しかしながら、長期間にわたり肝機能異常が続いている場合で、肝障害の原因がはっきりしない場合には、血清銅や尿中銅、血中セルロプラスミンの定量を行ってみると良いでしょう。カ

## 小児科外来で先天代謝異常を疑う症状

1. 肝脾腫大
2. 脊椎変形
3. 四肢疼痛
4. 遷延する肝機能障害

イゼル・フライシャー角膜輪は有名な症状ですが、認めないことも多く、除外診断に用いることが出来ません。

最後に、救急外来で発見される場合をお話しします。救急外来で問題となるのは、意識障害やけいれんといった脳症様の症状を呈する先天代謝異常症です。脳症様発作は、脂肪酸代謝異常をはじめとする多くの先天代謝異常症で起こる可能性があります。このうち、脂肪酸代謝異常症や有機酸代謝異常症の多くは、タンデムマスによる新生児スクリーニングの対象疾患となり早期診断が可能になりましたが、タンデムマス試験を受けていない年代のお子さんや、スクリーニング対象外の尿素回路異常症などの先天代謝異常症が問題となります。脳症様症状を見たとき、感染症による脳炎や脳症を、まず疑うと思います。このような場合、症状の違いから先天代謝異常症を疑うことは、困難です。そこで、脳症様症状を示すお子さんに遭遇した場合には、必ず「血糖、血ガス、アンモニア」を測定する習慣を付けましょう。血糖、血ガスは、救急外来でよく測定されていますが、アンモニアも必ず加えてください。先天代謝異常症によって生じる脳症様症状の場合、血糖、血ガス、アンモニアのいずれかに異常値を示しますので、その原因検索を丁寧に行っていくことで、稀な先天代謝異常症を見逃さずに診断することができます。

以上、「外来診療で知っておきたい先天代謝異常症」のお話をしました。本日のお話が先生方の明日からの診療のお役に立てば幸いです。

#### 救急外来で脳症様症状をお子さんを見たら・・・

- ① **血糖**
- ② **血ガス**
- ③ **アンモニア**

**の3つを忘れずに測定する！**

**先天代謝異常症である場合、  
3つのいずれかに異常を認める**

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>