

＋ 小児科ベストプラクティス

外来で見つける 先天代謝異常症

シマウマ診断の勧め

編集 窪田 満（国立成育医療研究センター）



中山書店

序

シマウマ診断の勧め

「シマウマ診断」という言葉を聞いたことがあるだろうか。これは、“When you hear hoofbeats, think of horses, not zebras.”という有名な言葉から生まれたもので、1940年代にメリーランド大学医学部教授のTheodore Woodward先生が残したものらしい。「ひづめの音を聞いたら珍しいシマウマでなく、普通のウマを考える」すなわち、診断するときは、いきなり稀な疾患を鑑別疾患の上位にもってこないで、一般的な病気から考えなさいという意味である。米国の研修病院では、レジデントが稀な疾患を考えて次から次へと検査をしていると、指導医から“You are looking for Zebra!”と怒られるらしい。

先天代謝異常症は稀な疾患である。確かにけいれんで入院した患児に対し、全例にアミノ酸分析をしている医師をみると、「このシマウマ探しは完全に間違っているな」と思わざるをえない。なぜなら、彼らはシマウマを探しているのではなく、「シマウマではない」ことを求めているからだ。手当たり次第に検査を行い、異常値でなければ正常とする考えは間違っている。検査とは、特定の疾患を想定して行うべきものであり、否定するために行うのではない。たとえば、アミノ酸分析を行う理由として、「非ケトーシス性高グリシン血症」を疑ったのならアミノ酸分析は意味があるだろう。しかし、「先天代謝異常症を否定するため」に行ったのであれば、もともと疾患を見つけるためには行っていないわけで、ほとんど意味のない検査である。「けいれん精査」という目的で入院し、毎日、採血、採尿、脳波、CT、MRIと検査ばかりされ、結局すべて異常なしで「おそらく熱性けいれんですね」ということがあるとすれば、それは診断学における「徹底検討法」にみえるが実はそうではない。それではシマウマは見つからない。

では、シマウマ探しは本当に間違っているのか。ここで明確に「正しいシマウマ探しはある」と断言したい。皆さんは、シマウマが非常に特徴的な鳴き声であることをご存知だろうか。シマウマは「ヒヒーン」とは鳴かない。「ワンワン」と犬のように鳴くのである。つまり、ひづめの音が聞こえて、同時に犬のような鳴き声を聞いたら、第一にシマウマを考えるべきなのである。

私はこのことを千葉県こども病院にいらっしゃった高柳正樹先生（現 帝京平成大学）から教わった。先天代謝異常症の診断も、まさにそれだと思ったのだ。先ほどの例をあげれ

ば、けいれんだけでは先天代謝異常症を疑わないが、それに高アンモニア血症を伴っていたらどうだろう。しかもその数値が600 $\mu\text{g/dL}$ を超えていたら、集中治療室で透析をしながら先天代謝異常症を考えていかねばならない。つまり、「高アンモニア血症」がシマウマの鳴き声なのだ。そしてそこに血液ガスの結果や、改めて詳しく聞いた家族歴が加わり、シマウマである確率が上昇していく。これは診断学における「仮説演繹法」に近い。次々に方向性をもって情報を得ていくことでシマウマに近づいていくのである。

ここでポイントが2つある。1つ目は、少しでも「いつもと違う」と感じた患者に対して検体を採取しておくことである。シマウマを想起する材料を集めておかねばならない。それがfirst line の検査、すなわち、「血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ケトン体」なのである。これらは迅速に結果が得られ、診断の方向性をつけるのに非常に有用である。前述の意味のないアミノ酸分析とは大きく異なっている。

そして2つ目は知識だ。シマウマの鳴き声が犬に似ていることを知らなければ、「犬と馬と一緒に走ってきた」だけになってしまう。知っているか知らないかで、シマウマが最終的に鑑別診断に残るかどうかが変わってきてしまうのだ。小児科医は常に学び続けなければならない。その知識を得るために、そして診断したことがない疾患を診断するために、この本を企画した。

まずは「先天代謝異常症に向き合う」を読んでいただき、先天代謝異常症に対する考え方をさまざまな側面から知っていただきたい。

次に通常の教科書では疾患名が列記されていると思うが、本書ではまず、救急外来での症状や検査結果から入ることにした。実際、病名のプラカードを首から提げて救急外来を受診する患者はいない。最初はひづめの音しか聞こえなかったところから、どうやってシマウマの鳴き声を聞き取るのか、すなわち、どのように病歴聴取と身体診察を行い、最初の検査をオーダーすべきなのか、それを先天代謝異常症の専門家たちが教えてくれている。そしてシマウマだという確証がなくても、救命のためにすぐに行うべき治療もある。それらを症例も含めて解説していただいた。

また、比較的余裕をもって日中の小児科外来で診断するケースもある。新生児マスキリーニング陽性例や、特異的顔貌・骨格異常、そしてさまざまな神経学的異常をきたす症例がそうだろう。しかし、そのなかでも治療を急ぐべきポイントがあり、それも含めて解説していただいた。

いわゆる second line の特殊検査を行った場合、その結果をどう解釈するかは本当に難

しい。これらの検査は、正常範囲だからといって安心してはならないし、異常値にさしかかっているからといって焦ってもならない。的確に判断し、急ぐべきときは急ぐという心構えが必要である。これは初級者には難しく、やはり、多くの症例を経験するか、学ぶしかない。

最後に、その second line の特殊検査をどこに依頼すればいいのか、まとめて掲載させていただいた。これによって、専門家に教えていただきながら、正しい最終診断に至ることができる。

つまりこの本は、救急外来であっても、日常診療のなかでも、どうやって小児科外来で先天代謝異常症を疑い、診断し、治療にもっていくのか、つまり、シマウマをどうやって見つけ、対応するのが書かれている。

さあ、一緒にシマウマを探しに行こう！

2022 年 12 月

国立成育医療研究センター総合診療部

窪田 満

外来で見つける先天代謝異常症

— シマウマ診断の勧め

目次

序 シマウマ診断の勧め	窪田 満	iii
-------------	------	-----

1 章 先天代謝異常症に向き合う

先天代謝異常症の臨床的側面と研究的側面	村山 圭	2
先天代謝異常症の診断と臨床推論	児玉和彦	10
先天代謝異常症を疑ったときの親への説明	大石公彦	20

2 章 救急外来で見つけて対応する一時間的余裕のない場合

症状

not doing well	松本志郎, 阿南浩太郎	30
嘔吐	田中藤樹	38
筋痛	小林正久	45
急性肝不全	安田亮輔, 加藤 健, 水落建輝	51
心筋障害, 心不全	武田充人	58
突然死	松永綾子	65

検査所見

低血糖	齋藤寧子, 和田陽一	73
高アンモニア血症	城戸 淳	80
代謝性アシドーシス	坊 亮輔	88
高乳酸血症	志村 優	96
ケトーシス	大塚博樹	104

3 章 一般外来で見つけて対応する一時的余裕が少しある場合

新生児マススクリーニング

アミノ酸マーカー陽性例 石毛美夏 114

有機酸，脂肪酸マーカー陽性例 小林弘典，松井美樹 122

ガラクトース関連物質陽性例 中島葉子 130

【コラム】NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会

. 小林弘典，松井美樹 138

症状

failure to thrive 沼倉周彦 140

特異的顔貌，毛髪，皮膚 小林博司 146

精神運動発達遅滞 清水教一 153

筋力低下 福田冬季子 160

けいれん・てんかん 李 知子 167

運動異常—運動麻痺，運動失調，不随意運動 青天目 信 176

【コラム】高アンモニア血症と神経発達 城戸 淳 186

骨格異常 古城真秀子 190

尿臭，体臭 伊藤哲哉，中島葉子 197

眼振，眼底所見異常 野口篤子，高橋 勉 202

四肢疼痛 杉山洋平 209

検査所見

アミノ酸分析（新生児マススクリーニング以外） 濱崎考史 217

尿中有機酸分析（新生児マススクリーニング以外） 長谷川有紀 225

タンデムマス分析（新生児マススクリーニング以外） 山田健治 232

極長鎖脂肪酸分析 下澤伸行 240

尿中ムコ多糖分析	小須賀基通	246
高脂血症	永松扶紗, 中村公俊	254
酵素活性測定	但馬 剛	261
遺伝子診断	笹井英雄	268
頭部 MRI	酒井規夫	275

4 章 各施設への検査依頼の方法

島根大学医学部附属病院難病総合治療センター

検査部門	小林弘典, 松井美樹	282
------	------------	-----

福井大学医学部附属病院小児科代謝検査部門	湯浅光織, 重松陽介	285
----------------------	------------	-----

広島大学小児科/国立成育医療研究センター研究所

マススクリーニング研究室	但馬 剛	287
--------------	------	-----

岐阜大学高等研究院科学研究基盤センターゲノム研究分野

(岐阜大学病院検査部難病検査部門・岐阜大学高等研究院遺伝子検査室)

	下澤伸行	288
--	------	-----

日本疾患メタボローム解析研究所	大瀬守眞, 久原とみ子	292
-----------------	-------------	-----

ミルスインターナショナル横浜ラボトリ

(横浜市登録衛生検査所)	張 春花	297
--------------	------	-----

かずさ DNA 研究所	小原 収	300
-------------	------	-----

脳神経疾患研究所先端医療研究センター	鈴木 健, 衛藤義勝	302
--------------------	------------	-----

国立成育医療研究センター臨床検査部高度先進検査室	小須賀基通	304
--------------------------	-------	-----

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻機能展開医学系

小児科学講座	野口篤子	305
--------	------	-----

埼玉医科大学病院小児科/ゲノム医療科	味原さや香, 大竹 明	306
--------------------	-------------	-----

先天代謝異常症の診断と臨床推論

はじめに

「あなたは“先天代謝異常症の診断は難しい”と知りながらも、そのための努力を日々の診療から省くことはできない。」

読者のなかには先天代謝異常症の診断を単独で下したことがない方もおられるであろう。

先天代謝異常症の診断が難しい理由

先天代謝異常症の診断が難しい理由は主に3つあげられる。

▶ 疾患頻度（有病率）が圧倒的に少ない

比較的頻度が高い糖原病 Ia 型でさえ 10 万人に 1 人で、ほかのほとんどの先天代謝異常症は数十万人に 1 人である。事実として、診断される患者が少ないのである。

▶ 症状が非特異的である

意識障害、けいれん、肝腫大、低身長、成長障害などが主訴になるが、いずれも、先天代謝異常症にだけみられる症状所見ではない。むしろ、それ以外の疾患のほうが原因として多い。

▶ 確定診断に必要な検査の閾値が高い

たとえば、先天代謝異常症の診断には、血中乳酸・ビルビン酸の測定が必要である。血液ガス分析をすれば乳酸値はわかるが、ビルビン酸は特殊スピッツで検査に出す必要がある。また、アミノ酸分析、アシルカルニチン分析や組織の酵素活性測定は大学病院など専門機関に検

査依頼しなければならない。そもそも検査をしないと診断できないので、手間が多い検査を必要とすることは診断の妨げになる。

先天代謝異常症を診断できない理由

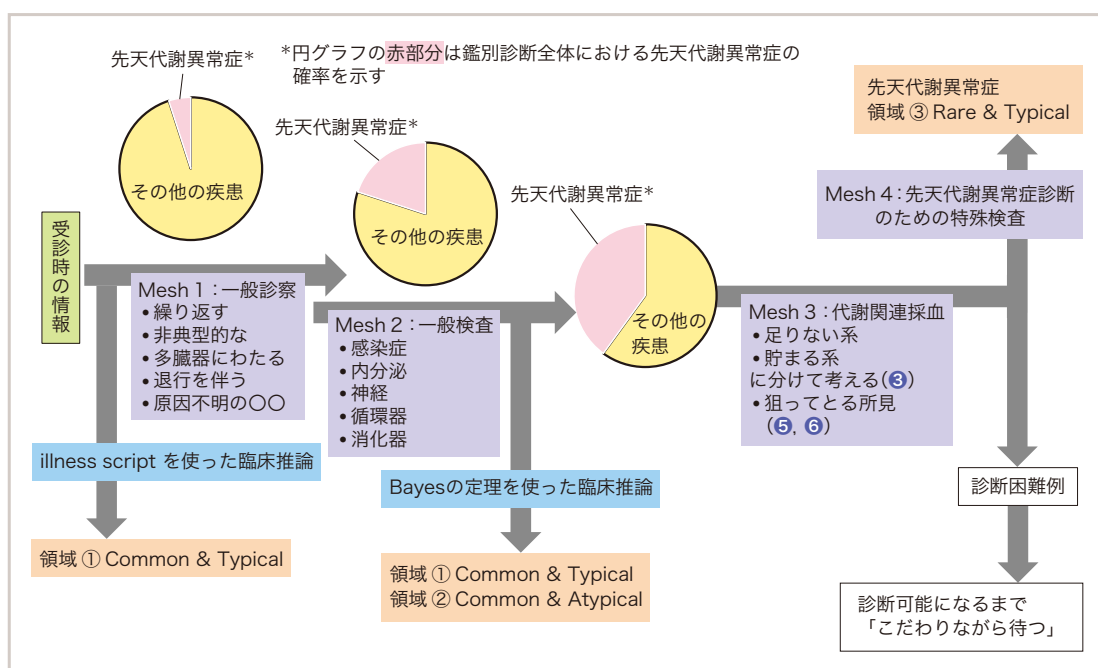
それでも、小児医療に関わる医療者が先天代謝異常症を診断できない理由が 3 つある。

▶ あなたは毎年 1 人以上の先天代謝異常症患者を新しく診ている可能性が高い

一つ一つの疾患単位ごとの頻度が低くても、疾患（代謝に関わる酵素の種類）の数が多いため、先天代謝異常症全体としての頻度は 1 万人に 1 人以上と考えられる。一般外来を診る開業医は年間 1～2 万人は診療しているので、1 年に 1 人くらい遭遇している可能性がある。病院勤務であれば、より重症者や診断困難例を診ているため、まれな疾患の頻度は高く、やはり毎年（気づかずに？）診ている可能性が高いと思われる。

▶ 先天代謝異常症を見逃すと次は致死になるかもしれない

かぜをひいたときに嘔吐する患者が、代謝性脳症で受診して急に亡くなることを経験すると、「あの嘔吐のときに診断できていれば…」と思うであろう。医療に「たら、れば」はないので、診断は一期一会、1 回で決めたい。



② メッシュ診断法を用いた先天代謝異常症の診断

rare な疾患の可能性は上がる。ここで3つ目の「小さな網」(Mesh 3)として先天代謝異常症を示唆する情報を集めて、必要があれば4つ目の網「最後の網」(Mesh 4)をかけて最終診断を見つけ出す。第1から第4までそれぞれの網のかけ方について説明する。

第1の網(大きな網: Mesh 1)―通常の病歴と身体診察でよくある疾患の典型例を振るい落とす

ここは illness script による一発診断 (snap diagnosis) と Bayes の定理の利用のステップである。患者が受診したときに初期に得られる情報(主訴と簡単な現病歴、既往歴、内服歴など)から初期の診断仮説を立てる。この際、illness script, すなわち、ある疾患に対して医師がもつ一般的な経過のイメージが重要である。

たとえば、「吐き気を主訴に受診した小学生が、数時間前からの先行する心窩部痛、微熱と歩行時に増強する右下腹部痛を訴える」場合には、急性虫垂炎がまず頭に思い浮かぶであろ

う。これだけで70%くらいは急性虫垂炎と見積もられるが、身体診察で右下腹部に反跳痛があるという情報が加われば、Bayes の定理から考えて、90%以上の確信をもち、場合によっては一発診断としてもよい。もちろん、腹部超音波などの画像検査によってさらに確定診断に近づくことができる。最終的な確定診断は、理論的には手術による病理組織検査によるが、この症例では先天代謝異常症を検討する必要はない。

一方、初期に得られる情報で、先天代謝異常症を検討すべき情報は、「繰り返す症状(嘔吐など)」「非典型的な症状(体温が低い「熱性」けいれんなど)」がある。このような情報が得られた場合は、一発診断は誤診につながるので、次の検査に進むべきである。ほかに先天代謝異常症を疑う初期情報には「多臓器にわたる症状」「退行を伴う場合」「原因不明の疾患(肝炎など)の既往がある場合」などがある(②)。

第2の網(中くらいの網: Mesh 2)―「病歴と身体診察と一般的な検査から病態生理・臓器シ

検査所見▶高アンモニア血症

KEY POINTS

- ① 高アンモニア血症の症状は、非特異的な神経学的異常であることが多い。
- ② 嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、けいれん、意識障害、行動異常などは高アンモニア血症の症状である。
- ③ 小児（新生児を含む）の「何か変」という状態のときは、血糖、血液ガス、血中アンモニアの3つは必ず測定する必要がある。

検査結果

新生児で血中アンモニア値 $>200\mu\text{g/dL}$ ($120\mu\text{mol/L}$) または乳児期以降の血中アンモニア値 $>100\mu\text{g/dL}$ ($60\mu\text{mol/L}$) を臨床的に意義のある高アンモニア血症と考える¹⁻⁴⁾。

血中アンモニア測定時の留意点

血中アンモニアを測定する際は、以下のことに留意する必要がある。

アンモニア専用容器に含まれる除タンパク液には、アンモニア発生の原因となる酵素を失活させる成分が入っているが、採血してから除タンパク液と混合するまでの時間が長いほど、温度が高いほど測定値が上昇する。除タンパク液を添加した検体でも、室温で放置した場合は1時間で約70%上昇すると考えられている⁵⁾。

したがって、採血後はすみやかに除タンパク液と混合し、遠心して上清を分離する必要がある。検査室に提出する際は、時間がかかるのですみやかに、氷水で 4°C 以下まで急速に冷却するのが望ましい。

鑑別診断

高アンモニア血症の鑑別診断には、尿素サイクル異常症、有機酸血症、シトリン欠損症、ウイルス性肝炎、門脈体循環シャント、薬剤性肝障害、肝不全などによる高アンモニア血症などがあげられる⁶⁾。

高アンモニア血症が生じるメカニズムとしては、体内でのアンモニア産生と分解のバランスが破綻している状態を考えなければならない。したがって、肝臓における尿素サイクルによってアンモニアが分解できない状態なのか、体内でアンモニア産生が亢進している状態なのかを考えるとわかりやすい (①)。

また、血中アンモニア値からも鑑別することができる (②)。

次に行うべき検査

高アンモニア血症では、すぐに治療を行う必要のある尿素サイクル異常症や有機酸血症を疑わなければいけない。したがって、血液ガス検査と血糖値、血中BUN値、血中トランスアミ

① 発症メカニズムからの鑑別診断

肝臓における尿素サイクルの機能障害

- 尿素サイクル異常症：OTC 欠損症, CPS1 欠損症, NAGS 欠損症, ASS 欠損症 (シトルリン血症 I 型), ASL 欠損症 (アルギニノコハク酸尿症), ARG 欠損症 (アルギニン血症), HHH 症候群
- シトルリン欠損症
- 有機酸血症 (有機酸代謝異常症)
- その他の先天代謝異常症 (ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症, 脂肪酸代謝異常症, ガラクトース血症, 高チロシン血症 I 型, 肝型糖原病など)
- 門脈体循環シャント
- 薬剤性またはウイルス性の (急性または慢性的) 肝障害
- 薬剤性の尿素サイクル障害：バルプロ酸, 化学療法薬 (シクロスポリンなど), 抗真菌薬, アセトアミノフェン, 糖質コルチコイドなど

体内でのアンモニア産生亢進状態

- 骨折や外傷による過剰な溶血
- 過剰なタンパク摂取
- 飢餓や手術による異化の亢進
- 出産後のストレス
- 消化管出血
- 異化亢進を起こす薬剤 (糖質コルチコイドなど)
- 腎臓病または腎障害：アンモニア産生亢進またはアンモニアの尿中への排出障害

OTC：オルニチントランスカルバミラーゼ, CPS1：カルバミルリン酸合成酵素, NAGS：N-アセチルグルタミン酸合成酵素, ASS：アルギニノコハク酸合成酵素, ASL：アルギニノコハク酸リアーゼ, ARG：アルギナーゼ, HHH：高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症。

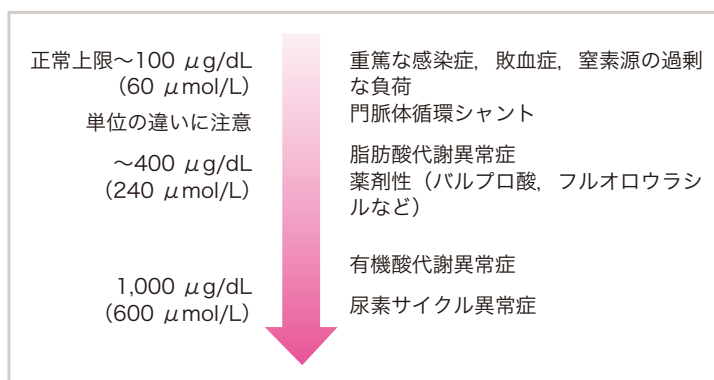
ナーゼ値などの一般的な生化学検査項目はすぐに調べる必要がある。③に、参考とするべき鑑別疾患を示す。

また、尿素サイクル異常症では、血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析 (オロト酸) の特徴的高値あるいは低値が認められる。④に高アンモニア血症における尿素サイクル異常症の鑑別フローチャートを示す⁶⁾。

すぐに行うべき治療

『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019』の尿素サイクル異常症の治療法を参照されたい⁶⁻⁸⁾。基本的には、急性期にはまず絶食とし、薬物療法によってアンモニアを低下させる。タンパク異化を抑制するため、ブドウ糖電解質液の十分な輸液、10% グルコースもしくは PI カテーテル, CV カテーテルを用いた高濃度輸液 (60~100 kcal/kg/日程度を目安とする) を行う。ただし、24~48 時間を超える絶食によるタンパク除去は高アンモニア血症を増悪させるので、48 時間以内に少量の必須アミノ酸 (を含んだタンパク) (0.1~0.3 g/kg/日) を補充する必要がある。

無症状または/および軽度のアンモニア上昇 (新生児 $\leq 250 \mu\text{g/dL}$ ($150 \mu\text{mol/L}$), 乳児期以



② 血中アンモニア値からの鑑別疾患

検査所見▶尿中有機酸分析（新生児マススクリーニング以外）

KEY POINTS

- ① 新生児マススクリーニング (NBS) で診断されない有機酸代謝異常症がある。
- ② 有機酸代謝異常症の発症パターン (① 新生児期から急激に発症, ② 感染, 飢餓などをきっかけに発症, ③ 乳幼児突発性危急事態の形で発症, ④ 乳幼児期から徐々に進行) を知ろう。
- ③ 尿中有機酸分析は患者の状態の把握にも役立つ。
- ④ 尿中有機酸分析が「正常」=「有機酸代謝異常症ではない」は間違い。
- ⑤ 治療の有効性評価に尿中有機酸分析を利用できる疾患は限られる。

尿中有機酸分析とは

有機酸とは、主としてアミノ酸の中間代謝で生じる、カルボキシ基 (-COOH) をもつ短鎖のカルボン酸をさす。有機酸分析は、主に尿中に排泄された有機酸を測定し、その排泄パターンから代謝障害部位を推定するものであり、ガスクロマトグラフィー質量分析器 (GC/MS) を用いて行う (①)。

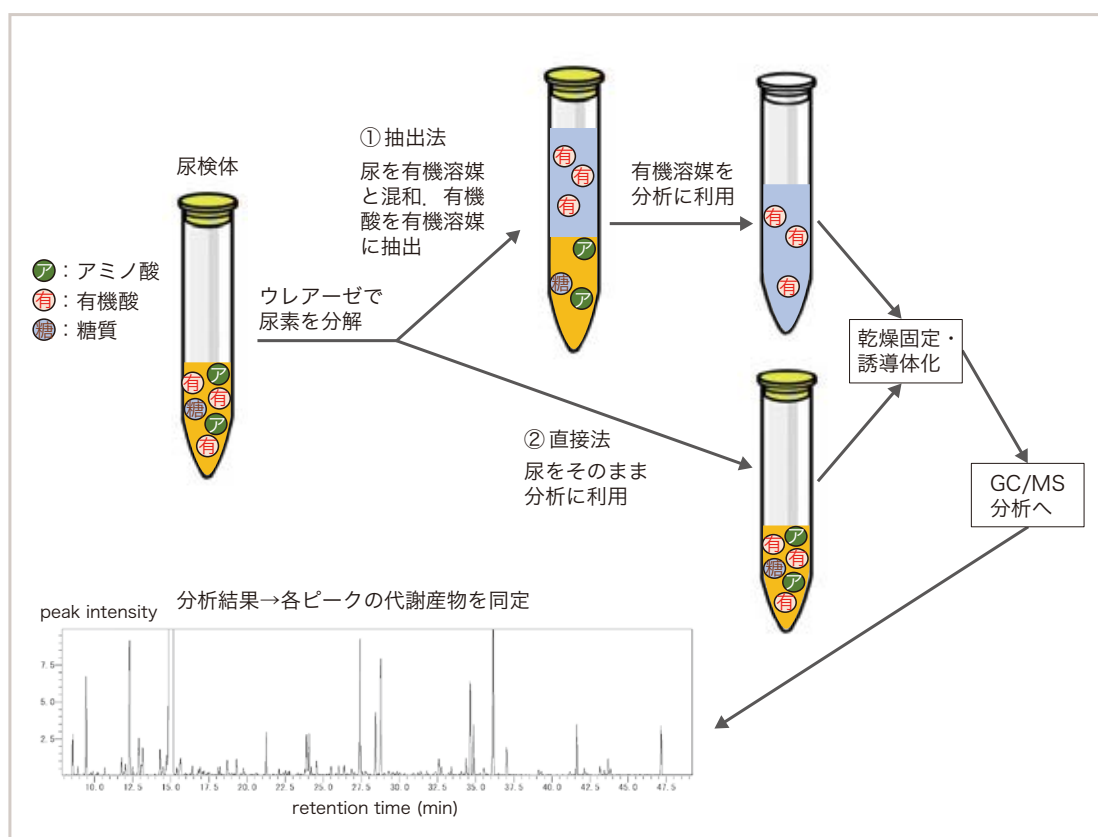
尿には有機酸だけでなく、糖やアミノ酸、脂質なども排泄されている。分析の前処理方法には、① 尿中の有機酸を抽出して誘導体化・分析する方法 (抽出法)、② 抽出を行わず、尿を直接誘導体化して有機酸以外の代謝産物も測定する方法 (直接法) の2つがある (①)。それぞれにメリット、デメリットがあるが、欧米や島根大学などでは抽出法を、福井大学や久留米大学、日本疾患メタボローム解析研究所などでは直接法を用いている。有機酸代謝異常症の診断はいずれの方法でも可能だが、それ以外に診断できる疾患は異なる (4章に各検査施設で対応可能な疾患について記載されているので参照さ

れたい)。

NBS 正常でも有機酸代謝異常症を否定できない理由

新生児マススクリーニング (NBS) の対象となる有機酸代謝異常症は、メチルマロン酸血症やグルタル酸血症 I 型などの一次対象疾患と、二次対象疾患の β -ケトチオラーゼ欠損症を含む 8 疾患である (ここではグルタル酸血症 II 型は脂肪酸代謝異常症として分類)。これらの典型例はタンデムマスによるアシルカルニチン分析で異常を認める。

しかし、有機酸代謝異常症にはアシルカルニチン分析で異常を認めない希少疾患が数多く含まれる。2-ヒドロキシグルタル酸尿症 (2HGAuria; D 型, L 型がある)、4-ヒドロキシ酪酸尿症 (コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症)、Canavan 病などは、グルタル酸血症 I 型と同じ脳性有機酸血症とよばれる¹⁾ (②)、慢性的な神経症状の進行や退行を示すが、アシドーシスやケトーシス、低血糖などの検査異常をほとんど呈さない。つまり、臨床症状から疑って尿中有機酸分析を行わなければ診断でき



① 尿中有機酸分析：前処理方法の違いと分析結果

異なる部分は他にもあるが、大まかな理解でよい。

② 有機酸代謝異常症に含まれる疾患

発症パターン	代表的疾患
新生児期・乳児期早期から急激な経過で発症	メチルマロン酸血症 (MMA), プロピオン酸血症 (PA), 複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD), イソ吉草酸血症など
感染などを契機に間欠的に嘔吐発作や、ケトーシスやアシドーシス発作を生じる	β -ケトチオラーゼ欠損症, HMG-CoA 合成酵素欠損症, MMA, PA, MCD など
乳幼児突発性危重事態, Reye 様症候群の形で発症	ヒドロキシメチルグルタル酸尿症, メチルクロトニルグリシン尿症など
乳幼児期から神経症状が現れ, 徐々に進行 (=脳性有機酸血症)	グルタル酸血症 I 型, 4-ヒドロキシ酪酸尿症 (SSADH), Canavan 病, 2-ヒドロキシグルタル酸尿症, フマラーゼ欠損症など
その他の症状 (頑固な湿疹, 尿路結石など)	MCD, 原発性高シュウ酸尿症 I 型など

赤字：新生児マススクリーニング対象疾患（二次対象疾患も含む）。