

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、そのすべての見に対して、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 μ g/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 \times 体重 \times 0.2 ml の半量で(half correct)
10 分以上かけて静注

目標値は pH $7.2 <$ 、pCO₂ 20 mmHg $<$ 、HCO₃⁻ 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 μ 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、0.5～1.0 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FF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 [®]	IV			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 μg/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 μg/dl 以上の場合は 30 分毎、200 μg/dl～300 μg/dl の場合は 60 分毎、100 μg/dl～200 μg/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