

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していただきたい。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、濾紙血を用いたアシルカルニチン分析、尿中有機酸分析、血中アミノ酸分析などを行う。休日や夜間の救急対応時においても、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。DNA 用全血や皮膚線維芽細胞は必要に応じて採取する。特に予後が厳しいと考えられる場合には積極的に採取する。低血糖、高アンモニア血症、高乳酸血症、ケトン体高値の鑑別診断を図1-4 に示す。

4. 治療の実際

前述の first line の結果より、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。

どちらの場合においても、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、最終的にブドウ糖投与速度 (glucose infusion rate; GIR) 8~10 mg/kg/min のブドウ糖を必要とすることもある。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 (6.6-11mmol/L) を目標とする。但し、それ以上の高血糖は避けるべきである。GIR を下げると異化が亢進する場合には、インスリンを使用し血糖を調整する。また、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. 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(220 μ mol/L)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、必要があれば迷いなく気管内挿管を行い、鎮静をして人工呼吸管理を導入する。血中アンモニアが 700 μ g/dl 以上の場合は気道確保の適応である。循環不全が存在する場合は、末梢ルートや骨髄路を確保し、生理食塩水をボラス注射で投与する (初回投与量は 20ml/kg)。その後は血圧や全身状態を考慮し、輸液量を決定する。

② 血糖管理:

低血糖を合併している場合は、20%ブドウ糖 1ml/kg で補正する。シトリン欠損症やミトコンドリア病であっても低血糖は避けるべきであり、血糖の補正は必要である。しかし、過剰な糖分は毒性をもつため、高濃度のブドウ糖を持続して投与することは避ける。

ブドウ糖で補正した後、異化を防止するために、最初の維持輸液は、一般的な輸液を組み合わせ、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。輸液は表 2 を参照にして行う。血糖の目標値は 120-200mg/dl(6.6-11mmol/L)とする。高血糖は避ける。高血糖 (新生児 >280 mg/dl(15.4mmol/L)、新生児期以降 >180 mg/dl(9.9mmol/L)) 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。インスリン投与を行っても血液乳酸値が 45mg/dL(5mmol/L)を超える場合には、すでに解糖系が動いておらず糖分をエネルギーとして利用できていないため、糖濃度を下げていく。⁴⁾⁵⁾

③ 中枢神経の保護:

けいれんが生じたら抗痙攣薬を投与する。脳浮腫に対してはマンニトールを使用する。グリセロールはシトリン欠損症の場合に病状を悪化させるために使用しない。成人では時に減圧開頭術を要することもある⁹⁾。

④ ブフェニール[®]と安息香酸ナトリウム・アルギ U 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。なお、嘔吐を合併している場合が多く、その際は、経胃管投与の速度、患児の体位などに気を配るべきである。アルギ U はすぐに投与できるように準備しておく必要がある。

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、表 2 の輸液、ビタミン類の投与、表 3 のブフェニール[®]と安息香酸ナトリウム・アルギ U の投与を先に始めておく¹⁰⁾。

近年カーバグル[®]が発売され、投与可能となっている。100-250mg/kg/日を分 2-4 で経胃管投与を行う。保険適応は尿素サイクル異常症では N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症のみであるため、他の診断が付いた場合は投与を中止する。

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 $50 \mu\text{g/dl}$ ($30\mu\text{mol/L}$)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⁾。血中アンモニア最高値が $800\mu\text{g/dl}$ ($480\mu\text{mol/L}$)を超えると何らかの精神遅滞をきたしたり、生後 30 日以内ではアンモニア最高値が $1000\mu\text{g/dl}$ ($590\mu\text{mol/L}$)を超えると生命予後が不良となるとする報告¹⁰⁾¹¹⁾もあるため、速やかに血液浄化療法を行う必要がある。

透析を導入する基準値としては以下のものが推奨されている。⁴⁾

アンモニア値

420-850 $\mu\text{g/dL}$ (250-500 $\mu\text{mol/L}$) 血液浄化療法を準備する
(血液浄化療法が可能な病院に転院させる)

850 $\mu\text{g/dL}$ (500 $\mu\text{mol/L}$)以上 直ちに血液浄化を開始する

血液浄化療法を開始するには準備の時間がかかる。そのため内科治療を継続しながら血液浄化療法の導入の準備を行う必要がある。

自施設で血液浄化療法が速やかに行えない場合は、躊躇なく転院搬送を行う。透析開始時には、脳の浮腫みにより腹痛、嘔吐、意識障害などをきたす透析不均衡症候群(Dialysis disequilibrium syndrome)を起こすことがある。透析不均衡症候群と原疾患による意識障害との鑑別が重要である。

⑥ 栄養管理:

ベースの輸液は表 2 を参照に行う。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、中心静脈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、まずは投与蛋白を 0 とする。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。さらに、末梢ルートを確保し、脂肪乳剤を使用すると糖濃度を上げすぎずにカロリーを確保できる。0.5g/kg/day(Max 2.0g/kg/day)の投与が推奨されている。また、経腸投与が可能な場合、早期から MCT ミルクやオイルを使用する。これらは中鎖脂肪酸トリグリセリドが使用されており、脂肪酸 β 酸化系を通して速やかにエネルギーとなる。

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¹²⁾。経腸栄養が可能なら、なるべく早期から無蛋白乳(明治 S23 ミルク)を投与して必要カロリーを確保する。

2.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 新生児 > 250 μ g/dL (150 μ mol/L)、乳児期以降 >170 μ g/dL (100 μ mol/L))

循環不全や呼吸不全を改善させても pH<7.2 の場合に関して述べる。この場合は、有機酸代謝異常症、ケトン体代謝異常症など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:

代謝性アシドーシスの場合、呼吸による代償で血中二酸化炭素は低値のことが多いが、状態が悪く既に呼吸による代償ができていないことや、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い。必要があれば迷いなく気管内挿管を行い、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、末梢ルートや骨髄路を確保し、生理食塩水をボラス注射で投与する(初回投与量は 20ml/kg)。その後は血圧や全身状態を考慮し、輸液量を決定する。

② 血糖管理

低血糖を合併している場合は、20%ブドウ糖 1ml/kg で補正する。シトリン欠損症やミトコンドリア病であっても低血糖は避けるべきであり、血糖の補正は必要である。しかし、過剰な糖分は毒性をもつため、高濃度のブドウ糖を持続して投与することは避ける。

ブドウ糖で補正した後、異化を防止するために、最初の維持輸液は、一般的な輸液を組み合わせ、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。輸液は表 2 を参照にして行う。血糖の目標値は 120-200mg/dl(6.6-11mmol/L)とする。高血糖は避ける。高血糖(新生児 >280 mg/dl(15.4mmol/L)、新生児期以降 >180 mg/dl(9.9mmol/L))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。インスリン投与を行っても血液乳酸値が 45mg/dL(5mmol/L)を超える場合には、すでに解糖系が動いておらず糖分をエネルギーとして利用できていないため、糖濃度を下げていく。⁴⁾⁵⁾

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[®]; HCO₃⁻ 833 mEq/l)を投与する。

メイロン[®]: BE×体重×0.3ml の半量で (half correct)
緩徐 (1 mEq/分以下) に投与する

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⁶⁾、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。

THAM(トロメタモール)(サム点滴静注セット[®])も静注で使用できるアルカリ化剤である。ナトリウムが少量しか添加されていないため、高ナトリウム血症を起こしにくく使用しやすい。また、細胞外液のみならず細胞内液のアシドーシスの改善効果が示唆されている。

添付文書通りに希釈すると0.3モル溶液となる。

トロメタモール 0.3モル溶液： 投与量(ml) = BE × 体重(kg)の半量から投与
0.2ml/kg/min 以下の速度で投与する

皮下に漏れると組織壊死を起こすため、確実な静脈ラインから投与する必要がある。新生児への投与で出血性肝壊死の報告があり、注意が必要である。⁷⁾

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)):

初回のデータが極端に異常な場合、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 μg/dl(30 μmol/L)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⁾。

透析を導入する基準値としては以下のものが推奨されている。⁴⁾

アンモニア値

420-850 μg/dL(250-500 μmol/L) 血液浄化療法を準備する

(血液浄化療法が可能な病院に転院させる)

850 μg/dL(500 μmol/L)以上 直ちに血液浄化を開始する

血液浄化療法を開始するには準備の時間がかかる。そのため内科治療を継続しながら血液浄化療法の導入の準備を行う必要がある。

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が多い⁸⁾。

メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症などの有機酸代謝異常症を疑う場合には、カーバグル[®]を使用する。100-250mg/kg/日を分2-4で経胃管投与を行う。

⑤ 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、中心静脈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、まずは投与蛋白を0とする。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。さらに、末梢ルートを確保し、脂肪乳剤を使用すると糖濃度を上げすぎずにカロリーを確保できる。0.5g/kg/day(Max 3.0g/kg/day)の投与が推奨されている。また、経腸投与が可能な場合、早期からMCTミルクやオイルを使用する。これらは中鎖脂肪酸トリグリセリドが使用されており、脂肪酸β酸化系を通して速やかにエネルギーとなる。

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

てきたときの例を記載しておく。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。特に、カルニチンは有機酸代謝異常症を疑う場合には必須であり、まず初期投与量(100mg/kg)を静注することが必要である。

5. 患者・家族への対応

1) 家族への説明

重症であり、場合によっては死亡する可能性のあることを十分に説明する。その上での確かな診断のもとで治療を行っていることを説明し、ご家族からの疑問点などは解消するように努める。

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、文書を用いて行う。特に代謝救急においては、保険診療外の検査や気管内挿管、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治療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、十分な説明と文書による同意が必要である。

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よう心がけるべきである。どうしても病理解剖の承諾を得られないときは生検針を使用するなど、できる限り検体を採取するよう努める。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い。そのため、採取した肝、心筋、腎、骨格筋、胆汁、培養皮膚線維芽細胞を用いて、表4に記載したような Metabolic Autopsy を行うことで、死因の究明につながる事が多く経験される¹³⁾。

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、後日家族にお話しする機会を設ける。十分なカウンセリングを行い、同胞や次子への対応を説明することが重要である。

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) Johannes Häberle1, et al: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32

- 5) Matthias R Baumgartner, et al: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130
- 6) Lokesh L, et al: A randomized controlled trial of sodium bicarbonate in neonatal resuscitation—effect on immediate outcome. *Resuscitation* 60: 219–223, 2004
- 7) *サム点滴静注セット, 添付文書より
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Enns GM, et al: Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders. *N Engl J Med* 356: 2282–2292, 2007
- 11) Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 162: 410–416, 2003
- 12) Omata, et al: Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epileptics. *J Neurol Sci.* 15;360:57–60, 2016
- 13) 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