

ガラクトース, メチオニン, チロジン代謝障害を伴った新生児肝炎の3例

長野省吾, 荒島真一郎
(北大小児科)

緒 言

新生児乳児期では, 血中胆汁酸濃度は高く, Methionine (Met), Tyrosine (Tyr), Phenylalanine (Phe) 等の血中アミノ酸の一過性の上昇がみられる事があり, 肝の胆汁酸, アミノ酸代謝の未熟性に基くものと考えられる^{1), 2)}

この新生児乳児期特有の肝の未熟性が, 多数のスクリーニング偽陽性者の発生や新生児肝炎発症の背景として重要な関わりを持つものと考えられる。

我々はGal, Met, Tyr. の代謝障害を来たした新生児肝炎3例を経験し, これらの栄養素制限による治療を行なったが, このうち2例(症例2及び3)ではマススクリーニングでの異常が臨床診断, 経過上での発端であった。

症 例

症例1: 2カ月男児。58年4月出生。SFD, 混合栄養。新生児期の代謝異常スクリーニング正常。1及び2カ月健診時, 黄疸指摘され2カ月時当科受診。1カ月時の検査所見ではT. B. 10 (D. B. 5.3)mg/dl, GOT 128, GPT 36K. U. と既に異常値を示していた。当科受診時, 全身黄染, 肝10cm触知され, 低蛋白血症, 貧血, 凝固異常あり直接型高ビリルビン血症, transaminase, 血中胆汁酸の上昇r-GTP 138 IU/l, ALP 89KAUなどの肝機能異常, AFP高値を認めた。(表1)尿Benedikt, DNPH, Millon 反応陽性で, 血中galactose 23~

表1. 主要所見

	症例① 2 M男	症例② 3 M女	症例③ 1 M男
出生歴	41W, 2590g	40W, 2530g	40W, 2584g
T. B. (D. B)mg/dl	8.5 (3.9)	11.5 (6.9)	10.9 (3)
GOT (GPT)K. U.	150 (28)	518 (341)	69 (16)
胆汁酸 μg/ml	116	N. D.	79.5
AFP ng/ml	54万	8.1万	11万
T. P. mg/dl	3.8 (↓)	5.6	4.8
RBC (Hb)	375万 (11.4)	435万 (12.8)	265万 (8.3)
凝固異常	(+)	(+)	(-)
白内障	(+)	(-)	(-)
肝組織像	脂肪変性 胆汁ろっ帯 線維増生	巨細胞 胆汁ろっ帯	N. D.
Met. mg/dl	2.4 (↗)	6.9 (↑)	17 (↑↑)
Tyr. mg/dl	1.9 (↗)	4.8 (↑)	3.6 (↑)
Gal. mg/dl	24 (↑)	8~16 (↑)	100 (↑↑)

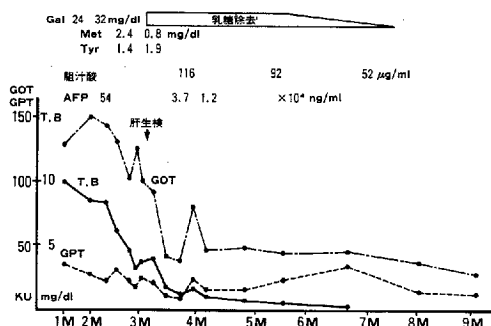
32mg/dl, 尿中galactose 2900 mg/dl と高値, 血中アミノ酸分析では Met. 2.4, Tyr. 2mg/dl と血中methionine の軽度上昇を伴ない, 眼科学的検査では両側性に前囊下, 後囊下の軽度白内障を認めた。生後3カ月時の肝針生検では, 高度の脂肪変性, 胆汁うっ滞, Glisson 鞘の細胞浸潤, fibrosis, 小葉構造の破壊, 偽小葉の再構築様の像を示した。

直ちにラクトレスミルクによる乳糖除去治療開始, 血中galactose 値の速やかな低下とともに血中ビリルビン値, GOT, 胆汁酸, AFP, methionine, tyrosine などの諸検査所見, 臨床症状の改善を認めた。(図1)

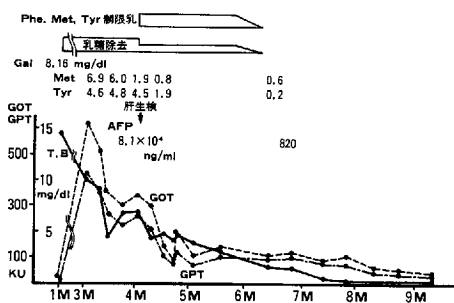
症例2: 3カ月女児。59年7月出生。SFD, 母乳栄養。新生児期より黄疸みられるも母子センターにて出生の為詳細不明。代謝異常スクリーニングにて血中galactose 8~16 mg/dl と高値で, 帯広にて生後23日より乳糖除去ミルク開始。開始時既に血中galactose 3 mg/dl と下降しており, T. B. 14.8 (D. B. 1.7) mg/dl と黄疸を認めるが肝機能異常なく, 3カ月時, 直接型高ビリルビン血症, transaminase 高値, 凝固異常を認め当科紹介入院。血中 Met. 6.9 mg/dl, Tyr. 4.6 mg/dl と上昇を認め又 AFP も高値を示した。(表1) 生後4カ月時の肝針生検では, 単核細胞浸潤, 巨細胞, 肝細胞腫大, 肝細胞内PAS陽性物質の存在を認めた。直ちに Phe, Tyr, Met, 乳糖除去乳とラクトレスミルク併用(1対1乳1カ月間, その後1対2乳)によるこれらアミノ酸の制限治療を行ない Tyr, Met の血中濃度の低下とともに黄疸, transaminase, AFP 等の検査所見, 臨床症状の改善をみている。(図2)

症例3: 1カ月男児。60年8月出生。SFD, 母乳栄養。代謝異常スクリーニングにて血中phenylalanine 2~4, citrulline 10 mg/dl, galactose 20 mg/dl 以上で生後24日当科受診。受診時直接型高ビリルビン血症, transaminase の軽度上昇, 貧血を認めた。尿Benedikt反応陽性で生後24日より乳糖除去治療開始。生後47日当科入院。入院時肝は2.5横指, 低蛋白血症, 貧血, ALP高値(66 K. A. U.), AFP, 胆汁酸高値を認めた。(表1)

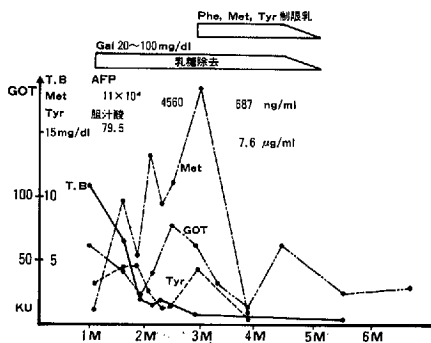
症例① 2M男



症例② 3M女児



症例③ 1M男



血中methionine 値は入院時 9.7 mg/dl , tyrosine 3.4 mg/dlとMet, Tyrの上昇を併ない, Phe, Tyr, Met, 乳糖除去乳とラクトレスミルク (1対1乳~1対2乳) 併用によるこれら栄養素の制限治療を行なった。本症例では治療開始前の血中galactose 100~140mg/dl, 血中methionine 値最高 16mg/dlと著明な高値を示したが治療により血中Gal, Met, Tyr. 値 黄疸 ALP, 胆汁酸, AFP 値の加善をみた。(図 3)

症例の galactose 関連酵素, 代謝産物(表 2): 3 症例の血中galactose, Gal-1-P, 赤血球のgalactose 代謝関連酵素活性を示すが, 測定し得た赤血球のgalactokinase 活性, Gal-1-P Uridyl-transferase 活性 Epimerase 活性は正常であった。又, 血中にはGal-1-P の存在も認められ, Galactokinase 欠損症, Transferase 欠損症に於いてみられる様な減少或は増加を示さなかった。

表 2. galactose 関連代謝, 酵素活性

	Gal mg/dl	Gal+Gal-1-P (藤村法)	Galactokinase mu/gHb (cont)	Transferase Iu/gHb (cont)	Epimerase Iu/gHb (cont)
症例①(3 M時)	120*	124*	68.2 (28.8)	18.6 (27.4)	0.37 (0.54)
症例②(1 M時)	2.5	3.9	—	—	—
症例③(1 M時)	145	145	24.3(4M時) (18.9-21.6)	—	—

* Gal 負荷時

要 旨

以上, Gal, Met, Tyr の代謝障害を来し, 直接型高ビリルビン血症, 胆汁酸高値等の胆汁うっ滞所見と transaminase 高値, AFP 高値等の肝細胞障害所見を呈した新生児肝炎 3 症例を報告した。症例 2, 3 では新生児期既に代謝スクリーニングでGal, アミノ酸の代謝障害を示し, 3 例に共通してGal, Met, Tyr の代謝障害をみた。

考 察

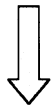
Tyr, Met の代謝障害は未熟児, 新生児肝炎, 肝硬変等の肝障害時にみられ, 肝の未熟性や肝障害による二次性変化とされている。²⁾ 一方 tyrosinemia に於いては Tyr, のみでなく Met, の代謝障害を併ない, 肝細胞障害と胆汁うっ滞が著明で Met, の制限も必要となる場合や,³⁾ 本症末期で galactose 尿をみる場合, 乳児ラット肝の長時間の galactose 灌流により galactose 関連酵素の低下をみた報告等⁴⁾があり, これらの栄養素及びその代謝産物の直接的な肝細胞傷害性, 胆道系細胞への傷害性に関しては不明な点が多く今後の検討が必要と考えられる。

本症例の病態を考察すると, α -fetoprotein は従来腫瘍マーカーや, 肝再生の指標とされ, 未分化な肝細胞より多く産生される。一方, この肝細胞はより分化した肝細胞から産生される

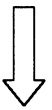
Albumin の産生能は低く、又、その他の分化した肝細胞としての機能も不十分である⁵⁾。本症例に於いてみられた高AFP血症、低蛋白血症は3例とも共通してSFD児であった事と合わせて、これらの症例での肝の分化度の遅れを伺わせ、新生児肝炎の症因を考える上でも興味深い。次に、治療上の問題点として考えると症例1では、前述の栄養素(特にgalactose)の代謝障害が長期間持続したと推定され、白内障、高度の肝組織傷害所見の完成をみた事から、これらの栄養素制限治療は先天代謝異常症における治療と同等に重要と認識し、スクリーニング陽性者の診断、治療、follow upにあたるべきと考える。

文 献

- 1) William F. B. : Neonatal cholestasis : J. Pediatr 106 : 171, 1985.
- 2) Yu J. S. et al : Neonatal Hepatitis in Premature Infants Simulating Hereditary Tyrosinosis : Arch Dis Child 46 : 306, 1971.
- 3) Vanessa Z. A. et al : Cholestasis and hypermethioninemia during management of hereditary tyrosinemia type 1 : J. Pediatr 108 : 949, 1986.
- 4) Shirley R. et al : Changing activities of galactose-metabolizing enzymes during perfusion of suckling-rat liver : Am J. Physiol 240 : E333, 1981.
- 5) Helene B. et al : Dexamethasone and Dimethylsulfoxide as Distinct Regulators of Growth and Differentiation of Cultured Suckling Rat Hepatocytes : J. Cell Phys 129 : 77, 1986.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨

以上, Ga1, Met, Tyr の代謝障害を来たし, 直接型高ビリルビン血症, 胆汁酸高値等の胆汁うっ滞所見と transaminase 高値, AFP 高値等の肝細胞障害所見を呈した新生児肝炎 3 症例を報告した。症例 2, 3 では新生児期既に代謝スクリーニングで Ga1, アミノ酸の代謝障害を示し, 3 例に共通して Ga1, Met, Tyr の代謝障害をみた。