

# 発達遅滞児に対する生化学的アプローチ

## — 先天性代謝異常症とのかかわり —

北川照男・大和田操 日本大学医学部小児科

〈はじめに〉

特定の遺伝子に先天的な欠陥が存在し、その遺伝子に支配されている酵素蛋白に異常が生じた結果、正常と異なる物質代謝が行われ、生体の恒常性が崩れて何らかの症状を示す場合を先天性代謝異常症と総称しているが、代謝障害の結果、最も強く障害を受けるのは中枢神経系即ち脳であり、多くの代謝異常症において、知能障害や痙攣などの非特異的な中枢神経症状が示される。

ひるがえって、精神運動発達遅滞の原因として、その基礎に何らかの先天性代謝異常が存在する可能性は、それほど高くはないが、前述のように、代謝異常症において最も高頻度に認められる症状は精神運動発達の遅延あるいは退行であり、そのような訴えを認めた場合には、以下に述べるような方法にしたがって検査をすすめ、正しい診断を行うことが必要である。

### 1. 症候

#### 1) 症状発現時期

遺伝子の欠陥は、受胎と共にすでに存在しているが、酵素障害の部位によって、胎児期に死亡する場合、出生直後から重篤な症状を示す場合、あるいは、正常と異なった物質代謝が行われているにも拘らず臨床的に何ら症状を示さない場合もあり、その経過は様々である。即ち、生命維持に直接関与している代謝が障害されている場合にはより重篤な症状が示され、例えばクエン酸回路に関りのある代謝経路の障害や、アンモニアの解毒機構（尿素サイクル）の障害においては、新生児期に致死的な経過を辿ることが多く、生存しえても重篤な障害が示される一方で、アルカプトン尿症のように、成人になって関節症状が出現するに止まる代謝異常症もあり、症状発現時期を問診で正しく把握するこ

とが必要である。主な代謝異常症の発症時期は表1に示すとおりである。

#### 2) 臨床症状

物質代謝を制御している夥しい種類の酵素には、全身の細胞に広く分布するものから、狭い局在を示すものまで様々であり、障害されている酵素の相違によって障害される臓器、組織が異なるために多種、多様な症状が出現するが、多くの場合、発達遅延を認め、痙攣その他の神経症状を伴うことも多い。それらに加えて、ある種の代謝異常症では特有な顔貌や体型が示されることもあり、診察を行って腹部臓器の腫大に気づかれることもある。更に、詳しい眼科検査を行うことにより、特有の所見が見出される場合もある（表2参照）。

従って、精神運動発達遅延あるいは退行変化、痙攣などを訴えて来院した患児については、代謝異常症の存在も常に考慮に入れて、詳しい問診と診察を行い、必要に応じて眼科的検査やX線検査を行う。また、特定の疾患を示唆するような徴候や検査所見が得られない場合には、まず、尿や血液を用いて次に述べるスクリーニングを試みる。

### 2. スクリーニング

#### 1) 尿を用いるスクリーニング

尿には、主として低分子で水溶性の終末代謝物質が種々含まれているが、ある種の代謝異常症では、中間代謝物質や異常な代謝物質が尿中に多量に排泄されるので、まず、尿を用いてスクリーニングを行う。

#### a. 尿の色調と臭気の観察

採取した尿の色調や臭気が代謝異常症の診断に有力な手掛りを与える場合がある。例えば、アルカプトン尿症では、尿を放置したり、アルカリ性にしたりすると黒変し、ポルフィリアで

はブドウ酒赤を呈する。また、フェニルケトン尿症ではネズミ尿臭を、メープルシロップ尿症では楓糖臭を示す。

#### b. 呈色反応によるスクリーニング（一次スクリーニング）

正常尿中にも各種のアミノ酸、有機酸、低分子の糖質、ムコ多糖などが排泄されているが、それらは極く微量で、呈色反応では検出されない。しかし、これらの物質の代謝過程が障害されている場合には、尿中への排泄が増加して特有の呈色反応が陽性を示す（表3）。但し、低稠な尿におけるこれらの反応の判定は困難なことがあるので、同時に比重やクレアチンを測定して補正し、必要な場合は再採尿して検査をくり返す。

また、これらの反応は薬物によって干渉を受ける場合があるので、薬剤内服の有無を確認する。これらの検査には新鮮尿を用いることが望ましいが、やむをえない場合には、尿を速かに凍結させ、検査を行うまで $-20^{\circ}\text{C}$ で保存する。各々の反応の原理、試薬の調整の詳細は紙面の都合で他に譲る<sup>3)</sup>が、これらの試薬の一部は第一化学欄から「ニューウリテスト」として市販されている。

#### c. 二次スクリーニング

呈色反応が陽性を示した場合には、異常物質の同定が必要となる。現在では、ペーパークロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどに加えて種々の器機分析法が同定に用いられるようになった。

1) アミノ酸の同定：ペーパーあるいは薄層クロマトグラフィーを用いる方法が従来から広く用いられているが、最近では、アミノ酸自動分析計や高速液体クロマトグラフィーが導入され、同定のみでなく定量も容易になった。

2) 糖および酸性ムコ多糖体の分析：乳児期においては、基礎に代謝障害が存在しなくても、Benedict反応やCPC反応が陽性を示すことがあるので、これらの反応が陽性を示した場合にくり返し検査を行い、まだ、臨床症状と照らし合せて判定する必要がある。還元糖や酸性ムコ多糖の同定については他書に譲る<sup>4) 5)</sup>。

ii) 有機酸：尿中有機酸の同定、定量は、ガスクロマトグラフィー、カルボン酸分析計などを用いて行われているが、前者ではTanakaの方法が広く用いられ有用である<sup>6)</sup>。

#### 2) 血液を用いるスクリーニング

##### a. 日常一般検査に異常を示す代謝異常症

血清、血漿、全血を用いて行う日常一般検査で異常を示す先天性代謝異常症と、それらにおいて異常を示す検査項目を表4に示す。今日では、血液ガス分析が普及し、血中乳酸、ピルビン酸を酵素法で測定するキットも市販され、酸血症を呈する疾患の診断がかなり容易になった。

更に、血中アンモニアの定量には、酵素法を用いたキットや比色法による簡易法（アミテスト）なども開発され、とくに後者は、嘔吐、痙攣、意識障害など高アンモニア血症を疑わせる症状を呈する場合のベッドサイド検査として有用である。高アンモニア血症を呈する先天性代謝異常症とその特徴を表5に示す。

##### 3. 確定診断のための精密検査

先天性代謝異常症の確定診断を行うには、酵素障害を明らかにするか、蓄積物質を同定するか、あるいは、その両者によって行われるが、分析の材料として肝、筋肉その他の臓器が必要な場合もあり、測定手技が煩雑であったり、また、基質の入手が困難であったりして、日常一般に行われている検査とは異なり、必ずしも容易には行えない。

採取が容易な尿や血液、あるいは患者に対する侵襲が軽い皮膚生検を行って入手可能な培養皮膚線維芽細胞を用いて診断が可能な疾患は表6に示すようである。確定診断に筋あるいは肝などの生検を必要とする疾患について、また、酵素分析法の詳細については、教科書に譲る<sup>1) 2)</sup>。  
くまとめ

以上、先天性代謝異常症と発達遅滞との関りあいについて述べた。前述のように、発達遅滞児の原因として代謝異常が存在する場合は決して多くはなく、また、たとえ代謝異常がその基礎にあることが明らかにされても、今日なお、殆どどの先天性代謝異常症について有効な治療法がないために、個々の障害児に対する根本治

療が行えないことが殆んどである。しかし、児の病因を明らかにすることにより、次の妊娠に対して出生前診断を行うなど遺伝相談への対応が可能となる場合もあるので、これまでに述べたアプローチは決して無駄ではない。

文 献

- 1) "The Metabolic Basis of Inherited Disease" 4th ed, edited by Stanbury, J. B. et al McGraw-Hill, New York, 1978
- 2) "The Metabolic Basis of Inherited Disease" 5th ed. edited by Stanbury, J. B. et al McGraw-Hill, New York, 1983
- 3) 大和田操：代謝異常症のスクリーニング，臨床検査27，439，1983
- 4) 吉田久他編：小児内分泌代謝異常症，金原出版，1977.
- 5) 瀬野信子：Glycosaminoglycansの測定法，日本臨床42，1073，1984
- 6) Tanaka, K. , et al, Gas-chromatographic method of analysis for urinary organic acids. II : Clin Chem. 26, 1847, 1980

表1. 先天性代謝異常症の症状発現時期

	アミノ酸・有機酸代謝異常症	糖質・複合糖質代謝異常症	脂質代謝異常症	核酸・無機質その他の代謝異常症
新生児期	<ul style="list-style-type: none"> <li>●先天性尿素サイクル代謝異常症</li> <li>●メープルシロップ尿症(古典的重症型)</li> <li>●メチルマロン酸尿症</li> <li>●プロピオン酸血症</li> <li>●先天性高乳酸血症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ガラクトース血症(重症型)</li> <li>●先天性乳糖分解酵素欠損症</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>●先天性副腎皮質ホルモン合成障害症(塩類喪失型)</li> <li>●低ホスファターゼ症(致死型)</li> </ul>
乳児期	<ul style="list-style-type: none"> <li>●フェニルケトン尿症</li> <li>●異型高フェニルアラニン血症</li> <li>●メープルシロップ尿症(中間型)</li> <li>●チロジン症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●糖原病Ⅱ型(Pompets)</li> <li>●ガラクトース血症</li> <li>●遺伝性果糖不耐性(果汁投与開始後)</li> <li>●I-cell病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシス</li> <li>●GM<sub>2</sub>-ガングリオシドーシス</li> <li>●乳児型Gaucher病</li> <li>●Niemann-Pick病A型</li> <li>●Wolman病</li> <li>●Krabbe病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Kinky-hair病</li> <li>●Lesch-Nyhan症候群</li> <li>●低ホスファターゼ症*</li> <li>●甲状腺ホルモン合成障害症</li> <li>●Lowe症候群</li> </ul>
幼児期	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ホモシチン尿症</li> <li>●Hartnup病</li> <li>●ヒスチジン血症(一部)</li> <li>●シスチン尿症(一部)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●遺伝性ムコ多糖症(I~Ⅶ型)</li> <li>●シアリドーシスⅡ型</li> <li>●ムコリビドーシスⅢ型</li> <li>●肝型糖原病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●異染性白質ジストロフィー症</li> <li>●若年型および成人型Gaucher病</li> <li>●Niemann-Pick病B, C型</li> <li>●エステル型コレステロール蓄積症</li> <li>●Batten病(一部)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Fanconi症候群</li> </ul>
学童期以後	<ul style="list-style-type: none"> <li>●シスチン尿症(大部分)</li> <li>●アルカプトン尿症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●筋型糖原病</li> <li>●シアリドーシスⅠ型</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Fabry病</li> <li>●Adrenoleukodystrophy(大部分が学童期)</li> <li>●家族性高コレステロール血症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Wilson病(大部分が学童期)</li> <li>●肝性ポルフィリア</li> </ul>
無症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ヒスチジン血症(大部分)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●本態性果糖尿症</li> <li>●五炭糖尿症</li> </ul>		

表2. 神経症状以外の症状

	アミノ酸・有機酸代謝異常症	糖質・複合糖質代謝異常症	脂質代謝異常症	核酸・無機質その他の代謝異常症
嘔吐	<ul style="list-style-type: none"> <li>●メープルシロップ尿症</li> <li>●先天性尿素サイクル代謝異常症</li> <li>●メチルマロン酸尿症</li> <li>●プロピオン酸血症</li> <li>●先天性高乳酸血症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ガラクトース血症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Wolman病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●先天性副腎皮質ホルモン合成障害症* (塩類喪失型)</li> </ul>
顔貌異常		<ul style="list-style-type: none"> <li>●遺伝性ムコ多糖症 (I~VII型)</li> <li>●I-cell病</li> <li>●ムコリピドーシスIII型</li> <li>●シアリドーシスII型</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●甲状腺ホルモン合成障害症</li> </ul>
骨格異常	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ホモシスチン尿症</li> </ul>	同上	<ul style="list-style-type: none"> <li>●GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Fanconi症候群*</li> <li>●Lowe症候群</li> <li>●低リン血症くる病*</li> <li>●甲状腺ホルモン合成障害症</li> <li>●低ホスファターゼ症</li> </ul>
肝脾腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>●チロジン症*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ガラクトース血症</li> <li>●糖原病II型</li> <li>●遺伝性ムコ多糖症I型, II型</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Gaucher病</li> <li>●Niemann-Pick病</li> <li>●GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシス</li> <li>●Wolman病</li> <li>●エステル型コレステロール蓄積症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Wilson病</li> </ul>
色素膚異常常状	<ul style="list-style-type: none"> <li>●先天性白皮症*</li> <li>●フェニルケトン尿症 (色素欠乏)</li> <li>●Hartnup病</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>●Adrenoleukodystrophy (色素沈着)</li> <li>●Fabry病 (皮疹)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●先天性副腎皮質ホルモン合成障害症* (色素沈着)</li> </ul>
眼症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ホモシスチン尿症 (水晶体脱臼)</li> <li>●シスチン症 (角膜のシスチン沈着)</li> <li>●先天性白皮症* (眼振, 白皮症眼底)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ガラクトース血症 (白内障)</li> <li>●ガラクトキナーゼ欠損症 (白内障)</li> <li>●遺伝性ムコ多糖症 I, IV* VI* 型 (角膜混濁)</li> <li>●シアリドーシス I*, II型 (cherry-red spot)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシス</li> <li>●GM<sub>2</sub>-ガングリオシドーシス</li> <li>●Niemann-Pick病A型 (以上cherry-redspot)</li> <li>●Fabry病* (角膜輪, 角膜混濁)</li> <li>●LCAT欠損症* (角膜輪, 角膜混濁)</li> <li>●Batten病 (網膜色素変性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Wilson病 (Kayser-Fleischer環)</li> <li>●Lowe症候群 (白内障, 緑内障)</li> </ul>

\*印は知能障害, 神経症状を伴わない。

表3. 尿呈色反応にするスクリーニング

	陽性を示す物質	疑われる疾患
塩化第二鉄反応*	フェニルピルビン酸 イミダゾールピルビン酸	フェニルケトン尿症, ヒスチジン血症
2,4-ジニトロフェニル* ヒドラジン反応	ケト酸	フェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症 チロジン症, ヒスチジン血症
シアナイド・ニトロプルシド反応	含硫アミノ酸	ホモシスチン尿症, シスチン尿症, シスタチ オニン尿症, ファンコニー症候群
ヨウ化窒素反応*	同上	同上
Millon 反応**	チロシン p-ヒドロキシフェニルピルビン酸	チロジン症, 肝障害時(遺伝性果糖不耐症, ガラクトース血症などの場合もふくむ)
Obermayer 反応*	インジカン	Hartnup 病, 便秘
パラニトロアニリン反応*	メチルマロン酸	メチルマロン酸尿症
C. P. C. 反応*	酸性ムコ多糖	遺伝性ムコ多糖症
Benedict 反応*	還元糖	糖尿病, 腎性糖尿, ガラクトース血症本態性 果糖尿症, 五炭糖尿症遺伝性果糖不耐症
Seliwanoff 反応	シヨ糖, 果糖,	本態性果糖尿症, 遺伝性果糖不耐症
Bial 反応	五炭糖	五炭糖尿症

\*印は第一化学より「ニューウリテスト」として市販されている。

\*\* ミロン試薬は和光純薬より市販されている。

表4. 血液を用いる日常一般検査に異常を示す代謝異常症

検査項目	異常を示す疾患
血 糖	低下: 肝型糖原病, 遺伝性果糖不耐症, FDPase 欠損 症, ガラクトース血症, メープルシロップ尿症
アルカリ性ホスファターゼ	上昇: Fanconi 症候群, ビタミンD依存症, 家族性低リ ン血性くる病, 腎性酸血症 低下: 低ホスファターゼ症
酸性ホスファターゼ	上昇: Gaucher 病
尿 酸	上昇: Lesch-Nyhan 症候群, 糖原病 I 型, APRT 欠損症 低下: Fanconi 症候群, Wilson 病
コレステロール	上昇: 家族性高コレステロール血症
中性脂肪	上昇: 糖原病 I 型
乳 酸	上昇: 先天性ピルビン酸代謝異常症, 糖原病 I 型, FDPase 欠損症
血液ガス分析	アルカローシス: Bartter 症候群 アシドーシス: 腎性酸血症, Fanconi 症候群, 高乳酸 血症を呈する代謝異常症, メープルシロ ップ尿症, メチルマロン酸尿症, プロ ピオン酸血症
アンモニア	上昇: 先天性尿素サイクル代謝異常症, 先天性有機酸 代謝異常症
セルロプラスミン	低下: Wilson 病, Menkes 病

表5. 高アンモニア血症を呈する疾患

1. 先天性尿素サイクル代謝異常症
  - 1) carbamyl phosphate synthase 欠損症
  - 2) ornithine transcarbamylase 欠損症
  - 3) シトルリン血症
  - 4) アルギニノコハク酸尿症
  - 5) 高アルギニン血症
2. 有機酸代謝異常症
  - 1) メチルマロン酸尿症
  - 2) プロピオン酸血症
  - 3) N-acetylglutamate synthase 欠損症
  - 4) multiple carboxylase 欠損症
3. その他
  - 1) リジン不耐症

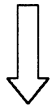
表6. 酵素活性測定による先天性代謝異常症の診断

	アミノ酸・有機酸代謝異常症	糖質・複合糖質代謝異常症	脂質代謝異常症	核酸・無機質その他の代謝異常症
血清		● 遺伝性ムコ多糖症Ⅱ型 (Hunter病)	● GM <sub>2</sub> -ガングリオシドーシス	● Wilson病 ● 低ホスファターゼ症
赤血球	● アルギニノコハク酸尿症 ● 高アルギニン血症	● ガラクトース血症 ● ガラクトキナーゼ欠損症 ● 糖原病Ⅲ型, Ⅶ型		● Lesch-Nyhan症候群 ● adenosine deaminase 欠損症 ● purine nucleoside phosphorylase 欠損症 ● APRT欠損症 ● 赤血球酵素異常に基づく溶血症
白血球	● メーブルシロップ尿症 ● ホモシスチン尿症	● 遺伝性ムコ多糖症 (Ⅰ-Ⅶ型) ● シアリドーシスⅠ, Ⅱ型 ● I-cell病 ● ムコリビドーシスⅢ型	● GM <sub>1</sub> -ガングリオシドーシス ● GM <sub>2</sub> -ガングリオシドーシス ● 異染性白質ジストロフィー症 ● Fabry病	● 低ホスファターゼ症
培養線維芽細胞	● メーブルシロップ尿症 ● ホモシスチン尿症 ● シトルリン血症 ● アルギニノコハク酸尿症 ● 高オルニチン血症 ● メチルマロン酸尿症 ● プロピオン酸血症 ● 先天性ビルビン酸代謝異常症	● ガラクトース血症 ● 糖原病Ⅱ型, Ⅳ型 ● Lewis病 ● 遺伝性ムコ多糖症 (Ⅰ-Ⅶ型) ● シアリドーシスⅠ, Ⅱ型 ● I-cell病 ● ムコリビドーシスⅢ型	● GM <sub>1</sub> -ガングリオシドーシス ● GM <sub>2</sub> -ガングリオシドーシス ● 異染性白質ジストロフィー症 ● Gaucher病 ● Niemann-Pick病 ● Fabry病 ● Wolmann病 ● エステル型コレステロール蓄積症	● Lesch-Nyhan症候群 ● adenosine deaminase 欠損症 ● 低ホスファターゼ症



## 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



はじめに

特定の遺伝子に先天的な欠陥が存在し、その遺伝子に支配されている酵素蛋白に異常が生じた結果、正常と異なる物質代謝が行われ、生体の恒常性が崩れて何らかの症状を示す場合を先天性代謝異常症と総称しているが、代謝障害の結果、最も強く障害を受けるのは中枢神経系即ち脳であり、多くの代謝異常症において、知能障害や痙攣などの非特異的な中枢神経症状が示される。

ひるがえって、精神運動発達遅滞の原因として、その基礎に何らかの先天性代謝異常が存在する可能性は、それほど高くはないが、前述のように、代謝異常症において最も高頻度に認められる症状は精神運動発達の遅延あるいは退行であり、そのような訴えを認めた場合には、以下に述べるような方法にしたがって検査をすすめ、正しい診断を行うことが必要である。