

## SIDS様症状で発症した有機酸代謝異常症

(分担研究：マス・スクリーニングの新しい対象疾患と  
その実施年齢に関する研究)

折居忠夫 山口清次 清水信雄  
渡辺宏雄 林香里 河野芳功\*

要約：正常な発育発達をしていた乳幼児が、突然急変して死に至る乳児突然死症候群（SIDS）の多くは未だ原因が明らかではない。最近SIDSの中に先天代謝異常症、特に脂肪酸／有機酸代謝異常症がふくまれていることが報告され、注目されている。そこで臨床的にはSIDSで、検索の結果、有機酸（脂肪酸）代謝異常症であった3症例を報告し、これらの早期診断法について検討した。症例1は生後6カ月女児、症例2は生後6カ月男児、症例3は生後5カ月女児で、うち症例1、2はニアミスSIDSであった。診断名はそれぞれヒドロキシメチルグルタル酸尿症、グルタル酸尿症Ⅱ型late onset type、および非ケトン性ジカルボン酸尿症であった。脂肪酸代謝異常症は、安定している時、通常の分析によって異常が検出されにくい傾向がある。本症のスクリーニング法として、有機酸分析の他に、安定同位元素希釈法、FAB/MS法などによる高感度の異常検出法が実用化されつつあり、たとえ死亡した後も原因検索のために血液尿などの保存すべきであろう。

見出し語：乳児突然死症候群、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、GC/MS

### 研究目的と方法

本研究班において我々は、有機酸代謝異常症の発症時期、発症形態および予後について研究してきた<sup>1)</sup>。有機酸代謝異常症の発症形

態は、1) 新生児期より急激に発症する群、2) 安定している時には無症状であるが、間歇的に発作を起こす群、3) 乳児期早期には症状が目立たず、乳幼児期以降に徐々に退行

などの神経症状が出る群という3つのグループに大別できる。最近、正常に生活していた乳幼児が突然死亡する乳幼児突然死症候群

(以下SIDS)やライ症候群と診断された患者の中に有機酸、脂肪酸代謝異常症がふくまれていることがわかり、注目されている<sup>2)</sup>。これらは上記の2)に入ると思われる。そこで、臨床的にはSIDS(ニアミスSIDSをふくむ)で、スクリーニングで有機酸代謝異常と診断した3症例を報告し、この群の患者の早期診断法、障害予防について検討した。

### 症例

症例1: 6カ月女児。

〔家族歴〕特記すべきはない。患児は第1子。〔病歴〕在胎39週出生体重3210g。生後4日より新生児一過性多呼吸として治療を受け軽快した。発育発達は正常であったが、生後6カ月のある朝、突然ぐったりして呼吸掛けに反応がないため、緊急入院となった。救急蘇生によって一命をとりとめ、臨床診断はニアミスSIDSとされた。〔入院時所見〕全身チアノーゼあり。肝3~4cm触知。血糖75mg/dl、アンモニア86mg/l、GOT383、GPT302、CPK66、pH7.263、HCO<sub>3</sub>13.5、BE-13.7。〔有機酸分析〕3-hydroxy-3-methylglutarate (HMG)、methylglutarate、methylglutaconate等の尿中大量排泄が認められ、ヒドロキシメチルグルタル酸尿症と診断した。〔経過〕診断後治療が開始され、1歳現在発育発達とも正常範囲。

症例2: 生後6カ月男児。

〔家族歴〕特記すべきことなし。〔病歴〕在胎40週出生体重3070gで出生。乳児期前半は特に異常に気づかれなかった。生後6カ月、

感冒症状に引き続いて、著しい筋緊張低下が出現し四肢の動きがほとんどみられなくなり入院。〔入院時所見〕重力に抗して上肢、下肢の動きはなく、肝腫大4~5cmが認められた。アンモニア129mg/l、GOT723、GPT325、CPK6920、pH7.31、BE-8.0。〔有機酸分析〕発作時、非ケトン性ジカルボン酸尿症、glutarate、ethylmalonate、2-OH-glutarateの排泄増加、およびFAB/MSによるアシルカルニチン分析によって、グルタル酸尿症II型late-onset typeと化学診断された。〔経過〕治療が開始され、以後生後10カ月と1歳3カ月の時、軽度の脱力発作がみられたが、5歳現在発育発達とも正常に経過している。

症例3: 5カ月女児。

〔家族歴〕兄(第1子)が生後7カ月にSIDSで死亡した。第2子(2歳)は正常発育。〔病歴〕この患児(第3子)は、在胎41週、出生体重4200g、乳児期早期の発達は正常範囲であったが、生後5カ月時、感冒症状に引き続いて自宅で急に喘鳴、呼吸困難が出現。緊急入院したが、同日夜9時30分頃SIDS様症状で死亡した。〔入院時所見〕意識障害あり、肝5cm触知。血糖118mg/dl、アンモニア348mg/l、GOT88、GPT61、LDH618、BUN27.1。〔有機酸分析〕死後、尿中有機酸分析を行ったところ、非ケトン性ジカルボ

表1. SIDSをきたす代謝疾患(報告例)

1. 中鎖脂肪酸脱水素酵素(MCAD)欠損症
2. 長鎖脂肪酸脱水素酵素(LCAD)欠損症
3. 3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素欠損症
4. グルタル酸尿症II型/軽症型
5. 全身性カルニチン欠損症
6. ヒドロキシメチルグルタル酸(HMG)尿症
7. メチルクロトニルグリシン尿症
8. 先天性高乳酸血症(PEPCK欠損症)
9. 糖原病I型
10. OTC欠損症

表2. SIDSへの代謝面(有機酸脂肪酸代謝異常症)からのアプローチ

I 臨床像:	
1)	SIDSまたはライ症候群症状
2)	家族歴異常の有無
3)	新生児期の何らかの異常
4)	空腹時に多い発作(特に朝)
5)	肝腫大(または脂肪肝)
II ルチン検査:	
1)	尿ケトン(-)
2)	血糖、アンモニア
3)	CPK, GOT, GPT, LDH, FFA
III	有機酸分析 : 非ケトン性ジカルボン酸尿症 安定同位元素法: アシルグリシン
IV	カルニチン測定: 遊離カルニチンの減少
V	FAB/MS : アシルカルニチン, FAB/MS/MS アシルグリシン
VI	遺伝子診断: MCAD欠損症の簡易診断

ン酸尿症と診断された。家族歴の異常のあったことから、先天性脂肪酸代謝異常症が強く疑われた。

### 考察および結論

乳児突然死症候群(SIDS)は、それまでの健康状態および既往歴から予期できなかった乳児の死亡である。頻度はprospectiveに行われた欧米の調査報告では、出生1000に対して2.0前後もあり、乳児死亡の約25%を占めるといわれる<sup>2)</sup>。SIDS様症状を呈した先天代謝異常症<sup>3)</sup>の主な疾患を表1にあげた。表1のうち1から6は、脂肪酸 $\beta$ -酸化関連疾患である。今回我々の報告した3症例は、HMG尿症、グルタル酸尿症II型、および非ケトン性ジカルボン酸尿症であった。症例1、2は結果的に死に至らなかったいわゆるニアミスSIDSで、診断後栄養指導等によって正常な発育発達をしている。SIDS様の症状で発症する可能性のある疾患の、より簡便で正確な早期診断、スクリーニング

表3. 有機酸代謝異常スクリーニング結果

有機酸代謝異常症	112
1 プロピオン酸血症	9
2 メチルマロン酸血症	19
3 イソ吉草酸血症	2
4 グルタル酸尿症I型	4
5 グルタル酸尿症II型	5
6 グリセロール尿症	10
7 先天性乳酸血症	47
8 先天性ジカルボン酸尿症	24
9 シュウ酸尿症I型	2
10 グリセリン酸尿症	1
11 ピログルタミン酸尿症	1
12 ヒドロキシメチルグルタル酸尿症	1
13 $\alpha$ -ケトアジピン酸尿症	1
14 2-ヒドロキシグルタル酸尿症	1
スクリーニング症例総数	3205例

(岐阜大学小児科, 1984-91)

法の確立が望まれる。

しかしSIDSを引き起こしうる疾患として最近注目されている脂肪酸代謝異常症は、無症状の時には通常の検査法では、生化学的異常が検出されにくいことが多い。今回の経験から、SIDSの疑われるケースに遭遇した時の、主に脂肪酸代謝異常症へのアプローチあるいはスクリーニング法について表2に概略を示した<sup>4)5)</sup>。SIDSの多くは未だ原因不明で、現代における小児の難病である。今回示したケースのように先天代謝異常症が隠れている可能性もある。表3に我々の施設で行ってきた最近8年間の有機酸代謝異常スクリーニングの結果を示している。この中で、先天性ジカルボン酸尿症、先天性高乳酸血症と診断した症例の中には必ずしも正確に代謝障害部位が同定されていない例も含まれている。ジカルボン酸尿症は脂肪酸 $\beta$ -酸化障害を反映していることが多く、これらの中に脂肪酸代謝異常症またはその関連疾患のかくれている可能性がある。SIDSの原因を明ら

かにするために、たとえ死亡した後でも、尿血液などのサンプルを保存しておく配慮も重要であろう。

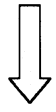
#### 文献

1) 山口清次ら：有機酸代謝異常症の発症時期と予後、日児誌、96(4)、1992、in press  
2) Bennett MJ, et al: Fatty acid oxidation defects as causes of unexpected death in infancy, In; Tanaka K, Coates P(eds), Fatty Acid Oxidation; Clinical, Biochemical, and Molecular Aspects, Alan R Liss, Inc, p349-364, 1990

3) Emery JL, et al: Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant death, Lancet ii:29-31, 1988

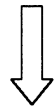
4) Shimizu N, et al: Mass spectrometric analysis of metabolite excretion in five Japanese patients with the late-onset form of glutaric aciduria type II, Biol Mass Spectrom, 20:479-83, 1991

5) 幸道直樹ら:Tandem mass spectrometryの先天性有機酸代謝異常症研究への応用 - acylcarnitine, acylglycineの測定を中心に - 日本医用マススペクトル学会講演集、15: 39-44, 1990



## 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



要約:正常な発育発達をしていた乳幼児が、突然急変して死に至る乳児突然死症候群(SIDS)の多くは未だ原因が明らかではない。最近 SIDS の中に先天代謝異常症、特に脂肪酸/有機酸代謝異常症がふくまれていることが報告され、注目されている。そこで臨床的には SIDS で、検索の結果、有機酸(脂肪酸)代謝異常症であった 3 症例を報告し、これらの早期診断法について検討した。症例 1 は生後 6 ヶ月女児、症例 2 は生後 6 ヶ月男児、症例 3 は生後 5 ヶ月女児で、うち症例 1、2 はニアミス SIDS であった。診断名はそれぞれヒドロキシメチルグルタル酸尿症、グルタル酸尿症 型 late onset type、および非ケトン性ジカルボン酸尿症であった。脂肪酸代謝異常症は、安定している時、通常の分析によって異常が検出されにくい傾向がある。本症のスクリーニング法として、有機酸分析の他に、安定同位元素希釈法、FAB/MS 法などによる高感度の異常検出法が実用化されつつあり、たとえ死亡した後でも原因検索のために血液尿などの保存すべきであろう。