

メープルシロップ尿症の管理基準の検討

(分担研究：現行マスキング対象疾患の
追跡調査および治療基準の改訂に関する研究)

芳野 信*

要約：メープルシロップ尿症のケトアシドーシス発作の急性期の管理について、平成7年度の全国調査の結果および文献的な情報に基づき、以下のような管理基準案を作成した。新生児期は、軽症ではブドウ糖電解質輸液、チアミン投与、重症では軽症の治療に加え交換輸血、腹膜灌流またはその併用、乳幼児期以降では、軽症ではブドウ糖電解質輸液、チアミン投与、重症では軽症の治療に加え、腹膜灌流または可能な施設では血液濾過を行う。いずれもブドウ糖主体の高熱量の投与が重要である。また十分な熱量が補給でき、さらに状態が安定したら速やかに分枝鎖アミノ酸の(再)導入をはかる事が重要である。

見出し語：メープルシロップ尿症、急性期、管理方法

研究目的：本邦におけるアンケート調査の結果および文献検索にもとづき、地域基幹病院クラスの医療施設であればどこでも実施可能なメープルシロップ尿症(MSUD)のケトアシドーシス急性期(以下、単に“急性期”と呼ぶ)の管理基準を作成すること。

対象及び方法：本邦で行われている急性期の管理の現状は平成7年度の研究報告¹⁾に拠った。文献はメドライン等によって関連文献を検索した。

結果：以下に管理基準(案)を提示し、その後に根拠を解説する。

メープルシロップ尿症の急性期の管理基準(案)

重症度分類(表1)と年齢に応じた治療方法選択の指針を以下に示す。これは、一応の目安であり、各施設の設備、人員の状況に応じて現実的な

方法を選択すべきである。

I 新生児期

1) 軽症

1) ブドウ糖、電解質輸液を行う。ブドウ糖濃度は熱量投与が主目的なので、高濃度が良いが、患児の状態に応じて浸透性合併症を生じない範囲で個別に定める。また、可能な限り、経中心静脈的に投与する。

2) チアミン(ビタミンB1) 3mg/kg/日を経口的に投与する。

副作用(高血圧、頻脈、顔面紅潮など)が出現するか、または急性期を脱したら、いったん中止し、症状が安定した時期にチアミンの有効性の評価を行った上で再投与の適否を判断する。

3) 嘔吐、腹部膨満などがなければ、できるだけ早期に分枝鎖アミノ酸除去ミルク及び無タンパク乳などを経腸的に与え、輸液との合計で少なくとも120kCal/kg/日の熱量を投与する。

2) 中等症

*久留米大学医学部小児科学教室

表1 MSUDの急性期の重症度分類*

	軽症	中等症	重症
血清Leu (mg/dl)	≤10	10-20	20≤
尿DNPH反応	a.混和5分以内に微濁を生じる	b. a.とc.の間	c. 混和後ただちに透見できない程度の混濁を生じる
血液HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	18≤	18-15	≤15
神経症状 新生児	易刺激性のみ	原始反射の減弱 筋緊張の変化 不随意運動出現	原始反射の消失 筋緊張低下
乳幼児期以降	意識清明～ 易刺激性のみ	傾眠 筋緊張の変化 失調症出現	昏睡 筋緊張の低下 除皮質性四肢

* 文献2 (大和田 操) を改変

軽症に準じて処置を行いつつ経過を観察し、増悪傾向があれば重症に準じた治療を行う。

3) 重症

下記の処置のいずれかを行う。

- 1 交換輸血
- 2 呼吸管理下での腹膜灌流
- 3 交換輸血+呼吸管理下での腹膜灌流
- 4 軽症と同様の治療は併用する。ただし、腹膜灌流の施行中は経腸栄養は避ける。

II 乳児期以降

1) 軽症

- 1 ブドウ糖、電解質輸液（ブドウ糖濃度は20%を上限とする）を行う。目的、注意点は新生児と同様である。
- 2 チアミン（ビタミンB1）反応型であることがすでに確定している場合は、通常通り、または増量のうえ、投与を継続する。未確定であれば10mg/kg/日を経口的に投与し、急性期を脱したらいったん中止し、症状が安定した時期にチアミンの有効性の評価を行った上で再投与の適否を判断する。
- 3 嘔吐、腹部膨満などがなければ、できるだけ早期に分枝鎖アミノ酸除去ミルク及び無タンパク乳などを経腸的に与え、輸液との合計で年（月）年齢相応の必要熱量以上の熱量を投与する。

2) 中等症

軽症に準じて治療を行い、増悪傾向が認められ

ば重症に準じて治療を行う。

3) 重症

1 腹膜灌流、または可能な施設では、血液濾過を行う。

2 軽症と同様の治療は併用する。ただし、腹膜灌流施行中は経腸栄養は避ける。

III 新生児、乳幼児期以降共通の管理

- 1) いずれの場合も低血糖、代謝性アシドーシスに対しては対症療法を併用する。
この場合、逆説的アシドーシス（急速な代謝性アシドーシスの補正に伴って、呼吸、循環中枢野抑制が起こることがある）、アシドーシス後のテタニーに注意する。
- 2) いずれの場合も上記の所見が消失すれば、できるだけ速やかに分枝鎖アミノ酸含有ミルクまたは食品を導入し、適切な量まで漸増する事が必須である。不必要な分枝鎖アミノ酸制限は体タンパクへの同化の障害となる。

解説

- 1) 重症度分類の根拠：既報の大和田の重症度分類²⁾を、治療基準の選択という目的にかなうように改変した。MSUDの急性期中枢神経症状がある場合は、経験的に血中ロイシン濃度が1mM (13mg/dl) 以上であることが知られている。また、血中重炭酸イオン濃度が15mmol/l未満の場合は、循環状態も悪化し、また大量の抗アルカリ剤を使用しても補正が困難なことが多い。以上の点を考

慮して、この重症度分類を定めた。

2) 治療手技の選択の根拠

文献上、MSUDの急性期の治療法として、1.蓄積毒性物質（ロイシン、 α -ケトイソカプロン酸など）の除去を目的としたもの（交換輸血^{3) 4)}、腹膜灌流^{5) -8)}、血液透析⁹⁾、血液濾過¹⁰⁾、チアミン投与¹¹⁾）、2.体タンパク異化抑制、同化促進を目的としたもの（高張ブドウ糖投与、インシュリン投与¹²⁾）、分枝鎖アミノ酸除去中心静脈栄養¹³⁾、同経管高熱量栄養¹⁴⁾）が報告されている。

これらのうち、腹膜灌流、交換輸血は、平成7年度のアンケート調査の結果¹⁾で、機材や手技のうえで地域基幹病院レベルの医療機関で現実におこなわれていること、文献上、比較的多くのデータの蓄積があることを考慮して、これらを選んだ。そのうち、血液濾過⁷⁾は、現状では機材や取り扱い技術のうえで、必ずしも広く普及しているとは言いがたいが、その毒性物質除去効果はその他の方法に比べ、数段高いので、患児の体格および設備、技術レベルを考慮して、可能な場合は薦められる処置であると考え、付記した。また、これらの処置により代謝性アシドーシス補正効果も期待できるため、重炭酸ナトリウム液などの使用量が節約でき、その大量投与にともなう副作用（血管障害、高い浸透圧など）の軽減の効果も期待できる。

本症の急性期のロイシンの血中プールの規定因子として、排泄効率よりも体タンパクプールとの交換のバランスのほうが、数十倍のオーダーで大きい事¹⁵⁾があきらかにされている。このことから、高熱量投与による体タンパク異化抑制、同化促進の効果が従来以上に見直されている。その問題点として、1) 十分な熱量を投与するためには、高濃度のブドウ糖濃度を使用せざるを得ない。このため、中心静脈カテーテル留置が半ば必須となる。また、新生児では高浸透圧輸液の合併症（頭蓋内出血など）をおこさない範囲で濃度を設定する必要がある。脂肪乳剤については、理論上は禁忌ではないと思われるが、一般論として脂肪乳剤はケトアシドーシスをおこすまたは増強させる作用がある事を考えると使用にあたっては慎重な観察が必要であろう。

チアミン投与は、第1の目的は、チアミン反応性MSUD¹¹⁾に備えての処置であるが、それ以外に、大量のブドウ糖投与による二次性チアミン欠乏予防の意味も込めて採用した。投与量は、乳児

期以降は既報の例における効果、副作用の有無を参考に、新生児は乳幼児期の数字をもとに仮に選定した。チアミンの副作用は、経口投与では、過剰投与時でも、ない(none from oral intake)¹⁶⁾、または記載されていない^{17) 18)}。しかし、静脈注射では、ショック、発疹等¹⁷⁾のほか、大量投与によって、高血圧、頻脈、顔面紅潮などの副作用がでるので、漫然と投与すべきではない。チアミンの治療効果の評価は急性期には困難なので、明らかに効果がある場合を除き、急性期を脱した時点でいったん中止し、状態が安定した時に再評価を行うべきと考える。

3) 急性期を脱した時の処置

上記の処置により、急性期を脱したら、速やかに分枝鎖アミノ酸（特にイソロイシン、バリン）を少量から（再）導入し、適切な治療量まで漸増して行くべきである¹⁹⁾。不必要な制限は体タンパクへの同化の障害となり回復を遅延させる。ただし、十分な熱量補充が先行している事が大前提である。

文献

- 1) 芳野 信ほか：平成7年度心身障害研究報告書、p.133-136, 1996
- 2) 大和田 操：小児科、34:1487, 1993
- 3) Hammersen, G et al: Eur J Pediatr 129:157, 1978
Wendel, U et al: Eur J Pediatr 138:293, 1982
- 4) Hammersen, G et al: Eur J Pediatr 129:157, 1978
- 5) Sallan, E & Cottom, D: Lancet ii:1423, 1969
- 6) Wendel, U et al: Eur J Pediatr 134:57, 1980
- 7) 芳野 信：小児内科、17:103, 251, 1985
- 8) Gortner, L et al: Acta Paediatr Scand 78:706, 1989
- 9) Rutledge, SL et al: J Pediatr 116:125, 1990
- 10) Thompson GN et al: J Pediatr 118:879, 1991
- 11) Wendel, U et al: Eur J Pediatr 139:172, 1982
- 12) Wendel, U et al: Eur J Pediatr 139:172, 1982
- 13) Berry, GT et al: New Engl J Med 324:175, 1991
- 14) Parini R et al: Pediatrics 92:280, 1993
- 15) Thompson GN et al: J Pediatr 119:35, 1991
- 16) Barness, LA & Curran, JS: Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed., p141, 1996
- 17) Marcus, M & Coulston, AM: Goodman-Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., 1996
- 18) 日本医薬品集、1996年月版、p.824 薬業時報社
- 19) Dixon, MA & Leonard, JV: Arch Dis Childh 67:1387, 1992



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:メープルシロップ尿症のケトアシドーシス発作の急性期の管理について、平成 7 年度の全国調査の結果および文献的な情報に基づき、以下のような管理基準案を作成した。新生児期は、軽症ではブドウ糖電解質輸液、チアミン投与、重症では軽症の治療に加え交換輸血、腹膜灌流またはその併用、乳幼児期以降では、軽症ではブドウ糖電解質輸液、チアミン投与、重症では軽症の治療に加え、腹膜灌流または可能な施設では血液濾過を行う。いずれもブドウ糖主体の高熱量の投与が重要である。また十分な熱量が補給でき、さらに状態が安定したら速やかに分枝鎖アミノ酸の(再)導入をはかる事が重要である。