

## 低セルロプラスミン血症を呈した乳幼児期肝障害例の検討 (分担研究：効果的なマスキングの施策に関する研究)

小林正紀\*、坂 京子\*、伊藤哲哉\*

要約：一過性高ガラクトース血症、新生児肝炎（2例）、胆汁うっ滞型肝障害および二次性高ガラクトース血症と診断された乳幼児期肝障害4例において、一過性の低セルロプラスミン（Cp）血症（血清で $<10\text{mg/dl}$ ）を認めた。これらの4症例の特徴として、GOT優位の肝機能障害、胆汁酸の高値、高ガラクトース血症、アミノグラムの異常（Met, Tyr, Citの高値とフィッシャー比の低下）などが認められ、主として胆汁うっ滞型の肝障害を示した。血中Cp値は生後6カ月以後に回復上昇を示したが、1例は1歳前後で $13\sim 16\text{mg/dl}$ とまだ低値であり現在経過観察中である。他に7例の乳幼児期肝障害例において血中Cp値を検討したがいずれも正常であった。以上より、スクリーニングの実施時期としては1歳半から3歳検診の間が適当と思われる。

見出し語：Wilson病、乳幼児期肝障害、低セルロプラスミン血症

研究目的：乳幼児期肝障害例において一過性の低セルロプラスミン血症を呈する事がしばしば経験される。今回、種々の乳幼児期肝障害例において血中セルロプラスミン値を経時的に測定しWilson病マスキングの実施年齢の検討を行った。

対象および方法：今回検討した11症例を表1に示す。初診時の年齢は生後20日から2歳2カ月であり、初発症状としては黄疸や肝機能障害が主であるが、新生児マスキングにてガラクトースやロイシンの高値を示したものが3例ある。症例1から4は肝機能異常などの他に血中セルロプラスミン値が $10\text{mg/dl}$ 未満の低セルロプラスミン血症を示した。この4症例を中心に、それぞれ血中セルロプラスミン値および他の検査データを検討した。

結果：症例1（表2）3カ月検診にて黄疸と体重増加不良を指摘され、生後4カ月時精査目的にて当科を受診した。入院時、肝2.5fbでTB $8.8\text{mg/dl}$ 、DB4.7、GOT $137\text{U/l}$ 、GPT $65\text{U/l}$ 、Cho-E $124\text{U/l}$ 、胆汁酸 $321\text{mg/dl}$ と高値で、凝固系異常の他に血中アミノ酸分析でCit、Metの高値、フィッシャー比の低下を認めた。血中ガラクトースが $70\text{mg/dl}$ と著明に高値を示しガラクトース血症が疑われた。しかしガラクトース代謝関連酵素活性は正常で、一時乳糖摂取制限も行ったが現在は特に異常を認めず、一過性高ガラクトース血症と診断された。血中セルロプラスミンは $8\text{mg/dl}$ と低値であったが他の検査データの改善とともに値は増加し生後6カ月では総胆汁酸の低下とともに $36\text{mg/dl}$ と正常になった。生後5カ月時、肝生検を施行。肝細胞内の脂肪空胞や、fibrosis、Fe沈着、Cu結合蛋白の増加などがみられたが、壊死や炎症反応に乏しく肝炎の所見は認めなかった。銅含量は測定していない。

\*名古屋市立大学医学部小児科学教室

表1. 症例

症例	初診時年齢	初発症状	診断	Cp低値
1	4 M	黄疸・肝機能障害	一過性高ガラクトース血症	+
2	4 M	黄疸・肝機能障害	新生児肝炎	+
3	1.5 M	高ガラクトース血症	二次性高ガラクトース血症、肝障害	+
4	2 M	遷延性黄疸	新生児肝炎	+
5	7 M	黄疸・出血傾向	新生児肝炎（肝硬変*）	-
6	4 M	高ガラクトース血症	P-V シャント	-
7	2 Y	肝機能障害	P-V シャント	-
8	2 M	遷延性黄疸	母乳性黄疸、CMV感染症	-
9	1 Y	肝機能障害	ウイルス性肝炎（CMV+EBV）	-
10	2 M	肝機能障害	一過性肝機能障害	-
11	20 D	MSUD疑い	一過性肝機能障害	-

(Cp: セルロプラスミン)

症例2（表3）は、症例1と同様3カ月検診で黄疸と体重増加不良を指摘され、他病院にて入院検査したところ凝固系異常（Hpt 45%）を伴う肝機能障害（GOT 146, GPT 46）と高メチオニンおよび高チロシン血症を認めたため、代謝性肝障害を疑われ当科に紹介入院となった。胆汁酸とガラクトース値の著明な上昇あり。アミノグラムでは他にCitおよびOmの高値、フィシャー比1.59と低下を認め、早朝空腹時には40 mg/dl台の低血糖も認められた。治療としては乳糖摂取制限と脂溶性ビタミンおよび利胆剤の投与などを行った。入院時のセルロプラスミンは7mg/dlであったが、肝機能他のデータの改善に伴って増加し、生後約7カ月時には血清で33mg/dlとなった。肝生検は行っていない。

症例3（表4）は、新生児マススクリーニングにてガラクトース血症が疑われ、他病院で検査followされていたが、ガラクトース代謝関連酵素の活性は正常で、肝機能および凝固系異常の他、高メチオニン血症、高チロシン血症などを認め、精査加療目的で入院した。肝生検および、P-V シャントも疑って血管造影まで含め精査したが、今のところは胆汁うっ滞型肝障害および二次性高ガラクトース血症としか診断できないでいる。生後2カ月時の血中セルロプラスミン値は5 mg/dlと低値であったがその後は他の検査データと共に徐々に改善し、約9カ月時にはいったん25mg/dlまで増加した。その後再び

データが少し悪化し、現在慎重に経過観察中である。総およびホロセルロプラスミンは12.8mg/dlと9.6mg/dlで総に占めるホロの割合は75%であった。尿中銅は0、血中銅は75mg/dlであった。

症例4（表5）は、生後2カ月時、遷延性黄疸のため入院となり、先天性胆道閉鎖症との鑑別が困難であった新生児肝炎の症例である。生後2カ月でセルロプラスミン値は8mg/dlと低めで血中アミノグラムの異常も認めた。その後肝機能、アミノグラムは改善したが現在経過観察中である。以上の4症例に共通する所見としては、GOT優位の肝機能障害、胆汁酸の高値、高ガラクトース血症、アミノグラムの異常（Met, Tyr, Citの高値とフィッシャー比の低下）の他、凝固系異常や低血糖、クル病所見などを認め、主として胆汁うっ滞型の肝障害を示した。肝生検施行した2例では、肝細胞内の脂肪空胞や、銅結合蛋白の増加、線維化などの所見が共通に認められたが肝細胞壊死や炎症反応など肝炎の所見は認めなかった。

一方、血中セルロプラスミン値は正常であった症例は新生児肝炎1例、P-V シャント2例、CMVまたはEBVによる肝炎2例、肝機能障害例2例であった。

表2 症例 1 (H4/10/1生)

	H5/2/15	2/17	3/1	3/15	3/19	3/22	3/25	4/6	4/16
GOT (U/l)	137	123	158	92		62	56	73	106
GPT (U/l)	65	64	80	49		35	32	34	59
総胆汁酸 (mg/dl)		321.1	247.3	209		319.3	248	212.5	62.4
Cp (mg/dl)		8			14				36
ガラクトース (mg/dl)			70	0.4					
血中AA分析						3/23			
Met (mg/dl)		1.1				0.8			
Tyr (mg/dl)		1.6				2.7			
Cit (mg/dl)		3.8				1.0			
フィッシャー比		1.53				1.78			

↑  
3/4 肝生検施行

表3 症例2 (H6/6/3生)

	H6/6/8	10/11	10/17	10/21	10/26	10/27	11/2	11/7	11/17	11/24	12/12	H7/1/10	1/13	5/11
GOT(U/l)		144		155	153	145	212	118	96	93	76		97	58
GPT(U/l)		46		60	56	66	77	62	46	53	44		57	61
総胆汁酸(mg/dl)				362.4	230.1	277.3	247.4	236.6	222.9	225.5	82.2		27.4	11.9
Cp*(mg/dl)	7.7		5.5							10.6				
Cp(mg/dl)				7		8			7		16	33		
ガラクトース(mg/dl)					74.4			0.4						
血中AA分析									11/14					
Met(mg/dl)		4.5				3.4			1.4		0.8		0.6	0.6
Tyr(mg/dl)		3.5				2.1			1.4		1.2		1.5	1.5
Cit(mg/dl)		5.4				2.4			2.7		0.5		0.5	0.6
フィッシャー比		1.59				1.9			1.58		2.6		2.13	2.86

表4 症例 3 (H7/11/12生)

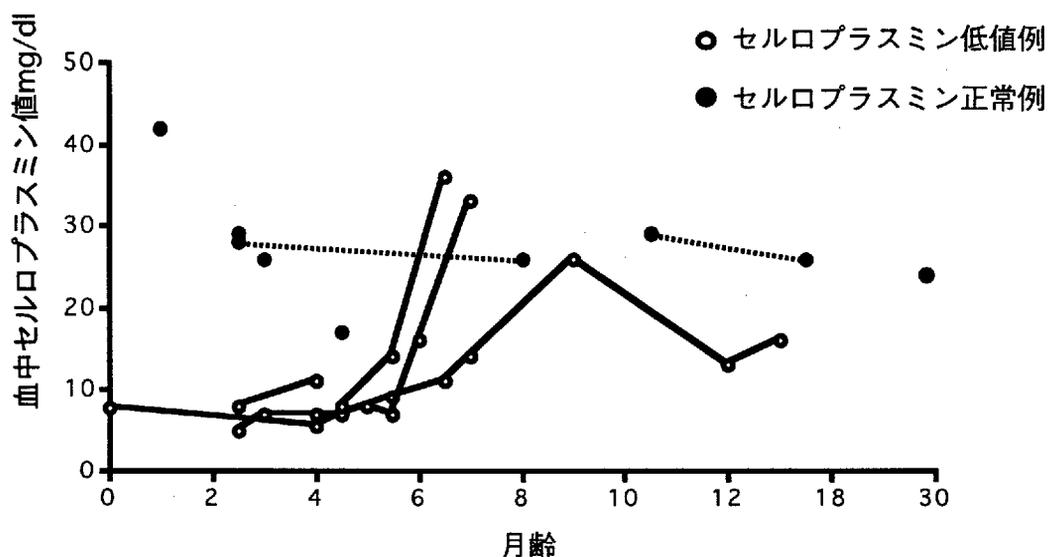
	H7/12/1	H8/1/8	1/16	1/23	2/13	3/18	3/25	4/1	4/22	6/3	6/20	7/4	8/8	9/5	12/12	H9/1/9
GOT (U/l)		162	112		95	90	101	94			131	113	83	84	116	143
GPT (U/l)		91	74		64	57	68	70			82	66	39	48	45	57
総胆汁酸 (mg/dl)		262.5	216.8			227.4	201.2	207.1			36	34.4	17.3	29	176.5	294.9
Cp(mg/dl)				5	7	7		7	9	11	14		26		13	16
ガラクトース (mg/dl)	11.6	0.8					59.9		1.2			0.8		0.5	<2	
血中AA分析					2/19											
Met (mg/dl)		8.7	9.3		9.1	7.7	9.0			0.7	0.5		0.5		2.2	
Tyr (mg/dl)		5.1	5.2		0.7	1.2	1.7			1.2	1.1		1.3		1.1	
Cit (mg/dl)		8	5		14.0	1.7	8.9			1.2	1.4		1.1		3.2	
フィッシャー比		0.91	0.55		2.61	4.25	2.93			2.6	2.41		2.08		1.82	

↑  
3/6肝生検施行  
3/7 総セルロプラスミン 12.8mg/dl  
ホロセルロプラスミン 9.6 mg/dl  
(Cp:セルロプラスミン)

表5 症例 4 (H8/4/18生)

	H8/7/1	7/8	7/18	8/8	8/19	8/23	9/5	10/1	H9/1/14
GOT(U/l)	186	155	66			141		68	47
GPT(U/l)	72	68	29			102		65	36
総胆汁酸 (mg/dl)	242	249	1479			229		7	5.2
Cp(mg/dl)		8				11			
ガラクトース (mg/dl)	5		2.5						
血中AA分析									
Met (mg/dl)	3.7		1.5	6.2	3.1		0.5		
Ty(mg/dl)	3.0		2.1	1.3	0.7		1.3		
Cit(mg/dl)	10.8		0.6	10.1	2.0		0.8		
フィッシャー比	1.16		1.62	2.23	4.14		3.39		

図 血中セルロプラスミン値の経時的変化



考察：図に全症例の血中セルロプラスミン値の経時的変化を示す。セルロプラスミンの低値例はopen circleの実線で示しているが、4症例のうち2症例は生後6カ月頃に血中セルロプラスミン値の急激な回復上昇を示した。他の1例もやや遅れて上昇してきているが、1歳前後で13~16mg/dlとまだ低めの値であり、肝機能他

の検査異常も持続している。最終的な診断については、今後の経過を慎重にfollowし決定する必要があると考えている。以上の結果より、3歳以後での劇症肝炎発症例の存在も考えあわせると、スクリーニングの実施時期としては、1歳半から3歳検診の間が適当と思われる。



## 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:一過性高ガラクトース血症、新生児肝炎(2例)、胆汁うっ滞型肝障害および二次性高ガラクトース血症と診断された乳幼児期肝障害4例において、一過性の低セルロプラスミン(Cp)血症(血清で<10mg/dl)を認めた。これらの4症例の特徴として、GOT優位の肝機能障害、胆汁酸の高値、高ガラクトース血症、アミノグラムの異常(Met,Tyr:Citの高値とフィッシャー比の低下)などが認められ、主として胆汁うっ滞型の肝障害を示した。血中Cp値は生後6カ月以後に回復上昇を示したが、1例は1歳前後で13~16mg/dlとまだ低値であり現在経過観察中である。他に7例の乳幼児期肝障害例において血中Cp値を検討したがいずれも正常であった。以上より、スクリーニングの実施時期としては1歳半から3歳検診の間が適当と思われる。