福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI
REPOSITORY

The first case with propionic acidemia found in newborn screening by tandem mass spectrometry in Japan : clinical management during infancy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2007-06-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 重松, 陽介, 笠川, 洋子, 家森, 由香, 冨田, 香, 北山, 富士子, 畑, 郁江, 眞弓, 光文, 田中, 幸枝, SHIGEMATSU, Yosuke, SASAKAWA, Youko, IEMORI, Yuka, TOMITA, Kaori, KITAYAMA, Fujiko, HATA, Ikue, MAYUMI, Mitsufumi, TANAKA, Yukie メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/970

原著　　福井医科大学研究雑誌　第1巻　第2号（2000）

日本の新生児マススクリーニングで初めて発見されたプロピオン酸血症患児の療育に関する検討

重松陽介[1)]，笠川洋子[2)]，家森由香[3)]，冨田　香[3)]，北山富士子[3)]，
畑　郁江[4)]，眞弓光文[4)]，田中幸枝[5)]

看護学科　[1)]基礎看護学講座，附属病院　[2)]看護部，[3)]栄養管理室，
医学科　[4)]小児科学教室，[5)]実験実習機器センター

（平成12年4月12日受理）

The first case with propionic acidemia found in newborn screening by tandem mass spectrometry in Japan; clinical management during infancy

Yosuke SHIGEMATSU[1)], Youko SASAKAWA[2)], Yuka IEMORI[3)], Kaori TOMITA[3)], Fujiko KITAYAMA[3)], Ikue HATA[4)], Mitsufumi MAYUMI[4)], Yukie TANAKA[5)]

[1)]Department of Health Science, School of Nursing,
[2)]Unit of Nursing, University Hospotal,
[3)]Department of Nutrition, University Hospital,
[4)]Department of Pediatrics, School of Medicine,
[5)]Central Research Laboratories, Fukui Medical University

Abstract: The purpose of this study was to clarify the factors which influence the efficacy of treatment on a patient with propionic acidemia who was found in our pilot study of newborn screening by tandem mass spectrometry. The patient was classified into a milder form of this disorder based on the enzymological analysis. She was symptom-free until diagnosis at 26 days, and had no apparent developmental delay at 24 months of age. The patient was treated with carnitine and protein-restricted diet using a special formula for this disorder, which was supplemented with an strawberry flavor to improve the odor and taste and with tetrasaccharide to increase calories. The mother was trained to calculate the patient's intake of calories and protein, and the assessment of diet therapy was done using her daily records. When the patient could not have sufficient calories because of such diseases as gastroenteritis and other febrile illnesses, intravenous glucose infusions were done irrespective of the presence of ketosis. Nursing staff played an important role in the outpatient clinic in preventing infectious diseases and in judging the patient condition. The mother was encouraged to continue diet therapy in our clinic where the favorable course of patient's development was ascertained using a developmental scale. Our experiences indicated that early assessment of the mother's character and repeated confirmation of family members' understanding about the disease by nursing staff were important for successful treatment of the patient.

Key Words: mass screening, propionic acidemia, diet therapy, family care

重松陽介，笠川洋子，家森由香，冨田　香，北山富士子，畑　郁江，眞弓光文，田中幸枝

はじめに

我が国では現在、6種の先天異常症（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症・ガラクトース血症・先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎過形成）を対象疾患として新生児マススクリーニングが行われている。この目的は、早期発見・早期治療により心身障害を防止することである。更に近年、有機酸代謝異常症や尿素サイクル異常症も対象として、質量分析計を用いた新生児マススクリーニングの試験研究が国際的に行われている。我が国では筆者らが中心となり1997年から福井県を中心に試験研究[1]を始め、最近では広島県や徳島県にスクリーニング地域が広がっている。この新しいマススクリーニング試験研究の中で、本邦で初めて、プロピオン酸血症患児を発病前にスクリーニングした[2]。プロピオン酸血症（以下本症と略）とは、希な遺伝性代謝異常症で、いくつかのアミノ酸の代謝過程に障害があり体内にプロピオン酸が蓄積し、その害作用により脳障害などが引き起こされる疾患である[3]。本症は新生児期に発症する重症型と乳児期以降に発症する軽症型に分類され、患児は後者と考えられた。この患児について、新生児期から小児科医、栄養士、看護職のチームで食事療法を中心とした治療と療育に取り組み、2歳現在ほぼ良好な発育を得ている。この2年間の療育の取り組みについて、患者家族への聴き取り調査を含め再検討し、看護職の役割についても検討したので報告する。

対象と方法

1）マススクリーニング試験研究法

現行の新生児マススクリーニングでは生後5日目頃に採血により血液濾紙を作成し検査施設に郵送している。この血液濾紙のうち、両親から文書での説明による同意が得られたものについて検査機関から取り寄せ、試験研究に供した。マススクリーニング分析は特殊な質量分析法を用いて行った[1, 4, 5]。

2）症例の診断と医学的管理

対象患児は、生後5日採血の血液濾紙を用いたマススクリーニング検査によりプロピオン酸血症疑いとされ、生後24日目に尿有機酸分析により本症と化学診断された。その後皮膚繊維芽細胞を用いて酵素診断と遺伝子診断を行い、本症の確定診断を得た。化学診断された時点までに、患児に本症の症状は認められていなかった。酵素診断の結果から、患児は乳児期発症型の軽症例と判断された。

医学的管理は、福井医科大学小児科専門外来と栄養管理室にて、プロピオン酸血症治療用特殊ミルクを使用した食事療法とカルニチン治療を行った。栄養治療の目標は、自然蛋白摂取を1.2g/kg/日に制限し、カロリー摂取は100kcal/kg/日以上とした。治療の評価は、体重増加の良否、尿中有機酸排泄量・血中プロピオニルカルニチン濃度、その他血液生化学検査値、急性発症の有無などによった。嘔吐や傾眠傾向といった本症の急性増悪の可能性を示す症状がある時、または経口摂取が減少しカロリー摂取が不十分な時には、尿中ケトン体が陽性でないかや血中アンモニ

アは高くないかなどを検査し、積極的に外来通院あるいは入院で補液療法を行うこととした。肺炎などの細菌感染症に対して抗生剤を使用する場合、低カルニチン血症を来すピバリルエステル型経口抗生剤の使用は禁忌とした。発達の評価として、遠城寺式乳幼児分析的発達検査と新版K式発達検査を行った。

3）聴き取り調査

患児が2歳0ヶ月時に、患児の療育全般について再検討することを目的に、母親に対して、専門外来担当医が面談にて聴き取り調査を行った。母親および家族の疾患に対する理解度、患児の療育に対する家族の協力と経済的負担、病院での医療に対する満足度を調査項目とした。

結果

1）患者の家族背景

両親は血族結婚ではなく、家系に患児と同じ疾患を有するものは確認できない。1歳半年上の健康な兄がおり、家族4人の核家族であるが、近所に父方の両親と父の姉が居住している。父親は会社員で、母親は専業主婦である。母親は短大で簿記を専攻した。父親の姉は栄養士である。

2）病名の告知

生後24日、化学診断結果が判明した時に、両親に対して病名の説明を担当医から行った。遺伝性疾患であることについて、本症は常染色体劣性遺伝形式で遺伝する疾患であり両親は保因者であること、兄は患者でないこと、数10万人に1人に発生する非常に希な疾患であり、初発例についての発生の予測は困難であること、出生前診断は可能であることが説明された。治療と予後については、アミノ酸の代謝に関連した疾患であり、無治療では心身障害を来す可能性が大きいこと、蛋白質を制限しカロリーを充分取ることと解毒剤としてカルニチンを服用することでこのような障害を防ぐことができると説明された。

告知の段階で、両親の性格や理解能力についての詳細な調査は行えなかった。

3）栄養指導

栄養指導は2－4週ごとの小児科専門外来受診にあわせ、母親に対して行われた。乳児期早期は、プロピオン酸血症治療用特殊ミルクと通常の調整乳を混合して使用し、生後6ヶ月時から特殊ミルクに加えて自然食品を用いた離乳食を開始した。栄養士から患児にとって適切な離乳食メニューを提示し、母親に食品のカロリーと蛋白含有量が計算できるように指導し、1日の摂取食品とそのカロリー及び蛋白量をノートに記録させた。

治療開始直前には混合栄養であり、治療用特殊ミルクの哺乳を開始したところ、嫌がって充分な哺乳量にならず1日摂取カロリーは約85Kcal/kg前後であった。特殊ミルクの特有の苦みと臭いが原因と考えられ、これに対して、フレーバー、マルトオリゴ糖を主成分とした甘味料を使用して飲みやすくなるよう工夫したところ、兄も欲しがって飲める程度に食味は改善した。摂取カロリーも次第に目標値あたりに増加したが、摂取量は日によってむらがあり、平均すると100

kcal/kg/日に達しない日が多かった。

離乳食開始後は、低蛋白米や低蛋白小麦粉といった低蛋白高エネルギー特殊食品を積極的に導入してカロリー摂取増加の工夫を行った。ＭＣＴ製品、ゼリー、ジュース、でんぷん製品（揚げせんべい）なども紹介して使用させた。ミルクが飲めない場合は、食事に混ぜてみるなどの工夫も行った。

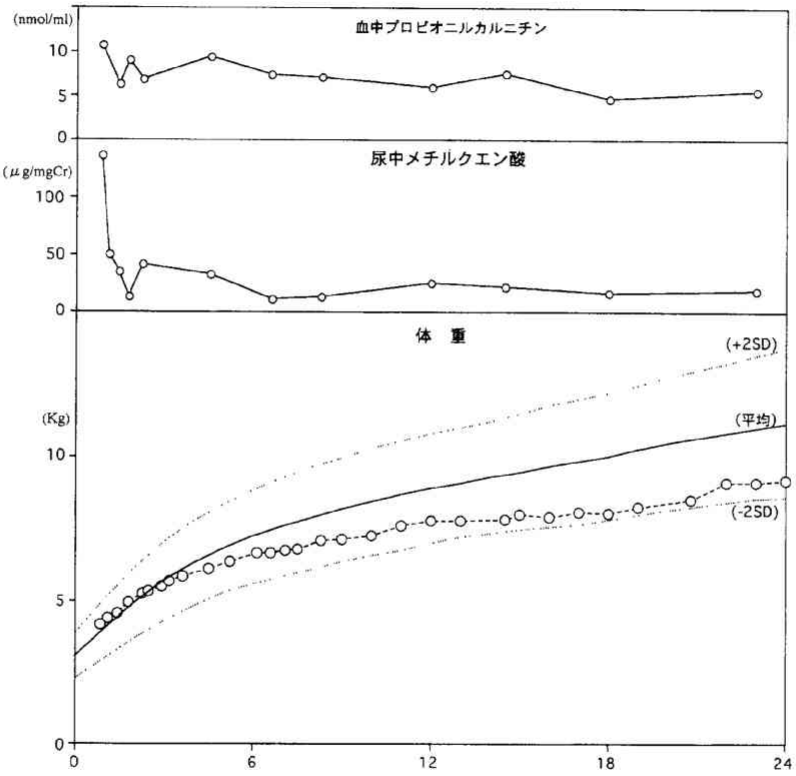
患児はいわゆる食が細い児で、蛋白摂取についても制限量にも達しない状態であったので、良質の自然蛋白質が出来るだけ多く取れるように食品の選び方や調理方法を指導した。また、うどんやご飯などの主食のみの摂取が多く、このことで全体的に蛋白質の摂取が少なめになっていたので、副食もきちんと摂取するよう指導を行った。担当医による疾患の説明時に蛋白質の毒性を強調したためか、母親が蛋白質摂取量ひいては食事量の増加に積極的でない印象を栄養士が指摘し、担当医と栄養士とがともに、必要な食事量を取らないと体蛋白の異化が進んだりと、かえって体によくないことが起こることを再確認させた。

また、食習慣の問題として、兄妹共にポテトチップスなどのスナック菓子の摂取が多かったので、菓子類の摂取は減らすよう指導した。野菜の摂取も少ない傾向があったので、副食に取り入れ、おやつとして果物を積極的に取り入れさせた。

4）患者の治療経過

図１に患者の体重及び主な生化学検査指標を示した。食事治療とカルニチン投与が開始されて、病的な有機酸であるメチルクエン酸の尿中排泄は低下し、治療前から軽度上昇でしかなかった血

図１　プロピオン酸血症患児の治療中の体重および血中・尿中生化学指標物質の推移



中のプロピオニルカルニチン濃度も更に低い値に保たれた。

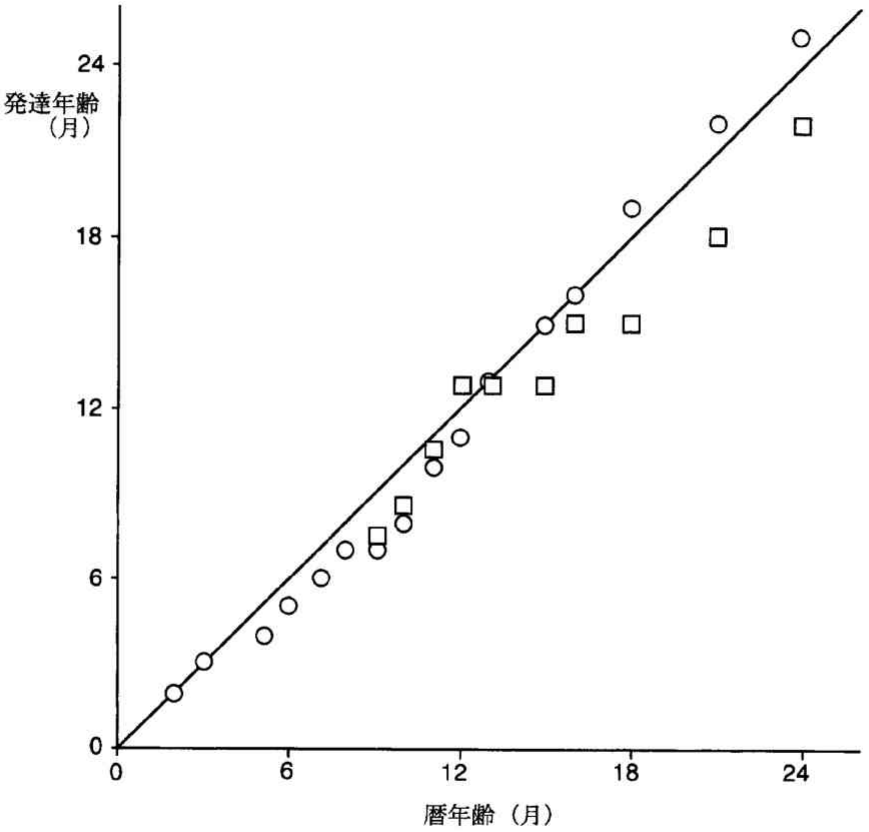
生後半年を過ぎた頃より、ウイルス感染症によると考えられる発熱や気道および消化器症状が出没するようになった。外来受診時に感染症罹患児と接触することも原因と考えられ、他の患者から隔離できるように看護職が対応した。また、患児がこのような感染症罹患時に摂取カロリー量の少ない日があればいつでもためらわずに小児科外来を受診するように母親に対して指導した。さらに、患児の受診にあたり医療側は専門外来だけでなく一般外来あるいは救急外来でも対応した。即ち、医師あるいは看護婦が電話での相談を受け、外来受診の可否を判断し、可能な限り専門外来の担当医に連絡を取った。入院治療は１１ヶ月時に急性胃腸炎、１歳７ヶ月時に尿路感染症、１歳10ヶ月時に急性胃腸炎、１歳11ヶ月時に肺炎の診断で行われた。外来での補液療法は、１歳時、１歳３ヶ月時に２回、１歳10ヶ月時の入院前日、１歳11ヶ月時の入院前日に行った。

患児の外来及び入院治療には母親が付き添い、兄の世話や家族の食事などは父方祖父母や姉が援助した。しかし、１歳７ヶ月時の入院前日には、外来での補液療法を勧められたにもかかわらず、母親には予想外であったのか、兄を１人で外で遊ばせているとのことで帰宅し、補液療法が行えなかった。

５）発達の評価

専門外来受診時に2-3ヶ月ごとに遠城寺式乳幼児分析的発達検査を担当医が行った。図２に

図２　プロピオン酸血症患児の「遠城寺式・乳幼児分析的発達検査表」に基づく発達経過
（○：移動運動，□：発語．その他の領域の発達年齢は暦年令相当で推移した）



その経過を示した。乳児期には筋緊張がやや低下しており、お座り、這う、立つという移動運動の点で少し遅れが見られたが、手の運動の発達年齢は歴年齢相当に推移した。また、1歳以降、単語数の増加が少なかったが、言語理解では歴年齢相当に推移した。社会性も歴年齢相当に推移した。各領域の判定課題内容について、患児の年齢段階とその次の段階の事項を母親に提示し、次回外来受診までの患児に対する在宅での関わり方の目標としたところ、母親はこれらの課題達成に向けて積極的に取り組んだ。

1歳9ヶ月時の新版K式発達検査では、発達指数は総合で100であったが、言語社会領域で77と低く、言葉の遅れが見られた。

母親は、几帳面でおとなしい性格で医療者に積極的に話しかけることも少なかった。母親から患児への声掛けの少ないことが患児の語彙増加の遅れの背景になっている可能性が考えられたので、絵本を読み聞かせるなどの時間を多くとることが指導された。2歳時点では、語彙は次第に増加していた。

6）母親への聴き取り調査

経済的な問題については、患児の疾病は小児慢性特定疾患研究事業の対象疾患であり、この疾患での入院外来診療に関しては自己負担はない。自宅は病院まで車で約15分と近く、自家用車での通院にかかる費用は少なかった。特殊食品の購入に月約1万円を支出していたが、母親はこれらが家計の負担になる額とは考えていなかった。

患者の療育についての他の家族の関わりについて、父親は患児の入浴などで協力しているが、食品の選択で肉などの蛋白の多い食品を食べさせてしまうなど、食事に関する理解が少ないことを問題としてあげている。父方祖父母については、患児の入院や外来通院時にたのみごとが出きる点で頼りにしていた。ただし、祖父母に、患児が遺伝性の疾患であることは周囲に他言しないようにと忠告されたことを回答した。祖父母に対する患児の病気の説明は両親から行われていた。栄養士の叔母は、専門でないからと患児の栄養治療には積極的には参加していないものの、兄の世話などで協力していた。

食事療法について、食事を作っても患児があまり食べてくれないことに困惑しており、食べに来るまで待っていることが多いと回答した。患児の成長に関しては、小柄だが色々なことが出来るようになってきていることを外来で確認してもらいうれしいと回答した。次子を希望するかどうかの問いには、二人で充分であると回答した。

考察

プロピオン酸血症は、重症型では治療が困難で早期に肝移植を必要とすると考えられるものの、軽症型では発病前の早期に診断し食事療法などの適切な治療を行えば心身障害を防ぐことができるとされているが、その有効性は実証されていなかった。

乳児期に急性発症した患者の治療においては、既に脳障害が進行しており、また味の悪い治療用特殊ミルクを哺乳させることが困難であることから、多くの症例において治療効果は極めて不

十分である。我々が過去に診断し現在も治療を行っている別の本症患児も知能障害を有したままである。更に、本症が極めて希な疾患であることから、療育上の問題を克服するための当事者間での経験の交流も少ない。

それ故、我々は新しいマススクリーニングの試みの中で本症患者を我が国で初めて見いだし治療を行ったが、医療者にとっても患者とその家族にとっても不確定要素を抱えた取り組みであった。また、本症が遺伝性の疾患であることも、療育にあたっては重要な要素として扱う必要があった。

しかしながら、本症治療の有効性の根拠として、類似の有機酸代謝異常症の出生前診断例での早期治療の経験[3]があり、食事療法についてはフェニルケトン尿症での治療経験の積み重ねがある。本症患者の療育にあたっては、このような成功例を全面に出して家族への説明を行い、前向きに取り組むこととした。具体的な食事メニューをわかりやすく提示して栄養指導を行ったり、検査値の改善を平易に繰り返し説明したり、また、遠城寺式乳幼児分析的発達検査で逐次順調な発達を確認することにより、我々の専門外来は家族の信頼を得られていったと考える。

我々の取り組みの中で不足していたのは、患者家族の療育への取り組みの評価に関してであろう。治療経過の中で、患児の言語発達の遅れが明らかになり、母親がおとなしい性格であり患児への声掛けが不足していたこともその背景にあったものと考えられ、積極的な声掛け指導という面での対応が後手になった可能性もある。近年、核家族化が進行し、育児不安の問題が多く取り上げられるようになってきており、このような問題に対処するための評価法の検討がなされている[6]。母親の評価については、このような尺度を用いて早期に行っておくべきと考えられた。

一方、慢性疾患患者の治療効果を高めるためにセルフケア行動カウンセリングの重要性が指摘されている[7]。本症のような遺伝性の慢性疾患では、小児期には患者自身のセルフケアではなく、両親や家族が治療を支えることになる。最初に家族への病名告知を行ったあと、家族の本症に対する理解と治療への取り組みについて、繰り返し確認する作業が必要であったと思われる。このことによって、祖父母の遺伝性疾患に対する理解や父親の食事療法への参加を進めることが出来たのではないかと考えられた。

本症のような遺伝性代謝異常症患児とその家族の生活の質に関する研究[8]では、疾患の重症度によって診療費以外の患者の介護に関わる支出や通院にかかる費用が家族の負担になっていることが示されている。我々の症例では、特殊な治療食の食材購入に一定の出費があることがわかった。乳幼児期では食事量が少ないのであまり問題となっていないが、今後本例でも負担が大きくなる可能性はあり、対応を考慮する必要があろう。ただし、早期治療を行った成果で経済的にも心理的にも負担は少なくなっているものと考えられる。

特殊外来での看護職の役割については、本症の食事療法の内容や感染症罹患時の問題について理解をした上で、母親との電話での対応や、外来受診時における他の感染症罹患児からの隔離の点での配慮、罹病時の症状の把握と医師との連携などで重要な役割を果たした。さらに、慢性疾患を有する患者とその家族のセルフケアをめざした支援を行うことも重要である。そのためには、

今後チーム医療として、遺伝性代謝疾患患者用のセルフケア行動カウンセリングのための問診モデル作成が重要であり、看護職がその実施においても中心的な役割を果たすことが期待される。

まとめ

新しいマススクリーニング試験研究により本邦で初めてプロピオン酸血症患児を発病前に診断し、新生児期からの早期治療を行い2歳時点でほぼ良好な成長発達を得た。食事療法において必要カロリー摂取量を確保するためには、特殊ミルクの食味の改善の工夫などが必要であった。患児が2歳の時点で、その治療効果や療育上の問題について、食事療法、特殊外来通院、入院療法などの点での家族の関わりを含め再検討を行ったところ、母親やその他家族の疾患に対する理解や関与の仕方を確認する作業が不足していたことが明確となった。このような作業をふまえたセルフケアへの支援の取り組みにおいて、チーム医療の中で看護職の果たす役割が大きいと考えられた。今後マススクリーニング地域が拡大され、多くの患者が発見されるようになれば、これらの経験を生かしてさらに早期発見早期治療の有用性を示していきたい。

文献

1）重松陽介，布瀬光子，畑　郁江，眞弓光文，須藤正克，田中幸枝．Electrospray Tandem Mass Spectrometry による有機酸およびアミノ酸代謝異常症の新生児マススクリーニング．日本マス・スクリーニング学会誌 8:13-20,1998.

2）重松陽介，畑郁江，藤澤和郎，中井昭夫，木川芳春，眞弓光文，田中幸枝，須藤正克，芳野信．エレクトロスプレー・タンデムマス質量分析法（ESI-MS/MS）による新生児マススクリーニングで見いだされたプロピオン酸血症．日本先天代謝異常学会雑誌．14:221，1998.

3）重松陽介．有機酸代謝異常症．小児神経学の進歩（第23集）．診断と治療社．11-21．1994.

4）Shigematsu, Y., Hata, I., Kikawa, Y., Mayumi, M., Tanaka, Y., Sudo, M., Kado, N. : Modifications in electrospray tandem mass spectrometry for a neonatal-screening pilot study in Japan. J Chromatogr B. 731:97-103, 1999.

5）重松陽介：期待される開発途上の診断法・治療法：Tandem mass spectrometerによるアミノ酸および有機酸代謝異常症のスクリーニング．小児科．40:1233-1237，1999.

6）吉田弘道，山中龍宏，巷野悟郎，太田百合子，中村孝，山口規容子，牛島廣治．育児不安スクリーニング尺度の作成に関する研究－1・2ヶ月児の母親用試用モデルの検討．小児保健研究．58:697-704，1999.

7）宗像恒次．患者の行動科学－「自己決定」医療の進め方．メディカルリスクマネジメント．42:36-39，1991.

8）高柳正樹，三笠洋明，久繁哲徳．有機酸血症、高アンモニア血症患児の生活の質と負担についての調査．日本マス・スクリーニング学会誌 8:82,1998.