

## 成長・発育系I

## 〈金子範囲〉

(1) 鎌状赤血球貧血患者 (Sickle Cell Disease, SCD) と 鎌状赤血球貧血保因者 (Sickle Cell Trait, SCT) の違いを述べよ。

- 鎌状赤血球貧血

- ・ グロビン鎖の質的異常

- ・  $\beta$ 鎖をコードする遺伝子の1塩基変異により、正常な $\beta$ 鎖の形成ができなくなることに起因する。  
(正常 $\beta$ を $\beta^A$ 、異常 $\beta$ を $\beta^S$ と表す)

P.10 図7

- SCD :  $\wedge$ ヘモグロビンS遺伝子のホモ複合体

- ・ グロビン鎖を形成する遺伝子が

$\alpha\alpha / \alpha\alpha$  ,  $\beta^S / \beta^S$

とされている。

- ・ 形成される $\wedge$ ヘモグロビンは、 $\alpha_2\beta^S_2$ のみとなり、鎌状赤血球の症状をきたす。

- SCT :  $\wedge$ ヘモグロビンS遺伝子のヘテロ複合体

- ・ グロビン鎖を形成する遺伝子が

$\alpha\alpha / \alpha\alpha$  ,  $\beta^A / \beta^S$

とされている。

- ・ 形成される $\wedge$ ヘモグロビンは、 $\alpha_2\beta^A_2$ 、 $\alpha_2\beta^S_2$ の2種があり、症状がない。

- ・ マラリアに抵抗性をもつ。

	$\wedge$ ヘモグロビン	$\wedge$ ヘモグロビンの構成	遺伝子型
正常	HbA	$\alpha_2\beta^A_2$	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$ , $\beta / \beta$
SCT	HbA, HbS	$\alpha_2\beta^A_2$ , $\alpha_2\beta^S_2$	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$ , $\beta / \beta^S$
SCD	HbS	$\alpha_2\beta^S_2$	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$ , $\beta^S / \beta^S$

(2)  $\alpha$ サラセミアと $\beta$ サラセミアに生じる遺伝子異常の違いを述べよ。

◦ サラセミアはヘモグロビンの産生(量的異常)である。

$\alpha$ サラセミア:  $\alpha$ 鎖グロビンの産生低下  
 $\beta$ サラセミア:  $\beta$ 鎖グロビンの産生低下 )  $\Rightarrow$  異常ヘモグロビン形成

◦  $\alpha$ サラセミア

P.14 図16

・ 減数分裂期の対合異常と不均等交叉による $\alpha$ 鎖グロビン遺伝子の欠失により発生する。

・  $\alpha$ 鎖グロビン遺伝子の欠失が1個であれば症状はでない。2~3個で症状が出て、

4個であれば、胎児期または新生児期に心不全で死亡する。

( $\alpha$ 鎖グロビン遺伝子は各16番染色体上に2個あるので、計4個ある。)

◦  $\beta$ サラセミア

・ 点変異(ナンセンス変異、フレームシフト変異)などにより発生する。

P.14 図17

・ 正常 $\beta$ グロビン産生の全ての過程で異常は生じる。

(3) 鎌状赤血球貧血の治療薬ヒドロキシウレアはどのような作用で症状を改善させるのか。

◦ 白血病治療薬ヒドロキシウレアを投与すると、骨髄抑制に伴って新たな造血が起こる。これにより、ヘモグロビンF(HbF)が増加し、症状が軽快する。

( ◦ 成人では $\alpha$ 鎖をコードする遺伝子領域には、メチル化により、スイッチオフされている。  
◦ ヒドロキシウレアは、この領域のヒメチル化を行う。これにより、胎児期で産生されていた $\alpha$ 鎖が再び形成されるようになり、HbF(胎児ヘモグロビン)が形成される。このHbFは、正常な機能を発揮できる。一方、HbSの形成が抑えられる。 )

<田久保範囲>

★水・電解質・酸塩基平衡

◎ 新生児～乳幼児は体液の占める割合が大きい。

→ 脱水になりやすい

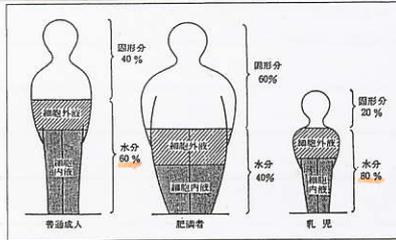


図1 肥満者および乳児の体液量  
普通成人に比べ水分量は肥満者では少なく、乳児では多い。

◎ 細胞外液の一部が皮下組織にたまる

→ むくみ、浮腫

眼けん  
手背、足背  
下腿前面



図4 third space

◎ 外液(=血漿) → 採血したときのデータ

正常

Na <sup>+</sup>	135~145 mEq/l
K <sup>+</sup>	3.5~4.5 mEq/l
Cl <sup>-</sup>	97~106 mEq/l

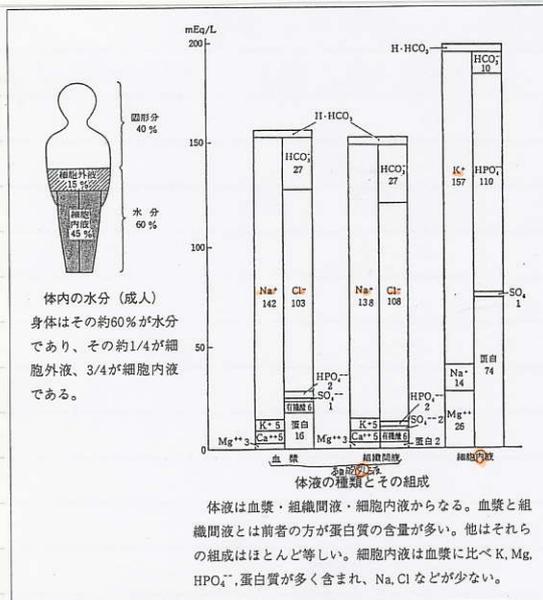
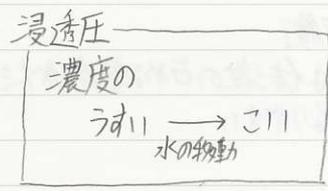


図6

① 水(電解質)補給 ⇒ 輸液

水を体内(血管)に入ると、



つまり、うがいものは入水てはいけな。

だから、

体液の浸透圧と同じに合わせた 5%ブドウ糖を添加

↑ 血漿浸透圧 (285~295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) と同じになる。

・脱水の人

→ 初期輸液として、外液と同じ濃度の輸液を使う。

$\left( \begin{array}{l} \text{Na}^+ \quad 154 \text{ mEq/l} \\ \text{Cl}^- \quad 154 \text{ mEq/l} \end{array} \right) = 0.9\% \text{ NaCl} = \text{生理食塩水}$

外液と全く同じではない。全てが浸透圧に使われるわけではない。

この量で血漿浸透圧と同じになる。

初期輸液の次に

5%ブドウ糖液 500ml 中には 25gブドウ糖が入っている

1号液(開始液)

5% グルコース

+

Na<sup>+</sup> 90 mEq/l

Cl<sup>-</sup> 90 mEq/l

+

乳酸塩(緩衝液)

100 Kcal = 1日1膳 160 Kcal

熱量を補給するために添加されている

・ K を含有しない低張性電解質液

→ 排尿を確認するまでは K は入らない = 高 K 血症を防ぐ

脱水がよくなったら

3号液(維持液)

5% グルコース

+

Na<sup>+</sup> 35 mEq/l

Cl<sup>-</sup> 35 mEq/l

K<sup>+</sup> 20 mEq/l

+

乳酸塩

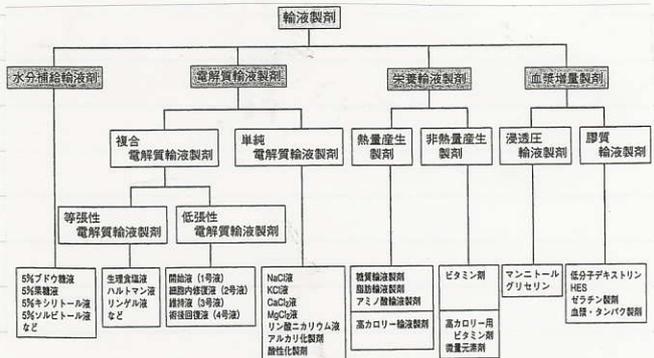


図 3. 輸液製剤の種類

・ 短期間の水分電解質の維持輸液に用いる

・ 長期間使用には、Ca、Mg、P、Na が不足する

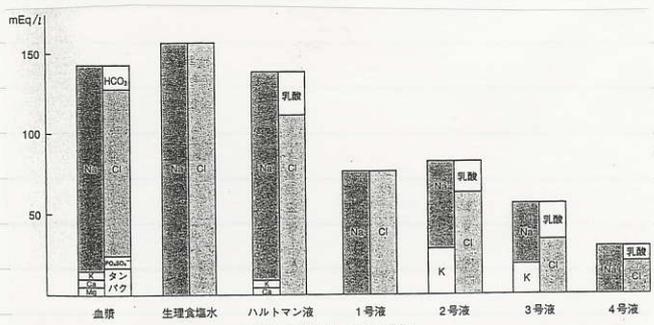


図 4. 輸液剤の電解質濃度

◎ 1日必要水分量 = 脱水にならないうち最低限の水分量  
大人は1.5ℓ、子供は体重から計算

体重10kgまで 体重 × 100ml  
 体重10kg から20kgまで 1000ml + (体重 - 10) × 50ml  
 体重20kg以上 1500ml + (体重 - 20) × 20ml

④ 例) 体重25kgでは  
 10 × 100ml + 10 × 50ml + 5 × 20ml = 1600ml / 日

◎ IN-OUT バランス

in = out 正常  
 in > out ⇒ 浮腫  
 in < out ⇒ 脱水

表5 体重あたりの水分喪失量の平均 (ml/kg/日)

失われる水	新生児〜6カ月	6カ月〜5歳	5歳〜10歳	思春期
不感蒸泄量	40	30	20	10
尿	60	60	50	40
便	20	10	-	-
合計	120	100	70	50

新生児の不感蒸散が多い

↓  
 脱水を起こしやすい

① in { 直接水 (直接飲んだ水量、点滴量など)  
 間接水 (食事の中に入っている水分)  
 代謝水 ( $C_6H_{12}O_6 + O_2 \rightarrow 36ATP + H_2O + CO_2$ )  
 15ml/100kcal

② out { 尿、便  
 不感蒸散 (汗、はく息)

◎ 低Na血症 (血清Na < 135mEq/l)

① Naのinが少ない → 塩分制限食

② Naは正常、水だけが体内にたまって、うまる (= 希釈性低Na血症)  
 バゾアレジン不適切分泌症候群 (SIADH)

③ Naのoutが多 → 嘔吐、下痢、アルドステロン ×  
 副腎不全

# ① 体液量の調節因子

表 14. 体液量の調節因子

影響	分泌抑制	調節因子	分泌刺激	影響
腎における水分再吸収抑制	浸透圧減少(低浸透圧血症、低張液輸液) 血圧上昇、PCO <sub>2</sub> 低下 低温環境 薬剤【ノルエピネフリン、アルコール、ステロイド、ハロペリドール、モルヒネ(少量)】	抗利尿ホルモン (ADH) (バソプレシン)	浸透圧増加(高浸透圧血症、高張液輸液) 血液量減少(脱水、出血、陽圧呼吸、心不全) 血圧低下・PCO <sub>2</sub> 上昇 嘔気・ストレス・疼痛・低血糖 薬剤(アセチルコリン、ニコチン、インスリン、アンジオテンシン、プロスタグランジン、エビネフリン)	腎における水分再吸収増加
アルドステロン抑制	細胞外液量増加 血液量増加 薬剤(β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬など)	レニン (PRA)	細胞外液量減少(Na欠乏) 血液量減少 腎灌流圧低下 交感神経の刺激、カテコラミン分泌 薬剤(ループ利尿薬)	アルドステロン刺激
腎におけるNa再吸収抑制	レニン分泌抑制 抗アルドステロン薬 低カリウム血症	アルドステロン (ald)	レニン分泌刺激 ACTH分泌 血漿K濃度増加	腎におけるNa再吸収促進
腎からのNa排泄抑制	循環血液量の減少 心房圧の低下 Na欠乏	心房性利尿ペプチド (h-ANP)	循環血液量の増加 心房圧の上昇	腎からのNa排泄促進

浸透圧調節系  
容量調節系

# ② 浸透圧調節系

- ・重要因子
  - ・抗利尿ホルモン(バソプレシン)
  - ・腎臓における濃縮力
  - ・喉の渇きを感じる渇感

# ③ 渇感

血漿浸透圧↑ ⇒ 視床下部にある 渇中枢の細胞が収縮 ⇒ 渇感を感じる ⇒ 水分補給

# ④ 抗利尿ホルモン(バソプレシン: ADH)

- ・下垂体後葉ホルモン
- ・腎集合管における水の再吸収を促進 → 尿濃縮
- ・ADHが分泌されない ⇒ 水の再吸収↓ ⇒ 多尿(尿量↑) ⇒ 脱水(尿崩症) (160~170)   
 *血液が濃くなる → 血漿Na↑ (150)*
- ・ADHが過剰に分泌 ⇒ 水の再吸収↑ ⇒ 多尿(尿量↓) ⇒ 溢水 水中毒   
 *血液が薄くなる → 血漿Na↓ (110~120mg/dl)*

### 浸透圧の変化に敏感に反応する 抗利尿ホルモン (ADH) の作用と分泌調節

● ADH (AVP) は腎臓の集合管細胞V<sub>2</sub>受容体に結合して、水の再吸収を促進する。その結果、水が体内に保持され、血漿浸透圧は一定の狭い範囲内に維持される。他に、血管平滑筋のV<sub>1a</sub>受容体に働き血管を収縮させる作用、下垂体前葉細胞のV<sub>1e</sub>受容体に結合してACTHの分泌を促す作用がある。

#### ADHの分泌調節

- 視床下部の浸透圧受容体は血漿浸透圧の変化に敏感に反応する。血漿浸透圧がわずかに1~2%上昇するだけでADHの分泌は増加する。

#### 血圧調節作用

- 循環血液量の減少などの非浸透圧刺激によってもADHの分泌は増加する。左心房の容量受容体、大動脈弓や頸静脈洞の圧受容体が刺激を感知するためである。

#### ADHの作用

- 腎集合管における水の再吸収を促進し、水分保持作用(尿量減少作用)を示す。
- 希釈性低Na血症、低浸透圧血症
- 多尿、口渇、多飲
- 高張性脱水傾向

#### ADH分泌を増加させるもの

- 血漿浸透圧の増加
- 循環血液量減少
- 血圧低下
- 悪心など

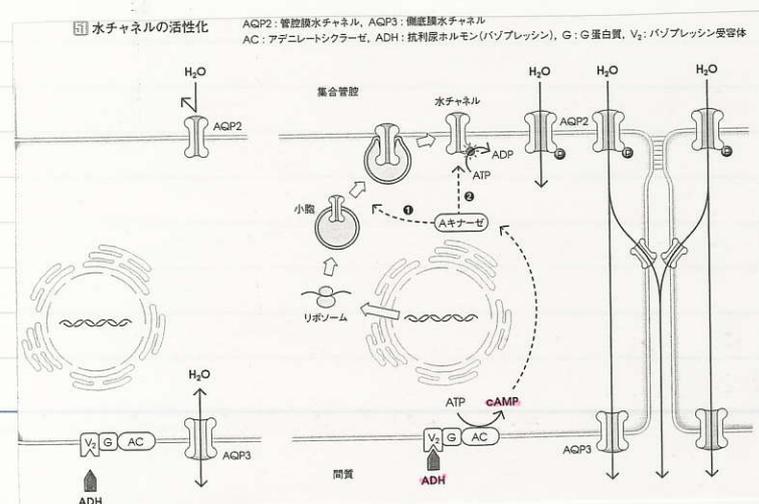
#### ADH分泌を低下させるもの

- 血漿浸透圧の低下
- 循環血液量増加
- アルコール、フェニトイン

#### ADH作用の代表例

- SIADH (参照165頁)
- 尿崩症 (参照162頁)

● 腎集合管細胞の血管側細胞膜にはV<sub>2</sub>受容体が存在する。ADHがV<sub>2</sub>受容体と結合すると、水チャンネル蛋白であるアクアポリン2 (AQP2) が細胞内の小胞から管腔側細胞膜に移動し、水の透過性を増加させる。



### ◎ 容量調節系

・ 因子

- ・ レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
- ・ 心房性Na利尿ホルモン

・ 循環血漿量変化の感知

- ・ Volume receptor
- 頸動脈洞、心房、大動脈弓、傍糸球体装置など

### ◎ レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

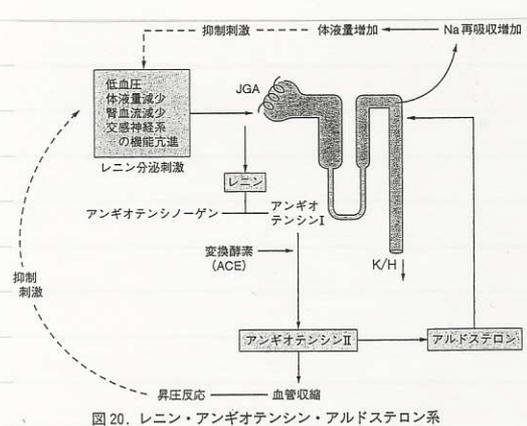
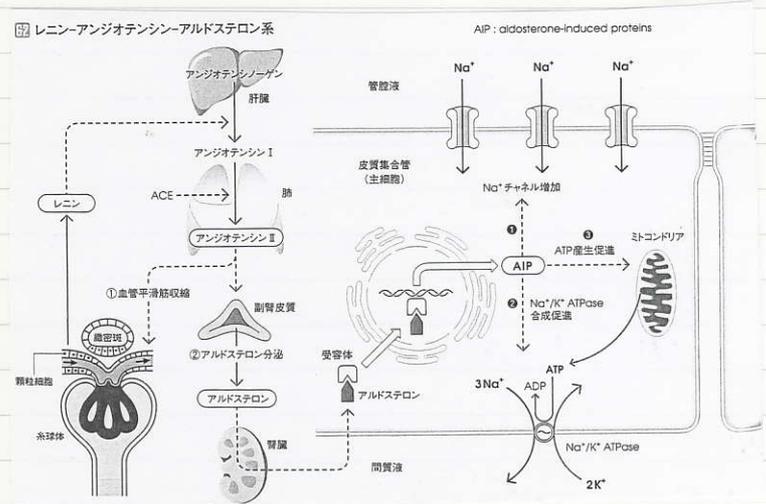


図 20. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系



- ・ レニン分泌刺激は腎臓の傍糸球体装置で感知する
- ・ アルドステロン分泌刺激はレニン、ACTH分泌である。
- ・ アルドステロンの作用は、腎管でのNa<sup>+</sup>再吸収促進である。これに伴って水の再吸収も起こる。

### ◎ 心房性Na利尿ホルモン

- ・ 心房圧を介して、循環血漿量の状態を感知する。
- ・ 作用は、腎臓からナトリウム排泄を促進させる。

### ◎ アニオンギャップ

電解質を mEq/l の単位で表示すると、陽イオンの総和と陰イオンの総和は等しいことから次式が成立する。

$$Na + K + Ca + Mg = Cl + HCO_3 + \text{その他の陰イオン}$$

$$K + Ca + Mg \text{ をその他の陽イオンとすると}$$

$$Na + \text{その他の陽イオン} = Cl + HCO_3 + \text{その他の陰イオン}$$

$$Na - (Cl + HCO_3) = (\text{その他の陽イオン}) - (\text{その他の陰イオン})$$

$$\therefore AG = Na - (Cl + HCO_3)$$

正常値 12 ± 2 mEq/l

血清電解質異常の疑われる場合、特に酸塩基平衡異常の存在するときには Na、K、Cl、のほかに HCO<sub>3</sub> の測定を同時に実施すること。

図 8. アニオンギャップ (anion gap ; AG)

有機酸、リッ酸、尿酸体等の腎臓が排泄できない揮発性酸である。

通常、その他の陰イオンの増加の有無を判断する指標で、代謝性アシドーシスの原因を考える上で有用である。

体内に余計な有機酸がたまった状態  
↓ AG  
体は中性に保たれる  
↓  
HCO<sub>3</sub> (対価性) を消費

腎不全

リッ酸体等が排泄できないため、AG ↑

糖尿病性ケトアシドーシス

ケトン体が増加するため、AG ↑

乳酸性アシドーシス

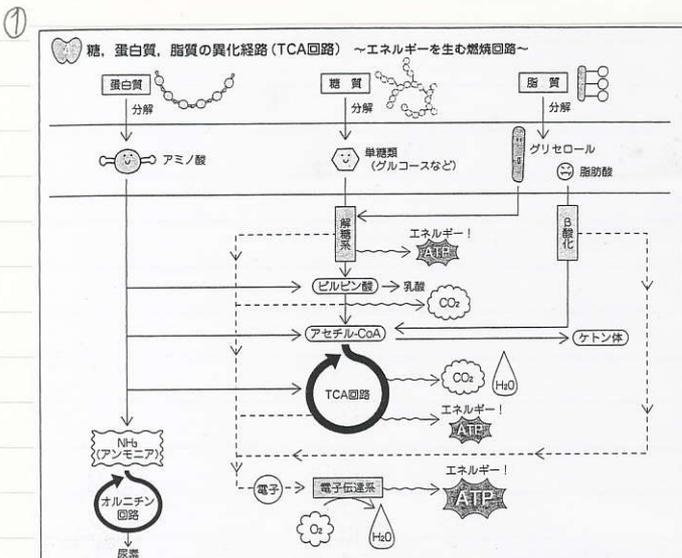
乳酸が増加するため、AG ↑

# ☆小児の栄養および栄養障害

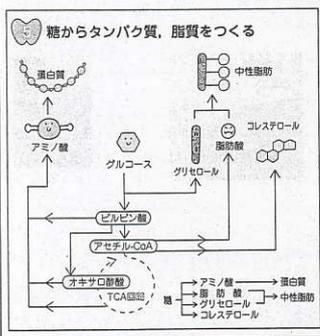
## ① 三大栄養素

- 糖質(炭水化物) 1g = 4kcal
- 脂質 1g = 9kcal
- 蛋白質 1g = 4kcal
- ビタミン類
- ミネラル

## ② 代謝物図



アミノ酸には、ピルビン酸やTCA回路の中間体となる糖原生アミノ酸と、アセチル-CoAになるケトン生アミノ酸がある。アミノ酸のアミノ基はカルニチン回路で尿素に変えられ尿中に排泄される。  
 筋状態や糖尿病では細胞内のグルコースが不足するため、脂肪酸からエネルギーを産生する反応が亢進する (β酸化)。しかしグルコース供給が不十分だと作られるピルビン酸も少なくTCA回路がうまく回らないので、アセチル-CoAはTCA回路に入れずケトン体となる。これはアシドーシスの原因となる。



糖新生は主に肝臓で、一部は腎臓で行われる。ケトン生アミノ酸と脂肪酸はアセチル-CoAしかつけないのでグルコースはつけない。

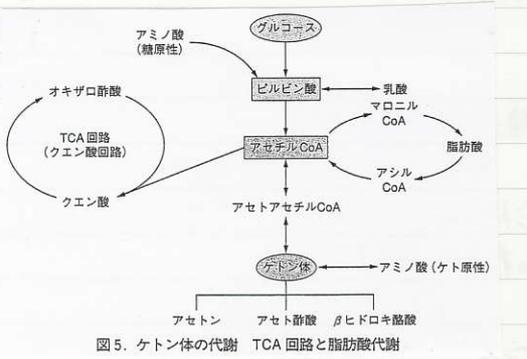
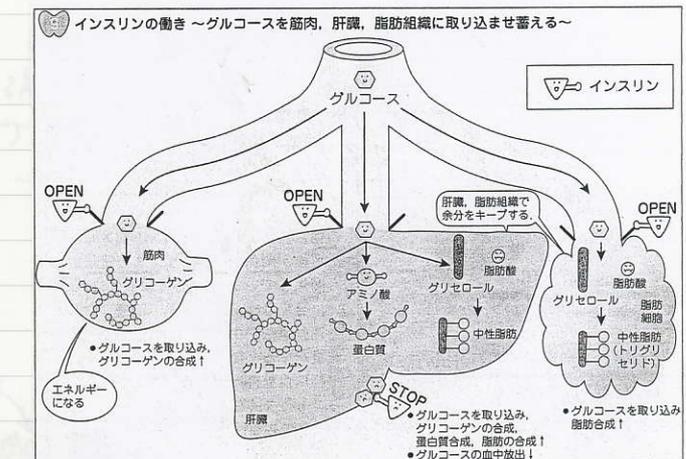
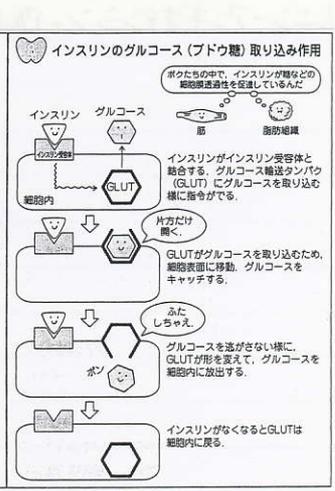
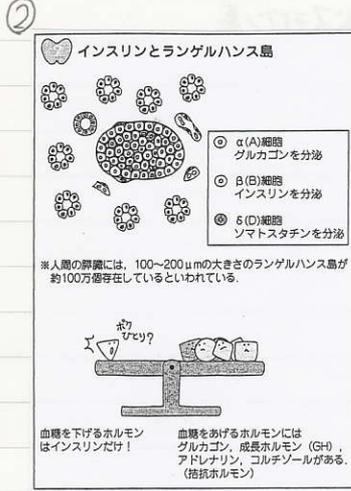


図5. ケトン体の代謝 TCA回路と脂肪酸代謝

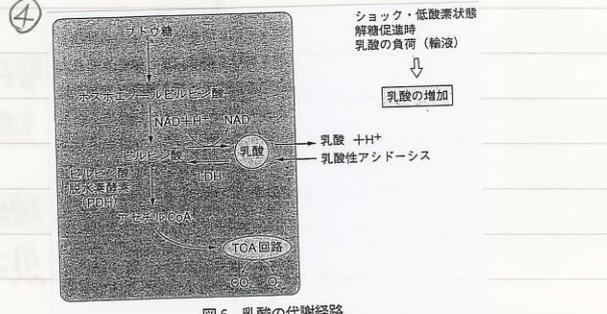
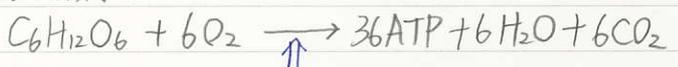


図6. 乳酸の代謝経路

解糖に問題があるが、乳酸から乳酸脱水酵素 (LDH) により、ピルビン酸へ代謝され、H<sup>+</sup>を消費することから乳酸は buffers 作用を示す。

糖代謝



↑  
インスリン (β細胞) = 糖を細胞内に入れるバルトコンバー

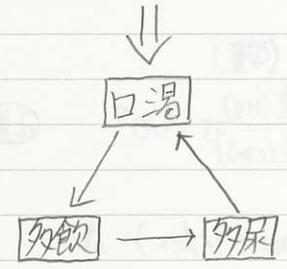
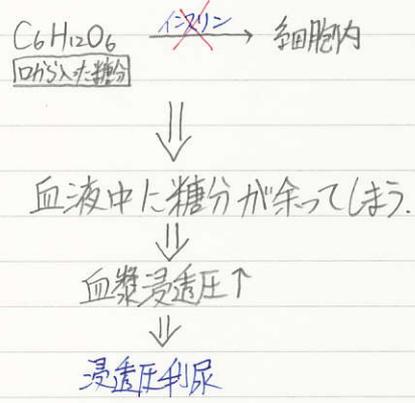
糖分: 血糖値 (正常) 70~110mg/dL

低血糖 (60mg/dL未満; 新生児 40mg/dL未満)

||  
エネルギー不足 → 意識低下、けいれん  
(原因) インスリン過剰な状態、飢餓、下痢

高血糖

(原因) インスリン不足な状態 → 糖尿病 ⇒ 随時血糖値 126mg/dL以上 (尿糖+)



高血糖が続くと

糖分が細胞内に入らない

↓  
TCA回路は動かかない = エネルギー産生↓  
↓  
エネルギー不足

脂質をエネルギー源としてつかう

分解 ↓  
ケトン体↑ (アセトン、βヒドロキシ酪酸、アセト酢酸)

外-体はアセチルCoAがTCA回路に入りエネルギーとして利用されるが、この経路が利用できないうえにケトン体の代謝が動かかないと酸(1+)の貯留状態になる。

↓  
中枢神経を障害

↓  
意識障害 = ケトアシドーシス = 代謝性アシドーシス (AG↑)

◎ 脂質

過剰な糖分 → 余計なエネルギーは脂肪へ

◎ 肥満 = 肥満度 20% 以上

- 単純性肥満... 過食、運動不足 など
- 症候性肥満... 器質的な病気があって肥満になる。

疾患名	症状	原因
Prader-Willi 症候群	新生児期にフロッピーインファント、哺乳力不良、幼児期後半から肥満になる。停滞糖尿（糖尿病）、知能障害	15 番染色体の長腕の部分欠損
Laurence-Moon-Biedl 症候群	肥満、網膜色素変性、多指症、知能障害、性器発育不全	常染色体劣性遺伝
Fröhlich 症候群	肥満、性器発育不全、低身長	脳下垂体による問題・下垂体機能不全

◎ 体格の評価 (やせ、肥満)

身長と体重で計算

・ Kaurp (カウプ) 指数 (乳幼児)

$$\frac{\text{体重 (g)}}{[\text{身長 (cm)}]^2} \times 10 \quad \text{正常 } 15 \sim 18$$

・ ロール指数 (学童)

$$\frac{\text{体重 (kg)}}{[\text{身長 (cm)}]^3} \times 10^7 \quad \text{正常 } 110 \sim 160$$

・ BMI (Body mass index) 成人

$$\frac{\text{体重 (kg)}}{[\text{身長 (m)}]^2} \quad \text{正常 } 22$$

◎ 肥満度

$$\frac{\text{実際体重} - \text{標準体重}}{\text{標準体重}} \times 100 (\%)$$

性、年齢、性別の標準体重

20% 以上肥満

- 20~30% : 軽度
- 31~50% : 中等度
- 51% 以上 : 重度 (高度)

→ 90cm 以上 症候群  
 ・ 90cm 以上 (男) 85cm 以上  
 ④ 90cm 以上 → 重度肥満  
 高血圧・糖尿病

◎ 蛋白質 構造式 C, O, H, N

↳ アミノ酸の原料 (アミノ酸はコレステロールの原料)  
 ↓  
 アミノ酸 (必須アミノ酸)  
 ↓  
 体内唯一の窒素源

・ 肝臓の尿素回路で NH<sub>3</sub> 分解  
 ・ 肝不全、尿素回路異常 → NH<sub>3</sub> ↑ = 高アモニア血症 (NH<sub>3</sub> 正常 60mg/dl 前後)  
 ↓  
 ④ の供給源となる蛋白質を制限する  
 ・ 0g は × (必須アミノ酸は必要だから)  
 ・ 100~150mg/dl  
 意識混濁、嘔吐、吐瀉  
 ・ 250mg/dl  
 意識 ×、H11 休人