

# 新生児マススクリーニング 対象疾患等 診療ガイドライン 2015

編集 日本先天代謝異常学会





## 序 文

先天代謝異常症は基礎医学と臨床医学が密接に関係して発展してきた臨床医学である。以前は先天代謝異常症の基礎的側面が強調され化学構造式・酵素名・代謝マップなどが解説書の記載のおもな部分を占めていたため、また先天代謝異常症が希少疾患であるため臨床家にとって非常に馴染みにくい分野であった。しかし、近年、診断法・治療法の進歩により先天代謝異常症は実地臨床に密接に関係するようになってきた。そこで日本先天代謝異常学会では遠藤文夫前理事長が中心となり、日本先天代謝異常学会セミナーを2005年以降、毎年開催するとともに、「症例から学ぶ先天代謝異常症」、「先天代謝異常症 Diagnosis at a Glance」、「引いて調べる 先天代謝異常症」を編集・発行し、実地臨床医に対する先天代謝異常症の卒後教育を推進している。

また、先天代謝異常症に関する最近の大きな出来事は、2014年から全国都道府県・政令指定都市においてタンDEMマス・スクリーニングが開始されたことである。マススクリーニング対象疾患は従来の6疾患から19疾患に拡大され、パイロットスタディによると9,000人出生に1人の割合で患者が同定されると報告されている。そして、新たな小児慢性特定疾患治療研究事業制度と指定難病制度が2015年1月から実施されたことに伴い、これら対象疾患の診断・治療ガイドラインの作成が必須事項となってきた。

以上のような背景のもと本書が刊行されたので、各項とも基本的に疾患概要・診断基準・マススクリーニングで疑われた場合の対応・診断確定後の治療・フォローアップ指針・成人期の課題で構成されている。まさに「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン」のタイトルにふさわしく、そして時代に、かつ実地臨床に即した内容になっている。「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015」を実地臨床の場で活用していただくことによって患者のQOLが改善されていくことを願っている。

最後になりましたが本書を作成するにあたり、ご尽力いただきました執筆者の先生、特に責任者である日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会委員長である深尾敏幸先生に深謝申し上げます。

2015年10月

日本先天代謝異常学会 理事長  
井田博幸

## 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015 の発刊に際して

このたび、日本先天代謝異常学会において、新生児マススクリーニングに関連した22疾患の診療ガイドラインが作成され、出版の運びとなった。ご承知のように、難病制度は大きく変わった。2015年7月1日からは、新しい難病制度のもとで、先天代謝異常症の多くが指定難病に新たに追加された。指定難病制度では、対象疾患は成人に達した患者への医療費補助が行われる。フェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症、メチルマロン酸血症など、小児期に発症する多くの先天代謝異常症があらたに指定された。これにより研究のより一層の推進が期待されるとともに、これまで費用の点から成人期に達した患者の診療が制限されていた部分も解消される。

日本先天代謝異常学会では作成した新しい診療ガイドライン、重症度分類の制定等の研究成果がこの指定に生かされた。その経緯は、まず先行して、日本先天代謝異常学会で深尾敏幸理事を中心としてガイドライン委員会が立ち上げられ、診断基準およびガイドラインの作成が始められた。これには多くの会員が委員として参加し、多種類の先天代謝異常症の診断・治療ガイドラインの作成が同時に進められてきた。診断基準の作成から始まり、およそ5年間の研究と作業が行われ、その成果は膨大なものとなった。このような学会での取り組みとともに、平成24～25年度厚生労働科学研究、研究奨励分野「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」（主任研究者：遠藤文夫）、平成26～27年度厚生労働科学研究、領域別基盤研究分野「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」（主任研究者：遠藤文夫）でも、ガイドラインの作成の基礎となる調査研究を行ってきた。そして日本先天代謝異常学会において井田博幸理事長のもとで、学会および研究班の研究成果を生かして、難病対策に用いられている診断基準、重症度分類が制定された。そのうえで今回のガイドラインが作成され、出版の運びになったわけである。

先天代謝異常症はどれをとっても超希少疾患であり、欧州あるいは米国においても、診療ガイドラインの作成は順調には進んでこなかった。最も頻度の高い疾患であるフェニルケトン尿症、あるいは尿素サイクル異常症においても、この数年で初めてガイドラインといえるものが公開された。私は欧州における尿素サイクル異常症および有機酸血症のガイドラインの作成会議にも参加し、その作業をともにしてきたが、多額の予算、何年にもわたる会議を経て、その作成に至っている。にもかかわらず、エビデンスレベルの高い項目は極めて限られている。とりわけ治療の部分では、まことに残念ながら、

一部の疾患を除いては、満足のいく治療の成果は出ているとはいえない。これはひとえに疾患の希少性によるものである。わが国におけるガイドラインの作成においても、上述の欧米のガイドラインの記載に準じて、エビデンスレベル重視の診療ガイドラインにはなっていない。

先天代謝異常症に対する治療薬の開発は、国内ではなかなか進んでこなかった。平成16～18年度厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」（松田一郎班長）において、先天代謝異常症の治療薬についても取り上げられた。その研究において『先天代謝異常症関連領域における適応外使用医薬品および国内未承認薬医薬品のプライオリティリスト』は本学会理事である東北大学（当時）の大浦敏博先生を中心としてまとめられた。このなかで、10数種類の薬剤が優先的に開発しなければならない薬剤としてリストアップされ、このなかで取り上げられたビオプテリン、ニチシノン、ベタイン、システアミン、フェニル酪酸ナトリウムなどの開発が進んだ。しかし、いまだに開発のめどが立っていない薬剤もある。先天代謝異常症の分野では疾患特異的な治療薬は数少なく、また国内での開発も遅れていることは、ガイドラインを作成するうえで大きな課題として認識されている。

このような課題はあるものの、最近では、マスキングを中心として診断法は大きく進歩し、治療法は少しずつ改良され、成人後も健やかに生活できる患者も増えてきている。これには薬物治療だけでなく、移植医療などの発展が大きく寄与している。その一方で、成人に達した患者の生活の質は満足いくものではない。平成23年に実施された平成23年度厚生労働科学研究「小児慢性特定疾患のキャリアオーバー患者の実態とニーズに関する研究」によれば、小児慢性特定疾患治療研究事業受給者であった20歳以上の患者の成人後の就労状況をみると、就労している人は全体の51%にしかっていない。現在、上記の厚生労働省班研究においても成人期の先天代謝異常症患者の治療と生活の質の改善についての研究を行っているが、成人期に十分な治療体制とよりよい生活の質を達成するには治療、診療体制、生活支援など多岐にわたって様々な改善が必要であり、患者の生活の質が一般の成人と変わりなくなったときに初めて、少しの達成があったといえるのではないかと思う。

そのような努力があり，ここに日本先天代謝異常学会のガイドラインが出版されることの意義は大変重要なものがあると考え次第である．小児科医，内科医，その他関係する医療従事者の皆様，さらには行政などで難病の担当をされている専門職の皆様には，このガイドライン集を診療，教育，研修などにおおいに役立てていただきたいと思う．ただ，難病対策からみると，先天代謝異常症のなかのごく一部が難病指定されたにすぎない．まだ難病指定を受けていない疾患のほうが多い状況である．さらに多くの疾患でのガイドラインの作成が求められている．ガイドライン作成委員会では，今後もさらに疾患ごとのガイドラインの作成を進めるとともに，今回作成されたガイドラインの改定も進めていくことになる．これについても皆様方のご指導，ご鞭撻，ご協力をお願い申し上げる．最後に，このガイドラインによって，患者様方がよりよい診療を受けられ，より長く健やかな生活を送れることを，心から希望いたします．

2015年10月

日本先天代謝異常学会 前理事長  
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班 班長  
熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授  
遠藤文夫

# 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015

## 日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会

### 委員長

深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

### 副委員長

窪田 満 国立成育医療研究センター総合診療部

奥山 虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部

## 「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015」

### 作成に携わった委員 (50音順)

伊藤 哲哉 藤田保健衛生大学医学部小児科  
大竹 明 埼玉医科大学医学部小児科  
窪田 満 国立成育医療研究センター総合診療部  
小林 弘典 島根大学医学部小児科  
小林 正久 東京慈恵会医科大学小児科学講座  
坂本 修 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野  
清水 教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科  
但馬 剛 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学  
中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野  
長谷川有紀 島根大学医学部小児科  
濱崎 考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野  
深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学  
福田冬季子 浜松医科大学小児科  
村山 圭 千葉県こども病院代謝科

### ガイドライン作成協力者 (50音順)

青木 継稔 東邦大学名誉学長  
遠藤 文夫 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野  
大浦 敏博 仙台市立病院小児科  
小国 弘量 東京女子医科大学小児科  
呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野  
新宅 治夫 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野  
杉江 秀夫 常葉大学保健医療学部  
高柳 正樹 帝京平成大学地域医療学部看護学科  
中島 葉子 藤田保健衛生大学医学部小児科  
青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学  
西野 一三 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部  
羽田 明 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学  
松本 志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター  
山口 清次 島根大学医学部小児科

## 目次

序文	井田博幸	iii
新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015 の発刊に際して	遠藤文夫	iv
本書で使用される略語一覧		x
ガイドライン作成にあたって	深尾敏幸	xiii
1 代謝救急診療ガイドライン		2
2 フェニルケトン尿症および類縁疾患		8
3 メープルシロップ尿症		17
4 ホモシスチン尿症（シスタチオニン $\beta$ 合成酵素欠損症）		25
5 シトリン欠損症		33
6 尿素サイクル異常症		41
7 メチルマロン酸血症		50
8 プロピオン酸血症		62
9 イソ吉草酸血症		73
10 HMG-CoA リアーゼ欠損症		81
11 メチルクロトニルグリシン尿症		88
12 複合カルボキシラーゼ欠損症		97
13 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症		105
14 グルタル酸血症Ⅰ型		113

15	グルタル酸血症 II 型	122
16	極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	130
17	三頭酵素 (TFP) 欠損症	139
18	中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	147
19	全身性カルニチン欠乏症 (OCTN-2 異常症)	155
20	カルニチンサイクル異常症	164
21	ガラクトース血症	174
22	糖原病	181
	22-1 肝型糖原病	181
	①糖原病 I 型, III 型, VI 型, IX 型	183
	②糖原病 IV 型	190
	③ Fanconi-Bickel 症候群 (糖原病 XI 型)	191
	22-2 筋型糖原病	194
	22-3 その他の糖原病	197
	①糖原病 0a 型 (肝グリコーゲン合成酵素欠損症)	197
	②糖原病 0b 型 (筋グリコーゲン合成酵素欠損症)	198
	22-4 糖新生異常症 フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	200
23	Wilson 病	202
	索引	211

#### 遺伝子の表記方法

本書では、遺伝子はイタリック表記としている。

## 本書で使用される略語一覧

略語	和文	欧文
ACC	アセチル-CoA カルボキシラーゼ	acetyl-CoA carboxylase
AD/HD	注意欠陥 / 多動性障害	attention-deficit hyperactivity disorder
ARG-1	アルギナーゼ I	arginase 1
AS	アシル-CoA 合成酵素	acyl-CoA synthetase
ASL	アルギニノコハク酸リアーゼ	argininosuccinate lyase
ASS	アルギニノコハク酸合成酵素	argininosuccinate synthetase
BCAA	分枝鎖アミノ酸	branched-chain amino acid
BCAT	分枝鎖アミノ酸アミノトランスフェラーゼ	branched-chain amino acid transaminase
BCKA	分枝鎖ケト酸	branched-chain keto acid
BCKAD	分枝鎖ケト酸脱水素酵素	branched-chain keto acid dehydrogenase
BH <sub>4</sub>	テトラヒドロビオプテリン	tetrahydrobiopterin
CACT	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ	carnitine acylcarnitine translocase
CBS	シスタチオニン β 合成酵素	cystathionine β-synthetase
CDSP	全身性カルニチン欠乏症	carnitine deficiency, systemic primary
CHD	持続血液透析	continuous hemodialysis
CHDF	持続血液ろ過透析	continuous hemodiafiltration
CoA	コエンザイム A	coenzyme A
CPS-1	カルバミルリン酸合成酵素 I	carbamoyl phosphate synthetase 1
CPT	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ	carnitine palmitoyltransferase
CTLN-2	成人発症 II 型シトルリン血症	adult-onset citrullinemia type 2
DHAP	ジヒドロキシアセトンリン酸	dihydroxyacetone phosphate
DHPR	ジヒドロプテリジン還元酵素	dihydropteridine reductase
ETF	電子伝達フラビンタンパク	electron-transferring flavoprotein
ETFDH	電子伝達フラビンタンパク脱水素酵素	electron-transferring flavoprotein dehydrogenase
FBPasa	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ	fructose-1,6 bisphosphatase
FSH	卵胞刺激ホルモン	follicle stimulating hormone
FTTDCD	シトルリン欠損による体重増加不良と脂質異常	failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency
G6Pase	グルコース-6-ホスファターゼ	glucose-6-phosphatase
G6PD	グルコース-6-リン酸脱水素酵素	glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
GA	グルタル酸血症	glutaric acidemia
GALE	ウリジン二リン酸ガラクトース-4-エピメラーゼ	uridine diphosphate-galactose-4-epimerase
GALK	ガラクトキナーゼ	galactokinase
GALT	ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ	galactose-1-phosphate uridylyl transferase
GC	ガスクロマトグラフィー	gas chromatography
GCDH	グルタリル-CoA 脱水素酵素	glutaryl-CoA dehydrogenase

略語	和文	欧文
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子	granulocyte colony-stimulating factor
GIR	グルコース投与速度	glucose infusion rate
GTP	グアノシン三リン酸	guanosine triphosphate
GTPCH	GTP シクロヒドロラーゼ I	GTP cyclohydrolase 1
HCS	ホロカルボキシラーゼ合成酵素	holocarboxylase synthetase
HHH	高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症	hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria
HHV	ヒトヘルペスウイルス	human herpesvirus
5-HIAA	5-ヒドロキシインドール酢酸	5-hydroxyindole acetic acid
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
HMGL	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase
5-HTP	5-ヒドロキシトリプトファン	5-hydroxytryptophan
HVA	ホモバニリン酸	homovanillate
IVA	イソ吉草酸血症	isovaleric acidemia
IVDH	イソバレリル-CoA 脱水素酵素	isovaleryl-CoA dehydrogenase
2KG	2-ケトグルタル酸	2-ketoglutarate
LCEH	エノイル-CoA ヒドラターゼ	enoyl-CoA hydratase
LCHAD	長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素	long-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
LCKAT	3-ケトアシル-CoA チオラーゼ	3-ketoacyl-CoA thiolase
LCT	長鎖脂肪酸トリグリセリド	long-chain triglyceride
LDH-A	乳酸デヒドロゲナーゼ A	lactate dehydrogenase A
MADD	マルチプルアシル-CoA 脱水素酵素欠損症	multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency
m-AST	ミトコンドリア アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	mitochondrial aspartate aminotransferase
MAT	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ	methionine adenosyltransferase
MC	メチルクエン酸	methylcitrate
MCAD	中鎖アシル-CoA 脱水素酵素	medium-chain acyl-CoA dehydrogenase
MCC	3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase
MCD	複合カルボキシラーゼ欠損症	multiple carboxylase deficiency
MCG	メチルクロトニルグリシン尿症	methylcrotonylglycinuria
MCKAT	中鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ	medium-chain ketoacyl-CoA thiolase
MCM	メチルマロニル-CoA ムターゼ	methylmalonyl-CoA mutase
MCT	中鎖脂肪酸トリグリセリド	medium-chain triglyceride
2M3HBD	2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA 脱水素酵素	2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase
MMA	メチルマロン酸血症	methylmalonic acidemia
MRS	MR 分光法	MR spectroscopy
MSUD	メイプルシロップ尿症	maple syrup urine disease
MTHFR	メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素	methylene tetrahydrofolate reductase
MTR	メチオニン合成酵素	methionine synthase
MTRR	メチオニン合成酵素還元酵素	methionine synthase reductase
NADH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド	reduced nicotinamide adenine dinucleotide
NAGS	N-アセチルグルタミン酸合成酵素	N-acetyl-glutamate synthetase

略語	和文	欧文
NICCD	シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症	neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency
OCTN-2	カルニチントランスポーター	carnitine transporter
ORNT-1	オルニチン・シトルリンアンチポーター	ornithine/citrulline antiporter
OTC	オルニチントランスカルバミラーゼ	ornithine transcarbamylase
PA	プロピオン酸血症	propionic acidemia
PAH	フェニルアラニン水酸化酵素	phenylalanine hydroxylase
PC	ピルビン酸カルボキシラーゼ	pyruvate carboxylase
PCC	プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ	propionyl-CoA carboxylase
PCD	プテリン-4 $\alpha$ -カルビノルアミン脱水素酵素	pterin-4 $\alpha$ -carbinolamine dehydrogenase
PGK	ホスホグリセリン酸キナーゼ	phosphoglycerate kinase
PGM	筋ホスホグルコムターゼ	phosphoglucomutase
Phe	フェニルアラニン	phenylalanine
PKU	フェニルケトン尿症	phenylketonuria
PLD	ホスホリラーゼ限界デキストリン	phosphorylase-limit dextrin
PTPS	6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素	6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase
qBH <sub>2</sub>	キノノイドジヒドロピオプテリン	quinonoid dihydrobiopterin
SCAD	短鎖アシル-CoA 脱水素酵素	short-chain acyl-CoA dehydrogenase
SCHAD	短鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素	short-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
SCKAT	短鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ	short-chain-3-ketoacyl-CoA thiolase
SCOT	スクシニル-CoA : 3-ケト酸-CoA トランスフェラーゼ	succinyl-CoA : 3-ketoacid-CoA transferase
SIDS	乳幼児突然死症候群	sudden infant death syndrome
SPR	セピアプテリン還元酵素	sepiapterin reductase
T2	ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ	mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase
TFP	ミトコンドリア三頭酵素	trifunctional protein
UDP	ウリジン二リン酸	uridine diphosphate
UDPG	ウリジン二リン酸グルコース	uridine diphosphate glucose
VLCAD	極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase
VMA	バニリルマンデル酸	vanillylmandelate
XLG	X 連鎖性肝型糖原病	X-linked liver glycogenesis

# ガイドライン作成にあたって

## 1. はじめに

2014年までにタンデムマスによる新生児マススクリーニングが全国のすべての都道府県で実施されることになり、少なくとも先天代謝異常症の16疾患、二次疾患の重要な疾患を含めて20疾患程度がスクリーニングされるようになった。これらの疾患の多くは一般の小児科医にとってはなじみが少なく、それぞれの頻度は高くはないが、これらの疾患を合計すれば1万人に1人以上の頻度になり、疑い例を含めれば、日常の診療において経験することになる。特に対象疾患疑いで紹介された場合、何をしたらいいか？ どう診断に結びつけるのか、診断確定までどうしたらいいか？ などを含めたガイドラインが必要と考え、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班（遠藤班）にて検討を重ねてきた。その成果をふまえて、日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会が中心になって作成した「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015」の初版を、このたび発刊した。本ガイドラインが新生児マススクリーニングによってスクリーニング陽性と判断された新生児への対応、対象疾患の診断、治療に役立つことを願っている。

## 2. 本ガイドラインの基本的な考え方、記載方法

先天代謝異常症は遺伝性の希少疾患であり、その頻度は多いもので数万人に1人である。一つひとつの疾患の頻度は高くはないため、その診

断、治療の経験が豊富な医師は非常に限られている。

わが国において全国に普及するタンデムマスを用いた新生児マススクリーニング対象の先天代謝異常症も、一つひとつの疾患の発症頻度は低いものの、合計すれば1万人に1人以上の頻度となり、毎年それぞれの地域でマススクリーニング陽性例への確定診断、治療を行うことが必要になる。そのため、どのように診断するかという診断基準の策定が急務となり、日本先天代謝異常学会では2013年に診断基準の策定を行って公表した。それに続いて、わが国においてどの地域にあっても標準的な診療を行っていくためには、診療ガイドラインが必要である。本ガイドラインは、おもに新生児マススクリーニングで診断される疾患を中心に、スクリーニング陽性例から確定診断へのステップを上記診断基準に従って行うプロセス、その後の治療、フォローアップについてを日本先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会が作成したものである。

各疾患の診療ガイドラインの前に、代謝救急のガイドラインを加えた。それは新生児マススクリーニングの対象疾患を含め、診断がつかない段階で急性期症状を呈することがあるので、その対応のガイドラインを示すことは意味があると考えたからである。

また新生児マススクリーニング対象疾患ではないが、診断に苦慮する糖原病、Wilson病に対する診療ガイドラインを加えている。Wilson病については、日本小児栄養消化器肝臓学会を中心に編集した詳細なガイドラインが発刊されており、そのガイドラインの内容との整合性についての検討を行って、本ガイドライン集の一部として日本先天代謝異常学会独自で作成した

**表1** 検査について

*	保険適用であるもの
**	保険適用ではなく研究レベル、自費レベルであるもの

Wilson 病ガイドラインを含めている。詳細な Wilson 病ガイドラインも参照いただきたい。

### 3. 先天代謝異常症の診断

先天代謝異常症においては、原因となる酵素などのタンパクが欠損し、機能が低下することによって生じる臨床像、臨床検査所見から臨床的な疑い例となる。そのうえで、その疾患に特有と考えられる特殊な生化学的異常パターンから生化学診断がなされ、原因タンパクの欠失、減少、酵素活性の低下、遺伝子変異の同定から確定診断がなされている。ある疾患においては、生化学診断が確定診断としての位置づけとなっており、一方で、生化学診断のみでは複数の疾患が鑑別できず、原因タンパクの欠失、酵素活性異常、遺伝子変異の同定が確定診断に必要な疾患も存在する。

本ガイドラインにおいては、どのレベルでの診断で確定診断としたらいいかについて、各疾患で個別に示した。基本的に学会承認の診断基準である。

先天代謝異常症の検査においては、特殊検査があり、現時点で保険適用でない検査も多い。それについては**表1**のような記載を行った。新生児マススクリーニング対象疾患の診断のうえで重要な尿中有機酸分析、アシルカルニチン分析については、平成27年現在これらの検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができるという制約がある。また平成27年の段階では新生児マススクリーニング一次対象疾患については、遺伝学的検査として1症例に1回のみ保険請求ができる。遺伝学的検査は、遺伝子検査のほか、酵素診断などの遺伝病の確定診断ということになる。しかし現状では、保険点数以内で

**表2** エビデンスレベル

レベル	基づいているエビデンス
I	systematic review/RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	コホート、症例対象研究
V	症例報告やケースシリーズ
VI	患者データに基づかない専門家の意見

遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。これらは、保険適用としているが上記のような注意が必要である。

なお平成27年10月現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

### 4. 先天代謝異常症の治療

治療法の選択などにおいては、一般に症例数が非常に少ないため、エビデンスレベルが高いといわれるランダム化比較試験による治療法の解析という、通常頻度の高い疾患に行われている手法を用いた検討は残念ながらほとんどない。最近承認された治療薬においては、非ランダム化比較試験のレベルのエビデンスをもつものもある。そこで、エビデンスレベルの記載にあたっては、レベルIII以上のエビデンスをもつ場合にはそれを明記する(**表2**)。通常はその希少性により、生化学的な病態から考えて、エキスパートが妥当と考える治療法を選択し、それが症例において有効であったという症例報告レベルの積み重ねによって治療法が成り立っている。そのため症例報告、ケースシリーズでのエ

**表3 推奨度**

<b>A</b>	<b>I~III</b> のエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
<b>B</b>	生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており、行うべきもの
<b>C</b>	症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
<b>D</b>	生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
<b>E</b>	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

ビデンス、エキスパートオピニオンによる治療法の場合にはエビデンスレベルを明記しないで記載する。

上述のごとく多くの疾患治療では論文としてのエビデンスは乏しいものの、生化学的、病態的な妥当性があるものが多く、推奨度は表のA~Eとして委員会でコンセンサスを得て記載した(表3)。

また先天代謝異常症の治療薬についても、その特殊性から保険適用外の薬、試薬を使わざるえない場合がある。それについても平成27年の段階で記載した(表4)。

## 5. 利益相反

本ガイドラインの作成には、製薬会社などの企業の資金は用いられておらず、特記すべき利益相反(conflict of interest)はない。

## 6. ガイドラインの検証と改訂

このガイドラインは、守らなくてはいけない規則ではない。治療計画は個々の患者を総合的

**表4 治療薬について**

*	保険適用であるもの
**	医薬品として認められているが、現時点で保険適用でないもの
***	試薬など医薬品でないため、倫理委員会等をへて用いるべきもの

に判断して主治医が決定するのが原則である。エビデンスの少ない分野ならなおさら、今後のより質の高い研究の結果が期待され、その結果推奨度も変化する可能性がある。本ガイドラインの内容が一般医に広く認識されるには時間がかかるため、学会として周知に尽力する。

本ガイドラインは初版であり、今後数年での見直しを行っていく予定である。お気づきの点があれば、ぜひ日本先天代謝異常学会事務局へ連絡いただきたい。

\* \* \*

本診療ガイドラインの作成にあたり、忙しい診療、教育、研究の合間をぬって診療ガイドライン案の作成、議論、修正、推敲を行ってきたガイドライン作成委員の先生方に感謝します。特に出版にあたり、私とともに最後のフォーマット統一、内容確認作業を担当してくれた島根大学医学部小児科の小林弘典先生と長谷川有紀先生に深謝します。

日本先天代謝異常学会  
診断基準・診療ガイドライン委員会 委員長  
深尾敏幸

新生児マススクリーニング対象疾患等  
診療ガイドライン 2015

# 1 代謝救急診療ガイドライン

## 1. はじめに

先天代謝異常症のなかには、代謝救急が必要になる疾患が多く含まれている。あらかじめ診断がついている場合は、通常の救急医療に加え、その疾患にあわせた特殊治療を行うことによって、より確実な救命、救急が期待できる。しかしながら診断がついていない場合、特に初診時に、鑑別診断と同時に治療を開始する必要があることもある。その代表的な病態が、低血糖、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症である。このような場合、脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症などの鑑別診断を行いつつ、治療を開始することになる。これらの疾患の詳細な診療に関しては各ガイドラインを参照のこと。

ここでは、first line の検査から治療の方向性を決めて、確定診断までの間に行う診療の指針を示す。

## 2. 先天代謝異常症を疑うポイント<sup>1)</sup>

- (1) けいれん、筋緊張低下、意識障害、not doing well.
- (2) 感染症や絶食後の急激な全身状態の悪化。
- (3) 特異的顔貌・皮膚所見・体臭・尿臭。
- (4) 代謝性アシドーシスに伴う多呼吸、呼吸障害。
- (5) 心筋症。
- (6) 肝脾腫（脾腫のない肝腫大、門脈圧亢進所見のない脾腫）。
- (7) Reye（様）症候群。
- (8) 関連性の乏しい多臓器にまたがる症状。
- (9) 特異な画像所見。
- (10) 先天代謝異常症の家族歴。
- (11) 原因不明の突然死。

## 3. 検体検査

前述のごとく先天代謝異常症が疑われれば、まずは first line の検査を行う。血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸/ピルビン酸、血中ケトン体/尿中ケトン体、遊離脂肪酸である<sup>2)</sup>。受診時のこれらの検査結果が、通常の診療でよく経験するレベルを超えた異常値であった場合は、そのすべての児に対して、先天代謝異常症を疑う。これらの検査は、ピルビン酸、遊離脂肪酸を除いて緊急検査や迅速検査キットなどで施行可能であり、1時間以内に結果をそろえることが重要である。結果がすぐに出ない場合でも、治療前の critical sample で前述の検査依頼を出しておくことは必要である。

異常があった場合には、後述の治療を開始する前に、second line の検査として、ろ紙血を用いたタンデムマス検査、尿中有機酸分析、血中アミノ酸分析などを行う。休日や夜間の場合は、治療前の critical sample として表1のようにろ紙血、血清、尿を採取し、保存しておくことが重要である。この critical sample が確定診断につながることが多い。

## 4. 治療の実際

前述の first line の結果が出たら、診断の方向性を予想し、治療を開始する。以下に代謝性アシドーシスと高アンモニア血症の二通りの組合わせを詳述する。

低血糖を認めた場合、血糖値を測定しながらグルコース静注を行うが、ミトコンドリア異常症、シトリン欠損症以外の先天代謝異常症に伴う低血糖は、最終的にグルコース投与速度（GIR）8～10 mg/kg/min のグルコースを必要と

表1 critical sample の保存 (Metabolic Autopsy も含む)

(1) 血清	-20℃以下で凍結保存 [0.5 mL ずつ, 数本に分けて] ⇒血中アミノ酸分析 (血清でも可能), 血清タンデムマス分析, 血中ケトン体分画/ 遊離脂肪酸
(2) 尿	-20℃以下で凍結保存 [3~10 mL, 2~3 本] ⇒尿中有機酸分析
(3) ろ紙血	少なくとも 1 spot [できれば 4 spot], よく乾燥させてから-20℃以下で凍結保存 ⇒ろ紙血タンデムマス分析
(髄液)	-20℃以下で凍結保存 [0.5 mL ずつ, 数本に分けて] ⇒乳酸・ピルビン酸測定

Metabolic Autopsy の場合は上記に加え, 病理解剖時に下記の保存を行う

- ・ヘパリン血 5 mL を採取し, 白血球ペレットを-20℃以下で凍結保存  
⇒酵素活性測定, DNA 抽出・保存・遺伝子診断
- ・肝・心筋・腎・骨格筋を-70℃以下で凍結保存 [5 mm 角で数個]  
⇒酵素活性測定, DNA 抽出・保存・遺伝子診断
- ・胆汁を-20℃以下で凍結保存 [0.5 mL]  
⇒アシルカルニチン分析
- ・可能であれば, 培養皮膚線維芽細胞の樹立

することが多い。糖代謝に異常のない有機酸代謝異常症や尿素サイクル異常症などであっても, 低カルニチン血症を伴うことにより, 低血糖が遷延することがある。また, 治療開始時は低血糖を認めなくとも, 治療開始後に低血糖が顕在化することもある。急性発作は異化亢進を伴っている場合が多く, 血糖を正常範囲に維持するというのみでなく, 異化を防ぐためにグルコースの十分な補給が重要である。

そのため, 以下の解説のなかで, 血糖を維持するためにグルコースの投与量は多めに設定している。治療開始後の血糖は 120~200 mg/dL を目標とする。ただし, それ以上の高血糖は避ける。特に, 乳酸やアミノ酸などの検査結果がそろうにつれてミトコンドリア異常症, シトリン欠損症など過剰な糖濃度による毒性が問題になる疾患が疑われた場合は, 糖の過剰投与には十分に注意する必要がある。

### ① 高アンモニア血症+代謝性アシドーシス (pH<7.2, AG>20, アンモニア>200 µg/dL)

循環不全や呼吸不全を改善させても pH < 7.2 の場合に関して述べる。この場合は, 有機酸代謝異常症, ケトン体代謝異常症などを念頭において治療する。second line の検査の結果が出るまでの治療を以下に示す<sup>3)</sup>。

### 1) 救急の「ABC」

血液ガスで BE -20 mEq/L 以下の強いアシドーシスでは, 代謝性アシドーシスに目がいきがちだが, 呼吸性アシドーシスを含む混合性アシドーシスのことも多く, 必要があれば気管挿管を行い, 鎮静して人工呼吸管理を導入する。循環不全が存在する場合は, 生理食塩水をボラスで投与する。低血糖を合併している場合は, 20% グルコースを投与する。

### 2) 血糖の維持

前述のように, グルコースで投与した後, 異化を防止するために, 最初の維持輸液は, 一般的な輸液を組み合わせ, 10% グルコース濃度になるようにする。輸液の種類に特に推奨するものはない。

### 3) アルカリ化剤の投与

循環不全や呼吸不全を改善させても pH < 7.2 であれば, 炭酸水素ナトリウム (以下メイロン<sup>®</sup>; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 833 mEq/L) を投与する。

メイロン<sup>®</sup>: BE × 体重 × 0.2 mL の半量で (half correct)。

緩徐 (1 mEq/min 以下) に投与。

目標値は pH > 7.2, pCO<sub>2</sub> > 20 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> > 10 mEq/L とし, 改善を認めたら速やかに中止する。一般的にメイロン<sup>®</sup> は過剰な二酸化炭素を

産生し、その二酸化炭素は自由に心筋や脳の細胞に入るため、細胞内は逆にアシドーシスになり、予後が改善されないことが指摘されているが<sup>4)</sup>、先天代謝異常症によるアシドーシスは、大量に酸が産生されるため、なかなか中和できない。そのため、必要であればメイロン<sup>®</sup>の投与を避けるものではない。なお、メイロン<sup>®</sup>投与の副作用としての高ナトリウム血症に注意する。アシドーシスが改善しなければ、以下の血液浄化療法を行う必要がある。

#### 4) 血液浄化療法 [持続血液透析 (CHD) あるいは持続血液ろ過透析 (CHDF)]

初回のデータが極端に異常な場合、前述1)～3)の治療を2～3時間行ってもアシドーシスが改善しない場合、あるいは、アンモニア値が50 µg/dL以上低下しない場合、緊急で血液浄化療法を行う必要がある<sup>2)</sup>。交換輸血は無効であり、腹膜透析は効率が劣るため、当該施設で血液浄化療法を行えない場合は、なるべく迅速に血液浄化療法が可能な施設に搬送する。血液ろ過を行わず持続血液透析を行うことのほうが多い<sup>5)</sup>。

#### 5) 輸液、栄養管理

血液浄化療法の有無にかかわらず、このような重症児の管理には、PI、PICC、CVなどの各種カテーテルの挿入が必要である。これらの管理に不慣れな場合は、管理可能な施設に搬送する。高アンモニア血症の場合は、0.5～1.0 g/kg/dayにタンパク制限を行い、異化の予防のため、80 kcal/kg/day以上のカロリーを確保し、十分な尿量を確保できる輸液を行う。その際、高血糖（新生児>280 mg/dL、新生児期以降>180 mg/dL）を認めた場合は、速効型インスリンの持続投与を開始する。さらに、末梢ルートを確保し、脂肪乳剤を使用することも考慮する。

#### 6) ビタミン類の投与

初期輸液から、表2に示すビタミン・カクテルを投与する。体重3 kgの新生児が搬送されてきたときの例も記載しておく。維持輸液に移行する際は、輸液のベースを生理食塩水からカリウムを含む輸液に変更する。新生児タンデムマ

ス・スクリーニング施行例であっても、軽症例や、哺乳・採血時期のために新生児期に発見されていない場合もあり、投与可能なすべてのビタミンを投与しておく。

#### ② アシドーシスのない高アンモニア血症(アンモニア 400 µg/dL 以上のことが多い)

この場合は、尿素サイクル異常症を念頭において治療する。代謝性アシドーシスが中心の病態であっても、高アンモニア血症が遷延している場合は、以下の治療の追加を考慮する。血中アンモニア値チェックのタイミングは、300 µg/dL以上の場合は30分ごと、200～300 µg/dLの場合は60分ごと、100～200 µg/dLの場合は、数時間ごとで可とする。

#### 1) 救急の「ABC」

呼吸障害を見逃さず、必要があれば気管挿管を行い、鎮静して人工呼吸管理を導入する。循環不全が存在する場合は、末梢ルートを確保し、生理食塩水をボラスで投与する。低血糖を合併している場合は、20% グルコースで補正する。

#### 2) 血糖の維持

前述のように、グルコースを投与した後、異化を防止するために、最初の維持輸液は、一般的な輸液を組み合わせ、10% グルコース濃度になるようにする。輸液の種類に特に推奨するものはない。

#### 3) 中枢神経の保護

けいれんが生じたらフェノバルビタールを投与する。脳浮腫に対してはD-マンニトールを予防的に使用する。成人では時に減圧開頭術を要することもある<sup>6)</sup>。

#### 4) プフェニール<sup>®</sup>と安息香酸ナトリウムの投与

フェニル酪酸ナトリウム(プフェニール<sup>®</sup>)250 mg/kgの経胃管投与と、表3の輸液を表2の輸液に追加する。安息香酸ナトリウムの静注薬が院内製剤として準備できていなければ(使用には倫理委員会の承認が必要)、試薬を秤量して経胃管投与を行う。その際、安息香酸ナトリウムカフェイン(アンナカ)を使用してはならな

表2 先天代謝異常が疑われる代謝性アシドーシスに対する治療の例

ビタミン	商品名		投与量
	静注薬	内服薬	
ビタミン B <sub>1</sub> ; チアミン	ビタメジン®	アリナミン F®	100~200 mg/day
ビタミン B <sub>2</sub> ; リボフラビン	ビスラーゼ®	ハイボン®	100~200 mg/day
ビタミン B <sub>12</sub> ; コバラミン	ビタメジン®	ハイコパール®	1~10 mg/day
ビタミン C; アスコルビン酸	アスコルビン酸®	シナール®	500~3,000 mg/day
ビオチン	ビオチン®	ビオチン®	5~10 mg/day
コエンザイム Q10		ノイキノン®	10~50 mg/day
L-カルニチン	エルカルチンFF®静注	エルカルチンFF®	100~150 mg/day

— 体重 3 kg の患児への投与例			
初期輸液 (最初の 24 時間) 12 mL/hr			エルカルチン FF® 静注 0.75 mL×3 回静注
生理食塩水	168 mL		150 mg/kg/day
50% グルコース	100 mL	10% イントラリピッド® (50 mL)	2 mL/hr
ビタメジン®	1 V		43.2 kcal/day = 14.4 kcal/kg/day
(チアミン 100 mg, ピリドキシン 100 mg, シアノコバラミン 1 mg)			高血糖時はインスリン併用
ビスラーゼ®	5 A	10 mL	生理食塩水 199 mL
(リボフラビン 100 mg)			速効型インスリン 1 mL 0.3 mL/hr
アスコルビン酸注射液 (サワイ)®	1 A	2 mL	(100 単位/1 mL) 0.05 単位/kg/hr から開始
(アスコルビン酸 500 mg)			
ビオチン (フソー)®	5 A	10 mL	
(ビオチン 5 mg)			
計		290 mL	
(17.2% グルコース, 96 mL/kg/day, 66.2 kcal/kg/day)			
		上記すべての計	80.6 kcal/kg/day

い。なお、嘔吐を合併している場合が多く、その際は、経胃管投与の速度、患児の体位などに気を配る。

血液浄化療法の準備ができるまでの間や搬送までの間にできることとして、輸液、ビタミン類の投与、ブフェニール®と安息香酸ナトリウムの投与を先にはじめておく<sup>7)</sup>。

### 5) 血液浄化療法

血中アンモニア値が 850  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (< 500  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) の場合、アンモニア値にかかわらず意識障害が強い場合、前述 1)~4) の治療を 2~3 時間行ってもアンモニア値が 50  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以上低下しない場合、緊急で血液浄化療法を行う必要がある<sup>2)</sup>。透析不均衡症候群 (dialysis disequilibrium syndrome) と原疾患による意識障害との鑑別が重要である。治療内容はアシドーシスを伴う場合と同じ。

表3 先天代謝異常が疑われる高アンモニア血症に対する輸液の例

商品名	投与量
安息香酸ナトリウム	200~300 mg/kg
L-アルギニン塩酸塩 (アルギ U®)*	200~300 mg/kg

\*シトルリン血症の場合 600 mg/kg

これを初期輸液として 60~120 分で急速点滴し、終了後は同じ内容で作成したものを 1 日分として持続点滴する。

— 体重 3 kg の患児への投与例	
初期輸液 (最初の 90 分) 35 mL/hr	
10% グルコース	40 mL
安息香酸ナトリウム (院内製剤 2,000 mg/10 mL)	4 mL
アルギ U® (20 g/200 mL)	6 mL
計	50 mL
維持輸液 (上記終了後) 同内容で 2 mL/hr	
メインの輸液は表 2 を参考にする	

## 6) 輸液, 栄養管理

ベースの輸液は表2のアシドーシスを伴う場合と同じ。血液浄化療法の有無にかかわらず、このような重症児の管理には、PI, PICC, CVなどの各種カテーテルの挿入が必要である。これらの管理に不慣れな場合は、管理可能な施設に搬送する。0.5~1.0 g/kg/day にタンパク制限を行い、異化の予防のため、80 kcal/kg/day 以上のカロリーおよび、十分な尿量を確保できる輸液を行う。その際、高血糖（新生児>280 mg/dL, 新生児期以降>180 mg/dL）を認めた場合は、速効型インスリンの持続投与を開始する。さらに、末梢ルートを確保し、脂肪乳剤を使用することも考慮する。

必須アミノ酸はなるべく24~36時間以内に導入したほうがよい。72時間以上必須アミノ酸を投与しないと必須アミノ酸枯渇をきたす。その際は、必須アミノ酸中心のアミノ酸製剤である、腎不全用アミノ酸製剤注射液（ネオアミュー®、キドミン®）などを使用する。これらのアミノ酸製剤は必須アミノ酸以外も含有しているが、0.5 g/kg/day 程度であれば、問題となることはない。

## 7) ビタミン類の投与

アシドーシスを伴う場合と同じ。

代謝性アシドーシスがなくてもビタミン類を入れておくことは、二次的なミトコンドリア障害から保護するために推奨される。経腸栄養が可能なら、なるべく早期から無タンパク乳を投与して必要カロリーを確保する。

## 5. 患者・家族への対応

### ① 家族への説明

重症であり、命を失う可能性があることをき

ちんと説明する。そのうえで的確な診断のもとで治療を行い、救命に全力を尽くしていることを、繰り返し伝える。

こういった状況の家族は、患児の急変の原因を自分に求め、自分を責める傾向がある。そのため、家族歴の聴取、特に遺伝に関する説明は十分な配慮が必要である。

### ② 検査・治療に関する同意

検査・治療に関する説明は、説明書、同意書を用いて行う。特に代謝救急においては、検査も保険診療外の検査が必要で、治療も、気管挿管、人工呼吸管理、血液浄化療法、中心静脈カテーテル挿入などの侵襲的な手技を必要とする場合が多い。また、安息香酸ナトリウムなどの未承認薬を用いることもある。そのため、しっかりと説明と同意書が必要である。

### ③ 患児が確定診断前に死亡した場合

基本的には病理解剖の承諾を得る。病因、死因を究明する意味は非常に大きく、何よりも残されたご家族のために死因の究明は重要である。先天代謝異常症で死に至った場合、病理解剖を行っても病理組織学的な所見だけでは死因究明がむずかしいことも多く、そこで採取された肝、心筋、腎、骨格筋、胆汁、培養皮膚線維芽細胞を用いて、表1に記載したような Metabolic Autopsy を行うことで、死因究明に近づくことができる<sup>8)</sup>。

なお、前述にて得られた結果の説明や、遺伝に関する説明のため、後日ご家族にお話しする機会を設ける。

## 引用文献

- 1) 吉田 忍. どのような症状から先天代謝異常症を疑うか? : 総編集 五十嵐隆, 専門編集 高柳正樹, 小児科臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常. 中山書店, 2010 : 74-77.
- 2) チョッケ&ホフマン (監訳: 松原洋一). 第1章 代謝性疾患の診断と治療: 小児代謝疾患マニュアル, 改訂第2版. 診断と治療社, 2013 : 1-16.
- 3) Chapman KA, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 16-25.
- 4) Lokesh L, et al. A randomized controlled trial of sodium bicarbonate in neonatal resuscitation – effect on immediate outcome. *Resuscitation* 2004 ; 60 : 219-223.
- 5) Iyer H, et al. Coma, hyperammonemia, metabolic acidosis, and mutation : lessons learned in the acute management of late onset urea cycle disorders. *Hemodial Int* 2012 ; 16 : 95-100.
- 6) Wendell LC, et al. Successful management of refractory intracranial hypertension from acute hyperammonemic encephalopathy in a woman with ornithine transcarbamylase deficiency. *Neurocrit Care* 2010 ; 13 : 113-117.
- 7) Enns GM, et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2282-2292.
- 8) Yamamoto T, et al. Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy : diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 2012 ; 106 : 474-477.

## 2 フェニルケトン尿症および類縁疾患

### 疾患概要

フェニルケトン尿症（phenylketonuria；PKU）に代表されるフェニルアラニン（Phe）の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Pheは必須アミノ酸の一つで、正常なタンパク合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事のPheはタンパク合成に用いられる以外は、おもにPhe水酸化酵素（PAH）によりチロシンに変換されチロシン代謝経路で分解される（図1）。Phe水酸化反応が障害された場合、Pheが蓄積し血中Phe値が上昇し、尿中にはPheのほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることからPKUとよばれている。過剰のPheとともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻

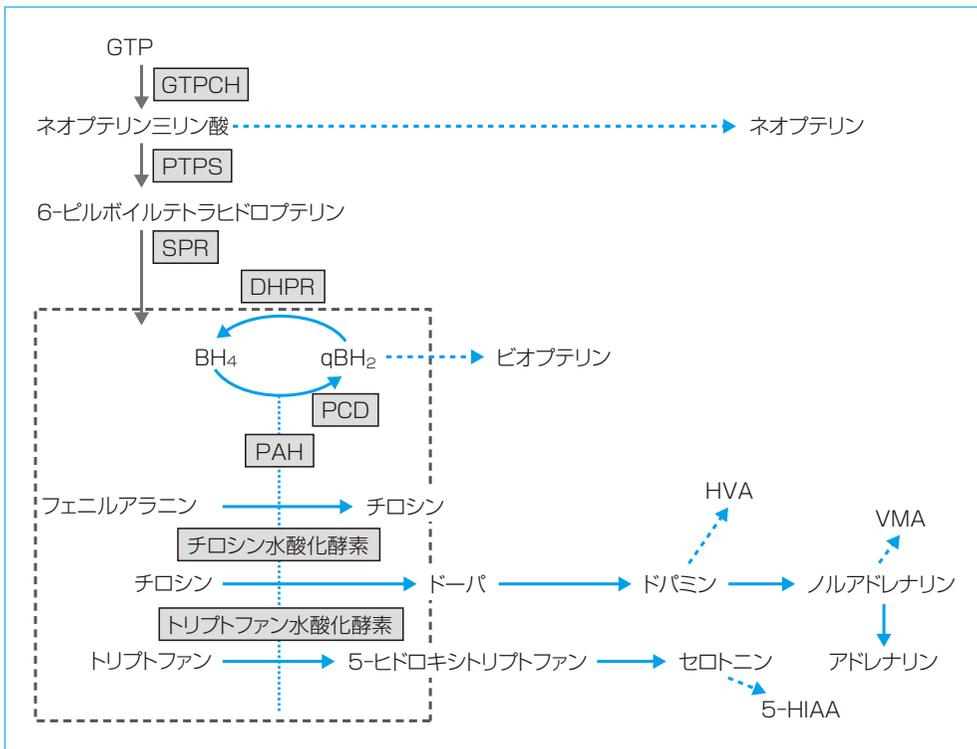


図1 フェニルアラニンおよびテトラヒドロbiopterin代謝経路

GTP；グアノシン三リン酸，GTPCH；GTPシクロヒドロラーゼI，PTPS；6-ピルボイルテトラヒドロプロテリン合成酵素，SPR；セビアプテリン還元酵素，DHPR；ジヒドロプロテリジン還元酵素，PCD；プテリン-4 α-カルビノルアミン脱水素酵素，PAH；フェニルアラニン水酸化酵素，HVA；ホモバニリン酸，VMA；バニリルマンデル酸，5-HIAA；5-ヒドロキシインドール酢酸，BH<sub>4</sub>；テトラヒドロbiopterin，qBH<sub>2</sub>；キノノイドジヒドロbiopterin，  ；酵素

害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においても様々な精神症状や、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

PAHはPAHによりコードされ、PAHの異常により酵素活性の低下をきたす。さらに、PAHは補酵素としてテトラヒドロピオプテリン (BH<sub>4</sub>) を利用するため、BH<sub>4</sub>の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によってもPAH酵素活性が低下する。BH<sub>4</sub>はPAHの補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH<sub>4</sub>の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高フェニルアラニン血症 (高Phe血症) による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。

## 疫学

わが国で新生児マススクリーニングが開始されてから2011年度までの約30年間に、累積で約500人以上の高Phe血症 (PKU, BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症, BH<sub>4</sub>欠損症を含む) が発見された。発生頻度は約7万人に1例で全国で年間20人前後発見される。病型別では、古典的PKUが約9万人に1例、軽症高Phe血症と軽症PKUが約16万人に1例である。BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症はPAH欠損症の約25~30%と推測される。BH<sub>4</sub>欠損症は170万人に1例の発生頻度と推定されている。海外では、わが国に比べてPKUの発生頻度は高く、米国の統計では1万5千人に1例と報告されている。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

Pheの代謝経路が先天的に障害され高Phe血症を引き起こす疾患群は、PAHをコードする遺伝子変異に起因するPAH欠損症<sup>1)</sup>とPAHの補酵素であるBH<sub>4</sub>の合成系あるいは再生系の酵素遺伝子の変異に起因するBH<sub>4</sub>欠損症<sup>2)</sup>とに大別できる。

#### ① PAH欠損症

血中Phe値により軽症高Phe血症<sup>注1)</sup> (良性持続性高Phe血症) (2 mg/dL以上10 mg/dL未満)、軽症PKU<sup>注1)</sup> (10 mg/dL以上20 mg/dL

未満)、古典的PKU (20 mg/dL以上) に分類されることがある<sup>3)</sup>。さらにPAH欠損症の亜型としてBH<sub>4</sub>に反応するBH<sub>4</sub>反応性高Phe血症が存在する<sup>4)</sup>。

#### ② BH<sub>4</sub>欠損症

BH<sub>4</sub>生合成系酵素のGTPシクロヒドロラーゼI (GTPCH) 欠損症と6-ピルポイルテトラヒドロプテリン合成酵素 (PTPS) 欠損症、再生系酵素のジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損症とプテリン-4 $\alpha$ -カルビノールアミン脱水素酵素 (PCD) 欠損症とが存在する。

注1) これまで軽症という名称が使われることもあったが、長期に食事療法、薬物投与を行わなければ重度の脳障害をきたすため、重症度分類での軽症とは異なる。

## 2. 主要症状および臨床所見

新生児マススクリーニングで発見されず、または無治療の場合、生後数か月～2歳頃までに脳の発達障害をきたす。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭（ネズミ尿臭、カビ臭）、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 一般検査所見

特になし。

### ② 画像所見

脳萎縮、MRIにて白質病変を認めることがある。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① アミノ酸分析（HPLC法）\*

血中 Phe 値：2 mg/dL (120 μmol/L) 以上（基準値 0.7～1.8 mg/dL）。

### ② プテリジン分析\*\*

BH<sub>4</sub>欠損症で異常パターンがみられる。

### ③ DHPR 酵素解析\*\*

DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい低下を認める。

### ④ BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験\*\*

通常、血中 Phe 値が 6 mg/dL (360 μmol/L) 以上の場合に行われる。

BH<sub>4</sub> 10 mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4, 8, 24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH<sub>4</sub>欠損症（DHPR 欠損症を除く）で血中 Phe 正常化。BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症で前値より 20% 以上低下。

### ⑤ 遺伝子解析\*

PAH などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異が同定されること。

しかしながら、平成 27 年 10 月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

- (1) 一過性高 Phe 血症、血中 Phe 高値は一過性。
- (2) 肝炎、門脈体循環シャントなどによるアミノ酸上昇。

## 6. 診断基準

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち①を認め、ほかの原因によるアミノ酸異常を否定できるものを生化学診断例とする。特殊検査②③を必ず施行し、さらに血中 Phe 値が 6 mg/dL 以上の場合は④を施行。必要に応じて⑤も行い、PAH 欠損症、BH<sub>4</sub>欠損症、BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、BH<sub>4</sub>・1 週間投与試験にて血中 Phe 30% 以上の低下を確認することが望ましい。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

#### ① ステップ1 (BH<sub>4</sub>欠損症と PAH 欠損症との鑑別)

高 Phe 血症 (2 mg/dL, 120 μmol/L 以上) として精密検査のため紹介された全例に対して、血漿アミノ酸分析\*とプテリジン分析\*\*および乾燥ろ紙血で DHPR 活性\*\*の測定を行い、BH<sub>4</sub>欠損症と PAH 欠損症の鑑別を行う。

血中プテリジン分析\*\*において、ネオプテリン (N) とビオプテリン (B) がともに低値であり、またその比率 (N/B) が正常であれば GTPCH 欠損症、N 高値で B 低値のため N/B 比が著しく高値であれば PTPS 欠損症、N と B がともに高値であれば DHPR 欠損症かあるいは古典的 PKU、7-ビオプテリンが多量に検出されれば PCD 欠損症と診断できる。したがって、DHPR 欠損症と古典的 PKU の鑑別には、乾燥ろ紙血の DHPR 活性の測定が必要となる。

#### ② ステップ2 (病型確認)

##### 1) Phe 摂取制限がない状態で血中 Phe 値が 6 mg/dL (360 μmol/L) 以上の場合

BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験を行う<sup>5)</sup>。BH<sub>4</sub> 10 mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4, 8, 24 時間の血中 Phe 測定とプテリジン分析を行う。古典的 PKU もしくは DHPR 欠損症では負荷前後で変化しない。BH<sub>4</sub>欠損症 (DHPR 欠損症を除く) では 4~8 時間後に血中 Phe は正常化する。前値より 20% 以上低下する場合は BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症と診断する。1 回負荷検査に必要な BH<sub>4</sub>製剤は日本大学医学部小児科 (下記参照) より入手できる。

日本大学病院小児科内「BH<sub>4</sub>欠乏症 (異型高フェニルアラニン血症) 審査委員会事務局」

〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-6

tel : 03-3293-1711 fax : 03-3292-2880 e-mail : biopten.med@nihon-u.ac.jp

##### 2) Phe 摂取制限がない状態で血中 Phe 値が 6 mg/dL (360 μmol/L) 未満の場合

BH<sub>4</sub>負荷による効果の判定が困難となるため、BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験を施行する必要性はない。しかし乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、経過中、血中 Phe 値が 6 mg/dL を超えてくることもあるので注意が必要である。

#### ③ 補足 (BH<sub>4</sub>・1 週間投与試験\*\*)

BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症の診断に関しては、診断の確認のため、また BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験ではすべての反応性患児を拾い上げることは不可能であるため、BH<sub>4</sub>・1 週間投与試験 (BH<sub>4</sub> 20 mg/kg/day) にて血中 Phe 値が 30% 以上低下で反応性を診断する<sup>5)</sup>。1 週間投与検査に必要な BH<sub>4</sub>製剤は、1 回負荷検査とは異なり、日本先天代謝異常学会 BH<sub>4</sub>委員会事務局 (下記参照) より入手できる<sup>6)</sup>。

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野内 BH<sub>4</sub>委員会事務局

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

tel : 06-6645-3816 fax : 06-6636-8737 e-mail : bh4@med.osaka-cu.ac.jp

### 2. 診断確定までの対応

確定診断を進める一方で、高 Phe 血症によるアミノ酸インバランスが引き起こす脳構築障害をできるだけ早期に是正する必要がある。そのため、初期治療は原則として入院して行う。新生児では早期に Phe 投与量を適切に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10 mg/dL 以下に

なるよう治療する。そして血中 Phe 値が 2~4 mg/dL まで低下するように Phe の摂取量を調節する。Phe 忍容能は症例により異なるので血中 Phe 値を数日ごとに測定しながら Phe の摂取量を決定する（具体的には下記の PAH 欠損症の治療を参照）。PAH 欠損症であることが確定できれば、以下、PAH 欠損症の治療指針に従って治療を進める。BH<sub>4</sub>欠損症と診断された場合には、神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。

### 3. 診断確定後の治療

#### ① PAH 欠損症の治療

##### 1) 食事療法

Phe の摂取を食事療法により制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善させることを原則とする<sup>7)~9)</sup> **I-A**。

- (1) Phe を除去した治療用特殊ミルク（フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」<sup>注2)</sup>を用いて、血中 Phe 値を各年齢における維持範囲（表 1）に保つよう Phe の摂取を制限する。Phe は必須アミノ酸であり、成長には不可欠である。そのため各年齢における Phe 摂取量の目安（表 2）を目標として、Phe の摂取量を調整する。しかし Phe 摂取量の忍容能は症例により異なるため、乳幼児期は原則月 1~2 回程度血中 Phe 値を測定して、Phe 摂取量の調節を行う。普通食にて、維持範囲内が維持できる場合には特に食事療法は必要としない。しかし、乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、食事療法を行っている患児に準じた血中 Phe 値の測定が必要である。
- (2) 1 日の摂取カロリー量は同年齢の健康小児と等しくする。タンパク質の配分が健康小児より多少低い場合、糖質を十分に与えてカロリー不足とならないようにする。
- (3) タンパク質（窒素源）の摂取量は乳児期には 2 g/kg/day、幼児期は 1.5~1.8 g/kg/day、学童期以後は 1.0~1.2 g/kg/day 以下にならないようにする（タンパク摂取量が 0.5 g/kg/day 以下になると、Phe を摂取制限しても血中 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する<sup>10)</sup>。

乳児期では、タンパク質、すなわち窒素源の大部分は Phe を除去した治療用特殊ミルクから摂取し、表 1 の血中 Phe 値の維持範囲に保つことができる程度で Phe を自然タンパク（母

**表 1** 血中 Phe 値の目標維持範囲

年齢	(mg/dL)	( $\mu$ mol/L)
乳児期~幼児期前半	2~4	120~240
幼児期後半~小学生前半	2~6	120~360
小学生後半	2~8	120~480
中学生以後	2~10	120~600
妊娠前~分娩まで	2~6	120~360

Phe 値は、ろ紙血では、血漿に比し低値となるので注意が必要。

[北川照男ほか：フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）治療指針の第 2 次改定の経緯と改定勧告治療指針（平成 24 年度）について。特殊ミルク情報 2012；48：82-84 より]

**表 2** 年齢別 Phe 摂取量のおよその目安

年齢	摂取 Phe 量 (mg/kg/day)
0~3 か月	70~50
3~6 か月	60~40
6~12 か月	50~30
1~2 歳	40~20
2~3 歳	35~20
3 歳以上	35~15

[北川照男ほか：フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）治療指針の第 2 次改定の経緯と改定勧告治療指針（平成 24 年度）について。特殊ミルク情報 2012；48：82-84 より]

注 2) Phe 除去ミルクは薬価収載されている。

乳や普通ミルクなど)として与える。離乳期以降は、治療用特殊ミルクに野菜などの低タンパク食品を組合わせた食事療法を行っていく。

年長児から成人に対する Phe 除去タンパクの補給には、カロリー量の少ないフェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末(雪印 A-1)もしくは低フェニルアラニンペプチド粉末(森永 MP-11)の併用が有用である。

なお、治療用特殊ミルクの投与量の目安は次の通りである。乳児期：60～100 g/day, 幼児期前半(1～2歳)：100～120 g/day, 幼児期後半(3～5歳)：120～150 g/day, 学童期前半(6～9歳)：150～200 g/day, 学童期後半およびそれ以後：200～250 g/day<sup>11)</sup>。

## 2) 薬物療法

- ・BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症に対する BH<sub>4</sub> (天然型 BH<sub>4</sub>製剤サプロテリン塩酸塩)療法\*について<sup>6)12)～17)</sup> **I-A**

BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症と診断された場合、十分量の BH<sub>4</sub>を投与すればほとんどの症例は食事治療なしで血中 Phe 値のコントロールが可能である。しかし、BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症であっても、BH<sub>4</sub>を1日20 mg/kg 投与しても血中 Phe 濃度を基準値以下に下げることが困難な場合には、食事療法と併用が必要である。

具体的には、BH<sub>4</sub>・1週間投与試験を行い、BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症の診断基準(血中 Phe 値の30%以上の低下)を満たしている場合、負荷試験終了後も BH<sub>4</sub>の投与量を変更せずに20 mg/kgで継続し、目的とする血中 Phe 値の維持範囲にコントロールできる状態を保ちながらゆっくりと減量し必要最小投与量を設定する。

### ② BH<sub>4</sub>欠損症の治療

血中 Phe 濃度のコントロールに加えて、神経伝達物質の補充療法を行う必要がある。BH<sub>4</sub>は血液脳関門を通過しにくいいため、BH<sub>4</sub>単独では中枢神経症状を予防することはむずかしい。そのため、BH<sub>4</sub>、L-Dopa、5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の3剤投与が必要である。さらに DHPR 欠損症では、この3剤に加えて葉酸の投与も必要である<sup>18)</sup> **B**。

#### 1) 天然型 BH<sub>4</sub>製剤サプロテリン塩酸塩の投与\*

BH<sub>4</sub>はおもに Phe 制限食の代わりに血中 Phe 濃度をコントロールする目的で BH<sub>4</sub> 10 mg/kg/day を目安として使用する。一般に PTPS 欠損症と GTPCH 欠損症では、BH<sub>4</sub> 2～6 mg/kg/day を3～4分割して投与すると、普通食でも血中 Phe 濃度を正常に保つことが可能である。しかし DHPR 欠損症ではこの投与量でも不十分なことがあり、BH<sub>4</sub> 12～20 mg/kg/day の投与量を勧める報告もある。血中 Phe 濃度のコントロールに Phe 制限食を併用する場合においても、BH<sub>4</sub>の投与は神経症状の発現を予防するために継続することが望ましい。

#### 2) L-Dopa<sup>注3)</sup>\*\*\*、5-HTP<sup>注4)</sup>\*\*\*の投与

BH<sub>4</sub>はドパミンの合成系、セロトニン合成系にも関与しているが、投与された BH<sub>4</sub>は血液脳関門を通過しにくいいため、中枢神経においてドパミン欠乏(パーキンソンニズム)、セロトニン欠乏が起こる。そこで前駆物質である L-Dopa および 5-HTP の投与が必要となる。

投与方法は、それぞれ 3 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg と4日から7日ごとに増量し、10 mg/kg になってから1週間程度様子をみた後髄液中のプテリジン分析、HVA、5-HIAA の分析を行いながら適宜投与量を調節していく。髄液中 HVA、5-HIAA 値の測定のための頻回の髄液採取は患児にとってはストレスである。それに代わる指標として、中枢神経でのドパミン欠乏を反映

注3) L-Dopa は末梢での分解を阻害する脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパとの合剤が用いられる。

注4) わが国では5-HTPの薬剤はないので、同意を得たうえで試薬を投与するか、患者自身でサプリメントとして購入し内服してもらうよう十分に説明する必要がある。

して血中プロラクチン値が上昇することが知られており，採血にてある程度の L-Dopa の投与量調節ができる可能性がある<sup>19)</sup> \*\*。

5-HTP の副作用として，下痢がみられることがあるが，5 歳頃までは，精神運動発達を優先し，下痢があっても補充を続けることが望ましい。年長児，成人では，必ずしも 5-HTP の投与を継続できていない症例もあるが，セロトニンの欠乏により抑うつなどの精神症状がある場合には，投与の再開や増量が必要となる。

### 3) 葉酸の投与

葉酸（5-ホルミル-テトラヒドロ葉酸：10～20 mg/day）の投与は，DHPR 欠損症の患者において髄液中の葉酸レベルが低い場合に推奨されている。この治療は，脱髄プロセスと大脳基底核の石灰化の両方を改善することができる<sup>20)21)</sup>。

## フォローアップ指針

### 1. PAH 欠損症

小学校入学までは原則として 4 週ごとに来院させ，血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3 か月ごとに血液一般検査，血液生化学検査を行う。定期的に知能発達検査（3 歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査，3 歳以後は知能指数の検査）を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

### 2. BH<sub>4</sub>欠損症

小学校入学までは原則として 4 週ごとに来院させ，血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3 か月ごとに血液一般検査，血液生化学検査（血中プロラクチン，カテコラミンを含む）を行う。神経伝達物質の補充量の過不足は血液生化学検査では評価が困難であり，精神運動発達障害，気分障害などの臨床所見の有無を

表 3 髄液中 5-HIAA と HVA の正常値

年齢	5-HIAA (nmol/L)	HVA (nmol/L)
0～6 か月	150～800	310～1,100
6 か月～1 歳	114～336	295～932
2～4 歳	105～299	211～871
5～10 歳	88～178	144～801
11～16 歳	74～163	133～551
16 歳以上	66～141	115～488

[文献 22, 23 より作成]

確認しながら，適宜，髄液中プテリジン分析，HVA，5-HIAA 値の測定する。年齢別の髄液中 HVA，5-HIAA 値の正常値（表 3）<sup>22)23)</sup> の下限以上に保つことを目標にする。定期的な知能発達検査（3 歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査，3 歳以後は知能指数の検査）を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

## 成人期の課題

### 1. PAH 欠損症

#### ① 食事療法の継続

これまで述べてきた食事療法は生涯にわたって継続する **B**。中学生以降でも可能な限り血中

Phe 値を 10 mg/dL 以下に維持することが望ましい<sup>9)24)～26)</sup>。

#### ② 母性 PKU

PKU 患者が女性の場合，妊娠中の高 Phe 血症は，胎児に小頭症や心奇形など重篤な影響を与

える<sup>27)</sup>。これを予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、受胎前より Phe 制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を厳格にコントロールすることが必要である(表 1)<sup>28-33)</sup>。

PKU 患者の妊娠に伴う栄養素摂取量の目安や妊娠期のための標準献立例は、特殊ミルク共同安全開発委員会が作成した『食事療法ガイドブック』に記載されており、これを参考に治療を行う<sup>34)</sup> B。患者が BH<sub>4</sub>反応性である場合には、BH<sub>4</sub>療法が母性 PKU に対しても有効と報告

されている<sup>35)</sup>。

## 2. BH<sub>4</sub>欠損症

PAH 欠損症に準ずる。

なお、これらフェニルケトン尿症および類縁疾患は平成 27 年 7 月に指定難病の対象疾患となった。

### 引用文献

- 1) Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias. Phenylalanine hydroxylase deficiency. in : Scriver CR, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2000 : 1667.
- 2) Blau N, et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. in : Scriver CR, et al., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2000 : 1725.
- 3) Muntau AC, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 2122-2132.
- 4) Kure S, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999 ; 135 : 375-378.
- 5) 新宅治夫. テトラヒドロピオプテリン負荷試験. *小児内科* 2006 ; 38 : 1326-1332.
- 6) 大浦敏博ほか: テトラヒドロピオプテリン (BH<sub>4</sub>) 反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH<sub>4</sub>製剤サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針. *日本小児科学会雑誌* 2009 ; 113 : 649-653.
- 7) Feillet F, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 2010 ; 126 : 333-341.
- 8) Burgard P, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 : 46-54.
- 9) National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 972-982.
- 10) MacDonald A, et al. Protein substitute dosage in PKU : how much do young patients need? *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 588-593.
- 11) 北川照男ほか. フェニルケトン尿症(高フェニルアラニン血症の一部を含む)治療指針の第 2 次改定の経緯と改定勧告治療指針(平成 24 年度)について. *特殊ミルク情報* 2012 ; 48 : 82-84.
- 12) Blau N, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH<sub>4</sub>) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009 ; 96 : 158-163.
- 13) Levy HL, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH<sub>4</sub>) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria : a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007 ; 370 : 504-510.
- 14) Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria : a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009 ; 154 : 700-707.
- 15) Trefz FK, et al. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J Inher Metab Dis* 2010 ; 33 Suppl 3 : S163-169.
- 16) Lambuschini N, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab* 2005 ; 86 Suppl 1 : S54-60.
- 17) Hennermann JB, et al. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2005 ; 86 Suppl 1 : S86-90.
- 18) Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 2002 ; 3 : 123-131.
- 19) Ogawa A, et al. A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more significant correlation of l-Dopa dosage with serum prolactin levels than CSF homovanillic acid levels. *Brain Dev* 2008 ; 30 : 82-85.

- 20) Irons M, et al. Folinic acid therapy in treatment of dihydropteridine reductase deficiency. *J Pediatr* 1987 ; 110 : 61-67.
- 21) Woody RC, et al. Progressive intracranial calcification in dihydropteridine reductase deficiency prior to folinic acid therapy. *Neurology* 1989 ; 39 : 673-675.
- 22) Blau N, Blaskovics M. Hyperphenylalaninemia. in : Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. London : Chapman & Hall, 1996 : 65-78.
- 23) Hyland K, et al. Disorders of neurotransmitter metabolism. in : Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. London : Chapman & Hall, 1996 : 79-98.
- 24) Koch R, et al. Phenylketonuria in adulthood : a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002 ; 25 : 333-346.
- 25) Ten Hoedt AE, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults. *J Inherit Metab Dis* 2011 ; 34 : 165-171.
- 26) Bosch AM, et al. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 29-34.
- 27) Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 1202-1208.
- 28) Prick BW, et al. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy : pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2012 ; 95 : 374-382.
- 29) Koch R, et al. The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria : status report 1998. *Eur J Pediatr* 2000 ; 159 Suppl 2 : S156-160.
- 30) Koch R, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study : 1984-2002. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 1523-1529.
- 31) Levy HL, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria : report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res* 2001 ; 49 : 636-642.
- 32) Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years : the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr* 2004 ; 144 : 235-239.
- 33) Lee PJ, et al. Maternal phenylketonuria : report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child* 2005 ; 90 : 143-146.
- 34) 特殊ミルク共同安全開発委員会. 食事療法ガイドブック—アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために—. 恩賜財団母子愛育会, 2008.
- 35) Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 1566-1569.

### 3 メープルシロップ尿症

#### 疾患概要

分枝鎖アミノ酸 (BCAA) であるバリン, ロイシン, イソロイシンは分枝鎖アミノ酸アミノトランスフェラーゼによりアミノ基転移反応を受けて, 分枝鎖ケト酸である  $\alpha$ -ケトイソ吉草酸,  $\alpha$ -ケトイソカプロン酸,  $\alpha$ -ケトメチル吉草酸にそれぞれ変換される (図 1)。さらに, 分枝鎖ケト酸 (BCKA) は分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体によってアシル-CoA であるイソブチリル-CoA, イソバレリル-CoA,  $\alpha$ -メチルブチリル-CoA へと変換される。メープルシロップ尿症 (maple syrup urine disease : MSUD) では, 分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常により, 分枝鎖アミノ酸であるバリン, ロイシン, イソロイシン由来の分枝鎖ケト酸の代謝が障害される<sup>1)</sup>。この酵素は  $E1\alpha$ ,  $E1\beta$ ,  $E2$ ,  $E3$  の 4 つの遺伝子によってコードされる複合体であり, いずれの異常も常染色体劣性の遺伝形式を示す。E3 はピルビン酸脱水素酵素複合体,  $\alpha$ -ケトグルタル酸脱水素酵素複合体とも共通のサブユニットであるため, その異常では高乳酸血症,  $\alpha$ -ケトグルタル酸の上昇も認める。新生児マススクリーニングの対象疾患であり, スクリーニングでは分枝鎖アミノ酸の増加を指標としている。タンデムマス検査では血中ロイシン+イソロイシンの上昇を測定する。

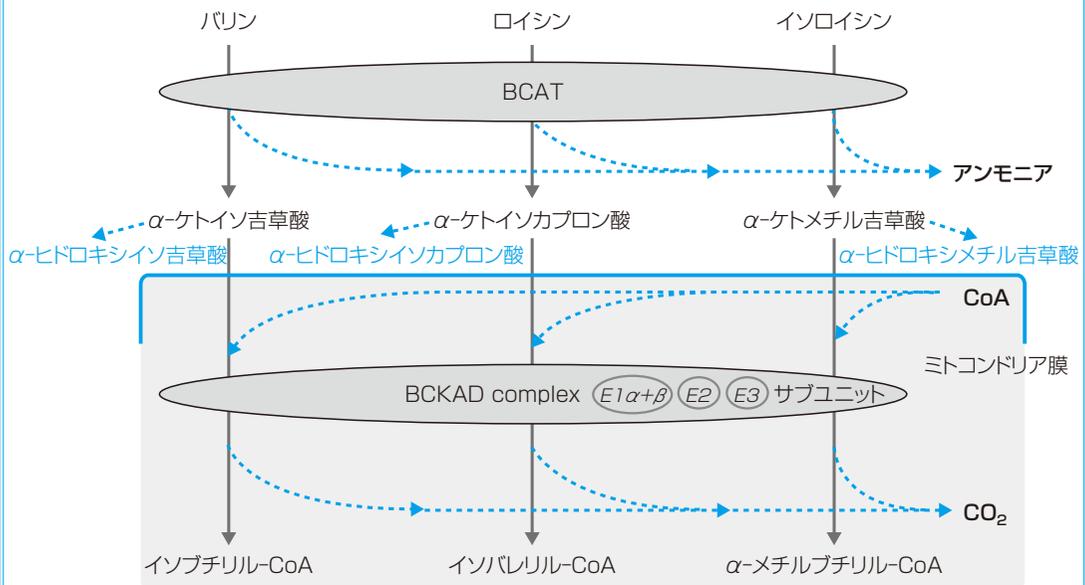


図 1 分枝鎖アミノ酸の代謝経路

BCAT : 分枝鎖アミノ酸アミノトランスフェラーゼ, BCKAD complex ; 分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体, ○ : 酵素, 青字 : 異常代謝産物

## 疫学

新生児マススクリーニングの対象疾患であり、多くの患者はこのスクリーニングによって発見される。わが国での頻度は出生約 50 万人に 1 人と考えられている<sup>2)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 古典型

新生児期に発症する。生後 1 週間程度で嘔吐、けいれん、昏睡などの症状をきたす。新生児マススクリーニングの結果が判明する前に発症していることが少なくない。

#### ② 間欠型

新生児期は正常に経過し、その後に急性増悪を起こす。非発作時は無症状である。

#### ③ 中間型

血中の分枝鎖アミノ酸の上昇は中等度であるが、知的障害を伴う。

#### ④ チアミン反応型

チアミン投与により分枝鎖アミノ酸は低下し、臨床症状が改善する。

### 2. 主要症状と臨床所見

急性期のおもな症状は、不活発、哺乳不良、嘔吐、筋緊張低下、運動失調、けいれん、昏睡、特有の尿臭などである。

血中ロイシン値と臨床症状がほぼ一致する。血中ロイシン値が 10~20 mg/dL (760~1,500  $\mu\text{mol/L}$ ) では哺乳力が低下し嘔吐が出現する。ロイシン値が 20 mg/dL (1,500  $\mu\text{mol/L}$ ) 以上では意識障害、筋緊張低下、けいれん、呼吸困難、後弓反張などが出現する。分枝鎖アミノ酸および分枝鎖ケト酸の血中濃度が上昇するとミエリン合成の障害をきたし、

不可逆的な中枢神経の障害により、精神運動発達の遅れを認める。尿はメープルシロップ様の甘いにおいが特徴的であるが、新生児期は明らかではないこともある。

古典型では生後 1 週間程度で嘔吐、けいれん、昏睡などの症状をきたす。間欠型や中間型では新生児期には無症状であり、感染などをきっかけとして、嘔吐や昏睡、発達の遅れなどを認める。

### 3. 参考となる検査所見

年長児のアシドーシス発作時には、アニオンギャップ (AG) の増加を伴う代謝性アシドーシス、尿中ケトン陽性を認める。新生児期には必ずしもアシドーシスや尿中ケトンの増加を認めない。新生児期には低血糖 (<45 mg/dL) を認めることがあるので血糖測定は必須である。

**補記)** 代謝性アシドーシスの定義

- (1) 新生児期： $\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$ ，乳児期以降： $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ 。
- (2)  $\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ 。

注)  $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$  (正常範囲 10~14)。

重度の代謝性アシドーシス ( $\text{pH} < 7.2$ ， $\text{AG} > 20$ ) の場合、有機酸代謝異常症やメープルシロップ尿症を強く疑う。

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査<sup>3)~5)</sup>

##### ① ろ紙血アミノ酸分析タンデムマス法での測定

ロイシン (Leu) とイソロイシン (Ile) は区別されず Leu + Ile として結果が出る。

Leu + Ile > 350  $\mu\text{mol/L}$  (> 4.5 mg/dL).

バリン (Val) > 250  $\mu\text{mol/L}$  (> 2.9 mg/dL).

なお、カットオフ値は各分析施設で異なることに注意する。

##### ② 血中・尿中アミノ酸分析\*

診断に必須の検査である。ロイシン、イソロイシン、バリンの増加、アラニンの低下を認める。

アロイソロイシンの出現も特徴的だが、質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない\*\* (三菱化学メディエンスの「血漿アミノ酸分画」検査を依頼するとアロイソロイシンが測定される)。

##### ③ 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合のみ、患者1人につき月1回に限り算定することができる。

分枝鎖  $\alpha$ -ケト酸、分枝鎖  $\alpha$ -ヒドロキシ酸の増加を認める。

##### ④ 酵素活性測定\*\*

リンパ球、皮膚線維芽細胞の破碎液による分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体活性の測定が可能である。

##### ⑤ 遺伝子解析\*

複合体を形成する酵素をコードする *E1a*, *E1 $\beta$* , *E2*, *E3* のそれぞれの遺伝子について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、研究レベルである。

なお、平成27年10月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児

タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究(深尾班)」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

#### 5. 鑑別診断

- (1) ケトーシスやチアミン欠乏で分枝鎖ケト酸の上昇を認める。
- (2) 低血糖に伴って分枝鎖アミノ酸の上昇を認める。
- (3) いずれも、血中・尿中アミノ酸分析と尿中有機酸分析によって鑑別が可能である。

#### 6. 診断基準

##### ① 疑診

###### 1) 急性発症型

「2. 主要症状と臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり、アミノ酸検査(ろ紙血検査、血中、尿中アミノ酸分析)で分枝鎖アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン)の増加を認めた場合。

###### 2) 発症前型(新生児マススクリーニング陽性例を含む)

アミノ酸検査(ろ紙血検査、血中、尿中アミノ酸分析)で分枝鎖アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン)の増加を認めた場合。

##### ② 確定診断

「4. 診断の根拠となる特殊検査」の、②(血中・尿中アミノ酸分析の異常)かつ、③(尿中有機酸分析の異常)もしくは、④(酵素活性の低下)を認めるものを確定例とする。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

新生児マススクリーニングでろ紙血中のロイシンもしくはロイシン+イソロイシン（タンデムマス検査の場合）の上昇を認めた無症状例は本症に罹患している可能性がある。一般検査（末梢血，一般生化学検査）に加え，血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸，血中ケトン体分画を測定し，血中と尿中のアミノ酸分析，尿中有機酸分析を行う。必要に応じて酵素活性測定による確定診断を行う。

### 2. 診断確定までの対応

症状がない場合，入院管理とし急性発作に注意しながら診断を確定し，慢性期の治療から開始する<sup>B</sup>。「4. 診断の根拠となる特殊検査」の③尿中有機酸分析，④酵素活性測定は時間がかかることがあり，治療を優先する。血液中のロイシン濃度を指標として，乳児期は分枝鎖アミノ酸除去ミルク（ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」）に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているため，血中ロイシン値を 150～400  $\mu\text{mol/L}$ （2～5  $\text{mg/dL}$ ）に維持することを目標とする。

### 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

#### ① 食事療法 <sup>B</sup>(67)

分枝鎖アミノ酸除去ミルク（ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」）に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているため，血中ロイシン値を 150～400  $\mu\text{mol/L}$ （2～5  $\text{mg/dL}$ ）に維持することを目標とする。

#### ② sick day の対応 <sup>B</sup>(67)

感染症による体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診させ，必要によりグルコースを含む輸液を実施することで異化亢進を抑制し急性発症を防ぐ。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 確定診断

本疾患の古典型の患者は新生児期に発症し，新生児マススクリーニングの結果が判明する前に急性発症型の症状を呈することがある。ろ紙血中のロイシン+イソロイシンの結果を検査センターに問い合わせるとともに，一般検査（末梢血，一般生化学検査），血糖，血液ガス，アン

モニア，乳酸，血中ケトン体分画を測定し，血中と尿中のアミノ酸分析，尿中有機酸分析を行う。必要に応じて酵素活性測定による確定診断を行う。尿のメープルシロップ様の甘いにおいが特徴的であるが，新生児期は明らかではないこともある。

## 2. 診断確定までの対応 **B**

入院管理とし、必要に応じて「急性期の治療方針」の治療を行う。

「4. 診断の根拠となる特殊検査」の③、④は時間がかかることがあり、治療を優先する。血液中のロイシン濃度を指標として、乳児期は分枝鎖アミノ酸除去ミルク（ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」）に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているので、血中ロイシン値を  $150\sim 400\ \mu\text{mol/L}$  ( $2\sim 5\ \text{mg/dL}$ ) に維持することを目標とする。

チアミン依存性の可能性もあるので、発症時から大量のチアミン ( $10\sim 1,000\ \text{mg/day}$ ) 投与を試みる。

## 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

急性期の治療は早期発見・治療が原則である。分枝鎖アミノ酸および分枝鎖ケト酸の蓄積と体タンパクの異化を押さえながら、同化を促進することを目標にする<sup>6)7)</sup>。急性増悪が疑われれば、分枝鎖アミノ酸除去ミルクの投与や、脂肪投与、高カロリー輸液、アシドーシスの補正を行う。

「代謝クライシス」として下記の治療を開始する。

### ① 状態の安定化（重篤な場合） **B**

- (1) 気管挿管と人工換気（必要であれば）。
- (2) 末梢静脈ルートの確保  
血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。  
静脈ルート確保困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択する。
- (3) 必要により昇圧薬を投与して血圧を維持する。
- (4) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。  
ただし、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしない。

- (5) 診断基準に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

### ② 異化亢進の抑制 **B**

- (1) 絶食とし、中心静脈路を確保のうえ、10%以上のグルコースを含む輸液で  $80\ \text{kcal/kg/day}$  以上のカロリー補給を維持する。治療開始後の血糖は  $120\sim 200\ \text{mg/dL}$  を目標とする。

**補記** グルコースの投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、過剰投与には注意が必要である。

- (2) 高血糖（新生児  $> 280\ \text{mg/dL}$ ，新生児期以降  $> 180\ \text{mg/dL}$ ）を認めた場合は、速効型インスリンの持続投与を開始する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、グルコース投与量を増やして対応する。静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により開始してよい。

### ③ 代謝性アシドーシスの補正 **B**

代謝性アシドーシスが高度の場合は炭酸水素ナトリウム投与による補正も行う。循環不全や呼吸不全を改善させたいうえでなお  $\text{pH} < 7.2$  であれば、炭酸水素ナトリウム（メイロン®；  $833\ \text{mEq/L}$ ）  $\text{BE} \times 0.1\ \text{mL/kg}$ （= half correct）を10分以上かけて静注する。目標値は  $\text{pH} > 7.2$ ， $\text{pCO}_2 > 20\ \text{mmHg}$ ， $\text{HCO}_3^- > 10\ \text{mEq/L}$  とし、改善しなければ血液浄化療法を行う必要がある。

### ④ 血液浄化療法 **B**

以上の治療を2～3時間行っても代謝性アシドーシスが改善しない場合は、緊急で血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児～乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析（CHD）または持続血液ろ過透析（CHDF）が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析は効率が劣るため、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。交換輸血は無効である。

## 慢性期の管理

治療の目標は急性増悪の発症を防止しながら十分な発育、発達を得ることである。

### 1. 食事療法

分枝鎖アミノ酸除去ミルク（ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」）に普通ミルクを混合して使用する。混合比は血中ロイシン値を  $150\sim 400\ \mu\text{mol/L}$  ( $2\sim 5\ \text{mg/dL}$ ) に維持することを目標として決定する **B**。

新生児、乳幼児期の古典型であれば、分枝鎖アミノ酸摂取量はロイシン  $60\sim 90\ \text{mg/day}$ 、イソロイシン、バリンは  $40\sim 50\ \text{mg/day}$  が目安となる。また、ほかの必須アミノ酸の濃度も発育発達に重要であり、低ければミルクあるいはアミノ酸製剤で補充する。

幼児期においても分枝鎖アミノ酸除去ミルク、もしくはアミノ酸製剤に自然タンパクを加えた治療を行いながら、血中ロイシン値を  $150\sim 400\ \mu\text{mol/L}$  ( $2\sim 5\ \text{mg/dL}$ ) に維持することを目標とする。

### 2. 薬物治療 **B**

チアミン依存性の可能性があるので、チアミン ( $10\sim 1,000\ \text{mg/day}$ ) 投与を試みる **B**。

対症的に制吐薬、解熱薬などを用いる。

脳浮腫対策として必要に応じて以下の投与を行う **B**。

- (1) 利尿薬： $0.5\sim 1\ \text{mg/kg/dose}$  を  $6\sim 12$  時間ごと。
- (2) 塩分投与：血中Naを  $135\ \text{mEq/L}$  以上に保つ。
- (3) D-マンニトール： $0.5\ \text{g/kg/dose}$   $6\sim 8$  時間ごともしくは持続投与。

### 3. sick day の対応

感染症による体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診させ、必要によりグルコースを含む輸液を実施することで異化亢進を抑制し急性発症を防ぐ **B**。

### 4. 肝移植

上記の治療を行っていても感染を契機とした急性増悪を防ぐのはむずかしいことがあり、中枢神経障害が進行性である古典型メープルシロップ尿症患者に対しては肝移植が行なわれている<sup>8)</sup> **C**。

移植後ロイシン摂取耐性が10倍に増加し、血中ロイシン値が安定することが報告されている。また、中枢神経障害の進行も抑制できることが示唆されている。さらに、メープルシロップ尿症患者の肝臓はドミノ移植の肝臓としても利用可能で、メープルシロップ尿症患者の摘出肝を移植されたレシピエントにメープルシロップ尿症発症はなく、通常の食事が可能である<sup>9)</sup>。

## フォローアップ指針

### 1. 一般的評価と栄養学的評価

栄養制限により体重増加不良をきたさないよう注意する。

- (1) 身長・体重測定。
- (2) 血液検査（食後3～4時間で採血）
  - ・検査間隔：初期は月1回以上、状態が安

定すれば最低3か月に1回は行う **B**。  
血液ガス分析、血糖、ケトン体、アルブミン、血漿アミノ酸分析、血中アシルカルニチン分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目。  
・血漿アミノ酸分析：血中ロイシン値を  $150\sim 400\ \mu\text{mol/L}$  ( $2\sim 5\ \text{mg/dL}$ ) に維持することを目標とする **B**。

- (3) 尿中有機酸分析  
 ・検査間隔：必要に応じて行う **B**.  
 ・評価項目：分枝鎖  $\alpha$ -ケト酸, 分枝鎖  $\alpha$ -ヒドロキシ酸.
- (4) その他：骨代謝関連指標など, 栄養状態に関係する各種項目についても, 病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定・評価する.

## 2. 神経学的評価

- (1) 発達検査：1回/年程度 **C**.

- (2) 頭部 MRI (MRS)：1回/1～3年 **C**.  
 (3) 脳波検査(てんかん合併時)：1回/年程度 **C**.  
 (4) 運動機能評価：機能障害のある場合は, 早期からの理学療法・作業療法・言語療法の介入が必要である.

## 3. その他

嘔吐, 腹痛を認めた場合は, 膵炎発症を疑い血清アミラーゼ, リパーゼの測定が推奨される **B**.

## 成人期の課題

### 1. 小児期～成人期の課題

わが国のメープルシロップ尿症は新生児マススクリーニングで発見, 治療されているが, 従来のマススクリーニングの対象疾患のなかでは最も死亡率が高く, 神経学的予後も良好とはいえない. 新生児期に血中ロイシン値が  $>1,000 \mu\text{mol/L}$  ( $13 \text{ mg/dL}$ ) 以上となる期間が長いと神経学的予後が不良となると考えられている<sup>10)</sup>.

小児期以降には, 注意欠陥/多動性障害, 不安, パニック障害や抑うつなどを発症することがあり, 薬物療法を必要とすることがある. 早期に診断, 治療することにより, 新生児期の初回急性増悪を抑えることができれば良好な経過

が期待される.

### 2. 医療費の問題

本疾患の罹患者は, 食事療法をはじめ, 定期的な検査, 体調不良時の支持療法, 低タンパク食品の購入など, 成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い. その一方, 安定した体調で継続的に就業するのは, 罹患者にとって容易なことではなく, 小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう, 費用の公的補助が強く望まれた.

以上の要望を受けて, 平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった.

## 引用文献

- 1) Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease. in Scriver CR, et al., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York : McGraw-Hill, 2000 : 1971-2005.
- 2) 三測 浩ほか. メープルシロップ尿症の予後とマス・スクリーニング. 小児内科2004 ; 36 : 1881-1886.
- 3) 信國好俊ほか. メープルシロップ尿症, 分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体の分子病理学. 生化学1992 ; 64 : 67-82.
- 4) Mitsubuchi H, et al. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people : an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. J Nutr 2005 ; 135 : 1565S-1570S.
- 5) 三測 浩ほか. メープルシロップ尿症の遺伝子解析. 臨床病理1993 ; 41 : 484-491.
- 6) Tsuruta M, et al. Molecular basis of intermittent maple syrup urine disease : novel mutations in the E2 gene of the branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex. J Hum Genet 1998 ; 43 : 91-100.
- 7) Morton DH, et al. Diagnosis and treatment of Maple syrup disease. A study of 36 patients. Pediatrics 2002 ; 109 : 999-1008.

- 8) Mazariegos GV, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease : long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. J Pediatr 2012 ; 160 : 116-121.
- 9) Matsunami M, et al. Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency. Pediatr Transplant 2015 ; 19 : E70-74.
- 10) Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. Eur J Pediatr 1993 ; 152 : 144-147.

## 参考文献

- ・ 青木菊麿, 木野加代子. 長期予後における追跡調査の役割 (2) メープルシロップ尿症の現状について : 平成2年度厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究」. 1990 : 10-12.
- ・ 大和田 操. メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症. 小児医学 1989 ; 22 : 278-296.
- ・ 三舘 浩. メープルシロップ尿症 : 別冊 日本臨牀新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群, 第2版上. 日本臨牀社, 2012 : 257-261.

4

# ホモシスチン尿症 (シスタチオニンβ合成酵素欠損症)

## 疾患概要

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することによって発症する。ホモシステインの重合体がホモシスチンである。ホモシステインはチオール基を介し、生体内の種々のタンパクとも結合する。その過程で生成されるスーパーオキシドなどによって血管内皮細胞障害などをきたすと考えられている。

狭義のホモシスチン尿症 (homocystinuria) はシスタチオニンβ合成酵素 (cystathionine β-synthetase ; CBS) 欠損症を指す<sup>1)~3)</sup>。CBS はホモシステインからシスチンを合成する経路の入口に位置し、CBS の活性低下によりホモシステインが蓄積する (図 1)。またホモシステイン代謝のもう一つの経路は再メチル化によるメチオニン合成であり、新生児マススクリーニングではメチオニンを指標として CBS 欠損症をスクリーニングしている。

CBS はビタミン B<sub>6</sub>を補酵素とする。CBS 欠損症には大量のビタミン B<sub>6</sub>投与により血中メチオニン、ホモシステインが低下するタイプが知られている (ビタミン B<sub>6</sub>反応型)。白人ではビタミン B<sub>6</sub>反応型が半数を占めるが<sup>1)</sup>、日本人ではまれである<sup>4)</sup>。常染色体劣性遺伝形式をとる。

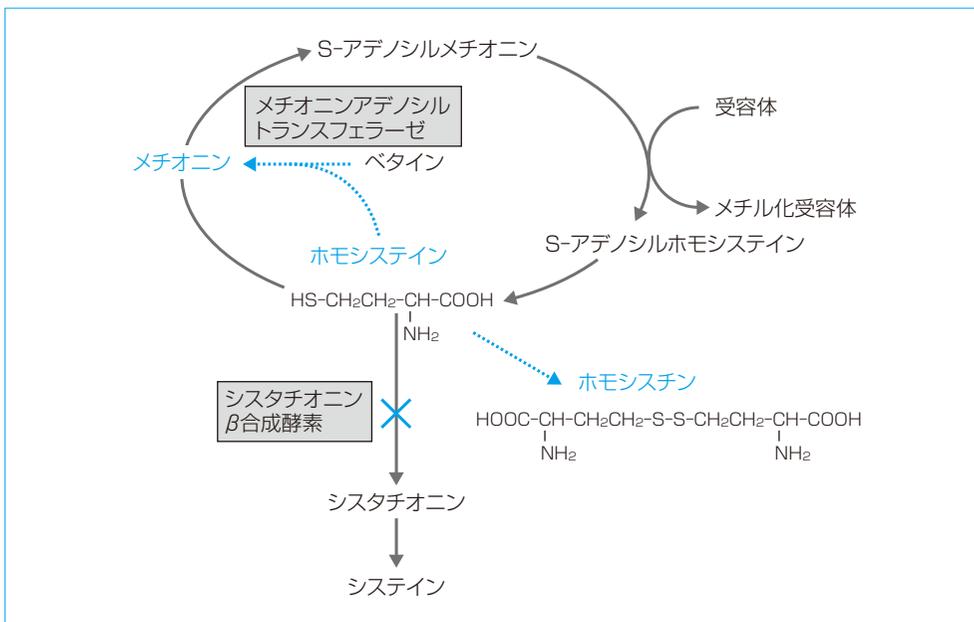


図 1 メチオニン代謝経路

■ : 酵素, 青字 : 高値を示すものおよび異常代謝産物, X : 代謝障害部位

## 疫学

わが国での患者発見頻度は約 1/80 万とされる。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ● 慢性進行型

無治療の場合、およびコントロール不良の場合には、成長に伴い中枢神経障害や骨格異常、眼症状、血管系障害を発症してくる。

### 2. 主要症状および臨床所見

無治療（およびコントロール不良）の場合には、以下の症状を呈する。

#### ① 中枢神経系異常

知的障害、てんかん、精神症状（パーソナリティ障害、不安、抑うつなど）。

#### ② 骨格異常

骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側彎症・鳩胸・凹足・外反膝（Marfan 症候群様体型）。

#### ③ 眼症状

水晶体亜脱臼に起因する近視（無治療の場合には、10 歳までに 80% 以上の症例で水晶体亜脱臼を呈する<sup>5)</sup>）、緑内障。

#### ④ 血管系障害

冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症。  
血栓症は一般に思春期以降に起こり、生命予後を規定する因子となるため<sup>6)</sup>、治療は一生を通じて行う必要がある。

### 3. 参考となる検査所見

#### ① 一般血液・尿検査

一般検査において特徴的な所見を認めない。

#### ② 画像検査

脳血栓塞栓症などの際には、梗塞所見が認められる。

### 4. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① 血中メチオニン高値\*

1.2 mg/dL (80  $\mu$ mol/L) 以上 [基準値: 0.3~0.6 mg/dL (20~40  $\mu$ mol/L)]。

#### ② 高ホモシステイン血症\*

60  $\mu$ mol/L 以上 (基準値: 15  $\mu$ mol/L 以下)。

#### ③ 尿中ホモシステイン排泄\*

基準値: 検出されない。

#### ④ シスタチオニン $\beta$ 合成酵素 (CBS) 活性低下\*

線維芽細胞、リンパ芽球を用いる。

#### ⑤ 遺伝子解析\*

CBS の両アレルに病因として妥当な変異を認める。

しかしながら、平成 27 年 10 月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

### ① 高メチオニン血症をきたす疾患

- (1) メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ（MAT）欠損症  
血中ホモシステインは正常から軽度高値（60  $\mu\text{mol/L}$  以下）.
- (2) シトリン欠損症（p.33 参照）  
血中メチオニン高値は一過性.
- (3) 新生児肝炎等の肝機能異常  
血中メチオニン高値は一過性.

### ② 高ホモシステイン血症（広義の「ホモシスチン尿症」）をきたす疾患

- (1) メチオニン合成酵素欠損症  
血中メチオニンは低値.

- (2) メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）欠損症  
血中メチオニンは低値.
- (3) ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症（コバラミン代謝異常症C型など）  
血中メチオニンは低値. 尿中にメチルマロン酸の排泄.

## 6. 診断基準

### ① 疑診

疑診にあたるものはない.

### ② 確定診断

「4. 診断の根拠となる特殊検査」の「①および②」を確定例とする.

また④もしくは⑤でも確定診断できる.

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

メチオニン高値 [1.0~1.2 mg/dL (67~80  $\mu\text{mol/L}$ ):スクリーニングのカットオフ値は施設ごとに若干の違いがある]をもってスクリーニングされる. 新生児マススクリーニングでの発見時には前述の症状は認められない. 一般生化学検査に加え, 以下の検査を実施して診断を進める.

- (1) 血中アミノ酸分析\* 血中メチオニン高値: 1.2 mg/dL (80  $\mu\text{mol/L}$ ) 以上.  
[基準値: 0.3~0.6 mg/dL (20~40  $\mu\text{mol/L}$ )]
- (2) 血中総ホモシステイン\* 60  $\mu\text{mol/L}$  以上 (基準値: 15  $\mu\text{mol/L}$  以下).
- (3) 尿中アミノ酸分析\* ホモシスチン排泄 (基準値: 検出されない).  
並行して下記の高メチオニン血症をきたす疾患を鑑別する.
  - ・MAT欠損症: 血中ホモシステインは正常から軽度高値 (60  $\mu\text{mol/L}$  以下)<sup>7)8)</sup>.
  - ・シトリン欠損症: 血中メチオニン高値は一過性<sup>9)</sup>.
  - ・新生児肝炎等の肝機能異常: 血中メチオニン高値は一過性.

「血中メチオニン高値: 1.2 mg/dL (80  $\mu\text{mol/L}$ ) 以上」および「血中総ホモシステイン: 60  $\mu\text{mol/L}$  以上」を満たせば, CBS欠損症と確定してよい. 血中ホモシステインが「やや高値」であるため, MAT欠損症などとの鑑別が困難な場合には, 酵素診断 (線維芽細胞やリンパ芽球でのCBS活性低下の証明) もしくは遺伝子診断 (CBS解析の両アレルに病因として妥当な変異を認める) の実施を考慮する.

## 2. 診断確定までの対応

診断が確定するまでは次項の食事療法は実施しない。

## 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

### ① メチオニン制限食 **B**

治療は血中ホモシステイン値の低下を主眼とする。

食事療法としてメチオニン摂取制限を実施し、血中メチオニン濃度を 1 mg/dL (67  $\mu$ mol/L) 以下に保つようにする (表 1<sup>10)</sup>)。血中総ホモシステインを指標とした治療基準としては、「20  $\mu$ mol/L 以下：良好，50  $\mu$ mol/L 以下：やや良好」とするものが提案されている<sup>11)</sup>。新生児・乳児期には許容量かつ必要量のメチオニンを母乳・一般粉乳，離乳食などより摂取し，不足分のカロリー・窒素源などは治療乳〔メチオニン除去粉乳（雪印 S-26）（特殊ミルク事務局に申請して入手）〕から補給する。幼年期以降の献立は『食事療法ガイドブック』（特殊ミルク共同安全開発委員会編，非売品，特殊ミルク事務局に申請して入手）を参考にする。

表 1 暫定的治療指針

	メチオニン (mg/kg/day)	シスチン (mg/kg/day)
0～6 か月	40	150
6 か月～1 歳	20	150
1 歳以後	10～15	150

上記の摂取メチオニン・シスチン量を一応の目安として食事療法を開始し，空腹時血中メチオニン量が 1.0 mg%<sup>注 1)</sup>以下に保たれるよう摂取メチオニン量を定める。維持量は症例により個体差があるので，特に治療開始 1 か月間はできるだけ頻回に血中メチオニン値を測定し，さらに臨床症状，体重増加，血清タンパク値，血色素値に留意する。治療開始 1 か月以後も週 1 回程度血中メチオニン値を測定しながら治療を続けることが望ましい。特に治療開始 1～2 か月間は専門病院に入院して治療方針を確立することが必要である。タンパク源は低メチオニン・高シスチン乳<sup>注 2)</sup>を基本とし，不足分のメチオニンは自然タンパク（一般粉乳，牛乳ないし一般食品）のかたちで補給する。定期的に身体発育値，DQ・IQ，肝機能，血小板粘着度，脳波，眼科所見（水晶体偏位）等を観察しながら治療を続ける。

〔多田啓也ほか，先天性代謝異常症の治療指針—新生児マス・スクリーニングの対象疾患—，日本小児科学会雑誌 1977；81：840-845 より〕

### ② L-シスチン補充 **B**

ホモシステインの下流にある L-シスチンを補充する。前述のメチオニン除去粉乳（雪印 S-26）には L-シスチンが添加されている。L-シスチン（各種市販品）を併用することもある。

### ③ ピリドキシン\*の大量投与 **B**

ビタミン B<sub>6</sub>反応型においてはピリドキシンの大量投与（30～40 mg/kg/day）を併用する<sup>1)6)</sup>。

注 1) 1 mg/dL (67  $\mu$ mol/L) を指す。

注 2) 現在これに対応した特殊ミルクはメチオニン除去粉乳（雪印 S-26）のみ。

ビタミン B<sub>6</sub>反応型ではピリドキシン投与で、食事療法の緩和が可能であることが多い。

反応型か否かの確認には、ホモシスチン尿症の確定診断後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、生後6か月時に普通食にした後、ピリドキシン 40 mg/kg/day を10日間経口投与し、血中メチオニン、ホモシスチン値の低下を検討する。反応があれば投与量を漸減し、有効な最小必要量を定め継続投与する。反応がなければ食事療法を再開し、体重が12.5 kg に達する2～3歳時に再度ピリドキシン 500 mg/day の経口投与を10日間試みる（表2<sup>12)</sup>）。

**表2** ホモシスチン尿症の治療指針の一部改定（ホモシスチン尿症の治療に関するお知らせ）

新生児マススクリーニングで発見され、ホモシスチン尿症の確定診断後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、生後6か月時に入院させて普通食にした後、ピリドキシン 40 mg/kg/day を10日間経口投与し、血中メチオニン、ホモシスチン値の低下を調べ、反応があれば投与量を漸減し、有効な最小必要量を定め継続投与する。反応がなければピリドキシンをいったん中止して、食事療法を再開する。体重が12.5 kg に達する2～3歳児に入院させて普通食にした後、ピリドキシン 500 mg/day の経口投与を10日間試み、反応の有無を再度確認する。また、ピリドキシン継続投与中は、定期的に末梢神経伝導速度など、末梢神経機能の電気生理学的検査によってニューロパチー発症の早期発見に努める

〔多田啓也. ホモシスチン尿症の治療に関するお知らせ. 日本小児科学会雑誌 1995; 99: 598 より〕

1977年に発表されたホモシスチン尿症の暫定治療指針<sup>10)</sup>では、確定診断後に500 mg/day の投与により反応型か否かを判定することとなっていた。しかしながら新生児期ないし乳児期前半に行ったビタミン B<sub>6</sub>大量投与後に急性呼吸不全、筋緊張低下、意識障害、肝障害などの重篤な症状を呈した症例があったため<sup>13)</sup>、前述のように実施時期を遅らせることとなった経緯がある。ただしこの時期の施行であっても慎重に実施する必要がある。

また長期大量投与例で末梢神経障害の報告があり、1,000 mg/day 以上（成人）ではそのリスクが高いとされる。

#### ④ ベタイン（サイスタダン®）**B**

年長児においてはベタインが併用されることが多い<sup>7)14)15)</sup>。ベタイン内服によりホモシステインの再メチル化を促進しメチオニンに代謝することで、結果としてホモシステインを低下させることができる（この場合、血中メチオニン値は上昇するためコントロールの基準はホモシステイン値を使用する）。投与量は11歳以上には1回3 g、11歳未満には1回50 mg/kg を1日2回経口投与し、適宜増減する。ベタイン投与のみでホモシステイン値をコントロールすることは多くの場合困難であり<sup>16)</sup>、食事療法との併用が必要である<sup>17)</sup>。ベタイン療法中に脳浮腫をきたした症例が報告されている。高メチオニン血症がその原因として推察されているため、ベタイン投与中のメチオニン値は15 mg/dL（1,000 μmol/L）以下にすることとされている<sup>18)19)</sup>。

#### ⑤ 葉酸\*、ビタミン B<sub>12</sub>\***C**

血中葉酸、ビタミン B<sub>12</sub> 値が低い場合には、適宜補充する。

## 遅発例への対応

### 1. 診断

新生児マススクリーニング時に、ミルクの摂取が不十分であったことなどから血中メチオニン値が基準値以下となり（マススクリーニングすり抜け例）、学童・思春期以降に下記の症状から診断される例がある（その意味においては「遅発例」と表現するよりは、「自然経過例」と解釈されるものである）。また未実施例（わが国での1970年代以前の出生例、海外などマススクリーニングを実施していない地域での出生例）にも注意が必要である<sup>20)21)</sup>。

### 2. 水晶体亜脱臼、Marfan 症候群様体型にて本疾患を疑われた場合

以下の可能性を考えて鑑別を行う。

- (1) Marfan 症候群<sup>22)</sup>
- (2) CBS 欠損症
- (3) CBS 欠損症以外のホモシスチン尿症
  - ・メチオニン合成酵素欠損症：血中メチオニンは低値。
  - ・MTHFR 欠損症：血中メチオニンは低値。
  - ・ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症（コバラミン代謝異常症 C 型<sup>23)</sup> など）：血中メチオニンは低値。尿中にメチルマロン酸の排泄。

Marfan 症候群の診断基準にある診察・画像診断に加え、「血中アミノ酸分析」「血中総ホモシスチン」「尿中アミノ酸分析」「尿中有機酸分析」を実施する。

知的障害などの症状がある場合には CBS 欠

損症（およびそれ以外のホモシスチン尿症）を念頭において、前述の検査を実施する。この場合も「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL（80 μmol/L）以上」および「血中総ホモシスチン：60 μmol/L 以上」を満たせば、CBS 欠損症と確定してよい。

治療については「新生児マススクリーニングで疑われた場合：3. 診断確定後の治療（未治療の場合）」と同様に実施する。

### 3. 若年性脳梗塞などにて本疾患を疑われた場合

不整脈（心房細動など）、血管奇形（脳動脈瘤、モヤモヤ病）、血管炎、抗リン脂質抗体症候群などの鑑別疾患に、CBS 欠損症（マススクリーニング見落とし例、実施されていない場合<sup>11)</sup>）、CBS 欠損症以外のホモシスチン尿症を加え、「血中アミノ酸分析」「血中総ホモシスチン」「尿中アミノ酸分析」「尿中有機酸分析」を実施する。

知的障害、水晶体亜脱臼、Marfan 症候群様体型などの症状を認める場合には CBS 欠損症（およびそれ以外のホモシスチン尿症）を念頭において、前述の検査を実施する。この場合も「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL（80 μmol/L）以上」および「血中総ホモシスチン：60 μmol/L 以上」を満たせば、CBS 欠損症と確定してよい。

治療については「新生児マススクリーニングで疑われた場合：3. 診断確定後の治療（未治療の場合）」と同様に実施する。

## フォローアップ指針

### 1. 一般的評価と栄養学的評価 **B**

評価は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3 か月に 1 回は行う。

- (1) 身長・体重測定。
- (2) 血漿アミノ酸分析、血漿総ホモシスチン。
- (3) 末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目。
- (4) その他：上記以外の栄養学的評価に関係す

る骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

## 2. 神経学的評価 **C**

(1) 発達検査：1回/年程度。

- (2) 頭部 MRI の評価：1回/1～3年程度。脳梗塞症状を呈した場合には適時。
- (3) 脳波検査（てんかん合併時）：1回/年程度行う。

## 成人期の課題

### 1. 治療の継続

「新生児マススクリーニングで疑われた場合：3. 診断確定後の治療（未治療の場合）」の治療は一生涯を通じて行う必要がある。年齢により治療維持目標値が変わることはない。

若年成人以降では血栓予防のためアスピリン\*、ジピリダモール\*の投与がなされているが、長期的効果に関しては評価が定まっていない**C**。

### 2. 妊娠・出産

成人女性において妊娠、出産は血栓症発症の

リスクが高い。低容量アスピリンの妊娠期を通じた内服および妊娠第3期から出産後6週間の低分子ヘパリン投与による血栓予防\*\*が提案されている<sup>24)25)</sup>**C**。

### 3. 医療費の問題

本疾患の罹患者は、低タンパク食品の購入、ベタイン服用、定期的な検査等、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

平成27年10月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない

## 引用文献

- Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. in : Scriver CR, et al., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2000 : 2016-2040.
- Mudd SH. Hypermethioninemia of genetic and non-genetic origin : A review. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011 ; 157 : 3-32.
- Picker JD, et al. Gene Review : Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>
- 勝島史夫ほか。日本人におけるシスタチオニンβ合成酵素欠損症の遺伝子解析。日本小児科学会雑誌 2005 ; 109 : 1205-1210.
- Mudd SH, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985 ; 37 : 1-31.
- Wilcken DE, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inher Metab Dis 1997 ; 20 : 295-300.
- Furujo M, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency : Neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. Mol Genet Metab 2012 ; 107 : 253-256.
- Linnebank M, et al. Methionine adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency with concurrent hyperhomocysteinemia : two novel cases. J Inher Metab Dis 2005 ; 28 : 1167-1168.
- Ohura T, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening : neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Eur J Pediatr 2003 ; 162 : 317-322.
- 多田啓也ほか。先天性代謝異常症の治療指針—新生児マス・スクリーニングの対象疾患—。日本小児科学会雑誌 1977 ; 81 : 840-845.
- 伊藤道徳。ベタインとNTBC。小児内科 2001 ; 33 :

- 968-971.
- 12) 多田啓也. ホモシスチン尿症の治療に関するお知らせ. 日本小児科学会雑誌 1995 ; 99 : 598.
  - 13) Shoji Y, et al. Acute life-threatening event with rhabdomyolysis after starting on high-dose pyridoxine therapy in an infant with homocystinuria. *J Inherit Metab Dis* 1998 ; 21 : 439-440.
  - 14) Wilcken DE, et al. Homocystinuria—the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 448-453.
  - 15) Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab* 2006 ; 88 : 201-207.
  - 16) Sakamoto A, Sakura N. Limited effectiveness of betaine therapy for cystathionine $\beta$  synthase deficiency. *Pediatr Int* 2003 ; 45 : 333-338.
  - 17) Singh RH, et al. Cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency : effects of betaine supplementation after methionine restriction in B6-nonresponsive homocystinuria. *Genet Med* 2004 ; 6 : 90-95.
  - 18) Yaghmai R, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine $\beta$ -synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 2002 ; 108 : 57-63.
  - 19) Devlin AM, et al. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr* 2004 ; 144 : 545-548.
  - 20) Mulvihill A, et al. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *J AAPOS* 2001 ; 5 : 311-315.
  - 21) 鈴木 圭ほか. 脳梗塞を契機に診断されたホモシスチン尿症の1成人例. *脳と神経* 2004 ; 56 : 781-784.
  - 22) Loeys BL, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 476-485.
  - 23) Heil SG, et al. Marfanoid features in a child with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (CbIC type). *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 811.
  - 24) Yap S, Barry-Kinsella C, Naughten ER. Maternal pyridoxine non-responsive homocystinuria : the role of dietary treatment and anticoagulation. *BJOG* 2001 ; 108 : 425-428.
  - 25) Vilaseca MA, et al. Two successful pregnancies in pyridoxine-nonresponsive homocystinuria. *J Inherit Metab Dis* 2004 ; 27 : 775-777.

## 5 シトリン欠損症

### 疾患概要

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員を構成する (図 1)。リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルでは細胞質基質の NADH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) は酸化されて  $\text{NAD}^+$  になり、ミトコンドリアマトリックスの  $\text{NAD}^+$  が還元されて NADH を生成することで、細胞質で生じた NADH 還元当量のミトコンドリアへの輸送に関与する<sup>1)~3)</sup>。細胞質基質の  $\text{NAD}^+$  は解糖系によって用いられる。

シトリンの機能低下による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。過剰な糖負荷により細胞質の NADH 過剰・ $\text{NAD}^+$  枯渇状態に陥るため、糖類を嫌う食癖はこれを避けるための自己防衛反応と考えられる<sup>4)</sup>。

シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* である<sup>5)</sup>。シトリン欠損症は常染色体劣性遺伝性疾患である。シトリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるところが大きく、日本人患者では代表

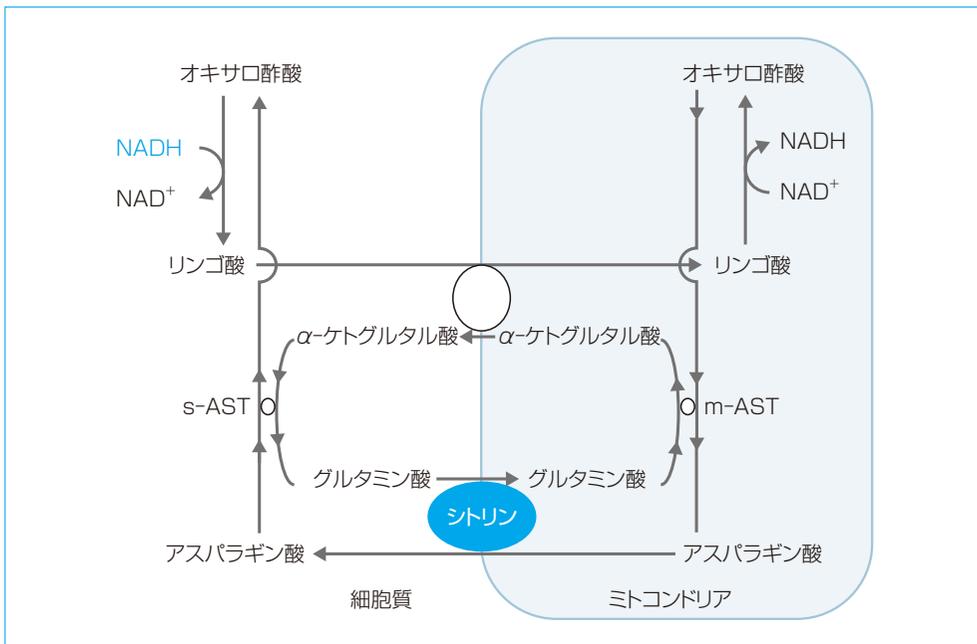


図 1 リンゴ酸・アスパラギン酸シャトル

NADH ; 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド, m-AST ; ミトコンドリア アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, 青字 ; 蓄積するもの

的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める<sup>6)7)</sup>.

## 疫学

東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。わが国での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる<sup>6)</sup>。成人発症 II 型シトルリン血症 (adult-onset citrullinemia type 2; CTLN-2) の発症頻度は 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN-2 を発症することとなる。CTLN-2 を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関与が推定されているものの、いまだ明確ではない。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

シトリン欠損症は年齢依存的に二つの病型を推移することが知られている (図 2)。新生児から乳児の病型である NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症)、および成人期の CTLN-2 である<sup>8)~10)</sup>。

この間に「見かけ上健康」な適応・代償期がある。この時期の病態・病型を FTTDCD (failure to thrive and dyslipidemia caused by

citrin deficiency) とよぶ場合もある<sup>3)</sup>。

### 2. 診断基準

#### ① 遺伝子解析\*\*

SLC25A13 の両アレルに病因変異を認める。  
日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める。

#### ② 末梢血でのウエスタンブロット\*\*

シトリンタンパクが検出されない。

①もしくは②を認めるものを確定例とする。

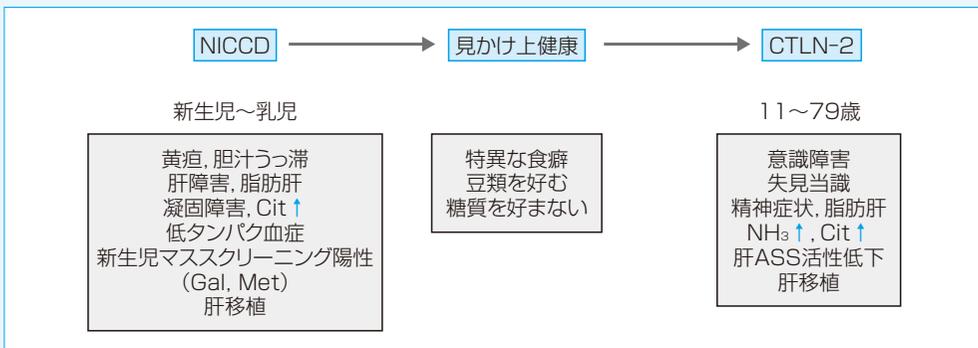


図 2 シトリン欠損症の年齢依存的な二つの病態

NICCD; シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症, CTLN-2; 成人発症 II 型シトルリン血症, Gal; ガラクトース, Met; メチオニン, ASS; アルギニノコハク酸合成酵素, Cit; シトルリン

## マススクリーニングを含め新生児期に疑われた場合 (NICCD) の診療

### 1. 概論

この時期には新生児マススクリーニング陽性を機に精査受診となるもの（以下、新生児マススクリーニング群）のみならず、遷延性黄疸が受診の契機となるもの（以下、遷延性黄疸群）が多く、マススクリーニング群と遷延性黄疸群の比はおよそ4:6である<sup>11)</sup>。

新生児マススクリーニング群では複数の血中アミノ酸（シトルリン，チロシン，フェニルアラニン，メチオニン，スレオニンなど）や血中ガラクトースの一過性の上昇を呈することが多い<sup>12)~14)</sup>。遷延性黄疸群では胆汁うっ滞〔総胆汁酸上昇（100 nmol/mL 以上）、直接ビリルビン上昇〕のため、胆道閉鎖症や新生児肝炎との鑑別が重要となる<sup>15)</sup>。

その他、以下の症候が認められることがある。

- (1) 体重増加不良<sup>16)</sup>
- (2) 肝機能障害
- (3) 凝固能低下，低タンパク血症
- (4)  $\alpha$  フェトプロテイン高値<sup>17)18)</sup>
- (5) 脂肪肝（腹部超音波検査，腹部 CT，肝生検など）<sup>15)</sup>

### 2. 診断

#### ① 参考となる検査所見

上記の症候に関する検査として、以下を実施する。

- (1) 血中アミノ酸\*：シトルリン，チロシン，フェニルアラニン，スレオニン値の上昇，スレオニン/セリン比の上昇。
- (2) 血中ガラクトース\*\*
- (3) 肝，胆道系検査\*：総胆汁酸上昇（100 nmol/mL 以上），直接ビリルビン上昇，肝トランスアミナーゼ上昇。
- (4) 凝固系検査\*：凝固能低下。
- (5) 総タンパク\*，アルブミン\*：低タンパク血症。

(6)  $\alpha$  フェトプロテイン\*：高値。

(7) 腹部超音波検査\*，腹部 CT\*：脂肪肝。

新生児マススクリーニング群ではその特徴的な症状・検査データが揃えば、NICCD が強く疑われる。遷延性黄疸群では、新生児マススクリーニング群に比して受診時期が数週遅いため、血中アミノ酸やガラクトースの上昇の時期を逸していることがしばしばあり、NICCD の診断に至るまでに時間がかかる傾向がある。

#### ② 鑑別疾患

鑑別疾患として以下の疾患があがる。

##### 1) 新生児期に黄疸をきたす疾患

- (1) 胆道閉鎖症
- (2) 新生児肝炎

##### 2) 新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患

- (1) ガラクトース血症：「21 ガラクトース血症」(p.174) を参照。
- (2) 門脈体循環シャント：「21 ガラクトース血症」(p.174) を参照。

##### 3) シトルリン上昇をきたす疾患

- (1) シトルリン血症 I 型：「6 尿素サイクル異常症」(p.41) を参照。
- (2) アルギニノコハク酸尿症：別項「6 尿素サイクル異常症」(p.41) を参照。

確定診断には遺伝子検査を実施する。

### 3. 治療

・中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) [特殊ミルク (明治 721：特殊ミルク事務局に申請して入手) もしくは市販品] **B**

胆汁うっ滞があっても吸収がよく、脂肪酸  $\beta$  酸化系からエネルギーを産生できる MCT を使用する。

#### ① ガラクトース制限

高ガラクトース血症や肝機能障害が遷延している場合はガラクトースを制限する<sup>11)19)~22)</sup> **B**。

例 1：タンパク加水分解 MCT 乳（森永 ML-3）

- ・特殊ミルク事務局に申請して入手.
- ・MCTが添加され、ガラクトースは除去されている.
- ・現時点の適応症は嚢胞性線維症.

例2：乳糖除去ミルク（市販品）100 mL + MCT  
オイル（市販品）2 mL.

## ② 脂溶性ビタミン投与 **B**

胆汁うっ滞が遷延する場合は以下のビタミン製剤を内服することがある<sup>20)</sup>.

- (1) ビタミンA(チョコラA<sup>®</sup>): 100~500 IU/kg/day.
- (2) ビタミンD(アルファロール<sup>®</sup>): 0.01~0.1  $\mu$ g/kg/day.
- (3) ビタミンE(ユベラ<sup>®</sup>顆粒): 軽症 5~10 mg/kg/day, 中等症 20~50 mg/kg/day, 重症 50~100 mg/kg/day.
- (4) ビタミンK(ケイツー<sup>®</sup>シロップ): 2 mg/

week~5 mg/day.

## ③ 利胆剤 **B**

胆汁うっ滞が遷延する場合は、ウルソデオキシコール酸(ウルソ<sup>®</sup>顆粒)(5~15 mg/kg/day)<sup>20)</sup>を投与する.

## ④ 新鮮凍結血漿 (FFP) **B**

著明な凝固能異常がある症例に必要な場合がある.

## ⑤ 肝移植 **C**

症例の多数は軽快するが、一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要する場合がある<sup>17)18)23)24)</sup>.

## ⑥ 高カロリー輸液 **E** 使用の禁忌

原因不明の肝不全、遷延性の凝固異常などでNICCDが鑑別にあがった場合には、糖質による高カロリー輸液の使用は禁忌である(グルコース濃度5%を使用する).

## 幼児期以降に疑われた場合（適応・代償期）の診療

### 1. 概論

この時期には「見かけ上健康」とされるが、下記のような非特異的な症状を呈することが多い.

- ・慢性肝障害<sup>25)</sup>, 肝腫大
- ・体重増加不良, 低身長
- ・易疲労感
- ・低血糖<sup>26)</sup>
- ・高脂血症
- ・胃腸障害
- ・けいれん
- ・睪炎

この時期に認められる「特異な食癖(糖質を嫌い, 高タンパク・高脂質を好む)」の具体例は下記のような内容である.

- (1) 米飯, 麺類(ラーメン, そば, パスタ, うどん等)があまり食べられない.
- (2) 肉, 魚, 豆腐, チーズ, 豆を好む.
- (3) 肉・魚であっても, みりん等で味付けしたもの(照り焼きなど)は好まない.

- (4) 甘味として生クリームを好み, あんこ等の和菓子は好まない.
- (5) 飲み物として牛乳, 茶を好み, ジュース(リンゴジュースなど)は好まない.

### 2. 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する.

### 3. 治療

#### ① 高脂肪・低炭水化物食 **B**

前述のように「特異な食癖」は、単なる「好き嫌い」ではなく、自己防衛反応であると考えられるため、それを矯正しない**B**。症例解析では、この場合の摂取カロリー比はタンパク：脂質：糖質=15-25：40-50：30-40となることが知られている(日本人の食事の一般平均は15：25：60)<sup>27)28)</sup>。成人期のアルコール摂取は厳禁である**B**。

② MCT オイル **C**

この時期においても MCT オイルが有効との報告がある **C**。

③ ピルビン酸ナトリウム **\*\*\*C**

細胞質内の NADH を NAD<sup>+</sup> に変換することを目的にピルビン酸ナトリウム **\*\*\*0.1~0.3 g/kg/day** の投与が試みられ、体調の改善や食癖の変化が報告されている<sup>29)</sup>。

## ④ 低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際の輸液

低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際には、低糖濃度の輸液（グルコース濃度 5%）を使用する **B**。この場合でも食事が可能になったら、早めに高脂肪・低炭水化物食を再開するようにする。

## 思春期以降に疑われた場合（CTLN-2）の診療

## 1. 概論

CTLN-2 はシトリン欠損症の思春期以降の病型であり、意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、検査にて高アンモニア血症、高シトルリン血症を呈する。飲酒などが引き金になることがある。「適応・代償期」を維持していた代償システムの破綻として理解すべき病態である。

## 2. 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

## 3. 治療

① 高カロリー輸液 **B** およびグリセロール **E** 使用の禁忌

一般に高アンモニア血症の治療としては「タンパク負荷の軽減」および「(糖質による)高カロリー輸液」がなされるが、CTLN-2において

は禁忌である<sup>30)</sup>。また、脳浮腫の治療薬としてのグリセロール（グリセオール<sup>®</sup>）も病状を悪化させる<sup>31)32)</sup>。

② 高脂肪・低炭水化物 **B**

糖質のカロリー割合を 40~50% にする。

- ・静注用脂肪乳剤 **B**
- ・L-アルギニン（アルギ U<sup>®</sup> **\***） **B**：3~12 g/day.
- ・MCT オイル（市販品） **C**<sup>33)</sup>
- ・ピルビン酸ナトリウム **\*\*\*C**<sup>34)</sup>
- ・カナマイシン **\*C**：1.5 g/day.
- ・ラクツロース **\*C**：15~60 mL/day.

上記の投与などで全身状態が改善すれば、前述の「幼児期以降に疑われた場合（適応・代償期）の診療ガイドライン」に沿った治療を行う。

③ 肝移植（コントロール困難な場合：**B**）

コントロールが困難な場合（月 2 回以上の意識障害発作、頭部 MRI の異常所見、麻痺・失調・全身けいれんなどの中枢神経の器質的障害）には肝移植を考慮する<sup>35)~38)</sup>。

## フォローアップ指針

## 1. 日常生活指導

「特異な食癖」を矯正しないようにする **B**。成人期のアルコール摂取は厳禁 **B**。

## 2. 治療

前述の「幼児期以降に疑われた場合（適応・代償期）の診療ガイドライン」に沿った治療を行う。

### 3. 日常の受診および検査 **C**

乳幼児期は1~2か月ごとに成長の確認（身長、体重）、血算、一般生化学に加え血中アミノ酸、血糖、アンモニアをチェックする。学童期以降は1~4か月ごとに定期診察・検査を実施する。20歳以降は肝腫瘍の発生を念頭に、数年に一回腹部超音波検査を行う。

### 4. 留意点

体重減少、身長・体重の停滞、疲労感の増強、血中アンモニア値・シトルリン値・スレオニン/セリン値の上昇が認められた場合は注意が必要である。食事内容の再検討（糖質が過剰になっ

ていないか、など）を行い、MCTオイルやピルビン酸ナトリウムの投与を検討する。

### 5. 遺伝カウンセリング

シトリン欠損症は常染色体性劣性遺伝性疾患である。原則的には両親はヘテロ接合保因者であり、同胞再発率は25%となる。しかしながら、シトリン欠損症では両親の一方が未発症罹患患者であった例が数例報告されており、注意を要する（この場合の同胞再発率は50%になる）。シトリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるため、家族解析は該当変異の有無を検索することとなる。

## 成人期の課題

CTLN-2の発症を防ぐことを目標にする。

前述のとおり、CTLN-2は「適応・代償期」を維持していた代償システムの破綻として、シトリン欠損症の自然歴の一連の推移で理解すべき病態である。そのため、一生涯を通じて「フォローアップ指針」の「1. 日常生活指導」および「4. 留意点」を遵守する必要がある。

また、内科的治療によりCTLN-2が寛解に

至ったとしても、再燃の潜在的リスクがなくなるわけではないので、再燃予防として治療を継続する必要がある。

具体的な対応の一例として「高カロリー輸液」・「グリセロール」使用の禁忌についての情報カードの携帯があがる（**図3**）。

なお、平成27年10月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

**図3** 情報カードの例（携帯を念頭に名刺大のカードとする）

表

メディカルカード	
氏名：	_____
住所：	_____
連絡先：	_____
救急時連絡先：	_____
氏名（続柄）：	_____

裏

診断：シトリン欠損症
専門施設/担当医： _____
連絡先： _____
一般的な注意：好き嫌いを矯正しない 飲酒 厳禁
緊急対応上の注意： 高カロリー輸液・グリセオール注 禁忌

- 1) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002 ; 47 : 333-341.
- 2) Saheki T, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency : involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab* 2004 ; 81 Suppl 1 : S20-26.
- 3) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. *GeneReviews*  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
- 4) Saheki T, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 2008 ; 31 : 386-394.
- 5) Kobayashi K, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 159-163.
- 6) Tabata A, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2008 ; 53 : 534-545.
- 7) Kikuchi A, et al. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 553-558.
- 8) Ohura T, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2001 ; 108 : 87-90.
- 9) Tazawa Y, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 735-740.
- 10) Tomomasa T, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 741-743.
- 11) Ohura T, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 139-144.
- 12) 大浦敏博ほか. 新生児マススクリーニングを契機に発見され, 特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討. *日本小児科学会雑誌* 1997 ; 101 : 1522-1525.
- 13) Ohura T, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening : neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 : 317-322.
- 14) Naito E, et al. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis* 2002 ; 25 : 71-76.
- 15) Tazawa Y, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency : case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab* 2004 ; 83 : 213-219.
- 16) Dimmock D, et al. Citrin deficiency : a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics* 2007 ; 119 : e773-777.
- 17) 玉森晶子ほか. 生体肝移植を要した重症1例を含めた乳児期シトリン欠損症 (NICCD) 8例の臨床経過について. *特殊ミルク情報* 2004 ; 40 : 19-24.
- 18) Tamamori A, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency : severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : 609-613.
- 19) 大浦敏博. シトリン欠損症研究の進歩—発症予防・治療法の開発にむけて. *日本小児科学会雑誌* 2009 ; 113 : 1649-1653.
- 20) 岡野善行. シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業), 平成 22~23 年度報告書.
- 21) Saheki T, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab* 2010 ; 100 Suppl 1 : S59-64.
- 22) Hayasaka K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep* 2012 ; 2 : 37-44.
- 23) 中林啓記ほか. 乳児期に肝不全をきたし生体肝移植を施行した citrin 欠損症の1例. *特殊ミルク情報* 2004 ; 40 : 30-35.
- 24) Shigeta T, et al. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living donor. *Pediatr Transplant* 2010 ; 14 : E86-88.
- 25) Komatsu M, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 810-820.
- 26) Hachisu M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr* 2005 ; 164 : 109-110.
- 27) Saheki T, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 2008 ; 31 : 386-394.
- 28) Nakamura M, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2011 ; 57 : 239-245.

- 29) Mutoh K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis* 2008 ; 31 (Suppl 2) : S343-347.
- 30) Fukushima K, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med* 2010 ; 49 : 243-247.
- 31) Yazaki M, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med* 2005 ; 44 : 188-195.
- 32) Takahashi H, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia-deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. *Med Sci Monit* 2006 ; 12 : CS13-15.
- 33) Hayasaka K, et al. Medium-chain triglyceride supplementation under a low-carbohydrate formula is a promising therapy for adult-onset type II citrullinemia. *Mol Genet Metab Reports* 2014 ; 1 : 42-50.
- 34) Kogure T, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies : Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet. *Hepatol Res* 2014 ; 44 : 707-712.
- 35) Kasahara M, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. *Transplantation* 2001 ; 71 : 157-159.
- 36) 志村英恵ほか. 乳児期に特異な臨床像を呈した成人型シトルリン血症の1例. *小児科臨床* 2002 ; 65 : 1010-1014.
- 37) Takashima Y, et al. Recovery from marked altered consciousness in a patient with adult-onset type II citrullinemia diagnosed by DNA analysis and treated with a living related partial liver transplantation. *Intern Med* 2002 ; 1 : 555-560.
- 38) Hirai I, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. *Hepatogastroenterology* 2008 ; 55 : 2211-2216.

## 6 尿素サイクル異常症

### 疾患概要

尿素サイクルはおもに肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成されている(図1)。尿素サイクル異常症(urea cycle disorders)では、この尿素サイクルにおける尿素を生成する過程の遺伝的障害によって高アンモニア血症を呈する。

尿素サイクルにかかわる酵素として、カルバミルリン酸合成酵素I(CPS-1)、オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)、アルギニノコハク酸合成酵素(ASS)、アルギニノコハク酸リアーゼ(ASL)、アルギナーゼI(ARG-1)、N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)、オルニチン・シトルリンアンチポーター(ORNT-1)があげられる。それぞれの欠損によりCPS-1欠損症(MIM #237300)、OTC欠損症(#311250)、シトルリン血症I型(#215700)、アルギニノコハク酸尿症(#207900)、アルギニン血症(#20780)、NAGS欠損症(#237310)や高オルニチン・高アンモニア・ホモシトルリン尿症(HHH)症候群(#238970)をきたす。小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとする先天代謝異常症のほか、先天的脈管形成異常、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、「血中アンモニアが上昇」し「アニオンギャップ

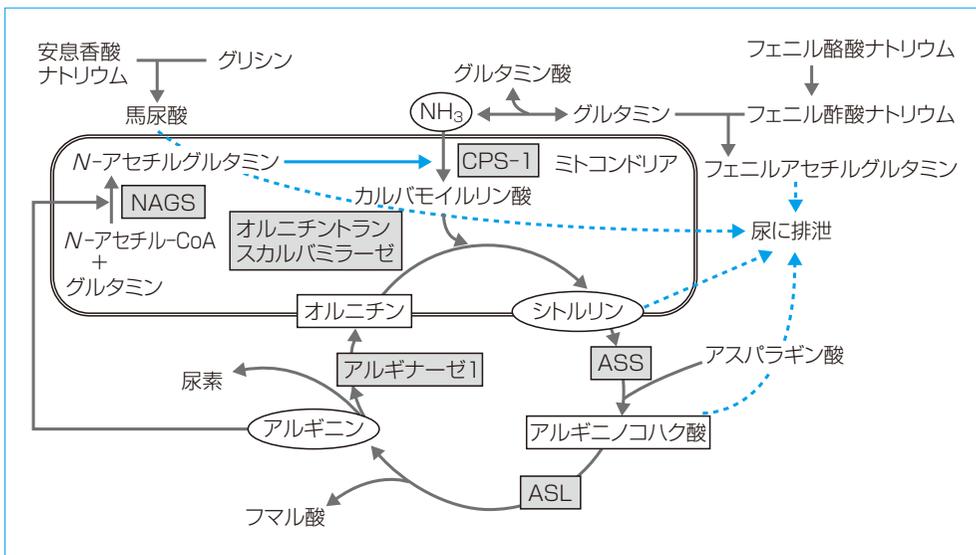


図1 尿素サイクル

NAGS；N-アセチルグルタミン酸合成酵素，CPS-1；カルバミルリン酸合成酵素I，ASS；アルギニノコハク酸合成酵素，ASL；アルギニノコハク酸リアーゼ，；酵素

が正常」で「低血糖がない」場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症は X 連鎖性遺伝形式、その他は常染色体劣性遺伝形式である。

## 疫学

尿素サイクル異常症の発症頻度は 1 : 8,000~44,000 人と考えられている<sup>1)2)</sup>。わが国における頻度としては、CPS-1 欠損症：80 万人に 1 人、OTC 欠損症：80,000 人に 1 人、シトルリン血症 I 型：53 万人に 1 人、アルギニノコハク酸尿症：70,000 人に 1 人<sup>3)</sup>、アルギニン血症：220 万人に 1 人との報告<sup>4)</sup>がある。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

家族解析や新生児マススクリーニング検査等で発見された無症状例を指す。タンパク負荷や、感染、嘔吐・下痢といった異化の亢進によって高アンモニア血症を発症する可能性がある。早期に発見され治療介入された症例は比較的安定に経過することも多い。

#### ② 新生児期発症型

新生児期（通常生後数日）に、頻回に起こる嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、けいれん、意識障害などで急性に発症し、高アンモニア血症を呈する。速やかにアンモニアを除去できなければ死に至る。いったん急性期を離脱した後は、異化亢進した際やタンパク過剰摂取時に再発することがある。

#### ③ 遅発型

乳児期以降に神経症状が現れ、徐々に、もしくは感染や飢餓などを契機に高アンモニア血症と症状の悪化がみられる。行動異常、嘔吐、発達障害、けいれんなどの症状を呈する。

### 2. 主要症状および臨床所見 (表 1)

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症は、異化の亢進（発熱、絶食など）、タンパクの過剰摂取、薬物などによって生じる<sup>1)2)</sup>。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、けいれん、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる<sup>5)6)</sup>。同じ遺伝子変異をもつ同胞でも発症時期や重症度が異なることもある<sup>7)</sup>。女性患者では出産後に発症、または症状の悪化がみられることがある。OTC 欠損症の女性では、X 染色体不活化の偏りの程度によって、無症状から新生児期発症まで様々な病態が存在する。また、髪の毛のねじれはアルギニノコハク酸尿症に、小児期から進行する両側麻痺はアルギニン血症や HHH 症候群によくみられる症状であり<sup>1)8)9)</sup>、これらは高アンモニア血症がほとんどみられなくても進行する。

#### ● 病期ごとにみられるおもな臨床症状<sup>10)11)</sup>

##### 1) 急性期

・意識レベルの変化（傾眠、不活発、昏睡）、急性脳症、けいれん、失調、脳梗塞様変化、一過性視力障害、嘔吐や食欲不振、肝障害、多臓器不全、末梢循環不全、産後精神科疾

表1 おもな尿素サイクル異常症の特徴

疾患名	おもな症状	上昇するアミノ酸		オロト酸	遺伝形式	遺伝子座	酵素活性が測定可能な臓器・細胞
		血中	尿中				
CPS-1 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン, グルタミン酸		-	AR	2q35	肝, 腸管
OTC 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン, グルタミン酸		++	XLR	Xp21.1	肝, 腸管
シトルリン血症 I 型	高アンモニア血症	シトルリン		++	AR	9q34	肝, 腎臓, 皮膚線維芽細胞
アルギニノコハク酸尿症	高アンモニア血症 肝腫大, 毛髪異常	アルギニノコハク酸, シトルリン	アルギニノコハク酸	+	AR	7cen-q11.2	皮膚線維芽細胞, 肝, 腎臓
アルギニン血症	高アンモニア血症, 痙性対麻痺	アルギニン	アルギニン, リジン, シスチン	++	AR	6q23	赤血球, 肝
NAGS 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン, グルタミン酸		-	AR	17q21.31	肝
HHH 症候群	高アンモニア血症	シトルリン, オルニチン		+/-	AR	13q14.11	

[文献 1, 2, 5, 6 より作成]

患, 精神科的異常.

- ・新生児期: 敗血症様症状, 体温不安定, 呼吸困難, 多呼吸.

## 2) 慢性期

混乱, 不活発, 振戦, 失調, 構音障害, 羽ばたき振戦, 学習障害, 精神神経発達遅滞, 舞踏運動, 小脳失調, 持続性皮質盲, 進行性痙性両麻痺/四肢麻痺, 精神科的異常, 自傷, 自閉症, めまい, 頭痛, 腹痛, 嘔吐, タンパク嫌い, 成長障害, 肝腫大, 肝酵素上昇, 毛髪異常, 皮膚炎.

## 3) 疾患特異的な症状

- (1) 毛髪異常: アルギニノコハク酸尿症.
- (2) 進行性痙性両麻痺: 高アルギニン血症, HHH 症候群.

## 4) 尿素サイクル異常症患者に高アンモニア血症をきたす誘因<sup>1)10)</sup>

感染, 発熱, 嘔吐, カロリー摂取不足, タンパク摂取不足, 過剰な運動, 異化の亢進, 消化管出血, 子宮退縮, 全身麻酔下の手術, タンパク過剰摂取, 化学療法, 糖質コルチコ

イド過剰, 薬物 (バルプロ酸, L-アスパラギナーゼ, トピラマート, カルバマゼピン, フェノバルピタール, フェニトイン, プリミドン, フロセミド), ヒドロクロロチアジド, サリチル酸など).

## 3. 参考となる検査所見<sup>1)2)10)11)</sup>

- (1) 血中アンモニア高値\*: 新生児 > 120  $\mu$ mol/L (200  $\mu$ g/dL), 乳児期以降 > 60  $\mu$ mol/L (100  $\mu$ g/dL).
- (2) AG\* 正常 (<20) であることが多い.
- (3) 血糖\* が正常範囲である (新生児期 > 45 mg/dL).
- (4) BUN\* が低下していることが多い.
- (5) OTC 欠損症の女児例は肝機能障害\* を契機に発見されることがある.

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査<sup>1)2)10)11)</sup>

##### ① 血中・尿中アミノ酸分析\*の異常高値あるいは低値

血中・尿中アミノ酸分析は最も重要な鑑別のための検査であり、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、HHH 症候群はこの結果をもとにほぼ診断できる。シトルリンの低値は CPS-1 欠損症、NAGS 欠損症、OTC 欠損症の診断に重要である。

##### ② 尿中有機酸分析\*における尿中オロト酸測定

平成 27 年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者 1 人につき月 1 回のみ算定することができる。

尿中オロト酸が高値の場合、OTC 欠損症、ASS 欠損症、ASL 欠損症、HHH 症候群が疑われる。症状の悪化に伴って尿中オロト酸は増加する。OTC 欠損症の女性患者あるいは保因者の診断にオロト酸の測定が有用である。アロプリノール負荷試験において尿中のオロト酸排泄が増加するが、偽陰性となることも少なくない。

##### ③ 酵素学的診断\*\*あるいは遺伝子解析\*

OTC 欠損症、CPS-1 欠損症においては遺伝子診断が有用である。

しかしながら、平成 27 年 10 月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

##### ④ 血中アシルカルニチン分析\*（タンデムマス法）

平成 27 年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者 1 人につき月 1 回のみ算定することができる。

新生児マススクリーニングにおいて用いられている検査である。シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症ではシトルリンの増加を認める。また、高アンモニア血症をきたす有機酸血症の鑑別に有用である。アルギニン血症ではアルギニンの増加を認めるが、この疾患は一般に新生児マススクリーニングの対象とはされていない。

#### 5. 鑑別診断<sup>1)10)</sup>

有機酸血症、ウイルス性肝炎、門脈体循環シャント、胆道閉鎖症、肝不全などによる高アンモニア血症の鑑別を行う。

#### 6. 診断基準

##### ① 臨床症状・家族歴

- (1) 悪心、嘔吐、意識障害、けいれんなど非特異的な臨床症状。
- (2) 3 親等内の尿素サイクル異常症の存在（OTC 欠損症の場合）。
- (3) 新生児期における同胞の突然死。

##### ② 検査データ

- (1) 血中アンモニア高値 新生児  $>120 \mu\text{mol/L}$  ( $200 \mu\text{g/dL}$ )、乳児期以降  $>60 \mu\text{mol/L}$  ( $100 \mu\text{g/dL}$ ) 以上が持続してみられる。
- (2) AG 正常 ( $<20$ ) である。
- (3) 血糖が正常範囲である（新生児期  $>45 \text{mg/dL}$ ）。

##### ③ 特異的検査

- (1) 血中・尿中アミノ酸分析、尿中有機酸分析（オロト酸）の特徴的高値あるは低値（表 1）。

(2) 酵素活性あるいは遺伝子解析における異常。

①のうち1項目かつ②の(1)を含めた2項目以上を満たす場合、尿素サイクル異常症が

疑われ、確定診断のための検査を行う。

#### ◆確定診断

診断の根拠となる③- (1) もしくは (2) で疾患特異的所見を認めるとき。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

新生児マススクリーニングで発見されうる尿素サイクル異常症は、シトルリン血症Ⅰ型とアルギニノコハク酸尿症である。「6. 診断基準」の②検査データ ((1) 血中アンモニア高値, (2) AG 正常, (3) 血糖が正常範囲である) と③特異的検査 ((1) 血中・尿中アミノ酸分析, 尿中有機酸分析, (2) 酵素活性あるいは遺伝子解析による異常) を行う。血中アンモニア高値を認め、血中シトルリンが極めて高値 ( $>500 \mu\text{mol/L}$ ), 尿中アルギニノコハク酸正常の場合には、シトルリン血症Ⅰ型と診断できる。血中シトルリン値の増加が軽度の場合には、ほかのシトルリン血症をきたす疾患、特にシトルリン欠損症との鑑別が重要である。また、アンモニア高値を認め、尿中アルギニノコハク酸の増加を認めるときはアルギニノコハク酸尿症と診断できる。

### 2. 診断確定までの対応

高アンモニア血症の発症に注意しながら経過を観察する。アンモニアの上昇を認めた場合には直ちに入院させて治療を開始する。同時に、シトルリン高値を示す他の疾患の鑑別を行う。

### 3. 診断確定後の治療 (未発症の場合)

#### ① 薬物治療

血中アンモニアの増加を認めない場合でも、アルギニンが低下していることが多いため、アルギニン製剤 (アルギ U<sup>®</sup>100~250 mg/kg/day) の内服を行う。空腹時のアルギニン値 (血中アミノ酸分析による) が  $70\sim120 \mu\text{mol/L}$  となることを指標とする<sup>12)</sup>。

#### ② 食事療法

飢餓を避け、高タンパク食を避ける。

#### ③ sick day の対処法

発熱や嘔吐・下痢、手術や出産などを契機に高アンモニア血症を発症することがある。そのためアンモニア値の測定を行う。絶食時間が長い場合にはグルコースを含む輸液を行い異化亢進を抑制する (「1 代謝救急診療ガイドライン」〈p.2〉を参照)。

## 急性発作で発症した場合の診療：「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

尿素サイクル異常症の治療は、急性期と慢性期に分けられる。急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期にわたり血中アンモニア値を正常に保ち、患者の良好な成長発達を目標とする。

### 1. グルコース輸液

急性期にはまず絶食とし、薬物治療によるアンモニアの低下を行う(表2)。タンパク異化を抑制するため、グルコース電解質液\*の十分な輸液(10% グルコース)もしくはPI, CV カテーテルを用いた高濃度輸液(60~100 kcal/kg/day程度を目安とする)を行うB。

高血糖(新生児>280 mg/dL, 新生児期以降>180 mg/dL)を認めた場合は、インスリン\*を0.01~0.1 単位/kg/hr で開始するB。インスリンは細胞内へのグルコースの移行を促すことにより、代謝サイクルの悪循環を回復させる働きがあるとされている。

### 2. アルギニン

高アンモニア血症に対する薬物治療として、

アルギニン\* (アルギU®, 負荷試験用のアルギニンでも代用可: 100~250 mg/kg/day 経静脈投与) Bやシトルリン<sup>注1)</sup>(100~250 mg/kg/day 経口投与, 食品としての扱い, OTC 欠損症, CPS-1 欠損症に使用) Bが使用される。アルギニンが欠乏すると尿素サイクルの代謝反応に必要なオルニチンも欠乏し、アンモニアの除去がさらに困難になる。また、アルギニンはタンパクの合成に必須のアミノ酸であるため、欠乏するとタンパクの異化が亢進する。そのため、尿素サイクル異常症の治療には、まずアルギニンの静注製剤の投与を行う。シトルリンはOTC 欠損症, CPS-1 欠損症に有効であり、アルギニンよりもアンモニア除去に対する効果が高いと考えられている。高アルギニン血症では、アルギニン高値を認めた時点でアルギニン投与は中止される。

### 3. フェニル酪酸ナトリウム

フェニル酪酸ナトリウム\* (ブフェニール® 200~300 mg/kg/day 程度から徐々に増量, 経口投与)<sup>注2)</sup> B, 安息香酸ナトリウム\*\*\* (100~250 mg/kg/day 経静脈投与 院内調製)<sup>注3)</sup> Bは余剰窒素の排泄を目的として使用される<sup>1)13)</sup>。

表2 尿素サイクル異常症の薬物治療

	急性期の治療	慢性期の治療
L-アルギニン* (アルギニン血症では使用しない)	100~250 mg/kg/day	100~250 mg/kg/day
L-シトルリン*** (OTC 欠損症, CPS-1 欠損症に有効)	100~250 mg/kg/day	100~250 mg/kg/day
安息香酸ナトリウム*** (研究用試薬を院内調整して用いる)	100~250 mg/kg/day	100~250 mg/kg/day
フェニル酪酸ナトリウム* (ブフェニール® として市販されている)	200~300 mg/kg/day	200~300 mg/kg/day
L-カルニチン*		20~50 mg/kg/day

注1) シトルリンは医薬品としては取り扱われていないので、サプリメント、日本先天代謝異常学会からの食品としての供給などを利用して経口投与する。

注2) フェニル酪酸ナトリウムは2013年1月にブフェニール®として国内販売が開始されている。添付文書では初期投与量は450~600 mg/kgとされているが、実際には添付文書とは異なり初期投与量を200~300 mg/kg/day程度とし、効果と副作用を勘案しながら増量を検討する(適正使用情報を参照)。

注3) 安息香酸ナトリウムは試薬を院内調整して静注製剤として用いられている。100~250 mg/kg/day程度から開始され、効果と副作用を勘案しながら500~600 mg/kg/dayまでの増量を検討する。

## 4. 血液浄化療法

通常数時間でアンモニアは低下してくるが、改善しない場合（血中アンモニア 600  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以上になることが予想される場合、または持続的な上昇など、施設の透析実施状況も考慮）は速やかに持続血液透析（CHD）、または持続血液ろ過透析（CHFD）を行う<sup>B</sup>。透析治療の適応は地域、施設、専門性によって異なる可能性がある。専門施設では新生児であっても血液透析治療を行うことが可能である。腹膜透析ではアンモニアの除去効率は悪く<sup>C</sup>、血液透析、または血液ろ過透析が困難であれば速やかな移送が望ましい<sup>B</sup>。

## 5. タンパク制限

アンモニアが低下し経口摂取が可能になれば、

ば、タンパク除去粉乳（雪印 S-23）で調整しながら必須アミノ酸製剤\*または自然タンパク（ミルクや食事など）を徐々に増量する<sup>B</sup>。注射剤も内服に切り替え、自然タンパクと必須アミノ酸製剤で総タンパク 1.0~1.2  $\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度を目標とする<sup>B</sup>。総タンパクの摂取量の目標は症例ごとに異なるが、シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけタンパク摂取の制限が軽減できるように努める。

HHH 症候群ではタンパクの制限、アルギニンの投与、ラクツロースの内服などで治療を行い、予後は比較的良好とされている<sup>14)</sup>。

一般に高アンモニア血症の治療としては「タンパク負荷の軽減」および「糖質による高カロリー輸液」がなされるが、シトルリン欠損症においては禁忌であることに留意する。

## 慢性期の管理

### 1. 慢性期治療

慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる（表 2）。OTC 欠損症、CPS-1 欠損症では、タンパク（アミノ酸製剤などを含む）を 1.25~1.75  $\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度を目標とし<sup>B</sup>、シトルリン血症とアルギニノコハク酸尿症では 1.75  $\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度を目安とする<sup>B</sup>。患者の残存酵素活性により調節が必要であり、食事療法が不十分であるとアンモニアとグルタミンが高値となり、感染などを契機とした急性増悪を起こしやすい。総タンパクの摂取量の目標は症例ごとに異なるが、シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけタンパク摂取の制限が軽減できるように努める。シトルリン血症 I 型、アルギニン血症の食事療法には高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ（明治 7925-A）、アルギニン血症用フォーミュラ（明治 8103）の併用がそれぞれ有用である。

急性増悪時には「急性発作で発症した場合の

診療」に準じて、グルコース電解質液輸液を開始し、アンモニアの上昇の程度によって、急性期に準じた薬物治療を行う<sup>B</sup>。食事療法が厳しすぎると、発育障害、皮膚炎、発毛異常などがみられる。タンパク制限を行うときには、必須アミノ酸の投与をあわせて行う。

タンパク摂取の制限を行うとカルニチン欠乏をきたすことがあるため、血中カルニチンを測定し、欠乏を認めれば血中カルニチン 50  $\mu\text{mol}/\text{L}$  を目標に L-カルニチン投与を行う<sup>B</sup>。

腸内細菌によるアンモニア産生の抑制のため、ラクツロース、メトロニダゾール（10~20  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 、耐性菌出現防止のため 4 日服薬/3 日休薬、1 週間服薬/3 週間休薬などとする）の内服を行う<sup>B</sup>。メトロニダゾール（商品名：フラジール®内服錠）は、これまで陰トリコモナス症が適応症であったが、2012 年に感染性腸炎などが適応追加となっている。

## 2. OTC 欠損症の女性患者の治療

高アンモニア血症や肝機能障害で発見された OTC 欠損症の女性患者の予後は不良であることもある。発症した女性患者には積極的に治療を行い **B**、肝移植の適応も考慮する **B**。まったく無症状のヘテロ女性に治療を行うかどうかは定見が得られていないが、定期的な経過観察として少なくとも年 1 回程度の一般生化学検査、血中アンモニア、血中アミノ酸分析などを行うことが望ましい。

## 3. 遺伝カウンセリング

CPS-1 欠損症・シトルリン血症 I 型・アルギニノコハク酸尿症・NAGS 欠損症・高アルギニン血症は、常染色体劣性形式で遺伝する。OTC 欠損症は X 連鎖形式で遺伝する。確定診断後には遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。家系内罹患患者における病因遺伝子変異が判明していれば、分子遺伝学的検査による出生前診

断が可能である。

## 4. 肝移植

先天代謝異常症に対して肝移植が行われるようになった<sup>15)</sup>。尿素サイクル異常症における適応は、血液浄化療法から離脱できない症例、急性増悪を繰り返す症例が考えられる **B**。わが国においては生体肝移植が行われ、良好な結果を得ている。わが国では血縁者がドナーとなることがほとんどであるため、肝移植の説明には倫理的な配慮が必要である。OTC 欠損症のヘテロ女性も発症後は肝移植の適応と考えられる **B**。

初発時の高アンモニア血症による脳障害を最小限にとどめて、その後の急性増悪の前に生体肝移植を行うことが望ましい。

アルギニノコハク酸尿症では、肝移植を行うと管理が容易になるものの、移植後も神経症状が進行する場合があります。肝移植の適応には慎重な考慮が必要である **D**。

## フォローアップ指針

治療効果の判定には、身長・体重の順調な増加、血中アンモニア値、アミノ酸（特にグルタミン、アルギニン、シトルリン、グリシン、その他の必須アミノ酸）、トランスアミナーゼ、BUN、電解質を定期的にチェックし、ときに肝臓や頭部の画像診断を行う。通常、月に 1 回の外来受診と血液検査が必要であるが、血中アンモニア値が安定している場合には適宜受診の間隔を調節できる。

OTC 欠損症や CPS-1 欠損症では、血中アンモニア値は  $90 \mu\text{mol/L}$  ( $150 \mu\text{g/dL}$ ) 以下、グルタ

ミン  $1,000 \mu\text{mol/L}$  以下、アルギニン  $80\sim 150 \mu\text{mol/L}$  以下を治療効果判定の指標とする。安息香酸はグリシン抱合により排出されるため、使用時にはグリシンが  $100\sim 150 \mu\text{mol/L}$  になるように留意する。フェニル酪酸ナトリウムの使用時は分枝鎖アミノ酸の低下が報告されているので、分枝鎖アミノ酸の投与も考慮する。血中イソロイシン  $25 \mu\text{mol/L}$  以上を指標とする。

予防接種は積極的に行うことが望ましい。特に任意接種のインフルエンザ、水痘なども接種するように勧める。

## 成人期の課題

尿素サイクル異常症患者の予後は、以前に比べて改善している<sup>16)17)</sup>。専門施設における治療や血液浄化療法が積極的に行われていることが

理由の一つであると考えられる。しかし、新生児期発症の OTC 欠損症、CPS-1 欠損症では死亡例も少なくない。OTC 欠損症のヘテロ女性にお

いても、長期的には急性増悪を発症し、生命にかかわることがある。生命予後や重篤な後遺症は発症時の最高血中アンモニア値やその持続時間と関連している。発症時の最高血中アンモニア値  $360 \mu\text{mol/L}$  ( $600 \mu\text{g/dL}$ ) を超える症例では、死亡例や後遺症を残す例が多いが、以前に比べると神経学的予後も改善してきた<sup>16)17)</sup>。一時的に著明な高アンモニア血症を呈しても、治療によって速やかに正常化させることができれば、予後が良好な症例もある。

成人期においてもアルギニン、シトルリン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムなどの薬物や、タンパク除去粉乳、低タンパク

食などの食事治療が必要である。急性増悪期には入院し、経静脈的な薬物投与や血液浄化療法が行われる。さらに肝移植の適応となる症例もある。そのため、高額な医療費、日常生活の制限が必要となる患者が少なくない。フェニル酪酸ナトリウムやL-カルニチンの投与を継続している場合には、特に治療費が高額になると考えられる。また、尿素サイクル異常症の女性が妊娠した場合には、出産直後から急性増悪をきたすことがあり注意が必要である。

なお、平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった。

## 引用文献

- 1) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. in : Scriver CR, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2000 : 1909-1963.
- 2) Wilcken B : Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004 ; 81 (Suppl 1) : S86-S91.
- 3) 山口清次. タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成23年度報告書. 2012.
- 4) Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K : Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 1991 ; 39 : 228-229.
- 5) Bachmann C : Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders : a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 : 410-416.
- 6) Nassogne MC, et al. Urea cycle defects : management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; 28 : 407-414.
- 7) Ausems MG, et al. Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a A208T mutation : clinical, biochemical and DNA analyses in a four-generation family. *Am J Med Genet* 1997 ; 68 : 236-239.
- 8) Crombez EA, Cederbaum SD : Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005 ; 84 : 243-251.
- 9) Salvi S, et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology* 2001 ; 57 : 911-914.
- 10) 三淵 浩, 遠藤文夫. 尿素サイクル異常症. *小児内科* 2009 ; 41 (増刊) : 359-364.
- 11) Endo F, et al. Clinical manifestation of inborn errors of urea cycle and related metabolic disorders during childhood. *J Nutr* 2004 ; 134 : 1605S-1609S.
- 12) Haeberle J, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; 7 : 32.
- 13) Enns GM, et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2282-2292.
- 14) Rodes M, et al. A new family affected by the syndrome of hyperornithinaemia, hyperammonaemia and homocitrullinuria. *J Inherit Metab Dis* 1987 ; 10 : 73-81.
- 15) Morioka D, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorder : a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 1332-1342.
- 16) Uchino T, Endo F, Matsuda I : Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 1998 ; 21 : 151-159.
- 17) Kido J, et al. Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan : clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J Hum Genet* 2013 ; 58 : 285-292.

# 7 メチルマロン酸血症

## 疾患概要

メチルマロン酸血症 (methylmalonic acidemia ; MMA) は、メチルマロニル-CoA ムターゼ (MCM) の活性低下によって、メチルマロン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する疾患である。メチルマロニル-CoA の代謝に障害をきたす原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミン B<sub>12</sub> の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害、が知られている (図 1)。コバラミン代謝異常は相補性解析から CblA~CblG に分類され、CblA, CblB はアデノシルコバラミン合成だけに障害をきたして MCM 欠損症と同様の症状を呈するのに対し、メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成に共通する経路の障害である

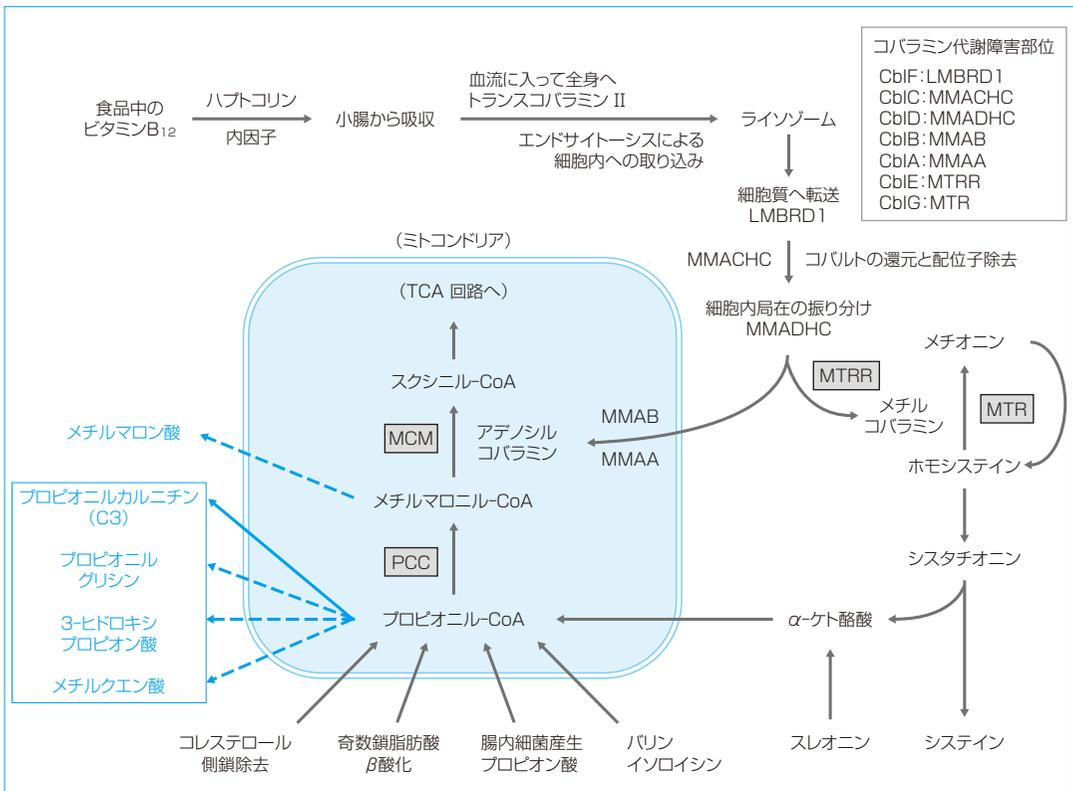


図 1 コバラミン代謝とプロピオン酸、メチルマロン酸血症の代謝経路

MTR; メチオニン合成酵素, MTRR; MTR 還元酵素, MCM; メチルマロニル-CoA ムターゼ, PCC; プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ, □: 酵素, 青字: 異常代謝産物, .....▶: 有機酸分析の所見, —▶: アシルカルニチン分析の所見

CblC, CblF はホモシステイン増加を伴い、臨床像を異にする (\*CblE, CblG はメチルマロン酸正常のホモシステイン尿症を呈する)。CblD は、責任分子 MMADHC が CblC の責任分子 MMACHC による修飾を受けたコバラミン代謝中間体の細胞内局在 (ミトコンドリアまたは細胞質) の振り分けを担っており、遺伝子変異の位置によって、メチルマロン酸血症単独型/ホモシステイン尿症単独型/混合型に分かれる<sup>1)</sup>。本ガイドラインでは、MCM 欠損症、CblA, CblB, および CblD のうちホモシステイン増加を伴わない病型を対象として取り扱う。いずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

典型的には新生児期、授乳開始とともに代謝性アシドーシスと高アンモニア血症が進展して急性脳症を発症するが、成長発達遅延や反復性嘔吐などで発見される遅発例もある。新生児マススクリーニングの一次対象疾患である。

## 疫学

タンデムマス法による新生児マススクリーニングの試験研究 (1997~2012 年, 被検者数 195 万人) による国内での頻度は 1/11 万人である。これはプロピオン酸血症の 1/5 万人に次ぐ数字である<sup>2)</sup>が、後者には病的意義が乏しいとみられる「最軽症型」が数多く含まれる。発症後診断例の全国調査では、メチルマロン酸血症が国内最多の有機酸代謝異常症と報告されている<sup>3)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングで発見される無症状例を指す。新生児期に軽度の非特異的所見 (低血糖・多呼吸など) を一過性に示すこともある。

#### ② 急性発症型

呼吸障害・多呼吸・けいれん・意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス・ケトosis・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する症例を指す。哺乳によるタンパク負荷のはじまる新生児期と、感染・経口摂取不良などが契機となりやすい乳幼児期に発症のピークがある。

#### ③ 慢性進行型

乳幼児期から食思不振・反復性の嘔吐など

がみられ、身体発育や精神運動発達に遅延が現れる症例を指す。徐々に進行し、特に感染などを契機に症状の悪化がみられる。経過中に急性発症型の症状を呈することもある。

### 2. 主要症状および臨床所見

典型的には新生児期から乳児期にかけて、ケトアシドーシス・高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠～昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返しやすい。特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。

#### ① 呼吸障害

急性発症型でみられ、おもに多呼吸・努力

呼吸を呈する。無呼吸を認めることもある。

## ② 中枢神経障害

急性発症型や、慢性進行型の急性増悪時に意識障害やけいれんがみられる。急性型では傾眠傾向が初発症状として多く、昏睡となる場合もある。急性脳症と診断されることもある。

急性代謝不全の後遺症として、もしくは代謝異常が中枢神経系に及ぼす慢性進行性の影響によって、全般的な精神運動発達遅滞を示すことが多い。

急性増悪を契機に、あるいは明らかな誘因なく、両側大脳基底核病変を生じて不随意運動が出現することもある。

## ③ 食思不振・嘔吐

急性発症型・慢性進行型とも、食思不振や嘔吐しやすい傾向を示す患者が少なくない。感染などを契機に激しい嘔吐発作を呈することも多い。

## ④ 腎障害

尿細管間質性腎炎による腎機能低下が進行し、末期腎不全に至りうる。

## ⑤ その他

心筋症・膵炎などの報告もあるが、頻度は低い。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 一般血液・尿検査（頻度は文献 4 による）

急性期には、AG 開大性の代謝性アシドーシスをはじめ、ケトーシス（80%）、高アンモニア血症（70%）、汎血球減少（50%）、低血糖（40%）などが認められる。高乳酸血症や血清アミノトランスフェラーゼ（AST、ALT）・CK の上昇を伴うことも多い。

補記）異常値の定義と出現機序

#### (1) 代謝性アシドーシス

- ・ 新生児期： $\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$ 、乳児期以降： $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ 。
- ・  $\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ 。

注)  $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$   
(正常範囲 10~14)。

重度の代謝性アシドーシス ( $\text{pH} < 7.2$ ,  $\text{AG} > 20$ ) の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

#### (2) 高アンモニア血症

- ・ 新生児期： $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$  ( $120 \mu\text{mol/L}$ )。
- ・ 乳児期以降： $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$  ( $60 \mu\text{mol/L}$ )。1,000  $\mu\text{g/dL}$  を超える著しい高値を呈することも少なくない。

#### (3) 低血糖：基準値 $< 45 \text{ mg/dL}$ 。

ミトコンドリア内での異常有機酸蓄積やカルニチン欠乏により、二次的にミトコンドリア障害が生じる結果、

- ・ 高アンモニア血症（尿素サイクル障害）
- ・ 高乳酸血症（TCA 回路・呼吸鎖の障害）
- ・ 低血糖（ピルビン酸カルボキシラーゼ・リンゴ酸シャトルの障害による糖新生の抑制）

が出現する。

## ② 中枢神経系の画像検査

本疾患ほかいくつかの有機酸代謝異常症に共通する所見として、MRI にて淡蒼球を中心とする大脳基底核の異常像を両側性に認めることが比較的特徴的で、MRS では病変部位の乳酸が増加している。その他、脳室拡大・大脳萎縮・脳室周囲や皮質下の白質病変・脳梁の菲薄化・髄鞘化遅延・小脳萎縮など多彩な異常所見が報告されている<sup>5)</sup>。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中アシルカルニチン分析\*（タンデムマス法）

平成 27 年現在、これらの検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者 1 人につき月 1 回のみ算定することができる。

プロピオニルカルニチン (C3) の増加が認められる。非特異的变化でないことを示す所見として C3/C2 比の上昇を伴う。これらの所見はプロピオン酸血症と共通してみられ、本

分析だけでは鑑別できない。

新生児マススクリーニングのカットオフ値（基準値）は  $C3 > 3.5 \mu\text{mol/L}$ 、 $C3/C2$  比  $> 0.25$  とされる<sup>6)</sup>が、この基準値は各分析施設で異なることに注意する。

## ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これらの検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

メチルマロン酸・3-ヒドロキシプロピオン酸・メチルクエン酸の排泄増加が特徴的で、化学診断が可能である。これらのうち、メチルマロン酸以外はプロピオン酸血症と共通の所見である。

## ③ 血清ビタミン B<sub>12</sub>、血漿総ホモシステインおよびメチオニン濃度\*

原因となる代謝障害部位の鑑別には、血清ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏と高ホモシステイン血症の評価を行う必要がある<sup>注1)</sup>。ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏（栄養性あるいは吸収・輸送障害）が否定され、血漿総ホモシステインおよびメチオニン濃度が正常であれば、MCM 欠損症、CblA、CblB、CblD のいずれかと考えられる。血漿総ホモシステイン高値・メチオニン低値を伴う場合は、CblC、CblD、CblF によるメチルマロン酸増加を考える。

## ④ 酵素活性測定\*\*

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定にて低下が認められれば、

MUT の異常による MCM 欠損症と確定される。反応系にはアデノシルコバラミンが添加されるため、CblA、CblB、CblD を含むコバラミン代謝障害やビタミン B<sub>12</sub> 欠乏では正常となる<sup>注2、8)~10)</sup>。

## ⑤ 遺伝子解析\*

メチルマロン酸増加を呈する原因分子は多岐にわたるため、遺伝子診断は化学診断・酵素診断によって目標を絞り込んだうえでの最終確認として行う。MCM 欠損症については MUT、CblA は MMAA、CblB は MMAB、CblD は MMADHC の各遺伝子を解析する<sup>注3)</sup>。

しかしながら、平成27年10月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

AG 開大性の代謝性アシドーシス・ケトosis を主体に、高アンモニア血症・低血糖

注1) 正常基準値<sup>7)</sup>: 血漿総ホモシステイン濃度  $< 15 \mu\text{mol/L}$ 、血清ビタミン B<sub>12</sub>  $> 200 \text{ pmol/L}$

注2) 個々の症例のビタミン B<sub>12</sub> 反応性については、酵素活性測定結果および投与前後の尿中有機酸分析所見の変化 (図2) をあわせて判断する必要がある。

注3) 日本人患者での遺伝子変異に関する報告

### MUT

46 症例の変異に関する報告をまとめると、55 アレル (60%) が 349G>T (E117X)、IVS2+5G>A、1106G>A (R369H)、1481T>A (L494X)、2179C>T (R727X) という5種類の変異で占められ、創始者効果による高頻度変異であることがハプロタイプ解析から示唆されている<sup>11)</sup>。

### MMAA

変異が同定された日本人7症例のうち5例8アレルが503delCであったと報告されている<sup>12)</sup>。

### MMAB

日本人症例はまだ発見されていない<sup>12)</sup>。

### MMADHC

日本人症例は2013年に第1例が診断された<sup>13)</sup>。

症・高乳酸血症などが様々な組合わせ・程度で観察されうることから、近縁の分枝鎖アミノ酸～有機酸代謝異常症（プロピオン酸血症・複合カルボキシラーゼ欠損症・メチルクロトニルグリシン尿症・イソ吉草酸血症・メープルシロップ尿症など）をはじめとして、尿素サイクル・ケトン体代謝・糖新生・グリコーゲン代謝・ミトコンドリア呼吸鎖などの各種代謝異常症が鑑別対象となりうるが、尿中有機酸分析・血中アシルカルニチン分析を行えば、真の罹患例は明瞭に診断できる。

ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏や、高ホモシステイン血症を伴う細胞内コバラミン代謝異常症の鑑別には、血清ビタミン B<sub>12</sub>・血漿および尿中アミノ酸分析・血漿総ホモシステイン濃度測定が必要である。

## 6. 診断基準

### ① 疑診

#### 1) 急性発症型・慢性進行型

- (1) 「2. 主要症状および臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり、
- (2) 「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

#### 2) 発症前型（新生児マススクリーニング症例を含む）

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち、血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

### ② 確定診断

①に加えて、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち②③にて特異的所見が得られれば、メチルマロン酸血症の確定診断とする。

**補記** 原因となっている代謝障害（MCM 欠損症, CblA, CblB, CblD）の確定には、酵素活性測定と遺伝子解析が必要である。

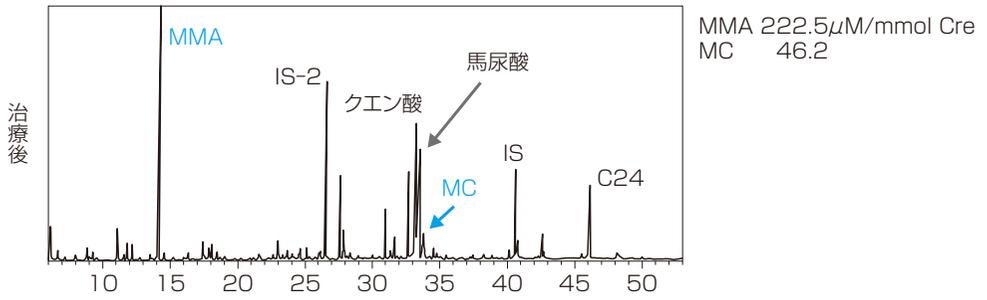
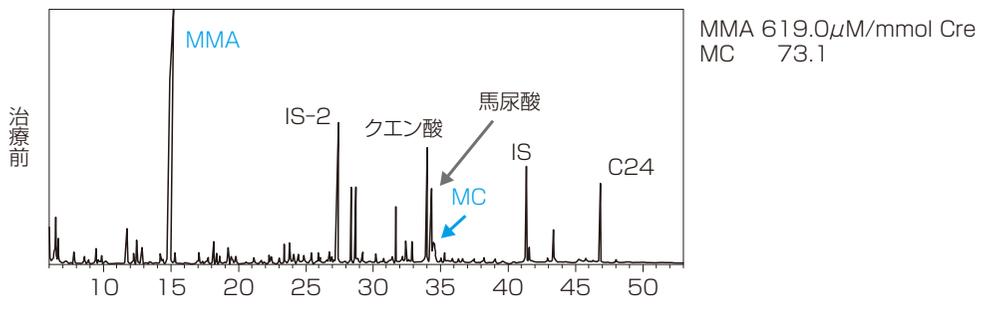
## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

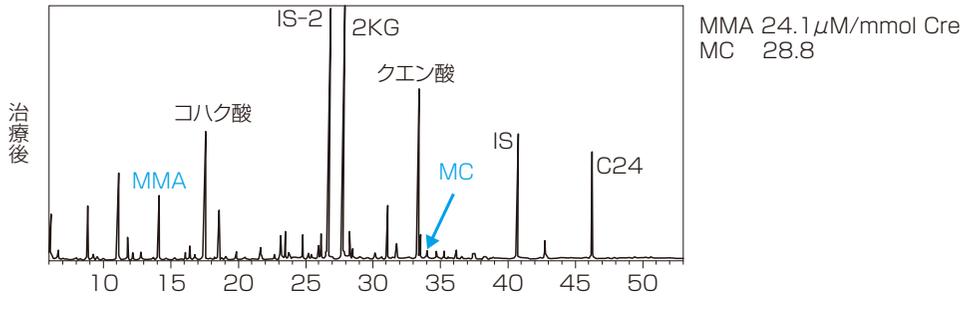
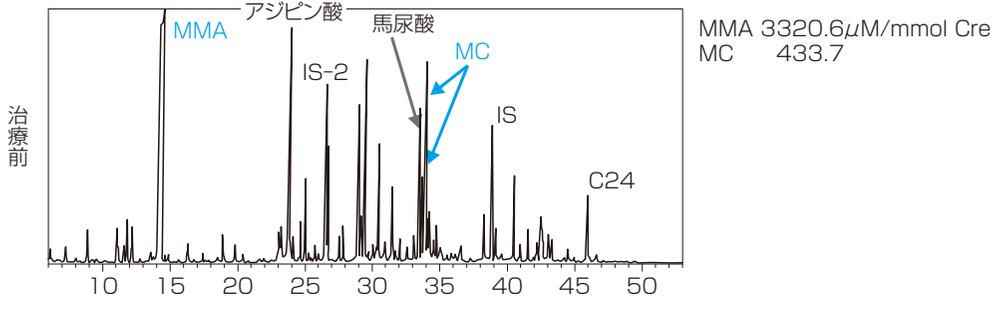
新生児マススクリーニングでろ紙血 C3・C3/C2 比の上昇を認めた無症状例は、メチルマロン酸血症またはプロピオン酸血症の可能性がある。一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画、および血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度・血漿総ホモシステインおよびメチオニン濃度を測定し、尿中有機酸分析・酵素活性と遺伝子解析による確定診断を行う。

### 2. 診断確定までの対応

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。著変を認めない場合は、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示しておく **B**。



①メチルマロン酸血症：ビタミン B<sub>12</sub>不応性



②メチルマロン酸血症：ビタミン B<sub>12</sub>反応性 (CblA)

図2 尿中有機酸分析におけるビタミン B<sub>12</sub>治療前後の有機酸変化

MMA；メチルマロン酸，MC；メチルクエン酸，IS；内部標準物質，2KG；2-ケトグルタル酸

### 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

#### ① 薬物療法

##### 1) ビタミンB<sub>12</sub>内服

尿中有機酸分析で化学診断され、かつビタミンB<sub>12</sub>欠乏が否定されれば、ビタミンB<sub>12</sub>反応性メチルマロン酸血症の可能性を考慮して、ヒドロキシコバラミン\*・シアノコバラミン\*・コバミド（商品名：ハイコバール®\*など）のいずれかの内服（10 mg/day）を開始する**B**。ビタミンB<sub>12</sub>の腸管吸収には内因子の飽和現象による限界があり、投与量に比例した効果の増強が得られるわけではないことに留意する。

投与前後の血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析所見によって、効果の有無を判定する（図2）。なお、効果判定の方法は文献14に詳しいので参考にされたい。酵素活性測定・遺伝子解析でコバラミン代謝障害であることが確定した症例でも、生体レベルでは効果が得られない場合もあることが報告されており、注意を要する。

酵素活性測定・尿中有機酸分析でビタミンB<sub>12</sub>反応性が明らかではない場合も、少量（1～2 mg/day）での内服継続は試みてもよい**D**。

##### 2) L-カルニチン内服

・L-カルニチン内服（50～150 mg/kg/day 分3）

（エルカルチンFF®内用液10%\*またはエルカルチンFF®錠\*）**B**

血清（またはろ紙血）遊離カルニチン濃度を50 μmol/L以上に保つ。

#### ② 食事療法

・軽度の自然タンパク制限：1.5～2.0 g/kg/day **B**

ビタミンB<sub>12</sub>投与による治療効果が得られない場合は、前駆アミノ酸の負荷を軽減するため、母乳や一般育児用粉乳にイソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳（雪印S-22）を併用して、軽度のタンパク摂取制限を開始する。以後は経過に応じた調整ないし継続必要性の再評価を適宜行う。

#### ③ sick day の対応 **B**

感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診させ、必要によりグルコース輸液を実施することで、異化亢進を抑制し急性発症を防ぐ。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 確定診断

本疾患の典型例は、新生児マススクリーニングの実施前に急性発症型の症状を呈する。一方、乳児期以降に急性発症する遅発型症例については、新生児マススクリーニングで必ずしも発見できないと考えられており、新生児マススクリーニングで異常がなかった児でも、本疾患

の可能性を考慮する必要がある。血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めながら、以下のような治療を開始する。

### 2. 急性期の検査

ほかの有機酸代謝異常症と同様、緊急時には下記の項目について検査を行う。

- (1) 血液検査（末梢血，一般生化学検査）.
- (2) 血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体・血中ケトン体分画.
- (3) 尿検査：ケトン体，pH.
- (4) 画像検査：頭部 CT・MRI.

### 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン」（p.2）も参照

「代謝クライシス」として，下記の治療を開始する.

#### ① 状態の安定化（重篤な場合）**B**

- (1) 気管挿管と人工換気（必要であれば）
- (2) 末梢静脈ルートの確保  
血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない.  
静脈ルート確保が困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択する.
- (3) 必要により昇圧薬を投与し血圧を維持する.
- (4) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが，過剰にならないようにする.  
ただし，生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしない.
- (5) 「診断の基準」に示した臨床検査項目を提出する．残検体は破棄せず保管する.

#### ② 異化亢進の抑制 **B**

典型例では，著明な代謝性アシドーシスに様々なレベルの高アンモニア血症を伴うため，タンパク摂取量を 0.5～1.0 g/kg/day に制限し，体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するため十分なカロリー補給が必要である.

- (1) 絶食とし，中心静脈路を確保のうえ，10%以上のグルコースを含む輸液で 80 kcal/kg/day 以上のカロリー補給を維持する．治療開始後の血糖は 120～200 mg/dL を目標とする.

**補記）** グルコースの投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり，過剰投与には注意が必要である.

- (2) 高血糖（新生児>280 mg/dL，新生児期以降>180 mg/dL）を認めた場合は，速効型インスリンの持続投与を開始する．インスリンの併用で低血糖となる場合は，グルコース投与量を増やして対応する．静注用脂肪乳剤が使用可能なら，必要により開始してよい.

#### ③ 代謝性アシドーシスの補正 **B**

代謝性アシドーシスが高度の場合は重炭酸ナトリウム投与による補正も行う．循環不全や呼吸不全を改善させたいうえでなお pH<7.2 であれば，炭酸水素ナトリウム（メイロン<sup>®</sup>；833 mEq/L）BE×0.1 mL/kg（= half correct）を 10 分以上かけて静注する．目標値は pH>7.2，pCO<sub>2</sub>>20 mmHg，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>10 mEq/L とし，改善を認めたら速やかに中止する．改善しなければ血液浄化療法を行う必要がある.

#### ④ L-カルニチン投与 **B**

有機酸の排泄促進に静注用 L-カルニチン（エルカルチン FF<sup>®</sup>静注用 1,000 mg\*）50～100 mg/kg/回×3 回/day を投与する.

静注製剤が常備されていない場合，入手まで内服用 L-カルニチン（エルカルチン FF<sup>®</sup>内服液 10% \*またはエルカルチン FF<sup>®</sup>錠\*）100～150 mg/kg/day を投与する.

#### ⑤ 水溶性ビタミン投与 **B**

その他の各種水溶性ビタミン剤も診断確定前から投与を開始する：

- ・チアミン（ビタメジン<sup>®</sup>\* 静注，アリナミン F<sup>®</sup>\* 内服）100～200 mg/day
- ・リボフラビン（ビスラーゼ<sup>®</sup>\* 静注，ハイボン<sup>®</sup>\* 内服）100～200 mg/day
- ・ビタミン C（アスコルビン酸<sup>®</sup>\* 静注，シナール<sup>®</sup>\* 内服）500～3,000 mg/day
- ・ビオチン（ビオチン<sup>®</sup>\* 静注または内服）5～10 mg/day
- ・コエンザイム Q10（ノイキノン<sup>®</sup>\* 内服）10～50 mg/day
- ・ビタミン B<sub>12</sub> 下記

ビタミン B<sub>12</sub>反応性メチルマロン酸血症の可能性に対して，ヒドロキソコバラミン\*\*また

はシアノコバラミン\*\* (ピタメジン® \*) 1～10 mg/day を静注する。

メチルマロン酸血症の診断が確定したら、ビタミン B<sub>12</sub> を除いて中止する。ビタミン B<sub>12</sub> は、反応性に関する評価に基づいて継続・中止を判断する。

## ⑥ 血液浄化療法 B

以上の治療を 2～3 時間行っても代謝性アシドーシスが改善しない場合、あるいは高アンモニア血症の改善傾向が乏しい (低下が 50 μg/dL

未満にとどまる) 場合は、緊急で血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児～乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析 (CHD) または持続血液ろ過透析 (CHDF) が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析は効率が劣るため、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。交換輸血は無効である。

## 慢性期の管理

### 1. 食事療法

#### ① 自然タンパクの制限 B

- (1) 急性期所見が改善してきたら、治療開始から 24～36 時間以内にアミノ酸製剤の輸液を 0.5 g/kg/day から開始し、0.8～1.0 g/kg/day を目標に漸増する。
- (2) 経口摂取・経管栄養が可能になれば母乳・育児用調製粉乳などへ変更して、自然タンパク摂取量 0.5 g/kg/day から開始し、1.0～1.5 g/kg/day まで漸増する。
- (3) 年齢と体格に応じた必要カロリーの確保に努める。カロリーおよびタンパク量の不足分は、イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳 (雪印 S-22)、タンパク除去粉乳 (雪印 S-23)、麦芽糖、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) などで補う。
- (4) 自然タンパクと S-22 を合わせた総タンパク摂取量の目安は、乳児期 2.0 g/kg/day、幼児期 1.5～1.8 g/kg/day、学童期以降 1.0～1.5 g/kg/day である。必須アミノ酸欠乏、特にイソロイシン濃度の低下 (<25 μmol/L) に注意する。
- (5) 慢性期の摂取カロリー不足には経管栄養や入院でのグルコース輸液を行い、速やかに改善しない場合は、高カロリー輸液を開始する。

#### ② 胃瘻造設 C

胃瘻の有無による予後の比較研究はなされていないが、ほかの先天代謝異常では入院回数減少効果などが認められている。特に乳幼児例では診断時に胃瘻造設を考慮する。

### 2. 薬物療法

#### ① L-カルニチン内服

・L-カルニチン内服: 50～150 mg/kg/day 分3 B  
(商品名: エルカルチン FF®内用液 10% \* またはエルカルチン FF®錠\*)

血清 (またはろ紙血) 遊離カルニチン濃度を 50 μmol/L 以上に保つ。

#### ② 腸管由来のプロピオン酸の抑制

腸内細菌叢では、食物残渣中の多糖類の発酵によって、酢酸・プロピオン酸・酪酸をはじめとする各種の短鎖脂肪酸が産生される。これらのうちプロピオン酸は高率に肝臓へ運ばれ、ほぼすべてが肝臓でプロピオニル-CoA→メチルマロニル-CoA→スクシニル-CoA を経て TCA 回路へ入り、オキサロ酢酸から糖新生経路へ進んでグルコースとなる。主要なプロピオン酸産生菌はバクテロイデス属で、次いでクロストリジウム属や嫌気性グラム陽性球菌群 (ペプトストレプトコッカス属など) があげられ、本疾患の補助療法として、腸管でのプロピオン酸生成・吸収の抑制が有用である。

## 1) メトロニダゾール内服

・メトロニダゾール内服（商品名：フラジール® \* など）10 mg/kg/day 分3 **B**

耐性菌出現防止のため4日服薬/3日休薬，1週間服薬/3週間休薬などとする。末梢神経障害などの副作用出現に注意して使用する。

わが国での保険適用は長らく腔トリコモナス症に限られていたが，2012年に適応症追加の公知申請が行われ，各種の嫌気性菌感染症への投与が承認されている。

## 2) ラクツロース内服

・ラクツロース内服（商品名：モニラック® \* など）0.5～2 mL/kg/day 分3 **C**

腸内細菌によって代謝されて短鎖カルボン酸を生じ腸内pHが低下する結果，プロピオン酸産生菌・アンモニア産生菌の発育が抑制される。

年齢・体重に見合った量で，毎日服用させてよい。

## ③ ビタミンB<sub>12</sub>内服

ビタミンB<sub>12</sub>への反応性が認められた症例については，ビタミンB<sub>12</sub>製剤として，ヒドロキ

ソコバラミン\*・シアノコバラミン\*・コバミド（商品名：ハイコバル® \* など）のいずれか10～40 mg/dayを内服させる**B**。

ビタミンB<sub>12</sub>反応性が確認されていない場合も，1～2 mg/dayで投与してみてもよい**D**。

## 3. 肝移植・腎移植 **C**

早期発症の重症例を中心に生体肝移植実施例が増えている<sup>15)</sup>。多くの例で食欲改善，食事療法緩和，救急受診・入院の大幅な減少などQOLが向上するが，移植後の急性代謝不全や中枢神経病変進行などの報告例もある<sup>16)</sup>。

腎機能低下は長期生存例における最も重大な問題の一つで，肝移植によって全般的な代謝コントロールが改善しても腎組織障害は進行し，末期腎不全に至りうる。腎機能低下例の肝移植は成績不良であり，腎単独移植または肝腎同時移植が選択される。腎単独移植実施後にほかの各種症状も著しく改善した症例の報告がある<sup>17)</sup>。

## フォローアップ指針

### 1. 一般的評価と栄養学的評価 **B**

栄養制限により体重増加不良をきたさないよう注意する。

(1) 身長・体重測定

(2) 血液検査（食後3～4時間で採血）

・検査間隔：初期は月1回以上，状態が安定すれば最低3か月に1回は行う。

・血液ガス分析，血糖，ケトン体，アンモニア，アルブミン，血漿アミノ酸分析，血中アシルカルニチン分析，末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目。

・アルブミン：低値の場合はタンパク制限過剰を考慮する。

・アンモニア：高値の場合はタンパク摂取過剰を考慮する。

・血漿アミノ酸分析：イソロイシン・メチオニン・スレオニン・パリンの正常化を目標とする。

イソロイシンの低下に注意する。

・血中アシルカルニチン分析：プロピオニルカルニチン（C3）の推移を評価するとともに，二次性カルニチン欠乏の有無について，遊離カルニチン（C0）で評価する。

(3) 尿中有機酸分析

・検査間隔：必要に応じて行う。

・評価項目：メチルクエン酸・メチルマロン酸。

(4) その他

骨代謝関連指標など，栄養状態に関係する各種項目についても，病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定・評価する。

## 2. 神経学的評価 **C**

- (1) 発達検査：1回/年程度.
- (2) 頭部MRI (MRS)：1回/1～3年.

- (3) 脳波検査(てんかん合併時)：1回/年程度.
- (4) 運動機能評価：機能障害のある場合は、早期からの理学療法・作業療法・言語療法などの介入が必要である.

## 成人期の課題

### 1. 食事療法の継続

肝移植を受けた患者では食欲の改善やタンパク摂取耐容性の向上が観察されているが、そのような症例の一部にアシドーシス発作や大脳基底核病変の出現が報告されている。このような経験から、肝移植実施例も含め、成人期も食事療法の継続が考慮される。

### 2. 飲酒

アルコールは悪心をもたらすなど体調を崩す誘因となりやすいことから、本疾患の罹患者にとっては急性増悪の危険を伴う。

### 3. 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲にとどめる必要がある。

### 4. 妊娠・出産

女性患者の妊娠・出産の報告例は、少数ながら徐々に増えており、最近のレビュー<sup>18)</sup>によれば、

妊娠17例中13例が出産に至っている。母体の重大な危機は報告されておらず、児の生後経過も総じて良好とされており、慎重な管理の下で挙児を得ることは可能と考えられる。

### 5. 腎不全

本疾患は慢性進行性の腎障害を伴うため、長期生存例では腎不全に至りうる腎機能低下が深刻な問題となる。

### 6. 医療費の問題

本疾患の罹患者は、多量のカルニチン製剤服用をはじめ、定期的な検査、体調不良時の支持療法、低タンパク食品の購入など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる。一方、安定した体調で継続的に就業するのは、罹患者にとって容易なことではなく、小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれた。

以上の要望を受けて、平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった。

## 引用文献

- 1) Coelho D, et al. Gene identification for the cblD defect of vitamin B<sub>12</sub> metabolism. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1454-1464.
- 2) 山口清次. タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成24年度報告書. 2013.
- 3) 高柳正樹. 有機酸代謝異常症の全国調査. 平成11年度厚生科学研究報告書. 2000.
- 4) Tanpalboon P. Methylmalonic acidemia (MMA). Mol Genet Metab 2005 ; 85 : 2-6.
- 5) Radmanesh A, et al. Methylmalonic acidemia : brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. Pediatr Radiol 2008 ; 38 : 1054-1061.
- 6) 特殊ミルク共同安全開発委員会(編). タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊

- ミルク情報 2006 ; 42 (別) : 31.
- 7) Refsum H, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations : an expert opinion. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 3-32.
  - 8) Kikuchi M, et al. Assay of methylmalonyl CoA mutase with high-performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1989 ; 184 : 307-314.
  - 9) Marinero B, et al. Methylmalonic acidemia : examination of genotype and biochemical data in 32 patients belonging to mut, cblA or cblB complementation group. *J Inherit Metab Dis* 2008 ; 31 : 55-66.
  - 10) Parini R, et al. Severe neonatal metabolic decompensation in methylmalonic acidemia caused by cblD defect. *JIMD Rep* 2013 ; 11 : 133-137.
  - 11) Sakamoto O, et al. Mutation and haplotype analyses of the MUT gene in Japanese patients with methylmalonic acidemia. *J Hum Genet* 2007 ; 52 : 48-55.
  - 12) Yang X, et al. Mutation analysis of the MMAA and MMAB genes in Japanese patients with vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia : identification of a prevalent MMAA mutation. *Mol Genet Metab* 2004 ; 82 : 329-333.
  - 13) Hara K, et al. An infantile case of vitamin B<sub>12</sub>-responsive methylmalonic acidemia missed in newborn screening and diagnosed after presenting metabolic crisis. *J Inherit Metab Dis* 2013 ; 36 : S173.
  - 14) Fowler B1, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008 ; 31 : 350-360.
  - 15) Morioka D, et al. Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2782-2787.
  - 16) Kasahara M, et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia : a review of the literature. *Pediatr Transplant* 2006 ; 10 : 943-947.
  - 17) Morath MA, Hörster F, Sauer SW. Renal dysfunction in methylmalonic acidurias : review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 227-235.
  - 18) Raval DB, et al. Methylmalonic acidemia (MMA) in pregnancy : a case series and literature review. *J Inherit Metab Dis* 2015 ; 38 : 839-846.

## 参考文献

治療方針全般については、以下の文献を参照した。

- ・ 特殊ミルク共同安全開発委員会 (編). タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 2006 ; 42 : 28-53.
- ・ Chapman KA, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 16-25.
- ・ Sutton VR, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 26-33.
- ・ Zwickler T, et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* 2008 ; 31 : 361-367.

# 8 プロピオン酸血症

## 疾患概要

プロピオン酸血症 (propionic acidemia : PA) は、プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ (PCC) の活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する常染色体劣性遺伝性疾患である (図 1)。

プロピオニル-CoA の代謝に障害をきたす原因としては、(1) PCC 欠損症 (OMIM #606054)、(2) PCC の補酵素であるビオチンの代謝障害、(3) ビオチンと PCC のアポタンパクの共有結合を触媒する酵素であるホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) 欠損症がある<sup>1)</sup>が、ビオチン代謝障害、HCS 欠損症は複合カルボキシラーゼ欠損症 (p.97 参照) として発症するため、本診断基準では PCC 欠損症について取り扱う。

典型的には、新生児期、授乳開始とともに代謝性アシドーシスと高アンモニア血症が進行し急

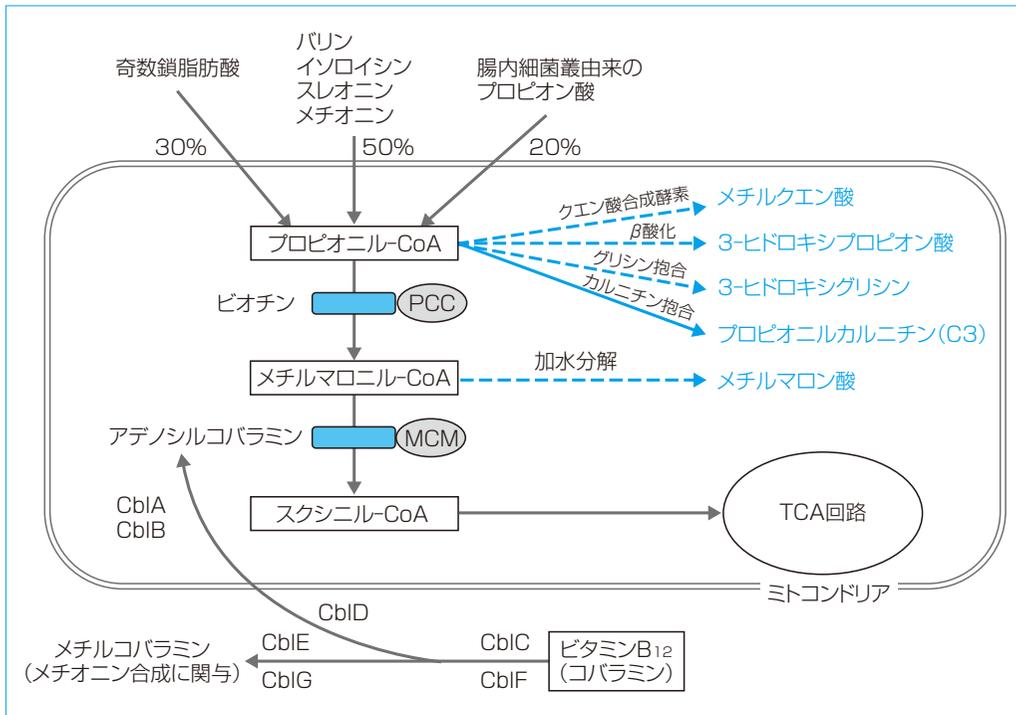


図 1 メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症の代謝経路

PCC ; プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ, MCM ; メチルマロン-CoA ムターゼ, □ ; 酵素, 青字 ; 異常代謝産物, .....▶ ; 有機酸分析の所見, —▶ ; アシルカルニチン分析の所見

性脳症様症状を発症するが、成長発達遅延や反復性嘔吐などで発見される遅発型も存在する。新生児マススクリーニングの一次対象疾患である。

## 疫学

新生児マススクリーニング試験研究（1997～2012年、被検者数195万人）による国内での罹患頻度は約45,000人に1人と、高頻度に発見された<sup>2)</sup>。しかしこのなかには、病的意義が乏しいと考えられている「最軽症型」が多く含まれており、ケトアシドーシス発作のような重篤な症状を発症するPAの発症頻度は40万人に1人とされている<sup>3)</sup>。発症後診断例の全国調査では、有機酸代謝異常症ではメチルマロン酸血症が最も発症率が高く、次いでプロピオン酸血症が高いとされている<sup>4)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングで発見される無症状例を指す。新生児期に軽度の非特異的所見（低血糖・多呼吸など）を一過性に示すこともある。

#### ② 急性発症型

呼吸障害・多呼吸・意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス・ケトシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する症例を指す。哺乳によるタンパク負荷のはじまる新生児期と、感染・経口摂取不良などが契機となりやすい乳幼児期に発症のピークがある。

#### ③ 慢性進行型

乳幼児期からの食思不振・反復性嘔吐などが認められ、身体発育や精神運動発達に遅延が現れる症例を指す。徐々に進行し、特に感染などを契機に症状の悪化がみられる。経過中に急性発症型の症状を呈することもある。

#### ④ 最軽症型

以下の条件のいずれかに該当するものを指す。

- (1) PCCの $\beta$ サブユニットをコードするPCCBのY435C変異のホモ接合体。
- (2) 前述以外のプロピオン酸血症患者で、新生児期にカルニチン欠乏がない状態（遊離カルニチン $>20\mu\text{mol/L}$ ）で、血清（血漿）プロピオニルカルニチン濃度が $6\mu\text{mol/L}$ 以下である場合。ただし、明らかな代謝性アシドーシスを発症したことがある、あるいは、低血糖、高アンモニア血症などの臨床検査値異常を認めている場合は、この条件を適用しない。

最軽症型は、身体発育や精神運動発達の異常を認めず、重篤なアシドーシス発作を発症しないと考えられているが、長期予後に関してはエビデンスが不十分であり、不明である。

### 2. 主要症状および臨床所見<sup>5)~8)</sup>

典型的には新生児期から乳児期にかけて、重度の代謝性アシドーシス・高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐、呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠～昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の

急性増悪を繰り返しやすい、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。以下に示した症状の発症頻度は、新生児マススクリーニングで診断され発症したプロピオン酸血症患者の発症頻度である<sup>5)</sup>。

### ① 呼吸障害

急性発症型で認められ、おもに多呼吸(35%)・努力呼吸を呈する。無呼吸を認めることもある。

### ② 神経症状

急性発症型や、慢性進行型の急性増悪時に意識障害やけいれんが認められる。急性型では傾眠傾向(35%)が初発症状として多く、昏睡(12%)となる場合もある。けいれん(12%)発症後に持続する意識障害から、急性脳症と診断されることもある。

また、急性代謝不全の後遺症として、もしくは代謝異常が慢性的に中枢神経系に及ぼす影響によって、全般的な精神運動発達遅滞を呈することが多い(2.5歳以降の発達検査で、IQ<70の明らかな発達障害が76%、IQ 70~84のボーダーラインの発達障害が16%)。

急性増悪を契機に、あるいは明らかな誘因なく、両側大脳基底核病変(梗塞様病変)を生じて不随意運動が出現することがある。

### ③ 食思不振・嘔吐

急性発症型、慢性進行型とも、食思不振や(59%)嘔吐しやすい傾向(47%)を示す患者が多い。感染などを契機に著しい嘔吐発作を呈することも多い。

### ④ 心障害

おもに慢性進行型で認められ、心筋症(6%)や不整脈を発症する。心筋症は拡張型、肥大型両方の報告が認められるが、多くは拡張型心筋症として発症する。不整脈は、QT時間の延長(QT延長症候群17%)、洞性徐脈などが認められる。

### ⑤ 骨髄抑制

骨髄抑制による汎血球減少(6%)、あるい

は好中球減少(11%)、貧血(89%)、血小板減少(22%)を認めることがある。

### ⑥ 視神経萎縮

精神発達の遅れ、あるいは運動機能障害の程度に関係なく、視神経萎縮を発症することがある。

### ⑦ その他

肺炎の報告もあるが、頻度は低い(6%)。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 一般血液・尿検査

急性期には、アニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスをはじめ、ケトosis、高アンモニア血症(93%<sup>5)</sup>)、汎血球減少、低血糖などが認められる。高乳酸血症や血清アミノトランスフェラーゼ(AST、ALT)・クレアチンキナーゼの上昇を伴うことも多い。

**補記)** 異常値の定義と発症機序

#### (1) 代謝性アシドーシス

- ・新生児期： $\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$ 、乳児期以降： $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ 。
- ・ $\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ 。
- 注)  $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$  (正常範囲 10~14)。

重度の代謝性アシドーシス( $\text{pH} < 7.2$ 、 $\text{AG} > 20$ )の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

#### (2) 高アンモニア血症

- ・新生児期： $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$  (120  $\mu\text{mol/L}$ )。
- ・乳児期以降： $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$  (60  $\mu\text{mol/L}$ )。
- ・1,000  $\mu\text{g/dL}$  を超える著しい高値を呈することも少なくない。

#### (3) 低血糖：基準値<45 mg/dL。

ミトコンドリア内での異常有機酸蓄積やカルニチン欠乏により、二次的にミトコンドリア障害が生じる結果、

- ・高アンモニア血症(尿素サイクル障害)
- ・高乳酸血症(TCA回路・呼吸鎖の障害)
- ・低血糖(ピルビン酸カルボキシラーゼ・リンゴ酸シャトルの障害による糖

新生の抑制)

が出現する。

#### ② 中枢神経系の画像検査<sup>8)</sup>

本疾患ほかいくつかの有機酸代謝異常症と共通する所見として、MRIにて淡蒼球を中心とする大脳基底核の異常像（梗塞様病変）が両側性に認められる。その他、髄鞘化の遅延、脳室拡大、大脳萎縮、脳室周囲や皮質下の白質病変、脳梁の菲薄化、小脳出血など多彩な異常所見が報告されている。MRSでは病変部位の乳酸増加、基底核でのグルタミン、グルタミン酸の増加が認められる。

### 4. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① 血中アシルカルニチン分析\*（タンデムマス法）

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

プロピオニルカルニチン（C3）の上昇が認められる。非特異的变化でないことを示す所見としてC3/C2比の上昇を伴う。これらの所見はメチルマロン酸血症と共通してみられ、本分析だけでは鑑別できない。

**補記）** 新生児マススクリーニングのカットオフ値（基準値）はC3>3.5 μmol/L、C3/C2比>0.25とされるが<sup>9)</sup>、この基準値は各スクリーニング施設で若干異なることに注意

する。

#### ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、プロピオニルグリシンなどの排泄増加が特徴的で、化学診断が可能である。これらの有機酸はメチルマロン酸血症と共通の所見であるが、プロピオン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加は認められない（図1）。

#### ③ 酵素活性測定\*\*

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞の破碎液によるPCC酵素活性測定で低下が認められればプロピオン酸血症と確定される。プロピオン酸血症の患者では、細胞中PCC活性は正常の5%未満に低下するのが一般的である。

#### ④ 遺伝子解析\*

PCCは、ミトコンドリアマトリックスに局在する酵素で、2つのサブユニット（αサブユニット、βサブユニット）からなる多量体である。そのため、PAの原因遺伝子はαサブユニットをコードするPCCA（MIM 232000）とβサブユニットをコードするPCCB（MIM 232050）であり、その2つの遺伝子いずれかの異常によりプロピオン酸血症を発症する<sup>注1)</sup>。PCCAは13q32に、PCCBは3q13.3-q22に局在する。

しかしながら、平成27年10月現在、保険点

注1) 日本人患者での遺伝子変異に関する報告

#### PCCA

日本人15症例の変異に関する報告をまとめると、全30アレルのうち923-924insT変異が30%（9/30）、R339Q変異が17%（5/30）、IVS18-6C>G変異が10%（3/30）で多くを占めた<sup>10)</sup>。

#### PCCB

日本人15症例の変異に関する報告をまとめると、全30アレルのうちR410W変異が30%（9/30）、T428I変異が27%（8/30）、A153P変異が13%（4/30）で多くを占めた<sup>10)</sup>。

一方で、日本人は1/86.5人の割合でPCCBのY435C変異を有していると報告されており、Y435C変異のホモ接合体は理論上約1/30,000人の確率で認められるとされている。このことから、日本人でのタンデムマス・スクリーニングの成績でプロピオン酸血症が4.5万人に1人と他国に比して非常に高い割合で認められる原因は、Y435C変異が多いためと考えられている<sup>3)</sup>。これほど高いアレル頻度にもかかわらず、典型的な急性発症例にY435Cホモ接合体は見出されていない。また、Y435C変異とほかの病原性変異をもつ複合ヘテロ接合体の臨床的重症度については不明である。これらの知見から、Y435C変異は、軽症な表現型に関連しているものと考えられる。

数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂，診療の質を高めるための研究（深尾班）」として，マススクリーニング対象先天代謝異常症については，遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

- (1) メチルマロン酸血症
- (2) ビオチン欠乏症
- (3) 複合カルボキシラーゼ欠損症

## 6. 診断基準

### ① 疑診

#### 1) 急性発症型，慢性進行型

- (1) 「2. 主要症状および臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり，
- (2) 「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

#### 2) 発症前型（新生児マススクリーニング症例を含む）

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち，血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

### ② 確定診断

①に加えて，尿中有機酸分析で特異的所見が得られれば，プロピオン酸血症の確定診断とする。尿中有機酸分析で特異的所見が不十分な場合には，酵素活性，遺伝子解析で確定診断が必要な場合もある。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

新生児マススクリーニングでろ紙血中のC3およびC3/C2比の上昇を認めた無症状例は，メチルマロン酸血症，プロピオン酸血症の可能性がある。一般検査（末梢血，一般生化学検査）に加え，血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸，血中ケトン体分画を測定し，尿中有機酸分析を行う。必要に応じて酵素活性測定，遺伝子解析による確定診断を行う。

### 2. 診断確定までの対応

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば，入院管理として確定検査を進めていく。異常所見が認められない場合は，診断確定までの一般的注意として，感染症などによる体調不良・食欲低下時には速やかに医療機関を受診するように指示しておく **B**。

### 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）<sup>11)</sup>

#### ① 薬物治療

・L-カルニチン内服 50～150 mg/kg/day 分3)

(エルカルチン FF®内用液 10%\* , またはエルカルチン FF®錠\*) B

血清 (またはろ紙血) 遊離カルニチン濃度を 50  $\mu\text{mol/L}$  以上に保つ。

## ② 食事療法 B

・軽度の自然タンパク制限：1.5～2.0 g/kg/day

前駆アミノ酸の負荷を軽減するため、母乳や一般育児用粉乳にイソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳 (雪印 S-22) を併用して、軽度のタンパク摂取制限を開始する。以後は経過に応じた調整ないし継続必要性の再評価を適宜行う。

## ③ sick day の対応 B

感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診させ、必要によりグルコース輸液を実施することで、異化亢進を抑制し急性発症を防ぐ。

## 急性発作で発症した場合の診療<sup>11)</sup>

### 1. 確定診断

本疾患の典型例は、新生児マススクリーニングの実施前に急性発症型の症状を呈する。一方、遅発型症例について、新生児マススクリーニングで必ずしも発見できない可能性がある。血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めつつ、以下のような治療を開始する。

### 2. 急性期の検査

ほかの有機酸代謝異常症と同様、緊急時には下記の項目について検査を行う。

- (1) 血液検査 (末梢血, 一般生化学検査)。
- (2) 血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸・ピルビン酸, 遊離脂肪酸, 尿ケトン体・血中ケトン体分画。
- (3) 尿検査: ケトン体, pH。
- (4) 画像検査: 頭部 CT・MRI。

### 3. 急性期の治療方針: 「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

「代謝クライシス」として、下記の治療を開始する。

### ① 状態の安定化 (重篤な場合) B

- (1) 気管挿管と人工換気 (必要であれば)。
- (2) 末梢静脈ルートの確保  
血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。  
静脈ルート確保が困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択する。
- (3) 必要により昇圧薬を投与して血圧を維持する。
- (4) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。  
ただし、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしない。
- (5) 「診断の基準」に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

### ② 異化亢進の抑制 B

典型例では、著明な代謝性アシドーシスに様々なレベルの高アンモニア血症を伴うため、タンパク摂取量を 0.5～1.0 g/kg/day に制限し、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するため十分なカロリー補給が必要である。

- (1) 絶食とし、中心静脈路を確保のうえ、10%以上のグルコースを含む輸液で 80 kcal/kg/day 以上のカロリー補給を維持する。治療開始後の血糖は 120～200 mg/dL を目標とする。

補記) グルコースの投与はミトコンドリア機能

低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、過剰投与には注意が必要である。

- (2) 高血糖（新生児  $>280$  mg/dL，新生児期以降  $>180$  mg/dL）を認めた場合は、速効型インスリンの持続投与を開始する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、グルコース投与量を増やして対応する。静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により開始してよい。

### ③ 代謝性アシドーシスの補正 B

代謝性アシドーシスが高度の場合は炭酸水素ナトリウム投与による補正も行う。循環不全や呼吸不全を改善させたいうえでなお  $\text{pH} < 7.2$  であれば、炭酸水素ナトリウム（メイロン®; 833 mEq/L） $\text{BE} \times 0.1$  mL/kg（= half correct）を10分以上かけて静注する。目標値は  $\text{pH} > 7.2$ ， $\text{pCO}_2 > 20$  mmHg， $\text{HCO}_3^- > 10$  mEq/L とし、改善しなければ血液浄化療法を行う必要がある。

### ④ L-カルニチン投与 B

有機酸の排泄促進に静注用 L-カルニチン（エルカルチン FF® 静注用 1000 mg\*）50~100 mg/kg/回  $\times 3$  回/day を投与する。

静注製剤が常備されていない場合、入手まで内服用 L-カルニチン（エルカルチン FF® 内服液 10% \* またはエルカルチン FF® 錠\*）100~150 mg/kg/day を投与する。

### ⑤ 水溶性ビタミン投与 B

その他の各種水溶性ビタミン剤も診断確定前

から投与を開始する。

- ・ビタミン B<sub>1</sub>（チアミン） 100~200 mg/day
- ・ビタミン B<sub>2</sub>（リボフラビン） 100~200 mg/day
- ・ビタミン C 500~3,000 mg/day
- ・ビオチン 5~10 mg/day
- ・コエンザイム Q10 10~50 mg/day
- ・ビタミン B<sub>12</sub> 下記

ビタミン B<sub>12</sub> 反応性メチルマロン酸血症の可能性を考え、コバラシン製剤（ヒドロキシコバラミン\*\* またはシアノコバラミン\*\*）1~10 mg/day を静注する。

プロピオン酸血症の診断が確定したら、中止する。

### ⑥ 血液浄化療法 B

以上の治療を2~3時間行っても代謝性アシドーシスが改善しない場合、あるいは高アンモニア血症の改善傾向が乏しい（低下が  $50$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満にとどまる）場合は、緊急で血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児~乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析（CHD）または持続血液ろ過透析（CHDF）が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析は効率が劣るため、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。交換輸血は無効である。

## 慢性期の管理<sup>(10)(12)</sup>

### 1. 食事療法

#### ① 自然タンパクの制限 B

- (1) 急性期所見が改善してきたら、治療開始から24~36時間以内にアミノ酸製剤の輸液を  $0.5$  g/kg/day から開始し、 $0.8$ ~ $1.0$  g/kg/day を目標に漸増する。
- (2) 経口摂取・経管栄養が可能になれば母乳・育児用調製粉乳などへ変更して、自然タン

パク摂取量  $0.5$  g/kg/day から開始し、 $1.0$ ~ $1.5$  g/kg/day まで漸増する。

- (3) 年齢・体格に応じた必要カロリーの確保に努める。カロリーおよびタンパク量の不足分は、イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳（雪印 S-22）・タンパク除去粉乳（雪印 S-23）・麦芽糖・中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）などで補う。

- (4) 自然タンパクと S-22 を合わせた総タンパク摂取量の目安は、乳児期 2.0 g/kg/day, 幼児期 1.5~1.8 g/kg/day, 学童期以降 1.0~1.5 g/kg/day である。必須アミノ酸欠乏、特にイソロイシン濃度の低下 (<25  $\mu\text{mol/L}$ ) に注意する。
- (5) 慢性期の摂取カロリー不足には経管栄養や入院でのグルコース輸液を行い、速やかに改善しない場合は高カロリー輸液を開始する。

## ② 胃瘻造設 C

胃瘻の有無による予後の比較研究はなされていないが、ほかの先天代謝異常では入院回数減少効果などが認められている。特に乳幼児例では診断時に胃瘻造設を考慮する。

## 2. 薬物治療

### ① L-カルニチン内服

・L-カルニチン内服：50~150 mg/kg/day 分3 (エルカルチン FF<sup>®</sup>内服用液 10% \* またはエルカルチン FF<sup>®</sup>錠\*) B  
血清 (またはろ紙血) 遊離カルニチン濃度を 50  $\mu\text{mol/L}$  以上に保つ。

### ② 腸管由来のプロピオン酸の抑制

腸内細菌叢では、食物残渣中の多糖類の発酵によって、酢酸・プロピオン酸・酪酸をはじめとする各種の短鎖脂肪酸が産生される。これらのうちプロピオン酸は高率に肝臓へ運ばれ、ほぼすべてが肝臓でプロピオニル-CoA $\rightarrow$ メチルマロニル-CoA $\rightarrow$ スクシニル-CoA を経て TCA

回路へ入り、オキサロ酢酸から糖新生経路へ進んでグルコースとなる。主要なプロピオン酸産生菌はバクテロイデス属で、次いでクロストリジウム属や嫌気性グラム陽性球菌群 (ペプトストレプトコッカス属など) があげられ、本疾患の補助療法として、腸管でのプロピオン酸産生吸収の抑制が有用である。

### 1) メトロニダゾール内服

・メトロニダゾール内服 (商品名：フラジール<sup>®</sup> など) 10 mg/kg/day 分3 B

耐性菌出現防止のため4日服薬/3日休薬、1週間服薬/3週間休薬などとする。末梢神経障害などの副作用出現に注意して使用する。

わが国での保険適用は長らく腔トリコモナス症に限られていたが、2012年に適応症追加の公知申請が行われ、各種の嫌気性菌感染症への授与が承認されている。

### 2) ラクツロース内服

・ラクツロース内服 (商品名：モニラック<sup>®</sup> など) 0.5~2 mL/kg/day 分3 C

年齢・体重に見合った量で毎日服用させてよい。

## 3. 肝移植 C

早期発症の重症例を中心に生体肝移植実施例が増えている<sup>13)~15)</sup>。多くの例で食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上するが、移植後の急性代謝不全や中枢神経病変進行などの報告例もある。

## フォローアップ指針

### 1. 一般的評価と栄養学的評価 B

- (1) 身長・体重測定  
栄養制限により体重増加不良をきたさないよう注意する。
- (2) 血液検査 (食後3~4時間で採血)  
・検査間隔：初期は月1回以上、状態が安定すれば最低3か月に1回は行う。

- ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、アルブミン、血漿アミノ酸分析、血中アシルカルニチン分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目。
- ・アルブミン：低値の場合はタンパク制限過剰を考慮する。
- ・アンモニア：高値の場合はタンパク摂取過剰を考慮する。

・血漿アミノ酸分析：イソロイシン・メチオニン・スレオニン・バリンの正常化を目標とする。

イソロイシンの低下 (<25  $\mu\text{mol/L}$ ) に注意する。

・血中アシルカルニチン分析：プロピオニルカルニチン (C3) の推移を評価するとともに、二次性カルニチン欠乏の有無について、遊離カルニチン (C0) で評価する。

### (3) 尿中有機酸分析

・検査間隔：必要に応じて行う。

・評価項目：メチルクエン酸。

(4) その他：骨代謝関連指標など、栄養状態に関係する各種項目についても、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定・評価する。

## 2. 神経学的評価 C

(1) 発達検査：1回/年程度。

(2) 頭部 MRI (MRS)：1回/1~3年。

(3) 脳波検査 (てんかん合併例)：1回/年程度。

(4) 運動機能評価：機能障害のある場合は、早期からの理学療法・作業療法・言語療法などの介入が必要である。

## 3. 心合併症の評価 B

少なくとも1年に1回の心エコー検査 (心筋症発症の有無, 心不全発症の有無の評価), 心電図検査 (QT時間の延長の有無の評価) が推奨される。欠伸発作を認めた場合は、積極的にQT延長症候群の発症を疑い、12誘導心電図, ホルター心電図での評価を行う。

## 4. 骨髄機能の評価 B

少なくとも1年に1回、血液検査を行い、好中球減少の有無を評価することが推奨される。好中球減少症が持続する場合、あるいは好中球減少による細菌感染症を発症した場合はG-CSF投与を考慮する。

## 5. 眼科的評価 B

1~3年に1回の眼科診察による視神経萎縮の有無の評価が推奨される。視覚障害を認めた場合は、積極的に眼科診察を行う。

## 6. その他 B

嘔吐、腹痛を認めた場合は、膵炎発症を疑い血清アミラーゼ、リパーゼの測定が推奨される。

## 最軽症型への対応

最軽症型の詳細は「診断の基準：1. 臨床病型」を参照。

最軽症型では重篤な代謝性アシドーシス発作を発症しないと考えられており、厳格なタンパク制限を行わない特別な管理が必要であると考えられる。ただし、最軽症型の長期予後についてはエビデンスが不十分であり、生涯ケトアシドーシス発作を起こさないかは不明である。

## 1. 食事療法 C

原則的にタンパク制限は必要としない。ただし、代謝性アシドーシス発作を起こした例については、タンパク制限を考慮する。

## 2. L-カルニチン投与

遊離カルニチン濃度が50  $\mu\text{mol/L}$ 以上となるように、L-カルニチン (エルカルチン FF<sup>®</sup> 50~150 mg/kg/day) の内服を行う C。

### 3. グルコース輸液

感染症などで経口摂取が一定時間（24 時間以上）困難な場合（sick day）では、積極的にグルコース補液を行う。この場合、血糖値、血中アンモニア値、血中乳酸値を測定しモニターする **B**。

### 4. フォローアップ

年に数回、血液ガス、血糖、アンモニア、遊離カルニチン、血中アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析の測定を行う **C**。

本病型の長期予後、特に心筋症、大脳基底核病変の発症の可能性については不明なので、1～3 年に 1 回のペースで心電図、心エコー検査、頭部 MRI 検査を行う **C**。

## 成人期の課題

### 1. 食事療法の継続

肝移植を受けた患者では食欲の改善やタンパク摂取耐容性の向上が観察されているが、そのような症例の一部にアシドーシス発作や大脳基底核病変の出現が報告されている。このような経験から、肝移植実施例も含め、成人期も食事療法を続ける。

### 2. 飲酒

アルコールは悪心をもたらしなど体調を崩す誘因となりやすいことから、本疾患の罹患者にとっては急性増悪の危険を伴い、避ける。

### 3. 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲にとどめる必要がある。

### 4. 妊娠・出産

有機酸代謝異常症の成人女性患者の妊娠・出産に関する報告例が出てきているが、個別の疾患については少数例にとどまっているのが現状である。無事に挙児を得たケースの一方で、急性代謝不全による死亡例も報告されており、極めて慎重な対応が必要である。

### 5. 医療費の問題

本疾患の罹患者は、多量のカルニチン製剤服用をはじめ、定期的な検査、体調不良時の支持療法、低タンパク食品の購入など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。その一方、安定した体調で継続的に就業するのは、罹患者にとって容易なことではなく、小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれた。

以上の要望を受けて、平成 27 年 7 月より新たに指定難病の対象疾患となった。

## 引用文献

- 1) Fenton WA, et al. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. in : Scriver CR, et al., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2000 : 2165-2193.
- 2) 山口清次. タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する

研究. 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）平成 23 年度報告書. 2012.

- 3) Yorifuji T, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan : presence of a common mutation and possible clinical implications. Hum Genet 2002 ; 111 : 161-165.

- 4) 高柳正樹. 有機酸代謝異常症の全国調査. 平成 11 年度厚生科学研究報告書. 2000.
- 5) Deodato F, et al. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006 ; 142C : 104-112.
- 6) Grünert SC, et al. Propionic acidemia : neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; 35 : 41-49.
- 7) Pena L, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 5-9.
- 8) Schreuber J, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 10-15.
- 9) 特殊ミルク共同安全委員会 (編). タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 2006 ; 42 (別) : 8-10.
- 10) Yang X, et al. Mutation spectrum of the PCCA and PCCB genes in Japanese patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2004 ; 81 : 335-342.
- 11) Chapman KA, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 16-25.
- 12) Sutton VR, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 26-33.
- 13) Barshes NR, et al. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation : a comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2006 ; 10 : 773-781.
- 14) Vara R, et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl* 2011 ; 17 : 661-667.
- 15) Nagao M, et al. Improved neurologic prognosis for a patient with propionic acidemia who received early living donor liver transplantation. *Mol Genet Metab* 2013 ; 108 : 25-29.

## 9 イソ吉草酸血症

### 疾患概要

イソ吉草酸血症 (isovaleric acidemia ; IVA) はロイシンの中間代謝過程で働くイソバレリル-CoA 脱水素酵素 (IVDH) の障害によって生じる, 常染色体劣性遺伝の疾患である (図 1)。本疾患は, 特に発作時に「足の蒸れたような」とか「汗臭い」と形容される特徴的な体臭を呈し, 哺乳不良や嘔吐, 意識障害で発症する。この悪臭は中間代謝産物であるイソ吉草酸のにおいである。イソ吉草酸はすぐに 3-ヒドロキシイソ吉草酸などに代謝されるため, 尿中への排泄は少なく, 尿よりも汗などの分泌物のにおいが強いとされる。本疾患はガスクロマトグラフィー (GC) 分析で発見されたはじめての代謝異常症として知られている<sup>1)</sup>。

臨床症状からは急性発症型と慢性間欠型とに分類されるが, 臨床症状と残存酵素活性には相関がみられず, 新生児期の代謝ストレスの重症度が発症に関係しているとされる<sup>2)</sup>。

本疾患は尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析で特徴的な所見がみられ, 有症状例に対しては早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから, 新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

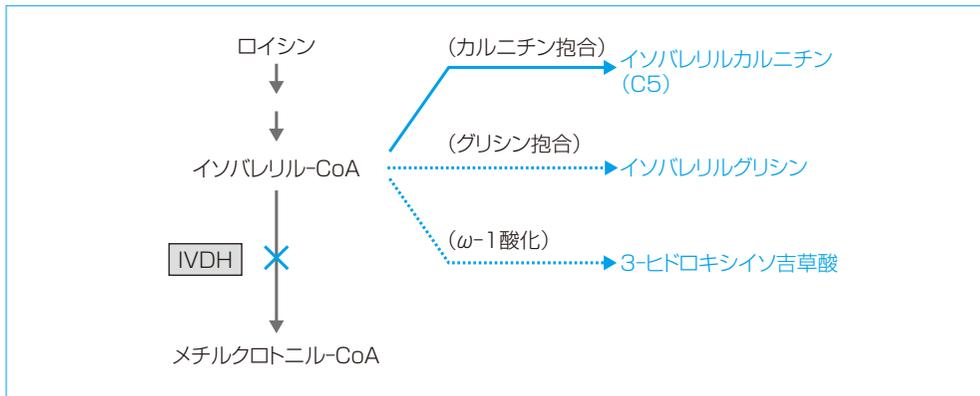


図 1 イソ吉草酸血症の代謝経路

IVDH ; イソバレリル-CoA 脱水素酵素,   ; 酵素, 青字 ; 異常代謝産物, .....▶ ; 有機酸分析の所見, ▶ ; アシルカルニチン分析の所見, X ; 代謝障害部位

### 疫学

わが国での罹患頻度は約 50 万出生に 1 人と推定されている<sup>3)</sup>。まれな疾患と考えられてきたが, 新生児マススクリーニングが開始されてから無症状の患児や母体が見つかった。欧米ではこの無症状例と c. 932C>T (A282V) 変異との関連が報告されている<sup>4)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。

#### ② 急性発症型

出生後、通常2週間以内に嘔吐や哺乳不良、意識障害、けいれん、低体温などで発症し、代謝性アシドーシス・ケトーシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する。有症状例の約3/4を占めたとする報告がある<sup>5)</sup>。また、生後1年以内に感染やタンパクの過剰摂取などを契機に発症する症例もある。

#### ③ 慢性進行型

発達遅滞や体重増加不良を契機に診断される症例を指す。経過中に急性発症型の症状を呈することもある。

### 2. 主要症状および臨床所見

#### ① 特有の臭気

急性期に「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される強烈な体臭がある。

#### ② 呼吸障害

急性発症でみられ、おもに多呼吸や努力呼吸、無呼吸を呈する。

#### ③ 中枢神経症状

哺乳不良や嘔吐、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。

急性期以降、もしくは慢性進行性に発達遅滞を認めることもある。

#### ④ 哺乳不良・嘔吐、食癖

哺乳不良や嘔吐を急性期に示す患者が多い。また、しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる<sup>6)</sup>。

#### ⑤ その他

急性肺炎や不整脈の報告がある<sup>7)8)</sup>。

### 3. 参考となる検査所見

#### ① 一般血液・尿検査

急性期にはアニオンギャップの開大した代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、高血糖・低血糖、低カルシウム血症を認める。二次性の高アンモニア血症は、細胞内のアセチル-CoAの減少によりN-アセチルグルタミン酸合成酵素活性が阻害され、尿素サイクルを障害するためといった機序が考えられている<sup>9)</sup>。

その他、汎血球減少、好中球減少、血小板減少もしばしば認められる。

補記) 下記の定義

##### (1) 代謝性アシドーシス

- ・新生児期： $\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$ 、乳児期以降： $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ 。
- ・ $\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ 。

注)  $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$  (正常範囲 10~14)。

重度の代謝性アシドーシスで  $\text{AG} > 20$  の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

##### (2) 高アンモニア血症

- ・新生児期： $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$  (120  $\mu\text{mol/L}$ )。
- ・乳児期以降： $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$  (60  $\mu\text{mol/L}$ )。

##### (3) 低血糖：基準値 $< 45 \text{ mg/dL}$ 。

#### ② 中枢神経系の画像検査

本疾患ほかいくつかの有機酸代謝異常症に共通するが、MRIで淡蒼球を中心とする大脳基底核の異常像を認めることがある。

### 4. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在、これら検査ができる保険医

療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

イソバレリルカルニチン (C5) の上昇が特徴的である。

ただし C5 アシルカルニチンはほかにも 2-メチルプチリルカルニチンやピバロイルカルニチンも含むため、本分析だけでは鑑別できない。特に児や母体に対してピボキシル基を含む抗菌薬などの投与がないか、確認が必要である。なおイソバレリルカルニチンの濃度と臨床的重症度には相関があると考えられている<sup>3)</sup>。

**補記)** 新生児マススクリーニングのカットオフ値 (基準値) は C5 > 0.7  $\mu\text{mol/L}$  とされるが、この基準値は各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

### ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

イソバレリルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特にイソバレリルグリシンは急性期にも安定期にも認められる。

なお、イソバレリルグリシンはグルタル酸血症2型で、3-ヒドロキシイソ吉草酸はメチルクロトニルグリシン尿症や複合カルボキシラーゼ欠損症でも認められるが、異常代謝産物の組合わせで鑑別診断が可能である。

### ③ 酵素活性測定\*\*

末梢血リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である。

### ④ 遺伝子解析\*

原因遺伝子である IVD の解析でも診断可能である。IVD は 15q14-15 にコードされている。欧米では特に新生児のスクリーニングで診断された患者の約 2/3 で IVD に c. 932C>T (A282V) 変異を認めており、この変異をホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体でもつ場合、無症状例が多い<sup>4)</sup>。これらの無症状例が

発熱などのストレス時に発症するかどうかの長期的なリスクはいまだ不明である。遺伝子型と臨床的重症度のわが国における症例の蓄積が必要であり、遺伝子診断を行うことが望ましい。

しかしながら、平成27年10月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究 (深尾班)」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

C5 アシルカルニチンはイソバレリルカルニチン以外にも 2-メチルプチリルカルニチンやピバロイルカルニチンも含むため、下記の鑑別が必要だが、尿中有機酸分析で疾患の有無を確認できる。

- (1) 2-メチル酪酸尿症
- (2) ピボキシル基を含む薬剤の使用

## 6. 診断基準

### ① 疑診

#### 1) 急性発症型・慢性進行型

「2. 主要症状および臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち血中アシルカルニチン分析が陽性の場合。

#### 2) 発症前型 (新生児マススクリーニング症例を含む)

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち、血中アシルカルニチン分析が陽性の場合。

## ② 確定診断

①に加えて、尿中有機酸分析にて特にイソバレリルグリシンと3-ヒドロキシイソ吉草

酸の排泄増加を認め、3-メチルクロトニルグリシンやメチルクエン酸などのほかの代謝産物がない場合に確定診断とする<sup>9)</sup>。

# 新生児マススクリーニングで疑われた場合

## 1. 確定診断

新生児マススクリーニングにてC5の上昇で陽性となった場合、ピボキシル基を含む抗菌薬などの投与がないかの確認が必要である。その可能性があれば新生児マススクリーニングの再検を、特有の臭気など何らかの症状がある場合には直ちに尿中有機酸分析を行い、確定診断する。結果によっては酵素活性測定、遺伝子解析を検討する。

なお新生児期に発症する症例も多いため、哺乳状態や体重増加などをチェックし、一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画などを測定し、異常がないかを確認する。

## 2. 診断確定までの対応

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。特に異常のない場合は、確定診断がつくまでの期間、胃腸炎など感染症の罹患や哺乳・食欲低下に注意し、発熱や嘔吐、哺乳低下がみられた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導する<sup>B</sup>。

## 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

治療の最終目的は発症を予防し、正常な発育・発達を獲得することである<sup>2)10)</sup>。

### ① 薬物療法

1) L-カルニチン内服（50～100 mg/kg/day 分3）\*<sup>B</sup>

（エルカルチン FF<sup>®</sup> 内用液 10%，またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠）

体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進し、遊離カルニチン濃度を保つ以外に、ミトコンドリア内のイソバレリル-CoAの蓄積を阻害し、遊離CoAを供給するという働きによって、高アンモニア血症の予防ともなる。

2) グリシン内服（150～250 mg/kg/day 分3）\*\*\*<sup>C</sup>

イソ吉草酸はグリシン抱合によってイソバレリルグリシンを生成し、排泄を促す。軽症型では不要とする報告もある<sup>2)</sup>。

### ② 食事療法

・自然タンパク制限：1.0～1.5 g/kg/day <sup>C</sup>

代謝経路上流のロイシンを制限することでイソバレリル-CoAの蓄積を防ぐことを目的とす

る。自然タンパクの制限のために、母乳や一般粉乳にロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）を併用する。

しかしイソ吉草酸を生成するのは体タンパク由来のアミノ酸が主体で、食事療法は効果が無いとの見解もある<sup>10)</sup>。

### ③ sick day の対処法 **B**

発熱や経口摂取不良時には異化亢進により発症の危険性がある。症状が続く場合には速やかに専門医を受診させ、前述の治療を開始するよう家族に指導する。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 確定診断

新生児マススクリーニングでの診断前、もしくは未診断例で発症した場合、血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めながら、以下のような治療を行う。

### 2. 急性期の検査

ほかの有機酸代謝異常症と同様、緊急時には下記の項目について検査を行う。

- (1) 血液検査（末梢血、一般生化学検査）。
- (2) 血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸・ピルビン酸、遊離脂肪酸、総ケトン体・血中ケトン体分画。
- (3) 尿検査：ケトン体、pH。
- (4) 画像検査：頭部 CT・MRI。

### 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

ほかの有機酸代謝異常症と同様に代謝クライシスとして下記の治療を開始する<sup>2)10)</sup>。

#### ① 状態の安定化（重篤な場合） **B**

- (1) 気管挿管と人工換気（必要であれば）。
- (2) 静脈ルートの確保  
血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。  
静脈ルート確保が困難な場合は骨髓針など

現場の判断で代替法を選択。

- (3) 必要により昇圧薬を投与して血圧を維持する。
- (4) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。  
ただし、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしない。
- (5) 診断基準に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

#### ② 異化亢進の抑制 **B**

急性期にはすべてのタンパク摂取を中止し、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なカロリー補給を行うことが必要である。

- (1) 絶食とし、中心静脈を確保のうえ、10% 濃度以上のグルコースを含む電解質輸液：80 kcal/kg/day 以上（あるいは GIR 6~8 mg/kg/min）の投与を維持する。

補記) グルコースの投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、注意が必要である。

- (2) 高血糖を認めた場合（新生児期 >280 mg/dL, 新生児期以降 >180 mg/dL）：糖濃度は減らさず、インスリン併用（0.05 単位/kg/hr から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、グルコース投与量を増やして対応する。
- (3) 静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により 2~3 g/kg/day で開始してよい。

### ③ 代謝性アシドーシスの補正 **B**

代謝性アシドーシスが高度の場合は炭酸水素ナトリウム投与による補正も行う。尿のアルカリ化は有機酸の排泄を容易にする。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のとおりである。循環不全や呼吸不全を安定させたうえでなお  $\text{pH} < 7.2$  であれば、炭酸水素ナトリウム（メイロン<sup>®</sup>；833 mEq/L）BE × 0.1 mL/kg (= half correct) を 10 分以上かけて静注する。その後、持続的に炭酸水素ナトリウムを投与する。

目標値は  $\text{pH} > 7.2$ 、 $\text{pCO}_2 > 20$  mmHg、 $\text{HCO}_3^- > 10$  mEq/L とし、改善を認めたら速やかに減量・中止する。

### ④ L-カルニチン投与\* **B**

有機酸の排泄促進に静注用 L-カルニチン（エルカルチン FF<sup>®</sup> 静注 1000 mg\*）50~100 mg/kg/回 × 3 回/day を投与する。

静注製剤が常備されていない場合、入手まで内服用 L-カルニチン（エルカルチン FF<sup>®</sup> 内服用 10% \* またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠 100 mg\*）100~150 mg/kg/day を投与する。

### ⑤ グリシン投与\*\*\* **C**

250~600 mg/kg/day の投与を考慮する。この量については、glycine-N-acylase が阻害され、尿中へのイソバレリルグリシンの排泄が一時的に減少するため、無効との報告もある<sup>11)12)</sup>。

### ⑥ 水溶性ビタミン投与 **B**

その他の各種水溶性ビタミン剤も診断確定前から投与を開始する：

- ・ビタミン B<sub>1</sub>（チアミン） 100~200 mg/day
- ・ビタミン B<sub>2</sub>（リボフラビン） 100~300 mg/day
- ・ビタミン C 120 mg/kg/day
- ・ピオチン 5~20 mg/day
- ・ビタミン B<sub>12</sub> 下記

ビタミン B<sub>12</sub> 反応性メチルマロン酸血症の可能性を考え、コバラミン製剤（ヒドロキソコバラミン\*\* またはシアノコバラミン\*\*）1~2 mg/day を静注する。

いずれも確定診断に至れば速やかに中止してよい。

### ⑦ 高アンモニア血症に対する治療 **C**

未診断例の高アンモニア血症に対しては、安息香酸ナトリウムまたはフェニル酪酸ナトリウムの投与を考慮する。用量は尿素サイクル異常症の場合に準じる。

イソ吉草酸血症と診断されれば投与中止する。

### ⑧ 血液浄化療法 **B**

以上の治療開始後も代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善傾向が乏しい場合は、速やかに血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児〜乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析（CHD）または持続血液ろ過透析（CHDF）が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析については、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。また新生児期はグリシン抱合が未熟なため重篤化しやすく、早期の導入を検討する。

## 慢性期の管理

代謝経路上流のロイシンを制限することでイソバレリル-CoA の蓄積を防ぐことを目的とするが、イソ吉草酸を生成するのは体タンパク由来のアミノ酸が主体で、食事療法は効果がないとの見解もある<sup>10)</sup>。ここでは発症例についての対応として考える。

### 1. 食事療法

#### ① 自然タンパクの制限 **B**

- (1) 急性期所見が改善すれば、絶食開始から 24~36 時間以内にアミノ酸製剤投与を 0.5 g/kg/day から開始し、0.8~1.0 g/kg/day を目標に徐々に増量する。
- (2) 経口・経管摂取が可能であれば母乳・育児

用調整粉乳などへ変更し、自然タンパク摂取量を 0.5 g/kg/day から開始し、1.0~1.5 g/kg/day まで増量する。

- (3) 年齢や体格に応じた必要カロリーを確保する。カロリーやタンパク量の不足はロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）や麦芽糖・中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）で補う。その後は発症前診断の食事療法に準ずる。

## ② 胃瘻造設 C

胃瘻の有無による予後の比較研究はなされていないが、ほかの先天代謝異常では入院回数減少効果などが認められている。

## 2. 薬物療法

- (1) L-カルニチン内服：50~150 mg/kg/day 分 3 \* B

（エルカルチン FF<sup>®</sup> 内用液 10% \* またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠 \*）

血清（またはろ紙血）遊離カルニチン濃度を 50 μmol/L 以上に保つ。

- (2) グリシン内服：150~250 mg/kg/day 分 3 \* \* C

急性期と同様、安定期における有用性についてはまだ検討が必要ともされる<sup>11)</sup>。

## フォローアップ指針

フォローアップの目的は治療の効果判定と、合併症や副作用の検討であり、発症予防効果を含む。本疾患は特に急性期に適切な治療が行われれば、比較的予後は良好で、思春期以降に metabolic crisis を生ずることはまれとされる<sup>13)</sup>。一般的に小児では精神運動発達と成長の評価が必要である。

### 1. 一般的評価と栄養学的評価 B

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する。

- (1) 身長、体重測定。
- (2) 血液検査（食後 3~4 時間で採血）
- ・初期は月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3 か月に 1 回は行う。
  - ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、アルブミン、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項

目：アルブミンが低い場合はタンパク制限過剰、アンモニア高値の場合はタンパク摂取過剰を考える。

・血中アシルカルニチン分析：C5 の値と二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。

- (3) 尿中有機酸分析：必要に応じて行う。
- (4) その他：上記以外の骨代謝を含めた栄養学的評価に関係する一般の項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

### 2. 神経学的評価 B

- (1) 発達検査：1 回/年程度。
- (2) 頭部 MRI：1 回/1~3 年。
- (3) 脳波検査（てんかん合併時）：1 回/年程度。
- (4) 運動機能評価：機能障害がある場合は早期からの理学療法、作業療法、言語療法の介入が必要である。

## 成人期の課題

### 1. 飲酒・運動

「フォローアップ指針」でも述べたように、本

疾患では思春期以降に metabolic crisis を生ずることはまれである。しかし飲酒や過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、特に飲酒は急性

増悪の危険を伴うため避ける。

## 2. 妊娠・出産

女性患者における妊娠・出産については、いまだ経験が少ない。アシルカルニチンなどの値を十分にモニタリングして正常出産が可能だったとの報告もあるが<sup>14)</sup>、今後、症例を重ねて検討する必要がある。

## 3. 医療費の問題

本疾患の罹患者は多量のカルニチン製剤服用

をはじめ、定期的な検査、体調不良時の支持療法が欠かせず、成人期にも少なからぬ支出を強いられる可能性が高い。このため小児期に引き続いて十分な医療を不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれた。

以上の要望を受けて、平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった。

### 引用文献

- 1) Tanaka K, et al. Isovaleric acidemia : a new genetic defect of leucine metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1966 ; 56 : 236-242.
- 2) Vockley J, et al. Isovaleric academia : New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006 ; 142C : 95-103.
- 3) 重松陽介. イソ吉草酸血症: 遠藤文夫編, 先天代謝異常ハンドブック, 中山書店, 2013 : 82-83.
- 4) Ensenauer R, et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. Am J Hum Genet 2004 ; 75 : 1136-1142.
- 5) Tanaka K. Isovaleric acidemia : Personal history, clinical survey and study of the molecular basis. Prog Clin Biol Res 1990 ; 321 : 273-290.
- 6) 大浦敏博. イソ吉草酸血症: 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群, 第2版上. 日本臨牀社, 2012 : 365-368.
- 7) Kahler SG, et al. Pancreatitis in patients with organic acidemias. J Pediatr 1994 ; 124 : 239-243.
- 8) Weinberg GL, et al. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric academia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. J Clin Anesth 1997 ; 9 : 668-670.
- 9) Stewart PM, et al. Failure of the normal ureagenic response to amino acids in organic acid-loaded rats. Proposed mechanism for the hyperammonemia of propionic and methylmalonic acidemia. J Clin Invest 1980 ; 66 : 484-492.
- 10) 特殊ミルク共同安全開発委員会 (編): タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 2006 ; 42 (別) : 12.
- 11) Shigematsu Y, et al. Changing plasma and urinary organic acid levels in a patient with isovaleric academia during an attack. Pediatr Res 1982 ; 16 : 771-775.
- 12) Elsas LJ 2nd, et al. Acute and chronic-intermittent isovaleric academia : Diagnosis and glycine therapy. Acta Paediat Jpn 1988 ; 30 : 442-451.
- 13) Wendel. U, et al. Branched-chain organic acidurias/acidemias. in : Fernandes J, et al., eds. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment, 4th ed. Heidelberg, Springer, 2006 : 245-265.
- 14) Castelnovi C, et al. Maternal isovaleric acidemia : Observation of distinctive changes in plasma amino acids and carnitine profiles during pregnancy. Clinica Chimica Acta 2010 ; 411 : 2101-2103.

# 10 HMG-CoA リアーゼ欠損症

## 疾患概要

ミトコンドリアにおいてロイシン異化過程とケトン体産生に重要な3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA; HMG-CoA) リアーゼの欠損症であり、常染色体劣性の遺伝形式をとる (図1)。約半数が新生児期に、そのほかの症例も乳幼児期に高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、肝機能障害などを伴う非ケトン性低血糖発作をきたす。特徴的な尿中有機酸、血中アシルカルニチン所見があり、これらの特殊分析で本疾患を疑うことができ、早期診断による発症予防・障害予防が可能と考えられる。そのため新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。本疾患と診断がついた後は、重篤な低血糖発作をきたさぬよう注意深いフォローが必要である。

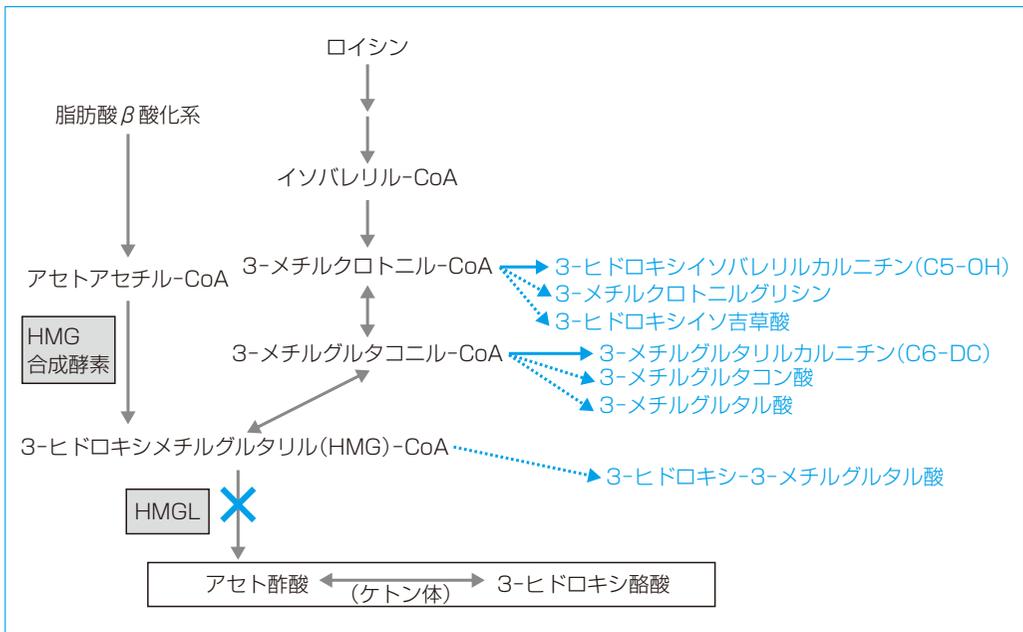


図1 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症の代謝経路

HMG-CoA ; 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA, HMGL ; HMG-CoA リアーゼ, X ; 代謝障害部位, □ ; 酵素, 青字 ; 異常代謝産物, ..... ; 有機酸分析の所見, → ; アシルカルニチン分析の所見

## 疫学

世界で100例程度の報告があり、サウジアラビアやイベリア半島に報告例が多い<sup>1)2)</sup>。わが国

での頻度は約 197 万人を対象としたタンデムマス・スクリーニングのパイロット研究で発見されず不明であるが、2013 年までに 9 例の報告がある。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングで発見される無症状例を指す。本疾患では、適切な対応がなされなければ全例が乳幼児期に発症すると考えられる。

#### ② 急性発症型

約半数が新生児期、特に生後 1 週までに、その他の症例もほとんどが 1 歳までに低血糖発作をきたしており<sup>1)</sup>、2 歳を超えての発症は例外的である。新生児期には異化状態で、その後は空腹や感染、タンパク負荷などを契機に Reye 様症候群として発症する。

### 2. 主要症状および臨床所見

#### ① 低血糖発作

嘔吐、意識障害、多呼吸などを認める。多呼吸は代謝性アシドーシスの代償性と考えられる。

#### ② 肝腫大

肝機能障害を伴うことも多い。

#### ③ 神経症状

低血糖による後遺症として、てんかんや知的障害の合併をきたす。

### 3. 参考となる検査所見

#### ① 一般血液・尿検査

急性期の非ケトン性低血糖が最も重要である。また代謝性アシドーシスや高アンモニア

血症、肝逸脱酵素の上昇を認めることが多い。  
補記) 下記の定義

#### (1) 代謝性アシドーシス

・新生児期： $\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$ 、乳児期以降： $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ 。

・ $\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ 。

注)  $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$  (正常範囲 10~14)。

重度の代謝性アシドーシスで  $\text{AG} > 20$  の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

#### (2) 高アンモニア血症

・新生児期： $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$  (120  $\mu\text{mol/L}$ )。

・乳児期以降： $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$  (60  $\mu\text{mol/L}$ )。

#### (3) 低血糖：基準値 $< 45 \text{ mg/dL}$ 。

#### ② 中枢神経系の画像検査

低血糖による大脳深部白質障害を生じ、MRI の T2 強調画像で高信号を示す。疾患特異的ではない。

### 4. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成 27 年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者 1 人につき月 1 回のみ算定することができる。

C5-OH (3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン)の上昇が特徴的である(測定施設によって若干差異がある)。ただし、C5-OH は本疾患のほかにメチルクロトニルグリシン尿症、複合カルボキシラーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症などでも高値を示し、単独で鑑

別は困難である。C0（遊離カルニチン）の低下も認められることが多い。

② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸, 3-メチルグルタコン酸, 3-メチルグルタル酸, 3-メチルクロトン酸, 3-ヒドロキシイソバレリン酸などの上昇がみられ、化学診断が可能である。特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸が特徴的である。

③ 酵素活性測定\*\*

リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である。

④ 遺伝子解析\*

原因遺伝子である *HMGCL* の解析による。なおサウジアラビアとイベリア半島ではそれぞれ、R41Q, E37X が87%, 94%の症例で認められるが、日本人症例では遺伝子変異は家系ごとに異なる。

現時点では、本疾患における genotype-phenotype の相関は、明らかではない。むしろ臨床像は低血糖発作の原因、持続などが大きく関与すると考えられている。日本人症例6例で報告されている遺伝子変異は家系ごとに異なり、日本には好発変異は存在しない<sup>3)4)</sup>。しかし、わが国における genotype、およびそ

れらと phenotype の相関を検討できるように遺伝子解析結果の蓄積が望まれる。

しかしながら、平成27年10月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンドムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

5. 鑑別診断

非ケトン性低血糖を示すため、脂肪酸代謝異常症との鑑別が必要となる。ただし、尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析によって鑑別は容易である。

6. 診断基準

血中アシルカルニチン分析で C5-OH の上昇があり、尿中有機酸分析で疾患特異的な代謝産物を認めたものを確定診断とする。

新生児マススクリーニングで疑われた場合

1. 確定診断

できるだけ早く尿中有機酸分析による生化学診断を行う。特に C5-OH が異常高値の場合は直ちに受診させる。

## 2. 診断確定までの対応

本疾患では新生児期（生後1週間まで）に約半数が発症するため、来院時にすでに多呼吸、意識障害などをきたしている可能性もある。尿中有機酸分析以外に血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、トランスアミナーゼを検査する。これらの検査にて低血糖、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症など異常所見があれば、入院のうえ治療（次項を参照）と診断を急ぐ。

## 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

本疾患の最終目標は発症予防により、正常な発育・発達を獲得することである。特に非ケトン性低血糖症による神経障害を抑えることが重要である。このため空腹を避け、食事間隔に注意する（「慢性期の管理」を参照）。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 確定診断

本疾患では早期新生児期に約半数が発症するため、スクリーニング実施前や結果判明前に多呼吸や意識障害、肝腫大などを呈する例がある。非ケトン性低血糖、高アンモニア血症、代謝性アシドーシスを認めた場合は至急にろ紙血アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析による化学診断を行う。

### 2. 急性期の検査

- (1) 血液検査：血糖、血液ガス、アンモニア、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Cre、UA、末梢血、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、総ケトン体、（血清保存）。
- (2) 尿検査：ケトン体、（尿保存）。

### 3. 急性期の治療方針（発症前診断を含む）：「1 代謝救急診療ガイドライン」（p.2）も参照

本疾患と診断されていない段階での急性発症

については、「1 代謝救急診療ガイドライン」（p.2）を参照のこと。

タンパク異化を防ぎ、ロイシン中間代謝産物の排泄をうながし、脂肪酸 $\beta$ 酸化系を完全に抑制する必要がある。本疾患における非ケトン性低血糖症は、脳への代替エネルギーであるケトン体も著しく低値であることから、神経系に与える影響は強く、十分なグルコースの含まれる輸液により直ちに低血糖補正を行う。

#### ① グルコース投与による十分なカロリー補給 **B**

- (1) 直ちに20%グルコースの1 mL/kgの静注を行う。
- (2) グルコース濃度10%以上を含む輸液を、GIR 8~10 mg/kg/minを目安として投与する。高血糖を認めた場合は、インスリン併用（0.025~0.05単位/kg/hrから開始）を考慮する **C**。

#### ② L-カルニチン投与 **B**

L-カルニチンは、細胞内に蓄積した有機酸の排泄に重要である。発作時には静注用L-カルニチン（エルカルチンFF® 静注 1000 mg\*）50~100 mg/kg/回×3回/dayを投与する。

静注製剤が常備されていない場合、入手まで内服用 L-カルニチン（エルカルチンFF® 内用液 10% \* またはエルカルチンFF® 錠 100 mg \*）100～150 mg/kg/day を投与する。

**③ 代謝性アシドーシスの補正 B**

代謝性アシドーシスが高度の場合は炭酸水素ナトリウム投与による補正も考慮する。補正は最小限にとどめる。具体的な補正の一例は以下の通りである。

循環不全、呼吸不全を安定させたいうえで、なお pH < 7.2 の場合には、炭酸水素ナトリウム（メイロン® は 833 mEq/L）BE × 0.1 mL/kg (= half correct) をゆっくりと 10 分以上かけて静注する。その後持続的に炭酸水素ナトリウムを投与する。目標値は pH > 7.2, pCO<sub>2</sub> > 20, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> > 10 とし、改善を認めたら速やかに減量していく。

**④ 血液浄化療法 C**

高アンモニア血症、アシドーシスのコントロールに有用である。本疾患における高アンモ

ニア血症は二次性であるが、発作時 1,000 μg/dL を超えることもある。その場合は速やかに浄化療法を行う必要がある。有効性および新生児～乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析（CHD）または持続血液ろ過透析（CHDF）が第一選択となっており、これらが実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。搬送までに時間を要する場合は、腹膜透析の実施を考慮する。

**⑤ 人工呼吸管理等 B**

急性期管理に人工呼吸管理を必要とすることがある。

**⑥ その他**

血中アシルカルニチン分析で C5-OH 上昇のみがわかっている場合、複合カルボキシラーゼ欠損症の新生児期発症型の可能性もあるため、確定診断に至るまではビオチン 10～40 mg/day を投与する。

**慢性期の管理**

まずは一般的注意として空腹を避けることが必要である。食事間隔の目安は脂肪酸酸化異常症に準ずる。いかに重篤な低血糖発作をきたさないかが重要で、1 回の発作でも後遺症を残しうるため注意を要する。本疾患では年齢とともに発作をきたしにくくなるものの、それでも低血糖発作を 29 歳ではじめて起こした症例も報告されており<sup>5)</sup>、わが国でも 15 歳で低血糖発作をきたした例もあるため<sup>6)</sup>、年齢に寄らない注意が必要である。

**1. 食事療法**

**① 空腹を避ける**

夕食をとらないで朝まで寝させることは、空腹時間から考えて危険である。起こして食事やグルコースの摂取を行う必要がある。夜間の最大絶食時間については表 1 を参照。

**② 自然タンパクの制限 C**

ロイシンの負荷を軽減するために、軽度の自然タンパク制限（1.5～2.0 g/kg/day）を行う。必要なカロリーはタンパク除去粉乳（雪印 S-23）もしくはロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）によって補う。

補記) 自然タンパク摂取量の計算

母乳 100 mL あたりタンパク 1.1 g、普通ミルク

**表 1** 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 B

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 か月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8～10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

ク 100 mL あたりタンパク 1.5~1.6 g として計算する。たとえば自然タンパクを 1.5 g/kg/day 以内で抑えたとすると 6 kg 患児では 9 g/day までの自然タンパクが許容される。母乳 800 mL を飲むと  $8.8 \text{ g}/6 \text{ kg} = 1.47 \text{ g}/\text{kg}/\text{day}$  でこの範囲内である。これ以上のカロリーはタンパク除去粉乳もしくはロイシン除去フォーミュラで補う。

一方、普通ミルク 800 mL では  $12 \text{ g}/6 \text{ kg} = 2.0 \text{ g}/\text{kg}/\text{day}$  となって目標とする自然タンパクをオーバーする。この場合、たとえば  $1.5 \text{ g}/\text{kg}/\text{day} \times 6 \text{ kg} = 9 \text{ g}/\text{day}$  の自然タンパクをとるには普通ミルクを 600 mL とし、残り 200 mL はタンパク除去粉乳もしくはロイシン除去フォーミュラでとることになる。

## 2. 薬物療法

### ● L-カルニチン投与 B

カルニチンの二次欠乏を予防するため L-カルニチン 30~100 mg/kg/day の投与を行う。

## 3. sick day の対応

感染症などに伴う発熱、胃腸炎に伴う異化亢進時にいかに発作をきたさないかが最も重要である。少なくとも 10 歳ぐらいまでは、異化亢進が懸念されるときは、7.5% 程度のグルコースを含む輸液（グルコース投与量が 6~8 mg/kg/min）を行うことが推奨される。

・チェック項目：血糖、血液ガス、アンモニア、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Cre、UA、末梢血、遊離脂肪酸、総ケトン体。

## フォローアップ指針

安定していても 3 か月に 1 回程度の受診が勧められる。本疾患は 1 回目の発作で致死性あるいは重度の後遺症を残す場合も多いので、安定している場合でも保護者等には十分な説明を繰り返すことが重要である。

### 1. 一般的評価と栄養学的評価 B

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する。

- (1) 身長、体重測定
- (2) 血液検査（食後 3~4 時間で採血）  
検査は初期は月 1 回以上、状態が安定すれば 3 か月に 1 回は行う。  
血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、アルブミン、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目
- (3) その他：上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。
- (4) 血中アシルカルニチン分析：各疾患に特徴

的なアシルカルニチンの値、および二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。

- (5) 尿中有機酸分析：必要に応じて行う。

### 2. 神経学的評価 C

- (1) 発達検査：1 回/年程度。
- (2) 頭部 MRI (MRS)：1 回/1~3 年。  
頭部 MRI（大脳深部白質障害が生じ、T2 高信号病変となる）  
診断時に一度 MRI 検査を行っておくことが望ましい。また発作が重篤であった場合はその後の変化を MRI でフォローする。  
本疾患における白質病変は、発作後遺症として生じると考えられるが、発作をきたしていない症例でも起こりうるかは明らかでない。MRI、MRS 所見については文献 7 に詳細な報告がある。
- (3) 脳波検査（てんかん合併時）：1 回/年程度。
- (4) 運動機能評価：機能障害のある場合は早期

からの理学療法，作業療法，言語療法の介入が必要である。

### 3. 心エコー検査

本疾患で心筋症の報告があり，年1回は検査することが望ましい。

### 4. 運動制限の有無

本疾患では骨格筋症状はまれであり，十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

## 成人期の課題

### 1. 食事療法を含めた治療の継続

低血糖発作を成人期以降に生じた症例も報告されており<sup>5)6)</sup>，治療は継続して行う必要がある。

### 2. 飲酒

アルコールは悪心をもたらすなど体調を崩す誘因となりやすいことから，本疾患の罹患者にとっては急性増悪の危険を伴うため，避ける。

### 3. 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく，無理のない範囲にとどめる必要がある。

### 4. 妊娠・出産

妊娠初期に異化亢進により急性発作をきたし死亡した症例，胎児死亡をきたした症例が報告されており，ハイリスクである<sup>8)</sup>。

### 5. 医療費の問題

本疾患の罹患者は，多量のカルニチン製剤服用をはじめ，定期的な検査，体調不良時の支持療法，低タンパク食品の購入など，成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。その一方，安定した体調で継続的に就業するのは，罹患者にとって容易なことではなく，小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう，費用の公的補助が強く望まれる。

平成27年10月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

### 引用文献

- 1) Mitchell GA, Fukao T. Chapter 102 Inborn errors of ketone body metabolism. in: Scriver CR, et al., eds., The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2000: 2327-2356.
- 2) Pié J, et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency. Mol Genet Metab 2007; 92: 198-209.
- 3) Muroi J, et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. Hum Genet 107; 2000: 320-326.
- 4) 高橋朋子ほか. 生後3ヶ月で発症した3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA リアーゼ欠損症の1例. 日本小児科学会雑誌 2008; 112: 1249-1254.
- 5) Reimão S, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Initial presentation in a young adult. J Inherit Metab Dis 2009 DOI 10.1007/s10545-009-1048-5
- 6) 深尾敏幸ほか. 日本人 HMG-CoA リアーゼ欠損症の臨床像: 研究班におけるアンケート調査結果から. 日本先天代謝異常学会雑誌 2011; 27: 151.
- 7) Yalçinkaya C, et al. MRI and MRS in HMG-CoA lyase deficiency. Pediatr Neurol 1999; 20: 375-380.
- 8) Fukao T, et al. Ketone body metabolism and its defects. J Inherit Metab Dis 2014; 37: 541-551.

# 11 メチルクロトニルグリシン尿症

## 疾患概要

メチルクロトニルグリシン尿症（methylcrotonylglycinuria；MCG）はロイシンの中間代謝過程で働く 3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ（MCC）の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である（図 1）。ケトアシドーシス、Reye 様症候群などで急性発症したり、精神運動発達遅滞で発症するまれな疾患と考えられてきたが、新生児マススクリーニングが開始されてから無症状の患児の発見が増加した。さらにマススクリーニング陽性児の母親が無症状の患者である場合も報告されている。

本疾患は上記のように無症候性の患者数が多いことが明らかとなったが、尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析で特徴的な所見があること、早期診断により発症予防と健全な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

なお、MCC はビオチンを補酵素とするが、同様にビオチンを補酵素とするカルボキシラーゼ群（プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、アセチル-CoA カルボキシラーゼ）があるため、ビオチン代謝異常・欠乏の場合、MCG ではなく複合カルボキシラーゼ欠損症とよばれる別の疾患となる。

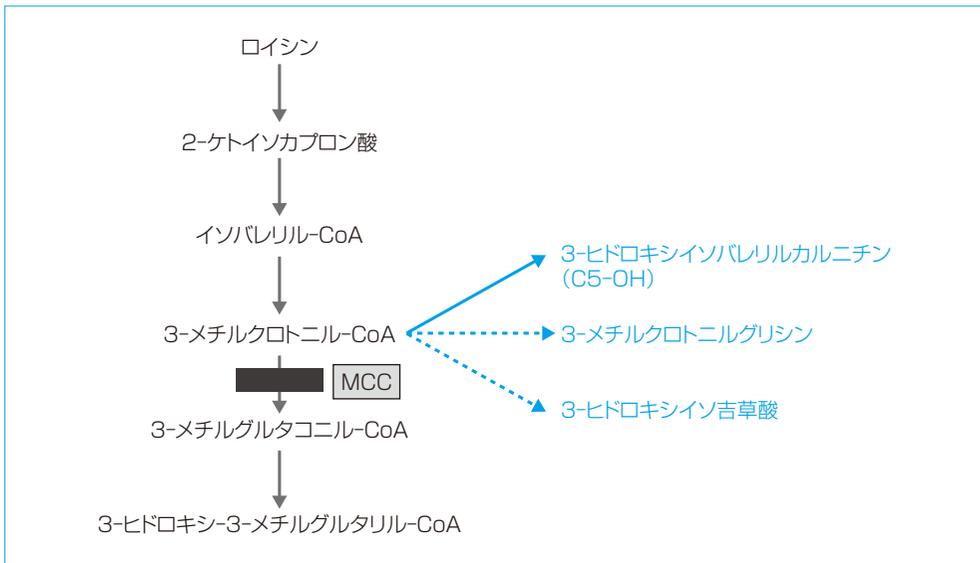


図 1 メチルクロトニルグリシン尿症の代謝経路

MCC；3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ，  ；酵素，青字；異常代謝産物，.....▶；有機酸分析の所見，▶；アシルカルニチン分析の所見

## 疫学

欧米での発症頻度は 36,000~85,000 人に 1 人<sup>1)~3)</sup>、有症状者は全体の約 10% 程度<sup>3)4)</sup>、さらに重症な患者は 1~2% のみと考えられている<sup>1)</sup>。ストレスによる異化亢進の重症度が発症の契機ではないかとされる<sup>5)</sup>。重篤な低カルニチン血症が発症契機の可能性もある。わが国では約 15 万出生に 1 人と推定されている<sup>6)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。

#### ② 急性発症型

嘔吐や哺乳不良、意識障害、筋緊張低下、けいれんなどで急性に発症する。新生児期発症で致死的な重症例<sup>7)</sup>や、乳幼児期に感染やタンパクの過剰摂取を契機として脳症様に発症する例がある<sup>1)8)</sup>。

#### ③ 慢性進行型

発達遅滞やけいれん、筋緊張低下などで発症するもので、有症状例のうち約 2/3 を占めたとする報告もある<sup>1)</sup>。感染などを契機に急性発症様の症状を呈して、症状が悪化することもある。

### 2. 主要症状および臨床所見

#### ① 中枢神経症状

急性発症型の場合、タンパクの過剰摂取や感染などのストレスを契機に、哺乳不良や嘔吐が出現し、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。Reye 様症候群や壊死性脳症などとして発症した例もある<sup>1)9)10)</sup>。慢性進行型では退行や運動発達遅延、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動（錐体

外路症状）が緩徐に出現、進行する。注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の報告もある<sup>1)11)</sup>。

#### ② 骨格筋症状

筋緊張低下、筋肉痛を訴えることがある。

#### ③ 呼吸症状

急性発症型でみられ、おもに多呼吸・努力呼吸を呈する。無呼吸の場合もある。

#### ④ 心筋症

新生児期に心筋症をきたしたという報告がある<sup>12)</sup>。

### 3. 参考となる検査所見

#### ● 一般血液・尿検査

通常は特に異常を認めない。急性期には代謝性アシドーシス、低血糖、および高アンモニア血症を認める。通常、強いケトーシスを認めるが、逆に低ケトン性低血糖を示すこともある。これはしばしば低カルニチン血症をきたすためと考えられている。肝逸脱酵素の上昇を認める場合もある。

補記) 下記の定義

#### (1) 代謝性アシドーシス

- ・ 新生児期： $\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$ 、乳児期以降： $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ 。
- ・  $\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ 。

注)  $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$  (正常範囲 10~14)。

重度の代謝性アシドーシスで  $\text{AG} > 20$  の場

合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

(2) 高アンモニア血症

- ・ 新生児期:  $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$  ( $120 \mu\text{mol/L}$ ).
- ・ 乳児期以降:  $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$  ( $60 \mu\text{mol/L}$ ).

(3) 低血糖: 基準値  $< 45 \text{mg/dL}$ .

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在, これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り, 患者1人につき月1回のみ算定することができる。

3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) の上昇を認める。これは3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症, 複合カルボキシラーゼ欠損症, 3-メチルグルタコン酸血症でも上昇するため, 本分析だけでは鑑別できない。また2-メチル-3-ヒドロキシブチリルカルニチンも C5-OH と表記されるため,  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症との鑑別も困難である。さらに母体が MCG の場合にも, 新生児マススクリーニングで C5-OH 高値を示すこともある<sup>13)</sup>。

遊離カルニチン (C0) の低下が, 症状の有無にかかわらず, しばしば認められる。

**補記)** 新生児マススクリーニングのカットオフ値は,  $1.0 \mu\text{mol/L}$  とされるが, この基準値 (基準値) は各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

### ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在, これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り, 患者1人につき月1回のみ算定することができる。

通常3-メチルクロトニルグリシン, 3-ヒドロキシイソ吉草酸の有意な上昇がみられ, 化学診断が可能である。特に3-メチルクロトニルグリシンの排泄増加が本疾患に特徴的であり, 安定期にも認められる。

前述のほかに, メチルクエン酸や3-ヒドロ

キシプロピオン酸, 乳酸の上昇を同時に認める場合には複合カルボキシラーゼ欠損症と判断されるが, 安定期やピオチン欠乏のごく初期にはこれらを認めないこともあり, 注意が必要である。

### ③ 酵素活性測定\*\*

リンパ球や培養細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である。なお, リンパ球の酵素活性が正常の場合でも, 臨床的に本疾患を疑う場合には皮膚線維芽細胞で再検することが勧められる<sup>14)</sup>。

### ④ 遺伝子解析\*

責任遺伝子である *MCCC1* (*MCCA*) および *MCCC2* (*MCCB*) の解析が可能である。*MCCC1* (*MCCA*) は 3q25-27 に, *MCCC2* (*MCCB*) は 5q12-13.1 にそれぞれコードされている。遺伝子型と臨床像との相関は認められない。欧米では *MCCC2* (*MCCB*) の変異が *MCCC1* (*MCCA*) の変異よりも 1.7 倍多かったとの報告があるが<sup>1)</sup>, 高頻度変異は知られていない。わが国の報告でも高頻度変異はない<sup>8)</sup>。遺伝子型と臨床の重症度のわが国における症例の蓄積が必要であり, 遺伝子診断を行うことが望ましい。

しかしながら, 平成27年10月現在, 保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂, 診療の質を高めるための研究 (深尾班)」として, マスクリーニング対象先天代謝異常症については, 遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

血中アシルカルニチン分析で C5-OH が上

昇する疾患は下記のようなものがあるが、尿中有機酸分析で鑑別が可能である。

- (1) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症
- (2) 複合カルボキシラーゼ欠損症
- (3) 3-メチルグルタコン酸血症
- (4)  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症

## 6. 診断基準

### ① 疑診

#### 1) 急性発症型・慢性進行型

「2. 主要症状および臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

#### 2) 発症前型（新生児マススクリーニング症例を含む）

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち、血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

### ② 確定診断

①に加えて、尿中有機酸分析にて特異的所見が得られたものを確定診断とする。一般に尿中有機酸分析で3-メチルクロトニルグリシンと3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増加を認め、メチルクエン酸や3-ヒドロキシプロピオン酸などのほかの代謝産物がない場合に確定診断とする。なお、栄養性ビオチン欠乏の初期との鑑別が困難なことがあるが、特殊ミルク使用の有無について病歴から確認する。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

新生児マススクリーニングでC5-OHの上昇で陽性となった場合には、メチルクロトニルグリシン尿症、複合カルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症などの可能性がある。一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、尿中有機酸分析を行い、異常がないことを確認する。

### 2. 診断確定までの対応 **B**

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。異常所見が認められない場合は、確定診断までの一般的な注意として、感染症などによる体調不良や哺乳・食欲低下時には速やかに医療機関を受診するよう指導する。

### 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

治療の最終目的は発症を予防し、正常な発育・発達を獲得することである。ただし本疾患では多くが無症状のため、治療の必要性については議論も多い<sup>13)14)</sup>。

#### ① 薬物療法

- ・L-カルニチン内服（50～100 mg/kg/day 分3）  
（エルカルチン FF<sup>®</sup> 内用液 10%、またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠） **B**

本疾患では遊離カルニチンの低下をきたしていることが多い。脂肪酸代謝異常症と同様に重度の低血糖や急性脳症様発症の原因となるため、遊離カルニチンの低値を認めた場合には補充を行い、血清（またはろ紙血）遊離カルニチン濃度を 50  $\mu\text{mol/L}$  以上に保つ。

## ② 食事療法

- ・ 自然タンパク制限：1.0～1.5 g/kg/day **D**

前駆アミノ酸の負荷軽減を目的としたロイシン制限食の有効性は確立したものではなく、特に無症状例に対しては推奨されていない。年齢別の目標量程度の摂取が望ましく、過剰なタンパク摂取を控えることは必要である。

## ③ sick day の対応 **B**

発熱や経口摂取不良時には異化亢進により発症の危険性がある。症状が続く場合には速やかに専門医を受診させ、上記の治療を開始するよう家族に指導する。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 確定診断

診断前に発症した場合、ただちに血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析による化学診断を行う。

### 2. 急性期の検査

ほかの有機酸代謝異常症と同様に緊急時には下記の項目について検査を行う。

- (1) 血液検査（末梢血，一般生化学検査）。
- (2) 血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体・血中ケトン体分画。
- (3) 尿検査：ケトン体，pH。
- (4) 画像検査：頭部 CT・MRI。

### 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン」（p.2）も参照

ほかの有機酸代謝異常症と同様に代謝クライシスとして下記の治療を開始する<sup>13)14)</sup>。

#### ① 状態の安定化（重篤な場合）**B**

- (1) 気管挿管と人工換気（必要であれば）。
- (2) 静脈ルートの確保

血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。

静脈ルート確保困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択。

- (3) 必要により昇圧薬を投与して血圧を維持する。
- (4) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。  
ただし、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしない。
- (5) 診断基準に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

#### ② 異化亢進の抑制 **B**

急性期にはすべてのタンパク摂取を中止し、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なカロリー補給を行うことが必要である。

- (1) 絶食とし、中心静脈を確保のうえ、10%濃度以上のグルコースを含む電解質輸液：80 kcal/kg/day 以上（あるいは GIR 6～8 mg/kg/min）の投与を維持する。

**補記**）グルコースの投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、注意が必要である。

- (2) 高血糖を認めた場合：糖濃度は減らさず、

インスリン併用(0.05単位/kg/hrから開始)を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、グルコース投与量を増やして対応する。静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により2~3g/kg/dayで開始してよい。

### ③ 代謝性アシドーシスの補正 B

代謝性アシドーシスが高度の場合は炭酸水素ナトリウム投与による補正も行う。尿のアルカリ化は有機酸の排泄を容易にする。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のものである。循環不全や呼吸不全を安定させたいうえでなおpH<7.2であれば、炭酸水素ナトリウム(メイロン®; 833 mEq/L) BE×0.1 mL/kg (=half correct)を10分以上かけて静注する。その後、持続的に炭酸水素ナトリウムを投与する。

目標値はpH>7.2, pCO<sub>2</sub>>20, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>10とし、改善を認めたら速やかに減量・中止する。

### ④ L-カルニチン投与\* B

有機酸の排泄促進に静注用L-カルニチン(エルカルチンFF®静注1000mg\*)50~100mg/kg/回×3回/dayを投与する。

静注製剤が常備されていない場合、入手まで内服用L-カルニチン(エルカルチンFF®内用液10% \*またはエルカルチンFF®錠100mg\*)100~150mg/kg/dayを投与する。

### ⑤ 水溶性ビタミン投与 B

その他の各種水溶性ビタミン剤も診断確定前から投与を開始する：

・ビタミンB<sub>1</sub>(チアミン)100~200mg/day

・ビタミンB<sub>2</sub>(リボフラビン)100~300mg/day  
・ビタミンC 120mg/kg/day  
・ビオチン 5~20mg/day  
・ビタミンB<sub>12</sub> 下記

ビタミンB<sub>12</sub>反応性メチルマロン酸血症の可能性を考え、コバラミン製剤(ヒドロキソコバラミン\*\*またはシアノコバラミン\*\*)1~2mg/dayを静注する。

いずれも確定診断に至れば速やかに中止してよい。

### ⑥ 高アンモニア血症に対する治療 C

未診断例の高アンモニア血症に対しては、安息香酸ナトリウムまたはフェニル酪酸ナトリウムの投与を考慮する。用量は尿素サイクル異常症の場合に準じる。

メチルクロトニルグリシン尿症と診断されれば投与中止する。

### ⑦ 血液浄化療法 B

以上の治療開始後も代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善傾向が乏しい場合は、速やかに血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児~乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析(CHD)または持続血液ろ過透析(CHDF)が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析については、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。また新生児期はグリシン抱合が未熟なため重篤化しやすく、早期の導入を検討する。

## 慢性期の管理

### 1. 食事療法

#### ・自然タンパクの制限 C

本疾患に対するロイシン摂取制限の有効性は確立されていない。ロイシン制限が精神発達遅滞や行動異常といった症状への改善効果があるかも明らかではない。心筋障害や急性脳症様の症状はカルニチン不足が原因とも考

えられており、有症状例については個別に反応性などを評価しながら治療を行う。

有症状例でタンパク制限を行う場合には、

- ・急性期所見が改善すれば、必須アミノ酸製剤投与を0.5g/kg/dayから開始し、0.8~1.0g/kg/dayを目標に徐々に増量する。
- ・経口・経管摂取が可能であれば母乳・ミルクへ変更し、自然タンパク摂取量を0.5g/

kg/day から開始し、1.0～1.5 g/kg/day まで増量する。

- ・年齢・体格相当のカロリーおよびタンパク量の不足分はロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）・タンパク除去粉乳（雪印 S-23）・麦芽糖などで補い、血中ロイシン値は正常範囲内でコントロールする。

## 2. 薬物療法

- ・L-カルニチン内服（50～150 mg/kg/day 分 3）**B**  
（商品名：エルカルチン FF<sup>®</sup> 内用液 10% \* またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠\*）  
血清（またはろ紙血）遊離カルニチン濃度を 50 μmol/L 以上に保つ。

## フォローアップ指針

罹患者のうち発症するのは 10% 程度と考えられるが、現時点ではどのような児が発症するかについての知見はなく、診断例については無症状でもフォローしていくことが必要と考えられる。

フォローアップの目的は治療の効果判定と、合併症や副作用の検討であり、発症予防効果を含む。小児では精神運動発達と成長の評価も必要だが、現時点で本疾患の予後を規定するマーカーはない。

### 1. 一般的评价と栄養学的評価 **B**

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する。

- (1) 身長、体重測定
- (2) 血液検査（食後 3～4 時間で採血）
  - ・初期は月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3 か月に 1 回は行う。
  - ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、アルブミン、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目：アルブミンが低い場合はタンパク制

限過剰、アンモニア高値の場合はタンパク摂取過剰を考える。

血漿アミノ酸分析では、ロイシンの値が正常範囲にあることを目標とする。

- ・血中アシルカルニチン分析：C5-OH の値と二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。
- (3) 尿中有機酸分析：必要に応じて行う。
  - (4) その他：上記以外の骨代謝を含めた栄養学的評価に関係する一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

### 2. 神経学的評価 **C**

本疾患は無症状が多いとされているが、発達や発育などには十分に注意する。

- (1) 発達検査：1 回/年程度。
- (2) 脳波検査（てんかん合併時）：1 回/年程度。
- (3) 運動機能評価：機能障害がある場合は早期からの理学療法、作業療法、言語療法の介入が必要である。
- (4) 必要に応じて頭部 MRI（MRS）を行う。

## 成人期の課題

本疾患は遊離カルニチン低下をきたすため、生涯にわたって著明な低カルニチン血症による重篤な低血糖に陥る可能性がある。また低カルニチン血症による心筋障害といった合併症を生

じる可能性があり、カルニチン内服中止は成人であっても発症のリスクと考えられ、継続的なフォローが必要である。

## 1. 新生児マススクリーニングを契機に発見された母体症例

新生児マススクリーニング陽性例に、本疾患の罹患母体から異常代謝産物が胎児に移行したことによる一過性異常例が少なくないことが明らかとなっている。マススクリーニング陽性例は尿中有機酸分析で診断が可能だが、児に異常がなかった場合に、無症状の母親に対して検査をするかについては十分なインフォームドコンセントが必要である。検査をする場合には、母体の血中 C5-OH 高値および尿中有機酸分析を行う。

母体への治療の目安は下記のように提示されている<sup>14)</sup>。

- (1) 本疾患に起因すると考えられる症状がみられる場合 **B**  
血中の遊離カルニチン濃度にかかわらず、カルニチン補充が勧められる。
- (2) 無症状だが、遊離カルニチン低下がみられる場合 **B**  
心筋障害などの合併症を生じる可能性があり、カルニチン補充が勧められる。
- (3) 無症状で、遊離カルニチンの低下がない場合 **D**  
投与によるベネフィットを示すスタディはなく、現時点では投与を勧めるコンセンサ

スはない。

前記で示すように、本疾患に罹患している母体はまれではない可能性があるが、いまだに全体像は把握されていない。おそらくは正常な妊娠・出産が可能と思われるが、著明な低カルニチン血症をきたしている場合には母体が重篤な低血糖に陥る可能性があり、十分なモニタリングは必要である。

## 2. 飲酒・運動

一般的に有機酸代謝異常症では、飲酒や過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、特に飲酒は急性増悪の危険を伴うため避ける。

## 3. 医療費の問題

本疾患と診断された場合、カルニチン製剤の服用をはじめ、定期的な検査、体調不良時の支持療法は欠かせず、成人期にも少なからぬ支出を強いられる可能性がある。小児期に引き続いて十分な医療を不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

平成 27 年 10 月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

### 引用文献

- 1) Grünert SC, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency : clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; 7 : 31-54.
- 2) Koeberl DD, et al. Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *J Inher Metab Dis* 2003 ; 26 : 25-35.
- 3) Stadler SC, et al. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency : population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat* 2006 ; 27 : 748-759.
- 4) Morscher RJ, et al. A single mutation in MCCC1 or MCCC2 as a potential cause of positive screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012 ; 105 : 602-606.
- 5) Ficioglu C, Payan I. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency : metabolic decompensation in a noncompliant child detected through newborn screening. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 2555-2556.
- 6) 山口清次. タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012.
- 7) Bannwart C, et al. Isolated biotin-resistant deficiency of

- 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis* 1992 ; 15 : 863-868.
- 8) Uematsu M, et al. Novel mutations in five Japanese patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Hum Genet* 2007 ; 52 : 1040-1043.
  - 9) Layward EM, et al. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency presenting as a Reye syndrome-like illness. *J Inherit Metab Dis* 1989 ; 12 : 339-340.
  - 10) Baykal T, et al. Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency : early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; 28 : 229-233.
  - 11) Arnold GL, et al. Outcome of infants diagnosed with 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase deficiency by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012 ; 106 : 439-441.
  - 12) Visser G, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in an infant with cardiomyopathy, in her brother with developmental delay and in their asymptomatic father. *Eur J Pediatr* 2000 ; 159 : 901-904.
  - 13) 特殊ミルク共同安全開発委員会（編）：タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 2006 ; 42（別）：13.
  - 14) Arnold GL, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008 ; 93 : 363-370.

# 12 複合カルボキシラーゼ欠損症

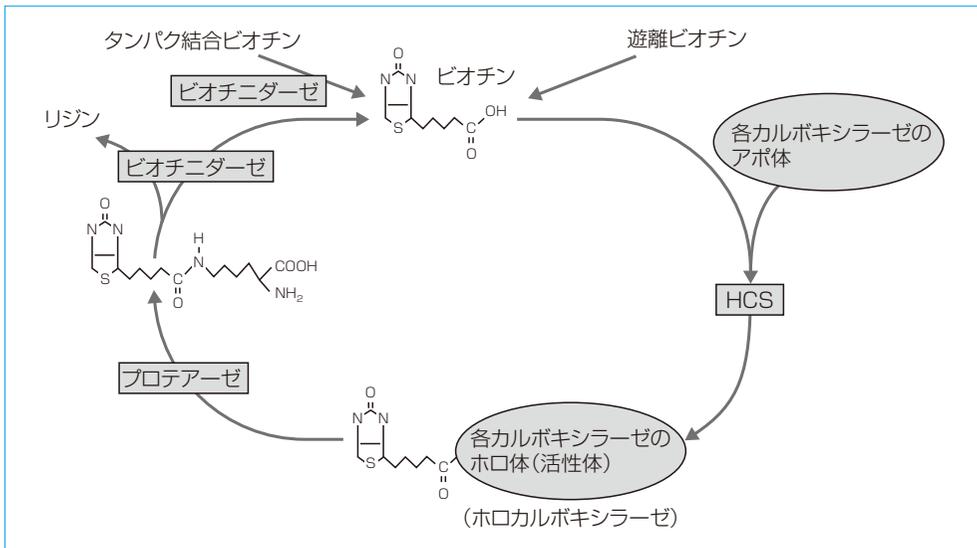
## 疾患概要

ヒトには4種類のカルボキシラーゼの存在が知られている。プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ (PCC), 3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ (MCC) はアミノ酸代謝, ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) は糖新生, アセチル-CoA カルボキシラーゼ (ACC) は脂肪酸合成の重要な酵素である。これらは水溶性ビタミンであるビオチンを補酵素とする。先天性ビオチン代謝異常ではこれらの活性が同時に低下する複合カルボキシラーゼ欠損症 (マルチプルカルボキシラーゼ欠損症, multiple carboxylase deficiency; MCD) と称される病態を呈する<sup>1)2)</sup>。

先天性ビオチン代謝異常症は, (1) ホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) 欠損症<sup>3)</sup>と (2) ビオチニダーゼ欠損症<sup>4)5)</sup>の2種類に大別される。HCS は PCC, MCC, PC, ACC のアポ体にビオチンを共有結合させる反応を触媒し, アポ体をホロ体 (ホロカルボキシラーゼ, 活性体) とする酵素である。ビオチニダーゼはビオチンが結合しているタンパクからビオチンを遊離させる酵素であり, ビオチニダーゼ欠損症はビオチンの再利用の障害をきたす (図 1)。

従来は MCD を臨床的に新生児早発型と乳幼児遅発型に大別し, おもに前者が HCS 欠損症, 後者がビオチニダーゼ欠損症にあたとされたが, HCS 欠損症でも乳幼児発症例もあり, 臨床病型分類と原因分類は必ずしも一致しない。

いずれの疾患も常染色体劣性遺伝形式をとり, 薬理量のビオチン (10~100 mg/day) の経口投



【図 1】 ビオチン代謝とカルボキシラーゼとの関係

HCS ; ホロカルボキシラーゼ合成酵素, □ ; 酵素

与により臨床的、生化学的にも軽快する。新生児マススクリーニングの一次対象疾患である。

## 疫学

わが国での HCS 欠損症の発症頻度は 1/100 万である<sup>6)</sup>。ビオチニダーゼ欠損症は欧米では 1/6 万の頻度<sup>7)</sup>であるが、わが国ではこれまでに確認されたのは数例のみであり<sup>8)9)</sup>、わが国の MCD では HCS 欠損症の診断が優先される。さらにわが国の HCS 欠損症においては高頻度変異 (p. L237P, c. 780delG) が存在するため、この検出が診断に有用である<sup>10)~13)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングで発見される無症状例を指す。

#### ② 急性発症型

呼吸障害・多呼吸・けいれん・意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス・ケトーシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する症例を指す。哺乳によるタンパク負荷のはじまる新生児期と、感染・経口摂取不良などが契機となりやすい乳幼児期に発症のピークがある。

#### ③ 慢性進行型

食思不振・反復性の嘔吐などがみられ、特に感染などを契機に症状の悪化がみられる。難治性の湿疹がしばしば認められる。経過中に急性発症型の症状を呈することもある。

### 2. 主要症状および臨床所見

急性期の症状は非特異的なため、重症感染症やほかの有機酸代謝異常・尿素サイクル異常症などの鑑別を要する。

#### ① 呼吸障害

おもに急性発症でみられ、多呼吸や努力呼

吸、無呼吸を呈する。

#### ② 中枢神経障害

急性期に意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどを認めることがある。また、急性代謝不全の後遺症として、もしくは代謝異常が慢性的に中枢神経系に及ぼす影響によって、全般的な精神運動発達遅滞を呈することが多い。

#### ③ 哺乳不良・嘔吐

急性期に哺乳不良や嘔吐を示す患者が多い。

#### ④ 難治性の湿疹

膿痂疹、乾癬様の皮疹を呈する。

### 3. 参考となる検査所見

#### ① 一般血液・尿検査

急性期には、ほかの有機酸血症（メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症）と同様に代謝性アシドーシス・ケトーシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する。

補記) 下記の定義

##### (1) 代謝性アシドーシス

- ・新生児期： $\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$ 、乳児期以降： $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ 。
- ・ $\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ 。

注)  $AG = [Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$  (正常範囲 10~14).

重度の代謝性アシドーシスで  $AG > 20$  の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

(2) 高アンモニア血症

・新生児期:  $NH_3 > 200 \mu g/dL (120 \mu mol/L)$ .

・乳児期以降:  $NH_3 > 100 \mu g/dL (60 \mu mol/L)$ .

(3) 低血糖: 基準値  $< 45 mg/dL$ .

② 中枢神経系の画像検査

胎児期より脳室拡大、嚢胞形成を認めることがある<sup>14)</sup>.

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン(C5-OH)の上昇が認められる。

ただし、この所見はメチルクロトニルグリシン尿症や $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症でも共通してみられ、これだけでは鑑別は困難である。

補記) 新生児マススクリーニングのカットオフ値は  $1.0 \mu mol/L$  とされるが、スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシン、乳酸などの排泄が同時にみられる、MCDに特徴的なパターンを示し、化学診断が可能である。特に3-メチルクロトニルグリシンとメチルクエン酸の排泄が同時に認められることが重要である。

③ 遺伝子解析\*

わが国のHCS欠損症においては高頻度変

異(p.L237P, c.780delG)が存在するため、この検出が診断に有用である<sup>10)~13)</sup>。症例の80%がp.L237Pかc.780delGのいずれかの変異をもち、p.L237Pとc.780delGの組み合わせで両アレルが決定する率は症例の30%である。

しかしながら、平成27年10月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究(深尾班)」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい(<http://www.jsiem.com/>)。

④ 酵素活性測定\*\*

ビオチンダーゼ活性測定がごく限られた施設で実施されている。

## 5. 鑑別診断

- (1) その他の有機酸代謝異常症。
- (2) 他の原因による難治性湿疹。

## 6. 診断基準

① 疑診

1) 急性型・慢性進行型

- ・「2. 主要症状および臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり、
- ・「4. 診断の根拠となる検査」のうち血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

2) 発症前型(新生児マススクリーニング症例を含む)

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち、血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

② 確定診断

- ①に加えて、尿中有機酸分析で特に3-メチ

ルクロトニルグリシンやメチルクエン酸の排泄増加を同時に認め、かつ栄養性ビオチン欠乏症(後述)を否定できる場合に確定診断とする。

さらにHCS欠損症、ピオチニダーゼ欠損症の確定診断にはそれぞれ遺伝子解析もしくは酵素活性測定を要する。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

新生児マススクリーニングでC5-OHの高値を認めた場合、以下の可能性を考えて鑑別を行う。

- (1) 複合カルボキシラーゼ欠損症
- (2) メチルクロトニルグリシン尿症 (MCC 欠損症)
- (3) ヒドロキシメチルグルタル酸血症 (HMG-CoA リアーゼ欠損症)

一般検査(末梢血, 一般生化学検査)に加え, 血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸, 血中ケトン体分画などを測定し, 尿中有機酸分析を行う。

MCDのうち, HCS欠損症かピオチニダーゼ欠損症かの確定診断は, 遺伝子検査もしくは酵素活性測定により行う。

### 2. 診断確定までの対応

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば, 入院管理として確定検査を進めていく。特に異常のない場合は, 確定診断がつくまでの期間, 胃腸炎など感染症の罹患や哺乳・食欲低下に注意し, 発熱や嘔吐, 哺乳低下がみられた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導する。

### 3. 診断確定後の治療 (未発症の場合)

#### ● ビオチン\*\*大量投与 B

HCS欠損症, ピオチニダーゼ欠損症とも薬理量のビオチンの経口投与により臨床的, 生化学的にも軽快する。尿中有機酸分析でMCDに特徴的なパターン(3-ヒドロキシプロピオン酸, メチルクエン酸, 3-ヒドロキシイソ吉草酸, 3-メチルクロトニルグリシン, 乳酸などの排泄増加)を呈した場合には, ビオチン投与(10 mg/dayから)を行う。処方箋医薬品として承認されているビオチン製剤は0.1%製剤(1g中ビオチン1mg)もしくは0.2%製剤(1g中ビオチン2mg)である。

なおMCDのうち, わが国のHCS欠損症には重症型(p. L237Pとc. 780delGの複合ヘテロ接合体など)が多く<sup>12)</sup>, コントロールのため100 mgに及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。この際にはビオチン原末\*\* (DSMニュートリッションジャパンなど)の使用を考慮する。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 確定診断

HCS 欠損症の典型例では、生後数日から呼吸不良、嘔吐、筋緊張低下、嗜眠、けいれんなどで発症することがある<sup>15)16)</sup>。この場合には新生児マススクリーニングの結果が出ていないことも多く、ほかの有機酸血症(プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症など)も念頭に入れて、血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めながら、治療を行う。

### 2. 急性期の検査

ほかの有機酸代謝異常症と同様、緊急時には下記項目について検査を行う。

- (1) 血液検査(末梢血、一般生化学検査)。
- (2) 血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸・ピルビン酸、遊離脂肪酸、総ケトン体・血中ケトン体分画。
- (3) 尿検査:ケトン体、pH。
- (4) 画像検査:頭部 CT・MRI。

尿中有機酸分析で前述の MCD パターンが認められれば、治療をビオチン大量療法に切り替える。

### 3. 急性期の治療方針:「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2)も参照

#### ① 状態の安定化(重篤な場合) B

- (1) 気管挿管と人工換気  
必要があれば気管挿管を行い、鎮静して人工呼吸管理を導入する。
- (2) 静脈ルートの確保  
血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。  
静脈ルート確保困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択する。
- (3) 必要により昇圧薬を投与し血圧を維持する。
- (4) 必要に応じて生理食塩水を投与してよい

が、過剰にならないようにする。

ただし、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしない。

- (5) 診断基準に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

#### ② 異化亢進の抑制 B

急性期にはすべてのタンパク摂取を中止し、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なカロリー補給を行うことが必要である。

- (1) 絶食とし、中心静脈路を確保のうえ、10%以上のグルコースを含む輸液で 80 kcal/kg/day 以上のカロリー補給を維持する。治療開始後の血糖は 120~200 mg/dL を目標とする。

**補記** グルコースの投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、過剰投与には注意が必要である。

- (2) 高血糖を認めた場合(新生児>280 mg/dL, 新生児期以降>180 mg/dL):糖濃度は減らさず、インスリン併用(0.05 単位/kg/hr から開始)を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、グルコース投与量を増やして対応する。
- (3) 静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により投与してよい。

#### ③ 代謝性アシドーシスの補正 B

循環不全や呼吸不全を改善させても pH<7.2 であれば、炭酸水素ナトリウム(以下メイロン®)を投与する[BE×0.1 mL/kg (=half correct):10 分以上かけて静注]。

目標値は pH>7.2, pCO<sub>2</sub>>20 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>10 mEq/L とし、改善を認めたら速やかに中止する。

#### ④ L-カルニチン投与 B

静注用 L-カルニチン(エルカルチン FF® 静注 1000 mg\*) 50 mg/kg/回×3 回/day

静注製剤が常備されていない場合、入手まで

内服用 L-カルニチン（エルカルチン FF<sup>®</sup> 内用液 10% \* またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠 100 mg \*）150 mg/kg/day を投与する。

#### ⑤ 水溶性ビタミン投与 B

- ・ビタミン B<sub>1</sub>(チアミン) 100~200 mg/day
- ・ビタミン B<sub>2</sub>(リボフラビン) 100~200 mg/day
- ・ビタミン C 500~3,000 mg/day
- ・ビオチン 5~10 mg/day
- ・コエンザイム Q10 10~50 mg/day
- ・ビタミン B<sub>12</sub> 下記

ビタミン B<sub>12</sub>反応性メチルマロン酸血症の可能性を考え、コバラミン製剤（ヒドロキソコバラミン\*\*またはシアノコバラミン\*\*）1~2 mg/day を静注する。

確定診断に至ればビオチン以外は中止してよい。重症型ではコントロールのため、100 mg に

及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある<sup>17)</sup>。

#### ⑥ 高アンモニア血症の薬物療法 C

未診断例の高アンモニア血症に対しては、安息香酸ナトリウムまたはフェニル酪酸ナトリウムの投与を考慮する。用量は尿素サイクル異常症の場合に準じる。

MCD の診断が判明したら、投与を中止する。

#### ⑦ 血液浄化療法 B

以上の治療開始後も代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善傾向が乏しい場合は、速やかに血液浄化療法を実施する。

持続血液透析（CHD）または持続血液ろ過透析（CHDF）が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送する（B）。腹膜透析については、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。

## 慢性期の管理

### 1. 薬物療法

#### ① ビオチン投与 B

急性期を離脱した後もビオチン投与を継続する（5~10 mg/day）。重症型ではコントロールのため 100 mg に及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。

また HCS 欠損症、ビオチンダーゼ欠損症ともに乳幼児期に難治性の湿疹として経過するものもある。いずれもビオチン投与による管理が必要である。

難治性の湿疹の診断において、尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析で MCD と診断された場合、栄養性ビオチン欠乏症との鑑別を要する。わが国においては調製粉乳にビオチンの添加が認められていないため、食物アレルギーなどの治療のために加水分解乳やアミノ酸乳を使用した例で、栄養性ビオチン欠乏症が報告されている<sup>18)~21)</sup>。

ビオチンの摂取目安量は成人で 50 μg（「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」）である。栄養性ビオチン欠乏症と先天性ビオチン代謝異常症

の鑑別のために、ビオチン 100 μg/day で内服投与を行い、皮膚所見の改善および尿中 3-ヒドロキシイソ吉草酸の消失をきたせば、栄養性ビオチン欠乏症と考えられる。

なお、日本小児アレルギー学会からは「治療は経験的にビオチン 1 mg/day」が推奨されているが<sup>22)</sup>、生理的なビオチン必要量や HCS 欠損症・ビオチンダーゼ欠損症との鑑別（後述）を考慮し、当ガイドラインではビオチン 100 μg/day を推奨する。

尿中 3-ヒドロキシイソ吉草酸の消失がない場合には、HCS 欠損症・ビオチンダーゼ欠損症を考えビオチン 10 mg/day に増量し、両者の鑑別を行う。

#### ② L-カルニチン内服

- ・L-カルニチン 50~150 mg/kg/day \*（分 3）B  
（エルカルチン FF<sup>®</sup> 内用液 10% \* またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠 \*）

血清（またはろ紙血）遊離カルニチン濃度を 50 μmol/L 以上に保つ。

## 2. タンパク制限の解除

ほかの有機酸血症と異なり，ほとんどの症例

でビオチン投与により通常食での管理が可能となる。

## フォローアップ指針

### 1. 一般的評価と栄養学的評価 **B**

評価は初期には月1回以上，状態が安定すれば最低3か月に1回は行う。

- (1) 身長，体重測定。
- (2) 血液検査（食後3～4時間で採血）
  - ・末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目，血液ガス分析，血糖，乳酸，ケトン体，アンモニア。
  - ・血中アシルカルニチン分析：C5-OH，C3などの特徴的なアシルカルニチンの値および二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。
- (3) 尿中有機酸分析  
必要に応じて行う。

### (4) その他

前述以外の栄養学的評価に関する骨代謝を含めた一般的項目も，病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

### 2. 神経学的評価 **C**

- (1) 発達検査：1回/年程度。
- (2) 頭部MRI（MRS）：1回/1～3年。
- (3) 脳波検査（てんかん合併時）：1回/年程度。
- (4) 運動機能評価  
機能障害のある場合は，早期からの理学療法，作業療法，言語療法の介入が必要である。

## 成人期の課題

### 1. ビオチン内服の継続

治療は生涯継続する必要がある，ビオチン内服を怠ると成人でもアシドーシス発作が急性増悪する可能性がある。

### 2. 飲酒

アルコールは悪心をもたらしなど体調を崩す誘因となりやすいことから，本疾患の罹患者にとっては急性増悪の危険を伴うため，避けるようにする。

### 3. 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく，無理のない範囲にとどめる必要がある。

### 4. 妊娠・出産

ほかの有機酸代謝異常症の成人女性患者の妊娠・出産に関する報告例が出てきているが，個別の疾患については少数例にとどまっているのが現状である。悪阻・食思不振などでビオチン内服が困難になることも想定されるため，極めて慎重な対応が必要である。

### 5. 医療費の問題

カルニチン製剤服用をはじめ，定期的な検査，体調不良時の支持療法など，成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。その一方，安定した体調で継続的に就業するのは罹患者にとって容易なことではなく，小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられる

よう、費用の公的補助が強く望まれた。  
以上の要望を受けて、平成27年7月より新た

に指定難病の対象疾患となった。

## 参考となる周産期情報

出生前治療として母体へのビオチン投与<sup>14)15)23)</sup>

が試みられることがある<sup>D</sup>。

### 引用文献

- 1) Wolf B. Disorders of biotin metabolism. in : Scriver CR, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2000 : 3935-3962.
- 2) Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, León-Del-Río. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 2002 ; 33 : 439-447.
- 3) 鈴木洋一. ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症 (早発型 (新生児型) マルチプルカルボキシラーゼ欠損症) : 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 20 先天代謝異常症候群, 第2版下. 日本臨牀社, 2012 : 295-298.
- 4) 鈴木洋一. ビオチン欠損症 (遅発型マルチプルカルボキシラーゼ欠損症) : 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 20 先天代謝異常症候群, 第2版下. 日本臨牀社, 2012 : 299-301.
- 5) Wolf B. Biotinidase deficiency. *GeneReviews* : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>
- 6) 鈴木洋一. ビオチン代謝異常症の鑑別診断法と治療方法の開発. 厚生労働科学研究費 (補助金難治性疾患克服研究事業) 平成 22~23 年度報告書.
- 7) Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1991 ; 14 : 923-927.
- 8) Oizumi J, et al. Partial deficiency of biotinidase activity. *J Pediatr* 1987 ; 110 : 818-819.
- 9) Pomponio RJ, et al. Mutation in a putative glycosylation site (N489T) of biotinidase in the only known Japanese child with biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 1998 ; 64 : 152-154.
- 10) Suzuki Y, et al. Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS. *Hum Mutat* 2005 ; 26 : 285-290.
- 11) Suzuki Y, et al. Isolation and characterization of mutations in the human holocarboxylase synthetase cDNA. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 122-128.
- 12) Aoki Y, et al. Molecular analysis of holocarboxylase synthetase deficiency : a missense mutation and a single base deletion are predominant in Japanese patients. *Biochim Biophys Acta* 1995 ; 1272 : 168-174.
- 13) Yang X, et al. Haplotype analysis suggests that the two predominant mutations in Japanese patients with holocarboxylase synthetase deficiency are founder mutations. *J Hum Genet* 2000 ; 45 : 358-362.
- 14) Yokoi K, et al. A case of holocarboxylase synthetase deficiency with insufficient response to prenatal biotin therapy. *Brain Dev* 2009 ; 31 : 775-778.
- 15) Slavin TP, et al. Clinical presentation and positive outcome of two siblings with holocarboxylase synthetase deficiency caused by a homozygous L216R mutation. *JIMD Rep* 2014 ; 12 : 109-114.
- 16) Narisawa K, et al. Clinical and biochemical findings on a child with multiple biotin-responsive carboxylase deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 1982 ; 5 : 67-68.
- 17) Wilson CJ, et al. Severe holocarboxylase synthetase deficiency with incomplete biotin responsiveness resulting in antenatal insult in samoan neonates. *J Pediatr* 2005 ; 147 : 115-118.
- 18) 鈴木洋一, 他. 栄養性ビオチン欠乏症と先天性ビオチン代謝異常症の疫学. *ビタミン* 2012 ; 86 : 499-507.
- 19) Higuchi R, et al. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula and hypoallergenic rice. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 872-874.
- 20) Fujimoto W, et al. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. *J Dermatol* 2005 ; 32 : 256-261.
- 21) 野口篤子, 近藤大喜, 高橋 勉. 補酵素・ビタミン療法. *小児科臨床* 2013 ; 86 : 129-136.
- 22) 日本小児アレルギー学会. ミルクアレルギー児におけるビオチン欠乏症に関する注意喚起. <http://www.jspaci.jp/modules/membership/index.php?page=article&storyid=45>
- 23) Packman S, et al. Prenatal treatment of biotin responsive multiple carboxylase deficiency. *Lancet* 1982 ; 1 : 1435-1438.

# 13 β-ケトチオラーゼ欠損症

## 疾患概要

ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の欠損症で、反復性の重篤なケトアシドーシスをきたす疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとる。イソロイシンの中間代謝のステップとケトン体の肝臓外組織での利用ステップが障害される (図 1)。世界で 100 例以上、わが国で 9 家系の報告がある<sup>1)~3)</sup>。生後数か月から 2 歳頃までに飢餓、発熱、感染などのストレスを契機に、著しいケトアシドーシスで発症することが多い。イソロイシン中間代謝の障害から尿中有機酸分析にて生化学診断されるが、残存活性をもつ変異を有する症例では典型的な尿所見でない場合があり注意が必要である<sup>4)5)</sup>。

本疾患では、空腹を避けること、軽度のタンパク制限、カルニチン投与で急性発症の予防が可能であり、10 歳を超えると重篤な発作をきたさなくなるため<sup>6)</sup>、正常発達が期待できる。そのため新生児マススクリーニングで新生児期に診断できれば、重篤な発作を予防することが可能である。アメリカ、オーストラリアなどでは新生児マススクリーニングで無症状で患者が診断されており、実際に重篤な発作予防がされている。しかし、見逃し例がアメリカでも報告され<sup>7)</sup>、すべての患者を新生児マススクリーニングで拾い出すのは困難なため、二次対象疾患となっている。

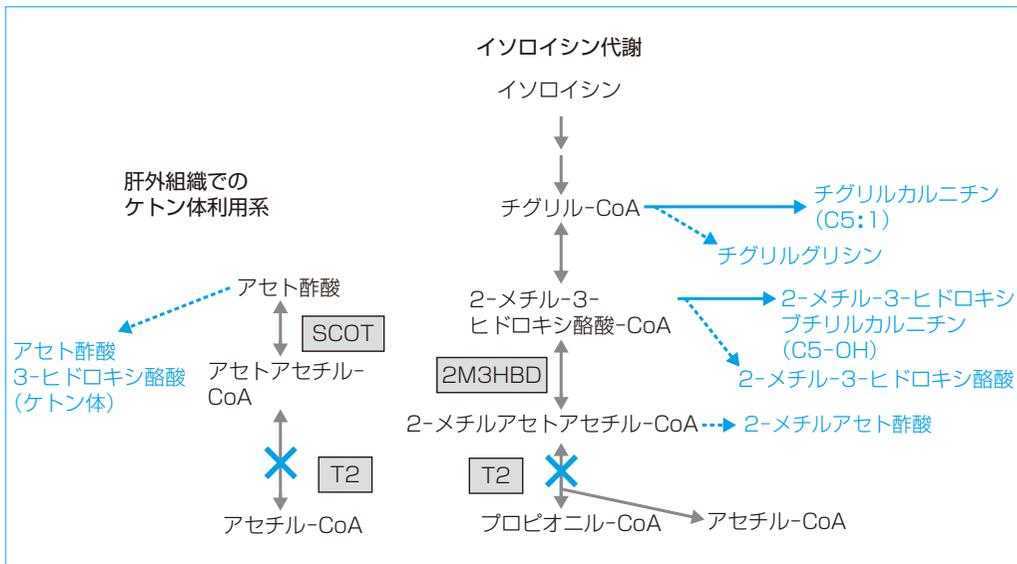


図 1 β-ケトチオラーゼ欠損症の代謝経路

2M3HBD; 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA 脱水素酵素, SCOT; スクシニル-CoA : 3-ケト酸-CoA トランスフェラーゼ, T2; ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ, □; 酵素, X; 代謝障害部位, 青字; 異常代謝産物, ---->; 有機酸分析の所見, -->; アシルカルニチン分析の所見

## 疫学

約196万人を対象とした新生児マススクリーニングパイロット研究では発見されておらず、頻度は不明であるが、これまで9家系の報告がある。アメリカのタンデムマスによる新生児マススクリーニングで26万人に1人の頻度との報告もある<sup>7)</sup>が、上述のようにタンデムマスによるスクリーニングですべての症例は同定できないため、正確な頻度は不明である。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。

#### ② 急性発症型

通常生後数か月から2歳頃、飢餓、感染時に、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状である。

### 2. 主要症状および臨床所見

ケトアシドーシス発作：飢餓や感染を契機に嘔吐、多呼吸、意識障害をきたす。

### 3. 参考となる一般検査・画像所見

#### ① 代謝性アシドーシス

本疾患では急性期に著しいケトアシドーシスをきたす。したがってアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスとなる。典型例では $\text{pH} < 7.2$ 、 $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/L}$ を示す。

補記) 代謝性アシドーシスの定義

$\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ .

注)  $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$  (正常範囲 10~14).

#### ② 強いケトーシス

(1) 総ケトン体  $> 7 \text{ mM}$  (わが国で  $\mu\text{mol/L}$  で示されることが多いので  $7,000 \mu\text{mol/L}$  以上)

典型例では  $10 \text{ mM}$  を超える。

(2) 遊離脂肪酸  $<<$  総ケトン体  
遊離脂肪酸/総ケトン体比は  $0.3$  を切る人が多い。

#### ③ 高アンモニア血症

軽度の高アンモニア血症 ( $200 \sim 400 \mu\text{g/dL}$  程度) を呈することがある。

補記) 高アンモニア血症の定義

・新生児期:  $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$  ( $120 \mu\text{mol/L}$ ).

・乳児期以降:  $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$  ( $60 \mu\text{mol/L}$ ).

#### ④ 低血糖

基準値  $< 45 \text{ mg/dL}$ 、本疾患では高血糖～低血糖まで様々な値を呈しうるが、著しい低血糖はまれである。

#### ⑤ 一般血液検査

肝逸脱酵素の上昇や高CK血症を認めることはまれである。

#### ⑥ 頭部MRI画像

発作後にMRIにて基底核病変を認めることがある。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

C5:1かつC5-OHの上昇が特徴的である。しかし本検査は、スクリーニング検査である点に注意が必要である。また本疾患では典型的なアシルカルニチン上昇パターンを示さない症例が多い。

**補記)** タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値はC5:1 $>0.2\mu\text{mol/L}$ 、C5-OH $>1.0\mu\text{mol/L}$ とされるが、この基準値は各スクリーニング施設で若干異なることに注意する(特殊ミルク共同安全開発委員会(編)、タンデムマス導入に伴う新しい対象疾患の治療指針、特殊ミルク情報2006:42(別))。

### ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

典型例ではチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、2-メチルアセト酪酸の排泄増加がみられる。2-メチルアセト酪酸は不安定で検出されないこともある。

### ③ 酵素活性測定\*\*

リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定で、ミトコンドリア・アセトアセチル-CoAチオラーゼ(T2)の著しい低下(正常の20%以下)が認められれば確定診断となる。

### ④ 遺伝子解析\*\*

ACAT1の2アレルに病因となる変異が同定される。

## 5. 鑑別診断

### ① スクシニル-CoA:3-ケト酸-CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症

本疾患と同様のケトアシドーシス発作をきたす疾患である。尿中有機酸分析、血中アシルカルニチン分析所見は非特異的である。酵素活性、遺伝子解析で最終的に鑑別する。

### ② 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA脱水素酵素(2M3HBD, HSD10)欠損症

チグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められ、2-メチルアセト酪酸は検出できないという有機酸分析所見をとり、鑑別が必要となる。こちらは典型例では急激に進行する精神、運動機能の退行、けいれん、失明、進行性心筋症を示すX染色体劣性遺伝性疾患であり、β-ケトチオラーゼ欠損症と異なり予後不良の疾患である。臨床的多様性があり、退行などの神経症状が明らかでない症例も存在する。わが国では低血糖やケトアシドーシスをきたして尿中有機酸にてβ-ケトチオラーゼ欠損症を疑われた症例から本疾患が同定されている。鑑別は酵素活性、遺伝子解析を行う。

## 6. 診断基準

### ① 疑診

#### 1) 急性発症型

「2. 主要症状および臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

#### 2) 発症前型(新生児マススクリーニング症例を含む)

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち、血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

### ② 確定診断

①に加えて、尿中有機酸分析にて特異的所

見が得られたものを確定診断とする。一般に尿中有機酸分析でチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められれば、本疾患と化学診断される。しかし最近わが国でも2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA 脱水素酵素 (2M3HBD) 欠損症が報

告されており、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の生化学診断には2-メチルアセト酢酸の異常排泄の確認が必要と考えられる。尿中有機酸分析で特異的所見が不十分な場合には、酵素活性、遺伝子解析での確定診断が必要である。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

#### ① 新生児マススクリーニングで C5:1 かつ C5-OH が高値で疑われた場合

一般検査（末梢血，一般生化学検査）に加え，血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸，遊離脂肪酸，血中ケトン体分画を測定し，さらに尿中有機酸分析を行い確定診断する。尿有機酸分析で 2M3HBD 欠損症との鑑別が難しい場合がある。

尿中有機酸分析での特徴的所見が不十分な場合は，遺伝子診断による確定診断を行う。酵素活性測定による確定診断が望ましいが，現在の測定法では最低でも 5~10 mL ヘパリン血が必要であること，溶血の影響で確定的な結果が得られないことから，酵素診断は生後数か月以降が現実的である。そのため新生児マススクリーニングで疑われ，尿中有機酸分析においても特徴的所見が不十分な症例の確定診断は遺伝子解析が現実的である。

#### ② C5:1 のみが高く，本疾患の疑いがあるとされた場合

C5:1 のみが高い場合でも本疾患を否定できない。血中アシルカルニチン分析の再検と尿中有機酸分析を行う。

#### ③ C5-OH のみが高く，本疾患を含めた有機酸代謝異常症の疑いがあるとされた場合

ほかの疾患鑑別のため，血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸，遊離脂肪酸，血中ケトン体分画，AST，ALT，LDH，CK を検査し，尿中有機酸分析を行う。

③の場合， $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症よりも複合カルボキシラーゼ欠損症，HMG-CoA リアーゼ欠損症（ヒドロキシメチルグルタル酸血症），メチルクロトニルグリシン尿症（3-MCC 欠損症）を考える必要があり，尿中有機酸分析により鑑別できる。複合カルボキシラーゼ欠損症，HMG-CoA リアーゼ欠損症（ヒドロキシメチルグルタル酸血症）では新生児期に発症する症例があり，上記一般検査でアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシス等の異常を示す場合はこれらの疾患の可能性が高い。

### 2. 診断確定までの対応

上記一般検査にて低血糖，代謝性アシドーシス，高アンモニア血症などの異常を認めた場合は，入院のうえで複合カルボキシラーゼ欠損症，HMG-CoA リアーゼ欠損症を考慮して精査，治療を進める。一般検査で異常が認められない場合，哺乳が確立して哺乳間隔を表 1 のように

指導し、十分な体重増加があれば、経過観察として診断を確定する。飲みが悪い、嘔吐がある、発熱したなどの場合は速やかに受診することとする。

### 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

- (1) 空腹時間への対応。
- (2) 本疾患のほとんどは生後5～6か月から2歳頃に感染症や飢餓に伴って重篤なケトアシドーシスで発症する。新生児マススクリーニングで陽性の場合、確定診断のための検査を行うとともに、一般的注意として空腹を避けることが必要である。

空腹時間は脂肪酸代謝異常症の原則に従う（表1）**B**。感染症、特に胃腸炎は発作を誘発するので、早期の受診とグルコース輸液を行う**B**。

表1 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 **B**

	日中	睡眠時
新生児期	3時間	
6か月まで	4時間	4時間
1歳まで	4時間	6時間
4歳未満	4時間	8～10時間
4歳以上7歳未満	4時間	10時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

#### ① 自然タンパクの制限

イソロイシンの負荷を軽減するために、軽度のタンパク制限（1.5～2.0 g/kg/day）を行う**B**。本疾患のタンパク制限は厳しくする必要はない。母乳栄養児では多くの場合普通に飲んで問題はない。人工乳栄養の場合はタンパク負荷軽減のため、タンパク除去粉乳（雪印S-23）の併用を考慮する**C**。本疾患は生後6か月以降の感染に伴う初回発作までは通常無症状であり、乳児期初期のタンパク制限の必要性についてのエビデンスはない。

#### ② sick day の対応

日常管理として、尿ケトン体測定用試験紙で健常時の尿ケトン体排泄量を確認しておき、嘔吐時、食欲低下時、発熱時等の場合は、自宅で尿ケトン体測定用試験紙を用いて尿ケトン体量をチェックし、1+ならミルク、グルコース液、ジュースなどを飲ませ、飲めなければ来院、2+以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される**C**。

### 急性発作で発症した場合の診療

本疾患は新生児マススクリーニングですべての症例を発見することはできないので、新生児マススクリーニングで問題なかったからといって本疾患を否定できない。飢餓、感染症に伴い

嘔吐、多呼吸、意識障害を伴う重篤な代謝性アシドーシスをきたした症例においては本疾患の可能性を考慮に入れる。

## 1. 確定診断

診断前に発症した場合、ただちに発作時の検体を用いて血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析による化学診断を行う。

## 2. 急性期の検査

ほかの有機酸代謝異常症と同様に緊急時には下記の項目について検査を行う。

- (1) 血液検査：血糖，血液ガス，電解質，Ca，IP，アンモニア，AST，ALT，LDH，BUN，Cre，CK，UA，末梢血，アミノ酸，乳酸，ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体。
- (2) 尿検査：ケトン体，pH。
- (3) 画像検査：頭部CT・MRI。

確定診断に向けた検査のために，血清保存（冷凍），尿保存（冷凍）を行う。

アニオンギャップ陽性  $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] > 14$  では何らかの有機酸蓄積が疑われ，乳酸が血液ガス検査で高くない，かつ尿ケトン強陽性であればケトン体の蓄積が疑われる。本疾患ではアンモニア  $400 \mu\text{g}/\text{dL}$  以上の著しい高アンモニア血症はまれであり，著しい高アンモニア血症があればほかの疾患を考慮する。

## 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

### ① グルコース投与による十分なカロリー補給 **B**

ケトン体産生，脂肪酸 $\beta$ -酸化系を完全に抑制することが必要であり，それに見合うだけのグルコースを輸液する必要がある。

- (1) 10%濃度以上のグルコースを含む電解質輸液でグルコース投与速度（GIR） $8 \sim 10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$  のグルコースを必要とすることが多い。

そのため，中心静脈を確保することが望ましい。

- (2) 高血糖を認めた場合：グルコース投与量を減らすのではなく，インスリン併用（ $0.05$  単位/ $\text{kg}/\text{hr}$  から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は，グルコース投与量を増やして対応する。

### ② 代謝性アシドーシスの補正

ケトン体産生が抑制されればアシドーシスは改善に向かう。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のものである。循環不全や呼吸不全を改善させても  $\text{pH} < 7.2$  であれば，炭酸水素ナトリウム（以下メイロン<sup>®</sup>）を投与する。

メイロン<sup>®</sup>； $\text{BE} \times 0.1 \text{ mL}/\text{kg}$ （= half correct）で10分以上かけて静注

目標値は  $\text{pH} > 7.2$ ， $\text{pCO}_2 > 20 \text{ mmHg}$ ， $\text{HCO}_3^- > 10 \text{ mEq}/\text{L}$  とし，改善を認めたら速やかに中止する。

### ③ 血液浄化療法 **C**

診断が確定していれば，必要とすることはほとんどない。しかし診断が確定していない初回発作においては，代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善のために血液浄化療法が行われる場合がある。持続透析の準備などで，グルコース投与というケトン産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意が必要である。

### ④ 人工呼吸管理等 **B**

急性期管理に人工呼吸器管理を必要とすることがある。

## 慢性期の管理

10歳を超えると，重篤な発作をきたしにくくなる。それまでいかに飢餓を防ぎ，感染症など

の誘因時に，重篤なケトアシドーシス発作をきたさないようにするかが目標となる。

## 1. 空腹の回避

空腹を避ける。夕食をとらないで朝まで寝させてしまうことは、空腹時間から考えて危険であり、起こしてジュースなどを飲ませておくことが必要である。食事間隔については表1を参照。

## 2. 食事指導

イソロイシンの過負荷を避けるために、軽度のタンパク制限（1.5～2.0 g/kg/day）を行う。高脂肪食もケトン体産生を促進するので勧められない。

## 3. L-カルニチン投与

カルニチンの二次欠乏を予防するためL-カルニチン 30～100 mg/kg/day の投与を行う。

## 4. 尿ケトン体のチェック

日常管理として自宅で尿ケトン体測定用試験紙を用いて尿ケトン体量をチェックし、1+ならグルコース液を飲む、2+以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される。迷ったら病院に来るように指導しておく。

## フォローアップ指針

安定していても10歳までは1年に数回程度の受診を行う。本疾患では自然歴が明らかでない部分も多いので、その後も1年に1回程度の確認のための受診が望ましい。

- (4) 尿中有機酸分析：必要に応じて行う。
- (5) その他：上記以外の栄養学的評価に関する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

## 1. 一般的評価と栄養学的評価 **B**

栄養制限により体重増加不良をきたさないよう注意する。

- (1) 身長、体重測定。
- (2) 血液検査（食後3～4時間で採血）  
検査は、状態が安定しても3か月に1回は行う。  
血液ガス分析、血糖、ケトン体分画、アンモニア、アルブミン、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目
- (3) 血中アシルカルニチン分析：特徴的なアシルカルニチンの値、および二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。

## 2. 神経学的評価 **C**

- (1) 発達検査：1回/年程度。
- (2) 頭部MRI（MRS）：1回/1～3年。  
発作が重篤であった場合はその後確認のためMRIをとっておくことが望ましい。本疾患では、基底核病変が重篤な発作の後遺症として生じることがあり、またまれであるが重篤な発作以前から基底核病変が認められたという報告もある。
- (3) 脳波検査（てんかん合併時）：必要に応じて行う。
- (4) 運動機能評価：機能障害のある場合は早期からの理学療法、作業療法、言語療法の介入が必要である。

## 成人期の課題

本疾患では10歳以降ケトアシドーシス発作の危険性は低下すると考えられている<sup>6)</sup>。しか

し偏頭痛を訴える症例が報告されている。成人期の情報が希少疾患のため乏しく、長期予後に

については不明である。

### 1. 食事療法等

食事制限は成人期には不要と考えられる。

### 2. 運動等

本疾患では骨格筋症状はまれであり、十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不

要と考えられる。

### 3. 妊娠・出産

女性においては正常出産例が報告されている<sup>5)8)</sup>。悪阻の強い時期には異化状態にならないように注意することが必要である。

なお、平成27年10月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

## 引用文献

- 1) 深尾敏幸. ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA：3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ欠損症を中心に. 日本小児科学会雑誌 2007；111：723-739.
- 2) 深尾敏幸. 脂肪酸代謝異常症, ケトン体代謝異常症の最近の進歩. 日本小児科学会雑誌 2012；116：1801-1812.
- 3) Mitchell GA, Fukao T. Chapter102 Inborn errors of The ketone body metabolism. in：Scriver CR, et al., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York：McGraw-Hill, 2000：2327-2356.
- 4) Fukao T, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in Japanese patients：urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. J Inherit Metab Dis 2003；26：423-431.
- 5) Fukao T, et al. Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency who share a mutation, c. 431A>C (H144P) in ACAT1：subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. JIMD reports 2012；3：107-115.
- 6) Fukao T, et al. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. Mol Genet Metab 2001；72：109-114.
- 7) Sarafoglou K, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. Pediatrics 2011；128：e246-250.
- 8) Sewell AC, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta- ketothiolase) deficiency and pregnancy. J Inherit Metab Dis 1998；21：441-442.

# 14 グルタル酸血症 I 型

## 疾患概要

グルタル酸血症 I 型 (glutaric acidemia type I ; GA1) はリジン，ヒドロキシリジン，トリプトファンの中間代謝過程で働くグルタリル-CoA 脱水素酵素 (GCDH) の障害によって生じる，常染色体劣性遺伝の疾患である (図 1)．中間代謝産物であるグルタル酸 (GA)，3-ヒドロキシグルタル酸 (3-OH-GA) などの蓄積が中枢神経，特に線条体の尾状核や被殻の障害をきたす．

典型例では乳児期以降に感染や予防接種などを契機に急激な筋緊張低下や意識障害などをきたし，その後軽快と増悪を繰り返して進行する．その他，出生時より頭囲拡大をきたす症例や発達遅滞に気づかれる症例もある．

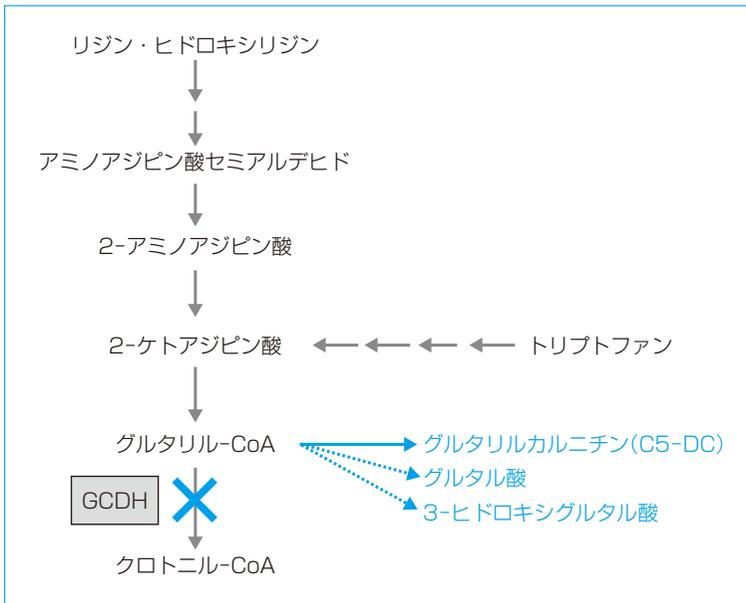


図 1 グルタル酸血症 I 型の代謝経路

GCDH；グルタリル-CoA 脱水素酵素，×；代謝障害部位，■；酵素，青字；異常代謝産物，……▶；有機酸分析の所見，→▶；アシルカルニチン分析の所見

## 疫学

頻度は約 10 万人に 1 人とされ<sup>1)</sup>，わが国では約 21 万出生に 1 人と推定されている<sup>2)</sup>．そのほかにアメリカ・ペンシルバニア州の Amish や，カナダのネイティブアメリカンなど，患者が 300

出生 1 人以上と非常に頻度の高い地域が知られている<sup>3)4)</sup>。本疾患は尿中有機酸分析や血中アシ  
ルカルニチン分析で特徴的な所見があり、早期診断による発症予防、健全な発達が見込まれるた  
め、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。適切に治療されなければ、経過中に約 90% が神経障害をきたす<sup>5)~7)</sup>。

#### ② 急性発症型

生後 3~36 か月(特に 6~18 か月)の間に、胃腸炎や発熱を伴う感染、予防接種などを契機に急性脳症様発作で発症する<sup>5)~8)</sup>。

#### ③ 慢性進行型

退行や錐体外路症状が徐々に進行するもので、発症例の 10~20% を占める<sup>7)9)10)</sup>。

### 2. 主要症状および臨床所見

#### ① 頭囲拡大

出生後より頭囲拡大を認める、あるいは乳児期以降に頭囲拡大を示してくる。

#### ② 中枢神経障害

急性発症型の場合、典型的には、発熱後 1~3 日後より嘔吐が出現し、急激な筋緊張低下がみられ、頸定の消失や、けいれん、硬直、ジストニアなどの錐体外路症状が認められる。その後、いったんはゆるやかな改善を認めるが、感染時などに同様の発作を反復しながら症状は進行し、不可逆的な変化を示すことが多い。

慢性進行型では退行や運動発達遅延、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアなどの不

随意運動(錐体外路症状)が緩徐に出現、進行する。

### 3. 参考となる検査所見

#### ① 一般血液検査

通常は特に異常を認めない。急性期には代謝性アシドーシスや高アンモニア血症、低血糖、肝逸脱酵素の上昇を認める場合もある。

**補記)** 下記の定義

(1) 代謝性アシドーシス:

・新生児期:  $\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$ 、乳児期以降:  $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ 。

・ $\text{pH} < 7.3$  かつ  $\text{AG} > 15$ 。

注)  $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$  (正常範囲 10~14)。

重度の代謝性アシドーシスで  $\text{AG} > 20$  の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

(2) 高アンモニア血症

・新生児期:  $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$  (120  $\mu\text{mol/L}$ )。

・乳児期以降:  $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$  (60  $\mu\text{mol/L}$ )。

(3) 低血糖: 基準値  $< 45 \text{ mg/dL}$ 。

#### ② 中枢神経系の画像検査

Sylvius 裂や側脳室の拡大を伴う前頭葉と側頭葉の脳萎縮様変化を示すのが特徴である(図 2)。これは子宮内の脳発達障害を反映しており、萎縮というよりむしろ低形成といえる<sup>8)</sup>。この画像所見は発症前型でも認められる。遺伝子変異と臨床症状との相関についてはいまだに明らかではない。

また急性期には基底核、特に線条体(被殻、

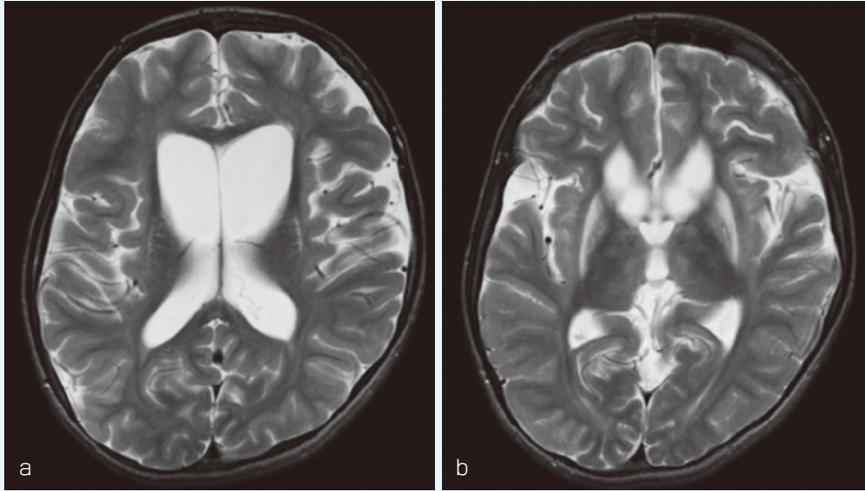


図2 MRI 画像所見 (T2 強調)

尾状核) の障害を反映し、萎縮性変化と MRI での異常信号 (T1 強調で低信号, T2 強調や DW で高信号) を示す。時間が経過すると同部位の神経脱落により, T2 強調で永続的な高信号を示す。

その他, 白質障害や, 硬膜下出血や硬膜下水腫, 網膜出血を伴う場合があり, 虐待と診断されることもある<sup>11)</sup>ので注意を要する。

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査

##### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在, これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り, 患者1人につき月1回のみ算定することができる。

グルタリルカルニチン (C5-DC) の上昇が特徴的である。また C0 (遊離カルニチン) の低下もしばしば認められる。

**補記)** 血中アシルカルニチン分析によるスクリーニングのカットオフ値 (基準値) は, C5-DC > 0.25  $\mu\text{mol/L}$  とされるが, この基準値は各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

##### ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在, これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り, 患者1人につき月1回のみ算定することができる。

通常 3-ヒドロキシグルタル酸, グルタル酸およびグルタコン酸の有意な上昇がみられ, 化学診断が可能である。特に 3-ヒドロキシグルタル酸の排泄増加は本疾患に特徴的である。グルタル酸の尿中への排泄量によって, (1) 高排泄型 (グルタル酸  $\geq 100 \text{ mmol/mol Cre}$ ) と (2) 低排泄型 (グルタル酸  $< 100 \text{ mmol/mol Cre}$ ) に分類されるが, これら2つの間に臨床的な違いは認められない<sup>12)</sup>。

##### ③ 酵素活性測定\*\*

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた GCDH 酵素活性測定による診断が可能である。

##### ④ 遺伝子解析\*

原因遺伝子である *GCDH* の解析が可能で, 98~99% の感度がある<sup>13)</sup>。R227P や V400M といった mild mutation を少なくとも1つのアレルにもつ場合には, 低排泄型を示すという報告がある<sup>14)</sup>。

日本人症例では S305L が 12%, S139L, R355H, R383C が 9% のアレルに認められ,

欧米の報告とはまったく異なる変異を示す<sup>15)</sup>。

なお、平成27年10月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい(<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

血中アシルカルニチン分析におけるC5-DCの上昇や、尿中有機酸分析におけるグルタル酸と3-ヒドロキシグルタル酸の排泄パターンは本疾患に特徴的であり、鑑別は容易である。

## 6. 診断基準

### ① 疑診

#### 1) 急性発症型・慢性進行型

「2. 主要症状および臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

#### 2) 発症前型（新生児マススクリーニング症例を含む）

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち、血中アシルカルニチン分析が陽性的場合。

### ② 確定診断

①に加えて、尿中有機酸分析にて特に3-ヒドロキシグルタル酸とグルタル酸の排泄増加を認めた例を確定診断とする。低排泄型の場合には、酵素活性や遺伝子解析での確定診断が必要となることもある。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

新生児マススクリーニングでC5-DCの上昇で陽性となった場合には、一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、尿中有機酸分析も行う。必要に応じて酵素活性測定、遺伝子解析によって確定診断を行う。

### 2. 診断確定までの対応

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。本疾患は通常、生後3か月以降に感染や予防接種を契機に発症するため、確定診断がつくまでの期間は胃腸炎など感染症の罹患や食欲低下に注意し、速やかに医療機関を受診するよう指導する<sup>B</sup>。

### 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

治療の最終目的は正常な発育・発達を獲得することであり、急性脳症様発作と線条体変性の予防が重要である。そのためには食事療法とカルニチン投与に加えて、sick day の対応を家族が知ることも重要である。また線条体の障害は6歳までに生じるため、それまでの治療は厳格にすることも必要である<sup>16)</sup>。

#### ① 薬物療法

(1) L-カルニチン内服\*（100～150 mg/kg/day 分3）

（エルカルチン FF<sup>®</sup> 内用液 10%，またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠）**B**

体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。遊離カルニチン濃度を 60～100  $\mu\text{mol/L}$  と高めに維持するように調整する。

(2) リボフラビン内服\*（10 mg/kg/day 分3）**D**

GCDH の補酵素であり、生化学的なパラメータが改善したという症例報告もあるが、神経学的な予後を改善するというエビデンスはない<sup>6)</sup>。

#### ② 食事療法 **B**

(1) 自然タンパク制限：1.0～1.5 g/kg/day.

(2) 十分なカロリー摂取：100～120 kcal/kg/day.

前駆アミノ酸の負荷を軽減し、カロリーを補うために、母乳や一般粉乳にリジン・トリプトファン除去粉乳（雪印 S-30）を併用する。母乳中のリジンは 86 mg/100 mL として計算する<sup>7)</sup>。

低リジン食は神経毒性のあるグルタル酸や 3-ヒドロキシグルタル酸を減らすために重要である。しかしリジンやトリプトファンを含む必須アミノ酸の欠乏は易刺激性や睡眠リズムの障害といった神経学的異常を引き起こすリスクがある。このため血中リジン濃度の目安を正常下限（60～90  $\mu\text{mol/L}$ ）で維持する。

近年、海外ではリジン除去・アルギニン強化ミルクが、リジン除去ミルクに比べてジストニアなどの症状の発現頻度が低いなどの有効性を示す報告がある<sup>17)</sup>。これはアルギニンがリジンと競合し、リジンの脳内取り込みを減らすためとされており、リジン/アルギニン比はおおよそ 0.7 程度である。通常のリジン除去ミルクを使用した食事制限ではリジン/アルギニン比は約 2 であり、アルギ U<sup>®</sup>の内服追加により予後を改善できる可能性がある。

#### ③ sick day の対処法

発熱や経口摂取不良時には異化亢進による脳症様症状発症の危険性があるため、早めに専門医を受診させ、必要によりグルコース輸液を実施することで異化亢進を抑制し、急性発症を防ぐ**B**。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 確定診断

新生児マススクリーニング診断前、もしくは未診断例では、血中アシルカルニチン分析や尿

中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めながら、以下のような治療を行う。

## 2. 急性期の検査

ほかの有機酸代謝異常症と同様に緊急時には下記の項目について検査を行う。ただし本疾患では、血液検査は特に異常を認めないこともあり、画像検査が特徴的である。

- (1) 血液検査（末梢血，一般生化学検査）。
- (2) 血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体・血中ケトン体分画。
- (3) 尿検査：ケトン体，pH。
- (4) 画像検査：頭部 CT・MRI。

## 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

ほかの有機酸代謝異常症と同様に代謝クライシスとして下記の治療を開始する<sup>7)16)</sup>。

### ① 異化亢進の抑制 B

グルタル酸や3-ヒドロキシグルタル酸の産生を減らすために、一時的にすべてのタンパク摂取を中止すること，体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なカロリー補給を行うことが必要である。

- (1) 中心静脈を確保のうえ，10% 濃度以上のグルコースを含む電解質輸液：80 kcal/kg/day 以上（あるいは GIR 6~8 mg/kg/min）の投与を確保し，十分な尿量が得られる輸液を行う。

**補記**）グルコースの投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり，注意が必要である。

- (2) 高血糖を認めた場合（新生児期>280 mg/

dL，新生児期以降>180 mg/dL）：糖濃度は減らさず，インスリン併用（0.05 単位/kg/hr から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は，グルコース投与量を増やして対応する。

- (3) 静注用脂肪乳剤が使用可能なら，必要により 2~3 g/kg/day で開始してよい。

### ② 代謝性アシドーシスの補正 B

代謝性アシドーシスが高度の場合は炭酸水素ナトリウム投与による補正も行う。尿のアルカリ化は有機酸の排泄を容易にする。

補正における最小限のガイドラインとしては以下の通りである。循環不全や呼吸不全を安定させたいうえでなお pH<7.2 であれば，炭酸水素ナトリウム（メイロン®；833 mEq/L）BE×0.1 mL/kg（=half correct）を 10 分以上かけて静注する。その後，持続的に炭酸水素ナトリウムを投与する。目標値は pH>7.2，pCO<sub>2</sub>>20 mmHg，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>10 mEq/L とし，改善を認めたら速やかに減量・中止する。

### ③ L-カルニチン投与\* B

有機酸の排泄促進に静注用 L-カルニチン（エルカルチン FF® 静注 1000 mg\*）50~100 mg/kg/回×3 回/day を投与する。

静注製剤が常備されていない場合，入手まで内服用 L-カルニチン（エルカルチン FF® 内服液 10% \* またはエルカルチン FF® 錠 100 mg\*）100~150 mg/kg/day を投与する。

### ④ 発熱時の対策 B

38.5℃ 以上の場合には，積極的にイブプロフェンやアセトアミノフェンを 6~8 時間ごとに使用し，体温の上昇を抑える<sup>7)</sup>。

## 慢性期の管理

### 1. 食事療法

#### ● 自然タンパクの制限 B

急性期所見が改善すれば，絶食開始からできるだけ 24~48 時間以内に必須アミノ酸製剤投

与を 0.5 g/kg/day から開始する。ネオアミュー®，キドミン® などのアミノ酸製剤は必須アミノ酸以外も含有しているが，0.5 g/kg/day 程度であれば，問題となることはない。

経口・経管摂取が可能であればリジン・トリ

プトファン除去粉乳（雪印 S-30）と母乳・ミルクを併用し、自然タンパク摂取量を  $0.5 \text{ g/kg/day}$  から開始し、 $1.0 \sim 1.5 \text{ g/kg/day}$  まで増量する。またアルギン<sup>U</sup>を併用してリジン/アルギニン比を 0.7 程度に保つことも予後の改善につながる可能性がある<sup>17)</sup>。カロリーやタンパクの不足分はタンパク除去粉乳（雪印 S-23）・麦芽糖・中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)などでも補う。

なお6歳以降にも食事療法が効果的であるかはまだ体系的に評価されていない。しかし6歳以降も錐体外路の画像変化が進むとされており、その変化についてはまだ不明な点も多いため、現時点では少し緩めたかたちでも食事制限は継続したほうがよいと考えられている<sup>7)</sup>。

## 2. 薬物療法

- (1) L-カルニチン内服  $100 \sim 150 \text{ mg/kg/day}$  分3\***B** (エルカルチン FF<sup>®</sup> 内用液 10% \*)

またはエルカルチン FF<sup>®</sup> 錠\*)

血中遊離カルニチン濃度を  $60 \sim 100 \mu\text{mol/L}$  を維持するようにする。

- (2) リボフラビン内服  $10 \text{ mg/kg/day}$  分3\***D**  
CGDHの補酵素であり、生化学的なパラメータが改善したという報告もあるが、神経学的な予後を改善するというエビデンスはない<sup>6)</sup>。
- (3) 神経症状に対する薬物 **C**  
筋緊張や錐体外路症状などの神経障害に対して、GABAアナログ（バクロフェン）やベンゾジアゼピン系薬物を第一選択とし、これらで効果がなければ、抗コリン作用をもつトリヘキシフェニジル塩酸塩の使用を検討する。バルプロ酸や vigabatrin はほとんど効果がなく、逆に避ける<sup>7)</sup>。  
なお、ボツリヌス毒素の使用は関節拘縮に有用とされる<sup>18)</sup>。

## フォローアップ指針

フォローアップの目的は治療の効果判定と、合併症や副作用の検討であり、発症予防効果を含む。小児では精神運動発達と成長の評価も必要だが、現時点で本疾患の予後を規定するマーカーはない。

### 1. 一般的评价と栄養学的评价 **B**

- (1) 身長、体重測定。  
(2) 血液検査（食後3~4時間で採血）
- ・採血間隔は2歳までは1~2か月ごとに、2~6歳までは3か月ごとに、6歳以上は6~12か月ごとに評価を行う。
  - ・アルブミン、血漿アミノ酸分析(食後3~4時間で採血)、プレアルブミン:低タンパク食（タンパク制限）が適切であるかの評価。アルブミンが低い場合はタンパク制限過剰、アンモニアが高値の場合はタンパク摂取過剰を考える。

リジンの血中濃度  $60 \sim 90 \mu\text{mol/L}$  と正常下限に維持する。

- ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目：当初は月1回以上、状態が安定した場合には最低3か月に1回は確認する。
  - ・血中アシルカルニチン分析：C5-DCの値と二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。
- (3) 尿中有機酸分析：必要に応じて行う。  
(4) その他：上記以外の骨代謝を含めた栄養学的评价に関係する一般的项目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

### 2. 神経学的评价 **B**

- (1) 発達検査：1回/年程度。

- (2) 頭部 MRI：1回/1～3年程度：ただし、画像で異常を認めても、それが予後に直接関係しているかは不明である。
- (3) 脳波検査（てんかん合併時）：年1回程度。

- (4) 運動機能評価：機能障害のある場合は早期からの理学療法，作業療法，言語療法の介入が必要である。

## 成人期の課題

### 1. 食事療法を含めた治療の継続

6歳以降の食事療法の有効性については体系的に評価されておらず、成人期でも同様である。しかし錐体外路の画像変化は進むとされており、少し緩めたかたちでも食事制限は継続したほうがよいと考えられる<sup>7)</sup>。

### 2. 飲酒

基本的にアルコール摂取による悪心など、体調を崩す誘因となりやすく、有機酸代謝異常症では急性増悪の危険性を伴うため、避ける。

### 3. 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲にとどめる必要がある。

### 4. 妊娠・出産

有機酸代謝異常症の成人女性患者の妊娠・出産に関する報告例が出てきているが、個別の疾患については少数例にとどまっているのが現状であり、慎重な対応が必要である。

### 5. 医療費の問題

特殊ミルクをはじめとする低タンパク食品の購入や多量のカルニチン製剤服用、定期的な検査、体調不良時の支持療法など、成人期にも少なからぬ支出を強いられる可能性が高い。このため小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれた。

以上の要望を受けて、平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった。

## 引用文献

- 1) Lindner M, et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2004 ; 27 : 851-859.
- 2) 重松陽介, 畑 郁恵. タンデムマスによる新生児マス・スクリーニング. *小児内科* 2010 ; 42 : 1200-1204.
- 3) Morton DH, et al. Glutaric aciduria type I : a common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet* 1991 ; 41 : 89-95.
- 4) Greenberg CR, et al. A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 493-495.
- 5) Hoffmann GF, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency : a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991 ; 88 : 1194-1203.
- 6) Kölker S, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006 ; 59 : 840-847.
- 7) Kölker S, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I-revised recommendations. *J Inher Metab Dis* 2011 ; 34 : 677-694.
- 8) Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type I. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006 ; 142C : 86-94.
- 9) Hoffmann GF, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1996 ; 27 : 115-123.

- 10) Küllkens S, et al. Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2005 ; 64 : 2142-2144.
- 11) Kafil-Hussain NA, et al. Ocular findings in glutaric aciduria type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000 ; 37 : 289-293.
- 12) Christensen E, et al. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004 ; 27 : 861-868.
- 13) Zschocke J, et al. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 2000 ; 37 : 177-181.
- 14) Pineda M, et al. Glutaric aciduria type I with high residual glutaryl-CoA dehydrogenase activity. *Dev Med Child Neurol* 1998 ; 40 : 840-842.
- 15) Mushimoto Y, et al. Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* 2011 ; 102 : 343-348.
- 16) 特殊ミルク共同安全開発委員会（編）. タンデムマ  
ス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊  
ミルク情報 2006 ; 42（別）：16.
- 17) Kölker S, et al. Complementary dietary treatment using  
lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in  
glutaric aciduria type I-A decade of experience. *Mol  
Genet Metab* 2012 ; 107 : 72-80.
- 18) Burlina AP, et al. Management of movement disorders in  
glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency : anticholinergic  
drugs and botulinum toxin as additional therapeutic  
options. *J Inherit Metab Dis* 2004 ; 27 : 911-915.

# 15 グルタル酸血症 II 型

## 疾患概要

グルタル酸血症 II 型 (glutaric acidemia type 2 ; GA2) はミトコンドリア内の電子伝達フラビントタンパク (ETF) および ETF 脱水素酵素 (ETFDH) の先天的欠損により生じる疾患である<sup>1)</sup>。グルタル酸血症 II 型 (glutaric aciduria type 2) ともよばれる。ETF および ETFDH はミトコンドリア内において  $\beta$  酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する (図 1)。このため、マルチプルアシル-CoA 脱水素酵素欠損症 (MADD) などと記載されることもある。常染色体劣性遺伝を呈する。

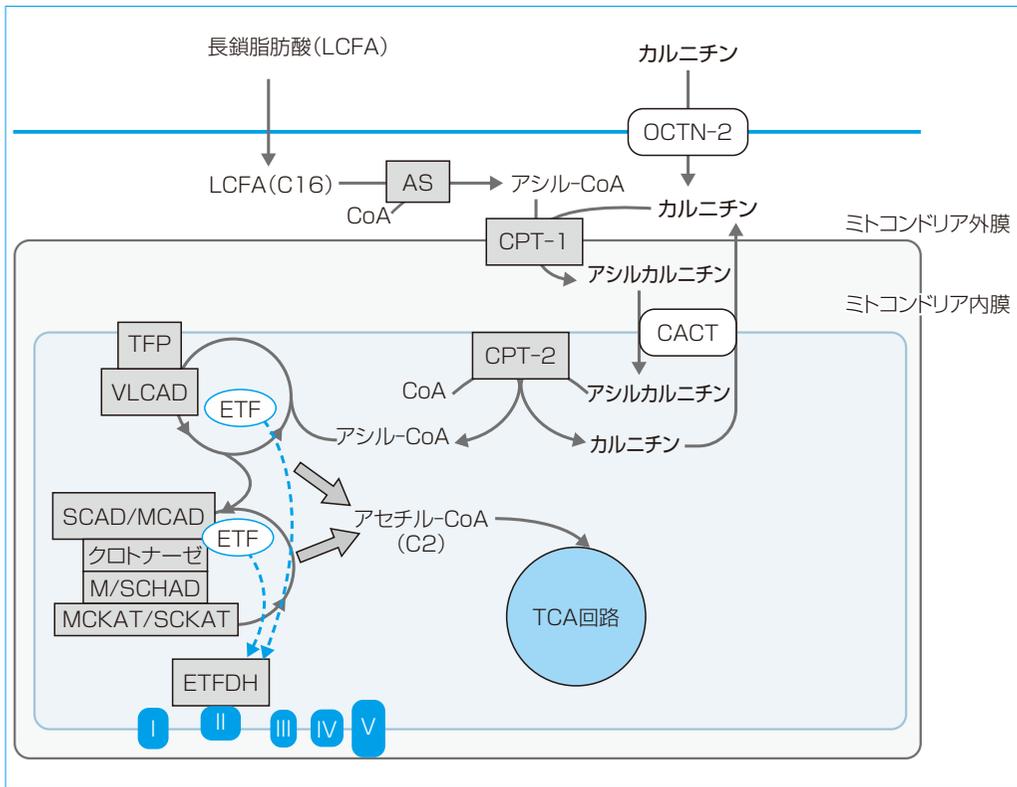


図 1  $\beta$  酸化経路の概略図

OCTN-2 ; カルニチントランスポーター, CPT-1 ; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I, CPT-2 ; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II, CACT ; カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ, TFP ; ミトコンドリア三頭酵素, VLCAD ; 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素, MCAD ; 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素, ETF ; 電子伝達フラビントタンパク, ETFDH ; 電子伝達フラビントタンパク脱水素酵素, SCAD ; 短鎖アシル-CoA 脱水素酵素, SCHAD ; 短鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素, MCKAT ; 中鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ, SCKAT ; 短鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ, AS ; アシル-CoA 合成酵素, □ ; 酵素

臨床像は幅広い<sup>2)</sup>。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。新生児マススクリーニングでは、軽症例の検出が困難な場合があり、重症例は治療に反応しない症例が多いことから、二次対象疾患に分類されている。

## 疫学

わが国における 196 万人を対象とした新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 31 万人に 1 人の発見頻度であった。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

#### ② 新生児期発症型

出生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれも極めて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡する<sup>3)</sup>。

#### ③ 乳幼児期～学童期発症型

発熱や下痢などの異化亢進を契機に、非ケトン性低血糖を伴う急性脳症や代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、Reye 様症候群などの形態をとり間欠的発作をきたす。乳幼児期発症例では乳幼児突然死として発症することもある。一部の症例はリボフラビン大量療法が奏功する<sup>4)</sup>。

#### ④ 成人発症型

青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な

症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。近年は壮年期以降の発症例も報告されている<sup>5)</sup>。

### 2. 主要症状および臨床所見

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見することは困難と考えられている。タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降の急性発症を契機として診断される症例はあると考えられる。その場合の発症形態は2つに大別できる。すなわち(1)おもに乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症する場合、(2)おもに学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合、である。前者はほかの脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となることが多い。後者は飢餓に加えて運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。

#### ① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合は Reye 様症候群と臨床診断される場合も多い。

## ② 心筋症状

とりわけ新生児期発症例でみられる心筋症は治療に難渋する。

## ③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

## ④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

## ⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈することが多い。本疾患では横紋筋融解症をきたすことがある。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

## ⑥ 消化器症状

乳幼児期において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

## ⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や、繰り返す低血糖発作によると考えられる。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比 $>2.5$ 、遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸モル比 $>3.0$ であれば本症を含む脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

### ② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多い。画像診断も参考になる。

### ③ 高CK血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。

## ⑤ 筋生検

診断に筋生検は必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ほろ線維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

新生児マススクリーニングではC10の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロファイルが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症のようなアシルカルニチンプロファイルとなることがある。

血中アシルカルニチン分析のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

### ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿、エチルマロン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

### ③ 遺伝子解析\*\*

GA2の原因となる遺伝子に *ETFA*、*ETFB* および *ETFDH* があり、それぞれは *ETFa*、*ETF*

$\beta$  および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある<sup>6)</sup>。

#### ④ 酵素学的診断\*\*

イムノブロットィング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、*ETF $\alpha$*  および *ETF $\beta$* 、*ETFDH* のタンパク発現を評価することで確定診断ができる。

#### ⑤ 脂肪酸代謝能検査 (*in vitro* プローブアッセイによる)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる<sup>7)</sup>。ただし、皮膚生検を行い結果まで2~3か月を要することもあり、確定診断には補助的な役割と位置づけできる。

### 5. 鑑別診断

- (1) (インフルエンザ脳症などを含むウイルス性) 急性脳症など  
本症は感染を契機に低血糖性脳症として発症することが多いため、ウイルス性脳症などとの鑑別が重要になる。
- (2) 高インスリン性低血糖症  
非ケトン性低血糖症の鑑別疾患になる。
- (3) 有機酸代謝異常症、すべての脂肪酸代謝異常症  
本症では有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の両方の症候を併せもつ。特に重

症例では長鎖脂肪酸代謝異常症の重症例と非常に類似したアシルカルニチンプロフィールを呈することもある。

- (4) ミトコンドリア異常症  
本症の多彩な症状を含めてミトコンドリア異常症との鑑別が必要になる。
- (5) 常染色体劣性多嚢胞性腎症（腎奇形を伴う新生児例）
- (6) 原因不明の心筋症  
原因不明の心筋症の原因として本症を含む脂肪酸代謝異常症を鑑別する必要がある。
- (7) ミオパチーをきたす筋疾患  
年長例では筋生検所見などを契機に本症を含めた脂肪酸代謝異常症を疑われることがある。

### 6. 診断基準

#### ① 疑診

「4. 診断の根拠となる特殊検査」の①のタンデムマス・スクリーニングのプロファイルで本疾患が疑われれば疑診とする。血中アシルカルニチン分析のみでは生化学診断は困難である。

#### ② 確定診断

上記に加え、「4. 診断の根拠となる特殊検査」の②で明らかな異常所見を認めた場合は、生化学的に診断確定として治療を開始する。「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち③~⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、確定診断とする。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

本疾患のマススクリーニング発見例は、血中アシルカルニチン分析の再検（ろ紙、血清を同時に提出する）に加えて、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどの検査を行うことが推奨される。血中アシルカルニチン分析所見以外の検査で異常がみられない場

合、直ちに薬物治療は必要ではない。3時間以上は哺乳間隔をあげないように指導し、感染徴候などがあれば直ちに受診するよう指導する<sup>B</sup>。

本疾患の新生児期発症型では、出生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を呈することが多い。Potter様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合があるが、いずれも極めて予後不良であり、出生後早期に死亡する例が多い。

### ● 血中アシルカルニチン分析所見\*

新生児マススクリーニングではC10の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロファイルが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症のようなアシルカルニチンプロファイルとなることもあり鑑別に注意が必要である。ろ紙のみで再採血を行う場合には患者であっても見逃すことがある。このような場合、血清のアシルカルニチン分析が有用である。血清アシルカルニチン分析はすべてのマススクリーニング検査機関では実施しておらず、各自治体で個別の対応が必要である（NPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会、福井大学医学部小児科などで血清アシルカルニチン分析を有料で行っている）。自治体によってはろ紙による再検を経由せず、即精密検査として血清アシルカルニチン分析を行う場合がある。

血中アシルカルニチン分析のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

## 2. 診断確定までの対応

本症の新生児期発症例は出生後早期から重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を呈する。よって新生児マススクリーニングで精査対象として無症状で外来を受診する場合は乳幼児期以降に発症が予想される病型といえる。来院時には呼吸、活気などに健常新生児として典型的でない部分の有無を注意深く観察し、血清およびろ紙のアシルカルニチン分析、および尿中有機酸分析以外に血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、トランスアミナーゼなどを検査する。いずれの臨床像、検査においても異常値がみられない場合は、夜間を含めて哺乳間隔を3時間以上はあげないことを十分に説明し外来フォローが可能である。臨床症状や検査値のいずれかにおいて異常を認めた場合は、入院のうえ経過観察が望ましい。

## 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

本項における「慢性期の管理」に準じる。乳幼児においては特に異化亢進を避けるための哺乳間隔を厳格に遵守することが重要である。

### ● sick day の対処法

発熱や下痢、嘔吐など感染症などにより異化亢進が予想される状況においては、可及的速やかに医療機関を受診し、検査を行うと同時にグルコースを含む輸液を十分量行うことが重要である。家族に対しても、このような場合には速やかな医療機関の受診が必要である旨を繰り返して伝えることが重要である。

## 急性発作で発症した場合の診療

飢餓や感染症に伴い、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴う重篤な代謝性アシドーシスや低血糖、Reye 様症候群、横紋筋融解症などをきたした症例においては本疾患の可能性を考慮に入れて鑑別を行う必要がある。

### 1. 診断

本項の「診断の基準」を参考にしながら確定診断を行う。生化学的確定診断を行った後も遺伝子解析や酵素学的な検討を行い、診断を確定することが重要である。

本疾患の最重症型は出生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を呈する。そのなかには Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの特徴的な奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合があるが、いずれにおいても極めて予後不良である。本疾患の急性期では「汗臭い足裏様」と形容される体臭が診断の手がかりとなる場合がある。有機酸代謝異常症であるイソ吉草酸血症でも同様の体臭が認められるが、本疾患を疑うことができれば臨床像からの鑑別はむずかしくない。

新生児期以降は、感染症や飢餓を契機に代謝不全として発症することが多い。新生児マスキリーニングではすべての症例が診断されないと考えられている。乳幼児期においては低血糖性の脳症や Reye 様症候群として発症する場合が多く、学童期以降は横紋筋融解症などの筋症状が目立つことが多い。

いずれの場合においても本症を疑い、ろ紙血および血清アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析を行うことが診断への手がかりになる。

### 2. 急性期の検査

緊急検査としては、血糖、血液ガス、アンモ

ニア、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Cr、UA、CBC、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、ケトン体分画、検尿（尿ケトン含む）、等が推奨される。同時に確定診断のための検査であるろ紙血および血清アシルカルニチン分析と尿中有機酸分析のために、可能な限り治療前のろ紙血・血清、尿の採取を心がける。血清、尿ともに検体の提出が翌日以降になる場合は凍結保存しておく。ろ紙血は半日程度乾燥させる必要がある。数日程度であれば常温保存可能であるが、提出まで時間がかかる可能性があれば冷凍保存する。

#### ① 一般検査所見の特徴

非ケトン性低血糖症が最も特徴的である。乳幼児期においては発症例について MCAD 欠損症のように中等度以上のケトーシスがみられることもあるため、血糖とケトン体の関係には注意が必要である。ほかの脂肪酸代謝異常症よりも代謝性アシドーシスが目立つ傾向にある。

#### ② 特殊検査

本疾患はほかの脂肪酸代謝異常症と異なり、尿中有機酸所見が生化学確定診断に大きな意味をもつ。個々の所見については本項の「診断の基準」を参照。急性期の検体採取に努めることが重要である。

### 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン (p.2)」も参照

#### ① 異化亢進の抑制 **B**

急性期は絶食のうえ中心静脈ルートを確保し、グルコース投与量 6~8 mg/kg/min 以上を目安として輸液を行う。必要ならばインスリン併用 (GI 療法) もためらわないことが重要である<sup>注1)</sup>。輸液中は低血糖にならない (75 mg/dL 以上を目標) ようにコントロールする。

注1) インスリン量 0.01~0.05 単位/kg/hr として、中心静脈を確保したうえで行う。

## ② その他の対症療法

心筋症の治療については十分なエビデンスとなる報告はないが、長鎖脂肪酸の摂取制限や分量のグルコース補充は本疾患の病態から有用

だと思われる。高アンモニア血症がみられる場合も対症的に治療を行う。横紋筋融解症がある場合は十分な輸液が必要である **B**。

## 慢性期の管理

### 1. 異化亢進の予防

特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を **表 1** に示す。臨床像によっては目安よりも間隔が短くなることもある。飢餓時の早期グルコース投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である **B**。

過度の運動は避ける。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となることが多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられることがあり、個別の対応が必要である。

### 2. 食事療法

#### ① 低タンパク・低脂肪、高炭水化物食 **B**

新生児マススクリーニングで診断、もしくは乳児期までに診断された場合、タンパク制限、脂肪制限が行われることが多いが、それほど厳格な制限は多くの場合必要ないとされる。本疾患についての明確な指標はない。

**表 1** 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 **B**

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 か月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8～10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

#### ② 非加熱コーンスターチの使用 **B**

夜間低血糖を繰り返す場合、1～2 g/kg/回程度を内服することが多い<sup>注2)</sup>。摂取しにくいことが多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25～1 g/kg から開始し、腹部膨満、鼓脹、下痢に注意しながらゆっくり増量するとよい。これらの症状は一過性のことが多い。

### 3. リボフラビン（フラビタン®） 大量療法 **B**

乳幼児以降に発症する一部の症例ではリボフラビンの大量療法（100～300 mg/day）が有効である場合がある。この場合、臨床像および生化学的所見の著明な改善が得られる。

### 4. L-カルニチン（エルカルチン FF®）投与

本疾患に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。海外ではカルニチン補充は推奨されていない<sup>8)</sup>。本疾患では短鎖～中鎖アシルカルニチンが尿中に排泄されカルニチン欠乏をきたすこともあるので、過量にならないようにモニターしながら L-カルニチンを投与することが多い。血中遊離カルニチンが 20 μmol/L 以下にならないようにコントロールすることが目安である。

注2) 理論的に1歳未満の乳児では隣アミラーゼの活性が不十分であるため、非加熱のコーンスターチは乳児期以降に開始する **D**。

## フォローアップ指針

- (1) 身長，体重，頭囲。
- (2) 発達検査（1回/年程度）。
- (3) 血液検査（L-カルニチン内服後3～4時間空ける）
  - ・治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。
  - ・乳幼児期は1か月に1度，以降は2～3か月に1度の検査が望ましい。
  - ・AST, ALT, CK, 血糖, 血液ガス, アンモニア等。
  - ・血中アシルカルニチン分析：2～3か月に

1回を目安に行うことが望ましい。血中アシルカルニチン分析はろ紙，血清をともに行うことが望ましい。一般に血清のほうが軽微な変化を捉えやすいが，食事のタイミングなどの影響を受けやすい。

- (4) 尿検査：尿中有機酸分析もコントロールの指標になる。半年～1年に1回くらいの分析が望ましい。
- (5) 心エコー：無症状の場合は1回/年程度。
- (6) 筋電図：1～3年に1度程度。

## 成人期の課題

乳幼児期発症例の自然歴が明らかになっていない部分が多く，定見は得られていない。近年，成人期からの筋症状を契機に診断される症例も報告されている<sup>5)</sup>。この場合，安定期の血中アシルカルニチン分析ではアシルカルニチンのプロファイルに異常がみられないこともあるので注意が必要である。

成人期は筋症状が中心となると報告されているが，急性発作を契機とした死亡例も報告され

ており<sup>9)</sup>，筋症状の治療も困難である。生涯にわたる治療および合併症のフォロー等が必要である。十分な糖質の摂取に加え，過度な運動の回避などを継続することが推奨される。飲酒，運動，妊娠，外科手術などは代謝不全を惹起する要因になるので十分な注意が必要である。

なお，本疾患は，平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった。

## 引用文献

- 1) 山田健治, 山口清次. グルタル酸血症II型(マルチプルアシル-CoA脱水素酵素欠損症). 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No. 19 先天代謝異常症候群, 第2版上. 日本臨牀社, 2012: 421-425.
- 2) Lund AM, et al. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis* 2010; 33: 495-500.
- 3) Mitchell G, et al. Congenital anomalies in glutaric aciduria type 2. *J Pediatr* 1984; 104: 961-962.
- 4) Harpey JP, et al. Sudden infant death syndrome and multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, ethylmalonic-adipic aciduria, or systemic carnitine deficiency. *J Pediatr* 1987; 110: 881-884.
- 5) Sugai F, et al. Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 159-161.
- 6) Yotsumoto Y, Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 61-67.
- 7) Endo M, et al. In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 1673-1676.
- 8) Spiekerkoetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inher Metab Dis* 2009; 32: 498-505.
- 9) Ersoy EO, et al. Glutaric aciduria type 2 presenting with acute respiratory failure in an adult. *Respir Med Case Rep* 2015; 15: 92-94.

# 16 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症

## 疾患概要

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase ; VLCAD) はミトコンドリア内膜の内側に存在する酵素であり、三頭酵素とともに長鎖脂肪酸のβ酸化を担う(図1)。遺伝形式は常染色体劣性である。臨床像は幅広く、新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖をきたし、生命予後の改善が困難である症例から、乳幼児期に Reye 様症候群や乳幼児突然死症候群 (SIDS) 様症状で発症する症例、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する症例、成人期における筋痛、筋力低下のみの場合もある<sup>1)2)</sup>。新生児マススクリーニングでは、後に突然死

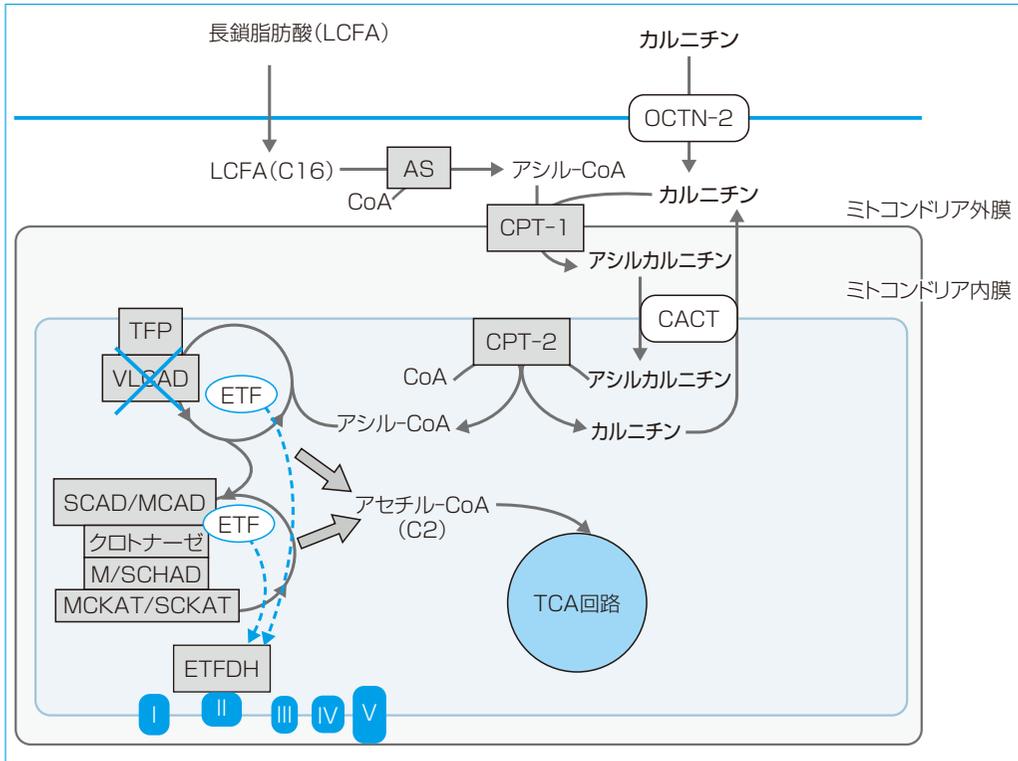


図1 β酸化経路の概略図

OCTN-2；カルニチントランスポーター，CPT-1；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I，CPT-2；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II，CACT；カルニチンアシルカルニチントランスポーター，TFP；ミトコンドリア三頭酵素，VLCAD；極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素，MCAD；中鎖アシル-CoA 脱水素酵素，ETF；電子伝達フラビンタンパク，ETFDH；電子伝達フラビンタンパク脱水素酵素，SCAD；短鎖アシル-CoA 脱水素酵素，SCHAD；短鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素，MCKAT；中鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ，SCKAT；短鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ，AS；アシル-CoA 合成酵素，；酵素

をきたす症例であっても検出が困難な場合がある<sup>3)4)</sup>。すなわちスクリーニングで発見されない症例もあり得るので本疾患を示唆する臨床像がみられた場合は鑑別から除外しない。非発作時は一般検査所見で明らかな異常はみられない場合が多いが、急性期の非～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、心筋症所見などが診断の手がかりとなる。

## 疫学

わが国における新生児マススクリーニングのパイロット研究(2005～2012年)の結果によると、約16万人に1人の発見頻度であり<sup>5)</sup>、MCAD欠損症とならび頻度の高い脂肪酸代謝異常症である。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な病型とする。

#### ② 新生児期発症型

新生児期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。心機能のコントロールが困難な場合も多く、生命予後は不良である<sup>6)</sup>。

#### ③ 乳幼児期発症型 (肝型)

哺乳間隔が長くなり始める乳児期後期から4歳までの発症が多い<sup>4)6)7)</sup>。発作時の非～低ケトン性低血糖や高度の肝機能障害が主要な症状となる。Reye様症候群を呈することが多いため、「肝型」とよばれることがある。発症の契機はほかの脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や感染に伴う異化亢進であることが多く、SIDS様症状をきたす場合もある。本病型では急性期に骨格筋症状を呈することも多く、著しい高CK血症、横紋筋融解症を伴うことも少なくない。適切な治療によってコントロールできれば生命・知能予後

も良好である。本病型で発症した患児が、年齢が上昇するにつれて次に説明する骨格筋症状を呈する病型に変化することもしばしば経験される。

#### ④ 遅発型 (骨格筋型)

学童期以降に横紋筋融解やミオパチー、筋痛などを主要な症状として発症する<sup>8)9)</sup>。成人期の診断例では、タンデムマス分析で特徴的な所見を認めない場合もある。年長児になるにつれて、空腹よりも運動負荷により発作が誘発される傾向がある。

### 2. 主要症状および臨床所見

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見することはできないと考えられている。タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降に急性発症もしくは骨格筋症状を呈し発症する可能性があることを念頭におく必要がある。発症形態は大きく2つに分けることができる。すなわち、(1)おもに乳幼児期に低血糖やReye様症候群として発症する場合、(2)おもに学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合、である。前者はほかの脂

脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となることが多い。後者は飢餓に加えて強い運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。

### ① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から SIDS と診断される場合や、急性脳症、肝機能障害を伴う場合は Reye 様症候群と臨床診断される場合も多い。

### ② 心筋症状

心筋症は新生児期発症例でみられることがあり、治療に難渋する。

### ③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

### ④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

### ⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈することが多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症をきたす。糖原病が短時間の強い運動後に発作を起こすことが多いのに対し、本疾患では長時間の中等度の運動後に発作を起こしやすい。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

### ⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

### ⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比 $>2.5$ 、遊離脂肪酸/3 ヒドロキシ酪酸

モル比 $>3.0$ であれば脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

### ② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

### ③ 高 CK 血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。通常は中等度までの上昇にとどまることが多い。

### ⑤ 筋生検

診断に筋生検は必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ほろ線維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

C14:1 ( $<0.4 \mu\text{mol/L}$ ) の上昇、C14:1/C2 比 ( $<0.013$ ) の上昇が最も重要な所見である<sup>6)10)</sup>(いずれも施設によって若干異なる)。

C14:1 を含む長鎖アシルカルニチンは出生直後に高く、哺乳確立後は急激に低下するため、ろ紙の再採血時には患者であっても C14:1 が低下することがある<sup>11)</sup>。このような場合、血清アシルカルニチン分析が有用である<sup>12)</sup>。血清アシルカルニチン分析はすべてのマススクリーニング検査機関で実施しておらず、各自治体で個別の対応が必要である(NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会、福井大学小児科などで血清アシルカルニチン分析を有料で行っている)。自治体によっては再検を經由せず、即精密検査とし

て以後の血清アシルカルニチン分析などを各医療機関において行うことがある。

哺乳確立が遅れた場合に疑陽性となる場合がある。また、軽度の上昇が続く症例のなから保因者が同定されることがある。他疾患(三頭酵素〈TFP〉欠損症やグルタル酸尿症2型〈GA2〉, CPT-2欠損症など)でもC14:1およびC14:1/C2の上昇がみられることがあるので、アシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰することが重要である。母親が無症状VLCAD欠損症であり、非罹患児のスクリーニング検査で異常値が指摘された例も報告されている<sup>13)</sup>。

血中アシルカルニチン分析のみでは生化学診断は困難であるので、C14:1軽度上昇が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、早い段階で下記②もしくは③を行うことが推奨される。

## ② 遺伝子解析\*

ACADVLの解析は確定診断の有力な手段である。本疾患では遺伝子型と表現型が比較的良好な相関を示す<sup>2)</sup>。新生児期発症型ではナンセンス変異やフレームシフトなど残存活性をもたない変異が多く、残存活性をもつミスセンス変異は乳幼児期以降に発症するケースが多い。K264Eは日本人に多くみられる残存活性の高い変異で、骨格筋型を示すことが多い<sup>8)9)</sup>。

なお、平成27年10月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究(深尾班)」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい(<http://www.jsiem.com/>)。

## ③ 脂肪酸代謝能検査 (in vitro プローブアッセイや酵素活性測定) \*\*

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の子測などが可能である<sup>14)15)</sup>。ただし、結果を得るまでに皮膚生検後2~3か月を要することもあり、確定診断には補助的な役割と位置づけできる。末梢リンパ球を用いた酵素活性測定はより簡便な方法として有用である<sup>16)</sup>。採血から測定までの条件をそろえるなどの注意点もあるので、遺伝子解析の結果をあわせて判定することが望ましい。

## 5. 鑑別診断

- (1) (インフルエンザ脳症などを含むウイルス性)急性脳症など  
本症は感染を契機に低血糖性脳症として発症することが多いため、ウイルス性脳症などとの鑑別が重要になる。
- (2) 高インスリン性低血糖症  
非ケトン性低血糖症の鑑別疾患になる。
- (3) 他の脂肪酸代謝異常症
- (4) 原因不明の心筋症  
原因不明の心筋症の原因として本症を含む脂肪酸代謝異常症を鑑別する必要がある。
- (5) ミオパチーをきたす筋疾患  
年長例では筋生検所見などを契機に本症を含めた脂肪酸代謝異常症を疑われることがある。

## 6. 診断基準

### ① 疑診

発症前型を除いて、「2. 主要症状および臨床所見」の①~⑦のうち少なくとも一つを認めて、血中アシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを認めるとき、疑診とす

る<sup>注1)</sup>。新生児マススクリーニングなどによる発症前型に関しては、タンデムマス・スクリーニングの血中アシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを認めるとき、疑診とする。

## ② 確定診断

前述に加え、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち②か③のうちの少なくとも一つで疾患特異的所見を認めるとき、確定診断とする。

# 新生児マススクリーニングで疑われた場合

## 1. 確定診断

本症の新生児期発症例は出生後早期から重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を呈する。よって新生児マススクリーニングで精査対象として外来を受診する場合は乳幼児期以降に発症が予想される病型といえる。来院時には呼吸、活気などに健常新生児として典型的でない部分の有無を注意深く観察し、精密検査時には、ろ紙および血清アシルカルニチン分析の再検に加えて、血糖、血液ガス、アンモニア、トランスアミナーゼ、乳酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、尿中有機酸分析、必要に応じて心エコー、心電図などを行う。

本疾患の生化学診断の手がかりとしては血清アシルカルニチン分析による C14:1 上昇がより重要である。ろ紙検体のみでは VLCAD 欠損症を含めた長鎖脂肪酸代謝異常症症例を見逃す可能性が指摘されている。ただし、血清 C14:1 値は哺乳不良時などの異化亢進によってもしばしば上昇するため、生化学的診断を行う際には注意が必要である。また、軽度の C14:1 上昇が続く際は血中アシルカルニチン分析のみでは確定診断ができないことを念頭におき、慢然とアシルカルニチン分析を繰り返すのではなく、遺伝子解析や酵素学的な評価を行う必要がある。

## 2. 診断確定までの対応

いずれの臨床像、検査においても異常値がみられない場合は、夜間を含めて哺乳間隔を3時間以上は空けないことを十分に説明し外来フォローが可能である。臨床症状や検査値のいずれかにおいて異常を認めた場合は、入院のうえ経過観察が望ましい。

## 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

本項における「慢性期の管理」に準じる。乳幼児においては特に異化亢進を避けるための哺乳間隔を厳格に遵守することが重要である。また、sick day の対処を関係医療機関と保護者の間で（救急時間帯を含めて）十分に整理しておくことが重要である。

### ● sick day の対処法

発熱や下痢、嘔吐など感染症などにより異化亢進が予想される状況においては、可及的速や

注1) 血中アシルカルニチン分析における C14:1 上昇や C14:1/C2 比の上昇などが特徴的所見である。ただし、安定期のろ紙血では特徴的な所見がみられないこともある。一般に、血清検体では安定期であっても特徴的な所見がみられる。

かに医療機関を受診し、検査を行うと同時にグルコースを含む輸液を十分量行うことが重要である。家族に対しても、このような場合には速やかな医療機関の受診が必要である旨を繰り返し伝える必要がある。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 診断

本項の「診断の基準」を参考にしながら確定診断を行う。生化学的確定診断を行った後も遺伝子解析や酵素学的な検討を行い、診断を確定することが重要である。

一部の最重症例では、出生後早期から心筋症、肝腫大、低ケトン性低血糖などを伴い発症する。この際の心筋症はしばしばコントロールが困難であり、高い死亡率の原因となる。乳幼児期以降の急性発症では、飢餓や感染症に伴い、けいれんや意識障害を伴う低ケトン性低血糖症、Reye 様症候群、横紋筋融解症などをきたすことが多い。学童期以降では、運動後の激しい筋肉痛や横紋筋融解症として発症し、診断の契機になることがある。新生児期以降は、感染症や飢餓を契機に代謝不全として発症することが多い。

特に乳幼児期以降に発症するような病型については、新生児マススクリーニングですべての症例が新生児期に診断されないと考えられている。新生児マススクリーニングを受けていても本症を疑う臨床像がみられた場合は鑑別から除外せずに診療にあたることが重要である。本症を疑い、(ろ紙血および)血清アシルカルニチン分析および尿中アシルカルニチン分析を行うことが診断への手がかりになる。

### 2. 急性期の検査

緊急検査としては、血糖、血液ガス、アンモニア、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Cr、UA、CBC、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、ケトン体分画、検尿(尿ケトン含む)、等が

推奨される。同時に確定診断のための検査である。ろ紙血および血清アシルカルニチン分析と尿中有機酸分析のために、可能な限り治療前のろ紙血・血清、尿の採取を心がける。血清、尿ともに検体の提出が翌日以降になる場合は凍結保存しておく。ろ紙血は半日程度乾燥させる必要がある。数日程度であれば常温保存可能であるが、提出まで時間がかかる可能性があれば冷凍保存する。

#### ① 一般検査所見の特徴

非ケトン性低血糖症が最も特徴的である。併せて、トランスアミナーゼやCKなども急性期には著明な上昇を認めることが多い。高度の高アンモニア血症、代謝性アシドーシスは原則としてみられない。

#### ② 特殊検査

血中アシルカルニチン分析所見が初期の生化学診断においては最も重要である。急性期であればろ紙であっても患者の見逃しはないと考えられている。本疾患については、生化学診断における尿中有機酸分析の果たす役割は少ないが、非ケトン性ジカルボン酸尿などの脂肪酸代謝異常症を強く示唆する所見が得られる。個々の所見については本項の「診断の基準」を参照。急性期の検体採取に努めることが重要である。

### 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

急性期は対症的な治療に加え、十分量のグルコースを供給し、早期に異化亢進の状態を脱することが重要である<sup>B</sup>。急性脳症として発症した場合は中心静脈ルートを確保し、グルコース

投与量 6~8 mg/kg/min 以上を目安とする **B**。  
必要ならばインスリン併用 (GI 療法) もためら  
わないことが重要である <sup>注2)</sup> **B**。

心筋症の治療については十分なエビデンスと  
なる報告はないが、長鎖脂肪酸トリグリセリド  
(LCT) の摂取制限や十分量のグルコース補充は

本疾患の病態から有用だと思われる **C**。L-カ  
ルニチンの投与は議論が分かれるが、少なくと  
も急性期における経静脈的投与は禁忌と考えら  
れている。状態が安定した後は、特殊ミルクや  
糖質を中心とする食事を開始する。

## 慢性期の管理

本疾患の治療原則は食事指導・生活指導によ  
り異化亢進のエピソードを回避すること、骨格  
筋、心筋への過度の負荷を避けることにある。  
L-カルニチン投与の是非についてはコンセン  
サスが得られていない。

### 1. 異化亢進の予防

特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが  
重要である。食事間隔の目安を表 1 に示す。飢  
餓時の早期グルコース投与は重篤な発作を防ぐ  
ためにも重要である **B**。

過度の運動は避ける。年長例ではミオパチー  
や筋痛が中心となることが多いが、軽度~中等  
度の運動によっても症状の増悪がみられること  
があり、個別の対応が必要である <sup>1)8)9)17)</sup>。

### 2. 食事療法

#### ① MCT ミルクの使用

新生児・乳児例では、前述の生活指導のみで  
何らかの臨床症状・一般生化学所見の異常がみ  
られる場合は、必須脂肪酸強化 MCT フォー  
ミュラ (明治 721) を用いることも考慮する **B**。  
最重症と考えられる症例については、TFP 欠損  
症に準じて母乳もしくは普通ミルクを中止し、  
明治 721 で治療を行う。4 か月を過ぎたら全摂  
取カロリー中の脂質を 25~30% とする。中鎖脂

表 1 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の  
目安 **B**

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 か月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8~10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により  
変更が必要な場合もある。

肪酸トリグリセリド (MCT) が 20~25%、必須  
脂肪酸が 3~4% 程度を目標とするが、明治 721  
を使用する場合はおおむね前述の組成になる。  
臨床症状が比較的軽度である場合は、母乳と  
MCT フォーミュラを 1:1 に混合して使用開始  
することが多い。低血糖発作後は MCT フォー  
ミュラのみから開始する。生後 5 か月以降は  
MCT が全カロリーの 20% 程度を目標とするが、  
症状にあわせて増減する <sup>17)</sup> **C**。しかし、離乳食  
がはじまると MCT と LCT の比率は半々がせい  
ぜいとなる。離乳後は MCT オイルが利用できる。

#### ② 非加熱コーンスターチの使用 **B**

夜間低血糖を繰り返す場合、非加熱コーン  
スターチを 1~2 g/kg/回程度を内服する <sup>注3)</sup>。内服  
開始時は、0.25~1 g/kg からとする。腹部膨満、  
鼓脹、下痢に注意しながら増量する。これらの  
症状は一過性のことが多い。

注 2) インスリン量 0.01~0.05 単位/kg/hr として、中心静脈を確保したうえで行う。

注 3) 理論的に 1 歳未満の乳児では胼アミラーゼの活性が不十分であるため、非加熱のコーンスターチは乳児期以降に開始する **D**。  
摂取しにくいことが多いので、しばしば各種プレーパー等を用いる。

### ③ LCT の制限

何らかの症状がみられるときは脂質の制限が必要になる。4 か月未満の場合、通常の母乳やミルクは中止し、前述の特殊ミルクを使用する **B**。4 か月以降については一日の脂質摂取量から 25~30% 減量し、一日総カロリーの 20% 程度に収まるようにする <sup>18)</sup> **C**。

### ④ L-カルニチン (エルカルチンFF<sup>®</sup>) 投与 **D**

本疾患に対する L-カルニチン補充の是非については結論が得られていない。VLCAD ノックアウトマウスを用いた検討では L-カルニチン投与によって代謝能の低下が報告されている <sup>19)20)</sup>。ヒトにおいてもおもに心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されている。海外

では L-カルニチン補充は推奨されていない <sup>18)</sup>。一方、L-カルニチン投与による抗酸化作用を強調する報告もある <sup>21)</sup>。国内での統一した意見は得られていないが、少なくとも過剰量の L-カルニチン投与は必要ないと考えられている。L-カルニチンを投与する際は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターする。この場合血清遊離カルニチン (C0) 値は正常下限程度 (20 μmol/L) を目安とする。

急性期には本疾患と診断されていれば静注による L-カルニチンの投与は禁忌 **E** である。急速な長鎖アシルカルニチンの増加に伴う神経障害、心筋障害などの可能性が報告されている <sup>22)</sup>。

## フォローアップ指針

- (1) 身長、体重、頭囲。
- (2) 発達検査 (1 回/年)。
- (3) 血液検査 (L-カルニチン内服後 3~4 時間空ける)  
治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。  
乳児期は 1 か月に 1 度、以降は 2~3 か月に 1 度の検査が望ましい **B**。  
・AST, ALT, CK。

- ・血糖、血液ガス、アンモニア。
- ・血中アシルカルニチン分析：血中遊離カルニチン、アシルカルニチン値 (2~3 か月に 1 回)。アシルカルニチン分析はろ紙、血清をともに行うことが望ましい。一般に血清のほうが軽微な変化を捉えやすいが、食事のタイミング等の影響を受けやすい。
- (4) 心エコー：無症状の場合は 1 回/1~3 年程度。
- (5) 頭部 MRI 検査：小児期は 1 回/1~3 年程度。

## 成人期の課題

本症の自然歴は明らかになっていない部分が多く、定見は得られていないが、乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症した症例が次第に肝型の表現型を呈することも経験される。近年、成人診断例が増えているが、これらの症例の頻度や自然歴についても明らかになっていない部分が多い。成人期においても運動や飢餓を契機に横紋筋融解症やミオパチー、筋痛発作などをきたすことが報告されている <sup>23)</sup>。また、心筋症などの心筋障害をきたすことも報告され

ており <sup>24)25)</sup>、本症患者は生涯にわたる経過観察および治療が必要である。治療の原則は前述のとおり、MCT オイルの服用などを中心とする食事療法の継続と、過度な運動の回避などを継続することであるが、筋痛などの症状は治療によっても改善が乏しいとされる。成人期においては飲酒、運動、妊娠、外科手術などは代謝不全を惹起する要因になるので十分な指導が必要である。

なお、平成 27 年 10 月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

- 1) Spiekeroetter U, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects : results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 488-497.
- 2) Spiekeroetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders : clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 527-532.
- 3) Sahai I, et al. A near-miss : very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with normal primary markers in the initial well-timed newborn screening specimen. *J Pediatr* 2011 ; 158 : 172 ; author reply 172-173.
- 4) Ficicioglu C, et al. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient with normal newborn screening by tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2010 ; 156 : 492-494.
- 5) 山口清次. タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成23年度報告書, 2012 : 3-17.
- 6) Baruteau J, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects : a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013 ; 36 : 795-803.
- 7) Kobayashi H, et al. A retrospective ESI-MS/MS analysis of newborn blood spots from 18 symptomatic patients with organic acid and fatty acid oxidation disorders diagnosed either in infancy or in childhood. *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 606.
- 8) Takusa Y, et al. Identification and characterization of temperature-sensitive mild mutations in three Japanese patients with nonsevere forms of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2002 ; 75 : 227-234.
- 9) Fukao T, et al. Myopathic form of very-long chain acyl-coa dehydrogenase deficiency : evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. *Pediatr Res* 2001 ; 49 : 227-231.
- 10) Spiekeroetter U, et al. Tandem mass spectrometry screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency : the value of second-tier enzyme testing. *J Pediatr* 2010 ; 157 : 668-673.
- 11) Fingerhut R, et al. Stability of acylcarnitines and free carnitine in dried blood samples : implications for retrospective diagnosis of inborn errors of metabolism and neonatal screening for carnitine transporter deficiency. *Anal Chem* 2009 ; 81 : 3571-3575.
- 12) 虫本雄一ほか. 経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の2例 : 血清分析の必要性. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2009 ; 19 : 255-259.
- 13) McGoey RR, Marble M. Positive newborn screen in a normal infant of a mother with asymptomatic very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2011 ; 158 : 1031-1032.
- 14) Endo M, et al. In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010 ; 878 : 1673-1676.
- 15) Li H, et al. Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial beta-oxidation : comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay. *Brain Dev* 2010 ; 32 : 362-370.
- 16) Tajima G, et al. Development of a new enzymatic diagnosis method for very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-hexadecenoyl-CoA production and its application in tandem mass spectrometry-based selective screening and newborn screening in Japan. *Pediatr Res* 2008 ; 64 : 667-672.
- 17) Yamaguchi S, et al. Identification of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in three patients previously diagnosed with long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 1993 ; 34 : 111-113.
- 18) Spiekeroetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects : consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 498-505.
- 19) Liebig M, et al. Carnitine supplementation induces long-chain acylcarnitine production--studies in the VLCAD-deficient mouse. *J Inherit Metab Dis* 2006 ; 29 : 343-344.
- 20) Primassin S, et al. Carnitine supplementation induces acylcarnitine production in tissues of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mice, without replenishing low free carnitine. *Pediatr Res* 2008 ; 63 : 632-637.
- 21) Ribas GS, Vargas CR, Wajner M. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. *Gene* 2014 ; 533 : 469-476.
- 22) Spiekeroetter U, et al. Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. *Muscle Nerve* 2004 ; 29 : 66-72.
- 23) Hisahara S, et al. A heterozygous missense mutation in adolescent-onset very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with exercise-induced rhabdomyolysis. *Tohoku J Exp Med* 2015 ; 235 : 305-310.
- 24) Murata KY, et al. A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve* 2014 ; 49 : 295-296.
- 25) Scholte HR, et al. Myopathy in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency : clinical and biochemical differences with the fatal cardiac phenotype. *Neuromuscul Disord* ; 1999 ; 9 : 313-319.

# 17 三頭酵素 (TFP) 欠損症

## 疾患概要

三頭酵素 (trifunctional protein) はミトコンドリアのβ酸化系のうち、ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸のβ酸化回路を形成する2酵素の1つで、長鎖脂肪酸β酸化回路の第2の酵素エノイル-CoA ヒドラーゼ (LCEH), 第3の長鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素 (LCHAD), 第4の3-ケトアシル-CoA チオラーゼ (LCKAT) の3つの機能をもったタンパクである (図1)。本酵素は2つのサブユニットαとβのそれぞれ4サブユニットからなる8量体で

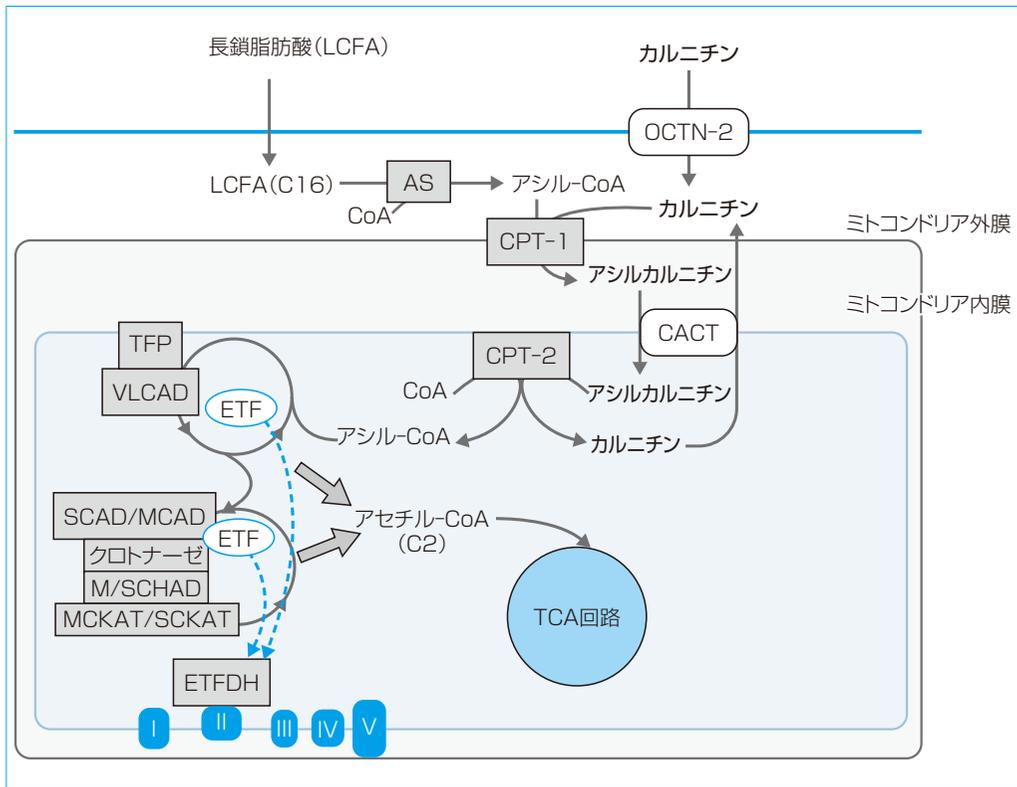


図1 β酸化経路の概略図

OCTN-2; カルニチントランスポーター, CPT-1; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI, CPT-2; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII, CACT; カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ, TFP; ミトコンドリア三頭酵素, VLCAD; 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素, MCAD; 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素, ETF; 電子伝達フラビントランスポーター, ETFDH; 電子伝達フラビントランスポーター脱水素酵素, SCAD; 短鎖アシル-CoA 脱水素酵素, SCHAD; 短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素, MCKAT; 中鎖3-ケトアシル-CoA チオラーゼ, SCKAT; 短鎖3-ケトアシル-CoA チオラーゼ, AS; アシル-CoA 合成酵素, □; 酵素

あり、 $\alpha$ サブユニットに LCEH と LCHAD 酵素活性があり、 $\beta$ サブユニットに LCKAT 活性がある。この 2 遺伝子は染色体 2p23.3 に head to head で近接して存在している。本酵素の欠損は $\alpha$ 、 $\beta$ 鎖どちらかの欠損によって生じ、いずれも長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化が障害される。常染色体劣性遺伝の疾患である。

欧米においては isolated LCHAD 欠損症と 3 酵素活性とも低下する三頭酵素 (TFP) 欠損症に分類される。前者は LCAHD 活性を特異的に欠損し、ほかの 2 酵素活性はある程度保たれるという特徴をもつ。白人にみられる $\alpha$ サブユニットのコモン変異 c.1528G>C (E510Q) が LCHAD ドメインに存在し、この表現型となる。わが国の症例ではこのタイプの報告はなく、これまで診断された症例はすべて TFP 欠損症である。臨床的にはこの両者を区別できないこともあり、このため本ガイドラインではこの 2 つを区別しない。国内での症例数に限りがあり、本ガイドラインは症例が多く、タンデムマス・スクリーニングが先行したヨーロッパにおけるエキスパートオピニオンに多くを従った<sup>1)2)</sup>。

## 疫学

わが国のタンデムマス・スクリーニングのパイロットテストでは 1997～2012 年までの約 195 万人からは見つかっておらず、わが国における頻度は不明である。これまでにわが国で 5 例の報告があり、そのうち 2 例が新生児発症重症型、2 例が乳幼児期発症中間型、1 例がミオパチー型であり、比較的早期発症例が多い可能性がある<sup>3)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者または保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

#### ② 新生児期発症型

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症、心筋症などをきたす。乳児期早期の致死率が高い。新生児期発症型は、通常生後 1 週以内に非ケトン性低血糖、哺乳不良、筋緊張低下などで発症し、呼吸不全、心筋症で死

亡することが多い。

#### ③ 乳幼児期発症型

乳幼児期発症型は、感染や飢餓に伴い意識障害、けいれん、筋緊張低下、呼吸障害などとして発症し、低ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、高乳酸血症、肝機能障害、高 CK 血症などを伴う、いわゆる Reye 様症候群として発症する。診断後も感染などに伴って横紋筋融解発作を繰り返すことが多い。低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。

#### ④ 遅発型

筋症状が主体の遅発型 (骨格筋型) は、成人のみでなく、幼児期から思春期に、間欠的な横紋筋融解症、筋痛、筋力低下で発症する

ことが多い。運動だけでなく、立ち作業や飢餓、精神的ストレスでも筋症状が誘発される。ミオグロビン尿、高CK血症を認める。本疾患では長期経過のなかで末梢神経障害(80%)、網膜障害(5~13%)をきたす症例がある。それはスクリーニング、早期治療においても防げない可能性が報告されている<sup>2)</sup>。

## 2. 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

### ① 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、Reye様症候群と診断される場合も多い。

### ② 骨格筋症状

おもに遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部の症例では妊娠中に易疲労性などがみられる。

### ③ 心筋症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。新生児期発症型では、重度の肥大型心筋症とそれに伴う心不全、致死的な不整脈などがみられる。

### ④ 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

### ⑤ 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

### ⑥ 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 非~低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。ただし、完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回る。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で $\pm \sim 1+$ 程度、血中ケトン体が $1,000 \mu\text{mol/L}$ 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比 $>2.5$ 、遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸モル比 $>3.0$ であれば脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

### ② 肝逸脱酵素上昇

種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認めるが、脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

### ③ 高CK血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値( $>10,000 \text{IU/L}$ )になることが多い。

### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となることがあるが、輸液のみで改善することが多い。

### ⑤ 筋生検

診断に筋生検は必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

長鎖アシルカルニチン、C16、C16:1、C18、C18:1とそのヒドロキシ体C16-OH、C18:1-OH等の上昇が特徴。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血においてC16-OH $>0.05$ かつC18:1-OH $>0.05$ (施設

によって若干異なる)。二次検査では、ろ紙血および血清が用いられる。遅发型の一部では、安定期の血中アシルカルニチン分析所見では生化学的異常が乏しいことに注意が必要である。

### ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(特に3-ヒドロキシジカルボン酸を含む)を示す。間欠期などは所見がない場合が多いと思われる。

### ③ 酵素学的診断\*\*

培養皮膚線維芽細胞などを用いたLCHAD活性、3-ketopalmityl-CoAを用いたチオラーゼ活性測定がなされる。

### ④ β酸化能検査(*in vitro* プローブアッセイ) \*\*

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた*in vitro* プローブアッセイでは、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、酵素診断に準じる。

### ⑤ イムノブロットング\*\*

酵素に対する抗体を用いたイムノブロットングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。

### ⑥ 遺伝子解析\*

*HADA*, *HADB* の解析を行う。わが国では5名報告があるがすべて *HADB* の変異であった。日本人のコモン変異はまだ同定されていない。

なお、平成27年10月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが

実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究(深尾班)」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい(<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症、グルタル酸血症2型、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症などの脂肪酸代謝異常症や、Reye 様症候群、ミトコンドリア異常症などが鑑別にあがる。

## 6. 診断基準

### ① 疑診

発症前型を除き、臨床症状のうち少なくとも一つを認め、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち血中アシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを確認するとき、疑診とする。新生児マススクリーニングなどによる発症前型に関しては、タンデムマス・スクリーニングの血中アシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを確認するとき、疑診とする。

### ② 確定診断

上記に加え、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち③~⑥の少なくとも一つで疾患特異的所見を確認するとき、確定診断とする。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

本症の約半数は1週間以内に発症する新生児期発症型であり、現行のマススクリーニングでは、無症状でタンデムマス・スクリーニング陽性で来院する場合は新生児期発症型でない場合がほとんどと考えられる。ここでは無症状で来院した場合について記載する。

直ちに血中アシルカルニチン分析を、解析経験のある施設に血清と血液ろ紙を送り、電話連絡にて早期の解析を依頼する。

血清でのアシルカルニチン分析が陰性であれば、一般にはマススクリーニング結果が疑陽性と考えて対処する。

アシルカルニチン分析精査結果が陽性であれば、診断確定のための皮膚生検（線維芽細胞による *in vitro* プローブアッセイによる確定診断のため）、遺伝子診断を考慮する。

### 2. 診断確定までの対応

3時間ごと授乳のうえ、体重増加傾向が保っていることを確認する。

血糖、血液ガス、アンモニア、AST、ALT、LDH、CK、（遊離脂肪酸、ケトン体分画）の検査、心エコーにて肥大型心筋症がないかの確認を行う。

アシルカルニチン分析の精査結果が出るまでは、入院のうえ管理するのが望ましい **C**。

### 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

#### ① 食事療法

特殊ミルクによる食事療法を開始する。新生児は普通ミルク、母乳をやめ中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）が高く長鎖脂肪酸トリグリセリド（LCT）の低いミルクにする **B**<sup>1)</sup>。わが国では必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ（明治 721）が必須脂肪酸をほぼ満たしている。表 1 の授乳間隔で、十分な体重増加（同化傾向）を確認する。

#### ② sick day の対処

発熱、下痢、嘔吐など代謝ストレスがかかるようなときには受診を勧める。糖分を十分にとるよう指導し、必要に応じて早期のグルコース輸液が望ましい **B**。グルコース投与量を 6~8 mg/kg/min とし、発作時も原則的に同様であるが、必要ならばインスリンを併用（GI 療法）する。

まったく無症状でも1回の発作で危険な状態になりうることを、頻回授乳の必要性、食欲低下時の早期来院の必要性などを十分に両親に理解してもらうことが重要である。

## 急性発作で発症した場合の診療

臨床病型に示した3つの発症型がある。新生児期発症、乳幼児期発症の急性発作での発症の

場合について記載する。

## 1. 確定診断

### ① 臨床像

新生児期の意識障害，呼吸障害，心不全，もしくは乳幼児期の感染や飢餓に伴う意識障害，呼吸障害，心不全，横紋筋融解などの臨床症状。

### ② 一般検査所見

脂肪酸代謝異常症を疑う非～低ケトン性低血糖症，高アンモニア血症，脂肪肝，肝腫大を伴う肝機能障害により，本症を含む脂肪酸代謝異常症を疑い，直ちにタンデムマスでの血中アシルカルニチン分析を行う。解析経験のある施設に血清と血液ろ紙を送り，電話連絡にて早期の解析を依頼する。また尿中有機酸分析も鑑別に有用である。血中アシルカルニチン分析精査結果が陽性であれば，診断確定のための皮膚生検

(線維芽細胞による *in vitro* プローブアッセイによる確定診断のため)，遺伝子診断を考慮する。

## 2. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン (p.2)」も参照

異化状態を避けて同化の方向に向けるために，十分な輸液を行う。グルコース投与量を6～8 mg/kg/min とし，インスリン併用 (GI 療法) も躊躇しない **B**。

状態が落ち着けば，特殊ミルクによる食事療法を開始する。新生児は普通ミルクをやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする<sup>1)</sup>。わが国では必須脂肪酸強化 MCT フォーマー (明治 721) が必須脂肪酸をほぼ満たしている。3 時間ごとの授乳と，それによる十分な体重増加 (同化傾向) を確認する。

## 慢性期の管理

### 1. 食事間隔の指導 **B**

表 1 に示す。飢餓時間を長くしないことが治療法の基本である。

表 1 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 **B**

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 か月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8～10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

安定期の目安であり，臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

### 2. 食事療法

#### ① MCT ミルク，オイルの使用 **B**

LCT の摂取は最小限にする。新生児は普通ミ

ルクをやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする。必須脂肪酸の添加が必要であるが，わが国では必須脂肪酸強化 MCT フォーマー (明治 721) が必須脂肪酸をほぼ満たしている。4 か月を過ぎたら全摂取カロリーの脂質を 25～30% とする。MCT が 20～25%，必須脂肪酸が 3～4% 程度を目標とするが，明治 721 を使用する場合はおおむね上記の組成になる。LCT はできる限り少なくする。しかし，固形物を取りはじめると MCT, LCT 半々がせいぜいとなる。離乳後は MCT オイルが利用できる。

#### ② 非加熱コーンスターチ **B**

糖原病で用いられるように，消化管からの吸収が緩徐な糖質であり，離乳後食事間隔が延びる場合，寝る前に 2 歳で 20 g (80 kcal) 程度を各種経腸栄養用のフレーバーで味付けして飲ませることは有効である。

#### ③ L-カルニチン投与 **D**

議論のあるところで，長鎖脂肪酸酸化異常症への長期投与が有効というエビデンスはない。

重篤な発作時の内服も避けるべきといわれている<sup>1)</sup>。一般原則は遊離カルニチンが低下していれば、補充も考慮する。遊離カルニチンが 20  $\mu\text{mol/L}$  以下にならないようにする。

急性期の L-カルニチン静注は禁忌である<sup>E</sup>。急速な長鎖アシルカルニチンの増加に伴う神経障害、心筋障害などの可能性が報告されている。

#### ④ DHA (ドコサヘキサエン酸) 補充<sup>C</sup>

効果は限定的で、網膜機能の低下を防げなかったが、視力の非特異的改善がみられたという報告がある<sup>4)</sup>。副作用はみられなかったことから欧米では推奨されている。

- ・ 60 mg/day (20 kg 以下)
- ・ 120 mg/day (それ以上)

### 3. ストレス時の対応

発熱、下痢、嘔吐など代謝ストレスがかかる

ようなときにはできる限り脂肪酸代謝系が活性化されないようにする。糖分を十分にとるよう指導し、早期のグルコース輸液が望ましい<sup>B</sup>。異化状態を避けて同化の方向に向けるために、十分な輸液を行う。グルコース投与量は 6~8 mg/kg/min とし、発作時も原則的に同様であるが、必要ならばインスリンを併用 (GI 療法) する。

### 4. その他

過剰な運動は横紋筋融解を引き起こすので避けることが望ましい<sup>B</sup>。運動 20 分前に、MCT 0.5 g/kg を摂ると運動後の代謝も改善し、通常の運動による筋痛、横紋筋融解が抑えられるという報告もある<sup>2)5)</sup>。

## フォローアップ指針

- (1) 身長、体重、発達のチェック。
- (2) 重篤な発作予防のための積極的予防接種特にロタウイルス。
- (3) モニターとしては AST, ALT, CK, 遊離カルニチンやタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析などを数か月に 1 回は行う。
- (4) 特殊検査
  - ・ 1 回/年は眼科的に網膜電図。
  - ・ 1 回/年は神経伝導速度。
  - ・ 心エコー、肝臓画像：1 回/年。
  - ・ 頭部 MRI 検査：1 回/年。

## 成人期の課題

### 1. 予後・合併症

とくに乳幼児期発症でその後骨格筋症状が主となった症例や遅発型の症例の長期予後、合併症について成人期の情報が乏しい。また、成人期にはじめて発症した成人発症の本症も報告がある。

三頭酵素欠損症では末梢神経障害が高頻度に合併し、慢性的な末梢神経障害による筋力低下が問題となる。また色素性網膜症の合併もある。これらは一般に進行性であり、成人期によ

り問題となると思われる。

さらに、運動もしくは感染によって引き起こされる横紋筋融解症とその合併症、心筋症の悪化、成人期での心筋症発症、患者本人の妊娠、出産の安全性なども問題となる。食事療法、DHA 投与は成人期も継続が必要であり、以上のことから本症は成人期になっても、注意深い対応が必要な疾患である。

## 2. 医療費の問題

本疾患の罹患者は、定期的な検査、体調不良時の支持療法、DHAの購入など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。その一方、安定した体調で継続的に就業するの

は、罹患者にとって容易なことではなく、小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

なお、平成27年10月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

## 参考となる周産期情報

胎児が本疾患であるとき、ヘテロ保因者である母親が急性妊娠脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy : AFLP) や HELLP (hemolysis, elevated

liver enzymes, and low platelet count) 症候群をきたすことがある。これは脂肪酸酸化異常症でもかなり本疾患に特徴的である<sup>6)</sup>。

### 引用文献

- 1) Spiekeroetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects : consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 498-505.
- 2) Spiekeroetter U, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 555-561.
- 3) Purevsuren J, et al. Clinical and molecular investigations of 5 Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2009 ; 98 : 372-377.
- 4) Gillingham MB, et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2005 ; 86 : 124-133.
- 5) Gillingham MB, et al. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab* 2006 ; 89 : 58-63.
- 6) Spiekeroetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders : clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 527-532.

### 参考文献

- ・ Uchida Y, et al : Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. II. Purification and properties of enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 1034-1041.
- ・ Spiekeroetter U, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects : results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 488-497.
- ・ Purevsuren J, et al. Study of deep intronic sequence exonization in a Japanese neonate with a mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2008 ; 95 : 46-51.
- ・ Fletcher AL, et al. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab* 2012 ; 106 : 18-24.

# 18 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症

## 疾患概要

細胞内に取り込まれた長鎖脂肪酸は、アシル-CoA となり、さらにカルニチンと結合してミトコンドリア内に取り込まれる。ここで脂肪酸の炭素長に応じた各脱水素酵素で順次代謝され、1ステップごとに炭素鎖が2個ずつ短くなってアセチル-CoA に至り、これが TCA 回路に入ってエネルギー産生に用いられる (図 1)。

中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase ; MCAD) 欠損症は、アシル-CoA のなかでも中鎖 (炭素数 4~10) の直鎖の脂肪酸を代謝する MCAD の欠損である。3~4

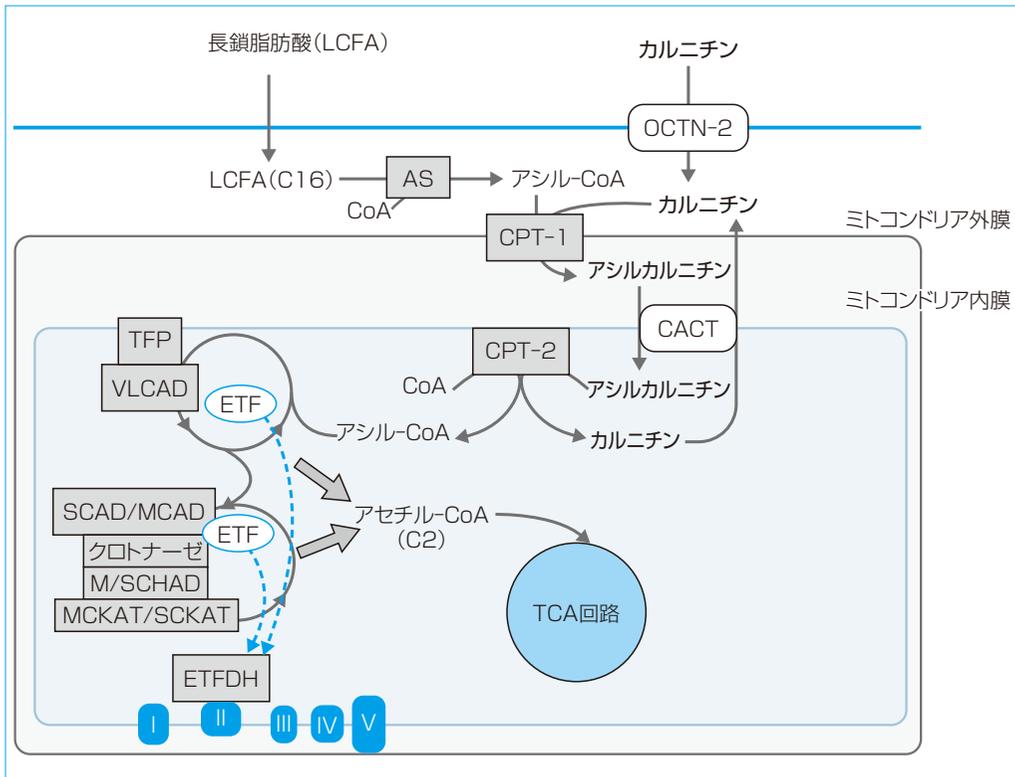


図 1 β酸化経路の概略図

OCTN-2 ; カルニチントランスポーター, CPT-1 ; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I, CPT-2 ; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II, CACT ; カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ, TFP ; ミトコンドリア三頭酵素, VLCAD ; 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素, MCAD ; 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素, ETF ; 電子伝達フラビントタンパク, ETFDH ; 電子伝達フラビントタンパク脱水素酵素, SCAD ; 短鎖アシル-CoA 脱水素酵素, SCHAD ; 短鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素, MCKAT ; 中鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ, SCKAT ; 短鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ, AS ; アシル-CoA 合成酵素, □ ; 酵素

歳以下の、急性発症までは何ら特徴的所見や既往を持たない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様/Reye 様症候群様の症状を呈する。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の一因として知られている。しかしながら、無症状で成人に達する例も存在し、タンデム質量分析計を用いた新生児マススクリーニングで発見されれば、飢餓を避ける食事指導でほぼ完全に発症予防ができる。わが国での検討<sup>1)</sup>でも、諸外国での10年以上にわたるスクリーニングにおいても<sup>2)</sup>、突然死を含む重大な障害を防止できることが示されている。常染色体劣性遺伝疾患である。

## 疫学

欧米白人では頻度が高い (10,000 人に 1 人) が、わが国での頻度は約 13 万人に 1 人と推定されている<sup>3)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者または保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

#### ② 新生児期発症型

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、著しい低ケトン性低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症、不整脈などをきたす。極めてまれで、乳児期早期の致死率が高い。

#### ③ 乳幼児発症型

乳児期以降に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発症する。急性期の症状は、筋力低下、急性脳症様/Reye 様症候群様発作、SIDS などである。急性期の検査所見としては、非ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、肝逸脱酵素高値などがみられる。肝腫大 (脂肪肝) を示すことが多い。

#### ④ 遅発型

学童期以降に発症することはまれであるが、以前に考えられていたよりも、多彩な症状で発症することがわかってきた<sup>4)</sup>。中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、ほかの脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型ではほかの脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような心筋、骨格筋の症状を呈する。

### 2. 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

#### ① 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、Reye 様症候群と診断される場合も多い。

#### ② 骨格筋症状

おもに遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染

や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

### ③ 心筋症状

おもに遅発型にみられる。新生児期発症型でまれに、心不全、致命的な不整脈などがみられることがある<sup>5)</sup>。

### ④ 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

### ⑤ 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

### ⑥ 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 低～非ケトン性低血糖\*

低血糖の際に血中/尿中ケトン体が低値となる。ただし、完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考える。強い低血糖の際にインスリン低値にもかかわらず、尿ケトン体定性で±~1+程度、血中ケトン体が1,000 μmol/L程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比>2.5、遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸モル比>3.0であれば脂肪酸β酸化異常が疑われる。

### ② 肝逸脱酵素上昇\*

種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認めるが、脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

### ③ 高CK血症\*

おもに遅発型において、非発作時に軽度高

値でも、間欠的に著明高値(>10,000 IU/L)になることが多い。

### ④ 高アンモニア血症\*

急性発作時に高値となることがあるが、輸液のみで改善することが多い。

### ⑤ 筋生検\*

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

ろ紙血を用いた新生児マススクリーニングにて、C8(参考値:>0.3 μmol/L)かつC8/C10(参考値:>1.0 μmol/L)という陽性所見を示す。ただし、タンデムマス・スクリーニングにおける基準値には、施設・機器等の調整に伴い、若干の変動が生じる。十分な哺乳の後、ろ紙血タンデムマスではアシルカルニチンが正常化し、疾患がマスクされることがあり、血清を用いたアシルカルニチン分析が有用である(血清タンデムマス分析提供施設:福井大学医学部小児科、島根大学医学部小児科、NPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会など)。

### ② 尿中有機酸分析\*

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

ジカルボン酸類および、ヘキサノイルグリシン(C6)、スベリルグリシン(C8)の増加がみられる。ジカルボン酸尿はほかの脂肪酸代謝異常症やその他の病態でも認められ、特異的ではない。

### ③ 酵素活性測定\*\*

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いて C8-CoA を基質に酵素活性測定が行われる。

### ④ $\beta$ 酸化能検査(*in vitro* プロブアッセイ)\*\*

線維芽細胞、もしくはリンパ球を用いて行う。MCAD 欠損症では C6, C8 のアシルカルニチンの蓄積がみられる。

### ⑤ イムノブロットング\*\*

MCAD タンパクの欠損を証明する。

### ⑥ 遺伝子解析\*

責任遺伝子は、ACADM (OMIM #607008) である。1990 年に松原洋一らによって、欧米白人の MCAD 欠損症の 90% を占める変異 (c.985A>G, p.K329E) が明らかにされた<sup>6)</sup>。日本人の約半数に c.449-452delCTGA という 4 塩基欠失が認められる<sup>7)</sup>。

しかしながら、平成 27 年 10 月現在、保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定して

フォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

他の脂肪酸代謝異常症、糖原病、Reye 様症候群、ミトコンドリア異常症、劇症肝炎などが鑑別にあがる。

## 6. 診断基準

### ① 疑診

発症前型を除き、「2. 主要症状および臨床所見」のうち少なくとも一つを認め、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち、①、②で疾患特異的なプロファイルを確認するとき、疑診とする。

新生児マススクリーニングなどによる発症前型に関しては、タンデムマス・スクリーニングの血中アシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを確認するとき、疑診とする。

### ② 確定診断

上記に加え、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち③～⑥の少なくとも一つで疾患特異的所見を確認するとき、確定診断とする。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

マススクリーニング陽性で、要精密検査となれば、可能な限り早く最初の診察を行う<sup>8)</sup> B。ろ紙血タンデムマスの再検査とともに、血清のタンデムマス検査、尿中有機酸分析を施行する。上記の結果が出たところで MCAD 欠損症が強く疑われた場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定、*in vitro* プロブアッセイ ( $\beta$ 酸化能評価)、イムノブロットング、遺伝子変異解析のいずれかを行う。なお、イムノブロットングは、ミスセンス変異の場合にタンパク質の量が正常であり、あまり用いられていない。以上の手順で、診断基準

に照らし合わせて確定診断を行う。なるべく早期に確定診断が行われることが望ましい<sup>8)</sup>。

## 2. 診断確定までの対応

スクリーニングの前にすでに発症した MCAD 欠損症例の報告がある<sup>9)</sup>。そのため、最初の受診時に、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体を測定し、他の疾患との鑑別を行うとともに、現在の状態を把握し、新生児発症例ではないことを確認する **B**。

## 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

本疾患の最終目標は発症予防により、正常な発育・発達を獲得することである **B**。薬物療法、食事療法、sick day の対応に関しては、「慢性期の管理」を参照。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 診断

#### ① 症状

感染症や飢餓をきっかけに代謝不全に陥り、嘔吐から始まり、急性脳症様/Reye 様症候群様発作をきたし、けいれん、意識障害、筋力低下、肝腫大、呼吸不全、心不全などの生命の危機を示す状況で受診することが多い **B**。多くの場合、生後 3~15 か月に発症し、約 25% は最初の発作で死亡し、救命された例でもしばしば神経学的後遺症を残す。

#### ② 中枢神経、心肺機能の評価

適切な救命措置を講ずるとともに、原因究明のために中枢神経、心臓、肺などの評価を行う。ほかの脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害は通常みられない **B**。

#### ③ 緊急検査項目

血算、血液凝固系検査、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体を測定し、それらの採血と同時にろ紙血、血清、尿を保存しておく。この急性期の検体の確保が何よりも重要で、治療後の検体の場合は異常がない場合でも

疾患を否定できず、診断に苦慮することになる。

#### ④ 特徴的な一般検査所見

低~非ケトン性低血糖が最も特徴的である。重症の急性発作をきたした患児の 42~96% に認められる<sup>4)</sup>。一方、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症は、ほかの長鎖脂肪酸代謝異常症や尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症に比べて軽度で、輸液のみで是正されることが多い。

#### ⑤ 特殊検査

保存しておいたろ紙血や血清を用いた血中アシルカルニチン分析では、新生児マススクリーニングの項で示した所見を認める。低血糖時の尿中有機酸分析では、著明なジカルボン酸尿とともに、ヘキサノイルグリシン (C6)、スベリルグリシン (C8) の増加を認める。それらが認められた場合は疑診とし、酵素活性測定、*in vitro* プローブアッセイ、イムノブロットィング、ACADM の変異解析のいずれかを行い、確定診断とする。

## ⑥ 鑑別診断

### 1) 急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む） などの中枢神経疾患

頭部 MRI, 脳波検査, ウイルス学的検査にて特定の急性脳炎/脳症が疑われても, 基礎疾患としての MCAD 欠損症の有無を臨床的に鑑別することは困難である. 特に乳幼児においては, MCAD 欠損症を否定できない場合は, ろ紙血のアシルカルニチン分析を積極的に行う. いずれにしても, 脳圧降下の目的でグリセオールは使用しない.

### 2) 低血糖の原因としての高インスリン血症

低血糖を認めた場合に, 血中インスリン値を同時に測定する.

## ⑦ 死亡後の検索 (Metabolic Autopsy)

残念ながら亡くなってしまい, SIDS という診断にしかならなかった場合は, なるべく生前にろ紙血, 尿 (尿道カテーテル, 膀胱穿刺などで採取) を保存しておき, アシルカルニチン分析, 尿中有機酸分析を行う. 剖検になった場合は, 胆汁のアシルカルニチン分析を行うと, 脂肪酸代謝異常症が明確になることがある. この乳幼児死亡を防ぐことが新生児マススクリーニングで診断する大きな目的である.

## 2. 急性期の治療方針:「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2)も参照

### ① 急性発作時の救命処置

時期を失せずに行動する.

- (1) 呼吸不全に対する人工呼吸管理 **B**.
- (2) 低血圧性ショック, 心原性ショックに対する適切な輸液・薬物療法 **B**.
- (3) 代謝性アシドーシスに対する適切な輸液・薬物療法 **B**.

### ② グルコースを含む補液

異化状態を避けて同化の方向に向ける.

- (1) 血糖値, 血液ガス, 血中アンモニア値をモニターしながら行う **B**.
- (2) GIR が 6~8 mg/kg/min を目安に中心静脈カテーテルを留置して輸液する **B**.
- (3) 高血糖を認めた場合は, インスリンを 0.01~0.05 単位/kg/hr で開始することを考慮する. インスリンは細胞内へのグルコースの移行を促すことにより, 代謝を改善させる働きがあるとされている **B**.

### ③ 飢餓の予防, 薬物療法

安定期に入ってからからの飢餓の予防, 薬物療法に関しては, 新生児マススクリーニング発見例と同様である.

## 遅発型への対応

### 1. 診断

#### ① 症状

学童期以降に発症することはまれであるが, 以前に考えられていたよりも, 中枢神経障害, 骨格筋障害, 肝障害, 心筋障害など多彩な症状で成人期に発症することがわかってきた<sup>4)</sup> **B**. 乳幼児期は, ほかの脂肪酸代謝異常症と異なり, 心筋, 骨格筋の障害はみられない. 遅発型ではほかの脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する.

#### ② 検査所見

代謝性アシドーシス, 高アンモニア血症, 高

乳酸血症, 低血糖, 高 CK 血症, ミオグロビン尿などを伴う **B**. 腹部超音波検査で脂肪肝を認めることが多く, 筋生検での脂肪蓄積から疑われることもある.

### 2. 治療

#### ① 発作時の治療

新生児期/乳児期発症の急性型と同様の管理を要する. 横紋筋融解症による腎不全をきたす可能性があり, その場合は人工透析を含めた集中管理を行う **B**.

## ② 飢餓の予防、薬物療法

安定期に入ってからの飢餓の予防、薬物療法

に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

## 慢性期の管理

### 1. 飢餓に伴う低血糖の防止(セーフティネット)

食事間隔の指導で、重度の中中枢神経障害や突然死を防ぐことができる **B**。特に、乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す<sup>10)</sup> (表 1)。これらは安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

表 1 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 **B**

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 か月未満	4 時間	4 時間
1 歳未満	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8~10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

### 2. 飢餓時の対応を指導

発熱を伴う感染症や消化器症状 (嘔吐・口内炎など) の際は、糖分を十分に摂るように指導し、経口摂取ができないときには、医療機関を

救急受診し、血糖値をモニターしながらグルコースを含む補液を行う **B**。

### 3. L-カルニチン投与

MCAD 欠損症に対するカルニチン投与は不要である **E**。ただし、栄養状態などによってはカルニチンが低下する可能性があるため、遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターし、カルニチン投与によって正常下限程度まで血中遊離カルニチン値を上昇させることが推奨される。血中遊離カルニチンが  $20 \mu\text{mol/L}$  以下にならないようにコントロールすることが目安である。

### 4. 食事療法

頻回哺乳などによる上記の低血糖の防止などが主であり、脂質摂取制限や特殊ミルクなどを用いた食事療法などの必要はない。ただし、夜間低血糖を繰り返す場合、非加熱コーンスターチを  $1\sim 2 \text{ g/kg}$ /回程度を内服することがある **B**。摂取しにくいことが多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。MCT ミルクは禁忌である **E**。

## フォローアップ指針

- (1) 身長、体重、頭囲、成長曲線の作成 **C**。
- (2) 発達検査 (3 歳以降) **C**  
自閉症の有無も含める。
- (3) 血液検査
  - ・乳幼児期は 1 か月に 1 回、以降は 2~3 か月に 1 回の検査が望ましい **B**。
  - ・学童期以降：状態が安定していれば年 3 回ほどの定期フォロー **B**。
  - ・AST, ALT, CK, 血糖, 血液ガス, アン

モニア, ろ紙血あるいは血清アシルカルニチン分析。

- (4) 予防接種を積極的に勧める **B**。
- (5) 心エコー：無症状の場合は 1 回/1~3 年程度 **C**。
- (6) 筋 CT, 筋 MRI：無症状の場合は 1 回/数年程度 **C**。
- (7) 頭部 MRI 検査 (小児期は 1 回/1~3 年程度) **C**。
- (8) 遺伝カウンセリング (突然死の説明, マス

スクリーニング陽性時の説明含む) **B**.

保護者への飢餓を避けるという指導と、飢餓時のグルコース投与などの適切な対応によって、急性発作を避けることができる。発作間欠期はまったく無症状であるが、特に乳幼児期は

哺乳・食事間隔に気を付けながら診療を継続する。特に学童期以降になると、患児および家族に急性発症のリスクを抱えている実感がなくなるため、教育目的での定期受診も重要である。

## 成人期の課題

日常的に症状がなくとも酵素欠損は持続しており、遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒があげられる **B**<sup>4)</sup>。

### 1. 飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。ストレスがあっても飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

### 2. ダイエット

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることが多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行う。

### 3. 運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。

### 4. 妊娠・出産

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすい。MCAD欠損症の女性が妊娠した場合は、絶食時間を短くする。出産時もグルコースを含む輸液の静注を行い、採血検査で状態をモニターする必要がある。

なお、平成27年10月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

## 引用文献

- 1) Pur vsuren J, et al. Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012 ; 107 : 237-240.
- 2) Wilcken B, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia : a cohort study. *Lancet* 2007 ; 369 (9555) : 37-42.
- 3) 新しい新生児マススクリーニング タンデムマスQ & A. 山口清次. タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業). 2000.
- 4) Schatz UA, et al. The clinical manifestation of MCAD deficiency : challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 513-520.
- 5) Rice G, et al. Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a neonate. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1781.
- 6) Matsubara Y, et al. Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. *Lancet* 1991 ; 338 : 552-553.
- 7) Purevsuren J, et al. A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) : c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. *Mol Genet Metab* 2009 ; 96 : 77-79.
- 8) MCADD Clinical Management Protocol, 2nd ed. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme 2010.
- 9) Hsu HW, et al. Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. *Pediatrics* 2008 ; 121 : e1108-1114.
- 10) Spiekerkoetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects : consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 498-505.

# 19 全身性カルニチン欠乏症 (OCTN-2 異常症)

## 疾患概要

カルニチンはパルミチン酸 (C16) に代表される長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ取り込むための輸送体として働く。全身性カルニチン欠乏症 (carnitine deficiency, systemic primary ; CDSP) は細胞膜上に局在するカルニチントランスポーター (OCTN-2) の機能低下が原因で、細胞内カルニチンが欠乏し、結果として長鎖脂肪酸代謝が障害される疾患である<sup>1)</sup> (図 1)。無治療のまま放置されると、乳幼児期に乳幼児突然死候群 (SIDS) や低血糖、肝機能障害、心筋障害などをきた

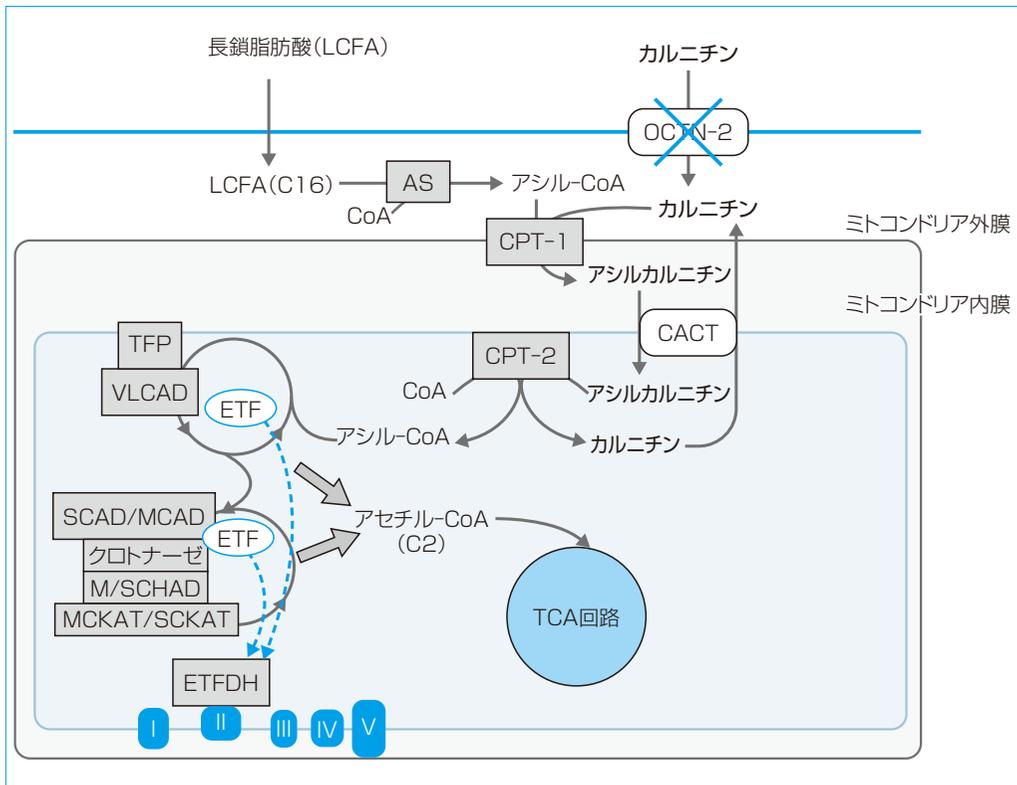


図 1 β酸化経路の概略図

OCTN-2；カルニチントランスポーター，CPT-1；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I，CPT-2；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II，CACT；カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ，TFP；ミトコンドリア三頭酵素，VLCAD；極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素，MCAD；中鎖アシル-CoA 脱水素酵素，ETF；電子伝達フラビントタンパク，ETFDH；電子伝達フラビントタンパク脱水素酵素，SCAD；短鎖アシル-CoA 脱水素酵素，SCHAD；短鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素，MCKAT；中鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ，SCKAT；短鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ，AS；アシル-CoA 合成酵素，■；酵素

すことが多い。新生児マススクリーニング等により早期診断できた場合、L-カルニチン内服のみで著しく予後を改善することが期待できる。非発作時は一般検査所見で明らかな異常はみられないが、急性期の非～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、高アンモニア血症などが診断の手がかりとなる。遺伝形式は常染色体劣性で、日本人に比較的多いといわれている。

## 疫学

新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約26万人に1人の発見頻度であったが<sup>2)</sup>、秋田県で行われた保因者の解析では約4万人に1人の有病率と試算されている<sup>1)</sup>。このことからマススクリーニングで見逃されている症例もあると考えられる。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

#### ② 乳幼児期発症型

低血糖や心筋症、筋力低下が主要な症状である。哺乳間隔が長くなり始める乳児期後期から4歳までの発症が多い<sup>3)</sup>。低血糖で発症する場合は、ほかの脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や感染に伴う異化亢進が発症の契機になることが多い。心筋症として発症する場合は、肥大型、拡張型のいずれの臨床像もとりうる<sup>4)5)</sup>。筋症状はミオパチーや筋痛が主体となることが多く、横紋筋融解症を呈することは比較的少ない。

#### ③ 遅発型

成人期を中心に診断される症例が含まれる。無症状であり偶然発見される例から、妊娠を契機に急性発症する症例、ミオパチーや易疲労性から心筋症や不整脈を契機に診断される症例まで、幅広い臨床像が報告されている<sup>6)</sup>。

### 2. 主要症状および臨床所見

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見できない可能性も指摘されており、タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期に急性発症する症例はあると考えられる。また、現時点では二次対象疾患として位置づけられており、地域によってはスクリーニング対象とされていない場合もあり注意が必要である。発症形態は大きく2つに分けることができる。すなわち(1)低血糖症状・急性脳症として発症する場合、(2)心筋症として発症する場合、である<sup>3)</sup>。前者はほかの脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となることが多い。好発時期は5か月頃から4歳頃が多く、急激な発症形態から急性脳症やReye様症候群と臨床診断されることも多い。後者として発症する場合は、拡張型・肥大型心筋症のいずれの臨床像もとりうる報告されている。1歳以降に発症することが多く、心筋症に引き続き致死的不整脈も報告されている。

学童期以降にも、ミオパチー症状や筋力低下、心筋症状、易疲労性、持久力低下などを

契機に診断される症例がある。その他、まれな症状として貧血や近位筋の筋力低下、発達遅滞、心電図異常などを契機として診断された症例も存在する。発症年齢は幅広く、学童期から成人期まで、広く分布する。本疾患罹患女性は、妊娠によって易疲労性や不整脈の顕在化、増悪を認める場合がある。また、タンデムマスによる新生児マススクリーニングで新生児の低カルニチン血症を契機に母体の全身性カルニチン欠乏症が診断されることもある。新生児マススクリーニングで遊離カルニチン (C0) 低値であった場合、妊娠期間中の母体の症候にも注意が必要である。本疾患患者の一部は生涯無症状で経過する症例もあるが、無症状発見例に対する治療の十分なコンセンサスは得られていない。

### ① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合は Reye 様症候群と臨床診断される場合も多い。

### ② 心筋症状

心筋症は1歳以降に発症することが多い。成人期にも発症が報告されており、肥大型・拡張型のいずれの病像も呈しうる<sup>7)~10)</sup>。

### ③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。心筋症を認めない場合であっても致死的な不整脈の報告がある。

### ④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

### ⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈することが多い。症状が反復することも特徴である。本疾患ではほかの長鎖脂肪酸代謝異常症に比べて横紋筋融解症に至る症例は少ない。

### ⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

### ⑦ 発達遅滞

発達遅滞を契機に診断に至る場合もある。

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン > 2.5、もしくは遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 3.0 であれば本疾患を含む脂肪酸β酸化異常が疑われる。

### ② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

### ③ 高CK血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。通常は中等度までの上昇にとどまることが多い (300 μg/dL < 180 μM 程度)。無治療安定期では軽度の上昇がみられることも多い。

### ⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ほろ線維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中アシルカルニチン分析\* (タンデムマス法)

平成27年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回に限り算定することができる。

遊離カルニチン (C0) の低下が最も重要な所見である。一方、C0値のみでは本疾患の鑑別はできない。本疾患では、C0以外のアシル

カルニチンも全般に低値を示す。採血条件が悪い場合は遊離カルニチン値が高く測定される場合もあるので注意が必要である<sup>11)注1)</sup>。各施設において基準値は若干異なるが、新生児期であればおよそ C0 8~10 μmol/L が基準値とされ、それ以下の場合に陽性と判定される。

遊離カルニチン低値はカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT-2) 欠損症やカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、哺乳確立が遅れた場合の低栄養、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症、ピボキシル基を含む抗菌薬の長期内服、バルプロ酸内服症例の一部などでもみられることがあるので鑑別が必要である<sup>12)13)</sup>。CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、有機酸代謝異常症のいくつかについては、血中アシルカルニチン分析における特徴的なプロファイルが全身性カルニチン欠乏症との鑑別に有用である。ピボキシル基を含む抗菌薬内服時には C5 アシルカルニチンの上昇がみられる。

## ② 尿中遊離カルニチン排泄率\*

二次性カルニチン欠乏症との鑑別には尿中遊離カルニチン排泄率が有用であり、同時期に採取した血清および尿を用いる<sup>14)注2)</sup>。本患者では 2.1% を超え、OCTN-2 のヘテロ接合性変異を有する症例では 2.1% 前後になることもある<sup>15)</sup>。この検査はカルニチン内服下や、Fanconi 症候群に代表される尿細管障害を有する病態では評価ができないので注意が必要である。

$$\text{尿中遊離カルニチン排泄率} = \frac{\text{尿中遊離カルニチン} \times \text{血清クレアチニン}}{\text{血清遊離カルニチン} \times \text{尿中クレアチニン}} \times 100(\%)$$

Car: カルニチン, Cr: クレアチニン

## ③ 尿中有機酸分析\*

平成 27 年現在、これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者 1 人につき月 1 回に限り算定することができる。

非ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。

## ④ 脂肪酸代謝能検査 (in vitro プローブアッセイ) \*\*

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の内外遊離カルニチン濃度を比較することで OCTN-2 の機能解析ができる<sup>16)</sup>。放射性同位元素を用いた評価は現在ほとんど行われない。

## ⑤ 遺伝子解析\*\*

SLC22A5 の解析は確定診断の有力な手段である。遺伝子型と表現型の相関は明らかになっておらず、変異のほとんどは孤発例であり、好発変異は知られていない<sup>5)17)18)</sup>。最近になって軽症例についての遺伝子型と表現型についての相関が報告されているが、定見は得られていない<sup>19)</sup>。

# 5. 鑑別診断

## ① カルニチンの排泄増加による病態

- (1) 有機酸・脂肪酸代謝異常症における尿中排泄増加。
- (2) ピボキシル基含有抗菌薬の長期投与。
- (3) 腎疾患による排泄増加: Fanconi 症候群、尿細管性アシドーシスなど。
- (4) 透析

## ② カルニチンの供給低下により惹起される病態

- (1) 低栄養・長期間の経静脈栄養。
- (2) 吸収不良: 短腸症候群など。
- (3) バルプロ酸内服症例の一部

注 1) 検体採取・保存について

血液ろ紙を常温で長く放置した場合や、乾燥が不十分のまま保存した場合、アシルカルニチン値は低くなり、遊離カルニチンが上昇する。検体採取後は十分に乾燥させたのち、可能であれば乾燥剤を入れて冷凍保存することが望ましい。

注 2) 尿中タンデムマス分析はすべてのマススクリーニング検査施設では行っていないが、商業ベースで行われているカルニチン 2 分画を血清、尿検体で提出することで代用できる。

- (4) 長期間の成分栄養剤（エレンタール® やラコール® など）や、アレルギー用ミルク（エレメンタルフォーミュラなど）、特殊治療ミルクの使用。

## 6. 診断基準

### ① 疑診

「4. 診断の根拠となる特殊検査」の①で特

徴的な所見がみられた場合疑診とする。

### ② 確定診断

前述に加え、②で明らかな異常所見を認めた場合は、生化学的に診断確定として治療を開始する。「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち④もしくは⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、確定診断とする。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

本症の新生児期発症はまれではあるが、精密検査時には、ろ紙または血清アシルカルニチン分析の再検に加えて、血糖、血液ガス、アンモニア、トランスアミナーゼ、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、心エコー、心電図、検尿、尿中アシルカルニチン分析（もしくはカルニチン分画）、尿中アミノ酸分析などの検査を必要に応じて行うことが推奨される<sup>6)</sup>。

生化学診断については遊離カルニチン（C0）の低下が最も重要な所見であるが、C0値のみでは鑑別の対象となる二次性カルニチン欠乏症の区別はできない。新生児マススクリーニングにおけるろ紙血C0の基準値は施設により若干異なるがおおよそC0 8~10  $\mu\text{mol/L}$ が下限である。遊離カルニチン値は一般に新生児期に最も低いが、乳児期早期にはほぼ成人と同程度まで上昇する。乳児期以降のろ紙血C0値の下限は20  $\mu\text{mol/L}$ 程度として考えられることが多い。

C0低値はCPT-2欠損症やCACT欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、ピボキシル基を含む抗菌薬による影響、哺乳確立が遅れた場合の低栄養、Fanconi症候群、母体のカルニチン欠乏症などでもみられることがあるので鑑別が必要である<sup>12)13)</sup>。C0値の低下がみられる脂肪酸代謝異常症であるCPT-2欠損症やCACT欠損症の新生児例ではC0低下がみられないこともあるが、これらの疾患では特に血清での長鎖アシルカルニチンが高いことで鑑別ができる。多くの有機酸代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症は尿中有機酸分析により鑑別が可能であり、血中アシルカルニチン分析でもそれぞれの疾患に特徴的なアシルカルニチンの上昇が鑑別の手がかりになることが多い。ピボキシル基を含む抗菌薬は児が内服している場合はもとより、母体が内服した場合の影響も知られており、いずれも抗菌薬由来のピバロイルカルニチンがC5アシルカルニチンの上昇として確認できるが、イソ吉草酸血症の指標であり同じくC5アシルカルニチンとして定量されるイソバレリルカルニチンと区別ができない。哺乳不良などの低栄養に伴うカルニチン欠乏症は疑陽性の原因としての頻度が高い。この場合、児の哺乳状況や栄養の背景、採血時体重減少率などが手がかりになることが多く、尿中遊離カルニチン排泄率が低値であることで容易に鑑別できる。Fanconi症候群では尿中遊離カルニチン排泄率が高くなるが、アミノ酸などの他の物質の排泄も上昇することで鑑別ができる。

新生児マススクリーニングが始まり、児のC0低値を契機に全身性カルニチン欠乏症が診断される母体例が散見されるようになった。母親が罹患者であり母乳栄養の場合、母乳中のC0が低値になることから児のC0低値が遷延することなどが診断の契機となる場合もある。母親が罹患者であることを検索する場合は、十分なカウンセリングを行いながら進めることが必要である。

## 2. 診断確定までの対応

血中アシルカルニチン分析の所見以外の検査で異常がみられない場合、ただちに薬物治療は必要ではない。3時間以上は哺乳間隔をあげないように指導し、哺乳不良や感染徴候などがあればすぐに受診するよう指導する<sup>20)</sup>。

## 3. 確定診断までの治療（未発症の場合）

本症の新生児期における発症は十分な哺乳が保たれている場合においては原則起こらないと考えられる。精密検査時に本症を示唆する一般検査所見で異常を認めた場合は、本項における「慢性期の管理」に準じて治療開始を考慮する。乳幼児においては特に異化亢進を避けるための3時間以内の哺乳間隔を厳格に遵守することが重要である。

### ● sick day の対処法

発熱や下痢、嘔吐など感染症などにより異化亢進が予想される状況においては、可及的速やかに医療機関を受診し、検査を行うと同時にグルコースを含む輸液を十分量行うことが重要である。家族に対しても、このような場合には速やかな医療機関の受診が必要である旨を繰り返し伝える必要がある。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 診断

一部の本疾患患者は新生児マススクリーニングで発見できない可能性が指摘されている。

急性の発症形態をとる場合は以下の臨床像を呈しうる。その他にも、学童期以降にミオパチー症状や筋力低下、心筋症状、易疲労性、持久力低下などを契機に診断される症例がある。本項の「診断の基準」を参考にしながら確定診断を行う。生化学的確定診断を行った後も遺伝子解析などを行い、診断を確定することが重要である。

① 低血糖症状・急性脳症として発症する場合  
他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が

契機となることが多い。好発時期は5か月頃から4歳頃で、急性脳症やReye様症候群と臨床診断されることも多い。非ケトン性低血糖症は他の脂肪酸代謝異常症と同様に本症を疑う重要な所見である。

### ② 心筋症として発症する場合

1歳以降に発症することが多く、心筋症に引き続き致死的不整脈も報告されている。原因が明らかにならない心筋症の場合には本症を含めた脂肪酸代謝異常症を鑑別することが重要である。

いずれの場合においても本症を疑い、血清アシルカルニチン分析および尿中アシルカルニチン分析を行うことが診断への手がかりになる。

## 2. 急性期の検査

緊急検査としては、血糖、血液ガス、アンモニア、トランスアミナーゼ、BUN、Cr、尿酸、CBC、乳酸、ピルビン酸、検尿（尿ケトン体含む）、等が推奨される。本症が疑われる場合は、インスリン、GH、コルチゾール、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、心エコー、心電図、尿中アミノ酸分析などの検査を必要に応じて行う。同時に確定診断のための検査であるろ紙血および血清アシルカルニチン分析と尿中有機酸分析のために、可能な限り治療前のろ紙血・血清、尿の採取を心がける。カルニチン内服下では遊離カルニチン排泄率の評価ができない。また、本症の鑑別時には、食事生活歴、食事量、内服薬の確認などを注意深く問診することが重要である。

### ① 一般検査所見の特徴

低血糖を主症状として発症する場合は、非ケトン性低血糖症が最も特徴的である。高アンモニア血症もしばしば診断の手がかりになるが、通常は軽度から中等度までの上昇にとどまることが多い（ $300 \mu\text{g/dL}$ （ $180 \mu\text{M}$ ）程度）。本症は他の長鎖脂肪酸代謝異常症と比べてトランスアミナーゼの著明な上昇をきたすことが少なく、Reye様症候群として発症することは少ない。中等度のCK上昇はしばしばみられるが、横紋筋

融解症などをきたすことはまれである。

### ② 特殊検査

個々の所見については本項の「診断の基準」を参照。急性期の検体採取に努めることが重要である。血液・尿検体ともに常温での保存期間が長くなると遊離カルニチン値が上昇する。血清、尿ともに検体の提出が翌日以降になる場合は凍結保存しておくことよい。ろ紙血は半日程度乾燥させる必要がある。数日程度であれば常温保存可能であるが、提出まで時間がかかる可能性があれば冷凍保存する。

## 3. 急性期の治療方針：「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

急性期においては、十分量のグルコースを供給することが重要である。本症では $6\sim 8 \text{ mg/kg/min}$ 程度の輸液でも十分血糖を維持できることが多い。その他、特別な食事療法は原則として必要ない。非ケトン性低血糖などにより本症を含めて脂肪酸代謝異常症を疑われた際、他の長鎖脂肪酸代謝異常症が否定できない状況でのL-カルニチンの静注や大量投与は推奨されない。本症以外の脂肪酸代謝異常症では、カルニチン静注により神経障害や心筋症増悪の可能性などが指摘されている。

## 慢性期の管理

診断時に症状を有する症例はもちろん、無症状で診断された症例についても原則としては下記の治療が推奨される。生涯無症状である例も報告される一方、成人期における致死的不整脈や心筋障害、易疲労性などの発症が報告されている。現時点ではこれらの発症の有無を予測することはできない<sup>21)</sup>。

### ● L-カルニチン（エルカルチンFF®）大量投与\***B**

L-カルニチンの大量投与が唯一にして最も有効な治療である。投与量は $100\sim 400 \text{ mg/kg/day}$  分4投与（乳幼児）、もしくは分3投与（成

人）が推奨される。本患者ではカルニチンを大量投与しても血中遊離カルニチン値は正常下限かそれ以下にとどまることが多い

治療開始後は定期的に血中遊離カルニチン値をモニターする必要がある。L-カルニチン内服量は血中遊離カルニチン値の正常下限である $20 \mu\text{mol/L}$ 以上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはない。採血はL-カルニチン内服後、4歳までは原則として2か月に1回程度、以降は3～6か月に1回の頻度でチェックが望まれる。

**補記** L-カルニチンは水溶性が強く粉砕調剤

には適さない。錠剤以外にも内用液があるの

で必要に応じて使い分ける。

## フォローアップ指針

### 1. 日常生活指導，運動，食事

L-カルニチンの内服が適切に行われている状況では、一般的な日常生活における制限はない。本疾患では内服ができない場合、血中遊離カルニチンが速やかに低下するので、感染（特に胃腸炎など）の際には速やかにグルコースを含む輸液を十分量行うことが急性発症の阻止に重要である **B**。

何らかの理由でL-カルニチンの内服ができない場合であっても直ちに発症することはない。表1の脂肪酸代謝異常症における最大食事間隔を参考にしながら異化亢進を防ぐことが重要である。

### 2. 血液検査，各種検査指針

治療開始後は定期的に血中遊離カルニチン値をモニターする必要がある。L-カルニチン内服量は血中遊離カルニチン値の正常下限である20  $\mu\text{M}$  以上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはな

表1 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 **B**

	日中	睡眠時
新生児期	3時間	
6か月まで	4時間	4時間
1歳まで	4時間	6時間
4歳未満	4時間	8~10時間
4歳以上7歳未満	4時間	10時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

い。採血はL-カルニチン内服後4歳までは原則として2か月に1回程度、以降は3~6か月に1回の頻度でチェックが望まれる。また、採血のタイミングはL-カルニチン内服3~4時間以降が望ましい。

### 3. 心機能検査

心エコー、心電図等を定期的に行う。明らかな異常がみられない場合は3~5年に一度、検討を行う。

## 成人期の課題

新生児マススクリーニングで、児の遊離カルニチン低値を契機に母体の全身性カルニチン欠乏症罹患が発見される事例が散見されている。これらの例では妊娠中の易疲労性を自覚した症例が多い。また、一部では拡張型心筋症の発症例も報告されている<sup>13)</sup>。成人未治療例での若年性心筋梗塞やQT延長症候群などの致死的不整脈なども報告されており<sup>22)</sup>、診断例については生涯にわたる治療が必要である。成人期のフォ

ロー等についての定見は得られていないが<sup>23)</sup>、前述のように定期的な血中遊離カルニチン値の測定と心エコー、心電図等の心機能検査を年齢、症状に合わせて行うことが勧められる。

一方、無治療成人例の正確な自然歴などは明らかでない部分も多く、エビデンスの蓄積が望まれる。

なお、平成27年10月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

- 1) Koizumi A, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 2247-2254.
- 2) 重松陽介. タンデムマス診断精度向上・維持, 対象疾患設定に関する研究. タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 山口清次. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 総合研究報告書. 2012 : 27-31.
- 3) Stanley CA, Bennett MJ, Longo N. Plasma Membrane Carnitine Transporter Defect. in : *The online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. New York, McGraw-Hill, 2011 : Chapter 101.1.
- 4) Cano A, et al. Carnitine membrane transporter deficiency : a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia. *Pediatr Cardiol* 2008 ; 29 : 163-165.
- 5) Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1033 : 42-51.
- 6) Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency : an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; 7 : 68.
- 7) Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006 ; 142C : 77-85.
- 8) Agnetti A, Bitton L, Tchana B, et al. Primary carnitine deficiency dilated cardiomyopathy : 28 years follow-up. *Int J Cardiol* 2013 ; 162 : e34-35.
- 9) Baragou S, et al. [A cause of dilated cardiomyopathy in child : primary carnitine deficiency]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2014 ; 63 : 107-110.
- 10) Kinali M, et al. Diagnostic difficulties in a case of primary systemic carnitine deficiency with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2004 ; 8 : 217-219.
- 11) Fingerhut R, et al. Stability of acylcarnitines and free carnitine in dried blood samples : implications for retrospective diagnosis of inborn errors of metabolism and neonatal screening for carnitine transporter deficiency. *Anal Chem* 2009 ; 81 : 3571-3575.
- 12) Lee NC, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2010 ; 100 : 46-50.
- 13) El-Hattab AW, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening : clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet Med* 2010 ; 12 : 19-24.
- 14) 大浦敏博. 全身性カルニチン欠乏症とカルニチン療法. *小児科* 1999 ; 40 : 1042-1048.
- 15) 小林弘典ほか. 有機酸・脂肪酸代謝異常 ミトコンドリア脂肪酸β酸化異常 カルニチン回路欠損症 全身性カルニチン欠乏症. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 19 先天代謝異常症候群, 第2版上. 日本臨牀社, 2012 : 505-509.
- 16) Purevsuren J, et al. Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 2013 ; 405 : 1345-1351.
- 17) Li FY, et al. Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : E1632-1651.
- 18) Wang Y, et al. Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency. *Genet Med* 2001 ; 3 : 387-392.
- 19) Rose EC, et al. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat* 2012 ; 33 : 118-123.
- 20) Spiekerkoetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects : consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 498-505.
- 21) Rasmussen J, et al. Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands : health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening. *J Inherit Metab Dis* 2014 ; 37 : 223-230.
- 22) De Biase I, et al. Primary Carnitine Deficiency Presents Atypically with Long QT Syndrome : A Case Report. *JIMD Rep* 2012 ; 2 : 87-90.
- 23) Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency : an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; 7 : 68.

# 20 カルニチンサイクル異常症

## 疾患概要

カルニチンは水溶性アミノ酸で、成人では必要量の75%は食事より摂取され（肉、乳製品・母乳などに含まれる）、残りの25%は肝臓と腎臓でリジンとメチオニンから合成される。体内では遊離カルニチンと、脂肪酸や有機酸とエステル結合したアシルカルニチンとして存在し、組織に広く分布するが、特に筋肉に多く貯蔵されている。新生児では、ほとんどが母乳、ミルクから摂取される。

カルニチンは、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送してβ酸化の基質を供給したり、ミトコンドリア内のCoA/アシル-CoAの比率の調節をしたりするなど、脂肪酸からのエネルギー産生において重要な働きをしている（図1）。

このカルニチンサイクルを構成する酵素の欠損症として、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI（carnitine palmitoyltransferase-1；CPT-1）欠損症、カルニチンパルミトイルトラン

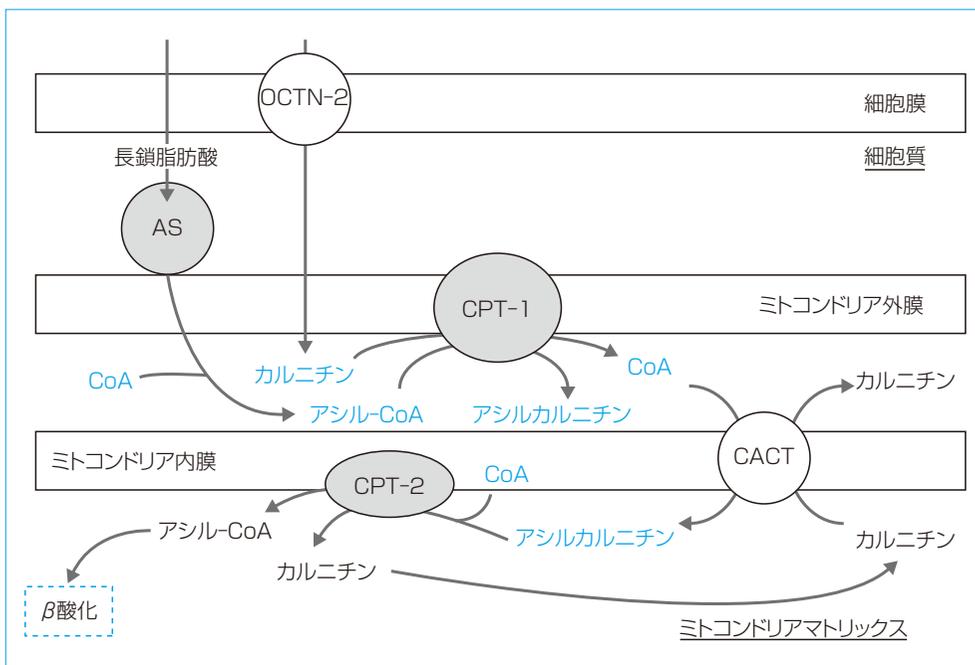


図1 カルニチンサイクル模式図

AS；アシル-CoA 合成酵素， CoA；コエンザイム A， CPT；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ， CACT；カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ， OCTN-2；カルニチントランスポーター， □；酵素， 青字；異常代謝産物

スフェラーゼ II (carnitine palmitoyltransferase-2; CPT-2) 欠損症, カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (carnitine acylcarnitine translocase; CACT) 欠損症があげられる。それぞれの酵素の先天的な欠損により, 長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され, 脂肪酸代謝が十分行われなくなり, その結果エネルギー産生の低下を引き起こす。いずれも常染色体劣性遺伝の疾患である。

## 疫学

それぞれ極めてまれな先天代謝異常症であり, わが国での新生児タンデムマス・スクリーニングのパイロット研究結果<sup>1)</sup>からは, CPT-1 欠損症は約 30 万出生に対して 1 例, CPT-2 欠損症は約 26 万出生に対して 1 例の頻度と推測される。CACT 欠損症は約 196 万人を対象とした同研究では診断された症例はなかった。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

(1) 発症前型, (2) 新生児発症型, (3) 乳幼児発症型, (4) 遅発型 (CPT-2 のみ) である。

### 2. 主要症状および臨床所見

カルニチンサイクル異常症の共通した症状として, 意識障害・けいれん, 嘔吐, 横紋筋融解, 体重増加不良, 代謝性アシドーシス, 肝機能障害に加え, 各臓器への脂肪蓄積, 肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症, 筋力低下, 心筋症など症状は多岐にわたる。

CPT-1 欠損症, CPT-2 欠損症, CACT 欠損症につき記載する。

#### ① CPT-1 欠損症<sup>2)</sup>

遊離カルニチンからアシルカルニチンの生成が障害されるため, 血中遊離カルニチンが著増し, 総カルニチン量も正常～軽度増加する。CPT-1 にはアイソザイムが存在し, 欠損酵素は肝型の酵素 CPT-1A であり, 骨格筋型

CPT-1B, 脳型 CPT-1C の欠損はこれまで知られていない。

#### 1) 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや, 家族内に発症者または保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

#### 2) 新生児期発症型

新生児期にけいれん, 意識障害, 呼吸障害などで急性発症し, 著しい低血糖や高アンモニア血症, 肝逸脱酵素の上昇などをきたす。

#### 3) 乳児期発症型

飢餓時や発熱時に, 低ケトン性低血糖症とともに Reye 様症候群として発症する。急性発症が死亡につながる症例もある。

学童期以降は, 低血糖を伴わず, 肝腫大や肝機能異常, 中性脂肪や遊離脂肪酸高値がみられる症例がある。まれに腎尿管細管障害を呈する症例もある<sup>3)</sup>。

#### ② CPT-2 欠損症<sup>4)</sup>

アシルカルニチンから遊離カルニチンを外

し、アシル-CoA 転換が障害されるため、血中遊離カルニチンは低値となる。なお、CPT-2 欠損症は、発症年齢、罹患臓器、重症度などにより三病型に分類されてきた<sup>5)</sup>。

### 1) 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者または保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

### 2) 新生児期発症型

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、心筋症などをきたす。乳児期早期の致死率が高い。伝導障害や上室性頻拍などの不整脈が初発症状として認められることも多い。先天奇形（小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚢胞性異形成腎、肝石灰化、多小脳回）などが認められることがある<sup>6)</sup>。

### 3) 乳幼児発症型

多くは乳児期に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発症し、急性増悪を繰り返すこともある<sup>5)</sup>。急性期の症状は、筋力低下、急性脳症様/Reye 様症候群様発作、突然死などである。急性期の検査所見としては、非ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、肝逸脱酵素高値、CK 高値などがみられる。肝腫大（脂肪肝）を示すことが多い。発作時に肥大型心筋症を示すこともある。

### 4) 遅発型

おもに年長児、学童あるいは成人以降に、間欠的な横紋筋融解症、もしくは筋痛、ミオパチーなどの症状を呈する。間欠的な発作に悩まされることが多い<sup>7)8)</sup>。そのほかにも進行する肥大型・拡張型心筋症として発症する例、致命的な不整脈などで発症する例がある。発作時にはミオグロビン尿を伴う著しい高CK血症を認めることがある。ときに横紋筋融解症に伴い、急性腎不全、呼吸不全、不

整脈などの重篤な合併症を引き起こすこともある。肝障害や低血糖は通常みられない。発作の誘因は、運動負荷が重要であるが、感染、飢餓、寒冷、全身麻酔、薬剤（ジアゼパム、イブプロフェン、バルプロ酸など）なども引き起こす。筋組織には、脂肪蓄積や筋線維の萎縮・壊死を認める場合もあるが、非特異的な変化のみのことも多い。

**補記** CPT-2 の遺伝子多型 (SNP) 中に 3~4℃ の体温上昇で熱失活する、熱不安定性型 SNP が存在することがわかっている。インフルエンザ脳症やヒトヘルペスウイルス (HHV) 6 型脳症の誘因の一つと推定され、東アジア人に比較的頻度が高い。日常生活で症状はみられず本疾患と分けて議論が必要である。

## ③ CACT 欠損症

CACT はミトコンドリア内膜に局在するタンパクであり、アシルカルニチンをミトコンドリア内に、ミトコンドリア内の遊離カルニチンを細胞質に輸送する<sup>9)</sup>。CACT 欠損によりアシルカルニチンはミトコンドリア内に輸送されず、カルニチンはミトコンドリア外に出ることができないため、血中遊離カルニチンが低下する。

### 1) 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者または保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

### 2) 新生児期発症型

多くが新生児期にけいれん、無呼吸、不整脈、横紋筋融解症などで発症し、低ケトン性低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素上昇、高CK血症などを認める。空腹や感染症などのエネルギー需要増加時に発作を反復する。肝腫大や心筋症、骨格筋の障害も認められ、心筋障害が急速に進行する場合には致死率が高い。組織学的には骨格筋、心筋、肝臓、

腎尿細管の脂肪変性が認められる。

### 3) 乳幼児発症型

CACT 欠損症の多くが新生児期発症であるが、発熱、感染症、空腹を契機に乳幼児期に、けいれん、突然死などで急性発症することがある。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。ただし、完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ることを指す。強い低血糖の際に尿中ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が1,000 μmol/L程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比>2.5、遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸モル比>3.0であれば脂肪酸β酸化異常が疑われる。

### ② 肝逸脱酵素上昇

種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認めるが、脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

### ③ 高CK血症

非発作時に軽度高値でも、間欠的に著明高値(>10,000 IU/L)になることが多い。CPT-1欠損では一般にみられない。

### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となることがあるが、輸液のみで改善することが多い。

### ⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 血中カルニチン値（血清または血漿カルニチン2分画<sup>注1)</sup>）\*

一般に血中遊離カルニチン(C0)が、20 μmol/L以下または、70 μmol/L以上のときにはカルニチン代謝異常症がある可能性を考慮する必要がある。

#### 1) CPT-1欠損症

遊離カルニチンが70 μmol/L以上あれば、CPT-1欠損症を考える。この際は何回か測定して確認することが望まれる。

#### 2) CPT-2欠損症

遊離カルニチンが低値で、アシルカルニチンが高値の場合は(20 μmol/L以上)、CPT-2欠損症、CACT欠損症、各種脂肪酸β酸化異常症などアシルカルニチンの蓄積を考える。筋型CPT-2欠損症では、血中カルニチン値が正常を示すものもあるので、必要に応じて再検査やアシルカルニチン分析などを行う。

#### 3) CACT欠損症

血中カルニチン値はCPT-2欠損症と同様であり、遊離カルニチンが低値、アシルカルニチンが高値(20 μmol/L以上)の場合にはCACT欠損症を含む各種脂肪酸β酸化異常症を考える。

**補記)** 血中カルニチンは年齢や採血時間などにより変動がみられるが、全年齢の平均値としては、血漿カルニチン2分画では、遊離カルニチン $45.6 \pm 11.0 \mu\text{mol/L}$ 、アシルカルニチン $16.2 \pm 7.6 \mu\text{mol/L}$ 、アシル/総カルニチン比 $26.0 \pm 10.0\%$ <sup>10)</sup>である。血中カルニチン値に異常を示すときの診断の流れを図2に示す。

### ② 血中アシルカルニチン分析\*（タンデムマス法、表1参照）

平成27年現在、これら検査ができる保険医

注1) 血中カルニチン2分画とは遊離カルニチンとアシルカルニチンである。遊離カルニチンはC0にあたり、総カルニチンとの遊離カルニチンとの差が、アシルカルニチン(すべての)に相当する。アシルカルニチンの詳細をみるのは、血中アシルカルニチン分析(タンデムマス法)である。

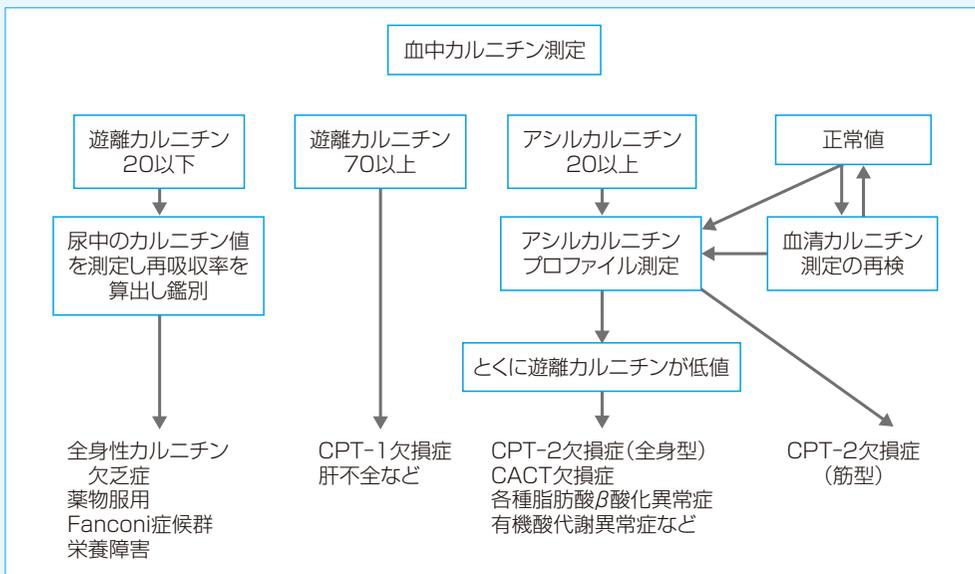


図2 血中カルニチン値における診断の流れ

表1 新生児マススクリーニングの基準値

対象疾患	新生児マススクリーニング陽性所見
CPT-1欠損症	$C0 / (C16 + C18) > 100$ かつ $C0 > 60$
CPT-2欠損症	$C18 > 3.5$ かつ $(C16 + C18 : 1) / C2 > 0.62$ #
CACT欠損症	$C18 > 3.5$ かつ $(C16 + C18 : 1) / C2 > 0.62$ #

新生児マススクリーニング陽性の値は各スクリーニング施設で若干異なり、ここに示す値は参考値である。

#：新生児初回採血時の基準値であり、初回採血以降正常化することもあるため再検時は血清で評価する。

療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

### 1) CPT-1 欠損症

ろ紙血でのアシルカルニチン分析にて、遊離カルニチン (C0) の上昇と長鎖アシルカルニチン (C16, C18) の低下 [新生児期は  $C0 / (C16 + C18) > 100$  で評価する] が認められる<sup>11)</sup>。新生児期から乳児期早期にかけては、ろ紙血中での遊離カルニチン (C0) が上昇しているにもかかわらず、血清遊離カルニチンが正常であることがあるので、注意が必要である。血清に比べてろ紙血では長鎖のアシルカルニチンが高く出るので、ろ紙血で確認することが望ましい。

### 2) CPT-2 欠損症

ろ紙血または血清中のアシルカルニチン分析ではCACT欠損症と同様の所見を呈するため、この2疾患を鑑別することはできない。C16を中心とする長鎖アシルカルニチンの上昇と遊離カルニチン (C0) やアセチルカルニチン (C2) の低下などが特徴的な所見である。これらの所見はろ紙血での評価が困難なこともあるため、再検時は血清でのアシルカルニチン分析を行うことが望ましい。

長鎖アシルカルニチン (C16, C18, C18 : 1 など) が増加し、アセチルカルニチン (C2) は上昇していないので、 $(C16 + C18 : 1) / C2$  比は高値 ( $> 0.62$ <sup>註2)</sup>) となる。

### 3) CACT 欠損症

ろ紙血または血清中のアシルカルニチン分析では CPT-2 欠損症と同様に長鎖アシルカルニチン (C16, C18, C18:1) が増加, (C16+C18:1)/C2 比は高値 (>0.62<sup>注2)</sup>) となる。再検時は血清でのアシルカルニチン分析を行うことが望ましい。

**補記)** 各アシルカルニチンの値は参考値であり, 測定施設間で若干の差異がある。

#### ③ 酵素学的診断\*\*

CPT-1 欠損症, CPT-2 欠損症, CACT 欠損症いずれも, 皮膚線維芽細胞, 末梢血リンパ球, 筋組織などを用いた酵素活性測定を行う。

#### ④ 遺伝子解析\*

平成 27 年 10 月現在, 保険点数以内で遺伝子検査を提供する検査施設はないのが実情である。現在, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂, 診療の質を高めるための研究(深尾班)」として, マスクリーニング対象先天代謝異常症については, 遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>)。

#### 1) CPT-1 欠損症

*CPT1A* (11q13.3 に局在) の変異解析を行う。CPT-1 には CPT-1A (肝型), CPT-1B (筋型), CPT-1C (脳型) のアイソザイムがあるが, 遺伝子変異が報告されているのは CPT-1A のみである。

#### 2) CPT-2 欠損症

*CPT2* (1p32.3 に局在) の変異解析を行う。

筋型の S113L 変異は約 60% を占める高頻度変異である。F352C 変異は熱不安定性型の日本人に特異的な多型として報告され, 高熱時に重症化する急性脳症との関連が指摘されている。

### 3) CACT 欠損症

*SLC25A20* (3p21.31 に局在) の変異解析を行う。CACT で同定されている変異はフレームシフト, スプライシング異常, ナンセンス変異が多い。CPT-2 欠損症と異なり, 重症型が多い理由の一つである。

## 5. 鑑別診断

他の脂肪酸代謝異常症, 有機酸代謝異常症, 尿素サイクル異常症, ミトコンドリア病, Pompe 病などのライソゾーム病, 薬剤性の肝障害などを鑑別していく必要がある。

## 6. 診断基準

①②のみを満たす場合, 疑診とする。①②を満たし, ③④の少なくとも一つで所見を認めるとき, あるいは, 筋症状などを伴い③④の少なくとも一つで所見を認めるとき確定診断とする。

**図 2** 中のカルニチン値は血清値 (血漿も同様) である。

- ・カルニチン再吸収率が 90% 以下のときカルニチントランスポーター (OCTN-2) 異常症を疑うが, Fanconi 症候群などの基礎疾患を否定する必要がある。
- ・CPT-2 欠損症 (筋型) は, アシル, フリーカルニチンともに正常値を示すことがある。

注 2) 新生児における基準値。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

#### ① 検査（「4. 診断の根拠となる特殊検査」を参照）

・新生児マススクリーニング精査時の検査項目

一般生化学検査，血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸，ピルビン酸，遊離脂肪酸，血中/尿中ケトン体を測定し，ほかの疾患との鑑別を行うとともに，現在の状態を把握し，新生児発症例ではないことを確認する。

血中カルニチン測定もしくはアシルカルニチン分析(できるだけ紙と血清を同時に行う)，可能であれば尿中有機酸分析を行う。

#### ② 評価

上記診断基準に基づいて疑診となった場合，末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定や病因となる遺伝子の変異解析のいずれかを行い，確定診断とする。

### 2. 診断確定までの対応

#### ● 飢餓に伴う低血糖の防止（セーフティネット）**B**

重度の中枢神経障害や突然死を防ぐことができる。

・食事間隔の指導

低血糖発作を防ぐためには，頻回の食事などによって食事間隔に注意する必要がある。表2にその目安を示す。

表2 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 **B**

	日中	睡眠時
新生児期	3時間	
6か月まで	4時間	4時間
1歳まで	4時間	6時間
4歳未満	4時間	8～10時間
4歳以上7歳未満	4時間	10時間

安定期の目安であり，臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

### 3. 診断確定後の治療（未発症の場合）

#### ① 薬物治療

##### 1) L-カルニチン投与

遊離カルニチン値を参照のうえ，考慮する。

前述の通り，CPT-1欠損症に対しては，投与は行わない。CPT-2，CACT欠損症ではカルニチン投与のコンセンサスは得られていない。

## 2) ベザフィブラート投与

急性期治療に引き続き投与を行うこともある（後述）。

## 3) 各種ビタミン剤の投与

急性期治療に引き続き投与を行うこともある。

### ② 食事療法 **B**, **C**

高炭水化物（総カロリーの70%程度）、低脂肪食（総カロリーの20%以下）が推奨される。特に長鎖脂肪酸摂取量は総カロリーの5~10%以下に制限することが多い。中鎖脂肪酸はミトコンドリア内への輸送は障害されないため、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）オイル、MCTパウダーやMCT強化乳の摂取が推奨される **B**。

特に新生児マススクリーニングにて発見された患児は、母乳（調製粉乳）とMCTミルクを半分程度混合して哺乳する。血糖測定を適宜行い、低血糖がみられる場合にはMCTミルクのみにする。5か月以降はMCTミルクの割合を20%にするが、症状にあわせて増減する。軽症と思われる場合はMCTミルクを使用しないこともある **C**。

### ③ sick day への対応 **B**

発熱時、胃腸症状を生じる感染症を伴う場合など、食事摂取が不十分になる場合は、早めに医療機関の受診をするように指示し、グルコース含有液の輸液や入院加療を躊躇せずに行う。

## 急性発作で発症した場合の診療：「1 代謝救急診療ガイドライン」(p.2) も参照

本疾患は長鎖脂肪酸の利用障害によるエネルギークライシスとミトコンドリアの二次的機能障害が中心であるため、これらを改善させる治療が必要である。

### 1. 輸液 \* **B**

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐、口内炎など）などにより、経口摂取が困難なときは、グルコース含有液の輸液を速やかに行う。このとき血糖をモニターしながら行うとよい。

### 2. L-カルニチン投与 \* **D**

鑑別診断を行いながら、以下を念頭に置き投与する。

CPT-1欠損症に対しては、カルニチン投与は行わない。CPT-2、CACT欠損症ではカルニチン投与のコンセンサスは得られていないが、低カルニチン血症（遊離カルニチン 15~20  $\mu\text{mol/L}$ 以下）に対しては、遊離カルニチンを20  $\mu\text{mol/L}$ 以上に保つようにカルニチン（L-カルニチン）の補充を考慮する（CPT-2欠損症は20~30  $\text{mg/kg/day}$ 程度、CACTは100  $\text{mg/kg/day}$ 程度）。

### 3. 高アンモニア血症の治療 **C**

高アンモニア血症に対して、アルギニン\*、安息香酸ナトリウム\*\*\*、フェニル酪酸ナトリウム\*などの投与を行うこともある。

### 4. ベザフィブラート投与 \*\* **C**

CPT-2欠損症においてはベザフィブラートの投与により症状が改善されたという報告がなされている<sup>12)</sup>。国内でも治験が進行中である。

### 5. 各種ビタミン剤投与 \*\* **C**

二次的ミトコンドリア機能障害を引き起こす

ため、コエンザイム Q10 などのミトコンドリア

呼吸鎖異常症に準じた治療を行うこともある。

## 慢性期の管理

安定期に入ってからからの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である **B**。

外来でのフォローは以下の通りである。

### 1. 定期的な血中カルニチン値の測定 **B**

CPT-2 欠損症、CACT 欠損症では、遊離カルニチンが減少するので定期的に血中カルニチン値を測定し、L-カルニチンを補充していく（遊離カルニチンを 20  $\mu\text{mol/L}$  以上を保つようにす

る）**D**。ピボキシル基含有抗菌薬、バルプロ酸の使用は遊離カルニチンの低下をまねくため、慎重に行う **C**。

### 2. 運動制限 **C**

程度は症例によって様々であるが、過度な運動を避けることで横紋筋融解を予防し、腎機能の悪化を防ぐことが大切である。定期的に CK 値などを測定し、筋痛などの臨床症状をみながら、指導を行う。

## フォローアップ指針

急性増悪を予防するために飢餓状態の回避、長鎖脂肪酸の制限、運動負荷の制限が重要である。飢餓の予防、発熱時や感染症罹患時の対応、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様であり、それに従ってフォローしていく。

受診間隔は以下を目安にしながらフォローしていく。

・安定期の受診間隔

乳幼児期：1～2 か月ごとの外来での診療。

学童期以降：年 3 回ほどの定期フォロー。

## 成人期の課題

遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒があげられる **B**。成人期になっても酵素欠損が改善するわけではなく、前述のような症状を呈することもあるため、治療を継続したり、血中カルニチンをはじめとした血液検査などを適宜行ったりする必要がある。

### 1. 飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

### 2. ダイエット

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることも多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行うことを検討する。

### 3. 運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切

に炭水化物を摂取する。

## 4. 妊娠

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすく、急性脂肪

肝になることもあるため、定期的に採血検査で状態をモニターする必要がある。

なお、平成 27 年 10 月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

### 引用文献

- 1) 重松陽介. タンデムマス診断精度向上・維持, 対象疾患設定に関する研究. 山口清次. タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 : 49-57.
- 2) Bennett MJ, et al. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting : July 27, 2005 ; Last Update : March 7, 2013.
- 3) Falik-Borenstein ZC, et al. Brief report : renal tubular acidosis in carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiency. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 24-27.
- 4) Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting : August 27, 2004 ; Last Update : May 14, 2014.
- 5) Bonnefont JP, et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2 : biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004 ; 25 : 495-520.
- 6) Elpeleg ON, et al. Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Am J Med Genet* 2001 ; 102 : 183-187.
- 7) Deschauer M, et al. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 37-41.
- 8) Anichini A, et al. Genotype-phenotype correlations in a large series of patients with muscle type CPT II deficiency. *Neurol Res* 2011 ; 33 : 24-32.
- 9) Rubio-Gozalbo ME, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004 ; 25 : 521-532.
- 10) 玉井 浩 : そこが知りたい小児臨床検査のポイント 血液生化学検査 ; ビタミン B, 葉酸, カルニチン, ビタミン A・D・E. 小児内科 (増刊) ; 2005 ; 37 : 233-240.
- 11) Fingerhut R, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency : acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 1763-1768.
- 12) Bonnefont JP, et al. Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency. *Clin Pharmacol Ther* 2010 ; 88 : 101-108.

# 21 ガラクトース血症

## 疾患概要

乳糖は乳製品に含まれる主要な糖であり新生児期、乳児期の主要なエネルギー源である。乳糖は小腸上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によってガラクトースとグルコースに分解、吸収され門脈を經由して肝臓へ取り込まれ代謝される。この代謝経路ではガラクトースはガラクトキナーゼ（GALK または GK）によりガラクトース-1-リン酸となったのち、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT または UT）の触媒で、UDP-グルコースとの転移反応により UDP-ガラクトースとグルコース-1-リン酸へと代謝される。これにより生成した UDP ガラクトースは UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ（GALE または EP）により UDP-グルコースへと変換される（図 1）<sup>1)</sup>。常染色体性劣性遺伝性疾患である。

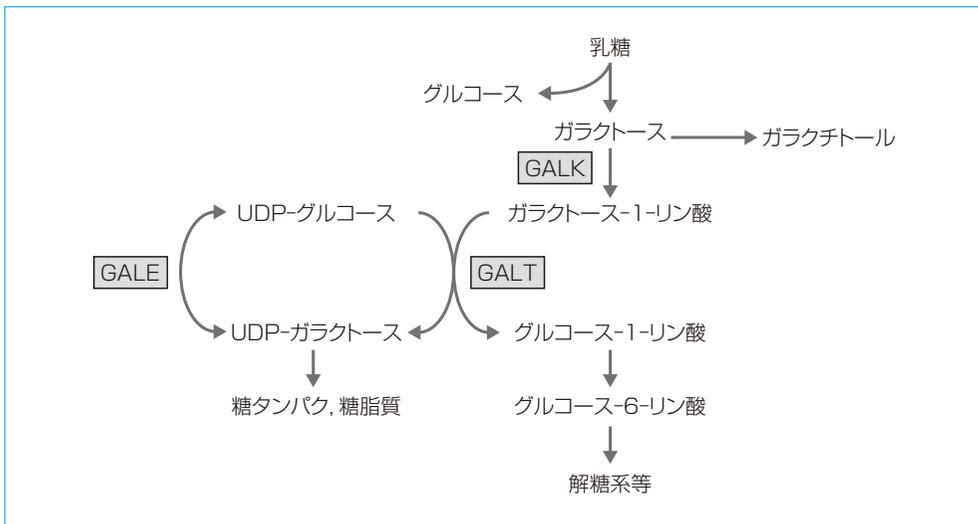


図 1 ガラクトース代謝経路

GALK；ガラクトキナーゼ， GALT；ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ， GALE；UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ， □；酵素

## 疫学

- (1) ガラクトース血症 I 型：GALT 欠損症  
わが国での発生頻度は約 1/90 万である。

- (2) ガラクトース血症 II 型：GALK 欠損症  
わが国での発生頻度は約 1/100 万である。
- (3) ガラクトース血症 III 型：GALE 欠損症  
わが国での発生頻度は約 1/7 万～16 万である。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

ガラクトース血症はこれら代謝経路の先天的な欠損または活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患で、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ (GALT) 欠損症：I 型、ガラクトキナーゼ (GALK) 欠損症：II 型、UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ (GALE) 欠損症：III 型に分類される。

### 2. 主要症状および臨床所見

#### ① ガラクトース血症 I 型

新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良、採血後の止血困難などがみられる。低血糖、尿管障害、白内障、肝障害 (黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など) をきたし、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。乳糖除去を行わなければ致死的疾患である<sup>1)</sup>。

#### 1) 慢性期合併症

早期診断により治療開始されても慢性期に合併症を認めることがあり注意を要する。

#### 2) 神経精神症状

食事療法に問題がないにもかかわらず、年齢が長じるに従って知能障害が徐々に進む症

例報告もあるが、一方で有意な低下は認めなかったという報告もあり、一定の見解は明確でなく、個々の症例において注意深い観察が必要である。言語障害や知覚障害の頻度が高いという報告もある<sup>2)~5)</sup>。

#### 3) 神経合併症

新生児期からの治療にもかかわらず、筋緊張低下、振戦、拮抗運動反復不全、失調性歩行などの神経症状を呈する症例が報告されている。これらの症例では、CT、MRI 上、白質異常、脳室拡大、脳萎縮、脳幹病変などが認められることがある<sup>2)~4)</sup>。

#### 4) 卵巣機能不全

新生児期からの治療にもかかわらず 80~90% の女児で卵巣機能不全が認められる。原発性または二次性無月経、月経過少で発見されることが多いが、幼、小児期から FSH の異常上昇が認められることもあり、早期から卵巣機能異常が発現していることが考えられている<sup>6)7)</sup>。

#### ② ガラクトース血症 II 型

白内障が唯一の症状とされている。体内で過剰となったガラクトースがガラクトクトールへ変換され、角膜混濁を生じる。乳児期早期から乳糖制限が開始されれば白内障は可逆的であるが、数か月以上経過したのちでは白内障は不可逆的となるため、早期治療が望まれる<sup>1)</sup>。

#### ③ ガラクトース血症 III 型

酵素欠損が赤血球や白血球に限られる末梢型と、肝臓を含むほかの組織に及ぶ全身型に

分類される。全身型はI型と同様の症状を示すが非常にまれで、日本人症例は報告されていない<sup>8)</sup>。末梢型の場合は特に症状を呈さず治療は不要とされている。

### 3. 参考となる検査所見

#### ① ガラクトース血症 I 型

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

#### ② ガラクトース血症 II 型, III 型

一般検査では特に異常を認めない。

### 4. 診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ポイトラー法によりGALT活性が、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。

#### ① ガラクトース血症 I 型

ポイトラー法で蛍光を認めず、酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸は高値となり、ともに40~50 mg/dL以上となることが多い。

#### ② ガラクトース血症 II 型

ポイトラー法は正常。血中ガラクトース値は20 mg/dL以上と高値になるが、ガラクトース-1-リン酸はほとんど検出されない<sup>9)</sup>。

#### ③ ガラクトース血症 III 型

II型と同様ポイトラー法は正常だが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸ともに上昇を認める。

**補記)** ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定は保険適用となる外注検査法などは存在せず、精査時も各自治体での新生児マススクリーニング検査施設による測定に頼らざるをえない。しかし、これらのカットオフ値は自治体によって異なっているのが実情である。一般的に用いられる酵素法による測定では総ガラクトースの値も記載

されるが、これはアルカリフォスファターゼ(ALP)による脱リン酸反応を行った後にガラクトース値を測定したもので、ガラクトース-1-リン酸値を算出するための便宜的なものである。ガラクトース値+ガラクトース-1-リン酸値が総ガラクトース値とはならないので注意が必要である。

各病型とも遺伝子解析は一般的には行われておらず、臨床診断に必須ではない。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究(深尾班)」として、マススクリーニング対象先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行っている。実施状況についてホームページを確認のうえ、必要な症例についてはアクセスいただきたい(<http://www.jsiem.com/>)。

### 5. 鑑別診断

#### ① 胆汁うっ滞をきたす疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

#### ② 門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、胆汁うっ滞や肝機能障害は原則として認めない。空腹時採血ではガラクトース、ガラクトース-1-リン酸、胆汁酸ともはっきりとした異常をきたさないことがあり、採血のタイミングも含めた評価が必要である。また、アンモニア値の高値も認めることがあり、高値が持続する場合はモニラック<sup>®</sup>の投与などを検討する。シャント血管の自然閉鎖は生後1年頃まで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部超音波検査、造影CTなどで異常

血管を検索する<sup>10)</sup>。

### ③ シトリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え，血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇，シトルリン，チロシン，フェニルアラニン，メチオニンの高値などが認められる。

### ④ Fanconi-Bickel 症候群

汎アミノ酸尿，尿糖，ガラクトース尿などを認める。

### ⑤ グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損症

ポイトラー法は GALT に G6PD など 3 種類の酵素反応を連続させて NADPH を生じさせ，これが発する蛍光を利用する検査であるため，G6PD 欠損症はポイトラー法では異常を認めるが，ガラクトース，ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など，ろ紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

## 6. 診断基準

### ① ガラクトース血症 I 型

ポイトラー法で活性低下を認め，かつガラクトース-1-リン酸の異常高値を認めるもの。Duarte ガラクトース血症とよばれる，高頻度多型アレルを有する軽症型症例も，新生児マススクリーニングによって発見されることがある。

### ② ガラクトース血症 II 型

ポイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが，ガラクトース-1-リン酸を検出しないもの。

### ③ ガラクトース血症 III 型

酵素活性測定によって GALT 活性低下を認めるもの。

酵素活性測定は，新生児マススクリーニング検査施設などに相談すること。

## 新生児マススクリーニング陽性例への対応

### 診断

新生児マススクリーニング陽性例のうち，ガラクトース血症 I，II 型は非常にまれで，III 型は治療を要せず，門脈体循環シャントを主体とした他疾患の鑑別が重要である。このためマススクリーニング陽性例に対してはこれを踏まえた対応を要する。ポイトラー法での GALT 活性低下とガラクトース，ガラクトース-1-リン酸の上昇を認めた場合は，精査を待たず直ちにガラクトース制限を開始する。

#### ● 精査時採血

ガラクトース，ガラクトース-1-リン酸値を再検するとともに，総ビリルビン，直接ビリルビン，総胆汁酸の測定を行う。空腹時では異常値を示さない場合もあるため，必ず哺乳後 1~2 時間で採血する。

#### 1) 胆汁うっ滞所見ありの場合

総胆汁酸の上昇とともに総ビリルビン，直接ビリルビンの上昇を認める場合は血中アミノ酸分析によりシトリン欠損症の可能性を考慮しつつ胆汁うっ滞の原因検索を行う。

#### 2) 胆汁うっ滞所見なしの場合

総ビリルビン，直接ビリルビンの上昇を認めず，総胆汁酸の高値 ( $>30 \mu\text{mol/L}$ ) を認める場

合は、門脈体循環シャントを考慮する。

門脈体循環シャントが疑われる場合は、下記のように対応する。

(1) 門脈体循環シャントのフォロー

総胆汁酸値が  $40 \mu\text{mol/L}$  以上継続する場合は腹部超音波検査を行い肝内シャント、血管腫の有無を確認する。肝外シャントなどでは異常を検出できない場合もあり、異常所見がなくても疾患を否定するものではない。1回/月の哺乳1~2時間後の採血で総胆汁酸値をフォローし、総胆汁酸、アンモニア値の上昇が認められれば生後10か月以降で腹部造影CT等を検討する。 $20 \mu\text{mol/L}$ 以下が2回以上継続した場合はフォロー終了とする。軽度上昇が持続する場合は1歳6か月をめぐりに造影CTなどを考慮する。 $100 \mu\text{mol/L}$ 以上が持続する場合は門脈欠損症等重度の門脈体循環シャントが疑われるため、脳症の評価（頭部MRI等）、肺高血圧の評価（心エコー等）を行う。

(2) 門脈体循環シャントの治療

・ラクツロース（モニラック®）投与

アンモニア値→生後1か月まで： $180 \mu\text{g/dL}$ 以上、それ以降： $100 \mu\text{g/dL}$ 以上が継続する場合はモニラック®の投与を行う。

・ガラクトース制限

ほかのガラクトース血症に準じ、経過中、ガラクトース： $10 \text{mg/dL}$ 、あるいはガラクトース-1-リン酸： $20 \text{mg/dL}$ 以上となる場合は乳糖制限を導入する。

・異常血管閉塞術

異常血管等が1歳以降も持続する場合は侵襲的介入を考慮し、小児外科医へコンサルトする。

## 治療

### 1. ガラクトース血症Ⅰ型

・食事療法によるガラクトース制限 **B**

ボイトラー法によるGALTの酵素活性低下と、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸高値が確認されたと同時に（精査受診を待たず）ガラクトース制限を開始する。新生児期、乳児期であれば大豆乳か乳糖除去ミルク（ガラクトース除去フォーミュラ〈明治110〉など）を使用し、離乳期以降では乳製品、乳糖の除去を行う。発酵食品やスイカ、トマトなど一部の野菜なども比較的多くのガラクトースを含むので注意が必要である。この制限は生涯を通じて必要である。凝固異常、肝障害などをきたしている症例には対症療法を行うが、ガラクトース除去によりこれらの症状も改善する<sup>11)</sup>。

### 2. ガラクトース血症Ⅱ型

白内障予防のため、Ⅰ型に準じたガラクトース制限を行う **B**。

### 3. ガラクトース血症Ⅲ型

わが国でのこれまでの報告はすべて末梢型であり、これであれば治療は不要である。まれな全身型ではⅠ型と同様の症状を呈するため早期からの乳糖除去が必要であり、その他症状に応じて対症療法を行う **B**。

**補記**）ガラクトース-1-リン酸： $20 \text{mg/dL}$ 以上が精査時以降も継続する場合は念のため全身型を考慮し乳糖除去を行い、ガラクトース-1-リン酸の低下やその他全身症状の有無を確

認する。この場合は生後6か月以降に乳糖摂取を再開してガラクトース-1-リン酸の上昇がないことを確認する**C**。

いずれの型でも精検時ガラクトース高値（10 mg/dL 以上）であれば、白内障予防のため乳糖制限を開始し、定期的な眼科受診を勧める**C**。

## フォローアップ指針/成人期の課題

### 1. ガラクトース血症Ⅰ型

#### ① 食事療法

診断後ただちに乳糖制限を開始し、食事療法は生涯続ける。1歳までは月1回の採血で、学童期までは2~4か月ごと、それ以降も定期的に血液検査を行い、ガラクトース-1-リン酸が上昇しないことを確認（ろ紙血で5 mg/dL 以下）しながら食事療法を継続する**B**。

乳糖が内服薬の賦形剤として薬剤師の判断で用いられることがあり、処方箋に乳糖禁の記載をするなどの注意が必要である。

#### ② 白内障

年1回は眼科受診を行い、白内障の発現がないかを確認する**B**。

#### ③ 精神発達

成長に伴い言語障害やIQ低下などをきたす症例があるため、幼児期以降は発達検査等を定期的に行い評価する**B**。

#### ④ 神経症状

筋緊張低下、振戦、拮抗運動反復不全、失調性歩行など神経症状発現に注意し、必要時には頭部画像診断も考慮する**B**。

#### ⑤ 卵巣機能不全

女児では高頻度に認める合併症であり、10歳頃より定期的に内分泌学的検索を行うことが必要である。内分泌専門医による定期フォローが望ましい。男児の性腺機能はほぼ正常である**B**。

#### ⑥ 妊娠・出産

これまでのところ妊娠、出産にあたり、母体、児に悪影響が及ぶという報告はなされていないが長期フォローの報告はなく、長期の影響に関

しては今後の検討が待たれる。

#### ⑦ 保因者疑いまたは軽症患者のフォローアップ

ポイトラー法にて微弱反応など、活性の低下が疑われる症例では、6か月までは月1回、それ以降は年数回程度の定期受診により、ガラクトース-1-リン酸の上昇をきたさないこと、肝障害などの臨床症状を示さないことを確認する。2歳まで異常を認めなければフォロー終了とする**C**。

なお、平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった。

### 2. ガラクトース血症Ⅱ型

#### ① 食事療法

Ⅰ型に準じる。定期採血でガラクトースの上昇がないことを確認する（ガラクトース：5 mg/dL 以下）**B**。

#### ② 白内障

年1回は眼科受診を行い、白内障の発現がないかを確認する**B**。

成人期以降も白内障の発現に注意するとともに、両親はヘテロ保因者となるため若年型白内障の発症に注意すること**C**。

### 3. ガラクトース血症Ⅲ型

生後2年まで経過観察し、普通食でもガラクトース-1-リン酸の上昇がないことが確認できればフォロー終了とする**B**。

- 1) Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. in : Scriber CR, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed New York : McGraw-Hill, 2000 : 1807-1820.
- 2) Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosemia : Result of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990 ; 13 : 802-818.
- 3) Schweitzer S, et al. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 36-43.
- 4) Manis FR, et al. A longitudinal study of cognitive functioning in patients with classical galactosaemia, including a cohort treated with oral uridine. *J Inher Metab Dis* 1997 ; 20 : 549-555.
- 5) Kaufman FR, et al. Cognitive functioning, neurologic status and brain imaging in classical galactosemia. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 [Suppl 2] : S2-S5.
- 6) Fridovich-Keil JL, et al. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2011 ; 34 : 357-366.
- 7) Gubbels CS, et al. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia : role of FSH dysfunction and timing of the lesion. *J Inher Metab Dis* 2013 ; 36 : 29-34.
- 8) 岡野善行. UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群, 第2版上, 日本臨牀社, 2012 : 29-31.
- 9) 岡野善行. ガラクトキナーゼ欠損症. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群, 第2版上, 日本臨牀社, 2012 : 26-28.
- 10) 但馬 剛, 西村 裕, 佐倉伸夫. 先天性門脈—体循環シャントによる高ガラクトース血症. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群, 第2版上, 日本臨牀社, 2012 : 31-39.
- 11) 岡野善行. ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群, 第2版上, 日本臨牀社, 2012 : 20-25.

## 22-1

# 糖原病：肝型糖原病

①糖原病 I 型, III 型, VI 型, IX 型 ②糖原病 IV 型 ③Fanconi-Bickel 症候群(糖原病 XI 型)

### 疾患概要

糖原病はグリコーゲンの代謝障害 (図 1) により発症する疾患である。グリコーゲン代謝経路の酵素やトランスポーターの異常により、グリコーゲンの合成と分解が障害される。肝を主病変とし組織にグリコーゲンが蓄積する糖原病には I 型, III 型, IV 型, VI 型, IX 型がある。I 型, III 型, VI 型, IX 型では低血糖が出現し, I 型における低血糖が最も程度が強い。III 型の多くの症例では筋症状あるいは心症状を伴う。

糖原病 I 型は、グルコース-6-リン酸を加水分解しグルコースを生成、輸送するグルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) 機構の障害による疾患で、主病型は Ia 型 (G6Pase 欠損症), Ib 型 (グルコース-6-リン酸トランスロカーゼ欠損症) であり、肝臓、腎臓、腸管に多量のグリコーゲンが蓄積する。肝腫大と低血糖および高脂血症、高尿酸血症などを呈する。Ib 型では顆粒球減少と易感染性を伴う。

糖原病 III 型は、トランスフェラーゼ活性 (4- $\alpha$ -グルカノトランスフェラーゼ) とグルコシダーゼ活性 (アミロ- $\alpha$ -1,6-グルコシダーゼ) を有するグリコーゲン脱分枝酵素の欠損症で、組織にグリコーゲン限界デキストリンが蓄積する。欠損活性の種類と罹患臓器 (肝臓、骨格筋、心筋) によりサブタイプに分類される。IIIa 型が最も多く、低血糖と肝腫大に筋症状および心症状を伴う。

糖原病 IV 型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症である。 $\alpha$ -1, 6 部位のグルコースにグルコースポリマーを転移する酵素が欠損するため、組織に分枝鎖の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する。肝脾腫、筋力低下などを認める。低血糖は認めない。

糖原病 VI 型は肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症、糖原病 IX 型はホスホリラーゼキナーゼ欠損症である。グリコーゲンホスホリラーゼはグリコーゲンの  $\alpha$ -1.4 結合からグルコースを切断しグルコース-1-リン酸を生成する反応を触媒し、ホスホリラーゼキナーゼはグリコーゲンホスホリラーゼを活性化する反応を触媒する。VI 型と IX 型では肝腫大と軽度の低血糖を生じる。IX 型には筋症状や心筋症状を呈する型が存在する。

低血糖や肝腫大が出現する I 型, III 型, VI 型, IX 型の群と低血糖が出現しない IV 型をわけて記載する。遺伝形式は X 連鎖性の IXa 型 (p.183) を除き、常染色体劣性遺伝である。

### 疫学

発症頻度としては IX 型が最も多く, I 型, III 型がそれに次ぐ。I 型は 10 万人に 1 人程度の発症である。

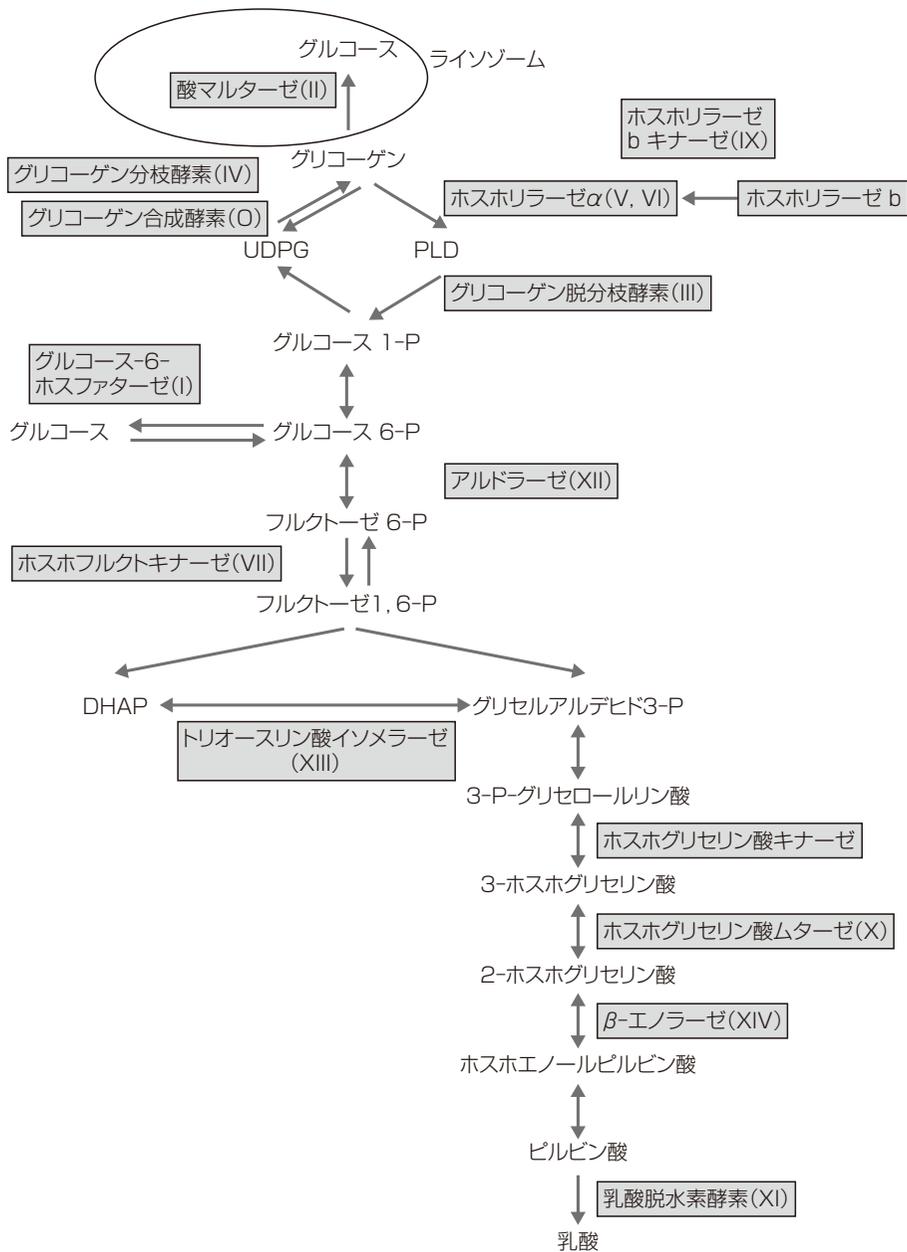


図1 グリコーゲン分解・解糖経路

UDPG; ウリジンニリン酸グルコース, PLD; ホスホリラーゼ限界デキストリン, DHAP; ジヒドロキシアセトンリン酸, □; 酵素

# ① 糖原病Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅵ型、Ⅸ型

## 診断の基準

### 1. 疾患と疾患のサブタイプ

#### (1) Ⅰ型

- ・Ⅰa型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症
- ・Ⅰb型 グルコース-6-リン酸トランスロカーゼ欠損症  
(・Ⅰc型 リン酸/ピロリン酸トランスロカーゼ欠損症)

補記) Ⅰc型は非常にまれである。

#### (2) Ⅲ型グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

- ・Ⅲa型 肝筋型
- ・Ⅲb型 肝型
- ・Ⅲd型 肝筋型 ( $\alpha$ -1,4-グルカントランスフェラーゼの単独欠損症)

#### (3) Ⅵ型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

#### (4) Ⅸ型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

- ・Ⅸa型  $\alpha$ サブユニット異常症 (肝型)
- ・Ⅸb型  $\beta$ サブユニット異常症 (肝筋型)
- ・Ⅸc型  $\gamma$ サブユニット異常症 (肝型)

補記) Ⅸa型は肝型糖原病では唯一のX連鎖性疾患 (その他の肝型糖原病は常染色体劣性遺伝性疾患) であり、別名X連鎖性肝型糖原病 (X-linked liver glycogenosis ; XLG) ともいわれる。

Ⅸd型は筋型糖原病の項 (p.194) を参照。

### 2. 主要症状

#### ① 共通する主要症状

空腹時の低血糖症状、肝腫大、腹部膨満、人形様顔貌、低身長、成長障害。

#### ② それぞれの主要症状

##### 1) 糖原病Ⅰ型

空腹時の低血糖症状、人形様顔貌、成長障害、肝腫大、出血傾向 (鼻出血)。Ⅰb型では易感染性がみられる。

##### 2) 糖原病Ⅲ型

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長 (Ⅰ型に比し症状が軽度である)。

Ⅲa型とⅢd型では経過中に筋力低下あるいは心筋症をきたす。運動発達遅滞がみられることがある。また、ミオパチー症状が進行することがある。筋症状の出現時期は様々である。

##### 3) 糖原病Ⅵ型

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長 (Ⅰ型に比し症状が軽度で、無症状例もある)。

##### 4) 糖原病Ⅸ型

空腹時低血糖症状、肝腫大、低身長 (Ⅰ型に比し症状が軽度で、無症状例もある)。Ⅸb型では軽度のミオパチー症状を伴う。

補記) 肝腫大の出現時期について：糖原病Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅵ型、Ⅸ型における肝腫大は乳児期には発現するが、乳児期後期まで出現しない場合があることを考慮して診断を進める必要がある。

補記) 空腹時低血糖の出現時期について：哺乳間隔が長くなる乳児期以降に低血糖が明らかになる。

### 3. 参考となる検査所見

- (1) 空腹時低血糖
- (2) 血中乳酸の上昇 (Ⅰ型では空腹時に上昇、Ⅲ型、Ⅵ型、Ⅸ型では食後に上昇)
- (3) 肝機能障害

- (4) 低血糖時の代謝性アシドーシス (I型)
- (5) 高尿酸血症
- (6) 好中球減少 (Ib型)
- (7) 高CK血症 (IIIa型およびIII d型)
- (8) 画像検査

超音波検査, CT, MRIで肝腫大. グリコーゲンの蓄積により超音波検査で肝エコー輝度上昇. 肝臓CTの信号強度の上昇. ただし高脂血症の程度により脂肪沈着のためCT値が低下する場合もある.

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査

##### ① 食後の乳酸値の変化あるいはグルコース負荷試験

空腹時に高乳酸血症を呈する症例ではI型の疑いが強く, I型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が低下する. III型, VI型, IX型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が上昇する.

##### ② グルカゴン負荷試験 (I型が疑われる症例での実施は推奨しない)

III型では空腹時の試験では血糖が上昇しない. 食後2時間の試験で血糖が上昇する.

VI型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇しない.

IX型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇する.

##### ③ 肝生検

肝組織にグリコーゲンの著明な蓄積および脂肪肝を認める.

##### ④ 筋生検

肝筋型糖原病 (IIIa型, III d型, IXb型)では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める. IIIa型とIII d型ではバキューラーミオパチーの像を呈する.

##### ⑤ 酵素学的診断

白血球もしくは生検肝組織, 生検筋組織 (肝筋型糖原病)で「1. 疾患と疾患のサブタイプ」に示す酵素活性が欠損もしくは低下.

**補記)** 糖原病IX型の一部では赤血球のホスホリラーゼキナーゼ活性低下を認めない症例があり, そのような症例をXLG2型に分類している. XLG2型では, 肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが, 酵素活性低下がなくてもXLG2型は否定できない.

##### ⑥ 遺伝子解析

遺伝子診断にて病因となる遺伝子変異の同定 (表1).

Ia型にはG6PCに日本人好発変異 (727g>t変異 [現行表記c.648G>T])が, Ib型にはG6PT1に日本人好発変異p.W118Rがあるため. 糖原病I型では遺伝子解析を優先して行う.

**補記)** 負荷試験についての注意: グルコース負荷試験, グルカゴン負荷試験, ガラクトース負荷試験をFernandes負荷試験といい, 糖原病を診断するために施行されるが, Fernandes負荷試験による病型診断は必ずしも真の診断に合致しない. そのためグルコース負荷試験の結果により, 酵素測定あるいは遺伝子解析を行うことが推奨される.

#### 5. 鑑別診断

糖原病を含む肝腫大, 低血糖を示す疾患や肝炎などがあげられる.

糖原病I型ではフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損, Fanconi-Bickel症候群との鑑別が必要である.

#### 6. 診断基準

##### ① 疑診

(1) 「2. 主要症状」または「3. 参考となる検査所見」のうち, 肝腫大を認め, 肝機能障害, もしくは低血糖のいずれか1つが存在し, グルコース負荷試験で乳酸低下を認めた場合は, 糖原病I型の疑診例とする.

(2) 「2. 主要症状」または「3. 参考となる検査

査所見」のうち、肝腫大を認め、肝機能障害、もしくは低血糖のいずれか一つが存在し、グルコース負荷試験で糖原病 I 型の疑診例とならなかった症例は、I 型以外の肝型糖原病の疑診例とする。

## ② 確定診断

酵素活性の低下もしくは遺伝子解析で病因

となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

特に I 型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例があるため、I 型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行うほうが望ましい。

表 1 肝型糖原病

型	欠損酵素		遺伝子	遺伝子座		
0a	グリコーゲン合成酵素		<i>GYS2</i>	12p12.2		
I	a	グルコース-6-ホスファターゼ	<i>G6PC</i>	17q.21.31	von Gierke 病	
	b	グルコース-6-リン酸トランスロカーゼ	<i>G6PT1</i> ( <i>SLC37A4</i> )	11q23.3		
	c	リン酸ピロリン酸トランスロカーゼ	<i>G6PT1</i> ( <i>SLC37A4</i> )	11q23.3		
III	グリコーゲン脱分枝酵素		<i>AGL</i>	1p21.2	Cori 病・Forbes 病	
IV	グリコーゲン分枝酵素		<i>GBE1</i>	3p12.2	Anderson 病	
VI	肝ホスホリラーゼ		<i>PYGL</i>	14q22.1	Hers 病	
IX <sup>注)</sup>	a	ホスホリラーゼキナーゼ	α サブユニット	<i>PHKA2</i>	Xq22.13	XLG1/XLG2
	b		β サブユニット	<i>PHKB</i>	16q12.1	
	d		γ サブユニット	<i>PHKG</i>	16p11.2	

注) 従来 VIII 型に分類されていたホスホリラーゼキナーゼ欠損症は現行では IX 型に分類される。  
XLG: X-linked liver glycogenesis

## 治療, 管理, 予後

### 1. 糖原病 I 型

#### ① 治療

##### 1) 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり重篤な低血糖やケトーシスが発生することがある。低血糖やケトーシスに対し、経口摂取が可能な場合には糖分を経口摂取、経口摂取不良時にはグルコースの静脈投与を行う<sup>B</sup>。代謝性アシドーシスを炭酸水素ナトリウムの投与により補正する<sup>B</sup>。

・緊急時のグルコース静脈内投与：ただちにグルコースの静脈注射を行い、持続点滴に移行

する(グルコース静注は1歳までは10%グルコース5 mL/kg、静注後の持続点滴のグルコース投与量は表 2<sup>1)</sup>のグルコース必要量の125~150%とする)<sup>B</sup>。

乳酸フリーの輸液を使用することが望ましいという意見がある<sup>D</sup>。

##### 2) 低血糖の予防

・食事療法：少量頻回食や夜間持続注入を行う<sup>B</sup>。特殊ミルクとして糖原病用フォーミュラ(明治 GSD-D, GSD-N, 8007, 8009)、非加熱のコーンスターチを投与し低血糖を予防する<sup>IV-B</sup>。

個々の患者による血糖維持の状態 (fasting

**表2 グルコース必要量**

年齢	グルコース必要量 (mg/kg/min)
0～12か月	7～9
1～3歳	6～8
3～6歳	6～7
6～12歳	5～6
思春期（青年期）	5
成人	3～4

[Rake JP, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. Eur J Pediatr 2002; 161: S112-119 より]

period) を評価し食事療法の計画をたてる必要がある。食事療法の基本的な考え方を示す。

- (1) カロリーの摂取量は理想体重における必要量を基本とする **B**<sup>2)</sup>。
- (2) 1日のカロリー摂取における3大栄養素の比率は炭水化物 70～75%, タンパク質 10～13%, 脂質 15～17% **B**<sup>2)</sup>とする。
- (3) 糖質として、デンプン、麦芽糖、グルコースを摂取させる **B**<sup>2)</sup>。
- (4) 脂質として不飽和脂肪酸を含む油脂（植物油）を摂取させる **B**<sup>2)</sup>。
- (5) ショ糖、果糖、乳糖、ガラクトースの摂取を炭水化物のカロリー全体の5%以内とする **B**<sup>2)</sup>。少量のフルーツや野菜やミルク以外は避ける **B**。
- (6) 食事回数を7～8回/dayの頻回食とする。朝、昼、食後に、空腹時間が3（～4）時間以内となるように、糖原病用フォーミュラとコーンスターチを混合したものを摂取する。就寝前にも糖原病用フォーミュラとコーンスターチの混合を摂取する。1～2歳では、さらに3時間後にも糖原病用フォーミュラとコーンスターチの混合を摂取する。
- (7) 上記の方法で夜間の低血糖が出現する場合には、夜間用の糖原病用フォーミュラとコーンスターチの混合の摂取回数を増加する、もしくは、夜間持続注入を行う。夜間の間歇的な非加熱のコーンスターチ投与がグルコースの持続注入に比較し、低血糖の

予防効果が高いという報告がある **I-A**<sup>3)</sup>が、症例によって、適切な方法を選択する。

#### 補記)

- (1) 糖原病用フォーミュラが入手可能である。糖質として、乳糖を含まず、グルコースとデキストリンやデンプンを含み、脂肪として植物性脂肪を含んでいる。昼用（明治 GSD-D）と夜用（明治 GSD-N）があり、夜用の組成は低血糖を防ぐために糖質が主成分である。
- (2) 夜間持続注入にはグルコースまたは糖原病用フォーミュラを注入する。わが国では糖原病用フォーミュラが使用されることが多い **B**。
- (3) 夜間持続注入終了後や中断時に低血糖が出現することがある。できる限り早く食事をとる **C**。
- (4) 持続注入は経鼻管により注入するが、症例によっては胃瘻造設が考慮される。Ib型では炎症性腸疾患や易感染性も問題があり、慎重に考慮する **C**。
- (5) 理論的に1歳未満の乳児では胛アミラーゼの活性が不十分であるため、コーンスターチは乳児に開始しない **D**。
- (6) 非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25～1 g/kg から開始し、ゆっくり増量する。腹満、鼓腸、下痢に注意する。これらの症状は一過性のことが多い。血糖を3～4時間保持するために血糖を見ながら回数と量を調整する **B**。

#### 3) 高尿酸血症の治療

高尿酸血症に対し、アロプリノール\*（10 mg/kg/day 分3）、フェブリク®\*（腎機能障害のある人にも使用可能）が有効である **B**。

#### 4) 代謝性アシドーシスの治療

適切な食事療法を行っても静脈血のBEが-5 mmol/L または  $\text{HCO}_3^-$  が 20 mmol/L 未満のときには補正を行う **C**。

クエン酸カリウム（ウラリット®\*）を8～12時間ごとに経口投与する **C**。

## 5) 腎障害の治療

腎機能と尿中アルブミンを改善するためにアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬\*やアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）を投与する**C**.

高血圧が持続する場合にはほかの降圧薬の投与を追加する**C**.

## 6) ビタミン、ミネラル、鉄欠乏の治療

カルシウムやビタミンD、ビタミンB<sub>1</sub>、鉄の不足に注意する**C**.

## 7) 高脂血症に対する薬物療法

食事療法を行っても高トリグリセリド血症が持続するときには胆石症や膵炎を予防するために高脂血症治療薬を投与する**D**。腎障害があると副作用発現の危険性が増す高脂血症治療薬があることに注意を要する。

## 8) 好中球減少症、好中球機能障害に対する治療（糖原病Ib型）

- (1) 糖原病Ib型の好中球減少症に対し、G-CSF\*投与を行う**IV-B**。持続的に好中球減少（200 $\mu$ L未満）がある、もしくは、生命に危機を及ぼす感染症の既往または、重度の炎症性腸疾患がある場合に適応となる**B**。
- (2) 糖原病Ib型の好中球減少症は少量のG-CSFに反応するので、隔日投与から始めることが推奨される**B**。
- (3) G-CSFを用いる場合には、髄外造血が亢進することにより、脾腫が引き起こされることがあるため注意が必要である。
- (4) 易感染者への抗菌薬の予防投与が考慮される**D**。

## 9) 肺高血圧症に対する治療

肺高血圧症が引き起こされることがあり、肺高血圧症に対する薬物療法を行う

## 10) 成人期の合併症に対する治療

肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合、また、治療抵抗性の低血糖に対し肝移植が考慮される**C**。

糖原病I型に対する肝移植は、低血糖や肝障害を改善するが、腎障害には効果がみられない。Ib型の好中球減少症は肝移植により改善し

ない場合がある。

腎不全に対し腎移植が考慮される**C**。

## 11) 外科手術の際の管理

外科手術に先行して、出血時間の正常化と血糖のコントロールを行う。出血時間の正常化のために、グルコースの投与を行う（持続胃管からの投与を1週間、または、グルコースの点滴静注を24～48時間）。周術期の血糖における乳酸のモニタリングを注意深く行う**C**。

## 12) 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避ける**B**。

### ② 管理 **B**

#### 1) 定期診察

0～3歳では2か月、3～20歳では3か月、成人では6か月間隔程度で定期診察する。

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症罹患の有無、鼻出血や下痢などの有無を聴取し、食事療法の確認を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓、脾臓、血圧、皮膚所見、関節所見を診察する。

#### 2) 検査

- (1) 血糖日内変動の測定：適宜行う。
- (2) 血算、Cre、BUN、Na、K、Cl、Ca、P、AST、ALT、 $\gamma$ GTP、TP、ALB、血糖、尿中ケトン体、乳酸、尿酸値、コレステロール、TG、血液ガス、PT、尿検査 尿中マイクロアルブミン
- (3) 腹部画像 超音波、CT/MRI：1年ごと。  
Ibでは脾腫が35%にみられるという報告があるので脾腫の評価も行う。
- (4) 心エコー：10歳以上は毎年。
- (5) 参考となる所見：血小板凝集能、尿中乳酸排泄（乳酸/Cre）、GFR、骨密度、 $\alpha$ フェトプロテイン、CEA。

### ③ 予後

糖原病I型では、糖新生も障害されるため、糖原病のなかで乳幼児期から最も著しい低血糖が生じる。感染症り患時の食事摂取不良や胃腸炎に際し、代謝異常発作が生じ、低血糖によるけいれんや、脳障害が起こりうる。

成長障害，鼻出血，高脂血症がみられ，時に思春期遅発症，膵炎や胆石症を発症することがある。月経過多となることもある。

血糖コントロールが良好になると肝腫大，成長障害，鼻出血は改善される。

10歳頃から肝腺腫が出現して，一部は悪性化する。

15歳以上の症例でタンパク尿，血尿，高血圧など腎障害が出現することがある。

糖原病Ⅰb型では炎症性腸疾患合併の報告がある。糖原病Ⅰb型の77%の患者に炎症性腸疾患がみられたとの報告がある<sup>4)</sup>。

また，Ⅰb型では甲状腺自己免疫疾患や甲状腺機能低下症の頻度が上昇する<sup>4)</sup>。

## 2. 糖原病Ⅲ型

### ① 治療

#### 1) 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり低血糖やケトーシスが発生することがある。治療は糖原病Ⅰ型に準じる**B**。

#### 2) 低血糖の予防

・食事療法

- (1) 飢餓を避け，特に乳児や小児では少量頻回食を行う**B**。
- (2) 1日のカロリー摂取量は理想体重における必要量を基本とする**B**。
- (3) 低血糖がある場合には，就寝前の軽食や非加熱のコーンスターチ投与，または必要に応じて夜間持続注入により低血糖を予防する**IV-B**。
- (4) 乳幼児は糖原病用フォーミュラを中心に，学童はコーンスターチを中心に投与する。
- (5) 非加熱のコーンスターチ療法は血糖を4時間保持するために1~2 g/kg から始め，血糖をみながら回数と量を調整する。
- (6) 糖原病Ⅲ型では食事における3大栄養素の比率は同年代の健常児と同等とする。
- (7) ショ糖，果糖，乳糖を1回に大量に与えない（たとえば1 g/kg 以上）**B**。

補記) Ⅲa型の青年期以降のミオパチーに対し，小児期と同様の高タンパク食（全カロリーの25%），低炭水化物（50%未満）とし，単独のショ糖摂取や飢餓を避け，就寝前の補食や高タンパクフォーミュラの夜間注入が効果を示したという報告があるため，青年期以降も食事療法を継続する**IV-C**。

Ⅲb型では青年期以降には栄養は通常のバランスのとれた食事に移行する。

#### 3) 心筋症の治療

糖原病Ⅲ型に心機能低下が生じる場合には薬物治療**B**などを行う。

心筋症の治療に使用されるβ遮断薬は低血糖の症状をマスクする可能性があるので注意して使用すること**B**。

#### 4) 肝移植

成人期の合併症として，肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合，また，治療抵抗性の低血糖に対し肝移植が選択される場合がある。肝移植は低血糖や肝腫瘍，肝硬変に効果的であるが，ミオパチーや心筋症に対する効果は知られていない。

#### 5) 外科手術の際の管理

周術期の血糖の管理を注意深く行う**C**。

麻酔時にスクシニルコリンなど横紋筋融解症を引き起こしうる麻酔薬の使用には注意が必要である**C**。

#### 6) 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触のあるスポーツを避ける**B**。

### ② 管理

#### ◆定期診察

診察時には低血糖症状の有無，入院の有無，感染症罹患の有無，食事療法の確認，運動発達の間診を行う。

身体診察では，身長，体重，肝臓，血圧，筋力などを診察する。

##### (1) 血液検査

- ・血糖日内変動の測定：適宜行う。
- ・AST, ALT, PT, TB, TP, ALB, CK, 血糖, UA, 乳酸, 尿中ケトン体, コレス

テロール, TG, 血液ガス等を測定する.

## (2) 腹部画像検査

肝腫大, 肝硬変などについて評価する. 小児では腹部超音波検査が有用であり, 初回および 12~24 か月ごとに行う.

腹部 CT や MRI 検査: 特に成人では 6 か月~1 年間隔で検査を行う.

## (3) 心エコー

IIIa 型では 12~24 か月間隔に行う. IIIb 型でも初回の心エコーを行い, 4 年ごとに反復する.

## (4) 心電図

不整脈の評価を行う. IIIa 型では 2 年ごとに行い, 症状がある場合には精査をする.

補記) 上記の検査間隔は所見によってはより頻回に行う必要がある.

## ③ 予後

糖原病 III 型では乳幼児や小児期には肝臓の腫大や低血糖, 成長障害が主症状である. これらの症状は年齢とともに改善するが, 肝腫大消失後に, 肝に良性の腫瘍(腺腫)や, まれに肝癌が発生することがある.

IIIa 型, IIId 型では, 筋症状として小児期に軽度の運動発達遅滞がみられる. 成人期には筋力低下が進行し, 歩行不能となる症例がある. また心筋肥大がみられ, 肥大型心筋症や心不全の症状が出現することがある. 不整脈にも注意が必要である.

## 3. 糖原病 VI 型, 糖原病 IX 型

### ① 治療

#### 1) 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり低血糖やケトosisが発生することがある. 治療は糖原病 I 型に準じる B.

#### 2) 低血糖の予防

・食事療法

(1) 飢餓を避け, 特に乳児や小児では少量頻回食を行う IV-B.

(2) 低血糖がある場合には, 就寝前の軽食や非

加熱のコーンスターチ投与, または必要に応じ夜間持続注入により低血糖を予防する

IV-B.

(3) 乳幼児は糖原病用フォーミュラを中心に, 学童はコーンスターチを中心に投与する.

(4) 非加熱のコーンスターチ療法は血糖を 4 時間保持するために 1~2 g/kg から始め, 血糖をみながら回数と量を調整する.

(5) 糖原病 VI, IX 型では食事における 3 大栄養素の比率は同年代の健常児と同等とする.

(6) ショ糖, 果糖, 乳糖を 1 回に大量に与えない (たとえば 1 g/kg 以上) B.

### 3) 外科手術の際の管理

周術期の血糖の管理を注意深く行う C.

### 4) 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触のあるスポーツを避けること B.

## ② 管理

### 1) 定期診察

診察時には低血糖症状の有無, 入院の有無, 感染症罹患の有無, 食事療法の確認, 運動発達の問診を行う.

身体診察では, 身長, 体重, 肝臓などを診察する.

### 2) 検査

#### (1) 血液検査

- ・血糖日内変動の測定: 適宜行う.
- ・AST, ALT, PT, TB, TP, ALB, 血糖, UA, 乳酸, 尿中ケトン体, コレステロール, TG, 血液ガスなどを測定する.

#### (2) 腹部画像検査

小児では腹部超音波検査が有用であり, 初回および 12~24 か月ごとに行う.

腹部 CT や MRI 検査: 特に成人では 6 か月~1 年間隔で検査を行う.

補記) 上記の検査間隔は所見によってはより頻回に行う必要がある.

## ③ 予後

乳児期から肝臓の腫大と身体の成長障害がみられるが軽症のことが多い. 成長障害や肝腫大, 低血糖は年齢とともに軽快し, 多くの成人

では無症状である。  
常染色体劣性遺伝形式をとる IX 型では、肝

硬変を生じる例があるため、長期的な経過観察が必要である。

## ② 糖原病 IV 型

### 診断の基準

#### 1. 臨床病型

- (1) 肝型（重症肝硬変型）
- (2) 非進行性肝型
- (3) 致死新生児神経・筋型
- (4) 幼児筋・肝型
- (5) 成人型（ポリグルコサン小体病）

#### 2. 主要症状

- (1) 肝型（重症肝硬変型）  
低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。
- (2) 非進行性肝型  
肝機能異常のみで肝硬変を示さない。
- (3) 致死新生児神経・筋型  
重度の神経症状を示す。
- (4) 幼児筋・肝型  
筋力低下および肝機能異常を示す。
- (5) 成人型  
おおむね 40 歳以降に認知症や神経症状を呈する。

#### 3. 参考となる検査所見

- (1) 肝機能障害
- (2) 肝組織化学所見

光顕所見で間質の線維化、肝細胞の腫大、細胞質内に好塩基性のジアスターゼ耐性である PAS 陽性の封入体を認める。

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査

- (1) 赤血球または肝臓におけるグリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下。
- (2) 遺伝子解析で、病因となる遺伝子変異の同定。
- (3) 電顕所見で肝あるいは筋組織にアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

#### 5. 鑑別診断

- (1) 肝硬変を呈する疾患。
- (2) 致死新生児神経・筋型ではほかのフロッピーインファントを呈する疾患。

#### 6. 診断基準

##### ① 疑診

主要症状を認め「4. 診断の根拠となる特殊検査」の (3) を認めるものを疑診例とする。

##### ② 確定診断

酵素活性の低下もしくは遺伝子解析で病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

## 治療、管理、予後

### 1. 治療

IV型糖原病の臨床症状は多岐にわたる。重症肝硬変や致死性の型では全身管理を行う**C**。

進行する肝障害に対して唯一効果がみられる治療は肝移植である。肝移植は進行性の肝障害のみでなく、筋症状にも効果がある可能性がある**C**。

### 2. 管理

#### ① 定期診察 **B**

肝障害や神経所見の評価を行う。

#### ② 検査 **B**

・血液検査

AST, ALT, PT, ビリルビン, アルブミン, アンモニアなどを測定する。

腹部画像検査（腹部超音波検査, 腹部CTやMRI検査）により肝硬変などについて評価する。

### 3. 予後

IV型糖原病の肝型では、アミロペクチン様のグリコーゲンが蓄積する結果、進行性の肝腫大を呈し、典型例では5歳までに肝硬変が進行する。

## ③ Fanconi-Bickel 症候群（糖原病 XI 型）

### 疾患概要

Fanconi-Bickel 症候群は、1949年に初めて報告された肝、腎へのグリコーゲンの蓄積、グルコースとガラクトースの利用障害、尿細管障害、成長障害を呈する常染色体劣性遺伝性のまれな疾患である。糖輸送タンパクの1つであるグルコーストランスポーター2（GLUT-2）の機能障害により引き起こされる。遺伝形式は常染色体劣性である。

### 疫学

100万人に1人以下の発症と推測される。

## 診断の基準

### 1. 主要症状

肝腫大、腹部膨満、成長障害、空腹時の低血糖症状、くる病症状。

**補記** 肝腫大の出現時期について：肝腫大は新生児期にはみられず、乳児期に増大する。

### 2. 参考となる検査所見

- (1) 空腹時低血糖と食後の高血糖
- (2) Fanconi 型近位尿細管障害  
尿糖, 汎アミノ酸尿, 高カルシウム尿, 低リン血症, 低ナトリウム血症, 低カリ

- ウム血症，代謝性アシドーシス
- (3) 高ガラクトース血症
  - (4) 高 ALP 血症
  - (5) 骨 X 線でくる病の所見

### 3. 診断の根拠となる特殊検査

#### ◆組織所見

肝細胞，近位尿細管におけるグリコーゲンの蓄積と肝細胞の脂肪変性。

### 4. 鑑別診断

糖原病 I 型，III 型，IV 型，VI 型，IX 型および高ガラクトース血症を示す疾患（ガラク

トース代謝異常症，門脈大循環シャント，シトリン欠損症など）。

### 5. 診断基準

#### ① 疑診

「1. 主要症状」における肝腫大を認め，参考となる検査所見において，空腹時低血糖と食後の高血糖，Fanconi 型尿細管障害，高ガラクトース血症の3つを認めるものを疑診例とする。

#### ② 確定診断

遺伝子解析にて病因となる変異が同定されたものを確定診断例とする。

## 治療，管理，予後

### 1. 治療

特異的な治療法はない。

#### ① 近位尿細管障害の治療 B

水分，電解質，ビタミン D，リン，炭酸水素イオンの補充を行う。

#### ② 血糖コントロール B

適切なカロリー摂取量を保ち，頻回に食事摂取を行う。

低血糖に対しては非加熱のコーンスターチ療法が有効である。

#### ③ ガラクトースの制限 B

ガラクトース除去ミルクを利用するなどして，ガラクトース摂取の制限を行う。

フルクトース制限の必要はない。

### 2. 管理 C

診察では血糖コントロール，成長，尿細管機能，高脂血症の評価を行う。

肝腫大の評価を定期的に行う。

骨 X 線でくる病や骨粗鬆症の評価を行う。  
眼科医による白内障の評価を行う。

### 3. 予後

生命予後は良好である。腎尿細管障害は成人まで持続するが糸球体ろ過率は正常な例が多く，腎不全に進行する症例の報告はない。食事療法によって，成長障害は改善するが，最終身長は多くの例で低身長である。くる病や骨粗鬆症の所見のある症例が多い。

食事療法により，また年齢があがるにつれて肝腫大は軽減する傾向にあるが消失することはない。肝腫瘍や肝線維症が合併するとの報告はない。高ガラクトース血症は持続するが，白内障をきたす例の報告は少ない。妊娠・出産の経過が良好な症例が報告されている。

なお，平成 27 年 7 月より新たに指定難病の対象疾患となった。

## 引用文献

- 1) Rake JP, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : S112-119.
- 2) 特殊ミルク共同安全事業安定開発委員会. わかりやすい肝型糖原病食事療法. 2013.
- 3) Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a : a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2013 ; 26 : 329-339.
- 4) Visser G, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b- European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : Suppl 1 : S120-123.

## 参考文献

- Rake JP, et al. Glycogen storage disease type I : diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : S20-34.
- Iyer SG, et al. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 848-852.
- Melis D, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2004 ; 144 : 637-642.
- Kishnani PS, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med* 2010 ; 12 : 446-463.
- Kishnani PS, et al. Glycogen storage disease. in : Valle D, et al. eds, OMMBID. McGraw Hill : 2009. (<http://www.ommbid.com>)
- Wolfsdorf JI, et al. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type 1 glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 56 : 587-592.
- Selby R, et al. Liver transplantation for type IV glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 39-42.
- Lee PJ, Van't Hoff WG, Leonard JV. Catch-up growth in Fanconi-Bickel syndrome with uncooked cornstarch. *J Inherit Metab Dis* 1995 ; 18 : 153-156.
- Kishnani PS, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I : a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2014 ; 16 : e1.

## 22-2 糖原病：筋型糖原病

### 疾患概要

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよび、骨格筋におけるグリコーゲンの蓄積を特徴とする。III型、IV型では肝症状を伴う（肝型糖原病の項〈p.181〉参照）。V型（McArdle病）、VII型（垂井病）、IXd型（ホスホリラーゼキナーゼ欠損症d型）、ホスホグリセリン酸キナーゼ（PGK）欠損症、筋ホスホグルコムターゼ（PGM）欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼAサブユニット（LDH-Aサブユニット）欠損症、アルドラーゼA欠損症、 $\beta$ -エノラーゼ欠損症などがある。II型、III型、IV型、V型、VII型、PGM欠損症、LDH-Aサブユニット欠損症、アルドラーゼA欠損症、 $\beta$ -エノラーゼ欠損症は常染色体劣性、IXd型、PGK欠損症はX連鎖性の遺伝形式をとる。

糖原病II型はライソゾーム病にも分類されるため、本ガイドラインでは取り扱わない。

### 疫学

筋型糖原病のなかではII型（Pompe病）、III型、V型が多く、20～30万人に1人の発症と推測される。

### 診断の基準

#### 1. 臨床病型

##### ① 運動誘発性に筋症状を示す型

- (1) 糖原病V型（筋ホスホリラーゼ欠損症、McArdle病）
- (2) 糖原病VII型（筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症、垂井病）
- (3) 糖原病IXd型（ホスホリラーゼキナーゼ欠損症d型）
- (4) PGK欠損症（ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症）
- (5) PGM欠損症（筋ホスホグルコムターゼ欠損症）
- (6) LDH-Aサブユニット欠損症

(7)  $\beta$ -エノラーゼ欠損症

##### ② 固定性の筋症状を示す型

- (1) 糖原病III型（IIIa、IIId）（グリコーゲン脱分枝酵素欠損症）
- (2) 糖原病IV型（グリコーゲン分枝鎖酵素欠損症）
- (3) アルドラーゼA欠損症

#### 2. 主要症状

- (1) 「運動誘発性に筋症状を示す型」では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症、強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、痛性筋けいれんが生

じる。

- (2) 「固定性筋症状を示す型」では持続するあるいは進行する筋力低下が生じる。

補記) 筋症状の出現時期について：筋症状発現時期は症例によって様々である。

### 3. その他の特徴的症候または随伴症候

- (1) V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や有痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“second wind 現象”を高率に認める。
- (2) VII型では溶血を認めることがある。
- (3) PGK 欠損症では溶血、精神遅滞を伴う例がある。
- (4) アルドラーゼ A 欠損症では溶血、精神遅滞を伴う例がある。

### 4. 参考となる検査所見

- (1) 血清 CK 高値  
通常、常に高値であり、運動誘発性筋症状出現時には著明に上昇する。
- (2) 尿中・血中ミオグロビン、血清尿酸値の上昇。
- (3) 血清 BUN, Cre の上昇。
- (4) 糖原病 VII 型, PGK 欠損症, アルドラーゼ A 欠損症では溶血所見。  
高ビリルビン血症、網状赤血球の増加。

### 5. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① 阻血下前腕運動負荷試験<sup>1)</sup>または非阻血下前腕運動負荷試験<sup>2)3)</sup>

乳酸およびピルビン酸が上昇しない(前値の 1.5 倍未満の乳酸上昇を異常とする。アンモニアを同時測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分ではないと判断する必要がある)。

ただし II 型とホスホリラーゼキナーゼ欠損症では乳酸の反応は正常。LDH-A サブユニット欠損症ではピルビン酸の著明な上昇にかかわらず、乳酸の上昇がない。

#### ② 生検筋組織化学検査

筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。

V 型ではホスホリラーゼ染色が陰性。VII 型ではホスホフルクトキナーゼ染色が陰性。III 型では筋細胞質に空胞様の像がみられる。

### 6. 確定診断のための検査

#### ① 遺伝子解析

病因となる遺伝子変異を同定。

筋型糖原病では V 型のみ日本人の好発変異を認める。

V 型の約 50% に *PYGM* の日本人好発変異 (708/709 del TTC) を認める。

#### ② 酵素活性測定

生検筋における酵素活性欠損または低下を証明する。PGK 欠損症では赤血球でも測定が可能である。

### 7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病など。

### 8. 診断基準

#### ① 疑診

主要症状および臨床所見の項目のうち、運動不耐または運動時痛性筋けいれんが存在し、阻血下(非阻血下)前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を疑診例とする。

#### ② 確定診断

酵素活性の低下または欠損を認めたものまたは遺伝子解析にて病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

## 治療, 管理, 予後

### 1. 治療

#### ① 急性期の治療

急性期の横紋筋融解症, 腎機能障害に対して, 大量輸液, 高カリウム血症対策と尿アルカリ化, 急性腎不全に対しては血液透析などを行う **B**.

#### ② 筋症状の出現と筋崩壊の予防

一般に重量挙げなどの強い等尺性の運動を避ける **B**.

McArdle 病 (V 型) に対しては, ビタミン B<sub>6</sub> 投与 **C**<sup>4)</sup>.

McArdle 病では運動前のショ糖摂取により運動耐性が改善する **B**.

McArdle 病では低用量のクレアチンと ramipril の投与が ACE の D/D フェノタイプをもつ患者にわずかな効果がみられている.

低用量のクレアチン補充により運動不耐が改善すると報告されている **B**.

溶血性貧血に対して輸血や摘脾を行う **B**.

#### ③ 心筋症に対する治療

心筋症を合併する IIIa 型では心筋症の薬物療法などを行う **B**.

#### ④ 理学療法

McArdle 病では少人数のオープン試験により, 有酸素運動によって副作用なく運動能力を高めることが報告されている **III-B**.

### 2. 管理

筋力低下, 心機能, 溶血など病型により項目を選択し評価を行う **B**.

### 3. 予後

生命予後は良好. 筋力低下, 筋萎縮が進行することがある.

肝型糖原病の項 (p.181) に記載した糖原病 III 型では, 心筋の障害により生命予後が左右される.

PGK 欠損症やアルドラーゼ A 欠損症では精神遅滞を伴う例がある.

なお, 平成 27 年 7 月より新たに指定難病の対象疾患となった.

### 引用文献

- 1) 杉江秀夫, 杉江陽子. 筋痛・運動不耐. 小児科臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常. 中山書店, 2010; 36-38.
- 2) 福田冬季子. 阻血下前腕運動負荷試験・好気性運動負荷試験. 小児科臨床ピクシス 23 見逃せない先天代謝異常. 中山書店, 2010; 146-149.

- 3) 福田冬季子. 診断の進め方. 杉江秀夫編, 代謝性ミオパチー. 診断と治療社, 2014; 42-45.
- 4) Sato S, et al. Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. Muscle Nerve 2012; 45: 436-440.

### 参考文献

- ・ Quinlivan R, et al. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). Cochrane Database Syst Rev 2010 Dec 8; (12): CD003458
- ・ Haller RG, et al. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. Ann Neurol 2006; 59: 922-928.

- ・ Quinlivan R, et al. Physical training for McArdle disease. Cochrane Database Syst Rev 2011 Dec 7; (12): CD007931.
- ・ 筋型グリコーゲン代謝異常症. 杉江秀夫編, 代謝性ミオパチー. 診断と治療社, 2014; 31-82.

## 22-3

# 糖原病：その他の糖原病

- ①糖原病 0a 型 (肝グリコーゲン合成酵素欠損症)
- ②糖原病 0b 型 (筋グリコーゲン合成酵素欠損症)

### 疾患概要

グリコーゲン合成酵素は、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの $\alpha$ 1,4結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。グリコーゲン合成酵素欠損症には、空腹時低血糖を主症状とする肝グリコーゲン合成酵素欠損症（糖原病 0a 型）と、心筋症状や運動不耐を呈する筋グリコーゲン合成酵素欠損症（糖原病 0b 型）がある。

いずれも、常染色体劣性の遺伝形式をとる。

糖原病 0a 型では肝組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。

糖原病 0b 型では筋組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。

### 疫学

0a 型は現在までに 20 例ほどの報告があるのみ、0b 型は現在までに数家系の報告があるのみであり、まれな疾患である。

## ① 糖原病 0a 型 (肝グリコーゲン合成酵素欠損症)

### 診断の基準

#### 1. 主要症状

空腹時の低血糖症状（不機嫌、けいれん、意識障害など）。肝腫大は認めない。

**補記** 低血糖の出現時期について：夜間の哺乳を中止する時期から低血糖が出現する。

#### 2. 参考となる検査所見

- (1) 食後高血糖、食後高乳酸血症や高トリグリセリド血症。
- (2) 空腹時のケトン性低血糖。
- (3) 空腹時の血中アラニン低値。

#### 3. 診断の根拠となる特殊検査

- (1) グルコース負荷試験：高血糖および高乳酸血症を認める。
- (2) グルカゴン負荷試験：食後 3 時間グルカゴン負荷試験では血糖は正常反応を示すが、空腹時負荷では血糖は上昇しない。
- (3) 肝組織病理：PAS 染色でグリコーゲンがほとんど染色されない（グリコーゲンの枯渇）。

## 4. 診断基準

### ① 疑診

空腹時ケトン性低血糖を示し、生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下を示す例を疑診例とする。

### ② 確定診断

生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下とグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明したもの、または *GYS2* の病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

## 治療、管理、予後

### 1. 治療

少量頻回（3～4時間間隔）の食事摂取を行う。高タンパク食、血糖コントロール不良例ではコーンスターチ療法を行う **B**。

### 2. 管理

血糖コントロール、発達の評価および食事療

法の調整を行う。

### 3. 予後

比較的良好。認知障害や発達遅滞を認めることがある。

## ② 糖原病 0b 型（筋グリコーゲン合成酵素欠損症）

### 診断の基準

#### 1. 主要症状

運動時の失神、運動不耐、不整脈、突然死。

#### 2. 参考となる検査所見

心筋症、心電図異常。

#### 3. 診断のための特殊検査

- (1) 筋生検  
グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性。

- (2) 遺伝子解析にて病因となる変異を同定。  
(3) 骨格筋の酵素測定にて酵素活性の低下または欠損を証明。  
(4) イムノブロットでタンパクの欠損を証明する。

#### 4. 診断基準

##### ● 確定診断

生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下もしくはイムノブロットにおいてタンパクの欠損または *GYS1* の病因となる遺伝子変異を同定した症例を確定診断例とする。

## 治療, 予後

### 1. 治療

確立された治療法はない。運動制限の必要性を考慮する<sup>B</sup>。

### 2. 予後

非常にまれな疾患であり、報告例は少ない

が、報告例の発症時期は4歳から11歳で、突然死などにより予後不良である。

平成27年10月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

### 参考文献

- Lewis GM, et al. Infantile Hypoglycaemia due to Inherited Deficiency of Glycogen Synthetase in Liver. Arch Dis Child 1963 ; 38 : 40-48.
- Kollberg G, et al. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1507-1514.
- Nuttall FQ, et al. The human liver Glycogen synthase isozyme gene is located on the short arm of chromosome 12. Genomics 1994 ; 19 : 404-405.
- Orho M, et al. Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. J Clin Invest 1998 ; 102 : 507-515.
- Sukigara S, et al. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. Neuromuscul Disord 2012 ; 22 : 162-165.

## 22-4

# 糖新生異常症 フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症

糖新生異常症では糖新生経路における障害により乳酸アシドーシスと低血糖が引き起こされる。わが国では糖原病 I 型やフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症がおもな疾患である。本項ではフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症を取り扱う。

### 疾患概要

肝型 FBPase の欠損によりフルクトース-1,6-ビスホスフェイトからフルクトース-6-リン酸への反応が障害される。糖新生の障害により、低血糖と代謝性アシドーシスが引き起こされる。常染色体劣性遺伝性疾患で、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼをコードする *FBP1* の異常により生じる。

### 疫学

1~9 人/10 万人の発症といわれている。

### 診断の基準

#### 1. 主要症状

果糖不耐、体重増加不良、嘔吐や低血糖症状が発作性に反復して出現する。

補記) 主要症状の出現時期について：新生児期から乳児期に発症する症例が多い。

#### 2. 参考となる検査所見

- (1) 低血糖
- (2) 低リン血症
- (3) 高尿酸血症
- (4) 肝機能障害
- (5) 尿細管障害
- (6) 代謝性アシドーシス、高乳酸血症
- (7) 血中アラニン高値、ケトン体陽性

#### 3. 診断の根拠となる特殊検査

・尿中有機酸分析：グリセロール-3-リン酸の上昇。発作時にのみ上昇する症例もある。

補記) 負荷試験についての注意：グリセロール負荷試験やフルクトース負荷試験では、血糖、リン、pH が低下し、乳酸は上昇し、疾患に特徴的な結果を得るが、危険を伴うため、実施する場合には専門施設で十分な注意のもとに行うことが望ましい。

#### 4. 鑑別診断

ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、フルクトース不耐症、有機酸代謝異常症、

糖原病 I 型.

## 5. 診断基準

### ● 確定診断

主要症状を認め、尿中有機酸分析で特異的

なグリセロール-3-リン酸の上昇を認めたものを確定診断例とする。特異的な所見が不十分な場合には、白血球の FBPase 活性が欠損または低下、あるいは病的遺伝子異常が同定されたものを確定診断例とする。

## 治療, 管理, 予後

### 1. 治療

#### ① 急性期の治療

新生児期または急性胃腸炎罹患や発熱時に食事摂取が不良となり重篤な低血糖やケトosisが発生することがある。経口摂取が可能な場合には糖分を経口摂取、経口摂取不良時にはグルコースの静脈投与を行う **B**。代謝性アシドーシスは炭酸水素ナトリウムの投与により補正する **B**。

緊急時のグルコース静脈内投与：ただちにグルコースの静脈注射を行い、持続点滴に移行する **B**。

輸液製剤は乳酸を含まないものを選択する **B**。

#### ② 低血糖の予防

長時間の飢餓を避け、少量頻回（3~4 時間間

隔）の食事摂取を行う。

血糖コントロール不良例ではコーンスターチ療法を行う **B**。

果糖の摂取は避ける **B**。

### 2. 管理

血糖コントロールの評価、尿中ケトン体、乳酸の測定と発達の評価および食事療法の調整を行う **B**。

### 3. 予後

急性期に適切に治療が行われなければ、重篤な認知の障害や発達遅滞を発症することがある。

## 成人期の課題

成長とともに、重篤な低血糖と高乳酸血症が出現するリスクは低くなるが、酵素欠損は持続しているため、生涯にわたって低血糖に陥る可能性がある。フルクトースやグリセリンの投与により、成人期においても低血糖が出現することがある。また、妊娠時には、重篤な低血糖発

作が反復し、母体と胎児の神経学的予後を左右することがあるので、血糖のモニタリングが必要である。

なお、平成 27 年 10 月時点で指定難病の対象疾患とはなっていない。

### ■ 参考文献

- ・ Gitzelmann R, et al. Disorders of fructose metabolism. in : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2000.
- ・ 鴨田知博. フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ

欠損症. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群, 第 2 版上. 日本臨牀社, 2012 : 104-108.

# 23 Wilson 病

## 疾患概要

Wilson 病は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患である。原因遺伝子 *ATP7B* は、染色体 13 番長腕、13q14.3 に位置する。肝臓をはじめ、大脳基底部、角膜および腎臓などに過剰な銅の沈着を認め、種々の臓器障害を呈する。

本疾患は治療法が確立されている数少ない先天性代謝異常症の一つでもある。早期から適切な治療が行われれば、社会復帰が十分可能になるまでの改善、あるいは発症の予防が可能である。

## 疫学

わが国における発症頻度は出生 35,000~45,000 人に 1 人と推定される<sup>1)</sup>。発症年齢は 3 歳から 50 歳代と幅広く分布しており、ピークは 10~11 歳頃である<sup>1)</sup>。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

本疾患の臨床病型を表 1 に示す。

### 2. 肝型の臨床所見

易疲労性、黄疸、下肢の浮腫などの肝障害に基づく症状が出現する。無症状で検査上の肝酵素の上昇のみを認める症例も存在する。画像検査で脂肪肝や肝硬変の像を呈する。最重症型は、意識障害と溶血を伴い急速に肝不全が進行する劇症肝炎型であり<sup>2)</sup>、全症例の 4~7% に存在する<sup>1)</sup>。早期に診断し治療を開始しないと死亡する危険が高い。また、溶血をきたしながらも肝不全・劇症型とならない症例もみられる。

幼児期以降の急性あるいは慢性の肝障害をみたときは、本疾患を必ず鑑別に入れる必要

表 1 Wilson 病の病型分類

- ①肝型
  - 肝機能障害に基づく症状あるいは肝酵素の上昇などにて発症した症例。
    - 1) 一過性肝障害型
      - 急性あるいは亜急性肝炎様症状を一過性に呈する。
    - 2) 慢性肝障害型
      - 慢性肝炎様症状あるいは肝硬変の病像を呈する。
    - 3) 劇症肝炎型
      - 急性肝不全あるいは劇症肝炎の状態を呈するもの。溶血を伴う。
    - 4) 溶血を伴う型
      - 溶血にて発症したり、溶血をきたしながらも劇症型とならない症例。
  - ②神経型
    - 既往および経過中にまったく肝症状の出現や肝機能障害がなく、神経症状のみにて発症する症例。
  - ③肝神経型
    - 神経症状および肝症状、肝機能障害がともに認められる症例。これらは同時にあるいは時間差をもって出現する。
  - ④発症前型
    - 家族内検索にて症状の出現前に診断された例、ならびに他疾患の検索中に偶然発見・診断された例。

がある。また、溶血を伴う肝不全をみたときは本疾患を強く疑う必要がある。

### 3. 神経型、肝神経型の臨床所見

本疾患の神経症状としては、構音障害が最も多く、歩行障害、羽ばたき振戦、知能障害なども高い頻度にて認められる<sup>3)</sup>。ほかにジストニア、ミオクローヌス、仮面様顔貌なども呈する。学童期以降にこれらの症状が出現したときには、本疾患を疑う必要がある。

### 4. 発症前型への対応

本疾患と診断された症例に同胞がいる場合は、積極的に家族内検索を行う必要がある。一般検査で異常が認められなくても、血清セルロプラスミン値ならびに尿中銅排泄量の測定を行う。なお、血清セルロプラスミン値測定による家族内検索は1歳以上の児に対して行う。乳児期は生理的に血清セルロプラスミン値が低いいため、評価が困難になる<sup>4)</sup>。

### 5. その他の症状

Kayser-Fleischer 角膜輪は本疾患に特徴的な所見である。これをみたときには、本疾患を強く疑って検索を進める必要がある。しかし、年少例や軽症例ではみられないこともある<sup>5)</sup>。

精神症状(うつ状態、感情不安定など)は、本疾患において比較的高い頻度でみられる症状である。約1/3の症例にてみられ、時に肝障害や神経症状に先行して出現することがある<sup>6)7)</sup>。

本疾患の約8%の症例は、血尿などの腎障害にて発症する<sup>1)</sup>。血尿と肝機能障害あるいは神経症状が同時にみられるときには、本疾患を強く疑う必要がある。血尿以外の症状がみられず、かつ原因不明のときは、慎重に経

過観察をする必要がある。

## 6. 診断

本疾患における血液一般検査所見としては、慢性に経過している症例ではALT優位の、劇症肝炎型の症例では逆にAST優位(時にALTは正常)の肝トランスアミナーゼ上昇を認めることが多い。また、活動期の症例では血清尿酸値が低下する。

### ① 診断の根拠となる特殊検査

血清セルロプラスミン値低下\* (20 mg/dL以下)および尿中銅排泄量増加\* (100 μg/dayまたは1.5 μg/kg/dayまたは0.2 μg/mg Cre以上)である。小児期の場合は100 μg/day以上という基準を満たさない本疾患患者もおり、その場合は体重kg当たりの1日銅排泄量(1.5 μg/kg/day以上)が有用である<sup>8)9)</sup>。また畜尿が困難な年少例においては、1回尿を用いた基準(0.2 μg/mg Cre以上)も用いられる<sup>8)~10)</sup>。血清銅値\*は、多くの症例では血清セルロプラスミン値低下に伴って低下するが、溶血を伴う症例では正常値または高値を示すことがある。

D-ペニシラミン負荷テストは小児期の本疾患に対する補助診断法である。検査開始時に体重にかかわらずD-ペニシラミン500 mgを服用して蓄尿を開始し、12時間後にも再度500 mgを服用して24時間蓄尿して尿中銅を測定する<sup>11)</sup>。本疾患患者では本試験での尿中銅は通常1,600 μg/day以上である。しかしながら無症候の本疾患を診断するには十分ではないとの報告もある<sup>12)</sup>。

Kayser-Fleischer 角膜輪検索のために、スリットランプも含めた眼科的検索を必ず行う。必要に応じて、肝銅含量測定\*\*、ATP7B 遺伝子解析\*を行う。診断基準を表2に示し<sup>9)</sup>、診断までの流れを図1に示す。

**表 2 Wilson 病の診断基準**

検査所見	
1. 肝銅含量	≥250 μg/g dry tissue (≥200 μg/g wet tissue)
2. 血清セルロプラスミン値	<20 mg/dL
3. 尿中銅排泄量	(1) ≥100 μg/day (2) ≥1.5 μg/kg/day (≥0.2 μg/mgCre)
診断基準	
上記検査所見 1, 2, 3 のうち 2 つ以上を満たせば Wilson 病と診断してよいと考える。 ただし、肝銅含量の増加が認められれば Wilson 病と診断できる。 3 歳未満の症例の場合は、1+2 あるいは 2+遺伝子診断が必要となる。	

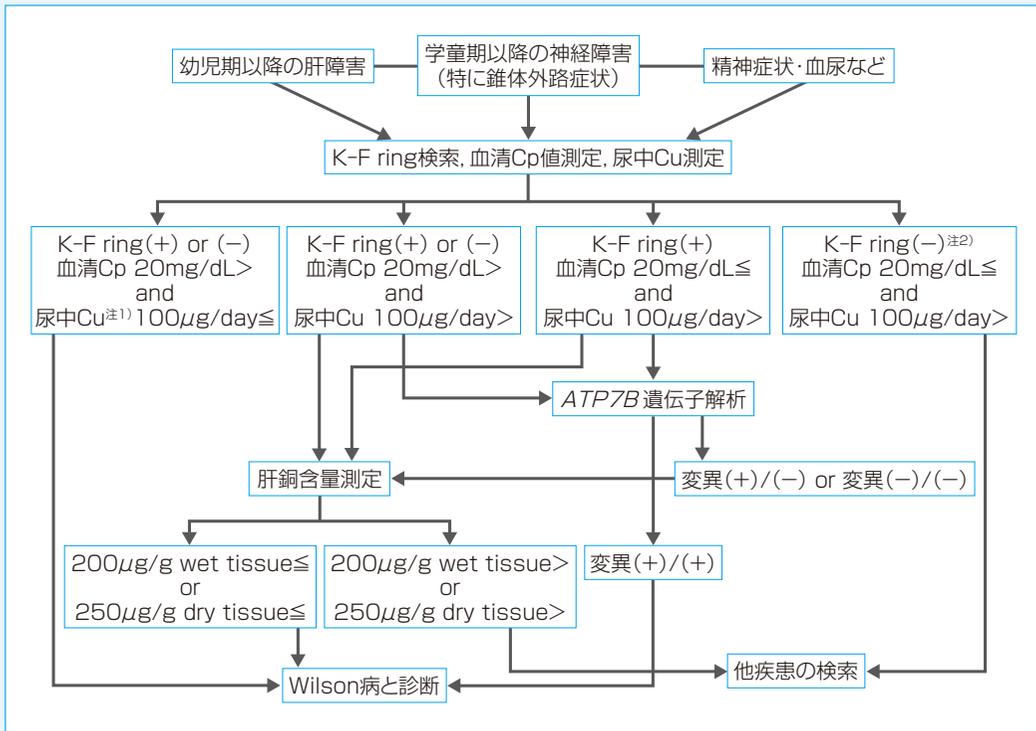
〔藤井秀樹：発症前 Wilson 病のセルロプラスミン及び銅代謝に関する研究，診断基準作成の試み。Biomed Res Trace Elements 1997；8：75-83 より引用改変〕

**② Wilson 病のスクリーニングを行う症例**

- (1) 3 歳以降の肝機能障害。
- (2) 溶血を伴う肝機能障害あるいは肝不全。
- (3) 8 歳以降の神経障害 (特に錐体外路症状)。
- (4) 学童期以降の血尿・タンパク尿と肝障害あるいは神経障害の合併。
- (5) 思春期以降の精神障害と肝障害あるいは神経障害の合併。
- (6) Wilson 病症例の同胞。

**③ Wilson 病の可能性を念頭におく症例**

- (1) 学童期以降の血尿・タンパク尿。
- (2) 思春期以降の精神障害。
- (3) 同胞以外の Wilson 病の家族歴。



**図 1 Wilson 病診断確定までの流れ**

K-F ring：Kayser-Fleischer 角膜輪

Cp：セルロプラスミン

Cu：銅

注 1) 尿中銅排泄量は小児では 1.5 μg/kg/day を基準とする。

注 2) 血清セルロプラスミン値正常例が約 5% 存在することと、4 歳以下の症例では尿中銅排泄量増加がみられないことが多い点は注意を要する。

## 治療

### 1. 基本方針

本疾患を治療する場合の基本的方針は、薬物療法による除銅と低銅食療法である<sup>13)</sup>。また、劇症型 Wilson 病症例など急性あるいは慢性に肝不全に陥った症例、門脈圧亢進による再発性の消化管出血および難治性の神経合併症を有する症例は肝移植の適応となる<sup>14)</sup>。薬物療法は、銅キレート薬による銅排泄の促進あるいは亜鉛薬による銅吸収の阻害の2種類の方法がある。これらを単独あるいは併用にて用いる。また、銅の摂取を制限する低銅食療法も必要となる。銅キレート薬には、D-ペニシラミン（メタルカプターゼ®）\*と塩酸トリエンチン（メタライト250®）\*の2種類があり、亜鉛薬は酢酸亜鉛（ノベルジン®）\*である（表3）。

### 2. 銅キレート薬

#### ① D-ペニシラミンⅢ-A

- (1) 強力な銅キレート効果とすぐれた除銅効果を有する。血液中の銅と結合し、それを尿中に排泄させる。
- (2) 投与量・方法：15～25 mg/kg/day（最大1,400 mg/day）を食間空腹時に2～3回に分けて内服する（表3）<sup>13)</sup>。
- (3) 治療開始時の投与方法：治療量の1/2程度の量から開始し、数週間で治療量まで増量

する<sup>13)</sup>。

- (4) 治療維持期の投与量：10～15 mg/kg/day に減量することができる（表3）<sup>13)</sup>。
- (5) 注意点：必ず空腹時（食前1時間もしくは食後2時間以上空けて）に内服するⅢ-A。食後や食前の内服によって消化管内にて食事とD-ペニシラミンが一緒になると、食事中の銅あるいはほかの金属と結合して血液中に吸収されなくなる。
- (6) 欠点：副作用の出現頻度が20～25%と高いことと（表4）、神経症状を有する症例では、その10～50%において一過性に症状を増悪させることである<sup>13)15)16)</sup>。副作用が出現した場合は、原則D-ペニシラミンの使用は中止する。

#### ② 塩酸トリエンチンⅢ-A

- (1) 銅キレート効果はD-ペニシラミンより劣るが、副作用が少なく、神経症状の一時増悪も少ない<sup>13)</sup>。
- (2) 神経症状に対する治療効果が高い<sup>17)</sup>。
- (3) 投与量・方法：40～50 mg/kg/day（最大2,500 mg/day）を食間空腹時に2～3回に分けて内服する（表3）<sup>13)</sup>。
- (4) 治療維持期の投与量：20～25 mg/kg/day まで減量できる（表3）<sup>13)</sup>。
- (5) 注意点：D-ペニシラミンと同様、食間空腹時に服用することである。
- (6) 欠点：D-ペニシラミンに比べてキレート効

表3 Wilson 病の治療薬

薬剤	投与量	服薬方法	特徴
D-ペニシラミン (メタルカプターゼ®)	15～25 mg/kg/day (初期治療) 10～15 mg/kg/day (維持期)	食間空腹時 分2-3 (食前1時間あるいは 食後2時間以上)	除銅効果にすぐれる 副作用が多い
塩酸トリエンチン (メタライト250®)	40～50 mg/kg/day (初期治療) 20～25 mg/kg/day (維持期)	食間空腹時 分2-3 (食前1時間あるいは 食後2時間以上)	副作用が極めて少ない 神経症状に治療効果が高い
酢酸亜鉛 (ノベルジン®)	75～150 mg/day (成人) 50～75 mg/day (小児)	食前1時間あるいは 食後2時間 原則分3 (50 mg は分2)	食事療法が緩和できる 除銅効果発現に時間がかかる 重篤な副作用は少ない

表4 D-ペニシラミンのおもな副作用

1. 過敏反応
  - 発熱
  - 発疹
  - 悪心・嘔吐
2. 軽度～中等症
  - 軽度タンパク尿
  - 軽度血小板減少 ( $<7.5 \times 10^4$ )
  - 軽度白血球減少 ( $<3,000$ )
  - 蛇行性穿孔性弾力線維症
3. 重症
  - ネフローゼ症候群
  - 重症筋無力症
  - 自己免疫疾患 (SLE, 関節リウマチなど)
  - Stevens-Jonson 症候群
  - 骨髓抑制

\*過敏反応は比較的早期に出現するが、ほかの副作用は服用開始数～10数年後に発症することもありうる。  
SLE；全身性エリテマトーデス  
[Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T：Treatment and management of Wilson's disease. Pediatr Intr 1999；41：419-422 より引用改変]

果が弱く、そのぶん多量に摂取する必要がある。

### 3. 酢酸亜鉛（亜鉛薬） III-A

- (1) 腸管上皮粘膜細胞にてメタロチオネインを誘導し、それが銅と結合して細胞内にとどまることにより銅吸収を阻害する。また唾液や消化管液中に分泌される銅の再吸収を阻害する<sup>18)19)</sup>。
- (2) 重篤な副作用は極めて少ない<sup>20)21)</sup>。
- (3) 投与量・方法：亜鉛として 75～150 mg/day（成人）あるいは 50～75 mg/day（小児）を分3（50 mg/day は分2）として食前1時間もしくは食後2時間に内服する（表3）<sup>20)21)</sup>。
- (4) 管理指標：表5に本薬剤の管理指標を示す<sup>20)</sup>。
- (5) 注意点：亜鉛は繊維質や乳製品などと結合するため、それらを含む食事や飲み物と一緒に服用すると吸収が阻害される<sup>22)23)</sup>。そのため、食事から一定の時間を空けることが望ましいが、その程度は銅キレート薬内服時より厳密でなくてもよい。
- (6) 欠点：除銅効果が出るまでに比較的長期間

表5 酢酸亜鉛治療中の管理指標

1. 尿中銅排泄量を 50～125  $\mu\text{g}/\text{day}$ （24時間尿）あるいは 0.1  $\mu\text{g}/\text{mg Cre}$ （スポット尿）以下に維持する。
2. 尿中亜鉛濃度を 2.0 mg/day（24時間尿）あるいは 1.8  $\mu\text{g}/\text{mg Cre}$ （スポット尿）以上に維持する。服薬コンプライアンスの確認も尿中亜鉛濃度測定に行う。

を要する。

- (7) 銅キレート薬との併用：銅キレート薬との併用も可能である。その場合は、銅キレート薬と亜鉛が消化管内にて結合してしまうのを防ぐため、服薬時間を最低でも1時間以上ずらす必要がある<sup>20)</sup>。

## 4. 低銅食

食事からの銅の摂取を制限するために、薬物療法と並行して「低銅食療法」を行う。銅の摂取量は、治療開始時には 1.0 mg/day（乳幼児は 0.5 mg/day）以下に制限する<sup>13)24)</sup> C。治療により症状や検査値が改善し安定しても銅の多い食品は控えるようにする。なお、亜鉛製剤を内服しているときは、銅キレート薬のみにて治療を行っているときほど厳密な銅の摂取制限は必要ないと考えられている C。

実際に低銅食を作る場合に必要なのが、料理あるいは素材に銅がどれくらい含まれるか（銅含量）を知ることである。一般的には、文部科学省科学技術・学術審議会・資源調査分科会が公表している「日本食品標準成分表」からその情報を得ることができる。そして、各素材にどれくらい銅が含まれるかを知り、銅の多く含まれる食材を避ける、ということが基本的なやり方といえる。表6に、本疾患患者が避けたほうがよい食品と推奨される食品を示す<sup>25)</sup>。このときに注意しなければいけない点は、成分表はすべて食品 100 g 中の銅含有量を表示している点である。実際に摂取する銅の量は、食材の単位重量中の銅含量と各々の食事を作るときに使われる食材の量により決定される。たとえば、精白米と乾燥させたそうめんは、100 g 中の銅含

**表 6** 避けたほうがよい食品と推奨される食品

避けたほうがよい食品	推奨される食品
肝臓 (レバー), もつ, 甲殻類 (えびなど), 貝類, 豆類, きのこと類, コーヒー, ココア, チョコレート類, 緑色の強い野菜, 大量の穀類, 干しぶどう など	肉類, 牛乳, 乳製品, 無色野菜, 水分の多い果物 など

〔山崎大治：低銅食について，Will 2003；15：7-11 より引用改変〕

量はそれぞれ 0.10 mg, 0.12 mg とさほど差はないが，常用量では白米（茶碗 1 杯 200 g）が銅量 0.20 mg, そうめん（1 人前 70 g）が 0.084 mg と 2 倍以上の差が出てしまう。この点は十分に考慮する必要がある。

実際に低銅食レシピを作成するときは，本疾患症例を治療・管理している病院の栄養部の協力を得て行うことが望ましい。西本らは，食品中の銅含量を把握しやすくすることを目的として，「銅制限のための食品交換表」を開発し，それを媒体として在宅での適正な銅制限食を実践している<sup>26)</sup>。本表を用いることも有効な方法と考えられる。この「銅制限のための食品交換表」は，大阪府立母子保健総合医療センターのホームページ（URL：http://www.mch.pref.osaka.jp/department/category/category04/images/dou.pdf）に掲載されている<sup>26)</sup>。

## 5. 肝型症例の初期治療（表 7，図 2）

肝機能障害のみで臨床的に無症状な症例から代償性肝硬変の状態である症例に対しては，酢酸亜鉛単剤による治療を行う<sup>16)20)27)</sup> III-A。亜鉛薬の肝機能障害に対する治療効果は D-ペニシラミンと同等かすぐれていると考えられる。

非代償性肝硬変の状態にある症例に対しては，銅キレート薬と亜鉛薬の併用を行う<sup>16)27)</sup> III-A。この場合は，副作用の少ない塩酸トリエンチンを用いるのがよいと考えられる<sup>16)27)</sup> III-A。

劇症肝炎型など急性・慢性に肝不全を生じた症例に対しては，肝移植の適応を念頭におきながら，血液浄化療法等とともに銅キレート薬と

亜鉛薬の併用を行う III-B。

## 6. 神経型ならびに肝神経型症例の初期治療（表 7，図 2）

塩酸トリエンチンは神経症状を有する本疾患症例への治療効果が高いとの報告があり<sup>13)17)</sup>，原則として塩酸トリエンチンと酢酸亜鉛薬を併用による治療を行う B。D-ペニシラミンによる神経症状の一時増悪は，長引くと不可逆になる可能性がある<sup>16)</sup> III-E。また，重篤な神経症状を呈する症例では，亜鉛薬単剤治療では進行を阻止できない可能性がある D。塩酸トリエンチン治療によっても神経症状の一時増悪は出現するが，比較的軽度で可逆的なことが多い。神経症状が改善した症例や治療開始から 1 年以上経過した軽症例は，塩酸トリエンチンの単剤治療が可能である B。

## 7. 発症前型の初期治療（表 7，図 2）

酢酸亜鉛ないしは塩酸トリエンチンの単剤投与を行う<sup>13)20)21)</sup> III-A。

## 8. 治療維持期の治療（表 7，図 2）ならびに検査

治療により臨床症状ならびに検査所見が安定している症例に対しては，減量した銅キレート薬あるいは酢酸亜鉛にて治療を行う<sup>13)20)21)</sup> III-B。尿中銅排泄量は，銅キレート薬内服中は高値に，亜鉛薬内服中は低値となる。銅キレート薬を 3 日間休薬した後，服用しない状態での尿中銅排泄量（基礎銅排泄量）が 70 μg/day 以下となれば，銅キレート薬を減量できると考えられる<sup>13)</sup> C。

検査は，1～6 か月ごとに，血液一般検査，生化学検査，尿一般検査に加え，血清セルロプラスミン値，血清銅値，尿中銅排泄量を測定する III-A。亜鉛薬を使用している場合は，血中・尿

表7 病型別 Wilson 病治療薬選択に関する提案

病型	重症度など	第一次選択薬	第二次選択薬
肝型	軽症～中等症 (肝機能障害～代償性肝硬変)	酢酸亜鉛	塩酸トリエンチン
	重症 (非代償性肝硬変～肝不全)	酢酸亜鉛 + 塩酸トリエンチン	酢酸亜鉛 + D-ペニシラミン
神経型・肝神経型		塩酸トリエンチン + 酢酸亜鉛	D-ペニシラミン + 酢酸亜鉛
発症前型		酢酸亜鉛	塩酸トリエンチン
治療維持期	肝型から	酢酸亜鉛	塩酸トリエンチン
	神経型・肝神経型から	塩酸トリエンチン	酢酸亜鉛

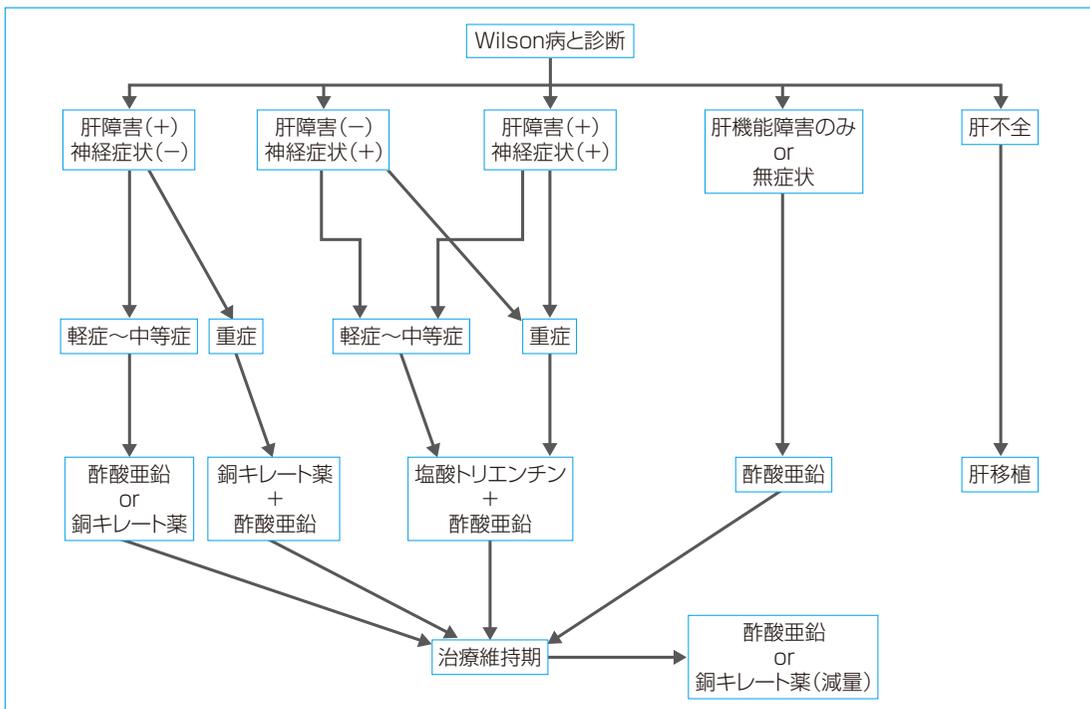


図2 Wilson 病治療薬・方法の選択

中亜鉛，血清アマラーゼ・リパーゼも測定する  
**III-A**. その他，それぞれの症例で必要と思われる検査があれば，それも定期的に施行する。また，肝臓の画像検査（腹部超音波等）は少なく

とも年1回は行うことが望ましい**B**. 神経症状を有する症例での頭部MRI検査は1～3年に1回行う**C**.

## 合併症

本疾患で起こりうる合併症としては，肝障害（おもに肝硬変）の合併症と神経障害による合併

症があげられる。肝硬変による合併症としては，脾腫（脾機能亢進）とそれに伴う血球減少，

食道静脈瘤，そしてまれではあるが特発性腹膜炎が生じることがある。何らかの理由で肝不全が進行すれば，黄疸，浮腫，出血傾向，低タンパク血症，高アンモニア血症などを呈する。肝性脳症になることもある。これらの合併症に対しては，除銅治療をしっかり行うとともに，それぞれの症状にあわせた対症療法が必要となっ

てくる。

神経障害に伴う合併症としては，四肢体幹の運動障害による関節拘縮，嚥下障害による誤嚥性肺炎などが生じうる。神経症状が強い症例には早期から理学療法を行い，関節拘縮などの予防に努める必要がある。

## 成人期の課題

### 1. 妊娠・出産

本疾患患者では，それぞれの症例における肝障害や神経障害の程度にもよるが，基本的には妊娠・出産は十分可能である。重要なことは，妊娠中も治療を継続することである。妊娠中は原則として治療薬を減量して服薬する。銅キレート薬は，D-ペニシラミン，塩酸トリエンチンとともに通常量の70%程度に減量し，低銅食療法を徹底する<sup>13)28)</sup>**B**。酢酸亜鉛は，同量のまま継続するか75 mg/dayに減量する<sup>20)29)</sup>**B**。いずれの場合も，治療薬減量による原病の悪化，あるいは逆に治療による銅欠乏が生じないように，月に一度は診察・検査を行う**B**。

### 2. 治療・管理の注意点

本疾患の予後は，診断・治療開始の時期と服薬コンプライアンスに依存している。

早期に発見されて治療が開始されれば，十分な社会復帰あるいは発症の予防が可能である。発症から診断・治療開始まで時間がかかると，肝臓あるいは中枢神経に不可逆的変化が生じてしまう。その場合，治療にて銅代謝を改善しても各臓器の機能が十分に回復しない可能性が高

くなってしまふ。

本疾患の内科的治療は，あくまで薬により銅代謝の状態を良好に保持するものであり，決して治癒させるものではない。治療は生涯にわたって継続する必要がある<sup>13)</sup>**II-A**。本疾患患者のなかには，早期に治療が開始され，まったく普通の日常生活を送っていたにもかかわらず，怠薬のため症状が再燃し，最悪の場合は死亡する例がみられる。良好な服薬コンプライアンスを保つことが本疾患の予後をよくするためには極めて重要である。

### 3. 発癌の問題を含めた予後

本疾患では，治療によっても肝臓内の銅蓄積は完全には改善せず，銅含量は正常範囲まで低下しない。そのため，蓄積し続けた銅による影響，特に発癌が懸念される。本疾患が肝癌発症の危険因子であることは否定できない<sup>30)31)</sup>。成人で診断された症例ならびに成人期に至った症例に関しては，年1回程度の，腹部超音波検査などの腹部画像検査が必要であると考えられる**B**。

なお，平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった。

## 引用文献

1) Aoki T, et al. Nationwide survey of clinical feature of Wilson's disease in Japan. in : Lam STS, Pang CCP, eds. Neonatal and Perinatal Screening, the Asian pacific per-

spective, The Chinese University Press, Hong Kong, 1996 : 25-28.

2) Eisenbach C, et al. Diagnostic criteria for acute liver fail-

- ure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 1711-1714.
- 3) 清水教一ほか. 全国調査からみた神経型・肝神経型 Wilson 病の臨床像および肝銅含量に関する検討. 脳と発達 1996 ; 28 : 391-397.
  - 4) Yamaguchi Y, et al. Mass screening of Wilson's disease : result and recommendations. *Pediatr Int* 1999 ; 41 : 405-408.
  - 5) Sanchez-Albisua I, et al. A high index of suspicion : the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; 28 : 186-190.
  - 6) Svetel M, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ; 15 : 772-775.
  - 7) Seniów J, et al. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *Clin Neuropsychol* 2003 ; 17 : 367-373.
  - 8) 川越忠信ほか. 幼児 Wilson 病の尿中銅排泄量に関する研究. *Biomed Res Trace Elements* 1994 ; 5 : 215-216.
  - 9) 藤井秀樹 : 発症前 Wilson 病のセルロプラスミン及び銅代謝に関する研究. 診断基準作成の試み. *Biomed Res Trace Elements* 1997 ; 8 : 75-83.
  - 10) 川越忠信ほか. 乳幼児・学童を中心とした小児の尿中銅排泄の研究. 1 回尿の銅/クレアチニン比の有用性. *Biomed Res Trace Elements* 1994 ; 5 : 223-224.
  - 11) Martins da Costa C, et al. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992 ; 15 : 609-615.
  - 12) Müller T, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007 ; 47 : 270-276.
  - 13) Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T. Treatment and management of Wilson's disease. *Pediatr Intr* 1999 ; 41 : 419-422.
  - 14) 藤澤知雄 : わが国における Wilson 病の肝移植. 適応と移植成績. *医学のあゆみ* 2006 ; 216 : 823-827.
  - 15) 早乙女敦子ほか. Wilson 病患者に生じた蛇行性穿孔性弾力線維症. *皮膚病診療* 2009 ; 31 : 1395-1398.
  - 16) Brewer GJ, Askari FK : Wilson's disease : clinical management and therapy. *J Hepatol* 2005 ; 42 : S13-S21.
  - 17) 清水教一, 青木継稔 : 神経症状を呈した Wilson 病症例に対する銅キレート薬治療に関する検討. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2004 ; 17 : 95-97.
  - 18) Lee D-Y, Brewer GJ, Wang Y. Treatment of Wilson's disease with zinc. VII. Protection of the liver from copper toxicity by zinc-induced metallothionein in a rat model. *J Lab Clin Med* 1989 ; 114 : 639-645.
  - 19) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc : X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med* 1992 ; 120 : 380-386.
  - 20) 清水教一ほか. 本邦における Wilson 病に対する酢酸亜鉛製剤 (NPC-02) の有効性と安全性に関する検討. *日本先天代謝異常学会雑誌* 2008 ; 24 : 71-80.
  - 21) Shimizu N, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease : efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl Res* 2010 ; 156 : 350-357.
  - 22) Oelshlegel FJ, Brewer GJ. Absorption of pharmacological doses of zinc. in : Brewer GJ, Prasad AS, eds. *Zinc metabolism : current aspects in health and disease*. New York : Alan R. Liss, Inc., 1977 : 299-311.
  - 23) Pecoud A, Donzel P, Schelling L : Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1975 ; 17 : 469-474.
  - 24) 清水教一 : Wilson 病患者に対する治療食の実際. *治療* 2006 ; 88 : 2017-2020.
  - 25) 山崎大治 : 低銅食について. *Will* 2003 ; 15 : 7-11.
  - 26) 西本裕紀子ほか. 「銅制限のための食品交換表」を用いて在宅で銅制限を実践・継続できた Wilson 病児の 2 症例. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 2005 ; 19 : 119-125.
  - 27) Brewer GJ : Wilson Disease. in : Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York : McGraw-Hill, 2005 : 2313-2315.
  - 28) European Association for Study of Liver : EASL clinical practice guidelines : Wilson's disease. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 671-685.
  - 29) Brewer GJ, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII : treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000 ; 31 : 364-370.
  - 30) 齋藤智明ほか. Wilson 病に合併した胆管細胞癌の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌* 2009 ; 42 : 1574-1579.
  - 31) Thattil R, Dufour JF : Hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic patient with Wilson's disease. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19 : 2110-2113.

# 索引

## 和文

### あ

亜鉛薬 206  
アセチル-CoA カルボキシラーゼ (ACC) 97  
アデノシルコバラミン 50  
アニオンギャップ 41  
——陽性 110  
アルギナーゼ I (ARG-1) 41  
アルギニノコハク酸合成酵素 (ASS) 41  
アルギニノコハク酸尿症 45  
アルギニノコハク酸リアーゼ (ASL) 41  
アルギニン 46  
——強化 117  
——製剤 45  
アロイソイシン 19  
アロプリノール 186  
——負荷試験 44  
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 187  
安息香酸ナトリウム 4, 46

### い

易感染性 183  
イソ吉草酸血症 73  
イソバレリル-CoA 脱水素酵素 (IVDH) 73  
イソバレリルカルニチン 75  
イソバレリルグリシン 75  
イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳 56

### え

エノイル-CoA ヒドラターゼ (LCEH) 139  
塩酸トリエンチン 205  
炎症性腸疾患 188

### お

黄疸 202  
横紋筋融解症 123, 130, 140, 141, 166

オルニチン・シトルリンアンチポーター (ORNT-1) 41  
オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 41  
オロト酸 44

### か

家族への説明 6  
ガラクトース 176  
——1-リン酸 176  
——1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ 174  
——血症 I 型 174  
——血症 II 型 175  
——血症 III 型 175  
ガラクトキナーゼ 174  
カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 165  
カルニチンサイクル 164  
カルニチントランスポーター (OCTN-2) 155  
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT-1) 164  
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT-2) 165  
カルバミルリン酸合成酵素 I (CPS-1) 41  
肝移植 22, 37, 48, 59, 69, 191  
肝型  
——, 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症 131  
——, Wilson 病 202  
肝グリコーゲンホスホリラーゼ 181  
間欠型, メープシロップ尿症 18  
肝硬変 202  
肝腫大 183  
眼症状 26  
肝神経型, Wilson 病 202  
乾癬様 98  
肝不全 203

### き

基底核病変 106  
急性睥炎 74  
急性脳症様発作 114  
筋生検 184

筋ホスホグルコムターゼ 194  
筋ホスホフルクトキナーゼ 194  
筋ホスホリラーゼ 194

### く

クエン酸カリウム 186  
クモ状指 26  
グリコーゲン合成酵素 197  
グリコーゲン脱分枝酵素 181  
グリコーゲン分枝鎖酵素 181  
グリシン 76  
グリセロール-3-リン酸 200  
グルカゴン負荷試験 184  
グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) 181  
グルコーストランスポーター 2 (GLUT-2) 191  
グルコース負荷試験 184  
グルタコン酸 115  
グルタリル-CoA 脱水素酵素 (GCDH) 113  
グルタリルカルニチン 115  
グルタル酸 113, 115  
——血症 I 型 (GA1) 113  
——血症 II 型 (GA2) 122  
くる病 192

### け

軽症 PKU 9  
軽症高 Phe 血症 9  
血液浄化療法 4, 47, 68  
血清アシルカルニチン分析 133  
血清セルロプラスミン 203  
血栓症 26  
ケトアシドーシス 51, 105, 109

### こ

高アンモニア血症 2, 3, 51, 52  
高脂質 36  
高脂肪・低炭水化物食 37  
高脂肪食 111  
高炭水化物食 128  
高タンパク 36  
好中球減少 184  
高尿酸血症 184, 186  
高頻度変異 98  
高ホモシステイン血症 53

硬膜下出血 115  
硬膜下水腫 115  
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素  
(VLCAD) 130  
骨格異常 26  
骨格筋型, 極長鎖アシル-CoA 脱水  
素酵素欠損症 131  
古典型, メープルシロップ尿症 18  
古典的 PKU 9  
コバラミン代謝異常 50  
コーンスターチ 128, 136, 144, 186

## さ・し

最軽症型, プロピオン酸血症 63  
酢酸亜鉛 206  
三頭酵素 139  
色素性網膜症 145  
シスタチオンin  $\beta$  合成酵素欠損症  
(CBS) 25  
自然タンパクの制限 58, 68, 93, 109  
失明 107  
シトリン 33  
——欠損症 3, 177  
シトルリン血症 I 型 45  
若年性脳梗塞 30  
重症肝硬変型, 糖源病 IV 型 190  
出生前治療 104  
食後高血糖 197  
食事間隔 85  
腎移植 59  
心筋症 64, 89, 123, 140, 156, 160,  
166, 183  
心筋障害 137  
神経型, Wilson 病 202  
神経障害 137  
神経伝達物質 9, 13  
進行性痙性両麻痺 43  
進行性心筋症 107  
心障害 64  
腎障害 52  
腎尿細管障害 165

## す

髄液中プテリジン分析 14  
水晶体亜脱臼 26, 30  
錐体外路 119  
——症状 114

水溶性ビタミン 57, 68, 78, 93, 102  
スベリルグリシン 149

## せ・そ

精神運動発達遅滞 98  
成人発症 II 型シトルリン血症  
(CTLN-2) 34  
絶食時間 85  
セロトニン 13  
遷延性黄疸群 35  
線条体 114  
先天奇形 166  
総ケトン 106  
阻血下前腕運動負荷試験 195

## た

退行 107, 114  
代謝性アシドーシス 2, 3, 52  
体臭 73  
大脳基底核 52, 74  
——病変 64  
多嚢胞性嚢胞腎 123  
垂井病 194  
胆汁うっ滞 35, 176  
タンパク過剰摂取 42  
タンパク除去粉乳 47  
タンパク制限 111

## ち

チアミン 22  
——依存性 21  
——反応型, メープルシロップ尿  
症 18  
チグリルグリシン 107  
致死新生児神経・筋型, 糖源病 IV 型  
190  
知能障害 175  
注意欠陥/多動性障害(AD/HD) 89  
中間型, メープルシロップ尿症 18  
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素(MCAD)  
147  
中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)  
35  
中枢神経系異常 26  
長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水  
素酵素(LCHAD) 139  
長鎖アシルカルニチン 168

チロシン 8

## て

低カルニチン血症 95  
低血糖 2, 183  
低ケトン性低血糖 89  
低脂肪 128  
低身長 183  
低銅食 206  
低糖濃度 37  
テトラヒドロビオプテリン (BH<sub>4</sub>)  
8, 9  
電子伝達フラビントタンパク (ETF)  
122  
天然型 BH<sub>4</sub> 製剤サプロプテリン塩酸  
塩 13

## と

頭頸拡大 114  
糖原病 181  
——用フォーミュラ 185  
糖質を嫌い 36  
特異な食癖 36  
ドパミン 13

## な・に

難治性の湿疹 98  
二次性カルニチン欠乏症 158, 159  
乳酸 99, 183  
乳糖除去 175  
乳糖制限 179  
乳幼児突然死症候群 (SIDS) 130,  
148  
尿ケトン体 111  
尿細管障害 175  
尿素サイクル 41  
——異常症 4  
尿中銅排泄量 203  
尿中遊離カルニチン排泄率 158  
人形様顔貌 183

## ね・の

ネズミ尿臭 10  
脳室拡大 99  
嚢胞形成 99

## は・ひ

白質障害 115

白内障 175, 179  
発熱時 118  
ビオチンダーゼ欠損症 97  
ビオチン 100, 102  
非加熱のコンスターチ 186  
非ケトン性低血糖 82  
——発作 81  
非進行性肝型, 糖源病 IV 型 190  
非阻血下前腕運動負荷試験 195  
ビタミン 5  
——B<sub>12</sub> 29, 59  
——B<sub>12</sub> 欠乏 53  
——B<sub>12</sub> 内服 56  
——類 4, 6  
必須アミノ酸 6, 12  
必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ 144

ピバロイルカルニチン 75, 159  
ピボキシル基 75, 158  
ピリドキシン 28  
ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 97  
ピルビン酸ナトリウム 37

## ふ

フェニルアラニン (Phe) 8  
——除去ミルク配合散 12  
フェニルケトン尿症 (PKU) 8  
フェニル酪酸ナトリウム 46  
フェブリク® 186  
複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD) 97  
不随意運動 89  
不整脈 74, 156, 166  
プテリジン分析 10  
プフェニール® 4  
プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ (PCC) 62, 97  
プロピオニルカルニチン 52, 65  
プロピオニルグリシン 65  
プロピオン酸 58  
——血症 (PA) 62  
分枝鎖アミノ酸 17  
——除去ミルク 20  
分枝鎖ケト酸 17  
——脱水素酵素 17

## へ・ほ

ヘキサノイルグリシン 149  
ベタイン 29  
ヘテロ女性 48  
ボイトラー法 176  
ホスホグリセリン酸キナーゼ 194  
ホスホリラーゼキナーゼ 181, 194  
ホスホリラーゼ染色 198  
母性 PKU 14  
ホモシスチン尿症 25  
——を伴うメチルマロン酸血症 27  
ポリグルコサン小体病 190  
ホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) 欠損症 97

## ま・み

末梢神経障害 141, 145  
ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) 105  
見逃し例, β-ケトチオラーゼ欠損症 105

## め

メイロン® 3  
メープルシロップ尿症 (MSUD) 17  
メチオニン 25  
——アデノシルトランスフェラーゼ欠損症 27  
——合成酵素 50  
——合成酵素欠損症 27  
——除去粉乳 28  
——制限食 28  
メチルクエン酸 53, 65, 99  
メチルクロトニルグリシン尿症 (MCG) 88  
メチルマロニル-CoA ムターゼ (MCM) 50  
メチルマロン酸 53  
——血症 50  
メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症 27  
メトロニダゾール 47, 59, 69

## も

毛髪異常 43  
網膜出血 115

網膜障害 141  
門脈体循環シャント 176

## ゆ・よ

遊離カルニチン 157  
遊離脂肪酸 106  
溶血 195  
葉酸 14, 29  
幼児筋・肝型, 糖源病 IV 型 190

## ら・り

ラクツロース 47, 59, 69  
卵巣機能不全 175, 179  
リジン/アルギニン比 117  
リポフラビン 117, 119, 128  
良性持続性高 Phe 血症 9  
リンゴ酸・アスパラギン酸シャトル 33

## 欧文

## A・B

ACADVL 133  
AD/HD (attention-deficit hyperactivity disorder) 89  
ARG-1 (arginase 1) 41  
ASL (argininosuccinate lyase) 41  
ASS (argininosuccinate synthetase) 41  
BH<sub>4</sub> (tetrahydrobiopterin) 9  
——・1 回負荷試験 10  
——反応性高 Phe 血症 9

## C

C0/(C16+C18) 168  
C3/C2 比 65  
C8 149  
C8/C10 149  
C10 124  
C14 : 1 132  
C16-OH 141  
C18 : 1-OH 141  
CACT (carnitine acylcarnitine translocase) 165  
CBS (cystathionine β-synthetase) 25  
CPS-1 (carbamoyl phosphate synthe-

tase 1) 41  
CPT-1 (carnitine palmitoyl transferase-1) 164  
CPT-2 (carnitine palmitoyl transferase-2) 165  
critical sample 2  
CTLN-2 (adult-onset citrullinemia type 2) 34

## D・E

D-ベニシラミン 205  
——負荷テスト 203  
DHA (docosahexaenoic acid) 145  
DHPR (dihydropteridine reductase) 10  
——酵素解析 10  
ETF (electron-transferring flavoprotein) 122  
——脱水素酵素 (ETFDH) 122  
ETFDH (electron-transferring flavoprotein dehydrogenase) 122

## F・G・H・K

Fanconi-Bickel 症候群 191  
Fanconi 症候群 159  
Fernandes 負荷試験 184  
first line 2  
G6Pase (glucose-6-phosphatase) 181  
GABA アナログ 119  
HVA (homovanillate) 14  
Kayser-Fleischer 角膜輪 203

## L

LCT (long-chain triglyceride) 137  
LDH-A サブユニット 194  
L-Dopa 13  
L-カルニチン 5, 56, 68, 76, 94, 101, 117, 119, 128, 137, 144  
——大量投与 161  
L-シスチン補充 28

## M

Marfan 症候群 30  
MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) 147  
McArdle 病 194  
MCM (methylmalonyl-CoA mutase)

50  
MCT (medium-chain triglyceride) 35  
——オイル 37  
——ミルク 136  
Metabolic Autopsy 6, 152

## N

NADH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide) 33  
NAGS (N-acetyl-glutamate synthetase) 41  
NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) 34  
N-アセチルグルタミン酸合成酵素 (NAGS) 41  
——活性 74

## O

OCTN-2 (carnitine transporter) 155  
ORNT-1 (ornithine/citrulline antiporter) 41  
OTC (ornithine transcarbamylase) 41

## P

PAH (phenylalanine hydroxylase) 8  
PCC (propionyl-CoA carboxylase) 62  
PCCB 63  
Phe (phenylalanine) 8  
——水酸化酵素 (PAH) 8  
——摂取量 12  
PKU (phenylketonuria) 8  
Potter 様顔貌 123

## Q・R

QT 延長症候群 64  
Reye 様症候群 89, 123, 140, 148, 157  
——様発作 166

## S・U

S-22 58, 68  
S-23 58, 68  
second line 2  
second wind 現象 195  
SIDS (sudden infant death syndrome) 130, 148

Sylvius 裂 114  
UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ 174  
UDP-グルコース 197

## V・W・X・Y

VLCAD (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) 130  
Wilson 病 202  
XLG2 型 184  
X 染色体不活化 42  
X 連鎖形式 48  
Y435C 変異 63

## 数字・ギリシャ文字

2-メチル-3-ヒドロキシブチリルカルニチン 90  
2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸 107  
2-メチルアセト酢酸 107  
2-メチルブチリルカルニチン 75  
3-ケトアシル-CoA チオラーゼ (LCKAT) 139  
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 81  
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸 83  
3-ヒドロキシイソ吉草酸 75, 90, 99  
3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン 82, 90, 99  
3-ヒドロキシグルタル酸 113, 115  
3-ヒドロキシプロピオン酸 53, 65, 99  
3-メチルグルタコン酸 83  
3-メチルグルタル酸 83  
3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ (MCC) 88, 97  
3-メチルクロトニルグリシン 90, 99  
5-HIAA (5-hydroxyindole acetic acid) 14  
5-HTP (5-hydroxytryptophan) 13  
5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 13  
 $\beta$ -エノラーゼ 194

- ・ **JCOPY** (社)出版者著作権管理機構 委託出版物  
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。  
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構  
(電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp)  
の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます) する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにおいて内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的使用には該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

しんせいじ たいしょうしつかんとう  
新生児マススクリーニング対象疾患等  
しんりょう  
診療ガイドライン 2015

ISBN978-4-7878-2187-4

2015年11月20日 初版第1刷発行

---

編 集 日本先天代謝異常学会  
発 行 者 藤実彰一  
発 行 所 株式会社 診断と治療社  
〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4階  
TEL : 03-3580-2750 (編集) 03-3580-2770 (営業)  
FAX : 03-3580-2776  
E-mail : hen@shindan.co.jp (編集)  
          eigyobu@shindan.co.jp (営業)  
URL : <http://www.shindan.co.jp/>  
印刷・製本 三報社印刷株式会社