

[6] 複合カルボキシラーゼ欠損症

1)原因

4種のカルボキシラーゼを合成する酵素〔ホロカルボキシラーゼ合成酵素〕あるいはピオチンダーゼの遺伝子変異が原因です。乳酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、プロピオン酸、3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンなどが体内に蓄積します。

2)スクリーニング指標と精密検査

3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンが1.0 nmol/ml 以上
尿の有機酸分析、遺伝子解析で診断します。

3)頻度

この新しいスクリーニングでは、約20万人に1人の頻度で見つかっています。

4)症状

重症の患児では、生後間もなくから有機酸の急速な蓄積（酸血症）がみられ、呼吸障害や意識障害などの重篤な状態になり、血液透析などの特別の治療が必要です。軽症～中等症の患児では、乳児期以降に嘔吐発作、びらん性皮疹、発達遅延を認めます。早期治療により脳障害を防ぐことが出来ます。

5)治療

ピオチン大量投与によって治療します。ピオチンの効果が少ない場合は、プロピオン酸血症に準じ、治療用特殊ミルクを使用して食事のたんぱく質中の関連アミノ酸を制限し、カロリーを十分に補給し、有機酸を解毒するカルニチンという薬剤を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[7] 3-メチルクロトニルグリシン尿症

1)原因

ロイシンの代謝経路で3-メチルクロトニル CoA を代謝する酵素〔3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ〕の遺伝子変異が原因です。蓄積した3-メチルクロトニル CoA は、体内で3-メチルクロトニルグリシンや3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンに変化します。

2)スクリーニング指標と精密検査

3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンが1.0 nmol/ml 以上
尿の有機酸分析で診断します。

3)頻度

この新しいスクリーニングでは、まだ見つかっていません。我が国では非常に希な疾患と考えられます。

4)症状

本症患者の多くが無症状か、軽度の神経症状・知的障害を示すのみとされています。患児によっては、乳児期以降、感染症罹患時などに“自家中毒”に似た嘔吐発作を繰り返し、低血糖、高アンモニア血症などにより意識障害や呼吸障害を来すとされています。

5)治療

治療の必要性や効果については充分には明らかになっていませんが、食事のたんぱく質中のロイシンを制限し、カロリーを十分に補給し、有機酸を解毒するカルニチンという薬剤を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

〔脂肪酸酸化異常症〕

通常の脂肪を体のエネルギー源として利用するしくみを「脂肪酸 β 酸化」といい、細胞のミトコンドリア内にこの代謝経路があります。これに関係した酵素の障害のために、筋力低下や筋痛を来したり、乳幼児期に空腹時の低血糖のために突然死したりする疾患です。哺乳や食事の間隔があきすぎないようにしたり、中鎖脂肪酸を使ったりして治療します。

〔1〕カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I (CPT-I) 欠損症

1)原因

脂肪酸をミトコンドリア内に取り込むために、脂肪酸をカルニチンと結合させアシルカルニチンをつくる酵素〔カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I〕の遺伝子変異が原因です。アシルカルニチンが減少し、遊離カルニチンが増加します。

2)スクリーニング指標と精密検査

〔遊離カルニチン/長鎖アシルカルニチン〕比が100以上
酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3)頻度

この新しいスクリーニングでは、約20万人に1人の頻度で見つかっています。

4)症状

新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時、あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖により意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来します。早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来ます。

5)治療

哺乳や食事の間隔を長く開けないようにします。食事時の脂肪の割合を減らし、代わりに中鎖脂肪酸を含む脂肪を加えます。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

〔2〕カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT-II) 欠損症

1)原因

ミトコンドリア内に取り込まれたアシルカルニチンからカルニチンを切り離す酵素〔カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II〕の遺伝子変異が原因です。アシルカルニチンが増加し、遊離カルニチンが減少します。

2)スクリーニング指標と精密検査

濾紙血中のC16-アシルカルニチンが8 nmol/ml以上、C18-アシルカルニチンが3 nmol/ml以上
酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3)頻度

この新しいスクリーニングでは、約20万人に1人の頻度で見つかっています。

4)症状

全身症状が出るタイプと、筋症状がでるタイプがあります。

全身症状が出るタイプでは、新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時、あるいは感染症罹患時

などに低ケトン性低血糖症により意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来します。心筋や骨格筋の障害も見られます。早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来ます。

筋症状がでるタイプでは、思春期ころから筋力低下や筋痛といった症状、発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を繰り返します。

5) 治療

哺乳や食事の間隔を長く開けないようにします。食事の脂肪の割合を減らし、代わりに中鎖脂肪酸を含む脂肪を加えます。血液中の遊離カルニチンが減少している場合は、適宜カルニチンを補います。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[3] カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症

1) 原因

アシルカルニチンをミトコンドリア内に運び込む酵素 [カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ] の遺伝子変異が原因です。アシルカルニチンが増加し、遊離カルニチンが減少します。

2) スクリーニング指標と精密検査

濾紙血中の C16-アシルカルニチンが 8 nmol/ml 以上、C18-アシルカルニチンが 3 nmol/ml 以上酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングではまだ見つかっていません。非常に希な疾患と考えられます。

4) 症状

新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時、あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来します。心筋や骨格筋の障害も見られます。早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来ます。

5) 治療

哺乳や食事の間隔を長く開けないようにします。食事の脂肪の割合を減らし、代わりに中鎖脂肪酸を含む脂肪を加えます。血液中の遊離カルニチンが減少している場合は、適宜カルニチンを補います。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[4] 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症

1) 原因

ミトコンドリア内での脂肪酸β酸化において、長鎖の脂肪酸 (アシル CoA) を処理する酵素 [極長鎖アシル CoA 脱水素酵素] の遺伝子変異が原因です。長鎖アシルカルニチンが増加します。

2) スクリーニング指標と精密検査

濾紙血中の C14:1-アシルカルニチンが 0.3 nmol/ml 以上酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、約 20 万人に 1 人の頻度で見つかっています。

4) 症状

新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時、あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖症や高アンモニア血症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来します。心筋

や骨格筋の障害も見られます。早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来ます。心筋障害が急速に進行する重症型では、治療効果が充分でない場合があります。筋症状が主体のタイプでは、思春期ころから筋力低下や筋痛といった症状、発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を繰り返します。

5) 治療

哺乳や食事の間隔を長く開けないようにします。夜間の低血糖を防ぐ目的で、生コーンスターチを食べさせることもあります。食事時の脂肪の割合を減らし、代わりに中鎖脂肪酸を含む脂肪を加えます。血液中の遊離カルニチンが減少している場合は、適宜カルニチンを補います。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[5] 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症 / 三頭酵素 (TFP) 欠損症

1) 原因

ミトコンドリア内での脂肪酸β酸化において、長鎖の 3-ヒドロキシ脂肪酸 (3-ヒドロキシアシル CoA) を処理する酵素群 [長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素など] の遺伝子変異が原因です。長鎖 3-ヒドロキシアシルカルニチンが増加します。

2) スクリーニング指標と精密検査

濾紙血中の C16-及び C18-3-ヒドロキシアシルカルニチンが共に 0.2 nmol/ml 以上
酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングではまだ見つかっていません。我が国では非常に希な疾患と考えられます。

4) 症状

新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時、あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖症や高アンモニア血症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来します。心筋や骨格筋の障害も見られます。早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来ます。心筋障害が急速に進行する重症型では、治療効果が充分でない場合があります。骨格筋症状としては、筋力低下や筋痛といった症状、発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を繰り返します。末梢神経障害や網膜障害を示す患者もいます。

5) 治療

哺乳や食事の間隔を長く開けないようにします。夜間の低血糖を防ぐ目的で、生コーンスターチを食べさせることもあります。食事時の脂肪の割合を減らし、代わりに中鎖脂肪酸を含む脂肪を加えます。血液中の遊離カルニチンが減少している場合は、適宜カルニチンを補います。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[6] 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症

1) 原因

ミトコンドリア内での脂肪酸β酸化において、中鎖の脂肪酸 (アシル CoA) を処理する酵素 [中鎖アシル CoA 脱水素酵素] の遺伝子変異が原因です。中鎖アシルカルニチンが増加します。

2) スクリーニング指標と精密検査

濾紙血中の C8-アシルカルニチンが 0.3 nmol/ml 以上

酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、約 8 万人に 1 人の頻度で見つかっています。

4) 症状

新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時、あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖症や高アンモニア血症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来します。無症状のまま成人する患者もいます。早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来ます。

5) 治療

哺乳や食事の間隔を長く開けないようにします。夜間の低血糖を防ぐ目的で、生コーンスターチを食べさせることもあります。食事の脂肪の割合を減らします。血液中の遊離カルニチンが減少している場合は、適宜カルニチンを補います。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[7] カルニチントランスポータ異常症

1) 原因

細胞膜において、カルニチンを輸送する蛋白 [有機陽イオントランスポータ (organic cation transporter)-2] の遺伝子変異が原因です。遊離カルニチンが減少します。

2) スクリーニング指標と精密検査

遊離カルニチンが 10 nmol/ml 以下

遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングではまだ見つかっていません。我が国では 4 万人に 1 人くらいの頻度ではないかと考えられます。

4) 症状

新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時、あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖症や高アンモニア血症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来します。心筋や骨格筋の障害も見られます。早期治療により脳・筋障害や突然死を防ぐことが出来ます。

5) 治療

カルニチンを大量投与 (服用) する治療を行います。

[8] グルタル酸尿症 II 型

1) 原因

ミトコンドリアの電子伝達フラビン蛋白 (ETF) あるいは ETF 脱水素酵素の遺伝子変異が原因です。これらの機能不全により、脂肪酸β酸化系酵素など複数の酵素の障害が起こります。短鎖から長鎖のアシルカルニチンやいくつかの有機酸が増加します。

2) スクリーニング指標と精密検査

C10-アシルカルニチンが 0.4 nmol/ml 以上で、その他のアシルカルニチンも増加尿の有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、約10万人に1人の頻度で見つかっています。

4) 症状

軽症～中等症の患児では、乳幼児期にかけて、低血糖症や酸血症、高アンモニア血症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳・筋障害や突然死を来したりします。早期治療により脳・筋障害を改善したり、突然死を防いだりすることが出来ます。重症の患児では、出生時に既に脳奇形や腎奇形が見られていたり、新生児期早期から、呼吸障害や意識障害などの重篤な状態を呈したりし、治療は困難です。

5) 治療

軽症～中等症の患児では、哺乳や食事の間隔を長く開けないようにします。夜間の低血糖を防ぐ目的で、生コーンスターチを食べさせることもあります。食事中の脂肪や蛋白の割合を減らします。カルニチンやリボフラビン（ビタミンB2）を服用します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[尿素サイクル異常症]

たんぱく質（アミノ酸）から作られるアンモニアを体に害のない尿素に変えるしくみを「尿素サイクル」といいます。これに関係した酵素の障害のため、アンモニアが体にたまり、脳に障害が起こる病気です。食事のたんぱく質を最小限に抑え、アンモニアを解毒する薬などを使って治療します。

[1] 高アルギニン血症（アルギナーゼ欠損症）

1) 原因

尿素サイクルにおいて、アルギニンを尿素とオルニチンに分解する酵素 [アルギナーゼ] の遺伝子変異が原因です。アルギニンが増加します。

2) スクリーニング指標と精密検査

アルギニンが 150 nmol/ml 以上
酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングではまだ見つかりません。我が国では非常に希な疾患と考えられます。

4) 症状

新生児期から重篤な脳障害を来す患児から、乳幼児期に運動障害や発達遅延が徐々に進行する患児まで、その症状は多彩です。重症例では治療効果が充分でない場合があります。

5) 治療

食事のたんぱく質（アルギニン）を最小限に抑え、必須アミノ酸を補充する治療をします。

[2] シトルリン血症 I 型 (アルギニノコハク酸合成酵素欠損症)

1) 原因

尿素サイクルにおいて、シトルリンとアスパラギン酸からアルギニノコハク酸を合成する酵素 [アルギニノコハク酸合成酵素] の遺伝子変異が原因です。シトルリンが増加します。

2) スクリーニング指標と精密検査

シトルリンが 100 nmol/ml 以上

酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングではまだ見つかっていません。我が国では非常に希な疾患と考えられます。

4) 症状

軽症～中等症患者では、乳幼児期以降の空腹時、あるいは感染症罹患時などに高アンモニア血症による嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害が徐々に進行します。重症患者では、新生児期から著しい高アンモニア血症を呈し、治療効果が充分でない場合があります。

5) 治療

食事のたんぱく質を最小限に抑え、カロリーを充分補給し、アンモニアを解毒する薬を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[3] アルギニノコハク酸尿症 (アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症)

1) 原因

尿素サイクルにおいて、アルギニノコハク酸をアルギニンとフマル酸に分解する酵素 [アルギニノコハク酸リアーゼ] の遺伝子変異が原因です。シトルリンとアルギニノコハク酸が増加し、アルギニンが低下します。

2) スクリーニング指標と精密検査

シトルリンが 100 nmol/ml 以上、アルギニノコハク酸が 10 nmol/ml 以上

酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、約 20 万人に 1 人の頻度で見つかっています。

4) 症状

軽症～中等症患者では、乳幼児期以降の空腹時、あるいは感染症罹患時などに高アンモニア血症による嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害が徐々に進行します。重症患者では、新生児期から著しい高アンモニア血症を呈し、治療効果が充分でない場合があります。

5) 治療

食事のたんぱく質を最小限に抑え、カロリーを充分補給します。充分な量のアルギニンや、アンモニアを解毒する薬を使って治療します。カゼをひいたりして食事が十分に摂れない時には、ブドウ糖の点滴治療などが必要です。

[その他のアミノ酸代謝異常症]

[1] シトルリン欠損症

1) 原因

ミトコンドリア内膜において、アスパラギン酸などを輸送する蛋白 [シトルリン] の遺伝子変異が原因です。シトルリンを含む複数のアミノ酸やガラクトースなどが増加します。

2) スクリーニング指標と精密検査

シトルリンが 50 nmol/ml 以上 (メチオニン、フェニルアラニン、チロシンなども増加)。
遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングでは、約4万人に1人の頻度で見つかっています。

4) 症状

新生児期から乳児期早期に、胆汁鬱滞性の肝障害 (黄疸、低蛋白血症、凝固障害)、ガラクトース血症を呈しますが、多くは対症療法により自然に症状が軽快します。新生児期にアミノ酸やガラクトースの変化が見られるのは、本症患者の1/4程度と考えられています。また思春期以降に、精神神経症状、高シトルリン血症、高アンモニア血症で発症する場合 (“シトルリン血症2型” と呼びます) があり、いったん発症すると肝移植が唯一の治療法となります。

5) 治療

新生児期・乳児期の肝障害・高ガラクトース血症に対しては、MCTミルクや乳糖除去ミルクの使用、凝固因子やアルブミン投与などが行われ、多くの場合、数ヶ月の経過で自然軽快します。

[2] 高チロシン血症 I 型

1) 原因

アミノ酸の1種であるチロシンを代謝する経路にある酵素 [フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ] の遺伝子変異が原因です。チロシン、フマリルアセト酢酸やサクシニルアセトンが増加します。

2) スクリーニング指標と精密検査

チロシンが 180 nmol/ml 以上の場合、濾紙血でサクシニルアセトンの増加を確認します。
尿の有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子解析で診断します。

3) 頻度

この新しいスクリーニングではまだ見つかりません。我が国では非常に希な疾患と考えられます。

4) 症状

重症例では、生後数週から肝障害が進行し、黄疸や肝腫大を呈し、肝硬変になります。軽症例では、乳児期以降に緩徐に肝障害が進行します。また、腎尿細管障害も見られ、クル病症状を呈することもあります。早期治療により肝障害・腎障害を防ぐことが出来ます。

5) 治療

特殊な酵素阻害剤 (NTBC) を使用して治療します。また、食事のたんぱく質 (チロシンなど) を最小限に抑え、カロリーを充分補給します。NTBC の効果が充分でない場合は、肝移植が必要になります。

