

患である。分岐鎖アミノ酸であるロイシンの第3段階の酵素であり、イソバレリルCoAを3-メチルクロトニルCoAに変換するイソバレリルCoA脱水素酵素の先天的異常によって生じる。その日本における発生頻度は明らかではないが、先天性有機酸血症の全国調査の結果から類推して100万人に1名より少ないものと思われる。しかしながらインフルエンザ脳症と診断されているイソ吉草酸血症も報告されており、日本においても重要な疾患と考えられる。

2) 臨床所見

臨床的には急性型と慢性間欠型に分類される。患者のおおよそ半分は急性型で、新生児期に哺乳不良、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、痙攣、特有の体臭(イソ吉草酸によるもので、足のむれたような悪臭)を呈する。一方、慢性間欠型ではタンパク質過剰摂取や感染症による異化亢進があるときに、嘔吐、嗜眠発作を生じる。いずれの場合にも発作時には汎血球減少が高率に認められる。また精神発達遅滞を伴うことが多い。新生児型から慢性間欠型に移行する症例も知られている。

GCMSによる尿中有機酸分析では3ヒドロキシイソ吉草酸、4ヒドロキシイソ吉草酸、イソバレリルグリシンなどの異常排泄を確認できる。

3) 治療と予後

新生児型の予後は悪く、しばしば死に至る。慢性間欠型は新生児型よりは予後が良い。

4) 具体的な治療

(A) 急性期の治療

①十分なカロリー：アナボリズムに至るほどの量のカロリーが必要である。具体的には60-100 kcal/kg/日が必要でこれはブドウ糖15-20g/kg/日+脂肪2g/kg/日投与にて達成される。高血糖を示すときはinsulinを当初0.05U/kg/hから投与開始する。早期に中心静脈栄養が必要になることが多い。

②カルニチン：100mg/kg/日。静注も考慮する。

③グリシン：250-600mg/kg/日

④血液浄化：血液持続濾過透析が新生児、乳児にも比較的安全に施行できるようになり、多くの施設で行われている。

(B) 安定期の治療

①低蛋白食：ロイシン以外の必須アミノ酸補充；イソ吉草酸を生成するのは体蛋白由来のアミノ酸が主体であり、食事療法は効果がないという見解がある。

②カルニチン：50-100mg/kg/day

③グリシン：150-250mg/kg/day

④その他の指導：蛋白異化の亢進する感染時や絶食時などは経静脈的ブドウ糖投与を早期に行い、発作を未然に防止することが重要である。

5. メチルクロトニルグリシン尿症

1) 概念 (図2)

メチルクロトニルグリシン尿症はロイシンの異化過程に存在する、3-メチルクロトニルCoA-カルボキシラーゼ欠損による有機酸代謝異常症である。蓄積した3-メチルクロトニル-CoAは3-ヒドロキシイソ吉草酸、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する。マルチプルカルボキシラーゼ欠損症と異なり、原則としてビオチンに対する反応性は無い。常染色体劣性遺伝形式をとる。例外的に常染色体優性遺伝形式をとり、大量のビオチン投与に反応する1家系が報告されている。

2) 臨床所見

典型例では6か月～3歳の間に感染などを契機に嘔吐、傾眠、無呼吸、筋緊張低下もしくは亢進、痙攣などReye症候群様の急性症状で発症する。検査上は低血糖、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、ケトーシスを認める。一方、家族検索で偶然発見された無症状の例から、新生児期から体重増加不良、発育遅延、筋緊張低下、痙攣などを認めた重症例の報告までその臨床像は多様である。児がタンデムマスキリーニングで疑陽性となったことを契機に診断された成人女性例も報告されている。異化によるストレスの重篤度が発症の引き金として重要であると考えられている。

GCMSによる尿有機酸分析では3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシンが大量に検出され、診断的価値がある。タンデムマス分析では3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンが特異的に

上昇する。

3) 治療と予後

タンデムマススクリーニングにて発症前診断可能である。異化の防止、ロイシン制限食、カルニチン投与などの早期治療がなされれば予後は良好であると考えられる。

4) 具体的治療

(A) 安定期の治療

① 食事療法：乳児期にはロイシン除去フォーミュラ(明治乳業8003)を用いたロイシン制限食を行う。血中ロイシン値は正常範囲内でコントロールする。離乳期以降は低蛋白食が勧められているが、その効果は不明である。

② 薬物療法：低カルニチン血症に対してはカルニチン(エルカルチン®)を50-100mg/kg/日投与する。グリシン投与が有効であるという報告もある。

(B) Sick dayの治療

発熱や嘔吐・下痢など異化亢進状態で急性発作が生じる危険性がある。経口摂取が回復するまで高張ブドウ糖液による補液を行う。

(C) 急性期の治療

他の有機酸代謝異常症と同様に高張糖液によるカロリー投与、アシドーシスの補正、カルニチン補給が中心となる。

6. ヒドロキシメチルグルタル酸血症

1) 概念 (図2)

ロイシンの異化過程の最終過程およびケトン体の産生に重要な役割を果たす3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAリアーゼの欠損による有機酸代謝異常症である。高度の低血糖(10mg/dl以下)がみられるにもかかわらずケトン体の上昇を欠くのが特徴である。常染色体劣性遺伝形式をとる。

2) 臨床所見

嘔吐、傾眠、意識障害、多呼吸などの症状で発症し、肝腫大、肝障害、著明な低血糖、高アンモニア血症、代謝性アシドーシスを伴う。感染や飢餓、蛋白負荷

などが契機となり、1歳前までにほとんどが発症し、その内約半数は生後1週間以内の発症である。ケトン体が上昇しないのが特徴で、代謝性アシドーシスを伴う低ケトン性低血糖、Reye症候群、乳児突然死症候群などに遭遇した場合は本症を鑑別診断に入れなくてはならない。低血糖の後遺症によるてんかん、知能障害も報告されている。

GCMSによる尿中有機酸分析では、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸のみならず3-メチルグルタコン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸の増加も見られる。血液のタンデムマス分析では3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンの上昇が特徴である。

3) 治療と予後

一旦発症すると重篤な経過を取り、救命されても後遺症を残すことが多い。タンデムマスを用いた新生児スクリーニングで発症前診断可能である。異化の防止、ロイシン・脂肪制限食、カルニチン投与などの早期治療がなされれば予後は良好とされる。

4) 具体的な治療

(A) 安定期の治療

① 食事療法：ロイシン制限食、低脂肪食が原則である。ロイシンの摂取許容量は症例毎に異なるが、自然蛋白質の摂取量は1.5g/kg/日を目安とし、不足分はロイシン除去フォーミュラ(明治8003)で補充する。過剰な脂肪の摂取も避けるべきで低脂肪食(カロリー比で20-30%以内)が望ましい。

② 薬物療法：低カルニチン血症に対してカルニチン(エルカルチン®)を30-100mg/kg/日投与する。

(B) Sick dayの対応

発熱などで異化の亢進が予想される場合は、炭水化物中心の食事を頻回に摂るように指導する。嘔気が強く経口摂取が不能の場合は早めにブドウ糖液の補液を行い、異化の亢進を抑える。

(C) 急性期の治療

① 高張ブドウ糖液：低血糖に対し10%ブドウ糖を含む電解質液を2ml/kg静注後、維持輸液を行う。

② アシドーシスの補正：アルカリ化剤(メイロン®等)を投与するが、急激な補正は危険である。

③ カルニチン：安定期の倍量投与、もしくは

50mg/kgを6時間毎に静注(本邦未承認)。

④血液浄化療法：高アンモニア血症、アシドーシスが高度の場合は血液透析なども必要である。

7. マルチプルカルボキシラーゼ欠損症

1) 概念 (図3)

ビオチンを補酵素とする4種類のカルボキシラーゼ(プロピオニルCoAカルボキシラーゼ、メチルクロトニル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)の酵素活性が同時に低下～欠損する先天代謝異常症である。わが国での頻度は約20万人に一人とされる。ホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)欠損症とビオチニダーゼ欠損症の二つの疾患が含まれる。ビオチンの大量投与が著効するビオチン反応性疾患で、いずれも常染色体劣性遺伝疾患である。

2) 臨床所見

HCS欠損症は新生児期から乳児期早期にかけて嘔吐、哺乳不良、嗜眠、筋緊張低下、呼吸障害などで発症し、著明なケトアシドーシス、高乳酸血症、高アンモニア血症が特徴である。また、膿痂疹、乾癬様の皮膚症状を合併することが多い。ビオチニダーゼ欠損症は主に乳児期以降に筋緊張低下、けいれん、運動失調などの神経症状で発症することが多い。また、脱毛症や皮膚炎症状も見られる。

GCMSによる尿中有機酸分析では両疾患とも3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシン、3-ヒドロキシグリシン、メチルクエン酸、チグリルグリシン、乳酸の排泄がみられる。タンデムマス分析では3-ヒドロキシイソバレリルカルニチンが上昇する。

3) 治療と予後

早期発見によりビオチン大量療法が行われれば予後は比較的良好とされる。

4) 具体的な治療

(A) 急性期の治療

HCS欠損症の急性期治療はメチルマロン酸血症の急性期治療に準じる。ビオチンを5-20mg/日、経口もしくは経静脈的に投与する。

(B) 慢性期の治療

①ビオチン：両疾患とも大量のビオチン投与が効果的である。ビオチン原末(DSMニュートリションジャパン)をビオチニダーゼ欠損症では10mg/日程度、HCS欠損症では20-40mg/日程度投与することにより、高乳酸血症、代謝性アシドーシスは改善する。一部には大量のビオチン投与(100mg/日以上)が必要であった症例も報告されている。

②カルニチン：低カルニチン血症に対してはカルニチンを投与する。

8. グルタル酸血症1型

1) 概念 (図4)

グルタル酸血症1型(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脱水素酵素の異常に基づく有機酸代謝異常症である。中枢神経系を含む全身の体液中にグルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸、グルタリルカルニチンなどが蓄積する。常染色体劣性遺伝形式をとり、頻度は約10万人に1人とされる。

2) 臨床所見

GA1ではグルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸の蓄積によって、中枢神経系特に線条体が障害され、錐体外路症状が徐々に進行する。半数以上の患児で生後8ヶ月までに頭囲拡大やジストニア、ジスキネジア、筋緊張低下、アトーゼなどの神経症状が出現する。また、生後6～18ヶ月の間に感染などの急性疾患罹患を契機に筋緊張低下、硬直、けいれん、意識障害、ジストニア、脳症などで急激に発症することも少なくない。この神経症状は軽度から重度まで様々であるが、進行性であり早期に治療開始されないと神経学的予後は不良である。脳画像検査では特徴的なシルビウス裂の著明な拡大、大脳皮質の萎縮、脳室拡大を認める。

GCMSによる尿中有機酸分析ではグルタル酸の大量排泄と3-ヒドロキシグルタル酸、グルタコン酸の増加が特徴的である。ろ紙血液を用いたタンデムマス分析ではグルタリルカルニチンの上昇が見られる。

3) 治療と予後

タンデムマススクリーニングにより早期発見が可能である。早期から食事療法、カルニチン投与が行われ、急性疾患罹患時にも適切な対応がなされれば、65-95%の患児で急性脳症様発作や線条体の障害の予防が可能であるとされる。

4) 具体的治療

(A) 安定期の治療

① 食事療法：十分なカロリー摂取(100-120kcal/kg/日)と自然蛋白制限(1.0-1.5g/kg/日)。リジン・トリプトファン除去ミルク(雪印S-30)を併用するとよい。

② 薬物療法：リポフラビン(10mg/kg/日)およびエルカルチン®(100-150mg/kg/日)を投与する。

血中リジン濃度は正常下限(60-90 μ mol/L)に、遊離カルニチン濃度は60-100 μ mol/Lと高目に維持するように投与量を調節する。

(B) Sick dayの対応

発熱や経口摂取不良時には異化亢進により脳症様症状発症の危険性がある。症状が半日以上続く場合は専門医と連絡を取る様に保護者に話しておく。治療の目標は異化を抑え、早期に経口摂取を開始させることである。次項の急性期の治療に準じて治療する。

(C) 急性期の治療

① 10%ブドウ糖を含む電解質輸液：120-130kcal/kg/日、高血糖時にはインスリン併用。

② 脂肪乳剤点滴静注

③ 蛋白摂取制限：中止又は半減

④ カルニチン：安定期の倍量投与、もしくは50mg/kgを6時間毎に静注(本邦未承認)。

⑤ 発熱対策：38.5度以下に保つ。イブプロフェンを6-8時間毎に使用する。

(D) 神経症状に対する治療

GA1に伴う筋緊張の軽減にはベンゾジアゼピン系薬物、バクロフェン、ピガバトリンが有効である。また、錐体外路症状の緩和にもバクロフェン、ピガバトリンや抗コリン作用をもつ塩酸トリヘキシフェニジルが有効であるとの報告がある。バルプロ

酸はカルニチンを低下させるので使用を避けるべきであろう。

9. 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症

1) 概念 (図5)

ミトコンドリア脂肪酸 β 酸化において、中鎖アシル-CoAを処理する酵素[中鎖アシル-CoA脱水素酵素]の異常が原因で、長鎖脂肪酸は中鎖アシル-CoAまでは代謝される。常染色体劣性遺伝をする。肝臓における脂肪酸酸化障害による飢餓時の低血糖が主な症状で、筋症状は認めない。タンデムマススクリーニング・パイロット研究では約10万新生児に1人の頻度で見つかっており、欧米ほどではないが、わが国でも決して希ではないと考えられる。

2) 臨床所見

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すことがある。心筋や骨格筋の障害は通常見られない。ある程度の飢餓状態を経験しないと低血糖による症状は現れないので、診断されていない患者も多いと考えられている。重症型となる遺伝子変異が知られており、遺伝子変異を確認することで治療上の有用な情報が得られる。

3) 治療と予後

飢餓に伴う低血糖の防止が治療の原則であり、頻回哺乳、飢餓時のブドウ糖点滴などで対応する。脂質摂取制限は不要である。これらの早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来る。

4) 具体的な治療

① 飢餓を避ける：食事間隔は飢餓時間(表を参照)を目安にする。哺乳間隔が延びる夜間には血糖測定を行い、低血糖の有無を確認しておく。

② 夜間の低血糖への対応：糖尿病の治療に準じて生コーンスターチ(2g/kg)の使用も考慮する。

③ カルニチン補充：血中遊離カルニチン濃度が15nmol/ml以下にならないようにする。

④ 飢餓時の対応：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、飢餓時間の目安を超えて経口摂取が出来ない時には、医療機関での救急対応で、血糖値をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。

10. 極長鎖アシル-CoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症

1) 概念 (図6)

ミトコンドリア脂肪酸 β 酸化において、長鎖アシル-CoAを処理する酵素[極長鎖アシル-CoA脱水素酵素]異常が原因で、長鎖脂肪酸は代謝されないが、中鎖脂肪酸は代謝される。常染色体劣性遺伝をする。肝臓における脂肪酸酸化障害による飢餓時の低血糖と筋での脂肪酸酸化障害による筋力低下が主な症状で、軽症型では筋症状が主である。タンデムマススクリーニングパイロット研究では約15万新生児に1人の頻度で見つかっており、わが国で最も頻度が高い脂肪酸酸化異常症の1つと考えられている。

2) 臨床所見

重症例では、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すことがある。心筋や骨格筋の障害も見られる。心筋障害が急速に進行する最重症型では、治療効果が充分でない場合がある。筋症状が主体の軽症型では、幼児期から思春期にかけて、筋力低下や筋痛といった筋症状が見られるようになり、発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を反復する。横紋筋融解により腎障害を来す場合がある。一般検査では筋由来CKの上昇が見られ、飢餓や運動負荷により増悪する。

3) 治療と予後

最重症型を除き、飢餓に伴う低血糖の防止と運動負荷に伴う筋障害進行の防止が治療の原則である。低血糖の防止は、頻回哺乳、MCT(中鎖トリグリセリド)の使用、飢餓時のブドウ糖点滴、脂質摂取制限などにより行う。筋症状については、MCTの使用、脂質摂取制限、運動制限などで対応する。脂質摂取制限時には、必須脂肪酸が不足しないように注意する。これらの早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来る。早期治療を受けた患児での骨格筋障害

は重篤ではないようであるが、長期予後についての知見は乏しい。心筋障害が進行する最重症例に対してケトン体静注療法が試みられることもあるが、効果は未だ実証されていない。

4) 具体的な治療

① MCTミルク：「必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ」(明治721)の使用：マススクリーニングで発見された患児は、母乳または調製粉乳とMCTミルクを1:1に混合して哺乳する。血糖測定(特に哺乳間隔が延びる夜間に)を行い、低血糖が見られる場合にはMCTミルクのみにする。生後5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%程度にするが、症状にあわせて加減する(1歳未満ではMCTミルクの割合を3/4にするという治療指針もある)。食事間隔は飢餓時間(表3を参照)を目安にする。

② 夜間の低血糖への対応：糖原病での治療に準じて生コーンスターチの使用も考慮する。

③ 長鎖脂肪酸制限：離乳食開始時以降は、長鎖脂肪酸摂取量が総カロリーの5-10%以下になるように食品を選択する(献立例を参照)。定期的に「血中脂肪酸4分画」を測定し、必須脂肪酸欠乏でないかを確認する。

④ カルニチン補充：血中遊離カルニチン濃度が15nmol/ml以下にならないように「エルカルチン」を投与する。

⑤ 飢餓時の対応：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、飢餓時間の目安を超えて経口摂取が出来ない時には、医療機関での救急対応で、血糖値をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。

⑥ 運動制限：血清CK値をモニターし、運動量との相関を評価し、過度な運動負荷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。一方で、肥満や過保護にならないような生活指導を行う。

⑦ ケトン体療法：重症のグルタル酸尿症2型症例に3-hydroxybutyrateを服用させ、心筋や骨格筋症状の改善が見られたという報告がある。D,L-3-hydroxybutyrateナトリウム塩(試薬)を経口で、2週間から1ヶ月以上かけて80mg/kg/日から400~900mg/kg/日まで増量する。血中ケトン体濃度をモニターし、投与後30分から1時間での濃度を0.19~0.30mmol/Lに保ち、その後4時間は0.02mmol/L以上になるよう

にする。

2-3歳児の献立例

総カロリー-1326kcal/日<脂質7.7%>

() 内は脂質の量

(朝食)	ご飯	ご飯	80 g (0.2)
	みそ汁	味噌	8 g (0.5)
		絹ごし豆腐	30 g (0.9)
		乾燥わかめ	0.5 g (0.0)
	お浸し	小松菜	60 g (0.1)
		煎りゴマ	1 g (0.5)
		醤油	5 g (0.0)
		みりん	2 g (0.0)
	味付海苔	味付海苔	2.0 g (0.1)
	MCTミルク150ml		21 g (0.9)
(間食)	MCTミルク150ml		21 g (0.9)
	卵ボーロ	卵ボーロ	16 g (0.4)
(昼食)	ご飯	ご飯	100 g (0.3)
	煮魚	カレイ	50 g (0.7)
		醤油	5 g (0.0)
		砂糖	2 g (0.0)
		みりん	2 g (0.0)
	味噌炒め	なす	40 g (0.0)
		玉ねぎ	20 g (0.0)
		青ピーマン	20 g (0.0)
	お浸し	味噌	6 g (0.4)
		ほうれん草	60 g (0.2)
糸かつお		1 g (0.0)	
(間食)	果物	メロン	35 g (0.0)
		パイナップル	50 g (0.1)
	MCTミルク150ml		21 g (0.9)
(夕食)	ご飯	ご飯	100 g (0.3)
	炊き合せ	木綿豆腐	100 g (3.2)
		ササミミンチ	30 g (0.3)
		大根	60 g (0.1)
		里芋	60 g (0.0)
		薄口醤油	7 g (0.0)
		砂糖	2 g (0.0)
	お浸し	みりん	3 g (0.0)
		白菜	60 g (0.1)
		醤油	5 g (0.0)
	マカロニソテー	マカロニ	15 g (0.3)
		玉ねぎ	40 g (0.0)
		グリーンピース	5 g (0.0)
		塩	0.5 g (0.0)

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

1) 概念 (図6)

ミトコンドリア脂肪酸β酸化の、長鎖ヒドロキシアシル-CoAを処理する酵素群[長鎖ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素など]の異常が原因で、長鎖脂肪酸は代謝されないが、中鎖脂肪酸は代謝される。常染色体劣性遺伝をする。飢餓時の低血糖と筋障害が主な症状で、わが国では非常に希と考えられる。

2) 臨床所見

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を呈し、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す。心筋や骨格筋の障害も見られる。心筋障害が急速に進行する最重症型では生命予後は不良である。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反復する。横紋筋融解発作の繰り返しの中で副甲状腺機能低下による低カルシウム血症を呈する患者がある。又、横紋筋融解により腎障害を来す場合がある。長期経過の中で末梢神経障害や網膜障害を示す患者もいる。一般検査では筋由来CKの上昇が見られ、飢餓や運動負荷により増悪する。

3) 治療と予後

最重症型を除き、飢餓に伴う低血糖の防止と運動負荷による筋障害進行の防止が治療の原則である。低血糖の防止は、頻回哺乳、MCT(中鎖トリグリセリド)の使用、飢餓時のブドウ糖点滴、長鎖脂肪酸の制限などにより行う。筋症状については、MCTの使用、脂質摂取制限、運動制限などで対応する。脂質摂取制限時には、必須脂肪酸が不足しないように注意する。これらの早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来る。乳児期に低血糖発作を経験する重症例でも、心筋障害がなければ、その後筋障害のみの軽症型の経過をとるようになる。早期治療による末梢神経障害・網膜障害の防止効果に関する知見は少ない。心筋障害がある最重症例に対するケトン体静注療法の効果は未だ実証されていない。

4) 具体的な治療

① MCTミルク：「必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ」(明治721)の使用：マススクリーニングで発見される本症患者はほとんどが重症例と考えられるので、血糖値をモニターしながら、新生児期からMCTミルク主体で哺乳する。生後5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%程度にするが、症状にあわせて加減する(1歳未満ではMCTミルクの割合を3/4にするという治療指針もある)。食事間隔は飢餓時間(表3,2を参照)を目安にする。

② 夜間の低血糖への対応：糖原病での治療に準じて生コーンスターチの使用も考慮する。

③ 長鎖脂肪酸制限：離乳食開始時以降は、長鎖脂肪酸摂取量が総カロリーの5-10%以下になるように食品を選択する(献立例を参照)。定期的に「血中脂肪酸4分画」を測定し、必須脂肪酸欠乏でないか確認する。

④ カルニチン補充：血中遊離カルニチン濃度が15nmol/ml以下にならないようにする。

⑤ 飢餓時の対応：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、飢餓時間の目安を超えて経口摂取が出来ない時には、医療機関での救急対応で、血糖をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。横紋筋融解時には、腎機能だけでなく低カルシウム血症の有無も確認する。

⑥ 運動制限：血清CK値をモニターし、運動量との相関を評価し、過度な運動負荷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。一方で、肥満や過保護にならないような生活指導を行う。

⑦ ケトン体療法：VLCAD欠損症の治療を参照。

12. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 (CPT1)欠損症

1) 概念 (図6)

脂肪酸をミトコンドリア内に輸送する仕組みの中で、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-1]の異常が原因である。この酵素には肝型と筋型のアイソザイムがあり、肝型酵素異常の患者が多い。細胞内のアシルカルニチンが減少し、遊離カルニチンが増加する。長鎖脂肪酸は代謝されないが、中鎖脂肪酸は代謝される。常染色体劣性遺

伝をする。肝型酵素異常の患者では、飢餓時の低血糖が主な症状である。タンデムマススクリーニング・パイロット研究では約20万新生児に1人の頻度で見つかっている。

2) 臨床所見

肝型酵素異常の患者では、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を呈し、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す。発作時には血中に筋由来のCKが増加するが、心筋障害や筋力低下などの骨格筋の障害は認められない。腎尿細管障害を来すことがある。細胞内遊離カルニチンは新生児期から増加しているが、血中の遊離カルニチンは新生児期には明らかな増加を認めず、乳児期に次第に増加する。

3) 治療と予後

飢餓に伴う低血糖の防止が治療の原則である。即ち、頻回哺乳、MCT(中鎖トリグリセリド)の使用、飢餓時のブドウ糖点滴、脂質摂取制限などを行う。脂質摂取制限時には、必須脂肪酸が不足しないように注意する。細胞内にも、また血中にも遊離カルニチンは増加しているので、カルニチン補充はしない。これらの早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来る。

4) 具体的な治療

① MCTミルク：「必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ」(明治721)の使用：マススクリーニングで発見された患者は、母乳(調製粉乳)とMCTミルクを1:1に混合して哺乳する。血糖測定(特に哺乳間隔が延びる夜間に)を行い、低血糖が見られる場合にはMCTミルクのみにする。生後5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%程度にするが、症状にあわせて加減する(1歳未満ではMCTミルクの割合を3/4にするという治療指針もある)。食事間隔は飢餓時間(表3,2を参照)を目安にする。

② 夜間の低血糖への対応：糖原病での治療に準じて生コーンスターチの使用も考慮する。

③ 長鎖脂肪酸制限：離乳食開始時以降は、長鎖脂肪酸摂取量が総カロリーの5-10%以下になるように食品を選択する(献立例を参照)。定期的に「血

中脂肪酸4分画]を測定し、必須脂肪酸欠乏でないか確認する。

13. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2 (CPT2) 欠損症

1) 概念 (図6)

脂肪酸をミトコンドリア内に輸送する仕組みの中で、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-2(CPT2)]の異常が原因である。長鎖脂肪酸は代謝されないが、中鎖脂肪酸は代謝される。常染色体劣性遺伝をする。肝臓における脂肪酸酸化障害による飢餓時の低血糖、と筋での脂肪酸酸化障害による筋力低下が主な症状で、軽症型では筋症状が主である。タンデムマスキリーニングパイロット研究では約30万新生児に1人の頻度で見つかっており、わが国で最も頻度が高い脂肪酸酸化異常症の1つと考えられている。

2) 臨床所見

重症例では、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すことがある。心筋や骨格筋の障害も見られる。心筋障害が急速に進行する最重症型では、治療効果が充分でない場合がある。筋症状が主体の軽症型では、幼児期から思春期にかけて、筋力低下や筋痛といった筋症状が見られるようになり、発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を反復する。横紋筋融解により腎障害を来す場合がある。一般検査では筋由来CKの上昇が見られ、飢餓や運動負荷により増悪する。

3) 治療と予後

最重症型を除き、飢餓に伴う低血糖の防止と運動負荷による筋障害進行の防止が治療の原則である。低血糖の防止は、頻回哺乳、MCT(中鎖トリグリセリド)の使用、飢餓時のブドウ糖を含む補液、脂質摂取制限などにより行う。筋症状については、MCTの使用、脂質摂取制限、運動制限などで対応する。脂質摂取制限時には、必須脂肪酸が不足しないように注意する。これらの早期治療により脳障害や突然死を防

ぐことが出来る。早期治療を受けた患児での骨格筋障害は重篤ではないようであるが、長期予後についての知見は未だ少ない。

4) 具体的な治療

① MCTミルク：「必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ」(明治721)の使用：マスキリーニングで発見された患児は、母乳(調製粉乳)とMCTミルクを1：1に混合して哺乳する。血糖測定(特に哺乳間隔が延びる夜間に)を行い、低血糖が見られる場合にはMCTミルクのみにする。生後5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%程度にするが、症状にあわせて加減する(1歳未満ではMCTミルクの割合を3/4にするという治療指針もある)。食事間隔は飢餓時間(表3,2を参照)を目安にする。

② 夜間の低血糖への対応：糖原病での治療に準じて生コーンスターチの使用も考慮する。

③ 長鎖脂肪酸制限：離乳食開始時以降は、長鎖脂肪酸摂取量が総カロリーの5-10%以下になるように食品を選択する(献立例を参照)。定期的に「血中脂肪酸4分画」を測定し、必須脂肪酸欠乏でないか確認する。

④ カルニチン補充：血中遊離カルニチン濃度が15nmol/ml以下にならないようにする。

⑤ 飢餓時の対応：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、飢餓時間の目安を超えて経口摂取が出来ない時には、医療機関での救急対応で、血糖をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。

⑥ 運動制限：血清CK値をモニターし、運動量との相関を評価し、過度な運動負荷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。一方で、肥満や過保護にならないような生活指導を行う。

14. 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) 概念 (図6)

脂肪酸をミトコンドリア内に輸送する仕組みの中で、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(TRANS)]の異常が原因である。長鎖脂肪酸は代謝されないが、中鎖脂肪酸は代謝される。常染

色体劣性遺伝をする。飢餓時の低血糖と筋障害が主な症状で、わが国では非常に希と考えられる。

2) 臨床所見

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すことがある。心筋や骨格筋の障害も見られる。心筋障害が急速に進行する最重症型では、治療効果が充分でない場合がある。発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を反復する場合には、腎障害を来す場合がある。一般検査では筋由来CKの上昇が見られ、飢餓や運動負荷により増悪する。

3) 治療と予後

最重症型を除き、飢餓に伴う低血糖の防止と運動負荷による筋障害進行の防止が治療の原則である。低血糖の防止は、頻回哺乳、MCT(中鎖トリグリセリド)の使用、飢餓時のブドウ糖点滴、脂質摂取制限などにより行う。筋症状については、MCTの使用、脂質摂取制限、運動制限などで対応する。脂質摂取制限時には、必須脂肪酸が不足しないように注意する。これらの早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来る。早期治療を受けた患児での骨格筋障害は重篤ではないようであるが、長期予後についての知見は未だ少ない。

4) 具体的な治療

① MCTミルク：「必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ」(明治721)の使用：マスキリングで発見された患児は、母乳(調製粉乳)とMCTミルクを1:1に混合して哺乳する。血糖測定(特に哺乳間隔が延びる夜間に)を行い、低血糖が見られる場合にはMCTミルクのみにする。生後5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%程度にするが、症状にあわせて加減する(1歳未満ではMCTミルクの割合を3/4にするという治療指針もある)。食事間隔は飢餓時間(表3,2を参照)を目安にする。

② 夜間の低血糖への対応：糖原病での治療に準じて生コーンスターチの使用も考慮する。

③ 長鎖脂肪酸制限：離乳食開始時以降は、長鎖脂肪酸摂取量が総カロリーの5-10%以下になるよ

うに食品を選択する(献立例を参照)。定期的に「血中脂肪酸4分画」を測定し、必須脂肪酸欠乏でないか確認する。

④ カルニチン補充：血中遊離カルニチン濃度が15nmol/ml以下にならないようにする。

⑤ 飢餓時の対応：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、飢餓時間の目安を超えて経口摂取が出来ない時には、医療機関での救急対応で、血糖をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。

⑥ 運動制限：血清CK値をモニターし、運動量との相関を評価し、過度な運動負荷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。一方で、肥満や過保護にならないような生活指導を行う。

15. 全身性カルニチン欠乏症(カルニチントランスポータ異常症)

1) 概念 (図6)

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]の異常により、細胞内へのカルニチンの取り込みが障害される。肝臓で産生されたカルニチンは腎尿細管での再吸収が行われず尿中に失われるので、血中及び筋細胞中の遊離カルニチンが減少し、脂肪酸β酸化が障害される。常染色体劣性遺伝をする。飢餓時の低血糖と筋障害が主な症状で、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ている。

2) 臨床所見

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すことがある。肝腫大や血中肝逸脱酵素の上昇もみられる。早期治療により脳障害や突然死を防ぐことが出来る。一方、幼児期の心筋障害による心不全や骨格筋の障害による筋力低下が初発症状である場合もある。これは重症度の差というよりも、乳幼児期に急性発症するほどの飢餓状態を経験したかどうかによると考えられている。血中遊離カルニチンが通常10nmol/ml以下と低値で、カルニチンの腎クリアランスが増加している。

3) 治療と予後

大量のカルニチン服用が治療の基本である。血中の遊離カルニチンが正常化しても、トランスポータ機能異常のため筋細胞中の遊離カルニチン濃度は少ししか増えない。それでも骨格筋症状はカルニチン投与により認められなくなる。一方、心筋の機能は長期にカルニチン投与を行った後でも正常範囲に回復しないこともあるとされているので、定期的に心機能の評価を行う必要がある。

4) 具体的な治療

血中遊離カルニチン濃度が正常範囲に保たれるように、L-カルニチン(エルカルチン)50~200mg/kg/日を服用させる。服用しても急速に尿中に失われるので、1日2回よりも3回に分けて服用させる方がよい。

16. グルタル酸血症2型

1) 概念 (図7)

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ある。これらの機能不全によりATP産生が障害されると共に、脂肪酸 β 酸化系酵素など複数の酵素の障害が惹起され、血中に中長鎖アシルカルニチンを中心としたアシルカルニチンが、また、尿中にエチルマロン酸やグルタル酸などの特徴的な有機酸が増加する。常染色体劣性遺伝をする。飢餓時の低血糖と筋力低下、発達遅延などが主症状である。タンデムマスキリーニング・パイロット研究では約15万新生児に1人の頻度で見つかっている。

2) 臨床所見

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すことがある。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る。最重症の患児では、出生時に既に脳奇形や腎奇形が認められ、新生児期早期から心筋障害が急速に進行し、呼吸障害や意識障害などの重篤な状態を呈するので、治療は困難である。

3) 治療と予後

リボフラビン(ビタミンB2)多量投与をまず試みる。尿中有機酸排泄などの生化学的異常や症状が軽減しなければ、更に、頻回哺乳、カルニチン投与、脂質・蛋白摂取制限、飢餓時のブドウ糖を含む補液などで対応する。リボフラビン投与により生化学的異常が軽減し症状が見られなくなる場合には予後は良好と考えられる。

4) 具体的な治療

①リボフラビン治療：100-300mg/日を服用させ、尿中有機酸排泄量や血中アシルカルニチン濃度の変化により効果を評価する。

②カルニチン投与：100-150mg/kg/日を服用させる。

③食事療法：除蛋白ミルク(雪印S-23)・低脂肪フォーミュラ(明治810)・母乳で、蛋白制限(1.5g/kg/日)、脂質制限(総カロリーの5-10%)を行う。

④飢餓を避ける：食事間隔は飢餓時間(表3,2を参照)を目安にする。哺乳間隔が延びる夜間には血糖測定を行い、低血糖でないか確認しておく。

⑤夜間の低血糖への対応：糖原病での治療に準じて生コーンスターチの使用も考慮する。

⑥ケトン体療法：重症のグルタル酸血症Ⅱ型症例に3-hydroxybutyrateを服用させ、中枢神経症状や心筋・骨格筋症状の改善が見られたとする報告がある。

D,L-3-hydroxybutyrateナトリウム塩(試薬)を経口で、2週間から1ヶ月以上かけて80mg/kg/日から400-900mg/kg/日に増量する。血中ケトン体濃度をモニターし、投与後30分から1時間での濃度を0.19~0.30mmol/Lに保ち、その後4時間は0.02mmol/L以上になるようにしている。

17. 高チロシン血症1型

1) 概念 (図8)

チロシンの代謝経路において、フマリルアセト酢酸分解酵素(FAH)が欠損し、チロシン代謝産物のフマリルアセト酢酸、マレイルアセト酢酸が蓄積する。これらの物質は、肝実質細胞および近位尿細管細胞に対して強い細胞障害を与える。常染色体劣性遺伝形式で、まれな疾患である。急性型では、生後2~3カ

月で、肝移植が必要な非可逆的肝不全状態へと陥ることがあるため、新生児マススクリーニングによる早期発見、早期治療が必要である。新生児スクリーニングでは、フマリルアセト酢酸の代謝産物であるサクシニルアセトン濃度をスクリーニング指標とする。

2) 臨床所見

急性型では、生後数週から肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸がみられ、生後2~3か月で肝不全となることがある。しばしば肝腫瘍の発症がみられる。亜急性型では、生後数ヶ月~1年程度で肝障害がみられはじめ、慢性型では、更に緩徐なペースで肝障害が進行する。チロシンや他のアミノ酸の代謝が抑制され、血中アミノ酸分析では、チロシンの他にメチオニン、セリンを中心としたアミノ酸の上昇がみられる。腎尿細管障害は、いずれの病型でも認められる。更に、フマリルアセト酢酸由来物質がポルフィリン代謝酵素を阻害するため、腹痛発作やポリニューロパチーなど急性間歇性ポルフィリン症に似た症状も認める。

3) 治療と予後

細胞毒性のある代謝産物の蓄積を減少させ、細胞障害の進行を防止することが内科的治療の原則である。低フェニルアラニン・低チロシン食による食事療法のみでは、肝不全の進行や肝臓癌の発症の防止効果は期待できない。チロジン代謝経路の上流に位置する4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素を阻害するNTBC*を早期から投与すると、細胞障害性物質が減少し、肝移植の回避が可能となるとされている。NTBC*投与の際には、チロシン、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸の蓄積による症状出現を防止するために、低フェニルアラニン・低チロシン食を併用する。診断時にすでに不可逆的な肝細胞障害を来している症例や肝臓癌発症例ではNTBCが無効で、肝移植の適応となる。肝移植後に腎尿細管障害の進行を認める症例もある。

* NTBC = 2-(2-nitro-4-trifluoromethyl-benzoyl)-1,3-cyclo-hexanedione)

4) 具体的な治療

① NTBC : 1mg/kg/day を分2で経口投与する。現在、

日本では医薬品として認可されていないが、スウェーデンオーファインインターナショナル株式会社より薬剤の入手が可能である (E-mail addressは下記)。投与に際しては、同意書の取得が必要である。投与中は、血中・尿中サクシニルアセトン、血中チロシン濃度、血中NTBC濃度などを定期的にモニタリングする。血中チロシン濃度の上昇によると考えられる眼症状(羞明、被刺激性、疼痛など)に注意する。(e-mail : cs.jp@swedishorphan.com)

② 低フェニルアラニン・低チロシン食 : 低蛋白食とフェニルアラニン・チロシン除去粉乳(雪印乳業S-1)を併用することで、血中チロシン濃度を200~600nmol/ml程度に維持する。新生児・乳児期は、S-1ミルクを普通ミルクと併用し、離乳期以降は低蛋白食材も使用して、成長に必要な栄養を摂取する。フェニルアラニンおよびチロシン摂取許容量は症例によって異なるが、乳児期には各々60mg/kg/day、年長児では各々600mg/日を目安にするとの報告がある。

③ 肝移植 : 内科的治療の無効例(不可逆的な肝不全、肝臓癌発症例)において選択される。生体部分肝移植が主体となる。

18. シトルリン血症1型(古典型)

1) 概念 (図9)

シトルリン血症は尿素サイクルのシトルリンをアルギニノコハク酸に変換する酵素、アルギニノコハク酸合成酵素の異常により、高アンモニア血症をきたす疾患である。シトルリン血症はおおきく2つに大別され、アルギニノコハク酸合成酵素の遺伝子自体の異常である古典型(1型、3型)とシトルリンの異常による成人発症2型とが存在する。日本での古典型シトルリン血症の発生頻度は53万人に1人と報告されている。

2) 臨床所見

新生児発症例は興奮性亢進、嗜眠、哺乳不良、多呼吸、嘔吐などが生後数日以内に出現し、痙攣、後弓反張、昏睡などの意識障害をきたし、しばしば死亡にいたる。高アンモニア血症が高値遷延すると重篤な中枢神経後遺症を残す。小児期発症例では反復性の嘔吐、痙攣がみられ、精神身体発達遅滞をきたす。妊娠中あるいは分娩後の授乳期に高アンモニア血症

を伴って、意識障害にて発症する成人女性例も報告されている。

診断は血中、尿中のシトルリン高値の確認である。アルギニン値は低値を示す。GCMSによる尿中有機酸分析でオロト酸、ウラシルなどの異常排泄が認められることもある。

3) 治療と予後

古典型のシトルリン血症の予後は一般に不良である。一部の症例では、成人して自動車免許が取れた例もある。早期発見、早期治療が予後改善のポイントである。

4) 具体的な治療

(A) 急性期の治療 (最初の90分の治療)

以下に米国における方法をのべる。日本では塩酸アルギニン以外は入手困難なので、専門家に相談する必要がある。静注用製剤使用が望ましい。

- ①初期輸液：10%ブドウ糖液を30ml/kg/90分
- ②安息香酸ナトリウム：250mg/kg/90分
日本では下記のフェニルブチレートが入手困難なので安息香酸ナトリウムを300~400mg/kg/90分まで増量可。
- ③フェニルブチレート：250mg/kg/90分
- ④塩酸アルギニン：600mg/kg/90分

(B) 急性期の治療 (その後の24時間毎の治療)

①維持輸液：アナボリズムに至るほどの十分なカロリー補充が必要である。具体的には60-100kcal/kg/日が必要である。これはブドウ糖15-20g/kg/日+脂肪2g/kg/日投与にて達成される。高血糖を示すときはインスリンを当初0.05U/kg/時間から投与開始する。早期に中心静脈栄養が必要になることもある。

- ②安息香酸ナトリウム：250mg/kg/日
日本では下記のフェニルブチレートが入手困難なので安息香酸ナトリウムを300~400mg/kg/日まで増量可。
- ③フェニルブチレート：250mg/kg/日
- ④塩酸アルギニン：600mg/kg/日
- ⑤カルニチン：30~50mg/kg/日
- ⑥血液浄化法：高アンモニア血症の治療を開始して8時間たっても、血中アンモニア濃度が1000 μ g/dl以上の時考慮する。血液持続濾過透析が新生児、

乳児にも比較的安全に施行できるとのことで多く行われている。

(C) 安定期の治療

- ①低蛋白食：0.8~1.5g/kg/日。血中アンモニアを見ながら調整が必要。
- ②安息香酸ナトリウム：250mg/kg/日
日本では下記のフェニルブチレートが入手困難なので安息香酸ナトリウムを300~400mg/kg/日まで増量可。
- ③フェニルブチレート：250mg/kg/日
- ④塩酸アルギニン：600mg/kg/日
- ⑤カルニチン：30~50mg/kg/日
- ⑥生活指導：タンパク異化の亢進する感染時や絶食時などはブドウ糖の静注を早期に行い、発作を未然に防止することが重要である。

19. アルギニノコハク酸尿症

1) 概念 (図9)

アルギニノコハク酸尿症はアルギニノコハク酸分解酵素の欠損に基づく。高アンモニア血症とアルギニノコハク酸の体液中への蓄積によって発症し、常染色体劣性の遺伝形式をとる。発症時期によって新生児型と遅発型に分けられる。アルギニノコハク酸の毒性についてはまだ結論が出ていないが、この物質は不用窒素産物として尿中に排出されるため、尿素サイクル異常症の中では症状が軽いとされている。治療にアルギニン投与が行われ体液中のアルギニノコハク酸の濃度は高く維持される。髄液中のアルギニノコハク酸の濃度は高値に維持されており、このことがアルギニノコハク酸尿症の中樞神経系の予後の悪いことの原因であるという意見もある。

2) 臨床所見

新生児型は生後24時間以後に発症することが多い。進行性の嗜眠、低体温、多呼吸、無呼吸発作などを呈する。昏睡に陥って死亡することも多い。神経症状は脳浮腫によるものと考えられる。遅発型は新生児以降に発症し、間欠的な症状発現を特徴とする。症状が持続することはむしろ少なく、内的な異常に対する代償機転が破綻したときに症状が現れると

考えられる。主として感染を契機に発症し、嘔吐、傾眠傾向、興奮、運動失調、痙攣などを呈する。昏睡に進行することもある。いずれの型でも高アンモニア血症と低BUN血症が有意な所見である。

診断は血中、尿中のアルギニノコハク酸の確認である。血中シトルリン値が中程度(100-300 μ mol/l)に上昇する。GCMSによる尿中有機酸分析ではオロト酸、ウラシルなどの異常排泄が認められることもある。

3) 治療と予後

アルギニンを投与する。神経学的予後は悪い。

4) 具体的な治療法

(A) 急性期の治療 (最初の90分の治療)

① 輸液：初期輸液(10%糖濃度)を30ml/kg(20mg/kg/h)投与する。

② 塩酸アルギニン：600mg/kg

(B) 急性期の治療 (その後の24時間毎の治療)

① 維持輸液

② 塩酸アルギニン：600mg/kg/日(代謝性アシドーシスに注意)

③ 十分なカロリー補充：アナボリズムに至るほどの量のカロリーが必要である。具体的には60-100kcal/kg/日が必要で、これはブドウ糖15-20g/kg/日+脂肪2g/kg/日投与にて達成される。高血糖を示すときはインスリンを当初0.05U/kg/hから投与開始する。早期に中心静脈カテーテルが必要になることもある。

④ 血液浄化法：高アンモニア血症の治療を開始して8時間たっても、血中アンモニア濃度が1000 μ g/dl以上の時考慮する。血液持続濾過透析が新生児、乳児にも比較的安全に施行できるとのことで多く行われている。

(C) 安定期の治療

① 低蛋白食：0.8-1.5g/kg/日、必須アミノ酸補充

② アルギニン：400-600mg/kg/日。

③ 食事指導：タンパク量やアルギニンの投与量などは、血中アンモニア値により調整が必要である。タンパク異化の亢進する感染時や絶食時などは経静脈的ブドウ糖投与を早期に行い、発作を未然に防

止することが重要である。

文献

- 1) 松田一郎：新生児スクリーニング今後の課題. 特殊ミルク情報(有機酸・脂肪酸代謝異常症特集)39：7-11、2003.
- 2) 山口清次、堀大介、長谷川有紀、木村正彦：有機酸・脂肪酸代謝異常症のマス・スクリーニングの意義. 特殊ミルク情報(有機酸・脂肪酸代謝異常症特集)39：12-19、2003.
- 3) 重松陽介、畑郁江：タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング--有機酸・脂肪酸代謝異常症を中心に--。特殊ミルク情報(有機酸・脂肪酸代謝異常症特集)39：20-23、2003.
- 4) 高柳正樹、大塚里子、小川恵美、金澤正樹、山本重則：肝型カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1欠損症の一女兒例--発作時のケトン体が必ずしも低値を示さなかった症例--。特殊ミルク情報(有機酸・脂肪酸代謝異常症特集)39：24-27、2003.
- 5) 大浦敏博、坂本修、西尾利之、根東義明、飯沼一宇、虻川大樹、三上仁：早期より腎機能の悪化を認めたメチルマロン酸血症の一例. 特殊ミルク情報(有機酸・脂肪酸代謝異常症特集)39：43-47、2003.
- 6) 北川照男、松田一郎、多田啓也、大浦敏明、大和田操、青木菊麿、山口清次、高柳正樹、重松陽介、大浦敏博：有機酸代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の治療ガイドラインの検討専門委員会報告(平成15年度特殊ミルク改良開発部会). 特殊ミルク情報(有機酸・脂肪酸代謝異常症特集)39：58-67、2003(11月).
- 7) 北川照男、松田一郎、多田啓也、大浦敏明、大和田操、青木菊麿、山口清次、高柳正樹、重松陽介、大浦敏博：有機酸代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の治療ガイドラインの検討専門委員会報告(平成16年度特殊ミルク改良開発部会). 特殊ミルク情報40：36-52、2004(11月).
- 8) 北川照男、松田一郎、多田啓也、大浦敏明、大和田操、青木菊麿、山口清次、高柳正樹、重松陽介、大浦敏博：有機酸代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の治療ガイドラインの検討専門委員会報告(平成17年度特殊ミルク改良開発部会). 特殊ミルク情報41：31-38、2005(11月).
- 9) 青木菊麿：特殊ミルク使用から追跡調査されている有機酸血症および脂肪酸酸化酵素異常症. 特殊ミルク情報41：45-48、2005(11月).
- 10) Zchocke J& Hoffmann G：松原洋一(監訳)、小児代謝疾患マニュアル、診断と治療社 2006年(9月)

参考資料

代謝マップ

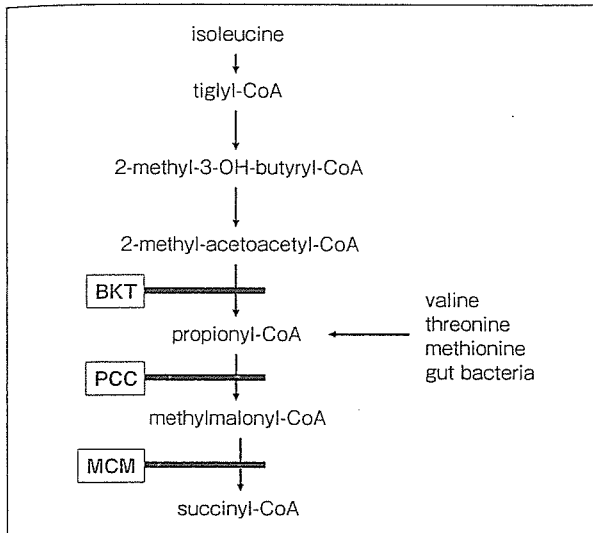


図1. イソロイシンの代謝経路(メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、βケトチオラーゼ欠損症)

略字：BKT=3-ketothiolase (βケトチオラーゼ欠損症の欠損酵素)；PCC=propionyl-CoA carboxylase (プロピオン酸血症の欠損酵素)；MCM=methylmalonyl-CoA mutase (メチルマロン酸血症の欠損酵素)。

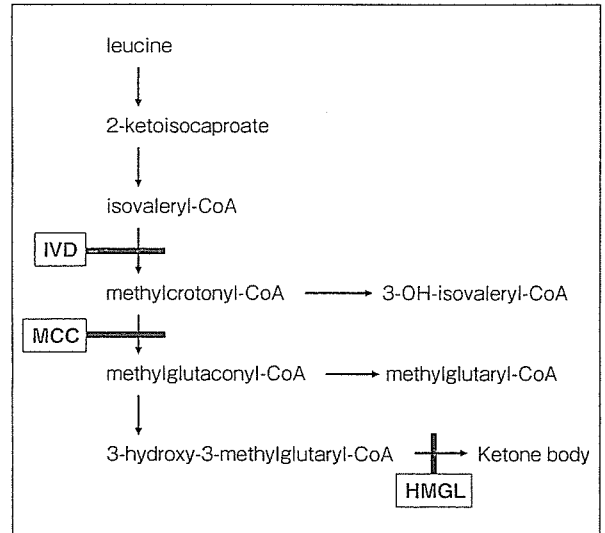


図2. ロイシンの代謝経路(イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、ヒドロキシメチルグルタル酸血症)

略字：IVD=isovaleryl-CoA dehydrogenase (イソ吉草酸血症の欠損酵素)；MCC=methylcrotonyl-CoA carboxylase (メチルクロトニルグリシン尿症の欠損酵素)；HMGL=3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase (ヒドロキシメチルグルタル酸血症の欠損酵素)。

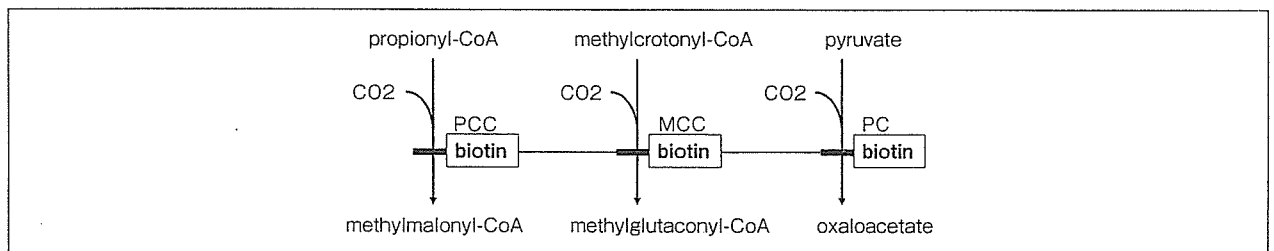


図3. マルチプルカルボキシラーゼ欠損症の代謝経路

略字：PCC=propionyl-CoA carboxylase；MCC=methylcrotonyl-CoA carboxylase；PC=pyruvate carboxylase

PCC、MCC、PCはアポ酵素であり、活性型biotinと結合してホロカルボキシラーゼとなる。本症では、活性型biotinをアポ酵素に結合させるホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)の欠損症と、活性型biotinの産生に関与するピオチナーゼの欠損症がある。この病態では、これら複数のカルボキシラーゼ(PCC、MCC、PCなど)の反応が同時に障害される。

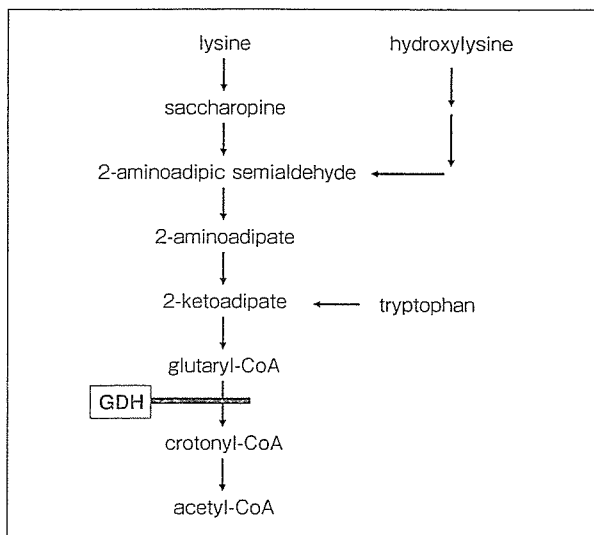


図4. グルタル酸血症1型の代謝経路

略字：GDH=glutaryl-CoA dehydrogenase (グルタル酸血症1型の欠損酵素)。

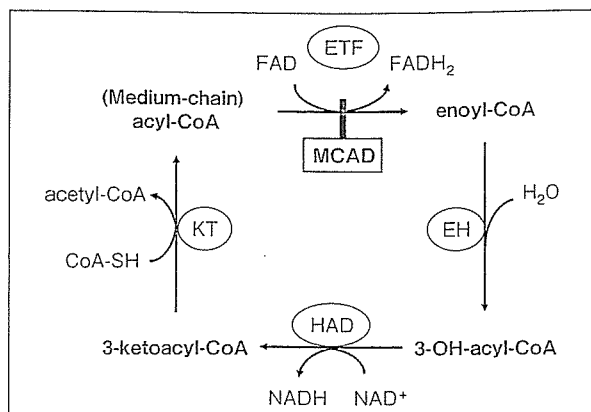


図5. 中鎖・短鎖β酸化経路 (MCAD欠損症の代謝経路)

略字：MCAD=medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD欠損症の欠損酵素)；EH=enoyl-CoA hydratase；HAD=3-OH-acyl-CoA dehydrogenase；KT=3-ketoacyl-CoA thiolase (中鎖型T1と短鎖型T2を含む)。

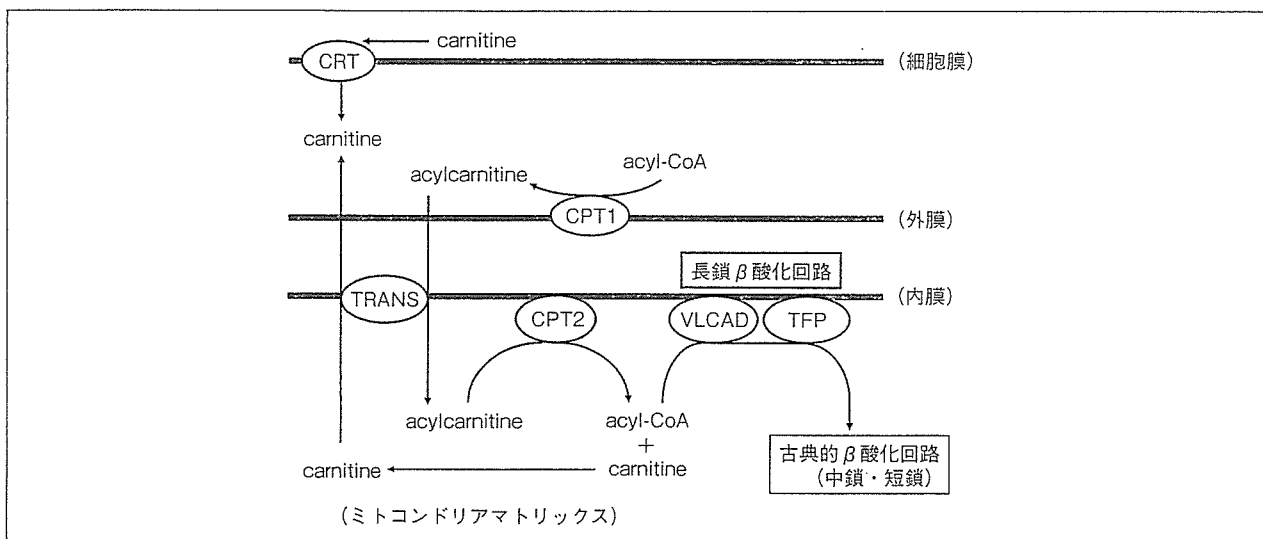


図6. 長鎖β酸化経路 (VLCAD欠損症、TFP(LCHAD)欠損症、CPT1欠損症、CPT2欠損症、トランスロカーゼ欠損症、全身性カルニチン欠損症の代謝経路)

略字：CRT=carnitine transporter；TRANS=carnitine acylcarnitine translocase；CPT1 and CPT2=carnitine palmitoyltransferase 1 and 2；VLCAD=very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase；TFP=trifunctional protein。TFPはαとβサブユニットからなり、3つの酵素活性を持つ。すなわちLCHAD(long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)、LCEH(long-chain enoyl-CoA hydratase)およびLCKT(long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase)である。LCHADの酵素ドメインはαサブユニットに存在する。LCHAD活性のみが欠損した場合LCHAD欠損症とよび、3つの酵素活性がすべて障害された状態をTFP欠損症という。

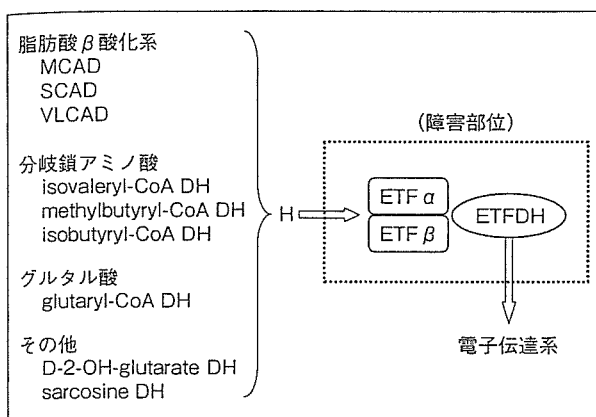


図7. グルタル酸血症2型の代謝経路

略字：ETF α and ETF β = electron transfer flavoproteinの α サブユニットと β サブユニット；ETFDH = ETF dehydrogenase。ETF α 、ETF β または ETFDH のいずれかのタンパクの欠損によって、複数の脱水素酵素反応が同時に障害される。

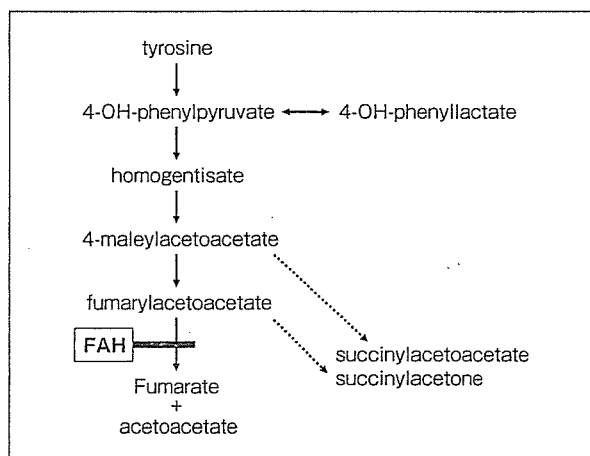


図8. 高チロシン血症1型の代謝経路

略字：FAH = fumarylacetoacetate hydrolase。

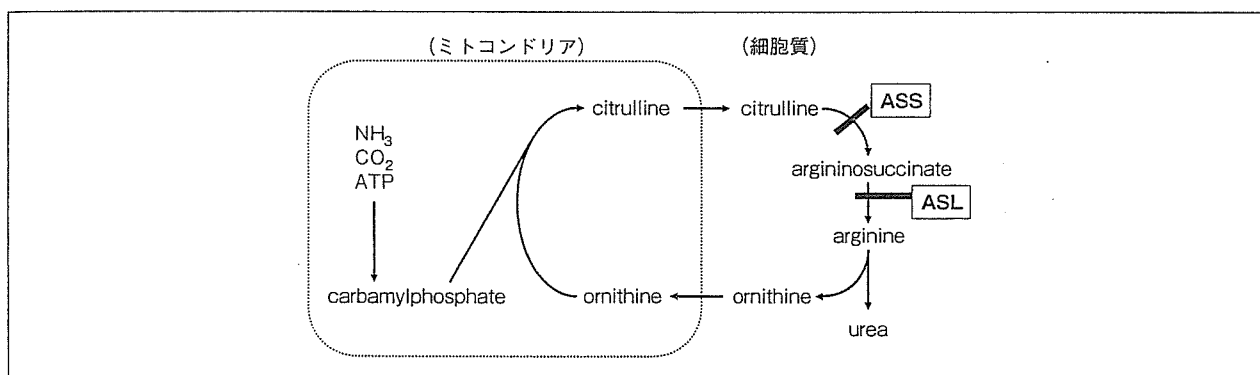


図9. 尿素回路 (シトルリン血症1型、アルギニノコハク酸尿症の代謝経路)

略字：ASS = argininosuccinate synthetase (シトルリン血症1型の欠損酵素)；ASL = argininosuccinate lyase (アルギニノコハク酸尿症の欠損酵素)

表1: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の登録時のチェック項目 (新規用)

年	一患者調査用紙一 新規用			
患者氏名 <small>またはイニシャル</small>	(ID:)	男 女	担当医氏名	
生年月日	年 月 日		所属機関名	
診断時年齢	年 月 (年齢)			
化学診断名	(疑い)		記入年月日	年 月 日
家族歴・既往歴	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ()			
新生児期の異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (一過性多呼吸、哺乳障害、その他)			
発症時期: <input type="checkbox"/> 新生児期 (日齢) <input type="checkbox"/> 乳児期 (ヶ月) <input type="checkbox"/> 幼児期 (オ ヶ月) <input type="checkbox"/> 学童期 (オ) <input type="checkbox"/> その他 (オ)				
急性期の症状				
筋緊張低下	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	体重増加不良	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	発症形態の要約、具体的症状 (自由記載)
意識障害	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	体臭の異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	
呼吸障害	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	筋肉痛・易疲労	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	
けいれん	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	心不全	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	
SIDS様症状	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	肝腫大	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	
嘔吐・哺乳力低下	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	発達遅滞	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	
合併奇形	<input type="checkbox"/> 特異顔貌 <input type="checkbox"/> 心奇形 <input type="checkbox"/> のう胞腎 <input type="checkbox"/> その他 ()			
検査値異常(急性期/安定期) (右欄にできるだけ数値もお願いします)				
代謝性アシドーシス	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	主な検査データ (抜粋) その他の検査も含む (自由記載)		
尿中ケトン	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性			
低血糖	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有			
高アンモニア血症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有			
肝機能障害	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有			
高CK血症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有			
高乳酸血症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有			
アシルカルニチン分析	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有			
治療				
<input type="checkbox"/> 食事制限 (MCTを含む)	<input type="checkbox"/> カルニチン投与	<input type="checkbox"/> 透析	具体的なことなどコメントあればご記入下さい。	
<input type="checkbox"/> ビタミン剤投与	<input type="checkbox"/> 未治療	<input type="checkbox"/> その他 (肝移植など)		
現在の状況・転帰				
<input type="checkbox"/> 正常/後遺症無し	<input type="checkbox"/> 重度発達遅滞	(定義) 軽度: 知能障害のみで独歩可能		
<input type="checkbox"/> 軽度発達遅滞	<input type="checkbox"/> 死亡 (歳 ヶ月)	中等度: 独歩が不自由で日常生活に介助が必要		
<input type="checkbox"/> 中等度発達遅滞		重度: ほとんど寝たきりの状態		
現在の身体発育評価				
<input type="checkbox"/> 正常範囲内 (2SD以内)	<input type="checkbox"/> 低身長	身長:	cm	(計測 月 日)
<input type="checkbox"/> やせ	<input type="checkbox"/> 肥満	体重:	kg	
療育手帳・障害手帳交付	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 認定レベル ()			
通園・通学・就職・結婚の状況				
備考欄 (コメントがあればお願いします)				

※該当するものに印をつけて下さい。空欄には、計測値、具体的所見などをわかる範囲でご記入下さい。
この表は、成育医療研究委託事業「先天代謝異常の長期予後追跡システムの構築」(班長 松原洋一)より引用

表2：有機酸・脂肪酸代謝異常症の追跡時のチェック項目（追跡用）

年		一患者情報用紙	
追跡用			
患者氏名 または イニシャル (ID:)	男・女	担当医氏名	
記入年月日	年 月 日 (年齢)	所属機関名	
化学診断名	(疑い)		
最近の経過とエピソード			
<input type="checkbox"/> 特に異常なし	経過概要・その他		
<input type="checkbox"/> 急性脳症	<input type="checkbox"/> 脱力		
<input type="checkbox"/> 間歇的発作	<input type="checkbox"/> 突然死		
最近の検査値：右欄にわかる範囲で数値もお願いします。			
代謝性アシドーシス	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	主な検査データ (抜粋) その他の検査も含む (自由記載)	
尿中ケトン	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性		
低血糖	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
高アンモニア血症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
肝機能障害	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
高CK血症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
高乳酸血症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
アシルカルニチン分析	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
その他の異常	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
治療内容			
<input type="checkbox"/> 食事制限 (MCTを含む)	<input type="checkbox"/> カルニチン投与	<input type="checkbox"/> 透析	具体的なことなどコメントあればご記入下さい。
<input type="checkbox"/> ビタミン剤投与	<input type="checkbox"/> 未治療	<input type="checkbox"/> その他 (肝移植など)	
現在の身体発育評価			
身長: cm	頭囲: cm	<input type="checkbox"/> 正常範囲内 (2SD以内)	<input type="checkbox"/> 低身長
体重: kg	胸囲: cm	<input type="checkbox"/> やせ	<input type="checkbox"/> 肥満
現在の状況・転帰			
<input type="checkbox"/> 正常/後遺症無し	<input type="checkbox"/> 重度発達遅滞	軽度：知能障害のみで独歩可能	
<input type="checkbox"/> 軽度発達遅滞	<input type="checkbox"/> 死亡 (歳 カ月)	中等度：独歩が不自由で日常生活に介助が必要	
<input type="checkbox"/> 中等度発達遅滞		重度：ほとんど寝たきりの状態	
発達を数値化されていたらご記入ください：()には発達評価方法を記載して下さい			
精神発達評価：	()	、未評価	
運動発達評価：	()	、未評価	
療育手帳・障害手帳交付	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	認定レベル ()	
通園・通学・就職・結婚の状況			
備考欄 (コメントがあればお願いします)			

※該当するものに印をつけて下さい。空欄には、計測値、具体的所見などをわかる範囲でご記入下さい。
この表は、成育医療研究委託事業「先天代謝異常の長期予後追跡システムの構築」(班長 松原洋一)より引用

VI. その他（記事等）

健康

新生児代謝異常に新検査法

赤ちゃんが誕生した際に、先天性代謝異常症を見過す、障りニクも大きく変わらうと書き予防する新生児スクリーニングは現在、フェニルケトン尿症など六つの疾患が対象

になっており、公費で調べられている。これに代わる新たな検査法として、最近「タンデムマス」という質量分析計が登場、安価で二筆に二十数種類の疾患を検出できる利点

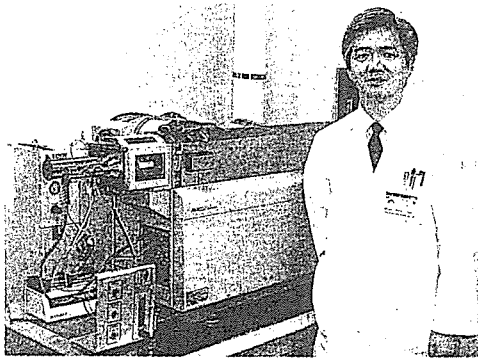
現在の方法(ガスリーテスト)は、現在対象となっているト)は、ろ紙に新生児の血液を微量採み込ませて検査するが、タンデムマスでも、ろ紙をそのまゝ利用できる。新検査法で発見できるの

患、脂肪酸代謝異常症五疾患

質量分析計

タンデムマス登場

島大医学部・山口教授ら取り組み



スクリーニング法と診断可能な疾患

現行のガスリーテスト	タンデムマス
アミノ酸代謝異常 ・フェニルケトン尿症 ・メープルトロップ尿症 ・ホモシチン尿症	・フェニルケトン尿症 ・メープルトロップ尿症 ・ホモシチン尿症 ・高チロシン血症 ・アルビニン血症など
有機酸代謝異常 ・メチルマロン酸血症 ・プロピオン酸血症など	・メチルマロン酸血症 ・プロピオン酸血症など
脂肪酸代謝異常 ・VLCAD欠損症 ・MCAD欠損症など	・VLCAD欠損症 ・MCAD欠損症など
その他 ・ガラクトース血症 ・クレチン病 ・先天性副腎過形成	
計 6疾患	計 24疾患

島根大医学部に導入され、研究が

の計二十四疾患。

によって体内で形を変え、必

これらの疾患もすべて早期発見によって、障害予防が可能。代謝は、食物から摂取したものが、さまざま酵素

「代謝は、食物から摂取したものが、さまざま酵素

安価で20数種の疾患判定

「現在スクリーニングして

必須障害が出る。新検査法で

生後一カ月〜三歳ぐらいの間は、一台で年間五万件の検査が可能。日本の出生数から単純に計算すると二十七台あればよいことになる。現在の検査

三歳を過ぎれば、発症の危険性は減ることが分かっている。体質を早く知って三歳で「と話してあげ、

うまぐエネルギーが出てこ

これらの代謝異常症では、

呼吸障害などを起こして原因不明のまま死したり、後遺

症に悩まされる例が少なくない。原因不明の知能の遅れや

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合

脂肪酸代謝異常症の場合