

新生児マス・スクリーニングで発見される HPA の大半は血中 Phe 値が 6mg/dl 未満の軽症 HPA のため BH4・1 回負荷試験は行えず、BH4 欠損症の鑑別には血液・尿プテリジン分析と乾燥濾紙血の DHPR 活性の測定が必須の検査と考えられた。また BH4・1 回負荷試験は BH4 反応性 PKU の診断にも役立つが、軽症 PKU では陰性となる事もあり、BH4 反応性 PKU の診断には BH4・1 週間投与試験が重要と考えられた。古典的 PKU には食事治療が必須で栄養のバランスを考慮したレシピの作成が必要であると考えられた。

E. 結論

新生児マス・スクリーニングで発見される HPA においてビオプテリン代謝異常症を鑑別するには、プテリジン分析と乾燥濾紙血 DHPR 活性の測定が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shintaku H, Ohwada M.: Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev.* 2012 Jul 23. [Epub ahead of print]
2. Shintaku H.: [Pediatric neurotransmitter disease in Japan]. *No To Hattatsu.* 2012;44 (5): 361-7.
3. Shintaku H.: Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations.: Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations. *J Hum Genet.* 2012;57(3):159-60.
4. 濱崎考史、新宅治夫：セピアプテリン還元酵素欠損症、別冊先天代謝異常症候群(上)アミノ酸代謝異常 カテコールアミン、セロトニン代謝異常 日本臨床：312-315(2012. 10)
5. 新宅治夫：グアノシン三リン酸シクロヒドラーゼ I(GTPCH)欠損症、別冊先天代謝異常症候群(上)アミノ酸代謝異常 カテコールアミン、セロトニン代謝異常 日本臨床：307-311(2012. 10)
6. 藤岡弘季、新宅治夫：チロシン水酸化酵素(TH)

欠損症、別冊先天代謝異常症候群(上)アミノ酸代謝異常 カテコールアミン、セロトニン代謝異常 日本臨床：303-306(2012. 10)

7. 新宅治夫：テトラヒドロビオプテリン(BH4)代謝障害、別冊先天代謝異常症候群(上)アミノ酸代謝異常 高フェニルアラニン血症 日本臨床：154-158(2012. 10)
8. 新宅治夫：芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症、別冊先天代謝異常症候群(上)アミノ酸代謝異常 カテコールアミン、セロトニン代謝異常 日本臨床：299-302(2012. 10)
9. 新宅治夫：フェニルケトン尿症、BH4 反応性高 Phe 血症、BH4 欠損症、小児科；5 (10)：1281-1287(2012. 09)
10. 新宅治夫：フェニルケトン尿症の新しい治療法、日本小児科医会会報；43：163-166(2012. 04)
11. 新宅治夫：先天代謝異常マス・スクリーニング 平野慎也(編)新生児の臨床検査・基準値ディクショナリー、メディカ出版、大阪、pp289-295、2012
12. 新宅治夫：フェニルケトン尿症、小児内科・小児外科編集委員会(編)小児疾患の診断治療基準(第4版)、東京医学社、東京、pp140-141、2012
13. 小松祥子、他：PKU の患者さんのための楽しいレシピ、新宅治夫(編)管理栄養士の卵が考えた患者さんのための楽しいレシピ、アデイス、大阪、pp1-15、2013

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Shintaku H：Role of tetrahydrobiopterin (BH₄) therapy in PKU、Joint 12th ICNC and 11th AOCCN, Brisbane, Australia, May 27 – June 12012
2. 新宅治夫：神経障害をきたす先天性代謝異常症 診断・治療の Update 高フェニルアラニン血症、脳と発達；44：Suppl：S132(2012. 05)
3. 新宅治夫：新生児マス・スクリーニング、日本小児科医会会報；161：37-40(2012. 04)

4. 佐藤 寛記、他：新生児マス・スクリーニング
をきっかけに診断された本邦初の GTPCH 欠損
症の 1 例、日本小児科学会雑誌；116（2）：
268（2012. 02）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

アミノ酸代謝異常症の診断基準策定に関する研究

研究分担者 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

研究要旨

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を作成する目的で、アミノ酸代謝異常症の疾患全体とホモシスチン尿症に関する診断基準を作成した。診断基準は、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会が作成した原案に加筆し、改訂版を作成し、班会議でさらに検討を加える方法で作成した。

研究協力者

坂本修

(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)

A. 研究目的

近年、タンデムマス試験による新しい新生児代謝スクリーニングが多くの自治体で開始され、従来のガソリー法によるスクリーニングに比べ多くの代謝異常症が生後まもなく見いだされる時代を見変えた。見いだされた患児を的確に診断し速やかに治療に結びつけるためには、時代に適応した先天代謝異常症の診断基準を作成する必要がある。本研究では、アミノ酸代謝異常症の全般とホモシスチン尿症の診断基準を作成したので報告する。

B. 研究方法

診断基準は、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会が作成した原案に加筆し、改訂版を作成し、班会議でさらに検討を加える方法で作成した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査、染色体検査などの遺伝学的検査の実施の際には、各実施施設にて「遺伝学手検査の実施に関するガイドライン」を遵守する。

C. 研究結果

アミノ酸代謝異常症の全般とホモシスチン尿症の2つの診断基準を作成した。(添付書類)

D. 考察

アミノ酸代謝異常症は多くの疾患が含まれるため、各論としてどの疾患の診断基準を作成するかを検討した結果、新生児スクリーニングの対象疾患であるフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の3疾患を各論として、診断基準を作成することで意見がまとまった。ここでは、担当した総論部分とホモシスチン尿症の2つの診断基準の最終版を示す。

E. 結論

アミノ酸代謝異常症の疾患全体とホモシスチン尿症に関する診断基準を作成した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metabol*, 105:553-558, 2012
2. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Stanier P, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Copp AJ, Greene NDE, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine

cleavage system predispose to neural tube defects.

Hum Mol Genet, 21:1496-503,

3. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, M.D., Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, and Matsumoto N.
Homozygous c.14576G>A variant in *RNF213* is the strong predictor for early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology*, 78:803-10, 2012

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、佐伯武頼、松原洋一、呉 繁夫、シトリン欠損症の遺伝子変異解析から分かる変異遺伝子および症状の傾向。 第54回日本先天代謝異常学会総会、2012年11月15-17日、岐阜市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

アミノ酸代謝異常の診断基準（総論）

概要

アミノ酸代謝異常症は、アミノ酸代謝に関わる遺伝子の変異により、特定のアミノ酸が体液中に蓄積したり、欠乏したりする疾患で、種々の臓器障害（特に脳、肝臓、腎臓）を呈する。新生児マスキングの対象疾患である、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、については疾患別の診断基準を別に記載する。

1. アミノ酸代謝異常症の臨床病型

- ①急性発症型：嗜眠、呼吸障害や多呼吸、痙攣、意識障害、昏睡、進行性の脳症症状などをきたす。治療によって臨床症状の予防、発症後の臨床症状の改善が可能である。例、新生児発症のメープルシロップ尿症
- ②慢性進行型：徐々に精神発達遅滞が進行する。てんかん、成長障害、精神症状など種々の症状を呈する。治療によって臨床症状の予防、発症後の臨床症状の改善が可能である。例、フェニルケトン尿症やホモシスチン尿症
- ③無症状無治療型：基本的に無症状のもの。例、メープルシロップ尿症の治療不要症例

2. 主要症状および臨床所見

中枢神経系、肝臓、腎臓、など様々な臓器障害を示し、各症状を呈する時期も様々である。新生児スクリーニング対象の3疾患で高頻度に認められる所見は以下の通りである。

①フェニルケトン尿症

無治療の場合、精神発達遅滞、痙攣、瘻性を伴う重度の発達遅滞

②ホモシスチン尿症

通常学童期に始まる進行性の以下の諸症状：近視、精神遅滞、てんかん、水晶体亜脱臼、骨粗しょう症、血栓、マルファン様の外見

成人型；30～40歳代での血管障害（梗塞、血栓塞栓）

③メープルシロップ尿症

特徴的な尿のにおい（メープルシロップ様のにおい）がある。

急性型：生後3日～5日からおこる進行性の脳症、嗜眠、哺乳障害、傾眠、脳浮腫、昏睡

慢性型：精神発達遅滞、進行性もしくは症状の増悪、軽減を繰り返す神経障害、繰り返すケトアシドーシス

3. 診断のための検査

①タンデムマス検査（MS/MS）

スクリーニング検査として行われているが、診断や経過観察にも有用である。新生児スクリーニングにおける一般的なカットオフ値を示す（施設ごとに異なる場合がある）。

疾患名 (nmol/L)	Mカットオフ 精査・確定診断
フェニルケトン尿症	Phe>180 アミノ酸分析, BH4
負荷試験	
メープルシロップ尿症	Leu+Ile>350 アミノ酸分析, 尿有機酸分析
ホモシスチン尿症	Met>80

②血中アミノ酸分析（HPLC法）

- ・フェニルケトン尿症：Phe >120nmol/L (2.0mg/dl)を高フェニルアラニン血症として鑑別を行う
- ・メープルシロップ尿症：Leu > 230nmol/L (3.0mg/dl)であれば鑑別が必要である。多くの症例は哺乳開始後にLeu > 760nmol/L (10mg/dl)である。
- ・ホモシスチン尿症：血中メチオニン高値：70nmol/L (1.0 mg/dL)以上

③尿中アミノ酸分析

血中で上昇するそれぞれのアミノ酸の上昇を認める

④尿有機酸分析

メープルシロップ尿症：分枝オキソ酸の上昇、
分枝ヒドロキシ酸の上昇

策定委員 中村公俊
委員長 深尾敏幸

⑤頭部画像診断

非特異的な基底核病変あるいは萎縮が認められる場合がある

改訂版作成

研究分担者 呉 繁夫 (平成 25 年 1 月 13 日)

⑥酵素活性

- ・ ろ紙血のプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性: フェニルケトン尿症と DHPR 欠損症の鑑別に必要
- ・ 線維芽細胞、リンパ芽球のシスタチオニンβ合成酵素 (CBS) 活性: ホモシスチン尿症の確定診断に有用

⑦遺伝子解析

各疾患の原因遺伝子変異を確認する。

診断基準

生化学診断: 臨床症状を認めない場合には、新生児マススクリーニング検査にて異常を認め、更に血中アミノ酸分析にて上記の特徴的变化を認めた場合、化学診断とする。

発症例では、主要症状及び臨床所見の項目のうち、少なくとも1つ以上があり、診断のための検査のうちろ紙血によるスクリーニングおよびアミノ酸分析で異常が認められた場合は化学診断とする。遺伝子診断 (もしくは酵素診断) が必要な場合がある。

確定診断: 診断の根拠となるアミノ酸分析、尿有機酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。詳しくは別項のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の診断基準を参照する。

鑑別診断: 類似したアミノグラムを示す疾患との鑑別が必要。

原案作成 (2012 年 12 月 16 日)

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

ホモシスチン尿症（シスタチオニンβ合成酵素欠損症）の診断基準

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り発症する。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り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はシスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症を指し、新生児マススクリーニングの対象疾患となっている。

(1) 臨床症状～新生児期は無症状

- 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・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝（マルファン症候群様体型）
- ③ 眼症状：水晶体脱臼に起因する近視、緑内障
- ④ 血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症
- ⑤ 新生児マス・スクリーニングでの発見時には上記の症状はみとめられない

(2) 一般検査・画像所見

- ・ 一般検査：特徴的な所見はない
- ・ 画像所見：脳MRI検査上、年長児で非特異的な軽度の白質病変を認める

(3) 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 μmol/L) 以上
[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μmol/L)]
- ② 高ホモシステイン血症：60 μmol/L 以上
(基準値：15 μmol/L 以下)
- ③ 尿中ホモシスチン排泄（基準値：検出されない）

- ④ シスタチオニンβ合成酵素(CBS)活性低下：線維芽細胞、リンパ芽球
- ⑤ 遺伝子解析：CBS遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める

(4) 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転移酵素欠損症
血中ホモシステインは正常から軽度高値
(60 μmol/L 以下)
 - 2) シトリン欠損症
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

診断基準

「(3) 診断の根拠となる特殊検査」の「①および②」、もしくは④、もしくは⑤を認めるものを確定例とする。

原案作成（2012年12月16日）

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 坂本 修

委員長 深尾敏幸

改訂版作成

研究分担者 呉 繁夫（平成25年1月13日）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究分担報告書

グルコーストランスポーター1欠損症症候群の症例登録と診断治療指針作成
に関する研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、慢性的な脳神経系の糖欠乏状態が持続することによりてんかん発作等の神経変性症状や神経・精神的退行が進行していくが、ケトン食治療により治療可能な疾患と考えられている。2011年度の全国実態調査において国内で57例の確定あるいは疑い例を確認しえた。確定例では全例 *SLC2A1* (*GLUT1*) 遺伝子のヘテロ接合性の変異あるいは赤血球 3-O- methyl-D-glucose 取り込み試験の低下を認めた。57例中33例の臨床所見の詳細を分析し、乳児期の初発症状として発作性異常眼球運動、無呼吸発作、(ミオクロニーを含む)けいれん発作が重要であり、その後、様々なてんかん発作(学童期より欠神発作が増加)、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの神経学的異常を呈した。症状は、空腹時や食前に悪化し、食後に改善する特徴があった。髄液糖低値(髄液糖/血糖<0.45)が特徴であった。GLUT1DS患者の臨床症状は多彩であり、今後の早期診断、早期治療を進めていくためには、どのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を行うかを検討していく必要がある。早期治療により慢性の脳神経系糖欠乏による後遺症が予防あるいは軽減される事実が明らかになったので、全国の患者登録の促進により症例の蓄積と早期臨床症状の分析を進めていく。

研究協力者

伊藤康 東京女子医科大学小児科 講師
高橋悟 旭川医科大学小児科 講師
夏目淳 名古屋大学小児科 准教授
柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター
一小児神経科委員
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科
大学連合小児発達学研究所 助教
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター
病院長

以下 GLUT1DS と略す)は抗てんかん薬に対しては治療抵抗性であるが、グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給するケトン食療法(ケトン指数 3:1-4:1)が有効かつ原因療法となり、早期に治療開始できれば患者の発作予後、知的予後を大きく改善できる可能性がある。早期治療により慢性の脳神経系糖欠乏による後遺症が予防されることが理解されれば、乳児期よりの早期診断体制の整備、早期治療が普及し、将来的に生活の自立と就労が可能となり、患児の生涯にわたる医療と福祉に要する社会経済的負担が軽減する。そのため日本人における本症の診断、治療指針を作成する必要がある。

A.研究目的

グルコーストランスポーター1欠損症症候群
(glucose transporter type 1 deficiency syndrome:

B.対象と方法

対象は、2011年に施行した GLUT-1 欠損症症候群の第二次疫学調査アンケート結果より集められた GLUT1DS 確定例、疑い例（髄液糖低下あるも遺伝子診断、赤血球酵素診断されていない例）の 33 例（男 15 例、女 18 例；3～35 歳）である。二次アンケート調査項目は、てんかん発症年齢、発作型、発作頻度、脳波所見、食事と発作との関連、食習慣、頭部 MRI、脳血流 SPECT、頭部 PET 検査、発達評価、治療内容、発作頻度、発達状況である。本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。主任研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、分担研究者の所属する各施設の倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：2304）。

C. 研究結果

研究時年齢は 3～35 歳で平均 13.5 歳であった。GLUT1DS 発症年齢は生後 0～48 ヶ月で平均 9.4 ヶ月であった。診断時年齢は、生後 1～33 歳で平均 8.4 歳であった。出生時週数は 33 週から 40 週で平均 38.5 週であり、平均体重は 2,940g であった。18 例で出生時頭囲が記載されその平均は 32.8cm であった。初発症状はてんかん（けいれん）発作が最も多く 17 例、次いで異常眼球運動が 7 例、無呼吸発作が 4 例、発達の遅れが 2 例、空腹時ふらつきが 1 例、不明が 2 人であった。また経過中に異常眼球運動が認められた症例は 12 例で確認された。その内訳はオプソクローヌスが最も多く 6 例で、その他は眼振と記載されていた。その平均発症年齢は生後 6.1 ヶ月と早かった。無呼吸発作は 5 例に記載されていた。経過中に何らかのてんかん発作があったものは 32 例(97%)に達した。乳児期に認められた発作型 (n=19) はミオクロニー発作が 2 例、失立発作が 3 例、部分発作が 6 例、全般性けいれん発作が 10 例、欠神発作が 2 例、熱性けいれんが 1 例であった。幼児期(n=26)では ミオクロニー発作が 2 例、失立発作が 5 例、部分発作が 7 例、全般性けいれんが 9 例、欠神発作が 6 例、熱性けいれんが 2 例、嘔吐発作が 2 例

であった。学童期(n=15)では失立発作が 4 例、部分発作と全般性けいれんが 4 例ずつ、欠神発作が 7 例、熱性けいれんと嘔吐発作が 1 例ずつであった。思春期以降でも欠神発作が最も多く 4 例であった。

発作性運動失調は 30.3%、発作性催眠・傾眠は 39.4%、発作性運動麻痺は 33.3%に認めた。その他発作性頭痛は 6.1%に、周期性の発作性嘔吐は 42.4%に認めているが、発作性精神錯乱や睡眠障害は認めなかった。その他の症状として後天性小頭症は 30.3%、低身長は 39.4%に認めていた。

症状を増悪させる因子としては空腹・運動・発熱・疲労の順に多く、その他、温度差や入浴、薬剤性の因子があげられた。意外と飲食物による増悪は報告がなかった。

神経学的所見として筋緊張低下は 54.5%、小脳失調は 90.9%の症例で認めた。痙性麻痺は 57.5%の症例で認め、両麻痺、対麻痺、四肢麻痺の順に多かった。ジストニアは 45.5%、その他の不随意運動は 6.1%に認めた。構音障害は 63.6%、感覚障害は 18.2%の症例に存在したが、嚥下障害や脳幹障害は認めなかった。認知障害は全例に認め、軽度から重度の障害と様々であった。学習障害や ADHD はそれぞれ 24.2%に認めているが、自閉性障害は少なかった。比較的社会的性のある、親しみやすい性格傾向を有していた。

本結果を総合すると、乳児期から幼児期にかけててんかんおよび周期性嘔吐症を発症した患者、発達遅滞・筋緊張低下・筋緊張低下・痙性麻痺・不随意運動を呈する患者、症状が運動や食事によって変化する患者に関して GLUT1DS を疑う必要がある。

神経画像所見からは、乳幼児期の MRI T2 強調像における髄鞘化遅延、皮質下白質の高信号、FDG-PET における基底核の相対的集積亢進と視床の低下は GLUT1DS を診断するのに有用であり、診断の指針に加えるべき所見と考えられた。

GLUT1 DS 33 例の検査所見では、髄液糖平均値は 32.4 mg/dl(26～42mg/dl)、髄液/血液 (C/B) 糖比の平均値は 0.36(0.28～0.48)であり、診断のためのカットオフ値として、髄液糖 < 40 mg/dl、C/B 糖比 < 0.45 は妥当と考える。発作間欠期脳波では、背

景脳波の徐波化を 21/33 例(64%)に認め、食事(15 例)あるいはグルコース静注(2 例)により改善した。またてんかん性異常波については乳児期 5/33 例(15%)、幼児期 15/33 例(45%)、学童期 20/30 例(67%)であった。幼児期、学童期の焦点性異常波は前頭部に多かった。また 2.5-4Hz 全般性棘徐波は幼児期 53%、学童期 50%、思春期では 86%に確認された。食後の脳波所見の改善は本症の早期発見に有用で診断基準に加えることを検討すべきであると考えた。

33 例の遺伝子診断結果について検査中である 5 名を除く 28 例中、23 例(82%)で *SLC2A1* 遺伝子の病的変異が同定されていた。同定された遺伝子変異には、ミスセンス変異(8 例)、ナンセンス変異(6 例)、フレームシフト変異(6 例)、スプライシング部位変異(2 例)、エクソン単位での欠失(1 例)が含まれた。しかし、臨床的に GLUT1DS と診断された 33 名のうち 5 名(18%)で GLUT1 遺伝子変異が同定されていない。GLUT1 遺伝子に変異が同定されない場合でも GLUT1DS を否定することができないことが明らかとなった。

ケトン食療法の治療期間は 1~84 ヶ月中央値 38 ヶ月でその効果は、著効 12 例(50%)、有効 9 例(37.5%)、やや有効 3 例(12.5%)であった。血清 3-hydroxybutyrate 濃度は 23 例で 0.23mM~4.1mM で平均 2.4mM であった。効果との相関を見ると 2.5mM 以上では全例が有効ないし著効であった。てんかん発作は記載のあった 20 例中発作消失が 7 例(35%)、75%以上消失が 7 例(35%)、50~75%消失が 3 例(15%)、50~25%消失が 2 例(10%)であり、85%で発作が半分以下になった。脳波も記載のあった 20 例中 16 例で何らかの改善を認めた。空腹時の症状増悪があった

19 例中 10 例(53%)は増悪消失、8 例(42%)が改善、1 例のみ改善が認められなかった。てんかん発作以外の改善で最も多かったのは運動失調で 16 例(64%)に認められた。副作用の有無の記載があった 21 例中 15 例(71%)は副作用なく、2 例に尿酸上昇、2 例が中性脂肪上昇、1 例が肥満をきたした。以上より GLUT1DS の診断が臨床的に疑われた時点で確定診断を待つことなく早急にケトン食療法を開始し、血

中の 3-hydroxybutyrate 濃度を少なくとも 2.5 mM 以上に保つことが望ましいと考えられた。

D. 考察

GLUT1DS は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991 年に De Vivo らにより初めて報告された。乳児期早期に発作性異常眼球運動、てんかん発作で発症し、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの神経学的症状を合併するとされる。中でもてんかん発作は、難治性とされていた。経過とともに慢性の脳神経糖欠乏状態のため徐々に神経・精神退行が進行していくものと考えられる。現在までに、欧米を中心に約 200 例の症例報告がある。本症はケトン食療法により、神経細胞のエネルギー供給物質をグルコースからケトン体に代用させることができ、本治療法によりてんかん発作や神経・精神症状が改善すると考えられており、診断がつきしだいケトン食療法が行われているのが現状である。本邦においては 2004 年に最初の本症確定診断例が報告されて以来、徐々に症例数が増加している。2011 年の全国調査では、GLUT1DS 確定例、疑い例を合わせて 57 例確認できている。しかし、小児神経学会専門医のみを対象としたアンケート調査のため未診断の成人例が多く存在することが予想される。実際、軽症患者での親子例の報告があり、未診断成人例の発見も GLUT1DS 小児患者の早期発見・治療に重要である。GLUT1DS に関しては早期診断にいたれば、早期よりケトン食療法を開始でき、脳低血糖状態を是正することが可能である。現在、乳児期においてはケトン乳(明治乳業:ケトンフォーミュラ)が開発されており、乳児期早期より治療が可能である。

今回の詳細な臨床検査分析より本症は、乳児>幼児期に発症し、初発症状としては異常眼球運動発作、無呼吸発作、けいれん発作が先行し、合併てんかん発作型は、全般性強直間代、ミオクロニー、欠神、脱力、部分発作と多彩であった。また神経学的所見も重要であり程度の差はあれ高率に筋緊張低下、小脳失調、ジストニー肢位、軽度の痙性や構音障害を

呈することがわかった。早期診断を考慮すると発症当初でこのような発作性症状と軽度の発達、神経症状を見た場合はまず本症も鑑別診断に髄液検査をすることが重要と考えられた。

トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従って、現時点では、どのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を行うかを検討していく必要がある。今回の検討では、診断時年齢が発症よりかなりたっていることより、初発症状の詳細な分析が困難であった。異常眼球運動発作、無呼吸発作、けいれん発作などの特徴をもう少し具体的に明らかにするために今後も症例登録を進めていく必要がある。現在までに新たに 20 例ほど研究協力施設に症例が集めてきており、その診断年齢が若年化する可能性が高いことが予測される。現在、日本小児神経学会共同研究支援を受け、研究協力施設（委員）、患者会とコア診療ネットワークを作っている（図 2）。

新たな症例の症例登録作業を行い、多数例の症例分析により本症候群の診断の手がかりとなる早期症状の発見とその周知、症例コホートの分析より、よりよいケトン食治療のメニュー、予後改善度のみならず、今後、早期発見の生化学的マーカー等の発見につながる努力をしていく必要がある。

E. 結論

GLUT1DS は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる治療可能な代謝性脳症である。トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従って、どのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を行うかを検討していく必要がある。

赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験は手間が掛かり、簡易な生化学的検査法の確立が望まれる。髄液検査、遺伝子検査で結果陰性であっても、疑いが強い場合にはケトン食治療による診断的治療が有用で、そのためのガイドラインも必要である。

F. 健康危険情報

特に報告されていない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

(1) Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Shioda M, Osawa M. A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev.* 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]

(2) Tsuda Y, Oguni H, Sakauchi M, Osawa M. An electroclinical study of absence seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print] *Epilepsy Res.* 99:28-37,2012.

(3) Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev.* 2012 Mar 2. [Epub ahead of print]

(4) Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraiishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy.

(5) 佐藤孝俊、伊藤康、小国弘量、衛藤薫、藤井明子、大澤真木子. 発作性労作誘発性ジスキネジアの小児の 1 例。 *脳と発達* 44(3):244-248,2012

(6) Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for GLUT1 deficiency syndrome.

Dev Med Child Neurol. 2011;53:658-63.

(7) 伊藤 進、小国 弘量. 小児難治性てんかんに対するケトン食療法—「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ。

Brain Nerve 2011;63:393-400.

(3) Sakauchi M, Oguni H, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multi-institutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52:1144-9

2. 学会発表

(1) 小国弘量. 小児難治性てんかんの治療戦略. 第54回日本小児神経学会抄録集 S100 2012

(2)Oguni H. Drop attacks in generalized epileptic syndromes – What to look for?

ECE Forum: The horror of falls: revisiting epileptic drop attacks, 10th European Epilepsy Congress Mon, Oct 1. 2012

(3)小国弘量。小児神経科の立場からてんかん診療連携を考える。第46回日本てんかん学会

「てんかんの診断・治療連携」イブニングセミナー2
012年10月11日都市センターホテル.

(4) Oguni H¹, Ohtsuki T², Kobayashi K³, Inoue Y⁴, Watanabe E⁵, Sugai K⁶, Takahashi A², Hirose S⁷, Kameyama S⁸, Yamamoto H⁹, Baba K¹⁰, Baba H¹¹, Hong S-C¹², Kim H-D¹³, Luan G¹⁴, Won T-T¹⁵, Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group

Clinical analysis of children with catastrophic epilepsy registered in the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group

29th International Epilepsy Congress, Rome Italy, Sept 2011.

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3.その他
なし

図 1. グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT1DS) の診断・治療手順案

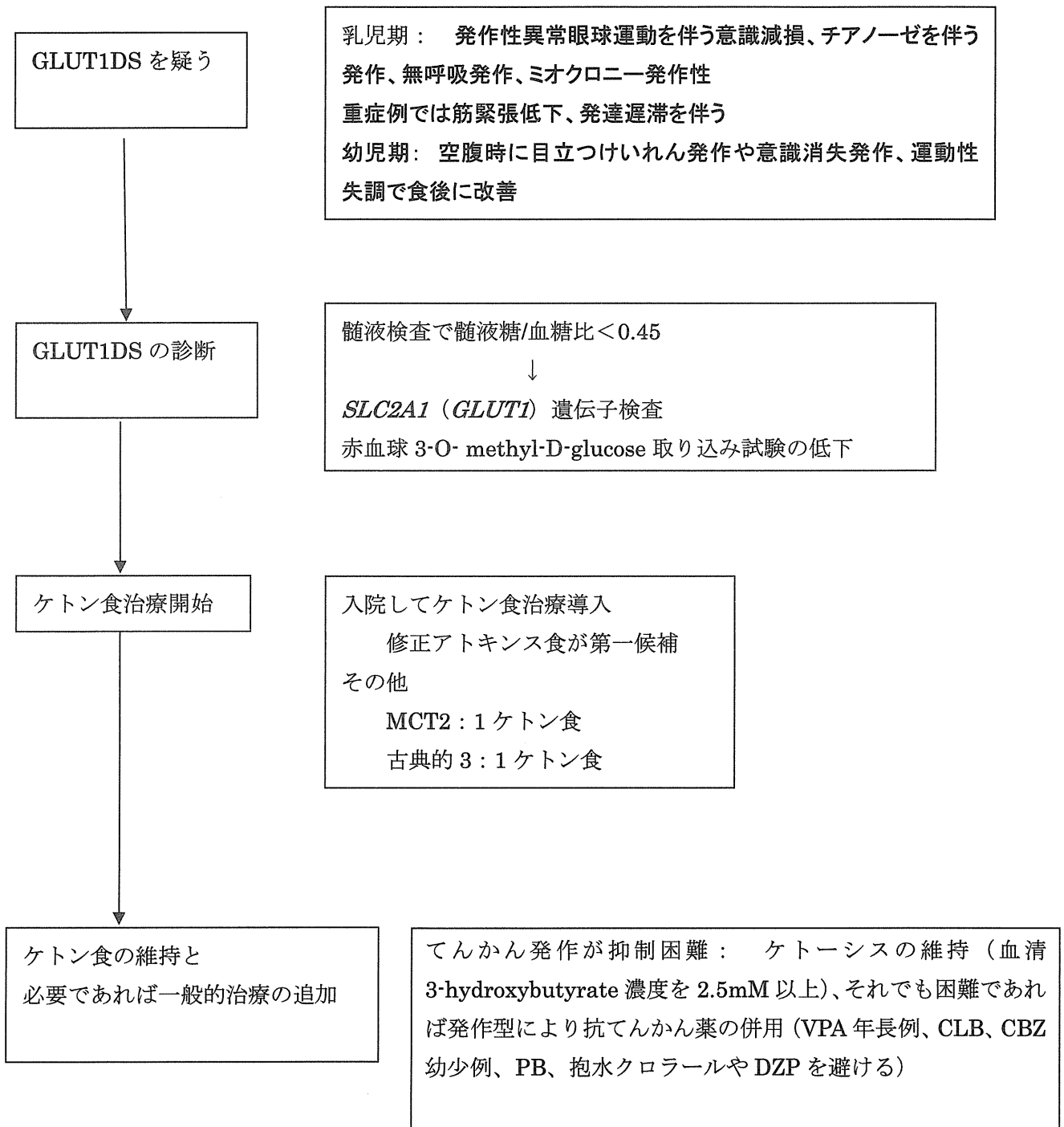
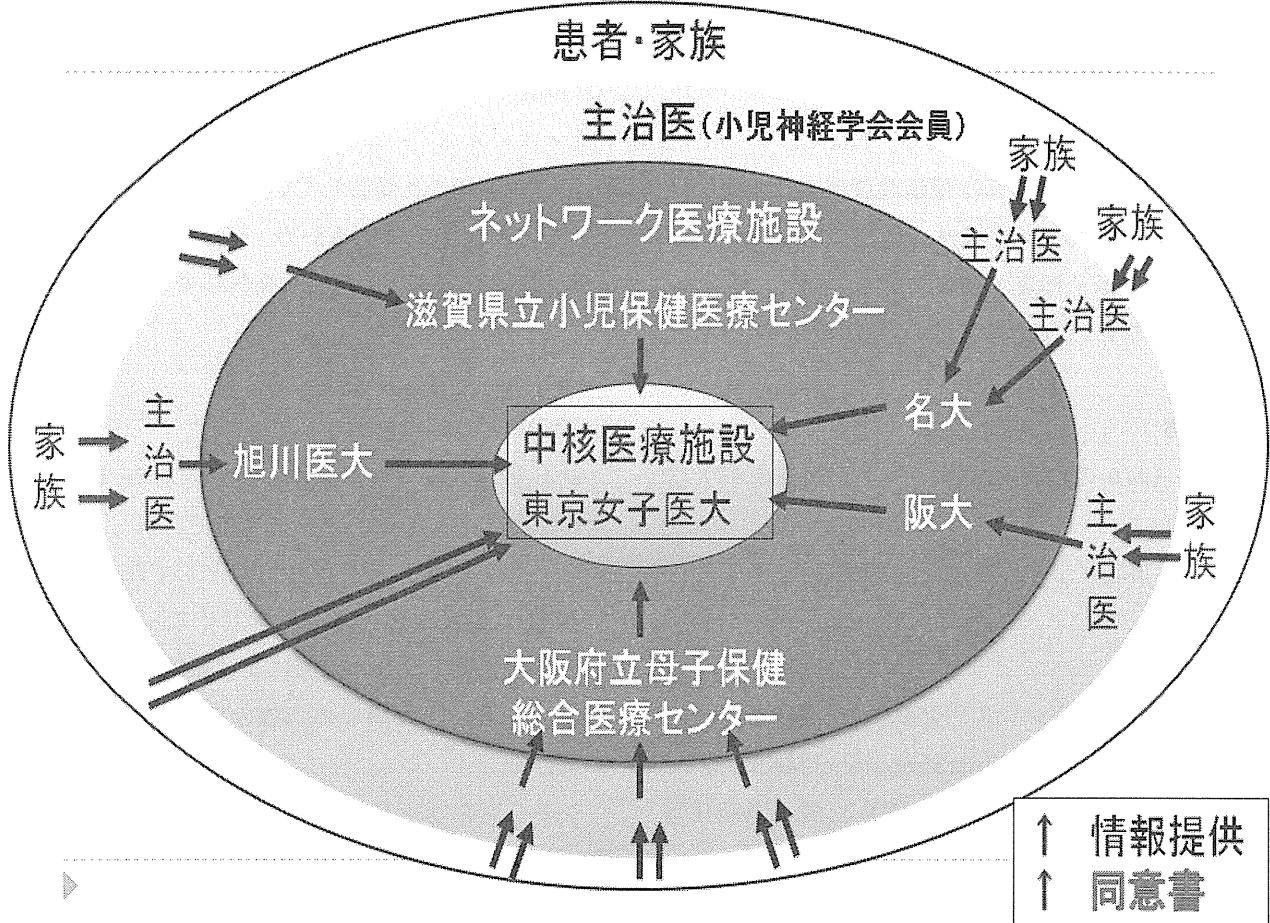


図2

コア診療ネットワーク



シトリン異常症に関する研究

研究分担者 大浦敏博（仙台市立病院小児科、東北大学小児科非常勤講師）

研究要旨

シトリン欠損症は小児期の病型である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, NICCD）と成人期の病型である成人発症Ⅱ型シトルリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の2型に分類される。NICCDの40%は新生児マス・スクリーニング陽性を契機に診断され、60%は遷延性黄疸より胆道閉鎖、新生児肝炎が疑われ受診している。しかし、特徴的臨床症状は一過性であり、急性期を過ぎると診断は困難であるため、最終診断は遺伝子検査が必要である。また、患児では1歳以降糖質を好まず高蛋白、高脂肪食を好むという食癖があり、診断の一助となる。

研究協力者

岡野善行（おかのこどもクリニック、兵庫医科大学非常勤講師）

坂本 修（東北大学小児病態学分野准教授）

A. 研究目的

シトリン欠損症は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, NICCD）と成人発症Ⅱ型シトルリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の二つの年齢依存性の臨床像を呈する疾患である。本研究では主にNICCDの早期発見のための診断基準を作成する。

B. 研究方法

自験例および国内外の報告論文を収集、解析した。また、日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会委員とも連携・協力し診断基準を作成した。

（倫理面への配慮）

自験例の後方視的解析および文献による調査が主であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

シトリン欠損症の診断基準を以下に示す。

I. 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として細胞質で生じたNADH還元当量のミトコンドリアへの輸送に関与する^{1,2,3}。シトリンの障害による細胞質内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。

シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* で成人発症Ⅱ型シトルリン血症の原因遺伝子として初めて単離された⁴。本邦での保因者頻度は1/65であり、理論上の有病率は1/17,000となる⁵。CTLN2の発症頻度は約1/10万であり、シトリン欠損症の約20%の患者がCTLN2を発症することになる。CTLN2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。

過剰な糖負荷は細胞質内の「NADH 過剰・NAD⁺ 枯渇」状態をもたらすため、糖類を嫌う食癖はこれをさけるための自己防衛反応と考えられる⁶。

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的な11個の変異で変異頻度の95%を占める^{5,7}。

II. 臨床病型

シトルリン欠損症は成人の疾患と考えられていたが、その後原因不明の乳児肝炎症例において *SLC25A13* 遺伝子の変異が発見され、年齢依存的に2つの病型が推移することが明らかとなった(図)。新生児から乳児の病型は CTLN2 とは異なる臨床像を呈するため、NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)と命名された^{8,9,10}。この間に「見かけ上健康」な適応・代償期がある。

NICCD75例の検討では、40%が新生児マス・スクリーニングを契機に発見され、残りの60%は生後1か月以降に新生児肝炎や胆道閉鎖を疑われ受診していた¹¹。タンデムマススクリーニング開始後、NICCDは約80,000人に1人の頻度で発見されており¹²、シトルリン欠損症の有病率1/17,000より類推すると、シトルリン欠損症の50%程度がNICCDを発症すると考えられる。NICCDが一旦改善後10歳代でCTLN2を発症した症例が報告されているが¹⁰、CTLN2患者のほとんどにおいてNICCDの既往は不明である。

III. 臨床像

1. 新生児期、乳児期の診断 (NICCD)

この時期には新生児マス・スクリーニング陽性もしくは遷延性黄疸で疑われることが多い¹¹。

新生児マス・スクリーニング群では複数のアミノ酸(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)やガラクトースの一過性の上昇を呈することが多い^{13, 14, 15}。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¹⁶。

その他、多くの症例で以下の症候がみられる。

- ・体重増加不良¹⁷
- ・肝機能障害
- ・凝固能低下、低タンパク血症
- ・AFP高値^{18, 19}
- ・脂肪肝¹⁶

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。遷延性黄疸群では症状、検査値とも非特異的なことが多く診断は困難である。確定診断には遺伝子検査を实

施する。

鑑別疾患として以下の疾患が挙がる。

①新生児期に黄疸をきたす疾患

- ・新生児肝炎
- ・胆道閉鎖症

②新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患

- ・ガラクトース血症
- ・門脈体循環シャント

③シトルリン上昇をきたす疾患

- ・シトルリン血症I型
- ・アルギニノコハク酸尿症

2. 幼児期以降の診断 (適応・代償期)

この時期には「見かけ上健康」でながら、下記のような非特異的な症状に加え、「奇異な食癖(糖質を嫌い、高蛋白・高脂質を好む)」を呈することが多い。

- ・慢性肝障害²⁰、肝腫大
- ・体重増加不良、低身長
- ・易疲労感
- ・ケトン性低血糖²¹
- ・胃腸障害
- ・けいれん
- ・睨炎

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3. 思春期以降の診断 (CTLN2)

繰り返す意識障害発作(傾眠、せん妄、昏睡)、見当識障害、異常行動、精神症状や痙攣などの脳症症状を呈する。糖質の過剰摂取や飲酒が症状の引き金になることがある。

特異な食嗜好(糖質を嫌い、高蛋白、高脂肪食を好む)があり、飲酒を好まないなどの食癖があれば強く疑われる。検査上は高アンモニア血症、高シトルリン血症をきたす。

確定診断には遺伝子検査を実施する。

IV. 診断基準

1. 病型・臨床症状

1) 新生児から乳児期: NICCD

①遷延性黄疸

- ②体重増加不良
- ③肝機能障害
- ④一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要する
- ⑤自然軽快する症例も存在する
- 2) 幼児期から学童期～成人期：代償期
 - ①見かけ上健康
 - ②特異な食癖：高脂肪・高蛋白食を好み、炭水化物を嫌う
 - ③食欲不振、易疲労感、倦怠感
 - ④体重増加不良、低身長、低血糖、高脂血症、脂肪肝、けいれん、肝臓がん、膵炎などを呈することもある
- 3) 思春期から成人期：CTLN2
 - ①繰り返す意識障害、失見当識、脳症症状
 - ②行動異常、精神症状

2. 一般検査・画像所見

1) NICCD

- ①複数のアミノ酸（シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニンなど）やガラクトースの一過性の上昇
- ②胆汁うっ滞性肝障害：総胆汁酸上昇(100 nmol/ml以上)、直接ビリルビン上昇
- ③凝固能低下、低蛋白血症
- ④AFP 高値
- ⑤脂肪肝

2) CTLN2

- ①シトルリン高値、スレオニン/セリン比の上昇
- ②高アンモニア血症
- ③PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor) 上昇
- ④脂肪肝

3. 診断の根拠となる特殊検査

- 1) 遺伝子解析：SLC25A13 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める。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：シトルリタンパクが検出されない²²⁾

4. 鑑別診断

- 1) 新生児期に黄疸をきたす疾患
 - ①新生児肝炎

- ②胆道閉鎖症
- 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
 - ②門脈体循環シャント
- 3) シトルリン上昇をきたす疾患
 - ①シトルシン血症 I 型
 - ②アルギニノコハク酸尿症

診断基準

「3. 診断の根拠となる特殊検査」の1)もしくは2)を認めるものを確定例とする。

文献

- 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. 47:333-341, 2002
- 2) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, 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. 81 Suppl 1:S20-26, 2004
- 3) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
- 4) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. Nat Genet. 22:159-163, 1999
- 5) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, 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. 53:534-45, 2008
- 6) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al.

- Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis.* 31:386-394, 2008
- 7) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, et al. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 105:553-558, 2012
- 8) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 108:87-90, 2001
- 9) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-740, 2001
- 10) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr.* 138:741-743, 2001
- 11) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 30:139-144, 2007
- 12) 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「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」(平成 23 年度総括・分担研究報告書. 研究代表者 山口清次)
- 13) 大浦敏博、虻川大樹、相川純一郎 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* 101:1522-1525, 1997
- 14) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, 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.* 162:317-322, 2003
- 15) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis.* 25:71-76, 2002
- 16) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab.* 83:213-219, 2004
- 17) Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics.* 119:e773-777, 2007
- 18) 玉森晶子、岡野善行、徳原大介ほか 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 40:19-24, 2004
- 19) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr.* 161:609-613, 2002
- 20) Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 49:810-820, 2008
- 21) Hachisu M, Oda Y, Goto M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr.* 164:109-110, 2005
- 22) Tokuhara D, Iijima M, Tamamori A, Ohura T, Takaya J, Maisawa S, Kobayashi K, Saheki T, Yamano T, Okano Y. *Mol Genet Metab.* 90(1):30-6, 2007.

D. 考察

シトリン欠損症は乳児期に黄疸、肝障害、脂肪肝が認められ、シトルリン、メチオニン、ガラクトースなどの一過性の上昇があれば強く疑われる。しかし、1歳以降のいわゆる「見かけ上健康」の時期の症状は易疲労感、発育不良、低血糖など非特異的なことが多く、臨床検査上も特徴的異常がないため診断は困難であ

る。また、最近では CTLN2 と診断された症例において、膵炎、肝臓がんの合併が報告されるなど、臨床像の多様性が注目されている。一方で、シトリン欠損症ではほとんどの症例で糖質を好まず高蛋白、高脂肪食を好むという特異な食癖が存在するので、食事内容の調査はシトリン欠損症の診断に有用であると考えられる。このような特異な食癖の患者に遭遇したら、シトリン欠損症を念頭に置き、疑わしければ遺伝子診断を行うべきであろう。

E. 結論

シトリン欠損症の確定診断には遺伝子診断が必須である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. Mol Genet Metab. 105(4):553-8, 2012..

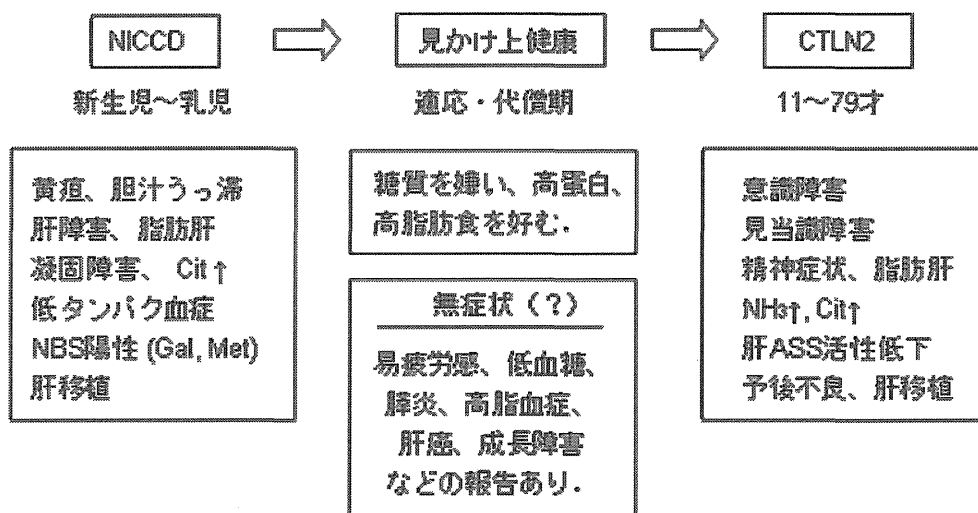
2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図：シトリン欠損症における年齢依存性の2つの臨床病型



NICCD : neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

CTLN2 : adult-onset type II citrullinemia

NBS, 新生児スクリーニング; Gal, ガラクトース; Met, メチオニン

NH₃, アンモニア; Cit, シトルリン; ASS, アルギニノコハク酸合成酵素

有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 高柳 正樹 千葉県こども病院 副院長

研究要旨

有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決定する。これが実際の診療において行えるようにするためには、きちんとした診断基準と治療ガイドラインの整備が必須である。

診断に関しては酵素診断、遺伝子診断の充実、これら検査のコマーシャルベースへの移行、移管、全国的なあるいは地域での診断支援センターの設置など解決すべき課題が大きい。

治療に関してはその有効性についてのエビデンスのレベルに留意した検討がひつようである。新規薬剤、未承認の薬剤に関しては 1. 有機酸代謝異常症急性期のカルニチン静注療法のコセンサス形成 2. メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のカルバグルの使用 3. NTBC 4. グリシン 5. ベタインなどに検討すべき問題があると考える。

研究協力者

村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

イソ吉草酸血症 (IVA), グルタル酸血症 I 型 (GAI)、ヒドロキシメチルグルタル酸血症 (HGM-CoAL) の 5 疾患である。

A. 研究目的

平成 24 年 4 月から全国的に施行されている拡大新生児マススクリーニングにおいて、有機酸代謝異常症も対象疾患となった。それに伴い有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成は急ぎ行わなければならない重要な課題である。

有機酸代謝異常症に対する確定診断に至るシステム的な体制構築や新規薬剤、未承認薬に対するコンセンサスの形成の必要性についても検討を行った。
(倫理面への配慮)

本研究においては、各検査法や各治療法の有効性についてのエビデンスのレベルに留意した。

B. 研究方法

日本先天代謝異常学会に設置されている、岐阜大学深尾敏幸教授をチームリーダーとする、診断基準策定委員会が作成した診断基準と治療ガイドラインを基礎に、その妥当性と有効性を検討した。

対象疾患の選定に関しては、その発生頻度や糖代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップを選定条件においた。

診断基準策定委員会が作成した対象疾患は、メチルマロン酸血症 (MMA), プロピオン酸血症 (PA),

C. 研究結果、D. 考察

対象疾患の選定：日本臨床 領域別症候群 有機酸・脂肪酸代謝異常症の項目には 23 項目、47 疾患が挙げられている。高柳が 2009 年にまとめた本邦の有機酸代謝異常症の全国調査によれば、その発生頻度の多い順に、高乳酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、ホロカルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症 II 型、グルタル酸血症 I 型である。糖代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップも考えて、診断基準策定委員会を選定した疾患は重要性が