

高い。診断基準委員会が策定した有機酸代謝異常症に共通した診断基準を最後に添付する。

診断のシステミックな体制構築：診断基準に記載されている酵素診断、遺伝子診断は現在行うことが難しいものも多い。これらの検査が容易にしかも迅速に行える体制構築が必要である。この問題の解決策の一つとしてマススクリーニング検査センターの関与も可能性の一つとして検討する必要があると考える。

遺伝子診断に関しては、オーファンネットにより受託可能疾患は PA、MMA、Barth 症候群、マルチプルカルボキラーゼ欠損症のみである。コマーシャルベースへの移行、移管は容易ではないと考えられるが、今後目指すべき方向性であると考えられる。

さらに診断が困難な症例に関しては、全国的な検討委員会を構築しておき、迅速な対応ができる様にすることが非常に重要であると考ええる。あるいは地域ごとの検討委員会として機動性を高めることも良いほう方法と考えられる。

有機酸分析の精度管理は非常に重要な問題である。学界主導の施設認定制度を創設することも一つの解決策である。この問題は有機酸分析検査の保険収載の問題ともからんでいるので早急な検討が必要である。

上記の問題を解決するためには全国レベルの検査センターを設立して、診断に関する検査に集約化を行うことが一番望ましい。しかし経済的自立や保険診療報酬との関連、さらには日本全体でいくつ必要かなど検討すべき課題が多い。日本先天異常学会、日本マススクリーニング学会など学会が主導して検討すべき問題である。

新しい薬剤、未承認の薬剤に関して：

1. 有機酸代謝異常症急性期のカルニチン静注療法
のコンセンサス形成 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法 3. NTBC
4. グリシン 5. ベタインなどに検討すべき問題
があると考ええる。

E. 結論

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。

これを達成するにはC. 研究結果、D. 考察で述べたような課題が山積している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

高柳正樹。有機酸代謝異常の乳児 意識障害、痙攣。小児科学レクチャー1 巻：189-193、2011

高柳正樹。有機酸代謝異常症。小児科学レクチャー1 巻：96-102、2011

川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロール不耐症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上) :472-474、2012

川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロールキナーゼ欠損症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上) :468-471、2012

高柳 正樹。先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割。日本医事新報 4612 号：50-51、2012

2. 学会発表

なし

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

有機酸代謝異常症

有機酸代謝異常症は、アミノ酸や脂肪酸などの代謝経路に関わる酵素異常が原因で中間代謝産物である有機酸が蓄積し、様々な症状をきたす。メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症1型、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（HMG）血症、 β ケトチオラーゼ欠損症、先天性高乳酸血症などがある。

- 臨床病型
 - 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。新生児期に一過性低血糖、一過性多呼吸など、軽度の非特異的所見を示すこともある。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。
 - 急性発症型
安定している時は正常に生活しているように見えるが、哺乳や感染、長時間の飢餓などを契機に呼吸障害や多呼吸、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、高乳酸血症、高アンモニア血症、ケトーシス、低血糖などの検査異常を呈する。新生児期と感染、飢餓を契機とする乳幼児期に発症の2つのピークがある。急性脳症、あるいは危急的突発性事態（ALTE）/突然死症候群様症状で初めて診断される症例もある。
 - 慢性進行型
乳幼児期から神経症状や発達遅滞、退行が現れ、徐々に進行する。特に感染などを契機に症状の悪化がみられる。
 - その他
頑固な湿疹や尿路結石など、様々な症状を呈する。
- 主要症状および臨床所見
各病型で高頻度に認められる症状を以下に示す。
 - 呼吸障害
多呼吸や努力呼吸だけでなく、反対に無呼吸を認めることもある。急性発症型で見られる。
 - 意識障害、けいれん
急性発症型、慢性進行型のいずれでもみられる。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。
 - 嘔吐発作
急性発症、慢性進行型のいずれでもみられる。感染などを契機に嘔吐発作を認めたり、普段から吐きやすい児として認識されていることがある。
 - 精神運動発達遅滞
急性発症、慢性進行型のいずれでもみられる。退行や筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジア、舞踏病様症状、小脳失調症状などの症状を呈することもある。大頭症や小頭症といった頭囲の異常で気づかれる場合もある。
 - 特異的な体臭、尿臭
強い汗臭い体臭、尿臭を認めることがある。
 - その他
皮膚粘膜移行部の難治性湿疹や尿路結石、黒色尿、溶血性貧血、好中球減少などをきたすものがある。また腎障害や心筋障害、膵炎、骨格筋障害などで発症するものもある。奇形は一般に少ないが、多発性嚢胞腎など疾患特異的に見られるものがある。

- 参考となる検査所見
急性期にしばしばみられる一般臨床検査所見として以下のようなものがあげられる。
- 代謝性アシドーシス
基準
 - HCO_3^- < 22 mmol/L, 新生児では < 17 mmol/L
 - アニオンギャップ ($\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-]$ 、基準値 12 ± 2) > 15、かつ $\text{pH} < 7.3$
なお、重度のアシドーシスを呈し、アニオンギャップ > 20 mmol/L の場合は、有機酸代謝異常を強く疑う。
 - 高アンモニア血症
新生児期 > 200 $\mu\text{g/dL}$ (120 $\mu\text{mol/L}$)、乳児期以降 > 100 $\mu\text{g/dL}$ (60 $\mu\text{mol/L}$) で高アンモニア血症と考え、精査を行う。1,000 $\mu\text{g/dL}$ を超える著しい高アンモニア血症をきたすことがある
 - 低血糖
血糖 < 45 mg/dL の場合に低血糖とする。ケトン性低血糖症をきたすものが多い (HMG血症では非ケトン性低血糖症となる)。
 - 肝逸脱酵素上昇、高CK血症を認めることがある
 - 頭部MRI画像
基底核病変をきたすもの、白質病変を示すもの、慢性進行性にSylvius裂の拡大を伴う脳萎縮を示すもの、脳奇形をきたすものなどがあり診断の参考となる。
- 診断の根拠となる特殊検査
 - 頭部MRI画像
 - 血中アシルカルニチン所見
疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇がみられる。新生児マススクリーニングにおいて用いられる方法である。各疾患を疑うアシルカルニチンの基準値は表1に示す。本検査は有機酸代謝異常症においては確定診断とはならず、スクリーニング検査である。
 - 尿中有機酸分析
特徴的な有機酸の排泄パターンで化学診断が可能である。特徴的な有機酸排泄パターンを表1に示す。
 - 酵素活性
幾つかの疾患では、リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定による診断が行われる。
 - 遺伝子解析
各疾患の原因遺伝子の変異によって診断する。
- 鑑別診断
神経・筋疾患、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症など
- 診断基準
 - 疑診：発症前型を除いて、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、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性の場合には疑診。新生児マススクリーニング症例を含む発症前型では、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性の場合には疑診。
 - 確定診断：上記に加えて、診断の根拠となる検査の尿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。有機酸分析にて特異的所見が不十分な場合には、診断の根拠となる検査の酵素活性、遺伝子解析での確定診断が必要な場合もある。

先天性高乳酸血症症候群の診断基準作成についての研究

研究分担者 研究分担者 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授

研究要旨

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) を来す症例の鑑別を行う。有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症。

本診断基準では、直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症を対象とするが、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準を参照していただきたい。

研究協力者

山崎 太郎 (埼玉医科大学小児科)

原嶋 宏子 (埼玉医科大学小児科)

A. 研究目的

タンデムマスを用いた新しい新生児代謝スクリーニングが全国に拡大し、対象各疾患に対する新しい診断基準の作成が急務となっている。有機酸代謝異常症とタイアップした先天性高乳酸血症もその一つであり、文献検索と自らの症例データを基にその作成を試みた。

B. 研究方法

基本的に文献検索研究である。関連論文をエビデンスレベルに基づいて分類し内容を要約し、診断基準を作成した。

これとは別に先天性高乳酸血症の最大の原因であるミトコンドリア呼吸鎖異常症については、全国から集まった患者検体を以下の方法で分析した。1) Blue Native 電気泳動を用いた Western Blot と *in gel* enzyme stain、および *in vitro* 酵素アッセイを用いた呼吸鎖酵素複合体蛋白レベルの解析。2) サンガー

シーケンス法やライフテクノロジーズ社 Ion PGM シーケンサーによるミトコンドリア DNA 全周塩基配列の解析。3) ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (mitochondrial DNA depletion syndrome: MTDPS) 疑い例については、定量的 PCR (qPCR) による診断確定後、サンガーシーケンス法による頻度の高い 11 種類の原因遺伝子解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エクソーム解析。

(倫理面への配慮)

本研究の患者解析の部分は申請番号 482 (現在更新されて 482-V) で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会 2011 年 2 月) に基づいて行い、さらにこれとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

C. 研究結果

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不

全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) を来す症例の鑑別を行う。有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症。

本診断基準では、直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症を対象とするが、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準を参照のこと。

1. 臨床病型、主要症状と臨床所見：有機酸血症の基準を参照のこと。
2. 高乳酸血症の存在。
3. 二次性高乳酸血症の除外：主な二次的原因を列挙する。ただしこれらの疾患の基礎に CLA が存在する可能性にも注意する。

心不全、低酸素血症、虚血・ショック、駆血帯を用いた採血、人工呼吸器装着、けいれん直後 (4~6mM (36~54mg/dL) 上昇)、ビグアナイド系薬剤、ビタミン B1 欠乏症。

4. 参考となる検査・画像所見

- ① 髄液中乳酸高値 (ただし血中が 7mM 以上だと診断的価値は少ない)
- ② 高アラニン血症：> 450 μM、Ala/Lys モル比 > 3
- ③ 尿有機酸分析で高乳酸尿症のみで他の指標物質の排出がない
- ④ MR スペクトロスコピーで病変部に明かな乳酸ピーク
- ⑤ 頭部 MRI 画像：基底核病変、白質病変、大脳・小脳萎縮像、脳奇形 等

5. CLA 各疾患の鑑別 (表)

表. 先天性高乳酸血症 (CLA) の鑑別

高乳酸血症の出現時間帯	空腹時低血糖	ケトーシスの有無とその出現時間帯	L/P	3OHB/AA	疾患名
	(+)	(+) 空腹時	-	-	糖尿病Ⅲ,Ⅳ,Ⅴ型 グリコーゲン合成酵素欠損症
	(+/-)	(-) 空腹時	-	-	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症
食後	(+/-)	(+) 食後	↑	↑	ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症 マルチブルカルボキシラーゼ (MC) 欠損症
	(+/-)	(+) 食後	↑	↑	ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症 TCA サイクル酵素異常症
空腹時	(+)	(+) 空腹時	-	-	糖尿病Ⅰ型 ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症 フルクテース1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症
	(+)	(-) 空腹時	-	-	脂肪酸代謝異常症

L/P=乳酸/ピルビン酸 3OHB/AA=3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸

6. 診断の根拠となる特殊検査

① 酵素活性

罹患組織や培養細胞 (皮膚線維芽細胞、リンパ球、リンパ芽球) での原因酵素活性の低下を認める。

② 遺伝子解析

原因酵素関連遺伝子の変異を認める。

7. 診断基準

1~5 に当てはまる症状・所見を持つものを各 CLA の疑診例、それらに加えて6のいずれかを満たすものと確定診断例とする。

D. 考察

今後実際の例数を重ね、より臨床に添うように順次改訂してゆきたい。

E. 結論

先天性高乳酸血症症候群 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) の診断基準を作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

著書

- 1) 大竹 明: XIII ミトコンドリア病 1. ミトコンドリア病: 概論. 別冊日本臨床 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-病因・病態研究、診断・治療の進歩- 日本臨床社 大

阪 pp623-630, 2012

2) 大竹 明: XIII ミトコンドリア病 2. ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体 I 欠損症. 別冊日本臨床 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-病因・病態研究、診断・治療の進歩- 日本臨床社 大阪 pp631-637, 2012

原著

1) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.

2) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.

3) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 34(10): 861-5, 2012.

4) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106(4): 474-7, 2012.

5) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明: 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 45-8, 2012.

6) Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, Ohtake A, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H: Detection of $\Delta(4)-3$ -oxo-steroid 5 β -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS

measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 900(1): 24-31, 2012.

7) Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I: Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. *J Inherit Metab Dis* 36(1): 75-81, 2013

8) Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T: Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1(AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov 16. [Epub ahead of print]

9) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T: Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416 (1): 54-9, 2013

10) 加藤いづみ、村山 圭、鈴木康浩、岩松利至、今井郁子、大塚晴美、大竹 明: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖異常症の兄妹例. *日本小児科学会雑誌* 116(11): 1717-1723, 2012

11) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明: 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例. *埼玉県医学会雑誌* 47(1): 224-227, 2012

2. 学会発表

(患者会講演、全国レベルの招待・教育講演と国際学会のみ)

- 1) 大竹 明：ミトコンドリア呼吸鎖ってなあに？：包括的診断と治療へ向けての取り組み。ミトコンドリア病患者・家族の会（MCM 家族の会）講演 6月3日 日本医科大学武蔵小杉キャンパス（川崎市），2012
- 2) Murayama K, Kawachi E, Tsuruoka T, Mori M, Yamazaki T, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: the experiment of systematic analysis for causative gene. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
- 3) Takahashi T, Hattori M, Furui M, Yamada K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Ohtake A, Wanders RJA, Yamaguchi S: Chemical Diagnosis of Methylmalonate Semialdehyde Dehydrogenase (MMSDH) Deficiency: A First Case Report in East Asia. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
- 4) Fukuoka S, Murayama K, Fushimi T, Muta K, Kawachi E, Ajima M, Mori M, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Clinical manifestation and molecular, biochemical, and histological findings of mitochondrial cardiomyopathies. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2012, September 4-7, ICC (Birmingham, UK), 2012
- 5) 大竹 明:S3-4 迷った時にはミトコンドリア病. 第 54 回日本先天代謝異常学会総会 シンポジウム 3: 日常診療と先天代謝異常症 11月 15-17日 じゅろくプラザ（岐阜市），2012
- 6) Ohtake A, Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 7) Arao M, Sakai T, Musha I, Yamazaki T, Abe Y, Amemiya S, Uehara N, Tokuzawa Y, Okazaki Y, Murayama K, Mori M, Ohtake A: Pyruvate therapy for two infantile mitochondrial diseases due to mitochondrial DNA mutations. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 8) Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Iwasa H, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Mimaki M, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Mitochondrial respiratory chain disorders in Japan and the West, focusing principally on the mitochondrial DNA depletion syndrom. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
特になし。

スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究

研究分担者 山口清次(島根大学医学部小児科教授)

研究要旨

脂肪酸β酸化経路は、炭水化物からのエネルギー供給が低下した時に作動する代謝系である。カルニチンによる脂肪酸の転送・活性化、β酸化回路、電子伝達、ケトン体生成の代謝群に大別される。β酸化異常症では、エネルギー産生不全の症状がみられ、乳幼児では、急性脳症などの全身反応、年長者では筋肉症状が前面に出る傾向がある。本研究において、β酸化調節機構の最近の知見を踏まえて、各代謝群の代表的な代謝異常症を中心に、臨床所見、代謝プロフィールの評価、確定診断に至るまでの診断基準の作成を行った。

研究協力者

深尾敏幸（岐阜大学医学部小児科）

窪田 満（埼玉医療センター総合診療科）

小林弘典（島根大学医学部小児科）

および(e)ケトン体生成(アセチル-CoAとアセトアセチル-CoAからケトン体を生成する経路)である。それぞれの群に酵素欠損症が知られている。

β酸化系はエネルギー産生系であるので、酵素欠損症では、エネルギー消費が大きく、β酸化からのエネルギーに依存する臓器の障害が目立つ傾向がある。乳幼児など年少者の場合、エネルギー産生障害が全身症状として表れやすく、哺乳低下、筋緊張低下、低血糖性脳症（急性脳症）や突然死を起こすことさえある。また心筋症、不整脈、横紋筋融解症などを呈することもある。年長になると骨格筋症状が前面に出て、筋肉痛、全身けんたい、ミオパチーなどが多い。一方、安定している時は、一般生化学検査などでは特徴的な所見が乏しいため、鑑別診断が困難なことが多い。また、脂肪酸代謝異常症はタンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患群の1つであり、発症前に迅速かつ適切に対応する必要性が高まっている。このような背景を踏まえ、新しい時代に対応するための診断基準を作成した。

A. 研究目的

ミトコンドリアβ酸化系は、ブドウ糖からのエネルギー供給が低下した時に代替エネルギー産生系として作動する代謝経路である。最近β酸化系の代謝調節のメカニズムが明らかにされつつあるが(文末の[参考資料1]参照)、表1に示すように大きく5つの代謝系に分けられ、それぞれの酵素欠損症が知られている。すなわち(a)カルニチン回路(長鎖脂肪酸をカルニチンによってミトコンドリアに転送しアシル-CoAまで活性化する)、(b)長鎖脂肪酸β酸化(炭素鎖C16~C12までβ酸化で短縮する)、(c)中鎖・短鎖β酸化(C10~C4までβ酸化)、(d)電子伝達(アシル-CoA脱水素酵素反応から電子を受け取り呼吸鎖に転送する経路)、

表1. β 酸化各群の主な代謝異常症

代謝群	主な疾患
(a) カルニチン回路	全身性カルニチン欠乏症 CPT1 欠損症 CPT2 欠損症 TRANS 欠損症
(b) 長鎖脂肪酸 β 酸化回路	VLCAD 欠損症 TFP/LCHAD 欠損症
(c) 中鎖脂肪酸酸化回路	MCAD 欠損症 SCAD 欠損症 SCHAD 欠損症 SCKAT 欠損症
(d) 電子伝達	グルタル酸血症 2 型 (ETF 欠損症) (ETFDH 欠損症)
(e) ケトン体生成	HMGS 欠損症 HMGL 欠損症

略字は、参考図（文末）と同じ。ETF 欠損症、ETFDH 欠損症はいわゆるグルタル酸血症 2 型（GA2）である。SCKAT 欠損症はいわゆる β ケトチオラーゼ欠損症（T2 欠損症）である。HMGL 欠損症はいわゆるヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMG 血症）である。

B. 研究方法

脂肪酸代謝異常症のうち、表 2 に示す疾患を対象に診断基準を作成した。診断基準策定にあたっては、研究分担者研究協力者 4 名が中心となり、国内外の報告

等を参考にして素案を作成した（文末の[参考資料 2]を参照）。作成した素案は、日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、日本先天代謝異常学会のホームページ（<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/7FAOD.pdf>）を通じて学会員および一般公開し、評価を受け付けた。

表 2. 診断基準策定対象 8 疾患

1. 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症
2. 三頭酵素 (TFP) 欠損症
3. 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症
4. カルニチン ^o ルミトイルトランスフェラーゼ ^o -1 (CPT1) 欠損症
5. カルニチン ^o ルミトイルトランスフェラーゼ ^o -2 (CPT2) 欠損症
6. カルニチン ^o アシルカルニチントランスロカーゼ ^o (CACT) 欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)
8. グルタル酸血症 2 型

C. 研究結果

前述の手続きにより、診断基準を以下の様に策定し、

日本先天代謝異常学会の HP に掲載した。

1. 脂肪酸代謝異常症の臨床病型

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者又は保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例をさす。暫定的な分類である。

② 新生児期発症型（重症型）

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。

③ 乳幼児発症型（間欠発作型）

乳児期以降に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発作を起こす。急性期の症状は、筋力低下、急性脳症/ライ症候群様発作、あるいは乳幼児突然死症候群（SIDS）様の症状で発症する症例もある。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。重症型に比べると死亡率は低い。知能は正常であるが、急性発作の後遺症として神経障害が残ることがある。

④ 遅発型（骨格筋型）

主に年長児、学童あるいは成人以降に、間欠的に起こる横紋筋融解症、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。死亡率は極めて低く、知能予後は正常である。その他にも進行する肥大型・拡張型心筋症として発症する例、致死的な不整脈などで発症する例がある。

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、ライ様症候群と診断される場合も多い。

② 骨格筋症状

主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。

感染や饑餓、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

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で、頑固な嘔吐で発症することが多い。

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。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。

⑦ その他

一部の疾患の新生児発症型で多嚢胞性腎や特異顔貌などの奇形を呈するものがある。

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/尿中ケトン体が低値となる。但し、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べきである。

低血糖発作の際に尿ケトン体定性で±〜1+程度、血中ケトン体が 1,000 μ 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 > 2.5、遊離脂肪酸/3HB > 1.0 であれば脂肪酸 β 酸化異常を疑う。

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 血中 CK 高値

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事があるが、輸液のみで改善することが多い。

⑤ 筋病理所見

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

疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇を検出する。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は表に示す。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。また全身性カルニチン欠乏症などでは尿中アシルカルニチンも合わせて検査する。

② 尿中有機酸分析

一般に急性期の尿では非ケトン性ジカルボン酸尿などの脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られる。中鎖脂肪酸代謝異常症やグルタル酸尿症 2 型では疾患特異的な尿中代謝産物の排泄がみられることがある。

③ 酵素学的診断

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用い酵素活性測定を行う。

④ in vitro probe assay (β酸化能評価)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay で、培養上清のアッセイによって、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 イムノブロッティング

原因酵素に対する抗体を用いてイムノブロッティ

ングでタンパクの欠損、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

病因遺伝子の変異を同定する。

5. 鑑別診断

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎など

中枢神経疾患：急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む）など

肝疾患：急性肝炎など

内分泌疾患：高インスリン血症

6. 診断基準

疑診；発症前型を除き、主要症状及び臨床所見のうち少なくとも一つを認め、診断の根拠となる検査のうち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（表3）、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。

確定診断；上記に加え、診断の根拠となる検査のうち③-⑥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。

表3. 新生児マススクリーニング対象となる疾患とそれらのタンデムマス検査の基準値

1. VLCAD 欠損症	C14:1>0.4 かつ C14:1/C2>0.013
2. TFP 欠損症	C16-OH>0.1 かつ C18:1-OH>0.1
3. MCAD 欠損症	C8>0.3 かつ C8/C10>1.4
4. CPT1 欠損症	C0/(C16+C18)>100
5. CPT2 欠損症	C18>3.5 かつ (C16+C18:1)/C2>0.62
6. CACT 欠損症	C18>3.5 かつ (C16+C18:1)/C2>0.62
7. OCTN2 異常症	C0<10
8. グルタル酸尿症 2 型	C8>0.3 かつ C10>0.4 かつ C12>0.4 かつ C10/C2>0.014

注：新生児マススクリーニングの基準値は各施設で若干異なり、表に示す値は参考値である。

D. 考察

今回の診断基準策定にあたり、対象とした8疾患のうち、MCAD 欠損症や CPT1 欠損症以外の疾患では、新生児期の分析では異常を検出できない可能性も指摘

されている。新生児期にタンデムマスによる新生児マススクリーニングを受けていたとしても、前述の診断基準で本疾患群が疑われる時は、先天代謝異常症の可能性を考慮しながら迅速に鑑別を行う必要がある。

また、確定診断の根拠となる特殊検査については、

検査可能施設が限られており、今後の継続性やスクリーニング陽性例が増えることによる検査数の増加などにより対応が難しくなる可能性もある。引き続き評価が必要である。

E. 結論

本研究では、タンデムマスによる新生児マススクリーニングの普及に伴い今後増加すると予想される、発症前型の脂肪酸代謝異常症にも対応出来る診断基準を策定した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
- 2) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)
- 3) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 10: Online, 2012 (November)
- 4) Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N,

Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. *Pediatrics: Online*, 2012 (December)

- 5) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三觜雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値 -各指標の施設間差の検討-. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 49-60, 2012 (6月)
- 6) 山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 臼田信光, 山口清次: 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 29-34, 2012 (6月)
- 7) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について. *臨床検査* 56(7): 770-776, 2012 (7月)
- 8) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. *小児科* 53: 1101-1110, 2012 (7月)
- 9) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. *公衆衛生* 76(11): 853-857, 2012 (11月)

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium. Seoul, Korea, April 2012
- 2) Purevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects

- of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydroge (MCAD) deficiency. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 3) Kobayashi H, Yamada K, Prevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Ito M, Yamaguchi S: Beneficial effect of bezafibrate on boy with the late-onset gluratic aciduria type 2. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
 - 4) Prevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Application of in-vitro probe acylcarnitine assay using tandem mass spectrometry for the evaluation of mitochondrial fatty acid oxidation. 19th International Mass Spectrometry Conference. 京都, September 2012
 - 5) Yamaguchi S, Purevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fukuda S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
 - 6) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Ichiyama T, Yamaguchi S: Effect of proinflammatory cytokines on mitochondrial fatty acid oxidation in development of acute encephalopathy. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
 - 7) Yamaguchi S: Clinical pictures, diagnosis, treatment and prognosis of mitochondrial Fatty acid oxidation disorders. 12th Meeting of Paediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Disease (The Subsoecialty Group of Endocrinologic Hereditary and Metabolic Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association)., October 2012
 - 8) 山口清次, Prevsuren J, 小林弘典, 長谷川有紀: セレウス菌食中毒による急性脳症はミトコンドリアβ酸化障害を介して起こる. 第54回日本小児神経学会. 札幌, 2012年5月
 - 9) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの新時代. 第48回日本周産期・新生児医学会 講演. 埼玉, 2012年7月
 - 10) 福士勝, 重松陽介, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング分析法と精度管理の標準化と検査施設基準. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月
 - 11) 重松陽介, 畑郁江, 伊藤順庸, 新井田要, 但馬剛, 田崎隆二, 新宅治夫, 小林弘典, 大浦敏博: CPT-1欠損症のスクリーニング指標の妥当性の検討. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月
 - 12) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, プレブスレン・ジャミヤン, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児ろ紙血で後方視的に診断された長鎖脂肪酸代謝異常症による突然死症例: タンデムマスを行っていない地域での発生例. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月
 - 13) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第37回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012年10月
 - 14) 山口清次: 新生児発症型グルタル酸血症2型に対するベザフィブラートの有効性の検討: In vitro probe acylcarnitine assasyの結果との関連性. 第37回日本医用マススペクトル学会年会.

名古屋, 2012年10月

- 15) 長谷川有紀、Jamiyan Purevsuren、山田健治、高橋知男、小林弘典、山口清次: GC/MS による有機酸分析の実際. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012年10月
- 16) 山口清次: 脂肪酸 β 酸化異常に対する新しい治療とカルニチンプロフィール. 第 54 回日本先天代謝異常学会 セミナー. 岐阜, 2012年11月
- 17) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, プレブスレン ジャミヤン, 古居みどり, 詫間浩, 常深泰司, 玉岡晃, 山口清次: 成人期に発症した「骨格筋型」グルタル酸尿症 2 型の 2 例. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012年11月
- 18) 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: アスピリンと β 酸化機能の関連性の検討:in vitro probe assay

による評価. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012年11月

- 19) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用: 最近の進歩. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム. 京都, 2012年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

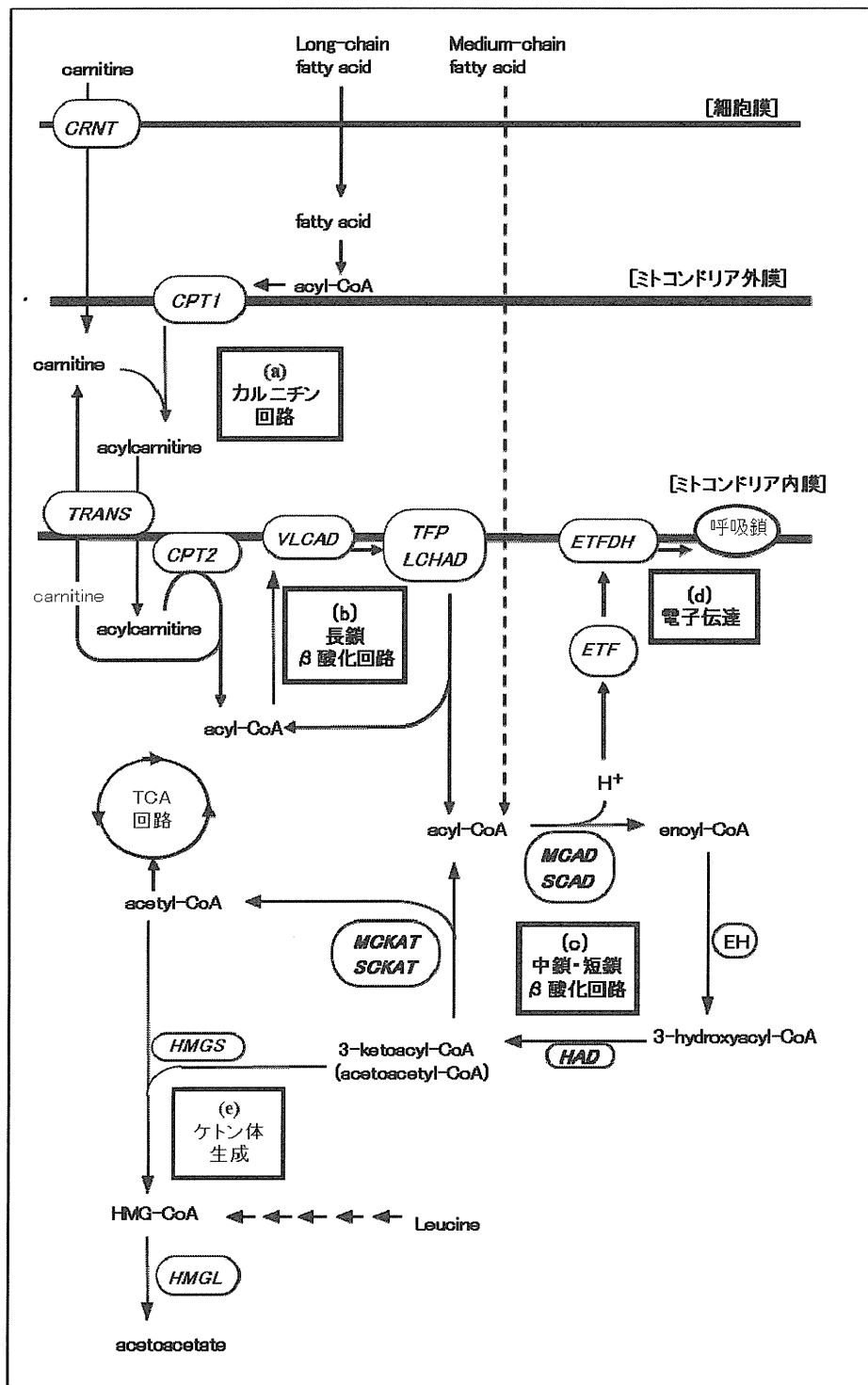
該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

[参考資料1] ミトコンドリアβ酸化の概略図



(a): カルニチン回路、(b): 長鎖脂肪酸β酸化回路、(c): 中鎖・短鎖β酸化回路、(d): 電子伝達、(e): ケトン体生成。略字: CRNT= カルニチントランスポーター; CPT1、CPT2= カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 および-2、TRANS= カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD=極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素、TFP= 三頭酵素、LCHAD=長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素; MCAD、SCAD= それぞれ中鎖および短鎖アシル-CoA 脱水素酵素、EH=エノイル-CoA ヒドラターゼ、HAD=3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素、MCKAT、SCKAT 中鎖および短鎖 3-ケトチオラーゼ、ETF=電子伝達フラビンタンパク; ETFDH=ETF 脱水素酵素; HMGS= 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 合成酵素、HMGL= 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ。

[参考資料 2] 脂肪酸代謝異常症診断基準

2012年12月16日版

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 窪田 満、小林弘典

委員長 深尾敏幸

「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」班

研究分担者 山口清次 確認修正 (2013年2月14日)

脂肪酸のミトコンドリアへの転送のためのカルニチン回路、および脂肪酸β酸化系における先天代謝異常症であり、ここでは以下の表に示す新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性所見を示す8疾患に関する診断基準を述べる。

表 新生児マススクリーニング対象疾患となる脂肪酸代謝異常症

対象疾患	新生児タンデムマス・マススクリーニング陽性所見
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	C14:1>0.4 かつ C14:1/C2>0.013
三頭酵素欠損症	C16-OH>0.1 かつ C18:1-OH>0.1
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	C8>0.3 かつ C8/C10>1.4
CPT1(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1)欠損症	C0/(C16+C18)>100
CACT(カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ)欠損症	C18>3.5 かつ(C16+C18:1)/C2>0.62
CPT21(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2)欠損症	C18>3.5 かつ(C16+C18:1)/C2>0.62
OCTN2 欠損症(全身性カルニチン欠乏症)	C0<10
グルタル酸血症2型	C8>0.3 かつ C10>0.4 かつ C12>0.4 かつ C10/C2>0.014

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。

1. 脂肪酸代謝異常症の臨床病型

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者又は保因者がいて家族検索で見ら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。

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/ライ様症候群様発作、乳幼児突然死症候群(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、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

主に年長児、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。その他にも進行する肥大型・拡張型心筋症として発症する例、致死的な不整脈などで発症する例がある。

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、ライ様症候群と診断される場合も多い。

② 骨格筋症状

主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。感染や饑餓、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

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。

⑦ その他

一部の疾患の新生児発症型多嚢胞性腎や特異顔貌などの奇形を呈するものがある。

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/尿中ケトン体が低値となる。但し、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べきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で \pm -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 > 2.5 、遊離脂肪酸/ $3\text{H}\beta > 1.0$ であれば脂肪酸 β 酸化異常を疑う。

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 ($>10,000 \text{ IU/l}$) 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事があるが、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

疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇を検出する。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は表に示す。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。また全身性カルニチン欠乏症などでは尿中アシルカルニチンも合わせて検査する。

② 尿中有機酸分析

一般に急性期の尿では非ケトン性ジカルボン酸尿などの脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られる。中鎖脂肪酸代謝異常症やグルタル酸尿症 2 型では疾患特異的な尿中代謝産物の排泄がみられることがある。

③ 酵素学的診断

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用い酵素活性測定を行う。

④ in vitro probe assay (β 酸化能評価)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay で、培養上清のアッセイによって、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 イムノブロットィング

酵素に対する抗体を用いてイムノブロットィングでタンパクの欠損、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

病因となる遺伝子の異常を同定する。

5. 鑑別診断

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎など

中枢神経疾患：急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む）など

肝疾患：急性肝炎など

内分泌疾患：高インスリン血症

6. 診断基準

疑診； 発症前型を除き、主要症状及び臨床所見のうち少なくとも一つを認め、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイル（表）を認めるとき、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。

確定診断； 上記に加え、診断の根拠となる検査のうち③～⑥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。

糖原病に関する研究

研究分担者 杉江秀夫 自治医科大学小児科 教授

研究要旨

診断方法の標準化による早期診断、早期治療開始の実現を目的に、糖原病を肝型糖原病・筋型糖原病・その他の糖原病に分類し、糖原病および糖新生異常症について診断基準を作成した。この診断基準が臨床現場で利用されることにより、的確な診断がなされ、治療が開始されることが期待できる。さらには従来診断されていなかった症例の発見にも寄与することが予想される。我が国における肝型糖原病の正確な発症率は不明であるが、今までの我々の研究では IX 型（X 連鎖性）が最も頻度が高く、I 型、III 型がそれに次ぐことが判明した。

研究協力者

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授

A. 研究目的

糖原病は 14 種類の酵素欠損により生じるグリコーゲンの代謝異常症であるが、特に肝型糖原病では乳幼児期にけいれんなどの低血糖症状や肝腫大を発症するため、早期診断と早期の治療開始が望まれる。しかしながら診断には多くの高乳酸血症を呈する疾患などとの鑑別を要し、診断基準の策定が重要な課題であった。また筋型糖原病では小児期から筋症状を発症する症例が少なくなく、筋ジストロフィーとの鑑別を要する。本分担研究では、糖原病および糖新生異常症につき、診断方法の標準化により早期診断、早期治療開始の実現することを目的に、広く利用される診断基準を作成する。また、糖原病患者の QOL を含めた予後を把握する上で、我が国における糖原病の発症数を把握することは重要である。我が国における糖原病の発症数の詳細は不明であり、我々の糖原病診断における経験に基づき各疾患の発症頻度を推定する。

B. 研究方法

1. 糖原病および糖新生異常症の診断基準の作成

1) 疾患の分類

糖原病を肝型糖原病、筋型糖原病、その他の糖原病

に大別し、肝型糖原病はさらに、①空腹時の低血糖症状、肝腫大、成長障害、人形様顔貌を主要症状とする疾患群、すなわち糖原病 I 型、III 型、VI 型、IX 型と、②低血糖を発症しない IV 型糖原病に分類し診断基準を作成した。その他の糖原病として、糖原病 0 型およびグルコーストランスポーター 2 (GLUT2) を診断基準作成の対象疾患とした。糖新生異常症については、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症を対象とした。

2) 主要症状、参考となる検査所見、診断の根拠となる特殊検査について記載し、鑑別すべき疾患を掲載する方式を採用した。特に特殊検査については、検査の安全性を最も考慮し、患者の状態の悪化を招く検査には注意を喚起した。

3) 診断基準として、確定診断の基準を記載し、疾患によっては疑診の基準を記載した。

4) 日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会および本研究班において、診断基準案の修正を行った。

2. 各糖原病の発症頻度の推定

肝型糖原病については過去に行われた全国調査（大和田ら 1982、中村ら 2009）および諸外国で報告されている疾患頻度と我々が酵素診断および遺伝子診断を行った経験とを比較、また筋型糖原病については我々が過去に行った全国調査（杉江ら 2001, 2011）の結果と我々の診断経験に基づき、各糖原病の発症頻度

を推定した。

(倫理面への配慮)

糖原病の酵素診断および遺伝子診断について自治医科大学倫理委員会に申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

1. 糖原病および糖新生異常症の診断基準の作成

a. 糖原病および糖新生異常症の診断基準

新生児マススクリーニング対象疾患ではないが含まれるべき疾患

I 糖原病

I) 肝型糖原病

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。臓器内へのグリコーゲンの蓄積を特徴とし、肝を主病変とする糖原病には 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-ホスファターゼトランスポーター異常症)、III 型 (グリコーゲン脱分枝酵素欠損症)、IV 型 (グリコーゲン分枝鎖酵素欠損症)、VI 型 (肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症)、IX 型 (ホスホリラーゼキナーゼ欠損症) があり、症状に程度の差がある。III 型の多くの症例では筋症状あるいは心症状を伴う。頻度としては IX 型が最も多く、I 型、III 型がそれに次ぐ。

1. I 型、III 型、VI 型、IX 型

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-ホスファターゼトランスポーター異常症

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

IIIc 型 肝筋型

(α -1,4-グルカントランスフェラーゼ欠損症)

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 α サブユニット異常症 (肝型)

IXb 型 β サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc 型 γ サブユニット異常症 (肝型)

【補記】IXa 型は X 連鎖性糖原病 (XLG) とも言われる。

IXd 型は筋型糖原病の項を参照。

2) 主要症状

I 型、III 型、VI 型、IX 型に共通する主要症状：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

① 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。

② 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 IIIc 型では経過中に筋力低下あるいは心筋症をきたす。

③ 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 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。

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 IIIc 型)

⑧ 画像検査 肝超音波検査のエコー輝度上昇。肝臓 CT の信号強度の上昇。高脂血症の程度により脂肪沈着のため CT 値低下を示す場合もある。

4) 診断の根拠となる特殊検査

① 食後の乳酸値の変化また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は実施は推奨しない)

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 型では空腹時及び食後 2 時間の血糖が上昇しない。

IX 型では空腹時及び食後 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