

機酸血症の鑑別に有用である。

5. 鑑別診断

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

6. 診断基準

(1)臨床症状・家族歴

- ①嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状
- ②3親等内の尿素サイクル異常症の存在
- ③新生児期における同胞の突然死

(2)検査データ

- ①血中アンモニア高値 新生児 $>120 \mu\text{mol/L}$ ($200 \mu\text{g/dl}$)、乳児期以降 $>60 \mu\text{mol/L}$ ($100 \mu\text{g/dl}$)以上が持続してみられる。
- ②アニオンギャップ正常(<20)である。
- ③血糖が正常範囲である(新生児期 $>40\text{mg/dl}$)。

(3)特異的検査

- ①血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析(オロト酸)の特徴的高値あるは低値(表1)
- ②酵素活性あるいは遺伝子解析における異常

鑑別診断

ウイルス性肝炎、門脈体循環シャント、胆道閉鎖症
他の代謝異常症による高アンモニア血症

(1)のうち1項目かつ(2)の①を含めた2項目以上を満たす場合、尿素サイクル異常症が疑われ、確定診断のための検査を行う。

確定診断:診断の根拠となる(3)①もしくは②で疾患特異的所見を認めるとき確定診断とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

リジン尿性蛋白不耐症診断指針

二塩基性アミノ酸輸送タンパクのy+LAT-1の異常によって、リジン、アルギニン、オルニチンの象徴上皮での吸収障害、腎尿細管上皮での再吸収障害をきたす。その結果、これらのアミノ酸の欠乏、タンパク合成の低下、高アンモニア血症のほか、全身における多彩な症状をきたす。高アンモニア血症は尿素サイクルの基質であるアルギニン、オルニチンの欠乏によって生じると考えられている。

診断指針

1つ以上、臨床所見に合致するものがあり、かつ主要な検査所見の3項目を満たすもの。

(カッコ内の%は調査時の陽性率)

<臨床所見>-----

- ・ 低身長(64%)、体重増加不良(56%)、肝腫大(72%)、脾腫大(50%)
- ・ 蛋白摂取後の嘔吐・腹痛、高蛋白食品(肉、魚、卵・乳製品)を嫌う(84%)

(参考所見)

- ・ ウイルス感染の重症化(13%)、免疫異常(24%)、自己免疫疾患(21%)、
- ・ 骨粗鬆症(44%)、
- ・ 筋力低下(13%)、易疲労

<検査所見>-----

- ・ 尿中アミノ酸分析で、リジン(症例によりアルギニン、オルニチンも)の排泄亢進(100%・必須項目)
- ・ 高アンモニア血症の既往(90%)
- ・ 血清LDH(84%)、フェリチン値(80%)の上昇
- ・ SLC7A7 遺伝子変異の確定

(参考所見)

- ・ 血中アミノ酸分析で、リジン(86%)アルギニン(82%)、オルニチン(86%)のいずれかまたは3者の低値(3つとも低値は62%、3つとも正常は0%)
- ・ 末梢白血球(40%)・血小板減少(39%)、貧血(21%)
(厚労省班研究より)

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

オルニチンアミノ基転移酵素欠損症(脳回転状脈絡膜網膜萎縮症)診断指針

脳回転(gyrus)を思わせる特異な眼底所見と高オルニチン血症が特徴的である。オルニチンの主要な異化反応を触媒するオルニチン- δ -アミノトランスフェラーゼ(OAT)の欠損によって発症する。この反応は新生児期にはオルニチン合成に、それ以降はオルニチンの異化に働いていると考えられている。

特徴的な眼底所見から本症を疑われることが多いが、新生児の高アンモニア血症の鑑別診断としても考慮されるべきである。幼少時から視力低下をきたし、徐々に進行して通常45-65歳で失明に至る。

診断に必要な検査

- ① 特異な眼底所見から本症が疑われる。
- ② 血中オルニチンは高値である:400-1,400 μ mol/L(5.3-18.4mg/dl)
オルニチン高値をきたすHHH(高オルニチン-高アンモニア-ホモシトルリン尿症)症候群との鑑別が必要となる。HHH症候群では、眼底所見を認めず、血中グルタミンの上昇、尿中ホモシトルリン、尿中オロト酸の増加を認める。
- ③ 遺伝子解析も有用である。

診断基準

①と②をみだし、HHH症候群の鑑別診断が行われていれば本症と診断される。

新生児期には①が明らかではない場合があり、③が必要となることがある。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

Ⅲ. 診 断 基 準

アミノ酸代謝異常

アミノ酸代謝異常症は、アミノ酸代謝に関わる酵素の異常を原因として毒性物質の蓄積あるいは必要なアミノ酸の欠乏をひきおこすことで種々の臓器障害（特に脳、肝臓、腎臓）をきたす疾患であり、新生児マススクリーニングの対象疾患に含まれる。ここで取り扱う診断基準対象疾患は、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、高チロシン血症1型である。

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。
- 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。
- ③無症状無治療型：メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ (MAT) 欠損症、MSUD の治療不要例など。

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、痙性を伴う重度の発達遅滞

②高チロシン血症1型

急性型；重度の肝不全、嘔吐、出血、敗血症、低血糖、尿細管障害

慢性型；肝腫大、肝硬変、成長障害、くる病、血腫、尿細管障害、神経障害

③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）

④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

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。

疾患名	MS/MS の cutoff (nmol/L)	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 Val >250	アミノ酸分析 尿有機酸分析
ホモシスチン尿症	Met >80	アミノ酸分析
高チロシン血症 1 型	Tyr >200	血中 SA >10 nmol/L 尿有機酸分析

(特殊ミルク情報より。MS/MS: タンデムマス検査、SA: サクシニルアセトン) カットオフ値は施設ごとに異なる場合がある。高チロシン血症 1 型は、新生児マススクリーニング対象疾患に含まれていない。

②血中アミノ酸分析 (HPLC 法)

診断に必須である

- ・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
- ・高チロシン血症 1 型：Tyr >200nmol/L (3.6mg/dl)であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

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

高チロシン血症 1 型：診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める

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

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、生化学診断とする。

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生化学診断とし、確定のための遺伝子診断（もしくは酵素診断）を行う。

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：肝炎、シャント等によるアミノ酸上昇、シトリン欠損症などを鑑別する必要がある。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

疾患名：フェニルケトン尿症および類縁疾患

(1) 病型分類

フェニルケトン尿症(PKU)に代表とされるフェニルアラニンの代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は高フェニルアラニン血症（高Phe血症）を来す。高Phe血症は、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）遺伝子異常に起因するPAH欠損症とPAHの補酵素であるテトラヒドロビオプテリン(BH4)の合成系あるいは再生系の酵素遺伝子の異常に起因するBH4欠損症とに大別できる。

① PAH欠損症：血中Phe値により2mg/dl以上10mg/dl未満を軽症高Phe血症*（良性持続性高Phe血症）、10mg/dl以上20mg/dl未満を軽症PKU*、20mg/dl以上を古典的PKUと分類されることがある。さらにPAH欠損症の亜型としてBH4に反応するBH4反応性高Phe血症が存在する。（*これまで軽症という名称が使われることもあったが、長期に食事療法、薬物投与を行わなければ重度の脳障害を来すため、重症度分類での軽症とは異なる）

② BH4欠損症：BH4合成系酵素のGTPシクロヒドラーゼI（GTPCH）欠損症と6-ピボイルテトラヒドロプテリンシンターゼ（PTPS）欠損症、再生系酵素のジヒドロプテリジンレダクターゼ（DHPR欠損症）とプテリン-4 α -カルビノールアミンデヒドラターゼ（PCD）欠損症とが存在する。

(2) 臨床症状

通常生後数ヶ月から2歳頃までに脳の発達障害をきたす。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭（ネズミ尿臭、カビ臭）、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。

(3) 一般検査・画像所見

① 一般検査所見

特になし

② 画像所見

脳萎縮

(4) 診断の根拠となる特殊検査

① アミノ酸分析（HPLC法）

血中フェニルアラニン値：2mg/dl(120 μ mol/L)以上（基準値0.7-1.8mg/dl）

② プテリジン分析：BH4欠損症で異常パターンが見られる。

③ DHPR酵素解析：DHPR欠損症ではDHPR活性の著しい活性低下を認める。

- ④ BH4・1回負荷試験：通常、血中 Phe 値が 6 mg/dl (360 μ mol/L) 以上の場合に行われる。
BH4 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。
古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH4 欠損症 (DHPR 欠損症を除く) で血
中 Phe 正常化。BH4 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。
- ⑤ 遺伝子解析：PAH 遺伝子などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異が同定
されること。

(5) 鑑別診断

- ① 一過性高フェニルアラニン血症
血中フェニルアラニン高値は一過性。
- ② 肝炎、シャントなどによるアミノ酸上昇。

診断基準

診断の根拠となる特殊検査の①を認めるものを化学診断例とし、特殊検査②③を施行し(必要に応じて④⑤を施行)、PAH 欠損症、BH4 欠損症、BH4 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。BH4 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、4 歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)に BH4・1 週間投与試験にて血中 Phe 30%以上の低下を確認することが望ましい。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 濱崎考史

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

疾患名：メープルシロップ尿症

分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常により、分枝鎖アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン由来の分枝鎖ケト酸の代謝が障害される。この酵素はE1 α 、E1 β 、E2、E3の4つの遺伝子によってコードされる複合体である。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ほとんどすべての患者はこのスクリーニングによって発見される。わが国での頻度は出生約50万人に1人と考えられている。

スクリーニングでは分枝鎖アミノ酸の増加を指標としている。ガスリー法、HPLC法では血中ロイシンの上昇、タンデムマス検査では血中ロイシン+イソロイシンの上昇を測定する。

(1) 病型分類

- ①古典型：新生児期に発症する。
- ②間欠型：新生児期は正常に経過し、その後に急性増悪を起こす。非発作時は正常である。
- ③中間型：血中の分枝鎖アミノ酸の上昇は中等度であるが、知的障害を伴う
- ④チアミン反応型：チアミン投与により分枝鎖アミノ酸は低下し、臨床症状が改善する。

(2) 臨床症状

血中ロイシン値と臨床症状がほぼ一致する。血中ロイシン値が10-20 mg/dl (760-1,500 μ mol/L)では哺乳力が低下し嘔吐が出現する。ロイシン値が20 mg/dl (1,500 μ mol/L)以上では意識障害、筋緊張低下、痙攣、呼吸困難、後弓反張などが出現する。分枝鎖アミノ酸の血中濃度が上昇するとミエリン合成の障害をきたし不可逆的な中枢神経の障害により、精神運動発達の遅れを認める。

(3) 診断の根拠となる検査

①血中・尿中アミノ酸分析

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

②尿有機酸分析

分枝鎖 α ケト酸、分枝鎖 α ヒドロキシ酸の増加を認める。

③酵素活性

リンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などを用いた測定が可能である。

④遺伝子解析

複合体を形成するそれぞれの酵素について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、診断には用いられていない。

⑤(参考)アロイソロイシンの出現も特徴的である(質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない)。

(4) 鑑別診断

ケトーシスやチアミン欠乏で分枝鎖ケト酸の上昇を認める。

低血糖に伴って分枝鎖アミノ酸の上昇を認める。

いずれも、血中・尿中アミノ酸分析と尿有機酸分析によって鑑別が可能である。

診断基準

血中ロイシン値が 4 mg/dl (300 μ mol/L) 以上であれば本症の診断を進める。

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

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

疾患名：ホモシスチン尿症（シスタチオニン β 合成酵素欠損症）

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、これが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

- 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

- ①一般検査：特徴的な所見はない
- ②画像所見：年長児において脳MRIにて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 μ mol/L) 以上
[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μ mol/L)]
- ②高ホモシステイン血症：60 μ mol/L 以上（基準値：15 μ mol/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 μ mol/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。

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

2012年12月16日版

新生児マススクリーニング対象疾患の診断基準

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。

1. 臨床病型

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者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。

② 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。

③ 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。

④ その他

頑固な湿疹や尿路結石など、様々な症状を呈する。

2. 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる症状を以下に示す。

① 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。

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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。

3. 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。

① 代謝性アシドーシス

基準

1) $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$, 新生児では $< 17 \text{ mmol/L}$

2) 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 $> 20 \text{ mmol/L}$ の場合は、有機酸代謝異常を強く疑う。

② 高アンモニア血症

新生児期 $> 200 \text{ } \mu\text{g/dL}$ ($120 \text{ } \mu\text{mol/L}$)、乳児期以降 $> 100 \text{ } \mu\text{g/dL}$ ($60 \text{ } \mu\text{mol/L}$)
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

③ 低血糖

血糖 $< 45 \text{ mg/dL}$ 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)。

④ 肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症を認めることがある

⑤ 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。

4. 診断の根拠となる特殊検査

① 頭部 MRI 画像

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 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。

5. 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

6. 診断基準

- ① 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が疑診。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が疑診。
- ② 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。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 小村（長谷川）有紀

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

先天性高乳酸血症症候群（Congenital Lactic Acidosis: CLA）の診断基準

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、ミトコンドリア呼吸鎖複合体（MRC）異常症については、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

有機酸代謝異常症診断基準を参照。基本的に中枢・末梢神経、筋肉、心臓、肝臓など多臓器にわたる症状をあわせ持つことが多いが、単独臓器症状のみの場合もある。

2. 血中乳酸正常値

血中乳酸値は正常でも食後に高くなるがその差はわずかである。乳酸/ピルビン酸（L/P）比は、健常児では、食前・食後でほとんど不変である。

血液： < 2.1mM (19mg/dL)

髄液： < 1.8mM (16mg/dL)

L/P 比： 7~20

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 μ M、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

④MR 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)

繰り返し高乳酸血症が出現する場合に、その出現する時間帯、空腹時低血糖の有無、ケトーシスの有無とその時間帯、L/P 比と 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸 (3-OHB/AA) 比、を評価する。

1) ピルビン酸関連代謝異常症

①ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症は、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスはなく、L/P 比および 3-OHB/AA 比はともに正常である。

②ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症も、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスが食後に出現し (奇異性ケトーシス)、L/P 比は上昇するが 3-OHB/AA 比は低下する。

③ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症は、他の糖新生系酵素異常症と同じく空腹時に高乳酸血症が出現し、同時に低血糖、ケトーシスを伴う。L/P 比および 3-OHB/AA 比は一般的には正常であるが、上昇することもある。

2) 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) 異常症も、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスが食後に出現し (奇異性ケトーシス)、L/P 比および 3-OHB/AA 比はいずれも上昇する。

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、FBPase 欠損症など他の原因による CLA はそれぞれの項を参照されたい。

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。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 村山 圭 大竹 明
委員長 深尾敏幸

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
食後	(+)	(+) 空腹時	→	→	糖原病 III, VI, IX 型 グリコーゲン合成酵素欠損症
	(+/-)	(-)	→	→	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症
	(+/-)	(+) 食後	↑	↓	ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症 マルチプ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	→	→	糖原病 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 フルクトース1,6-ビス ホスファターゼ (FBPase) 欠損症
	(+)	(-)	→	→	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

脂肪酸代謝異常症診断基準

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発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

② 新生児期発症型

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、心筋症などをきたす。乳児期早期の致死率が高い。

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、致命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。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

③ 心筋症状

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、致命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 低一非ケトン性低血糖

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±-1+程度、血中ケトン体が $1,000 \mu\text{mol/l}$