

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/ $3H\beta > 1.0$ 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 ($>10,000$ 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 イムノブロットティング

酵素に対する抗体を用いてイムノブロット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。

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

2012年12月16日版

尿素サイクル異常症の診断指針

小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとする先天代謝異常症以外にも、先天的脈管形成異常、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、血中アンモニアが上昇しアニオンギャップが正常で低血糖がない場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。本診断指針の対象となる疾患は、CPSⅠ欠損症、OTC欠損症、シトルリン血症Ⅰ型、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS欠損症、シトルリン欠損症、HHH症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症、リジン尿性タンパク不耐症である。

1. 尿素サイクル異常症の臨床病型

① 発症前型

家族解析やスクリーニング検査等で発見された無症状例を指す。タンパク負荷や、感染、嘔吐下痢といった異化の亢進によって高アンモニア血症を発症する可能性がある。

② 新生児期発症型

新生児期（通常生後数日）に、頻回におこる嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害などで急性に発症し、高アンモニア血症を呈する。

③ 遅発型

乳児期以降に神経症状が現れ、徐々に、もしくは感染や飢餓などを契機に高アンモニア血症と症状の悪化がみられる。行動異常、嘔吐、発達障害、痙攣などの症状を呈する。

2. 主要症状および臨床所見

① 発症前型

早期に発見され治療介入された症例は比較的安定に経過することも多い。しかし、感染、嘔吐下痢といった異化の亢進やタンパク過剰摂取などで急性発作をきたすことが多い。

② 新生児期発症型

激しい嘔吐、活力低下、嗜眠、易興奮性、痙攣、などを引き起こし、速やかにアンモニアを除去できなければ死に至る。いったん急性期を離脱した後は、異化亢進した際、タンパク過剰摂取時に再発することがある。

④ 遅発型

行動異常、失見当識、などの精神症状を呈する。

3. 検査所見

- 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。
- ②アニオンギャップ正常 (<20) であることが多い。
- ③血糖が正常範囲である (新生児期 $>40\text{mg/dl}$)。
- ④BUN が低下していることが多い。
- ⑤OTC 欠損症の女児例は肝機能障害を契機に発見されることがある。

4. 診断の根拠となる特殊検査

①血中・尿中アミノ酸分析の異常高値あるは低値

血中・尿中アミノ酸分析は最も重要な鑑別のための検査であり、シトルリン血症1型、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、HHH症候群はこの結果をもとにほぼ診断できる。シトルリンの低値はGPS I 欠損症、NAGS, OTC 欠損症の診断に重要である。

②尿有機酸分析における尿中オロト酸測定

尿中オロト酸が高値の場合、OTC 欠損症、ASS 欠損症、ASL 欠損症、HHH 症候群が疑われる。症状の悪化に伴って尿中オロト酸は増加する。OTC 欠損症の女性患者あるいは保因者の診断にオロト酸の測定が有用である。アロプリノール負荷試験において尿中のオロト酸排泄が増加することが多い。

③酵素診断あるいは遺伝子解析

OTC欠損症、GPS1欠損症においては遺伝子診断が有用である。シトルリン欠損症では遺伝子解析が確定診断に利用される。

④タンデムマス検査

新生児マススクリーニングにおいて用いられている検査である。シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症ではシトルリンの、アルギニン血症ではアルギニンの増加を認める。また、高アンモニア血症をきたす有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。

シトリン欠損症、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症、リジン尿性タンパク不耐症は別項を参照。

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案

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¹ 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
- ・ ¹ 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）

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、緩徐に進行して通常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をみたし、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

疾患名：シトルリン欠損症

シトル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参与する。シトルリンの障害による細胞質内 NADH の蓄積が病態の根底にあると考えられている。

シトルリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型が存在することが知られている。新生児から乳児の病型である NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)、および成人期の成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) である。

(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症例の多数は自然軽快する
- ⑤一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要する

2) 幼児期から学童期：代償期

- ①見かけ上健康
- ②特異な食癖：高脂肪・高タンパク食を好み、炭水化物を忌避する
- ③易疲労感、倦怠感
- ④体重増加不良、低血糖、けいれん、膵炎などを呈することもある

3) 思春期から成人期：CTLN2

- ①意識障害、失見当識、急性脳症様症状
- 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、低タンパク血症
- 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

(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。

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

診断基準最終案

疾患名：ガラクトース血症

乳糖は乳製品に含まれる主要な糖であり新生児期、乳児期の主要なエネルギー源である。乳糖は小腸上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によってガラクトースとグルコースに分解、吸収され門脈を經由して肝臓へ取り込まれ代謝される。この代謝経路ではガラクトースはガラクトキナーゼ（GALK）によりガラクトース-1-リン酸となったのち、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）の触媒で、UDP-グルコースとの転移反応によりUDP-ガラクトースとグルコース-1-リン酸へと代謝される。これにより生成したUDP-ガラクトースはUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ（GALE）によりUDP-グルコースへと変換される。

ガラクトース血症はこれら代謝経路の先天的な欠損または活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患で、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）欠損症：I型、ガラクトキナーゼ（GALK）欠損症：II型、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ（GALE）欠損症：III型に分類される。

（1）臨床症状

①ガラクトース血症 I 型：ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害（黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など）をきたし、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致死的疾患である。

②ガラクトース血症 II 型：ガラクトキナーゼ（GALK）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/100 万。白内障が唯一の症状とされている。体内で過剰となったガラクトースがガラクトチオールへ変換され、角膜混濁を生じる。

③ガラクトース血症 III 型：UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ（GALE）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は 1/7 万～16 万。酵素欠損が赤血球や白血球に限られる末梢型と、肝臓を含む他の組織に及ぶ全身型に分類される。全身型は I 型と同様の症状を示すが非常にまれで、日本人症例は報告されていない。

（2）一般検査所見

①ガラクトース血症 I 型

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

②ガラクトース血症 II 型、III 型

一般検査では特に異常は認めない。

(3) 診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ポイトラー法により GAL T 活性が、ペイゲン法、酵素法によりガラクトース、ガラクトース - 1 - リン酸の定量が行われる。

① ガラクトース血症 I 型 : GAL T 欠損症

ポイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース - 1 - リン酸値の測定ではともに 40~50mg/dl 以上となることが多い。

② ガラクトース血症 II 型 : GAL K 欠損症

ポイトラー法は正常だがペイゲン法にて異常を認める。血中ガラクトース値は 20mg/dl 異常と高値になるが、ガラクトース - 1 - リン酸はほとんど検出されない。

③ ガラクトース血症 III 型 : GAL E 欠損症

II 型と同様ポイトラー法は正常だがペイゲン法にて異常を認める。ガラクトース、ガラクトース - 1 - リン酸とも上昇を認める。

各病型とも遺伝子解析は一般的には行われていない。

(4) 鑑別診断

① 胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

② 門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後 1 年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影 CT などで異常血管を検索する。

③ シトリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

④ Fanconi-Bickel 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑤ G6PD 欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

診断基準

① ガラクトース血症Ⅰ型：GALT 欠損症

ポイトラー法で活性低下を認め、かつガラクトース-1-リン酸の異常高値を認めるもの。

② ガラクトース血症Ⅱ型：GALK 欠損症

ポイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース-1-リン酸を検出しないもの。

③ ガラクトース血症Ⅲ型：GALE 欠損症

酵素活性測定によってGALE活性低下を認めるもの

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 伊藤哲哉

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

9 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 診断基準

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。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はI型(Ia グルコース-6-ホスファターゼ欠損症, Ib 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も伴う。

I) I型、III型、VI型、IX型糖原病

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 肝筋型

IIIb 肝型

IIIc まれ。グルコシダーゼ欠損症

IIIId まれ。トランスフェラーゼ欠損症

③VI型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

④IX型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa α サブユニット異常症 (肝型)

IXb β サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc γ サブユニット異常症 (肝型)

2. 主要症状

主要症状には繰り返す低血糖、人形様顔貌、低身長、発育障害、発達障害、肝腫大(腹部膨満)がある。

① I型

繰り返す低血糖(アシドーシスあり)、人形様顔貌、発育障害、発達障害、肝腫大、筋萎縮、出血傾向(鼻出血)。

Ib 型では易感染性を認めることがある。

②III 型

IIIa 型 低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度である。経過中筋力低下、心筋症をきたす。

IIIb 型 低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、筋症状を呈さない。

IIIc 型 IIIa 型と同様の症状を示す。

③VI 型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。

④IX 型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。IXb 型では筋症状は軽いことが多い。

3. 参考となる検査所見

- ① 低血糖の証明
- ② 血糖日内変動にて糖尿病パターンを示す
- ③ 乳酸の上昇
- ④ 肝機能障害
- ⑤ 高尿酸血症
- ⑥ 画像検査 肝臓超音波検査で輝度上昇。肝臓 CT では信号強度の上昇。ただし、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。
- ⑦ Ib 型では好中球減少
- ⑧ IIIa 型では高 CK 血症

4. 診断の根拠となる特殊検査

①食後の乳酸変化あるいは糖負荷試験

空腹時高乳酸血症を呈する場合 I 型の疑いが強く、I 型では食後もしくは糖負荷で乳酸値は低下する。

②グルカゴン負荷試験

III 型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後 2 時間の試験では血糖が上昇する。

VI 型では空腹時および食後 2 時間の血糖が上昇しない。

IX 型では空腹時および食後 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沈着および脂肪肝を認める。

④筋生検

肝筋型では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。特に III 型で

は vacuolar myopathy の像を呈する。

⑤酵素診断 末梢血白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織（IIIa）を用いた酵素診断が可能である。ただし、IX 型のうち、XLG type2 では、赤血球では酵素活性が低下しない。肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが、酵素活性低下がなくても XLG type2 は否定できない。

⑥遺伝子診断 末梢血リンパ球を用いた遺伝子診断が可能である。I 型では日本人好発変異がある。

参考

補助検査について

糖負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を糖原病診断のための Fernandes 負荷試験という。典型的なパターンを示さない場合がある。特に I 型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例があるため、通常 I 型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が安全である。

5. 鑑別診断

糖原病 I 型：フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症
その他の肝腫大、低血糖を示す疾患、肝炎

6. 診断基準

疑診

①主要症状及び臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか1つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で乳酸低下を認めた場合は、糖原病 I 型の疑診例とする。

②主要症状および臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか一つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で糖原病 I 型の疑診例とならなかった症例は、I 型以外の肝型糖原病の疑診例とする。

確定診断

酵素活性、遺伝子解析で診断されたものを確定診断例とする。

II) IV 型糖原病

1. 臨床病型

① 肝型（重症肝硬変型）

- ② 非進行性肝型
- ③ 致死新生児神経・筋型
- ④ 幼児筋・肝型
- ⑤ 成人型（ポリグルコサン小胞体病）

2. 主要症状

- ①肝型（重症肝硬変型）では、低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。
- ②非進行性肝型では、肝機能異常のみで肝硬変を示さない。
- ③致死新生児神経・筋型では、重度の神経症状を示す。
- ④幼児筋・肝型 筋力低下、肝機能異常を示す。
- ⑤成人型では、40歳以降に認知症、神経症状を呈する。

3. 参考となる検査所見

- ①肝機能障害（AST, ALTの上昇）。
- ②肝組織所見

光顕では、間質の線維化、肝細胞の腫大、細胞質内に好塩基性のジアスターゼ耐性のPAS陽性封入体を認める。

電顕ではアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

4. 診断の根拠となる特殊検査

グリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下を証明する（赤血球または肝臓）または、遺伝子検査。

5. 鑑別診断

他の肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他のfloppy infantを示す疾患

6. 診断基準

肝組織にアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する場合または酵素診断あるいは遺伝子診断されたものを確定診断とする。

II 筋型糖原病

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。筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよび、グリコーゲンの蓄積を特徴とする。II型（Pompe病）はリソゾーム病酵素の欠損症であり、III型、IV型では肝症状を伴う（肝

型糖原病の項参照)。V型 (McArdle病)、VII型 (垂井病)、IXd型 (ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)、ホスホグリセリンキナーゼ (PGK) 欠損症、筋ホスホグリセリンキナーゼ (PGM) 欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼサブユニット (LDH サブユニット) 欠損症、アルドラーゼ A 欠損症などがある。

1. 臨床病型

①発作性に筋症状を示す型

(V型, VII型, IXd型, PGK欠損症, PGM欠損症, LDHサブユニット欠損症)

②固定性筋症状を示す型 (II型, III型, IV型, アルドラーゼ A 欠損症)

2. 主要症状

①発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、痛性筋けいれんが生じる。

②固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

3. その他の特徴的症狀または随伴症狀

①V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。

②VII型では溶血を認めることがある。

③PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。

④アルドラーゼ A 欠損症では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

4. 参考となる検査所見

血清 CK 値高値。発作性筋症状出現時には血清 CK 値は著明に上昇する。

ミオグロビン、血清尿酸、BUN、クレアチニンの上昇。

溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加 (VII型、PGK欠損症、アルドラーゼ A 欠損症)

5. 診断の根拠となる特殊検査

阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある)

組織化学検査：生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。

参考

前腕運動負荷試験で、II 型とホスホリラーゼキナーゼ欠損症では乳酸の反応は正常である。LDH 欠損症ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がない。

6. 確定診断のための検査

- ① 遺伝子検査：PYGM の日本人好発変異 708/709 del TTC) を同定した場合には V 型と診断する。
- ② 酵素活性測定：生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK 欠損症では赤血球でも測定可能である。
- ③ 日本人好発変異以外の遺伝子検査

7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

8. 診断基準

疑診

主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、運動時痛性筋けいれんが存在し、阻血下（非阻血下）前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を筋型糖原病 疑診とする。

確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。

III その他の糖原病

本項目では糖原病 0 型に分類されているグリコーゲン合成酵素異常症を取り扱う。

I) 糖原病 0 a 型（肝型グリコーゲン合成酵素欠損症）

1. 臨床病型

- ① 発症前型
- ② 乳児発症型

2. 主要症状

空腹時の低血糖症状（不機嫌、けいれん、意識障害など）。肝腫大なし

3. 参考となる検査所見

食後の高血糖、食後高乳酸血症や高中性脂肪血症。

空腹時のケトン性低血糖。飢餓時の血中アラニン低値。

4. 診断の根拠となる特殊検査

糖負荷試験では高血糖、高乳酸血症を認める。

食後3時間グルカゴン負荷試験では血糖は正常反応を示すが、空腹時負荷では血糖は上昇しない。

ガラクトース負荷試験では血中乳酸と血糖が上昇する。

肝組織病理 PAS染色でグリコーゲンがほとんど染色されない。

5. 診断基準

疑診

低血糖を示し、肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下を示す例を疑診例とする。

確定診断

肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下やグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明することまたは *GYS2* の遺伝子変異を同定したものを確定診断例とする。

II) 糖原病 0 b 型（筋グリコーゲン合成酵素欠損症）

1. 臨床病型

報告例は5例あまりと極めて稀であり、病型分類なし。

2. 主要症状 運動時の失神、運動不耐、不整脈

3. 診断のための特殊検査

筋生検査 グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性、肥大型心筋症
遺伝子検査、骨格筋の酵素測定、イムノブロットで蛋白の欠損を証明する。

4. 診断基準

疑診 該当なし

確定診断

筋生検により生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明することまたは *GYS1* の遺伝子変異を同定したもの。

IV 糖新生異常症

フルクトース 1, 6 ビスフォスファターゼ (FBPase) 欠損症

1. 主要症状：果糖不耐。体重増加不良。嘔吐や低血糖症状が発作性に反復して出現する。

2. 参考となる検査所見

低血糖、低リン血症、高尿酸血症、肝障害、尿細管障害、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、アラニン高値、ケトン体陽性。

3. 診断の根拠となる特殊検査

尿中有機酸分析でグリセロール 3 リン酸の上昇を認める。発作時のみに上昇が認められる症例もある。

追記

負荷試験について

グリセロール負荷試験やフルクトース負荷試験では、血糖、リン、pH が低下し、乳酸は上昇し、疾患に特徴的な結果を得るが、危険を伴うため、実施する場合には専門施設で十分な注意のもとに行う。

4. 診断基準

主要症状を認め、尿中有機酸分析で特異的なグリセロール 3 リン酸の上昇などの所見を認めた場合は診断確定例とする。特異的な所見が不十分な場合には、白血球のフルクトース 1, 6 ビスフォスファターゼ (FBPase) が欠損または低下、あるいは遺伝子異常が同定された症例を確診例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 福田冬季子

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版