

負荷後の血中乳酸およびピルビン酸の上昇不良。(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とする。アンモニアを同時測定し、アンモニアが上昇しない場合には、運動負荷が十分ではない可能性がある)。但し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。LDH-Aサブユニット欠損症ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がないのが特徴。

② 生検筋組織化学検査

III型、V型、VII型では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認め、いわゆる vacuolar myopathy の病理組織像がみられるが、そのたの病型ではグリコーゲンの蓄積が軽度である場合が多い。V型、VII型ではそれぞれホスホリラーゼ染色、PFK染色が陰性。

③ 遺伝子解析

筋型糖原病ではV型のみ日本人の好発変異を認める。V型における *PYGM* の日本人好発変異 (708/709 del TTC) の頻度は約50%である。

④ 酵素活性測定

生検筋における酵素活性欠損または低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能。

(d) 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病など

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐または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疑診例とする。

確定診断

酵素活性の低下または欠損を認めたものまたは遺伝子解析にて病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

☆ その他の糖原病の診療ガイドライン

0型(グリコーゲン合成酵素)欠損症およびグルコーストランスポーター2(GLUT2)の異常症である Fanconi-Bickel 症候群を取り扱う。いずれもまれな疾患である。

1. 糖原病0a型(肝型グリコーゲン合成酵素欠損症)

疾患の概要:

グリコーゲンシンターゼは、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの $\alpha(1\rightarrow4)$ 結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病0a型では肝組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。臨床病型には①発症前型および②乳児発症型がある。

(a) 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)。肝腫大は認めない

(b) 参考となる検査所見

- ① 食後の高血糖、食後高乳酸血症や高中性脂肪血症
- ② 空腹時のケトン性低血糖
- ③ 空腹時の血中アラニン低値

(c) 診断の根拠となる特殊検査

- ① グルコース負荷試験
高血糖および高乳酸血症を認める。
- ② グルカゴン負荷試験
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。
- ② 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。(グリコーゲンの枯渇)

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

空腹時ケトン性低血糖を示し、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とグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明したのものまたは *GYS2* の

病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

2. 糖原病 0b 型 (筋グリコーゲン合成酵素欠損症) 疾患の概念

グリコーゲンシンターゼは、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの α (1→4) 結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病 0 b 型では筋組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。

(a) 主要症状

運動時の失神、運動不耐、不整脈、突然死、(不整脈)

(b) 参考となる検査所見

心筋症、心電図異常

(c) 診断のための特殊検査

① 筋生検査

グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性

② 遺伝子解析にて病因となる変異を同定

③ 骨格筋の酵素測定にて酵素活性の低下または欠損を証明

④ イムノブロットで蛋白の欠損を証明する。

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

確定診断

生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下またはイムノブロットにおいて蛋白の欠損または *GYS1* の病因となる遺伝子変異を同定した症例を確定診断例とする。

3. Fanconi-Bickel 症候群 (糖原病 XI 型)

疾患の概要

Fanconi-Bickel 症候群は、グルコーストランスポーター 2 (GLUT 2) の機能障害により引き起こされる。

(a) 主要症状

肝腫大、腹部膨満、成長障害、空腹時の低血糖症状、くる病症状

(b) 参考となる検査所見

① 空腹時低血糖と食後の高血糖

② Fanconi 型近位尿細管障害

尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、低リン

血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス

③ 高ガラクトース血症

④ 高 ALP 血症

⑤ 骨 X 線でくる病の所見を認める

(c) 診断の根拠となる特殊検査

組織所見：肝細胞、近位尿細管におけるグリコーゲンの蓄積と肝細胞の脂肪変性

(d) 鑑別診断

糖原病 I 型、III 型、IV 型、VI 型、IX 型、ガラクトース血症を示す疾患(ガラクトース代謝異常症、門脈大循環シャント、シトリン欠損症など)

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

主要症状における肝腫大を認め、参考となる検査所見において、空腹時低血糖と食後の高血糖、Fanconi 型尿細管障害、高ガラクトース血症の 3 つを認めるものを疑診例とする。

確定診断

遺伝子解析にて病因となる変異が同定されたものを確定診断例とする。

4. 糖新生系異常症の診療ガイドライン案

本項ではフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症を取り扱う。

疾患の概要

肝型 FBPase の欠損によりフルクトース 1, 6 ビスホスフェイトからフルクトース 6 リン酸への反応が障害される。糖新生が障害され、低血糖と代謝性アシドーシスが引き起こされる。常染色体劣性遺伝性疾患で、原因遺伝子は *FBP1* である。

(a) 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的に反復して出現する。

(b) 参考となる検査所見

① 低血糖

② 低リン血症

③ 高尿酸血症

④ 肝機能障害

⑤ 尿細管障害

⑥ 代謝性アシドーシス、高乳酸血症

⑦ 血中アラニン高値、ケトン体陽性。

(c) 診断の根拠となる特殊検査

尿中有機酸分析

グリセロール-3-リン酸の上昇。発作時のみ上昇する症例もある。

【補記 負荷試験についての注意】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ことが望ましい。

(d) 鑑別診断

ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、フルクトース不耐症、有機酸代謝異常症、糖原病 I 型
以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

確定診断

主要症状を認め、尿中（2分析で特異的なグリセロール-3-リン酸の上昇を認めたものを確定診断例とする。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-ビスホスファターゼ (FBPase) 活性が欠損または低下、あるいは遺伝子異常が同定されたものを確定診断例とする。

(2) 小児科から成人診療科へのトランジション について

小児科から成人診療科へのトランジションについては、Peter (*Pediatrics*, 2009) らは米国の内科医に対する意識調査を行い、どのような問題があるかを報告した。それでは、①先天性疾患や小児慢性疾患に対して管理のノウハウの不足、②家族の関わりを求めながらの脳性麻痺や精神遅滞のケアの困難、③青年期の心理的社会的要求への対応の難しさ、④疾患の特殊性のため高度な専門性の必要性、⑤青年期に医師と患者の関係が未発展のまま診療を開始する難しさ、⑥移行期患者を診るための時間的制約や財政的問題、⑦家族の医療者に対する期待の高さ、などを上げている。小児慢性特定疾患の補助が20歳で終了することもトランジションにとって課題である。

D. 考察

今回の診断基準案はMINDSに準拠した方法ではなく、あくまでもエキスパートオピニオンの域を出ないが、本来希少疾患であり、十分な文献検索をしても高いエビデンスを持つ文献は少ない。今回示した案は、十分臨床場面では活用できる。そのためにはこの診断基準案を実際に用いた臨床医からのフィードバックを調査する必要があると思われる。この診断基準案を用いて早期に診断ができるようになれば、早期に治療介入が開始される症例の増加が期待される。同時に進めている治療基準についても今後整理してゆく必要がある。

成人診療科へのトランジションについては送る側と受ける側の相互の連携に問題がある。国内では久留米大学小児科の試みとしてキャリーオーバー外来を運営している。このような試みを通じて成育医療のあり方を根本的に考えなければならない。

E. 結論

本年度の診断基準作成により、広く標準化された診断と治療介入がなされる症例の増加が期待される。さらにはトランジションについて総合的な対応を考えてゆく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 2014;133(2):225-34
2. Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H. Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle Nerve.* 2012;44:436-40.

3. Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H: A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Muscle Nerve. 2014 Feb;49(2):295-6
4. Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. Neuromuscul Disord. 2012;22):162-5.
5. 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子検査からみる神経疾患 代謝性筋疾患のメタボローム解析: Clinical Neuroscience (0289-0585) 30 巻 12 号 Page1428-1429 (2012. 12)
6. 福田 冬季子【小児疾患の診断治療基準(第4版)】(第2部)疾患 運動器疾患 代謝性ミオパチー 小児内科 44 巻増刊 Page804-805 (2012. 11)
7. 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常
8. 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常 糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常 グリコーゲンシンターゼ欠損症日本臨床(0047-1852)別冊先天代謝異常症候群(上) 71-74 (2012. 10)

2. 学会発表

1. 杉江秀夫: 特別講演「一般検査で高CK血症を見た時の考え方と鑑別診断」第408回国際治療談話会例会 平成25年 東京

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

代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討と先天性ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン案の作成

研究分担者 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

昨年度診断基準を策定し学会認定を受けた疾患について、主に新たな新生児マススクリーニング対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症と、糖原病、ウイルソン病に対する診断ガイドライン案を統一的な考えで進めるための検討を行い、各研究分担者への橋渡しを行った。先天性ケトン体代謝異常症についても診療ガイドラインを検討した。

研究協力者

伊藤 哲哉（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野）
窪田 満（埼玉県立小児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）
坂本 修（東北大学医学系研究科小児病態学）
清水教一（東邦大学医療センター大橋病院小児科）
但馬 剛（広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学小児科学）
長谷川（小村）有紀（島根大学医学部小児科）
濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学）
福田冬季子（浜松医科大学小児科）
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科）
堀 友博（岐阜大学医学部附属病院）
村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

A. 研究目的

1) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討

今回の研究班では先天代謝異常症において学会認定診断基準のない代表的疾患群に対して、これを検討して公表することが求められおり、本分担研究では昨年度診断基準案作成を行った。本年度も引き続きそれぞれの分野の若手エキスパートを研究協力者とし、形式を統一した診療ガイドライン案を策定し、それを各分担研究者に示し、学会認定の診療ガイドラインを統一した形式で作成できるための準備を行った。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

先天性ケトン体代謝異常症は、1) ケトン体産生系の以上であるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、および 2) ケトン体産生障害をきたすサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA

トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症と β -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症に分類される。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的良好と考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。このうち HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の 1 次疾患、 β -ケトチオラーゼ欠損症は 2 次疾患に分類され、今回の研究班での有機酸代謝異常症の範疇にも入れることができる。今回その 2 疾患に対する診療ガイドライン案を作成し検討した。

B. 研究方法

1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

まずガイドライン作りのための共通の認識としてエビデンスレベルと推奨度レベルについてコンセンサスを作成し、その上でこの疾患につき、診断基準策定に加わった若手エキスパートから成るガイドライン策定班会議でコンセンサスを得て記載することになった。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

HMG-CoA リアーゼ欠損症および β -ケトチオラーゼ欠損症についての診療ガイドライン案を上記の全体の形式に合わせて策定した。

C. 研究結果

推奨度	
A	I~IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
B	生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
C	症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
D	生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
E	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

タンデムマススクリーニング開始後の対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症、これに加えて糖尿病、ウイルソン病について診療ガイドライン案を策定した。その過程でエビデンスレベル、推奨レベルをどのように設定するかが大きな課題であった。MINDsを参照したが、先天性代謝異常症は1疾患毎では疾患頻度は低く、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験のようなエビデンスレベルの高い治療に関するエビデンス(レベルIII以上)はほとんどの疾患において報告されておらず、症例報告レベル、エキスパートオピニオンによることが多い。そのため推奨レベルを表のようにとることで、何を治療で行うべきかについて明確にすることを心がけた。表に示すように各先天性代謝異常症疾患群について若手エキスパートからなるグループを設定し、その中で診療ガイドライン案を起草したのち、この過程において2泊3日の集中検討会を開き、形式の統一をはかり、メンバーの推奨度に対するコンセンサスを得て、全体討論にて問題点を改善修正し、各領域の診療ガイドライン案を作成した。

その原案は、それぞれの疾患群の研究分担者によりさらに検討され、今回それぞれの分担者の報告する診療ガイドライン案となった。

エビデンスレベル	
レベル	基づいているエビデンス
I	systematic review/ RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のpランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	コホート、症例対象研究
V	症例報告やケースシリーズ
VI	患者データーに基づかない専門家意見

2) 先天性ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン案作成

HMG-CoA リアーゼ欠損症、β-ケトチオラーゼ欠損症に対する診療ガイドライン案を作成した。β-ケトチオラーゼ欠損症について添付する。

D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で広まりつつあり、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定を昨年度行った。今回診療ガイドライン策定も診断基準策定と同様に多くの若手エキスパートに研究協力者として加わってもらい、各疾患に共通のフォーマットで診療ガイドライン案を策定することで、研究分担者による診療ガイドライン策定を容易とし、それを学会で認定を受けたいと考えている。診療ガイドラインの策定により全国で一定の診療レベルが確保できると考えられる。

先天性ケトン体代謝異常症においては、β-ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症は、タンデムマススクリーニング対象疾患であり、診療ガイドライン案を策定した。

E. 結論

学会認定診断基準が策定されていない主に新たな新生児マススクリーニング対象疾患に対する診療ガイドラインを策定した。

F. 健康危険情報

特になし。

	起案者	共同起案者
ガラクトース血症	伊藤	但馬
フェニールケトン尿症	濱崎	伊藤
ホモシスチン血症	坂本	清水
メープルシロップ尿症	中村	清水
シトリン欠損	坂本	中村
尿素サイクル異常症	中村	坂本
メチルマロン酸血症	但馬	小林正久
プロピオン酸血症	小林正久	但馬
イソ吉草酸血症	長谷川	伊藤
HMG-CoA リアーゼ欠損症	長谷川	深尾
メチルクロトニルグリシン尿症	長谷川	深尾
マルチプルカルボキシラーゼ欠損	坂本	長谷川
β-ケトチオラーゼ欠損症	深尾	長谷川
グルタル酸尿症I型	長谷川	但馬
グルタル酸尿症II型	小林弘典	小林正久
カルニチン回路	村山圭	小林弘典
OCTN2欠損	小林弘典	村山
3 頭酵素欠損症	深尾	小林弘典
VLCAD欠損症	小林弘典	深尾
MCAD 欠損症	窪田	大竹
糖原病	福田	大竹
ウイルソン病	清水	福田
高乳酸血症 (ミトコンドリア病をのぞく)	大竹	窪田

G. 研究発表

1. 論文発表

- Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine clycarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. Anal Bioanal Chem 405:1345-1351, 2013
- Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. Hum Mutat 34:473-480, 2013.
- Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, Fukao T, Lee WH, Oppermann U, Yue WW. A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. J Inherit Metab Dis. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
- Buhaş D, Bernard G, Fukao T, Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA. A treatable new cuase of cholea:beta-ketothiolase deficiency. Movement Disorders 28:1054-1056, 2013
- Fukao T, Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N: Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2 and 3 in a Patient with Mitochondrial

- Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency. *Mol Genet Metab*, 110:184-187, 2013
6. Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, **Fukao T**, Saito T: Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals. *J Hum Genet*. 58(12):788-93, 2013
 7. Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, **Fukao T**: Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India. *Brain Dev*. 2013 in press
 8. Yamaguchi S, Purevusren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fykuda S, **Fukao T**, Shigematsu Y : Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *J Jap Soc Mass-screening* 23 (3): 270-276, 2013.
2. 学会発表
1. 青山 友佳, 石毛 美夏, 田中 藤樹, 深尾 敏幸 : HMG-CoA リアーゼ欠損症の MPLA 法の確立と 1 症例におけるエクソン 2-4 を含む欠失の同定。第 40 回日本マスキリーニング学会 平成 25 年 8 月 23~24 日 大阪
 2. 深尾敏幸 : ケトン体代謝異常症と急性脳症 (シンポジウム 4 代謝性疾患と神経感染症) 第 18 回日本神経感染症学会 平成 25 年 10 月 11 日-12 日 宮崎
 3. 深尾敏幸, 秋葉和壽, 桑山信希, 森田実喜子, 青山友佳, 後藤正博, Venkatesan Rajaran, Rikkert Wierenga, 臼田信光, 森山陽介, 重松陽介, 長谷川有紀, 大竹明, 村山圭, 堀友博, 長谷川行洋 : 日本初の HSD10 病 (2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA 脱水素酵素欠損症) の報告。第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 20 日~23 日 仙台
 4. **Fukao T**: (Educational lecture 9) Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
 5. **Fukao T**, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Ohtake A, Moriyama Y, Usuda N, Hasegawa Y: The first case of HSD10 disease (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency) from Asia. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
 6. Morimoto M, **Fukao T**, Otsuka H, Orii K, Tomita H, Takamatsu M, Hara A, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Kondo N: DD twin with neonatal-onset glutaric aciduria type 2. The 3rd Asian Congress for Inherited

- Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
7. Aoyama Y, Ishige M, Tanaka T, **Fukao T**: Development of MLPA and identification of a heterozygous alu-associated deletion including exons 2-4 in a patient with HMGCL deficiency. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
 8. Hori T, **Fukao T**, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in *OXCT1* gene: Further analysis on splicing intermediates. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
 10. Vu Chi Dung, Nguyen Ngoc Khanh, Bui Phuong Thao, Can Thi Bich Ngoc, Nguyen Chi Mai, Nguyen Thi Hoan, Yamada K, Takahashi T, **Fukao T**, Yamaguchi S: Spectrum and emergency conditions of organic acidemias Referral Center in Vietnam. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
 12. Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, **Fukao T**, Sathienkijkanchai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
 13. Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, **Fukao T**: (P-293) Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
 14. Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, **Fukao T**, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inborn errors of metabolism in the referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

コレステリルエステル転送蛋白欠損症の病態

研究分担者 太田孝男 琉球大学大学院 育成医学 教授

研究要旨

コレステリルエステル転送蛋白 (Cholesteryl ester transfer protein, CETP)は、高比重リポ蛋白(HDL)のコレステロールを低比重リポ蛋白 (LDL)などのアポ B 含有リポ蛋白に転送することにより HDL の量や質を決定する。CETP 欠損症は、1980 年代に、我が国で見出された固有のリポ蛋白代謝異常症である。本分担研究では、1) CETP 欠損状態におけるリポ蛋白の質的異常について検討、2) 診断基準策定のため小児の HDL レベルについて文献的考察を行った。

研究協力者

平野賢一 大阪大学 循環器内科学 助教

A. 研究目的

我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症の病態を明らかにするため、CETP 欠損状態のリポ蛋白の量的、質的異常について検討するとともに、小児における HDL の経時的変化について文献的に検討した。

B. 研究方法

1) ヒト CETP 欠損状態における検討。
高 HDL-C 血症を持つ成人 171 名 (CETP 欠損高 HDL-C 血症 71 名、非 CETP 欠損高 HDL-C 血症 110 名)。HDL のコレステロール、TG 比、粒子サイズなどを検討した。

2) マウスは、CETP 欠損状態であることが知られている。野生型マウスを用いて、HDL の主要産生臓器である肝臓、及び小腸の灌流系を開発して、それぞれから分泌される HDL の粒子サイズ、組成などについて、検討した。

3) 小児における HDL の経時的変化についての文献的検討。以下の 3 文献から情報を得た。i) Nagasaka H, et al. Lipoprotein profiles in children with two common cholesteryl ester transfer protein gene

mutations, D442G and I14A, during the first year of life. Clin Chim Acta. 2009

406: 52-6. ii) Nagasaka H, et al. Reduced apolipoprotein E-rich high-density lipoprotein level at birth is restored to the normal range in patients with familial hypercholesterolemia in the first year of life. J Clin Endocrinol Metab. 2008.93: 779-83. iii) Nagasaka H, et al. Unique character and metabolism of high density lipoprotein in fetus. Atherosclerosis. 2002. 161: 215-23.

(倫理面への配慮)

大阪大学医学部附属病院及び大阪大学ヒトゲノム倫理委員会、動物実験委員会における承認を受け、研究を実施した。

C. 研究結果

1) CETP 欠損症の HDL の特徴。
CETP 欠損高 HDL-C 血症例と非 CETP 欠損高 HDL-C 血症例において、LDL 及び HDL のトリグリセリド・コレステロール(TG/Chol)比を検討した。前者において、LDL-TG/Chol が有意に高値を HDL-TG/Chol が、有意に

低値を示した。高 HDL-C 血症住民においては、CETP 欠損を持つ高 HDL-C 症例において、非 CETP 欠損高 HDL-C 症例例に比し、心血管病の有病率が有意に高値を示した。逆に、非 CETP 欠損高 HDL-C 症例では、CETP 欠損高 HDL-C 症例に比し、がんの有病率が高値を示した。

2) マウスにおける肝臓由来及び小腸由来 HDL の特徴

マウスは、ヒトに比し、HDL-C が高く、HDL は、コレステロールリッチであった。また、臓器別に検討すると、小腸由来 HDL と肝臓由来 HDL とを比較すると前者は、TG リッチ、比較的小粒子、アポリポ蛋白 A-IV がリッチであった。

3) 小児における HDL-C 量の経時的変化

生後 1 年までは、HDL-C は、成人と比し、数 10% 低値を示すことが明らかとなった。

D. 考察

我が国固有のリポ蛋白代謝異常である CETP 欠損症の病態解明、診断基準策定の重要性はいうまでもない。本研究により、CETP 欠損状態では、HDL 及び LDL に明らかな質的異常が生じることが明らかとなった。CETP 蛋白量、活性測定、CETP 欠損症例の持つリポ蛋白の質の解析結果などを血清 HDL-C 値と組み合わせることが診断上、有用と考えられた。

E. 結論

CETP 欠損症の診断基準策定のため、CETP 欠損状態における HDL の質的異常を明らかにした。さらに、小児における HDL の経時的変化について、文献的考察を加えた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

患者家族会を介した患者登録制度の構築に関する研究

研究代表者 奥山 虎之（独）国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

研究要旨

小児希少難病の中でも日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会が主体となり登録事業を行構築し、その運用を開始した。昨年度作成した疾患登録シートを本年度は、各患者に配布・回収を行った。回収の進んでいる疾患について集計を開始した。

A. 研究目的

近年、小児希少難病の治療薬開発が進んでいる。特にライソゾーム病に対する酵素補充療法製剤など、先天代謝異常症に対する治療薬の進歩は著しい。しかし、これまでに日本は新薬の国際共同治験に参加できず、欧米での承認後、国内臨床開発に着手するため、深刻なドラッグラグ問題が生じていた。

そのような状況で我々は、ムコ多糖症 IV 型酵素製剤の第 3 相国際共同治験に参加することができた。これは、先行研究である厚生労働科学研究「治療法が確立した小児希少難病の疫学調査(研究代表者:奥山虎之)」の中で、日本ムコ多糖症親の会が把握しているムコ多糖症 IV 型患者リストをもとに日本人患者の現状を調査したことに端を発している。この調査報告書をもとに、酵素製剤を開発する米国企業と交渉したことにより、国際共同治験参加が可能となった。これは、患者家族会が積極的に臨床情報を収集することで、新薬の早期承認などに貢献できる可能性を明らかにしたものである。

上記を考慮し本研究事業は、小児希少難病の中でも日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う枠組みを構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

(1) 疾患登録シートの配布と回収

対象疾患は以下の 17 疾患である。ムコ多糖症、Pompe 病、Fabry 病、副腎白質ジストロフィー、尿素サイクル異常症、有機酸血症、Krabbe 病、異染性白質ジストロフィ

一、Niemann-Pick 病 C 型、glut1 欠損症、Wilson 病、Gaucher 病、フェニルケトン尿症、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症、GM1-ガングリオシドーシス、GM2-ガングリオシドーシス。これらの疾患について、昨年度、作成した疾患登録シートを、患者家族会から患者家族会会員に郵送または直接配布した。

(2) 登録情報データの入力と管理

国立成育医療研究センター内にサーバーを設置し、データ入力及び管理ツールに入力した。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。本研究の枠組みと疾患登録シートに関する研究申請を(独)国立成育医療研究センター倫理委員会に提出し、承認を得た(受付番号:619、平成 24 年 11 月 6 日承認)。

C. 研究結果

(3) 登録データの集計

17 疾患の登録シートから得られた患者データについて、各疾患を専門とする研究者が分担し集計を行った。H25 年 11 月から現在まで、登録シートの合計配布数は、1280 部、回収数は 531 部、回収率は 41.5%であった。回収した 531 部のうち、男性患者は 293 名(55.2%)、女性患者は 236 名(44.4%)、未記入 2 名(0.4%)であった。患者の平均年齢は 21.7 歳である。

D. 考察

現在までの総登録数は 531 件で、回収率は 41.5%である。登録シートの回収は現在も続いているので、回収率はさらに上がると思われる。医師主導で行われた従来の登録システムに比べ、本登録事業の回収率が高いのは、患者家族会が積極的に参加し、登録へのモチベーションを高めたことが主な理由と考えられる。今後、データの信頼性(Reliability)と妥当性(Validation)を検討し、統計学的に意味のある解析を行うため、専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)によるデータの洗い直しを実施する予定である。

E. 結論

本研究事業では、患者家族会を介した先天代謝異常症 17 疾患の患者登録制度を構築し、その運用を開始した。

F. 健康危険情報

「特になし」

G. 研究発表

1. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 39:942-947, 2013.
2. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. Mol Genet Metab. 108: 172-177, 2013.
3. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. Br J Dermatol. doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.

4. 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之. ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用, 日本マススクリーニング学会誌、23:51-55, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

「特になし」

尿素サイクル異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策に関する研究

分担研究者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科

研究要旨

日本先天代謝異常学会と共同で尿素サイクル異常症の診療ガイドライン（案）を作成した。そして、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会と共同で、この尿素サイクル異常症の診療ガイドラインの検討を行った。また、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を把握し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に投与されたL-シトルリンの臨床効果を検討した。

A. 研究目的

本研究では日本先天代謝異常学会と共同で尿素サイクル異常症の診断指針と診療ガイドラインを作成する。また、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を把握し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に投与されたL-シトルリンの臨床効果を検討する。

尿素サイクル異常症では、血中アンモニア地の測定や血液ガス分析、血中アミノ酸分析、尿有機酸分析、酵素活性の測定や遺伝子解析などを用いて診断を行っている。また、治療においては、アルギニン、安息香酸ナトリウム、シトルリン、フェニル酪酸ナトリウムなどによる薬物治療や、血液浄化療法、肝臓移植治療などが試みられている。しかし、尿素サイクル異常症における診断・治療指針は確立していない。日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会と共同で、この尿素サイクル異常症の診断指針を策定した。この診断指針をさらに進めて、治療法についても検討を行い、診療ガイドライン（案）を作成した。

B. 研究方法

日本先天代謝異常学会を通じて、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を調査した。また、日本先天代謝異常学会の診断指針策定委員会と共同で尿素サイクル異常症の診断・治療指針を作成した。また、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に対して、L-シトルリンを日本先天代謝異常学会を通じて配布し、その臨床的効果を検討した。

倫理的配慮

遺伝子検査の実施の際には、各実施施設にて「遺伝学的検査の実施に関するガイドライン」を遵守することとした。

C. 研究結果

先天性尿素サイクル異常症の診療ガイドライン（案）の作成を行った（別表）。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。

診療ガイドライン（案）を別表 2 に示す。

尿素サイクル異常症の治療は、急性期と慢性期に分けられる。急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期にわたり血中アンモニア値を正常に保ち、患者の良好な成長発達を目標とする。

急性期の治療

- ①急性期にはまず絶食とし、薬物治療によるアンモニアの低下をおこなう。
- ②高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。
- ③フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムは余剰窒素の排泄を目的として使用される¹⁾。
- ④アンモニアが低下し経口摂取が可能になれば、蛋白除去ミルク（S-23）で調整しながら必須アミノ酸製剤または自然蛋白（ミルクや食事など）を徐々に増量する。

慢性期の治療

- ①慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。
 - ②シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけ蛋白質摂取の制限が軽減できるように努める。
 - ③蛋白質摂取の制限を行うとカルニチン欠乏をきたすことがあるため、血中カルニチンを測定し、欠乏を認めれば血中カルニチン $50 \mu\text{mol/L}$ を目標に L-カルニチン投与を行う。
 - ④腸内細菌によるアンモニア酸性の抑制のため、ラクツロース、メトロニダゾールの内服を行う。
 - ⑤治療効果の判定には、身長体重の順調な増加、血中アンモニア値、アミノ酸（特にグルタミン、アルギニン、シトルリン、グリシン、その他の必須アミノ酸）、トランスアミナーゼ、BUN、電解質を定期的にチェックし、ときに肝臓や頭部の画像診断を行う。
- 遺伝カウンセリング

CPSI 欠損症・シトルリン血症 I 型・アルギニノコハク酸尿症・NAGS 欠損症・高アルギニン血症は、常染色体劣性形式で遺伝する。OTC 欠損症は X 連鎖形式で遺伝する。確定診断後には遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。家系内罹患患者における病因遺伝子変異が判明していれば、分子遺伝学的検査による出生前診断が可能である。

肝移植

先天代謝異常症に対して肝移植が行われるようになった。尿素サイクル異常症における適応は、血液浄化療法から離脱できない症例、急性増悪を繰り返す症例が考えられる。

シトルリンを配布した対象患者は、CPSI 欠損症 13 例、OTC 欠損症 29 例、リジン尿性タンパク不耐症 25 例であった。これまでに副作用などは報告されていない。

D. 考察

わが国で診断基準、診療ガイドラインが確定していない尿素サイクル異常症の診断の指針となる基準（案）を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。現在利用可能な検査を用いることで、本疾患の経験がない医師でも鑑別を行い、専門施設と連携しながら治療を行うことが可能な内容となっている。診断の確定に必要な特異的検査や、重症患者の治療は、専門医師の判断が必要となる場合が多く、専門施設との連携が特に重要と考えられた。また、シトルリンは多くの施設で尿素サイクル異常症の治療手段の一つとして利用されており、今後も継続した供給体制の確立が必要であると考えられた。

E. 結論

尿素サイクル異常症の診断基準と診療ガイドライン（案）を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。診断の確定、重症患者の治療には専門施設との緊密な連携が重要である。また、シトルリンは多くの施設で尿素サイクル異常症の治療手段の一つとして利用されていた。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto T, Endo F, Kohno S Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 34, 566-570 (2012)

Katsuren K, Nakamura K, Ohta T Effect of body mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatr Int.* 54, 200-204 (2012)

Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J. Hum. Genet.* (2013 in press)

Lee D, Oka T, Hunter B, Robinson A, Papp S, Nakamura K, Srisakuldee W, Nickel BE, Light PE, Dyck JRB, Lopaschuk GD, Kardami E, Opas M, and Michalak M Calreticulin induces dilated cardiomyopathy. *Plos One* (2013 in press)

Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F. VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection. (2013 in press)

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the

GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* (2013 in press)

Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J. Hum. Genet.* (2013 in press)

2. 学会発表

Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 2012.6.30

Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo

Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China

Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea

Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia

生活習慣病患児における血中アミノ酸プロファイルおよび糖尿病発症予測の試み 松本志郎、中村公俊、中村俊郎、三淵浩、遠藤文夫

第46回日本小児内分泌学会学術集会 2012年9月27~29日

3 cases of Wilsonian fulminant hepatitis in Kumamoto University. Ken Momosaki, Shiro Matsumoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15~17日

Treatment plans and genetic counseling for late-onset ornithine transcarbamylase

deficiency. Daisuke Fujisawa, Hiroshi
Mitsubuchi, Shiro Matsumoto, Jun Kido,
Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, Takashi Ohba,
Nawomi Harada, Makoto Yoshino 第 54 回日本先天

代謝異常学会 2012 年 11 月 15～17 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記なし

Ⅲ. ガイドライン

診療ガイドライン 「フェニルケトン尿症」

疾患概念

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(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事の中の Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素 (PAH)によりチロシン(Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される(図1)。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKUと呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

PAH は PAH 遺伝子によりコードされ、PAH 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAH は補酵素としてテトラヒドロビオプテリン(BH₄)を利用するため、BH₄の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によっても PAH 酵素活性が低下する。BH₄ は PAH の補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH₄の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。

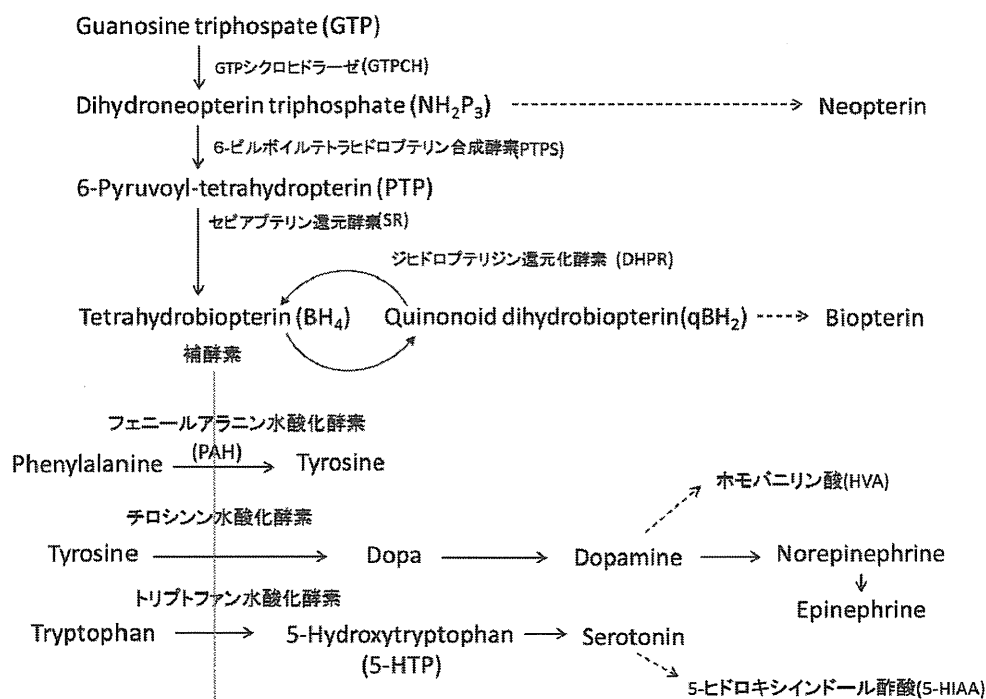


図1 Phe および BH₄ 代謝経路

- 本邦での発生頻度, 海外との比較など臨床疫学

わが国で新生児マス・スクリーニングが開始されてから 2011 年度までの約30年間に累積で約 500 人以上の高 Phe 血症 (PKU、BH₄ 反応性高 Phe 血症、BH₄ 欠損症を含む) が発見された。発生頻度は約 7 万人に 1 例で全国で年間 20 人前後発見される。病型別では、古典的 PKU が約 9 万人に 1 例、軽症高 Phe 血症と軽症 PKU が約 16 万人に 1 例である。BH₄ 反応性高 Phe 血症は PAH 欠損症の約 25~30%と推測される。BH₄ 欠損症は 170 万人に 1 例の発生頻度と推定されている。海外では、本邦に比べて PKU の発生頻度は高く、米国の統計では 1 万 5 千人に 1 例と報告されている。

- 臨床病型

高 Phe 血症は、2mg/dl (120 μ mol/L) 以上と定義される。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¹: 血中 Phe 値により軽症高 Phe 血症[†] (良性持続性高 Phe 血症) (2mg/dl 以上 10mg/dl 未満)、軽症 PKU[†] (10mg/dl 以上 20mg/dl 未満)、古典的 PKU (20mg/dl 以上) に分類されることがある²。さらに PAH 欠損症の垂型として BH₄ に反応する BH₄ 反応性高 Phe 血症が存在する³。(†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⁴: BH₄ 生合成系酵素の 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ーゼ (PCD) 欠損症とが存在する。

- 診断基準

- (1) 臨床症状

新生児マス・スクリーニングで発見されず、または無治療の場合、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。

(2) 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、MRIにて白質病変を認めることがある。

(3) 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6mg/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。

(4) 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。

(5) 診断基準

診断の根拠となる特殊検査(3)のうち①を認めるものを生化学診断例とする。特殊検査②③をかみならず施行し、さらに血中 Phe 値が 6mg/dl 以上の場合は④を施行。必要に応じて⑤も施行し、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 Phe30%以上の低下を確認することが望ましい。

- 新生児マススクリーニングにて高 Phe 血症を疑われた場合

診断

ステップ1 (BH₄ 欠損症と PAH 欠損症との鑑別)

高 Phe 血症 (2mg/dl, 120 μmol/L 以上)として精密検査のため紹介された全例に対して、血漿アミノ酸分析*とプテリジン分析**および乾燥ろ紙血でジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性**の測定を行い、BH₄ 欠損症と PAH 欠損症の鑑別を行う。

血中プテリジン分析**において、ネオプテリン (N) とビオプテリン (B) がともに低値であり、またその比率 (N/B) が正常であれば GTPCH 欠損症。N 高値で B 低値のため N/B 比が著しく高値であれば PTPS 欠損症、N と B がともに高値であれば DHPR 欠損症かあるいは古典的 PKU、7-ビオプテリンが多量に検出されれば PCD 欠損症と診断できる。従って、DHPR 欠損症と古典的 PKU の鑑別には、乾燥ろ紙血の DHPR 活性の測定が必要となる。

ステップ2 (病型確認)

Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dl (360 μmol/L) 以上の場合: BH₄・1 回負荷試験を行う⁵。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 値を測定する。古典的 PKU もしくは DHPR 欠損症では負荷前後で変化しない。BH₄ 欠損症 (DHPR 欠損症を除く) では 4~8 時間後に血中 Phe 正常化する。前値より 20%以上低下する場合は BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断する。検査に必要な BH₄ 製剤は日本大学医学部小児科より入手できる。