

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ピオプテリン (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。

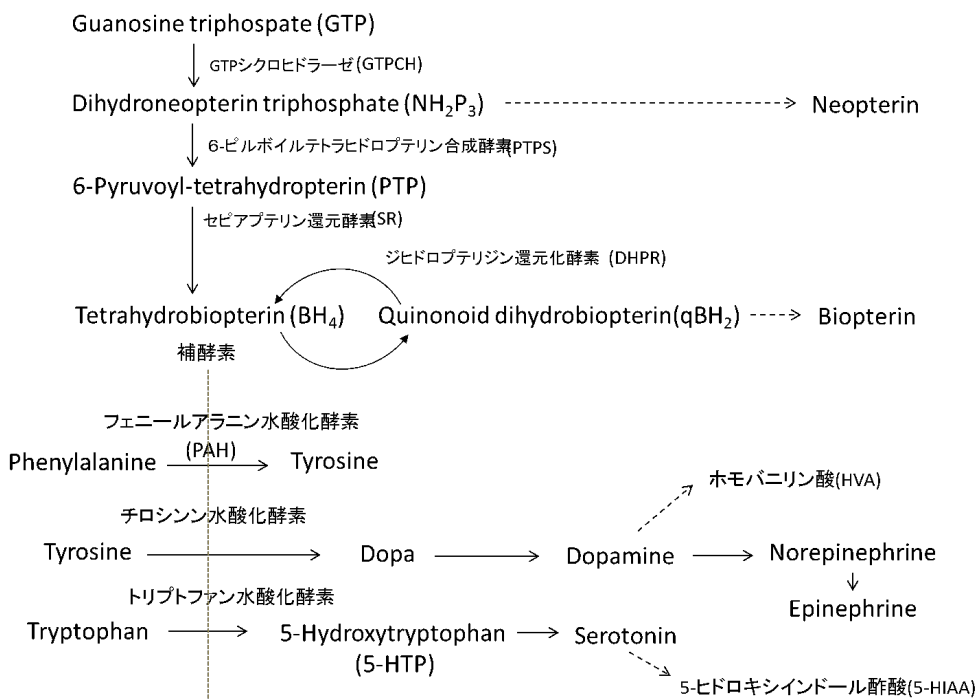


図1 Phe および BH₄ 代謝経路

● 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 (120μmol/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ピオプテリン (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。

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 欠損症の亜型として 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)

BH₄ 欠損症⁴: BH₄ 生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ (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 -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。

● 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

一般検査所見

特になし

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

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)

プテリジン分析** : BH4 欠損症で異常パターンが見られる。

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。

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。

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

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。

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 を認めるものを生化学診断例とする。特殊検査 をかならず施行し、さらに血中 Phe 値が 6mg/dl 以上の場合は を施行。必要に応じて 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 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 μ mol/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) とピオプテリン (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-ピ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 μ mol/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。

Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dl (360 μ mol/L) 未満の場合: BH₄ 負荷による効果の判定が困難となるため、BH₄・1 回負荷試験を施行する必要性はない。しかし乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、経過中、血中 Phe 値が 6mg/dl を超えてくることもあるので注意が必要。

補足 (BH₄・1週間投与試験**)⁵

BH₄反応性高Phe血症の診断に関しては、診断の確認のため、またBH₄・1回負荷試験ではすべての反応性患児を拾い上げることは不可能であるため、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(BH₄ 20mg/kg/日)にて血中Phe30%以上の低下することで反応性を診断する。検査に必要なBH₄製剤は日本先天代謝異常学会事務局より入手できる⁶。

初期治療

確定診断を進める一方で、高Phe血症によるアミノ酸インバランスが引き起こす脳構築障害をできるだけ早期に是正する必要がある。そのため、初期治療は原則として入院して行う。新生児では早期にPhe投与量を適切に制限して、数日のうちに血中Phe値が10mg/dl以下になるよう治療する。そして血中Phe値が2~4mg/dlまで低下するようにPheの摂取量を調節する。Phe忍容能は症例により異なるので血中Phe値を数日毎に測定しながらPheの摂取量を決定する(具体的には下記のPAH欠損症の治療指針を参照)。PAH欠損症であることが確定できれば、以下PAH欠損症の治療指針に従って治療をすすめる。BH₄欠損症と診断された場合には、神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。

• **治療指針**

PAH欠損症の治療指針

食事療法:

Pheの摂取を食事療法により制限し体内のPheとその代謝産物の蓄積を改善させることを原則とする⁷⁻⁹。(I-推奨度A)

1) Phe を除去した治療用特殊ミルク†を用いて、血中 Phe 値を各年齢における維持範囲(表 A)に保つよう Phe の摂取を制限する。Phe は必須アミノ酸であり、成長には不可欠である。そのため各年齢における Phe 摂取量の目安(表 B)を目標として、Phe の摂取量を調整する。しかし Phe 摂取量の忍容能は症例により異なるため、Phe 治療開始後 1 ヶ月以後も乳児期は週 1 回程度、幼児期は月 1 ~ 2 回程度血中 Phe 値を測定して、Phe 摂取量の調節を行う。普通食にて、維持範囲内が維持できる場合には特に食事療法は必要としない。しかし、乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、食事療法をおこなっている患児に準じた血中 Phe 値の測定が必要。

2) 1 日の摂取エネルギー量は同年齢の健康小児と等しくする。蛋白質の配分が健康小児より多少低いため、糖質を十分に与えてエネルギー不足とならないようにする。

3) 蛋白質(窒素源)の摂取量は乳児期には 2g/kg/日、幼児期は 1.5 ~ 1.8g/kg/日、学童期以後は 1.0 ~ 1.2g/kg/日以下にならないようにする。(蛋白摂取量が 0.5g/kg/日以下になると、Phe 摂取制限をしても血清 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する)¹⁰。乳児期では、蛋白質、すなわち窒素源の大部分は Phe を除去した治療用特殊ミルク†から摂取し、表 A の血清 Phe 値の維持範囲に保つことができる範囲で Phe を自然蛋白(母乳や普通ミルクなど)として与える。離乳期以降は、治療用特殊ミルクに野菜などの低蛋白食品を組みあせた食事療法を行っていく。なお、治療用特殊ミルクの投与量の目安は次の通りである。乳児期:60 ~ 100g/日、幼児期前半(1 ~ 2 歳):100 ~ 120g/日、幼児期後半(3 ~ 5 歳):120 ~ 150g/日、学童期前半(6 ~ 9 歳):150 ~ 200g/日、学童期後半およびそれ以後:200 ~ 250g/日¹¹。

† Phe 除去ミルクは薬価収載されている。

薬物療法:

BH₄ 反応性高 Phe 血症に対する天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロテリン療法について^{6,12-17*} (I-推奨度 A)

BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断された場合、十分量の BH₄ を投与すればほとんど症例は食事治療なしで血中 Phe 値のコントロールが可能である。しかし、BH₄ 製剤の新生児、乳児への投与の安全性が十分確立されていないため、新生児スクリーニングで発見された新規患者には Phe 除去ミルクを用いた食事療法を優先させる。また BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症であってもサプロテリン塩酸塩単独で血中フェニルアラニン濃度を基準値以下に下げることが困難場合には、食事療法と併用が必要。具体的には、離乳食を開始し自然蛋白の制限が必要と

なる乳児期後半が BH₄ 療法の開始のひとつの目安で、家族の希望があれば BH₄・1 週間投与試験を行うことを考慮する。BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断基準(血中 Phe 値の 30% 以上の低下)を満たしている場合、負荷試験終了後も BH₄ の投与量を変更せずに 20mg/kg で継続し目的とする血中 Phe 値の維持範囲にコントロールできる状態を保ちながらゆっくりと減量し必要最少投与量を設定する。BH₄ 投与により食事療法を緩める場合、将来的な問題として、女性の場合妊娠中に食事療法が再度必要になるかもしれない可能性があること、BH₄ は治療費が高額となり成人後の医療費補助の問題などについても考慮が必要。

フォローアップ指針:

小学校入学までは原則として 4 週ごとに来院させ、血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3 ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。定期的に知能発達検査(3 歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3 歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の患者の課題

食事療法の継続:

これまで述べてきた食事療法は生涯にわたって継続すべきであり(推奨度 B)。中学生以降でも可能な限り血中 Phe 値を 10 以下に維持することが望ましい^{9,18-20}。

母性 PKU:

PKU 患者が女性の場合、妊娠中の高 Phe 血症は、胎児に、小頭症や心奇形など重篤な影響を与える²¹。これを予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、受胎前より Phe 制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を厳格にコントロールすることが必要である(表 A)²²⁻²⁷。PKU 妊娠に伴う栄養素摂取量の目安や妊娠期のための標準献立例は、特殊ミルク共同安全開発委員会が作成した食事療法ガイドブックに記載されており、これを参考に治療を行う²⁸(推奨度 B)。患者が BH₄ 反応性である場合には、BH₄ 療法が母性 PKU に対しても有効と考えられるが、安全性については確立されておらず、今後の問題である²⁹。

BH₄ 欠損症の治療指針³⁰

血中 Phe 濃度のコントロールに加えて、神経伝達物質の補充療法を行う必要がある。BH₄ は血液脳関門を通過しにくいいため、BH₄ 単独では中枢神経症状を予防することは難しい。そのため、BH₄、L-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の3剤投与が必要。(推奨度 B)

1)天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロテリンの投与*:BH₄ は主に Phe 制限食の代わりに血中 Phe 濃度をコントロールする目的で BH₄ 10mg/kg/日を目安として使用する。一般に PTPS 欠損症と GTPCH 欠損症では BH₄ 2~6mg/kg/日を3~4分割して投与すると普通食でも血中 Phe 濃度を正常に保つことが可能である。しかし DHPR 欠損症ではこの投与量でも不十分なことがあり、BH₄ 12~20mg/kg/日の投与量を勧める報告もある。血中 Phe 濃度のコントロールに Phe 制限食を併用する場合においても BH₄ の投与は神経症状の発現を予防するために継続することが望ましい。

2)L-Dopa + **, 5HTP + + ***の投与: BH₄ はドパミンの合成系、セロトニン合成系にも関与しているが、投与された BH₄ は血液脳関門を通過しにくいいため、中枢神経においてドパミン欠乏(パーキンソンニズム)、セロトニン欠乏が起こる。そこで前駆物質である L-Dopa および 5HTP の投与が必要となる。投与方法は、それぞれ 3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg と4日から7日毎に増量し、10mg/kg になってから1週間程度様子を見てから髄液中のプテリジン分析、HVA、5HIAA の分析を行いながら適宜投与量を調節していく。髄液中 HVA、5HIAA 値の測定のための頻回の髄液採取は患児にとってはストレスである。それに代わる指標として、中枢神経でのドパミン欠乏を反映して血中プロラクチン値が上昇することが知られており、採血にてある程度の L-Dopa の投与量調節ができる可能性がある^{31**}。

† L-Dopa は末梢での分解を阻害する脱炭酸酵素阻害薬である carbidopa との合剤が用いられる。

†† 本邦では 5HTP の薬剤はないので、同意を得たうえで試薬を投与するか、患者自身でサプリメントとして購入し内服してもらうよう十分に説明する必要がある。

フォローアップ指針:

小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査(血中プロラクチン、カテコラミンを含む)を行う。適宜、髄液中プテリジン分析、HVA、5HIAA 値の測定し、定期的な知能発達検査(3歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の患者の課題

PAH 欠損症に準ずる。

文献

1. Scriver, C. R. & Kaufman, S. in *Metab. Mol. Bases Inherit. Dis. 8th ed* (Scriver, C. R. et al.) p1667 (McGraw-Hill, 2000).
2. Muntau, A. C. et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 347, 2122–2132 (2002).
3. Kure, S. et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 135, 375–378 (1999).
4. Blau, N., Thony, B., Cotton, R. G. H. & Hyland, K. in *Metab. Mol. Bases Inherit. Dis. 8th ed* (Scriver, C. R. et al.) p1725 (McGraw-Hill, 2000).
5. 新宅治夫. テトラヒドロピオプテリン負荷試験. *小児内科* 38, 1326–1332 (2006).
6. 大浦敏博 et al. テトラヒドロピオプテリン (BH4)反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH4 製剤サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針. *日本小児科学会雑誌* 113, 649–653 (2009).
7. Feillet, F. et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 126, 333–41 (2010).
8. Burgard, P. et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur. J. Pediatr.* 158, 46–54 (1999).
9. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Pediatrics* 108, 972–982 (2001).
10. MacDonald, A. et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch. Dis. Child.* 91, 588–93 (2006).
11. 北川照男 et al. フェニルケトン尿症 (高フェニルアラニン血症の一部を含む) 治療指針の第 2 次改定の経緯と改定勧告治療指針 (平成 24 年度) について. *特殊ミルク情報* 48, 82–84 (2012).
12. Blau, N. et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 96, 158–63 (2009).
13. Levy, H. L. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 370, 504–10 (2007).
14. Trefz, F. K. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pediatr.* 154, 700–7 (2009).
15. Trefz, F. K., Scheible, D. & Frauendienst-Egger, G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J. Inherit. Metab. Dis.* 33 Suppl 3, S163–9 (2010).
16. Lambruschini, N. et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol. Genet. Metab.* 86 Suppl 1, S54–60 (2005).
17. Hennermann, J. B., Bühner, C., Blau, N., Vetter, B. & Mönch, E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 86 Suppl 1, S86–90 (2005).
18. Koch, R. et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 25, 333–346 (2002).

19. Ten Hoedt, A. E. *et al.* High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults. *J Inherit Metab Dis* 34, 165–171 (2011).
20. Bosch, A. M. *et al.* The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 30, 29–34 (2007).
21. Lenke, R. R. & Levy, H. L. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N. Engl. J. Med.* 303, 1202–8 (1980).
22. Prick, B. W., Hop, W. C. & Duvekot, J. J. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy. *Am J Clin Nutr* 95, 374–382 (2012).
23. Koch, R. *et al.* The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998. *Eur. J. Pediatr.* 159 Suppl , S156–60 (2000).
24. Koch, R. *et al.* The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 112, 1523–9 (2003).
25. Levy, H. L. *et al.* Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr. Res.* 49, 636–42 (2001).
26. Rouse, B. & Azen, C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J. Pediatr.* 144, 235–9 (2004).
27. Lee, P. J., Ridout, D., Walter, J. H. & Cockburn, F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch. Dis. Child.* 90, 143–6 (2005).
28. 特殊ミルク共同安全開発委員会. アミノ酸代謝異常症のために、食事療法ガイドブック. 恩賜財団母子愛育会 (2008).
29. Trefz, F. K. & Blau, N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal. *Pediatrics* 112, 1566–1569 (2003).
30. Shintaku, H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 3, 123–131 (2002).
31. Ogawa, A. *et al.* A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more. *Brain Dev* 30, 82–85 (2008).

表 A 血中 Phe 値の目標維持範囲

年齢	(mg/dl)	(μ mol/L)
乳児期～幼児期前半	: 2～4	120～240
幼児期後半～小学生前半	: 2～6	120～360
小学生後半	: 2～8	120～480
中学生以後	: 2～10	120～600
妊娠前～分娩まで	: 2～6	120～360

(Phe 値は、ろ紙血では、血漿に比し低値となるので注意が必要

表 B 年齢別 Phe 摂取量のおよそ目安

年齢	摂取 Phe 量(mg/kg/日)
0～3 ヶ月	70～50
3～6 ヶ月	60～40
6～12 ヶ月	50～30
1～2 歳	40～20
2～3 歳	35～20
3 歳以上	35～15

原案作成(2013年12月14日)

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

改訂版作成

研究分担者 呉 繁夫 (2013年1月15日)

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、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

HCO₃⁻ < 22 mmol/L, 新生児では < 17 mmol/L

アニオンギャップ (AG=[Na⁺] - [HCO₃⁻ + Cl⁻], 基準値 12 ± 2) > 15、かつ 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 μg/dL (120 μmol/L)、乳児期以降 > 100 μg/dL (60 μmol/L) で高アンモニア血症と考え、精査を行う。1,000 μg/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。

全身性カルニチン欠乏症

1. 疾患概念

カルニチンはパルミチン酸(C16)に代表される長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ取り込むための輸送体として働く。全身性カルニチン欠乏症は細胞膜上に局在するカルニチントランスポーター (OCTN2)の機能低下が原因で、細胞内カルニチンが欠乏する。特に腎尿細管におけるカルニチン再吸収障害によって大量にカルニチンが失われ、血中カルニチンが低下する。カルニチン欠乏の結果として長鎖脂肪酸代謝が障害される[1]。無治療のまま放置されると、乳幼児期に SIDS や低血糖、肝機能障害、心筋障害などを来すことが多い。新生児マススクリーニングによる早期診断によって L-カルニチン内服のみで発症を予防でき、治療効果は良好である。安定している時には一般検査所見で明らかな異常は見られないが、急性期の無～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、高アンモニア血症などが診断の手がかりとなる。

遺伝形式は常染色体劣性で、日本人に比較的多いといわれている。新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 26 万人に 1 人の発見頻度であったが[2]、秋田県で行われた保因者の解析では約 4 万人に 1 人の有病率と試算されている[1]。このことからマススクリーニングで見逃されている可能性もある。

2. 臨床病型

1) 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内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) 乳幼児期発症型

低血糖や心筋症、筋力低下が主要な症状である。哺乳間隔が長くなり始める乳児期後期から 4 歳までの発症が多い[3]。低血糖で発症する場合は、他の脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や感染に伴う異化亢進が発症の契機になることが多い。心筋症として発症する場合は、肥大型、拡張性のいずれの臨床像もとり得る[4, 5]。筋症状はミオパチーや筋痛が主体となる事が多く、横紋筋融解症を呈する事は比較的少ない。

3) 遅発型

成人期を中心に診断される症例が含まれる。無症状であり偶然発見される例から、妊娠を契機に急性発症する症例、ミオパチーや易疲労性から心筋症や不整脈を契機に診断される症例まで、幅広い臨床像が報告されている[6]。

3. 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

タンデムマス検査所見(**)

遊離カルニチン(C0)の低下が最も重要な所見であるが、採血条件が悪い場合は遊離カルニチン値が高く測定される場合もあるので注意が必要である[7]^{注)}。各施設において基準値は若干異なるが、遊離カルニチン(C0)のカットオフ値は 8-10 nmol/mL とされ、それ以下の場合に陽性と判定される。このとき、他のアシルカルニチンも全般に低値を示すので、アシルカルニチンの全体を俯瞰する必要がある。遊離カルニチン低値は CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、哺乳確立が遅れた場合の低栄養、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症などでもみられる事があるので鑑別が必要である[8, 9]。ま

た、新生児期であってもピボキシル基を含む抗菌薬が投与されて遊離カルニチン低下を来す場合もある^{注)}。遊離カルニチン値のみではこれらの鑑別は困難である。二次性カルニチン欠乏症との鑑別には尿中遊離カルニチン排泄率（クリアランス）が有用であり、同時期に採取した血清および尿を用いる[10]^{注)}。本患者では 2.1%を超え、OCTN2 のヘテロ接合性変異を有する症例では 2.1%前後になる事もある[11]。この検査はカルニチン内服下や、Fanconi 症候群に代表される尿細管障害を有する病態では評価が出来ないので注意が必要である。

$$\text{尿中遊離カルニチン排泄率} = \frac{\text{尿中遊離カルニチン} \times \text{血清クレアチニン}}{\text{血清遊離カルニチン} \times \text{尿中クレアチニン}} \times 100 (\%)$$

(注) 検体採取・保存について：血液ろ紙を常温で長く放置したり、乾燥が不十分なままで保存した場合、アシルカルニチン値は低くなり、反対に遊離カルニチンが上昇する傾向がみられる。検体採取後は十分に乾燥させたのち、可能であれば乾燥剤を入れて密封して冷凍保存することが望ましい。

(注) 尿中タンデムマス分析はすべてのマススクリーニング検査施設では行っていないが、商業ベースで行われているカルニチン分画を血清、尿検体で提出することで代用出来る。

遺伝子解析（*）

OCTN2 遺伝子 (*SLC22A5*) の解析は確定診断の有力な手段である。遺伝子型と表現型の明らかな相関は明らかになっておらず、変異のほとんどは孤発例であり、高頻度変異は知られていない。

脂肪酸代謝能検査 (*in vitro probe assay*)（**）

培養皮膚線維芽細胞の内外の遊離カルニチン濃度を比較することで OCTN2 の機能解析ができる[12]^{注)}。放射性同位元素を用いた評価は現在ほとんど行われない。

注) 細胞内外のアシルカルニチン分析を行う *in vitro probe assay* は島根大学小児科から報告されている。よく用いられる手法では CPT-1 欠損症や OCTN2 異常症を診断する事が出来ないが、本手法ではこれらの診断も可能である。

本症の新生児期発症はまれではあるが、タンデムマスの再検に加えて、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどの検査を行う事が推奨される[6]。タンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに薬物治療は必要ではない。哺乳間隔を 3 時間以上あけない様に指導し、感染兆候などがあれば早目に受診するよう指導する[13]。

尿中遊離カルニチンクリアランス上昇を確認できた場合は生化学的診断として治療開始が推奨される。確定診断には遺伝子解析で確認することが望ましい

治療

レボカルニチン（エルカルチン®）大量投与（推奨度 B、*）

レボカルニチンの大量投与が唯一にして最も有効な治療である。投与量は 100-400 mg/kg/day 分 4 投与（乳幼児）もしくは分 3 投与（成人）が推奨される。本患者ではカルニチンを大量投与しても血中遊離カルニチン値は正常下限かそれ以下にとどまることが多い

治療開始後は定期的に血中遊離カルニチン値をモニターする必要がある。レボカルニチン内服量は血中遊離

カルニチン値の正常下限である 20 μM 以上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはない。採血はレボカルニチン内服後 4 歳までは原則として 2 ヶ月に 1 回程度、以降は 3-6 ヶ月に 1 度の頻度でチェックが望まれる。

解説) レボカルニチンは水溶性が強く粉砕調剤には適さない。錠剤以外にも内用液があるので必要に応じて使い分ける。

4. 乳幼児期発症型への対応

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見出来ないこともあるので、タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期に急性発症する症例はあると考えられる。発症形態は大きく 2 つに分けることが出来る。すなわち A) 低血糖症状・急性脳症として発症する場合、B) 心筋症として発症する場合、である[3]。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。好発時期は 5 ヶ月頃から 4 歳頃が多く、急激な発症形態から急性脳症やライ様症候群と臨床診断されることも多い。心筋障害として発症する場合は、拡張性・肥大性のいずれの臨床像もとり得る。1 歳以降に発症する事が多く、心筋症に引き続き致死的不整脈も報告されている。

5. 遅発型への対応

本疾患では学童期以降にも、ミオパチー症状や筋力低下、心筋症状、易疲労性、持久力低下などを契機に診断される症例がある。その他、まれな症状として貧血や近位筋の筋力低下、発達遅滞、心電図異常などを契機として診断された症例も存在する。発症年齢は幅広く、学童期から成人期まで、広く分布する。本症罹患女性は、妊娠によって易疲労性や不整脈の顕在化、増悪を認める場合がある。また、タンデムマスによる新生児マススクリーニングで母体の全身性カルニチン欠乏症が診断される事もある。新生児マススクリーニングで遊離カルニチン低値であった場合、妊娠期間中の母体の症候にも注意が必要である。本症患者の一部は生涯無症状で経過する症例もあるが、無症状発見例に対する治療のコンセンサスは得られていない。

1) 主要症状及び臨床所見

意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

心筋症状

心筋症は 1 歳以降に発症することが多い。成人期にも発症が報告されており、肥大性・拡張性のいずれの病像も呈し得る[14-17]。

不整脈

心筋症に伴うことが多い。心筋症を認めない場合であっても致死的不整脈の報告がある。

肝腫大

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。

骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。症状が反復することも特徴である。本疾患では他の長鎖脂肪酸代謝異常症に比べて横紋筋融解症に至る症例は少ない。

消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

発達遅滞

発達遅滞を契機に診断に至る場合もある。診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

2) 参考となる検査所見

低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。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、もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 1.0 であれば本症を含む脂肪酸 酸化異常が疑われる。

肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には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。

血中 CK 高値

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。通常は中等度までの上昇にとどまる事が多い (300 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (180 μM) 程度)。無治療安定期では軽度の上昇が見られる事も多い。

筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

3) 診断の根拠となる特殊検査

血中アシルカルニチン分析 (**)

遊離カルニチン(C0)の低下が最も重要な所見である。本症では、他のアシルカルニチンも全般に低値を示す。遊離カルニチン低値は CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、哺乳確立が遅れた場合の低栄養、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症な、ピボキシル基を含む抗菌薬の長期内服、バルプロ酸内服症例の一部などでもみられる事があるので鑑別が必要である。CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、有機酸代謝異常症のいくつかについては、アシルカルニチン分析における特徴的なプロフィールが全身性カルニチン欠乏症との鑑別に有用である。ピボキシル基を含む抗菌薬内服時には C5 アシルカルニチンの上昇がみられる。

尿中有機酸分析 (**)

非ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。

脂肪酸代謝能検査 (in vitro probe assay) (**)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の内外遊離カルニチン濃度を比較することで OCTN2 の機能解析ができる。放射性同位元素を用いた評価は現在ほとんど行われない。

遺伝子解析 (*)

OCTN2 遺伝子 (*SLC22A5*) の解析は確定診断の有力な手段である。遺伝子型と表現型の明らかな相関は明らかになっておらず、変異のほとんどは孤発例であり、好発変異は知られていない[5, 18, 19]。最近になって軽症例についての遺伝子型と表現型についての相関が報告されているが、一定の意見は得られていない[20]。

4) 確定診断後の指針

診断時に症状を有する症例はもちろん、無症状で診断された症例についても原則としては下記の治療が推奨される。生涯無症状である例も報告される一方、成人期における致死的な不整脈や心筋障害、易疲労性などの発

症が報告されている。現時点ではこれらの発症の有無を予測する事は出来ない[21]。

治療

レボカルニチン（エルカルチン®）大量投与（推奨度 B、*）

レボカルニチンの大量投与が唯一にして最も有効な治療である。投与量は 100-400 mg/kg/day 分 4 投与（乳幼児）^注、もしくは分 3 投与（成人）が推奨される[3]。本患者ではカルニチンを大量投与しても血中遊離カルニチン値は正常下限かそれ以下にとどまることが多い

注）レボカルニチンは吸湿性が強く粉砕調剤には適さない。錠剤以外にも内用液があるので必要に応じて使い分ける。

6. フォローアップ指針

日常生活指導、運動、食事

レボカルニチン内服が適切に行われている状況では、一般的な日常生活における制限はない。本症では内服が出来ない場合、血中遊離カルニチンが速やかに低下するので、感染（特に胃腸炎など）の際には速やかにブドウ糖を含む輸液を十分量行う事で急性発症を阻止に重要である。（推奨度 B）

何らかの理由でレボカルニチンの内服が出来ない場合であっても直ちに発症することはない。下記の脂肪酸代謝異常症における最大食事間隔を参考にしながら異化亢進を防ぐ事が重要である。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度：B）

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月未満：4 時間以内

1 才未満：6 時間以内

3 才未満：8 時間以内

3 才以上：10 時間

血液検査、各種検査指針

治療開始後は定期的に血中遊離カルニチン値をモニターする必要がある。レボカルニチン内服量は血中遊離カルニチン値の正常下限である 20 μ M 以上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはない。採血はレボカルニチン内服後 4 歳までは原則として 2 ヶ月に 1 回程度、以降は 3-6 ヶ月に 1 度の頻度でチェックが望まれる。また、採血のタイミングはレボカルニチン内服 4 時間以降が望ましい。

心機能検査

心エコー、心電図等を定期的に行う。明らかな異常が見られない場合は 3-5 年に一度に検討を行う。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 小林弘典
委員長 深尾敏幸
2013 年 1 月 5 日版

参考文献

1. Koizumi, A., et al., *Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese*

population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. Hum Mol Genet, 1999. **8**(12): p. 2247-54.

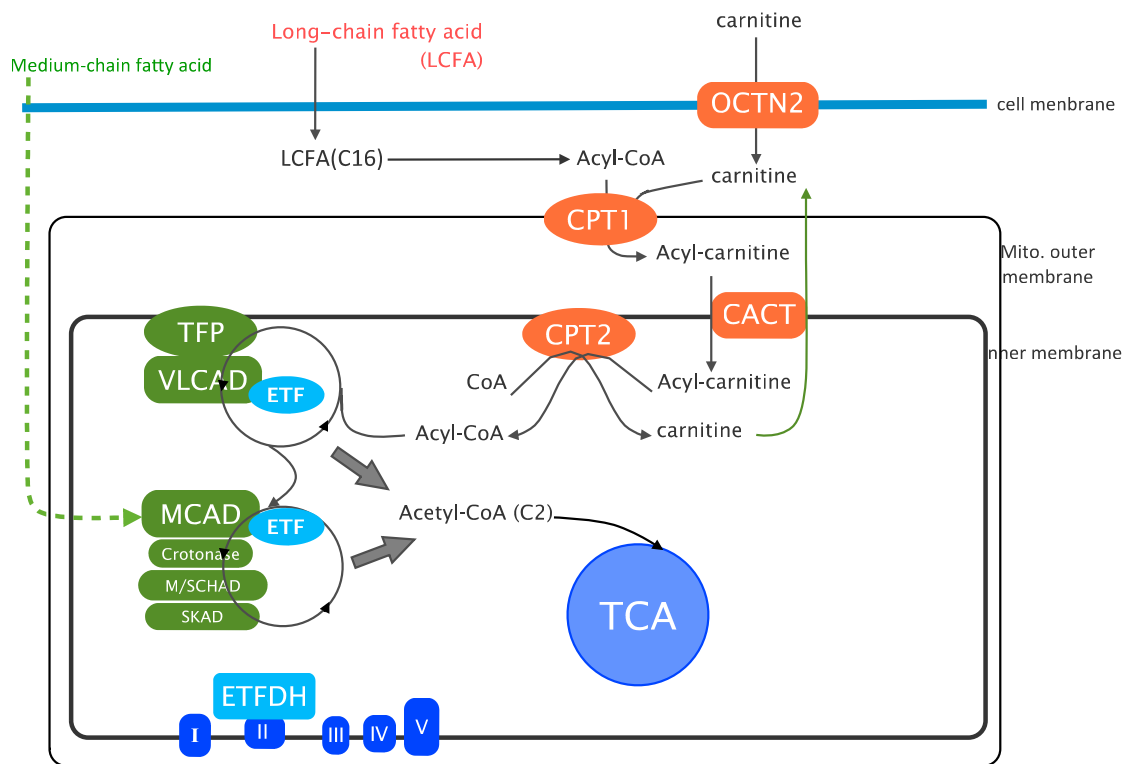
2. 重松陽介, タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究, in 厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 総合研究報告書 (研究代表者 山口清次). 2012. p. 27-31.
3. Charles A. Stanley, M.J.B., Nicola Longo, *Plasma Membrane Carnitine Transporter Defect*, in *The online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. 2011. p. Chapter 101.1.
4. Cano, A., et al., *Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia.* Pediatr Cardiol, 2008. **29**(1): p. 163-5.
5. Stanley, C.A., *Carnitine deficiency disorders in children.* Ann N Y Acad Sci, 2004. **1033**: p. 42-51.
6. Magoulas, P.L. and A.W. El-Hattab, *Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management.* Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 68.
7. Fingerhut, R., et al., *Stability of acylcarnitines and free carnitine in dried blood samples: implications for retrospective diagnosis of inborn errors of metabolism and neonatal screening for carnitine transporter deficiency.* Anal Chem, 2009. **81**(9): p. 3571-5.
8. Lee, N.C., et al., *Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening.* Mol Genet Metab, 2010. **100**(1): p. 46-50.
9. El-Hattab, A.W., et al., *Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects.* Genet Med, 2010. **12**(1): p. 19-24.
10. 大浦敏博, 全身性カルニチン欠乏症とカルニチン療法. 小児科, 1999. **40**(9): p. 1042-1048.
11. 小林弘典、山口清次, 【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-】 有機酸・脂肪酸代謝異常 ミトコンドリア脂肪酸β酸化異常 カルニチン回路欠損症 全身性カルニチン欠乏症. 日本臨床, 2012. 別冊(先天代謝異常症候群(上)): p. 505-509.
12. Purevsuren, J., et al., *Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1.* Anal Bioanal Chem, 2012.
13. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop.* J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 498-505.
14. Longo, N., C. Amat di San Filippo, and M. Pasquali, *Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle.* Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006. **142C**(2): p. 77-85.
15. Agnetti, A., et al., *Primary carnitine deficiency dilated cardiomyopathy: 28 years follow-up.* Int J Cardiol, 2013. **162**(2): p. e34-5.
16. Baragou, S., et al., *[A cause of dilated cardiomyopathy in child: Primary carnitine deficiency.]* Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2011.
17. Kinali, M., et al., *Diagnostic difficulties in a case of primary systemic carnitine deficiency with idiopathic dilated cardiomyopathy.* Eur J Paediatr Neurol, 2004. **8**(4): p. 217-9.
18. Li, F.Y., et al., *Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency.* Hum Mutat, 2010. **31**(8): p. E1632-51.
19. Wang, Y., et al., *Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency.* Genet Med, 2001. **3**(6): p. 387-92.
20. Rose, E.C., et al., *Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency.* Hum Mutat, 2012. **33**(1): p. 118-23.
21. Rasmussen, J., et al., *Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening.* J Inherit Metab Dis, 2013.

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の診療指針

1. 疾患概念

細胞内に取り込まれた長鎖脂肪酸は、アシル CoA となり、さらにカルニチンと結合してミトコンドリア内に取り込まれる。ここで脂肪酸の炭素長に応じた各脱水素酵素で順次代謝され、1 ステップ毎に炭素鎖が 2 個ずつ短くなってアセチル CoA に至り、これが TCA サイクルに入ってエネルギー産生に用いられる。

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症は、アシル CoA の中でも中鎖 (炭素数 4~10) の脂肪酸を代謝する MCAD の欠損である。3~4 歳以下の、急性発症までは何ら特徴的所見や既往を持たない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様/ライ様症候群様の症状を呈する。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の一因として知られている。しかしながら、無症状で成人に達する例も存在し、タンデム質量分析計を用いた新生児マススクリーニングで発見されれば、飢餓を避ける食事指導だけでほぼ完全に発症予防ができる。本邦での検討¹⁾でも、諸外国での 10 年以上にわたるスクリーニングにおいても²⁾、突然死を含む重大な障害を防止できることが示されている。



2. 本邦での発生頻度

常染色体劣性遺伝疾患で、欧米白人では頻度が高い (1 万人に 1 人) が、わが国での頻度は約 11 万人に 1 人と推定されている³⁾。

3. 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。

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、著しい低ケトン性低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、不整脈などをきたす。極めてまれで、乳児期早期の致死率が高い。

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、肝逸脱酵素高値などがみられる。肝腫大（脂肪肝）を示すことが多い。

遅発型

学童期以降に発症することは稀であるが、以前に考えられていたよりも、多彩な症状で発症することがわかってきた⁴⁾。中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような心筋、骨格筋の症状を呈する。

4. 診断基準

1) 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。

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。

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。

心筋症状

主に遅発型にみられる。新生児期発症型で稀に、心不全、致死的な不整脈などがみられることがある⁵⁾。

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。

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。

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。

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。

附．参考となる検査所見

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±～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/総ケトン体モル比 > 2.5 、遊離脂肪酸/ ヒドロキシ酪酸モル比 > 1.0 であれば脂肪酸 酸化異常を疑うことができる。

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。

高CK血症 (*)

主に遅発型において、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。

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。

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。

2) 診断の根拠となる特殊検査

血中アシルカルニチン分析 (**; 先天代謝異常症検査 1,200 点を、当該保険医療機関内において、検査を行った場合に患者ひとりにつき月 1 回に限り算定できる)

濾紙血を用いた新生児マススクリーニングにて、C8 (参考値; >0.3) かつ C8/C10 (参考値; >1.0) という陽性所見を示す。十分な哺乳の後、濾紙血タンデムマスではアシルカルニチンが正常化し、疾患がマスクされることがあり、血清を用いたアシルカルニチン分析が有用である(血清タンデムマス分析提供施設: 福井大学医学部小児科、島根大学医学部小児科、NPO タンデムマス・スクリーニング普及協会など)。

但し、タンデムマス法によるスクリーニングの基準値には、施設・機器等の調整に伴い、若干の変動が生じる。

尿中有機酸分析 (**; 先天代謝異常症検査 1,200 点を、当該保険医療機関内において、検査を行った場合に患者ひとりにつき月 1 回に限り算定できる)

ジカルボン酸類および、ヘキサノイルグリシン (C6)、スベリルグリシン (C8) の増加がみられる。ジカルボン酸尿は他の脂肪酸代謝異常症やその他の病態でも認められ、特異的ではない。

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定 (**)

C8-CoA dehydrogenase活性は、細胞破砕液とC8-CoA、人工電子受容体 (PMS) を反応させ、HPLCで C8:1-CoA 生成量を定量する。単位は、 $[\text{pmol of C8:1-CoA}/\text{min}/10^6 \text{ cells}]$ である。

in vitro probe assay(酸化能評価) (**)

採血された末梢血よりリンパ球を分離し、1 well あたり 3×10^6 個に調整し、パルミチン酸を加えた培養液で 120 時間培養後、上清を用いてタンデムマスによるアシルカルニチン分析を行う。MCAD 欠損症では C6、C8 アシルカルニチンの蓄積がみられる。

イムノプロットング (**)

細胞あるいは組織破砕液をポリアクリルアミドゲルで電気泳動により分離し、さらにニトロセルロース膜に移動させ、MCAD および内部標準である α -actin に対する一次抗体、そして一次抗体に対する二次抗体をインキュベートし、イムノプロットを発光させる。

遺伝子解析 (**; 遺伝学的検査 (4,000 点)を、患者一人につき 1 回算定できる)

責任遺伝子は、ACADM 遺伝子 (OMIM #607008) である。1990 年に松原洋一らによって、欧米白人の MCAD 欠損症の 90%を占める変異 (c.985A>G, p.K329E) が明らかにされた⁶⁾。日本人の約半数に c.449-452delCTGA という 4 塩基欠失が認められる⁷⁾。

3) 診断基準

疑診； 発症前型を除き、1. 主要症状及び臨床所見のうち少なくとも一つを認め、2. 診断の根拠となる検査のうち アシルカルニチン分析と 尿中有機酸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。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、2. 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。

5. 新生児マススクリーニング陽性例への対応

1) 診断

・精査医療機関への受診（B）

マススクリーニング陽性で、要精密検査になってから、可能な限り早く最初の受診を行う⁸⁾。まず、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体を測定し、他の疾患との鑑別を行うと共に、現在の状態を把握し、新生児発症例ではないことを確認する。スクリーニングの前に既に発症している MCAD 欠損症の報告がある⁹⁾。

・診断の根拠となる特殊検査の施行（B）

最初の精査医療機関への受診の際に、濾紙血タンデムマスの再検査と共に、血清のタンデムマス検査、尿中有機酸分析を施行する。

・診断の根拠となる特殊検査の施行（B）

上記の結果が出たところで MCAD 欠損症が強く疑われた場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定、in vitro probe assay（酸化能評価）、イムノプロットティング、遺伝子変異解析のいずれかを行う。尚、イムノプロットティングは、ミスセンス変異の場合に蛋白質の量が正常であり、あまり用いられていない。

以上の手順で、診断基準に照らし合わせて確定診断を行う。なるべく早期に確定診断が行われることが望ましい⁸⁾。

2) 治療

・飢餓に伴う低血糖の防止（セーフティネット）(B)

食事間隔の指導で、重度の中枢神経障害や突然死を防ぐことができる。特に、乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す。臨床像によっては目安よりも間隔が短くなる事もある。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（B）

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月未満：4 時間以内

1 才未満：6 時間以内

3 才未満：8 時間以内

3 才以上：10 時間

・飢餓時の対応を指導（B）

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐・口内炎など）の際は、糖分を十分に摂るように指導し、経口摂取が出来ない時には、医療機関に救急受診し、血糖値をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。

- ・カルニチン投与（E）

MCAD 欠損症に対するカルニチン投与は不要である。

- ・食事療法（B）

頻回哺乳などによる上記の低血糖の防止などが主であり、脂質摂取制限や特殊ミルクなどを用いた食事療法などの必要はない。但し、夜間低血糖を繰り返す場合、非加熱コーンスターチを 1-2g/kg/回程度を内服する事がある。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。MCT ミルクは禁忌である（E）。

6. 急性発症例への対応

1) 診断

- ・症状（B）

感染症や飢餓をきっかけに代謝不全に陥り、嘔吐から始まり、急性脳症様/ライ様症候群様発作をきたし、けいれん、意識障害、筋力低下、肝腫大、呼吸不全、心不全などの生命の危機を示す状況で受診することが多い。多くの場合、3歳以前（特に生後3ヵ月～15ヵ月）に発症し、約25%は最初の発作で死亡し、救命された例でもしばしば神経学的後遺症を残す。

- ・中枢神経、心肺機能の評価（B）

適切な救命措置を講ずると共に、原因究明のために中枢神経、心臓、肺などの評価を行う。他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害は通常みられない。

- ・緊急検査項目

血算、血液凝固系検査、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体を測定し、それらの採血と同時に濾紙血、血清、尿を保存しておく。この急性期の検体の確保が何よりも重要で、治療後の検体の場合は異常がない場合でも疾患を否定できず、診断に苦慮することになる。

- ・特徴的な一般検査所見

低～非ケトン性低血糖が最も特徴的である。重症の急性発作をきたした患児の42～96%に認められる⁴⁾。一方、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症は、他の長鎖脂肪酸代謝異常症や尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症に比べて軽度で、輸液のみで是正されることが多い。

- ・特殊検査項目

保存しておいた濾紙血や血清を用いたタンデムマス検査では、新生児マススクリーニングの項で示した所見を認める。低血糖時の尿中有機酸分析では、著明なジカルボン酸尿と共に、ヘキサノイルグリシン(C6)、スベリルグリシン(C8)の増加を認める。それらが認められた場合は疑診とし、酵素活性測定、in vitro probe assay、イムノプロットティング、ACADM 遺伝子の変異解析のいずれかを行い、確定診断とする。

- ・鑑別診断

急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む）などの中枢神経疾患

頭部MRI、脳波検査、ウイルス学的検査にて特定の急性脳炎/脳症が疑われても、基礎疾患としてのMCAD 欠損症の有無を臨床的に鑑別することは困難である。特に乳幼児においては、MCAD 欠損症を否定できない場合は、濾紙血のタンデムマス検査を積極的に行うべきである。いずれにしても、脳圧降下の目的でグリセオールは使用しない。

低血糖の原因としての高インスリン血症

低血糖を認めた場合に、血中インスリン値を同時に測定する。

・死亡後の検索 (Metabolic Autopsy)

残念ながら亡くなってしまい、乳幼児突然死症候群 (SIDS) という診断にしかならなかった場合は、なるべく生前に濾紙血、尿 (尿道カテーテル、膀胱穿刺などで採取) を保存しておき、タンデムマス検査、尿中有機酸分析を行う。剖検になった場合は、胆汁のタンデムマス検査を行うと、脂肪酸代謝異常症が明確になることがある。この乳幼児死亡を防ぐことが新生児マススクリーニングで診断する大きな目的である。

2) 治療

・急性発作時の救命処置 (時期を失せずに行動する) (B)

- i) 呼吸不全に対する人工呼吸管理
- ii) 低血圧性ショック、心原性ショックに対する適切な輸液・薬物療法
- iii) 代謝性アシドーシスに対する適切な輸液・薬物療法

・ブドウ糖を含む補液 (異化状態をさけて同化の方向に向ける) (B)

- i) 血糖値、血液ガス、血中アンモニア値をモニターしながら行う。
- ii) GIR が 6~8 mg/kg/min を目安に中心静脈カテーテルを留置して輸液する。
- iii) 高血糖を認めた場合は、インスリンを 0.01~0.05U/kg/時で開始することを考慮する。インスリンは細胞内へのブドウ糖の移行を促すことにより、代謝サイクルの悪循環を回復させる働きがあるとされている。

・安定期に入ってからへの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

7. 遅発型への場合⁴⁾

1) 診断

・症状 (B)

学童期以降に発症することは稀であるが、以前に考えられていたよりも、多彩な症状で発症することがわかってきた。中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する (総説参照)。

・検査所見 (B)

高アンモニア血症、高乳酸血症、低血糖、血中 CK 高値、ミオグロビン尿などを伴う。肝エコーで脂肪肝を認めることが多く、筋生検での脂肪蓄積から疑われることもある。

2) 治療

・発作時の治療 (B)

新生児期/乳児期発症の急性型と同様の管理を要する。横紋筋融解症による腎不全をきたす可能性があり、その場合は人工透析を含めた集中管理を行う。

・安定期に入ってからへの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

8. 確定診断後のフォローアップ指針⁴⁾

身長、体重、頭囲

発達 follow (1回/year)

血液検査

乳幼児期は1ヵ月に1回、以降は2~3ヵ月に1回の検査が望ましい(B)。

学童期以降：状態が安定していれば年3回ほどの定期 follow (B)。

AST、ALT、CK、血糖、血液ガス、アンモニア、濾紙あるいは血清タンデムマス

予防接種を積極的に勧める(B)。

心エコー：無症状の場合は1回/1~3年程度(C)。

頭部MRI検査(小児期は1回/1~3年程度)(C)。

遺伝カウンセリング(突然死の説明、マス陽性時の説明含む)(B)。

保護者への長時間飢餓を避けるという食事間隔の指導と、感染など異化亢進の疑われる時のブドウ糖投与などの適切な対応によって、急性発作を避ける事ができる。発作間欠期は全く無症状であるが、特に乳幼児期は哺乳・食事間隔に気を付けながら診療を継続する。特に学童期以降になると、患児及び家族に急性発症のリスクを抱えている実感がなくなるため、教育目的での定期受診も重要である。

9. 成人期の患者の課題⁴⁾

遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒が挙げられる。(B)

・飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。ストレスがあっても飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

・ダイエット

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることが多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行うべきである。

・運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。

・妊娠

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすい。MCAD 欠損症の女性が妊娠した場合は、絶食時間を短くするべきである。出産時もブドウ糖を含む輸液の静注を行い、採血検査で状態をモニターする必要がある。

10. 引用文献

- 1) Purevsuren J, et al: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab 107:237-40, 2012
- 2) Wilcken B, et al: Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. Lancet 369(9555):37-42, 2007
- 3) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. 日本マススクリーニング学会誌 23(3): 270-276, 2013
- 4) Schatz UA, et al: The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. J Inherit Metab Dis 33:513-520, 2010
- 5) Rice G, et al: Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a neonate. N Engl J Med. 357(17): 1781, 2007
- 6) Matsubara Y, et al: Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. Lancet 338(8766): 552-553, 1991
- 7) Purevsuren J, et al: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. Mol Genet Metab 96: 77-79, 2009
- 8) MCADD Clinical Management Protocol 2nd Ed. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme, 2010
- 9) Hsu HW, et al: Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. Pediatrics 121:e1108-1114, 2008
- 10) Spiekeroetter U, et al: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis 32(4): 498-505, 2009

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
委員長 深尾敏幸
2013年12月31日版

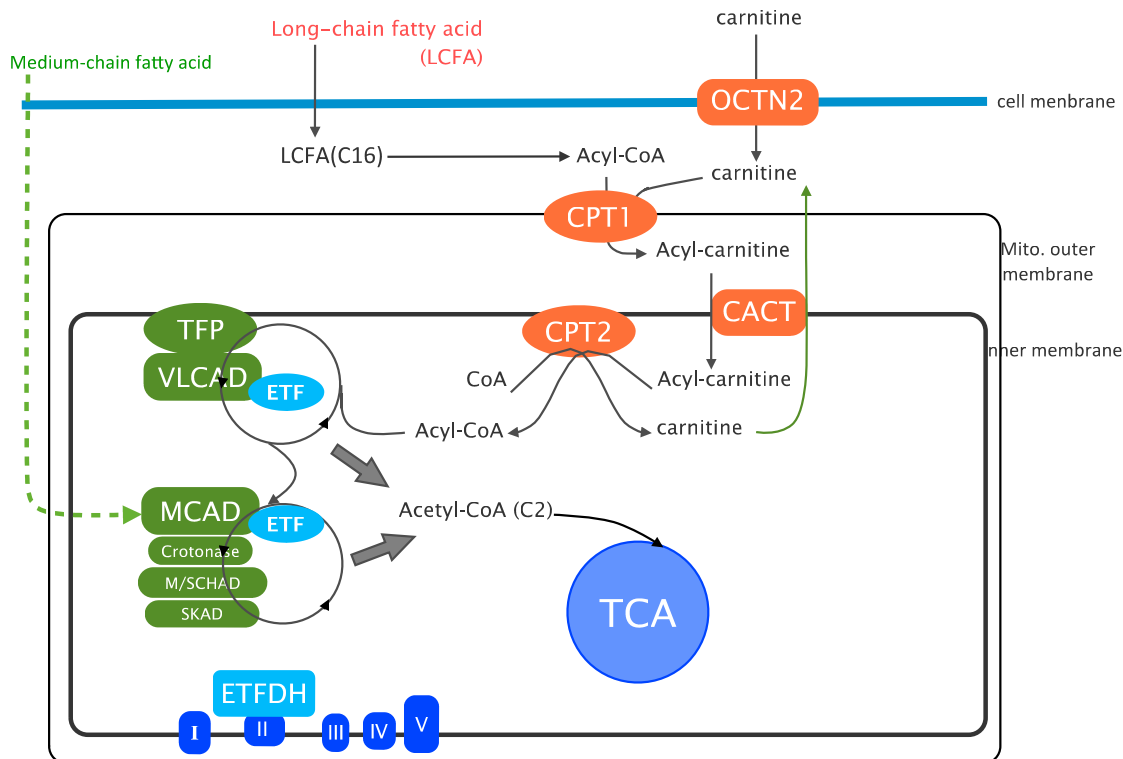
VLCAD 欠損症（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症）

1. 疾患概念

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase: VLCAD) はミトコンドリア内膜に結合して存在する酵素であり、三頭酵素とともに長鎖脂肪酸の酸化回路を担う。臨床像は幅広く、新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖を来し、生命予後の改善が困難である群、乳幼児期に間欠発作でライ様症候群様症状で発症する群、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する群、あるいは成人期に筋痛、筋力低下などの間欠発作で発症する群がある。[1, 2]。新生児マススクリーニングでは、後に突然死を来す症例であっても見逃される場合がある[3, 4]。すなわち新生児スクリーニングで陰性であったとしても、本症を示唆する臨床像がみられた場合は鑑別から除外すべきではない。非発作時は一般検査所見で明らかな異常は見られない場合が多いが、急性期の無～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、心筋症所見などが診断

の手がかりとなる。

遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究(2005年～2012年)の結果によると約16万人に1人の発見頻度であり[5]、MCAD欠損症とならび頻度の高い脂肪酸代謝異常症である。



2. 臨床病型

1) 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内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病型とする。

2) 新生児期発症型

新生児期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。心機能のコントロールが困難な場合も多く、生命予後は不良である[6]。

3) 乳幼児期発症型(肝型)

哺乳間隔が長くなり始める乳児期後期から4歳までの発症が多い[4, 6, 7]。発作時の非ケトン性低血糖や高度の肝機能障害が主要な症状となる。ライ様症候群を呈する事が多いため、「肝型」と呼ばれる事がある。発症の契機は他の脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や感染に伴う異化亢進が発症の契機になることが多い。本病型では急性期に骨格筋症状を呈する事も多く、著しい高CK血症、横紋筋融解症を伴う事も少なくない。適切な治療によってコントロールされれば生命・知能予後も良好である。本病型で発症した患児が、年齢が上昇するにつれて次に説明する骨格筋症状を呈する病型に変化する事もしばしば経験される。

4) 遅発型(骨格筋型)

学童期以降に横紋筋融解やミオパチー、筋痛などを主要な症状として発症する[8, 9]。成人期の診断例では、タンデムマス分析で特徴的な所見を認めない場合もある。年長児になるにつれて、空腹よりも運動負荷により発作が誘発される傾向がある。

3. 新生児マススクリーニングで VLCAD 欠損症を疑われた場合

タンデムマス検査所見

C14:1 (< 0.4 nmol/ml)の上昇、C14:1/C2 比 (< 0.013)の上昇が最も重要な所見である[6, 10]。C14:1 を含む長鎖アシルカルニチンは出生直後に高く、哺乳確立後は急激に低下するため、ろ紙の再採血時には患者であっても C14:1 が低下する事がある[11]。このような場合、血清の分析が有用である[12]。血清タンデムマス分析は全てのマススクリーニング検査機関では実施されておらず、各自治体で個別の対応が必要である(NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会、福井大学小児科、島根大学小児科などで血清タンデムマス分析を有料で行っている)。自治体によっては再検を経由せず、即精密検査として以後の血清タンデムマス分析などを各医療機関において行うことがある。

哺乳確立が遅れた場合に擬陽性となる場合がある。また、軽度の上昇が続く症例の中から保因者が同定される事がある。他疾患(三頭酵素欠損症やグルタル酸尿症 2 型、CPT2 欠損症など)でも C14:1 および C14:1/C2 の上昇が見られる事があるのでアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰することが重要である。母が無症状 VLCAD 欠損症であり、非罹患児のスクリーニング検査で異常値が指摘された例も報告されている[13]。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、C14:1 軽度上昇が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、早い段階で下記 もしくは を行う事が推奨される。

遺伝子解析 (*)

VLCAD 遺伝子 (*ADADVL*) の解析は確定診断の有力な手段である。本疾患では遺伝子型と表現型が比較的良好な相関を示す[2]。新生児期発症型ではナンセンス変異やフレームシフトなど残存活性を持たない変異が多く、残存活性をもつミスセンス変異は乳幼児期以降に発症する場合が多い。K264E は日本人に多くみられる残存活性の高い変異で、骨格筋型を示すことが多い[8, 9]。

脂肪酸代謝能検査 (*in vitro probe assay*) (**)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能である[14, 15]。ただし、結果を得るまでに皮膚生検後 2-3 ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけ出来る。

酵素活性測定

培養皮膚線維芽細胞や末梢リンパ球で活性測定が可能である。末梢リンパ球を用いた測定はより簡便な方法として期待される[16]。採血から測定までの条件をそろえるなどの注意点もあるので遺伝子解析の結果を併せて判定する事が望ましい。

精密検査時に、1 タンデムマス検査で明らかな異常所見を認め、新生児期に臨床症状を呈するもしくは一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどで何らかの異常を認めた場合は、生化学的に診断確定として入院において精査、治療を開始する事が望ましい。最終的な確定診断のために速やかに遺伝子解析もしくは 酸化能、酵素活性測定を行う事が望ましい。

一方、臨床症状もなくタンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに入院治療は必要ではない場合が多い。自宅で 3 時間以上は哺乳間隔をあげない様に指導し、感染兆候などがあればただちに受診するよう指導する。

治療

異化亢進の予防

(ア) 食事間隔への指導

特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す。臨床像によっては目安よりも間隔が短くなる事もある。飢餓時の早期ブドウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である（推奨度：B）。また、過度の運動は避けるべきである[17]。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度：B）

新生児期：3時間以内

6ヶ月未満：4時間以内

1才未満：6時間以内

3才未満：8時間以内

3才以上：10時間

食事療法

(ア) MCT ミルクの使用

新生児マススクリーニングで診断、もしくは乳児期までに診断された場合、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ(明治721)を用いる事が推奨される（推奨度：B）。母乳もしくは調整粉乳と MCT ミルクを1：1の混合し、使用する。低血糖時はMCT フォーミュラのみにする。生後5ヶ月以降はMCTの割合が20%程度を目標とするが、症状に合わせて増減する[17]。全カロリーの10～15%をMCT フォーミュラで摂取することが望ましい（推奨度C）。

(イ) 非加熱コーンスターチの使用（推奨度：B）

夜間低血糖を繰り返す場合、1-2g/kg/回程度を内服する事が多い^{注)}。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25g-1g/kgから開始し、腹満、鼓脹、下痢に注意しながらゆっくり増量すると良い。これらの症状は一過性のことが多い。

注) 理論的に1歳未満の乳児では膵アミラーゼの活性が不十分であるため、非加熱のコーンスターチは乳児に開始するべきではない。（推奨度D）

(ウ) 長鎖脂肪酸の制限

何らかの症状が見られるときは脂質の制限が必要になる。4ヶ月未満の場合、通常の母乳やミルクは中止し、前述の特殊ミルクを使用する（推奨度：B）。4ヶ月以降については一日の脂質摂取量から25～30%減量し、一日総カロリーの20%程度に収まるようにする[17]（推奨度：C）。

レボカルニチン（エルカルチン®）投与（推奨度：D）

本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。VLCAD ノックアウトマウスを用いた検討ではカルニチン投与によって代謝能の低下が報告されている[18, 19]。ヒトにおいても主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されている。海外ではカルニチン補充は推奨されていない[17]。一方、レボカル

ニチン投与による抗酸化作用を強調する報告もある[20]。国内での統一した意見は得られていないが、少なくとも過剰量のカルニチン投与は必要ないと考えられている。カルニチン投与を投与する際は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターする。この場合血清遊離カルニチン値は正常下限程度(CO 20 nmol/mL)を目安とする。

4. 乳幼児期以降の発症例への対応

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見することは出来ないと考えられている。タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降に急性発症もしくは骨格筋症状を呈し発症する可能性があることを念頭に置く必要がある。発症形態は大きく2つに分けることが出来る。すなわち A)主に乳幼児期に低血糖やReye 様症候群として発症する場合、B)主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。後者は飢餓に加えて強い運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。

鑑別診断

TFP 欠損症、GA2、CPT2 欠損症、CACT 欠損症などの脂肪酸代謝異常症や、糖原病、Reye 様症候群、ミトコンドリア異常症、劇症肝炎などが鑑別に挙がる。

1) 主要な症状及び臨床所見

意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ 様症候群と臨床診断される場合も多い。

心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

不整脈

心筋症に伴うことが多い。

肝腫大

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。

骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

2) 参考となる検査所見

低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。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、もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 1.0 であれば本症を含む脂肪酸 酸化異常が疑われる。

肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には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。

高CK血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。通常は中等度までの上昇にとどまる事が多い。

筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

3) 診断の根拠となる特殊検査

血中アシルカルニチン分析

C14:1の上昇が最も重要な所見である。本症では、C12~C16鎖長の長鎖アシルカルニチンの上昇もみられる事があるが、その中でもC14:1の上昇が最も特徴的である。軽症例を除いて急性期の検体であればC14:1は上昇が確認できる。急性期を過ぎると血液ろ紙のアシルカルニチン分析では生化学的な異常が同定出来ないこともある。この場合、血清のアシルカルニチン分析が生化学診断に有用な場合が多い。

また、時に遊離カルニチンが低下する症例がみられる。二次性カルニチン欠乏症時においてはC14:1を含むアシルカルニチンも全般に低値になるのでC14:1/C2やC14:1/C16などの指標で評価することも有用である。

尿中有機酸分析(**)

非ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。本症を特異的に示唆する所見はみられない。

酵素活性測定(**)

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定を測定することで確定診断ができる。

脂肪酸代謝能検査(in vitro probe assay) (**)

タンデムマスと培養皮膚線維芽細胞を用いて、一定時間培養後に培養液中のアシルカルニチン所見をみることによって VLCAD の機能解析ができる。

遺伝子解析(**)

VLCAD 遺伝子(*ADADVL*)の解析は確定診断の有力な手段である。遺伝子型と表現型の明らかな相関は明らかになっておらず、変異のほとんどは孤発例であり、高頻度変異は知られていない。

4) 治療

急性期は、対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である(推奨度 B)。急性脳症として発症した場合は中心静脈ルートを確保し、グルコース投与量を 6-8mg/kg/min 以上を目安とする(推奨度: B)。必要ならばインスリン併用(GI療法)もためらわない事が重要である^{注)}。(推奨度 B)

注)インスリン量 0.01-0.05 単位/kg/hr として、中心静脈を確保した上で行う。

心筋症の治療については十分なエビデンスとなる報告はないが、長鎖脂肪酸の摂取制限や十分量のブドウ糖補充は本疾患の病態から有用だと思われる(推奨度 C)。状態が安定した後は、特殊ミルクや糖質を中心とする食事を開始する。

5. 安定期の治療指針

本疾患の治療原則は食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避し、骨格筋、心筋への過度の負荷を避けることにある。レボカルニチンの投与についてはコンセンサスが得られていない。

異化亢進の予防

特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す。臨床像によっては目安よりも間隔が短くなる事もある。飢餓時の早期ブドウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である（推奨度 B）。

過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となる事が多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられる事があり、個別の対応が必要である[1, 8, 9, 21]。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度 B）

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月未満：4 時間以内

1 才未満：6 時間以内

3 才未満：8 時間以内

3 才以上：10 時間

食事療法

（ア）MCT ミルクの使用（推奨度：B）

新生児マススクリーニングで診断、もしくは乳児期までに診断された場合、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ（明治 7 2 1）を用いる事が推奨される。母乳もしくは調整粉乳と MCT ミルクを 1：1 の混合し、使用する。低血糖時は MCT フォーミュラのみにする。生後 5 ヶ月以降は MCT の割合が 20%程度を目標とするが、症状に合わせて増減する。全カロリーの 10～15%を MCT フォーミュラで摂取することが望ましい。

（イ）非加熱コーンスターチの使用（推奨度：B）

夜間低血糖を繰り返す場合、1-2g/kg/回程度を内服する事が多い^{注)}。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25g-1g/kgから開始し、腹満、鼓脹、下痢に注意しながらゆっくり増量すると良い。これらの症状は一過性のことが多い。

注) 理論的に 1 歳未満の乳児では膵アミラーゼの活性が不十分であるため、非加熱のコーンスターチは乳児に開始するべきではない。（推奨度 D）

（ウ）長鎖脂肪酸の制限（推奨度：B）

何らかの症状が見られるときは脂質の制限が必要になる。4 ヶ月未満の場合、通常の母乳やミルクは中止し、前述の特殊ミルクを使用する。4 ヶ月以降については一日の脂質摂取量から 25～30%減量し、一日総カロリーの 20%程度に収まるようにする[17]。

レボカルニチン（エルカルチン®）投与（推奨度：D）

本症に対するカルニチン補充の是非については明らかなエビデンスはない。VLCAD ノックアウトマウスを用いた検討ではカルニチン投与によって代謝能の低下が報告されている[18, 19]。ヒトにおいても主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されている。海外ではカルニチン補充は推奨されていない[17]。一方、レボカルニチン投与による抗酸化作用を強調する報告もある[20]。国内でも統一した見解は得られていないが、少

なくとも過剰量のカルニチン投与は必要ないと考えられている。カルニチン投与時は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターし、正常下限程度まで血清遊離カルニチン値を上昇させるのが推奨される。血中遊離カルニチンが 20 nmol/ml 以下にならないようにコントロールする事が目安である。

急性期には静注によるレボカルニチンの投与は禁忌である。急速な長鎖アシルカルニチンの増加にともなう神経障害、心筋障害などの可能性が報告されている[22]。

6. フォローアップ指針

身長、体重、頭囲 発達フォロー (1回/year)

血液検査治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。

乳児期は1ヶ月に1度、以降は2-3ヶ月に1度の検査が望ましい。(B)

AST、ALT、CK

血糖、血液ガス、アンモニア

タンデムマス分析：血中遊離カルニチン、アシルカルニチン値(2-3ヶ月に1回)アシルカルニチン析はろ紙、血清をともに行う事が望ましい。一般に血清の方が軽微な変化を捉えやすいが、食事のタイミングなどの影響を受けやすい。

心エコー：無症状の場合は1回/1-3年程度

頭部MRI検査(小児期は1回/1-3年程度)

7. 成人期の課題

乳幼児期発症例の自然歴が明らかになっていない部分が多く、定見は得られていないが、乳幼児期に低血糖やReye様症候群として発症した症例が次第に肝型の表現型を呈することも経験される。食事療法の継続とともに、過度な運動の回避などを継続する事が推奨される。飲酒、運動、妊娠、外科手術などは代謝不全を惹起する要因になるので十分な注意が必要である。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 小林弘典
委員長 深尾敏幸
2014年1月5日版

三頭酵素(TFP)欠損症診療指針案

1. 疾患概要

ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の酸化回路を形成する2酵素の1つである。長鎖脂肪酸酸化回路、第2の酵素 enoyl-CoA hydratase (LCEH)、第3の 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)、第4の 3-ketoacyl-CoA thiolase (LCKT)の3つの機能を持った蛋白である。本酵素は2つのサブユニットとそれぞれ4サブユニットからなる8量体であり、サブユニットにLCEHとLCHAD酵素活性があり、サブ

ユニットに LCKT 活性がある。この 2 遺伝子は染色体 2p23.3 に head to head で近接して存在している。本酵素の欠損は、鎖どちらかの欠損によって生じ、長鎖脂肪酸の酸化系が障害される。常染色体劣性遺伝の疾患である。

欧米においては Isolated LCHAD 欠損症と三酵素活性とも低下する trifunctional protein (TFP) 欠損症に分類される。LCHAD 欠損症は LCAHD 活性を特異的に欠損し、他の 2 酵素活性はある程度保たれるという特徴をもつ。サブユニットの LCHAD ドメインにある白人にみられるコモン変異 c.1528G>C (E510Q)がこの表現型となる。日本の症例ではこのタイプの報告はなく、これまで診断された症例はすべて TFP 欠損症である。臨床的にはこの両者を区別できないこともあり、このため本ガイドラインではこの 2 つを区別しない。

本邦のタンデムマススクリーニングパイロットテストでは 2010 年までに見つかっておらず、日本における頻度は不明である。これまでに日本で 5 例の報告があり、そのうち 2 例が新生児発症重症型、2 例が乳幼児期発症中間型、1 例がミオパチー型であり、比較的早期発症例が多い可能性がある[1]。国内での症例数に限りがあり、本ガイドラインはタンデムマススクリーニングが先行し、症例の多いヨーロッパにおけるエキスパートオピニオンに多くを従った[2,3]。

2. 診断基準

1) 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。

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。新生児発症型では、通常生後 1 週以内に発症し、非ケトン性低血糖、筋緊張低下などで発症し、呼吸障害、哺乳不良、心筋症を合併して死亡することが多い病型である。

乳幼児発症型

乳幼児期発症は、感染や飢餓に伴い意識障害、痙攣、筋緊張低下、呼吸困難などで発症し低ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、高乳酸血症、肝機能障害高 CK 血症などを伴い、いわゆる Reye 様症候群として発症する。診断後も感染などに伴って横紋筋融解作を繰り返す。低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。

遅発型

筋症状が主体の遅発型（骨格筋型）は、成人のみでなく、幼児期から思春期に、間欠的な横紋筋融解症、筋痛、筋力低下で発症することが多い。運動だけでなく、立ち作業や飢餓、精神的ストレスでも筋症状が誘発される。ミオグロビン尿、高 CK 血症を認める。本症では長期経過のなかで末梢神経障害（80%）、網膜障害（5-13%）をきたす症例がある。それはスクリーニング、早期治療においても防げないとの報告がある³⁾。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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

低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や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 $1,000 \mu\text{mol/l}$ 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 > 1.0 であれば脂肪酸酸化異常を疑うことができる。

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。

血中 CK 高値

非発作時に軽度高値でも、間欠的に著明高値 ($>10,000 \text{ IU/l}$) になることが多い。

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。

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

血中アシルカルニチン分析

長鎖アシルカルニチン、C16:0, C16:1, C18:0, C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH, C18-OH の上昇が特徴。マーカーとしては C16-OH の上昇である。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は C16-OH >0.1 かつ C18:1-OH >0.1 (施設によって若干異なる)。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。

尿中有機酸分析

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(とくに 3-ヒドロキシジカルボン酸を含む)を示す。間欠期などは所見がない場合が多いと思われる。

酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性、3-ketopalmitoyl-CoA を用いたチオラーゼ活性測定がなさ

れる。

in vitro probe assay (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。

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。

遺伝子解析

HADA, HADB 遺伝子の解析を行う。本邦では 5 名報告があるがすべて HADB 遺伝子の変異であった。日本人のコモン変異はまだ同定されていない。

5) 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。

3. 新生児スクリーニングにて本症を疑われた場合のガイドライン

本症の約半数は生後 1 週間特に 1 週間以内に発症する新生児発症型であり 現行のマススクリーニングでは、無症状でタンデムマススクリーニング陽性で来院する場合は新生児発症型でない場合がほとんどと考えられる。ここでは無症状で来院した場合について記載する。

直ちにタンデムマスでのアシルカルニチン分析を解析経験のある施設に送り、電話連絡にて早期の解析を依頼する。できれば入院の上結果が出るまでは管理するのが望ましい。

3 時間ごと授乳の上、体重増加傾向が保てていることを確認する。

血糖，血液ガス，アンモニア，AST, ALT, LDH, CK, (遊離脂肪酸，ケトン体分画)の検査．心エコーにて肥大型心筋症がないかの確認

タンデムマスによる再検結果が陽性であれば，

1) 診断確定のための皮膚生検 (線維芽細胞による In vitro probe assay による確定診断のため) 遺伝子診断を考慮する。

2) 特殊ミルクによる食事療法を開始する。新生児は普通ミルク，母乳をやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする(推奨度 B)[2]。日本では明治乳業 7 2 1 (必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ) が必須脂肪酸をほぼ満たしている。3 時間ごと授乳と，それによる十分な体重増加 (同化傾向) を確認する。

3) 全く無症状でも 1 回の発作で危険な状態になり得ること，頻回授乳の必要性，食欲低下時早期来院の必要性などを十分に両親に理解してもらうことが重要である。

4. 発作にて本症を疑われたときの診療ガイドライン：

1) 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、新生児マススクリーニング結果で本症が疑われた場合：新生児発症型の予後は一般にきわめて厳しいことをあらかじめ両親に十分伝えることが重要である。

直ちにタンデムマスでのアシルカルニチン分析を解析経験のある施設に送り、電話連絡にて早期の解析を依頼する。診断確定のための皮膚生検（線維芽細胞による In vitro probe assay による確定診断のため）を行う。

異化状態をさけて同化の方向に向けるために、中途半端な輸液にならないように注意する。グルコース投与量を 6-8mg/kg/min とし、必要ならばインスリン併用（GI 療法）も考慮する（推奨度 B）。

本症の肥大型心筋症に対する治療についてのこれまでに発表されたエキスパートオピニオンは認められないが、基礎に心筋のエネルギー不足があり、心筋負荷をすくなくすることが必要と考えられる。

状態が落ち着けば、特殊ミルクによる食事療法を開始する。新生児は普通ミルクをやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする[2]。日本では明治乳業 7 2 1（必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ）が必須脂肪酸をほぼ満たしている。3 時間ごと授乳と、それによる十分な体重増加（同化傾向）を確認する。

長期管理

(a) 食事間隔の指導(推奨度 B)：表に示す。飢餓時間を長くしないことが治療法の基本である。

新生児	3時間
6か月まで	4時間
1歳まで	6時間
4歳まで	8時間
4歳以上	10時間

3 才まで
3 歳以後

(b) MCT ミルク，オイルの使用(推奨度 B)：長鎖脂肪の摂取は最小限にすべきである。新生児は普通ミルクをやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする。必須脂肪酸の添加が必要であるが、日本では明治乳業 7 2 1（必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ）が必須脂肪酸をほぼ満たしている。4 か月を過ぎたら全摂取エネルギーの脂質を 25-30% とし、MCT が 20-25%、必須脂肪酸が 3-4% となるようにする。LCT はできる限り少なくする。理想的にはそうであるが固形物を取り始めると MCT, LCT 半々がせいぜいとなる。離乳後は MCT オイルが利用できる。

(c) コーンスターチ(推奨度 B)：糖原病で用いられるように、消化管からの吸収が緩徐な糖質であり、離乳後食事間隔が延びる場合、寝る前に 2 歳で 20g (80 kcal) 程度を各種経腸栄養用のフレーバーで味付けして飲ませることは有効である。

(d) ストレス時の対応：発熱，下痢，嘔吐など代謝ストレスがかかるような時にはできる限り脂肪酸代謝系が活性化されないようにするべきであり、糖分を十分にとるよう指導し、必要に応じて早期にグルコース輸液が望ましい(推奨度 B)。異化状態をさけて同化の方向に向けるために、中途半端な輸液にならないように注意する。グルコース投与量を 6-8mg/kg/min とし、発作時も原則的に同様であるが、必要ならばインスリン併用（GI 療法）も考慮する。

(e) L-カルニチン投与について(推奨度 D)：議論のあるところで、長鎖脂肪酸酸化異常症への長期投与が有効というエビデンスはない。重篤な発作時は避けるべきとされている[2]。一般原則は遊離カルニチンが低下して

いれば、補うのは理にかなっているということである。遊離カルニチンが 15mmol/L 以下にならないようにする。

(f) Docosahexanoic acid (DHA)補充 (推奨度 C) 効果は限定的で、網膜機能の低下を下げなかったが、視力の非特異的改善がみられたという報告がある[4].

副作用はみられなかったことから欧米では推奨されている。

60mg/day (20kg 以下)

120mg/day (それ以上)

(g) その他：過剰な運動は横紋筋融解を引き起こすので避けることが望ましい(推奨度 B)。運動 20 分前に、MCT 0.5g/kg をとると運動後の代謝も改善し、通常の運動による筋痛、横紋筋融解が抑えられるという報告もある[3,5]

参考となる周産期情報

胎児が本症であるとき、ヘテロ保因者である母親が Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) や Hemolytic anemia, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet (HELLP) 症候群をきたすことがある。これは脂肪酸酸化異常症でもかなり本症に特徴的である[6]。

長期フォローアップ

1) 身長、体重、発達のチェック

2) 重篤な発作予防のための積極的予防接種 特にロタウイルス

3) モニターとしては AST, ALT, CK, 遊離カルニチンやタンデムマスによるアシルカルニチン分析などを数ヶ月に 1 回は行う。

4) 特殊検査

年一度は眼科的に網膜電図

年一度は神経伝導速度

心エコー、肝臓画像 1年に一度

引用文献

1) Purevsuren J, et al. Clinical and molecular investigations of 5 Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 98:372-377

2) Spiekerkoetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:498-505.

3) Spiekerkoetter U, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33 :555-61.

4) Gillingham MB, et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab*. 2005; 86:124-33.

5) Gillingham MB, et al. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency.

Mol Genet Metab. 2006;89:58-63.

6) Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 527-532.

そのほかの参考文献

- 1) Uchida Y et al: Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. II. Purification and properties of enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. J Biol Chem. 1992; 267:1034-1041.
- 2) Spiekerkoetter U, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. J Inherit Metab Dis. 2009;32:488-97.
- 3) Purevsuren J, et al. Study of deep intronic sequence exonization in a Japanese neonate with a mitochondrial trifunctional protein deficiency. Mol Genet Metab 2008; 95:46-51
- 4) Fletcher AL, Pennesi ME, Harding CO, Weleber RG, Gillingham MB. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. Mol Genet Metab. 2012;106:18-24.

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員・委員長 深尾敏幸
2013年12月31日版

カルニチン回路異常症の診療ガイドライン

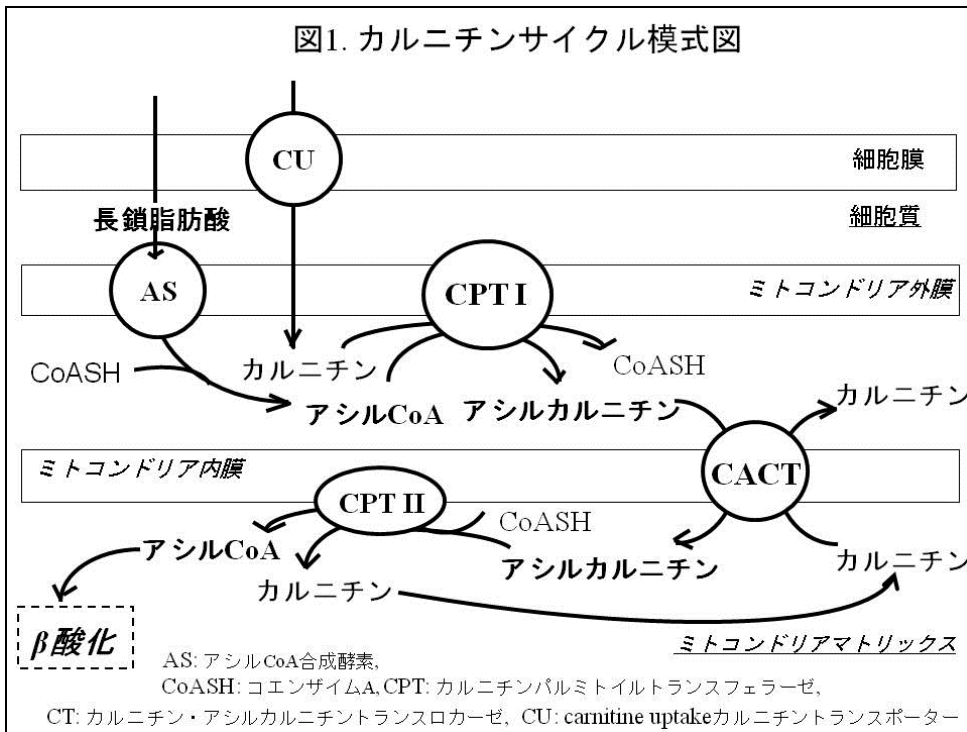
1. 疾患概要:

カルニチンは水溶性アミノ酸で、成人では必要量の75%は食事より摂取され(肉、乳製品・母乳などに含まれる)、残りの25%は肝臓と腎臓でリジンとメチオニンから合成される。体内ではフリーカルニチンと、脂肪酸や有機酸とエステル結合したアシルカルニチンとして存在し、組織に広く分布するが、特に筋肉に多く貯蔵されている新生児ではほとんどが食事から摂取される。

カルニチンは、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送して、 β 酸化の基質を供給したり、ミトコンドリア内のCoA/アシルCoAの比率の調節をしたりしており、脂肪酸からのエネルギー産生において重要な働きをしている¹⁾(図1)。

このカルニチン回路を構成する酵素の欠損症として、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1(CPT1)欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症が挙げられる。それぞれの酵素の先天的な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、その結果エネルギー産生の低下を引き起こす。いずれも常染色体劣性遺伝の疾患である。

図1. カルニチンサイクル模式図



2. 疫学

それぞれ極めて稀な先天代謝異常症であり、本邦での新生児タンデムマス・スクリーニング試験研究結果²⁾からは、CPT1 欠損症は約 300,000 出生に対して 1 例、CPT2 欠損症は約 260,000 出生に対して 1 例の頻度と推測される。CACT 欠損症は同研究では診断された症例はない。しかし、新生児早期に急な経過で発症して死亡し、診断に至っていない症例の存在は否定できない。

3. 臨床病型：

カルニチン回路異常症の共通した症状として、意識障害・けいれん、嘔吐、横紋筋融解、体重増加不良、代謝性アシドーシス、肝機能障害に加え、各臓器への脂肪蓄積、肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症、筋力低下、心筋症など症状は多岐にわたる。

CPT1 欠損症と、CPT2 欠損症・CACT 欠損症に分けて記載する。

CPT1 欠損症³⁾：

フリーカルニチンからアシルカルニチンの生成が障害されるため、血中フリーカルニチンが著増し、総カルニチン量も正常～軽度増加する。

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。

新生児期発症型

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害などで急性発症し、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇などをきたす。

乳児期発症型

飢餓時や発熱時に、低ケトン性低血糖症とともに Reye 様症候群として発症する。急性発症が死亡につながる症例もある。

学童期以降は、低血糖を伴わず、肝腫大や肝機能異常、中性脂肪や遊離脂肪酸高値がみられる症例がある。稀に腎尿細管障害を呈する症例もある⁴⁾。

CPT2 欠損症、CACT 欠損症⁵⁾

これらはアシルカルニチンから遊離カルニチンの再利用が障害されているため、血中遊離カルニチンは低値となる。なお、CPT2 欠損症は、発症年齢、罹患臓器、重症度などにより三病型に分類されてきた⁶⁾。

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出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。

新生児期発症型 (CPT2 欠損症 OMIM#608836 に相当)

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。伝導障害や上室性頻拍などの不整脈が初発症状としてみとめられることも多い。先天奇形(小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚢胞性異形成腎、肝石灰化、多小脳回)などが認められることがある⁷⁾。

乳幼児発症型 (CPT2 欠損症 OMIM#600649 に相当)

多くは乳児期に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発症し、急性増悪を繰り返すこともある⁶⁾。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、突然死などである。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。

遅発型 (CPT2 欠損症 OMIM#255110 に相当)

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^{10,11)}。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。発作時にはミオグロビン尿を伴う著しい高 CK 血症を認めることがある。ときに横紋筋融解症に伴い、急性腎不全、呼吸不全、不整脈などの重篤な合併症を引き起こすこともある。肝障害や低血糖は通常みられない。発作の誘因は、運動負荷が重要であるが、感染、飢餓、寒冷、全身麻酔、薬剤(ジアゼパム、イブプロフェン、バルプロ酸など)なども引き起こす。筋組織には、脂肪蓄積や筋繊維の萎縮・壊死を認める場合もあるが、非特異的変化のみのことも多い⁹⁾。

4. 診断基準

血中カルニチン値(*) ;

血中カルニチンは年齢や採血時間などにより変動がみられるが、全年齢の平均値としては、遊離カルニチン $45.6 \pm 11.0 \mu\text{mol/L}$ 、アシルカルニチン $16.2 \pm 7.6 \mu\text{mol/L}$ 、アシル/ 総カルニチン比 $26.0 \pm 10.0\%$ 〔血清 ; 小児内科 37 (増刊), p 237, 2005〕である。

血中カルニチン値に異常を示すときの診断の流れを図 2 に示す。一般に血中フリーカルニチンが、 $20 \mu\text{mol/L}$ 以下または、 $70 \mu\text{mol/L}$ 以上のときには明らかにカルニチン代謝異常症がある可能性が高い。

CPT1 欠損症

フリーカルニチンが $70 \mu\text{mol/L}$ 以上あれば、CPT1 欠損症を考える。この際は何回か測定して確認することが望まれる。

CPT2 欠損症、CACT 欠損症

フリーカルニチンが低値で、アシルカルニチンが高値の場合は ($20 \mu\text{mol/L}$ 以上)、CPT2 欠損症、CACT 欠損

症、各種脂肪酸 β 酸化異常症などアシルカルニチンの蓄積を考える。筋型 CPT2 欠損症では、血中カルニチン値が正常を示すものもあるので、必要に応じて再検査やアシルカルニチン分析などを行う。

アシルカルニチン分析 (タンデム・マス) (表参照) (*~**);

CPT1 欠損症

濾紙血でのアシルカルニチン分析にて、遊離カルニチン(C0)の上昇と長鎖アシルカルニチン(C16, C18)の減少〔 $C0/(C16+C18) > 100$ で評価する〕が認められる¹¹⁾。濾紙血では長鎖のカルニチンが高く出やすいので、何回か測定して確認することが望ましい。

CPT2 欠損症、CACT 欠損症

濾紙血または血清中のアシルカルニチン分析では同じ異常所見を呈するため、この 2 疾患を鑑別することはできない。また、濾紙血での評価は困難なこともあるため、再検時は血清でのアシルカルニチン分析を行うことが望ましい。

長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1)が増加し、アセチルカルニチン (C2) は上昇していないので、 $(C16+C18:1)/C2$ 比は高値(>0.62)となる。

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
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	$C0/(C16+C18) > 100$
CPT2(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 $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$
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 $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$
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。	

酵素学的診断(*~**)

CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、CACT 欠損症はいずれも、皮膚線維芽細胞、末梢血リンパ球、筋組織などを用いた酵素活性測定が可能である。

遺伝子診断(*~**)

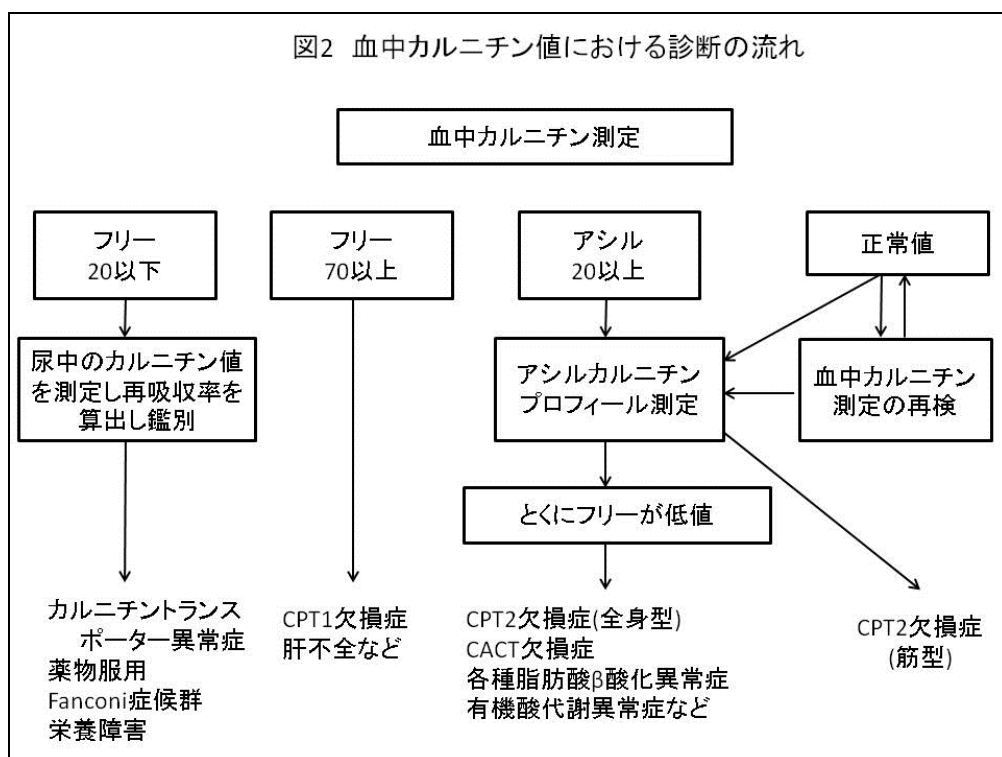
CPT1 欠損症：CPT1A 遺伝子(11q13.3 に局在)の変異解析を行う。

CPT2 欠損症：CPT2 遺伝子(1p32.3 に局在)の変異解析を行う。

CACT 欠損症：SLC25A20 遺伝子(3p21.31 に局在)の変異解析を行う。

を満たし、 の少なくとも一つで所見を認めるとき、あるいは、筋症状などを伴い の少なくとも一つで所見を認めるとき確定診断とする。

図2 血中カルニチン値における診断の流れ



図中のカルニチン値は血清である。

5. 新生児マススクリーニング陽性例への対応

1) 診断・・・4. 診断根拠となる検査を参照

・新生児マススクリーニング精査時の至急検査項目

一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体を測定し、他の疾患との鑑別を行うと共に、現在の状態を把握し、新生児発症例ではないことを確認する。

・特殊検査項目

濾紙血および血清アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析を行い、診断基準に基づいて疑診となった場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定や病因となる遺伝子の変異解析のいずれかを行い、確定診断とする。

2) 治療

・飢餓に伴う低血糖の防止(セーフティネット)(B)

重度の中樞神経障害や突然死を防ぐことができる。

i) 食事間隔の指導

低血糖発作を防ぐためには、頻回の食事などによって食事間隔に注意する必要がある。目安として新生児期は3時間以内、6ヶ月未満は4時間以内、1才未満は6時間以内、3才未満は8時間以内、3才以上で10時間が推奨されている。

ii) 必要に応じて夜間など適宜血糖測定を行い、夜間低血糖があれば非加熱コーンスターチ(1-2g/kg)を水に溶かし、眠前投与する。

・発熱や胃腸症状を伴う感染症罹患時の指導(B)

食事摂取が不十分になる場合は、早めに医療機関の受診をするように指示し、ブドウ糖含有液の輸液や入院加療を躊躇わずに行う。

・栄養管理(B-C)

高炭水化物(総カロリーの70%程度)、低脂肪食(総カロリーの20%以下)が推奨される。特に長鎖脂肪酸摂取量は総カロリーの5-10%以下に制限することが多い。中鎖脂肪酸はミトコンドリア内への輸送

は障害されないため、中鎖トリグリセリド（MCT）オイル、MCTパウダーやMCT強化乳の摂取が推奨される。（B）

特にマス・スクリーニングにて発見された患児は、母乳（調製粉乳）とMCTミルクを半分程度混合して哺乳する。血糖測定を適宜行い、低血糖がみられる場合にはMCTミルクのみにする。5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%にするが、症状に合わせて加減する。（C）

・定期的な血中カルニチン値の測定（B）

低値にならないようにL-カルニチンを補充していく（フリーカルニチンを20 μ mol/L以上を保つようにする）（D）。

・ピボキシル基含有抗菌薬、バルプロ酸の使用はフリーカルニチンの低下を招くため、慎重に行う。（C）

・運動制限（C）

程度は症例によって様々であるが、過度な運動を避けることで横紋筋融解を予防し、腎機能の悪化を防ぐことが大切である。定期的にCK値などを測定したり、筋痛などの臨床症状をみながら、指導を行っていくとよい。

6. 急性発症例への対応

本疾患は長鎖脂肪酸の利用障害によるエネルギークライシスとミトコンドリアの2次的機能障害が中心であるため、これらを改善させる治療が必要である。

1) 診断・・・4. 診断根拠となる検査を参照

2) 治療

輸液(*)（B）

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐、口内炎など）などにより、経口摂取が困難なときは、ブドウ糖含有液の輸液を速やかに行う。このとき血糖をモニターしながら行うとよい。

カルニチンの投与(*)（D）

鑑別診断を行いながら、以下を念頭に置き投与する。

CPT1欠損症に対しては、カルニチン投与は基本的に行わない。

低遊離カルニチン血症（15 - 20 μ mol/L以下）に対しては、カルニチン（レボカルニチン）の補充を考慮する（CPT2欠損症は20-30mg/kg/day程度、CACTは100mg/kg/day程度）

高アンモニア血症の治療（C）

高アンモニア血症に対して、アルギニン(*)、安息香酸ナトリウム(***)、フェニル酪酸ナトリウム(*)などの投与を行うこともある。

各種ビタミン剤(**)（C）

2次的ミトコンドリア機能障害を引き起こすため、コエンザイムQ10などのミトコンドリア呼吸鎖異常症に準じた治療を行うこともある。

備考

ベザフィブラート(**)

CPT2欠損症においてはベザフィブラート剤の投与により症状が改善されたという報告がされている¹²⁾。

7. 遅発型への対応

診断・・・4. 診断根拠となる検査を参照

・症状

中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する。

・検査所見

代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、高乳酸血症、低血糖、高CK血症、ミオグロビン尿などを伴う。肝エコーで脂肪肝を認めることが多く、筋生検での脂肪蓄積から疑われることもある。

治療

・発作時の治療 (B)

新生児期/乳児期発症の急性型と同様の管理を要する。横紋筋融解症による腎不全をきたす可能性があり、その場合は人工透析を含めた集中管理を行う。

・安定期に入ってからのもとの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。
(B)

8. 確定診断後のフォローアップ指針

急性増悪を予防するために飢餓状態の回避、長鎖脂肪酸の制限、運動負荷の制限が重要である。飢餓の予防、発熱時や感染症罹患時の対応、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様であり、それに従ってフォローしていく。

受診間隔は以下を目安にしながらフォローしていく。

・安定期の受診間隔

乳幼児期：1～2 ヶ月毎の外来での診療

学童期以降：年3回ほどの定期フォロー

9. 成人期の患者の課題

遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒が挙げられる。(B)

・飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

・ダイエット

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることが多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行うべきである。

・運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。

・ 妊娠

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすく、急性脂肪肝にもなることもあるため、定期的に採血検査で状態をモニターする必要がある。

参考文献

- 1) Roe CR, et al: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The Metabolic and molecular Bases of Inherited disease, 8thed, McGraw-Hill, NY, 2001 p2299, Fig.101-2
- 2) 重松陽介: タンデムマス診断精度向上・維持, 対象疾患設定に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金「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の向上に関する研究」/平成 23 年度総括・分担研究報告書, p49-57, 2012
- 3) Michael J Bennett, et al. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: July 27, 2005; Last Update: March 7, 2013.
- 4) Falik-Borenstein ZC, et al: Brief report: renal tubular acidosis in carnitine palmitoyltransferase type I deficiency. N Engl Med 327:24-27, 1992
- 5) Thomas Wieser. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: August 27, 2004; Last Update: October 6, 2011.
- 6) Bonnefont JP, et al: Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. Mol Aspects Med 25: 495-520, 2004
- 7) Elpeleg ON, et al: Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Am J Med Genet 102: 183-187, 2001
- 8) Deschauer M, et al: Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. Arch Neurol 62: 37-41, 2005
- 9) Anichini A et al: Genotype-phenotype correlations in a large series of patients with muscle type CPT II deficiency. Neurol Res 33: 24-32, 2011
- 10) Rubio-Gozalbo ME, et al: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. clinical, biochemical and genetic aspects. Mol Aspects Med 25: 521-532, 2004
- 11) Fingerhut R, et al: Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. Clin Chem 47: 1763-1768, 2001
- 12) Bonnefont JP, et al: Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency. Clin Pharmacol Ther 88: 101-108, 2010

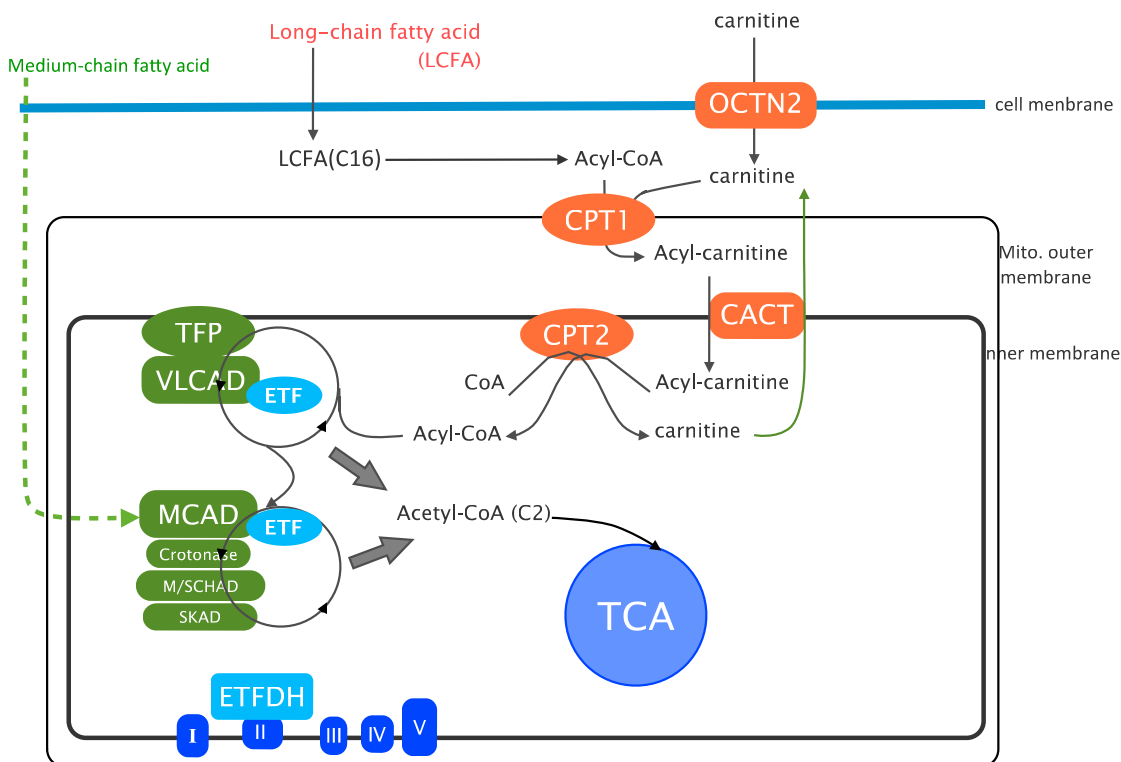
日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 村山 圭
委員長 深尾敏幸
2013年12月15日版

グルタル酸尿症 2 型

1. 疾患概念

グルタル酸尿症 型(glutaric aciduria type 2: GA2)はミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白(electron transfer flavoprotein: ETF)およびETF 脱水素酵素(ETF dehydrogenase: ETFDH)の先天的欠損によって起こる疾患である[1]。ETF および ETFDH はミトコンドリア内における 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる水素イオンを呼吸鎖に伝達する。このため、マルチプルアシル CoA 脱水素酵素欠損症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: MADD)などと記載される事もある。臨床像は重症型から軽症型まで幅広い[2]。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。新生児マススクリーニングでは、軽症例の検出が困難な場合があり、重症例は治療に反応しない症例が多い事から、二次疾患として分類されている。自治体によってはスクリーニング対象疾患としていない場合があるので注意が必要である。

遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 31 万人に 1 人の発見頻度である。



2. 臨床病型

1) 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内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

出生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれもきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡する[3]。

3) 乳幼児期～学童期発症型

発熱や下痢などの異化亢進を契機に、非ケトン性低血糖を伴う急性脳症や代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、ライ様症候群などの形態をとり間欠的発作をきたす。乳幼児期発症例では乳幼児突然死症候群として発症することもある。一部の症例はリボフラビン大量療法が奏功する[4]。この場合は生化学的異常も正常化する。

4) 成人発症型

青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。近年は壮年期以降の発症例も報告されている[5]。

3. 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

タンデムマス検査所見(**)

新生児マススクリーニングでは C10:1 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロファイルが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロファイルとなる事がある。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

尿中有機酸分析所見(**)

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿症に加えて、エチルマロン酸、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

遺伝子解析(*)

GA2の原因となる遺伝子として *ETFA*, *ETFB* および *ETFDH* があり、それぞれは *ETF*、*ETF* および *ETFDH* タンパクに対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある[6]。

酵素診断(**)

イムノプロットティング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、*ETF* および *ETF*、*ETFDH* の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

脂肪酸代謝能検査(*in vitro probe assay*):(**)

タンデムマスと培養皮膚線維芽細胞を用いて一定時間特殊な培地で培養し、培養液中のアシルカルニチン分析を行い、酸化能を評価する方法である[7-9]。酸化能の障害の有無、障害の部位の同定が可能である。臨床病型の予測、薬剤の効果判定などにも有用である。ただし、皮膚生検から結果が出るまで 2-3 ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけられる。

本症のマススクリーニング陽性例では、タンデムマス検査の再検(ろ紙、血清を同時に提出する)に加えて、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどの検査を行う事が推奨される。タンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに薬物治療は必要ではない。3時間以上は哺乳間隔をあけない様

に指導し、感染兆候などがあればただちに受診するよう指導する。

(推奨度 B)

ータンデムマス分析、および GC/MS 分析で明らかな異常所見を認めた場合は、診断確定として治療を開始する事が望ましい。最終的な確定診断には速やかに遺伝子検査、もしくは酵素測定を行う事が望ましい。

4. 幼児期以降の発症例への対応

本疾患は新生児マススクリーニングで特に遅発例は見逃す可能性がある。タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降の急性発症を契機として診断される症例はあると考えられる。発症形態は以下の3つに大別できる。

A) 新生児発症型：主に新生児～乳児期早期から低血糖や Reye 様症候群として発症する。致死率が高い。

B) 若年型(間欠発作型)：乳児期～幼児期に、長時間飢餓や感染などを契機に筋緊張低下、急性脳症、あるいは突然死のような急性発症をする。

C) 遅発型(骨格筋型)：主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する。

1) 主要な症状および臨床所見

意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

不整脈

心筋症に伴うことが多い。

肝腫大

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。

骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

2) 参考となる検査所見

低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。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、もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 1.0 であれば本症を含む脂肪酸 酸化異常が疑われる。

肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には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。

高 CK 血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

高アンモニア血症

急性発作時に特に高値となる。

筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

3) 診断の根拠となる特殊検査

タンデムマス検査所見 (**)

新生児マススクリーニングでは C10:1 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロファイルが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロファイルとなる事がある。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

尿中有機酸分析所見 (**)

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿症に加えて、エチルマロン酸、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

遺伝子解析 (**)

GA2の原因となる遺伝子に ETFA, ETFB および ETFDH があり、それぞれは ETF、ETF および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、ETFDH の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

酵素診断 (**)

イムノプロットティング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、ETF および ETF、ETFDH の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

脂肪酸代謝能検査 (in vitro probe assay による)：タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる。ただし、皮膚生検を行い結果まで 2-3 ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけ出来る。

本症のマススクリーニング発見例では、タンデムマスの再検(ろ紙、血清を同時に提出する)に加えて、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどの検査を行う事が推奨される。タンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに薬物治療は必要ではない。3時間以上は哺乳間隔をあげない様に指導し、感染兆候などがあればただちに受診するよう指導する。

タンデムマス分析、および GC/MS 分析で明らかな異常所見を認めた場合は、生化学的に診断確定として治療を開始する事が望ましい。最終的な確定診断が必要な場合、遺伝子解析、や酵素測定を行う事が望ましい。

4) 治療

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である。本疾患では分子鎖アミノ酸やリジン・トリプトファンの代謝過程の脱水素酵素も阻害されるので、有機酸代謝異常症に準じた治療も必要である。

急性期の治療

異化亢進の抑制（推奨度 B）

急性期は絶食のうえ中心静脈ルートを確保し、グルコース投与量を 6-8mg/kg/min 以上を目安として輸液を行う。必要ならばインスリン併用（GI 療法）もためらわない事が重要である^注。輸液中は低血糖にならない（75 mg/dl 以上を目標）ようにコントロールする。

注）インスリン量 0.01-0.05 単位/kg/hr として、中心静脈を確保した上で行う。

その他の対症療法

心筋症の治療については十分なエビデンスとなる報告はないが、長鎖脂肪酸の摂取制限や十分量のブドウ糖補充は本疾患の病態から有用だと思われる。高アンモニア血症がみられる場合も対症的に治療を行う。横紋筋融解症がある場合は十分な輸液が必要である。

（推奨度 B）

5) 安定期の治療

異化亢進の予防

特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す。臨床像によっては目安よりも間隔が短くなる事もある。飢餓時の早期ブドウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である（推奨度 B）。

過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となる事が多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられる事があり、個別の対応が必要である。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度 B）

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月まで：4 時間以内

1 才まで：6 時間以内

3 才まで：8 時間以内

3 才以上：10 時間

食事療法

低タンパク・低脂肪、高炭水化物食（推奨度 B）

新生児マススクリーニングで診断、もしくは乳児期までに診断された場合、タンパク制限、脂肪制限が行われる事が多いが、それほど厳格な制限は多くの場合必要ないとされる。本疾患についての明確な指標はない。

非加熱コーンスターチの使用（推奨度：B）

夜間低血糖を繰り返す場合、1-2g/kg/回程度を内服する事が多い^注。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25g- 1g/kg から開始し、腹満、鼓脹、下痢に注意しながらゆっくり増量すると良い。これらの症状は一

過性のことが多い。

注) 理論的に 1 歳未満の乳児では腓アミラーゼの活性が不十分であるため、非加熱のコーンスターチは乳児に開始するべきではない。(推奨度 D)

リボフラビン (フラビタン®) 大量療法 (推奨度 B)

乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法 (100-300 mg/日) が有効である場合がある。この場合、臨床像および生化学的所見が著明な改善が得られる。

レボカルニチン (エルカルチン®) 投与

本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。海外ではカルニチン補充は推奨されていない[10]。本症では短鎖～中鎖アシルカルニチンが尿中に排泄されカルニチン欠乏を来す事もあるので、過量にならない様にモニターしながらレボカルニチンを投与する事が多い。血中遊離カルニチンが 20 nmol/ml 以下にならないようにコントロールする事が目安である。

5. フォローアップ指針

(ア) 身長、体重、頭囲

(イ) 発達フォロー

(ウ) 血液検査

治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。

乳幼児期は 1 ヶ月に 1 度、以降は 2-3 ヶ月に 1 度の検査が望ましい。

AST、ALT、CK

血糖

血液ガス

アンモニア

タンデムマス分析：血中遊離カルニチン、アシルカルニチン値

(エ) 心エコー：無症状の場合は 1 回/年程度

(オ) 筋電図：1-3 年に 1 度程度

参考文献

1. Yamaguchi, S., [*Glutaric aciduria type 2*]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1998(18 Pt 1): p. 362-5.
2. Lund, A.M., et al., *Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders*. J Inherit Metab Dis, 2010. **33**(5): p. 495-500.
3. Mitchell, G., et al., *Congenital anomalies in glutaric aciduria type 2*. J Pediatr, 1984. **104**(6): p. 961-2.
4. Harpey, J.P., et al., *Sudden infant death syndrome and multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, ethylmalonic-adipic aciduria, or systemic carnitine deficiency*. J Pediatr, 1987. **110**(6): p. 881-4.
5. Sugai, F., et al., *Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase*. Neuromuscul Disord, 2012. **22**(2): p.

159-61.

6. Yotsumoto, Y., et al., *Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2*. Mol Genet Metab, 2008. **94**(1): p. 61-7.
7. Yamaguchi, S., et al., *Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay*. Mol Genet Metab, 2012.
8. Li, H., et al., *Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial beta-oxidation: comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay*. Brain Dev, 2010. **32**(5): p. 362-70.
9. Endo, M., et al., *In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010.
10. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop*. J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 498-505.

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 小林弘典
委員長 深尾敏幸
2014年1月5日版

ケトチオラーゼ欠損症の診療ガイドライン案

1 疾患概要:

ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の欠損症で、反復性の重篤なケトアシドーシスをきたす疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとる。イソロイシンの中間代謝のステップとケトン体の肝臓外組織での利用ステップが障害される。世界で 100 例以上、日本で 9 家系の報告がある[1-3]。生後数ヶ月から 2 歳頃に飢餓、発熱、感染などのストレス時に、著しいケトアシドーシスで発症することが多い。イソロイシン中間代謝の障害から尿中有機酸分析にて化学診断されるが、残存活性をもつ変異の症例では典型的な所見でない場合があり注意が必要である[4,5]。本症では、空腹を避けること、軽度のたんぱく制限、カルニチン投与でコントロール可能であり、10 才をこえると重篤な発作をきたさなくなるため[6]、正常発達が可能である。そのため新生児マススクリーニングで新生児期に診断できれば、重篤な発作を予防することが可能である。アメリカ、オーストラリアなどでは新生児タンデムマス・スクリーニングにて無症状で患者が診断されており、実際に重篤な発作予防がされている。しかし、タンデムマスでの見逃し例がアメリカでも報告され[7]、すべての患者を新生児マススクリーニングで拾い出すのは困難である。

本邦での発生頻度：新生児マススクリーニングパイロット研究では同定されておらず、頻度は不明であるが、これまで 9 家系の報告がある。アメリカのタンデムマススクリーニングで 2.6 万人に 1 名の頻度との報告もある[7]が、上述のようにタンデムマススクリーニングですべての症例は同定出来ず、正確な頻度はやはり不明である。

臨床病型は

発症前型：新生児マススクリーニング、もしくは家族解析により無症状で診断されたもの。

急性発症型：通常生後数ヶ月から 2 歳頃に、飢餓、感染時に、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状

2. 診断基準

(1) 臨床症状

発症前型：新生児マススクリーニング、もしくは家族解析により無症状で診断されたもの。

急性発症型：通常生後数ヶ月から 2 歳頃に、飢餓、感染時に、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状

(2) 参考となる一般検査・画像所見

代謝性アシドーシス

特に本症ではケトアシドーシスが強い

著しい代謝性アシドーシス (pH < 7.3, HCO₃ < 15mmol/L)

典型例では pH < 7.2, HCO₃ < 10mmol/L を示す

総ケトン体 > 7 mM

(日本で μmol/L で示されることが多いので 7000 μmol/L 以上)

典型例では 10mM を超える

遊離脂肪酸 << 総ケトン体

遊離脂肪酸 / 総ケトン体比は 0.3 を切ることが多い。

高アンモニア血症

軽度高アンモニア血症を呈し、アンモニアは 200-400 μg/dl 程度まで

低血糖

本症では高血糖~低血糖まで様々。著しい低血糖はすくない。

肝逸脱酵素上昇、高CK血症を認めることはまれ

頭部 MRI 画像

発作後 MRI にて基底核病変をみとめることがある。

(3) 診断の根拠となる特殊検査

血中アシルカルニチン所見

C5:1 かつ C5:OH の上昇を認める。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。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。また典型的なパターンを示さない症例が多い。

尿中有機酸分析

典型例ではチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、2-メチルアセト酢酸の排泄増加がみられる。2-メチルアセト酢酸は不安定で検出されないこともある。

酵素活性

リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定で、ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の著しい低下 (正常の 20% 以下)

遺伝子解析

ACAT1 遺伝子の 2 アレルに病因となる変異が同定される。

(4) 鑑別診断

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

本症と同様のケトアシドーシス発作をきたす疾患である。有機酸分析, アシルカルニチン分析所見は非特異的である。酵素活性, 遺伝子解析で最終的に鑑別する。鑑別診断のポイント

2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD, HSD10)欠損症

チグリルグリニン, 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められ, 2-メチルアセト酢酸は検出出来ないという有機酸分析所見をとり, 鑑別が必要となる。こちらは急激に進行する精神、運動機能の退行、痙攣、失明、進行性心筋症を示す X 染色体劣性遺伝性疾患であり、1-ケトチオラーゼ欠損症と異なり予後不良の疾患である。臨床像が異なるが、鑑別は酵素活性, 遺伝子解析をおこなう。

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。一般に尿有機酸分析でチグリルグリニン, 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められれば、本症と一般に化学診断される。しかし最近日本でも 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD)欠損症が報告されており、2-メチルアセト酢酸の異常排泄の確認が化学診断には必要と考えられる。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である。

3. 新生児マススクリーニングにて本症を疑われた場合の診療ガイドライン:

A) 新生児マススクリーニングで C5:1 かつ C5-OH が高値で疑われた場合は、尿有機酸分析による化学診断、遺伝子解析による確定診断をおこなう。

本症では新生児期発症はまれであるが、念のため血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸, 遊離脂肪酸, 血中ケトン体分画は検査する。

活性測定による確定診断が望ましいが、現在のアッセイ法ではヘパリン血が最低でも 5 ml ~ 10 ml 必要であり、溶血の影響で確定的な結果が得られないこともあるので、酵素診断は生後数ヶ月以降が現実的である。そのため新生児期のマススクリーニングで疑われた場合の確定診断は遺伝子解析が現実的である。

B) C5:1 のみが高く、本症の疑いがあるとされた場合。

C5:1 のみが高い場合は、本症の可能性は高いとはいえない。アシルカルニチン分析の再検と尿有機酸分析を行う。

C) C5-OH のみが高く、本症を含めた有機酸代謝異常症の疑いがあるとされた場合 有機酸分析をおこなう。

他の疾患鑑別のためにも血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸, 遊離脂肪酸, 血中ケトン体分画, AST, ALT, LDH, CK を検査する。

この場合 1-ケトチオラーゼ欠損症よりも複合カルボキシラーゼ欠損症, HMG-CoA リアーゼ欠損症(ヒドロキシメチルグルタル酸血症)メチルクロトニルグリニン尿症を鑑別しなくてはならない。複合カルボキシラーゼ欠損症, HMG-CoA リアーゼ欠損症(ヒドロキシメチルグルタル酸血症)では新生児期発症する症例もあり、上記一般検査で異常を示す場合はこれらの疾患の可能性が高い。

D) フォローアップ

本症のほとんどは生後 5-6 ヶ月から 2 歳頃に感染症や飢餓に伴って重篤なケトアシドーシスで発症する。新生児マススクリーニングで陽性の場合、確定診断のための検査を行うとともに、一般的注意として空腹を避けることが必要である。空腹時間は脂肪酸代謝異常症の原則に従う(表 1)(推奨度 B)。感染症、とくに胃腸炎は発作を誘発するので、早期の受診とブドウ糖輸液を行う(推奨度 B)。

新生児	3時間
6か月まで	4時間
1歳まで	6時間
4歳まで	8時間
4歳以上	10時間

化学診断もしくは確定診断されれば、イソロイシンの負荷を軽減するために、軽度の蛋白制限(1.5~2.0g/kg/day)を行う(推奨度 B)。本症の蛋白制限は厳しくする必要はない。母乳栄養児では多くの場合普通に飲んで問題はない。ミルク栄養の場合は蛋白負荷軽減のため、蛋白除去ミルク(S23)の併用を考慮する(推奨度 C)。本症は生後 6 ヶ月以降の感染に伴う初回発作までは通常無症状であり、乳児期初期に蛋白制限をする必要があるかについてのエビデンスはない。

日常管理として通常状態の尿ケトン体排泄を確認しておき、食事がすくない、発熱した等の場合自宅で尿ケト

ンの試験紙を用いてチェックし、1 + ならミルク、ブドウ糖液、ジュースなどを飲ませる、飲めなければ来院、2 + 以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される（推奨度 C）。

3. 著しいケトアシドーシス発作にて本症を疑われたときの診療ガイドライン：

本症はすべての症例が新生児マススクリーニングで拾い出されないので、新生児マススクリーニングで問題なかったからといって本症は否定できない。飢餓、感染症に伴い嘔吐、多呼吸、意識障害を伴う重篤な代謝性アシドーシスをきたした症例においては本症の可能性を考慮に入れる。

このような緊急時の採血項目として

血糖、血液ガス、アンモニア、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Creat、UA、末梢血、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、総ケトン体、血清保存、尿保存

他の疾患との鑑別も含め、発作時濾紙血アシルカルニチン分析、尿有機酸分析を至急に行う。

アニオン・ギャップ陽性[$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$] >14 では何らかの有機酸蓄積が疑われ、乳酸が血液ガス検査で高くない場合、そして尿ケトン強陽性であればケトン体の蓄積が疑われる。本症ではアンモニア $400\mu\text{g/dl}$ 以上の著しい高アンモニア血症はまれであり、著しい高アンモニア血症があれば他の疾患を考慮すべきである。

急性期の治療方針

十分なグルコース投与

ケトン体産生、脂肪酸 β -酸化系を完全に抑制することが必要であり、それに見合うだけのグルコースを輸液することが必要である(推奨度B)。

疾患が判明していない段階では代謝救急治療の原則で代謝性アシドーシスの治療を行う。本症と判っていれば低濃度のグルコースを用いるのではなく、7.5%~10%以上のグルコースを含む輸液でグルコース投与量が $6\text{--}8\text{mg/kg/hr}$ を維持し、血糖が高くなればインスリンを $0.025\text{--}0.05\text{U/kg/時}$ で開始することも考慮する(推奨度C)。中心静脈ルートを確保しておこなうことが望ましい。

代謝性アシドーシスの補正

ケトン体産生が抑制されればアシドーシスは改善に向かう。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のようなものである。pH が 7.1 以下で、循環器不全や呼吸器不全に陥っておらず、意識も清明のときには、重炭酸水素ナトリウム（メイロンは 0.833 mmol/ml ）を 1ml/kg ゆっくりと 10 分以上かけて静注する(推奨度 C)。その後持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。その目標値は $\text{pH}>7.1$ 、 $\text{Pco}_2>20$ 、 $\text{Hco}_3^->10$ である。もちろん生化学的なデータの改善が見られたら、速やかにテーパリングしていく。

血液浄化療法(推奨度 C)

アシドーシスと代謝物のコントロールに有用ではあるが、診断が確定していれば、必要とすることはほとんどない。しかし診断が確定していない初回発作においては状態改善のために行われることはある。持続透析の準備などで、糖質投与というケトン産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意すべきである。

人工呼吸管理等(推奨度 B)

急性期管理に人工呼吸器管理を必要とすることがある。

診断確定後の非発作時診療ガイドライン

10 才を超えると、重篤な発作をきたしにくくなることから、それまでいかに飢餓を防ぎ、感染症などの誘因時に、重篤なケトアシドーシス発作をきたさないようにすることが目標となる。

1) 空腹を避ける。夕食をとらないで朝まで寝させてしまうことは、空腹時間から考えて危険であり、起こしてジュースなり飲ませておくことが必要。食事間隔については上記表を参照。

2) イソロイシンの過負荷を避けるために、軽度の蛋白制限 ($1.5\text{--}2.0\text{g/kg/day}$) を行う。高脂肪食もケトン体産生を促進するので奨められない。

3) カルニチンの 2 次欠乏を予防するため L-カルニチン $30\text{--}100\text{mg/kg/日}$ の投与をおこなう。

4) 日常管理として自宅で尿ケトンの試験紙を用いてチェックし、1 + ならブドウ糖液を飲む、2 + 以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される。迷ったら病院に来るように指導しておく。

日常の受診および検査

安定していても 10 才までは 1 年に数回程度の受診を奨める。その後も 1 年に 1 回程度の確認のための受診が望

ましい。

成長の確認（身長，体重）チェック

臨床検査 来院時 遊離脂肪酸，総ケトン体，アシルカルニチン(タンデムマスもしくは遊離、アシルカルニチン分画)、年一度は尿有機酸分析。

6歳，10歳でIQチェック，

6歳で頭部MRI（発作が重篤であった場合はその後確認のためMRIをとっておくことが望ましい。本症では，基底核病変が重篤な発作の後遺症として生じることがあり，また稀であるが重篤な発作以前から基底核病変がみとめられたという報告もある）

運動等

本症では骨格筋症状はまれであり，十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

成人期の患者の課題

本症では10才を超えると，重篤な発作をきたしにくくなること[6]から，成人期においては大きな問題はないと考えられるが，偏頭痛を訴える症例が報告されている。また女性においては正常出産をしていることが報告されている[5,8]。

引用文献

- 1) 深尾敏幸：ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に。日本小児科学会雑誌 2007; 111:723-739.
- 2) 深尾敏幸:脂肪酸代謝異常症,ケトン体代謝異常症の最近の進歩.日本小児科学会雑誌 2012; 116:1801-1812
- 3) Mitchell GA, Fukao T. Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th edition), NewYork: McGraw-Hill, Inc, 2001: 2327-2356.
- 4) Fukao T, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in Japanese patients: urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. J Inherit Metab Dis 2003; 26:423-431.
- 5) Fukao T, et al. Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency who share a mutation , c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. JIMD reports 2012; 3:107-115.
- 6) Fukao T, et al. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. Mol Genet Metab 2001; 72:109-114.
- 7) Sarafoglou K, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. Pediatrics. 2011;128:e246-250.
- 8) Sewell AC, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta- ketothiolase) deficiency and pregnancy. J Inherit Metab Dis 1998; 21:441-442.

コレステリルエステル転送蛋白欠損症 診断基準 (Cholesteryl ester transfer protein deficiency)

H26 年 2 月

【基本病態】

1980 年代に、わが国で発見された常染色体性優性遺伝形式をとる家族性高 HDL-コレステロール (HDL-C) 血症。欧米には、ほとんど見られず、わが国、固有といってもよいためアポリポ蛋白代謝異常である。発見当時から本症の病態に関して、動脈硬化惹起性、全く、逆に動脈硬化防御性 (長寿症候群) とする論争がある。

1、臨床症状

生来健康で、症例によっては、50 - 70 才台で、脳卒中や狭心症などを来す。

脂質蓄積症状として、角膜輪を呈する症例も存在する。また、新生児期に、LDL-C が著減を呈する症例が存在する。

2、検査所見

(1) 末梢血：特記すべきことなし。

(2) 生化学的検査

血清 HDL-C が高値を示す(ホモ接合体では、150-250 mg/dL、ヘテロ接合体では、50-150 mg/dL)、アポリポ蛋白 AI, AII, E が高値を示す。

(3) 血清 CETP 活性、蛋白量

欠損～低値を示す。

(4) そのほか、臨床検査

LDL の polydispersity など質的異常を伴う。

心血管合併症を持つ症例では、それに伴う検査所見を示す。

3、鑑別診断

血清 HDL-C が、100mg/dL を超える著明な高 HDL 血症の場合：

肝性トリグリセリドリパーゼ欠損症、原発性胆汁性肝硬変

正常上限から 100 mg/dL 以下程度の高 HDL 血症の場合：

薬剤投与 (エストロゲン、フィブラート系薬剤、スタチン系薬剤、女性ホルモン剤)、運動、減量、アルコール摂取など。

4、臨床経過および予後

未だ明らかでない。

5、小児において

ホモ接合体では、血清 HDL-C 130-250 mg/dL, CETP 蛋白量は、1.0ng/mL 以下を呈する。ヘテロ接合体では、HDL-C が高値を示すが、正常者とのオーバーラップがある。ホモ接合体では、角膜輪を持つ症例がある。

注) 欧米においては、CETP 阻害剤が開発され、臨床試験が複数実施されたが不成功に終わった。現在、他の化合物を用いた臨床試験が行われている。

(別表1)

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、CPS1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

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。

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。

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

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。

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。

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

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。

アニオンギャップ正常(<20)であることが多い。

血糖が正常範囲である(新生児期 $>40\text{mg/dl}$)。

BUN が低下していることが多い。

OTC 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

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CPS I 欠損症、NAGS、OTC 欠損症の診断に重要である。

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。

酵素診断あるいは遺伝子解析

OTC欠損症、CPS1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。

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

嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状

3 親等内の尿素サイクル異常症の存在

新生児期における同胞の突然死

(2)検査データ

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。

アニオンギャップ正常 (<20)である。

血糖が正常範囲である(新生児期 $>40\text{mg/dl}$)。

(3)特異的検査

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)

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 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) もしくは 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- α -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

特異な眼底所見から本症が疑われる。

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。

遺伝子解析も有用である。

診断基準

と 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 が明らかではない場合があり、 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

(別表2)

尿素サイクル異常症の診療ガイドライン

本ガイドラインの対象となる疾患は、CPS1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、HHH症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症である。

本ガイドラインに記載されているエビデンスレベル、推奨度等は以下のとおりである。

保険適応について

治療薬

- * 保険適応であるもの
- ** 医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの
- *** 試薬など医薬品でないため、倫理委員会等を経て用いるべきもの

検査

- * 保険適応であるもの
- ** 保険適応ではなく、研究レベル、自費レベルであるもの

エビデンスレベル 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 患者データに基づかない専門家意見

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. 疾患概念

尿素サイクルは主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成されている。尿素サイクル異常症では、この尿素サイクルにおける尿素を生成する過程の遺伝的障害によって高アンモニア血症を呈する。尿素サイクルにかかわる酵素として、carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1)、ornithine transcarbamylase (OTC)、argininosuccinate synthetase (ASS)、argininosuccinate lyase (ASL) and arginase 1 (ARG1)、N-acetylglutamate synthase (NAGS)、ornithine/citrulline antiporter (ORNT1)があげられる。それぞれの欠損によりCPS1欠損症(MIM #237300)、OTC欠損症(#311250)、高シトルリン血症I型(#215700)、アルギニノコハク酸尿症(#207900)、アルギニン血症(#20780)、NAGS欠損症(#237310)やhyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) 症候群(#238970)をきたす。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

る先天代謝異常症のほか、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。

2. 臨床疫学

尿素サイクル異常症の発症頻度は1 : 8,000 ~ 44,000人と考えられている^{1, 2)}。わが国における頻度としては、CPS1 : 80万人に1人、OTC : 8万人に1人、シトルリン血症I型 : 53万人に1人、アルギニノコハク酸尿症 : 7万人に1人¹⁴⁾、アルギニン血症 : 220万人に1人との報告¹⁵⁾がある。

3. 臨床症状の特徴と臨床病型

1) 臨床症状

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症は、異化の亢進（発熱、絶食など）、蛋白質の過剰摂取、薬物などによって生じる^{1, 2)}。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる^{3, 4)}。同じ遺伝子変異を持つ同胞でも発症時期や重症度が異なることもある⁵⁾。女性患者では出産後に発症、または症状の悪化がみられることがある。OTC欠損症の女性では、X染色体不活化の偏りの程度によって、無症状から新生児期発症まで様々な病態が存在する。また、髪の毛のねじれはアルギニノコハク酸尿症に、小児期から進行する両側麻痺はアルギニン血症やHHH症候群によくみられる症状であり^{1, 6, 7)}、これらは高アンモニア血症がほとんど見られなくても進行する。

表1 主な尿素サイクル異常症の特徴^{1- 4)}

疾患名	主な症状	上昇するアミノ酸			遺伝形式	遺伝子
		血中	尿中	オロット酸		
CPS1 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		-	AR	2q35
OTC 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		++	XLR	Xp21.1
シトルリン血症 I型	高アンモニア血症	シトルリン		++	AR	9q34
アルギニノ コハク酸尿症	高アンモニア血症 肝腫大、毛髪異常	アルギニノ コハク酸、 シトルリン	アルギニノ コハク酸	+	AR	7cen-q
アルギニン血症	高アンモニア血症 痙攣性対麻痺	アルギニン	アルギニン リジン シスチン	++	AR	6q23
NAGS 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		-	AR	17q21.
オルニチンアミノ	脳回転状脈絡膜変性	オルニチン		+ / -	AR	10q26

基転移酵素欠損症 症、新生児期高アン
モニア血症

2) 病期ごとにみられる主な臨床症状^{8,9)}

急性期

意識レベルの変化（傾眠、不活発、昏睡）、急性脳症、痙攣、失調、脳梗塞様変化、一過性視力障害、嘔吐や食欲不振、肝障害、多臓器不全、末梢循環不全、産後精神科疾患、精神科的異常

新生児期：敗血症様症状、体温不安定、呼吸困難、多呼吸

慢性期

混乱、不活発、めまい、頭痛、振戦、失調、構音障害、羽ばたき振戦、学習障害、精神神経発達遅滞、舞踏運動、小脳失調、持続性皮質盲、進行性痙性両麻痺/四肢麻痺、蛋白嫌い、腹痛、嘔吐、成長障害、肝腫大、肝酵素上昇、精神科的異常、自傷、自閉症、毛髪異常、皮膚炎

疾患特異的な症状

毛髪異常：アルギニノコハク酸尿症

進行性痙性両麻痺：高アルギニン血症、HHH症候群

脳回転状脈絡網膜萎縮：オルニチンアミノ基転移酵素欠損症

尿素サイクル異常症患者に高アンモニア血症をきたす誘因^{1, 8)}

感染、発熱、嘔吐、消化管出血、カロリー摂取不足、蛋白摂取不足、異化の亢進、子宮退縮、化学療法、糖質コルチコイド過剰、過剰な運動、全身麻酔下の手術、蛋白過剰摂取、薬物（valproate, l-asparaginase, topiramate, carbamazepine, phenobarbitone, phenytoine, primidone, furosemide, hydrochlorothiazide, salicylatesなど）

3) 臨床病型

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。蛋白負荷や、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。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。

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。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、異化亢進した際や蛋白過剰摂取時に再発することがある。

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。

4. 診断基準

1) 検査所見^{1, 2, 8, 9)}

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。
アニオンギャップ*正常 (<20)であることが多い。
血糖*が正常範囲である(新生児期 >45mg/dl)。
BUN*が低下していることが多い。
OTC 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。

2) 診断の根拠となる特殊検査^{1, 2, 8, 9)}

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CPS I 欠損症、NAGS欠損症、OTC 欠損症の診断に重要である。

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が、偽陰性となることも少なくない。

酵素診断**あるいは遺伝子解析**

OTC欠損症、CPS1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。

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。

3) 鑑別診断^{1, 8)}

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。

4) 診断基準

(1) 臨床症状・家族歴

嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状

3 親等内の尿素サイクル異常症の存在

新生児期における同胞の突然死

(2) 検査データ

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。

アニオンギャップ正常 (<20)である。
血糖が正常範囲である (新生児期>40mg/dl)。

(3)特異的検査

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)
酵素活性あるいは遺伝子解析における異常

(1)のうち1項目かつ(2)の 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) もしくは で疾患特異的所見を認めるとき確定診断とする。

5) 新生児スクリーニングで発見された尿素サイクル異常症の診断

新生児スクリーニングで発見されうる尿素サイクル異常症は、シトルリン血症Ⅰ型とアルギニノコハク酸尿症である。いずれもシトルリンの高値をきたす。CPS1 欠損症と OTC 欠損症、NAGS 欠損症、HHH 症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症は新生児スクリーニングでは発見されない。また、アルギニン血症はスクリーニングの対象疾患とされていない。

診断基準の(2)検査データ (血中アンモニア、 血液ガス分析、 血糖) と(3)特異的検査 (血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析、 酵素活性測定あるいは遺伝子解析) を行い、確定診断を進める。

シトルリン血症Ⅰ型とアルギニノコハク酸尿症の血中アミノ酸分析においては、血中グルタミンと血中シトルリンが高値である。シトルリン血症では血中シトルリン>1,000 μmol/L (17.5mg/dl)程度となることもあるが、最重症例はマススクリーニングの結果が判明する前に発症する。そのためマススクリーニング発見例では血中シトルリンが 100 μmol/L (1.8mg/dl)程度のこともある。アルギニノコハク酸尿症では尿中アミノ酸分析を行い、尿中に通常であれば検出されないアルギニノコハク酸が検出される (HPLC 法によるアミノ酸分析が必要である)。

5. 治療と管理

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。

1) 急性発症例への対応

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。蛋白異化を抑制するため、ブドウ糖電解質液*の十分な輸液 10%グルコースもしくは PI, CV カテーテルを用いた高濃度輸液 (60 - 100kcal/kg/d、施設によりこれ以下もある) を行う (**推奨度 B**)。

高血糖 (新生児>280mg/dl、新生児期以降>180mg/dl) を認めた場合は、インスリン*を 0.01 ~ 0.1U/kg/時 で開始する (**推奨度 B**)。インスリンは細胞内へのブドウ糖の移行を促すことにより、代謝サイクルの悪循環を回復させる働きがあるとされている。

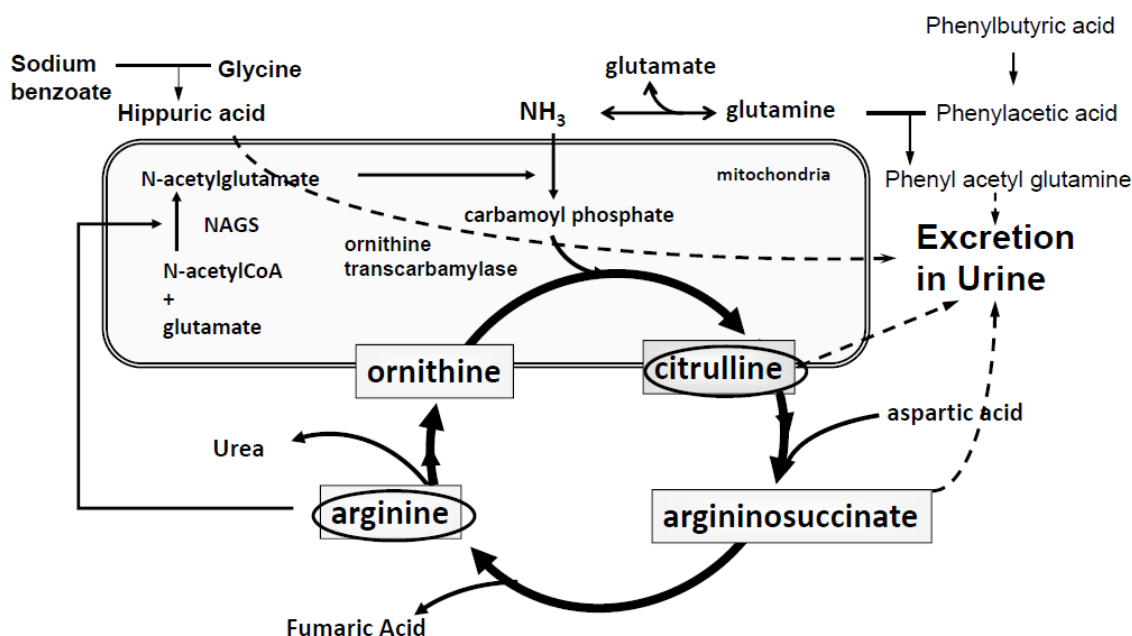
高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニン*（アルギU®、負荷試験用のアルギニンでも代用可 100-250mg/kg/d 経静脈投与）（推奨度 B）やシトルリン（100-250mg/kg/d 経口投与、食品としての扱い、OTC 欠損症、CPSI 欠損症に使用）（推奨度 B）が使用される。アルギニンが欠乏すると尿素サイクルの代謝反応に必要なオルニチンも欠乏し、アンモニアの除去がさらに困難になる。また、アルギニンは蛋白質の合成に必須のアミノ酸であるため、欠乏すると蛋白の異化が亢進する。そのため、高アルギニン血症以外では、まずアルギニンの静注製剤の投与を行う。シトルリンは OTC 欠損症、CPSI 欠損症に有効であり、アルギニンよりもアンモニア除去に対する効果が高いと考えられている。

注）シトルリンは医薬品としては取り扱われていないので、サプリメント、日本先天代謝異常学会からの食品としての供給などを利用して経口投与する。

フェニル酪酸ナトリウム*（ブフェニール® 200-300mg/kg/d 経口投与）（推奨度 B）安息香酸ナトリウム***（100-250mg/kg/d 経静脈投与 院内調整）（推奨度 B）は余剰窒素の排泄を目的として使用される^{1, 13}。

通常数時間でアンモニアは低下してくるが、改善しない場合（血中アンモニア 600 μg/dl 以上が持続または上昇傾向など、施設の透析実施状況も考慮）は速やかに血液透析、または血液ろ過透析を行う（推奨度 B）。腹膜透析ではアンモニアの除去効率は悪く（推奨度 C）、透析治療が困難であれば速やかな移送が望ましい（推奨度 B）。専門施設では新生児であっても血液透析治療を行うことが可能である。透析治療の適応は地域、施設、専門性によって異なる可能性がある。

Urea Cycle



注）フェニル酪酸ナトリウムは 2013 年 1 月にブフェニール®として国内販売が開始されている。初期投与量は添付文書とは異なり 200-300 mg/kg/d 程度とし、効果と副作用を勘案しながら増量を検討する（適正使用情報を参照）。

注) 安息香酸ナトリウムは試薬を院内調整して静注製剤として用いられている。

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 (**推奨度 B**)。注射剤も内服に切り替え、自然蛋白と必須アミノ酸製剤で総蛋白質 1.0-1.2g/kg/d 程度を目標とする (**推奨度 B**)。総蛋白質の摂取量の目標は症例ごとに異なるが、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。

HHH 症候群では蛋白質の制限、アルギニンの投与、ラクツロースの内服などで治療を行い、予後は比較的良好とされている¹⁶⁾。また、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症には高アンモニア血症時にはアルギニン、その後の治療には低アルギニン食が試みられる。

2) 慢性期の治療

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。OTC 欠損症、CPSI 欠損症では、蛋白質 (アミノ酸製剤などを含む) を 1.25 - 1.75g/kg/d 程度を目標とし (**推奨度 B**) シトルリン血症とアルギニノコハク酸尿症では 1.75g/kg/d 程度を目安とする (**推奨度 B**)。患者の残存酵素活性により調節が必要であり、食事療法が不十分であるとアンモニアとグルタミンが高値となり、感染などを契機とした急性増悪を起こしやすい。総蛋白質の摂取量の目標は症例ごとに異なるが、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。

急性増悪時には「2) 急性発症例への対応」に準じて、ブドウ糖電解質液輸液を開始し、アンモニアの上昇の程度によって、急性期に準じた薬物治療を行う (**推奨度 B**)。食事療法が厳しすぎると、発育障害、皮膚炎、発毛異常などが見られる。蛋白制限を行うときには、必須アミノ酸の投与を合わせて行う。

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。 (**推奨度 B**)

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。 (**推奨度 B**)

表 2 尿素サイクル異常症の薬物治療

	急性期の治療	慢性期の治療
L-アルギニン*	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(アルギニン血症では使用しない)		
L-シトルリン***	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(OTC 欠損症、CPSI 欠損症に有効)		
安息香酸ナトリウム***	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(研究用試薬を院内調整して用いる)		
フェニル酪酸ナトリウム*	200-300mg/kg/d	200-300mg/kg/d
(ブフェニールとして市販されている)		
L-カルニチン*		20-50mg/kg/d

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。通常月に1回の外来受診と血液検査が必要であるが、血中アンモニア値が安定している場合には適宜受診の間隔を調節できる。

OTC 欠損症や CPSI 欠損症では、血中アンモニア値は $150 \mu\text{g/dl}$ 以下、グルタミン $1,000 \mu\text{mol/L}$ 以下、アルギニン $80 - 150 \mu\text{mol/L}$ 以下を治療効果判定の指標とする。安息香酸はグリシン抱合により排出されるため、使用時にはグリシンを $100 - 150 \mu\text{mol/L}$ になるように留意する（フェニル酪酸ナトリウムの使用時は分枝鎖アミノ酸の低下が報告されているので、分枝鎖アミノ酸の投与も考慮する。血中イソロイシン $25 \mu\text{mol/L}$ 以上を指標とする。

予防接種は積極的に行うことが望ましい。特に任意接種のインフルエンザ、水痘なども接種するように進める。

3) 新生児スクリーニング陽性例への対応

新生児スクリーニングで発見される尿素サイクル異常症は、シトルリン血症Ⅰ型とアルギニノコハク酸尿症である。それぞれの治療は、上述の「1) 急性発症例への対応」に従う。マススクリーニングでは最重症例はすでに発症しているため、「1) 急性発症例への対応」に示された治療が不要であることもある。その場合には「2) 慢性期の治療」に準じて治療を開始する。

4) OTC 欠損症の女性患者の治療

高アンモニア血症や肝機能障害で発見された OTC 欠損症の女性患者の予後は不良であることもある。発症した女性患者には積極的に治療を行い（推奨度 B）、肝移植の適応も考慮する（推奨度 B）。全く無症状のヘテロ女性に治療を行うかどうかは定見が得られていないが、定期的な経過観察として少なくとも年1回程度の一般生化学的検査血中アンモニア、血中アミノ酸分析などを行うことが望ましい。

5) 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。

6) 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¹⁰⁾。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（推奨度 B）。わが国においては生体肝移植が行われ、良好な結果を得ている。わが国では血縁者がドナーとなることがほとんどであるため、肝移植の説明には倫理的な配慮が必要である。OTC 欠損症の女性も発症後は肝移植の適応と考えられる（推奨度 B）。

初発時の高アンモニア血症による脳障害を最小限にとどめて、その後の急性増悪の前に生体肝移植を行うことが望ましい。

アルギニノコハク酸尿症では肝移植を行うと管理が容易になるものの、移植後も神経症状が進行する場合

があり、肝移植の適応には慎重な考慮が必要である（推奨度D）。

5. 予後と成人期の課題

尿素サイクル異常症患者の予後は、以前に比べて改善している^{11, 12)}。専門施設における治療や血液浄化療法が積極的に行われていることが理由の一つであると考えられる。しかし、新生児期発症の OTC 欠損症、CPSI 欠損症では死亡例も少なくない。OTC 欠損症のヘテロ女性においても、長期的には急性増悪を発症し、生命に関わることがある。生命予後や重篤な後遺症は発症時の最高血中アンモニア値やその持続時間と関連している。発症時の最高血中アンモニア値 600 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を超える症例では、死亡例や後遺症を残す例が多いが、以前に比べると神経学的予後も改善してきた^{11, 12)}。一時的に著明な高アンモニア血症を呈しても、治療によって速やかに正常化させることができれば、予後が良好な症例もある。

成人期においてもアルギニン、シトルリン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムなどの薬物や、蛋白除去ミルク、低蛋白食などの食事治療が必要である。急性増悪期には入院し、経静脈的な薬物投与や血液浄化療法がおこなわれる。さらに肝移植の適応となる症例もある。そのため、高額な医療費、日常生活の制限が必要となる患者が少なくない。フェニル酪酸ナトリウムやL-カルニチンの投与を継続している場合には、特に治療費が高額になると考えられる。また、尿素サイクル異常症の女性が妊娠した場合には、出産直後から急性増悪をきたすことがあり注意が必要である。

6. 引用文献

- 1) Brusilow SW, Horwich AL: Urea cycle enzymes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The metabolic and molecular basis of inherited disease, 8th ed, McGraw-Hill, New York, pp1909-1963, 2001
- 2) Wilcken B: Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2004, 81(Suppl 1):S86-S91.
- 3) Bachmann C: Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. Eur J Pediatr 2003, 162:410-416.
- 4) Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM: Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis 2005, 28:407-414.
- 5) Ausems MG, Bakker E, Berger R, Duran M, van Diggelen OP, Keulemans JL, de Valk HW, Kneppers AL, Dorland L, Eskes PF, et al: Asymptomatic and late-onset ornithinetranscarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: clinical, biochemical and DNA analyses in a four-generation family. Am J Med Genet 1997, 68:236-239.
- 6) Crombez EA, Cederbaum SD: Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. Mol Genet Metab 2005, 84:243-251.
- 7) Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, Boldrini R, Meli C, Donati A, Burlina AB, Rizzo C, Di Capua M, Fariello G, Dionisi-Vici C: Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia- homocitrullinuria syndrome. Neurology 2001, 57:911-914.
- 8) 三淵浩、遠藤文夫：尿素サイクル異常症 小児内科 41 (増刊): 359-364, 2009
- 9) Endo F, Matsuura T, Yanagida K et al.: Clinical manifestation of inborn errors of urea cycle and related metabolic disorders during childhood. J Nutr, 134, 1605S-1609S, 2004

- 10) Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al.: Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorder: A review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver transplantation* 11, 1332-1342, 2005
- 11) Uchino T, Endo F, Matsuda I: Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 21: 151-159, 1998
- 12) 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.* 58, 285-292, 2013
- 13) Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders
Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A, *N Engl J Med* 2007; 356:2282-2292
- 14) 山口清次： タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究． 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） 平成 23 年度報告書，2012
- 15) Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K (1991a) Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 39:228-229
- 16) Rodes, M., Ribes, A., Pineda, M., Alvarez, L., Fabregas, I., Fernandez Alvarez, E., Coude, F. X., Grimber, G. A new family affected by the syndrome of hyperornithinaemia, hyperammonaemia and homocitrullinuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 10: 73-81, 1987

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

2013年7月26日版

2013年12月14日改訂版

2013年11月25日改訂版