

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

グルコーストランスポーター1欠損症症候群の診療ガイドラインと  
総合的な対策について

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT-1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、ケトン食治療が可能な疾患と考えられている。2011年度の全国実態調査とその後の追加症例もあわせて2014年2月の時点で58名(男26例、女31例、記載なし1例、)の臨床症状を解析した。調査時年齢は平均12.5歳(0歳1か月~35歳7か月)で、発症時年齢は平均0.89歳(0歳0か月~5歳0か月)に対し、診断時年齢は平均8.07歳(0歳1か月~33歳3か月)であった。初発症状は異常眼球運動が16例(オプソクローヌス様10例、眼振3例、等)、無呼吸発作8例、てんかん発作32例(無熱性けいれん15例、ミオクローニー発作4例、部分発作5例、欠神発作5例、等)であった。今回初発臨床症状の分析を行い、早期に髄液検査、遺伝子検査を施行しケトン食を導入可能か検討した。その結果、乳児期発症例では異常眼球運動、繰り返すけいれん発作、無呼吸発作の3つの症状に注目し、髄液検査の対象とすべきと考えた。また幼児期以降では空腹時に目立つけいれんや意識消失発作、運動性失調で食後に改善するエピソードに注目する。今回の調査で母子例の存在が明らかになり、軽度の精神遅滞、肥満とてんかんや発作性舞蹈病を合併する成人の中に本症が存在する可能性が明らかになった。世界的に本症候群の臨床所見の多様性が明らかになりつつあり、更なる症例の蓄積が必要である。診断が疑われれば髄液検査を行い髄液糖/血糖比 $<0.45$ で *SLC2A1* (GLUT1) 遺伝子検査を行う。髄液検査で基準を満たしていれば入院してケトン食治療導入を行うが、乳児期では3:1ケトン乳、その後は修正Atkins食が第一候補である。今後の課題としてケトシスの程度とそれをどの程度の期間維持するかが課題である。成人領域の課題としては、前述の成人領域の未診断例と小児期診断例の成人期での治療方針に分けられた。成人期の問題点としてケトン食治療を何歳まで行うか、高脂血症や成長障害などの副作用の問題が課題となる。診療ガイドラインに関しては、エビデンスの高い無作為化比較試験は皆無であり、今後の研究の進歩が待たれる。

研究協力者

伊藤康 東京女子医科大学小児科 講師  
高橋悟 旭川医科大学小児科 講師  
夏目淳 名古屋大学小児科 准教授  
柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター  
一小児神経科医員  
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科  
大学連合小児発達学研究所 助教  
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター  
病院長

グルコーストランスポーター1欠損症症候群  
(glucose transporter type 1 deficiency syndrome:  
以下 GLUT-1DS と略す) は早期治療により慢性の  
脳神経系糖欠乏による後遺症が予防されうる可能性  
がある。しかしトランスポーター異常症である本症  
では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難  
である。従ってどのような初発症状に対し、早期に  
髄液検査、遺伝子検査を行えるかこの2年間で検討  
してきた。また親子例の経験より、未診断の成人例

の存在も明らかになった。今回、本邦における全国調査で集められた GLUT1-DS 症例についてその初発症状に注目し、早期診断の可能性、早期治療や成人期に至るまでの治療について検討した。

本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：2304）。

## B. 課題の検討

### 1) 診断基準とガイドライン案

すでに 24 年度報告で GLUT1-DS の診断、治療基準案について報告した（図 1）。初発症状からみた特異な発作は異常眼球運動が 16 例（オプソクローヌ様 10 例、眼振 3 例、哺乳時輻輳 1 例、眼球偏位 1 例、詳細不明 1 例）、無呼吸 8 例（中枢性 2 例、病型不明 6 例）、てんかん発作 32 例（無熱性けいれん 15 例、熱性けいれん 1 例、ミオクロニー発作 4 例、脱力発作 2 例、部分発作 5 例、欠神発作 5 例）であった。実際には発達遅滞が上記の初発症状に先行あるいは併存している例もあるが、発達遅滞が初発症状となるのは 4 例であった。その他に発作性運動失調が 4 例、過眠症が 1 例であった。

発症年齢を見ると異常眼球運動は平均 0 歳 4.5 か月（0 か月～12 か月）、無呼吸は平均 2.6 か月（0 か月～7 か月）であった。てんかん発作は平均 8.6 か月（1 か月～60 か月）で、発作型別に無熱性けいれんが平均 7.1 か月（1 か月～48 か月）、ミオクロニー発作 5.8 か月（2 か月～15 か月）、脱力発作 2 か月（1 か月～3 か月）、部分発作 7.6 か月（1 か月～24 か月）、熱性けいれん 15 か月、欠神発作 24.8 か月（3 か月～60 か月）であった。発達遅滞は平均 7.8 か月（4～12 か月）、発作性の運動失調は平均 29.5 か月（10～48 か月）であった。

本結果を総合すると、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作（けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作）に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。この

ような症状が認められた場合には GLUT1-DS を疑い髄液検査を行う必要がある（図 2）。幼児期では空腹時に目立つけいれん発作や意識消失発作、運動失調で食後に改善、初発臨床症状の重要な点である。これらの症状があれば、必須検査としてまず髄液検査を行い髄液糖/血糖比 < 0.45 であれば *SLC2A1*（GLUT1）遺伝子検査を行う。現在赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験は積極的には実施されていない。髄液検査の時点で疑われれば入院してケトン食治療導入を行うのがよい。乳児期では 3:1 ケトン乳（ケトンフォーミュラ；明治）、乳児以降では修正 Atkins 食が第一候補で、その他 MCT2:1 ケトン食、古典的 3:1、2:1 ケトン食などが候補である。今後の課題としてケトシスの程度をどの程度維持するか、何を指標に維持するかという点である（尿中ケトン体のチェックのみでよいか、血清 3-hydroxybutyrate を測定するか、等）。現在、難治てんかんでは尿中ケトン体を定性で+++以上を目指す、本症ではてんかん発作、発作性舞踏病や失調が抑制できれば暫定的に定性で+～++を目指すている。

また日常生活の注意として発作性症状に関連してケトン食治療で抑制困難であれば、発作型に応じ抗てんかん薬の併用を行う。ただし GLUT-1 を抑制する可能性のあるフェノバルビタール、ジアゼパム、抱水クロラール使用は避ける。また同様に theophylline、飲食物 (alcohol, green tea, caffeine) などにも注意が必要である。最近、バルプロ酸は GLUT-1 を活性化させる働きがある動物実験結果が報告されているので使用が薦められるかもしれない [1]。痙性麻痺やジストニアに関してはリハビリテーション、運動失調には TRH 療法がよいかもしれない。

以上を総合して GLUT1-DS の診療ガイドラインを作成するために 7 つの CQ をあげた（表 1）。いずれの CQ に対しても現在まで無作為化比較試験はなく、すべて症例報告や症例シリーズの記述研究が主体であり、エビデンスレベルの高い研究はない。その理由として、まだ本症候群がまれであること、有効性のある screening 試験が存在しないことがあげ

られるであろう。今後も、まだ本症候群の症例、特徴的臨床症状を含めてスペクトラムが広がる可能性があり、今後の研究の進展を待つ必要がある。

## 2) GLUT-1DS 母子例の検討

今回、同一家系内の母子例（症例 1-3）を経験した（図 3）。母子とも精神・神経学的に軽症ながら、てんかん発作に加え、母には軽微な“dystonia、傾眠、四肢感覚・運動麻痺”、患児には“運動失調、痙性対麻痺、dyskinesia、dystonia”などの発作性エピソードを認め、安静で改善することが診断の手がかりとなった。母は過去に、“てんかん以外の発作性エピソード”には注目されておらず、てんかん+境界域知能として経過観察されていた。一方、軽度精神遅滞を伴う患児は、現在てんかん発作は認めず、“発作性 dyskinesia、運動失調が中核症状”であった。同じ遺伝子変異をヘテロ接合性に持つ母子が異なる臨床経過を呈した。また症例 3 は、母肥満で妊娠後期まで受胎に気づかれずに出生。現在、生後 6 か月で精神運動発達正常、神経症状なし。津守稲毛式乳幼児精神発達検査 DQ=105 であった。脳波検査では異常なし。髄液検査で髄液/血液 糖比 0.41 (< 0.45) であった。GLUT-1 DS 軽症例で、食事の頻回摂取により自衛的に自覚的不調を改善し、肥満に至った症例報告もあり、この母子例も肥満があることよりその説を支持しているのかもしれない。

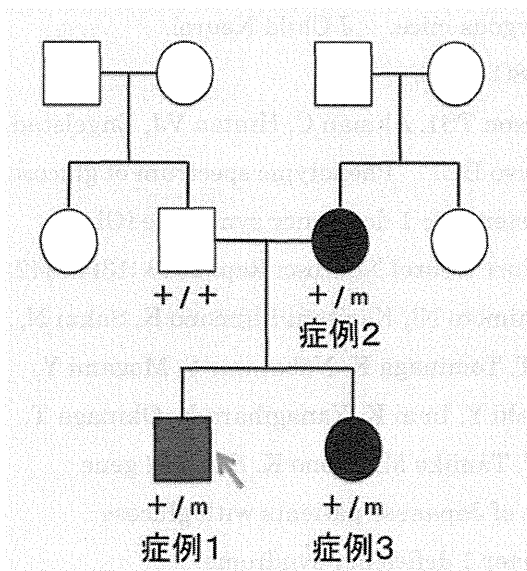


図 3. 症例 1-3 の家系図

## 3) 成人領域の課題

成人領域の課題としては、成人領域の未診断例と小児期診断例の成人期での治療方針に分けられる。前述の母子例をみるように家族性の本症では一般的にてんかんや発作性舞蹈病と軽度の精神遅滞を伴うような軽症例が多い。つまり成人未診断例の中にはこのような中核症状をもつような典型例ではなく、軽症例が多いと想定される。子どもが診断されて初めて親も診断されるという可能性がある。前述のような頻回食、肥満という特徴も手掛かりとなるのか今後の症例の蓄積が必要であり、多施設共同ネットワークを駆使した症例登録が不可欠となる（図 4）。

小児期診断例の成人期の問題点としては、ケトン食治療を何歳まで続けるのかが問題となる。脳の成長からみてグルコースの需要が最低となる 16 歳頃まででよいという説と、理論的にみて必要があれば成人期にも続けるという説がある。ケトン食を成人期まで続けるのは困難を伴うが修正 Atkins 法ならば何とか可能かもしれない。

## D. 考察

GLUT1DS は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991 年に De Vivo らにより初めて報告された。乳児期早期に発作性異常眼球運動、てんかん発作で発症し、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの神経学的症状を合併するとされる。中でもてんかん発作は、難治性とされていた。経過とともに慢性の脳神経系糖欠乏状態のため徐々に神経・精神退行が進行していくものと考えられる。現在までに、欧米を中心に約 200 例の症例報告がある。本症はケトン食療法により、神経細胞のエネルギー供給物質をグルコースからケトン体に代用させることができ、本治療法によりてんかん発作や神経・精神症状が改善すると考えられており、診断がつきだいたいケトン食療法が行われているのが現状である。本邦においては 2004 年に最初の本症確定診断例が報告されて以来、徐々に症例数が増加している。今回までの全国調査では、GLUT1DS 確定例、疑い例を合わせて 58 例確認で

きている。暫定的な診断・治療基準を作成してきたが症例数が少ないため、高いエビデンスの必要なガイドライン作成には困難を伴う。最も重要な早期診断とケトン食の早期導入に関しては、古典的な重症例に関する初発臨床症状は集積してきた。しかしここ 2-3 年で多くの非典型群の存在、てんかん発作を合併しないもの、不随意運動発作（振戦、交代性片麻痺、発作性労作誘発性ジスキネジア等）が主体となるもの、母子例からはほとんど臨床症状がない例、学習障害や不器用など非常に軽微なものが発見されてきた[2]。本邦からも橋本ら[3]が 2 母子例を報告しており、我々の 1 例を含めて 3 家系ともに母親の臨床症状は軽く、発端者が診断されるまで未診断であったが、2/3 例でけいれん発作の合併があった。成人軽症例の診断は非常に困難を伴うことが予想された。成人期のケトン食治療に関しては、てんかんの治療でも継続しているように不可能ではない。実際、修正 Atkins 食でも、成人の場合、ケトーシスを継続させることは可能と考えられた。しかしながら成人期長期の副作用に関しては未知の部分もあり今後の検討を要する。

トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従って、現時点では、乳児期早期の特徴ある臨床症状から髄液検査を早期に行う必要がある。今回の研究の結果、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作（けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作）に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。遺伝子検査には一定の時間がかかるために髄液検査で診断基準を満足すようならすぐにケトン食治療を導入する必要がある。また髄液検査が境界領域の場合でも、あるいは遺伝子検査で陰性でもその臨床症状や臨床経過（発作性神経学的症状の空腹時での悪化および食後の改善など）があればケトン食治療の反応を 4~6 週間ほどみるべきとされている[4]。現在、日本小児神経学会共同研究支援を受け、研究協力施設（委員）、患者会とコア診療ネットワークを作り新たな症例の症例登録作業を行い、多数例の症例分析により本症候群の診断・早期治療体制を整え、症例コホートの分析よ

り、ケトーシスの程度、長期の成人期までのケトン食治療の可否等、検討する必要がある。今後、また髄液以外の簡便な生化学的マーカー等の発見につながる努力をしていく必要がある。

## E. 結論

GLUT1DS は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる治療可能な代謝性脳症である。トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。典型例の早期診断として、乳児期の異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作（けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作）、筋緊張低下、発達遅滞に際しては早期に髄液検査を行い髄液糖/血糖比 $<0.45$  であれば *SLC2A1* (GLUT1) 遺伝子検査とケトン食治療導入を行うのがよい。今後の課題として、ケトン食治療のケトーシスの程度、期間、それ以外の治療法など検討していく必要がある。診断・治療のガイドラインに関してはエビデンスの高い研究が乏しい中で治療が優先的に行われる必要がある。

## 文献

- [1] Kim SK<sup>1</sup>, Yang H, Pascual JM, De Vivo DC. Valproic acid enhances glucose transport in the cultured brain astrocytes of glucose transporter 1 heterozygous mice. *J Child Neurol.* 2013; ;28(1):70-6.
- [2] Pearson TS<sup>1</sup>, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 ;13(4):342.
- [3] Hashimoto N<sup>1</sup>, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, Tominaga K, Nabatame S, Mogami Y, Takahashi Y, Imai K, Yanagihara K, Okinaga T, Nagai T, Taniike M, Ozono K. *SLC2A1* gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet.* 2011;56(12):846-51.

[4] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012 ;100(3):272-7.

#### F.健康危険情報

特に報告されていない。

#### G.研究発表

##### (1)論文発表

[1]Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures.

*Handb Clin Neurol.* 2013;111:641-52.

[2]Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy).

*Handb Clin Neurol.* 2013;111:627-33.

[3]Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group.

*Brain Dev.* 2013 ;35(8):786-92.

[4]Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):778-85.

[5]Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients.

*PLoS One.* 2013;8(2):e56120.

[6]Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. *Journal of Policy and*

*Practice in Intellectual Disabilities* 2013;10:89-92.

[7]Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Shioda M, Osawa M. A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev.* 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]

[8]Tsuda Y, Oguni H, Sakauchi M, Osawa M. An electroclinical study of absence seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print] *Epilepsy Res.* 99:28-37,2012.

[9] Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev.* 2012 Mar 2. [Epub ahead print]

[10] Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy.

[11]佐藤孝俊、伊藤康、小国弘量、衛藤薫、藤井明子、大澤真木子。発作性労作誘発性ジスキネジアの小児の1例。 *脳と発達* 44(3);244-248,2012

[12] Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for GLUT1 deficiency syndrome.

*Dev Med Child Neurol.* 2011;53:658-63.

[13]伊藤 進、小国 弘量。小児難治性てんかんに対するケトン食療法ー「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ。

*Brain Nerve* 2011;63:393-400.

[14] Sakauchi M, Oguni H, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multi-institutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52:1144-9

##### 2.学会発表 (抄録)

[1]小国弘量。小児難治性てんかんのトピックス.第55回日本小児神経学会抄録集 S203 2013

[2]小国弘量。小児良性部分てんかんとその Atypical evolution。第47回日本てんかん学会マラソンレクチャー てんかん研究 2013;31:298.

[3]Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.

[4] Oguni H. Semiology in Epilepsy Diagnosis. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[5] Oguni H. Treatment Strategies for Refractory Epilepsy of Childhood. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[6] Oguni H. Ketogenic diet for specific epileptic syndromes—Long-term experiences in TWMU—. Pre-congress workshop on Ketogenic Diet. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14 September 2013.

[7]小国弘量. 小児難治性てんかんの治療戦略. 第54回日本小児神経学会抄録集 S100 2012

[8]Oguni H. Drop attacks in generalized epileptic syndromes – What to look for?

ECE Forum: The horror of falls: revisiting epileptic drop attacks, 10th European Epilepsy Congress Mon, Oct 1. 2012

[9]小国弘量. 小児神経科の立場からてんかん診療連携を考える. 第46回日本てんかん学会

「てんかんの診断・治療連携」イブニングセミナー  
2012年10月11日都市センターホテル.

[10] Oguni H1, Ohtsuki T2, Kobayashi K3, Inoue Y4, Watanabe E5, Sugai K6, Takahashi A2, Hirose S7, Kameyama S8, Yamamoto H9, Baba K10, Baba H11, Hong S-C12, Kim H-D13, Luan G14, Won T-T15, Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group

Clinical analysis of children with catastrophic epilepsy registered in the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group  
29th International Epilepsy Congress, Rome Italy, Sept 2011.

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

図 1. グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT-1DS) の診断・治療手順案 1

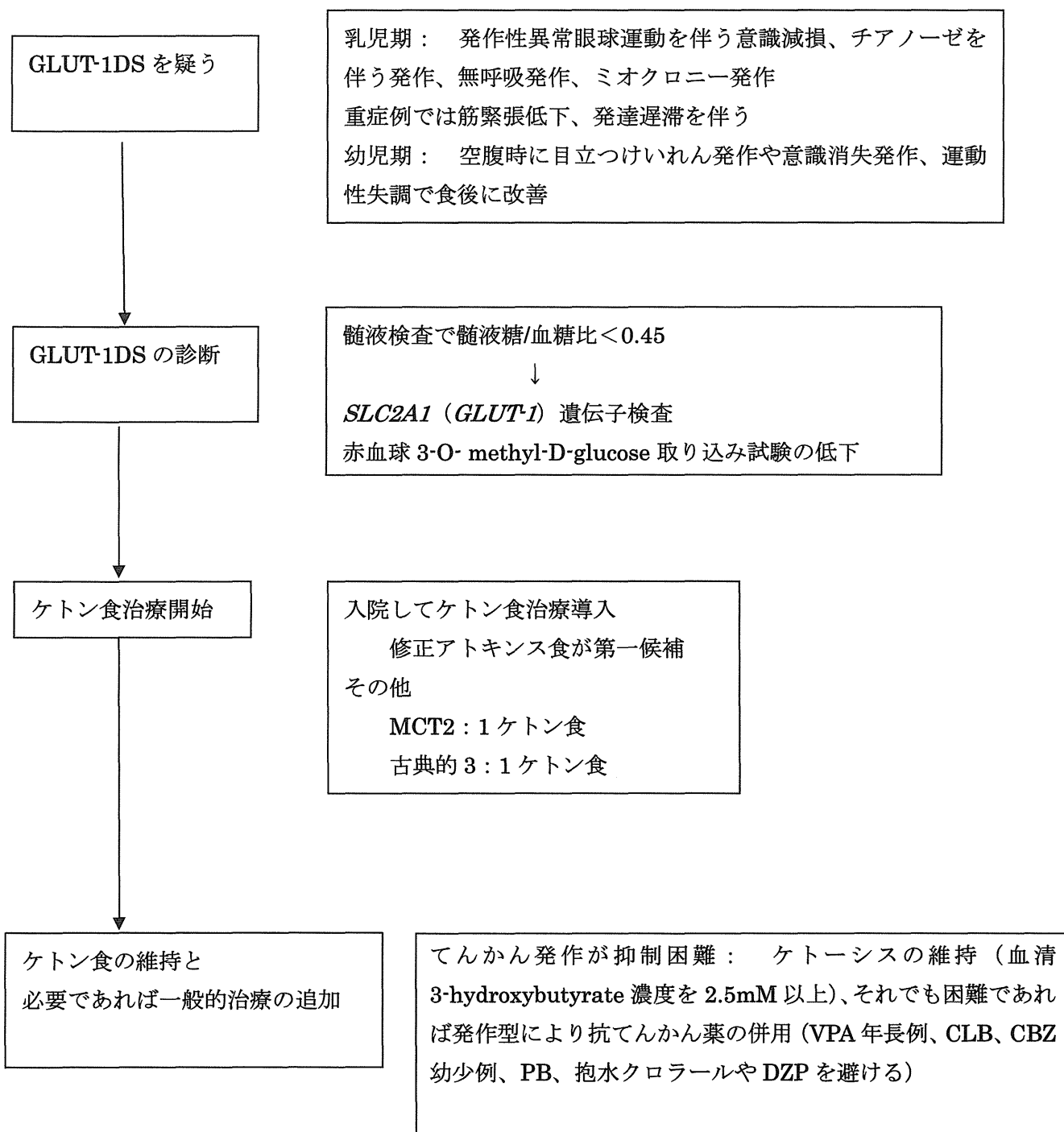


図 2. グルコーストランスポーター 1 欠損症候群 (GLUT1DS) の診断・治療手順案 2

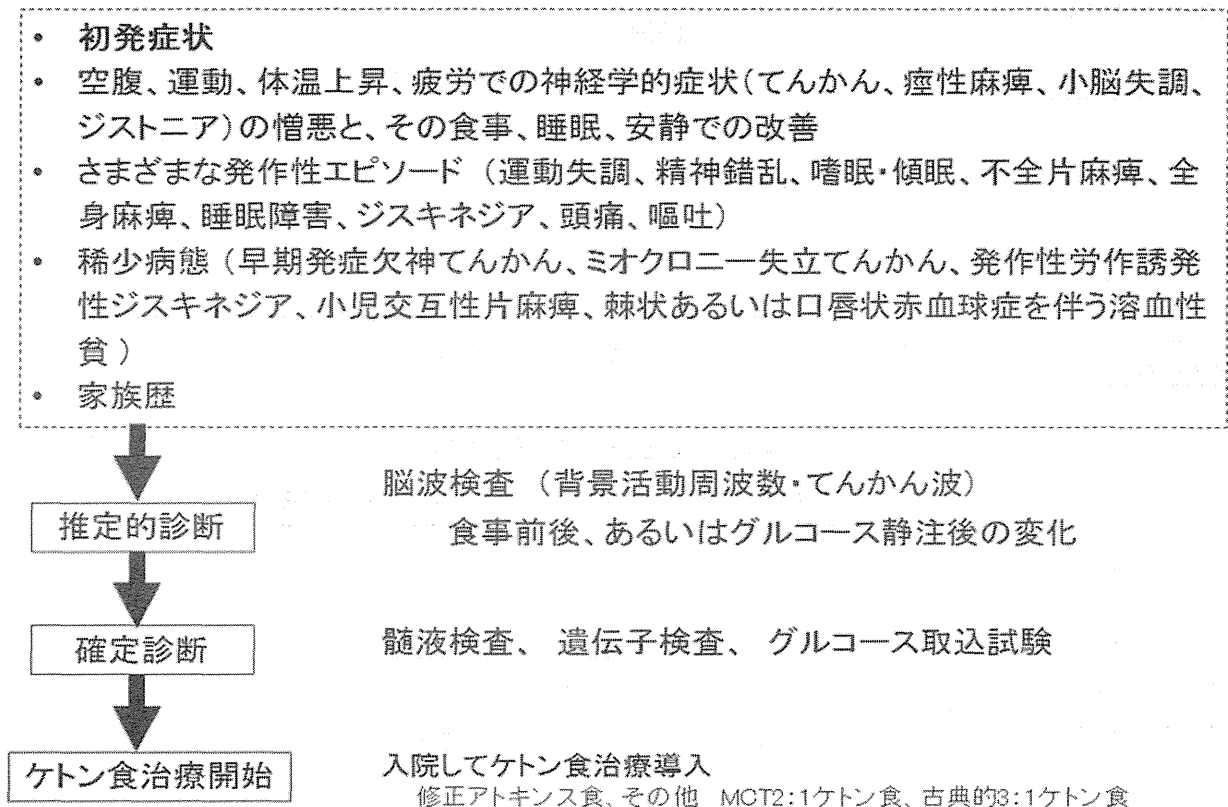




図4

# コア診療ネットワーク

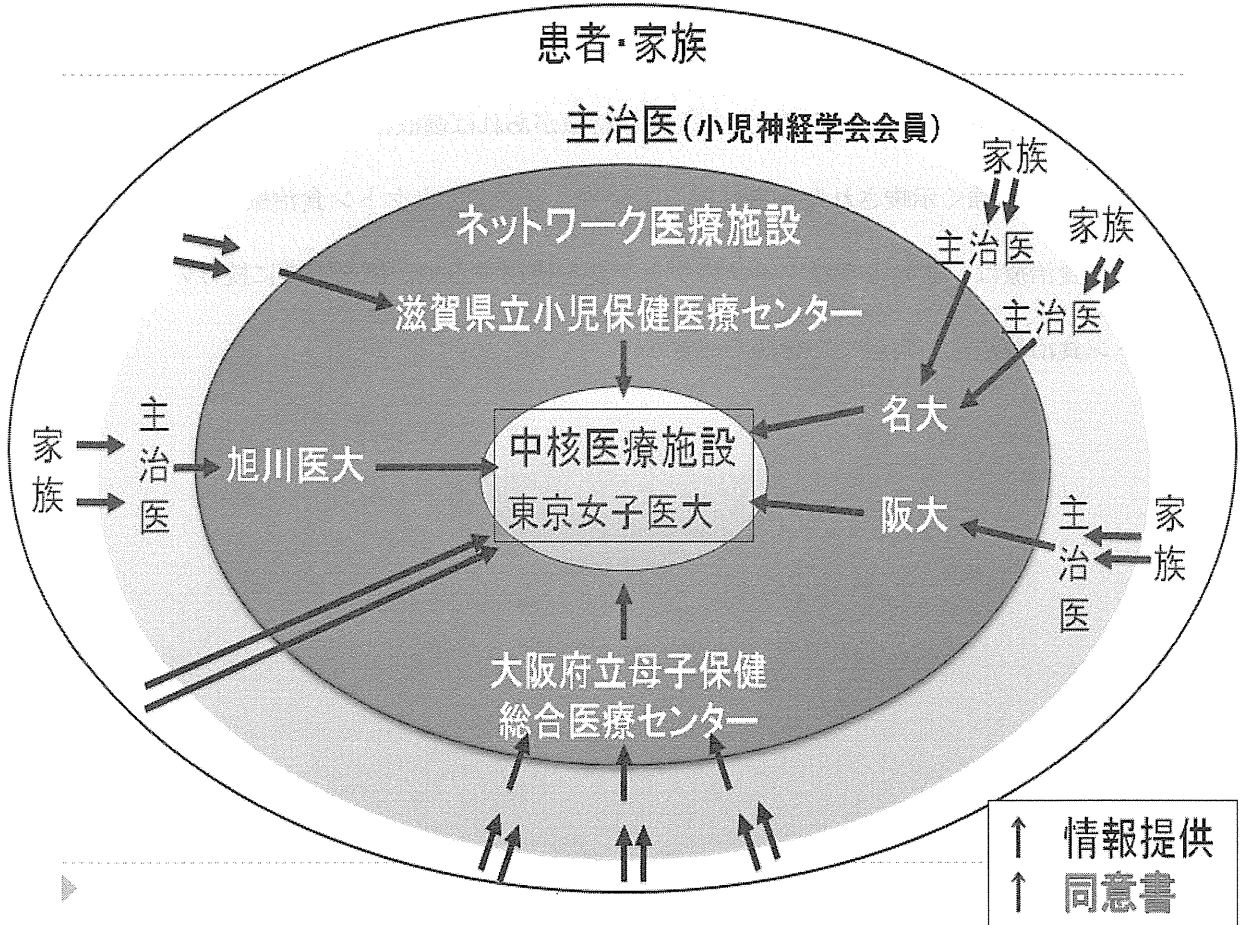


表1. 診療ガイドラインCQ

- CQ1 乳幼児期にGLUT1-DSを示唆する臨床所見は何か。何か最も重要な所見か。
- CQ2 GLUT-1DSを疑った場合にまずどのような検査を施行すべきか。
- CQ3 てんかん患者の中でどのような特徴があればGLUT1-DSを示唆するか。
- CQ4 Movement Disordersの患者で、どのような特徴があれば髄液検査を施行するか。
- CQ5 GLUT1-DSが強く示唆された患者に対していつ、どのようなケトン食治療を実施するか。
- CQ6 ケトン食治療は、どのようなタイプのケトン食を使用するか、何を指標に続けいくのか。
- CQ7 ケトン食治療法は、何歳まで継続すべきか。

## シトリン異常症（欠損症）の診療ガイドライン作成と総合的な対策について

研究分担者 大浦敏博（東北大学医学部非常勤講師、仙台市立病院小児科）

### 研究要旨

シトリン欠損症はシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）と成人発症Ⅱ型シトルリン血症（CTLN2）の二つの年齢依存性の臨床像を呈する。NICCDは新生児マス・スクリーニング陽性や遷延性黄疸を契機に診断されることが多い。確定診断は遺伝子診断による。治療は乳糖制限と中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）含有ミルクによる食事療法、脂溶性ビタミン投与であるが、肝不全に進行し移植が必要となる場合もある。CTLN2は成人期に繰り返す脳症様症状が特徴で、検査上シトルリン血症、高アンモニア血症を呈する。低炭水化物・高脂肪食事療法が基本で、症状に合わせてアルギニン、ピルビン酸ナトリウム、MCTオイルなどが試みられる。内科的治療でもコントロールが不良な場合は肝移植が適応である。小児期に診断された患児は、将来CTLN2発症の危険性があるため、定期的にフォローを行い、発症予防に努めなければならない。

### 研究協力者

坂本 修（東北大学小児病態学分野准教授）  
岡野善行（兵庫医科大学非常勤講師、おかのこどもクリニック）

#### A. 研究目的

シトリン欠損症はシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD）と成人発症Ⅱ型シトルリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の二つの年齢依存性の臨床像を呈する疾患である。平成24年度、25年度の成果をもとにシトリン欠損症の診療ガイドライン（案）作成する。また小児期から成人期への移行に関する課題についても記載する。

#### B. 研究方法

自験例および国内外の報告論文を収集、解析した。

また、日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会委員とも連携・協力し診断基準を作成した。治療法についてはエビデンスレベル（表1）をもとに推奨度による分類（表2）を行った。診断・治療に必要な検査や治療薬の保険適応の有無についても記載した（表3, 4）。

（倫理面への配慮）

自験例の後方視的解析および文献による調査が主であり、倫理面での問題はない。

#### C. 研究結果

シトリン欠損症の診療ガイドライン（案）は以下のとおりである。

##### 1. 疾患概要

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員として細胞質で生じたNADH還元当量のミトコンドリアへの輸送に関

与する<sup>1, 2, 3)</sup>。シトリンの機能低下による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。過剰な糖負荷により細胞質の NADH 過剰・NAD<sup>+</sup>枯渇状態に陥るため、糖類を嫌う食癖はこれを避けるための自己防衛反応と考えられる<sup>4)</sup>。シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* である<sup>5)</sup>。シトリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるところが大きく、日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める<sup>6, 7)</sup>。

## 2. 本邦での発生頻度

シトリン欠損症は東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる<sup>8)</sup>。CTLN2 の発症頻度は約 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することとなる。CTLN2 を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関与が推定されているものの、いまだ明確ではない。

## 3. 臨床病型

シトリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型を推移することが知られている (図 1)。新生児から乳児の病型である NICCD、および成人期の CTLN2 である<sup>8, 9, 10)</sup>。

この間に「見かけ上健康」な適応・代償期がある。この時期の病態・病型を FTTDCD (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency) を呼ぶ場合もある<sup>3)</sup>。

## 4. 診断基準

①遺伝子解析\*\*：*SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める

日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める。

②末梢血でのウエスタンブロット\*\*：シトリンタンパクが検出されない

①もしくは②を認めるものを確定例とする。

5. 新生児期に本症を疑われた場合 (NICCD) の診療ガイドライン

### 1) 概論

この時期には新生児マス・スクリーニング陽性もしくは遷延性黄疸で疑われることが多い<sup>11)</sup>。新生児マス・スクリーニング群では複数の血中アミノ酸\* (シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニンなど) や血中ガラクトース\*\*の一過性の上昇を呈することが多い<sup>12, 13, 14)</sup>。遷延性黄疸群では胆汁うっ滞 [総胆汁酸上昇\* (100 nmol/mL 以上)、直接ビリルビン上昇\*] のため、胆道閉鎖症や新生児肝炎との鑑別が重要となる<sup>15)</sup>。

そのほかの以下の症候が認められることがある。

- ・ 体重増加不良<sup>16)</sup>
- ・ 肝機能障害
- ・ 凝固能低下、低タンパク血症
- ・ AFP 高値<sup>17, 18)</sup>
- ・ 脂肪肝 (腹部エコー、腹部 CT、肝生検等)<sup>15)</sup>

### 2) 診断

上記の症候に関する検査として以下を実施する。

- ・ 血中アミノ酸\*：シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニン値の上昇、スレオニン/セリン比の上昇
- ・ 血中ガラクトース\*\*：高ガラクトース血症
- ・ 肝、胆道系検査\*：総胆汁酸上昇 (100 nmol/ml 以上)、直接ビリルビン上昇、肝トランスアミナーゼ上昇
- ・ 凝固系検査\*：凝固能低下
- ・ 総タンパク\*、アルブミン\*：低タンパク血症
- ・ AFP\*：高値
- ・ 腹部エコー\*、腹部 CT\*：脂肪肝

新生児マス・スクリーニング群ではその特徴的な症状、検査データが揃えば、NICCD が強く疑われる。遷延性黄疸群では症状、検査値とも非特異的なことが多く診断は困難である。

鑑別疾患として以下の疾患が挙がる。

①新生児期に黄疸をきたす疾患

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) 新生児肝炎

②新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患

- 1) ガラクトース血症
- 2) 門脈体循環シャント

③シトルリン上昇をきたす疾患

- 1) シトルリン血症 I 型
- 2) アルギニノコハク酸尿症

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3) 治療

- ・ 中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) [特殊ミルク (特殊ミルク事務局に申請) もしくは市販品] (推奨度 B)

治療として胆汁うっ滞があっても吸収がよく、脂肪酸β酸化系からエネルギーを産生できる中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) を使用する。

例：必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (明治 721) (特殊ミルク事務局に申請して入手)

- ・ 高ガラクトース血症や肝機能障害が遷延している場合にはガラクトースを制限する<sup>11, 19, 20, 21, 22)</sup> (推奨度 B)

例 1：蛋白質加水分解 MCT 乳(森永 ML-3)

特殊ミルク事務局に申請して入手。MCT が添加され、ガラクトースは除去されている。ML-3 の現時点の適応症はのう胞性線維症。

例 2：乳糖除去ミルク (市販品もしくは明治 110、森永 MC-2) 100 mL+MCT オイル (市販品) 2mL

- ・ 脂溶性ビタミン経口補充<sup>20)</sup> (胆汁うっ滞が遷延する場合：推奨度 B)

ビタミン A\* (チョコラ A®) 100~500 IU/kg/日

ビタミン D\* (アルファロール®) 0.01~0.1 µg/kg/日

ビタミン E\* (ユベラ顆粒®) 軽症 5~10 mg/kg/日

中等症 20~50 mg/kg/日、重症~100mg/kg/日

ビタミン K\* (ケイツーシロップ®)

2 mg/週~5 mg/日

- ・ 利胆剤<sup>20)</sup> (胆汁うっ滞が遷延する場合：推奨度 B)

ウルソデオキシコール酸\* (5~15 mg/kg/日)<sup>20)</sup>

- ・ 新鮮凍結血漿(FFP) (著明な凝固能異常がある場合：推奨度 B)

- ・ 肝移植 (コントロールできない肝不全がある場合：推奨度 C)

症例の多数は軽快するが、一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要した<sup>17, 18, 23, 24)</sup>。

- ・ 高カロリー輸液 (推奨度 E) 使用の禁忌

原因不明の肝不全、遷延性の凝固異常などで NICCD が鑑別にあがった場合には、高カロリー輸液を使用しない。

6. 幼児期以降に本症を疑われた場合 (適応・代償期) の診療ガイドライン

1) 概論

この時期には「見かけ上健康」でながら、下記のような非特異的な症状に加え、「特異な食癖 (糖質を嫌い、高蛋白・高脂質を好む)」を呈することが多い。

慢性肝障害<sup>25)</sup>、肝腫大、体重増加不良、低身長、易疲労感、低血糖<sup>26)</sup>、高脂血症、胃腸障害、けいれん、腓炎。

2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

3) 治療

- ・ 高脂肪・低炭水化物食 (推奨度 B)

前述のように「特異な食癖」は、単なる「好き嫌い」ではなく、自己防衛反応であると考えられるため、それを矯正しないようにする (推奨度 B)。症例解析では、この場合の摂取エネルギー比は蛋白：脂質：糖質=15~25：40~50：30~40 となることが知られている (日本人の食事の一般平均は 15：25：60)<sup>27, 28)</sup>。成人期のアルコール摂取は厳禁である (推奨度 B)。

- ・ MCT オイル (推奨度 C)

この時期においても MCT オイルが有効との報告がある (推奨度 C)。

- ・ ピルビン酸ナトリウム\*\*\* (推奨度 C)

細胞質内の NADH を NAD<sup>+</sup>に変換することを目的にピルビン酸ナトリウム\*\*\* 0.1~0.3 g/kg/日の投与が試みられ、体調の改善や食癖の変化が報告されている<sup>29)</sup>。

- ・ 低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においての輸液

低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においては、低糖濃度の輸液（ブドウ糖濃度 5%以下）を使用する（推奨度 B）。この場合でも食事が可能になったら、早めに高脂肪・低炭水化物食を再開するようにする。

## 7. 思春期以降に本症を疑われた場合（CTLN2）の診療ガイドライン

### 1) 概論

CTLN2 は思春期以降に意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、高アンモニア血症、高シトルリン血症をきたす。飲酒などが引き金になることがある。

### 2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

### 3) 治療

- ・ 高カロリー輸液（推奨度 E）およびグリセオール®（推奨度 E）使用の禁忌

一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白負荷の軽減」および「(糖質による)高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2 においては禁忌である<sup>30)</sup>。また、脳浮腫の治療薬としての濃グリセリン・果糖~~糖~~配合剤（グリセオール®）も病状を悪化させるので禁忌である<sup>31, 32)</sup>。

- ・ 高脂肪・低炭水化物（推奨度 B）：糖質のエネルギー割合を 40~50%にする
- ・ 静注用脂肪乳剤（推奨度 B）
- ・ L-アルギニン（アルギ U®\*）（推奨度 B）：3~12g/日
- ・ MCT オイル（市販品）（推奨度 C）
- ・ ピルビン酸ナトリウム\*\*\*（推奨度 C）

- ・ カナマイシン（推奨度 C）：1.5 g/日

- ・ ラクツロース（推奨度 C）：15~60 mL/日

上記の投与などで全身状態が改善すれば、前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療をおこなう<sup>33)</sup>。

- ・ 肝移植（コントロール困難な場合：推奨度 B）  
コントロールが困難な場合（月 2 回以上の意識障害発作、頭部 MRI の異常所見、麻痺・失調・全身痙攣などの中枢神経の器質的障害）には肝移植を考慮する<sup>34, 35, 35, 36, 37)</sup>。

## 8. 確定診断後のフォローアップ指針

### 1) 日常生活指導

「特異な食癖」を矯正しないようにする（推奨度 B）。成人期のアルコール摂取は厳禁（推奨度 B）。

### 2) 治療

前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療を行う。

### 3) 日常の受診および検査（推奨度 C）

乳・幼児期は 1~2 ヶ月ごとに成長の確認（身長、体重）、血算、一般生化学に加え血中アミノ酸、血糖、アンモニアをチェックする。学童期以降は 1~4 ヶ月ごとに定期診察・検査を実施する。20 歳以降は肝腫瘍の発生を念頭に、数年に一回腹部エコーを行う。

### 4) 留意点

体重減少、身長・体重の停滞、疲労感の増強、血中アンモニア値・シトルリン値・スレオニン/セリン値の上昇が認められた場合は注意が必要である。食事内容の再検討（糖質が過剰になっていないかなど）を行い、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムの投与を検討する。

### 5) 遺伝カウンセリング

シトルリン欠損症は常染色体性劣性遺伝子性疾患である。原則的には両親はヘテロ接合保因者であり、同胞再発率は 25%となる。しかしながら、シトルリン欠損症では両親の一方が未発症罹患患者であった例が数例報告されており、注意を要する（この場合の同胞再発率は 50%になる）。シトルリン欠損症の確定診

断は遺伝子診断によるため、家族解析は該当変異の有無を検索することとなる。

#### 9. 成人期の患者の課題

8. 確定診断後のフォローアップ指針の1) および4)を遵守し、CTLN2の発症を防ぐことを目標にする。「高カロリー輸液」・「グリセオール®」使用の禁忌についての情報カードの携帯を心がける。

#### 文献

- 1) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet.* 47:333-341, 2002
- 2) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab.* 81 Suppl 1:S20-26, 2004
- 3) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. *GeneReviews:* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
- 4) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis.* 31:386-394, 2008
- 5) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet.* 22:159-163, 1999
- 6) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet.* 53:534-45, 2008
- 7) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, et al. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 105:553-558, 2012
- 8) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 108:87-90, 2001
- 9) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-740, 2001
- 10) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr.* 138:741-743, 2001
- 11) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 30:139-144, 2007
- 12) 大浦敏博、虻川大樹、相川純一郎 ほか 新生児マススクリーニングを契機に発見され、特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討 *日本小児科学会雑誌* 101:1522-1525, 1997
- 13) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr.* 162:317-322, 2003
- 14) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate

- with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis.* 25:71-76, 2002
- 15) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab.* 83:213-219, 2004
- 16) Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics.* 119:e773-777, 2007
- 17) 玉森晶子、岡野善行、徳原大介ほか 生体肝移植を要した重症1例を含めた乳児期シトリン欠損症(NICCD)8例の臨床経過について 特殊ミルク情報 40:19-24, 2004
- 18) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr.* 161:609-613, 2002
- 19) 大浦敏博 シトリン欠損症研究の進歩 -発祥・予防・治療法の開発にむけて 日本小児科学会雑誌 113:1649-1653, 2009
- 20) 長田郁夫 新生児肝炎. 大関、古川、横田、水口 総編集 今日の小児治療指針 第15版 医学書院 446-447頁、2012年
- 21) Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100 Suppl 1:S59-64, 2010
- 22) Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep.* 2:37-44, 2012
- 23) 中林啓記、村上仁彦、北澤恵美子ほか 乳児期に肝不全をきたし生体肝移植を施行した citrin 欠損症の1例 特殊ミルク情報 40:30-35, 2004
- 24) Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, et al. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living donor. *Pediatr Transplant.* 14:E86-88, 2010
- 25) Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 49:810-820, 2008
- 26) Hachisu M, Oda Y, Goto M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr.* 164:109-110, 2005
- 27) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 31:386-394, 2008
- 28) Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 57:239-245, 2011
- 29) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis.* 31(Suppl 2):S343-347, 2008
- 30) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med.* 49:243-247, 2010
- 31) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous



glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). Intern Med. 44:188-195, 2005

- 32) Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia - deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. Med Sci Monit. 12:CS13-15, 2006
- 33) Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet. Hepatol Res. 2013 doi: 10.1111/hepr.12170.
- 34) Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. Transplantation. 71:157-159, 2001
- 35) 志村英恵、金子浩章、塚田昌大ほか 乳児期に特異な臨床像を呈した成人型シトルリン血症の1例 小児科臨床 65:1010-1014, 2002
- 36) Takashima Y, Koide M, Fukunaga H, et al. Recovery from marked altered consciousness in a patient with adult-onset type II citrullinemia diagnosed by DNA analysis and treated with a living related partial liver transplantation. Intern Med. 1:555-560, 2002
- 37) Hirai I, Kimura W, Suto K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. Hepatogastroenterology. 55:2211-2216, 2008

#### D. 考察

シトルリン欠損症の特徴は年齢依存性の二つの臨床病型、すなわち乳児期早期に発症する NICCD と成人期に発症する CTLN2 が存在することである。乳児期に NICCD を発症した患児のほとんどは乳糖摂取制限や MCT 含有ミルクにより改善するようにな

った。小児期にシトルリン欠損症 (NICCD) と診断された患児は定期的なフォローを行い、CTLN2 の発症予防に努めなくてはならない。特異的な食癖 (高脂肪・低炭水化物食) を矯正してはならず、発育不良、倦怠感などがあれば、食事内容を点検し、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムの服用も考慮すべきである。CTLN2 発症の誘因とされる糖質過剰摂取や飲酒は厳禁である。また、医薬品である高張糖液、濃グリセリン・果糖配合剤は禁忌であるので、医療機関受診時には情報提供カードなどを携帯させる工夫が必要である。

一方、シトルリン欠損症では、未発症のまま過ごしている例も多く存在している。両アレルに遺伝子変異を有していても NICCD として発症するのは、その内の 1/2~1/4 と想定されている。シトルリン欠損症の早期診断が可能となれば、低炭水化物食の励行、誘因物質の除去、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムの服用などを実行することで CTLN2 発症を予防できる可能性がある。今後、シトルリン欠損症の早期発見のためのスクリーニング法の開発が望まれる。

#### E. 結論

小児期に診断されたシトルリン欠損症 (NICCD) は、将来 CTLN2 発症の危険性があるので、定期的なフォローする必要がある。また、未発症例も多く存在しているので、早期発見のスクリーニング法の開発が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. Mol

- Genet Metab. 2012 Apr;105(4):553-8.
2. Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiake S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T. Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. Mol Genet Metab. 2013 May;109(1):9-13.
- citrin deficiency. International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9. 3~6.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 2. 学会発表

1. Ohura T: Current treatment strategy for

表1：エビデンスレベル

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

表2：推奨度分類

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

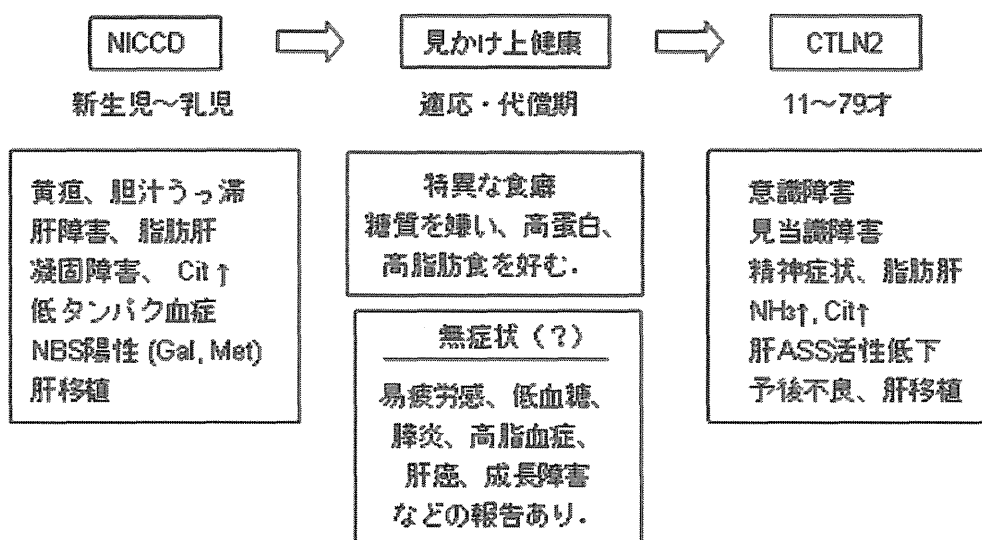
表 3 : 治療薬について

*	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、倫理委員会等をへて用いるべきもの

表 4 : 検査について

*	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

図1 : シトリン欠損症における年齢依存性の2つの臨床病型



NICCD : neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

CTLN2 : adult-onset type II citrullinemia

NBS, 新生児スクリーニング; Gal, ガラクトース; Met, メチオニン

NH<sub>3</sub>, アンモニア; Cit, シトルリン; ASS, アルギニノコハク酸合成酵素

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と  
治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究

有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 高柳 正樹 千葉県こども病院 副院長

研究要旨

有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決定する。これが実際の診療において行えるようにするためには、きちんとした診断基準と治療ガイドラインの整備が必須である。

日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会にてメチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 イソ吉草酸血症 グルタル酸血症 I 型 グルタル酸血症 II 型 ムルチプルカルボキシラーゼ欠損症 メチルクロトニルグリシン尿症  $\beta$  ケトチオラーゼ欠損症 について診断基準と治療ガイドラインを作成している。

このたび治療ガイドラインを検討した疾患は多岐にわたり、画一的なガイドラインは構築できない。しかしながら共通な治療法として、栄養療法、ビタミン療法、血液浄化法、肝移植術などが挙げられている。これら治療法はそのエビデンスレベルの評価が C ランクのものもある。今後日本全体で共同してエビデンスの構築を図っていく必要があると考える。

研究分担者氏名・所属研究機関名及

び所属研究機関における職名

高柳正樹

千葉県こども病院 副院長

研究協力者

村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

A. 研究目的

平成 24 年 4 月から全国的に施行されている拡大新生児マススクリーニングにおいて、有機酸代謝異常症も対象疾患となった。それに伴い有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成は急ぎ行わなければならない重要な課題である。診断基準は平成 24 年度の本研究班の研究成果として報告した。治療ガイドラインの作成は平成 25 年度の研究成果として報告書に記した。

B. 研究方法

日本先天代謝異常学会に設置されている、岐阜大学深尾敏幸教授をチームリーダーとする、診断基準策定委員会が作成した診断基準と治療ガイドラインを基礎に、その妥当性と有効性を検討した。

対象疾患の選定に関しては、その発生頻度や糖代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップを選定条件においた。

これまで診断基準策定委員会が作成した、または作成途中の疾患名とガイドライン作成者の一覧をいかに示す。

メチルマロン酸血症 広島大学但馬剛

プロピオン酸血症 慈恵医科大学小林博司

イソ吉草酸血症 島根大学長谷川有紀

グルタル酸血症 I 型 島根大学長谷川有紀

グルタル酸血症 II 型 島根大学小林弘典

ムルチプルカルボキシラーゼ欠損症 東北大学