

[参考資料 2] 脂肪酸代謝異常症診断基準

2012年12月16日版

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 窪田 満、小林弘典

委員長 深尾敏幸

「新しい新生児代謝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」班

研究分担者 山口清次 確認修正 (2013年2月14日)

脂肪酸のミトコンドリアへの転送のためのカルニチン回路、および脂肪酸β酸化系における先天代謝異常症であり、ここでは以下の表に示す新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性所見を示す8疾患に関する診断基準を述べる。

表 新生児マススクリーニング対象疾患となる脂肪酸代謝異常症

対象疾患	新生児タンデムマス・マススクリーニング陽性所見
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	C14:1>0.4 かつ C14:1/C2>0.013
三頭酵素欠損症	C16-OH>0.1 かつ C18:1-OH>0.1
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	C8>0.3 かつ C8/C10>1.4
CPT1(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1)欠損症	C0/(C16+C18)>100
CACT(カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ)欠損症	C18>3.5 かつ(C16+C18:1)/C2>0.62
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
OCTN2 欠損症(全身性カルニチン欠乏症)	C0<10
グルタル酸血症2型	C8>0.3 かつ C10>0.4 かつ C12>0.4 かつ C10/C2>0.014

新生児マススクリーニング陽性の値は各スクリーニング施設で若干異なり、ここに示す値は参考値である。単位はnmol/mL、比は絶対値。

1. 脂肪酸代謝異常症の臨床病型

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者又は保因者がいて家族検索で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。

② 新生児期発症型 (重症型)

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

③ 乳幼児発症型 (間欠発作型)

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、全身倦怠感、筋力低下、急性脳症様/ライ様症候群様発作、乳幼児突然死症候群 (SIDS) などである。急性期の検査所見としては、非ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、肝逸脱酵素高値、CK高値などがみられる。肝腫大 (脂肪肝) を示すことが多い。発作時に肥大型心筋症を示すこともある。

④ 遅発型（骨格筋型）

主に年長児、学童あるいは成人以降に、間欠的に起こる全身倦怠感、横紋筋融解症、もしくは筋痛、ミオパチーなどの症状を呈する。間欠的な発作に悩まされることが多い。その他にも進行する肥大型・拡張型心筋症として発症する例、致死的な不整脈などで発症する例がある。

2. 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

① 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

② 骨格筋症状

主に遅発型でみられる。乳幼児期発症型でもみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や饑餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

③ 心筋症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。新生児期発症型では、重度の心筋症とそれに伴う心不全、致死的な不整脈などがみられる。

④ 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸、誤嚥性肺炎などの多彩な表現型を呈する。

⑤ 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。新生児発症型でも嘔吐がみられる。

⑥ 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

⑦ その他

一部の疾患の新生児発症型多嚢胞性腎や特異顔貌などの奇形を呈するものがある。

3. 参考となる検査所見

① 低～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の定性検査で(±)～(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/ β ヒドロキシ酪酸モル比 > 1.0 であれば脂肪酸 β 酸化異常を疑う。

② 肝逸脱酵素上昇

種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認める。

③ 画像所見

主に長鎖脂肪酸代謝異常症およびグルタル酸血症Ⅱ型などにおいて、脂肪肝を合併していることが多く、超音波検査、CT、MRI等の画像診断も参考になる。また大腿等の筋MRI画像で脂肪変性の所見がみられることもある。

④ 筋肉由来の生化学異常

血中 CK 値が、非発作時に軽度高値でも間欠的に著明高値 (>10,000 IU/L) になることが多い。また急性期にはミオグロビン尿 (褐色尿) 尿もしばしばみられる。

⑤ 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。

⑥ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

4. 診断の根拠となる特殊検査

① 血中アシルカルニチン分析

疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇を検出する。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は表に示す。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。また全身性カルニチン欠乏症などでは尿中アシルカルニチンも合わせて検査し、カルニチンクリアランスの上昇がみられる。

② 尿中有機酸分析

一般に急性期の尿では非ケトン性ジカルボン酸尿などの脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られる。

中鎖脂肪酸代謝異常症やグルタル酸尿症 2 型では疾患特異的な尿中代謝産物の排泄がみられることがある。

③ 酵素学的診断

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用い酵素活性測定を行う。

④ in vitro probe assay (β酸化能評価)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay によって、脂肪酸代謝能を評価できる。培養液中に疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、酵素診断に準じる。

⑤ イムノブロットィング

酵素に対する抗体を用いてイムノブロットィングでタンパクの欠損、またはタンパク量の減少を評価する。酵素に対する特異抗体が必要である。

⑥ 遺伝子解析

病因となる遺伝子の異常を同定する。

5. 鑑別診断

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎など

中枢神経疾患：急性脳炎/脳症 (インフルエンザ脳症含む) など

肝疾患：急性肝炎など

内分泌疾患：高インスリン血症

6. 診断基準

疑診； 発症前型を除き、主要症状及び臨床所見のうち少なくとも一つを認め、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイル (表) を認めるとき、疑診とする。新生児マススクリーニングなどによる発症前型に関しては、タンデムマス・スクリーニングのアシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを認めるとき、疑診とする。

確定診断； 上記に加え、診断の根拠となる検査のうち③～⑥の少なくとも一つで疾患特異的所見を認めるとき、確定診断とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合報告書

糖原病の診断治療基準作成と総合的な対策について
研究分担者 杉江秀夫 自治医科大学小児科 教授

研究要旨

診療ガイドライン（基準）は患者が特定の疾患について、どこの場所でも標準化された治療を受けられるために、医療者がそれに基づいて治療を行う指針を与えるものである。本研究では研究期間において糖原病の診断・治療基準を作成した。この基準についてその有効性を見るには基準に基づいて診断・治療が行われた実績とその効果について臨床医にアンケートを行うなど一定の期間における検証が必要である。また代謝異常症一般は終生治療あるいは診療に関わる必要性のある疾患がほとんどであり、生後まもなく発症する疾患が成長して成人になるトランジションについて、どのように関連成人診療科へ橋渡しして連携してゆくか、ロードマップの作成も早急に取り組むべき課題である。

研究協力者

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授

A. 研究目的

糖原病は解糖過程の代謝系の異常によって起こるグリコーゲンの代謝異常症である。臓器特異性の発現から肝型、筋型、肝筋型、脳型などの分類がされている。本症自体は希少疾患であることもあり、一般臨床現場では診断が困難である。本症は新生児マススクリーニング対象疾患では無かったが、今回診断基準策定に含まれるべき疾患とした。

本分担研究では、糖原病および糖新生異常症につき診断・治療の標準化をめざす目的で、広く利用される診断・治療基準を作成した。

B. 研究方法

1. 診断・治療基準（案）の作成について

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会において糖原病を担当し、委員間での議論を深めた。なお II 型はリソゾーム病の中で扱うため除外した。

1) 糖原病の症状による分類にそった診断基準の策定：

糖原病は病型によって症状が異なるため前景に出る罹患臓器の症状から、肝型、筋型、その他の糖

原病に分類し、肝型はさらに、(1) 空腹時の低血糖を主要症状とする群（I 型、III 型、VI 型、IX 型）と、(2) 低血糖を発症しない群（IV 型）に分類し診断基準を作成した。その他の糖原病として、0 型、グルコーストランスポーター-2 欠損症（GLUT2）を診断基準作成の対象疾患とした。糖新生異常症については、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ（FBPase）欠損症を対象とした。

2) 診断基準作成の基本項目：

(a) 主要症状、(b) 参考となる検査所見、(c) 診断の根拠となる特殊検査、(d) 鑑別すべき疾患の 4 項目について掲載する方式を採用した。特に特殊検査については検査の安全性を最も考慮し、患者の状態の悪化を招く検査には推奨しないことを記載した。

3) 診断基準の記載方法：

診断基準として確定診断の基準を記載し、疾患によっては疑診の基準を記載した。

4) 診断基準のブラッシュアップ：

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会および本研究班において診断基準案のブラッシュアップを行った。

2. 糖原病の診療の問題点と一生を通じたトータルケアについて

①小児科から成人診療科へのトランジションに

ついて、②自然歴の把握、③患者の登録についてわが国における現状について検討した。

(倫理面への配慮)

糖原病の酵素診断および遺伝子診断については、自治医科大学遺伝子倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 診断基準(案)の作成について

◇ 肝型糖原病

疾患の概要：

グリコーゲン代謝経路の酵素やトランスポーターの異常により起こる疾患で、多くは組織にグリコーゲンが蓄積するが、蓄積しない病型もある。I型、III型、IV型、VI型、IX型があり、症状には程度の差がある。III型の多くの症例では筋症状あるいは心症状を伴う。頻度としてはIX型が最も多く、I型、III型がそれに次ぐ。

I型はグルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)機構の障害による疾患で、Ia型(グルコース-6-ホスファターゼ欠損症)とIb型(グルコース-6-ホスフェート トランスロカーゼ欠損症)がある。肝臓、腎臓、腸管に多量のグリコーゲンが蓄積し、低血糖と高脂血症、高尿酸血症などの二次性代謝障害を呈する。Ib型では顆粒球減少と易感染性を伴う。

III型はグリコーゲン脱分枝酵素の欠損による疾患で、組織にグリコーゲン限界デキストリンが蓄積する。欠損活性の種類と罹患臓器(肝臓、骨格筋、心筋)によりサブタイプに分類される。III型の多くはIIIa型であり、低血糖、肝腫大、筋症状および症例によっては心症状を伴う。

IV型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症である。組織に分枝鎖の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する。肝脾腫、筋力低下などが認められる。低血糖は認めない。

VI型は肝グリコーゲン ホスホリラーゼ欠損症、糖原病 IX型はホスホリラーゼキナーゼ欠損症である。肝腫大と軽度の低血糖を生じる。なおIX型にはまれに筋症状や心筋症状と呈する型が存在する。

空腹時に低血糖を認める群における基本項目：

(a)I型、III型、VI型、IX型に共通する主要症状

① I型糖原病

空腹時の低血糖症状、人形様顔貌、成長障害、肝腫大、出血傾向(鼻出血)。

Ib型では易感染性がみられる。

② III型糖原病

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長。(I型に比し症状が軽度である)。IIIa型とIIId型では経過中に筋力低下を伴い、心筋障害を伴うこと症例もある。

③ VI型糖原病

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長(I型に比し症状が軽度で、無症例もある)。

④IX型糖原病

空腹時低血糖症状、肝腫大、低身長。(I型に比し症状が軽度で、無症例もある。)IXb型では軽度のミオパチー症状を伴う。

(b)参考となる検査所見

① 空腹時低血糖

② 血中乳酸の上昇(I型では空腹時に上昇。III型、VI型、IX型では食後に上昇)

③ 肝機能異常

④ 低血糖時の代謝性アシドーシス(I型)

⑤ 高尿酸血症

⑥ 好中球減少(Ib型)

⑦ 高CK血症(IIIa型およびIIId型)

⑧ 画像検査

超音波検査、CT、MRIで肝腫大。肝超音波検査のエコー輝度上昇。肝臓CTの信号強度の上昇。高脂血症の程度により脂肪沈着のためCT値が低下する場合もある。

(c)診断の根拠となる特殊検査

① 乳酸値あるいはグルコース負荷試験：

空腹時に高乳酸血症を呈する症例ではI型の疑いが強く、I型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が低下する。III型、VI型、IX型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が上昇する場合が多い。

② グルカゴン負荷試験(I型が疑われる症例では実施は推奨しない)：

III型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後2時間の試験で血糖が上昇

する。VI型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇しない。IX型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇する。

③ 肝生検

肝組織にグリコーゲンの著明な蓄積および脂肪肝を認める。

④ 酵素診断

白血球、赤血球もしくは生検肝組織、生検筋組織（肝筋型糖原病）で酵素活性が欠損もしくは低下している。

【注】 IX型糖原病の一部では赤血球のホスホリラーゼキナーゼ活性低下を認めない症例があり、そのような症例をX-linked liver glycogenosis (XLG)2型としている。肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが、酵素活性低下がなくてもXLG2型は否定できない。

⑤ 遺伝子解析

遺伝子診断にて病因となる遺伝子変異の同定。Ia型には*G6PC*遺伝子に日本人好発変異(727g>t変異 [現行表記 c. 648G>T])がIb型には*G6PT1*遺伝子に好発変異 p. W118Rがある。

(d) 鑑別すべき疾患

糖原病を含む肝腫大、低血糖を示す疾患や肝炎など。

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

- ①主要症状または参考となる検査所見のうち、肝腫大を認め、肝機能障害、もしくは低血糖のいずれか1つが存在し、グルコース負荷試験で乳酸低下を認めた場合は、糖原病I型の疑診例とする。
- ②主要症状または参考となる検査所見のうち、肝腫大を認め肝機能障害もしくは低血糖のいずれか一つが存在し、グルコース負荷試験で糖原病I型の疑診例とならなかった症例は、I型以外の肝型糖原病の疑診例とする。

確定診断

酵素活性の低下もしくは遺伝子解析で病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

【補記1. 負荷試験についての注意】

糖原病を診断する際に行われるFernandesの負荷試験は必ずしも生化学的診断結果と合致しないこともあるので注意が必要である。特にI型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例の報告があるため、I型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は基本的には行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が望ましい。そのため負荷テストとしては、グルコース負荷試験の結果により、酵素測定あるいは遺伝子解析を行うことが推奨される。

【補記2. 肝腫大について】

I型、III型、VI型、IX型糖原病における肝腫大は乳児期には発現するが、発現時期は様々であることを考慮して診断を進める必要がある。

4) I型、III型、VI型、IX型の治療と管理

I型糖原病の治療:

1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり重篤な低血糖やケトーシスが発生することがある。低血糖やケトーシスに対し、経口摂取が可能な場合には糖分を経口摂取、経口摂取不良時にはグルコースの静脈投与を行う（推奨度B）。代謝性アシドーシスは重炭酸の投与により補正する（推奨度B）。

緊急時のグルコース静脈内投与:ただちにグルコースの静脈注射を行い、持続点滴に移行する（持続点滴のグルコース投与量は下記のグルコース必要量を参考にする。）（推奨度B）。

乳酸フリーの輸液を使用することが望ましいという意見がある（推奨度D）。

年齢	グルコース必要量 mg/kg/min
0-12か月	7-9
1-3歳	6-8
3-6歳	6-7
6-12歳	5-6
思春期(青年期)	5
成人	3-4

2. 低血糖の予防

食事療法：少量頻回食（推奨 A）や夜間持続注入を行う。糖原病治療用ミルク、非加熱のコーンスターチを投与し低血糖を予防する（推奨度 A、エビデンスレベル I）。

乳酸、果糖、ショ糖、ガラクトースの摂取は全体の糖の 5%以下に制限する。少量のフルーツや野菜やミルク以外は避けるべきである。（推奨度 B）

個々の患者による血糖維持の状態（fasting period）を個々に評価し食事療法の計画をたてる必要がある。

1) エネルギーの摂取量は理想体重における必要量を基本とする。（推奨度 B）

2) 1~2 歳は 8 回食、それ以降は 7 回食を基本として、昼間は空腹時間を 3~4 時間以内とし、3 回の食事の合間に、治療乳+コーンスターチの混合を投与する。1~2 歳では就寝前の午後 11 時と午前 2 時頃に治療乳+コーンスターチの混合を投与。それ以降は午前 2 時の投与を抜いて 7 回食とする。（推奨度 B）。

3) 毎回の食事における 3 大栄養素の比率は炭水化物 70-75%、タンパク質 10-13%、脂質 15-17%（推奨度 B）

4) 毎回の食事エネルギーにはコーンスターチのエネルギーを含める。（推奨度 B）

補足

- ① 夜間持続注入にはグルコースまたは糖原病用ミルクを注入する。我が国では糖原病用ミルクが使用されることが多い。（推奨度 B）
- ② 夜間持続注入終了後や中断時に低血糖が出現することがある。できる限り早く食事をとるべきである。（推奨度 C）
- ③ 持続注入は経鼻管により注入するが、症例によっては胃瘻造設が考慮される。Ib 型では炎症性腸疾患や易感染性も問題があり慎重に考慮すべきである。（推奨度 C）
- ④ 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、未調理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）

- ⑤ 未調理のコーンスターチを開始するときには、0.25g-1g/kg から開始しゆっくり増量する。腹満、鼓脹、下痢に注意する。これらの症状は一過性のことが多い。血糖を 4 時間保持するために血糖を見ながら回数と量を調整する。

（推奨度 B）

夜間の間歇的な未調理のコーンスターチ投与がグルコースの持続注入より低血糖の予防効果が高いという分析がある。（推奨度 A エビデンスレベル I⁷⁾）

3 高尿酸血症の治療

高尿酸血症に対し、アロプリノール* (10mg/kg/day 分 3)、フェブリク*（腎機能障害のある人にも使用可能）が有効である。（推奨度 B）

4 代謝性アシドーシスの治療

適切な食事療法を行っても静脈血 base excess が -5mmol/L または HCO_3^- が 20mmol/L 未満のときには補正を行う。（推奨度 C）

クエン酸カリウム（ウラリット*）を 8-12 時間ごとに経口投与する。（推奨度 C）

5. 腎障害の治療

腎機能と尿中アルブミンを改善するために captopril, ramipril などの ACE 阻害薬*や ARB 阻害薬を投与する（推奨度 C）。

高血圧が持続する場合には他の降圧剤の投与を追加する（推奨度 C）。

6. ビタミン、ミネラル、鉄欠乏の治療

カルシウムやビタミン D、ビタミン B1、鉄の不足に注意する。（推奨度 C）

7. 高脂血症に対する薬物療法

食事療法を行っても高トリグリセライド血症が持続する時には胆石症や膵炎を予防するために高脂血症治療薬を投与する。（推奨度 D）

8. 好中球減少症、好中球機能障害に対する治療（糖原病 Ib 型）

・糖原病 Ib 型の好中球減少症に対し、G-CSF* 投与を行う。（推奨度 B）持続的に好中球減少 ($200/\mu\text{L}$ 未満) がある、または生命に危機を及ぼす感染症の既往がある、または重度の炎症性腸疾患がある場合に適応となる。（推奨度 B）

・糖原病 Ib 型の好中球減少症は少量の GCSF に反応するので、隔日投与から始めることが推奨される。(推奨度 B)

・GCSF を用いる場合には、髄外造血が亢進することにより脾腫が引き起こされることがあるため注意が必要である。

・易感染者への抗菌薬の予防投与が考慮される(推奨度 D)

9. 成人期の合併症に対する治療

肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合や治療抵抗性の低血糖に対し肝移植が考慮される(推奨度 C)。

I 型糖原病に対する肝移植は、低血糖や肝障害に対しては効果がある。腎障害や Ib 型の好中球減少症に対しては症状を改善しない。

腎不全に対し、腎移植が考慮される。(推奨度 C)

10. 外科手術の際の管理

外科手術に先行して出血時間の正常化と血糖のコントロールを行う。出血時間の正常化のためにグルコースの投与を行う。(持続胃管からの投与を 1 週間、またはグルコースの点滴静注を 24-48 時間)。周術期の血糖の乳酸のモニタリングを注意深く行う。

(推奨度 C)

11. 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。

(推奨度 B)

2) I 型糖原病の管理 (推奨度 B)

1. 定期診察

0-3 歳では 2 か月間隔、3-20 歳では 3 か月間隔、成人では 6 か月間隔程度で定期診察する。

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症罹患の有無、鼻出血や下痢などの有無を聴取し、食事療法の確認を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓、脾臓、血圧、皮膚所見、関節所見を診察する。

2. 検査

① 血糖測定日内変動の測定：適宜行う。

② 血算、Cre, BUN, Na, K, Cl, Ca, P, AST,

ALT, γ GTP, TP, ALB, 血糖、尿中ケトン体、乳酸、尿酸値、コレステロール、TG, 血液ガス、PT、尿検査 尿中マイクロアルブミン、

③ 腹部画像 超音波腹部 CT/MRI : 1 年毎

Ib では脾腫が 35%にみられるという報告があるので脾腫の評価も行う

④ 心臓超音波 : 10 歳以上は毎年

⑤ 参考となる所見 : 血小板凝集能、尿中乳酸排泄 (乳酸/Cre)、GFR、骨密度、AFP、CEA

3) I 型糖原病の予後

I 型糖原病では糖新生も障害されるため、糖原病の中で乳幼児期から最も著しい低血糖が生じる。感染症り患時の食事摂取不良や胃腸炎に際し、代謝性不全発作が生じ、低血糖によるけいれんを伴うことがある。

成長障害、鼻出血、高脂血症や時に思春期遅発症が見られる。膵炎や胆石症を発症することがある。月経過多もみられる。

血糖コントロールが良好になると肝腫大、成長障害、鼻出血は改善される。

好中球減少のある患者では炎症性腸疾患合併の報告があり、77%の GSD 1 b の患者に炎症性腸疾患がみられたという報告がある。

Ib 型では甲状腺自己免疫疾患や甲状腺機能低下症の頻度が上昇する。

低血糖による昏睡を経験した患者では 32%に知的障害がみられたという報告がある

10 歳頃から肝腺腫が出現し、一部は悪性化する。

15 歳以上の症例で蛋白尿、血尿、高血圧など腎臓の障害が出現することがある

III 型糖原病の治療基準

1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食餌摂取が不良となり低血糖やケトosis が発生することがある。治療は I 型糖原病に準じる。(推奨度 B)

2 低血糖の予防

食事療法 : 飢餓を避け、特に乳児や小児では少量頻回食を行う。

低血糖がある場合には、就寝前の軽食や未調理のコーンスターチ投与、または必要に応じ夜間持続注入により低血糖を予防する（推奨度 I、エビデンスレベル I）。

糖原病治療用ミルクの利用が可能である。

未調理のコーンスターチ療法は血糖を 4 時間保持するために 1～2 g/kg から始め、血糖を見ながら回数と量を調整する。

III 型糖原病では毎回の食事における 3 大栄養素の比率は炭水化物 50%、タンパク質 25%、脂質 25%とする。単独のショ糖摂取を避ける。（推奨度 B）

付記：IIIa 型の青年期以降のミオパチーに対し、小児期と同様の高タンパク食（全カロリーの 25%）、低炭水化物（50%未満）、単独のショ糖摂取の回避、飢餓をさける、就寝前の捕食や高タンパクフォーミュラの夜間注入が効果を示したという報告があるため、青年期以降も食事療法を継続する。（推奨度 C、エビデンスレベル III）

III b では青年期以降には栄養は通常のバランスのとれた食事に移行する。

3 心筋症の治療

III 型糖原病に心機能低下が生じる場合には薬物治療（推奨度 B）などを行う。

心筋症の治療に使用される β 遮断薬は低血糖の症状をマスクする可能性があるので注意して使用すること（推奨度 B）。

4 肝移植

成人期の合併症として、肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合、又、治療抵抗性の低血糖に対し肝移植が選択される場合がある。肝移植は低血糖や肝腫瘍、肝硬変に効果的であるが、ミオパチーや心筋症に対する効果は知られていない。

5 外科手術の際の管理

周術期の血糖の管理を注意深く行う。（推奨度 C）

麻酔時にサクシニルコリンなど横紋筋融解症を引き起こしうる麻酔薬の使用には注意が必要。（推奨度 C）

6 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。

（推奨度 B）

2) III 型糖原病の管理

1 定期診察

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症り患の有無、食事療法の確認、運動発達の問診を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓、血圧、筋力などを診察する。

2 検査

血液検査

AST, ALT, PT, ビリルビン、アルブミン、血清 CK 値などを測定する。

腹部画像検査により肝硬変などについて評価する。

腹部超音波検査：小児では腹部超音波検査が有用であり、初回および 12 から 24 ヶ月ごとに行うべきである。

腹部 CT や MRI 検査：特に成人では 6 ヶ月から 1 年間隔で検査を行う。

心臓超音波検査：IIIa 型では 12–24 ヶ月ごとに行う。III b でも初回の心臓超音波を行い、4 年ごとに反復する。

心電図：不整脈の評価のために心電図を行う。

IIIa では 2 年ごとに行い、症状がある場合には精査をする。

補記 上記の検査間隔は所見によってはより頻回に行う必要がある。

3) III 型糖原病の予後

III 型糖原病では乳幼児や小児期には肝臓の腫大や低血糖、成長障害が主症状である。これらの症状は年齢とともに改善するが、肝腫大消失後に肝に良性の腫瘍（腺腫）や、まれに肝がんが発生することがある。

IIIa 型では筋症状として、小児期に軽度の運動の発達遅滞が見られる。成人期に筋力低下が進行し、歩行不能となる症例がある。心筋肥大が見られ、肥大型心筋症や心不全の症状が出現することがある。不整脈にも注意が必要である。

VI 型、IX 型の治療

1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食餌摂取が不良となり低血糖やケトosisが発生することがある。治療はI型糖原病に準じる。(推奨度B)

2 低血糖の予防

食事療法: 飢餓を避け、特に乳児や小児では少量頻回食を行う。

低血糖がある場合には、就寝前の軽食や未調理のコーンスターチ投与、または必要に応じ夜間持続注入により低血糖を予防する(推奨度I)。

糖原病治療用ミルクの利用が可能である。

未調理のコーンスターチ療法は血糖を4時間保持するために1~2g/kgから始め、血糖を見ながら回数と量を調整する。

毎回の食事における3大栄養素の比率は炭水化物50%、タンパク質25%、脂質25%とする。過量のショ糖摂取を避ける。(推奨度B)

3 外科手術の際の管理

周術期の血糖の管理を注意深く行う。(推奨度C)

4 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。

(推奨度B)

2) VI型、IX型糖原病の管理

1 定期診察

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症り患の有無、食事療法の確認、運動発達の問診を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓などを診察する。

2 検査

血液検査

AST, ALT, PT, ビリルビン、アルブミンなどを測定する。

腹部画像検査により肝硬変などについて評価する。

腹部超音波検査: 小児では腹部超音波検査が有用であり、初回および12から24ヶ月ごとに行うべきである。

腹部CTやMRI検査: 特に成人では6ヶ月から1年間隔で検査を行う。

補記 上記の検査間隔は所見によってはより頻回に行う必要がある。

3) VI型、IX型糖原病の予後

乳児期から肝臓の腫大と身体の成長障害が見られるが軽症のことが多い。成長障害や肝腫大、低血糖は年齢とともに消失し、多くの成人では無症状である。常染色体劣性遺伝形式をとるIX型では、肝硬変を生じる例があるため、長期的な経過観察が必要である。

空腹時に低血糖を認めないIV型糖原病の基本項目:

目:

IV型には以下の病型が報告されている。

臨床病型

- ① 肝型(重症肝硬変型)
- ② 非進行性肝型
- ③ 致死新生児神経・筋型
- ④ 幼児筋・肝型
- ⑤ 成人型(ポリグルコサン小胞体病)

(a) 主要症状

- ① 肝型(重症肝硬変型)

低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧亢進がみられる。

- ② 非進行性肝型

肝機能異常のみで肝硬変を示さない。

- ③ 致死新生児神経・筋型

重度の神経症状。

- ④ 幼児筋・肝型

筋力低下および肝機能異常。

- ⑤ 成人型

おおむね40歳以降に認知症や神経症状を呈する。

(b) 参考となる検査所見

- ① 肝機能障害

- ② 肝組織化学所見

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

(c) 診断の根拠となる特殊検査

- ① 赤血球または肝臓におけるグリコーゲン

分枝鎖酵素活性の低下

- ② 遺伝子解析で病因となる遺伝子変異の同定
- ③ 電顕所見で肝あるいは筋組織にアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

(d)鑑別すべき疾患

肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他のフロッピーインファントを示す疾患

IV型糖原病の治療

- 1) IV型糖原病の臨床症状は多岐にわたる。重症肝硬変や致死性の型では全身管理を行う(推奨度C エビデンスレベルV)。進行する肝障害に対する唯一効果が見られる治療は肝移植である。肝移植は進行性の肝障害のみでなく、筋症状にも効果がある可能性がある。(推奨度C)

2) IV型糖原病の管理

1 定期診察 (推奨度B)

肝障害や神経所見の評価を行う。

2 検査 (推奨度B)

血液検査

AST, ALT, PT, ビリルビン、アルブミン、アンモニアなどを測定する。

腹部画像検査(腹部超音波検査、腹部CTやMRI検査)により肝硬変などについて評価する。

3) IV型糖原病の予後

IV型糖原病肝型では、グリコーゲン分枝酵素の欠損によりアミロペクチン様のグリコーゲンが蓄積する結果、進行性の肝腫大を呈し、典型例では5歳までに肝硬変が進行する。

◇ 筋型糖原病

疾患の概要：

筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよぶ。III型、IV型では肝症状も伴う(肝型糖原病の項参照)。V型(McArdle病)、VII型(垂井病)、IXd型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)、ホスホグリセリンキナーゼ(PGK)欠損症、筋ホスホグリセリンキナーゼ(PGAM)欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼAサブユニッ

ト(LDH-Aサブユニット)欠損症、アルドラーゼA欠損症、β-エノラーゼ欠損症などがある。筋型糖原病の中ではII型(Pompe病)、III型、V型が多い。糖原病II型はリソゾーム病にも分類されるため、本診断基準では取り扱わない。

筋型糖原病の病型：

1) 運動誘発性に筋症状(筋痛、筋硬直、横紋筋融解症)を示す型：

V型(筋ホスホリラーゼ欠損症)

VII型(筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症、垂井病)

IXd型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症d型)

PGK欠損症(ホスホグリセリンキナーゼ欠損症)

PGAM欠損症(筋ホスホグリセリンキナーゼ欠損症)

LDH-Aサブユニット欠損症

アルドラーゼA欠損症

β-エノラーゼ欠損症

2) 固定性の筋症状(筋力低下)を示す型

III型(IIIa, IIId)(グリコーゲン脱分枝酵素欠損症)

IV型(グリコーゲン分枝鎖酵素欠損症)

アルドラーゼA欠損症

筋型糖原病における基本項目：

(a-1)主要症状

① 運動誘発性に筋症状を示す型：

運動不耐、運動時痛性筋けいれん、横紋筋融解症(ミオグロビン尿症)。特に強度の短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、痛性筋けいれんが生じやすい。

② 固定性筋症状を示す型：

非進行性/進行性の筋力低下を呈する。

(a-2)その他の特徴的的症状または随伴症状

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

② VII型では溶血を認めることがある。

③ PGK欠損症では溶血、および中枢神経症状(てんかん、精神遅滞など)を伴う例がある。

- ④ アルドラーゼ A 欠損症では溶血、精神遅滯を伴う例がある。

(b) 参考となる検査所見

- ① 血清 CK 高値
運動誘発性筋症状出現時には著明に上昇する。
- ② 尿中・血中ミオグロビン、血清尿酸値の上昇
- ③ ミオグロビン尿が見られる場合は血清 BUN、クレアチニンの上昇。
- ④ 糖原病 VII 型、PGK 欠損症、アルドラーゼ A 欠損症では溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加

(c) 診断の根拠となる特殊検査

- ① 阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験：
負荷後の血中乳酸およびピルビン酸の上昇不良。(前値の 1.5 倍未満の乳酸上昇を異常とする。アンモニアを同時測定し、アンモニアが上昇しない場合には、運動負荷が十分ではない可能性がある)。但し II 型とホスホリラーゼキナーゼ欠損症では乳酸の反応は正常。LDH-A サブユニット欠損症ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がないのが特徴。
- ② 生検筋組織化学検査
III 型、V 型、VII 型では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認め、いわゆる vacuolar myopathy の病理組織像がみられるが、その他の病型ではグリコーゲンの蓄積が軽度である場合が多い。V 型、VII 型ではそれぞれホスホリラーゼ染色、PFK 染色が陰性。
- ③ 遺伝子解析
筋型糖原病では V 型のみ日本人の好発変異を認める。V 型における *PYGM* の日本人好発変異 (708/709 del TTC) の頻度は約 50% である。
- ④ 酵素活性測定
生検筋における酵素活性欠損または低下を証明する。PGK 欠損症では赤血球でも測定可能。

(d) 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病など

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

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

確定診断

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

筋型糖原病の治療

① 急性期の治療

急性期の横紋筋融解症、腎機能障害に対して、大量輸液、高カリウム血症対策と尿アルカリ化、急性腎不全に対しては血液透析などを行う (推奨度 B)。

② 筋症状の出現と筋崩壊の予防

一般に重量挙げなどの強い等尺性の運動を避ける (推奨度 B)、V 型に対しては、ビタミン B6 投与 (推奨度 C)、V 型では運動前のショ糖摂取により運動耐性が改善する (推奨度 B)。

V 型では低用量のクレアチニンと ramipril の投与が ACE の D/D phenotype を持つ患者にわずかな効果がみられている。low dose creatine supplements により運動不耐が改善すると報告されている。(推奨度 B) 溶血性貧血に対して輸血や摘脾を行う (推奨度 B)。

③ 心筋症に対する治療

心筋症を合併する IIIa 型では心筋症の薬物療法などを行う。(推奨度 B)

④ 理学療法

V 型では少人数のオープン試験により aerobic training が副作用なく運動能力 (fitness) を高めることが報告されている。(推奨度 B エビデンスレベル III)

筋型糖原病の管理

筋力低下、心機能、溶血など病型により項目を選択し評価を行う。(推奨度 B)

筋型糖原病の予後

生命予後は良好。筋力低下、筋萎縮が進行することがある。肝型糖原病の項に記載した III 型糖原病では、心筋の障害により生命予後が左右される。

PGK 欠損症やアルドラーゼ A 欠損症では精神遅滞を伴う例がある。

3. その他の糖原病の診療ガイドライン

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

1. 糖原病 0a 型 (肝型グリコーゲン合成酵素欠損症)

疾患の概要:

グリコーゲンシンターゼは、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの α (1 \rightarrow 4) 結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病 0a 型では肝組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。臨床病型には① 発症前型および② 乳児発症型がある。

(a) 主要症状

空腹時の低血糖症状 (不機嫌、けいれん、意識障害など)。肝腫大は認めない。

(b) 参考となる検査所見

- ① 食後の高血糖、食後高乳酸血症や高中性脂肪血症
- ② 空腹時のケトン性低血糖
- ④ 空腹時の血中アラニン低値

(c) 診断の根拠となる特殊検査

- ① グルコース負荷試験
高血糖および高乳酸血症を認める。
- ② グルカゴン負荷試験
食後 3 時間グルカゴン負荷試験では血糖は正常反応を示すが、空腹時負荷では血糖は上昇しない。
- ② 肝組織病理
PAS 染色でグリコーゲンがほとんど染色されない。(グリコーゲンの枯渇)

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

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

確定診断

肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下とグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明したものまたは *GYS2* の病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

2. 糖原病 0b 型 (筋グリコーゲン合成酵素欠損症) 疾患の概念

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

(a) 主要症状

運動時の失神、運動不耐、不整脈、突然死、(不整脈)

(b) 参考となる検査所見

心筋症、心電図異常

(c) 診断のための特殊検査

① 筋生検査

グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性

② 遺伝子解析にて病因となる変異を同定

③ 骨格筋の酵素測定にて酵素活性の低下または欠損を証明

④ イムノプロットで蛋白の欠損を証明する。

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

確定診断

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

0a 型の治療

① 少量頻回 (3~4 時間間隔) の食事摂取を行う。高蛋白食。血糖コントロール不良例ではコーンスターチ療法を行う (推奨度 B)

② 管理

血糖コントロール、発達の評価および食事療法の

調整を行う。

0b型の治療

① 確立された治療法はない。運動制限が必要性を考慮する。(推奨度B)

3. Fanconi-Bickel 症候群 (糖原病 XI 型)

疾患の概要

Fanconi-Bickel 症候群は、グルコーストランスポーター2 (GLUT2) の機能障害により引き起こされる。

(a) 主要症状

肝腫大、腹部膨満、成長障害、空腹時の低血糖症状、くる病症状

(b) 参考となる検査所見

① 空腹時低血糖と食後の高血糖

② Fanconi 型近位尿細管障害

尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、低リン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス

③ 高ガラクトース血症

④ 高ALP血症

⑤ 骨X線でくる病の所見を認める

(c) 診断の根拠となる特殊検査

組織所見：肝細胞、近位尿細管におけるグリコーゲンの蓄積と肝細胞の脂肪変

(d) 鑑別診断

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

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

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

確定診断

遺伝子解析にて病因となる変異が同定されたものを確定診断例とする。

4. 糖新生系異常症の診療ガイドライン案

本項ではフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症を取り扱う。

疾患の概要

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

(a) 主要症状

果糖不耐。体重増加不良。嘔吐や低血糖症状が発作性に反復して出現する。

(b) 参考となる検査所見

① 低血糖

② 低リン血症

③ 高尿酸血症

④ 肝機能障害

⑤ 尿細管障害

⑥ 代謝性アシドーシス、高乳酸血症

⑦ 血中アラニン高値、ケトン体陽性。

(c) 診断の根拠となる特殊検査

尿中有機酸分析

グリセロール-3-リン酸の上昇。発作時にのみ上昇する症例もある。

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

(d) 鑑別診断

ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、フルクトース不耐症、有機酸代謝異常症、糖原病 I 型

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

確定診断

主要症状を認め、尿中(2分析で特異的なグリセロール-3-リン酸の上昇を認めたものを確定診断例とする。特異的な所見が不十分な場合には、白血球のフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (FBPase) 活性が欠損または低下、あるいは遺伝子異常が同定されたものを確定診断例とする。

糖原病の診療の問題点と一生を通じたケアについて

- ① 小児科から成人診療科へのトランジションについて：先行研究の文献などを検討した。小児科側から成人診療科へのトランジションには両方の科における連携の不足、情報の不足が見られ、その点がトランジションの妨げになっていると思われた。
- ② 自然歴の把握、患者の登録について：
現在登録事業が行われており、将来的には自然歴を明らかにできると思われる。

D. 考察

今回の診断・治療基準案はエビデンスによった策定ではなく（MINDS に準拠した方法ではなく）、エキスパートオピニオンの域を出ないが、疾患の特異性もあり、高いエビデンスを持つ文献そのものが少ない。しかしながら、今回示した案は、臨床場面では活用できると考えられる。さらにその有効性を検証するためには、実際に用いた臨床医からのフィードバックを調査することも必要である。

本症を取り巻く総合的な問題として、トランジション、疾患登録、自然歴の確立を取り上げた。小児科から内科へのトランジションについては、Peter (*Pediatrics*, 2009) らは米国の内科医に対する意識調査を行い、どのような問題があるかを報告した。それでは、①先天性疾患や小児慢性疾患に対する管理のノウハウの不足、②家族の関わりを求めながらの脳性麻痺や精神遅滞のケアの困難、③青年期の心理的社会的要求への対応の難しさ、④疾患の特殊性のため高度な専門性の必要性、⑤青年期に医師と患者の関係が未発展のまま診療を開始する難しさ、⑥移行期患者を診るための時間的制約や財政的問題、⑦家族の医療者に対する期待の高さ、などを上げている。小児慢性特定疾患の補助が20歳で終了することもトランジションにとって課題である。小児科、成人診療科の双方が連携を取るための仕組み作りが、今後必要であろう。また疾患登録が進行すれば将来的には日本人の本症の自然歴の確立が可能であろうと思われた。

E. 結論

研究期間において、糖原病の診断治療基準(案)を策定した。実際にこの基準が使用され、その経過中に新たな知見が出た場合には、さらに定期的な改訂が必要になっていくことも考慮する必要がある。総合的な問題として患者をトータルで一生ケアするシステムづくりが今後の課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 2014;133(2):225-34
2. Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H. Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle Nerve.* 2012;44:436-40.
3. Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H: A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve.* 2014 Feb;49(2):295-6
4. Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* 2012;22:162-5.
5. 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子検査からみる神経疾患 代謝性筋疾患のメタボローム解析: *Clinical Neuroscience* (0289-0585) 30 巻 12 号 Page1428-1429 (2012. 12)

6. 福田 冬季子【小児疾患の診断治療基準(第4版)】(第2部)疾患 運動器疾患 代謝性ミオパチー 小児内科 44 巻増刊
Page804-805(2012. 11)

7. 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】 糖質代謝異常

8. 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】 糖質代謝異常 糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常 グリコーゲンシンターゼ欠損症日本臨床(0047-1852)別冊先天代謝異常症候群(上) 71-74
(2012. 10)

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

3. 実用新案登録

なし

4. その他

なし

代表的疾患における診断基準、診療ガイドライン案策定のための検討と先天性ケトン代謝異常
症の診療ガイドラインと総合的な対策について

研究分担者 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

統一したフォーマットの診断基準、診療ガイドラインの作成のため各分野のエキスパートに研究協力者になっていただき、平成 24 年度は新生児マススクリーニング対象疾患を中心に診断基準案、25 年度は診療ガイドライン案を策定した。これらを各研究分担者にてさらに検討をいただき、学会認定の診断基準となり、またガイドラインも学会認定となる予定である。分担の診断基準、先天性ケトン体代謝異常症についても診療ガイドライン策定し、またケトン体代謝異常、脂肪酸代謝異常症の遺伝子診断の向上のための MLPA 法の応用につき検討を行った。成人期の問題についても検討を行った。

研究協力者

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

A. 研究目的と B. 研究方法

1) 代表的疾患における診断基準案策定のための検討

今回の研究班では研究班で先天代謝異常症において学会認定診断基準のない代表的疾患群に対して、これを検討して公表することが求められている。本分担研究では、それぞれの分野の若手エキスパートを研究協力者とし、形式を統一した診断基準案を策定し、それを各分担研究者に示し、学会認定の診断基準を統一した形式で作成する。

2) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討

同様にそれぞれの分野の若手エキスパートを研究協力者とし、形式を統一した診療ガイドライン案を策定し、それを各分担研究者に示し、学会認定の診療ガイドラインを統一した形式で作成する。

3) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

先天性ケトン体代謝異常症は、1) ケトン体産生系の以上であるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、および 2) ケトン体産生障害をきたすサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA 転移フェラーゼ (SCOT) 欠損症と β -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症に分類される。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的良好と考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。このうち HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の 1 次疾患、 β -ケトチオラーゼ欠損症は 2

次疾患に分類され、今回の研究班での有機酸代謝異常症の範疇にも入れることができる。そのためこれらの 2 疾患の診断基準策定は有機酸代謝異常症というくくりで今回行った、また診療ガイドラインは個別疾患として策定した。

これまで T2 欠損症、SCOT 欠損症に対しての遺伝子診断率向上のために MLPA 法を独自に作成し、解析してきているが、それを HMG-CoA リアーゼ欠損症、および脂肪酸代謝異常症のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症とカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症についても確立することを目的とした。

・（倫理面への配慮）

先天性ケトン体代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の遺伝子解析については岐阜大学医学研究等倫理委員会の承認を得て行っており、十分な倫理的に配慮して研究を進めた。

C. 研究結果

1) 代表的疾患における診断基準案策定のための検討
特にタンデムマススクリーニング開始後の対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症、これに加えて糖尿病、ウイルソン病について診断基準案を策定した。

原案作成者

アミノ酸代謝異常症（尿素サイクル異常症、ビオプテリン代謝異常、シトリン異常含む）

中村公俊、坂本修 濱崎孝史

有機酸代謝異常症 高乳酸血症（ミトコンドリア病を除く）

長谷川有紀 但馬剛 村山圭、大竹明、小林正久
脂肪酸、カルニチン代謝

小林弘典 深尾敏幸 窪田満

糖原病(糖代謝) ウイルソン病

伊藤哲哉、福田冬季子 清水教一

その原案は、それぞれの疾患群の研究分担者によりさらに検討され、今回それぞれの分担者の報告する診断基準となった。

またこれらの疾患を包括する重症度分類について、重症の児が重症に分類され、軽症の児が軽症に分類されるよう、各疾患について検討を行い、いかのように策定した

重症度分類	
発症の契機	
新生児マススクリーニングで異常が指摘された	1点
家族内検索で異常が指摘された	1点
発症の時期	
新生児期に発症した	3点
乳幼児期に発症した	2点
学童期以降に発症した	1点
臨床経過と治療	
反復して症状を呈した	1点
診断後も画像所見, 検査異常がある。	1点
急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要としたことがある	3点
精神運動発達遅滞, 神経筋症状をみとめる	2点
食事療法が必要である	2点
継続的薬物療法が必要である	2点
移植医療が必要である	3点
3点以下を軽症とする。	
4点以上を重症とする。	
7点以上を最重症とする	

2) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討

タンデムマススクリーニング開始後の対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症、これに加えて糖尿病、ウイルソン病について診療ガイドライン案を策定した。その過程でエビデンスレベル、推奨レベ

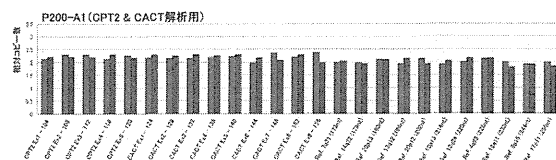
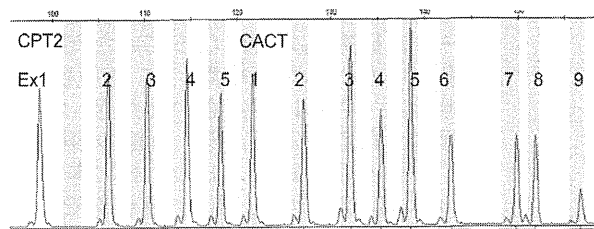
推奨度	
A	I~IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
B	生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
C	症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
D	生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
E	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

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

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

上記診断基準案、診療ガイドライン案について、先天性ケトン体代謝異常症に属する HMG-CoA リアーゼ欠損症、 β ケトチオラーゼ欠損症について策定した。

遺伝子診断向上のために今回作成した MLPA 法は、CPT2 および CACT 遺伝子の各エクソンに1つずつプローブをおいた設計になっており、一部エクソンにて反応不良が認められて、プローブの再設計を行ったが、最終的には良好な MPLA 法が確立できた。また HMG-CoA リアーゼ遺伝子についても確立することが出来た。



先天性ケトン体代謝異常症の成人期における問題点

点について検討を行った、文献的検索および研究分担者への私信により、 β -ケトチオラーゼ欠損症では、すくなくとも重篤なアシドーシス発作は成人期 m に歯報告がなく、すくなくとも4名が正常に出産しており、 β -ケトチオラーゼ欠損症では成人期に大きな問題はないと考えられた。一方 HMG-CoA リアーゼ欠損症では、成人期になって心筋症を合併した例、成人期に初めて重篤な低血糖発作をきたし重篤な障害を来した例、また2例での4回に出産は、妊娠中の重篤な発作により母体死亡、胎児死亡を来しており、成人期においても厳重な管理が必要であると考えられた。

D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で広まりつつあり、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定は急務である。今回多くの若手エキスパートに研究協力者として加わってもらい、各疾患群に共通のフォーマットで診断基準案を策定することで、研究分担者による診断基準策定を容易とし、それを学会認定の基準とすることができた。診療ガイドラインの策定をについても2014年中には学会承認が得られるところまで来ている。

先天性ケトン体代謝異常症においては、 β -ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症は、タンデムマススクリーニング対象疾患であり、有機酸代謝異常症の診断基準に含むことで、診療ガイドラインは個別に策定した。診療ガイドライン案に当たり、解決すべき臨床クエスチョンが抽出されている。

E. 結論

学会認定診断基準が策定されていない主に新たな新生児マススクリーニング対象疾患に対する診断基準案を策定し、最終的に学会認定基準とすることができた。また診療ガイドラインも2014年度中には第1版が公表できるところまで来ている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. 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* 3:107-115, 2012
2. Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S. Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Mol Genet Metab* 107(1-2):237-40, 2012
3. Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorder: evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Mol Genet Metab* 107:87-91, 2012
4. Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine cytcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 405:1345-1351, 2013
5. Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5G>A in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. *Hum Mutat* 34:473-480, 2013.
6. Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, Fukao T, Lee WH, Oppermann U, Yue WW. A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
7. Buhaş D, Bernard G, Fukao T, Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA. A treatable new cause of cholea:beta-ketothiolase deficiency. *Movement Disorders* 28:1054-1056, 2013
8. Fukao T, Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N: Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2 and 3 in a Patient with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency. *Mol Genet Metab*, 110:184-187, 2013
9. Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, Fukao T, Saito T: Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT

deficiency and in healthy individuals. *J Hum Genet*. 58(12):788-93, 2013

10. Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, Fukao T: Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India. *Brain Dev*. 2013 in press
11. Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fykuda S, Fukao T, Shigematsu Y : Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *J Jap Soc Mass-screening* 23 (3): 270-276, 2013.
12. 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. *日児誌* 116:1801-1812, 2012

2. 学会発表

- 1) Fukao T, Sass JO, Konstantopoulou V, Marquardt T, Frauendienst-Egger G, Kondo N. An Exonic splicing enhancer mutation identified in German beta-ketothiolase deficient patients. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)
- 2) Hori T, Fukao T, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5G>A in fibroblasts from a SCOT deficient patient. Study of splicing order in SCOT transcripts in fibroblasts from controls and the patient. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)
- 3) 大倉絵梨, 長沼邦明, 中田節子, 萩元緑朗, 佐野葉子, 多田明良, 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 深尾敏幸: 新生児期に診断され, 良好な経過を示している3-ヒドロキシ3-メチルグルタル酸血症の1例. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2012年11月15日-17日
- 4) 大塚博樹, 深尾敏幸, 森本将敬, 折居建治, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実: 新生児期にGA2と診断され, 生後5か月よりBEZ投与を開始した二絨毛膜二羊膜双胎例. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2012年11月15日-17日
- 5) 青山友佳, 石毛美夏, 田中藤樹, 深尾敏幸: HMG-CoA リアーゼ欠損症のMPLA法の確立と1症例におけるエクソン2-4を含む欠失の同定. 第40回日本マスキリーニング学会 平成25年8月23~24日 大阪
- 6) 深尾敏幸: ケトン体代謝異常症と急性脳症 (シンポジウム4 代謝性疾患と神経感染症) 第18回日本神経感染症学会 平成25年10月11日-12日 宮崎
- 7) 深尾敏幸, 秋葉和壽, 桑山信希, 森田実喜子, 青山友佳, 後藤正博, Venkatesan Rajaran, Rikkert Wierenga, 臼田信光, 森山陽介, 重松陽介, 長谷川有紀, 大竹明, 村山圭, 堀友博, 長谷川行洋: 日本初のHSD10病(2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA脱水素酵素欠損症)の報告. 第58回日本人類遺伝学会 平成25年11月20日~23日 仙台
- 8) Fukao T: (Educational lecture 9) Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic

Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan

9) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Ohtake A, Moriyama Y, Usuda N, Hasegawa Y: The first case of HSD10 disease (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency) from Asia. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan

10) Morimoto M, Fukao T, Otsuka H, Orii K, Tomita H, Takamatsu M, Hara A, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Kondo N: DD twin with neonatal-onset glutaric aciduria type 2. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan

11) . Aoyama Y, Ishige M, Tanaka T, Fukao T: Development of MLPA and identification of a heterozygous alu-associated deletion including exons 2-4 in a patient with HMGCL deficiency. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan

12) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: (P-50) Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in *OXCT1* gene: Further analysis on splicing intermediates. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29,

2013 Makuhari, Japan

13) Vu Chi Dung, Nguyen Ngoc Khanh, Bui Phuong Thao, Can Thi Bich Ngoc, Nguyen Chi Mai, Nguyen Thi Hoan, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Spectrum and emergency conditions of organic acidemias Referral Center in Vietnam. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan

14) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanchai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona

15) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: (P-293) Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona

16) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inborn errors of metabolism in the referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他