

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

コレステリルエステル転送蛋白欠損症の診断基準と診療上の注意点

研究分担者 太田孝男 琉球大学大学院 育成医学 教授

研究要旨

コレステリルエステル転送蛋白 (Cholesteryl ester transfer protein, CETP)は、高比重リポ蛋白(HDL)のコレステロールを低比重リポ蛋白 (LDL)などのアポ B 含有リポ蛋白に転送することにより HDL の量や質を決定する。CETP 欠損症は、1980 年代に、我が国で見出された固有のリポ蛋白代謝異常症であり、分担研究者らは、これまでそのリポ蛋白代謝異常の詳細について研究してきた。本症の病態、特に動脈硬化との関わりについては長年の論争がある。さらに、近年、欧米で開発された CETP 阻害剤による複数の臨床治験が失敗に終わったことから、我が国で見出された本症について情報の収集、さらなる病態解明の重要性、必要性は高い。本研究では、1) CETP 欠損症の診断基準を呈示するとともに、2) 診療上の注意点について述べる。

研究協力者

平野賢一 大阪大学 循環器内科学 助教

A. 研究目的

我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症の診断基準を策定するとともに、診療上の注意点を述べる。

(倫理面への配慮)

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

B. 研究方法

1) 対象

研究協力者である平野らは、1990 年代に、本症の集積地域を見出し (Hirano K, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995, 1997)、同地域においてコホート研究を実施している。平成 21 年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 CETP 欠損症研究班 (平野班) において、同地区に居住する高 HDL-C 血症を持つ住民 171 名を対象に健康診断を実施した。

2) 血清脂質、リポ蛋白分析

3) CETP 蛋白測定

4) CETP 遺伝子解析

5) 本邦において報告された 237 文献からの情報収集。

PubMed を「CETP, Japan」をキーワードに検索した。

C. 研究結果

1) CETP 欠損症の遺伝的基盤

これまで少なくとも 10 種の CETP 遺伝子変異が本邦において見出されている。その約 90%をイントロン 14 のスプライス異常 (c.1321+1G>A) とエクソン 15 のミスセンス変異 (c.1376A>G) が占める。前者のホモ接合体は、CETP 活性は、完全欠損するのに対して、後者は、正常者の約 50%を呈する。

2) 成人における CETP 欠損症ホモ接合体及びヘテロ接合体の血清 HDL-C 値

丸山らの報告 (Maruyama, et al. *Atherosclerosis.* 2003; 166: 177-85)によると、c.1321+1G>A のホモ接合体の血清 HDL-C 値は、107~303 mg/dL、c.1376A>G のホモ接合体では、93~158 mg/dL であった。ヘテロ接合体では、それぞれ 18~284, 24~198 mg/dL であった。

### 3) 成人における CETP 欠損症ホモ接合体及びヘテロ接合体の CETP 蛋白量

Nagano らの報告 (Nagano et al. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 110-121) によると c.1321+1G>A のホモ接合体の CETP 蛋白量は、完全欠損、c.1376A>G のホモ接合体では対象の約 38~62% (平均 50%) を示した。ヘテロ接合体では、それぞれ 38~79%, 58-108% であった。

### 4) 小児における CETP 欠損症の血清 HDL-C 値及び CETP 蛋白量

長坂らの報告によると (Nagasaka H, et al. *Clin Chim Acta*. 2009; 406: 52-56)、生直後から 1 才までの間で、ヘテロ接合体では、対照に比べて、約 10% 程度、HDL-C が持続高値を示した。一方、LDC-C 値は、生直後で 30% 低値を示し、生後 1 年では、対照の約 15% 低値を示した。CETP 蛋白量は、対照の 32-70% 程度を示す。CETP 蛋白量は、LDL-C 値と正の、HDL-C 値と負の相関を示した。ホモ接合体では、年齢を問わず血清 HDL-C が高値を示した (130-250mg/dL)。CETP 蛋白量は、1.0 mg/dL 以下であった。ホモ接合体で角膜輪が認められることがある。

### 5) CETP 欠損症のリポ蛋白の質的異常

山下らは (Yamashita et al. *Atherosclerosis*. 1988; 70: 7-12)、CETP 欠損症ホモ接合体では、LDL 粒子が、polydisperser を示すことを報告している。

我々は、今回、前述した秋田県大仙市における高 HDL-C 血症住民のリポ蛋白を詳細に検討した。CETP 欠損を持つ高 HDL-C 血症例と CETP 欠損を持たない高 HDL-C 血症例において、LDL 及び HDL のトリグリセリド・コレステロール (TG/Chol) 比を検討した。前者において、LDL-TG/Chol が有意に高値を、HDL-TG/Chol が、有意に低値を示した。

### 6) 成人における病態との関わり

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

有病率が高値を示した。

### 7) 診断基準の策定 (添付)

以上をもとに、診断基準を作成した。

### 8) 診療上の注意点について

前述したように、本症が動脈硬化惹起性であるか、或いは全く逆に長寿症候群であるかについては、未だ、論争がある。よって、本研究では、「治療ガイドライン」まで踏み込むことは避け、「診療上の注意点」を以下、列挙するにとどめる。

1. すでに、心血管病を発症している症例については、既存の循環器内科的治療及び脂質代謝について改善を検討する。合併する他のリスクファクターの是正は、日本動脈硬化学会などのガイドラインに準じて行う。本症の持つ HDL 代謝異常の改善としては、プロブコール投与により、HDL-C の減少、HDL の小粒子化が期待できる。しかし、プロブコールによって、本症の心血管病の二次予防が成しえるか否かについては、現時点では、エビデンスは存在しない。
2. ホモ接合体の新生児例では、アポ B 含有リポ蛋白が著減する例が存在し、脂溶性ビタミンの吸収障害が懸念され場合がある。両親のいずれかが、本症と診断されているような場合は、児がホモ接合体である可能性、上述した病態を呈する可能性を念頭に入れておく。

### D. 考察

我が国固有のリポ蛋白代謝異常である CETP 欠損症の病態解明、診断基準策定の重要性はいうまでもない。

本研究により、CETP 欠損状態では、HDL 及び LDL に明らかな質的異常が生じることが明らかとなった。CETP 蛋白量、活性測定、CETP 欠損症例の持つリポ蛋白の質の解析結果などを血清 HDL-C 値と組み合わせることが診断上、有用と考えられた。

欧米においては、CETP 阻害剤の臨床治験が継続して行われている。「化合物による後天的な阻害」と「遺伝的な欠損」による変化を単純に比較することはできないが、我が国において、高頻度に存在する本症について、そ

の病態を解明していくことは、我が国の研究者の使命であると考えている。

本診断基準の策定により、本症の診断が容易になり、その自然歴や心血管病などとの関連が明らかになっていくことを期待したい。

#### E. 結論

CETP 欠損症の診断基準を策定した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

## 患者家族会を介した患者登録制度の構築に関する研究

研究代表者 奥山 虎之（独）国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

### 研究要旨

小児希少難病の中でも日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会が主体となり登録事業を行構築し、その運用を開始した。各疾患の専門医（分担研究者および研究協力者）と患者家族会の代表者が共同で疾患登録シートを作成し、各患者に配布、回収を行った。回収の進んでいる疾患について集計を開始した。

### A. 研究目的

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

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

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

### B. 研究方法

#### (1) 疾患登録シートの作成と内容

疾患登録シートは、専門医と患者家族会が共同で作成した。17疾患を対象に、作成した。

#### (2) 疾患登録シートの配布と回収

完成した疾患登録シートは、患者家族会から患者家族会会員に郵送または直接配布した。

#### (3) 登録情報データの入力と管理

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

#### （倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

#### (1) 疾患登録シートの作成

##### 1) 共通項目の策定

先天代謝異常症は、病態の異なる多くの疾患の集合体である。そこで、疾患登録シートを2本立てとし、はじめに共通項目を検討した。

- 共通項目：患者氏名、生年月日、病名、かかりつけ病院、主治医名などの患者情報、生活状況、連絡先

## 2) 疾患別項目の作成

個々の疾患の特性を考慮した疾患別項目については、家族会代表と専門医（本研究の分担研究者あるいは研究協力者）で登録シートを作成した。

- 疾患別項目：病歴、過去と現在の治療状況

## 3) 対象疾患

対象疾患は次の 17 疾患である。

ムコ多糖症、Pompe 病、Fabry 病、副腎白質ジストロフィー、尿素サイクル異常症、有機酸血症、Krabbe 病、異染性白質ジストロフィー、Niemann-Pick 病 C 型、glut1 欠損症、Wilson 病、Gaucher 病、フェニルケトン尿症、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症、GM1-ガングリオシドーシス、GM2-ガングリオシドーシス

## (3) 登録データの集計

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

## D. 考察

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

「特になし」

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107:513-520.
2. Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLC02A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 2012;68:36-44.
3. Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 2012;107:136-144.

4. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171:911-919.
5. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 39:942-947, 2013.
6. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab*. 108: 172-177, 2013.
7. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol*. doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.
8. 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之. ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用, 日本マススクリーニング学会誌、23:51-55, 2013.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

## 尿素サイクル異常症の診療ガイドライン作成と総合的な対策に関する研究

分担研究者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

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

### 倫理的配慮

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

### C. 研究結果

先天性尿素サイクル異常症の診療ガイドライン（案）の作成を行った（別表）。本診断指針の対象となる疾患は、CPSI 欠損症、OTC 欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS 欠損症、シトリン欠損症、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。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が重要である。

とくに、尿素サイクル異常症の臨床病型を①発症前型、②新生児期発症型、③遅発型と分類した。また重要な検査所見のなかで、とくに血中アンモニアの範囲の設定などをおこなった。

- ①血中アンモニア高値：新生児 $>120 \mu\text{mol/L}$  ( $200 \mu\text{g/dl}$ )、乳児期以降 $>60 \mu\text{mol/L}$  ( $100 \mu\text{g/dl}$ )以上。
- ②アニオンギャップ正常 ( $<20$ ) であることが多い。
- ③血糖が正常範囲である (新生児期 $>40\text{mg/dl}$ )。
- ④BUN が低下していることが多い。
- ⑤OTC 欠損症の女児例は肝機能障害を契機に発見されることがある。

以上の検査結果に基づいてさらに診断の根拠となる特殊検査として、①血中・尿中アミノ酸分析の異常高値あるは低値、②尿有機酸分析における尿中オロト酸測定、③酵素診断あるいは遺伝子解析、④タンデムマス検査があげられる。

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

作成した診断指針を別表に示す。この診断指針は、日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、日本先天代謝異常学会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/7FA0D.pdf>) を通じて学会員および一般公開し、評価を受け付けた。

また、診療ガイドライン (案) を別表 2 に示す。尿素サイクル異常症の治療は、急性期と慢性期に分けられる。急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期にわたり血中アンモニア値を正常に保ち、患者の良好な成長発達を目標とする。

## 急性期の治療

①急性期にはまず絶食とし、薬物治療によるアンモニアの低下をおこなう。

②高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。

③フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムは余剰窒素の排泄を目的として使用される)。

④アンモニアが低下し経口摂取が可能になれば、蛋白除去ミルク (S-23) で調整しながら必須アミノ酸製剤または自然蛋白 (ミルクや食事など) を徐々に増量する。

## 慢性期の治療

①慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。

②シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけ蛋白質摂取の制限が軽減できるように努める。

③蛋白質摂取の制限を行うとカルニチン欠乏をきたすことがあるため、血中カルニチンを測定し、欠乏を認めれば血中カルニチン  $50 \mu\text{mol/L}$  を目標に L-カルニチン投与を行う。

④腸内細菌によるアンモニア酸性の抑制のため、ラクツロース、メトロニダゾールの内服を行う。

⑤治療効果の判定には、身長体重の順調な増加、血中アンモニア値、アミノ酸 (特にグルタミン、アルギニン、シトルリン、グリシン、その他の必須アミノ酸)、トランスアミナーゼ、BUN、電解質を定期的にチェックし、ときに肝臓や頭部の画像診断を行う。

## 遺伝カウンセリング

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

## 肝移植



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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

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

Katsuren K, Nakamura K, Ohta T Effect of body

mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatr Int.* 54, 200-204 (2012)

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

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

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

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* (2013 in press)

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

#### 2. 学会発表

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

Therapy, 2012. 6. 30

Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012. 10. 5 Tokyo

Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012. 10. 20, Beijing China

Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012. 11. 23 Seoul, Korea

Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012. 12. 6-8, Kuala Lumpur, Malaysia

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

第 46 回日本小児内分泌学会学術集会 2012 年 9

月 27～29 日

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

Treatment plans and genetic counseling for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Daisuke Fujisawa, Hiroshi Mitsubuchi, Shiro Matsumoto, Jun Kido, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, Takashi Ohba, Nawomi Harada, Makoto Yoshino 第 54 回日本先天代謝異常学会 2012 年 11 月 15～17 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記なし

### Ⅲ. 診 断 基 準

## アミノ酸代謝異常

アミノ酸代謝異常症は、アミノ酸代謝に関わる酵素の異常を原因として毒性物質の蓄積あるいは必要なアミノ酸の欠乏をひきおこすことで種々の臓器障害（特に脳、肝臓、腎臓）をきたす疾患であり、新生児マススクリーニングの対象疾患に含まれる。ここで取り扱う診断基準対象疾患は、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、高チロシン血症1型である。

### 1. アミノ酸代謝異常症の臨床病型

- ①急性発症型：嗜眠、呼吸障害や多呼吸、痙攣、意識障害、昏睡、進行性の脳症症状などをきたす。治療によって臨床症状の予防、発症後の臨床症状の改善が可能である。
- ②慢性進行型：徐々に精神発達遅滞が進行する。てんかん、成長障害、精神症状など種々の症状を呈する。治療によって臨床症状の予防、発症後の臨床症状の改善が可能である。
- ③無症状無治療型：メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ(MAT)欠損症、MSUD の治療不要例など。

### 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所見は以下の通りである。

#### ①フェニルケトン尿症

無治療の場合、精神発達遅滞、痙攣、痙性を伴う重度の発達遅滞

#### ②高チロシン血症1型

急性型；重度の肝不全、嘔吐、出血、敗血症、低血糖、尿細管障害

慢性型；肝腫大、肝硬変、成長障害、くる病、血腫、尿細管障害、神経障害

#### ③ホモシスチン尿症

通常学童期に始まる進行性の以下の諸症状：近視、精神遅滞、てんかん、水晶体亜脱臼、骨粗しょう症、血栓、マルファン様の外見

成人型；30～40歳代での血管障害（梗塞、血栓塞栓）

#### ④メープルシロップ尿症

特徴的な尿のにおい（メープルシロップ様のにおい）がある。

急性型：生後3日～5日からおこる進行性の脳症、嗜眠、哺乳障害、傾眠、脳浮腫、昏睡

慢性型：精神発達遅滞、進行性もしくは症状の増悪、軽減を繰り返す神経障害、繰り返すケトアシドーシス

### 3. 診断のための検査

#### ①タンデムマス検査

スクリーニング検査として行われているが、診断や経過観察にも有用である。

疾患名	MS/MS の cutoff (nmol/L)	精査・確定診断
フェニルケトン尿症	Phe > 180	アミノ酸分析 BH4 負荷試験
メープルシロップ尿症	Leu+Ile >350 Val >250	アミノ酸分析 尿有機酸分析
ホモシスチン尿症	Met >80	アミノ酸分析
高チロシン血症 1 型	Tyr >200	血中 SA >10 nmol/L 尿有機酸分析

(特殊ミルク情報より。MS/MS：タンデムマス検査、SA：サクシニルアセトン) カットオフ値は施設ごとに異なる場合がある。高チロシン血症 1 型は、新生児マススクリーニング対象疾患に含まれていない。

#### ②血中アミノ酸分析 (HPLC 法)

診断に必須である

- ・フェニルケトン尿症：Phe >120nmol/L (2.0mg/dl)を高フェニルアラニン血症として鑑別を行う
- ・メープルシロップ尿症：Leu > 230nmol/L (3.0mg/dl)であれば鑑別が必要である。多くの症例は哺乳開始後に Leu > 760nmol/L (10mg/dl)である。
- ・ホモシスチン尿症：血中メチオニン高値：70nmol/L (1.0 mg/dL)以上
- ・高チロシン血症 1 型：Tyr >200nmol/L (3.6mg/dl)であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

#### ③尿中アミノ酸分析

血中で上昇するそれぞれのアミノ酸の上昇を認める

#### ④尿有機酸分析

メープルシロップ尿症：分枝オキソ酸の上昇、分枝ヒドロキシ酸の上昇

高チロシン血症 1 型：診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める

#### ⑤頭部画像診断

非特異的な基底核病変あるいは萎縮が認められる場合がある

#### ⑥酵素活性

・ろ紙血のプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性：フェニルケトン尿症と DHPR 欠損症の鑑別に必要

・線維芽細胞、リンパ芽球のシスタチオニン  $\beta$  合成酵素 (CBS) 活性：ホモシスチン尿症の確定診断に有用

#### ⑦遺伝子解析

各疾患の原因遺伝子変異を確認する。

#### 診断基準

生化学診断：臨床症状を認めない場合には、新生児マススクリーニング検査にて異常を認め、更に血中アミノ酸分析にて上記の特徴的変化を認めた場合、生化学診断とする。

発症例では、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、診断のための検査のうちろ紙血によるスクリーニングおよびアミノ酸分析で異常が認められた場合は生化学診断とし、確定のための遺伝子診断（もしくは酵素診断）を行う。

確定診断：診断の根拠となるアミノ酸分析、尿有機酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。詳しくは別項のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の診断基準を参照する。

鑑別診断：肝炎、シャント等によるアミノ酸上昇、シトリン欠損症などを鑑別する必要がある。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

疾患名：フェニルケトン尿症および類縁疾患

### (1) 病型分類

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の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）を来す。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biopterin(BH4)の合成系あるいは再生系の酵素遺伝子の異常に起因する BH4 欠損症とに大別できる。

① PAH 欠損症：血中 Phe 値により 2mg/dl 以上 10mg/dl 未満を軽症高 Phe 血症\*（良性持続性高 Phe 血症）、10mg/dl 以上 20mg/dl 未満を軽症 PKU\*、20mg/dl 以上を古典的 PKU と分類されることがある。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。（\*これまで軽症という名称が使われることもあったが、長期に食事療法、薬物投与を行わなければ重度の脳障害を来すため、重症度分類での軽症とは異なる）

② BH4 欠損症：BH4 生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ I（GTPCH）欠損症と 6-ピボイルテトラヒドロbiopterinシンターゼ（PTPS）欠損症、再生系酵素のジヒドロbiopterinジメチルヒドラーゼ（DHPR 欠損症）と biopterin-4 $\alpha$ -カルビノールアミンデヒドラーゼ（PCD）欠損症とが存在する。

### (2) 臨床症状

通常生後数ヶ月から 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。

### (3) 一般検査・画像所見

#### ① 一般検査所見

特になし

#### ② 画像所見

脳萎縮

### (4) 診断の根拠となる特殊検査

#### ① アミノ酸分析（HPLC 法）

血中フェニルアラニン値：2mg/dl (120  $\mu$ mol/L) 以上（基準値 0.7-1.8mg/dl）

#### ② biopterin ジン分析：BH4 欠損症で異常パターンが見られる。

#### ③ DHPR 酵素解析：DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい活性低下を認める。

- ④ BH4・1回負荷試験：通常、血中 Phe 値が 6 mg/dl (360  $\mu$  mol/L) 以上の場合に行われる。BH4 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH4 欠損症（DHPR 欠損症を除く）で血中 Phe 正常化。BH4 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。
- ⑤ 遺伝子解析：PAH 遺伝子などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異が同定されること。

## (5) 鑑別診断

- ①一過性高フェニルアラニン血症  
血中フェニルアラニン高値は一過性。
- ②肝炎、シャントなどによるアミノ酸上昇。

## 診断基準

診断の根拠となる特殊検査の①を認めるものを化学診断例とし、特殊検査②③を施行し（必要に応じて④⑤を施行）、PAH 欠損症、BH4 欠損症、BH4 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。BH4 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、4 歳以降（家族の希望があれば乳児期後半から）に BH4・1 週間投与試験にて血中 Phe 30%以上の低下を確認することが望ましい。

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  
2012 年 12 月 16 日版



## 疾患名：メープルシロップ尿症

分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常により、分枝鎖アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン由来の分枝鎖ケト酸の代謝が障害される。この酵素はE1 $\alpha$ 、E1 $\beta$ 、E2、E3の4つの遺伝子によってコードされる複合体である。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ほとんどすべての患者はこのスクリーニングによって発見される。わが国での頻度は出生約50万人に1人と考えられている。

スクリーニングでは分枝鎖アミノ酸の増加を指標としている。ガスリー法、HPLC法では血中ロイシンの上昇、タンデムマス検査では血中ロイシン+イソロイシンの上昇を測定する。

### (1) 病型分類

- ①古典型：新生児期に発症する。
- ②間欠型：新生児期は正常に経過し、その後に急性増悪を起こす。非発作時は正常である。
- ③中間型：血中の分枝鎖アミノ酸の上昇は中等度であるが、知的障害を伴う
- ④チアミン反応型：チアミン投与により分枝鎖アミノ酸は低下し、臨床症状が改善する。

### (2) 臨床症状

血中ロイシン値と臨床症状がほぼ一致する。血中ロイシン値が10-20 mg/dl (760-1,500  $\mu$ mol/L)では哺乳力が低下し嘔吐が出現する。ロイシン値が20 mg/dl (1,500  $\mu$ mol/L)以上では意識障害、筋緊張低下、痙攣、呼吸困難、後弓反張などが出現する。分枝鎖アミノ酸の血中濃度が上昇するとミエリン合成の障害をきたし不可逆的な中枢神経の障害により、精神運動発達の遅れを認める。

### (3) 診断の根拠となる検査

#### ①血中・尿中アミノ酸分析

診断に必須の検査である。ロイシン、イソロイシン、バリンの増加、アラニンの低下を認める。

#### ②尿有機酸分析

分枝鎖 $\alpha$ ケト酸、分枝鎖 $\alpha$ ヒドロキシ酸の増加を認める。

#### ③酵素活性

リンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などを用いた測定が可能である。

#### ④遺伝子解析

複合体を形成するそれぞれの酵素について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、診断には用いられていない。

⑤(参考)アロイソロイシンの出現も特徴的である(質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない)。

#### (4) 鑑別診断

ケトーシスやチアミン欠乏で分枝鎖ケト酸の上昇を認める。

低血糖に伴って分枝鎖アミノ酸の上昇を認める。

いずれも、血中・尿中アミノ酸分析と尿有機酸分析によって鑑別が可能である。

#### 診断基準

血中ロイシン値が 4 mg/dl (300  $\mu$ mol/L) 以上であれば本症の診断を進める。

(3) 診断の根拠となる検査の「①および②」、もしくは③を認めるものを確定例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 中村公俊

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

疾患名：ホモシスチン尿症（シスタチオニン $\beta$ 合成酵素欠損症）

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。ホモシステインの重合体がホモシスチンである。ホモシステインはチオール基を介し、生体内の種々のタンパクとも結合する。その過程で生成されるスーパーオキシドなどにより血管内皮細胞障害などをきたすと考えられている。

狭義のホモシスチン尿症はシスタチオニン $\beta$ 合成酵素(CBS)欠損症を指し、これが新生児マススクリーニングの対象疾患となっている。

#### (1) 臨床症状

- ①中枢神経系異常：知的障害、てんかん、精神症状（パーソナリティ障害、不安、抑うつなど）
- ②骨格異常：骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝（マルファン症候群様体型）
- ③眼症状：水晶体脱臼に起因する近視、緑内障
- ④血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症
- ⑤新生児マス・スクリーニングでの発見時には上記の症状はみとめられない

#### (2) 一般検査・画像所見

- ①一般検査：特徴的な所見はない
- ②画像所見：年長児において脳MRIにて非特異的な軽度の白質病変を認める

#### (3) 診断の根拠となる特殊検査

- ①血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80  $\mu$ mol/L) 以上  
[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40  $\mu$ mol/L)]
- ②高ホモシステイン血症：60  $\mu$ mol/L 以上（基準値：15  $\mu$ mol/L 以下）
- ③尿中ホモシスチン排泄（基準値：検出されない）
- ④シスタチオニン $\beta$ 合成酵素(CBS)活性低下：線維芽細胞、リンパ芽球
- ⑤遺伝子解析：CBS 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める

#### (4) 鑑別診断

- ①高メチオニン血症をきたす疾患
  - 1) メチオニンアデノシル転移酵素欠損症  
血中ホモシステインは正常から軽度高値 (60  $\mu$ mol/L 以下)
  - 2) シトリン欠損症  
血中メチオニン高値は一過性

3) 新生児肝炎等の肝機能異常

血中メチオニン高値は一過性

②高ホモシステイン血症（広義の「ホモシステイン尿症」）をきたす疾患

1) メチオニン合成酵素欠損症

血中メチオニンは低値

2) メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症

血中メチオニンは低値

3) ホモシステイン尿症を伴うメチルマロン酸血症（コバラミン代謝異常症C型など）

血中メチオニンは低値。尿中にメチルマロン酸の排泄

**診断基準**

「(3) 診断の根拠となる特殊検査」の「①および②」、もしくは④、もしくは⑤を認めるものを確定例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 坂本修

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版