

新生児マススクリーニング対象疾患の診断基準

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、 β ケトチオラーゼ欠損症、先天性高乳酸血症などがある。

1. 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。

② 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。

③ 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。

④ その他

頑固な湿疹や尿路結石など、様々な症状を呈する。

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症状を以下に示す。

① 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。

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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。

3. 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。

① 代謝性アシドーシス

基準

1) HCO_3^- < 22 mmol/L, 新生児では < 17 mmol/L

2) アニオンギャップ ($\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-]$ 、基準値 12 ± 2) > 15、かつ $\text{pH} < 7.3$

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。

② 高アンモニア血症

新生児期 > 200 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (120 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、乳児期以降 > 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (60 $\mu\text{mol}/\text{L}$) で高アンモニア血症と考え、精査を行う。1,000 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超える著しい高アンモニア血症をきたすことがある

③ 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)。

④ 肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症を認めることがある

⑤ 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。

4. 診断の根拠となる特殊検査

① 頭部 MRI 画像

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 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。

5. 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

6. 診断基準

- ① 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。
- ② 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。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 小村（長谷川）有紀

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

先天性高乳酸血症症候群 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) の診断基準

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症を来す症例の鑑別を行う。

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症

本診断基準では、直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症を対象とするが、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症については、詳細はミトコンドリア病の診断基準を参照のこと。

1. 臨床病型、主要症状と臨床所見

有機酸代謝異常症診断基準を参照。基本的に中枢・末梢神経、筋肉、心臓、肝臓など多臓器にわたる症状をあわせ持つことが多いが、単独臓器症状のみの場合もある。

2. 血中乳酸正常値

血中乳酸値は正常でも食後に高くなるがその差はわずかである。乳酸/ピルビン酸 (L/P) 比は、健常児では、食前・食後でほとんど不変である。

血液： < 2.1mM (19mg/dL)

髄液： < 1.8mM (16mg/dL)

L/P 比： 7~20

3. 二次性高乳酸血症の除外

主な二次的原因を列挙する。ただしこれらの疾患の基礎に CLA が存在する可能性にも注意する。

心不全、低酸素血症、虚血・ショック、駆血帯を用いた採血、人工呼吸器装着、けいれん直後 (4~6mM (36~54mg/dL) 上昇)、ビグアニド系薬剤、ビタミン B1 欠乏症

4. 参考となる検査・画像所見

①髄液中乳酸高値 (ただし血中が 7mM 以上だと診断的価値は少ない)

②高アラニン血症： > 450 μ M、Ala/Lys モル比 > 3

③尿有機酸分析で高乳酸尿症のみで他の指標物質の排出がない

④MR スペクトロスコピーで病変部に明かな乳酸ピーク

⑤頭部 MRI 画像：基底核病変、白質病変、大脳・小脳萎縮像、脳奇形 等

5. CLA 各疾患の鑑別 (表)

繰り返し高乳酸血症が出現する場合に、その出現する時間帯、空腹時低血糖の有無、ケトーシスの有無とその時間帯、L/P 比と 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸 (3-OHB/AA) 比、を評価する。

1) ピルビン酸関連代謝異常症

①ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症は、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスはなく、L/P 比および 3-OHB/AA 比はともに正常である。

②ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症も、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスが食後に出現し (奇異性ケトーシス)、L/P 比は上昇するが 3-OHB/AA 比は低下する。

③ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症は、他の糖新生系酵素異常症と同じく空腹時に高乳酸血症が出現し、同時に低血糖、ケトーシスを伴う。L/P 比および 3-OHB/AA 比は一般的には正常であるが、上昇することもある。

2) TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症も、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスが食後に出現し (奇異性ケトーシス)、L/P 比および 3-OHB/AA 比はいずれも上昇する。

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、FBPase 欠損症など他の原因による CLA はそれぞれの項を参照されたい。

6. 診断の根拠となる特殊検査

①酵素活性

罹患組織や培養細胞 (皮膚線維芽細胞、リンパ球、リンパ芽球) での原因酵素活性の低下を認める。

②遺伝子解析

原因酵素関連遺伝子の変異を認める。

7. 診断基準

1～5 に当てはまる症状・所見を持つものを各 CLA の疑診例、それらに加えて 6 のいずれかを満たすものと確定診断例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 村山 圭 大竹 明

委員長 深尾敏幸

表. 先天性高乳酸血症 (CLA) の鑑別

高乳酸血症の 出現時間帯	空腹時低血糖	ケトーシスの有無と その出現時間帯	L/P	3OHB/AA	疾患名
食後	(+)	(+) 空腹時	→	→	糖原病 III, VI, IX 型 グリコーゲン合成酵素欠損症
	(+/-)	(-)	→	→	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症
	(+/-)	(+) 食後	↑	↓	ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症 マルチプルカルボキシラーゼ (MC) 欠損症
	(+/-)	(+) 食後	↑	↑	ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症 TCA サイクル酵素異常症
空腹時	(+)	(+) 空腹時	→	→	糖原病 I 型 ホスホエノールピルビン酸カルボキシ キナーゼ (PEPCK) 欠損症 フルクトース1,6-ビス ホスファターゼ (FBPase) 欠損症
	(+)	(-)	→	→	脂肪酸代謝異常症

L/P=乳酸/ピルビン酸; 3OHB/AA=3ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸

脂肪酸代謝異常症診断基準

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。

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

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

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、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

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。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。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。

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。

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 低一非ケトン性低血糖

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 > 2.5 、遊離脂肪酸/ $3H\beta > 1.0$ 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。

③ 高CK血症

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。

④ 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。

⑤ 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する。

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 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。

⑤ イムノブロットイング

酵素に対する抗体を用いてイムノブロットイ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。

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。

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

2012年12月16日版

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、CPSⅠ欠損症、OTC欠損症、シトルリン血症Ⅰ型、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS欠損症、シトルリン欠損症、HHH症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症、リジン尿性タンパク不耐症である。

1. 尿素サイクル異常症の臨床病型

① 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。

② 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。

③ 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

① 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。

② 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。

④ 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

- 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。

4. 診断の根拠となる特殊検査

①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。

②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。

③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。

④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

- ①嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状
- ②3 親等内の尿素サイクル異常症の存在
- ③新生児期における同胞の突然死

(2) 検査データ

- 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 $>60 \mu\text{mol/L}$ ($100 \mu\text{g/dl}$) 以上が持続してみられる。
- ②アニオンギャップ正常 (<20) である。
- ③血糖が正常範囲である (新生児期 $>40\text{mg/dl}$)。

(3) 特異的検査

- ①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)
- ②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①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)①もしくは②で疾患特異的所見を認めるとき確定診断とする。

シトリン欠損症、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は別項を参照。

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案

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¹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
- ・ ¹SLC7A7 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）

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- δ -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

①特異な眼底所見から本症が疑われる。

②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。

③遺伝子解析も有用である。

診断基準

①と②をみたし、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①が明らかではない場合があり、③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

疾患名：シトルリン欠損症

シトル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。シトルリンの障害による細胞質内 NADH の蓄積が病態の根底にあると考えられている。

シトルリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型が存在することが知られている。新生児から乳児の病型である NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)、および成人期の成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) である。

(1) 病型・臨床症状

1) 新生児から乳児期：NICCD

- ①遷延性黄疸
- ②体重増加不良
- ③肝機能障害
- ④症例の多数は自然軽快する
- ⑤一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要する

2) 幼児期から学童期：代償期

- ①見かけ上健康
- ②特異な食癖：高脂肪・高タンパク食を好み、炭水化物を忌避する
- ③易疲労感、倦怠感
- ④体重増加不良、低血糖、けいれん、膵炎などを呈することもある

3) 思春期から成人期：CTLN2

- ①意識障害、失見当識、急性脳症様症状
- ②行動異常、精神症状

(2) 一般検査・画像所見

1) NICCD

①複数のアミノ酸（シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニンなど）やガラクトースの一過性の上昇

- ②胆汁うっ滞性肝障害：総胆汁酸上昇 (100 nmol/ml 以上)、直接ビリルビン上昇
- ③凝固能低下、低タンパク血症
- ④AFP 高値
- ⑤脂肪肝

2) CTLN2

- ①シトルリン高値、スレオニン/セリン比の上昇、
- ②高アンモニア血症

③PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor)上昇

④脂肪肝

(3) 診断の根拠となる特殊検査

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

(4) 鑑別診断

①新生児期に黄疸をきたす疾患

1) 新生児肝炎

2) 胆道閉鎖症

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) シトルシン血症I型

2) アルギニノコハク酸尿症

診断基準

「(3) 診断の根拠となる特殊検査」の①もしくは②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

診断基準最終案

疾患名：ガラクトース血症

乳糖は乳製品に含まれる主要な糖であり新生児期、乳児期の主要なエネルギー源である。乳糖は小腸上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によってガラクトースとグルコースに分解、吸収され門脈を經由して肝臓へ取り込まれ代謝される。この代謝経路ではガラクトースはガラクトキナーゼ（GALK）によりガラクトース-1-リン酸となったのち、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）の触媒で、UDP-グルコースとの転移反応によりUDP-ガラクトースとグルコース-1-リン酸へと代謝される。これにより生成したUDPガラクトースはUDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL4E）によりUDP-グルコースへと変換される。

ガラクトース血症はこれら代謝経路の先天的な欠損または活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患で、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）欠損症：I型、ガラクトキナーゼ（GALK）欠損症：II型、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL4E）欠損症：III型に分類される。

（1）臨床症状

①ガラクトース血症 I 型：ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害（黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など）をきたし、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致命的疾患である。

②ガラクトース血症 II 型：ガラクトキナーゼ（GALK）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/100 万。白内障が唯一の症状とされている。体内で過剰となったガラクトースがガラクトチールへ変換され、角膜混濁を生じる。

③ガラクトース血症 III 型：UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL4E）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は 1/7 万～16 万。酵素欠損が赤血球や白血球に限られる末梢型と、肝臓を含む他の組織に及ぶ全身型に分類される。全身型は I 型と同様の症状を示すが非常にまれで、日本人症例は報告されていない。

（2）一般検査所見

①ガラクトース血症 I 型

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

②ガラクトース血症 II 型、III 型

一般検査では特に異常は認めない。

(3) 診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ポイトラー法により GALT 活性が、ペイゲン法、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。

① ガラクトース血症 I 型：GALT 欠損症

ポイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに 40~50mg/dl 以上となることが多い。

② ガラクトース血症 II 型：GALK 欠損症

ポイトラー法は正常だがペイゲン法にて異常を認める。血中ガラクトース値は 20mg/dl 異常と高値になるが、ガラクトース-1-リン酸はほとんど検出されない。

③ ガラクトース血症 III 型：GALE 欠損症

II 型と同様ポイトラー法は正常だがペイゲン法にて異常を認める。ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸とも上昇を認める。

各病型とも遺伝子解析は一般的には行われていない。

(4) 鑑別診断

① 胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

② 門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後 1 年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影 CT などで異常血管を検索する。

③ シトリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

④ Fanconi-Bickel 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑤ G 6 P D 欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

診断基準

① ガラクトース血症Ⅰ型：G A L T 欠損症

ポイトラー法で活性低下を認め、かつガラクトース - 1 - リン酸の異常高値を認めるもの。

② ガラクトース血症Ⅱ型：G A L K 欠損症

ポイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース - 1 - リン酸を検出しないもの。

③ ガラクトース血症Ⅲ型：G A L E 欠損症

酵素活性測定によってG A L E 活性低下を認めるもの

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 伊藤哲哉

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版