

9 新生児マススクリーニング対象疾患ではないが含まれるべき疾患 診断基準

I 肝型糖原病

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。グリコーゲンの蓄積を特徴とし、肝を主病変とする糖原病はI型(Ia グルコース-6-ホスファターゼ欠損症, Ib グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症)、III型(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)、VI型(肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症)、IX型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)があり、症状に程度の差がある。III型の多くの症例では筋症状も伴う。

I) I型、III型、VI型、IX型糖原病

1. 疾患と疾患のサブタイプ

① I型

Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症

Ib型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症

② III型 グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

IIIa 肝筋型

IIIb 肝型

IIIc まれ。グルコシダーゼ欠損症

IIId まれ。トランスフェラーゼ欠損症

③VI型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

④IX型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa α サブユニット異常症 (肝型)

IXb β サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc γ サブユニット異常症 (肝型)

2. 主要症状

主要症状には繰り返す低血糖、人形様顔貌、低身長、発育障害、発達障害、肝腫大(腹部膨満)がある。

① I型

繰り返す低血糖(アシドーシスあり)、人形様顔貌、発育障害、発達障害、肝腫大、筋萎縮、出血傾向(鼻出血)。

Ib 型では易感染性を認めることがある。

②III 型

IIIa 型 低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度である。経過中筋力低下、心筋症をきたす。

IIIb 型 低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、筋症状を呈さない。

IIIc 型 IIIa 型と同様の症状を示す。

③VI 型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。

④IX 型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。IXb 型では筋症状は軽いことが多い。

3. 参考となる検査所見

- ① 低血糖の証明
- ② 血糖日内変動にて糖尿病パターンを示す
- ③ 乳酸の上昇
- ④ 肝機能障害
- ⑤ 高尿酸血症
- ⑥ 画像検査 肝臓超音波検査で輝度上昇。肝臓 CT では信号強度の上昇。ただし、高脂血症の程度により脂肪沈着のため CT 値低下を示す場合もある。
- ⑦ Ib 型では好中球減少
- ⑧ IIIa 型では高 CK 血症

4. 診断の根拠となる特殊検査

①食後の乳酸変化あるいは糖負荷試験

空腹時高乳酸血症を呈する場合 I 型の疑いが強く、I 型では食後もしくは糖負荷で乳酸値は低下する。

②グルカゴン負荷試験

III 型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後 2 時間の試験では血糖が上昇する。

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沈着および脂肪肝を認める。

④筋生検

肝筋型では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。特に III 型で

は vacuolar myopathy の像を呈する。

- ⑤ 酵素診断 末梢血白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織 (IIIa) を用いた酵素診断が可能である。ただし、IX 型のうち、XLG type2 では、赤血球では酵素活性が低下しない。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 XLG type2 は否定できない。
- ⑥ 遺伝子診断 末梢血リンパ球を用いた遺伝子診断が可能である。I 型では日本人好発変異がある。

参考

補助検査について

糖負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を糖原病診断のための Fernandes 負荷試験という。典型的なパターンを示さない場合がある。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があるため、通常 I 型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が安全である。

5. 鑑別診断

糖原病 I 型：フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症
その他の肝腫大、低血糖を示す疾患、肝炎

6. 診断基準

疑診

- ① 主要症状及び臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか 1 つが存在し、参考となる検査のうち糖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 主要症状および臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか一つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で糖原病 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、遺伝子解析で診断されたものを確定診断例とする。

II) IV 型糖原病

1. 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）

2. 主要症状

- ①肝型（重症肝硬変型）では、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、門脈圧が亢進する。
- ②非進行性肝型では、肝機能異常のみで肝硬変を示さない。
- ③致死新生児神経・筋型では、重度の神経症状を示す。
- ④幼児筋・肝型 筋力低下、肝機能異常を示す。
- ⑤成人型では、40歳以降に認知症、神経症状を呈する。

3. 参考となる検査所見

①肝機能障害（AST, ALTの上昇）。

②肝組織所見

光顕では、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陽性封入体を認める。

電顕ではアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

4. 診断の根拠となる特殊検査

グリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下を証明する（赤血球または肝臓）または、遺伝子検査。

5. 鑑別診断

他の肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他のfloppy infantを示す疾患

6. 診断基準

肝組織にアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する場合または酵素診断あるいは遺伝子診断されたものを確定診断とする。

I I 筋型糖原病

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよび、グリコーゲンの蓄積を特徴とする。II型（Pompe病）はリソゾーム病酵素の欠損症であり、III型、IV型では肝症状を伴う（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 (PGM) 欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼサブユニット (LDH サブユニット) 欠損症、アルドラーゼ A 欠損症などがある。

1. 臨床病型

①発作性に筋症状を示す型

(V型, VII型, IXd型, PGK欠損症, PGM欠損症, LDHサブユニット欠損症)

②固定性筋症状を示す型 (II型, III型, IV型, アルドラーゼ A 欠損症)

2. 主要症状

①発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い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る。

②固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

3. その他の特徴的症狀または随伴症狀

①V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。

②VII型では溶血を認めることがある。

③PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。

④アルドラーゼ A 欠損症では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

4. 参考となる検査所見

血清 CK 値高値。発作性筋症状出現時には血清 CK 値は著明に上昇する。

ミオグロビン、血清尿酸、BUN、クレアチニンの上昇。

溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加 (VII型、PGK欠損症、アルドラーゼ A 欠損症)

5. 診断の根拠となる特殊検査

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で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。(前値の 1.5 倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある)

組織化学検査：生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。

参考

前腕運動負荷試験で、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である。LDH 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。

6. 確定診断のための検査

- ①遺伝子検査：PYGMの日本人好発変異(708/709 del TTC)を同定した場合にはV型と診断する。
- ②酵素活性測定：生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK 欠損症では赤血球でも測定可能である。
- ③日本人好発変異以外の遺伝子検査

7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

8. 診断基準

疑診

主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、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筋型糖原病 疑診とする。

確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。

III その他の糖原病

本項目では糖原病 0 型に分類されているグリコーゲン合成酵素異常症を取り扱う。

I) 糖原病 0a 型（肝型グリコーゲン合成酵素欠損症）

1. 臨床病型

- ① 発症前型
- ② 乳児発症型

2. 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）。肝腫大なし

3. 参考となる検査所見

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

4. 診断の根拠となる特殊検査

糖負荷試験では高血糖、高乳酸血症を認める。
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。
ガラクトース負荷試験では血中乳酸と血糖が上昇する。
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。

5. 診断基準

疑診

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やグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明することまたは *GYS2* の遺伝子変異を同定したものを確定診断例とする。

II) 糖原病 0 b 型（筋グリコーゲン合成酵素欠損症）

1. 臨床病型

報告例は5例あまりと極めて稀であり、病型分類なし。

2. 主要症状 運動時の失神、運動不耐、不整脈

3. 診断のための特殊検査

筋生検検査 グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性、肥大型心筋症
遺伝子検査、骨格筋の酵素測定、イムノブロットで蛋白の欠損を証明する。

4. 診断基準

疑診 該当なし

確定診断

筋生検により生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明することまたは *GYS1* の遺伝子変異を同定したものの。

IV 糖新生異常症

フルクトース 1, 6 ビスフォスファターゼ (FBPase) 欠損症

1. 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。

2. 参考となる検査所見

低血糖、低リン血症、高尿酸血症、肝障害、尿細管障害、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、アラニン高値、ケトン体陽性。

3. 診断の根拠となる特殊検査

尿中有機酸分析でグリセロール 3 リン酸の上昇を認める。発作時のみに上昇が認められる症例もある。

追記

負荷試験について

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。

4. 診断基準

主要症状を認め、尿中有機酸分析で特異的なグリセロール 3 リン酸の上昇などの所見を認めた場合は診断確定例とする。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 ビスフォスファターゼ (FBPase) が欠損または低下、あるいは遺伝子異常が同定された症例を確診例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 福田冬季子

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

ウイルソン病

1. 主要症状および臨床所見

病型分類を表 1 に示す。

- ① 肝障害：易疲労性，黄疸，下肢の浮腫などの肝障害に基づく症状が出現する。無症状で検査上の肝酵素の上昇のみを認める症例も存在する。画像検査での脂肪肝や肝硬変の像を呈する。最重症型は，意識障害と溶血を伴い急速に肝不全が進行する劇症肝炎型であり，全症例の 4-7% に存在する。早期に診断し治療を開始しないと死亡する危険が高い。また，溶血を来しながらも肝不全・劇症型とならない症例もみられる。
- ② 神経症状：構音障害が最も多く，歩行障害，羽ばたき振戦，知能障害なども高い頻度にて認められる。他にジストニア，仮性硬化症なども呈する。
- ③ 眼症状：Kayser-Fleischer 角膜輪は本症に特徴的所見である。しかし，年少例や軽症例では見られないこともある。
- ④ その他：精神症状（うつ状態，感情不安定など），血尿などで発症することがある。

2. 検査所見

特殊検査としては，血清セルロプラスミン値低下，血清銅値低下（溶血を伴う場合は正常もしくは高値）および尿中銅排泄量増加が特徴的である。これらの検査にて診断がつかない場合は，肝銅含量測定，*ATP7B* 遺伝子解析を行なう。

3. 診断基準（表 2）

- ① 血清セルロプラスミン値低下（20mg/dl 以下）と尿中銅排泄量増加（100 μ g/日，1.5 μ g/kg/日または 0.2 μ g/mg creatinine 以上）を認めれば，本症と診断して治療を開始して良い。
- ② 約 5% の症例に血清セルロプラスミン正常例が存在することと，尿中銅排泄量は 4-5 歳以下の年少例では有意な増加が見られないことがある点は注意が必要である。
- ③ 確定診断法としては，肝銅含量測定が最も信頼性が高い。肝組織中の銅含量が 200 μ g/g wet tissue または 250 μ g/g dry tissue 以上であれば Wilson 病と診断できる。
- ④ *ATP7B* 遺伝子解析にて両方のアリルに変異が認められれば Wilson 病と診断を確定できる。しかし，Wilson 病症例の 10-15% に変異が同定できない症例が存在する。

4. 鑑別診断

Menkes 病，無セルロプラスミン血症，胆汁うっ滞性肝硬変，自己免疫性肝炎，パーキンソン病など

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 清水教一

委員長 深尾敏幸

2012 年 12 月 16 日版

表1. Wilson病の病型分類

① 肝型

肝機能障害に基づく症状あるいは肝酵素の上昇などにて発症した症例.

1)一過性肝障害型

急性あるいは亜急性肝炎様症状を一過性に呈する.

2)慢性肝障害型

慢性肝炎様症状あるいは肝硬変の病像を呈する.

3)劇症肝炎型

急性肝不全あるいは劇症肝炎の状態を呈するもの. 溶血を伴う.

4)溶血を伴う型

溶血にて発症したり, 溶血を来しながらも劇症型とならない症例.

② 神経型

既往および経過中に全く肝症状の出現や肝機能障害がなく. 神経症状のみにて発症する症例.

③ 肝神経型

神経症状および肝症状, 肝機能障害がともに認められる症例. これらは同時にあるいは時間差を持って出現する.

④ 発症前型

家族内検索にて症状あるいは肝酵素や画像検査での異常が出現する前に診断された例.

表2. Wilson病の診断基準

検査所見

1.肝銅含量	$\geq 200\mu\text{g/g}$ wet tissue or $250\mu\text{g/g}$ dry tissue
2.血清セルロプラスミン値	$\leq 20\text{mg/dl}$
3.尿中銅排泄量	(1) $\geq 100\mu\text{g/day}$ (2) $\geq 1.5\mu\text{g/kg/day}$ (3) $\geq 0.2\mu\text{g/mg creatinine}$

診断基準

上記検査所見 1, 2, 3のうち2つ以上を満たせばWilson病と診断して良いと考える。
ただし、肝銅含量の増加が認められればWilson病と診断できる。
3歳未満の症例の場合は、1+2あるいは2+遺伝子診断が必要となる

(藤井秀樹 1997より引用改変)

重症度分類

アミノ酸代謝異常症，尿素サイクル，脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症，高乳酸血症，糖原病，ウイルソン病，ガラクトース血症では

診断の契機

新生児マススクリーニングで異常が指摘された	1点
家族内検索で診断された	1点

発症時期

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

1-3点が軽症とする。

4-6点が重症とする。

7点以上を最重症とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員代表 深尾敏幸

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

IV. ガイドライン

アミノ酸代謝異常の診断基準（総論）

概要

アミノ酸代謝異常症は、アミノ酸代謝に関わる遺伝子の変異により、特定のアミノ酸が体液中に蓄積したり、欠乏したりする疾患で、種々の臓器障害（特に脳、肝臓、腎臓）を呈する。新生児マススクリーニングの対象疾患である、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、については疾患別の診断基準を別に記載する。

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。例、新生児発症のメープルシロップ尿症
- 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。例、フェニルケトン尿症やホモシスチン尿症
- ③無症状無治療型：基本的に無症状のもの。例、メープルシロップ尿症の治療不要症例

2. 主要症状および臨床所見

中枢神経系、肝臓、腎臓、など様々な臓器障害を示し、各症状を呈する時期も様々である。新生児スクリーニング対象の3疾患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）

③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（MS/MS）

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。新生児スクリーニングにおける一般的なカットオフ値を示す（施設ごとに異なる場合がある）。

疾患名 Mカットオフ (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 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

②血中アミノ酸分析 (HPLC 法)

- ・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

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

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β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、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化学診断とする。遺伝子診断（もしくは酵素診断）が必要な場合がある。

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：類似したアミノグラムを示す疾患との鑑別が必要。

原案作成 (2012年12月16日)

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

改訂版作成

研究分担者 呉 繁夫 (2013年1月13日)

診療ガイドライン 「フェニルケトン尿症」

疾患概念

フェニルケトン尿症(PKU)に代表とされるフェニルアラニン(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事の中の Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素 (PAH)によりチロシン(Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される(図1)。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることからPKUと呼ばれている。過剰のPheとともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

PAH は PAH 遺伝子によりコードされ、PAH 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAH は補酵素としてテトラヒドロbiopterin (BH₄)を利用するため、BH₄の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によってもPAH酵素活性が低下する。BH₄はPAHの補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH₄の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高Phe血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。

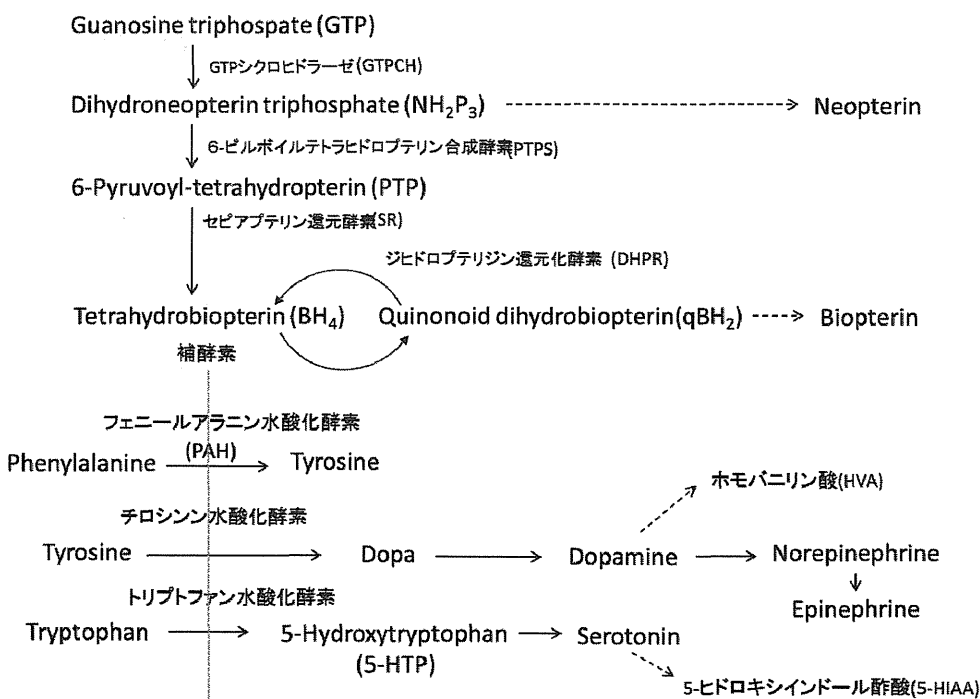


図1 Phe および BH₄ 代謝経路

- 本邦での発生頻度, 海外との比較など臨床疫学

わが国で新生児マス・スクリーニングが開始されてから 2011 年度までの約30年間に累積で約 500 人以上の高 Phe 血症 (PKU、BH₄ 反応性高 Phe 血症、BH₄ 欠損症を含む) が発見された。発生頻度は約 7 万人に 1 例で全国で年間 20 人前後発見される。病型別では、古典的 PKU が約 9 万人に 1 例、軽症高 Phe 血症と軽症 PKU が約 16 万人に 1 例である。BH₄ 反応性高 Phe 血症は PAH 欠損症の約 25~30% と推測される。BH₄ 欠損症は 170 万人に 1 例の発生頻度と推定されている。海外では、本邦に比べて PKU の発生頻度は高く、米国の統計では 1 万 5 千人に 1 例と報告されている。

- 臨床病型

高 Phe 血症は、2mg/dl (120μmol/L) 以上と定義される。高 Phe 血症は、フェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) 遺伝子異常に起因する PAH 欠損症と PAH の補酵素であるテトラヒドロ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¹: 血中 Phe 値により軽症高 Phe 血症[†] (良性持続性高 Phe 血症) (2mg/dl 以上 10mg/dl 未満)、軽症 PKU[†] (10mg/dl 以上 20mg/dl 未満)、古典的 PKU (20mg/dl 以上) に分類されることがある²。さらに PAH 欠損症の亜型として BH₄ に反応する BH₄ 反応性高 Phe 血症が存在する³。(†これまで軽症という名称が使われることもあったが、長期に食事療法、薬物投与を行わなければ重度の脳障害を来すため、重症度分類での軽症とは異なる)

② BH₄ 欠損症⁴: 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プテリンシンターゼ (PTPS) 欠損症、再生系酵素のジヒドロプテリジンレダクターゼ (DHPR) 欠損症とプテリン-4α-カルビノールアミンデヒドラターゼ (PCD) 欠損症とが存在する。

- 診断基準

- (1) 臨床症状

新生児マス・スクリーニングで発見されず、または無治療の場合、生後数ヶ月から2歳頃までに脳の発達障害をきたす。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭(ネズミ尿臭、カビ臭)、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。

(2) 一般検査・画像所見

① 一般検査所見

特になし

② 画像所見

脳萎縮、MRIにて白質病変を認めることがある。

(3) 診断の根拠となる特殊検査

① アミノ酸分析(HPLC法)*

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

② プテリジン分析**: 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6mg/dl(360 μ mol/L)以上の場合に行われる。

BH4 10mg/kgを経口1回投与。負荷前および負荷後4、8、24時間の血中Phe値を測定。古典型PKUもしくはDHPR欠損症では変化なし。BH4欠損症(DHPR欠損症を除く)で血中Phe正常化。BH4反応性高Phe血症で前値より20%以上低下。

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。

(4) 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。

(5) 診断基準

診断の根拠となる特殊検査(3)のうち①を認めるものを生化学診断例とする。特殊検査②③をかならず施行し、さらに血中 Phe 値が 6mg/dl 以上の場合は④を施行。必要に応じて⑤も施行し、PAH 欠損症、BH4 欠損症、BH4 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。BH4 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査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 Phe30%以上の低下を確認することが望ましい。

- 新生児マススクリーニングにて高 Phe 血症を疑われた場合

診断

ステップ1 (BH₄ 欠損症と PAH 欠損症との鑑別)

高 Phe 血症(2mg/dl, 120 μmol/L 以上)として精密検査のため紹介された全例に対して、血漿アミノ酸分析*とプテリジン分析**および乾燥ろ紙血でジヒドロプテリジン還元酵素(DHPR)活性**の測定を行い、BH₄ 欠損症と PAH 欠損症の鑑別を行う。

血中プテリジン分析**において、ネオプテリン(N)とビオプテリン(B)がともに低値であり、またその比率(N/B)が正常であれば GTPCH 欠損症。N 高値で B 低値のため N/B 比が著しく高値であれば PTPS 欠損症、N と B がともに高値であれば DHPR 欠損症かあるいは古典的 PKU、7-ビオプテリンが多量に検出されれば PCD 欠損症と診断できる。従って、DHPR 欠損症と古典的 PKU の鑑別には、乾燥ろ紙血の DHPR 活性の測定が必要となる。

ステップ2 (病型確認)

Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dl (360 μmol/L) 以上の場合：BH₄・1 回負荷試験を行う⁵。BH₄ 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定する。古典的 PKU もしくは DHPR 欠損症では負荷前後で変化しない。BH₄ 欠損症(DHPR 欠損症を除く)では 4~8 時間後に血中 Phe 正常化する。前値より 20%以上低下する場合は BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断する。検査に必要な BH₄ 製剤は日本大学医学部小児科より入手できる。

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

補足 (BH₄・1 週間投与試験**) ⁵

BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断に関しては、診断の確認のため、また BH₄・1 回負荷試験ではすべての反応性患児を拾い上げることは不可能であるため、4 歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)に BH₄・1 週間投与試験 (BH₄ 20mg/kg/日)にて血中 Phe 30%以上の低下することで反応性を診断する。検査に必要な BH₄ 製剤は日本先天代謝異常学会事務局より入手できる ⁶。

初期治療

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

● 治療指針

PAH 欠損症の治療指針

食事療法:

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

1) Phe を除去した治療用特殊ミルク†を用いて、血中 Phe 値を各年齢における維持範囲(表 A)に保つよう Phe の摂取を制限する。Phe は必須アミノ酸であり、成長には不可欠である。そのため各年齢における Phe 摂取量の目安(表 B)を目標として、Phe の摂取量を調整する。しかし Phe 摂取量の忍容能は症例により異なるため、