

- ・特殊検査項目

濾紙血および血清アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析を行い、診断基準に基づいて疑診となった場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定や病因となる遺伝子の変異解析のいずれかを行い、確定診断とする。

2) 治療

- ・飢餓に伴う低血糖の防止（セーフティネット）（B）

重度の中樞神経障害や突然死を防ぐことができる。

- i) 食事間隔の指導

低血糖発作を防ぐためには、頻回の食事などによって食事間隔に注意する必要がある。目安として新生児期は3時間以内、6ヶ月未満は4時間以内、1才未満は6時間以内、3才未満は8時間以内、3才以上で10時間が推奨されている。

- ii) 必要に応じて夜間など適宜血糖測定を行い、夜間低血糖があれば非加熱コーンスターチ（1-2g/kg）を水に溶かし、眠前投与する。

- ・発熱や胃腸症状を伴う感染症罹患時の指導（B）

食事摂取が不十分になる場合は、早めに医療機関の受診をするように指示し、ブドウ糖含有液の輸液や入院加療を躊躇わずに行う。

- ・栄養管理（B-C）

高炭水化物（総カロリーの70%程度）、低脂肪食（総カロリーの20%以下）が推奨される。特に長鎖脂肪酸摂取量は総カロリーの5-10%以下に制限することが多い。中鎖脂肪酸はミトコンドリア内への輸送は障害されないため、中鎖トリグリセリド（MCT）オイル、MCTパウダーやMCT強化乳の摂取が推奨される。（B）

特にマス・スクリーニングにて発見された患児は、母乳（調製粉乳）とMCTミルクを半分程度混合して哺乳する。血糖測定を適宜行い、低血糖がみられる場合にはMCTミルクのみにする。5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%にするが、症状に合わせて加減する。（C）

- ・定期的な血中カルニチン値の測定（B）

低値にならないようにL-カルニチンを補充していく（フリーカルニチンを20 μ mol/L以上を保つようにする）（D）。

- ・ピボキシル基含有抗菌薬、バルプロ酸の使用はフリーカルニチンの低下を招くため、慎重に行う。（C）

- ・運動制限（C）

程度は症例によって様々であるが、過度な運動を避けることで横紋筋融解を予防し、腎機能の悪化を防ぐことが大切である。定期的にCK値などを測定したり、筋痛などの臨床症状をみながら、指導を行っていくとよい。

6. 急性発症例への対応

本疾患は長鎖脂肪酸の利用障害によるエネルギークライシスとミトコンドリアの2次的機能障害が中心であるため、これらを改善させる治療が必要である。

1) 診断・・・4. 診断根拠となる検査を参照

2) 治療

①輸液(*)（B）

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐、口内炎など）などにより、経口摂取が困難なときは、ブドウ糖含有液の輸液を速やかに行う。このとき血糖をモニターしながら行うとよい。

②カルニチンの投与(*) (D)

鑑別診断を行いながら、以下を念頭に置き投与する。

CPT1欠損症に対しては、カルニチン投与は基本的に行わない。

低遊離カルニチン血症（15–20 μ mol/L以下）に対しては、カルニチン（レボカルニチン）の補充を考慮する（CPT2欠損症は20-30mg/kg/day程度、CACTは100mg/kg/day程度）

③高アンモニア血症の治療 (C)

高アンモニア血症に対して、アルギニン(*), 安息香酸ナトリウム(***)、フェニル酪酸ナトリウム(*)などの投与を行うこともある。

④各種ビタミン剤(**) (C)

2次的ミトコンドリア機能障害を引き起こすため、コエンザイムQ10などのミトコンドリア呼吸鎖異常症に準じた治療を行うこともある。

備考

ベザフィブラート(**)

CPT2欠損症においてはベザフィブラート剤の投与により症状が改善されたという報告がされている¹²⁾。

7. 遅発型への対応

① 診断・・・4. 診断根拠となる検査を参照

・症状

中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する。

・検査所見

代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、高乳酸血症、低血糖、高CK血症、ミオグロビン尿などを伴う。肝エコーで脂肪肝を認めることが多く、筋生検での脂肪蓄積から疑われることもある。

② 治療

・発作時の治療 (B)

新生児期/乳児期発症の急性型と同様の管理を要する。横紋筋融解症による腎不全をきたす可能性があり、その場合は人工透析を含めた集中管理を行う。

・安定期に入ってからのものである。飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

(B)

8. 確定診断後のフォローアップ指針

急性増悪を予防するために飢餓状態の回避、長鎖脂肪酸の制限、運動負荷の制限が重要である。飢餓の予防、発熱時や感染症罹患時の対応、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様であり、それに

従ってフォローしていく。

受診間隔は以下を目安にしながらフォローしていく。

・安定期の受診間隔

乳幼児期：1～2 ヶ月毎の外来での診療

学童期以降：年3回ほどの定期フォロー

9. 成人期の患者の課題

遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒が挙げられる。(B)

・飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

・ダイエット

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることが多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行うべきである。

・運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。

・妊娠

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすく、急性脂肪肝にもなることもあるため、定期的に採血検査で状態をモニターする必要がある。

参考文献

- 1) Roe CR, et al: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The Metabolic and molecular Bases of Inherited disease, 8thed, McGraw-Hill, NY, 2001 p2299, Fig.101-2
- 2) 重松陽介: タンデムマス診断精度向上・維持, 対象疾患設定に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」/平成 23 年度総括・分担研究報告書, p49-57, 2012
- 3) Michael J Bennett, et al. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: July 27, 2005; Last Update: March 7, 2013.
- 4) Falik-Borenstein ZC, et al: Brief report: renal tubular acidosis in carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiency. N Engl Med 327:24-27, 1992
- 5) Thomas Wieser. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: August 27, 2004; Last Update: October 6, 2011.
- 6) Bonnefont JP, et al: Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. Mol Aspects Med 25: 495-520, 2004

- 7) Elpeleg ON, et al: Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Am J Med Genet 102: 183-187, 2001
- 8) Deschauer M, et al: Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Clinical and molecular genetic futures and diagnostic aspects. Arch Neurol 62: 37-41, 2005
- 9) Anichini A et al: Genotype-phenotype correlations in a large series of patients with muscle type CPT II deficiency. Neurol Res 33: 24-32, 2011
- 10) Rubio-Gozalbo ME, et al: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. clinical, biochemical and genetic aspects. Mol Aspects Med 25: 521-532, 2004
- 11) Fingerhut R, et al: Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. Clin Chem 47: 1763-1768, 2001
- 12) Bonnefont JP, et al: Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency. Clin Pharmacol Ther 88: 101-108, 2010

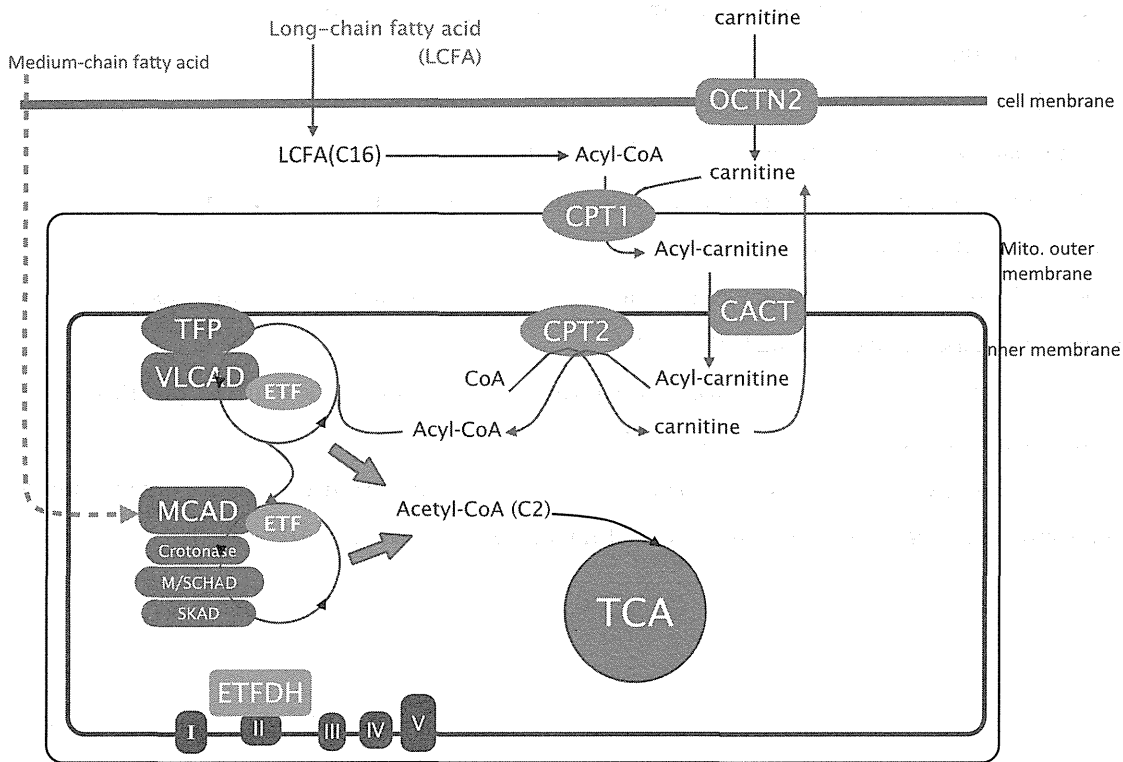
日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 村山 圭
委員長 深尾敏幸
2013年12月15日版

グルタル酸尿症 2 型

1. 疾患概念

グルタル酸尿症 II 型(glutaric aciduria type 2: GA2)はミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白(electron transfer flavoprotein: ETF)および ETF 脱水素酵素(ETF dehydrogenase: ETFDH)の先天性欠損によって起こる疾患である[1]。ETF および ETFDH はミトコンドリア内における β 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる水素イオンを呼吸鎖に伝達する。このため、マルチプルアシル CoA 脱水素酵素欠損症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: MADD)などと記載される事もある。臨床像は重症型から軽症型まで幅広い[2]。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。新生児マススクリーニングでは、軽症例の検出が困難な場合があり、重症例は治療に反応しない症例が多い事から、二次疾患として分類されている。自治体によってはスクリーニング対象疾患としていない場合があるので注意が必要である。

遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 31 万人に 1 人の発見頻度である。



2. 臨床病型

1) 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内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

出生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれもきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡する[3]。

3) 乳幼児期～学童期発症型

発熱や下痢などの異化亢進を契機に、非ケトン性低血糖を伴う急性脳症や代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、ライ様症候群などの形態をとり間欠的発作をきたす。乳幼児期発症例では乳幼児突然死症候群として発症することもある。一部の症例はリボフラビン大量療法が奏功する[4]。この場合は生化学的異常も正常化する。

4) 成人発症型

青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。近年は壮年期以降の発症例も報告されている[5]。

3. 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

① タンデムマス検査所見 (**)

新生児マススクリーニングでは C10:1 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロフィールが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意

してアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロフィールとなる事がある。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

② 尿中有機酸分析所見 (**)

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿症に加えて、エチルマロン酸、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

③ 遺伝子解析 (*)

GA2の原因となる遺伝子として *ETFA*, *ETFB* および *ETFDH* があり、それぞれは *ETF α* 、*ETF β* および *ETFDH* タンパクに対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある[6]。

④ 酵素診断 (**)

イムノブロットイング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、*ETF α* および *ETF β* 、*ETFDH* の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

⑤ 脂肪酸代謝能検査(*in vitro probe assay*): (**)

タンデムマスと培養皮膚線維芽細胞を用いて一定時間特殊な培地で培養し、培養液中のアシルカルニチン分析を行い、 β 酸化能を評価する方法である[7-9]。 β 酸化能の障害の有無、障害の部位の同定が可能である。臨床病型の予測、薬剤の効果判定などにも有用である。ただし、皮膚生検から結果が出るまで2-3ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけられる。

本症のマススクリーニング陽性例では、タンデムマス検査の再検(ろ紙、血清を同時に提出する)に加えて、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどの検査を行う事が推奨される。タンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに薬物治療は必要ではない。3時間以上は哺乳間隔をあけない様に指導し、感染兆候などがあればただちに受診するよう指導する。

(推奨度 B)

一タンデムマス分析、および GC/MS 分析で明らかな異常所見を認めた場合は、診断確定として治療を開始する事が望ましい。最終的な確定診断には速やかに遺伝子検査、もしくは酵素測定を行う事が望ましい。

4. 幼児期以降の発症例への対応

本疾患は新生児マススクリーニングで特に遅発例は見逃す可能性がある。タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降の急性発症を契機として診断される症例はあると考えられる。発症形態は以下の3つに大別できる。

A) 新生児発症型：主に新生児～乳児期早期から低血糖や Reye 様症候群として発症する。致死率が高い。

B) 若年型(間欠発作型)：乳児期～幼児期に、長時間飢餓や感染などを契機に筋緊張低下、急性脳症、あるいは突然死のような急性発症をする。

C) 遅発型（骨格筋型）：主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する。

1) 主要な症状および臨床所見

① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

② 心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

④ 肝腫大

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。

⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

2) 参考となる検査所見

① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。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 、もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 1.0 であれば本症を含む脂肪酸 β 酸化異常が疑われる。

② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には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、急性期には著明高値となることもある。

④ 高アンモニア血症

急性発作時に特に高値となる。

⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

3) 診断の根拠となる特殊検査

① タンデムマス検査所見 (**)

新生児マススクリーニングでは C10:1 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロファイルが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロファイルとなる事がある。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

②尿中有機酸分析所見 (**)

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿症に加えて、エチルマロン酸、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

③遺伝子解析 (**)

GA2の原因となる遺伝子に ETFA, ETFB および ETFDH があり、それぞれは ETF α 、ETF β および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、ETFDH の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

④酵素診断 (**)

イムノブロットィング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、ETF α および ETF β 、ETFDH の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

脂肪酸代謝能検査(in vitro probe assay による)：タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる。ただし、皮膚生検を行い結果まで 2-3 ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけ出来る。

本症のマススクリーニング発見例では、タンデムマスの再検(ろ紙、血清を同時に提出する)に加えて、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどの検査を行う事が推奨される。タンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに薬物治療は必要ではない。3 時間以上は哺乳間隔をあげない様に指導し、感染兆候などがあればただちに受診するよう指導する。

タンデムマス分析、および GC/MS 分析で明らかな異常所見を認めた場合は、生化学的に診断確定として治療を開始する事が望ましい。最終的な確定診断が必要な場合、遺伝子解析、や酵素測定を行う事が望ましい。

4) 治療

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である。本疾患では分子鎖アミノ酸やリジン・トリプトファンの代謝過程の脱水素酵素も阻害されるので、有機酸代謝異常症に準じた治療も必要である。

急性期の治療

① 異化亢進の抑制 (推奨度 B)

急性期は絶食のうえ中心静脈ルートを確保し、グルコース投与量を 6-8mg/kg/min 以上を目安として輸液を行う。必要ならばインスリン併用(GI療法)もためらわない事が重要である²⁾。輸液中は低血糖にならない(75 mg/dl 以上を目標)ようにコントロールする。

注)インスリン量 0.01-0.05 単位/kg/hr として、中心静脈を確保した上で行う。

② その他の対症療法

心筋症の治療については十分なエビデンスとなる報告はないが、長鎖脂肪酸の摂取制限や十分量のブドウ糖補充は本疾患の病態から有用だと思われる。高アンモニア血症がみられる場合も対症的に治療を行う。横紋筋融解症がある場合は十分な輸液が必要である。

(推奨度 B)

5) 安定期の治療

① 異化亢進の予防

特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す。臨床像によっては目安よりも間隔が短くなる事もある。飢餓時の早期ブドウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である (推奨度 B)。

過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となる事が多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられる事があり、個別の対応が必要である。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 (推奨度 B)

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月まで：4 時間以内

1 才まで：6 時間以内

3 才まで：8 時間以内

3 才以上：10 時間

② 食事療法

低タンパク・低脂肪、高炭水化物食 (推奨度 B)

新生児マススクリーニングで診断、もしくは乳児期までに診断された場合、タンパク制限、脂肪制限が行われる事が多いが、それほど厳格な制限は多くの場合必要ないとされる。本疾患についての明確な指標はない。

非加熱コーンスターチの使用 (推奨度：B)

夜間低血糖を繰り返す場合、1-2g/kg/回程度を内服する事が多い³⁹⁾。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25g-1 g/kgから開始し、腹満、鼓脹、下痢に注意しながらゆっくり増量すると良い。これらの症状は一過性のことが多い。

注) 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、非加熱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)

③ リボフラビン (フラビタン®) 大量療法 (推奨度 B)

乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法 (100-300 mg/日) が有効である場合がある。この場合、臨床像および生化学的所見が著明な改善が得られる。

④ レボカルニチン (エルカルチン®) 投与

本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。海外ではカルニチン補充は推奨されていない[10]。本症では短鎖～中鎖アシルカルニチンが尿中に排泄されカルニチン欠乏を来す事もあるので、過量にならない様にモニターしながらレボカルニチンを投与する事が多い。血中遊離カルニチンが 20 nmol/ml 以下にならないようにコントロールする事が目安である。

5. フォローアップ指針

(ア) 身長、体重、頭囲

(イ) 発達フォロー

(ウ) 血液検査

治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。

乳幼児期は1ヶ月に1度、以降は2-3ヶ月に1度の検査が望ましい。

AST、ALT、CK

血糖

血液ガス

アンモニア

タンデムマス分析：血中遊離カルニチン、アシルカルニチン値

(エ) 心エコー：無症状の場合は1回/年程度

(オ) 筋電図：1-3年に1度程度

参考文献

1. Yamaguchi, S., [*Glutaric aciduria type 2*]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1998(18 Pt 1): p. 362-5.
2. Lund, A.M., et al., *Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders*. J Inherit Metab Dis, 2010. **33**(5): p. 495-500.
3. Mitchell, G., et al., *Congenital anomalies in glutaric aciduria type 2*. J Pediatr, 1984. **104**(6): p. 961-2.
4. Harpey, J.P., et al., *Sudden infant death syndrome and multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, ethylmalonic-adipic aciduria, or systemic carnitine deficiency*. J Pediatr, 1987. **110**(6): p. 881-4.
5. Sugai, F., et al., *Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase*. Neuromuscul Disord, 2012. **22**(2): p. 159-61.
6. Yotsumoto, Y., et al., *Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2*. Mol Genet Metab, 2008. **94**(1): p. 61-7.
7. Yamaguchi, S., et al., *Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay*. Mol Genet Metab, 2012.
8. Li, H., et al., *Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial beta-oxidation: comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay*. Brain Dev, 2010. **32**(5): p. 362-70.
9. Endo, M., et al., *In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and*

electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010.

10. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis*, 2009. **32**(4): p. 498-505.

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 小林弘典
委員長 深尾敏幸
2014年1月5日版

βケトチオラーゼ欠損症の診療ガイドライン案

1 疾患概要：

ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の欠損症で、反復性の重篤なケトアシドーシスをきたす疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとる。イソロイシンの中間代謝のステップとケトン体の肝臓外組織での利用ステップが障害される。世界で 100 例以上、日本で 9 家系の報告がある[1-3]。生後数ヶ月から 2 歳頃に飢餓、発熱、感染などのストレス時に、著しいケトアシドーシスで発症することが多い。イソロイシン中間代謝の障害から尿中有機酸分析にて化学診断されるが、残存活性をもつ変異の症例では典型的な所見でない場合があり注意が必要である[4,5]。本症では、空腹を避けること、軽度のたんぱく制限、カルニチン投与でコントロール可能で有り、10 才をこえると重篤な発作をきたさなくなるため[6]、正常発達が可能である。そのため新生児マススクリーニングで新生児期に診断できれば、重篤な発作を予防することが可能である。アメリカ、オーストラリアなどでは新生児タンデムマス・スクリーニングにて無症状で患者が診断されており、実際に重篤な発作予防がされている。しかし、タンデムマスでの見逃し例がアメリカでも報告され[7]、すべての患者を新生児マススクリーニングで拾い出すのは困難である。

本邦での発生頻度：新生児マススクリーニングパイロット研究では同定されておらず、頻度は不明であるが、これまで 9 家系の報告がある。アメリカのタンデムマススクリーニングで 26 万人に 1 名の頻度との報告もある[7]が、上述のようにタンデムマススクリーニングですべての症例は同定出来ず、正確な頻度はやはり不明である。

臨床病型は

- ① 発症前型：新生児マススクリーニング、もしくは家族解析により無症状で診断されたもの。
- ② 急性発症型：通常生後数ヶ月から 2 歳頃に、飢餓、感染時に、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状

2. 診断基準

(1) 臨床症状

- ① 発症前型：新生児マススクリーニング、もしくは家族解析により無症状で診断されたもの。
- ② 急性発症型：通常生後数ヶ月から 2 歳頃に、飢餓、感染時に、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状

(2) 参考となる一般検査・画像所見

①代謝性アシドーシス

特に本症ではケトアシドーシスが強い

著しい代謝性アシドーシス (pH<7.3, HCO₃<15mmol/L)

典型例では pH<7.2, HCO₃<10mmol/L を示す

総ケトン体> 7 mM

(日本で μmol/L で示されることが多いので 7000 μmol/L 以上)

典型例では 10mM を超える

遊離脂肪酸<<総ケトン体

遊離脂肪酸/総ケトン体比は 0.3 を切ることが多い。

②高アンモニア血症

軽度高アンモニア血症を呈し、アンモニアは 200-400 μg/dl 程度まで

③低血糖

本症では高血糖~低血糖まで様々。著しい低血糖はすくない。

④ 肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症を認めることはまれ

⑤ 頭部 MRI 画像

発作後 MRI にて基底核病変をみとめることがある。

(3) 診断の根拠となる特殊検査

① 血中アシルカルニチン所見

C5:1 かつ C5-OH の上昇を認める。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。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。また典型的なパターンを示さない症例が多い。

② 尿中有機酸分析

典型例ではチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、2-メチルアセト酢酸の排泄増加がみられる。2-メチルアセト酢酸は不安定で検出されないこともある。

③ 酵素活性

リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定で、ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の著しい低下 (正常の 20% 以下)

④ 遺伝子解析

ACAT1 遺伝子の 2 アレルに病因となる変異が同定される。

(4) 鑑別診断

① サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

本症と同様のケトアシドーシス発作をきたす疾患である。有機酸分析、アシルカルニチン分析所見は非特異的である。酵素活性、遺伝子解析で最終的に鑑別する。鑑別診断のポイント

② 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD, HSD10)欠損症

チグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められ、2-メチルアセト酢酸は検出出来ないという有機酸分析所見をとり、鑑別が必要となる。こちらは急激に進行する精神、運動機能の退行、痙攣、失明、進行性心筋症を示す X 染色体劣性遺伝性疾患であり、β-ケトチオラーゼ欠損症と異なり予後不良の疾患である。臨床像が異なるが、鑑別は酵素活性、遺伝子解析をおこなう。

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。一般に尿有機酸分析でチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められれば、本症と一般に化学診断される。しかし最近日本でも2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD)欠損症が報告されており、2-メチルアセト酢酸の異常排泄の確認が化学診断には必要と考えられる。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である。

3. 新生児マススクリーニングにて本症を疑われた場合の診療ガイドライン:

A) 新生児マススクリーニングで C5:1 かつ C5-OH が高値で疑われた場合は、尿有機酸分析による化学診断、遺伝子解析による確定診断をおこなう。

本症では新生児期発症はまれであるが、念のため血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画は検査する。

活性測定による確定診断が望ましいが、現在のアッセイ法ではヘパリン血が最低でも 5 ml ~ 10 ml 必要であり、溶血の影響で確定的な結果が得られないこともあるので、酵素診断は生後数ヶ月以降が現実的である。そのため新生児期のマススクリーニングで疑われた場合の確定診断は遺伝子解析が現実的である。

B) C5:1 のみが高く、本症の疑いがあるとされた場合。

C5:1 のみが高い場合は、本症の可能性は高いとはいえない。アシルカルニチン分析の再検と尿有機酸分析を行う。

C) C5-OH のみが高く、本症を含めた有機酸代謝異常症の疑いがあるとされた場合 有機酸分析

をおこなう。

他の疾患鑑別のためにも血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、AST, ALT, LDH, CK を検査する。

この場合β-ケトチオラーゼ欠損症よりも複合カルボキシラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症（ヒドロキシメチルグルタル酸血症）メチルクロトニルグリシン尿症を鑑別しなくてはならない。複合カルボキシラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症（ヒドロキシメチルグルタル酸血症）では新生児期発症する症例もあり、上記一般検査で異常を示す場合はこれらの疾患の可能性が高い。

D) フォローアップ

本症のほとんどは生後5-6ヶ月から2歳頃に感染症や飢餓に伴って重篤なケトアシドーシスで発症する。新生児マススクリーニングで陽性の場合、確定診断のための検査を行うとともに、一般的注意として空腹を避けることが必要である。空腹時間は脂肪酸代謝異常症の原則に従う(表1)(推奨度 B)。感染症、とくに胃腸炎は発作を誘発するので、早期の受診とブドウ糖輸液を行う(推奨度 B)。

新生児	3時間
6か月まで	4時間
1歳まで	6時間
4歳まで	8時間
4歳以上	10時間

化学診断もしくは確定診断されれば、イソロイシンの負荷を軽減するために、軽度の蛋白制限(1.5~2.0g/kg/day)を行う(推奨度 B)。本症の蛋白制限は厳しくする必要はない。母乳栄養児では多くの場合普通に飲んで問題はない。ミルク栄養の場合は蛋白負荷軽減のため、蛋白除去ミルク(S23)の併用を考慮する(推奨度 C)。本症は生後6ヶ月以降の感染に伴う初回発作までは通常無症状であり、乳児期初期に蛋白制限をする必要があるかについてのエビデンスはない。

日常管理として通常状態の尿ケトン体排泄を確認しておき、食事がすくない、発熱した等の場合自宅で尿ケトンの試験紙を用いてチェックし、1+ならミルク、ブドウ糖液、ジュースなどを飲ませる、飲めなければ来院、2+以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される(推奨度 C)。

3. 著しいケトアシドーシス発作にて本症を疑われたときの診療ガイドライン:

本症はすべての症例が新生児マススクリーニングで拾い出されないので、新生児マススクリーニングで問題なかったからといって本症は否定できない。飢餓、感染症に伴い嘔吐、多呼吸、意識障害を伴う重篤な代謝性アシドーシスをきたした症例においては本症の可能性を考慮に入れる。

このような緊急時の採血項目として

血糖、血液ガス、アンモニア、AST, ALT, LDH, Na, K, Cl, BUN, Creat, UA, 末梢血、乳酸、ビリルビン酸、遊離脂肪酸、総ケトン体、血清保存、尿保存

他の疾患との鑑別も含め、発作時濾紙血アシルカルニチン分析、尿有機酸分析を至急に行う。

アニオン・ギャップ陽性[Na - (Cl+HCO₃)] >14 では何らかの有機酸蓄積が疑われ、乳酸が血液ガス検査で高くない場合、そして尿ケトン強陽性であればケトン体の蓄積が疑われる。本症ではアンモニア 400μg/dl 以上の著しい高アンモニア血症はまれであり、著しい高アンモニア血症があれば他の疾患を考慮すべきである。

急性期の治療方針

十分なグルコース投与

ケトン体産生、脂肪酸 β -酸化系を完全に抑制することが必要であり、それに見合うだけのグルコースを輸液することが必要である(推奨度B)。

疾患が判明していない段階では代謝救急治療の原則で代謝性アシドーシスの治療を行う。本症と判っていれば低濃度のグルコースを用いるのではなく、7.5%~10%以上のグルコースを含む輸液でグルコース投与量が6-8mg/kg/hrを維持し、血糖が高くなればインスリンを0.025-0.05U/kg/時で開始することも考慮する(推奨度C)。中心静脈ルートを確保しておこなうことが望ましい。

代謝性アシドーシスの補正

ケトン体産生が抑制されればアシドーシスは改善に向かう。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のものである。pHが7.1以下で、循環器不全や呼吸器不全に陥っておらず、意識も清明のときには、重炭酸水素ナトリウム(メイロンは0.833 mmol/ml)を1ml/kg ゆっくりと10分以上かけて静注する(推奨度C)。その後持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。その目標値はpH>7.1, P_{CO_2} >20, HCO_3^- >10である。もちろん生化学的なデータの改善が見られたら、速やかにテーパリングしていく。

血液浄化療法(推奨度C)

アシドーシスと代謝物のコントロールに有用ではあるが、診断が確定していれば、必要とすることはほとんどない。しかし診断が確定していない初回発作においては状態改善のために行われることはある。持続透析の準備などで、糖質投与というケトン産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意すべきである。

人工呼吸管理等(推奨度B)

急性期管理に人工呼吸器管理を必要とすることがある。

診断確定後の非発作時診療ガイドライン

10才を超えると、重篤な発作をきたしにくくなることから、それまでいかに飢餓を防ぎ、感染症などの誘因時に、重篤なケトアシドーシス発作をきたさないようにすることが目標となる。

1) 空腹を避ける。夕食をとらないで朝まで寝させてしまうことは、空腹時間から考えて危険であり、起こしてジュースなり飲ませておくことが必要。食事間隔については上記表を参照。

2) イソロイシンの過負荷を避けるために、軽度の蛋白制限(1.5~2.0g/kg/day)を行う。高脂肪食もケトン体産生を促進するので奨められない。

3) カルニチンの2次欠乏を予防するためL-カルニチン30-100mg/kg/日の投与をおこなう。

4) 日常管理として自宅で尿ケトンの試験紙を用いてチェックし、1+ならブドウ糖液を飲む、2+以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される。迷ったら病院に来るように指導しておく。

日常の受診および検査

安定していても10才までは1年に数回程度の受診を奨める。その後も1年に1回程度の確認のための受診が望ましい。

成長の確認(身長、体重)チェック

臨床検査 来院時 遊離脂肪酸、総ケトン体、アシルカルニチン(タンデムマスもしくは遊離、アシルカルニチン分画)、年一度は尿有機酸分析。

6歳、10歳でIQチェック、

6歳で頭部MRI(発作が重篤であった場合はその後確認のためMRIをとっておくことが望ましい。本症では、基底核病変が重篤な発作の後遺症として生じることがあり、また稀であるが重篤な発作以前から基底核病変がみとめられたという報告もある)

運動等

本症では骨格筋症状はまれであり，十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

成人期の患者の課題

本症では10才を超えると，重篤な発作をきたしにくくなること[6]から，成人期においては大きな問題はないと考えられるが，偏頭痛を訴える症例が報告されている。また女性においては正常出産をしていることが報告されている[5,8]。

引用文献

- 1) 深尾敏幸：ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に。日本小児科学会雑誌 2007; 111:723-739.
- 2) 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。日本小児科学会雑誌 2012; 116:1801-1812
- 3) Mitchell GA, Fukao T. Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th edition), NewYork: McGraw-Hill, Inc, 2001: 2327-2356.
- 4) Fukao T, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in Japanese patients: urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. J Inherit Metab Dis 2003; 26:423-431.
- 5) Fukao T, et al. 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 2012; 3:107-115.
- 6) Fukao T, et al. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. Mol Genet Metab 2001; 72:109-114.
- 7) Sarafoglou K, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. Pediatrics. 2011;128:e246-250.
- 8) Sewell AC, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta- ketothiolase) deficiency and pregnancy. J Inherit Metab Dis 1998; 21:441-442.

コレステリルエステル転送蛋白欠損症 診断基準 (Cholesteryl ester transfer protein deficiency)

H26年2月

【基本病態】

1980年代に、わが国で発見された常染色体性優性遺伝形式をとる家族性高HDL-C血症。欧米には、ほとんど見られず、わが国、固有といってもよいリポ蛋白代謝異常である。発見当時から本症の病態に関して、動脈硬化惹起性、全く、逆に動脈硬化防御性（長寿症候群）とする論争がある。

1、臨床症状

生来健康で、症例によっては、50-70才台で、脳卒中や狭心症などを来す。脂質蓄積症状として、角膜輪を呈する症例も存在する。また、新生児期に、LDL-Cが著減を呈する症例が存在する。

2、検査所見

(1) 末梢血：特記すべきことなし。

(2) 生化学的検査

血清HDL-Cが高値を示す（ホモ接合体では、150-250 mg/dL、ヘテロ接合体では、50-150 mg/dL）。アポリポ蛋白AI, AII, Eが高値を示す。

(3) 血清CETP活性、蛋白量

欠損～低値を示す。

(4) そのほか、臨床検査

LDLのpolydispersityなど質的異常を伴う。

心血管合併症を持つ症例では、それに伴う検査所見を示す。

3、鑑別診断

血清HDL-Cが、100mg/dLを超える著明な高HDL血症の場合：

肝性トリグリセリドリパーゼ欠損症、原発性胆汁性肝硬変

正常上限から100 mg/dL以下程度の高HDL血症の場合：

薬剤投与（エストロゲン、フィブラート系薬剤、スタチン系薬剤、女性ホルモン剤）、運動、減量、アルコール摂取など。

4、臨床経過および予後

未だ明らかでない。

5、小児において

ホモ接合体では、血清HDL-C 130-250 mg/dL, CETP蛋白量は、1.0ng/mL以下を呈する。ヘテロ接合体では、HDL-Cが高値を示すが、正常者とのオーバーラップがある。ホモ接合体では、角膜輪を持つ症例がある。

注) 欧米においては、CETP阻害剤が開発され、臨床試験が複数実施されたが不成功に終わった。現在、他の化合物を用いた臨床試験が行われている。

(別表1)

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、CPS1欠損症、OTC欠損症、シトルリン血症1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。

③ 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 $>40\text{mg/dl}$)。

④ BUN が低下していることが多い。

⑤ OTC 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。

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

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(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
- SLC7A7 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