

## 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

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。

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。

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。

#### 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

#### 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

#### 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）

#### 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

#### 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。

#### 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。

#### 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

#### 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

## 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

## 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 合成酵素 (CBS) 活性：ホモシスチン尿症の確定診断に有用

## 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变化を認めた場合、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）を来たす。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ピオプテリン(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。

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<sup>\*</sup>（良性持続性高 Phe 血症）、10mg/dl 以上 20mg/dl 未満を軽症 PKU<sup>\*</sup>、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たすため、重症度分類での軽症とは異なる）

BH4 欠損症：BH4 生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ（GTPCH）欠損症と 6-ピポ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-4 -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。

### (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

一般検査所見

特になし

画像所見

脳萎縮

### (4) 診断の根拠となる特殊検査

アミノ酸分析（HPLC 法）

血中フェニルアラニン値：2mg/dl (120 μmol/L)以上 (基準値 0.7-1.8mg/dl)  
プテリジン分析：BH4 欠損症で異常パターンが見られる。  
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。  
BH4・1 回負荷試験：通常、血中 Phe 値が 6 mg/dl (360 μmol/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。  
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

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。

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 を認めるものを化学診断例とし、特殊検査 を施行し(必要に応じて 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。

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、E1、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

古典型：新生児期に発症する。

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。

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

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 μmol/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 μmol/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、精神運動発達遅れの遅れを認める。

### (3) 診断の根拠となる検査

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。

尿有機酸分析

分枝鎖 ケト酸、分枝鎖 ヒドロキシ酸の増加を認める。

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。

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。

(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「 および 」、もしくは 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 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 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**

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）

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）

眼症状：水晶体脱臼に起因する近視、緑内障

血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症

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**

一般検査：特徴的な所見はない

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**

血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80 μmol/L) 以上

[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μmol/L)]

高ホモシステイン血症：60 μmol/L 以上（基準値：15 μmol/L 以下）

尿中ホモシスチン排泄（基準値：検出されない）

シスタチオニン 合成酵素(CBS)活性低下：線維芽細胞、リンパ芽球

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**

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 μmol/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

高ホモシステイン血症（広義の「ホモシスチン尿症」）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) ホモシスチ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「 および 」、もしくは 、もしくは 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

## 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、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

##### 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。

##### 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。

##### 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。

##### 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。

##### 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。

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。

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。

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、舞蹈病様症状、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。

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。

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。

代謝性アシドーシス

基準

1)  $\text{HCO}_3^-$  < 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  $12 \pm 2$ ) > 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。

高アンモニア血症

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

#### 低血糖

血糖 < 45  $\text{mg/dL}$  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 ) 。

肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症を認めることがある

#### 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

#### 頭部 MRI 画像

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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

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。

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）、ピグアナイド系薬剤、ビタミン B1 欠乏症

### 4．参考となる検査・画像所見

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）

高アラニン血症： > 450 $\mu$ M、Ala/Lys モル比 > 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

MR スペクトロスコピーで病変部に明かな乳酸ピーク

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

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。

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。

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

### 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。

### 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を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

2012年12月16日版

## 表. 先天性高乳酸血症

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
	(+/-)	(-) 空腹時	→	→	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
	(+)	(-) 空腹時	→	→	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

#### 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。

#### 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。

#### 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。

## 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、致命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。

### 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型で見られる。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。

### 骨格筋症状

主に遅発型で見られる。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。

### 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、致命的な不整脈などがみられる。

### 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。

### 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。

### 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。

### 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

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定性で±~1+程度、血中ケトン体が1,000 μmol/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 > 1.0 であれば脂肪酸 酸化異常を疑う。

#### 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い、画像診断も参考になる。

#### 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。

#### 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。

#### 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

### 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。

### 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。

### 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。

### in vitro probe assay( 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。

#### イムノプロットティング

酵素に対する抗体を用いてイムノプロットティ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。

#### 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、CPS1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

#### 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。

#### 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。

#### 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

#### 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。

#### 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。

#### 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

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。

アニオンギャップ正常 ( $<20$ ) であることが多い。

血糖が正常範囲である (新生児期  $>40\text{mg/dl}$ )。

BUN が低下していることが多い。

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

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。

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。

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。

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

嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状

3親等内の尿素サイクル異常症の存在

新生児期における同胞の突然死

### (2)検査データ

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。

アニオンギャップ正常 ( $<20$ )である。

血糖が正常範囲である (新生児期 $>40\text{mg/dl}$ )。

### (3)特異的検査

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)

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 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) もしくは 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(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

**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- $\alpha$ -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

特異な眼底所見から本症が疑われる。

血中オルニチンは高値である：400-1,400  $\mu\text{mol/L}$  (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。

遺伝子解析も有用である。

#### 診断基準

と をみだし、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 が明らかではない場合があり、 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：シトリン欠損症

シト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

遷延性黄疸

体重増加不良

肝機能障害

症例の多数は自然軽快する

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

見かけ上健康

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

易疲労感、倦怠感

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

意識障害、失見当識、急性脳症様症状

行動異常、精神症状

### (2) 一般検査・画像所見

#### 1) NICCD

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

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

凝固能低下、低タンパク血症

AFP 高値

脂肪肝

#### 2) CTLN2

シトルリン高値、スレオニン/セリン比の上昇、  
高アンモニア血症  
PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor)上昇  
脂肪肝

### (3) 診断の根拠となる特殊検査

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  
末梢血でのウエスタンブロット：シトルリタンパクが検出されない

### (4) 鑑別診断

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

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

シトルリン上昇をきたす疾患

- 1) シトルシン血症 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 もしくは 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（GAL K）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（GAL T）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（GAL E）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（GAL T）欠損症：I型、ガラクトキナーゼ（GAL K）欠損症：II型、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL E）欠損症：III型に分類される。

#### （1）臨床症状

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（GAL T）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死的疾患である。

ガラクトース血症 II 型：ガラクトキナーゼ（GAL K）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ールへ変換され、角膜混濁を生じる。

ガラクトース血症 III 型：UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL E）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

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。

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。

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。

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。

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

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。

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。

#### シトルリン欠損症

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。

#### 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。

#### 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

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。

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。

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

## 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。

#### 1) I型、III型、VI型、IX型糖原病

##### 1. 疾患と疾患のサブタイプ

###### 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

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

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

IXa サブユニット異常症 (肝型)

IXb サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc 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。

## 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。

## III 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。

## VI 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。

## IX 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

低血糖の証明

血糖日内変動にて糖尿病パターンを示す

乳酸の上昇

肝機能障害

高尿酸血症

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。

Ib 型では好中球減少

IIIa 型では高 CK 血症

### 4. 診断の根拠となる特殊検査

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。

#### 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。

#### 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。

#### 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。

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。

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

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。

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

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

### 2. 主要症状

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。

非進行性肝型では、肝機能異常のみで肝硬変を示さない。

致死新生児神経・筋型では、重度の神経症状を示す。

幼児筋・肝型 筋力低下、肝機能異常を示す。

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

肝機能障害（AST, ALTの上昇）。

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。

## II 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

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）

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

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。

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

V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や有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。

VII型では溶血を認めることがある。

PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。

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

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。

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。

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

発症前型

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0b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、イムノプ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。

3. 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。

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．

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．

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．

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）

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  $\mu$ g/日，1.5  $\mu$ g/kg/日または 0.2  $\mu$ 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．

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．

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  $\mu$ g/g wet tissue または 250  $\mu$ g/g dry tissue 以上であれば Wilson 病と診断できる．

*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



策定委員 清水教一

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

---

---

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

家族内検査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

---

---

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