

小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。定期的に知能発達検査(3歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の問題

食事療法の継続:

これまで述べてきた食事療法は生涯にわたって継続すべきであり(推奨度 B)。中学生以降でも可能な限り血中 Phe 値を 10mg/dL 以下に維持することが望ましい[9,18-20]。

母性 PKU:

PKU 患者が女性の場合、妊娠中の高 Phe 血症は、胎児に、小頭症や心奇形など重篤な影響を与える[21]。これを予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、受胎前より Phe 制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を厳格にコントロールすることが必要である(表 A)[22-27]。PKU 妊娠に伴う栄養素摂取量の目安や妊娠期のための標準献立例は、特殊ミルク共同安全開発委員会が作成した食事療法ガイドブックに記載されており、これを参考に治療を行う[28](推奨度 B)。患者が BH₄ 反応性である場合には、BH₄ 療法が母性 PKU に対しても有効と考えられるが、安全性については確立されておらず、今後の問題である[29]。

BH₄ 欠損症の治療[30]

血中 Phe 濃度のコントロールに加えて、神経伝達物質の補充療法を行う必要がある。BH₄ は血液脳関門を通過しにくいいため、BH₄ 単独では中枢神経症状を予防することは難しい。そのため、BH₄、L-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の3剤投与が必要。(推奨度 B)

- 1)天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロテリンの投与*:BH₄ は主に Phe 制限食の代わりに血中 Phe 濃度をコントロールする目的で BH₄ 10mg/kg/日を目安として使用する。一般に PTPS 欠損症と GTPCH 欠損症では BH₄ 2~6mg/kg/日を3~4分割して投与すると普通食でも血中 Phe 濃度を正常に保つことが可能である。しかし DHPR 欠損症ではこの投与量でも不十分なことがあり、BH₄ 12~20mg/kg/日の投与量を勧める報告もある。血中 Phe 濃度のコントロールに Phe 制限食を併用する場合においても BH₄ の投与は神経症状の発現を予防するために継続することが望ましい。

2) L-Dopa † **, 5-HTP † † ***の投与: BH₄はドパミンの合成系、セロトニン合成系にも関与しているが、投与されたBH₄は血液脳関門を通過しにくいいため、中枢神経においてドパミン欠乏(パーキンソンニズム)、セロトニン欠乏が起こる。そこで前駆物質であるL-Dopa および5-HTP の投与が必要となる。投与方法は、それぞれ3mg/kg、6mg/kg、10mg/kgと4日から7日毎に増量し、10mg/kg になってから1週間程度様子を見てから髄液中のプテリジン分析、HVA、5HIAA の分析を行いながら適宜投与量を調節していく。髄液中HVA、5HIAA 値の測定のための頻回の髄液採取は患児にとってはストレスである。それに代わる指標として、中枢神経でのドパミン欠乏を反映して血中プロラクチン値が上昇することが知られており、採血にてある程度のL-Dopa の投与量調節ができる可能性がある[31]**。5-HTP の副作用として、下痢がみられることがあるが、5歳頃までは、精神運動発達を優先し、下痢があっても補充を続けることが望ましい。年長児、成人では、必ずしも5-HTP の投与を継続できていない症例もあるが、セロトニンの欠乏により抑鬱などの精神症状がある場合には、投与の再開や増量が必要となる。

† L-Dopa は末梢での分解を阻害する脱炭酸酵素阻害薬である carbidopa との合剤が用いられる。

† † 本邦では5-HTP の薬剤はないので、同意を得たうえで試薬を投与するか、患者自身でサプリメントとして購入し内服してもらうよう十分に説明する必要がある。

フォローアップ指針

小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査(血中プロラクチン、カテコラミンを含む)を行う。神経伝達物質の補充量の過不足は血液生化学検査では評価は困難であり、精神運動発達障害、気分障害などの臨床所見の有無を確認しながら、適宜、髄液中プテリジン分析、HVA、5HIAA 値の測定する。年齢別の髄液中HVA、5HIAA 値の正常値(表C)の下限以上に保つことを目標にする。定期的な知能発達検査(3歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の問題

PAH 欠損症に準ずる。

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、伊藤哲哉

委員長 深尾敏幸

2014年7月15日版

文献

- 1) Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias. Phenylalanine hydroxylase deficiency. in: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, et al., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 2000: 1667.
- 2) Muntau AC, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002; 347:2122–2132.
- 3) Kure S, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999; 135:375–378.
- 4) Blau N, et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. in: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, et al., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 2000: 1725.
- 5) 新宅治夫：テトラヒドロビオプテリン負荷試験。 *小児内科* 2006; 38:1326–1332.
- 6) 大浦敏博ら：テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH₄ 製剤サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針。 *日本小児科学会雑誌* 2009; 113:649–653.
- 7) Feillet F, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 2010; 126:333–41.
- 8) Burgard P, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999; 158:46–54.
- 9) National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Pediatrics* 2001; 108:972–982.
- 10) MacDonald A, et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch Dis Child* 2006; 91:588–93.
- 11) 北川照男ら：フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）治療指針の第2次改定の経緯と改定勧告治療指針（平成24年度）について。 *特殊ミルク情報* 2012; 48:82–84.
- 12) Blau N, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH₄) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009; 96:158–63.
- 13) Levy HL, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 370:504–10.
- 14) Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009; 154:700–707.
- 15) Trefz FK, et al. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33 Suppl 3:S163–9.

- 16) Lambruschini N, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab* 2005; 86 Suppl 1:S54–60.
- 17) Hennermann JB, et al. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2005; 86 Suppl 1:S86–90.
- 18) Koch R, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25:333–346.
- 19) Ten Hoedt AE, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:165–171.
- 20) Bosch AM, et al. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:29–34.
- 21) Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980; 303:1202–8.
- 22) Prick BW, et al. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:374–382.
- 23) Koch R, et al. The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998. *Eur J Pediatr* 2000; 159 Suppl :S156–60.
- 24) Koch R, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003; 112:1523–9.
- 25) Levy HL, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res* 2001; 49:636–42.
- 26) Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr* 2004; 144:235–9.
- 27) Lee PJ, et al. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child* 2005; 90:143–6.
- 28) 特殊ミルク共同安全開発委員会：アミノ酸代謝異常症のために、食事療法ガイドブック。恩賜財団母子愛育会 2008
- 29) Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal. *Pediatrics* 2003; 112:1566–1569.
- 30) Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 2002; 3:123–131.
- 31) Ogawa A, et al. A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more. *Brain Dev* 2008; 30:82–85.
- 32) Blau N, Blaskovics M. Hyperphenylalaninemia. in: Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. *Physician’s Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases* 1st ed. London: Chapman & Hall, 1996: 65–78.

- 33) Hyland K, et al. Disorders of neurotransmitter metabolism. in: Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases 1st ed. London: Chapman & Hall, 1996: 79–98.

表 A 血中 Phe 値の目標維持範囲[11]

| 年齢 | (mg/dL) | (μ mol/L) |
|-------------|---------|----------------|
| 乳児期～幼児期前半 | : 2～4 | 120～240 |
| 幼児期後半～小学生前半 | : 2～6 | 120～360 |
| 小学生後半 | : 2～8 | 120～480 |
| 中学生以後 | : 2～10 | 120～600 |
| 妊娠前～分娩まで | : 2～6 | 120～360 |

(Phe 値は、ろ紙血では、血漿に比し低値となるので注意が必要)

表 B 年齢別 Phe 摂取量のおよそ目安[11]

| 年齢 | 摂取 Phe 量(mg/kg/日) |
|---------|-------------------|
| 0～3 ヶ月 | 70～50 |
| 3～6 ヶ月 | 60～40 |
| 6～12 ヶ月 | 50～30 |
| 1～2 歳 | 40～20 |
| 2～3 歳 | 35～20 |
| 3 歳以上 | 35～15 |

表 C 髄液中 5HIAA と HVA の正常値[32,33]

| 年齢 | 5HIAA (nmol/L) | HVA (nmol/L) |
|----------|-------------------|-----------------|
| 0～6 ヶ月 | 150～800 | 310～1100 |
| 6 ヶ月～1 歳 | 114～336 | 295～932 |
| 2～4 歳 | 105～299 | 211～871 |
| 5～10 歳 | 88～178 | 144～801 |
| 11～16 歳 | 74～163 | 133～551 |
| 16 歳以上 | 66～141 | 115～488 |

メープルシロップ尿症 の診療ガイドライン

1. 疾患概要

分枝鎖アミノ酸(BCAA) であるバリン、ロイシン、イソロイシンは分枝鎖アミノトランスフェラーゼによりアミノ基転移反応を受けて、分枝鎖ケト酸である α ケトイソ吉草酸、 α ケトイソカプロン酸、 α ケトメチル吉草酸にそれぞれ変換される。さらに、分枝鎖ケト酸は分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体によってアシル CoA であるイソブチリル CoA、イソバレリル CoA、 α メチルブチリル CoA へと変換される。メープルシロップ尿症では、分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常により、分枝鎖アミノ酸 (BCAA) 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(BCKA)の代謝が障害される⁽¹⁾。この酵素はE1 α 、E1 β 、E2、E3の4つの遺伝子によってコードされる複合体であり、いずれの異常も常染色体劣性の遺伝形式を示す。E3はピルビン酸脱水素酵素複合体、 α ケトグルタル酸脱水素酵素複合体とも共通のサブユニットであるため、その異常では高乳酸血症、 α ケトグルタル酸の上昇も認める。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、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。

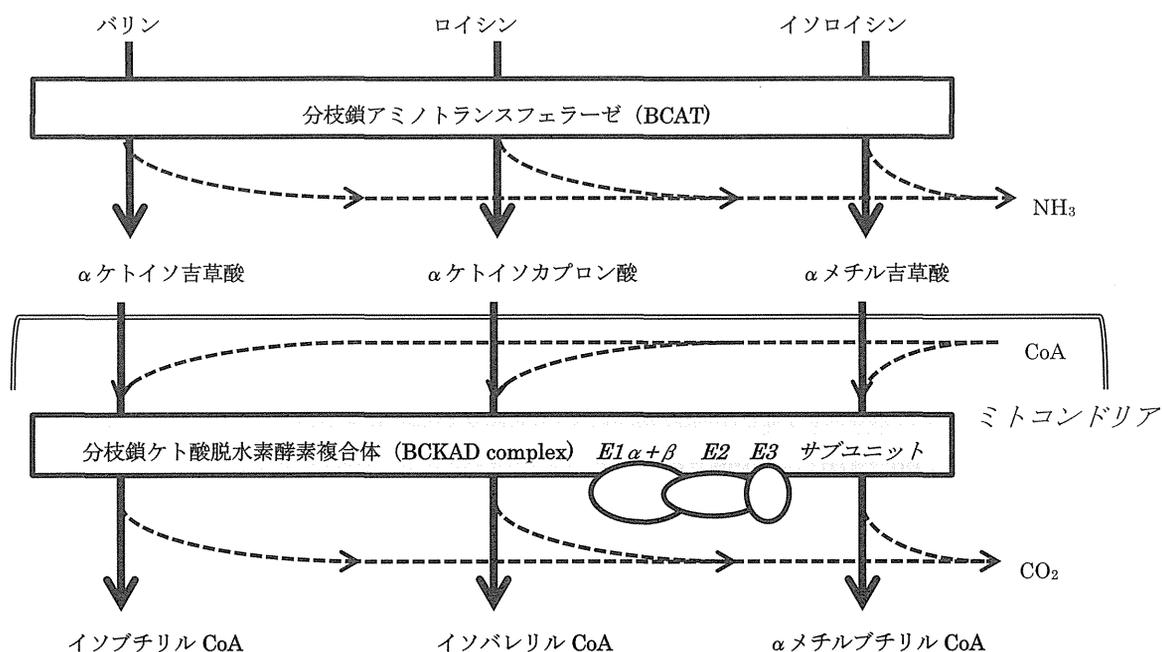


図 分枝鎖アミノ酸の代謝と分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体

疫学

新生児マススクリーニングの対象疾患であり、多く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⁽²⁾。

2. 臨床病型

- ①古典型：新生児期に発症する。生後 1 週間程度で嘔吐、痙攣、昏睡などの症状をきたす。新生児マススクリーニングの結果が判明する前に発症していることが少なくない。
- 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。

3. 主要症状と臨床所見

急性期の主な症状は、不活発、哺乳不良、嘔吐、筋緊張低下、運動失調、痙攣、昏睡、尿の特有のにおいなどである。

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 μ 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 μ 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。分枝鎖アミノ酸および分枝鎖ケト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。尿のメープルシロップ様の甘いにおいが特徴的であるが、新生児期は明らかではないこともある。

古典型では生後 1 週間程度で嘔吐、痙攣、昏睡などの症状をきたす。間欠型や中間型では新生児期には無症状であり、感染などをきっかけとして、嘔吐や昏睡、発達の遅れなどを認める。

4. 参考となる検査所見

年長児のアシドーシス発作時には、アニオンギャップの増加を伴う代謝性アシドーシス、尿中ケトン陽性を認める。新生児期には必ずしもアシドーシスや尿中ケトンの増加を認めない。新生児期には低血糖(<45mg/dl) を認めることがあるので血糖測定は必須である。

代謝性アシドーシスの定義

- ・新生児期 $\text{HCO}_3^- < 17\text{mmol/L}$, 乳児期以降 $\text{HCO}_3^- < 22\text{mmol/L}$
- ・ $\text{pH} < 7.3$ かつ アニオンギャップ (AG) > 15

注) $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ (正常範囲 10 - 14)

重度の代謝性アシドーシス ($\text{pH} < 7.2$, $\text{AG} > 20$) の場合、有機酸代謝異常症やメープルシロップ尿症を強く疑う

5. 診断の根拠となる検査⁽³⁻⁵⁾

①ろ紙血アミノ酸分析 タンデムマス法での測定ではロイシンとイソロイシンは区別されず Leu+Ile として結果が出る

Leu+Ile >350 $\mu\text{mol/L}$ (>4.5mg/dl)

Val >250 $\mu\text{mol/L}$ (>2.9mg/dl)

②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。

アロイソロイシンの出現も特徴的だが、質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない**。(三菱化学メディエンスの「血漿アミノ酸分画」検査を依頼するとアロイソロイシンが測定される。)

③尿有機酸分析**

分枝鎖 α ケト酸、分枝鎖 α ヒドロキシ酸の増加を認める。

④酵素活性**

リンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などの破碎液による分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体活性の測定が可能である。

⑤遺伝子解析**

複合体を形成する酵素をコードする E1 α 、E1 β 、E2、E3 のそれぞれの遺伝子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。

鑑別診断

ケトosis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。

6. 診断基準

(1) 疑診例

急性発症型

- ・主要症状と臨床所見の項目のうち少なくとも1つ以上があり、
- ・アミノ酸検査(ろ紙血検査、血中、尿中アミノ酸分析)で分枝鎖アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン)の増加を認めた場合。

発症前型（新生児マススクリーニング陽性例を含む）

アミノ酸検査（ろ紙血検査、血中、尿中アミノ酸分析）で分枝鎖アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）の増加を認めた場合。

（２）確定診断例

・診断の根拠となる検査の②（血中・尿中アミノ酸分析の異常）かつ、③（尿有機酸分析の異常）もしくは④（酵素活性の低下）を認めるものを確定例とする。

7. 新生児マススクリーニングでメープルシロップ尿症を疑われた場合

①確定診断

新生児マススクリーニングでろ紙血中のロイシンもしくはロイシン＋イソロイシン（タンデムマス検査の場合）の上昇を認めた無症状例は本症に罹患している可能性がある。一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、血中と尿中のアミノ酸分析、尿中有機酸分析を行う。必要に応じて酵素活性測定による確定診断を行う。

②診断確定までの対応（推奨度 B）

症状がない場合、入院管理とし急性発作に注意しながら診断を確定し、慢性期の治療から開始する。診断の根拠となる検査の③、④は時間がかかることがあり、治療を優先する。血液中のロイシン濃度を指標として、乳児期はBCAA除去ミルク（雪印新ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク）に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているので、血中ロイシン値を $150\text{--}400\ \mu\text{mol/L}$ ($2\text{--}5\text{mg/dl}$) に維持することを目標とする。

③診断確定後の治療（未発症の場合）⁽⁶⁻⁷⁾

（１）食事療法（推奨度 B）

BCAA 除去ミルク（雪印新ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク）に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているので、血中ロイシン値を $150\text{--}400\ \mu\text{mol/L}$ ($2\text{--}5\text{mg/dl}$) に維持することを目標とする。

（２）シックデイの対応（推奨度 B）

感染症による体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診させ、必要によりブドウ糖を含む輸液を実施することで異化亢進を抑制し急性発症を防ぐ。

8. 急性代謝不全を発症してメープルシロップ尿症を疑われた場合

①確定診断

本疾患の古典型の患者は新生児期に発症し、新生児マススクリーニングの結果が判明する前に急性発症型の症状を呈することがある。ろ紙血中のロイシンもしくはロイシン+イソロイシン（タンデムマス検査の場合）の結果を検査センターに問い合わせるとともに、一般検査（末梢血、一般生化学検査）、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、血中と尿中のアミノ酸分析、尿中有機酸分析を行う。必要に応じて酵素活性測定による確定診断を行う。尿のメープルシロップ様の甘いにおいが特徴的であるが、新生児期は明らかではないこともある。

②診断確定までの対応（推奨度 B）

- ・入院管理とし、必要に応じて「代謝クライシス」の治療をおこなう。
- ・診断の根拠となる検査の③、④は時間がかかることがあり、治療を優先する。血液中のロイシン濃度を指標として、乳児期は BCAA 除去ミルク（雪印新ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク）に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているので、血中ロイシン値を $150\text{--}400\ \mu\text{mol/L}$ ($2\text{--}5\text{mg/dl}$) に維持することを目標とする。
- ・チアミン依存性の可能性もあるので、発症時から大量のチアミン（ $10\text{--}1000\text{mg/day}$ ）投与を試みるべきである。

③診断確定後の治療⁽⁶⁻⁷⁾

急性期の治療は早期発見・治療が原則である。BCAA および BCKA の蓄積と体蛋白の異化を押さえながら、同化を促進することを目標にする。急性増悪が疑われれば、特殊ミルク（BCAA 除去ミルク）の投与や、脂肪投与、高カロリー輸液、アシドーシスの補正を行う。

急性期の治療方針

「代謝クライシス」として下記の治療を開始する。

(1) 状態の安定化（重篤な場合）（推奨度 B）

(ア) 気管内挿管と人工換気（必要であれば）

(イ) 末梢静脈ルート確保：

血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。
静脈ルート確保困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択する。

(ウ) 必要により昇圧剤を投与して血圧を維持する。

(エ) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。
但し、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしてはならない。

(オ) 診断基準に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

(2) 異化亢進の抑制 (推奨度 B)

(ア) 絶食とし、中心静脈路を確保の上、10%以上のブドウ糖を含む輸液で 80kcal/kg/日以上のエネルギー補給を維持する。治療開始後の血糖は 120~200 mg/dl を目標とする。※ブドウ糖の投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、過剰投与には注意が必要である。

(イ) 高血糖 (新生児 >280mg/dL, 新生児期以降 >180mg/dL) を認めた場合は、速攻型インスリンの持続投与を開始する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、ブドウ糖投与量を増やして対応する。静注用脂肪製剤が使用可能なら、必要により開始してよい。

(3) 代謝性アシドーシスの補正 (推奨度 B)

代謝性アシドーシスが高度の場合は重炭酸ナトリウム投与による補正も行う。循環不全や呼吸不全を改善させた上でなお pH < 7.2 であれば、炭酸水素ナトリウム (メイロン®; 0.833 mmol/ml) BE × 0.1 mL/kg (=half correct) を 10 分以上かけて静注する。目標値は pH > 7.2, Pco₂ > 20mmHg, HCO₃⁻ > 10mEq/L とし、改善しなければ血液浄化療法を行う必要がある。

(4) 血液浄化療法 (推奨度 B)

以上の治療を 2~3 時間行っても代謝性アシドーシスが改善しない場合は、緊急で血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児~乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析 (CHD) または持続血液透析濾過 (CHDF) が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析は効率が劣るため、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。交換輸血は無効である。

9. 急性発症型症例の急性期離脱後および慢性進行型症例の対応

治療の目標は急性増悪の発症を防止しながら十分な発育、発達を得ることである。

(1) 食事療法 (推奨度 B)

・BCAA 除去ミルク (雪印新ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク) に普通ミルクを混合して使用する。混合比は血中ロイシン値を $150\text{--}400\ \mu\text{mol/L}$ ($2\text{--}5\text{mg/dl}$) に維持することを目標として決定する。

・新生児、乳幼児期の古典型であれば、BCAA 摂取量はロイシン $60\text{--}90\text{mg/day}$ 、イソロイシン、バリンは $40\text{--}50\text{mg/day}$ が目安となる。また、他の必須アミノ酸の濃度も発育発達に重要であり、低ければミルクあるいはアミノ酸製剤で補充する。

・幼児期においても BCAA 除去ミルク、もしくはアミノ酸製剤に自然蛋白を加えた治療を行いながら、血中ロイシン値を $150\text{--}400\ \mu\text{mol/L}$ ($2\text{--}5\text{mg/dl}$) に維持することを目標とする

(2) 薬物治療 (推奨度 B)

・チアミン依存性の可能性があるので、チアミン ($10\text{--}1000\text{mg/day}$) 投与を試みる。

・対症的に制吐剤、解熱剤などを用いる。

・脳浮腫対策として必要に応じて以下の投与を行う。

| | |
|--------|-------------------------------|
| 利尿剤 | 0.5-1mg/kg/dose を 12 時間～6 時間毎 |
| 塩分投与 | 血中ナトリウムを 135mEq/L 以上に保つ |
| マンニトール | 0.5g/kg/dose 6-8 時間毎もしくは持続投与 |

(3) シックデ이의対応 (推奨度 B)

感染症による体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診させ、必要によりブドウ糖を含む輸液を実施することで異化亢進を抑制し急性発症を防ぐ。

(4) 肝移植 (推奨度 C)

・上記の治療を行っていても感染を契機とした急性増悪を防ぐのは難しいことがあり、中枢神経障害が進行性である古典型 MSUD 患者に対しては肝移植が行なわれている⁽⁸⁾。

・移植後ロイシン摂取耐性が 10 倍に増加し、血中ロイシン値が安定することが報告されている。また、中枢神経障害の進行も抑制できることが示唆されている。さらに、MSUD 患者の肝臓はドミノ移植の肝臓としても利用可能で、MSUD 患者の摘出肝を移植されたレシピエントに MSUD 発症はなく通常の食事が可能である。

10. 予後と成人期の課題

① 一般的評価と栄養学的評価 (推奨度 B)

(1) 身長・体重測定

栄養制限により体重増加不良を来さないよう注意する。

(2) 血液検査（食後 3～4 時間で採血）

- ・検査間隔：初期は月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3 か月に 1 回は行う。

血液ガス分析，血糖，ケトン体，アルブミン，
血漿アミノ酸分析，血中アシルカルニチン分析，
末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目

- ・血漿アミノ酸分析：

血中ロイシン値を $150\text{--}400\ \mu\text{mol/L}$ ($2\text{--}5\text{mg/dl}$) に維持することを目標とする

(3) 尿中有機酸分析

検査間隔：必要に応じて行う。

評価項目：分枝鎖 α ケト酸、分枝鎖 α ヒドロキシ酸

(4) その他

骨代謝関連指標など、栄養状態に関係する各種項目についても、
病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定・評価する。

② 神経学的評価（推奨度 C）

- (1) 発達検査：年 1 回程度
- (2) 頭部 MRI (MRS)：1～3 年に 1 回程度
- (3) 脳波検査（てんかん合併例）：年 1 回程度

各種の機能障害を認めた場合は、理学療法・作業療法・言語療法などによる
早期からの介入が必要である。

⑥ その他（推奨度 B）

嘔吐、腹痛を認めた場合は、膵炎発症を疑い血清アミラーゼ、リパーゼの測定が推奨される。

小児期～成人期の課題

・わが国の MSUD は新生児マススクリーニングで発見治療されているが、従来のマススクリーニングの対象疾患の中では最も死亡率が高く、神経学的予後も良好とは言えない。新生児期に血中ロイシン値が $>1,000\ \mu\text{mol/L}$ (13mg/dl) 以上となる期間が長いと神経学的予後が不良となると考えられている⁽⁹⁾。

・小児期以降には、注意欠陥多動性障害、不安、パニック障害や抑うつなどを発症することがあり、薬物療法を必要とすることがある。早期に診断、治療する事により、新生児期の初回急性増悪を抑えることができれば良好な経過が期待される。

医療費の問題

本疾患の罹患者は、食事療法をはじめ、定期的な検査、体調不良時の支持療法、低タンパク食品の購入など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。その一方、安定した体調で継続的に就業するのは、罹患者にとって容易なことではなく、小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

1 1. 参考文献

- 1) Chuang DT, Shih VE : Maple syrup urine disease. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease (ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D), p1971-2005, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 2) 三瀧 浩ほか：メープルシロップ尿症の予後とマス・スクリーニング. 小児内科 36 : 1881-1886, 2004.
- 3) 信國好俊ほか：メープルシロップ尿症：分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体の分子病理学. 生化学 64 : 67-82, 1992.
- 4) Mitsubuchi H et al. : Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. J Nutr 135 : 1565S-1570S, 2005.
- 5) 三瀧 浩ほか：メープルシロップ尿症の遺伝子解析. 臨床病理 41 : 484-491, 1993.
- 6) Tsuruta M et al. : Molecular basis of intermittent maple syrup urine disease: novel mutations in the E2 gene of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex. J Hum Genet 43: 91-100, 1998.
- 7) Morton DH et al : Diagnosis and treatment of Maple syrup disease. A study of 36 patients. Pediatrics 109 : 999-1008 , 2002.
- 8) Mazariegos GV et al. : Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. J Pediatr 160 :116-21, 2012.
- 9) Hilliges C, Awiszus D, Wendel U : Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. Eur J Pediatr. 152:144-7, 1993
- 10) 青木菊麿、木野加代子：長期予後における追跡調査の役割（2）メープルシロップ尿症の現状について：平成2年度厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・ス

クリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究」. p10-12, 1990.

11) 大和田 操:メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症. 小児医学 22:278-296, 1989.

12) 三渕 浩:メープルシロップ尿症 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No19
先天代謝異常症候群 (第2版) 上 日本臨牀社、p257-261 2012

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、三渕浩、松本志郎

委員長 深尾敏幸

2012年12月30日版

2013年12月10日版

2014年12月25日版

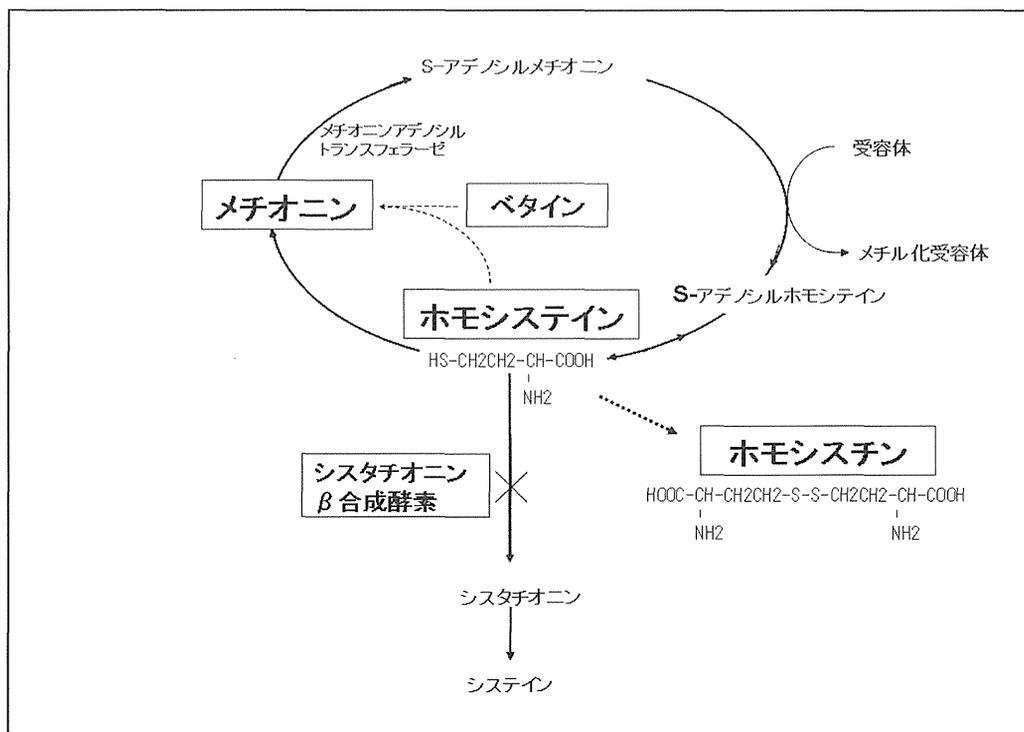
診療ガイドライン：ホモシスチン尿症（シスタチオンβ合成酵素欠損症）

1. 疾患概要

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ンβ合成酵素(CBS)欠損症を指す^{1), 2), 3)}。CBSはホモシステインからシスチンを合成する径路の入り口に位置し、CBSの活性低下によりホモシステインが蓄積する。またホモシステイン代謝のもう一つの径路は再メチル化によるメチオニン合成であり、新生児マススクリーニングではメチオニンを指標としてCBS欠損症をスクリーニングしている。

CBSはビタミンB6を補酵素とする。CBS欠損症には大量のビタミンB6投与により血中メチオニン、ホモシステインが低下するタイプが知られている（ビタミンB6反応型）。白人ではビタミンB6反応型が半数を占めるが¹⁾、日本人では稀である^{6), 7)}。



疫学：本邦での患者発見頻度は約1/80万とされる。

2. 臨床病型

① 慢性進行型

無治療の場合、およびコントロール不良の場合には、成長に伴い中枢神経障害や骨格異

常、眼症状、血管系障害を発症してくる。

3. 主要症状と臨床所見

無治療（およびコントロール不良）の場合には、以下の症状を呈する。

- 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：水晶体亜脱臼に起因する近視（無治療の場合には、10歳までに80%以上の症例で水晶体亜脱臼を呈する⁴⁾）、緑内障
- ④血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症
血栓症は一般に思春期以降に起こり、生命予後を規定する因子となるため⁵⁾、治療は一生涯を通じて行う必要がある。

4. 参考となる検査所見

①一般血液・尿検査

一般検査において特徴的な所見を認めない。

②画像検査

脳血栓塞栓症などの際には、梗塞所見が認められる。

5. 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 μ mol/L) 以上
[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μ mol/L)]
- ②高ホモシステイン血症*：60 μ mol/L 以上（基準値：15 μ 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 β 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

6. 診断基準

①疑診例

疑診にあたるものはない。

②確定診断例

診断の根拠となる特殊検査の「①および②」を確定例とする。

また④もしくは⑤でも確定診断できる。

③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 (MAT) 欠損症

血中ホモシステインは正常から軽度高値 (60 $\mu\text{mol/L}$ 以下)

(2) シトリン欠損症 (別項参照)

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

7. 新生児マス・スクリーニングにて本症を疑われた場合の対応

① 診断までの流れ

メチオニン高値 [1.0-1.2 mg/dL (67 - 80 $\mu\text{mol/L}$) : スクリーニングのカットオフ値は施設ごとに若干の違いがある] を以ってスクリーニングされる。新生児マス・スクリーニングでの発見時には前述の症状はみとめられない。一般生化学検査に加え、以下の検査を実施して診断をすすめる。

- ・ 血中アミノ酸分析* 血中メチオニン高値 : 1.2 mg/dL (80 $\mu\text{mol/L}$) 以上
[基準値 : 0.3-0.6 mg/dL (20-40 $\mu\text{mol/L}$)]
- ・ 血中総ホモシステイン* 60 $\mu\text{mol/L}$ 以上 (基準値 : 15 $\mu\text{mol/L}$ 以下)
- ・ 尿中アミノ酸分析* ホモシチン排泄 (基準値 : 検出されない)

並行して下記の高メチオニン血症をきたす疾患を鑑別する。

- ・ MAT 欠損症 : 血中ホモシステインは正常から軽度高値 (60 $\mu\text{mol/L}$ 以下) ^{8),9)}
- ・ シトリン欠損症 : 血中メチオニン高値は一過性 ⁸⁾
- ・ 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

「血中メチオニン高値 : 1.2 mg/dL (80 $\mu\text{mol/L}$) 以上」および「血中総ホモシステイン : 60 $\mu\text{mol/L}$ 以上」を満たせば、CBS 欠損症と確定してよい。血中ホモシステインが「やや高値」であるため、メチオニンアデノシル転移酵素欠損症などの鑑別が困難な場合には、

酵素診断(線維芽細胞やリンパ芽球での CBS 活性低下の証明)もしくは遺伝子診断(CBS 遺伝子解析の両アレルに病因として妥当な変異を認める)の実施を考慮する。

③ 治療

1) メチオニン制限食 (推奨度 B)

治療は血中ホモシステイン値の低下を主眼とする。

食事療法としてメチオニン摂取制限を実施し、血中メチオニン濃度を 1 mg/dL (67 μ mol/L) 以下に保つようにする(資料¹¹⁰⁾)。血中総ホモシステインを指標とした治療基準としては、「20 μ mol/L 以下：良好、50 μ mol/L 以下：やや良好」とするものが提案されている¹¹⁾。新生児・乳児期には許容量かつ必要量のメチオニンを母乳・一般粉乳、離乳食などより摂取し、不足分のカロリー・窒素源などは治療乳〔雪印メチオニン除去粉乳(S26) (特殊ミルク事務局に申請して入手)〕から補給する。幼年期以降の献立は「食事療法ガイドブック (特殊ミルク共同安全開発委員会 編) (非売品。特殊ミルク事務局に申請して入手) を参考にする。

2) L-シスチン補充 (推奨度 B)

ホモシステインの下流にある L-シスチンを補充する前述の雪印メチオニン除去粉乳(S26)には L-シスチンが添加されている。L-シスチン(各種市販品)を併用することもある。

3) ピリドキシン*の大量投与 (推奨度 B)

ビタミン B6 反応型においてはピリドキシンの大量投与(30~40 mg/kg/day)を併用する^{1), 5)}。ビタミン B6 反応型ではピリドキシン投与で、食事療法の緩和が可能であることが多い。

反応型か否かの確認には、ホモシスチン尿症の確定診断後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、生後 6 ヶ月時に普通食にした後、ピリドキシン 40 mg/kg/日を 10 日間経口投与し、血中メチオニン、ホモシスチン値の低下を検討する。反応があれば投与量を漸減し、有効な最小必要量を定め継続投与する。反応がなければ食事療法を再開し、体重が 12.5 kg に達する 2~3 歳時に再度ピリドキシン 500 mg/日の経口投与を 10 日間試みる。(資料²¹²⁾)。

1977年に発表されたホモシスチン尿症の暫定治療指針¹⁰⁾では、確定診断後に500mg/日の投与により反応型か否かを判定することとなっていた。しかしながら新生児期ないし乳児期前半に行ったビタミンB6 大量投与後に急性呼吸不全、筋緊張低下、意識障害、肝障害などの重篤な症状を呈した症例が認められた症例があったため¹³⁾、前段落のように実施時期を遅らせることとなった経緯がある。ただしこの時期の施行であっても慎重に実施する必要がある。

また長期大量投与例で末梢神経障害の報告があり、1000 mg/day以上(成人)ではそのリ