

通常 3-ヒドロキシグルタル酸、グルタル酸およびグルタコン酸の有意な上昇がみられ、化学診断が可能である。特に 3-ヒドロキシグルタル酸の排泄増加は本疾患に特徴的である。グルタル酸の尿中への排泄量によって、1) 高排泄型 (グルタル酸 $\geq$ 100 mmol/mol creatinine) と 2) 低排泄型 (グルタル酸 $<$ 100 mmol/mol creatinine) に分類されるが、これら 2 つの間に臨床的な違いは認められない<sup>12)</sup>。

### ③ 酵素活性測定\*\*

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた GCDH 酵素活性測定による診断が可能である。

### ④ 遺伝子解析\*\*

原因遺伝子である *GCDH* 遺伝子の解析が可能で、98-99%の感度がある<sup>13)</sup>。なお、R227P や V400M といった mild mutation を少なくとも 1 つの allele に持つ場合には、低排泄型を示すという報告がある<sup>14)</sup>。

日本人症例では S305L が 12%、S139L, R355H, R383C が 9%の allele に認められ、欧米の報告とは全く異なる変異を示す<sup>15)</sup>。

## 5. 診断基準

### ① 疑診

急性発症型・慢性進行型：

- ・ 主要症状およ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。

発症前型 (新生児マススクリーニング症例を含む)：

- ・ 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。

③ 確定診断：①に加えて、尿中有機酸分析にて特に 3-ヒドロキシグルタル酸とグルタル酸の排泄増加を認めた例を確定診断とする。低排泄型の場合には、酵素活性や遺伝子解析での確定診断が必要となることもある。

### ※鑑別診断

アシルカルニチン分析における C5DC の上昇や、尿中有機酸分析におけるグルタル酸と 3-ヒドロキシグルタル酸の排泄パターンは本疾患に特徴的であり、鑑別は容易である。

## グルタル酸血症 1 型の診療ガイドライン：

### 1. 新生児マススクリーニングでグルタル酸血症 I 型を疑われた場合（発症前診断）

#### ① 確定診断

新生児マススクリーニングで C5DC の上昇で陽性となった場合には、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、尿中有機酸分析も行う。必要に応じて酵素活性測定、遺伝子解析によって確定診断を行う。

#### ② 診断確定までの対応（推奨度 B）

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。本疾患は通常、生後 3 か月以降に感染や予防接種を契機に発症するため、確定診断がつくまでの期間は胃腸炎など感染症の罹患や食欲低下に注意し、速やかに医療機関を受診するよう指導する。

#### ③ 診断確定後の治療<sup>16)</sup>

治療の最終目的は正常な発育・発達を獲得することであり、急性脳症様発作と線条体変性の予防が重要である。そのためには食事療法とカルニチン投与に加えて、sick day の対応を家族が知ることも重要である。また線条体の障害は 6 歳までに生じるため、それまでの治療は厳格にすることも必要である。

#### 1) 食事療法（推奨度 B）

(ア) 自然タンパク制限：1.0-1.5g/kg/day

(イ) 十分なカロリー摂取：100-120kcal/kg/day

前駆アミノ酸の負荷を軽減し、カロリーを補うために、母乳や一般粉乳にリジン・トリプトファン除去ミルク（雪印 S-30）を併用する。母乳中のリジンは 86mg/100ml として計算する<sup>7)</sup>。

低リジン食は神経毒性のあるグルタル酸や 3-ヒドロキシグルタル酸を減らすために重要である。しかしリジンやトリプトファンを含む必須アミノ酸の欠乏は易刺激性や睡眠リズムの障害といった神経学的異常を引き起こすリスクがある。このため血中リジン濃度の目安を正常下限（60-90  $\mu$  mol/L）

で維持する。

近年、海外ではリジン除去・アルギニン強化ミルクが、リジン除去ミルクに比べてジストニアなどの症状の発現頻度が低いなどの有効性を示す報告がある<sup>18)</sup>。これはアルギニンがリジンと競合し、リジンの脳内取り込みを減らすためとされており、リジン/アルギニン比はおよそ 0.7 程度である。通常のリジン除去ミルクを使用した食事制限ではリジン/アルギニン比は約 2 であり、アルギ U の内服追加により予後を改善できる可能性がある。

## 2) 薬物療法

### (ア) L-カルニチン投与\* 100-150mg/kg/day

(エルカルチン FF 内用液 10%<sup>R)</sup>, またはエルカルチン錠<sup>R)</sup>) (推奨度 B)

体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。遊離カルニチン濃度が 60-100  $\mu$  mol/L と高めに維持するように調整する。

### (イ) リボフラビン\* 10mg/kg/day (推奨度 D)

GCDH の補酵素であり、生化学的なパラメータが改善したという症例報告もあるが、神経学的な予後を改善するというエビデンスはない<sup>6)</sup>。

## 3) sick day の対処法 (推奨度 B)

発熱や経口摂取不良時には異化亢進による脳症様症状発症の危険性があるため、早めに専門医を受診させ、必要によりブドウ糖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。

## 2. 急性脳症様に発症して、グルタル酸血症 1 型を疑われた場合 (急性発症型)

### ① 確定診断

新生児マススクリーニング診断前、もしくは未診断例では、血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めながら、以下のような治療を行う。

### ② 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に緊急時には下記の項目について検査を行う。ただし本疾患では、血液検査は特に異常を認めないこともあり、画像検査が特徴的である。

- ・ 血液検査 (末梢血、一般生化学検査)

- ・ 血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，叢ケトン体・血中ケトン体分画
- ・ 尿検査：ケトン体、pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI
- ・

### ③ 急性期の治療方針<sup>7)16)</sup>

他の有機酸代謝異常症と同様に代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

#### 1) ブドウ糖投与による十分なカロリー補給 (推奨度 B)

グルタル酸や3-ヒドロキシグルタル酸の産生を減らすために、一時的にすべてのタンパク摂取を中止すること、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なエネルギー補給をおこなうことが必要である。

(1) 中心静脈を確保の上、10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液：80kcal/kg/day 以上（あるいは GIR 6-8mg/kg/min）の投与を確保し、十分な尿量が得られる輸液を行う。

※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、注意が必要である。

(2) 高血糖を認めた場合（新生児期>280mg/dl、新生児期以降>180mg/dl）：糖濃度は減らさず、インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する。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。

(3) 静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により 2~3g/kg/day で開始してよい。

#### 2) 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。尿のアルカリ化は有機酸の排泄を容易にする。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のようなものである。循環不全や呼吸不全を安定させた上でなお 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×体重×0.2 ml の半量 (half correct) を10分以上かけて静注する。その後、持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。目標値は pH > 7.2, Pco<sub>2</sub> > 20mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> > 10mEq/L とし、改善を認

めたら速やかに減量・中止する。

### 3) L-カルニチン投与\* (推奨度 B)

有機酸の排泄促進に静注用 L-カルニチン (エルカルチン FF 静注 1000mg\*) 50-100mg/kg/回×3回/日を投与する。

静注製剤が常備されていない場合、入手まで内服用 L-カルニチン (エルカルチン FF 内用液 10%\* または エルカルチン錠 100mg\*) 100-150mg/kg/日を投与する。

### 4) 発熱時の対策 (推奨度 B)

38.5°C以上の場合には、積極的にイブプロフェンやアセトアミノフェンを6-8時間毎に使用し、体温の上昇を抑える<sup>7)</sup>。

## 3. 急性期離脱後および慢性期管理

### 1) 自然タンパクの制限 (推奨度 B)

急性期所見が改善すれば、絶食開始からできるだけ24-48時間以内に必須アミノ酸製剤投与を0.5g/kg/dayから開始する。ネオアミュー<sup>®</sup>、キドミン<sup>®</sup>などのアミノ酸製剤は必須アミノ酸以外も含有しているが、0.5g/kg/day程度であれば、問題となることはない。

経口・経管摂取が可能であればリジン・トリプトファン除去ミルク (雪印 S-30) と母乳・ミルクを併用し、自然タンパク摂取量を0.5g/kg/dayから開始し、1.0-1.5g/kg/dayまで増量する。またアルギUを併用してリジン/アルギニン比を0.7程度に保つことも予後の改善につながる可能性がある<sup>18)</sup>。エネルギーやタンパクの不足分はタンパク除去粉乳 (雪印 S-23)・麦芽糖・中鎖脂肪油などでも補う。

なお6歳以降にも食事療法が効果的であるかはまだ体系的に評価されていない。しかし6歳以降も錐体外路の画像変化が進むとされており、その変化についてはまだ不明な点も多いため、少し緩めた形でも食事制限は継続したほうが現時点ではよいと考えられている<sup>7)</sup>。

### 2) L-カルニチン投与\* 100-150 mg/kg/day

(エルカルチン FF 内用液 10%\* または エルカルチン錠\*) (推奨度 B)

血中遊離カルニチン濃度を 60-100  $\mu$  mol/L を維持するようにする。

### 3) リボフラビン\* 10mg/kg/day (推奨度 D)

CGDH の補酵素であり、生化学的なパラメータが改善したという報告もあるが、神経学的な予後を改善するというエビデンスはない<sup>6)</sup>。

### 4) 神経症状に対する薬物 (推奨度 C)

筋緊張や錐体外路症状などの神経障害に対して、GABA アナログ (バクロフェン) やベンゾジアゼピン系薬物を第一選択とし、これらで効果がなければ、抗コリン作用を持つ塩酸トリヘキシフェニジルの使用を検討する。

バルプロ酸やピガバトリンは殆ど効果がなく、逆に避けるべきである<sup>7)</sup>。なお、ボツリヌス毒素の使用は関節拘縮に有用とされる<sup>17)</sup>。

## 4. 慢性期のフォローアップ

フォローアップの目的は治療の効果判定と、合併症や副作用の検討であり、発症予防効果を含む。小児では精神運動発達と成長の評価も必要だが、現時点で本疾患の予後を規定するマーカーはない。

### ① 栄養学的評価 (推奨度 B)

- ・身長、体重測定
- ・アルブミン、血漿アミノ酸分析 (食後 3-4 時間で採血)、プレアルブミン：低たんぱく食 (タンパク制限) が適切であるかの評価。アルブミンが低い場合はタンパク制限過剰、アンモニアが高値の場合は蛋白摂取過剰を考える。  
採血間隔は 2 歳までは 1-2 か月毎に、2-6 歳までは 3 か月毎に、6 歳以上は 6-12 か月毎に評価を行う。リジンの血中濃度 60-90  $\mu$  mol/L と正常下限に維持する。
- ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目：当初は月 1 回以上、状態が安定した場合には最低 3 か月に 1 回は確認する。
- ・血中アシルカルニチン分析：C5DC の値と二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。
- ・尿中有機酸分析：必要に応じて行う。

・その他：上記以外の骨代謝を含めた栄養学的評価に関係する一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

## ② 神経学的評価（推奨度 B）

- ・年1回程度の発達テスト，頭部MRIの評価：ただし、画像で異常を認めても、それが予後に直接関係しているかは不明である。
- ・てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う。
- ・運動機能障害：早期からの理学療法，作業療法，言語療法の介入が必要である。

## 5. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

### ① 食事療法を含めた治療の継続

6歳以降の食事療法の有効性については体系的に評価されておらず、成人期でも同様である。しかし錐体外路の画像変化はすすむとされており、少し緩めた形でも食事制限は継続したほうがよいと考えられる<sup>7)</sup>。

### ② 飲酒

基本的にアルコール摂取による嘔気など、体調を崩す誘因となりやすく、有機酸代謝異常症では急性増悪の危険性を伴うため、避けるべきである。

### ③ 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲にとどめる必要がある。

### ④ 妊娠と出産

有機酸代謝異常症の成人女性患者の妊娠・出産に関する報告例が出てきているが、個別の疾患については少数例に留まっているのが現状であり、慎重な対応が必要である。

### ④ 医療費の問題

特殊ミルクを始めとする低たんぱく食品の購入や多量のカルニチン製剤服用、定期的な検査、体調不良時の支持療法など、成人期にも少なからぬ支出を強いられる可能性が高い。このため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。

## 参考文献

- 1) Lindner M, Kölker S, Schulze A et al.: Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 27:851–859, 2004
- 2) 重松陽介、畑郁恵：タンデムマスによる新生児マス・スクリーニング。小児内科 42: 1200-1204, 2010
- 3) Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE et al.: Glutaric aciduria type I: a common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet.* 41:89–95, 1991
- 4) Greenberg CR, Reimer D, Singal R et al.: A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet.* 4:493–495, 1995
- 5) Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG et al.: Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 88:1194–1203, 1991.
- 6) Kölker S, Garbade S, Greenberg CR et al.: Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 59:840–847, 2006
- 7) Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al.: Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 34:677-694, 2011.
- 8) Hedlund GL, Longo N, Pasquali M: Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*142C(2): 86-94, 2006
- 9) Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al.: Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 27:115–123, 1996
- 10) Külkens S, Harting I, Sauer S et al.: Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 64:2142–2144, 2005
- 11) Kafil-Hussain NA, Monavari A, Bowell R et al.: Ocular findings in glutaric aciduria type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 37(5):289–93, 2000
- 12) Christensen E, Ribes A, Merinero B et al.: Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 27:861–868, 2004
- 13) Zschocke J, Quak E, Guldberg P et al.: Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 37:177–181, 2000
- 14) Pineda M, Ribes A, Busquets C et al.: Glutaric aciduria type I with high residual glutaryl-CoA dehydrogenase activity. *Dev Med Child Neurol.* 40:840–842, 1998

- 15) Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y et al.: Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab.* 102: 343-348, 2011
- 16) 特殊ミルク共同安全開発委員会（編）：タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 42（別），2006
- 17) Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J et al.: Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab Dis* 27:911–915, 2004
- 18) Kölker S, Boy S.P.N, Heringer J et al.: , Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I – A decade of experience. *Mol Genet Metab* 107:72-80, 2012

## グルタル酸尿症 2 型

本ガイドラインに記載されているエビデンスレベル、推奨度等は以下のとおりである。

保険適応について

治療薬

\*保険適応であるもの

\*\*医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの

\*\*\* 試薬など医薬品でないため、倫理委員会等を経て用いるべきもの

検査

\*保険適応であるもの

\*\*保険適応ではなく、研究レベル、自費レベルであるもの

エビデンスレベルに基づいているエビデンス

I systematic review/ RCTのメタアナリシス

II 1つ以上のランダム化比較試験

III 非ランダム化比較試験

IV コホート，症例対象研究

V 症例報告やケースシリーズ

VI 患者データに基づかない専門家意見

推奨度

A I～IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの

B生化学的、病態的に妥当性があり，症例で効果があると報告されており行うべきもの

C症例で効果があると報告されており，考慮すべきもの

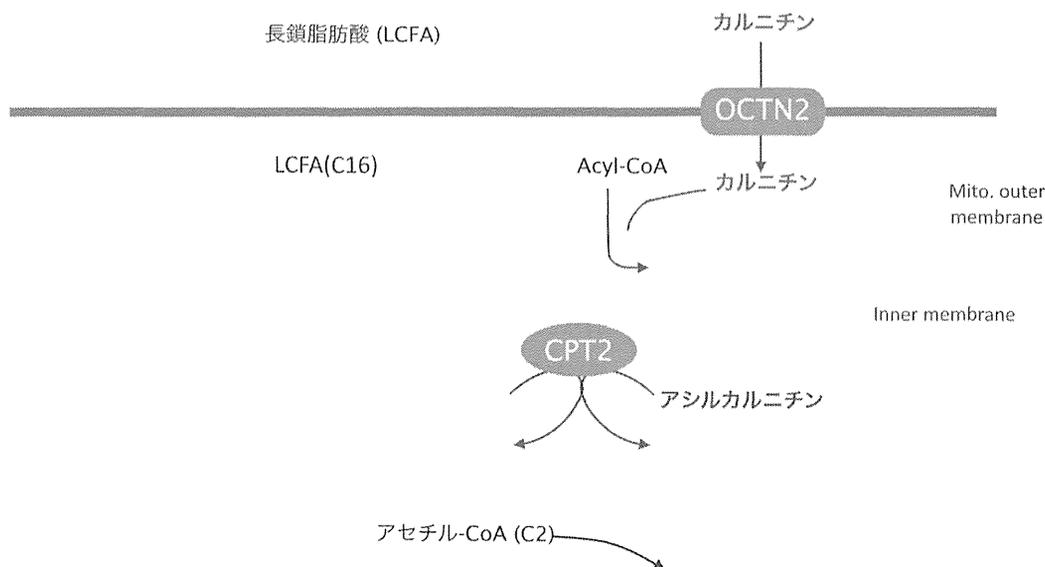
D生化学的，病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの

E科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

## 1. 概要

グルタル酸尿症2型(glutaric aciduria type2: 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)の先天的欠損により生じる疾患である[1]。ETFおよびETFDHはミトコンドリア内における $\beta$ 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する。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. 臨床所見

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見することは出来ないので、タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降の発症を契機として診断される症例はあると考えられる。その場合の発症形態は2つに大別できる。すなわちA)主に乳幼児期に低血糖やReye様症候群として発症する場合、B)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場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。後者は飢餓に加えて運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。

#### 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。

#### 4. 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/総ケトン体モル比  $> 2.5$ 、遊離脂肪酸/3 ヒドロキシ酪酸モル比  $> 3.0$  であれば脂肪酸 $\beta$ 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。

#### 5. 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、エチルマロン酸尿、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 $\alpha$ 、ETF $\beta$  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 (\*\* )

イムノブロットイング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、ETF $\alpha$  および ETF $\beta$ 、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 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。

## 6. 診断基準

疑診：①のタンデムマス・スクリーニングのプロフィールで本疾患が疑われれば疑診とする。タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難である。

確定診断：上記に加え、②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。診断の根拠となる検査のうち③～⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、確定診断とする。

## 7. 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

本症のマススクリーニング発見例は、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)

本症の新生児期発症型では、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呈する場合が多い。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が、いずれもきわめて予後不良であり、出生後早期に死亡する例が多い。

#### 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もあり鑑別に注意が必要である。ろ紙のみで再採血を行う場合には患者であっても長鎖アシルカルニチンを中心とした低下を認めることがある。このような場合、血清のタンデムマス分析が有用である。血清タンデムマス分析は全てのマススクリーニング検査機関で実施しておらず、各自治体で個別の対応が必要である(NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会、福井大学小児科、などで血清タンデムマス分析を有料で行っている)。自治体によっては再検を経由せず、即精密検査として以後の血清タンデムマス分析などを各医療機関において行う場合がある。

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、エチルマロン酸尿、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*  $\alpha$ 、*ETF*  $\beta$  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 [6]。

### ④ 酵素診断（＊＊）

イムノブロッティング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、*ETF*  $\alpha$  および *ETF*  $\beta$ 、*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* 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 [7-9]。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができ、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られる。

疑診：①のタンデムマス・スクリーニングのプロフィールで本疾患が疑われれば疑診とする。タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難である。

確定診断：上記に加え、②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。診断の根拠となる検査のうち③～⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、確定診断とする。

## 8. 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<sup>注)</sup>。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）

## 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）

	日中	睡眠時
新生児期	3時間	
6ヶ月まで	4時間	4時間
1歳まで	4時間	6時間
4歳未満	4時間	8-10時間
4歳以上7歳未満	4時間	10時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

### 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<sup>注)</sup>。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-1g/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。

## 9. フォローアップ

- ① 身長、体重、頭囲
- ② 発達検査（1回/年程度）
- ③ 血液検査