

成人期の問題

L-DOPA が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

- 1) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genetics* 8:236-242 (1994)
- 2) 瀬川昌也：L-DOPA が著効を呈した小児基底核疾患－著明な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患－、*診療*、24：667－672、1971
- 3) 藤田繁、新宅治夫：著名な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア（HPD：瀬川病）の病因とプテリジン代謝、*市立釧路医誌*、2巻1号頁64－67、1990

セピア プテリン還元酵素 (SR) 欠損症

疾患概要

SR欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロbiopterin (BH4) の生合成に関わるSRをコードする遺伝子の異常により、BH4の欠乏をきたす遺伝性の先天代謝異常症である¹⁾。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH4が合成されるため、高フェニルアラニン血症はきたさないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH4は合成されないため、カテコールアミン及びセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH4欠損症と同様の中樞神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症をきたさないため新生児マス・スクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

疫学

本邦では2013年度に第1例が報告された極めて希な先天代謝異常症で、世界でも50例程度である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する

臨床病型

現在病型分類はされていない。

臨床所見

乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示し、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる²⁾。乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、眼球回転発作の消失をみることもある。

参考となる検査所見

- ① 一般検査所見 特になし
- ② 画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

- ① 髄液ホモバニリン酸 (homovanilic acid : HVA) ・ 5 ヒドロキシ酢酸 (5-hydroxy indole acetic acid : 5HIAA) 値は低値 (-2SD 以下) である^{1) 2)}。
- ② 髄液プテリジン分析では、セピアプテリンとbiopterinの両方が高値 (-2SD 以下) である^{1) 2)}。
- ③ 遺伝子解析：SR欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること^{1) 2)}。
- ④ 培養皮膚繊維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする^{1) 2)}。

診断基準

原因不明のジストニアでL-DOPAの投与で改善するものを臨床診断例とし、特殊検査①②を認めるものを化学診断例とし、特殊検査③を施行し*SPR*遺伝子の両方のアレルに変異を認め、④を認めたものを確定診断例とする。

鑑別診断

BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

治療

神経伝達物質の前駆物質であるL-ドーパと5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤を含むL-ドーパが著効を呈する^{1) 2)}。

フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じてL-DOPAと5HTPの投与を調節する。

成人期の問題

L-DOPA、5HTP が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

- 1) Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N : Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 69: 269-277 (2001)
- 2) Neville, R. Parascandalo, S. Attard Montalto, R. Farrugia, A.E. Felice, A congenital dopa responsive motor disorder: a Maltese variant due to sepiapterin reductase deficiency, *Brain* 128 (Pt10) (2005) 2291-2296

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症

疾患概要

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（Aromatic L-amino acid decarboxylase ; AADC）は芳香族アミノ酸から酸を取り除いて生体活性アミンを産生する酵素である。この酵素の欠損症はカテコールアミンやインドールアミン（セロトニン）などの神経伝達物質の産生が低下し中枢神経障害が発症するきわめて希な遺伝性疾患である1）。

疫学

世界の報告でも100例に満たないきわめて希な先天代謝異常症で本邦では2家系3人が報告されているにすぎない。

臨床病型

現在病型分類はされていない。

臨床所見

典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、およそ半数に哺乳障害、低体温、低血糖などの新生児期の異常の既往を認める。

参考となる検査所見

- ① 一般検査所見 特になし
- ② 画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

- ① 髄液検査では、AADCの基質（L-DOPA および 5HTP）とその代謝産物である 3-o-methyl dopa の髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物であるホモバニリン酸（homovanillic acid:HVA）、5ヒドロキシインドール酢酸（5-hydroxyindolacetic acid:5HIAA）は著減（-2SD以下）している。
- ② 血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。
- ③ 遺伝子解析:AADC欠損症の原因遺伝子と考えられている *DDC* の遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること。

診断基準

特殊検査①を認めるものを疑診断例とし、特殊検査②または、特殊検査③を施行し*DDC*遺伝子の両方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

鑑別診断

脳性麻痺、BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

治療

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB6などを用いた薬物治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない2）。海外では遺伝子治療が有効であるという報告がある3）。

フォローアップ指針

薬物治療の効果を見ながらできる十分な効果が認められない場合は、遺伝子治療も考慮する。

成人期の問題

ドパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる2）。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

- 1) Hyland K, Clayton PT: Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis.* 1990; 13:301-304,
- 2) Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Régál L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. 2010; 10;75(6):576.
- 3) Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Byrne BJ, Tai CH, Wu RM: Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med.* 2012 ;16;4(134):134ra61.

メチルグルタコン酸尿症

1. 疾患概要

尿中にメチルグルタコン酸の排泄をきたす疾患を総じてメチルグルタコン酸尿症と呼称されており、異質性が高く、現在5つの疾患群に大別されている¹⁾。

メチルグルタコン酸尿症 I 型(以下 MGA1)は、メチルグルタコニル CoA ヒドラーターゼ欠損症²⁾ (MIM 250950)を指す。メチルグルタコニル CoA ヒドラーターゼ (以下 MG-CoA ヒドラーターゼ) はロイシン代謝の5段階目に位置し(図)、MGA1 は常染色体劣性遺伝性の有機酸代謝異常症である。

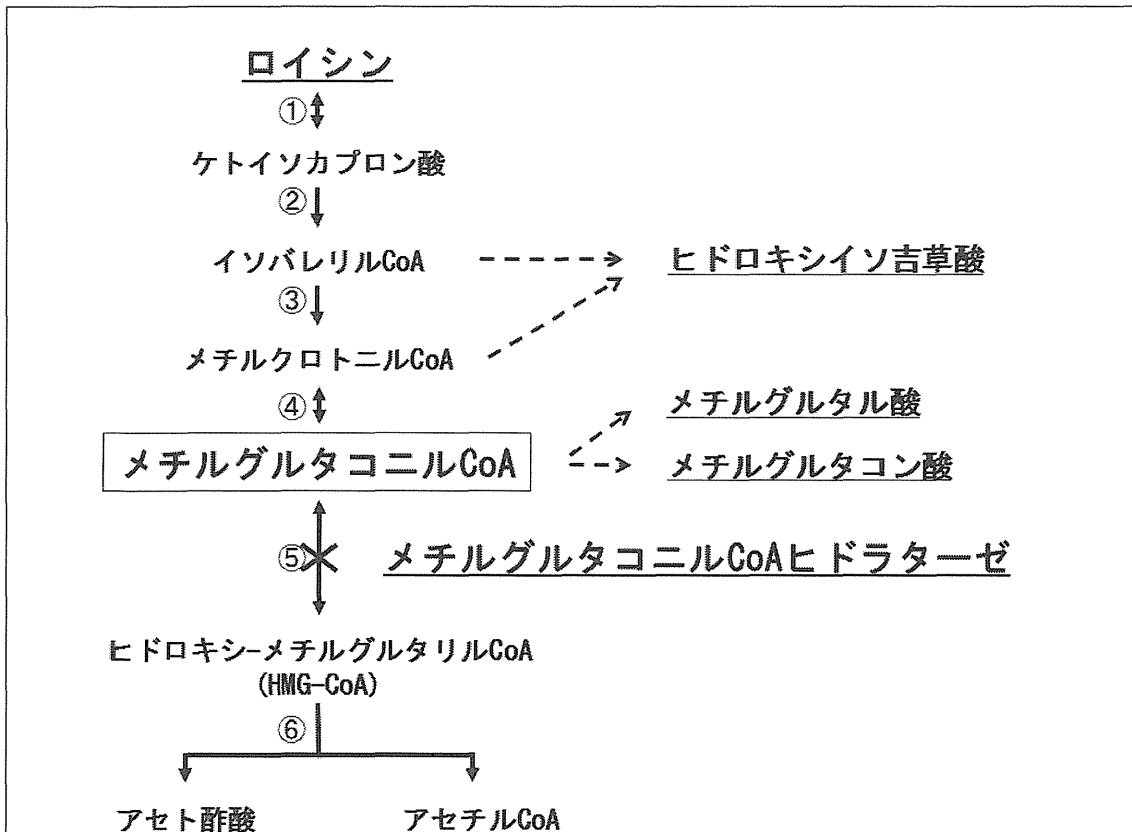


図 ロイシン代謝

II型は Barth 症候群 (MIM 302060)³⁾、III型は Costeff 症候群 (Costeff 視神経萎縮症候群、MIM 258501)⁴⁾にあたる。尿中にメチルグルタコン酸の排泄を認めながら、I、II、III型にあたらぬものがIV型 (MIM 250951)とされ、種々のミトコンドリア呼吸鎖異常症がIV型として報告されている。最近、拡張型心筋症と小脳失調を伴う疾患群 (DCMA 症候群)がV型 (MIM 610198)と呼称されるようになった。これらの原因はいずれもミトコンドリアタンパクの異常であるが、ミトコンドリア機能異常で尿中にメチルグルタコン酸が排泄される機序は不明である。(IV型、V型はミトコンドリア病としての側面が強いのでこのガイドラインでは詳述しない。)

Barth 症候群は X 染色体性劣性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は Xq28 に位置する *TAZ* (G4.5 と呼称されたこともある) である。*TAZ* がコードするタンパクは、カルジオリピン

などのミトコンドリア膜のリン脂質の合成に関与すると考えられている⁵⁾。

Costeff 症候群は常染色体性劣性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は *OPA3* である。

2. 疫学

①MGA1

文献上の報告は 20 例に満たない⁶⁾。本邦では数例が確認されているのみである^{7) 8) 9)}

②Barth 症候群

本邦では 10 家系の報告がみられる^{10) 11) 12)}。

③Costeff 症候群

イラクのユダヤ人に多いとされる。本邦からの報告はない。

3. 臨床病型

①発症前型

新生児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。

②急性発症型

MGA1 では他の有機酸血症とは異なり、新生児急性発症の報告は無い。Barth 症候群では新生児早期から心筋症で発症する例がある。

③慢性進行型

発達遅滞や体重増加不良を契機に診断される症例をさす。

4. 主要症状および臨床所見

①MGA1

- ・小児期に非特異的神経症状で発症する。発語の遅れ程度¹³⁾のものから急性脳症¹⁴⁾、重度の精神運動発達遅滞⁴⁾に至る例まで報告されており、小児期における病像は一定しない。
- ・近年、成人で緩徐に進行する白質脳症を呈する MGA1 症例が報告された^{9) 15)}。認知症、小脳失調、視神経萎縮などを症状としている。

② Barth 症候群^{16) 17)}

- ・心筋症：多くの症例で心不全症状が乳幼児期までに顕在化し、心内膜線維弾性変化や緻密化障害を認める^{10) 12)}。乳幼児期死亡の主因の一つである。心悸亢進程度の症状しかみられない軽症例もある^{11) 18)}。
- ・周期性好中球減少：軽度から重度までみられ、新生児期には致死性の細菌感染が生じることもある。
- ・骨格筋ミオパチー：近位筋を中心とした軽度から中程度の筋力低下
- ・低身長：-3SD~-2SD

③ Costeff 症候群

- ・両側視神経萎：乳児期から認められる。眼振や斜視を伴うことがある。
- ・舞踏病様運動、痙縮、失調：小児期後期から認められる。車いすの使用を要するようになる例もある。
- ・一部に軽度の認知障害が認められる。

5. 参考となる検査所見

①MGA1

- ・一般採血検査、尿検査では特異的な所見はない。
- ・急性期には代謝性アシドーシス、低カルニチン血症、飢餓時の低血糖などが生じ得る。
- ・頭部 MRI:基底核病変を認めた報告もある¹⁹⁾。成人例で白質脳症の報告がある⁹⁾¹⁵⁾。

②Barth 症候群

- ・心エコー：拡張型心筋症、心室緻密化障害
- ・好中球減少：周期的に増減を繰り返すため、複数回の検査を要する
- ・骨髄検査：骨髄球の段階で成熟停止¹⁶⁾
- ・骨格筋生検：I 線維に脂肪滴の沈着^{16) 18)}
- ・低コレステロール血症、低カルニチン血症の合併の報告もある¹⁸⁾。

④ Costeff 症候群

- ・一般採血検査、尿検査では特異的な所見はない。
- ・血中・髄液中の乳酸値は正常範囲である。
- ・眼底検査：視神経萎縮
- ・視覚誘発電位 (VEP)：潜時の延長
- ・網膜電図 (ERG)：正常

6. 診断の根拠となる特殊検査

①MGA1

- ・アシルカルニチン分析：C5-OH の上昇
- ・尿有機酸分析：メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸、ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加
- ・酵素活性測定²⁾：線維芽細胞、リンパ球
- ・遺伝子検査：AUH 遺伝子^{20) 21)}

②Barth 症候群

- ・尿有機酸分析：メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸の軽度～中等度の排泄増加
- ・カルジオリピン分析：ろ紙血²¹⁾、血小板²²⁾、線維芽細胞²³⁾を用いて L4-カルジオリピンの低下を検出
- ・遺伝子検査：TAZ 遺伝子

③ Costeff 症候群

- ・尿有機酸分析：メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸の軽度～中等度の排泄増加
- ・遺伝子検査：*OPA3* 遺伝子

7. 診断基準

①MGA1

・「尿有機酸分析でメチルグルタコン酸、メチルグルタル酸、ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加」「酵素活性測定で MG-CoA ヒドラーゼの活性低下」「*AUH* 遺伝子に両アレルに変異の存在」のいずれか一つを認めた場合を確定診断とする。

②Barth 症候群

・「心筋症」、「好中球減少」、「骨格筋ミオパチー」、「尿有機酸分析でメチルグルタコン酸の軽度～中程度の排泄増加」のうちの 3 つ以上を認めたものを疑診とする。

・「L4-カルジオリピンの低下」もしくは「*TAZ* 遺伝子変異の存在」を確認した場合を確定診断とする（この場合には上記症候は 2 つ以下でもよい）。

③Costeff 症候群

・「乳児期からの両側の視神経萎縮」、「舞踏病様運動」、「尿有機酸分析でメチルグルタコン酸の軽度～中程度の排泄増加」を認めたものを疑診とする。

・「*OPA3* 遺伝子に両アレルに変異の存在」を認めた場合を確定診断とする（この場合には上記症候は全部そろわなくともよい）。

8. 鑑別診断

①MGA1

以下の原因となりうる疾患すべて

- ・発達障害
- ・白質脳症

②Barth 症候群

以下の原因となりうる疾患すべて

- ・心筋症
- ・好中球減少症
- ・骨格筋ミオパチー

③Costeff 症候群

以下の原因となりうる疾患すべて

- ・両側の視神経萎縮
- ・舞踏病様運動

9. 治療

1) 急性期の治療

①MGA1

- ・他の有機酸血症とは異なり、急性発症は少ないと考えられている

②Barth 症候群

- ・心筋症による急性発症・増悪には心不全の治療を行う

③Costeff 症候群

- ・急性発症は稀である。

2) 慢性期の治療

①MGA1

- ・ロイシン制限食（推奨度 C）
- ・カルニチン補充²⁴⁾²⁵⁾（推奨度 C）
- ・症例が少ないこと、小児期の病像が軽症から重症と一定していないことから、治療の必要性に関し現時点では定見はない

②Barth 症候群

- ・治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる。
- ・心不全：利尿剤、ACE 阻害剤、 β 遮断薬など（推奨度 B）。海外では心移植の報告もある²⁶⁾²⁷⁾（推奨度 C）。
- ・好中球減少：著明な低下には GCSF が使用されている（推奨度 C）。

③Costeff 症候群

- ・治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる。

10. フォローアップ指針

①MGA1

- ・一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）

身長、体重測定

末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目

血液ガス分析，血糖，ケトン体，アンモニア，血漿アミノ酸分析

血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析：必要に応じて行う

- ・神経学的評価（推奨度 B）

年 1 回程度の発達チェックや 1 回/1-3 年程度の頭部 MRI の評価

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。

②Barth 症候群

- ・ 一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）
身長、体重測定
末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目
- ・ 心機能評価（推奨度 B）：心筋症の程度に応じて
- ・ 神経学的評価（推奨度 B）：筋力低下の検討

③Costeff 症候群

- ・ 一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）
身長、体重測定
末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目
- ・ 眼科的评价（推奨度 B）
- ・ 神経学的評価（推奨度 B）
年 1 回程度の発達チェック
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。

11. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

①MGA1

- ・ 成人期に緩徐に進行する白質脳症を呈する MGA1 症例が報告されており⁹⁾¹⁵⁾、認知症、小脳失調、視神経萎縮などを症状としている。
- ・ フォローアップは前述の指針に従う。
- ・ 特に神経学的評価（神経診察、MRI、心理テストなど）を適時行っていく必要がある。

②Barth 症候群

- ・ 比較的病状は安定してくることが多い
- ・ フォローアップは前述の指針に従う。
- ・ 一部に不整脈をきたす症例があり²⁸⁾、心機能評価などを継続して行っていく必要がある。

③Costeff 症候群

- ・ 比較的病状は安定してくることが多い。
- ・ フォローアップは前述の指針に従う。
- ・ 視機能障害や運動機能障害に対してリハビリや社会福祉的介入を継続する必要がある。

参考文献

- 1) Wortmann SB, Kluijtmans LA, Engelke UF, et al. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis.* 35:13-22, 2012.
- 2) Narisawa K, Gibson KM, Sweetman L, et al. Deficiency of 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria. *J Clin Invest.* 77:1148-1152, 1986.
- 3) Ferreira C, Thompson R, Vernon H. Barth Syndrome. *GeneReviews:* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247162/>
- 4) Gunay-Aygun M, Huizing M, Anikster Y. *OPA3*-Related 3-Methylglutaconic Aciduria. *GeneReviews:* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1473/>
- 5) Neuwald AF. Barth syndrome may be due to an acyltransferase deficiency. *Curr Biol.* 7:R465-466, 1997.
- 6) Wortmann SB, Kremer BH, Graham A, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology.* 75:1079-1083, 2010.
- 7) Shoji Y, Takahashi T, Sawaishi Y, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I: clinical heterogeneity as a neurometabolic disease. *J Inherit Metab Dis.* 22:1-8, 1999.
- 8) Matsumori M, Shoji Y, Takahashi T, et al. A molecular lesion in a Japanese patient with severe phenotype of 3-methylglutaconic aciduria type I. *Pediatr Int.* 47:684-686, 2005.
- 9) Eriguchi M, Mizuta H, Kurohara K, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. *Neurology.* 67:1895-1896, 2006.
- 10) Chen R, Tsuji T, Ichida F, et al. Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Mol Genet Metab.* 77:319-325, 2002.
- 11) Sakamoto O, Kitoh T, Ohura T, et al. Novel missense mutation (R94S) in the TAZ (G4.5) gene in a Japanese patient with Barth syndrome. *J Hum Genet.* 47:229-231, 2002.
- 12) Takeda A, Sudo A, Yamada M, et al. Barth syndrome diagnosed in the subclinical stage of heart failure based on the presence of lipid storage myopathy and isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Eur J Pediatr.* 170:1481-1484, 2011.
- 13) Duran M, Beemer FA, Tibosch AS, et al. Inherited 3-methylglutaconic aciduria in two brothers--another defect of leucine metabolism. *J Pediatr.* 101:551-554, 1982.
- 14) Hou JW, Wang TR. 3-Methylglutaconic aciduria presenting as Reye syndrome in a Chinese boy. *J Inherit Metab Dis.* 18:645-646, 1995.
- 15) Wortmann SB, Kremer BH, Graham A, et al.: 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology.* 75:1079-1083, 2010.

- 16) Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet A.* 126A:349-354, 2004.
- 17) Barth PG, Scholte HR, Berden JA, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leukocytes. *J Neurol Sci.* 62:327-355, 1983.
- 18) Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr.* 119:738-47, 1991.
- 19) Mercimek-Mahmutoglu S, Tucker T, Casey B. Phenotypic heterogeneity in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria type I caused by a novel intragenic deletion. *Mol Genet Metab.* 104:410-413, 2011 .
- 20) IJlst L, Loupatty FJ, Ruiter JP, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I is caused by mutations in AUH. *Am J Hum Genet.* 71:1463-1466, 2002.
- 21) Ly TB, Peters V, Gibson KM, et al. Mutations in the AUH gene cause 3-methylglutaconic aciduria type I. *Hum Mutat.* 21:401-407, 2003.
- 22) Kulik W, van Lenthe H, Stet FS, et al. : Bloodspot assay using HPLC-tandem mass spectrometry for detection of Barth syndrome. *Clin Chem.* 54:371-378, 2008.
- 23) Vreken P, Valianpour F, Nijtmans LG, et al. : Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 279:378-382, 2000.
- 24) Valianpour F, Wanders RJ, Overmars H, et al. : Cardiolipin deficiency in X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome, MIM 302060): a study in cultured skin fibroblasts. *J Pediatr.* 141:729-733, 2002.
- 25) Jooste S, Erasmus E, Mienie LJ, et al. : The detection of 3-methylglutaryl carnitine and a new dicarboxylic conjugate, 3-methylglutaconyl carnitine, in 3-methylglutaconic aciduria. *Clin Chim Acta.* 230:1-8, 1994.
- 26) Gibson KM, Wappner RS, Jooste S, et al. : Variable clinical presentation in three patients with 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 21:631-638, 1998.
- 27) Adwani SS, Whitehead BF, Rees PG, et al. Heart transplantation for Barth syndrome. *Pediatr Cardiol.* 18:143-145, 1997
- 28) Mangat J, Lunnon-Wood T, Rees P, et al. Successful cardiac transplantation in Barth syndrome -single-centre experience of four patients. *Pediatr Transplant.* 11:327-31, 2007
- 29) Spencer CT, Byrne BJ, Gewitz MH, et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Pediatr Cardiol.* 26:632-637, 2005.

疾患概要

糖新生系酵素欠損症は、糖新生系の障害により乳酸アシドーシスと低血糖が引き起こされる疾病群である。I型糖原病(グルコース 6-ホスファターゼ欠損症とその類縁疾患群)、フルクトース 1, 6-ビスホスファターゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症の4疾病が挙げられる。前2者は糖原病関連疾病、最後はミトコンドリア病の1つとして扱われている。本項ではホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症を取り挙げる。

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) は、オキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸 (PEP) へと転換する糖新生系の律速酵素である。ミトコンドリア内に存在する酵素 (PEPCK2) は、ミトコンドリア内で生成されたオキサロ酢酸を直接基質として PEP を産生し、この PEP がミトコンドリア膜を通過する。細胞質に存在する酵素 (PEPCK1) は、オキサロ酢酸から一旦リンゴ酸に転換されてミトコンドリア膜を通過し、再度生成された細胞質内オキサロ酢酸を基質とする (図 1)。PEPCK1 は主にアミノ酸からの、PEPCK2 は主に乳酸やグリセロールからの糖新生に関与すると言われている¹⁾が、PEPCK2 がアラニンやグルタミンからの糖新生に大きく関わるとの報告²⁾もあり、その関係はまだよく分かっていない。2種類の酵素が共に糖新生系の重要な酵素である。

PEPCK1 欠損症 (OMIM 261680, *614168, 遺伝子 *PCK1* の座位は 20q13.31)、PEPCK2 欠損症 (OMIM 261650, *614095, 遺伝子 *PCK2* の座位は 14q11.2) 共に、低血糖と高乳酸血症を主要症状とする、常染色体劣性遺伝形式をとるまれな疾病である。

疫学

PEPCK 欠損症と報告された症例数自体が世界で 10 例に満たない。そのうち PEPCK1 欠損症³⁾も PEPCK2 欠損症⁴⁾も、酵素学的に確定診断された症例は各々1例のみである。Fiserらの世界初例⁵⁾以来、PEPCK 総活性低下のみの症例⁶⁾や、後にミトコンドリア DNA 枯渇症候群^{7), 8)}やピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症⁹⁾に診断が変更された例もあり、注意が必要である。遺伝子異常部位の証明された症例は今のところ存在しない。

臨床病型

今までのところ新生児ないし乳児期早期に発病する重症型の報告のみであり、遅発例の報告はない。今後軽症・遅発型例が発見される可能性もある。

臨床所見

新生児ないし乳児期早期に発症する重度の低血糖症状が主体である。成長障害、筋緊張低下、発育不全、けいれん、嗜眠、肝腫大などで発症する。脳萎縮、視神経萎縮、脂肪肝から肝障害、腎尿細管性アシドーシス、心筋症などの全身症状が進行する。

参考となる検査所見

急性期の検査で、グルカゴンに反応しない重度の低血糖、代謝性アシドーシス、高乳酸・ピルビン酸血症 (乳酸/ピルビン酸 (L/P) 比正常)、高インスリン血症、高アラニン血症を認める。ケトーシスはない。肝機能障害、高中性脂肪血症、血液凝固異常も報告されている。

診断の根拠となる特殊検査

酵素活性測定が基本となる。一般に臨床で用いられる培養皮膚線維芽細胞、リンパ球、白血球には PEPCK2 活性のみが発現しており、PEPCK2 欠損症の診断は可能である。PEPCK1 欠損症の診断には肝臓を用いた酵素活性測定が必要となる。全 PEPCK 活性が正常な PEPCK1 欠損症も報告されている³⁾ので、肝臓を用いてミトコンドリアと細胞質画分に分けて測定することが望ましい。遺伝子検査も有用と考えられるが、今のところ異常部位の同定された症例の報告はない。

診断基準

疑診例：疑診例にあたるものは存在しない。

確定診断例：重篤な低血糖と L/P 比正常の高乳酸血症を認め、酵素活性の低下、または遺伝子異常の証明された症例を確定診断例とする。

鑑別診断

他の糖新生系酵素欠損症の他、有機酸代謝異常症も鑑別に挙がる。尿有機酸分析や血液アシルカルニチン分析は鑑別に必要である。ミトコンドリア DNA 枯渇症候群^{7),8)}やピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症⁹⁾と誤診された症例もあることは上述した。

治療

急性期治療

新生児期や乳児期早期または急性胃腸炎罹患や発熱時に食事摂取が不良となり重篤な低血糖や高乳酸血症が発生することがある。経口摂取不良時には速やかなグルコースの静脈投与を行う(推奨度 B)。代謝性アシドーシスは重炭酸の投与により補正する(推奨度 B)。輸液製剤は乳酸を含まないものを選択する。(推奨度 B)

(詳細は代謝救急ガイドラインを参照)

慢性期(安定期)治療

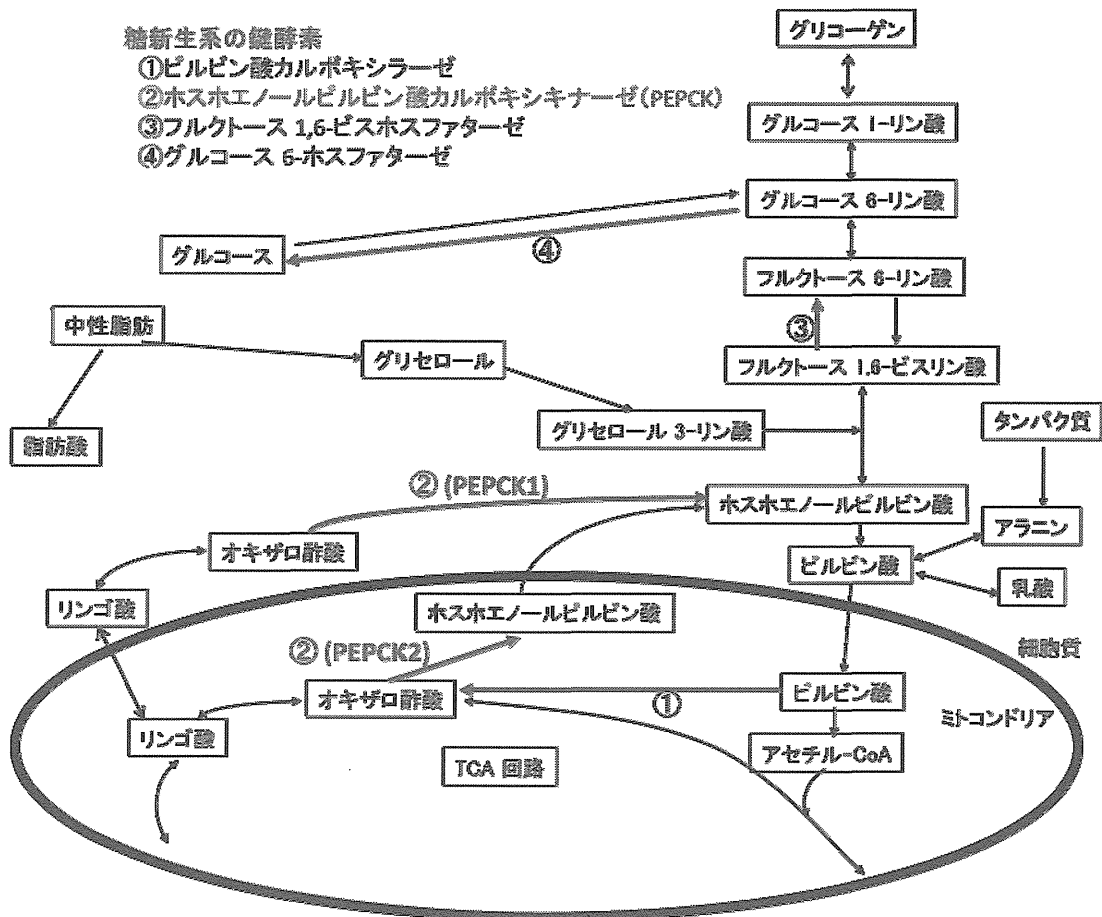
長時間の飢餓を避け、少量頻回(3~4時間間隔)の食事摂取を行う(推奨度 B)。低血糖の予防にコーンスターチ、高乳酸血症の予防に、ビタミン B1、B6、ビオチン、クエン酸、グルタミンなども試されているが、効果は不明である(推奨度 C)。

フォローアップ指針

経口摂取不良時に、速やかに上述した低血糖、高乳酸血症対策を講じる事が重要となる。

成人期の問題

低血糖、高乳酸血症に適切、迅速に対処すれば、成人期まで生存する可能性もあり、今後軽症・遅発型例が発見される可能性もある。現在までの報告例は全て乳幼児期までに死亡している。



参考文献

- 1) Watford M, Hod Y, Chiao YB, Utter MF, Hanson RW. The unique role of the kidney in gluconeogenesis in the chicken. The significance of a cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase. J Biol Chem 256(19): 10023-7, 1981.
- 2) Stark R, Guebre-Egziabher F, Zhao X, Feriod C, Dong J, Alves TC, Ioja S, Pongratz RL, Bhanot S, Roden M, Cline GW, Shulman GI, Kibbey RG. A role for mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) in the regulation of hepatic gluconeogenesis. J Biol Chem 289(11): 7257-63, 2014.
- 3) Vidnes J, Sovik O. Gluconeogenesis in infancy and childhood. III. Deficiency of the extramitochondrial form of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase in a case of persistent neonatal hypoglycaemia. Acta Paediatr Scand 65(3):307-12, 1976.
- 4) Robinson BH, Taylor J, Sherwood WG. The genetic heterogeneity of lactic acidosis: occurrence of recognizable inborn errors of metabolism in pediatric population with lactic acidosis. Pediatr Res 14(8):956-62, 1980.

- 5) Fiser RH Jr., Melsher HL, Fisher DA. .Hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) deficiency: a new cause of hypoglycemia in childhood. (Abstract) *Pediatr Res* 8: 432, 1974.
- 6) Hommes FA, Bendien K, Elema JD, Bremer HJ, Lombeck I. Two cases of phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency. *Acta Paediatr Scand* 65(2):233-40, 1976.
- 7) Clayton PT, Hyland K, Brand M, Leonard JV. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency. *Eur J Pediatr* 145(1-2):46-50, 1986.
- 8) Bodnar AG, Cooper JM, Holt IJ, Leonard JV, Schapira AH. Nuclear complementation restores mtDNA levels in cultured cells from a patient with mtDNA depletion. *Am J Hum Genet* 53(3):663-9, 1993.
- 9) Matsuo M, Maeda E, Nakamura H, Koike K, Koike M. Hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency: a neonatal case with reduced activity of pyruvate carboxylase. *J Inherit Metab Dis* 12(3):336-7, 1989.

疾患名：スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症
Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency

1. 疾患概要

スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼは肝外組織においてケトン体のエネルギーとしての利用に必須の酵素であり、本酵素の欠損は、感染や飢餓など肝臓におけるケトン体産生が高まると、血中にケトン体が蓄積しケトアシドーシス発作をきたす疾患である¹⁻³。そのようなストレス状態でなければ全く無症状である。SCOT 遺伝子 (*OXCT1*) は染色体 5p13.1^{4,5} にあり、SCOT 欠損症は常染色体劣性遺伝をとる。血液アシルカルニチン分析や尿有機酸分析では特異的な所見はなく、疑ったら活性測定、遺伝子解析にて診断する必要がある。典型例では持続性ケトーシス、持続的ケトン尿がみられ、診断価値があるが、すべての症例に見られる所見ではない。重篤なケトアシドーシスのため死亡することもある疾患である。本症とわかれば、早期のグルコース補給で重篤な発作は避けられることから診断を確定してフォローすることが重要である。

疫学

これまで世界で 30 例程度の報告が有り⁴⁻²⁵、日本では 4 家系 6 症例が診断されている^{9,17,23}。

2. 臨床病型

① 発症前型

新生児タンデムマス・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。

② 急性発症型

新生児発症と生後数ヶ月から 2 歳頃に乳幼児期発症の 2 つの発症ピークがある¹⁻³。

3. 臨床症状

新生児発症型：患者の半数は新生児期に哺乳障害、多呼吸などで発症、ケトアシドーシスをきたす。

乳幼児期発症型：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。非発作時は無症状である。

4. 参考となる一般検査・画像所見

① 一般検査所見

ケトアシドーシス時

著しい代謝性アシドーシス ($\text{pH} < 7.3$, $\text{HCO}_3 < 15\text{mmol/L}$)

典型例では $\text{pH} < 7.2$, $\text{HCO}_3 < 10\text{mmol/L}$ を示す

総ケトン体 $> 7\text{mM}$ (日本で $\mu\text{mol/L}$ で示されることが多いので $7000\ \mu\text{mol/L}$ 以上)

典型例では 10mM を超える

遊離脂肪酸 $<<$ 総ケトン体

発作早期から遊離脂肪酸/総ケトン体比は 0.3 を切ることが多い。

血糖 高血糖、低血糖もある。

非発作時

持続性ケトーシス [食事摂取時も含めて血中ケトンが高く、尿ケトン体陽性] が見られれば本症が疑われる。しかし持続性ケトーシスのない症例もある¹⁷。

5. 診断の根拠となる特殊検査

① 有機酸分析：非特異的 他のケトアシドーシスをきたす疾患を鑑別上必要

② タンデムマスによるアシルカルニチン分析：非特異的

他のケトアシドーシスをきたす疾患を鑑別上必要

③ 酵素活性、イムノブロット (白血球、線維芽細胞)：

SCOT 活性の著しい低下 (正常の 20% 以下)

もしくはイムノブロットで T2 蛋白の著しい低下 (正常の 20% 以下)

④ 遺伝子解析：2 アレルに病因となる変異が同定される。

6. 鑑別診断

① β -ケトチオラーゼ欠損症

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、酵素活性、遺伝子解析で最終的に鑑別する。

③ ロタウイルス感染症などによる著しい異化によるケトアシドーシス

SCOT 欠損症もロタウイルス感染などに伴って発症することがあるが、重篤な胃腸炎などでは SCOT 活性が正常でも一般検査所見①に示すような著しいケトアシドーシス所見を示すことがある。

7. 診断基準

上記臨床症状の①，一般検査の①を満たし，診断の根拠となる特殊検査の ①もしくは②を認めるものを疑診例とし，③④のどちらかを満たすものを確定例とする。

8. 急性期診療

診断の確定していない段階での急性期治療は、日本先天代謝異常学会の代謝救急ガイドラインに準じる。

著しいケトアシドーシス発作にて本症を疑われた場合の対応

① 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。

- ・ 血液検査：血糖，血液ガス，電解質、Ca、IP、アンモニア，AST，ALT，LDH，BUN，Cre，CK，UA，末梢血，アミノ酸、乳酸，ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体
- ・ 尿検査：ケトン体、pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI
- ・ 確定診断のための検査のために，血清保存（冷凍），尿保存（冷凍）を行う。

本症では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。

② 急性期の治療方針：代謝救急を参照

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

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。

（1）10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液でブドウ糖投与速度（glucose infusion rate；GIR）8~10 mg/kg/minのグルコースを必要とすることが多い。

そのため中心静脈を確保することが望ましい。

（2）高血糖を認めた場合：糖濃度を減らすのではなく、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。

2) 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ようなものである。循環不全や呼吸不全を改善させても pH 7.2> であれば、炭酸水素ナトリウム（以下メイロン®）を投与する。

メイロン®： BE×体重×0.2 ml の半量で（half correct）
10分以上かけて静注

目標値は pH 7.2<、pCO₂ 20 mmHg<、HCO₃⁻ 10 mEq/L<とし、改善を認めたら速やかに中止する。

3) 血液浄化療法

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，代謝性アシドーシスの改善のために血液浄化療法がおこなわれる場合がある。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。

4) 人工呼吸管理等

急性期管理に人工呼吸器管理を必要とすることがある。

9. 慢性期治療

重篤なケトアシドーシスをいかに起こさないかが重要である。一般には食後6-8時間でグリコーゲン枯渇し、脂肪酸β酸化によるケトン体産生が亢進し血糖維持に重要となる。SCOT欠損症ではその後急激なケトン体の上昇をきたすことになる。このため空腹時間を短くすることが基本的な対応となる。ケトン原性アミノ酸の負荷を避けるため軽度の蛋白制限、高炭水化物食も有効と考えられる。また重炭酸ナトリウムの内服を行っている例もみられる。飢餓をさげ、胃腸炎などで摂食不能時や、発熱など異化亢進時などケトン産生ストレスの時には早期の十分なブドウ糖輸液により重篤なケトアシドーシスを防ぐことが重要である。

1) 重篤な発作の予防

間欠的に発症するエピソードは的確に診断され、早期に治療されなければならない。軽い感染時などに炭水化物リッチなスナックなどの頻回の補食が奨められる。日本の環境であれば、迷ったら糖輸液を受ける。自宅での尿ケトン試験紙モニターも有用。

2) 脂肪摂取

過剰な脂肪摂取は控えるべきである。ケトン食は明らかに禁忌である。平均的な日本人の食事においては、ケトン代謝異常症の患者においても特段の脂肪制限をする必要はないと考えられる。しかし欧米化した食餌、ハンバーガーやフライドチキンを過食することは避ける。

3) タンパク摂取

SCOT欠損症においてもタンパク制限は有効であろう。しかし長期的な効果は不明である。小児患者においては2.0g/kg/day程度の摂取量で症状は安定している。

4) カルニチンの補充

特に血中カルニチン濃度が低い患者において考慮されるべきである

10. フォローアップガイドライン

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。

一般的評価と栄養学的評価

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する。

- ・身長、体重測定
- ・血液ガス分析、血液ガス、血糖、ケトン体、遊離脂肪酸、アンモニア、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目など：検査は受診時、体調不良時におこなう。
- ・その他：上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

神経学的評価

年1回程度の発達チェックや1回/1~3年程度の頭部MRI(MRS)の評価
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。

- ・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。

心臓エコー検査

本症において心筋症の報告がある。1年1回程度の心エコーが望ましい。