

「シトリン欠損症・先天性葉酸吸収不全に関する研究および重症度分類に関する調査研究」

先天性葉酸吸収不全症のガイドラインの作成

分担研究者： 坂本修 （東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

研究要旨

先天性葉酸吸収不全症は極めてまれな疾患である。指定難病にはすでに登録されて、診断基準は公示されており、重症度も他の先天代謝異常症と同様のものを用いている。しかしながら、これまで診断から診療までをととしたガイドラインがなく、今回作成した。

A．研究目的

先天性葉酸吸収不全症は葉酸の輸送体であるproton-coupled folate transporter（PCFT）の機能喪失を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。腸管からの葉酸吸収不全と脈絡膜における取り込み障害により、乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢、精神発達遅滞、痙攣などを来す。大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。極めてまれな疾患であり、指定難病にはすでに登録されている。しかしながらこれまで診断から診療までをととしたガイドラインがなく、今回それを作成した。

B．研究方法

PubMed、医学中雑誌から「先天性葉酸吸収不全症」「葉酸」+「吸収不全」にて検索し、そのなかから30例の症例報告をひろいあげた。

（倫理面への配慮）：文献検索なので不要

C．研究結果

1. 症状

生後数か月から幼児期に巨赤芽球性貧血、反復する肺炎、遷延性下痢、体重増加不良で発症する。新生児例はなく、出生時に体内に備蓄された葉酸は枯渇した時期に発症するものと考えられた。同胞例において未診断・未治療例においての

生命予後は不良である。治療により葉酸血中濃度が維持することで貧血・下痢・易感染性のコントロールが可能である。しかしながら脳脊髄液中での濃度の上昇が得られない場合には、神経症状が進行する。

主要症状と臨床所見は下記のとおりである。

大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉免疫不全・易感染性：ニューモシスチス肺炎合併の報告が多い

遷延性下痢、体重増加不良

神経症状：精神発達遅滞、痙攣

2. 参考となる検査所見

一般血液

大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉免疫学的検査

T+B+NK+型複合免疫不全

低ガンマグロブリン血症

マイトジェンに対するリンパ球芽球化反応の低下

血中アミノ酸および関連代謝物

血漿メチオニン 低下-正常

（基準値：20-40 μmol/L）

血漿サルコシン 高値（基準値：痕跡レベル）

血漿総ホモシステイン増加

（基準値：15 μmol/L 以下）

画像検査

一部に大脳基底核に石灰化

3. 診断の根拠となる特殊検査

血清葉酸値の測定：低値（基準値：4.0-13 ng/mL）

ビタミン B12 欠乏症の鑑別のため、血清ビタミン B12 値の測定もあわせて実施する

経口葉酸負荷試験

生理量の負荷では血清葉酸値の上昇を認めない。薬理量での負荷後も血清葉酸値の上昇は、通常予想される血中濃度よりはるかに低い

脳髄液葉酸値：低値（基準値：17-40

ng/mL、血清葉酸値：脳髄液葉酸値 = 1 : 2-

3）

薬理量の投与で血清葉酸値の上昇を認めても、血清葉酸値：脳髄液葉酸値 = 1 : 2-3 まで上昇しない。

遺伝子解析**

SLC46A1(PCFT をコードする遺伝子)の両アレルに病変変異を認める。

4. 診断基準

確定診断

「主要症状と臨床所見」の「大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉」, 「診断の根拠となる特殊検査」の「血清葉酸低値」を満たし、「葉酸欠乏症（食事性、非特異的な吸収障害、薬剤性）」, 「ビタミン B12 欠乏症」, 「脳葉酸欠乏症 (FOLR1 欠乏症を含む)」をすべて除外できたものを確定診断例とする

遺伝子解析で診断できたものも確定診断例とする。

5. 治療

薬理量の 5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（フォリン酸カルシウム：ロイコボリン®）を筋肉注射もしくは経口にて投与する（ただしロイコボリン®の適応症に HFM はないため適応外使用となる*）。治療により葉酸血中濃度の維持により貧血・下痢・易感染性のコントロールは可能であるが、脳脊髄液での濃度の上昇も得られない場合には神経症状が進行する。そのため脳脊髄液の葉酸値上昇を目標とする。一次的な病態が腸管からの吸収不全であるため、経口投与では筋注より利用効率が悪いとされる。過去の症例での投与量も個々に異なるため（筋注 1.5 mg⁹⁾ -7.5 mg、経口 15 mg-400 mg もしくは 15 mg/kg）、適宜血中・髄液葉酸値を測定し調整する。

5-メチルテトラヒドロ葉酸もサプリメントと

して購入可能なものがあるが、力価が十分でないと考えられている。

葉酸(folic acid)の大量投与(経口、筋注)で髄液の葉酸値の上昇を報告している例もある。しかしながら葉酸(酸化型)の葉酸受容体(FR)への結合が不可逆的であるため 5-メチルテトラヒドロ葉酸の結合を阻害するとして、HFM での使用をすべきではないという考察もある。

D. 考察

指定難病の疾患の概要では記載の少ない神経症状と脳髄液との葉酸について記載できた。ただし5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（フォリン酸カルシウム）の治療量は個々に違っており、0mg/kgなどの記載は困難であった。

葉酸(folic acid)の大量投与で髄液の葉酸値の上昇を報告している例もあり、その一方でメカニズム上好ましくないという報告もある。今回これについては推奨度 C クラスにして各主治医の判断に任せるようにした。

E. 結論

現時点では治療としては、5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（フォリン酸カルシウム）を用いて、脳脊髄液の葉酸値上昇を目標とするのが推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kimura M, Kawai E, Yaoita H, Ichinoi N, [Sakamoto O](#), Kure S. Central venous catheter-related bloodstream infection with *Kocuria kristinae* in a patient with propionic acidemia. Case Reports in Infectious Diseases. Article ID 1254175, 2017

2) Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, [Sakamoto O](#), et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. Mol Genet Metab Reports. 11:2-5,

2017

70. Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, et al.
Reversible brain atrophy in glutaric
aciduria type 1. Brain Dev. 39:532-535,
2017

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし