

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した  
先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライ  
ンの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 遠藤 文夫

平成 26 ( 2014 ) 年 4 月

## 目 次

### [ ] 総括研究報告

研究代表者 遠藤 文夫

### [ ] 分担研究報告

1. ビオプテリン代謝異常症の治療ガイドライン作成と成人期の対策の研究

新宅 治夫

大阪市立大学大学院医学研究科発達医学分野

2. アミノ酸代謝異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策の研究

呉 繁夫

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

3. グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群の治療ガイドラインと成人期の対策の研究

小国 弘量

東京女子医科大学小児科 教授

4. シトリン異常症（欠損症）の治療ガイドライン作成と成人期の対策の研究

大浦 敏博

仙台市立病院小児科、東北大学医学部小児科

5. 先天性有機酸代謝異常症診療ガイドラインに関する研究

高柳 正樹

千葉県こども病院副院長

6. 先天性高乳酸血症症候群の治療ガイドライン作成と成人期の対策の研究

大竹 明

埼玉医科大学小児科

7. スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究

山口 清次

島根大学医学部小児科

8. 糖原病の診断基準作成と成人期の対策の研究  
杉江 秀夫  
自治医科大学小児科
  
9. 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討と先天性ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン案の作成  
深尾 敏幸  
岐阜大学大学院医学系研究科
  
10. コレステリルエステル転送蛋白欠損症の病態  
太田 孝男  
琉球大学大学院育成医学
  
11. 患者家族会を介した患者登録制度の構築に関する研究  
奥山 虎之  
国立成育医療研究センター臨床検査部
  
12. 尿素サイクル異常症に関する研究  
中村 公俊  
熊本大学医学部附属病院小児科

[ ] ガイドライン

[ ] 研究成果の刊行に関する一覧表

[ ] 研究成果の刊行物・別刷

[ ] 研究構成員

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と  
治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究

研究代表者 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授

研究要旨

先天代謝異常症の診療の標準化を図るために、昨年度作成した診断基準案に引き続いて、平成25年度には治療を含む診療ガイドライン案を作成した。

先天代謝異常症の疾患数はきわめて多い。これらの多数の疾患の中から、アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸カルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症、尿素サイクル異常症、GLUT1 欠損症、ピオプテリン代謝障害、糖原病、コレステリルエステル転送障害を取り上げた。これは診断基準作成の疾患グループと同様である。新生児マススクリーニングと関連したアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症などがふくまれ、糖原病、ウイルソン病も対象とした。

これらの疾患群の中で、代表的な疾患に関して診療ガイドライン案を作成した。これらの案は、日本先天代謝異常学会との共同で作成した。同学会の診断基準策定委員会では診療ガイドライン案の作成まで進んでいる。今後は学会内部でも正式な段階を踏まえて診療ガイドラインを完成させていく予定である。

米国、欧州諸国においても、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験で得られたエビデンス(レベル III 以上)はまれである。我が国においては、さらに症例数が少ない疾患が多く、我が国独自で高いレベルのエビデンスの臨床データを得ることはほとんどできない。

ガイドライン案は診断基準と同様に、日本先天代謝異常学会のホームページを通じて学会員および一般公開、評価を受け付けた後、最終的に学会ホームページ等を通じて公開する予定である。

研究協力者

態学 教授

分担研究者

- ・ 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授
- ・ 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授
- ・ 小国弘量 東京女子医科大学小児科学 教授
- ・ 大浦敏博 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 非常勤講師
- ・ 高柳正樹 千葉県こども病院 副院長
- ・ 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
- ・ 山口清次 島根大学医学部小児科 教授
- ・ 杉江秀夫 自治医科大学小児科学 教授
- ・ 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病

- ・ 太田孝男 琉球大学大学院医学研究科育成医学講座 教授
- ・ 奥山虎之 (独)国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
- ・ 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科 講師
- ・ 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 講師
- ・ 徳原大介 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 講師
- ・ 工藤聡志 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 実験助手

- ・ 伊藤 康 東京女子医科大学小児科 講師
- ・ 高橋 悟 旭川医科大学医学部小児科 講師
- ・ 夏目 淳 名古屋大学医学部小児科 准教授
- ・ 柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター  
小児神経科 副部長
- ・ 下野九里子 大阪大学医学部小児科 助教
- ・ 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病  
院長
- ・ 岡野善行 兵庫県立医科大学遺伝学 非常勤講  
師
- ・ 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 医長
- ・ 山崎太郎 埼玉医科大学小児科 助教
- ・ 原嶋宏子 埼玉医科大学小児科 助手
- ・ 小村有紀 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 山田健治 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 高橋知男 島根大学医学部小児科 医科医員(大  
学院生)
- ・ LIU LI 島根大学医学部小児科 研究生
- ・ 福田冬季子 浜松医科大学小児科 准教授
- ・ 杉江陽子 浜松医科大学小児科 臨床教授
- ・ 長嶋雅子 自治医科大学小児科 助教
- ・ 伊藤哲哉 名古屋市立大学大学院医学研究科新  
生児小児医学分野 准教授
- ・ 大橋十也 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺  
伝子治療研究部 教授
- ・ 窪田 満 埼玉県立小児医療センター総合診療  
科 副部長
- ・ 坂本 修 東北大学大学院医学系研究科小児病  
態学分野 准教授
- ・ 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児  
科 准教授
- ・ 下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援セン  
ターゲノム研究分野 教授
- ・ 鈴木康之 岐阜大学医学部・医学教育開発研究セ  
ンター 教授
- ・ 但馬 剛 広島大学大学院医歯薬保健学研究院  
統合健康科学部門小児科学 助教
- ・ 小林正久 東京慈恵会医科大学小児科 講師
- ・ 堀 友博 岐阜大学医学部附属病院小児科 医  
員
- ・ 青山友佳 岐阜医療科学大学保健学部 助教
- ・ 平野賢一 大阪大学医学系研究科医学専攻 助  
教
- ・ 知念安紹 琉球大学大学院医学研究科成育医学  
講座 准教授
- ・ 木田和宏 国立成育医療研究センター臨床検査  
部 上級フェロー
- ・ 小須賀基通 国立成育医療研究センター臨床検  
査部 医長
- ・ 中島英規 国立成育医療研究センター臨床検査  
部 研究員
- ・ 徐朱玟 国立成育医療研究センター臨床検査部  
リサーチフェロー
- ・ 福士 勝 札幌イムノ・ダイアグノスティックラ  
ボラトリー 所長
- ・ 鈴木 健 公益財団法人東京都予防医学協会検  
査研究センター 参与
- ・ 三淵 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学寄  
附講座 特任教授
- ・ 松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期  
母子医療センター 助教

## A. 研究目的

本研究は先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成などを目指して、平成 24 年度に引き続いて実施した継続研究である。旧奨励研究班における実態調査などの研究成果をもとにした研究を組織し、25 年度においてもこれを継続した。

平成 25 年度における研究の対象疾患はアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸カルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症、尿素サイクル異常症、GLUT1 欠損症、ピオプテリン代謝障害、糖原病、コレステリルエステル転送障害である。これらの対象疾患は平成 24 年度の対象疾患と同様である。

本研究においては、まず新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成を目指すとともに、これらの研究は将来において新薬の治験、新規治療法の開発をめざし、とくに患者登録制度、バイオバンクなどの新しい枠組みに発展させていくも

のとして位置付けている。

先天代謝異常症の診療においては、欧州、米国においても診断方法の確立の遅れ、治療方法の確立の遅れ、専門医療施設の不足、専門医の不足が指摘されている。それぞれの疾患の希少性及び疾患数が多いことに大きな要因がある。さらに診断基準及び診療ガイドラインの確立も国際的にみて、ごく一部の疾患でしか整備されていない。

研究推進にあたっては他の研究班(厚生労働科学研究)との連携を密にとることを実現してきた。平成25年度の研究では、24年度の研究に引き続いて小児疾患の移植治療の研究を進めている加藤班とも協力し、さらに奥山班(厚生労働科学研究)における患者登録の推進とも連携した研究を実施した。最終的には希少難病治療のコンソーシアムを形成する方向での研究と位置付けた。

当初設定した2年間の4つの目標は以下の通りである。なおエビデンスレベルについてはMINDを参照した。しかし先天性代謝異常症は1疾患毎では疾患頻度は低く、治療に関しては、米国、欧州諸国においても、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験で得られたエビデンス(レベルIII以上)はまれである。エビデンスレベルまで含めたガイドラインはほとんどの疾患で報告されておらず、ごく一部の頻度の高い疾患で提案されているだけである。これら以外のガイドラインでは症例報告レベル、エキスパートオピニオンによることが多い。我が国においては、さらに症例数が少ない疾患が多く、我が国独自でエビデンスを高いレベルで得ることはほとんどできない。

#### 1) 学会認定診断基準の策定

先天代謝異常症では確定診断に特殊診断が必要な疾患が多いため、全国で利用可能な診断基準を策定し、学会認定を受けて全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指す。

#### 2) 学会認定の治療ガイドラインの策定

希少難病である先天代謝異常症を治療する際の、学会で認定された治療ガイドラインを作成する。マススクリーニング対象疾患の治療ガイドライン作成は、スクリーニング検査の効果判定においても重要である。25年度においては学会との共同作

業を早期から開始する。

#### 3) 上記診断を支える診断体制を旧奨励研究班から継続、発展させていく

先天代謝異常症の診断には、酵素活性、遺伝子解析、病理診断などの特殊診断の連携が必要である。診断基準は主要疾患では整備されて、治療ガイドラインについて25年度での完成を目指す。これらの特殊診断の連携システムを効率よく維持、発展させる。

#### 4) 新規治療薬の臨床研究、効果検証、新薬開発

2年間にアミノ酸代謝異常症治療や脂肪酸代謝異常症治療などにおけるシーズを検討し、2年後の新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究への進展を目指す。初年度の研究においてアミノ酸代謝異常症での新規や導入の実績及び脂肪酸代謝異常症についての新たな研究成果が出ている。

そして、小児希少難病の患者会ネットワークに関する研究班(奥山班)の成果を活用しながら患者会と協力し臨床研究を推進することとした。

### 倫理的配慮

本研究において行った遺伝子検査、染色体検査などの遺伝学的検査の実施の際には、各実施施設にて「遺伝学的検査の実施に関するガイドライン」を遵守することとした。

### B. 研究方法

平成25年度の本研究における対象疾患と分担者は以下の通りである。

#### 1) ガイドラインの策定と対象疾患

本研究の対象疾患はアミノ酸代謝異常症(呉・中村)、ビオプテリン代謝障害(新宅)、尿素サイクル異常症(遠藤・高柳)、有機酸代謝異常症(山口)、脂肪酸代謝障害(山口・深尾)、高乳酸血症(大竹)、ケトン代謝障害(深尾)、グルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症(小国)、糖原病(杉江)、コレステリルエステル転送障害(太田)である。診断基準の策定の全体的な方針は分担研究者の深尾(岐阜大学小児科学教授)が主に担当した。深尾は先天代謝異常学会のガイドライン策定委員会の委員長としても、学会と厚生労働科学研究の間の橋渡しなどに関与し、取り

まとめを行った。

各分担研究者と研究協力者は平成24年度に策定した診断基準について、学会(日本先天代謝異常学会及び日本小児科学会)内での議論を中心となって進めた。

## 2) 治療ガイドラインの策定

治療ガイドラインの作成には上記のように班員及び研究協力者が参加した。これらの中で、特に中心となって作業した班員及び研究協力者は以下の通りである。

- ガラクトース血症：伊藤、但馬、福田
- フェニルケトン尿症：濱崎、伊藤、福田
- ホモシスチン血症：坂本、清水、村山
- メープルシロップ尿症：中村、清水、村山
- シトリン欠損症：坂本、中村、但馬
- 尿素サイクル異常症：中村、坂本、但馬
- メチルマロン酸血症：但馬、小林正久、長谷川
- プロピオン酸血症：小林正、但馬、長谷川
- イソ吉草酸血症：長谷川、伊藤、清水
- メチルクロトニルグリシン尿症：長谷川、深尾、清水
- マルチプルカルボキシラーゼ欠損：坂本、長谷川、小林正
- α-ケトチオラーゼ欠損症：深尾、長谷川、小林正
- グルタル酸尿症Ⅰ型：長谷川、但馬、窪田
- グルタル酸尿症Ⅱ型：小林弘、小林正、窪田
- カルニチン回路：村山、小林弘、伊藤
- OCTN2欠損：小林弘、村山、伊藤
- 3頭酵素欠損症：深尾、小林弘、大竹
- VLCAD欠損症：小林弘、深尾、大竹
- MCAD欠損症：窪田、大竹、小林弘
- 糖原病：福田、大竹、小林弘
- ウイルソン病：清水、福田、濱崎
- 高乳酸血症(ミトコンドリア病をのぞく)  
：大竹、窪田、濱崎
- 代謝救急：窪田、村山、伊藤

研究協力者と班員はガイドラインの策定の会議を行うとともに全体での取りまとめ作業も実施した。

## 3) 患者会組織との連携による新規治療方法の開発に向けて

患者会が十分に活動している疾患は少ない。平成24年度から発足した難治性疾患克服事業(奥山)研究

班における新規の「患者登録制度」の事業と協力して、患者登録に参加した。

## C. 研究結果

本研究班は先天代謝異常症の明確な診断基準、治療ガイドラインを示すことで、担当医や患者会への情報提供を行うものである。小児希少難病の患者会ネットワークに関する研究班(奥山班)の成果を活用しながら患者会と協力し臨床研究を推進することとした。診断基準が明らかになることで、これまで診断が困難であった希少難病の解析が進むものと考えられる。

### (1) 学会認定診断基準の策定

臨床研究、新薬の開発治験などにおいては、厳密な診断基準が必要である。先天代謝異常症では確定診断に特殊診断が必要な疾患が多いため、全国で利用可能な診断基準を策定し、学会認定を受けて全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指した。診断基準の策定は最も優先されるべき課題であり、成果は上がった。

### (2) 学会認定の治療ガイドラインの策定

希少難病である先天代謝異常症を治療する際の、学会で認定された治療ガイドラインを作成することを目指した。とくに、最近のスクリーニング事業の発展によって疾患の症状が発症する前にスクリーニング検査によって発見される疾患が増加している。これらの疾患を対象とした治療ガイドライン作成は、スクリーニング検査の効果判定においても重要である。とくに公費による多項目新生児スクリーニングが多くの自治体で実施されるようになった状況においては、全国的に均一な診断のための環境を整備する必要性があると考えた。その観点から、多くの診療施設で応用可能な統一的な診断基準の策定を目指した。とくに専門家の集団である日本先天代謝異常学会の学会内委員会と野共同作業を進めることで、学会が認定するところの診断基準の策定を目指した。

### (3) 上記診断を支える診断体制を旧奨励研究班から継続、発展させていく

これまで多くの専門医及び研究者が厚生労働科学研究において、先天代謝異常症の研究に取り組んできた。その中にはそれぞれの立場からの研究成果として優れた診断基準、あるいは治療基準などの提案がみられている。これらの研究成果をみると、希少な先天代謝

異常症の診断には代謝物の化学分析、欠損の疑いのある酵素に関する酵素活性の測定、疾患責任遺伝子の変異解析、あるいは病理診断などにおいて、全国的なネットワークを活用した取り組みが必須である。このような特殊診断技術を有する専門施設及び専門家の連携を有機的に組織している必要がある。本研究においてはこれまでの構築されてきているこのような診療協力体制をさらに発展させることができた。

#### (4) 新規治療薬の臨床研究、効果検証、新薬開発

海外で認可され我が国へ導入が必要と考えられる新規治療薬(カルバグル、ニチシノン、サイスタダンなど)については研究組織として、また関連する学会と研究組織が協力することで、速やかな導入を推進する計画であった。このうちサイスタダン(ホモシチン尿症治療薬)は26年に発売予定となっている。ニチシノン(高チロシン血症1型治療薬)は薬事申請済みである。カルバグル(先天性尿素サイクル異常症および有機酸血症治療薬)は製薬企業が決定し治験実施について検討開始している。これらの開発は日本先天代謝異常学会の支援の下の行われ、本研究班としても支援している。この2年間で大きな成果と評価できる。

#### (5) ガイドライン案について

平成25年度の研究で各分担研究者が日本先天代謝異常学会ガイドライン策定委員会(深尾敏幸委員長)と共同で取りまとめたガイドライン案は巻末に示した。「学会認定する疾患の診断基準」(案)については、平成24年度報告書の末尾に記載している。

#### (6) 各分担研究者が実施した研究結果

ここでは分担研究者ごとに概略を記載している。

##### a. ビオプテリン代謝異常症

新宅は「ビオプテリン代謝異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策の研究」について担当した。平成25年度は平成25年度は診療ガイドラインと総合的な対策について研究した。研究方法としては1982年から2008年に新生児マス・スクリーニングで発見され4歳までに治療を開始されたPTPS欠損症17人と、DHPR欠損症患者2人についてビオプテン®投与治療における全例調査データを基に、検討を行った。ビオプテリン代謝異常症の診療ガイドライン(案)では、BH4欠損における高Phe血症の治療は、GTPCH

欠損症、PTPS欠損症、PCD欠損症ではBH4投与により、DHPR欠損症ではBH4投与だけでは十分でない場合はフェニルアラニン制限食を併用する。BH4欠損症とSR欠損症では神経伝達物質の補充を行う。

神経伝達物質の補充療法は、BH4欠損症とSR欠損症と重症の瀬川病(動作型)ではカテコールアミンとセロトニンの両を補充する。ここで問題になるのはセロトニンの補充がある。セロトニンの補充には5-ヒドロキシトリプトファン(5HTP)を用いるが、薬価収載されていないため試薬もしくはサプリメントが使用されている。

これらの治療は新生児期から開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。そこで成人期に移行する場合の問題についても検討した。ビオプテリン代謝異常症は、早期に診断し治療開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。成人期以降の治療についてまだ検討すべき点が多く、今後の検討課題である。

##### b. アミノ酸代謝異常症

分担研究者の呉はアミノ酸代謝異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策の研究を行った。アミノ酸代謝異常症の全般についてのガイドラインを検討するとともに、とくに平成25年度はフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。この診療ガイドラインは、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会との共同で作成した。

このガイドラインでは年齢別の血中フェニルアラニン値の維持範囲、治療乳摂取量を定めた(2012年に改訂されたPKU治療指針改訂委員会報告に準じた)。BH4投与は新しい治療法として普及しつつあり、BH4投与を開始し、食事療法を解除する際の将来的な問題にも検討を加えて案に盛り込んだ。

フェニルケトン尿症の治療は成人期にも継続される。そこで成人期の医療費補助の問題についても検討した。さらに女性の場合は妊娠時の食事制限による治療の再開が課題となる。これについても検討を加えた。

##### c. 尿素サイクル異常症

分担研究者の中村は尿素サイクル異常症に関する研究を行った。尿素サイクル異常症に含まれる疾患は



多数あり、これらすべてを網羅して、ガイドラインを作成することは大きな作業である。平成24年には診断基準案を作成し、平成25年度は尿素サイクル異常症の診療ガイドライン案の作成を行った。研究の実施においては最終的には日本先天代謝異常学会と共同での尿素サイクル異常症の診断指針と診療ガイドラインの作成に至った。このガイドライン作成作業には多くの研究協力者が参画した。

この過程では、我が国において現在行われている尿素サイクル異常症の各疾患におい診断・治療の現状も調査した。その結果、診断に必要な検査としては尿素サイクル異常症では、血中アンモニア地の測定や血液ガス分析、血中アミノ酸分析、尿有機酸分析、酵素活性の測定や遺伝子解析などが行われていることが判明した。また治療薬としてはLアルギニン、安息香酸ナトリウム、シトルリン、フェニル酪酸ナトリウムが薬物治療として、また血液浄化療法、肝臓移植治療も行われていることが判明した。

今年度の研究ではこれらのデータをガイドライン作成の参考とした。また、これらの診断技術および治療方法の、臨床での使用方法についてもガイドラインで記載した。

新規の治療薬の研究に関連して、薬剤としての開発がなされていないLシトルリンの投与状況について調査した。北米と欧州ではLシトルリンはオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者の一部の患者に投与されている。我が国においては北米と比較するとシトルリンを使用している患者の割合が極端に少ない。そこで、日本先天代謝異常学会と共同でシトルリンの使用状況について調査を行った。

Lシトルリンについては薬剤として開発されていない。我が国では食品として認可されサプリの一種として流通しているので健康保険の対象にはなっていない。オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に対して、日本先天代謝異常学会を通じて配布し、その臨床的效果を検討した。本研究の期間にはCPSI欠損症13例、OTC欠損症29例、リジン尿性タンパク不耐症25例にシトルリンが供給された。学会を通じた研究活動としての成果は上がっている。

尿素サイクル異常症の中で、平成25年度の研究において診療ガイドラインの作成の対象とした疾患は、CPSI欠損症、OTC欠損症、シトルリン血症I型、アルギニニコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS欠損症、シトリン欠損症、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。これ以外の尿素サイクル関連疾患についてのガイドライン策定については今後の課題とした。

診療ガイドラインにおいては急性期治療と慢性期治療に分けてその案を作成した。

ガイドラインでは急性期の治療の場合と慢性期の治療の場合にわけ、また肝臓移植についても言及した。最近我が国では血縁者間の移植が徐々に普及している。その適応などについては加藤班で検討が進んでいる。米国の状況などから見て今後さらに移植を受ける患者は増加すると予測される。また非血縁者からの移植を増やしてことは長期的な規定な課題である。診療体制の整備の中で、遺伝カウンセリングと出生前診断も今後整備を進めなければならぬ診療分野である。遺伝子検査の実施体制にはまだまだ整備が不足している。検査に関する費用も課題である。出生前診断とカウンセリングの体制もできるだけ早く整備する必要がある。さらに成人期に移行した患者に対する対策についても検討を行った。

これらの研究を通して、日本先天代謝異常学会と共同作業をもとに今後の研究も展開する意義も確認できた。

#### d. グルコーストランスポーター1欠損症症候群

分担研究者の小国はグルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT1DS)の診療ガイドラインの策定をおこなった。さらに成人期に移行した患者に対する対策についても検討を行った。

グルコーストランスポーター1欠損症症候群 (glucose transporter type 1 deficiency syndrome: 以下 GLUT-1DS と略す) は脳内へのグルコースの供給が阻害されている疾患である。抗てんかん薬に対しては治療抵抗性であるが、グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給するケトン食療法(ケトン指数 3:1~4:1)が有効かつ原因療法となっている。早期に治療開始できれば患者の発作予後、知的予後を大き

く改善できる可能性がある。診断においては通常の検査による早期発見は困難で髄液検査、遺伝子検査が必要となる。

本研究では早期診断を受けて有効なケトン食治療の早期導入が可能性について検討してきた。また成人になっている移行した患者あるいは成人期に診断された親子例などの検討から、未診断の成人例の発見、小児期診断例の成人期に向けての問題点についても検討した。

以前の奨励研究から継続して我が国の患者の実態調査を継続して、平成 26 年 2 月の段階までに 58 名(男 26 例、女 31 例、記載なし 1 例)の検討を加えた。これらの症例は SLC2A1 遺伝子あるいは赤血球 3-OMG 取り込み試験による確定診断 48 例と疑い 10 例(臨床診断例)である。発症時年齢は平均 0.89 歳(0 歳 0 か月～5 歳 0 か月)に対し、診断時年齢は平均 8.07 歳(0 歳 1 か月～33 歳 3 か月)で、発症から診断までの期間が長いことが特徴であった。臨床所見に関しては、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作)に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。

これらの研究結果からいくつかの重要な点が判明している。

ひとつは確定診断に至る経緯である。多くの症例で本症と診断される以前には、てんかん、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺(複合型)、脳性麻痺、ミトコンドリア病、原因不明の神経変性疾患、周期性嘔吐症、小児交互性片麻痺、発作性過眠症、発作性ジスキネジアなどの診断名がついていたことである。様々な診断名が与えられた症例に、まだ多くの本症患者が隠れている可能性がある。

つぎに、臨床症状に関する特徴的な所見がある程度明らかになりつつある点である。乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作)に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。成人期の問題についても、その実情が徐々に明らかになりつつある。成人例(6 例)においててんかん発作に加え発作性の嘔吐、失調、傾眠、ジスキネジアを契機として診断されている。これらの結果は今後の診療体制

の確立に重要な成果である。

治療においても問題点が明らかになってきた。本症はケトン食療法により、神経細胞のエネルギー供給物質をグルコースからケトン体に代用させることができ、診断がつきしだいケトン食療法が行われている。しかし世界的にみても診療ガイドラインと呼べるものはない。ガイドラインを作成していくには、無作為比較試験などを我が国においても実施する必要がある。現時点では乳児期では、ケトン乳(明治乳業:ケトンフォーミュラ)が国内で入手可能である。しかし、これについても乳業メーカーの負担も大きく、今後長期の治療を考えると我が国の健康政策にきちんと取り入れていくことが必要である。厚生労働科学研究においても特殊治療用粉乳の研究が進められており、その展開にも期待したい。

#### e. シトリン欠損症

分担研究者の大浦はシトリン欠損症の診断基準案と診療ガイドラインの策定の研究を実施した。また成人期の対策についての研究も行った。

シトリン欠損症はシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)と成人発症型シトルリン血症(adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2)の二つの年齢依存性の臨床像を呈する疾患である。

平成 24 年度には昨年度はシトリン欠損症の診断基準を作成し平成 25 年二にはこれに引き続き発症年齢別にシトリン欠損症の診療ガイドラインを作成した。これは年齢別に(1)新生児期、(2)幼児期以降(3)思春期以降にわけて作成した。これは本症が年齢層ごとに、性質の異なる臨床上の特徴を示し、これに伴い治療方法も変化していくからである。

シトリン欠損症のガイドラインの骨子は以下のとおりである。

- (1) NICCD 治療の中心は中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)投与とガラクトース制限食である。さらに重症度に応じて脂溶性ビタミン、利胆剤、新鮮凍結血漿を用いる。
- (2) 肝不全例には肝移植が必要である。また脳症発作を繰り返す例には肝移植が適応である。
- (3) CTLN2 には低炭水化物食が基本であり、さら

にアルギニン、ピルビン酸ナトリウム、MCTなどが試みられている。高蛋白・高脂肪食を好む「特異な食癖」は矯正してはならない。

(4)さらに治療上の禁忌事項として高カロリー輸液、高グリセリン・果糖配合剤の投与がある。

成人期以降の問題として、長期にわたる生活の質を維持するための食生活上の問題、肝臓機能低下の進行、特みられる腫瘍の発生などが指摘された。本疾患は生涯にわたる治療が必要であり、今後も成人期の課題はますます重要となっていく。さらに研究を継続する必要がある。

#### f. 有機酸血症

高柳は有機酸血症について研究を行った。有機酸血症は肝臓その他の臓器において酵素欠損の結果、体内にメチルマロン酸、プロピオン酸などのアミノ酸、脂質などの代謝の中間産物が蓄積する重篤な疾患である。代謝性アシドーシス、中枢神経障害などはしょうじる。またミトコンドリアにおける2次的な代謝障害に伴い、高アンモニア血症が発生する。重症例では高アンモニア血症は重篤であり中枢神経障害を惹起する。

現在、多くの患者は食事療法と薬物療法を受けている。しかしこれらの治療の効果は限定的であり生命予後及び長期の予後は満足できるものではない。すなわち、常に生命の危険にさらされ、知的予後も悪く、就学、就職についてもほとんどの患者は満足いく社会生活を送ることが出来ない。最近では肝臓移植が治療として導入され予後の改善はみられている。しかし、肝移植を実施しても、補助的な治療を必要としている患者もいる。これらの状況を見ると特に急性期に有効な治療を早期に実施することが予後に重要である。したがって有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決定する。このため充実した診療ガイドラインの作成が重要である。

診断基準は既に平成24年度の本研究班の研究結果として報告した。有機酸血症には数多くの疾患が含まれる。そのなかで対象とした疾患はメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症 I 型、グルタル酸血症 II 型、マルチプルカル

ボキシラーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症、ケトチオラーゼ欠損症である。

これらの疾患は平成24年4月から全国的に施行されている拡大新生児マススクリーニングにおいても対象疾患になっている。それに伴い有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成は急ぎ行わなければならない重要な課題である。そこで平成25年度は診療ガイドラインの作成をおこなった。今回のガイドラインでは疾患群全体での案は示していない。しかしながら疾患群での共通した治療として、栄養食事療法、ビタミン大量投与、血液浄化療法、肝臓移植などがある。これらの治療については将来疾患群に共通したガイドラインの整備が可能であろう。今後はこれらの治療に関してのエビデンスを積み重ねる必要がある。これには国際的な治療の標準化を目指し、国際協力によるエビデンスの蓄積も必要となる。

#### g. 先天性高乳酸血症

大竹は先天性高乳酸血症について研究を遂行した。高乳酸血症疾患群には多数の疾患が含まれている。これらの疾患群で最も多い疾患はさらにミトコンドリア異常群ということができる。このミトコンドリア異常による疾患群についてはミトコンドリア病研究班（後藤班）において診断基準が作成されている。診療ガイドラインについては後藤班ではまだ作成していないが、今後作成予定である。そこで、本研究ではこれ以外の高乳酸血症について診断基準作成に引き続いてガイドラインの作成を進めた。この研究では、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、およびミトコンドリア呼吸鎖異常症を対象として診断基準の作成を進めている。

以下の疾患について今年度新たに治療方法の整理を進めている。

##### 1)ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症

急性期の主対策は乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は厳禁であり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必

要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限し PDHC を介さずにエネルギーを産生できる高ケトン食、高脂肪食が有効である。

#### 2)ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対策は低血糖と乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は行っても一次的とすべきであり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限しビタミン B1、ピオチン、クエン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが試みられている。

#### 3) 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

治療は低血糖、代謝性アシドーシスへの対症療法が中心であるが、有効な根本療法はなく、成人期への移行症例の報告はない。

#### 4) TCA サイクル酵素異常症、フマラーゼ欠損症

治療は対症療法のみであり多くが生後数年以内に死亡するか、生存しても重度の精神運動発達遅滞を残す非常に予後不良な疾患である。低タンパク療法が試みられたが有効ではなかった。

#### 5)スクシニル-CoA リガーゼ (SUCL) 欠損症

有効な治療法はない。急性期にはミトコンドリアレスキュー療法を考慮し、慢性期には有効とされる各種治療薬を一つ一つ慎重に試すことが必要になる。

これらの検討例で示されるように、有効な治療方法の開発はまだ途上であり、診療ガイドラインについても海外の状況も含めて調査しながら検討を進める必要がある。

### h. 脂肪酸 酸化異常症と関連疾患

山口は脂肪酸 酸化異常症について診断基準及び診療ガイドラインの策定に関する研究を推進した。脂肪酸 酸化経路は、炭水化物からのエネルギー供給が低下した時に作動するエネルギー産生系の重要な代謝系である。エネルギーが不足した時にこの系が働かなくことによる様々な臨床症状が出現する。本研究では、スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニ

チン代謝異常症に関する研究を行った。

酸化系は大きく以下の 5 つの代謝系に分けられる。

- (a) カルニチン回路 (長鎖脂肪酸をカルニチンによってミトコンドリアに転送しアシル-CoA まで活性化する)
- (b) 長鎖脂肪酸 酸化 (炭素鎖 C16 ~ C12 まで 酸化で短縮する)
- (c) 中鎖・短鎖 酸化 (C10 ~ C4 まで 酸化)
- (d) 電子伝達 (アシル-CoA 脱水素酵素反応から電子を受け取り呼吸鎖に転送する経路)
- (e) ケトン体生成 (アセチル-CoA とアセトアセチル-CoA からケトン体を生成する経路) である。

上記のそれぞれの経路において、それぞれの酵素欠損症、輸送蛋白の異常が明らかにされている。

脂肪酸代謝異常症はタンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患である。平成 25 年 4 月からは全国で実施されている。スクリーニングが実施されると、これまで発見されていなかった症例も新生児期に見出される可能性が大きい。そこでスクリーニング陽性者に対して、迅速にかつ的確確定診断と治療を進める必要がある。平成 24 年度には脂肪酸代謝異常症全般にわたる診断基準を作成し、関連する学会との共同での検討を行った。このうち既に診断基準を作成したものは、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD)欠損症、三頭酵素(TFP)欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症、加ニチン<sup>+</sup>リミトトランスフェラーゼ<sup>-1</sup> (CPT1)欠損症、加ニチン<sup>+</sup>リミトトランスフェラーゼ<sup>-2</sup>(CPT2)欠損症、加ニチン<sup>+</sup>リミトトランスフェラーゼ (CACT)欠損症、全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)、グルタル酸尿症 2 型である。これに引き続き、平成 25 年度には新生児マススクリーニングの対象となる 8 疾患について、それぞれの診断、治療、フォローアップに関する指針案を作成した。

診断に関しては、臨床病型分類、重要な検査、診断の根拠となる特殊検査について提案した。すなわち、脂肪酸代謝異常症の臨床病型として 発症前型 新生児期発症型 (重症型) 乳幼児発症型 (間欠発作型) 遅発型 (骨格筋型) に分けた。重要な臨床症状及び所見として、意識障害、けいれん 骨格筋症状 心筋症状 呼吸器症状 消化器症状

肝腫大、があげられている。検査所見としては 低～非ケトン性低血糖② 肝逸脱酵素上昇、 血中 CK 高値、 高アンモニア血症、 筋病理所見、が重要としている。

診断の根拠となる特殊検査としては 血中アシルカルニチン分析、 尿中有機酸分析、 酵素学的診断、 in vitro probe assay( 酸化能評価)、 イムノブロットングによる酵素たんぱく質の異常の検出、 遺伝子解析病因遺伝子の変異を同定、を挙げている。

平成 25 年度研究では、これに引き続いて、脂肪酸代謝異常に含まれる個々の疾患に関して、診療ガイドラインの作成を進めた。ここで取り上げた疾患は 全身性カルニチン欠乏症、CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、CACT 欠損症、VLCAD 欠損症 TFP/LCHAD 欠損症、MCAD 欠損症、SCAD 欠損、SCHAD 欠損症、SCKAT 欠損症、グルタル酸血症 2 型 (ETF 欠損症) (ETFDH 欠損症) HMGS 欠損症、HMGL 欠損症(ETF 欠損症、ETFDH 欠損症はいわゆるグルタル酸血症 2 型 (GA2) である。SCKAT 欠損症はいわゆる  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症 (T2 欠損症) HMGL 欠損症はいわゆるヒドロキシメチルグルタル酸血症 (HMG 血症)) である。脂肪酸代謝異常症の治療においてはエビデンスの集積が十分といえない場合も少なくないが、国内における標準的治療が選択しやすい様に配慮した。

共通する重要な項目として、食事についての指示項目とカルニチンの使用についての龍点があげられる。この研究においては脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安についての提案も行った。すなわち、新生児期：3 時間以内、6 ヶ月未満：4 時間以内、1 才未満：6 時間以内、3 才未満：8 時間以内、3 才以上：10 時間とした。

長鎖脂肪酸代謝異常症に対する L-カルニチン投与についても検討がなされた。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事を明記した上で、投与する場合の推奨される遊離カルニチン血中濃度を  $C0\ 20\ \text{nmol/ml}$  とした。

今後の課題としては、ガイドラインは十分なエビデンスがあるとはいえ、今後も症例の情報を蓄積し、研究を進める必要がある。

#### i. ケトン代謝異常症

分担研究者の深尾はケトン代謝異常症に関する診療ガイドラインの作成を行った先天性ケトン体代謝異常症はケトン体の生成に関係する代謝性疾患の総称である。

ここに含まれる疾患として、(1) ケトン体産生系の異常(ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症)、(2) ケトン体の利用障害(サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症と  $\beta$ -ケトチオラーゼ(T2)欠損症)に大別される。産生障害ではミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症では低血糖、意識障害、など。重篤な症状を呈する。利用障害では重篤なケトアシドーシス発作を生じるのが特徴であるが、発作間欠期はまったく無症状である。感染に伴う発熱、胃腸炎などによる嘔吐などに伴って発症する。

上記疾患の中で、HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の 1 次疾患、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症は 2 次疾患に分類されている。新生児に診断できれば幼少期を適切に管理し重篤な発作を防ぐことが可能になると考えられる。

今回その 2 疾患に対する診療ガイドライン案を作成し検討した。平成 25 年度の研究では HMG-CoA リアーゼ欠損症と  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症について、診療ガイドライン案を作成した。

#### j. コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症

平成 25 年度の研究では、分担研究者の太田はコレステリルエステル検討蛋白欠損症の診断基準の作成をさらに進めた。

コレステリルエステル転送蛋白 (Cholesteryl ester transfer protein, CETP)は、高比重リポ蛋白 (HDL)のコレステロールを低比重リポ蛋白 (LDL) などのアポ B 含有リポ蛋白に転送することにより HDL の量や質を決定する。CETP 欠損症は、1980 年代に、我が国で見出された固有のリポ蛋白代謝異常症である。本分担研究では CETP 欠損状態におけるリポ蛋白の質的異常について検討した。また診断基準策定のため小児の HDL レベルについて文献的考察を行った。

## k. 糖原病

分担研究者の杉江らは糖原病に関する研究を実施した。糖原病は16種の酵素あるいは関連するたんぱく質の欠損などによってグリコーゲンの代謝が障害される疾患群を総称する名称である。様々な病型が知られていて、肝型、筋型、肝筋型、脳型などに分類されている。本研究では、新たな診断基準を作成した。同時に診療ガイドラインについても検討を行った。

肝型糖原病にはI型、III型、IV型、VI型、IX型があり、症状には程度の差がある。我が国においては、これまでの杉江らの研究により判明した頻度としてはIX型が最も多く、I型、III型がそれに次ぐ。

I型は、グルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)機構の障害による疾患で、Ia型(グルコース-6-ホスファターゼ欠損症)とIb型(グルコース-6-ホスファートトランスロカーゼ欠損症)がある。肝臓、腎臓、腸管に多量のグリコーゲンが蓄積し、低血糖と高脂血症、高尿酸血症などの二次性代謝障害を呈する。Ib型では顆粒球減少と易感染性を伴うのが特徴である。III型はグリコーゲン脱分枝酵素の欠損による疾患で、組織にグリコーゲン限界デキストリンが蓄積する。欠損活性の種類と罹患臓器(肝臓、骨格筋、心筋)によりサブタイプに分類される。III型の多くはIIIa型であり、低血糖、肝腫大、筋症状および症例によっては心症状を伴う。IV型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症である。組織に分枝鎖の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する。肝脾腫、筋力低下などが認められる。低血糖は認めない。VI型は肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症、糖原病IX型はホスホリラーゼキナーゼ欠損症である。肝腫大と軽度の低血糖を生じる。なおIX型にはまれに筋症状や心筋症状と呈する型が存在する。これらの疾患について、詳細な診断基準案を作成した。

次に筋型糖原病については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(PGAM)欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼAサブユニット(LDH-Aサブユニット)欠損症、アルドラーゼA欠損症、-エノラーゼ欠損症、のほかII型(Pompe病)、III型、V型についてここでは

健闘した。II型はリソゾーム病にも分類されるため、本診断基準では取り扱わないこととした。

その他の糖原病の診断基準として0型(グリコーゲン合成酵素)欠損症およびグルコーストランスポーター2(GLUT2)の異常症であるFanconi-Bickel症候群について検討した。

糖原病の治療は主に小児期から行われるが、成人期の課題についても検討を行った。成人になった場合の成人診療科へのトランジションをいかに行ってゆくかが今後重要な課題である。今後は、患者、成人診療科領域との連携を進めるための指針も策定が必要である。

## l. 患者家族会と登録事業

分担研究者の奥山は先天代謝異常症患者家族会を介した患者登録制度の構築に関する研究を行った。

奥山らは厚生労働省研究班(奥山班)との連携と取り、先天性代謝異常症関連の患者会、日本先天代謝異常学会と相互協力し、患者及び家族会が主体となる希少先天代謝異常症の登録事業を構築している。本研究にもいっても、研究対象疾患についての登録の推進について検討を行った。登録制度が対象としている疾患は、ムコ多糖症、Pompe病、Fabry病、副腎白質ジストロフィー、尿素サイクル異常症、有機酸血症、Krabbe病、異染性白質ジストロフィー、Niemann-Pick病C型、glut1欠損症、Wilson病、Gaucher病、フェニルケトン尿症、小児神経伝達物質病、シトリン欠損症、脂肪酸代謝異常症、GM1ガングリオシドーシス、GM2ガングリオシドーシスであった。

なお登録情報データの入力と管理は国立成育医療研究センター内にサーバーを設置し、データ入力及び管理ツールに入力した。この事業では倫理面への配慮が重要であるが、本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。本研究の枠組みと疾患登録シートに関する研究申請を(独)国立成育医療研究センター倫理委員会に提出し、承認を得ている(受付番号:619、平成24年11月6日承認)。

## D. 考察

研究目的に関する取り組みについては、当初対象とした疾患についての研究への取り組みは研究開始2年目となり、ガイドライン作成へと予定通りに進めることができた。

この研究目的を達成するための方法として、まず、学会に関係する多くの人材に協力を求め、研究協力者として参加していただくことができたことは、目的を達成するうえで有効に働いた。研究班員と研究協力者は複数回の会合をもち、特にガイドライン作成の作業においては2回の合宿討議を実施した。

予算の有効な執行については当初の研究計画通り、各分担研究者がそれぞれの研究に有効に予算を執行したことに加え、会議を開催するうえで有効に利用することができた。

患者会との連携については奥山班との共同において、患者からの声を直接聴取することができ、これを研究に応用できた。しかし、ガイドラインの作成においては、今後も患者の要望・意見などを取り入れて、さらに改善していく必要がある。継続研究が可能になった場合には、臨床現場におけるガイドラインの検証も必要となる。そのような場合においても患者会の意見を聴取して行くことが重要と考えられた。

各分担研究者の各自の研究部分では、昨年度に引き続き、わが国における患者発生状況などを踏まえた研究が有効に推進できたと考える。いずれも稀で重篤な疾患であり、かつ成人期への移行の問題が多くなっている。今後の研究では成人期以降の問題を解決するための方策を具体的に立案し実施体制を整えていくことが重要である。

ガイドラインについては、第1案を作成することができた。今後学会内部での幅広い検討などとともに、改良点を見つけ出し、さらに改善されたガイドラインの作成を進める必要がある。昨年度に作成した診断基準とともに、実際の臨床の現場で有効な活用ができていくかどうかというところも、十分に検証して行く必要があり、研究継続していく意義は大きい。特に重症度分類については、さらに詳細な検討を重ね、患者と家族の実態を反映するものに近付けていく努力を継続しなければならないと考える。

## E. 結論

ガイドラインの作成は始まったばかりであり、今後は診断基準に基づく患者発生状況の調査の実施、ガイドラインの適正度を検証していく作業、これまでに対象とした疾患以外のガイドラインの作成を行いながら、患者登録制度にも協力し、継続可能は難病対策を確立していく必要がある。同時に国際的な交流を通して、海外との共同で、エビデンスレベルの高いガイドラインの作成を目指す必要があると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

論文発表

- 1) Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev.* 2013;35(5):406-10.
- 2) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. *Brain Dev.* 2013 pii: S0387-7604(13)00150-2.
- 3) Shintaku H. [Pediatric neurotransmitter disease in Japan]. *No To Hattatsu.* 2012 ;44(5):361-7.
- 4) 村上てるみ, 西村敏, 舟塚真, 新宅治夫, 一瀬宏, 大澤眞木子: 脳性麻痺と診断されていた瀬川病の女性例, 東京女子医科大学雑誌83 : E663-E665(2013)
- 5) 新宅治夫: 高フェニルアラニン血症, 遠藤文夫(編) 先天代謝異常症ハンドブック, 中山書店, 東京, 22-23, 2013
- 6) 新宅治夫: テトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症, 遠藤文夫(編) 先天代謝異常症ハンドブック, 中山書店, 東京, 24-27, 2013
- 7) 新宅治夫: 瀬川病(GTPシクロヒドロラーゼI欠損症), 遠藤文夫(編) 先天代謝異常症ハンドブック, 中山書店, 東京, 350-351, 2013
- 8) 新宅治夫: テトラヒドロピオプテリン負荷試験【クローズアップ 負荷試験の実際2013】代謝機能検査, 小児内科 45(5) : 883-887(2013)

- 9) 原直子, 澁谷郁彦, 大矢崇志, 永光信一郎, 山下裕史朗, 松石豊次郎, 天本正乃, 新宅治夫: GCH1 遺伝子のスプライシング変異を認めた瀬川病の女児例、日児誌 117(1): 162(2013)
- 10) Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, Kure S, Goto YI, Inoue K. Depletion of molecular chaperones from the endoplasmic reticulum and fragmentation of the Golgi apparatus associated with pathogenesis in Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Biol Chem.* 2013 Mar 15;288(11):7451-66.
- 11) Horino S, Uchiyama T, So T, Nagashima H, Sun SL, Sato M, Asao A, Haji Y, Sasahara Y, Candotti F, Tsuchiya S, Kure S, Sugamura K, Ishii N. Gene therapy model of X-linked severe combined immunodeficiency using a modified foamy virus vector. *PLoS One.* 2013 Aug 21;8(8):e71594.
- 12) Wongkittichote P, Sukasem C, Kikuchi A, Aekplakorn W, Jensen LT, Kure S, Wattanasirichaigoon D. Screening of SLC25A13 mutation in the Thai population. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 21;19(43):7735-42.
- 13) Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, Massaad MJ, Yeng Looi C, Kumaki S, Kure S, Geha RS, Tsuchiya S. T-cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):648-655.e1.
- 14) Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Kure S. Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache. *Pediatrics.* 2014 Jan;133(1):e245-7.
- 15) Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S. Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplant.* 2014 Feb;18(1):E25-30.
- 16) Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:641-52.
- 17) Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol.* 2013;111:627-33.
- 18) Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):786-92.
- 19) Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):778-85.
- 20) Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLoS One.* 2013;8(2):e56120.
- 21) Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities* 2013;10:89-92.
- 22) Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiake S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T. Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. *Mol Genet Metab.* 2013 May;109(1):9-13.
- 23) 高柳 正樹。Reye 症候群はどこへ行った？小児内科 14:2052-2055, 2013
- 24) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 (2): in press, 2014



- 25) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria)* 1840(4): 1355-1359, 2014.
- 26) Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A: Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55 (4): e103-6, 2013.
- 27) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev*, 2013 Oct 7. doi:pii: S0387-7604 (13) 00286-6. 10.1016/j.braindev.2013.09.005. [Epub ahead of print]
- 28) Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. *Pediatrics* 131(1): e327-30, 2013 (January)
- 29) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 405(4): 1345-1351, 2013 (February)
- 30) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montañó AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 110(1-2): 42-53, 2013 (September-October)
- 31) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *日本マススクリーニング学会誌* 23(3): 270-276, 2013 (12月)
- 32) 山口清次: MS解析による代謝障害の診断. *分子消化器病* 10(1): 72-78, 2013 (1月)
- 33) 山口清次: 新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 48(4): 827-829, 2013 (1月)
- 34) 山田健治, 長谷川有紀, 吉川陽子, 高橋知男, 小林弘典, 虫本雄一, Jamiyan Purevsuren, 山口清次: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. *臨床神経学* 53(3): 191-195, 2013 (3月)
- 35) 山口清次: タンデムマススクリーニングとは. *チャイルドヘルス* 16(2): 81-87, 2013 (2月)
- 36) 山口清次: タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断. *小児科臨床* 66(2): 193-198, 2013 (2月)
- 37) 山口清次: 日常診療における代謝異常の豆知識. *香川県小児科医会会誌* 34: 32-35, 2013
- 38) 花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 佐々木泰子, 野町祥介, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛伸之, 穴沢昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2)-患者データ、再採血率、精査率から考える-. *日本マス・スクリーニング学会誌* 23(1): 61-67, 2013
- 39) 高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次: 新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症: 有機酸とアシルカルニチンの推移. *日本マス・スクリーニング学会誌* 23(1): 49-53, 2013
- 40) 山口清次: タンデムマスと新生児マススクリーニング. *小児科診療 UP-to-DATE ラジオ NIKKEI 放送内容集* 1: 42-47, 2013 (5月)
- 41) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスとGC/MSの臨床応用: 最近の進歩. *臨床病理* 61(9): 817-824, 2013 (9月)
- 42) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M,

- Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 2014;133(2):225-34
- 43) Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H. Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle Nerve.* 2012;44:436-40.
- 44) Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H: A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve.* 2014 Feb;49(2):295-6
- 45) Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(1):162-5.
- 46) 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子 検査からみる神経疾患 代謝性筋疾患のメタボローム解析: *Clinical Neuroscience*(0289-0585)30 巻 12 号 Page1428-1429(2012.12)
- 47) 福田 冬季子【小児疾患の診断治療基準(第4版)】(第2部)疾患 運動器疾患 代謝性ミオパチー 小児内科 44 巻増刊 Page804-805(2012.11)
- 48) 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常
- 49) 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常 糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常 *グリコーゲンシンターゼ欠損症日本臨床* (0047-1852) 別冊 先天代謝異常症候群(上) 71-74(2012.10)
- 50) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 405:1345-1351, 2013
- 51) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. *Hum Mutat* 34:473-480, 2013.
- 52) Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, Fukao T, Lee WH, Oppermann U, Yue WW. A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
- 53) Buhaş D, Bernard G, Fukao T, Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA. A treatable new cause of cholea: beta-ketothiolase deficiency. *Movement Disorders* 28:1054-1056, 2013
- 54) Fukao T, Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N: Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2 and 3 in a Patient with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency. *Mol Genet Metab*, 110:184-187, 2013
- 55) Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, Fukao T, Saito T: Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals. *J Hum Genet.* 58(12):788-93, 2013
- 56) Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, Fukao T: Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India. *Brain Dev.* 2013 in press
- 57) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furuji M, Taketani T, Fykuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *J Jap Soc Mass-screening* 23 (3): 270-276, 2013.
- 58) Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 39:942-947, 2013.
- 59) Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme

- replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab.* 108: 172-177, 2013.
- 60) Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLCO2A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol.* doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.
- 61) 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之. ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用, 日本マススクリーニング学会誌、23:51-55,2013 .
- 62) Nishino T, Obata Y, Furujo M, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto T, Endo F, Kohno S Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 34, 566-570 (2012)
- 63) Katsuren K, Nakamura K, Ohta T Effect of body mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatr Int.* 54, 200-204 (2012)
- 64) Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J. Hum. Genet.* 58: 285-92, 2013.
- 65) Lee D, Oka T, Hunter B, Robinson A, Papp S, Nakamura K, Srisakuldee W, Nickel BE, Light PE, Dyck JRB, Lopaschuk GD, Kardami E, Opas M, and Michalak M Calreticulin induces dilated cardiomyopathy. *Plos One.* 8(2), 2013
- 66) Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F. VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection. *55: 775-778, 2013*
- 67) Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* 21: 49-56, 2014
- 68) Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J. Hum. Genet.* 58: 548-552, 2013
- 学会発表
- 1) Shintaku H, Ohura T, Tetrahydrobiopterin (BH4) was safe and effective in patients less than 4 years old with bh4-responsive PAH deficiency in japan. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism in Barcelona. 2013.9.3-6.
- 2) Furujo M, Kinoshita M, Shintaku H, Kubo T : Clinical characteristics of epileptic seizures in a case of dihydropteridine reductase deficiency. 30<sup>th</sup> International Epilepsy Congress, Montreal, 2013. 6. 23-27
- 3) Shintaku H, Fujioka H, Hamasaki T, Hattori H, Segawa M: Pediatric neurotransmitter disease in Japan. 30<sup>th</sup> International Epilepsy Congress, Montreal, 2013. 6. 23-27
- 4) Shintaku H : Role of tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in PKU、Joint 12th ICNC and 11th AOCCN, Brisbane, Australia, May 27 – June 1, 2012
- 5) Kure S. Identification of a susceptibility gene for Moyamoya disease (MMD), RNF213, 3rd International Moyamoya Meeting, July 12-13, 2013, Sapporo.
- 6) 小国弘量. 小児難治性てんかんのトピックス.第55回日本小児神経学会抄録集 S203 2013
- 7) 小国弘量. 小児良性部分てんかんとその Atypical evolution. 第47回日本てんかん学会マラソンレクチャー てんかん研究 2013;31:298.
- 8) Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.
- 9) Oguni H. Semiology in Epilepsy Diagnosis. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology.

- King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.
- 10) Oguni H. Treatment Strategies for Refractory Epilepsy of Childhood. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.
  - 11) Oguni H. Ketogenic diet for specific epileptic syndromes - Long-term experiences in TWMU - . Pre-congress workshop on Ketogenic Diet. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14 September 2013.
  - 12) Ohura T: Current treatment strategy for citrin deficiency. International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9. 3~6.
  - 13) YOSHIKO KURASHIGE, MASAKI TAKAYANAGI, TAKU OMATA, KIMIYOSHI ICHIDA . First case of isolated sulfite oxidase deficiency in Japan . JIMD 36: S150. 2013. 12th INTERNATIONAL CONGRESS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM Barcelona 2013
  - 14) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/the 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Educational lecture-7. November 27-29. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort (Chiba, Japan), 2013
  - 15) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. International Symposium on Mitochondria 2013/The 13th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Symposium 3: Next Generation Technologies for Mitochondrial Disorders. November 6-7. Roppongi Academyhills 49 (Roppongi Hills Mori Tower 49F, Tokyo, Japan), 2013
  - 16) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 1st International ALA and Porphyrin Symposium (IAPS1). Invited lecture-2. October 28. King Hamad University Hospital (Kingdom of Bahrain), 2013
  - 17) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for disease gene identification. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting. Invited lecture. June 6 - 8, Sofitel Xi'an on Renmin Square (Xi'an, China), 2013
  - 18) Kobayashi H, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Minohata T, Yamaguchi S: Rapid analysis of orotic acid in dried blood spots using liquid chromatography – tandem mass spectrometry (MS/MS). MSACL (Mass Spectrometry Applicatios to the Clinical Lab) 2013. San Diego, USA, February 2013
  - 19) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furuji M, Fukao T, Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS&GTS) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
  - 20) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013
  - 21) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type : comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
  - 22) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T,

- Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of glutaric acidemia type . 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 23) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inborn errors of metabolism in referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 24) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 25) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanhai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 26) Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Vema J, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Haberle J, Kohli S, Babbar D, Gupta D, Verma I C: Biochemical and molecular diagnosis of urea cycle enzyme defects in Indian population. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 27) Nguyen KN, Chi DV, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S: The first continuous venous-venous hemofiltration with a Vietnamese newborn onset urea cycle disorder. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 28) Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 2013
- 29) Yamaguchi S: Beriberi (Vitamin B1 deficiency) of young children lurking in modern life: A new approach for biochemical detection. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition シンポジウム. 東京, October 2013
- 30) Watanabe K, Nakagawa S, Yotsumata K, Sameshima K, Yonee C, Yamada K, Yamaguchi S: Two siblings with very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency developed rhabdomyolysis after supplementation of L-carnitine. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 31) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Effect and toxicity of high-dose bezafibrate on mitochondrial fatty acid oxidation in cultured cells. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 32) Dung VC, Ngoc CTB, Khanh NN, Yamada K, Furui M, Yamaguchi S: Genotype and phenotype of primary carnitine deficiency: a case report. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 33) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Selective screening for organic acidemias by urinary organic acids analysis using GC/MS in Asian countries. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 34) Dash P, Bijarnia-Mahay S, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Puri RD, Kotecha U, Verma J, Saxena R, Kohli S, Movva S, Gupta D, Vyas B, Verma IC: Diagnosis of small molecule disorders using TMS and GCMS-experience from one center in North India. The

- 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 35) Khanh NN, Dung VC, Mai NC, Yamaguchi S: Newborn onset urea cycle disorders in a referral center of Vietnam: Clinical features and outcom. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 36) Liu L, Yamada K, Takahashi T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Hypothermia improves oxidation ability in cultured fibroblasts with fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders: Evaluation by vitro probe assay. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 37) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montano AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of Mucopolysaccharidoses. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 38) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013
- 39) Knguyen NK, Dung VC, Fukao T, Hoan NT, Ngoc CTB, Thao BP, Yamaguchi S: Betaketothiolase deficiency in a referral center of Vitnam: Clinical feature and outcom. The 3rd Asian Congress for inherited Metabolic Diseases (ACIMD) The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 40) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 41) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 42) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第 36 回日本小児遺伝学会 学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013 年 4 月
- 43) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 中村信, 山口清次: シベレスタット (エラスポール®) 投与中のピバロイルカルニチン上昇の検討. 第 116 回日本小児科学会. 広島, 2013 年 4 月
- 44) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第 36 回日本小児遺伝学会 学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013 年 4 月
- 45) 小村有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: 新生児マス・スクリーニング対象疾患に対する出生前診断の経験. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 46) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血中アシルカルニチン値とヘマトクリットの関連性. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 47) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 長谷川有紀, 高橋知男, 三淵浩, 中村公俊, 遠藤文夫, 山口清次: タンデムマス法によるオルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症スクリーニングの可能性に関する検討. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 48) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏弘, 元木崇裕, 寺岡いづみ, 中野威史, 林正俊, 小林弘典, 山口清次: 突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2) 欠損症の 9 カ月男児例. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 49) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した 10 例の検討. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
- 50) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 高橋知男, 山口清次, 大野耕策, 神崎 晋: 山陰両県におけるタンデムマス・スクリーニングの現状. 第 92 回山陰小

- 児科学会. 米子, 2013 年 9 月
- 51) 山口清次: 小児のカルニチン代謝と抗菌薬. 第 40 回日本小児臨床薬理学会学術集会 セミナー. 横浜, 2013 年 11 月
- 52) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血を用いた普及型 LC/MS/MS による副腎ステロイド分析の検討. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013 年 9 月
- 53) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: サリチル酸の酸化に及ぼす影響: in vitro probe assay による評価. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013 年 9 月
- 54) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した 10 例の検討. 第 65 回中国四国小児科学会. 米子, 2013 年 11 月
- 55) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: グルタル酸血症 2 型の 2 例に対するベザフィブラートの治療経験. 第 27 回日本小児脂質研究会. 福井, 2013 年 11 月
- 56) 古居みどり, 竹谷健, 永瀬真弓, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 山口清次: マイクロサテライトマーカーによる個人識別を組み入れた先天代謝異常症の出生前診断. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会. 仙台, 2013 年 11 月
- 57) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会 講演. 仙台, 2013 年 11 月
- 58) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 中村信, 立石浩, 山口清次: 新生児タンデムマス・スクリーニングでイソ吉草酸血症の診断マーカーが偽陽性を示した 2 例: シベレスタット投与例と母体への抗菌薬投与例. 第 58 回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2013 年 11.12 月
- 59) 長谷川有紀, 古居みどり, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 竹谷 健, 山口清次: ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症の出生前診断 5 症例の経験. 第 11 回中国四国出生前医学研究会. 岡山, 2014 年 2 月
- 60) 杉江秀夫: 特別講演「一般検査で高 CK 血症を見た時の考え方と鑑別診断」第 408 回国際治療談話会例会 平成 25 年 東京
- 61) 青山 友佳, 石毛 美夏, 田中 藤樹, 深尾 敏幸: HMG-CoA リアーゼ欠損症の MPLA 法の確立と 1 症例におけるエクソン 2 - 4 を含む欠失の同定. 第 40 回日本マススクリーニング学会 平成 25 年 8 月 23~24 日 大阪
- 62) 深尾敏幸: ケトン体代謝異常症と急性脳症 (シンポジウム 4 代謝性疾患と神経感染症) 第 18 回日本神経感染症学会 平成 25 年 10 月 11 日-12 日 宮崎
- 63) 深尾敏幸, 秋葉和壽, 桑山信希, 森田実喜子, 青山友佳, 後藤正博, Venkatesan Rajaran, Rikkert Wierenga, 臼田信光, 森山陽介, 重松陽介, 長谷川有紀, 大竹明, 村山圭, 堀友博, 長谷川行洋: 日本初の HSD10 病 (2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA 脱水素酵素欠損症) の報告. 第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 20 日~23 日 仙台
- 64) Fukao T: (Educational lecture 9) Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 65) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Horii T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Ohtake A, Moriyama Y, Usuda N, Hasegawa Y: The first case of HSD10 disease (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency) from Asia. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 66) Morimoto M, Fukao T, Otsuka H, Orii K, Tomita H, Takamatsu M, Hara A, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Kondo N: DD twin with neonatal-onset glutaric aciduria type 2. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari,

Japan

- 67) Aoyama Y, Ishige M, Tanaka T, Fukao T: Development of MLPA and identification of a heterozygous alu-associated deletion including exons 2-4 in a patient with HMGCL deficiency. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 68) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene: Further analysis on splicing intermediates. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 69) Vu Chi Dung, Nguyen Ngoc Khanh, Bui Phuong Thao, Can Thi Bich Ngoc, Nguyen Chi Mai, Nguyen Thi Hoan, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Spectrum and emergency conditions of organic acidemias Referral Center in Vietnam. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 70) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanhai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 71) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: (P-293) Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 72) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inborn errors of metabolism in the referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 73) Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 2012.6.30
- 74) Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo
- 75) Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China
- 76) Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea
- 77) Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia
- 78) 生活習慣病患児における血中アミノ酸プロファイルおよび糖尿病発症予測の試み 松本志郎、中村公俊、中村俊郎、三淵浩、遠藤文夫
- 79) 第46回日本小児内分泌学会学術集会 2012年9月27~29日
- 80) 3 cases of Wilsonian fulminant hepatitis in Kumamoto University. Ken Momosaki, Shiro Matsumoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15~17日
- 81) Treatment plans and genetic counseling for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Daisuke Fujisawa, Hiroshi Mitsubuchi, Shiro Matsumoto, Jun Kido, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, Takashi Ohba, Nawomi Harada, Makoto Yoshino 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15~17日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし





平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

研究課題：「ビオプテリン代謝異常症の治療ガイドライン作成と成人期の対策の研究」

新宅 治夫 大阪市立大学大学院教授

研究要旨

ビオプテリン代謝異常症の中で、高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）を伴うテトラヒドロビオプテリン（BH4）欠損症は、新生児マス・スクリーニングで高フェニルアラニン血症として発見される。平成 24 年度はその診断ガイドラインを作成し BH4 欠損症の鑑別診断を行い一定の成果を得た。平成 25 年度は新生児マス・スクリーニングで発見された BH4 欠損症の治療ガイドラインの作成について検討した。BH4 欠損症では高 Phe 血症の治療と同時に神経伝達物質の補充療法が必要がある。高 Phe 血症の治療は、BH4 欠損症では BH4 の投与が主体となるが、BH4 投与で血中フェニルアラニン値（血中 Phe 値）のコントロールが不十分な場合には従来のフェニルアラニン制限食が必要となる。BH4 欠損症でも欠損酵素により治療法が異なるため注意が必要である。GTP シクロヒドロラーゼ I（GTPCH）欠損症、6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素（PTPS）欠損症、プテリン-4-カルビノールアミン脱水酵素（PCD）欠損症では BH4 投与により血中 Phe 値のコントロールができるが、ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）欠損症では BH4 投与に加えてフェニルアラニン制限食が必要になることがある。神経伝達物質の補充療法は、カテコールアミンとセロトニンの両方の神経伝達物質の補充が必要である。カテコールアミンの補充には L-DOPA とカルビドーパの合剤を用いると、L-DOPA は 10-15mg/kg が標準的投与量である。セロトニンの補充には 5-ヒドロキシトリプトファン（5HTP）を用いるが、薬価収載されていないため試薬もしくはサプリメントを使用し、5-10mg/kg が標準的投与量である。この他、DHPR 欠損症では葉酸欠乏をきたすことが多く、この場合は葉酸の投与も必要となる。これらの治療は新生児期から開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。

A．研究目的

平成 25 年度は治療ガイドラインと総合的な対策について研究した。

B．研究方法

BH4 欠損症の治療ガイドラインの作成のために、1982 年から 2008 年に新生児マス・スクリーニングで発見され 4 歳までに治療を開始された PTPS 欠損症 17 人と、DHPR 欠損症患者 2 人についてビオプテリン®投与治療における全例調査データを基に、治療法と治療効果ならびに副作用について分析を行った。

C．研究結果

BH4 欠損症の治療で、高 Phe 血症の治療は PTPS 欠損症 17 人全員が BH4 投与により血中フェニルアラニン値（血中 Phe 値）のコントロールができた。しかし DHPR 欠損症の 1 人は BH4 投与だけでは血中 Phe 値のコントロールが十分でなくフェニルアラニン制限食を併用した。神経伝達物質の補充療法は、BH4 欠損症 19 人全員が L-DOPA と 5-HTP の併用療法を行っていた。これらの治療は新生児期から開始され、成人期に移行しても継続され、特に副作用も無く発育発達も良好であった。

#### D. 考察

ビオプテリン代謝異常症の治療ガイドラインでは、BH4 欠損における高 Phe 血症の治療は、GTPCH 欠損症、PTPS 欠損症、PCD 欠損症では BH4 投与により、DHPR 欠損症では BH4 投与だけでは十分でない場合はフェニルアラニン制限食を併用する。神経伝達物質の補充療法は、BH4 欠損症と SR 欠損症と重症の瀬川病（動作型）ではカテコールアミンとセロトニンの両方の神経伝達物質の補充が必要であるが、一般的な瀬川病（姿勢型）では主にカテコールアミンの補充療法を行う。カテコールアミンの補充には L-DOPA とカルビドーパの合剤を用いる。セロトニンの補充には 5-ヒドロキシトリプトファン(5HTP)を用いるが、薬価収載されていないため試薬もしくはサプリメントを使用する。この他、DHPR 欠損症では葉酸欠乏をきたすことが多く、この場合は葉酸の投与も必要となる。

#### E. 結論

ビオプテリン代謝異常症は、早期に診断し治療開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書  
アミノ酸代謝異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策の研究

研究分担者 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

研究要旨

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の治療ガイドラインを作成する目的で、アミノ酸代謝異常症のなかの代表的疾患であるフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。診療ガイドラインは、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会が作成した原案に加筆し、班会議でさらに検討を加える方法で作成した。

研究協力者

濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）

告に準じた。また、BH4 投与を開始し、食事療法を解除する際の将来的な問題にも配慮した。特に、成人期の医療費補助、女性の場合は妊娠時の制限食の再開の可能性についても触れた。

A. 研究目的

近年、タンデムマス試験による新しい新生児代謝スクリーニングが多くの自治体で開始され、従来のガスリー法によるスクリーニングに比べ、多くの代謝異常症が生後まもなく見いだされる時代を迎えた。見いだされた患児を的確に診断し、的確な治療に結びつけるためには、時代に適応した先天代謝異常症の診療ガイドラインを作成する必要がある。本研究では、アミノ酸代謝異常症のなかの代表的疾患であるフェニルケトン尿症の診療ガイドライン（案）を作成したので報告する。

E. 結論

アミノ酸代謝異常症の代表的疾患であるフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

診療ガイドラインは、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会が作成した原案に加筆し、改訂版を作成し、班会議でさらに検討を加える方法で作成した。

F. 健康危険情報

なし

C. 研究結果

作成したフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを添付する。

G. 研究発表

論文発表

Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, Kure S, Goto YI, Inoue K. Depletion of molecular chaperones from the endoplasmic reticulum and fragmentation of the Golgi apparatus associated with pathogenesis in Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Biol Chem.* 2013 Mar 15;288(11):7451-66.

Horino S, Uchiyama T, So T, Nagashima H, Sun SL, Sato M, Asao A, Haji Y, Sasahara Y, Candotti F, Tsuchiya S, Kure S, Sugamura K, Ishii N. Gene therapy model of X-linked severe combined immunodeficiency using a modified foamy virus vector. *PLoS One.*

D. 考察

年齢別の血中 Phe 値維持範囲および治療乳摂取量は、2012 年に改訂された PKU 治療指針改訂委員会報

2013 Aug 21;8(8):e71594.

Wongkittichote P, Sukasem C, Kikuchi A, Aekplakorn W, Jensen LT, Kure S, Wattanasirichaigoon D. Screening of SLC25A13 mutation in the Thai population. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 21;19(43):7735-42.

Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, Massaad MJ, Yeng Looi C, Kumaki S, Kure S, Geha RS, Tsuchiya S. T-cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):648-655.e1.

Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Kure S. Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache. *Pediatrics.* 2014

Jan;133(1):e245-7.

Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S. Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplant.* 2014 Feb;18(1):E25-30.

#### 学会発表

Kure S. Identification of a susceptibility gene for Moyamoya disease (MMD), RNF213, 3rd International Moyamoya Meeting, July 12-13, 2013, Sapporo.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群の治療ガイドラインと  
成人期の対策の研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群(GLUT-1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、ケトン食治療により治療可能な疾患と考えられている。2011 年度の全国実態調査とその後の追加症例もあわせて 2014 年 2 月の時点で 58 名(男 26 例、女 31 例、記載なし 1 例、)の二次調査票を解析し、GLUT-1 DS の初発症状を検討した。本研究では、確定診断 48 例と疑い 10 例(臨床診断例)の合計 58 例を対象とした。調査時年齢は平均 12.5 歳(0 歳 1 か月～35 歳 7 か月)で、発症時年齢は平均 0.89 歳(0 歳 0 か月～5 歳 0 か月)に対し、診断時年齢は平均 8.07 歳(0 歳 1 か月～33 歳 3 か月)であった。1 例は GLUT-1 DS 患者の母親から出生し、生後 6 か月の時点で未発症であった。疑い例 10 例の髄液 / 血液糖比は 6 例で 0.4 以下であった。初発症状は異常眼球運動が 16 例(オプソクローヌス様 10 例、眼振 3 例、哺乳時輻輳 1 例、眼球偏位 1 例、詳細不明 1 例)、無呼吸 8 例(中枢性 2 例、病型不明 6 例)、てんかん発作 32 例(無熱性けいれん 15 例、熱性けいれん 1 例、ミオクローニー発作 4 例、脱力発作 2 例、部分発作 5 例、欠神発作 5 例)であった。また発達遅滞が 4 例で認められた。その他に発作性運動失調が 4 例、過眠症が 1 例であった。また 58 例中 6 例は成人例(21～33 歳)であり、てんかん発作に加え発作性の嘔吐、失調、傾眠、ジスキネジア等を伴っていた。トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従って、どのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を施行し、ケトン食を早期に導入するかが課題であった。今回の検討より、乳児期発症例では異常眼球運動、繰り返すけいれん発作、無呼吸発作の 3 つの症状に注目し、髄液検査の対象とすべきと考えた。また成人例に関しては神経内科医や日本てんかん協会と連携した実態調査を行う必要がある。

研究協力者

伊藤康 東京女子医科大学小児科 講師  
高橋悟 旭川医科大学小児科 講師  
夏目淳 名古屋大学小児科 準教授  
柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター  
小児神経科医員  
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科  
大学連合小児発達学研究所 助教  
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター  
病院長

A. 研究目的

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (glucose transporter type 1 deficiency syndrome: 以下 GLUT-1DS と略す) は抗てんかん薬に対しては治療抵抗性であるが、グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給するケトン食療法(ケトン指数 3:1～4:1)が有効かつ原因療法となり、早期に治療開始できれば患者の発作予後、知的予後を大きく改善できる可能性がある。しかしトランスポーター異常症である本症では、代

謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従ってどのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を施行し、早期診断、早期ケトン食治療導入が可能か検討してきた。また成人になっている成人例と偶然見つかった親子例の経験より、未診断の成人例の発見、小児期診断例の成人期に向けての問題点も検討した。

## B. 早期診断と治療指針について

2011年10月に一次調査票を小児神経学会専門医1,004名に送付し、495名から有効な回答が得られた(49.3%)。28名にGLUT-1 DS診療経験があり、担当患者計57名に対して文書同意を得て、二次調査を行った。2011年12月時点で33名(男15例、女18例)の二次調査票を回収し、平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)(分担)研究報告書で報告した<sup>2)</sup>。その後の追加症例もあわせて2014年2月の時点で58名(男26例、女31例、記載なし1例)の二次調査票を解析し、GLUT-1 DSの初発症状を中心に検討した。SLC2A1遺伝子あるいは赤血球3-OMG取り込み試験によって確定診断された48例と疑い10例(臨床診断例)を分析対象とした。本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、研究協力者の所属する各施設の倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号:2304)。

## C. 研究結果

調査時年齢は平均12.5歳(0歳1か月~35歳7か月)で、発症時年齢は平均0.89歳(0歳0か月~5歳0か月)に対し、診断時年齢は平均8.07歳(0歳1か月~33歳3か月)であった。1例はGLUT-1 DS患者の母親から出生し、生後6か月の時点で未発症であった。疑い例10例の髄液/血液糖比は6例で0.4以下であった。初発症状は発症月齢が近接していた場合には複数回答とした。異常眼球運動が

16例(オプスクローヌ様10例、眼振3例、哺乳時輻輳1例、眼球偏位1例、詳細不明1例)、無呼吸8例(中枢性2例、病型不明6例)、てんかん発作32例(無熱性けいれん15例、熱性けいれん1例、ミオクロニー発作4例、脱力発作2例、部分発作5例、欠神発作5例)であった。実際には発達遅滞が上記の初発症状に先行あるいは併存している例もあるが、発達遅滞が初発症状となるのは4例であった。その他に発作性運動失調が4例、過眠症が1例であった。

発症年齢を見ると異常眼球運動は平均0歳4.5か月(0か月~12か月)、無呼吸は平均2.6か月(0か月~7か月)であった。てんかん発作は平均8.6か月(1か月~60か月)で、発作型別に無熱性けいれんが平均7.1か月(1か月~48か月)、ミオクロニー発作5.8か月(2か月~15か月)、脱力発作2か月(1か月~3か月)、部分発作7.6か月(1か月~24か月)、熱性けいれん15か月、欠神発作24.8か月(3か月~60か月)であった。発達遅滞は平均7.8か月(4~12か月)、発作性の運動失調は平均29.5か月(10~48か月)であった。

本結果を総合すると、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作)に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。このような症状が認められた場合にはGLUT-1DSを疑い髄液検査を行う必要がある。

今回の全国調査では6例の成人例の報告があり(21~33歳)、てんかん発作に加え発作性の嘔吐、失調、傾眠、ジスキネジアの精査を契機とした診断例がそれぞれ5例、発作性ジスキネジアのみの精査で1例であった。1例は児を発端者とする診断であり、全例で空腹や運動での症状増悪に気づかれていた。小児を含めて、GLUT-1 DSの確定診断以前に、てんかん、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺(複合型)、脳性麻痺、ミトコンドリア病、原因不明の神経変性疾患、周期性嘔吐症、小児交互性片麻痺、発作性過眠症、発作性ジスキネジアなどの診断がなされていた。

#### D. 考察

GLUT1DS は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991年にDe Vivoらにより初めて報告された。乳児期早期に発作性異常眼球運動、てんかん発作で発症し、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの神経学的症状を合併するとされる。中でもてんかん発作は、難治性とされていた。経過とともに慢性の脳神経糖欠乏状態のため徐々に神経・精神退行が進行していくものと考えられる。現在までに、欧米を中心に約200例の症例報告がある。本症はケトン食療法により、神経細胞のエネルギー供給物質をグルコースからケトン体に代用させることができ、本治療法によりてんかん発作や神経・精神症状が改善すると考えられており、診断が付きたいケトン食療法が行われているのが現状である。トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従って、どのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を行うかを検討していく必要がある(図1)。これまでに、乳児期てんかん発作、オプソクローヌに疑似した異常眼球運動発作、無呼吸発作が報告されていたが、わが国での全国調査では異常眼球運動もオプソクローヌ以外に眼振、輻輳、眼球偏位などの報告があった。てんかん発作型も多彩ではあったが、てんかん性脳症で認められるてんかん性スパズムは1例も認めなかった。本結果を総合すると、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクローニー発作、部分発作)に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。このような症状が認められた場合にはGLUT-1DSを疑い髄液検査を行う必要がある。またその場合には、遺伝子検査結果を待たずにケトン食の導入が重要である。乳児期では、ケトン乳(明治乳業:ケトンフォーミュラ)が主体とであり国内で入手可能である。ただし、現在まで世界的にみても治療ガイドラインと呼べるものはなく、このケトン食治療も無作為比較試験などは皆無であり、あくまでもオープン研究のみである。すでに難治てんか

んに関してケトン食は無作為比較試験が行われており、その有効性は実証されている。今後の課題としてGLUT1-DS患者に対してはどの程度のケトosisが必要か、何年続けるべきかなどの研究が必要である。

今回6例の成人例も確認され、診断がつくまでに様々な神経変性疾患やてんかんの診断がなされており、このような疾患内に見逃されているGLUT-1症例が存在するものと推察される。今後、神経内科医、日本てんかん協会と連携した実態調査の検討、神経内科領域での講演・学会発表、全国療育施設における実態調査を介して、啓蒙していく必要があると考えた。

#### F. 健康危険情報

特に報告されていない。

#### G. 研究発表

##### (1) 論文発表

- [1] Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:641-52.
- [2] Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol.* 2013;111:627-33.
- [3] Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):786-92.
- [4] Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):778-85.
- [5] Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H,



Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. PLoS One. 2013;8(2):e56120.

[6]Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities 2013;10:89-92.

## 2.学会発表（抄録）

[1]小国弘量. 小児難治性てんかんのトピックス.第55回日本小児神経学会抄録集 S203 2013

[2]小国弘量.小児良性部分てんかんとその Atypical evolution. 第47回日本てんかん学会マラソンレクチャー てんかん研究 2013;31:298.

[3]Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.

[4] Oguni H. Semiology in Epilepsy Diagnosis. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[5] Oguni H. Treatment Strategies for Refractory Epilepsy of Childhood. The 12th Asian and

Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[6] Oguni H. Ketogenic diet for specific epileptic syndromes - Long-term experiences in TWMU - . Pre-congress workshop on Ketogenic Diet. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14 September 2013.

## H.知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

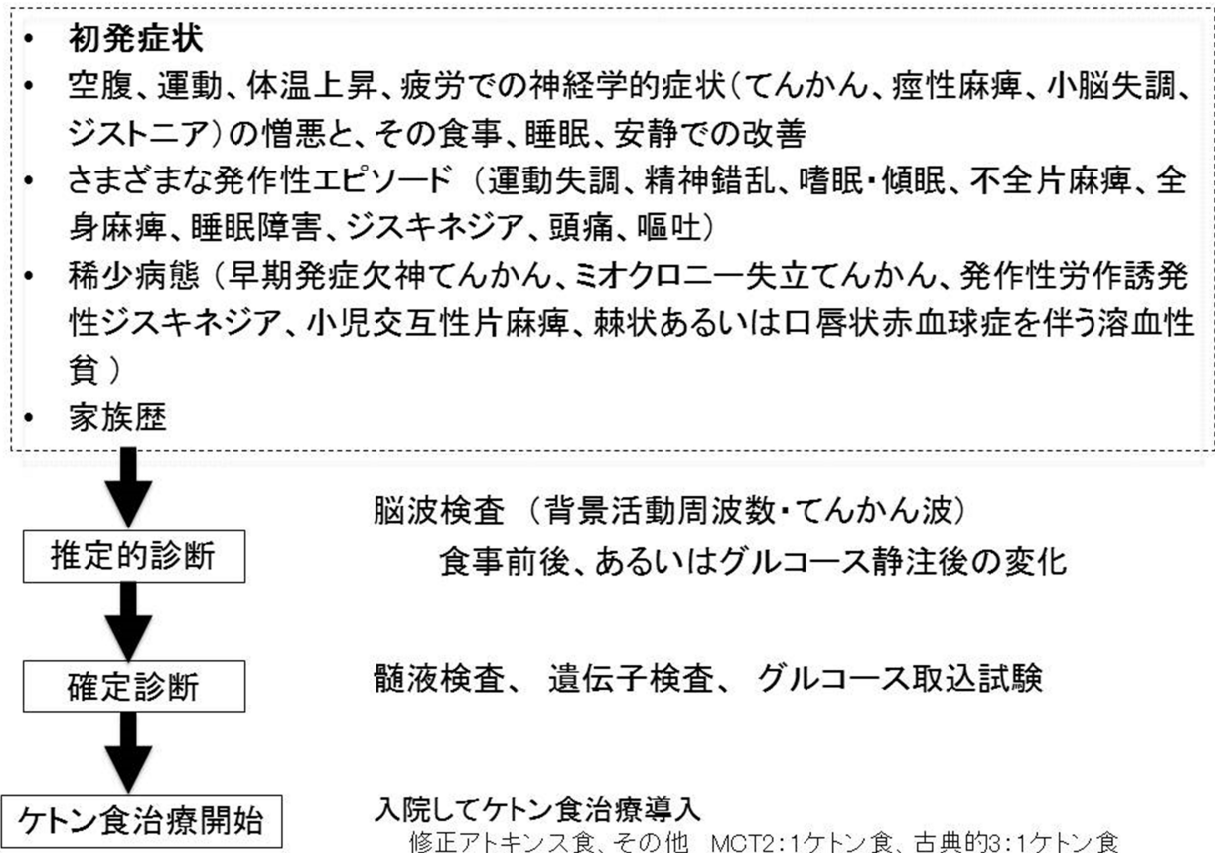
### 2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

図 1. グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT1DS) の診断・治療手順案





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

シトリン異常症（欠損症）の治療ガイドライン作成と成人期の対策の研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学医学部非常勤講師、仙台市立病院小児科）

研究要旨

シトリン欠損症はシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD）と成人発症型シトルリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の2型に分類される。NICCD治療の中心は中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）投与とガラクトース制限食である。さらに重症度に応じて脂溶性ビタミン、利胆剤、新鮮凍結血漿を用いる。肝不全例には肝移植が必要である。CTLN2は低炭水化物食が基本であり、さらにアルギニン、ピルビン酸ナトリウム、MCTなどが試みられている。脳症発作を繰り返す例には肝移植が適応である。高蛋白・高脂肪食を好む「特異な食癖」は矯正してはならない。シトリン欠損症では高カロリー輸液、濃グリセリン・果糖配合剤の投与は禁忌である。

研究協力者

坂本 修（東北大学小児病態学分野准教授）  
岡野善行（兵庫医科大学非常勤講師、おかのこどもクリニック）

A．研究目的

シトリン欠損症はシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD）と成人発症型シトルリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の二つの年齢依存性の臨床像を呈する疾患である。昨年度はシトリン欠損症の診断基準を作成した。本年度は発症年齢別にシトリン欠損症の治療ガイドライン（案）を作成する。

B．研究方法

自験例および国内外の報告論文を収集、解析した。

また、日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会委員とも連携・協力し治療ガイドライン（案）を作成した。

（倫理面への配慮）

自験例の後方視的解析および文献による調査が主であり、倫理面での問題はない。

C．研究結果

シトリン欠損症の治療ガイドライン（案）は以下の通りである。

・新生児期に本症を疑われた場合（NICCD）の治療ガイドライン

1) 中鎖脂肪酸トリグリセリド

治療として胆汁うっ滞があっても吸収がよく、脂肪酸酸化系からエネルギーを産生できる中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）を使用する。MCT含有特殊ミルク（特殊ミルク事務局に申請）もしくは市

販品を用いる。

例：必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ

( 明治 721 ; 特殊ミルク事務局に申請して入手 )

2) 高ガラクトース血症や肝機能障害が遷延している場合にはガラクトースを制限する<sup>1, 2, 3, 4)</sup>。

例 1 : 蛋白質加水分解 MCT 乳 ( 森永 ML-3 ; 特殊ミルク事務局に申請して入手 )

MCT が添加され、ガラクトースは除去されている。現時点の適応症はのう胞性線維症。

例 2 : 乳糖除去ミルク ( 市販品もしくは明治 110、森永 MC-2 ) 100 mL + MCT オイル ( 市販品 ) 2mL

3) 脂溶性ビタミン経口補充<sup>5)</sup> ( 胆汁うっ滞が遷延する場合 )

ビタミン A ( チョコラ A<sup>®</sup> ) 100~500 IU/kg/日

ビタミン D ( アルファロール<sup>®</sup> )

0.01~0.1 µg/kg/日

ビタミン E ( コベラ顆粒<sup>®</sup> )

軽症 5~10 mg/kg/日

中等症 20~50 mg/kg/日

重症~100mg/kg/日

ビタミン K ( ケイツーシロップ<sup>®</sup> )

2 mg/週~5 mg/日

4) 利胆剤<sup>5)</sup> ( 胆汁うっ滞が遷延する場合 )

ウルソデオキシコール酸 ( 5~15 mg/kg/日 )

5) 新鮮凍結血漿 ( FFP ) ( 著明な凝固能異常がある場合 )

6) 肝移植 ( コントロールできない肝不全がある場合 )

症例の多数は軽快するが、一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要した<sup>6, 7, 8, 9)</sup>。

7) 高カロリー輸液使用の禁忌

原因不明の肝不全、遷延性の凝固異常などで NICCD が鑑別にあがった場合には、高カロリー輸液を使用しない。

・ 幼児期以降に本症を疑われた場合 ( 適応・代償期 ) の治療ガイドライン

1) 高脂肪・低炭水化物食

前述のように「特異な食癖」は、単なる「好き嫌い」ではなく、自己防衛反応であると考えられるため、それを矯正しないようにする。症例解析では、この場合の摂取エネルギー比は蛋白：脂質：糖質 = 15~25 : 40~50 : 30~40 となることが知られている ( 日本人の食事の一般平均は 15 : 25 : 60 )<sup>10, 11)</sup>。成人期のアルコール摂取は厳禁である。

2) MCT オイル

この時期においても MCT オイルが有効との報告がある。

3) ピルビン酸ナトリウム

細胞質内の NADH を NAD<sup>+</sup> に変換することを目的にピルビン酸ナトリウム 0.1~0.3 g/kg/日の投与が試みられ、体調の改善や食癖の変化が報告されている<sup>12)</sup>。

4) 低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際に  
おいての輸液

低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においては、低糖濃度の輸液 ( ブドウ糖濃度 5%以下 ) を使用する。この場合でも食事が可能になったら、早めに高脂肪・低炭水化物食を再開するようにする。

・ 思春期以降に本症を疑われた場合 ( CTLN2 ) の治療ガイドライン

1) 高カロリー輸液およびグリセオール<sup>®</sup>使用の禁忌

一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白負荷の軽減」および「( 糖質による ) 高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2 においては禁忌である<sup>13)</sup>。また、脳浮腫の治療薬である濃グリセリン・果糖配合剤 ( グリセオール<sup>®</sup> ) も病状を悪化させるので禁忌である<sup>14, 15)</sup>。

2) 食事療法

高脂肪・低炭水化物：糖質のエネルギー割合を 40~50 %にする。MCT オイル ( 市販品 ) の使用。

3) 薬剤

静注用脂肪乳剤

L-アルギニン ( アルギ U<sup>®</sup> 配合顆粒 ) : 3~12g/日

ピルビン酸ナトリウム

カナマイシン：1.5 g/日

ラクツロース：15~60 mL/日

上記の投与などで全身状態が改善すれば、前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療をおこなう<sup>16)</sup>。

#### 4) 肝移植（コントロール困難な場合）

コントロールが困難な場合（月2回以上の意識障害発作、頭部MRIの異常所見、麻痺・失調・全身痙攣などの中枢神経の器質的障害）には肝移植を考慮する<sup>17, 18, 19, 20)</sup>。

#### ・成人期の患者の課題

以下の1)および4)を遵守し、CTLN2の発症を防ぐことを目標にする。

##### 1) 日常生活指導

「特異な食癖」を矯正しないようにする。成人期のアルコール摂取は厳禁。

##### 2) 治療

前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療を行う。

##### 3) 日常の受診および検査

乳・幼児期は1~2ヵ月ごとに成長の確認（身長、体重）血算、一般生化学に加え血中アミノ酸、血糖、アンモニアをチェックする。学童期以降は1~4ヵ月ごとに定期診察・検査を実施する。20歳以降は肝腫瘍の発生を念頭に、数年に一回腹部エコーを行う。

##### 4) 留意点

体重減少、身長・体重の停滞、疲労感の増強、血中アンモニア値・シトルリン値・スレオニン/セリン値の上昇が認められた場合は注意が必要である。食事内容の再検討（糖質が過剰になっていないかなど）を行い、MCTオイルやピルビン酸ナトリウムの投与を検討する。

「高カロリー輸液」・「グリセオール®」使用の禁忌についての情報カードの携帯を心がける。

#### 文献

- 1) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 30:139-144, 2007
- 2) 大浦敏博 シトリン欠損症研究の進歩 -発祥予防・治療法の開発にむけて 日本小児科学会雑誌 113:1649-1653, 2009
- 3) Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100 Suppl 1:S59-64, 2010
- 4) Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep.* 2:37-44, 2012
- 5) 長田郁夫 新生児肝炎. 大関、古川、横田、水口 総編集 今日の小児治療指針 第15版 医学書院 446-447頁、2012年
- 6) 玉森晶子、岡野善行、徳原大介ほか 生体肝移植を要した重症1例を含めた乳児期シトリン欠損症(NICCD)8例の臨床経過について 特殊ミルク情報 40:19-24, 2004
- 7) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr.* 161:609-613, 2002
- 8) 中林啓記、村上仁彦、北澤恵美子ほか 乳児期に肝不全をきたし生体肝移植を施行した citrin 欠損症の1例 特殊ミルク情報 40:30-35, 2004
- 9) Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, et al. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living

- donor. *Pediatr Transplant.* 14:E86-88, 2010
- 10) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 31:386-394, 2008
  - 11) Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 57:239-245, 2011
  - 12) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis.* 31(Suppl 2):S343-347, 2008
  - 13) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med.* 49:243-247, 2010
  - 14) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med.* 44:188-195, 2005
  - 15) Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia - deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. *Med Sci Monit.* 12:CS13-15, 2006
  - 16) Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet. *Hepatol Res.* 2013 doi: 10.1111/hepr.12170.
  - 17) Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. *Transplantation.* 71:157-159, 2001
  - 18) 志村英恵、金子浩章、塚田昌大ほか 乳児期に特異な臨床像を呈した成人型シトルリン血症の1例 *小児科臨床* 65:1010-1014, 2002
  - 19) Takashima Y, Koide M, Fukunaga H, et al. Recovery from marked altered consciousness in a patient with adult-onset type II citrullinemia diagnosed by DNA analysis and treated with a living related partial liver transplantation. *Intern Med.* 1:555-560, 2002
  - 20) Hirai I, Kimura W, Suto K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. *Hepatology.* 55:2211-2216, 2008

#### D . 考察

シトル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。その機能が低下することにより肝細胞質中のアスパラギン酸欠乏と NADH 還元当量の蓄積が生じ、高アンモニア血症、NADH/NAD<sup>+</sup>比の上昇、解糖系からのエネルギー産生低下がもたらされる。その為、治療の基本は肝細胞質中の NADH/NAD<sup>+</sup>比を低下させる治療と効率の良いエネルギー供給である。

糖質過剰摂取は NADH/NAD<sup>+</sup>比を増大させるため、本症では高脂肪・低炭水化物食が治療の基本となる。特異な食癖も NADH を増やさないための合理的なものであり、矯正してはいけない。NADH/NAD<sup>+</sup>比を低下させる薬物としてはピルビン酸ナトリウムが試みられている。また、効率のよいエネルギー源として MCT オイルが用いられる。

小児期に NICCD と診断された患児は将来 CTLN2 を発症する危険性がある。本症の病態の理

解により高脂肪・低炭水化物食を励行し、症状に合わせて MCT オイル、ピルビン酸ナトリウムを服用することで CTLN2 の発症を予防できる可能性が出てきた。また、発症の誘因と考えられる飲酒、糖質過剰摂取を避けることで脳症発症を避けることが可能である。また、高カロリー輸液や濃グリセリン・果糖配合剤の使用禁忌についての情報カードの携帯も心がけるべきであろう。

一方、診断されていない未発症のシトリン欠損症も多く存在することが予想されている。本症の早期診断のためのスクリーニング法を開発し、CTLN2 の発症を予防する体制を確立することが喫緊の課題である。

#### E . 結論

シトリン欠損症の治療の基本は低炭水化物食である。シトリン欠損症が早期診断されることにより、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムによる治療介入や CTLN2 発症の契機となる飲酒、糖質過剰摂取を避けることで発症予防が可能となる。本症を早期発見するためのスクリーニング法の開発が求められている。

F . 健康危険情報  
なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiake S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T. Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. *Mol Genet Metab.* 2013 May;109(1):9-13.

##### 2 . 学会発表

Ohura T: Current treatment strategy for citrin deficiency. *International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9.* 3~6.

H . 知的財産権の出願・登録状況  
なし



平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と  
治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究  
分担研究報告書

研究課題：「先天性有機酸代謝異常症診療ガイドラインに関する研究」

研究分担者 高柳 正樹 千葉県こども病院副病院長

## 研究要旨

有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決  
定する。このため充実した治療ガイドラインの作成は重要である。

日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会にてメチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 イソ吉  
草酸血症 グルタル酸血症 型 グルタル酸血症 II 型 ムルチプルカルボキシラーゼ欠損症 メチル  
クロトニルグリシン尿症 ケトチオラーゼ欠損症 について治療ガイドラインを作成している。

このたび治療ガイドラインを検討した疾患は多岐にわたり、画一的なガイドラインは構築できない。  
しかしながら共通な治療法として、栄養療法、ビタミン療法、血液浄化法、肝移植術などが挙げられて  
いる。これら治療法はそのエビデンスレベルの評価がCランクのものもある。今後日本全体で共同して  
エビデンスの構築を図っていく必要があると考える。

### A．研究目的

平成 24 年 4 月から全国的に施行されている拡大新生児マススクリーニングにおいて、有機酸代謝異  
常症も対象疾患となった。それに伴い有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成は急ぎ  
行わなければならない重要な課題である。診断基準は平成 24 年度の本研究班の研究成果として報告し  
た。本年は治療ガイドラインの作成を行う。

### B．研究方法

日本先天代謝異常学会に設置されている、岐阜大学深尾敏幸教授をチームリーダーとする、診断基準  
策定委員会が作成した治療ガイドラインを基礎に、その妥当性と有効性を検討した。

これまで診断基準策定委員会が作成した、または作成途中の疾患名とガイドライン作成者の一覧をい  
かに示す。

1. メチルマロン酸血症 広島大学但馬剛
2. プロピオン酸血症 慈恵医科大学小林博司
3. イソ吉草酸血症 島根大学長谷川有紀
4. グルタル酸血症 型 島根大学長谷川有紀
5. グルタル酸血症 II 型 島根大学小林弘典
6. ムルチプルカルボキシラーゼ欠損症 東北大学坂本修
7. メチルクロトニルグリシン尿症 島根大学長谷川有紀
8. ケトチオラーゼ欠損症 岐阜大学深尾敏幸

（倫理面への配慮）

本研究はこれまでの論文等に報告されたエビデンスの集約化を目指したものであり、倫理面での問題点はない。

### C. 研究結果

治療ガイドライン作成に当たっては、それぞれの治療法のエビデンスレベルを から に評価し、それに基づき治療の推奨度を A から E に段階的に位置づけた。

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： 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
- 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

以下に広島大学但馬剛先生が作成したメチルマロン酸血症の治療ガイドラインの概要を示す。

#### (1) 新生児マス・スクリーニングでメチルマロン酸血症を疑われた場合

診断確定までの対応 (B)

診断確定後の治療

(1) ビタミン B12 内服 (B)

(2) 食事療法 (B)

#### (2) 急性代謝不全を発症してメチルマロン酸血症を疑われた場合

状態の安定化 (重篤な場合)

(1) 気管内挿管と人工換気 (必要であれば)

(2) 静脈ルートの確保：

異化亢進の抑制 (B)

代謝性アシドーシスの補正 (B)

L-カルニチン投与 (B)

水溶性ビタミン投与 (B)

高アンモニア血症の薬物療法 (C)

血液浄化療法 (B)

#### (3) 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場合

急性期治療から慢性期の管理への移行：退院の計画

自宅での栄養療法メニューを設定する。

経腸栄養のための胃瘻または経鼻胃管を留置する。

カルニチンを経口投与へ移行させる。

腸内細菌叢をコントロールする治療について教育し、便秘の予防を図る。

心エコー、心電図、聴力スクリーニング、視野検査 (脳、その他の眼科的検査を含む) スクリーニング検査を実施する。

理学療法・作業療法を可及的速やかに開始する。

両親に対して、退院に先立って必要な訓練を施す。

治療

低タンパク食による食事療法 (B)

L-カルニチン (B)

腸内細菌によるプロピオン酸産生の抑制 (B)

ビタミン B12 (B)

肝移植・腎移植 (C or D ?)

精神発達・神経症状の治療管理 (B)

基底核梗塞様エピソードの管理 (B)

治療経過の評価

栄養状態に関する臨床検査

画像検査 (MRI/MRS)

#### D. 考察

このたび治療ガイドラインを検討した疾患は多岐にわたり、画一的なガイドラインは構築できない。しかしながら共通な治療法として、栄養療法、ビタミン療法、血液浄化法、肝移植術などが挙げられている。これら治療法はそのエビデンスレベルの評価がCランクのものもある。今後日本全体で共同してエビデンスの構築を図っていく必要があると考える。

さらに新しい薬剤、未承認の薬剤に関して、

1. 有機酸代謝異常症急性期のカルニチン静注療法のコンセンサス形成
2. メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のカルバグルの使用法
3. NTBC グリシン ベタインなどの承認認可

などに検討すべき問題があると考えられる。

今回取り上げた有機酸血症の生命予後は必ずしもよくなく、成人に達する症例は多いとは言えない。多くの症例は肝臓、腎臓移植などの適応の問題などを抱えることとなる。症例数が好きないことから治療経験の集約化を図るために、全国に5 - 10か所の成人先天代謝異常症外来などの設立を目指して努力すべきであると考えられる。

#### E. 結論

有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決定する。これが実際の診療において行えるようにするためには、きちんとした診断基準と治療ガイドラインの整備が必須である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

高柳 正樹. Reye 症候群はどこへ行った? 小児内科 45 : 2052 - 2055, 2013

高柳 正樹. カルニチンの臨床. 生物試料分析 35 巻 : 281-292, 2012

高柳 正樹. カルニチン欠乏症および2次性カルニチン欠乏症. 小児科 53 巻 : 1271-1279, 2012

##### 2. 学会発表

YOSHIKO KURASHIGE, MASAKI TAKAYANAGI, TAKU OMATA, KIMIYOSHI ICHIDA. First case of isolated sulfite oxidase deficiency in Japan. JIMD 36:S150.2013. 12th INTERNATIONAL CONGRESS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM Barcelona 2013

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**先天性高乳酸血症症候群の治療ガイドライン作成と成人期の対策の研究****研究分担者 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授****研究要旨**

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 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) 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、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準を参照していただきたい。

**研究協力者**

山崎 太郎 (埼玉医科大学小児科)

原嶋 宏子 (埼玉医科大学小児科)

**A. 研究目的**

タンデムマスを用いた新しい新生児代謝スクリーニングが全国に拡大し、対象各疾患に対する新しい診断基準の作成が急務となっている。有機酸代謝異常症とタイアップした先天性高乳酸血症もその一つであり、文献検索と自らの症例データを基に、本年度はその診療ガイドラインの作成と成人期の対策について研究した。

**B. 研究方法**

基本的に文献検索研究である。関連論文をエビデンスレベルに基づいて分類し内容を要約し、診療ガイドラインの素案を作成した。

これとは別に先天性高乳酸血症の最大の原因であるミトコンドリア呼吸鎖 (MRC) 異常症については、全国から集まった患者検体を以下の方法で分析した。

1) Blue Native 電気泳動を用いた Western Blot と *in gel* enzyme stain、および *in vitro* 酵素アッセイ

を用いた呼吸鎖酵素複合体蛋白レベルの解析。2) サンガーシーケンス法やライフテクノロジー社 Ion PGM シーケンサーによるミトコンドリア DNA 全周塩基配列の解析。3) ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (mitochondrial DNA depletion syndrome: MTDP) 疑い例については、定量的 PCR (qPCR) による診断確定後、サンガーシーケンス法による頻度の高い 11 種類の原因遺伝子解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エクソーム解析。

(倫理面への配慮)

本研究の患者解析の部分は申請番号 482 (現在更新されて 482-VI) で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会 2011 年 2 月) に基づいて行い、さらにこれとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

**C. 研究結果**

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 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) 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 MRC 異常症。

本研究では、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、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準 (後藤班) を参照のこと。

診療ガイドラインは未完成であり、ここには各疾病の疾患概要のみ記す。

### 1) ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症

PDHC はミトコンドリア内に存在し、嫌気性解糖系でブドウ糖から産生されたピルビン酸をアセチル-CoA に変換して TCA 回路に送り込む大切な酵素である。原因遺伝子として複合体の構成成分である、*E1* (PDHA1), *E1* (PDHB), *E2* (DLAT), *E3* (DLD), *PDP1-2*, *PDK1-4*, *PDHX*, (*LIAS*) の 8 種類が報告されており、世界で 400 例余りの報告がある。このうち最も多いのは X 連鎖遺伝形式を呈する *E1* 遺伝子異常症で、PDHC 欠損症全体の 6 割近くを占める。

臨床症状を形作るのはエネルギー産生不足と乳酸アシドーシスで、症状の重篤度により 3 病型に分類される。(1) 重症新生児型: 新生児期から乳児早期に、多呼吸、けいれん、意識障害、嘔吐、脳室拡大などの症状と重症高乳酸血症で発病し、いわゆる乳児致死型ミトコンドリア病 (LIMD) の主たる病因の 1 つである。女兒に多い。(2) 乳幼児型: 精神運動発達遅滞、けいれん、筋緊張低下、中枢神経奇形、顔貌異常などの症状と高乳酸血症で乳幼児期に発病する。画像上 Leigh 脳症を呈する患者も多い。(3) 遅発型: 軽い筋緊張低下、失調と高乳酸血症で幼児期から学童期に発病する。男児に多い。

診断にはまず乳酸 (L) /ピルビン酸 (P) 比が 10

前後と正常な高乳酸血症の存在を確認することが重要で、軽症型では糖負荷テストも有効である。確定診断には皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子解析が必要となる。

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対策は乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は厳禁であり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限し PDHC を介さずにエネルギーを産生できる高ケトン食、高脂肪食が有効である。ビタミン B1 の大量投与に反応する症例も軽症例には存在する。基本的に予後不良な疾患であるが、B1 反応例には予後良好で成人期に移行するものも存在する。

### 2) ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症

PC はミトコンドリア内に存在する糖新生系の律速酵素であり、ピルビン酸からオキサロ酢酸を生成する。原因遺伝子は 11q13 に局在する常染色体劣性遺伝病である。

臨床症状を形作るのは、低血糖と、オキサロ酢酸の低値がもたらす TCA 回路の作動不全によるエネルギー不足である。重症例ではオキサロ酢酸由来のアスパラギン酸の不足による尿素サイクル作動不全による高アンモニア血症も問題になる。症状の重篤度により Robinson は 3 病型に分類している。Group A: 乳児型は、主に生後 5 か月以内に発症し、低血糖、高乳酸血症、精神運動発達遅滞、腎尿管管性アシドーシスが高頻度に認められる。Group B: 重症新生児型は、新生児期発症で多くは 3 か月以内に死亡し、低血糖、高アンモニア血症、高シトルリン血症、高リジン血症を伴い、いわゆる乳児致死型ミトコンドリア病 (LIMD) の病因の 1 つである。Group C: 軽症型は生化学上は Group A に似るが精神発達遅滞のほとんど認められない良性型である。

診断にはまず L/P 比が 20 以上と高値の高乳酸血症にもかかわらず 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸比は正常ないし低値を取ることが重要で、確定診断には皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子解析が必要となる。

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対

策は低血糖と乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は行っても一次的とすべきであり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限しビタミン B1、ピオチン、クエン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが試みられている。Group C 以外は基本的に予後不良な疾患であるが、Group C では成人期移行例も認められる。

### 3) 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

PEPCK はオキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸へ変換する酵素であり、ミトコンドリア PEPCK (PEPCK2) と細胞質 PEPCK (PEPCK1) の 2 つのアイソザイムが存在する。PEPCK2 は 14q11.2 に局在し主に乳酸からの糖新生を、PEPCK1 は 20q13.31 に局在し主にアミノ酸からの糖新生を司る。どちらも糖新生系の重要な酵素であり、その欠損症では、新生児期または乳児期早期に、成長障害、筋緊張低下、発達障害、けいれん、傾眠、肝腫大などで発症する。低血糖、代謝性アシドーシス、高乳酸血症 (L/P 比正常) を呈し、肝障害、尿酸管性アシドーシス、心筋症などの多臓器障害が進行し 2 才までに死亡する例が多い。

酵素活性測定と遺伝子解析で診断できるが、今までに遺伝子異常の報告例はない。治療は低血糖、代謝性アシドーシスへの対症療法が中心であるが、有効な根本療法はなく、成人期への移行症例の報告はない。

### 4) TCA サイクル酵素異常症

#### フマラーゼ欠損症

フマラーゼ欠損症は、フマル酸をリンゴ酸に変換する TCA 回路の主要構成酵素であるフマラーゼの遺伝的欠損に基づく先天代謝異常症である。まれな病気で、報告例は世界で 50 例前後のみである。フマラーゼは細胞質とミトコンドリアに 2 つの酵素が存在するが、遺伝子は 1q42.1 に存在する 1 つのみで 2 つの酵素は N 末端の数個のアミノ酸が異なるだけであり、報告された患者は全て 2 つの酵素の活性が共に欠損している。症状は、(時に胎生期からの) 脳奇形、精神運動発達遅滞、筋緊張低下、顔面奇形、けいれん、発育障

害、哺乳障害などの脳神経・筋症状が中心である。血球減少、消化管奇形、肝腫大、視覚障害などの合併は報告があるが、心筋症や心伝導障害の報告はない。高乳酸血症や高アンモニア血症などによる代謝性クライシスは希である。中枢神経症状と尿有機酸分析でのフマル酸著明増加 (正常対照の 15 ~ 1,000 倍) が特徴である。

症状と尿中フマル酸増加から本症を疑い、酵素診断と遺伝子診断で確定する。酵素診断対象組織としては、皮膚線維芽細胞、リンパ芽球様細胞、リンパ球、筋肉、肝臓が用いられている。

治療は対症療法のみであり多くが生後数年以内に死亡するか、生存しても重度の精神運動発達遅滞を残す非常に予後不良な疾患である。低タンパク療法が試みられたが有効ではなかった。

#### スクシニル-CoA リガーゼ (SUCL) 欠損症

SUCL 欠損症は、TCA サイクルの一回因でもある SUCL の活性欠損によりミトコンドリア呼吸鎖異常とメチルマロン酸の尿中への少量排泄を伴う常染色体劣性遺伝性疾患であり、古くはメチルマロン酸尿を伴う Leigh 脳症と呼ばれていた。SUCL は TCA サイクルでは -ケトグルタル酸に、それ以外は主にメチルマロニル-CoA に由来するスクシニル-CoA をコハク酸に転換する酵素で、GDP/GTP 系 (G-SUCL) と ADP/ATP 系 (A-SUCL) の 2 つのタイプが存在する。共に サブユニットとサブユニットから成るが、サブユニットは 2 つのタイプの酵素で共通の *SUCLG1* がコードし、サブユニットはそれぞれ *SUCLG2* と *SUCLA2* がコードする。現在までに *SUCLG1* 異常症 (ミトコンドリア DNA 枯渴症候群 (MTDPS) 9) と *SUCLA2* 異常症 (MTDPS 5) とが報告されている。典型例では生後数日から著名な乳酸アシドーシスを来し、致死型乳児ミトコンドリア病 (LIMD) と言われる経過を取る。G-SUCL、A-SUCL の活性が共に低下する *SUCLG1* 異常症の方がより重症で、画像上の基底核病変 (いわゆる Leigh 様症候群) 脂肪肝から肝不全も合併し、多くは乳児期早期までに死亡する。これに対し A-SUCL のみ低下する *SUCLA2* 異常症は、時には LIMD としての重症病型をとる者もあるが、乳児期に運動発達遅滞、筋緊張低下、ジストニア、難聴などの神経症状で発症し、画像上の基底核病変

も顕著な者が多く、メチルマロン酸排泄を除けば Leigh 脳症と鑑別できない。感染などを契機とし死亡する例も多いが成人期まで生存例の報告もある。SUCLG1 異常症と異なり肝障害はないが、これは A-SUCL が肝臓での発現が低いことで説明できる。

神経症状を伴い高乳酸血症で発症する例が多く、他のミトコンドリア呼吸鎖異常症との鑑別が必要となる。LIMDとして嵐の様な経過で亡くなった場合でも、できるだけ多くの臓器、組織を診断のために生で凍結保存することを忘れてはならない。尿 GC/MS では、メチルマロン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸の排泄がありメチルマロン酸尿を来す各疾患との鑑別が必要になるが、その排泄量は極めて微量であり、患児では TCA サイクル中間代謝産物も一緒に検出される。血中に蓄積する C3、C4DC カルニチンもタンデムマス分析で検出できる。組織・臓器を用いてミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を測定し複合型の酵素活性低下を認めたら、ミトコンドリア DNA の定量を行う。確定診断のためには SUCL 酵素活性、もしくは遺伝子解析が必要である。

有効な治療法はない。急性期にはミトコンドリアレスキュー療法を考慮し、慢性期には有効とされる各種試験薬を一つ一つ慎重に試すことが必要になる。

#### D . 考察

いずれの症例も重篤で調べ得た限り成人期移行例は少ない。しかも移行した者も身体的・精神的にハンディを背負う患者ばかりであり、医療の進歩で今後は長期生存例も増加するものと考えられる。今後も文献検索と実際の例数を重ね、より臨床に添うように順次改訂してゆきたい。

#### E . 結論

先天性高乳酸血症症候群 ( Congenital Lactic Acidosis: CLA ) の診療ガイドラインを作成中であり、成人期への移行対策を検討中である。

#### F . 健康危険情報

特になし。

#### G . 研究発表

#### 1 . 論文発表

原著

1) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, **Ohtake A**: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 (2): in press, 2014

2) **Ohtake A**, Murayama, K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria.)*1840(4): 1355-1359, 2014.

3) Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, **Ohtake A**: Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55 (4): e103-6, 2013.

4) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, **Ohtake A**: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev*, 2013 Oct 7. doi:p11: S0387-7604 (13) 00286-6. 10.1016/j.braindev.2013.09.005. [Epub ahead of print]

#### 2 . 学会発表

( 国際学会のみ )

1) **Ohtake A**: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/the 55<sup>th</sup> Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Educational lecture-7. November 27-29. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort (Chiba, Japan), 2013



2) **Ohtake A**, Murayama K, Mori M, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. International Symposium on Mitochondria 2013/The 13th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Symposium 3: Next Generation Technologies for Mitochondrial Disorders. November 6-7. Roppongi Academyhills 49 (Roppongi Hills Mori Tower 49F, Tokyo, Japan), 2013

3) **Ohtake A**: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 1st International ALA and Porphyrin Symposium (IAPS1). Invited lecture-2. October 28. King Hamad

University Hospital (Kingdom of Bahrain), 2013

4) **Ohtake A**, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for disease gene identification. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting. Invited lecture. June 6 - 8, Sofitel Xi 'an on Renmin Square (Xi 'an, China), 2013

H . 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

## スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究

研究分担者 山口清次(島根大学医学部小児科教授)

### 研究要旨

脂肪酸 酸化経路は、炭水化物からのエネルギー供給が低下した時に作動する代謝系である。カルニチンによる脂肪酸の転送・活性化、酸化回路、電子伝達、ケトン体生成の代謝群に大別される。本研究では前年度に作成した脂肪酸代謝異常症の診断基準を元に、新生児マススクリーニングの対象となる 8 疾患について、それぞれの診断、治療、フォローアップに関する指針案を作成した。

### 研究協力者

深尾敏幸 (岐阜大学医学部小児科)  
窪田 満 (埼玉医療センター総合診療科)  
村山 圭 (千葉こども病院内分泌科)  
小林弘典 (島根大学医学部小児科)

### A. 研究目的

ミトコンドリア 酸化系は、ブドウ糖からのエネルギー供給が低下した時に代替エネルギー産生系として作動する代謝経路である。酸化系は表 1 に示すように大きく 5 つの代謝系に分けられ、それぞれの酵素欠損症、輸送蛋白の異常が知られている。すなわち(a)カルニチン回路(長鎖脂肪酸をカルニチンによってミトコンドリアに転送しアシル-CoAまで活性化する)、(b)長鎖脂肪酸 酸化(炭素鎖C16~C12まで 酸化で短縮する)、(c)中鎖・短鎖 酸化(C10~C4まで 酸

化)、(d)電子伝達(アシル-CoA脱水素酵素反応から電子を受け取り呼吸鎖に転送する経路)、および(e)ケトン体生成(アセチル-CoAとアセトアセチル-CoAからケトン体を生成する経路)である。

脂肪酸代謝異常症は全国的な普及を控えるタンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患群の 1 つである。従って、スクリーニング陽性者に対して迅速かつ適切に対応する必要性が高まっている。前年度はこのような背景を踏まえ、新しい時代に対応するための脂肪酸代謝異常症全体としての診断基準を作成した。一方で、稀少疾患である脂肪酸代謝異常症患者の診療を全国で一定レベルの質を保ち、地域格差のない診療体制を作る必要がある。今年度は、前年度の成果を発展させ、新生児マススクリーニングで発見される脂肪酸代謝異常症について、エビデンスに基づいた各疾患における診療指針の策定を目指した。

表1. 酸化各群の主な代謝異常症

代謝群	主な疾患
(a)カルニチン回路	全身性カルニチン欠乏症 CPT1 欠損症 CPT2 欠損症 CACT 欠損症
(b)長鎖脂肪酸 酸化回路	VLCAD 欠損症 TFP/LCHAD 欠損症
(c)中鎖脂肪酸酸化回路	MCAD 欠損症 SCAD 欠損 SCHAD 欠損症 SCKAT 欠損症
(d)電子伝達	グルタル酸血症 2 型 ( ETF 欠損症 ) ( ETFDH 欠損症 )
(e)ケトン体生成	HMGS 欠損症 HMGL 欠損症

略字は、参考図（文末）と同じ。ETF 欠損症、ETFDH 欠損症は  
いわゆるグルタル酸血症 2 型（GA2）である。SCKAT 欠損症は  
いわゆる ケトチオラーゼ欠損症（T2 欠損症）である。HMGL  
欠損症はいわゆるヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMG 血症）  
である。

## B. 研究方法

脂肪酸代謝異常症のうち、表 2 に示す 8 疾患を対象  
に診療指針を作成した。診断基準策定にあたっては、  
研究分担者研究協力者 4 名が中心となり、国内外のエ  
キスパートオピニオン、報告等を参考にして素案を作  
成した（文末の[参考資料]を参照）。これらは先天代  
謝異常学会の評議員からなる診断基準策定委員会の  
委員間での相互査読を経て、日本先天代謝異常学会の  
理事会に稟議される予定である。診診療指針案は診断  
基準と同様に、日本先天代謝異常学会のホームページ  
を通じて学会員および一般公開、評価を受け付けた後、  
最終的に学会ホームページ等を通じて公開する予定  
である。

表 2 . 診断基準策定対象 8 疾患

1. 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症
2. 三頭酵素(TFP)欠損症
3. 中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症
4. カルニチン・リミトトランスフェラーゼ-1 (CPT1)欠損症
5. カルニチン・リミトトランスフェラーゼ-2(CPT2)欠損症
6. カルニチン・アシルカルニチントランスフェラーゼ (CACT)欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)
8. グルタル酸血症 2 型

## C. 研究結果

前述の様に、タンデムマス・スクリーニング対象疾患について個々の疾患における診療指針案を策定した。2014年1月末時点での素案は参考資料の通りである。現在、基準策定委員会の委員間での相互査読期間であり、25年度中に日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、パブリックコメントを受け付ける予定である。診断・治療については、現時点での保険適応有無を記

載した。脂肪酸代謝異常症の治療においてはエビデンスの集積が十分といえない場合も少なくないが、利用者が現在の標準的な治療を知る事が出来るように、エビデンスレベルの記載に加えて、推奨度を加える事で本疾患群の治療経験が少ない場合であっても国内における標準的治療が選択しやすい様に配慮した。本診療指針案で採用した保険適応の記載法、エビデンスレベルの定義、推奨度の定義は下記の通りである。

### 治療指針案に記載したエビデンスレベル、推奨度等

#### 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 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

## D. 考察

今回の診療指針案策では、診断基準と同様にスクリーニング陽性者として発見された場合、及びスクリーニング以外で何らかの症状を伴い発症した場合に分けてそれぞれの対応等を記載した。

脂肪酸代謝異常症に共通する治療指針として各年齢における許容される食事間隔については、国内外のエキスパートオピニオンに我が国の養育環境等を考慮して下記のように統一した。

### 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安

新生児期：3時間以内
6ヶ月未満：4時間以内
1才未満：6時間以内
3才未満：8時間以内
3才以上：10時間

長鎖脂肪酸代謝異常症に対するL-カルニチン投与についても検討がなされた。欧米からのエキスパートオピニオンでは長鎖脂肪酸代謝異常症に対するカルニチン投与は、主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されており、準禁忌として記載されているが、そのエビデンスに乏しい事、最近ではカルニチンの抗酸化作用などを報告するなどからガイドライン策定委員会の中でも意見が分かれた。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事を明記した上で、投与する場合の推奨される遊離カルニチン血中濃度を0.20 nmol/mlとして記載し、投与する際は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターする事を記載した。

治療における指針案は、十分なエビデンスがあるとはいえず、今後も症例の情報を蓄積し、本指針案の妥当性を継続的に評価する必要がある。

## E. 結論

本研究では、タンデムマスによる新生児マススクリーニングの普及に伴い今後増加すると予想される。本

研究では診断、治療、フォローアップ指針等を含んだ診療指針案を作成した。診療指針案は今後パブリックコメントを受け付けた後、学会ホームページ等により公開予定である。

## F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. *Pediatrics* 131(1): e327-30, 2013 (January)
- 2) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 405(4): 1345-1351, 2013 (February)
- 3) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montaña AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 110(1-2): 42-53, 2013 (September-October)
- 4) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase

(MCAD) deficiency in Japan. 日本マススクリーニング学会誌 23(3): 270-276, 2013 (12月)

- 5) 山口清次: MS 解析による代謝障害の診断. 分子消化器病 10(1): 72-78, 2013 (1月)
- 6) 山口清次: 新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入. 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(4): 827-829, 2013 (1月)
- 7) 山田健治, 長谷川有紀, 吉川陽子, 高橋知男, 小林弘典, 虫本雄一, Jamiyan Purevsuren, 山口清次: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. 臨床神経学 53(3): 191-195, 2013 (3月)
- 8) 山口清次: タンデムマススクリーニングとは. チャイルドヘルス 16(2): 81-87, 2013 (2月)
- 9) 山口清次: タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断. 小児科臨床 66(2): 193-198, 2013 (2月)
- 10) 山口清次: 日常診療における代謝異常の豆知識. 香川県小児科医会誌 34: 32-35, 2013
- 11) 花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 佐々木泰子, 野町祥介, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛伸之, 穴沢昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2) - 患者データ, 再採血率, 精査率から考える -. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 61-67, 2013
- 12) 高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次: 新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症: 有機酸とアシルカルニチンの推移. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 49-53, 2013
- 13) 山口清次: タンデムマスと新生児マススクリーニング. 小児科診療 UP-to-DATE ラジオNIKKEI 放送内容集 1: 42-47, 2013 (5月)
- 14) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスとGC/MS の臨床応用: 最近の進歩. 臨床病理 61(9): 817-824, 2013 (9月)

## 2. 学会発表

- 1) Kobayashi H, Yamada K, Hasegawa Y,

Takahashi T, Minohata T, Yamaguchi S: Rapid analysis of orotic acid in dried blood spots using liquid chromatography – tandem mass spectrometry (MS/MS). MSACL (Mass Spectrometry Applicatios to the Clinical Lab) 2013. San Diego, USA, February 2013

- 2) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Fukao T, Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS&GTS) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
- 3) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013
- 4) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type 1: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 5) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of gulutaric acidemia type 1. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 6) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inbone errors of

- metabolism in referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 7) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
  - 8) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanchai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
  - 9) Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Vema J, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Haberle J, Kohli S, Babbar D, Gupta D, Verma I C: Biochemical and molecular diagnosis of urea cycle enzyme defects in Indian population. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
  - 10) Nguyen KN, Chi DV, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S: The first continuous venous-venous hemofiltration with a Vietnamese newborn onset urea cycle disorder. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
  - 11) Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 2013
  - 12) Yamaguchi S: Beriberi (Vitamin B1 deficiency) of young children lurking in modern life: A new approach for biochemical detection. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition シンポジウム. 東京, October 2013
  - 13) Watanabe K, Nakagawa S, Yotsumata K, Sameshima K, Yonee C, Yamada K, Yamaguchi S: Two siblings with very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency developed rhabdomyolysis after supplementation of L-carnitine. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
  - 14) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Effect and toxicity of high-dose bezafibrate on mitochondrial fatty acid oxidation in cultured cells. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
  - 15) Dung VC, Ngoc CTB, Khanh NN, Yamada K, Furui M, Yamaguchi S: Genotype and phenotype of primary carnitine deficiency: a case report. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
  - 16) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Selective screening for organic acidemias by urinary organic acids analysis using GC/MS in Asian countries. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
  - 17) Dash P, Bijarnia-Mahay S, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Puri RD, Kotecha U, Verma J, Saxena R, Kohli S, Movva S, Gupta D, Vyas B, Verma IC: Diagnosis of small molecule

- disorders using TMS and GCMS-experience from one center in North India. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 18) Khanh NN, Dung VC, Mai NC, Yamaguchi S: Newborn onset urea cycle disorders in a referral center of Vietnam: Clinical features and outcom. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
  - 19) Liu L, Yamada K, Takahashi T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Hypothermia improves oxidation ability in cultured fibroblasts with fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders: Evaluation by vitro probe assay. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
  - 20) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montano AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of Mucopolysaccharidoses. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
  - 21) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013
  - 22) Kguyen NK, Dung VC, Fukao T, Hoan NT, Ngoc CTB, Thao BP, Yamaguchi S: Betaketothiolase deficiency in a referral center of Vitnam: Clinical feature and outcom. The 3rd Asian Congress for inherited Metabolic Diseases (ACIMD) The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
  - 23) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
  - 24) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
  - 25) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第 36 回日本小児遺伝学会学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013 年 4 月
  - 26) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 中村信, 山口清次: シベレスタット (エラスポール®) 投与中のピバロイルカルニチン上昇の検討. 第 116 回日本小児科学会. 広島, 2013 年 4 月
  - 27) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第 36 回日本小児遺伝学会学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013 年 4 月
  - 28) 小村有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: 新生児マス・スクリーニング対象疾患に対する出生前診断の経験. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
  - 29) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血中アシルカルニチン値とヘマトクリットの関連性. 第 40 回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013 年 8 月
  - 30) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 長谷川有紀, 高橋知男, 三淵浩, 中村公俊, 遠藤文夫, 山口清次: タンデムマス法によるオルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症スクリーニングの可能性に関する検討. 第 40 回日本マス・スクリー



- ニング学会. 大阪, 2013年8月
- 31) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏弘, 元木崇裕, 寺岡いづみ, 中野威史, 林正俊, 小林弘典, 山口清次: 突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2) 欠損症の9カ月男児例. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 32) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した10例の検討. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 33) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 高橋知男, 山口清次, 大野耕策, 神崎 晋: 山陰両県におけるタンデムマス・スクリーニングの現状. 第92回山陰小児科学会. 米子, 2013年9月
- 34) 山口清次: 小児のカルニチン代謝と抗菌薬. 第40回日本小児臨床薬理学会学術集会 セミナー. 横浜, 2013年11月
- 35) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血を用いた普及型LC/MS/MSによる副腎ステロイド分析の検討. 第38回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013年9月
- 36) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: サリチル酸の酸化に及ぼす影響: in vitro probe assay による評価. 第38回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013年9月
- 37) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した10例の検討. 第65回中国四国小児科学会. 米子, 2013年11月
- 38) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: グルタル酸血症2型の2例に対するベザフィブラートの治療経験. 第27回日本小児脂質研究会. 福井, 2013年11月
- 39) 古居みどり, 竹谷健, 永瀬真弓, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 山口清次: マイクロサテライトマーカーによる個人識別を組み入れた先天代謝異常症の出生前診断. 日本人類遺伝学会 第58回大会. 仙台, 2013年11月
- 40) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会 第58回大会 講演. 仙台, 2013年11月
- 41) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 中村信, 立石浩, 山口清次: 新生児タンデムマス・スクリーニングでイソ吉草酸血症の診断マーカーが偽陽性を示した2例: シベレスタット投与例と母体への抗菌薬投与例. 第58回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2013年11.12月
- 42) 長谷川有紀, 古居みどり, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 竹谷 健, 山口清次: ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症の出生前診断5症例の経験. 第11回中国四国出生前医学研究会. 岡山, 2014年2月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
3. 特許取得  
該当なし
4. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書糖原病の診断基準作成と成人期の対策の研究  
研究分担者 杉江秀夫 自治医科大学小児科 教授

## 研究要旨

診断基準の設定は患者の診断に一定の基準を提示し、臨床場面で医師の診断支援をし、それによって患者が均てん化された治療を受けられるようにする事が目的である。本分担研究では糖原病を肝型糖原病・筋型糖原病・その他の糖原病に分類し、糖原病および糖新生異常症について診断基準を作成した。この診断基準が臨床現場で利用され、診断・治療の開始が的確に行われることが期待できる。また糖原病の治療は主に小児期から行われるが、成人になった場合の成人診療科へのトランジションをいかに行ってゆくかが今後重要な課題であり、患者、成人診療科領域との連携を進めるための指針も今後策定が必要である。

## 研究協力者

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授

## A．研究目的

糖原病は 16 種類の酵素あるいはグリコーゲン合成に関わるコア蛋白の欠損などにより生じるグリコーゲンの代謝異常症である。臓器特異性の酵素発現などから肝型、筋型、肝筋型、脳型などに分類されている。これらの症状は乳児期早期から始まることが多く、早期診断と早期の治療開始が望まれる。しかしながら本症自体が希少疾患であることもあり、専門性の高い医療施設でないと診断に至らない症例も存在する事が推測される。本症は新生児マススクリーニング対象疾患ではないが、今回診断基準策定に含まれるべき疾患として検討対象とした。本分担研究では、糖原病および糖新生異常症につき、診断方法の標準化をめざす目的で、診断基準を作成することとした。治療を含めた診断・治療ガイドライン（基準）については同時に検討を行った。

## B．研究方法

**1．診断基準（案）の作成について**

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会において糖原病を担当し、委員間での議論を深めた。なお II 型はリソゾーム病の中で扱うため、除外した。

## 1) 糖原病の症状による分類にそった診断基準の策定：

糖原病の症状は均一ではなく病型によって臨床症状、臨床検査所見が異なるため、前景に出る罹患臓器の症状から、肝型、筋型、その他の糖原病に分類し、肝型はさらに、(1) 空腹時の低血糖を主要症状とする群 (I 型、III 型、VI 型、IX 型) と、(2) 低血糖を発症しない群 (IV 型) に分類し、診断基準を作成した。その他の糖原病として、0 型、グルコーストランスポーター 2 欠損症 (GLUT2) を診断基準作成の対象疾患とした。糖新生異常症については、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症を対象とした。

## 2) 診断基準作成の基本項目：

(a)主要症状、(b)参考となる検査所見、(c)診断の根拠となる特殊検査、(d)鑑別すべき疾患の4項目について掲載する方式を採用した。特に特殊検査については検査の安全性を最も考慮し、患者の状態の悪化を招く検査には推奨しないことを記載した。

### 3) 診断基準の記載方法:

診断基準として確定診断の基準を記載し、疾患によっては疑診の基準を記載した。

### 4) 診断基準のブラッシュアップ:

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会および本研究班において、診断基準案のブラッシュアップを行った。

## 2. 小児科から成人診療科へのトランジションについて

国内外におけるトランジションの状況を調査した

(倫理面への配慮)

糖原病の酵素診断および遺伝子診断については自治医科大学遺伝子倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

### 1. 診断基準(案)の作成について

#### ◇ **肝型糖原病**

##### 疾患の概要:

グリコーゲン代謝経路の酵素や、トランスポーターの異常により起こる疾患で、多くは組織にグリコーゲンが蓄積するが、蓄積しない病型もある。I型、III型、IV型、VI型、IX型があり、症状には程度の差がある。頻度としてはIX型が最も多く、I型、III型がそれに次ぐ。

I型は、グルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)機構の障害による疾患で、Ia型(グルコース-6-ホスファターゼ欠損症)とIb型(グルコース-6-ホスフェート トランスロカーゼ欠損症)がある。肝臓、腎臓、腸管に多量のグリコーゲンが蓄積し、低血糖と高脂血症、高尿酸血症などの二次性代謝障害を呈する。Ib型では顆粒球減少と易感染性を伴う。

III型はグリコーゲン脱分枝酵素の欠損による疾患で、組織にグリコーゲン限界デキストリンが蓄積する。欠損活性の種類と罹患臓器(肝臓、骨格筋、心筋)によりサブタイプに分類される。III型の多くはIIIa型であり、低血糖、肝腫大、筋症状および症例によっては心症状を伴う。

IV型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症である。組織に分枝鎖の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する。肝脾腫、筋力低下などが認められる。低血糖は認めない。

VI型は肝グリコーゲン ホスホリラーゼ欠損症、糖原病IX型はホスホリラーゼキナーゼ欠損症である。肝腫大と軽度の低血糖を生じる。なおIX型にはまれに筋症状や心筋症状と呈する型が存在する。

##### 空腹時に低血糖を認める群における基本項目:

(a)I型、III型、VI型、IX型に共通する主要症状

#### I型

空腹時の低血糖症状、人形様顔貌、成長障害、肝腫大、出血傾向(鼻出血)。

Ib型では易感染性がみられる。

#### III型

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長。(I型に比し症状が軽度である)。IIIa型とIIId型では経過中に筋力低下を伴い、心筋障害を伴うこと症例もある。

#### VI型

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長（I型に比し症状が軽度で、無症状例もある）

#### IX 型

空腹時低血糖症状、肝腫大、低身長。（I型に比し症状が軽度で、無症状例もある。）IXb型では軽度のミオパチー症状を伴う。

#### (b)参考となる検査所見

空腹時低血糖

血中乳酸の上昇（I型では空腹時に上昇。III型、VI型、IX型では食後に上昇）

肝機能異常

低血糖時の代謝性アシドーシス（I型）

高尿酸血症

好中球減少（Ib型）

高CK血症（IIIa型およびIII d型）

画像検査

超音波検査、CT、MRIで肝腫大。肝超音波検査のエコー輝度上昇。肝臓CTの信号強度の上昇。

高脂血症の程度により脂肪沈着のためCT値が低下する場合もある。

#### (c)診断の根拠となる特殊検査

乳酸値あるいはグルコース負荷試験：

空腹時に高乳酸血症を呈する症例ではI型の疑いが強く、I型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が低下する。III型、VI型、IX型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が上昇するが多い。

グルカゴン負荷試験（I型が疑われる症例では実施は推奨しない）：

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蓄積および脂肪肝を認める。

酵素診断

白血球、赤血球もしくは生検肝組織、生検筋組織（肝筋型糖原病）で酵素活性が欠損もしくは低下している。

【注】 IX型糖原病の一部では赤血球のホスホリラーゼキナーゼ活性低下を認めない症例があり、そのような症例をX-linked Liver glycogenosis (XLG)2型としている。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XLG2型は否定できない。

遺伝子解析

遺伝子診断にて病因となる遺伝子変異の同定。Ia型にはG6PC遺伝子に日本人好発変異(727g>t変異 [現行表記c. 648G>T])がIb型にはG6PT1遺伝子に好発変異p.W118Rがある。

#### (d)鑑別すべき疾患

糖原病を含む肝腫大、低血糖を示す疾患や肝炎など。

#### 以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

主要症状または参考となる検査所見のうち、肝腫大を認め、肝機能障害、もしくは低血糖のいずれか1つが存在し、グルコース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。

主要症状または参考となる検査所見のうち、肝腫大を認め、肝機能障害、もしくは低血糖のいずれか一つが存在し、グルコース負荷試験で糖原病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

酵素診断あるいは遺伝子診断で確定した  
もの。

#### 【補記1．負荷試験についての注意】

問う原病を診断する際に行われる Fernandes の負荷試験は必ずしも生化学的診断結果と合致しないこともあるので注意が必要である。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の報告があるため、Ⅰ型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は基本的には行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が望ましい。そのため負荷テストとしては、グルコース負荷試験の結果により、酵素測定あるいは遺伝子解析を行うことが推奨される。

#### 【補記2．肝腫大について】

Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅵ型、Ⅸ型糖原病における肝腫大は乳児期には発現するが、発現時期は様々であることを考慮して診断を進める必要がある。

#### **空腹時に低血糖を認めないⅣ型の基本項目：**

Ⅳ型には以下の病型が報告されている。

#### 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）

#### (a)主要症状

肝型（重症肝硬変型）

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

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

重度の神経症状。

幼児筋・肝型

筋力低下および肝機能異常。

成人型

おおむね40歳以降に認知症や神経症状を呈する。

#### (b)参考となる検査所見

- 肝機能障害
- 肝組織化学所見

光顕所見で間質の線維化、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陽性の封入体を認める。

(c) 診断の根拠となる特殊検査

赤血球または肝臓におけるグリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下

遺伝子解析で病因となる遺伝子変異の同定

電顕所見で肝あるいは筋組織にアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

(d) 鑑別すべき疾患

肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他のフロッピー インファントを示す疾患

◇ **筋型糖原病**

**疾患の概要：**

筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよぶ。III型、IV型では肝症状も伴う（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（PGAM）欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼAサブユニット（LDH-Aサブユニット）欠損症、アルドラーゼA欠損症、-エノラーゼ欠損症などがある。筋型糖原病の中ではII型（Pompe病）、III型、V型が多い。糖原病II型はリソゾーム病にも分類されるため、本診断基準では取り扱わない。

**筋型糖原病の病型：**

1) 運動誘発性に筋症状（筋痛、筋硬直、横紋筋融解症）を示す病型：

- V型（筋ホスホリラーゼ欠損症）
- VII型（筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症、垂井病）
- IXd型（ホスホリラーゼキナーゼ欠損症d型）
- PGK欠損症（ホスホグリセリンキナーゼ欠損症）
- PGAM欠損症（筋ホスホグリセリンキナーゼ欠損症）
- LDH-Aサブユニット欠損症
- アルドラーゼA欠損症
- エノラーゼ欠損症

2) 固定性の筋症状（筋力低下）を示す型

- III型（IIIa, IIId）（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）
- アルドラーゼA欠損症

**筋型糖原病における基本項目：**

(a-1) 主要症状

運動誘発性に筋症状を示す型：

運動不耐、運動時痛性筋けいれん、横紋筋融解症（ミオグロビン尿症）。特に強度の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やすい。

固定性筋症状を示す型：

非進行性/進行性の筋力低下を呈する。

(a-2) その他の特徴的症候または随伴症候

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、および中枢神経症候(てんかん、精神遅滞など)を伴う例がある。

アルドラーゼA欠損症では溶血、精神遅滞を伴う例がある。

(b) 参考となる検査所見

血清CK高値

運動などで筋崩壊が進行すれば著明に上昇する。

尿中・血中ミオグロビン、血清尿酸値の上昇

ミオグロビン尿が見られる場合は血清BUN、クレアチニンの上昇。

糖原病VII型、PGK欠損症、アルドラーゼA欠損症では溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加

(c) 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：

負荷後の血中乳酸およびピルビン酸の上昇不良。(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とする。アンモニアを同時測定し、アンモニアが上昇しない場合には、運動負荷が十分ではない可能性がある)。但し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。LDH-Aサブユニット欠損症ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がないのが特徴。

生検筋組織化学検査

III型、V型、VII型では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認め、いわゆるvacuolar myopathyの病理組織像がみられるが、そのたの病型ではグリコーゲンの蓄積が軽度である場合が多い。V型、VII型ではそれぞれホスホリラーゼ染色、PFK染色が陰性。

遺伝子解析

筋型糖原病ではV型のみ日本人の好発変異を認める。V型におけるPYGMの日本人好発変異(708/709 del TTC)の頻度は約50%である。

酵素活性測定

生検筋における酵素活性欠損または低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能。

(d) 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病など

**以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)**

疑診

主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐または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疑診例とする。

確定診断

酵素活性の低下または欠損を認めたものまたは遺伝子解析にて病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

#### ◇ その他の糖原病の診療ガイドライン

0型(グリコーゲン合成酵素)欠損症およびグルコーストランスポーター2(GLUT2)の異常症であるFanconi-Bickel症候群を取り扱う。いずれもまれな疾患である。

##### 1. 糖原病0a型(肝型グリコーゲン合成酵素欠損症)

###### 疾患の概要:

グリコーゲンシンターゼは、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの(1-4)結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病0a型では肝組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。臨床病型には発症前型および乳児発症型がある。

###### (a)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)。肝腫大は認めない

###### (b)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

空腹時の血中アラニン低値

###### (c)診断の根拠となる特殊検査

グルコース負荷試験

高血糖および高乳酸血症を認める。

グルカゴン負荷試験

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。

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。(グリコーゲンの枯渇)

###### 以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

###### 疑診

空腹時ケトン性低血糖を示し、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とグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明したものまたはGYS2の病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

##### 2. 糖原病0b型(筋グリコーゲン合成酵素欠損症)

###### 疾患の概念

グリコーゲンシンターゼは、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの(1-4)結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病0b型では筋組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。

###### (a)主要症状

運動時の失神、運動不耐、不整脈、突然死、(不整脈)

###### (b)参考となる検査所見

心筋症、心電図異常



(c) 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

遺伝子解析にて病因となる変異を同定

骨格筋の酵素測定にて酵素活性の低下または欠損を証明

イムノプロットで蛋白の欠損を証明する。

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

確定診断

生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下またはイムノプロットにおいて蛋白の欠損または *GYS1* の病因となる遺伝子変異を同定した症例を確定診断例とする。

3 . Fanconi-Bickel 症候群 (糖原病 XI 型)

**疾患の概要**

Fanconi-Bickel 症候群は、グルコーストランスポーター 2 (GLUT 2) の機能障害により引き起こされる。

(a) 主要症状

肝腫大、腹部膨満、成長障害、空腹時の低血糖症状、くる病症状

(b) 参考となる検査所見

空腹時低血糖と食後の高血糖

Fanconi 型近位尿細管障害

尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、低リン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス

高ガラクトース血症

高 ALP 血症

骨 X 線でくる病の所見を認める

(c) 診断の根拠となる特殊検査

組織所見：肝細胞、近位尿細管におけるグリコーゲンの蓄積と肝細胞の脂肪変性

(d) 鑑別診断

糖原病 I 型, III 型, IV 型, VI 型, IX 型、ガ

ラクトース血症を示す疾患(ガラクトース代謝

異常症、門脈大循環シャント、シトリン欠損症

など)

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

主要症状における肝腫大を認め、参考となる検査所見において、空腹時低血糖と食後の高血糖、Fanconi 型尿細管障害、高ガラクトース血症の 3 つを認めるものを疑診例とする。

確定診断

遺伝子解析にて病因となる変異が同定されたものを確定診断例とする。

4 . 糖新生系異常症の診療ガイドライン案

本項ではフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症を取り扱う。

### **疾患の概要**

肝型 FBPase の欠損によりフルクトース 1,6-ビスホスフェイトからフルクトース 6リン酸への反応が障害される。糖新生が障害され、低血糖と代謝性アシドーシスが引き起こされる。常染色体劣性遺伝性疾患で、原因遺伝子は *FBP1* である。

#### (a) 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。

#### (b) 参考となる検査所見

低血糖  
低リン血症  
高尿酸血症  
肝機能障害  
尿細管障害  
代謝性アシドーシス、高乳酸血症  
血中アラニン高値、ケトン体陽性。

#### (c) 診断の根拠となる特殊検査

尿中有機酸分析

グリセロール-3-リン酸の上昇。発作時にのみ上昇する症例もある。

【補記 負荷試験についての注意】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ことが望ましい。

#### (d) 鑑別診断

ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、フルクトース不耐症、有機酸代謝異常症、糖原病 I 型

### **以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)**

#### 確定診断

主要症状を認め、尿中(2分析で特異的なグリセロール-3-リン酸の上昇を認めたものを確定診断例とする。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-ビスホスファターゼ(FBPase)活性が欠損または低下、あるいは遺伝子異常が同定されたものを確定診断例とする。

### **(2) 小児科から成人診療科へのトランジションについて**

小児科から成人診療科へのトランジションについては、Peter (*Pediatrics*, 2009) らは米国の内科医に対する意識調査を行い、どのような問題があるかを報告した。それでは、先天性疾患や小児慢性疾患に対して管理のノウハウの不足、家族の関わりを求めながらの脳性麻痺や精神遅滞のケアの困難、青年期の心理的社会的要求への対応の難しさ、疾患の特殊性のため高度な専門性の必要性、青年期に医師と患者の関係が未発展のまま診療を開始する難しさ、移行期患者を診るための時間的制約や財政的問題、家族の医療者に対する期待の高さ、などを上げている。小児慢性特定疾患の補助が20歳で終了することもトランジションにとって課題である。

## D. 考察

今回の診断基準案はMINDSに準拠した方法ではなく、あくまでもエキスパートオピニオンの域を出ないが、本来希少疾患であり、十分な文献検索をしても高いエビデンスを持つ文献は少ない。今回示した案は、十分臨床場面では活用できる。そのためにはこの診断基準案を実際に用いた臨床医からのフィードバックを調査する必要があると思われる。この診断基準案を用いて早期に診断ができるようになれば、早期に治療介入が開始される症例の増加が期待される。同時に進めている治療基準についても今後整理してゆく必要がある。

成人診療科へのトランジションについては送る側と受ける側の相互の連携に問題がある。国内では久留米大学小児科の試みとしてキャリアオーバー外来を運営している。このような試みを通じて成育医療のあり方を根本的に考えなければならない。

## E. 結論

本年度の診断基準作成により、広く標準化された診断と治療介入がなされる症例の増加が期待される。さらにはトランジションについて総合的な対応を考えてゆく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, **Sugie H**, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet. 2014;133(2):225-34
2. Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H. Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. Muscle Nerve. 2012;44(4):436-40.
3. Murata KY, **Sugie H**, Nishino I, Kondo T, Ito H: A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Muscle Nerve. 2014 Feb;49(2):295-6
4. Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. Neuromuscul Disord. 2012;22(1):162-5.
5. 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子 検査からみる神経疾患 代謝性筋疾患のメタボローム解析: Clinical Neuroscience(0289-0585)30 巻 12 号 Page1428-1429(2012.12)
6. 福田 冬季子【小児疾患の診断治療基準(第4版)】(第2部)疾患 運動器疾患 代謝性ミオパチー 小児内科 44 巻増刊 Page804-805(2012.11)
7. 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常
8. 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常 糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常 グリコーゲンシンターゼ欠損症日本臨床(0

047-1852)別冊先天代謝異常症候群(上) 71-74(2012.10)

2. 学会発表

1. 杉江秀夫：特別講演「一般検査で高CK血症を見た時の考え方と鑑別診断」第408回国際治療談話会例会 平成25年 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討と先天性ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン案の作成

研究分担者 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

昨年度診断基準を策定し学会認定を受けた疾患について、主に新たな新生児マススクリーニング対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症と、糖原病、ウイルソン病に対する診断ガイドライン案を統一的な考えで進めるための検討を行い、各研究分担者への橋渡しを行った。先天性ケトン体代謝異常症についても診療ガイドラインを検討した。

研究協力者

伊藤 哲哉（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野）  
窪田 満（埼玉県立小児医療センター総合診療科）  
小林 弘典（島根大学医学部小児科）  
坂本 修（東北大学医学系研究科小児病態学）  
清水教一（東邦大学医療センター大橋病院小児科）  
但馬 剛（広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学小児科学）  
長谷川（小村）有紀（島根大学医学部小児科）  
濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学）  
福田冬季子（浜松医科大学小児科）  
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科）  
堀 友博（岐阜大学医学部附属病院）  
村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

A. 研究目的

1) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討

今回の研究班では先天代謝異常症において学会認定診断基準のない代表的疾患群に対して、これを検討して公表することが求められおり、本分担研究では昨年度診断基準案作成を行った。本年度も引き続きそれぞれの分野の若手エキスパートを研究協力者とし、形式を統一した診療ガイドライン案を策定し、それを各分担研究者に示し、学会認定の診療ガイドラインを統一した形式で作成できるための準備を行った。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

先天性ケトン体代謝異常症は、1) ケトン体産生系の以上であるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、および 2) ケトン体産生障害をきたすサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA

トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症と  $\beta$ -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症に分類される。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的良好と考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。このうち HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の 1 次疾患、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症は 2 次疾患に分類され、今回の研究班での有機酸代謝異常症の範疇にも入れることができる。今回その 2 疾患に対する診療ガイドライン案を作成し検討した。

B. 研究方法

1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

まずガイドライン作りのための共通の認識としてエビデンスレベルと推奨度レベルについてコンセンサスを作成し、その上でこの疾患につき、診断基準策定に加わった若手エキスパートから成るガイドライン策定班会議でコンセンサスを得て記載することになった。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

HMG-CoA リアーゼ欠損症および  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症についての診療ガイドライン案を上記の全体の形式に合わせて策定した。

C. 研究結果

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) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

タンデムマススクリーニング開始後の対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症、これに加えて糖原病、ウイルソン病について診療ガイドライン案を策定した。その過程でエビデンスレベル、推奨レベルをどのように設定するかが大きな課題であった。MINDsを参照したが、先天性代謝異常症は1疾患毎では疾患頻度は低く、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験のようなエビデンスレベルの高い治療に関するエビデンス(レベルIII以上)はほとんどの疾患において報告されておらず、症例報告レベル、エキスパートオピニオンによることが多い。そのため推奨レベルを表のようにとることで、何を治療で行うべきかについて明確にすることを心がけた。表に示すように各先天代謝異常症疾患群について若手エキスパートからなるグループを設定し、その中で診療ガイドライン案を起草したのち、この過程において2泊3日の集中検討会を開き、形式の統一をはかり、メンバーの推奨度に対するコンセンサスを得て、全体討論にて問題点を改善修正し、各領域の診療ガイドライン案を作成した。

その原案は、それぞれの疾患群の研究分担者によりさらに検討され、今回それぞれの分担者の報告する診療ガイドライン案となった。

エビデンスレベル	
レベル	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p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

## 2) 先天性ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン案作成

HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症に対する診療ガイドライン案を作成した。 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症について添付する。

### D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で広まりつつあり、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定を昨年度行った。今回診療ガイドライン策定も診断基準策定と同様に多くの若手エキスパートに研究協力者として加わってもらい、各疾患に共通のフォーマットで診療ガイドライン案を策定することで、研究分担者による診療ガイドライン策定を容易とし、それを学会で認定を受けたいと考えている。診療ガイドラインの策定により全国で一定の診療レベルが確保できると考えられる。

先天性ケトン体代謝異常症においては、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症は、タンデムマススクリーニング対象疾患であり、診療ガイドライン案を策定した。

### E. 結論

学会認定診断基準が策定されていない主に新たな新生児マススクリーニング対象疾患に対する診療ガイドラインを策定した。

### F. 健康危険情報

	起案者	共同起案者
ガラクトース血症	伊藤	但馬
フェニールケトン尿症	濱崎	伊藤
ホモシスチン血症	坂本	清水
メープルシロップ尿症	中村	清水
シトリン欠損	坂本	中村
尿素サイクル異常症	中村	坂本
メチルマロン酸血症	但馬	小林正久
プロピオン酸血症	小林正久	但馬
イソ吉草酸血症	長谷川	伊藤
HMG-CoA リアーゼ欠損症	長谷川	深尾
メチルクロトニルグリシン尿症	長谷川	深尾
マルチプルカルボキシラーゼ欠損	坂本	長谷川
$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症	深尾	長谷川
グルタル酸尿症I型	長谷川	但馬
グルタル酸尿症II型	小林弘典	小林正久
カルニチン回路	村山圭	小林弘典
OCTN2欠損	小林弘典	村山
3頭酵素欠損症	深尾	小林弘典
VLCAD欠損症	小林弘典	深尾
MCAD 欠損症	窪田	大竹
糖原病	福田	大竹
ウイルソン病	清水	福田
高乳酸血症 (ミトコンドリア病をのぞく)	大竹	窪田

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, **Fukao T**, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine cylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. Anal Bioanal Chem 405:1345-1351, 2013
- Hori T, **Fukao T**, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. Hum Mutat 34:473-480, 2013.
- Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, **Fukao T**, Lee WH, Oppermann U, Yue WW. A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. J Inherit Metab Dis. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
- Buhas D, Bernard G, **Fukao T**, Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA. A treatable new cause of cholea:beta-ketothiolase deficiency. Movement Disorders 28:1054-1056, 2013
- Fukao T**, Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N: Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2

- and 3 in a Patient with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency. *Mol Genet Metab*, 110:184-187, 2013
6. Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, **Fukao T**, Saito T: Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals. *J Hum Genet*. 58(12):788-93, 2013
  7. Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, **Fukao T**: Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India. *Brain Dev*. 2013 in press
  8. Yamaguchi S, Purevusren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fykuda S, **Fukao T**, Shigematsu Y : Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *J Jap Soc Mass-screening* 23 (3): 270-276, 2013.
2. 学会発表
1. 青山 友佳, 石毛 美夏, 田中 藤樹, 深尾 敏幸 : HMG-CoA リアーゼ欠損症の MPLA 法の確立と 1 症例におけるエクソン 2 - 4 を含む欠失の同定。第 40 回日本マススクリーニング学会 平成 25 年 8 月 23~24 日 大阪
  2. 深尾敏幸 : ケトン体代謝異常症と急性脳症 (シンポジウム 4 代謝性疾患と神経感染症) 第 18 回日本神経感染症学会 平成 25 年 10 月 11 日-12 日 宮崎
  3. 深尾敏幸, 秋葉和壽, 桑山信希, 森田実喜子, 青山友佳, 後藤正博, Venkatesan Rajaran, Rikkert Wierenga, 臼田信光, 森山陽介, 重松陽介, 長谷川有紀, 大竹明, 村山圭, 堀友博, 長谷川行洋 : 日本初の HSD10 病 (2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA 脱水素酵素欠損症) の報告。第 58 回日本人類遺伝学会 平成 25 年 11 月 20 日~23 日 仙台
  4. Fukao T: (Educational lecture 9) Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  5. Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Ohtake A, Moriyama Y, Usuda N, Hasegawa Y: The first case of HSD10 disease (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency) from Asia. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  6. Morimoto M, Fukao T, Otsuka H, Orii K, Tomita H, Takamatsu M, Hara A, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Kondo N: DD twin with neonatal-onset glutaric aciduria type 2. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited

- Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
7. Aoyama Y, Ishige M, Tanaka T, Fukao T: Development of MLPA and identification of a heterozygous alu-associated deletion including exons 2-4 in a patient with HMGCL deficiency. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  8. Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in *OXCT1* gene: Further analysis on splicing intermediates. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  10. Vu Chi Dung, Nguyen Ngoc Khanh, Bui Phuong Thao, Can Thi Bich Ngoc, Nguyen Chi Mai, Nguyen Thi Hoan, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Spectrum and emergency conditions of organic acidemias Referral Center in Vietnam. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  12. Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanchai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
  13. Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: (P-293) Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
  14. Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inborn errors of metabolism in the referral center of north Vietnam. 12<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

5. 特許取得 なし
6. 実用新案登録 なし
3. その他



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

コレステリルエステル転送蛋白欠損症の病態

研究分担者 太田孝男 琉球大学大学院 育成医学 教授

研究要旨

コレステリルエステル転送蛋白 (Cholesteryl ester transfer protein, CETP)は、高比重リポ蛋白(HDL)のコレステロールを低比重リポ蛋白 (LDL)などのアポ B 含有リポ蛋白に転送することにより HDL の量や質を決定する。CETP 欠損症は、1980 年代に、我が国で見出された固有のリポ蛋白代謝異常症である。本分担研究では、1) CETP 欠損状態におけるリポ蛋白の質的異常について検討、2) 診断基準策定のため小児の HDL レベルについて文献的考察を行った。

研究協力者

平野賢一 大阪大学 循環器内科学 助教

A. 研究目的

我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症の病態を明らかにするため、CETP 欠損状態のリポ蛋白の量的、質的異常について検討するとともに、小児における HDL の経時的変化について文献的に検討した。

B. 研究方法

1) ヒト CETP 欠損状態における検討。

高 HDL-C 血症を持つ成人 171 名 (CETP 欠損高 HDL-C 血症 71 名、非 CETP 欠損高 HDL-C 血症 110 名)、HDL のコレステロール、TG 比、粒子サイズなどを検討した。

2) マウスは、CETP 欠損状態であることが知られている。野生型マウスを用いて、HDL の主要産生臓器である肝臓、及び小腸の灌流系を開発して、それぞれから分泌される HDL の粒子サイズ、組成などについて、検討した。

3) 小児における HDL の経時的変化についての文献的検討。以下の 3 文献から情報を得た。i) Nagasaka H, et al. Lipoprotein profiles in children with two common cholesteryl ester transfer protein gene mutations, D442G and I14A, during the first year of life. Clin Chim Acta. 2009 406: 52-6. ii) Nagasaka H, et al.

Reduced apolipoprotein E-rich high-density lipoprotein level at birth is restored to the normal range in patients with familial hypercholesterolemia in the first year of life. J Clin Endocrinol Metab. 2008.93: 779-83.  
iii) Nagasaka H, et al. Unique character and metabolism of high density lipoprotein in fetus. Atherosclerosis. 2002. 161: 215-23.

（倫理面への配慮）

大阪大学医学部附属病院及び大阪大学ヒトゲノム倫理委員会、動物実験委員会における承認を受け、研究を実施した。

C . 研究結果

1 ) CETP 欠損症の HDL の特徴。

CETP 欠損高 HDL-C 血症例と非 CETP 欠損高 HDL-C 血症例において、LDL 及び HDL のトリグリセリド・コレステロール(TG/Chol)比を検討した。前者において、LDL-TG/Chol が有意に高値を HDL-TG/Chol が、有意に低値を示した。高 HDL-C 血症住民においては、CETP 欠損を持つ高 HDL-C 症例において、非 CETP 欠損高 HDL-C 症例例に比し、心血管病の有病率が有意に高値を示した。逆に、非 CETP 欠損高 HDL-C 症例では、CETP 欠損高 HDL-C 症例に比し、がんの有病率が高値を示した。

2 ) マウスにおける肝臓由来及び小腸由来 HDL の特徴

マウスは、ヒトに比し、HDL-C が高く、HDL は、コレステロールリッチであった。また、臓器別に検討すると、小腸由来 HDL と肝臓由来 HDL とを比較すると前者は、TG リッチ、比較的小粒子、アポリポ蛋白 A-IV がリッチであった。

3 ) 小児における HDL-C 量の経時的変化

生後 1 年までは、HDL-C は、成人と比し、数 10% 低値を示すことが明らかとなった。

D . 考察

我が国固有のリポ蛋白代謝異常である CETP 欠損症の病態解明、診断基準策定の重要性はいうまでもない。本研究により、CETP 欠損状態では、HDL 及び LDL に明らかな質的異常が生じることが明らかとなった。CETP 蛋白量、活性測定、CETP 欠損症例の持つリポ蛋白の質の解析結果などを血清 HDL-C 値と組み合わせることが診断上、有用と考えられた。

E . 結論

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)）  
平成 25 年度分担研究報告書

CETP 欠損症の診断基準策定のため、CETP 欠損状態における HDL の質的異常を明らかにした。さらに、小児における HDL の経時的変化について、文献的考察を加えた。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．その他

特になし

## 患者家族会を介した患者登録制度の構築に関する研究

研究代表者 奥山 虎之（独）国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

### 研究要旨

小児希少難病の中でも日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会が主体となり登録事業を行構築し、その運用を開始した。昨年度作成した疾患登録シートを本年度は、各患者に配布・回収を行った。回収の進んでいる疾患について集計を開始した。

### A. 研究目的

近年、小児希少難病の治療薬開発が進んでいる。特にライソゾーム病に対する酵素補充療法製剤など、先天代謝異常症に対する治療薬の進歩は著しい。しかし、これまでに日本は新薬の国際共同治験に参加できず、欧米での承認後、国内臨床開発に着手するため、深刻なドラッグラグ問題が生じていた。

そのような状況で我々は、ムコ多糖症 IV 型酵素製剤の第 3 相国際共同治験に参加することができた。これは、先行研究である厚生労働科学研究「治療法が確立した小児希少難病の疫学調査(研究代表者:奥山虎之)」の中で、日本ムコ多糖症親の会が把握しているムコ多糖症 IV 型患者リストをもとに日本人患者の現状を調査したことに端を発している。この調査報告書をもとに、酵素製剤を開発する米国企業と交渉したことにより、国際共同治験参加が可能となった。これは、患者家族会が積極的に臨床情報を収集することで、新薬の早期承認などに貢献できる可能性を明らかにしたものである。

上記を考慮し本研究事業は、小児希少難病の中でも日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う枠組みを構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることを目的とする。

### B. 研究方法

#### (1) 疾患登録シートの配布と回収

対象疾患は以下の 17 疾患である。ムコ多糖症、Pompe 病、Fabry 病、副腎白質ジストロフィー、尿素サイクル異常症、有機酸血症、Krabbe 病、異染性白質ジストロフィー、Niemann-Pick 病 C 型、glut1 欠損症、Wilson 病、Gaucher 病、フェニルケトン尿症、小児神経伝達物質病、シリン欠損症、脂肪酸代謝異常症、GM1 ガングリオシドーシス、GM2 ガングリオシドーシス。これらの疾患について、昨年度、作成した疾患登録シートを、患者家族会から患者家族会会員に郵送または直接配布した。

#### (2) 登録情報データの入力と管理

国立成育医療研究センター内にサーバーを設置し、データ入力及び管理ツールに入力した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。本研究の枠組みと疾患登録シートに関する研究申請を(独)国立成育医療研究センター倫理委員会に提出し、承認を得た(受付番号:619、平成 24 年 11 月 6 日承認)。

### C. 研究結果

### (3) 登録データの集計

17 疾患の登録シートから得られた患者データについて、各疾患を専門とする研究者が分担し集計を行った。H25 年 11 月から現在まで、登録シートの合計配布数は、1280 部、回収数は 531 部、回収率は 41.5%であった。回収した 531 部のうち、男性患者は 293 名(55.2%)、女性患者は 236 名(44.4%)、未記入 2 名(0.4%)であった。患者の平均年齢は 21.7 歳である。

### D. 考察

現在までの総登録数は 531 件で、回収率は 41.5%である。登録シートの回収は現在も続いているので、回収率はさらには上がると思われる。医師主導で行われた従来の登録システムに比べ、本登録事業の回収率が高いのは、患者家族会が積極的に参加し、登録へのモチベーションを高めたことが主な理由と考えられる。今後、データの信頼性(Reliability)と妥当性(Validation)を検討し、統計学的に意味のある解析を行うため、専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)によるデータの洗い直しを実施する予定である。

### E. 結論

本研究事業では、患者家族会を介した先天代謝異常症 17 疾患の患者登録制度を構築し、その運用を開始した。

### F. 健康危険情報

「特になし」

### G. 研究発表

1. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 39:942-947,2013.
2. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings.Mol Genet Metab. 108: 172-177、2013.
3. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype.Br J Dermatol. doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.
4. 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之。ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用、日本マススクリーニング学会誌、23:51-55,2013 .

### H. 知的財産権の出願・登録状況

「特になし」

## 尿素サイクル異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策に関する研究

分担研究者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科

### 研究要旨

日本先天代謝異常学会と共同で尿素サイクル異常症の診療ガイドライン（案）を作成した。そして、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会と共同で、この尿素サイクル異常症の診療ガイドラインの検討を行った。また、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を把握し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に投与されたL-シトルリンの臨床効果を検討した。

### A. 研究目的

本研究では日本先天代謝異常学会と共同で尿素サイクル異常症の診断指針と診療ガイドラインを作成する。また、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を把握し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に投与されたL-シトルリンの臨床効果を検討する。

尿素サイクル異常症では、血中アンモニア地の測定や血液ガス分析、血中アミノ酸分析、尿有機酸分析、酵素活性の測定や遺伝子解析などを用いて診断を行っている。また、治療においては、アルギニン、安息香酸ナトリウム、シトルリン、フェニル酪酸ナトリウムなどによる薬物治療や、血液浄化療法、肝臓移植治療などが試みられている。しかし、尿素サイクル異常症における診断・治療指針は確立していない。日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会と共同で、この尿素サイクル異常症の診断指針を策定した。この診断指針をさらに進めて、治療法についても検討を行い、診療ガイドライン（案）を作成した。

### B. 研究方法

日本先天代謝異常学会を通じて、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を調査した。また、日本先天代謝異常学会の診断指針策定委員会と共同で尿素サイクル異常症の診断・治療指針を作成した。また、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に対して、L-シトルリンを日本先天代謝異常学会を通じて配布し、その臨床的効果を検討した。

### 倫理的配慮

遺伝子検査の実施の際には、各実施施設にて「遺伝学的検査の実施に関するガイドライン」を遵守することとした。

### C. 研究結果

先天性尿素サイクル異常症の診療ガイドライン（案）の作成を行った（別表）。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。

診療ガイドライン(案)を別表2に示す。

尿素サイクル異常症の治療は、急性期と慢性期に分けられる。急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期にわたり血中アンモニア値を正常に保ち、患者の良好な成長発達を目標とする。

### 急性期の治療

急性期にはまず絶食とし、薬物治療によるアンモニアの低下をおこなう。

高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。

フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムは余剰窒素の排泄を目的として使用される<sup>1)</sup>。

アンモニアが低下し経口摂取が可能になれば、蛋白除去ミルク(S-23)で調整しながら必須アミノ酸製剤または自然蛋白(ミルクや食事など)を徐々に増量する。

### 慢性期の治療

慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。

シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけ蛋白質摂取の制限が軽減できるように努める。

蛋白質摂取の制限を行うとカルニチン欠乏をきたすことがあるため、血中カルニチンを測定し、欠乏を認めれば血中カルニチン 50 μmol/L を目標にL-カルニチン投与を行う。

腸内細菌によるアンモニア酸性の抑制のため、ラクツロース、メトロニダゾールの内服を行う。

治療効果の判定には、身長体重の順調な増加、血中アンモニア値、アミノ酸(特にグルタミン、アルギニン、シトルリン、グリシン、その他の必須アミノ酸)、トランスアミナーゼ、BUN、電解質を定期的にチェックし、ときに肝臓や頭部の画像診断を行う。

### 遺伝カウンセリング

CPSI 欠損症・シトルリン血症 I 型・アルギニノコハク酸尿症・NAGS 欠損症・高アルギニン血症は、常染色体劣性形式で遺伝する。OTC 欠損症は X 連鎖形式で遺伝する。確定診断後には遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。家系内罹患患者における病因遺伝子変異が判明していれば、分子遺伝学的検査による出生前診断が可能である。

### 肝移植

先天代謝異常症に対して肝移植が行われるようになった。尿素サイクル異常症における適応は、血液浄化療法から離脱できない症例、急性増悪を繰り返す症例が考えられる。

シトルリンを配布した対象患者は、CPSI 欠損症 13 例、OTC 欠損症 29 例、リジン尿性タンパク不耐症 25 例であった。これまでに副作用などは報告されていない。

### D. 考察

わが国で診断基準、診療ガイドラインが確定していない尿素サイクル異常症の診断の指針となる基準(案)を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。現在利用可能な検査を用いることで、本疾患の経験がない医師でも鑑別を行い、専門施設と連携しながら治療を行うことが可能な内容となっている。診断の確定に必要な特異的検査や、重症患者の治療は、専門医師の判断が必要となる場合が多く、専門施設との連携が特に重要と考えられた。また、シトルリンは多くの施設で尿素サイクル異常症の治療手段の一つとして利用されており、今後も継続した供給体制の確立が必要であると考えられた。

### E. 結論

尿素サイクル異常症の診断基準と診療ガイドライン(案)を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。診断の確定、重症患者の治療には専門施設との緊密な連携が重要である。また、シトルリンは多くの施設で尿素サイクル異常症の治療手段の一つとして利用されていた。

F. 健康危険情報  
特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto T, Endo F, Kohno S Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 34, 566-570 (2012)

Katsuren K, Nakamura K, Ohta T Effect of body mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatr Int.* 54, 200-204 (2012)

Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J. Hum. Genet.* (2013 in press)

Lee D, Oka T, Hunter B, Robinson A, Papp S, Nakamura K, Srisakuldee W, Nickel BE, Light PE, Dyck JRB, Lopaschuk GD, Kardami E, Opas M, and Michalak M Calreticulin induces dilated cardiomyopathy. *Plos One* (2013 in press)

Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F. VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection. (2013 in press)

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the

GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* (2013 in press)

Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J. Hum. Genet.* (2013 in press)

### 2. 学会発表

Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 2012.6.30

Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo

Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China

Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea

Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia

生活習慣病患児における血中アミノ酸プロファイルおよび糖尿病発症予測の試み 松本志郎、中村公俊、中村俊郎、三淵浩、遠藤文夫

第46回日本小児内分泌学会学術集会 2012年9月27~29日

3 cases of Wilsonian fulminant hepatitis in Kumamoto University. Ken Momosaki, Shiro Matsumoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15~17日

Treatment plans and genetic counseling for late-onset ornithine transcarbamylase



deficiency. Daisuke Fujisawa, Hiroshi Mitsubuchi, Shiro Matsumoto, Jun Kido, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, Takashi Ohba, Nawomi Harada, Makoto Yoshino 第54回日本先天

代謝異常学会 2012年11月15~17日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特記なし

# 診療ガイドライン 「フェニルケトン尿症」

## ● 疾患概念

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(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事の中の Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素 (PAH) によりチロシン (Tyr) に変換され Tyr 代謝経路で分解される (図1)。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKU と呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

PAH は PAH 遺伝子によりコードされ、PAH 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAH は補酵素としてテトラヒドロピオプテリン (BH<sub>4</sub>) を利用するため、BH<sub>4</sub> の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によっても PAH 酵素活性が低下する。BH<sub>4</sub> は PAH の補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH<sub>4</sub> の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。

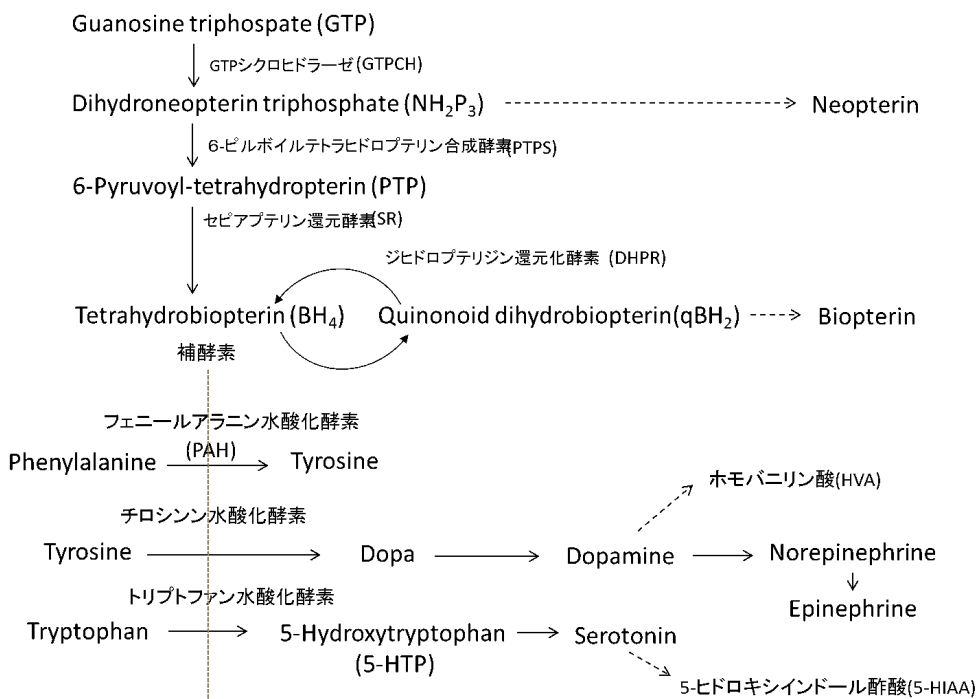


図1 Phe および BH<sub>4</sub> 代謝経路

## ● 本邦での発生頻度、海外との比較など臨床疫学

わが国で新生児マス・スクリーニングが開始されてから 2011 年度までの約 30 年間に累積で約 500 人以上の高 Phe 血症 (PKU、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症、BH<sub>4</sub> 欠損症を含む) が発見された。発生頻度は約 7 万人に 1 例で全国で年間 20 人前後発見される。病型別では、古典的 PKU が約 9 万人に 1 例、軽症高 Phe 血症と軽症 PKU が約 16 万人に 1 例である。BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症は PAH 欠損症の約 25 ~ 30% と推測される。BH<sub>4</sub> 欠損症は 170 万人に 1 例の発生頻度と推定されている。海外では、本邦に比べて PKU の発生頻度は高く、米国の統計では 1 万 5 千人に 1 例と報告されている。

## ● 臨床病型

高 Phe 血症は、2mg/dl (120μmol/L) 以上と定義される。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 (BH<sub>4</sub>) 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 BH<sub>4</sub> 欠損症とに大別できる。

PAH 欠損症<sup>1</sup>: 血中 Phe 値により軽症高 Phe 血症<sup>†</sup> (良性持続性高 Phe 血症) (2mg/dl 以上 10mg/dl 未満)、軽症 PKU<sup>†</sup> (10mg/dl 以上 20mg/dl 未満)、古典的 PKU (20mg/dl 以上) に分類されることがある<sup>2</sup>。さらに PAH 欠損症の亜型として BH<sub>4</sub> に反応する BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症が存在する<sup>3</sup>。(†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すため、重症度分類での軽症とは異なる)

BH<sub>4</sub> 欠損症<sup>4</sup>: BH<sub>4</sub> 生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ (GTPCH) 欠損症と 6-ピボ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。

## ● 診断基準

### (1) 臨床症状

新生児マス・スクリーニングで発見されず、または無治療の場合、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。

## (2) 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、MRI にて白質病変を認めることがある。

## (3) 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 μ mol/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 μ mol/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。

## (4) 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。

## (5) 診断基準

診断の根拠となる特殊検査(3)のうち を認めるものを生化学診断例とする。特殊検査 をかならず施行し、さらに血中 Phe 値が 6mg/dl 以上の場合は を施行。必要に応じて も施行し、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 BH<sub>4</sub>・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。

- **新生児マススクリーニングにて高 Phe 血症を疑われた場合**

## **診断**

### **ステップ1** (BH<sub>4</sub> 欠損症と PAH 欠損症との鑑別)

高 Phe 血症 (2mg/dl, 120 μ mol/L 以上)として精密検査のため紹介された全例に対して、血漿アミノ酸分析\*とプテリジン分析\*\*および乾燥ろ紙血でジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性\*\*の測定を行い、BH<sub>4</sub> 欠損症と PAH 欠損症の鑑別を行う。

血中プテリジン分析\*\*において、ネオプテリン (N) とピオプテリン (B) がともに低値であり、またその比率 (N/B) が正常であれば GTPCH 欠損症。N 高値で B 低値のため N/B 比が著しく高値であれば PTPS 欠損症、N と B がともに高値であれば DHPR 欠損症かあるいは古典的 PKU、7-ピオプテリンが多量に検出されれば PCD 欠損症と診断できる。従って、DHPR 欠損症と古典的 PKU の鑑別には、乾燥ろ紙血の DHPR 活性の測定が必要となる。

### **ステップ2 (病型確認)**

**Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dl (360 μ mol/L) 以上の場合**: BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験を行う<sup>5</sup>。BH<sub>4</sub> 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 値を測定する。古典的 PKU もしくは DHPR 欠損症では負荷前後で変化しない。BH<sub>4</sub> 欠損症 (DHPR 欠損症を除く) では 4 ~ 8 時間後に血中 Phe 正常化する。前値より 20%以上低下する場合は BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症と診断する。検査に必要な BH<sub>4</sub> 製剤は日本大学医学部小児科より入手できる。

**Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dl (360 μ mol/L) 未満の場合**: BH<sub>4</sub> 負荷による効果の判定が困難となるため、BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験を施行する必要性はない。しかし乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、経過中、血中 Phe 値が 6mg/dl を超えてくることもあるので注意が必要。

## **補足** (BH<sub>4</sub>・1週間投与試験\*\*)<sup>5</sup>

BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症の診断に関しては、診断の確認のため、またBH<sub>4</sub>・1回負荷試験ではすべての反応性患児を拾い上げることは不可能であるため、4歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)にBH<sub>4</sub>・1週間投与試験(BH<sub>4</sub> 20mg/kg/日)にて血中Phe30%以上の低下することで反応性を診断する。検査に必要なBH<sub>4</sub>製剤は日本先天代謝異常学会事務局より入手できる<sup>6</sup>。

## **初期治療**

確定診断を進める一方で、高Phe血症によるアミノ酸インバランスが引き起こす脳構築障害をできるだけ早期に是正する必要がある。そのため、初期治療は原則として入院して行う。新生児では早期にPhe投与量を適切に制限して、数日のうちに血中Phe値が10mg/dl以下になるよう治療する。そして血中Phe値が2~4mg/dlまで低下するようにPheの摂取量を調節する。Phe忍容能は症例により異なるので血中Phe値を数日毎に測定しながらPheの摂取量を決定する(具体的には下記のPAH欠損症の治療指針を参照)。PAH欠損症であることが確定できれば、以下PAH欠損症の治療指針に従って治療をすすめる。BH<sub>4</sub>欠損症と診断された場合には、神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。

## • **治療指針**

### **PAH欠損症の治療指針**

#### **食事療法:**

Pheの摂取を食事療法により制限し体内のPheとその代謝産物の蓄積を改善させることを原則とする<sup>7-9</sup>。(I-推奨度A)

1) Phe を除去した治療用特殊ミルク†を用いて、血中 Phe 値を各年齢における維持範囲(表 A)に保つよう Phe の摂取を制限する。Phe は必須アミノ酸であり、成長には不可欠である。そのため各年齢における Phe 摂取量の目安(表 B)を目標として、Phe の摂取量を調整する。しかし Phe 摂取量の忍容能は症例により異なるため、Phe 治療開始後 1 ヶ月以後も乳児期は週 1 回程度、幼児期は月 1 ~ 2 回程度血中 Phe 値を測定して、Phe 摂取量の調節を行う。普通食にて、維持範囲内が維持できる場合には特に食事療法は必要としない。しかし、乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、食事療法をおこなっている患児に準じた血中 Phe 値の測定が必要。

2) 1 日の摂取エネルギー量は同年齢の健康小児と等しくする。蛋白質の配分が健康小児より多少低いため、糖質を十分に与えてエネルギー不足とならないようにする。

3) 蛋白質(窒素源)の摂取量は乳児期には 2g/kg/日、幼児期は 1.5 ~ 1.8g/kg/日、学童期以後は 1.0 ~ 1.2g/kg/日以下にならないようにする。(蛋白摂取量が 0.5g/kg/日以下になると、Phe 摂取制限をしても血清 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する)<sup>10</sup>。乳児期では、蛋白質、すなわち窒素源の大部分は Phe を除去した治療用特殊ミルク†から摂取し、表 A の血清 Phe 値の維持範囲に保つことができる範囲で Phe を自然蛋白(母乳や普通ミルクなど)として与える。離乳期以降は、治療用特殊ミルクに野菜などの低蛋白食品を組みあせた食事療法を行っていく。なお、治療用特殊ミルクの投与量の目安は次の通りである。乳児期:60 ~ 100g/日、幼児期前半(1 ~ 2 歳):100 ~ 120g/日、幼児期後半(3 ~ 5 歳):120 ~ 150g/日、学童期前半(6 ~ 9 歳):150 ~ 200g/日、学童期後半およびそれ以後:200 ~ 250g/日<sup>11</sup>。

† Phe 除去ミルクは薬価収載されている。

## 薬物療法:

BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症に対する天然型 BH<sub>4</sub> 製剤塩酸サプロテリン療法について<sup>6,12-17\*</sup> (I-推奨度 A)

BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症と診断された場合、十分量の BH<sub>4</sub> を投与すればほとんど症例は食事治療なしで血中 Phe 値のコントロールが可能である。しかし、BH<sub>4</sub> 製剤の新生児、乳児への投与の安全性が十分確立されていないため、新生児スクリーニングで発見された新規患者には Phe 除去ミルクを用いた食事療法を優先させる。また BH<sub>4</sub> 反応性高フェニルアラニン血症であってもサプロテリン塩酸塩単独で血中フェニルアラニン濃度を基準値以下に下げることが困難場合には、食事療法と併用が必要。具体的には、離乳食を開始し自然蛋白の制限が必要と

なる乳児期後半が BH<sub>4</sub> 療法の開始のひとつの目安で、家族の希望があれば BH<sub>4</sub>・1 週間投与試験を行うことを考慮する。BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症の診断基準(血中 Phe 値の 30% 以上の低下)を満たしている場合、負荷試験終了後も BH<sub>4</sub> の投与量を変更せずに 20mg/kg で継続し目的とする血中 Phe 値の維持範囲にコントロールできる状態を保ちながらゆっくりと減量し必要最少投与量を設定する。BH<sub>4</sub> 投与により食事療法を緩める場合、将来的な問題として、女性の場合妊娠中に食事療法が再度必要になるかもしれない可能性があること、BH<sub>4</sub> は治療費が高額となり成人後の医療費補助の問題などについても考慮が必要。

### **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。

### **成人期の患者の課題**

#### **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 10 以下に維持することが望ましい<sup>9,18-20</sup>。

#### **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<sup>21</sup>。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)<sup>22-27</sup>。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<sup>28</sup>(推奨度 B)。患者が BH<sub>4</sub> 反応性である場合には、BH<sub>4</sub> 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<sup>29</sup>。

#### **BH<sub>4</sub> 欠損症の治療指針**<sup>30</sup>



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。BH<sub>4</sub> は血液脳関門を通過しにくいいため、BH<sub>4</sub> 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、BH<sub>4</sub>、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 BH<sub>4</sub> 製剤塩酸サプロテリンの投与\*:BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> 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、BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> 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 + \*\*, 5HTP + + \*\*\*の投与: BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> 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 5HTP 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<sup>31\*\*</sup>。

† 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 5HTP 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。適宜、髄液中プテリジン分析、HVA、5HIAA 値の測定し、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。

## 成人期の患者の課題

PAH 欠損症に準ずる。

## 文献

1. Scriver, C. R. & Kaufman, S. in *Metab. Mol. Bases Inherit. Dis. 8th ed* (Scriver, C. R. et al.) p1667 (McGraw-Hill, 2000).
2. Muntau, A. C. et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 347, 2122–2132 (2002).
3. Kure, S. et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 135, 375–378 (1999).
4. Blau, N., Thony, B., Cotton, R. G. H. & Hyland, K. in *Metab. Mol. Bases Inherit. Dis. 8th ed* (Scriver, C. R. et al.) p1725 (McGraw-Hill, 2000).
5. 新宅治夫. テトラヒドロピオプテリン負荷試験. *小児内科* 38, 1326–1332 (2006).
6. 大浦敏博 et al. テトラヒドロピオプテリン (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* 113, 649–653 (2009).
7. Feillet, F. et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 126, 333–41 (2010).
8. Burgard, P. et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur. J. Pediatr.* 158, 46–54 (1999).
9. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Pediatrics* 108, 972–982 (2001).
10. MacDonald, A. et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch. Dis. Child.* 91, 588–93 (2006).
11. 北川照男 et al. 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* 48, 82–84 (2012).
12. Blau, N. et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 96, 158–63 (2009).
13. Levy, H. L. 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* 370, 504–10 (2007).
14. Trefz, F. K. 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.* 154, 700–7 (2009).
15. Trefz, F. K., Scheible, D. & Frauendienst-Egger, G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J. Inherit. Metab. Dis.* 33 Suppl 3, S163–9 (2010).
16. Lambruschini, N. et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol. Genet. Metab.* 86 Suppl 1, S54–60 (2005).
17. Hennermann, J. B., Bühner, C., Blau, N., Vetter, B. & Mönch, E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 86 Suppl 1, S86–90 (2005).
18. Koch, R. et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 25, 333–346 (2002).

19. Ten Hoedt, A. E. *et al.* High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults. *J Inherit Metab Dis* 34, 165–171 (2011).
20. Bosch, A. M. *et al.* The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 30, 29–34 (2007).
21. Lenke, R. R. & Levy, H. L. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N. Engl. J. Med.* 303, 1202–8 (1980).
22. Prick, B. W., Hop, W. C. & Duvekot, J. J. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy. *Am J Clin Nutr* 95, 374–382 (2012).
23. Koch, R. *et al.* The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998. *Eur. J. Pediatr.* 159 Suppl , S156–60 (2000).
24. Koch, R. *et al.* The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 112, 1523–9 (2003).
25. Levy, H. L. *et al.* Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr. Res.* 49, 636–42 (2001).
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.* 144, 235–9 (2004).
27. Lee, P. J., Ridout, D., Walter, J. H. & Cockburn, F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch. Dis. Child.* 90, 143–6 (2005).
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, F. K. & Blau, N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal. *Pediatrics* 112, 1566–1569 (2003).
30. Shintaku, H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 3, 123–131 (2002).
31. Ogawa, A. *et al.* A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more. *Brain Dev* 30, 82–85 (2008).

表 A 血中 Phe 値の目標維持範囲

年齢	(mg/dl)	( $\mu$ 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

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

原案作成(2013年12月14日)

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

改訂版作成

研究分担者 呉 繁夫 (2013年1月15日)

## 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。

### 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。

### 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、舞踏病様症状、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。

#### 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

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> < 22 mmol/L, 新生児では < 17 mmol/L

アニオンギャップ (AG=[Na<sup>+</sup>] - [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + Cl<sup>-</sup>], 基準値 12 ± 2) > 15、かつ 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 μg/dL (120 μmol/L)、乳児期以降 > 100 μg/dL (60 μmol/L) で高アンモニア血症と考え、精査を行う。1,000 μg/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 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。

#### 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。

#### 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

#### 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。

## 全身性カルニチン欠乏症

### 1. 疾患概念

カルニチンはパルミチン酸(C16)に代表される長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ取り込むための輸送体として働く。全身性カルニチン欠乏症は細胞膜上に局在するカルニチントランスポーター (OCTN2)の機能低下が原因で、細胞内カルニチンが欠乏する。特に腎尿細管におけるカルニチン再吸収障害によって大量にカルニチンが失われ、血中カルニチンが低下する。カルニチン欠乏の結果として長鎖脂肪酸代謝が障害される[1]。無治療のまま放置されると、乳幼児期に SIDS や低血糖、肝機能障害、心筋障害などを来すことが多い。新生児マススクリーニングによる早期診断によって L-カルニチン内服のみで発症を予防でき、治療効果は良好である。安定している時には一般検査所見で明らかな異常は見られないが、急性期の無～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、高アンモニア血症などが診断の手がかりとなる。

遺伝形式は常染色体劣性で、日本人に比較的多いといわれている。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 26 万人に 1 人の発見頻度であったが[2]、秋田県で行われた保因者の解析では約 4 万人に 1 人の有病率と試算されている[1]。このことからマススクリーニングで見逃されている可能性もある。

### 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) 乳幼児期発症型

低血糖や心筋症、筋力低下が主要な症状である。哺乳間隔が長くなり始める乳児期後期から 4 歳までの発症が多い[3]。低血糖で発症する場合は、他の脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や感染に伴う異化亢進が発症の契機になることが多い。心筋症として発症する場合は、肥大性、拡張性のいずれの臨床像もとり得る[4, 5]。筋症状はミオパチーや筋痛が主体となる事が多く、横紋筋融解症を呈する事は比較的少ない。

#### 3) 遅発型

成人期を中心に診断される症例が含まれる。無症状であり偶然発見される例から、妊娠を契機に急性発症する症例、ミオパチーや易疲労性から心筋症や不整脈を契機に診断される症例まで、幅広い臨床像が報告されている[6]。

### 3. 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

#### タンデムマス検査所見( \*\* )

遊離カルニチン(C0)の低下が最も重要な所見であるが、採血条件が悪い場合は遊離カルニチン値が高く測定される場合もあるので注意が必要である[7]注)。各施設において基準値は若干異なるが、遊離カルニチン(C0)のカットオフ値は 8-10 nmol/mL とされ、それ以下の場合に陽性と判定される。このとき、他のアシルカルニチンも全般に低値を示すので、アシルカルニチンの全体を俯瞰する必要がある。遊離カルニチン低値は CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、哺乳確立が遅れた場合の低栄養、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症などでもみられる事があるので鑑別が必要である[8, 9]。ま



た、新生児期であってもピボキシル基を含む抗菌薬が投与されて遊離カルニチン低下を来す場合もある<sup>注)</sup>。遊離カルニチン値のみではこれらの鑑別は困難である。二次性カルニチン欠乏症との鑑別には尿中遊離カルニチン排泄率（クリアランス）が有用であり、同時期に採取した血清および尿を用いる[10]<sup>注)</sup>。本患者では 2.1%を超え、OCTN2 のヘテロ接合性変異を有する症例では 2.1%前後になる事もある[11]。この検査はカルニチン内服下や、Fanconi 症候群に代表される尿細管障害を有する病態では評価が出来ないので注意が必要である。

$$\text{尿中遊離カルニチン排泄率} = \frac{\text{尿中遊離カルニチン} \times \text{血清クレアチニン}}{\text{血清遊離カルニチン} \times \text{尿中クレアチニン}} \times 100 (\%)$$

(注) 検体採取・保存について：血液ろ紙を常温で長く放置したり、乾燥が不十分なままで保存した場合、アシルカルニチン値は低くなり、反対に遊離カルニチンが上昇する傾向がみられる。検体採取後は十分に乾燥させたのち、可能であれば乾燥剤を入れて密封して冷凍保存することが望ましい。

(注) 尿中タンデムマス分析はすべてのマススクリーニング検査施設では行っていないが、商業ベースで行われているカルニチン分画を血清、尿検体で提出することで代用出来る。

#### 遺伝子解析（\*）

OCTN2 遺伝子 (*SLC22A5*) の解析は確定診断の有力な手段である。遺伝子型と表現型の明らかな相関は明らかになっておらず、変異のほとんどは孤発例であり、高頻度変異は知られていない。

#### 脂肪酸代謝能検査 (*in vitro probe assay*)（\*\*）

培養皮膚線維芽細胞の内外の遊離カルニチン濃度を比較することで OCTN2 の機能解析ができる[12]<sup>注)</sup>。放射性同位元素を用いた評価は現在ほとんど行われない。

注) 細胞内外のアシルカルニチン分析を行う *in vitro probe assay* は島根大学小児科から報告されている。よく用いられる手法では CPT-1 欠損症や OCTN2 異常症を診断する事が出来ないが、本手法ではこれらの診断も可能である。

本症の新生児期発症はまれではあるが、タンデムマスの再検に加えて、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[6]。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。哺乳間隔を 3 時間以上あけない様に指導し、感染兆候などがあれば早目に受診するよう指導する[13]。

尿中遊離カルニチンクリアランス上昇を確認できた場合は生化学的診断として治療開始が推奨される。確定診断には遺伝子解析で確認することが望ましい

#### 治療

##### レボカルニチン（エルカルチン®）大量投与（推奨度 B、\*）

レボカルニチンの大量投与が唯一にして最も有効な治療である。投与量は 100-400 mg/kg/day 分 4 投与（乳幼児）もしくは分 3 投与（成人）が推奨される。本患者ではカルニチンを大量投与しても血中遊離カルニチン値は正常下限かそれ以下にとどまることが多い

治療開始後は定期的に血中遊離カルニチン値をモニターする必要がある。レボカルニチン内服量は血中遊離

カルニチン値の正常下限である 20  $\mu\text{M}$  以上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはない。採血はレボカルニチン内服後 4 歳までは原則として 2 ヶ月に 1 回程度、以降は 3-6 ヶ月に 1 度の頻度でチェックが望まれる。

解説) レボカルニチンは水溶性が強く粉砕調剤には適さない。錠剤以外にも内用液があるので必要に応じて使い分ける。

#### 4. 乳幼児期発症型への対応

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見出来ないこともあるので、タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期に急性発症する症例はあると考えられる。発症形態は大きく 2 つに分けることが出来る。すなわち A) 低血糖症状・急性脳症として発症する場合、B) 心筋症として発症する場合、である[3]。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。好発時期は 5 ヶ月頃から 4 歳頃が多く、急激な発症形態から急性脳症やライ様症候群と臨床診断されることも多い。心筋障害として発症する場合は、拡張性・肥大性のいずれの臨床像もとり得る。1 歳以降に発症する事が多く、心筋症に引き続き致死的不整脈も報告されている。

#### 5. 遅発型への対応

本疾患では学童期以降にも、ミオパチー症状や筋力低下、心筋症状、易疲労性、持久力低下などを契機に診断される症例がある。その他、まれな症状として貧血や近位筋の筋力低下、発達遅滞、心電図異常などを契機として診断された症例も存在する。発症年齢は幅広く、学童期から成人期まで、広く分布する。本症罹患女性は、妊娠によって易疲労性や不整脈の顕在化、増悪を認める場合がある。また、タンデムマスによる新生児マススクリーニングで母体の全身性カルニチン欠乏症が診断される事もある。新生児マススクリーニングで遊離カルニチン低値であった場合、妊娠期間中の母体の症候にも注意が必要である。本症患者の一部は生涯無症状で経過する症例もあるが、無症状発見例に対する治療のコンセンサスは得られていない。

##### 1) 主要症状及び臨床所見

###### 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。

###### 心筋症状

心筋症は 1 歳以降に発症することが多い。成人期にも発症が報告されており、肥大性・拡張性のいずれの病像も呈し得る[14-17]。

###### 不整脈

心筋症に伴うことが多い。心筋症を認めない場合であっても致死的不整脈の報告がある。

###### 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。

###### 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。症状が反復することも特徴である。本疾患では他の長鎖脂肪酸代謝異常症に比べて横紋筋融解症に至る症例は少ない。

###### 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。

###### 発達遅滞

発達遅滞を契機に診断に至る場合もある。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。

## 2) 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 > 2.5、もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 1.0 であれば本症を含む脂肪酸 酸化異常が疑われる。

### 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。

### 血中 CK 高値

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。

### 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。通常は中等度までの上昇にとどまる事が多い (300  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (180  $\mu\text{M}$ ) 程度)。無治療安定期では軽度の上昇が見られる事も多い。

### 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。

## 3) 診断の根拠となる特殊検査

### 血中アシルカルニチン分析 ( \*\* )

遊離カルニチン(C0)の低下が最も重要な所見である。本症では、他のアシルカルニチンも全般に低値を示す。遊離カルニチン低値は CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、哺乳確立が遅れた場合の低栄養、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症な、ピボキシル基を含む抗菌薬の長期内服、バルプロ酸内服症例の一部などでもみられる事があるので鑑別が必要である。CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、有機酸代謝異常症のいくつかについては、アシルカルニチン分析における特徴的なプロフィールが全身性カルニチン欠乏症との鑑別に有用である。ピボキシル基を含む抗菌薬内服時には C5 アシルカルニチンの上昇がみられる。

### 尿中有機酸分析 ( \*\* )

非ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。

### 脂肪酸代謝能検査 (in vitro probe assay) ( \*\* )

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の内外遊離カルニチン濃度を比較することで OCTN2 の機能解析ができる。放射性同位元素を用いた評価は現在ほとんど行われない。

### 遺伝子解析 ( \* )

OCTN2 遺伝子 (*SLC22A5*) の解析は確定診断の有力な手段である。遺伝子型と表現型の明らかな相関は明らかになっておらず、変異のほとんどは孤発例であり、好発変異は知られていない[5, 18, 19]。最近になって軽症例についての遺伝子型と表現型についての相関が報告されているが、一定の意見は得られていない[20]。

## 4) 確定診断後の指針

診断時に症状を有する症例はもちろん、無症状で診断された症例についても原則としては下記の治療が推奨される。生涯無症状である例も報告される一方、成人期における致死的な不整脈や心筋障害、易疲労性などの発

症が報告されている。現時点ではこれらの発症の有無を予測する事は出来ない[21]。

## 治療

レボカルニチン（エルカルチン®）大量投与（推奨度 B、\*）

レボカルニチンの大量投与が唯一にして最も有効な治療である。投与量は 100-400 mg/kg/day 分 4 投与（乳幼児）<sup>注</sup>、もしくは分 3 投与（成人）が推奨される[3]。本患者ではカルニチンを大量投与しても血中遊離カルニチン値は正常下限かそれ以下にとどまることが多い

注）レボカルニチンは吸湿性が強く粉砕調剤には適さない。錠剤以外にも内用液があるので必要に応じて使い分ける。

## 6. フォローアップ指針

### 日常生活指導、運動、食事

レボカルニチン内服が適切に行われている状況では、一般的な日常生活における制限はない。本症では内服が出来ない場合、血中遊離カルニチンが速やかに低下するので、感染（特に胃腸炎など）の際には速やかにブドウ糖を含む輸液を十分量行う事で急性発症を阻止に重要である。（推奨度 B）

何らかの理由でレボカルニチンの内服が出来ない場合であっても直ちに発症することはない。下記の脂肪酸代謝異常症における最大食事間隔を参考にしながら異化亢進を防ぐ事が重要である。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度：B）

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月未満：4 時間以内

1 才未満：6 時間以内

3 才未満：8 時間以内

3 才以上：10 時間

### 血液検査、各種検査指針

治療開始後は定期的に血中遊離カルニチン値をモニターする必要がある。レボカルニチン内服量は血中遊離カルニチン値の正常下限である 20 μM 以上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはない。採血はレボカルニチン内服後 4 歳までは原則として 2 ヶ月に 1 回程度、以降は 3-6 ヶ月に 1 度の頻度でチェックが望まれる。また、採血のタイミングはレボカルニチン内服 4 時間以降が望ましい。

### 心機能検査

心エコー、心電図等を定期的に行う。明らかな異常が見られない場合は 3-5 年に一度に検討を行う。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会  
策定委員 小林弘典  
委員長 深尾敏幸  
2013 年 1 月 5 日版

## 参考文献

1. Koizumi, A., et al., *Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese*

*population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency.* Hum Mol Genet, 1999. **8**(12): p. 2247-54.

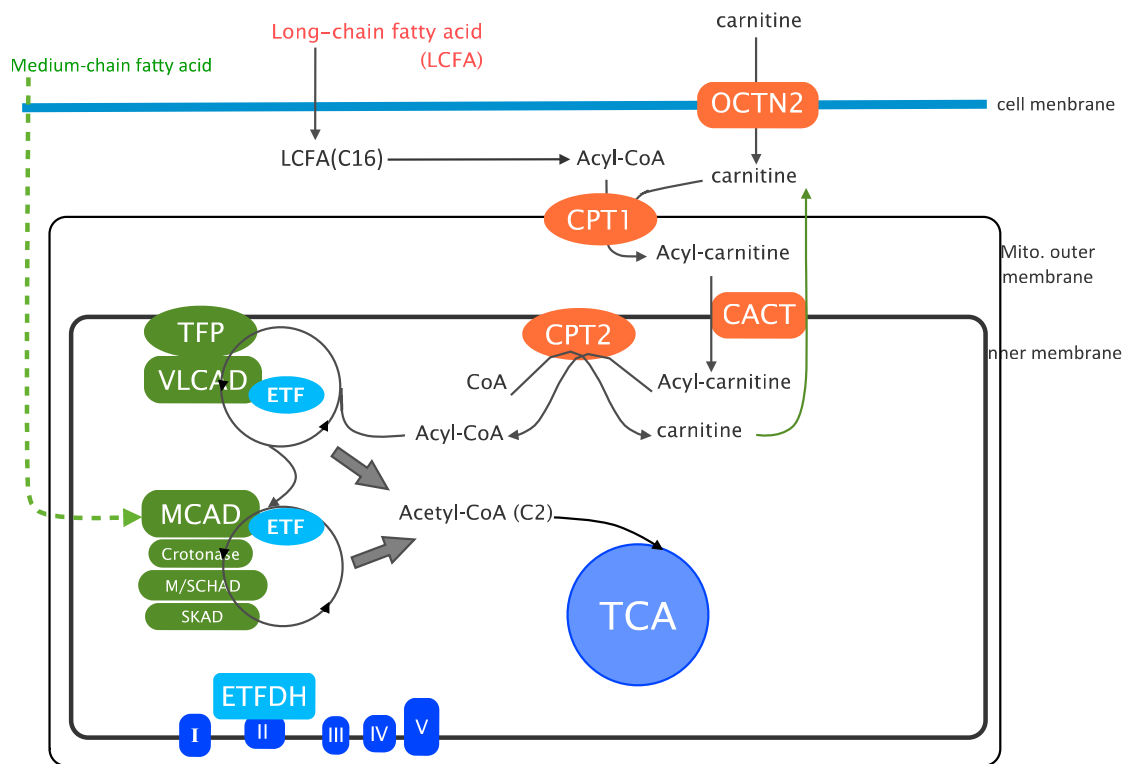
2. 重松陽介, タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究, in 厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 総合研究報告書 (研究代表者 山口清次). 2012. p. 27-31.
3. Charles A. Stanley, M.J.B., Nicola Longo, *Plasma Membrane Carnitine Transporter Defect*, in *The online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. 2011. p. Chapter 101.1.
4. Cano, A., et al., *Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia.* Pediatr Cardiol, 2008. **29**(1): p. 163-5.
5. Stanley, C.A., *Carnitine deficiency disorders in children.* Ann N Y Acad Sci, 2004. **1033**: p. 42-51.
6. Magoulas, P.L. and A.W. El-Hattab, *Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management.* Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 68.
7. Fingerhut, R., et al., *Stability of acylcarnitines and free carnitine in dried blood samples: implications for retrospective diagnosis of inborn errors of metabolism and neonatal screening for carnitine transporter deficiency.* Anal Chem, 2009. **81**(9): p. 3571-5.
8. Lee, N.C., et al., *Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening.* Mol Genet Metab, 2010. **100**(1): p. 46-50.
9. El-Hattab, A.W., et al., *Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects.* Genet Med, 2010. **12**(1): p. 19-24.
10. 大浦敏博, 全身性カルニチン欠乏症とカルニチン療法. 小児科, 1999. **40**(9): p. 1042-1048.
11. 小林弘典、山口清次, 【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】 有機酸・脂肪酸代謝異常 ミトコンドリア脂肪酸β酸化異常 カルニチン回路欠損症 全身性カルニチン欠乏症. 日本臨床, 2012. 別冊(先天代謝異常症候群(上)): p. 505-509.
12. Purevsuren, J., et al., *Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1.* Anal Bioanal Chem, 2012.
13. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop.* J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 498-505.
14. Longo, N., C. Amat di San Filippo, and M. Pasquali, *Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle.* Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006. **142C**(2): p. 77-85.
15. Agnetti, A., et al., *Primary carnitine deficiency dilated cardiomyopathy: 28 years follow-up.* Int J Cardiol, 2013. **162**(2): p. e34-5.
16. Baragou, S., et al., *[A cause of dilated cardiomyopathy in child: Primary carnitine deficiency.]* Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2011.
17. Kinali, M., et al., *Diagnostic difficulties in a case of primary systemic carnitine deficiency with idiopathic dilated cardiomyopathy.* Eur J Paediatr Neurol, 2004. **8**(4): p. 217-9.
18. Li, F.Y., et al., *Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency.* Hum Mutat, 2010. **31**(8): p. E1632-51.
19. Wang, Y., et al., *Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency.* Genet Med, 2001. **3**(6): p. 387-92.
20. Rose, E.C., et al., *Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency.* Hum Mutat, 2012. **33**(1): p. 118-23.
21. Rasmussen, J., et al., *Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening.* J Inherit Metab Dis, 2013.

## 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の診療指針

### 1. 疾患概念

細胞内に取り込まれた長鎖脂肪酸は、アシル CoA となり、さらにカルニチンと結合してミトコンドリア内に取り込まれる。ここで脂肪酸の炭素長に応じた各脱水素酵素で順次代謝され、1ステップ毎に炭素鎖が2個ずつ短くなってアセチル CoA に至り、これが TCA サイクルに入ってエネルギー産生に用いられる。

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症は、アシル CoA の中でも中鎖 (炭素数 4~10) の脂肪酸を代謝する MCAD の欠損である。3~4 歳以下の、急性発症までは何ら特徴的所見や既往を持たない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様/ライ様症候群様の症状を呈する。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の一因として知られている。しかしながら、無症状で成人に達する例も存在し、タンデム質量分析計を用いた新生児マススクリーニングで発見されれば、飢餓を避ける食事指導だけでほぼ完全に発症予防ができる。本邦での検討<sup>1)</sup>でも、諸外国での 10 年以上にわたるスクリーニングにおいても<sup>2)</sup>、突然死を含む重大な障害を防止できることが示されている。



### 2. 本邦での発生頻度

常染色体劣性遺伝疾患で、欧米白人では頻度が高い (1万人に1人) が、わが国での頻度は約 11 万人に1人と推定されている<sup>3)</sup>。

### 3. 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、著しい低ケトン性低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、不整脈などをきたす。極めてまれで、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、肝逸脱酵素高値などがみられる。肝腫大（脂肪肝）を示すことが多い。

#### 遅発型

学童期以降に発症することは稀であるが、以前に考えられていたよりも、多彩な症状で発症することがわかってきた<sup>4)</sup>。中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような心筋、骨格筋の症状を呈する。

## 4. 診断基準

### 1) 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、乳幼児期発症型でみられる。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

主に遅発型でみられる。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

主に遅発型にみられる。新生児期発症型で稀に、心不全、致死的な不整脈などがみられることがある<sup>5)</sup>。

#### 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。

### 附．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  $1,000 \mu\text{mol/l}$  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/総ケトン体モル比  $> 2.5$ 、遊離脂肪酸/ヒドロキシ酪酸モル比  $> 1.0$  であれば脂肪酸酸化異常を疑うことができる。

#### 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く、画像診断も参考になる。

#### 高CK血症 (\*)

主に遅発型において、非発作時に軽度高値でも、間欠的に著明高値 ( $10,000 \text{ IU/L}$ ) 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。

## 2) 診断の根拠となる特殊検査

血中アシルカルニチン分析 (\*\*; 先天代謝異常症検査 1,200 点を、当該保険医療機関内において、検査を行った場合に患者ひとりにつき月 1 回に限り算定できる)

濾紙血を用いた新生児マススクリーニングにて、C8 (参考値;  $>0.3$ ) かつ C8/C10 (参考値;  $>1.0$ ) という陽性所見を示す。十分な哺乳の後、濾紙血タンデムマスではアシルカルニチンが正常化し、疾患がマスクされることがあり、血清を用いたアシルカルニチン分析が有用である(血清タンデムマス分析提供施設: 福井大学医学部小児科、島根大学医学部小児科、NPO タンデムマス・スクリーニング普及協会など)。

但し、タンデムマス法によるスクリーニングの基準値には、施設・機器等の調整に伴い、若干の変動が生じる。

尿中有機酸分析 (\*\*; 先天代謝異常症検査 1,200 点を、当該保険医療機関内において、検査を行った場合に患者ひとりにつき月 1 回に限り算定できる)

ジカルボン酸類および、ヘキサノイルグリシン (C6)、スベリルグリシン (C8) の増加がみられる。ジカルボン酸尿は他の脂肪酸代謝異常症やその他の病態でも認められ、特異的ではない。

#### 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定 (\*\*)

C8-CoA dehydrogenase活性は、細胞破砕液とC8-CoA、人工電子受容体 (PMS) を反応させ、HPLCで C8:1-CoA 生成量を定量する。単位は、[pmol of C8:1-CoA/min/ $10^6$  cells]である。

#### in vitro probe assay(酸化能評価) (\*\*)

採血された末梢血よりリンパ球を分離し、1 well あたり  $3 \times 10^6$  個に調整し、パルミチン酸を加えた培養液で 120 時間培養後、上清を用いてタンデムマスによるアシルカルニチン分析を行う。MCAD 欠損症では C6、C8 アシルカルニチンの蓄積がみられる。

#### イムノプロットング (\*\*)

細胞あるいは組織破砕液をポリアクリルアミドゲルで電気泳動により分離し、さらにニトロセルロース膜に移動させ、MCAD および内部標準である  $\alpha$ -actin に対する一次抗体、そして一次抗体に対する二次抗体をインキュベートし、イムノプロットを発光させる。

#### 遺伝子解析 (\*\*; 遺伝学的検査 (4,000 点)を、患者一人につき 1 回算定できる)

責任遺伝子は、ACADM 遺伝子 (OMIM #607008) である。1990 年に松原洋一らによって、欧米白人の MCAD 欠損症の 90%を占める変異 (c.985A>G, p.K329E) が明らかにされた<sup>6)</sup>。日本人の約半数に c.449-452delCTGA という 4 塩基欠失が認められる<sup>7)</sup>。



### 3) 診断基準

疑診； 発症前型を除き、1. 主要症状及び臨床所見のうち少なくとも一つを認め、2. 診断の根拠となる検査のうち アシルカルニチン分析と 尿中有機酸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。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、2. 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。

## 5. 新生児マススクリーニング陽性例への対応

### 1) 診断

#### ・精査医療機関への受診（B）

マススクリーニング陽性で、要精密検査になってから、可能な限り早く最初の受診を行う<sup>8)</sup>。まず、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、血中/尿中ケトン体を測定し、他の疾患との鑑別を行うと共に、現在の状態を把握し、新生児発症例ではないことを確認する。スクリーニングの前に既に発症している MCAD 欠損症の報告がある<sup>9)</sup>。

#### ・診断の根拠となる特殊検査の施行（B）

最初の精査医療機関への受診の際に、濾紙血タンデムマスの再検査と共に、血清のタンデムマス検査、尿中有機酸分析を施行する。

#### ・診断の根拠となる特殊検査の施行（B）

上記の結果が出たところで MCAD 欠損症が強く疑われた場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定、in vitro probe assay（酸化能評価）、イムノプロットティング、遺伝子変異解析のいずれかを行う。尚、イムノプロットティングは、ミスセンス変異の場合に蛋白質の量が正常であり、あまり用いられていない。

以上の手順で、診断基準に照らし合わせて確定診断を行う。なるべく早期に確定診断が行われることが望ましい<sup>8)</sup>。

### 2) 治療

#### ・飢餓に伴う低血糖の防止（セーフティネット）(B)

食事間隔の指導で、重度の中枢神経障害や突然死を防ぐことができる。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。

#### 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（B）

新生児期：3時間以内

6ヶ月未満：4時間以内

1才未満：6時間以内

3才未満：8時間以内

3才以上：10時間

#### ・飢餓時の対応を指導（B）

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐・口内炎など）の際は、糖分を十分に摂るように指導し、経口摂取が出来ない時には、医療機関に救急受診し、血糖値をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。

- ・カルニチン投与（E）

MCAD 欠損症に対するカルニチン投与は不要である。

- ・食事療法（B）

頻回哺乳などによる上記の低血糖の防止などが主であり、脂質摂取制限や特殊ミルクなどを用いた食事療法などの必要はない。但し、夜間低血糖を繰り返す場合、非加熱コーンスターチを 1-2g/kg/回程度を内服する事がある。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。MCT ミルクは禁忌である（E）。

## 6. 急性発症例への対応

### 1) 診断

- ・症状（B）

感染症や飢餓をきっかけに代謝不全に陥り、嘔吐から始まり、急性脳症様/ライ様症候群様発作をきたし、けいれん、意識障害、筋力低下、肝腫大、呼吸不全、心不全などの生命の危機を示す状況で受診することが多い。多くの場合、3歳以前（特に生後3ヵ月～15ヵ月）に発症し、約25%は最初の発作で死亡し、救命された例でもしばしば神経学的後遺症を残す。

- ・中枢神経、心肺機能の評価（B）

適切な救命措置を講ずると共に、原因究明のために中枢神経、心臓、肺などの評価を行う。他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害は通常みられない。

- ・緊急検査項目

血算、血液凝固系検査、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、血中/尿中ケトン体を測定し、それらの採血と同時に濾紙血、血清、尿を保存しておく。この急性期の検体の確保が何よりも重要で、治療後の検体の場合は異常がない場合でも疾患を否定できず、診断に苦慮することになる。

- ・特徴的な一般検査所見

低～非ケトン性低血糖が最も特徴的である。重症の急性発作をきたした患児の42～96%に認められる<sup>4)</sup>。一方、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症は、他の長鎖脂肪酸代謝異常症や尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症に比べて軽度で、輸液のみで是正されることが多い。

- ・特殊検査項目

保存しておいた濾紙血や血清を用いたタンデムマス検査では、新生児マススクリーニングの項で示した所見を認める。低血糖時の尿中有機酸分析では、著明なジカルボン酸尿と共に、ヘキサノイルグリシン(C6)、スベリルグリシン(C8)の増加を認める。それらが認められた場合は疑診とし、酵素活性測定、in vitro probe assay、イムノプロットティング、ACADM 遺伝子の変異解析のいずれかを行い、確定診断とする。

- ・鑑別診断

急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む）などの中枢神経疾患

頭部MRI、脳波検査、ウイルス学的検査にて特定の急性脳炎/脳症が疑われても、基礎疾患としてのMCAD 欠損症の有無を臨床的に鑑別することは困難である。特に乳幼児においては、MCAD 欠損症を否定できない場合は、濾紙血のタンデムマス検査を積極的に行うべきである。いずれにしても、脳圧降下の目的でグリセオールは使用しない。

## 低血糖の原因としての高インスリン血症

低血糖を認めた場合に、血中インスリン値を同時に測定する。

### ・死亡後の検索 (Metabolic Autopsy)

残念ながら亡くなってしまい、乳幼児突然死症候群 (SIDS) という診断にしかならなかった場合は、なるべく生前に濾紙血、尿 (尿道カテーテル、膀胱穿刺などで採取) を保存しておき、タンデムマス検査、尿中有機酸分析を行う。剖検になった場合は、胆汁のタンデムマス検査を行うと、脂肪酸代謝異常症が明確になることがある。この乳幼児死亡を防ぐことが新生児マススクリーニングで診断する大きな目的である。

## 2) 治療

### ・急性発作時の救命処置 (時期を失せずに行動する) (B)

- i) 呼吸不全に対する人工呼吸管理
- ii) 低血圧性ショック、心原性ショックに対する適切な輸液・薬物療法
- iii) 代謝性アシドーシスに対する適切な輸液・薬物療法

### ・ブドウ糖を含む補液 (異化状態をさけて同化の方向に向ける) (B)

- i) 血糖値、血液ガス、血中アンモニア値をモニターしながら行う。
- ii) GIR が 6~8 mg/kg/min を目安に中心静脈カテーテルを留置して輸液する。
- iii) 高血糖を認めた場合は、インスリンを 0.01~0.05U/kg/時で開始することを考慮する。インスリンは細胞内へのブドウ糖の移行を促すことにより、代謝サイクルの悪循環を回復させる働きがあるとされている。

### ・安定期に入ってからへの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

## 7. 遅発型への場合<sup>4)</sup>

### 1) 診断

#### ・症状 (B)

学童期以降に発症することは稀であるが、以前に考えられていたよりも、多彩な症状で発症することがわかってきた。中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する (総説参照)。

#### ・検査所見 (B)

高アンモニア血症、高乳酸血症、低血糖、血中 CK 高値、ミオグロビン尿などを伴う。肝エコーで脂肪肝を認めることが多く、筋生検での脂肪蓄積から疑われることもある。

### 2) 治療

#### ・発作時の治療 (B)

新生児期/乳児期発症の急性型と同様の管理を要する。横紋筋融解症による腎不全をきたす可能性があり、その場合は人工透析を含めた集中管理を行う。

#### ・安定期に入ってからへの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

## 8. 確定診断後のフォローアップ指針<sup>4)</sup>

身長、体重、頭囲

発達 follow (1回/year)

血液検査

乳幼児期は1ヵ月に1回、以降は2~3ヵ月に1回の検査が望ましい(B)。

学童期以降：状態が安定していれば年3回ほどの定期 follow (B)。

AST、ALT、CK、血糖、血液ガス、アンモニア、濾紙あるいは血清タンデムマス

予防接種を積極的に勧める(B)。

心エコー：無症状の場合は1回/1~3年程度(C)。

頭部MRI検査(小児期は1回/1~3年程度)(C)。

遺伝カウンセリング(突然死の説明、マス陽性時の説明含む)(B)。

保護者への長時間飢餓を避けるという食事間隔の指導と、感染など異化亢進の疑われる時のブドウ糖投与などの適切な対応によって、急性発作を避ける事ができる。発作間欠期は全く無症状であるが、特に乳幼児期は哺乳・食事間隔に気を付けながら診療を継続する。特に学童期以降になると、患児及び家族に急性発症のリスクを抱えている実感がなくなるため、教育目的での定期受診も重要である。

## 9. 成人期の患者の課題<sup>4)</sup>

遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒が挙げられる。(B)

### ・飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。ストレスがあっても飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

### ・ダイエット

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることが多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行うべきである。

### ・運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。

### ・妊娠

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすい。MCAD 欠損症の女性が妊娠した場合は、絶食時間を短くするべきである。出産時もブドウ糖を含む輸液の静注を行い、採血検査で状態をモニターする必要がある。

## 10. 引用文献

- 1) Purevsuren J, et al: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab 107:237-40, 2012
- 2) Wilcken B, et al: Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. Lancet 369(9555):37-42, 2007
- 3) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. 日本マススクリーニング学会誌 23(3): 270-276, 2013
- 4) Schatz UA, et al: The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. J Inherit Metab Dis 33:513-520, 2010
- 5) Rice G, et al: Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a neonate. N Engl J Med. 357(17): 1781, 2007
- 6) Matsubara Y, et al: Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. Lancet 338(8766): 552-553, 1991
- 7) Purevsuren J, et al: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. Mol Genet Metab 96: 77-79, 2009
- 8) MCADD Clinical Management Protocol 2<sup>nd</sup> Ed. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme, 2010
- 9) Hsu HW, et al: Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. Pediatrics 121:e1108-1114, 2008
- 10) Spiekeroetter U, et al: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis 32(4): 498-505, 2009

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  
委員長 深尾敏幸  
2013年12月31日版

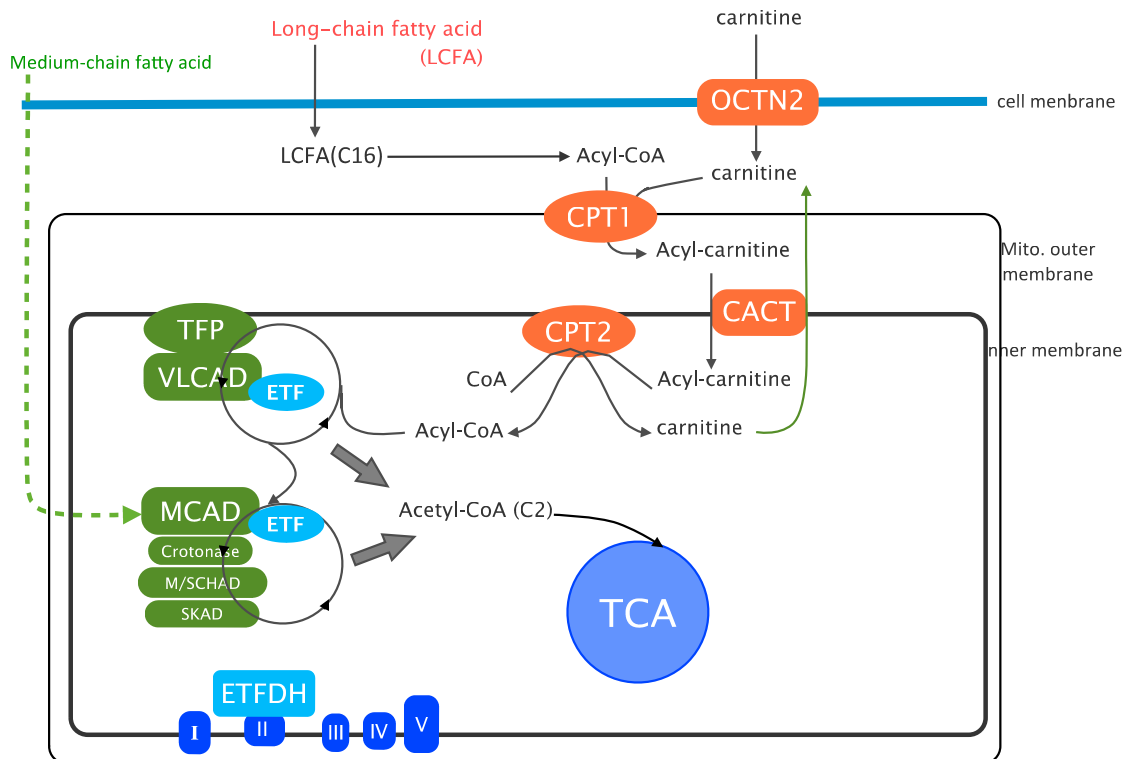
## VLCAD 欠損症（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症）

### 1. 疾患概念

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase: VLCAD) はミトコンドリア内膜に結合して存在する酵素であり、三頭酵素とともに長鎖脂肪酸の酸化回路を担う。臨床像は幅広く、新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖を来し、生命予後の改善が困難である群、乳幼児期に間欠発作でライ様症候群様症状で発症する群、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する群、あるいは成人期に筋痛、筋力低下などの間欠発作で発症する群がある。[1, 2]。新生児マススクリーニングでは、後に突然死を来す症例であっても見逃される場合がある[3, 4]。すなわち新生児スクリーニングで陰性であったとしても、本症を示唆する臨床像がみられた場合は鑑別から除外すべきではない。非発作時は一般検査所見で明らかな異常は見られない場合が多いが、急性期の無～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、心筋症所見などが診断

の手がかりとなる。

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(2005年～2012年)の結果によると約16万人に1人の発見頻度であり[5]、MCAD欠損症とならび頻度の高い脂肪酸代謝異常症である。



## 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病型とする。

### 2) 新生児期発症型

新生児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。心機能のコントロールが困難な場合も多く、生命予後は不良である[6]。

### 3) 乳幼児期発症型(肝型)

哺乳間隔が長くなり始める乳児期後期から4歳までの発症が多い[4, 6, 7]。発作時の非ケトン性低血糖や高度の肝機能障害が主要な症状となる。ライ様症候群を呈する事が多いため、「肝型」と呼ばれる事がある。発症の契機は他の脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や感染に伴う異化亢進が発症の契機になることが多い。本病型では急性期に骨格筋症状を呈する事も多く、著しい高CK血症、横紋筋融解症を伴う事も少なくない。適切な治療によってコントロールされれば生命・知能予後も良好である。本病型で発症した患児が、年齢が上昇するにつれて次に説明する骨格筋症状を呈する病型に変化する事もしばしば経験される。

### 4) 遅発型(骨格筋型)

学童期以降に横紋筋融解やミオパチー、筋痛などを主要な症状として発症する[8, 9]。成人期の診断例では、タンデムマス分析で特徴的な所見を認めない場合もある。年長児になるにつれて、空腹よりも運動負荷により発作が誘発される傾向がある。

### 3. 新生児マススクリーニングで VLCAD 欠損症を疑われた場合

#### タンデムマス検査所見

C14:1 (< 0.4 nmol/ml)の上昇、C14:1/C2 比 (< 0.013)の上昇が最も重要な所見である[6, 10]。C14:1 を含む長鎖アシルカルニチンは出生直後に高く、哺乳確立後は急激に低下するため、ろ紙の再採血時には患者であっても C14:1 が低下する事がある[11]。このような場合、血清の分析が有用である[12]。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は実施されておらず、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、島根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ことがある。

哺乳確立が遅れた場合に擬陽性となる場合がある。また、軽度の上昇が続く症例の中から保因者が同定される事がある。他疾患(三頭酵素欠損症やグルタル酸尿症 2 型、CPT2 欠損症など)でも C14:1 および C14:1/C2 の上昇が見られる事があるのでアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰することが重要である。母が無症状 VLCAD 欠損症であり、非罹患児のスクリーニング検査で異常値が指摘された例も報告されている[13]。

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、C14:1 軽度上昇が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、早い段階で下記 もしくは を行う事が推奨される。

#### 遺伝子解析(＊)

VLCAD 遺伝子(*ADADVL*)の解析は確定診断の有力な手段である。本疾患では遺伝子型と表現型が比較的良好な相関を示す[2]。新生児期発症型ではナンセンス変異やフレームシフトなど残存活性を持たない変異が多く、残存活性をもつミスセンス変異は乳幼児期以降に発症する場合が多い。K264E は日本人に多くみられる残存活性の高い変異で、骨格筋型を示すことが多い[8, 9]。

#### 脂肪酸代謝能検査(*in vitro probe assay*) (＊＊)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞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である[14, 15]。ただし、結果を得るまでに皮膚生検後 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。

#### 酵素活性測定

培養皮膚線維芽細胞や末梢リンパ球で活性測定が可能である。末梢リンパ球を用いた測定はより簡便な方法として期待される[16]。採血から測定までの条件をそろえるなどの注意点もあるので遺伝子解析の結果を併せて判定する事が望ましい。

精密検査時に、1 タンデムマス検査で明らかな異常所見を認め、新生児期に臨床症状を呈するもしくは一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどで何らかの異常を認めた場合は、生化学的に診断確定として入院において精査、治療を開始する事が望ましい。最終的な確定診断のために速やかに遺伝子解析もしくは 酸化能、酵素活性測定を行う事が望ましい。

一方、臨床症状もなくタンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに入院治療は必要ではない場合が多い。自宅で 3 時間以上は哺乳間隔をあげない様に指導し、感染兆候などがあればただちに受診するよう指導する。

## 治療

### 異化亢進の予防

#### (ア) 食事間隔への指導

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）。また、過度の運動は避けるべきである[17]。

#### 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度：B）

新生児期：3時間以内

6ヶ月未満：4時間以内

1才未満：6時間以内

3才未満：8時間以内

3才以上：10時間

### 食事療法

#### (ア) MCT ミルクの使用

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、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ(明治 7 2 1)を用いる事が推奨される（推奨度：B）。母乳もしくは調整粉乳と MCT ミルクを 1：1 の混合し、使用する。低血糖時は MCT フォーミュラのみにする。生後 5 ヶ月以降は MCT の割合が 20%程度を目標とするが、症状に合わせて増減する[17]。全カロリーの 10～15%を MCT フォーミュラで摂取することが望ましい（推奨度 C）。

#### (イ) 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）

#### (ウ) 長鎖脂肪酸の制限

何らかの症状が見られるときは脂質の制限が必要になる。4ヶ月未満の場合、通常の母乳やミルクは中止し、前述の特殊ミルクを使用する（推奨度：B）。4ヶ月以降については一日の脂質摂取量から 25～30%減量し、一日総カロリーの 20%程度に収まるようにする[17]（推奨度：C）。

#### レボカルニチン（エルカルチン®）投与（推奨度：D）

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。VLCAD ノックアウトマウスを用いた検討ではカルニチン投与によって代謝能の低下が報告されている[18, 19]。ヒトにおいても主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されている。海外ではカルニチン補充は推奨されていない[17]。一方、レボカル



ニチン投与による抗酸化作用を強調する報告もある[20]。国内での統一した意見は得られていないが、少なくとも過剰量のカルニチン投与は必要ないと考えられている。カルニチン投与を投与する際は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターする。この場合血清遊離カルニチン値は正常下限程度(CO 20 nmol/mL)を目安とする。

#### 4. 乳幼児期以降の発症例への対応

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と考えられている。タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降に急性発症もしくは骨格筋症状を呈し発症する可能性があることを念頭に置く必要がある。発症形態は大きく2つに分けることが出来る。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強い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。

#### 鑑別診断

TFP 欠損症、GA2、CPT2 欠損症、CACT 欠損症などの脂肪酸代謝異常症や、糖原病、Reye 様症候群、ミトコンドリア異常症、劇症肝炎などが鑑別に挙がる。

##### 1) 主要な症状及び臨床所見

###### 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。

###### 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。

###### 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

###### 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。

###### 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。

###### 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。

###### 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。

##### 2) 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 > 2.5、もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 1.0 であれば本症を含む脂肪酸 酸化異常が疑われる。

###### 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。

## 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。

## 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。通常は中等度までの上昇にとどまる事が多い。

## 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。

### 3) 診断の根拠となる特殊検査

#### 血中アシルカルニチン分析

C14:1の上昇が最も重要な所見である。本症では、C12～C16鎖長の長鎖アシルカルニチンの上昇もみられる事があるが、その中でもC14:1の上昇が最も特徴的である。軽症例を除いて急性期の検体であればC14:1は上昇が確認できる。急性期を過ぎると血液ろ紙のアシルカルニチン分析では生化学的な異常が同定出来ないこともある。この場合、血清のアシルカルニチン分析が生化学診断に有用な場合が多い。また、時に遊離カルニチンが低下する症例がみられる。二次性カルニチン欠乏症時にはC14:1を含むアシルカルニチンも全般に低値になるのでC14:1/C2やC14:1/C16などの指標で評価することも有用である。

#### 尿中有機酸分析( \*\* )

非ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。本症を特異的に示唆する所見はみられない。

#### 酵素活性測定( \*\* )

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定を測定することで確定診断ができる。

#### 脂肪酸代謝能検査(in vitro probe assay) ( \*\* )

タンデムマスと培養皮膚線維芽細胞を用いて、一定時間培養後に培養液中のアシルカルニチン所見をみることによって VLCAD の機能解析ができる。

#### 遺伝子解析( \*\* )

VLCAD 遺伝子(*ADADVL*)の解析は確定診断の有力な手段である。遺伝子型と表現型の明らかな相関は明らかになっておらず、変異のほとんどは孤発例であり、高頻度変異は知られていない。

### 4) 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(推奨度 B)。急性脳症として発症した場合は中心静脈ルートを確保し、グルコース投与量を 6-8mg/kg/min 以上を目安とする(推奨度: B)。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>。(推奨度 B)

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。

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(推奨度 C)。状態が安定した後は、特殊ミルクや糖質を中心とする食事を開始する。

### 5. 安定期の治療指針

本疾患の治療原則は食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避し、骨格筋、心筋への過度の負荷を避けることにある。レボカルニチンの投与についてはコンセンサスが得られていない。

#### 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[1, 8, 9, 21]。

#### 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度 B）

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月未満：4 時間以内

1 才未満：6 時間以内

3 才未満：8 時間以内

3 才以上：10 時間

#### 食事療法

##### （ア）MCT ミルクの使用（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、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ（明治 7 2 1）を用いる事が推奨される。母乳もしくは調整粉乳と MCT ミルクを 1：1 の混合し、使用する。低血糖時は MCT フォーミュラのみにする。生後 5 ヶ月以降は MCT の割合が 20%程度を目標とするが、症状に合わせて増減する。全カロリーの 10～15%を MCT フォーミュラで摂取することが望ましい。

##### （イ）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)

##### （ウ）長鎖脂肪酸の制限（推奨度：B）

何らかの症状が見られるときは脂質の制限が必要になる。4 ヶ月未満の場合、通常の母乳やミルクは中止し、前述の特殊ミルクを使用する。4 ヶ月以降については一日の脂質摂取量から 25～30%減量し、一日総カロリーの 20%程度に収まるようにする[17]。

#### レボカルニチン（エルカルチン®）投与（推奨度：D）

本症に対するカルニチン補充の是非については明らかなエビデンスはない。VLCAD ノックアウトマウスを用いた検討ではカルニチン投与によって代謝能の低下が報告されている[18, 19]。ヒトにおいても主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されている。海外ではカルニチン補充は推奨されていない[17]。一方、レボカルニチン投与による抗酸化作用を強調する報告もある[20]。国内でも統一した見解は得られていないが、少

なくとも過剰量のカルニチン投与は必要ないと考えられている。カルニチン投与時は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターし、正常下限程度まで血清遊離カルニチン値を上昇させるのが推奨される。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。

急性期には静注によるレボカルニチンの投与は禁忌である。急速な長鎖アシルカルニチンの増加にともなう神経障害、心筋障害などの可能性が報告されている[22]。

## 6. フォローアップ指針

身長、体重、頭囲 発達フォロー (1 回/year)

血液検査治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。

乳児期は 1 ヶ月に 1 度、以降は 2-3 ヶ月に 1 度の検査が望ましい。(B)

AST、ALT、CK

血糖、血液ガス、アンモニア

タンデムマス分析：血中遊離カルニチン、アシルカルニチン値 (2-3 ヶ月に 1 回) アシルカルニチン析はろ紙、血清をともに行う事が望ましい。一般に血清の方が軽微な変化を捉えやすいが、食事のタイミングなどの影響を受けやすい。

心エコー：無症状の場合は 1 回/1-3 年程度

頭部 MRI 検査 (小児期は 1 回/1-3 年程度)

## 7. 成人期の課題

乳幼児期発症例の自然歴が明らかになっていない部分が多く、定見は得られていないが、乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症した症例が次第に肝型の表現型を呈することも経験される。食事療法の継続とともに、過度な運動の回避などを継続する事が推奨される。飲酒、運動、妊娠、外科手術などは代謝不全を惹起する要因になるので十分な注意が必要である。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会  
策定委員 小林弘典  
委員長 深尾敏幸  
2014 年 1 月 5 日版

## 三頭酵素(TFP)欠損症診療指針案

### 1. 疾患概要

ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の酸化回路を形成する 2 酵素の 1 つである。長鎖脂肪酸酸化回路、第 2 の酵素 enoyl-CoA hydratase (LCEH)、第 3 の 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)、第 4 の 3-ketoacyl-CoA thiolase (LCKT) の 3 つの機能を持った蛋白である。本酵素は 2 つのサブユニット と のそれぞれ 4 サブユニットからなる 8 量体であり、サブユニットに LCEH と LCHAD 酵素活性があり、サブ

ユニットに LCKT 活性がある。この 2 遺伝子は染色体 2p23.3 に head to head で近接して存在している。本酵素の欠損は ， 鎖どちらかの欠損によって生じ，長鎖脂肪酸の 酸化系が障害される。常染色体劣性遺伝の疾患である。

欧米においては Isolated LCHAD 欠損症と三酵素活性とも低下する trifunctional protein (TFP) 欠損症に分類される。LCHAD 欠損症は LCAHD 活性を特異的に欠損し，他の 2 酵素活性はある程度保たれるという特徴をもつ。サブユニットの LCHAD ドメインにある白人にみられるコモン変異 c.1528G>C (E510Q)がこの表現型となる。日本の症例ではこのタイプの報告はなく，これまで診断された症例はすべて TFP 欠損症である。臨床的にはこの両者を区別できないこともあり，このため本ガイドラインではこの 2 つを区別しない。

本邦のタンデムマススクリーニングパイロットテストでは 2010 年までに見つかっておらず，日本における頻度は不明である。これまでに日本で 5 例の報告があり，そのうち 2 例が新生児発症重症型、2 例が乳幼児期発症中間型、1 例がミオパチー型であり，比較的早期発症例が多い可能性がある[1]。国内での症例数に限りがあり，本ガイドラインはタンデムマススクリーニングが先行し，症例の多いヨーロッパにおけるエキスパートオピニオンに多くを従った[2,3]。

## 2. 診断基準

### 1) 臨床病型

#### 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者又は保因者がいて家族検索で見ら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。新生児発症型では，通常生後 1 週以内に発症し、非ケトン性低血糖、筋緊張低下などで発症し、呼吸障害、哺乳不良、心筋症を合併して死亡することが多い病型である。

#### 乳幼児発症型

乳幼児期発症は，感染や飢餓に伴い意識障害、痙攣、筋緊張低下、呼吸困難などで発症し低ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、高乳酸血症、肝機能障害高 CK 血症などを伴い，いわゆる Reye 様症候群として発症する。診断後も感染などに伴って横紋筋融発作を繰り返す。低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。

#### 遅発型

筋症状が主体の遅発型（骨格筋型）は，成人のみでなく，幼児期から思春期に，間欠的な横紋筋融解症，筋痛，筋力低下で発症することが多い。運動だけでなく，立ち作業や飢餓，精神的ストレスでも筋症状が誘発される。ミオグロビン尿、高 CK 血症を認める。本症では長期経過のなかで末梢神経障害（80%）、網膜障害（5-13%）をきたす症例がある。それはスクリーニング，早期治療においても防げないとの報告がある<sup>3)</sup>。

### 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、乳幼児期発症型でみられる。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

主に遅発型でみられる。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、致死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

低血糖の際に血中や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  $\mu\text{mol/l}$  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ことができる。

#### 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く、画像診断も参考になる。

#### 血中 CK 高値

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

長鎖アシルカルニチン、C16:0, C16:1, C18:0, C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH, C18-OH の上昇が特徴。マーカーとしては C16-OH の上昇である。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は C16-OH $>0.1$  かつ C18:1-OH $>0.1$  (施設によって若干異なる)。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。

#### 尿中有機酸分析

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(とくに 3-ヒドロキシジカルボン酸を含む)を示す。間欠期などは所見がない場合が多いと思われる。

#### 酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性、3-ketopalmitoyl-CoA を用いたチオラーゼ活性測定がなさ

れる。

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。

イムノブロットティング

酵素に対する抗体を用いてイムノブ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

HADA, HADB 遺伝子の解析を行う。本邦では 5 名報告があるがすべて HADB 遺伝子の変異であった。日本人のコモン変異はまだ同定されていない。

## 5) 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を確認するとき、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確認するとき、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。

## 3. 新生児スクリーニングにて本症を疑われた場合のガイドライン

本症の約半数は生後 1 週間特に 1 週間以内に発症する新生児発症型であり 現行のマススクリーニングでは、無症状でタンデムマススクリーニング陽性で来院する場合は新生児発症型でない場合がほとんどと考えられる。ここでは無症状で来院した場合について記載する。

**直ちにタンデムマスでのアシルカルニチン分析を解析経験のある施設に送り、電話連絡にて早期の解析を依頼する。できれば入院の上結果が出るまでは管理するのが望ましい。**

3 時間ごと授乳の上、体重増加傾向が保てていることを確認する。

血糖，血液ガス，アンモニア，AST, ALT, LDH, CK, (遊離脂肪酸，ケトン体分画)の検査．心エコーにて肥大型心筋症がないかの確認

タンデムマスによる再検結果が陽性であれば，

1) 診断確定のための皮膚生検 (線維芽細胞による In vitro probe assay による確定診断のため) 遺伝子診断を考慮する。

2) 特殊ミルクによる食事療法を開始する。新生児は普通ミルク，母乳をやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする(推奨度 B)[2]。日本では明治乳業 7 2 1 (必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ) が必須脂肪酸をほぼ満たしている。3 時間ごと授乳と，それによる十分な体重増加 (同化傾向) を確認する。

3) 全く無症状でも 1 回の発作で危険な状態になり得ること，頻回授乳の必要性，食欲低下時早期来院の必要性などを十分に両親に理解してもらうことが重要である。

## 4. 発作にて本症を疑われたときの診療ガイドライン：

1) 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、新生児マススクリーニング結果で本症が疑われた場合：新生児発症型の予後は一般にきわめて厳しいことをあらかじめ両親に十分伝えることが重要である。

直ちにタンデムマスでのアシルカルニチン分析を解析経験のある施設に送り、電話連絡にて早期の解析を依頼する。診断確定のための皮膚生検（線維芽細胞による In vitro probe assay による確定診断のため）を行う。

異化状態をさけて同化の方向に向けるために、中途半端な輸液にならないように注意する。グルコース投与量を 6-8mg/kg/min とし、必要ならばインスリン併用（GI 療法）も考慮する（推奨度 B）。

本症の肥大型心筋症に対する治療についてのこれまでに発表されたエキスパートオピニオンは認められないが、基礎に心筋のエネルギー不足があり、心筋負荷をすくなくすることが必要と考えられる。

状態が落ち着けば、特殊ミルクによる食事療法を開始する。新生児は普通ミルクをやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする[2]。日本では明治乳業 7 2 1（必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ）が必須脂肪酸をほぼ満たしている。3 時間ごと授乳と、それによる十分な体重増加（同化傾向）を確認する。

#### 長期管理

(a) 食事間隔の指導(推奨度 B)：表に示す。飢餓時間を長くしないことが治療法の基本である。

新生児	3時間
6か月まで	4時間
1歳まで	6時間
4歳まで	8時間
4歳以上	10時間

3 才まで

3 歳以後

(b) MCT ミルク，オイルの使用(推奨度 B)：長鎖脂肪の摂取は最小限にすべきである。新生児は普通ミルクをやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする。必須脂肪酸の添加が必要であるが、日本では明治乳業 7 2 1（必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ）が必須脂肪酸をほぼ満たしている。4 か月を過ぎたら全摂取エネルギーの脂質を 25-30% とし、MCT が 20-25%、必須脂肪酸が 3-4% となるようにする。LCT はできる限り少なくする。理想的にはそうであるが固形物を取り始めると MCT, LCT 半々がせいぜいとなる。離乳後は MCT オイルが利用できる。

(c) コーンスターチ(推奨度 B)：糖原病で用いられるように、消化管からの吸収が緩徐な糖質であり、離乳後食事間隔が延びる場合、寝る前に 2 歳で 20g (80 kcal) 程度を各種経腸栄養用のフレーバーで味付けして飲ませることは有効である。

(d) ストレス時の対応：発熱，下痢，嘔吐など代謝ストレスがかかるような時にはできる限り脂肪酸代謝系が活性化されないようにするべきであり、糖分を十分にとるよう指導し、必要に応じて早期にグルコース輸液が望ましい(推奨度 B)。異化状態をさけて同化の方向に向けるために、中途半端な輸液にならないように注意する。グルコース投与量を 6-8mg/kg/min とし、発作時も原則的に同様であるが、必要ならばインスリン併用（GI 療法）も考慮する。

(e) L-カルニチン投与について(推奨度 D)：議論のあるところで、長鎖脂肪酸酸化異常症への長期投与が有効というエビデンスはない。重篤な発作時は避けるべきとされている[2]。一般原則は遊離カルニチンが低下して



いれば、補うのは理にかなっているということである。遊離カルニチンが 15mmol/L 以下にならないようにする。

(f) Docosahexanoic acid (DHA)補充 (推奨度 C) 効果は限定的で、網膜機能の低下を下げなかったが、視力の非特異的改善がみられたという報告がある[4].

副作用はみられなかったことから欧米では推奨されている。

60mg/day (20kg 以下)

120mg/day (それ以上)

(g) その他：過剰な運動は横紋筋融解を引き起こすので避けることが望ましい(推奨度 B)。運動 20 分前に、MCT 0.5g/kg をとると運動後の代謝も改善し、通常の運動による筋痛、横紋筋融解が抑えられるという報告もある[3,5]

#### 参考となる周産期情報

胎児が本症であるとき、ヘテロ保因者である母親が Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) や Hemolytic anemia, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet (HELLP) 症候群をきたすことがある。これは脂肪酸酸化異常症でもかなり本症に特徴的である[6]。

#### 長期フォローアップ

1) 身長、体重、発達のチェック

2) 重篤な発作予防のための積極的予防接種 特にロタウイルス

3) モニターとしては AST, ALT, CK, 遊離カルニチンやタンデムマスによるアシルカルニチン分析などを数ヶ月に 1 回は行う。

4) 特殊検査

年一度は眼科的に網膜電図

年一度は神経伝導速度

心エコー、肝臓画像 1 年に一度

#### 引用文献

1) Purevsuren J, et al. Clinical and molecular investigations of 5 Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 98:372-377

2) Spiekerkoetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:498-505.

3) Spiekerkoetter U, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33 :555-61.

4) Gillingham MB, et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab*. 2005; 86:124-33.

5) Gillingham MB, et al. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2006;89:58-63.

6) Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 527-532.

## **そのほかの参考文献**

- 1) Uchida Y et al: Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. II. Purification and properties of enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. J Biol Chem. 1992; 267:1034-1041.
- 2) Spiekerkoetter U, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. J Inherit Metab Dis. 2009;32:488-97.
- 3) Purevsuren J, et al. Study of deep intronic sequence exonization in a Japanese neonate with a mitochondrial trifunctional protein deficiency. Mol Genet Metab 2008; 95:46-51
- 4) Fletcher AL, Pennesi ME, Harding CO, Weleber RG, Gillingham MB. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. Mol Genet Metab. 2012;106:18-24.

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会  
策定委員・委員長 深尾敏幸  
2013年12月31日版

## **カルニチン回路異常症の診療ガイドライン**

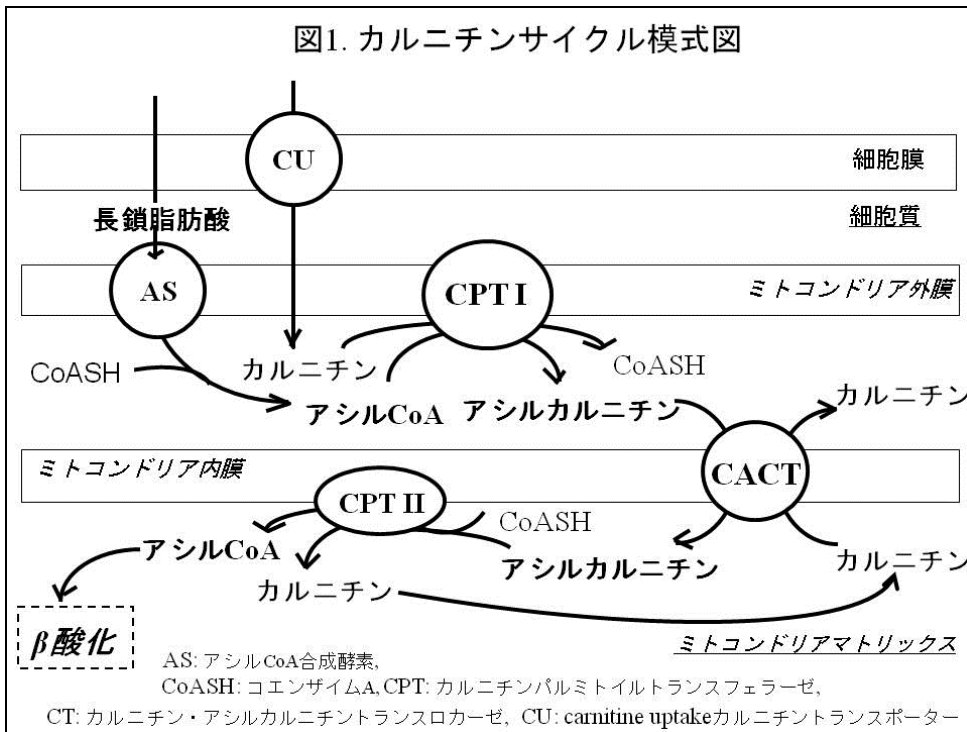
### **1. 疾患概要:**

カルニチンは水溶性アミノ酸で、成人では必要量の75%は食事より摂取され(肉、乳製品・母乳などに含まれる)、残りの25%は肝臓と腎臓でリジンとメチオニンから合成される。体内ではフリーカルニチンと、脂肪酸や有機酸とエステル結合したアシルカルニチンとして存在し、組織に広く分布するが、特に筋肉に多く貯蔵されている新生児ではほとんどが食事から摂取される。

カルニチンは、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送して、 $\beta$ 酸化の基質を供給したり、ミトコンドリア内のCoA/アシルCoAの比率の調節をしたりしており、脂肪酸からのエネルギー産生において重要な働きをしている<sup>1)</sup>(図1)。

このカルニチン回路を構成する酵素の欠損症として、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1(CPT1)欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症が挙げられる。それぞれの酵素の先天的な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、その結果エネルギー産生の低下を引き起こす。いずれも常染色体劣性遺伝の疾患である。

図1. カルニチンサイクル模式図



## 2. 疫学

それぞれ極めて稀な先天代謝異常症であり、本邦での新生児タンデムマス・スクリーニング試験研究結果<sup>2)</sup>からは、CPT1欠損症は約300,000出生に対して1例、CPT2欠損症は約260,000出生に対して1例の頻度と推測される。CACT欠損症は同研究では診断された症例はない。しかし、新生児早期に急な経過で発症して死亡し、診断に至っていない症例の存在は否定できない。

## 3. 臨床病型：

カルニチン回路異常症の共通した症状として、意識障害・けいれん、嘔吐、横紋筋融解、体重増加不良、代謝性アシドーシス、肝機能障害に加え、各臓器への脂肪蓄積、肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症、筋力低下、心筋症など症状は多岐にわたる。

CPT1欠損症と、CPT2欠損症・CACT欠損症に分けて記載する。

### CPT1欠損症<sup>3)</sup>：

フリーカルニチンからアシルカルニチンの生成が障害されるため、血中フリーカルニチンが著増し、総カルニチン量も正常～軽度増加する。

#### 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見ら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、肝逸脱酵素の上昇などをきたす。

#### 乳児期発症型

飢餓時や発熱時に、低ケトン性低血糖症とともにReye様症候群として発症する。急性発症が死亡につながる症例もある。

学童期以降は、低血糖を伴わず、肝腫大や肝機能異常、中性脂肪や遊離脂肪酸高値がみられる症例がある。稀に腎尿細管障害を呈する症例もある<sup>4)</sup>。

#### CPT2 欠損症、CACT 欠損症<sup>5)</sup>

これらはアシルカルニチンから遊離カルニチンの再利用が障害されているため、血中遊離カルニチンは低値となる。なお、CPT2 欠損症は、発症年齢、罹患臓器、重症度などにより三病型に分類されてきた<sup>6)</sup>。

##### 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見出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 (CPT2 欠損症 OMIM#608836 に相当)

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。伝導障害や上室性頻拍などの不整脈が初発症状としてみとめられることも多い。先天奇形(小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚢胞性異形成腎、肝石灰化、多小脳回)などが認められることがある<sup>7)</sup>。

##### 乳幼児発症型 (CPT2 欠損症 OMIM#600649 に相当)

多くは乳児期に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発症し、急性増悪を繰り返すこともある<sup>6)</sup>。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、突然死などである。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 (CPT2 欠損症 OMIM#255110 に相当)

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<sup>10,11)</sup>。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。発作時にはミオグロビン尿を伴う著しい高 CK 血症を認めることがある。ときに横紋筋融解症に伴い、急性腎不全、呼吸不全、不整脈などの重篤な合併症を引き起こすこともある。肝障害や低血糖は通常みられない。発作の誘因は、運動負荷が重要であるが、感染、飢餓、寒冷、全身麻酔、薬剤(ジアゼパム、イブプロフェン、バルプロ酸など)なども引き起こす。筋組織には、脂肪蓄積や筋繊維の萎縮・壊死を認める場合もあるが、非特異的変化のみのことも多い<sup>9)</sup>。

## 4. 診断基準

血中カルニチン値(\*) ;

血中カルニチンは年齢や採血時間などにより変動がみられるが、全年齢の平均値としては、遊離カルニチン  $45.6 \pm 11.0 \mu\text{mol/L}$ 、アシルカルニチン  $16.2 \pm 7.6 \mu\text{mol/L}$ 、アシル/ 総カルニチン比  $26.0 \pm 10.0\%$ 〔血清 ; 小児内科 37 (増刊), p 237, 2005〕である。

血中カルニチン値に異常を示すときの診断の流れを図 2 に示す。一般に血中フリーカルニチンが、 $20 \mu\text{mol/L}$  以下または、 $70 \mu\text{mol/L}$  以上のときには明らかにカルニチン代謝異常症がある可能性が高い。

#### CPT1 欠損症

フリーカルニチンが  $70 \mu\text{mol/L}$  以上あれば、CPT1 欠損症を考える。この際は何回か測定して確認することが望まれる。

#### CPT2 欠損症、CACT 欠損症

フリーカルニチンが低値で、アシルカルニチンが高値の場合は ( $20 \mu\text{mol/L}$  以上)、CPT2 欠損症、CACT 欠損

症、各種脂肪酸 β 酸化異常症などアシルカルニチンの蓄積を考える。筋型 CPT2 欠損症では、血中カルニチン値が正常を示すものもあるので、必要に応じて再検査やアシルカルニチン分析などを行う。

アシルカルニチン分析 (タンデム・マス) (表参照) (\*~\*\*);

#### CPT1 欠損症

濾紙血でのアシルカルニチン分析にて、遊離カルニチン(C0)の上昇と長鎖アシルカルニチン(C16, C18)の減少〔 $C0/(C16+C18) > 100$  で評価する〕が認められる<sup>11)</sup>。濾紙血では長鎖のカルニチンが高く出やすいので、何回か測定して確認することが望ましい。

#### CPT2 欠損症、CACT 欠損症

濾紙血または血清中のアシルカルニチン分析では同じ異常所見を呈するため、この 2 疾患を鑑別することはできない。また、濾紙血での評価は困難なこともあるため、再検時は血清でのアシルカルニチン分析を行うことが望ましい。

長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1)が増加し、アセチルカルニチン (C2) は上昇していないので、 $(C16+C18:1)/C2$  比は高値( $>0.62$ )となる。

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
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	$C0/(C16+C18) > 100$
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 $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$
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 $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$
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。	

#### 酵素学的診断(\*~\*\*)

CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、CACT 欠損症はいずれも、皮膚線維芽細胞、末梢血リンパ球、筋組織などを用いた酵素活性測定が可能である。

#### 遺伝子診断(\*~\*\*)

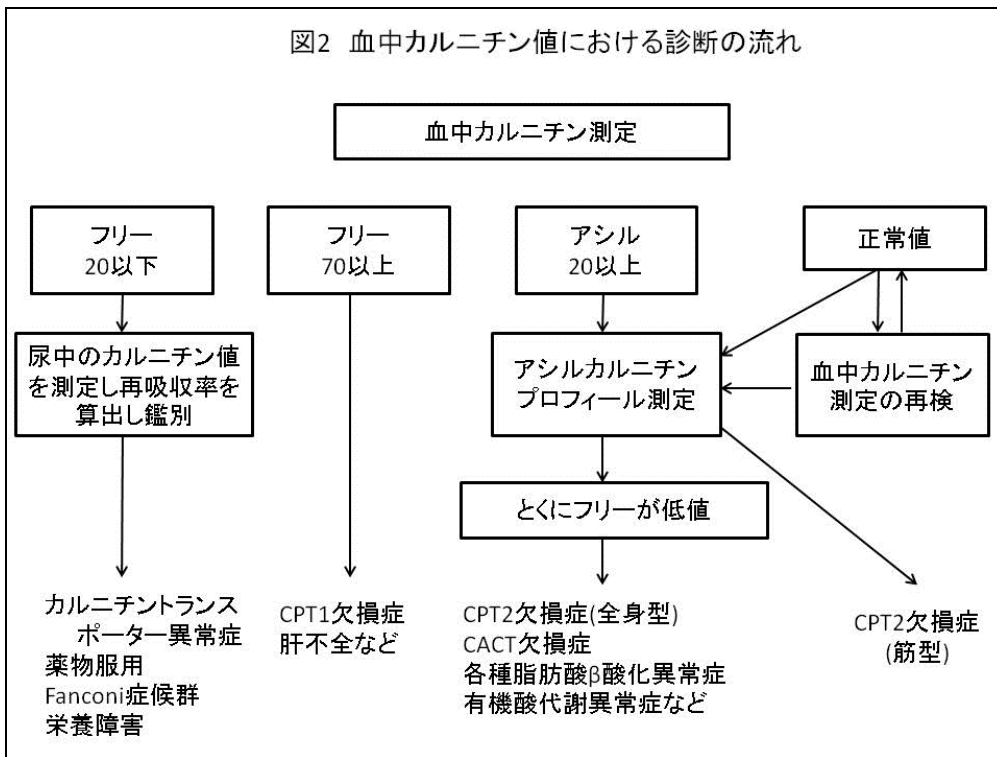
CPT1 欠損症：CPT1A 遺伝子(11q13.3 に局在)の変異解析を行う。

CPT2 欠損症：CPT2 遺伝子(1p32.3 に局在)の変異解析を行う。

CACT 欠損症：SLC25A20 遺伝子(3p21.31 に局在)の変異解析を行う。

を満たし、 の少なくとも一つで所見を認めるとき、あるいは、筋症状などを伴い の少なくとも一つで所見を認めるとき確定診断とする。

図2 血中カルニチン値における診断の流れ



図中のカルニチン値は血清である。

## 5. 新生児マススクリーニング陽性例への対応

### 1) 診断・・・4. 診断根拠となる検査を参照

#### ・新生児マススクリーニング精査時の至急検査項目

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、血中/尿中ケトン体を測定し、他の疾患との鑑別を行うと共に、現在の状態を把握し、新生児発症例ではないことを確認する。

#### ・特殊検査項目

濾紙血および血清アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析を行い、診断基準に基づいて疑診となった場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定や病因となる遺伝子の変異解析のいずれかを行い、確定診断とする。

### 2) 治療

#### ・飢餓に伴う低血糖の防止（セーフティネット）(B)

重度の中樞神経障害や突然死を防ぐことができる。

##### i) 食事間隔の指導

低血糖発作を防ぐためには、頻回の食事などによって食事間隔に注意する必要がある。目安として新生児期は3時間以内、6ヶ月未満は4時間以内、1才未満は6時間以内、3才未満は8時間以内、3才以上で10時間が推奨されている。

ii) 必要に応じて夜間など適宜血糖測定を行い、夜間低血糖があれば非加熱コーンスターチ（1-2g/kg）を水に溶かし、眠前投与する。

#### ・発熱や胃腸症状を伴う感染症罹患時の指導（B）

食事摂取が不十分になる場合は、早めに医療機関の受診をするように指示し、ブドウ糖含有液の輸液や入院加療を躊躇わずに行う。

#### ・栄養管理（B-C）

高炭水化物（総カロリーの70%程度）、低脂肪食（総カロリーの20%以下）が推奨される。特に長鎖脂肪酸摂取量は総カロリーの5 - 10%以下に制限することが多い。中鎖脂肪酸はミトコンドリア内への輸送

は障害されないため、中鎖トリグリセリド（MCT）オイル、MCTパウダーやMCT強化乳の摂取が推奨される。（B）

特にマス・スクリーニングにて発見された患児は、母乳（調製粉乳）とMCTミルクを半分程度混合して哺乳する。血糖測定を適宜行い、低血糖がみられる場合にはMCTミルクのみにする。5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%にするが、症状に合わせて加減する。（C）

・定期的な血中カルニチン値の測定（B）

低値にならないようにL-カルニチンを補充していく（フリーカルニチンを20 $\mu$ mol/L以上を保つようにする）（D）。

・ピボキシル基含有抗菌薬、バルプロ酸の使用はフリーカルニチンの低下を招くため、慎重に行う。（C）

・運動制限（C）

程度は症例によって様々であるが、過度な運動を避けることで横紋筋融解を予防し、腎機能の悪化を防ぐことが大切である。定期的にCK値などを測定したり、筋痛などの臨床症状をみながら、指導を行っていくとよい。

## 6. 急性発症例への対応

本疾患は長鎖脂肪酸の利用障害によるエネルギークライシスとミトコンドリアの2次的機能障害が中心であるため、これらを改善させる治療が必要である。

1) 診断・・・4. 診断根拠となる検査を参照

2) 治療

輸液(\*)（B）

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐、口内炎など）などにより、経口摂取が困難なときは、ブドウ糖含有液の輸液を速やかに行う。このとき血糖をモニターしながら行うとよい。

カルニチンの投与(\*)（D）

鑑別診断を行いながら、以下を念頭に置き投与する。

CPT1欠損症に対しては、カルニチン投与は基本的に行わない。

低遊離カルニチン血症（15 - 20 $\mu$ mol/L以下）に対しては、カルニチン（レボカルニチン）の補充を考慮する（CPT2欠損症は20-30mg/kg/day程度、CACTは100mg/kg/day程度）

高アンモニア血症の治療（C）

高アンモニア血症に対して、アルギニン(\*)、安息香酸ナトリウム(\*\*\*)、フェニル酪酸ナトリウム(\*)などの投与を行うこともある。

各種ビタミン剤(\*\*)（C）

2次的ミトコンドリア機能障害を引き起こすため、コエンザイムQ10などのミトコンドリア呼吸鎖異常症に準じた治療を行うこともある。

備考

ベザフィブラート(\*\*)

CPT2欠損症においてはベザフィブラート剤の投与により症状が改善されたという報告がされている<sup>12)</sup>。

## **7. 遅発型への対応**

診断・・・4. 診断根拠となる検査を参照

### ・症状

中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する。

### ・検査所見

代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、高乳酸血症、低血糖、高CK血症、ミオグロビン尿などを伴う。肝エコーで脂肪肝を認めることが多く、筋生検での脂肪蓄積から疑われることもある。

## 治療

### ・発作時の治療 (B)

新生児期/乳児期発症の急性型と同様の管理を要する。横紋筋融解症による腎不全をきたす可能性があり、その場合は人工透析を含めた集中管理を行う。

・安定期に入ってからのもとの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。  
(B)

## **8. 確定診断後のフォローアップ指針**

急性増悪を予防するために飢餓状態の回避、長鎖脂肪酸の制限、運動負荷の制限が重要である。飢餓の予防、発熱時や感染症罹患時の対応、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様であり、それに従ってフォローしていく。

受診間隔は以下を目安にしながらフォローしていく。

### ・安定期の受診間隔

乳幼児期：1～2 ヶ月毎の外来での診療

学童期以降：年3回ほどの定期フォロー

## **9. 成人期の患者の課題**

遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒が挙げられる。(B)

### ・飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

### ・ダイエット

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることが多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行うべきである。

### ・運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。



・ 妊娠

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすく、急性脂肪肝にもなることもあるため、定期的に採血検査で状態をモニターする必要がある。

参考文献

- 1) Roe CR, et al: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The Metabolic and molecular Bases of Inherited disease, 8<sup>th</sup>ed, McGraw-Hill, NY, 2001 p2299, Fig.101-2
- 2) 重松陽介: タンデムマス診断精度向上・維持, 対象疾患設定に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質の向上に関する研究」/平成 23 年度総括・分担研究報告書, p49-57, 2012
- 3) Michael J Bennett, et al. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: July 27, 2005; Last Update: March 7, 2013.
- 4) Falik-Borenstein ZC, et al: Brief report: renal tubular acidosis in carnitine palmitoyltransferase type I deficiency. N Engl Med 327:24-27, 1992
- 5) Thomas Wieser. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: August 27, 2004; Last Update: October 6, 2011.
- 6) Bonnefont JP, et al: Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. Mol Aspects Med 25: 495-520, 2004
- 7) Elpeleg ON, et al: Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Am J Med Genet 102: 183-187, 2001
- 8) Deschauer M, et al: Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. Arch Neurol 62: 37-41, 2005
- 9) Anichini A et al: Genotype-phenotype correlations in a large series of patients with muscle type CPT II deficiency. Neurol Res 33: 24-32, 2011
- 10) Rubio-Gozalbo ME, et al: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. clinical, biochemical and genetic aspects. Mol Aspects Med 25: 521-532, 2004
- 11) Fingerhut R, et al: Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. Clin Chem 47: 1763-1768, 2001
- 12) Bonnefont JP, et al: Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency. Clin Pharmacol Ther 88: 101-108, 2010

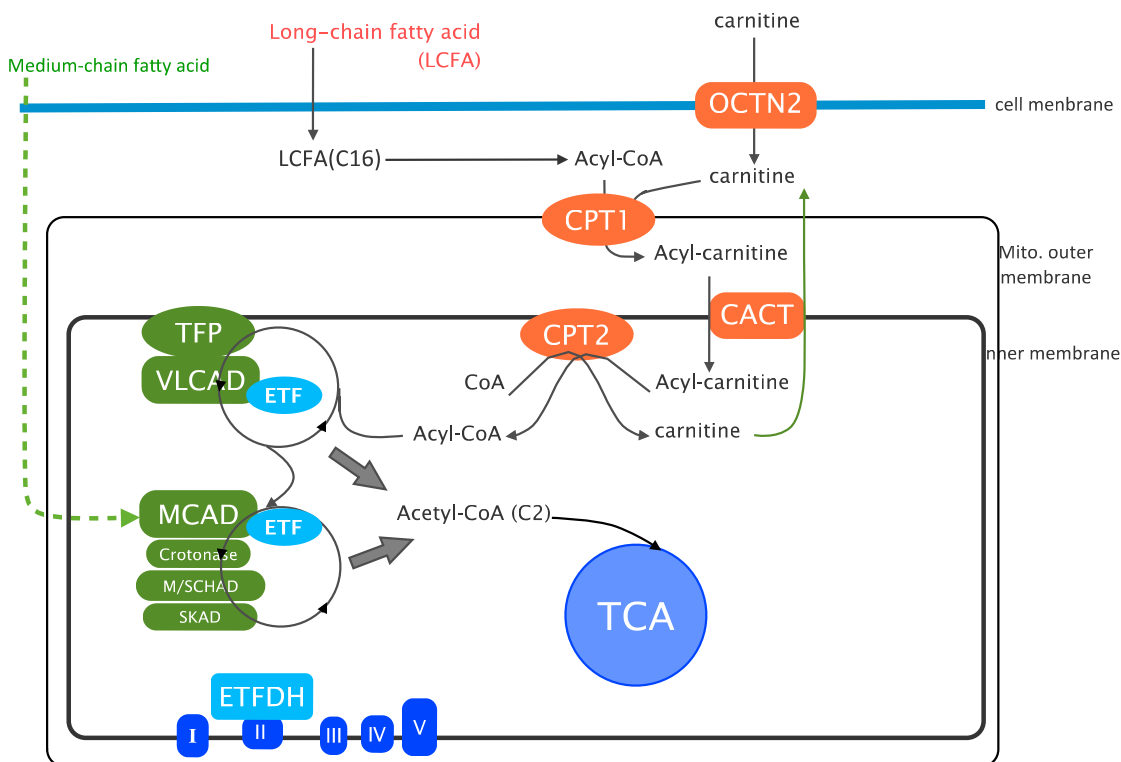
日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会  
策定委員 村山 圭  
委員長 深尾敏幸  
2013年12月15日版

グルタル酸尿症 2 型

## 1. 疾患概念

グルタル酸尿症 型(glutaric aciduria type 2: 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)の先天的欠損によって起こる疾患である[1]。ETF および ETFDH はミトコンドリア内における 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる水素イオンを呼吸鎖に伝達する。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。臨床像は重症型から軽症型まで幅広い[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. 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

### 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。

### 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症に加えて、エチルマロン酸、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。

### 遺伝子解析( \* )

GA2の原因となる遺伝子として *ETFA*, *ETFB* および *ETFDH* があり、それぞれは *ETF*、*ETF* および *ETFDH* タンパクに対応する。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]。

### 酵素診断( \*\* )

イムノプロットティング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、*ETF* および *ETF*、*ETFDH* の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

### 脂肪酸代謝能検査(*in vitro probe assay*):( \*\* )

タンデムマスと培養皮膚線維芽細胞を用いて一定時間特殊な培地で培養し、培養液中のアシルカルニチン分析を行い、酸化能を評価する方法である[7-9]。酸化能の障害の有無、障害の部位の同定が可能である。臨床病型の予測、薬剤の効果判定などにも有用である。ただし、皮膚生検から結果が出るまで 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。

本症のマススクリーニング陽性例では、タンデムマス検査の再検(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)

ータンデムマス分析、および GC/MS 分析で明らかな異常所見を認めた場合は、診断確定として治療を開始する事が望ましい。最終的な確定診断には速やかに遺伝子検査、もしくは酵素測定を行う事が望ましい。

#### 4. 幼児期以降の発症例への対応

本疾患は新生児マススクリーニングで特に遅発例は見逃す可能性がある。タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降の急性発症を契機として診断される症例はあると考えられる。発症形態は以下の3つに大別できる。

A) 新生児発症型：主に新生児～乳児期早期から低血糖や Reye 様症候群として発症する。致死率が高い。

B) 若年型(間欠発作型)：乳児期～幼児期に、長時間飢餓や感染などを契機に筋緊張低下、急性脳症、あるいは突然死のような急性発症をする。

C) 遅発型(骨格筋型)：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。

##### 1) 主要な症状および臨床所見

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。

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。

不整脈

心筋症に伴うことが多い。

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。

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。

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。

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。

##### 2) 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 > 2.5、もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 1.0 であれば本症を含む脂肪酸 酸化異常が疑われる。

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。

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。

## 高アンモニア血症

急性発作時に特に高値となる。

### 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。

## 3) 診断の根拠となる特殊検査

### 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。

### 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症に加えて、エチルマロン酸、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。

### 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 、ETF 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。

### 酵素診断 ( \*\* )

イムノプロットティング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、ETF および ETF 、ETFDH の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

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。

本症のマススクリーニング発見例では、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げない様に指導し、感染兆候などがあればただちに受診するよう指導する。

タンデムマス分析、および GC/MS 分析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事が望ましい。最終的な確定診断が必要な場合、遺伝子解析、や酵素測定を行う事が望ましい。

## 4) 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

##### 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。

##### 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）

#### 5) 安定期の治療

##### 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）

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月まで：4 時間以内

1 才まで：6 時間以内

3 才まで：8 時間以内

3 才以上：10 時間

##### 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 歳未満の乳児では腓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)

#### 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。

#### 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。

### 5. フォローアップ指針

(ア) 身長、体重、頭囲

(イ) 発達フォロー

(ウ) 血液検査

治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。

乳幼児期は 1 ヶ月に 1 度、以降は 2-3 ヶ月に 1 度の検査が望ましい。

AST、ALT、CK

血糖

血液ガス

アンモニア

タンデムマス分析：血中遊離カルニチン、アシルカルニチン値

(エ) 心エコー：無症状の場合は 1 回/年程度

(オ) 筋電図：1-3 年に 1 度程度

### 参考文献

1. Yamaguchi, S., [*Glutaric aciduria type 2*]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1998(18 Pt 1): p. 362-5.
2. Lund, A.M., et al., *Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders*. J Inherit Metab Dis, 2010. **33**(5): p. 495-500.
3. Mitchell, G., et al., *Congenital anomalies in glutaric aciduria type 2*. J Pediatr, 1984. **104**(6): p. 961-2.
4. Harpey, J.P., et al., *Sudden infant death syndrome and multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, ethylmalonic-adipic aciduria, or systemic carnitine deficiency*. J Pediatr, 1987. **110**(6): p. 881-4.
5. Sugai, F., et al., *Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase*. Neuromuscul Disord, 2012. **22**(2): p.

159-61.

6. Yotsumoto, Y., et al., *Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2*. Mol Genet Metab, 2008. **94**(1): p. 61-7.
7. Yamaguchi, S., et al., *Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay*. Mol Genet Metab, 2012.
8. Li, H., et al., *Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial beta-oxidation: comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay*. Brain Dev, 2010. **32**(5): p. 362-70.
9. Endo, M., et al., *In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010.
10. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop*. J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 498-505.

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会  
策定委員 小林弘典  
委員長 深尾敏幸  
2014年1月5日版



## ケトチオラーゼ欠損症の診療ガイドライン案

### 1 疾患概要:

ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の欠損症で、反復性の重篤なケトアシドーシスをきたす疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとる。イソロイシンの中間代謝のステップとケトン体の肝臓外組織での利用ステップが障害される。世界で 100 例以上、日本で 9 家系の報告がある[1-3]。生後数ヶ月から 2 歳頃に飢餓、発熱、感染などのストレス時に、著しいケトアシドーシスで発症することが多い。イソロイシン中間代謝の障害から尿中有機酸分析にて化学診断されるが、残存活性をもつ変異の症例では典型的な所見でない場合があり注意が必要である[4,5]。本症では、空腹を避けること、軽度のたんぱく制限、カルニチン投与でコントロール可能で有り、10 才をこえると重篤な発作をきたさなくなるため[6]、正常発達が可能である。そのため新生児マススクリーニングで新生児期に診断できれば、重篤な発作を予防することが可能である。アメリカ、オーストラリアなどでは新生児タンデムマス・スクリーニングにて無症状で患者が診断されており、実際に重篤な発作予防がされている。しかし、タンデムマスでの見逃し例がアメリカでも報告され[7]、すべての患者を新生児マススクリーニングで拾い出すのは困難である。

本邦での発生頻度：新生児マススクリーニングパイロット研究では同定されておらず、頻度は不明であるが、これまで 9 家系の報告がある。アメリカのタンデムマススクリーニングで 2.6 万人に 1 名の頻度との報告もある[7]が、上述のようにタンデムマススクリーニングですべての症例は同定出来ず、正確な頻度はやはり不明である。

### 臨床病型は

発症前型：新生児マススクリーニング、もしくは家族解析により無症状で診断されたもの。

急性発症型：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

### 2. 診断基準

#### (1) 臨床症状

発症前型：新生児マススクリーニング、もしくは家族解析により無症状で診断されたもの。

急性発症型：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

#### (2) 参考となる一般検査・画像所見

代謝性アシドーシス

特に本症ではケトアシドーシスが強い

著しい代謝性アシドーシス (pH < 7.3, HCO<sub>3</sub> < 15mmol/L)

典型例では pH < 7.2, HCO<sub>3</sub> < 10mmol/L を示す

総ケトン体 > 7 mM

(日本で μmol/L で示されることが多いので 7000 μmol/L 以上)

典型例では 10mM を超える

遊離脂肪酸 << 総ケトン体

遊離脂肪酸 / 総ケトン体比は 0.3 を切ることが多い。

高アンモニア血症

軽度高アンモニア血症を呈し、アンモニアは 200-400 μg/dl 程度まで

低血糖

本症では高血糖~低血糖まで様々。著しい低血糖はすくない。

肝逸脱酵素上昇、高CK血症を認めることはまれ

頭部 MRI 画像

発作後 MRI にて基底核病変をみとめることがある。

#### (3) 診断の根拠となる特殊検査

血中アシルカルニチン所見

C5:1 かつ C5:OH の上昇を認める。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。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。また典型的なパターンを示さない症例が多い。

尿中有機酸分析

典型例ではチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、2-メチルアセト酢酸の排泄増加がみられる。2-メチルアセト酢酸は不安定で検出されないこともある。

酵素活性

リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定で、ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の著しい低下 (正常の 20% 以下)

遺伝子解析

ACAT1 遺伝子の 2 アレルに病因となる変異が同定される。

#### (4) 鑑別診断

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

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は非特異的である。酵素活性, 遺伝子解析で最終的に鑑別する。鑑別診断のポイント

2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD, HSD10)欠損症

チグリルグリニン, 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められ, 2-メチルアセト酢酸は検出出来ないという有機酸分析所見をとり, 鑑別が必要となる。こちらは急激に進行する精神、運動機能の退行、痙攣、失明、進行性心筋症を示す X 染色体劣性遺伝性疾患であり、1-ケトチオラーゼ欠損症と異なり予後不良の疾患である。臨床像が異なるが、鑑別は酵素活性, 遺伝子解析をおこなう。

#### 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。一般に尿有機酸分析でチグリルグリニン, 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められれば、本症と一般に化学診断される。しかし最近日本でも 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD)欠損症が報告されており、2-メチルアセト酢酸の異常排泄の確認が化学診断には必要と考えられる。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である。

### 3. 新生児マススクリーニングにて本症を疑われた場合の診療ガイドライン:

**A) 新生児マススクリーニングで C5:1 かつ C5-OH が高値で疑われた場合は、尿有機酸分析による化学診断、遺伝子解析による確定診断をおこなう。**

本症では新生児期発症はまれであるが、念のため血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸, 遊離脂肪酸, 血中ケトン体分画は検査する。

活性測定による確定診断が望ましいが、現在のアッセイ法ではヘパリン血が最低でも 5 ml ~ 10 ml 必要であり、溶血の影響で確定的な結果が得られないこともあるので、酵素診断は生後数ヶ月以降が現実的である。そのため新生児期のマススクリーニングで疑われた場合の確定診断は遺伝子解析が現実的である。

**B) C5:1 のみが高く、本症の疑いがあるとされた場合。**

C5:1 のみが高い場合は、本症の可能性は高いとはいえない。アシルカルニチン分析の再検と尿有機酸分析を行う。

**C) C5-OH のみが高く、本症を含めた有機酸代謝異常症の疑いがあるとされた場合 有機酸分析をおこなう。**

他の疾患鑑別のためにも血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸, 遊離脂肪酸, 血中ケトン体分画, AST, ALT, LDH, CK を検査する。

この場合 1-ケトチオラーゼ欠損症よりも複合カルボキシラーゼ欠損症, HMG-CoA リアーゼ欠損症(ヒドロキシメチルグルタル酸血症)メチルクロトニルグリニン尿症を鑑別しなくてはならない。複合カルボキシラーゼ欠損症, HMG-CoA リアーゼ欠損症(ヒドロキシメチルグルタル酸血症)では新生児期発症する症例もあり、上記一般検査で異常を示す場合はこれらの疾患の可能性が高い。

**D) フォローアップ**

本症のほとんどは生後 5-6 ヶ月から 2 歳頃に感染症や飢餓に伴って重篤なケトアシドーシスで発症する。新生児マススクリーニングで陽性の場合、確定診断のための検査を行うとともに、一般的注意として空腹を避けることが必要である。空腹時間は脂肪酸代謝異常症の原則に従う(表 1)(推奨度 B)。感染症、とくに胃腸炎は発作を誘発するので、早期の受診とブドウ糖輸液を行う(推奨度 B)。

新生児	3時間
6か月まで	4時間
1歳まで	6時間
4歳まで	8時間
4歳以上	10時間

化学診断もしくは確定診断されれば、イソロイシンの負荷を軽減するために、軽度の蛋白制限(1.5~2.0g/kg/day)を行う(推奨度 B)。本症の蛋白制限は厳しくする必要はない。母乳栄養児では多くの場合普通に飲んで問題はない。ミルク栄養の場合は蛋白負荷軽減のため、蛋白除去ミルク(S23)の併用を考慮する(推奨度 C)。本症は生後 6 ヶ月以降の感染に伴う初回発作までは通常無症状であり、乳児期初期に蛋白制限をする必要があるかについてのエビデンスはない。

日常管理として通常状態の尿ケトン体排泄を確認しておき、食事がすくない、発熱した等の場合自宅で尿ケト

ンの試験紙を用いてチェックし、1 +ならミルク、ブドウ糖液、ジュースなどを飲ませる、飲めなければ来院、2 +以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される（推奨度 C）。

### **3. 著しいケトアシドーシス発作にて本症を疑われたときの診療ガイドライン：**

本症はすべての症例が新生児マススクリーニングで拾い出されないので、新生児マススクリーニングで問題なかったからといって本症は否定できない。飢餓、感染症に伴い嘔吐、多呼吸、意識障害を伴う重篤な代謝性アシドーシスをきたした症例においては本症の可能性を考慮に入れる。

このような緊急時の採血項目として

血糖、血液ガス、アンモニア、AST、ALT、LDH、Na、K、Cl、BUN、Creat、UA、末梢血、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、総ケトン体、血清保存、尿保存

他の疾患との鑑別も含め、発作時濾紙血アシルカルニチン分析、尿有機酸分析を至急に行う。

アニオン・ギャップ陽性[Na - (Cl + HCO<sub>3</sub>)] >14 では何らかの有機酸蓄積が疑われ、乳酸が血液ガス検査で高くない場合、そして尿ケトン強陽性であればケトン体の蓄積が疑われる。本症ではアンモニア 400μg/dl 以上の著しい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。

### **急性期の治療方針**

十分なグルコース投与

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(推奨度B)。

疾患が判明していない段階では代謝救急治療の原則で代謝性アシドーシスの治療を行う。本症と判っていれば低濃度のグルコースを用いるのではなく、7.5%~10%以上のグルコースを含む輸液でグルコース投与量が6-8mg/kg/hrを維持し、血糖が高くなればインスリンを0.025-0.05U/kg/時で開始することも考慮する(推奨度C)。中心静脈ルートを確保しておこなうことが望ましい。

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。pH が 7.1 以下で、循環器不全や呼吸器不全に陥っておらず、意識も清明のときには、重炭酸水素ナトリウム（メイロンは 0.833 mmol/ml）を 1ml/kg ゆっくりと 10 分以上かけて静注する(推奨度 C)。その後持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。その目標値は pH>7.1、Pco<sub>2</sub>>20、Hco<sub>3</sub><sup>-</sup>>10 である。もちろん生化学的なデータの改善が見られたら、速やかにテーパリングしていく。

血液浄化療法(推奨度 C)

アシドーシスと代謝物のコントロールに有用ではあるが、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状態改善のために行われることはある。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。

人工呼吸管理等(推奨度 B)

急性期管理に人工呼吸器管理を必要とすることがある。

### **診断確定後の非発作時診療ガイドライン**

10 才を超えると、重篤な発作をきたしにくくなることから、それまでいかに飢餓を防ぎ、感染症などの誘因時に、重篤なケトアシドーシス発作をきたさないようにすることが目標となる。

1) 空腹を避ける。夕食をとらないで朝まで寝させてしまうことは、空腹時間から考えて危険であり、起こしてジュースなり飲ませておくことが必要。食事間隔については上記表を参照。

2) イソロイシンの過負荷を避けるために、軽度の蛋白制限 (1.5~2.0g/kg/day) を行う。高脂肪食もケトン体産生を促進するので奨められない。

3) カルニチンの 2 次欠乏を予防するため L-カルニチン 30-100mg/kg/日の投与をおこなう。

4) 日常管理として自宅で尿ケトンの試験紙を用いてチェックし、1 +ならブドウ糖液を飲む、2 +以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される。迷ったら病院に来るように指導しておく。

### **日常の受診および検査**

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。

成長の確認（身長，体重）チェック

臨床検査 来院時 遊離脂肪酸，総ケトン体，アシルカルニチン（タンデムマスもしくは遊離、アシルカルニチン分画）、年一度は尿有機酸分析。

6歳，10歳でIQチェック，

6歳で頭部MRI（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。本症では，基底核病変が重篤な発作の後遺症として生じることがあり，また稀であるが重篤な発作以前から基底核病変がみとめられたという報告もある）

### **運動等**

本症では骨格筋症状はまれであり，十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

### **成人期の患者の課題**

本症では10才を超えると，重篤な発作をきたしにくくなること[6]から，成人期においては大きな問題はないと考えられるが，偏頭痛を訴える症例が報告されている。また女性においては正常出産をしていることが報告されている[5,8]。

### **引用文献**

- 1) 深尾敏幸：ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に。日本小児科学会雑誌 2007; 111:723-739.
- 2) 深尾敏幸：脂肪酸代謝異常症，ケトン体代謝異常症の最近の進歩。日本小児科学会雑誌 2012; 116:1801-1812
- 3) Mitchell GA, Fukao T. Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th edition), NewYork: McGraw-Hill, Inc, 2001: 2327-2356.
- 4) Fukao T, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in Japanese patients: urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. J Inherit Metab Dis 2003; 26:423-431.
- 5) Fukao T, et al. Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency who share a mutation , c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. JIMD reports 2012; 3:107-115.
- 6) Fukao T, et al. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. Mol Genet Metab 2001; 72:109-114.
- 7) Sarafoglou K, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. Pediatrics. 2011;128:e246-250.
- 8) Sewell AC, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta- ketothiolase) deficiency and pregnancy. J Inherit Metab Dis 1998; 21:441-442.

# コレステリルエステル転送蛋白欠損症 診断基準 (Cholesteryl ester transfer protein deficiency)

H26 年 2 月

## 【基本病態】

1980 年代に、わが国で発見された常染色体性優性遺伝形式をとる家族性高 HDL-コレステロール (HDL-C) 血症。欧米には、ほとんど見られず、わが国、固有といってもよいためアポリポ蛋白代謝異常である。発見当時から本症の病態に関して、動脈硬化惹起性、全く、逆に動脈硬化防御性 (長寿症候群) とする論争がある。

### 1、臨床症状

生来健康で、症例によっては、50 - 70 才台で、脳卒中や狭心症などを来す。

脂質蓄積症状として、角膜輪を呈する症例も存在する。また、新生児期に、LDL-C が著減を呈する症例が存在する。

### 2、検査所見

(1) 末梢血：特記すべきことなし。

(2) 生化学的検査

血清 HDL-C が高値を示す(ホモ接合体では、150-250 mg/dL、ヘテロ接合体では、50-150 mg/dL)、アポリポ蛋白 AI, AII, E が高値を示す。

(3) 血清 CETP 活性、蛋白量

欠損～低値を示す。

(4) そのほか、臨床検査

LDL の polydispersity など質的異常を伴う。

心血管合併症を持つ症例では、それに伴う検査所見を示す。

### 3、鑑別診断

血清 HDL-C が、100mg/dL を超える著明な高 HDL 血症の場合：

肝性トリグリセリドリパーゼ欠損症、原発性胆汁性肝硬変

正常上限から 100 mg/dL 以下程度の高 HDL 血症の場合：

薬剤投与 (エストロゲン、フィブラート系薬剤、スタチン系薬剤、女性ホルモン剤)、運動、減量、アルコール摂取など。

### 4、臨床経過および予後

未だ明らかでない。

### 5、小児において

ホモ接合体では、血清 HDL-C 130-250 mg/dL, CETP 蛋白量は、1.0ng/mL 以下を呈する。ヘテロ接合体では、HDL-C が高値を示すが、正常者とのオーバーラップがある。ホモ接合体では、角膜輪を持つ症例がある。

注) 欧米においては、CETP 阻害剤が開発され、臨床試験が複数実施されたが不成功に終わった。現在、他の化合物を用いた臨床試験が行われている。

(別表1)

## 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。

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

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)診断指針

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  $\mu$  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

(別表2)

### 尿素サイクル異常症の診療ガイドライン

本ガイドライン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、HHH症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症である。

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                      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p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. 疾患概念

尿素サイクルは主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成されている。尿素サイクル異常症では、この尿素サイクルにおける尿素を生成する過程の遺伝的障害によって高アンモニア血症を呈する。尿素サイクルにかかわる酵素として、carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1)、ornithine transcarbamylase (OTC)、argininosuccinate synthetase (ASS)、argininosuccinate lyase (ASL) and arginase 1 (ARG1)、N-acetylglutamate synthase (NAGS)、ornithine/citrulline antiporter (ORNT1)があげられる。それぞれの欠損によりCPS1欠損症(MIM #237300)、OTC欠損症(#311250)、高シトルリン血症I型(#215700)、アルギニノコハク酸尿症(#207900)、アルギニン血症(#20780)、NAGS欠損症(#237310)やhyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) 症候群(#238970)をきたす。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

る先天代謝異常症のほか、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。

## 2. 臨床疫学

尿素サイクル異常症の発症頻度は1 : 8,000 ~ 44,000人と考えられている<sup>1, 2)</sup>。わが国における頻度としては、CPS1 : 80万人に1人、OTC : 8万人に1人、シトルリン血症I型 : 53万人に1人、アルギニノコハク酸尿症 : 7万人に1人<sup>14)</sup>、アルギニン血症 : 220万人に1人との報告<sup>15)</sup>がある。

## 3. 臨床症状の特徴と臨床病型

### 1) 臨床症状

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症は、異化の亢進（発熱、絶食など）、蛋白質の過剰摂取、薬物などによって生じる<sup>1, 2)</sup>。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる<sup>3, 4)</sup>。同じ遺伝子変異を持つ同胞でも発症時期や重症度が異なることもある<sup>5)</sup>。女性患者では出産後に発症、または症状の悪化がみられることがある。OTC欠損症の女性では、X染色体不活化の偏りの程度によって、無症状から新生児期発症まで様々な病態が存在する。また、髪の毛のねじれはアルギニノコハク酸尿症に、小児期から進行する両側麻痺はアルギニン血症やHHH症候群によくみられる症状であり<sup>1, 6, 7)</sup>、これらは高アンモニア血症がほとんど見られなくても進行する。

表1 主な尿素サイクル異常症の特徴<sup>1- 4)</sup>

疾患名	主な症状	上昇するアミノ酸			遺伝形式	遺伝子
		血中	尿中	オロット酸		
CPS1 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		-	AR	2q35
OTC 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		++	XLR	Xp21.1
シトルリン血症 I型	高アンモニア血症	シトルリン		++	AR	9q34
アルギニノ コハク酸尿症	高アンモニア血症 肝腫大、毛髪異常	アルギニノ コハク酸、 シトルリン	アルギニノ コハク酸	+	AR	7cen-q
アルギニン血症	高アンモニア血症 痙攣性対麻痺	アルギニン	アルギニン リジン シスチン	++	AR	6q23
NAGS 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		-	AR	17q21.
オルニチンアミノ	脳回転状脈絡膜変性	オルニチン		+ / -	AR	10q26

基転移酵素欠損症 症、新生児期高アン  
モニア血症

## 2) 病期ごとにみられる主な臨床症状<sup>8,9)</sup>

### 急性期

意識レベルの変化（傾眠、不活発、昏睡）、急性脳症、痙攣、失調、脳梗塞様変化、一過性視力障害、嘔吐や食欲不振、肝障害、多臓器不全、末梢循環不全、産後精神科疾患、精神科的異常

新生児期：敗血症様症状、体温不安定、呼吸困難、多呼吸

### 慢性期

混乱、不活発、めまい、頭痛、振戦、失調、構音障害、羽ばたき振戦、学習障害、精神神経発達遅滞、舞踏運動、小脳失調、持続性皮質盲、進行性痙性両麻痺/四肢麻痺、蛋白嫌い、腹痛、嘔吐、成長障害、肝腫大、肝酵素上昇、精神科的異常、自傷、自閉症、毛髪異常、皮膚炎

### 疾患特異的な症状

毛髪異常：アルギニノコハク酸尿症

進行性痙性両麻痺：高アルギニン血症、HHH症候群

脳回転状脈絡網膜萎縮：オルニチンアミノ基転移酵素欠損症

### 尿素サイクル異常症患者に高アンモニア血症をきたす誘因<sup>1, 8)</sup>

感染、発熱、嘔吐、消化管出血、カロリー摂取不足、蛋白摂取不足、異化の亢進、子宮退縮、化学療法、糖質コルチコイド過剰、過剰な運動、全身麻酔下の手術、蛋白過剰摂取、薬物（valproate, l-asparaginase, topiramate, carbamazepine, phenobarbitone, phenytoine, primidone, furosemide, hydrochlorothiazide, salicylatesなど）

## 3) 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。蛋白負荷や、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。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。

### 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。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、異化亢進した際や蛋白過剰摂取時に再発することがある。

### 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。

## 4. 診断基準

## 1) 検査所見<sup>1, 2, 8, 9)</sup>

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 >45mg/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。

## 2) 診断の根拠となる特殊検査<sup>1, 2, 8, 9)</sup>

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欠損症、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が、偽陰性となることも少なくない。

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。

## 3) 鑑別診断<sup>1, 8)</sup>

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。

## 4) 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>40mg/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

(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。

## 5) 新生児スクリーニングで発見された尿素サイクル異常症の診断

新生児スクリーニングで発見されうる尿素サイクル異常症は、シトルリン血症Ⅰ型とアルギニノコハク酸尿症である。いずれもシトルリンの高値をきたす。CPS1 欠損症と OTC 欠損症、NAGS 欠損症、HHH 症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症は新生児スクリーニングでは発見されない。また、アルギニン血症はスクリーニングの対象疾患とされていない。

診断基準の(2)検査データ ( 血中アンモニア、 血液ガス分析、 血糖 ) と(3)特異的検査 ( 血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析、 酵素活性測定あるいは遺伝子解析 ) を行い、確定診断を進める。

シトルリン血症Ⅰ型とアルギニノコハク酸尿症の血中アミノ酸分析においては、血中グルタミンと血中シトルリンが高値である。シトルリン血症では血中シトルリン>1,000 μmol/L (17.5mg/dl)程度となることもあるが、最重症例はマススクリーニングの結果が判明する前に発症する。そのためマススクリーニング発見例では血中シトルリンが 100 μmol/L (1.8mg/dl)程度のこともある。アルギニノコハク酸尿症では尿中アミノ酸分析を行い、尿中に通常であれば検出されないアルギニノコハク酸が検出される (HPLC 法によるアミノ酸分析が必要である)。

## 5. 治療と管理

尿素サイクル異常症の治療は、急性期と慢性期に分けられる。急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期にわたり血中アンモニア値を正常に保ち、患者の良好な成長発達を目標とする。

### 1) 急性発症例への対応

急性期にはまず絶食とし、薬物治療によるアンモニアの低下をおこなう。蛋白異化を抑制するため、ブドウ糖電解質液\*の十分な輸液 10%グルコースもしくは PI, CV カテーテルを用いた高濃度輸液 (60 - 100kcal/kg/d、施設によりこれ以下もある) を行う (推奨度 B)。

高血糖 (新生児>280mg/dl、新生児期以降>180mg/dl) を認めた場合は、インスリン\*を 0.01~0.1U/kg/時 で開始する (推奨度 B)。インスリンは細胞内へのブドウ糖の移行を促すことにより、代謝サイクルの悪循環を回復させる働きがあるとされている。

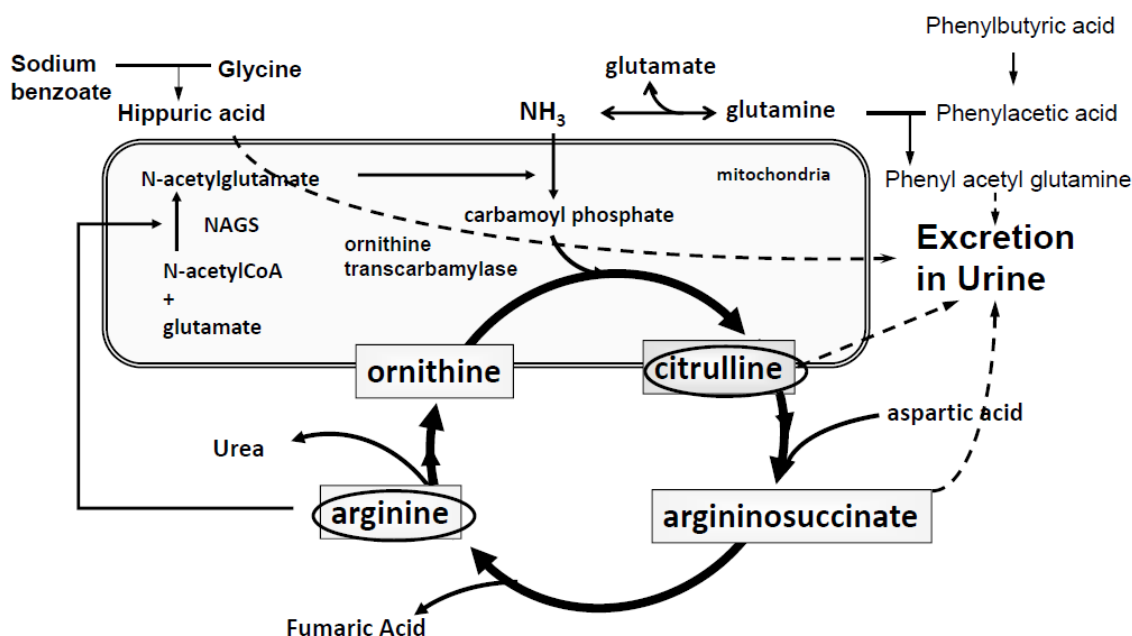
高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニン\*（アルギU®、負荷試験用のアルギニンでも代用可 100-250mg/kg/d 経静脈投与）（推奨度 B）やシトルリン（100-250mg/kg/d 経口投与、食品としての扱い、OTC 欠損症、CPSI 欠損症に使用）（推奨度 B）が使用される。アルギニンが欠乏すると尿素サイクルの代謝反応に必要なオルニチンも欠乏し、アンモニアの除去がさらに困難になる。また、アルギニンは蛋白質の合成に必須のアミノ酸であるため、欠乏すると蛋白の異化が亢進する。そのため、高アルギニン血症以外では、まずアルギニンの静注製剤の投与を行う。シトルリンは OTC 欠損症、CPSI 欠損症に有効であり、アルギニンよりもアンモニア除去に対する効果が高いと考えられている。

注）シトルリンは医薬品としては取り扱われていないので、サプリメント、日本先天代謝異常学会からの食品としての供給などを利用して経口投与する。

フェニル酪酸ナトリウム\*（ブフェニール® 200-300mg/kg/d 経口投与）（推奨度 B）安息香酸ナトリウム\*\*\*（100-250mg/kg/d 経静脈投与 院内調整）（推奨度 B）は余剰窒素の排泄を目的として使用される<sup>1, 13</sup>。

通常数時間でアンモニアは低下してくるが、改善しない場合（血中アンモニア 600 μg/dl 以上が持続または上昇傾向など、施設の透析実施状況も考慮）は速やかに血液透析、または血液ろ過透析を行う（推奨度 B）。腹膜透析ではアンモニアの除去効率は悪く（推奨度 C）、透析治療が困難であれば速やかな移送が望ましい（推奨度 B）。専門施設では新生児であっても血液透析治療を行うことが可能である。透析治療の適応は地域、施設、専門性によって異なる可能性がある。

## Urea Cycle



注）フェニル酪酸ナトリウムは 2013 年 1 月にブフェニール®として国内販売が開始されている。初期投与量は添付文書とは異なり 200-300 mg/kg/d 程度とし、効果と副作用を勘案しながら増量を検討する（適正使用情報を参照）。



注) 安息香酸ナトリウムは試薬を院内調整して静注製剤として用いられている。

アンモニアが低下し経口摂取が可能になれば、蛋白除去ミルク (S-23) で調整しながら必須アミノ酸製剤\*または自然蛋白 (ミルクや食事など) を徐々に増量する (**推奨度 B**)。注射剤も内服に切り替え、自然蛋白と必須アミノ酸製剤で総蛋白質 1.0-1.2g/kg/d 程度を目標とする (**推奨度 B**)。総蛋白質の摂取量の目標は症例ごとに異なるが、シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけ蛋白質摂取の制限が軽減できるように努める。

HHH 症候群では蛋白質の制限、アルギニンの投与、ラクツロースの内服などで治療を行い、予後は比較的良好とされている<sup>16)</sup>。また、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症には高アンモニア血症時にはアルギニン、その後の治療には低アルギニン食が試みられる。

## 2) 慢性期の治療

慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。OTC 欠損症、CPSI 欠損症では、蛋白質 (アミノ酸製剤などを含む) を 1.25 - 1.75g/kg/d 程度を目標とし (**推奨度 B**) シトルリン血症とアルギニノコハク酸尿症では 1.75g/kg/d 程度を目安とする (**推奨度 B**)。患者の残存酵素活性により調節が必要であり、食事療法が不十分であるとアンモニアとグルタミンが高値となり、感染などを契機とした急性増悪を起こしやすい。総蛋白質の摂取量の目標は症例ごとに異なるが、シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけ蛋白質摂取の制限が軽減できるように努める。

急性増悪時には「2) 急性発症例への対応」に準じて、ブドウ糖電解質液輸液を開始し、アンモニアの上昇の程度によって、急性期に準じた薬物治療を行う (**推奨度 B**)。食事療法が厳しすぎると、発育障害、皮膚炎、発毛異常などが見られる。蛋白制限を行うときには、必須アミノ酸の投与を合わせて行う。

蛋白質摂取の制限を行うとカルニチン欠乏をきたすことがあるため、血中カルニチンを測定し、欠乏を認めれば血中カルニチン 50  $\mu\text{mol/L}$  を目標に L-カルニチン投与を行う。 (**推奨度 B**)

腸内細菌によるアンモニア酸性の抑制のため、ラクツロース、メトロニダゾールの内服を行う。 (**推奨度 B**)

表 2 尿素サイクル異常症の薬物治療

	急性期の治療	慢性期の治療
L-アルギニン*	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(アルギニン血症では使用しない)		
L-シトルリン***	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(OTC 欠損症、CPSI 欠損症に有効)		
安息香酸ナトリウム***	100-250mg/kg/d	100-250mg/kg/d
(研究用試薬を院内調整して用いる)		
フェニル酪酸ナトリウム*	200-300mg/kg/d	200-300mg/kg/d
(ブフェニールとして市販されている)		
L-カルニチン*		20-50mg/kg/d

治療効果の判定には、身長体重の順調な増加、血中アンモニア値、アミノ酸（特にグルタミン、アルギニン、シトルリン、グリシン、その他の必須アミノ酸）、トランスアミナーゼ、BUN、電解質を定期的にチェックし、ときに肝臓や頭部の画像診断を行う。通常月に1回の外来受診と血液検査が必要であるが、血中アンモニア値が安定している場合には適宜受診の間隔を調節できる。

OTC 欠損症や CPSI 欠損症では、血中アンモニア値は  $150 \mu\text{g/dl}$  以下、グルタミン  $1,000 \mu\text{mol/L}$  以下、アルギニン  $80 - 150 \mu\text{mol/L}$  以下を治療効果判定の指標とする。安息香酸はグリシン抱合により排出されるため、使用時にはグリシンを  $100 - 150 \mu\text{mol/L}$  になるように留意する（フェニル酪酸ナトリウムの使用時は分枝鎖アミノ酸の低下が報告されているので、分枝鎖アミノ酸の投与も考慮する。血中イソロイシン  $25 \mu\text{mol/L}$  以上を指標とする。

予防接種は積極的に行うことが望ましい。特に任意接種のインフルエンザ、水痘なども接種するように進める。

### 3) 新生児スクリーニング陽性例への対応

新生児スクリーニングで発見される尿素サイクル異常症は、シトルリン血症Ⅰ型とアルギニノコハク酸尿症である。それぞれの治療は、上述の「1) 急性発症例への対応」に従う。マススクリーニングでは最重症例はすでに発症しているため、「1) 急性発症例への対応」に示された治療が不要であることもある。その場合には「2) 慢性期の治療」に準じて治療を開始する。

### 4) OTC 欠損症の女性患者の治療

高アンモニア血症や肝機能障害で発見された OTC 欠損症の女性患者の予後は不良であることもある。発症した女性患者には積極的に治療を行い（推奨度 B）、肝移植の適応も考慮する（推奨度 B）。全く無症状のヘテロ女性に治療を行うかどうかは定見が得られていないが、定期的な経過観察として少なくとも年1回程度の一般生化学的検査血中アンモニア、血中アミノ酸分析などを行うことが望ましい。

### 5) 遺伝カウンセリング

CPSI 欠損症・シトルリン血症Ⅰ型・アルギニノコハク酸尿症・NAGS 欠損症・高アルギニン血症は、常染色体劣性形式で遺伝する。OTC 欠損症は X 連鎖形式で遺伝する。確定診断後には遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。家系内罹患患者における病因遺伝子変異が判明していれば、分子遺伝学的検査による出生前診断が可能である。

### 6) 肝移植

先天代謝異常症に対して肝移植が行われるようになった<sup>10)</sup>。尿素サイクル異常症における適応は、血液浄化療法から離脱できない症例、急性増悪を繰り返す症例が考えられる（推奨度 B）。わが国においては生体肝移植が行われ、良好な結果を得ている。わが国では血縁者がドナーとなることがほとんどであるため、肝移植の説明には倫理的な配慮が必要である。OTC 欠損症の女性も発症後は肝移植の適応と考えられる（推奨度 B）。

初発時の高アンモニア血症による脳障害を最小限にとどめて、その後の急性増悪の前に生体肝移植を行うことが望ましい。

アルギニノコハク酸尿症では肝移植を行うと管理が容易になるものの、移植後も神経症状が進行する場合

があり、肝移植の適応には慎重な考慮が必要である（推奨度D）。

## 5. 予後と成人期の課題

尿素サイクル異常症患者の予後は、以前に比べて改善している<sup>11, 12)</sup>。専門施設における治療や血液浄化療法が積極的に行われていることが理由の一つであると考えられる。しかし、新生児期発症の OTC 欠損症、CPS1 欠損症では死亡例も少なくない。OTC 欠損症のヘテロ女性においても、長期的には急性増悪を発症し、生命に関わることがある。生命予後や重篤な後遺症は発症時の最高血中アンモニア値やその持続時間と関連している。発症時の最高血中アンモニア値 600  $\mu\text{g}/\text{dl}$  を超える症例では、死亡例や後遺症を残す例が多いが、以前に比べると神経学的予後も改善してきた<sup>11, 12)</sup>。一時的に著明な高アンモニア血症を呈しても、治療によって速やかに正常化させることができれば、予後が良好な症例もある。

成人期においてもアルギニン、シトルリン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムなどの薬物や、蛋白除去ミルク、低蛋白食などの食事治療が必要である。急性増悪期には入院し、経静脈的な薬物投与や血液浄化療法がおこなわれる。さらに肝移植の適応となる症例もある。そのため、高額な医療費、日常生活の制限が必要となる患者が少なくない。フェニル酪酸ナトリウムやL-カルニチンの投与を継続している場合には、特に治療費が高額になると考えられる。また、尿素サイクル異常症の女性が妊娠した場合には、出産直後から急性増悪をきたすことがあり注意が必要である。

## 6. 引用文献

- 1) Brusilow SW, Horwich AL: Urea cycle enzymes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The metabolic and molecular basis of inherited disease, 8<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York, pp1909-1963, 2001
- 2) Wilcken B: Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2004, 81(Suppl 1):S86-S91.
- 3) Bachmann C: Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. Eur J Pediatr 2003, 162:410-416.
- 4) Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM: Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis 2005, 28:407-414.
- 5) Ausems MG, Bakker E, Berger R, Duran M, van Diggelen OP, Keulemans JL, de Valk HW, Kneppers AL, Dorland L, Eskes PF, et al: Asymptomatic and late-onset ornithinetranscarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: clinical, biochemical and DNA analyses in a four-generation family. Am J Med Genet 1997, 68:236-239.
- 6) Crombez EA, Cederbaum SD: Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. Mol Genet Metab 2005, 84:243-251.
- 7) Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, Boldrini R, Meli C, Donati A, Burlina AB, Rizzo C, Di Capua M, Fariello G, Dionisi-Vici C: Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia- homocitrullinuria syndrome. Neurology 2001, 57:911-914.
- 8) 三淵浩、遠藤文夫：尿素サイクル異常症 小児内科 41 (増刊): 359-364, 2009
- 9) Endo F, Matsuura T, Yanagida K et al.: Clinical manifestation of inborn errors of urea cycle and related metabolic disorders during childhood. J Nutr, 134, 1605S-1609S, 2004

- 10) Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al.: Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorder: A review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver transplantation* 11, 1332-1342, 2005
- 11) Uchino T, Endo F, Matsuda I: Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 21: 151-159, 1998
- 12) Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J. Hum. Genet.* 58, 285-292, 2013
- 13) Survival after Treatment with Phenylacetate and Benzoate for Urea-Cycle Disorders  
Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A, *N Engl J Med* 2007; 356:2282-2292
- 14) 山口清次: タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 平成 23 年度報告書, 2012
- 15) Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K (1991a) Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 39:228-229
- 16) Rodes, M., Ribes, A., Pineda, M., Alvarez, L., Fabregas, I., Fernandez Alvarez, E., Coude, F. X., Grimber, G. A new family affected by the syndrome of hyperornithinaemia, hyperammonaemia and homocitrullinuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 10: 73-81, 1987

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

2013年7月26日版

2013年12月14日改訂版

2013年11月25日改訂版

## 研究成果の刊行に関する一覧表 25年度

## 書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	杉江秀夫、福田冬季子、杉江陽子	糖原病「糖原病0型」「糖原病I型」「糖原病V型」「糖原病VII型」	遠藤文夫	先天代謝異常ハンドブック	中山書店	東京	2013	Pp172-174,180-1820
2	杉江秀夫	ミオグロビン尿症の診断と鑑別	内野誠、青木正志	筋疾患診療ハンドブック	中外医学社	東京	2013	pp99 - 103
3	森雅人、杉江秀夫	ミトコンドリア病	小林祥泰、水澤英洋	神経疾患の最新の治療2012-2014	南光堂	東京	2012	pp340 - 343

## 雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
4	Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, Massaad MJ, Yeng Looi C, Kumaki S, Kure S, Geha RS, Tsuchiya S.	T-cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation.	J Allergy Clin Immunol.	132	648-655	2013
5	Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Kure S.	Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache.	Pediatrics.	133	e245-7	2014
6	Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S.	Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome.	Pediatr Transplant.	18	E25-30	2014

7	Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, <b>Ohura T</b> , Nagao M, Noguchi A, Mushiohake S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T.	Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage.	Mol Genet Metab.	109	9-13	2013
8	高柳 正樹	Reye症候群はどこへ行った？	小児内科	45	2052-2055	2013
9	Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasawa H, Okazaki Y, Thorburn DR, <b>Ohtake A</b>	Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome.	Pediatr Int	56 (2)	in press	2014
10	<b>Ohtake A</b> , Murayama, K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y	Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification.	Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria.)	1840(4)	1355-1359	2014
11	Enkai S, Koinuma S, Ito R, Iigaki J, Hasegawa Y, Murayama K, <b>Ohtake A</b>	Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder.	Pediatr Int	55 (4)	e103-6	2013
12	Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S	Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1	Analytical and Bioanalytical Chemistry	405(4)	1345-1351	2013
13	Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montaña AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T	Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses	Molecular Genetics and Metabolism	110(1-2)	42-53	2013
14	Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y	Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan	日本マススクリーニング学会誌	23(3)	270-276	2013

15	山口清次	MS 解析による代謝障害の診断	分子消化器病	10(1)	72-78	2013
16	山口清次	新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入	日本周産期・新生児医学会雑誌	48(4)	827-829	2013
17	山口清次	タンデムマススクリーニングとは	チャイルドヘルス	16(2)	81-87	2013
18	山口清次	タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断	小児科臨床	66(2)	193-198	2013
19	花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 佐々木泰子, 野町祥介, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛伸之, 穴沢昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介	タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2) -患者データ, 再採血率, 精査率から考える-	日本マス・スクリーニング学会誌	23(1)	61-67	2013
20	高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次	新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症 : 有機酸とアシルカルニチンの推移	日本マス・スクリーニング学会誌	23(1)	49-53	2013
21	山口清次	小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用 : 最近の進歩	臨床病理	61(9)	817-824	2013
22	Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N.	A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link?	Hum Genet	133	225-34	2014

23	Murata KY, <b>Sugie H</b> , Nishino I, Kondo T, Ito H.	A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Muscle Nerve	49	295-6	2014
24	Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, <b>Sugie H</b> , Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I	<b>Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology.</b>	Neuromuscul Disord.	22	389-93	2012
25	Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, <b>Sugie H</b> , Sasaki M, Nishino I	<b>Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia.</b>	Neuromuscul Disord	22	162-5	2012
27	Hori T, <b>Fukao T</b> , Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N.	Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in	Hum Mutat	34	473-480	2013
28	Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, <b>Fukao T</b> , Lee WH, Oppermann U, Yue WW.	A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency.	J Inherit Metab Dis.	In press		
29	Buhaş D, Bernard G, <b>Fukao T</b> , Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA.	A treatable new cause of cholea: beta-ketothiolase deficiency.	Movement Disorders	28	1054-1056	2013
30	<b>Fukao T</b> , Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N.	Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2 and 3 in a Patient with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency.	Mol Genet Metab	110	184-187	2013
31	Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, <b>Fukao T</b> , Saito T.	Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals.	J Hum Genet	58(12)	788-93	2013
32	Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, <b>Fukao T</b> .	Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India.	Brain Dev.	In press		



33	Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M	Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings.	Mol Genet Metab.	108	172-177	2013
34	後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之	ポンベ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用	日本マススクリーニング学会誌	23	51-55	2013
35	Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F	Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes.	J. Hum. Genet		in press	2013
36	Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F.	VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection.				2013
37	Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S	p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males.	Eur J Neurol			2013
38	Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S	Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study.	J. Hum. Genet.			2013