

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 24-25 年度 総合研究報告書

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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

### [ ] 分担研究報告

1. ビオプテリン代謝異常症の診療ガイドラインと総合的な対策に関する研究・・・・・・・・31  
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と総合的な対策に関する研究・・・・・・・・34  
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 欠損症症候群の診療ガイドラインと  
総合的な対策について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37  
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）の診療ガイドライン作成と総合的な対策について・・・・47  
大浦 敏博  
仙台市立病院小児科、東北大学医学部小児科
5. 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に関する研究・・・・56  
高柳 正樹  
千葉県こども病院副病院長
6. 先天性高乳酸血症症候群の診療ガイドラインと総合的な対策についての研究・・・・60  
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 66  
山口 清次  
島根大学医学部小児科

8.	糖原病の診断治療基準作成と総合的な対策について	80
	杉江 秀夫	
	自治医科大学小児科	
9.	代表的疾患における診断基準、診療ガイドライン案策定のための検討と 先天性ケトン代謝異常症の診療ガイドラインと総合的な対策について	93
	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診断基準と診療上の注意点	97
	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	100
	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の診療ガイドライン作成と総合的な対策に関する研究	103
	中村 公俊	
	熊本大学医学部附属病院小児科	
[ ]	診断基準	107
[ ]	ガイドライン	149
[ ]	研究成果の刊行に関する一覧表	231
[ ]	研究成果の刊行物・別刷	241
[ ]	研究構成員	633

## 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

先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、この範疇に入る疾患数が極めて多い。そして、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。これは我が国だけの特殊な状況ではなく、欧州、北米をみてもその実情は共通している。我が国においてはタンデムマスによる新生児スクリーニングが公費負担によって全国で広まりつつある。これらの対象疾患について学会が認定する診断・治療基準の策定は急務である。欧州では 2012 年に尿素サイクル異常症の診断治療基準が初めて学会の手によって作成された。米国でもほぼ同じ状況である。しかも、患者数が少ないことなどから、高いレベルのエビデンスに基づいた基準は達成されていない。極めて希少な疾患の診療においては、その特殊な背景を考え、いかに医学的に妥当性のある基準を作成するかという基本的な問題も考えていく必要がある。

このような背景のもとで、先天代謝異常症の診療の標準化を図るために平成 24 年度及び 25 年度に診断基準案と治療を含む診療ガイドライン案を作成した。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、ビ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。当初の研究目的は達成したと考える。今後の課題は多い、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)は稀である。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。

なお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。

### 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態学 教授
- ・ 太田孝男 琉球大学大学院医学系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



## 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 主任医長
- ・ 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 医科医員(大学院生)
- ・ 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 大学院生
- ・ 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科学部臨床検査学科 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系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目指し、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、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治療ガイドラインの確立も、国際的にみても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形成する方向での研究と位置付けた。

対象疾患として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て、我が国における診断治療の標準化を目指した診断基準及び治療ガイドラインの策定を目指すものである。

研究期間としては2年間を予定し、この期間に達成すべきこととして4つの目標を掲げた。

### 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す。診断基準の策定は最も優先されるべき課題であり、初年度から早急に取り組むこととした。

### 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の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すものとした。

### 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に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を目指した。

### 4) 新規治療薬の臨床研究、効果検証、新薬開発

先天代謝異常の治療はいまだ臨床的に十分なレベルに到達していない。このことは、この範疇に入る患者の生命予後知的予後がまだまだ十分ではないことに直接つながっている。そこで、我が国における治療状況を速やかに向上していく努力が必要である。まず、すでに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(カルバゲル、ニチシノン、シスタダデインなど)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。これらの海外で開発された薬剤とは別に、海外の研究においても、新規薬剤の開発への研究は精力的になされている。本研究組織においてはこれまで我が国において基礎研究が進み臨床応用の可能性のある新規治療薬(ベザフィブレートなど)について、臨床応用への展望が開けるよう、患者情報の収集などを含めた取り組みを行うこととした。またこれまで我

が国への導入の計画が進んでいない薬剤も次々と出現している。たとえば欧州において最初に開発された先天性高アンモニア血症の治療薬であるカルバグルについては、すでに米国でも使用されている。このような新規の薬剤については学会と協力した臨床研究の体制作りをすすめることとした。

なおエビデンスレベルについてはMINDs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ため、エビデンスレベルの提示は最小限にとどめた。

一方で、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した。診断基準とともに治療ガイドラインを作成し、患者会及び奥山班との共同での登録制度の整備をさらに進めた。次世代シーケンサーによる原因解明に関する研究班(松原班)とも連携を行った。

## 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

本研究における対象疾患と分担は以下の通りである。

### 1) 対象疾患

本研究の対象疾患はアミノ酸代謝異常症(呉)、ピオブテリン代謝障害(新宅)、尿素サイクル異常症(遠藤・中村)、有機酸代謝異常症(高柳)、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が主に担当した。

## 2) 治療ガイドラインの作成

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、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

-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

患者会組織と連携しながら平成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

本研究の主要な目的は、先天代謝異常症の診断基準の作成と治療ガイドラインの作成である。先天代謝異常症の数は数百にも及ぶ。しかし我が国において診療を行う上での優先順位があり、それは今回の研究課題になっているマス・スクリーニングに関連した疾患である。

診断基準は主に平成 24 年度の研究で作成した。またガイドラインについては主に平成 25 年度の研究でその案を示した。これらは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「学会認定された疾患の診断基準」とガイドライン(案)としてこの冊子の末尾にまとめて収録した。

以下の項では各分担研究者が実施した診断基準の策定に至る独自の研究結果を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

ビオプテリン代謝異常症(以下 BH4 欠損症)分担研究者の新作はビオプテリン代謝異常症(以下 BH4 欠損症)の診療ガイドライン作成の研究を実施した。

平成 24 年度には診断基準の作成に関する研究を実施した。この研究においては、新作らは新生児マス・スクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症(HPA)の 17 名を対象に BH4 欠損症の鑑別診断を行った。そのなかで 4 歳以上の古典的 PKU を含む HPA 患者にはテトラヒドロビオプテリン(BH4)反応性 PKU の鑑別診断を行った。プテリジン分析と乾燥濾紙血ジヒドロプテリジン還元酵素(DHPR)活性の測定と BH4 経口負荷試験を行うことにより正確な鑑別には、プテリジン分析と DHPR 活性の測定が必須の検査であることが明らかになった。

平成 25 年度には「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」を担当した。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。

ここで作成された診療ガイドライン案では、(1) GTPCH 欠損症、PTPS 欠損症、PCD 欠損症では BH4 投与により治療を行う、(2) 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、(3) 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、とした。

我が国の医療状況の中で問題になるのはセロトニンの補充である。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が使用されている。本研究では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い。

#### b. アミノ酸代謝異常症

分担研究者の呉は平成 24 年度の研究では、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を作成する研究をおこなった。アミノ酸代謝異常症には多くの疾患が含まれる。そこで、呉はアミノ酸代謝異常症の全般的な診断に関する基準の作成をまず行った。同時に個別疾患の診断基準の作成を試みた。「アミノ酸代謝異常症の診断基準」アミノ酸代謝異常症の全般にわたる診断の進め方と最終的な診断に至る基準を示した。ここで作成した診断基準は、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。

個別疾患としてはアミノ酸代謝異常症のなかでは疾患の重要性などを鑑みて、すなわち、(1) フェニルケトン尿症、(2) メーブルシロップ尿症、(3) ホモシスチン尿症の 3 種のアミノ酸代謝異常症について日本先天代謝異常学会との共同で診断基準を作成した。

平成 25 年度研究においては、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「診療ガイドライン」を検討するとともに、個別疾患ではフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。これらは診断基準案と同様に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。

ここで作成したフェニルケトン尿症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）。

活性型ビオプテリン BH4 製剤の投与は新しい治療法として普及しつつある。BH4に反応する患者においては、まず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。新生児マス・スクリーニングが開始されて以降、診断された患者のおよ半数は成人期に達している。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点についても検討した。

### c. 尿素サイクル異常症

平成24年度の研究では、分担研究者の中村は先天性尿素サイクル異常症の診断基準の作成を行った。

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。

この研究では、あらたに臨床病型の分類をおこなった。すなわち、尿素サイクル異常症の臨床病型を 発症前型、 新生児期発症型、 遅発型とした。また

主要症状および臨床所見として、とくに血中アンモニアの範囲の設定などを以下のように行った。

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。

以上の検査結果に基づいてさらに診断の根拠となる特殊検査として、血中・尿中アミノ酸分析の異常高値あるは低値、尿有機酸分析における尿中オロト酸測定、酵素診断あるいは遺伝子解析、タンデムマス検査をあげている。

さらに平成25年度は尿素サイクル異常症の診療ガイドラインの作成を行った。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。

そこで、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。

この理由として、Lシトルリンについては薬剤として開発されていないこと、我が国では食品として認可されサプリメント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ことがあげられる。そこで、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、その臨床的効果を検討した。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。

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。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。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。

欧州機構では欧州先天代謝異常学会との共同で尿素サイクル異常症の診断基準の策定を行っている。米国においても現在作業がなされている。これらの国際的な動きと統一して、今後の検討を進めていく必要がある。

#### 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平成 24 年度の研究ではグルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT1DS) の診断基準の策定の研究を実施した。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) は疾患の発症機序と治療方法に関して、まだ現在進行形で研究が進められている。本疾患の病態は転送タンパクの遺伝的に異常によって、脳内へのグルコースの供給が障害されていることが判明している。そのため、慢性的に脳神経系の糖欠乏状態が持続する。その結果、てんかん発作等の神経変性症状や神経・精神的退行が進行する。早期に診断に至れば、ケトン食療法を開始でき、脳低血糖状態を是正することが可能である。現在、乳児期においてはケトン乳 (明治乳業: ケトンフォーミュラ) が開発されており、乳児期早期より治療が可能である。

早期診断の課題の一つは疾患への理解の不足であろう。今回の全国的な調査では詳細な臨床検査についても実施している。これらの結果の分析では、本症は、乳児 > 幼児期に発症し、初発症状としては異常眼球運動発作、無呼吸発作、けいれん発作が先行し、合併てんかん発作型は、全般性強直間代、ミオクロニー、欠神、脱力、部分発作と多彩であった。また神経学的所見も重要であり程度の差はあれ高率に筋緊張低下、小脳失調、ジストニー肢位、軽度の痙性や構音障害を呈することがわかった。このような発作性症状と軽度の発達、神経症状を見た場合は、まず本症も鑑別診断にいて髄液検査をすることが重要と考えられた。疾患に関する知識の普及は今後の課題である。同時に診断においては通常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ので、検査体制の整備も重要である。

そこで、本研究では、平成 24 年度の研究として (1) 国内外の診断と治療の現状、(2) 現在の診断へのアプローチ、(3) 治療方法として開発されつつ高ケトン食療法についての現状、についての検討を詳細に行っている。

関連する学会との関連では、日本小児神経学会共同研究支援を受け、研究協力施設 (委員)、患者会とコア診療ネットワークの作成が進んでいる。このような事業を通じて、症例登録作業を行うことが今後の症例の集積と詳細な検討に重要であると考えられる。また早期治療により慢性的脳神経系糖欠乏による後遺症が予防あるいは軽減される事実が明らかになったの

で、全国の患者登録の促進により症例の蓄積と早期臨床症状の分析を進めていくことはとくに予後の改善の点でも重要と考えられる。

診断検査については、現在実施されている有効な検査に赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験がある。しかしこの検査は煩雑であり、実施可能な専門的な施設も限られている。最終的には、早期発見の生化学的マーカー等の発見を達成する必要があると同時に、さらに改善されたケトン食治療のメニューなどを通して、患者の予後改善につながる努力がさらに必要である。

平成 25 年度の研究では診療ガイドラインの策定を行った。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。

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。

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）が主体であり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

平成 24 年度の研究では、分担研究者の大浦はシトリン欠損症の診断基準と診療ガイドラインの策定に向けた研究を実施した。

シト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。シトリンの障害による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。

シトリンをコードする遺伝子は SLC25A13 で成人

発症 型シトリン血症の原因遺伝子として初めて単離された CTLN2 の発症頻度は約 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することになる。シトリン欠損症は小児期の病型である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）と成人期の病型である成人発症 型シトリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の 2 型に分類される。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる。多くの患者が無症状で経過しているは、いまだ診断されない状況に在るものと推定される。

CTLN2 を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関与が推定されているものの、いまだ明確ではない。過剰な糖負荷は細胞質内の「NADH 過剰・NAD+ 枯渇」状態をもたらすため、糖類を嫌う食癖はこれをさけるための自己防衛反応と考えられる。

NICCD の 40% は新生児マス・スクリーニング陽性を契機に診断され、60% は遷延性黄疸より胆道閉鎖、新生児肝炎が疑われ受診している。しかし、特徴的臨床症状は一過性であり、急性期を過ぎると診断は困難であるため、最終診断は遺伝子検査が必要である。また、患児では 1 歳以降糖質を好まず高蛋白、高脂肪食を好むという食癖があり、診断の一助となる。

平成 24 年度の研究では大浦は主に NICCD の早期発見のための診断基準を作成した。本疾患は我が国において大浦らによって初めて明らかにされたものであり、大浦自身が経験している症例もかなり蓄積されている。今回の研究ではこれらの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・協力し診断基準を作成した。

診断基準の概要は（1）確定診断、（2）臨床病型、（3）臨床像、（4）診断基準から構成されている。本疾患の調査研究はこれまでも繰り返し実施されてきており、また最近では遺伝子検査が普及しているところから、詳細な診断基準の作業が可能になっている。この診断基準の特徴をあげると、多彩な臨床症状から本疾患を疑い生化学検査を実施し、最終的な診断は遺伝子検査を実施するというものである。

平成 25 年度の研究では大浦は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おこなった。診療ガイドラインは、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、性質の異なる臨床症状の特徴を示し、これに伴い治療方法も変化していくからである。

シトリン欠損症の診療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 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。

#### f. 有機酸血症

平成 24 年度には分担研究者の高柳は有機酸血症に関する診断基準の策定研究を実施した。

この研究においては、日本先天代謝異常学会に設置されている診断基準策定委員会 (深尾委員長) が作成した診断基準と診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。

実際には有機酸血症の範疇には数多くの疾患が含まれている。一般的に使用されている専門書によると 47 疾患が挙げられている。また分担研究者の高柳らが 2009 年にまとめた我が国の有機酸代謝異常症の全国調査によれば、高乳酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、ホロカルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸尿症 型、グルタル酸尿症

型は頻度の比較的高い疾患である。これらの背景から、本研究ではまず、メチロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PA)、イソ吉草酸血症 (IVA)、グルタル酸血症 型 (GAI)、ヒドロキシメチルグルタル酸血症 (HGM-CoAL) の 5 疾患について診断基準を作成した。この班研究と日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会が選定した疾患は重要性が高いと考えられるので、診断基準委員会が策定した有機酸代謝異常症に共通した診断基準については最終的に本研究においてまとめることとしたものである。

診断に至るには、臨床症状から疾患の存在を疑い、化学診断から遺伝子診断に至る道筋と、マス・スクリーニングで発見され、さらに詳細な化学診断及び遺伝子診断から最終診断に至る二つのグループの患者に大まかに大別される。このプロセスで問題となるのは、酵素診断、遺伝子診断を実施する施設が極めて限られていることであることが、高柳らの研究で改めて明らかにされた。そこで、今後の提言として、高柳らは検査施設の充実だけでなく、これら検査の普及の方法などについても提言した。

とくに検査の中で、血液および尿の有機酸分析の精度管理は非常に重要な問題であると本研究では指摘されている。この課題を解決するには関連する学会が主導する施設認定制度を創設することも一つの解決策である。また関連する学会としては日本先天異常学会、日本マス・スクリーニング学会などとの共同が必要である。

平成 25 年には高柳は有機酸血症の診療ガイドラインについて研究を行った。基本的な治療として、有機酸血症患者の多くは食事栄養療法とビタミンおよび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。

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。このため充実した治療ガイドラインの作成が重要である。

平成 25 年度の研究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、マルチブ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。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。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。

高柳らはこの研究において有機酸血症患者の重症度についての検討も行っている。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。

この疾患群に含まれる疾患は、いずれも希少で予後不良な疾患であるために治療に関するエビデンスレベルは低い。欧州、および米国でもそれぞれ独自に診療ガイドラインの策定が進められているが、その作業を見ても治療に関してはその有効性についてのエビデンスのレベルに留意した検討が必要である。今後この課題を克服するには、海外との共同で実施する臨床研究が重要になると考えられる。

#### g. 先天性高乳酸血症

分担研究者の大竹は平成 24 年度の研究では高乳酸血症疾患群について診断基準の策定をおこなった。策定に当たってはまず関連論文をエビデンスレベルに基づいて分類し、各論文の内容を要約した。これらの情報に基づき、日本先天代謝異常学会の専門家の議論を経て診断基準を作成した。本研究では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 異常症について診断基準を作成した。さらにミトコンドリア呼吸鎖異常症に関する新しい診断シス

テムの検証に関して、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異常症の患者検体について分析を行いその有効性を確認した。なおミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断基準についてはミトコンドリア病の診断基準に準じている。

平成 25 年度の研究では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。このガイドラインの作成では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 異常症を対象として診断基準の作成を進めている。

平成 25 年度の研究では代表的な疾患について、治療方法の検討と考察を行った。その結果、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フマラーゼ欠損症、スクシニル-CoA リガーゼ (SUCL) 欠損症について現状での治療指針をまとめた。ただし、いずれの疾患も決定的に有効な治療方法は開発されていない。したがって、現状においてはこれまでのアプローチについてのまとめということになっている。

#### h. 脂肪酸 酸化代謝異常症

平成 24 年度の研究では分担研究者の山口は脂肪酸酸化異常症の診断基準の作成をおこなった。

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代謝系である。大きく 5 つの代謝系に分けられ、それぞれの酵素欠損症が知られている。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。それぞれの群に酵素欠損症が知られている。

酸化異常症では、エネルギー産生不全の症状がみ

られ、乳幼児では、急性脳症などの全身反応、年長者では筋肉症状が前面に出る傾向がある。本研究において、酸化調節機構の最近の知見を踏まえて、各代謝群の代表的な代謝異常症を中心に、臨床所見、代謝プロフィールの評価、確定診断に至るまでの診断基準の作成を行った。なお本研究では以下の8種の疾患について診断基準を策定した。平成25年度に作成した診断基準は(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)カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1(CPT1)欠損症、(5)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、(6)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、(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、の8種類の疾患である。

この中で、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)に分けて臨床所見を整理した。また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)、イムノプロットティングによる酵素たんぱく質の異常の検出、遺伝子解析病変遺伝子の変異を同定、を挙げている。山口らは診断基準を実際の臨床現場で応用する場合に課題となるのは、これらの検査を実施できる施設が少ないこと、および、臨床医間での情報ネットワークが十分整備されていないことを指摘している。

平成25年度の研究において、山口は診療ガイドラインの策定に関する研究を推進した。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 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としている。

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 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ず、今後も症例の情報を蓄積し、研究を進める必要がある。

#### i. ケトン体代謝異常症

平成24年度の研究において、分担研究者の深尾は診断基準策定の全体の方針を決定した。同時に、個別疾患に関しては、ケトン体代謝異常症の診断基準の策定も中心的に関与した。

先天性ケトン体代謝異常症は、1)ケトン体産生系の異常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 -ケトチオラーゼ(T2)欠損症に分類される。上記代表的疾患の診断基準からもれた2疾患については、HMG-CoA 合成酵素欠損症は脂肪酸代謝異常症の診断基準の下位に、SCOT 欠損症は有機酸代謝異常症の下位に位置する診断基準として深尾らが今回独自に作成した。

平成25年度の研究では、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。

上記疾患の中でこのうち 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、-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2疾患に対する診療ガイドラインも作成した。

#### j. コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症

平成 24 年度の研究において、分担研究者の太田は我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症の診断基準を作成した。

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。

まず診断においては、HDL コレステロールの測定による。成人例、小児例の双方において、血清 HDL-C の著明な高値から本症を疑う。添えに続く CETP 遺伝子の変異解析によって確定診断にいたる。一方、ヘテロ接合体では、成人、小児とも正常対照群と HDL-C 値が overlap しており、日常診療において本症を疑うことは必ずしも容易ではない。

平成 25 年度の研究でも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。

今後は 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 値と組み合わる診断指標の作成などが必要であろう。また遺伝子解析には費用面、実施施設などの点でも課題は多く、今後検討すべきである。

#### k. 糖原病

平成 24 年度の研究では分担研究者の杉江は糖原病に関する診断基準を策定した。糖原病は 14 種類の酵素欠損により生じるグリコーゲンの代謝異常症であ

る。これまで杉江らは 1994 年から 2012 年の間、全国の医療施設から依頼をうけて糖原病の診断研究を行ってきた。その結果、これまでに 149 例の肝型糖原病の診断を行っている。一方、肝型糖原病の患者発生状況などに関する全国調査は 2 回実施されている。これらの研究実績と臨床観察に基づいて、診断基準が作成された。なお我が国における肝型糖原病の正確な発症率は不明であるが、杉江らの研究によって IX 型 (X 連鎖性) が最も頻度が高く、I 型、III 型がそれに次ぐことが判明した。

平成 25 年度の研究ではより詳細な診断基準と診療ガイドラインの作成を行った。

その概要を示すと、各疾患について、それぞれ詳細に触れているのが特徴である。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おこなった。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今後策定が必要である。

## I. 患者登録制度の連携

平成24年度から発足した難治性疾患克服事業奥山虎之研究班における新規の「患者登録制度」の事業と協力して、患者登録に参加することとした。また奥山班と共同で希少難病患者会との合同のシンポジウムを開催することとした。

医師主導による既存の登録制度と現在検討されている患者自身による登録制度の両者についての問題点や利点を検討した。また、患者自身による登録数を増やし、患者情報の登録内容の質を高めるために患者会を活用する方法を確立した。

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。なお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)

## m. 新規治療薬の問題

新規薬剤、未承認の薬剤に関しては、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、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 NTBC グリシン ベタインなどに検討すべき問題があると考ええる。このうちベタインは平成26年5月に発売の予定となった。

## D. 考察

平成24年度の研究では、診断基準の作成に主な努力を傾注した。そして、これまで診断基準が策定されていない疾患について、本研究において診断基準を策定し、関連する学会との意見交換を通して、最終的に学会が公認するところの診断基準の策定を行った。

とくに我が国において実施されている先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングの対象疾患は極めて重要である。そこで本研究は、優先的に取り組むべき疾患として、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、脂肪酸代謝異常症を取り上げた。

平成25年度は研究開始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。

ま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。

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。

## E. 結論

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、患者と家族の辞退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。

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主ないながら、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。この研究で策定した診断基準は研究分担者と学会の策定委員会が緊密な議論を交わすことで完成した。その後、学会のホームページにも掲載し、広く意見を求め、最終的に学会認定基準とすることができた。

これを実現するに当たり、それぞれの分野の若手専門家(エキスパート)を研究協力者として、研究に参加していただいた。主に深尾分担研究者と中村分担研究者が中心となり、様式・形式を統一した診断基準案を策定し学会認定の診断基準を統一した。

今後もガイドラインをさらに完成させるとともに、ガイドラインの改定にも取り組んでいく必要がある。

## 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 : Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations. *J Hum Genet.* 57(3): 159-160, 2012.
- 4) Shintaku H. [Pediatric neurotransmitter disease in Japan]. *No To Hattatsu.* 2012 ;44(5):361-7.
- 5) 村上てるみ, 西村敏, 舟塚真, 新宅治夫, 一瀬宏, 大澤真木子: 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)
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 新宅治夫:先天代謝異常マス・スクリーニング、平野慎也編、新生児の臨床検査・基準値ディクショナリー、メディカ出版、大阪、2012年9月20日、289-295
- 12) 新宅治夫:テトラヒドロピオプテリン(BH4)代謝障害、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp.154-158
- 13) 新宅治夫: グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ I(GTPCH)欠損症、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本

- 臨床、大阪、2012年10月20日、pp. 307-311
- 14) 濱崎考史、新宅治夫：セピアプテリン還元酵素欠損症、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群（第2版）上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp. 312-315
- 15) 新宅治夫：フェニルケトン尿症、小児内科・小児外科編集委員会編、小児疾患の診断治療基準（第4版）東京医学社、東京、pp.140-141、2012
- 16) 新宅治夫：小児神経伝達物質病、脳と発達、44(5)：361-367、2012
- 17) 新宅治夫：フェニルケトン尿症、BH4反応性高Phe血症、BH4欠損症、小児科、5(10)：1281-1287、2012
- 18) Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y. Non-hodgkin lymphoma in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Dec;33(8):e342-6.
- 19) Kure S. Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia). *Brain Dev.* 2011 Oct;33(9):753-7.
- 20) Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria due to novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):921-5.
- 21) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology.* 2012 Mar 13;78(11):803-10.
- 22) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 2012 Apr;105(4):553-8.
- 23) Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 2012 Apr 1;21(7):1496-503.
- 24) Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y; Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A.* 2012 May;158A(5):1083-94.
- 25) Moriya K, Suzuki M, Watanabe Y, Takahashi T, Aoki Y, Uchiyama T, Kumaki S, Sasahara Y, Minegishi M, Kure S, Tsuchiya S, Sugamura K, Ishii N. Development of a multi-step leukemogenesis model of MLL-rearranged leukemia using humanized mice. *PLoS One.* 2012;7(6):e37892.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:641-52.
- 33) Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol.* 2013;111:627-33.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities* 2013;10:89-92.
- 38) Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Shioda M, Osawa M. A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev.* 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]
- 39) Tsuda Y, Oguni H, Sakauchi M, Osawa M. An electroclinical study of absence seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print] *Epilepsy Res.* 99:28-37,2012.
- 40) Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev.* 2012 Mar 2. [Epub ahead print]
- 41) 佐藤孝俊、伊藤康、小国弘量、衛藤薫、藤井明子、大澤真木子。発作性労作誘発性ジスキネジアの小児の1例。 *脳と発達* 44(3);244-248,2012
- 42) Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for GLUT1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53:658-63.
- 43) 伊藤 進、小国 弘量。小児難治性てんかんに対するケトン食療法 - 「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ。 *Brain Nerve* 2011;63:393-400.
- 44) Sakauchi M, Oguni H, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multi-institutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52:1144-9
- 45) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 2012 Apr;105(4):553-8.
- 46) 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.
- 47) 高柳正樹。有機酸代謝異常の乳児 意識障害、痙攣。 *小児科学レクチャー* 1 巻 : 189-193、2011
- 48) 高柳正樹。有機酸代謝異常症。 *小児科学レクチャー* 1 巻 : 96-102、2011



- 49) 川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロール不耐症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上) : 472-474、2012
- 50) 川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロールキナーゼ欠損症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上) : 468-471、2012
- 51) 高柳 正樹。先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割。日本医事新報 4612 号 : 50-51、2012
- 52) 高柳 正樹。Reye 症候群はどこへ行った? 小児内科 45 : 2052 - 2055, 2013
- 53) 高柳 正樹。カルニチンの臨床。生物試料分析 35 巻 : 281-292、2012
- 54) 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
- 55) 1) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.
- 56) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.
- 57) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 34(10): 861-5, 2012.
- 58) 4) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106(4): 474-7, 2012.
- 59) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明 : 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例 . 日本マス・スクリーニング学会誌 22(1): 45-8, 2012.
- 60) Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, Ohtake A, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H: Detection of  $\Delta(4)$ -3-oxo-steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 900(1): 24-31, 2012.
- 61) Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I: Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. *J Inherit Metab Dis* 36(1): 75-81, 2013
- 62) Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T: Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1(AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov 16. [Epub ahead of print]
- 63) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T: Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416 (1): 54-9, 2013
- 64) 加藤いづみ、村山 圭、鈴木康浩、岩松利至、今井郁子、大塚晴美、大竹 明 : 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖異常症の兄妹例 . 日本小児科学会雑誌 116(11): 1717-1723, 2012
- 65) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明 : 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例 . 埼玉県医学会雑誌 47(1): 224-227, 2012



- 66) 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.
- 67) 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]
- 68) 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
- 69) 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.
- 70) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
- 71) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)
- 72) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三鶯雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 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 -各指標の施設間差の検討-. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 49-60, 2012 (6月)
- 73) 山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 臼田信光, 山口清次: 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 29-34, 2012 (6月)
- 74) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について. *臨床検査* 56(7): 770-776, 2012 (7月)
- 75) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. *小児科* 53: 1101-1110, 2012 (7月)
- 76) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. *公衆衛生* 76(11): 853-857, 2012 (11月)
- 77) 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)
- 78) 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)
- 79) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montaño 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)
- 80) 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)
- 81) 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)
- 82) 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)
- 83) 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)
- 84) 山口清次: タンデムマススクリーニングとは. チェイルドヘルス 16(2): 81-87, 2013 (2月)
- 85) 山口清次: タンデムマスをう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)
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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
- 89) 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)
- 90) 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)
- 91) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet. 2014;133(2):225-34
- 92) 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.
- 93) 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
- 94) 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;22:162-5.
- 95) 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)
- 96) 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)
- 97) 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
- 98) 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)
- 99) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency whoshare 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* 3:107-115, 2012
- 100) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S. Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Mol Genet Metab* 107(1-2):237-40, 2012
- 101) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorder: evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Mol Genet Metab* 107:87-91, 2012
- 102) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine cylvarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 405:1345-1351, 2013
- 103) 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.
- 104) 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]
- 105) Buhaş D, Bernard G, Fukao T, Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA. A treatable new cuase of cholea:beta-ketothiolase deficiency. *Movement Disorders* 28:1054-1056, 2013
- 106) 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
- 107) 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
- 108) 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 Aug16
- 109) 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.
- 110) 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 . *日児誌* 116:1801-1812, 2012
- 111) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012:107:513-520.
- 112) Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 2012:68:36-44.
- 113) Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region.

- Mol Genet Metab. 2012;107:136-144.
- 114) D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012;171:911-919.
- 115) Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 39:942-947,2013.
- 116) 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.
- 117) 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.
- 118) 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 .
- 119) Nishino T, Obata Y, Furuo 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)
- 120) 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)
- 121) 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.
- 122) 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
- 123) 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. *Pediatric Int.* 55: 775-778, 2013.
- 124) 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
- 125) 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) Shintaku H : Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter disease in japan. The 2nd International Congress on Neurology and

- Neuroepidemiology (NICE), Nice, France, Nov 8–10, 2012
- 6) 新宅治夫: 神経障害をきたす先天性代謝異常症 診断・治療の Update 高フェニルアラニン血症、脳と発達 ; 44 : Suppl : S132(2012.05)
  - 7) 新宅治夫: 新生児マス・スクリーニング、日本小児科医会会報 ; 161 : 37-40(2012.04)
  - 8) 佐藤寛記、他 : 新生児マス・スクリーニングをきっかけに診断された本邦初の GTPCH 欠損症の 1 例、第 115 回日本小児科学会 (福岡) 2012.4.19-21
  - 9) Kure S. Identification of a susceptibility gene for Moyamoya disease (MMD), RNF213, 3rd International Moyamoya Meeting, July 12-13, 2013, Sapporo.
  - 10) 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
  - 11) [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.
  - 12) Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) 小国弘量. 小児難治性てんかんの治療戦略. 第 54 回日本小児神経学会抄録集 S100 2012
  - 17) Oguni H. Drop attacks in generalized epileptic syndromes – What to look for? ECE Forum: The horror of falls: revisiting epileptic drop attacks, 10th European Epilepsy Congress Mon, Oct 1. 2012
  - 18) 小国弘量. 小児神経科の立場からてんかん診療連携を考える。第 46 回日本てんかん学会「てんかんの診断・治療連携」イブニングセミナー2012 年 10 月 11 日都市センターホテル.
  - 19) Oguni H1, Ohtsuki T2, Kobayashi K3, Inoue Y4, Watanabe E5, Sugai K6, Takahashi A2, Hirose S7, Kameyama S8, Yamamoto H9, Baba K10, Baba H11, Hong S-C12, Kim H-D13, Luan G14, Won T-T15, Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group Clinical analysis of children with catastrophic epilepsy registered in the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. 29th International Epilepsy Congress, Rome Italy, Sept 2011.
  - 20) Ohura T: Current treatment strategy for citrin deficiency. International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9. 3~6.
  - 21) 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
  - 22) 大竹 明 : ミトコンドリア呼吸鎖ってなあに? : 包括的診断と治療へ向けての取り組み . ミトコンドリア病患者・家族の会 (MCM 家族の会) 講演 6 月 3 日 日本医科大学武蔵小杉キャンパス (川崎市) , 2012
  - 23) Murayama K, Kawachi E, Tsuruoka T, Mori M, Yamazaki T, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: the experiment of systematic analysis for causative gene. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
  - 24) Takahashi T, Hattori M, Furui M, Yamada K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S,

- Ohtake A, Wanders RJA, Yamaguchi S: Chemical Diagnosis of Methylmalonate Semialdehyde Dehydrogenase (MMSDH) Deficiency: A First Case Report in East Asia. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
- 25) Fukuoka S, Murayama K, Fushimi T, Muta K, Kawachi E, Ajima M, Mori M, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Clinical manifestation and molecular, biochemical, and histological findings of mitochondrial cardiomyopathies. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2012, September 4-7, ICC (Birmingham, UK), 2012
- 26) 大竹 明: S3-4 迷った時にはミトコンドリア病 . 第 54 回日本先天代謝異常学会総会 シンポジウム 3 : 日常診療と先天代謝異常症 11 月 15-17 日 じゅうろくプラザ ( 岐阜市 ) , 2012
- 27) Ohtake A, Yamazaki T, Murayama K, Mori M, 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 the disease gene identification. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 28) Arao M, Sakai T, Musha I, Yamazaki T, Abe Y, Amemiya S, Uehara N, Tokuzawa Y, Okazaki Y, Murayama K, Mori M, Ohtake A: Pyruvate therapy for two infantile mitochondrial diseases due to mitochondrial DNA mutations. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 29) Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Iwasa H, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Mimaki M, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Mitochondrial respiratory chain disorders in Japan and the West, focusing principally on the mitochondrial DNA depletion syndrom. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 30) 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
- 31) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium. Seoul, Korea, April 2012
- 32) Prevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydroge (MCAD) deficiency. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 33) Kobayashi H, Yamada K, Prevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Ito M, Yamaguchi S: Beneficial effect of bezafibrate on boy with the late-onset gluracic aciduria type 2. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 34) Prevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Application of in-vitro probe acylcarnitine assay using tandem mass spectrometry for the evaluation of mitochondrial fatty acid oxidation. 19th International Mass Spectrometry Conference. 京都, September 2012

- 35) Yamaguchi S, Purevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fukuda S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 36) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Ichiyama T, Yamaguchi S: Effect of proinflammatory cytokines on mitochondrial fatty acid oxidation in development of acute encephalopathy. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 37) Yamaguchi S: Clinical pictures, diagnosis, treatment and prognosis of mitochondrial Fatty acid oxidation disorders. 12th Meeting of Paediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Disease (The Subsoecialty Group of Endocrinologic Hereditary and Metabolic Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association). , October 2012
- 38) 山口清次, Purevsuren J, 小林弘典, 長谷川有紀: セレウス菌食中毒による急性脳症はミトコンドリア酸化障害を介して起こる. 第 54 回日本小児神経学会. 札幌, 2012 年 5 月
- 39) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの新時代. 第 48 回日本周産期・新生児医学会 講演. 埼玉, 2012 年 7 月
- 40) 福土勝, 重松陽介, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング分析法と精度管理の標準化と検査施設基準. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 41) 重松陽介, 畑郁江, 伊藤順庸, 新井田要, 但馬剛, 田崎隆二, 新宅治夫, 小林弘典, 大浦敏博: CPT-1 欠損症のスクリーニング指標の妥当性の検討. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 42) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, プレブスレン・ジャミヤン, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児ろ紙血で後方視的に診断された長鎖脂肪酸代謝異常症による突然死症例 : タンデムマスを行っていない地域での発生例. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 43) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 44) 山田健治, 小林弘典, Jamiyan Purevsuren, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児発症型グルタル酸血症 2 型に対するベザフィブラートの有効性の検討: In vitro probe acylcarnitine assasy の結果との関連性. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 45) 長谷川有紀, Jamiyan Purevsuren, 山田健治, 高橋知男, 小林弘典, 山口清次: GC/MS による有機酸分析の実際. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 46) 山口清次: 脂肪酸 酸化異常に対する新しい治療とカルニチンプロフィール. 第 54 回日本先天代謝異常学会 セミナー. 岐阜, 2012 年 11 月
- 47) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, プレブスレン ジャミヤン, 古居みどり, 詫間浩, 常深泰司, 玉岡晃, 山口清次: 成人期に発症した「骨格筋型」グルタル酸血症 2 型の 2 例. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 48) 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: アスピリンと酸化機能の関連性の検討: in vitro probe assay による評価. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 49) 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. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム. 京都, 2012 年 11 月
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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 1. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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
- 72) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 73) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) 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
- 78) 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
- 79) 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
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 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
- 85) 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
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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
- 89) 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
- 90) 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
- 91) 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
- 92) 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
- 93) Fukao T, Sass JO, Konstantopoulou V, Marquardt T, Frauendienst-Egger G, Kondo N. An Exonic splicing enhancer mutation indentified in German beta-ketothiolase deficient patients. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)
- 94) Hori T, Fukao T, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c. 1248+5G>A in fibroblasts from a SCOT deficient patient. Study of splicing order in SCOT transcripts in fibroblasts from controls and the patient. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)
- 95) 大倉絵梨, 長沼邦明, 中田節子, 萩元緑朗, 佐野葉子, 多田明良, 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 深尾敏幸: 新生児期に診断され, 良好な経過を示している3-ヒドロキシ 3-メチルグルタル酸血症の1例. 第54回日本先天代謝異常学会総会 岐阜,

2012年11月15日-17日

- 96) 大塚博樹, 深尾敏幸, 森本将敬, 折居建治, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実: 新生児期にGA2と診断され, 生後5か月よりBEZ投与を開始した二絨毛膜二羊膜双胎例. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2012年11月15日-17日
- 97) 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
- 98) 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
- 99) 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
- 100) 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
- 101) 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 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
- 102) 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
- 103) 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
- 104) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: (P-50) 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
- 105) 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
- 106) 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
- 107) 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
- 108) 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
- 109) Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 2012.6.30
- 110) Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo
- 111) Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China
- 112) Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea
- 113) Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia
- 114) 生活習慣病患者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
- 115) 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
- 116) 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 24・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診療ガイドラインと総合的な対策に関する研究」

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には、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）欠損症と、高 Phe 血症を伴わないセピアプテリン還元酵素（SR）欠損症と瀬川病がある。ビオプテリン代謝異常症の治療には神経伝達物質の補充療法が不可欠であるが、BH4 欠損症では神経伝達物質の補充療法以外に高 Phe 血症の治療も同時に行う必要がある。高 Phe 血症の治療は、BH4 欠損症でも欠損酵素により異なるため、BH4 欠損症の治療ガイドラインを作成した。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 投与により血中フェニルアラニン値（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 投与だけでは血中 Phe 値のコントロールが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。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

ビオプテリン代謝異常症診療ガイドラインと総合的な対策について研究するために、平成 24 年度はビオプテリン代謝異常症の診断ガイドラインを作成し、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 欠損症の診断ガイドラインを作成し、平成 24～25 年度に全国の新生児マス・スクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）45 人について BH4 欠損症の鑑別診断を行った。また高 Phe 血症を伴わないビオプテリン代謝異常症である瀬川病とセピアプテリン還元酵素（SR）欠損症についても診断基準を作成し、重症心身症施設で診断不明の症例について診断基準に基づ

くスクリーニング検査を行い、小児神経伝達物質病の鑑別診断を行った。

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

ビオプテリン代謝異常症（BH4 欠損症）の診断基準を作成し（図 1）、新生児マス・スクリーニングで発見された高 Phe 血症患者 45 人について鑑別診断を行い、2 人の BH4 欠損症を診断した。内訳は、平成 24 年度は高 Phe 血症 23 人中（HPA11 人、PKU7 人、BH4 反応性 PAH 欠損症 4 人）、BH4 欠損症 1 人であった。平成 25 年度は、22 人中

(HPA19人、PKU8人、BH4反応性PAH欠損症4人) BH4欠損症1人であった。これら2人のBH4欠損症はいずれもPTPS欠損症であった。また平成24年度にセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症を1人診断した。

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診断ガイドラインを作成し、平成24-25年度の2年間で2人のBH4欠損症患者を発見し診断した。また平成24年度には高Phe血症を伴わないため新生児マス・スクリーニングで発見できなかったセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症を神経症状からスクリーニングし、診断ガイドラインにより本邦第1例を発見し診断した。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opa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。

#### F. 健康危険情報

無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 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: Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations. *J Hum Genet.* 57(3): 159-160, 2012.
- 4) Shintaku H. [Pediatric neurotransmitter disease in Japan]. *No To Hattatsu.* 2012 ;44(5):361-7.
- 5) 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)
- 6) 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
- 7) 新宅治夫:テトラヒドロビオプテリン(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

- 8) 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
- 9) 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)
- 10) 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兒例、日児誌 117(1)：162(2013)
- 11) 新宅治夫：先天代謝異常マス・スクリーニング，平野慎也編、新生児の臨床検査・基準値ディクショナリー、メディカ出版、大阪、2012年9月20日、289-295
- 12) 新宅治夫：テトラヒドロピオプテリン(BH4)代謝障害、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp.154-158
- 13) 新宅治夫：グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ I(GTPCH)欠損症、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp. 307-311
- 14) 濱崎考史、新宅治夫：セピアプテリン還元酵素欠損症、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp. 312-315
- 15) 新宅治夫：フェニルケトン尿症、小児内科・小児外科編集委員会編、小児疾患の診断治療基準(第4版) 東京医学社、東京、pp.140-141、2012
- 16) 新宅治夫：小児神経伝達物質病、脳と発達、44(5)：361-367、2012
- 17) 新宅治夫：フェニルケトン尿症、BH4 反応性高 Phe 血症、BH4 欠損症、小児科、5(10)：1281-1287、2012
2. 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) Shintaku H: Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter disease in japan. The 2nd International Congress on Neurology and Neuroepidemiology (NICE), Nice, France, Nov 8 – 10, 2012
- 6) 新宅治夫：神経障害をきたす先天性代謝異常症診断・治療の Update 高フェニルアラニン血症、脳と発達；44：Suppl：S132(2012.05)
- 7) 新宅治夫：新生児マス・スクリーニング、日本小児科医会会報；161：37-40(2012.04)
- 8) 佐藤寛記、他：新生児マス・スクリーニングをきっかけに診断された本邦初の GTPCH 欠損症の 1 例、第 115 回日本小児科学会（福岡）2012.4.19-21
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 無し。
2. 実用新案登録 無し。
3. その他 無し





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

アミノ酸代謝異常症の診療ガイドラインと総合的な対策に関する研究

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診療基準および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診療基準総論と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。また、フェニルケトン尿症の成人期診療に関する問題についても記載した。診断基準および診療ガイドラインの作成にあたっては、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

坂本 修（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

中村公俊（熊本大学医学部附属病院小児科）

濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）

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断基準と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診断基準総論、および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（案）を作成したので報告する。

B．研究方法

診断基準と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。

C．研究結果

作成したアミノ酸代謝異常症の診断基準総論とフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを後に添付する。

D．考察

アミノ酸代謝異常症には多くの疾患が含まれ、発生頻度が極めて低い疾患も含まれているため、そのすべてについて診断基準および診療基準を作成することは、有用性が低い。ここでは、診断基準に関しては、総論として作成し、診療ガイドラインとしては代表的疾患であるフェニルケトン尿症に関して作成した。フェニルケトン尿症の成人期診療の問題としては、BH4 投与を開始し、食事療法を解除が挙げられる。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は成人期の重要な問題である。今後、フェニルケトン尿症と同様に、頻度の高いアミノ酸代謝異常症の診療基準の作成を計画している。

E．結論

アミノ酸代謝異常症の診断基準総論と代表的アミノ酸代謝異常症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。

F．健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 論文発表

Ohtake A, Aoki Y, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y. Non-hodgkin lymphoma in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Dec;33(8):e342-6.

Kure S. Two novel laboratory tests facilitating diagnosis of glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia). *Brain Dev.* 2011 Oct;33(9):753-7.

Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria due to novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):921-5.

Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saito H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology.* 2012 Mar 13;78(11):803-10.

Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 2012 Apr;105(4):553-8.

Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes

encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 2012 Apr 1;21(7):1496-503.

Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y; Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A.* 2012 May;158A(5):1083-94.

Moriya K, Suzuki M, Watanabe Y, Takahashi T, Aoki Y, Uchiyama T, Kumaki S, Sasahara Y, Minegishi M, Kure S, Tsuchiya S, Sugamura K, Ishii N. Development of a multi-step leukemogenesis model of MLL-rearranged leukemia using humanized mice. *PLoS One.* 2012;7(6):e37892.

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.* 2013 Aug 21;8(8):e71594.

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.

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.

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 欠損症症候群の診療ガイドラインと  
総合的な対策について

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、ケトン食治療が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、）の臨床症状を解析した。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。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、等）、無呼吸発作 8 例、てんかん発作 32 例（無熱性けいれん 15 例、ミオクロニー発作 4 例、部分発作 5 例、欠神発作 5 例、等）であった。今回初発臨床症状の分析を行い、早期に髄液検査、遺伝子検査を施行しケトン食を導入可能か検討した。その結果、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。また幼児期以降では空腹時に目立つけいれんや意識消失発作、運動性失調で食後に改善するエピソードに注目する。今回の調査で母子例の存在が明らかになり、軽度の精神遅滞、肥満とてんかんや発作性舞蹈病を合併する成人の中に本症が存在する可能性が明らかになった。世界的に本症候群の臨床所見の多様性が明らかになりつつあり、更なる症例の蓄積が必要である。診断が疑われれば髄液検査を行い髄液糖/血糖比  $< 0.45$  で *SLC2A1* (GLUT1) 遺伝子検査を行う。髄液検査で基準を満たしていれば入院してケトン食治療導入を行うが、乳児期では 3:1 ケトン乳、その後は修正 Atkins 食が第一候補である。今後の課題としてケトーシスの程度とそれをどの程度の期間維持するかが課題である。成人領域の課題としては、前述の成人領域の未診断例と小児期診断例の成人期での治療方針に分けられた。成人期の問題点としてケトン食治療を何歳まで行うか、高脂血症や成長障害などの副作用の問題が課題となる。診療ガイドラインに関しては、エビデンスの高い無作為化比較試験は皆無であり、今後の研究の進歩が待たれる。

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  
—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

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) は早期治療により慢性の脳神経系糖欠乏による後遺症が予防されうる可能性がある。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、遺伝子検査を行えるかこの 2 年間で検討してきた。また親子例の経験より、未診断の成人例

の存在も明らかになった。今回、本邦における全国調査で集められた GLUT1-DS 症例についてその初発症状に注目し、早期診断の可能性、早期治療や成人期に至るまでの治療について検討した。

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）。

## B. 課題の検討

### 1) 診断基準とガイドライン案

すでに 24 年度報告で GLUT1-DS の診断、治療基準案について報告した（図 1）。初発症状からみた特異な発作は異常眼球運動が 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 GLUT1-DS を疑い髄液検査を行う必要がある（図 2）。幼児期では空腹時に目立つけいれん発作や意識消失発作、運動失調で食後に改善、初発臨床症状の重要な点である。これらの症状があれば、必須検査としてまず髄液検査を行い髄液糖/血糖比 < 0.45 であれば SLC2A1（GLUT1）遺伝子検査を行う。現在赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験は積極的には実施されていない。髄液検査の時点で疑われれば入院してケトン食治療導入を行うのがよい。乳児期では 3:1 ケトン乳（ケトンフォーミュラ；明治）、乳児以降では修正 Atkins 食が第一候補で、その他 MCT2:1 ケトン食、古典的 3:1、2:1 ケトン食などが候補である。今後の課題としてケトーシスの程度をどの程度維持するか、何を指標に維持するかという点である（尿中ケトン体のチェックのみでよいか、血清 3-hydroxybutyrate を測定するか、等）。現在、難治てんかんでは尿中ケトン体を定性で+++以上を目指す、本症ではてんかん発作、発作性舞蹈病や失調が抑制できれば暫定的に定性で+~++を目指している。

また日常生活の注意として発作性症状に関連してケトン食治療で抑制困難であれば、発作型に応じ抗てんかん薬の併用を行う。ただし GLUT-1 を抑制する可能性のあるフェノバルビタール、ジアゼパム、抱水クロラール使用は避ける。また同様に theophylline、飲食物(alcohol, green tea, caffeine) などにも注意が必要である。最近、バルプロ酸は GLUT-1 を活性化させる働きがある動物実験結果が報告されているので使用が薦められるかもしれない [1]。痙性麻痺やジストニアに関してはリハビリテーション、運動失調には TRH 療法がよいかもしれない。

以上を総合して GLUT1-DS の診療ガイドラインを作成するために 7 つの CQ をあげた（表 1）。いずれの CQ に対しても現在まで無作為化比較試験はなく、すべて症例報告や症例シリーズの記述研究が主体であり、エビデンスレベルの高い研究はない。その理由として、まだ本症候群がまれであること、有効性のある screening 試験が存在しないことがあげ

られるであろう。今後も、まだ本症候群の症例、特徴的臨床症状を含めてスペクトラムが広がる可能性があり、今後の研究の進展を待つ必要がある。

## 2) GLUT-1DS 母子例の検討

今回、同一家系内の母子例（症例 1-3）を経験した（図 3）。母子とも精神・神経学的に軽症ながら、てんかん発作に加え、母には軽微な“dystonia、傾眠、四肢感覚・運動麻痺”、患児には“運動失調、痙性対麻痺、dyskinesia、dystonia”などの発作性エピソードを認め、安静で改善することが診断の手がかりとなった。母は過去に、“てんかん以外の発作性エピソード”には注目されておらず、てんかん+境界域知能として経過観察されていた。一方、軽度精神遅滞を伴う患児は、現在てんかん発作は認めず、“発作性 dyskinesia、運動失調が中核症状”であった。同じ遺伝子変異をヘテロ接合性に持つ母子が異なる臨床経過を呈した。また症例 3 は、母肥満で妊娠後期まで受胎に気づかれずに出生。現在、生後 6 か月で精神運動発達正常、神経症状なし。津守稲毛式乳幼児精神発達検査 DQ=105 であった。脳波検査では異常なし。髄液検査で髄液/血液 糖比 0.41 (< 0.45) であった。GLUT-1 DS 軽症例で、食事の頻回摂取により自衛的に自覚的不調を改善し、肥満に至った症例報告もあり、この母子例も肥満があることよりその説を支持しているのかもしれない。

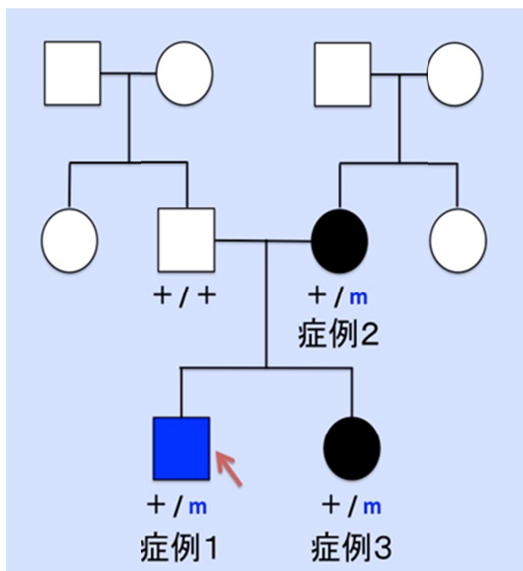


図 3. 症例 1-3 の家系図

## 3) 成人領域の課題

成人領域の課題としては、成人領域の未診断例と小児期診断例の成人期での治療方針に分けられる。前述の母子例をみるように家族性の本症では一般的にてんかんや発作性舞蹈病と軽度の精神遅滞を伴うような軽症例が多い。つまり成人未診断例の中にはこのような中核症状をもつような典型例ではなく、軽症例が多いと想定される。子どもが診断されて初めて親も診断されるという可能性がある。前述のような頻回食、肥満という特徴も手掛かりとなるのか今後の症例の蓄積が必要であり、多施設共同ネットワークを駆使した症例登録が不可欠となる（図 4）。

小児期診断例の成人期の問題点としては、ケトン食治療を何歳まで続けるのかが問題となる。脳の成長からみてグルコースの需要が最低となる 16 歳頃まででよいという説と、理論的にみて必要があれば成人期まで続けるのは困難を伴うが修正 Atkins 法ならば何とか可能かもしれない。

## 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系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、診断がつきしだいケトン食療法が行われているのが現状である。本邦においては 2004 年に最初の本症確定診断例が報告されて以来、徐々に症例数が増加している。今回までの全国調査では、GLUT1DS 確定例、疑い例を合わせて 58 例確認で

きている。暫定的な診断・治療基準を作成してきたが症例数が少ないため、高いエビデンスの必要なガイドライン作成には困難を伴う。最も重要な早期診断とケトン食の早期導入に関しては、古典的な重症例に関する初発臨床症状は集積してきた。しかしここ 2-3 年で多くの非典型群の存在、てんかん発作を合併しないもの、不随意運動発作（振戦、交代性片麻痺、発作性労作誘発性ジスキネジア等）が主体となるもの、母子例からはほとんど臨床症状がない例、学習障害や不器用など非常に軽微なものが発見されてきた[2]。本邦からも橋本ら[3]が 2 母子例を報告しており、我々の 1 例を含めて 3 家系ともに母親の臨床症状は軽く、発端者が診断されるまで未診断であったが、2/3 例でけいれん発作の合併があった。成人軽症例の診断は非常な困難を伴うことが予想された。成人期のケトン食治療に関しては、てんかんの治療でも継続しているように不可能ではない。実際、修正 Atkins 食でも、成人の場合、ケトーシスを継続させることは可能と考えられた。しかしながら成人長期の副作用に関しては未知の部分もあり今後の検討を要する。

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、現時点では、乳児期早期の特徴ある臨床症状から髄液検査を早期に行う必要がある。今回の研究の結果、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。遺伝子検査には一定の時間がかかるために髄液検査で診断基準を満足するようならすぐにケトン食治療を導入する必要がある。また髄液検査が境界領域の場合でも、あるいは遺伝子検査で陰性でもその臨床症状や臨床経過（発作性神経学的症状の空腹時での悪化および食後の改善など）があればケトン食治療の反応を 4~6 週間ほどみるべきとされている[4]。現在、日本小児神経学会共同研究支援を受け、研究協力施設（委員）、患者会とコア診療ネットワークを作り新たな症例の症例登録作業を行い、多数例の症例分析により本症候群の診断・早期治療体制を整え、症例コホートの分析よ

り、ケトーシスの程度、長期の成人期までのケトン食治療の可否等、検討する必要がある。今後、また髄液以外の簡便な生化学的マーカー等の発見につながる努力をしていく必要がある。

## E. 結論

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治療可能な代謝性脳症である。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。典型例の早期診断として、乳児期の異常眼球運動、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）、筋緊張低下、発達遅滞に際しては早期に髄液検査を行い髄液糖/血糖比  $< 0.45$  であれば *SLC2A1* (GLUT1) 遺伝子検査とケトン食治療導入を行うのがよい。今後の課題として、ケトン食治療のケトーシスの程度、期間、それ以外の治療法など検討していく必要がある。診断・治療のガイドラインに関してはエビデンスの高い研究が乏しい中で治療が優先的に行われる必要がある。

## 文献

- [1] Kim SK<sup>1</sup>, Yang H, Pascual JM, De Vivo DC. Valproic acid enhances glucose transport in the cultured brain astrocytes of glucose transporter 1 heterozygous mice. J Child Neurol. 2013; ;28(1):70-6.
- [2] Pearson TS<sup>1</sup>, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). Curr Neurol Neurosci Rep. 2013 ;13(4):342.
- [3] Hashimoto N<sup>1</sup>, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, Tominaga K, Nabatame S, Mogami Y, Takahashi Y, Imai K, Yanagihara K, Okinaga T, Nagai T, Taniike M, Ozono K. *SLC2A1* gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. J Hum Genet. 2011;56(12):846-51.



[4] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012 ;100(3):272-7.

#### 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.

[7]Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Shioda M, Osawa M. A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev.* 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]

[8]Tsuda Y, Oguni H, Sakauchi M, Osawa M. An electroclinical study of absence seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print] *Epilepsy Res.* 99:28-37,2012.

[9] Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev.* 2012 Mar 2. [Epub ahead print]

[10] Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy.

[11]佐藤孝俊、伊藤康、小国弘量、衛藤薫、藤井明子、大澤真木子。発作性労作誘発性ジスキネジアの小児の1例。 *脳と発達* 44(3):244-248,2012

[12] Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for GLUT1 deficiency syndrome.

*Dev Med Child Neurol.* 2011;53:658-63.

[13]伊藤 進、小国 弘量。小児難治性てんかんに対するケトン食療法 - 「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ。

*Brain Nerve* 2011;63:393-400.

[14] Sakauchi M, Oguni H, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multi-institutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52:1144-9

#### 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.

[7]小国弘量. 小児難治性てんかんの治療戦略. 第54回日本小児神経学会抄録集 S100 2012

[8]Oguni H. Drop attacks in generalized epileptic syndromes – What to look for?

ECE Forum: The horror of falls: revisiting epileptic drop attacks, 10th European Epilepsy Congress Mon, Oct 1. 2012

[9]小国弘量. 小児神経科の立場からてんかん診療連携を考える。第46回日本てんかん学会

「てんかんの診断・治療連携」イブニングセミナー  
2012年10月11日都市センターホテル.

[10] Oguni H1, Ohtsuki T2, Kobayashi K3, Inoue Y4, Watanabe E5, Sugai K6, Takahashi A2, Hirose S7, Kameyama S8, Yamamoto H9, Baba K10, Baba H11, Hong S-C12, Kim H-D13, Luan G14, Won T-T15, Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group

Clinical analysis of children with catastrophic epilepsy registered in the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group

29th International Epilepsy Congress, Rome Italy, Sept 2011.

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 ( GLUT-1DS ) の診断・治療手順案 1

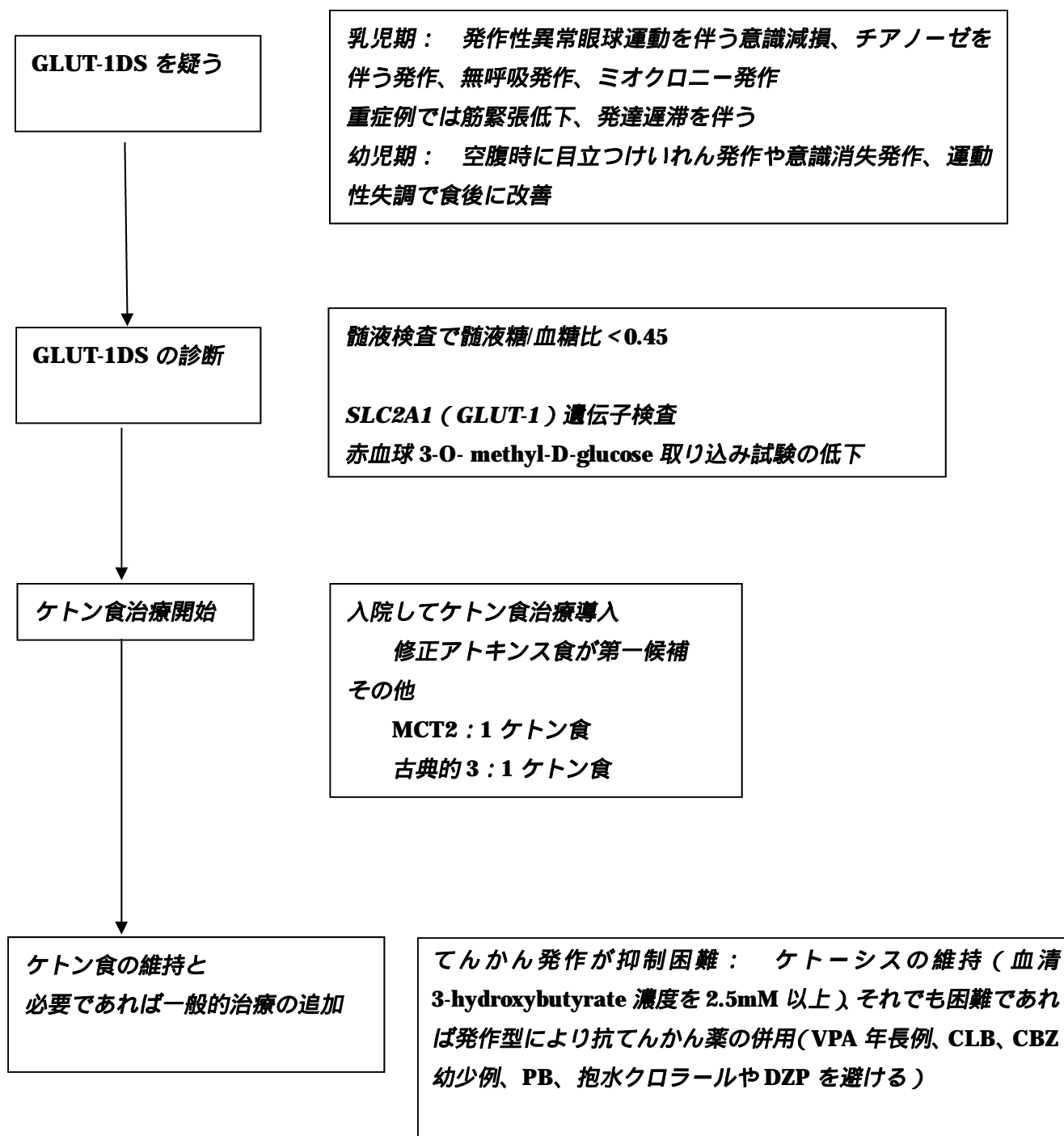


図2. グルコーストランスポーター1欠損症症候群 (GLUT1DS) の診断・治療手順案2

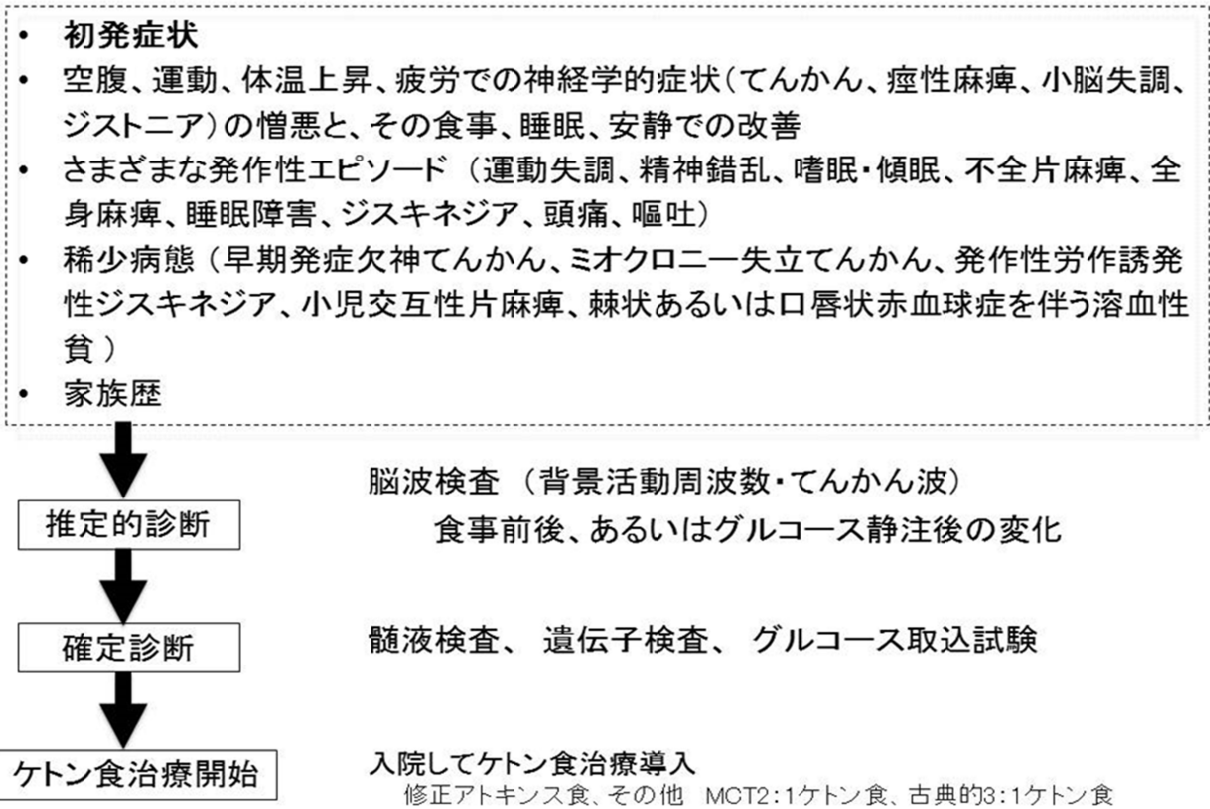


図4

# コア診療ネットワーク

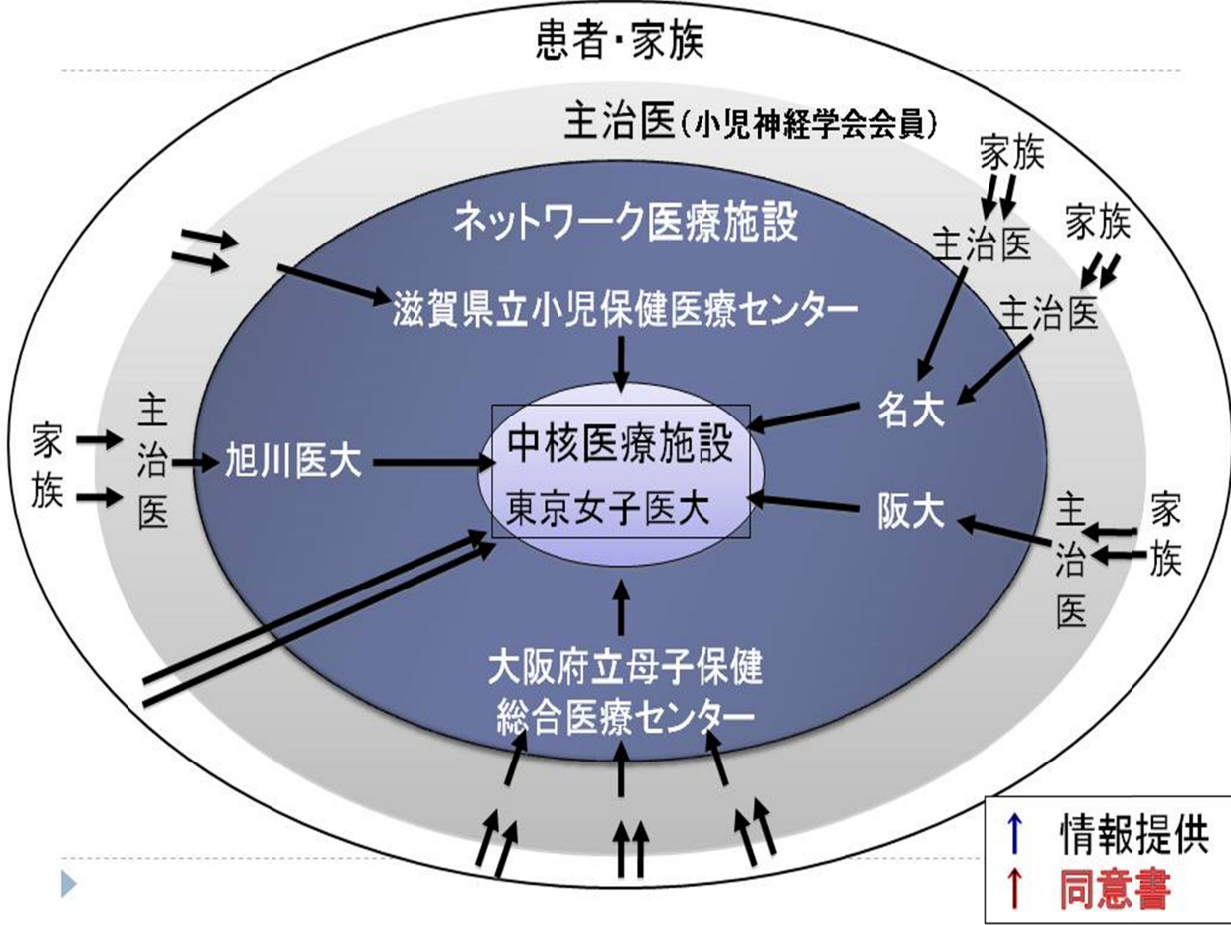


表1. 診療ガイドラインCQ

- CQ1 乳幼児期にGLUT1-DSを示唆する臨床所見は何か。何か最も重要な所見か。
- CQ2 GLUT-1DSを疑った場合にまずどのような検査を施行すべきか。
- CQ3 てんかん患者の中でどのような特徴があればGLUT1-DSを示唆するか。
- CQ4 Movement Disordersの患者で、どのような特徴があれば髄液検査を施行するか。
- CQ5 GLUT1-DSが強く示唆された患者に対していつ、どのようなケトン食治療を実施するか。
- CQ6 ケトン食治療は、どのようなタイプのケトン食を使用するか、何を指標に続けいくのか。
- CQ7 ケトン食治療法は、何歳まで継続すべきか。

## シトリン異常症（欠損症）の診療ガイドライン作成と総合的な対策について

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（NICCD）と成人発症型シトルリン血症（CTLN2）の二つの年齢依存性の臨床像を呈する。NICCDは新生児マス・スクリーニング陽性や遷延性黄疸を契機に診断されることが多い。確定診断は遺伝子診断による。治療は乳糖制限と中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）含有ミルクによる食事療法、脂溶性ビタミン投与であるが、肝不全に進行し移植が必要となる場合もある。CTLN2は成人期に繰り返す脳症様症状が特徴で、検査上シトルリン血症、高アンモニア血症を呈する。低炭水化物・高脂肪食事療法が基本で、症状に合わせてアルギニン、ピルビン酸ナトリウム、MCTオイルなどが試みられる。内科的治療でもコントロールが不良な場合は肝移植が適応である。小児期に診断された患児は、将来CTLN2発症の危険性があるため、定期的にフォローを行い、発症予防に努めなければならない。

### 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。平成24年度、25年度の成果をもとにシトリン欠損症の診療ガイドライン（案）作成する。また小児期から成人期への移行に関する課題についても記載する。

#### 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・協力し診断基準を作成した。治療法についてはエビデンスレベル（表1）をもとに推奨度による分類（表2）を行った。診断・治療に必要な検査や治療薬の保険適応の有無についても記載した（表3, 4）。

（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

シトリン欠損症の診療ガイドライン（案）は以下のとおりである。

##### 1. 疾患概要

シト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<sup>1, 2, 3)</sup>。シトリンの機能低下による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。過剰な糖負荷により細胞質の NADH 過剰・NAD<sup>+</sup> 枯渇状態に陥るため、糖類を嫌う食癖はこれを避けるための自己防衛反応と考えられる<sup>4)</sup>。シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* である<sup>5)</sup>。シトリン欠損症の確定診断は遺伝子診断によるところが大きく、日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める<sup>6, 7)</sup>。

## 2. 本邦での発生頻度

シトリン欠損症は東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる<sup>8)</sup>。CTLN2 の発症頻度は約 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することとなる。CTLN2 を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関与が推定されているものの、いまだ明確ではない。

## 3. 臨床病型

シトリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型を推移することが知られている(図 1)。新生児から乳児の病型である NICCD、および成人期の CTLN2 である<sup>8, 9, 10)</sup>。

この間に「見かけ上健康」な適応・代償期がある。この時期の病態・病型を FTTDCD (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency) を呼ぶ場合もある<sup>3)</sup>。

## 4. 診断基準

遺伝子解析\*\* : *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める

日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95% を占める。

末梢血でのウエスタンブロット\*\* : シトリンタンパクが検出されない

もしくは を認めるものを確定例とする。

## 5. 新生児期に本症を疑われた場合 (NICCD) の診療ガイドライン

### 1) 概論

この時期には新生児マス・スクリーニング陽性もしくは遷延性黄疸で疑われることが多い<sup>11)</sup>。新生児マス・スクリーニング群では複数の血中アミノ酸\* (シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニンなど) や血中ガラクトース\*\*の一過性の上昇を呈することが多い<sup>12, 13, 14)</sup>。遷延性黄疸群では胆汁うっ滞 [総胆汁酸上昇\*( 100 nmol/mL 以上)、直接ビリルビン上昇\*] のため、胆道閉鎖症や新生児肝炎との鑑別が重要となる<sup>15)</sup>。

そのほかの以下の症候が認められることがある。

- ・ 体重増加不良<sup>16)</sup>
- ・ 肝機能障害
- ・ 凝固能低下、低タンパク血症
- ・ AFP 高値<sup>17, 18)</sup>
- ・ 脂肪肝 (腹部エコー、腹部 CT、肝生検等)<sup>15)</sup>

### 2) 診断

上記の症候に関する検査として以下を実施する。

- ・ 血中アミノ酸\* : シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニン値の上昇、スレオニン/セリン比の上昇
- ・ 血中ガラクトース\*\* : 高ガラクトース血症
- ・ 肝、胆道系検査\* : 総胆汁酸上昇(100 nmol/ml 以上)、直接ビリルビン上昇、肝トランスアミナーゼ上昇
- ・ 凝固系検査\* : 凝固能低下
- ・ 総タンパク\*、アルブミン\* : 低タンパク血症
- ・ AFP\* : 高値
- ・ 腹部エコー\*、腹部 CT\* : 脂肪肝

新生児マス・スクリーニング群ではその特徴的な症状、検査データが揃えば、NICCD が強く疑われる。遷延性黄疸群では症状、検査値とも非特異的なことが多く診断は困難である。

鑑別疾患として以下の疾患が挙がる。

新生児期に黄疸をきたす疾患

- 1) 胆道閉鎖症
- 2) 新生児肝炎

新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患

- 1) ガラクトース血症
- 2) 門脈体循環シャント

シトルリン上昇をきたす疾患

- 1) シトルリン血症 型
- 2) アルギニノコハク酸尿症

確定診断には遺伝子検査を実施する。

### 3) 治療

- ・ 中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) [特殊ミルク (特殊ミルク事務局に申請) もしくは市販品] (推奨度 B)

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。

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)

- ・ 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>11, 19, 20, 21, 22)</sup> (推奨度 B)

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。ML-3 の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

- ・ 脂溶性ビタミン経口補充<sup>20)</sup> (胆汁うっ滞が遷延する場合：推奨度 B)

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\* (ユベラ顆粒<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

- ・ 利胆剤<sup>20)</sup> (胆汁うっ滞が遷延する場合：推奨度 B)

ウルソデオキシコール酸\* (5~15 mg/kg/日)<sup>20)</sup>

- ・ 新鮮凍結血漿 (FFP) (著明な凝固能異常がある場合：推奨度 B)

- ・ 肝移植 (コントロールできない肝不全がある場合：推奨度 C)

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>17, 18, 23, 24)</sup>。

- ・ 高カロリー輸液 (推奨度 E) 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。

## 6. 幼児期以降に本症を疑われた場合 (適応・代償期) の診療ガイドライン

### 1) 概論

この時期には「見かけ上健康」でながら、下記のような非特異的な症状に加え、「特異な食癖 (糖質を嫌い、高蛋白・高脂質を好む)」を呈することが多い。

慢性肝障害<sup>25)</sup>、肝腫大、体重増加不良、低身長、易疲労感、低血糖<sup>26)</sup>、高脂血症、胃腸障害、けいれん、脾炎。

### 2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

### 3) 治療

- ・ 高脂肪・低炭水化物食 (推奨度 B)

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 (推奨度 B)。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>27, 28)</sup>。成人期のアルコール摂取は厳禁である (推奨度 B)。

- ・ MCT オイル (推奨度 C)

この時期においても MCT オイルが有効との報告がある (推奨度 C)。



- ・ ピルビン酸ナトリウム\*\*\* (推奨度 C)  
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>29)</sup>。

- ・ 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(推奨度 B)。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。

## 7. 思春期以降に本症を疑われた場合(CTLN2)の診療ガイドライン

### 1) 概論

CTLN2 は思春期以降に意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、高アンモニア血症、高シトルリン血症をきたす。飲酒などが引き金になることがある。

### 2) 診断

確定診断には遺伝子検査を実施する。

### 3) 治療

- ・ 高カロリー輸液(推奨度 E)およびグリセオール®(推奨度 E)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>30)</sup>。また、脳浮腫の治療薬としての濃グリセリン・果糖は配合剤(グリセオール®)も病状を悪化させるので禁忌である<sup>31, 32)</sup>。

- ・ 高脂肪・低炭水化物(推奨度 B): 糖質のエネルギー割合を 40~50%にする
- ・ 静注用脂肪乳剤(推奨度 B)
- ・ L-アルギニン(アルギ U®\*) (推奨度 B) 3~12g/日
- ・ MCT オイル(市販品) (推奨度 C)
- ・ ピルビン酸ナトリウム\*\*\* (推奨度 C)

- ・ カナマイシン(推奨度 C): 1.5 g/日

- ・ ラクツロース(推奨度 C): 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>33)</sup>。

- ・ 肝移植(コントロール困難な場合: 推奨度 B)  
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>34, 35, 35, 36, 37)</sup>。

## 8. 確定診断後のフォローアップ指針

### 1) 日常生活指導

「特異な食癖」を矯正しないようにする(推奨度 B)。成人期のアルコール摂取は厳禁(推奨度 B)。

### 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(推奨度 C)

乳・幼児期は 1~2 ヶ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 ヶ月ごとに定期診察・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。

### 5) 遺伝カウンセリング

シトルリン欠損症は常染色体性劣性遺伝子性疾患である。原則的には両親はヘテロ接合保因者であり、同胞再発率は 25%となる。しかしながら、シトルリン欠損症では両親の一方が未発症罹患者であった例が数例報告されており、注意を要する(この場合の同胞再発率は 50%になる)。シトルリン欠損症の確定診

断は遺伝子診断によるため、家族解析は該当変異の有無を検索することとなる。

#### 9. 成人期の患者の課題

8. 確定診断後のフォローアップ指針の1)および4)を遵守し、CTLN2の発症を防ぐことを目標にする。「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) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet.* 47:333-341, 2002
- 2) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab.* 81 Suppl 1:S20-26, 2004
- 3) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. *GeneReviews:* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>
- 4) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis.* 31:386-394, 2008
- 5) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet.* 22:159-163, 1999
- 6) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet.* 53:534-45, 2008
- 7) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, et al. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab.* 105:553-558, 2012
- 8) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 108:87-90, 2001
- 9) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-740, 2001
- 10) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr.* 138:741-743, 2001
- 11) 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
- 12) 大浦敏博、虻川大樹、相川純一郎 ほか 新生児マススクリーニングを契機に発見され、特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討 *日本小児科学会雑誌* 101:1522-1525, 1997
- 13) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr.* 162:317-322, 2003
- 14) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al. Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate

- with hypergalactosaemia detected by mass screening. *J Inherit Metab Dis.* 25:71-76, 2002
- 15) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab.* 83:213-219, 2004
- 16) Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics.* 119:e773-777, 2007
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100 Suppl 1:S59-64, 2010
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 49:810-820, 2008
- 26) Hachisu M, Oda Y, Goto M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr.* 164:109-110, 2005
- 27) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 31:386-394, 2008
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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

- 32) 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
- 33) 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.
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) Hirai I, Kimura W, Suto K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. Hepatogastroenterology. 55:2211-2216, 2008

#### D . 考察

シトルリン欠損症の特徴は年齢依存性の二つの臨床病型、すなわち乳児期早期に発症する NICCD と成人期に発症する CTLN2 が存在することである。乳児期に NICCD を発症した患児のほとんどは乳糖摂取制限や MCT 含有ミルクにより改善するようにな

った。小児期にシトルリン欠損症 (NICCD) と診断された患児は定期的にフォローを行い、CTLN2 の発症予防に努めなくてはならない。特異的な食癖 (高脂肪・低炭水化物食) を矯正してはならず、発育不良、倦怠感などがあれば、食事内容を点検し、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムの服用も考慮すべきである。CTLN2 発症の誘因とされる糖質過剰摂取や飲酒は厳禁である。また、医薬品である高張糖液、濃グリセリン・果糖配合剤は禁忌であるので、医療機関受診時には情報提供カードなどを携帯させる工夫が必要である。

一方、シトルリン欠損症では、未発症のまま過ごしている例も多く存在している。両アリルに遺伝子変異を有していても NICCD として発症するのは、その内の 1/2 ~ 1/4 と想定されている。シトルリン欠損症の早期診断が可能となれば、低炭水化物食の励行、誘因物質の除去、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムの服用などを実行することで CTLN2 発症を予防できる可能性がある。今後、シトルリン欠損症の早期発見のためのスクリーニング法の開発が望まれる。

#### E . 結論

小児期に診断されたシトルリン欠損症 (NICCD) は、将来 CTLN2 発症の危険性があるので、定期的にフォローする必要がある。また、未発症例も多く存在しているので、早期発見のスクリーニング法の開発が望まれる。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. Mol

Genet Metab. 2012 Apr;105(4):553-8.

2. Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiaki 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.

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

2 . 学会発表

1. Ohura T: Current treatment strategy for

表 1 : 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

表 2 : 推奨度分類

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

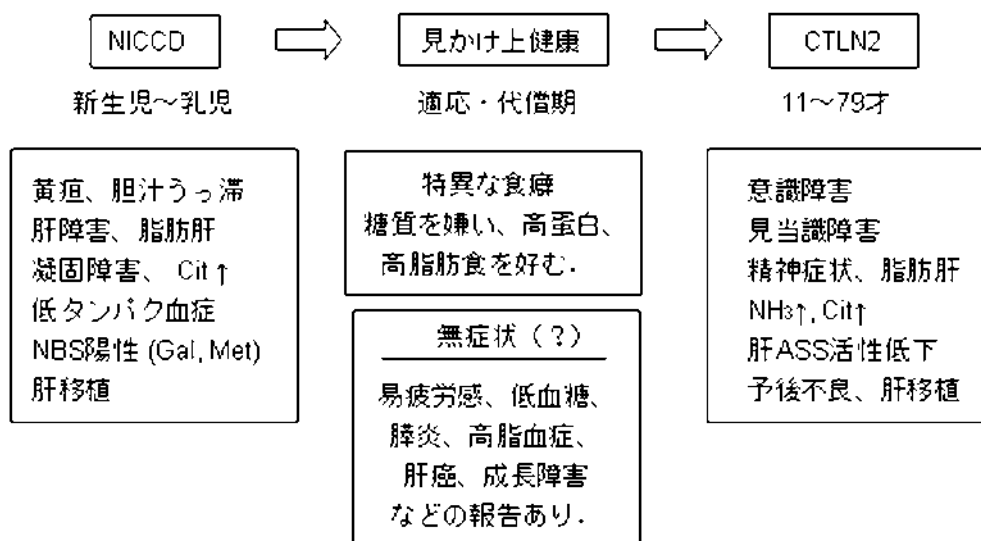
表 3：治療薬について

*	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、倫理委員会等をへて用いるべきもの

表 4：検査について

*	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

図1：シトリン欠損症における年齢依存性の2つの臨床病型



NICCD：neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

CTLN2：adult-onset type II citrullinemia

NBS, 新生児スクリーニング；Gal, ガラクトース；Met, メチオニン

NH<sub>3</sub>, アンモニア；Cit, シトルリン；ASS, アルギニノコハク酸合成酵素

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

**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**

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に関する研究

研究分担者 高柳 正樹 千葉県こども病院 副院長

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。

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 について診断基準と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。

研究分担者氏名・所属研究機関名及

び所属研究機関における職名

高柳正樹

千葉県こども病院 副院長

研究協力者

村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

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。治療ガイドラインの作成は平成25年度の研究成果として報告書に記した。

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診断基準と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。

対象疾患の選定に関しては、その発生頻度や糖代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップを選定条件においた。

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。

メチルマロン酸血症 広島大学但馬剛

プロピオン酸血症 慈恵医科大学小林博司

イソ吉草酸血症 島根大学長谷川有紀

グルタル酸血症 型 島根大学長谷川有紀

グルタル酸血症 II 型 島根大学小林弘典

ムルチプルカルボキシラーゼ欠損症 東北大学

坂本修

メチルクロトニルグリシン尿症 島根大学長谷川有紀

ケトチオラーゼ欠損症 岐阜大学深尾敏幸

有機酸代謝異常症に対する確定診断に至るシステミックな体制構築や新規薬剤、未承認薬に対するコンセンサスの形成の必要性についても検討を行った。

(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、D. 考察

対象疾患の選定：日本臨床 領域別症候群 有機酸・脂肪酸代謝異常症の項目には 23 項目、47 疾患が挙げられている。高柳が 2009 年にまとめた本邦の有機酸代謝異常症の全国調査によれば、その発生頻度の多い順に、高乳酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、ホロカルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症型、グルタル酸血症型である。糖代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップも考えて、診断基準策定委員会が選定した疾患は重要性が高い。診断基準委員会が策定した有機酸代謝異常症に共通した診断基準を最後に添付する。

診断のシステミックな体制構築：診断基準に記載されている酵素診断、遺伝子診断は現在行うことが難しいものも多い。これらの検査が容易にしかも迅速に行える体制構築が必要である。この問題の解決策の一つとしてマススクリーニング検査センターの関与も可能性の一つとして検討する必要があると考える。

診断上の問題を解決するためには全国レベルの検査センターを設立して、診断に関する検査を集約化を行うことが一番望ましい。しかし経済的自立や保険診療報酬との関連、さらには日本全体でいくつ必要かなど検討すべき課題が多い。日本先天異常学会、日本マススクリーニング学会など学会が主導して検討すべき問題である。

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、それにもとずき治療の推奨度を 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ゲルの使用法

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。

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。

#### F．健康危険情報

なし

#### G．研究発表

##### 1．論文発表

高柳正樹。有機酸代謝異常の乳児 意識障害、痙攣。小児科学レクチャー1巻：189-193、2011  
高柳正樹。有機酸代謝異常症。小児科学レクチャー1巻：96-102、2011

川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロール不耐症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上)：472-474、2012

川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロールキナーゼ欠損症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上)：468-471、2012

高柳 正樹。先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割。日本医事新報 4612号：50-51、2012

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 COGRESS  
OF INBORN ERRORS OF METABOLISM Barcelona  
2013

H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし



**先天性高乳酸血症症候群の診療ガイドラインと総合的な対策についての研究****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。

本診療ガイドラインでは、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: MTDPDS) 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キソーム解析。

(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**

## 1 先天性高乳酸血症症候群の診療ガイドライン作成とその成人期対策について

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治療薬を一つ一つ慎重に試すことが必要になる。

## 2. MRC 異常症の包括的診断システムの構築

### 1) 酵素診断

現在までのところ、314 家系 318 例を MRCD と診断した。臨床診断では乳児ミトコンドリア病が最も多く 72 例、次いで Leigh 脳症、脳筋症、肝症、心筋症、神経変性疾患と続き、突然死が 28 例、その他が 15 例と極めて多岐にわたっていた。

### 2) ミトコンドリア遺伝子解析

160 例について解析を行い、既知・未知を合わせて病因と考えられる遺伝子変異を 50 例 (31%) に同定した。つまり 7 割の MRCD は核遺伝子異常と考えられた。

### 3) 核遺伝子解析

150 例についてエキソーム解析が終了し、まず 33 例で既知の原因遺伝子における新規変異を同定した。これらの中には、いずれも日本人初例となる、*BOLA3*、*ACAD9*、*EFTu* 異常患者等が含まれる。次いで 13 例でミトコンドリア局在の未報告遺伝子における変異を同定した。最後に 62 例で上記に当てはまらない新規原因遺伝子候補を同定した。

## 4) 新薬の開発

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は一部の患者細胞の ATP 合成能を回復し、その機序は主に呼吸鎖 III と IV の活性回復であった。

## 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. 原著

1) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, **Ohtake A**, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.

2) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, **Ohtake A**, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.

3) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, **Ohtake A**, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 34(10): 861-5, 2012.

4) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu

- Y, **Ohtake A**, Matoba R: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106(4): 474-7, 2012.
- 5) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、**大竹 明**: 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例 . 日本マス・スクリーニング学会誌 22(1): 45-8, 2012.
- 6) Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, **Ohtake A**, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H: Detection of (4)-3-oxo-steroid 5 -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 900(1): 24-31, 2012.
- 7) Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, **Ohtake A**, Taguchi T, Miwa I: Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. *J Inherit Metab Dis* 36(1): 75-81, 2013
- 8) Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, **Ohtake A**, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T: Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1(AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov 16. [Epub ahead of print]
- 9) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, **Ohtake A**, Yamato S, Miida T: Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416 (1): 54-9, 2013
- 10) 加藤いづみ、村山 圭、鈴木康浩、岩松利至、今井郁子、大塚晴美、**大竹 明**: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖異常症の兄妹例 . 日本小児科学会雑誌 116(11): 1717-1723, 2012
- 11) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、**大竹 明**: 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例 . 埼玉県医学会雑誌 47(1): 224-227, 2012
- 12) 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.
- 13) 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]
- 14) 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
- 15) **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.



## 2. 学会発表

(患者会講演、全国レベルの招待・教育講演と国際学会のみ)

1) **大竹 明**: ミトコンドリア呼吸鎖ってなあに? : 包括的診断と治療へ向けての取り組み .ミトコンドリア病患者・家族の会 (MCM 家族の会) 講演 6月3日 日本医科大学武蔵小杉キャンパス (川崎市), 2012

2) Murayama K, Kawachi E, Tsuruoka T, Mori M, Yamazaki T, Okazaki Y, Takayanagi M, **Ohtake A**: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: the experiment of systematic analysis for causative gene. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.

3) Takahashi T, Hattori M, Furui M, Yamada K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, **Ohtake A**, Wanders RJA, Yamaguchi S: Chemical Diagnosis of Methylmalonate Semialdehyde Dehydrogenase (MMSDH) Deficiency: A First Case Report in East Asia. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.

4) Fukuoka S, Murayama K, Fushimi T, Muta K, Kawachi E, Ajima M, Mori M, Okazaki Y, Takayanagi M, **Ohtake A**: Clinical manifestation and molecular, biochemical, and histological findings of mitochondrial cardiomyopathies. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2012, September 4-7, ICC (Birmingham, UK), 2012

5) **大竹 明**: S3-4 迷った時にはミトコンドリア病 . 第 54 回日本先天代謝異常学会総会 シンポジウム

3: 日常診療と先天代謝異常症 11月15-17日 じゅうろくプラザ (岐阜市), 2012

6) **Ohtake A**, Yamazaki T, Murayama K, Mori M, 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 the disease gene identification. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012

7) Arao M, Sakai T, Musha I, Yamazaki T, Abe Y, Amemiya S, Uehara N, Tokuzawa Y, Okazaki Y, Murayama K, Mori M, **Ohtake A**: Pyruvate therapy for two infantile mitochondrial diseases due to mitochondrial DNA mutations. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012

8) Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Iwasa H, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Mimaki M, Okazaki Y, Thorburn DR, **Ohtake A**: Mitochondrial respiratory chain disorders in Japan and the West, focusing principally on the mitochondrial DNA depletion syndrom. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012

9) **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

## 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。カルニチンによる長鎖脂肪酸の転送・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。本研究ではタンデムマスによる新生児マススクリーニングの時代に対応するため、平成 24 年度において脂肪酸代謝異常症の診断基準を策定し、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診療指針案を作成した。

### 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）

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に普及しつつあ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。また、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性も高まっている。本研究では、このような背景を踏まえ、新生児マススクリーニングで発見される疾患を中心に、脂肪酸代謝異常症全体としての診断基準を作成と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。

### 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(文末の[参考資料1]参照)、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

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

### 1) 脂肪酸代謝異常症の診断基準策定(平成 24 年度)

脂肪酸代謝異常症のうち、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となる疾患（表 2）を対象に作成した。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、国内外の報告等を参考にして素案を作成した（文末の[参考資料 1]を参照）。先天代謝異常学会の理事会に稟議され、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し、評価を受け付けた。

### 2) 脂肪酸代謝異常症の診療指針案の作成(25 年度)

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 2]を参照）。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、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. カニチン <sup>o</sup> ルミルトランスフェラーゼ <sup>-i</sup> (CPT1)欠損症
5. カニチン <sup>o</sup> ルミルトランスフェラーゼ <sup>-</sup> (CPT2)欠損症
6. カニチン <sup>o</sup> アシルカニチン <sup>o</sup> トランスコラーゼ (CACT)欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2異常症)
8. グルタル酸尿症2型

## C. 研究結果

診断基準については、前述の方法によって策定し、学会ホームページを通じて公表中である

(<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/7FAOD.pdf>) (参考資料 2 参照)。新たに策定した診断基準では、タンデムマス・スクリーニングによる未発症例の発見が増加する事が予想される事から、病型の一つに発症前型という項目を設置し、詳細な臨床病型が決定するまでの暫定的な分類を可能とした。

疾患毎の診療指針案についても前述の方法に沿って策定を行った。2014 年 1 月末時点での素案は参考資料 3 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がないものもあるので、臨床現場で使用する事を念頭に、保険収載の有無を記載した。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で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な治療が選び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

今回策定した診断基準では、タンデムマス・スクリーニングの時代に対応するため、スクリーニング陽性者として発見された場合、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。

確定診断の根拠となる特殊検査については、検査可能施設が限られており、今後の継続性やスクリーニング陽性例が増えることによる検査数の増加などにより対応が難しくなる可能性もある。また、保険収載されていない検査も少なくない事から、これらの整備は今後の課題といえる。

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、近年はカルニチンの抗酸化作用を再評価する報告もある事などから本治療指針案においては、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  $0.20 \text{ nmol/ml}$  として記載した。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も併せて推奨した。

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発症前型の脂肪酸代謝異常症にも対応する診断基準を策定し、疾患ごとについて、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) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
- 2) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)
- 3) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三鬚雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 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 -各指標の施設間差の検討-. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 49-60, 2012 (6月)

- 4) 山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 臼田信光, 山口清次: 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 22(1): 29-34, 2012 (6月)
- 5) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について. 臨床検査 56(7): 770-776, 2012 (7月)
- 6) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. 小児科 53: 1101-1110, 2012 (7月)
- 7) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. 公衆衛生 76(11): 853-857, 2012 (11月)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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)
- 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

## 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium. Seoul, Korea, April 2012
- 2) Prevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydroge (MCAD) deficiency. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 3) Kobayashi H, Yamada K, Prevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Ito M, Yamaguchi S: Beneficial effect of bezafibrate on boy with the late-onset gluracic aciduria type 2. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 4) Prevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Application of in-vitro probe acylcarnitine assay using tandem mass spectrometry for the evaluation of mitochondrial fatty acid oxidation. 19th International Mass Spectrometry Conference. 京都, September 2012
- 5) Yamaguchi S, Prevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fukuda S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 6) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Ichiyama T, Yamaguchi S: Effect of proinflammatory cytokines on mitochondrial fatty acid oxidation in development of acute encephalopathy. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 7) Yamaguchi S: Clinical pictures, diagnosis, treatment and prognosis of mitochondrial Fatty acid oxidation disorders. 12th Meeting of Paediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Disease (The Subsoecialty Group of Endocrinologic Hereditary and Metabolic Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association). , October 2012
- 8) 山口清次, Prevsuren J, 小林弘典, 長谷川有紀: セレウス菌食中毒による急性脳症はミトコンドリアβ酸化障害を介して起こる. 第54回日本小児神経学会. 札幌, 2012年5月
- 9) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの新時代. 第48回日本周産期・新生児医学会 講演. 埼玉, 2012年7月
- 10) 福士勝, 重松陽介, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング分析法と精度管理の標準化と検査施設基準. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月
- 11) 重松陽介, 畑郁江, 伊藤順庸, 新井田要, 但馬剛, 田崎隆二, 新宅治夫, 小林弘典, 大浦敏博: CPT-1欠損症のスクリーニング指標の妥当性の検討. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月



- 12) 高橋知男、山田健治、小林弘典、プレブスレン・ジャミヤン、長谷川有紀、山口清次: 新生児ろ紙血で後方視的に診断された長鎖脂肪酸代謝異常症による突然死症例: タンデムマスを行っていない地域での発生例. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 13) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 14) 山田健治, 小林弘典, Jamiyan Purevsuren, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児発症型グルタル酸血症 2 型に対するベザフィブラートの有効性の検討: In vitro probe acylcarnitine assay の結果との関連性. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 15) 長谷川有紀, Jamiyan Purevsuren, 山田健治, 高橋知男, 小林弘典, 山口清次: GC/MS による有機酸分析の実際. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 16) 山口清次: 脂肪酸 $\beta$ 酸化異常に対する新しい治療とカルニチンプロフィール. 第 54 回日本先天代謝異常学会 セミナー. 岐阜, 2012 年 11 月
- 17) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, プレブスレン ジャミヤン, 古居みどり, 詫間浩, 常深泰司, 玉岡晃, 山口清次: 成人期に発症した「骨格筋型」グルタル酸尿症 2 型の 2 例. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 18) 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: アスピリンと $\beta$ 酸化機能の関連性の検討: in vitro probe assay による評価. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 19) 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. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム. 京都, 2012 年 11 月
- 20) 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 Applications to the Clinical Lab) 2013. San Diego, USA, February 2013
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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 2: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 24) 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 2. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 25) 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

- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) Kgyuen 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
- 42) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 43) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 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) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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

- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山

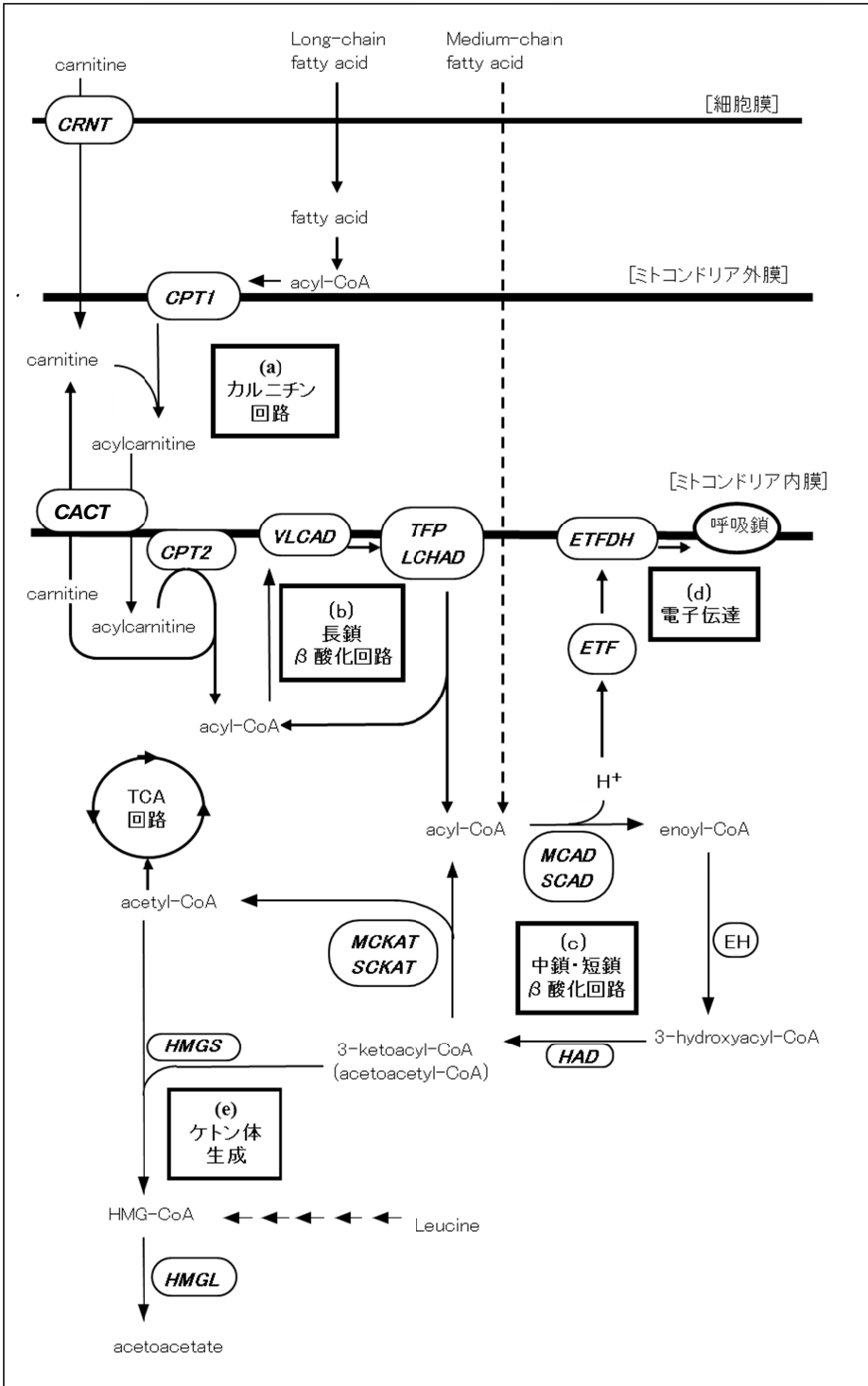
口清次: グルタル酸血症2型の2例に対するベザフィブラートの治療経験. 第27回日本小児脂質研究会. 福井, 2013年11月

- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他

**[参考資料1] ミトコンドリア 酸化の概略図**



(a): カルニチン回路、(b): 長鎖脂肪酸 酸化回路、(c): 中鎖・短鎖 酸化回路、(d): 電子伝達、(e): ケトン体生成。略字: CRNT= カルニチントランスポーター; CPT1、CPT 2= カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 および-2、CACT= カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD = 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素、TFP= 三頭酵素、LCHAD=長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素; MCAD、SCAD= それぞれ中鎖および短鎖アシル-CoA 脱水素酵素、EH= エノイル-CoA ヒドラターゼ、HAD= 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素、MCKAT、SCKAT 中鎖および短鎖 3-ケトチオラーゼ、ETF=電子伝達フラビンタンパク; ETFDH=ETF 脱水素酵素; HMGS= 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 合成酵素、HMGL= 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ。

[参考資料 2] 脂肪酸代謝異常症診断基準

2012年12月16日版

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、小林弘典

委員長 深尾敏幸

「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」班

研究分担者 山口清次 確認修正(2013年2月14日)

脂肪酸のミトコンドリアへの転送のためのカルニチン回路、および脂肪酸 酸化系における先天代謝異常症であり、ここでは以下の表に示す新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性所見を示す8疾患に関する診断基準を述べる。

表 新生児マススクリーニング対象疾患となる脂肪酸代謝異常症

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
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	C14:1>0.4 かつ C14:1/C2>0.013
三頭酵素欠損症	C16-OH>0.1 かつ C18:1-OH>0.1
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	C8>0.3 かつ C8/C10>1.4
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
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
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
OCTN2 欠損症(全身性カルニチン欠乏症)	C0<10
グルタル酸血症2型	C8>0.3 かつ C10>0.4 かつ C12>0.4 かつ C10/C2>0.014

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。単位は nmol/mL、比は絶対値。

## 1. 脂肪酸代謝異常症の臨床病型

### 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(重症型)

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。

### 乳幼児発症型(間欠発作型)

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、全身倦怠感、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、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（骨格筋型）

主に年長児、学童あるいは成人以降に、間欠的に起こる全身倦怠感、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。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、致死的な不整脈などで発症する例がある。

## 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。乳幼児発症型でもみられる。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、誤嚥性肺炎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。新生児発症型でも嘔吐がみられる。

### 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/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の定性検査で(±)～(1+)程度、血中ケトン体が1,000 μmol/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。

### 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。

### 画像所見

主に長鎖脂肪酸代謝異常症およびグルタル酸血症型などにおいて、脂肪肝を合併していることが多く、超音波検査、CT、MRI等の画像診断も参考になる。また大腿等の筋MRI画像で脂肪変性の所見がみられることもある。

### 筋肉由来の生化学異常

血中 CK 値が、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。また急性期にはミオグロビン尿 (褐色尿) 尿もしばしばみられる。

#### 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

疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇を検出する。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は表に示す。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。また全身性カルニチン欠乏症などでは尿中アシルカルニチンも合わせて検査し、カルニチンクリアランスの上昇がみられる。

#### 尿中有機酸分析

一般に急性期の尿では非ケトン性ジカルボン酸尿などの脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られる。中鎖脂肪酸代謝異常症やグルタル酸尿症 2 型では疾患特異的な尿中代謝産物の排泄がみられることがある。

#### 酵素学的診断

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用い酵素活性測定を行う。

#### 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 によって、脂肪酸代謝能を評価できる。培養液中に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。

#### イムノプロットティング

酵素に対する抗体を用いてイムノプロットティングでタンパクの欠損、またはタンパク量の減少を評価する。酵素に対する特異抗体が必要である。

#### 遺伝子解析

病因となる遺伝子の異常を同定する。

### 5. 鑑別診断

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎など

中枢神経疾患：急性脳炎/脳症 (インフルエンザ脳症含む) など

肝疾患：急性肝炎など

内分泌疾患：高インスリン血症

### 6. 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 (表) 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、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。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合報告書

糖原病の診断治療基準作成と総合的な対策について  
研究分担者 杉江秀夫 自治医科大学小児科 教授

### 研究要旨

診療ガイドライン（基準）は患者が特定の疾患について、どこの場所でも標準化された治療を受けられるために、医療者がそれに基づいて治療を行う指針を与えるものである。本研究では研究期間において糖原病の診断・治療基準を作成した。この基準についてその有効性を見るには基準に基づいて診断・治療が行われた実績とその効果について臨床医にアンケートを行うなど一定の期間をおいての検証が必要である。また代謝異常症一般は終生治療あるいは診療に関わる必要性のある疾患がほとんどであり、生後まもなく発症する疾患が成長して成人になるトランジションについて、どのように関連成人診療科へ橋渡しして連携してゆくか、ロードマップの作成も早急に取り組むべき課題である。

### 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

糖原病は解糖過程の代謝系の異常によって起こるグリコーゲンの代謝異常症である。臓器特異性の発現から肝型、筋型、肝筋型、脳型などの分類がされている。本症自体は希少疾患であることもあり、一般臨床現場では診断が困難である。本症は新生児マススクリーニング対象疾患では無かったが、今回診断基準策定に含まれるべき疾患とした。

本分担研究では、糖原病および糖新生異常症につき診断・治療の標準化をめざす目的で、広く利用される診断・治療基準を作成した。

#### B. 研究方法

##### **1. 診断・治療基準（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：

糖原病は病型によって症状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. 糖原病の診療の問題点と一生を通じたトータルケアについて**

小児科から成人診療科へのトランジションに

ついて、自然歴の把握、患者の登録についてわが国における現状について検討した。

(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。III型の多くの症例では筋症状あるいは心症状を伴う。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型糖原病

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型糖原病

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型糖原病

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型糖原病

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IIId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場合が多い。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

酵素活性の低下もしくは遺伝子解析で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。

#### 【補記 1 . 負荷試験についての注意】

糖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。

### 4) I 型、III 型、VI 型、IX 型の治療と管理

#### I 型糖原病の治療：

##### 1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食事摂取が不良となり重篤な低血糖やケトーシスが発生することがある。低血糖やケトーシスに対し、経口摂取が可能な場合には糖質を経口摂取、経口摂取不良時にはグルコースの静脈投与を行う（推奨度 B）。代謝性アシドーシスは重炭酸の投与により補正する（推奨度 B）。

緊急時のグルコース静脈内投与：ただちにグルコースの静脈注射を行い、持続点滴に移行する（持続点滴のグルコース投与量は下記のグルコース必要量を参考にする。）（推奨度 B）。

乳酸フリーの輸液を使用することが望ましいという意見がある（推奨度 D）。

年齢	グルコース必要量 mg/kg/min
0 - 12 か月	7-9
1 - 3 歳	6-8
3 - 6 歳	6-7
6 - 12 歳	5-6
思春期(青年期)	5
成人	3 - 4

## 2. 低血糖の予防

食事療法：少量頻回食（推奨 A）や夜間持続注入を行う。糖原病治療用ミルク、非加熱のコーンスターチを投与し低血糖を予防する（推奨度 A、エビデンスレベル I）。

乳酸、果糖、ショ糖、ガラクトースの摂取は全体の糖の 5%以下に制限する。少量のフルーツや野菜やミルク以外は避けるべきである。（推奨度 B）

個々の患者による血糖維持の状態（fasting period）を個々に評価し食事療法の計画をたてる必要がある。

1) エネルギーの摂取量は理想体重における必要量を基本とする。（推奨度 B）

2) 1~2 歳は 8 回食、それ以降は 7 回食を基本として、昼間は空腹時間を 3~4 時間以内とし、3 回の食事の合間に、治療乳 + コーンスターチの混合を投与する。1~2 歳では就寝前の午後 11 時と午前 2 時頃に治療乳 + コーンスターチの混合を投与。それ以降は午前 2 時の投与を抜いて 7 回食とする。（推奨度 B）。

3) 毎回の食事における 3 大栄養素の比率は炭水化物 70-75%、タンパク質 10-13%、脂質 15-17%（推奨度 B）

4) 毎回の食事エネルギーにはコーンスターチのエネルギーを含める。（推奨度 B）

### 補足

夜間持続注入にはグルコースまたは糖原病用ミルクを注入する。我が国では糖原病用ミルクが使用されることが多い。（推奨度 B）

夜間持続注入終了後や中断時に低血糖が出現することがある。できる限り早く食事をとるべきである。（推奨度 C）

持続注入は経鼻管により注入するが、症例によっては胃瘻造設が考慮される。Ib 型では炎症性腸疾患や易感染性も問題があり慎重に考慮すべきである。（推奨度 C）

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、未調理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）

未調理のコーンスターチを開始するときには、0.25g- 1g/kg から開始しゆっくり増量する。腹満、鼓脹、下痢に注意する。これらの症状は一過性のことが多い。血糖を 4 時間保持するために血糖を見ながら回数と量を調整する。

（推奨度 B）

夜間の間歇的な未調理のコーンスターチ投与がグルコースの持続注入より低血糖の予防効果が高いという分析がある。（推奨度 A エビデンスレベル I<sup>7)</sup>）

## 3 高尿酸血症の治療

高尿酸血症に対し、アロプリノール\* (10mg/kg/day 分 3)、フェブリク\*（腎機能障害のある人にも使用可能）が有効である。（推奨度 B）

## 4 代謝性アシドーシスの治療

適切な食事療法を行っても静脈血 base excess が -5mmol/L または HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> が 20mmol/L 未満のときには補正を行う。（推奨度 C）

クエン酸カリウム（ウラリット\*）を 8-12 時間ごとに経口投与する。（推奨度 C）

## 5 腎障害の治療

腎機能と尿中アルブミンを改善するために captopril, ramipril などの ACE 阻害薬\*や ARB 阻害薬を投与する（推奨度 C）。

高血圧が持続する場合には他の降圧剤の投与を追加する（推奨度 C）。

## 6 ビタミン、ミネラル、鉄欠乏の治療

カルシウムやビタミン D、ビタミン B1、鉄の不足に注意する。（推奨度 C）

## 7 高脂血症に対する薬物療法

食事療法を行っても高トリグリセライド血症が持続する時には胆石症や膵炎を予防するために高脂血症治療薬を投与する。（推奨度 D）

## 8 好中球減少症、好中球機能障害に対する治療（糖原病 Ib 型）

・糖原病 Ib 型の好中球減少症に対し、G-CSF\* 投与を行う。（推奨度 B）持続的に好中球減少（200/ $\mu$ L 未満）がある、または生命に危機を及ぼす感染症の既往がある、または重度の炎症性腸疾患がある場合に適応となる。（推奨度 B）

・糖原病 Ib 型の好中球減少症は少量の GCSF に反応するので、隔日投与から始めることが推奨される。(推奨度 B)

・GCSF を用いる場合には、髄外造血が亢進することにより脾腫が引き起こされることがあるため注意が必要である。

・易感染者への抗菌薬の予防投与が考慮される(推奨度 D)

## 9. 成人期の合併症に対する治療

肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合や治療抵抗性の低血糖に対し肝移植が考慮される(推奨度 C)。

I 型糖原病に対する肝移植は、低血糖や肝障害に対しては効果がある。腎障害や Ib 型の好中球減少症に対しては症状を改善しない。

腎不全に対し、腎移植が考慮される。(推奨度 C)

## 10. 外科手術の際の管理

外科手術に先行して出血時間の正常化と血糖のコントロールを行う。出血時間の正常化のためにグルコースの投与を行う。(持続胃管からの投与を 1 週間、またはグルコースの点滴静注を 24 - 48 時間) 周術期の血糖の乳酸のモニタリングを注意深く行う。

(推奨度 C)

## 11. 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。

(推奨度 B)

## 2) I 型糖原病の管理 (推奨度 B)

### 1. 定期診察

0 - 3 歳では 2 か月間隔、3 - 20 歳では 3 か月間隔、成人では 6 か月間隔程度で定期診察する。

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症罹患の有無、鼻出血や下痢などの有無を聴取し、食事療法の確認を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓、脾臓、血圧、皮膚所見、関節所見を診察する。

### 2. 検査

血糖測定日内変動の測定：適宜行う。

血算、Cre, BUN, Na, K, Cl, Ca, P, AST,

ALT, GTP, TP, ALB, 血糖、尿中ケトン体、乳酸、尿酸値、コレステロール、TG, 血液ガス、PT、尿検査 尿中マイクロアルブミン、

腹部画像 超音波腹部 CT/MRI : 1 年毎

Ib では脾腫が 35% にみられるという報告があるので脾腫の評価も行う

心臓超音波 : 10 歳以上は毎年

参考となる所見 : 血小板凝集能、尿中乳酸排泄 (乳酸/Cre)、GFR、骨密度、AFP、CEA

## 3) I 型糖原病の予後

I 型糖原病では糖新生も障害されるため、糖原病の中で乳幼児期から最も著しい低血糖が生じる。感染症り患時の食事摂取不良や胃腸炎に際し、代謝性不全発作が生じ、低血糖によるけいれんを伴うことがある。

成長障害、鼻出血、高脂血症や時に思春期遅発症が見られる。膵炎や胆石症を発症することがある。月経過多もみられる。

血糖コントロールが良好になると肝腫大、成長障害、鼻出血は改善される。

好中球減少のある患者では炎症性腸疾患合併の報告があり、77% の GSD 1 b の患者に炎症性腸疾患がみられたという報告がある。

Ib 型では甲状腺自己免疫疾患や甲状腺機能低下症の頻度が上昇する。

低血糖による昏睡を経験した患者では 32% に知的障害がみられたという報告がある

10 歳頃から肝腺腫が出現し、一部は悪性化する。

15 歳以上の症例で蛋白尿、血尿、高血圧など腎臓の障害が出現することがある

## III 型糖原病の治療基準

### 1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食餌摂取が不良となり低血糖やケトーシスが発生することがある。治療は I 型糖原病に準じる。(推奨度 B)

### 2 低血糖の予防

食事療法 : 飢餓を避け、特に乳児や小児では少量頻回食を行う。

低血糖がある場合には、就寝前の軽食や未調理のコーンスターチ投与、または必要に応じ夜間持続注入により低血糖を予防する（推奨度 I、エビデンスレベル I）。

糖原病治療用ミルクの利用が可能である。

未調理のコーンスターチ療法は血糖を 4 時間保持するために 1 ~ 2 g/kg から始め、血糖を見ながら回数と量を調整する。

III 型糖原病では毎回の食事における 3 大栄養素の比率は炭水化物 50%、タンパク質 25%、脂質 25%とする。単独のショ糖摂取を避ける。（推奨度 B）

付記：IIIa 型の青年期以降のミオパチーに対し、小児期と同様の高タンパク食（全力カロリーの 25%）、低炭水化物（50%未満）、単独のショ糖摂取の回避、飢餓をさける、就寝前の捕食や高タンパクフォーミュラの夜間注入が効果を示したという報告があるため、青年期以降も食事療法を継続する。（推奨度 C、エビデンスレベル III）

III b では青年期以降には栄養は通常のバランスのとれた食事に移行する。

### 3 心筋症の治療

III 型糖原病に心機能低下が生じる場合には薬物治療（推奨度 B）などを行う。

心筋症の治療に使用される 遮断薬は低血糖の症状をマスクする可能性があるので注意して使用すること（推奨度 B）。

### 4 肝移植

成人期の合併症として、肝硬変や肝癌発生のリスクが高い場合、又、治療抵抗性の低血糖に対し肝移植が選択される場合がある。肝移植は低血糖や肝腫瘍、肝硬変に効果的であるが、ミオパチーや心筋症に対する効果は知られていない。

### 5 外科手術の際の管理

術期の血糖の管理を注意深く行う。（推奨度 C）

麻酔時にサクシニルコリンなど横紋筋融解症を引き起こしうる麻酔薬の使用には注意が必要。（推奨度 C）

### 6 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。

（推奨度 B）

## 2) III 型糖原病の管理

### 1 定期診察

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症り患の有無、食事療法の確認、運動発達の問診を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓、血圧、筋力などを診察する。

### 2 検査

血液検査

AST, ALT, PT, ビリルビン、アルブミン、血清 CK 値などを測定する。

腹部画像検査により肝硬変などについて評価する。評価する。

腹部超音波検査：小児では腹部超音波検査が有用であり、初回および 12 から 24 ヶ月ごとに行うべきである。

腹部 CT や MRI 検査：特に成人では 6 ヶ月から 1 年間隔で検査を行う。

心臓超音波検査：IIIa 型では 12 - 24 ヶ月ごとに行う。III b でも初回の心臓超音波を行い、4 年ごとに反復する。

心電図：不整脈の評価のために心電図を行う。

IIIa では 2 年ごとに行い、症状がある場合には精査をする。

補記 上記の検査間隔は所見によってはより頻回に行う必要がある。

### 3) III 型糖原病の予後

III 型糖原病では乳幼児や小児期には肝臓の腫大や低血糖、成長障害が主症状である。これらの症状は年齢とともに改善するが、肝腫大消失後に肝に良性の腫瘍（腺腫）や、まれに肝がんが発生することがある。

IIIa 型では筋症状として、小児期に軽度の運動の発達遅滞が見られる。成人期に筋力低下が進行し、歩行不能となる症例がある。心筋肥大が見られ、肥大型心筋症や心不全の症状が出現することがある。不整脈にも注意が必要である。

### VI 型、IX 型の治療

## 1 急性期の治療

急性胃腸炎や発熱時に食餌摂取が不良となり低血糖やケトosisが発生することがある。治療はⅠ型糖原病に準じる。(推奨度B)

## 2 低血糖の予防

食事療法：飢餓を避け、特に乳児や小児では少量頻回食を行う。

低血糖がある場合には、就寝前の軽食や未調理のコーンスターチ投与、または必要に応じ夜間持続注入により低血糖を予防する(推奨度Ⅰ)。

糖原病治療用ミルクの利用が可能である。

未調理のコーンスターチ療法は血糖を4時間保持するために1~2g/kgから始め、血糖を見ながら回数と量を調整する。

毎回の食事における3大栄養素の比率は炭水化物50%、タンパク質25%、脂質25%とする。過量のショ糖摂取を避ける。(推奨度B)

## 3 外科手術の際の管理

周術期の血糖の管理を注意深く行う。(推奨度C)

## 4 生活上の一般的注意事項

肝腫大があるときには肝破裂の危険があるため接触するスポーツを避けること。

(推奨度B)

## 2) VI 型、IX 型糖原病の管理

### 1 定期診察

診察時には低血糖症状の有無、入院の有無、感染症の有無、食事療法の確認、運動発達の問診を行う。

身体診察では、身長、体重、肝臓などを診察する。

### 2 検査

血液検査

AST, ALT, PT, ビリルビン、アルブミンなどを測定する。

腹部画像検査により肝硬変などについて評価する。評価する。

腹部超音波検査：小児では腹部超音波検査が有用であり、初回および12から24ヶ月ごとに行うべきである。

腹部CTやMRI検査：特に成人では6ヶ月から1年間隔で検査を行う。

補記 上記の検査間隔は所見によってはより頻回に行う必要がある。

## 3) VI 型、IX 型糖原病の予後

乳児期から肝臓の腫大と身体の成長障害が見られるが軽症のことが多い。成長障害や肝腫大、低血糖は年齢とともに消失し、多くの成人では無症状である。常染色体劣性遺伝形式をとるIX型では、肝硬変を生じる例があるため、長期的な経過観察が必要である。

## 空腹時に低血糖を認めないⅣ型糖原病の基本項目：

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、門脈圧亢進がみられる。

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

**IV型糖原病の治療**

1) IV型糖原病の臨床症状は多岐にわたる。重症肝硬変や致死性の型では全身管理を行う(推奨度C エビデンスレベルV)。進行する肝障害に対する唯一効果が見られる治療は肝移植である。肝移植は進行性の肝障害のみでなく、筋症状にも効果がある可能性がある。(推奨度C)

**2) IV型糖原病の管理**

**1 定期診察** (推奨度B)

肝障害や神経所見の評価を行う。

**2 検査** (推奨度B)

血液検査

AST, ALT, PT, ビリルビン、アルブミン、アンモニアなどを測定する。

腹部画像検査(腹部超音波検査、腹部CTやMRI検査)により肝硬変などについて評価する。

**3) IV型糖原病の予後**

IV型糖原病肝型では、グリコーゲン分枝酵素の欠損によりアミロペクチン様のグリコーゲンが蓄積する結果、進行性の肝腫大を呈し、典型例では5歳までに肝硬変が進行する。

◇ **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)その他の特徴的的症状または随伴症状

V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や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、および中枢神経症状(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、精神遅滯を伴う例がある。

(b) 参考となる検査所見

血清 CK 高値

運動誘発性筋症状出現時には著明に上昇する。

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。

糖尿病 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、その他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。

筋型糖原病の治療

**急性期の治療**

急性期の横紋筋融解症、腎機能障害に対して、大量輸液、高カリウム血症対策と尿アルカリ化、急性腎不全に対しては血液透析などを行う(推奨度 B)。

**筋症状の出現と筋崩壊の予防**

一般に重量挙げなどの強い等尺性の運動を避ける(推奨度 B)。V 型に対しては、ビタミン B6 投与(推奨度 C)。V 型では運動前のショ糖摂取により運動耐性が改善する(推奨度 B)。

V 型では低用量のクレアチニンと ramipril の投与が ACE の D/D phenotype を持つ患者にわずかな効果がみられている。low dose creatine supplements により運動不耐が改善すると報告されている。(推奨度 B) 溶血性貧血に対して輸血や摘脾を行う(推奨度 B)。

**心筋症に対する治療**

心筋症を合併する IIIa 型では心筋症の薬物療法などを行う。(推奨度 B)

**理学療法**

V 型では少人数のオープン試験により aerobic training が副作用なく運動能力(fitness)を高めることが報告されている。(推奨度 B エビデンスレベル III)

筋型糖原病の管理

筋力低下、心機能、溶血など病型により項目を選択し評価を行う。(推奨度 B)

筋型糖原病の予後

生命予後は良好。筋力低下、筋萎縮が進行することがある。肝型糖原病の項に収載した III 型糖原病では、心筋の障害により生命予後が左右される。

PGK 欠損症やアルドラーゼ A 欠損症では精神遅滞を伴う例がある。

### 3. 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とまたは *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

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。

#### **0a 型の治療**

少量頻回(3 ~ 4 時間間隔)の食事摂取を行う。高蛋白食。血糖コントロール不良例ではコーンスターチ療法を行う(推奨度 B)

管理

血糖コントロール、発達の評価および食事療法の

調整を行う。

### **0b 型の治療**

確立された治療法はない。運動制限が必要性を考慮する。(推奨度 B)

### 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 線での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

#### (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

ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ホスホエノールビ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。

## 糖原病の診療の問題点と一生を通じたケアについて

小児科から成人診療科へのトランジションについて：先行研究の文献などを検討した。小児科側から成人診療科へのトランジションには両方の科における連携の不足、情報の不足が見られ、その点がトランジションの妨げになっていると思われた。

自然歴の把握、患者の登録について：  
現在登録事業が行われており、将来的には自然歴を明らかにできると思われる。

### D . 考察

今回の診断・治療基準案はエビデンスによった策定ではなく（MINDS に準拠した方法ではなく）、エキスパートオピニオンの域を出ないが、疾患の特異性もあり、高いエビデンスを持つ文献そのものが少ない。しかしながら、今回示した案は、臨床場面では活用できると考えられる。さらにその有効性を検証するためには、実際に用いた臨床医からのフィードバックを調査することも必要である。

本症を取り巻く総合的な問題として、トランジション、疾患登録、自然歴の確立を取り上げた。小児科から内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する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。小児科、成人診療科の双方が連携を取るための仕組み作りが、今後必要であろう。また疾患登録が進行すれば将来的には日本人の本症の自然歴の確立が可能であろうと思われた。

### E . 結論

研究期間において、糖原病の診断治療基準(案)を策定した。実際にこの基準が使用され、その経過中に新たな知見が出た場合には、さらに定期的な改訂が必要になっていくことも考慮する必要がある。総合的な問題として患者をトータルで一生ケアするシステムづくりが今後の課題である。

### 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, Saito 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;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):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(0047-1852)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

3. 実用新案登録

なし

4. 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）  
研究総合報告書

代表的疾患における診断基準、診療ガイドライン案策定のための検討と先天性ケトン代謝異常  
症の診療ガイドラインと総合的な対策について

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

統一したフォーマットの診断基準、診療ガイドラインの作成のため各分野のエキスパートに研究協力者になっていただき、平成 24 年度は新生児マススクリーニング対象疾患を中心に診断基準案、25 年度は診療ガイドライン案を策定した。これらを各研究分担者にてさらに検討をいただき、学会認定の診断基準となり、またガイドラインも学会認定となる予定である。分担の診断基準、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策定し、またケトン体代謝異常、脂肪酸代謝異常症の遺伝子診断の向上のための MLPA 法の応用につき検討を行った。成人期の問題についても検討を行った。

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）

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。そのためこれらの 2 疾患の診断基準策定は有機酸代謝異常症というくくりで今回行った、また診療ガイドラインは個別疾患として策定した。

これまで T2 欠損症、SCOT 欠損症に対しての遺伝子診断率向上のために MLPA 法を独自に作成し、解析してきているが、それを HMG-CoA リアーゼ欠損症、および脂肪酸代謝異常症のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症とカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症についても確立することを目的とした。

（倫理面への配慮）

先天性ケトン体代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の遺伝子解析については岐阜大学医学研究等倫理委員会の承認を得て行っており、十分な倫理的に配慮して研究を進めた。

A. 研究目的と B. 研究方法

**1) 代表的疾患における診断基準案策定のための検討**

今回の研究班では研究班で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ている。本分担研究では、それぞれの分野の若手エキスパートを研究協力者とし、形式を統一した診断基準案を策定し、それを各分担研究者に示し、学会認定の診断基準を統一した形式で作成する。

**2) 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**

同様に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する。

**3) 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

C. 研究結果

**1) 代表的疾患における診断基準案策定のための検討**

特に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断基準案を策定した。

**原案作成者**

アミノ酸代謝異常症（尿素サイクル異常症、ピオブテリン代謝異常、シトリン異常含む）

中村公俊、坂本修 濱崎孝史

有機酸代謝異常症 高乳酸血症（ミトコンドリア病を除く）

長谷川有紀 但馬剛 村山圭、大竹明、小林正久

脂肪酸、カルニチン代謝

小林弘典 深尾敏幸 窪田満

糖原病(糖代謝) ウイルソン病

伊藤哲哉、福田冬季子 清水教一

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断基準となった。

またこれらの疾患を包括する重症度分類について、重症の児が重症に分類され、軽症の児が軽症に分類されるよう、各疾患について検討を行い、いかに策定した

-----

## 重症度分類

### 発症の契機

新生児マススクリーニングで異常が指摘された

1点

家族内検索で異常が指摘された

1点

### 発症の時期

新生児期に発症した

3点

乳幼児期に発症した

2点

学童期以降に発症した

1点

### 臨床経過と治療

反復して症状を呈した

1点

診断後も画像所見，検査異常がある。

1点

急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要としたことがある

3点

精神運動発達遅滞，神経筋症状をみとめる

2点

食事療法が必要である

2点

継続的薬物療法が必要である

2点

移植医療が必要である

3点

3点以下を軽症とする。

4点以上を重症とする。

7点以上を最重症とする

## 2) 代表的疾患における診断ガイドライン策定のための検討

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断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

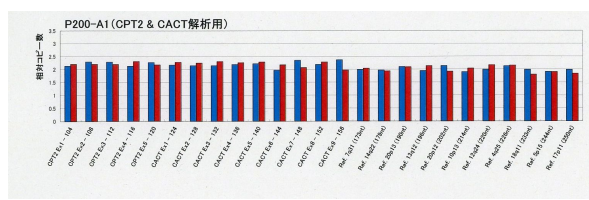
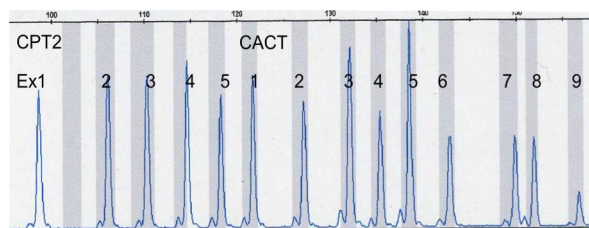
推奨度	
A	I~IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
B	生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
C	症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
D	生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
E	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

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。先天性ケトン体代謝異常症の研究

上記診断基準案、診療ガイドライン案について、先天性ケトン体代謝異常症に属する HMG-CoA リアーゼ欠損症、ケトチオラーゼ欠損症について策定した。

遺伝子診断向上のために今回作成した MLPA 法は、CPT2 および CACT 遺伝子の各エクソンに1つずつプローブをおいた設計になっており、一部エクソンにて反応不良が認められて、プローブの再設計を行ったが、最終的には良好な MLPA 法が確立できた。また HMG-CoA リアーゼ遺伝子についても確立することが出来た。



## 先天性ケトン体代謝異常症の成人期における問題

点について検討を行った。文献的検索および研究分担者への私信により、-ケトチオラーゼ欠損症では、すくなくとも重篤なアシドーシス発作は成人期に歯報告がなく、すくなくとも4名が正常に出生しており、-ケトチオラーゼ欠損症では成人期に大きな問題はないと考えられた。一方 HMG-CoA リアーゼ欠損症では、成人期になって心筋症を合併した例、成人期に初めて重篤な低血糖発作をきたし重篤な障害を来した例、また2例での4回に出生は、妊娠中の重篤な発作により母体死亡、胎児死亡を来しており、成人期においても重篤な管理が必要であると考えられた。

### 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は急務である。今回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、各疾患群に共通のフォーマットで診断基準案を策定することで、研究分担者による診断基準策定を容易とし、それを学会認定の基準とすることができた。診療ガイドラインの策定をについても2014年中には学会承認が得られるところまで来ている。

先天性ケトン体代謝異常症においては、-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、有機酸代謝異常症の診断基準に含むことができ、診療ガイドラインは個別に策定した。診療ガイドライン案に当たり、解決すべきクリニカルクエスチョンが抽出されている。

### 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断基準案を策定し、最終的に学会認定基準とすることができた。また診療ガイドラインも2014年度中には第1版が公表できるところまで来ている。



## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency whoshare 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 3:107-115, 2012
2. Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S. Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. Mol Genet Metab 107(1-2):237-40, 2012
3. Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorder: evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. Mol Genet Metab 107:87-91, 2012
4. Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine cylvcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. Anal Bioanal Chem 405:1345-1351, 2013
5. 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.
6. 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]
7. 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
8. 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
9. 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

10. 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
11. Yamaguchi S, Purevsuren 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.
12. 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. 日児誌 116:1801-1812, 2012

### 2. 学会発表

- 1) Fukao T, Sass JO, Konstantopoulou V, Marquardt T, Frauendienst-Egger G, Kondo N. An Exonic splicing enhancer mutation indentified in German beta-ketothiolase deficient patients. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)
- 2) Hori T, Fukao T, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c. 1248+5G>A in fibroblasts from a SCOT deficient patient. Study of splicing order in SCOT transcripts in fibroblasts from controls and the patient. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)
- 3) 大倉絵梨, 長沼邦明, 中田節子, 萩元緑朗, 佐野葉子, 多田明良, 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 深尾敏幸: 新生児期に診断され, 良好な経過を示している3-ヒドロキシ3-メチルグルタル酸血症の1例. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2012年11月15日-17日
- 4) 大塚博樹, 深尾敏幸, 森本将敬, 折居建治, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実: 新生児期にGA2と診断され, 生後5か月よりBEZ投与を開始した二絨毛膜二羊膜双胎例. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2012年11月15日-17日
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

9) 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

10) 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

11) . 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

12) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: (P-50) 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

13) 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

14) 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

15) 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

16) 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。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
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診断基準と診療上の注意点

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り、分担研究者らは、これまでそのリポ蛋白代謝異常の詳細について研究してきた。本症の病態、特に動脈硬化との関わりについては長年の論争がある。さらに、近年、欧米で開発された CETP 阻害剤による複数の臨床治験が失敗に終わったことから、我が国で見出された本症について情報の収集、さらなる病態解明の重要性、必要性は高い。本研究では、1) CETP 欠損症の診断基準を呈示するとともに、2) 診療上の注意点について述べる。

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 欠損症の診断基準を策定するとともに、診療上の注意点を述べる。

(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。

B．研究方法

1) 対象

研究協力者である平野らは、1990 年代に、本症の集積地域を見出し (Hirano K, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995, 1997)、同地域においてコホート研究を実施している。平成 21 年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 CETP 欠損症研究班 (平野班)において、同地区に居住する高 HDL-C 血症を持つ住民 171 名を対象に健康診断を実施した。

2) 血清脂質、リポ蛋白分析

3) CETP 蛋白測定

4) CETP 遺伝子解析

5) 本邦において報告された 237 文献からの情報収集。

PubMed を「CETP, Japan」をキーワードに検索した。

C．研究結果

1) CETP 欠損症の遺伝的基盤

これまで少なくとも 10 種の CETP 遺伝子変異が本邦において見出されている。その約 90%をイントロン 14 のスプライス異常 (c.1321+1G>A) とエクソン 15 のミスセンス変異 (c.1376A>G) が占める。前者のホモ接合体は、CETP 活性は、完全欠損するのに対して、後者は、正常者の約 50%を呈する。

2) 成人における CETP 欠損症ホモ接合体及びヘテロ接合体の血清 HDL-C 値

丸山らの報告 (Maruyama, et al. Atherosclerosis. 2003; 166: 177-85)によると、c.1321+1G>A のホモ接合体の血清 HDL-C 値は、107~303 mg/dL、c.1376A>G のホモ接合体では、93~158 mg/dL であった。ヘテロ接合体では、それぞれ 18~284, 24~198 mg/dL であった。

### 3) 成人における CETP 欠損症ホモ接合体及びヘテロ接合体の CETP 蛋白量

Nagano らの報告 (Nagano et al. J Ather-scler Thromb 2004; 11: 110-121) によると c.1321+1G>A のホモ接合体の CETP 蛋白量は、完全欠損、c.1376A>G のホモ接合体では対象の約 38~62% (平均 50%) を示した。ヘテロ接合体では、それぞれ 38~79%, 58-108% であった。

### 4) 小児における CETP 欠損症の血清 HDL-C 値及び CETP 蛋白量

長坂らの報告によると (Nagasaka H, et al. Clin Chim Acta. 2009; 406: 52-56)、生直後から 1 才までの間で、ヘテロ接合体では、対照に比べて、約 10% 程度、HDL-C が持続高値を示した。一方、LDC-C 値は、生直後で 30% 低値を示し、生後 1 年では、対照の約 15% 低値を示した。CETP 蛋白量は、対照の 32-70% 程度を示す。CETP 蛋白量は、LDL-C 値と正の、HDL-C 値と負の相関を示した。ホモ接合体では、年齢を問わず血清 HDL-C が高値を示した (130-250mg/dL)。CETP 蛋白量は、1.0 mg/dL 以下であった。ホモ接合体で角膜輪が認められることがある。

### 5) CETP 欠損症のリポ蛋白の質的異常

山下らは (Yamashita et al. Atherosclerosis. 1988; 70: 7-12)、CETP 欠損症ホモ接合体では、LDL 粒子が、polydisperser を示すことを報告している。

我々は、今回、前述した秋田県大仙市における高 HDL-C 血症住民のリポ蛋白を詳細に検討した。CETP 欠損を持つ高 HDL-C 血症例と CETP 欠損を持たない高 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。

### 6) 成人における病態との関わり

大仙市における高 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 欠損を持つ高 HDL-C 症例に比し、がんの

有病率が高値を示した。

### 7) 診断基準の策定 (添付)

以上をもとに、診断基準を作成した。

### 8) 診療上の注意点について

前述したように、本症が動脈硬化惹起性であるか、或いは全く逆に長寿症候群であるかについては、未だ、論争がある。よって、本研究では、「治療ガイドライン」まで踏み込むことは避け、「診療上の注意点」を以下、列挙するとどめる。

1. すでに、心血管病を発症している症例については、既存の循環器内科的治療及び脂質代謝について改善を検討する。合併する他のリスクファクターの是正は、日本動脈硬化学会などのガイドラインに準じて行う。本症の持つ HDL 代謝異常の改善としては、プロブコール投与により、HDL-C の減少、HDL の小粒子化が期待できる。しかし、プロブコールによって、本症の心血管病の二次予防が成しえるか否かについては、現時点では、エビデンスは存在しない。
2. ホモ接合体の新生児例では、アポ B 含有リポ蛋白が著減する例が存在し、脂溶性ビタミンの吸収障害が懸念され場合がある。両親のいずれかが、本症と診断されているような場合は、児がホモ接合体である可能性、上述した病態を呈する可能性を念頭に入れておく。

### 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。

欧米においては、CETP 阻害剤の臨床治験が継続して行われている。「化合物による後天的な阻害」と「遺伝的な欠損」による変化を単純に比較することはできないが、我が国において、高頻度に存在する本症について、そ

の病態を解明していくことは、我が国の研究者の使命であると考える。

本診断基準の策定により、本症の診断が容易になり、その自然歴や心血管病などとの関連が明らかになっていくことを期待したい。

E．結論

CETP 欠損症の診断基準を策定した。

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。各疾患の専門医（分担研究者および研究協力者）と患者家族会の代表者が共同で疾患登録シートを作成し、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) 疾患登録シートの作成と内容

疾患登録シートは、専門医と患者家族会が共同で作成した。17 疾患を対象に、作成した。

#### (2) 疾患登録シートの配布と回収

完成した疾患登録シートは、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。

#### (3) 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

#### (1) 疾患登録シートの作成

##### 1) 共通項目の策定

先天代謝異常症は、病態の異なる多くの疾患の集合体である。そこで、疾患登録シートを 2 本立てとし、はじめに共通項目を検討した。

- 共通項目：患者氏名、生年月日、病名、かかりつけ病院、主治医名などの患者情報、生活状況、連絡先

## 2) 疾患別項目の作成

個々の疾患の特性を考慮した疾患別項目については、家族会代表と専門医（本研究の分担研究者あるいは研究協力者）で登録シートを作成した。

- 疾患別項目：病歴、過去と現在の治療状況

## 3) 対象疾患

対象疾患は次の 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

## (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. 論文発表

1. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107:513-520.
2. Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLC02A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 2012;68:36-44.
3. Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 2012;107:136-144.

4. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. Eur J Pediatr. 2012;171:911-919.
5. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 39:942-947,2013.
6. 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.
7. 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.
8. 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。ボ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

## 尿素サイクル異常症の診療ガイドライン作成と総合的な対策に関する研究

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断指針と診療ガイドライン（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断指針と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。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が重要である。

とくに、尿素サイクル異常症の臨床病型を 発症前型、新生児期発症型、遅発型と分類した。また重要な検査所見のなかで、とくに血中アンモニアの範囲の設定などをおこなった。

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。

以上の検査結果に基づいてさらに診断の根拠となる特殊検査として、血中・尿中アミノ酸分析の異常高値あるは低値、尿有機酸分析における尿中オロト酸測定、酵素診断あるいは遺伝子解析、タンデムマス検査があげられる。

シトルリンを配布した対象患者は、CPS1 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。

作成した診断指針を別表に示す。この診断指針は、日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、日本先天代謝異常学会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/7FAOD.pdf>) を通じて学会員および一般公開し、評価を受け付けた。

また、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)。

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  $50 \mu\text{mol/L}$  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

CPS1 欠損症・シトルリン血症 I 型・アルギニコハク酸尿症・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、急性憎悪を繰り返す症例が考えられる。

#### 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

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

生活習慣病患者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



## アミノ酸代謝異常

アミノ酸代謝異常症は、アミノ酸代謝に関わる酵素の異常を原因として毒性物質の蓄積あるいは必要なアミノ酸の欠乏をひきおこすことで種々の臓器障害（特に脳、肝臓、腎臓）をきたす疾患であり、新生児マススクリーニングの対象疾患に含まれる。ここで取り扱う診断基準対象疾患は、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、高チロシン血症 1 型である。

### 1. アミノ酸代謝異常症の臨床病型

急性発症型：嗜眠、呼吸障害や多呼吸、痙攣、意識障害、昏睡、進行性の脳症症状などをきたす。治療によって臨床症状の予防、発症後の臨床症状の改善が可能である。

慢性進行型：徐々に精神発達遅滞が進行する。てんかん、成長障害、精神症状など種々の症状を呈する。治療によって臨床症状の予防、発症後の臨床症状の改善が可能である。

無症状無治療型：メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ(MAT)欠損症、MSUD の治療不要例など。

### 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所見は以下の通りである。

#### フェニルケトン尿症

無治療の場合、精神発達遅滞、痙攣、痙性を伴う重度の発達遅滞

#### 高チロシン血症 1 型

急性型；重度の肝不全、嘔吐、出血、敗血症、低血糖、尿細管障害

慢性型；肝腫大、肝硬変、成長障害、くる病、血腫、尿細管障害、神経障害

#### ホモシスチン尿症

通常学童期に始まる進行性の以下の諸症状：近視、精神遅滞、てんかん、水晶体亜脱臼、骨粗しょう症、血栓、マルファン様の外見

成人型；30～40 歳代での血管障害（梗塞、血栓塞栓）

#### メープルシロップ尿症

特徴的な尿のにおい（メープルシロップ様のにおい）がある。

急性型：生後 3 日～5 日からおこる進行性の脳症、嗜眠、哺乳障害、傾眠、脳浮腫、昏睡

慢性型：精神発達遅滞、進行性もしくは症状の増悪、軽減を繰り返す神経障害、繰り返すケトアシドーシス

### 3．診断のための検査

#### タンデムマス検査

スクリーニング検査として行われているが、診断や経過観察にも有用である。

疾患名	MS/MS の cutoff (nmol/L)	精査・確定診断
フェニルケトン尿症	Phe > 180	アミノ酸分析 BH4 負荷試験
メープルシロップ尿症	Leu+Ile >350 Val >250	アミノ酸分析 尿有機酸分析
ホモシスチン尿症	Met >80	アミノ酸分析
高チロシン血症 1 型	Tyr >200	血中 SA >10 nmol/L 尿有機酸分析

(特殊ミルク情報より。MS/MS: タンデムマス検査、SA: サクシニルアセトン) カットオフ値は施設ごとに異なる場合がある。高チロシン血症 1 型は、新生児マススクリーニング対象疾患に含まれていない。

#### 血中アミノ酸分析 (HPLC 法)

診断に必須である

- ・フェニルケトン尿症：Phe >120nmol/L (2.0mg/dl)を高フェニルアラニン血症として鑑別を行う
- ・メープルシロップ尿症：Leu > 230nmol/L (3.0mg/dl)であれば鑑別が必要である。多くの症例は哺乳開始後に Leu > 760nmol/L (10mg/dl)である。
- ・ホモシスチン尿症：血中メチオニン高値：70nmol/L (1.0 mg/dL)以上
- ・高チロシン血症 1 型：Tyr >200nmol/L (3.6mg/dl)であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

#### 尿中アミノ酸分析

血中で上昇するそれぞれのアミノ酸の上昇を認める

#### 尿有機酸分析

メープルシロップ尿症：分枝オキソ酸の上昇、分枝ヒドロキシ酸の上昇

高チロシン血症 1 型：診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める

## 頭部画像診断

非特異的な基底核病変あるいは萎縮が認められる場合がある

## 酵素活性

- ・ろ紙血のプテリジン還元酵素 (DHPR)活性：フェニルケトン尿症と DHPR 欠損症の鑑別に必要
- ・線維芽細胞、リンパ芽球のシスタチオニン 合成酵素(CBS)活性：ホモシスチン尿症の確定診断に有用

## 遺伝子解析

各疾患の原因遺伝子変異を確認する。

## 診断基準

生化学診断：臨床症状を認めない場合には、新生児マススクリーニング検査にて異常を認め、更に血中アミノ酸分析にて上記の特徴的变化を認めた場合、生化学診断とする。

発症例では、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、診断のための検査のうちろ紙血によるスクリーニングおよびアミノ酸分析で異常が認められた場合は生化学診断とし、確定のための遺伝子診断（もしくは酵素診断）を行う。

確定診断：診断の根拠となるアミノ酸分析、尿有機酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。詳しくは別項のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の診断基準を参照する。

鑑別診断：肝炎、シャント等によるアミノ酸上昇、シトリン欠損症などを鑑別する必要がある。

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

## 疾患名：フェニルケトン尿症および類縁疾患

### (1) 病型分類

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の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）を来たす。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(BH4)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 BH4 欠損症とに大別できる。

PAH 欠損症：血中 Phe 値により 2mg/dl 以上 10mg/dl 未満を軽症高 Phe 血症<sup>\*</sup>（良性持続性高 Phe 血症）、10mg/dl 以上 20mg/dl 未満を軽症 PKU<sup>\*</sup>、20mg/dl 以上を古典的 PKU と分類されることがある。さらに PAH 欠損症の亜型として BH4 に反応する BH4 反応性高 Phe 血症が存在する。（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たすため、重症度分類での軽症とは異なる）

BH4 欠損症：BH4 生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ（GTPCH）欠損症と 6-ピポ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。

### (2) 臨床症状

通常生後数ヶ月から 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。

### (3) 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

### (4) 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 μmol/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 μmol/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。

## (5) 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。

## 診断基準

診断の根拠となる特殊検査の を認めるものを化学診断例とし、特殊検査 を施行し(必要に応じて を施行) 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 BH4・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。

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

2012 年 12 月 16 日版

## 疾患名：メープルシロップ尿症

分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常により、分枝鎖アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン由来の分枝鎖ケト酸の代謝が障害される。この酵素はE1、E1、E2、E3の4つの遺伝子によってコードされる複合体である。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ほとんどすべての患者はこのスクリーニングによって発見される。わが国での頻度は出生約50万人に1人と考えられている。

スクリーニングでは分枝鎖アミノ酸の増加を指標としている。ガスリー法、HPLC法では血中ロイシンの上昇、タンデムマス検査では血中ロイシン+イソロイシンの上昇を測定する。

### (1) 病型分類

古典型：新生児期に発症する。

間欠型：新生児期は正常に経過し、その後に急性増悪を起こす。非発作時は正常である。

中間型：血中の分枝鎖アミノ酸の上昇は中等度であるが、知的障害を伴う

チアミン反応型：チアミン投与により分枝鎖アミノ酸は低下し、臨床症状が改善する。

### (2) 臨床症状

血中ロイシン値と臨床症状がほぼ一致する。血中ロイシン値が10-20 mg/dl (760-1,500 μmol/L)では哺乳力が低下し嘔吐が出現する。ロイシン値が20 mg/dl (1,500 μmol/L)以上では意識障害、筋緊張低下、痙攣、呼吸困難、後弓反張などが出現する。分枝鎖アミノ酸の血中濃度が上昇するとミエリン合成の障害をきたし不可逆的な中枢神経の障害により、精神運動発達遅れの遅れを認める。

### (3) 診断の根拠となる検査

血中・尿中アミノ酸分析

診断に必須の検査である。ロイシン、イソロイシン、バリンの増加、アラニンの低下を認める。

尿有機酸分析

分枝鎖 ケト酸、分枝鎖 ヒドロキシ酸の増加を認める。

酵素活性

リンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などを用いた測定が可能である。

遺伝子解析

複合体を形成するそれぞれの酵素について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、診断には用いられていない。

(参考)アロイソロイシンの出現も特徴的である(質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない)。

#### (4) 鑑別診断

ケトーシスやチアミン欠乏で分枝鎖ケト酸の上昇を認める。

低血糖に伴って分枝鎖アミノ酸の上昇を認める。

いずれも、血中・尿中アミノ酸分析と尿有機酸分析によって鑑別が可能である。

#### 診断基準

血中ロイシン値が 4 mg/dl (300  $\mu$ mol/L)以上であれば本症の診断を進める。

(3) 診断の根拠となる検査の「 および 」、もしくは を認めるものを確定例とする。

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

## **疾患名：**ホモシスチン尿症（シスタチオニン 合成酵素欠損症）

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。ホモシステインの重合体がホモシスチンである。ホモシステインはチオール基を介し、生体内の種々のタンパクとも結合する。その過程で生成されるスーパーオキシドなどにより血管内皮細胞障害などをきたすと考えられている。

狭義のホモシスチン尿症はシスタチオニン 合成酵素(CBS)欠損症を指し、これが新生児マススクリーニングの対象疾患となっている。

### **（１）臨床症状**

中枢神経系異常：知的障害、てんかん、精神症状（パーソナリティ障害、不安、抑うつなど）

骨格異常：骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝（マルファン症候群様体型）

眼症状：水晶体脱臼に起因する近視、緑内障

血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症

新生児マス・スクリーニングでの発見時には上記の症状はみとめられない

### **（２）一般検査・画像所見**

一般検査：特徴的な所見はない

画像所見：年長児において脳MRIにて非特異的な軽度の白質病変を認める

### **（３）診断の根拠となる特殊検査**

血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80 μmol/L) 以上

[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μmol/L)]

高ホモシステイン血症：60 μmol/L 以上（基準値：15 μmol/L 以下）

尿中ホモシスチン排泄（基準値：検出されない）

シスタチオニン 合成酵素(CBS)活性低下：線維芽細胞、リンパ芽球

遺伝子解析：CBS 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める

### **（４）鑑別診断**

高メチオニン血症をきたす疾患

1) メチオニンアデノシル転移酵素欠損症

血中ホモシステインは正常から軽度高値（60 μmol/L 以下）

2) シトリン欠損症

血中メチオニン高値は一過性

3) 新生児肝炎等の肝機能異常

血中メチオニン高値は一過性

高ホモシステイン血症（広義の「ホモシスチン尿症」）をきたす疾患

1) メチオニン合成酵素欠損症

血中メチオニンは低値

2) メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症

血中メチオニンは低値

3) ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症（コバラミン代謝異常症C型など）

血中メチオニンは低値。尿中にメチルマロン酸の排泄

### 診断基準

「(3) 診断の根拠となる特殊検査」の「 および 」、もしくは 、もしくは を認めるものを確定例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 坂本修

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

## 新生児マススクリーニング対象疾患の診断基準

### 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。

#### 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。

#### 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、舞蹈病様症状、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。

### 3. 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

1)  $\text{HCO}_3^-$  < 22 mmol/L, 新生児では < 17 mmol/L

2) アニオンギャップ ( $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-]$ 、基準値  $12 \pm 2$ ) > 15、かつ  $\text{pH} < 7.3$

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  $\mu\text{g/dL}$  ( 120 $\mu\text{mol/L}$  ) 乳児期以降 > 100  $\mu\text{g/dL}$  ( 60  $\mu\text{mol/L}$  ) で高アンモニア血症と考え、精査を行う。1,000  $\mu\text{g/dL}$  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  $\text{mg/dL}$  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。

### 4 . 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。

### 5 . 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

### 6 . 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。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 小村（長谷川）有紀

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

## 先天性高乳酸血症症候群（Congenital Lactic Acidosis: CLA）の診断基準

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、ミトコンドリア呼吸鎖複合体（MRC）異常症については、詳細はミトコンドリア病の診断基準を参照のこと。

### 1．臨床病型、主要症状と臨床所見

有機酸代謝異常症診断基準を参照。基本的に中枢・末梢神経、筋肉、心臓、肝臓など多臓器にわたる症状をあわせ持つことが多いが、単独臓器症状のみの場合もある。

### 2．血中乳酸正常値

血中乳酸値は正常でも食後に高くなるがその差はわずかである。乳酸/ピルビン酸（L/P）比は、健常児では、食前・食後でほとんど不変である。

血液： < 2.1mM (19mg/dL)

髄液： < 1.8mM (16mg/dL)

L/P 比：7～20

### 3．二次性高乳酸血症の除外

主な二次的原因を列挙する。ただしこれらの疾患の基礎に CLA が存在する可能性にも注意する。

心不全、低酸素血症、虚血・ショック、駆血帯を用いた採血、人工呼吸器装着、けいれん直後（4～6mM（36～54mg/dL）上昇）、ピグアナイド系薬剤、ビタミン B1 欠乏症

### 4．参考となる検査・画像所見

髄液中乳酸高値（ただし血中が 7mM 以上だと診断的価値は少ない）

高アラニン血症： > 450 $\mu$ M、Ala/Lys モル比 > 3

尿有機酸分析で高乳酸尿症のみで他の指標物質の排出がない

MR スペクトロスコピーで病変部に明かな乳酸ピーク

頭部 MRI 画像：基底核病変、白質病変、大脳・小脳萎縮像、脳奇形 等

## 5 . CLA 各疾患の鑑別（表）

繰り返し高乳酸血症が出現する場合に、その出現する時間帯、空腹時低血糖の有無、ケトーシスの有無とその時間帯、L/P 比と 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸( 3-OHB/AA ) 比、を評価する。

### 1) ピルビン酸関連代謝異常症

ピルビン酸脱水素酵素複合体 ( PDHC ) 欠損症は、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスはなく、L/P 比および 3-OHB/AA 比はともに正常である。

ピルビン酸カルボキシラーゼ ( PC ) 欠損症も、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスが食後に出現し( 奇異性ケトーシス )、L/P 比は上昇するが 3-OHB/AA 比は低下する。

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ ( PEPCK ) 欠損症は、他の糖新生系酵素異常症と同じく空腹時に高乳酸血症が出現し、同時に低血糖、ケトーシスを伴う。L/P 比および 3-OHB/AA 比は一般的には正常であるが、上昇することもある。

2) 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 ) 異常症も、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスが食後に出現し( 奇異性ケトーシス )、L/P 比および 3-OHB/AA 比はいずれも上昇する。

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、FBPase 欠損症など他の原因による CLA はそれぞれの項を参照されたい。

## 6 . 診断の根拠となる特殊検査

### 酵素活性

罹患組織や培養細胞 ( 皮膚線維芽細胞、リンパ球、リンパ芽球 ) での原因酵素活性の低下を認める。

### 遺伝子解析

原因酵素関連遺伝子の変異を認める。

## 7 . 診断基準

1～5に当てはまる症状・所見を持つものを各CLAの疑診例、それらに加えて6のいずれかを満たすものをと確定診断例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 村山 圭 大竹 明

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

## 表. 先天性高乳酸血症

高乳酸血症の 出現時間帯	空腹時低血糖	ケトーシスの有無と その出現時間帯	L/P	3OHB/AA	疾患名
食後	(+)	(+) 空腹時	→	→	糖原病 III, VI, IX 型 グリコーゲン合成酵素欠損症
	(+/-)	(-) 空腹時	→	→	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症
	(+/-)	(+) 食後	↑	↓	ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症 マルチプルカルボキシラーゼ (MC) 欠損症
	(+/-)	(+) 食後	↑	↑	ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症 TCA サイクル酵素異常症
空腹時	(+)	(+) 空腹時	→	→	糖原病 I 型 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
	(+)	(-) 空腹時	→	→	フルクトース1,6-ビス ホスファターゼ (FBPase) 欠損症 脂肪酸代謝異常症

L/P=乳酸/ピルビン酸; 3OHB/AA=3ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸

## 脂肪酸代謝異常症診断基準

脂肪酸のミトコンドリアへの転送のためのカルニチン回路、および脂肪酸酸化系における先天代謝異常症であり、ここでは以下の表に示す新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性所見を示す 8 疾患に関する診断基準を述べる。

表 新生児マススクリーニング対象疾患となる脂肪酸代謝異常症

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
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	$C14:1 > 0.4$ かつ $C14:1/C2 > 0.013$
三頭酵素欠損症	$C16-OH > 0.1$ かつ $C18:1-OH > 0.1$
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	$C8 > 0.3$ かつ $C8/C10 > 1.4$
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	$C0/(C16+C18) > 100$
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 $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$
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 $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$
OCTN2 欠損症(全身性カルニチン欠乏症)	$C0 < 10$
グルタル酸血症 2 型	$C8 > 0.3$ かつ $C10 > 0.4$ かつ $C12 > 0.4$ かつ $C10/C2 > 0.014$

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。

### 1. 脂肪酸代謝異常症の臨床病型

#### 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。

#### 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、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

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。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、致死的な不整脈などで発症する例がある。

## 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、乳幼児期発症型で見られる。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

主に遅発型で見られる。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/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 μmol/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。

#### 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い、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、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

疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇を検出する。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は表に示す。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。また全身性カルニチン欠乏症などでは尿中アシルカルニチンも合わせて検査する。

#### 尿中有機酸分析

一般に急性期の尿では非ケトン性ジカルボン酸尿などの脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られる。中鎖脂肪酸代謝異常症やグルタル酸尿症2型では疾患特異的な尿中代謝産物の排泄がみられることがある。

#### 酵素学的診断

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用い酵素活性測定を行う。

#### 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。

#### イムノプロットティング

酵素に対する抗体を用いてイムノプ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

病因となる遺伝子の異常を同定する。

### 5. 鑑別診断

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎など

中枢神経疾患：急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む）など

肝疾患：急性肝炎など

内分泌疾患：高インスリン血症

### 6. 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（表）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、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。

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、小林弘典

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版



## 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。

シトリン欠損症、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は別項を参照。

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案**

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)**

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  $\mu\text{mol/L}$  (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

## 疾患名：シトリン欠損症

シト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關与する。シトリンの障害による細胞質内 NADH の蓄積が病態の根底にあると考えられている。

シトリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型が存在することが知られている。新生児から乳児の病型である NICCD(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)、および成人期の成人発症 II 型シトルリン血症(CTLN2)である。

### (1) 病型・臨床症状

#### 1) 新生児から乳児期：NICCD

遷延性黄疸

体重増加不良

肝機能障害

症例の多数は自然軽快する

一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要する

#### 2) 幼児期から学童期：代償期

見かけ上健康

特異な食癖：高脂肪・高タンパク食を好み、炭水化物を忌避する

易疲労感、倦怠感

体重増加不良、低血糖、けいれん、膵炎などを呈することもある

#### 3) 思春期から成人期：CTLN2

意識障害、失見当識、急性脳症様症状

行動異常、精神症状

### (2) 一般検査・画像所見

#### 1) NICCD

複数のアミノ酸(シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニンなど)やガラクトースの一過性の上昇

胆汁うっ滞性肝障害：総胆汁酸上昇(100 nmol/ml 以上)、直接ビリルビン上昇

凝固能低下、低タンパク血症

AFP 高値

脂肪肝

#### 2) CTLN2

シトルリン高値、スレオニン/セリン比の上昇、  
高アンモニア血症  
PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor)上昇  
脂肪肝

### (3) 診断の根拠となる特殊検査

遺伝子解析：SLC25A13 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める  
日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95%を占める  
末梢血でのウエスタンブロット：シトルリタンパクが検出されない

### (4) 鑑別診断

新生児期に黄疸をきたす疾患

- 1) 新生児肝炎
- 2) 胆道閉鎖症

新生児期に高ガラクトース血症をきたす疾患

- 1) ガラクトース血症
- 2) 門脈体循環シャント

シトルリン上昇をきたす疾患

- 1) シトルシン血症 型
- 2) アルギニノコハク酸尿症

### 診断基準

「(3) 診断の根拠となる特殊検査」の もしくは を認めるものを確定例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 坂本修

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

## 診断基準最終案

### 疾患名：ガラクトース血症

乳糖は乳製品に含まれる主要な糖であり新生児期、乳児期の主要なエネルギー源である。乳糖は小腸上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によってガラクトースとグルコースに分解、吸収され門脈を經由して肝臓へ取り込まれ代謝される。この代謝経路ではガラクトースはガラクトキナーゼ（GAL K）によりガラクトース-1-リン酸となったのち、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GAL T）の触媒で、UDP - グルコースとの転移反応によりUDP - ガラクトースとグルコース-1-リン酸へと代謝される。これにより生成したUDPガラクトースはUDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL E）によりUDP - グルコースへと変換される。

ガラクトース血症はこれら代謝経路の先天的な欠損または活性低下により、ガラクトース、ガラクトース 1 リン酸の蓄積が生じる疾患で、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GAL T）欠損症：I型、ガラクトキナーゼ（GAL K）欠損症：II型、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL E）欠損症：III型に分類される。

#### （1）臨床症状

ガラクトース血症 I 型：ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GAL T）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害（黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など）をきたし、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致死的疾患である。

ガラクトース血症 II 型：ガラクトキナーゼ（GAL K）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/100 万。白内障が唯一の症状とされている。体内で過剰となったガラクトースがガラクトールへ変換され、角膜混濁を生じる。

ガラクトース血症 III 型：UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL E）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は 1/7 万～16 万。酵素欠損が赤血球や白血球に限られる末梢型と、肝臓を含む他の組織に及ぶ全身型に分類される。全身型は I 型と同様の症状を示すが非常にまれで、日本人症例は報告されていない。



## (2) 一般検査所見

ガラクトース血症Ⅰ型

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

ガラクトース血症Ⅱ型、Ⅲ型

一般検査では特に異常は認めない。

## (3) 診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ポイトラー法によりGALT活性が、ペイゲン法、酵素法によりガラクトース、ガラクトース 1-リン酸の定量が行われる。

ガラクトース血症Ⅰ型：GALT欠損症

ポイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース 1-リン酸値の測定ではともに40~50mg/dl以上となることが多い。

ガラクトース血症Ⅱ型：GALK欠損症

ポイトラー法は正常だがペイゲン法にて異常を認める。血中ガラクトース値は20mg/dl異常と高値になるが、ガラクトース 1-リン酸はほとんど検出されない。

ガラクトース血症Ⅲ型：GALE欠損症

Ⅱ型と同様ポイトラー法は正常だがペイゲン法にて異常を認める。ガラクトース、ガラクトース 1-リン酸とも上昇を認める。

各病型とも遺伝子解析は一般的には行われていない。

## (4) 鑑別診断

胆汁うっ滞を来す疾患

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後1年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影CTなどで異常血管を検索する。

#### シトルリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

#### Fanconi-Bickel 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

#### G 6 P D 欠損症

ポイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

## 診断基準

ガラクトース血症Ⅰ型：G A L T 欠損症

ポイトラー法で活性低下を認め、かつガラクトース 1 リン酸の異常高値を認めるもの。

ガラクトース血症Ⅱ型：G A L K 欠損症

ポイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース 1 リン酸を検出しないもの。

ガラクトース血症Ⅲ型：G A L E 欠損症

酵素活性測定によってG A L E 活性低下を認めるもの。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 伊藤哲哉

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

## 9 新生児マススクリーニング対象疾患ではないが含まれるべき疾患 診断基準

### I 肝型糖原病

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。グリコーゲンの蓄積を特徴とし、肝を主病変とする糖原病はI型(Ia グルコース-6-ホスファターゼ欠損症, Ib グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症)、III型(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)、VI型(肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症)、IX型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)があり、症状に程度の差がある。III型の多くの症例では筋症状も伴う。

#### 1) I型、III型、VI型、IX型糖原病

##### 1. 疾患と疾患のサブタイプ

###### I型

Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症

Ib型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症

###### III型 グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

IIIa 肝筋型

IIIb 肝型

IIIc まれ。グルコシダーゼ欠損症

IIId まれ。トランスフェラーゼ欠損症

###### VI型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

###### IX型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa サブユニット異常症 (肝型)

IXb サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc サブユニット異常症 (肝型)

##### 2. 主要症状

主要症状には繰り返す低血糖、人形様顔貌、低身長、発育障害、発達障害、肝腫大(腹部膨満)がある。

## I 型

繰り返す低血糖（アシドーシスあり）、人形様顔貌、発育障害、発達障害、肝腫大、筋萎縮、出血傾向（鼻出血）。

Ib 型では易感染性を認めることがある。

## III 型

IIIa 型 低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度である。経過中筋力低下、心筋症をきたす。

IIIb 型 低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、筋症状を呈さない。

IIIc 型 IIIa 型と同様の症状を示す。

## VI 型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。

## IX 型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。IXb 型では筋症状は軽いことが多い。

### 3. 参考となる検査所見

低血糖の証明

血糖日内変動にて糖尿病パターンを示す

乳酸の上昇

肝機能障害

高尿酸血症

画像検査 肝臓超音波検査で輝度上昇。肝臓 CT では信号強度の上昇。ただし、高脂血症の程度により脂肪沈着のため CT 値低下を示す場合もある。

Ib 型では好中球減少

IIIa 型では高 CK 血症

### 4. 診断の根拠となる特殊検査

食後の乳酸変化あるいは糖負荷試験

空腹時高乳酸血症を呈する場合 I 型の疑いが強く、I 型では食後もしく

は糖負荷で乳酸値は低下する。

#### グルカゴン負荷試験

III 型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後 2 時間の試験では血糖が上昇する。

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沈着および脂肪肝を認める。

#### 筋生検

肝筋型では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。特に III 型では vacuolar myopathy の像を呈する。

酵素診断 末梢血白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織 (IIIa) を用いた酵素診断が可能である。ただし、IX 型のうち、XLG type2 では、赤血球では酵素活性が低下しない。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 XLG type2 は否定できない。

遺伝子診断 末梢血リンパ球を用いた遺伝子診断が可能である。I 型では日本人好発変異がある。

## 参考

### 補助検査について

糖負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を糖原病診断のための Fernandes 負荷試験という。典型的なパターンを示さない場合がある。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があるため、通常 I 型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が安全である。

## 5. 鑑別診断

糖原病 I 型：フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症

その他の肝腫大、低血糖を示す疾患、肝炎

## 6. 診断基準

### 疑診

主要症状及び臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか1つが存在し、参考となる検査のうち糖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。

主要症状および臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか一つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で糖原病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

酵素活性、遺伝子解析で診断されたものを確定診断例とする。

## II) IV型糖原病

### 1. 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）

### 2. 主要症状

肝型（重症肝硬変型）では、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。

非進行性肝型では、肝機能異常のみで肝硬変を示さない。

致死新生児神経・筋型では、重度の神経症状を示す。

幼児筋・肝型 筋力低下、肝機能異常を示す。

成人型では、40歳以降に認知症、神経症状を呈する。

### 3. 参考となる検査所見

肝機能障害（AST, ALTの上昇）。

肝組織所見

光顕では、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陽性封入体を認める。

電顕ではアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査

グリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下を証明する（赤血球または肝臓）  
または、遺伝子検査。

#### 5. 鑑別診断

他の肝硬変を呈する疾患  
致死新生児神経・筋型では他の floppy infant を示す疾患

#### 6. 診断基準

肝組織にアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する場合または酵素診断  
あるいは遺伝子診断されたものを確定診断とする。

## II 筋型糖原病

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよび、グリコーゲンの蓄積を特徴とする。II型（Pompe病）はリソゾーム病酵素の欠損症であり、III型、IV型では肝症状を伴う（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(PGM)欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼサブユニット(LDHサブユニット)欠損症、アルドラーゼA欠損症などがある。

#### 1. 臨床病型

発作性に筋症状を示す型

（V型、VII型、IXd型、PGK欠損症、PGM欠損症、LDHサブユニット欠損症）

固定性筋症状を示す型（II型、III型、IV型、アルドラーゼA欠損症）

#### 2. 主要症状

発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い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る。

固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

### 3. その他の特徴的症狀または随伴症狀

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欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。

アルドラーゼA欠損症では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

### 4. 参考となる検査所見

血清CK値高値。発作性筋症状出現時には血清CK値は著明に上昇する。

ミオグロビン、血清尿酸、BUN、クレアチニンの上昇。

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

### 5. 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で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある)

組織化学検査：生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。

### 参考

前腕運動負荷試験で、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である。LDH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。

### 6. 確定診断のための検査

遺伝子検査：PYGMの日本人好発変異708/709 del TTC)を同定した場合にはV型と診断する。

酵素活性測定：生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能である。



## 日本人好発変異以外の遺伝子検査

### 7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

### 8. 診断基準

#### 疑診

主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、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筋型糖原病 疑診とする。

#### 確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。

## III その他の糖原病

本項目では糖原病 0 型に分類されているグリコーゲン合成酵素異常症を取り扱う。

### 1) 糖原病 0a 型（肝型グリコーゲン合成酵素欠損症）

#### 1. 臨床病型

発症前型

乳児発症型

#### 2. 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）。肝腫大なし

#### 3. 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。飢餓時の血中アラニン低値。

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査

糖負荷試験では高血糖、高乳酸血症を認める。

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。

ガラクトース負荷試験では血中乳酸と血糖が上昇する。

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。

#### 5. 診断基準

##### 疑診

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やグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明することまたは *GYS2* の遺伝子変異を同定したものを確定診断例とする。

## II) 糖原病0b型(筋グリコーゲン合成酵素欠損症)

#### 1. 臨床病型

報告例は5例あまりと極めて稀であり、病型分類なし。

#### 2. 主要症状 運動時の失神、運動不耐、不整脈

#### 3. 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、肥大型心筋症  
遺伝子検査、骨格筋の酵素測定、イムノプロットで蛋白の欠損を証明する。

#### 4. 診断基準

疑診 該当なし

##### 確定診断

筋生検により生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明することまたは *GYS1* の遺伝子変異を同定したものの。

## IV 糖新生異常症

### フルクトース 1,6 ビスフォスファターゼ (FBPase) 欠損症

1. 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。

2. 参考となる検査所見

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

3. 診断の根拠となる特殊検査

尿中有機酸分析でグリセロール 3 リン酸の上昇を認める。発作時のみに上昇が認められる症例もある。

#### 追記

##### 負荷試験について

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。

3. 診断基準

主要症状を認め、尿中有機酸分析で特異的なグリセロール 3 リン酸の上昇などの所見を認めた場合は診断確定例とする。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 ビスフォスファターゼ (FBPase) が欠損または低下、あるいは遺伝子異常が同定された症例を確診例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 福田冬季子

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

#### ウイルソン病

1. 主要症状および臨床所見

病型分類を表 1 に示す。

肝障害：易疲労性，黄疸，下肢の浮腫などの肝障害に基づく症状が出現する。無症状で検査上の肝酵素の上昇のみを認める症例も存在する。画像検査での脂肪肝や肝硬変の像を呈する。最重症型は，意識障害と溶血を伴い急速に肝不全が進行する劇症肝炎型であり，全症例の 4-7%に存在する。早期に診断し治療を開始しないと死亡する危険が高い。また，溶血を来しながらも肝不全・劇症型とならない症例もみられる。

神経症状：構音障害が最も多く，歩行障害，羽ばたき振戦，知能障害なども高い頻度にて認められる。他にジストニア，仮性硬化症なども呈する。

眼症状：Kayser-Fleischer 角膜輪は本症に特徴的所見である。しかし，年少例や軽症例では見られないこともある。

その他：精神症状（うつ状態，感情不安定など），血尿などで発症することがある。

## 2. 検査所見

特殊検査としては，血清セルロプラスミン値低下，血清銅値低下（溶血を伴う場合は正常もしくは高値）および尿中銅排泄量増加が特徴的である。これらの検査にて診断がつかない場合は，肝銅含量測定，*ATP7B* 遺伝子解析を行なう。

## 3. 診断基準（表 2）

血清セルロプラスミン値低下（20mg/dl 以下）と尿中銅排泄量増加（100  $\mu$ g/日，1.5  $\mu$ g/kg/日または 0.2  $\mu$ g/mg creatinine 以上）を認めれば，本症と診断して治療を開始して良い。

約 5%の症例に血清セルロプラスミン正常例が存在することと，尿中銅排泄量は 4-5 歳以下の年少例では有意な増加が見られないことがある点は注意が必要である。

確定診断法としては，肝銅含量測定が最も信頼性が高い。肝組織中の銅含量が 200  $\mu$ g/g wet tissue または 250  $\mu$ g/g dry tissue 以上であれば Wilson 病と診断できる。

*ATP7B* 遺伝子解析にて両方のアリルに変異が認められれば Wilson 病と診断を確定できる。しかし，Wilson 病症例の 10-15%に変異が同定できない症例が存在する。

## 4. 鑑別診断

Menkes 病，無セルロプラスミン血症，胆汁うっ滞性肝硬変，自己免疫性肝炎，パーキンソン病など

策定委員 清水教一

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

---

---

① 肝型

肝機能障害に基づく症状あるいは肝酵素の上昇などにて発症した症例.

1) 一過性肝障害型

急性あるいは亜急性肝炎様症状を一過性に呈する.

2) 慢性肝障害型

慢性肝炎様症状あるいは肝硬変の病像を呈する.

3) 劇症肝炎型

急性肝不全あるいは劇症肝炎の状態を呈するもの. 溶血を伴う.

4) 溶血を伴う型

溶血にて発症したり, 溶血を来しながらも劇症型とならない症例.

② 神経型

既往および経過中に全く肝症状の出現や肝機能障害がなく, 神経症状のみにて発症する症例.

③ 肝神経型

神経症状および肝症状, 肝機能障害がともに認められる症例. これらは同時にあるいは時間差を持って出現する.

④ 発症前型

家族内検案にて症状あるいは肝酵素や画像検査での異常が出現する前に診断された例.

---

---

## 表2. Wilson病の診断基準

---

---

検査所見

1. 肝銅含量	$\geq 200\mu\text{g/g wet tissue}$ or $250\mu\text{g/g dry tissue}$
2. 血清セルロプラスミン値	$\leq 20\text{mg/dl}$
3. 尿中銅排泄量	(1) $\geq 100\mu\text{g/day}$ (2) $\geq 1.5\mu\text{g/kg/day}$ (3) $\geq 0.2\mu\text{g/mg creatinine}$

---

診断基準

上記検査所見 1, 2, 3のうち2つ以上を満たせばWilson病と診断して良いと考える.  
ただし, 肝銅含量の増加が認められればWilson病と診断できる.  
3歳未満の症例の場合は, 1+2あるいは2+遺伝子診断が必要となる

---

---

重症度  
分類

アミノ酸代謝異常症，尿素サイクル，脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症，  
高乳酸血症，糖原病，ウイルソン病，ガラクトース血症では

#### 診断の契機

新生児マススクリーニングで異常が指摘された	1点
家族内検索で診断された	1点

#### 発症時期

新生児期に発症した	3点
乳幼児期に発症した	2点
学童期以降に発症した	1点

#### 臨床経過と治療

反復して症状を呈した	1点
診断後も画像所見，検査異常がある。	1点
急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要としたことがある	3点
精神運動発達遅滞，神経筋症状をみとめる	2点
食事療法が必要である	2点
継続的薬物療法が必要である	2点
移植医療が必要である	3点

1-3点が軽症とする。

4-6点が重症とする。

7点以上を最重症とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員代表 深尾敏幸

委員長 深尾敏幸

2012年12月16日版

# アミノ酸代謝異常の診断基準（総論）

## 概要

アミノ酸代謝異常症は、アミノ酸代謝に関わる遺伝子の変異により、特定のアミノ酸が体液中に蓄積したり、欠乏したりする疾患で、種々の臓器障害（特に脳、肝臓、腎臓）を呈する。新生児マススクリーニングの対象疾患である、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、については疾患別の診断基準を別に記載する。

### 1．アミノ酸代謝異常症の臨床病型

急性発症型：嗜眠、呼吸障害や多呼吸、痙攣、意識障害、昏睡、進行性の脳症症状などをきたす。治療によって臨床症状の予防、発症後の臨床症状の改善が可能である。例、新生児発症のメープルシロップ尿症

慢性進行型：徐々に精神発達遅滞が進行する。てんかん、成長障害、精神症状など種々の症状を呈する。治療によって臨床症状の予防、発症後の臨床症状の改善が可能である。例、フェニルケトン尿症やホモシスチン尿症

無症状無治療型：基本的に無症状のもの。例、メープルシロップ尿症の治療不要症例

### 2．主要症状および臨床所見

中枢神経系、肝臓、腎臓、など様々な臓器障害を示し、各症状を呈する時期も様々である。新生児スクリーニング対象の3疾患で高頻度に認められる所見は以下の通りである。

#### フェニルケトン尿症

無治療の場合、精神発達遅滞、痙攣、痙性を伴う重度の発達遅滞

#### ホモシスチン尿症

通常学童期に始まる進行性の以下の諸症状：近視、精神遅滞、てんかん、水晶体亜脱臼、骨粗しょう症、血栓、マルファン様の外見

成人型；30～40歳代での血管障害（梗塞、血栓塞栓）

#### メープルシロップ尿症

特徴的な尿のにおい（メープルシロップ様のにおい）がある。

急性型：生後3日～5日からおこる進行性の脳症、嗜眠、哺乳障害、傾眠、脳浮腫、昏睡

慢性型：精神発達遅滞、進行性もしくは症状の増悪、軽減を繰り返す神経障害、繰り返すケトアシドーシス

### 3．診断のための検査

#### タンデムマス検査（MS/MS）

スクリーニング検査として行われているが、診断や経過観察にも有用である。新生児スクリーニングにおける一般的なカットオフ値を示す（施設ごとに異なる場合がある）。

疾患名 Mカットオフ(nmol/L) 精査・確定診断

フェニルケトン尿症 Phe>180 アミノ酸分析, BH4 負荷試験

メープルシロップ尿症 Leu+Ile>350 アミノ酸分析, 尿有機酸分析

ホモシスチン尿症 Met>80 アミノ酸分析

血中アミノ酸分析 (HPLC 法)

- ・フェニルケトン尿症：Phe >120nmol/L (2.0mg/dl)を高フェニルアラニン血症として鑑別を行う
- ・メープルシロップ尿症：Leu > 230nmol/L (3.0mg/dl)であれば鑑別が必要である。多くの症例は哺乳開始後に Leu > 760nmol/L (10mg/dl)である。

- ・ホモシスチン尿症：血中メチオニン高値：70nmol/L (1.0 mg/dL)以上

尿中アミノ酸分析

血中で上昇するそれぞれのアミノ酸の上昇を認める

尿有機酸分析

メープルシロップ尿症：分枝オキソ酸の上昇、分枝ヒドロキシ酸の上昇

頭部画像診断

非特異的な基底核病変あるいは萎縮が認められる場合がある

酵素活性

- ・ろ紙血のプテリジン還元酵素 (DHPR)活性：フェニルケトン尿症と DHPR 欠損症の鑑別に必要
- ・線維芽細胞、リンパ芽球のシスタチオニン 合成酵素(CBS)活性：ホモシスチン尿症の確定診断に有用

遺伝子解析

各疾患の原因遺伝子変異を確認する。

#### 診断基準

生化学診断：臨床症状を認めない場合には、新生児マススクリーニング検査にて異常を認め、更に血中アミノ酸分析にて上記の特徴的变化を認めた場合、化学診断とする。

発症例では、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、診断のための検査のうちろ紙血によるスクリーニングおよびアミノ酸分析で異常が認められた場合は化学診断とする。遺伝子診断（もしくは酵素診断）が必要な場合がある。

確定診断：診断の根拠となるアミノ酸分析、尿有機酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

詳しくは別項のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の診断基準を参照する。

鑑別診断：類似したアミノグラムを示す疾患との鑑別が必要。

原案作成 (2012年12月16日)

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

改訂版作成

研究分担者 呉 繁夫 (2013年1月13日)



# 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。

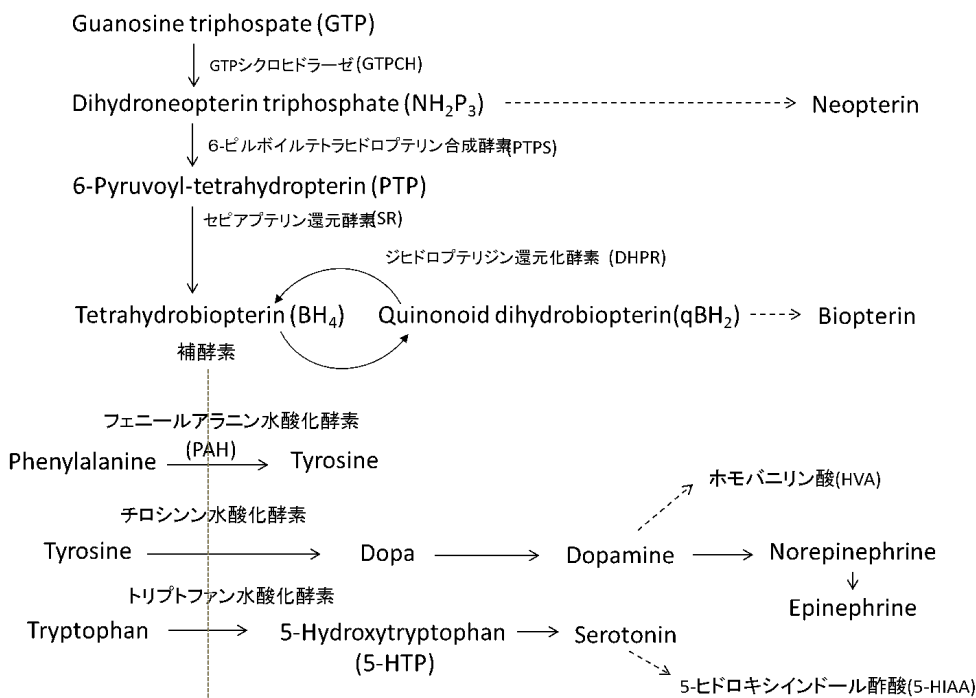


図1 Phe および BH<sub>4</sub> 代謝経路

- **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 μmol/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 μmol/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が。

## (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 BH4・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 μmol/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 μmol/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 μmol/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 Phe 30%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<sup>†</sup>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合わ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> 製剤塩酸サプロプ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プ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 (BH4) 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]<sup>注)</sup>。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碎調剤には適さない。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な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。

## 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.

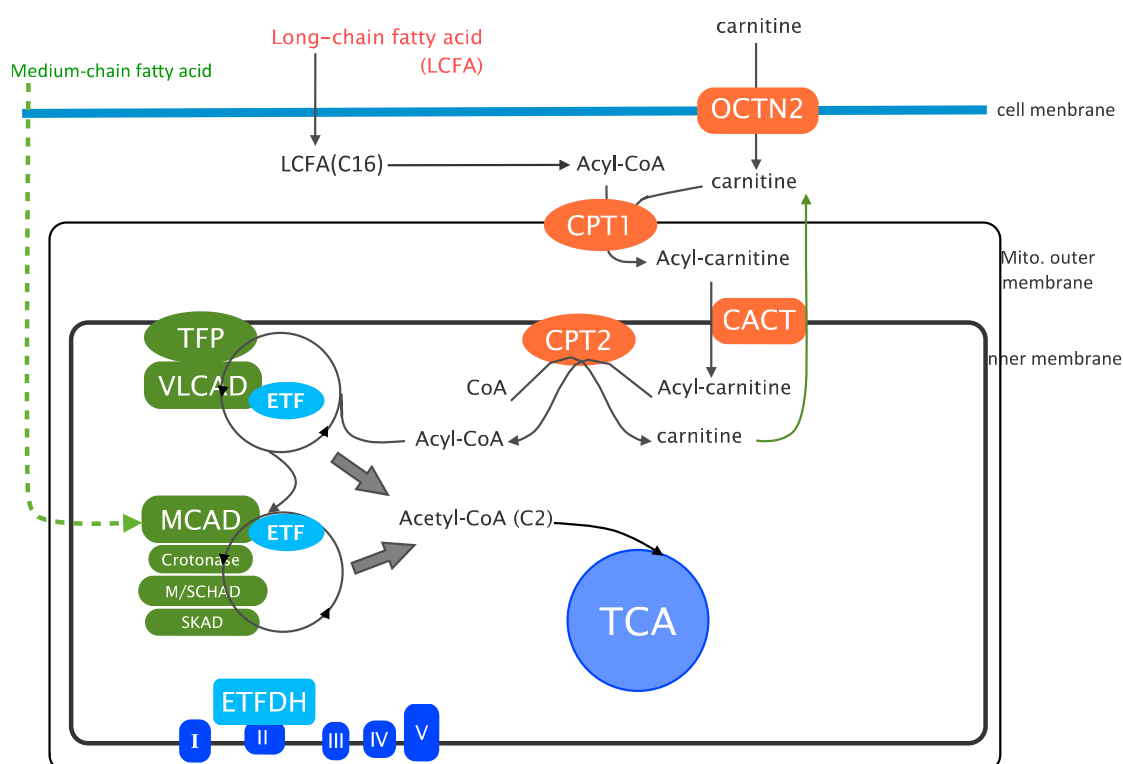
19. Wang, Y., et al., *Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency*. Genet Med, 2001. **3**(6): p. 387-92.
20. Rose, E.C., et al., *Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency*. Hum Mutat, 2012. **33**(1): p. 118-23.
21. Rasmussen, J., et al., *Primary Carnitine 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、致命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 μmol/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 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。十分な哺乳の後は、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、細胞破碎液と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<sup>6</sup> 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 3×10<sup>6</sup> 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、重度の中樞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분을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 ヶ月~15 ヶ月) 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での飢餓の予防、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カ月に1回、以降は2～3カ月に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

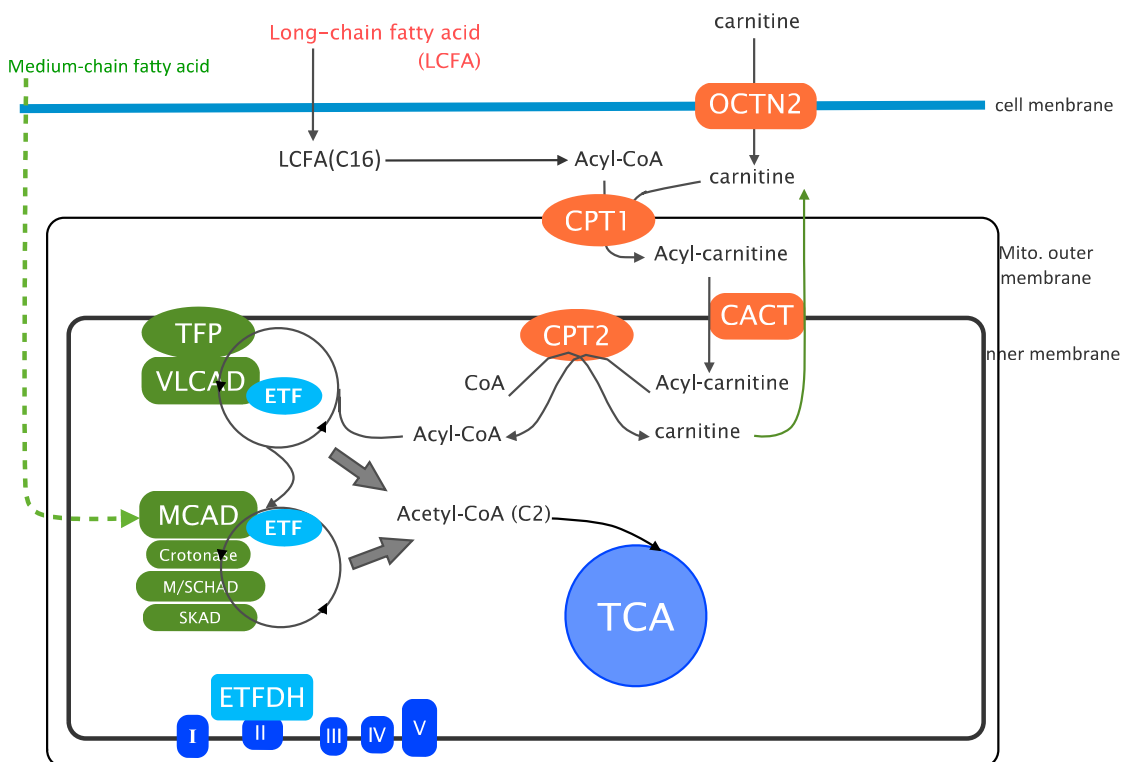
日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会  
策定委員 窪田 満  
委員長 深尾敏幸  
2013年12月31日版

# 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<sup>®</sup>)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おいては 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) アシルカルニチン分析はろ紙、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 欠損症と三頭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 LCHAD 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解作を繰り返す。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 μmol/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-ketopalmityl-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。

#### イムノブロットイング

酵素に対する抗体を用いてイムノブロットイ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)：糖尿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 (80kcal) 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言われている[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、網膜機能の低下を防げなかったが、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.

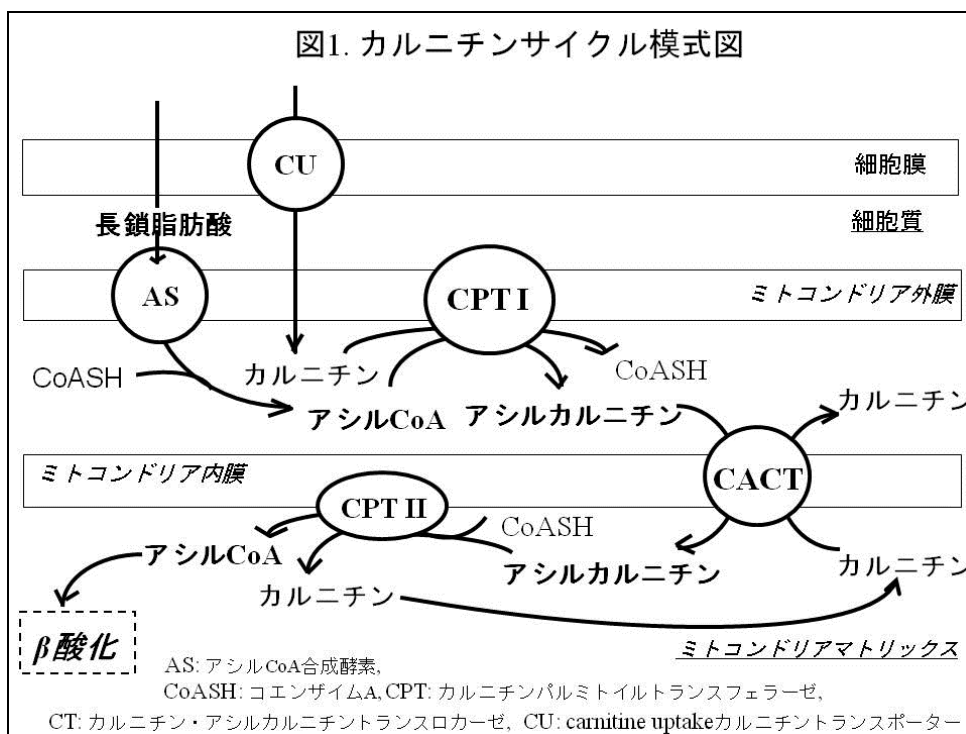
## カルニチン回路異常症の診療ガイドライン

### 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。



### 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 (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、致死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、非特異的变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  $\beta$  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 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 $(C16 + C18:1) / C2 > 0.62$  $C18 > 3.5$ 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。

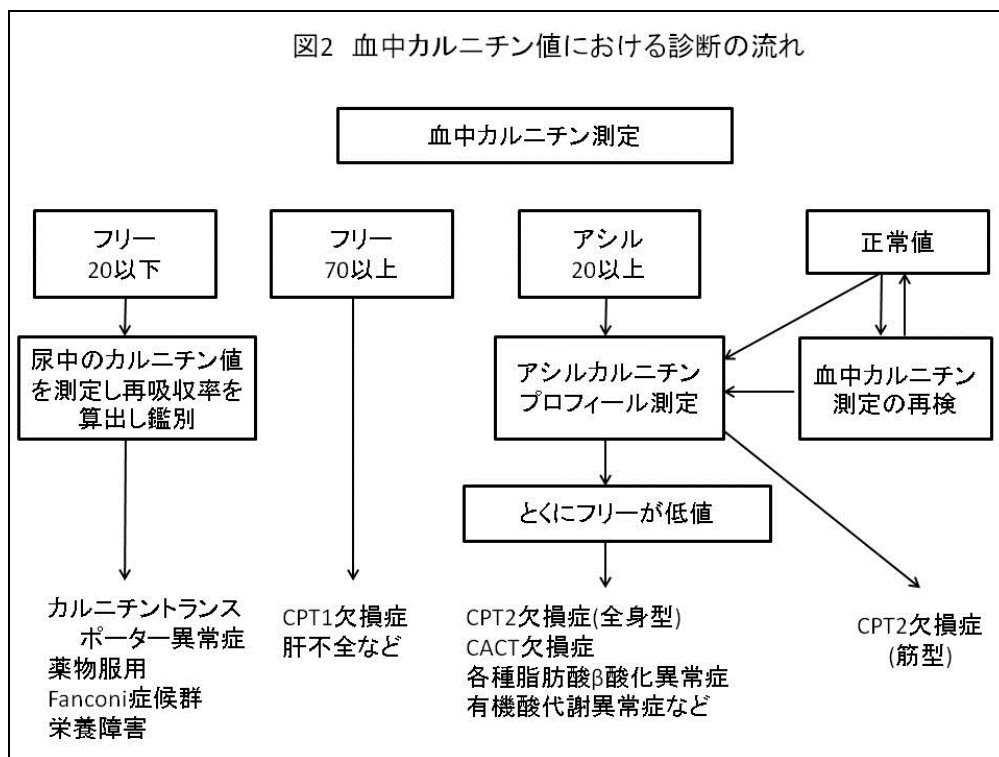
#### 遺伝子診断(\*~\*\*)

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20μmol/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、CACTI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レ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的向上に関する研究」/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

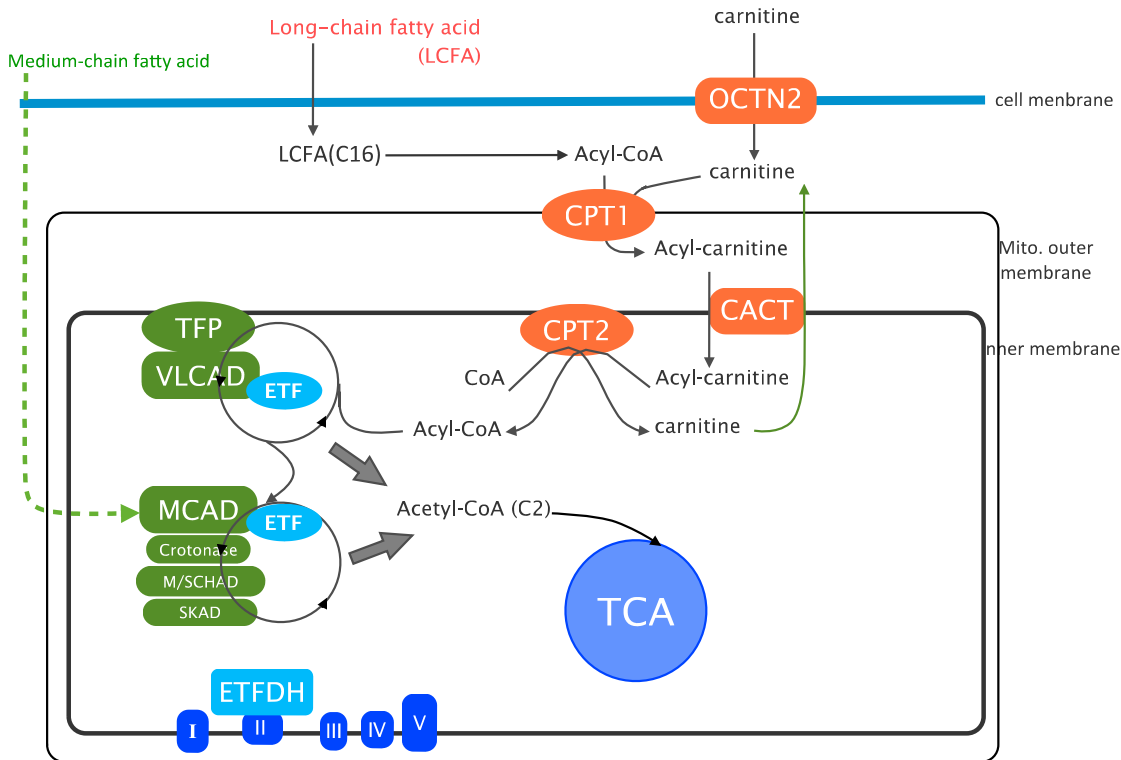
日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会  
策定委員 村山 圭  
委員長 深尾敏幸  
2013年12月15日版

## グルタル酸尿症 2 型

### 1. 疾患概念

グルタル酸尿症 2 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ィー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ィールとなる事がある。

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。

(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)

### 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(100-300mg/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 Inher 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. Spiekeroetter, 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 才をこえた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

典型例ではチグルリグリシン、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

チグリルグリシン, 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シン, 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シ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)。

表 安定期の最大食事間隔

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[ $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ ]  $>14$  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  $400\mu\text{g/dl}$  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 $\beta$ -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  $6\text{--}8\text{mg/kg/hr}$  を維持し、血糖が高くなればインスリンを  $0.025\text{--}0.05\text{U/kg/時}$  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  $0.833\text{ mmol/ml}$ ）を  $1\text{ml/kg}$  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  $\text{pH}>7.1$ 、 $\text{Pco}_2>20$ 、 $\text{Hco}_3^->10$  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 ( $1.5\text{--}2.0\text{g/kg/day}$ ) 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  $30\text{--}100\text{mg/kg/日}$  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、固有といってもよしい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1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



## 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。

(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 μmol/L(200 μg/dl)、乳児期以降 >60 μmol/L(100 μg/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 μmol/L(200 μg/dl)、乳児期以降 >60 μmol/L(100 μg/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。

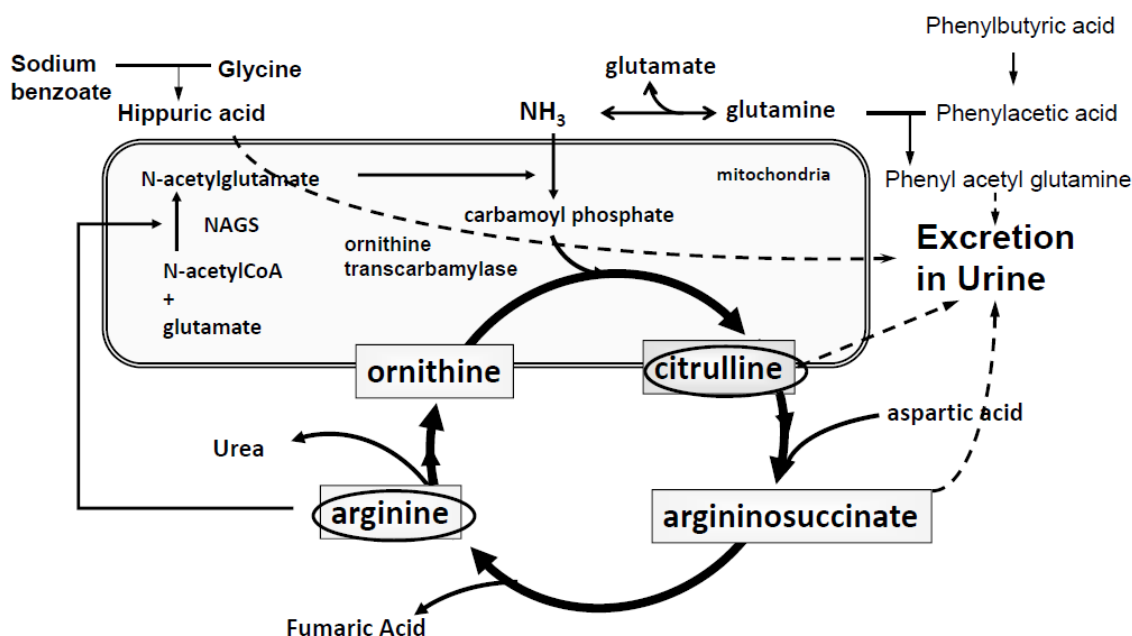
高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニン\*（アルギU®、負荷試験用のアルギニンでも代用可 100-250mg/kg/d 経静脈投与）（推奨度 B）やシトルリン（100-250mg/kg/d 経口投与、食品としての扱い、OTC 欠損症、CPSI 欠損症に使用）（推奨度 B）が使用される。アルギニンが欠乏すると尿素サイクルの代謝反応に必要なオルニチンも欠乏し、アンモニアの除去がさらに困難になる。また、アルギニンは蛋白質の合成に必須のアミノ酸であるため、欠乏すると蛋白の異化が亢進する。そのため、高アルギニン血症以外では、まずアルギニンの静注製剤の投与を行う。シトルリンは OTC 欠損症、CPSI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

## 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
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VI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
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
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
Shintaku H, Ohwada M.	Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan.	Brain Dev.	35(5)	406-10	2013
新宅治夫	小児神経伝達物質病	脳と発達	44 ( 5 )	361-367	2012
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
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

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
Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiake S, Hoshino N, Hashimoto-Tamaoki T.	Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage.	Mol Genet Metab.	109	9-13	2013
Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S.	Simple and rapid genetic test for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13.	Mol Genet Metab.	105	553-558	2012
高柳 正樹	Reye症候群はどこへ行った？	小児内科	4 5	2052-2055	2013
高柳 正樹	カルニチンの臨床	生物試料分析	3 5	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	5 3	1271-1279	2012
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
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

Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki 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
Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, <b>Ohtake A</b> , Yamato S, Miida T	Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening.	Clin Chim Acta	416 (1)	54-9	2013
Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, <b>Ohtake A</b> , Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y	Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy.	Brain Dev	34(2)	115-7	2012
Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, <b>Ohtake A</b> , Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K	Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II.	Eur J Endocrinol	166(2)	235-240	2012
Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, <b>Ohtake A</b> , Osaka H	Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations.	Brain Dev	34(10)	861-5	2012
Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, <b>Ohtake A</b> , Matoba R	Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders.	Mol Genet Metab	106(4)	474-7	2012
Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, <b>Ohtake A</b> , Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H	Detection of (4)-3-oxo-steroid 5 -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci	900(1)	24-31	2012

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
Tomatsu S, Fujii T, Fukushima 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
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
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
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
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
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
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
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



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
Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S	Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay	Molecular Genetics and Metabolism	107	87-91	2012
Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S	Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Molecular Genetics and Metabolism	107	237-240	2012
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	116(12)	1801-1812	2012
花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三鬚雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 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 -各指標の施設間差の検討-	日本マス・スクリーニング学会誌	22(1)	49-60	2012
山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 臼田信光, 山口清次	遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討	日本マス・スクリーニング学会誌	22(1)	29-34	2012
山口清次	タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状	小児科	53	1101-1110	2012
Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N.	A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link?	Hum Genet	133	225-34	2014

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
Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, <b>Sugie H</b> , Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I	Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology.	Neuromuscul Disord.	22	389-93	2012
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	Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia.	Neuromuscul Disord	22	162-5	2012
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 fibroblasts.	Hum Mutat	34	473-480	2013
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		
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
<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
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

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		
<b>Fukao T</b> , Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N.	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	3	107-115	2012
Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, <b>Fukao T</b> , Yamaguchi S.	Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency.	Mol Genet Metab	107 (1-2)	237-40	2012
Tajima G, Sakura N, Kosuga M, <u>Okuyama T</u> , 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
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
Tanaka A, <u>Okuyama T</u> , Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S	Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan.	Mol Genet Metab.	107	513-520	2012
Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, <u>Okuyama T</u> , Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J.	Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLC02A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis.	J Dermatol Sci.	68	36-44	2012

Hwu WL, <u>Okuyama T</u> , But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill	Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region.	J. Mol Genet Metab.	107	136-144	2012
D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P	Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry.	Eur J Pediatr.	171	911-919	2012
Kido J, <u>Nakamura K</u> , 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
Yamamoto A, <u>Nakamura K</u> , 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
<u>Nakamura K</u> , Sekijima Y, <u>Nakamura K</u> , 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
Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, <u>Nakamura K</u> , Hirose S	Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study.	J. Hum. Genet.			2013
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
--------------------------------	---	--------------	----	---------	------