

## 代謝性脳症に関する研究

研究分担者 村山 圭 千葉県こども病院 代謝科 部長

### 研究要旨

急性脳症は様々な要因によって起こるが、先天代謝異常症においてもしばしばみられ、これらは代謝性脳症 (metabolic encephalopathy) という。その中には、尿素サイクル異常症、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、ミトコンドリア電子伝達異常などが含まれる。一般小児科医が急性脳症に遭遇した際に確実に鑑別し、治療を進めるようなアルゴリズムを含むガイドラインの作成を進めた。加えて、ミトコンドリア病として位置づけられるバリン代謝異常症の ECHS1 異常症は日本人で頻度が高いことを見いだした。5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症では早期診断・治療が生命予後・神経学的予後を改善しうることを示した。

### A. 研究目的

急性脳症は様々な要因によって起こるが、先天代謝異常症においてもしばしばみられる。これらの代謝性脳症の鑑別や治療を、一般小児科医が進められるようなアルゴリズムを含むガイドラインの作成を目的とした。

また、代謝性脳症の中でも日本での Leigh 脳症の疫学的調査をおこなった。加えて、代謝性脳症の中でも 5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例への早期診断・治療をおこなった。

### B. 研究方法

急性脳症を認めた時に代謝性脳症を疑うべき特徴（病歴、症状、検査結果）などを文献検索した。また代謝性脳症の鑑別のために必要な検査とその鑑別疾患と鑑別の流れを文献検索しまとめた。

また、Leigh 脳症を呈した日本人患者ミトコンドリア異常症の患者166人の遺伝学的診断をおこなった。加えて、5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例への早期診断・治療をおこなった。

### C. 研究結果

代謝性脳症を疑うべき特徴として、感染症や絶食後の急激な全身状態の悪化、特異的顔貌・皮膚所見・体臭・尿臭、代謝性アシドーシスに伴う多呼吸・呼吸障害、成長障害や知的障害、心筋症、肝脾腫（脾腫のない肝腫大、門脈圧亢進所見のない脾腫）、関連性の乏しい多臓器にまたがる症状

の存在、特異な画像所見（ミトコンドリア異常症など）、先天代謝異常症の家族歴を挙げた。

先天代謝異常症を診断するための検査としては、First line 検査と Second line 検査に分けて考えられる。前者は、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸/ピルビン酸、血中ケトン体/尿中ケトン体、遊離脂肪酸があり、後者では血清/血漿アミノ酸分析、カルニチン 2 分画、アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析/アミノ酸分析、ろ紙血タンデムマス分析が挙げられる。

Leigh 脳症をきたす主な遺伝子として、核遺伝子では *NUDFA6* が 8 例、*ECHS1* が 10 例、*SURF1* が 7 例、ミトコンドリア遺伝子では *m. 8993T>G* が 10 例、*MT-ATP6* が 18 例、*MT-ND3* が 9 例、*MT-ND5* が 7 例、*MT-ND6* が 11 例であった (Ogawa E et al. J Inherit Metab Dis. 2020;43(4):819-826.)。

5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例では、早期診断・治療を行うことで生命予後・神経学的予後を改善した

### D. 考察

上記の特徴から代謝性脳症を疑い、検査をおこなうことで、尿素サイクル異常症、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、ミトコンドリア電子伝達異常症の鑑別が一般小児科医で可能となり、その後の専門医への相談も容易となりうる。

Leigh 脳症をきたす主な遺伝子異常症の中で ECHS1 異常症は他国と比べて日本で多い事が分かった。

5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例では、早期診断・治療を行うことで生命予後・神経学的予後を改善したが神経学的発達は遅れており、より早期からの診断・治療で更に良い結果が得られる可能性がある。今後より早期診断・治療のために新生児マススクリーニング対象疾患とすることも検討する必要がある。

## E. 結論

急性脳症を診察する際に、上記の特徴や検査の流れを記載したガイドラインを作成する事で、一般小児科医が代謝性脳症の診断をおこなう事が可能となる。

ミトコンドリア病として位置づけられるバリン代謝異常症の ECHS1 異常症は日本人で頻度が高いことを見いだした。

5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例への早期診断・治療は有用であり、今後より早期診断のために新生児マススクリーニング対象疾患とすることも検討する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 小貫 孝則, 杉山 洋平, 田鹿 牧子, 市本 景子, 松永 綾子, 村山 圭. 当院で経験した 5、10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (methylenetetrahydrofolate reductase;MTHFR) 欠損症の乳児早期発症例. 日本マス・スクリーニング学会. 2022 ; 32. 2. 212.

## 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