

代謝性脳症に関する研究

研究分担者 村山 圭 順天堂大学 難治性疾患診断・治療学講座 教授

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。昨年度発表した代謝性脳症をきたす5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）欠損症を報告し論文化した。また尿中2-メチル-2,3-ジヒドロキシ酪酸は他疾患でも検出することを認めた。さらに、国際連携で本邦49症例を含む260症例の原因不明の小児急性肝不全をきたした症例での遺伝学的背景などを検討した。

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。

代謝性脳症の中で5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）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。また、代謝性脳症の中で知られるECHS1欠損症の特徴的な所見とされる尿中2-メチル-2,3-ジヒドロキシ酪酸（2-M-2,3-DHB）の検出率や他病態での検出を検討した。さらに、原因不明の小児急性肝不全（PALF）でReye様症候群、肝性脳症をきたす症例なども含め国際連携での遺伝学的背景の検討をおこなった。

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。

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。当院で尿中2-メチル-2,3-ジヒドロキシ酪酸（2-M-2,3-DHB）を検出し遺伝学検査で診断がついている症例を検討した。

また、国際連携で本邦49症例を含む260症例の原因不明の小児急性肝不全（PALF）をきたした症例での遺伝学的背景などを検討した。

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。

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。2-M-2,3-DHBを認めた症例の原因遺伝子はECHS1/HIBCHが6例、MT-ATP6が4例、MT-ND6、MT-TE、OPA1、ACAD9がそれぞれ1例であった。

PALFでは関連する臓器障害で神経症状が4番目に頻度が高く、再発性の肝不全でより頻度が高い傾向にあった。

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。

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。

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。

今回、尿中 2-M-2, 3-DHB は他疾患でも検出することを認めた。また、原因不明の小児急性肝不全をきたした症例では神経症状の頻度が高いことなどを示した。

G. 研究発表

1. 小貫孝則, 杉山洋平村山 圭他. 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) 欠損症の早期乳児発症例. 日本マススクリーニング学会誌. 33(1):83-88, 2023
2. 市本景子, 村山 圭他. Leigh 脳症における尿中 2-メチル-2, 3-ジヒドロキシ酪酸の意義について. 日本先天代謝異常学会誌 39(Sep):183, 2023.
3. Lenz D, Schlieben LD, Shimura M, Bianzano A, Smirnov D, Kopajtich R, Murayama K et al. Genetic landscape of pediatric acute liver failure of indeterminate origin. Hepatology. 2024.
(こちらのHepatologyの発表誌名巻号・頁は未決定です。Hepatology Hp内のPDFでも未記載です。)

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

※健康危険情報
なし