

代謝系疾患

代謝系疾患

フェニルケトン尿症

1. 概要

フェニルアラニンをチロシンに代謝するフェニルアラニン水酸化反応の先天的な欠損または低下により、血漿中フェニルアラニン値が 2mg/dL を越える場合を高フェニルアラニン血症 (HPA) と定義している。フェニルアラニン水酸化反応系はフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) とその補酵素テトラヒドロビオプテリン (BH4) により構成され、PAH あるいは BH4 産生に関わる酵素の異常により高フェニルアラニン血症が引き起こされるが、これらを総称してフェニルケトン尿症 (PKU) と呼んでいる。診断時の血漿中フェニルアラニン値に基づいて、10mg/dL 未満を軽症 HPA、10mg/dL 以上 20mg/dL 未満を軽症 PKU、20mg/dL 以上を古典的 PKU と分類している。また補酵素 BH4 の投与に反応して血漿中フェニルアラニン値が低下する PKU を BH4 反応性 PKU と分類している。

2. 疫学

日本での発生頻度は約 1/8 万出生で全国に 500 人程度。補酵素欠乏症は約 1/170 万出生で全国に 50 人程度。

3. 原因

PAH あるいは BH4 代謝に関わる酵素をコードする遺伝子の変異が原因の常染色体性劣性遺伝形式をとる先天代謝異常症である。PAH 活性が低下あるいは BH4 が欠乏し、フェニルアラニン水酸化反応が障害されると、フェニルアラニンが蓄積しチロシンが低下する。血中 Phe 値の高値が持続すると脳の髄鞘形成の異常が起こり精神発達遅滞が発症し、チロシンの低下は赤毛や色白などの色素欠乏症の原因となる。BH4 の欠乏はフェニルアラニン水酸化反応だけでなくチロシン水酸化反応とトリプトファン水酸化反応の低下を引き起こすため、カテコールアミンとセロトニンの欠乏による重篤な中枢神経障害を発症する。

4. 症状

PAH 欠損症は無治療の場合、精神遅滞、脳波異常、痙攣、情緒障害などの中枢神経症状を認めるが歩行は可能で IQ は 40 程度に低下する。また色白・赤毛などの色素欠乏、ネズミ尿様尿臭、湿疹などが認められる。PAH 欠損症では血中 Phe 値の異常高値によるアミノ酸インバランスが知能障害の原因と考えられている。BH4 欠損症では、3 種の芳香族アミノ酸 (Phe、チロシン、トリプトファン) 水酸化酵素の補酵素 BH4 が欠損するため PAH の障害による高 Phe 血症だけでなく、チロシン水酸化酵素の障害によるドーパミン、カテコールアミンの欠乏とトリプトファン水酸化酵素の障害によるセロトニンの欠乏など神経伝達物質の欠乏が重篤な中枢神経症状を引き起こす。BH4 欠損症では無治療の場合、首が据わらず体幹の筋緊張低下と四肢の鉛管状硬直、さらに甲高い鳴き声や時には短い痙攣が出現するなど、PKU と異なり乳児期に著明な発達遅滞が認められる。放置すると難治性けいれんのため呼吸不全や感染症により死亡する。両者は治療法が異なるため早期に鑑別診断することが必要である。

代謝系疾患

高チロシン血症 1 型

1. 概要

遺伝性高チロシン血症 I 型 [MIM276700 HEREDITARY TYROSINEMIA TYPE I] はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ (FAH: EC 3.7.1.2) が欠損することで発症する。低血糖、アミノ酸やその他の代謝障害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿細管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどの Fanconi 症候群が発症する。

2. 疫学

常染色体劣性の遺伝形式をとり、15 番染色体長腕 (15q23-q25) 上に原因遺伝子である FAH が存在する。世界における頻度は 10 万～12 万人に 1 人と推定されている。わが国における頻度はさらに低いと考えられている。

3. 原因

フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ (FAH: EC 3.7.1.2) が欠損することによって細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸の毒性のために種々の病態が生じる。肝細胞では遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、アポトーシス、染色体の不安定および癌化が生じている。

4. 症状

肝実質細胞と近位尿細管細胞の障害を認める。臨床的には、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の 3 つの病型があり、急性型では生後数週から始まる肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸などが見られる。重症例では肝不全へ進行し、無治療であれば生後 2～3 ヶ月で死亡する。亜急性型では、生後数ヶ月から 1 年程度で肝障害を発症する。

5. 合併症

血清 α フェタタンパクを正常範囲に保つことができれば予後が期待できる。NTBC を使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。

6. 治療法

ニチシノン (オルファンディン®) を使用し、食事療法 (低フェニルアラニン・低チロシン食) を併用する。早期に治療を開始すると約 90% がニチシノンに反応するといわれている。治療の効果判定には肝機能検査と血清 α フェタタンパク値の測定が有用である。血清 α フェタタンパクを正常範囲に保つことができれば予後が期待できる。ニチシノンを使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体

制の確立に向けた調査研究班」

（研究代表者） 中村 公俊

（分担研究者） 中村 公俊

代謝系疾患

5. 合併症

新生児マススクリーニングで発見し、早期に治療が開始されれば予後は良好である。

6. 治療法

食事療法によるフェニルアラニン摂取制限を行い、PKU の勧告治療指針(表 1)に従い、幼児期前半までは血中 Phe 値を 2-4mg/dl にコントロールする。BH4 欠損症では BH4、L-ドーパ、5 ヒドロキシトリプトファンの 3 剤併用により治療する。BH4 反応性 PKU は BH4 の投与で食事療法を軽減できる。

表 1. 血中 Phe 値の維持範囲

乳児期～幼児期前半	2～ 4 mg/dL
幼児期後半～小学生前半	3～ 6 mg/dL
小学生後半	3～ 8 mg/dL
中学生それ以後	3～10 mg/dL

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

(研究代表者) 中村 公俊

(分担研究者) 新宅 治夫

代謝系疾患

高チロシン血症 2 型

1. 概要

高チロシン血症 II 型 [MIM276600 HEREDITARY TYROSINEMIA TYPE II]は細胞質チロシンアミノ基転移酵素 (TAT: EC2.6.1.5)の欠損症である。I 型や III 型より血中チロシン値が高く、I 型のような肝・腎障害を認めない。II 型の皮膚病変はチロシンの針状結晶が析出することによって出現し、手掌・足底に限局した過剰角化、びらんを生じる。

2. 疫学

常染色体劣性の遺伝形式をとり、アミノ基転移酵素の欠損であることが明らかにされている。わが国でもこれまで数例の報告がある。

3. 原因

細胞質チロシンアミノ基転移酵素(TAT: EC2.6.1.5)の欠損症である。体液中の高いチロシン濃度によって臨床症状を呈する。この症状の一部はチロシンの溶解度が低いことと関連している。皮膚や角膜では他の部位よりも温度が低下しやすく、チロシン結晶が析出しやすいことによって細胞障害を生じると考えられる。一方、精神発達の遅延も多くの患者で観察されている。これは血中チロシン値の上昇と関連して出現している。また、患者尿中へはチロシンのアミノ基転移反応の生成物である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸とその酸化物が大量に排泄されている。これは別の遺伝子にコードされたミトコンドリア局在性のチロシンアミノ基転移酵素により生成されたものである。

4. 症状

皮膚病変はチロシンの針状結晶が析出することによって出現し、手掌・足底に限局した過剰角化、びらんを生じる。また角膜においてもチロシンの結晶が析出し、角膜のびらん・潰瘍が生じる。角膜の変化は皮膚症状より早く出現し、生後数ヶ月から見られるが、思春期以降に明らかになる症例もある。

5. 合併症

6. 治療法

血液中のチロシン値を低下させることを治療の目標とする。チロシン値の低下に伴って皮膚および眼の症状は改善する。そのため、低フェニルアラニン・低チロシン食、特殊ミルクによる治療をおこない、血中チロシン値を 500nmol/L 以下に保つ。

7. 研究班

研究班名簿を参照

代謝系疾患

高チロシン血症 3 型

1. 概要

高チロシン血症 III 型 [MIM276710 HEREDITARY TYROSINEMIA TYPE III]は 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素 (HPD: EC1.13.11.27)が欠損している(図 1)。またホーキンシン尿症も HPD 異常により発症する常染色体優性遺伝性疾患である

2. 疫学

1980 年代の初めに遠藤らによって高チロシン血症を示す症例が報告され、この欠損酵素は 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸であることが判明した。わが国でも数例の報告を認める。

3. 原因

4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素 (HPD: EC1.13.11.27)が欠損しているため、チロシンの α ケト酸である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸とチロシンが増加する。尿中への 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸とその酸化物の排泄も著明に増加している。

4. 症状

I 型、II 型よりも軽度であり、無症状の症例も存在する。これまでに失調、痙攣、軽度の精神発達遅延などが報告されている。これらは I 型、II 型には見られない症状であり、体液中における 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸の増加が関連している可能性がある。このような症状をきっかけに診断される症例が少なくないことから、実際は無症状の例が多く存在することが考えられる。

5. 合併症

無症状で経過するものもある。

6. 治療法

血液中のチロシン値を低下させることを治療の目標とする。低フェニルアラニン・低チロシン食、特殊ミルクによる治療をおこない、血中チロシン値を 500 nmol/L 以下に保つ。

7. 研究班

研究班名簿参照

代謝系疾患

メープルシロップ尿症

1. 概要

メープルシロップ尿症(MSUD)は分枝鎖アミノ酸(BCAA:バリン、ロイシン、イソロイシン)由来の分枝鎖ケト酸(BCKA)の酸化脱炭酸反応を触媒する分枝鎖ケト酸脱水素酵素(BCKDH)の障害に基づく先天代謝異常症である。遺伝子異常が明らかにされており、常染色体劣性遺伝形式を示す。新生児期発症の急性期では元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などの非特異的な症状がみられる。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこす。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。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。

2. 疫学

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。

3. 原因

血中に増加したBCAAおよびBCKAの中樞神経障害と二次的な代謝性アシドーシス、低血糖症による臓器障害が出現する。MSUDの中樞神経障害はロイシンの濃度に相関することが知られており、ロイシンおよびそのアミノ基転移産物である α ケトイソカプロン酸が直接、脳神経細胞の発達抑制、ミエリン合成障害をきたすことが知られている。さらに高濃度のロイシンは他の中性アミノ酸の脳内転送を抑制し、アミノ酸やその由来の神経伝達物質の欠乏をきたすものと考えられている。

4. 症状

新生児期発症の急性期では元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などの非特異的な症状がみられる。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこす。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。

5. 合併症

わが国のMSUDは新生児マススクリーニングで発見治療されているが、マススクリーニングの対象疾患の中で最も死亡率が高く、神経学的予後も良好とは言えない。欧米の報告でも同じような予後成績であったが、早期に診断、治療する事により、新生児期の初回急性増悪を抑えることができれば良好な経過が期待される。さらに肝臓移植により良好な経過が得られることが判明している。早期発見、早期治療、肝臓移植により予後は良好になることと考えられる。今後我が国においても脳死肝移植が普及することによって、本疾患の予後は改善するものと期待される。

6. 治療法

急性期は適切なカロリー(80kcal/kg 以上)と電解質輸液、ビタミン投与(B1 反応型もある)、蛋白制限を行う。アシドーシスが強く、アルカリ療法の効果がなければ、血液ろ過透析を行う。慢性期は分枝鎖アミノ酸の制限食が中心となり、特殊ミルクを使用する。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

(研究代表者) 中村 公俊

(分担研究者) 三淵 浩

代謝系疾患

プロピオン酸血症

1. 概要

プロピオン酸血症(PA)は、プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。

2. 疫学

わが国のタンデムマスによる新生児マススクリーニングの成績では発症頻度は約5万人1人と高頻度に発見され、有機酸代謝異常では最も発症率が高いとされている。

この中には軽症プロピオン酸血症と呼ばれる病型が多く含まれることが知られている。酵素活性が正常の6.9～7.5%程度のY435Cのホモ接合体であり、重篤なケトアシドーシス発作を発症しないと考えられている。生涯ケトアシドーシス発作を起こさないかは不明である。厳しいタンパク制限は不要であるものの、感染症罹患時は早期のブドウ糖輸液などの特別な管理が必要であると考えられる。

3. 原因

プロピオニル CoA の代謝に障害をきたす原因としては、(1)プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼ欠損症(2)プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの補酵素であるビオチンの代謝障害、(3)ビオチンと PCC のアポ蛋白の共有結合を触媒する酵素であるホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)欠損症がある。ビオチン代謝障害、HCS 欠損症はマルチプルカルボキシラーゼ欠損症として発症する。

4. 症状

新生児期から乳児期にかけて、重度の代謝性アシドーシス、ケトアシドーシス、高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠～昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返しやすく、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。呼吸障害、中枢神経障害、意識障害、けいれん、嘔吐発作、心障害、骨髄抑制、視神経萎縮などを主な症状として認める。

5. 合併症

早期発症の重症例の予後は不良である。これらの症例を中心として、生体肝移植が試みられている。治療効果に乏しく、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス発作を繰り返す症例が適応となる。食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上し、基底核梗塞様病変、精神発達遅滞については進行が抑制できるとされている。

6. 治療法

診断確定までは、新生児マス・スクリーニング陽性例では、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示した上で、必要によりブドウ糖輸液を実

施する。診断確定後の治療としては、食事療法として、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク(雪印 S-22)を併用して、タンパク摂取制限(1.5~2.0g/kg/日)を開始する。急性期、急性増悪時には、気管内挿管と人工換気、ブドウ糖を含む輸液、代謝性アシドーシスの補正、水溶性ビタミン投与、高アンモニア血症の薬物療法、血液浄化療法などが必要となる。

7. 研究班

新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班

(研究代表者) 中村公俊

(分担研究者) 高柳正樹

代謝系疾患

代謝系疾患

メチルマロン酸血症

1. 概要

メチルマロン酸血症は、先天性有機酸血症の代表的な疾患の一つである。メチルマロニル CoA からサクシニル CoA への代謝を触媒する酵素であるメチルマロニル CoA ムターゼ (MCM) の欠損とその補酵素であるビタミン B12(コバラミン)の代謝異常に大別される。メチルマロン酸に由来する酸が増加して細胞機能を害し、全身臓器にさまざまな障害を引き起こすとされる。

2. 疫学

国内では約 300 例の患者が推定されている。国内のタンデムマス新生児スクリーニング試験研究(1997 年～2011 年、被検者数 157 万人)による国内での頻度は 1/12 万人(プロピオン酸血症 1/5 万人)。発症後診断例の全国調査では、メチルマロン酸血症が国内最多の有機酸代謝異常症と報告されている。

3. 原因

メチルマロン酸血症は、メチルマロニル CoA (MM-CoA) ムターゼ (EC 5.4.99.2; MCM) の活性低下によって、メチルマロン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する疾患である。メチルマロニル CoA の代謝に障害を来す原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミン B12 の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。コバラミン代謝異常は相補性解析から *cblA*～*cblG* に分類され、*cblA*, *cblB* は アデノシルコバラミン合成だけに障害を来して MCM 欠損症と同様の症状を呈するのに対し、メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成に共通する経路の障害である *cblC*, *cblE*, *cblF*, *cblG* はホモシステイン増加を伴い、臨床像を異にする。*CblD* は、責任分子 MMADHC が *cblC* の責任分子 MMACHC による修飾を受けたコバラミン代謝中間体の細胞内局在(ミトコンドリアまたは細胞質)の振り分けを担っており、遺伝子変異の位置によって、メチルマロン酸血症単独型／ホモシステイン尿症単独型／混合型に分かれる。いずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

4. 症状

典型的には、新生児期から乳児期に代謝性アシドーシスと高アンモニア血症をともなう急性脳症として発症する。低血糖を伴う場合と伴わない場合があるが、異化亢進が大きな誘引であると考えられる。初発症状では、呼吸障害、痙攣なども多く報告されている。回復後も感染症罹患を契機に急性増悪を繰り返す。慢性的な神経症状としては、摂食不良、制吐剤無効の嘔吐の反復、痙攣が続発する。また、慢性的な有機酸毒性により精神発達遅滞をきたし、両側大脳基底病変による不随意運動がおこる。他に慢性毒性として腎不全、視神経障害が問題となる。患者登録制度 (JaSMIn & MC-Bank) が実施した調査では、冬場の寒冷刺激、夏場の高体温、睡眠不足、長距離移動、などの要因でアシドーシス発作を誘発したことが報告されている。

5. 合併症

代謝系疾患

早期発症の重症例の予後は不良である。これらの症例を中心として、生体肝移植が試みられている。食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上する症例もあるが、移植後にもかかわらず急性代謝不全や中枢神経病変進行などが発症することもある。腎機能低下は長期生存例における最も重大な問題のひとつで、肝移植によって全般的な代謝コントロールが改善しても腎組織障害は進行し、末期腎不全に至りうる。

6. 治療法

新生児マス・スクリーニング陽性例では、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示した上で、必要によりブドウ糖輸液を実施する。診断確定後の治療としては、(1)ビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症の可能性を考慮して、ヒドロキシコバラミンまたはシアノコバラミン 10mg/日 の内服を開始する。投与前後の血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析とで効果の有無を判定する。(2)食事療法として、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルクを併用して、軽度のタンパク摂取制限(1.5~2.0g/kg/日)を開始する。急性期、急性増悪時には、気管内挿管と人工換気、ブドウ糖を含む輸液、代謝性アシドーシスの補正、水溶性ビタミン投与、高アンモニア血症の薬物療法、血液浄化療法などが必要となる。内科治療でコントロールが不能な重症例を中心として、肝臓移植が試みられている。多くの例で食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上するが、移植後の急性代謝不全や中枢神経病変進行などの報告例もある。また、肝臓移植後も腎機能不全が進行して、透析が必要となる例があり、肝腎同時移植、腎単独移植などの試みがなされている。

実際の具体的な治療方法については、メチルマロン酸血症ガイドライン (http://jsimd.net/pdf/guideline/07_jsimd-Guideline_draft.pdf)を参照。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

(研究代表者) 中村 公俊

(分担研究者) 高柳 正樹

代謝系疾患

イソ吉草酸血症

1. 概要

イソ吉草酸血症は、ロイシンの中間代謝過程で働くイソバレリル CoA 脱水素酵素 (以下 IVD) の機能障害に起因する。IVD 遺伝子は 15 番染色体に座位し、本疾患は常染色体劣性遺伝形式の遺伝性疾患である。イソ吉草酸の蓄積により「足の蒸れたような」と形容される特徴的な体臭を呈し、重症型は新生児期に哺乳不良や嘔吐、意識障害で発症する。強い代謝性アシドーシスや高アンモニア血症、低血糖などがしばしば認められる。食事療法や薬物療法で症状をコントロールできれば予後良好だが、急性期の治療が遅れると神経学的後遺症を残す。また治療は生涯継続する必要がある。本疾患は早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

2. 疫学

新生児マススクリーニングでの患者発見頻度から、本疾患の日本での罹患頻度は約 50 万人に一人と推定されている。

3. 原因

IVD をコードする IVD 遺伝子の異常による。IVD の機能障害によりイソ吉草酸や関連代謝物が蓄積し、尿中に排泄される。本症の発症には環境因子が強く関与しており、遺伝子型と重症度は必ずしも相関しないとされる一方、新生児スクリーニングにより、軽度の生化学的な異常のみで無症状の軽症型患児が見つかっており、遺伝子型を確認することは有意義である。

IVD はミトコンドリア内酵素であり、ロイシン異化代謝経路において、イソバレリル CoA から 3-メチルクロトニル CoA が生成する反応を触媒する。この経路は、飢餓やストレス下でのエネルギー需要亢進時に、アセチル CoA を TCA サイクルに供給するが、本症では IVD 機能障害のためにこの経路が機能せず、イソ吉草酸の急激な蓄積とエネルギー産生低下を来す。その結果、尿素サイクル機能不全による高アンモニア血症や骨髄抑制を伴う代謝性アシドーシスを発症する。

蓄積するイソバレリル CoA はグリシン抱合とカルニチン抱合で代謝され、尿有機酸分析で多量のイソバレリルグリシンが検出される。一方、尿のタンデムマス分析を行うとイソバレリルカルニチンも多量に尿中に排泄されている。グリシン抱合反応は ATP を必要とするので、ATP 産生が低下する急性発症時にはイソバレリルグリシン以外に、3-ヒドロキシイソ吉草酸、メチルコハク酸、イソバレリルグルクロナイドなどが尿中に増加する一方、カルニチン抱合によるイソバレリルカルニチン産生とその尿中排泄が主体となる。このような状況では容易にカルニチン欠乏状態に陥り、高アンモニア血症の増悪につながる。新生児期に発症する重症型ではカルニチン欠乏状態であることが多い。

4. 症状

臨床症状から、新生児期発症重症型と比較的軽症の慢性間歇型に分類されている。

新生児期発症型では、周産期に仮死、難産などの代謝ストレス状態を伴うことが多い。このため容易に代謝

性アシドーシスの症状やカルニチン欠乏による症状を呈する。即ち、「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される特異な強烈な体臭、哺乳力低下、振戦、低体温、痙攣、昏睡を呈する。検査上は、ケトアシドーシス、高アンモニア血症、低血糖、低カルシウム血症、血小板減少、好中球減少などが見られる。特に高アンモニア血症や低血糖に対して早急に適切な治療がなされないと、死の転帰をとるか重篤な脳障害による神経学的後遺症を残す。救命され本症の治療が開始された後は慢性間歇型と同様の経過をとる。

慢性間歇型では、乳幼児期に感染症罹患などを契機に急性発症する。症状は、重症型と同様、食欲低下、嘔吐、意識障害、特有の臭気を認めるが、検査異常も含め、程度はやや軽く、ブドウ糖輸液を中心とした治療で回復することが多い。しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる。新生児スクリーニング発見患者以外では、体重増加不良や発達遅延がきっかけで発見されている例がある。

タンデムマス・スクリーニングでは、軽度の生化学的な異常のみで無症状の軽症型患児が見つかる場合がある。

5. 合併症

特に初発時の対応が遅れると、死亡したり重度の発達遅滞などの後遺症を残したりすることがある。一方、急性期やその後の、薬物療法や食事療法によるコントロールが良好であれば、正常な発達が見込まれる。カルニチン(60-120mg/kg/日)と治療用ミルクを併用した 2.0g/kg/日程度の自然蛋白制限により、乳児期の急性発症の回数が減ったと報告されている。このように、新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、治療介入できれば、発症予防も可能と思われる。本症女性の出産例が知られており、周産期の嘔吐発作から本症と診断された女性患者も報告されている。

6. 治療法

イソバレリル CoA の蓄積を防ぐ目的でロイシン除去フォーミュラを使用した食事療法を行い、蓄積したイソバレリル CoA を体外に排泄させる目的でカルニチンやグリシンを服用する薬物療法を行う。急性発症時には、異化亢進による状態悪化を改善する目的で 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液を使用し、アシドーシス補正や高アンモニア血症用薬剤の使用、血液浄化療法、カルニチン静脈内投与などで対応する(治療法の項及びリンク先を参照)。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

(研究代表者) 中村 公俊

(分担研究者) 高柳 正樹

代謝系疾患

グルコーストランスポーター1 欠損症

1. 概要

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; GLUT-1 DS、OMIM 606777) 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。血糖は正常値であるが髄液糖が低値となることより中枢神経系内の低血糖状態を生じ、様々な中枢神経系機能不全を起こす。中でも難治性てんかんや発達遅滞、痙性麻痺、運動失調等の原因となる。GLUT-1DS はケトン食による治療が有効な疾患であり、早期発見・治療により予後を改善させる。

2. 疫学

現在までに欧米を中心に 200 例以上の報告があるが、患者数は増加している。2011 年度のわが国における全国調査では 57 例確認されているが、それ以降も学会等での症例報告が相次いでおり、国内だけでも未診断例を含めまだ相当数の患者がいると考えられる。今回の調査で親子例が 2 組存在したが、本疾患自体生命予後は悪くないため未診断の成人例も多く存在することが予想される。

3. 原因

大多数に *SLC2A1* 遺伝子(1p34.2; OMIM 138140)におけるヘテロ接合性の de novo 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。常染色体優性遺伝が多数である。GLUT-1 蛋白の残存機能が 75-100%となるミスセンス変異のヘテロ接合では軽微な症候を示し、残存機能が 50%となる大領域欠失、ナンセンス、フレームシフト、スプライシング部位変異が GLUT-1 欠損症の典型例を示す。*SLC2A1* 遺伝子変異が同定されない場合には、他の遺伝子異常や、GLUT-1 蛋白の組み立て、三次元折りたたみ、細胞膜への移送、活性化に異常が存在する可能性が示唆されている。

ミスセンス変異では中等～軽症例(特に精神遅滞)が多いが、GLUT-1 欠損症での明確な遺伝子型-表現型関連は未確立である。同一変異の患者間、さらに常染色体優性遺伝家系内でさえ臨床的重症度・表現型に多様性がある。

4. 症状

生下時には異常を認めない。てんかん発作は乳児期早期に発症し、オプソクローヌスに疑似した異常眼球運動発作や無呼吸発作が先行することがある。発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまであるが、てんかん発作のない症例も報告されている。またてんかん症候群として早期発症欠神発作てんかん(4 歳以下発症)や家族性の欠神発作てんかん、ミオクロニーてんかんの一部においても GLUT-1DS が存在する可能性が指摘されている。

神経学的所見として筋緊張低下や小脳失調、痙性麻痺、ジストニアなどの複合的な運動障害、失調性の構語障害を認める。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞までさまざまである。社会性があり、親しみやすい。重症例で後天性小頭症が合併する。また運動失調、精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺、全身麻痺、

睡眠障害、頭痛、嘔吐を発作性に認めることがあり、空腹、運動により増悪するのが特徴である。一般的には早朝空腹時に強く、食後に改善する。これらの症状は、年齢とともに改善し、思春期を経て安定してくる。最近、発作性労作誘発性ジスキネジア(PED)においても *SLC2A1* 遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されたが、てんかん発症は遅く、髄液糖低値も有意でなく、GLUT-1DS の典型例とは異なっている。最近ではこのような軽症例も数多く報告され、GLUT-1 欠損症が幅広い表現型スペクトラムを有することが明らかとなってきている(図1)。

髄液検査では、低血糖の不在下に髄液糖は 40 mg/dL 以下、髄液糖/血糖比は 0.45 以下(平均 0.35)、髄液乳酸値は正常～低下を呈する。頭部 CT・MRI では大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波は初期に焦点性棘波を、成長とともに 2.5-4 Hz の全般性棘徐波を認める場合が多い。脳波異常は空腹時に悪化し、食後やグルコース静注で改善する。遺伝子検査にて確定診断されるが、遺伝子変異がない場合には赤血球 3-O- methyl-D-glucose 取り込み試験で低下していれば GLUT-1DS と診断できる。

5. 合併症

棘状赤血球症や口唇状赤血球症を伴う溶血性貧血を合併する報告がある。また、身体的変質徴候を伴う染色体微細欠失症候群も存在する。

6. 治療法

抗てんかん薬に対しては治療抵抗性である。グルコースに代わりケトンエネルギー源として供給するケトン食療法(古典的 3:1~4:1 ケトン食)は、診断がつき次第早期に開始されるべきである。修正アトキンス食は、従来のケトン食に比べ調理が容易で、カロリー、蛋白制限がないため空腹感がなく、長期継続しやすい利点がある。特に年長小児、成人例では、修正アトキンス食が実際的である。GLUT-1DS では、尿のケトスティックス検査で 2~3+程度維持できれば有効である。GLUT1 を抑制する薬剤(フェノバルビタール、抱水クロラール、テオフィリン)や飲食物(アルコール、カフェイン)は避けるべきである。また PED に対して、アセタゾラミド(保険適応外)が著効したという報告がある。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

(研究代表者) 中村 公俊

(分担研究者) 小国 弘量

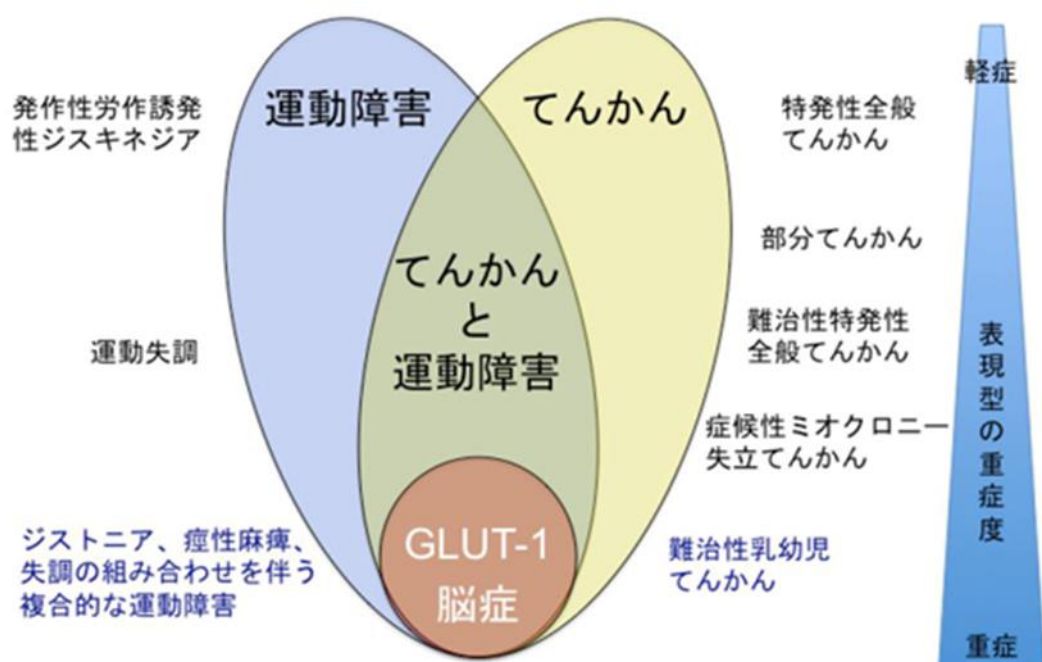


図1 GLUT-1 DSの表現型スペクトラム (Mullenら, 2010より引用一部改変)

代謝系疾患

グルタル酸血症 1 型

1. 概要

本症はグルタリル CoA 脱水素酵素 (GCDH) の障害により、リジン、ヒドロキシリジン、およびトリプトファン代謝過程にあるグルタリル CoA からクロトニル CoA への転換が阻害されて生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。責任遺伝子 *GCDH* の遺伝子異常で生じる。

2. 疫学

日本では約 28 万出生に 1 人と推定されている。アメリカの Armish やカナダのネイティブアメリカンなどでは 300 出生に 1 人以上と、非常に頻度が高い地域もある。

3. 原因

GCDH の障害によりグルタリル CoA が上昇すると、ミトコンドリア内の free の CoA 濃度を保つために CoA が外れ、グルタル酸や 3-ヒドロキシンググルタル酸などが産生される。これらの中間代謝産物が蓄積すると、中枢神経、特に線条体の尾状核や被殻の障害をきたすとされる。

4. 症状

出生後より頭囲拡大を認めたり、乳児期以降に頭囲拡大を示す。

典型例では、生後 3~36 か月、特に 6~18 か月時に胃腸炎や発熱を伴う感染、予防接種などを契機に急激な筋緊張低下をきたし、けいれんや意識障害などの急性脳症様症状で発症する。その後頸定の消失といった退行や、硬直、ジストニアなどの錐体外路症状を認めるようになる。これらの症状はいったんは緩やかに改善がみられるが、感染時などに発作を繰り返して症状が進行し、脳性麻痺様の状態となることが多い。

その他、運動発達遅滞や筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアといった不随意運動が緩徐に出現・進行するような慢性例も認められる。

頭部の画像は特徴的で、Sylvius 裂や側脳室の拡大を伴う前頭葉と側頭葉の脳萎縮様変化を示す。急性期には MRI で基底核、特に線条体の萎縮性変化や異常信号を認める。また白質障害や硬膜下血腫・水腫を認めることもある。

5. 合併症

いったん発症すると、治療を行っていても徐々に進行していき、最終的には寝たきりになる症例も少なくない。新生児マススクリーニングで発見された患者については早期から食事・薬物療法を行い、順調に发育している例がほとんどである。

6. 治療法

食事療法と薬物療法が中心である。

食事療法ではリジン・トリプトファン除去粉乳(雪印 S-30)を用い、母乳や一般粉乳とあわせて、自然タンパク

を 1.0～1.5g/kg/day、カロリーは 100～120kcal/kg/day となるようにする。リジン、トリプトファンは必須アミノ酸であるため、血中リジン濃度を正常下限(60～90 $\mu\text{mol/L}$)として、低くなりすぎないように維持する。なお、カロリーが不足する場合にはアミノ酸除去粉乳なども追加する。

薬物療法では、体内に蓄積した異常代謝産物の促進を目的として、L-カルニチンを 100～150mg/kg/day で投与し、遊離カルニチン濃度を 60～100 $\mu\text{mol/L}$ と高めに維持する。リボフラビンも GCDH の補酵素ではあるが、神経学的な予後を改善するというエビデンスはない。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

(研究代表者) 中村 公俊

(分担研究者) 高柳 正樹

代謝系疾患

グルタル酸血症 2 型

1. 概要

グルタル酸血症 2 型(glutaric acidemia type2: 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)の先天的欠損により生じる疾患である[1]。ETF および ETFDH はミトコンドリア内における β 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する。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。

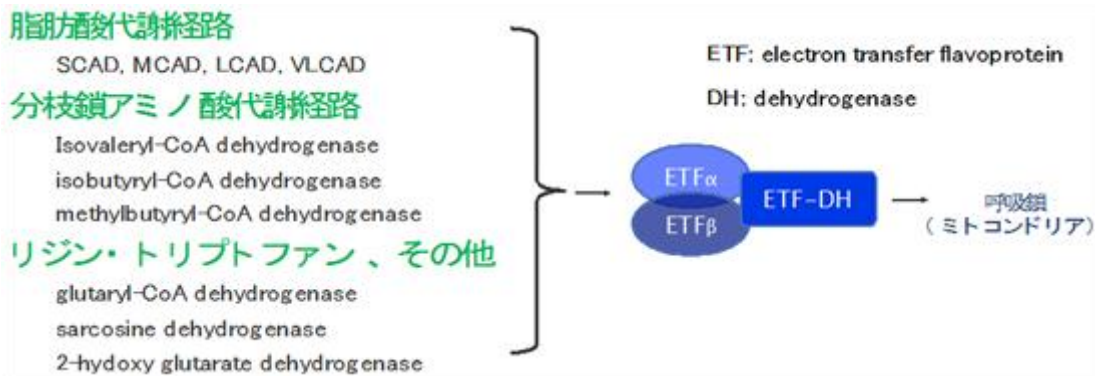
2. 疫学

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。

3. 原因

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)の先天的欠損が原因となる。原因遺伝子に *ETFA*, *ETFB* および *ETFDH*があり、それぞれは ETF α 、ETF β および ETFDH に対応する。

これらによってミトコンドリア脂肪酸 β 酸化経路、分枝鎖アミノ酸代謝経路、リジントリプトファン代謝経路などにおける複数の脱水素酵素の作用が障害されることにより多彩な臨床像を呈するが、臨床像の中心となるのは脂肪酸代謝異常症としてのエネルギー産生障害が中心となる。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。



4. 症状

本症は重症度や発症年齢から 1) 新生児期発症型、2) 乳幼児・学童期発症型、および 3) 成人発症型、の三病型に分ける事ができる。新生児発症型は、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事が多い。乳幼児・学童期発症型は、発症形態を2つに大別できる。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。成人発症型は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。

5. 合併症

新生児発症型については致死的である。乳幼児発症例についても重篤な低血糖発作として発症する場合は初回発作で死亡する場合も少なくない。筋症状を主症状として発症する場合も、重篤な横紋筋融解などを呈することもある。またミオパチーなどは、治療により十分な改善を見ない場合も少なくない。本症では乳幼児・学童発症型、成人発症型についての予後は患者数が少なく、不明な点が多い。

6. 治療法

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。

安定期の治療は異化亢進の予防が非常に重要となる。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。各年齢において、食事間隔を脂肪の異化が起こらない程度にとどめる事が重要となる(表1)。また、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。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る。その他にも、食事療法として、低タンパク・低脂肪、高炭水化物食が行われることもある。

表 1. 食事間隔の目安

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6ヶ月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8-10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

薬物療法として、リボフラビン(フラビタン®)大量療法が行われることがある。乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法(100-300 mg/日)が有効な場合がある。レボカルニチン(エルカルチン®)投与も行われる事がある。しかし、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。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

（研究代表者） 中村 公俊

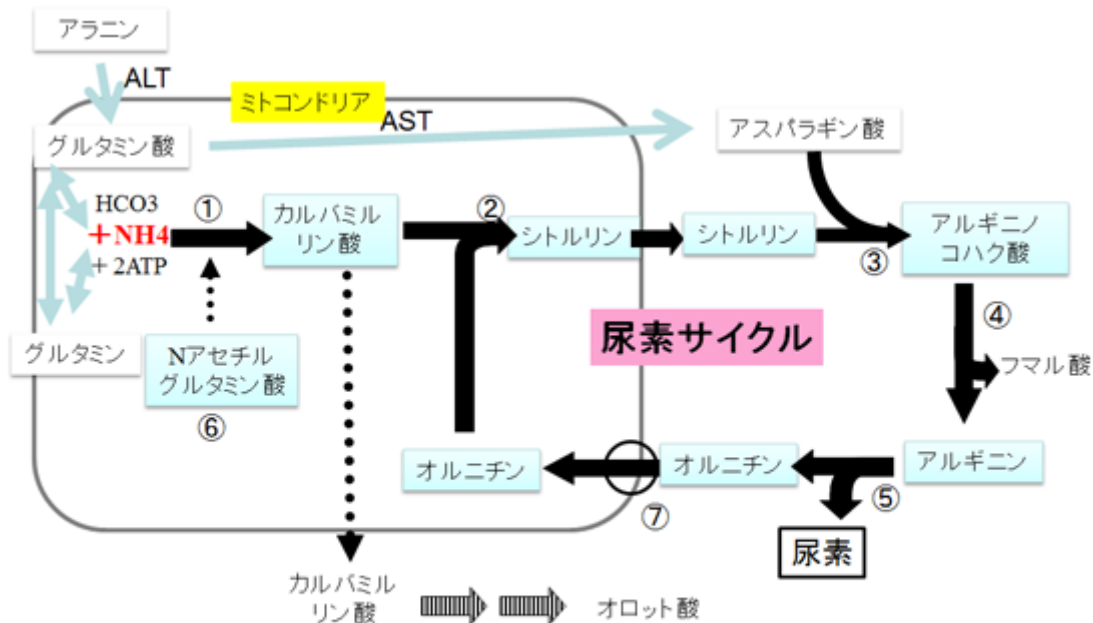
（分担研究者） 山口 清次

代謝系疾患

尿素サイクル異常症

1. 概要

尿素サイクルは、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。シトルリンはオルニチンとカルバミルリン酸から合成され、アルギニノコハク酸はシトルリンとアスパラギン酸から合成される。主に肝臓で、その過程においてアンモニアを解毒し尿素を生成する。生成される尿素に含まれている窒素は、一つはカルバミルリン酸に由来し、もう一つはアスパラギン酸に由来する。この一連の代謝過程の先天的な異常が尿素サイクル異常症である。尿素サイクルにかかわる酵素として、carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1 図の①)、ornithine transcarbamylase (OTC 図の②)、argininosuccinate synthetase (ASS 図の③)、argininosuccinate lyase (ASL 図の④) and arginase 1 (ARG1 図の⑤)、N-acetylglutamate synthase (NAGS 図の⑥)、ornithine transporter (ORNT1 図の⑦)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)、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。



2. 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1, 2)。わが国における頻度としては、CPS1 欠損症 :80 万人に1人、OTC 欠損症: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14)、アルギニン血症:220 万人に1人と報告15)がある。長期生存が難しい例も多く、現在日本にいる患者さんは OTC 欠損症約 500 人、CPS1 欠損症約 100 人、アルギニノコハク酸尿症約

100 人その他の尿素サイクル異常症はそれぞれ 100 人未満と考えられている。

3. 原因

尿素サイクル異常症は尿素合成経路の代謝系に遺伝的な異常があり、尿素サイクルの機能が低下し、高アンモニア血症の症状などで発症する。図に示すように障害部位より N アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 (⑥の異常)、カルバミルリン酸合成酵素欠損症 (①の異常)、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (②の異常)、古典型シトルリン血症 (③の異常)、アルギニノコハク酸尿症 (④の異常)、アルギニン血症 (⑤の異常)、高オルニチン高アンモニア血症ホモシトルリン尿症候群 (⑦の異常) がある。

それぞれの疾患の特徴、遺伝形式、責任遺伝子については表に示す。

疾患名	主な症状	上昇するアミノ酸(低下するアミノ酸)			遺伝形式	責任遺伝子	遺伝子座	活性測定可能な臓器、細胞
		血中	尿中	オロツト酸				
CPS1欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸 (シトルリン)		—	AR	CPS1	2q35	肝、腸管
OTC欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸 (シトルリン)		++	XLR	OTC	Xp21.1	肝、腸管
シトルリン血症	高アンモニア血症	シトルリン	シトルリン	++	AR	ASS	9q34	肝、腎臓、 皮膚線維芽細胞
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	ASL	7cen-q11.2	皮膚線維芽細胞、 肝、腎臓
アルギニン血症	高アンモニア血症、 産性対麻痺	アルギニン	アルギニン リジン シスチン	++	AR	ARG1	6q23	赤血球、肝
NAGS欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		—	AR	NAGS	17q21.31	肝
オルニチンアミノ基転移酵素欠損症	脳回転状脳絡膜変性症、 新生児期高アンモニア血症	オルニチン		±	AR	OAT	10q26	リンパ球、 皮膚線維芽細胞、 肝
シトルリン欠損症 (CTLN2, NICCD)	肝障害、胆汁うっ滞 高アンモニア血症	シトルリン		±	AR	SLC25A13	7q21.3	肝、腎
HHH症候群	高アンモニア血症	オルニチン	ホモシトルリン	+	AR	ORT1	13q14	肝、 皮膚線維芽細胞
リジン尿性蛋白不溶解症	高アンモニア血症、 肝腫大、骨粗鬆症		リジン アルギニン	±	AR	SLC7A7	14q11-13	皮膚線維芽細胞

4. 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。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。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。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、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。

5. 合併症

重症度により、それぞれであるが、新生児早期に発症する重症型は速やかにアンモニアを除去できなければ死に至ることが多い。特に CPS1 欠損症、OTC 欠損症に多い。いったん急性期を離脱した後も、神経学的重度の後遺症を残したり、異化亢進した際や蛋白過剰摂取時に再発することが多く、治療を継続しても予後不良である。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遅発型は重症型と比較すると予後良好であるが、急変、重症化の可能性はある。遅発型も行動異常、発達障害、痙攣などの合併症を残すことが多い。無症状で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。

6. 治療法

食事・栄養管理と薬物・アミノ酸療法が基本である。急性期には点滴、中心静脈栄養、血液透析を行うこともある。食事療法はタンパク質の制限が基本であるが、成長障害、皮膚病変をおこさないように栄養管理を行う。ビタミン、鉄、Ca、微量元素の不足に注意する。薬物としてはアンモニアを体外に排泄させる薬として安息香酸ナトリウム(未承認薬)とフェニル酪酸ナトリウムがある。アミノ酸療法はアルギニンとシトルリン(未承認薬)があり、尿素サイクル異常症の中で、アルギニンとシトルリンが不足する疾患に対して使用する。血中アンモニアのコントロール不良な例に対しては肝移植を行うこともある。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

(研究代表者) 中村 公俊

(分担研究者) 中村 公俊

代謝系疾患

複合カルボキシラーゼ欠損症

1. 概要

ビオチンを補酵素とする 4 種類のカルボキシラーゼとして、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ(PCC)、メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ(MCC)、ピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)、アセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC)がある。先天性ビオチン代謝異常によりこれらの活性が同時に低下するのが複合カルボキシラーゼ欠損症であり、ホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 つが含まれる。

2. 疫学

非常に稀である。我が国におけるタンデムマスにおける新生児マススクリーニングのパイロットテスト結果からは 52 万人に 1 名と推測されている。海外では 6 万人に 1 名という頻度で報告されている。

3. 原因

HCS は PCC、MCC、PC、ACC のアポ体にビオチンを共有結合させる反応を触媒し、アポ体をホロ体(ホロカルボキシラーゼ、活性体)とする酵素である。ビオチニダーゼはビオチンが結合しているタンパクからビオチンを遊離させる酵素であり、ビオチニダーゼ欠損症はビオチンの再利用の障害をきたすことから、上述の 4 つの酵素活性の障害をきたす。PCC 障害はプロピオン酸血症、MCC 障害はメチルクロトニルグリシン尿症、PC 障害は糖新生系に重要なピルビン酸カルボキシラーゼの欠損症、そして脂肪酸合成に重要なアセチル CoA カルボキシラーゼの欠損症の複合的な所見を呈することになる。

4. 症状

臨床像は HCS 欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、検査上では高度のアシドーシス、高乳酸血症、高アンモニア血症を呈する。難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、痙攣、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では難聴、視神経萎縮が生じることが報告されている。

5. 合併症

治療は生涯継続する必要がある、ビオチン内服を怠ると成人でもアシドーシス発作(急性増悪)の可能性がある。本症は日本では非常に稀な疾患であり、長期的な予後については不明な点が多い。ビオチニダーゼ欠損症では大量のビオチン投与によっても難聴、視神経萎縮が改善しないことが示唆されている。

6. 治療法

HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症とも薬理量のビオチン(10-100 mg/ 日)の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。我が国の HCS 欠損症では重症型が多く、コントロールのため 100 mg に及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。L-カルニチンカルニチン内服を血中遊離カルニチン濃度 50 μ mol/L 以上に保つよう実施する。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

（研究代表者） 中村 公俊

（分担研究者） 高柳 正樹

代謝系疾患

代謝系疾患

糖原病

1. 概要

糖原病は先天的なグリコーゲンの代謝異常症であり、現在 16 種類の病型が報告されている。そのなかで肝型は 7 病型、筋型糖原病は 14 病型がある(肝筋型として重複する病型もある)。解糖酵素の発現に臓器特異性があり、それに応じた臓器症状を示すため症状も多様性(心筋症状、中枢神経症状など)をしめす場合がある。診断は酵素診断が重要であるが、遺伝子診断も可能である。

2. 疫学

わが国での本症の頻度は不明である。台湾におけるマススクリーニングによる糖原病 II 型(ポンペ病)の頻度が約 1/4 万人であるが、ポンペ病のわが国における頻度はさらに少ないと考えられている。ポンペ病の疾患診断の経験数から他病型を推定すると、わが国における本症の罹患者はおそらく全糖原病で推定約 4,000～6,000 人ではないかと考えられる。また I 型(フォンギルケ病)、II 型(ポンペ病)、III 型(コーリー病)、V 型(マッカードル病)、IX 型の 5 病型を合わせると約 90%を占めている。

3. 原因

先天的にグリコーゲンの分解が障害され①ATP 産生の低下、②TCA サイクルや呼吸鎖への基質の供給障害、③中間代謝物の蓄積(主にグリコーゲン)を来す。当該酵素の責任遺伝子の変異が明らかにされている。その中でも日本人では糖原病 Ia 型(フォンギルケ病)の約 90%、糖原病 V 型(マッカードル病)の約 50%で特有の好発遺伝子変異が認められているため診断に有用である。代謝病態としては①ATP 供給不全、②中間代謝物(おもにグリコーゲン)の蓄積による臓器肥大、および③グリコーゲン代謝異常に由来する二次的な代謝障害とに分類できる。

4. 症状

肝型糖原病の主症状は低血糖、肝腫大で、筋型糖原病では筋症状(筋痛、運動時の易疲労感、筋力低下、横紋筋融解症)などを認める。血液検査では前者では肝機能異常、高脂血症、高尿酸血症、低血糖など、後者では高 CK 血症を示すが、安静によって正常値に近い検査値に改善する場合もある。

発症時期は新生児期から成人期まで幅広い。肝型の中には成人期になり肝臓に線種が認められることがありまた悪性化が見られる場合もある。筋型では運動時の筋痛、筋硬直、横紋筋融解症など日常の QOL が障害されることが多い。PGK 欠損症、糖原病 X II 型(アルドラーゼ欠損症)を除き通常知的発達は正常である。なお欠損酵素の臓器発現の特異性により、肝症状、心筋症状、中枢神経症状などが合併する。

5. 合併症

肝型: 低身長、高脂血症、高尿酸血症による尿路結石、肝臓の腫瘍性病変(悪性もあり)。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。

筋型: 横紋筋融解症では大量のミオグロビンが筋細胞から逸脱し、腎尿細管障害、腎血流障害を起こし、腎

代謝系疾患

不全を来たすこともある。なお酵素発現が他臓器にもわたる場合は、それぞれの臓器障害を合併する（心肥大、心不全、中枢神経症状など）。

6. 治療法

根本的な治療法はないが、代謝病態を考慮した治療方法として、食事療法、コーンスターチ療法、II 型（ポンペ病）では酵素補充療法が、V 型（マッカードル病）ではビタミン B6 補充療法がおこなわれている。また対症的にカルニチン、ATP、トアラニンなどの使用もある。日常のライフスタイルの指導が重要であり、また合併症の予防に主眼が置かれ、普段からの糖原病の代謝コントロールが重要である。なお糖原病 IIIa 型では修正アトキンス療法（低炭水化物、高蛋白、高脂肪）により心筋障害の改善、筋障害の改善、肝機能の改善が報告されている。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

（研究代表者） 中村 公俊

（分担研究者） 杉江 秀夫

代謝系疾患

ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症

1. 概要

乳糖が分解して生じたガラクトースは、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が、この酵素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ある。

2. 疫学

日本での発生頻度は約 1/90 万出生。

3. 原因

常染色体性劣性遺伝性疾患。

4. 症状

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、採血後の止血困難などがみられる。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、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。早期に発見され治療しても知能発達障害、筋緊張低下、振戦、拮抗運動反復不全、失調性歩行などの神経症状、卵巣機能不全などの慢性期合併症を認めることがあり注意が必要である。

5. 合併症

新生児期に肝障害、凝固異常、敗血症などをきたせば致死的であるが、早期発見され乳糖除去が開始されれば生命予後は良好である。

6. 治療法

食事療法によるガラクトース摂取制限を行う。ポイトラー法による酵素活性低下と、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸高値が確認されたと同時に(精査受診を待たず)ガラクトース制限を開始する。新生児期、乳児期であれば大豆乳か乳糖除去ミルクを使用し、離乳期以降では乳製品、乳糖の除去を行う。凝固異常、肝障害などを来している症例には対症療法を行うが、ガラクトース除去によりこれらの症状も改善する。慢性期合併症については対症療法を行う。

7. 研究班

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究班」

(研究代表者) 中村 公俊

(分担研究者)