

## 代謝疾患分野

# ビオプテリン代謝異常症

### 1. 概要

ビオプテリン代謝異常症は、3種の芳香族アミノ酸（フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン）水酸化酵素に共通の補酵素であるテトラヒドロビオプテリン（BH4）の欠乏により、高フェニルアラニン血症と進行性の中枢神経障害を発症する先天代謝異常症である。新生児マス・スクリーニングにより高フェニルアラニン血症として発見されるが、フェニルケトン尿症（PKU）と治療が異なるため早期の鑑別診断が必要であり、生後2ヶ月以内に治療を開始すべきである。ビオプテリンの代謝が障害される主な酵素欠損として、GTP シクロヒドラーゼ 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、ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）欠損症、プテリン-4  $\alpha$ -カルビノールアミン脱水酵素欠損症（PCD）欠損症などがある。

この酵素の欠損によって BH4 の欠乏が生じ、フェニルアラニン水酸化反応が障害され高フェニルアラニン血症（HPA）が生じる。また同時にチロシン水酸化反応系とトリプトファン水酸化反応系の障害により、カテコールアミンやセロトニンなどの神経伝達物質の低下がもたらされる。

### 2. 疫学

PTPS 欠損症は世界で 300 例以上が報告され、本邦では 32 症例が診断されている。DHPR 欠損症は世界で 200 例以上、本邦で 5 症例が診断されている。GTPCH 欠損症は世界で 20 症例以上が診断されているが、本邦では 2011 年に第 1 例が発見された。PCD 欠損症は世界で 20 症例以上が報告されているが、本邦ではまだ発見されていない。

### 3. 原因

BH4 生合成系の異常（GTPCH 欠損症、PTPS 合成酵素欠損症）と、再生系の異常（DHPR 欠損症、PCD 欠損症）が報告されている。いずれの酵素欠損でも BH4 が欠乏することにより、Phe 水酸化反応の障害による高フェニルアラニン血症だけでなく、チロシン水酸化反応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反応の障害によるセロトニンの欠乏が同時に起こることになる。このため高 Phe 血症による脳の構築障害だけでなく、神経伝達物質の欠乏が重症の中枢神経症状を引き起こすと考えられている。

### 4. 症状

新生児期より高 Phe 血症を認めるが、生後2ヵ月頃まで神経症状が認められることはほとんどない。生後早期より燕下困難を認めることもあるが3ヵ月頃までは異常に気づかれず、4ヵ月頃に定額の遅いこと、また5ヵ月頃より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けいれんが出現するようになって始めて気づかれることが多い。このようなドーパミン欠乏によると思われる症状の他、夜泣きや睡眠障害などのセロトニン欠乏によると思われる症状も出現する。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。一般に新生児マス・スクリーニングにより発症前に発見され治療されるため実際に臨床症状を認めることはない。

### 5. 合併症

生後早期より適切に治療を行えば、特に合併症は認めない。

### 6. 治療法

本症の治療は血中フェニルアラニン濃度のコントロールと同時に神経伝達物質の補充療法を行う

必要がある。BH4は血液脳関門を通過しにくいため、単独では中枢神経症状を予防することは難しく、BH4、L-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）の3剤投与が必要である。これらの薬物はいずれも1日3～4分割して同時に内服させているが、投与量・投与時刻は症例により様々で、臨床症状、血中フェニルアラニン濃度、体液中カテコールアミン、セロトニンおよびそれらの代謝産物の濃度により適宜変更する必要がある。またこれらの薬剤は副作用の点から少量より開始し数週間かけて増量することが勧められる。成人になっても怠薬により死亡することもあるので、治療は生涯継続する必要がある。

## 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

## 代謝疾患分野

# アミノ酸代謝異常症

### 1. 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。アミノ酸代謝課程で生じる有害なアンモニアの処理機構を尿素回路と呼び、この異常症の多くは血中アミノ酸濃度の上昇を伴うため、尿素回路異常症はアミノ酸代謝異常症に含めることが多い。以前より、3つのアミノ酸代謝異常症（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）は、新生児スクリーニングの対象疾患であった。近年急速に普及したタンデムマス試験による新生児スクリーニングでは、2つの尿素回路異常症（シトルリン血症Ⅰ型、アルギノコハク酸尿症）が対象となった。更に、高チロシン血症Ⅰ型、シトルリン欠損症、などの追加が検討されている。

### 2. 疫学

従来からの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、の我が国における頻度は、それぞれ、6万出生、156万出生、78万出生に1名、と報告されている。尿素回路異常症では、シトルリン血症Ⅰ型が26万出生に1名、アルギノコハク酸尿症が40万出生に1名、である。

### 3. 原因

アミノ酸やその直ぐ下流の代謝物質を基質とする酵素や輸送担体をコードする遺伝子の変異による。障害のある酵素や輸送担体の基質やその上流の代謝産物が蓄積するため、血中や尿中のアミノ酸濃度が上昇する。しばしば蓄積した代謝産物が毒性を有し、臓器障害が起こる。

### 4. 症状

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が、3つの病型に分類すると理解しやすい。

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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合併症。

### 5. 治療法

アミノ酸のもとになるになっている蛋白質の摂取制限（低蛋白質食）と制限の必要なアミノ酸を除去した特殊ミルクの投与が基本になる。同時にエネルギーを十分に投与することで同化を促進し、異化亢進による体蛋白質の分解による致命的な代謝不全を予防する。特定のビタミンに反応するアミノ酸代謝異常症の場合、ビタミン投与により症状が改善する。高アンモニア血症の治療には、急性期の血液透析の他、L-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が使用される。

### 6. 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

## 代謝疾患分野

# ホモシスチン尿症

### 1. 概要

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。全身性に神経系、骨格系、血管系が障害される。狭義のホモシスチン尿症はシスタチオンβ合成酵素(CBS)欠損症を指し、これは新生児マス・スクリーニングの対象疾患である。

### 2. 疫学

本邦でのマス・スクリーニングによる患者発見頻度は約1/80万である。

CBSはビタミンB6を補酵素とし、大量のビタミンB6投与により血中メチオニン、ホモシステインが低下するタイプ(ビタミンB6反応型)が知られている。白人ではビタミンB6反応型が半数を占めるが、日本人では稀である。

### 3. 原因

CBSはホモシステインからシスチンを合成する経路の入り口に位置する。CBSの活性低下によりホモシステインが蓄積される。ホモシステインは反応性の高いチオール基を持ち、これを介し生体内の種々のタンパクと結合する。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。疾患名にあるホモシスチンは、ホモシステインのチオール基を介した重合体であり、これが尿中に排泄されることに由来する。

ホモシステイン代謝のもう一つの経路は再メチル化によるメチオニン合成である。新生児マススクリーニングではメチオニン高値を指標としてCBS欠損症をスクリーニングしている。

### 4. 症状

無治療(およびコントロール不良)の場合には、以下の症状を呈する。

- ①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)
- ②骨格異常：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)や骨粗鬆症
- ③眼症状：水晶体脱臼に起因する近視(無治療の場合には、10歳までに80%以上の症例で水晶体脱臼を呈する)、緑内障
- ④血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症

なお、新生児マス・スクリーニングでの発見時にはこれらの諸症状はみとめられない。

### 5. 合併症

血栓での梗塞の部位により後遺症をきたしうる。

### 6. 治療法

血中ホモシステイン値を正常値に近づけることを主眼とする。

新生児・幼児期には食事療法としてメチオニン摂取制限を実施し、血中メチオニン濃度を1mg/dL以下に保つようにする。年長児においてはベタイン(2015年現在国内治験中)を併用することが多い。ベタインによるホモシステインの再メチル化により、血中ホモシステイン値が低下する。

ビタミンB6反応型においてはピリドキシンの大量投与(30~40mg/kg/day)を実施する。

血栓症は一般に思春期以降に起こり、生命予後を規定する因子となるため、治療は一生涯を通じて継続する必要がある。

### 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

## 代謝疾患分野

# グルコーストランスポーター1欠損症症候群 (GLUT-1DS)

### 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する可能性がある。

### 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、新たに10例は確認されている。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。

### 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、Doose症候群の一部においても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を認める。小脳失調、痙性麻痺、ジストニアなどの複合的な運動障害が遅発性に出現する。構語障害は全例に認め、失調性である。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。

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る。最近、発作性労作誘発性ジスキネジアにおいて *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。

GLUT-1DSに認める症状は、空腹、運動により増悪し、特に早朝空腹時に強く、食後に改善する。年齢とともに改善し、思春期を経て安定してくる。

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。てんかん波はないことが多いが、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。脳波異常は食事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

症状の項で既述したように神経学的症状は慢性で、かつ緩徐進行性であり、小脳性失調、精神遅滞、痙性麻痺などの固定した症状に加え、これも既述の発作性症状が出現、特に空腹・運動によって増悪する。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もある。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（3：1～4：1）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。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。成人例では、修正アトキンス食あるいは低グリセミック指数食が实际的である。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。

#### 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

## 代謝疾患分野

# シトリン欠損症

### 1. 概要

シトリンはミトコンドリア内膜に存在する肝型アスパラギン酸・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参与する。シトリンの欠損により生ずる細胞質内 NADH の蓄積、アスパラギン酸の欠乏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。シトリン欠損症に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 II 型シトルリン血症 (adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2) の二つの臨床病型が存在する。

### 2. 疫学

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。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。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。NICCD の発症頻度は約 1/4 万人と推定される。

### 3. 原因

シトリンをコードする *SLC25A13* 遺伝子の異常により発症する。その遺伝子産物はシトリンと命名され、その機能はアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアである。

### 4. 症状

シトリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型が推移することが知られている (図 1)。

(1) NICCD: 低出生体重児が多い。新生児期から乳児期早期に黄疸や体重増加不良がみられ、検査上

肝内胆汁うっ滞、肝障害、ガラクトース血症、多種アミノ酸血症、低蛋白血症、低血糖、凝固能異常、脂肪肝などを呈する。多くは 1 歳までに改善するが、肝障害が進行し、肝移植が必要となる症例も存在する。

(2) CTLN2: NICCD の症状改善後、10~数十年後に一部の患者が CTLN2 を発症する。見当識障害、

けいれん、意識障害などの精神症状が特徴であり、高アンモニア血症、シトルリン血症、脂肪肝を伴う。CTLN2 は一旦発症すると重篤であるが肝移植が有効であり、本邦では 50 名以上に実施されている。

(3) この 2 つの病型の間に「見かけ上健康」な適応・代償期が存在する。1 歳以降、高蛋白・高脂肪

の食事を好み、炭水化物を好まない特異な食癖が現れる。

### 5. 合併症

発育不良 (小児期)、胃腸症状、易疲労感を訴えることが多く、成人では高脂血症、肝炎、膵炎、肝腫瘍の合併例が報告されている。

### 6. 治療法

(1) NICCD

乳糖制限・中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) 含有フォーミュラ

脂溶性ビタミン (A, D, E, K) 、利胆剤 (ウルソデオキシコール酸)

肝移植

(2) 代償期

この時期は特に治療を要しない場合が多い。食癖は矯正せず本人の好む低炭水化物・高脂肪・高蛋白質食を励行する。体重増加不良例、不活発例には食事に MCT オイルを使用する。

(3) CTLN2

低炭水化物・高脂肪・高蛋白質食、MCT オイル

ピルビン酸ナトリウム、アルギニン

内科的治療不応例には肝移植が適応

禁忌：高カロリー輸液、濃グリセリン・果糖注射液

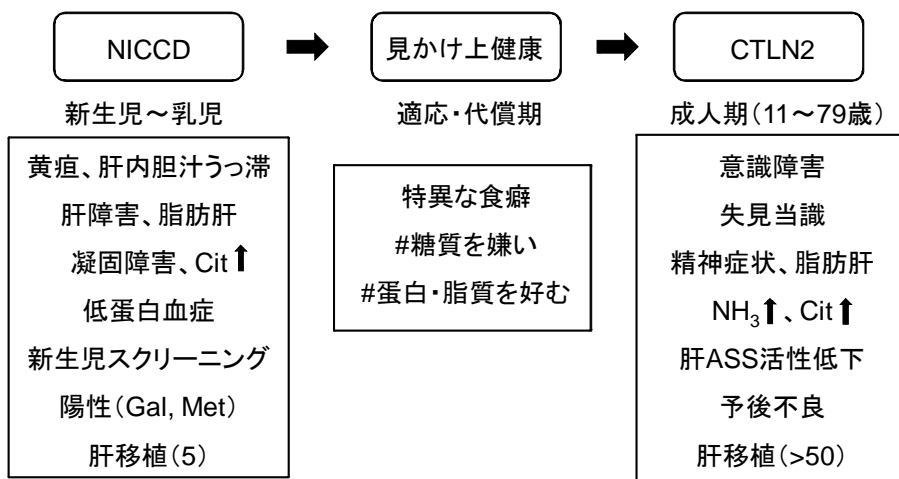
現在わが国では 200 例以上が NICCD と診断されているが、将来 CTLN2 を発症させないことが重要である。アルコールや過剰な糖質の摂取は CTLN2 発症の契機になるので、控えさせる。低炭水化物食を好むのはシトリン欠損による代謝不全を代償しようとするものであり、矯正してはならない。

7. 研究班

新し  
謝異  
りー  
代に  
治療  
イン  
よび  
たる  
の確  
た調

い先天代  
常症スク  
ニング時  
適応した  
ガイドラ  
の作成お  
生涯にわ  
診療体制  
立に向け  
査研究班

図1 シトリン欠損症の年齢依存性の二つの病態



NICCD: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

CTLN2: adult-onset type II citrullinemia

ASS: argininosuccinate synthase



## 代謝疾患分野

### 有機酸代謝異常症

#### 1. 概要

「有機酸」とは、炭化水素骨格の短いカルボン酸（-COOH）を指し、有機酸代謝異常症とは生体内で生じる有機酸の代謝経路の異常により多臓器に障害を引き起こす疾患である。主としてアミノ酸の代謝経路における中間産物の異常により引き起こされる。有害な「有機酸」が蓄積することにより、血液・体液が酸性に傾いて臨床症状が出現する。新生児スクリーニングは早期診断の一つとして有効である。

#### 2. 疫学

タンデムマスによる新生児マススクリーニングの約 195 万人の試験研究の結果によると、我が国における発見率は以下の通りである。

プロピオン酸血症	1:4 万人
メチルマロン酸血症	1:9 万人
イソ吉草酸尿症	1:50 万人
グルタル酸血症 I 型 (GA 1)	1:20 万人
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	1:50 万人
メチルクロトニルグリシン尿症	1:18 万人

#### 3. 原因

原因酵素は以下に示す。

プロピオン酸血症	→	プロピオニル CoA カルボキシラーゼ
メチルマロン酸血症	→	メチルマロニル CoA ムターゼ
イソ吉草酸尿症	→	イソバレリル CoA 脱水素酵素
グルタル酸尿症 I 型	→	グルタリル CoA 脱水素酵素
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	→	ビオチンを補酵素とする プロピオニル CoA カルボキシラーゼ (PCC)、 3-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) の 4 種類のカルボキシラーゼ活性が同時に低下～欠損
メチルクロトニルグリシン尿症	→	3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ

#### 4. 症状

重症例では、出生後に哺乳の開始とともに、活気不良・哺乳不良・嘔吐などが現れ、治療をしなければ次第に昏睡状態へと移行する場合がある。軽症例では、乳幼児期以降に繰り返す嘔吐発作、食欲不振、精神運動発達遅滞、などの症状を呈する場合がある。蓄積した有機酸による二次的障害により、高アンモニア血症を示すことがあり、高アンモニア血症の 30%が有機酸代謝異常に伴う二次的障害であると報告されている。

#### 5. 合併症

症状としては、頑固な嘔吐症状、食事摂取不良がある。また、有機酸血症に伴うカルニチン欠乏による低血糖、高アンモニア血症による中枢神経後遺症も起こりうる。長期的には、精神運動

発達遅滞、てんかん、拒食、骨粗しょう症、易感染などを合併する事がある。また、腎障害の合併が長期生存例（特に肝臓移植例）でクローズアップされている。

## 6. 治療法

有機酸代謝異常症の治療では急性代謝不全の予防が重要であり、食事生活指導を中心として以下のような治療が主として行われる。

### ① 生活指導および食事指導

制限アミノ酸と制限不要なアミノ酸のバランス、十分なカロリー摂取による異化防止が治療の中心となる。低血糖発作を防ぐために夜間持続注入を行う必要がある場合もある。間歇注入の目安として新生児期は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才以上で10時間が推奨されている。また、運動や疲労が発作を誘発することもある。シックデイには早めにブドウ糖の輸液を受けるように指導する。

### ② レボカルニチン投与

蓄積した有機酸により二次性にカルニチンが欠乏し、低血糖などの症状を示すため、十分な量のカルニチン補充が必要不可欠である。血中濃度をモニタリングして増量する。

### ③ その他

ビタミン剤、微量元素、抗菌剤投与などが補助療法として行われている。

## 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

## 代謝疾患分野

# 先天性高乳酸血症

### 1. 概要

先天性高乳酸血症は、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異常症などから成る。ここでは、直接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欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症）、TCA サイクル酵素異常症（フマラーゼ欠損症、スクシニル-CoA リガーゼ欠損症）を対象とする。ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症はミトコンドリア病の診断基準を参照のこと。

### 2. 疫学

ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症は世界で 371 例以上報告され、本邦でも 50 例以上が報告されている。ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症は世界で 25 万人に 1 人、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症は世界で 10 例未満、フマラーゼ欠損症は世界で 46 例、スクシニル-CoA リガーゼ欠損症は世界で 10 例余り、本邦で 1 例の報告がある。

### 3. 原因

ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症は、その構成成分である  $E1\alpha$  (*PDHA1*)、 $E1\beta$  (*PDHB*)、 $E2$  (*DLAT*)、 $E3$  (*DLD*)、*PDP1-2*、*PDK1-4*、*PDHX*、(*LIAS*) の各遺伝子異常が、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症は *PC* 遺伝子異常が報告されている。ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症は *PEPCK1&2* 遺伝子が酵素遺伝子であるがまだ確定例の報告はない。フマラーゼ欠損症は *FH* 遺伝子、スクシニル-CoA リガーゼ欠損症は *SUCLA2*、*SUCLG1* 遺伝子異常が報告されている。

### 4. 症状

全ての酵素欠損症で、重症新生児型、乳児型、遅発型（軽症型）に分かれる。重症新生児型は致死型乳児ミトコンドリア病で、多呼吸、けいれん、意識障害、嘔吐、低血糖、高乳酸血症等を伴い、多くは死亡する。乳児型は精神運動発達遅滞、けいれん、筋緊張低下等で発症し、その多くはリー脳症（Leigh 脳症）や乳児白質脳症を呈する。遅発型（軽症型）は筋緊張低下や軽度精神発達遅滞で発症する。

### 5. 合併症

全ての酵素欠損症で、重症アシドーシス発作後遺症として精神運動発達遅滞の頻度が高い。ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症とフマラーゼ欠損症では中枢神経奇形、顔貌異常が、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症では腎尿細管性アシドーシスの合併も報告されている。

### 6. 治療法

対症療法にとどまる。発作時は代謝性アシドーシスに対するアルカリ療法を行い時に血液浄化療法も必要となる。糖質負荷は、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症とスクシニル-CoA リガーゼ欠損症では禁忌、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症とホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、フマラーゼ欠損症では少なくとも一次的には有効である。慢性期療法も、糖質制限と脂質優先摂取が有効な疾患（ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、スクシニル-CoA リガーゼ欠損症）と糖質優先摂取が有効な疾患（ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症）に分かれる。ピルビン酸関連酵素異常症 3 疾患にはビタミン B1 やビオチンが有効な症例もある。

### 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

## 代謝疾患分野

### 脂肪酸代謝異常症

#### 1. 概要

脂肪酸は、炭水化物からのエネルギー供給が低下した場合の重要な代替エネルギー供給源となるが、心筋や骨格筋では通常状態でも主要なエネルギー供給源の一つである。

脂肪酸代謝異常症では、長期間の飢餓、発熱/感染、下痢/嘔吐、激しい運動などによるエネルギー消費亢進状態に陥った時、エネルギーの供給と消費のバランスの不均衡によって急性発症することが多い。低血糖、ケトン体産生障害、高アンモニア血症、肝機能障害、CK 高値などが顕著になり、肝障害、腎障害、心不全、呼吸障害、筋力低下、急性脳症、ライ様症候群などの臨床像を呈する。

#### 2. 疫学

タンデムマスによる新生児マススクリーニングの約 195 万人の試験研究の結果によると、我が国における発見率は以下の通りである。

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	1:16 万人
三頭酵素 (TFP) 欠損症	不明
中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	1:10 万人
CPT1 (カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I (CPT1) 欠損症	1:31 万人
CACT (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	不明
CPT2 (カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT2) 欠損症	1:26 万人
OCTN2 異常症 (全身性カルニチン欠乏症)	1:26 万人
グルタル酸血症 II 型 (GA2)	1:31 万人

#### 3. 原因

VLCAD 欠損症では *ADADVL* 遺伝子、TFP 欠損症では *HADHA* 遺伝子または *HADHB* 遺伝子、MCAD 欠損症では *ACADM* 遺伝子、CPT1 欠損症では *CPT1A* 遺伝子、CPT2 欠損症では *CPT2* 遺伝子、CACT 欠損症では *SLC25A20* 遺伝子、OCTN2 異常症では *SLC22A5* 遺伝子、GA2 では *ETFA*, *ETFB*, または *ETFDH* 遺伝子の変異が原因となり、それらのコードする酵素もしくは輸送体タンパクの機能低下による。

#### 4. 症状

長期間の飢餓や感染、過激な運動などに引き続いて発症する急性脳症、突然死、骨格筋および心筋障害がみられる。グルタル酸血症 2 型や長鎖脂肪酸代謝異常症の一部には新生児期から発症し致死的経過をとる最重症型もあるが、多くは乳幼児期以降に発症し、間欠的な発作を来す。一般臨床検査では非ケトン性低血糖症が特に乳幼児発症例では重要な所見となる。その他肝機能障害や高 CK 血症、高アンモニア血症などがみられる事が多い。骨格筋が障害される場合は横紋筋融解症として発症する場合もある。

#### 5. 合併症

低血糖や高アンモニア血症、急性脳症などが原因となり、精神運動発達遅滞やてんかんなどの後遺症を残すことが少なくない。また、横紋筋融解症などにより腎障害を合併することもある。

#### 6. 治療法

脂肪酸代謝異常症の治療では急性代謝不全の予防が重要であり、食事生活指導を中心として以下のような治療が主として行われる。

##### ①生活指導

低血糖発作を防ぐためには、食事間隔を長くあけない様生活指導する必要がある。食事間隔の目安として新生児期は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才以上で10時間が推奨されている。また、運動や疲労が発作を誘発することがあるので運動制限を行う事がある。シックデイには早めにブドウ糖の十分な輸液を受けるように指導する。

#### ②食事指導

低脂肪かつ高炭水化物食が推奨されるが、本疾患の食事療法は一般にアミノ酸代謝異常症や有機酸代謝異常症に比べて厳格な制限は行われない。長鎖脂肪酸代謝異常症ではMCTミルク（またはMCTオイル）の有効な事もある。夜間の異化を予防するために生コーンスターチの内服が有効な事もある。

#### ③レボカルニチン投与

CPT1欠損症は細胞内の遊離カルニチンが上昇するためL-カルニチン投与は不要であるが、それ以外の疾患では、カルニチン低下がみられる場合や、カルニチン投与が有効と判断された時レボカルニチンを投与する。しかし現時点では、脂肪酸代謝異常症に対するレボカルニチン投与の必要性については一定の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

## 代謝疾患分野

# 糖原病

### 1. 概要

糖原病はグリコーゲンを分解する解糖酵素の先天的な欠損により発症する。現在 15 種類の病型が報告されている。肝型は 6 病型、筋型糖原病は 13 病型の報告がある（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。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 万人であるがわが国では頻度はさらに少ないと考えられている。疾患診断の経験から病型の比を検討し推定すると、わが国における発症者はおそらく全糖原病で推定約 4000~6000 人ではないかと考えられる。

### 3. 原因

糖原病は先天性の解糖系酵素の欠損によるもので、グリコーゲンの分解が障害され ATP 産生の低下、および TCA サイクルや呼吸鎖への基質の供給障害、中間代謝物の蓄積（主にグリコーゲン）を来す。分子遺伝学的には当該酵素の責任遺伝子の変異が報告されている。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% で特有の好発変異が認められている。代謝病態としては（1）エネルギー供給不全によるもの、（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）二次的な代謝過程の異常とに分類できる。

### 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。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。

### 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）。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、腎不全を来すこともある。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（精神遅滞、けいれんなど））。

### 6. 治療法

現状では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、L-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。

### 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

## 代謝疾患分野

### ケトン体代謝異常症

#### 1. 概要

血糖維持に重要なケトン体の産生、利用の代謝系が障害されている疾患群である。主な酵素欠損として、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、サクシニル CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症がある。

#### 2. 疫学

$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症は世界で 100 例以上が報告され、本邦では 8 家系 10 症例が診断されている。サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症は世界で 30 例以上、本邦で 7 家系 9 症例が診断されている。HMG-CoA 合成酵素欠損症は世界で 8 家系 9 症例が診断されているが、本邦での確定診断例はない。HMG-CoA リアーゼ欠損症は世界で 100 症例以上が報告されているが、本邦では 9 家系 9 症例が診断されている。

#### 3. 原因

$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症では *ACAT1*、サクシニル CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症では *OXCT1*、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症では *HMGCS1*、HMG-CoA リアーゼ欠損症では *HMGCL* 遺伝子の異常によるそれぞれの酵素活性低下による。

#### 4. 症状

$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、サクシニル CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症では典型的にはケトアシドーシス発作を生じる。 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症では、生後 6 か月から 2 歳ころに、とくに感染症などに伴って、重篤なケトアシドーシスを発作的に発症する。嘔吐、多呼吸、意識障害などが出現する。重篤な場合死亡する。サクシニル CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症では新生児期に半数が発症する。多くの場合、非発作時には無症状である。ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症では生後 6 か月から 4 歳に急性胃腸炎などに伴って非ケトン性低血糖をしめす例が診断されている。HMG-CoA リアーゼ欠損症では新生児期から乳児期にかけて非ケトン性低血糖、アシドーシス、高アンモニア血症を呈し Reye 様症候群で発症することが多い。

#### 5. 合併症

$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、サクシニル CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症では重症のケトアシドーシス発作の後遺症としては精神運動発達遅延がある。また HMG-CoA リアーゼ欠損症では発作後遺症として発達遅滞、てんかんなどを合併する。心筋症発症の報告もある。

#### 6. 治療法

$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、サクシニル CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症ではケトアシドーシスの予防が重要である。感染症罹患時、食事摂取が制限されているときには早期にグルコースの投与を行う。ケトアシドーシス発作時には十分な量のグルコース投与、アシドーシスの補正、呼吸管理などを行う。ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症では低血糖発作を予防することが重要である。 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症では軽度の蛋白制限と L-カルニチン投与も行う。原則的にケトン体代謝異常症では年齢が 10 歳を超えると重篤な発作はきたさなくなるが、HMG-CoA リアーゼ欠損症では成人期に発症する症例、成人期に心筋症を合併する症例もあり、長期的な発作予防の管理を必要とする。

#### 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

## 代謝疾患分野

# 尿素サイクル異常症

### 1. 概要

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は尿素合成経路の代謝系に先天的な異常があり、高アンモニア血症の症状などで発症する一群の疾患をさす。N アセチルグルタミン酸合成 酵素欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、古典型シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、高アンモニア高オルニチン高ホモシトルリン尿症候群、リジン尿性蛋白不耐症、シトルリン異常症が含まれる。

### 2. 疫学

約 400 人

### 3. 原因

それぞれの代謝の段階における遺伝的異常が原因である。

### 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）、タンパクの過剰摂取、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

高アンモニア血症によって中枢神経障害をきたす。急性増悪では、嘔吐、気分不良、なんとなくボーッとするなど最初の症状であり、早期発見が重要である。治療に伴うものとして、蛋白不足による皮膚炎（おむつかぶれや四肢末端炎）、毛髪の脱色、脱毛、脂肪肝が見られやすい。また、鉄や微量元素の不足、ビタミン不足にも陥りやすく、補充が必要である。

### 6. 治療法

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。

急性期には、まず薬物治療によるアンモニアの低下を測る。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（60–100kcal/kg/d）を行う。高血糖の際はインスリンを併用する。薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。さらに、安息香酸ナトリウムやフェニル酪酸ナトリウムの投与、高アンモニア血症の改善が困難であれば血液透析を行う。また、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。急性増悪時には、ブドウ糖電解質液輸液（60–100kcal/kg/d）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。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。さらに、先天代謝異常症に対して肝移植が安全に行われるようになり、尿素サイクル異常症に対しても成果を上げている。

### 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