

先天代謝異常症の診療指針

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

- 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。
- 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。
- ③無症状無治療型：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。

①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

②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

③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）

④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



先天代謝異常症の診療指針

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

①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 (μ mol/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・尿中 SA 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。

②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 >120 μ mol/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 > 230 μ mol/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 > 760 μ mol/L (10mg/dl)である。
- ・ホモシスチン尿症：血中メチオニン高値：70 μ mol/L (1.0 mg/dL)以上
- ・高チロシン血症 1 型：Tyr >200 μ mol/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。

③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

④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

先天代謝異常症の診療指針

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

⑤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

⑥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 β 合成酵素 (CBS) 活性：ホモシスチン尿症の確定診断に有用

⑦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変化を認めた場合、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

