

新生児マススクリーニング 対象疾患等 診療ガイドライン 2019

Part 2 2019年版未収載疾患編

編集 日本先天代謝異常学会



診断と治療社

新生児マススクリーニング 対象疾患等 診療ガイドライン 2019

Part 2 2019年版未収載疾患編

編集 日本先天代謝異常学会



診断と治療社

序 文

先天代謝異常症は遺伝性の希少難病であり、その診断には専門的な知識と診療におけるネットワークを要します。対象となる疾患は多く、そのすべてを網羅することは容易ではありません。日本先天代謝異常学会は『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015』を 2015 年 11 月に、その改訂版である『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019』を 2019 年 9 月に発行しました。ガイドライン 2019 では 27 の疾患と 2 つの病態を扱い、新生児マススクリーニングで発見された先天代謝異常症の標準的な検査・治療について分かりやすく説明されています。そして全国のどこで発見された患者さんであっても、同じような検査、治療が受けられるように、基本的な診療の知識を要約しました。そしてこの度、『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 Part 2 [2019 年版未収載疾患編]』を発行することになりました。ガイドライン 2019 で扱った疾患は新生児マススクリーニングの対象疾患として重要なものが多く含まれていますが、その鑑別にあがる疾患、指定難病とされている多くの疾患については、十分に扱うことができませんでした。それらの疾患についても同様に診療ガイドラインが必要との要望もあり、今回の Part 2 [2019 年版未収載疾患編] の発行に至っています。診療ガイドライン 2019 と、その追補版の Part 2 [2019 年版未収載疾患編] を用いることで、多くの新生児マススクリーニング対象となっている先天代謝異常症の診療が標準化されと考えます。ぜひ、本書を臨床現場で活用していただき新生児マススクリーニング対象の患者さんの診断・治療に役立てていただければ幸いです。

最後になりましたが本書を作成するにあたり、ご尽力いただきました執筆者の先生方、多大なご尽力をいただきました日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会委員長の小林弘典先生、副委員長の伊藤哲哉先生、前委員長の村山 圭先生に感謝申し上げます。

2023 年 9 月

日本先天代謝異常学会 理事長

中村公俊

執筆者一覧

日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会

現委員長 小林弘典 島根大学医学部附属病院検査部
現副委員長 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部小児科

前委員長 村山 圭 順天堂大学大学院医学研究科難治性疾患診断・治療学
前副委員長 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座

●執筆者（五十音順/敬称略）

吾郷耕彦 Nemours/Alfred I. duPont Hospital for Children
市野井那津子 東北大学医学部小児科
伊藤 康 東京女子医科大学医学部小児科
海老原知博 千葉県こども病院新生児未熟児科
城戸 淳 熊本大学医学部小児科
呉 繁夫 宮城県立こども病院
児玉浩子 帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科
坂本理恵子 朝日野会十善病院小児科
笹井英雄 岐阜大学大学院医学系研究科 小児希少難病早期診断・予防医学講座
澤田貴彰 熊本大学医学部小児科
新宅治夫 大阪公立大学大学院医学研究科障がい医学・再生医学寄附講座
杉山洋平 千葉県こども病院代謝科
田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター小児科
長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター小児科
青天目信 大阪大学大学院医学系研究科小児科
濱崎考史 大阪公立大学大学院医学研究科発達小児医学
藤澤千恵 東邦大学医学部研究推進室 ※執筆協力者
伏見拓矢 千葉県こども病院代謝科
松橋徹郎 東北大学医学部小児科
松本英樹 岐阜大学医学部小児科
村上良子 大阪大学微生物病研究所
村山 圭 順天堂大学大学院医学研究科難治性疾患診断・治療学
和田陽一 東北大学医学部小児科

●査読者（五十音順/敬称略）

阿南浩太郎	熊本大学医学部小児科
石毛美夏	日本大学医学部小児科
市野井那津子	東北大学医学部小児科
伊藤哲哉	藤田医科大学医学部小児科
大石公彦	東京慈恵会医科大学小児科
城戸 淳	熊本大学医学部小児科
窪田 満	国立成育医療研究センター総合診療部
小林弘典	島根大学医学部附属病院検査部
澤田貴彰	熊本大学医学部小児科
澤田浩武	宮崎大学医学部看護学科基礎看護学領域
志村 優	千葉県こども病院代謝科
竹島泰弘	兵庫医科大学医学部小児科
但馬 剛	国立成育医療研究センターマスキング研究室
田中藤樹	国立病院機構北海道医療センター小児科
長尾雅悦	国立病院機構北海道医療センター小児科
中島葉子	藤田医科大学医学部小児科
中村公俊	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座
沼倉周彦	埼玉医科大学医学部ゲノム医療科
野口篤子	秋田大学医学部小児科
長谷川有紀	島根大学医学部小児科
濱崎考史	大阪公立大学大学院医学研究科発達小児医学
福田冬季子	浜松医科大学医学部医学科浜松成育医療学講座
伏見拓矢	千葉県こども病院代謝科
坊 亮輔	神戸大学医学部小児科
松永綾子	東京医科大学小児科・思春期科
松本志郎	熊本大学医学部小児科
松本英樹	岐阜大学医学部小児科
村山 圭	順天堂大学大学院医学研究科難治性疾患診断・治療学
山田健治	島根県立中央病院小児科
李 知子	兵庫医科大学医学部小児科
渡邊順子	久留米大学医学部小児科

目次

序文	中村公俊	iii
執筆者一覧		iv
ガイドライン追加にあたって		viii
1 非ケトーシス型高グリシン血症 (NKH)		2
2 高チロシン血症 (1 型, 2 型, 3 型)		8
3 シスチン尿症		21
4 セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症		30
5 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症		36
6 コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症		43
7 チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症		48
8 メチルグルタコン酸尿症		54
9 HMG-CoA 合成酵素欠損症		64
10 HSD10 病		70
11 スクシニル-CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症		78
12 ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症		85
13-1 ガラクトース血症Ⅲ型—UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ (GALE) 欠損症		89
13-2 ガラクトース血症Ⅱ型—ガラクトキナーゼ (GALK) 欠損症		93
13-3 ガラクトース血症Ⅳ型—ガラクトースムタロターゼ (GALM) 欠損症		97
14 Menkes 病		100
15 オクシピタル・ホーン症候群		114
16 先天性葉酸吸収不全 (HFM)		123
17 先天性胆汁酸代謝異常症		129

18	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 欠損症	135
19	グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症	144
巻末資料		156
索引		157

mini column

mini column ①	ニチノシン (NTBC ; オーファディン®) について	18
mini column ②	肝臓の超音波検査	69
mini column ③	GPI アンカー型蛋白 (GPI-AP) の欠損と病態	141
mini column ④	PIGG 欠損症と Emm 抗原	141
mini column ⑤	先天性トランスポーター異常症	154

クリニカルクエスチョン (CQ) 18

- CQ 1 : 高値の血中チロシン値が神経症状を悪化させるのか？
- CQ 2 : 高チロシン血症 2 型と 3 型に対する治療薬は存在しないのか？
- CQ 3 : 高チロシン血症 1 型において，肝移植後に NTBC は必要か？

ガイドライン追加にあたって

● 基本的な考え方

1. はじめに

2014年にタンデムマスによる新生児マススクリーニングが全国のすべての都道府県で実施されるようになり、早くも10年目になろうとしている。この検査法により、少なくとも先天代謝異常症の17疾患、二次疾患の重要な疾患を含めると22疾患がスクリーニングされている。対象疾患疑いで紹介された場合、何をしたらいいか？ どう診断に結びつけるのか、診断確定までどうしたらいいか？ などを含めた「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015」を2015年に発刊した。発刊直後からさらなる改定を目指して活動を続けて、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」を発刊するに至った。このガイドライン改訂には、厚生労働省難治性疾患政策事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」（中村班）とAMED難治性疾患実用化研究事業「難ブラ標準レジストリーを使用し、新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改定に向けたエビデンス創出研究」（笹井班）による研究の成果が盛り込まれた。今回のガイドライン追加に際しては、新生児マススクリーニング対象疾患のみならず様々な先天代謝異常症が含まれている。特に成人期における問題にも積極的に触れていることも特徴である。本ガイドラインが新生児マススクリーニングによってスクリーニング陽性と判断された新生児への対応のみならず、その後のフォローアップを含めた様々な場面で役立つことを願っている。

2. 本ガイドラインの基本的な考え方、記載方法

先天代謝異常症は遺伝性の希少疾患であり、その頻度は多いもので数万人に1人である。一つひとつの疾患の頻度は高くないため、その診断、治療の経験が豊富な医師は非常に限られている。

わが国において全国に普及するタンデムマスを用いた新生児マススクリーニング対象の先天代謝異常症も、一つひとつの疾患の発症頻度は低いものの、合計すれば1万人に1人以上の頻度となり、毎年それぞれの地域でマススクリーニング陽性例への確定診断、治療を行うことが必要になる。そのため、どのように診断するかという診断基準の策定が急務となり、日本先天代謝異常学会では2013年に診断基準の策定を行って公表した。また、わが国においてどの地域にあっても標準的な診療を行っていくためには、診療ガイドラインが必要である。2015年の本ガイドライン初版は、おもに新生児マススクリーニングで診断される疾患を中心に、スクリーニング陽性例から確定診断へのステップを上記診断基準に従って行うプロセス、その後の治療、フォローアップについて作成したものである。2019年のガイドラインはこれをベースに「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」（厚生労働省難治性疾患政策事業 中村班）を中心に検討し、先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会においてさらに検討を加えて改訂された。今回の2023年のガイドラインは、「新生児マススクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」（厚生労働省難治性疾患政策事業 中村班）において新たに検討された多くの疾患のガイドラインを、先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会においてさらに検討を加え改訂されたものである。今回追加された疾患には、スクリーニングの鑑別の際に重要となるガラクトース血症Ⅱ～Ⅳを含む様々なジャンルの先天代謝異常症のガイドラインが含まれている。

3. 先天代謝異常症の診断

先天代謝異常症の診断においては、原因となる酵素などのタンパクが欠損し、機能が低下することによって生じる臨床像、臨床検査所見から臨床的な疑い例となる。そのうえで、その疾患に特有と考えられる特殊な生化学的異常パターンから生化学診断がなされ、原因タンパクの欠失、減少、酵素活性の低下、遺伝子変異の同定から確定診断がなされている。ある疾患においては、生化学診断が確定診断としての位置づけとなっており、一方で、生化学診断のみでは複数の疾患が鑑別できず、原因タンパクの欠失、酵素活性異常、遺伝子変異の同定が確定診断に必要な疾患も存在する。

本ガイドラインにおいては、どのレベルでの診断で確定診断としたらいいかについて、各疾患で個別に示した。基本的に学会承認の診断基準である。

先天代謝異常症の検査においては、特殊検査があり、現時点で保険適用でない検査も多い。それについては表1のような記載を行った。新生児マススクリーニング対象疾患の診断のうえで重要な尿中有機酸分析、アシルカルニチン分析については、現在これらの検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができるという制約がある。このため検査会社に依頼すると保険適応では無いことに注意が必要である。また令和5年の段階では新生児マススクリーニング一次対象疾患の多く（ガラクトース血症を除く）については、遺伝学的検査として1症例に1回のみ保険請求ができる。遺伝学的検査は、遺伝子検査のほか、酵素診断などの遺伝病の確定診断ということになる。2015年初版発刊当時とは大きく状況は異なり、多くの疾患が保険診療で遺伝子の病的バリエーションを調べることが可能になっている（これも検査施設—令和5年7月時点ではかずさDNA研究所等—と契約が必要である）。同じ疾患名でも遺伝子のバリエーションによっては臨床的な重症度や、治療に対する反応も異なる場合がある。それらについてもまだまだエビデンスの蓄積は必要であるが可能な範囲で本ガイドラインでも記載している。ぜひ病的バリエーションを明らかにした上で、新生児マススクリーニングの対象疾患がしっかりとフォローされて、これらのデータが蓄積されて将来的により良きスクリーニング、より適切な診療ガイドライン改訂に結びつくことを期待し、皆様の協力をお願いしたい。

令和元年7月にAMED難治性疾患実用化事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」（深尾班）として始まった遺伝子バリエーションを明らかにした上でのレジストリー事業はその後、前述の笹井班、さらに濱崎班へと受け継がれ、今後も継続していく予定である。

4. 先天代謝異常症の治療

治療法の選択などにおいては、一般に症例数が非常に少ないため、エビデンスレベルが高いといわれるランダム化比較試験による治療法の解析という、通常頻度の高い疾患に行われている手法を用いた検討は残念ながらほとんどない。最近承認された治療薬においては、非ランダム化比較試験のレベルのエビデンスをもつものもある。

そこで、エビデンスレベルの記載にあたっては、レベルⅢ以上のエビデンスをもつ場合にはそれを明記

する（表 2）。通常はその希少性により，生化学的な病態から考えて，エキスパートが妥当と考える治療法を選択し，それが症例において有効であったという症例報告レベルの積み重ねによって治療法が成り立っている。そのため症例報告，ケースシリーズでのエビデンス，エキスパートオピニオンによる治療法の場合にはエビデンスレベルを明記しないで記載する。

上述のごとく多くの疾患治療では論文としてのエビデンスは乏しいものの，生化学的，病態的な妥当性があるものが多く，推奨度は表の A～E として委員会でコンセンサスを得て記載した（表 3）。

また先天代謝異常症の治療薬についても，その特殊性から保険適用外の薬，試薬を使わざるえない場合がある。それについても令和 5 年の段階で記載した（表 4）。

表 1 ● 検査について

*	保険適用であるもの
**	保険適用ではあるが施設間契約が必要で，それ以外は保険外として行われることが多いもの
***	保険適用ではないもの（研究レベルのことが多い）

表 2 ● エビデンスレベル

レベル	基づいているエビデンス
Ⅰ	systematic review/RCT のメタアナリシス
Ⅱ	1 つ以上のランダム化比較試験
Ⅲ	非ランダム化比較試験
Ⅳ	コホート，症例対象研究
V	症例報告やケースシリーズ
Ⅵ	患者データに基づかない専門家の意見

表 3 ● 推奨度

A	Ⅰ～Ⅲのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
B	生化学的，病態的に妥当性があり，症例で効果があると報告されており，行うべきもの
C	症例で効果があると報告されており，考慮すべきものの
D	生化学的，病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
E	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

表 4 ● 治療薬について

*	保険適用であるもの
**	医薬品として認められているが，現時点で保険適用でないもの
***	試薬など医薬品でないため，倫理委員会等をへて用いるべきもの

5. ガイドラインの検証と改訂

このガイドラインは、守らなくてはいけない規則ではない。治療計画は個々の患者を総合的に判断して主治医が決定するのが原則である。エビデンスの少ない分野ならなおさら、今後のより質の高い研究の結果が期待され、その結果推奨度も変化する可能性がある。本ガイドラインの内容が一般医に広く認識されるには時間がかかるため、学会として周知に尽力したい。

本ガイドラインは第2版にあたる2019年版に追加する形で作成したものであり、今後見直しを行っていく予定である。お気づきの点があれば、ぜひ日本先天代謝異常学会事務局へ連絡いただきたい。

* * *

本診療ガイドラインの作成にあたり、忙しい診療、教育、研究の合間をぬって診療ガイドライン案の作成、議論、修正、推敲を行ってくれた先生方に感謝します。

日本先天代謝異常学会 診断基準・診療ガイドライン委員会
小林弘典，伊藤哲哉，中村公俊

=本文タイトル横に記載のアイコンについて=



新生児マススクリーニング対象疾患



指定難病



小児慢性特定疾病

新生児マススクリーニング対象疾患等
診療ガイドライン 2019 (Part 2)
[2019 年版未収載疾患編]

1 非ケトーシス型高グリシン血症（NKH）



疾患概要

非ケトーシス型高グリシン血症（NKH；MIM #605899）は、グリシン開裂酵素（GCS）の活性低下により全身にグリシンが蓄積する先天代謝異常症で常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる。グリシンは神経伝達物質として働くため、グリシンの蓄積は中枢神経症状を引き起こす。典型的には、生後数日以内に意識障害、無呼吸となり、呼吸管理を必要とすることが多いため、新生児集中治療室（NICU）で治療される（新生児型ないし古典型）。呼吸管理を1～3週間継続すると次第に自発呼吸が戻り、呼吸管理から離脱できることが多い。精神運動発達はほとんど認められず、重度の心身障害や難治性てんかんなどを残すことが多い。診断には髄液/血漿グリシン比、遺伝学的検査が有用である。有効な治療法は確立していない。わが国の指定難病（告示番号 321）となっている。

GCSはグリシンに対するおもな生理的分解経路であり、P・T・H・L蛋白の4つの構成酵素か

らなる複合酵素である（表1-1）。GCSは脳・肝・腎などのミトコンドリアに存在し、グリシンを二酸化炭素とアンモニアへ分解する。中枢神経系においてグリシンはNMDA型グルタミン酸受容体のコアゴニストと抑制性グリシン受容体のアゴニストとして作用する。脳内グリシン濃度の上昇は、NMDA型グルタミン酸受容体の過剰興奮により難治性てんかんを起こす。また、抑制性グリシン受容体の過剰興奮により、無呼吸、全身性の低緊張、吃逆を起こす、と考えられている。

1 疫学

欧米では、一般住民ゲノム・データベース（ExAC）を用いて *GLDC* または *AMT* 変異のヘテロ接合体頻度を検索し、NKH 保因者頻度を 1/138 としている。したがって、NKH 発症頻度は 1/76,000 出生と推定される¹⁾。わが国における NKH の報告は、年間 1～2 例程度である。

臨床症状と病型

1 臨床病型

新生児型（neonatal）NKH〔重症型（severe）NKH、古典型（classical）NKHともよばれる〕と乳児型（infantile type）NKH〔軽症型（attenuated）NKHともよばれる〕に分けられる。NKH 全体の 85% が新生児型（重症型）、15% が乳児型（軽症型）であり、重症度は残存酵素活性の程度に依存

すると考えられている²⁾。また新生児期に重症型と同様のエピソードを呈するが、臨床症状や髄液・血清のグリシン濃度が正常化する一過性高グリシン血症というまれな重型も知られている³⁾。

2 症状および臨床所見

中枢神経症状のみを呈し、他の臓器障害による症状を認めないことが、重症型、軽症型に共通し

表 1-1 ● グリシン開裂酵素の構成酵素

構成酵素	構成酵素の略称	遺伝子	MIM	染色体座位	エクソン数
glycine decarboxylase	P 蛋白	<i>GLDC</i>	238300	9p24	25
aminomethyltransferase	T 蛋白	<i>AMT</i>	238310	3p21	9
hydrogen carrier protein	H 蛋白	<i>GCSH</i>	605899	16q24	5
dihydrolipoamide dehydrogenase	L 蛋白	<i>GCSL</i>	238331	7q31	14

た特徴である。

① 新生児型

生後数日以内に発症し、NICU で診断されることが多い。初発症状は、哺乳力低下、吃逆、低緊張で、急速に無呼吸、昏睡などの意識障害へと進行し、呼吸管理が必要になる。けいれんを伴うことが多く、通常の抗けいれん薬に反応が乏しい。自発呼吸は、生後1~3週間で戻ることが多く、抜管が可能となる。精神運動発達はほとんど認めず、重度の心身障害を残す。てんかんは、難治性

で抗けいれん薬に抵抗性がある。

② 乳児型

新生児型よりもGCSの残存活性が存在する場合、新生児型よりも軽症で緩徐な経過を辿る。新生児期に筋緊張低下や無呼吸といった症状を示さず、多くは乳児期（特に4か月以降）に筋緊張低下や精神運動発達の遅れで発症する。知的障害を伴い、てんかんをもつことが多いが、てんかん発作を全く認めない症例も存在する。独歩を獲得する成人症例の報告もある⁴⁾。

参考となる検査所見

一般的な血算・生化学検査などでは異常を認めない。

1 尿中有機酸分析

NKHでは、尿有機酸分析で異常所見を認めない。高グリシン血症を伴うプロピオン酸血症（PA）やメチルマロン酸血症（MMA）などの有機酸代謝異常症を鑑別診断するために有用である。

2 脳波

新生児型（重症型）では、新生児期にヒプスア

リスミア（hypsarrhythmia）やバースト・サブレスションパターン（burst-suppression pattern）を呈する。ほかに、ヒプスアリスミアやバースト・サブレスションパターンを呈する疾患として、新生児型副腎白質ジストロフィ、MTHFR欠損症、シトルリン血症、モリブデン補酵素欠損症、などの先天代謝異常症や、大田原症候群、dentato-olivary dysplasia、Aicardi症候群、片側巨脳症などでも認められるので鑑別疾患となる。

診断の根拠となる特殊検査

1 アミノ酸分析

髄液/血漿グリシン濃度比の上昇が特徴的である。血中グリシン濃度は、有機酸血症でも上昇するため、髄液グリシン濃度も同時に測定する。本症では、髄液グリシン濃度も著明（新生児型では、正常の10倍以上）に上昇し、有機酸血症では髄液グリシン濃度の上昇が軽度であることから、髄液/血漿グリシン比が診断に有用である。髄液/血漿グリシン濃度比が高くなるほど重症となる傾向がある。新生児型症例の髄液/血漿グリシン比は、通常0.1を超える（基準値0.03未満）。一方、乳児型では0.03~0.1程度の上昇のことが多い²⁾。

2 遺伝学的検査

新生児型症例の80%はGLDC遺伝子に、20%はAMT遺伝子に変異をもつ¹⁾。乳児型症例においてもGLDCとAMT遺伝子変異が報告されてい

る。GLDC変異の50%はミスセンス変異、10%はナンセンス変異、20%はエクソン単位の欠失であるコピー数多型からなる⁵⁾。これは、GLDC遺伝子のイントロンにはAlu配列が多く（特にイントロン2）、相同組換えによると考えられる。AMT変異の70%はミスセンスで、recurrent mutationが多い。p.R320H変異はアレル頻度16%で最も高頻度である。GLDCと異なり、コピー数多型は少ない。遺伝子型と表現型の相関はある程度確認されているが、特にミスセンスバリエーションでは同じ遺伝子型でも表現型が異なる症例も報告されているため、注意が必要である^{6,7)}。

3 酵素活性

生検肝を用いたGCS酵素活性測定は、放射性同位元素で標識された(1-¹⁴C)グリシンを用いた脱炭酸法で測定する⁸⁾。呼吸試験は安定同位体(1-

¹³C) グリシンを経口投与し、肝臓の GCS により脱炭酸されて二酸化炭素として呼気中に排出される¹³CO₂を測定する⁹⁾。どちらの検査も、現在わが国に実施可能な施設はない。

4 頭部 MRI 検査

脳梁菲薄化～無形成・脳室拡大・小脳低形成・髄鞘化遅延・脳室拡大などを認める。重度の脳奇形（脳梁無形成、水頭症を伴う脳室内嚢胞）を呈する場合は、新生児型の可能性が極めて高い¹⁰⁾。特徴的な所見として拡散制限の有無が注目されて

おり、NKH では3か月以内に内包後脚・脳幹前部・後被蓋核・小脳で認める。低酸素脳症では内包後脚などの拡散制限は起こさないため鑑別の一助となる。また一過性高グリシン血症では拡散制限は呈さない。ただし拡散制限は3か月以降に徐々に非顕在化していく^{11,12)}。脳梁のサイズと発育速度は、神経学的予後や病型の決定に有用とされている。頭部 MRS 検査でグリシンのピーク上昇も参考になるが、出血でも上昇しうるため注意する。

鑑別診断

新生児型 NKH と同様の症状を起こしうる高グリシン血症をきたす疾患として、PA や MMA などの有機酸代謝異常症があげられる。ただし有機酸代謝異常症ではケトーシスを伴い、髄液中のグリシンが正常であることから鑑別できる。バルプロ酸内服、X 連鎖性コバラミン代謝異常症（HCFC1）などではケトーシスを欠く高グリシン血症をきたしうる¹³⁾。有機酸やバルプロ酸は肝臓の GCS を阻害することで高グリシン血症の原因となる。

また近年、GCS 活性低下・血漿グリシン濃度上昇・髄液/血漿グリシン濃度比の軽度上昇をきた

した症例で、リポ酸や鉄硫黄クラスター関連の異常が報告されている^{14,15)}。鉄硫黄クラスターはリポ酸代謝に関係し、H 蛋白は補欠分子としてリポ酸を必要とするため、GCS の活性低下が起こると考えられている。リポ酸は、ミトコンドリア内のピルビン酸脱水素酵素複合体や分枝鎖 α -ケト酸脱水素酵素など様々な酵素複合体の補欠分子としても働く。リポ酸や鉄硫黄クラスター関連の異常症例の症状は、NKH の典型例とは異なり、退行や視神経萎縮などのミトコンドリア病でみられるような症状を有する。

診断基準

1 新生児型

① 症状

新生児期に次の症状を呈する。

- ①筋緊張低下
- ②けいれん重積
- ③意識障害（多くは呼吸障害を伴う昏睡）

② 検査所見

- ①脳波所見がバースト・サプレッションまたはヒプスアリスミア
- ②尿有機酸分析で異常を認めない
- ③髄液グリシン濃度が 18 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が 0.07 以上

③ 特殊検査

- ①¹³C グリシン呼気検査で異常低値
- ②肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

④ 遺伝学的検査

遺伝子変異検索で、GLDC、AMT、GCSH いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める。

〈診断のカテゴリー〉

確診例：

- (1) ①のいずれか+②のすべてを満たす。
- (2) ①のいずれか+②の②と③+③のいずれかを満たす。
- (3) ①のいずれか+②の③+④を満たす。

疑診例：①のいずれか+②の②と③のみを満たす。

2 乳児型

① 症状

乳児期以降に次の症状を呈する（新生児期は原則無症状）

- ①筋緊張低下
- ②けいれん
- ③精神発達遅滞
- ④行動異常（多動、自閉症様症状など）

② 検査所見

- ①尿有機酸分析で異常を認めない。
- ②髄液グリシン濃度が $15 \mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつ髄液／血漿グリシン濃度比が 0.03 以上

③ 特殊検査

- ① ^{13}C グリシン呼気試験で異常低値
- ②肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

④ 遺伝学的検査

遺伝子変異検索で、GLDC、AMT、GCSH いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める。

〈診断のカテゴリー〉

確診例：

- (1) ①のいずれか+②のすべて+③のいずれかを満たす。
- (2) ①のいずれか+②の②と③+④を満たす。

疑診例：①のいずれか+②の①と②を満たす。

治療

グリシンを低下させる目的として安息香酸ナトリウム、また NMDA 受容体の阻害作用を期待してデキストロメトルファン、難治性けいれんに対し抗てんかん薬やケトン食 (KD) が用いられている。ただしこれらの治療を行っても、現時点では新生児型 NKH に対する精神遅滞や痙性の予防はむずかしい。

1 安息香酸ナトリウム *** B

ベンゾイル CoA に代謝され、グリシンと抱合されて馬尿酸となり尿中に排泄されるためグリシンを低下させる。安息香酸ナトリウムとして 250 (500 まで増量可能) mg/kg/日分3 で用いる。安息香酸ナトリウム投与により血中グリシン濃度の正常化は可能であることが多いが、髄液グリシン濃度の正常化は困難である。

2 デキストロメトルファン ** B

弱い NMDA 受容体拮抗作用をもつため、古くから用いられている。 $5\sim 15 \text{ mg/kg/日分3}$ で用いる。新生児型の場合、脳波所見の改善を認めることも多いが、長期予後の改善効果は未確立である¹⁶⁾。乳児型では長期予後改善の報告もあるが、

遺伝子型や治療開始時期が関係するとされる¹⁷⁾。

3 抗てんかん薬 C

NKH に合併するてんかんは難治性であることが多く、抗けいれん薬に抵抗性を示すことが多い。ミトコンドリア障害を起こしやすいバルプロ酸、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールなどは基本的に避け、ミトコンドリアに影響しにくい、レベチラセタム、トピラマート、ラコサミドなどを用いる¹⁸⁾。バルプロ酸は、GCS 系を阻害することが知られており、てんかんのコントロールが悪化した症例も報告されている¹⁹⁾。

4 ケトン食 (KD) C

近年、難治性てんかんに対する効果が注目されているが、NKH に導入して臨床的に反応を認めた報告がある^{20,21)}。KD は γ -アミノ酪酸 (GABA) 産生を亢進させ、GABA 作動性の抑制系を増強し、ニューロンにおける膜電位安定化による発作閾値上昇に寄与することで抗発作作用を起こしているのではと考えられているが、KD の作用機序は多岐にわたるため詳細は不明である。

小児期のフォローアップ指針

急性期を過ぎて自発呼吸が安定すれば、外来フォローが可能となる。

1 一般的評価と栄養学的評価

- ・身長、体重測定
- ・血漿アミノ酸分析（目標グリシン濃度 120～300 $\mu\text{mol/L}$ ）
- ・血算や生化学検査（安息香酸ナトリウムの長期使用の場合、定期的な血中カルニチン濃度測定

を含める）

2 神経学的評価

- ・精神運動発達（乳児期は3か月に1回、それ以降は年1回）
- ・脳波検査（乳児期～3歳まで6か月に1回、それ以降は1年に1回）

3 その他

- ・頭部MRI検査（年1回）

成人期の問題

1 食事療法を含めた治療の継続

新生児型において、医療的ケアの進歩により長期生存例が増えており、重度の精神遅滞をもちながら成人を迎える症例もみられているため、継続的な療育と医療的ケアが必要になる。

乳児型の場合は、生命予後は新生児型に比べてよい場合、トランジションを含めた成人期のケアがより重要になる。てんかん・精神遅滞・発達障害をしばしば合併するため、小児神経科医・小児精神科医のみならず、脳神経内科医や精神科医とも連携し、小児期から成人期までスムーズなフォローアップが必要である。就業が可能であった症例も報告されている⁸⁾。

2 飲酒

NKHにおける飲酒については不明だが、エタノールは活性酸素を発生させてミトコンドリア障

害を起こすとされているため避けるのが望ましい²²⁾。

3 運動

厳密な制限は必要ないが、合併症の悪化には留意する。

4 妊娠と出産

現在のところ、妊娠・出産に至ったNKHの症例は知られていない。

5 医療費の問題

本疾患は小児慢性特定疾病および指定難病の対象疾病であり、一定の要件を満たした場合の医療費負担は自己負担上限額が定められている。併存症の有無や程度によっては、自立支援医療制度・身体障害者手帳・療育手帳など、他の助成制度を利用できることがある。

文献

- 1) Coughlin CR 2nd, et al. : The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. *Genet Med* 2017 ; 19 : 104-111.
- 2) Swanson MA, et al. : Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol* 2015 ; 78 : 606-618.
- 3) Aliefendioğlu D, et al. : Transient nonketotic hyperglycinemia : two case reports and literature review. *Pediatr Neurol* 2003 ; 28 : 151-155.
- 4) Dinopoulos A, et al. : Glycine decarboxylase mutations : a distinctive phenotype of nonketotic hyperglycinemia in adults. *Neurology* 2005 ; 64 : 1255-1257.
- 5) Kanno J, et al. : Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia. *J Med Genet* 2007 ; 44 : e69.
- 6) Swanson MA, et al. : Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol* 2015 ; 78, 606-618.
- 7) Coughlin CR, et al. : The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. *Genet Med* 2017 ; 19 : 104-111.
- 8) Hayasaka K, et al. : Nonketotic hyperglycinemia : two

- patients with primary defects of P-protein and T-protein, respectively, in the glycine cleavage system. *Pediatr Res* 1983 ; 17 : 967-970.
- 9) Kure S, et al. : Rapid diagnosis of glycine encephalopathy by 13 C-glycine breath test. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 862-867.
 - 10) Hoover-Fong JE, et al. : Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* 2004 ; 63 : 1847-1853.
 - 11) Mohammad SA, et al. : Nonketotic hyperglycinemia : spectrum of imaging findings with emphasis on diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2017 ; 59 : 1155-1163.
 - 12) Stence NV, et al. : Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia : Quantitative analysis and relation to phenotype. *J Inherit Metabol Dis* 2019 ; 42 : 438-450.
 - 13) Scalais E, et al. : X-Linked Cobalamin Disorder (HCFC1) Mimicking Nonketotic Hyperglycinemia With Increased Both Cerebrospinal Fluid Glycine and Methylmalonic Acid. *Pediatric neurology* 2017 ; 71 : 65-69.
 - 14) Baker PR 2nd, et al. : Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5. *Brain* 2014 ; 137 : 366-379.
 - 15) Habarou F, et al. : Biallelic Mutations in LIPT2 Cause a Mitochondrial Lipoylation Defect Associated with Severe Neonatal Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2017 ; 101 : 283-290.
 - 16) Chien YH, et al. : Poor outcome for neonatal-type nonketotic hyperglycinemia treated with high-dose sodium benzoate and dextromethorphan. *J Child Neurol* 2004 ; 19 : 39-42.
 - 17) Bjoraker KJ, et al. : Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia. *J Pediatr* 2016 ; 170 : 234-239.
 - 18) Finsterer J, et al. : Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival. *Epilepsy Res* 2017 ; 136 : 5-11.
 - 19) Tsuyusaki Y, et al. : Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev* 2012 ; 34 : 72-75.
 - 20) Cusmai R, et al. : Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to nonketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; 16 : 509-513.
 - 21) Kava MP, et al. : Ketogenic diet, a potentially valuable therapeutic option for the management of refractory epilepsy in classical neonatal nonketotic hyperglycinemia : a case report. *Eur J Clin Nutr* 2019 ; 73 : 961-965.
 - 22) Hoek JB, et al. : Alcohol and mitochondria : a dysfunctional relationship. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 2049-2063.

2 高チロシン血症（1 型，2 型，3 型）



疾患概要

高チロシン血症は、3つの病型に分類される。1型（MIM #276700）は、フマリルアセト酢酸加水分解酵素（FAH；EC 3.7.1.2）が欠損することで発症する。細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸およびその代謝産物（サクシニルアセトンなど）の毒性により種々の病態が生じる。肝細胞では、種々の遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、アポトーシス、染色体の不安定と癌化が生じる。高チロシン血症1型患者における低血糖、アミノ酸やその代謝障害、凝固因子の低下などは、遺伝子発現の低下によると考えられる。また、若年性肝細胞癌が高頻度で出現するのは、染色体の不安定性と関連している。アポトーシスによる細胞死は、肝不全へと進行する。近位尿細管障害も出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのFanconi症候群、低リン血症性くる病を発症する。

2型（MIM #276600）は、チロシニアミノ基転移酵素（TAT；EC 2.6.1.5）が欠損することで発症する。体液中のチロシン濃度が高値になることで臨床症状を呈する。細胞内でのチロシン結晶化による細胞障害は、温度の低い皮膚や角膜に出現しやすく、眼皮膚型高チロシン血症、Richner-Hanhart 症候群ともよばれる。

3型（MIM #276710）は、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸二酸素添加酵素（HPD；EC 2.6.1.5）が欠損することで発症する。チロシンと4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が増加する。精神遅滞とけいれんは、チロシンと4-ヒドロキシフェニルピルビン酸などのチロシン代謝産物の増加が関係している。

1 代謝経路

チロシンは、最終的に細胞質でフマル酸、アセト酢酸に分解される。高チロシン血症1型はチロシンの代謝経路の最終酵素であるFAHが欠損することで発症する^{1,2)}。代謝が阻害されることによ

り、毒性のある中間代謝産物であるフマリルアセト酢酸やその分解産物であるサクシニルアセトンの体内濃度が上昇し、肝障害、腎尿細管障害などを引き起こす³⁾（図2-1）。また、サクシニルアセトンがポルフォビリノーゲン合成酵素の活性を阻害し、ポルフィリン症に類似した症状を呈することもある（図2-1）。

高チロシン血症1型の80%は肝不全の徴候が生後数週から数か月で生じ、その多くが生後2～8か月で肝不全のため死亡する。また、同一家族内発症であっても、臨床症状が多様なときがある。2か月以前で発症した症例の1年死亡率は60%とされている⁴⁾。また、生存例でも、2歳以降までには肝硬変を呈し、さらに肝細胞癌を合併する場合もある。Weinbergらは2歳以上での肝細胞癌の合併率は37%であると報告している⁵⁾。

ニチシノン（NTBC）が治療薬として保険収載され、使用可能となった（詳細は別途記載）。高チロシン血症2型は、細胞質チロシニアミノ基転移酵素（TAT；EC 2.6.1.5）が欠損することで発症し、高チロシン血症3型は、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸二酸素添加酵素（HPD；EC 2.6.1.5）が欠損することで発症する（図2-1）。

2 疫学

高チロシン血症1型、2型、3型は、それぞれ常染色体潜性（劣性）の遺伝形式をとり、15番染色体長腕上のFAH（15q23-q25）、16番染色体長腕上のTAT（16q22.1-q22.3）、12番染色体長腕上のHPD（12q24-qter）がそれぞれ原因遺伝子である。

世界における高チロシン血症1型の頻度は、10万～12万人に1人と推定されている⁶⁾。わが国の200万人を対象とした新生児マススクリーニング（NBS）の試験研究では見つかっておらず、わが国における頻度はさらに低いと考えられている。また、高チロシン血症2型は、わが国では数例程度、

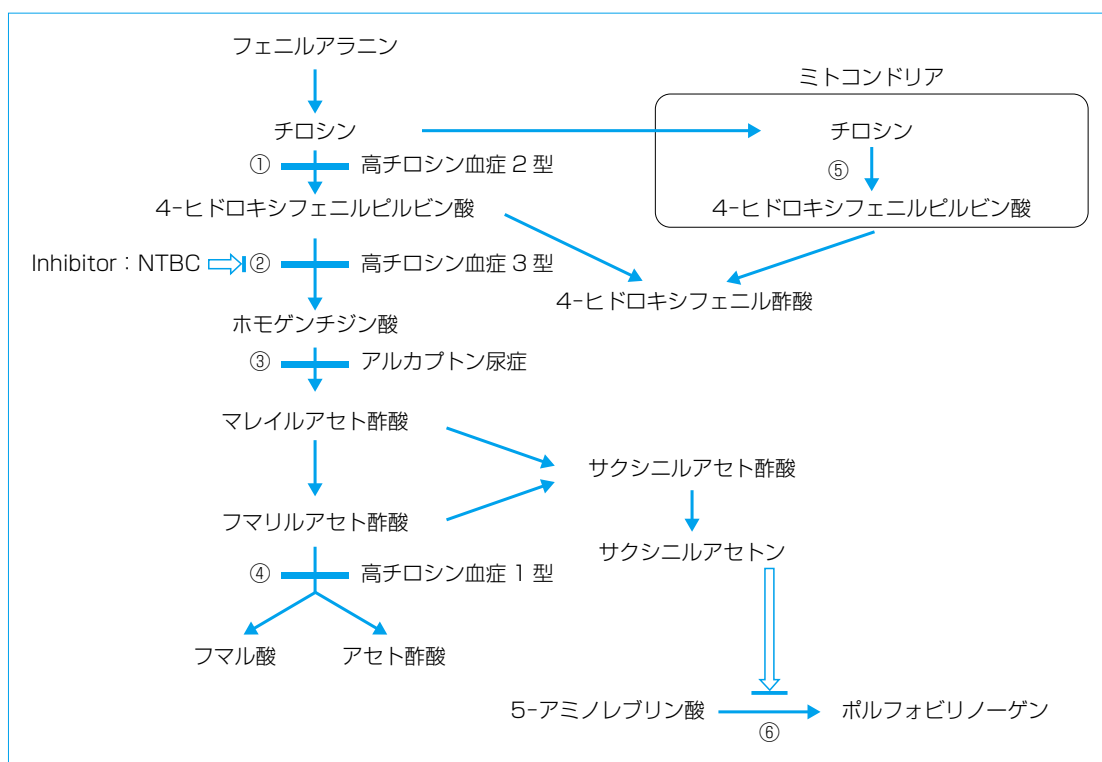


図 2-1 ● チロシンの代謝経路

①チロシナーミノ基転移酵素 (tyrosine aminotransferase), ②4-ヒドロキシフェニルピルビン酸二酸素添加酵素 (4-OH-phenylpyruvic acid dioxygenase : HPD), ③ホモゲンチジン酸二酸素添加酵素 (homogentisate 1,2-dioxygenase), ④フマリルアセト酢酸加水分解酵素 (fumarylacetoacetic acid hydrolase : FAH), ⑤アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate aminotransferase), ⑥ポルフォビリノーゲン合成酵素 (5-aminolevulinic acid dehydratase)。

高チロシン血症 3 型はさらにまれである。

わが国での高チロシン血症 1 型の症例はこれまでに 7 例認められている⁷⁾。1 例目は 1957 年に報告されたが、これは世界で第 1 例目でもある。2, 3 例目は同胞例で、1 例は肝移植を施行され、もう 1 例は NTBC 投与後に肝移植を施行されている⁸⁾。4 例目は NTBC での治療後に肝移植を施行された。5 例目は NTBC で治療継続中である⁹⁾。これら 5 例は重急性型であり酵素の活性がある程度残っていたことが想像された。6 例目と 7 例目は、兄妹例であり、新生児期に劇症肝炎を呈し、血液透析と NTBC 投与開始後に肝移植を施行された症例 (兄) と、乳児期になって血中チロシン値と α フェトプロテイン (AFP) 値が高値となり、尿中サクシニルアセトン高値と遺伝子検査で診断が

確定した症例 (妹) である。

高チロシン血症 2 型は、わが国ではこれまでに 10 例ほど報告されており、いずれも角膜混濁・角膜びらんなどの角膜所見と手掌・足底の角化などの皮膚所見を認めている¹⁰⁻¹⁷⁾。高チロシン血症 3 型のわが国発症例の報告は、医中誌検索において認められない。Endo らが、新生児期 (生後 21 日後) に肺炎に伴ってけいれんを発症し、その後 (生後 29 日後) に濾紙血で高チロシン血症が判明し、チロシン制限治療を受け、血中チロシン値が約 $100 \mu\text{mol/L}$ まで低下したにもかかわらず神経学的症状は改善しなかった症例と、知的障害が軽度と認められたその母の症例を高チロシン血症 3 型の症例として唯一報告している¹⁸⁾。

診断の基準

1 臨床病型

高チロシン血症 1 型には、①急性型、②亜急性型、③慢性型の 3 つの病型がある^{19,20)}。

①高チロシン血症 1 型

(1) 急性型

生後数か月以内に発症する。肝障害は肝硬変へ進展し、肝結節や肝腫瘍を生じる。触診上、肝臓は硬く触れる。肝不全による低血糖や高インスリン血症を認める。発育不良、下痢、嘔吐などもみられる。最重症の症例では生後 0～2 か月で肝不全を発症する。無治療であれば生後数か月で死亡する。

(2) 亜急性型

生後数か月から 1 歳程度で肝障害を発症する。発症時期が早いほど重症度が高い。おもな特徴は、凝固能異常と成長障害、肝脾腫、くる病である。

(3) 慢性型

1 歳以上で発症する。肝障害がおもな症状であるが、腎障害を合併することもある。時に心筋症、神経障害を合併する。肝障害の進行は緩やかであるが、診断時には肝硬変をすでに認めている症例が多い。

②高チロシン血症 2, 3 型

高チロシン血症 2 型と 3 型には、特に臨床病型はない。高チロシン血症 2 型では、1 型と 3 型に比べて血中チロシン値が高値であり、1 型で認められる肝・腎障害は認められない。また、高チロシン血症 3 型の症状は、1 型や 2 型に比べて軽度であり、無症状の症例もある。

2 主要症状および臨床所見

①高チロシン血症 1 型

臨床像では進行する肝障害と腎尿細管障害、末梢神経障害が特徴である。臨床症状の重症度は酵素障害の重症度、すなわち遺伝子変異と関連している²⁰⁾。

(1) 肝障害

最も重篤な障害を受ける臓器である。凝固能異常による出血、低アルブミン血症による浮腫、腹水を認めることが多く、黄疸、肝酵素の上昇は軽

度なことが多い。肝障害は肝硬変へ進展し、肝結節や肝腫瘍を生じる。触診上、肝臓は硬く触れる。進行すれば肝不全による低血糖や高インスリン血症を認める。

(2) 腎障害

Fanconi 症候群としてみられる尿細管障害が特徴的である。重症度は様々である。典型例ではアミノ酸尿、糖尿、リン酸塩尿と尿細管アシドーシスを認めるがすべてを認めるとは限らない。低リン血症性くる病やビタミン D 抵抗性くる病へと進展する。腎障害は腎石灰沈着症、糸球体硬化症、慢性腎不全へと進行する。腎障害は有意な所見であるが、常に肝障害を伴って存在する。

(3) 末梢神経

最も特徴的な神経障害はポルフィリン症様の症状である。感染、ストレスなどを契機に引き起こされる。これはサクシニルアセトンがポルフォビリノーゲン合成酵素を阻害する結果、5-アミノレブリン酸が蓄積するため、生じるとされている。遺伝疾患である急性間欠性ポルフィリン血症と同様の症状を認める。発作は時に重篤で、急性腹症のような強い腹痛や、急激な血圧上昇を伴う自律神経症状を認めるため、neurologic crises とよばれている。消化器症状はほかに、悪心、嘔吐、重度の便秘、まれに下痢を認める。精神症状は、易刺激性、不穏、不眠症、興奮、疲労、抑うつなどが認められる。上行性の運動神経障害が急速に進行し、人工呼吸が必要となる症例もしばしば認められる。

②高チロシン血症 2 型

肝・腎障害はみられない。チロシン結晶は低温で析出しやすく、皮膚病変はチロシン結晶の析出により出現し、過剰角化やびらんが手掌・足底に好発する。また、角膜において同様にチロシン結晶が析出し、びらん・潰瘍が生じる。角膜の変化は、生後数か月から認められることが多いが、思春期以降になって明らかになることもある。ヘルペス性角膜炎に似ているため、抗ウイルス薬使用にて改善しない角膜炎は、高チロシン血症 2 型を

鑑別する必要がある。

皮膚症状は眼症状よりも遅く出現し、疼痛を伴う角質の増殖とびらんが特徴的であり、手掌・足底に限局する。血中チロシン値が高い症例では、精神遅滞を認めることが多い。早期に血漿チロシン値を200～400 $\mu\text{mol/L}$ (200～500 $\mu\text{mol/L}$ との報告あり) にコントロールして管理できれば、正常発達を遂げることも可能である。

④高チロシン血症3型

高チロシン血症1型や2型に比べて、症状が軽度であり、無症状の症例もある²¹⁾。失調、けいれん、読字障害、学習障害 (LD)、行動障害、精神

遅滞、自閉スペクトラム症 (ASD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD) などの精神神経症状が認められる。精神神経症状の病因は、高チロシン血症2型と同じように、体液中のチロシンや4-ヒドロキシフェニルピルビン酸などのチロシン代謝産物の増加が症状の悪化に関係していると考えられているが、はっきりとは理解されていない。

高チロシン血症3型は、ADHDを起こす先天代謝異常症とは考えられていないが、メチルフェニデートのような向精神薬に反応しない ADHD では、高チロシン血症3型を鑑別する必要がある²²⁾。

参考となる検査所見

1 高チロシン血症1型

- ・肝障害：血清トランスアミナーゼの上昇、凝固因子の合成低下による凝固能異常。
- ・腎尿細管機能障害：低リン酸血症、糖尿、蛋白尿。
- ・血清 AFP の著明な増加。
- ・血漿アミノ酸分析：チロシン (>200 $\mu\text{mol/L}$)、メチオニン、セリン、スレオニンなどの上昇。
- ・尿中アミノ酸分析：チロシン、5-アミノレプリンの排泄増加。
- ・画像診断：腹部超音波検査 (エコー)、腹部CT、

腹部MRIにて肝腫大、肝硬変や脂肪肝、結節病変などを認める。

- ・肝生検：著明な肝構築の乱れ、様々な異常形態を呈する肝細胞、脂肪肝など。

2 高チロシン血症2型

- ・血漿アミノ酸分析：チロシン (特にチロシン $\geq$ 1,000 $\mu\text{mol/L}$) の高度上昇²³⁾。

3 高チロシン血症3型

- ・血漿アミノ酸分析：チロシン (特に500～1,000 $\mu\text{mol/L}$) の中等度上昇²²⁾。

診断の根拠となる特殊検査

1 高チロシン血症1型

①尿中有機酸分析*

①チロシン代謝産物 (4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、4-ヒドロキシフェニル乳酸、4-ヒドロキシフェニル酢酸など) の増加。

②サクシニルアセトンの増加。

尿中サクシニルアセトンは、次の施設で測定可能であるが、検査に出す際は申請方法が施設によって異なるため相談する必要がある。

- ・島根大学医学部附属病院 難病総合治療センター (<https://www.med.shimane-u.ac.jp/hospital/nanbyou/checkup/tandem-ms.html>)

- ・福井大学医学部附属病院 小児科代謝検査部門 (<http://www.med.u-fukui.ac.jp/SHOUNI/PedLab/welcomePedLab.html>)

②血中サクシニルアセトン測定**

血中サクシニルアセトン >10 nmol/mL をカットオフ値とする。

血中サクシニルアセトンは、福井大学医学部附属病院小児科代謝検査部門で測定可能である。

③遺伝子解析**

FAH 遺伝子の両アレルに病理性変異を同定する (公益財団法人かずさDNA研究所かずさ遺伝子検査室の非保険検査として解析可能)。

④ 酵素診断

肝細胞，培養皮膚線維芽細胞を検体として，FAH 活性を測定する（2023 年現在，日本で実施している施設はない）。

2 高チロシン血症 2 型

① 尿中有機酸分析*

チロシン代謝産物（4-ヒドロキシフェニルピルビン酸，4-ヒドロキシフェニル乳酸，4-ヒドロキシフェニル酢酸など）の増加。

② 遺伝子解析**

TAT 遺伝子の両アレルに病理性変異を同定する。

③ 酵素診断

肝細胞を検体として，細胞質分画のチロシナーミノ基転移酵素を測定する（チロシナーミノ基転移酵素には，細胞質分画とミトコンドリア分画が

ある。高チロシン血症 2 型では，細胞質分画のチロシナーミノ基転移酵素のみが欠損している。2023 年現在，日本で実施している施設はない）。

3 高チロシン血症 3 型

① 尿中有機酸分析*

チロシン代謝産物（4-ヒドロキシフェニルピルビン酸，4-ヒドロキシフェニル乳酸，4-ヒドロキシフェニル酢酸など）の増加。

② 遺伝子解析**

HPD 遺伝子の両アレルに病理性変異を同定する。

③ 酵素診断

肝細胞を検体として，HPD を測定する（2023 年現在，日本で実施している施設はない）。

鑑別診断

1 先天代謝異常症：高チロシン血症 1 型，2 型，3 型，ホーキンシン尿症

ホーキンシン尿症は，高チロシン血症 3 型と同じ HPD 遺伝子のヘテロ接合体変異により生じ，一過性代謝性アシドーシスとチロシン血症が特徴である。症状は，生後 1 年以内に改善することが多く，生涯尿にホーキンシン代謝産物排泄を持続

する。

2 その他

肝硬変，劇症肝炎，糖尿病，新生児一過性高チロシン血症などを鑑別診断にあげ（表 2-1），図 2-2 の高チロシン血症の診断のフローチャートを参考に診断を行う。

診断基準

1 臨床症状・家族歴

- ① 低血糖，嘔吐，出血などの肝不全に関連する臨床症状（高チロシン血症 1 型）
- ② けいれん，精神遅滞など非特異的な臨床症状（高チロシン血症 2 型と 3 型）
- ③ 家族内の高チロシン血症の存在
- ④ 乳児期・幼児期における肝不全，肝硬変または肝癌（高チロシン血症 1 型）

2 検査データ

- ① 血漿チロシン値 $>200 \mu\text{mol/L}$ （高チロシン血症 1 型，2 型，3 型）²⁴⁾
高チロシン血症 2 型では，血漿チロシン $\geq 1,000 \mu\text{mol/L}$ の高度上昇，高チロシン血症 3 型では，

血漿チロシン $>500 \sim 1,000 \mu\text{mol/L}$ の中等度上昇になることが多い。

3 特異的検査

① 血中・尿中アミノ酸分析

② 尿中有機酸分析

・高チロシン血症 1 型

サクシニルアセトンの排泄増加，4-ヒドロキシフェニルピルビン酸，4-ヒドロキシフェニル乳酸および 4-ヒドロキシフェニル酢酸の排泄増加

・高チロシン血症 2 型

サクシニルアセトンの排泄正常，4-ヒドロキシフェニルピルビン酸，4-ヒドロキシフェニル乳酸および 4-ヒドロキシフェニル酢酸の排泄増加

表 2-1 ● 高チロシン血症のまとめ

病型	遺伝形式	血漿チロシン濃度	欠損酵素	おもな症状
高チロシン血症 1 型	常染色体 潜性 (劣性)	軽度上昇 (250~750 $\mu\text{mol/L}$)	フマリリアセト酢酸 加水分解酵素 (FAH)	重度の肝不全, 嘔吐, 出血, 尿細管障害, 低血糖, ガラクトース代謝異常, 神経症 状, 肝細胞癌
高チロシン血症 2 型	常染色体 潜性 (劣性)	高度上昇 (1,000 $\mu\text{mol/L}$ 以上)	チロシナーミノ基転 移酵素 (TAT)	精神遅滞, 皮膚の異常角化, 角膜びらん, 潰瘍
高チロシン血症 3 型	常染色体 潜性 (劣性)	中等度上昇 (500~1,000 $\mu\text{mol/L}$)	4-ヒドロキシフェニ ルピルビン酸二酸素 添加酵素 (HPD)	失調, けいれん, 発達遅滞
ホーキンソン尿 症	常染色体 顕性 (優性)	一過性	4-ヒドロキシフェニ ルピルビン酸二酸素 添加酵素 (HPD)	一過性発育遅延, 食思不振, 成長障害, アシドーシス
アルカプトン尿 症	常染色体 潜性 (劣性)	軽度上昇 (5~15 mg/dL) (250~750 $\mu\text{mol/L}$)	ホモゲンチジン酸二 酸素添加酵素	アルカリ化した尿が暗褐色を呈する. 20 歳台からの関節炎, 30 歳台の組織の色素 沈着, 40 歳台での大動脈拡張, 大動脈弁 や僧帽弁の閉鎖不全症, 腎結石
肝障害に伴う 高チロシン血症	原疾患に よる	様々 軽度		原疾患による
新生児一過性 高チロシン血症	なし	様々 軽度		無症状または不活発
ビタミンC 欠乏 甲状腺機能亢進 食事性	なし	様々 軽度		原疾患による

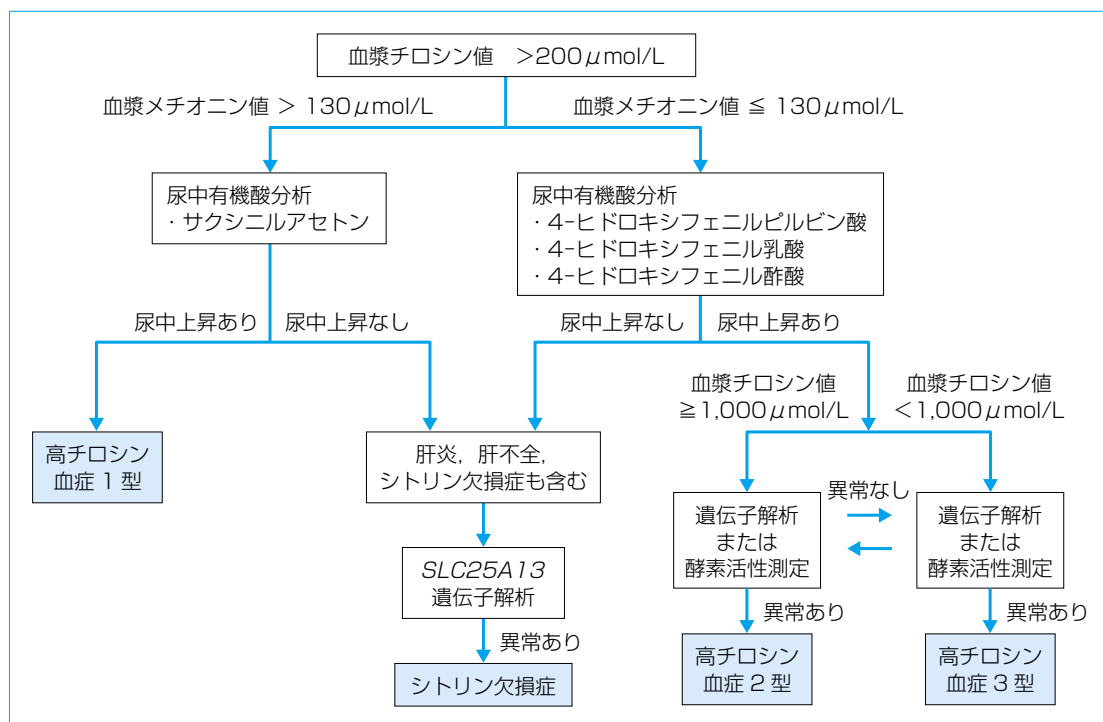


図 2-2 ● 高チロシン血症の診断のフローチャート

・高チロシン血症3型

サクシニルアセトンの排泄正常，4-ヒドロキシフェニルピルビン酸，4-ヒドロキシフェニル乳酸および4-ヒドロキシフェニル酢酸の排泄増加

③酵素活性あるいは遺伝子解析における異常

4 診断基準

① 疑診

1 臨床症状・家族歴のうち1項目以上かつ

2 検査データ の①を含めた2項目以上を満たす場合，高チロシン血症が疑われ，確定診断のための検査を行う。

② 確定診断

診断の根拠となる 3 特異的検査 の②で疾患特異的所見を認めるとき，確定診断とする。 3 特異的検査 の③によって，できれば確定診断するのが望ましい。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

一部地域ではチロシン高値を指標として新生児マススクリーニング（NBS）の対象とされているが，多くは対象疾患となっていない。NBS 施行時に，血中チロシン値が高値になることはまれであるため，無症状の時点では見逃されやすい。高チロシン血症1型では，早期のNTBC投与とチロシン制限により，肝不全・肝硬変の進行を抑えることができるため，NBSによる早期発見の重要性が増すと予想される²⁵⁻²⁷。感度，特異度からは，血中チロシン値の計測よりも尿中サクシニルアセトンの計測がよりよい検査法である。この方法によって症状が出現していない症例に対しても治療が可能となる。

1 確定診断

NBSで血中チロシンが高値であった場合，血漿アミノ酸分析および尿中有機酸分析（サクシニルアセトン）にて確定診断を行う。

2 診断確定までの対応

初診時に無症状であっても，血液検査項目で凝固能異常や低アルブミン血症，黄疸，トランスアミナーゼの上昇があれば，入院管理にて検査を進めていく。フェニルアラニン・チロシン除去粉乳

（雪印S-1）を用いて栄養管理を行う。

3 診断確定後の治療

① 薬物治療（高チロシン血症1型）

ニチシノン（NTBC；オーファディン®）投与。

診断確定後は速やかにNTBCの投与を開始する。常に食事療法と併用する必要がある。

② 食事療法（高チロシン血症1型，2型，3型）

血中チロシン値をコントロールするため，低フェニルアラニン・低チロシン食により蛋白摂取制限を行いながら，フェニルアラニン・チロシン除去粉乳（雪印S-1）を併用し，必要な蛋白，栄養および熱量（エネルギー）を確保する。必要な蛋白およびエネルギー量は，国際連合食糧農業機関/世界保健機関/国際連合大学（FAO/WHO/UNU）の推奨している蛋白およびエネルギー摂取量を参考にする（巻末資料）。新生児・乳児期は，母乳や一般育児用粉乳とフェニルアラニン・チロシン除去粉乳（雪印S-1）を併用し，必要な蛋白，栄養およびエネルギー量を確保する。初期は週に2～3回，血漿アミノ酸分析を行い，特殊ミルク量，食事量を調節する。

急性発作で発症した場合の診療

急性発作で発症しうるのは、高チロシン血症 1 型であり、2 型と 3 型ではまず考えられないため、高チロシン血症 1 型のみ記載する。

1 高チロシン血症 1 型

① 確定診断

重篤な肝障害をきたした症例では高チロシン血症 1 型を疑い、末梢血液像、一般生化学検査、凝固能検査、アンモニア測定に加え、血漿アミノ酸分析も行い、確定診断には尿中有機酸分析が必須であるため、尿を採取後、冷凍保存し、速やかに専門機関へ分析を依頼する。

② 急性期の検査

肝酵素、アンモニア、AFP、凝固能、腎機能検査、血ガス、血漿/尿中アミノ酸分析、尿中有機酸分析、腹部エコー（必要に応じて腹部造影 CT または MRI）。

③ 急性期の治療方針

(1) 状態の安定化（急性肝不全の場合）**B**

①気管挿管と人工換気（必要であれば）。

②静脈ルートの確保。

(2) 血液浄化療法、血漿交換 **B**

急性肝不全で、著明な凝固能異常や高アンモニア血症を認めた場合は速やかに実施する。新生児～乳幼児では循環動態への影響を考慮し持続血

液濾過透析が第一選択となる。肝移植を含めて実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。

(3) NTBC 投与 **B**

診断が確定後、あるいは診断がついていなくても尿中サクシニルアセトンの排泄増加を認め高チロシン血症 1 型が強く疑われる場合は、適切な専門施設に検体を送付したのち速やかに NTBC 投与を開始する。1 mg/kg/日を 1 日 1 回で投与する（半減期が 54 時間であるため）²⁸⁾。患者の状態によって量を増減するが、上限量は 2 mg/kg/日である。NTBC を使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われることが多い。また、NTBC を使用した例でも肝臓癌の発生例では肝移植が行われる²⁰⁾。

④ 食事療法 **B**

NTBC と低チロシン・低フェニルアラニン食の併用療法が第一選択である。これにより症状がコントロール可能な場合は治療を継続する。肝障害の進行をできるだけ早く防止することが重要である。

⑤ 肝移植

急性肝不全に対して、前述治療でもコントロール困難である場合は、肝移植が選択される。

慢性期の管理^{19,29)}

1 食事療法

チロシン・フェニルアラニンの摂取制限を目的とした、特殊ミルクを併用した蛋白制限を継続する必要がある。血中チロシンの上昇は髄液中のチロシン濃度にも関連すると報告されており、血中・髄液中のチロシン濃度がけいれんや知的レベルに影響を与えていると考えられている。そのため、血漿チロシン値を 200～400 $\mu\text{mol/L}$ (200～500 $\mu\text{mol/L}$ との報告もある) でコントロールすることを目標とする。眼の合併症はチロシンが 800 $\mu\text{mol/L}$ を下まわっている場合はまれである。

2 薬物療法

肝移植を受けていない場合の高チロシン血症 1 型では NTBC 内服の継続が必要である。NTBC 内服によって血漿チロシン値が上昇するため、血漿チロシン濃度を定期的に測定する必要がある。腎尿細管機能障害による低リン血症性くる病に対しては、血清カルシウム (Ca)、リン (P)、アルカリホスファターゼ (ALP)、25-ヒドロキシビタミン D [25 (OH) D]、1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ [1,25-(OH)₂D] 値を定期的に計測し、リンやビタミン D 製剤による補充を検討する。

3 Sick day の対応

高チロシン血症 1 型では、感染を契機に急性間欠性ポルフィリン症に似た症状が出現するおそれがある。消化器症状等に対しては対症療法が必要となる。エネルギー摂取不足でも発症することがあるため、その場合はブドウ糖の点滴が有効である。

4 移植医療

国内では、遺伝性高チロシン血症および疑い例による生体肝移植症例が日本肝移植研究会に 2015 年現在で 13 例登録されている³⁰⁾。高チロシ

ン血症 1 型における肝移植後の生活の質 (QOL) は良好である。肝移植の適応は肝不全と腫瘍性病変である³¹⁾。新生児や乳児発症で重篤な肝障害を認める症例のうち、内科的治療に反応しない場合は緊急での生体肝移植が選択される。肝移植を待つ間、血液透析、血漿交換などの浄化療法が必要になる場合もある。肝細胞癌の診断がつき、肝外病変を認めない場合、または肝細胞癌が疑われる場合は、早急に肝移植チームによる移植適応の評価が必要である。

フォローアップ指針

1 高チロシン血症 1 型

① 一般の評価と栄養学的評価

栄養制限により体重増加不良をきたさないように注意する。

① 身長・体重測定

② 血液検査

- ・ 検査間隔：初期は月 1 回
- ・ 血漿アミノ酸分析、血清 AFP、末梢血液像、一般生化学検査、1,25-(OH)₂D

③ 尿検査

- ・ 検査間隔：初期は月 1 回
- ・ 尿一般検査、尿生化学検査〔尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG)、尿中 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) など〕

肝逸脱酵素上昇の有無、腎機能障害の有無について評価する。AFP は治療の効果が出れば治療開始後 1 年ほどで正常化するが、個人差がある。AFP の減少が緩徐の場合、正常化しない場合や軽度の上昇の場合は、肝腫瘍の有無について画像検査により注意深く観察する。

④ 尿中有機酸分析

- ・ 必要に応じて行う
- ・ 評価項目：サクシニルアセトン

NTBC 投与後では、尿中サクシニルアセトンが陰性になることが治療効果判定として有効である。

② 画像検査—腹部エコー、腹部 MRI 検査、腹部 CT 検査

腹部超音波検査 (エコー) は全症例に施行すべきである。マルチスライス CT は多断面再構成像の作成が可能で空間分解能にすぐれているので、肝臓の異常病変の描出が可能である。ただし、すでに悪性腫瘍のリスクがあるため、被曝のデメリットを考慮する必要がある。腹部 MRI は結節病変の描出、鑑別のための最もよい画像検査であるため、結節病変を認めた場合は、腹部 MRI まで施行することが望ましい。ガドリニウムによるダイナミック撮影により、結節の血管増生の有無を分析できる。拡散強調画像 (DWI) では高分化肝細胞癌と良性結節との鑑別が可能である。NTBC 投与中に AFP の上昇がなく肝腫瘍を認めた症例もあるため、定期的に検査を行う必要がある³²⁾。

③ 神経学的評価および精神発達評価

神経学的評価は重要であるが、4 歳頃までは予後予測が困難である。発達評価としては初回の知能検査を就学前に行い、以後は症状の進行に応じて定期的に行う。

④ その他

- ・ 眼検査：年 1 回程度
- ・ 骨密度評価：年 1 回程度
- ・ 手関節 X 線：(乳児期にくる病の評価として) 血清 Ca、P、ALP の値をみながら 2~3 か月に 1 回程度

- ・腎機能検査：採血，尿生化学検査 1 か月ごと，レノグラム 年 1 回

2 高チロシン血症 2 型，3 型

① 一般的評価と栄養学的評価

栄養制限により体重増加不良をきたさないように注意する。

① 身長・体重測定

② 血液検査

- ・検査間隔：初期は月 1 回
- ・血漿アミノ酸分析，末梢血液像，一般生化学検査，尿中有機酸分析（必要に応じて行う）
- ・評価項目：4-ヒドロキシフェニルピルビン酸，4-ヒドロキシフェニル乳酸および 4-ヒドロキシフェニル酢酸の排泄増加

② 神経学的評価および精神発達評価

神経学的評価は重要であるが，4 歳頃までは予後予測が困難である。発達評価としては初回の知能検査を就学前に行い，以後は症状の進行に応じて定期的に行う。

③ その他

必要に応じて，次の検査を行う。

① 2 型

- ・眼検査：年 1 回程度
- ・皮膚検査：年 1 回程度

② 3 型

- ・眼検査：年 1 回程度
- ・脳波検査：年 1 回程度
- ・脳 MRI 検査：年 1 回程度

成人期の課題

高チロシン血症 1 型では，内科的治療の奏効や移植施行により今後は成人症例が増加する可能性がある。

① 食事療法と内服療法の継続

肝移植症例以外では継続が必要となる。

② 飲酒

代謝機能に影響を与えるため，一般的には推奨されない。

③ 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく，無理のない範囲にとどめる必要がある。

④ 妊娠・出産

高チロシン血症 1 型の妊婦における NTBC の安全性は確立されていない。これまで，NTBC 内服中の 3 症例で出産した報告がある。いずれの症例の児も新生児期には異常を認めなかった。罹患した胎児では羊水中にサクシニルアセトンが検出される。臍帯血ではサクシニルアセトンと AFP の上昇を認める。胎児と母親ともに高チロシン血症 1 型であった場合，NTBC は胎盤を通過し胎児の病状の進行も抑えることができると考えられる。

また，肝移植を受けた高チロシン血症 1 型の症例で，問題なく妊娠・出産を行えた症例も報告されている²⁰⁾。

高チロシン血症 2 型においても，妊娠・出産の症例は報告されている。治療されていない高チロシン血症 2 型の妊娠では，重度の高チロシン血症のために小頭症，けいれん，精神遅滞のような神経学的異常を伴う胎児に至ることが報告されている³³⁾。軽度の高チロシン血症の症例では，治療されていなくても正常妊娠・出産の成功例もある。また，食事制限により，血漿チロシン値 100～200 $\mu\text{mol/L}$ と血漿フェニルアラニン値 200～400 $\mu\text{mol/L}$ にコントロールすることで，胎児・母親ともに正常分娩の結果を得たことも報告されている³⁴⁾。

高チロシン血症 3 型についての妊娠・出産症例の報告は今のところない。

⑤ 医療費の問題

小児慢性特定疾病，指定難病（241，242，243）であり，医療費補助対象疾患である。

mini column ① ニチノシン (NTBC ; オーファディン®) について^{20,35-38)}

ニチノシン (NTBC) は、チロシンの分解に必要な 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸二酸素添加酵素 (HPD) の阻害薬である。本剤を投与することにより、高チロシン血症 1 型の肝腎障害の原因となるフマリルアセト酢酸の産生が抑制され治療効果を示す。しかしながら、チロシンの体内濃度を下げることができないので、チロシン・フェニルアラニンの摂取制限を併用する必要がある。おもな副作用として血漿中チロシン濃度の上昇による眼障害 (角膜混濁、角膜症/角膜炎、眼痛、結膜炎など) を認めることがあるため、本剤による治療開始前には、眼の細隙灯顕微鏡検査を行うことが望ましい。また、顆粒球減少症、白血球減少症、血小板減少症を認めることがあるため、定期的な検査を行う必要がある。長期予後については、まだ症例の蓄積は少ないが、NTBC 投与により血液中のチロシン濃度が上昇するため、原疾患と同様の神経障害 (運動機能障害および言語障害) が認められるとの報告がある。

クリニカルクエスト CQ

CQ1 : 高値の血中チロシン値が神経症状を悪化させるのか？

血漿チロシン値は、200~400 $\mu\text{mol/L}$ (200~500 $\mu\text{mol/L}$ との報告もある) を目標値としてコントロールすることが重要である。この血中チロシン濃度をコントロールすることは、高チロシン血症 2 型の角膜や皮膚症状が改善するだけでなく、脳の障害を軽度にとどめるために必要である。ラットの脳の実験では、高チロシン血症は、ミトコンドリアの呼吸鎖の機能低下、TCA サイクルの機能低下、クレアチンキナーゼやピルビン酸キナーゼの活性低下、酸化ストレスなどを引き起こし、脳の機能 (エネルギー産生) を低下させることが報告されている³⁹⁻⁴²⁾。また、高チロシン血症 3 型患者における好中球からの過剰な NO 産生が、神経ヘダメージを与えているとの報告もあり⁴³⁾、高チロシン血症と関係している種々の機序によって、高度な血中チロシン高値は、脳や神経ヘダメージを与えることが示唆されている。

また、新生児マススクリーニング (NBS) で見つかった高チロシン血症 3 型の症例は、新生児スクリーニングで診断されなかった高チロシン血症 3 型の症例に比べて、精神神経学的予後がよく、知的障害が軽度であることが多い。血中チロシン値の管理が、精神神経学的予後に大きな影響を与えると考えられるが、血中チロシン値の管理が良好であっても神経学的評価は個々の症例によって異なる。

CQ2 : 高チロシン血症 2 型と 3 型に対する治療薬は存在しないのか？

高チロシン血症 2 型と 3 型の治療法は、特殊ミルクを使用した、チロシン・フェニルアラニンの制限を行うことであり、現時点では、有効な治療薬は存在しない。高チロシン血症のラットモデルでは、酸化ストレスが誘導され、さらにプロ炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6 および IL-10) によって誘導される炎症細胞が脳に動員されることが証明されている。2020 年、 ω -3 脂肪酸の投与によって、高チロシン血症モデルラットにおける脳でのプロ炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6 および IL-10) 値を低下させることを証明した報告⁴⁴⁾が出てきた。 ω -3 脂肪酸の有効性については、今後さらなる検討が必要であるが、 ω -3 脂肪酸は、治療薬の一つとして期待がもてるかもしれない。

CQ3 : 高チロシン血症 1 型において、肝移植後に NTBC は必要か？

肝移植後に NTBC の使用が必要かどうかについては、明確な結論が得られていない。肝移植後に尿中サクシニルアセトン排泄が持続し、腎不全が進行した症例の報告がある。また、尿中サクシニルアセトン排泄が持続したが、少量の NTBC を継続することで腎障害を防いだ報告もある。

- 1) Berger R, et al. : Deficiency of fumarylacetoacetate in a patient with hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1981 ; 114 : 37-44.
- 2) Russo PA, et al. : Tyrosinemia : a review. *Pediatr Dev Pathol* 2001 ; 4 : 212-221.
- 3) Chinsky JM, et al. : Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I : a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017 ; 19 : 1380-1395.
- 4) van Spronsen FJ, et al. : Hereditary tyrosinemia type I : a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994 ; 20 : 1187-1191.
- 5) Weinberg AG, et al. : The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1976 ; 88 : 434-438.
- 6) De Braekeleer M, et al. : Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet* 1990 ; 47 : 302-307.
- 7) Nakamura K, et al. : Tyrosinemia Type I in Japan : A Report of Five Cases. *Adv Exp Med Biol* 2017 ; 959 : 133-138.
- 8) 植田昭仁, 他 : NTBC を投与した後, 生体肝移植を行った高チロシン血症 I 型の 1 例. 特殊ミルク情報 2005 ; 41 : 23-26.
- 9) 伊藤道徳, 他 : NTBC の長期投与により良好な経過をとっているチロシン血症 I 型の 1 例. 特殊ミルク情報 2005 ; 41 : 27-30.
- 10) 加藤光広, 他 : 脳波異常, 痙攣を伴ったチロシン血症 II 型の 1 例. 脳と発達 1993 ; 25 : 558-562.
- 11) 村上京子, 他 : チロジン血症 II 型の 1 例. 皮膚臨床 1991 ; 33 : 1569-1572.
- 12) 高橋貢, 他 : チロジン血症 II 型 (Richner-Hanhart 症候群) の臨床的および酵素学的研究. 日小児会誌 1983 ; 87 : 2163-2169.
- 13) 土山晃, 他 : チロジン血症 II 型の臨床的ならびに肝酵素学的検索. 臨小児医 1986 ; 34 : 293-298.
- 14) 丸山友裕, 他 : チロジン血症 II 型にみられた角化異常について. 角化症研究会記録 1988 ; 3 : 11-14.
- 15) 西篠忍, 他 : チロジン血症 II 型 (Richner-Hanhart 症候群) の 1 例. 角化症研究会記録 1989 ; 4 : 71-73.
- 16) 南仁子, 他 : Richner-Hanhart syndrome の 1 例. 角化症研究会記録 2002 ; 16 : 18-20.
- 17) 小峰健太郎, 他 : 高チロシン血症 II 型 (Richner-Hanhart Syndrome) の 1 例. 皮の科 2004 ; 3 : 275-278.
- 18) Endo F, et al. : Four-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase deficiency with normal fumarylacetoacetase : a new variant form of hereditary hypertyrosinemia. *Pediatr Res* 1983 ; 17 : 92-96.
- 19) 遠藤文夫 : 遺伝性高チロシン血症. 小児内科 2003 ; 35 : 317-321.
- 20) de Laet C, et al. : Recommendations for the management of tyrosinaemia type I. *Orphanet J Rare Dis* 2013 ; 8 : 8.
- 21) Szymanska E, et al. : Tyrosinemia type III in an asymptomatic girl. *Mol Genet Metab Rep* 2015 ; 5 : 48-50.
- 22) Barroso F, et al. : TYROSINEMIA TYPE III : A CASE REPORT OF SIBLINGS AND LITERATURE REVIEW. *Rev Paul Pediatr* 2020 ; 38 : e2018158.
- 23) Macsai MS, et al. : Tyrosinemia type II : nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol* 200 ; 132 : 522-527.
- 24) Nakamura K, et al. : Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int* 2015 ; 57 : 37-40.
- 25) Imseis EM, et al. : Case of hepatocellular carcinoma in a patient with hereditary tyrosinemia in the post-newborn screening era. *World J Hepatol* 2017 28 ; 9 : 487-490.
- 26) Das AM, et al. : Diagnosing Hepatorenal Tyrosinaemia in Europe : Newborn Mass Screening Versus Selective Screening. *Adv Exp Med Biol* 2017 ; 959 : 125-132.
- 27) McKiernan PJ, et al. : Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child* 2015 ; 100 : 738-741.
- 28) Kienstra NS, et al. : Daily variation of NTBC and its relation to succinylacetone in tyrosinemia type I patients comparing a single dose to two doses a day. *J Inherit Metab Dis* 2018 ; 41 : 181-186.
- 29) Geppert J : Evaluation of pre-symptomatic nitisinone treatment on long-term outcomes in Tyrosinemia type I patients : a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; 12 : 154.
- 30) 日本肝移植研究会 : 肝移植症例登録報告. 移植 2015 ; 51 : 145-159.
- 31) Dehghani SM, et al. : Clinical and Para Clinical Findings in the Children with Tyrosinemia Referring for Liver Transplantation. *Int J Prev Med* 2013 ; 4 : 1380-1385.
- 32) Gokay S, et al. : The outcome of seven patients with hereditary tyrosinemia type I. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016 ; 1 ; 29 : 1151-1157.
- 33) Cerone R, et al. : Pregnancy and tyrosinaemia type II. *J Inherit Metab Dis* 2002 ; 25 : 317-318.
- 34) Rabinowitz LG, et al. : Painful keratoderma and photophobia : hallmarks of tyrosinemia type II. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 266-269.

- 35) 箕浦秀明, 他: 高チロシン血症 I 型治療薬ニチシノン (オーファディン® カプセル) の薬理学的特徴および臨床試験成績. 日薬理誌 2015 ; 146 : 342-348.
- 36) Das AM : Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type-1 (HT-1). Appl Clin Genet 2017 ; 10 : 43-48.
- 37) ThimmE. et al. : Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. J Inherit Metab Dis 2012 ; 35 : 263-268.
- 38) Walker H, et al. : Three Cases of Hereditary Tyrosinaemia Type I : Neuropsychiatric Outcomes and Brain Imaging Following Treatment with NTBC. JIMD Rep 2018 ; 40 : 97-103.
- 39) de Andrade RB, et al. : Tyrosine inhibits creatine kinase activity in cerebral cortex of young rats. Metab Brain Dis 2011 ; 26 : 221-227.
- 40) Macêdo LG, et al. : Effect of acute administration of L-tyrosine on oxidative stress parameters in brain of young rats. Neurochem Res 2013 ; 38 : 2625-2630.
- 41) De Prá SD, et al. : L-tyrosine induces DNA damage in brain and blood of rats. Neurochem Res 2014 ; 39 : 202-207.
- 42) Teodorak BP, et al. : Antioxidants reverse the changes in energy metabolism of rat brain after chronic administration of L-tyrosine. Metab Brain Dis 2017 ; 32 : 557-564.
- 43) D'Eufemia P, et al. : Increased nitric oxide release by neutrophils of a patient with tyrosinemia type III. Biomed Pharmacother 2009 ; 63 : 359-361.
- 44) Antonini R, et al. : Effects of omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory parameters after chronic administration of L-tyrosine. Metab Brain Dis 2020 ; 35 : 295-303.

3 シスチン尿症



疾患概要

シスチン尿症は腎尿細管と消化管上皮のシスチンおよび二塩基性アミノ酸(リシン, アルギニン, オルニチン)の再吸収障害であり遺伝性のアミノ酸トランスポーター異常症である。従来はヘテロ接合体の保因者におけるシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄レベル, すなわちシスチン輸送系と二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度によりⅠ～Ⅲ型に分類されてきた¹⁾。Ⅰ型は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)するが, Ⅱ, Ⅲ型は不完全な常染色体顕性遺伝(優性遺伝)し, 保因者でもアミノ酸尿を認める。原因遺伝子の解析の結果, Ⅰ型では2番染色体長腕に存在する *SLC3A1* (rBAT, heavy subunit) が責任遺伝子であることが判明した²⁾。また, ⅡおよびⅢ型では *SLC7A9* (b (0, +) AT, light subunit) が同定された^{3,4)}。その結果, 2つの病因遺伝子に基づいた新たな病型分類(A型, B型, AB型)が一般的になっている。

本症ではシスチンの再吸収障害により尿路内にシスチン結石が形成される。シスチンは酸性尿には溶けにくく, 溶解度を超えると結晶が析出し, 結石が形成され, 血尿, 腹痛, 腰背部痛, 尿路感染症状を呈する⁵⁾。乳児期は無症状で, 通常10～30歳で発現し, 尿路閉塞により腎不全をきたすことがある⁶⁾。診断は尿中シスチン排泄量の測定による。尿路結石の家族歴があり, 30歳未満の発症で再発性の場合は疑いが濃厚である。治療は水分摂取と尿アルカリ化が基本であるが, 結石を形成した症例では薬物療法や外科的治療も行われる。病型によりヘテロ接合体では尿中シスチン排泄が高値となることはあるが, 結石形成に至るのはまれである。

二塩基性アミノ酸(リシン, アルギニン, オルニチン)の再吸収も障害されるが, これらのアミノ酸にはシスチンと共有する経路とは別の代替輸

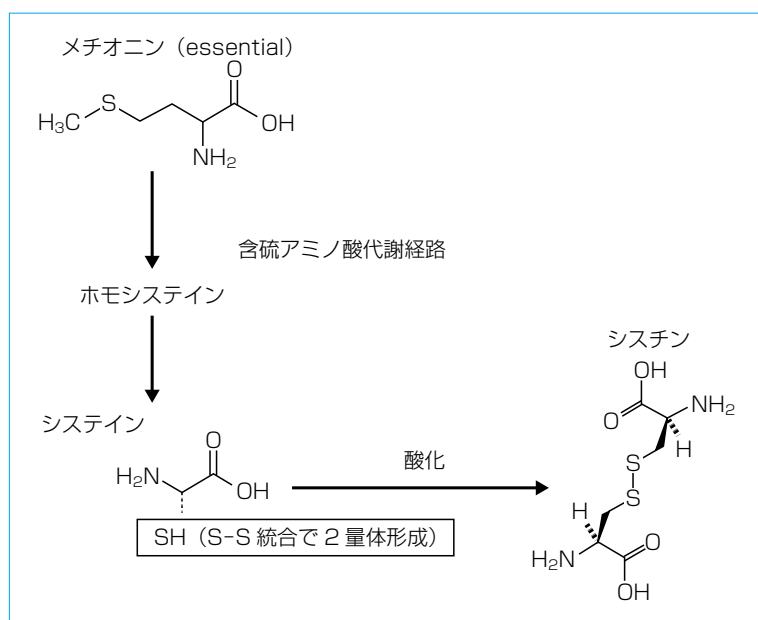


図 3-1 ● メチオニンからシスチンへの代謝経路

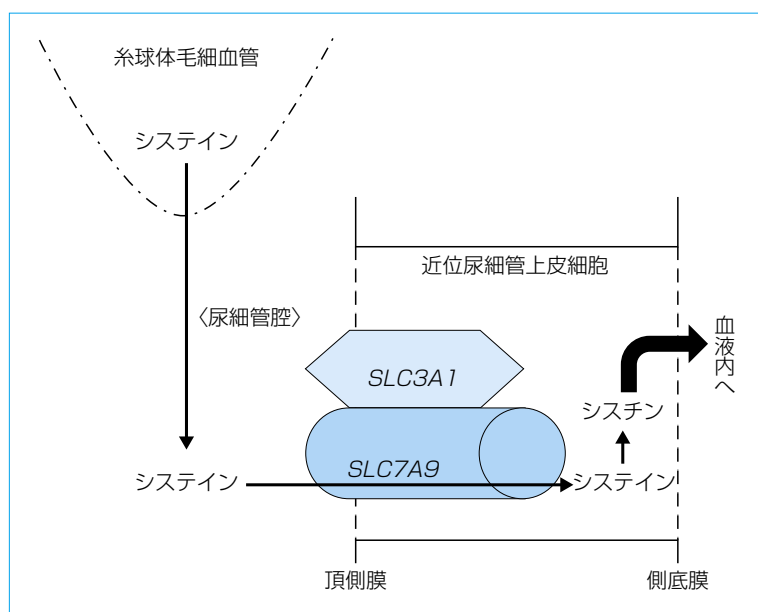


図 3-2 ● シスチン輸送系

糸球体毛細血管より尿管腔へ濾過されたシスチンは近位尿細管上皮の頂側膜にある *SLC3A1* と *SLC7A9* により構成されるシスチン輸送系（ヘテロ 2 量体）により細胞内へ入る。シスチンへ変換された後、側底膜より血液内へ移行する。

送機構が存在するため、臨床的問題は発生しない。これらのアミノ酸はシスチンよりも尿への溶解度が高いため、これらの排泄量が増加しても結晶や結石の形成をきたすことはない。これらの物質の吸収（およびシスチンの吸収）は小腸においても減少する。

1 代謝経路

図 3-1 および図 3-2 参照。

2 疫学

近位尿細管における遺伝性的異常により 2 万人に 1 人の頻度で発症する。尿路結石全体の 1～2% を占めるが、小児では 6～8% と頻度が上昇し、遺伝性結石症のなかでは最多となる⁷⁾。

診断の基準

1 臨床病型

シスチン輸送系および二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度により I～Ⅲ型に分類されてきたが^{8,9)}、3つの病型間での臨床症状の差異はなく病型診断の有用性は乏しかった。最近は責任遺伝子と病態との関連が明らかになり遺伝子型による分類が用いられている。

- ・ A 型：*SLC3A1* の両アレルに変異を有する。
- ・ B 型：*SLC7A9* の両アレルに変異を有する。
- ・ AB 型：*SLC3A1* と *SLC7A9* の片方のアレルに

それぞれ変異を有する。

この 2つの病因遺伝子に基づいた新たな病型分類と従前の分類との対応も提案され、遺伝子型による分類が用いられることが多い¹⁰⁾ (表 3-1)。

古典的な I～Ⅲ型の病型分類は表 3-2^{8,9)} とその説明を参照されたい。

2 主要症状および臨床所見

症状は血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症状が中心である。尿路閉塞により腎不全をきたすことがある。乳児期は無症状で経過することが多く、

表 3-1 ● 病因遺伝子に基づく病型分類

	病因遺伝子	蛋白 (トランスポーター)	従来の分類 (表 3-2 参照)
A 型	<i>SLC3A1/SLC3A1</i>	rBAT	I 型
B 型	<i>SLC7A9/SLC7A9</i>	b(0, +) AT	II 型・III 型 (86%), I 型 (14%)
AB 型	<i>SLC3A1/SLC7A9</i>	rBAT/b(0, +) AT	II 型・III 型

表 3-2 ● Rosenberg らによる古典的な病型分類

病型	I 型	II 型 (非 I 型)	III 型 (非 I 型)
遺伝形式	常染色体潜性 (劣性)	不完全顕性 (優性)	不完全顕性 (優性)
ヘテロのシスチン排泄 (mmol/gCr) *	正常 (0~100)	中等量 (990~1,740)	少量 (100~600)
ヘテロのシスチン腸管吸収	障害	正常	正常
二塩基性アミノ酸の腸管吸収	障害	障害	軽度障害
経口負荷と血中濃度	上昇しない	軽度上昇	遅延して上昇

I 型：小腸からのリシン、アルギニン、シスチンの吸収が完全に障害されている。II 型：小腸におけるシスチンの吸収がわずかに認めるが、リシン、アルギニンの吸収はみられない。III 型：小腸での二塩基性アミノ酸吸収はわずかに低下しているが、アミノ酸を経口負荷すると血中濃度が上昇する点が I、II 型と異なる。*本症は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) であるが、I 型ではヘテロ接合体の尿中アミノ酸排泄は正常である一方、II、III 型ではヘテロでもシスチンなどの排泄が増加している。

通常 10~30 歳で発現する。30 歳未満で前記の尿路結石を示唆する症状があり、家族歴がある場合に本症を疑う。また、診断技術の進歩により乳幼児期や学童期に診断される症例も報告されている。

1 人の患者で尿路結石の出現は一生の間に 50% 以上の確率であり、3/4 は両側性である¹¹⁾。成人症例の約 50% で高血圧症の合併があり、推算糸球

体濾過量 (eGFR) から正常腎機能を維持していると判断されるのは 25% にすぎず、多くが慢性腎臓病 (CKD) stage 2 あるいは 3 の腎機能障害を有する。成人症例の長期観察では心血管障害や腎不全に由来する症状を呈するリスクが極めて高い¹²⁾。

参考となる検査所見

1 一般血液・尿検査

尿路閉塞による腎機能障害が出現しない限り、一般血液検査での特徴的な所見はない。尿沈渣ではシスチン結晶は黄褐色の六方晶である。酸性側でシスチンの可溶性が低下し、尿 pH 7 では 300 mg/L (1,200 μ M) 以上の濃度となると結石が形成される。

2 画像診断

尿管結石が特徴的であり、腎盂または膀胱に結石が形成される。シスチン結石は放射線透過性が不良であるため、単純 X 線では結石陰影の確認が困難なことがある。サンゴ状結石の場合が多く超音波 (エコー) や CT による検査が結石の性状を明らかにする。

診断の根拠となる特殊検査

1 尿化学的定性反応 ***

尿中シスチンの過剰はニトロプルシド試験によ

り検出される (感度 72%, 特異度 95%)¹³⁾。

2 尿アミノ酸分析*

診断に最も重要であり、シスチンおよび二塩基性アミノ酸（リシン、アルギニン、オルニチン）の排泄増多を認める。確定診断は、400 mg/日（正常では30 mg/日以下）以上のシスチン排泄の増加によりなされる。ヘテロ接合体は30～400 mg/日、また正常は30 mg/日以下である。小児の随時尿で判定する場合は、1,000 $\mu\text{mol/gCr}$ 以上のシスチン排泄を確定診断の基準とする。ヘテロ接合体では100～999 $\mu\text{mol/gCr}$ （正常では100未満）である¹³⁾。ただし、尿中シスチン濃度がシスチン排泄量を正確に反映しないことに注意を要する。

3 経口負荷試験***

小腸でのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の吸収障害を認める。

4 血液アミノ酸分析*

通常の蛋白摂取量で血中アミノ酸値は正常範囲

である。おそらく別の吸収経路が働くか、ジベプチドの吸収によるものと考えられる。

5 シスチンの腎クリアランス*

症例によって様々である。また、生後1年以内では腎尿細管機能が未熟であるため、ヘテロ接合体とホモ接合体の鑑別がむずかしい場合がある。

6 遺伝子解析***¹⁴⁻¹⁷⁾

シスチントランスポーターを構成する2つの遺伝子（*SLC3A1*、*SLC7A9*）の変異解析を行う。日本人ではB型がA型の4倍以上と著明に多い¹⁸⁾。B型あるいはAB型のヘテロ接合体では、尿中へのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄は*SLC7A9*の変異の重症度と相関する。特に*SLC7A9*のP482L変異は日本人に頻度が高く、強ちにトランスポーター機能を抑制するため、ヘテロ接合体でも発症することがある^{18,19)}。

鑑別診断

尿路結石をきたす疾患すべてが鑑別の対象となる²⁰⁾。結石の種類ではシュウ酸カルシウムが最も多く、次が尿酸であり、シスチンは全体の約2%を占めるにすぎない。ただし、小児では6～8%と頻度が高く、鑑別の上位にあがる。カルシウム結石の危険因子は遺伝性高カルシウム尿症であり、血中カルシウムは正常であるが、尿中カルシウム

排泄が増加している。尿酸結石は、プリン体過剰摂取による高尿酸尿症が原因となることが多い。

シスチン尿症を伴う疾患として*SLC3A1*が位置する2p21領域の隣接遺伝子症候群があり、2p21欠失、hypotonia-cystinuria syndrome (HCS)、atypical HCSがある²¹⁾。

診断基準（図3-3）

1 疑診例

- ・30歳未満で尿路結石を示唆する症状か家族歴があり、ニトロプルシド試験あるいは尿アミノ酸分析で、シスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認めた場合、疑診とする。
- ・Ⅱ、Ⅲ型（遺伝子型ではB型あるいはAB型）は不完全な常染色体顕性遺伝（優性遺伝）し、保因者でもアミノ酸尿を認めるため、疑診例となりうる。また、2歳以下は腎尿細管機能の発達を考慮し、慎重に診断する必要がある。

2 確定診断例

- ・疑診例のうち、尿アミノ酸分析で、400 mg/日（正常では30 mg/日以下）以上のシスチン排泄の増加があった場合、確定診断例とする。ヘテロ接合体は30～400 mg/日程度のシスチン排泄である。**【診断の根拠となる特殊検査】の1 尿化学的定性反応～6 遺伝子解析**も参考になり、病型診断が可能となる。
- ・発症前型：症状がなく、尿アミノ酸分析で、シスチンおよび二塩基性アミノ酸の確定診断レベルの排泄増多を認めた場合。

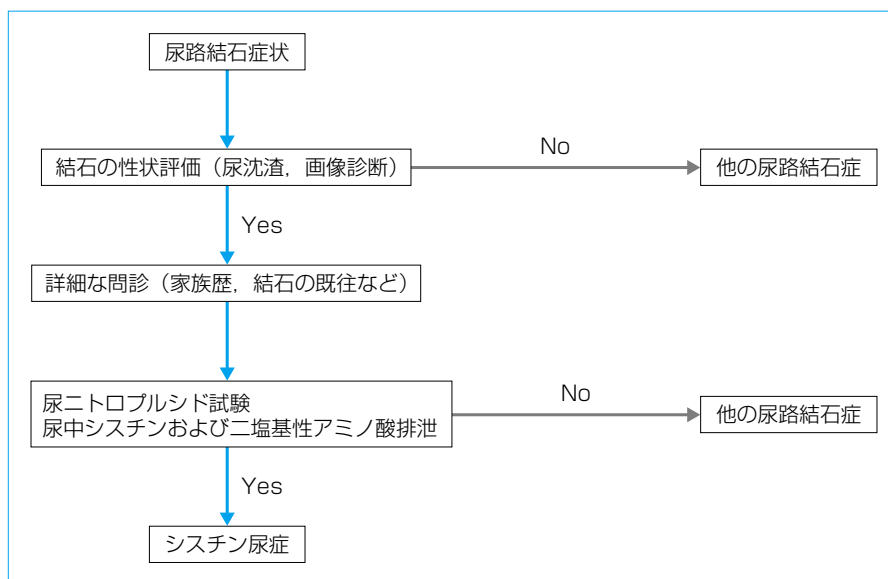


図 3-3 ● シスチン尿症の診断フローチャート

尿路結石症状を認めたら，尿中のシスチン結晶の検索と X 線や超音波（エコー）による画像診断を行う．結石の家族歴や既往を問診した後，尿ニトロプルシド試験および尿アミノ酸分析により診断を確定する．

重症度分類

指定難病ではなく，臨床的に重症度を分類する区分はない．

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない．

急性発作で発症した場合の診療

1 確定診断

尿路結石を示唆する症状（血尿，腹痛，腰背部痛，尿路感染）と家族歴があり，30 歳未満で症状を繰り返している場合に強く疑い，次の診断を行う．

2 急性期の検査

- ①画像検査：単純 X 線撮影や CT で比較的淡い結石陰影を認める．超音波（エコー）でも検出されるが，他の結石との鑑別はできない．
- ②尿検査：特徴的な六角形のシスチン結晶を認める．
- ③ニトロプルシド反応：化学的定性反応として今

でも有用である．

- ④尿中アミノ酸分析：シスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多のパターンを示す．

3 急性期の治療方針

尿路結石症による疼痛，尿路閉塞，尿路感染症に対症的処置が必要であり，鎮痛薬投与，カテーテル留置，抗菌薬投与などを行う．急性期の症状が緩和されたら結石除去を内科的あるいは外科的に行う（以下，**慢性期の管理**を参照）．

慢性期の管理

一次的な治療は、十分な水分摂取と薬物療法による尿アルカリ化による結石形成の抑制である。塩分や蛋白の摂取制限も必要となることがある。小児期に発症した症例のみならず、成人期症例も生涯にわたって結石形成の抑制が必要である。結石の再発や増大を繰り返す症例では、二次的な治療としてキレート薬による結石溶解療法が行われる。メルカプトプロピオニルグリシンとペニシラミンが代表的な薬剤であるが、成人期にわたる長期投与となるので、副作用発現に注意が必要である。外科的に碎石術も行われるが、安全性と結石が完全に除去される可能性を考慮して行う。キレート薬による薬物療法や外科治療の対象は成人症例が中心となり、3~6か月ごとの定期的な観察により適切な治療法の選択を行う。

1 食事療法 B

標準的な体重を維持し、塩分と蛋白摂取を控え、果実や野菜を積極的に摂取することにより食事療法の効果が期待できる。尿中 pH と体重は逆相関にあり、肥満度が増加するほど結石を形成しやすいので、体重のコントロールが重要である。食塩の摂取を1日6g以下（ナトリウムとして2.5g以下）とするとシスチンの排泄も減る。積極的な低メチオニン食は患者が受け入れにくく、効果が上がらない。むしろ動物性蛋白食品やナッツ類を制限するメニューにより、メチオニンとシスチンの摂取が低下する。1日蛋白摂取量が20g以下になるような極端な低蛋白食はむしろ有害であり、動物性蛋白を60%以下にするような構成比（最低40%は植物性蛋白）としたメニューを立案し、食事日誌をつける。ただし小児ではシスチン制限や低蛋白食は成長への影響を考慮し勧められない²²⁾。

2 薬物療法

① 溶解療法 B

シスチンの溶解度は300 mg/L (pH 7.0) であり、1日1,400 mgのシスチンを排泄させるとしたら5Lもの尿量が必要となる。現実的には尿量が3~4 L/日（小児^{23,24)}では最低2 L/日または2 L/

1.73 m²)となるのに十分なだけの水分摂取をさせ、尿中シスチン濃度を低下させることにより腎毒性を低減させることができる。また、尿 pH が低下する夜間における水分補給が特に重要である²⁰⁾。

重炭酸ナトリウム 1 mEq/kg、経口、1日2回または1日3回とアセタゾラミド 5 mg/kg (最大 250 mg)、経口、就寝時により pH 7.0~7.5 の尿アルカリ化を行えば、シスチンの溶解度を有意に上昇させることができる。また、クエン酸製剤（商品名ウラリット[®]）として1日2~6 g 内服も有効である。尿の過度のアルカリ化は、リン酸カルシウム結石を形成する可能性があり、注意を要する。

② キレート薬による薬物療法 B

(1) チオプロニン (チオラ[®]) *²⁵⁾

溶解度の高いシステイン-チオプロニン複合体が生成されて溶解度が50倍となり、シスチン濃度を低下させる。1日量として100 mg から開始し、1日4回（食後および就寝前）に服用する。最大量として40 mg/kg/日（最大量 2,000 mg/日）である。黄疸などの重篤な副作用が出現する可能性があり、定期的な肝機能検査が欠かせない。小児シスチン尿症患者に1日40 mg/kg 以上投与した場合、ネフローゼ症候群や蛋白尿などの副作用が現れるとの報告がある。

(2) D-ペニシラミン * *²²⁾

国内では本疾患は保険認可されていないため、適用外使用となる。ペニシラミン (7.5 mg/kg、1日4回、児童では250~1,000 mg、経口、1日4回) が有効であるが、その中毒性のために、使用には制限がある。全患者の約半数で発熱、発疹、関節痛などの中毒症状が発現し、また頻度は低くなるものの、ネフローゼ症候群、汎血球減少症、全身性エリテマトーデス様反応などを発症することもある。

(3) カプトプリル * *²²⁾

カプトプリル (0.3 mg/kg、経口、1日3回) はペニシラミンほど有効ではないが、中毒性ははるかに低い。チオール-システインジスルフィド複合体を形成する。高血圧合併例では使用する価値

がある。

前記の3つの薬剤は副反応に注意が必要であり、「**①溶解療法**」が有効でない場合にのみ使用すべきである。

3 手術療法 **C**

一般に経皮的腎碎石術 (PCNL)、体外衝撃波結石破碎治療 (ESWL)、経尿道的結石破碎術 (TUL) は成人だけでなく、小児の上部尿路結石に対する低侵襲治療として推奨されている²⁶⁾ **B**。

シスチン尿症の腎結石に対しても溶解療法と平行して実施されているが、破碎困難な症例も多く認める^{27,28)}。シスチン結石に対する溶解療法あるいは外科的治療法単独での治療が困難な症例では両者を組み合わせた治療の導入が必要である **C**。

- ・小児では結石のサイズと位置により手技が選択される。
- ・20 mm 以下：ESWL あるいは TUL が第一選択となる。
- ・20 mm 超：ESWL あるいは PCNL が選択の範疇に入る。

- ・巨大・サンゴ状腎結石では TUL+PCNL や腹腔鏡下腎盂切石術が選択され、小児でも安全に施行できる。

尿管結石は比較的排泄されやすい傾向があり、内科的治療を十分に行ったうえ、疼痛、水腎症、閉塞性腎盂腎炎の合併により外科的治療の適応を検討する。DJ ステンットの早期に留置による腎機能保護も大切となる。しかし、ステントにはシスチン結石が付着しやすく、必要最低限の日数とする²⁹⁾ **C**。

4 結石再発時の対応

急性期の治療方針で述べたように、尿路結石症による疼痛、尿路閉塞、尿路感染症に対症的処置を速やかに行う。特に梅雨期や夏は、発汗増加による脱水がきっかけになるので、補液を十分に行う。

5 移植医療

水腎症や閉塞性腎盂腎炎の進行により末期腎不全に至った症例では、腎移植が適応となり、治療効果も確認されているが、実施された症例は少ない³⁰⁾。

フォローアップ指針

1 一般的評価

内科的治療により結石のコントロールを行う際の指標として 24 時間の尿中シスチン排泄量と尿 pH を用いる **C**。

小児期は診断後、1~2 か月に 1 回の外来受診にて十分な水分摂取と服薬コンプライアンスを確認する。検尿にて尿のアルカリ化と低比重を確認する **C**。

青年~成人期では年3~4回の外来受診で、早朝

尿の尿比重・シスチン結晶の有無および尿中シスチン濃度を測定する。また、X線や超音波検査(エコー)により結石の有無を定期的に評価する **C**。

2 神経学的評価

病態の主座は腎臓であり、全身性の合併症がなければ特別な神経学的評価は必要ない。極めてまれな類縁疾患である hypotonia-cystinuria 症候群 (MIM #606407) では、乳児期から筋緊張低下と中枢神経病変を認める²¹⁾。

成人期の問題

1 食事療法を含めた治療の継続 **B**

保護者の管理が行き届きにくくなる高校生以後~20歳で結石再発の可能性が高い。飲水を怠ったり服薬を中断したりしていないかを確認すると同時に、患者本人の疾患とその治療への認識を高

める必要がある。治療が奏効し結石の予防をすれば、腎不全に陥ることはなく予後は良好となる、しかし内科的治療が奏効せず外科的にも結石除去もできなければ、成人期に最終的には5~17%が末期腎不全をきたす²⁹⁾。

2 飲酒

アルコールは茶やコーヒーなどカフェイン含有飲料と同様に利尿作用による脱水につながりやすく、結石形成性が高まることに注意する。

3 運動

定期的な運動は推奨されるが、水分補給に十分留意して行う。

4 妊娠と出産

妊娠女性においては体液管理がむずかしくなり、尿路結石が大きなリスクとなるため、結石が

ないことを妊娠前に確認することが望ましい²⁴⁾。また、キレート薬は妊婦に対する安全性は確立しておらず、治療の有益性が高まる場合のみ投与が可能である。

5 医療費の問題

定期的な受診による検査（画像診断も含む）と投薬による経済的負担が大きく、将来的に腎不全のリスクを抱えているので、小児期に引き続いて十分な医療が受けられるように費用の公的扶助が求められる。

文献

- 1) Rosenberg LE, et al. : Cystinuria : biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966 ; 45 : 365-371.
- 2) Calonge MJ, et al. : Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nature Genet* 1994 ; 6 : 420-425.
- 3) Feliubadaló L, et al. : Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo, +AT) of rBAT. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 52-57.
- 4) Font MA, et al. : Functional analysis of mutations in SLC7A9, and genotype-phenotype correlation in non-Type I cystinuria. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 305-316.
- 5) Akakura K, et al. : The longterm outcome of cystinuria in Japan. *Urol Int* 1998 ; 61 : 86-89.
- 6) 浅沼宏, 他 : 小児シスチン尿症の臨床的検討—結石治療とその長期再発予防の問題点. *日泌尿会誌* 1998 ; 89 : 758-765.
- 7) 坂本信一 : シスチン尿症. *泌外* 2011 ; 24 : 1925-1930.
- 8) Rosenberg LE : Cystinuria : genetic heterogeneity and allelism. *Science* 1966 ; 154 : 1341-1343.
- 9) Rosenberg LE, et al. : Intestinal absorption and renal extraction of cystine and cysteine in cystinuria. *N Engl J Med* 1965 ; 273 : 1239-1245.
- 10) Dollo Strologo L, et al. : Comparison between SLC3A1 and SLA7A9 cystinuria patients and carriers : a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2547-2553.
- 11) Knoll T, et al. : Cystinuria in childhood and adolescence : recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 19-24.
- 12) Kum F, et al. : Hypertension and renal impairment in patients with cystinuria : findings from a specialist cystinuria centre. *Urolithiasis* 2019 ; 47 : 357-363.
- 13) 江越賢一, 他 : シスチン尿症. *千葉医誌* 2000 ; 76 : 61-66.
- 14) Calonge MJ, et al. : Genetic heterogeneity in cystinuria : the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 9667-9671.
- 15) Font-Llitjós M, et al. : New insights into cystinuria : 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 58-68.
- 16) Barbosa M, et al. : Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet* 2012 ; 81 : 47-55.
- 17) Font-Llitjós M, et al. : New insights into cystinuria : 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 58-68.
- 18) 坂本信一, 他 : シスチン尿症 (シスチン結石). *腎と透析* 2017 ; 82 : 421-425.
- 19) Shigeta Y, et al. : A novel missense mutation of SLC7A9 frequent in Japanese cystinuria cases affecting the C-terminus of the transporter. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1198-1206.
- 20) 高山達也 : 尿路結石診療の現状と新展開—遺伝性尿路結石の最前線. *泌外* 2016 ; 29 : 1439-1447.
- 21) Parvari R, et al. : A recessive contiguous gene deletion of chromosome 2p16 associated with cystinuria and a mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 869-875.
- 22) Claes DJ, et al. : Cystinuria : mechanism and management. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 2031-2038.
- 23) D'Ambrosio V, et al. : Cystinuria : an update on pathophysiology, genetics, and clinical management. *Pediatr*

Nephrol 2022 ; 37 : 1705-1711.

- 24) Servais A, et al. : Cystinuria : clinical practice recommendation. *Kidney Int* 2021 ; 99 : 48-58.
- 25) 小出卓生, 他 : チオプロニン (DE-007) 錠のシスチン尿症を対象とした長期投与試験. *泌紀* 2003 ; 49 : 115-120.
- 26) 日本泌尿器科学会/日本泌尿器内視鏡学会/日本尿路結石症学会編 : 尿路結石症診療ガイドライン. 金原出版, 2013.
- 27) 武信康弘, 他 : 当院における小児尿路結石症の臨床的検討. *Jpn J Endourol* 2012 ; 25 : 165-172.
- 28) 石川真紀子, 他 : 十分な尿アルカリ化にもかかわらず尿路結石の再発したシスチン尿症の一幼児例. *日小児腎臓病会誌* 2011 ; 24 : 224-229.
- 29) 中西裕佳子, 他 : シスチン結石付着により尿管ステント抜去困難となったシスチン尿症の2例. *泌紀* 2013 ; 59 : 651-655.
- 30) Matsunami M, et al. : Successful pre-emptive kidney transplantation in a cystinuria patient with nephrolithiasis-related end-stage renal disease. *Ren Replace Ther* 2019 ; 5 : 30.

4 セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症



疾患概要

セピアプテリン還元酵素 (SR; EC 1.1.1.153) 欠損症 (MIM #182125) は, 2001 年, Bonafé らにより, 髄液中の 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) とホモバニリン酸 (HVA) の低値, ビオプテリンとジヒドロビオプテリンの高値を示す小児期発症の進行性精神・運動遅滞として初めて報

告された¹⁾. この3例は神経症状で発見され, 赤血球 SR 活性は正常であったが, 培養皮膚線維芽細胞のSR活性が低下していたと報告されている. このためSR欠損症の診断には皮膚生検による培養皮膚線維芽細胞でのSR活性の測定が必要である. この酵素の欠損症は高フェニルアラニン血症

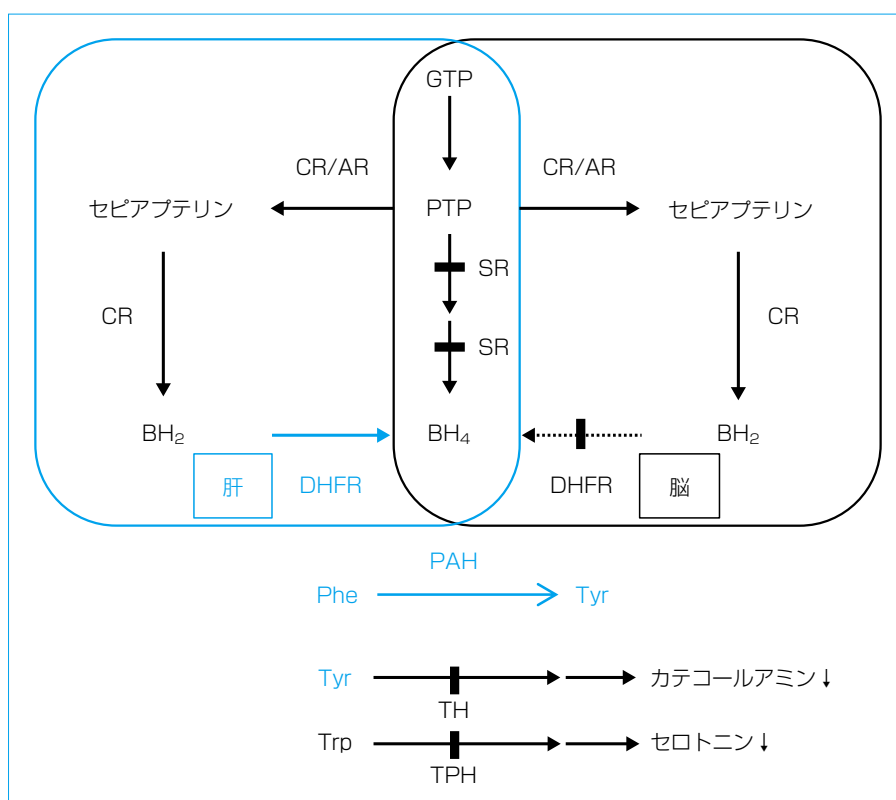


図 4-1 ●テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 生合成経路とセピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症における障害部位

Phe: フェニルアラニン, Tyr: チロシン, Trp: トリプトファン, PAH: フェニルアラニン水酸化酵素, TH: チロシン水酸化酵素, TPH: トリプトファン水酸化酵素, GTP: グアノシン三リン酸, PTP: 6-ピルボイルテトラヒドロビオプテリン, SR: セピアプテリン還元酵素, CR: カルボニル還元酵素, AR: アルドール還元酵素, DHFR: 葉酸還元酵素, BH₂: 7,8-ジヒドロビオプテリン, BH₄: テトラヒドロビオプテリン

■: 酵素の欠損部位. 青い線で囲った部分はセピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症における肝での BH₄ 合成の迂回路. 黒い線で囲った脳では葉酸還元酵素 (DHFR) 活性は極めて低くこの迂回路はほとんど働いていないと考えられる. 青い囲みと線は肝の代謝 (Pha 水酸化酵素). 黒い囲みと線は脳の代謝 (Tyr 水酸化酵素, Trp 水酸化酵素).

[Shintaku, H: Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. Curr Drug Metab 2002; 3: 123-131 より作成]

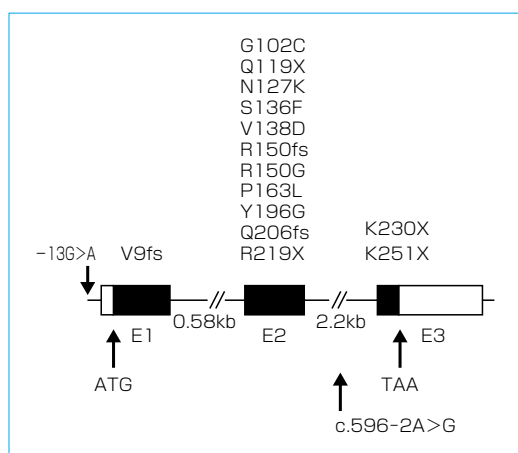


図 4-2 ● セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症の遺伝子の異常

[Friedman J, et al. : Sepiapterin reductase deficiency : a treatable mimic of cerebral palsy. Ann Neurol 2012 ; 71 : 520-530 を基に作成]

を伴わないため、新生児マススクリーニング (NBS) では発見できなかった。2005 年、Neville らによるマルタ島の家系 7 症例の検索から病像が明らかにされた²⁾。

SR 欠損症は 3 種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロbioプテリン (BH₄) の生合成にかかわる SR をコードする遺伝子の異常により、BH₄の欠乏をきたす常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式の先天代謝異常症である³⁾。肝臓では SR 以外の還元酵素の働きで BH₄が合成されるため、高フェニルアラニン血症はきたさないが、脳では SR 以外の還元酵素の働きが弱く、必要な BH₄は合成されないため、カテコールアミンおよびセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH₄欠損症と同様の中樞神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症をきたさないため、NBS では発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる⁴⁾。

1 代謝経路

SR はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸 (還元型 : NADPH) の存在下に 6-ピルビルテトラヒドロbioプテリン (PTP) から BH₄を合成する (図 4-1)⁵⁾。ヒト SR は、261 個のアミノ酸より構成され推定分子量は約 56 kDa の均一な

サブユニットの 2 量体構造をとる。ヒトの SR 遺伝子 (SPR) は、2 番染色体 (2p14-p12) に位置し、3 つのエクソンにより構成されるが、遺伝子変異の多くはエクソン 2 に位置している⁶⁾ (図 4-2)⁷⁾。

培養皮膚線維芽細胞の分析により、SR 活性の低下が明らかにされ、2p14-p12 に位置する SR 遺伝子 (SPR) 異常が病因として解明された。しかし、BH₄生合成系酵素の異常にもかかわらず、高フェニルアラニン血症をきたさない病態については不明な点もある。Bonafé らは、ヒトの肝臓では SR が欠損していてもアルドース還元酵素 (AR) が PTP を 6-ラク Toil テトラヒドロbioプテリン (LTP) に還元し、この LTP は非酵素的にセピアプテリンとなり、カルボニル還元酵素 (CR) が 7,8-ジヒドロbioプテリン (BH₂) に還元し、これを葉酸還元酵素 (DHFR) が BH₄に還元するとしている¹⁾ (図 4-1 左の青色で囲んだ部分)。しかし、脳では DHFR 活性が低いと BH₄を合成できず、神経伝達物質の欠乏をきたす (図 4-1 右の黒色で囲んだ部分) と説明している。

他方で、Iino らは、ヒトの肝臓ではアルドースケト還元酵素 (AKR1C3) が PTP を 1'-ヒドロキシ 2'-オキソプロビルテトラヒドロbioプテリンに還元し、これをさらにもう一つのアルドースケト還元酵素 (AKR1B1) が BH₄に還元するため、SR が欠損していても高フェニルアラニン血症にはならないとしている⁸⁾。

いずれの仮説にせよ、髄液中ではセピアプテリンと BH₂が増加しているが、DHFR 欠損症と同様、活性型の BH₄は欠乏し、チロシン水酸化酵素 (TH) とトリプトファン水酸化酵素 (TPH) の両方の活性が低下する。

2 疫学

おもに地中海周辺で患者の報告が多く、地中海地域に患者血統が存在する可能性が示唆されている。2009 年度に施行した厚生労働省研究班による全国調査では患者は見出されなかったが⁹⁾、その後、わが国においても、典型例が診断されるとともに軽症例も報告されるようになってきた¹⁰⁾。

診断の基準

1 臨床病型

病型分類は提唱されていないが、症状および重症度は患者ごとに異なる。

2 主要症状および臨床所見（**診断基準** 5 診断基準 項目①参照）

Neville らの報告では、全7例で乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示した²⁾。そのうち6例では、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作（OGC）を示し、5例には初期に低緊張を伴うジストニア、2例に Parkinson 病様の振戦が認められた。乳児期には全例が体幹の筋緊張低下を示した。乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めた

症例もあった。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、睡眠後に OGC の消失をみた症例もあった。また、運動症状からは瀬川病 action type と類似の病変、すなわち視床下核へ入力する黒質線条体終末部のドパミン欠失が予想される。

Friedman らは、SR 欠損症患者 43 例の臨床像を報告し、ほとんどの症例が、運動発達遅滞と言語発達遅滞、体幹の筋緊張低下、ジストニア、筋力低下、OGC を示した⁷⁾。症状の日内変動と睡眠による改善が乳児期から小児期になると明らかとなってくる。平均発症時期は7か月にもかかわらず、多くの例において脳性麻痺と診断され、精査が行われず、9歳頃に診断がついていた。

診断の根拠となる特殊検査

1 髄液プテリジン分析

ピオプテリン値は高値であるが活性型の BH₄ は低下しているのが特徴で、培養皮膚線維芽細胞の

SR 活性の測定、SR 遺伝子（SPR）解析を行い診断する。

鑑別診断

SR 欠損症は、日内変動を伴う運動障害、L-ドパに反応が良好であるため、症状や薬剤反応性が類似する瀬川病、若天性 Parkinson 病との鑑別が

重要となる。他の BH₄ 欠損症との鑑別はプテリジン分析により可能。芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症は L-ドパには反応しないため区別される。

診断基準

1 症状

- ①認知機能発達遅滞が認められる。
- ②日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作が認められる。
- ③初期に低緊張を伴うジストニア、Parkinson 病様の振戦が認められる。
- ④乳児期には体幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。
- ⑤睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、睡眠後に OGC の消失をみることもある。

2 検査所見

- ①髄液 HVA、5-HIAA 値は低値（正常下限以下）である *（表 4-1）¹¹⁾。
- ②髄液プテリジン分析で、セピアプテリンが検出される（通常は検出されない）**。
参考所見として、ネオプテリンは正常、ピオプテリン、ジヒドロピオプテリンが高値となることが知られているが、正常であっても除外はできない（正常上限以上）である（表 4-1）¹¹⁾。
- ③赤血球ではなく培養皮膚線維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする **。

表 4-1 ● 髄液中のプテリジン分析—ホモバニリン酸 (HVA) と 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の正常範囲

年齢	N (nM)	B (nM)	HVA (nmol/L)	5-HIAA (nmol/L)	HVA (ng/mL)	5-HIAA (ng/mL)
新生児	15~35	20~70	300~1000	144~800	57.3~191.2	26.4~146.5
1 か月~1 歳	12~30	15~40	295~932	114~336	56.4~178.2	20.9~61.5
2~4 歳	9~20	10~30	211~871	105~299	40.3~166.5	19.2~54.8
5~10 歳	9~20	10~30	144~801	88~178	27.3~153.1	16.1~32.6
11~16 歳	9~20	10~30	133~551	74~163	25.4~105.3	13.6~29.9
17 歳以上	9~20	10~30	115~488	66~141	22.0~93.3	12.1~25.8

N：ネオプテリン，B：ピオプテリン，HVA：ホモバニリン酸，5-HIAA：5-ヒドロキシインドール酢酸

[Blau N, et al. : Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. In : Blau N, et al., eds. : Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. Springer-Verlag, 2014 : 3-21 を基に作成]

3 鑑別診断

BH₄欠損症，瀬川病，若年性 Parkinson 病，芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症。

4 遺伝学的検査

SR 欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析を行い，2つのアレルに病因となる変異が同定されること*。

5 診断基準

① 疑診

① 症状のうち1項目以上かつ② 検査所見のうち1項目以上を満たし，③ 鑑別診断の鑑別すべき疾患を除外したもの。

② 確定診断

① 症状のうち1項目以上かつ② 検査所見のうち1項目以上を満たし，③ 鑑別診断の鑑別すべき疾患を除外し，④ 遺伝学的検査を満たすもの。

新生児マススクリーニング (NBS) で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

ジストニアや OGC が長時間持続する可能性がある。

慢性期の管理

1 食事療法

特異的な食事療法はない。

2 薬物療法

SR 欠損症ではドパミンを含むカテコールアミン類やセロトニンの低下が示唆されるため，治療には神経伝達物質の前駆物質である L-ドパと 5-

ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 補充療法が必要である。BH₄は血液脳関門を通らないため，BH₄の投与は中枢神経症状には無効である。運動症状には脱炭酸酵素阻害薬を含む L-ドパが著効を呈し，球症状，眼症状，振戦は完全に消失する。全例で歩行は可能となるが，歩行パターンは改善

しない。これは、移動運動（ロコモーション）の障害の存在を示す。しかし、振戦、ジストニアは軽度であるが残り、また症例によっては振戦が出現したり、治療前に振戦をみた症例ではL-ドパ投与後に書痙を示した例がある。また、2歳時に筋緊張低下、軽度認知機能の低下で発症、6歳で車いす使用となり、14歳でジストニアが発現した症例では、14歳時のL-ドパと5-HTPが劇的効果を示したことが報告されている。

これらの薬物はいずれも1日3～4分割して内服させるが、投与量・投与時刻は症例により様々

で、臨床症状、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（髄液中HVA、5-HIAA）により適宜変更する必要がある。具体的なL-ドパと5-HTPの投与方法は、初期投与量は0.5～1 mg/kgと少量から開始し、10 mg/kgを目標に徐々に増量する。5-HTPの投与量はL-ドパよりも少量で充足することが多い¹²⁾。

3 Sick day の対応

発熱や薬物療法の内服が困難な場合は、L-ドパの不足による症状の出現に注意が必要。

フォローアップ指針

1 一般的評価と栄養学的評価

めやすとして3か月ごとに血液一般検査、血液生化学検査（血中プロラクチン、カテコールアミンを含む）を行う。神経伝達物質の補充量の過不足は血液生化学検査では評価は困難であり、精神運動発達障害、気分障害などの臨床所見の有無を確認しながら、適宜、髄液中プテリジン分析、HVA、5-HIAA値の測定をする。年齢別の髄液中

HVA、5-HIAA値の正常値（表4-1）¹¹⁾の下限以上に保つことを目標にする。

2 神経学的評価

定期的な知能発達検査（乳幼児では新版K式、学童以降はWISC-IVが推奨されるが、津守・稲毛式や遠城寺式など簡易な検査でも代用可）を行う。また、適宜、脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の課題

① 食事療法を含めた治療の継続

生涯にわたり、前記薬物療法継続が必要である。特に成人期になり、独立した生活を営む場合に、L-ドパの怠薬により、無動・寡動が起こり、生命にかかわる危険性があるため、見守りなど何らかの安全策が必要となる。

② 飲酒

一般的に神経症状に影響を与えるので推奨はできない。

③ 運動

基本的に運動制限は不要であり、通常の日常生活に支障が出ることはまれであると思われる。

ロコモーションの障害が進行している場合には、

身体機能の維持のための理学療法が推奨される。

④ 妊娠・出産

妊娠、出産に関する本疾病におけるリスクに関する報告はない。本疾病は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式の疾患であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

⑤ 医療費の問題

本疾病は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。しかし、5-HTPの薬剤がなく、サプリメントとして購入し、内服する場合には経済的負担がある。運動機能の障害の進行に伴う医療的ケアの負担も懸念される。

- 1) Bonafé L, et al. : Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 269-277.
- 2) Neville BG, et al. : Sepiapterin reductase deficiency : A congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 2005 ; 128 : 2291-2296.
- 3) 新宅治夫 : BH₄ 欠乏症の分子遺伝学. 日マス・スクリーニング会誌 2004 ; 14 : 9-16.
- 4) 新宅治夫 : バイオプテリンと小児神経疾患. 脳と発達 2009 ; 41 : 5-10.
- 5) Shintaku, H : Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 2002 ; 3 : 123-131.
- 6) Thöny B, et al. : Human GTP-cyclohydrolase I gene and sepiapterin reductase gene map to region 14q21-q22 and 2p14-p12, respectively, by in situ hybridization. *Genomics* 1995 ; 26 : 168-170.
- 7) Friedman J, et al. : Sepiapterin reductase deficiency : a treatable mimic of cerebral palsy. *Ann Neurol* 2012 ; 71 : 520-530.
- 8) Iino T, et al. : Tetrahydrobiopterin is synthesized from 6-pyruvoyl-tetrahydropterin by the human aldo-keto reductase AKR1 family members. *Arch Biochem Biophys* 2003 ; 416 : 180-187.
- 9) 新宅治夫, 他 : 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書 (平成 21 年度総括・分担研究報告書). 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野 (研究代表者 新宅治夫). 2010.
- 10) Nakagama Y, et al. : Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency : Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet* 2019 ; 5 : 1-3.
- 11) Blau N, et al. : Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. In : Blau N, et al., eds. : *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer-Verlag, 2014 : 3-21.
- 12) Opladen T, et al. : Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis* 2020 ; 15 : 126.

5

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症



疾患概要

芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) は芳香族アミノ酸から炭酸を取り除いて生体活性アミンを産生する酵素である。この酵素の欠損症はカテコールアミンやインドールアミン (セロトニン) などの神経伝達物質の産生が低下し、中枢神経障害を発症する極めてまれな遺伝疾患で、1990 年、イギリスの Hyland と Claytonni によって最初に報告された¹⁾。

厚生労働省は難病対策として、難治性疾患克服研究事業で行った小児神経伝達物質病研究班の成果を難治性疾患研究班情報 (研究奨励分野) として難病情報センターを通じてホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/615>) 上に公開している。

AADC は、L-ドパをドパミンに、5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) をセロトニン (5-HT) に脱炭酸化する酵素であり、神経伝達物質であるドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン、セロトニンの合成に必須の酵素である。その欠損症の典型例は、乳児期早期からの発達遅滞、間欠的な眼球回転発作 (OGC) などの眼球運動異常および四肢ジストニアで発症し、髄液中のホモバニリン酸 (HVA) および 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の低値など、特徴的な所見で診断される。ドパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが、予後は不良で、多くは寝たきりの発語のない状態にとどまる。

1 代謝経路

7p12.1-p12.3 に存在する AADC 酵素蛋白をコードする遺伝子の異常に起因する遺伝疾患で常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式である。AADC 活性の欠損は L-ドパからドパミンの産生が低下し、ノルアドレナリンとアドレナリンの産生も低下する

ため、すべてのカテコールアミン産生の低下が引き起こされる。同時に、5-HTP からセロトニンの産生も低下する。このため髄液検査では、AADC の基質 (L-ドパおよび 5-HTP) とその代謝産物である 3-O-メチルドパ (3-OMD) の髄液中濃度が上昇し、生成物のカテコールアミンとセロトニンの代謝産物である HVA と 5-HIAA は著減している (図 5-1)²⁾。

血漿中ドパ脱炭酸活性は低下し、多くは測定感度以下となる。遺伝子変異は 30 数例の報告があり、多くはミスセンス変異である^{3,4)}。台湾においては、単一のフレームシフト変異の集積 (IVS6+4A>T) が報告⁵⁾されている。現在のところ、ミスセンス変異の集積傾向はない。L-ドパ反応性の軽症例で報告された基質結合部位でのアミノ酸置換を起こす p.[G102S] 変異や軽症例の p.[S250F] など特徴的な変異も見つかっている⁵⁾。

2 疫学

2009 年度に施行された厚生労働省難治性疾患克服研究事業「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究班」(主任研究者 新宅治夫) による全国調査では、患者として明らかになったのは 2 家系の 3 人であった⁶⁾。極めてまれな遺伝疾患であり、世界の報告でも 100 例に満たない⁶⁾。

このため、日本の AADC 欠損症の患者家族は「小児神経伝達物質病家族会 (JPND)」を立ち上げ AADC 欠損症以外の小児神経伝達物質病全般にかかわる希少疾患患者家族にホームページ (小児神経伝達物質病家族会: <https://jpnd.org/>) を通じて情報提供を行っている。現時点では、8 人の患者が診断を受けている。

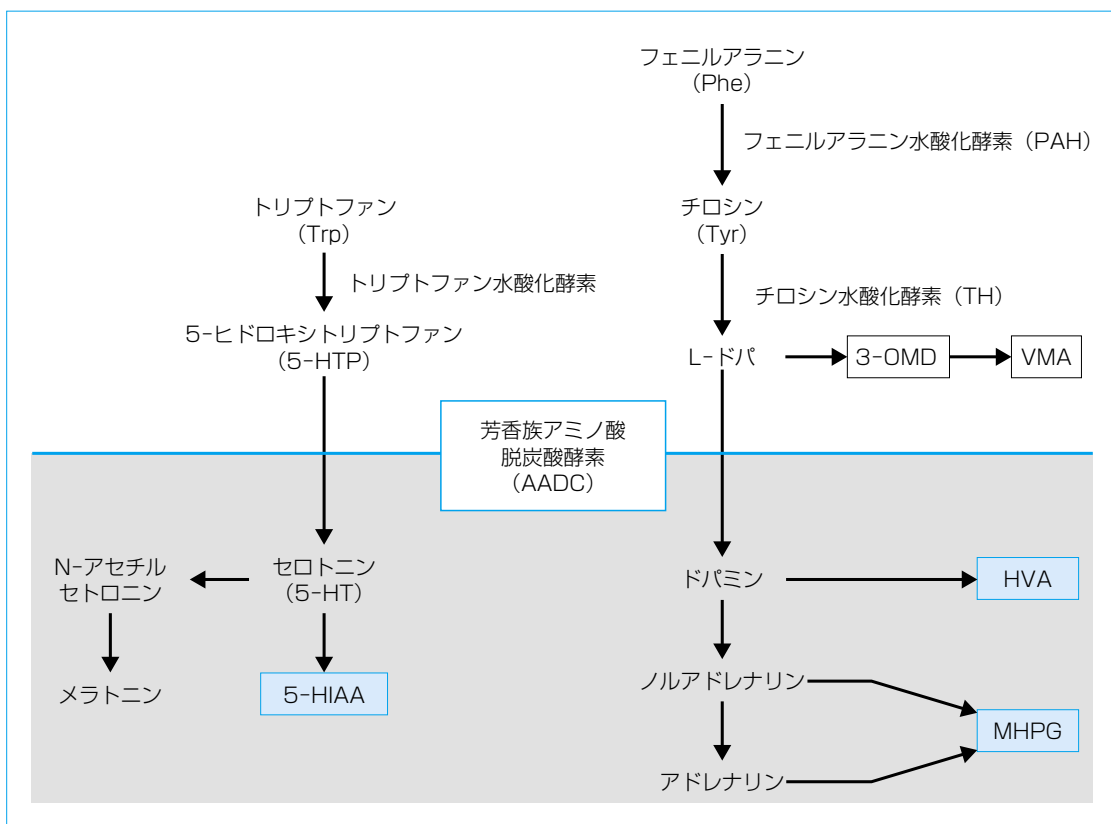


図 5-1 ●モノアミン代謝と AADC 欠損症における異常部位

AADC 欠損症ではグレーの網かけ部分の代謝が低下し代謝産物の HVA, MHPG, 5-HIAA (色の網かけ囲み) が低下する。3-OMD：3-O-メチルドパ, VMA：パニリルマンデル酸, HVA：ホモパニリン酸, MHPG：3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, 5-HIAA：5-ヒドロキシインドール酢酸

〔加藤光広：AADC 欠損症の臨床像と病態生理。In：新宅治夫，他：小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書（平成 21 年度総括・分担研究報告書）。厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野（研究代表者 新宅治夫）。2010：15-16 を基に作成〕

診断の基準

1 臨床病型

症状および重症度は，患者ごとに異なる。

Wassenberg らは，コンセンサスガイドラインにおいて，全介助が必要な場合を重症型（80%），精神遅滞が軽度で独歩可能な場合を軽症型（5%），その中間を中間型（15%）と分類している⁷⁾。

2 主要症状および臨床所見

典型例では，6 か月以内に間欠的な OGC と四肢のジストニアで発症し，精神運動発達は遅滞する。そのほかに頻度の高い症状としては，随意運動の障害，易刺激性，ocular convergence spasm，

口腔顔面ジストニア，ミオクローヌスなどがある（表 5-1）²⁾。

診察では，筋緊張の低下と，Babinski 反射は陰性化しているが，深部腱反射の亢進が認められる。患者の多くは，寝たきりで発語のない状態であるが，筋緊張低下と眼瞼下垂を主症状として独歩と会話が可能な症例や，運動障害を伴わず自律神経症状のみを呈する症例も報告されている⁸⁾。

AADC 欠損症では，ドパミン産生が低下するため，線条体の機能不全はジストニアと随意運動の障害の原因となる（表 5-2）²⁾。

表 5-1 ●AADC の主要徴候（出現頻度）

運動障害	100%
眼球回転発作（OGC）	100%
自律神経障害	92%
他の不随意運動	69%
不快気分・精神不安感	69%
睡眠障害	62%
日内変動・睡眠後の改善	54%

〔加藤光広：AADC 欠損症の臨床像と病態生理。In：新宅治夫，他：小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書（平成 21 年度総括・分担研究報告書）。厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野（研究代表者 新宅治夫）。2010：15-16 を基に作成〕

末梢のカテコールアミン不足は、突発的な発汗、鼻閉、息止め、便秘や下痢、眼瞼下垂などの自律神経症状を引き起こす（表 5-3）²⁾。また、低血糖による意識障害やけいれんを起こすことがある。アドレナリンの低下は低血糖を引き起こし、前頭前野の機能不全が精神遅滞症状の原因の一つとなっていると考えられる。

セロトニンの不足は、睡眠障害を引き起こす。これは、睡眠ホルモンであるメラトニンがセロトニンから合成されるため、本疾患でのメラトニン合成障害が理由と推測される（表 5-1）²⁾。

表 5-2 ●AADC 欠損症の不随意運動

・ジストニア ▶眼球回転発作（OGC） ▶四肢ジストニア ▶刺激誘発ジストニア ▶頭頸部ジストニア ▶ミオクローヌス/顕著な驚愕	高頻度 ↑ ↓ 低頻度
・遠位舞蹈病 ・Parkinson 症状 ・舞蹈アテトーゼ/アテトーゼ ・屈曲スバズム ・振戦 ・頭部前屈	

〔加藤光広：AADC 欠損症の臨床像と病態生理。In：新宅治夫，他：小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書（平成 21 年度総括・分担研究報告書）。厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野（研究代表者 新宅治夫）。2010：15-16 を基に作成〕

表 5-3 ●AADC 欠損症の自律神経症状

・気分不快感・精神不安感 ・体温調節障害 ・鼻閉・唾液分泌過多 ・眼瞼下垂・瞳孔変化 ・低血圧 ・徐脈 ・四肢末端循環障害 ・腸管蠕動障害・呼吸異常	高頻度 ↑ ↓ 低頻度

〔加藤光広：AADC 欠損症の臨床像と病態生理。In：新宅治夫，他：小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書（平成 21 年度総括・分担研究報告書）。厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野（研究代表者 新宅治夫）。2010：15-16 を基に作成〕

参考となる検査所見

1 血中プロラクチンの上昇

ドパミンの合成障害で上昇するとされ、AADC 欠損症患者の約半数で上昇したとの報告がある⁷⁾。プロラクチン値は年齢別基準値にて判断する⁹⁾。ただし、プロラクチンが正常であることは AADC 欠損症を除外するものではない。

2 頭部 MRI

24%の症例で脳萎縮、白質変性、脳梁の菲薄化、髄鞘化の遅延などの所見を示した³⁾。AADC 欠損症の多くでは頭部MRIは正常であるが、他の疾患

と鑑別するうえで参考となる。

3 PET・SPECT 検査

ドパミン合成障害を反映して、¹⁸F-dopa PET 検査で線条体への取り込みが消失する^{10,11)}。TRO-DAT-1 SPECT 検査では線条体への結合が確認できるなど、脳の構造、特に線状体のドパミン神経終末の構造は保たれていると考えられている。しかし、FDG-PET 検査では、ドパミン神経の投射が多い、線条体と前頭前野での糖代謝低下の所見が報告されている¹²⁾。

診断の根拠となる特殊検査

AADC 欠損症では、およそ半数に哺乳障害、低体温、低血糖などの新生児期の異常の既往を認めることが特徴の一つである。このような症例では、ジストニアや脳性麻痺との鑑別のため、髄液検査と血漿中酵素活性の測定を行う。

1 髄液検査

AADC の基質（L-ドパおよび 5-HTP）とその代謝産物である 3-OMD の髄液中濃度が上昇し、

生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物である HVA、5-HIAA は著減している。

2 血漿中ドパ脱炭酸酵素活性

低下または測定感度以下となる。

3 遺伝子解析

遺伝子変異は 30 数例の報告があり、多くはミスセンス変異であるが、現在のところ、ミスセンス変異の集積傾向はない。

鑑別診断

AADC 欠損症は、てんかんの合併頻度は高くないが脳波異常を伴う症例もあり、その場合は、ジストニアの診断が遅れることもある。また、脳性麻痺との鑑別が困難な場合もあり、正しく診断を受けていない症例も多いと考えられる。このため、AADC 欠損を疑って髄液の検査や血漿中の酵素活性の測定をすることが、診断には重要である。しかし、AADC 欠損症の患者の尿中代謝産物の排泄が、むしろ亢進しているという報告もあり、注意が必要である¹³⁾。

表 5-4 に鑑別疾患を示した。

表 5-4 ● AADC 欠損症の鑑別疾患

- ・脳性麻痺
- ・瀧川病
- ・若年性 Parkinson 病
- ・セピアプテリン還元酵素（SR）欠損症
- ・コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素（SSADH）欠損症
- ・グルコーストランスポーター 1（GLUT1）欠損症
- ・テトラヒドロピオプテリン（BH₄）欠損症
 - ▶ GTP シクロヒドロラーゼ 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-4α-カルビノールアミン脱水酵素（PCD）欠損症

診断基準

1 臨床症状

- ① 新生児期より哺乳障害、低体温、低血糖などの異常を認める。
- ② 乳児期早期からの間欠的な OGC などの眼球運動異常と四肢ジストニアで発症する。
- ③ 認知機能発達遅滞が認められる。

2 検査所見

- ① L-ドパおよび 5-HTP とその代謝産物である 3-OMD の髄液中濃度が上昇し、HVA、5-HIAA は著減（正常下限以下）している。
- ② 血漿の AADC 活性は、極めて低値である¹⁴⁾。

3 遺伝学的検査

AADC 遺伝子と考えられている DDC の遺伝子

解析を行い両方のアレルに病因となる変異が同定されること。

4 診断のカテゴリー

① 疑診

1 臨床症状のうち 1 項目以上 + 2 検査所見のうち 1 項目以上を満たし、鑑別すべき疾患を除外したもの。

② 確定診断

1 臨床症状のうち 1 項目以上 + 2 検査所見のうち 1 項目以上を満たし、鑑別すべき疾患を除外し、3 遺伝学的検査を満たすもの。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

ジストニア発作（クライシス）を起こす場合があり、長時間の筋緊張は、呼吸障害や横紋筋融解からの腎不全を引き起こすなど生命を脅かす危険性がある。また、末梢のカテコールアミン不足による突発的な発汗、鼻閉、息止め、便秘や下痢、眼瞼下垂などの自律神経症状としての急性発作を引き起こす可能性がある。徐脈や痛み刺激から心停止に至った症例の報告もある¹⁵⁾。低血糖による意識障害やけいれんが起こることがあり、鑑別が必要となる。

1 確定診断

診断基準の項参照。

2 急性期の検査

気道および循環の評価のためのバイタルサイン、低血糖の有無、血液ガス検査、一般生化学検

査。

3 急性期の治療方針

バイタルサインをモニターしながら、臨床症状の原因に対しての対症療法を行う。集中治療室（ICU）での管理が必要となることもある。ジストニア発作の場合には、補液と栄養の確保、ベンゾジアゼピン系薬剤などによる鎮静を考慮する。使用を避けるべき薬剤としては、抗ドパミン、抗アドレナリン、抗セロトニン作用のある薬剤（メトクロプラミド、ハロペリドール、フェノチアジン系薬剤）である。悪心に対する薬剤が必要な場合は、オンダンセトロンは抗セロトニン作用があるため慎重投与が必要である。ドンペリドンは、少量から開始しても構わない。

慢性期の管理

1 食事療法

特異的な食事療法はない。

2 薬物療法

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害薬、補酵素であるビタミン B₆などを用いた薬物治療が行われる。自律神経症状に対しては抗コリン薬、睡眠障害に対してはメラトニン投与の報告もあるが、エビデンスが十分ではない⁷⁾。特殊治療として、p.[G102S]、p.[R347Q]、p.[R160W]などの L-ドパの結合部位に変異をもつ場合にのみ、L-ドパ投与（カルビドパの合剤は避ける）が有効との報告がある¹⁶⁾。L-ドパ投与中は、髄液中の 5-MTHF の低下に注意し、フォリン酸の補充を行う必要がある¹⁷⁾。

薬物療法は、典型例に対して効果が限定的である。重症例においては、症状の進行とともに嚥下

困難や呼吸障害が出現し、最重症例では乳幼児期に肺炎で死亡する場合があります。予後不良である。

3 遺伝子治療

AADC 欠損症では脳の構造が保たれていること、さらに AADC 遺伝子の導入は Parkinson 病の治療として研究されている手法が流用できることが有利な点である^{18,19)}。

台湾ではすでに 10 人以上、わが国でも 6 人の AADC 欠損症の患者に遺伝子治療が行われた。正確な位置に遺伝子が導入された症例では、寝たきりの状態から歩行が可能になり、精神運動機能の著明な改善が得られた^{20,21)}。

4 Sick day の対応

軽微な感染、痛みなどのストレスを契機に、急性発作を起こすことがあるため、バイタルサイン、血糖に注意する。

フォローアップ指針

1 一般的評価と栄養学的評価

臨床症状の程度に合わせて、多職種が連携して生活を支援することが望ましい。運動障害、嚥下機能障害がある場合には、理学療法を取り入れて二次的障害を予防する。

2 神経学的評価

定期的な神経学的診察により、投与量の調整が必要となる。知能発達検査（乳幼児では新版K式、学童以降はWISC-IVが推奨されるが、津守・稲毛式や遠城寺式など簡易な検査でも代用可）を必要に応じて行う。また適宜、脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の課題

1 食事療法を含めた治療の継続

生涯にわたり、集学的な治療の継続が推奨される。

2 飲酒・運動

① 飲酒

一般的に神経症状に影響を与えるので推奨はできない。

② 運動

ロコモーションの障害が進行している場合には、身体機能の維持のための理学療法が推奨される。

3 妊娠・出産

妊娠・出産に関する本疾病におけるリスクに関する報告はない。本疾病は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式の疾患であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

4 医療費の問題

本疾病は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。運動機能の障害の進行に伴う医療的ケアの負担が懸念される。

文献

- 1) Hyland K, et al. : Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. J Inherit Metab Dis 1990 ; 13 : 301-304.
- 2) 加藤光広 : AADC 欠損症の臨床像と病態生理. In : 新宅治夫, 他 : 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書 (平成 21 年度総括・分担研究報告書). 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野 (研究代表者 新宅治夫). 2010 : 15-16.
- 3) Brun L, et al. : Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Neurology 2010 ; 75 : 64-71.
- 4) Pons R, et al. : Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency : clinical features, treatment, and prognosis. Neurology 62, 1058-1065 (2004).
- 5) Lee HF, et al. : Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. Eur J Paediatr Neurol 2009 ; 13 : 135-140.
- 6) 新宅治夫, 他 : 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書 (平成 21 年度総括・分担研究報告書). 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野 (研究代表者 新宅治夫). 2010.
- 7) Wassenberg T, et al. : Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Orphanet J Rare Dis 2017 ; 12 : 12.
- 8) Arnoux JB, et al. : Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency is a cause of long-fasting hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 4279-4284.
- 9) Aitkenhead H, et al. : Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism. Ann Clin Biochem 2013 ; 50 : 156-158.
- 10) Hsieh HJ, et al. : Visualisation of impaired dopamine biosynthesis in a case of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by co-registered 18F-FDOPA PET

- and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 ; 32 : 517.
- 11) Hwu WL, et al. : Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. *Sci Transl Med* 2012 ; 4 : 134ra61.
 - 12) Ide S, et al. : Abnormal glucose metabolism in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain Dev* 2010 ; 32 : 506–510.
 - 13) Wassenberg T, et al. : Urinary dopamine in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency : The unsolved paradox. *Mol Genet Metab* 2010 ; 101 : 349–356.
 - 14) Hyland K, et al. : Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency : diagnostic methodology. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 2405–2410.
 - 15) Swoboda KJ, et al. : Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency : overview of clinical features and outcomes. *Ann Neurol* 2003 ; 54 (Suppl 6) : S49–S55.
 - 16) Barth M, et al. : Kinetic analyses guide the therapeutic decision in a novel form of moderate aromatic Acid decarboxylase deficiency. *JIMD Rep* 2012 ; 3 : 25–32.
 - 17) Manegold C, et al. : Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency : clinical features, drug therapy and follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 371–380.
 - 18) Muramatsu S, et al. : A phase I study of aromatic l-amino acid decarboxylase gene therapy for parkinson's disease. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 1731–1735.
 - 19) Allen GF, et al. : A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009 ; 97 : 6–14.
 - 20) Chien YH, et al. : Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency : an open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Child Adolesc Health* 2017 ; 1 : 265–273.
 - 21) Kojima K, et al. : Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain* 2019 ; 142 : 322–333.

6 コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症



疾患概要

脳内の重要な神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の代謝にかかわる酵素の欠損症で、最も頻度の高い疾患はコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH; EC 1.2.1.24) 欠損症 (MIM #271980) である。1981 年, Jakobs ら¹⁾が神経学的な異常と尿中に γ -ヒドロキシ酪酸 (GHB) の排泄を認める患者を発見し、先天代謝異常症の可能性を報告したのが最初で、1983 年に Gibson ら²⁾が SSADH 欠損症の 2 例を報告した。世界では 400 例ほど発見されているが、わが国では 2001 年の Ishiguro らの報告³⁾が最初で、これまでまだ数例しか発見されていない。常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式をとる先天代謝異常症であるが、非特異的な神経症状が多いため、実際には正確な診断

を受けていない症例も存在する可能性がある。

1 代謝経路

6 番染色体 (6q23) に存在する SSADH 酵素蛋白をコードする遺伝子 (*ALDH5A1*) の異常^{4,5)}に起因する遺伝疾患で、常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式をとる。SSADH の先天的な欠損により、GABA の代謝産物であるコハク酸セミアルデヒド (SSA) がコハク酸に変換されないため、SSA の濃度が上昇するが、SSA は GHB に代謝され、尿中に排泄されるため GHB 尿症を呈する (図 6-1)⁶⁾。

GHB は麻酔薬として開発された経緯があり、その作用はエタノールやケタミンとよく似ており、大量に使用されるとめまい、協調運動障害、悪心

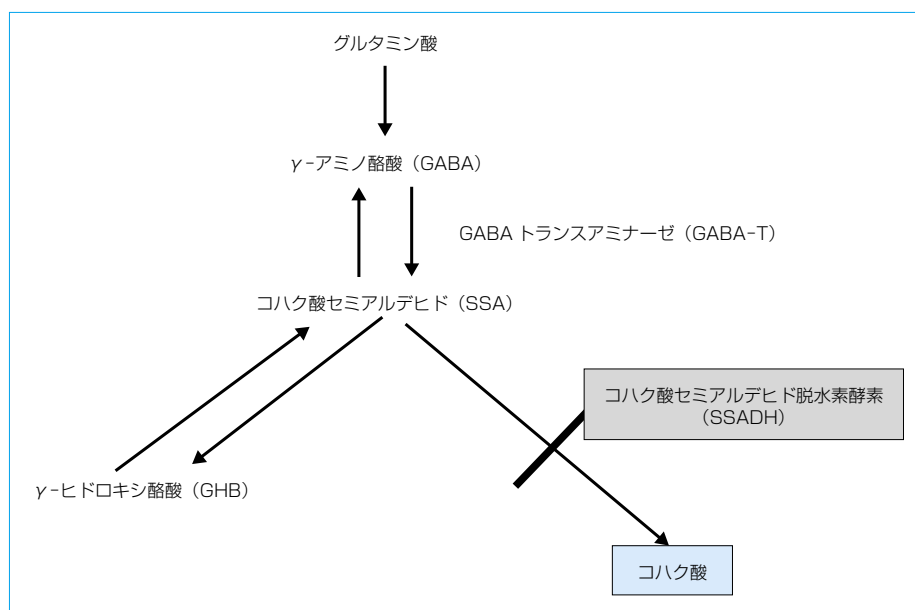


図 6-1 ● SSADH 欠損症における γ -アミノ酪酸 (GABA) の代謝

[夏目淳: SSADH 欠損症の臨床像と病態生理. In: 新宅治夫, 他: 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書 (平成 21 年度総括・分担研究報告書). 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野 (研究代表者 新宅治夫). 2010: 17 を基に作成]

や嘔吐などの症状のほか、発作や昏睡も生じ、呼吸不全から死に至ることもある。しかし、本疾病の病因におけるこの内因性 GHB の役割は不明である。

一方、中枢神経系における代表的な抑制性の神経伝達物質 GABA の増加がみられるにもかかわらず、てんかん発作が多くみられることに関しては、動物モデルや PET による研究などから GABA 受容体の down regulation が起こっていることがかかわっているとの推測がされている⁷⁻⁹⁾。

2 疫学

2009 年度に施行された厚生労働省難治性疾患克服研究事業「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究班」(主任研究者 新宅治夫)による全国調査では、患者として明らかになったのは 4 人であった¹⁰⁾(難病情報センター：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/2371>)。2011 年には、1 人が死亡し、1 人が発見されたため、患者総数は 4 家系の 4 人であった^{3,4,11,12)}。これまでに世界で診断された患者数は約 400 例程度

で 85% は 18 歳未満である¹³⁾。

わが国で発見された 5 例のうち 4 例は重度の発達遅滞を呈しており、乳児期からのてんかん発作もみられた。発達遅滞が他の症例より比較的軽かった患者では、多動など行動の異常がみられた。Gibson らの報告¹⁴⁾に含まれる明らかな発達遅滞がみられない患者は日本ではみられておらず、SSADH 欠損症の軽症例は見逃されている可能性がある。

SSADH 欠損症を特異的に診断できる臨床症状や画像所見はみられないことから、明らかな原因がみられない発達遅滞、発達障害の小児において、積極的に尿中有機酸分析を行うことで、潜在的 SSADH 欠損症の患者の診断がさらに進む可能性が考えられる。

現在、有効な治療法は確立されていないが、早期診断される患者が増え、乳児期早期からの特異的治療法が確立することで、本疾患の予後が改善していくことが望まれる。

診断の基準

1 臨床病型

病型分類は提唱されていないが、症状および重症度は患者ごとに異なる。

2 主要症状および臨床所見

臨床症状は、通常乳児期の初期に現れはじめ、その症状には軽度から中等度の発達遅滞、精神遅滞、言語表出障害、著しい筋緊張低下、睡眠障害、不注意、多動、不安腿反射低下、非進行性小脳失調、けいれんと多彩であり、通常は非進行性だが、まれに(10%)進行性の場合がある。運動失調は年齢とともに改善する場合がある。眼球運動失行、舞蹈アテトーゼ、自閉症の特徴、攻撃行動などがある。

海外の報告では発達遅滞、筋緊張低下は 70～80% 前後の患者、てんかん発作の合併は約半数にみられ、全身強直間代発作、欠神発作、ミオクロニー発作や未分類のものが報告されている。不注意、多動、不安など、行動の問題も半数前後の患者に認められる¹⁵⁾。

乳児期に sick day 時に脳症として発症した症例の報告もある¹⁶⁾。一方で、成人期に診断される症例はまれであるが、臨床症状として不安、睡眠障害、強迫神経症などの精神症状が主となる¹³⁾。頭部 MRI では、典型的には T2 強調像で淡蒼球の対称性の高信号を認める¹⁷⁾。

参考となる検査所見

一般的な検査において参考となる所見は認められない。

診断の根拠となる特殊検査

症状は非特異的なものが多いが、前記の臨床像のような症状、所見がみられ、他の原因疾患が特定されていない場合には尿中有機酸分析を行い、GHBの上昇を確認することが重要である^{18,19)}。GHB上昇が確認された場合には、培養リンパ芽球を用いたSSADH活性の測定を行い、その低下により診断する。

1 画像検査*

MRIとプロトンMRスペクトロスコピー(1H-MRS)が有用である¹⁷⁾。

①MRI: T₂強調像で淡蒼球の対称性の高信号を認める。

②1H-MRS: 両側基底核にGABA濃度の上昇を認める。

2 生化学的診断*

①尿中有機酸分析: GHBの上昇を認める。

②髄液の分析: GABAの上昇を認める。

3 酵素診断**

培養リンパ芽球を用いて、SSADH活性の低下により診断する。

4 遺伝子解析**

ダイレクトシーケンス法やMLPA法によりALDH5A1遺伝子の検索を行う。

鑑別診断

以下の疾患との鑑別が重要となる。

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">・脳性麻痺・GTPシクロヒドラーゼI (GTPCH) 欠損症・瀬川病・ドパ反応性ジストニア・若年性Parkinson病 | <ul style="list-style-type: none">・セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症・芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症・チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症・グアニジノ酢酸メチル基転位酵素 (GAMT) 欠損症 |
|---|--|

診断基準

1 臨床症状

- ①知的障害
- ②自閉スペクトラム症 (ASD)、不注意、多動
- ③てんかん
- ④言語発達遅滞
- ⑤筋緊張低下
- ⑥小脳失調
- ⑦睡眠障害

2 検査所見

- ①尿中有機酸分析: GHBの上昇を認める。
- ②髄液分析: GABAの上昇を認める。
- ③培養リンパ芽球でのSSADH活性低下を認める。

3 遺伝学的検査

SSADH欠損症の原因遺伝子と考えられているALDH5A1の遺伝子解析を行い、2つのアレルに病因となる変異が同定されること。*

4 診断のカテゴリー

①疑診

1 臨床症状のうち1項目以上+2 検査所見のうち「①尿中有機分析」または「②髄液分析」を満たし、鑑別診断の鑑別すべき疾患を除外したもの

②確定診断

1 臨床症状のうち1項目以上+2 検査所見のうち「①尿中有機分析」または「②髄液分析」を満たし、鑑別診断の鑑別すべき疾患を除外し、2 検査所見の「③培養リンパ芽球でのSSADH活性低下」または3 遺伝学的検査を満たすもの。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

症状は非特異的なものが多く、けいれんに対しては対症療法として抗けいれん薬の投与を行う。

慢性期の管理

1 食事療法

特異的な食事療法はない。

2 薬物療法

治療は確立していないが、いくつかの治療法が試みられている。タウリン投与の有効性が動物モデルや症例報告で報告されているが、その作用機序ははっきりしていない。

GABA トランスアミナーゼ阻害薬で抗けいれ

ん薬のビガバトリン（ γ -ビニル-GABA）は、一部の患者で運動失調と精神状態をある程度改善することが報告されている。予後は様々で重症の場合には死に至ることもあり、一般に不良である。

3 Sick day の対応

発熱や薬物療法の内服が困難な場合、定期薬の不足による症状の出現に注意が必要。

フォローアップ指針

1 一般的評価と栄養学的評価

めやすとして3か月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。

2 神経学的評価

精神運動発達障害、気分障害などの臨床所見の有無を確認しながら薬物の投与量を調整する。

成人期の課題

1 食事療法を含めた治療の継続

生涯にわたり、**慢性期の管理**の継続が必要である。

2 飲酒

一般的に神経症状に影響を与えるので、推奨はできない。

3 運動

基本的に運動制限は不要であり、通常の日常生活に支障が出ることは、まれであると思われる。

ロコモーションの障害が進行している場合には、身体機能の維持のための理学療法が推奨される。

4 妊娠・出産

妊娠・出産に関する本疾病におけるリスクに関する報告はない。本疾病は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式の疾患であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

5 医療費の問題

本疾病は指定難病には指定されていないため、保険診療内の諸検査および薬物治療については加入している健康保険が適用される。運動機能の障害の進行に伴う医療的ケアの負担も懸念される。

- 1) Jakobs C, et al. : Urinary excretion of gamma-hydroxybutyric acid in a patient with neurological abnormalities. The probability of a new inborn error of metabolism. Clin Chim Acta 1981 ; 111 : 169-178.
- 2) Gibson KM, et al. : Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency : an inborn error of gamma-aminobutyric acid metabolism. Clin Chim Acta 1983 ; 133 : 33-42.
- 3) Ishiguro, Y. et al. : The first case of 4-hydroxybutyric aciduria in Japan. Brain Dev 2001 ; 23 : 128-130.
- 4) Yamakawa Y, et al. : A boy with a severe phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. Brain Dev 2012 ; 34 : 107-112.
- 5) 夏目淳 : SSADH 欠損症の臨床. 新宅治夫, 他 : 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と新しい治療法の開発に関する研究報告書(平成 22 年度総括・分担研究報告書). 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 奨励研究分野(研究代表者 新宅治夫). 2011 : 35-36.
- 6) 夏目淳 : SSADH 欠損症の臨床像と病態生理. In : 新宅治夫, 他 : 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書(平成 21 年度総括・分担研究報告書). 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 症例研究分野(研究代表者 新宅治夫). 2010 : 17.
- 7) Buzzi A, et al. : Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency : GABAB receptor-mediated function. Brain Res 2006 ; 1090 : 15-22.
- 8) Wu Y, et al. : Status epilepticus in mice deficient for succinate semialdehyde dehydrogenase : GABAA receptor-mediated mechanisms. Ann Neurol 2006 ; 59 : 42-52.
- 9) Pearl PL, et al. : Decreased GABA-A binding on FMZ-PET in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. Neurology 2009 ; 73 : 423-429.
- 10) 新宅治夫, 他 : 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書(平成 21 年度総括・分担研究報告書). 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 奨励研究分野(研究代表者 新宅治夫). 2010.
- 11) 伊藤晃, 他 : 日本人 4 ヒドロキシ酪酸尿症兄弟例のコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 異常. 日小児会誌 2005 ; 109 : 233.
- 12) 巨田元礼, 他 : コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症の 1 例. 脳と発達 2010 ; 42 (Supple) : S359.
- 13) Lapalme-Remis S, et al. : Natural history of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency through adulthood. Neurology 2015 ; 85 : 861-865.
- 14) Gibson KM, et al. : The clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria) : case reports of 23 new patients. Pediatrics 1997 ; 99 : 567-574.
- 15) Pearl PL, et al. : Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency : Review of the Natural History Study. J Child Neurol 2021 ; 36 : 1153-1161.
- 16) Zeiger WA, et al. : Acute Infantile Encephalopathy as Presentation of Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. Pediatr Neurol 2016 ; 58 : 113-115.
- 17) Afacan O, et al. : Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Spectroscopy in Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. J Child Neurol 2021 ; 36 : 1162-1168.
- 18) Shinka T, et al. : Rapid and sensitive detection of urinary 4-hydroxybutyric acid and its related compounds by gas chromatography-mass spectrometry in a patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2002 ; 776 : 57-63.
- 19) Kimura M, et al. : A sensitive method for 4-hydroxybutyric acid in urine using gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003 ; 792 : 141-144.

7 チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症



疾患概要

チロシン水酸化酵素 (TH; EC 1.14.16.2) 欠損症 (MIM #191290) は、1990 年代中期に TH 遺伝子の異常とその発現酵素活性の低下が明らかにされた、極めてまれな先天代謝異常症である¹⁾。治療可能な疾病であるため、早期に発見し、診断することが重要である。

脳内では、進行性の中樞神経障害が発症する。この疾病では、ドーパ反応性ジストニア (DRD) の病像を呈する症例も認められるが、ノルアドレナリン生成障害を併発し、進行性の脳症を呈する例が主体を占める。

厚生労働省は、難病対策として難治性疾患克服研究事業で行った小児神経伝達物質病研究班の成果を難治性疾患研究班情報 (研究奨励分野) として、難病情報センターを通じて、ホームページ (難病情報センター: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/2373>) 上に公開している。

1 代謝経路

TH はチロシンを L-ドーパに水酸化する酵素であり、この酵素をコードする遺伝子の異常は、L-ドーパの低下を招き、神経伝達物質であるドーパミン、ノルアドレナリンなどのカテコールアミン全般の

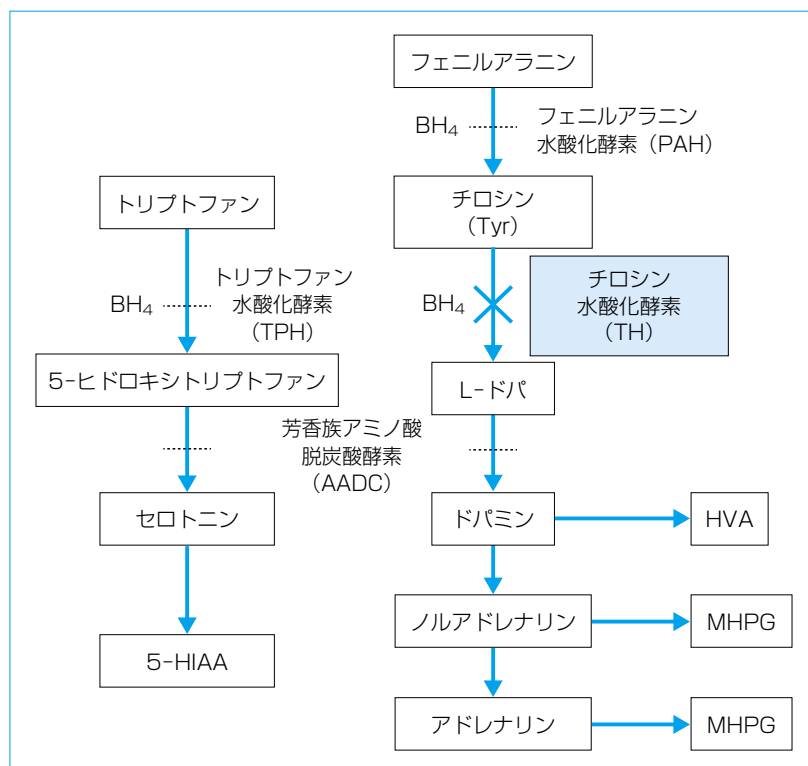


図 7-1 ● モノアミン代謝と TH 欠損症の異常部位

BH₄: テトラヒドロbiopterin, HVA: ホモバニリン酸, MHPG: 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール, 5-HIAA: 5-ヒドロキシインドール酢酸

合成を低下させる。このため、ホモバニリン酸 (HVA) と 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール (MHPG) の脳脊髄液濃度の減少は、TH 欠損症の生化学的特徴である。

しかし、プテリジン代謝やセロトニン代謝は正常であるため、髄液中のセロトニンの代謝産物の 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) 値は正常である。したがって、脳脊髄液中の HVA 濃度と HVA/5-HIAA 比は、表現型の重症度と関連している (図 7-1)。

診断の基準

1 臨床病型

11p15.5 に存在する TH の遺伝子異常に起因する疾患であり、常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式である。変異部位により、DRD の病型をとるものと、進行性脳症の病型をとるものとにわかれるが、その原因の解明は、はっきりとなされていない。

前者は精神、知能に異常がなく、L-ドパにより症状の寛解が得られるが、後者には、現在のところ、有効な治療法は存在しない。

TH 欠損症における遺伝子異常は、プロモータ領域のミスセンス変異によって引き起こされるため、ほぼ例外なく変異蛋白は重大な異常をもつと考えられる。このため、共通の遺伝子異常である *c.698G>A* と *c.707T>C* の変異には、遺伝子型と表現型の相関は存在しない。

2 主要症状および臨床所見

発症時期と症状の程度には大きな幅があるが、通常、日内変動を認めない。発症は進行性脳症の症例で早く、生後 3~6 か月に運動寡少、体幹筋緊張低下、仮面様顔貌で発症し、これに腱反射亢進、錐体路徴候、注視発症、眼瞼下垂 (交感神経作動点眼薬で改善)、縮瞳を伴う。また、間欠的に嗜眠を伴う全身倦怠、被刺激性、発汗、流涎が発現、致命的となることもある。しかし、症例によってはこれらの症状を示さず、進行性の運動障害のみ認めることもある。

DRD を主症状とする症例は、初発症状はジス

2 疫学

過去にわが国でも症例報告が存在したが、2009 年度に施行された厚生労働省難治性疾患克服研究事業「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究班」(主任研究者 新宅治夫) による全国調査で、患者は見出されなかった²⁾。現在、わが国では、2 例のみ診断が確認されている。極めてまれな遺伝疾患で、世界の報告でも 50 例に満たない³⁾。

トニアと筋強剛で、乳児期から幼児期に発現する。このジストニアは、下肢から全身に広がる。また、乳児期早期に振戦が下肢に始まり、頭部、舌、上肢と広がる。症例によっては、これらの運動症状は睡眠により改善を示すことがある。筋強剛、ジストニアを主体とする症例では、知的発達は正常である。症状は多彩であり、症例によりその強度が異なり、多様性を示すが、特定の合併症は認められない。

最近、台湾から報告された 6 例では、2 例は周産期に胎児仮死を呈したが、残りの 4 例は新生児期に異常はなく、生後 3 か月頃に振戦を発症した⁴⁾。イタリアでは、TH 欠損に起因する早期発症の重症の脳症 (精神運動発達の停滞、四肢の発作性ジストニア姿勢や動き、運動機能低下) が報告されている⁵⁾。また、中国からは、乳児期発症の重症型から 3 歳発症の軽症型まで 12 人の患者 (2~41 歳) の報告があり、重症型の患者は難治性の脳症を伴い、運動発達遅滞のある乳児 Parkinson 病を発症していた。軽症型の患者はあまり一般的ではないが、DRD や、または新しく認識されたおもな症状としてミオパチーを呈していた。より重症の姉妹例では、症状と治療効果は、脳脊髄液中の HVA 値と HVA/5-HIAA 比に強く関連していた³⁶⁾。ギリシャの 3 症例では、すべて著明な運動遅延、乳児 Parkinson 病、眼球回転異常 (OGC)、および自律神経機能不全を発症していた。

参考となる検査所見

一般的な検査において、参考となる所見は認められない。

診断の根拠となる特殊検査

1 髄液検査*

TH の生成物となるモノアミン類の代謝産物である HVA と MHPG の髄液中濃度が低下するが、セロトニンの代謝産物 5-HIAA は、正常であることが特徴的である。

2 血中プロラクチン*

中国の 12 例の報告では、高プロラクチン血症は、重度の症例の 50% に認められた⁶⁾。

3 血中プテリジン分析**、アミノ酸分析(フェニルアラニン、チロシン)*

TH 欠損症では、正常である。他の疾患との鑑別のために実施することが望ましい。

4 遺伝子解析**

ギリシャの 3 例はすべて以前に報告された変異 (p.L236P) のホモ接合性であった⁷⁾。しかし、中国の 8 例の TH 欠損症の遺伝子解析では、共通の変異は見つからなかった⁸⁾。

鑑別診断

脳性麻痺, GTP シクロヒドロラーゼ I (GTPCH) 欠損症, 瀬川病, 若年性 Parkinson 病, セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症, 芳香族アミノ酸脱

炭酸酵素 (AADC) 欠損症, コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症が鑑別としてあげられ, 表 7-1 に検査所見の違いを示す。

表 7-1 ● 鑑別すべき疾患との検査所見の類似点および相違点

	TH 欠損症	脳性 麻痺	GTPCH 欠損症	瀬川病	若年性 Parkinson 病	SR 欠損症	AADC 欠損症	SSADH 欠損症
L-ドパ投与による症状改善	+	—	+	+	+	+	+-	—
髄液 HVA	↓	→	↓	↓	↓	↓	↓	→
髄液 MHPG	↓	→	↓	↓	→	↓	↓	→
髄液 5-HIAA	→	→	↓	↓→	↓	↓	↓	→
血中フェニルアラニン	→	→	↑	→	→	→	→	→
血中プテリジン分析	正常	正常	N ↓ B ↓	N ↓→ B ↓→	正常	N ↑→ B ↑ S ↑	正常	正常
血中プロラクチン	↑→	→	↑→	→	→	↑→	↑→	→

TH：チロシン水酸化酵素, GTPCH：GTP シクロヒドロラーゼ I, SR：セピアプテリン還元酵素, AADC：芳香族アミノ酸脱炭酸酵素, SSADH：コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素, HVA：ホモバニリン酸, MHPG：3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレンジアミン, 5-HIAA：5-ヒドロキシインドール酢酸, N：ネオプテリン, B：ピオプテリン, S：セピアプテリン

診断基準

1 症状

- ①運動寡少，仮面様顔貌
- ②体幹筋緊張低下
- ③進行性の運動障害，振戦，痙性対麻痺，錐体路徴候
- ④筋強剛
- ⑤ジストニア
- ⑥眼瞼下垂，OGC
- ⑦自律神経機能不全（縮瞳，起立性低血圧，発作性被刺激性発汗，流涎過多）
- ⑧新生児/乳幼児期からの進行性脳症

2 検査データ*

- ①髄液 HVA 低値
- ②髄液 MHPG 低値

③髄液 5-HIAA 正常

3 遺伝学的検査**

TH 欠損症の原因遺伝子と考えられている TH の遺伝子解析を行い，2つのアレルに病因となる変異が同定されること。

4 診断のカテゴリー

①疑診

1 症状のうち1項目以上かつ 2 検査データの①～③を満たし，鑑別すべき疾患を除外したもの。

②確定診断

1 症状のうち1項目以上かつ 2 検査データの①～③を満たし，鑑別すべき疾患を除外でき，

3 遺伝学的検査を満たすもの。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

ジストニアが長時間持続する可能性がある。慢性期の治療に準じた対応を行う。

慢性期の管理

1 食事療法

特異的な食事療法はない。

2 薬物療法

①L-ドパ*

- ・初期量 0.5～1 mg/kg/日 分2～6
- ・維持量 3～20 mg/kg/日 分2～6³⁾

ジストニアを主体とする病型では，L-ドパが著効を示し，その効果は永続する。効果・認容性は個人差が大きいので，少量から開始し，副作用に注意しながら漸増する。ジスキネジアを併発することもあるが，用量を減じることで改善する。症例により多動，また，バリスムスの発現のため，L-ドパを中止せざるを得ないことがある。しか

し，再度，少量で開始，漸増することで効果が得られる。

著明な体幹筋の筋緊張低下とバリスムスを伴った症例には，少量 L-ドパ（3 mg/kg/日）とセレギリン（0.5 mg/kg/日）の併用が，有効であったことが報告されている。進行性脳症の病型では有効な治療法はないとされていたが，少量の L-ドパで早期に治療を開始し，その後，慎重に副作用をモニターしながら L-ドパとカルビドパとの合剤（L-ドパとして 3～4 mg/kg/日）で治療し，17 年間の経過で運動機能が改善したとの報告もある。しかし，認知機能の改善については限定的であった⁹⁾。

台湾の患者6例中5例では、L-ドパ単独では、効果は十分ではなく、ビペリデン（0.04～2.2 mg/kg/日）またはセレギリン（0.07～0.13 mg/kg/日）、またはその両方を併用することで、L-ドパ（4.2～34.7 mg/kg/日）に反応したとの報告がある⁴⁾。中国の12例ではレボドパ治療であったが、セレギリンの初期併用は一部の患者で顕著な反応をもたらした。軽症患者の治療効果は常に良好で、治療が神経症状の発症後10年遅れても良好な結果で

あったと報告されている⁶⁾。

台湾の6例の5～6年の神経学的フォローアップでは、2例の患者がわずかに低い知能指数を示し、3例は精神遅滞の軽度～中等度を示し、もう1例は呼吸不全によって死亡した。

3 Sick day の対応

発熱や薬物療法の内服が困難な場合は、L-ドパの不足による症状の出現に注意が必要である。

フォローアップ指針

1 一般的評価と栄養学的評価

めやすとして3か月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。

2 神経学的評価

神経伝達物質の補充量の過不足は、血液生化学検査では評価は困難であり、精神運動発達障害、気分障害などの臨床所見の有無を確認しながら、薬物の投与量を調整する。

成人期の課題

1 食事療法を含めた治療の継続

生涯にわたり、**慢性期の管理**の継続が必要である。特に成人期になり、独立した生活を営む場合に、L-ドパの怠薬により、無動・寡動が起こり、生命の危険性があるため、見守りなど何らかの安全策が必要となる。

2 飲酒

一般的に、神経症状に影響を与えるので、推奨はできない。

3 運動

基本的に運動制限は不要であり、通常の日常生活に支障が出ることはまれであると思われる。

ロコモーションの障害が進行している場合に

は、身体機能の維持のための理学療法が推奨される。

4 妊娠・出産

妊娠・出産に関する本疾患におけるリスクに関する報告はない。本疾患は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式の疾患であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

5 医療費の問題

本疾患は指定難病には指定されていないため、保険診療内の諸検査および薬物治療については、加入している健康保健が適用される。運動機能の障害の進行に伴う医療的ケアの負担が懸念される。

文献

- 1) Hyland K : Tyrosine hydroxylase deficiency. In : Scriver CR, et al. : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill, 2001 : 1757-1759.
- 2) 新宅治夫, 他 : 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書（平成21年度総括・分担研究報告書）。厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 奨励研究分野（研究代

表者 新宅治夫）。2010。

- 3) Willemsen MA, et al. : Tyrosine hydroxylase deficiency : a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. Brain 2010 ; 133 : 1810-1822.
- 4) Chi CS, et al. : Tyrosine hydroxylase deficiency in Taiwanese infants. Pediatr. Neurol 2012 ; 46 : 77-82.

- 5) Giovanniello T, et al. : A new tyrosine hydroxylase genotype associated with early-onset severe encephalopathy. *J Child Neurol* 2012 ; 27 : 523-525.
- 6) Yeung W, et al. : Expanding Phenotype and Clinical Analysis of Tyrosine Hydroxylase Deficiency. *J Child Neurol* 2011 ; 26 : 179-187.
- 7) Pons R, et al. : Tyrosine hydroxylase deficiency in three Greek patients with a common ancestral mutation. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 1086-1090.
- 8) Mak CM, et al. : Biochemical and molecular characterization of tyrosine hydroxylase deficiency in Hong Kong Chinese. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 431-433.
- 9) Leuzzi V, et al. : Neuromotor and cognitive outcomes of early treatment in tyrosine hydroxylase deficiency type B. *Neurology* 2017 ; 88 : 501-502.

8 メチルグルタコン酸尿症



疾患概要

ロイシン異化過程の代謝産物である 3-メチルグルタコン酸 (3-MGCA) の尿中排泄増加をきたす疾患が、総じてメチルグルタコン酸尿症とされている。9つの異なる病型 (I~IX型) に分類されており、原発性のロイシン代謝異常症は I 型のみで、II~V型はミトコンドリア病の側面をもつとされ、異なる病態機序を介して 3-MGCA の尿中排泄増加をもたらす続発性とされている¹⁾。VI~IX型は原因遺伝子が同定されているが、まだ数例の症例報告にとどまる。

小児慢性特定疾病情報センターでの分類が I~V 型であるため、本項では I~V 型までを解説する。また、急性期・慢性期の管理とフォローアップ指針に関しては、エビデンスの蓄積がある I~III 型までを記載する。

メチルグルタコン酸尿症 I 型 (MGA1) は、メチルグルタコンイル-CoA ヒドラターゼ (3-MGCH) 欠損症²⁾ (MIM #250950) を指す。3-MGCH はロイシン代謝の 5 段階目に位置する (図 8-1)。MGA1 は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 疾患であり、3-MGCH は 9 番染色体上の *AUH* 遺伝子によってコードされている^{3,4)}。

II 型は Barth 症候群 (MIM #302060)⁵⁾ にあたる。X 連鎖性遺伝疾患であり、カルジオリピンなどのミトコンドリア膜のリン脂質の合成に関与すると考えられている tafazzin という蛋白をコードする *Xq28* に位置する *TAFAZZIN* 遺伝子の突然変異によって引き起こされる⁶⁾。

III 型は Costeff 症候群 (Costeff 視神経萎縮症候群; MIM #258501)⁷⁾ にあたる。常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 疾患であり、*OPA3* 遺伝子に変異が認められている。その遺伝子産物である *OPA3*

の機能は完全には解明されていないが、ミトコンドリア呼吸鎖の保護機能が示されている⁸⁾。

IV 型は I, II, III, V 型に分類されない未分類型とされ、幅広いスペクトルをもつ (MIM #250951)。MEGDEL 症候群または *SERAC1* 欠損症⁹⁾ や *TMEM70* 欠損症、Pearson 症候群、ATPase 欠乏症、ミトコンドリア枯渇症候群などが含まれる。

V 型は非進行性小脳運動失調を伴う拡張型心筋症 (DCMA) 症候群 (MIM #610198) を指す。常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 疾患であり、*DNAJC19* 遺伝子に変異が認められている¹⁰⁾。

1 代謝経路 (図 8-1)

3-MGCA, 3-メチルグルタル酸 (3-MGA), 3-ヒドロキシイソ吉草酸 (3-HIVA) は、ロイシン代謝の 5 段階目に位置する 3-MGCH による 3-メチルグルタコンイル-CoA (3-MGC) から 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA (HMG-CoA) への変換が阻害されると蓄積する。

2 疫学¹⁾

- ・ I 型: 文献上の報告は 20 例に満たない。わが国では、数例が確認されているのみである¹¹⁻¹³⁾。
- ・ II 型: 文献上の報告は 100 例以上、有病率 1/30 万~1/40 万とされる¹⁴⁾。わが国では、10 家系の報告がみられる。
- ・ III 型: 文献上の報告は 36 例以上でイラク在住のユダヤ人に多いとされる¹⁵⁾。わが国からの報告はない。
- ・ IV 型: 文献上では約 100 例報告されているが、正確には不明。
- ・ V 型: カナダの一部の集団で報告されており、文献上の報告は 20 例に満たない。

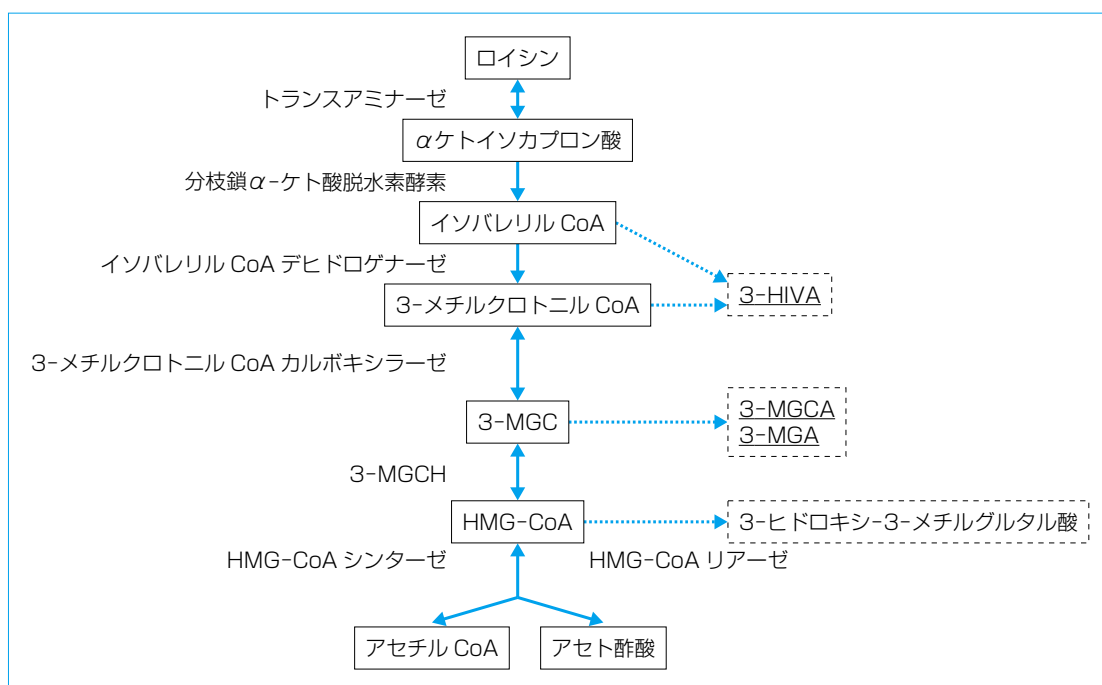


図 8-1 ● ロイシン代謝経路

3-MGC：3-メチルグルタコニル-CoA，3-MGCH：メチルグルタコニル-CoA ヒドラターゼ，HMG-CoA：3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル-CoA，3-HIVA：3-ヒドロキシイソ吉草酸，3-MGCA：3-メチルグルタコン酸，3-MGA：3-メチルグルタル酸。

[]：尿中有機酸分析指標物質。

診断の基準

1 臨床病型

① 発症前型

新生児マススクリーニング（NBS）や、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。

② 急性発症型

MGA1 では他の有機酸代謝異常症とは異なり、新生児急性発症の報告はない。

Ⅱ，Ⅳ，Ⅴ型では新生児早期からの発症がある^{9,10,16)}。

③ 慢性進行型

発達遅滞や体重増加不良を契機に診断される症例を指す。

2 主要症状および臨床所見

① I 型 (MGA1)

・小児期に非特異的神経症状で発症する。発語の

遅れ程度¹⁷⁾のものから急性脳症¹⁸⁾，重度の精神運動発達遅滞⁷⁾に至る例まで報告されており，小児期における病像は一定しない。

・代謝産物の蓄積により緩徐に進行する白質の神経変性疾患であると考えられており，成人期に認知症，小脳失調，視神経萎縮などを認めている¹⁹⁻²¹⁾。

② II 型 (Barth 症候群)²²⁾

・心筋症：多くの症例で心不全症状が乳幼児期までに顕在化し，心内膜線維弾性変化や緻密化障害を認める^{23,24)}。乳幼児期死亡の主因の一つである。心悸亢進程度の症状しかみられない軽症例もある^{25,26)}。長年かけてゆっくりと改善することもあるが，ほとんどが進行性である²⁷⁾。

・好中球減少（持続性，断続性，完全周期性）：軽度から重度までみられ，新生児期には致死性の

細菌感染が生じることもある。

- ・骨格筋ミオパチー：近位筋を中心とした軽度から中程度の筋力低下を呈する。
- ・低身長：多くが -2 SD 以下の成長不全を呈する²⁸⁾。
- ・乳児期に特徴的な顔貌として、幅広い額、丸顔、大きな耳、深くくぼんだ眼がある²⁹⁾。
- ・認知障害の発生率が高い³⁰⁾。
- ・発症は出生時から49歳にわたり、思春期にピークをむかえる³¹⁾。

③ III型 (Costeff 症候群)^{31,32)}

- ・両側視神経萎縮：乳児期から認められる。眼振

や斜視を伴うことがある。

- ・舞蹈病様運動、痙縮、失調：小児期後期から認められる。車いすの使用を要するようになる例もある。
- ・一部に軽度の認知障害が認められる。

④ IV型 (未分類型)¹⁾

- ・大多数は心筋症を呈している。
- ・現在も疾患スペクトルは急速に拡大している。

⑤ V型 (DCMA 症候群)¹⁰⁾

- ・小児期に拡張型心筋症、非進行性小脳運動失調、精巣機能異常、成長障害で発症する。

参考となる検査所見

1 I型 (MGA1)

- ・一般採血検査、尿検査では、特異的な所見はない。
- ・急性期には代謝性アシドーシス、低カルニチン血症、飢餓時の低血糖などが生じうる。
- ・頭部MRI：基底核病変を認めた報告もある³³⁾。成人例で白質脳症の報告がある¹⁹⁻²¹⁾。

2 II型 (Barth 症候群)

- ・心臓超音波検査：拡張型心筋症、心室緻密化障害
- ・好中球減少：周期的に増減を繰り返すため、複数回の検査を要する。
- ・骨髓検査：骨髓球の段階で成熟停止²⁸⁾
- ・骨格筋生検：I線維に脂肪滴の沈着^{26,28)}

- ・低コレステロール血症、低カルニチン血症の合併の報告もある²⁸⁾。

3 III型 (Costeff 症候群)

- ・一般採血検査、尿検査では、特異的な所見はない。
- ・血中・髄液中の乳酸値は正常範囲である。
- ・眼底検査：視神経萎縮
- ・視覚誘発電位 (VEP)：潜時の延長
- ・網膜電図 (ERG)：正常

4 IV型 (未分類型)

- ・各疾患に準じる。

5 V型 (DCMA 症候群)

- ・心臓超音波検査：拡張型心筋症
- ・心電図：QT 延長

診断の根拠となる特殊検査

1 I型 (MGA1)

- ・アシルカルニチン分析 **：3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) の上昇
- ・尿中有機酸分析 **：3-MGCA, 3-MGA, 3-HIVA の著明な排泄増加
- ・酵素活性測定²⁾ **：線維芽細胞、リンパ球
- ・遺伝子検査 **：AUH 遺伝子

2 II型 (Barth 症候群)

- ・尿中有機酸分析 **：3-MGCA, 3-MGA の軽

度～中等度の排泄増加

- ・カルジオリピン分析 **：濾紙血³⁴⁾、血小板³⁵⁾、線維芽細胞³⁶⁾を用いてL4-カルジオリピンの低下を検出
- ・遺伝子検査 **：TAFAZZIN (TAZ) 遺伝子

3 III型 (Costeff 症候群)

- ・尿中有機酸分析 **：3-MGCA, 3-MGA の軽度～中等度の排泄増加
- ・遺伝子検査 **：OPA3 遺伝子

4 IV型 (未分類型)

- ・尿中有機酸分析**：3-MGCA, 3-MGA の軽度～中等度の排泄増加
- ・遺伝子検査**：SERAC1 遺伝子, TMEM70 遺伝子など

5 V型 (DCMA 症候群)

- ・尿中有機酸分析**：3-MGCA, 3-MGA の軽度～中等度の排泄増加
- ・遺伝子検査**：DNAJC19 遺伝子

鑑別診断

1 I型 (MGA1)

以下の原因となりうる疾患すべて、

- ・発達障害
- ・白質脳症

2 II型 (Barth 症候群)

以下の原因となりうる疾患すべて、

- ・心筋症
- ・好中球減少症
- ・骨格筋ミオパチー

3 III型 (Costeff 症候群)

以下の原因となりうる疾患すべて、

- ・両側視神経萎縮
- ・舞踏病様運動

4 IV型 (未分類型)

- ・除外診断

5 V型 (DCMA 症候群)

以下の原因となりうる疾患すべて、

- ・拡張型心筋症
- ・非進行性小脳運動失調

診断基準

1 I型 (MGA1)

①確定診断

- ①尿中有機酸分析で 3-MGCA, 3-MGA, 3-HIVA の著明な排泄増加

- ②酵素活性測定で 3-MGCH 活性低下

- ③AUH 遺伝子の両アレルに変異の存在

上記のうち、いずれか1つを認めた場合、確定診断とする。

2 II型 (Barth 症候群)

①疑診

- ①心筋症

- ②好中球減少

- ③骨格筋ミオパチー

- ④尿中有機酸分析で 3-MGCA の軽度～中等度の排泄増加

上記のうち、3つ以上を認めた場合、疑診とする。

②確定診断

- ①L4-カルジオリピンの低下

- ②TFAZZIN 遺伝子変異の存在

上記のうち、いずれか1つを確認した場合、確定診断とする（この場合には①疑診にあげられた症候は2つ以下でもよい）。

3 III型 (Costeff 症候群)

①疑診

- ①乳児期からの両側の視神経萎縮

- ②舞踏病様運動

- ③尿中有機酸分析で 3-MGCA の軽度～中等度の排泄増加

上記のうち、いずれか1つを認めた場合、疑診とする。

②確定診断

- ①OPA3 遺伝子の両アレルに変異の存在

上記を認めた場合、確定診断とする（この場合には①疑診にあげられた症候は全部そろわなくともよい）。

4 IV型 (未分類型)

各疾患の診断基準に準じる。

5 V型 (DCMA 症候群)

① 疑診

①進行性小脳運動失調

②拡張型心筋症

上記のうち、いずれか1つを認めた場合、疑診とする。

② 確定診断

①DNAJC19 遺伝子の両アレルに変異の存在

上記を認めた場合、確定診断とする（この場合には「①疑診」にあげられた症候は全部そろわなくともよい）。

重症度分類

日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

新生児マススクリーニング (NBS) で疑われた場合

新生児マススクリーニング (NBS) では、I型はC5-OHの上昇から発見されうる。NBSから発見された症例の報告はみられるが、フォローアップ中は無症状で経過している³⁷⁾。

またC5-OHは他のメチルクロトニルグリシン尿症などでも上昇し、本疾患特有ではないため鑑別が必要となる。なお本疾患は治療法が確立されておらず、NBS対象疾患ではない。あくまで発見される可能性があるのみであり、拡大マススクリーニング後もわが国では本疾患の報告はない。しかしC5-OH上昇を認める他の有機酸代謝異常症は急性発症の可能性があるため、本疾患が疑われるまでは、そちらに準じてフォローアップを行う。

1 確定診断

NBSでC5-OHの上昇を指摘された場合には、本疾患に加えメチルクロトニルグリシン尿症(MCG)など、他の先天代謝異常症の鑑別が必要である。一般検査(末梢血、一般生化学検査)に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、尿中有機酸分析を行い、鑑別を行う。

2 診断確定までの対応

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。異常所見が認められない場合は、確定診断までの一般的な注意として、感染症などによる体調不良や哺乳・食欲低下時には、速やかに医

療機関を受診するよう指導する。

3 診断確定後の治療

治療の最終目的は発症を予防し、正常な発育・発達を獲得することである。ただし、本疾患では新生児期に発症した報告がなく、治療の必要性については議論も多い。

① 薬物療法

・レボカルニチン(エルカルチン®): 50~100 mg/kg/日 **B**

(エルカルチン® FF内用液10%, またはエルカルチン® 錠)

本疾患では、遊離カルニチンの低下をきたしている可能性があり、低下の際には補充を行う。脂肪酸代謝異常症と同様に重度の低血糖や急性脳症様発症の原因となりうるため、遊離カルニチンの低値を認めた場合には補充を行い、血清(または濾紙血)遊離カルニチン濃度を50 μmol/L以上に保つ。

② 食事療法

代謝経路からはロイシン除去が有効な可能性があるが治療としては確立していない。ロイシンを制限する場合は治療用特殊ミルク(ロイシン除去乳)を用い、低蛋白食と十分なカロリー、L-カルニチンの補充を行う。ただし、新生児期から厳格な食事療法が必要かについては、議論の余地がある。

急性発作で発症した場合の診療

1 I型 (MGA1)

他の有機酸代謝異常症とは異なり，急性発症は少ないと考えられている．以下は，一般的な有機酸代謝異常症の急性発作時の対応に準じる．

① 確定診断

急性期には代謝性アシドーシス，低カルニチン血症，飢餓時の低血糖などが生じうる．他の有機酸代謝異常症も念頭におきつつ，診断を行う．尿中有機酸分析で3-MGCAの多量の排泄を認めれば，本疾患を強く考える．

② 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に，緊急時には，下記の項目について検査を行う．

- ・血液検査（末梢血，一般生化学検査）
- ・血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体・血中ケトン体分画
- ・尿検査：ケトン体，pH
- ・画像検査：頭部CT・MRI

③ 急性期の治療方針

本疾患に対する特異的な治療法はない．他の有機酸代謝異常症と同様，高カロリー輸液や血液浄化療法を要する場合がある．

他の有機酸代謝異常症と同様に代謝クライシスとして下記の治療を開始する．

(1) 状態の安定化（重篤な場合）B

- ①(必要であれば) 気管内挿管と人工換気
- ②静脈ルートの確保
- ③必要に応じて，昇圧薬を投与して血圧を維持する．
- ④必要に応じて，生理食塩液を投与してよいが，過剰にならないようにする．

ただし，生理食塩液投与のために異化亢進抑制策を後回しにしてはならない．

- ⑤ **【診断基準】**に示した臨床検査項目を提出する．
残検体は破棄せず，保管する．

(2) 異化亢進の抑制 B

急性期にはすべての蛋白摂取を中止し，体蛋白異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なエネルギー補給を行うことが必要である．

- ①絶食とし，中心静脈を確保のうえ，10%濃度以

上のブドウ糖を含む電解質輸液：80 kcal/kg/日以上（あるいはGIR 6～8 mg/kg/分）の投与を維持する．

※ブドウ糖の投与は，ミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり，注意が必要である．

- ②高血糖を認めた場合：糖濃度は下げず，インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する．インスリンの併用で低血糖となる場合は，ブドウ糖投与量を増やして対応する．

- ③静注用脂肪乳剤が使用可能なら，必要に応じて2～3 g/kg/日で開始してよい．

(3) 代謝性アシドーシスの補正 B

代謝性アシドーシスが高度の場合は炭酸水素ナトリウム投与による補正も行う．尿のアルカリ化は有機酸の排泄を容易にする．

補正における最小限のガイドラインとしては以下の通りである．循環不全や呼吸不全を安定させたいうえで，なお $\text{pH} < 7.2$ であれば，炭酸水素ナトリウム（メイロン®；0.833 mmol/mL）〔 $\text{BE} \times \text{体重} \times 0.2 \text{ mL}$ の半量（half correct）〕を10分以上かけて静注する．その後，持続的に炭酸水素ナトリウムを投与する．

目標値は $\text{pH} > 7.2$ ， $\text{pCO}_2 > 20$ ， $\text{HCO}_3^- > 10$ とし，改善を認めたら，速やかに減量・中止する．

(4) L-カルニチン投与 * B

有機酸の排泄促進目的に静注用レボカルニチン（エルカルチン® FF 静注 1000 mg *）50～100 mg/kg/回×3回/日を投与する．

静注製剤が常備されていない場合，入手まで内服用L-カルニチン（エルカルチン® FF 内用液 10% *，またはエルカルチン®錠 100 mg *）100～150 mg/kg/日を投与する．

(5) 水溶性ビタミン投与 B

その他の各種水溶性ビタミン剤も診断確定前から投与を開始する．

- ・チアミン 100～200 mg/日
- ・リボフラビン 100～300 mg/日
- ・ビタミンC 120 mg/kg/日

- ・ ビオチン 5～20 mg/日
- ・ ビタミン B₁₂
 - ▶ ビタミン B₁₂反応性メチルマロン酸血症 (MMA) の可能性を考え、コバラミン製剤 (ヒドロキソコバラミン**、またはシアノコバラミン**) 1～2 mg/日を静注する。

(6) 血液浄化療法 B

以上の治療開始後も代謝性アシドーシスの改善傾向が乏しい場合は、速やかに血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児～乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析 (CHD) または持続血液透析濾過 (CHDF) が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析については、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。

2 II型 (Barth 症候群)

心筋症による急性発症・増悪には心不全の治療

を行う。

① 確定診断

急性心不全の患者において、尿中有機酸分析で 3-MGCA の多量の排泄を認めれば、本疾患を強く考える。診断には、TAFAZZIN 遺伝子の解析が必要である。

② 急性期の検査

一般的な急性心不全および急性代謝不全の検査を行う。

- ・ 心臓超音波検査
- ・ 血液検査 (末梢血, 一般生化学検査)
- ・ 血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸・ピルビン酸, 遊離脂肪酸, 総ケトン体・血中ケトン体分画
- ・ 尿検査: ケトン体, pH
- ・ 画像検査: 頭部 CT・MRI

③ 急性期の治療方針

「先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン」³⁸⁾に従い、治療を行う。

慢性期の管理

1 I型 (MGA1)

- ・ ロイシン制限食 C
- ・ カルニチン補充^{39,40)} C
- ・ 症例が少ないこと、小児期の病像が軽症から重症と一定していないことから、治療・管理の必要性に関し、現時点では定見はない。

2 II型 (Barth 症候群)

- ・ 治療法として特異的なものはなく、症状ごとの

対症療法となる⁴¹⁾。

- ・ 心不全: 利尿薬, ACE 阻害薬, β 遮断薬など B. 海外では心移植の報告もある^{42,43)} C.
- ・ 好中球減少が著明に低下している際には, G-CSF 製剤が使用されている C.

3 III型 (Costeff 症候群)

- ・ 治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる⁴⁴⁾。

フォローアップ指針

1 I型 (MGA1)

① 一般的評価と栄養学的評価 B

- ・ 身長, 体重測定
- ・ 末梢血液像, 一般的な血液生化学検査項目
- ・ 血液ガス分析, 血糖, ケトン体, アンモニア, 血漿アミノ酸分析
- ・ 血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析: 必要に応じて行う。

② 神経学的評価 B

- ・ 年 1 回程度の発達チェックや 1 回/1～3 年程度の頭部 MRI の評価
- ・ てんかん合併時: 脳波検査も年 1 回程度行う。
- ・ 運動機能障害: 早期からの理学療法, 作業療法, 言語療法の介入

2 II型 (Barth 症候群)

① 一般的評価と栄養学的評価 B

- ▶ 身長，体重測定
 - ▶ 末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目
- ②心機能評価 **B**：心筋症の程度に応じて
- ③神経学的評価 **B**：筋力低下の検討

3 Ⅲ型 (Costeff 症候群)

- ①一般的評価と栄養学的評価 **B**
- ▶ 身長，体重測定

- ▶ 末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目
- ②眼科の評価 **B**
- ③神経学的評価 **B**
- ▶ 年1回程度の発達チェック
 - ▶ 運動機能障害：早期からの理学療法，作業療法，言語療法の介入

成人期の課題

1 I型 (MGA1)

- ・成人期に緩徐に進行する白質脳症を呈する MGA1 症例が報告されており^{45,46)}，認知症，小脳失調，視神経萎縮などを症状としている。
- ・フォローアップは前述の指針に従う。
- ・特に神経学的評価（神経診察，MRI，心理テストなど）を適時行っていく必要がある。

2 II型 (Barth 症候群)

- ・比較的病状は安定してくることが多い。

- ・フォローアップは前述の指針に従う。
- ・一部に不整脈をきたす症例があり⁴⁷⁾，心機能評価などを継続して行っていく必要がある。

3 Ⅲ型 (Costeff 症候群)

- ・比較的病状は安定してくることが多い。
- ・フォローアップは前述の指針に従う。
- ・視機能障害や運動機能障害に対してリハビリや社会福祉的介入を継続する必要がある。

文献

- 1) Wortmann SB, et al. : The 3-methylglutaconic acidurias : what's new? J Inherit Metab Dis 2012 ; 35 : 13-22.
- 2) Narisawa K, et al. : Deficiency of 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria. J Clin Invest 1986 ; 77 : 1148-1152.
- 3) IJlst L, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria type I is caused by mutations in AUH. Am J Hum Genet 2002 ; 71 : 1463-1466.
- 4) Ly TB, et al. : Mutations in the AUH gene cause 3-methylglutaconic aciduria type I. Hum Mutat 2003 ; 21 : 401-407.
- 5) Ferreira C, et al. : Barth Syndrome. In : Adam MP, et al., eds. : GeneReviews. University of Washington, 1993-2022.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247162/> (2022年10月閲覧)
- 6) Bione S, et al. : A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. Nat Genet 1996 ; 12 : 385-389.
- 7) Gunay-Aygun M, Huizing M, Anikster Y : OPA3-Related 3-Methylglutaconic Aciduria. GeneReviews. University of Washington, 1993-2022.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1473/> (2022年10月閲覧)
- 8) Pei W, et al. : A model of Costeff Syndrome reveals metabolic and protective functions of mitochondrial OPA3. Development 2010 ; 137 : 2587-2596.
- 9) Wortmann S, et al. : Association of 3-methylglutaconic aciduria with sensori-neural deafness, encephalopathy, and Leigh-like syndrome (MEGDEL association) in four patients with a disorder of the oxidative phosphorylation. Mol Genet Metab 2006 ; 88 : 47-52.
- 10) Davey KM, et al. : Mutation of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. J Med Genet 2006 ; 43 : 385-393.
- 11) Shoji Y, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria type I : clinical heterogeneity as a neurometabolic disease. J Inherit Metab Dis 1999 ; 22 : 1-8.
- 12) Matsumori M, et al. : A molecular lesion in a Japanese patient with severe phenotype of 3-methylglutaconic aciduria type I. Pediatr Int 2005 ; 47 : 684-686.
- 13) Eriguchi M, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. Neurology 2006 ; 67 : 1895-1896.
- 14) Barth Syndrome Foundation : FAQ's. 2006.

https://www.barthsyndrome.org/file_download/inline/dfc2642e-bd19-4996-8a46-646faef09bb7 (2022 年 10 月閲覧)

- 15) Costeff H, et al. : A familial syndrome of infantile optic atrophy, movement disorder, and spastic paraplegia. *Neurology* 1989 ; 39 : 595–597.
- 16) Yen TY, et al. : Acute metabolic decompensation and sudden death in Barth syndrome : report of a family and a literature review. *Eur J Pediatr* 2008 ; 167 : 941–944.
- 17) Duran M, et al. : Inherited 3-methylglutaconic aciduria in two brothers—another defect of leucine metabolism. *J Pediatr* 1982 ; 101 : 551–554.
- 18) Hou JW, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria presenting as Reye syndrome in a Chinese boy. *J Inher Metab Dis* 1995 ; 18 : 645–646.
- 19) Eriguchi M, et al. : 3-methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. *Neurology* 2006 ; 67 : 1895–1896.
- 20) Wortmann SB, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined : a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology* 2010 ; 75 : 1079–1083.
- 21) Illsinger S, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria type I in a boy with fever-associated seizures. *Pediatr Neurol* 2004 ; 30 : 213–215.
- 22) Clarke SL, et al. : Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013 ; 8 : 23.
- 23) Chen R, et al. : Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Mol Genet Metab* 2002 ; 77 : 319–325.
- 24) Takeda A, et al. : Barth syndrome diagnosed in the sub-clinical stage of heart failure based on the presence of lipid storage myopathy and isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Eur J Pediatr* 2011 ; 170 : 1481–1484.
- 25) Sakamoto O, et al. : Novel missense mutation (R94S) in the TAZ (G4.5) gene in a Japanese patient with Barth syndrome. *J Hum Genet* 2002 ; 47 : 229–231.
- 26) Kelley RI, et al. : X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 738–747.
- 27) Christodoulou J, et al. : Barth syndrome : clinical observations and genetic linkage studies. *Am J Med Genet* 1994 ; 50 : 255–264.
- 28) Barth PG, et al. : X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) : an update. *Am J Med Genet A* 2004 ; 126A : 349–354.
- 29) Hastings R, et al. : Dysmorphology of Barth syndrome. *Clin Dysmorphol* 2009 ; 18 : 185–187.
- 30) Mazzocco MM, et al. : Barth syndrome is associated with a cognitive phenotype. *J Dev Behav Pediatr* 2007 ; 28 : 22–30.
- 31) Anikster Y, et al. : Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome) : identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1218–1224.
- 32) Costeff H, et al. : A familial syndrome of infantile optic atrophy, movement disorder, and spastic paraplegia. *Neurology* 1989 ; 39 : 595–597.
- 33) Mercimek-Mahmutoglu S, et al. : Phenotypic heterogeneity in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria type I caused by a novel intragenic deletion. *Mol Genet Metab* 2011 ; 104 : 410–413.
- 34) Kulik W, et al. : Bloodspot assay using HPLC–tandem mass spectrometry for detection of Barth syndrome. *Clin Chem* 2008 ; 54 : 371–378.
- 35) Vreken P, et al. : Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 279 : 378–382.
- 36) Valianpour F, et al. : Cardiolipin deficiency in X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome, MIM 302060) : a study in cultured skin fibroblasts. *J Pediatr* 2002 ; 141 : 729–733.
- 37) Ly TB, et al. Mutations in the AUH gene cause 3-methylglutaconic aciduria type I. *Hum Mutat* 2003 ; 21 : 401–407.
- 38) 安河内聡, 他 : 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン(2018 年改訂版). 日本循環器学会, 2019.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_Yasukochi.pdf (2022 年 10 月閲覧)
- 39) Jooste S, et al. : The detection of 3-methylglutaryl-carnitine and a new dicarboxylic conjugate, 3-methylglutacoylcarnitine, in 3-methylglutaconic aciduria. *Clin Chim Acta* 1994 ; 230 : 1–8.
- 40) Gibson KM, et al. : Variable clinical presentation in three patients with 3-methylglutacoyl-coenzyme A hydratase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998 ; 21 : 631–638.
- 41) Finsterer J : Barth syndrome : mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2019 ; 12 : 95–106.
- 42) Adwani SS, et al. : Heart transplantation for Barth syndrome. *Pediatr Cardiol* 1997 ; 18 : 143–145.
- 43) Mangat J, et al. : Successful cardiac transplantation in Barth syndrome—single-centre experience of four patients. *Pediatr Transplant* 2007 ; 11 : 327–331.
- 44) Anikster Y, et al. : Costeff Syndrome : Synonyms : 3-Methylglutaconic Aciduria Type 3, OPA3 Defect. *GeneReviews*. University of Washington, 1993–2022.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1473/> (2022 年 10 月閲覧)

- 45) Eriguchi M, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. *Neurology* 2006 ; 67 : 1895-1896.
- 46) Wortmann SB, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria type

I redefined : a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology* 2010 ; 75 : 1079-1083.

- 47) Spencer CT, et al. : Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005 ; 26 : 632-637.

9 HMG-CoA 合成酵素欠損症



疾患概要

肝臓におけるケトン体産生が障害されるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症では、飢餓、感染などのストレスに対して、ブドウ糖以外の代替エネルギー源となるケトン体が産生できないために低血糖をきたす（非ケトン性低血糖）。しかし、発作間欠期には全く無症状である^{1,2)}。1p12にミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素遺伝子

(*HMGCS2*) は存在し³⁾、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとる。

非ケトン性低血糖や脂肪肝など、脂肪酸代謝異常症と類似した臨床症状もあるが、一般に骨格筋や心筋は障害されない。発作時に、非ケトン性低血糖に加え、脂肪肝、非常に強い代謝性アシドーシスが認められる。診断がつけば、重篤な発作予

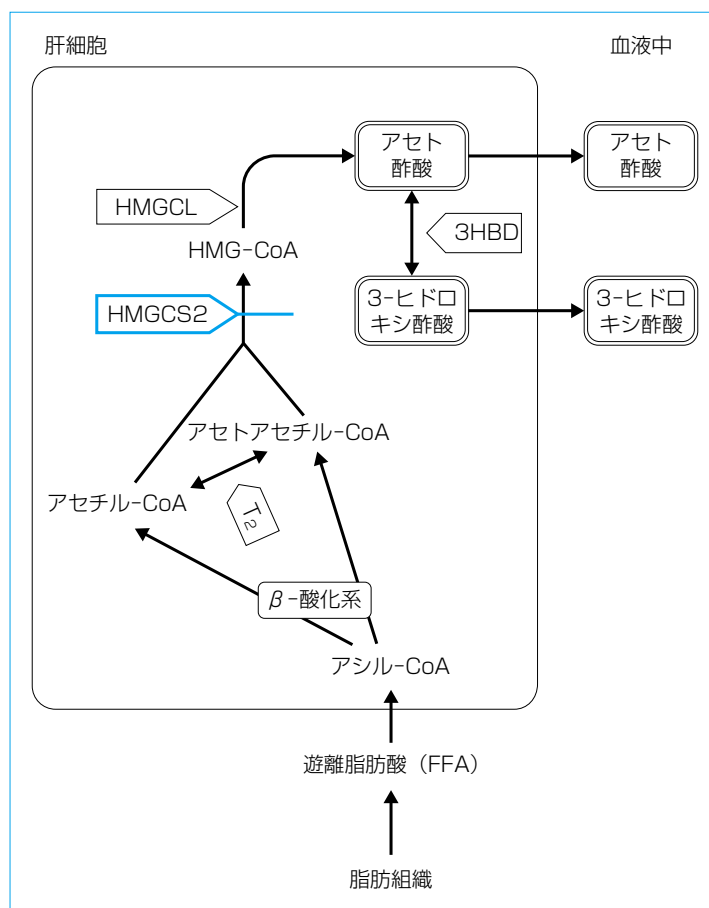


図 9-1 ●代謝経路

T₂: ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ, HMG-CoA: 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA, HMGCL: HMG-CoA リアーゼ, HMGCS2: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素, 3 HBD: 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素

防が可能な疾患である。

1 代謝経路

図 9-1 に代謝経路を示す。

2 疫学

世界で 29 例の報告がある⁴⁻¹⁷⁾。わが国では 5 例が診断されている^{16,17)}。

診断の基準

1 臨床病型

本症はこれまで、発症前に遺伝学的に診断される例を除き、ほぼすべての症例で急性の非ケトン性低血糖発作にて発症している。現在のところ、その他の病型が存在するかは不明である。

・発症前型：家系内検索で発見される無症状の症例が含まれる。

・急性発症型：感染、飢餓などにより、意識障害、けいれんなどを伴った低血糖発作で発症する。

2 主要症状および臨床所見

通常、生後数か月から幼児期に発症する。6 歳までの初発低血糖発作の報告もある¹⁰⁾。飢餓、感染時に、嘔吐、意識障害、けいれんで発症する。発作時には多くの場合肝腫大、脂肪肝がみられる。

参考となる検査所見

1 一般検査所見

・発作時
著明な代謝性アシドーシス
AST, ALT, LDH 高値
著しい非ケトン性低血糖
遊離脂肪酸 (mM)/総ケトン体 (mM) 比は 2.5

以上、5 を超えることが多い。

・非発作時
所見なし

2 画像検査

発作時肝腫大と脂肪肝が認められる。

診断の根拠となる特殊検査

1 尿中有機酸分析 **

発作時には低ケトン性ジカルボン酸尿症がみられるが、非特異的である。鑑別上、必要な検査である。非発作時には特徴的所見はない。

注) 発作時にグルタル酸を含むジカルボン酸排泄、4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone などの排泄が増加し、診断に有用との報告がある¹²⁾。グルタル酸血症 2 型との鑑別が必要な場合がある。

2 タンデムマスによる濾紙血 (または血清)

アシルカルニチン分析 **

脂肪酸代謝異常症との鑑別上必要な検査である。非発作時には特徴的所見はない。

注) 発作時にはフリーカルニチン (C_0) の低下とアセチルカルニチン (C_2) 上昇の報告があるが、非特異的所見である¹⁰⁾。

3 酵素活性 ***

現在、日本では実施されていない。

4 遺伝子解析 ***

HMG-CoA 合成酵素遺伝子 (*HMGCS2*) の 2 アレルに病因となる変異が同定される。

2023 年 7 月時点で、日本医療研究開発機構難治生疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝学的診断ネットワークと持続可能なレジストリを活用したリアルワールドエビデンス創出研究」(濱崎班)として、遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行なっている。実施状況についてはホームページで確認可能である (<http://www.jsiem.com/>)。

鑑別診断

1 脂肪酸代謝異常症

本症と同様の非ケトン性低血糖症をきたす疾患群である。尿中有機酸分析、血中アシルカルニチン分析で鑑別可能である。

2 HMG-CoA リアーゼ (HMGCL) 欠損症

本症と同様の非ケトン性低血糖症をきたす疾患

である。尿中有機酸分析、血中アシルカルニチン分析で鑑別可能である。

3 グルタル酸血症 2 型

本症と臨床像は異なるが、尿有機酸排泄パターンから鑑別が必要となることがある。血中アシルカルニチン分析で鑑別可能である。

診断基準

1 疑診

前述の「**診断の基準**」のうち、**2 主要症状および臨床所見**、「**参考となる検査所見**」のうち **1 一般検査所見** を満たし、「**診断の根拠となる特殊検査**」の **1 尿中有機酸分析** かつ **2 タンダムマスによる濾**

紙血（または血清）アシルカルニチン分析 の非特異的所見を認めるものを疑診例とする。

2 確定診断

「**診断の根拠となる特殊検査**」の **4 遺伝子解析** を満たすものを確定診断例とする。

新生児マススクリーニング (NBS) で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

1 確定診断

遺伝子検査*が必要。急性期は疑い例として対応する。

2 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に緊急時には次の項目について検査を行う。

- ・血液検査：血糖、血液ガス、電解質、Ca、IP、アンモニア、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、CK、UA、血算、アミノ酸分析、血清遊離脂肪酸、血清総ケトン体、乳酸・ピルビン酸
- ・尿検査：ケトン体半定量、pH。
- ・画像検査：意識障害があれば、頭部 CT/MRI。肝腫大、脂肪肝の有無を腹部超音波検査でスクリーニング
- ・低血糖時に採取した検体から、血清を 0.5 mL 以上冷凍保存する。同様に低血糖時の濾紙血も 1 spot 以上、室温で十分に乾燥後、冷凍する。ブドウ糖静注後、初回の尿を最低 0.5 mL 以上冷凍

保存する。患者の状態によっては、導尿も考慮する。これらは、他疾患除外のためにアシルカルニチン分析や尿中有機酸分析が必要となるからである。

本症では高アンモニア血症はまれであり、著しい高アンモニア血症があれば、他の疾患を考慮する。

3 急性期の治療方針

診断の確定していない段階での急性期治療は、日本先天代謝異常学会編『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019』p.2～10「代謝救急診療ガイドライン」に準じる。

代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

① ブドウ糖投与による十分なエネルギー補給 ②

(1) 10% 濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液でブドウ糖投与速度 (GIR) 8～10 mg/kg/分のブドウ糖を必要とすることが多い。

そのため、中心静脈を確保することが望ましい。

(2) 高血糖を認めた場合：糖濃度を減らすのではなく、インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、ブドウ糖投与量を増やして対応する。

②代謝性アシドーシスの補正 B

補正における最小限のガイドラインは以下である。

循環不全や呼吸不全を改善させても pH 7.2 未満であれば、炭酸水素ナトリウム（メイロン®）を投与する。

・メイロン®7%：BE×体重×0.3 mL の半量で（half correct）緩徐（1 mEq/分以下かつ10分以上かけて）に静注

目標値は pH>7.2, $p\text{CO}_2 > 20 \text{ mmHg}$, $\text{HCO}_3^- > 10 \text{ mEq/L}$ とし、改善を認めたら速やかに中止する。

ナトリウムの負荷を避けたい場合は、トロメタ

モール（THAM；サム®点滴静注セット）も考慮する。

③血液浄化療法 C

診断が確定していない初回発作においては、代謝性アシドーシスの改善のために血液浄化療法が行われる場合がある。持続透析の準備などで、糖質投与というケトン体産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意すべきである。

④人工呼吸管理等 B

急性期に代謝性アシドーシスの代償のための多呼吸を認めることが多い。呼吸による代償で血中二酸化炭素は低値のことが多いが、状態が悪化すると呼吸による代償ができなくなり、呼吸性アシドーシスを含む混合性アシドーシスとなりうる。必要があれば迷いなく気管内挿管を行い、鎮静をして人工呼吸管理を導入する。

慢性期の管理

重篤な低血糖発作をいかに起こさないかが重要である。飢餓を避け、胃腸炎などでの摂食不能時や、発熱などの異化亢進時などには早期の十分なブドウ糖輸液により低血糖発作を防ぐことが重要である。

1 食事療法

①空腹の回避

一般的な注意事項として空腹を避けることが必要である。許容できる空腹時間は脂肪酸代謝異常症の原則に従う（表 9-1）B。

感染症、特に胃腸炎は発作を誘発するので、早期の受診とブドウ糖補液を行う B。

②脂肪摂取について C

非発作時は無症状である。ケトン体の産生障害なので、高脂肪食・飢餓は避ける。

表 9-1 ● 許容される食事間隔（間食含む）のめやす

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 か月まで	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

安定期のめやすであり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

2 薬物療法

現時点で、薬物療法は確立していない。

3 Sick day の対応 C

感染などによるストレス時、経口摂取不良時には速やかにブドウ糖補充を行う。

フォローアップ指針

安定していても、10 歳までは 1 年に数回程度の受診を奨める。その後も 1 年に 1 回程度の確認のための受診が望ましい。

1 一般的評価と栄養学的評価

- ・身長、体重測定
- ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、遊離脂肪酸、

アンモニア、アルブミン、末梢血液像、一般的な血液生化学検査

- ・その他：上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて、適宜測定する。

2 神経学的評価

- ・年1回程度の発達チェック
- ・診断時に一度、頭部MRI検査をしておくことが望ましい。発作が重篤であった場合は、その後

の変化をMRIでフォローする。

- ・てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う。
- ・運動機能障害：早期からの理学療法、作業療法、言語療法の介入が必要である。

3 その他

本症では、脂肪酸代謝異常症と違って骨格筋症状はないため、十分なエネルギー摂取があれば、通常の運動などの制限は不要と考えられる。

成人期の課題

これまでの海外報告例は、ほとんどが最初の著しい低血糖発作で診断され、その後は低血糖発作を反復していない。一方、初回発作時に死亡した例も複数の報告がある。長期的な予後の報告はない。血糖の維持におけるケトン体代謝への依存度が少なくなる小児期後半（10歳以降）は発作を起こしにくくなる可能性が高い。しかし、なかには

低血糖を反復して、その結果、精神運動発達遅滞を生じて診断に至る例も今後見つかるのではと考えられる。

成人期に問題がないのかは、今後、症例のフォローアップが必要と考えられる。特にストレスの生じる妊娠出産に問題がないかなどの検討が必要である。

医療費の問題

本症は小児慢性特定疾病（番号：101）に指定されている。2023年8月現在、指定難病には含まれ

ない。

文献

- 1) Fukao T, et al. : Ketone body metabolism and its defects. *J Inher Metab Dis* 2014 ; 37 : 541-551.
- 2) Mitchell GA, et al. : Inborn errors of ketone body metabolism. In : Scriver CR, et al., eds. : *The metabolic & molecular basis of inherited disease*. McGraw-Hill, 2001 : 2327-2356.
- 3) Boukaftane Y, et al. : Cloning and characterization of the human mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase gene. *Gene* 1997 ; 195 : 121-126.
- 4) Thompson GN, et al. : Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1203-1207.
- 5) Morris AA, et al. : Hepatic mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase deficiency. *Pediatr Res* 1998 ; 44 : 392-396.
- 6) Bouchard L, et al. : Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency : clinical course and description of causal mutations in two patients. *Pediatr Res* 2001 ; 49 : 326-331.
- 7) Aledo R, et al. : Genetic basis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *Hum Genet* 2001 ; 109 : 19-23.
- 8) Zschocke J, et al. : The diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *J Pediatr* 2002 ; 140 : 778-780.
- 9) Wolf NI, et al. : Mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency : identification of two further patients carrying two novel mutations. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 : 279-280.
- 10) Aledo R, et al. : Refining the diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2006 ; 29 : 207-211.
- 11) Ramos M, et al. : New case of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Functional analysis of eight mutations. *Eur J Med Genet* 2013 ; 56 : 411-415.

- 12) Pitt JJ, et al. : Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency : urinary organic acid profiles and expanded spectrum of mutations. J Inherit Metab Dis 2015 ; 38 : 459-466.
- 13) Ghosh A, et al. : Diagnosing childhood-onset inborn errors of metabolism by next-generation sequencing. Arch Dis Child 2017 ; 102 : 1019-1029.
- 14) Puisac B, et al. : Human Mitochondrial HMG-CoA Synthase Deficiency : Role of Enzyme Dimerization Surface and Characterization of Three New Patients. Int J Mol Sci 2018 ; 19 : 1010.
- 15) Conboy E, et al. : Mitochondrial 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase Deficiency : Unique Presenting Laboratory Values and a Review of Biochemical and Clinical Features. JIMD Rep 2018 ; 40 : 63-69.
- 16) Lee T, et al. : A Japanese case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia. JIMD Rep 2019 ; 48 : 19-25.
- 17) Ago Y, et al. : Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency : In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations. Exp Ther Med 2020 ; 20 : 39.

mini column 2 肝臓の超音波検査

肝腫大の定量的評価として，下記に示すような超音波検査による計測が有用である。

右鎖骨中線の頭尾長が，肝腫大の客観的指標として最も重要である。それを含め，2断面で頭尾長と前後長をそれぞれ計測するのが望ましい（図 9-2）¹⁸⁾。体格別の肝臓の大きさの基準値に関しては，文献 18 を参照されたい。腎臓とのエコー輝度の違いから，脂肪肝の有無を確認する。

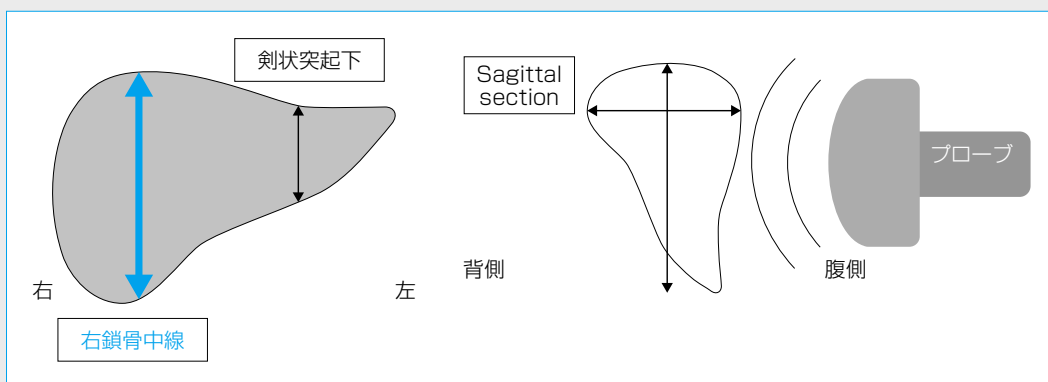


図 9-2 ● 肝臓の超音波での計測部位

〔Konuş OL, et al. : Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children : evaluation with sonography. AJR Am J Roentgenol 1998 ; 171 : 1693-1698 を基に作成〕

文献

- 1) Konuş OL, et al. : Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children : evaluation with sonography. AJR Am J Roentgenol 1998 ; 171 : 1693-1698.

10 HSD10 病



疾患概要

HSD10 病は、進行性の神経変性、てんかん、網膜症、心筋症などを特徴とするまれな神経代謝性疾患である。イソロイシン代謝系の 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA 脱水素酵素 (2M3HBD) 欠損症 (MIM #300438, *300256) として 2000 年に最初に報告された¹⁾。β-ケトチオラーゼ欠損症の 1 つ上流のステップが障害されるため、β-ケトチオラーゼ欠損症と同様に 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸 (2M3HB)、チグリルグリシン (TIG) が尿中に排泄される (図 10-1)。

現在、国内の新生児マススクリーニング (NBS) における一次対象疾患には含まれていないが、β-ケトチオラーゼ欠損症の鑑別のうえでも重要となる疾患である。臨床像に大きな幅があるが、重症

例では神経退行をきたし予後不良である。

責任遺伝子は *HSD17B10* であるが²⁾、この遺伝子は次の 3 つの機能をもつムーンライト蛋白 (1 つの蛋白が複数の全く異なる働きをする蛋白) をコードしている。

- ①イソロイシン代謝系の 2M3HBD
- ②ミトコンドリア内コレステロール代謝系の 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素
- ③ミトコンドリア DNA からの転写物のプロセシングに必要な RNaseP を構成する 3 蛋白 (HSD10, MRPP1, MRPP3) の 1 つ

本酵素は幅広い組織で発現し、特に肝臓、心臓、脳で強く発現している。また、アミロイド β 蛋白と親和性があり Alzheimer 病の発症にも関与する

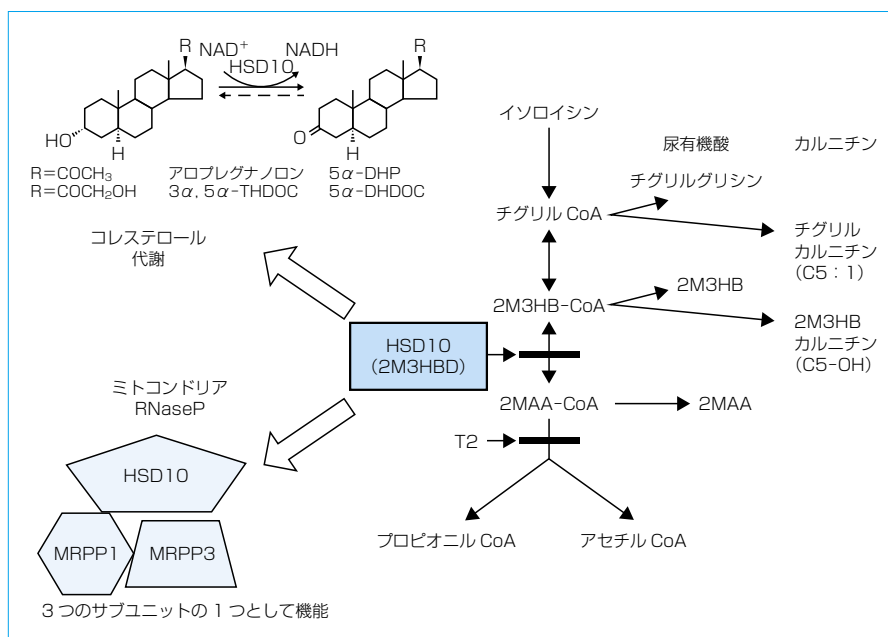


図 10-1 ● HSD10 (2M3HBD) の代謝経路

HSD10: 17β ヒドロキシステロイド脱水素酵素 10 型, 2M3HB: 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸, 2M3HBD: 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA 脱水素酵素, 2MAA: 2-メチルアセト酢酸, T2: アセトアセチル-CoA チオラーゼ

ことが明らかとなっている³⁾。本症の病態としては、イソロイシン代謝系やミトコンドリア内コレステロール代謝系などの酵素活性低下は主でなく、RNasePの構成蛋白の機能低下が本態であるともいわれている。同じHSD10病でも遺伝子変異の種類によって臨床像に非常に大きな差異があり、詳しい病態は不明な部分が多い。発見の経緯から有機酸血症に分類されることが多いが、疾患の本態としてはむしろミトコンドリア病に似る。HSD10病はX連鎖遺伝形式をとり、ヘテロ女性でも何らかの症状を呈する例が多く、注意を要する。

1 代謝経路

代謝経路としては、①イソロイシン代謝系の

2M3HBD、②ミトコンドリア内コレステロール代謝系の17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素、③ミトコンドリアRNasePの3種類の機能が関係する(図10-1)。

2 疫学

まれな疾患であり、正確な有病率はわかっていない。これまでに世界で40例程度が報告されており、日本では3例の報告があるが^{4,5)}、未診断例が多いと考えられている。

最近、カナダの4家系10症例(全員がp.L122V変異をもっており、創始者効果によると考えられる)の症例報告があったが⁶⁾、わが国における高頻度変異は不明である。

診断の基準

1 臨床病型

新生児型是最重症となり、極めて予後不良である。その他の病型は明確には定義されていないが、臨床病型の分類としては次のZschockeの分類が用いられることが多い²⁾。遺伝子型-表現型の相関が強く、遺伝子変異の種類によって臨床像に非常に大きな差異がある。

①新生児型 (neonatal form)

新生児期に発症する重症型である。重篤な乳酸アシドーシスで発症し、神経学的発達を示さず、進行性心筋症を合併し、生後数か月で死亡する。

②乳児型 (infantile form)

本症の典型例である。新生児期に一過性の代謝障害があっても回復し、その後6~18か月間はほぼ正常児と同程度の発達を示すが、その後の軽微な疾患、予防接種などを契機に進行性の神経退行が現れ、言語・運動の消失、失調、舞踏アテトーゼなどを起こす。難治性けいれん、失明、心筋症などを合併し、生後2~数年で死亡する。

③若年型 (juvenile form)

若年期発症型。1例の報告があり(p.E249Q)、5歳まで正常発達を示し、6歳時に麻疹へ罹患した後、緩徐に言語・運動の退行が生じた⁷⁾。

④非典型例 (atypical presentation)

前記①~③に属さず、軽症と考えられる症例が知られている。報告例では神経退行を認めていないが、長期経過は不明である。

⑤ヘテロ女性

無症状の場合もあるが、軽度の知的障害、学習障害、聴力障害を示すことが多い。

2 主要症状および臨床所見

臨床的な多様性、重症度を示す疾患である。新生児型の重症例は、生後早期から嗜眠、哺乳不良、ミトコンドリア機能異常の所見を呈し、それに引き続いて発達遅滞や筋緊張の異常が現れる。神経変性が進行すると、進行性の運動失調、舞踏アテトーゼなどを呈するようになる。

臨床検査所見としては、乳酸アシドーシス、低血糖、高アンモニア血症などがある。飢餓時に低血糖、ケトーシスなどを伴って発症することがある。

また、臨床型によるが、次のような臨床所見が報告されている。

- ・成長障害：進行性の成長障害(低身長、低体重)と小頭症を示すことがある。
- ・神経学的所見：上気道炎、胃腸炎などの軽微な疾患や予防接種などを契機に退行が始まり、獲

得した言語・運動機能の消失，失調，舞踏アテトーゼなどを起こす。難治性けいれんを合併することがある。

- ・眼科的所見：網膜症，失明をきたすことがある。
- ・耳鼻科的所見：難聴を合併することがある。
- ・心臓所見：肥大型もしくは拡張型の進行性心筋症を合併することがある。

国内では，2012年にわが国初（アジア初）となるHSD10病（p.A154T変異）の症例が報告され

た⁵⁾。これまでに国内で報告された3症例のうち2症例（p.A154T変異例とp.A157V変異例）は，幼児期発症で比較的症状が軽い「非典型例」と考えられ，神経退行は目立っておらず，小学校にて通常学級に通級できている⁴⁾。一方，p.R226Q変異例は新生児期に発症しており重症の新生児型と考えられ，11か月時にアシドーシス発作を契機に亡くなっている。

参考となる検査所見

1 一般検査所見

増悪期にケトン性低血糖症，高乳酸血症（L/P比の高値），アニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスが認められる。高アンモニア血症を呈

することもある。

2 画像検査

頭部MRIでは，前側頭部ないし全大脳皮質の萎縮や基底核病変がしばしば認められる。

診断の根拠となる特殊検査

1 血中アシルカルニチン分析（タンデムマス法）**

C5：1，C5-OHの高値がみられる。しかし，本症では明らかな異常が認められないこともある。

2 尿中有機酸分析**

①典型例ではTIG，2M3HBDの排泄増加を認める。

②原則として2-メチルアセト酢酸（2MAA）の排泄増加を認めない。

②がβ-ケトチオラーゼ欠損症との鑑別に有用な所見とされる。ただし，2MAAは不安定な物質であり，β-ケトチオラーゼ欠損症であっても検出されないことがあるため，十分な注意を要する。

3 酵素活性測定***

皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定で，イソロイシン代謝系における2M3HBD酵素活性の低下を認めることが多い。しかし，必ずしも重症度に相関するとは限らず，患者であってもほとんど活性低下を示さない例もある⁸⁾。

HSD10はムーンライト蛋白であるため，2M3HBDの酵素活性低下によりイソロイシン代謝経路が阻害されていても，RNasePのミトコン

ドリア調節機能がそれほど影響を受けていない場合は，軽症や無症状となる可能性がある^{6,9)}。

4 遺伝学的検査***

HSD17B10遺伝子にヘミ接合の遺伝子変異が同定される。遺伝子型-表現型の相関が強く，p.D86G，p.N247S，p.R226Qなどは重症の新生児型をきたす変異として知られている。また，p.A154T，p.A157V，p.Q165Hは軽症の非典型例として報告されている。ヨーロッパで報告の多いp.L122Vやp.R130Cは乳児型をきたすことが多いとされる。

ただし，遺伝子変異と患者の生化学的プロファイルとの相関が明確な一方で，臨床像との相関に関しては一致しない症例もある^{6,9)}。

2023年7月時点で，日本医療研究開発機構難治生疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝学的診断ネットワークと持続可能なレジストリを活用したリアルワールドエビデンス創出研究」（濱崎班）として，遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行なっている。実施状況についてはホームページで確認可能である（<http://www.jsiem.com/>）。

鑑別診断

血中アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析などの検査異常所見からは β -ケトチオラーゼ欠損症が鑑別疾患となり、臨床徴候からはミトコンドリア病が鑑別疾患となる。HSD10病の重篤な症例はミトコンドリア病の診断基準を満たすものもあるが、ミトコンドリア病の診断基準では判定でき

ない症例が存在する。わが国では、低血糖やケトアシドーシスを発症し、尿中有機酸分析で β -ケトチオラーゼ欠損症が疑われた後、本症が同定された症例も報告されている。鑑別診断のためには酵素活性測定や遺伝子解析を行う。

診断基準

1 疑診

【診断の根拠となる特殊検査】のうち、**1 血中アシルカルニチン分析（タンデムマス法）**もしくは**2 尿中有機酸分析**の①を満たすものを疑診とする。

2 確定診断

疑診例のうち、**2 尿中有機酸分析**の①かつ②を満たすか、**3 酵素活性測定**、**4 遺伝学的検査**のいずれかを認めれば、確定診断とする。

重症度分類は日本先天代謝異常学会の重症度分類を用いる

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

1 確定診断

①新生児マススクリーニング（NBS）でC5：1かつC5-OHが高値で疑われた場合

一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画を測定し、さらに尿中有機酸分析を行い、確定診断する。

尿中有機酸分析にて特徴的所見が不十分な場合は、遺伝子診断による確定診断を行う。酵素活性測定の併用による確定診断が望ましいが、現在のアッセイ法では線維芽細胞が必要であり、生後数か月以降が現実的である。そのため、新生児期のマススクリーニングで疑われ、尿中有機酸分析においても特徴的所見が不十分な症例の確定診断は、遺伝子解析が現実的である。

②C5：1のみが高く、本症の疑いがあるとされた場合

C5：1のみが高い場合でも本症を否定できない。血中アシルカルニチン分析の再検と尿中有機酸分析を行う。

③C5-OHのみが高く、本症を含めた有機酸代謝異常症の疑いがあるとされた場合

他の疾患鑑別のため、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、AST、ALT、LDH、CKなどを検査し、尿中有機酸分析を行う。

このような場合、複合カルボキシラーゼ欠損症（MCD）、HMG-CoAリアーゼ（HMGCL）欠損症（ヒドロキシメチルグルタル酸血症）、メチルクロトニルグリシン尿症（MCG）を優先的に考える必要があり、尿中有機酸分析により鑑別しなくてはならない。MCD、HMGCL欠損症（ヒドロキシメチルグルタル酸血症）では新生児期に発症する症例があり、血液ガス検査でアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスなどの異常を示す場合は、これらの疾患の可能性が高い。

2 診断確定までの対応

前記の血液ガス、一般生化学検査が異常なく、かつ哺乳良好で、体重増加もよければ、外来で経過観察とする。発熱や哺乳不良などがあれば直ちに受診するように伝える。

3 診断確定後の治療

慢性期の管理 (後述参照)。

急性発作で発症した場合の診療

本症はNBSで発見されることはまれであると考えられる。NBSで問題がなくても本症を否定できない。飢餓、感染症に伴い嘔吐、多呼吸、意識障害を伴う重篤な代謝性アシドーシスをきたした症例においては、本症の可能性を考慮に入れる必要がある。

また、高乳酸血症を伴っている場合は、ミトコンドリア病も積極的に鑑別していく必要がある。

1 確定診断

診断前に発症した場合、直ちに発作時の検体を用いて血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析による生化学診断を行う。

2 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に、緊急時には下記の項目について検査を行う。

- ・血液検査：血糖、血液ガス、電解質、Ca、IP、アンモニア、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、CK、UA、末梢血、アミノ酸、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、総ケトン体
- ・尿検査：ケトン体、pH
- ・画像検査：頭部CT/MRI

確定診断に用いる検査のために、血清保存（冷凍）、尿保存（冷凍）を行う。

アニオンギャップ開大 $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-] > 14$ では、何らかの有機酸蓄積が疑われ、乳酸が高くない場合、かつ尿ケトン強陽性であればケトン体の蓄積が疑われる。

3 急性期の治療方針

診断の確定していない段階での急性期治療は、日本先天代謝異常学会編『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019』p.2~10「代謝救急診療ガイドライン」に準じる。代謝クライシスとして次の治療を開始する。

①ブドウ糖投与による十分なエネルギー補給 B

ケトン体産生、脂肪酸 β -酸化系を完全に抑制することが必要であり、それに見合うだけのブドウ糖を輸液することが必要である。

糖を輸液することが必要である。

(1) 10% 濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液で、ブドウ糖投与速度 (GIR) 8~10 mg/kg/分のブドウ糖を必要とすることが多い。そのため、中心静脈を確保することが望ましい。

(2) 高血糖を認めた場合：ブドウ糖投与量を減らすのではなく、インスリン併用 (0.05 U/kg/時から開始) を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、ブドウ糖投与量を増やして対応する。

②代謝性アシドーシスの補正 B

ケトン体産生が抑制されればアシドーシスは改善に向かう。

補正における最小限のガイドラインとしては次の通りである。循環不全や呼吸不全を改善させても pH<7.2 であれば、炭酸水素ナトリウム (メイロン®) を投与する。

・メイロン®7% : $BE \times \text{体重} \times 0.3 \text{ mL}$ の半量で (half correct) 10 分以上かけて静注

目標値は pH>7.2, $pCO_2 > 20 \text{ mmHg}$, $HCO_3^- > 10 \text{ mEq/L}$ とし、改善を認めたら速やかに中止する。過剰投与による高ナトリウム血症で脳出血をきたした症例もあり、注意が必要である。

③血液浄化療法 C

診断が確定していれば、必要とすることはほとんどない。しかし、診断が確定していない初回発作においては、代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善のために血液浄化療法が行われる場合がある。持続透析の準備などで、糖質投与というケトン産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意が必要である。

④人工呼吸管理等 B

急性期管理に人工呼吸器管理を必要とすることがある。

⑤ミトコンドリアレスキュー

ミトコンドリア病が否定できない場合は、ミトコンドリアカクテル療法 (表 10-1)¹⁰⁾ の併用も検

表 10-1 ●ミトコンドリアカクテル療法の例

ビタミンなど	商品名		投与量
	静注薬	内服薬	
ビタミン B ₁ : チアミン	ビタメジン®	アリナミン® F	100~200 mg/kg
ビタミン B ₂ : リボフラビン	ビスラーゼ®	ハイボン®	100~200 mg/kg
ビタミン B ₁₂ : コバラミン	ビタメジン®	ハイコパール®	1~10 mg/日
ビタミン C: アスコルビン酸	アスコルビン酸	シナール®	500~3,000 mg/日
ビオチン	ビオチン	ビオチン	5~10 mg/日
コエンザイム Q10	—	ノイキノン®	10~50 mg/日
L-カルニチン	エルカルチン® FF 静注	エルカルチン® FF	100~150 mg/日

〔代謝救急診療ガイドライン. In: 日本先天代謝異常学会 編: 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 診断と治療社, 2019: 2-10 を基に作成〕

討する。

慢性期の管理

飢餓を防ぎ、感染症などの誘因時に、重篤なケトアシドーシス発作をきたさないようにすることが目標となる。異化亢進状態を避けることが重要であるが、有効な治療法はこれまでに報告されていない。

1 食事療法

NBS で陽性の場合、確定診断のための検査を行うとともに、一般的注意として空腹を避けることが必要である。空腹時間は脂肪酸代謝異常症の原則に従う (表 10-2) **B**。感染症、特に胃腸炎は発作を誘発するので、早期の受診とブドウ糖輸液を行う **B**。

① 自然タンパク制限 **D**

イソロイシン制限食は疾患の進行を予防できず、神経学的予後を改善しないといわれているが^{2,11)}、症例数がまだ少なく不明な部分が多い。女性症例において、イソロイシン負荷後に尿中有機酸分析の異常が顕在化しやすいという報告がある¹²⁾。

2 薬物療法

ミトコンドリアレスキューのビタミンカクテル療法も効果がないと報告されているが、症例数がまだ少なく不明な部分が多い。二次性のカルニチ

表 10-2 ●許容される食事間隔 (間食含む) のめやす

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	—
6 か月まで	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

安定期のめやすであり、臨床経過や患者の状況により、変更が必要な場合もある。

ン欠乏を防ぐためにカルニチン補充は有効である可能性がある。

バルプロ酸などのミトコンドリア機能に影響する薬剤は、好ましくないと考えられる²⁾。

3 Sick day の対応

日常管理として、尿ケトン体測定用試験紙で健常時の尿ケトン体量を確認しておき、嘔吐時、食欲低下時、発熱時などの場合は、自宅で尿ケトン体測定用試験紙を用いて尿ケトン体量をチェックし、1+なら母乳やミルク、ブドウ糖液、ジュースなどを飲ませ、飲めなければ来院、2+以上であれば直ちに来院する、などの指標をもつことが推奨される **C**。

フォローアップ指針

重症型であれば1~2か月に1回以上の受診を奨める。

軽症の非典型例であっても1年に数回程度の受診を奨める。

1 一般的評価と栄養学的評価 B

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する。

- ・身長、体重、頭囲測定
- ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、アルブミン、乳酸、ピルビン酸、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目

▶採血は食後3~4時間で行う。

▶検査は初期には月1回以上、状態が安定すれば最低3~6か月に1回は行う。

- ・血中アシルカルニチン分析

C5:1, C5-OHなどのアシルカルニチンの値、および二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。

- ・尿中有機酸分析：必要に応じて行う。

2 神経学的評価 C

- ・1回/年程度の発達評価や1回/年程度の頭部MRI (MRS) の評価

▶発作が重篤であった場合は、その後確認のため頭部MRIを実施することが望ましい。軽症の非典型例において、無発作で経過していても頭部MRIで基底核病変をきたした成人例の報告もある¹³⁾。

- ・1回/年程度の聴覚検査

▶難聴の合併を認めることがある。

3 心合併症の評価

無症状であっても、少なくとも1年に1回の心臓超音波検査（心筋症発症の有無、心不全発症の有無の評価）、安静時心電図検査が推奨される。異常所見がある場合は、症例に応じて適宜追加する。特に、新生児期や乳児期から生化学的な異常がある場合には、出生直後は異常がなくとも心筋症が進行することがあるため、1回/1~2か月ごとに心機能評価を行うことが望ましい。

4 眼科的评价

1年に1回の眼科診察による網膜症や視神経萎縮の有無の評価が推奨される。視覚障害を認めた場合は、積極的に眼科診察を行う。特に、新生児期や乳児期から生化学的な異常がある場合には、早い段階で眼科的スクリーニングを施行し、フォロー体制を作っておくことが望ましい。

5 その他

小学校入学前には一度、発達テストを行う。

- ・てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う。
- ・運動機能障害：早期からの理学療法、作業療法、言語療法の介入が必要である。
- ・遺伝カウンセリングについて
 - ▶本症はX連鎖遺伝形式であるが、ヘテロ女性も多様な臨床像を呈しうる。必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

成人期の課題

1 食事療法を含めた治療の継続

長期予後が不明であり、成人期の情報は限られている。症例に応じて対応していく必要がある。

2 飲酒

糖新生系を抑制し低血糖を惹起する可能性があるため、避けることが望ましいと考えられる。

3 運動

運動制限に関しても、現時点でコンセンサスは

得られていない。ただし、ミトコンドリア機能の低下が本態にあると考えることもできるため、過度な運動は避けることが望ましい。

4 妊娠・出産

現時点で不明である。つわりの強い時期には異化亢進状態にならないように注意することは必要と考えられる。

5 医療費の問題

2023年8月現在、小児慢性特定疾病や指定難病には含まれない。(尿中有機酸分析において2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、チグリルグリシンが排

泄されるパターンがみられることから、その他の有機酸代謝異常症として小児慢性特定疾病の申請が可能と考えられるが、本文に記載のとおりその病態は多岐にわたる。)

文献

- 1) Zschocke J, et al. : Progressive infantile neurodegeneration caused by 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency : a novel inborn error of branched-chain fatty acid and isoleucine metabolism. *Pediatr Res* 2000 ; 48 : 852-855.
- 2) Zschocke J : HSD10 disease : clinical consequences of mutations in the HSD17B10 gene. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; 35 : 81-89.
- 3) Yang SY, et al. : Multiple functions of type 10 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Trends Endocrinol Metab* 2005 ; 16 : 167-175.
- 4) Akagawa S, et al. : Japanese Male Siblings with 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (HSD10 Disease) Without Neurological Regression. *JIMD Rep* 2017 ; 32 : 81-85.
- 5) Fukao T, et al. : The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 2014 ; 59 : 609-614.
- 6) Waters PJ, et al. : HSD10 mitochondrial disease : p.Leu-122Val variant, mild clinical phenotype, and founder effect in French-Canadian patients from Quebec. *Mol Genet Genomic Med* 2019 ; 7 : e1000.
- 7) Olpin SE, et al. : 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency in a 23-year-old man. *J Inherit Metab Dis* 2002 ; 25 : 477-482.
- 8) Oerum S, et al. : Novel patient missense mutations in the HSD17B10 gene affect dehydrogenase and mitochondrial tRNA modification functions of the encoded protein. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017 ; 1863 : 3294-3302.
- 9) Richardson A, et al. : Hydroxysteroid 17-Beta Dehydrogenase Type 10 Disease in Siblings. *JIMD Rep* 2017 ; 32 : 25-32.
- 10) 代謝救急診療ガイドライン. In : 日本先天代謝異常学会 編 : 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 診断と治療社, 2019 : 2-10.
- 11) Ofman R, et al. : 2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency is caused by mutations in the HADH2 gene. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1300-1307.
- 12) Garcia-Villoria J, et al. : Study of patients and carriers with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase (MHBD) deficiency : difficulties in the diagnosis. *Clin Biochem* 2009 ; 42 : 27-33.
- 13) Lorea CF, et al. : Case report : atypical juvenile parkinsonism and basal ganglia calcifications due to HSD10 disease. *J Inherit Metab Dis* 2015 ; 38 (Suppl 1) : 210.

11

スクシニル-CoA：3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ（SCOT）欠損症



疾患概要

スクシニル-CoA：3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ（SCOT）は、肝外組織においてケトン体をエネルギーとして利用する際に必須となる酵素である。SCOT 欠損症は、感染や飢餓などの肝臓におけるケトン体産生が高まるストレス状況下で、本酵素の欠損により血中にケトン体が蓄積するためにケトアシドーシス発作をきたす疾患である¹⁻³⁾。そのようなストレス状態でなければ、全く無症状である。

SCOT 遺伝子（*OXCT1*）は染色体 5p13.1^{4,5)}にあり、SCOT 欠損症は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式をとり、発症した患者の両親、兄弟などのヘテロ接合体（保因者）では重篤なケトアシドーシス発作をきたさないとされていた。しかし、近年、重篤なケトアシドーシス発作をきたし SCOT 欠損症が疑われた症例のなかに、SCOT 欠損症ヘ

テロ接合体（保因者）と考えられる症例が6例報告され、SCOT 欠損症ヘテロ接合体（保因者）でも、ケトン体産生が著しく亢進する状況では、ケトアシドーシス状態をきたすことが明らかになった⁶⁾。

本症における血清アシルカルニチン分析や尿有機酸分析では特異的所見はなく、本症を疑う場合は、酵素活性測定やイムノプロット、遺伝子解析で診断する必要がある。本症の典型例では持続性ケトosis、持続的ケトン尿がみられ、診断価値があるが、すべての症例にみられる所見ではない。重篤なケトアシドーシスのため、死亡することもある疾患である。本症と診断されれば、ストレス時の早期ブドウ糖補給により重篤な発作が避けられることから、診断を確定して適切にフォローを行うことが重要である。

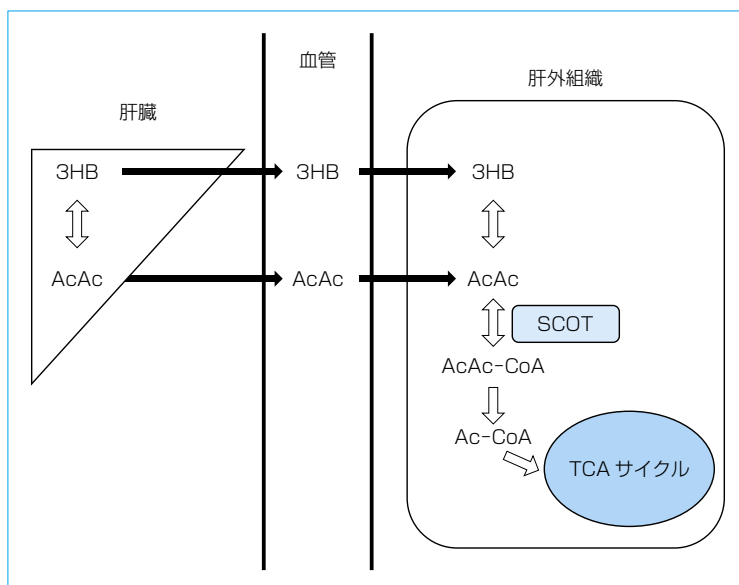


図 11-1 ● 肝臓内・肝外組織でのおもなケトン体の代謝経路

3HB：3-ヒドロキシ酪酸，AcAc：アセト酢酸，AcAc-CoA：アセトアセチル-CoA，Ac-CoA：アセチル-CoA

1 代謝経路 (図 11-1)

ケトン体(3-ヒドロキシ酪酸やアセト酢酸)は、おもに肝臓において糖の代替エネルギー源として β 酸化により産生される。飢餓状態、感染などグルカゴン・カテコールアミンが優位な状態で産生が亢進する。肝外組織ではケトン体を取り込み、SCOTによりアセトアセチル-CoAに活性化し、さらにアセチル-CoAとなりTCAサイクルに入り、エネルギーへと変換される。SCOTは肝外組織においてケトン体をエネルギーとして利用する

ために必須であり、本酵素の欠損はケトン体産生亢進時にケトン体を利用できないため、著しいケトアシドーシスをきたす。

2 疫学

これまで世界で30数例の報告があり⁴⁻²⁹⁾、わが国では4家系6症例が診断されている^{10,18,24)}。SCOT欠損症ヘテロ接合体でケトアシドーシス発作を起こした症例は、わが国からのみ報告されており、上記4家系とは別に、6例報告されている⁶⁾。

診断の基準

1 診療病型

①発症前型

家族内に発症者がいる場合の家系内検索および胎児診断³⁰⁾などで発見される無症状例を指す。

②急性発症型

新生児期と、生後数か月～2歳頃の乳幼児期に2つの発症ピークがある¹⁻³⁾。

2 主要症状および臨床所見

①新生児発症例

患者の半数は新生児期に哺乳障害、多呼吸などで発症し、ケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状である。

②乳幼児期発症例

通常、生後数か月～2歳頃に、飢餓や感染を契機に嘔吐、多呼吸、意識障害などを伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状である。

参考となる検査所見

1 一般検査所見

①ケトアシドーシス時

- ・著しい代謝性アシドーシス ($\text{pH}<7.3$, $\text{HCO}_3^-<15\text{ mmol/L}$)
 - ▶ 典型例では $\text{pH}<7.2$, $\text{HCO}_3^-<10\text{ mmol/L}$ を示す。
- ・総ケトン体 $>7\text{ mM}$ (日本では $\mu\text{mol/L}$ で示されることが多いので $7,000\text{ }\mu\text{mol/L}$)
 - ▶ 典型例では 10 mM を超える。
- ・遊離脂肪酸 $\leq$ 総ケトン体

▶ 総ケトン体の増加に比して、遊離脂肪酸の増加が乏しい。

発作早期から遊離脂肪酸/総ケトン体比は0.3を切ることが多い。

・血糖：高血糖、低血糖、どちらもとりうる。

②非発作時

食事摂取時も含めて血中ケトンが常に高く、尿ケトン体の陽性が持続するなど持続性ケトosisが認められた際に本症が疑われる。しかし、持続性ケトosisのない非典型例も存在する¹⁸⁾。

診断の根拠となる特殊検査

1 尿中有機酸分析 **

非特異的所見をとるが、他のケトアシドーシスをきたす疾患の鑑別上、重要である。

2 タンデムマスによるアシルカルニチン分析 **

本疾患に特徴的な所見はないが、他のケトアシドーシスをきたす疾患の鑑別上重要である。

3 酵素活性, イムノブロット (リンパ球, 線維芽細胞) ***

酵素活性では SCOT 活性の著しい低下 (正常の 20% 以下), もしくはイムノブロットで SCOT 蛋白の著しい低下 (正常の 20% 以下) がみられる。

4 遺伝子解析 ***

通常, 父母由来の両アレルに病因となる変異が同定される。ただし, 一部の遺伝子型ではヘテロ接合体でもケトアシドーシス発作を発症すること

がある。

2023 年 7 月時点で, 日本医療研究開発機構難治生疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝学的診断ネットワークと持続可能なレジストリを活用したリアルワールドエビデンス創出研究」(濱崎班)として, 遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行なっている。実施状況についてはホームページで確認可能である (<http://www.jsiem.com/>)。

鑑別診断

1 β-ケトチオラーゼ欠損症

本症と同様のケトアシドーシス発作をきたす疾患である。典型例では有機酸分析で 2-メチルアセト酢酸 (2MAA), 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸, チグリルグリシン (TIG) の排泄増加やアシルカルニチン分析では C5:1, C5-OH 増加など特徴的な所見を認めることから鑑別を行う。ただし, 軽症例では前記の検査での生化学診断が困難な場合もある。最終的には酵素活性, 遺伝子解析で鑑別する必要がある。

2 モノカルボン酸トランスポーター 1 欠損症³¹

本症と同様のケトアシドーシス発作をきたす可

能性のある疾患である。有機酸分析, アシルカルニチン分析所見, 酵素活性, 遺伝子解析で最終的に鑑別する。なお, 本疾患はわが国ではまだ報告されていない。

3 ロタウイルス感染症などによる著しい異化によるケトアシドーシス

SCOT 欠損症もロタウイルス感染などに伴って発症することがあるが, 重篤な胃腸炎などでは SCOT 活性が正常でも **参考となる検査所見**のうち **1 一般検査所見**に示すような著しいケトアシドーシス所見を示すことがある。

診断基準

1 疑診

前述の **診断の基準**のうち **2 主要症状および臨床所見**, **参考となる検査所見**のうち **1 一般検査所見**を満たし, **診断の根拠となる特殊検査**の **1 尿中有機酸分析**もしくは **2 タンデムマスによるアシルカルニチン分析**を認めるものは疑診例

として追加の精査を検討する。

2 確定診断

疑診例のうち, **診断の根拠となる特殊検査**の

3 酵素活性, イムノブロット (リンパ球, 線維芽細胞) **4 遺伝子解析**のどちらかを満たすものを確定診断例とする。

新生児マススクリーニング (NBS) で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

診断の確定していない段階での急性期治療は、日本先天代謝異常学会編『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019』の p.2～10「代謝救急診療ガイドライン」に準じる。

1 著しいケトアシドーシス発作にて本症を疑われた場合の対応

① 確定診断

診断基準に準じる。

② 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に緊急時には次の項目について検査を行う。

- ・血液検査：血糖，血液ガス，電解質，Ca，IP，アンモニア，AST，ALT，LDH，BUN，Cr，CK，UA，末梢血，アミノ酸，乳酸，ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体
- ・尿検査：ケトン体，pH
- ・画像検査：頭部 CT/MRI 検査

鑑別診断・確定診断の検査のため，血清保存（冷凍），尿保存（冷凍），濾紙血の確保（よく乾燥させ冷凍保存）を行う。

本症では高アンモニア血症はまれであり，著しい高アンモニア血症があれば，他の疾患を考慮すべきである。

③ 急性期の治療方針

『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019』の p.2～10「代謝救急診療ガイドライン」を参照のこと。

代謝クライシスとして次の治療を開始する。

(1) ブドウ糖投与による十分なエネルギー補給

B

ケトン体産生，脂肪酸 β -酸化系を完全に抑制することが必要であり，それに見合うだけのブドウ糖を輸液することが必要である。

①他の脂肪酸代謝異常症に準じ，10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液を行う。ブドウ糖投与速度（GIR）8～10 mg/kg/分のブドウ糖を必要とすることが多い。

そのため，可能な限り中心静脈を確保することが望ましい。

②高血糖を認めた場合：糖濃度を減らすのではなく，インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は，ブドウ糖投与量を増やして対応する。

(2) 代謝性アシドーシスの補正 **B**

ケトン体産生が抑制されれば，アシドーシスは改善に向かう。

補正における最小限のガイドラインとしては次の通りである。循環不全や呼吸不全を改善させても pH 7.2>であれば，炭酸水素ナトリウム（メイロン[®]）を投与する。

・メイロン[®]：BE $\times$ 体重 $\times$ 0.3 mLの半量で（half correct）10分以上かけて静注

目標値は pH 7.2<，pCO₂ 20 mmHg<，HCO₃⁻ 10 mEq/L<とし，改善を認めたら速やかに中止する。

(3) 血液浄化療法 **C**

診断が確定していれば，必要とすることはほとんどない。しかし，診断が確定していない初回発作においては，代謝性アシドーシスの改善のために血液浄化療法が行われる場合がある。持続透析の準備などで，糖質投与というケトン体産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意すべきである。

(4) 人工呼吸管理等 **B**

急性期管理に人工呼吸管理を必要とすることがある。

慢性期の管理

重篤なケトアシドーシスを如何に起こさないかが重要である。一般には，食後6～8時間でグリコーゲン枯渇し，脂肪酸 β 酸化によるケトン体

産生が亢進し，血糖維持に重要となる³²⁾。SCOT欠損症ではその後，急激なケトン体の上昇をきたすことになる。このため，空腹時間を短くするこ

とが基本的な対応となる。高炭水化物食も有効と考えられる。また、重炭酸ナトリウムの内服を行っている例もみられる。飢餓を避け、胃腸炎などでの摂食不能時や、発熱などの異化亢進時など、ケトン産生ストレス時には早期の十分なブドウ糖輸液により重篤なケトアシドーシスを防ぐことが重要である。

1 食事療法

①空腹の回避

一般注意として空腹を避けることが必要である。空腹時間は脂肪酸代謝異常症の原則に従う(表 11-1) **B**。

感染症、特に胃腸炎は発作を誘発するので、早期の受診とブドウ糖補液を行う **B**。

②脂肪摂取について **C**

過剰な脂肪摂取は控えるべきである。ケトン食(KD)は明らかに禁忌である。平均的な日本人の食事においては、ケトン体代謝異常症の患者においても特段の脂肪制限をする必要はないと考えられる。しかし、欧米化した食事、たとえば、ハンバーガーやフライドチキンなどを過食することは避ける。

③タンパク摂取について **C**

本症と同様に、ケトン体利用障害のため、ケトアシドーシス発作をきたす β -ケトチオラーゼ欠損症においては、軽度のタンパク制限が有効であると考えられている。SCOT 欠損症においては、過去に数例、タンパク制限を行った報告があるが^{4,9,12)}、発作予防に対する効果は定見が得られていない。

2 薬物療法 **D**

慢性期に推奨される薬物療法はない。重炭酸ナ

表 11-1 ● 許容される食事間隔 (間食含む) のめやす

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	—
6 か月まで	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

安定期のめやすであり、臨床経過や患者の状況により、変更が必要な場合もある。

トリウムの内服^{11,12,16,19)}、L-カルニチン内服¹⁹⁾が行われた報告が過去に存在するが、発作予防の効果は不明である。血中カルニチン濃度が低い患者においては、通常のカルニチン補充は推奨される。

3 Sick day の対応 **C**

間欠的に発症する発作時は早期かつ適切に治療されなければならない。軽い感染時などにはブドウ糖や炭水化物が豊富なスナックなどの頻回の補食も奨められる。日本の医療環境であれば、迷ったら糖輸液を受けることができる体制を事前に構築しておくことも重要である。自宅での尿ケトン試験紙モニターも有用である。

4 移植医療

報告がない。本疾患は、急性期以外は無症状であり、後記のように代謝クライシスは年長児になると起こしにくくなるとされているため、移植医療を行うことに伴うデメリットに対して、移植医療を行ったことによる代謝クライシス回避のメリットは超えないと考えられる。

フォローアップ指針

安定していても10歳までは1年に数回程度の受診を奨める。その後も1年に1回程度の確認のための受診が望ましい。

1 一般的評価と栄養学的評価

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう、注意する。

- ・身長、体重測定
- ・血液ガス分析、血液ガス、血糖、ケトン体、遊離脂肪酸、アンモニア、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目など
- ▶ 検査は受診時、体調不良時に行う。

2 神経学的評価

年1回程度の発達チェックや1回/1～3年程度の頭部MRI (MRS) 検査での評価を行う。

発作が重篤であった場合は、その後の確認のため頭部MRI検査を施行しておくことが望ましい。

- ・てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う。
- ・運動機能障害：早期からの理学療法，作業療法，言語療法の介入が必要である。

3 その他

- ・心臓超音波検査：本症において2例で心拡大（心筋症）の報告がある³⁾。1年に1回程度の心臓超音波検査を行うことが望ましい。

前記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も，病歴・食事摂取・身体発育を鑑みて，適宜測定する。

成人期の課題

成人期の本症の臨床像についての報告は乏しい。そのため，定期的なフォローが必要と考えられる。

1 食事療法を含めた治療の継続

本症では10歳以降ケトアシドーシス発作の危険性は低下すると考えられており，食事制限は成人期には不要と考えられる。

2 飲酒

アルコール摂取と本症のケトアシドーシス発作の関連性は報告がなく不明である。ただし，飲酒が脂肪酸代謝能を低下させるという報告があり³³⁾，また飲酒に伴う不適切な食事内容や悪心の誘発は代謝不全発作を誘発する可能性がある点には，留意する必要がある。

3 運動

本症では骨格筋症状はまれであり，十分なエネルギー摂取があれば通常の運動などの制限は不要と考えられる。

4 妊娠・出産

2例の女性において，正常出産をしていることが報告されている^{23,27)}。悪阻の強い時期には異化亢進状態にならないように注意することが必要である³⁴⁾。

5 医療費の問題

本症は小児慢性特定疾病（番号：100）に指定されている。2023年8月現在，指定難病には含まれない。

文献

- 1) Fukao T, et al. : Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014 ; 37 : 541-551.
- 2) Mitchell GA, et al. : Inborn errors of ketone body metabolism. In : Scriver CR, et al., eds. *The metabolic & molecular basis of inherited disease*, 8th ed. McGraw-Hill, 2001 : 2327-2356.
- 3) 深尾敏幸：ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA：3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に。日小児会誌 2007 ; 111 : 723-739.
- 4) Fukao T, et al. Succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA transferase (SCOT) : cloning of the human SCOT gene, tertiary structural modeling of the human SCOT monomer, and characterization of three pathogenic mutations. *Genomics* 2000 ; 68 : 144-151.
- 5) Kassovska-Bratinova S, et al. Succinyl CoA : 3-oxoacid CoA transferase (SCOT) : human cDNA cloning, human chromosomal mapping to 5p13, and mutation detection in a SCOT-deficient patient. *Am J Hum Genet* 1996 ; 59 : 519-528.
- 6) Sasai H, et al. : Heterozygous carriers of succinyl-CoA : 3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis* 2017 ; 40 : 845-852.
- 7) Cornblath M, et al. : A new syndrome of ketoacidosis in infancy. *J Pediatr* 1971 ; 79 : 413-418.
- 8) Tildon JT, et al. : Succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. *J Clin Invest* 1972 ; 51 : 493-498.
- 9) Perez-Cerda C, et al. : A new case of succinyl-CoA : acetoacetate transferase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1992 ; 15 : 371-373.

- 10) Sakazaki H, et al. : A new Japanese case of succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1995 ; 18 : 323-325.
- 11) Pretorius CJ, et al. : Two siblings with episodic ketoacidosis and decreased activity of succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA-transferase in cultured fibroblasts. *J Inherit Metab Dis* 1996 ; 19 : 296-300.
- 12) Niezen-Koning KE, et al. : Succinyl-CoA : acetoacetate transferase deficiency : identification of a new patient with a neonatal onset and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 870-873.
- 13) Rolland MO, et al. : Succinyl-CoA : acetoacetate transferase deficiency. Identification of a new case : prenatal exclusion in three further pregnancies. *J Inherit Metab Dis* 1998 ; 21 : 687-688.
- 14) Snyderman SE, et al. : Succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 709-711.
- 15) Song XQ, et al. : Succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency : two pathogenic mutations, V133E and C456F, in Japanese siblings. *Hum Mutat* 1998 ; 12 : 83-88.
- 16) Baric I, et al. : A new case of succinyl-CoA : acetoacetate transferase deficiency : favourable course despite very low residual activity. *J Inherit Metab Dis* 2001 ; 24 : 81-82.
- 17) Berry GT, et al. Neonatal hypoglycaemia in severe succinyl-CoA : 3-oxoacid CoA-transferase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001 ; 24 : 587-595.
- 18) Fukao T, et al. : Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA Transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 858-863.
- 19) Longo N, et al. : Succinyl-CoA : 3-ketoacid transferase (SCOT) deficiency in a new patient homozygous for an R217X mutation. *J Inherit Metab Dis* 2004 ; 27 : 691-692.
- 20) Fukao T, et al. : A 6-bp deletion at the splice donor site of the first intron resulted in aberrant splicing using a cryptic splice site within exon 1 in a patient with succinyl-CoA : 3-Ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Mol Genet Metab* 2006 ; 89 : 280-282.
- 21) Fukao T, et al. : Identification and characterization of a temperature-sensitive R268H mutation in the human succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab* 2007 ; 92 : 216-221.
- 22) Yamada K, et al. : Single-base substitution at the last nucleotide of exon 6 (c.671G>A), resulting in the skipping of exon 6, and exons 6 and 7 in human succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab* 2007 ; 90 : 291-297.
- 23) Merron S, et al. : Management and communication problems in a patient with succinyl-CoA transferase deficiency in pregnancy and labour. *Int J Obstet Anesth* 2009 ; 18 : 280-283.
- 24) Fukao T, et al. : A neonatal-onset succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dupAACGTGATT p.N220_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : S307-S313.
- 25) Fukao T, et al. : Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1812 : 619-624.
- 26) Hori T, et al. : Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene : study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. *Hum Mutat* 2013 ; 34 : 473-480.
- 27) Sulaiman RA, et al. : Successful Management of Pregnancies in Patients with Inherited Disorders of Ketone Body Metabolism. *JIMD Rep* 2018 ; 38 : 41-44.
- 28) Zheng DJ, et al. : A Case of Succinyl-CoA : 3-Oxoacid CoA Transferase Deficiency Presenting with Severe Acidosis in a 14-Month-Old Female : Evidence for Pathogenicity of a Point Mutation in the OXCT1 Gene. *J Pediatr Intensive Care* 2018 ; 7 : 62-66.
- 29) Kim YA, et al. : A Rare Cause of Life-Threatening Ketoacidosis : Novel Compound Heterozygous *OXCT1* Mutations Causing Succinyl-CoA : 3-Ketoacid CoA Transferase Deficiency. *Yonsei Med J* 2019 ; 60 : 308-311.
- 30) Fukao T, et al. : Prenatal diagnosis of succinyl-coenzyme A : 3-ketoacid coenzyme A transferase deficiency. *Prenatal Diagn* 1996 ; 16 : 471-474.
- 31) van Hasselt PM, et al. : Monocarboxylate transporter 1 deficiency and ketone utilization. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1900-1907.
- 32) Cahill GF Jr : Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006 ; 26 : 1-22.
- 33) Donohue TM Jr. : Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 4974-4978.
- 34) Fukao T : Defects in ketone body metabolism and pregnancy. *Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic disease* 2018 ; 18 : 69-77.

12 ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症



疾患概要

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK; EC 4.1.1.32) は、糖新生系において GTP 依存性にオキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸に変換する酵素である。細胞質では *PCK1* 遺伝子 (MIM #261680, *614168, 20q13.31) によってコードされる PEPCK1 が、ミトコンドリアでは *PCK2* 遺伝子 (MIM #261650, *614095, 14q11-q12) によってコードされる PEPCK2 が存在している。PEPCK 欠損症は PEPCK1 または PEPCK2 の欠損を原因として低血糖や高乳酸血症などをきたす常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 疾患である。

1 代謝経路

糖新生系は飢餓時において解糖系を逆方向に進めることでブドウ糖を産生する経路であり、乳

酸、グリセロール、アミノ酸 (アラニンやグルタミンなど) をおもな基質とする。PEPCK は糖新生系においてオキサロ酢酸と GTP からホスホエノールピルビン酸、GDP と CO_2 を産生する反応を触媒する酵素である¹⁾。 *PCK1* 遺伝子の転写はグルカゴン、コルチゾール、カテコールアミンなどによって促進され、インスリンによって抑制される²⁾。

糖新生系全体の代謝マップは図 12-1 の通りである。実際には、糖新生系の基質は肝細胞のミトコンドリアにおいて最終的にオキサロ酢酸に変換されるが、オキサロ酢酸はミトコンドリア膜を通過できないため、リンゴ酸に変換されて細胞質に移動し、再びオキサロ酢酸に戻された後に、PEPCK1 によってホスホエノールピルビン酸に

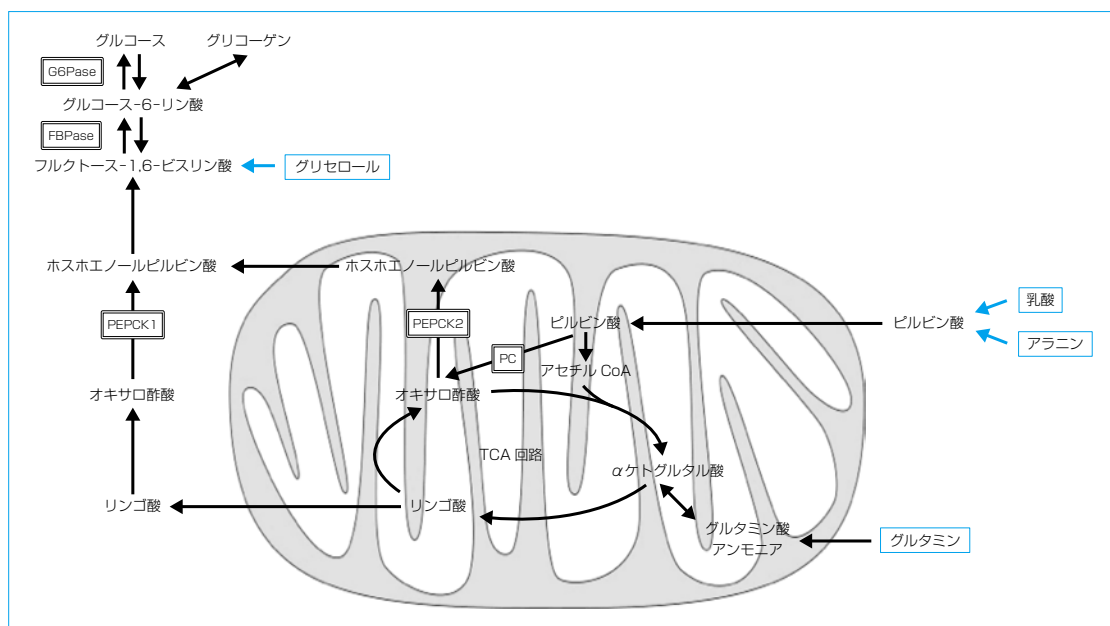


図 12-1 ●糖新生系の代謝経路

変換される。また、ミトコンドリア内では PEPCK2 によってオキサロ酢酸からホスホエ

ノールピルビン酸に変換される。

診断の基準

1 臨床病型

以前は新生児期および乳児期に死亡した重症例のみが報告されていたが³⁻⁶⁾、近年では合併症のない PEPCK1 欠損症の長期生存例の報告が複数あり、疾患スペクトラムが拡張されつつある⁷⁻⁹⁾。PEPCK1 欠損症と PEPCK2 欠損症の相違点については、症例数が少ないため不明である。

2 主要症状および臨床所見

典型的には新生児または乳児期早期に、低血

糖、高乳酸血症、発育不全、急性肝不全、筋緊張低下を起こす。急性増悪時には、糖新生系によるブドウ糖産生が障害されることを反映し、急性胃腸炎などの感染および異化亢進時や、12 時間程度の絶食を契機とした低血糖で発症することが多い。

合併症として精神運動発達遅滞、小頭症、脳萎縮、視神経萎縮、腎尿細管性アシドーシス、心筋症などが報告されている。ただし、近年の長期生存例では、合併症のない例も報告されている。

参考となる検査所見

急性期の検査で、グルカゴンに反応しない重度の低血糖、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、乳酸/ピルビン酸比が正常の高乳酸血症、ケトーシスを起こす。

血中アミノ酸分析では尿素サイクル異常症と類似した、グルタミン上昇、シトルリン低下、アルギニン低下を示す。肝逸脱酵素上昇、高トリグリセリド血症、凝固異常の合併例も報告されている。

診断の根拠となる特殊検査

1 尿中有機酸分析

急性期のクリティカルサンプルにおいて、フマル酸・コハク酸・リンゴ酸などの TCA 回路に関する物質の上昇、ケトン性ジカルボン酸尿が特徴的である^{8,9)}。グリセロールが検出されないことは、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症との鑑別に有用である。オロト酸も検出されうる。

2 酵素活性測定

細胞質に存在する PEPCK1 の活性測定のためには、肝組織から細胞質とミトコンドリアそれぞれの分画に分離したうえでの活性測定が必要であ

る¹⁰⁾。白血球や線維芽細胞などの末梢組織では PEPCK の大部分がミトコンドリア由来であるため、PEPCK2 の活性測定は可能だが、PEPCK1 の評価は困難である。なお 2023 年現在、国内での実施はむずかしい。

3 遺伝子解析

PCK1 遺伝子または PCK2 遺伝子に両アレル性の病的バリエントを検出する。2023 年現在、保険収載されておらず、研究的検査として行うしかない。

鑑別診断

- ・フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症
- ・糖原病 I 型
- ・ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症

- ・フルクトース不耐症
- ・有機酸代謝異常症
- ・ミトコンドリア病

診断基準

- ①12時間以上の絶食または急性胃腸炎などの経口摂取不良・異化亢進時において低血糖をきたし、高乳酸血症・高アンモニア血症・ケトーシスなどを伴う。
- ②急性期の検体を用いた尿中有機酸分析で、TCA 回路に関する物質の上昇やケトン性ジカルボン酸尿を認めるが、グリセロールは検出されない。
- ③PEPCK1 または PEPCK2 の活性低下を認める。
 - ・ PEPCK1：生検肝から分離した細胞質分画を用いて測定する。
 - ・ PEPCK2：生検肝から分離したミトコンドリア分画を用いて測定する。リンパ球や線維芽細胞を用いてもよい。
- ④PCK1 遺伝子または PCK2 遺伝子に両アレル性の病的バリエントを検出する。
 - ①および②を満たし、③または④のうち、いずれかひとつを満たす場合に、確定診断とする。

重症度分類

現在のところ、重症度分類は存在しない。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行の NBS で発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

乳酸を含まない輸液製剤でブドウ糖の経静脈投与を行い、低血糖の補正を行う。詳細は『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン

2019』の「代謝救急診療ガイドライン」の項に準じる。

慢性期の管理

長時間の飢餓を避ける。血糖コントロールが困難な場合は、少量頻回食やコーンスターチ療法を

考慮する。

フォローアップ指針

血糖コントロールの評価、食事療法の調整を行う。心臓・腎臓の合併症や発達評価も行う。

成人期の課題

成人の症例は報告されていないが、長時間の飢餓、アルコール摂取は避けるべきである。

- 1) Yang J, et al. : What Is the Metabolic Role of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase? J Biol Chem 2009 ; 284 : 27025–27059.
- 2) O'Brien R, et al. : Identification of a sequence in the PEPCK gene that mediates a negative effect of insulin on transcription. Science 1990 ; 249 : 533–537.
- 3) Fiser RH, et al. : HEPATIC PHOSPHOENOL PYRUVATE CARBOXYKINASE (PEPCK) DEFICIENCY—A NEW CAUSE OF HYPOGLYCEMIA IN CHILDHOOD. Pediatr Res 1974 ; 8 : 432.
- 4) Hommes FA, et al. : Two cases of phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency. Acta Paediatr 1976 ; 65 : 233–240.
- 5) Vidnes J, et al. : Gluconeogenesis in infancy and childhood III. Deficiency of the Extramitochondrial Form of Hepatic Phosphoenolpyruvate Carboxykinase in a Case of Persistent Neonatal Hypoglycaemia. Acta Paediatr Scand 1976 ; 65 : 307–312.
- 6) Leonard JV, et al. : Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency. Eur J Pediatr 1991 ; 150 : 198–199.
- 7) Adams DR, et al. : Three rare diseases in one Sib pair : RAI1, PCK1, GRIN2 B mutations associated with Smith–Magenis Syndrome, cytosolic PEPCK deficiency and NMDA receptor glutamate insensitivity. Mol Genet Metab 2014 ; 113 : 161–170.
- 8) Santra S, et al. : Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting with acute liver failure following gastroenteritis. Mol Genet Metab 2016 ; 118 : 21–27.
- 9) Vieira P, et al. : Novel homozygous PCK1 mutation causing cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting as childhood hypoglycemia, an abnormal pattern of urine metabolites and liver dysfunction. Mol Genet Metab 2017 ; 120 : 337–341.
- 10) Robinson BH. Lactic Acidemia : Disorders of Pyruvate Carboxylase and Pyruvate Dehydrogenase. In : Valle DL, et al., eds. : The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw Hill ; 2019.
<https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225087140> (2023 年 8 月閲覧)

13₋₁ ガラクトース血症Ⅲ型—UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ (GALE) 欠損症



疾患概要

ガラクトース代謝経路において、UDP-ガラクトースと UDP-ブドウ糖の変換を触媒する UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ (GALE; EC 5.1.3.2) の活性低下を原因とする疾患である。原因遺伝子は *GALE* (1p36.11) であり、常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式をとる。酵素活性低下の

分布によって全身型と末梢型に分類される。全身型ではガラクトース血症Ⅰ型と類似の症状を起こすが、末梢型では特に合併症を起こさない。日本での発症頻度は約 1/7 万～1/16 万である¹⁾。

1 代謝経路

図 13-1 に代謝経路を示した。

診断の基準

1 臨床病型

ガラクトース血症Ⅰ～Ⅳ型のなかのⅢ型に分類されている。

ガラクトース血症Ⅲ型は、GALE 活性が肝臓を含む全身臓器で低下している全身型と、赤血球と白血球のみで低下している末梢型に分けられる。全身型は 6 家系で報告されているが²⁻⁵⁾、日本では確認されていない。

全身型で遺伝型が判明している症例は c.280G>A, p.Val94Met または c.151C>T, p.Arg51Trp いずれかのホモ接合体である。

2 主要症状および臨床所見

p.Val94Met ホモ接合体の全身型では、ガラクトース血症Ⅰ型と同様、哺乳量低下、急性肝不全、低身長、発達遅滞、白内障などを起こすが、感音難聴や四肢顔面の奇形を伴うことが多いのが特徴

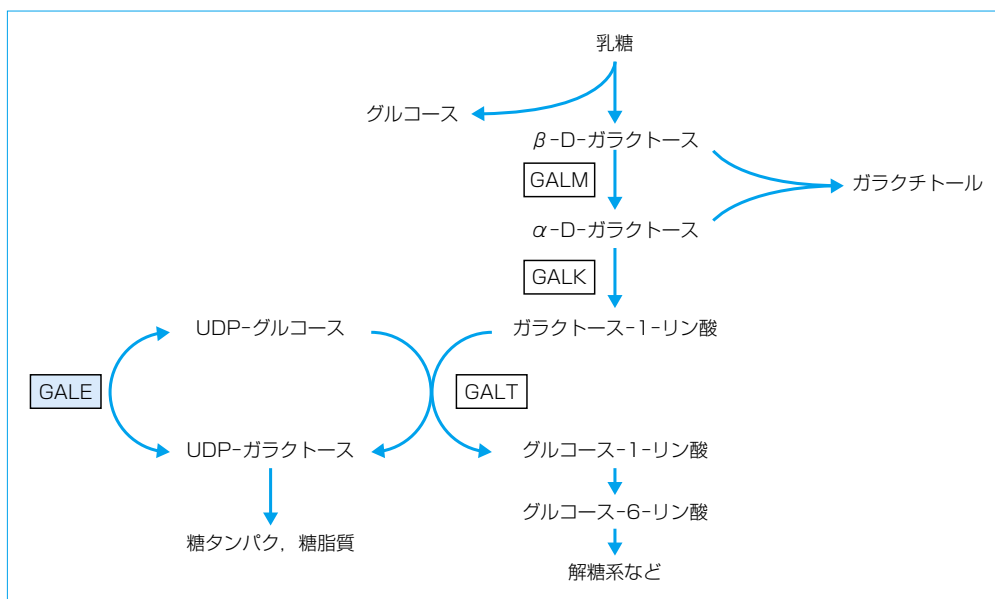


図 13-1 ● ガラクトース代謝経路

的である²⁾。

一方で、p.Arg51Trp ホモ接合体の全身型では汎血球減少が特徴的であり、なかには重篤な血小

板減少による頭蓋内出血や深部出血をきたした例も報告されている³⁻⁵⁾。

末梢型は特に症状を呈さない。

参考となる検査所見

p.Val94Met ホモ接合体の全身型ではガラクトース血症Ⅰ型と同様に、肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能障害、易感染性を呈する。p.Arg51Trp ホモ接合体の全身型では、重篤

な血小板減少を特徴とする汎血球減少を起こしうる。

末梢型は特に異常を認めない。

診断の根拠となる特殊検査

- ・血中ガラクトース上昇
- ・血中ガラクトース-1-リン酸上昇
 - ▶ ガラクトース-1-リン酸がガラクトースよりも優位に上昇するのが特徴的である。
- ・赤血球 GALE 活性低下
 - ▶ 疾患特異的な検査であるが、2023 年現在、保険収載されていない。一部の施設で研究的検

査として行われている。

- ・ GALE 遺伝子解析による両アレル性病的バリエーションの検出
 - ▶ 確定診断に重要な疾患特異的な検査である。2023 年現在は保険収載されていないため、研究的検査として行われている。

鑑別診断 (図 13-2)

- ・ ガラクトース血症Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅳ型
- ・ シトリン欠損症などの胆汁うっ滞性疾患
- ・ 門脈体循環シャント

- ・ Fanconi-Bickel 症候群

詳細は『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019』を参照のこと⁶⁾。

診断基準 (表 13-1)

- ①血中ガラクトースが高値である
- ②血中ガラクトース-1-リン酸が高値である
- ③GALE 活性の低下を示す (2023 年現在は実施施設が限定されている)
- ④GALE 遺伝子に両アレル性の病的バリエーション

トを同定する (2023 年現在は保険収載されておらず、研究的検査のみとなっている)

①と②を満たし、かつ③または④のいずれかを満たす場合を確定診断例とする。

重症度分類

全身型が重症型であるが、末梢型は無症状であると考えられている。

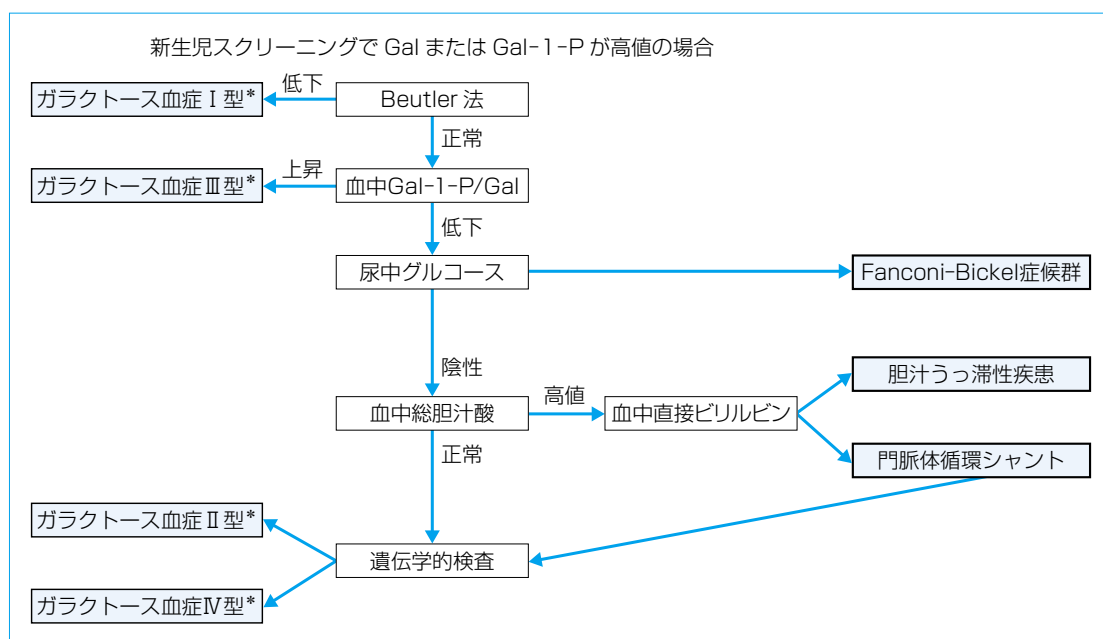


図 13-2 ● ガラクトース血症の診断フローチャート

表 13-1 ● ガラクトース血症における各病型との比較

	原因遺伝子	ポイトラー法 (GALT 活性)	血中ガラクトース	血中ガラクトース-1-リン酸
I 型	<i>GALT</i>	活性低下	増加～著増	著増
II 型	<i>GALK1</i>	正常	著増	検出なし，または低値
III 型	<i>GALE</i>	正常	正常～増加	増加～著増
IV 型	<i>GALM</i>	正常	増加～著増	検出なし*，または低値

*生後半年頃まではガラクトース-1-リン酸が検出されることが多い。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

ガラクトース血症Ⅱ型の「新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合」（p.95）を参考の

こと。なお，2021 年現在，日本で全身型の症例は報告されていない。

急性発作で発症した場合の診療

肝不全などの症状を認めた場合，全身型としてガラクトース血症Ⅰ型に準じた対応が必要である。確定診断を待たずに乳糖制限を開始しつつ，

全身管理を行う。

末梢型では急性発作はきたさないと考えられている。

慢性期の管理

p.Arg51Trp ホモ接合体の全身型では、重篤な血小板減少を伴う汎血球減少に対して造血幹細胞移植を要した例も報告されているため、血算の推

移や出血の有無を定期的にフォローすべきである^{3,4)}。末梢型では不要であると考えられている。

フォローアップ指針

末梢型であれば、2歳頃まで経過をフォローアップし、卒乳後も血中ガラクトース-1-リン酸

の上昇がなく、発達・発育に問題がない場合はフォロー終了とする。

成人期の課題

末梢型であれば合併症などを起こさないと考えられている。

文献

- 1) 青木菊麿：新生児マススクリーニングで発見された疾患の追跡調査。小児内科 1991；23：1887-1891.
- 2) Dias Costa F, et al. : Galactose Epimerase Deficiency : Expanding the Phenotype. JIMD Rep 2017；37：19-25.
- 3) Tamary H, et al. : A clinical and molecular study of a Bedouin family with dysmegakaryopoiesis, mild anemia, and neutropenia cured by bone marrow transplantation. Eur J Haematol 2003；71：196-203.
- 4) Seo A, et al. : Inherited thrombocytopenia associated with mutation of UDP-galactose-4-epimerase (GALE). Hum Mol Genet 2019；28：133-142.
- 5) Markovitz R, et al. : Expansion of the clinical phenotype of GALE deficiency. Am J Med Genet A 2021；185：3118-3121.
- 6) 日本先天代謝異常学会 編：新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 診断と治療社, 2019：101-112.

13₋₂ ガラクトース血症Ⅱ型 ーガラクトキナーゼ (GALK) 欠損症



疾患概要

ガラクトース代謝経路において、 α -D-ガラクトースをガラクトース-1-リン酸に変換するガラクトキナーゼ (GALK; EC 2.7.1.6) の活性低下を原因とする疾患である。原因遺伝子は *GALK1* (17q25.1) であり、常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式をとる。日本での発症頻度は約 1/100 万¹⁾で、

一部の地域を除いて海外も同様の発症頻度である²⁾。蓄積した α -D-ガラクトースから変換されるガラクトチールによって白内障を起こすため、生涯にわたる乳製品の制限が必要である。

1 代謝経路

図 13-3 にガラクトースの代謝経路を示した。

診断の基準

1 臨床病型

ガラクトース血症Ⅰ～Ⅳ型のなかのⅡ型に分類されている。

2 主要症状および臨床所見

白内障がおもな症状である。白内障の原因物質はガラクトチールであり、過剰なガラクトースがポリオール経路を通じて産生され、水晶体に蓄積

することで発症すると考えられている³⁾。生後早期から白内障をきたす症例も散見されるが⁴⁾、不可逆的变化を起こす前であれば、乳糖除去によって改善する可能性がある⁴⁾。ほかには発達障害、肝逸脱酵素上昇、特発性頭蓋内圧亢進症などの関連も指摘されている^{5,6)}。

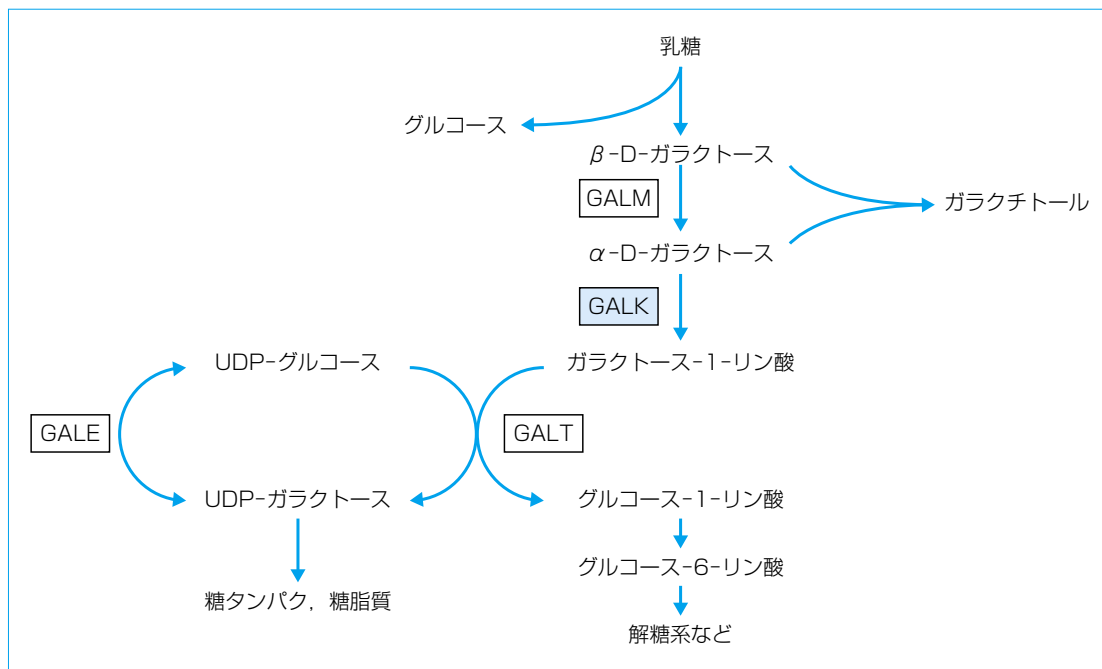


図 13-3 ● ガラクトース代謝経路

参考となる検査所見

一部の症例で肝逸脱酵素の上昇などが報告されているが⁶⁾、通常は、一般検査では特記すべき所

見はない。

診断の根拠となる特殊検査

1 血中ガラクトース上昇/血中ガラクトース-1-リン酸検出なし、または低値

血中ガラクトースが少なくとも 20 mg/dL 以上に上昇し、血中ガラクトース-1-リン酸はほとんど検出されないパターンが典型的であるが、新生児期には血中ガラクトース-1-リン酸が検出されている例も報告されている⁶⁾。血中ガラクトースが著増して血中ガラクトース-1-リン酸が低値であればガラクトース血症Ⅱ型と考えられてきたが、ガラクトース血症Ⅳ型でも同様の所見を呈するため、必ずしも血中ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸だけで確定診断できない⁷⁾。

なお、新生児マススクリーニング (NBS) でガラクトース値の測定に最も広く用いられている酵素法では総ガラクトース (アルカリホスファターゼによる脱リン酸反応でガラクトース-1-リン酸をガラクトースに変換した後にガラクトース値を

測定したもの) を測定しているが、mg/dL のままでは、ガラクトース値とガラクトース-1-リン酸値の和は総ガラクトース値と一致せず、総ガラクトース (mg/dL) = ガラクトース (mg/dL) + $\frac{\text{ガラクトース-1-リン酸 (mg/dL)}}{1.44}$ であることに

注意が必要である。

2 赤血球ガラクトキナーゼ (GALK) 活性低下

遺伝子解析と同様に疾患特異的な検査である⁸⁾。2023 年現在、保険収載されておらず、また国内での実施は困難である。

3 GALK1 遺伝子解析による両アレル性病的バリエーションの検出

確定診断に重要な疾患特異的な検査である⁸⁾。2023 年現在は保険収載されていないため、研究的検査として行われている。

鑑別診断 (p.91, 図 13-2)

ガラクトース血症Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅳ型に加え、次の疾患も血中ガラクトースが上昇するが、これらは血中ガラクトース-1-リン酸も検出されるのが一般的である。

・シトリン欠損症や胆道閉鎖症などの胆汁うっ滞

性疾患

・門脈体循環シャント

・Fanconi-Bickel 症候群

詳細は『新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019』を参照のこと⁹⁾。

診断基準 (p.91, 表 13-1)

- ①血中ガラクトースが高値である
- ②血中ガラクトース-1-リン酸が低値または検出されない
- ③GALK 活性の低下を示す (2023 年現在は国内での実施はむずかしい)

- ④GALK1 遺伝子に両アレル性の病的バリエーションを同定する (2023 年現在は保険収載されておらず、研究的検査のみとなっている)

①と②を満たし、かつ③または④のいずれかを満たす場合を確定診断例とする。

重症度分類

重症度分類は存在しない。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

ガラクトース血症の各病型および門脈体循環シャントなどの他疾患の鑑別が重要である。また、診断が未確定であってもガラクトースが高値であれば、不可逆的な白内障の発症を防ぐため、

早急に乳糖制限を開始する。ガラクトース除去ミルクは、市販の乳糖除去ミルクが使用可能であり、確定診断後は特殊ミルク事務局に供給を依頼する。

急性発作で発症した場合の診療

急性発作はきたさないと考えられている。

慢性期の管理

血中ガラクトース値と眼科診察所見を参考にしながら、乳糖制限を継続する。乳製品の摂取は生涯避けることが望ましい。乳製品以外の乳糖を含む食品に関しては、白内障を発症しておらず、血

中ガラクトースのコントロールが良好な例では、制限解除を検討する⁶⁾。

内服薬の賦形剤として用いる乳糖は禁止する。

フォローアップ指針

定期的に血液検査を行い、血中ガラクトースの上昇がないことを確認する。血中ガラクトース値は1 mg/dL 以下を目標とする。

マイルストーンでは、発達検査などで評価する。少なくとも年1回は眼科を受診し、白内障の有無を確認する。

成人期の課題

成人期以降も、乳製品の摂取制限を継続し、白内障の発症に注意する。

文献

- 1) 青木菊麿：新生児マススクリーニングで発見された疾患の追跡調査。小児内科 1991；23：1887-1891。
- 2) Kalaydjieva L, et al. : A founder mutation in the GK1 gene is responsible for galactokinase deficiency in Roma (Gypsies). Am J Hum Gene 1999；65：1299-1307。
- 3) Walter JH, et al. : Galactosemia. In : Valle DL, et al., eds. : The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw Hill, 2019。
<https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookId=2709§ionId=225081023>（2022年11月閲覧）
- 4) Hennermann JB, et al. : Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. J Inher Metab Dis 2011；34：399-407。
- 5) Bosch AM, et al. : Clinical features of galactokinase deficiency : A review of the literature. J Inher Metab Dis

2002 ; 25 : 629-634.

- 6) Rubio-Gozalbo ME, et al. : Galactokinase deficiency : lessons from the GalNet registry. *Genet Med* 2021 ; 1-9.
- 7) Wada Y, et al. : Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med* 2019 ; 21 : 1286-1294.
- 8) Pasquali M, et al. : Laboratory diagnosis of galactosemia : a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018 ; 20 : 3-11.
- 9) 日本先天代謝異常学会 編：新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 診断と治療社, 2019 : 101-112.

13₃ ガラクトース血症Ⅳ型—ガラクトースムタロターゼ (GALM) 欠損症



疾患概要

ガラクトースの代謝経路において、ガラクトースの異性化 (α -D-ガラクトースと β -D-ガラクトースの相互変換) を促進するガラクトースムタロターゼ (GALM; EC 5.1.3.3) の活性低下を原因とする疾患である。原因遺伝子は *GALM* (17q25.1) であり、常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 形式をとる。2018 年に報告された病型¹⁾であるため疾患の詳細なプロフィールはまだわかっていな

いが、ガラクトース血症Ⅱ型 (ガラクトキナーゼ欠損症) と類似した経過を辿ると予想されている^{2,3)}。日本での発症頻度は不明だが、公共データベースを用いた研究では日本では約 8 万人に 1 人と推定されている⁴⁾。

1 代謝経路

図 13-4 にガラクトースの代謝経路を示した。

診断の基準

1 臨床病型

ガラクトース血症Ⅰ～Ⅳ型のなかのⅣ型に分類されている。

2 主要症状および臨床所見

ガラクトース血症Ⅱ型と同様、白内障がおもな症状であると考えられている¹⁾。

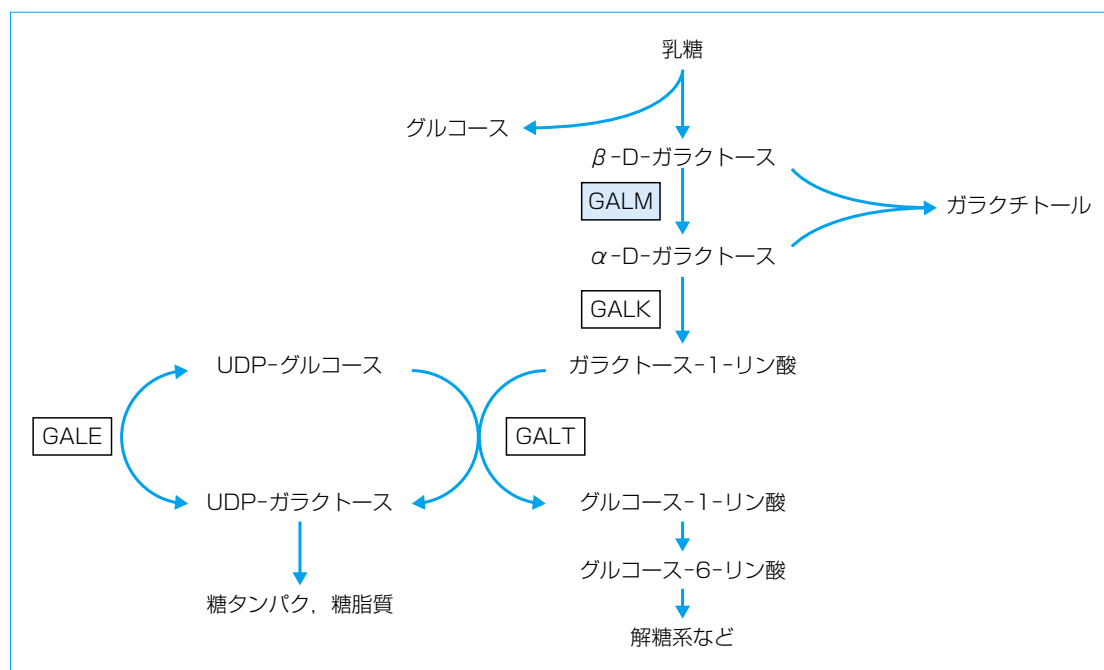


図 13-4 ● ガラクトース代謝経路

参考となる検査所見

一般検査では特記すべき所見は報告されていない。

診断の根拠となる特殊検査

1 血中ガラクトース上昇/血中ガラクトース-1-リン酸検出なし、または低値

ガラクトース上昇の程度は、ガラクトース血症Ⅱ型よりも軽度である¹⁾。生後半年頃まではガラクトース-1-リン酸が検出されることが多いが、生後半年以降はガラクトース-1-リン酸は検出されても極めて低値であることがほとんどである。ガラクトースおよびガラクトース-1-リン酸の結果だけではガラクトース血症Ⅱ型と鑑別できない。

2 ガラクトースムタロターゼ (GALM) 活性低下

患者においてリンパ芽球での GALM 活性低下が報告されている¹⁾。遺伝子解析と同様に、疾患特異的な検査であるが、保険収載されておらず実施は困難である。

3 GALM 遺伝子解析による両アレル性病的バリエーションの検出

確定診断に重要な疾患特異的な検査であるが、保険収載されていない。2021 年現在は研究的検査として行われている。

鑑別診断 (p.91, 図 13-2)

- ・ガラクトース血症Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型
- ・シトリン欠損症や胆道閉鎖症などの胆汁うっ滞性疾患
- ・門脈体循環シャント

・Fanconi-Bickel 症候群

詳細は「13-2 ガラクトース血症Ⅱ型」の「鑑別診断」(p.94)を参考のこと。

診断基準 (p.91, 表 13-1)

- ①血中ガラクトースが高値である
- ②血中ガラクトース-1-リン酸が検出されない、または低値である
- ③GALM 活性の低下を示す (2021 年現在は国内での実施はむずかしい)
- ④GALM 遺伝子に両アレル性の病的バリエーションを同定する (2021 年現在は保険収載されておらず、研究的検査のみとなっている)
 - ①と②を満たし、かつ③または④のいずれかを満たす場合を確定診断例とする。

重症度分類

重症度分類は存在しない。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

ガラクトース血症の各病型および、門脈体循環シャントなどの他疾患の鑑別が重要である。門脈体循環シャントと合併していたと推測される症例も存在しているため¹⁾、血中ガラクトース値の上昇が遷延する場合は鑑別疾患にあげる必要がある。ガラクトースが高値であれば、不可逆的な白内障の発症を防ぐため早急に乳糖制限を開始す

る。ガラクトース除去ミルクは市販の乳糖除去ミルクが使用可能であり、確定診断後は特殊ミルク事務局に供給を申請する。

詳細は「[13-2 ガラクトース血症Ⅱ型](#)」の「[新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合](#)」を（p.93）参考のこと。

急性発作で発症した場合の診療

急性発作はきたさないと考えられている。

慢性期の管理

血中ガラクトース値と眼科診察所見を参考にしながら、乳糖制限を継続する。内服薬の賦形剤として用いる乳糖は禁止する。

乳製品以外の乳糖を含む食品に関しては、白内障を発症しておらず、血中ガラクトースのコントロールが良好な例では、制限解除を検討する。

フォローアップ指針

定期的に血液検査を行い、血中ガラクトースの上昇がないことを確認する。ガラクトース血症Ⅱ型に準じて、血中ガラクトース値は1 mg/dL 以下を目標とする。

マイルストーンでは、発達検査などで評価する。少なくとも年1回は眼科を受診し、白内障の有無を確認する。

成人期の課題

成人期以降も、乳製品の摂取制限を継続し、白内障の発症に注意する。

文献

- 1) Wada Y, et al. : Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. Genet Med 2019 ; 21 : 1286-1294.
- 2) Timson DJ : Type IV galactosemia. Genet Med 2019 ; 21 : 1283-1285.
- 3) Banford S, et al. : The structural and molecular biology of type IV galactosemia. Biochimie 2020 ; 183 : 13-17.
- 4) Iwasawa S, et al. : The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia : A database of functionally evaluated variants. Mol Genet Metab 2019 ; 126 : 362-367.

14 Menkes 病



疾患概要

Menkes 病は、X 連鎖性遺伝の *ATP7A* 遺伝子異常症で、原則、男児に発症する。*ATP7A* は銅輸送蛋白で、*ATP7A* の欠損症では、細胞内から細胞外に銅が輸送されない。*ATP7A* は、正常では肝細胞以外のほとんどの臓器・細胞で機能している。本症では腸管粘膜での銅輸送障害により、食事の銅は腸粘膜に蓄積し、腸粘膜から血液中に輸送されず、体内に吸収されずに、体内は著明な銅欠乏になる。

頭髮異常は出生時からみられることがあるが、銅欠乏の障害は生後 2 か月以降に、重篤な神経障害、結合組織異常（血管蛇行、膀胱憩室、骨粗鬆症など）で発症する。新生児期にヒスチジン銅の皮下注射を開始すれば、神経障害はある程度予防できるので、早期診断が重要である。ヒスチジン銅の皮下注射の治療開始が生後 2 か月以降（新生児期を過ぎてから）では、神経障害は全く改善しない。

遺伝形式・遺伝子異常、発症頻度

責任遺伝子である *ATP7A* (銅輸送 *ATPase*) は 1993 年に発見された¹⁻³⁾、*ATP7A* は染色体上では Xq21.1 (Xq13.3 との記載もある) に存在し、本症は X 連鎖性遺伝形式を示す⁴⁾。本症患者での遺伝子変異は非常に多彩で、わが国でも 55 の変異が報告されており⁵⁾、国際的にも 350 以上の変異が報告されている^{6,7)}。通常、母親は保因者であるが、約 25% は母親に病的変異は同定されず、患児での突然新生変異で発症している⁸⁾。まれであるが、女兒例が報告されている。今まで 15 例の女兒例が報告されており、そのうちの 5 例は X 染色体/常染色体の転座、1 例は 45X/46XX のモザイク、残りの 9 例中 6 例は G バンドでの染色体には異常が

ないが、skewed X-inactivation pattern が認められたと報告されている⁹⁾。

軽症型 Menkes 病および本症の極軽症型であるオキシピタル・ホーン症候群（**「15 オキシピタル・ホーン症候群」**の項 (p.114) 参照）では、*ATP7A* 遺伝子異常はスプライスサイトまたはミスセンス変異が多く、*ATP7A* 活性がある程度残存しているとされている^{10,11)}。

わが国での発症頻度は、全国調査から男児出生約 12 万人に 1 人と考えられている^{6,12)}。また、わが国で今までに 2 例の女兒例が報告されている^{6,13)}。

病態

本症は 1962 年に Menkes 小児科医が特有な頭髮、發育障害、神経症状を示す男児をはじめて報告し¹⁴⁾、Danks 小児科医が病態は銅の吸収障害による銅欠乏の症状であることをはじめて報告した¹⁵⁾。

銅は生体に不可欠な必須微量元素で、銅が欠乏すると銅酵素の活性が低下する。銅の 1 日推奨量

は成人男性 0.9 mg、女性 0.7 mg とされている¹⁶⁾。腸管から吸収された銅は門脈を介して肝臓に取り込まれる。肝臓からの銅の分泌経路は 2 つあり、1 つは血液への分泌ともう 1 つは胆汁への分泌である。血液への分泌はセルロプラスミン銅として分泌されるが、大部分は胆汁へ排泄される。尿中への銅の排泄はごく少量である (50 μ g/日以下)。

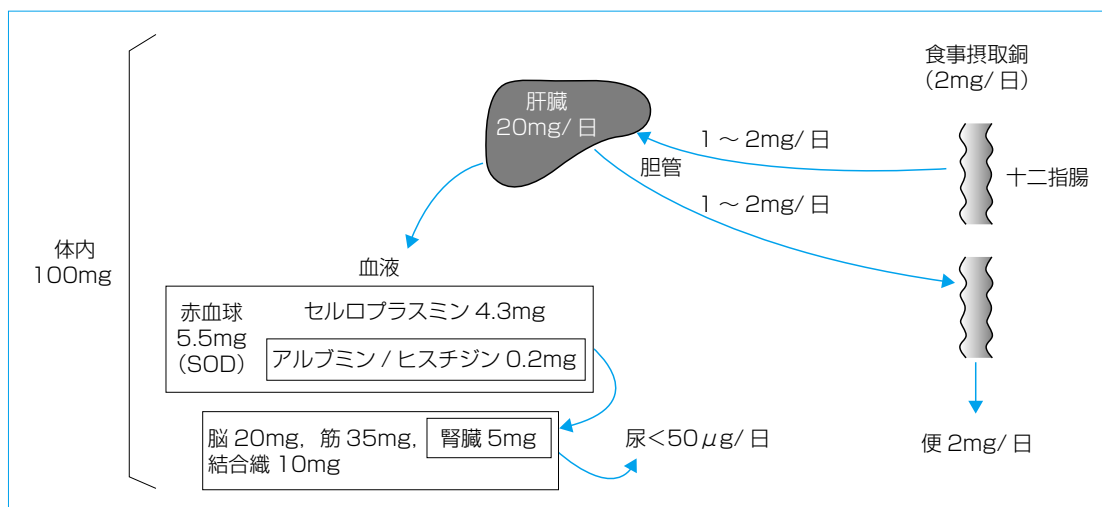


図 14-1 ●銅の体内代謝

SOD：スーパーオキシドジスムターゼ

腸粘膜から吸収された銅は門脈を介して肝臓に取り込まれ、一部は肝臓からセルロプラスミンとして血液中に分泌され、大部分は胆管に排泄される。血液中の銅の約 90% はセルロプラスミン銅である。尿中での排泄は微量である。

[児玉浩子：血清銅・セルロプラスミン。In：水口雅，他 編：小児臨床検査ガイド。文光堂，2017：192-197 より引用]

血液中では、血清銅の約 90% はセルロプラスミン結合銅で、残りの約 10% はアルブミンやアミノ酸と結合している (図 14-1)¹⁷⁾。血清中の銅は全身の細胞の細胞膜に存在する銅輸送蛋白である CTR1 で細胞内サイトソルに取り込まれる。

サイトソルに取り込まれた銅は、COX17, CCS, ATOX1 (HAH1) の銅シャペロンにより、それぞれミトコンドリアのチトクローム C オキシダーゼ、サイトソルの Zn/Cu スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、Golgi 体膜にある ATP7A または ATP7B に運ばれる (図 14-2)¹⁸⁾。ATP7A と ATP7B は構造が非常に類似しており、サイトソルから Golgi 体への銅の輸送を司っている (図 14-3)。ATP7B は肝細胞で作用しており、ATP7A は肝細胞以外の全身のほとんどの細胞で作用している¹⁸⁾。

本症患者では、腸管での ATP7A 欠損により、食事の銅は腸粘膜に蓄積し、体内に吸収されない。その結果、体内は銅欠乏になり、銅酵素活性

が低下し、様々な症状を呈する (表 14-1)¹⁸⁾。さらに、銅はサイトソルから Golgi 体内に輸送されない。その結果、Golgi 体は銅欠乏になり、分泌銅酵素の活性低下をきたす。一方、細胞内では、銅はサイトソルのメタロチオネインと結合して蓄積する (図 14-4, 14-5)。

血液脳関門を構成する脳血管内皮細胞やアストロサイトにも ATP7A が関与しているので、Menkes 病では、血液脳関門にも銅が蓄積し、神経細胞は著明な銅欠乏になる。銅を非経口的に投与しても、血液脳関門 (血管内皮細胞とアストロサイト) に銅が蓄積し、神経障害は改善しない (図 14-6)¹⁹⁻²²⁾。しかし、血液脳関門の病態が未熟な時期 (新生児時期) に、銅を非経口的に投与すると、銅はある程度神経細胞に輸送され、神経障害もある程度予防できる^{23,24)}。

培養皮膚線維芽細胞にも銅が蓄積しており、培養皮膚線維芽細胞の銅濃度が高値であれば、確定診断ができる⁶⁾。

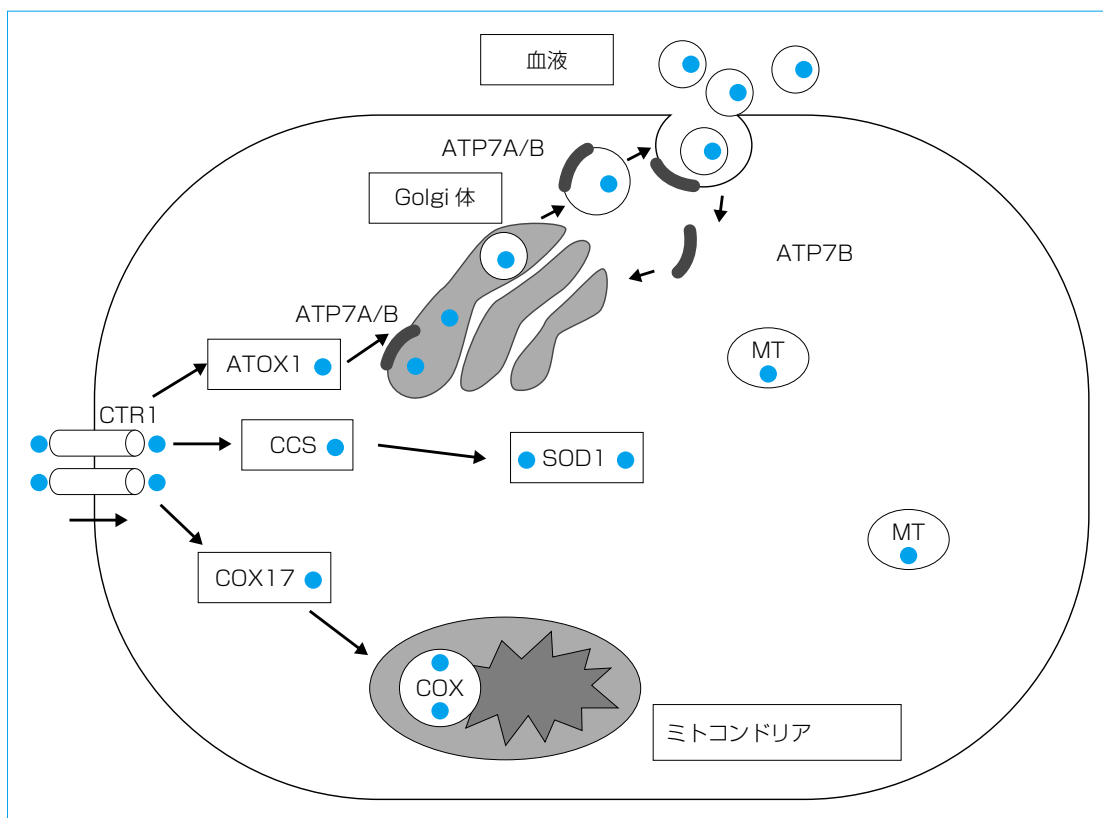


図 14-2 ● 正常細胞での銅の代謝

CTR1 : copper transporter 1, COX : シトクローム c オキシダーゼ, ATP7A/B : copper-transporting P-type ATPase A/B, SOD : スーパーオキシドジスムターゼ, ● : 銅 (Cu)

細胞膜にある CTR1 で銅は細胞内のサイトソルに取り込まれる。サイトソルに取り込まれた銅は、COX1, CCC2, ATOX1 (HAH1) の銅シャペロンにより、それぞれミトコンドリアのシトクローム c オキシダーゼ、サイトソルの Zn/Cu スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、Golgi 体膜にある ATP7A または ATP7B に運ばれる。

[Kodama H, et al. : Copper metabolism and inherited copper transport disorders : molecular mechanisms, screening, and treatment. Metallomics 2008 ; 1 : 42-52 より引用改変]

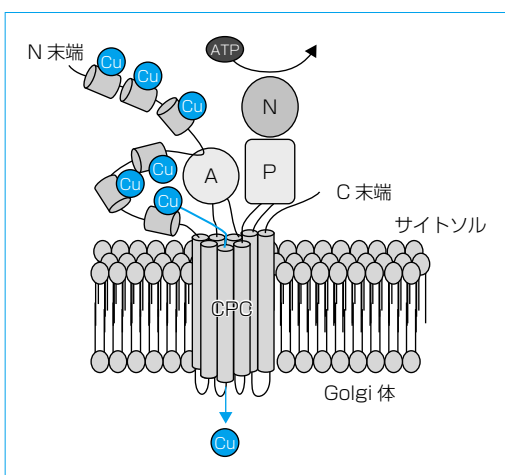


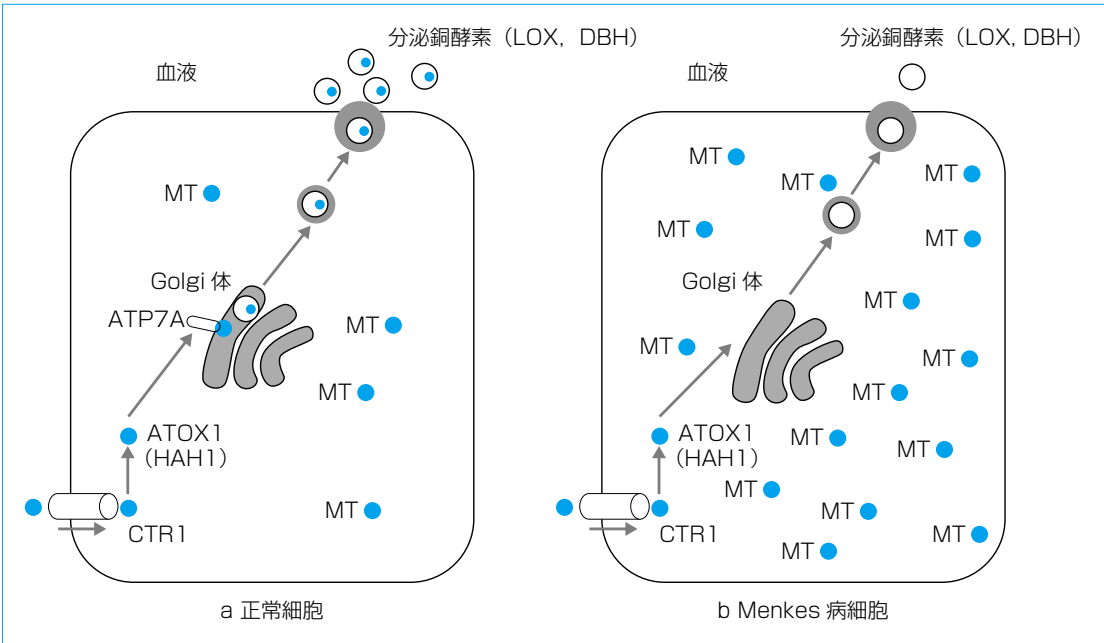
図 14-3 ● ATP7A および ATP7B の模式図

ATP7A と ATP7B は構造が非常に類似しており、細胞のサイトソルから Golgi 体への銅の輸送を司っている。ATP7B は肝細胞で作用しており、ATP7A は肝細胞以外の全身のほとんどの細胞で作用している。

表 14-1 ●おもな銅酵素, その働き, 活性低下による症状

酵素名 (細胞内局在)	作用	活性低下による症状
チトクローム C オキシダーゼ (cytochrome C oxidase) (ミトコンドリア)	エネルギー産生, ミトコンドリア での電子伝達系の酵素	脳障害, 低体温, 筋力低下
リシルオキシダーゼ (lysyl oxidase : LOX) (分泌酵素)	結合組織の架橋	血管異常, 膀胱憩室, 骨粗鬆症, 骨折, 皮膚・関節過伸展
ドパミンβヒドロキシラーゼ (dopamine β-hydroxylase : DBH) (分泌酵素)	ドパミンをノルアドレナリンに 変換	低血圧, 低体温
チロシナーゼ (tyrosinase) (サイトソル)	メラニン合成	色白, 赤茶けた頭髪
スルフヒドリルオキシダーゼ (sulfhydryl oxidase)	ケラチンクロスリンケージ	頭髪異常
Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼ (Cu/Zn superoxide dismutase)	抗酸化作用	中枢神経障害
セルロプラスミン (ceruloplasmin) (分泌酵素)	銅の運搬, フェロキシダーゼ作用 (鉄の還元)	貧血

[Kodama H, et al. : Copper metabolism and inherited copper transport disorders : molecular mechanisms, screening, and treatment. Metallomics 2008 ; 1 : 42-52 より引用改変]



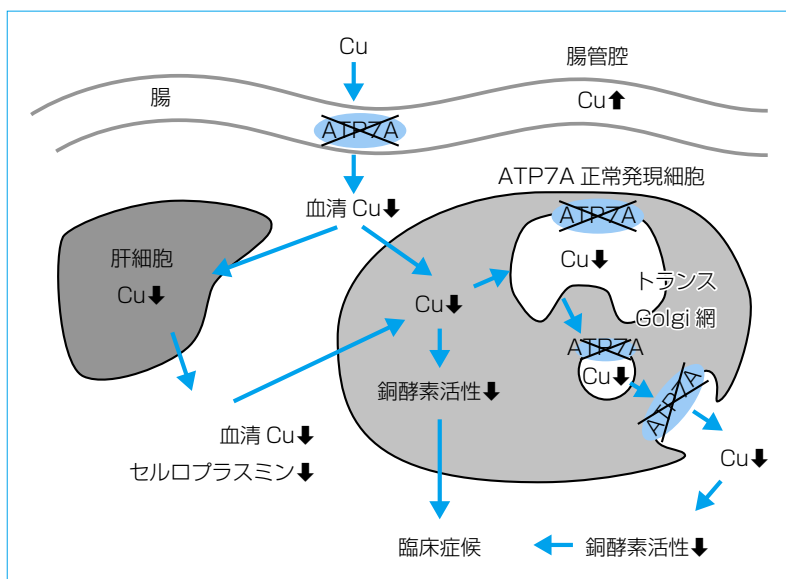


図 14-5 ● Menkes 病での体内での銅代謝病態

食事からの銅は腸粘膜細胞に蓄積し、体内へ輸送されないため、血清銅は低値になる。肝細胞の銅も減少し、セロプラスミンが合成されないため、血清セロプラスミンも低下する。銅を非経口的に投与すると、肝細胞の銅濃度は改善し、血清銅、セロプラスミンも上昇する。しかし、他の細胞では、銅を非経口的に投与しても、ATP7A が機能しないため、Golgi 体内の銅濃度は改善しない。

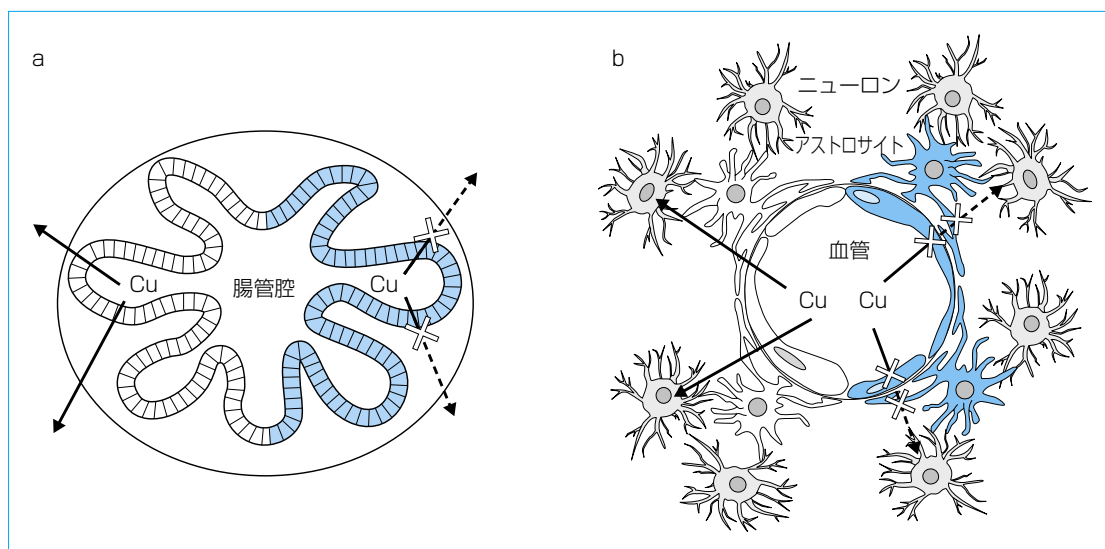


図 14-6 ● Menkes 病での腸管と血液脳関門の模式図

a：小腸粘膜での腸管から体内への銅の取り込みを示す。左は正常の銅の輸送、右は Menkes 病の病態を示す。b：血液脳関門を示す。中央部は脳血管でアストロサイトが脳血管周囲を取り囲んでいる。矢印は血管からニューロンへの銅の流れを示す。Menkes 病の脳ではアストロサイトに銅蓄積病態があるため、非経口的に銅を投与しても、銅はアストロサイトに蓄積し、ニューロンには運ばれない。青色部分は Menkes 病で銅が蓄積している細胞。

[Fujisawa C, et al. : Early clinical signs and treatment of Menkes disease. Mol Genet Metab Rep 2022 ; 31 : 100849 を基に作成]

病型、症状

1 臨床病型

典型的症状を呈する古典的 Menkes 病（これに一般には Menkes 病という）と症状が軽い軽症型 Menkes 病がある。軽症型 Menkes 病は非常にまれである。最も軽い軽症型は、オクシピタル・ホーン症候群と診断され、結合組織異常がおもな症状である（「15 オクシピタル・ホーン症候群」の「症状」(p.117)を参照)²²⁻²⁴⁾。さらに、最近、脊髄性筋萎縮症 (SMA) の軽症型を示す *ATP7A* 遺伝子異常症が報告されている²⁵⁾。

2 主要症状

① 神経症状発症前の特徴

本症患者の平均在胎週数は 36.9 週 (33~39 週, $n=36$)、平均出生時体重は 2.62 kg (1.65~2.83 kg, $n=35$)、平均身長は 47.1 cm (43.6~48.3 cm, $n=15$)、平均頭囲は 31.9 cm (31.2~32.0 cm, $n=12$) とやや早産、低出生で出生する傾向がある²⁶⁾。また、高口蓋や小顎症などの小奇形を合併している場合がある²⁷⁾。新生児期の症状としては、黄疸、低体温、頭髮異常（縮れ毛、色素脱、少ない頭髮など）が認められる患児が多い^{22,28)}。しかし、症

状の程度は様々で、出生時にすでに硬膜下出血や骨折がみられる例から出生時に症状がない場合もある。症状の程度が症例により異なるのは、遺伝子変異のタイプと残存酵素活性によると考えられる。頭髮異常は特徴的で出生時から認められる症例が多いが、それに注目して本症が診断される症例は非常に少ない。神経症状がみられない生後 2 か月以前でも、低体温のエピソード、図 14-7 に示すような頭髮異常（少ない毛、縮れ毛、色素減少など）、硬膜下出血、骨折があれば Menkes 病を疑い、血清銅、セルロプラスミンを測定し精査を行うことが早期診断につながり、非常に重要である^{18,23)}。

② 神経症状発症後（生後 2 か月以降）の症状

生後 2 か月以降にけいれん、哺乳力減少、発達遅滞、筋緊張低下が発症する。

進行するにつれて、難治性けいれん、膀胱憩室、血管蛇行、頭蓋内出血、骨粗鬆症、やせ、下痢、著明な発達遅滞、発育障害、繰り返す尿路感染症などが発症するが、発症時期や程度は症例により異なる^{22,28,29)}。

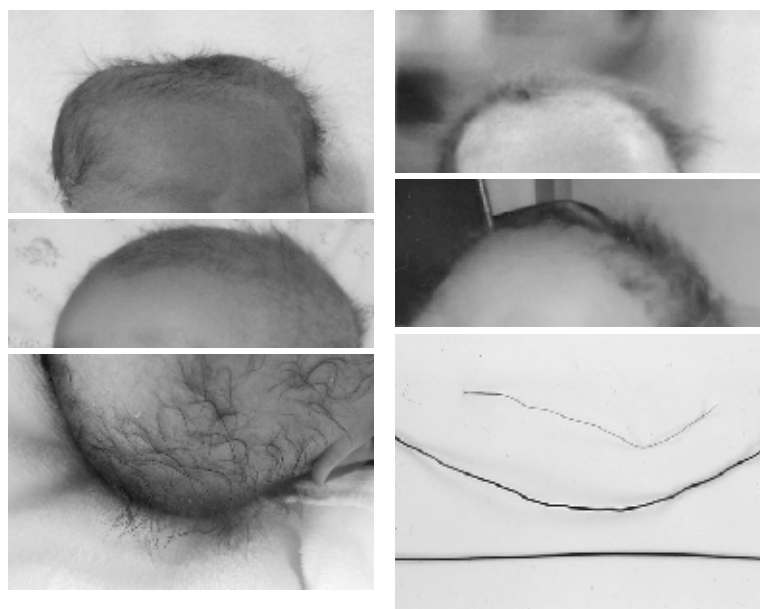


図 14-7 ● Menkes 病患者の頭髮の異常（kinky（ちりちりの）hair ともいわれる）
ちりちりで細く色が薄い毛である。ヒスチジン投与で頭髮異常は改善する。

てんかんは難治性で、West 症候群（約 50%）、強直間代発作、ミオクローヌス発作、スパズムス、多焦点性発作など様々である²⁹⁻³¹。

膀胱憩室は 20 例中 16 例で認められ、膀胱憩室を合併した例では、尿路感染を繰り返していた。膀胱憩室発症時期は、尿路感染の予防抗菌薬内服は半数で効果がみられたが、導尿を行っている患

者も半数みられた²⁹。

肺炎を合併する症例が多く、20 例中 5 例は気管切開を受けていた。

十分な経口摂取が困難な例が多く、経口栄養のみは 19 例中 6 例で、経管栄養は 11 例、中心静脈栄養が 2 例であった²⁹。

臨床検査

1 血清銅，セロプラスミン

生後 2 か月以降は、血清銅は 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下、セル

ロプラスミンは 15 mg/dL 以下と著明に低値である（**病態**の項参照）。しかし、新生児期は健常で

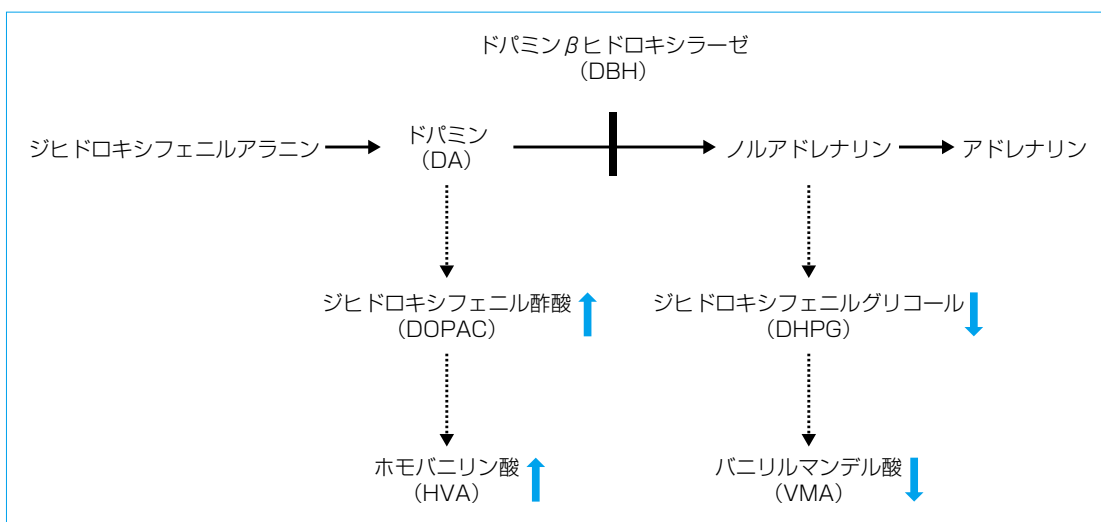


図 14-8 ● カテコールアミン代謝

ドパミン β ヒドロキシラーゼ (DBH) は銅酵素で、銅が欠乏すると活性が低下する。その結果、ドパミンが増加し、ノルアドレナリンは減少する。

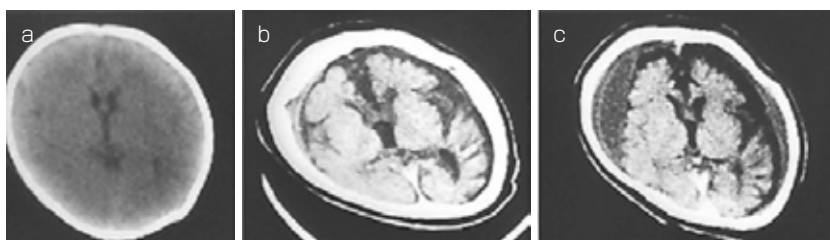


図 14-9 ● Menkes 病患者の頭部 CT の経時的変化

a：生後 2 か月のときに頭部を打撲して撮影した CT 画像、神経症状はなかった。b：神経症状があり、本症と診断された生後 8 か月時。c：診断後ヒスチジン銅の皮下注射を開始したが、脳萎縮、硬膜下出血が認められた（生後 11 か月時）。

[Kodama H, et al. : Copper metabolism and inherited copper transport disorders : molecular mechanisms, screening, and treatment. Metallomics 2008 ; 1 : 42-52 より引用]

も、肝機能が未熟なため、血清銅とセルロプラスミンは成人に比べて低値である。したがって、新生児期にはこれらの値で評価することはしばしば困難である。新生児期で判断できない場合は、1週間ごとくらいに血清銅とセルロプラスミンを再検する。正常では上昇傾向を示すが、本症患者では低下傾向を示す^{5,6,23,28)}。

2 カテコールアミン代謝物質

銅欠乏により、銅酵素の一つであるドパミンβヒドロキシラーゼ (DBH) 活性が低下する。その結果、カテコールアミン代謝 (図 14-8) が障害され、血漿中ドパミン/ノルアドレナリン、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)/3,4-ジヒドロキシフェニルグリコール (DHPG) や尿中ホモバニリン酸 (HVA)/バニルルマンデル酸 (VMA) の上昇を認める³²⁻³⁵⁾ (図 14-8)。この病態を基に、次のカットオフ値が診断のめやすとして提唱されている。

- ・血漿中 DOPAC/DHPG > 5.0
- ・血漿中ドパミン/ノルアドレナリン > 0.2
- ・尿中 HVA/VMA > 4.0

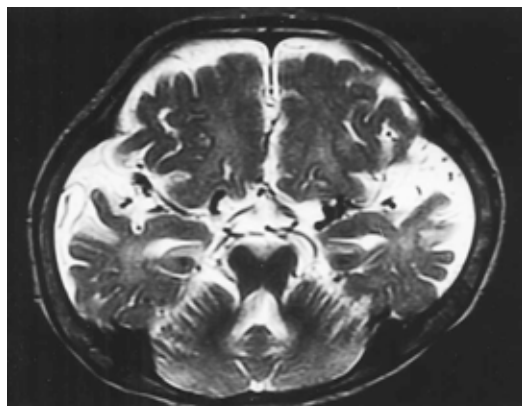


図 14-10 ● Menkes 病患者の MRI

脳萎縮がみられる。

〔小沢浩，他：Menkes 病：小児中枢神経疾患の画像診断。小児内科 2007；39（増刊）：523-525 より引用〕

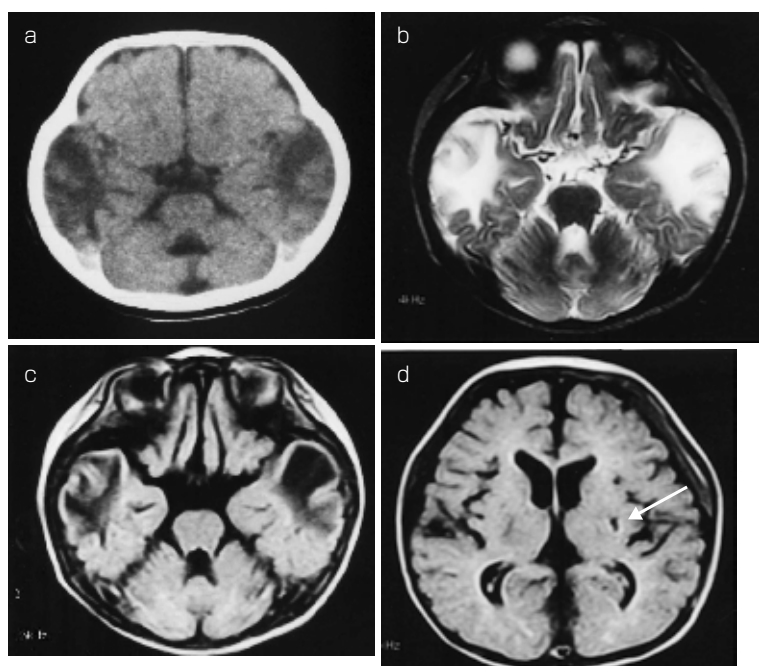


図 14-11 ● Menkes 病 (5 か月)

a：頭部 CT…側頭葉の low density を認める。b，c，d は頭部 MRI。b：T₂ 強調画像…側頭葉の high intensity。c：FLAIR 法…側頭葉の low intensity。d：FLAIR 法…左側に硬膜下血腫を認める。左被殻に low intensity を認める (→)。梗塞と考えられる。側頭部の所見は MERS 患者にみられるような卒中様所見 (虚血性変化) で、この所見は一過性であった。

〔Ozawa H, et al. : Transient temporal lobe changes and a novel mutation in a patient with Menkes disease. *Pediatr Int* 2001；43：437-440 より引用改変〕

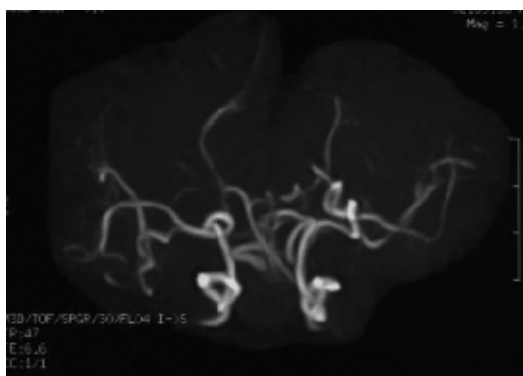


図 14-12 ● 頭部 MRA

大脳動脈の蛇行を認める。

〔小沢浩，他：Menkes 病：小児中枢神経疾患の画像診断。小児内科 2007；39（増刊）：523-525 より引用〕

3 尿細管障害

銅は腎臓の近位尿細管に著明に蓄積している。その結果，近位尿細管障害の指標である β_2 -ミクログロブリンや N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) の尿中排泄の著明増加や軽度の蛋白尿が出現する³⁶⁾。しかし，腎機能不全というほど重症ではない。

4 画像検査

頭部 CT，MRI：生後 2 か月以降に，脳萎縮，硬膜下血腫，白質変化がみられる (図 14-9, 14-10)³⁷⁾。

2 か月以内でもみられることがある。側頭葉を中心とした一過性の嚢胞様変化を生じる場合もある³⁸⁾ (図 14-11)。

- ①頭部 MRA (図 14-12, 14-13)：結合組織異常に伴う脳動脈の著しい蛇行を認める。発症時期や程度は患者により異なる^{37,38)}。
- ②膀胱超音波・膀胱造影 (図 14-13)：多くの症例で，結合組織異常に伴う膀胱憩室を認める。発

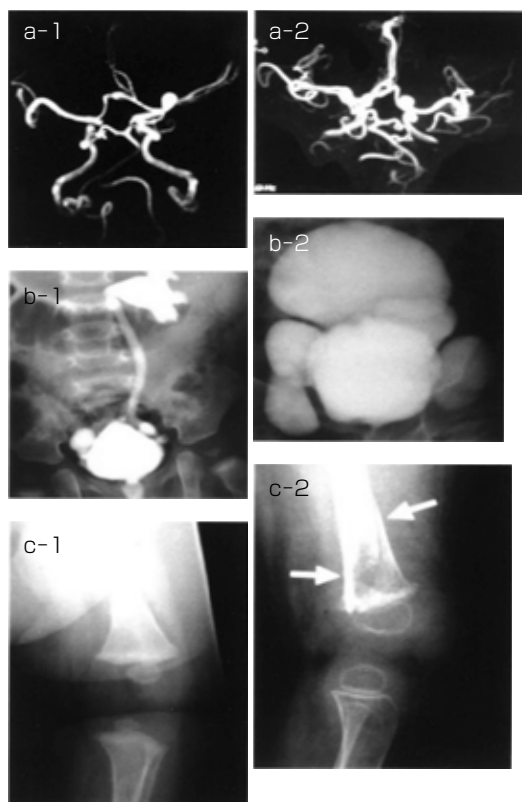


図 14-13 ● Menkes 病患者の結合組織異常による所見 (頭部血管蛇行，膀胱憩室，骨粗鬆症)

a：頭部 MRA：a-1，a-2 で脳血管の蛇行がみられる。b：膀胱造影。b-1：膀胱憩室と膀胱尿管逆流症を認める。b-2：巨大な膀胱憩室を認める。c：膝関節周辺の単純 X 線撮影。c-1：骨幹端の splaying を認める。c-2：骨幹端縁の骨折，矢印は骨折の痕。左は生後 8 か月の診断時，右は診断時からヒスチジン銅で治療している 2 歳時の所見，ヒスチジン銅の治療を行っていても病状は進行している。

症の時期や程度は患者により異なる^{29,34)}。

- ③骨粗鬆症，骨折 (図 14-13)：結合組織異常の所見として，骨粗鬆症が発症し，骨折を合併する^{25,29)}。

確定診断法

- ・ ATP7A 遺伝子異常を同定する
 - ▶ 同定されれば確定診断できる。しかし，非常にまれに変異が同定されない本症患者がいる。ATP7A 遺伝子診断は，現在，保険診療で，かずさ DNA 研究所で分析可能である

(<https://www.kazusa.or.jp/>)。

- ・ 培養皮膚線維芽細胞の銅濃度が著明に高い。これは病態を反映した最も信頼性が高い確定診断法である。しかし，現在，培養皮膚線維芽細胞の銅濃度を測定できる施設はないと思われる。

出生前診断

発端者の遺伝子異常が同定されていたら、遺伝子解析による胎内診断は可能である⁷⁾。胎児が女児であれば、胎内診断は行う必要はない（一般に女子は、ヘテロ接合性であり、本症の症状・障害はみられないため）。男児の場合は、両親と十分に

話し合い、胎内診断を検討する。

胎内で早期に診断し、早期から治療をはじめること一部検討されているが、出生後に速やかに治療を開始する場合と比べてすぐれているかどうかは明らかではない²⁴⁾。

鑑別診断

本症患者の症状・所見は、本症に特徴的であり、診断がつきにくい症例はほとんどない。新生児期や乳児期に硬膜下出血や骨折がある場合は、虐待も鑑別する³⁹⁾。鑑別するには、血清銅、セルロプラスミン値を調べる。

神経症状があり、血清銅、セルロプラスミンが低値であるときは、先天性グリコシル化異常症

（CDG；先天性糖鎖異常症）を鑑別する。CDGでは、血清トランスフェリンアイソフォームの異常で鑑別ができる⁴⁰⁾。

Wilson 病も乳児期から血清銅とセルロプラスミンが低値であるが、乳児期に神経症状を示すことはない。

重症度分類

Menkes 病でヒスチジン銅の皮下注射を生後2か月以降に（新生児期を過ぎて）開始した場合、ほぼ全例、神経障害はほとんど改善せず、難治性けいれん・寝たきりの重度の神経障害、結合組織異常による血管蛇行・出血を発症する。重症度で

は、最重症に分類され、症例により重症度の程度が異なることはない。軽症型本症では、残存酵素の程度により、症状の程度は患者により異なり、軽症型と分類される。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

治療・管理

1 性発作で発症した場合

乳児期前半でけいれんが初発症状の場合が多い。抗けいれん薬を投与する。けいれんが減少・消失した9人では、バルプロ酸ナトリウム投与が7例、ゾニサミド投与が5例、クロナゼパム投与が3人とバルプロ酸ナトリウム使用が最も多かった。けいれんはバルプロサン、フェノバルビタール、クロナゼパム、ゾニサミドなどで改善することが多い²⁹⁾。

一過性低体温、頭髮異常、骨折、硬膜下出血、膀胱憩室といった臨床症状などを合併している場合は、本症を鑑別診断に考えて、血清銅、セルロプラスミンを測定し、診断を進める。

2 慢性期の管理

① ヒスチジン銅の皮下注射

本症と診断された場合、できるだけ早期にヒスチジン銅の皮下注射を開始する。ヒスチジン銅は市販されていないため、病院薬剤部と相談し、病



図 14-14 ● 生後 3 歳の患者

治療開始が遅く、頭髮の異常は改善したが、神経障害は全く改善しなかった。

院薬局製剤を参考に各施設で作成する必要がある。日本では治療薬として承認されていないため、各施設での倫理委員会承認が必要である。ヒスチジン銅皮下注射のめやすは、血清銅、セルロプラスミン値を基準範囲内に維持することである。通常は、銅として $70 \sim 150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ を、投与開始時には連日あるいは隔日皮下投与する。血清銅・セルロプラスミン値が基準値に達した後は、基準値を維持できるように週 1～3 回の投与へと調整する。しかし、治療開始が、生後 2 か月以降であれば頭髮異常や血清銅、セルロプラスミン値は改善するが、神経障害、筋力低下、結合組織異常は改善しない (図 14-14)。

Vairo らは、治療開始が生後 2 か月以降であれば、神経障害は全く改善しないので、ヒスチジン銅の治療は該当しないと述べている²⁴⁾。しかし、わが国ではヒスチジン銅の継続を希望する家族が多い。

② 新生児期にヒスチジン銅治療を開始した場合

新生児期に治療を開始した場合は、神経症状は典型例に比べて著しく軽い。症状の程度は、遺伝子変異部位や残存活性の程度による。

けいれんを発症する例もあるが、けいれんがみられない例も報告されている⁴¹⁾。

Christodoulou らは、4 例の早期治療を開始した本症患者の 10～20 歳の年齢で、学業成績は、2 例は年齢相当、1 年遅れが 1 例、4 年遅れが 1 例で、1 例に運動失調があり、膀胱憩室が 2 例にみられ



図 14-15 ● 生後 7 日目よりヒスチジン銅を開始した Menkes 病患者

たと報告している²²⁾。

わが国でも生後 7 日よりヒスチジン銅を開始した本症患者で、顎定 9 か月、つかまり立ち 2 歳、発語 1 歳 6 か月で、運動発達はやや遅れているが、知能発達はほぼ正常で、けいれんも認められない例が報告されている (図 14-15)^{23,42)}。

3 補助的治療

けいれんに対しては抗てんかん薬の投与を行うが、難治性である。小沢らの全国調査では、抗てんかん薬のけいれんに対する治療効果は消失 2 例、減少 9 例、不変 2 例、不明 1 例で、約 69% で改善がみられている²⁹⁾。使用薬剤はバルプロ酸ナトリウムが最も多く、ゾニサミド、クロナゼパム、フェノバルビタール、クロバザム、ビタミン B₆ などで、3 剤併用が最も多かった²⁹⁾。

繰り返す尿路感染に対しては、感染時の抗菌薬投与とともに、抗菌薬の予防内服や尿管カテーテルを使用することも行われている²⁹⁾。膀胱皮膚瘻を造設して、尿路感染の再発を防ぐことができた Menkes 病症例が報告されている⁴³⁾。膀胱内減圧になり、膀胱破裂予防にも有効であると思われる。全身麻酔が可能であれば、有効な尿路管理法と思われるが、1 例報告であり、推奨度の判断はむずかしい。

食事摂取が不十分になり、経腸栄養剤や経管栄養、静脈栄養が必要になることが多い²⁹⁾。

骨粗鬆症・骨折予防に、活性型ビタミン D やビスホスホネートが使用されているが、効果は不明である²⁹⁾。

4 油性キレート薬とヒスチジン銅の併用

油性キレート薬であるジスルフィラムの経口投

与とヒスチジン銅皮下注射の併用療法が試みられている。ジスルフィラムは抗酒薬として保険収載されている。モデルマウスでは脳の銅濃度・銅酵素活性の改善が報告されている^{44,45)}。本症患者でも、ヒスチジン銅では効果のみられない神経症状や銅酵素欠乏による結合組織障害への改善を期待し

て、これまでにヒスチジン銅にジスルフィラムを併用した症例が報告されている⁴⁶⁾。

現時点では明らかな有効性が示されていないものの、症状の改善がみられた例もあり、投与量・投与方法・投与時期などの検討が必要である。

フォローアップ指針

Vairo らは、6 か月ごとの神経学的検査、血清銅・セルロプラスミン測定、血液尿素窒素、クレアチニン測定をあげている²⁴⁾。さらに半年～1 年ごとに、頭部 MRI、腹部超音波、骨密度などが経過・治療効果を評価するために必要であると思わ

れる。

わが国では、神経障害出現後に治療を開始した患者でもヒスチジン銅の治療を受けている患者が多い。

成人期の対応

治療開始が新生児期以降であれば、神経障害は全く改善せず、結合組織異常も改善しない。その結果、肺炎や膀胱破裂、頭蓋内出血などで、ほとんどは成人までに死亡する²⁵⁾。現在、わが国では、20 歳以上の本症患者は 1 例のみである⁴⁷⁾。その 1 例は大学病院の患者であり、成人後は従来の小児

科医と神経内科医が主治医として診療を行っており、気管切開は耳鼻科、整形外科の問題は整形外科など必要に応じて他科でも診療を受ける体制が整っている⁴⁷⁾。また、自宅近くの訪問診療で定期的に在宅医療を受けている。1 例であるが、参考になる対応と思われる。

予後

銅は中枢神経系の発達の初期段階で重要であるため、予後は非経口的ヒスチジン銅治療の開始時期に依存する。出生後できるだけ早期に銅の投与を開始すると予後は改善する³⁹⁻⁴¹⁾。しかし、治療開始が生後 2 か月以降（新生児期を過ぎた時期）になると、血液脳関門により非経口的に投与され

た銅（ヒスチジン銅でも）が脳に移行しないため、寝たきりで難治性けいれんや骨粗鬆症による骨折、硬膜下出血や膀胱憩室などを発症し、誤嚥による呼吸不全や感染症で幼児期に死亡する例が多い。

文献

- 1) Vulpe C, et al. : Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 7-13.
- 2) Chelly J, et al. : Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 14-19.
- 3) Mercer JF, et al. : Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 20-25.
- 4) #309400 MENKES DISEASE : MNK. OMIM An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://omim.org/entry/309400> (2022 年 11 月閲覧)
- 5) Fujisawa C, et al. : ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection : A gene analysis. *Pediatr Int* 2019 ; 6 : 345-350.
- 6) 児玉浩子 : Menkes 病の診断・治療指針. In : Men-

- kes 病・occipital horn 症候群の実態調査, 早期診断基準確率, 治療法開発に関する研究 (平成 23 年~24 年度 総合研究報告書). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 (研究代表者 児玉浩子), 2013 : 46-62.
- 7) Kodama H, et al. : Inherited copper transport disorders : Biochemical metabolism, diagnosis, and treatment. *Current Drug Metab* 2012 ; 13 : 237-250.
- 8) Gu YH, et al. : Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement. *Brain Dev* 2002 ; 24 : 715-718.
- 9) Møller LB, et al. : Clinical expression of Menkes disease in females with normal karyotype. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; 7 : 6.
- 10) Gu YH, et al. : ATP7A gene mutations in 16 patients with Menkes disease and a patient with occipital horn syndrome. *Am J Med Genet* 2001 ; 99 : 217-222.
- 11) Møller LB, et al. : Molecular diagnosis of Menkes disease : Genotype-phenotype correlation. *Biochimie* 2009 ; 91 : 1273-1277.
- 12) Gu YH, et al. : A survey of Japanese patients with Menkes disease from 1990 to 2003 : incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; 28 : 473-478.
- 13) Sugio Y, et al. : Translocation t (X ; 21) (q13.3 ; p11.1) in a girl with Menkes disease. *Am J Med Genet* 1986 ; 79 : 191-194.
- 14) Menkes JH, et al. : A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962 ; 29 : 764-779.
- 15) Danks DM, et al. : Menkes' kinky-hair syndrome. *Lancet* 1972 ; 1 : 1100-1103.
- 16) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会 : 日本人の食事摂取基準 (2020 年版) — 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 厚生労働省, 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (2022 年 11 月閲覧)
- 17) 児玉浩子 : 血清銅・セロプラスミン. In : 水口雅, 他 編 : 小児臨床検査ガイド. 文光堂, 2017 : 192-197.
- 18) Kodama H, et al. : Copper metabolism and inherited copper transport disorders : molecular mechanisms, screening, and treatment. *Metallomics* 2008 ; 1 : 42-52.
- 19) Kodama H, et al. : Genetic expression of Menkes disease in cultured astrocytes of the macular mouse. *J Inherit Metab Dis* 1991 ; 14 : 896-901.
- 20) Kodama H : Recent developments in Menkes disease. *J Inherit Metab Dis* 1993 ; 16 : 791-799.
- 21) Qian Y, et al. : Copper efflux from murine microvascular cells requires expression of the menkes disease Cu-ATPase. *J Nutr* 1998 ; 128 : 1276-1282.
- 22) Christodoulou J, et al. : Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine : long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet* 1998 ; 76 : 154-164.
- 23) Fujisawa C, et al. : Early clinical signs and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep* 2022 ; 31 : 100849.
- 24) Vairo FPE, et al. : A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab* 2019 ; 126 : 6-13.
- 25) Shibuya M, et al. : A patients with early-onset SMAX3 and a novel variant of ATP7A. *Brain Dev* 2022 ; 44 : 63-67.
- 26) 顧艶紅 : 日本における Menkes 病の疫学, 病態及び治療に関する研究. 日先天代謝異常会誌 2008 ; 24 : 8-15.
- 27) Gu YH, et al. : Congenital abnormalities in Japanese patients with Menkes disease. *Brain Dev* 2012 ; 34 : 746-749.
- 28) Kodama H, et al. : Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int* 1999 ; 41 : 423-429.
- 29) 小沢浩, 他 : 日本における Menkes 病 20 例の症状・治療の実態. 日小児会誌 2009 ; 113 : 1234-1237.
- 30) Kodama H, et al. : Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders—Focus on neurologic aspects. *Brain Dev* 2011 ; 33 : 243-251.
- 31) Bahi-Buisson N, et al. : Epilepsy in Menkes disease : Analysis of clinical stages. *Epilepsia* 2006 ; 42 : 380-386.
- 32) Goldstein DS, et al. : Relative efficiencies of plasma catechol levels and ratios for neonatal diagnosis of Menkes disease. *Neurochem Res* 2009 ; 34 : 1464-1468.
- 33) Kaler SG, et al. : Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 605-614.
- 34) Matsuo M, et al. : Screening for Menkes disease using the urine HVA/VMA ratio. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; 28 : 89-93.
- 35) Lee T, et al. : Standard values for the urine HVA/VMA ratio in neonates as a screen for Menkes disease. *Brain Dev* 2015 ; 37 : 114-119.
- 36) Ozawa H, et al. : Renal function in patients with Menkes disease. *Eur J Pediatr* 2003 ; 162 : 51-52.
- 37) 小沢浩, 他 : Menkes 病 : 小児中枢神経疾患の画像診断. 小児内科 2007 ; 39 (増刊) : 523-525.
- 38) Ozawa H, et al. : Transient temporal lobe changes and a

- novel mutation in a patient with Menkes disease. *Pediatr Int* 2001 ; 43 : 437-440.
- 39) Droms RJ, et al. : Menkes Disease Mimicking Child Abuse. *Pediatr Dermatol* 2017 ; 34 : e132-e134.
- 40) 岡本伸彦：先天性グリコシル化異常症. *小児科* 2019 ; 60 : 899-905.
- 41) Kaler SG, et al. : Molecular correlates of epilepsy in early diagnosed and treated Menkes disease. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 583-589.
- 42) 児玉浩子：切望される Menkes 病の新生児マススクリーニング. *日マス・スクリーニング会誌* 2014 ; 24 : 19-25.
- 43) 寺西淳一，他：Menkes 病の男児に対し尿路変更として膀胱皮膚瘻を造設した一例. *日小児泌会誌* 2007 ; 15 : 194-198.
- 44) Kodama H, et al. : Effect of copper and diethyldithiocarbamate combination therapy on the macular mouse, an animal model of Menkes disease. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; 28 : 971-978.
- 45) Bhadhprasit W, et al. : Effects of copper and disulfiram combination therapy on the macular mouse, a model of Menkes disease. *J Trace Elem Med Biol* 2012 ; 26 : 105-108.
- 46) Ogawa E, et al. : Effects of disulfiram treatment in patients with Menkes disease and occipital horn syndrome. *J Trace Elem Med Biol* 2012 ; 26 : 102-104.
- 47) 児玉浩子：銅代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究. In：先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究（平成29年度 総括・分担研究報告書）. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）（研究代表者 中村公俊），2018 : 69-72.

15 オキシピタル・ホーン症候群



疾患概要

本症の責任遺伝子は、Menkes病と同じ *ATP7A* で、患者は原則男子である。本症患者では *ATP7A* の活性がある程度残存しているため、症状が Menkes 病に比べて著しく軽い。おもな症状は結合組織の異常によるもので、筋力低下、歩行障害、膀胱憩室、血管異常などである。頭部単純側面 X 線で後頭骨に角様変化 (occipital horn) がみられることより診断名がついている。ただし、

年少児では本所見はみられない場合がある。

多くの患者では血清銅、セロプラスミンが低値であるが、血清銅、セロプラスミンが基準範囲でも本症を完全には否定できない。確定診断は *ATP7A* の遺伝子診断、または培養皮膚線維芽細胞の銅濃度高値で行うことができる。現在、病態を改善させる治療法はなく、対症療法のみである。

遺伝形式・遺伝子異常、発症頻度

責任遺伝子である *ATP7A* (銅輸送 *ATPase*) は Menkes 病の責任遺伝子として 1993 年に発見され¹⁻³⁾、すぐに本症の責任遺伝子であることが明らかになった⁴⁻⁶⁾。 *ATP7A* は染色体上では Xq21.1 (Xq13.3 との記載もある) に存在し、本症は X 連鎖性遺伝形式を示す。本症患者で、今まで 17 の異なる変異が報告されている^{7,8)}。スプライスサイト変異が 7 個、ミスセンス変異が 4 個、フレームシフト変異が 2 個、ディープイントロン変異が 2 個、欠失が 1 個⁷⁾、ノンセンス変異が 1 個、報告されている⁸⁾。さらにエクソンの重複も報告されている^{9,10)}。わが国の本症患者では *ATP7A* のイント

ロン 6 でのスプライスサイト変異が報告されている¹¹⁾。これらの変異では、正常の *ATP7A* mRNA も産生されるため、*ATP7A* 活性がある程度残存している。生化学的には酵素活性は測定できないが、reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) 分析などから、残存活性は約 2~20% で、症状が Menkes 病に比較して軽い (【症状】の項参照)。

わが国では 1993 年にはじめて本症患者が報告されている¹²⁾。わが国の発症頻度は、全国調査から、男児出生約 68 万人に 1 人とまれな疾患である^{13,14)}。

非常にまれであるが、本症所見を呈する女性が報告されている¹⁵⁾。

病態

本症は 1975 年に Lazoff らによって、はじめて報告された¹⁶⁾。Ehlers-Danlos syndrome type IX, X-linked cutis laxa ともいわれていた¹⁷⁻¹⁹⁾。銅は生体に不可欠な必須微量元素で、銅が欠乏すると銅酵素の活性が低下する。銅の 1 日推奨量は成人男性 0.9 mg、女性 0.7 mg とされている²⁰⁾。腸管から吸収された銅は門脈を介して肝臓に取り込まれる。肝臓からの銅の分泌経路は 2 つあり、1 つは血液への分泌ともう 1 つは胆汁への分泌である

(図 15-1)²¹⁾。血液への分泌はセロプラスミン銅として分泌されるが、大部分は胆汁へ排泄される。尿中への銅の排泄はごく少量である (50 μ g/日以下)。血液中では、血清銅の約 90% はセロプラスミン結合銅で、残りの約 10% はアルブミンやアミノ酸と結合している (図 15-1)²¹⁾。

血清中の銅は、全身の細胞の細胞膜に存在する銅輸送蛋白である CTR1 で細胞内サイトソルに取り込まれる。サイトソルに取り込まれた銅は、

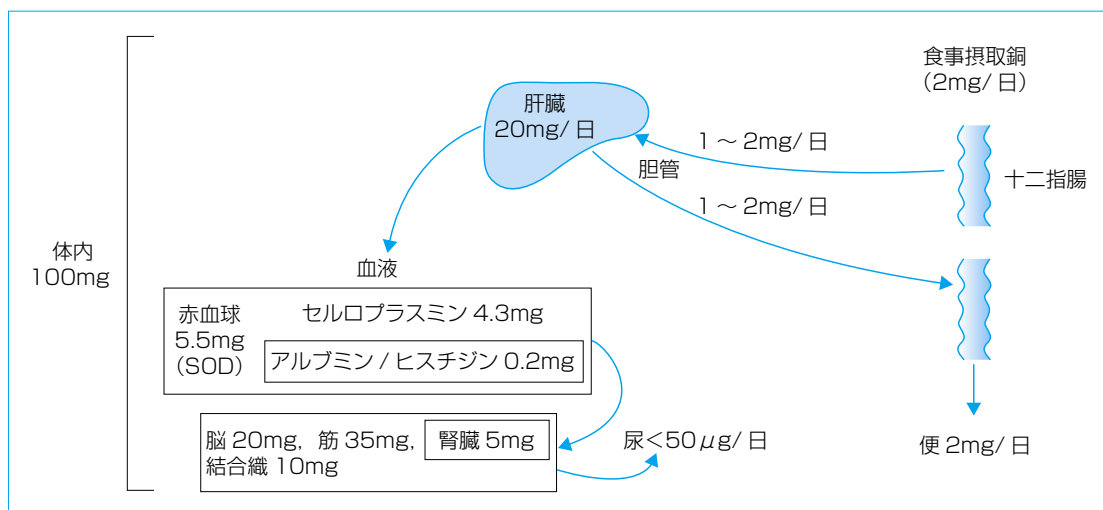


図 15-1 ● 正常人での銅の体内代謝

SOD：スーパーオキシドジスムターゼ

〔児玉浩子：血清銅・セルロプラスミン. In：水口雅，他 編：小児臨床検査ガイド，文光堂，2017：192-197 を基に作成〕

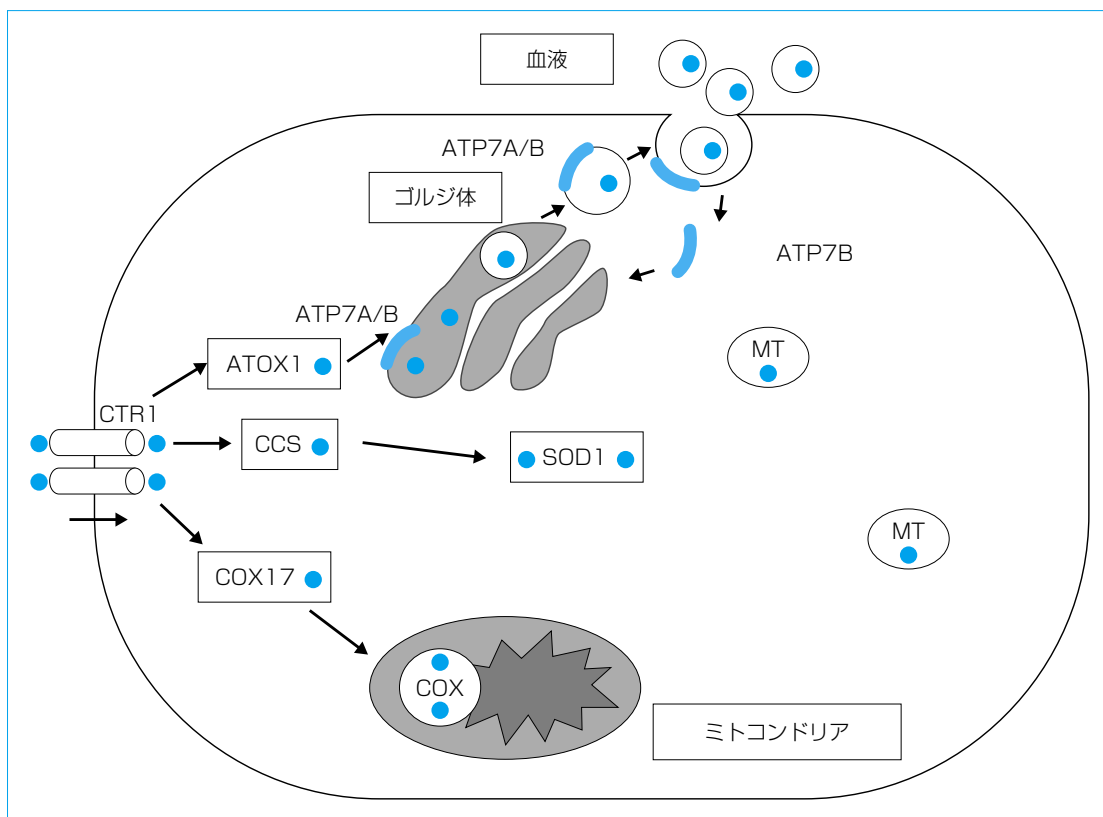


図 15-2 ● 正常細胞での銅の代謝

●：銅 (Cu)，CTR1：copper transporter 1，COX：チトクローム c オキシダーゼ，ATP7A/B：copper-transporting P-type ATPase A/B，SOD：スーパーオキシドジスムターゼ

〔Kodama H, et al.：Copper metabolism and inherited copper transport disorders：molecular mechanisms, screening, and treatment. Metallomics 2009；1：42-52 より引用改変〕

COX17, CCS, ATOX1 (HAH1) の銅シャペロンにより、それぞれミトコンドリアのチトクローム c オキシダーゼ (COX)、サイトソルの Zn/Cu スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、ゴルジ体膜にある ATP7A または ATP7B に運ばれる (図 15-2)²²⁾。ATP7A と ATP7B は構造が非常に類

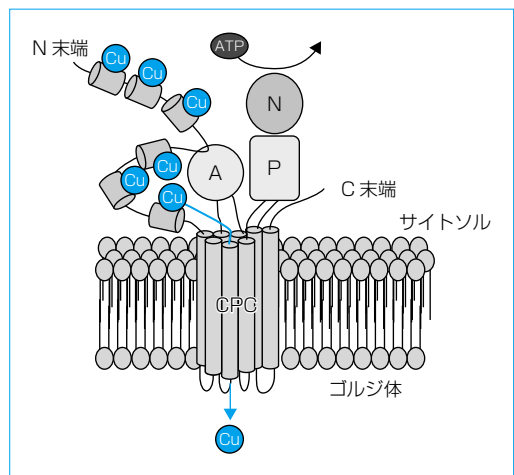


図 15-3 ● ATP7A, ATP7B の模式図

ATP7A はゴルジ体膜に存在し、サイトソルからゴルジ体内への銅の輸送を司っている。

似しており、サイトソルからゴルジ体への銅の輸送を司っている (図 15-3)。ATP7B は肝細胞で作用しており、ATP7A は肝細胞以外のほとんどの全身の細胞で作用している²²⁻²⁴⁾。

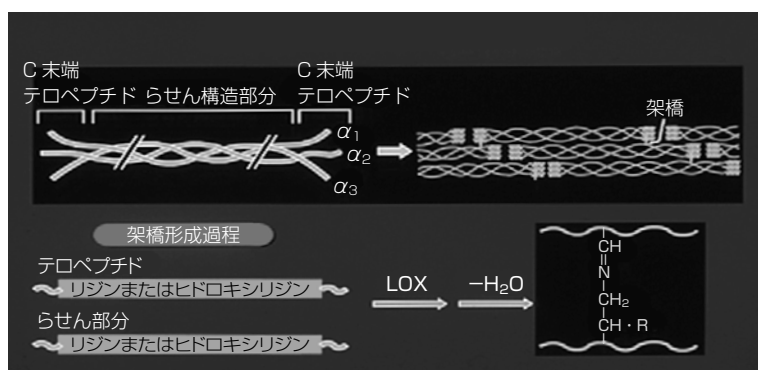
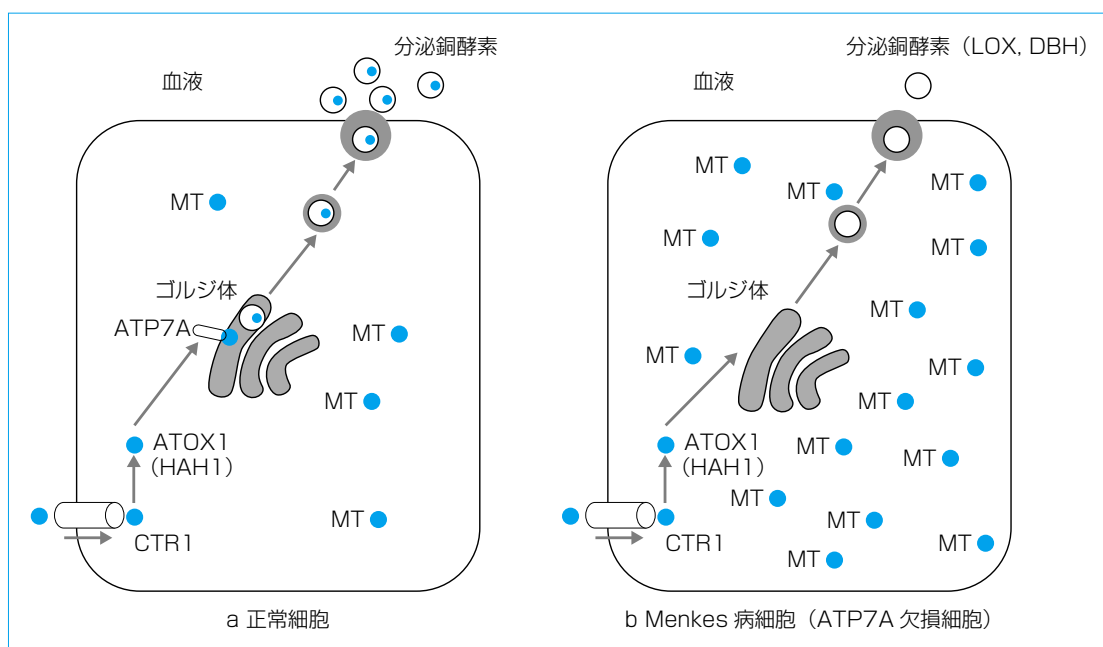
本症患者では、腸管での ATP7A 欠損により、食事の銅は腸粘膜に蓄積し、体内に吸収されない。その結果、体内は銅欠乏になり、銅酵素活性が低下し、様々な症状を呈する (表 15-1)²²⁾。しかし、本症患者は ATP7A 活性がある程度残存しているため、症状は Menkes 病より軽い。また、ATP7A が機能しないと、銅はサイトソルからゴルジ体内に輸送されない。その結果、銅はサイトソルにメタロチオネインと結合して蓄積し、ゴルジ体は銅欠乏になる。ゴルジ体の銅欠乏により、分泌銅酵素の活性低下をきたす (図 15-4)。

本症の症状・所見の特徴はおもに結合組織異常である。コラーゲンの架橋形成を司るリシルオキシダーゼ (LOX) は分泌銅酵素であり、本症の結合組織異常は LOX 活性低下によるコラーゲン架橋形成の不全によるものと考えられている (図 15-5)^{25,26)}。

表 15-1 ● おもな銅酵素、その働き、活性低下による症状

酵素名 (細胞内局在)	作用	活性低下による症状
チトクローム c オキシダーゼ (cytochrome C oxidase) (ミトコンドリア)	エネルギー産生、ミトコンドリアでの電子伝達系の酵素	脳障害、低体温、筋力低下
リシルオキシダーゼ (lysyl oxidase : LOX) (分泌酵素)	結合組織の架橋	血管異常、膀胱憩室、骨粗鬆症、骨折、皮膚・関節過伸展
ドパミンβヒドロキシラーゼ (dopamine β-hydroxylase : DBH) (分泌酵素)	ドパミンをノルアドレナリンに変換	低血圧、低体温
チロシナーゼ (tyrosinase) (サイトソル)	メラニン合成	色白、赤茶けた頭髮
スルフィドリルオキシダーゼ (sulfhydryl oxidase)	ケラチンクロスリンケージ	頭髮異常
Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼ (Cu/Zn superoxide dismutase)	抗酸化作用	中枢神経障害
セルロプラスミン (ceruloplasmin) (分泌酵素)	銅の運搬、フェロキシダーゼ作用 (鉄の還元)	貧血

[Kodama H, et al. : Copper metabolism and inherited copper transport disorders : molecular mechanisms, screening, and treatment. Metallomics 2009 ; 1 : 42-52 より引用改変]



症状

発症年齢は1～10歳と幅が広い。筋力低下、皮膚の過伸展（図 15-6）、関節の過伸展など結合組織異常が主である。顔貌はミオパチーに特徴的な顔貌で、歩行は一般に可能であるが、筋力低下によ

るゆっくりした歩行、ふらつきなどの歩行障害がみられる。筋力低下による側彎症、前彎症が認められる患者が多い（図 15-7）。関節の変形も特徴的で、おそらく筋力低下、関節の過伸展などによ

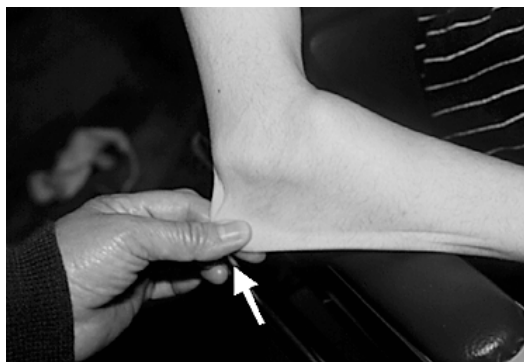


図 15-6 ● オクシピタル・ホーン症候群患者の皮膚過伸展患者の皮膚弾力性が低下。



図 15-8 ● オクシピタル・ホーン症候群の関節変形



図 15-7 ● オクシピタル・ホーン症候群患者筋力低下の程度は症例によって異なる。

るものと思われる (図 15-8)。

けいれんを合併する症例がまれにみられるが、精神運動発達は正常か軽度遅延している程度である。繰り返す尿路感染、下痢を合併する患者も多く、鼠径ヘルニアを合併することもある。症状の出現、程度は患者により、かなり異なる。ATP7A 蛋白の残存活性の程度によるためと考えられる²⁷⁾。同一家系

で同じ変異の患者でも、症状は Menkes 病症状からオクシピタル・ホーン症候群症状まで、症状の程度は様々である家系が報告されている^{10,28,29)}。

Beyens らは、自験例およびこれまでの報告例をまとめて、それぞれの症状の頻度を報告している (表 15-2)⁷⁾。表 15-2⁷⁾は患者で本症特有の症状の有無を確認するのに役立つ。

臨床検査

1 生化学検査

血清銅値は正常下限～低下 (23～80 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、血

清セルプラスミン値も 9～30 mg/dL とやや低下～低下まで、様々である。

表 15-2 ● オクシピタル・ホーン症候群の臨床症状とその頻度

症状	症例数 (割合)	症状	症例数 (割合)
頭部顔面		神経系	
面長な顔	6/13 (46%)	知的障害	17/33 (52%)
大きな耳	5/13 (38%)	けいれん発作	5/25 (20%)
たるんだ/膨れた頬	5/11 (45%)	筋力低下	10/25 (40%)
頭髮異常	14/19 (74%)	卒中	1/23 (4%)
捻転毛	7/10 (70%)	心血管系	
結合織		動脈瘤	5/7 (71%)
皮膚弛緩	25/27 (93%)	大静脈の拡張	2/6 (33%)
鼠経ヘルニア	15/24 (63%)	頭蓋内血管の蛇行	7/11 (64%)
臍ヘルニア	1/22 (5%)	頭蓋外血管の蛇行	3/4 (75%)
骨関節		自律神経失調	13/15 (87%)
後頭骨角様変化	25/26 (96%)	泌尿器生殖器系	
頭骨/脛骨 外骨腫	6/16/ (38%)	膀胱憩室	25/30 (83%)
ハンマー型の鎖骨	9/19 (47%)	腎の異常	6/20 (30%)
長管骨の彎曲	4/17 (23%)	尿路感染症	17/23 (74%)
骨幹中部の拡大	2/17 (11%)	膀胱尿管逆流症	7/23 (30%)
腸骨翼が丸くなる	3/17 (18%)	血液検査異常	
外反股	6/16 (38%)	血清銅低値	20/28 (71%)
外反膝	6/17 (35%)	血清セルロプラスミン低値	20/27 (74%)
骨幹端部の突起	2/16 (13%)		
側彎	8/21 (38%)		
胸部変形	13/23 (57%)		
脱臼	12/20 (60%)		
大関節の拘縮	3/19 (16%)		
関節の過弛緩	16/26 (62%)		
骨折	2/21 (10%)		

[Beyens A, et al. : Defining the Clinical, Molecular and Ultrastructural Characteristics in Occipital Horn Syndrome : Two New Cases and Review of the Literature. Genes (Basel) 2019 ; 12 : 10 : 528 より引用改変]

一般生化学検査での肝機能、血算、腎機能、電解質、乳酸、ピルビン酸などに異常がない。

2 画像検査

本症患者と診断された場合や疑わしい場合は、次の画像検査を行い、本症の症状の有無を調べる。

① 頭部単純側面 X 線

後頭骨に角様変化 (occipital horn) が認められる (図 15-9)。本所見が本症病名の由来である¹⁶⁾。

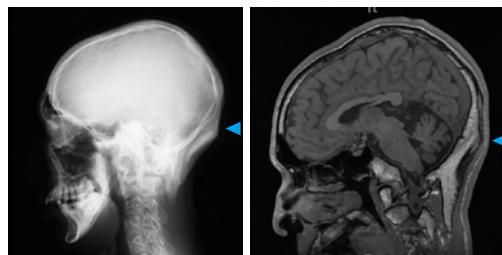


図 15-9 ● オクシピタル・ホーン症候群頭部側面 X 線
矢頭 (▶) : 角様突起がみられる。

しかし、年少児ではみられないことがあり、年長になると出現する。

② 頭部 MRI/MRS

血管蛇行が認められる (図 15-10)。しかし、年少児や症状が軽度の本症患者では、血管蛇行が

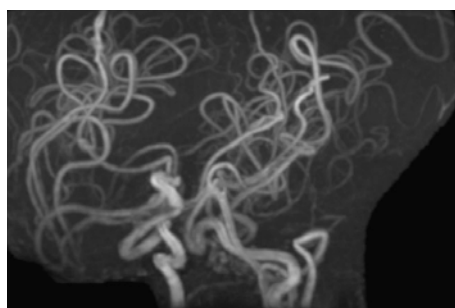


図 15-10 ● オクシピタル・ホーン症候群の頭部
MRA
血管の蛇行が著明である。

認められないことがある。脳萎縮はほとんど認められない患者が多い²⁷⁾。

③ 骨密度

骨粗鬆症，短長で幅の広い鎖骨が認められる。

確定診断法

男子で，筋力低下，皮膚過伸展，関節過伸展があれば本症を疑い，血清銅，セルロプラスミンの測定，頭部側面 X 線撮影を行う。血清銅，セルロプラスミンが低値で，後頭骨に角様所見があれば，診断できる。上記検査所見がみられない患者でも，本症が疑わしければ，*ATP7A* の遺伝子解析または培養皮膚線維芽細胞の銅濃度測定を行う。確定診断には，*ATP7A* 遺伝子変異の同定，または皮膚線維芽細胞の銅濃度高値を証明する。

女子で同様の症状があれば，まず染色体を調べ

④ 膀胱憩室

腹部超音波で膀胱憩室の有無を確認する，膀胱憩室がある場合は，尿路感染を繰り返すことが多い。

て，X 染色体の異常の有無を確認する。たとえば，Turner 症候群で X 染色体に *ATP7A* の異常があれば，本症を発症することもある。

ATP7A 遺伝子診断は現在保険診療で分析可能で，かずさ DNA 研究所 (<https://www.kazusa.or.jp/>) で分析している。

培養皮膚線維芽細胞の銅濃度は著明に高い，病態を反映した最も信頼性が高い確定診断法であるが，現在，わが国で分析している施設はない。

鑑別診断

先天性結合組織疾患である Ehlers-Danlos 症候群は現在 13 の病型に分類されているが，いずれも皮膚・関節の過伸展を特徴としており，鑑別するべ

き疾患である³⁰⁾。本症では，血清銅・セルロプラスミンが低値である。

重症度分類

教科書的には本疾患の重症度分類は示されていない。筋力低下，皮膚・関節の過伸展，血管異常などの結合組織異常は，Ehlers-Danlos 症候群と類似する。Ehlers-Danlos 症候群は指定難病（168）で診断基準・重症度分類が示されている³¹⁾。Ehlers-Danlos 症候群の重症度分類を参考に判断

するのがよいと思われる。すなわち，生命にかかわる合併症を有する場合，著しい生活の質（QOL）・日常生活動作（ADL）の低下を伴う深刻な合併症を有する場合，濃厚な治療・管理を必要とするため，一般には重症と判定するのが妥当である。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

治療

現在，病態を著明に改善させる有効な治療法は確立されていない。

対症療法に関しては，Menkes 病での対応を参考に行う³²⁾。すなわち，繰り返す尿路感染に対し

では、感染時の抗菌薬投与とともに、抗菌薬の予防内服も適応になる。膀胱皮膚瘻を造設して、尿路感染の再発を防ぐことができた Menkes 病症例が報告されており³³⁾、参考になる。

骨粗鬆症・骨折予防に、活性型ビタミン D やビスホスホネートが使用されているが、効果は不明である³²⁾。

1990 年、Tanaka らは Menkes 病モデルマウスである macular mouse に対して塩化銅とともに油性キレート薬である DEDTC (diethyl) を投与したところ、脳内銅濃度が上昇したことを報告した³⁴⁾。現在、抗酒薬として使用されるジスルフィ

ラム (ノックピン[®]) は、DEDTC の二量体であり、体内で DEDTC に分解されることから、DEDTC と同様の効果を示すことが期待され、動物実験では脳内銅濃度の上昇や、銅酵素活性の増加が示されている^{35,36)}。

本症は Menkes 病の軽症型であること、ATP7A 活性が低下しゴルジ体への銅の輸送が障害され分泌銅酵素である LOX 活性が低下していることより、ジスルフィラムが効果的であると考えられる。本症患者 1 例でヒスチジン銅皮下注射とジスルフィラム経口投与の併用療法が試みられているが、明らかな効果はみられていない³⁷⁾。

成人期の問題

結合組織異常による筋力低下、骨粗鬆症、血管異常、膀胱憩室による繰り返す尿路感染などの症状に対する対応が求められる。整形外科医が成人後

の主治医のことが多い。しかし、整形外科医とともに脳神経内科医や小児科医が主治医として対応することが望まれる。

予後

Beyens らは、自験例および今までの報告例 34 例をまとめて、報告されている年齢は平均 19 歳 (1~50 歳) で、死亡は 34 例中 5 例、平均死亡年

齢は 21.2 歳で死亡原因は呼吸器障害、胃穿孔、巨大頭血腫による血管内凝固などであったと述べている⁷⁾。57 歳の本症患者も報告されている⁸⁾。

文献

- 1) Vulpe C, et al. : Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 7-13.
- 2) Chelly J, et al. : Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 14-19.
- 3) Mercer JF, et al. : Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 20-25.
- 4) Kaler SG, et al. : Occipital horn syndrome and a mild Menkes phenotype associated with splice site mutations at the MNK locus. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 195-202.
- 5) Levinson B, et al. : A repeated element in the regulatory region of the MNK gene and its deletion in a patient with occipital horn syndrome. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1737-1742.
- 6) Mentzel HJ, et al. : Vascular complications (splenic and hepatic artery aneurysms) in the occipital horn syndrome : report of a patient and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1999 ; 29 : 19-22.
- 7) Beyens A, et al. : Defining the Clinical, Molecular and Ultrastructural Characteristics in Occipital Horn Syndrome : Two New Cases and Review of the Literature. *Genes (Basel)* 2019 ; 12 : 10 : 528.
- 8) Bonati MT, et al. : A novel nonsense *ATP7A* pathogenic variant in a family exhibiting a variable occipital horn syndrome phenotype. *Mol Genet Metab Rep* 2017 ; 13 : 14-17.
- 9) Mogensen M, et al. : Exon duplications in the *ATP7A* gene : frequency and transcriptional behaviour. *Orphanet J Rare Dis* 2011 ; 6 : 73.
- 10) Moizard MP, et al. : Twenty-five novel mutations including duplications in the *ATP7A* gene. *Clin Genet* 2011 ; 79 : 243-253.
- 11) Gu YH, et al. : *ATP7A* gene mutations in 16 patients with Menkes disease and a patient with occipital horn syn-

- drome. *Am J Med Genet* 2001 ; 99 : 217-222.
- 12) Wakai S, et al. : Central nervous system involvement and generalized muscular atrophy in occipital horn syndrome : Ehlers-Danlos type IX. A first Japanese case. *J Neurol Sci* 1993 ; 116 : 1-5.
- 13) 児玉浩子 : Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査, 早期診断基準確立, 治療法開発に関する研究. In : Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査, 早期診断基準確立, 治療法開発 (平成 22 年度 総括・分担研究報告書). 厚生労働科学研究費助成金難治性疾患克服研究事業 (研究代表者 児玉浩子), 2011 : 1-11.
- 14) 児玉浩子 : Occipital horn 症候群の診断・治療指針. In : Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査, 早期診断基準確立, 治療法開発に関する研究 (平成 23 年~24 年度 総合研究報告書). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 (研究代表者 児玉浩子), 2013 : 63-74.
- 15) Bazzocchi A, et al. : Occipital horn syndrome in a woman : skeletal radiological findings. *Skeletal Radiol* 2011 ; 40 : 1491-1494.
- 16) Lazoff SG, et al. : Skeletal dysplasia, occipital horns, diarrhea and obstructive uropathy- a new hereditary syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975 ; 11 : 71-74.
- 17) Sartoris DJ, et al. : Type IX Ehlers-Danlos syndrome. A new variant with pathognomonic radiographic features. *Radiology* 1984 ; 152 : 665-670.
- 18) Blacston RD, et al. : Ehlers-Danlos syndrome (EDS), type IX : biochemical evidence for X-linkage. *Am J Hum Genet* 1987 ; 41 : A49.
- 19) 村山恵子 : 9 型 Ehlers Danlos 症候群 (Occipital Horn Syndrome) の一家系. *脳と発達* 1995 ; 27 (Suppl) : 282.
- 20) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会 : 日本人の食事摂取基準 (2020 年版) — 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 厚生労働省, 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (2022 年 11 月閲覧)
- 21) 児玉浩子 : 血清銅・セロプラスミン. In : 水口雅, 他 編 : 小児臨床検査ガイド, 文光堂, 2017 : 192-197.
- 22) Kodama H, et al. : Copper metabolism and inherited copper transport disorders : molecular mechanisms, screening, and treatment. *Metallomics* 2009 ; 1 : 42-52.
- 23) Kodama H, et al. : Inherited copper transport disorders : Biochemical metabolism, diagnosis, and treatment. *Current Drug Metab* 2012 ; 13 : 237-250.
- 24) Kaler SG : ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 : 15-29.
- 25) Byers PH, et al. : An X-linked form of cutis laxa due to deficiency of lysyl oxidase. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976 ; 12 : 293-298.
- 26) Kuivaniemi H, et al. : Abnormal copper metabolism and deficient lysyl oxidase activity in a heritable connective tissue disorder. *J Clin Invest* 1982 ; 69 : 730-733.
- 27) Kodama H, et al. : Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int* 1999 ; 41 : 423-429.
- 28) Borm B, et al. : Variable clinical expression of an identical mutation in the ATP7A gene for Menkes disease/occipital horn syndrome in three affected males in a single family. *J Pediatr* 2004 ; 145 : 119-121.
- 29) Møller LB, et al. : Similar splice-site mutations of the ATP7A gene lead to different phenotypes : classical Menkes disease or occipital horn syndrome. *Am J Hum Genet* 2000 ; 66 : 1211-1220.
- 30) 降旗めぐみ, 他 : Ehlers-Danlos 症候群. In : 「小児内科」「小児外科」編集委員会 編 : 小児疾患の診断治療基準 改訂 5 版 (小児内科 50 巻 増刊号), 東京医学社, 2018 : 892-895.
- 31) エーラス・ダンロス症候群 (指定難病 168). 難病情報センター, 2022. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4801> (2022 年 11 月閲覧)
- 32) 小沢浩, 他 : 日本における Menkes 病 20 例の症状・治療の実態. *日小児会誌* 2009 ; 113 : 1234-1237.
- 33) 寺西淳一, 他 : Menkes 病の男児に対し尿路変更として膀胱皮膚瘻を造設した一例. *日小児泌会誌* 2007 ; 15 : 194-198.
- 34) Tanaka K, et al. : Effects of chelators on copper therapy of macular mouse, a model animal of Menkes' kinky disease. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990 ; 69 : 217-227.
- 35) Kodama H, et al. : Effect of copper and diethyldithiocarbamate combination therapy on the macular mouse, an animal model of Menkes disease. *J Inherit Metab Dis* 2005 ; 28 : 971-978.
- 36) Bhadhrasit W, et al. : Effects of copper and disulfiram combination therapy on the macular mouse, a model of Menkes disease. *J Trace Elem Med Biol* 2012 ; 26 : 105-108.
- 37) Ogawa E, et al. : Effects of disulfiram treatment in patients with Menkes disease and occipital horn syndrome. *J Trace Elem Med Biol* 2012 ; 26 : 102-104.

16 先天性葉酸吸収不全 (HFM)



疾患概要

先天性葉酸吸収不全 (HFM) は葉酸の輸送体である proton-coupled folate transporter (PCFT ; *SLC46A1*) の機能喪失を原因とする常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 疾患である¹⁻³⁾。PCFT の分布は十二指腸、空腸上部で最も高く、空腸下部から回腸上部にかけて次第に低下し、回腸下部にはほとんど存在しない。腸管からの葉酸吸収不全により、乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢などをきたす⁴⁻⁷⁾。PCFT は脳脈絡膜にも発現しており、葉酸受容体 α (FR α) とともに、葉酸輸送にも関与しているため、精神遅滞・けいれんなどの中枢神経症状も認められる。

これまでに 37 家系 (うち遺伝子診断は 30 家系) の報告例がある³⁾。わが国からの報告は疑い例も含め数例の報告があるが⁸⁻¹²⁾、遺伝子診断での確定例の報告は 4 例のみである¹³⁾。

1 代謝経路 (図 16-1)

葉酸は化学的にはプテロイルモノグルタミン酸

およびその種々の誘導体を指す。生体内では 1 炭素単位 (one carbon unit) の転移反応に重要な役割を担い、アミノ酸や核酸の代謝に関与している。哺乳類では生体内で葉酸を生合成することができないため、食事から摂取する必要がある。

「日本人の食事摂取基準 (2020 年版) 策定検討会」報告書によると、18 歳以上の葉酸推奨量は 240 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、乳児におけるめやす量は 0~5 か月 40 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、6~11 か月 60 $\mu\text{g}/\text{日}$ である¹⁴⁾。

医薬品などで一般に用いられている葉酸 (folic acid ; フォリアミン[®] など) は酸化型であり、血中では還元型でメチル基をもつ 5-メチルテトラヒドロ葉酸として存在する。メトトレキサート使用時にレスキューとして用いられるロイコボリン[®] (calcium folinate ; ホリナートカルシウム) は 5-ホルミルテトラヒドロ葉酸である。

診断の基準 (図 16-2)

1 臨床病型

① 慢性進行型

生後数か月 (出生時に蓄積された葉酸が枯渇するためと推察される) から巨赤芽球性貧血、反復する肺炎、遷延性下痢、体重増加不良で発症する。未診断例における生命予後は不良である¹⁵⁾。治療により葉酸の血中濃度を維持することで、貧血・下痢・易感染性のコントロールが可能である。しかしながら、脳脊髄液での濃度の上昇が得られない場合には、神経症状が進行する^{5,16)}。

2 主要症状および臨床所見

- ・大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉
- ・免疫不全・易感染性：低免疫グロブリン血症に伴うニューモシスチス肺炎合併の報告が多い^{2,8,17-21)}
- ・食思不振、体重増加不良
- ・遷延性下痢、口腔粘膜炎
- ・神経症状：精神遅滞、認知および行動障害、運動障害、運動失調、けいれん
- ・感染症や貧血、けいれん重積により乳児早期に死亡した同胞の家族歴

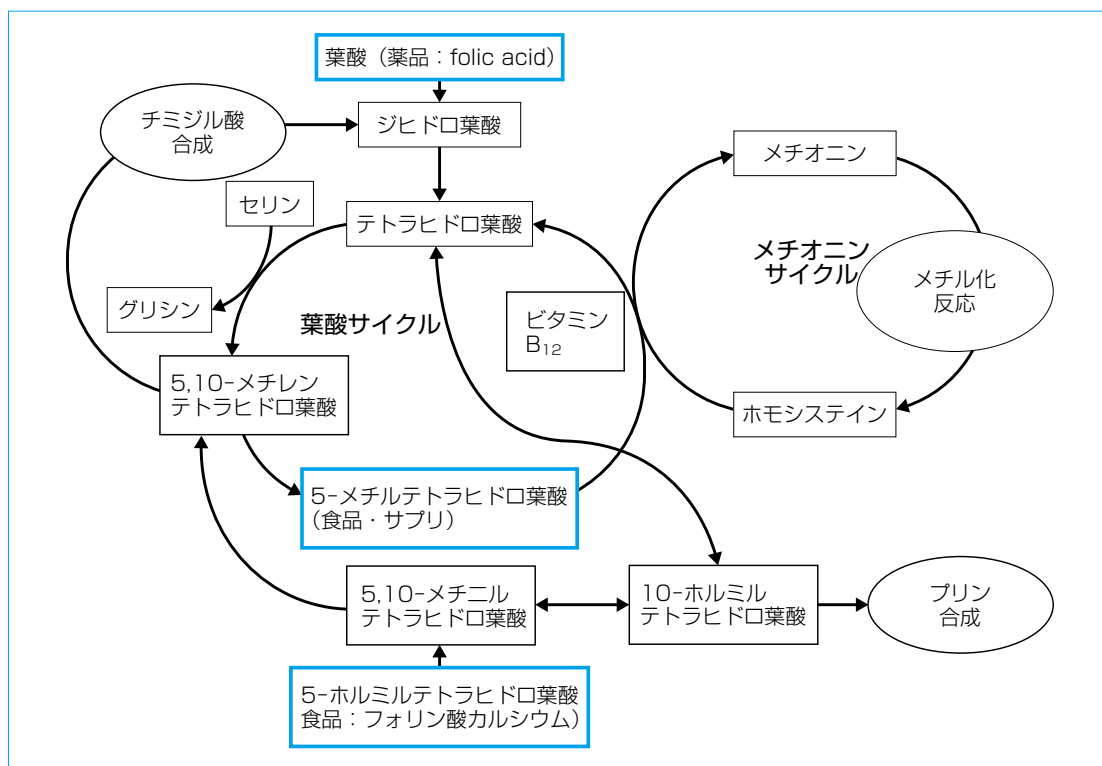


図 16-1 ● 葉酸の代謝経路

青色の囲み線は体外から取り込まれる葉酸を示す。

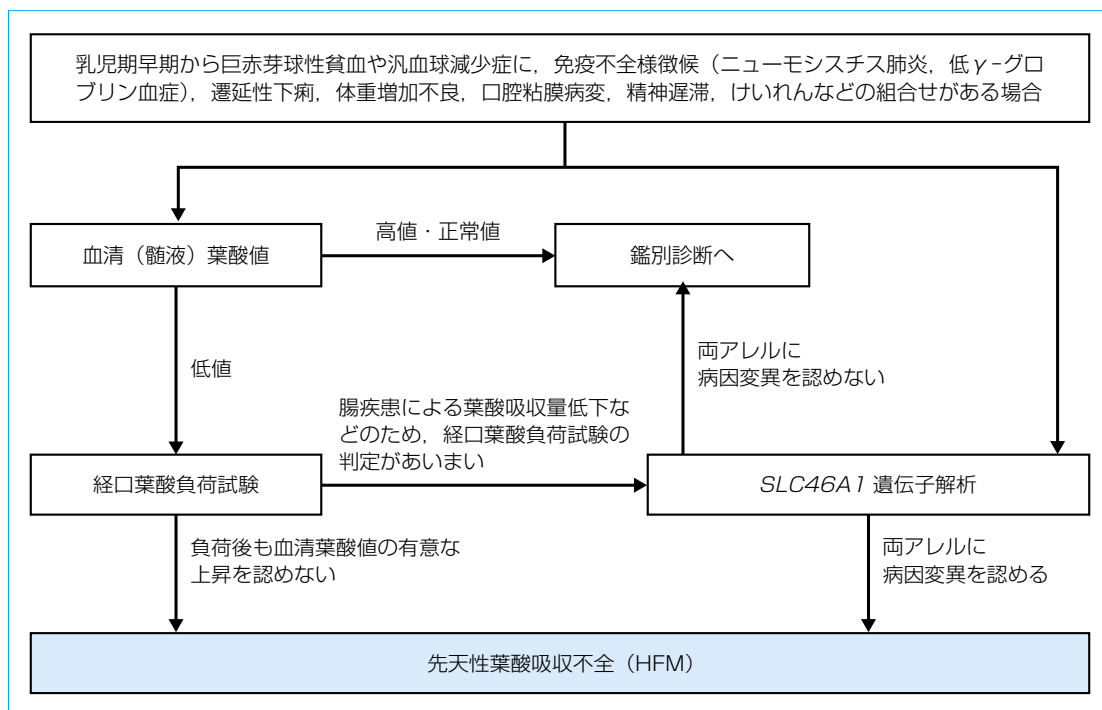


図 16-2 ● 診断フローチャート

参考となる検査所見

1 一般血液

- ・大球性貧血・巨赤芽球性貧血，好中球過分葉
- ・白血球減少や血小板減少がみられることもある

2 免疫学的検査^{18,19)}

- ・T+B+NK+型複合免疫不全
- ・低 γ -グロブリン血症 (IgG, IgM, IgA)
- ・マイトジェンに対するリンパ球芽球化反応の低下

3 血中アミノ酸および関連代謝物

- ・血漿メチオニン低下-正常 (基準値 20~40 $\mu\text{mol/L}$)^{7,16,22)}
- ・血漿サルコシン高値 (基準値 痕跡レベル)⁷⁾
- ・血漿総ホモシステイン増加 (基準値 15 $\mu\text{mol/L}$ 以下)²²⁻²⁴⁾

4 画像検査

- ・一部に大脳基底核に石灰化^{5,16,23,25)}

5 骨髓穿刺

- ・巨赤芽球性貧血の所見

診断の根拠となる特殊検査

1 血清葉酸値の測定：低値 (基準値 4 ng/mL 以上)

ビタミン B₁₂欠乏症の鑑別のため，血清ビタミン B₁₂値の測定も併せて実施する*。

2 経口葉酸負荷試験

生理量の経口負荷 (小児 1.5 mg/日) では血清葉酸値の上昇を認めない。

薬理量での経口負荷後 (300 mg/日) でも血清葉酸値の上昇は，通常予想される血中濃度よりは

るかに低い。

3 脳脊髄液葉酸値：低値 (基準値 血清葉酸値：脳脊髄液葉酸値=1：2~3)

薬理量の投与で血清葉酸値の上昇を認めても，血清葉酸値：脳脊髄液葉酸値=1：2~3 まで上昇しない^{21,23,25)}***。

4 遺伝子解析

原因遺伝子である *SLC46A1* 遺伝子の両アレルに病因変異を認める¹⁻³⁾*。

鑑別診断

- ・葉酸欠乏症 [食事性，非特異的な吸収障害，薬剤性 (フェニトインなど)]
- ・ビタミン B₁₂欠乏症
- ・重症複合免疫不全症
- ・メチオニン合成酵素 (MS) 欠損症
- ・ホルムイミノトランスフェラーゼ欠損症²⁶⁾
- ・ミトコンドリア病 (Kearns-Sayre 症候群など)²⁷⁾
- ・脳葉酸欠乏症 (葉酸レセプター α 欠乏症を含む)
- ・赤白血病

診断基準

1 確定診断

- ①血清葉酸値の測定：低値*
- ②経口葉酸負荷試験：負荷後も血清葉酸値の有意な上昇が認められない*。
- ③脳脊髄液葉酸値：低値***

④*SLC46A1* 遺伝子の変異解析を実施し，両アレルに病因変異を認める*。

①および②が証明された場合，もしくは④が証明された場合に，HFM と診断する。

重症度分類

先天代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）を用いる（p.156, [巻末資料](#)）。中等症以上が指定難病の医療費助成の対象となる（ただし、

軽症でも一定額以上の医療費がかかる場合は対象となる）。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

新生児マススクリーニング（NBS）の対象疾患ではない。

急性発作で発症した場合の診療

1 貧血

葉酸欠乏により巨赤芽球性貧血となるが、汎血球減少となることもある。発見時には、輸血が必要なほどの貧血となっていることがあるが、葉酸の非経口投与により数日で改善する。

2 免疫不全

重症複合免疫不全症のように、液性および細胞性免疫不全により、乳児期から感染症を繰り返す。低 γ -グロブリン血症に伴うニューモシスチス肺炎、クロストリジウムディフィシルやサイトメガロウイルス感染に対する適切な感染症治療を行う。IgA 欠損では、IgA を含む輸血、 γ -グロブリン製剤の輸注により、重篤なアナフィラキシー反応がみられる可能性があるため、血清 IgA の確認

が必要である。

3 神経症状

精神遅滞、認知および行動障害、運動障害、運動失調など様々な症状で発症し、治療されない場合、多くの患者はけいれん重積を発症する。けいれん重積の場合は、全身管理と抗けいれん薬による治療を行い、HFM が疑われれば、葉酸非経口投与を開始する。しかし、葉酸の投与で貧血や免疫不全などの症状は改善しても、脳脊髄液の葉酸値は低値のままである可能性がある。そのため、適宜、脳脊髄液の葉酸値を測定し、投与量を調整する必要がある。

4 頭部 CT または MRI

大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。

慢性期の管理

薬理量の5-ホルミルテトラヒドロ葉酸〔ホリナートカルシウム（ロイコボリン®）〕を筋肉注射^{28,29)}もしくは経口^{23,30)}にて投与する。ただし、ロイコボリン®の適応症にHFMはないため、適応外使用となる**。

治療による葉酸の血中濃度の維持により、貧血・下痢・易感染性のコントロールは可能であるが、脳脊髄液での濃度の上昇が得られない場合には、神経症状が進行する。そのため、脳脊髄液の葉酸値（5-メチルテトラヒドロ葉酸）上昇を目標とする。

一次的な病態が腸管からの吸収不全であるため、経口投与では、筋肉注射より利用効率が悪いとされる。過去の症例での投与量も個々に異なるため（筋肉注射 1.5 mg³¹⁾～7.5 mg¹⁹⁾、経口 15 mg²⁵⁾～400 mg⁷⁾もしくは 15 mg/kg²⁰⁾）、適宜、血中・脳脊髄液中の葉酸値を測定し調整する。脳脊髄液の葉酸値は年齢により異なり、低年齢ほど高値で、加齢により低下する（表 16-1）³²⁾。

5-メチルテトラヒドロ葉酸もサプリメントとして購入可能なものがあるが、力価が十分でないと考えられている^{20,24)}。

葉酸 (folic acid) の大量投与 (経口, 筋肉注射) で脳脊髄液中の葉酸値の上昇を報告している例もある^{9,11,33)}。しかしながら, 葉酸 (酸化型) のFR α への結合が不可逆的であるため5-メチルテトラヒドロ葉酸の結合を阻害するとして, HFM での使用をすべきではないという考察もある²²⁰⁾。

表 16-1 ● 脳脊髄液の葉酸値 (5-メチルテトラヒドロ葉酸) の中央値

年齢	中央値 (25 パーセンタイル ; 75 パーセンタイル)
0~2 歳	109 nmol/L (89 nmol/L ; 136 nmol/L)
2~5 歳	74 nmol/L (60 nmol/L ; 87 nmol/L)
5~19 歳	65 nmol/L (46 nmol/L ; 84 nmol/L)

[Verbeek MM, et al. : Technical and biochemical factors affecting cerebrospinal fluid 5-MTHF, biopterin and neopterin concentrations. Mol Genet Metab 2008 ; 95 : 127-132 を基に作成]

フォローアップ指針

- ・身長・体重測定
- ・末梢血液像
- ・血清および脳脊髄液の葉酸値 (特に, 可能な限り, 脳脊髄液の葉酸値をその年齢の基準値に近

- づける)
- ・神経学的評価, 発達検査
- ・血清 γ -グロブリン値 (正常範囲内であることを確認する)

成人期の課題

治療は5-ホルミルテトラヒドロ葉酸の筋肉注射または経口投与を生涯にわたって行う。

血中葉酸値が低下すると数か月で貧血などが再燃する。

5-ホルミルテトラヒドロ葉酸の筋肉注射を継続し, 挙児にまで至った女性例が報告されている^{2,34)}。

文献

- 1) Qiu A, et al. : Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. Cell 2006 ; 127 : 917-928.
- 2) Goldman ID : Hereditary Folate Malabsorption. In : Adam MP, et al., eds. : GeneReviews® [Internet]. University of Washington, 1993-2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1673/> (2022 年 11 月閲覧)
- 3) Zhao R, et al. : The proton-coupled folate transporter (PCFT-SLC46A1) and the syndrome of systemic and cerebral folate deficiency of infancy : Hereditary folate malabsorption. Mol Aspects Med 2017 ; 53 : 57-72.
- 4) Luhby AL, et al. : Relapsing megaloblastic anemia in an infant due to a specific defect in gastrointestinal absorption of folic acid. Am J Dis Child 1961 ; 102 : 482-483.
- 5) Lankowsky P, et al. : Isolated defect of folic acid absorption associated with mental retardation and cerebral calcification. Blood 1969 ; 34 : 452-465.
- 6) Santiago-Borrero PJ, et al. : Congenital isolated defect of folic acid absorption. J Pediatr 1973 ; 82 : 450-455.
- 7) Geller J, et al. : Hereditary folate malabsorption : family report and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2002 ; 81 : 51-68.
- 8) 加納康彦, 他 : 先天性葉酸吸収不全症における葉酸代謝. 日血会誌 1981 ; 44 : 380.
- 9) 頭本一朗, 他 : 先天性葉酸吸収不全症の 1 男児例. 日小児会誌 1983 ; 87 : 1588-1592.
- 10) 田中勲, 他 : 先天性葉酸吸収不全症の姉妹例. 日小児会誌 1985 ; 89 : 406-407.
- 11) 大和田操, 他 : 先天性葉酸吸収不全症に対する経口葉酸投与の効果. 小児臨 1985 ; 38 : 2452.
- 12) 菊地陽, 他 : 貧血・血小板減少・間質性肺炎の像を呈した先天性葉酸吸収不全症の 1 乳児例. 日小児血液会誌 1993 ; 7 : 396.
- 13) Tozawa Y, et al. : A deep intronic mutation of c.1166-285

- T>G in SLC46A1 is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). *Clin Immunol* 2019 ; 208 : 108256.
- 14) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020年版）—「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書。厚生労働省，2019。
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>（2022年11月閲覧）
 - 15) Jebnoun S, et al. : A family study of congenital malabsorption of folate. *J Inherit Metab Dis* 2001 ; 24 : 749–750.
 - 16) Corbeel L, et al. : Congenital folate malabsorption. *Eur J Pediatr* 1985 ; 143 : 284–290.
 - 17) Malatack JJ, et al. : Isolated congenital malabsorption of folic acid in a male infant : insights into treatment and mechanism of defect. *Pediatrics* 1999 ; 104 : 1133–1137.
 - 18) Kishimoto K, et al. : Impact of folate therapy on combined immunodeficiency secondary to hereditary folate malabsorption. *Clin Immunol* 2014 ; 153 : 17–22.
 - 19) Borzutzky A, et al. : Reversible severe combined immunodeficiency phenotype secondary to a mutation of the proton-coupled folate transporter. *Clin Immunol* 2009 ; 133 : 287–294.
 - 20) Shin DS, et al. : Identification of novel mutations in the proton-coupled folate transporter (PCFT-SLC46A1) associated with hereditary folate malabsorption. *Mol Genet Metab* 2011 ; 103 : 33–37.
 - 21) Torres A, et al. : CSF 5-Methyltetrahydrofolate Serial Monitoring to Guide Treatment of Congenital Folate Malabsorption Due to Proton-Coupled Folate Transporter (PCFT) Deficiency. *JIMD Rep* 2015 ; 24 : 91–96.
 - 22) Erlacher M, et al. : Reversible pancytopenia and immunodeficiency in a patient with hereditary folate malabsorption. *Pediatr Blood Cancer* 2015 ; 62 : 1091–1094.
 - 23) Wang Q, et al. : The first Chinese case report of hereditary folate malabsorption with a novel mutation on SLC46A1. *Brain Dev* 2015 ; 37 : 163–167.
 - 24) Diop-Bove N, et al. : A novel deletion mutation in the proton-coupled folate transporter (PCFT : SLC46A1) in a Nicaraguan child with hereditary folate malabsorption. *Gene* 2013 ; 527 : 673–674.
 - 25) Ahmad I, et al. : Hereditary folate malabsorption with extensive intracranial calcification. *Indian Pediatr* 2015 ; 52 : 67–68.
 - 26) Hilton JF, et al. : The molecular basis of glutamate formiminotransferase deficiency. *Hum Mutat* 2003 ; 22 : 67–73.
 - 27) Pérez-Dueñas B, et al. : Cerebral folate deficiency syndromes in childhood : Clinical, analytical, and etiologic aspects. *Arch Neurol* 2011 ; 68 : 615–621.
 - 28) Atabay B, et al. : Mutation of the proton-coupled folate transporter gene (PCFT-SLC46A1) in Turkish siblings with hereditary folate malabsorption. *Pediatr Hematol Oncol* 2010 ; 27 : 614–619.
 - 29) Meyer E, et al. : A novel PCFT gene mutation (p.Cys-66LeufsX99) causing hereditary folate malabsorption. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 325–328.
 - 30) Zhao R, et al. : The spectrum of mutations in the PCFT gene, coding for an intestinal folate transporter, that are the basis for hereditary folate malabsorption. *Blood* 2007 ; 110 : 1147–1152.
 - 31) Poncz M, et al. : Therapy of congenital folate malabsorption. *J Pediatr* 1981 ; 98 : 76–79.
 - 32) Verbeek MM, et al. : Technical and biochemical factors affecting cerebrospinal fluid 5-MTHF, biopterin and neopterin concentrations. *Mol Genet Metab* 2008 ; 95 : 127–132.
 - 33) 楠見公義，他：先天性葉酸吸収不全に対する長期大量葉酸内服療法。 *神経治療* 2006 ; 23 : 260.
 - 34) Min SH, et al. : The clinical course and genetic defect in the PCFT gene in a 27-year-old woman with hereditary folate malabsorption. *J Pediatr* 2008 ; 153 : 435–437.

17 先天性胆汁酸代謝異常症



疾患概要

先天性胆汁酸代謝異常症とは、一次胆汁酸であるコール酸とケノデオキシコール酸の合成経路を担う各酵素の先天的な機能異常により、胆汁酸合成経路の中間代謝産物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞内蓄積が引き起こされた結果、胆汁うっ滞性肝障害を引き起こす疾患である¹²⁾。

新生児・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」の2つの病型がある。

症状は、典型的には直接ビリルビン優位の黄疸、肝腫大、灰白色便（無胆汁便）などを認め、進行すれば肝硬変、肝不全へ移行する。現在、表17-1の通り、8種類の酵素に起因した疾患が確認されている。

診断のための特殊検査としては、各疾患に特徴的な異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールを検出し、疑われる疾患の遺伝子検査を行うことで確定診断を行う。

国内でこれまで診断された疾患としては、**疾患1**：3 β -hydroxy Δ^5 -C27-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症（3 β -HSD 欠損症）、**疾患2**： Δ^4 -

3-oxosteroid 5 β -reductase 欠損症（5 β -Reductase 欠損症）、**疾患4**：oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症（oxysterol 7 α 欠損症）の3疾患に加えて、最近では**疾患5**：bile acid-CoA : aminoacid N-acyltransferase 欠損症の報告がある。これまで計15例ほどの症例が見つかったが、乾燥濾紙尿を用いた新生児マススクリーニング（NBS）の試みや、小児期発症の胆汁うっ滞性肝障害多施設前向きレジストリ研究（CIRCLE）（<https://www.circle-registry.org/>）も進められており、今後はさらに症例数が増えていくことが見込まれる³⁻⁷⁾。

世界的には3 β -HSD 欠損症が最も頻度が高い^{8,9)}。ちなみに**疾患3**：sterol 27 α -hydroxylase 欠損症は、乳児期では胆汁うっ滞症で発症するが、成人ではおもに神経症状で発症することが多く、これは脳髄黄色腫症という疾患として扱われており、60例ほどの報告がある¹⁰⁾。

1 代謝経路（図17-1）

胆汁酸は肝臓内でコレステロールから18種類の酵素による代謝のステップを得て、複合体シリーズを形成しつつ、合成される。この代謝経路のいずれかに障害がある場合、正常な胆汁酸は産生されず、中間代謝産物である異常胆汁酸や胆汁

表 17-1 ● 先天性胆汁酸代謝異常症

	疾患名	蓄積する代謝産物	責任遺伝子
疾患1	3 β -HSD 欠損症/isomerase 欠損症	3 β -hydroxy Δ^5 -bile acids	HSD3B7
疾患2	5 β -Reductase 欠損症	3-oxo- Δ^4 -bile acids	SRD5B1
疾患3	sterol 27 α -hydroxylase 欠損症（脳髄黄色腫症）	コレスタノール	CYP27A1
疾患4	oxysterol 7 α 欠損症	3 β -monohydroxy- Δ^5 -bile acids	CYP7B1
疾患5	bile acid-CoA : aminoacid N-acyltransferase 欠損症	—	—
疾患6	bile acid-CoA ligase 欠損症	—	—
疾患7	2-methylacyl CoA racemase 欠損症	—	—
疾患8	cholesterol 7 α -hydroxylase 欠損症	—	CYP7A1

疾患5～8の4疾患は抱合不全型である。

アルコールが蓄積することになる。胆汁アルコールは下等脊椎動物におけるおもな胆汁成分とされているが、胆汁酸の中間代謝産物として人でも尿中や胆汁中に微量に検出されることがわかっている。

正常な胆汁酸の産生がなされない、胆汁の流

量が減少し、腸管での脂肪と脂溶性ビタミンの溶解が減少する。胆汁酸合成障害の際に生じる異常胆汁酸や胆汁アルコールの蓄積は肝細胞に対して毒性をもつため、肝障害を引き起こす。

診断の基準 (図 17-2)

現在 8 種類の疾患が報告されており、遺伝形式はすべて常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) である。発生頻度は原因不明の胆汁うっ滞症の 1~2% 前後と推測される。

1 臨床病型

① 新生児胆汁うっ滞型

典型的な症状は、出生時から続く黄疸、肝腫大、灰白色便 (無胆汁便)、(ビタミン K 欠乏性の) 出血傾向などである。**疾患 2** と **疾患 4** はすべてこの型になる。無治療であれば、急速に肝硬変へ進展し死亡する。**疾患 1** は前述の 2 疾患に比べ、進行は比較的緩徐だが、大部分はこの型となる。乳児期に肝硬変となることはまれだが、同様に無治療であれば、肝硬変へ進展し死亡する。

② 慢性肝疾患型

肝硬変の程度によって症状は異なるが、典型的な症状は易疲労感、黄疸、腹水、脾腫、出血傾向、胃食道静脈瘤に伴う吐血や黒色便などである。3 β -HSD 欠損症のなかには、胆汁うっ滞性肝障害

の進行が緩徐で、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断されるケースもある。

わが国から慢性肝疾患型で報告された**疾患 1** の 1 例は、5 歳時からのビタミン K 欠乏に伴う難治性鼻出血を契機に診断に至った。アメリカからの報告では、成人期に診断された**疾患 1** もある。

2 主要症状および臨床所見

疾患により発症時期は様々であるが、**疾患 1~7** は乳児期、小児期に発症するとされている。胆汁酸合成障害と異常胆汁酸による肝毒性により、新生児胆汁うっ滞症、神経障害、進行性の肝障害などを呈する。乳児早期には、他の胆汁うっ滞症をきたす疾患と同じく、ビタミン K 依存性凝固異常を起こしやすい。肝障害が進行して肝硬変となれば、凝固異常、低アルブミン血症、血球減少などを認める。**疾患 8** は新生児、乳児期に症状を認めた報告はなく、成人において高コレステロール血症を起こすことが知られている。

参考となる検査所見

直接ビリルビンが高値となる胆汁うっ滞性の高ビリルビン血症や進行性の肝障害が存在するにもかかわらず、総胆汁酸値が正常値または低値である場合は強く疑う必要がある。

1 血液検査

胆汁うっ滞性肝障害 (ALT と直接ビリルビンの上昇) を認めるにもかかわらず、**疾患 1~4** では血清 γ -GTP が正常 (まれに軽度上昇) かつ血清総胆汁酸値は正常である^{注)}。**疾患 5, 6** では、血清 γ -GTP は正常かつ血清総胆汁酸値が高値。**疾患 7** では血清 γ -GTP、総胆汁酸値ともに高値を示す。

注) 異常胆汁酸が増加するにもかかわらず、血清総胆汁酸値が正常になる理由は、通常の血液検査では異常胆汁酸は水酸基の構造変化が起こるため同定できず、3a 水酸基を有する正常胆汁酸のみ検出する。その結果、正常の胆汁酸生合成ができない**疾患 1~4** では通常の血液検査では血清総胆汁酸値が正常となる。

2 画像検査

本疾患に特異的な画像所見はない。腹部超音波、腹部 CT・MRIなどで、肝腫大や脾腫を認める。肝障害が進行して肝硬変を認める。

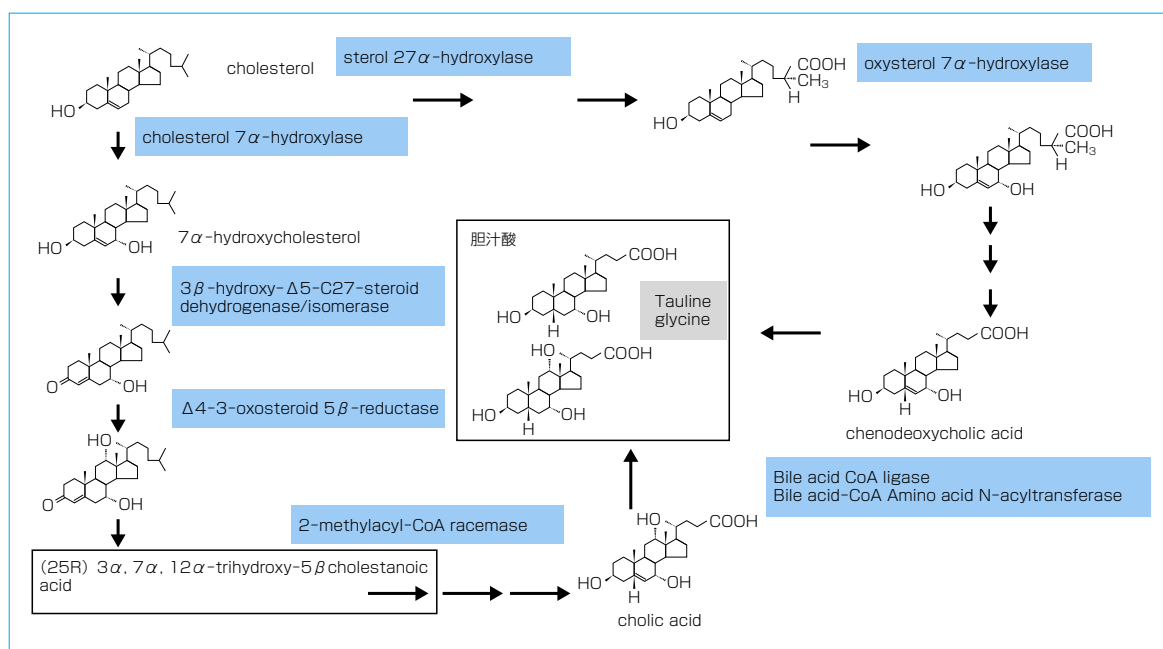


図 17-1 ● 胆汁酸合成経路

成人における胆汁酸の貯蔵量は 2~4 g であるが、腸肝循環により、日に 10~12 回サイクルすることでその効果を高めている。肝臓からの分泌とおもに小腸による再吸収を繰り返しながら適切な量が保持されており、1 日の排便からの喪失は全体の 20% 以下である。腸肝循環内において胆汁酸の一部は消化管の常在菌により代謝されデオキシコール酸やリトコール酸といった二次胆汁酸へ変化する。新生児では、体重あたりの胆汁酸の貯蔵量は少ないが、生後 1 か月以内に急増し、脂質や脂溶性ビタミンの吸収に十分な濃度となる。〔The Childhood Liver Disease Research Network より一部改変して引用〕

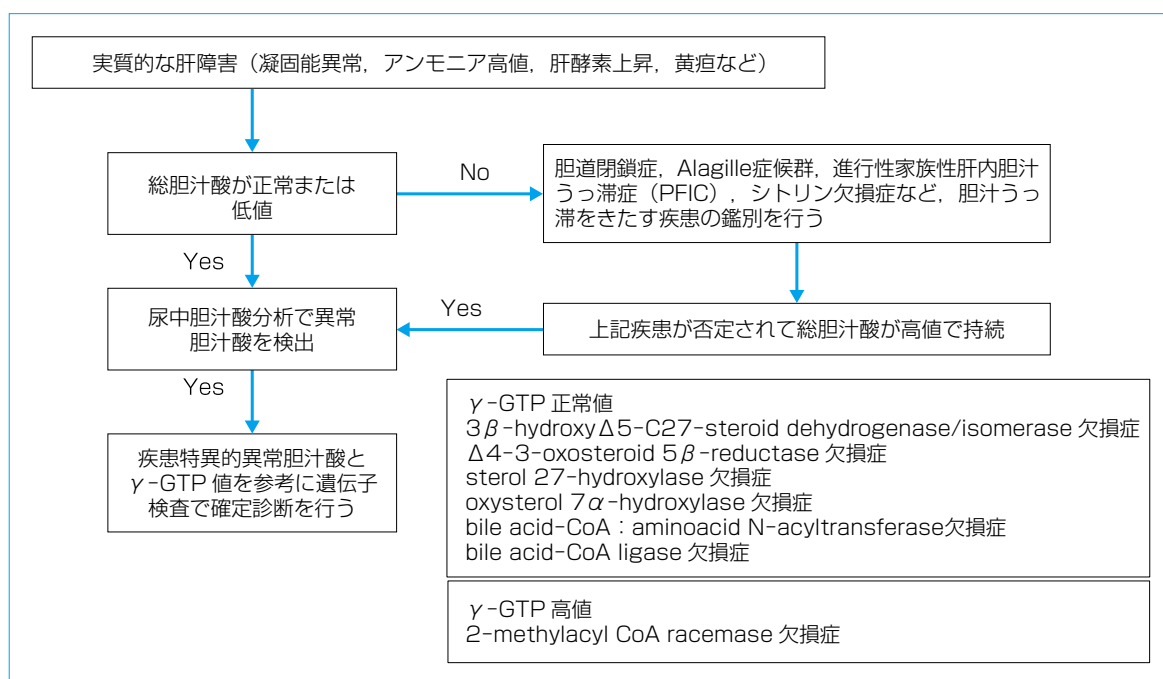


図 17-2 ● 診断フローチャート

診断の根拠となる特殊検査

1 GC/MS による血清, 尿中胆汁酸分析

疾患特異的異常胆汁酸を検出した場合, これを定量する。

2 遺伝子解析

現在は, 小児期発症の胆汁うっ滞性肝疾患を対象とした多施設前向きレジストリ研究 (CIRCLE) が進められており, 症例登録をすることで, 尿中

胆汁酸分析と遺伝子パネル解析を依頼することが可能となっている。

また, 疾患 3 については血清コレステロール測定と *CYP27A1* 遺伝子検査を「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」の HP (<http://www.ctx-guideline.jp/guideline/>) からオーダー可能である。

鑑別診断

1 胆汁うっ滞症

胆道閉鎖症や新生児肝炎, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC), シトリン欠損症など, 黄疸と肝障害をきたす疾患が鑑別にあがる。臨床症状での鑑別は困難で, γ -GTP と血清総胆汁酸値や

尿中胆汁酸分析で鑑別が可能である。

2 甲状腺機能低下症

高コレステロール血症を認める症例では, 甲状腺ホルモンを計測し鑑別する必要がある。

診断基準

国内で複数の患者を認める疾患 1~4 について診断基準を示す。

1 疾患 1, 2, 4

- ①出生時から続く黄疸, 肝腫大, 灰白色便 (無胆汁便) を認める。
- ②血液検査で, トランスアミナーゼと直接ビリルビンの上昇を認めるにもかかわらず, γ -GTP と血清総胆汁酸値が正常 (もしくは軽度上昇)。
- ③血清や尿中の胆汁酸分析で, 異常胆汁酸である 3β -hydroxy- Δ^5 -bile acids, $3\text{-oxo-}\Delta^4$ -bile acids, 3β -monohydroxy- Δ^5 -bile acids のうち, いずれかを多量に検出する。ただし, $3\text{-oxo-}\Delta^4$ -bile acids は他の胆汁うっ滞性疾患でも検出される。
- ④遺伝子解析で, *HSD3B7*, *SRD5B1* (*AKR1D1*), *CYP7B1* のいずれかの遺伝子に, 病的変異をホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体で認める。

① 確診例

- ・①~④を満たすもの。
- ・①, ②を満たし, ③のうち 3β -hydroxy- Δ^5 -bile acids か 3β -monohydroxy- Δ^5 -bile acids を多量

に検出するもの (ただし, *HSD3B7* もしくは *CYP7B1* の遺伝子解析を行うことが望ましい)。

- ・①もしくは②を満たし, ④を満たすもの。

② 疑診例

- ・①, ②を満たすもの。
- ・③を満たすもの。

2 疾患 3 (表 17-1)

詳細は「脳腱黄色腫症診療ガイドライン」を参考にされたい¹⁰⁾。

- ①新生児期, 乳児期に黄疸, 肝腫大, 灰白色便 (無胆汁便) を認める。
- ②知的障害, てんかん発作, 白内障, 難治性下痢, 冠動脈疾患などを認める。
- ③血液検査で, トランスアミナーゼと D-bil の上昇を認めるにもかかわらず, γ -GTP と血清総胆汁酸値が正常 (もしくは軽度上昇)。
- ④血清コレステロール高値
- ⑤遺伝子解析で, *CYP27A1* 遺伝子に, 病的変異をホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体で認める。

① 確診例

- ・①~⑤を満たすもの。

・①もしくは②を満たし、④、⑤を満たすもの。

② 疑診例

・①かつ/または②を満たし、④を満たすもの。

重症度分類

胆汁うっ滞による肝障害の程度と治療開始時期により、重症度が変わってくる。

新生児マススクリーニング（NBS）で疑われた場合

現行 NBS で発見されることはない。

急性期の診療

一次胆汁酸製剤であるコール酸、デオキシコール酸の投与を開始するが、急性期には、それに加えて、ウルソデオキシコール酸の投与を5～15 mg/kg/日で行う。ウルソデオキシコール酸は三次胆汁酸であり、一次胆汁酸とは置換されないため、根本的な治療にはならないが、肝細胞保護作用、抗炎症作用、利胆作用を期待して投与する。

脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪酸（MCT ミルク、MCT オイル）による栄養管理を行う。

慢性期の管理

疾患1～4では薬物療法として、一次胆汁酸製剤であるコール酸、ケノデオキシコール酸の単剤または併用療法が行われている。長期的な使用での有効性、安全性が認められているのはコール酸単剤投与であるが、わが国ではコール酸が医薬品として認可されていないため、ケノデオキシコール酸（チノ[®] カプセル）単剤投与が治療として施行されている。

チノ[®] カプセル 5～15 mg/kg/日（最大 600 mg/日）を分2～3で食後投与する。効果は、コール酸と同等かそれ以上と考えられているが、高用量では肝細胞毒性があり、また妊婦には禁忌であるため、安全性ではコール酸に劣ると考えられている。疾患1と疾患2は、肝硬変が進行する前にコー

ル酸やケノデオキシコール酸の治療を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害は改善し肝移植を回避できるが、生涯にわたる内服継続が必要である。

抱合不全型の疾患5、6ではウルソデオキシコール酸 5～15 mg/kg/日を投与するが、グリココール酸 15 mg/kg/日の使用報告もある⁹⁾。

現在では、新たな内服薬の治験も行われている（UMIN000041118）。

肝硬変などにより内服治療が奏効しない場合は、肝移植が選択される。肝移植により酵素が補充されるため根治術となりうる³⁾。常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）のためヘテロ接合となる両親からの肝臓提供でも予後良好との報告がある。移植後は一次胆汁酸製剤の投与は不要となる。

フォローアップ指針

急性期の肝障害が安定すれば外来フォローとなる。乳幼児期は1か月に1～2回、学童期は状態が安

定していれば3か月に1回程度で定期診察を行う。

1 フォローアップ項目

①身長、体重測定

成長、発達を評価する。

②血液検査項目

総ビリルビン、直接ビリルビン、トランスアミナーゼ、凝固能、 γ -GTP、総胆汁酸、アンモニア

などの評価を行う。

③画像検査

年に1回は、腹部超音波にて肝臓の状態を確認する。

④その他

尿中胆汁酸分析を適宜評価する。

成人期の課題

1 内服治療の継続

一次胆汁酸製剤の内服が生涯必要であり、怠業により肝障害が再燃する可能性がある。思春期から青年期にかけて服薬のアドヒアランスが落ちるおそれがあり、患者本人への疾患に対する教育を行うことが重要である。

肝臓移植後であれば、一次胆汁酸製剤は不要であるが、免疫抑制薬などの内服管理は基本的に生涯必要となる。

2 飲酒

アルコール摂取による肝障害を起こしやすい可能性があるため、控えたほうがよい。

3 運動

基本的に運動制限は不要だが、就労における重度の肉体労働は避けることが望ましい。

4 妊娠・出産

妊娠は可能だが、妊娠中に胆汁うっ滞症を起こしやすいとされているため、厳重な内服管理が必要である。ケノデオキシコール酸は妊婦には禁忌であるため、妊娠中はコール酸への変更する。

5 医療費の問題

本疾患は小児慢性特定疾病(38)となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。

文献

- 1) Heubi JE, et al. : Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. Clin Liver Dis 2018 ; 22 : 671-687.
- 2) Sundaram SS, et al. : Mechanisms of disease : inborn errors of bile acid synthesis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008 ; 5 : 456-468.
- 3) Mizuochi T, et al. : Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency in a Japanese patient. Liver Transpl 2011 ; 17 : 1059-1065.
- 4) Seki Y, et al. : Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene : Diagnosis and bile acid profile during chenodeoxycholic acid treatment. J Inher Metab Dis 2013 ; 36 : 565-573.
- 5) Kimura A, et al. : Bile Acid Synthesis Disorders in Japan : Long-Term Outcome and Chenodeoxycholic Acid Treatment. Dig Dis Sci 2021 ; 66 : 3885-3892.
- 6) Naritaka N, et al. : Use of dried urine spots for screening of inborn errors of bile acid synthesis. Pediatr Int 2019 ; 61 : 489-494.
- 7) Suzuki M, et al. : Urine bile acid profile of a Japanese patient with a bile acid amidation defect. Pediatr Int 2022 ; 64 : e15074.
- 8) Gonzales E, et al. : Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis : a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009 ; 137 : 1310-1320.
- 9) Heubi JE, et al. : Treatment of bile acid amidation defects with glycocholic acid. Hepatology 2015 ; 61 : 268-274.
- 10) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「脳髄黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」/「原発性高脂血症に関する調査研究班」：脳髄黄色腫症診療ガイドライン。日本神経学会，2018。
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/syounin_14.pdf（2022年11月閲覧）

18

先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 欠損症



疾患概要

グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) は糖脂質の一つであり、蛋白を細胞膜に結合させ

る役割を担っている。このような GPI を介して細胞膜表面に係留される蛋白のグループは GPI アン

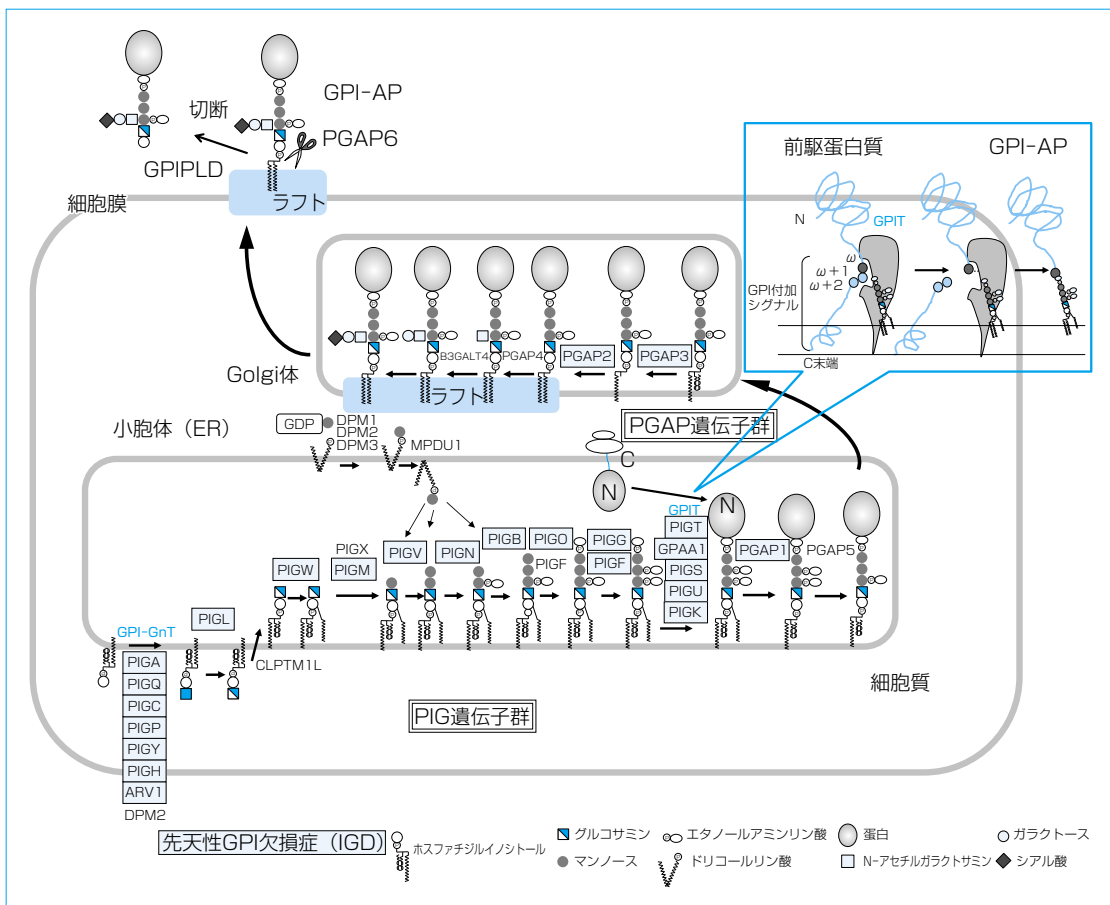


図 18-1 ● GPI アンカー型蛋白 (GPI-AP) の生合成と輸送

GPI アンカー型蛋白 (GPI-AP) は、小胞体 (ER) でグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) と前駆蛋白が別々に合成される。最初のステップは GPI-GlcNAc トランスフェラーゼ複合体 (GPI-GnT) によってホスファチジルイノシトール (PI) に N-アセチルグルコサミンが付加される。最近同定された CLPTM1L はグルコサミン PI を ER の細胞質側から内腔にフリップさせるスクランブラーゼである。GPI が完成すると、GPI トランスアミダーゼ複合体 (GPIT) が前駆蛋白の C 末端の GPI 付加シグナルを認識して ω サイトのアミノ酸の C 末端で切断し GPI のエタノールアミンリン酸のアミノ基を介して GPI を付加する (右上部の吹き出し部分参照)。その後も ER ではイノシトールのアシル基が PGAP1 によって、2 番目のマンノースの側鎖であるエタノールアミンリン酸が PGAP5 によって除かれる。これらの修飾は ER から Golgi 体への効率的な輸送に必要である。Golgi 体では PGAP3 が脂肪酸の sn-2 の不飽和脂肪酸を除去した後、PGAP2 が関与する反応で飽和脂肪酸 (多くはステアリン酸) が付加される。これにより GPI-AP がラフトとよばれるコレステロールに富んだドメインに局在できるようになる。

[先天性 GPI 欠損症 HP : <http://igd.biken.osaka-u.ac.jp> より転載]

カー型蛋白（GPI-AP）とよばれる。哺乳類においては現在までに 150 種以上の GPI-AP が知られており、酵素や受容体、接着因子、補体制御因子など個体発生や神経発達、免疫機能、受精など非常に重要な働きを担っている。

図 18-1 に示すように、GPI-AP は、細胞内の小胞体（ER）で蛋白部分と GPI 部分が別々に合成される。GPI 付加シグナルをもった前駆蛋白質が、GPI トランスアミダーゼ（GPIT）酵素複合体に認識されてシグナルが除去され、GPI が付加さ

表 18-1 ● 報告されている先天性 GPI 欠損症（IGD）

生合成 ステップ	遺伝子	MIM	別名	ALP	共通症状以外の特徴的な症状	文献
1 GPI-GlcNAc 転移酵素複合体 (GPI-GnT)	<i>PIGA</i>	GPIBD4	MCAHS2	↗ (一部)	早発性てんかん性脳症、魚鱗癬様皮膚症、歯の異常、鉄代謝異常、脂質異常、内臓奇形はまれ	3, 4, 5
	<i>PIGC</i>	GPIBD16		→		6
	<i>PIGH</i>	GPIBD17		→		7
	<i>PIGP</i>	GPIBD14		→	早発性てんかん性脳症	8
	<i>PIGQ</i>	GPIBD19		↗ (一部)	早発性てんかん性脳症、心奇形、水腎症	9
	<i>PIGY</i>	GPIBD12	HPMRS6	↗	長管骨の短縮	10
	<i>ARVI</i>	GPIBD23		→	早発性てんかん性脳症、内臓奇形はまれ	11, 12
2	<i>PIGL</i>	GPIBD5	CHIME 症候群	↑ (一部)	ぶどう膜欠損（眼の異常）、心奇形 魚鱗癬様皮膚症	13, 14
4	<i>PIGW</i>	GPIBD11	HPMRS5	↑↑	早発性てんかん性脳症、横隔膜ヘルニア（Fryns 症候群）Dandy-Walker syndrome	15
5	<i>PIGM</i>	GPIBD1		→	門脈血栓症、知的障害なし、てんかん（報告例はプロモーターの異常）	16, 17
6	<i>PIGV</i>	GPIBD2	HPMRS1	↑↑	横隔膜ヘルニア（Fryns 症候群）	18
7	<i>PIGN</i>	GPIBD3	MCAHS1	→	横隔膜ヘルニア（Fryns 症候群）、進行性小脳萎縮、DOORS 症候群、ミトコンドリア異常	19, 20, 21
8	<i>PIGB</i>	GPIBD20		↑	DOORS 症候群（重症例）	22
9	<i>PIGO</i>	GPIBD6	HPMRS2	↑↑	横隔膜ヘルニア（Fryns 症候群）、他の内臓奇形、魚鱗癬様皮膚症	23, 24
	<i>PIGF</i>	GPIBD24		→	DOORS 症候群	25
10	<i>PIGG</i>	GPIBD13		→	完全欠損でも生存可、内臓奇形はまれ、自閉症、ミトコンドリア異常	26, 27
11 GPI トランスア ミダーゼ複合体 (GPIT)	<i>PIGK</i>	GPIBD22		↓ (一部)	歯の異常、進行性小脳萎縮	28
	<i>PIGS</i>	GPIBD18		↘ (一部)	早発性てんかん性脳症、皮質盲、DOORS 症候群	29
	<i>PIGT</i>	GPIBD7	MCAHS3	↓ (一部)	歯の異常、骨粗鬆症、皮質盲、小脳萎縮	30, 31
	<i>PIGU</i>	GPIBD21		→	進行性小脳萎縮、皮質盲	32
	<i>GPAAI</i>	GPIBD15		→	骨粗鬆症、進行性小脳萎縮	33
12	<i>PGAP1</i>	GPIBD9		→	遺伝性痙性麻痺	34
14	<i>PGAP3</i>	GPIBD10	HPMRS4	↑↑	睡眠障害、内臓奇形はまれ	35
15	<i>PGAP2</i>	GPIBD8	HPMRS3	↑↑	小頭症、内臓奇形、ミトコンドリア異常	36, 37

ALP：アルカリホスファターゼ、GPIBD：GPI biosynthesis defect, MCAHS：multiple congenital anomalies hypotonia seizures syndrome, HPMR：hyperphosphatasia mental retardation（Mabry 病と同義語）、CHIME：coloboma heart defect ichthyosiform dermatosis mental retardation and ear anomalies, DOORS：deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, mental retardation, and seizures, Fryns 症候群：横隔膜ヘルニア、手指の異常、顔貌異常、その他の奇形

れる (図 18-1 ; 吹き出し)。

ここまでの生合成のステップにかかわる遺伝子群を *PIG* 遺伝子とよび、アルファベットで *PIG-A* から *-Z* までである。蛋白の付加後も ER と Golgi 体で様々な修飾を受けて、細胞膜表面のラフトとよばれるコレステロールに富む領域に運ばれる。この修飾にかかわる遺伝子群を *PGAP* 遺伝子とよび、*PGAP1* から 6 までである¹⁾。

これらに、最近同定された *CLPTMIL* と *ARVI* を加えた 30 個の遺伝子のいずれかに変異が起こって発症する疾患を先天性 GPI 欠損症 (IGD) とよび、多くが常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 疾患である。このうち、*PIGA* のみが X 染色体上の遺伝子で、X 連鎖性潜性遺伝 (劣性遺伝) 性を示す。GPI 生合成が完全欠損すると、胎生致死となるため、患者の多くは活性が低下する部分欠損症である²⁾。したがって、量的に GPI が限られているため、GPI 付加シグナルの強い前駆蛋白質は優先的に GPI が付加され、弱い前駆蛋白質は付加されずに発現が低下する。こうして患者では多くの GPI-AP の発現が様々な程度に低下している。

2023 年現在、30 個の遺伝子のうち 24 個の遺伝子変異による IGD が報告されている (表 18-1)³⁻³⁷⁾。IGD は 2010 年以降になって次々と見つかった疾患で、この 13 年間に国内で約 60 例、海外を含めて約 600 例の患者が見つかった。

以前から知られていたてんかん、知的障害、高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症を呈する Mabry 病が IGD であることが明らかになった。さらに、横隔膜ヘルニアに手指・足趾の末節骨や爪の欠損を伴う Fryns 症候群が、*PIGN*、*PIGV*、*PIGO*、*PIGW* 欠損症の最重症例とオーバーラップすることがわかってきた。また、難聴、手指骨の異常、知的障害、けいれんをきたす DOORS 症候群と診断された症例のなかにも IGD が見つまっている。2017 年度より指定難病 (320)、2018 年度より小児慢性特定疾病 (28) に認定されている。注) 前記のように、現在使われている病名が複数ある。IGD は先天性糖鎖異常症 (CDG) の 1 病型で、CDG では「遺伝子名-CDG」で病名を表す。われわれは IGD をそのうちの 1 カテゴリーとして遺伝子名-IGD (例: *PIGA*-IGD) とすることを提唱している。

IGD は、狭義には GPI の生合成、蛋白への付加および修飾に関係する上記の遺伝子の変異により、それらがコードする蛋白の発現や活性の低下が起こり、細胞表面の GPI-AP の発現低下や構造異常をきたすことにより発症する遺伝性の疾患である。広義には前記の遺伝子以外で、GPI-AP の輸送や、発現に関係する遺伝子などの変異により、二次的に細胞表面の GPI-AP の発現低下や輸送の異常が起こる遺伝疾患も含める。

生合成経路については、図 18-1 を参照。

診断の基準

1 臨床病型

① GPI-AP の発現低下を伴う型 (フローサイトメトリー解析で顆粒球における *CD16* の発現低下を伴う IGD^{*1)})

GPI-AP の発現低下に起因する共通の症状 (精神運動発達の遅れ、けいれん、異常顔貌、手指骨の異常、難聴、視力異常、Hirschsprung 病や腎奇形などの多臓器奇形) を示す。

(1) 高 ALP 血症を伴う IGD

- ▶ *PIGW*^{*2}、*PIGV*^{*2}、*PIGB*^{*2}、*PIGO*^{*2}、*PGAP2*^{*3}欠損症など

(2) 正常 ALP 値の IGD

- ▶ *PIGA*、*PIGC*、*PIGH*、*PIGP*、*PIGQ*、*PIGY*、*PIGL*、*PIGM*、*PIGN*、*PIGF*、*ARV1*^{*4}欠損症など

(3) 低 ALP 血症を伴う IGD

- ▶ *PIGT*^{*5}、*PIGS*^{*5}、*PIGK*^{*5}欠損症など

注) ^{*1}: 軽症では顆粒球上の *CD16* の低下を示さない症例もある。

^{*2}: 生合成後期ステップの遺伝子欠損症では、ER にて前駆蛋白がプロセスされた後、GPI に付加されずに分泌蛋白として放出され

るので、高 ALP 血症をきたす³⁸⁾。

*³：PGAP2 欠損症では、GPI の脂質リモデリング異常のため、リゾ体（脂質部分の脂肪酸の一方が外れた一本鎖のリン脂質）で発現し、膜との結合が弱く、細胞表面から遊離されるので、膜上の GPI-AP の発現が減るとともに高 ALP 血症をきたす。

*⁴：ARV1 欠損症では fibroblast において GPI-AP の低下が報告されているが⁵、末梢血については不明である。

*⁵：PIGT 欠損症など GPIT 欠損症では、ER にて前駆蛋白がプロセスされないため、そのまま壊されて、分泌されず膜表面の発現も低下する。重症例では骨の形成不全を示す。

② GPI-AP の発現低下を伴わない型【フローサイトメトリー解析で顆粒球における CD16 (GPI-AP) の発現低下を伴わない IGD】

発現量は正常であるが、GPI の構造の異常により症状をきたす。

(1) 高 ALP 血症を伴う IGD

▶ PGAP3^{*6}欠損症など

(2) 正常 ALP 値の IGD

▶ PGAP1^{*7}、PIGG^{*8}欠損症など

注) *⁶：PGAP3 欠損症では、GPI の脂質リモデリング異常のため、細胞表面のラフトとよばれる特殊なドメインに局在できない。

*⁷：PGAP1 欠損症では、イノシトールのア

シル基が除去されず、3 本の脂質で細胞表面に発現するので、リパーゼなどに抵抗性になり、生理的な切断が起こらないと考えられる。

*⁸：PIGG は 2 つ目のマンノースにエタノールアミンリン酸 (Eth-P) を付加する酵素で、CD73 などの蛋白質は好んでこの 2 番目の Eth-P を介して GPI が付加される。PIGG 欠損症ではこのような特定の GPI-AP の発現低下によって発症すると考えられる³⁹⁾。

2 主要症状および臨床所見

① 主症状

原因不明の知的障害があり、多くは運動発達の遅れ、てんかんを伴い、時に家族性にみられる。

② その他の頻度の高い症状

- ・ 新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
- ・ 顔貌異常：両眼解離、幅の広い鼻梁、長い眼裂・テント状の口、口唇口蓋裂、耳介の形態異常
- ・ 手指、足趾の異常：末節骨の短縮、爪の欠損・低形成
- ・ その他の奇形：肛門・直腸の異常、ヒルシュスブルング病、水腎症、心奇形、横隔膜ヘルニアなど
- ・ 難聴、眼・視力の異常
- ・ 皮膚の異常：魚鱗癬など
- ・ 筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮

参考となる検査所見

- ・ 高 ALP 血症（年齢別正常値の上限を超える）*
- ・ CEA 高値^{*1}*
- ・ 手指・足趾の X 線写真で末節骨欠損*

注) *¹：CEA (carcinoembryonic antigen) は GDI-

AP で ALP と同じ機序で遊離され则认为している。

- ・ 聴性脳幹反応 (ABR) の異常*
- ・ 脳 MRI の拡散強調画像 (DWI) にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延*

診断の根拠となる特殊検査

- (1) 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメトリー解析により CD16 の発現低下を示す ** (2023 年 9 月時点、保険収載申請中)。
- (2) 遺伝学的検査 ** (2022 年 4 月より保険収載)

▶ GPI-AP の生合成および発現・修飾・輸送に関与する遺伝子 (PIGA, PIGY, PIGQ, PIGH, PIGC, PIGP, PIGL, PIGW, PIGM, PIGX, PIGV, PIGN, PIGB,

PIGO, PIGF, PIGG, PIGZ, PIGK, PIGT, PIGS, GPAA1, PIGU, PGAP1, PGAP2, PGAP3, PGAP5, PGAP6,

CLPTMIL, ARVI など) のいずれかに病的変異を認める。

鑑別診断

IGD が原因でない大田原症候群, West 症候群, Lennox-Gastaut 症候群のような重度のてんかん

の症例, てんかん, 筋緊張低下と知的障害, 内臓奇形のうち, 複数を合併する症例。

診断基準

指定難病は Definite (確定), Probable (疑診) を対象とする。

1 症状

①主症状

周産期異常を伴わない知的障害があり, 多くは運動発達の遅れ, てんかんを伴い, 時に家族歴を認める。

②その他の頻度の高い症状

- ・新生児期, 乳児期早期発症の難治性てんかん
- ・顔貌異常: 両眼解離, 幅の広い鼻梁, 長い眼裂・テント状の口, 口唇口蓋裂, 耳介の形態異常
- ・手指, 足趾の異常: 末節骨の短縮, 爪の欠損・低形成
- ・その他の奇形: 肛門・直腸の異常, ヒルシュスプルング病, 水腎症, 心奇形など
- ・難聴, 眼・視力の異常
- ・皮膚の異常: 魚鱗癬など
- ・筋緊張低下, 関節拘縮, 四肢の短縮
- ・高 ALP 血症

2 検査所見

- (1) 多くはフローサイトメーターを用いた末梢血顆粒球解析により, CD16 の発現低下を示す** (保険収載申請中)。
- (2) 以下の検査所見がみられることがある。
 - ・高 ALP 血症 (年齢別正常値の上限を超える)*
 - ・手指・足趾の X 線写真で末節骨欠損*
 - ・ABR の異常*
 - ・脳 MRI の DWI にて基底核に高信号, 進行性の小脳萎縮, 髄鞘の遅延*

3 遺伝学的検査** (2022 年 4 月より保険収載)

GPI-AP の生合成および発現・修飾・輸送に関与する遺伝子 (*PIGA, PIGY, PIGQ, PIGH, PIGC, PIGP, PIGL, PIGW, PIGM, PIGX, PIGV, PIGN, PIGB, PIGO, PIGF, PIGG, PIGZ, PIGK, PIGT, PIGS, GPAA1, PIGU, PGAP1, PGAP2, PGAP3, PGAP5, PGAP6, CLPTM1 L, ARVI* など) のいずれかに病的変異を認める。

4 鑑別診断

IGD が原因でない大田原症候群, West 症候群, Lennox-Gastaut 症候群のような重度のてんかんの症例, てんかん, 筋緊張低下と知的障害, 内臓奇形のうち, 複数を合併する症例。

5 診断のカテゴリー

①確定診断 (Definite)

- ・ **1 症状** の **①主症状** + **2 検査所見** の (1) + **3 遺伝学的検査** を満たすもの
- ・ **2 検査所見** の (1) を満たさないが, **1 症状** の **①主症状** + **1 症状** の **②その他の頻度の高い症状** のうち 1 項目以上 + **3 遺伝学的検査** を満たすもの*8。

②疑診 (Probable)

- ・ **1 症状** の **①主症状** + **2 検査所見** の (1) を満たすもの

注) *8: 軽症例や病型によっては (PGAP1, PGAP3, PIGG 欠損症など), **2 検査所見** の (1) を満たさないものがあるので, **1 症状** の **①主症状** に加え, **1 症状** の **②その他の頻度**

の**高い症状**のうち1項目以上を満たしていれば遺伝子診断を行う。いずれの病型も確定診

断のために遺伝子解析が必須である。

重症度分類

Barthel Index が85点(%)以下を重症とする。

新生児マススクリーニング(NBS)で疑われた場合

現行NBSで発見されることはない。

急性発作で発症した場合の診療

本疾患は、通常は慢性に経過する。しかし、国内で診断のついた52例のうち、3例がけいれん重積を機に死亡している。ビタミンB₁、B₂、B₆、葉酸の細胞内への取り込みには、GPI-APがかかわっており、これらのビタミンは、それぞれ細胞内のエネルギー代謝や神経伝達物質の合成、DNA合成、アミノ酸合成といった、幅広い反応

系の補酵素である。

まだ症例数が少なくエビデンスはないがGPI欠損が、こうした代謝経路の脆弱性を生じて、けいれん重積や急性脳症といった急激な悪化を引き起こす可能性は否定できない。急性増悪時に、前記のビタミン類の補充が有効な可能性もある。

慢性期の管理

1 治療

① ビタミンB₆ (ピリドキシン) 投与 ㊦ (保険未収載)

てんかんを合併している症例では、通常の抗てんかん薬や治療では難治に経過することが多い。しかし、ビタミンB₆ (ピリドキシン) の投与がてんかん発作に著効する症例が報告されている²³⁾。

注意すべきは、ビタミンB₆製剤の選択である。ピリドキサルリン酸は、GPI-APであるALPを介して細胞内に取り込まれるため、IGDでは細胞内への取り込みが低下し、無効であると考えられ

る。一方、ピリドキシンは前述のALPを介さずに細胞内に取り込まれるために有効と考えられる。商品名：ビタミンB₆散10%「マルイシ」(丸石製薬株式会社)、ビタミンB₆錠30mg「F」(富士製薬工業株式会社)

投与量：ピリドキシン10~15mg/kg/日分3で投与を開始。副作用などを確認した後に20~30mg/kg/日分3まで増量(体重が30kg以上の症例では、最大投与量は、1日あたり700~1,000mgとしている)。

mini column 3 GPI アンカー型蛋白 (GPI-AP) の欠損と病態

GPI アンカー型蛋白 (GPI-AP) であるアルカリホスファターゼ (ALP) は、細胞表面でビタミン B₆ の一つピリドキサルリン酸を脱リン酸化して細胞内に取り込める形のピリドキサルにし、細胞内に入ったピリドキサルは再びリン酸化されてピリドキサルリン酸となり、抑制性ニューロンにおいてγ-アミノ酪酸 (GABA) 合成酵素の補酵素として働く。細胞膜上の ALP の発現が低下すると、細胞内のピリドキサルリン酸が不足し、GABA 合成が抑制され、けいれん発作が誘発されると考えられる。

ビタミン B₆ は GABA 合成だけでなく様々なアミノ酸代謝にかかわっているため、ビタミン B₆ 欠乏による代謝異常が起こる可能性がある。また、ビタミン B₁、B₂ の吸収や細胞内への取り込みにも ALP がかわっているため、細胞内ビタミンの欠乏が病態にかかわっている可能性がある。

mini column 4 PIGG 欠損症と Emm 抗原

正常赤血球に高頻度で発現する Emm 抗原という血液型抗原が知られており、その抗体所有者に誤って輸血し溶血を起こした例が国内でも報告されている。最近その抗体所有者が PIGG の完全欠損の患者であることが判明し、Emm 抗原が 2 つ目のマンノースに EthN-P が付いたフリー GPI (タンパク質が付加されていない GPI) であることが明らかになった。つまり、PIGG の完全欠損症ではこの構造がないので、自然抗体を生じていた。輸血の際には注意が必要である。

参考文献

Duval R, et al. : Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. Blood 2021 ; 137 : 3660-3669.

フォローアップ指針

1 一般的評価と栄養学的評価

患者の臨床像は、重度心身障害から軽度の知的障害のみで日常生活動作 (ADL) は自立している症例まで、非常に多彩であるため、臨床像に応じて診療する。特異的な食事療法はないため、栄養学的評価も特別なものは不要である。重度心身障害で、経管栄養を行っている場合には、身長や体重を定期的に測定し、各種栄養指標やビタミン・

微量元素などを適宜、測定する。

2 神経学的評価

重度心身障害の場合には、呼吸、循環、嚥下機能、胃食道逆流、便秘、栄養、排尿機能、てんかん、筋緊張、側彎・脱臼、皮膚など、一般的な重症心身障害児・者としての評価を行い、対症的治療を行う。必要があれば、脳波や画像検査も行う。

成人期の課題

1 食事療法を含めた治療の継続

特別な食事療法や根治療法は存在しない。ビタミン B₆ については、成人後の有効性や必要性の検討はなされていない。

2 飲酒

飲酒の影響は未確認である。

3 運動

運動可能な軽症例において、運動を制限する理由はない。

4 妊娠・出産

妊娠・出産を経た症例の報告はないため、留意事項は不明である。

5 医療費の問題

本疾患は指定難病となっており、保険診療内の

諸検査および薬物治療については、難病制度に即した医療費助成制度が適応される。

6 その他

成人後の健康管理については、症例経験が少なく、不明である。

文献

- 1) Kinoshita T : Biosynthesis and biology of mammalian GPI-anchored proteins *Open Biol* 2020 ; 10 : 190290.
- 2) Murakami Y, et al. : Inherited GPI deficiencies : a new disease with intellectual disability and epilepsy. *No To Hattatsu* 2015 ; 47 : 5-13.
- 3) Kato M, et al. : PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology* 2014 ; 82 : 1587-1596.
- 4) Swoboda KJ, et al. : A novel germline PIGA mutation in Ferro-Cerebro-Cutaneous syndrome : a neurodegenerative X-linked epileptic encephalopathy with systemic iron-overload 2014. *Am J Med Genet A* 2014 ; 164A : 17-28.
- 5) Tarailo-Graovac M, et al. : The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency *Orphanet J Rare Dis* 2015 ; 10 : 23.
- 6) Edvardson S, et al. : Mutations in the phosphatidylinositol glycan C (PIGC) gene are associated with epilepsy and intellectual disability. *J Med Genet* 2017 ; 54 : 196-201.
- 7) Pagnamenta AT, et al. : A homozygous variant disrupting the PIGH start-codon is associated with developmental delay, epilepsy, and microcephaly. *Hum Mutat* 2018 ; 39 : 822-826.
- 8) Johnstone DL, et al. : Compound heterozygous mutations in the gene PIGP are associated with early infantile epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet* 2017 ; 26 : 1706-1715.
- 9) Johnstone DL, et al. : Early infantile epileptic encephalopathy due to biallelic pathogenic variants in PIGQ : Report of seven new subjects and review of the literature *J Inher Metab Dis* 2020 ; 43 : 1321-1332.
- 10) Ilkovski B, et al. : Mutations in PIGY : expanding the phenotype of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiencies. *Hum Mol Genet* 2015 ; 24 : 6146-6159.
- 11) Salian S, et al. : Epileptic encephalopathy caused by ARV1 deficiency : Refinement of the genotype-phenotype spectrum and functional impact on GPI-anchored proteins *Clin Genet* 2021 ; 100 : 607-614.
- 12) Liu Y, et al. : Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulated GPI biosynthesis with ARV1. *J Cell Biol* 2023 ; 222 : e202208159.
- 13) Fujiwara I, et al. : Mutations in PIGL in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A* 2015 ; 167A : 777-785.
- 14) Ng BG, et al. : Mutations in the glycosylphosphatidylinositol gene PIGL cause CHIME syndrome *Am J Hum Genet* 2012 ; 90 : 685-688.
- 15) Chiyonobu T, et al. : Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in PIGW is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *J Med Genet* 2014 ; 51 : 203-207.
- 16) Almeida AM, et al. : Targeted therapy for inherited GPI deficiency. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1641-1647.
- 17) Almeida A, et al. : Hypomorphic promoter mutation in *PIGM* causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat Med* 2006 ; 12 : 846-851.
- 18) Krawitz PM, et al. : Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 827-829.
- 19) Maydan G, et al. : Multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome is caused by a mutation in PIGN. *J Med Genet* 2011 ; 48 : 383-389.
- 20) Nakagawa T, et al. : A novel *PIGN* mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A* 2015 ; 170A : 183-188.
- 21) Ohba C, et al. : PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics* 2014 ; 15 : 85-92.
- 22) Murakami Y, et al. : Mutations in *PIGB* cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and metabolic abnormality in the severe cases. *Am J Hum Genet* 2019 ; 105 : 384-394.
- 23) Tanigawa J, et al. : Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat* 2017 ; 38 : 805-815.
- 24) Kuki I, et al. : Case report with vitamin B6 responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology*

- 2013 ; 81 : 1467–1469.
- 25) Salián S, et al. : PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. *Hum Genet* 2021 ; 140 : 879–884.
 - 26) Tremblay-Laganière C, et al. : PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families. *Genet Med* 2021 ; 23 : 1873–1881.
 - 27) Makrythanasis P, et al. : Pathogenic Variants in PIGG Cause Intellectual Disability with Seizures and Hypotonia. *Am J Hum Genet* 2016 ; 98 : 615–626.
 - 28) Nguyen TTM, et al. : Bi-allelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy. *Am J Hum Genet* 2020 ; 106 : 484–495.
 - 29) Nguyen TTM, et al. : Mutations in PIGS encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2018 ; 103 : 602–611.
 - 30) Nakashima M, et al. : Novel compound heterozygous PIGT mutations caused multiple congenital anomalies–hypotonia–seizures syndrome 3. *Neurogenetics* 2014 ; 15 : 193–200.
 - 31) Kvarnung M, et al. : A novel intellectual disability syndrome caused by GPI anchor deficiency due to homozygous mutations in PIGT. *J Med Genet* 2013 ; 50 : 521–528.
 - 32) Knaus A, et al. : Mutations in *PIGU* impair the function of the GPI transamidase complex causing severe intellectual disability, epilepsy and brain anomalies. *Am J Hum Genet* 2019 ; 105 : 395–402.
 - 33) Nguyen TTM, et al. : Mutations in GPAA1, Encoding a GPI Transamidase Complex Protein, Cause Developmental Delay, Epilepsy, Cerebellar Atrophy, and Osteopenia. *Am J Hum Genet* 2017 ; 101 : 856–865.
 - 34) Murakami Y, et al. : Null mutation in PGAP1 impairs GPI-anchor maturation in patients with intellectual disability and encephalopathy. *PLoS Genet* 2014 ; 10 : e1004320.
 - 35) Howard MF, et al. : Mutations in PGAP3 impair GPI-anchor maturation causing a new subtype of hyperphosphatasia with intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2014 ; 94 : 278–287.
 - 36) Krawitz PM, et al. : *PGAP2* mutations, affecting the GPI-anchor-synthesis-pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *Am J Hum Genet* 2013 ; 92 : 584–589.
 - 37) Hansen L, et al. : Hypomorphic mutations in *PGAP2*, encoding a GPI-anchor-remodeling protein, cause autosomal-recessive intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2013 ; 92 : 575–583.
 - 38) Murakami Y, et al. : Mechanism for release of alkaline phosphatase caused by glycosylphosphatidylinositol deficiency in patients with hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 6318–6325.
 - 39) Ishida, et al. : Ethanolamine-phosphate on the second mannose is a preferential bridge for some GPI-anchored proteins. *EMBO Rep.* 2022 ; 23 : e54352.

19

グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症



疾患概要

グルコーストランスポーター 1 (GLUT1 あるいは Glut1) 欠損症 (MIM #606777) は、脳へのグルコース (ブドウ糖) 輸送 (図 19-1)¹²⁾ の障害により、エネルギー産生が低下し脳機能障害をきたす代謝性脳症である。大多数に *SLC2A1* 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異、重症例では微細欠失を認め、ハプロ不全が発症に

関与する³⁻⁸⁾。

認知障害や運動異常症 (運動失調、痙縮、ジストニアなど) などの慢性神経症状、およびてんかん性や非てんかん性の発作性症状を呈し、多様な臨床症状の組合せによって特徴づけられる (図 19-2)⁵⁾。表現型スペクトラムは幅広く、臨床的重症度も軽度の運動や認知機能障害から、重度の

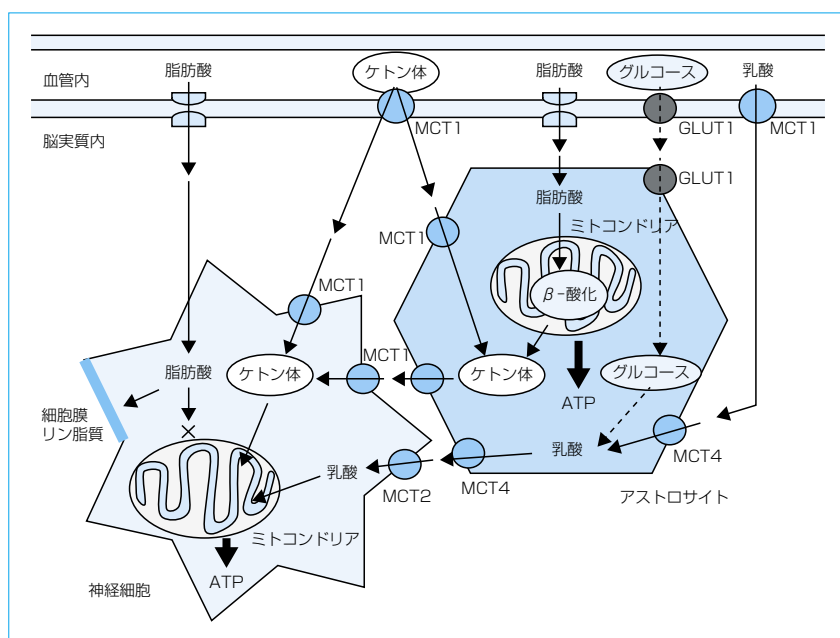


図 19-1 ● 脳のエネルギー代謝経路

GLUT1: グルコーストランスポーター 1 型, MCT1, MCT2, MCT4: モノカルボン酸トランスポーター 1 型, 2 型, 4 型, ATP: アデノシン三リン酸。

脳の神経細胞やグリア細胞の主要なエネルギー源はグルコースで、血中のグルコースはグルコーストランスポーター 1 型 (GLUT1) でアストロサイトに取り込まれた後に乳酸に代謝される。乳酸はモノカルボン酸トランスポーター (MCT) によって神経細胞に輸送され、ミトコンドリアのクエン酸回路でエネルギー (ATP) が産生される。若年成長期および長期にわたる絶食・飢餓でのグルコースの不足時には、肝臓で産生されたケトン体もエネルギー源として利用することができる。血中のケトン体は MCT1 を介して取り込まれた後に 2 分子のアセチル CoA となり、ミトコンドリアのクエン酸回路で ATP が産生される。

(Schönfeld P, et al. : Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. J Cereb Blood Flow Metab 2013 ; 33 : 1493-1499./Rinholm JE, et al. : Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. J Neurosci 2011 ; 31 : 538-548 を基に作成)

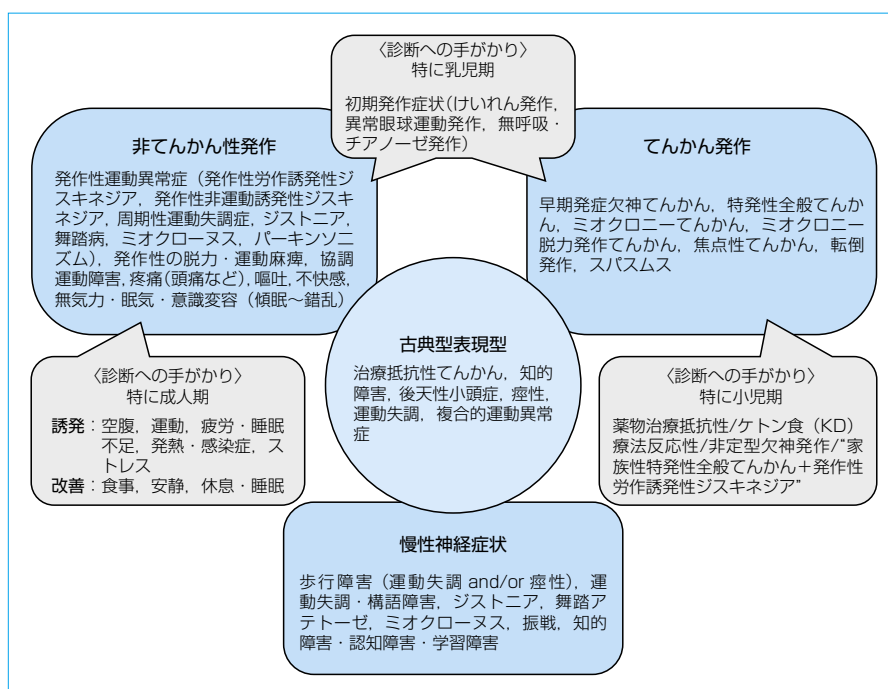


図 19-2 ● グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症の表現型スペクトラムと診断への手がかり

[Gras D, et al. : GLUT1 deficiency syndrome : an update. Rev Neurol (Paris) 2014 ; 170 : 91-99 を基に作成]

神経学的障害まで様々である。重度の表現型(古典型)は、治療抵抗性の乳児期発症てんかん発作、その後の発達遅滞・知的障害、後天性小頭症、そして運動失調・痙縮・ジストニアなどの組合せを伴う複合的運動異常症を呈する。

本疾患は治療可能な疾患であり、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食

(KD) 療法は根本的かつ第一選択の治療法である^{3-6,9-13)}。

1 疫学

欧米からの報告では、有病率は8～40万人に1人と推定された³⁾。日本小児神経学会が支援する共同研究におけるわが国の全国実態調査では80人以上の存在が確認されている(2021年3月時点)。

診断の基準

1 臨床病型

GLUT1 欠損症では、発症時期や臨床像による一般的な病型分類はない。表現型は幅広く、重症度も様々で、GLUT1 蛋白の残存活性に依存したスペクトラム症とみなすべきである。

グルコース取り込み試験から測定された残存活性が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などの蛋白合成が中断される変異では重度の表現型(古典型)

を示す¹⁴⁾。残存活性が50～75%となるミスセンス変異では症状は軽微化し、75%以上の活性を有している場合には、一過性の軽微な症候のみを示す例(軽症例)もある。

2 主要症状および臨床所見^{3-7,15,16)} (図 19-2)⁵⁾

① 初発症状

けいれん発作、異常眼球運動発作、無呼吸・チアノーゼ発作が乳児期に認められる。異常眼球運動発作はオブスクロヌス様、眼振様で、しばし

ば同方向への頭部の動きを伴う。

② 慢性神経症状

知的障害や、運動失調、痙性（麻痺の有無にかかわらず）、ジストニアなどの運動異常症を呈し、様々な組合せで出現する。

(1) 認知機能障害

認知機能は正常から重度の知的障害まで様々である。知的障害は80～98%で観察されるが、しばしば軽度である。重度知的障害は、早発型の古典的表現型において、より頻度が多く、頭囲の成長とも関連する。

(2) 運動異常症

運動症状は、空腹、運動、疲労で増強し、食事、安静、休息によって改善することがあるが、古典的表現型の患者では、はっきりした誘因なく悪化することもある。約90%に歩行障害があり、失調性または痙性歩行またはその両者からなる。運動失調症は通常は軽度で変動する。痙性麻痺が強いと、自力で歩けないこともある。言語障害の頻度も多く、痙性、失調性、および運動過剰性の混合性構音障害の形をとる。運動異常症には、動作時ジストニア、舞蹈アテトーゼ、ミオクローヌス、振戦、チック、および常同症などの様々な組合せが含まれる。ジストニアは最も多い運動異常症で遠位部優位に現れ、歩行や走行時に悪化する。

③ 発作性症状

軽症例では、発作性症状が本疾病の唯一の症状ということもある。特に、発作性労作誘発性ジスキネジア、早期発症欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作てんかんの患者では、GLUT1欠損症を考慮する必要がある。

(1) てんかん発作

本疾病の中核的症状であり、患者の80～90%に認める。本来、てんかん発作は非誘発性発作である。発症は通常乳児期前半で、成人期はまれである。発作型は様々で、約70%で複数の発作型を有する。全般性強直間代発作や定型欠神発作が多

く、ほかにミオクロニー発作、非定型欠神発作、焦点発作、脱力発作、強直発作を認め、まれにスパズムもある。

低月齢発症および多様な発作型や脳波所見を呈するてんかんでは、GLUT1欠損症を考慮すべきである。また、抗てんかん薬治療に対する抵抗性やKD療法に対する劇的な反応も診断を強く示唆する。

(2) 非てんかん性発作

患者の約30～75%に生じ、発作性運動異常症（発作性労作誘発性ジスキネジア、発作性非運動誘発性ジスキネジア、周期性運動失調症、ジストニア、舞蹈病、ミオクローヌス、パーキンソニズム）、さらに発作性の脱力・運動麻痺、協調運動障害、疼痛（頭痛など）、嘔吐、身体違和感、無気力・眠気・意識変容などがある。

発作は通常数分から数時間続き、その頻度は1日に数回から年に数回と幅広い。てんかん発作と異なり、意識はおおむね保たれる。非てんかん性発作としてのミオクローヌスは本疾病では一般的でないが、その場合には動作時、姿勢保持時や驚愕反応性に現れる。持続的な運動で誘発される発作性ジスキネジアが本疾病の唯一の症状であることもある。複数の発作性症状を有する場合には、診断に対する非常によい手がかりとなる。

こうした発作性症状の典型的な誘発因子は、空腹（特に早朝空腹）と運動である。疲労・睡眠不足、発熱、感染症などの併発症、および心理的ストレスも誘因となるが、自然にも起こりうる。そして、食事、安静、休息・睡眠により改善する。

④ 非神経症状

溶血性貧血を伴う症例が数例、重度の成長ホルモン欠乏による成長不全を伴う症例が1例、報告されている。また、自覚的不調を改善するために糖質を過剰摂取し、肥満や脂肪肝に至る症例もある。

参考となる検査所見^{3-5,7)} (図 19-3)^{4,5)}

1 髄液検査*

- ①髄液糖値低下：血糖値が正常であるにもかかわらず，髄液糖値は 40 mg/dL (2.2 mmol/L) 未満，髄液糖/血糖比は 0.45 未満（平均 0.35）であることが，古典型 GLUT1 欠損症の診断への手がかりとなる．実際には，髄液糖値が 16.2～50.5 mg/dL（髄液糖/血糖比 0.19～0.59）の範囲で本疾病と診断されており，軽症例では 41～52 mg/dL となることもある．
- ②髄液乳酸値正常～低下：髄液乳酸値は正常上限 16 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満である．髄液乳酸値が高値の場合，中枢神経系の嫌氣的解糖系が亢進していることを意味し，本疾病は否定的となる．
- ③髄液細胞数正常，髄液蛋白値正常

2 脳波検査*

背景脳波の徐波化がみられる．てんかん波を認めないことも多いが，初期は焦点性徐波化や棘徐波を，そして成長とともに 2.5～4 Hz の全般性棘徐波が現れる．脳波異常は食事やグルコース静注で改善する．

3 頭部 MRI 検査*

ほとんどの症例で正常であるが，大脳萎縮，髄鞘化遅延，皮質下白質の散在性高信号など非特異的な所見を呈することもある．

4 脳¹⁸FDG-PET 所見***

小脳，大脳皮質の糖代謝低下，内側側頭葉領域や視床におけるさらに強い糖代謝低下と，線条体，特に尾状核における相対的糖代謝亢進がみられる．

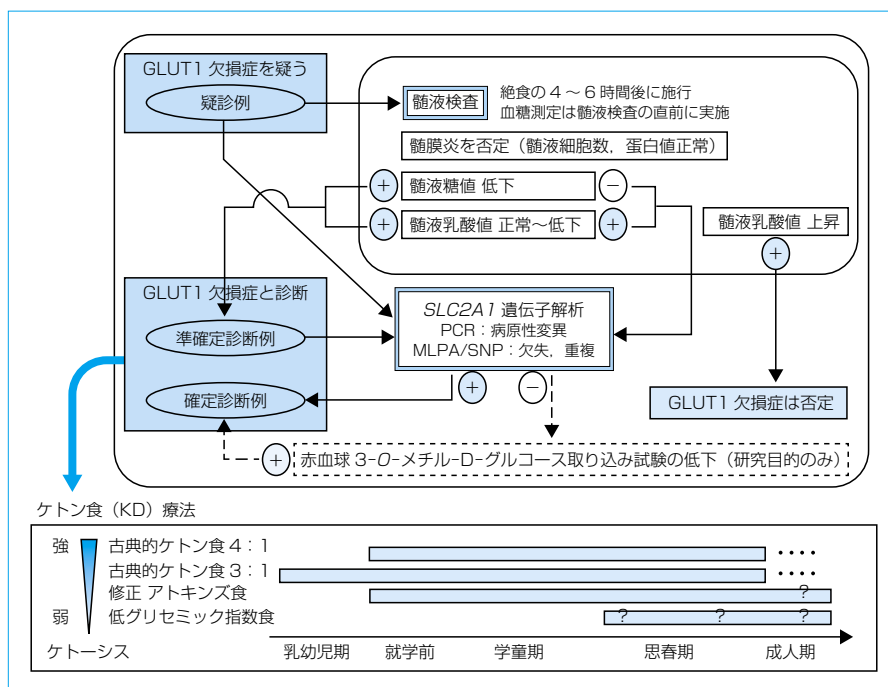


図 19-3 ●グルコーストランスポーター 1 型 (GLUT1) 欠損症の確定診断と治療のアルゴリズム

GLUT1：グルコーストランスポーター 1 型，MLPA：multiplex ligation-dependent probe amplification，PCR：ポリメラーゼ連鎖反応，SNP：一塩基多型

(Klepper J：GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. Epilepsy Res 2012；100：272-277/Gras D, et al.：GLUT1 deficiency syndrome：an update. Rev Neurol (Paris) 2014；170：91-99 を基に作成)

診断の根拠となる特殊検査³⁻⁷⁾ (図 19-3)^{4,5)}

1 遺伝子解析**

大多数に *SLC2A1* 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異、重症例では微細欠失を認め、ハプロ不全が発症に関与する。患者の 81~89% はシーケンス解析、11~19% は欠失/重複解析で同定される。10~20% では遺伝子変異が同定されない。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。

2020 年 4 月より *SLC2A1* 遺伝子検査は保険適用となった。

2 赤血球取り込み試験***

GLUT1 は血液脳関門の血管内皮細胞と赤血球に存在し、RI で標識した 3-O-メチル-D-グルコース (3-OMG) の取り込み試験によって中枢神

経系へのグルコース輸送活性をみることができる。

髄液糖低値や遺伝子変異がない場合に研究目的で検討されることもあるが、繁雑な検査であり診断に必須ではない。内皮細胞や赤血球における GLUT1 による細胞内から細胞外へのグルコース放出は低下しているが、細胞外から細胞内への取り込みは正常であるため、3-OMG 取り込み試験では正常となる、まれな変異も報告されている¹⁷⁾。

3 フローサイトメトリー解析***

循環赤血球表面に存在する GLUT1 抗原発現量の測定が診断的価値をもつことが報告され、重症例の早期スクリーニング法として期待されている (現状、研究段階で未確立)^{18,19)}。

鑑別診断^{3-5,15)}

髄液糖低値を呈する疾患 (低血糖性疾患、髄膜炎、くも膜下出血、けいれん重積症、寄生虫症など) との鑑別はむずかしい。シャントバルブ穿刺による髄液採取でも髄液糖値が低下していることがある。

家族例では、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式のてんかんに関与する他の遺伝子異常症も考慮される。非てんかん性発作は、チャネルパチーの主症状でもあるので、鑑別が必要である。呼吸鎖

異常症、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症、メープルシロップ尿症のような中間代謝異常症では、てんかん発作または発作性運動異常症が絶食により起こりうる。

全国実態調査では、確定診断前に、てんかん、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺 (複合型)、脳性麻痺、ミトコンドリア病、原因不明の神経変性疾患、周期性嘔吐症、小児交互性片麻痺などと診断されていた。

診断基準^{4,5,7)}

GLUT1 欠損症を疑う臨床症状および診断への手がかりを図 19-2⁵⁾ に示す。

1 疑診

① 神経症状

(1) 乳児期発症の初発症状: **【診断の基準】> 2 主要症状および臨床所見 > ①初発症状** を参照

(2) 認知機能障害、後天性小頭症: **【診断の基準】> 2 主要症状および臨床所見 > ②慢性神経症状 > (1) 認知機能障害** を参照

(3) (複合的) 運動異常症: **【診断の基準】> 2 主要**

症状および臨床所見 > ②慢性神経症状 > (2) 運動異常症 を参照

(4) てんかん発作: **【診断の基準】> 2 主要症状および臨床所見 > ③発作性症状 > (1) てんかん発作** を参照

(5) 非てんかん性発作: **【診断の基準】> 2 主要症状および臨床所見 > ③発作性症状 > (2) 非てんかん発作** を参照

② 代謝異常を示唆する所見

(1) 症状が空腹、運動、疲労・睡眠不足で増悪し、

食事（KD 療法前なら糖質摂取）、安静、休息・睡眠で改善

- (2) 慢性神経症状の程度が変動
- (3) 脳波異常が食事やグルコース静注で改善
- (4) KD 療法による症状の改善

③ 家族歴

- (1) ①神経症状または②代謝異常を示唆する所見を呈する血縁者の存在

①神経症状のうち1項目以上、かつ②代謝異常を示唆する所見または③家族歴の1項目以上があれば、疑診（possible）とする。

確定診断（図 19-3）^{4,5)}

疑診例に対し、（低血糖の不在下で）髄液糖値低下および髄液乳酸値正常～低下（**【参考となる検査所見】の 1 髄液検査**を参照）があれば、準確診（probable）、病因となる *SLC2A1* 遺伝子変異の同定（**【診断の根拠となる特殊検査】の 1 遺伝子解析**を参照）があれば、確定診断（definite）とする。

赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下（現状、必須検査ではない；**【診断の根拠となる特殊検査】の 2 赤血球取り込み試験**を参照）の所見も診断には有用であるが、現状では国内での検査は困難である。

急性期の治療

本疾病においては、てんかん発作や非てんかん性発作が急性期症状となる。けいれん発作が5分以上持続すれば抗けいれん薬治療を行う。KD 療法中で低血糖が原因であれば、通常の高血糖の対応を行う。理論的に、GLUT1 機能を抑制するジアゼパム、フェノバルビタールの使用については

利益が上回る場合には慎重投与でもよい **D**。

非てんかん性発作（てんかん発作との区別がむずかしい場合もある）に対しては、意識消失を伴わない場合、安静、KD 療法中ならチーズなどのケトン体産生に有利な食材の補食、睡眠で改善を待つ **C** 5)。

慢性期の管理

1 対症療法^{5,9)}

① 自己管理 **B**

増悪因子となる、空腹（特に早朝空腹時）、運動、体温上昇（発熱、暑い日、入浴）、疲労・睡眠不足を回避する。理論的に、GLUT1 の機能を抑制する飲食物（エタノール、カフェイン）は避けておいたほうがよい。

② 薬物治療 **V**

てんかん発作は抗てんかん薬に対して治療抵抗性である。発作型によって抗てんかん薬*を選択することになるが **B**、炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミドやゾニサミドが有効との報告もある **C**。アセタゾラミドは、発作性運動異常症を治療するうえでの選択肢**ともなる。一方、アセタゾラミド、ゾニサミド、トピラメートは炭酸脱水酵素を阻害し、代謝性アシドーシスを増強することで尿路結石の原因にもなりうることから、

その使用は慎重にすべきとの意見もある **D**。

理論的に、GLUT1 の機能を抑制する薬物（フェノバルビタール、抱水クロラル、ジアゼパム、バルプロ酸、テオフィリン、および三環系抗うつ薬）の使用については利益が上回る場合には慎重投与でもよい **D**。実際、ベンゾジアゼピン系やバルプロ酸で発作が制御されていることもある。

③ 理学療法 **VI**

基本および応用的動作能力の改善、維持を目的に行う。

2 食事療法^{3-6,9-13)} **B**

グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給する KD 療法は、GLUT1 欠損症における標準治療である。てんかん発作やその他の発作性症状、空腹時の一過性の増悪に著効し、発作間欠期の運動異常症の緩徐な改善とともに、認知機能、注意力、覚醒度の向上も期待される。GLUT1

欠損症が疑われたならば、できる限り早期に、どの年齢でも開始し、そして効果があれば、成人期まで維持されるべきである^{3-5,11)} (図 19-3)^{4,5)}。

本疾患は、KD 療法用の調製粉乳であるケトンフォーミュラ (明治 817-B) の適応疾患であり、乳児早期からの治療も可能である。ケトンフォーミュラを 12% 濃度 (10 g に対し湯 60 mL がめやす) に溶解し、単一調乳ケトン指数 2.92 の KD として用いる。ケトンフォーミュラの安定供給が懸念されており、適正使用を考えた綿密な栄養管理が必要とされる。また、KD 療法用の特殊ミルクである KetoCal[®] や、飲料である KetoVie[®]、KETONIA[®] などの輸入も検討する必要がある。

KD 療法には、古典的 KD や修正アトキンス食など、いくつかの種類があるが、年齢、病状、患者・家族のコンプライアンスも考慮し、病院の体制や患者・家族の希望に応じて選択する (図 19-3)^{4,5)}。低グリセミック指数食については本疾病では推奨されない。導入時に絶食は必要とせず、外来でも治療を開始することはできるが、栄養士を含む連携チームによる周到的なモニタリングを必要とする。くだもの、野菜、穀物などが制限されるため、ビタミン・ミネラル・食物繊維が不足する。必要に応じて、欠乏しやすい水溶性ビタミン、L-カルニチン、ミネラルを内服薬で補充する **B**。

外因性ケトンであるケトンサプリメント (ケトンソルト、ケトンエステル) の直接投与により、炭水化物を制限せずにふつうの食事をしていてもケトン濃度を増加させることは可能だが、治療薬としては研究途上にある **D**。

3 その他の治療^{3-5,20)} ***

食用油トリヘブタノインは、当初 GLUT1 欠損症の有望な治療法として報告されたにもかかわらず、発作症状に対するランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験では有効性を示せなかった (ClinicalTrials.gov : NCT02960217) **U**。

4 治療の展望 **VI**

最近、GLUT1 欠損症モデルマウスに対し、アデノ随伴ウイルスベクターを用いてヒト *SLC2A1* 遺伝子を導入した結果、運動機能と髄液糖低値の改善が得られたという研究成果も報告されており、今後の臨床応用が期待される²¹⁾。また、GLUT1 蛋白の発現と機能を増強する低分子化合物や生物学的製剤を標的とした治療研究も進行中である²²⁾。

5 Sick day の対応 **VI**

食思不振時、発熱時、疲労時に症状が増悪する可能性があるが、他の先天代謝異常症にみられる緊急性を要する重篤な急性増悪はない。内服薬については、KD 療法中であることと、シロップ薬や糖質を含む粉薬は投与禁止であることを処方箋に記載する。錠剤やカプセルを用いるが、粉碎や脱カプセルが必要なときには、乳糖などの賦形剤も投与禁止と記載する。同様に、輸液を要する場合にはグルコースを含まない製剤で補液するが、低血糖時や経口摂取不良が長期化するとき、さらには災害時に KD を用意できないときも、グルコース入りの輸液治療を含めて一時的な KD の中断はやむを得ない。

運動異常症の増悪は、補食や安静で様子をみる。てんかん発作については、状況によって入院での薬剤治療を検討する。

フォローアップ指針

1 一般的評価と栄養学的評価^{3,5,12,13,23)}

KD 療法が適正に行われているか、治療による副作用がないかを評価する。KD 療法の合併症として、悪心/嘔吐・下痢・便秘などの胃腸症状、易感染性、脂質異常症、高尿酸血症のモニターが必要となる。導入期には、脱水、低血糖、電解質異

常、維持期には、成長障害、尿路結石、骨密度低下、まれに、心血管疾患、肝機能障害、急性膵炎の出現に注意する。

① 受診間隔

次に示す①～④は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば 2～3 か月に 1 回、⑤、⑥は年に 1～2

回、⑦は必要時に受診。

- ①身長、体重測定による成長・栄養学的評価
- ②血液検査：空腹時の血中脂質プロファイル、血糖、尿酸、電解質、微量元素、カルニチン分画、逸脱酵素を測定する。治療効果のモニタリングとしてのケトン体分画測定は必須であり、血中 β ヒドロキシ酪酸濃度は2~5 mmol/Lをめやすとする。
- ③尿検査：尿ケトン体定性では2~3+以上をめやすとすればよいが、血中ケトン体値が低くても陽性となる場合があり、参考にとどめる。家庭でも1日1回定時（起床時）や体調不良時に確認してもらうとよい。ケトン体が十分に出ていなければ食事内容の見直し、および食材に実は糖質が多く含まれていないかの確認が必要である。尿カルシウム/クレアチニン比が0.2以上（7歳以上）の場合は高カルシウム尿症である。
- ④便秘、下痢、高尿酸血症、高カルシウム尿症・尿路結石に対し、水分摂取量や食事内容の見直し、必要に応じて内服療法を行う。
- ⑤骨密度低下は、骨関連酵素プロファイル、骨代謝ホルモンや骨密度の測定で評価し、必要時には、カルシウムとビタミンDの補充で予防する。
- ⑥腹部超音波検査で尿路結石の有無を確認する。
- ⑦栄養相談：メニューなどの助言を得る。

2 神経学的評価

加齢に伴う病状の変化を経過観察し、治療の効果を判定する。

①受診間隔

次に示す①~②は治療開始時には月に2回以

上、安定期は2~3か月に1回受診。

- ①病歴聴取、神経学的診察を行う。
- ②血液・尿検査：抗てんかん薬療法が行われている場合、血中濃度や副作用をチェックする目的で行う。
- ③脳波検査：発作型、および非てんかん性発作であるかを発作時脳波で鑑別する。発作間欠期脳波では、てんかんの活動性や治療効果を評価する。安定期には年に1~2回行う。
- ④発達・知能検査：治療効果の評価を1年ごとに行う。就学前や書類作成時にも必要となる。
- ⑤リハビリテーション：身体機能障害の状態を評価し、発達の促進、日常生活動作能力の向上、生活の質（QOL）の改善を目的に、訓練や装具・車椅子作成などを適時行う。

3 遺伝カウンセリング

本疾病は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式で遺伝する疾患であるが、まれに常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）やモザイク変異による家族例も報告されている^{24,25)}。患者のおよそ10%は、同一家系内で複数の患者が発症している家族例である²⁶⁾。

親が体細胞モザイク変異を有する場合には、変異アレルを有する細胞の割合が低いと親は軽症である。また、体細胞には変異がなく、精子や卵子の前駆細胞である生殖細胞にのみ変異をもつ場合には、親は無症状である。遺伝カウンセリングに際しては、このようなモザイク変異を有する親から子への遺伝の可能性についても留意する必要がある。

軽症例に対する対応

発作性症状が本疾病の唯一の症状ということもある。特に、発作性労作誘発性ジスキネジアや早期発症全般てんかんの患者では、GLUT1欠損症を考慮する必要がある。軽微な症状の患者ではKD療法を行わずとも、カフェイン、エタノールの摂取を中止したり、早朝に糖質摂取を行うだけでも、QOLが改善される可能性がある^{14,24,27)}。

軽症例では、KD療法を継続するか否かは、KD療法による症状やQOLの改善というメリットと、社会的・経済的・身体的問題というデメリットを比較して、決めてよい。

ただし、自己防衛的な糖質の過剰摂取は肥満に至ることは注意が必要である。

成人期の課題

古典型 GLUT1 欠損症患者において、てんかんは小児期の重要な所見であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失することもある^{3,27)}。一方、痙性麻痺や運動失調などの運動異常症、発作性労作誘発性ジスキネジアや他の発作性症状が思春期以降に新たに出現したり、小児期から認められていれば悪化することもある。認知機能は一生を通じて安定しており、知的退行はない。

1 食事療法の継続

成人期医療への移行にあたり、一番の難点となっているのが KD 療法の継続性である。長期予後や弊害についてはいまだ不明である³⁾。本疾病のてんかん発作の予後はよく、成人では脳のエネルギー需要が少なくなっているため、KD 療法の糖質制限緩和を検討することができる。しかし、治療により安定した病状を維持し、QOL の向上を期待するうえでも、現実的には薬物治療を含めた治療の段階的中止は容易ではない。成人期に新規に KD 療法を開始することに対しては、KD の有害作用や妊娠への影響が不明な点で、議論の余地がある。

2 飲酒

エタノールは GLUT1 機能を抑制し、また、てんかんや、運動異常症による歩行障害もあることから避けるべきである。

3 運動

発作性症状、特に非てんかん性発作は持続運動や疲労を誘因とすることがあり、休息・睡眠、食事 (KD 療法中でなければ糖質摂取) により改善する。

4 妊娠・出産

本疾病の妊娠管理に関する報告はない。軽症例での実例はあり、てんかんの重篤度や生活能力で妊娠・出産・育児が現実的であるかを考える必要がある。一般に、月経や妊娠によりてんかん発作が増悪することに留意し、催奇形性を考えての抗てんかん薬の調整も必要である。

5 医療費の問題

本疾病は、20 歳未満までは小児慢性特定疾病 (先天代謝異常番号 73)、成人期は指定難病 (番号 248) の医療費助成の対象疾患となっている。てんかんがあれば、外来通院医療費に対する自立支援医療の対象ともなる。

身体障害者手帳 (肢体不自由)、療育手帳 (知的障害) が交付されると、心身障害者医療費助成や様々な福祉サービスを受けることができ、障害者雇用枠への応募も可能となる。また、国民年金や厚生年金に加入し、障害年金を受け取れる対象ともなる。

文献

- 1) Schönfeld P, et al. : Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013 ; 33 : 1493–1499.
- 2) Rinholm JE, et al. : Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 538–548.
- 3) Klepper J, et al. : Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS) : State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1 DS study group. *Epilepsia Open* 2020 ; 5 : 354–365.
- 4) Klepper J : GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012 ; 100 : 272–277.
- 5) Gras D, et al. : GLUT1 deficiency syndrome : an update. *Rev Neurol (Paris)* 2014 ; 170 : 91–99.
- 6) Leen WG, et al. : Glucose transporter-1 deficiency syndrome : the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010 ; 133 : 655–670.
- 7) Ito Y, et al. : Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev* 2015 ; 37 : 780–789.
- 8) Hashimoto N, et al. : SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet* 2011 ; 56 : 846–851.
- 9) Kass HR, et al. : Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016 ; 35 : 83–87.

- 10) Klepper J : Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008 ; 49 (Suppl 8) : 46-49.
- 11) Klepper J, et al. : Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013 ; 28 : 1045-1048.
- 12) Fujii T, et al. : Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan : A nationwide survey. *Brain Dev* 2016 ; 38 : 628-637.
- 13) Ito Y, et al. : A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011 ; 53 : 658-663.
- 14) Wang D, et al. : Glut-1 deficiency syndrome : clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005 ; 57 : 111-118.
- 15) Pong AW, et al. : Glucose transporter type I deficiency syndrome : epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012 ; 53 : 1503-1510.
- 16) Pearson TS, et al. : Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013 ; 13 : 342.
- 17) Fujii T, et al. : Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2007 ; 29 : 92-97.
- 18) Gras D, et al. : A simple blood test expedites the diagnosis of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Ann Neurol* 2017 ; 82 : 133-138.
- 19) Nakamura S, et al. : Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Mol Genet Metab Rep* 2023 ; 34 : 100954.
- 20) Hainque E, et al. : Long-term follow-up in an open-label trial of triheptanoin in GLUT1 deficiency syndrome : a sustained dramatic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019 ; 90 : 1291-1293.
- 21) Nakamura S, et al. : Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. *Mol Genet Metab Rep* 2017 ; 10 : 67-74.
- 22) Tang M, et al. : Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2019 ; 6 : 1923-1932.
- 23) Kang HC, et al. : Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004 ; 45 : 1116-1123.
- 24) 伊藤康, 他 : 家族性グルコーストランスポーター 1 欠損症候群. *東女医大誌* 2013 ; 83 : E9-E13.
- 25) Takahashi S, et al. : Somatic mosaicism for a SLC2 A1 mutation : implications for genetic counseling for GLUT1 deficiency syndrome. *Clin Genet* 2017 ; 91 : 932-933.
- 26) Hully M, et al. : From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet* 2015 ; 58 : 443-454.
- 27) Leen WG, et al. : GLUT1 deficiency syndrome into adulthood : a follow-up study. *J Neurol* 2014 ; 261 : 589-599.

mini column 5 先天性トランスポーター異常症

イオンや生体代謝に関与する多くの有機物質は水溶性で、脂質二重層により構成された細胞膜を透過することができないため、細胞膜に特別な“細孔”構造を必要とする。これがイオンチャネルやトランスポーターなどの膜輸送蛋白質である¹⁾。グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症は、脳へのグルコース輸送に支障をきたすことで発症する先天性糖質代謝異常症である。

血液脳関門は有害な物質が脳内に侵入するのを防ぐためのシステムである。血管と神経細胞は直接には接しておらず、血管はアストロサイトによって包まれるようになっており、血管内皮細胞とアストロサイトが神経細胞を守るための血液脳関門を形成している^{2,3)}。GLUT1 は 12 回膜貫通型の膜結合性糖蛋白で、血液脳関門における促進拡散型のグルコース輸送を行う。グルコースは GLUT1 を介して毛細血管内皮細胞の血管内膜側で取り込まれ、そして血管外側膜で脳実質に放出された後、グリア細胞（アストロサイトやオリゴデンドロサイト）や神経細胞に取り込まれる (p.144, 図 19-1 参照)。

GLUT1 欠損症以外にも、クレアチントランスポーター欠損症、チアミントランスポーター 2 欠損症、先天性葉酸吸収不全 (HFM) などの先天性トランスポーター異常症が、すでにわが国においても報告されている。特定の酵素の働きが先天的に低下・欠損して発症する多くの先天代謝異常症とは異なり、新生児マススクリーニング (NBS)、酵素診断、代謝物測定などの診断法や酵素補充療法という治療法は存在しない。先天代謝異常症は希少疾患で、診断がついても有効な治療法が存在しないことが多いが、トランスポーター異常症では特異的な治療法が存在することがあり、早期診断がなされることは予後を改善するうえで重要である⁴⁾。GLUT1 欠損症も、周知されてきたことで診断例も増え、多くの患者でケトン食療法の恩恵を受けることになった。さらに、中枢神経系のトランスポーター異常症は代謝性脳症の臨床像を呈し、認知・運動面の機能障害による慢性神経症状だけでなく、てんかん性や非てんかん性の発作性症状がみられ、時に飢餓、発熱、運動、および食事内容などの発症誘因が存在することが特徴といえる。

文献

- 1) 安西尚彦, 他: トランスポーターの異常と疾患. 臨化 2005; 34: 27-32.
- 2) Klepper J, et al.: Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain—a review. Eur J Pediatr 2002; 161: 295-304.
- 3) Rinholm JE, et al.: Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. J Neurosci 2011; 31: 538-548.
- 4) 伊藤康, 他: トランスポーターと疾患 てんかん. Clin Neurosci 2018; 36: 710-714.

～巻末資料～

巻末資料 ● 先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

	点数
I 薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 治療を要しない	0
b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II 食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 食事制限など特に必要がない	0
b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
e 経管栄養が必要である	4
III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 特に異常を認めない	0
b 軽度の異常値が継続している（目安として正常範囲から1.5 SDの逸脱）	1
c 中等度以上の異常値が継続している（目安として1.5 SDから2.0 SDの逸脱）	2
d 高度の異常値が持続している（目安として2.0 SD以上の逸脱）	3
IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 異常を認めない	0
b 軽度の障害を認める（目安として、IQ70未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
c 中程度の障害を認める（目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
d 高度の障害を認める（目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態）	4
V 現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2
d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）	4
VI 生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）	
a 自立した生活が可能	0
b 何らかの介助が必要	1
c 日常生活の多くで介助が必要	2
d 生命維持医療が必要	4
総合評価	
I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。	
(1) 4点の項目が1つでもある場合	重症
(2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3) 加点した総点数が3～6点の場合	中等症
(4) 加点した総点数が0～2点の場合	軽症
注意	
1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること	
2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする	
3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

索引

和文

あ・い・う

安息香酸ナトリウム 5
異常眼球運動発作 145
一次胆汁酸 129
運動異常症 146
角様変化 (occipital horn) 114

か

カテコールアミン 107
カプトプリル 26
ガラクトチール 93
ガラクトース 93
ガラクトース-1-リン酸 94
ガラクトース血症Ⅱ型 94
ガラクトース血症Ⅲ型 89
ガラクトキナーゼ 93
肝移植 133
肝硬変 12
肝障害 11

き

虐待 109
急性間欠性ポリフィリン血症 10
近位尿細管障害 8

く

グリシン開裂酵素 2
グルコーストランスポーター 1
(GLUT1) 144

け

経尿道の結石破砕術 (TUL) 27
経皮的腎砕石術 (PCNL) 27
劇症肝炎 12
血管蛇行 105, 119
血清銅値 118
ケトン食 (KD) 療法 145, 149
ケトン性低血糖症 72
ケトンフォーミュラ 150

こ

高アルカリホスファターゼ 137
高チロシン血症 8
高チロシン血症Ⅰ型 8
高チロシン血症Ⅱ型 9
高チロシン血症Ⅲ型 9
骨粗鬆症 105, 120

コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素
(SSADH) 43
コラーゲン 117

し

シオプロニン (チオラ®) 26
シスチン結晶 23, 25
シスチン尿症 21
シスチン輸送系 21, 22
ジスルフィラム (ノックビン®)
121
脂肪肝 65
小脳低形成 4
新生児一過性高チロシン血症 12
新生児型 2

す

髄液/血漿グリシン比 3
髄液糖値 147
水溶性ビタミン投与 59
頭蓋内出血 105
スクシニル-CoA : 3-ケト酸 CoA ト
ランスフェラーゼ (SCOT) 78

せ

瀬川病 33
セビアプリテン還元酵素 (SR) 30
セルロプラスミン 101, 115
セルロプラスミン値 118
先天性グリコシル化異常症 109
先天性葉酸吸収不全 123

た

対外衝撃波結石破砕術 (ESWL) 27
代謝性脳症 144
胆汁うっ滞性肝障害 129
胆汁酸合成経路 129

ち

チトクローム C オキシダーゼ 103,
116
チロシン水酸化酵素 (TH) 48

て

低ケトン性ジカルボン酸尿症 65
低体温 105
低リン血症性くる病 10
てんかん 145

と

油脂質 135

糖新生系 85
糖尿病 12
頭髮異常 105
ドパ反応性ジストニア (DRD) 48
ドパミンβヒドロキシラーゼ 103,
116

に・の

二塩基性アミノ酸輸送系 21, 22
ニチノシン (NTBC) 8
ニトロプルシド試験 23, 24
ニトロプルシド反応 25
乳児型 2
尿管障害 108
尿中胆汁酸分析 132
尿中有機酸分析 45
尿路結石 22, 23
脳梁非薄化～無形成 4

は・ひ

培養皮膚線維芽細胞 31
非ケトン性低血糖 64
ヒスチジン銅 110
ヒスチジン銅皮下注射 121
ビタミンB₆ (ピリドキシン) 140
ビタミンD抵抗性くる病 10
非てんかん性発作 146
ヒバガトリン 46
ヒプスアリスミア 3

ふ

フテリジン分析 32
膀胱憩室 105

ほ

芳香性アミノ酸脱炭酸酵素
(AADC) 欠損症 36
ホーキンシン尿症 12
ホスホエノールピルビン酸カルボキ
シラーゼ 85
発作時肝腫大 65
ポリフィリン症 8

み・め・も

ミトコンドリア病 54
メチルグルタゴン酸尿症 54
モノカルボン酸トランスポーター 1
欠損症 80

ゆ・よ

油性キレート薬 111

溶解療法 26
葉酸 (folic acid) 127
葉酸還元酵素 31
葉酸受容体 *a* (FR*a*) 123

り・ろ

リシロキシダーゼ 103, 116
ロイシン制限食 60

欧文

A

AMT 2
ATP7A 100, 114
ATP7A/B 115
AUH 遺伝子 56

B

Barth 症候群 54, 55
BH4 欠損症 33

C

CD16 の発現低下 137
CHIME syndrome 136
CIRCLE 132
Costeff 症候群 56

D

DCMA 症候群 56

DNAJC19 遺伝子 57
DOORS 症候群 136
D-ペニシラミン 26

F・G

Fryns 症候群 136
GCSH 2
GLDC 2

H

HMG-CoA 合成酵素欠損症 64
HMGCS2 64
HPD 遺伝子 12
HSD10 病 70
HSD17B10 70
HVA 30

L・M

L-ドパ 34
MGA1 55

O・P

OPA3 遺伝子 56
OXCT1 78
proton-coupled folate transporter
(PCFT) 123

S

SERAC1 遺伝子 57
SLC2A1 遺伝子 144, 148

SLC3A1 22, 24
SLC46A1 遺伝子 125
SLC7A9 22, 24
SR 遺伝子 (SPR) 32
SR 欠損症 31

T

TAFAZZIN (TAZ) 遺伝子 56
TMEM70 遺伝子 57

U・W・X

UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ
89
West 症候群 106
X 連鎖性遺伝形式 100, 114

数字/記号

2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-
CoA 脱水素酵素 (2M3HBD) 欠損
症 70
4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone
65
5-HIAA 30
5-HTP 34
5-ホルミルテトラヒドロ葉酸 126
5-メチルテトラヒドロ葉酸 126
 β -ケトチオラーゼ欠損症 80
 γ -アミノ酪酸 (GABA) 43
 γ -ヒドロキシ酪酸 (GHB) 43

- しんせいじ
 新生児マスキング対象疾患等診療ガイドライン 2019
たいしょうしっかんとうしんりょう
ねんばん み しゅうさいしっかんへん
 Part 2[2019 年版未収載疾患編]

2023 年 10 月 20 日 初版第 1 刷発行

© 日本先天代謝異常学会, 2023. Printed in Japan.
 乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

[検印省略]

ISBN978-4-7878-2492-9
C3047 ¥5500E



9784787824929

定価(本体 5,500 円＋税)



1923047055002

