

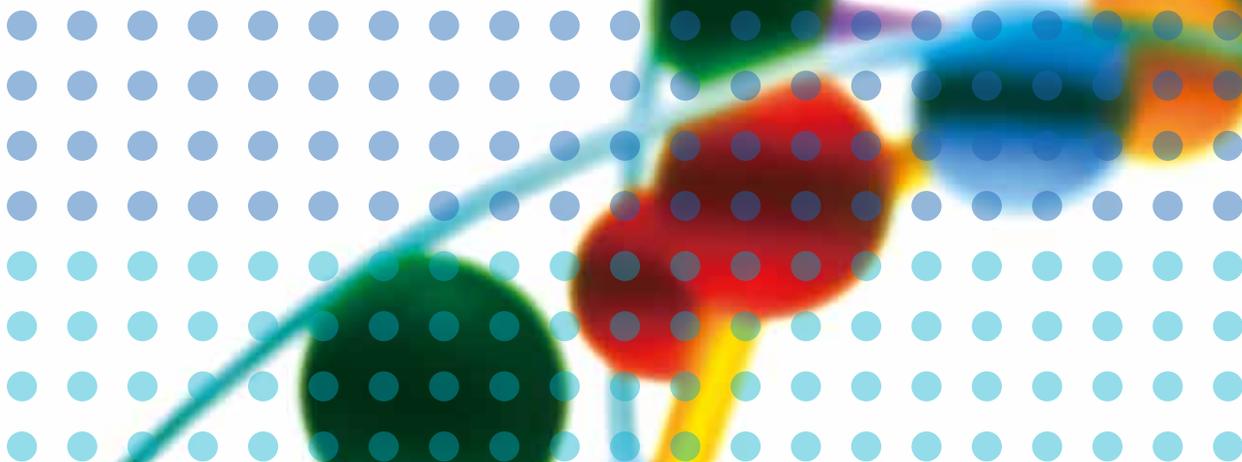
先天代謝異常 ハンドブック

総編集：遠藤文夫 熊本大学

専門編集：山口清次 島根大学

大浦敏博 仙台市立病院

奥山虎之 国立成育医療研究センター



中山書店

先天代謝異常を包括的に集成 —序にかえて—

私が先天代謝異常症の診療と研究に取り組み始めてから35年が過ぎました。わが国で新生児マススクリーニングが開始されたのもそのころです。アミノ酸代謝異常症の研究を始めたとき、最初に手にしたのは Scriver と Rosenberg が著した “Amino Acid Metabolism and Its Disorders” (1973年刊) で、500頁近い大部のものを隅々まで読みました。次に大いに参考になったのは Stanbury (MIT), Wyngaarden (Duke), Fredrickson (NIH) の3人が編集した “The Metabolic Basis of Inherited Diseases” です。これは1978年刊の第4版から持っており、刊行当時1冊だった書籍はその後年を追って内容が増加し、最後の版(2000年 “The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease”) では全4巻にまで膨れ上がりました。両手で持てないほどの重さは、遺伝性疾患への理解が急速に進み、また医学のなかでこの分野がより重要性を増してきたことの現れといえます。

これら海外の書物と同様に、手元に置いていたのが中山書店の『先天代謝異常病ハンドブック』(1971年刊) でした。月刊誌『代謝』臨時増刊号として刊行されていましたが、他に類をみない充実した内容で、ハンドブックの名に恥じない立派な啓蒙・実用書でした。わが国の優秀な臨床家・研究者を総動員し、ほとんどの疾患を網羅したバイブルのような書物であり、新しい疾患名を聞くたびに、1項目見開きの2頁を熟読したものです。先の “The Metabolic Basis of Inherited Diseases” とは異なり、ハンドブックの使いやすさを心地よく感じていました。

その『先天代謝異常病ハンドブック』から42年がすぎて、このたび『先天代謝異常ハンドブック』総編集の任にあたることになりました。懐かしさと同時に、自分がこの分野を研究テーマに決めたときと同じ高揚感もあり、本書の企画にあたっては、ともに研鑽を続けてきた編集の先生方とさまざまな意見交換しました。その結果、本書ではすでに夥しい量の知見が得られている疾患を2頁にまとめ、疾患の概要・遺伝形式・頻度、代謝障害と病態、臨床病型、診断、最新の治療・対応が簡潔に解説されています。また分子メカニズムの解説については代謝マップで図式化し、どのテーマから読み進めてもひと目で理解できることをめざしました。執筆はそれぞれの分野における我が国の第一人者の先生方に依頼し、臨床の現場でアップデートに活用できる内容になっています。

どうかこの一冊を座右に置いて、けいれんや肝障害、成長障害など説明のつかない症状や診断に苦慮する症例に出会ったとき紐解き、そして永く親しんでいただきたいと願っております。

2013年1月

遠藤文夫

熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野教授

I 総論

1 章 先天代謝異常症とは

先天代謝異常症とは 遠藤文夫 2

2 章 先天代謝異常症の検査・診断

先天代謝異常症診断へのアプローチ救急外来で見逃さないために 大浦敏博 5

先天代謝異常症の特殊検査 奥山虎之 9

先天代謝異常症のスクリーニングテスト 山口清次 12

3 章 先天代謝異常症の治療法と遺伝カウンセリング

先天代謝異常症の治療法 遠藤文夫 14

先天代謝異常症の遺伝カウンセリング 奥山虎之 18

II 各論

1 章 アミノ酸代謝異常

高フェニルアラニン血症

高フェニルアラニン血症 新宅治夫 22

テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 欠乏症 新宅治夫 24

高チロシン血症

高チロシン血症 I 型 中村公俊, 遠藤文夫 28

高チロシン血症 II 型・III 型とホーキンシン尿症,
新生児一過性高チロシン血症 中村公俊, 遠藤文夫 30

オルニチン, プロリン代謝異常

高プロリン血症 I 型・II 型 三淵 浩 32

プロリダーゼ欠損症 三淵 浩, 遠藤文夫 34

脳回転状脈絡膜網膜萎縮症 大浦敏博 36

分岐鎖アミノ酸代謝異常症

メープルシロップ尿症 犬童康弘 38

含硫アミノ酸代謝異常症

ホモシスチン尿症 (I 型) 伊藤道徳 42

高メチオニン血症, シスタチオニン尿症 長尾雅悦 44

グリシン・セリン代謝異常症	
非ケトース型高グリシン血症	呉 繁夫 46
セリン欠乏症	呉 繁夫 48
尿素回路関連代謝異常症 (高アンモニア血症)	
N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	芳野 信 50
カルバモイルリン酸合成酵素 I 欠損症	芳野 信 52
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	芳野 信 54
シトルリン血症	佐伯武頼 56
アルギニノコハク酸尿症	鶴岡智子, 高柳正樹 58
アルギニン血症	川内恵美 60
シトリン欠損症—NICCD と CTLN2	佐伯武頼 62
高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症症候群 (HHH 症候群)	
	長尾雅悦 64
リシン尿性タンパク不耐症	野口篤子, 高橋 勉 66
グルタミン酸脱水素酵素異常症	岡野善行 68
アミノ酸転送障害	
Hartnup 病	大浦敏博 70
シスチン尿症	長尾雅悦 72
クレアチン代謝異常	
クレアチン代謝異常	柿沼宏明 74

2 章 有機酸代謝異常

メチルマロン酸血症	但馬 剛 76
プロピオン酸血症	大浦敏博 78
β-ケトチオラーゼ (ミトコンドリアアセトアセチル CoA チオラーゼ) 欠損症	
	深尾敏幸 80
イソ吉草酸血症	重松陽介 82
3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症	大浦敏博 84
メチルグルタコン酸尿症	野口篤子, 高橋 勉 86
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	依藤 亨 88
ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症	深尾敏幸 90
サクシニル CoA : 3-ケト酸 CoA 転移酵素 (SCOT) 欠損症	深尾敏幸 92
複合カルボキシラーゼ欠損症	鈴木洋一 94
グルタル酸血症 I 型	虫本雄一, 山口清次 96
グルタル酸血症 II 型	山口清次 98
3-ヒドロキシイソ酪酸尿症	佐々木征行 100
L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	赤星進二郎 102
メバロン酸キナーゼ欠損症	重松陽介 104
原発性高シュウ酸血症 I 型・II 型	下澤伸行 106
アルカプトン尿症	呉 繁夫 108
グリセロール尿 (血) 症	佐倉伸夫 110

2-メチル-3-ヒドロキシブチリル CoA 脱水素酵素欠損症 (HSD10 病) … 深尾敏幸	112
ピログルタミン酸血症 (オキソプロリン血症) …… 長谷川有紀, 山口清次	114
Canavan 病 …… 櫻庭 均	116
エチルマロン酸脳症 …… 白尾謙一郎, 但馬 剛	118
トリメチルアミン尿症 (魚臭症候群) …… 山崎浩史, 清水万紀子	120

3 章 脂肪酸代謝異常

全身性カルニチン欠乏症 …… 小林弘典	122
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I 欠損症 …… 市本景子	124
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症 …… 木戸 博	126
カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症 …… 深尾敏幸	128
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 …… 長谷川有紀, 山口清次	130
ミトコンドリア三頭酵素欠損症/長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素欠損症 …… 長谷川有紀, 山口清次	132
中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症 …… 松原洋一	134
短鎖アシル CoA 脱水素酵素 (SCAD) 欠損症 …… 重松陽介	136
3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素欠損症 …… 重松陽介	138

4 章 ミトコンドリア代謝異常

ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症 …… 内藤悦雄	140
ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症 …… 伊藤道徳	142
α -ケトグルタル酸脱水素酵素複合体欠損症 …… 内藤悦雄	144
フマラーゼ欠損症 …… 伊藤道徳	146
スクシニル CoA リガーゼ欠損症 …… 大竹 明	148
呼吸鎖複合体 I 欠損症 …… 大竹 明	150
呼吸鎖複合体 II 欠損症 …… 大竹 明	152
呼吸鎖複合体 III 欠損症 …… 大竹 明	154
呼吸鎖複合体 IV 欠損症 …… 大竹 明	156
チミジンホスホリラーゼ欠損症 …… 大竹 明	158

5 章 糖質代謝異常

糖吸収障害

ラクターゼ欠損症, スクララーゼ・イソマルターゼ欠損症 …… 青柳 陽, 清水俊明	160
---	-----

ガラクトース・フルクトース代謝異常症

遺伝性フルクトース不耐症 …… 但馬 剛	162
ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症 …… 岡野善行	164
ガラクトキナーゼ欠損症 …… 西村 裕, 但馬 剛, 佐倉伸夫	166
UDP ガラクトース 4-エピメラーゼ欠損症 …… 岡野善行	168

糖新生系異常症

FBPase 欠損症, PEPCK 欠損症 …… 畑 郁江, 重松陽介	170
-------------------------------------	-----

糖原病		
糖原病 0 型	福田冬季子, 杉江秀夫	172
糖原病 I 型	杉江秀夫, 杉江陽子, 福田冬季子	174
糖原病 III 型 (Cori 病)	窪田 満	176
糖原病 IV 型 (Andersen 病)	窪田 満	178
糖原病 V 型・VII 型	杉江秀夫, 杉江陽子, 福田冬季子	180
糖原病 VI 型	福田冬季子	182
糖原病 IX 型 (ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)	福田冬季子	184
糖転送異常症		
Glut1 欠損症	下野九理子, 酒井規夫	186
Glut2 欠損症 (Fanconi-Bickel 症候群)	濱田悠介, 酒井規夫	188

6 章 ライソゾーム病

ムコ多糖症		
ムコ多糖症 I 型	奥山虎之	190
ムコ多糖症 II 型	田中あけみ	192
ムコ多糖症 III 型	鈴木康之	194
ムコ多糖症 IV 型	奥山虎之	196
ムコ多糖症 VI 型	古城真秀子	198
ムコ多糖症 VII 型	田中あけみ	200
オリゴ糖症		
フコシドーシス	赤木幹弘	202
α マンノシドーシス	酒井規夫	204
β マンノシドーシス	酒井規夫	206
アスパルチルグルコサミン尿症	櫻庭 均	208
Schindler 病/Kanzaki 病	神崎 保	210
シアリドーシス	松田純子	212
ガラクトシアリドーシス	伊藤孝司	214
スフィンゴリピドーシス		
GM1 ガングリオシドーシス	小林博司	216
GM2 ガングリオシドーシス	小林博司	218
異染性白質ジストロフィー	田嶋華子	220
Niemann-Pick 病 A 型・B 型 (酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症)	高橋 勉	222
Gaucher 病	井田博幸	224
Fabry 病	小林正久	226
Krabbe 病	酒井規夫, モハマド・アリフ・フセイン	228
Farber 病 (セラミドーシス)	田嶋朝子	230
マルチプルスルファターゼ欠損症	高木篤史, 右田 真	232
ムコリピドーシス		
ムコリピドーシス II 型・III 型	大友孝信	234

糖蓄積症		
Pompe 病	衛藤義勝	236
脂質蓄積症		
Niemann-Pick 病 C 型	高橋 勉	238
Wolman 病とコレステロールエステル蓄積症	奥山虎之	240
ライソゾーム膜転送障害		
シスチノーシス	小須賀基通	242
Salla 病 (遊離シアル酸蓄積症)	有賀賢典	244
神経セロイドリポフスチン症	浜野晋一郎	246
7 章 ペルオキシソーム病		
ペルオキシソーム形成異常症		
Zellweger spectrum	下澤伸行	248
rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1	下澤伸行	250
単独酵素欠損症		
副腎白質ジストロフィー	鈴木康之, 下澤伸行	252
ペルオキシソーム β 酸化酵素欠損症	下澤伸行	254
Refsum 病, rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 2・3	下澤伸行	257
8 章 金属代謝異常		
Wilson 病	清水教一	260
Menkes 病	児玉浩子	262
無セルロプラスミン血症	清水教一	264
ヘモクロマトーシス	清水教一	266
モリブデン補酵素欠損症, 亜硫酸酸化酵素欠損症	早坂 清	268
腸性肢端皮膚炎	児玉浩子	270
9 章 色素代謝異常		
先天性ポルフィリン症	堀江 裕	272
Gilbert 症候群, Crigler-Najjar 症候群 I 型・II 型	早坂 清	274
Dubin-Johnson 症候群, Rotor 症候群	早坂 清	276
10 章 胆汁酸・ステロール代謝異常		
胆汁酸生合成異常症	木村昭彦	278
11 章 タンパク質グリコシル化異常		
先天性グリコシル化異常症	玉崎章子, 大野耕策	280

12章 プリン・ピリミジン代謝異常

プリン代謝異常症

HPRT 欠損症 (Lesch-Nyhan 症候群)	山田裕一	282
アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症	谷口敦夫	284
ホスホリボシルピロリン酸シンターゼ亢進症	飯笹泰藏	286
キサントシン尿症	市田公美	288
ADA 欠損症, PNP 欠損症	大倉有加, 有賀 正	290
尿酸トランスポーター異常症	櫻井裕之	294

ピリミジン代謝異常症

遺伝性オロト酸尿症 (UMP 合成酵素欠損症)	鷺見 聡	296
ジヒドロピリミジン脱水素酵素欠損症	中島葉子	298
ジヒドロピリミジナーゼ欠損症, β -ウレイドプロピオナーゼ欠損症	中島葉子	300

13章 ビタミン代謝異常

葉酸代謝異常

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症, グルタミン酸ホルムイミノ トランスフェラーゼ欠損症, 先天性葉酸吸収不全症	呉 繁夫	302
---	------	-----

コバラミン代謝異常

コバラミンの吸収・転送障害	坂本 修	304
細胞内コバラミン代謝異常症	坂本 修	306

ビタミンB₆代謝異常

ピリドキシン依存性けいれん— α -アミノアジピン酸セミアルデヒド 脱水素酵素欠損症	菅野潤子	308
ピリドキシン不応性けいれん—ピリドキシン (ピリドキサミン) 5'-リン酸オキシダーゼ欠損症	菅野潤子	310

14章 腎・尿細管機能異常

ネフローゼ症候群

先天性ネフローゼ症候群 (フィンランド型)	綾 邦彦	312
常染色体劣性巣状糸球体硬化症, 常染色体優性巣状糸球体硬化症	飯島一誠	314

Alport 症候群

Alport 症候群	仲里仁史	316
------------------	------	-----

尿細管疾患

Dent 病	仲里仁史	318
Lowe 症候群	関根孝司	320
腎性低尿酸血症	関根孝司	322
Bartter 症候群	野津寛大	324
Gitelman 症候群	野津寛大	328
腎尿細管性アシドーシス	五十嵐 隆	330
腎性尿崩症	服部希世子, 仲里仁史	332

嚢胞性疾患

ネフロン癆	竹村 司	334
多発性嚢胞腎	中西浩一, 吉川徳茂	336

15章 血漿タンパク異常

血友病 A	野上恵嗣	338
血友病 B	野上恵嗣	340
その他の先天性凝固因子欠損症	野上恵嗣	342
von Willebrand 病	野上恵嗣	344
α_1 アンチトリプシン欠損症	成高中之, 鈴木光幸, 清水俊明	346
家族性アミロイドーシス	安東由喜雄	348

16章 神経伝達物質異常

BH₄ 代謝異常

瀬川病 (GTP シクロヒドロラーゼ I 欠損症)	新宅治夫	350
---------------------------	------	-----

カテコールアミン代謝異常

チロシン水酸化酵素欠損症, 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症	新宅治夫	352
モノアミン酸化酵素 (MAO) 欠損症	新宅治夫	354
ドーパミン β 水酸化酵素 (DBH) 欠損症	新宅治夫	356

GABA 代謝異常

SSADH 欠損症, GABAT 欠損症	新宅治夫	358
----------------------	------	-----

17章 脂質代謝異常

原発性高カイロミクロン血症	後藤田貴也	360
家族性リポタンパクリパーゼ (LPL) 欠損症	後藤田貴也	362
家族性アポタンパク C II 欠損症	後藤田貴也	364
原発性 V 型高脂血症	後藤田貴也	366
家族性高コレステロール血症ホモ型・ヘテロ型	岡田知雄	368
常染色体劣性高コレステロール血症	斯波真理子	372
多遺伝子性高コレステロール血症	斯波真理子	374
家族性複合型高脂血症 (脂質異常症)	太田孝男	376
家族性 III 型高脂血症 (脂質異常症)	原 光彦	378
アポリポタンパク E 異常症・欠損症	原 光彦	380
内因性高トリグリセリド血症	土橋一重	382
無 β リポタンパク血症, 家族性低 β リポタンパク血症	知念安紹	384
Tangier 病	松永 彰, 加藤純子	386
アポリポタンパク A-I 欠損症・異常症	松永 彰, 古山正大	388
CETP 転送タンパク欠損症	鈴木 朗, 長坂博範	390
HTGL 欠損症	高木敦子, 池田康行, 鈴木 朗, 平野賢一	392
ATGL 欠損症	平野賢一, 鈴木 朗	394

FIC1 欠損症	長坂博範, 平野賢一	396
家族性 LCAT 欠損症	黒田正幸, 武城英明	398

18章 内分泌異常

くる病をきたすビタミンD・カルシウム・リン代謝異常症		
くる病をきたすビタミンD・カルシウム・リン代謝異常症	道上敏美	400
先天性骨系統疾患		
骨形成不全症	高木優樹, 長谷川奉延	402
副腎ステロイドホルモン合成酵素欠損症		
21-水酸化酵素欠損症, その他の酵素欠損症	田島敏広	404
高インスリン性低血糖症		
高インスリン性低血糖症	依藤 亨	407

19章 結合組織異常

Ehlers-Danlos 症候群	渡邊 淳, 島田 隆	410
低フォスファターゼ症	竹谷 健	412

20章 その他

嚢胞性線維症 (腭嚢胞線維症)	鈴木光幸, 清水俊明	414
セリアック病など	工藤孝広, 清水俊明	416

コラム MSUD 間欠型の発症病態—10年の研究から得られた確かな手ごたえ	犬童康弘	41
小児科医は常に先天代謝異常症の可能性を念頭に診断を進めよう!	奥山虎之	201
ライソゾーム病の造血幹細胞移植は酵素補充療法の一つである	奥山虎之	207

略語一覧	418
------------	-----

索引	431
----------	-----

先天代謝異常症のスクリーニングテスト

新生児マススクリーニングとは

新生児マススクリーニング（新生児 MS）とは、知らずに放置するとやがて障害が出てくるような先天代謝異常を生後早期に発見して、発症前に治療介入して障害を予防する事業である。1963 年に Guthrie が、血液濾紙を使う「Guthrie テスト」を開発した。これ以後「マススクリーニングによる障害予防」という新しい概念が世界に普及するようになった。新生児 MS は、原則としてすべての新生児を対象に公的事业として行われる。

対象疾患の要件

新生児 MS は、できるだけ多くの疾患を発見すればよいというものではない。対象疾患には一定の要件がある。表 1 に示すような Wilson-Jungner の集団健診事業の基準が有名である¹⁾。新生児 MS 対象疾患もこれに準じている。

要約すると、放置すれば重大な健康被害が発生する、発症前に発見できる、治療法が用意されている、非侵襲的な検査である、費用対効果が適切である、偽陽性・偽陰性が少なく倫理的、社会的に受け入れられる疾患である、などの要件である。

日本の新生児マススクリーニング

日本では 1977 年より全国実施されて以来 30 年余りの間に、4 千万人以上の新生児が検査を受け、1 万人以上の小児が障害から免れたといわれている²⁾。

これまで日本の新生児 MS では、表 2 に示す 6 疾患を対象としてきた。検査法は、Guthrie 法のほか、酵素法、HPLC 法、ELISA 法などが用いられる。日本における発見頻度、治療効果、費用便益も明らかになっている。先天性甲状腺機能低下症の頻度は 3,000 人に 1 人と高く、治療費が安価で、治療効果も優れているので費用便益はきわめて良い³⁾。

タンデムマスによるマススクリーニング

1990 年代から、タンデムマス法という質量分析を導入した新生児 MS 法が開発された。タンデムマス法

表 1 集団検診のための Wilson-Jungner の古典的基準 (WHO, 1968)

1. 放置すると重大な健康被害をもたらしうる
2. 自然歴の明らかな疾患である
3. 効果的な治療法がある
4. 発症前に診断できる
5. 受け入れられる適切な検査法がある
6. 集団に対して受け入れられる社会的合意がある
7. 診断・治療のための施設が利用可能である
8. 患者、陽性者のフォローアップ体制が整備されている
9. 費用対効果バランスが適切である
10. 事業の意味、内容に関して受検者の同意が得られている

表 2 日本でこれまで行われてきたマススクリーニングの対象疾患と発見頻度

疾患	頻度	費用便益	検査法
1) フェニルケトン尿症	1 : 7 万	○	Guthrie 法,
2) メーブルシロップ尿症	1 : 50 万	△	酵素法,
3) ホモシスチン尿症	1 : 80 万	△	HPLC 法
4) ガラクトース血症 (全体)	1 : 3 万 *		Beutler 法,
(1 型)	(1 : 80 万)	△	Paigen 法,
(2 型)	(1 : 60 万)	△	酵素法
5) 先天性甲状腺機能低下症	1 : 3,000	◎	ELISA 法
6) 先天性副腎過形成	1 : 2 万	○	

* ガラクトース高値の多くは酵素欠損でなく、門脈奇形やシトリン欠損症などの二次性的のもので、真の先天性ガラクトース血症はきわめてまれである。

費用便益 ◎ : 非常に良い, ○ : 良い, △ : あまり良くない。

によって対象疾患数は飛躍的に拡大できる。1990 年代後半から徐々に世界に普及している。

タンデムマス法では、従来と同じ血液濾紙が使用でき、1 検体あたりの分析時間は短く (約 2 分)、1 台の機器で年間 5~6 万検体を分析できる。ランニングコストも安価で、従来の Guthrie 法に比べ、偽陽性が少ない。なお、これまでの対象 6 疾患のうち、ガラクトース血症、2 つの内分沁疾患はタンデムマス法では検査できないので、これまでと同様の方法で検査する必要がある。

対象疾患

タンデムマス分析では、アミノ酸とアシルカルニチンが同時測定される。アミノ酸所見からアミノ酸代謝

異常症，アシルカルニチン所見から有機酸代謝異常症，脂肪酸代謝異常症がスクリーニングできる。従来のアミノ酸代謝異常3疾患もこれに含まれるので，Guthrie テストは不要になる。

有機酸代謝異常症は，アミノ酸の中間代謝過程の代謝異常のために有機酸が蓄積し，ケトアシドーシス発作などを起こす疾患である。脂肪酸代謝異常症は， β 酸化障害によってエネルギー産生障害を起こす。心不全，低血糖をきたす重症型，ふだんは正常で感染などを契機に急性脳症，突然死を起こす病型もある。また学童期，成人以後に全身倦怠，筋力低下，筋肉痛などを起こす遅発型もある。

タンデムマス法では20～30種類の疾患が発見できるが，日本では見逃しが少なく，早期発見による効果が認められると判定した16疾患を「一次対象疾患」としている。一方，現時点では見逃し例が相当数あり，また発見しても治療効果が十分と認められないものを「二次対象疾患」として引き続き検討を続けることとしている⁴⁾。

マススクリーニングの対象疾患と今後の拡大

先天代謝異常の頻度はしばしば民族差が大きく，経済状況，医療環境も異なるため新生児MSの対象疾患は世界共通ではない。現在実施されている疾患，一部の国，地域に特有の対象疾患，および検討中の疾患を表3に示す。たとえば，グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症は，東南アジアなどでは60人に1人と高頻度である。嚢胞線維症は白人で3,000に1人である。鎌状赤血球症（ヘモグロビン異常症）は黒人に多い。これらは日本ではほとんど皆無である。

現在検討中の疾患として，重症複合免疫不全症（SCID），Wilson病，ライソゾーム病（ムコ多糖症，Fabri病，Pompe病など）がある。

マススクリーニングは正常新生児を対象とした事業である。早期発見しても救えないケース，反対に軽症型のため無治療ですむケースもある。小児の疾患は治

表3 世界で行われているマススクリーニング

マススクリーニング疾患	備考
1) フェニルケトン尿症	白人に多い。シンボリックな疾患
2) メープルシロップ尿症	日本人ではきわめてまれ
3) ホモシスチン尿症	日本人ではきわめてまれ
4) ガラクトース血症	酵素欠損症はまれ。門脈形成異常などのほうが多い
5) 先天性甲状腺機能低下症	世界的に最も頻度の高い疾患
6) 先天性副腎過形成症	2番目に多い内分泌疾患
7) 有機酸・脂肪酸代謝異常症	タンデムマス（アミノ酸代謝異常，尿素回路異常も）
8) ビオチンダーゼ欠損症	白人に比較的多い
9) G6PD 欠損症	赤道地帯に多い（数十人に1人。核黄疸の原因となる）
10) 鎌状赤血球症	黒人，中近東，インドに多い
11) 嚢胞線維症	白人に多い（約3千人に1人）
12) チロシン血症 I 型	フランス系に多い（タンデムマスで可能）
13) ライソゾーム病	ムコ多糖症，Fabri病，Pompe病など
14) Wilson病	現時点では技術的課題あり（頻度は約3～4万人に1人）
15) SCID 欠損症	免疫不全症。PCR法で米国などで普及中
16) 胆道閉鎖症	便カラーカード（頻度は1万人に1人）
17) その他（感染症）	HIV・CMV 感染症など

G6PD：グルコース-6-リン酸脱水素酵素，SCID：重症複合型免疫不全症。

療よりも予防である。将来，新生児MSの拡大を図る際，倫理的・社会的検討が必要である⁵⁾。

●文献

- 1) Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization, Geneva. 1968. p.163.
- 2) 成瀬浩，山口清次. 臨床精神医学 2004；33：1453-60.
- 3) 山口清次. 小児内科 2009；41（増刊）：16-21.
- 4) 山口清次. 小児科 2012；53：1101-10.
- 5) 松田一郎. 日本マス・スクリーニング学会誌 2009；19：189-215.

(山口清次)

高チロシン血症 I 型

SUMMARY

チロシンは食事に含まれるアミノ酸の一つとして、またフェニルアラニンの代謝産物として得られる。生体内でフェニルアラニンはフェニルアラニン水酸化酵素によってチロシンへと変換される。チロシンはチロシニアミノ基転移酵素によって4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、続いて4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼによってホモゲンチジン酸、ホモゲンチジン酸酸化酵素によってマレイルアセト酢酸、マレイルアセト酢酸イソメラーゼによってフマリルアセト酢酸、フマリルアセト酢酸ヒドラーゼによってフマル酸とアセト酢酸に分解される (図 1)。

高チロシン血症には種々の原因があり、I 型、II 型、III 型の3つの病型に分類されている (p.31 表 1 参照)。これらの疾患は、遺伝的・酵素学的に別の疾患であり、臨床症状出現の機序も異なる。遺伝形式はいずれも常染色体劣性である。高チロシン血症 I 型 (OMIM #276700) はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ (FAH) が欠損することで発症する。

代謝障害と病態

I 型では酵素欠損の結果、細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸の毒性により種々の病態が生じる。肝細胞では遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、アポトーシス、染色体の不安定と癌化が生じている。患者における低血糖、アミノ酸やその他の代謝障害、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。また高い頻度で若年性肝細胞癌が出現するのは、染色体の不安定性に関連している。さらにアポトーシスによる細胞死は最終的に肝不全へと進む。近位尿細管細胞においても細胞障害と機能障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどの Fanconi 症候群が発症する。その結果、低リン血症性くる病が出現

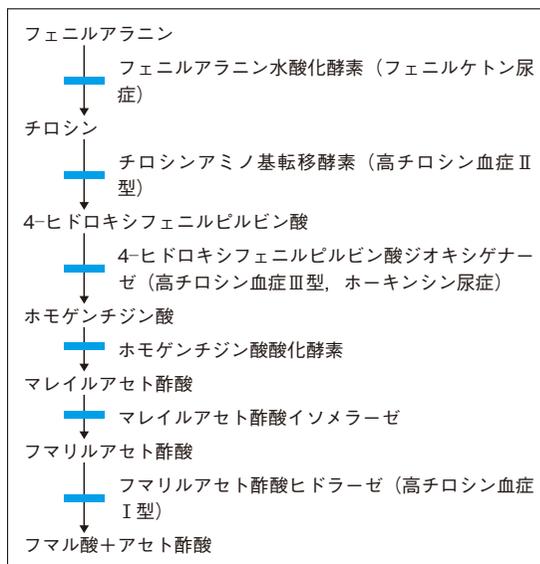


図 1 遺伝性高チロシン血症の代謝障害部位

する。

臨床症状、臨床病型

高チロシン血症 I 型の細胞障害は肝実質細胞と近位尿細管細胞に限られ、臨床像では進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。病型は急性型、亜急性型と慢性型に分けられる。

- ①急性型：生後数週から、肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸などがみられる。重症例では肝不全へ進行し、生後 2~3 か月で死亡または肝移植が必要になる。肝腫瘍を発生する症例も多く、多発性腫瘍も報告されている。
- ②亜急性型：生後数か月から 1 年程度で肝障害が明らかになる。
- ③慢性型：緩やかに進行する肝腫大、肝機能障害がみられ、肝硬変、肝不全に至る。

いずれの病型でも腎尿細管機能障害 (Fanconi 症候群) が出現し、低リン血症性くる病、ビタミン D 抵抗性くる病などの所見が認められる。このほか、ス

クシニルアセトンがアミノレブリン酸デヒドラターゼを強く阻害する結果、腹痛発作、ポリニューロパチーなどの急性間欠性ポルフィリン症に類似した症状が出現する。数日から1週間程度続く激しい痛みは、neurologic crises とよばれている。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。

診断

高チロシン血症 I 型の診断では肝障害の存在を知ることが重要である。

一般臨床検査では、血清トランスアミナーゼの上昇などの肝機能障害、凝固因子の合成低下による凝固障害の所見、低リン酸血症、糖尿、タンパク尿などの腎尿細管機能障害に一致する所見が認められている。また、血清中 α フェトプロテイン (AFP) の著明な増加が特徴的である。血中アミノ酸分析では、チロシンのほかメチオニン、セリン、スレオニンなどの多くのアミノ酸が上昇する。尿中アミノ酸分析では、チロシンの排泄増加のほか、多くのアミノ酸の排泄が増加している。ポルフィリン代謝障害の結果、尿中には δ アミノレブリン酸の排泄が増加する。画像診断では肝腫大、肝硬変や脂肪肝の所見がみられる。肝生検では著明な肝構築の乱れ、さまざまな異常形態を呈する肝細胞、脂肪肝などが認められる。しかし、これらの所見は非特異的であり、確定診断には至らない。

確定診断に向けた検査では、尿有機酸分析でチロシン代謝産物である 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ピルビン酸などの増加のほか、スクシニルアセトンの増加を明らかにする。尿中スクシニルアセトンの増加は診断的な価値がある。また、酵素診断は肝細胞、培養皮膚線維芽細胞を検体として、フマリルアセト酢酸ヒドラターゼ活性を測定する。これらの尿中有機酸分析や酵素診断を行うことで診断を確定することができる。

治療

チロシン高値の患者は I 型、II 型、III 型とその他の原因による高チロシン血症の鑑別を対症療法と同時に行う。新生児期には臓器障害がなければ基本的には経過観察する。

I 型では肝障害の進行を早期に防止することが重要であり、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害薬 (NTBC, Orfandin[®]) を使用し、食事療法 (低フェニルアラニン・低チロシン食) を併用する。早期に治療を開始した例では肝移植を回避できる可能性がある。

治療の効果判定には、血清 AFP、一般肝機能検査が有効である。血清 AFP はよく病像を反映するので、これを正常範囲に保つことができれば予後は期待できる。NTBC を使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。また、NTBC を使用した例でも肝細胞癌の発生例では肝移植が行われる。NTBC は日本国内での入手が困難であるので、海外で発売されている Orfandin[®] の輸入が必要となる。

予後

I 型での合併症である肝細胞癌および低リン血症性くる病の治療が問題となる。NTBC で早期治療を行った症例でも肝細胞癌が発生することが知られている。そこで、治療中は常に肝細胞癌の早期発見に努めるべきである。NTBC 治療の効果が得られれば予後は期待できる。

●文献

- 1) Mitchell GA, et al. Hypertyrosinemia. In : Scriver CR, et al, editors. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Metabolic Disease. 8th ed. New York : McGraw-Hill ; 2001. p.1777-805.
- 2) Gropme M, et al. Genes Dev 1993 ; 7 : 2298-307.
- 3) Endo F, et al. J Biol Chem 1997 ; 272 : 24426-32.
- 4) Nakamura K, et al. J Nutr 2007 ; 137 : 1556S-60S ; 1573S-5S.
- 5) Lindstedt S, et al. Lancet 1992 ; 340 : 813-7.

(中村公俊, 遠藤文夫)

ホモシスチン尿症（I型）

SUMMARY

ホモシスチン尿症 I 型 (OMIM #236200) は、シスタチオンinβ合成酵素 (CBS) の遺伝的な異常によりメチオニンの代謝産物であるホモシステインが体内に蓄積し、尿中にホモシスチンが大量に排泄される常染色体劣性遺伝疾患である¹⁾。臨床的には、ビタミン B₆ (B₆) の大量投与に反応する B₆ 反応型と反応しない B₆ 不応型があるが、欧米では約 44% が B₆ 反応型である。主要症状は、ホモシステイン蓄積とシステイン欠乏によると考えられている、眼、中枢神経系、骨格系、血管系の障害である。

現在、日本では、新生児マススクリーニング (NMS) の対象疾患であり、NMS によるホモシスチン尿症の患者発見頻度は、約 90 万人に 1 人である。しかし、NMS ではメチオニン高値を指標としているため、B₆ 反応型ホモシスチン尿症が見逃されている可能性が高く、実際の発生頻度はこれよりも高いと考えられる。

代謝障害と病態

CBS は、ピリドキサルリン酸を補酵素としてホモシステインとセリンからシスタチオンinを合成する酵素である (図 1)。CBS の異常により基質であるホモシステインが蓄積し、ホモシステインは酸化されて 2 分子でホモシスチンを生成する。血液中に増加したホモシスチンは、尿中に排泄される。また、蓄積したホモシステインは再メチル化を受けてメチオニンに変換され、高メチオニン血症を呈する。

本症の主要死因である血栓症の原因として、ホモシステインの血小板機能、血管内皮細胞や凝固因子などへの影響が検討されているが、血栓症の原因は、単独ではなく複数の要因が関与していると考えられている。最近、ホモシステインのタンパク質リシン残基との結合によるタンパクの機能異常、とくに凝固系に関して

は、ホモシステイン結合フィブリノーゲン増加が血栓症の原因となっている可能性が報告²⁾されている。

CBS 遺伝子は 21q22.3 に局在し、その翻訳領域は 551 個のアミノ酸をコードしている。これまで 100 種類以上の病因遺伝子変異が同定されている。

臨床症状、臨床病型

出生時には異常は認められず、年齢とともに症状が出現してくる。NMS での見逃し例や発見できない B₆ 反応型もあるため、本症を疑わせる症状が認められた場合には、NMS の結果が正常であっても本症を疑い検査を進めていく必要がある。

①**眼症状**：水晶体脱臼で、下方偏位が多いのが特徴である。3 歳未満での出現はまれであるが、B₆ 非反応型で 6 歳までに、B₆ 反応型で 10 歳までに約 50% の患者に出現する。その他、近視、緑内障、網膜異常なども認められる。

②**中枢神経**：最も多く認められる症状は知的障害で、未治療患者の知能指数は、B₆ 非反応型で平均 56、反応型で 78 と報告³⁾されている。約 20% の患者で大発作様のけいれんが報告されているが、けいれん発作を認めない患者でも脳波異常を認めることが多い。行動異常や精神症状も約半数の患者で認められている。

③**骨格異常**：高身長、クモ状指や側彎症などの Marfan 症候群様の体型を呈することが多く、骨粗鬆症の頻度も高い。

④**血栓症**：血栓症は本症の主要死因であり、年齢、部位を問わず発生する。約半数の未治療患者では 25 歳までに血栓症発作の既往があると報告されている。

診断

①**一般検査**：血小板機能検査などの凝固機能検査が行われる。

②**特殊検査**：血漿・尿中アミノ酸分析において、メチオニンやホモシステイン・ホモシスチン値の増加を認めることで確定診断されることが多い。しかし、血漿ホモシステインは血漿タンパクと結合しやすいため、

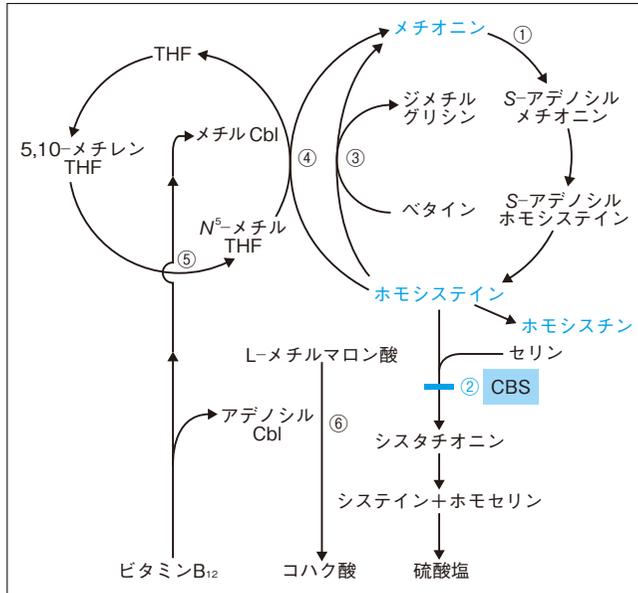


図1 メチオニン関連代謝経路

THF: テトラヒドロ葉酸, Cbl: コバラミン.

①メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ, ②シスタチオニンβ合成酵素(CBS), ③ベタインホモシステインメチル基転移酵素, ④メチオニン合成酵素(5-メチル THF-ホモシステインメチルトランスフェラーゼ), ⑤メチレン THF 還元酵素, ⑥メチルマロニル CoA ムターゼ.

血漿アミノ酸分析では、タンパク結合型を含む総ホモシステインを測定する必要がある。尿中ホモシチンの測定では、室温放置によりその濃度が変化するため新鮮尿を用いることが重要である。

B₆ 反応性の診断のための B₆ 大量投与は、生後 6 か月ころ (体重 8 kg 前後) と体重が 12.5 kg となる 2~3 歳時に実施⁴⁾ される。

③確定診断: 培養皮膚線維芽細胞や培養リンパ芽球細胞を用いた酵素活性測定や遺伝子診断でなされる。

治療

①食事療法: 低メチオニン・高シスチン食が基本であり、1997 年に発表された暫定治療指針に記載されている摂取メチオニン・シスチン量を目安に開始して、空腹時血中メチオニン 1 mg/dL 以下を目標に食事内容の変更が行われている。しかし、症状発現に關与しているのはホモシステインであるため、血漿総ホモシステインを指標として治療を行うことが勧められる。

②薬物療法: 食事療法のみでは治療目標を維持することが困難な場合には、ベタイン療法 (国内治験中) を併用する。ベタイン療法で総ホモシステインが正常化した場合でも、食事療法を緩和すると総ホモシステインの再上昇が認められるため、食事療法の緩和はでき

るだけ行うべきでない。ベタイン療法により血中メチオニンが 40 mg/dL 以上となり、進行性の脳浮腫をきたした症例⁵⁾ もあり、ベタイン療法中は、血中メチオニンを 20 mg/dL 以下に維持することが必要である。

血中ホモシステインの低下が十分でない場合には、血栓症の予防のためにジピリダモールやアスピリンの投与が試みられているが、長期的効果については評価が定まっていない。

B₆ 反応型では、B₆ の大量投与が有効である。

予後

NMS 開始以後、予後は大幅に改善している。

●文献

- 1) Mudd SH, et al. Disorders of transsulfuration. In: Valle E, et al, editors. The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases (<http://www.ommbid.com/>)
- 2) Jakubowski H, et al. FASEB J 2008; 22: 4071-6.
- 3) Mudd SH, et al. Am J Hum Genet 1985; 37: 1-31.
- 4) 黒田泰弘ほか. 新生児マス・スクリーニング検査で発見されたホモシチン尿症の治療法の再検討. 厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成 7 年度研究報告書. 1996. p.137-42.
- 5) Yaghmai R, et al. Am J Med Genet 2002; 108: 57-63.

(伊藤道徳)

HPRT 欠損症 (Lesch-Nyhan 症候群)

SUMMARY

プリンサルベージ酵素 HPRT (ヒポキサンチン グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ, OMIM *308000) が, 先天性にほぼ完全に欠損すると, プリン体の *de novo* 合成が上昇し, 高尿酸血症をきたす (図 1) ほか, 不随意運動, 筋硬直, 精神遅滞, 特有の自咬症を呈する Lesch-Nyhan 症候群 (OMIM #300322) を発症する. 一方, 部分欠損 (OMIM #300323) では, 高尿酸血症が重症の痛風や急性腎不全の原因となり, 神経症状を伴う症例もみられる.

HPRT 遺伝子 (*HPRT1*) 欠損症は X 連鎖劣性遺伝で, 頻度は男児出生 10 万人に 1 人程度で人種差は認められない. 症状の重篤さから患者が子孫を残すことはなく, 患者は男性に限られるのが通常であるが, X 染色体不活性化の偏りが原因で, ごくまれに女兒にも発症する. 原因遺伝子変異は多種多様で, さまざまな報告がある. 最新情報は, 国際研究グループによるウェブサイト (www.lesch-nyhan.org) で紹介されている.

代謝障害と病態

Lesch-Nyhan 症候群は HPRT の完全欠損に起因し¹⁾, この酵素の部分欠損が若年性で重症の痛風の原因となる²⁾. HPRT は, ホスホリボシルピロリン酸 (PRPP) の存在下で, ヒポキサンチンまたはグアニンから, IMP または GMP を再合成する (図 1). 尿酸過産生は, 基質のヒポキサンチンやグアニンが再利用されずに尿酸に代謝されることだけではなく, PRPP レベルの上昇とアミドホスホトランスフェラーゼ (ATase) の活性亢進によるプリン体の *de novo* 合成の過剰に由来する.

中枢神経症状の原因については不明な点が多いが, ドパミン作動性神経終末の分枝化が障害されると考えられている.

臨床症状, 臨床病型

HPRT 欠損症は, 高尿酸血症に高尿酸尿症や欠損のさまざまな神経症状を併発する. 典型的な症候群で, 不随意運動, 筋硬直, 精神遅滞, 特有の自咬症を呈する最も重篤な LND (Lesch-Nyhan 病), 神経症状を有するが LND に特異な自咬症のみられない HRND (HPRT-related neurological dysfunction), 高尿酸血症のみで神経症状や行動異常を伴わない HRH (HPRT-related hyperuricemia) に分類される.

診断

①臨床診断: LND の臨床症状はきわめて特徴的で, 舞踏病アテトーゼを伴う精神発達遅滞, 自傷行為, 高尿酸血症の症状があれば本症を疑う. 尿中や血液中の尿酸値上昇や, 尿酸/クレアチニン比の上昇が参考となる.

②酵素学的診断: LND では通常, 赤血球 HPRT 活性が正常対照群の 1% 以下となり, 溶血液中の活性を測定して欠損症を確定診断する. 保因者であるヘテロ接合体の女性の赤血球 HPRT 活性は, 酵素欠損の赤血球が選択的に淘汰されるため, 一般的に健常人と差はない. 酵素活性が正常だからといって保因者でないとすることがないように注意が必要である.

③遺伝子診断: HPRT 遺伝子 (*HPRT1*) は X 染色体長腕に座位し, 9 つのエクソンに分かれ, 218 のアミノ酸をコードしている. HPRT の遺伝子変異は多様性に富み, 世界中で現在報告されている原因変異は 300 例以上に及んでおり, 大部分の家系で異なる変異が発見されている^{3,4)}.

④出生前診断: 家系の保因者診断や出生前診断を遺伝子診断で行うには, 各家系での変異をあらかじめ特定しておくこと, 変異に応じた簡便で的確な検出法の確立が不可欠である. 変異に応じた制限酵素部位の変化を利用した PCR 産物の制限酵素切断片長多型 (RFLP) による変異の検出が有効である. また, 数十塩基から数百塩基の欠失や挿入のある場合は PCR 産

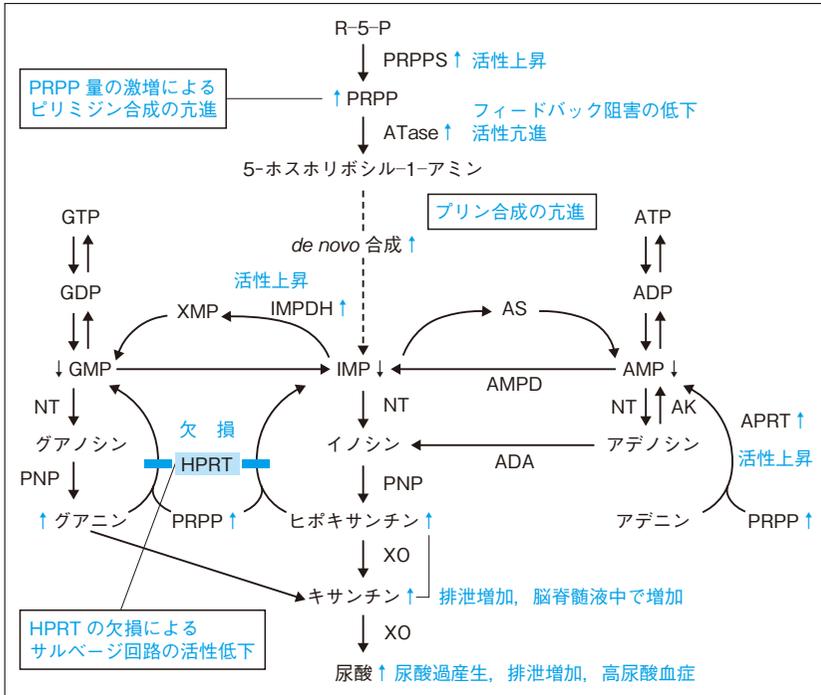


図1 ヒトのプリン代謝経路と HPRT 欠損による代謝異常
 HPRT: ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ, APRT: アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ, PRPPS: ホスホリボシルピロリン酸合成酵素, ATase: アミドホスホリボシルトランスフェラーゼ, AMPD: AMPデアミナーゼ, ADA: アデノシンデアミナーゼ, AK: アデノシンキナーゼ, IMPDH: IMP脱水素酵素, PNP: プリンヌクレオシドホスホリラーゼ, NT: 5'-ヌクレオチダーゼ, XO: キサンチンオキシダーゼ, R-5-P: リボース5-リン酸, PRPP: ホスホリボシルピロリン酸。色文字は欠損症における変動。↑: 増加, 上昇, 亢進, ↓: 減少, 低下, ■: 欠損。

物の長短で遺伝子変異が検出できる。大きな欠失や挿入、転座や逆位がある場合は、変異に特異的な PCR 断片と、正常 PCR 断片をそれぞれ増幅して判定する。

治療

①高尿酸血症の治療：尿酸のコントロールが、痛風関節炎、尿路結石、腎不全などの症状を予防するのに必須となる。十分な水分を摂取して尿量を増加させ、尿酸を尿中に排泄し、小さな結石などを洗い流す。尿アルカリ化薬の投与も有効である。とくに嘔吐や発熱時の脱水症状の回避に注意が必要である。アロプリノールの投与が有効で、尿酸産生を低下させる。尿酸排泄促進薬の投与は、腎結石のリスクを高めるので避けたほうがよい。

②神経症状と行動異常の治療：高尿酸血症が改善しても、神経症状の改善はみられない。筋硬直や運動遅滞の改善は困難で、自傷行為を伴う行動異常の治療も容易でないが、まず物理的拘束による保護が重要で、先

の尖った危険物を遠ざけ、車椅子の鋭利な部分はすべて保護する。指咬みや殴打の予防で、肘に添え木を当てたり、リップガードやマスクの装着なども工夫されている⁵⁾。

予後

31 歳死亡患者の剖検脳には、Alzheimer 病に匹敵する神経原線維変化がみられ、早期加齢化が推測される。

●文献

- 1) Seegmiller JE, et al. Science 1967 ; 155 : 1682-4.
- 2) Kelley WN, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1967 ; 57 : 1735-9.
- 3) Jinnah HA, et al. Mutat Res 2000 ; 463 : 309-26.
- 4) Yamada Y, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2011 ; 30 : 1248-55.
- 5) Torres RJ, Puig JG. Orphanet J Rare Dis 2007 ; 2 : 48, doi : 10.1186/1750-1172-2148.

(山田裕一)

先天代謝異常ハンドブック

2013年3月12日 初版第1刷発行©

〔検印省略〕

総編集 ———— えんどうふみ お
遠藤 文夫
専門編集 ———— やまぐちせいじ おおうらとしひろ おくやまとらゆき
山口清次, 大浦敏博, 奥山虎之

発行者 ———— 平田 直

発行所 ———— 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

DTP 製作 ———— 株式会社明昌堂

装丁 ———— 花本浩一 (麒麟三隻館)

カバー写真提供 — amana images

印刷・製本 ———— 三報社印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co.,Ltd.

Printed in Japan

ISBN 978-4-521-73694-5

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

JCOPY < (株) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(株) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。
