

## 232 カーニー複合

### ○ 概要

#### 1. 概要

カーニー複合(Carney 複合)は、粘液腫、皮膚の色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめ、1985 年に名付けられた疾患概念であり、このうち2つ以上の症候があれば臨床的に診断されてきた。クッシング症候群、先端肥大症、女性化乳房、思春期早発症、内分泌腺腫瘍など内分泌疾患の合併が多く、それらを契機として診断に結びつくことが多いのも特徴とされる、多発性腫瘍症候群である。

#### 2. 原因

報告症例の約半数が常染色体優性遺伝形式で、残りは散发例である。原因遺伝子座位として2p16(CNC type2)あるいは 17q2(CNC type1)との連鎖が示唆されており、本疾患には異質性がある。さらに、CNC type1 の原因遺伝子として *PRKAR1A* (*protein kinase A regulatory subunit 1- $\alpha$* ) が 2000 年に同定されているが、CNC type2 の原因遺伝子は未だ同定されていない。

#### 3. 症状

症状、徴候は生下時に出現していることもあるが、診断時の平均年齢は 20 歳過ぎとされる。

##### 1) 皮膚病変

- a. 点状皮膚色素沈着
- b. 皮膚粘膜粘液腫
- c. 青色母斑、類上皮性青色母斑(多発性)

##### 2) 心病変

心粘液腫

##### 3) 内分泌病変

- a. 原発性色素性結節状副腎皮質病変(primary pigmented nodular adrenocortical disease:PPNAD)
- b. 成長ホルモン(GH)産生腺腫による先端肥大症
- c. 甲状腺腺腫・癌

##### 4) 乳房病変

- a. 乳房粘液腫症
- b. 乳管腺腫

##### 5) 男性性器病変

大細胞石灰型セルトリ細胞腫(large-cell calcifying Sertoli cell tumor:LCCSCT)

##### 6) 末梢神経病変

砂腫状黒色神経鞘腫(psammomatous melanotic schwannoma:PMS)

##### 7) 骨病変

骨軟骨粘液腫

#### 4. 治療法

多様な腫瘍の発生に注意し、早期発見に努めることが重要である。通常、心粘液腫に対しては外科的切除、PPNAD によるクッシング症候群に対しては両側副腎摘除、皮膚及び乳房粘液腫に対しては外科的切除、GH 産生下垂体腺腫に対しては外科的切除もしくはソマトスタチンアナログの併用が行われる。

#### 5. 予後

診断時の平均年齢は 20 歳とされ、多発性腫瘍の治療に奏効すれば通常の寿命を全うできるものと思われるが、一部は若年死する。また、罹患男性では妊孕性が低下している可能性があるが、明らかではない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 令和元年度の医療受給者証保持者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(外科治療などの対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(進行性で、年齢が進むにつれて合併症が増えていく可能性がある。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準。)
6. 重症度分類
  - 1)又は2)に該当するものを対象とする。
  - 1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。
  - 2)下記中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授 長谷川奉延

研究分担者 旭川赤十字病院 小児科部長 向井徳男

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする

### カーニー (Carney) 複合の診断基準

#### A. 主要徴候

1. 点状皮膚色素沈着 (口唇、結膜、眼角、外陰部) \*
2. 粘液腫 (皮膚、粘膜) \*\*
3. 心粘液腫 \*\*
4. 乳房粘液腫症 \*\*、又は脂肪抑制 MRI で乳房粘液腫症を疑わせる所見。
5. 原発性色素性結節状副腎皮質病変 (PPNAD) \*\*、又はデキサメサゾン負荷試験 (Liddle 法) における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応。
6. 成長ホルモン産生腺腫 \*\* による先端肥大症。
7. 大細胞石灰型セルトリ細胞腫 \*\*、又は精巣超音波検査での石灰化像。
8. 甲状腺癌 \*\*、又は若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節。
9. 砂腫状黒色神経鞘腫 \*\*
10. 青色母斑、類上皮性青色母斑 (多発性) \*\*
11. 乳管腺腫 (多発性) \*\*
12. 骨軟骨粘液腫 \*\*

(\* 点状皮膚色素沈着については、診断に際し、当該疾病に関する十分な経験が必要であるため、皮膚科専門医による診察が望ましい。)

(\*\* 病理診断で確定したもの)

#### B. 補足診断項目

1. 一親等以内にカーニー (Carney) 複合罹患者の存在
2. *PRKARIA* 遺伝子の不活化変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: A 項目の 1 つ以上と、B 項目の 2 を満たす。

Probable: A 項目の 1 つ以上と、B 項目の 1 を満たす。又は、A 項目のうち 2 つ以上を満たす。

## <重症度分類>

1) 又は2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

主要症状 1 から12のうち、1 つ以上の手術を対象とする。

2)下記に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症:血清 GH 濃度 1ng/mL 未満

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 未満

治療中の合併症がある。

なお合併症の代表は以下のとおりである。心病変による心不全、脳梗塞、その他の塞栓症。内分泌病変によるクッシング症候群、糖代謝異常、高血圧、骨粗鬆症、思春期早発症、女性化乳房。

中等症:血清 GH 濃度 1ng/mL 以上 2.5ng/mL 未満

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以上

臨床的活動性(頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2つ以上の臨床症状)を認める。

重症:血清 GH 濃度 2.5ng/mL 以上

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以上

臨床的活動性及び合併症(軽症の項を参照)の進行を認める。

### ※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。

## 234 ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く。)

### ○ 概要

#### 1. 概要

ペルオキシソーム病は細胞内ペルオキシソームに局在する酵素・タンパクの単独欠損症と、それらのタンパクをペルオキシソームに局在させるために必要な PEX タンパクの遺伝子異常症(ペルオキシソーム形成異常症)の2つに分けられる。これらの遺伝子異常により様々なペルオキシソーム代謝系が障害され、中枢神経系を中心に対象となる臓器に障害を来して多岐にわたる臨床像を呈する。これまでに最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーや、最も重篤かつペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群など 15 の疾患に分類されている。ここでは既に指定難病の対象となっている副腎白質ジストロフィーを除いたペルオキシソーム病を対象とする。

#### <疾患分類>

##### 1. ペルオキシソーム形成異常症(PEX 遺伝子異常症)

- (1)ツェルベーター症候群
- (2)新生児型副腎白質ジストロフィー
- (3)乳児レフサム病
- (4)根性点状軟骨異形成症1型(Rhizomelic chondrodysplasia punctata type1:RCDP type1)

##### 2. 単独欠損症

- (1)副腎白質ジストロフィー
- (2) $\beta$ -酸化系酵素欠損症
  - アシル-CoA オキシダーゼ 1(AOX1) 欠損症
  - D-二頭酵素(DBP) 欠損症
  - ステロールキャリアプロテイン X(Sterol carrier protein X:SCPx) 欠損症
  - 2-メチルアシル-CoA ラセマーゼ(2-Methylacyl-CoA racemase:AMACR) 欠損症
- (3)レフサム病
- (4)プラスマローゲン合成系酵素欠損症
  - 根性点状軟骨異形成症2型、3型(Rhizomelic chondrodysplasia punctata type2、type3:RCDP type2、type3)
- (5)原発性高シュウ酸尿症I型
- (6)アカタラセミア(無カタラーゼ血症)

##### 3. その他

隣接 ABCD1/DXS1357E 欠失症候群(Contiguous ABCD1/DXS1357E deletion syndrome:CADDS)

#### 2. 原因

ペルオキシソームには極長鎖脂肪酸の  $\beta$  酸化やフィタン酸  $\alpha$  酸化、プラスマローゲン合成系、過酸化水素分解系、グリオキシル酸解毒系など生体に必要な多くの代謝系の酵素・タンパクが存在している。それら酵素・タンパクの単独遺伝子異常症では、これまで 10 個の疾患と原因遺伝子が解明されており、それぞれの遺

伝子異常に起因する様々な代謝障害と多岐にわたる臨床像を呈している。一方、それらのタンパクのペルオキシソームへの輸送に関わる PEX 遺伝子異常によるペルオキシソーム形成異常症では、これまで 13 個の原因となる PEX 遺伝子が知られており、臨床的にはペルオキシソーム代謝機能全般の障害により重篤な症状を来す最重症のツェルベーター症候群から、より軽症の臨床型まで存在している。また近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により PEX 遺伝子異常症や/酸化系酵素欠損症で、大脳白質や小脳等の病変に基づく神経症状を呈する臨床亜型が報告されている。

### 3. 症状

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群では、出生直後からの筋緊張低下や異常顔貌を呈し、脳肝腎など全身に重篤な障害を来す。ペルオキシソーム病に共通する症状は認めないが、疾患ごとに発達障害から神経障害(けいれん、知能障害など)、視覚、聴覚の異常から肝臓、腎臓、骨など全身に様々な症状がみられる。発症時期や臨床経過も疾患ごとに異なり、同じ疾患でも症状や重症度には幅がある。

### 4. 治療法

多くのペルオキシソーム病では根治療法としての治療法は確立しておらず、対症療法が中心となっている。その中でもレフサム病でのフィタン酸制限食や、原発性高シュウ酸尿症での肝移植や腎移植、無カタラーゼ血症での口腔内衛生管理が治療法として挙げられている。いずれにしても稀少疾患であるペルオキシソーム病の治療の第一歩は、できるだけ早期に正確に診断することにある。

### 5. 予後

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーター症候群では乳児期早期に死亡するが、他のペルオキシソーム病は疾患により予後は様々である。

## ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(病因遺伝子は解明も病態は不明な疾患が多い。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法が中心で、一部に移植や食事療法がある。)

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり(疾患ごとに研究班で作成。)

#### 6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

「ライゾーム病、ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを含む)における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 臨床検査部総括部長 奥山虎之

## <診断基準>

### ペルオキシソーム形成異常症の診断基準

#### A. 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1～3は12個のPEX遺伝子のどれかに異常をもつツェルベーターガスpektrumとして、臨床的重症度の違いにより、分類されている。4の根性点状軟骨異形成症1型はPEX7遺伝子異常による。

##### 1. ツェルベーター症候群

出生直後よりの筋緊張低下、前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常、白内障や緑内障、角膜混濁、網膜色素変性などの眼科的異常、月齢とともに著明になる肝腫大、腎皮質小嚢胞、関節の異常石灰化に哺乳障害、重度の精神運動発達遅滞、けいれんを呈する。また肝機能障害も伴い、トランスアミナーゼの高値、直接・間接ビリルビンの高値、凝固因子の低下などが経過とともに進行し、多くは乳児期前半に死亡する。

##### 2. 新生児型副腎白質ジストロフィー

ツェルベーター症候群より臨床的に軽症で、顔貌異常も軽微で、出生時の筋緊張低下や眼科的異常、難聴、肝腫大の頻度やその程度も若干軽い。精神運動発達も数か月レベルまでは認めて、その後退行する。また腎嚢胞、関節の石灰化は認めない。ただ新生児けいれんに関してはツェルベーター症候群より重症で、脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり、抗けいれん剤にても極めて難治である。幼児期前半まで生存する。

##### 3. 乳児レフサム病

ツェルベーターガスpektrumの中で臨床的に最も軽症型にあたり、症状の発症や程度も軽い。生後半年以降に気づかれる軽度の顔貌異常や肝腫大以外には、発達も1歳頃までは比較的順調で、伝い歩きから独歩、言語も有意語から会話可能な例もみられる。その後、筋緊張低下や失調歩行から退行を来し、視覚・聴覚異常も明らかになる。網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める。成人生存例も存在する。

##### 4. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化、小頭症、前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞、成長障害を呈し、多くはけいれんや呼吸器感染を繰り返して1、2歳までに死亡する。また皮膚所見として1/3程度に魚鱗癬を認める。

#### B. 検査所見

##### 1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

###### ①極長鎖脂肪酸



ツェルバーガースペクトラムでは C26:0、C25:0、C24:0 などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める。軽症型では、増加の程度も軽度になるが、診断マーカーとしては最も有用である。一方、RCDP type1 では増加を認めない。

#### ②フィタン酸、プリスタン酸

ツェルバーガースペクトラムではフィタン酸、プリスタン酸とも増加する傾向にある。ただし、食事に依存しており、出生時からの哺乳障害を認める重症型では増加しないことがある。一方、RCDP type1 ではフィタン酸の増加は認めるが、プリスタン酸の増加は認めない。

#### ③プラスマローゲン

ツェルバーガースペクトラムでも RCDP type1 でも低下し、その程度は重症度に相関する傾向にある。

### 2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

ツェルバーガー症候群の頭部 CT では側脳室拡大(胎児エコーで見つかることもある)、MRI 画像では髄鞘化障害と脳回形成異常が特徴的で側脳室拡大や脳梁低形成も認める。一方、新生児型副腎白質ジストロフィーの脳画像所見では、形成異常は乏しく、進行性の脳萎縮と白質変性がみられる。また乳児レフサム病の脳 MRI 所見では錐体路、小脳歯状核、脳梁に異常信号が認められ、その後、小脳から大脳白質に広がる症例もみられる。RCDP type1 では軽度の大脳、小脳の萎縮や MRI にて髄鞘化遅延や白質の異常信号、頸椎狭窄などを認める症例も散見される。

### 3. 患者細胞を用いた免疫染色

皮膚生検により培養線維芽細胞等を樹立して、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在を免疫染色で観察する。主にカタラーゼ抗体が用いられており、ツェルバーガースペクトラムでは通常、細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒(ペルオキシソーム)はみられない。ただし、軽症型では対照に比べて少数又はモザイク様に顆粒がみられることがある。一方、RCDP type1 では対照とほぼ同様に観察される。

### 4. 相補性解析

ツェルバーガースペクトラムでは、既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して、カタラーゼ顆粒の出現を認めれば異なる相補性群、出現しなければ同じ相補性群に属するとして、12 個ある相補性群のどれに属するかを決定する。

## C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

### 1. ツェルバーガースペクトラム

#### <新生児期>

ダウン症候群、プラダー・ウィリ症候群、脊髄性筋萎縮症、他の先天性筋疾患、染色体異常症、原因不明の奇形症候群など。

#### <乳幼児期以降>

アッシュャー症候群、レーベル病、コケイン症候群、先天感染症、白質変性を来すライソゾーム病やミトコンドリア病、他の網膜色素変性症、白質変性症、脊髄小脳変性症など。

全経過でペルオキシソーム/酸化酵素欠損症、GADDS、副腎白質ジストロフィー、レフサム病、原発性高シュウ酸尿症1型などのペルオキシソーム病の鑑別は必要である。

## 2. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患(放射線科専門医による骨レ線像の診断が重要)、プラスマローゲン合成酵素欠損症の RCDP type2 及び 3、ツェルバーガースペクトラム、レフサム病などのペルオキシソーム病など。

## D. 遺伝学的検査

### 1. ツェルバーガースペクトラム

12 個の *PEX* 遺伝子 (*PEX1*、*PEX2*、*PEX3*、*PEX5*、*PEX6*、*PEX10*、*PEX12*、*PEX13*、*PEX14*、*PEX16*、*PEX19*、*PEX26*) の変異

### 2. RCDP type1

*PEX7* 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

### 1. ツェルバーガースペクトラム

(1) 症状で述べた項目

(2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の異常

(3) 患者細胞を用いた免疫染色にてペルオキシソームタンパクの局在化異常を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)~(3)の項目を全て満たすもの

② *PEX* 遺伝子変異が同定されたもの

### 2. 根性点状軟骨異形成症1型(RCDP type1)

(1) 症状で述べた項目

(2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定で、フィタン酸の増加及びプラスマローゲンの減少。極長鎖脂肪酸は正常

(3) *PEX7* 遺伝子変異が同定されたもの

Definite としては、(1)~(3)の項目を全て満たすもの

## <診断基準>

### ペルオキシソーム / 酸化系酵素欠損症の診断基準

#### A. 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

##### 1. アシル CoA オキシダーゼ1 (AOX1) 欠損症

新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降のけいれん、発達の遅れと2歳前後からの退行が認められる。顔貌異常は軽度もしくは明らかでない症例も多く、その他の症状としては眼振や視覚・聴覚障害、発育障害などに加えて、約半数に肝腫大を認める。平均生存年齢は5歳(4~10歳)とされているが、成人生存例も見つかっている。

##### 2. D-二頭酵素 (DBP) 欠損症

ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と1か月以内のけいれんを認める。その多くは脳波異常が認められ、一部には点頭てんかんを認める。さらに哺乳不良や成長障害、眼振、視覚・聴覚障害に、ツェルベーター症候群類似の前額突出、大泉門開大、眼間開離、鼻根部扁平、高口蓋、小顎症、耳介低位などの顔貌異常に、肝腫大を認める。多くは2歳までに肺炎にて死亡するが、まれに、幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られており、その臨床像は、難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、末梢神経障害などで、言語発達の障害を防ぐために、難聴の早期診断と介入が重要である。

##### 3. ステロールキャリアプロテイン X (SCPx) 欠損症

17歳より強直性斜頸、不随意運動、小脳症状を呈し、頭部MRIで視床、橋にT2高信号域を認めた45歳男性患者が報告されている。

##### 4. 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ (AMACR) 欠損症

乳児期に肝障害、脂溶性ビタミンの欠乏を来すタイプと、成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などを伴うタイプが存在する。

#### B. 検査所見

##### 1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

###### ①極長鎖脂肪酸

C26:0、C25:0、C24:0などの直鎖脂肪酸を基質とするAOXとDBP欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。特にAOXではその基質特異性より、直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPxとAMACR欠損症では、主に分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖脂肪酸の蓄積は認めない。

###### ②フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物

ペルオキシソーム / 酸化系ではプリスタン酸や胆汁酸の中間代謝産物DHCA/THCAの分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため、DBPやSCPx欠損症では蓄積する傾向にある。また両者のR体はAMACRによりS体に変換されてから / 酸化を受けるため、AMACR欠損症でも蓄積を認める。さらにプリスタン酸の

前駆体であるフィタン酸も蓄積する。ただし、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価は検査時の摂食状況に注意を要する。

## 2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

AOX 欠損症ではほとんどの症例で大脳、小脳に白質異常を認める。また DBP 欠損症患者の脳 MRI や CT では脳室拡大や皮質異形成、髄鞘化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cystなどを認める。SCPx 欠損症患者では頭部 MRI にて視床、橋、後頭葉に、AMACR 欠損症では脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を呈した症例が報告されている。

## 3. 患者細胞を用いた解析

イムノブロットや免疫染色法により、当該タンパクの欠損を認めることもある。また AOX と DBP 欠損症患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒(ペルオキシソーム)が、通常より大型の形態を呈している。

## C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

### 1. AOX 及び DBP 欠損症

白質変性症や脊髄小脳変性症に、ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病

### 2. SCPx欠損症

白質変性症

### 3. AMACR 欠損症

先天性胆汁酸合成異常症、感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症、副腎脊髄ニューロパチー(adrenomyeloneuropathy: AMN) やレフサム病などのペルオキシソーム病

## D. 遺伝学的検査

### 1. AOX1、DBP(HSD17B4)、SCPx、AMACR 遺伝子の病原性変異

#### <診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。

(3)イムノブロット又は細胞染色による病因タンパクの欠損を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)~(3)の項目を全て満たすもの

②各疾患の(1)~(3)の項目1つ以上に病因遺伝子変異が同定されたもの

## <診断基準>

プラスマローゲン合成系酵素欠損症 根性点状軟骨異形成症2型3型 (RCDP type 2、type 3)の診断基準

### A. 症状

RCDP type 2、3とも type1 に共通する根性点状軟骨異形成症の臨床像を認める。すなわち近位優位の四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞を呈する。また四肢短縮が近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞などが軽度の variant type の報告もみられる。

### B. 検査所見

#### 1. 血中・組織のプラスマローゲン含量の低下

生化学的には type2、3ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞等におけるプラスマローゲン含量の減少を認める。一方、type1 ではプラスマローゲン含量の減少以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加も認める。

#### 2. 線維芽細胞を用いたプラスマローゲン合成系酵素活性の低下

RCDP type2 では DHAP アシルトランスフェラーゼ (acyltransferase) 活性、type3 ではアルキル-DHAP シンターゼ (synthase) 活性の低下を認める。ただし、DHAP アシルトランスフェラーゼはアルキル-DHAP シンターゼとのヘテロリマーを形成して機能しているため、アルキル-DHAP シンターゼ欠損症の type3 においても type2 の欠損酵素である DHAP アシルトランスフェラーゼ活性が 15%程度減少することが報告されている。また type1 も病因である PEX7 がアルキル-DHAP シンターゼの受容体であるため、両酵素活性の低下を認める。

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、特に根性以外の点状軟骨異形成症 (chondrodysplasia punctata) が挙げられ、放射線科専門医による臨床、X 線所見の診断が重要である。RCDP type1 との鑑別はフィタン酸の蓄積やチオラーゼ (thiolase) のプロセッシングに異常を認めないことより、ツェルバーガー症候群との鑑別は極長鎖脂肪酸の蓄積を認めないことや免疫染色で形態的に細胞内ペルオキシソームが存在していることより可能である。

### D. 遺伝学的検査

1. RCDP type2 は *dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase*、type3 は *alkyl-DHAP synthase* 遺伝子の病理性変異

## <診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)血中や組織のプラスマローゲン含量の低下。フィタン酸、極長鎖脂肪酸は正常

(3)DHAP アシルトランスフェラーゼ又はアルキル-DHAP シンターゼの活性低下

Definiteとしては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)～(3)の項目を全て満たすもの

②(1)～(3)の項目1つ以上に DHAP アシルトランスフェラーゼ又はアルキル-DHAP シンターゼの遺伝子変異を認めるもの

## <診断基準>

### レフサム病の診断基準

#### A. 症状

発症年齢は7か月から50歳で、発症時期と重症度は必ずしも相関しない。多くの症例は必発である網膜色素変性症による夜盲で発症するが、小児期には気づかれないこともある。さらに視野狭窄も来す。その他の症状は頻度順に嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬を呈する。さらに不整脈や心筋症、突然死を来す症例も存在する。未治療症例の予後は不良で、約半数は30歳前に死亡しており、死因として心筋症による突然死が最も多い。経過は慢性進行性であるが、体重減少やストレス、外傷、感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下、失調などを急激に来す“急性レフサム病”の報告もある。

#### B. 検査所見

##### 1. 血中フィタン酸の測定

血漿フィタン酸は食事の影響が大きいが、多くの症例で200 $\mu$ M以上を示す。またプリスタン酸の増加は認めないため、同時に測定してフィタン酸/プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である。

##### 2. 髄液タンパク

細胞数の増多を伴わない髄液タンパクの増加を認める。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

網膜色素変性症、難聴、成人発症の末梢神経障害や小脳失調、魚鱗癬や、フィタン酸の蓄積を認める他のペルオキシソーム病

#### D. 遺伝学的検査

##### 1. *PHYH* 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目

(2)血中フィタン酸の増加

Definiteとしては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの

② *PHYH* 遺伝子変異が同定されたもの

## <診断基準>

### 原発性高シュウ酸尿症 I 型の診断基準

#### A. 症状

発症は乳児期より 50 歳までみられるが、半数以上の症例は 5 歳以前に、90% 以上は 25 歳までに尿路結石の典型的症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する。その後、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。診断時までの臨床経過としては、①乳児期に腎結石から腎不全で、②小児から思春期に反復性尿路結石から腎不全で、③成人期に結石で、④腎移植後の再発で、⑤家族歴より発症前に、など多岐に渡る。

腎以外の症状では、致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈が挙げられ、本症の透析患者の死因の半数を占めている。さらに痛風に類似した骨痛や網膜症、歯の異常、末梢神経障害、腎不全による成長障害などがみられる。

#### B. 検査所見

##### 1. 生化学的検査

尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の増加を認める。原発性高シュウ酸尿症 II 型ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず、L-グリセリン酸の尿中排泄増加を認める。

##### 2. 腎エコー

##### 3. 肝生検による AGT 酵素活性の測定

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

繰り返す尿路結石症、腎石灰化症

#### D. 遺伝学的検査

##### 1. AGXT 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

(1) 症状で述べた項目

(2) 尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇

(3) 肝生検による AGT 酵素活性の低下

(4) AGXT 遺伝子変異を認める。

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(3)又は(4)の項目を満たすもの

② (3)および(4)が未実施でも(1)及び(2)の項目を満たすもの



## <診断基準>

### アカタラセミア(無カタラーゼ血症)の診断基準

#### A. 症状

多くは幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする。進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽、骨壊死にまで進行する重症例から、歯槽膿漏程度の軽症例までである。近年では口腔環境の改善や抗生物質の普及により、発症は減少傾向にあると考えられている。また皮膚においては過酸化水素の塗布、付着による黒化で気づく場合もある。

#### B. 検査所見

##### 1. 血中カタラーゼ活性の測定

血液が過酸化水素で黒褐色に変わることも可能だが、血液中のカタラーゼ活性を測定することによる。ほとんど認めなければアカタラセミア、50%程度、残存していればヒポカタラセミアと診断される。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏

#### D. 遺伝学的検査

##### 1. *catalase* 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

(1)主要症状および臨床所見で述べた項目

(2)血中カタラーゼ活性の低下

Definite としては、下記①又は②のいずれかに該当する症例とする。

①上記、診断基準(1)、(2)の項目を全て満たすもの

②*catalase* 遺伝子変異が同定されたもの

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

**食事・栄養(N)**

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸(R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※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。

## 235 副甲状腺機能低下症

### ○ 概要

#### 1. 概要

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone:PTH)分泌低下による PTH 作用障害から低カルシウム血症や高リン血症が惹起され、主に低カルシウム血症による症状が問題となる疾患である。

#### 2. 原因

副甲状腺機能低下症の原因は、遺伝子異常、頸部手術後、肉芽腫性疾患、免疫異常など、多岐に渡る。

#### 3. 症状

低カルシウム血症による口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が問題となる場合が多い。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈しうる。

#### 4. 治療法

テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸カルシウムの静脈投与が行われる。慢性期の治療には、血中カルシウム濃度を上昇させるために活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が主として使用される。これに加え、カルシウム製剤が併用される場合がある。ただしこれらの治療は、病因に基づく治療法ではなく、高カルシウム血症や高カルシウム尿症、腎石灰化や尿路結石、腎機能障害などの有害事象を惹起する場合がある。

#### 5. 予後

現状の治療により、血中カルシウム濃度を上昇させ、テタニーや全身痙攣を予防することはある程度可能である。ただし、不規則な服薬や食事量低下によるカルシウム摂取量の減少などにより、症状が出現する場合がある。さらに上述のように、治療薬による有害事象が問題となる場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2,300 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常の場合でも、該当遺伝子変異が PTH 分泌障害を惹起する機序は不明な場合が多い。  
また、特発性副甲状腺機能低下症と呼ばれる疾患の病因は明らかではない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が、治療に用いられている。しかし本治療は、病因に基づく治療ではなく、  
しばしば高カルシウム血症や腎機能障害などの有害事象が問題となる。)
4. 長期の療養  
必要(発症すると生涯持続し、治療を中断することができない。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 和歌山県立医科大学 特別顧問 赤水尚史

### <診断基準>

副甲状腺機能低下症の診断基準で Definite、Probable とされたものを対象とする。ただし、二次性副甲状腺機能低下症、マグネシウム補充により治癒する場合を除く。

### 副甲状腺機能低下症の診断基準

#### A. 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

#### B. 検査所見

1. 低カルシウム血症、かつ正又は高リン血症
2. eGFR 30mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上
3. Intact PTH 30pg/mL 未満

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち3項目を満たすもの。

Probable: Bのうち3項目を満たすもの。

Possible: Bのうち1と3を満たすもの。

### <除外項目>

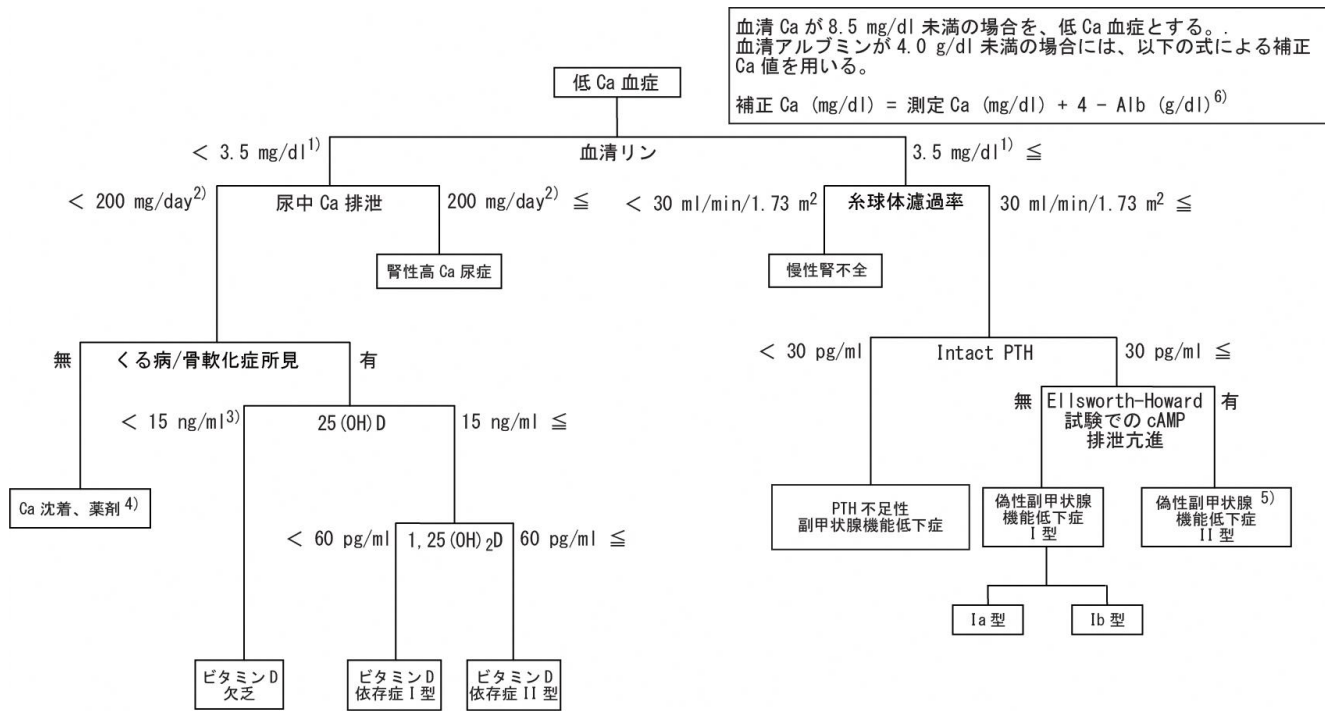
#### 1. 二次性副甲状腺機能低下症

二次性に副甲状腺機能低下を来す疾患は以下のとおり。

- ・頸部手術後
- ・放射線照射後
- ・悪性腫瘍の浸潤
- ・肉芽腫性疾患
- ・ヘモクロマトーシス
- ・ウィルソン病
- ・母体の原発性副甲状腺機能亢進症(新生児・一過性)

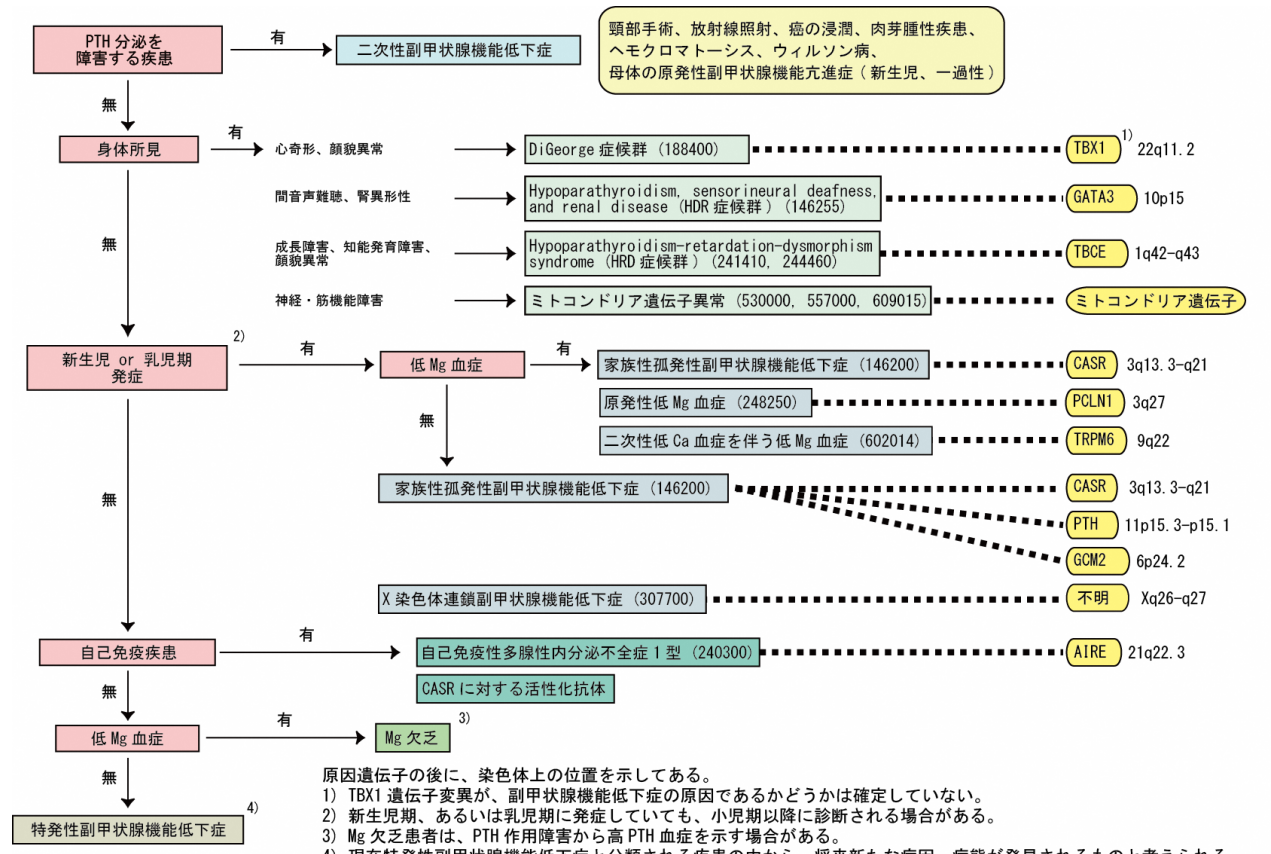
#### 2. マグネシウム補充により治癒する場合

低マグネシウム血症を認める場合には硫酸マグネシウム等による補充を行い、低マグネシウム血症の改善に伴い低カルシウム血症が消失する場合には、低マグネシウム血症に対する治療を継続する。



- 1) 乳児では5.5 mg/dl、小児では4.5 mg/dlを用いる。
- 2) 小児では4 mg/kg/dayを用いる。
- 3) 特に小児では、血清25(OH)Dが15 ng/mlを超えていても、ビタミンD欠乏が否定できない場合がある。このような場合には、まずビタミンDの補充が薦められる。
- 4) 副甲状腺手術後の飢餓骨症候群、骨形成性骨転移、急性肺炎、ビスフォスフォネートなどの薬剤が含まれる。
- 5) 報告されている偽性副甲状腺機能低下症II型患者には、尿管障害を伴う例や抗癌薬による治療中の例が含まれている。これらのCa代謝に影響する原因を有さない偽性副甲状腺機能低下症II型患者が存在するかどうかは、明らかではない。
- 6) クエン酸などのキレート剤は、総Ca濃度を変化させずにイオン化Ca濃度を低下させる。

図 1. 低 Ca 血症の鑑別フローチャート



- 原因遺伝子の後に、染色体上の位置を示してある。
- 1) TBX1 遺伝子変異が、副甲状腺機能低下症の原因であるかどうかは確定していない。
  - 2) 新生児期、あるいは乳児期に発症していても、小児期以降に診断される場合がある。
  - 3) Mg 欠乏患者は、PTH 作用障害から高 PTH 血症を示す場合がある。
  - 4) 現在特発性副甲状腺機能低下症と分類される疾患の中から、将来新たな病因、病態が発見されるものと考えられる。

図 2. PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャート

### <重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症： 生化学異常を認めるものの、感覚異常やテタニーなどの症候を認めず、日常生活に支障がない。

中等症： 低カルシウム血症を認め、しびれなどの感覚異常を認め、日常生活に支障がある。

重症： 低カルシウム血症を認め、テタニーや痙攣などにより、日常生活に著しい支障がある。

#### ※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。



## 236 偽性副甲状腺機能低下症

### ○ 概要

#### 1. 概要

副甲状腺ホルモン(PTH)が正常に分泌されているにもかかわらず、PTHに対して標的組織が抵抗性を示し、低カルシウム血症、高リン血症など、副甲状腺機能低下症と同じような症状を呈する病態である。偽性副甲状腺機能低下症にオルブライト遺伝性骨ジストロフィー(Albright hereditary osteodystrophy: AHO)の症候を合併する病型をIa型、合併しないものをIb型と臨床的に診断する。その他にIc型、II型の病型が提唱されているが、Ic型はIa型に含まれるものとし、II型は区分する必要性がないというのが現在の考え方である。

#### 2. 原因

PTHの受容体であるPTH/PTHrP受容体(PTHr1)と、細胞内シグナル伝達系のサイクリックAMP(cAMP)を生成するアデニルシクラーゼ(adenylyl cyclase: AC)との間に介在するGs $\alpha$ タンパクの活性低下が原因である。Gs $\alpha$ タンパクをコードするGNAS遺伝子領域は複雑なインプリンティング調節を受けている。母由来アレルのGs $\alpha$ タンパク発現と父由来アレルのGs $\alpha$ タンパク発現抑制には組織特異性があり、多くのホルモン標的組織では母由来アレルの発現が優位であるために異常Gs $\alpha$ タンパクをコードする遺伝子が母から由来したときにはホルモン抵抗性をきたし偽性副甲状腺機能低下症Ia型となる。一方、異常Gs $\alpha$ タンパクをコードする遺伝子が父から由来したときには子はホルモン抵抗性を伴わない偽性偽性副甲状腺機能低下症、あるいは進行性骨異形成症(progressive osseous heteroplasia)となる。

Ib型ではGNAS遺伝子近傍のDNAメチル化パターン異常がみられGs $\alpha$ タンパク発現量の低下が原因であると推測されるが、その機序は不明である。

#### 3. 症状

低カルシウム血症による症状は、口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が主なものである。抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常が生じることもある。慢性の低カルシウム血症や高リン血症により、白内障や脳内異常石灰化(主に大脳基底核)がみられることがある。PTH以外のホルモンに対する抵抗性を示す症例があり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症、成長ホルモン分泌不全が合併しうる。Ia型では低カルシウム血症に気づかれる前に、家族歴や合併するAHOの症候を契機に診断されることが多くなっている。AHOの症候は、異所性骨化、肥満、短指趾症、円形顔貌、低身長、精神運動発達遅滞である。Ia型の早期症状として、原発性甲状腺機能低下症、異所性骨化、2歳以前からの早期肥満に注意する必要がある。

#### 4. 治療法

低カルシウム血症に対して活性型ビタミンD投与により治療する。TSH抵抗性による甲状腺機能低下症を合併する場合には甲状腺ホルモン薬の補充療法、GHRH抵抗性による成長ホルモン分泌不全を合併する場合には成長ホルモン投与を行う。

## 5. 予後

活性型ビタミン D 投与を継続することで低カルシウム血症は是正され、これによる症状はほぼなくなるが、過剰なビタミン D 投与による尿路結石、腎機能低下が治療にともなう合併症となることがある。AHO はすべての症例にみられる訳ではなく、症状の程度も多様であるが、異所性骨化は発生した部位、大きさによっては運動制限、生活制限の原因となる。異所性骨化に対しては、外科的切除以外対処方法がないが、同一部位に再発することもある。知能障害の程度も多様であるが、ホルモン補充療法によっては改善しないものと考えられている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,500 人
2. 発病の機構  
不明(*GNAS* 遺伝子の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(ホルモン受容機構異常に関する調査研究班。)
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて重症を対象とする。

### ○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」  
研究代表者 和歌山県立医科大学 特別顧問 赤水尚史

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ホルモン受容機構異常に関する調査研究班の診断基準

#### A. 症状

1. 口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2. テタニー
3. 全身痙攣

#### B. 検査所見

1. 低カルシウム血症、正または高リン血症
2. eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上
3. Intact PTH 30pg/mL 以上

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

##### ビタミン D 欠乏症

\* 血清 25 水酸化ビタミン D (25(OH)D) が 15ng/mL 以上であっても B の検査所見であること。25(OH)D が 15ng/mL 未満の場合にはビタミン D の補充等によりビタミン D を充足させたのちに再検査をおこなう。

#### D. 遺伝学的検査

1. *GNAS* 遺伝子の変異
2. *GNAS* 遺伝子の転写調節領域の DNA メチル化異常

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dのいずれかを満たすもの。

Probable: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たすもの。

### <重症度分類>

下記を用いて重症を対象とする。

重症:PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とすることに加え、異所性皮下骨化、短指趾症、知能障害により日常生活に制約があるもの。

中等症:PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とするもの。

軽症:特に治療を必要としないもの。

### ※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、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者については、医療費助成の対象とする。

## 238 ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症

### ○ 概要

#### 1. 概要

別名、低リン血症性くる病・骨軟化症と呼ばれる疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものを、くる病と呼んでいる。くる病・骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患で、下記の症状により、罹患患者の QOL を重度に障害しうる。ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症とは異なり、天然型ビタミン D により完治しない。

#### 2. 原因

近年の研究により、ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症は、線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor23:FGF23) の過剰産生による FGF23 関連低リン血症性くる病/骨軟化症であることが明らかにされた。FGF23 は、腎尿細管リン再吸収と、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度の低下を介する腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモンである。FGF23 は、生理的には骨で産生されるものと考えられている。X 染色体顕性低リン血症性くる病(X-linked hypophosphatemic rickets: XLH)などの遺伝性のビタミン D 抵抗性くる病では、いくつかの遺伝子異常により骨での FGF23 産生が亢進するものと考えられている。ただし、これらの原因遺伝子変異がどのような機序により FGF23 を促進しているかは不明である。また、後天性ビタミン D 抵抗性骨軟化症の代表的疾患である腫瘍性骨軟化症では、PMTMCT (phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant)などの腫瘍より FGF23 が過剰産生される。この場合にも、腫瘍による FGF23 過剰産生の機序は不明である。さらに経静脈鉄製剤により、FGF23 高値を伴う低リン血症性くる病/骨軟化症が惹起されることがある。

#### 3. 症状

ビタミン D 抵抗性くる病では、O 脚や X 脚などの骨変形、成長障害、脊柱の湾曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹が生じうる。ビタミン D 抵抗性骨軟化症では、筋力低下や骨痛が主徴となる。適切な治療が行われないと、著明な筋力低下から、ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は完全に寝たきりとなってしまう場合もある。

#### 4. 治療法

リン製剤と活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が、使用されている。ただし、これらは病因に基づく治療ではなく、また下痢や高カルシウム血症などによる腎機能障害、二次性副甲状腺機能亢進症などの有害事象が問題となる場合がある。またヒト抗 FGF23 モノクローナル抗体であるブロスマブが、2019 年に本邦で認可された。腫瘍性骨軟化症は、原因腫瘍の完全摘除が治療の第一選択である。腫瘍が摘除できない場合は、内科的治療を行う。経静脈鉄製剤による低リン血症性くる病/骨軟化症の場合には、薬剤の中止により病態は改善する。

## 5. 予後

治療により、ビタミン D 抵抗性くる病患者の成長障害はある程度改善するものの、成人後も平均身長を下回る場合が多い、また、特に下肢の骨変形の完全な防止は困難である。ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は、治療により筋力低下や骨痛が改善する場合が多いものの、治療を中止できない場合が殆どである。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班の全国調査から、本邦での年間発症症例数 117 例 (95% CI 75-160)と推定されている。

#### 2. 発病の機構

不明(上述のように、FGF23 過剰産生の機序は不明である。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(リン製剤と活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤、あるいは抗 FGF23 抗体であるブロスマブが使用されているものの、FGF23 過剰産生を是正する治療法ではない。)

#### 4. 長期の療養

必要(遺伝性のくる病では、低リン血症は生涯継続する。ビタミン D 抵抗性骨軟化症でも、治療を中止できない場合が多い。)

#### 5. 診断基準

あり(厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班、日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で作成。)

#### 6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 和歌山県立医科大学 特別顧問 赤水尚史

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 【診断指針】

#### ●くる病

##### 大項目

- a)単純 X 線像でのくる病変化(骨幹端の杯状陥凹、又は骨端線の拡大や毛ばだち)
- b)高アルカリホスファターゼ血症\*

##### 小項目

c)低リン血症\*

d)臨床症状

○脚・X脚などの骨変形、脊柱の弯曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか。

\*年齢に応じた基準値を用いて判断する。

低リン血症と判定するための年齢別の基準値を示す(施設間での差を考慮していないので、参考値である。)

血清リン値(示した値以下を低リン血症と判定する。)

1歳未満	4.5mg/dL
1歳から小児期	4.0mg/dL
思春期以降	3.5mg/dL

高アルカリホスファターゼ血症(参考値)

血清 ALP	1歳未満	1200IU/L 以上 (JSCC)	430IU/L 以上 (IFCC)
	1歳から小児期	1000IU/L 以上 (JSCC)	360IU/L 以上 (IFCC)
	思春期の成長加速期	1200IU/L 以上 (JSCC)	430IU/L 以上 (IFCC)

## <診断のカテゴリー>

1)くる病:Definite

大項目2つと小項目の2つを満たすもの。

2)くる病の疑い:Probable

大項目2つと小項目の2つのうち1つを満たすもの。

ただし、下記の除外診断を考慮すること。

ビタミンD欠乏症、ビタミンD依存症1型、2型、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、ブラウント(Blount)病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

●骨軟化症\*\*

大項目

- a) 低リン血症
- b) 高骨型アルカリホスファターゼ血症

小項目

- c) 臨床症状  
筋力低下、又は骨痛  
(筋力低下の程度:しゃがんだ位置から立ち上がれない、階段昇降不可など)
- d) 骨密度  
若年成人平均値(YAM)の80%未満
- e) 画像所見  
骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み、又は単純X線像での  
Looser's zone

<診断のカテゴリー>

1)骨軟化症:Definite

大項目2つと小項目の3つを満たすもの

2) 骨軟化症の疑い:Probable

大項目2つと小項目の2つを満たすもの

除外すべき疾患

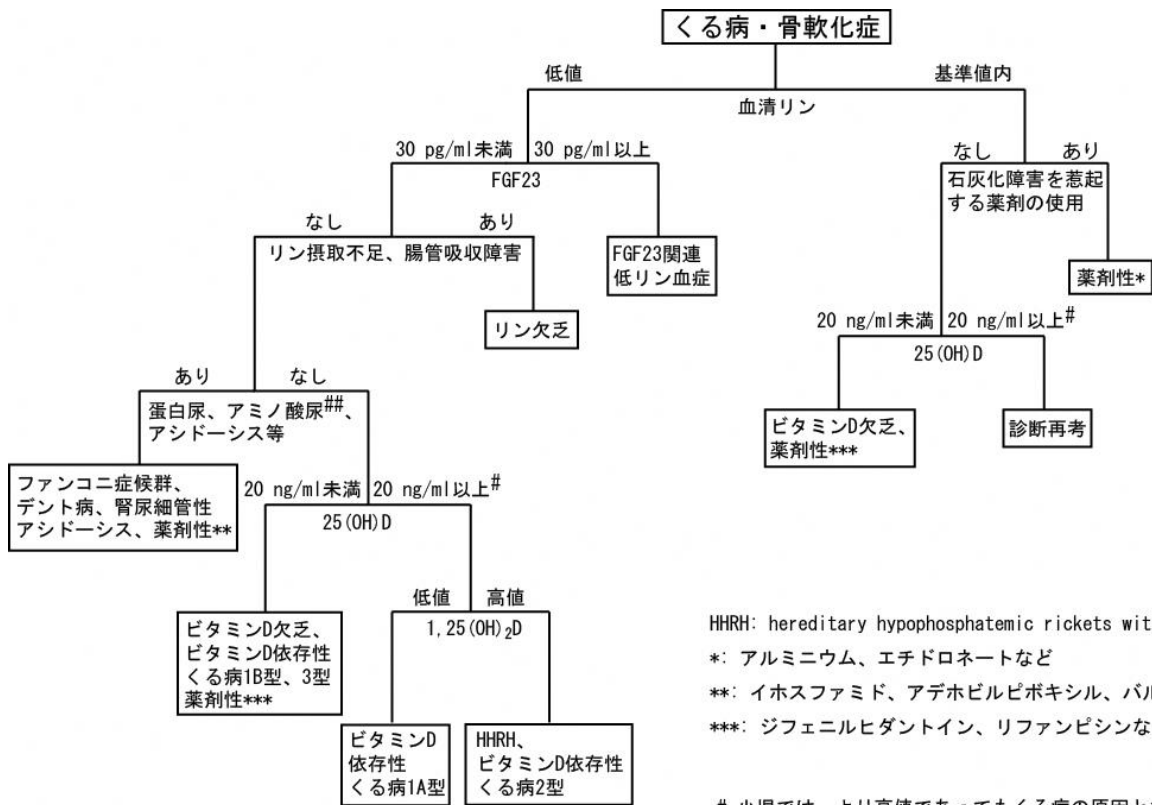
骨粗鬆症、癌の多発骨転移、多発性骨髄腫、腎性骨異常栄養症、原発性副甲状腺機能亢進症、ビタミンD欠乏症

\*\*くる病として発症した症例は、くる病の診断指針に準じる。

くる病、骨軟化症ともに、

①血清リン低値、②FGF23 高値を満たす、下図では別名の FGF23 関連低リン血症と記載されている疾患を対象とする。





HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria

\*: アルミニウム、エチドロネートなど

\*\* : イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など

\*\*\*: ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど

# 小児では、より高値であつてもくる病の原因となることがある。

## ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

### <重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症： 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

中等症： 骨変形や成長障害(-2.5SD から-2SD の間)、筋力低下(歩行困難)、骨痛(鎮痛剤の使用)などにより、日常生活に支障がある。

重症： 骨変形(四肢の機能障害を伴う)や成長障害(-2.5SD 以下)、筋力低下(立ち上がれない)、骨痛(運動制限)などにより、日常生活に著しい支障がある。三次性の副甲状腺機能亢進症

#### ※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。

## 239 ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症 は、ビタミン D 依存症ともいい、遺伝性に天然型ビタミン D に対する抵抗性を示すくる病(骨軟化症)を来す疾患で、生理量のビタミン D ではその作用が不足する病態である。通常生後数か月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。比較的頻度が高いのは、腎臓の 25 水酸化ビタミン D-1 $\alpha$ 水酸化酵素遺伝子(*CYP27B1*)の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症 1A 型(Vitamin D dependent rickets, type 1:VDDR1A)と、ビタミン D 受容体遺伝子 (*VDR*)の不活性型変異によりビタミン D の作用が障害されるビタミン D 依存症 2型(Vitamin D dependent rickets, type 2:VDDR 2)である。さらに、ごく少数例であるが、肝臓のビタミン D-25 位水酸化酵素遺伝子(*CYP27R1*)の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症 1B 型(Vitamin D-dependent rickets, type 1B:VDDR1B)や 25 水酸化ビタミン D や 1,25 水酸化ビタミン D を不活性化する *CYP3A4* の機能獲得型変異によりビタミン D 代謝が亢進するビタミン D 依存症 3 型(Vitamin D dependent rickets, type 3:VDDR3)が報告されている。

#### 2. 原因

ビタミン D 依存症 1A 型: 25 水酸化ビタミン D-1 $\alpha$ 水酸化酵素遺伝子の異常、ビタミン D 依存症 2 型: ビタミン D 受容体遺伝子の異常の 2 つに分けられる。しかし、活性型ビタミン D の治療量に症例により差があること、自然軽快する例があること、2 型の症状の一つの禿頭は病態が不明で治療法がないことなど、機序が不明な点が残されている。ビタミン D-25 位水酸化酵素遺伝子の変異であるビタミン D 依存症 1B 型、*CYP3A4* の機能獲得型変異であるビタミン D 依存症 3 型が追加された。

#### 3. 症状

通常生後数か月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。その他、低リン血症、高 ALP 血症、高 PTH 血症を呈する。血中 1,25(OH) $_2$ D の濃度は、1A 型では低値で、2 型では高値となる。2 型では禿頭を伴うことが多い。1B 型では、血中 25(OH)D 濃度は低値、血中 1,25(OH) $_2$ D 濃度は正常～高値である。3 型では、血中 25(OH)D 濃度、血中 1,25(OH) $_2$ D 濃度は低値である。

#### 4. 治療法

##### ビタミン D 依存症 1A 型

生理量のビタミン D 投与に抵抗する(3,000～4,000 単位ビタミン D の 4 週間の治療に反応しない)のに対し、活性型ビタミン D を治療に用いれば通常量で治癒させうる。アルファカルシドールで初期量約 0.1 $\mu$ g/kg/日、維持量 0.05 $\mu$ g/kg/日程度投与すると、早期に血清カルシウム値は増加し、2～3 か月でくる病の骨所見の改善がみられる。

##### ビタミン D 依存症 2 型

治療の基本は活性型ビタミン D の大量投与であるが、*VDR* の活性低下の程度には症例毎に差があるた

め、その必要量はさまざまである。持続する低カルシウム血症に対しては、カルシウムを点滴で十分に投与する必要がある。経過中に自然寛解がみられる場合がある。

ビタミン D 依存症 1B 型 大量のビタミン D や 25 水酸化ビタミン D の治療効果が報告されている。

ビタミン D 依存性 3 型 大量のビタミン D (50,000 単位/日) や大量の活性型ビタミン D 薬の治療が報告されている。

## 5. 予後

適切な治療の継続は必要で、骨変形、低身長、禿頭などが持続する場合がある。治療により筋力低下や骨痛が改善する場合は多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(ビタミン D の活性化の異常と感受性の異常(受容体異常)であるが、腸管でのカルシウム吸収及び骨形成・吸収に、ビタミン D 依存性の部分と非依存性の部分があり、その詳細な機構は解明されていない。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤とカルシウム剤が使用されている。一部の症例では、症状の改善に乏しいので、より良い治療法が必要。)

#### 4. 長期の療養

必要(服薬を中止できない場合が多い。)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者 和歌山県立医科大学 特別顧問 赤水尚史

<診断基準>

Definite を対象とする。

ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1A 型(ビタミン D 依存症 1A 型 )

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 低値
6. 血中 25(OH)D 値正常
7. 骨 X 線像でくる病/骨軟化症の存在

参考所見:25 水酸化ビタミン D-1 α水酸化酵素遺伝子異常

診断基準 Definite: 1～7の全ての項目を満たす。

Possible: 1～7のうち6つの項目を満たす。

25 水酸化ビタミン D-1 α水酸化酵素遺伝子異常が証明されれば、1～7のうち2つの項目を満たすと本症の Definite と診断できる。

ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症2型(ビタミン D 依存症2型)

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 高値
6. 血中 25(OH)D 値正常
7. 骨 X 線像でくる病/骨軟化症の存在

参考所見:ビタミン D 受容体遺伝子異常、禿頭の存在

診断基準 Definite: 1～7の全ての項目を満たす。

Possible: 1～7のうち6つの項目を満たす。

ビタミン D 受容体遺伝子異常が証明されれば、1～7のうち2つの項目を満たすと本症の Definite と診断できる。

ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症 1B 型(ビタミン D 依存症 1B 型 )

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 正常～高値
6. 血中 25(OH)D 低値

7. 骨 X 線像でくる病／骨軟化症の存在
8. ビタミン D 欠乏性くる病／骨軟化症の除外

参考所見: *CYP2R1* 遺伝子異常

診断基準 Definite: 1～8 の全ての項目を満たす。

Possible: 1～8 のうち 7 つの項目を満たす。

*CYP2R1* 遺伝子異常が証明されれば、1～7のうち2つの項目を満たすと本症の Definite と診断できる。

ビタミン D 依存性くる病／骨軟化症 3 型(ビタミン D 依存症 3 型 )

1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中 PTH 高値
4. 血中 ALP 高値
5. 血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 低値
6. 血中 25(OH)D 低値
7. 骨 X 線像でくる病／骨軟化症の存在
8. ビタミン D や活性型ビタミン D 投与に対する血中 25(OH)D 値、血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 値上昇が乏しい

診断基準 Definite: 1～8 の全ての項目を満たす。

Possible: 1～8 のうち 7 つの項目を満たす。

*CYP3A4* 遺伝子異常が証明されれば、1～7のうち2つの項目を満たすと本症の Definite と診断できる。

参考: 高カルシウム尿を伴う遺伝性低リン血症性くる病(HHRH) とは、ビタミン D 依存性くる病では、低カルシウム血症となること、高カルシウム尿を呈さないことで鑑別可能である。

## 判定のための参考値

### 1. 低カルシウム血症

血清カルシウム補正值 8.4mg/dL 以下

イオン化カルシウム 2.1mmol/L 以下

### 2. 低リン血症

1歳未満 4.5mg/dL 以下

1歳から小児期 4.0mg/dL 以下

思春期以降成人まで 3.5mg/dL 以下

### 3. 血中 PTH 高値:施設基準を用いて判定する。

### 4. 高アルカリホスファターゼ血症 (参考値)

血清 ALP 1歳未満 1200IU/L 以上 (JSCC) 430IU/L 以上 (IFCC)

1歳から小児期 1000IU/L 以上 (JSCC) 360IU/L 以上 (IFCC)

思春期の成長加速期 1200IU/L 以上 (JSCC) 430IU/L 以上 (IFCC)

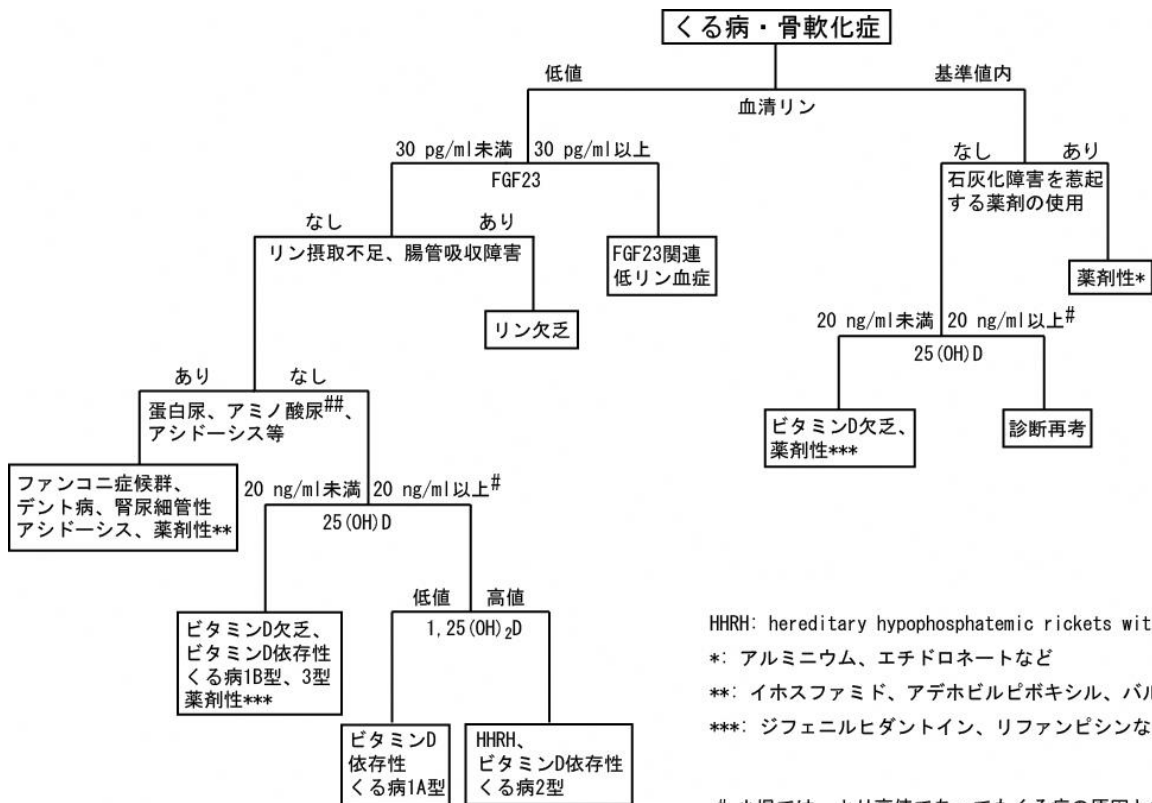
### 5. 血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 低値、高値:施設基準を用いて判定する。

### 6. 血中 25(OH)D: およそ 20~80ng/mL は欠乏症、過剰症として扱わない。

## 除外すべき疾患

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 抵抗性くる病(低リン血症性くる病)、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、ブラウント(Blount)病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

くる病・骨軟化症の画像診断から、ビタミン D 依存症1型、2型の診断に至る経路を下図で示す。



HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria

\*: アルミニウム、エチドロネートなど

\*\* : イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など

\*\*\*: ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど

# 小児では、より高値であつてもくる病の原因となることがある。

## ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。



### <重症度分類>

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症： 生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。

中等症： 骨変形や成長障害(-2.5SD から-2SD の間)、筋力低下(歩行困難)、骨痛(鎮痛剤の使用)などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、二次性の副甲状腺機能亢進症

重症： 骨変形(四肢の機能障害を伴う)や成長障害(-2.5SD 以下)、筋力低下(立ち上がれない)、骨痛(運動制限)などにより、日常生活に著しい支障がある。三次性の副甲状腺機能亢進症

#### ※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。

## 240 フェニルケトン尿症

### ○ 概要

#### 1. 概要

フェニルケトン尿症(PKU)に代表されるフェニルアラニン(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事での Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素(PAH)によりチロシン(Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKU と呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

#### 2. 原因

PAH は PAH 遺伝子によりコードされ、PAH 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAH は補酵素としてテトラヒドロビオプテリン(BH<sub>4</sub>)を利用するため、BH<sub>4</sub> の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によっても PAH 酵素活性が低下する。BH<sub>4</sub> は PAH の補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH<sub>4</sub> の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。わが国で新生児マススクリーニングが開始されてから 2011 年度までの約 30 年間に累積で約 500 人以上の高 Phe 血症(PKU、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症、BH<sub>4</sub> 欠損症を含む)が発見された。発生頻度は約7万人に1例で、全国で年間 20 人前後発見される。

#### 3. 症状

通常生後数か月から2歳頃までに脳の発達障害を来す。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭(ネズミ尿臭、カビ臭)、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。画像所見として脳萎縮、MRI にて白質病変を認めることがある。

#### 4. 治療法

新生児では早期に Phe 投与量を適切に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dL 以下になるよう治療する。そして血中 Phe 値が2~6mg/dL(120~360μmol/L)まで低下するように Phe の摂取量を調節する。Phe 忍容能は症例により異なるので血中 Phe 値を定期的に測定しながら Phe の摂取量を決定する。PAH 欠損症であることが確定できれば、PAH 欠損症の治療指針に従って低タンパク食と治療用特殊ミルクによる治療をすすめる。加えて、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症は BH<sub>4</sub> による薬物療法も適応となる。BH<sub>4</sub> 欠損症と診断された場合には、BH<sub>4</sub> による薬物療法および神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。血中 Phe 値の治療目標は、全年齢で2~6mg/dL(120~360 μmol/L)である(診療ガイドライン 2019)。

## 5. 予後

フェニルアラニン値が上昇すると精神症状が不可逆的に進行するため、定期的に知能発達検査(乳幼児までは新版 K 式、学童以降は WISC-IV が推奨されるが、その他の簡易な検査でも代用可)を行う。また適宜、脳波検査と脳 MRI などの画像検査を行うことが望ましい。食事療法は成人後も生涯続けていく必要があり、妊婦を含む全年齢で血中 Phe 値を2~6mg/dL(120~360 μmol/L)に維持することを目標とする。患者が女性の場合、妊娠中の高 Phe 血症は、胎児に小頭症や心奇形など重篤な影響を与える(マターナル PKU:母性 PKU)。これを予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、低タンパク食と特殊治療ミルクにより、受胎前から全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を上記内に厳格にコントロールすることが必要である。患者が BH<sub>4</sub> 反応性である場合には、BH<sub>4</sub> 療法が母性 PKU に対しても有効と報告されているが、安全性についての結論はまだ出ていない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 500 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(食事療法によって Phe の摂取を制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善させる。)

#### 4. 長期の療養

必要(生涯にわたる食事療法が必要である。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

#### 6. 重症度分類

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。

### ○ 情報提供元

厚生労働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)「新生児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」班  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊

### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### ①アミノ酸分析(HPLC 法)

血中フェニルアラニン値: 2mg/dL(120 $\mu$ mol/L)以上(基準値 0.7~1.8mg/dL)

#### ②プテリジン分析: BH<sub>4</sub> 欠損症で異常パターンが見られる。

#### ③DHPR 酵素解析: DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい活性低下を認める。

#### ④BH<sub>4</sub>・1回負荷試験: 通常、血中 Phe 値が6mg/dL(360 $\mu$ mol/L)以上の場合に行われる。

BH<sub>4</sub> 10mg/kg を経口1回投与。負荷前及び負荷後4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH<sub>4</sub> 欠損症(DHPR 欠損症を除く)では血中 Phe 値は正常化。BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。

#### ⑤遺伝子解析: PAH 遺伝子などの責任遺伝子において2アレルに病因となる変異が同定されること。

### <診断のカテゴリー>

診断の根拠となる①を認めるものを生化学診断例とし、②③を実施し(必要に応じて④⑤を実施)、PAH 欠損症、BH<sub>4</sub> 欠損症、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを Definite とする。BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、乳児期後半に BH<sub>4</sub>・1週間投与試験にて血中 Phe 値が投与前より 30%以上の低下を確認することが望ましい。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

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	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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 1.5SD 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 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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<br>(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。

## 241 高チロシン血症1型

## 242 高チロシン血症2型

## 243 高チロシン血症3型

### ○ 概要

#### 1. 概要

チロシンはチロシン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酸化酵素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分解酵素によってフマル酸とアセト酢酸に分解される。高チロシン血症には種々の原因があり、1型、2型、3型の3つの病型に分類されている。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1型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。低血糖、アミノ酸やその他の代謝障害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのファンコーニ(Fanconi)症候群が発症する。

高チロシン血症2型は細胞質チロシンアミノ基転移酵素(TAT)の欠損症、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酸化酵素(HPD)が欠損している。世界における頻度は1型で10万～12万人に1人と推定されている。わが国における1型の頻度はさらに低いと考えられている。2型もまれな疾患であり、わが国でこれまでに10例ほど報告されている。また、3型もまれな疾患であるが、無症状で経過することもあるため、診断されていない症例が存在すると考えられる。

#### 2. 原因

高チロシン血症1型、2型、3型は、それぞれ常染色体劣性の遺伝形式をとり、15番染色体長腕(15q23-q25)上のFAH、16番染色体長腕(16q22.1-q22.3)上のTAT、12番染色体長腕(12q24-qter)上のHPD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。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。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、腎尿管障害などを引き起こす。また、サクシニルアセトンがポルフィ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。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ヶ月で生じ、その多くが生後2-8ヶ月で肝不全のため死亡する。ときに、同一家族内発症であっても、臨床症状が多様な時がある。2ヶ月以前で発症した症例の1年死亡率は60%とされている。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。高チロシン血症2型は、細胞質チロシンアミノ基転移酵素(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。

### 3. 症状

高チロシン血症1型: 肝実質細胞と近位尿細管細胞の障害を認める。臨床的には、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の3つの病型があり、急性型では生後数週から始まる肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸などが見られる。重症例では肝不全へ進行し、無治療であれば生後2～3か月で死亡する。亜急性型では、生後数か月から1年程度で肝障害を発症する。肝硬変、肝不全に至る。肝臓癌を発生する症例も多く、多発性腫瘍も報告されている。腎臓では尿細管機能障害が出現し、低リン血症、低カルシウム血症、ビタミンD抵抗性くる病などが認められる。また、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。

高チロシン血症2型: 肝・腎障害はない。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おおいが、思春期以降になって明らかになることもある。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・足底に局限する。血中チロシン値が高い症例では、精神発達遅滞を認めることが多い。早期に血漿チロシン値を 200-400  $\mu$ mol/L 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。

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。失調、けいれん、ディスレキシア、学習障害、行動障害、精神発達遅滞、自閉症、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。

### 4. 治療法

#### ①薬物治療(高チロシン血症1型)

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タンパク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、必要なタンパク、栄養および熱量を確保する。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、必要なタンパク、栄養およびエネルギー量を確保する。

高チロシン血症1型では、早期に治療を開始すると約90%がニチシノンに反応するといわれている。治療の効果判定には肝機能検査と血清 $\alpha$ フェトタンパク値の測定が有用である。

### 5. 予後



高チロシン血症1型:血清のフェタンパクを正常範囲に保つことができれば予後が期待できる。ニチシノンを使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。

高チロシン血症2型と3型:早期に血漿チロシン値を 200-400  $\mu\text{mol/L}$  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期待できる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 高チロシン血症1型

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH:EC3.7.1.2)の欠損による。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ニチシノンを使用し、食事療法を併用するが根治療法ではない。)
4. 長期の療養  
必要(生涯にわたる薬物と食事療法が必要である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
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。

#### ○ 情報提供元

「高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」  
研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 准教授 中村公俊

#### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### <高チロシン血症1型>

##### ①タンデムマス検査

高チロシン血症1型 Tyr > 200nmol/mL もしくは血中 SA > 10nmol/L

##### ②血中アミノ酸分析診断に必須である

Tyr > 200nmol/mL (3.6mg/dL) であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。

##### ③尿有機酸分析

高チロシン血症1型: 診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: ①～③の全てを満たすものを高チロシン血症1型と確定診断する。

#### <高チロシン血症2型>

##### ① タンデムマス検査

高チロシン血症2型 Tyr > 600nmol/mL (10mg/dL)

##### ②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr > 600nmol/mL (10mg/dL) であれば可能性がある。

##### ③酵素活性測定又は遺伝子解析

国内では困難である。

##### ④臨床症状 特徴的な角膜又は手掌・足底の症状

#### <診断のカテゴリー>

Definite: ④臨床症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

#### <高チロシン血症3型>

##### ①タンデムマス検査

高チロシン血症3型 Tyr > 400nmol/mL (7mg/dL)

##### ②血中アミノ酸分析 診断に必須である

Tyr > 400nmol/mL (7mg/dL) であれば可能性がある。

##### ③酵素活性測定又は遺伝子解析

国内では困難である。

##### ④臨床症状 肝障害と腎障害を伴わない精神発達遅延

#### <診断のカテゴリー>

Definite: ④臨床症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

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	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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 1.5SD 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 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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<br>(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。

## 248 グルコーストランスポーター1欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

グルコーストランスポーター1欠損症 (glucose transporter type 1 deficiency syndrome: Glut1DS あるいは GLUT1DS) は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症である。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、及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み合わせによって特徴付けられる。本症は、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療法が有効であり、早期発見・治療によって予後が改善する疾患である。

#### 2. 原因

トランスポーターの異常により、グルコースを脳内に取り込めないことでエネルギー産生が低下し、さまざまな脳機能障害をきたす。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。孤発症例が多いが、常染色体優性遺伝性疾患であり、まれに常染色体劣性遺伝やモザイク変異による家族例もある。

#### 3. 症状

表現型スペクトラムは幅広く、年齢により症状は変化する。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み合わせを伴う複合的運動異常症を呈する。

①初発症状: けいれん発作、異常眼球運動発作、無呼吸発作が乳児期に認められる。

②慢性神経症状: 知的障害や、運動失調、痙性、ジストニアなどの運動異常症を呈し、さまざまな組合せで出現する。

③発作性症状: 軽症例では、発作性症状が唯一の症状ということもある。

・ てんかん発作: 本症の中核的的症状であり、約 70% で複数の発作型を有し、全般性強直間代発作や定型欠神発作が多く、他にミオクロニー、非定型欠神、焦点、脱力、強直発作などを認める。

・ 非てんかん性発作: 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、舞踏病、パーキンソニズム、ミオクローヌス)、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・意識変容がある。

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、心理的ストレスも誘因となるが、自然にも起こりえる。そして、糖質摂取、安静、休息・睡眠により改善する。

④検査所見では、古典型では血糖値が正常であるにもかかわらず、髄液糖値は 40 mg/dL 未満、髄液糖/血糖比は 0.45 未満 (平均 0.35) を示す。ただし、軽症例ではこの基準を満たさないこともある。髄液乳酸値は正常～低下を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波を認めないことも多いが、初期に焦点性異常波を、成長とともに 2.5~4Hz の全般性棘徐波を認める。脳波異常は食事やグルコース静注で改善する。頭部 MRI 検査では大脳萎縮、髄鞘化遅延、皮質下白質の散在性高信号を呈す

ることもある。遺伝子検査(保険適用あり)にて確定診断される。

#### 4. 治療法

てんかん発作は発作型によって抗てんかん薬を選択する。アセタゾラミドは発作性運動異常症を治療する上での選択肢ともなる。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)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。

本症が疑われたならばできるかぎり早期に、どの年齢でもケトン食療法を開始し、そして効果があれば成人期まで維持されるべきである。ケトン食療法には、古典的ケトン食療法や修正アトキンス食など、いくつかの種類があるが、病院の体制や患者・家族の希望に応じて選択する。本症は、ケトン食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。

#### 5. 予後

生命予後は良好である。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。認知能力や知的障害の程度は一生を通じて安定しており、退行することはない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

日本小児神経学会が支援する共同研究における全国実態調査では 80 人以上の存在を確認

##### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が関与)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

##### 4. 長期の療養

必要(生涯にわたる薬物療法と食事療法が必要である)

##### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

##### 6. 重症度分類

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。

#### ○ 情報提供元

新生児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班

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

### A. 臨床所見

#### A-1 神経症状

- ① 乳児期発症の初発症状(※1)
- ② 認知機能障害、後天性小頭症
- ③ (複合的)運動異常症(※2)
- ④ てんかん発作
- ⑤ 非てんかん性発作(※3)

#### A-2 代謝異常を示唆する所見

- ⑥ 症状が空腹、運動、疲労・睡眠不足で増悪し、糖質摂取、安静、休息・睡眠で改善
- ⑦ 慢性神経症状の程度が変動
- ⑧ 脳波異常が食事やグルコース静注で改善
- ⑨ ケトン食療法による症状の改善

#### A-3 家族歴

- ⑩ A-1又はA-2の血縁者の存在

※1 けいれん発作、異常眼球運動発作、無呼吸・チアノーゼ発作

※2 運動失調、痙縮、ジストニア、ミオクローヌス、など、さまざまな組み合わせも含まれる

※3 発作性の運動異常症、脱力・運動麻痺、疼痛(頭痛など)、嘔吐、眠気、など

### B. 確定診断の検査

- ① 病因となる *SLC2A1* 遺伝子変異の同定
- ② (低血糖の不在下で) 髄液糖値低下(※4)、及び髄液乳酸値正常～低下(※5)

- ③ 赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下(※6)

※4 髄液糖値は 40mg/dL(2.2 nmol/L)未満、髄液糖/血糖比は 0.45 未満

※5 髄液乳酸値は正常上限 16mg/dL(1.8 mmol/L)未満

※6 赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み能の低下の所見も診断には有用ではあるが、現状では国内での検査は困難であり、参考所見とする。

診断のカテゴリー:

Definite: (1)及び(2)を満たすとき

(1) A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める

(2) Bの①を認める

Probable: (1)及び(2)を満たすとき

(1) A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める

(2) Bの②を認める

Possible: A-1のうち1項目以上、かつA-2またはA-3の1項目以上を認める



<重症度分類>

中等症を対象とする。

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	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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 1.5SD 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 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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。

## 250 グルタル酸血症 2 型

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白 (electron transfer flavoprotein:ETF) または ETF 脱水素酵素 (ETF dehydrogenase:ETFDH) の先天的欠損により生じる疾患である。ETF 及び ETFDH はミトコンドリア内における $\beta$ 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する。このため、複合アシル CoA 脱水素酵素欠損症などと記載されることもある。臨床像は幅広い。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 33 万人に1人の発見頻度である。

#### 2. 原因

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白 (electron transfer flavoprotein:ETF) または ETF 脱水素酵素 (ETF dehydrogenase:ETFDH) の先天的欠損が原因となる。原因遺伝子に *ETF A*、*ETF B* 及び *ETFDH* があり、それぞれは ETF  $\alpha$ 、ETF  $\beta$  及び ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型にある程度の相関があるとされており、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

#### 3. 症状

本症は重症度や発症年齢から1)新生児期発症型、2)乳幼児・学童期発症型、及び3)成人発症型、の三病型に分けることができる。新生児発症型は、生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれもきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡することが多い。乳幼児・学童期発症型は、発症形態を2つに大別できる。すなわち A)主に乳幼児期に低血糖やライ (Reye) 様症候群として発症する場合、B)主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となることが多い。後者は飢餓に加えて運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。成人発症型は青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。

#### 4. 治療法

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱することが重要である。本疾患では分子鎖アミノ酸やリジン・トリプトファン代謝過程の脱水素酵素も阻害されるので、有機酸代謝異常症に準じた栄養療法が必要な症例もある。

安定期の治療は異化亢進の予防が非常に重要となる。特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔を脂肪の異化が起こらない程度にとどめることが重要となる。また、飢餓時の早期ブドウ

ウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である。過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となることが多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられることがある。その他にも、食事療法として、低タンパク・低脂肪、高炭水化物食が行われることもある。

薬物療法として、リボフラビン(フラビタン®)大量療法が行われることがある。乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法(100～300mg/日)が有効である場合があり、使用される場合がある。レボカルニチン(エルカルチン®)投与も行われることがある。しかし、本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。

## 5. 予後

新生児発症型については致死的である。乳幼児発症例についても重篤な低血糖発作として発症する場合は初回発作で死亡する場合も少なくない。筋症状を主症状として発症する場合も、生命を脅かし、治療によっても筋症状の著明な改善を見ない場合も少なくない。本症では乳幼児・学童発症型、成人発症型についての予後は患者数が少なく、不明な点が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(治癒が困難であり、筋症状などは進行することが報告されている。)
5. 診断基準  
あり(学会認定の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
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。

### ○ 情報提供元

島根大学医学部小児科 助教 小林弘典

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 1. 臨床所見

#### ① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ (Reye) 様症候群と臨床診断される場合も多い。

#### ② 心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

#### ③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

#### ④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

#### ⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈することが多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

#### ⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

#### ⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

### 2. 参考となる検査所見

#### ① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中及び尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン > 2.5、もしくは遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 3.0 であれば本症を含む脂肪酸β酸化異常が疑われる。

#### ② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

#### ③ 高クレアチンキナーゼ (CK) 血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

#### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。

#### ⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の Oil red O 染色で脂肪滴を認める場合には脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

### 3. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① アシルカルニチン分析 (タンデムマス検査) 所見

新生児マススクリーニングでは C10 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロフィールが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロフィールとなることがある。

本疾患の軽症型では、ろ紙血アシルカルニチン分析(タンデムマス検査)で異常を検出できないことが多く、感度の良い血清アシルカルニチン分析が有用である。しかし、アシルカルニチン分析のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

#### ②尿中有機酸分析所見

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿、エチルマロン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

#### ③遺伝子解析

GA2 の原因となる遺伝子に *ETFA*、*ETFB* 及び *ETFDH* があり、それぞれは *ETF $\alpha$* 、*ETF $\beta$*  及び *ETFDH* に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型にある程度の相関があると言われており、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向がある。

#### ④酵素診断

イムブロットイング: 培養皮膚線維芽細胞を用いて、*ETF $\alpha$*  及び *ETF $\beta$* 、*ETFDH* の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

#### ⑤脂肪酸代謝能検査 (*in vitro* probe assay による)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる。ただし、皮膚生検を行い結果まで2～3か月を要することもあり、確定診断には補助的な役割と位置づけできる。

### 4. 診断のカテゴリー

Definite: 診断の根拠となる検査のうち②において本症と診断可能な典型的異常所見を示すか③～⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、Definite とする。

Possible: ①の血中アシルカルニチン分析で本疾患が疑われれば Possible とする。ただし、アシルカルニチン分析のみでは生化学診断に至らない。上記に加え、②で明らかな異常所見を認めた場合は、治療を開始する。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**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	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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 1.5SD 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 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>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)</b>	
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	<b>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)</b>	
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	2

(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)

- 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 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

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。