

第15回指定難病検討委員会において検討する疾病（個票）

先天性 GPI 欠損症

○ 概要

1. 概要

糖脂質からなる GPI アンカーは、ほ乳類の細胞においては 150 種以上の蛋白質の膜結合に用いられている。GPI が欠損するとこれらの全ての蛋白質が細胞表面に発現できない。現在までに 27 個の遺伝子が GPI アンカー型蛋白質の生合成や、修飾に必要であることがわかっている。最近、これらの遺伝子の変異による先天性 GPI 欠損症(Inherited GPI deficiency ;IGD)が次々と見つかり、現在までに 14 種類の遺伝子による IGD が報告されている。従来 Mabry 症候群として知られていた、高アルカリホスファターゼ(ALP)血症、精神運動発達遅滞・てんかんを呈する疾患が IGD であることが明らかになっているが、今後もオーバーラップする疾患が見つかると思われる。

2. 原因

GPI が欠損すると 150 種以上の GPI アンカー型蛋白質が細胞表面に発現できないので GPI 生合成遺伝子の完全欠損は胎生致死になる。IGD は 27 個の GPI 生合成や修飾に関わる遺伝子のうちのどれかが様々な程度に活性が低下した部分欠損症である。症状は細胞膜上の GPI アンカー型蛋白質の発現低下や構造異常によって起こる、変異遺伝子やその活性低下の程度により多様な症状を示す。症状のうち、てんかんの原因の一つとして GPI アンカー型蛋白質である ALP の発現低下が挙げられる。

3. 症状

必須症状は、精神・運動発達の遅れで、多くはてんかんを伴う。大田原症候群・ウエスト症候群など乳児早期発症の難治性てんかんと診断された患者のなかにも見つかり、他によく見られる特徴として顔貌異常(両眼解離、テント状の口)、手指・足趾の異常(末節骨の短縮、爪の欠損等)、難聴、その他の奇形(肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症等)等がある。一部の患者では高 ALP 血症がみられるので、診断の良い指標となっている。末梢血顆粒球のフローサイトメリー検査で GPI アンカー型タンパク質である CD16 の発現低下があることで診断が確定するが、責任遺伝子の同定のためにターゲットエクソーム、あるいは全エクソーム解析による遺伝子解析を必要とする。

4. 治療法

IGD にみられるてんかんの原因の一つとして、神経細胞表面に発現する ALP の発現低下によりビタミン B6 の脱リン酸化がおこらないため、細胞内に取り込めないことがあげられる。細胞内のビタミン B6 が欠乏すると、神経細胞の興奮を押さえる GABA 合成が低下するのでけいれん発作がおこる。リン酸化のないビタミン B6 (ピリドキシン) の投与がてんかん発作に有効な症例がある。その他にも有効な補充療法の開発にむけて研究が行われている。

5. 予後

遺伝子異常による疾患で、発生初期からの発達異常を伴うので根本治療は今のところない。症状の程度は軽度の知的障害等から、最重度は多臓器の奇形や難治性てんかん、重度の精神・運動発達の遅れを呈して新生児・乳児期に死亡する。また胎内死亡の症例も報告されている。最重度の症例以外の多くは成人期まで生存し、けいれんのコントロール等の対症療法を中心とする長期の療養を要する。

○ 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
未解明（遺伝子異常による疾患であるが病態については未解明）。
3. 効果的な治療方法
未確立（根本的な治療法はない。種々の対症療法。ピリドキシンの補充療法が有効な症例がある。）
4. 長期の療養
必要（発症後、生涯にわたって治療の継続を要する）
5. 診断基準
あり（学会承認の診断基準あり）
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性 GPI 欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立」

代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

「先天性 GPI 欠損症の診療ガイドラインの整備と病態解析及び治療法の開発」

代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

<診断基準>

Definite, Probableを対象とする。

A 症状

1. 主症状

周産期異常を伴わない知的障害・運動発達障害(必発)。多くはてんかんを伴い、時に家族性に見られる。

2. 他に頻度の高い症状として以下の症状がある。

- ① 新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
- ② 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
- ③ 手指、足趾の異常：末節骨の短縮・爪の欠損、低形成
- ④ その他の奇形：肛門、直腸の異常・無ガングリオン性巨大結腸・水腎症・心奇形など
- ⑤ 難聴・眼、視力の異常
- ⑥ 皮膚の異常：魚鱗癬など
- ⑦ 筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮

B 検査所見

1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。

2. 以下の検査所見が見られることがある。

- ① 高アルカリホスファターゼ(ALP)血症(年齢別正常値の上限を超える)
- ② 手指・足趾のX線写真で末節骨欠損
- ③ 聴性脳幹反応(ABR)の異常
- ④ 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

C 遺伝学的検査

GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送に関する遺伝子

(PIGA,PIGY,PIGQ,PIGH,PIGC,PIGP,PIGL,PIGW,PIGM,PIGX,PIGV,PIGN,PIGB,PIGB,PIGO,

PIGF,PIGG,PIGZ,PIGK,PIGT,PIGS,GPAA1,PIGU,PGAP1,PGAP2,PGAP3,等のいずれかに変異を認める。

D 鑑別診断

先天性GPI欠損症が原因でない大田原症候群、ウエスト症候群、ヒルシュスプルング病。

<診断のカテゴリー>

Probable: A-1 と B-1 を満たすもの

Definite: A-1 と C を満たすもの

<重症度分類>

Barthel Index で 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※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ヵ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。

β-ケトチオラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ(T2)の欠損症で、反復性の重篤なケトアシドーシスをきたす疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとる。イソロイシンの中間代謝のステップとケトン体の肝臓外組織での利用ステップが障害される。

2. 原因

ACAT1 遺伝子の変異により T2 活性の低下が原因である。

3. 症状

生後数ヶ月から 2 歳頃に飢餓、発熱、感染などのストレス時に、著しいケトアシドーシスで発症することが多い。重篤な場合は急性脳症で発症し、後遺症として発達障害を来したり、ケトアシドーシス発作中に死亡することもある。

なお、症状が出る前(発症前)に、新生児マススクリーニングで発見されることがある。本疾患はタンデムマスによる新生児マススクリーニングの2次対象疾患である。

4. 治療法

根本的な治療法はない。対症的な治療としては、空腹時間を長くせず、発熱や嘔吐などケトン体産生ストレス時には早期のブドウ糖輸液で、発作を未然に防ぐことが重要。カルニチンの補充、イソロイシン制限のための蛋白制限食も行われる。成人期以降は、カルニチン補充療法を継続することが望ましいが、食事制限は不要と一般に考えられている。本疾患は症例数が限られており、個別対応が必要である。

5. 予後

発作の後遺症として発達の遅れを来して成人となることも多い。発作時に基底核病変が生じ、寝たきりとなる例も海外では報告されている、成人ではケトアシドーシスの発作の頻度は少なくなるが、同様の有機酸代謝異常症では1回の重篤なケトアシドーシス発作で成人期でも死亡することがある。偏頭痛様症状を訴える症例も報告されている。

○ 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(ACAT1 遺伝子異常が原因であるが、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法があっても根本治療法が確立していない)

4. 長期の療養

必要(臨床的に安定していても酵素欠損は存在し、潜在的なリスクがあり、定期受診、検査が必要である。
また成人期合併症について不明な点が多い)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

6. 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。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 岐阜大学大学院医学系研究科 教授 深尾敏幸

・厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 主要症状および臨床所見

ケトアシドーシス発作(飢餓や感染を契機に嘔吐, 多呼吸, 意識障害をきたす。)

B. 参考となる一般検査・画像所見

①代謝性アシドーシス

本症では急性期のケトアシドーシスが強い。従ってアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスとなる。典型例では pH<7.2, HCO₃<10mmol/L を示す。

②強いケトーシス

総ケトン体>7mM

遊離脂肪酸<<総ケトン体 遊離脂肪酸/総ケトン体比は0.3を切ることが多い。

③高アンモニア血症

軽度の高アンモニア血症(200-400 μg/dl 程度)を呈することがある。

③低血糖 : 基準値 < 45mg/dL

本症では高血糖~低血糖まで様々であるが, 著しい低血糖は稀である。

C. 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 かつ C5-OH の上昇が特徴的である。しかし本検査は有機酸代謝異常症においては確定診断ではなく、スクリーニング検査である。

② 尿中有機酸分析

典型例ではチグリルグリシン, 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸, 2-メチルアセト酢酸の排泄増加がみられる。2-メチルアセト酢酸は不安定で検出されないこともある。

③ 酵素活性測定

リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定で、ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ(T2)の著しい低下(正常の20%以下)が認められれば確定診断となる。

④ 遺伝子解析

ACAT1 遺伝子の2アレルに病因となる変異が同定される。

D. 鑑別診断

① サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

② 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD, HSD10)欠損症

<診断のカテゴリー>

Probable:

(1) A+C①を満たす。

(2) 新生児マススクリーニング症例においては A を認めなくても C①を満たせばよい。

Definite:

(1) A+C②、A+C③、A+C④のいずれかを満たす。

(2) 新生児マススクリーニング症例においては C①+C②、C①+ C③、C①+ C④のいずれかを満たす。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

	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 1.5SD 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 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VIまでの各評価及び総合点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、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。

三頭酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリアの β -酸化系のうち、ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の β 酸化回路を形成する2酵素の1つで、長鎖脂肪酸 β 酸化回路の第2の酵素 enoyl-CoA hydratase (LCEH)、第3の3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)、第4の3-ketoacyl-CoA thiolase (LCKT) の3つの機能を持った三頭酵素の欠損症で、常染色体劣性遺伝の疾患である。発症時期で、新生児期発症型、乳幼児期発症型、幼児期以降に発症し骨格筋症状を主体とする遅発型に分類される。新生児マススクリーニングで診断された、もしくは家族検索で発見された無症状の症例はどの病型かに分類されるまで、発症前型と暫定的に分類する。

2. 原因

三頭酵素の2つの遺伝子 HADA、HADB のどちらかの変異による。

3. 症状

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、致死率が高い新生児期発症型から、幼児期から成人期に間歇的な横紋筋融解症、筋痛、筋力低下で発症する骨格筋型まで、臨床像は幅広い。本症では長期経過のなかで末梢神経障害(80%)、網膜障害(5-13%)をきたす症例がある。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングの対象疾患であり、症状が出る前(発症前)に、新生児マススクリーニングで発見されることがある。

4. 治療法

根本的治療法はなく、末梢神経障害、網膜障害は各種対症療法で防げない。食事間隔の指導、中鎖脂肪酸トリグリセリドの使用による急性発作予防が主である。

5. 予後

新生児期発症型の予後は厳しい。乳幼児期発症型では発作後遺症として発達障害をきたすことも多く。骨格筋型では、横紋筋融解を反復するほか末梢神経障害(80%)、網膜障害(5-13%)をきたす症例がある。

○ 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(HADAあるいはHADB遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法である飢餓予防を行っても急性発症する事が多く、根本治療法が確立していない)

4. 長期の療養

必要(心筋、骨格筋の障害は継続しており、末梢神経障害、網膜障害の合併もあり十分な経過観察を必要とする。また、臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたり経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

6. 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。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 深尾敏幸

・厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite を対象とする。

三頭酵素欠損症の診断基準

1 臨床症状

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

①意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型で見られる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

②骨格筋症状

主に遅発型で見られる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や饑餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部の症例では妊娠中に易疲労性などがみられる。

③心筋症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。新生児期発症型では、重度の肥大型心筋症とそれに伴う心不全、致命的な不整脈などがみられる。

④呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

⑤消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

⑥肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間歇期には明らかでないことも多い。

2 参考となる検査所見

①非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。但し、完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が $1,000 \mu\text{mol/l}$ 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。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/総ケトン体モル比 > 2.5 、遊離脂肪酸/3ヒドロキシ酪酸モル比 > 3.0 であれば脂肪酸 β 酸化異常が疑われる。

②肝逸脱酵素上昇

種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認めるが、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CK血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値($>10,000 \text{IU/l}$)になることが多い

④高アンモニア血症

急性発作時に高値となる事があるが、輸液のみで改善することが多い。

⑤筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

3 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

長鎖アシルカルニチン、C16, C16:1, C18, C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH, C18:1-OH 等の上昇が特徴。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血において C16-OH>0.05 かつ C18:1-OH>0.05(施設によって若干異なる)。二次検査では、ろ紙血および血清が用いられる。遅発型の一部では安定期のタンデムマス所見では生化学的異常が乏しいことに注意が必要である。

②尿中有機酸分析

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(とくに 3-ヒドロキシジカルボン酸を含む)を示す。間歇期などは所見がない場合が多いと思われる。

③酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性、3-ketopalmityl-CoA を用いたチオラーゼ活性測定がなされる。

④ in vitro probe assay (β酸化能評価)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、酵素診断に準じる。

⑤ イムノブロットイング

酵素に対する抗体を用いたイムノブロットイングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。

⑥ 遺伝子解析

HADA, HADB 遺伝子の解析を行う。本邦では 5 名報告があるがすべて HADB 遺伝子の変異であった。日本人のコモン変異はまだ同定されていない。

<診断のカテゴリー>

Probable:

- (1) 発症前型以外では、1の①から⑥のうち1つ以上+3の①を認めるもの
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、3の①を認めるもの。

Definite:

- (1) 発症前型以外では、1の①から⑥のうち1つ以上+3の①+3の③~⑥のうち1つ以上
- (2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、3の①+3の③~⑥のうち1つ以上

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		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 1.5SD 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	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VIまでの各評価及び総合点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、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。

シトリン欠損症

○ 概要

1. 概要

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員として細胞質で生じた NADH の還元エネルギーをミトコンドリア内への輸送しミトコンドリア内に NADH を産生する反応に関与する。

シトリン欠損症では年齢依存的に 2 つの病型が存在することが知られている。新生児から乳児の病型である NICCD(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency)、および成人期の成人発症 II 型シトルリン血症(CTLN2)である。

東アジアから東南アジアで頻度が高く、少数ながら欧米からの報告もある。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる。CTLN2 の発症頻度は 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することとなる。

2. 原因

シトリンをコードする遺伝子は *SLC25A13* であり、シトリン欠損症は両アレルの機能喪失型変異を原因とする。日本人患者では代表的な 11 個の変異で変異頻度の 95%を占める。

シトリンの機能低下による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。糖類を嫌う食癖が多数の症例に認められる。過剰な糖負荷によりさらに細胞質の NADH 過剰・NAD⁺枯渇状態に陥るため、これを避けるための自己防衛反応と考えられる。

遺伝学的に推定される理論上の有病率と CTLN2 の実際の発症率には前述のように乖離があるため、遺伝的要因とともに CTLN2 を顕在化因子として食事などの環境的要因の関与が推定されている。

3. 症状

シトリン欠損症は年齢依存的に 2 つの病型が存在することが知られている。

(1)NICCD: 新生児期から乳児期早期に黄疸や体重増加不良がみられ、検査上肝内胆汁うっ滞、肝障害、ガラクトース血症、多種アミノ酸血症、低蛋白血症、低血糖、凝固能異常、脂肪肝などを呈する。多くは 1 歳までに改善するが、肝障害が進行し肝移植が必要となる症例も存在する。

(2)CTLN2: 思春期以降の病型である。意識障害、失見当識、急性脳症様症状、行動異常、精神症状で発症し、検査にて高アンモニア血症、高シトルリン血症、脂肪肝を呈する。飲酒などが引き金になることがある。一回の発作は数日から数か月にわたり、再燃を繰り返すことがある。

(3)この 2 つの病型の間に「見かけ上健康」な適応・代償期が存在する。高蛋白・高脂肪の食事を好み、糖質を好まない特異な食癖が現れる。

同一患者において NICCD から適応・代償期を経て CTLN2 へと移行しうることが推測されている。

4. 治療法

病型毎の治療を示すが、小児期の患者は NICCD 及び適応・代償期の状態であり、成人期の患者は、適応・代償期の患者と CTLN2 を発症した患者である。

(1)NICCD

中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)含有フォーミュラ、乳糖制限、脂溶性ビタミン、利胆剤(ウルソデオキシコール酸)。多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し肝移植が必要となる症例も存在する。

(2) 適応・代償期

適応・代償期は、低糖質・高蛋白質食による治療を行う。体重増加不良や易疲労感を呈する症例にはMCTオイルも併用する。これはCTLN2の発症予防を目的としている。

(3) CTLN2

CTLN2で意識障害を発症している罹患者については、現在ある脳症の軽快のため低糖質・高脂肪食、MCTオイル、静注用脂肪乳剤、アルギニン、カナマイシン、ラクツロース、ピルビン酸ナトリウム(試薬)を投与し、内科的治療不応例には肝移植が適応となる。一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白負荷の軽減」および「(糖質による)高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2においては禁忌である。脳浮腫の治療薬としてのグリセロールも病状を悪化させる。

以上の治療で軽快した場合には、再燃防止を目的として低糖質・高蛋白質食による治療にもどる。なお、この治療は生涯を通じて継続されなければならない。

5. 予後

NICCDの多くは1歳までに改善するが、肝障害が進行し、肝移植が必要となる症例も存在する。CTLN2は一旦発症すると重篤な経過をたどり、生命予後不良の疾患と考えられていた。近年、肝移植の有効性が認められている。また、CTLN2発症例に対しても低糖質・高脂肪食(MCTオイルを含む)、ピルビン酸ナトリウムで軽快した例も報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1500 人
2. 発病の機構
不明(*SLC25A13* 機能喪失変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い)
3. 効果的な治療方法
未確立(症状の進行を遅らせる対症療法はあるが、根治のための治療方法はない)
4. 長期の療養
必要(臨床的に安定していてもシトリンの異常は継続しており、潜在的な CTLN2 発症・再燃のリスクは常にあり、生涯にわたる治療を要する)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 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。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

・厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の研究」

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

1. 新生児から乳児期: NICCD
 - ①遷延性黄疸
 - ②体重増加不良
2. 適応・代償期
 - ①特異な食癖(高脂肪・高蛋白食を好み、糖質を忌避)
 - ②易疲労感、倦怠感
 - ③体重増加不良
 - ④低血糖
3. 思春期から成人期: CTLN2
 - ①意識障害、失見当識、急性脳症様症状
 - ②行動異常、精神症状

B 検査所見

1. 新生児から乳児期: NICCD
 - ①複数のアミノ酸(シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、スレオニンなど)の一過性の上昇
 - ②ガラクトースの一過性の上昇
 - ③胆汁うっ滞性肝障害: 総胆汁酸上昇(100 nmol/ml 以上)、直接ビリルビン上昇
 - ③凝固能低下
 - ④低蛋白血症
 - ⑤AFP 高値
 - ⑥脂肪肝
2. 適応・代償期
 - ①慢性肝障害
 - ②低血糖
 - ③高脂血症
3. 思春期から成人期: CTLN2
 - ①シトルリン高値、スレオニン/セリン比の上昇
 - ②高アンモニア血症
 - ③脂肪肝

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 新生児から乳児期

新生児肝炎、胆道閉鎖症、ガラクトース血症(I型、II型、III型)、門脈体循環シャント、シトルシン血症I型、アルギニノコハク酸尿症

2. 適応・代償期

慢性肝炎、肝型糖原病、脂肪酸代謝異常症

3. 思春期から成人期

慢性肝炎、肝硬変、門脈体循環シャント、シトルシン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症

D 遺伝学的検査

1. *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因変異を認める

2. 末梢血でのウエスタンブロット：シトリン分子が検出されない

<診断のカテゴリー>

新生児から乳児期：NICCD

Definite: A-1 もしくは B-1 のうち1項目以上を満たし、C-1 の鑑別すべき疾患を除外でき、D のいずれかを満たしたもの

適応・代償期

Definite: A-2 もしくは B-2 のうち1項目以上を満たし、C-2 の鑑別すべき疾患を除外でき、D のいずれかを満たしたもの

思春期から成人期：CTLN2

Definite: A-3 のうち1項目以上および B-3 ①および②を満たし、C-3 の鑑別すべき疾患を除外でき、D のいずれかを満たしたもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		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 1.5SD 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	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VIまでの各評価及び総合点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、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。

セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症

○ 概要

1. 概要

SR 欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロビオプテリン(BH4)の生合成に関わる SR をコードする遺伝子の異常により、BH4 の欠乏をきたす遺伝性の先天性代謝異常症である。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、カテコールアミン及びセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH4 欠損症と同様の中枢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新生児マス・スクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

患者数は、本邦では2014年に第1例が報告されているに過ぎず、世界でも50例程度の極めて希な疾患である。

2. 原因

発病の機構は、培養皮膚線維芽細胞の分析により、セピアプテリン還元酵素(SPR)の不活性化が明らかにされ、2p14-p12に位置する SPR 遺伝子異常が病因として解明された。

診断基準は髄液中のホモバニリン酸(HVA)と5ヒドロキシインドール酢酸(5HIAA)の低下を認めれば、髄液中プテリジン分析を行い、ビオプテリンとセピアプテリンの上昇を認めれば疑診例とする。この場合、髄液中ビオプテリンは上昇しているが活性型のBH4は低下している。確定診断は SPR 遺伝子解析で両方のアレルに変異を認め、培養皮膚線維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする。

3. 症状

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、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる。乳児期には躯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。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、眼球回転発作の消失をみることもある。

4. 治療法

効果的な治療法として、神経伝達物質の前駆物質であるLドーパと5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤(カルビドーパ)を含む Lドーパ製剤が著効を呈する。5-HTP は乳幼児期の治療としては必須であるが、国内では薬剤として入手できないため、成人期にはL-DOPA単独での治療が行われている。L-DOPAの内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、長期の療養は、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

5. 予後

早期に発見し治療を行えば予後は良好と考えられるが、実際には治療の時期により予後は様々である。治療によく反応するため治療を開始すれば長期的予後は著明に改善すると考えられるが、治療を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満（約1人）
2. 発病の機構
不明（*SPR* 遺伝子異常が原因であるが、高フェニルアラニン血症にならない機構が不明である点など、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。）
3. 効果的な治療方法
未確立（対症療法のみであり、L-ドーパと5-ヒドロキシトリプトファン（5HTP）の2剤で治療が可能であるが、治療開始年齢により効果が異なる可能性がある。）
4. 長期の療養
必要（治療の開始時期と症状の進行の程度により予後は様々であるが、予後不良で進行性である。）
5. 診断基準
あり（研究班が作成し、学会が承認した診断基準）
6. 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度以上を対象とする。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学分野 教授 新宅治夫

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症の診断基準

A. 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、パーキンソン様の振戦が認められる。
4. 乳児期には躯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、眼球回転発作の消失をみることもある。

B. 検査所見

1. 髄液ホモバニリン酸 (homovanilic acid: HVA)・5 ヒドロキシ酢酸 (5-hydroxy indole acetic acid: 5HIAA) 値は低値 (正常下限以下、表 1 参照) である。
2. 髄液プテリジン分析では、ビオプテリンが高値 (正常上限以上、表 2 参照) である。
3. 赤血球ではなく培養皮膚繊維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

D. 遺伝学的検査

1. SR 欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析をおこない、2 つの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>

Definite: Aのうち 1 項目以上+Bのうち 1 項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち 1 項目以上+Bのうち 1 項目以上を満たし、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のうち 1 項目以上

<添付資料>

表 1. 髄液中 5HIAA と HVA の正常範囲

Age	HVA	5HIAA	HVA	5HIAA
	nmol/l	nmol/l	ngl/ml	ngl/ml
<6 mo	310-1100	150-800	59.3-210.3	27.5-146.5
6 mo-1 yr	295-932	114-336	56.4-178.2	20.9-61.5
2-4 yr	211-871	105-299	40.3-166.5	19.2-54.8
5-10 yr	144-801	88-178	27.3-153.1	16.1-32.6

11-16 yr	133-551	74-163	25.4-105.3	13.6-29.9
>16 yr	115-488	66-141	22.0-93.3	12.1-25.8

表 2. 髄液中のプテリジン分析の正常値

髄液中プテリジン分析	N* (nM)	B*(nM)
新生児 (8-30day)	8.1 - 30.5	20.3-52.2
乳 児 (1-12month)	10.3 - 34.6	16.4-36.9
小 児 (2-12year)	8.0 - 25.0	10.0-20.0
成 人	7.3 - 31.6	7.9-25.8

* N;ネオプテリン、B;ビオプテリン

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		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 1.5SD 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	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VIまでの各評価及び総合点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、直近6ヵ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。

非ケトーシス型高グリシン血症

○ 概要

1. 概要

アミノ酸のひとつであるグリシンを分解する酵素である、グリシン開裂酵素系の活性が先天的に欠損しているために体内にグリシンが蓄積する、先天性アミノ酸代謝異常症の一つである。生後数日で意識障害、呼吸困難、など脳症様の症状で発症する事が多い。中枢神経系の障害による症状が大部分を占め、肝臓や腎臓などの他の臓器障害は基本的に認めない。新生児期の急性期の症状は重篤であり、大部分の症例で人工呼吸器による呼吸管理が必要になる。急性期を脱した後は中枢神経の障害を残すことが多く、生涯にわたる療養が必要になる。発症に男女差はなく、我が国における発症頻度は 50~100 万出生に1人と推定される。

2. 原因

中枢神経系、肝臓、腎臓のミトコンドリアに分布する、グリシン開裂酵素と呼ばれる複合酵素系がその構成酵素をコードする遺伝子の変異によりその活性を失うために発症すると考えられている。グリシン開裂酵素はグリシン異化の主経路であるため、その欠損により血漿や髄液などの体液中に大量のグリシンが蓄積する。グリシン開裂酵素系は、4 つの構成酵素(P-、T-、H-、L-蛋白質と呼ばれている)からなる複合酵素である。P-、T-、H-、L-蛋白質は、それぞれ *GLDC*、*AMT*、*GCSH*、*DLD* 遺伝子にコードされている(但し、*DLD* 遺伝子がコードしているL蛋白質は、ピルビン酸脱水素酵素複合体などの構成蛋白であるE3と共通で、この蛋白の異常は、高乳酸血症などを呈する Leigh 脳症となり NKH にはならない)。大部分の症例で、*GLDC* 遺伝子または *AMT* 遺伝子の遺伝子変異を認める。グリシンは中枢神経系で神経伝達物質として働くため、中枢神経系でグリシンが蓄積することで神経障害をきたすと推定されているが、その発症機序は未だ明らかでない。

3. 症状

新生児型と乳児型の2病型がある。

① 新生児型

症例の 80%を占め、典型と考えられる。出生後数時間から数日以内に哺乳力低下、昏睡、吃逆、筋緊張低下、呼吸障害、などの症状で気づかれ、NICUに入室することが多い。意識障害を伴う呼吸障害は重篤で、人工呼吸器による呼吸管理を要する症例が多い。NICU における血液や髄液のアミノ酸分析で本症と診断される。新生児の急性期を乗り切った大部分の症例は自発呼吸にもどるが、精神運動発達遅滞やけいれんは改善せず、重症心身障害を残す。

② 乳児型

新生児期は無症状に過ごし、生後2-12 ヶ月で筋緊張低下、発達の遅れ、けいれん、などの症状が出現してくる非典型例を乳児型と呼んでいる。新生児型に比べ生命予後は良い。幼児～学童期には、衝動的行動、注意欠陥・多動性障害様行動、自閉症様行動、など行動面での異常を示す。軽度から中等度の知的障害を示す。大分部の症例はてんかんを持つが、欠く症例も存在する。

4. 治療法

有効な治療法は未だ確立していない。急性期の対症療法として、①安息香酸ナトリウム、NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト、抗けいれん薬、などが使われている。

- ① 安息香酸ナトリウム：安息香酸と結合したグリシンは馬尿酸となって尿中に排泄されるため、体内に蓄積したグリシンを除去する目的で投与される。グリシンは脳脊髄関門を通過できないため、血中グリシン濃度が低下しても、髄液グリシン濃度の低下は軽度である。中枢神経症状の改善に一定の効果を示すことが多い。
- ② NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト：高濃度のグリシンは、中枢神経系に存在する NMDA 型グルタミン酸受容体を過興奮させると推定されている。その過興奮を抑制する目的で、同受容体のアンタゴニストである、デキストロメトルファンやケタミンが投与されている。哺乳力や脳波所見の改善の報告があるが、長期予後の改善効果は不明。
- ③ 抗けいれん薬：本症に伴うけいれんは、一般に抗けいれん薬治療に抵抗性である。フェノバル、ジアゼパム、クロバザム、ゾニサミド、などが用いられている。バルプロ酸ナトリウムは、その副作用として高グリシン血症が報告されているため使用されない。

新生児期を乗り切った新生児型症例や、乳児型では、抗けいれん薬によるけいれんのコントロールと適切な療育の提供が治療目標となる。乳児型の学童期では、行動異常に対する薬物治療も行なわれている。

成人期においては、中枢神経症状に対する治療が中心となり、けいれんのコントロールなどの対症療法や行動異常に対する薬物療法が行われる。

5. 予後

新生児期を乗り切った新生児型症例の多くは、重症心身障害を伴う。乳児型症例では、成人期に至っても、知的障害や行動異常が生涯に渡り認められる。また、安息香酸ナトリウムおよび抗けいれん薬を服用することにより、生命予後が比較的好くなる。

○ 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 (*GLDC*, *AMT*, *GCSH* 遺伝子異常の関与が示唆されているが、発病の機構、病態が未解明である部分が多い)
3. 効果的な治療方法
未確立 (根本治療法が確立していない)
4. 長期の療養
必要 (知的障害、運動発達遅滞、てんかん、行動異常が生涯に渡るため)
5. 診断基準
あり (研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 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。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 呉繁夫

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成及び生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

発症時期により新生児型と乳児型とに分類し、各診断カテゴリーの Definite を対象とする。

① 新生児型

A 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)

B 検査所見

- 1) 脳波所見が、サプレッション・バースト 又はヒプス・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。

C 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

D 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>

Definite:

- (1) Aのうち1つ以上+Bのすべてを満たす
- (2) Aのうち1つ以上+Bの2)3)+Cのうち1つ以上を満たす
- (3) Aのうち1つ以上+Bの3)+Dを満たす

Probable: Bの2)3)のみを満たす

② 乳児型

A 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)

B 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

C 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

D 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>

Definite:

- (1) Aのうち1つ以上+Bのすべて+Cのうち1つ以上を満たす
- (2) Aのうち1つ以上+Bの2)+Dを満たす

Probable: Bの1)2)を満たす

<重症度分類>

日本先天代謝異常学会作成の重症度分類を用い、総合評価が中等症以上を対象とする。

		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 1.5SD 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	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	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VIまでの各評価及び総合点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、直近6ヵ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。

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

○ 概要

1. 概要

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (Aromatic L-amino acid decarboxylase ; AADC) は L-ドーパをドパミンに、5-ヒドロキシトリプトファンをセロトニン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、ノルエピネフリン、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および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、髄液中の HVA および 5HIAA 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で発語の無い状態にとどまる。

2. 原因

7p12.1-p12.3 に存在する AADC 遺伝子異常に起因する遺伝性疾患で常染色体劣性の遺伝形式を取る。AADC 活性の欠損は①髄液検査、②血漿中酵素活性にて証明される。髄液検査では、AADC の基質 (L-DOPA および 5HTP) とその代謝産物である 3-o-methyldopa 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 homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindolacetic acid (5HIAA) は著減している。血漿中ドー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が、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) が報告されている。現在のところミスセンス変異の集積傾向は無い。L-DOPA 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おこす G102S 変異や軽症例の S250F など特徴的な変異も見つかってきている。画像検査では、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。しかし頭部 MRI 検査では異常は認めず、TRODAT-1 SPECT 検査では線条体への結合が確認できるなど、脳の構造とく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。

3. 症状

典型例では 6 ヶ月以内に、間歇的な眼球回転発作 (oculogyric crisis) と四肢のジストニアで発症し精神運動発達は遅滞する。その他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。診察上は筋緊張は低下し、深部腱反射は亢進するがバビンスキー反射は陰性である。多くは寝たきりで発語のない状態にとどまるが、一方で筋緊張低下と眼瞼下垂を主症状とし独歩と会話が可能であった軽症例の報告もあり症状の幅は広い。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。この点については診断基準作成など本研究の課題である。病態としては、AADC 欠損症例の FDG-PET 検査で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ことから、線条体の機能不全は AADC 欠損症の主な運動症状であるジストニアと随意運動の障害の原因となり、前頭前野の機能不全が精神遅滞症状をひきおこす原因の一つとなっていると考えられる。

4. 治療法

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミン B6 などを用いた内服治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない。そのために現在は遺伝子治療に期待がか

けられている。AADC 欠損症では脳の構造がたもたれていること、さらに AADC 遺伝子の導入はパーキンソン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。適切な薬剤治療やリハビリテーションの知見を蓄積しながら、遺伝子治療の実現にむけた研究を進めて行くことが必要である。

5. 予後

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、多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

○ 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(*DDC* 遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法が主であるが、2015 年に本邦でも遺伝子治療が始まっている。)
4. 長期の療養
必要(一般的に予後不良で進行性であるが、早期に遺伝子治療を行えば予後は良好と考えられる。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 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。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学分野 教授 新宅治夫

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症の診断基準

A. 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歇的な眼球回転発作など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。

B. 検査所見

1. ドーパ (L-DOPA) および 5 ヒドロキシトリプトファン (5-hydroxy-tryptophan:5HTP) とその代謝産物である 3-o-methyldopa の髄液中濃度が上昇し、ホモバニリン酸 (homovanillic acid : HVA) , 5 ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindolacetic acid : 5HIAA) は著減 (正常下限以下、表 1 参照) している。
2. 血漿の AADC 活性は、極めて低値である。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症

D. 遺伝学的検査

AADC 遺伝子と考えられている *DDC* の遺伝子解析をおこない両方の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>

Definite : Aのうち 1 項目以上 + Bのうち 1 項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable : Aのうち 1 項目以上 + Bのうち 1 項目以上を満たし、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のうち 1 項目以上

<添付資料>

表 1. 髄液中 5HIAA と HVA の正常範囲

Age	HVA	5HIAA	HVA	5HIAA
	nmol/l	nmol/l	ngl/ml	ngl/ml
<6 mo	310-1100	150-800	59.3-210.3	27.5-146.5
6 mo-1 yr	295-932	114-336	56.4-178.2	20.9-61.5
2-4 yr	211-871	105-299	40.3-166.5	19.2-54.8
5-10 yr	144-801	88-178	27.3-153.1	16.1-32.6
11-16 yr	133-551	74-163	25.4-105.3	13.6-29.9

>16 yr	115-488	66-141	22.0-93.3	12.1-25.8
--------	---------	--------	-----------	-----------

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		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 1.5SD 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	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	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VIまでの各評価及び総合点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、直近6ヵ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。

メチルグルタコン酸尿症

○ 概要

1. 概要

尿中にメチルグルタコン酸の排泄をきたす疾患を総じてメチルグルタコン酸尿症と呼称されており、異質性が高く、現在 5 つの疾患群に大別されている。

メチルグルタコン酸尿症 I 型は、メチルグルタコニル CoA ヒドラターゼ欠損症を指す。メチルグルタコニル CoA ヒドラターゼはロイシン代謝の 5 段階目に位置し、I 型は常染色体劣性遺伝性の有機酸代謝異常症である。II 型は Barth 症候群、III 型は Costeff 症候群にあたる(それぞれ X 連鎖性劣性遺伝、常染色体劣性遺伝)。尿中にメチルグルタコン酸の排泄を認めながら、I、II、III 型にあたらないものが IV 型とされ、種々のミトコンドリア呼吸鎖異常症が IV 型として報告されている。最近、拡張型心筋症と小脳失調を伴う疾患群 (DCMA 症候群) が V 型と呼称されるようになった。(IV 型、V 型はミトコンドリア病として扱う)。

2. 原因

I 型は *AUH* 遺伝子の変異に原因する。

II 型は *TAZ* 遺伝子、III 型は *OPA3* 遺伝子の変異に原因する。この 2 つはミトコンドリアタンパクをコードする遺伝子であり、ミトコンドリア機能異常で尿中にメチルグルタコン酸が排泄される機序は不明である。

3. 症状

① I 型

- ・小児期に非特異的神経症状で発症する。発語の遅れ程度のものから急性脳症、重度の精神運動発達遅滞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。
- ・近年、成人で緩徐に進行する白質脳症を呈する I 型症例が報告された。認知症、小脳失調、視神経萎縮などを症状としている。

② II 型

- ・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。乳幼児期死亡の主因の 1 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。
- ・周期性好中球減少: 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
- ・低身長: $-3SD \sim -2SD$

③ III 型

- ・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。
- ・舞踏病様運動、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。

なお、成人期以降についても、上記のような各症状に対する対症療法が必要となる。

4. 治療法

① I 型

・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、治療の必要性に関し現時点では定見はない

・ロイシン制限食、カルニチン補充

② II 型

・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。

・心不全：利尿剤、ACE 阻害剤、 β 遮断薬など。海外では心移植の報告もある。

・好中球減少：著明な低下には G-CSF が使用されている。

③ III 型

・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。

5. 予後

I 型の生命予後はよく、成人症例も確認されている。

II 型は乳児期に心不全、敗血症で死亡する例もある。

III 型においては神経症状・眼科的症状は進行するものの、生命予後は悪くない。

○ 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(I 型の AUH 遺伝子変異、II 型の TAZ 遺伝子変異、III 型の OPA3 遺伝子変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみで、根本治療法が確立していない)

4. 長期の療養

必要(重大な障害を残すことも多く、生涯にわたり治療を必要とする)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

6. 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。

○ 情報提供元

・日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

・厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

・日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

I 型、II 型、III 型とも Definite を対象とする。

I 型

A 症状

- 1.小児期:発語の遅れ、急性脳症、運動発達遅滞
- 2.成人期:認知症、小脳失調、視神経萎縮

B 検査所見

- 1.代謝性アシドーシス、低カルニチン血症、低血糖
- 2.頭部 MRI:基底核病変、白質脳症
- 3.アシルカルニチン分析:C5-OH の上昇
- 4.尿有機酸分析:メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸、ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 II 型、メチルグルタコン酸尿症 III 型、3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症

D 遺伝学的検査

- 1.酵素活性測定:線維芽細胞、リンパ球
- 2.遺伝子検査:AUH 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1,2 のいずれかを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、B-4 もしくは D-1 もしくは D-2 のいずれかを認めたもの。

Probable: A-1,2 のいずれかを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、B-3 を認めたもの。

II 型

A 症状

- 1.心筋症、緻密化障害
- 2.周期性好中球減少
- 3.骨格筋ミオパチー
- 4.低身長:-3SD~-2SD

B 検査所見

- 1.心エコー:拡張型心筋症、心室緻密化障害
- 2.周期性好中球減少、骨髄検査での骨髄球の段階で成熟停止
- 3.骨格筋生検(I 線維に脂肪滴の沈着)
- 4.尿有機酸分析:メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸の軽度~中等度の排泄増加

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 I 型、メチルグルタコン酸尿症 III 型、特発性心筋症、慢性好中球減少症

D 遺伝学的検査

- 1.カルジオリピン分析:ろ紙血、血小板、線維芽細胞を用いて L4-カルジオリピンの低下を検出
- 2.遺伝子検査: TAZ 遺伝子に機能喪失型変異を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1, 2, 3,B-4 のうち 3 つ以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外でき、D のいずれかを認めたもの。

Probable: A-1, 2, 3,B-4 のうち 3 つ以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

III 型

A 症状

- 1.乳児期からの両側視神経萎縮
- 2.舞踏病様運動、痙縮、失調

B 検査所見

- 1.眼底検査:視神経萎縮
- 2.視覚誘発電位(VEP):潜時の延長
- 3.網膜電図(ERG):正常
- 4.尿有機酸分析:メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸の軽度～中等度の排泄増加

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 I 型、メチルグルタコン酸尿症 II 型、先天性視神経萎縮、レーバー遺伝性視神経症

D 遺伝学的検査

OPC3 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1,2 および B-4 の全てを満たし、C の鑑別すべき疾患を除外でき、D を認めたもの。

Probable: A-1,2 および B-4 の全てを満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		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 1.5SD 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	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VIまでの各評価及び総合点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、直近6ヵ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。

大理石骨病

○ 概要

1. 概要

大理石骨病は破骨細胞の機能不全による骨吸収障害により、びまん性の骨硬化を呈する症候群である。破骨細胞機能不全をもたらす原因は多相であるため遺伝的異質性の高い疾患であり、症状も早期に発症する重症の新生児型/乳児型、中等度の中間型、軽症の遅発型まで多様である。未熟骨(一次骨梁)の成熟骨(緻密骨)への置換が障害される結果、未熟骨で覆い尽くされた骨は硬化しているにも関わらず脆い。また、過剰な未熟骨は骨髓腔の狭小化をもたらし、骨髓機能不全(貧血、易感染性、出血傾向、肝脾腫など)を引き起こす。頭蓋底の骨肥厚による脳神経症状(難聴、視力障害、顔面神経麻痺)を呈することもある。

2. 原因

破骨細胞の形成や機能に関連する複数の遺伝子異常(*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*、*TNFRSF11*、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*NEMO*、*KIND3*、*CaIDAG-GEF1*)が報告されている。新生児型/乳児型および中間型は常染色体劣性遺伝、遅発型は常染色体優性遺伝である。

3. 症状

新生児型/乳児型は早期より重度の骨髓機能不全、脳神経症状、水頭症、低カルシウム血症、成長障害などを呈する。汎血球減少となるため感染や出血を生じやすく、幼児期までの死亡率は高い。中間型は小児期に発症して骨折、骨髓炎、難聴、低身長、歯牙の異常など種々の症状を呈するが、骨髓機能不全は重篤ではない。遅発型では骨髓機能不全は認められず、病的骨折、下顎の骨髓炎、顔面神経麻痺などで診断されることが多い。このタイプでは他の理由で施行されたレントゲン検査によって偶然発見されることもある。X線所見としては、頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像、長管骨骨幹端の undermodeling (Erlenmeyer フラスコ状変形)、椎体終板の硬化像(サンドイッチ椎体、ラガージャージ椎体)などを共通とする。

4. 治療法

重症の新生児/乳児型では骨髓移植、造血幹細胞移植などが試みられているが、確立されたものはない。種々の症状に応じた対症療法が中心となるが、骨折に関しては著しい骨硬化により手術による固定材の刺入が極めて困難であり、また骨癒合も遷延化するため難治性となることが多い。特に成人期以降の骨折治療は極めて難渋する。骨髓炎は遷延化することが多く、長期にわたる薬物治療を要する。進行性の難聴に対しては補聴器が必要となる。

5. 予後

新生児/乳児型では重度の貧血、出血、肺炎、敗血症などにより乳幼児期に死亡するものがある。中間型の長期予後に関しては不明な点が多い。遅発型の生命予後は良い。成人期以降では骨折の遷延治療や偽関節、骨髓炎、進行性の難聴などが日常生活における問題となり、長期にわたる治療が必要となることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 100 人
2. 発病の機構
不明(破骨細胞の機能不全が関与しており、複数の責任遺伝子が同定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(骨髄移植、造血幹細胞移植、インターフェロンやプレドニンによる薬物療法などが試みられている。)
4. 長期の療養
必要(新生児/乳児型は生命維持のための治療が必要である。軽症型でも骨折、骨髄炎、視力、聴力障害の危険性が生涯にわたり潜在する。)
5. 診断基準
あり(日本整形外科学会作成)
6. 重症度分類
新生児/乳児型では生命維持が問題となる。中間型および遅発型では骨折、視力・聴力障害、骨髄炎などにより重症度が変化するため modified Rankin Scale(mRS) を用いて3以上を対象とする。

情報提供元

日本整形外科学会(小児整形外科委員会)

当該疾病担当者 名古屋大学整形外科 准教授 鬼頭浩史

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授 芳賀信彦

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

大理石骨病の診断基準

A 症状

1. 病的骨折
2. 肝脾腫
3. 脳神経症状(視力・聴力障害、顔面神経麻痺など)
4. 骨髄炎
5. 歯牙形成不全

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
 - ① 貧血(11.0g/dL 以下)
 - ② 白血球減少(3,000/ μ L 以下)
 - ③ 血小板減少(10 万/ μ L 以下)
 - ④ 低カルシウム血症(総血漿 Ca 濃度 8.0mg/dL 以下)
2. 画像検査所見
 - ① びまん性骨硬化像
 - ② 頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像
 - ③ 長管骨骨幹端の Erlenmeyer フラスコ状変形
 - ④ サンドイッチ椎体・ラガージャージ椎体

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

濃化異骨症、骨斑紋症、流蠟骨症、骨線状症、骨幹異形成症 Camurati-Engelmann 病、異骨性骨硬化症

D 遺伝学的検査

TCIRG1、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*、*TNFRSF11*、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*NEMO*、*KIND3*、*Ca/DAG-GEF1* いずれかの遺伝子変異を認める

<診断のカテゴリー>

Definite:

- (1) Aのうち 3 項目以上+Bのうち 4 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- (2) Aのうち 1 項目以上+Bのうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外しDを満たすもの

Probable: A のうち 2 項目以上+B のうち 3 項目以上(ただし B2 のいずれかを含む)を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、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	自覚症状およ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	自覚症状およ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： 発症以前の活動がすべ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	

※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。