

## 9 新生児マススクリーニング対象疾患ではないが含まれるべき疾患 診断基準

### 肝型糖原病

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。グリコーゲンの蓄積を特徴とし、肝を主病変とする糖原病はI型(Ia グルコース-6-ホスファターゼ欠損症, Ib グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症)、III型(グリコーゲン脱分枝酵素欠損症)、IV型(グリコーゲン分枝鎖酵素欠損症)、VI型(肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症)、IX型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)があり、症状に程度の差がある。III型の多くの症例では筋症状も伴う。

### D) I型、III型、VI型、IX型糖原病

#### 1. 疾患と疾患のサブタイプ

##### ① I型

Ia型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症

Ib型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症

##### ② III型 グリコーゲン脱分枝酵素欠損症

IIIa 肝筋型

IIIb 肝型

IIIc まれ。グルコシダーゼ欠損症

IIId まれ。トランスフェラーゼ欠損症

##### ③VI型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

##### ④IX型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症

IXa  $\alpha$ サブユニット異常症 (肝型)

IXb  $\beta$ サブユニット異常症 (肝筋型)

IXc  $\gamma$ サブユニット異常症 (肝型)

#### 2. 主要症状

# 先天代謝異常症の診療指針

主要症状には繰り返す低血糖、人形様顔貌、低身長、発育障害、発達障害、肝腫大（腹部膨満）がある。

## ① I 型

繰り返す低血糖（アシドーシスあり）、人形様顔貌、発育障害、発達障害、肝腫大、筋萎縮、出血傾向（鼻出血）。

Ib 型では易感染性を認めることがある。

## ② III 型

IIIa 型 低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度である。経過中筋力低下、心筋症をきたす。

IIIb 型 低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、筋症状を呈さない。

IIIc 型 IIIa 型と同様の症状を示す。

## ③ VI 型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。

## ④ IX 型

低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I 型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。IXb 型では筋症状は軽いことが多い。

## 3. 参考となる検査所見

- ① 低血糖の証明
- ② 血糖日内変動にて糖尿病パターンを示す
- ③ 乳酸の上昇
- ④ 肝機能障害
- ⑤ 高尿酸血症
- ⑥ 画像検査 肝臓超音波検査で輝度上昇。肝臓 CT では信号強度の上昇。ただし、高脂血症の程度により脂肪沈着のため CT 値低下を示す場合もある。
- ⑦ Ib 型では好中球減少
- ⑧ IIIa 型では高 CK 血症



## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① 食後の乳酸変化あるいは糖負荷試験

空腹時高乳酸血症を呈する場合 I 型の疑いが強く、I 型では食後もしくは糖負荷で乳酸値は低下する。

### ② グルカゴン負荷試験

III 型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後 2 時間の試験では血糖が上昇する。

VI 型では空腹時および食後 2 時間の血糖が上昇しない。

IX 型では空腹時および食後 2 時間の血糖が上昇する。

### ③ 肝生検

肝組織にグリコーゲンの著明な沈着および脂肪肝を認める。

### ④ 筋生検

肝筋型では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。特に III 型では vacuolar myopathy の像を呈する。

⑤ 酵素診断 末梢血白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織 (IIIa) を用いた酵素診断が可能である。ただし、IX 型のうち、XLG type2 では、赤血球では酵素活性が低下しない。肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが、酵素活性低下がなくても XLG type2 は否定できない。

⑥ 遺伝子診断 末梢血リンパ球を用いた遺伝子診断が可能である。I 型では日本人好発変異がある。

## 参考

### 補助検査について

糖負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を糖原病診断のための Fernandes 負荷試験という。典型的なパターンを示さない場合がある。特に I 型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例があるため、通常 I 型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が安全である。

## 5. 鑑別診断

糖原病 I 型：フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症

その他の肝腫大、低血糖を示す疾患、肝炎

## 6. 診断基準

### 疑診

①主要症状及び臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか1つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で乳酸低下を認めた場合は、糖原病Ⅰ型の疑診例とする。

②主要症状および臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか一つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で糖原病Ⅰ型の疑診例とならなかった症例は、Ⅰ型以外の肝型糖原病の疑診例とする。

### 確定診断

酵素活性、遺伝子解析で診断されたものを確定診断例とする。

## II) IV 型糖原病

### 1. 臨床病型

- ① 肝型（重症肝硬変型）
- ② 非進行性肝型
- ③ 致死新生児神経・筋型
- ④ 幼児筋・肝型
- ⑤ 成人型（ポリグルコサン小胞体病）

### 2. 主要症状

- ①肝型（重症肝硬変型）では、低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。
- ②非進行性肝型では、肝機能異常のみで肝硬変を示さない。
- ③致死新生児神経・筋型では、重度の神経症状を示す。
- ④幼児筋・肝型 筋力低下、肝機能異常を示す。
- ⑤成人型では、40歳以降に認知症、神経症状を呈する。

### 3. 参考となる検査所見

- ①肝機能障害（AST, ALTの上昇）。

# 先天代謝異常症の診療指針

## ②肝組織所見

光顕では、間質の線維化、肝細胞の腫大、細胞質内に好塩基性のジアスターゼ耐性のPAS陽性封入体を認める。

電顕ではアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

グリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下を証明する（赤血球または肝臓）  
または、遺伝子検査。

## 5. 鑑別診断

他の肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他の floppy infant を示す疾患

## 6. 診断基準

肝組織にアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する場合または酵素診断  
あるいは遺伝子診断されたものを確定診断とする。

## 筋型糖原病

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよび、グリコーゲンの蓄積を特徴とする。II型 (Pompe病) はリソゾーム病酵素の欠損症であり、III型、IV型では肝症状を伴う (肝型糖原病の項参照)。V型 (McArdle病)、VII型 (垂井病)、IXd型 (ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)、ホスホグリセリンキナーゼ(PGK)欠損症、筋ホスホグリセリンキナーゼ(PGM)欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼサブユニット(LDHサブユニット)欠損症、アルドラーゼ A 欠損症などがある。

### 1. 臨床病型

#### ①発作性に筋症状を示す型

(V型, VII型, IXd型, PGK欠損症, PGM欠損症, LDHサブユニット欠損症)

#### ②固定性筋症状を示す型 (II型, III型, IV型, アルドラーゼ A 欠損症)

### 2. 主要症状

①発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、有痛性筋けいれんが生じる。

②固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

### 3. その他の特徴的症狀または随伴症狀

①V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や有痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。

②VII型では溶血を認めることがある。

③PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。

④アルドラーゼ A 欠損症では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

### 4. 参考となる検査所見

血清 CK 値高値。発作性筋症状出現時には血清 CK 値は著明に上昇する。

# 先天代謝異常症の診療指針

ミオグロビン、血清尿酸、BUN、クレアチニンの上昇。

溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加（VII型、PGK欠損症、アルドラーゼA欠損症）

## 5. 診断の根拠となる特殊検査

阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。（前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある）

組織化学検査：生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。

## 参考

前腕運動負荷試験で、II型とホスホリラーゼキナーゼ欠損症では乳酸の反応は正常である。LDH欠損症ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がない。

## 6. 確定診断のための検査

- ①遺伝子検査：*PYGM*の日本人好発変異（708/709 del TTC）を同定した場合にはV型と診断する。
- ②酵素活性測定：生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能である。
- ③日本人好発変異以外の遺伝子検査

## 7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

## 8. 診断基準

## 疑診

## 先天代謝異常症の診療指針

主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、運動時痛性筋けいれんが存在し、阻血下（非阻血下）前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を筋型糖原病 疑診とする。

### 確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。





## その他の糖原病

本項目では糖原病 0 型に分類されているグリコーゲン合成酵素異常症を取り扱う。

### I) 糖原病 0a 型 (肝型グリコーゲン合成酵素欠損症)

#### 1. 臨床病型

- ① 発症前型
- ② 乳児発症型

#### 2. 主要症状

空腹時の低血糖症状 (不機嫌、けいれん、意識障害など)。肝腫大なし

#### 3. 参考となる検査所見

食後の高血糖、食後高乳酸血症や高中性脂肪血症。  
空腹時のケトン性低血糖。飢餓時の血中アラニン低値。

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査

糖負荷試験では高血糖、高乳酸血症を認める。  
食後 3 時間グルカゴン負荷試験では血糖は正常反応を示すが、空腹時負荷では血糖は上昇しない。  
ガラクトース負荷試験では血中乳酸と血糖が上昇する。  
肝組織病理 PAS 染色でグリコーゲンがほとんど染色されない。

#### 5. 診断基準

##### 疑診

低血糖を示し、肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下を示す例を疑診例とする。

##### 確定診断

# 先天代謝異常症の診療指針

肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下やグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明することまたは *GYS2* の遺伝子変異を同定したものを確定診断例とする。

## II) 糖原病 0 b 型 (筋グリコーゲン合成酵素欠損症)

### 1. 臨床病型

報告例は 5 例あまりと極めて稀であり、病型分類なし。

### 2. 主要症状 運動時の失神、運動不耐、不整脈

### 3. 診断のための特殊検査

筋生検 検査 グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性、肥大型心筋症  
遺伝子検査、骨格筋の酵素測定、イムノブロットで蛋白の欠損を証明する。

### 4. 診断基準

疑診 該当なし

確定診断

筋生検により生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明することまたは *GYS1* の遺伝子変異を同定したものを。



## 糖新生異常症

### フルクトース 1, 6 ビスフォスファターゼ (FBPase) 欠損症

1. 主要症状：果糖不耐。体重増加不良。嘔吐や低血糖症状が発作性に反復して出現する。
2. 参考となる検査所見  
低血糖、低リン血症、高尿酸血症、肝障害、尿細管障害、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、アラニン高値、ケトン体陽性。
3. 診断の根拠となる特殊検査  
尿中有機酸分析でグリセロール 3 リン酸の上昇を認める。発作時のみに上昇が認められる症例もある。

#### 追記

##### 負荷試験について

グリセロール負荷試験やフルクトース負荷試験では、血糖、リン、pH が低下し、乳酸は上昇し、疾患に特徴的な結果を得るが、危険を伴うため、実施する場合には専門施設で十分な注意のもとに行う。

### 3. 診断基準

主要症状を認め、尿中有機酸分析で特異的なグリセロール 3 リン酸の上昇などの所見を認めた場合は診断確定例とする。特異的な所見が不十分な場合には、白血球のフルクトース 1, 6 ビスフォスファターゼ (FBPase) が欠損または低下、あるいは遺伝子異常が同定された症例を確診例とする。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会  
策定委員 福田冬季子  
委員長 深尾敏幸  
2012 年 12 月 16 日版