

先天代謝異常症の診療指針

先天性高乳酸血症症候群 (Congenital Lactic Acidosis: CLA)

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症を来す症例の鑑別を行う。

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症

本診断基準では、直接の乳酸代謝に関するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症を対象とするが、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症については、詳細はミトコンドリア病の診断基準を参照のこと。

1. 臨床病型、主要症状と臨床所見

有機酸代謝異常症診断基準を参照。基本的に中枢・末梢神経、筋肉、心臓、肝臓など多臓器にわたる症状をあわせ持つことが多いが、単独臓器症状のみの場合もある。

2. 血中乳酸正常値

血中乳酸値は正常でも食後に高くなるがその差はわずかである。乳酸/ピルビン酸 (L/P) 比は、健常児では、食前・食後でほとんど不変である。

血液： < 2.1mM (19mg/dL)

髄液： < 1.8mM (16mg/dL)

L/P 比： 7~20

3. 二次性高乳酸血症の除外

主な二次的原因を列挙する。ただしこれらの疾患の基礎に CLA が存在する可能性にも注意する。

心不全、低酸素血症、虚血・ショック、駆血帯を用いた採血、人工呼吸器装着、けいれん直後 (4~6mM (36~54mg/dL) 上昇)、ビグアナイド系薬剤、ビタミン B1 欠乏症

4. 参考となる検査・画像所見

①髄液中乳酸高値 (ただし血中が 7mM 以上だと診断的価値は少ない)

②高アラニン血症： > 450 μ M、Ala/Lys モル比 > 3



先天代謝異常症の診療指針

- ③尿有機酸分析で高乳酸血症のみで他の指標物質の排出がない
- ④MR スペクトロスコピーで病変部に明かな乳酸ピーク
- ⑤頭部 MRI 画像：基底核病変、白質病変、大脳・小脳萎縮像、脳奇形 等

5. CLA 各疾患の鑑別 (表)

繰り返し高乳酸血症が出現する場合に、その出現する時間帯、空腹時低血糖の有無、ケトーシスの有無とその時間帯、L/P 比と 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸 (3-OHB/AA) 比、を評価する。

1) ピルビン酸関連代謝異常症

- ①ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症は、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスはなく、L/P 比および 3-OHB/AA 比はともに正常である。
- ②ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症も、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスが食後に出現し (奇異性ケトーシス)、L/P 比は上昇するが 3-OHB/AA 比は低下する。
- ③ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症は、他の糖新生系酵素異常症と同じく空腹時に高乳酸血症が出現し、同時に低血糖、ケトーシスを伴う。L/P 比および 3-OHB/AA 比は一般的には正常であるが、上昇することもある。

2) TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症も、食後の高乳酸血症である。低血糖は不定、ケトーシスが食後に出現し (奇異性ケトーシス)、L/P 比および 3-OHB/AA 比はいずれも上昇する。

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、FBPase 欠損症など他の原因による CLA はそれぞれの項を参照されたい。

6. 診断の根拠となる特殊検査

①酵素活性

罹患組織や培養細胞 (皮膚線維芽細胞、リンパ球、リンパ芽球) での原因酵素活性の低下を認める。

②遺伝子解析

原因酵素関連遺伝子の変異を認める。

7. 診断基準

1～5 に当てはまる症状・所見を持つものを各 CLA の疑診例、それらに加えて 6 のいずれかを満たすものと確定診断例とする。



先天代謝異常症の診療指針

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
 策定委員 村山 圭 大竹 明
 委員長 深尾敏幸
 2012年12月16日版

表. 先天性高乳酸血症 (CLA) の鑑別

高乳酸血症の 出現時間帯	空腹時低血糖	ケトーシスの有無と その出現時間帯	L/P	3OHB/AA	疾患名
食後	(+)	(+) 空腹時	→	→	糖原病 III, VI, IX 型 グリコーゲン合成酵素欠損症
	(+/-)	(-)	→	→	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症
	(+/-)	(+) 食後	↑	↓	ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症 マルチプルカルボキシラーゼ (MC) 欠損症
	(+/-)	(+) 食後	↑	↑	ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症 TCA サイクル酵素異常症
空腹時	(+)	(+) 空腹時	→	→	糖原病 I 型 ホスホエノールピルビン酸カルボキシ キナーゼ (PEPCK) 欠損症 フルクトース1,6-ビス ホスファターゼ (FBPase) 欠損症
	(+)	(-)	→	→	脂肪酸代謝異常症

L/P=乳酸/ピルビン酸; 3OHB/AA=3ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸

