

新生児マススクリーニング対象疾患の診断基準

有機酸代謝異常症

有機酸代謝異常症は、アミノ酸や脂肪酸などの代謝経路に関わる酵素異常が原因で中間代謝産物である有機酸が蓄積し、様々な症状をきたす。メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症1型、メチルクロトニルグリシン尿症、ヒドロキシメチルグルタル酸（HMG）血症、 β ケトチオラーゼ欠損症、先天性高乳酸血症などがある。

1. 臨床病型

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。新生児期に一過性低血糖、一過性多呼吸など、軽度の非特異的所見を示すこともある。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

② 急性発症型

安定している時は正常に生活しているように見えるが、哺乳や感染、長時間の飢餓などを契機に呼吸障害や多呼吸、けいれん、意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、高アンモニア血症、ケトーシス、低血糖などの検査異常を呈する。新生児期と感染、飢餓を契機とする乳幼児期に発症の2つのピークがある。急性脳症、あるいは危急的突発性事態（ALTE）/突然死症候群様症状で初めて診断される症例もある。

③ 慢性進行型

乳幼児期から神経症状や発達遅滞、退行が現れ、徐々に進行する。特に感染などを契機に症状の悪化がみられる。

④ その他

頑固な湿疹や尿路結石など、様々な症状を呈する。

2. 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる症状を以下に示す。

① 呼吸障害

多呼吸や努力呼吸だけでなく、反対に無呼吸を認めることもある。急性発症型で見られる。

② 意識障害、けいれん

先天代謝異常症の診療指針

急性発症型、慢性進行型のいずれでもみられる。急性型では傾眠傾向が初発症状として多く、昏睡となる場合もある。急性脳症と診断されることもある。

③ 嘔吐発作

急性発症、慢性進行型のいずれでもみられる。感染などを契機に嘔吐発作を認めたり、普段から吐きやすい児として認識されていることがある。

④ 精神運動発達遅滞

急性発症、慢性進行型のいずれでもみられる。退行や筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジア、舞踏病様症状、小脳失調症状などの症状を呈することもある。大頭症や小頭症といった頭囲の異常で気づかれる場合もある。

⑤ 特異的な体臭、尿臭

強い汗臭い体臭、尿臭を認めることがある。

⑥ その他

皮膚粘膜移行部の難治性湿疹や尿路結石、黒色尿、溶血性貧血、好中球減少などをきたすものがある。また腎障害や心筋障害、膵炎、骨格筋障害などで発症するものもある。奇形は一般に少ないが、多発性嚢胞腎など疾患特異的に見られるものがある。

3. 参考となる検査所見

急性期にしばしばみられる一般臨床検査所見として以下のようなものがあげられる。

① 代謝性アシドーシス

基準

1) $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$, 新生児では $< 17 \text{ mmol/L}$

2) アニオンギャップ ($\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-]$ 、基準値 12 ± 2) > 15 、かつ $\text{pH} < 7.3$

なお、重度のアシドーシスを呈し、アニオンギャップ $> 20 \text{ mmol/L}$ の場合は、有機酸代謝異常を強く疑う。

② 高アンモニア血症

新生児期 $> 200 \mu\text{g/dL}$ ($120 \mu\text{mol/L}$)、乳児期以降 $> 100 \mu\text{g/dL}$ ($60 \mu\text{mol/L}$) で高アンモニア血症と考え、精査を行う。1,000 $\mu\text{g/dL}$ を超える著しい高アンモニア血症をきたすことがある

③ 低血糖

血糖 $< 45 \text{ mg/dL}$ の場合に低血糖とする。ケトン性低血糖症をきたすものが多い (HMG 血症では非ケトン性低血糖症となる)。

④ 肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症を認めることがある

⑤ 頭部 MRI 画像



先天代謝異常症の診療指針

基底核病変をきたすもの、白質病変を示すもの、慢性進行性に Sylvius 裂の拡大を伴う脳萎縮を示すもの、脳奇形をきたすものなどがあり診断の参考となる。

4. 診断の根拠となる特殊検査

① 頭部 MRI 画像

② 血中アシルカルニチン所見

疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇がみられる。新生児マススクリーニングにおいて用いられる方法である。各疾患を疑うアシルカルニチンの基準値は表 1 に示す。本検査は有機酸代謝異常症においては確定診断とはならず、スクリーニング検査である。

③ 尿中有機酸分析

特徴的な有機酸の排泄パターンで化学診断が可能である。特徴的な有機酸排泄パターンを表 1 に示す。

④ 酵素活性

幾つかの疾患では、リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定による診断が行われる。

⑤ 遺伝子解析

各疾患の原因遺伝子の変異によって診断する。

5. 鑑別診断

神経・筋疾患、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症など

6. 診断基準

- ① 疑診：発症前型を除いて、主要症状及び臨床所見の項目のうち、少なくとも 1 つ以上があり、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性の場合が疑診。新生児マススクリーニング症例を含む発症前型では、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性の場合が疑診。
- ② 確定診断：上記に加えて、診断の根拠となる検査の尿有機酸分析にて特異的所見が得られたものを確定診断とする。有機酸分析にて特異的所見が不十分な場合には、診断の根拠となる検査の酵素活性、遺伝子解析での確定診断が必要な場合もある。



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 小村（長谷川）有紀
委員長 深尾敏幸
2012年12月16日版

