

グルタル酸血症 1 型

1. 疾患概要

グルタル酸血症 1 型 (GA1) はリジン、ヒドロキシリジン、トリプトファンの中間代謝過程で働くグルタリル CoA 脱水素酵素 (GCDH) の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。中間代謝産物であるグルタル酸 (GA)、3-ヒドロキシグルタル酸 (3-OH-GA) などの蓄積が中枢神経、特に線条体の尾状核や被殻の障害をきたす。頻度は約 10 万人に 1 人とされ¹⁾、日本では約 21 万出生に 1 人と推定されている²⁾。その他にアメリカ・ペンシルバニア州の Amish や、カナダのインディアンなど、患者が 300 出生 1 人以上と非常に頻度の高い地域が知られている^{3) 4)}。本疾患は尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析で特徴的な所見があり、早期診断による発症予防、健全な発達が見込まれるため、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

2. 臨床病型

①発症前型

新生児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。適切に治療されなければ、経過中に約 90%が神経障害をきたす⁵⁻⁷⁾。

②急性発症型

生後 3-36 か月 (特に 6-18 か月) の間に、胃腸炎や発熱を伴う感染、予防接種などを契機に急性脳症様発作で発症する⁵⁻⁸⁾。

③慢性進行型

退行や錐体外路症状が徐々に進行するもので、発症例の 10-20%を占める^{7) 9) 10)}。

3. 主要症状および臨床所見

① 頭囲拡大

出生後より頭囲拡大を認める、あるいは乳児期以降に頭囲拡大を示してくる。

② 中枢神経障害

急性発症型の場合、典型的には、発熱後 1-3 日後より嘔吐が出現し、急激な筋緊張低下がみられ、頸定の消失や、けいれん、硬直、ジストニアなどの錐

体路症状が認められる。その後、いったんは緩やかな改善を認めるが、感染時などに同様の発作を反復しながら症状は進行し、不可逆的な変化を示すことが多い。

慢性進行型では退行や運動発達遅延、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動（錐体外路症状）が緩徐に出現、進行する。

4. 参考となる検査所見

① 血液検査一般項目

通常は特に異常を認めない。急性期には代謝性アシドーシスや高アンモニア血症、低血糖、肝逸脱酵素の上昇を認める場合もある。

※下記の定義

1) 代謝性アシドーシス：

(1) 新生児期 $\text{HCO}_3^- < 17\text{mmol/L}$

乳児期以降 $\text{HCO}_3^- < 22\text{mmol/L}$

(2) $\text{pH} < 7.3$ かつ アニオンギャップ (AG) > 15

※ $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ (正常範囲 10 - 14)

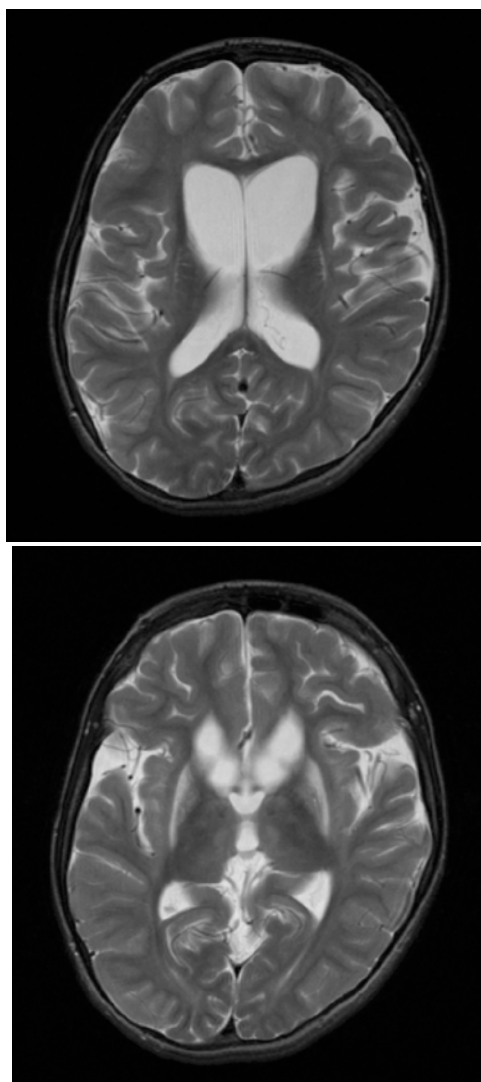
重度の代謝性アシドーシスで $\text{AG} > 20$ の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

2) 高アンモニア血症： 新生児期 $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$ ($120 \mu\text{mol/L}$)

乳児期以降 $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$ ($60 \mu\text{mol/L}$)

3) 低血糖： 基準値 $< 45\text{mg/dL}$

② 中枢神経系の画像診断 (CT, MRI)



Sylvius 裂や側脳室の拡大を伴う前頭葉と側頭葉の脳萎縮様変化を示すのが特徴である。これは子宮内の脳発達障害を反映しており、萎縮というよりむしろ低形成といえる⁸⁾。この画像所見は発症前型でも認められる。遺伝子変異と臨床症状との相関については未だに明らかではない。

また急性期には基底核、特に線条体(被殻、尾状核)の障害を反映し、萎縮性変化とMRIでの異常信号(T1 強調で低信号、T2 強調やDW で高信号)を示す。時間が経過すると同部位の神経脱落により、T2 強調で永続的な高信号を示す。

その他、白質障害や、硬膜下出血や硬膜下水腫、網膜出血を伴う場合があり、虐待と診断されることもある¹¹⁾ので注意を要する。

図 1. MRI 画像所見 (T2 強調)

5. 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-DC (グルタリルカルニチン) の上昇が特徴的である。また C0 (遊離カルニチン) の低下もしばしば認められる。

※タンデムマス法によるスクリーニングの cut off 値は、C5-DC > 0.25 μ mol/L とされるが、この基準値は各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

② 尿中有機酸分析**

通常 3-ヒドロキシグルタル酸、グルタル酸およびグルタコン酸の有意な上昇がみられ、化学診断が可能である。特に 3-ヒドロキシグルタル酸の排泄増加は本疾患に特徴的である。グルタル酸の尿中への排泄量によって、1) 高排泄型 (グルタル酸 \geq 100 mmol/mol creatinine) と 2) 低排泄型 (グルタル酸 $<$ 100 mmol/mol creatinine) に分類されるが、これら 2 つの間に臨床的な違いは認められない¹²⁾。

③ 酵素活性測定**

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた GCDH 酵素活性測定による診断が可能である。

④ 遺伝子解析**

原因遺伝子である *GCDH* 遺伝子の解析が可能で、98-99%の感度がある¹³⁾。なお、R227P や V400M といった mild mutation を少なくとも 1 つの allele に持つ場合には、低排泄型を示すという報告がある¹⁴⁾。

日本人症例では S305L が 12%、S139L, R355H, R383C が 9%の allele に認められ、欧米の報告とは全く異なる変異を示す¹⁵⁾。

5. 診断基準

① 疑診

急性発症型・慢性進行型：

- ・ 主要症状およ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。

発症前型 (新生児マススクリーニング症例を含む)：

- ・ 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。

③ 確定診断：①に加えて、尿中有機酸分析にて特に 3-ヒドロキシグルタル酸とグルタル酸の排泄増加を認めた例を確定診断とする。低排泄型の場合には、酵素活性や遺伝子解析での確定診断が必要となることもある。

※鑑別診断

アシルカルニチン分析における C5DC の上昇や、尿中有機酸分析におけるグルタル酸と 3-ヒドロキシグルタル酸の排泄パターンは本疾患に特徴的であり、鑑別は容易である。

グルタル酸血症 1 型の診療ガイドライン：

1. 新生児マススクリーニングでグルタル酸血症 I 型を疑われた場合（発症前診断）

① 確定診断

新生児マススクリーニングで C5DC の上昇で陽性となった場合には、一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、尿中有機酸分析も行う。必要に応じて酵素活性測定、遺伝子解析によって確定診断を行う。

② 診断確定までの対応（推奨度 B）

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。本疾患は通常、生後 3 か月以降に感染や予防接種を契機に発症するため、確定診断がつくまでの期間は胃腸炎など感染症の罹患や食欲低下に注意し、速やかに医療機関を受診するよう指導する。

③ 診断確定後の治療¹⁶⁾

治療の最終目的は正常な発育・発達を獲得することであり、急性脳症様発作と線条体変性の予防が重要である。そのためには食事療法とカルニチン投与に加えて、sick day の対応を家族が知ることも重要である。また線条体の障害は 6 歳までに生じるため、それまでの治療は厳格にすることも必要である。

1) 食事療法（推奨度 B）

(ア) 自然タンパク制限：1.0-1.5g/kg/day

(イ) 十分なカロリー摂取：100-120kcal/kg/day

前駆アミノ酸の負荷を軽減し、カロリーを補うために、母乳や一般粉乳にリジン・トリプトファン除去ミルク（雪印 S-30）を併用する。母乳中のリジンは 86mg/100ml として計算する⁷⁾。

低リジン食は神経毒性のあるグルタル酸や 3-ヒドロキシグルタル酸を減らすために重要である。しかしリジンやトリプトファンを含む必須アミノ酸の欠乏は易刺激性や睡眠リズムの障害といった神経学的異常を引き起こすリスクがある。このため血中リジン濃度の目安を正常下限（60-90 μ mol/L）

で維持する。

近年、海外ではリジン除去・アルギニン強化ミルクが、リジン除去ミルクに比べてジストニアなどの症状の発現頻度が低いなどの有効性を示す報告がある¹⁸⁾。これはアルギニンがリジンと競合し、リジンの脳内取り込みを減らすためとされており、リジン/アルギニン比はおよそ 0.7 程度である。通常のリジン除去ミルクを使用した食事制限ではリジン/アルギニン比は約 2 であり、アルギ U の内服追加により予後を改善できる可能性がある。

2) 薬物療法

(ア) L-カルニチン投与* 100-150mg/kg/day

(エルカルチン FF 内用液 10%^{R)}, またはエルカルチン錠^{R)}) (推奨度 B)

体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。遊離カルニチン濃度が 60-100 μ mol/L と高めに維持するように調整する。

(イ) リボフラビン* 10mg/kg/day (推奨度 D)

GCDH の補酵素であり、生化学的なパラメータが改善したという症例報告もあるが、神経学的な予後を改善するというエビデンスはない⁶⁾。

3) sick day の対処法 (推奨度 B)

発熱や経口摂取不良時には異化亢進による脳症様症状発症の危険性があるため、早めに専門医を受診させ、必要によりブドウ糖輸液を実施することで異化亢進を抑制し、急性発症を防ぐ。

2. 急性脳症様に発症して、グルタル酸血症 1 型を疑われた場合 (急性発症型)

① 確定診断

新生児マススクリーニング診断前、もしくは未診断例では、血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めながら、以下のような治療を行う。

② 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に緊急時には下記の項目について検査を行う。ただし本疾患では、血液検査は特に異常を認めないこともあり、画像検査が特徴的である。

- ・ 血液検査 (末梢血、一般生化学検査)

- ・ 血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，叢ケトン体・血中ケトン体分画
- ・ 尿検査：ケトン体、pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI
- ・

③ 急性期の治療方針⁷⁾¹⁶⁾

他の有機酸代謝異常症と同様に代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

1) ブドウ糖投与による十分なカロリー補給 (推奨度 B)

グルタル酸や3-ヒドロキシグルタル酸の産生を減らすために、一時的にすべてのタンパク摂取を中止すること、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なエネルギー補給をおこなうことが必要である。

(1) 中心静脈を確保の上、10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液：80kcal/kg/day 以上（あるいは GIR 6-8mg/kg/min）の投与を確保し、十分な尿量が得られる輸液を行う。

※ブドウ糖の投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、注意が必要である。

(2) 高血糖を認めた場合（新生児期>280mg/dl、新生児期以降>180mg/dl）：糖濃度は減らさず、インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、ブドウ糖投与量を増やして対応する。

(3) 静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により 2~3g/kg/day で開始してよい。

2) 代謝性アシドーシスの補正 (推奨度 B)

代謝性アシドーシスが高度の場合は重炭酸ナトリウム投与による補正も行う。尿のアルカリ化は有機酸の排泄を容易にする。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のようなものである。循環不全や呼吸不全を安定させた上でなお pH <7.2 であれば、炭酸水素ナトリウム（メイロン[®]; 0.833 mmol/ml）BE×体重×0.2 ml の半量 (half correct) を10分以上かけて静注する。その後、持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。目標値は pH > 7.2, Pco₂ > 20mmHg, HCO₃⁻ > 10mEq/L とし、改善を認

めたら速やかに減量・中止する。

3) L-カルニチン投与* (推奨度 B)

有機酸の排泄促進に静注用 L-カルニチン (エルカルチン FF 静注 1000mg*) 50-100mg/kg/回×3回/日を投与する。

静注製剤が常備されていない場合、入手まで内服用 L-カルニチン (エルカルチン FF 内用液 10%* または エルカルチン錠 100mg*) 100-150mg/kg/日を投与する。

4) 発熱時の対策 (推奨度 B)

38.5℃以上の場合には、積極的にイブプロフェンやアセトアミノフェンを6-8時間毎に使用し、体温の上昇を抑える⁷⁾。

3. 急性期離脱後および慢性期管理

1) 自然タンパクの制限 (推奨度 B)

急性期所見が改善すれば、絶食開始からできるだけ24-48時間以内に必須アミノ酸製剤投与を0.5g/kg/dayから開始する。ネオアミュー[®]、キドミン[®]などのアミノ酸製剤は必須アミノ酸以外も含有しているが、0.5g/kg/day程度であれば、問題となることはない。

経口・経管摂取が可能であればリジン・トリプトファン除去ミルク (雪印 S-30) と母乳・ミルクを併用し、自然タンパク摂取量を0.5g/kg/dayから開始し、1.0-1.5g/kg/dayまで増量する。またアルギUを併用してリジン/アルギニン比を0.7程度に保つことも予後の改善につながる可能性がある¹⁸⁾。エネルギーやタンパクの不足分はタンパク除去粉乳 (雪印 S-23)・麦芽糖・中鎖脂肪油などでも補う。

なお6歳以降にも食事療法が効果的であるかはまだ体系的に評価されていない。しかし6歳以降も錐体外路の画像変化が進むとされており、その変化についてはまだ不明な点も多いため、少し緩めた形でも食事制限は継続したほうが現時点ではよいと考えられている⁷⁾。

2) L-カルニチン投与* 100-150 mg/kg/day

(エルカルチン FF 内用液 10%* または エルカルチン錠*) (推奨度 B)

血中遊離カルニチン濃度を 60-100 μ mol/L を維持するようにする。

3) リボフラビン* 10mg/kg/day (推奨度 D)

CGDH の補酵素であり、生化学的なパラメータが改善したという報告もあるが、神経学的な予後を改善するというエビデンスはない⁶⁾。

4) 神経症状に対する薬物 (推奨度 C)

筋緊張や錐体外路症状などの神経障害に対して、GABA アナログ (バクロフェン) やベンゾジアゼピン系薬物を第一選択とし、これらで効果がなければ、抗コリン作用を持つ塩酸トリヘキシフェニジルの使用を検討する。

バルプロ酸やピガバトリンは殆ど効果がなく、逆に避けるべきである⁷⁾。
なお、ボツリヌス毒素の使用は関節拘縮に有用とされる¹⁷⁾。

4. 慢性期のフォローアップ

フォローアップの目的は治療の効果判定と、合併症や副作用の検討であり、発症予防効果を含む。小児では精神運動発達と成長の評価も必要だが、現時点で本疾患の予後を規定するマーカーはない。

① 栄養学的評価 (推奨度 B)

- ・身長、体重測定
- ・アルブミン、血漿アミノ酸分析 (食後 3-4 時間で採血)、プレアルブミン：低たんぱく食 (タンパク制限) が適切であるかの評価。アルブミンが低い場合はタンパク制限過剰、アンモニアが高値の場合は蛋白摂取過剰を考える。
採血間隔は 2 歳までは 1-2 か月毎に、2-6 歳までは 3 か月毎に、6 歳以上は 6-12 か月毎に評価を行う。リジンの血中濃度 60-90 μ mol/L と正常下限に維持する。
- ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目：当初は月 1 回以上、状態が安定した場合には最低 3 か月に 1 回は確認する。
- ・血中アシルカルニチン分析：C5DC の値と二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。
- ・尿中有機酸分析：必要に応じて行う。

・その他：上記以外の骨代謝を含めた栄養学的評価に関係する一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

② 神経学的評価（推奨度 B）

- ・年1回程度の発達テスト，頭部MRIの評価：ただし、画像で異常を認めても、それが予後に直接関係しているかは不明である。
- ・てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う。
- ・運動機能障害：早期からの理学療法，作業療法，言語療法の介入が必要である。

5. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

① 食事療法を含めた治療の継続

6歳以降の食事療法の有効性については体系的に評価されておらず、成人期でも同様である。しかし錐体外路の画像変化はすすむとされており、少し緩めた形でも食事制限は継続したほうがよいと考えられる⁷⁾。

② 飲酒

基本的にアルコール摂取による嘔気など、体調を崩す誘因となりやすく、有機酸代謝異常症では急性増悪の危険性を伴うため、避けるべきである。

③ 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲にとどめる必要がある。

④ 妊娠と出産

有機酸代謝異常症の成人女性患者の妊娠・出産に関する報告例が出てきているが、個別の疾患については少数例に留まっているのが現状であり、慎重な対応が必要である。

④ 医療費の問題

特殊ミルクを始めとする低たんぱく食品の購入や多量のカルニチン製剤服用、定期的な検査、体調不良時の支持療法など、成人期にも少なからぬ支出を強いられる可能性が高い。このため小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

参考文献

- 1) Lindner M, Kölker S, Schulze A et al.: Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 27:851–859, 2004
- 2) 重松陽介、畑郁恵：タンデムマスによる新生児マス・スクリーニング. *小児内科* 42: 1200-1204, 2010
- 3) Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE et al.: Glutaric aciduria type I: a common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet.* 41:89–95, 1991
- 4) Greenberg CR, Reimer D, Singal R et al.: A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet.* 4:493–495, 1995
- 5) Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG et al.: Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 88:1194–1203, 1991.
- 6) Kölker S, Garbade S, Greenberg CR et al.: Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 59:840–847, 2006
- 7) Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al.: Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 34:677-694, 2011.
- 8) Hedlund GL, Longo N, Pasquali M: Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*142C(2): 86-94, 2006
- 9) Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al.: Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 27:115–123, 1996
- 10) Kulkens S, Harting I, Sauer S et al.: Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 64:2142–2144, 2005
- 11) Kafil-Hussain NA, Monavari A, Howell R et al.: Ocular findings in glutaric aciduria type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 37(5):289–93, 2000
- 12) Christensen E, Ribes A, Merinero B et al.: Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 27:861–868, 2004
- 13) Zschocke J, Quak E, Guldborg P et al.: Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 37:177–181, 2000
- 14) Pineda M, Ribes A, Busquets C et al.: Glutaric aciduria type I with high residual glutaryl-CoA dehydrogenase activity. *Dev Med Child Neurol.* 40:840–842, 1998

- 15) Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y et al.: Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab.* 102: 343-348, 2011
- 16) 特殊ミルク共同安全開発委員会（編）：タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 42（別），2006
- 17) Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J et al.: Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab Dis* 27:911–915, 2004
- 18) Kölker S, Boy S.P.N, Heringer J et al.: , Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I – A decade of experience. *Mol Genet Metab* 107:72-80, 2012