

診療ガイドライン：先天性葉酸吸収不全

1. 疾患概要

葉酸は化学的にはプテロイルモノグルタミン酸およびその種々の誘導体をさす。生体内では1炭素単位(one carbon unit)の転移反応に重要な役割を担い、アミノ酸や核酸の代謝に関与している。医薬品などで一般に用いられている葉酸(folic acid; フォリアミン®など)は酸化型であり、血中では還元型でメチル基をもつ5-メチルテトラヒドロ葉酸として存在する。メソトレキセート使用時にレスキューとして用いられるロイコボリン®(calcium folinate、フォリン酸カルシウム)は5-ホルミルテトラヒドロ葉酸である。

「日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会」報告書¹⁾によると18歳以上の葉酸推奨量は240 μg/日、乳児における目安量は0-5か月 40 μg/日、6-11か月 60 μg/日である。

先天性葉酸吸収不全(hereditary folate malabsorption, HFM)は葉酸の輸送体であるproton-coupled folate transporter (PCFT)の機能喪失を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である^{2, 3, 4)}。PCFTの分布は十二指腸、空腸上部で最も高く、空腸下部から回腸上部にかけて次第に低下し、回腸下部にはほとんど存在しない。腸管からの葉酸吸収不全により、乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢などをきたす^{5, 6, 7, 8)}。精神発達遅滞・痙攣などの中枢神経症状も認められる。脳脈絡膜における葉酸取り込みには葉酸受容体α(FRα)を介した輸送によるものであるが、HFMでは脳脊髄液での葉酸濃度も低下しているため^{6, 9, 10, 11)}、PCFTが中枢への葉酸輸送にも関与していると考えられている⁴⁾。

文献上の報告例は30例程度である⁴⁾。本邦からの報告は疑い例も含め数例である^{12, 13, 14, 15, 16)}(遺伝子診断での確定例の報告は1例のみ¹⁷⁾)。

2. 臨床病型

① 慢性進行型

生後数か月(出生時に蓄積された葉酸が枯渇するためと推察される)から巨赤芽球性貧血、反復する肺炎、遷延性下痢、体重増加不良で発症する。未診断例における生命予後は不良である¹⁸⁾。治療により葉酸の血中濃度を維持することで貧血・下痢・易感染性のコントロールが可能である。しかしながら脳脊髄液での濃度の上昇が得られない場合には、神経症状が進行する^{6, 10)}。

3. 主要症状と臨床所見

- ①大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉
- ②免疫不全・易感染性：ニューモシスチス肺炎合併の報告が多い^{11, 12, 17, 20, 21)}
- ③遷延性下痢、体重増加不良
- ④神経症状：精神発達遅滞、痙攣

4. 参考となる検査所見

- ①一般血液
大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉
- ②免疫学的検査^{17, 20)}
T+B+NK+型複合免疫不全
低ガンマグロブリン血症
マイトジェンに対するリンパ球芽球化反応の低下

③血中アミノ酸および関連代謝物

血漿メチオニン 低下-正常 (基準値: 20-40 $\mu\text{mol/L}$)^{8, 10, 22)}

血漿サルコシン 高値 (基準値: 痕跡レベル)⁸⁾

血漿総ホモシステイン増加 (基準値: 15 $\mu\text{mol/L}$ 以下)^{22, 23, 24)}

④画像検査

一部に大脳基底核に石灰化^{6, 10, 23, 25)}

5. 診断の根拠となる特殊検査

①血清葉酸値の測定: 低値 (基準値: 4.0-13 ng/mL)

ビタミン B12 欠乏症の鑑別のため、血清ビタミン B12 値の測定もあわせて実施する

②経口葉酸負荷試験

生理量の経口負荷 (小児 1.5mg/日) では血清葉酸値の上昇を認めない

薬理量での経口負荷後 (300 mg/日) でも血清葉酸値の上昇は、通常予想される血中濃度よりはるかに低い

③脳脊髄液葉酸値: 低値 (基準値: 17-40 ng/mL、血清葉酸値: 脳脊髄液葉酸値=1:2-3)

薬理量の投与で血清葉酸値の上昇を認めても、血清葉酸値: 脳脊髄液葉酸値=1:2-3 まで上昇しない^{23, 26, 28)}

④遺伝子解析**

SLC46A1 (PCFT をコードする遺伝子) の両アレルに病因変異を認める^{2, 3, 4)}

6. 診断基準

①確定診断

「主要症状と臨床所見」の 3-① (大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉)、「診断の根拠となる特殊検査」、5-① (血清葉酸値の低値) を満たし、下記 6-2②をすべて除外できたものを確定診断例とする

遺伝子解析で診断できたものも確定診断例とする。

②鑑別すべき疾患

- ・葉酸欠乏症 (食事性、非特異的な吸収障害、薬剤性)
- ・ビタミン B12 欠乏症
- ・脳葉酸欠乏症 (葉酸レセプター α 欠乏症を含む)

7. 治療

薬理量の 5-ホルミルテトラヒドロ葉酸 (フォリン酸カルシウム: ロイコボリン®) を筋肉注射^{26, 27)} もしくは経口^{19, 23)} にて投与する (ただしロイコボリン®の適応症に HFM はないため適応外使用となる*。推奨度 C)。治療により葉酸の血中濃度の維持により貧血・下痢・易感染性のコントロールは可能であるが、脳脊髄液での濃度の上昇が得られない場合には神経症状が進行する。そのため脳脊髄液の葉酸値上昇を目標とする。一次的な病態が腸管からの吸収不全であるため、経口投与では筋肉注射より利用効率が悪いとされる。過去の症例での投与量も個々に異なるため (筋肉注射 1.5 mg⁹⁾ -7.5 mg²⁰⁾、経口 15 mg²⁵⁾-400 mg⁸⁾ もしくは 15 mg/kg²¹⁾)、適宜血中・脳脊髄液中の葉酸値を測定し調整する。

5-メチルテトラヒドロ葉酸もサプリメントとして購入可能なものがあるが、力価が十分でないと考えられている^{21, 24)} (***)、推奨度 D)。

葉酸 (folic acid) の大量投与 (経口、筋肉注射) で脳脊髄液中の葉酸値の上昇を報告している例もある^{13, 15, 29)}。しかしながら葉酸 (酸化型) の葉酸受容体 α (FR α) への結合が不可逆的であるため 5-メチルテトラヒドロ葉酸の結合を阻害するとして、HFM での使用をすべきではないという考察もある^{3, 21)} (*、推奨度 D)。

8. 成人期の患者の課題

治療は 5-ホルミルテトラヒドロ葉酸の筋肉注射または経口投与を生涯にわたって行う。血中葉酸値が低下すると数か月で貧血等が再燃する。

5-ホルミルテトラヒドロ葉酸の筋肉注射を継続し、拳児にまで至った女性例が報告されている^{3, 30)}。

文献

- 1) 厚生労働省 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html>
- 2) Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*. 127:917-928, 2006
- 3) Diop-Bove N, Kronn D, Goldman ID. Hereditary Folate Malabsorption. 2008 Jun 17 [updated 2014 Jun 5]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1673/>
- 4) Zhao R, Aluri S, Goldman ID. The proton-coupled folate transporter (PCFT-SLC46A1) and the syndrome of systemic and cerebral folate deficiency of infancy: Hereditary folate malabsorption. *Molecular Aspects of Medicine* (2016), doi: 10.1016/j.mam.2016.09.002
- 5) Luhby AL, Eagle FJ, Roth E, et al. Relapsing megaloblastic anemia in an infant due to a specific defect in gastrointestinal absorption of folic acid. *Am J Dis Child* 102:482-483, 1961
- 6) Lanzkowsky P, Erlandson ME, Bezan AI. Isolated defect of folic acid absorption associated with mental retardation and cerebral calcification. *Blood*. 34:452-465, 1969
- 7) Santiago-Borrero PJ, Santini R Jr, Pérez-Santiago E, et al. Congenital isolated defect of folic acid absorption. *J Pediatr*. 82:450-455, 1973
- 8) Geller J, Kronn D, Jayabose S, et al. Hereditary folate malabsorption: family report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 81:51-68, 2002
- 9) Poncz M, Colman N, Herbert V, Schwartz E, Cohen AR. Therapy of congenital folate malabsorption. *J Pediatr*. 98:76-79, 1981

- 10) Corbeel L, Van den Berghe G, Jaeken J, Van Tornout J, Eeckels R. Congenital folate malabsorption. *Eur J Pediatr.* 143:284-290, 1985
- 11) Malatack JJ, Moran MM, Moughan B. Isolated congenital malabsorption of folic acid in a male infant: insights into treatment and mechanism of defect. *Pediatrics.* 104:1133-1137, 1999
- 12) 加納康彦、坂本忍、飛田系太、ほか 先天性葉酸吸収不全症における葉酸代謝 *日本血液学会雑誌* 44:380, 1981
- 13) 頭本一郎、徳島明美、川井進 先天性葉酸吸収不全症の1男児例 *日本小児科学会雑誌* 87:1588-1592, 1983
- 14) 田中勲、河野幸治、井上光夫、ほか 先天性葉酸吸収不全症の姉妹例 *日本小児科学会雑誌* 89:406-407, 1985
- 15) 大和田操、津田正彦、野口泰之、ほか 先天性葉酸吸収不全症に対する経口葉酸投与の効果 *小児科臨床* 38:2452, 1985
- 16) 菊地陽、大西宏明、市川正孝 ほか 貧血・血小板減少・間質性肺炎の像を呈した先天性葉酸吸収不全症の1乳児例 *日本小児血液学会雑誌* 7:396, 1993
- 17) Kishimoto K, Kobayashi R, Sano H, et al. Impact of folate therapy on combined immunodeficiency secondary to hereditary folate malabsorption. *Clin Immunol.* 153:17-22, 2014
- 18) Jebnoun S, Kacem S, Mokrani CH, et al. A family study of congenital malabsorption of folate. *J Inherit Metab Dis.* 24:749-750, 2001
- 19) Zhao R, Min SH, Qiu A, et al. The spectrum of mutations in the PCFT gene, coding for an intestinal folate transporter, that are the basis for hereditary folate malabsorption. *Blood.* 110:1147-1152, 2007
- 20) Borzutzky A, Crompton B, Bergmann AK, Giliani S, Baxi S, Martin M, Neufeld EJ, Notarangelo LD. Reversible severe combined immunodeficiency phenotype secondary to a mutation of the proton-coupled folate transporter. *Clin Immunol.* 133:287-94, 2009
- 21) Shin DS, Mahadeo K, Min SH, Diop-Bove N, Clayton P, Zhao R, Goldman ID. Identification of novel mutations in the proton-coupled folate transporter (PCFT-SLC46A1) associated with hereditary folate malabsorption. *Mol Genet Metab.* 103:33-7, 2011
- 22) Erlacher M, Grünert SC, Cseh A, et al. Reversible pancytopenia and immunodeficiency in a patient with hereditary folate malabsorption. *Pediatr Blood Cancer.* 62:1091-1094, 2015
- 23) Wang Q, Li X, Ding Y, et al. The first Chinese case report of hereditary folate malabsorption with a novel mutation on SLC46A1. *Brain Dev.* 37:163-167, 2015

- 24) Diop-Bove N, Jain M, Scaglia F, Goldman ID. A novel deletion mutation in the proton-coupled folate transporter (PCFT; SLC46A1) in a Nicaraguan child with hereditary folate malabsorption. *Gene*. 527:673-674, 2013
- 25) Ahmad I, Mukhtar G, Iqbal J, et al. Hereditary folate malabsorption with extensive intracranial calcification. *Indian Pediatr*. 52:67-68, 2015
- 26) Atabay B, Turker M, Ozer EA, Mahadeo K, Diop-Bove N, Goldman ID. Mutation of the proton-coupled folate transporter gene (PCFT-SLC46A1) in Turkish siblings with hereditary folate malabsorption. *Pediatr Hematol Oncol*. 27:614-619, 2010
- 27) Meyer E, Kurian MA, Pasha S, Trembath RC, Cole T, Maher ER. A novel PCFT gene mutation (p.Cys66LeufsX99) causing hereditary folate malabsorption. *Mol Genet Metab*. 99:325-328, 2010
- 28) Torres A, Newton SA, Crompton B, et al. CSF 5-Methyltetrahydrofolate Serial Monitoring to Guide Treatment of Congenital Folate Malabsorption Due to Proton-Coupled Folate Transporter (PCFT) Deficiency. *JIMD Rep*. 24:91-96, 2015
- 29) 楠見公義、中曾一裕、福田弘毅、ほか 先天性葉酸吸収不全に対する長期大量葉酸内服療法 神経治療 23:260, 2006
- 30) Min SH, Oh SY, Karp GI, et al. The clinical course and genetic defect in the PCFT gene in a 27-year-old woman with hereditary folate malabsorption. *J Pediatr*. 153:435-437, 2008