

非ケトーシス型高グリシン血症

疾患概要

非ケトーシス型高グリシン血症 (nonketotic hyperglycinemia, NKH) (MIM605899) は、グリシン脳症 (glycine encephalopathy) とも呼ばれ、生後数日以内に始まる脳症様の症状を特徴とし、グリシン解裂酵素系 (glycine cleavage system, GCS) の遺伝的欠損により生ずる (1, 2)。GCSは脳、肝、腎などのミトコンドリアに存在し、グリシンを二酸化炭素とアンモンニアへと分解し、その際テトラヒドロ葉酸 (THF) からメチレンテトラヒドロ葉酸 (methylene THF) を生成する (図 1)。GCSは複合酵素であり、P, T, H, 及びL蛋白質と略称される4つの構成酵素から成る。P, T, H蛋白質はGCSに特異的な構成酵素である。L蛋白はピルビン酸脱水素酵素複合体などの構成蛋白であるE3と共通である。DLD欠損症は、高乳酸血症などを呈するLeigh脳症となりNKHにはならない (3)。P, T, H, L蛋白質のアミノ酸数、遺伝子名、エクソン数、染色体位置を表 1 に示す。

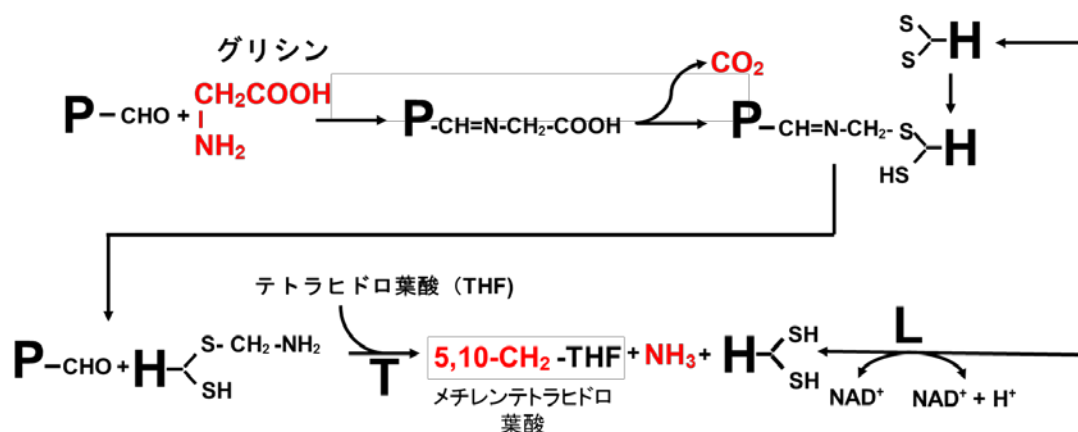


図 1 グリシン開裂反応

表 1 グリシン解裂酵素系の構成蛋白質

構成蛋白質略称	蛋白質名	アミノ酸数	遺伝子記号	エクソン数	染色体座位
P蛋白質	Glycine decarboxylase	1020	<i>GLDC</i>	25	9 p 24
T蛋白質	Aminomethyltransferase	403	<i>AMT</i>	9	3 p 21
H蛋白質	Hydrogen carrier protein	173	<i>GCSH</i>	5	16 q 24
L蛋白質	Dihydropyridine dehydrogenase	509	<i>GCSL</i>	14	7 q 31

NKHの臨床症状は、筋緊張低下、意識障害、けいれん、精神発達遅滞、などの中枢神経障害が中心になる。中枢神経においてグリシンは神経伝達物質として2種類の働きをしている。一つは、主に脳幹や脊髄に分布する抑制性神経伝達物質としての役割で、もう一つは主に大脳皮質や海馬などに分布するN-methyl-D-aspartate (NMDA)型グルタミン酸受容体の興奮をアロステリックに調節する調節因子とし

での役割である。中枢神経系におけるGCSは、大脳皮質や海馬などのアストロ細胞に強く発現し(4)、アストロ細胞内のグリシン濃度は細胞外に比べて低く保たれている。この濃度差により、細胞外のグリシンはアストロ細胞の細胞膜上の特異的担体を介し細胞内に取り込まれ、細胞外グリシン濃度上昇によるNMDA型グルタミン酸受容体の過剰興奮を防いでいる。NKHにおける中枢神経症状の発症機序は、グリシン濃度の上昇による抑制性グリシン受容体の過剰興奮とNMDA受容体の過剰興奮による興奮毒性とが関与しているものと考えられる(2, 5)。

1. 疫学

我が国におけるNKHの発症頻度は、約50~100万出生に1例、北米で約25万出生に1例(2)、カナダで約6万出生に1例程度(6)であるが、フィンランド北部では1.2万出生に1例と際立って高い(7)。

2. 臨床病型

新生児型と乳児型の2病型がある。

① 新生児型

NKHの80%を占める。出生後数時間から数日以内に哺乳力低下、吃逆、筋緊張低下、呼吸障害、などの症状で気づかれ、NICUに入室することが多い。新生児型の極めて稀な亜型として、一過性高グリシン血症と呼ばれる病型がある。発症時には新生児型と区別出来ないが、一過性では生後2-8週間後に上昇していた血清や髄液のグリシン濃度が正常化し症状が軽減ないしは消失する(8-10)。神経学的予後は、新生児型よりも良い。

② 乳児型

新生児期は無症状に過ごし、生後2-12ヶ月で筋緊張低下、発達の遅れ、けいれん、などの症状が出現してくる非典型例を乳児型と呼んでいる(11-13)。新生児型に比べ生命予後は良い。幼児~学童期には、衝動的行動、注意欠陥/多動性障害 (attention deficit/ hyperactivity disorder、AD/HD)様行動、自閉症様行動、など行動面での異常を示す。軽度から中等度の知的障がいを示す。大部分の症例はてんかんを持つが、欠く症例も存在する。

3. 臨床所見

新生児型の症例では、意識障害 昏睡、筋緊張低下などで発症する。この時期には、吃逆を認める症例が多く診断の契機になることが多い(14)。その後けいれん重積、精神発達遅滞などを呈する。新生児型における精神発達遅滞は、重度であり、多くは定額や独歩を獲得できない。意識障害、呼吸抑制、筋緊張低下などの症状は、抑制性グリシン受容体の過剰刺激のためであり、けいれん重積、易興奮性、精神発達遅滞などの症状はNMDA受容体の過剰刺激の結果とすると理解しやすい(5)。実際には両者の複雑な相互作用の結果として症状が決定されているのであろう。

新生児型症例では、脳梁欠損、小頭症、小脳低形成などの脳形成異常を高率に合併する(15)。成因は不明であるが、胎生期、GCSは脳室周囲の神経上皮細胞などの神経幹細胞に強く発現している(16)。GCSの反応により、テトラヒドロ葉酸からメチレンテトラヒドロ葉酸を生成するため、NKHでは神経幹細胞における葉酸代謝の障害が脳形成異常に結びついている可能性が示唆されている(17, 18)。

4. 参考となる検査所見

1) 脳波

新生児型では、suppression burstやhyparrhythmiaを示す(2)。乳児型では種々の脳波異常を示すが、脳波異常を認めない症例もある。

2) 頭部CTやMRI

新生児型症例では、脳梁欠損症、小脳低形成、脳回異常、脳室拡大、時に水頭症、などの脳形成異常が半数以上の症例に認められる(15)。新生児型では、頭部MRS検査でグリシンを示すピークを検出可能である事が多く、診断の助けとなる(19)。

5. 診断の根拠となる特殊検査

1) 血漿/髄液グリシン濃度

血漿グリシン濃度は食事などの影響を受けやすいため、髄液グリシン濃度の上昇がより診断的価値が高い。NKHにおいては、血漿グリシン濃度の上昇に比べ髄液グリシン濃度の上昇が著しいため、髄液/血漿グリシン濃度比が高値となる。正常ではこの比が0.03未満であるのに対し、新生児型では多くの症例で0.1を越え、乳児型でも0.04以上となる(2)。

2) ^{13}C グリシン呼気試験

非侵襲的な酵素診断法として安定同位体 ^{13}C を用いた $[1-^{13}\text{C}]$ グリシン呼気試験がある(20)。経口投与された $[1-^{13}\text{C}]$ グリシンは、図1に示すように肝臓のGCSにより脱炭酸され、 $^{13}\text{CO}_2$ が呼気中に排出される。正常では、 $[1-^{13}\text{C}]$ グリシン服用後5時間で投与されたグリシンの24%が呼気中の二酸化炭素として検出されるが、NKH患児では呼気中への $^{13}\text{CO}_2$ 排出が少ない。この検査は保険適応がなく、服用する $[1-^{13}\text{C}]$ グリシンも一般試薬であるため、実施時にはインフォームドコンセントが必要になる。

3) 遺伝子診断

現在までに、GCSの構成蛋白質をコードする4つの遺伝子のうち、GLDC遺伝子とAMT遺伝子に変異が同定されている。約70%はGLDC遺伝子変異により発症し、残りはT蛋白遺伝子変異による(21)。GLDC遺伝子の複数のエクソンを含む欠失が変異アレルの20~30%を占めるため、まずMLPA(multiplex-ligation mediated probe application)法にてGLDC遺伝子の欠失の有無を確認する(22)。その後、GLDCとAMT遺伝子の各エクソンを増幅し、直接シーケンスする。

① MLPA法によるGLDC遺伝子の欠失スクリーニング

欠失範囲は、単独のエクソンから25個すべてのエクソンを含むものまで様々であり、欠失の断端は、イントロン2, 3に高頻度に見られる(22)。この領域にはAlu配列が高密度に存在するため、これを介する相同組み換えが原因と考えられる。

② エクソンシーケンスによる変異検出

我が国におけるGLDC及びAMT遺伝子変異は異質性が強く、高頻度遺伝子変異は報告されていない(21)。

4) GCS酵素活性測定

GCSは肝臓、腎臓、脳などに発現しており、酵素学的診断には生検肝を用いたGCS活性の測定が行なわれていた(1)。肝生検は侵襲が強いため、現在では遺伝子検査が第一選択となっている。

6. 診断基準

A. 新生児型

下の1)～5)の基準により診断する

1) 新生児期に次の一つ以上の症状を呈する。

- ・筋緊張低下
- ・けいれん重積
- ・意識障害（多くは呼吸障害を伴う昏睡）

2) 脳波所見が、サプレッション・バースト 又はヒプス・アリスミア

3) 尿有機酸分析で異常を認めない。

4) 髄液グリシン濃度が18 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が0.07以上。

5) 以下のいずれかの検査で陽性

- ・遺伝子変異検索で、*GLDC*, *AMT*, *GCSH*いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める
- ・ ^{13}C グリシン呼気試験で、異常低値
- ・肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

< 確診例 >

- ・1～4)の基準を満たすもの
- ・1) または 2)、3～5)の基準を満たすもの

< 疑診例 >

- ・1) または 2)、3) と 4)の基準を満たすもの

B. 乳児型

下の1)～5)の基準により診断する。

1) 乳児期以降に次のいずれかの症状を示す（新生児期は、原則無症状）

- ・筋緊張低下
- ・けいれん
- ・精神発達遅滞
- ・行動異常（多動など）

2) 尿有機酸分析で異常を認めない。

3) 髄液グリシン濃度が18 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が0.03以上

4) 以下のいずれかの検査で陽性

- ・遺伝子変異検索で、*GLDC*, *AMT*, *GCSH*いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める
- ・ ^{13}C グリシン呼気試験で、異常低値
- ・肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

< 確診例 >

- ・1～4)の基準を満たすもの

< 疑診例 >

- ・1～3)の基準を満たすもの

7. 鑑別診断

新生児期に脳症様症状を示し、血中グリシン濃度が上昇する疾患が鑑別対象となる (2)。メチルマロン酸血症やプロピオン酸血症などの有機酸血症では、血中グリシン濃度が上昇し、正常上限の3倍以上に達することもあるが、髄液グリシン濃度の上昇は軽度であるため、髄液/血中グリシン比は0.04を越えない。また、尿有機酸分析を実施すれば鑑別できる。尿素回路異常症でも血漿グリシン濃度が上昇するが、NKHでは基本的に血中アンモニア濃度の上昇はなく、尿素回路異常症では髄液グリシン濃度の上昇は軽度に留まる。

8. 治療

A. 急性期治療

1) 人工換気

新生児型の発症時には大部分の症例で筋緊張低下・呼吸障害が強く、気管内挿管後に人工呼吸器による呼吸管理が必要になるが、乳児期までには自発呼吸を認め、抜管が可能となることが多い。

2) 薬物治療

実施されている薬物治療をしめす。

① 安息香酸ナトリウム (推奨度C)

安息香酸と結合したグリシンは馬尿酸となって尿中に排泄されるため、体内に蓄積したグリシンを除去する目的で投与される。通常、250 mg/kg/day (分3) で使用されるが、急性期には700 mg/kg/dayまで使用された症例が報告されている (23)。血中グリシン濃度が600 nmole/ml以下になるように投与量を調節する。急性期を過ぎたら、250 mg/kg/dayで維持する。グリシンは脳脊髄関門を通過できないため、血中グリシン濃度が低下しても、髄液グリシン濃度の低下は軽度である。中枢神経症状の改善に一定の効果を示すことが多い。

② NMDA受容体アンタゴニスト (推奨度C)

NMDA受容体の過興奮を抑制する目的で、デキストロメトルファン (5~10 mg/kg/day、分3) (23) やケタミン2~8mg/kg/day (24) の投与。哺乳力や脳波所見の改善に有効との報告もあるが、長期予後の改善効果に関しては否定的と報告もある (25)。

③ 抗けいれん薬 (推奨度C)

NKHに伴うけいれんは、一般に抗けいれん薬治療に抵抗性である。バルプロ酸ナトリウムの副作用として高グリシン血症が報告されているため使用されない (26, 27)。フェノバル、ジアゼパム、クロバザム、ゾニサミド、などが用いられているが、症例により効果は一定しない。

B. 慢性期 (安定期) 治療

新生児期を乗り切った新生児型症例や乳児型では、抗けいれん薬によるけいれんのコントロールと適切な療育の提供が治療目標となる。乳児型の学童期では、行動異常に対する薬物治療 (メチルフェニデートなど) が用いられている症例もある。

9. 確定診断後のフォローアップ指針

急性期を過ぎ、安定期に入ったら外来フォローとする。

① 一般評価

初期には1ヶ月1回、状態が落ち着けば3ヶ月に1回の外来評価を実施する。

- ・身長、体重測定
- ・血中アミノ酸分析
- ・末梢血液像
- ・一般的な血液生化学検査

② 神経学的評価

- ・発達チェック（乳児期は3ヶ月に1回、それ以降は年1回）
- ・脳波検査（乳児期～3歳まで6ヶ月に1回、それ以降は1年に1回）
- ・頭部MRI（MRS）検査（年1回）

10. 成人期の問題

新生児型の場合、近年の医療的ケアの進歩により長期生存例が増え、重度の精神発達遅滞を持ちながら成人を迎える症例もみられるようになり、重症心身障がいに対する療育と医療ケアが必要になる。医療ケアとしては、けいれんや強い四肢硬直への対応が必要となる。

乳児型の場合、生命予後は新生児型に比べて良いため、成人期に移行後のケアが重要になる。てんかんの合併はしばしば認められ、抗てんかん薬による治療が必要になる。学童期から行動面の異常を示すことが多く、衝動的な行動が目立つ症例、注意欠陥／多動性障害（attention deficit/ hyperactivity disorder、AD/HD）の診断を受ける症例、などがあり、学童期、思春期、成人期を通じた精神医学的ケアが必要になる。軽度～中等度の知的障がいを伴うため社会生活は著しく制限されることが多いが、就業が可能であった症例も報告されている（11）。

12. 文献

- 1) Tada K, et al: Hyperglycinemia: a defect in glycine cleavage reaction. *Tohoku J Exp Med* 98:298-305, 1969
- 2) Hamosh A, et al: Nonketotic hyperglycinemia. In Scriver CR, et al (eds): *The metabolic and molecular bases of inherited metabolic disease*. Vol.2, 8th ed. New York: McGraw-Hill, pp2065-2078, 2001
- 3) Hong YS et al: Identification of two mutations in a compound heterozygous child with dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency. *Hum Mol Genet* 12:1925-1930, 1996
- 4) Sato K, et al: Glycine cleavage system in astrocytes. *Brain Res* 567:64-70, 1991
- 5) 呉 繁夫: 非ケトーシス型高グリシン血症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編「小

児疾患診療のための病態生理 2」第4版小児内科増刊、東京医学社、355-358頁、2009年

- 6) Applegarth DA et al: Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*, 2000, 105(1): e10.
- 7) Kure S, et al: Identification of a common mutation in Finnish patients with nonketotic hyperglycinemia. *J Clin Invest* 90:160-164, 1992
- 8) Schiffman R, et al: transient neonatal hyperglycinemia *Ann Neurol* 25:201-203, 1989
- 9) Luder AS, et al: Transient nonketotic hyperglycinemia in neonates. *J Pediatr*. 1989;114:1013-5.
- 10) Aliefendioğlu Det al: Transient nonketotic hyperglycinemia: two case reports and literature review. *Pediatr Neurol*. 2003;28:151-5.
- 11) Dinopoulos A, et al: Glycine decarboxylase mutations: A distinctive phenotype of nonketotic hyperglycinemia in adults. *Neurology* 64:1225-1227, 2005
- 12) Flusser H, et al: Mild glycine encephalopathy (NKH) in a large kindred due to a silent exonic GLDC splice mutation. *Neurology*. 2005;64:1426-30.
- 13) Dinopoulos A et al: Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab*. 2005;86:61-9.
- 14) 高柳俊充他：日齢2より筋緊張低下、無呼吸を呈した男児。日本先天代謝異常学会編集「症例から学ぶ先天代謝異常症～日常診療からのアプローチ～」診断と治療社、60-63頁、2009年
- 15) Dobyns WB: Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of nonketotic hyperglycinemia. *Neurology*. 1989;39:817-20.
- 16) Ichinohe A, et al: Glycine cleavage system in neurogenic regions *Eur J Neurosci* 19:2365-70, 2004
- 17) Narisawa A, et al: Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet*. 2012;21:1496-503.
- 18) Pai YJ, et al: Glycine decarboxylase deficiency causes neural tube defects and features of non-ketotic hyperglycinemia in mice. *Nat Commun* 2015;6:6388.
- 19) Heindel W, et al: Noninvasive detection of increased glycine content by proton MR spectroscopy in the brains of two infants with nonketotic hyperglycinemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:629-35.
- 20) Kure S, et al: Rapid and non-invasive diagnosis of glycine encephalopathy by ¹³C-glycine breath test. *Ann Neurol*. 59:862-867, 2006
- 21) Kure S, et al: Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT, and GCSH in

- nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy). *Hum Mutat* 343-352, 2006
- 22) Kanno J, et al: Genomic deletion within GLDC is a major cause of nonketotic hyperglycinemia. *J Med Genet* 44:e69, 2007
- 23) Harmosh A et al: Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr*. 1992;121:131-5.
- 24) Ohya Y, et al: Nonketotic hyperglycinemia: treatment with NMDA antagonist and consideration of neuropathogenesis. *Pediatr Neurol*. 1991;7:65-8.
- 25) Chien YH, et al: Poor outcome for neonatal-type nonketotic hyperglycinemia treated with high-dose sodium benzoate and dextromethorphan. *J Child Neurol*. 2004;19:39-42.
- 26) Morrison PF, et al: Valproate-induced chorea and encephalopathy in atypical nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol*. 2006;35:356-8.
- 27) Tsuyusaki Y, et al: Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev*. 2012;34:72-5.