

## メチルグルタコン酸尿症

### 1. 疾患概要

尿中にメチルグルタコン酸の排泄をきたす疾患を総じてメチルグルタコン酸尿症と呼称されており、異質性が高く、現在5つの疾患群に大別されている<sup>1)</sup>。

メチルグルタコン酸尿症 I 型(以下 MGA1)は、メチルグルタコンイル CoA ヒドラターゼ欠損症<sup>2)</sup> (MIM 250950)を指す。メチルグルタコンイル CoA ヒドラターゼ(以下 MG-CoA ヒドラターゼ)はロイシン代謝の5段階目に位置し(図)、MGA1は常染色体劣性遺伝性の有機酸代謝異常症である。

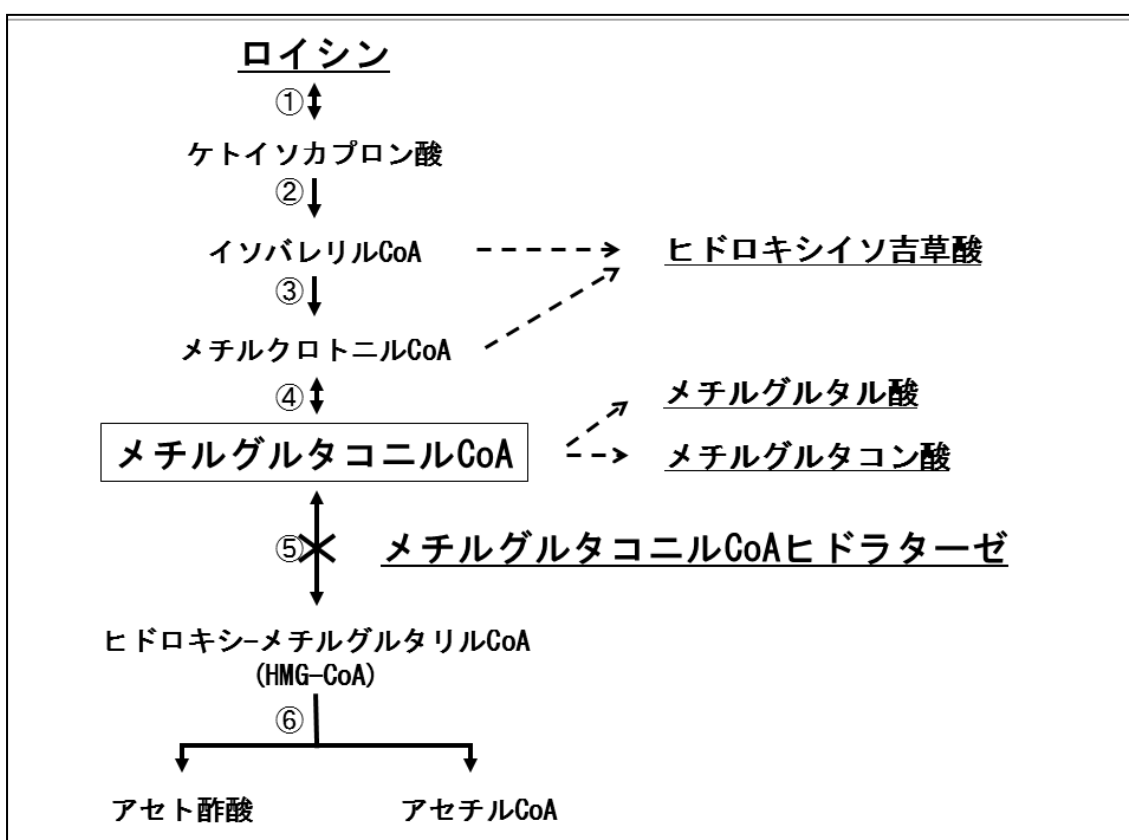


図 ロイシン代謝

II型は Barth 症候群 (MIM 302060)<sup>3)</sup>、III型は Costeff 症候群 (Costeff 視神経萎縮症候群、MIM 258501)<sup>4)</sup>にあたる。尿中にメチルグルタコン酸の排泄を認めながら、I、II、III型にあたらぬものがIV型 (MIM 250951)とされ、種々のミトコンドリア呼吸鎖異常症がIV型として報告されている。最近、拡張型心筋症と小脳失調を伴う疾患群 (DCMA 症候群)がV型 (MIM 610198)と呼称されるよ

うになった。これらの原因はいずれもミトコンドリアタンパクの異常であるが、ミトコンドリア機能異常で尿中にメチルグルタコン酸が排泄される機序は不明である。(IV型、V型はミトコンドリア病としての側面が強いのでこのガイドラインでは詳述しない。)

Barth 症候群は X 染色体性劣性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は Xq28 に位置する *TAZ*(*G4.5* と呼称されたこともある) である。*TAZ* がコードするタンパクは、カルジオリピンなどのミトコンドリア膜のリン脂質の合成に関与すると考えられている<sup>5)</sup>。

Costeff 症候群は常染色体性劣性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は *OPA3* である。

## 2. 疫学

### ①MGA1

文献上の報告は 20 例に満たない<sup>6)</sup>。本邦では数例が確認されているのみである<sup>7) 8) 9)</sup>

### ②Barth 症候群

本邦では 10 家系の報告がみられる<sup>10)11)12)</sup>。

### ③Costeff 症候群

イラクのユダヤ人に多いとされる。本邦からの報告はない。

## 3. 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。

### ②急性発症型

MGA1 では他の有機酸血症とは異なり、新生児急性発症の報告は無い。Barth 症候群では新生児早期から心筋症で発症する例がある。

### ③慢性進行型

発達遅滞や体重増加不良を契機に診断される症例をさす。

#### 4. 主要症状および臨床所見

##### ①MGA1

・小児期に非特異的神経症状で発症する。発語の遅れ程度<sup>13)</sup>のものから急性脳症<sup>14)</sup>、重度の精神運動発達遅滞<sup>4)</sup>に至る例まで報告されており、小児期における病像は一定しない。

・近年、成人で緩徐に進行する白質脳症を呈する MGA1 症例が報告された<sup>9)15)</sup>。認知症、小脳失調、視神経萎縮などを症状としている。

##### ② Barth 症候群<sup>16) 17)</sup>

・心筋症：多くの症例で心不全症状が乳幼児期までに顕在化し、心内膜線維弾性変化や緻密化障害を認める<sup>10) 12)</sup>。乳幼児期死亡の主因の一つである。心悸亢進程度の症状しかみられない軽症例もある<sup>11) 18)</sup>。

・周期性好中球減少：軽度から重度までみられ、新生児期には致死性の細菌感染が生じることもある。

・骨格筋ミオパチー：近位筋を中心とした軽度から中程度の筋力低下

・低身長：-3SD~-2SD

##### ③ Costeff 症候群

・両側視神経萎：乳児期から認められる。眼振や斜視を伴うことがある。

・舞踏病様運動、痙縮、失調：小児期後期から認められる。車いすの使用を要するようになる例もある。

・一部に軽度の認知障害が認められる。

#### 5. 参考となる検査所見

##### ①MGA1

・一般採血検査、尿検査では特異的な所見はない。

・急性期には代謝性アシドーシス、低カルニチン血症、飢餓時の低血糖などが生じ得る。

・頭部 MRI:基底核病変を認めた報告もある<sup>19)</sup>。成人例で白質脳症の報告がある<sup>9)15)</sup>。

## ②Barth 症候群

- ・心エコー：拡張型心筋症、心室緻密化障害
- ・好中球減少：周期的に増減を繰り返すため、複数回の検査を要する
- ・骨髄検査：骨髄球の段階で成熟停止<sup>16)</sup>
- ・骨格筋生検：I 線維に脂肪滴の沈着<sup>16) 18)</sup>
- ・低コレステロール血症、低カルニチン血症の合併の報告もある<sup>18)</sup>。

## ④ Costeff 症候群

- ・一般採血検査、尿検査では特異的な所見はない。
- ・血中・髄液中の乳酸値は正常範囲である。
- ・眼底検査：視神経萎縮
- ・視覚誘発電位 (VEP)：潜時の延長
- ・網膜電図 (ERG)：正常

## 6. 診断の根拠となる特殊検査

### ①MGA1

- ・アシルカルニチン分析：C5-OH の上昇
- ・尿有機酸分析：メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸、ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加
- ・酵素活性測定<sup>2)</sup>：線維芽細胞、リンパ球
- ・遺伝子検査：*AUH* 遺伝子<sup>20) 21)</sup>

### ②Barth 症候群

- ・尿有機酸分析：メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸の軽度～中等度の排泄増加
- ・カルジオリピン分析：ろ紙血<sup>21)</sup>、血小板<sup>22)</sup>、線維芽細胞<sup>23)</sup>を用いて L4-カルジオリピンの低下を検出
- ・遺伝子検査：*TAZ* 遺伝子

### ③ Costeff 症候群

・尿有機酸分析：メチルグルタコン酸、メチルグルタル酸の軽度～中等度の排泄増加

・遺伝子検査：*OPA3* 遺伝子

## 7. 診断基準

### ①MGA1

・「尿有機酸分析でメチルグルタコン酸、メチルグルタル酸、ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加」「酵素活性測定でMG-CoA ヒドラターゼの活性低下」「*AUH* 遺伝子に両アレルに変異の存在」のいずれか一つを認めた場合を確定診断とする。

### ②Barth 症候群

・「心筋症」、「好中球減少」、「骨格筋ミオパチー」、「尿有機酸分析でメチルグルタコン酸の軽度～中程度の排泄増加」のうちの3つ以上を認めたものを疑診とする。

・「L4-カルジオリピンの低下」もしくは「*TAZ* 遺伝子変異の存在」を確認した場合を確定診断とする（この場合には上記症候は2つ以下でもよい）。

### ③Costeff 症候群

・「乳児期からの両側の視神経萎縮」、「舞踏病様運動」、「尿有機酸分析でメチルグルタコン酸の軽度～中程度の排泄増加」を認めたものを疑診とする。

・「*OPA3* 遺伝子に両アレルに変異の存在」を認めた場合を確定診断とする（この場合には上記症候は全部そろわなくともよい）。

## 8. 鑑別診断

### ①MGA1

以下の原因となりうる疾患すべて

- ・発達障害
- ・白質脳症

### ②Barth 症候群

以下の原因となりうる疾患すべて

- ・心筋症
- ・好中球減少症
- ・骨格筋ミオパチー

### ③Costeff 症候群

以下の原因となりうる疾患すべて

- ・両側の視神経萎縮
- ・舞踏病様運動

## 9. 治療

### 1) 急性期の治療

#### ①MGA1

- ・他の有機酸血症とは異なり、急性発症は少ないと考えられている

#### ②Barth 症候群

- ・心筋症による急性発症・増悪には心不全の治療を行う

#### ③Costeff 症候群

- ・急性発症は稀である。

### 2) 慢性期の治療

#### ①MGA1

- ・ロイシン制限食（推奨度 C）
- ・カルニチン補充<sup>24)25)</sup>（推奨度 C）
- ・症例が少ないこと、小児期の病像が軽症から重症と一定していないことから、治療の必要性に関し現時点では定見はない

#### ②Barth 症候群

- ・治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる。
- ・心不全：利尿剤、ACE 阻害剤、 $\beta$  遮断薬など（推奨度 B）。海外では心移植の報告もある<sup>26)27)</sup>（推奨度 C）。

- ・好中球減少：著明な低下には GCSF が使用されている（推奨度 C）。

### ③Costeff 症候群

- ・治療法として特異的なものはなく、症状ごとの対症療法となる。

## 10. フォローアップ指針

### ①MGA1

- ・一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）
  - 身長、体重測定
  - 末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目
  - 血液ガス分析，血糖，ケトン体，アンモニア，血漿アミノ酸分析
  - 血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析：必要に応じて行う
- ・神経学的評価（推奨度 B）
  - 年 1 回程度の発達チェックや 1 回/1-3 年程度の頭部 MRI の評価
  - 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。

### ②Barth 症候群

- ・一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）
  - 身長、体重測定
  - 末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目
- ・心機能評価（推奨度 B）：心筋症の程度に応じて
- ・神経学的評価（推奨度 B）：筋力低下の検討

### ③Costeff 症候群

- ・一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）
  - 身長、体重測定
  - 末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目
- ・眼科的評価（推奨度 B）
- ・神経学的評価（推奨度 B）
  - 年 1 回程度の発達チェック
  - 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。

## 11. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

### ①MGA1

- ・成人期に緩徐に進行する白質脳症を呈する MGA1 症例が報告されており<sup>9)15)</sup>、認知症、小脳失調、視神経萎縮などを症状としている。
- ・フォローアップは前述の指針に従う。
- ・特に神経学的評価（神経診察、MRI、心理テストなど）を適時行っていく必要がある。

### ②Barth 症候群

- ・比較的病状は安定してくることが多い
- ・フォローアップは前述の指針に従う。
- ・一部に不整脈をきたす症例があり<sup>28)</sup>、心機能評価などを継続して行っていく必要がある。

### ③Costeff 症候群

- ・比較的病状は安定してくることが多い。
- ・フォローアップは前述の指針に従う。
- ・視機能障害や運動機能障害に対してリハビリや社会福祉的介入を継続する必要がある。



## 参考文献

- 1) Wortmann SB, Kluijtmans LA, Engelke UF, et al. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis.* 35:13-22, 2012.
- 2) Narisawa K, Gibson KM, Sweetman L, et al. Deficiency of 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria. *J Clin Invest.* 77:1148-1152, 1986.
- 3) Ferreira C, Thompson R, Vernon H. Barth Syndrome. GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247162/>
- 4) Gunay-Aygun M, Huizing M, Anikster Y. *OPA3*-Related 3-Methylglutaconic Aciduria. GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1473/>
- 5) Neuwald AF. Barth syndrome may be due to an acyltransferase deficiency. *Curr Biol.* 7:R465-466, 1997.
- 6) Wortmann SB, Kremer BH, Graham A, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology.* 75:1079-1083, 2010.
- 7) Shoji Y, Takahashi T, Sawaishi Y, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I: clinical heterogeneity as a neurometabolic disease. *J Inherit Metab Dis.* 22:1-8, 1999.
- 8) Matsumori M, Shoji Y, Takahashi T, et al. A molecular lesion in a Japanese patient with severe phenotype of 3-methylglutaconic aciduria type I. *Pediatr Int.* 47:684-686, 2005.
- 9) Eriguchi M, Mizuta H, Kurohara K, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. *Neurology.* 67:1895-1896, 2006.
- 10) Chen R, Tsuji T, Ichida F, et al. Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Mol Genet Metab.* 77:319-325, 2002.
- 11) Sakamoto O, Kitoh T, Ohura T, et al. Novel missense mutation (R94S) in the TAZ ( G4.5) gene in a Japanese patient with Barth syndrome. *J Hum Genet.* 47:229-231, 2002.
- 12) Takeda A, Sudo A, Yamada M, et al. Barth syndrome diagnosed in the subclinical stage of heart failure based on the presence of lipid storage

- myopathy and isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Eur J Pediatr.* 170:1481-1484, 2011.
- 13) Duran M, Beemer FA, Tibosch AS, et al. Inherited 3-methylglutaconic aciduria in two brothers--another defect of leucine metabolism. *J Pediatr.* 101:551-554, 1982.
- 14) Hou JW, Wang TR. 3-Methylglutaconic aciduria presenting as Reye syndrome in a Chinese boy. *J Inherit Metab Dis.* 18:645-646, 1995.
- 15) Wortmann SB, Kremer BH, Graham A, et al. : 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology.* 75:1079-1083, 2010.
- 16) Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet A.* 126A:349-354, 2004.
- 17) Barth PG, Scholte HR, Berden JA, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leukocytes. *J Neurol Sci.* 62:327-355, 1983.
- 18) Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr.* 119:738-47, 1991.
- 19) Mercimek-Mahmutoglu S, Tucker T, Casey B. Phenotypic heterogeneity in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria type I caused by a novel intragenic deletion. *Mol Genet Metab.* 104:410-413, 2011 .
- 20) IJlst L, Loupatty FJ, Ruitter JP, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I is caused by mutations in AUH. *Am J Hum Genet.* 71:1463-1466, 2002.
- 21) Ly TB, Peters V, Gibson KM, et al. Mutations in the AUH gene cause 3-methylglutaconic aciduria type I. *Hum Mutat.* 21:401-407, 2003.
- 21) Kulik W, van Lenthe H, Stet FS, et al. : Bloodspot assay using HPLC-tandem mass spectrometry for detection of Barth syndrome. *Clin Chem.* 54:371-378, 2008.
- 22) Vreken P, Valianpour F, Nijtmans LG, et al. : Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 279:378-382, 2000.

- 23) Valianpour F, Wanders RJ, Overmars H, et al.: Cardioliipin deficiency in X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome, MIM 302060): a study in cultured skin fibroblasts. *J Pediatr.* 141:729-733, 2002.
- 24) Jooste S, Erasmus E, Mienie LJ, et al.: The detection of 3-methylglutaryl carnitine and a new dicarboxylic conjugate, 3-methylglutaconyl carnitine, in 3-methylglutaconic aciduria. *Clin Chim Acta.* 230:1-8, 1994.
- 25) Gibson KM, Wappner RS, Jooste S, et al.: Variable clinical presentation in three patients with 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 21:631-638, 1998.
- 26) Adwani SS, Whitehead BF, Rees PG, et al. Heart transplantation for Barth syndrome. *Pediatr Cardiol.* 18:143-145, 1997
- 27) Mangat J, Lunnon-Wood T, Rees P, et al. Successful cardiac transplantation in Barth syndrome -single-centre experience of four patients. *Pediatr Transplant.* 11:327-31, 2007
- 28) Spencer CT, Byrne BJ, Gewitz MH, et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Pediatr Cardiol.* 26:632-637, 2005.