

## ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症の診療ガイドライン

### 疾患概要

糖新生系酵素欠損症は、糖新生系の障害により乳酸アシドーシスと低血糖が引き起こされる疾病群である。I型糖原病（グルコース 6-ホスファターゼ欠損症とその類縁疾患群）、フルクトース 1, 6-ビスホスファターゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症の4疾病が挙げられる。前2者は糖原病関連疾病、最後はミトコンドリア病の1つとして扱われている。本項ではホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症を取り挙げる。

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（PEPCK）は、オキザロ酢酸をホスホエノールピルビン酸（PEP）へと転換する糖新生系の律速酵素である。ミトコンドリア内に存在する酵素（PEPCK2）は、ミトコンドリア内で生成されたオキザロ酢酸を直接基質としPEPを産生し、このPEPがミトコンドリア膜を通過する。細胞質に存在する酵素（PEPCK1）は、オキザロ酢酸から一旦リンゴ酸に転換されてミトコンドリア膜を通過し、再度生成された細胞質内オキザロ酢酸を基質とする（図1）。PEPCK1は主にアミノ酸からの、PEPCK2は主に乳酸やグリセロールからの糖新生に関与すると言われている<sup>1)</sup>が、PEPCK2がアラニンやグルタミンからの糖新生に大きく関わるとの報告<sup>2)</sup>もあり、その関係はまだよく分かっていない。2種類の酵素が共に糖新生系の重要な酵素である。

PEPCK1欠損症（OMIM 261680, \*614168, 遺伝子 *PCK1* の座位は 20q13.31）、PEPCK2欠損症（OMIM %261650, \*614095, 遺伝子 *PCK2* の座位は 14q11.2）共に、低血糖と高乳酸血症を主要症状とする、常染色体劣性遺伝形式をとるまれな疾病である。

### 疫学

PEPCK欠損症と報告された症例数自体が世界で10例に満たない。そのうちPEPCK1欠損症<sup>3)</sup>もPEPCK2欠損症<sup>4)</sup>も、酵素学的に確定診断された症例は各々1例のみである。Fiserらの世界初例<sup>5)</sup>以来、PEPCK総活性低下のみの症例<sup>6)</sup>や、後にミトコンドリアDNA枯渇症候群<sup>7),8)</sup>やピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症<sup>9)</sup>に診断が変更された例もあり、注意が必要である。遺伝子異常部位の証明された症例は今のところ存在しない。

### 臨床病型

今までのところ新生児ないし乳児期早期に発病する重症型の報告のみであり、遅発例の報告はない。今後軽症・遅発型例が発見される可能性もある。

### 臨床所見

新生児ないし乳児期早期に発症する重度の低血糖症状が主体である。成長障害、筋緊張低下、発育不全、けいれん、嗜眠、肝腫大などで発症する。脳萎縮、視神経萎縮、脂肪肝から肝障害、腎尿細管性アシドーシス、心筋症などの全身症状が進行する。

### 参考となる検査所見

急性期の検査で、グルカゴンに反応しない重度の低血糖、代謝性アシドーシス、高乳酸・

ピルビン酸血症（乳酸/ピルビン酸（L/P）比正常）、高インスリン血症、高アラニン血症を認める。ケトーシスはない。肝機能障害、高中性脂肪血症、血液凝固異常も報告されている。

### 診断の根拠となる特殊検査

酵素活性測定が基本となる。一般に臨床で用いられる培養皮膚線維芽細胞、リンパ球、白血球には PEPCK2 活性のみが発現しており、PEPCK2 欠損症の診断は可能である。PEPCK1 欠損症の診断には肝臓を用いた酵素活性測定が必要となる。全 PEPCK 活性が正常な PEPCK1 欠損症も報告されている<sup>3)</sup>ので、肝臓を用いてミトコンドリアと細胞質画分に分けて測定することが望ましい。遺伝子検査も有用と考えられるが、今のところ異常部位の同定された症例の報告はない。

### 診断基準

疑診例：疑診例にあたるものは存在しない。

確定診断例：重篤な低血糖と L/P 比正常の高乳酸血症を認め、酵素活性の低下、または遺伝子異常の証明された症例を確定診断例とする。

### 鑑別診断

他の糖新生系酵素欠損症の他、有機酸代謝異常症も鑑別に挙がる。尿有機酸分析や血液アシルカルニチン分析は鑑別に必要である。ミトコンドリア DNA 枯渇症候群<sup>7),8)</sup>やピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症<sup>9)</sup>と誤診された症例もあることは上述した。

### 治療

#### 急性期治療

新生児期や乳児期早期または急性胃腸炎罹患や発熱時に食事摂取が不良となり重篤な低血糖や高乳酸血症が発生することがある。経口摂取不良時には速やかなグルコースの静脈投与を行う（推奨度 B）。代謝性アシドーシスは重炭酸の投与により補正する（推奨度 B）。輸液製剤は乳酸を含まないものを選択する。（推奨度 B）

（詳細は代謝救急ガイドラインを参照）

#### 慢性期(安定期) 治療

長時間の飢餓を避け、少量頻回（3～4 時間間隔）の食事摂取を行う（推奨度 B）。低血糖の予防にコーンスターチ、高乳酸血症の予防に、ビタミン B1、B6、ビオチン、クエン酸、グルタミンなども試されているが、効果は不明である（推奨度 C）。

#### フォローアップ指針

経口摂取不良時に、速やかに上述した低血糖、高乳酸血症対策を講じる事が重要となる。

#### 成人期の問題

低血糖、高乳酸血症に適切、迅速に対処すれば、成人期まで生存する可能性もあり、今後軽症・遅発型例が発見される可能性もある。現在までの報告例は全て乳幼児期までに死

亡している。

#### 参考文献

- 1) Watford M, Hod Y, Chiao YB, Utter MF, Hanson RW. The unique role of the kidney in gluconeogenesis in the chicken. The significance of a cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase. *J Biol Chem* 256(19): 10023-7, 1981.
- 2) Stark R, Guebre-Egziabher F, Zhao X, Feriod C, Dong J, Alves TC, Ioja S, Pongratz RL, Bhanot S, Roden M, Cline GW, Shulman GI, Kibbey RG. A role for mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) in the regulation of hepatic gluconeogenesis. *J Biol Chem* 289(11): 7257-63, 2014.
- 3) Vidnes J, Sovik O. Gluconeogenesis in infancy and childhood. III. Deficiency of the extramitochondrial form of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase in a case of persistent neonatal hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand* 65(3):307-12, 1976.
- 4) Robinson BH, Taylor J, Sherwood WG. The genetic heterogeneity of lactic acidosis: occurrence of recognizable inborn errors of metabolism in pediatric population with lactic acidosis. *Pediatr Res* 14(8):956-62, 1980.
- 5) Fiser RH Jr., Melsher HL, Fisher DA. Hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) deficiency: a new cause of hypoglycemia in childhood. (Abstract)*Pediatr Res* 8: 432, 1974.
- 6) Hommes FA, Bendien K, Elema JD, Bremer HJ, Lombeck I. Two cases of phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency. *Acta Paediatr Scand* 65(2):233-40, 1976.
- 7) Clayton PT, Hyland K, Brand M, Leonard JV. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency. *Eur J Pediatr* 145(1-2):46-50, 1986.
- 8) Bodnar AG, Cooper JM, Holt IJ, Leonard JV, Schapira AH. Nuclear complementation restores mtDNA levels in cultured cells from a patient with mtDNA depletion. *Am J Hum Genet* 53(3):663-9, 1993.
- 9) Matsuo M, Maeda E, Nakamura H, Koike K, Koike M. Hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency: a neonatal case with reduced activity of pyruvate carboxylase. *J Inherit Metab Dis* 12(3):336-7, 1989.

# 糖新生系の鍵酵素

- ①ピルビン酸カルボキシラーゼ
- ②ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK)
- ③フルクトース 1,6-ビスホスファターゼ
- ④グルコース 6-ホスファターゼ

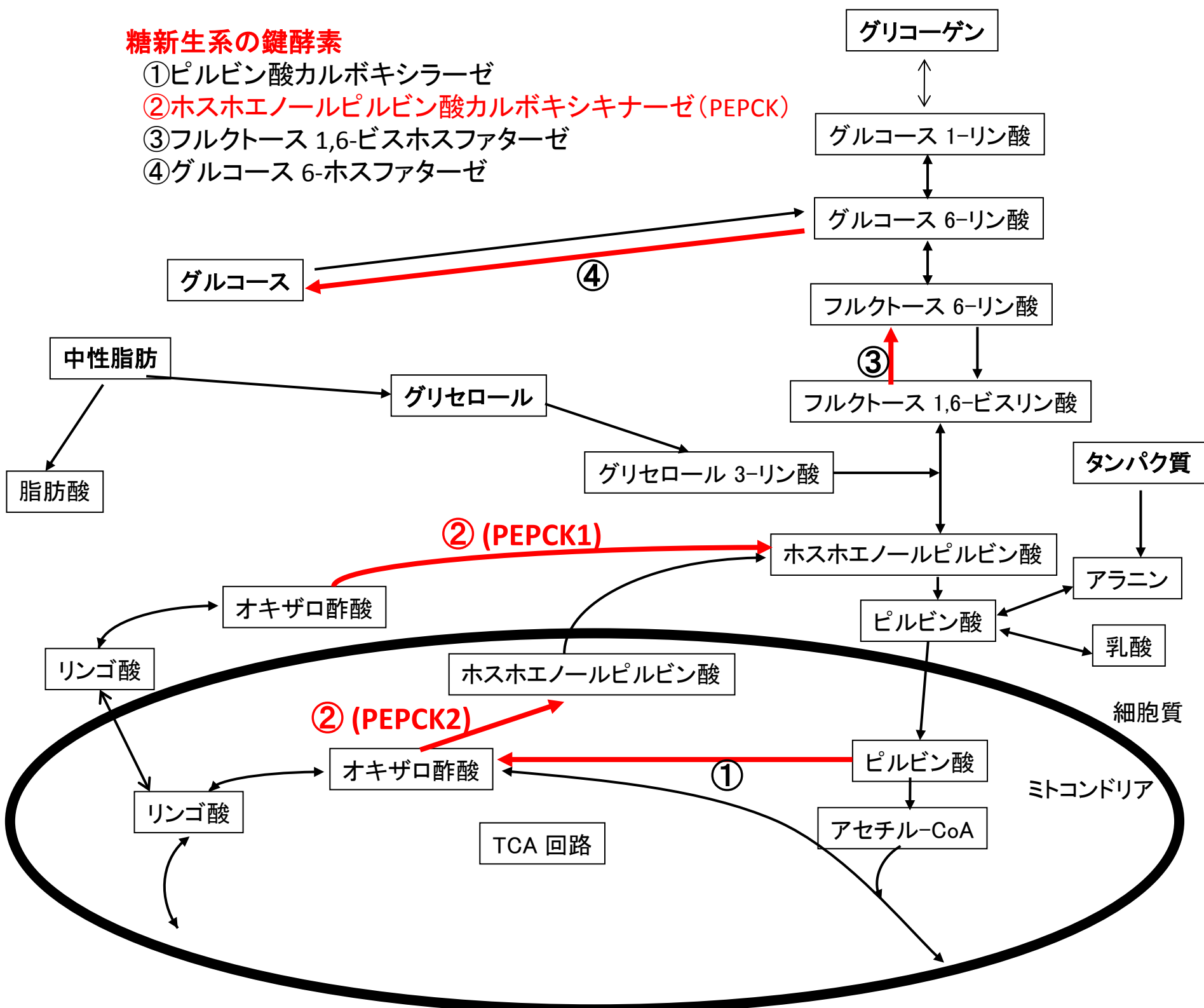


図1. 糖新生系の鍵酵素. 赤矢印は4つの糖新生律速反応で、丸数字で示すのはその反応を触媒する鍵酵素である.