

疾患名：グルタル酸血症 1 型

一次査読：畑郁江先生

二次査読：石毛美夏先生、松本志郎先生

担当者 長谷川有紀

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 (図 1)。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) などが神経細胞内に蓄積し (図 2)¹⁾、特に線条体の尾状核や被殻の障害をきたす。神経興奮を引き起こす GA や 3-OH-GA の濃度は、動物実験などから脳内で血中の 10-1000 倍にもなると考えられている。

典型例では乳児期以降、2 歳までに感染や予防接種などを契機に急激な筋緊張低下や意識障害などの急性症状をきたし²⁾³⁾、その後軽快と増悪を繰り返して進行する。その他、出生時より頭囲拡大をきたす症例や発達遅滞に気づかれる症例もある。

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や健常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。

疫学：頻度は約 10 万人に 1 人とされ⁴⁾、我が国では約 21 万出生に 1 人と推定されている⁵⁾。同じアジアでも、台湾での頻度は約 10 万人に 1 人であり、common mutation (c. IVS10-2A>C) を認めている⁶⁾。

そのほかにアメリカ・ペンシルバニア州の Amish や、カナダの First Nations など、患者が 300 出生に対し 1 人以上と非常に頻度の高い地域も知られている⁷⁾

⁸⁾。

図 1. グルタル酸血症 1 型の代謝経路

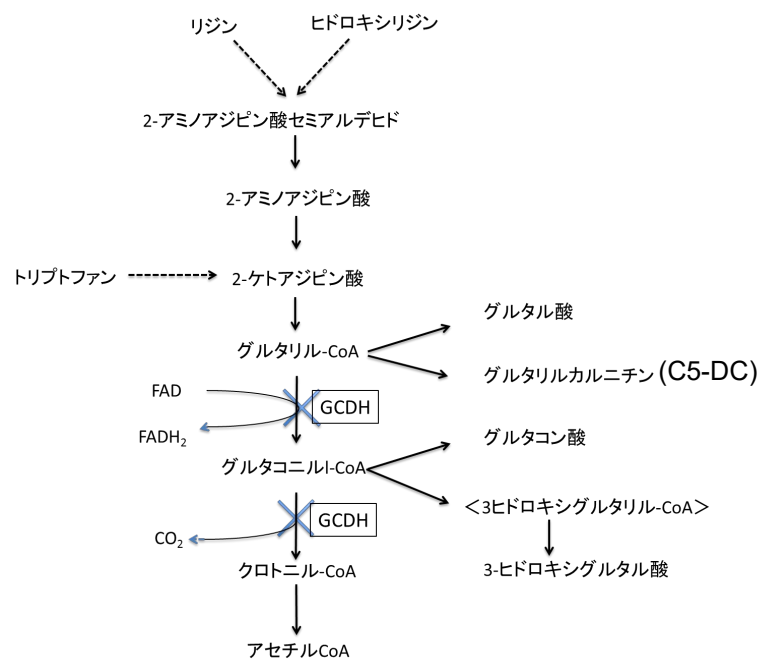
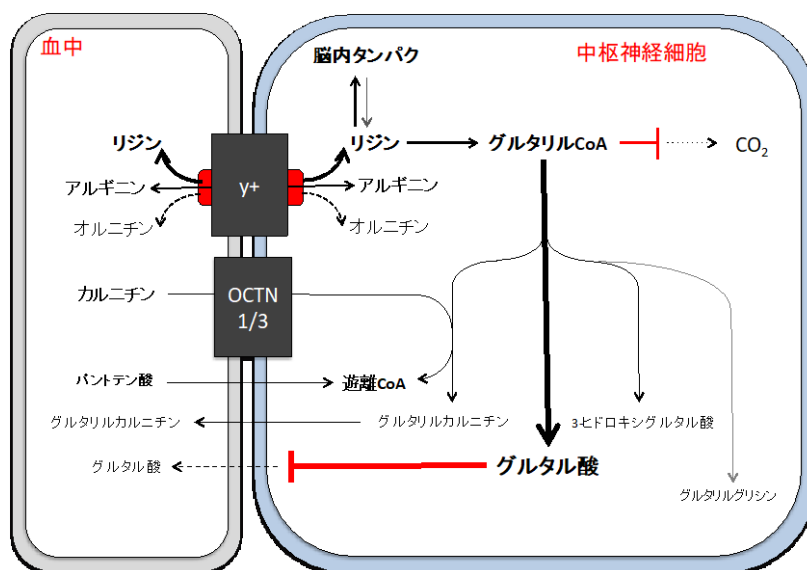


図 2. グルタル酸血症 1 型における脳内でのリジン代謝¹⁾



診断の基準

1. 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³⁾⁹⁾¹⁰⁾。

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⁹⁻¹¹⁾。一旦発症すると軽快、増悪を繰り返して神経症状が進行することが多い。

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¹²⁾¹³⁾。

2. 主要症状および臨床所見

① 頭囲拡大

出生時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外路症状が認められる。その後、一旦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。

また経過中に硬膜下血腫や水腫、網膜出血などをきたすこともある²⁾。

3. 参考となる検査所見

① 一般血液・尿検査

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。

補記 1) 異常値の定義

(1) 代謝性アシドーシス：

- ・ 新生児期 $\text{HCO}_3^- < 17\text{mmol/L}$ 、乳児期以降 $\text{HCO}_3^- < 22\text{mmol/L}$
- ・ $\text{pH} < 7.3$ かつ アニオンギャップ (AG) > 15

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

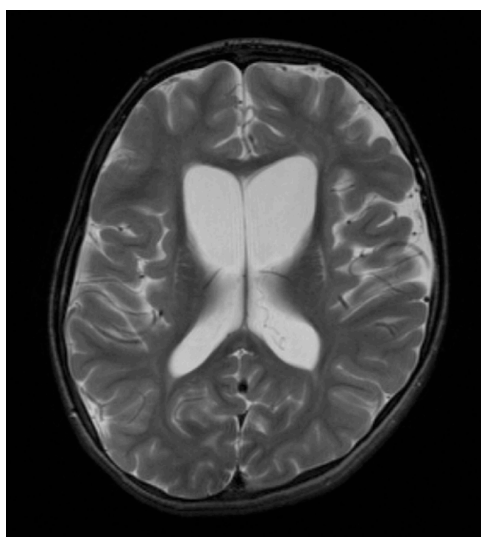
重度の代謝性アシドーシス (AG > 20) の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

- ##### (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

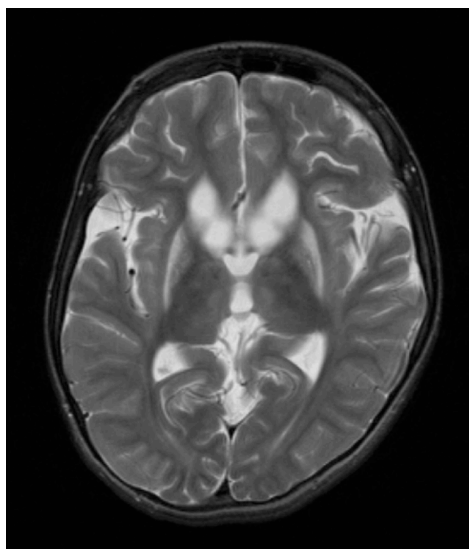
図 3. MRI 画像所見 (T2 強調)



(T1 強調で低信号、T2 強調や DW 号) を示す。視神経萎縮を表す症。時間が経過すると同部位の神

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 (図 3)。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¹¹⁾。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



での異常信号で高信号例もある。経脱落

により、T2 強調で永続的な高信号を示す。

無治療例だけでなく十分な治療を行っている場合でも、白質障害や硬膜下出血・硬膜下水腫、網膜出血を伴うことがある。架橋静脈が引き延ばされている影響で出血を生じやすいと考えられているが、動物実験で静脈還流圧の上昇がみられるために出血や水腫が生じるという報告もある¹⁴⁾。特に硬膜下出血や水腫、網膜出血の存在は虐待と診断されることもある¹⁵⁾ので注意を要する。

4. 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)

これら検査ができる保健医療機関に依頼した場合に限り、患者 1 人につき月 1 回のみ算定できる。

グルタリルカルニチン (C5-DC) の上昇が特徴的である。また消費に伴う遊離カルニチン (C0) の低下もしばしば認められる。

C0 が極度に低下している症例では、相対的に C5-DC も低下して見かけ上基準値内を示すこともある。急性期のアシルカルニチン分析で C5-DC は基準値以下であったが、尿中有機酸分析で著明なグルタル酸や 3-ヒドロキシグルタル酸の増加を認めたという報告もある¹⁶⁾。このため、特に $C0 < 10 \mu M$ を示すような C0 低値の場合には C5-DC のデータの解釈に注意する。

なお、タンデムマス法によるスクリーニングのカットオフ値は、 $C5-DC > 0.25 \mu mol/L$ とされるが、この基準値は各スクリーニング施設で異なることに注意する。

② 尿中有機酸分析**

これら検査ができる保健医療機関に依頼した場合に限り、患者 1 人につき月 1 回のみ算定することができる。

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 $\geq 100 \text{ mmol/mol creatinine}$) と 2) 低排泄型 (グルタル酸 $< 100 \text{ mmol/mol creatinine}$) 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¹⁷⁾。

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。酵素活性測定可能な施設は、日本先天代謝異常学会精密検査施設一覧 (<http://jsimd.net/iof.html>) を参照。

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¹⁸⁾。なお、p. R227P や p. 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¹⁹⁾。

日本人症例では p. S305L が最も高頻度だが、それでも12%にすぎず、その他も欧米の報告とは全く異なる変異を示す²⁰⁾。

なお、〜〜ホームページで確認していただきたい
<この記載は統一へ>

5. 鑑別診断

新生児マススクリーニングで C5-DC 高値となった場合の鑑別診断は「C5-DC 高値のチャート」を参照。

血中アシルカルニチン分析での C5-DC 上昇を来すものとしては、グルタル酸血症1型以外に、異化亢進や、腎の低形成・腎不全が知られている。ただし、尿中有機酸分析におけるグルタル酸、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。

6. 診断基準

1) 疑診例

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。

- 2) 尿中有機酸分析で、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場合もある。

新生児マススクリーニングでグルタル酸血症 1 型を疑われた場合

1. 確定診断

新生児マススクリーニングで C5-DC の上昇を認めた場合、グルタル酸血症 1 型に罹患している可能性がある。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、あわせて尿中有機酸分析を行う。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. 確定診断されるまでの対応（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る。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（未発症の場合）

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が重要である。また線条体の障害は 6 歳までに生じるため、それまでの治療は特に厳格に行うことも必要である¹⁰⁾²¹⁾。

1) 食事療法：自然タンパク制限 1.0～1.5g/kg/日（推奨度 A）

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。特にリジンは Blood-brain-barrier にあるカチオントランスポーター（y+システム）を通じて脳内に取り込まれグルタリル・CoA へ変換されるが、GCDH の機能低下により神経細胞内にグルタリル CoA の代謝産物である GA や 3-OH-GA が蓄積し不可逆的な神経障害をきたすため（図 2）¹⁾、低リジン食が最も重要である。

この低リジン食に関して、海外ではリジン除去アルギニン強化ミルクを用いた栄養管理が、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している¹⁾¹⁰⁾²²⁾。これはリジンの量的制限とともに、アルギニンがリジンと y+システムで競合してリジンの脳内への取り込

みを減らすためとされ、摂取タンパク中のリジン/アルギニン比は 0.5-0.8 を目指す。米国のプロトコールはリジンの摂取を 65~85mg/kg/day、アルギニンを 100~150mg/kg/day、トリプトファンは 15~25mg/kg/day の摂取を目安としている¹⁾。

我が国の S-30 のアルギニン量は海外のリジン除去アルギニン強化ミルクに近い組成だが、トリプトファンの量が少ないことに注意する。このタンパク摂取に沿ったミルクの投与方法の 1 例を表 1 に示す。

なお、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) で維持し、トリプトファンも極端な欠乏を避ける。発達や体重増加が順調に得られるか、アルブミンがたもたれているかなどは全身状態の把握に重要である。

表 1. 低リジン食の投与例：体重 5 kg の乳児の場合

	1 日摂取量 (体重当たり kg/day)	母乳 (540g)	S-30 (285ml)
エネルギー (kcal)	548 (110)	351	197
アミノ酸 (g)	11.9 (2.4)	5.9	6.0
炭水化物 (g)	65.3	38.9	27.4
脂質 (g)	27.7	18.9	7.4
アミノ酸含有量 (mg)	356.4	356.4	0
リジン	81 (71.3)	81	0
トリプトファン	(16.2)		
アルギニン	592.6 (118.5)	172.8	419.8
リジン/アルギニン比	0.6	2.1	—

< 参考 >

母乳と S-30 の成分

成分	母乳 (100g 中)	S-30 (15% 液 100ml 中)
カロリー (kcal)	65	68.9
タンパク質 (g)	1.1	2.1
炭水化物 (g)	7.2	9.6
脂質 (g)	3.5	2.6
アミノ酸含有量 (mg)		
リジン	66	0
トリプトファン	15	0
アルギニン	32	147.3
リジン/アルギニン比	2.1	—

2) 薬物療法

(ア) L-カルニチン投与* 100mg/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はあるが、神経学的な予後を改善するというエビデンスはなく^{3) 10)}、欧米の治療プロトコールでも投与については記載されていない。

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。

また発熱に対してはアセトアミノフェンやイブプロフェンを6時間ごとに使用し、積極的に解熱を図る。

2. 急性発作で発症した場合の診療

1. 確定診断

グルタル酸血症1型は新生児マススクリーニング診断前に代謝クライシスで発症することは稀と考えられるが、出生時より頭囲拡大が見られるような場合、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「1. 代謝救急診療ガイドライン (p. 2)」の記載に沿って治療を開始する。

以下、本項では、グルタル酸血症1型の診断が確定している場合の診療方針を記載する。なお、他の有機酸代謝異常と異なり、血液浄化療法が必要になるほどの著明な高アンモニア血症や高乳酸血症を来すことはほとんどない。

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。

(1) 血液検査 (末梢血、一般生化学検査)

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

3. 急性期の治療方針¹⁾¹⁰⁾²¹⁾：「代謝救急診療ガイドライン（p. 2）」も参照。
「代謝クライシス」として下記の治療を開始する。

1) 状態の安定化（重篤な場合）（推奨度 B）

- (1) 気管内挿管と人工換気：必要であれば
- (2) 末梢静脈ルートの確保

血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使用しない。静脈ルート確保困難な場合は骨髓針など現場の判断で代替法を選択する。

- (3) 必要により昇圧剤を投与して血圧を維持する。
- (4) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。ただし生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしてはならない。
- (5) 「診断の基準」に示した臨床項目を提出する。残検体は破棄せずに保管する。

2) タンパク摂取の中止（推奨度 B）

急性期にはすべてのタンパク摂取を中止する。急性期所見が改善してきたら、治療開始から 24～48 時間以内にタンパク投与を開始する。

3) 異化亢進の抑制（推奨度 B）

① 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、十分なエネルギー補給が必要である。80kcal/kg/day 以上のカロリーを確保し、十分な尿量が確保できる輸液を行う。10%濃度以上のブドウ糖輸液が継続的に必要な場合は中心静脈路を確保する。年齢別グルコース必要量(GIR)は 0-12 か月：8-10mg/kg/min, 1-3 歳：7-8mg/kg/min, 4-6 歳：6-7mg/kg/min, 7-12 歳：5-6mg/kg/min, 思春期：4-5mg/kg/min, 成人期：3-4mg/kg/min を目安とする。治療開始後の血糖は 120

～200mg/dL (6.6–11mmol/L) を目標とする。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つて高乳酸血症を悪化させることもあり、過剰投与には注意が必要である。

なお本疾患は発熱時や胃腸炎などに伴つて発症することから、治療開始時より 80kcal/kg/day を維持するために GIR を 10–14mg/kg/min での開始を推奨するものもあるが、実際にここまで必要かは議論が残る。

②高血糖(新生児>280mg/dl (15.4mmol/L)、新生児期以降>180mg/dl (9.9mmol/L))を認めた場合は、速効型インスリンの持続投与を開始する。インスリン投与を行つても血中乳酸値が 45mg/dl (5mmol/L) を超える場合には、既に解糖系が動いておらず、糖分をエネルギーとして利用できていないため、糖濃度を下げていく。

- ・ 速効型インスリンの持続投与は 0.01～0.02 U/kg/時から開始し、血糖が正常範囲に維持できるようになればインスリン投与を中止する。

③ グルコース投与のみでは異化亢進の抑制が難しい場合は、静注用脂肪乳剤を使用する。静注用脂肪乳剤は 0.5g/kg/day (Max 2.0g/kg/day) の投与が推奨されている。経腸栄養が可能な場合は、早期から特殊ミルク (S-30) を使用してカロリー摂取量を増やす。

④ 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*) 100mg/kg をボース投与後、維持量として 100–200mg/kg/day 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/day を投与する。

⑤ 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 時間毎に使用し、体温の上昇を抑える⁷⁾。

⑥ 高アンモニア血症を伴う急性発作時の治療 (推奨度 C)

(新生児 $>250 \mu\text{g/dL}$ ($150 \mu\text{mol/L}$)、乳児期以降 $>170 \mu\text{g/dL}$ ($100 \mu\text{mol/L}$))
本疾患では、著明な代謝性アシドーシスや高アンモニア血症を伴うことは少ないが、高アンモニア血症を認める場合は3時間毎にアンモニア値を確認する。

- 1) 安息香酸ナトリウム***を $100\text{-}250\text{mg/kg}$ を2時間で静脈投与、その後、維持量として $200\text{-}250 \text{mg/kg/day}$ を投与する。

注) 安息香酸ナトリウムは試薬を院内調整して静注製剤として用いられている。最大投与量は 5.5g/m^2 または 12g/day 。

⑦ 代謝性アシドーシスの補正 (推奨度 C)

循環不全や呼吸不全を改善させても $\text{pH} < 7.2$ であれば、炭酸水素ナトリウム(以下メイロン®; HCO_3^- 833mEq/l)を投与する。

メイロン®: $\text{BE} \times \text{体重} \times 0.3\text{ml}$ の半量で (half correct)

緩徐 (1mEq/分以下) に投与する

目標値は $\text{pH} > 7.2$ 、 $\text{pCO}_2 > 20 \text{mmHg}$ 、 $\text{HCO}_3^- > 10 \text{mEq/L}$ とし、改善を認めたら速やかに中止する。アシドーシスが改善しなければ、以下の血液浄化療法を行う必要がある。

⑧ 血液浄化療法(推奨度 B)

以上の治療を2~3時間行っても代謝性アシドーシスが改善しない場合、あるいは高アンモニア血症の改善傾向が乏しい(低下が $50 \mu\text{g/dL}$ 未満に留まる)場合は、緊急で血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児~乳児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析(CHD)または持続血液ろ過透析(CHDF)が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析は効率が劣るため、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。交換輸血は無効である。

3. 慢性期の管理

1) 食事療法

(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、治療開始から24-48時間以内にアミノ酸製剤の投与を 0.3g/kg/day から開始する。一般的にアミノ酸製剤はリジンの含有量

の割合が高いため、アミノ酸製剤の投与は慎重に行う。なお、ネオアミュー 200ml 中、アミノ酸 12.2g で、うちリジン 1.4g、トリプトファン 0.5g、アルギニン 0.6g (Lys/Arg 比 2.3) が含まれている。体重 10kg で 0.3 g/kg/day なら 3 g/day で、うちリジン 0.35g (35mg/kg)、トリプトファン 0.12g (12mg/kg)、アルギニン 0.15g (15mg/kg) となる。

- ・ 経口・経管摂取が可能となれば、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 を目標に増量する。さらにグルタル酸血症 1 型では、血中リジン濃度（60-90 μ mol/L）と摂取タンパク中のリジン/アルギニン比 0.5-0.8 の維持が重要である。リジン/アルギニン比を保つために、必要に応じたアルギン U の使用も予後の改善につながる可能性がある²¹⁾。
- ・ 食事療法においては年齢と体格に応じた必要エネルギーと必要タンパク量の確保が重要である。FAO/WHO/UNU の年齢に応じた 1 日当たりのタンパク摂取量とエネルギー摂取量を維持することが目標である（表 1）。
- ・ 慢性期の摂取エネルギーの確保のために、特殊ミルク（S-30）に加えてタンパク除去粉乳（雪印 S-23）・麦芽糖・中鎖脂肪油などを使用することもある。経口摂取が難しい場合には経管栄養を検討し、それでもコントロールが困難であれば入院させて輸液療法など、急性期管理を再開する。
- ・ 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は評価されていない。しかし 6 歳以降も錐体外路の画像変化が進むとされ、その変化についてはまだ不明な点も多い。症状の進行を防ぐためにも、生涯にわたり特殊ミルクを用い栄養所要量の 1/3～1/4 程度のタンパク量を摂取するなど、緩やかなリジン制限食の継続が必要と考えられている¹⁰⁾。

表 1. FAO/WHO/UNU の推奨している 1 日あたりの蛋白摂取量とエネルギー摂取量

エネルギー摂取必要量 (kcal/kg/day)			
年齢	女性	男性	妊娠中の女性

6 ヶ月	81.3	80.0	妊娠週数 12 週まで	+90 (kcal/day)
2 歳 6 ヶ月	79.8	83.2	妊娠週数 13 週から 28 週まで	+287
5 歳	72.9	75.3	妊娠週数 29 週以降	+406
10 歳	59.3	65.7		
15 歳	46.1	55.0		
適度な運動量がある成人 (体重 70 kg)			授乳中の女性	
年齢	女性	男性	出産後 6 ヶ月まで	+669 (kcal/day)
18 から 29 歳	38.0	43.7	出産後 7 ヶ月以降	+460
30 から 59 歳	35.4	41.8		
適度な運動量がある成人 (体重 50 kg)				
年齢	女性	男性		
18 から 29 歳	43.0	50.7		
30 から 59 歳	43.7	50.7		

タンパク摂取必要量 (g/kg/day)				
年齢	タンパク摂取量 (g/kg/day)			
1 ヶ月	1.77			
2 ヶ月	1.50		妊娠中の女性	
3 ヶ月	1.36		妊娠週数 12 週まで	+1 (g/day)
6 ヶ月	1.31		妊娠週数 13 週から 28 週まで	+10
1 歳	1.14		妊娠週数 29 週以降	+31
1 歳 6 ヶ月	1.03			
2 歳	0.97			
3 歳	0.90			
4 から 6 歳	0.87			
7 から 10 歳	0.92			
			授乳中の女性	
	女性	男性	出産後 6 ヶ月まで	+19 (g/day)
1 1 歳	0.90	0.91	出産後 7 ヶ月児以降	+13
1 2 歳	0.89	0.90		
1 3 歳	0.88	0.90		
1 4 歳	0.87	0.89		
1 5 歳	0.85	0.88		
1 6 歳	0.84	0.87		
1 7 歳	0.83	0.86		
1 8 歳	0.82	0.85		
1 9 歳以上	0.83	0.83		

(2) 胃瘻造設 (推奨度 C)

胃瘻の有無による予後の比較検討はなされていないが、他の先天代謝異常では入院回数減少効果などが認められている。本疾患では一度発症すると徐々に神経症状が増悪することが知られており、長期的に経管栄養が必要な症例では胃瘻造設が推奨される。

2) 薬物療法

(1) L-カルニチン補充* 100mg/kg/day 分3 (推奨度 B)

(エルカルチン FF 内用液 10%* または エルカルチン錠*)

血清 (またはろ紙血) 遊離カルニチン濃度を 60-100 μ mol/L に維持するようにする¹⁰⁾。

(2) 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く³⁾、欧米のプロトコールにも投与については記載されていない。

(3) 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。

バルプロ酸やビガバトリンは殆ど効果がなく、逆に避けるべきである¹⁰⁾。

なお、ボツリヌス毒素の使用は関節拘縮に有用とされる²³⁾。

4. フォローアップ指針

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 一般的評価と栄養学的評価 (推奨度 B)

(1) 身長、体重測定

栄養制限により体重増加不良や肥満を来さないように注意する。体重増加不良のときは自然タンパク制限が過剰ではないか考慮する。

(2) 血液検査 (食後 3-4 時間で採血)

検査間隔：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。

血液ガス分析、血糖、ケトン体、アンモニア、アルブミン、

血漿アミノ酸分析、血中アシルカルニチン分析

末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目 (アミラーゼ、リパーゼは

6 か月に 1 回程度)

- ・ アルブミン：低値の場合は自然タンパク制限の行き過ぎを考慮する
- ・ アンモニア：高値の場合は自然タンパク摂取過剰を考慮する。
- ・ 血漿アミノ酸分析：リジン・トリプトファンの欠乏に注意する。リジンは血中濃度 $60\sim 90\ \mu\text{M}$ に維持し、リジン・アルギニンのモル比が $0.5\sim 1.0$ 程度に保たれ、トリプトファンの欠乏がない状態が望ましいとされる。
- ・ 血中アシルカルニチン分析：C5-DC の推移を評価するとともに、二次性カルニチン欠乏の有無について C0 も確認する。なお、カルニチン欠乏の有無はカルニチン分画が保険適応にもなっており、C0 よりも適切ではあるが、C5-DC と連動して確認できる点が C0 のメリットである。

(3) 尿中有機酸分析

検査間隔：必要に応じて行う

評価項目：グルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸

(4) その他

骨代謝関連指標など、栄養状態に関係するビタミン類、ミネラル類の各種項目についても、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定・評価する。

② 神経学的評価（推奨度 B）

- ・ 発達検査：年 1 回程度
- ・ 頭部 MRI (MRS) の評価：急性期とその後の安定期、また新たな神経学的所見を認めた場合などに行う。目安は 1 回/1～3 年であるが、鎮静のリスクもあるため、発達などの状況を鑑み必要性を検討する。なお、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とされる。
- ・ 脳波検査（てんかん合併例）：年 1 回程度。
- ・ 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。

3) 眼科受診：網膜出血などの有無もある。眼科的異常を疑った場合、および 6 歳以降は年に 1 回程度確認する。

4) その他（遺伝カウンセリングを含む）

本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

5. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

①特殊ミルクによる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、また成人以降に神経症状で発症した症例の報告もあることから²⁴⁾、症状の進行を防ぐためにも生涯にわたり特殊ミルク（S-30）を用い、栄養所要量の1/3～1/4程度の蛋白量を摂取するといった、緩やかなリジン制限食の継続が必要と考えられる¹⁾¹⁰⁾。

なお、思春期から青年期にかけては患者本人の協力が得られにくかったり、一人暮らしに伴う生活スタイルの変化などから食事療法の継続が困難になることが多い。家族だけでなく、患者本人への継続した栄養教育を行うことなども発症を予防するために必要である。

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。

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。

⑤医療費の問題

早期に診断され、発症予防による健常な発達が得られても、治療に必須な低タンパク食品の購入や多量のカルニチン製剤服用、検査や特殊ミルク（S-30）処方のための定期的な受診、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。安定した体調で継続的に就業できるためにも、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な公的な費用負担が強く望まれていた。これらの要望を受け、平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となり、支援が受けられるようになった。

参考文献

- 1) Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A et al.: Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol. Genet. Metab.* 104:93-106, 2011
- 2) Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH: Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 121C: 38-52, 2003
- 3) 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
- 4) Lindner M, Kölker S, Schulze A et al.: Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 27:851–859, 2004
- 5) 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
- 6) Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, et al.: Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcome. *J Chinese Med Assoc.* 80: 253-261, 2017
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG et al.: Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 88:1194–1203, 1991.
- 10) Boy N, Muhlhausen C, Maier EM, et al.: Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second version. *J Inherit Metab Dis.* 40:75-101, 2017.
- 11) Hedlund GL, Longo N, Pasquali M: Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 142C(2): 86-94, 2006
- 12) 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
- 13) Kulkens S, Harting I, Sauer S et al.: Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 64:2142–2144, 2005
 - 14) Zinnanti WJ, Lazovic J, Wolpert EB et al.: A diet-induced mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain*. 129: 899-910, 2006
 - 15) Kafil-Hussain NA, Monavari A, Bowell R et al.: Ocular findings in glutaric aciduria type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 37(5):289–93, 2000
 - 16) 原口康平、里龍晴、森内浩幸ら：急性期にアシルカルニチン分析で異常を示さなかったグルタル酸血症1型の1例. *日本小児科学会雑誌* 119: 595-599, 2015
 - 17) 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
 - 18) Zschocke J, Quak E, Guldberg P et al.: Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* 37:177–181, 2000
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 24) Bahr O, Mader I, Zschocke J et al.: Adult onset glutaric aciduria type I presenting with a leukoencephalopathy. *Neurology* 59: 1802-1804, 2002