

## 250 グルタル酸血症 2 型

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白 (electron transfer flavoprotein:ETF) 及び ETF 脱水素酵素 (ETF dehydrogenase:ETFDH) の先天的欠損により生じる疾患である。ETF 及び ETFDH はミトコンドリア内における $\beta$ 酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する。このため、マルチプルアシル CoA 脱水素酵素欠損症などと記載されることもある。臨床像は幅広い。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 31 万人に1人の発見頻度である。

#### 2. 原因

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白 (electron transfer flavoprotein:ETF) 及び ETF 脱水素酵素 (ETF dehydrogenase:ETFDH) の先天的欠損が原因となる。原因遺伝子に *ETFA*、*ETFB* 及び *ETFDH* があり、それぞれは ETF $\alpha$ 、ETF $\beta$  及び ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

#### 3. 症状

本症は重症度や発症年齢から1)新生児期発症型、2)乳幼児・学童期発症型、及び3)成人発症型、の三病型に分けることができる。新生児発症型は、生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれもきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡することが多い。乳幼児・学童期発症型は、発症形態を2つに大別できる。すなわち A)主に乳幼児期に低血糖やライ(Reye)様症候群として発症する場合、B)主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となることが多い。後者は飢餓に加えて運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。成人発症型は青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。

#### 4. 治療法

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱することが重要である。本疾患では分子鎖アミノ酸やリジン・トリプトファン代謝過程の脱水素酵素も阻害されるので、有機酸代謝異常症に準じた治療も必要である。

安定期の治療は異化亢進の予防が非常に重要となる。特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔を脂肪の異化が起こらない程度にとどめることが重要となる。また、飢餓時の早期ブドウ

ウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である。過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となることが多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられることがある。その他にも、食事療法として、低タンパク・低脂肪、高炭水化物食が行われることもある。

薬物療法として、リボフラビン(フラビタン®)大量療法が行われることがある。乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法(100～300mg/日)が有効である場合があり、使用される場合がある。レボカルニチン(エルカルチン®)投与も行われることがある。しかし、本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。

## 5. 予後

新生児発症型については致死性である。乳幼児発症例についても重篤な低血糖発作として発症する場合は初回発作で死亡する場合も少なくない。筋症状を主症状として発症する場合も、生命を脅かし、治療によっても筋症状の著明な改善を見ない場合も少なくない。本症では乳幼児・学童発症型、成人発症型についての予後は患者数が少なく、不明な点が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(治癒が困難であり、筋症状などは進行することが報告されている。)
5. 診断基準  
あり(学会認定の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

島根大学医学部小児科 助教 小林弘典

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 1. 臨床所見

#### ① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ (Reye) 様症候群と臨床診断される場合も多い。

#### ② 心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

#### ③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

#### ④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

#### ⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈することが多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

#### ⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

#### ⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

### 2. 参考となる検査所見

#### ① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中及び尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン $>2.5$ 、もしくは遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 $>3.0$ であれば本症を含む脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

#### ② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

#### ③ 高クレアチンキナーゼ (CK) 血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

#### ④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。

#### ⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ線維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

### 3. 診断の根拠となる特殊検査

#### ① タンデムマス検査所見

新生児マススクリーニングでは C10 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロフィールが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロフィールとなることがある。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検査を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

#### ②尿中有機酸分析所見

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿、エチルマロン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

#### ③遺伝子解析

GA2 の原因となる遺伝子に *ETFA*、*ETFB* 及び *ETFDH* があり、それぞれは  $ETF\alpha$ 、 $ETF\beta$  及び *ETFDH* に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

#### ④酵素診断

イムブロットイング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、 $ETF\alpha$  及び  $ETF\beta$ 、*ETFDH* の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

#### ⑤脂肪酸代謝能検査 (*in vitro* probe assay による)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる。ただし、皮膚生検を行い結果まで2～3か月を要することもあり、確定診断には補助的な役割と位置づけできる。

### 4. 診断のカテゴリー

Definite: 診断の根拠となる検査のうち②において本症と診断可能な典型的異常所見を示すか③～⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、Definite とする。

Possible: ①のタンデムマス・スクリーニングのプロフィールで本疾患が疑われれば Possible とする。タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難である。上記に加え、②で明らかな異常所見を認めた場合は、治療を開始する。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある	2

(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

VI **生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- a 自立した生活が可能 0  
b 何らかの介助が必要 1  
c 日常生活の多くで介助が必要 2  
d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

IからVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- (1) 4点の項目が1つでもある場合 重症  
(2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症  
(3) 加点した総点数が3-6点の場合 中等症  
(4) 加点した総点数が0-2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。