

324 メチルグルタコン酸尿症

○ 概要

1. 概要

尿中にメチルグルタコン酸の排泄を来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。

メチルグルタコン酸尿症 I 型は、メチルグルタコニル CoA ヒドラターゼ欠損症を指す。メチルグルタコニル CoA ヒドラターゼはロイシン代謝の5段階目に位置し、I 型は常染色体劣性遺伝性の有機酸代謝異常症である。II 型は Barth 症候群、III 型は Costeff 症候群にあたる(それぞれ X 連鎖性劣性遺伝、常染色体劣性遺伝)。尿中にメチルグルタコン酸の排泄を認めながら、I、II、III 型にあたらないものが IV 型とされ、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 型と呼称されるようになった(IV 型、V 型はミトコンドリア病として扱う。)

2. 原因

I 型は *AUH* 遺伝子の変異に原因する。

II 型は *TAZ* 遺伝子、III 型は *OPA3* 遺伝子の変異に原因する。この2つはミトコンドリアタンパクをコードする遺伝子であり、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。

3. 症状

① I 型

- ・小児期に非特異的神経症状で発症する。発語の遅れ程度のものから急性脳症、重度の精神運動発達遅滞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 I 型症例が報告された。認知症、小脳失調、視神経萎縮などを症状としている。

② II 型

- ・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。乳幼児期死亡の主因の1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。
- ・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: $-3SD \sim -2SD$

③ III 型

- ・両側視神経萎縮: 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。

なお、成人期以降についても、上記のような各症状に対する対症療法が必要となる。

4. 治療法

① I 型

- ・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。
- ・ロイシン制限食、カルニチン補充

②II型

- ・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、 β 遮断薬など。海外では心移植の報告もある。
- ・好中球減少:著明な低下にはG-CSFが使用されている。

③III型

- ・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。

5. 予後

- I型の生命予後はよく、成人症例も確認されている。
- II型は乳児期に心不全、敗血症で死亡する例もある。
- III型においては神経症状・眼科的症状は進行するものの、生命予後は悪くない。

○ 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(I型のAUH遺伝子変異、II型のTAZ遺伝子変異、III型のOPA3遺伝子変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみで、根本治療法が確立していない。)
4. 長期の療養
必要(重大な障害を残すことも多く、生涯にわたり治療を必要とする。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類
日本先天代謝異常学会による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

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授 坂本修

厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改定、診療の質を高めるための研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

<診断基準>

I 型、II 型、III 型とも Definite を対象とする。

I 型

A. 症状

1. 小児期: 発語の遅れ、急性脳症、運動発達遅滞
2. 成人期: 認知症、小脳失調、視神経萎縮

B. 検査所見

1. 代謝性アシドーシス、低カルニチン血症、低血糖
2. 頭部 MRI: 基底核病変、白質脳症
3. アシルカルニチン分析: C5-OH の上昇
4. 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

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 II 型、メチルグルタコン酸尿症 III 型、3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症

D. 遺伝学的検査

1. 酵素活性測定: 線維芽細胞、リンパ球などを用いてメチルグルタコニル CoA ヒドラターゼ酵素活性の低下を認める。
2. 遺伝子検査: *AUH* 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1、2のいずれかを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Bの4もしくはDの1もしくはDの2を認めたもの

Probable: Aの1、2のいずれかを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Bの3を認めたもの

II 型

A. 症状

1. 心筋症、緻密化障害
2. 周期性好中球減少
3. 骨格筋ミオパチー
4. 低身長: $-3SD \sim -2SD$

B. 検査所見

1. 心エコー: 拡張型心筋症、心室緻密化障害
2. 周期性好中球減少、骨髄検査での骨髄球の段階で成熟停止
3. 骨格筋生検(I 線維に脂肪滴の沈着)

4. 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

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 I 型、メチルグルタコン酸尿症 III 型、特発性心筋症、慢性好中球減少症

D. 遺伝学的検査

1. カルジオリピン分析:ろ紙血、血小板、線維芽細胞を用いて L4-カルジオリピンの低下を検出
2. 遺伝子検査: TAZ 遺伝子に機能喪失型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1、2、3、Bの4のうち3つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Dのいずれかを認めたもの

Probable: Aの1、2、3、Bの4のうち3つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

III 型

A. 症状

1. 乳児期からの両側視神経萎縮
2. 舞踏病様運動、痙縮、失調

B. 検査所見

1. 眼底検査:視神経萎縮
2. 視覚誘発電位(VEP):潜時の延長
3. 網膜電図(ERG):正常
4. 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

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチルグルタコン酸尿症 I 型、メチルグルタコン酸尿症 II 型、先天性視神経萎縮、レーバー遺伝性視神経症

D. 遺伝学的検査

OPC3 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1、2及びBの4の全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、Dを認めたもの

Probable: Aの1、2及びBの4の全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	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)	
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	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)	
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	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)	
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	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)	
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	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)	
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 (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)	2
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 (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4

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。