

タンデムマスを導入した新生児マススクリーニング 有機酸・脂肪酸代謝異常症って何？

一般向けガイドブック



タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究

(H22-次世代-一般-005)

研究代表者 山口清次 (島根大学小児科)

患者の QOL 向上に関する研究

研究分担者 大浦敏博 (仙台市立病院小児科)

このガイドブックを利用される方へ

現在、厚生労働省のマススクリーニング研究班（研究代表者 山口清次）では、新生児マススクリーニングにタンデムマス法を導入して、対象とする病気の数を増やし、より多くの子ども達を障害から守ろうという研究を進めています。これを「タンデムマス・スクリーニング」といいます。このスクリーニングでは、有機酸・脂肪酸代謝異常症などの早期発見が可能となり、一回の検査で発見できる対象疾患は現行のアミノ酸代謝異常症 8 疾患を含む 16 種類に増えます。

このガイドブックでは、新たに対象疾患として加わる有機酸・脂肪酸代謝異常症の症状や治療、日常生活の注意点や、相談先などを解説しました。タンデムマス・スクリーニングによって発見される病気の種類、ネットワーク作りに、この冊子がお役に立てば幸いです。

本ガイドブックの一部は平成 21、22 年産科医療連携改良開発部会・第一部会での研究成果をもとに作成しました。部会長の北川野男先生をはじめ、委員の先生方に感謝します。

(平成 23 年 2 月、研究分担者 大浦敏博)



A. 先天代謝異常症と新生児マススクリーニング

1. 先天代謝異常症とはどのような病気ですか？…………… 1

2. 新生児マススクリーニングとは？…………… 2

3. タンデムマススクリーニングとは？…………… 3

B. 有機酸代謝異常症

4. 有機酸代謝異常症とはどのような病気ですか？…………… 4

5. 有機酸代謝異常症の治療について…………… 5

6. お薬にはどのような種類がありますか？…………… 6

7. 有機酸代謝異常症の食事療法の考え方…………… 7

8. 食事が摂れない時は要注意！…………… 9

9. 「異状尿臭」の有機酸代謝異常症と診断された方へ…………… 10

C. 脂肪酸代謝異常症

10. 脂肪酸代謝異常症とはどのような病気でしょうか？…………… 11

11. 脂肪酸代謝異常症の治療について…………… 12

12. 脂肪酸代謝異常症では長期間の空腹を避けるのが重要です…………… 13

13. 脂肪酸代謝異常症の食事療法の考え方…………… 15

14. 脂肪酸代謝異常で使われるお薬と運動について…………… 16

D. 有機酸・脂肪酸代謝異常症の遺伝的知識…………… 17

E. 有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者家族ネットワークの紹介…………… 18

専門用語の解説…………… 19

A. 先天代謝異常症と新生児マススクリーニング

1. 先天代謝異常症とはどのような病気ですか？

食べ物に含まれている栄養素はからだの中で消化・吸収され、筋肉や臓器を構成する成分になったり、必要なエネルギーとして使われたりした後、不要になったものは排泄されます。身体の中で起こるこのような一連の化学変化を代謝とよびます。この代謝をスムーズに進めるために酵素¹や輸送体²というたんぱく質が働いています。酵素は、身体の中に何千種類も知られています。また、輸送体は必要な栄養素を細胞の中に取り込み、不要なものを細胞外に出す働きをしています。

先天代謝異常症とは、生まれつき酵素や輸送体が正常に働かず、「代謝」の流れがせき止められることで、異常なものが身体に蓄積ったり、必要なものが不足したりする結果様々な症状を起こす病気です。図1に酵素異常による代謝異常症の成り立ちを模式的に示しました。

身体の中では、種々の栄養素が代謝されており、その代謝過程に障害を受ける栄養素（有機酸、脂肪酸、アミノ酸、糖など）の種類によって、それぞれ有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症、糖質代謝異常症などと分類されています。

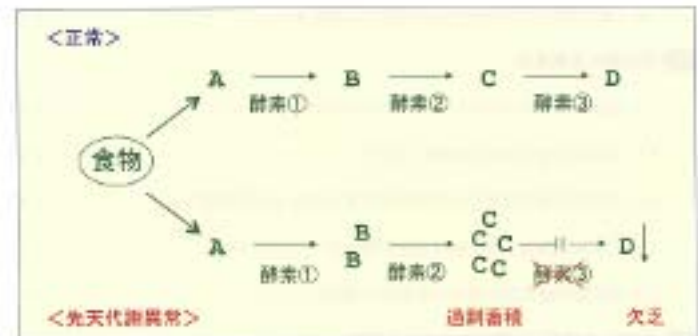


図1：酵素欠損による先天代謝異常症のしくみ

正常の代謝（上段）と酵素が働かない場合（下段）の代謝を示しました。正常の場合は酵素①②③の働きにより代謝がスムーズに進んでいます。生まれつき酵素③が欠損している人の場合は、そこで代謝の流れが止まってしまうので最終の物質CやBが体内に過剰に蓄積し、身体にとって有害な影響を引き起こします。

2. 新生児マススクリーニングとは？



先天代謝異常症や内分泌の病気の中には、症状が出る前に発見し治療を開始すれば障害の予防または軽減を期待できる病気があります。このような病気に対して出生後すぐに希望者全員に検査を行い、診断後早期に治療を開始することで障害を妨げようとする事業を「新生児マススクリーニング」とよびます。わが国では1977年（昭和52年）より開始されました。

現在わが国では、ほぼ100%の赤ちゃんが、生まれて5日目頃にマススクリーニング検査を受けています。対象となっている病気は、アミノ酸代謝異常症のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症（糖糖尿症）、ホモシスチン尿症、糖質代謝異常症のガラクトース血症、さらに内分泌の病気である先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎皮質過形成症の6つの病気です。表1にそれぞれの病気のわが国での頻度と治療されなかった場合の症状を示しました。

表1：わが国で行われている新生児マススクリーニング対象疾患の頻度と症状

疾患名	頻度	放置すると出てくる症状
1)フェニルケトン尿症 (ピオブチリン欠乏症)	1:6万 (1:150万)	発達遅延、けいれん、色白、赤毛
2)メープルシロップ尿症	1:30万	けいれん、昏睡、発達遅延
3)ホモシスチン尿症	1:30万	網膜剥離、水晶体脱臼、血栓症、発達遅延
4)ガラクトース血症(全身) (1型) (2型)	1:3万 (1型 1:30万) (2型 1:30万)	多くの臓器に障害など (1型) 肝不全、白内障 (2型) 白内障
5)先天性甲状腺機能低下症	1:1,000	発達遅延
6)先天性副腎皮質過形成症	1:2万	電解質異常、ショック



3. タンデムマス・スクリーニングとは？

タンデムマス法という技術が開発されて、現行の6つの病気だけでなく多数の病気を発見できるようになりました。この新しい検査法を用いてさらに多くの子どもたちを障害から守ろうという趣意があり、**タンデムマス・スクリーニング**とよばれています。数年前から、このスクリーニングが世界的に普及しつつあります。タンデムマス法を用いると、従来の3種類のアミノ酸代謝異常症に加えて、有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症など20種類以上の病気が1回の検査で発見可能になります(表2)。

表2：タンデムマス・スクリーニングで見つかる主な病気

A. アミノ酸代謝異常症	●5) HMG血症
●1) フェニルケトン尿症*	●6) 複合カルボキシラーゼ欠損症
●2) メープルシロップ尿症*	●7) グルタル酸血症1型
●3) ホモシスチン尿症*	△8) βケトチオラーゼ欠損症
●4) シトルリン血症1型	
●5) アルギニン/コハク酸尿症	C. 脂肪酸代謝異常症
△6) 奇数ロジン血症1型	●1) MCAD欠損症
△7) アルギニン血症	●2) VLCAD欠損症
△8) シトルリン欠損症	●3) TFP(LCHAD)欠損症
B. 有機酸代謝異常症	●4) CPT1欠損症
●1) メチルマロン酸血症	△5) CPT2欠損症
●2) プロピオン酸血症	△6) CACT欠損症
●3) イソ吉草酸血症	△7) 全身性カルニチン欠乏症
●4) メチルクロトニルグリシン血症	△8) グルタル酸血症2型

HMG = 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸；MCAD = 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素；VLCAD = 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素；TFP (LCHAD) = 三鎖酵素 (長鎖-3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素)；CPT = カルニチン/パルミトイルトランスフェラーゼ；CACT = カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ

●印=現時点で一次対象疾患としているもの(見逃す確率が低く、早期発見が障害防止・軽減に役立つと考えられる病気)

△印=二次対象疾患(見逃す可能性があったり、治療効果が十分に証明されていないため、現時点では検出対象としている病気)

*印=現行のマススクリーニングで既に対象となっている3疾患

B. 有機酸代謝異常症

4. 有機酸代謝異常症とはどのような病気ですか？

食べ物の中のたんぱく質は、消化・吸収された後、アミノ酸に分解されます。アミノ酸はさらに代謝を受けますが、その過程のどこかの酵素が欠損していると代謝の流れがせき止められ、有機酸という物質が体の中に溜まります。この有機酸が過剰に溜まる病気を、有機酸代謝異常症(有機酸血症)と言います。主な有機酸代謝異常症を3ページの表2に示しました。

有機酸代謝異常症の症状は、哺乳不良、嘔吐、痙攣(不活発さとうとうとする状態)などで、さらに進行すると意識がなくなり昏睡状態となり、はいれんを起こすこともあります。治療が遅れると脳芽胞の内に、死亡することもあります。また、患児の多くに発達・生育の遅れが出てきます。乳児期に発熱・下痢などの感染を契機に症状が出たり、発達の遅れで幼児期に発見されたりする場合もあります。

一般的検査では、アシドーシス^{*2}や高アンモニア血症^{*3}、尿ケトン体陽性^{*4}などの所見が見られます。確定診断は尿有機酸分析や血液のタンデムマス分析で行われます。



5. 有機酸代謝異常症の治療について

①急性期の治療

病気の発症や急に進化したときで、症状が重く生命にかかわる様な時期を急性期と言います。有機酸代謝異常症の急性期にはくったりして呼吸が速くなったり、暴震がもうろうとしてきたり、アシドーシス^{*2}や高アンモニア血症^{*3}などの重い症状を伴います。設備の整った病院に入院し集中治療が必要です。アシドーシスや高アンモニア血症が改善し、点滴が不要となって食事が摂れるようになったら、慢性期の治療に移ります。

②慢性期の治療

アシドーシスが改善し、状態が落ち着いている時期を慢性期と言います。慢性期の治療は食事療法と薬物療法が主なものです。日常的に行うもので、家族の方にも十分に理解していただく必要がありますので、次項で詳しく説明します。



6. お薬にはどのような種類がありますか？



有機酸代謝異常症で使用される薬剤は病気によって異なりますが、主なものを紹介します。

a) カルニチン

体内に蓄積した有害な有機酸は、カルニチンという物質と結合し、尿中に排泄されます。この解毒作用を効率よく行なわせるためにカルニチン（エルカルチン[®]）を服用します。一部の抗生物質（メイアクト[®]、フロモックス[®]、トミロン[®]、オプベネム[®]など）や抗てんかん薬のバルプロ酸ナトリウム（デパケン[®]など）を長期にわたって服用すると、血中カルニチン濃度が低下することがあります。これらの薬を服用する場合は主治医の先生と相談してください。

b) ビタミン B₁₂

メチルマロン酸血症の中にはビタミン B₁₂ がよく効く B₁₂ 反応性メチルマロン酸血症とよばれるタイプがあります。この病型と診断された思見では、大量（例えば通常量の 20 倍以上）の B₁₂ 製剤（ハイコパール[®]など）を服用するだけで症状が改善し、食事療法が不要になる場合もあります。

c) メトロニダゾール

腸内細菌の中にはメチルマロン酸血症やプロピオン酸血症にとって好ましくないプロピオン酸を発生するものがあります。このような腸内細菌を抑えて、身体の中に入るプロピオン酸を減らすために、抗生物質の一種であるメトロニダゾール（フラジール[®]）が投与される場合があります。

d) ビオチン

複合カルボキシラーゼ欠損症という病気では、大量のビオチン（10～40mg/日）を投与すると症状が改善することが知られています。

e) リボフラビン（ビタミン B₂）

グルタル酸血症 2 型の一部には、大量（100～300mg/日）のリボフラビンを投与すると症状が改善する病型があることが知られています。



7. 有機酸代謝異常症の食事療法の考え方



①低たんぱく・高エネルギー食が基本です

慢性期の治療の中心は食事療法です。食事療法の基本は十分なエネルギーを与えることと、食事中のたんぱく質を少なくして有機酸のもとになるアミノ酸（これを前駆アミノ酸と言います）の摂取を制限することです。

②異化作用と同化作用を理解しよう

ヒトが生きたるためにはエネルギーが必要です。食物からのエネルギーが不足すると、身体に蓄えられているたんぱく質や脂肪を分解してエネルギーを作ろうとします。これを異化作用と言います。逆に食事からの十分なエネルギーがある時は、異化作用は抑制され、エネルギーは身体にとって必要な成分を作るために消費されます。これを同化作用と言います（図 2）。食事が摂れない時は異化作用が進み、その結果有害な有機酸やアンモニアが産生され、病状が悪化しやすくなります（図 3）。食事療法の基本は、異化作用を抑えて、同化作用を進めることです。

③特殊ミルクはなぜ必要ですか？

たんぱく質の制限は有害な前駆アミノ酸を減らすために行いますが、厳しい制限が行われる場合は必要な必須アミノ酸^①の摂取までも不足します。この不足する必須アミノ酸や栄養素を補うために用いられるのが特殊ミルクです。現在 20 種類以上の特殊ミルクが供給され、主治医はその病気に適した特殊ミルクを選択します。特殊ミルクは必要があれば生涯続けます。

自然たんぱく（食品や母乳、調製粉乳からのたんぱく質）やエネルギーの摂取量は、体重の伸びや検査値を参考に決められます。具体的な食材や量の決定も患児ごとに工夫する必要があるので、主治医、管理栄養士とよく相談してください。





図2：食事が摂れない時の異化作用と同化作用

食物由来のエネルギーが十分にある時は異化は抑制されます。このエネルギーは同化作用や身体の新陳代謝を維持するのに消費されます。

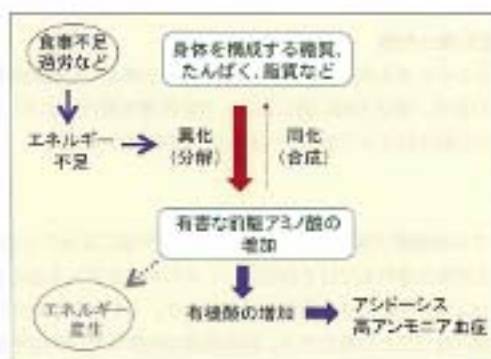


図3：食事が摂れず、異化作用が進んだ状態（有機酸代謝異常症の場合）

食事が十分摂取出来ず、異化作用が進むと身体を構成するたんぱくや脂質が分解され、有害な前駆アミノ酸や有機酸が増加します。その結果有機酸代謝異常症では有害物質が増加し、生命を脅かすアシドーシス発作、高アンモニア血症が引き起こされます。



8. 食事が摂れない時は要注意！

状態が安定していて食事が十分摂取出来ている時は、異化と同化はバランスがとれていますが（8ページの図2）。しかし、発熱によって体力が消耗したり、嘔吐・下痢などで十分に食事が摂れなくなったりした時は、7の「食事療法の考え方」で述べたように異化作用が進み、有害な有機酸がたかさん発生してしまうので状態が悪くなります（8ページの図3）。

①食事が十分に摂れない時

発熱時などは、異化作用が進行するのを防ぐためブドウ糖や特殊ミルクを用いていつもより多くのエネルギーを補給します。市販のゼリー状エネルギー飲料（たんぱくを含まないもの）*は、エネルギー補給に便利です。発熱があっても食事・水分が摂れている時は、あわてる必要はありません。食事がいつもの半分以下の時や、嘔吐に下痢を伴う時は、ぐったりして元気がなくなり、アシドーシス発作を起こす危険性が高くなりますのですぐに受診し、点滴でブドウ糖を補給してもらいましょう。数日間で回復しない場合は高濃度のブドウ糖液の点滴も必要になりますので、入院治療が原則です。早めに医療機関を受診しましょう。

②インフルエンザなどに罹った時

インフルエンザをはじめとする高熱を伴う感染症に罹った時は、有機酸代謝異常症にとって大きなリスクとなります。調子の良い時に是非、予防接種を受けるようにしてください。インフルエンザに罹った時は抗インフルエンザ薬の投用をお勧めします。

③食欲不振のある時

発熱や嘔吐が無くても有機酸代謝異常症患児には、食欲不振になることがよくあります。食事が十分でないが発育が遅れるだけではなく、エネルギーが不足するので異化作用が進行し、重篤なアシドーシス発作を起こす危険性が高まります。その場合は鼻から栄養チューブを挿入して経管栄養を行なうことがあります。経管栄養が長期に及ぶ時は手術でお腹に開いた通じる穴を開け（これを胃瘻とよびます）、そこから栄養チューブを挿入し経管栄養を行うこともあります。

*例えば、「フィダーinゼリー エネルギーイン」（森永製菓）や「エネルギーFAST BREAKゼリー」（大塚製菓）などがあります。

9. 「最軽症型」の有機酸代謝異常症と診断された方へ

タンデムマス・スクリーニングで発見される有機酸代謝異常症の一部には、診断時に症状がない、いわゆる「最軽症型」の症例があります。このタイプの症例は尿中にごく少量の有機酸を認めるのみで、発熱症状が出るかどうかも分かっていません。一種の体質と考えている専門家もいます。しかし、最軽症型でもアシドーシス発作が起こる可能性は否定できませんので、発熱や嘔吐・下痢症のため食事も十分に取れず元気が無い時は主治医を受診しましょう。血中カルシウム濃度が低い場合は、最軽症型でもカルシウムを服用することがあります。最軽症型症例が将来発症することがあるかどうかを確かめるためには、経過や状態を長期的に追跡調査する必要があります。



C. 脂肪酸代謝異常症



10. 脂肪酸代謝異常症とはどのような病気でしょうか？

①脂肪酸の代謝とエネルギー産生

ヒトは食事由来の栄養素より生命維持に必要なエネルギーを産生しますが、絶食が続いた時には体内の糖質、たんぱく質、さらには脂肪を分解してエネルギーを作ろうとします（「7. 有機酸代謝異常症の食事療法の方針」参照）。脂肪酸代謝異常症の症例では脂肪からエネルギーを作り出す過程（これを脂肪酸β酸化経路といいます）に障害があるため、空腹時や運動時にエネルギー不足に陥ってしまいます。主な脂肪酸代謝異常症を3ページの表2に示しています。

②脂肪酸代謝異常の症状

脂肪酸代謝異常症の症状で多いのは、発熱時や絶食が続いた時におこるけいれんや意識障害です。重症では、今まで元気であったのに突然死をすることがあります。また、筋力低下、筋痛、息苦しさ(心不全)などといった病状で発症することもあります。病状はエネルギーを必要とする運動時に現れるのが特徴です。病状が進行すると筋肉が壊れ、横紋筋融解症という合併症を生じ、尿の色が赤褐色になります。腎臓の障害をおこす危険性がありますので、疑われた場合は大量の点滴をして腎障害を予防します。ごく一部ですが、新生児期より心臓障害が急速に進行する最重症型も知られています。

③確定診断

一般的検査で、低血糖^{*6}、アシドーシス^{*7}、高アンモニア血症^{*8}、肝機能障害やクレアチンキナーゼ(CK)^{*9}の上昇などが特徴です。特に低血糖にもかかわらずケトン体^{*4}が低値であることが多いのが特徴で、診断する上で参考になります。症状のない時は検査で異常が見られないことも多く、見過されることもあります。確定診断は血液のタンデムマス分析や尿有機酸分析で行いますが、最終的には遺伝子検査や酵素活性の測定が必要な場合もあります。

●タンデムマス・スクリーニングで脂肪酸代謝異常症と診断された方へ

タンデムマス・スクリーニングで発見される脂肪酸代謝異常症の多くは最軽症型です。しかし、発熱時や食事が取れない時は油断せず早めに病気を受診し、検査、治療を受けるようにしてください。

11. 脂防酸代謝異常症の治療について



①急性期（けいれん、意識障害や症状のある時）の治療

脂防酸代謝異常症の急性期にはけいれんや意識障害、筋痛などの筋症状がよく見られ、入院治療が必要です。低血糖やCKが高値の場合は、改善するまで十分なブドウ糖の点滴を行います。けいれんが長時間続き、意識障害が改善しないなどの重い症状を伴う場合は、脳の障害を予防するため集中治療が必要となります。

②慢性期（状態が落ち着いている時）の治療

長時間の絶食を避けることと食事療法が中心です。次項で詳しく述べます。



12. 脂防酸代謝異常症では長時間の空腹を避けるのが重要です



既に述べた通り、ヒトは絶食が長く続き、エネルギー不足になると異化作用が進み、身体構成成分を分解してエネルギーを作ります。しかし、脂防酸代謝異常症では筋肉から十分なエネルギーを産生できないので、絶食が続くとエネルギー不足に陥り低血糖、筋痛、アシドーシス^{※2}などの症状が出現します（図4）。そのため長時間の空腹を避ける事が最も重要です。表3に年齢別推奨食事目標の目安を示します。

発熱や嘔吐・下痢などで十分食事が摂れない時は一大事です。脂防酸代謝異常症では、発熱時や長時間食事をとってない時に症状が出る事が知られています。発熱時は普段よりエネルギー必要量も増えるので、十分なエネルギー摂取が必要です。糖質はエネルギー源として重要で、体調の悪いときには糖質の入っている甘いものをまず摂取しましょう。果汁やブドウ糖の入ったイオン飲料（エネルギーゼン[®]、ポカリスエット[®]など）、ゼリー状エネルギー飲料（ウイダーinゼリー[®]エネルギーインなど）もエネルギー補給に便利です。経口摂取が出来ない時は、ためらわずに受診しブドウ糖の点滴を受けましょう。普段から医療機関との連絡を密に保つことが重要です。



表3：脂質代謝異常症児の食事間隔の目安

年齢	食事間隔の目安
新生児期	3時間以内
6ヶ月まで	4時間以内
1歳まで	6時間以内
3歳まで	8時間以内
3～4歳以上	10時間以内

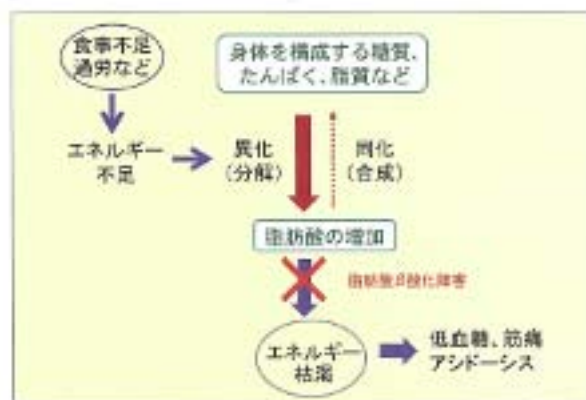


図4：食事が摂れず、異化作用が進んだ状態（脂質代謝異常症の場合）

食事が摂れない状態が長く続いた場合、身体に蓄えられた脂肪から脂肪酸が作られ、この脂肪酸がβ酸化を受けてエネルギーを産生します。脂質代謝異常症ではこのβ酸化経路に異常があるため、エネルギーが獲得できず、空腹時にエネルギー枯渇状態になり低血糖、筋痛、アシドーシスなどの症状が出現します。



13. 脂質代謝異常症の食事療法の考え方

脂質は栄養の主要成分で、構成する炭素の数により長鎖、中鎖、短鎖脂肪酸に分類されています。

①長鎖脂肪酸代謝異常症に対する食事

このうち長鎖脂肪酸の代謝異常症（3ページの表2の VLCAD、TFPI(LCHAD)、CPT1、CPT2、CACT の各欠損症）では、長鎖脂肪酸を制限する必要がありますが、エネルギー源として吸収の良い中鎖脂肪酸(MCT)を利用することができます。乳児期は MCT を含んだ特殊ミルクの MCT フォーマー（明治 721）を母乳や調製乳（ふつろの粉ミルク）と混ぜて与えます。通常 MCT フォーマーとの比率は 1:1 で開始しますが、低血糖が現れる場合は MCT フォーマーの割合を多くします。離乳期以降は調理に MCT 油を用いたり、市販の MCT 油を使用した菓子類などを利用したりすることもできます。また長鎖脂肪酸の代謝異常症では離乳期以降低脂肪食にします。具体的には長鎖脂肪酸摂取量が総カロリーの 5-10%以下になるように食品を選択します。

②中鎖脂肪酸代謝異常症には MCT は使いません

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症やグルタル酸血症 2 型のように、中鎖脂肪酸の代謝経路に影響がある病気では、MCT を使用しないように注意してください。

③その他

脂質代謝異常症の食事療法は一般に、「低脂肪高炭水化物食」ですが、症状によって程度は異なります。管理栄養士さんと相談して食事療法を行いましょう。初食は元来低脂肪食ですので、是非和食中心の食生活にしてください。



14. 脂質代謝異常症で使われる お薬と運動について



①お薬について

脂質代謝異常症では血液中のカルニチンが低下しやすいことが知られています。血液中のカルニチンが低下している場合は、カルニチン（エルカルチン[®]錠）を投与します。カルニチンは蓄積した有害物質と結合し、体外へ排泄する働きがあります。

全身性カルニチン欠乏症は他の脂質代謝異常症と異なり、食事療法は不要で大量のカルニチンを服用するだけで症状が改善します。

②運動時の注意事項

運動する場合は低血糖にならないようこまめに糖質でエネルギーを補給します。ここでもブドウ糖の入ったイオン飲料（エネゲン[®]、ポカリスエット[®]など）、ゼリー状エネルギー飲料（ウイダーinゼリー[®]エネルギーインなど）は有効です。

また筋肉をこらさないよう適宜休憩をとるようにします。マラソンや登山など長時間筋肉を使ってエネルギーを消費していくスポーツもなるべく避けた方がよいでしょう。症状の軽重は病気の種類や個人の体質によって異なりますので、よく主治医と相談しましょう。



D. 有機酸・脂肪酸代謝異常症の遺伝の知識

①病気と遺伝

ほとんどの有機酸・脂肪酸代謝異常症は、ある一つの酵素の働き（活性）が生まれつき低下しているために起こります。酵素の設計図が遺伝子です。遺伝子は染色体の上ののっています。染色体は性別に関係する性染色体とそれ以外の常染色体からなります。染色体は2本で一組になっており、それぞれ両親から1本ずつ受け継ぎます。

②保因者とは

有機酸・脂肪酸代謝異常症の症状がある家系の典型的な遺伝の様式を図5に示します。この図では病気の原因になる遺伝子を正常、変異1、変異2と表わしています。変異を持つ遺伝子から作られる酵素は活性が低下します。父親と母親では2つ持つ遺伝子のうち片方には変異がありますが、もう一方は正常で、このような組み合わせを保因者と言います。

③常染色体劣性遺伝

この両親から生まれる子どもの遺伝子の組み合わせは4通りあります。図5に示した様に子1は正常、子2と3は両親と同じ保因者です。子4の場合は、両方とも変異を持った遺伝子を受け継ぎ、活性を持たない酵素が作られるので患者となります。この両親から患者が生まれる確率は1/4で、常染色体劣性遺伝と言います。

④ヒトは皆何らかの遺伝病の保因者です

ヒトの体には必要な遺伝子が2万以上もあると言われていて、誰でも必ず5～10の遺伝子に変異を持っているといわれ、人類は全員何らかの遺伝病の保因者と考えられています。保因者自身は病気にならないので、そのことに気がつかないだけです。遺伝病は決して珍しいものではなく、身近な病気と言うことができます。

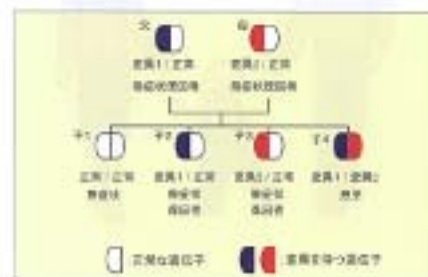


図5：常染色体劣性遺伝病の典型的な家系図
説明は本文参照。

E. 有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者家族ネットワークの紹介

有機酸・脂肪酸代謝異常は頻度の少ない稀少疾患であるため、専門にしている医師でも診たことの無い病気がたくさんあります。専門病院でさえも実際に診る患者数は数人ですので、ネットワークを作って情報交換し、全国各地で患者が生まれてもコンサルト出来る体制を作ることが不可欠です。また現在多くの患者会も発足し、相互交流や情報交換を行い難病のこともたちや家族の支えになっています。

以下に有機酸・脂肪酸代謝異常症に関係の深い3つの患者会を紹介しますので、一度ホームページをご覧ください。

- ひだまりたんぼぼ（プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症のホームページ）

<http://pa-mma.web5.jp/>

- PKU ネット（フェニルケトン尿症親の会連絡協議会）

<http://www.japan-pku.net/>

- 難病のこども支援全国ネットワーク（全国の各種患者団体へのリンクあり）

<http://www.nanbyonet.or.jp/>

その他有用なサイト

- 特殊ミルク事務局

有機酸・脂肪酸代謝異常症の治療指針や食事療法についての情報が得られます（医師向け）。

<http://www.boshiaikukai.jp/milk.html>

- こども健康倶楽部

国立成育医療研究センター研究所 原田正平先生が解説しているホームページ。フェニルケトン尿症をはじめ様々な有機酸代謝異常症についても掲載する予定。

<http://kodomo-kenkou.com/>

- 小児慢性特定疾患治療研究事業（厚生労働省）

特定の小児慢性疾患の治療の確立と普及を図り、患者の医療費負担軽減に資する補助事業。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken05/index.html>

専門用語の解説

※1 酵素：

代謝が正しく進むために必要な物質が酵素（図1参照）です。酵素は体の中にたくさんの種類があり、様々な代謝がうまく進むように働いています。先天代謝異常症の多くは酵素の働きが生まれつき低下しており、その結果障害がもたらされます。

※2 アシドーシス：

身体は常に酸性にもアルカリ性にも傾かないように調節されています。しかし、有機酸代謝異常症では酸性物質が過剰に蓄まるため血液が酸性に傾きます。血液が酸性に傾いた状態をアシドーシス（酸血症）と言います。

※3 アンモニア：

アミノ酸が分解されてアンモニアが作られます。アンモニアは身体にとって有害なので、肝臓で速やかに尿素という物質に変換され尿中へ排泄されます。しかし、有機酸代謝異常症ではこの働きが弱いため、しばしば血液中のアンモニアが上昇します（高アンモニア血症と言います）。高アンモニア血症は脳に障害を引き起こしますので、速やかに下げる必要があります。

※4 ケトン体：

絶食が続く食事からのエネルギー補給が不足した時に、それを補うために体内の脂肪が分解され、ケトン体を作られます。有機酸代謝異常症ではアシドーシスや脱水（7、「食事療法の考え方」参照）が進んだ状態の時に増殖し、尿中に大量に排泄されます。尿検査で簡単に調べることが出来ます。有機酸代謝異常症で尿ケトン体が陽性時は要注

意です。脂肪酸代謝異常症ではケトン体が発生されにくいので、絶食が続いても尿ケトンは無個性～陰性にとどまります。

※5 必須アミノ酸：

身体の中で作られないため、食事から補わなくてはならないアミノ酸のことです。現在リジン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、バリン、スレオニン、トリプトファン、ヒスチジンの9種類が知られています。有機酸代謝異常症に用いる特殊ミルクは一部の必須アミノ酸を含んでいないので、必ず母乳や一般調整粉乳、食卓と併用します。

※6 血糖：

血液のブドウ糖濃度のことです。有機酸代謝異常症では絶食状態が続くと容易に低血糖発作を起こします。子どもの場合通常 40～60mg/dl 以下の値を低血糖としますが、低血糖症状が起こる血糖値は個人差があります。症状は初期には空腹感、冷や汗、顔面蒼白、ふるえ、動悸、頭痛などが起こり、進行すると意識障害、けいれん、昏睡に陥ります。有機酸代謝異常症では低血糖時にもケトン体が増加しないのが特徴です。

※7 クレアチンキナーゼ：

筋肉に存在する酵素でCKと略されます。筋肉が障害を受けた時に血液中に出現し、血液中の濃度が上昇します。脂肪酸代謝異常症では、食事が摂れない時や運動時にしばしば障害が生じ、筋肉が壊れます（横紋筋溶解）。血中CKを測定することでその程度を把握することができます。

タンデムマスを導入した新生児マススクリーニング
有機酸・脂肪酸代謝異常症って何？
一般向けガイドブック

発 行：平成 23 年 2 月

発 行 所：厚生労働省科学研究
（医学研究費助成等次世代育成基礎研究事業）研究課

編集責任者：筑波大学医学部小児科 山口清次

代 理 所：有友会社ナガセコ印刷
出雲市下橋町 360 TEL. 0853) 78-2408