

成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討

山田 健治^{1)*} 長谷川有紀¹⁾ 吉川 陽子²⁾ 高橋 知男¹⁾
 小林 弘典¹⁾ 虫本 雄一¹⁾ Jamiyan Purevsuren¹⁾ 山口 清次¹⁾

要旨：成人後に発症する先天代謝異常症（inborn errors of metabolism, IEM）はまれと考えられているが，詳細は不明である．2001 年から 2010 年に当科で，成人後に診断された IEM について臨床経過や予後を検討した．IEM と診断した 386 例のうち 24 例が成人後に診断された．そのうち成人期の発症例は 15 例あった．疾患の内訳はアルカプトン尿症 11 例，その他の有機酸代謝異常症 6 例，尿素サイクル異常症 4 例，脂肪酸代謝異常症 3 例であった．IEM の成人例はまれであるが，発症時期にかかわらず，診断の遅れが患者 QOL の低下に繋がる．原因不明の発達遅滞や退行例などでは，成人であっても IEM を念頭においた検索が必要である．

（臨床神経 2013;53:191-195）

Key words：先天代謝異常症，成人発症，尿中有機酸分析，タンデムマス，重症心身障害者

はじめに

近年，質量分析などの診断技術の進歩により有機酸・脂肪酸代謝異常症と診断される患者は増えつつある．先天代謝異常症（inborn errors of metabolism, 以下 IEM）は一般に新生児期から乳幼児期に発症することが多いと考えられてきたが¹⁾，成人後に発症した症例^{2)~4)}や小児期から症状に気づかれながら，成人後にはじめて診断される症例⁵⁾があることもわかってきた．

しかし，成人後に診断された IEM の詳細はまだ不明な点が多い．われわれは早期診断による予後の改善を目的として，島根大学小児科で診断にかかわった有機酸・脂肪酸代謝異常症の成人例について臨床的に検討した．

対象と方法

2001 年 1 月から 2010 年 12 月の 10 年間で，島根大学に質量分析依頼のあった有機酸・脂肪酸代謝異常症のうち，診断時に 20 歳以上であった症例を対象とした．アシルカルニチン分析（タンデムマス分析）や尿中有機酸分析，遺伝子検索などで IEM と診断，もしくは強くうたがわれた症例に対し，主治医へのアンケートから発症年齢，初発症状，家族歴，既往歴，現症，検査値，予後を調査し，質量分析所見などを併せて検討した．

本研究は施設内倫理委員会の承認を 2012 年 6 月にえている．

結 果

アシルカルニチン分析，尿中有機酸分析や遺伝子検索によって IEM と診断，もしくは強くうたがわれた症例は 386 例あった．発症時の年代は，新生児期から乳幼児期（0～6 歳）発症例が 292 例（76%），学童期から思春期（7～19 歳）発症例が 11 例（3%），成人期発症例（20 歳以上）が 15 例（4%），無症状で診断された症例が 50 例（13%），不明が 18 例（5%）であった（Table 1）．

成人後に発症した 15 例以外に，小児期から症状に気づかれながら成人後に診断されたものが 8 例，未発症の成人例が 1 例あり，成人期に診断された症例は計 24 例（全体の 6.2%）であった．

成人期診断例の疾患の内訳はアルカプトン尿症 11 例，2-ヒドロキシグルタル酸尿症（2HGA）3 例，尿素サイクル異常症うたがい 2 例，メチルマロン酸血症（MMA），3-メチル

Table 1 Age at onset of IEM.

Age at onset (years)	Number (%)
0～6	292 (75.6)
7～19	11 (2.8)
20～	15 (3.9)
asymptomatic	50 (13.0)
unknown	18 (4.7)
total	386

*Corresponding author: 島根大学医学部小児科〔〒 693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1〕

¹⁾ 島根大学医学部小児科

²⁾ 小倉医療センター小児科

（受付日：2012 年 2 月 17 日）

Table 2 Clinical features of IEM detected at adulthood.

Diagnosis	Age at onset (years)	Age at diagnosis (years)	Sex	Family history	First symptom	Other findings	Abnormal laboratory test*	Neurological outcome
Organic acidemia								
① Alkaptonuria	infant	54	M	+	dark urine	ochronosis	+	normal
	infant	59	M	+	dark urine	arthritis, ochronosis	-	normal
	30's	42	M	+	arthritis	disc hernia	-	normal
	47	65	M	-	spondylitis	dark urine, ochronosis	+	normal
	54	56	M	-	arthritis	dark urine, ochronosis	+	normal
	unk	56	M	-	spondylitis	dark urine, ochronosis	-	normal
	unk	59	M	unk	arthritis	dark urine, ochronosis	-	normal
	unk	65	M	+	arthritis	ochronosis	-	normal
	unk	66	F	+	dark urine	unk	-	normal
	67	81	M	unk	spondylitis	ochronosis	-	dysmobility
② 2HGA	68	68	M	unk	dark urine	bone fracture	unk	normal
	infant	43	F	-	mild MR	dystonia	-	progressive MR
	infant	44	F	+	MR	dystonia, tremor	-	gait difficulty
③ MMA	infant	69	F	+	MR	hypotonia, dystonia	-	gait difficulty
	74	74	M	unk	fatigue	macrocytic anemia	-	normal
④ 3MGA	53	55	F	+	syncope	incontinence, ataxia	-	mild MR
⑤ MCC deficiency	asymptomatic	21	F	unk	none	family screening	-	normal
Urea cycle disorders								
⑥ OTC deficiency	52	52	M	unk	syncope	hyperammonemia	+	died
⑧ UCD(suspected)	infant	24	M	-	MR	heart and renal failure	+	severe MR
	28	28	F	+	disorientation	hyperammonemia	+	normal
⑦ HHH syndrome	infant	31	F	-	mild MR	hyperammonemia	+	progressive MR
Fatty acid oxidation disorders								
⑨ GA2	40's	58	M	+	muscle pain	hypotonia, rhabdomyolysis	+	normal
⑩ GA2 (suspected)	infant	24	M	-	MR	rhabdomyolysis	+	gait difficulty
⑪ VLCAD deficiency	20's	54	M	+	rhabdomyolysis	muscle pain	+	normal

M: male, F: female, unk: unknown, +: positive, -: negative, MR: mental retardation, 2HGA: 2-hydroxyglutaric acidemia, MMA: methylmalonic acidemia, 3MGA: 3-methylglutaconic acidemia, MCC deficiency: 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, OTC deficiency: ornithine transcarbamylase deficiency, HHH syndrome: hyperammonemia, hyperornithinemia, homocitrullinemia syndrome, GA2: glutaric acidemia type 2, VLCAD deficiency: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, *: metabolic acidosis, hyperammonemia, elevation of creatine kinase, or ketonuria

グルタコン酸尿症 (3MGA), 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC) 欠損症, オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症, hyperammonemia, hyperornithinemia, homocitrullinemia syndrome (HHH 症候群), グルタル酸尿症 2 型 (GA2), GA2 うたがい, 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症がそれぞれ 1 例ずつであった (Table 2).

各症例の概略について以下に述べる. なお, 各疾患の詳細については成書を参考にされたい⁶⁾⁷⁾.

1) アルカプトン尿症の 11 例のうち, 2 例は小児期から黒色尿に気づかれていた. 一方, 他の 9 例は成人後に関節痛や黒色尿, 手術中の ochronosis を契機にアルカプトン尿症がうたがわれ, 尿中へのホモゲンチジン酸の著明な排泄があり確定診断された. いずれの症例も知的障害はないが, ほとんどの症例で手術を要する程の中〜重度の関節炎がみとめられた. また, 1 例は脊椎炎が進行し運動障害の後遺症をみとめた.

2) 2HGA の 3 例は, いずれも小児期から知的障害を指摘されていたが, 30 ~ 40 代ごろから進行性のジストニアをみとめたことを契機に代謝検査を受け, 尿中への 2-ヒドロキシグルタル酸の異常排泄をみとめ診断された. このうち一人は診断にいたるまでに知的障害の増悪があり, 他の二人もジ

ストニアが増悪し歩行困難となった.

3) MMA の 1 例は 74 歳で巨赤芽球性貧血を契機に代謝検査を受け, 尿中へのメチルマロン酸の排泄増加から診断された. 本症例は巨赤芽球性貧血以外の病状の詳細は不明である.

4) 3MGA の 1 例は家族歴に両親のいとこ婚があり, 私立短期大学を卒業したが, 幼児期から発育発達がやや悪く運動や勉強は苦手という既往歴があった. それまで日常生活には問題なかったが, 52 歳頃からボーっとすることが多くなり, 徐々に尿失禁や転倒をくりかえすようになった. 55 歳に尿中有機酸分析で 3-メチルグルタコン酸の排泄増加により診断されたが, この時には知的退行も進展していた.

5) 尿素サイクル異常症: OTC 欠損症の 1 例は, 家族歴, 既往歴に特記事項がなく, 52 歳で突然の意識障害と著明な高アンモニア血症をみとめた. 尿中有機酸分析でオロット酸とウラシルの異常排泄をみとめ, 血中アミノ酸分析で異常をみとめなかったことで診断にいたったが, 治療に反応せず早期に死亡した.

尿素サイクル異常症のうたがいの 2 例のうち 1 例は男性例で新生児期から水頭症や発達遅滞を指摘されており, 24 歳の診断時には心不全や腎不全, 重度の知的障害をみとめてい

た。もう一方は28歳女性例で見当識障害をとまなう高アンモニア血症で急性発症した。この患者自身の既往歴には問題なかったが、いところ尿素サイクル異常症を発症していた。この2例は共に尿中有機酸分析でオロット酸、ウラシルの排泄増加があり尿素サイクル異常症のうたがいと診断されたが、アミノ酸分析や遺伝子診断にはいたらず、最終的に確定診断できなかった症例である。

6) HHH 症候群の1例は、乳児期から軽度の知的障害があり、高アンモニア血症が遷延することを契機に31歳で代謝検査を受けた。一般的にHHH 症候群は尿中有機酸分析で異常をみとめないが、本症例では偶発的にオロット酸の軽度排泄増加をみとめ、当初は尿素サイクル異常症がうたがわれた。その後、血中アミノ酸分析などの精査の結果から、最終的にHHH 症候群と診断された。しかし、診断時にはジストニアや知的障害が乳児期よりも進行していた。

7) 脂肪酸代謝異常症：GA2の1例は弟に原因不明の突然死の家族歴があった。40代頃から筋肉痛が出現し、感冒などを契機に横紋筋融解症をくりかえしていた。58歳でアシルカルニチン分析を受け、広範なアシルカルニチンの上昇をみとめたことからGA2がうたがわれた。遺伝子検査で、*ETFDH* 遺伝子にホモ接合変異 (P456L) をみとめ確定診断された。

GA2 うたがいの症例は幼少期から発達遅滞があり、20歳頃から筋肉痛や横紋筋融解症をくりかえし歩行困難となった。アシルカルニチン分析で広範なアシルカルニチンの上昇をみとめたことからGA2が強うたがわれたが、遺伝子解析や酵素学的診断がおこなえず確定診断はえられていない。

VLCAD 欠損症の1例は、姉と弟が幼少期に死亡している家族歴があり、本人は20代に横紋筋融解症を発症した。40代になり横紋筋融解症をくりかえすことから脂肪酸代謝異常症をうたがわれ、遺伝子検査で *ACADVL* 遺伝子にホモ接合変異 (K264E) をみとめ診断された。

8) MCC 欠損症の1例は未発症例である。21歳の時に出産した長男が新生児タンデムマススクリーニングで同疾患をうたがわれたことを契機に、本人も代謝検査を受け、アシルカルニチン分析で3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) の上昇を、尿中有機酸分析で3-メチルクロトニルグリシンの上昇をみとめ診断にいたった。最終的には兄は正常であることが確認された。

考 察

今回検討した成人後に診断した IEM の割合は6.2%で、過去の報告¹⁾⁸⁾と類似したものであった。しかし、アルカプトン尿症を除けば、幼少期から発症した症例もふくめて成人例の多くは知的障害や高アンモニア血症などの非特異的な症状で発症しており、原因不明の発達遅滞や劇症型の肝不全などと診断されて見過ごされている症例があるものと推測される。

とくに脳性有機酸血症⁹⁾といわれる2HGAや3MGA、MCCなどは見逃されやすい。これは一般的な先天代謝異常症でみ

とめられる代謝性アシドーシスや高乳酸血症、低血糖、高アンモニア血症といった生化学的な異常をとまなわないことが多いためである。2HGAは進行性の神経症状や発達遅滞を主症状とする疾患^{5)~7)}であり、幼少期から知的退行やジストニアが徐々に進行していくような症例では、念頭に置くべきである。3MGAは尿中に3-メチルグルタコン酸排泄がみとめられる疾患の総称で、臨床症状などからI~IV型に分類される¹⁰⁾。今回検討した3MGAの1例はIV型と考えられる。IV型は一般的に乳児期以降に精神運動発達遅滞などを呈するが、本症例は成人期に発症し、数年で症状が進行するという非典型的な経過であった。一般生化学的検査で異常をみとめず、まれな疾患でもあり、診断は困難であったと推測するが、早期診断ができていれば障害を予防できた可能性がある。本症例は近親婚などの家族歴と神経症状の進行があり、このようなばあいには、成人例であっても、早期に代謝スクリーニングをおこなった方がよいと考える。

一般に先天代謝異常症では発症時期が早いほど重症の傾向があるとされる¹⁾。われわれの検討でも、小児期発症例は、2HGAの3例だけでなく、他の尿素サイクル異常症うたがい、HHH 症候群、GA2 うたがいの症例も、全例で幼少期から発達遅滞をみとめた。診断時には歩行障害や発達遅滞が更に進行しており、診断の遅れも病状の増悪に繋がったと考えられる。一方で、成人期発症例は早期に診断できたMMAや28歳の尿素サイクル異常症うたがいの症例は後遺症もなく、予後良好であった。GA2やVLCAD欠損症のような脂肪酸代謝異常症では、診断にいたるまで長期間を要したものの知的予後は良好であった。この2例は共に横紋筋融解症をくりかえしており、ミオパチー型と考えられた。ミオパチー型は成人期に発症することもある遅発型で¹¹⁾、原則的に知的障害はない。筋生検で異常がないミオパチーの患者や、感冒や空腹を契機に筋肉痛、横紋筋融解症をくりかえしているばあいに、アシルカルニチン分析をおこなうことは診断の一助となる。

しかし、成人期発症例であっても決して予後が良好とはいえない。アルカプトン尿症のばあい、発症時期が不明な症例もあるが、ほとんどの成人期発症例で関節炎の進行をみとめた。黒色尿や関節炎、*ochronosis*などの主要兆候がありながら診断が遅れる傾向にあり、多くは手術が必要となったり歩行困難になるなど、患者QOLが低下していた。幼少期から黒色尿をみとめた2症例の予後は、成人期発症例と大差ないことから、アルカプトン尿症では発症時期による予後の違いはないのかもしれない。しかし、近年はアルカプトン尿症の新たな治療が確立されつつあり¹²⁾、早期診断によって症状の緩和が見込まれる。変形性関節炎と考えられている症例で黒色尿をとまなうばあい、早期の尿中有機酸分析は有用である。

また、OTC欠損症では成人期発症であっても死にいたる可能性がある。本症は一般的に新生期発症が多いが、成人期に発症する男子遅発例や妊娠を契機に発症する成人女性例¹³⁾の報告もある。とくに男子遅発例は生来健康であった人が急激に発症し状態悪化することが多く、発症前診断や早期診断は困難とされる¹⁴⁾¹⁵⁾。われわれが検討したOTC欠損症の1

例は発症後早期に診断できたが救命はできなかった。しかし確定診断ができたことで遺族が納得し、遺伝カウンセリングへの手がかりにもなるなど多くの情報提供が可能であった。この症例のように肝疾患の既往のない高アンモニア血症をみとめたばあいには尿素サイクル異常症も鑑別が必要である。また、OTC 欠損症は X 染色体遺伝のため一般的に女性にくらべ男性例は重篤とされる⁶⁾⁷⁾。われわれの検討した尿素サイクル異常の 3 例は女性 1 例が予後良好で、男性 2 例が予後不良であった。尿素サイクル異常のうたがいの 2 例が OTC 欠損症であったと仮定すると、予後を左右するのは発症時期や早期診断よりも遺伝形式の要素が大きいかもしれない。

結 論

先天代謝異常症の成人例は非常にまれであり、脳性有機酸血症のように診断が難しい症例もある。しかし、小児期から発症し成人期に診断された症例は全例、病状が増悪しており、診断の遅れが患者 QOL を低下させる事が明らかとなった。一方で、一般的に予後良好といわれる成人期発症の先天代謝異常症の中にも、神経症状や運動障害が進行したり、死亡する症例もあった。障害予防・軽減のためにも早期診断、早期治療が望ましい。そのためには、検査値異常がなくとも、原因不明の発達遅滞や進行性の神経症状をみとめる成人患者には、質量分析などの代謝検査をできるだけ早期におこなうべきである。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Hori D, Hasegawa U, Kimura M, et al. Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary acids using GC/MS, instead of mass screening. *Brain Dev* 2005;27:39-45.
- 2) Eriguchi Y, Yamasue H, Doi N, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia with comorbid epilepsy even after liver

transplantation. *Epilepsia* 2010;51:2484-2487.

- 3) Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, et al. Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Ophthalmol* 2009;147:929-933.
- 4) Barth PG, Hoffmann GF, Jaeken J, et al. L-2-hydroxyglutaric acidemia: Clinical and biochemical findings in 12 patients and Preliminary report on L-2-hydroxyacid dehydrogenase. *J Inher Metab Dis* 1993;16:753-761.
- 5) Fujitake J, Ishikawa Y, Fujii H, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria: two Japanese adult cases in one family. *J Neurol* 1999;246:378-382.
- 6) 松本 勇, 坂元正一. 臨床化学診断学. 初版. 東京: ソフトサイエンス社; 1995.
- 7) Scriver CR, Beaudet AL, Sly AS, et al. The metabolic and molecular basis of inherited metabolic diseases. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001.
- 8) Tan IK, Gajra B, Lim MS. Study of inherited metabolic disorders in Singapore—13 years experience. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:804-813.
- 9) 山口清次. 有機酸代謝異常症: 脳性有機酸血症を中心に. 別冊日臨神経症候群 IV 2002:162-168.
- 10) Gunay-Aygun M. 3-Methylglutaconic aciduria: a common biochemical marker in various syndromes with diverse clinical features. *Mol Genet Metab* 2005;84:1-3.
- 11) Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, et al. A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology* 2004;62:2209-2213.
- 12) Introne WJ, Perry MB, Troendle J, et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab* 2011;103:307-314.
- 13) Celik O, Buyuktas D, Aydin A, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency diagnosed in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:1052-1054.
- 14) Yoshino M, Nishiyori J, Yamashita F, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme* 1990;43:160-168.
- 15) Mizoguchi K, Sukehiro K, Ogata M, et al. A case of ornithine transcarbamylase deficiency with acute and late onset simulating Reye's syndrome in an adult male. *Kurume Med J* 1990;37:105-109.

Abstract**Clinical study of organic acidemias and fatty acid oxidation disorders detected in adults**

Kenji Yamada, M.D.¹⁾, Yuki Hasegawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoko Yoshikawa, M.D.²⁾,
Tomoo Takahashi, M.D.¹⁾, Hironori Kobayashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuichi Mushimoto, M.D., Ph.D.¹⁾,
Jamiyan Purevsuren, M.D., Ph.D.¹⁾ and Seiji Yamaguchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Shimane University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

²⁾Kokura Medical Center, Department of Pediatrics

Adult-onset inborn errors of metabolism (IEM) are very rare and their details remain unknown. Diagnosis, age at onset, clinical findings, and outcome of patients with IEM over 20 years old whose diagnosis were made at Shimane University between 2001 and 2010 were investigated. Out of 386 IEM cases identified, 24 cases (6.4%) were diagnosed during adulthood, among which 15 patients were adult onset. There were 11 cases with alkaptonuria, 6 patients with organic acidemia without alkaptonuria, 4 cases with urea cycle disorders and 3 subjects with fatty acid oxidation disorders. Outcome of adult-onset IEM are better than those of child-onset; however, some patients suffered from progressive neurological disorders because of the time lag before the diagnosis are determined after the onset. Blood acylcarnitines and urine organic acids should be analyzed for adult patients with unknown regression or mental retardation for early diagnosis.

(Clin Neurol 2013;53:191-195)

Key words: inborn errors of metabolism, adult-onset, urine organic acids analysis, blood acylcarnitine analysis, handicapped person
