

第 5 章

代 謝 異 常  
に よ る  
急 性 脳 症

第 5 章は Minds 2007 に準拠しており，推奨グレードは xi ページ 表 3 を参照

# 1 先天代謝異常症による急性脳症の特徴

## 推奨

1. 急性脳症は様々な要因によって起こるが、先天代謝異常症においてもしばしばみられ、これらは代謝性脳症 (metabolic encephalopathy) ともいわれる。いくつかの疾患が含まれるが、共通して下記の特徴があげられる **推奨グレード該当せず**
  - 1) 新生児期や小児期に健康と考えられていた児の場合、前兆がないことが多い
  - 2) 脳症早期のサインは軽度の行動変化のみで、気づかれないことも多い
  - 3) しばしば急速に進行し、変動することが多い
  - 4) 限局した神経症状は呈さないことが多い
2. また、急性脳症に加え、下記の症状があるようであれば、背景に先天代謝異常症を疑って検索を進めていく必要がある **推奨グレード B**
  - 1) 感染症や絶食後の急激な全身状態の悪化
  - 2) 特異的顔貌・皮膚所見・体臭・尿臭
  - 3) 代謝性アシドーシスに伴う多呼吸、呼吸障害
  - 4) 成長障害や知的障害
  - 5) 心筋症
  - 6) 肝脾腫(脾腫のない肝腫大、門脈圧亢進所見のない脾腫)
  - 7) 関連性の乏しい多臓器にまたがる症状の存在
  - 8) 特異な画像所見
  - 9) 先天代謝異常症の家族歴

## 解説

図 1 に示すように、先天代謝異常症として発症する急性脳症には、高アンモニア血症、アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病などが含まれる。これらの疾患では上記の推奨 1. にある 1)～4) のような特徴を示すことが多い。また、背景に上記の推奨 2. にある 1)～9) のような症状・所見をもつ小児では、より積極的に先天代謝異常症を念頭においた検索を行う必要がある<sup>1,2)</sup>。

また、先天代謝異常症による急性脳症の早期の徴候として傾眠傾向のみならず行動異常や歩行障害がある。急性や断続的な歩行障害は年長小児における先天代謝異常症による急性脳症の重要な徴候の 1 つである。そのような際には家族歴をはじめとする病歴を詳細に聴取することが重要になってくる。

外傷  
感染  
中毒  
代謝疾患  
けいれん  
血管疾患  
脳構造の異常  
先天性の形態異常  
腫瘍

主要臓器障害  
糖尿病性ケトアシドーシス  
水・電解質異常  
低血糖

#### 先天代謝異常

高アンモニア血症  
(尿素サイクル異常症)  
アミノ酸代謝異常症  
(メープルシロップ尿症、  
非ケトーシス型高グリシン血症)  
有機酸代謝異常症  
脂肪酸代謝異常症  
ミトコンドリア病

図1 急性脳症をきたす疾患

[Clarke JTR. Summary of major causes of acute encephalopathy. In: Clarke JTR, ed. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. 3rd ed, Cambridge: Cambridge University Press, 2006: 53-89. をもとに作成]

図1 中の代表的な脳症を起こす疾患を概説する。

### 高アンモニア血症に関係する疾患

小児において高アンモニア血症を呈する先天代謝異常症は、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病、などがある。このうち尿素サイクル異常症および有機酸代謝異常症はしばしば 1,000  $\mu\text{g/dL}$  を超える高度の高アンモニア血症を呈し、アンモニア値のみでこの2つの疾患を区別することはできない。それでも「血中アンモニアが上昇」し「アニオンギャップが正常」で「低血糖がない」、さらに「BUNが低値」の場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。さらに、アンモニアは重症感染症、薬物・毒物摂取、いくつかの先天代謝異常症(ヘモクロマトーシスなど)を含めた肝機能障害などの際に上昇するため、結果の解釈には注意を要する。また、先天代謝異常症の場合はアンモニアの上昇に比べて肝機能障害はないもしくは軽度であることが多い。

それぞれの詳細に関しては、日本先天代謝異常学会による「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」の尿素サイクル異常症・メープルシロップ尿症(MSUD)・各種脂肪酸代謝異常症の項や、日本ミトコンドリア学会による「ミトコンドリア病診療マニュアル 2017」、ヨーロッパの尿素サイクル異常症診断・管理ガイドライン等<sup>3)</sup>なども参照されたい。

#### 1 尿素サイクル異常症<sup>4-6)</sup>

尿素サイクル異常症は、尿素サイクルの遺伝的障害に基づく、構成酵素の機能障害により高アンモニア血症を呈する。尿素サイクルの概要を図2に示す。尿素サイクルにかかわる酵素として、カルバミルリン酸合成酵素1(CPS1)、オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)、アルギニノコハク酸合成酵素(ASS)、アルギニノコハク酸リアーゼ(ASL)、アルギナーゼ1(ARG1)、N-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)、オルニチンシトルリンアンチポーター1(ORNT1)があげられる。それぞれの欠損により CPS1 欠損症(MIM #237300)、OTC 欠損症(#311250)、シトルリン血症I型(#215700)、アルギニノコハク酸尿症(#207900)、アルギニン血症(#207800)、NAGS 欠損症(#237310)や高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症(HHH)症候群(#238970)をきたす。以下、いくつかの尿素サイクル異常症を概説する。

OTC 欠損症はX連鎖遺伝であり、男児は新生児期に重症で生命に危険を及ぼす高アンモニア血症を呈する。症候性保因者の女児は小児期後期に食事が摂れない、発育障害、断続的な歩行障害、断続的な脳症を呈することがある。急性脳症を発症し、脳に不可逆的なダメージを受けてはじめて診断に至ることもある。また、40歳以降に進行性高アンモニア血症性脳症を呈する成人発症型

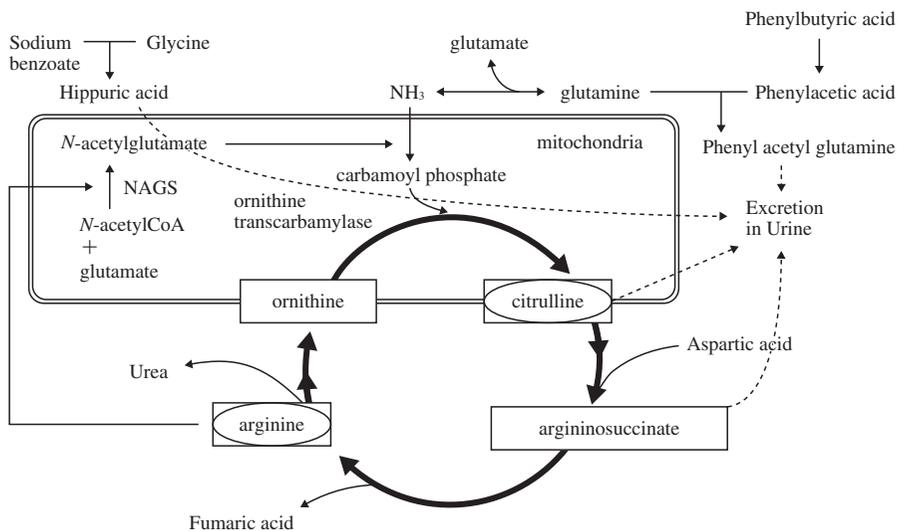


図2 尿素サイクルマップ

OTC 欠損症も存在する。それまで全く健康であり、感染や手術などを契機に急速に昏睡となり死亡することも多い。

シトルリン血症(古典型)は常染色体潜性(劣性；AR)遺伝であり、新生児期に高アンモニア血症を呈することが多い。アミノ酸分析にて OTC 欠損症との区別が容易につく。シトルリン欠損症は成人においては成人発症 II 型シトルリン血症(CTLN2)として感染、薬物、アルコール摂取により急激に高アンモニア血症、急性有機酸脳症候群、失見当識、せん妄、昏睡となり急速に悪化して死に至ることもある。

リジン尿性蛋白不耐症は新生児後期や小児期早期に高アンモニア血症性脳症を起こしたり、成長障害、肝腫大、凝固異常、肺疾患や腎疾患などを伴ったりする全身の2塩基アミノ酸トランスポーターの異常である。血中アルギニン、オルニチン、リジンが著明に低下し、尿中アルギニン、オルニチン、リジンが著明に上昇する。

## アミノ酸代謝異常症

### 1 メープルシロップ尿症(ロイシン脳症)<sup>7)</sup>

MSUD は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、スクリーニング見逃し症例の報告はほとんどない。新生児期に急性脳症として発症することがあり、新生児マススクリーニングの結果を確認することが必要であるが、結果が出る前に発症することもある。

分枝鎖アミノ酸(BCAA)であるバリン、ロイシン、イソロイシンは分枝鎖アミノトランスフェラーゼによりアミノ基転移反応を受けて、分枝鎖ケト酸(BCKA)であるαケトイソ吉草酸、αケトイソカプロン酸、αケトメチル吉草酸にそれぞれ変換される。さらに、BCKA は分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体によってアシル CoA であるイソブチリル CoA、イソバレリル CoA、αメチルブチリル CoA へと変換される。MSUD では、分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常により、BCAA であるバリン、ロイシン、イソロイシン由来の BCKA の代謝が障害される。この酵素は E1α、E1β、E2、E3 の4つの遺伝子によってコードされる複合体であり、いずれの異常も AR の遺伝形式を示す。E3 はピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)、αケトグルタル酸脱水素酵素複合体とも共通のサブユニットであるため、その異常では高乳酸血症、αケトグルタル酸の上昇も認める。

中枢神経症状は血中ロイシン濃度に相関することが知られており、ロイシンおよびそのアミノ基転移産物の2-オキソイソカプロン酸が蓄積することによる障害と考えられている。血中アミノ酸

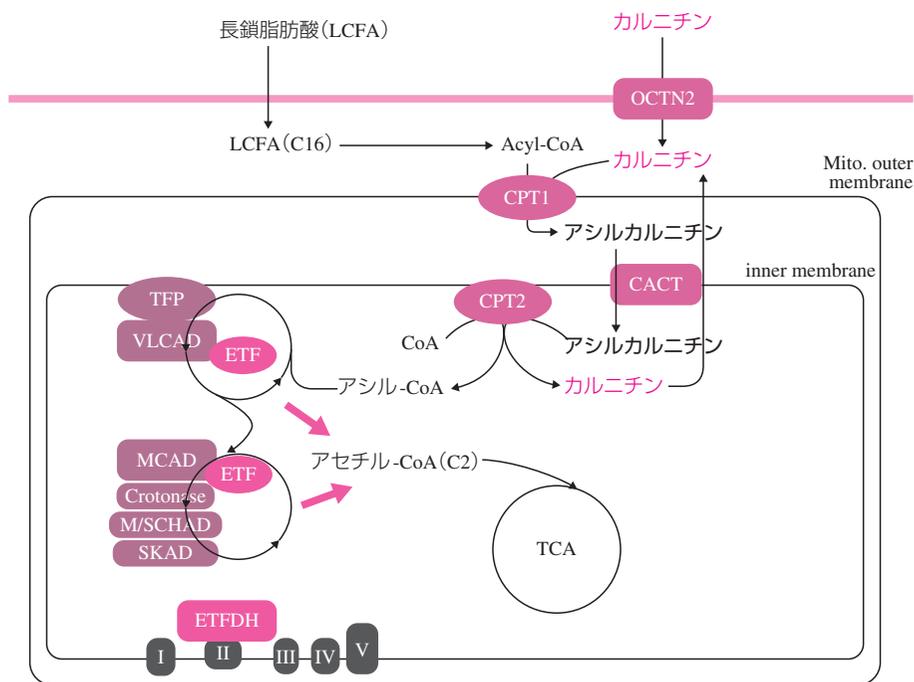


図3 脂肪酸β酸化マップ

分析にてロイシン、インロイシン、バリン、アロイソロイシン(MSUD に特徴的)の増加を認める。

### 脂肪酸代謝異常症

脂肪酸β酸化の概要を図3に示す。脂肪酸代謝異常に基づく急性脳症は、Reye 症候群またはReye 様症候群として発症することが多い。脂肪酸代謝異常症のなかで有名なものには中鎖アシルCoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症がある。MCAD 欠損症は、アシルCoA のなかでも中鎖(炭素数4~10)の直鎖の脂肪酸を代謝するMCAD の欠損である。3~4 歳以下の、急性発症までは何ら特徴的所見や既往をもたない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様/Reye 様症候群様の症状を呈する。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群(SIDS)の一因として知られている。しかし、無症状で成人に達する例も存在し、タンデム質量分析計を用いた新生児マススクリーニングで発見されれば、飢餓を避ける食事指導でほぼ完全に発症予防ができる。また、長鎖脂肪酸代謝障害であるカルニチントランスポーター(OCTN)2 異常症、三頭酵素(TFP)欠損症、カルニチン回路異常症(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ〈CPT〉1 欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ〈CPT〉2 欠損症、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ〈CACT〉欠損症)もReye 症候群またはReye 様症候群として発症する。CPT1 欠損症以外は、骨格筋の症状もみられる。短鎖アシルCoA 脱水素酵素(SCAD)欠損症はまれではあるが、新生児期に代謝性アシドーシスを伴う脳症を呈する。

2014 年度から全国で新生児タンデムマス・スクリーニングが開始され、今後発症前に診断され、適切な治療により減ってくることが予想されるが、CPT2 欠損症などは一次対象疾患に入っておらず、必ずしもすべて診断されているわけではないことに注意すべきである。

#### 1 備考1：Reye 症候群，Reye 様症候群<sup>8,9)</sup>

Reye 症候群とはインフルエンザや水痘などの感染が先行し、脳浮腫による嘔吐、けいれん、意識障害を発症する症候群(肝性急性脳症)であり、AST・ALT・CK の上昇、凝固障害、高アンモニア血症、低血糖などがみられ、肝臓をはじめとする諸臓器に脂肪沈着を伴う。これらはミトコンドリア機能不全に起因し、そのおおもとの原因は多様である。狭義にはアスピリン(アセチルサリチ

ル酸)によるものを指していた。臨床的に Reye 症候群と区別がつかず、先天代謝異常症(尿素サイクル異常症, 有機酸代謝異常症, 脂肪酸代謝異常症, ミトコンドリア病など)が原因となるものは Reye 様症候群とよばれた。また, 臨床的に Reye 症候群と区別がつかず, 肝の病理学的検査が行われていない症例も, Reye 様症候群や臨床的 Reye 症候群などとよぶこともある。おおもとの病態・原因が明らかになるにつれ, 最終疾患名として Reye 症候群, Reye 様症候群をつける意義は薄れつつある。こうした症例に遭遇した際は, 第 5 章 -2 の first line, second line の検査を行い, 先天代謝異常症の鑑別を中心とした原因検索を進めていくことが重要である。

## 2 備考 2: 熱感受性の CPT2 遺伝子多型と急性脳症

CPT2 の遺伝子多型(SNP)中に 3~4℃ の体温上昇で熱失活する, 熱不安定性型 SNP が存在することがわかっている。インフルエンザ脳症や HHV-6 脳症の誘因の 1 つと推定され, 東アジアの乳幼児で比較的頻度が高い。日常生活において筋痛などの症状はみられず CPT2 欠損症と区別する必要があるが, 急性脳症を引き起こす遺伝学的背景の 1 つとなりうる。

## ミトコンドリア病<sup>10~14)</sup>

ミトコンドリア病は主として呼吸鎖または酸化的リン酸化の障害により引き起こされる, 多彩な臓器症状を呈する先天代謝異常症であり, 有病率は 5,000 人に 1 人といわれている。

急性脳症を引き起こすミトコンドリア病は, 臨床的には Leigh 症候群, Reye 様症候群, MELAS などの臨床診断が多い。しかし, その他にも脳の構造異常を伴ったり, 脳萎縮や白質脳症を呈したりするなど臨床症状は比較的多彩である。Leigh 症候群は脳幹・基底核・小脳を中心に両側対称性の海綿状変性, 空胞変性, 脱髄, グリオシスなどの病理学的特徴を有し, 頭部画像検査にて, 大脳基底核, 脳幹に頭部 CT で低吸収域, 頭部 MRI の T2 および FLAIR 画像検査で高信号域を両側対称性に認める。呼吸鎖の異常やピルビン酸脱水素酵素の異常, 脂肪酸酸化酵素の異常といった, エネルギー産生系の異常で生じてくる。急性脳症を起こす乳児ミトコンドリア病のなかでは比較的多い。MELAS は頭痛, てんかんおよび脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病である。脳卒中様発作は頭痛, 嘔吐, 視覚症状, 意識障害, てんかん発作で発症することが多い。また, 脳病変は側頭葉や後頭葉に生じることが多く, 同名半盲や皮質盲などの視覚症状を生じやすい。幼児期以降に発症することが多く, 大部分は母系遺伝であり, 臨床像は異質性に富む。頭部画像検査(CT や MRI)にて, 急性期に血管支配領域に一致しない大脳皮質の浮腫性病変が出現し, その病変部位と性質が時間的空間的に変化するのが特徴である。なお, 2019 年 12 月ヨーロッパのミトコンドリア病の専門家からなるグループから, 脳卒中様発作を「てんかん性脳症」とする合意声明が発表された<sup>14)</sup>。Leigh 症候群も MELAS も他の臓器症状(難聴, 心筋症, 内分泌異常など)を合併することがある。各種臓器や線維芽細胞の呼吸鎖酵素活性を測定したり, 筋病理学的に ragged-red fiber(RRF)などを証明したりすることにより診断する。組織特異性があり障害臓器を測定することが原則であるが, Leigh 症候群では筋肉や線維芽細胞, 肝障害を伴う Reye 様症候群では肝臓で診断がつくことも多い。乳酸/ピルビン酸(L/P)比高値(20 以上)の高乳酸血症を呈することが多いが, 高乳酸血症を伴わない場合もあり注意が必要である。

## 参考にした二次資料

- a) 日本先天代謝異常学会, 編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 東京: 診断と治療社, 2019.

## 文献

- 1) Clarke JTR. Summary of major causes of acute encephalopathy. In : Clarke JTR, ed., *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. 3rd ed, Cambridge : Cambridge University Press, 2006 : 53-89.
- 2) Initial laboratory investigations. In : Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E, eds., *Inherited metabolic diseases*, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002 : 34.
- 3) Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders : First revision. *J*

*Inherit Metab Dis* 2019 ; **42** : 1192–230.

- 4) 村山 圭, 鶴岡智子. 急性期症状に対する治療のポイント : 高アンモニア血症. *小児科診療* 2013 ; **59** : 59-64.
- 5) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds., *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 8th ed. New York : McGraw-Hill, 2001 : 1909-1963.
- 6) Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004 ; **81** (Suppl 1) : S86-S91.
- 7) Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds., *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York : McGraw-Hill, 2001 : 1971-2005.
- 8) 木村昭彦. ライ症候群. *肝胆臓* 2007 ; **55** : 229-35.
- 9) チョッケ & ホフマン. 著. 松原洋一, 監訳. *小児代謝疾患マニュアル*. 改訂第2版. 東京 : 診断と治療社, 2013 : 30-1.
- 10) Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003 ; **126** : 1905-12.
- 11) Rahman S, Blok RB, Dahl HH, et al. Leigh syndrome : clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996 ; **39** : 343-51.
- 12) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984 ; **16** : 481-8.
- 13) 藤浪綾子, 村山 圭, 鶴岡智子, 山崎太郎, 高柳正樹, 大竹 明. ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症における肝疾患の現状. *日児栄消肝誌* 2011 ; **25** : 69-74.
- 14) 飯塚高浩. MELAS における脳卒中様発作. 村山 圭, 小坂 仁, 三牧正和, 編. *遺伝子医学(MOOK 35) : ミトコンドリアと病気*. 大阪 : メディカルドゥ, 2020 : 74-8.

## 2 先天代謝異常症の診断と検査

### 推奨

1. 急性脳症をきたし、先天代謝異常症が疑われる際は、最初に first line 検査を実施する  
推奨グレード B
2. その結果を踏まえて、second line 検査を進めていく。また、来院時に second line 検査に必要な検体(critical sample)を採取しておくことを考慮するとよい

推奨グレード B

#### first line 検査

推奨グレード B, 遊離脂肪酸のみ推奨グレード C1

血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸 / ピルビン酸 (L/P), 血中ケトン体 / 尿中ケトン体 / 遊離脂肪酸

#### second line 検査

推奨グレード B

- 1) 血清または血漿：アミノ酸分析, カルニチン 2 分画, アシルカルニチン分析 (タンデムマス分析)<sup>注</sup>
- 2) 尿：尿中有機酸分析, (必要に応じて)尿中アミノ酸分析
- 3) 濾紙血：濾紙血タンデムマス分析

注：血中カルニチン 2 分画とは遊離カルニチンとアシルカルニチンである。遊離カルニチンはアシルカルニチン分析における C0 にあたる。総カルニチンと遊離カルニチンとの差が、アシルカルニチン(すべての)に相当する。アシルカルニチンの詳細をみるのが、アシルカルニチン分析(タンデムマス分析)である

### 解説<sup>1~4)</sup>

#### 総論

急性脳症において先天代謝異常症を疑った際には、first line の検査を行う(表 1)。first line の検査とは血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸 / ピルビン酸 (L/P), 血中ケトン体 / 尿中ケトン体 / 遊離脂肪酸である。これらの検査は、ピルビン酸, 遊離脂肪酸を除いて緊急検査や迅速キットなどで実施可能であり、なるべく早めに結果をそろえて評価する。血中 3- ヒドロキシ酪酸がケトン産生の指標としては重要である。ケトン体は尿ではアセト酢酸を、血中では 3- ヒドロキシ酪酸を測定しており、病態によっては乖離することがある。血液中のケトン体を測定すべきであるが、不可能なときは最低でも尿中ケトン体を測定する。各疾患の鑑別を表 1 に示す。

first line の検査結果が、通常の診療でよく経験するレベルを超えた異常値であった場合は、先天代謝異常症を疑い second line の検査へ進む(表 1)。そのために表 2 に示すような critical sample を

**表1** 急性脳症における先天代謝異常症の鑑別

	尿素サイクル異常症	メープルシロップ尿症	有機酸代謝異常症	脂肪酸代謝異常症	ミトコンドリア病
代謝性アシドーシス	なし	±	+++	±	++
血糖	正常	正常または↓	↓↓	↓↓↓	正常～↓
尿ケトン	正常	↑↑	↑↑	なし	なし
アンモニア	↑↑↑	正常	↑↑～↑↑↑	↑	正常
乳酸	正常	正常	↑	±	↑↑↑
肝機能異常	正常	正常	正常	↑↑	正常
血中遊離カルニチン	正常	正常	↓↓↓	↓↓	正常
アミノ酸分析	異常	↑BCAA	↑グリシン		↑アラニン
有機酸分析	正常	異常	異常	異常	正常

±：様々，+：あり，↑：上昇，↓：低下，BCAA：分枝鎖アミノ酸。

**表2** critical sample の保存 (metabolic autopsy も含む)

①血清または血漿	−20℃以下で凍結保存 (0.5 mL 以上) → 血中アミノ酸分析 (血清でも可能), 血清タンデムマス分析, 血中ケトン体分画 / 遊離脂肪酸
②尿	−20℃以下で凍結保存 (最低 0.5 mL 以上, できれば 3~10 mL) → 尿中有機酸分析, (必要に応じて) 尿中アミノ酸分析
③濾紙血	少なくとも 1spot (できれば 4spot), よく乾燥させてから −20℃以下で凍結保存 → 濾紙血タンデムマス分析
〔髄液	−20℃以下で凍結保存 (0.5 mL ずつ, 数本に分けて)) → 乳酸・ピルビン酸測定

metabolic autopsy の場合は上記に加え, 病理解剖時に下記の保存を行う。

- ヘパリン血 5mL を採取し, 白血球ペレットを −20℃以下で凍結保存  
→ 酵素活性測定, DNA 抽出・保存・遺伝子診断
- 肝・心筋・腎・骨格筋を −70℃以下で凍結保存 (5 mm 角で数個)  
→ 酵素活性測定, DNA 抽出・保存・遺伝子診断
- 胆汁を −20℃以下で凍結保存 (0.5 mL)  
→ アシルカルニチン分析
- 可能であれば, 皮膚生検を行い, 培養皮膚線維芽細胞の樹立

採取する必要がある。second line の検査として, 血中アミノ酸分析, 尿中有機酸分析, タンデムマス分析 (アシルカルニチン分析) などを行う。critical sample を用いて確定診断が行われることは多く, すぐに検査を行わない場合でも治療前の critical sample を採取しておくことは有意義である。

## 各論

急性脳症を起こす代表的な先天代謝異常症の診断検査について述べる。各疾患の詳細に関しては, 日本先天代謝異常学会による「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」の尿素サイクル異常症・メープルシロップ尿症 (MSUD)・各種脂肪酸代謝異常症の項や, 日本ミトコンドリア学会による「ミトコンドリア病診療マニュアル 2017」なども参照されたい。

### 1 尿素サイクル異常症<sup>5~9)</sup>

尿素サイクル異常症は, できるだけ早めにアミノ酸分析を行う必要がある。この結果に伴い診断や治療法 (特にアルギニンの投与量) がある程度定まる。おもな疾患の検査については表3の通りである。

#### ① 血中・尿中アミノ酸分析における特定アミノ酸の異常高値あるいは低値

血中・尿中アミノ酸分析は最も重要な鑑別のための検査であり, シトルリン血症 I 型, アルギニコハク酸尿症, アルギニン血症, 高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症 (HHH) 症候群はこの結果をもとにほぼ診断できる。シトルリンの低値はカルバミルリン酸合成酵

**表3** 尿素サイクル異常症の症状・アミノ酸所見・尿中オロト酸・遺伝形式

疾患名	おもな症状	上昇するアミノ酸		尿オロト酸	遺伝形式
		血中	尿中		
CPS1 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		-	AR
OTC 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		++	XLR
シトルリン血症I型	高アンモニア血症	シトルリン		++	AR
アルギニノコハク酸尿症	高アンモニア血症 肝腫大, 毛髪異常	アルギニノコ ハク酸 シトルリン		+	AR
アルギニン血症	高アンモニア血症 痙性対麻痺	アルギニン	アルギニン リジン シスチン	++	AR
NAGS 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン		-	AR
オルニチンアミノ基 転移酵素欠損症	高アンモニア血症 脳回転状脈絡膜変 性症	オルニチン		±	AR

素(CPS)1 欠損症, *N*-アセチルグルタミン酸合成酵素(NAGS)欠損症, オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症の診断に重要である。

**b** 尿中有機酸分析における尿中オロト酸測定

尿中オロト酸が高値の場合, OTC 欠損症, シトルリン血症 I 型, アルギニノコハク酸尿症, HHH 症候群が疑われる。症状の悪化に伴って尿中オロト酸は増加する。OTC 欠損症の患児あるいは女性保因者の診断にオロト酸の測定が有用である。アロプリノール負荷試験において尿中のオロト酸排泄が増加するが, 偽陰性となることも少なくない。

**c** 酵素診断あるいは遺伝子解析

OTC 欠損症, CPS1 欠損症においては遺伝子診断が有用である。

**d** タンデムマス分析

新生児スクリーニングにおいて用いられている検査である。シトルリン血症 I 型, アルギニノコハク酸尿症ではシトルリンの増加を認める。また, 高アンモニア血症をきたす有機酸代謝異常症の鑑別に有用である。

**2** アミノ酸代謝異常症

**a** メープルシロップ尿症 (MSUD ; ロイシン脳症)<sup>10~12)</sup>

MSUD の診断は, 血中アミノ酸分析を速やかに行うことが最も重要である。

①血中アミノ酸分析

診断に必須の検査である。ロイシン, イソロイシン, バリンの増加, アラニンの低下を認める。アロイソロイシンの出現は本症に特徴的だが, 測定できない施設も多い。

②尿中有機酸分析

分枝鎖  $\alpha$  ケト酸, 分枝鎖  $\alpha$  ヒドロキシ酸の増加を認める。

③タンデムマス・スクリーニングで発見される場合

タンデムマス分析での測定ではロイシンとイソロイシンは区別されず Leu+Ile として結果が出る。以下の際に本症を疑う。

Leu+Ile > 350  $\mu$ mol/L (> 4.5 mg/dL)

Val > 250  $\mu$ mol/L (> 2.9 mg/dL)

## ④ 酵素活性

リンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などの破砕液による分枝鎖ケトン酸脱水素酵素複合体活性の測定が可能である。

## ⑤ 遺伝子解析

複合体を形成する酵素をコードする E1 $\alpha$ 、E1 $\beta$ 、E2、E3 のそれぞれの遺伝子について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、診断には用いられていない。

**3 脂肪酸代謝異常症<sup>3,13)</sup>**

first line の検査において最も特徴的なものは非～低ケトン性低血糖である。ただし、ケトン体が完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が 1,000  $\mu\text{mol/L}$  程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。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/総ケトン体モル比 > 2.5、遊離脂肪酸/ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸モル比 > 3.0 であれば脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

脂肪酸代謝異常症を診断する際のおもな検査を示す。

**a 血中アシルカルニチン分析**

濾紙血や血清が用いられる。濾紙血は常温に放置すると変化してしまうため、乾燥後はなるべく -20℃ に保存する。また、安定期のタンデムマス所見では生化学的異常が乏しいこともあることに注意が必要である。

**b 尿中有機酸分析**

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(特に 3-ヒドロキシジカルボン酸を含む)を示す。間欠期などは所見がない場合が多いと思われる。

**c 酵素学的診断**

培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性を行うことがあるが、疾患により困難なものもある。

**d in vitro probe assay ( $\beta$ 酸化能評価)**

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた *in vitro* probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、酵素診断に準じる。

**e イムノプロットティング**

酵素に対する抗体を用いたイムノプロットティングで蛋白の欠損や明らかな蛋白量の減少により診断する。

**f 遺伝子解析**

各脂肪酸代謝異常症の遺伝子の解析を行う。

**4 ミトコンドリア病<sup>14~18)</sup>**

ミトコンドリア病は、臨床所見、画像所見、酵素活性などの生化学検査、病理検査、遺伝子検査などを総合的に判断する。

**a 臨床所見**

関連の乏しい複数の臓器障害を伴うことが多い(難聴や心筋症など)。

**b 高乳酸血症**

採血にて高乳酸血症を認めることが多いが、正常のこともある。呼吸鎖異常症では L/P 比の上昇(20以上)を伴い、ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症では L/P 比の上昇はみられない。また、MR スペクトロスコピー(MRS)で病変部に明らかな乳酸ピークを認める。

**c 酵素解析**

特異性が高く、呼吸鎖などミトコンドリア関連酵素の活性低下を認める。障害臓器や皮膚線維芽細胞を用いて行う。クエン酸合成酵素や呼吸鎖複合体 II との比で評価する。

**表 4** 低カルニチン血症の原因

<b>原発性</b>
全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)
<b>続発性</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. アシル分子とエステル結合し尿中に喪失される病態 <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 脂肪酸代謝異常症 カルニチンサイクル異常症 (CPT1 欠損症を除く) 脂肪酸 <math>\beta</math> 酸化異常症</li> <li>b. その他の代謝異常 有機酸代謝異常症, 尿素サイクル異常症, ミトコンドリア病</li> <li>c. 薬剤 ピボキシル基をもつ抗菌薬 トミロン®, メイアクト®, フロモックス®, オラペナム® 抗てんかん薬 バルプロ酸ナトリウム その他 安息香酸ナトリウム</li> </ol> </li> <li>2. 腎尿管での再吸収障害 Fanconi 症候群, 尿細管性アシドーシスなど</li> <li>3. 合成低下 新生児・乳児, 肝疾患, 腎疾患, 低栄養状態</li> <li>4. カルニチンの摂取不足 特殊ミルク, 結腸栄養剤, 中心静脈栄養 低栄養状態, 重症心身障害者</li> <li>5. 血液透析, 腹膜透析 (複合的要因)</li> </ol>

[高柳正樹, カルニチン代謝異常症, 小児内科 2006 ; 38 (Suppl) : 167. を改変]

#### d 病理検査

骨格筋生検や培養細胞または症状のある臓器の細胞や組織においてミトコンドリアの病理学的異常を認める。特異度が高く、骨格筋病理における酵素シグナルの低下、または、Gomori トリクローム変法染色における RRF, SDH における SSV, シトクローム *c* 酸化酵素欠損線維, 電子顕微鏡によるミトコンドリアの形態学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器や細胞・組織のミトコンドリアの病理学的異常を認める。

#### e 遺伝子検査

核遺伝子とミトコンドリア遺伝子の異常が原因となるが、小児では核遺伝子異常のほうが多い。しかし、遺伝子型と臨床型の相関に乏しく、遺伝子異常に基づく酵素欠損や代謝産物などの評価が必要になる場合もある。ミトコンドリア遺伝子異常は、病因と報告されている、もしくは証明されたミトコンドリア DNA の欠失・重複、点変異などを認める。場合によって、酵素欠損と遺伝子異常が一致しており、変異率が高いなどの証明が必要になる。

### 5 補足：低カルニチン血症<sup>19)</sup>

血中遊離カルニチンの低下 (15  $\mu\text{mol/mL}$  以下) は、低血糖、高アンモニア血症を引き起こし、Reye 症候群などの急性脳症の誘因にもなりうる。原発性カルニチン欠乏症であるカルニチントランスポーター (OCTN) 2 異常症 (全身性カルニチン欠乏症) と、続発性カルニチン欠乏症であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT) 1 欠損症があり、続発性カルニチン欠乏症は表 4 のように様々な原因があげられる。代謝異常が疑われる急性脳症の際は、低カルニチン血症を評価するために、血中カルニチン 2 分画の測定 (商業ベース)、もしくはアシルカルニチン分析 (タンデムマス分析) を行う必要がある。

#### 参考にした二次資料

- a) 日本先天代謝異常学会, 編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 東京: 診断と治療社, 2019.
- b) 日本ミトコンドリア学会, 編. ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 東京: 診断と治療社, 2017.

- 1) Initial laboratory investigations. In : Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E, eds., *Inherited metabolic diseases*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002 : 34.
- 2) 高柳正樹. 代謝救急. 五十嵐 隆, 高柳正樹, 編. 小児科臨床ピクシス 23. 見逃せない先天代謝異常. 東京 : 中山書店, 2010 : 2-4.
- 3) チョッケ&ホフマン, 著. 松原洋一, 監訳. 小児代謝疾患マニュアル. 改訂第2版. 東京 : 診断と治療社, 2013 : 1-16, 127-35.
- 4) Clarke JTR. Summary of major causes of acute encephalopathy. In : Clarke JTR, ed., *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. 3rd ed, Cambridge : Cambridge University Press, 2006 : 53-89.
- 5) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds., *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed, New York : McGraw-Hill, 2001 : 1909-63.
- 6) Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004 ; **81**(Suppl 1) : S86-S91.
- 7) Endo F, Matsuura T, Yanagida K, Matsuda I. Clinical manifestation of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood. *J Nutr* 2004 ; **134**(6 Suppl) : 1605S-9S.
- 8) Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; **7** : 32.
- 9) Sugiyama Y, Shimura M, Ogawa-Tominaga M, et al. Therapeutic effect of N-carbamylglutamate in CPS1 deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 2020 ; **24** : 100622.
- 10) 信國好俊, 三淵 浩, 犬童康弘, ら. メープルシロップ尿症 : 分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体の分子病理学. 生化学 1992 ; **64** : 67-82.
- 11) Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people : an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005 ; **135**(6 Suppl) : 1565S-70S.
- 12) 三淵 浩, 信國好俊, 林田由美, ら. メープルシロップ尿症の遺伝子解析. 臨床病理 1993 ; **41** : 484-91.
- 13) Morris AAM, Spiekerkoetter U. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways. In : Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds., *Inborn Metabolic Diseases*. 5th ed, Berlin : Springer, 2011 : 201-16.
- 14) Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002 ; **59** : 1406-11.
- 15) Kirby DM, Crawford M, Cleary MA, Dahl HH, Dennett X, Thorburn DR. Respiratory chain complex I deficiency : an underdiagnosed energy generation disorder. *Neurology* 1999 ; **52** : 1255-64.
- 16) Thorburn DR, Chow CW, Kirby DM. Respiratory chain enzyme analysis in muscle and liver. *Mitochondrion* 2004 ; **4** : 363-75.
- 17) Gibson K, Halliday JL, Kirby DM, Yaplito-Lee J, Thorburn DR, Boneh A. Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates : clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. *Pediatrics* 2008 ; **122** : 1003-8.
- 18) Ohtake A, Murayama K, Mori M, et al. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders : exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; **1840** : 1355-9.
- 19) 高柳正樹. カルニチン代謝異常症. 小児内科 2006 ; **38**(Suppl) : 167.

# 3 ミトコンドリア救済の治療

## 推奨

1. ミトコンドリア救済薬の有効性は確立していないが、特別な病態に有効例が報告されている。さらに、先天代謝異常症以外の急性脳症に対するこれらの治療薬の有効性の報告はほとんどないが、ビタミン B<sub>1</sub>、カルニチンなどは、代謝異常の診断確定前の脳症例に使われることがある(表 1) 推奨グレードは表 1 の通り

## 解説

2012 年の Cochrane Reviews ではミトコンドリア病に対して明確に有効性を示す治療法はないとされている。以下は、現在使われているミトコンドリア救済薬である。有効性が不明なものも多いが、一部の症例や特別な病態に有効例が報告されている。脳症でアシドーシス、高乳酸血症、低血糖や高アンモニア血症を呈したときに確定診断前から使用するが、継続して使用するには先天代謝異常症が背景にあるかどうか、的確な診断を行う必要がある。

### ビタミン B<sub>1</sub>(チアミン)

ビタミン B<sub>1</sub> は、ピルビン酸脱水素酵素、 $\alpha$ -ケトグルタル酸脱水素酵素などの酵素の補酵素として作用し、ピルビン酸の代謝とトリカルボン酸(TCA)回路を活性化し、ミトコンドリア電子伝達系への電子移送を促進する。ビタミン B<sub>1</sub> 反応性ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症で Leigh 脳症を発症した例など、ミトコンドリア異常に起因する脳症の一部に効果を示す可能性がある<sup>1)</sup>。まれな疾患として、チアミンの代謝酵素やトランスポーターの異常で脳症を発症する例があり、チアミン補充で改善するため、念頭におく必要がある<sup>2~4)</sup>。また、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による Wernicke 脳症は小児でもイオン飲料水過剰摂取例などで発症例はあり、必須の治療法である<sup>5~9)</sup>。

### L-カルニチン

カルニチンは、細胞質内の長鎖アシル CoA と結合し、ミトコンドリア内に輸送する担体である。L-カルニチンが欠乏すると、ミトコンドリア内での  $\beta$  酸化が抑制され、エネルギー代謝に支障をきたす。原発性カルニチン欠乏症では、Reye 様症候群を発症することがある。また、栄養低下、バルプロ酸やピボキシル基含有抗菌薬<sup>10)</sup>などの薬剤やアシル CoA 脱水素酵素欠損症では、続発性カルニチン欠乏症を起こし、脳症を誘発する例もある。これらの状態には、カルニチン補充が有効である。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症なども脳症を発症するリスクがあり、カルニチンの補充が必要である<sup>11)</sup>。熱感受性の CPT2 多型により脳症を発症する例に対して<sup>12,13)</sup>、診断時期が遅れるためか、カルニチン補充が有効であったという報告はない。

なお、CPT1 欠損症では、カルニチンの使用は禁忌であるので、注意が必要である。

**表1** ミトコンドリア救済の治療法

Leigh 症候群や高乳酸血症などミトコンドリア機能異常が示唆されるときミトコンドリア救済療法	
推奨グレード C1	
1. 活性型ビタミン B <sub>1</sub>	
内服：アリナミン®F 50～100 mg 分2	
点滴・静注：アリナミン®F 注(50 mg/20 mL/管)50～100 mg 2×	
ビタメジン® もビタミン B <sub>1</sub> 含有(1 バイアル中 100 mg)しており、使用可能である。	
2. L-カルニチン(レボカルニチン)	
エルカルチン®FF 内用液 10%	
エルカルチン®FF 錠(100 mg)／エルカルチン®FF 錠(250 mg) 25～100 mg/kg/日 分3(成人 1.5～3 g/日 分3)	
エルカルチン®FF 静注(1,000 mg) 50 mg/kg を 3～6 時間ごとに 2～3 分かけて静注あるいは点滴静注。1 日最大 300 mg/kg	
3. コエンザイム Q <sub>10</sub> (ユビキノン)	
ノイキノン® 錠(10 mg) 3～5 mg/kg 分2	
その他のミトコンドリア治療候補薬 推奨グレードなし	
4. ビタミン B <sub>2</sub>	
リボフラビン細粒 50～200 mg 分2	
5. ビタミン C(1 g/日)、ビタミン E(100 mg/日)、ビオチン(5 mg/日)等のビタミン剤	
MELAS の治療(上記に追加して使用)	
6. アルギニン 推奨グレード B	
脳卒中発作時：アルギ U® 注(10%) 1 回 5 mL(0.5 g)/kg 1 時間かけて点滴静注	
非発作時：アルギニン内服 0.3～0.5 g/kg/日 分3	
7. タウリン 推奨の強さ 1	
発症予防に有効。15 kg 未満：3 g/日、15～25 kg 未満：6 g/日、25～40 kg 未満：9 g/日、40 kg 以上：12 g/日	
ミトコンドリア救済以外の代謝改善薬 推奨グレードなし	
8. 活性型ビタミン B <sub>6</sub> 推奨グレードなし	
ピリドキサルリン酸 20～40 mg/kg/日	
ミトコンドリアカクテル療法 推奨の強さ 2 ※上記薬剤を併用して使用	
9. 例 1：体重 10 kg 程度で下記の量を分 3 投与	
ビタミン B <sub>1</sub> 100 mg/日	
ビタミン C 1 g/日	
ビオチン 5 mg/日	
ビタミン E 100 mg/日	
コエンザイム Q <sub>10</sub> 50 mg/日	
L-カルニチン 300 mg/日	
10. 例 2：発症 24 時間以内に治療開始し、10 日間使用	
ビタミン B <sub>1</sub> 100 mg/日	
ビタミン B <sub>6</sub> 20 mg/kg/日	
L-カルニチン 30 mg/kg/日	

これらは、タウリン以外はミトコンドリア病や急性脳症としての保険適用はなく、使用時は各薬剤の適応を参照すること。

### コエンザイム Q<sub>10</sub>(ユビキノン)

電子伝達系で、電子の受容体として、複合体 I および II から電子を受け取り、複合体 III へ渡す、電子伝達系には必須の因子である。また、抗酸化作用をもつことも報告されている。電子伝達系の流れをよくすることや抗酸化作用が期待され、ミトコンドリア病で使用されている。心筋症へ有効であった例<sup>14)</sup>、ミトコンドリア枯渇症候群でコハク酸と併用し肝機能が正常化し正常発達が見られている例などが報告されているが<sup>15)</sup>、神経系への効果は明らかではない。ラットへの経口投与で、脳内の濃度は上昇しなかったという報告があり、血液関門を通り脳へ移行することは示されていない<sup>16,17)</sup>。よって、脳症で使用するエビデンスはない。

## ビタミン B<sub>2</sub>(リボフラビン)

フラビン アデニン ジヌクレオチド(FAD)として、電子伝達系複合体 II を構成している。リボフラビン反応性一過性新生児グルタル酸血症 II 型で、低血糖、アシドーシス、高アンモニア血症などを伴う多臓器障害と脳症症状をきたした例がある<sup>18)</sup>。

## ビタミン C, ビタミン E, ビオチン

ビタミン C(1 g/日), ビタミン E(100 mg/日), ビオチン(5 mg/日)などのビタミン剤が抗酸化作用、酵素の活性化などの目的で使用されることがある。

## アルギニン

尿素を合成しアンモニアを排泄する尿素サイクルの中間のアミノ酸で、シトルリンから合成される。尿素サイクル異常症で高アンモニア血症による脳症ではアンモニア排泄に使用される。

また、MELAS では、障害されている血管内膜の機能を回復させ、血流をよくして、梗塞様発作を改善し、また予防する効果が報告されている<sup>19~22)</sup>。

## タウリン

MELAS 患者の脳梗塞様発作の再発率を年 2.22 から 0.72 に低下させた<sup>23)</sup>。

## ビタミン B<sub>6</sub>

脳内で神経伝達物質の数種類の代謝酵素の補酵素として作用しており、West 症候群や新生児・乳児期のおてんかんの一部に有効性を示すが、詳細な作用機序は不明である。

急性脳症への有効性としては、ビタミン B<sub>1</sub> とカルニチンとの併用がけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の発症リスクを軽減する可能性が報告されているが<sup>24)</sup>、単独での有効性の報告はない。

## ミトコンドリアカクテル療法

### 1 例 1<sup>25)</sup>

エビデンスは確立していないが、各薬剤で上記有用性が考えられ、副作用が少ないため、ミトコンドリア異常が疑われるときにはすぐに治療開始する。AESD でも、24 時間以内に治療開始した例の予後は良好だったとの報告があり、急性脳症でも、ミトコンドリア機能改善のために使用することも検討する。

### 2 例 2<sup>24)</sup>

初回のおてんかん重積状態後 24 時間以内の治療開始で、AESD の予後が改善された報告がある。

## 文献

- 1) 中川俊輔, 内藤悦雄. 幼児期から筋力低下を繰り返し 6 歳時に Leigh 脳症を発症したビタミン B<sub>1</sub> 反応性ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症の 1 例. 脳と発達 2014; **46**(Suppl): S375.
- 2) Fassone E, Wedatilake Y, DeVile CJ, Chong WK, Carr LJ, Rahman S. Treatable Leigh-like encephalopathy presenting in adolescence. *BMJ Case Rep* 2013; **2013**: 200838.
- 3) Ortigoza-Escobar JD, Serrano M, Molero M, et al. Thiamine transporter-2 deficiency: outcome and treatment monitoring. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 92.
- 4) Banka S, de Goede C, Yue WW, et al. Expanding the clinical and molecular spectrum of thiamine pyrophosphokinase deficiency: a treatable neurological disorder caused by TPK1 mutations. *Mol Genet Metab* 2014; **113**: 301-6.
- 5) 新井紗記子, 原 紳也, 加藤耕治, ら. Wernicke 脳症の小児 2 例. 小児科臨床 2014; **67**: 2137-43.
- 6) 塩田 勉, 渡邊誠司, 京極敬典, 加藤寛幸, 奥村良法, 愛波秀男. 多量のイオン飲料摂取により Wernicke 脳症を呈した乳児例. 日児誌 2014; **118**: 930-6.
- 7) 平木彰佳, 菊地正広. イオン飲料の多飲によるビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症から Wernicke 脳症を発症した 2 例. 脳と発達 2014; **46**: 34-8.

- 8) 福山哲広, 武居裕子, 奥野慈雨, ら. イオン飲料多飲による Wernicke 脳症の 1 例. 日児誌 2013 ; **117** : 1668-69.
- 9) Lallas M, Desai J. Wernicke encephalopathy in children and adolescents. *World J Pediatr* 2014 ; **10** : 293-8.
- 10) 西山将広, 田中 司, 藤田杏子, ら. ビボキシル基含有抗菌薬 3 日間投与によるカルニチン欠乏が関与した急性脳症の 1 例. 日児誌 2014 ; **118** : 812-8.
- 11) Hori T, Fukao T, Kobayashi H, et al. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency : the time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *Tohoku J Exp Med* 2010 ; **221** : 191-5.
- 12) Kobayashi Y, Ishikawa N, Tsumura M, et al. Acute severe encephalopathy related to human herpesvirus-6 infection in a patient with carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency carrying thermolabile variants. *Brain Dev* 2013 ; **35** : 449-53.
- 13) Sakai E, Yamanaka G, Kawashima H, et al. A case of recurrent acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus with carnitine palmitoyltransferase II variation. *Neuropediatrics* 2013 ; **44** : 218-21.
- 14) 中村雄作, 山田郁子, 阪本 光. MELAS 脳卒中様発作に, Edaravone, CoQ10 大量療法が有効でなく arginine 療法が奏効した成人 MELAS の 1 症例. 神経治療学 2008 ; **25** : 310.
- 15) Kaji S, Murayama K, Nagata I, et al. Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab* 2009 ; **97** : 292-6.
- 16) Naini A, Lewis V-J, Hirano M, DiMauro S. Primary coenzyme Q10 deficiency and the brain. *Biofactors* 2003 ; **18** : 145-52.
- 17) Bentinger M, Dallner G, Chojnacki T, Swiezewska E. Distribution and breakdown of labeled coenzyme Q10 in rat. *Free Radic Biol Med* 2003 ; **34** : 563-75.
- 18) 田中藤樹, 長尾雅悦. リボフラビン反応性一過性新生児グルタル酸血症 II 型の 1 例. 特殊ミルク情報 2013 ; **49** : 39-43.
- 19) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology* 2005 ; **64** : 710-2.
- 20) Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Yatsuga S, Matsuishi T. Molecular pathology of MELAS and L-arginine effects. *Biochim Biophys Acta* 2012 ; **1820** : 608-14.
- 21) 古賀靖敏. ミトコンドリア脳筋症治療の現況と展望. 日本臨牀 2014 ; **72** : 175-84.
- 22) Ganetzky RD, Falk MJ. 8-year retrospective analysis of intravenous arginine therapy for acute metabolic strokes in pediatric mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2018 ; **123** : 301-8.
- 23) Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu S, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS : a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019 ; **90** : 529-36.
- 24) Fukui KO, Kubota M, Terashima H, Ishiguro A, Kashii H. Early administration of vitamins B1 and B6 and l-carnitine prevents a second attack of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : A case control study. *Brain Dev* 2019 ; **41** : 618-24.
- 25) Omata T, Fujii K, Takanashi J, et al. Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epileptics. *J Neurol Sci* 2016 ; **360** : 57-60.

