

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

日本でガスリー法による先天代謝異常のマス・スクリーニングが全国的に実施されるようになったのは昭和 52 年 10 月からですが、平成 23 年 3 月 31 日厚生労働省母子保健課長は各都道府県、指定都市の母子保健主管部(局)長あてに、先天代謝異常の新しい検査法(タンデムマス法)による新生児のスクリーニング検査の積極的導入を検討するようという文章を出しました。

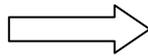
タンデムマス法を導入することで、1 回の検査で多くの病気を発見することができます。これを「拡大スクリーニング」と呼びます。この方法によると、現在ガスリー法によるスクリーニングの対象となっているフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症の 3 疾患に加えて、20 数種類の病気を 1 回の検査でスクリーニングすることができます。しかし、治療効果、見逃し例などの要件を考慮して、現在の 3 疾患に加えて次の 16 疾患をスクリーニングの 1 次対象疾患としています。その他にタンデムマス法ではスクリーニングのできない先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)、先天性副腎過形成、およびガラクトース血症の 3 疾患は、従来のガスリー法でスクリーニングを継続することになっています。

したがって、スクリーニングの対象疾患はタンデムマス法による 16 疾患に従来のガスリー法で行われてきた 3 疾患を加えて、19 疾患がマス・スクリーニング対象となります。

これまでのガスリー法
によるスクリーニング
対象疾患(6 種類)

タンデムマス法による
「拡大スクリーニング」対象疾患
(16 種類)

- A. アミノ酸代謝異常症
- ① フェニルケトン尿症
 - ② メープルシロップ尿症
 - ③ ホモシスチン尿症



- A. アミノ酸代謝異常症
- ① フェニルケトン尿症
 - ② メープルシロップ尿症
 - ③ ホモシスチン尿症
 - ④ シトルリン血症 1 型
 - ⑤ アルギニノコハク酸尿症
- B. 有機酸代謝異常症
- ⑥ メチルマロン酸血症
 - ⑦ プロピオン酸血症
 - ⑧ イソ吉草酸血症
 - ⑨ メチルクロトニルグリシン尿症
 - ⑩ ヒドロキシメチルグルタル酸血症
 - ⑪ 複合カルボキシラーゼ欠損症
 - ⑫ グルタル酸血症 I 型
- C. 脂肪酸代謝異常症
- ⑬ MCAD 欠損症
 - ⑭ VLCAD 欠損症
 - ⑮ 三頭酵素欠損症
 - ⑯ CPT-1 型欠損症

- D. 糖質代謝異常症
- ⑰ ガラクトース血症
- E. 内分泌疾患
- ⑱ 先天性甲状腺機能低下症
 - ⑲ 先天性副腎過形成

上記 3 疾患は従来の方法で
スクリーニングする

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

先天代謝異常症のマススクリーニング対象疾患

		疾患名	遺伝性	頻度
アミノ酸 代謝異常症	1	フェニルケトン尿症	AR	1/8 万
	2	メープルシロップ尿症	AR	1/60 万
	3	ホモシスチン尿症	AR	1/100 万
	4	シトルリン血症	AR	1/50 万
	5	アルギニノコハク酸尿症	AR	
有機酸 代謝異常症	6	メチルマロン酸血症	AR	1/8 万(軽症例を含む)
	7	プロピオン酸血症	AR	1/3 万(軽症型) 1/40 万(重症型)
	8	イソ吉草酸血症	AR	1/100 万
	9	メチルクロトニルグリシン血症	AR(AD)	AD は 1 家系
	10	ヒドロキシメチルグルタル酸血症	AR	
	11	複合カルボキシラーゼ欠損症	AR	1/20 万
	12	グルタル酸血症 1 型	AR	1/10 万
脂肪酸 代謝異常症	13	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	AR	1/10 万
	14	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	AR	1/15 万
	15	三頭酵素(TFP)/ 長鎖 3-ヒドロキシアシル脱水素酵素(LCHAD)欠損症	AR	日本では稀
	16	カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ-1(CPT1)欠損症	AR	1/20 万
糖質代謝異常症	17	ガラクトース血症(I, II, III型)	AR	1/42000
内分泌疾患	18	クレチン症(先天性甲状腺機能低下症)	AR(AD)	1/3000 ~ 4000(このうち 15~20%が遺伝)
	19	先天性副腎過形成症	AR	1/15000

註: 17,18,19 はタンデムマスによるスクリーニングの対象とはならず、従来のガスリー法でスクリーニングします。

これらの疾患は大部分が常染色体劣性遺伝をします。

タンデムマスとはタンデム型質量分析計のことです。タンデム: Tandem(英)は縦並びの 2 頭に引かれる馬車、馬車に縦につないだ 2 頭の馬を意味します。マスは mass spectrometry ;MS. 質量分析計を意味します。つまり、タンデムマスとは 二つ繋がった質量分析器を意味するのです。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

A: 対象疾患概略

症状の中に高アンモニア血症、ケトアシドーシス、ライ症候群がでてきますが、下記のような状態を指します。

ARは常染色体劣性遺伝、ADは常染色体優性遺伝、SIDSは突然死症候群です。

発見者、発見者/受検者 は1997～2010のパイロット・スタディの受験者1,266,824名によります。

高アンモニア血症: 血中アンモニアの上昇した状態。正常値は15～60 μ g/dl。

>100 μ g/dl: 嘔気、嘔吐、興奮、不眠。

～150 μ g/dl～: 意識障害、痙攣。

～200 μ g/dl～: 意識障害が進行

>400 μ g/dl: 昏睡、呼吸抑制

ケトアシドーシス: 血中にケトン体(アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸、アセトン)が増加した状態をケトアシドーシスといい、特にアセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸の増加は代謝性アシドーシスをおこし、ケトアシドーシスとも呼ばれます。軽症では症状がないこともあります。嘔気、嘔吐、疲労感が生じ、呼吸障害がみられます。次第に脱力感、眠気がおこり、意識障害が強くなり、さらにすすむと低血圧、昏睡、ショック、死に至ります。

ライ症候群: インフルエンザや水痘などに感染後、特にアスピリンを服用している小児に、急性脳症や肝の脂肪浸潤を引き起こし、生命にかかわる原因不明な稀な疾患です。似た症状を起こす原因として、1. 多くの先天代謝異常症、2. ウィルス性脳炎、3. 薬物過剰または中毒、4. 頭部外傷、5. 他の原因による肝不全、6. 髄膜炎、7. 腎不全などがあります。

1. フェニルケトン尿症

遺伝性: AR.

頻度: 1/8 万人。

原因: (図 8) 肝のフェニルアラニン水酸化酵素の活性が著名に低下。

発症時期: 新生～乳児期。

症状: 赤みがかった毛髪、白皮症、皮疹、精神運動発達遅延。

治療: 低フェニルアラニン食。

出生前診断: 可能。

発見数: 21 **発見数/ 受検者:** 1/6 万

確定診断法(保険適用): アミノ酸分析; 必須

(保険適用外): 遺伝学的検査:補助的診断法(血液ろ紙中ジヒドロプテリジン還元酵素測定)

その他: 必須(BH4 負荷試験、HPLCによるプテリジン分析)

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

2. メープルシロップ尿症

遺伝性; AR.

頻度; 1/60 万人。

原因; (図 10) 分岐鎖 α -ケト酸脱水素酵素の障害。

発症時期; 新生児～乳児期。

症状; 哺乳力低下、嘔吐、呼吸障害、痙攣、メープルシロップ様尿臭、意識障害、精神発達遅滞。

治療; 食事(低ロイシン、低イソロイシン、低バリン食)。

出生前診断; 可能。

発見数: 1 発見数/ 受検者: 1/127 万

確定診断法(保険適用): アミノ酸分析; 必須(B1 負荷試験も含む)

(保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 補助的
検査法(尿中 α ケト酸測定)

3. ホモシスチン尿症

遺伝性; AR.

頻度; 1/100 万出生。

原因; (図 11) シスタチオニン合成酵素欠損。

発症時期; 新生児～乳児期

症状; マルフアン様手足、眼球異常、血栓形成、精神発達遅延。

治療; 食事(低メチオニン高シスチン食)、薬物。

出生前診断; 可能。

発見数: 0 発見数/ 受検者: 0

確定診断法(保険適用): アミノ酸分析; 必須(Met, 遊離ホモシスチン)

その他; 必須(血中ホモシスチン)

4. シトルリン血症 1 型(古典型)

遺伝性; AR.

頻度; 1/53 万。

原因; (図 9) アルギニノコハク酸合成酵素の異状。

発症時期; 新生児～乳幼児期。

症状; 新生児; 興奮性亢進、嗜眠、哺乳不良、嘔吐、多呼吸、痙攣、後弓反射、昏睡、意識障害。
高アンモニア血症。

小児期; 嘔吐、痙攣、精神身体発達遅延。

成人女性例あり。

治療; 食事(低たんぱく食)、薬物(フェニル酪酸、塩酸アルギニン、カルニチン)。

出生前診断; 可能?

発見数: 5 発見数/ 受検者: 1/25 万

確定診断法(保険適用): アミノ酸分析; 必須

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

その他; 必須(血中アンモニア)

(保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 補助的検査法(尿中オロト酸)

5. アルギニノコハク酸尿症

遺伝性; AR.

頻度; 稀。

原因; (図 9)アルギニノコハク酸分解酵素の欠損。

発症時期; 新生児～乳児期。

症状; 新生児型; 24 時間以後発症、嗜眠、低体温、多呼吸、無呼吸、昏睡。脳浮腫。
遅発型; 間欠的発症。感染を契機とし、嘔吐、傾眠、興奮、運動失調、痙攣。
高アンモニア血症。

治療; 食事(低たんぱく食)、薬物(塩酸アルギニン、カルニチン)。

出生前診断; 可能。:

発見数: 1 発見数/ 受検者: 1/127 万

確定診断法(保険適用): アミノ酸分析; 必須

その他; 必須(血中アンモニア)

(保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 補助的検査法(尿中オロト酸)

6. メチルマロン酸血症

遺伝性; AR.

頻度; 1/10 万。

原因; (図 1)メチルマロニル-CoA ムターゼの異状、補酵素であるコバラミン(B₁₂)の代謝経路の異状により、メチルマロン酸が蓄積する。

発症時期; 新生児～乳児期。

症状; 嘔吐、哺乳不良、嗜眠、筋緊張低下、呼吸障害、精神・身体発達遅滞。
ケトアシドーシス、高アンモニア血症。

治療; 食事(スレオニン、バリン、イソロイシン、メチオニンを除去した治療乳。十分なエネルギーの供給と自然たんぱく質の摂取制限)。

薬物(輸液、B1,B12,カルニチン)。

出生前診断; 可能。

発見数: 11 発見数/ 受検者: 1/12 万

確定診断法(保険適用): アミノ酸分析; 補助的検査(Gly, Ala)

(保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 必須(B12 負荷試験を含む)

血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

7. プロピオン酸血症

遺伝性: AR.

頻度: 1/3 万(軽症型)、1/40 万(重症型)。

原因: (図 1)プロピオニル-CoA カルボキシラーゼの活性低下により、プロピオン酸、プロピオニル-CoA の代謝産物が蓄積する。

発症時期: 新生児～乳児期。

症状: 嘔吐、哺乳不良、呼吸障害、筋緊張低下、低体温、嗜眠、昏睡、発達遅滞。
ケトアシドーシス、高アンモニア血症。

治療: 食事(バリン、イソロイシン、スレオニン、メチオニンを除去した治療乳、十分なエネルギーの供給と自然たんぱく質の摂取制限)、薬物(輸液、B1,B12,カルニチン)。

出生前診断: 可能。

発見数: 28 発見数/ 受検者: 1/5 万

確定診断法: (保険適用): アミノ酸分析; 補助的検査法(Gly. Ala.)

(保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸測定; 必須
血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

8. イソ吉草酸血症

遺伝性: AR.

頻度: 1/50 万。

原因: (図 2)イソバレリル-CoA 脱水素酵素の異常による。

発症時期: 新生児～乳児期。

症状: 急性期: 哺乳不良、痙攣、体臭(足のむれたような悪臭)。
慢性型: 嘔吐、嗜眠。
代謝性アシドーシス、高アンモニア血症。

治療: カルニチン、グリシン、食事(ロイシン除去治療乳、低たんぱく食)。

発見数: 3 発見数/ 受検者: 1/42 万

確定診断法: (保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 必須
血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

9. メチルクロトニルグリシン尿症

遺伝性: AR(例外的に AD1 家系の報告あり)。

頻度: 1/14 万。

原因: (図 2)3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ欠損による。

発症時期: 新生児～乳児期。成人女性例の報告あり。

症状: 感染を契機に発症。嘔吐、傾眠、無呼吸、筋緊張低下(亢進)、痙攣、低血糖、発育遅延、
体重増加不良。
代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、ケトーシス、ライ症候群。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

治療: 食事(ロイシン制限食、低たんぱく食)、薬物(カルニチン)。

発見数: 8 発見数/ 受検者: 1/16 万

確定診断法: (保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 必須
血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

10. ヒドロキシメチルグルタル(HMG)酸血症

遺伝性: AR.

頻度:

原因: (図 2) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ欠損による。

発症時期: 新生児～乳児期。

感染、飢餓、たんぱく負荷が契機で1歳前(半数が生後1週以内)にほとんどが発症。

症状: 嘔吐、哺乳不良、傾眠、意識障害、多呼吸、肝腫大、肝障害、低血糖、
高アンモニア血症、代謝性アシドーシス。ライ症候群、SIDS。

治療: 食事(ロイシン制限食、低たんぱく、低脂肪食)、薬物(カルニチン)。

発見数: 0 発見数/ 受検者: 0

確定診断法: (保険適用外)ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 必須
血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

11. 複合カルボキシラーゼ欠損症

遺伝性: AR.

頻度: 1/60 万。

原因: (図 3) ビオチンを補酵素とする4種類(プロピオニル-CoA カルボキシラーゼ、メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、アセチル-CoA カルボキシラーゼ)の酵素の活性低下・欠損による。ホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)とビオチニダーゼ欠損症の2疾患が含まれる。

発症時期: 新生児～乳児期。

症状: HCS 欠損症: 新生児～乳児期に、嘔吐、哺乳不良、嗜眠、筋緊張低下、呼吸障害、膿痂疹・、
乾癬様症状。

ケトアシドーシス、高乳酸血症、高アンモニア血症。

ビオチニダーゼ欠損症: 乳児期以降に、筋緊張低下、痙攣、運動失調、脱毛症、皮膚炎。

治療: ビオチン、カルニチン。

発見数: 2 発見数/ 受検者: 1/64 万

確定診断法:(保険適用): アミノ酸分析; 補助的検査法(Ala)
その他 必須(血中アンモニア)

(保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 必須(ビオチン負荷試験も含む)

血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

12. グルタル酸血症 1 型

遺伝性; AR.

頻度; 1/18 万。

原因; (図 4) グルタリル CoA 脱水素酵素の異状。グルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸、グルタリルカルニチンが蓄積。

発症時期; 新生児～乳児期。

症状; 半数以上に、生後 8 ヶ月までに頭囲拡大、ジストニア、ジスキネジア、筋緊張低下、アテトーゼ。

6～18 ヶ月に感染症などを契機に筋緊張低下、硬直、痙攣、意識障害、ジストニア、脳症。

治療; 食事(十分なカロリー、たんぱく制限、リジン・トリプトファン除去)。

薬物(リボフラビン、エルカルニチン)。

発見数: 6 発見数/ 受検者: 1/21 万

確定診断法: (保険適用外): ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 必須
血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

13. 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症

遺伝性; AR.

頻度; 1/10 万新生児。

原因; (図 5) 中鎖アシル CoA 脱水素酵素の異状。長鎖脂肪酸代謝は中鎖アシル CoA 酵素まで。

発症時期; 新生児～乳幼児期。

症状; 空腹時、感染症罹患時に、嘔吐、意識障害、痙攣、脳障害、SIDS。

低ケトン性低血糖、高アンモニア血症、ライ症候群。

治療; 食事(低血糖を避けるために食事間隔に注意する)、薬物(カルニチン)。

出生前診断: 可能

発見数: 13 発見数/ 受検者: 1/10 万

確定診断法: (保険適用外):

ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 補助的検査法

遺伝学的検査備考(酵素診断含む): 必須

血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

14. 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症

遺伝性; AR.

頻度; 1/15 万新生児。

原因; (図 6) 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素の異状。長鎖脂肪酸が代謝されない。

発症時期; 新生児～乳幼児期～成人。

症状; 空腹時、感染症罹患時に、嘔吐、意識障害、痙攣。脳障害、突然死。心筋、骨格筋障害、横紋筋融解、SIDS。

低ケトン性低血糖、高アンモニア血症。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

治療: 食事(低血糖を避ける、長鎖脂肪酸を制限、カルニチン補充)、運動制限。

発見数: 8 **発見数/受検者:** 1/16万

確定診断法:(保険適用外):

ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 補助的検査法
遺伝学的検査備考(酵素診断含む): 必須
血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

15. 三頭酵素(TFP)/長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素(LCHAD)欠損症

遺伝性: AR.

頻度: 稀。

原因: (図 6) 長鎖ヒドロキシアシル-CoA を処理する酵素群(長鎖ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素など) の異状。長鎖脂肪酸が代謝されない。

発症時期: 新生児～乳幼児期。

症状: 空腹時、感染症罹患時に、嘔吐、意識障害、痙攣、脳障害、突然死、心筋、骨格筋障害、腎障害、網膜障害。

低ケトン性低血糖、高アンモニア血症。ライ症候群、SIDS。

治療: 食事(低血糖を避ける、長鎖脂肪酸制限、カルニチン補充)、運動制限。

発見数: 0 **発見数/受検者:** 0

確定診断法:(保険適用): 補助的検査法: 乳酸

(保険適用外):

ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた尿中有機酸分析; 補助的検査法
遺伝学的検査備考(酵素診断含む): 必須
血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

16. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1(CPT1)欠損症

遺伝性: AR.

頻度: 1/32万新生児。

原因:(図 6) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 の異状。長鎖脂肪酸が代謝されない。
アシルカルニチンが減少。

発症時期: 新生児～乳幼児期～思春期。

症状: 空腹時、感染症罹患時に、嘔吐、意識障害、痙攣、脳障害、突然死、腎障害、。

低ケトン性低血糖。ライ症候群、SIDS。

治療: 食事(低血糖を避ける、長鎖脂肪酸制限)。

発見数: 4 **発見数/受検者:** 1/32万

確定診断法:(保険適用外):

遺伝学的検査備考(酵素診断含む): 必須
血清又は血球のタンデムマス法によるアシルカルニチン分析; 補助的検査法

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

17. ガラクトース血症

遺伝性; AR.

頻度; 1/42000 出生。

原因; (図 12) I 型; ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損。

II 型; ガラクトキナーゼ欠損

III 型; UCP ガラクトース-4 エピメラーゼ欠損

発症時期; 新生児～乳児期

症状; I 型; 肝障害、白内障、クル病、精神発達遅滞。

II 型; 白内障。

III 型; 無症状。

治療; 食事(低ヒスチジン食)。

出生前診断; 可能(I 型で遺伝子変異が確定していれば)。

18. クレチン症(先天性甲状腺機能低下症)

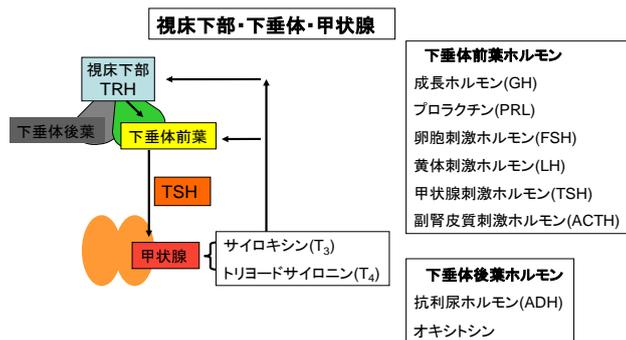


図 13

甲状腺ホルモンは心・身体の発育に必須です。甲状腺は下垂体前葉から分泌されるホルモンの一つである甲状腺刺激ホルモン(TSH)の刺激を受け、サイロキシン(T₄)とトリヨードサイロニン(T₃)を分泌します。

下垂体前葉は上位中枢である視床下部から分泌されるサイロトロピン・リリーズィングホルモン(TRH)の刺激をうけます。

T₃, T₄ はネガティブ・フィードバックをして、

甲状腺機能低下症の分類

1. 原発性甲状腺機能低下症	3. 視床下部性甲状腺機能低下症
1) 甲状腺形成異常	1) 視床下部疾患
(1) 甲状腺欠損	2) TRH 欠損症
(2) 甲状腺形成不全	4. その他
(3) 異所性甲状腺	1) 甲状腺ホルモン不応症
2) 甲状腺ホルモン合成障害	2) 医原性
3) 地方性	
2. 下垂体性甲状腺機能低下症	
1) 下垂体前葉機能低下症	
2) TSH 欠損症	

遺伝性; AR

頻度; 1/3000~4000, 遺伝性はこの1~2%。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

原因; (図 7) 甲状腺無形性の原因として PAX8, TTF1, TTF2, TSHR, の変異、ホルモン合成障害として NIS, SLC26A4 の変異。

発症時期; 新生児～乳児期。

症状; 特異な顔貌、低体温、徐脈、巨大舌、臍ヘルニア、遷延性黄疸、筋緊張低下、皮膚乾燥。

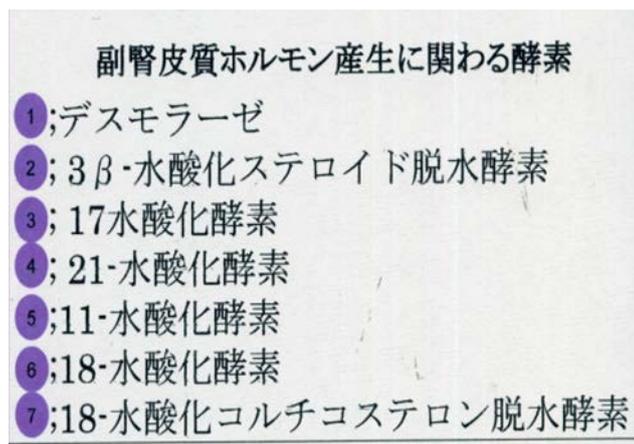
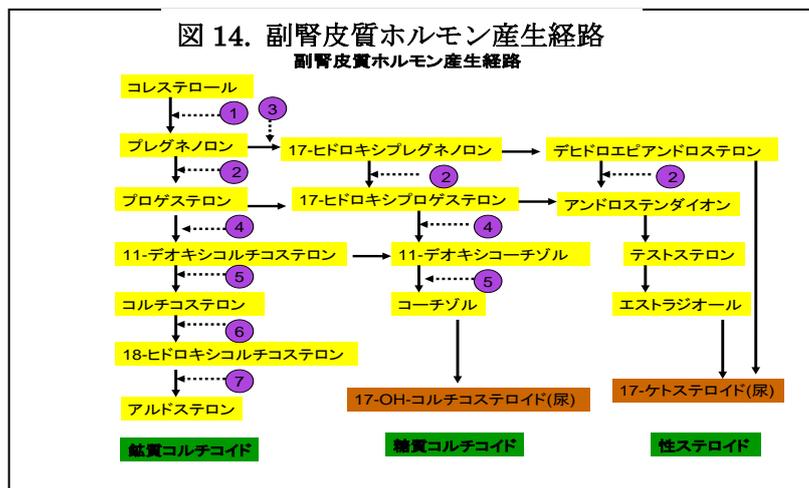
治療; 甲状腺ホルモン。

出生前診断;

18. 先天性副腎過形成

遺伝性; AR

原因; (図 14) 副腎皮質ではこれステロールから 1. コーチゾル産生、2. アルドステロン産生、3. 副腎性男性ホルモン産生の 3 経路がある。この経路の途中で働く各種酵素の先天性欠損が先天性副腎過形成の原因となる(例えば、**1** デスマラーゼ が欠損すればすべてのステロイドが欠損します)。



先天性副腎過形成

病型	欠損症酵素
I型	デスマラーゼ欠損症
II型	3β水酸化ステロイド脱水酵素欠損症
III型	21-水酸化酵素欠損症
IV型	11-β水酸化酵素欠損症 18水酸化ステロイド脱水酵素欠損症 アルドステロン欠損症
V型	17-水酸化酵素欠損症

21-水酸化酵素欠損症は全体の 85～90% を占め、マス・スクリーニングの対象となります。

本症は塩喪失型(Na 喪失、K 蓄積)と、単純型に分けられます。

デスマラーゼ欠損症は約 5%、11-β水酸化酵素欠損症は約 1%です。

発症時期; 新生児～乳児期。

症状; III型; 男性化、外性器異常、嘔吐、脱水、塩喪失型では低 Na、高 K 血症、色素沈着。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

幼児期に身長が伸びても、最終的には低身長。

頻度: 1/15000~20,000。

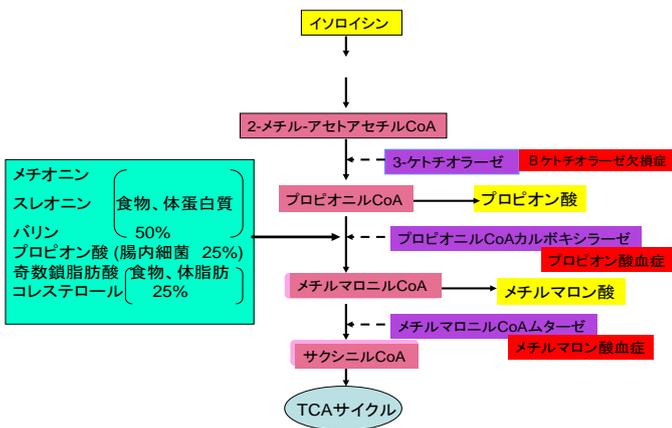
治療: 食事、薬物。

出生前診断: 可能(遺伝子変異が確定していれば)。

B. 代謝

代謝物質、コエンザイム、酵素、疾患 を表します。
 → であるべき酵素が障害を受け、……→ となると疾患になります。

図 1. イソロイシン代謝経路



β-ケトチオラーゼ欠損症: ヒトには 5 種類のチオラーゼがある。T2 欠損症。T2; イソロイシン、ケトン体の両方の代謝に関与。

プロピオン酸血症: プロピオニル-CoA カルボキシラーゼの活性低下により、プロピオン酸、プロピオニル-CoA の代謝産物が蓄積。

メチルマロン酸血症: メチルマロニル-CoA ムターゼの活性低下により、メチルマロン酸が蓄積。

図 2. ロイシン代謝経路



イソ吉草酸血症: イソバレリル-CoA 脱水素酵素の先天性異常による。

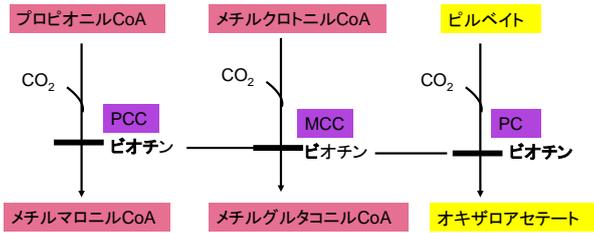
メチルクロトニルグリシン尿症: 3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ欠損による。

ヒドロキシメチルグルタル酸血症: 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ欠損による。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

図 3. 複合カルボキシラーゼ欠損症の代謝経路

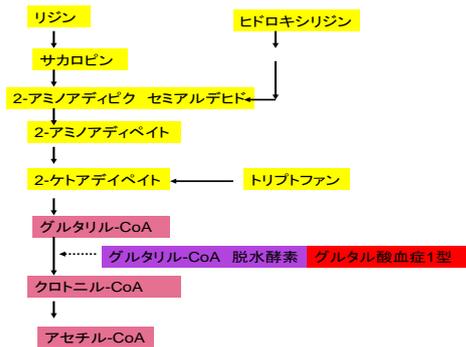


複合カルボキシラーゼ欠損症：ビオチンを補酵素とする4種類(プロピオニル-CoAカルボキシラーゼ、メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、アセチル-CoAカルボキシラーゼ)の酵素の欠損による

PCC=プロピオニルCoAカルボキシラーゼ
 MCC=メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ
 PC=ピルベイトカルボキシラーゼ

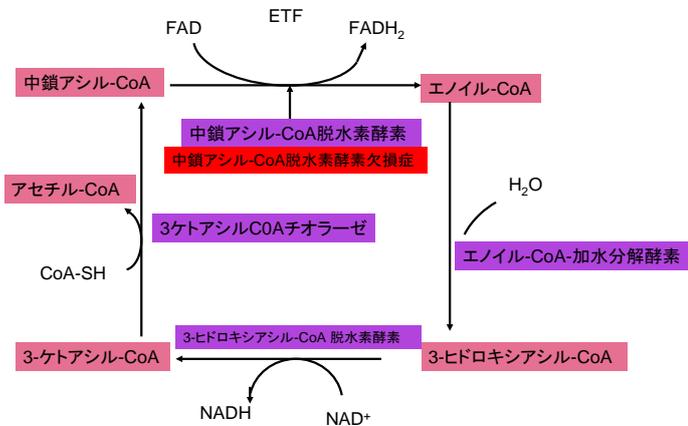
複合カルボキシラーゼ欠損症

図 4. グルタル酸血症 1 型



グルタル酸血症 1 型：グルタリルカルニチン-CoA脱水素酵素の異状。グルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸、グルタリルカルニチンが蓄積する。

図 5. 中鎖・短鎖β酸化経路

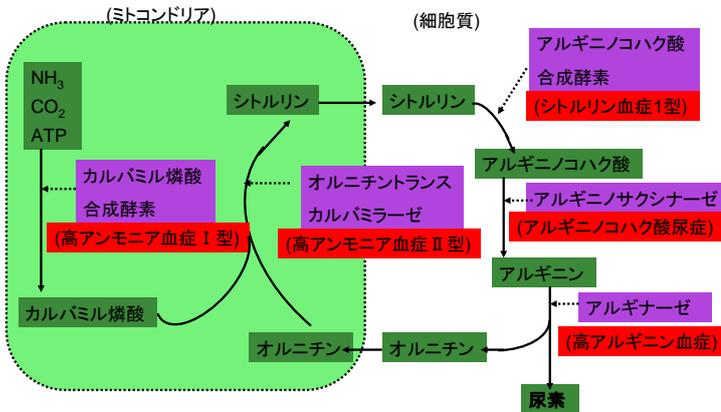


中鎖アシル Co-A脱水素酵素欠損症：飢餓時低血糖。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

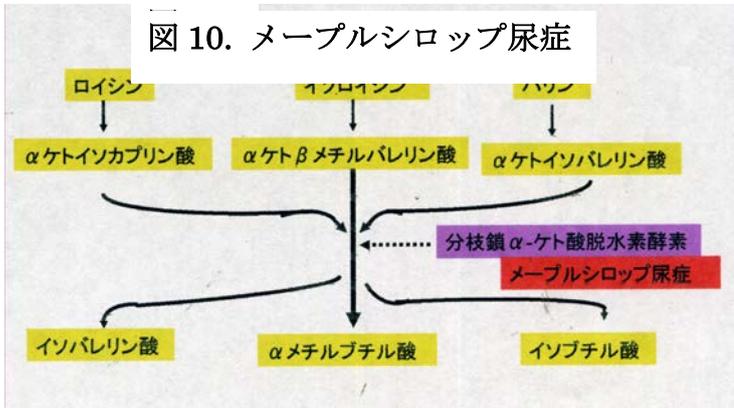
図9.尿素回路



シトルリン血症 1 型：アルギニノコハク酸合成酵素の異状。

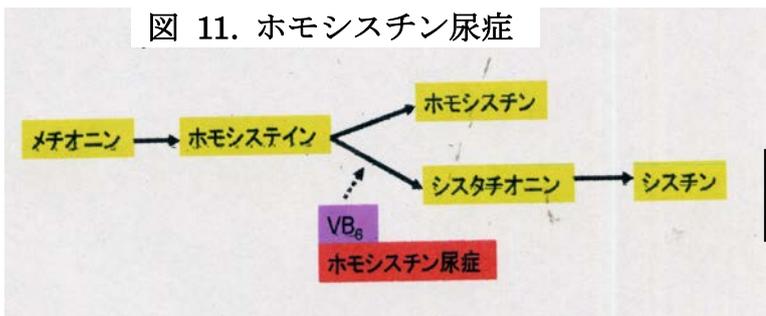
アルギニノコハク酸尿症：アルギニノコハク酸分解酵素の欠損

図 10. メープルシロップ尿症



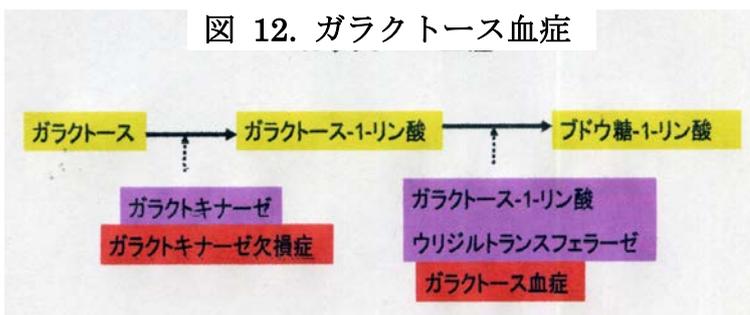
メープルシロップ尿症: 分岐鎖ケト酸脱水素酵素の障害

図 11. ホモシスチン尿症



ホモシスチン尿症：シスタチオニン合成酵素欠損

図 12. ガラクトース血症



I 型: ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ
 II 型: ガラクトキナーゼ
 III 型: UDP ガラクトース-4 エピメラーゼ

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

遺伝のはなし 23

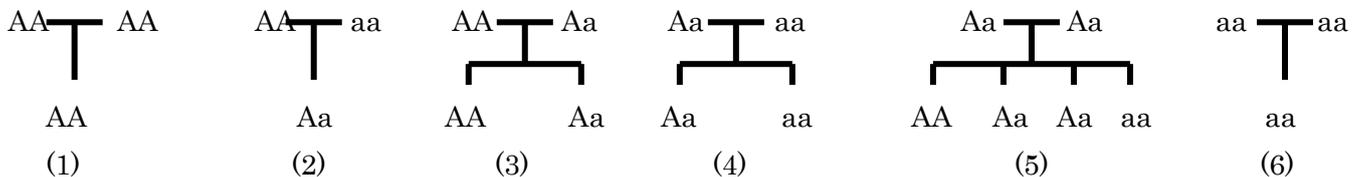
C. 遺 伝

タンデムマスで発見される疾患は常染色体劣性遺伝(AR)が大部分です。AR では外見が健常な両親から突然罹患児が出生します。この場合両親はともに保因者で、以後 1/4 の確率で同一疾患の児が出生することになります。また近親婚の場合、再発率は非近親婚と比べれば高くなります。

A を疾患の原因をもたない遺伝子、a をある疾患をおこす原因遺伝子とします。AA は疾患の原因となる遺伝子をもたない健常者、aa は疾患の原因となる遺伝子をホモ接合にもち発病者、Aa は原因遺伝子をヘテロ接合にもち保因者となります。

常染色体劣性遺伝では保因者は健常者です。また、原因遺伝子は常染色体にあるので、表現は性別による差はありません。

組み合わせは下図のようになります。

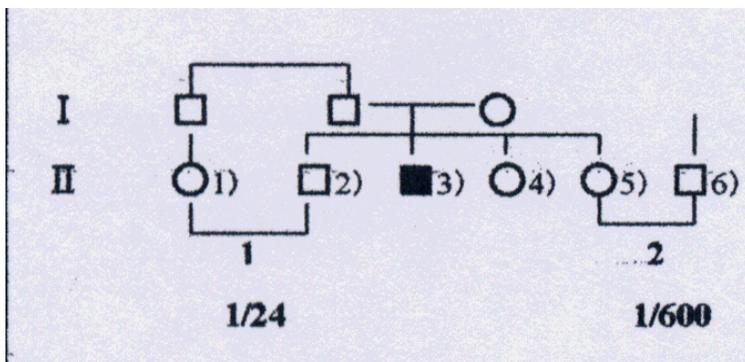


- (1) 正常者どうしでは、子はすべて正常、
- (2) 正常者と発病者では、子はすべて保因者、
- (3) 正常者と保因者では、子の半数は正常、半数は保因者、
- (4) 保因者と発病者では、子の半数は保因者、半数は発病。
- (5) 保因者どうしでは、子の 1/4 は正常、1/2 は保因者、1/4 は発病。健常者の 2/3 は保因者、
- (6) 発病者どうしでは、子のすべてが発病 となります。

この確率は妊娠の度ごとにおこることに、注意する必要があります。

例えば(5)の場合に、4人の子のうち3人が発病することもあるし、1人も発病しないこともあります。

他人婚と近親婚を比較する。



両親がともに外見正常で、保因者頻度 1/100 の常染色体劣性遺伝の発病者 3)をもつ外見健常者 2),4),5)は、それぞれ 2/3 の確率で保因者です。(5)を参照)

5)と血縁関係のない 6)との間の子は $2/3 \times 1/100 \times 1/4 = 1/600$ で発病。

2)といとこ 1)との間の子は

1)が保因者である確率は 1/4 なので、 $2/3 \times 1/4 \times 1/4 = 1/24$ で発病。

いとこ婚をする場合と比較すると、子が発病者となる割合が $1/24 \div 1/600 = 25$ 。 25 倍違います。

女性罹患児が支障なく成熟して、挙児可能年齢に達したとき、マターナル PKU と同様な事態がおこる可能性があります。

