

特殊ミルクを用いた有機酸代謝異常症の治療法の改良・開発、海外の情報収集

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

有機酸代謝異常症は、アミノ酸の中間代謝過程の障害によって、中間代謝産物である有機酸が体内に増加し、臓器の障害を引き起こす疾患である。治療は、食事療法（前駆アミノ酸の制限による代謝障害部位への負荷の軽減）と、カルニチンによる解毒（体内に蓄積した異常代謝産物のカルニチンによる排出促進）が中心となる。有機酸代謝異常症の治療法の改良・開発を目的として、代表的な疾患であるメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、グルタル酸血症 1 型、およびイソ吉草酸血症について、諸外国のガイドライン、およびこれまでの症例報告を検索して、特殊ミルクの実際の使用方法、臨床的効果について検討した。その結果、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症では、原則として生涯にわたり特殊ミルクを必要とすること、グルタル酸血症 1 型とイソ吉草酸血症は幼児期を過ぎると特殊ミルクは必要なくなる症例が多いこと、新生児期からの治療によって予後が改善されることが明らかになった。

研究協力者

長谷川有紀（島根大学小児科・助教）

山田健治（島根大学小児科・助教）

小林弘典（島根大学小児科・助教）

個人情報提示しない。また本研究は文献的検索が主であり、倫理面の問題はない。

A. 研究目的

有機酸代謝異常症は、アミノ酸の中間代謝過程の代謝障害によって、中間代謝産物である有機酸が増加する疾患である。治療は、食事療法、カルニチン投与、一部の疾患に対する特異的な薬物療法、生活指導などがある。特殊ミルク等を用いた有機酸代謝異常症の治療法の改良・開発を目的として、有機酸代謝異常症の代表的 4 疾患（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症、グルタル酸血症 1 型、およびイソ吉草酸血症）について、それぞれの病態生理、臨床像を要約し、当該疾患の治療における特殊ミルクの有効性のエビデンスレベルを評価した。

B. 研究方法

主に文献的検索により特殊ミルクを中心とした治療のエビデンスを収集する。

（倫理面への配慮）

本研究における自験例の検討では、患者名などの

C. 研究結果

1. メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症

1) 概念

メチルマロン酸血症（methylmalonic acidemia, MMA 血症）もプロピオン酸血症（propionic acidemia, PPA 血症）も、バリン、イソロイシンなど 4 種のアミノ酸とコレステロール、奇数鎖脂肪酸、および腸内細菌などから由来するプロピオニル-CoA が蓄積することにより、種々の臓器障害を引き起こす疾患である（図 1）。代謝障害部位を反映した中間代謝産物（有機酸）が蓄積し、強い代謝性アシドーシスや高アンモニア血症を呈する¹⁾。タンデムマス・スクリーニングの結果によるわが国での頻度は、MMA 血症が 11 万人に 1 人、PPA 血症が 5 万人に 1 人である²⁾。重篤な症状に陥る PPA 血症の発症頻度は 40 万人に 1 人と考えられている³⁾。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる¹⁾。

MMA 血症ではメチルマロニル CoA ムターゼ（methylmalonyl-CoA mutase, MCM）の欠損と、MCM の補酵素であるコバラミン（ビタミン B₁₂）

の代謝異常がある。コバラミンの代謝異常は *cb1A*～*cb1G* に分類され、アデノシルコバラミン合成の障害を来すと MCM 欠損症と同様の症状を呈する。一方メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成経路の異常では、ホモシステイン増加をきたし臨床像が異なる。MMA 血症だけをきたす群、ホモシステイン尿症だけがみられる群、および MMA 血症とホモシステイン尿症の両方をともなう群がある。

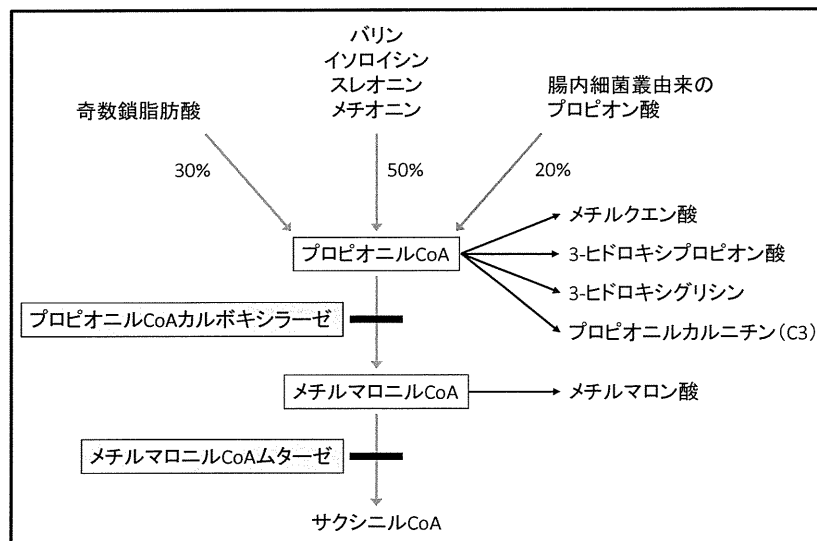
PPA 血症はプロピオニル CoA カルボキシラーゼ (propionyl-CoA carboxylase, PCC) の欠損によって起こる。いずれの疾患もプロピオニル CoA の蓄積

が病態の中心であり、両者とも急性期の臨床症状は類似している。

2) 病態生理 (図 1) ¹⁾

MMA 血症、PPA 血症ではプロピオニル CoA の蓄積を反映して、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸などの異常代謝産物 (有機酸) が産生され、MMA 血症では、これらに加えてメチルマロン酸が増加する。主にプロピオニル CoA の蓄積によって、多呼吸、嘔吐、ケトアシドーシス、高アンモニア血症などが引き起こされると考えられている。

図 1 メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症の代謝経路



3) 臨床症状・合併症 ^{1,6,8,9)}

新生児発症型では哺乳不良や嘔吐、呼吸障害、意識障害、筋緊張低下など、非特異的な症状で発症する例が多い。乳児期以降の発症では反復性の嘔吐発作や精神発達遅滞で発見される。ビタミン B₁₂ の代謝異常 (または食事性欠乏など) では大球性貧血を契機に見つけられることもある。

てんかんや精神運動発達遅滞などの神経系合併症が高率に認められ、腎機能障害、膵炎、心筋症、視神経萎縮など報告も知られている。

4) 臨床検査

発症時にはアニオン・ギャップの増加をともなう代謝性アシドーシスや強いケトーシスをはじめ、高

アンモニア血症や高乳酸血症をしばしば認める。

AST や ALT、クレアチンキナーゼ (CK) の上昇や、貧血や好中球減少、汎血球減少などを認めることもある。

5) 診断

タンデムマスによるアシルカルニチン分析で、両疾患ともにプロピオニルカルニチン (C3) の増加を認める。尿中有機酸分析で、メチルマロン酸やメチルクエン酸などの特徴的な有機酸の排泄パターンによって両者の鑑別診断ができる。半数以上の重症型では、新生児期または乳児期早期から嘔吐発作や呼吸障害、意識障害がみられることが多い。一方タンデムマスによる新生児マス・スクリーニングで異常

値を認めるのみで、症状を呈さない軽症型も知られるようになった。正確な確定診断のできない症例では、必要に応じて酵素診断や遺伝子診断が行われる。

6) 治療

安定期の治療は以下の治療方針で行われる。

① 低たんぱく食事療法

プロピオニル CoA の前駆アミノ酸としてバリン、イソロイシンなど 4 種のアミノ酸が知られているが、MMA 血症、PPA 血症においては、プロピオニル CoA 由来の有害な有機酸が蓄積するため、これらのアミノ酸の摂取制限は必須である。しかし、これらのアミノ酸は必須アミノ酸でもあるため、制限しすぎるとかえってたんぱく異化が亢進して異常代謝産物が増加するために全身状態が悪化する可能性もある。前駆アミノ酸（イソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン、グリシン）除去ミルク（雪印 S-22）、もしくはイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン除去ミルク（雪印 S-10）と自然たんぱくを適切に併用した食事療法が必要である⁴⁾。なお、海外ではイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン除去した、人乳と全卵から合成されたミルク（Propimex-1⁵⁾）などがある。

母乳もしくは一般調製粉乳を用いて自然たんぱく摂取量を 0.5g/kg/day から開始し、アンモニアや代謝性アシドーシスの有無など血液検査を確認しながら 1.0~1.5g/kg/day まで増量する。自然たんぱくに S-22 もしくは S-10 を加えて、1 日の総たんぱく質摂取量を表 1 のように調整する⁴⁾。なお、エネルギー摂取は異化亢進を防ぐために通常 80~100kcal/kg/day が必要であり、たんぱく除去ミルク（S-23）や粉あめを併用して不足分のエネルギーを補充する。MMA 血症や PPA 血症では経口摂取が不十分になることが多いため、経管栄養や高カロリー輸液も必要に応じて行う。

なお、海外の多施設共同研究で、5 歳までの自然たんぱく摂取量の平均は 0.8~1.1g/kg/day でほぼ推奨量に沿うものであったと報告されており⁶⁾、我が国でのたんぱく質摂取量もほぼ遜色ない目安と考えられる。4 種のアミノ酸以外に奇数鎖脂肪酸も前駆体となるが、食品中の脂質の多くは偶数鎖脂肪酸で

あり、摂取制限を考慮する必要はない。

表 1 安定期のたんぱく摂取量の目安

年齢	自然たんぱく質	特殊治療ミルク	総たんぱく質
	g/kg/day	g/kg/day	g/kg/day
0 - 12ヵ月	1.0 - 1.5	1.0 - 0.7	2.0 - 2.2
1 - 4歳	1.0 - 1.5	1.0 - 0.5	1.5 - 2.0
4 - 7歳	1.0 - 1.5	0.5 - 0.2	1.0 - 1.5
7歳以上	0.8 - 1.2	0.4 - 0.0	1.3 - 1.5

② 薬物療法

a) カルニチン

カルニチン（50~100mg/kg/day）投与により、蓄積する有機酸の排泄促進を図る。

b) 補酵素療法

MMA 血症の一部にコバラミン代謝異常があるので、補酵素であるビタミン B12（コバマミド、シアノもしくはヒドロキソコバラミン）投与を試みる。全身症状の改善、検査所見の改善がみられなければ中止する。

c) 抗菌薬

腸内細菌のうちプロピオン酸を産生するものがある。これらの腸内細菌の増殖を抑える目的でメトロニダゾールを投与すると、異常有機酸を減らすことができる¹⁾。菌交代現象を防ぐため、間欠投与（4 投 3 休など）で投与されることが多い。

③ その他

欠損酵素を補充する目的で生体肝移植が一部で行われ、たんぱく制限の緩和や QOL の向上が報告されている。しかし、倫理的問題の他に移植後の急性代謝不全や中枢神経病変進行などの報告もあり⁷⁾、長期的な予後については未解決の問題が多く、今後の症例の積み重ねが必要である。

7) 経過・予後

重篤なケトアシドーシス発作や高アンモニア血症をいかに予防するかが、予後を大きく左右する。発作を繰り返す症例では発達遅滞のみられることが多い。新生児期発症の重症型でも特殊ミルクによる栄養管理とカルニチンなどの薬物療法によって、アシドーシス発作を繰り返しながら幼児期までのフォローでは発達正常であった症例の報告もあり⁸⁾、生

涯にわたる食事療法など長期の管理が重要である。重症型では半数が成人までに死亡するとされ、てんかんなどの神経症状を呈する例も多い。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

日本では MMA 血症、PPA 血症に対する特殊ミルクとして、雪印メグミルク (株) のイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン、グリシン除去ミルク (S-22)、もしくはイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン除去ミルク (S-10) が使用される⁴⁾。その他、たんぱく除去ミルク (S-23) が使用されることもある。いずれも登録品として供給されている。

これらの特殊ミルクの具体的な使用状況については不明であるが、2008 年に我が国のガイドラインが作成されており⁴⁾、これに準拠した治療が行われていることから、少なくとも軽症型を除く全ての症例で S-22 もしくは S-10、または S-23 が使用されていると考えられる。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

有機酸代謝異常では異化亢進を防ぐためにエネルギーを十分に摂らせながら、有機酸の前駆体となるアミノ酸を制限することが重要である。ただし、これらの前駆アミノ酸は必須アミノ酸でもあり、自然たんぱく (母乳や普通ミルク) を組み合わせて必要なアミノ酸が摂取できるよう管理しなければならず、特殊ミルクは患児にとって必須のものである。欧米でも我が国同様のアミノ酸制限ミルク (Propiomex-1 など) が用いられ、その有用性が確かめられている⁵⁾。MMA 血症や PPA 血症でのたんぱく制限の解除については、ビタミン反応性の症例や、生体肝移植を受けた症例⁷⁾ 以外での報告は見当たらない。

病勢のコントロールのために自然たんぱくを一定以上増やせない場合もある。このような場合、たんぱく除去ミルクを使用することもある。これらの食事療法は海外の文献でも有機酸代謝異常症の標準的治療として位置づけられており⁹⁾¹⁰⁾。成人以降も継続する必要がある。

10) 治療に関する今後の展望

急性期の血液浄化療法の速やかな導入や、最近で

は生体肝移植などにより、MMA 血症、PPA 血症の生命予後は改善している。しかし、生存例でも知的障害やてんかん、頭部 MRI の異常所見などの神経学的異常が高率に認められる。MMA 血症では年長になってから腎障害から腎不全をきたすことも知られている^{8, 11)}。出来るだけ後遺症を残さないようにするためには、特殊ミルクを用いた食事療法やエルカルチンなどの薬物療法は重要な治療法である。

参考文献

- 1) Fenton WA, et al: Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8thed (ed by Scriver, et al), p2165-2193, McGraw-Hill, New York, 2001
- 2) 山口清次: タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 平成 23 年度報告書, 2012
- 3) Yorifuji T, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. Hum Genet 111: 161-165, 2002
- 4) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集. 改訂 2008 食事療法ガイドブック アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために. 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 2008 年発行
- 5) Yannicelli S, et al: Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. Mol Genet Metab 80: 181-188, 2003
- 6) Grunert CS, et al: Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. Orphanet J Rare Dis. 10;8(1):6, 2013
- 7) Kasahara M, et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia:

a review of the literature. *Pediatr Transplant*

- 8) 10: 943-947, 2006
- 9) 大浦敏博ら：早期より腎機能の悪化を認めたメチルマロン酸血症の一例. 特殊ミルク情報 39 : 43-47, 2003
- 10) Manoli I, Venditti CP.: Methylmalonic acidemia. In: GeneReviews™[Internet], (ed by Pagon RA, et al). University of Washington, Seattle, 2005
- 11) Sutton VR, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 26-33, 2012
- 12) Horster F, et al: Long-term outcome in methylmalnic acidurias is influenced by the underlying defect(mut0, mut-, cblAm cblB). *Pediatr Res* 62: 225-230, 2007

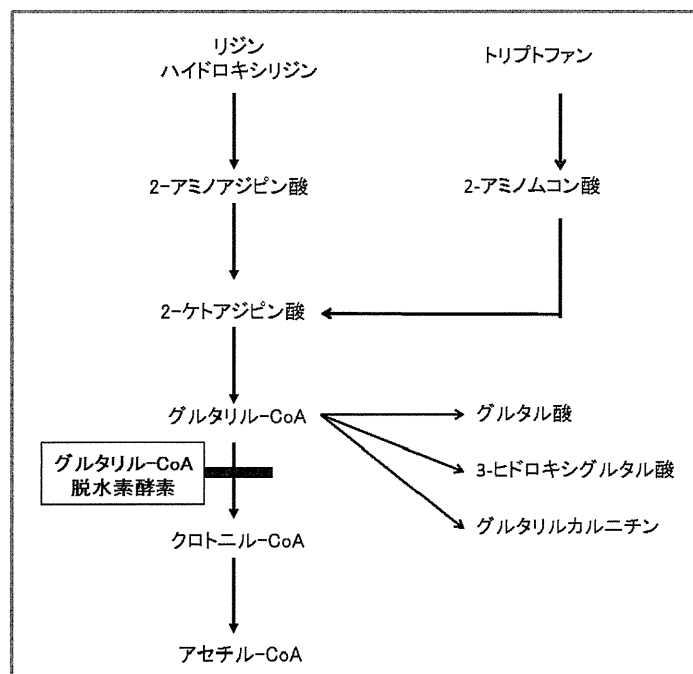
2. グルタル酸尿症 1 型

1) 概念

図 2 に示す代謝経路で、グルタリル CoA 脱水素酵素 (GCDH) の先天性欠損によってリジン、ヒドロキシリジン、トリプトファン

の異化過程が障害されて起こる疾患である^{1,2)}。異常代謝産物の毒性によると考えられる進行性の錐体外路症状と特徴的な頭部画像所見を呈する。頻度は約 20 万出生に 1 人 (欧米では 10 万出生に 1 人) で、常染色体劣性遺伝形式を示す。

図 2 グルタル酸血症 1 型の代謝経路



2) 病態生理

GCDH の障害によってグルタリル CoA が蓄積し、その代謝産物であるグルタル酸や 3-OH グルタル酸などが増加する。これらの異常代謝産物の濃度は脳組織、特に線条体で高いことが剖検組織で示されているが、その蓄積が線条体を障害する機序については明らかにされていない。また、グルタル酸の尿中への排泄量によって、高排泄型と低排泄型に分類さ

れるが、高排泄型が必ずしも重症というわけではなく、その病態はまだ十分に解明されていない。

3) 臨床症状・合併症

無治療の場合、9 割は 3 歳までに発熱や感染などを契機に、痙攣、意識障害など急性脳症様発作、あるいはジストニア、ジスキネジア、アトーゼなどの錐体外路症状に気づかれるようになる。明らかな発作がなく、頭囲拡大や進行する錐体外路症状、退

行などで気づかれる症例もある。時に硬膜下血腫を合併することもある³⁾。一旦発症すると、増悪発作を繰り返すたびに神経症状は進行し、不可逆的な変化となる。一般に錐体外路症状により運動機能は低下するが、知能は比較的保たれる。

4) 臨床検査

一般的な血液検査では、急性期に代謝性アシドーシス、低血糖、高アンモニア血症、肝機能障害などを認めることもあるが、安定期にはほとんど検査異常を認めない。尿中有機酸分析で、グルタル酸の著明な排泄増加と 3-OH-グルタル酸の増加を認める。血中アシルカルニチン分析ではグルタリルカルニチン (C5-DC) が上昇する。これらは安定期であっても認められる所見であるが、低排泄型では見逃し例の報告もある⁴⁾。

頭部 CT で、前頭葉と側頭葉の萎縮、シルビウス裂や脳室の拡大などの本症に特徴的な所見が認められる。加えて頭部 MRI では両側線条体の萎縮性変化と異常信号を特徴とする。

5) 診断

頭囲拡大、進行性の錐体外路症状や特徴的な頭部画像所見によって疑われる。多くは尿中有機酸分析で生化学診断されるが、一部の低排泄型では *GCDH* 遺伝子の解析や皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定が必要なこともある。

6) 治療

リジン・トリプトファンの代謝過程の障害であり、

その摂取制限は必須である。しかし、リジン・トリプトファンは必須アミノ酸であり、制限しすぎるとかえってたんぱく異化が亢進し病状が増悪する。そのために自然たんぱくの制限と、リジン・トリプトファン除去特殊ミルク (S-30) を併用した食事療法が必要である^{1,2,5,6)}。

安定期の治療は、上記の食事制限とカルニチン補充が管理の中心となる。表 2 に示すように年齢に応じてたんぱく制限やカルニチン補充量が異なる。6 歳以降は発症リスクが激減するため、最低限の食事制限とカルニチン補充だけで良いとされる。特殊ミルクは不要になるかもしれない。

発熱や嘔吐・下痢などのシックデーや外科手術、予防接種などの際には、急性期に準じた治療も重要である。海外のガイドライン¹⁾では、①ブドウ糖負荷によるエネルギー補給 (グルコースのみで約 60kcal/kg/日、高血糖になればインスリンを併用)、②24~48 時間の自然たんぱく摂取制限、③カルニチンの倍量投与 (または 50mg/kg を 6 時間毎に静注)、④電解質やアシドーシスの補正、⑤発熱対策 (38.5℃ 以上あればアセトアミノフェンやイブプロフェンを使用) と記載されている。

特に 6 歳未満の児では、脳症や線条体障害を予防するために、神経学的症状が出る前に治療を開始すべきである。そのためには、自宅での対応や専門医への連絡など、保護者への教育も重要である。

表 2 安定期における食事療法とカルニチン補充量 (Kölker S, et al. 2010 改変)

治療		0-6ヶ月	7-12ヶ月	1-3歳	4-6歳	6歳以上
蛋白制限						
自然蛋白	g/kg/day	1.4-1.3	1.5-1.3	1.4-1.3	1.3-1.1	
自然蛋白由来のリジン	mg/kg/day	100	90	80-60	60-50	自然蛋白の過剰摂取を控える
特殊ミルクからの蛋白量	g/kg/day	0.8-1.3	0.8-1.0	0.8	0.8	
エネルギー	kcal/kg/day	115-80	95-80	95-80	90-80	
カルニチン	mg/kg/day	100	100	100	50-100	30-50

薬物療法として、神経症状の症状軽減に GABA アナログであるバクロフェンや、ベンゾジアゼピン系が有効な例があるといわれている。GCDH の補酵素であるリボフラビンが使用されたこともあるが、現在では有効性がないといわれている。

7) 経過・予後

乳児期早期の発症前に診断され治療・管理が十分にされていれば 8 割の患者は発症が予防でき、健常な発育発達が期待される^{7,8)}。6 歳以降は急性発症するリスクが激減するため、治療も最低限で良いといわれている。

一方、無治療のまま放置すると約 80% が重度の障害、約 10% が中等度の神経障害を残す。また、発症した症例の神経学的予後は基本的に良くないが、症状の進行を抑えるためにも上記の治療が必要である。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

日本ではグルタル酸尿症 1 型に対する特殊ミルクとして、リジン・トリプトファン完全除去粉乳 (S-30) が用いられている。欧米ではリジン完全除去、低トリプトファンの特殊栄養剤が用いられている。トリプトファンの含有量の違いによる予後の差に関する報告はない。

S-30 の具体的な使用状況については報告がなく、その詳細は不明である。しかし、2007 年に欧米でガイドラインが作られており、我が国でも、それに準拠した治療が行われていることから、少なくとも乳幼児期には全ての症例について S-30 が使用されているものと推測される。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

リジン・トリプトファンは必須アミノ酸であり、完全除去は出来ない。また、リジンは食品内容によってその組成が大きく異なることから自然たんぱくを制限するだけでは管理が難しい。さらに自然たんぱくの制限だけを行うと低栄養となってしまう。従って自然たんぱくの制限および特殊ミルク (S-30) の併用が発症予防に最も有用である。

一般に、S-30 は乳幼児期の安定期に用いられるが、急性期の自然たんぱくの摂取を中断している時であっても特殊ミルクは併用できる。学童期以降については、欧米のガイドラインでは 6 歳までに発症しな

かった場合、特殊ミルクは不要になるといわれているが¹⁾、我が国ではまだ一致した見解はない。成人発症例も稀に報告があり、未発症の年長者に対する食事療法をどの程度続けるのかは今後の課題である。

また、発症した後の症例に対する S-30 の治療効果は期待できないといわれているが、特殊ミルクの併用で少なからず QOL が改善した症例報告もある⁹⁾。S-30 は登録品に分類されており、20 歳までが事業対象である。成人に対する需要は少ないと考えられるが、必要な場合に利用できる公費助成の仕組みはない。

10) 治療に関する今後の展望

我が国においてグルタル酸尿症 1 型の新生児マススクリーニングは始まったばかりであるが、発症前診断と上記の管理によって、その予後は大きく改善されることが期待される。しかし、発症のリスク因子が十分に解明されておらず、管理指標になるような有用な生化学マーカーがないために、発症を完全に抑えることは困難である。また、発症した患者への有効な治療法の開発も望まれている。現在、ドイツではリジン・トリプトファン制限に加えてアルギニン負荷も行なっている¹⁰⁾。これはリジンが血液脳関門を通過したり、ミトコンドリア内に取り込まれる際に、アルギニンと競合することを利用したものである。まだ十分なエビデンスではないが、今後、治療のオプションとなる可能性がある。

参考文献

- 1) Kölker S, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I-revised recommendations. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(3):677-94.
- 2) 虫本雄一他. グルタル酸血症 1 型. 別冊日本臨床 先天代謝異常症候群上. 2012:417-420
- 3) Carman KB, et al. Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(8):712
- 4) Smith WE, et al. Glutaric academia, type I, missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine

administration. Pediatrics. 107:1184-1187

- 5) Gokmen-Ozel H, et al. Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. J Hum Nutr Diet. 2012;25(6):514-9.
- 6) Boy N, et al. Low lysine diet in glutaric aciduria type I - effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. J Inherit Metab Dis. 2012 (in press).
- 7) Lee CS, et al. Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. Metab Brain Dis. 2012; 27 (in press)
- 8) Viau K, et al. Glutaric acidemia type 1:

outcomes before and after expanded newborn screening. Mol Genet Metab. 2012; 106(4): 430-8

- 9) 三澤由佳他. リジン・トリプトファン除去ミルクが有用であった、グルタル酸血症I型の1男児例. 特殊ミルク情報. 2008;44:30-34
- 10) Kölker S, et al. Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - A decade of experience. Mol Genet Metab. 2012;107(1-2):72-80.

3. イソ吉草酸血症

1) 概念

イソ吉草酸血症は 1966 年に初めての有機酸血症として報告された疾患である¹⁾。イソバレリル CoA 脱水素酵素 (IVD) の先天的異常により、図 3 に示すようにロイシンの異化過程が障害される疾患である。異常代謝産物の蓄積によって代謝性アシドーシス、あるいはイソ吉草酸由来の特有の汗臭い足様の体臭が特徴である。タンデムマススクリーニングの結果によると、日本での発生頻度は、軽症例を含めると約 35 万に 1 人とされる²⁾が、今後軽症例も含め発見される患者数は増加する可能性がある。遺伝形式は常染色体劣性遺伝をとり、責任遺伝子領域は 15q15.1 に存在する。遺伝子型と表現型の相関は明らかでない³⁾。

2) 病態生理

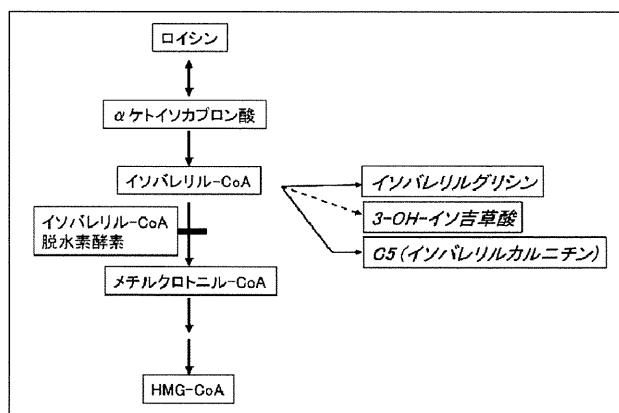
IVD は、イソバレリル CoA からメチルクロトニル CoA への変換を触媒する。本症では、イソバレリル-CoA の増加によって、イソ吉草酸の血中濃度が上昇して、代謝性アシドーシスをきたし、また特有の体臭がみられる。また増悪期イソ吉草酸濃度が一定以上になると代謝されて 3-ヒドロキシイソ吉草酸も尿中に出てくる。急性期に好中球減少が高頻度にみられるが、骨髄培養細胞はイソ吉草酸存在下では顆粒球前駆細胞が抑制されることで説明されている。病態生理は未だ明らかでない部分もある。

3) 臨床症状・合併症

急性型と慢性間欠型に分類される。急性型では、生後 2 週間以内に哺乳不良、嘔吐、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、痙攣等で発症する。低血糖、低カルシウム血症、汎血球減少などもよく見られる。また、しばしば前述の特徴的な体臭が診断の手がかりとなる。慢性間欠型では、感染や飢餓、蛋白負荷などを契機に乳幼児期以降の間欠的なケトアシドーシス発作として発症する。患児にはしばしば高たんぱく食品を嫌う食癖がみられる。

欧米ではタンデムマススクリーニングで A282V 変異を有する症例が高頻度に発見され、この変異を有する患者は軽度の生化学的異常を示すが、発症例は報告されていない。我が国でも軽症例と考えられ

図 3 イソ吉草酸血症の代謝経路



るマススクリーニング発見例が報告されているが、上記の変異とは異なる遺伝子型であり、今後の情報の蓄積が必要である⁴⁾。

本症に特徴的な合併症は知られていない。他の有機酸血症と同様に高アンモニア血症や二次性カルニチン欠乏症を来す事が知られている。長期フォローアップ症例では視力障害や歩行障害、精神発達遅滞が報告されている。

4) 臨床検査

一般検査所見では、発作時にケトアシドーシス、高アンモニア血症などをしばしば認める。また発作時の好中球減少症は本症に比較的特徴的とされる。

GC/MSによる尿中有機酸分析で、イソバレリルグリシン上昇が急性期・寛解期ともに認められ、急性期には3-ヒドロキシイソ吉草酸の上昇が顕著になる。

タンデムマス分析ではイソバレリルカルニチン(C5-アシルカルニチン)の上昇が特徴的である。二次性カルニチン欠乏症をしばしば合併する。

5) 診断

本疾患の診断において最も有用な手段は、GC/MSによる尿中有機酸分析であり、生化学的に確定診断が可能である。タンデムマス分析ではイソバレリルカルニチン(C5-アシルカルニチン)の上昇がみられるが、ピボキシル基を含む抗菌薬の長期内服等でも同じC5-アシルカルニチン(ピパロイルカルニチン)が上昇するので注意が必要である。GC/MSで確定診断可能であるが、必要な場合、リンパ球を用いた酵素活性測定は可能であり⁵⁾、遺伝子検査も有効な手段となる。

6) 治療

急性期の治療は他の有機酸血症と基本的な治療は同様である。すなわち、イソバレリルCoAの基質になるロイシンの供給を減らすために、蛋白制限を行った上に、異化亢進を抑制するために高カロリー輸液を行う。カルニチン投与(100-200mg/kg/day)、グリシン投与(250-600mg/kg/day)も行われる。高アンモニア血症に対してはしばしば血液透析を必要とする。

安定期には、カルニチン50-100 mg/kg/day、グリ

シン150 mg/kg/dayの投与を必要に応じて行う。ロイシンの摂取量を制限するために低たんぱく食事療法を行う。食事から摂取する自然たんぱく質の量は1.5g/kg/day程度と中等度までの制限にとどまる³⁾。症例によっては、乳児期から幼児期前半までにロイシン除去フォーミュラを使用されるが、軽症～中等症ではロイシン除去フォーミュラは不要な事も多い。一般に幼児期以降ではロイシンを含む自然たんぱくの摂取制限が緩和されるので重症例であってもロイシン除去フォーミュラは必要なくなる。

乳児期におけるロイシン除去フォーミュラの使用に際しては、母乳あるいは一般調製粉乳を組み合わせたたんぱく制限から開始し、離乳期に副食からのたんぱく摂取量が増えるに従い、特殊ミルクはロイシン除去フォーミュラの割合を増やしていく⁶⁾。

7) 経過と予後

新生児期発症例であっても、早期からの適切対応ができれば救命可能である。その後、適切な管理によってけいれん、意識障害発作などのエピソードをなくす事で、長期的な神経学的予後も著しく改善する³⁾。タンデムマススクリーニングによる発症前発見によって予後改善が期待されている。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

急性期に初期はエネルギー摂取摂取を目的として雪印乳業が供給している蛋白除去粉乳(S-23)を用い、その後ロイシン除去フォーミュラ中心の組成に変更した症例の報告もある⁷⁾。

安定期に使用されるのは、明治乳業(株)のロイシン除去フォーミュラ(明治8003)である。これはイソバレリン酸血症、ロイシン過敏性低血糖症、Nesidioblastosis用に供給されている。必要なロイシン摂取量を計算して自然たんぱくを加えながら食事療法を進める。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

イソ吉草酸血症ではイソバレリルCoAの基質となるロイシンの制限が基本となる。しかし、ロイシンは必須アミノ酸である。本症では特に乳幼児期において、年齢に応じた適切な蛋白量を確保しながらロイシンを制限する為にはロイシン除去フォーミュラ(8003)の併用が必要となる。軽症例では特殊ミルク

クの使用を必要としない症例もある。我が国で特殊ミルクが使用されたイソ吉草酸患者では、ロイシン除去フォーミュラ(8003)が使用されている。症例では幼児期までに重要性が高い。一方、年長児においては本症における蛋白制限は比較的穏やかであり、特殊ミルクを必要としなくなることが多い。

ロイシン除去フォーミュラ(8003)は登録品であり、20歳以後は公費助成は受けられない。本症では特殊ミルクの必要な期間が限定的であるものの、一部症例では幼児期までは必要なことがある。成人例で特殊ミルクの必要になる例は極めて少ないと思われる。

参考文献

- 1) Tanaka K, et al.: Isovaleric acidemia : new genetic defect of leucine metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 56(1): 236-242, 1966
- 2) 小林弘典 : イソ吉草酸血症. 有機酸代謝異常ガイドブック(山口清次編), 診断と治療社. 58-59, 2011

- 3) Vockley J, et al.: Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. Am J Med Genet C Semin Med Genet 142C(2): 95-103, 2006
- 4) 吉川順子 他: 新生児タンデムマススクリーニングで発見されたイソ吉草酸血症の1例. 特殊ミルク情報 46:26-29, 2010
- 5) Tajima G, et al. Establishment of a practical enzymatic assay method for determination of isovaleryl-CoA dehydrogenase activity using high-performance liquid chromatography. Clin Chem Acta 353(1-2):193-199, 2005
- 6) 佐藤武志 他: 新生児期に発症したイソ吉草酸血症の7歳女児例. 特殊ミルク情報 46:30-33, 2010
- 7) 春名英典 他: 新生児期に血液浄化療法を用いて救命し得たイソ吉草酸血症の1男児例. 特殊ミルク情報 46:14-18, 2010

D. 考察

有機酸代謝異常症は、アミノ酸の中間代謝過程の障害によるものであり、食事療法の中心は前駆アミノ酸の制限である。また有機酸に特徴的な治療として、カルニチン療法も重要な治療法である。カルニチンを投与することによって細胞内に蓄積した有機酸をアシルカルニチンとして細胞外に排出する作用がある。

メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症はほとんど同じ病態で臨床症状も類似している。プロピオニル-CoAの増加を抑えるために、食事療法によって前駆アミノ酸を制限する。特殊ミルクを用いる食事療法は原則として生涯必要になることが多い。

グルタル酸血症1型は、生後1か月以内に治療を開始することが重要であり、カルニチン療法と食事療法が中心となる。特殊ミルクは就学後は必要なくなるが多い。しかし低たんぱく療法は必要である。

イソ吉草酸血症は、新生児期に急性脳症様発作を

起こす危険が高いが、生後1か月を過ぎると生命にかかわる急性発作の頻度は減る。特殊ミルクは3～4歳で不必要なケースが多いが、カルニチン療法と低たんぱく食は必要である。

E. 結語

有機酸代謝異常症ではカルニチン療法と食事療法が中心となる。メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症では、原則として生涯にわたり特殊ミルクを必要とする。グルタル酸血症1型とイソ吉草酸血症は幼児期になると必要なくなる症例が多い。しかし低たんぱく食は生涯続ける必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K,

- Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
- 2) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 10: Online, 2012 (November)
- 3) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. *小児科* 53: 1101-1110, 2012 (7月)
- 4) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. *公衆衛生* 76(11): 853-857, 2012 (11月)
- 5) 山口清次: メチルマロン酸血症. *小児内科* 44 (増刊): 164-165, 2012
- 6) 山口清次: 特殊ミルクが必要なのはどんな場合ですか. *周産期医学* 42 増刊: 198-200, 2012
- Seoul, Korea, April 2012
- 2) Yamaguchi S, Purevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fuku 小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用: 最近の進歩 da S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012*. Birmingham, UK, September 2012
- 3) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの新時代. 第 48 回日本周産期・新生児医学会 講演. 埼玉, 2012 年 7 月
- 4) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 5) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用: 最近の進歩. 第 59 回日本臨床検査医学会シンポジウム. 京都, 2012 年 11 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし
2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium*.

特殊ミルクを用いた長鎖脂肪酸異常症の治療法の改良・開発

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部・教授）

研究要旨

脂肪酸代謝異常症の中で、長鎖脂肪酸酸化異常症は食事療法を中心とした治療が行われており、極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症を中心に食事療法の有用性について文献的考察を踏まえ検証を行った。VLCAD欠損症は新生児スクリーニングの対象疾患であり、食事療法を中心とした早期治療が行われ、心筋症を呈する最重症型を除くと、予後は良好であった。本症の乳幼児期の主症状は飢餓時の低血糖や高アンモニア血症によるものであり、食事間隔をあけず飢餓を避けることが第一の治療法であり、中鎖トリアシルグリセリド（MCT）を用いた低脂肪食療法が行われる。我が国では必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラが本症用特殊ミルクとして開発されており、乳幼児期の治療に有用であることが示された。

A. 研究目的

食事療法が有効な長鎖脂肪酸酸化異常症を代表する極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（very-long chain acyl-CoA dehydrogenase: VLCAD）欠損症（長鎖脂肪酸酸化異常症の 1 つ）について、それぞれの病態生理、臨床像を要約し、食事療法における特殊ミルクの有効性のエビデンスレベルを評価する。

B. 研究方法

自験例の検討並びに文献的検索によりエビデンスを収集する。

C. 研究結果

1. はじめに

脂肪酸代謝異常症のなかで長鎖脂肪酸酸化異常症は、ミトコンドリアβ酸化系でのエネルギー産生において中性脂肪（TG）を構成する長鎖脂肪酸を利用出来ないという特徴を持つ疾患群であり、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（carnitine palmitoyltransferase: CPT）-I 欠損症、CPT-II 欠損症、カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症、三頭酵素（trifunctional protein: TFP）/長鎖ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素（long

chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: LCHAD）

欠損症が該当する。これらの中で頻度が高く、また治療に関する研究が進んでいる VLCAD 欠損症について述べる。

長鎖脂肪酸酸化異常症はタンデムマス・スクリーニングの対象疾患であり、その疾患頻度は、VLCAD 欠損症が 1/160,000、CPT-2 欠損症が 1/280,000、CPT-1 欠損症が 1/390,000、TFP/LCHAD 欠損症が 1/1000,000 であり、合わせると 1/74,000 である。

2. 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症

1) 概念

VLCAD 欠損症は、ミトコンドリア脂肪酸β酸化において、長鎖アシル-CoA を処理する酵素 [極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素] 異常が原因で、長鎖脂肪酸は代謝されないが、中鎖脂肪酸は代謝される。常染色体劣性遺伝をする。飢餓時の低血糖・高アンモニア血症と筋痛・筋力低下（横紋筋融解）が主症状である。タンデムマス・スクリーニングでは約 16 万新生児に 1 人の頻度と、わが国で最も頻度が高い脂肪酸酸化異常症の 1 つである。

2) 病態生理

エネルギーの産生源として、ブドウ糖、脂肪酸、

アミノ酸などがあり、飢餓におちいってブドウ糖をエネルギー産生源として使えなくなると、通常は、脂肪酸とアミノ酸がエネルギー産生源となる。また筋組織では脂肪酸をエネルギー産生源として利用する割合が大きい。本症では、ミトコンドリアでの長鎖脂肪酸β酸化障害のため脂肪酸をエネルギー産生源として利用することができない。その結果ケトン体産生が減少し、肝でのエネルギー産生障害のため飢餓時に低血糖や高アンモニア血症を来し、また、筋でのエネルギー産生障害のため運動時に横紋筋融解を来す。

3) 臨床症状・合併症

重症例では、新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時、あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖症や高アンモニア血症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来すことがある。心筋や骨格筋の障害も見られる。心筋障害が急速に進行する最重症型では治療が困難である¹⁾。筋症状が主体の軽症型では、幼児期から思春期にかけて、筋力低下や筋痛といった筋症状が見られるようになり、発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を反復する^{1,2)}。また横紋筋融解により腎障害を来す場合がある³⁾。一般検査では筋由来 CK の上昇が見られ、飢餓や運動負荷により増悪する⁴⁾。

4) 臨床検査

飢餓時の低ケトン性低血糖、高アンモニア血症、筋由来 CK 上昇、横紋筋融解時の急性腎不全所見、血中アシルカルニチン分析での C14:1 アシルカルニチン増加、遊離カルニチン低下などがみられる。

5) 診断

化学診断としては、有症時の血中アシルカルニチン分析で C14:1 アシルカルニチン増加を確認する。VLCAD 酵素活性低下⁵⁾や ACADVL 遺伝子変異⁶⁾によって診断を確定する。

6) 治療

目標は低血糖などの症状を回避し、横紋筋融解などの筋症状を緩和することである。

VLCAD 欠損症だけでなく CPT-I 欠損症や CPT-II 欠損症といった長鎖脂肪酸酸化異常症に対するわが国における治療指針は、タンデムマス・スクリーニ

ング試験研究の成果や諸外国での治療に関する報告を踏まえ、2007年に特殊ミルク共同安全開発委員会により作成された⁷⁾。治療の基本は、乳幼児期に食事間隔をあけすぎないことを中心とした飢餓状態防止と中鎖トリアシルグリセリド (MCT) を用いた低脂肪食であり、効果の検証がまだ充分でない“その他の治療”についても紹介されている (表1参照)。

欧米の治療指針としては、2009年に、年齢と重症度に応じた治療法^{8,9)}が示されており、概ねわが国の指針と同等であるが、効果の検証がまだ充分でない治療法については触れられていない。

欧米の治療指針の要点は、1歳以下では、低血糖症状を呈する重症例では、食事摂取 (授乳) 間隔の設定 (飢餓を避ける) と MCT 含有フォーミュラの使用が明記されている。この MCT 含有フォーミュラは、長鎖トリアシルトリグリセリド (LCT) と MCT を約 1:10 の割合で含有し、必須脂肪酸が添加されたものである。食事間隔は、新生児期は3時間以内、6ヶ月時までは4時間以内、1歳までは6時間以内である。MCT フォーミュラの使用割合は100~50%程度で、残りは母乳か一般調製粉乳を使用する。

さらに、欧米の治療指針には、1歳以下で無症状 (タンデムマス・スクリーニング発見例など) の場合は、食事間隔は上記通りと記載されているが、MCT 含有フォーミュラの使用割合については詳細には記述されていない。

また、1歳以降は、低血糖症状を呈する重症型では、低血糖を伴う急性発症時に十分なブドウ糖輸液を行いエネルギー代謝障害の改善を図るとともに、引き続き MCT 含有フォーミュラの使用を推奨している。

わが国では上記治療を行うために必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラ (明治必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (721)) が使用出来る。これは、前述した欧米で使用されている MCT 含有フォーミュラとほぼ同等の脂質組成となっている。

これらの欧米での指針では、カルニチン治療については、効果を示すデータが得られていないとしている。わが国の治療指針では、長鎖脂肪酸酸化異常

症の突然死例における著しいカルニチン欠乏の報告¹⁰⁾をふまえ、カルニチン濃度をモニターし、カルニチン欠乏があればカルニチンを補充することとされている。

VLCAD を含むミトコンドリア酵素を増加させる効果が示されているベザフィブラート¹¹⁾が本症でも試用されており、治療により臨床的効果が期待される患者の遺伝子変異について検討がなされている。

7) 経過・予後

重症度により予後は変わるが、乳幼児期に低血糖を伴う急性発症を経験した患者でも幼児期以降は筋症状が主症状となる。幼児期以降も低血糖症状を呈する重症患児では MCT 含有フォーミュラの使用が継続されるが、それ以外の患児では MCT 含有フォーミュラ使用は限定的になる¹²⁾。心筋障害の有無、あるいは程度が生命予後の決定因子である。筋症状の改善には運動制限が必要であるが、ベザフィブラートあるいは運動直前の MCT 摂取が有効である場合も報告されている^{13,14)}。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

前記治療指針に対応して、タンデムマス・スクリーニングで発見された長鎖脂肪酸酸化異常症患児に対しては、新生児期より必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラが使用されている。タンデムマス・スクリーニング発見患児の多くは重症型ではなく低血糖症状を経験しないので、離乳後はこの特殊ミルクを使用する割合は少なくなる。運動量が増え、血清CK上昇を伴う筋症状の発現頻度が増えてくるに従い、再びこの特殊ミルクを使用する例が増えていく。

9) 特殊ミルクの有用性

乳幼児期における本症の治療の基本は、飢餓の回避と MCT を利用した低脂肪食である。脂肪摂取制限を行うにあたり必須脂肪酸欠乏を来さない配慮が必要である。わが国の必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラ（明治必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ（721））は、欧米で推奨されている MCT 含有フォーミュラと同等^{8,9,15)}であり、上記の点を配慮した治療に適している。

幼児期以降の運動時筋障害緩和や筋力維持のため

に運動直前の MCT 摂取が有効であるとの論文がある^{13,14,16,17)}。この場合も、MCT オイル単独での摂取よりも必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラ飲用の方が実用的である。ただし、運動時以外に MCT を慢性的に摂取するとカロリー過多となり、体脂肪として貯蔵されるので、長鎖脂肪酸制限という治療目標にそぐわないことになる指摘する論文¹⁶⁾がある。

このような必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラを使用した低脂肪食による食事療法と飢餓を避けることは、疾患の症状の多様性に応じて修正はされるものの、基本的に VLCAD 欠損症以外の長鎖脂肪酸酸化異常症についても同様に行われている⁸⁾。

VLCAD 欠損症以外の長鎖脂肪酸酸化異常症は頻度が更に低く、MCT 含有フォーミュラを用いた食事療法の治療効果を実証するのに時間を要すると考えられるが、症例数を増やしてデータが蓄積されていくものと考えられる。

10) 治療に関する今後の展望

必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラを使用した低脂肪食による食事療法と飢餓を避けるという対処は、VLCAD 欠損症に対する新生児期乳幼児期における治療としてほぼ確立したと考えられるが、他の長鎖脂肪酸酸化異常症に対する治療については今後症例での経験の蓄積が必要である。また幼児期以降における横紋筋融解症の防止のために必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラを使用することについては、今後効果の検証が必要である。

参考文献

- 1) Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJHM, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, Ijlst L, Morris A, Pourfarzam M, Bartlett K, Baumgartner ER, deKlerk JBC, Schroeder LD, Corydon TJ, Lund H, Winter V, Bross P, Bolund L, Gregersen N. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet.* 64:479-494, 1999.

- 2) Fukao T, Watanabe H, Orii KE, Takahashi Y, Hirano A, Kondo T, Yamaguchi S, Aoyama T, Kondo N. Myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. *Pediat Res.* 49:227-231, 2001.
- 3) 青山友則, 矢澤 生, 杉江 秀夫, 重松 陽介, 佐倉 伸夫, 中瀬 浩史. 横紋筋融解症を反復した骨格筋型極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症の 1 例. *脳と神経.* 56(1):64-68, 2004.
- 4) Ogilvie I, Pourfarzam M, Jackson S, Stockdale C, Bartlett K, Turnbull DM. Very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting with exercise-induced myoglobinuria. *Neurology* 44:467-473, 1994.
- 5) Tajima G, Sakura N, Shirao K, Okada S, Tsumura M, Nishimura Y, Ono H, Hasegawa Y, Hata I, Naito E, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Kobayashi M. Development of a new enzymatic diagnosis method for very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-hexadecenoyl-CoA production and its application in tandem mass spectrometry-based selective screening and newborn screening in Japan. *Pediat Res.* 64(6):667-72, 2008.
- 6) Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, Ogawa M, Hasegawa T, Kawai M, Sakata N, Yoshida K, Yarita H, Imai K, Kumagai I, Murakami K, Hasegawa H, Noguchi S, Nonaka I, Yamaguchi S, Nishino I. A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology.* 62:2209-2213, 2004.
- 7) 特殊ミルク共同安全開発委員会編: タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報. 42, 2006.
- 8) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Röschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 32(4):498-505, 2009.
- 9) Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, Garganta C, Ficicioglu C, Cederbaum S, Harding C, Boles RG, Matern D, Chakraborty P, Feigenbaum A: A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 96(3):85-90, 2009.
- 10) 高野智子, 重松 陽介, 八木 麻理子, 竹島 泰弘, 田尻 仁, 松尾 雅文. 保存ガスリーろ紙血にて脂肪酸代謝異常症が判明した 1 才女児突然死の一例. *日本小児救急医学会雑誌.* 9(1):58-61, 2010.
- 11) Djouadi F, Aubey F, Schlemmer D, Ruitter JP, Wanders RJ, Strauss AW, Bastin J: Bezafibrate increases very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase protein and mRNA expression in deficient fibroblasts and is a potential therapy for fatty acid oxidation disorders. *Hum Mol Genet.* 14(18):2695-703, 2005.
- 12) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Röschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U: Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 32(4):488-97, 2009.
- 13) Behrend AM, Harding CO, Shoemaker JD, Matern D, Sahn DJ, Elliot DL, Gillingham MB. Substrate oxidation and cardiac

performance during exercise in disorders of long chain fatty acid oxidation. *Mol Genet Metab.* 105(1):110-5, 2012.

- 14) Spiekerkoetter UJ: Effects of a fat load and exercise on asymptomatic VLCAD deficiency. *Inherit Metab Dis.* 30(3):405, 2007.
- 15) Pervaiz MA, Kendal F, Hegde M, Singh RH. MCT oil-based diet reverses hypertrophic cardiomyopathy in a patient with very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency. *Indian J Hum Genet.* 17(1):29-32, 2011.
- 16) Primassin S, Tucci S, Herebian D, Seibt A, Hoffmann L, ter Veld F, Spiekerkoetter U: Pre-exercise medium-chain triglyceride application prevents acylcarnitine accumulation in skeletal muscle from very-long-chain acyl-CoA-dehydrogenase-deficient mice. *J Inherit Metab Dis.* 33(3):237-46, 2010.
- 17) Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO: Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab.* 89(1-2):58-63, 2006.

D. 考察

VLCAD 欠損症を中心に長鎖脂肪酸酸化異常症について、食事療法における特殊ミルクの有効性について検討した。わが国において供給されている必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラ（明治必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ(721)）が、低脂肪食事療法や運動時の横紋筋融解発症の軽減において重要な役割を果たすことが出来ることが明らかとなった。運動直前の MCT 摂取については更にエビデンスを蓄積する必要があるが、必ずしも服用が簡単でない MCT を摂取する方法として必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラ使用が有力であると考えられた。

E. 結論

必須脂肪酸を強化した MCT 含有フォーミュラは長鎖脂肪酸酸化異常症の食事療法に不可欠であると考えられた。具体的な使用方法について更に検討が進めば、重症型の長鎖脂肪酸酸化異常症の治療においても重要な役割を果たしうると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi Y, Ishikawa N, Tsumura M, Fujii Y, Okada S, Shigematsu Y, Kobayashi M: Acute severe encephalopathy related to human herpesvirus-6 infection in a patient with carnitine palmitoyl-transferase 2 deficiency carrying thermolabile variants. *Brain Dev.* 2012 Jul 30. [Epub ahead of print]
- 2) 北川照男, 松田一郎, 大和田操, 岡野善行, 大浦敏博, 青木菊麿, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介: 平成 22 年度特殊ミルク改良開発部会・第一部会共同研究報告 タンデムマス法による新生児マススクリーニングで見つかる有機酸・脂肪酸代謝異常症の理解のために. 特殊ミルク情報. 46 ; 34-43, 2010.

2. 学会発表

- 1) 重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 金澤正樹: 長鎖脂肪酸酸化異常症患者における二次性カルニチン欠乏. 第 54 回日本先天代謝異常学会・第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2012.11.岐阜.
- 2) 津村弥来, 香川礼子, 原圭一, 岡田賢, 但馬剛, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: VLCAD 欠損症患者で認めた同義置換の病的意義の検討. 第 54 回日本先天代謝異常学会・第 11 回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2012.11.岐阜.
- 3) 重松陽介: タンデムマスを導入した新しい新生児マススクリーニング タンデムマス・スクリ

表 1 脂肪酸酸化異常症に対する治療の原則 (文献 7) より引用)

疾患	長鎖脂肪酸の代謝異常	中鎖・短鎖脂肪酸の代謝異常
	CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、TRANS 欠損症、VLCAD 欠損症、TFP/LCHAD 欠損症	MCAD 欠損症、GA2
急性期の治療		
1) 対症療法	① 十分量のブドウ糖輸液 ② 高血糖の時インスリン併用 ③ アシドーシス補正 ④ 救急蘇生 ⑤ 心筋障害のつよい時 3-ヒドロキシ酪酸の投与も考える	
慢性期の治療		
2) 生活指導	① 食事間隔の指導 ② 代謝ストレス時の対応 (早めのブドウ糖輸液) ③ 必要に応じて十分な休息	
3) 食事間隔の目安	① 新生児期: 3 時間以内 ② 6 ヶ月まで: 4 時間以内 ③ 1 歳まで: 6 時間以内 ④ 3 歳まで: 8 時間以内 ⑤ 4 歳以上: 10 時間	
4) 食事療法	① 1 才まで: 症状に応じて低脂肪食 (3 g/日以下を目安) ② <u>MCT ミルク</u> を使用する ③ 1 才以後: 脂肪は MCT: LCT (3: 1) を目安 ④ 生コーンスターチ (2 g/kg) を試みる	① MCT ミルクは使用しない。 ② 制御困難な低血糖に対しては、生コーンスターチ (2 g/kg) を試みる
5) カルニチン	① 血中カルニチンをモニター ② CPT1 欠損症には投与しない。 ③ L-カルニチン (30~200 mg/kg/日、分 3)	① 血中カルニチンをモニター ② L-カルニチン (30~200 mg/kg/日、分 3)
6) その他の治療 (有効例の報告)	① 3-OH-酪酸の投与 ② クレアチン投与 ③ 一部のスポーツドリンク (エネルゲン*など)	

略字: CPT1 and CPT2= carnitine palmitoyltransferase 1 and 2; TRANS= carnitine acylcarnitine translocase; VLCAD= very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase; TFP/LCHAD= trifunctional protein/ long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; MCAD and SCAD= medium- and short-chain acyl-CoA dehydrogenase; GA2= glutaric academia type 2.

特殊ミルクを用いた尿素回路異常症の治療法の改良・開発

研究分担者 高柳正樹（千葉県こども病院 副院長）

研究要旨

食事療法が有効な尿素回路異常症の 2 疾患について、文献的検索により特殊ミルクの有効性のエビデンスレベルを評価する。蛋白除去粉乳（S-23）、高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ（7925-A）、アルギニン血症用フォーミュラ（8103）の有用性に関してそのエビデンスを調査したが、直接のエビデンスは得られなかった。しかし低たんぱく療法やアルギニン療法に関しては case report/case series のレベルではあるがエビデンスが蓄積している。たんぱく制限が厳しいアルギニン血症用ミルクとして、必須アミノ酸含有量が多いアルギニン血症用フォーミュラ（8103）はアルギニン血症用ミルクとして優れている。必須アミノ酸の使用は expert opinion のレベルのエビデンスは多い。

Kido らの報告では 1998 年の Uchino らの報告に比べその生命予後は極めて良くなっている。食事療法を支えるこれら 3 種のミルクの存在は我が国の尿素回路異常症の予後の改善に大きく貢献したものと考える。

A. 研究目的

食事療法が有効な尿素回路異常症の 2 疾患について、それぞれの病態生理、臨床像を要約し、食事療法における特殊ミルクの有効性のエビデンスレベルを評価する。

B. 研究方法

自験例の検討並びに文献的検索によりエビデンスを収集する。

（倫理面への配慮）文献的解析が主であり、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1. 高アンモニア血症（OTC 欠損症、シトルリン血症 1 型、アルギニノコハク酸尿症など一括して）

1) 概念

生物は栄養としてたんぱく質を摂取してアミノ酸に分解して、体内の代謝に供している。摂取した窒素は成長する分をのぞき、体外へ排泄する必要がある。これを窒素平衡と呼ぶ。人類は窒素の排泄を尿素で行っている。体内でアミノ酸の窒素を尿素に合

成し体外に排泄するシステムは尿素回路と呼ばれる。この尿素回路の先天性の障害によって引き起こされる疾患が高アンモニア血症である。その発生頻度は Nagata の報告¹⁾によれば、OTC 欠損症は 8 万人に 1 人、シトルリン血症 1 型は 5 3 万人に 1 人、アルギニノコハク酸尿症は 8 0 万人に 1 人である。

2) 病態生理

図 1 に尿素サイクルの簡略な機構を示した。回路上のオルニチン骨格にカルバミルリン酸が結合し、この骨格上で各種酵素により尿素が合成される。最後に尿素は切り離され、再びオルニチンに戻ることになる。

アンモニアに近い酵素障害がよりその重症度が高いとされ、Kido²⁾ら報告によれば、新生児発症症例の死亡率は CPS1 欠損症 21.1%、OTC 欠損症 17.8% と非常に高値である。

しかしアルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症は別途問題があり治療が簡単という訳ではない。アンモニアは強力な中枢神経毒であることは良く知られており、高アンモニア血症を放置すれば死亡に至る、または重度の中枢神経障害を残すことになる。

3) 臨床症状、合併症

大きく新生児発症型と遅発型の二つに大別される。新生児発症型はたんぱく負荷に伴い、生後数日中に急速に進行する哺乳不良や嘔吐、さらには過呼吸、痙攣、意識障害などを伴う脳症が発症する。遅発型は新生児期以降に感染や発熱、たんぱくの過食、絶食などを誘因に発症し、高アンモニア血症の程度により、軽度の嘔吐から、痙攣、意識障害をきたすものまで、症状は幅広い。

慢性期には脳萎縮や脱髄などの脳障害を合併したり、精神運動発達遅滞などの神経症状をきたしたりする。

4) 臨床検査

測定すべき検査項目は以下のとおりである。

- ① 血中高アンモニア
- ② 血中アミノ酸分析
- ③ 尿中アミノ酸分析
- ④ 尿中有機酸分析
- ⑤ 血液濾紙アシルカルニチン分析

5) 診断

診断のフローチャートを図2に示す。

本邦では、OTC 欠損症以外の疾患を対象とする酵素診断は日常的には行われていない。

遺伝子診断は、OTC は一部商業ベースでも行われているが、多くのものは研究レベルで行われている。

6) 治療

高アンモニア血症の治療の原則を以下述べる。

- ① 必須アミノ酸を加えた低たんぱく食事療法
- ② 腸管で尿素を産生する細菌叢への対応
- ③ アルギニンまたはシトルリン投与
- ④ 窒素排泄のための Alternative pathway 療法：安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、アルギニン
- ⑤ 血液浄化法
- ⑥ 肝移植（日本では生体肝移植）

特殊ミルクを使用する低たんぱく食事療法は、わが国では60~80%の尿素回路異常症の患者に行われている²⁾。

7) 経過・予後

我が国における尿素回路異常症の長期予後に関し

ては Kido らの報告²⁾に詳しい。血中アンモニアのピーク値が360 μ mol/l 以上になると神経学的予後は不良と報告されている。さらに OTC 欠損の患者についていえば、1998年の Uchino らの報告³⁾に比してその生命予後は格段に改善されていると報告している。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

尿素回路異常症では、低たんぱく食と Alternative pathway 療法が重要であり、この役割を果たすべく特殊ミルクが登録特殊ミルクとして提供されている。蛋白除去粉乳 (S-23) と高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) である。蛋白除去粉乳 (S-23) は現在特殊ミルク事務局が供給している特殊ミルクの中で、その供給量は第3位と多くの患者に使用されている。

蛋白除去粉乳 (S-23) は患者が成人しても使用するものであり、一生使用する必要がある。高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) は一般的な低たんぱく食による治療が完成すれば不要になる。つまり乳児期を過ぎれば必要性は減る。しかし重症の中樞神経障害を残した患者に対しては、経管からの栄養成分として極めて有用でありその必要性はさらに増す。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

蛋白除去粉乳 (S-23) は低たんぱく食に伴うカロリー不足を補うために使用される。シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) のたんぱく量は1.1g/dl とほぼ母乳と同等、人工乳の約3分の2である。含有アルギニンは母乳、人工乳の4・5倍である。つまりこのミルクは低たんぱく高アルギニン乳である。

尿素回路異常症に対する投与たんぱく量の決定は難しい。症例により許容量が異なり、その決定は一部トライアンドエラーを重ねるしかないことになる。一般的には0.5 (重症型では0.3) g/kg/day から投与を始め、徐々にたんぱく量上げる。使用するたんぱく源は自然たんぱくが最良である。不足するエネルギーは蛋白除去粉乳 (S-23) などで補う。血中イソロイシンが必須アミノ酸不足のバイオマーカーになるとされるので、イソロイシンが低値 (25 μ mol/L、0.33mg/dl 以下) で体重の増多が不良の場合はたん

ぱく量の増量が望まれる。たんぱく制限が高度の際には必須アミノ酸製剤をたんぱく量の 25-50%程度使用するのが良いとされる。たんぱく制限食施行時にはミネラル、ビタミン、微量元素を補充しなければならない。

シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) は低たんぱく高アルギニン乳で、カロリーも一般調製粉乳と同程度でありシトルリン血症の治療に有益である。しかしシトルリン血症の患者にシトルリン血症フォーミュラ (7925-A) のみで治療を行うことは、そのたんぱく含量、アルギニン含量から計算して無理である。蛋白除去粉乳 (S-23) およびアルギニン製剤 (アルギ U®) を加えて治療を行う必要がある。

これら個々の特殊ミルクを対象とした有用性の検討は全く行われてはいない。したがってこれら特殊ミルクの有用性に関しては 1. 尿素回路異常症における低たんぱく療法のエビデンスと 2. 尿素回路異常症におけるアルギニン療法のエビデンスを記載することとする。

欧州において尿素回路異常症の診断と治療のガイドライン⁴⁾が昨年出されている。いま世界できちんとしたガイドラインはこれだけなので、ここでの記述を紹介する。尿素回路異常症における低たんぱく療法のエビデンスレベルは C; case report/case series、D; expert opinion である⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。尿素回路異常症におけるアルギニン療法のエビデンスレベルは C; case report/case series である⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。

2001年に The Urea cycle disorders Conference Group より尿素回路異常症の治療に関する Consensus statement が出されている¹⁾³⁾。このエビデンスレベルは expert opinion の域を出ないが有用である。この statement では、①低たんぱく療法、②必須アミノ酸投与、③ビタミン、ミネラルの補充、各種パラメーターのモニタリングが推奨されている。

2. アルギニン血症

本疾患に関する 1) 概念から 7) 経過・予後までに關しては 1. 高アンモニア血症 (OTC 欠損症、シトルリン血症 1 型、アルギニノコハク酸尿症など一

括して) と同じなので割愛する。アルギニン血症の発生頻度は Nagata らの報告¹⁾では 220 万人に 1 人である。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

アルギニン血症にはアルギニン血症用フォーミュラ (8103) が登録外特殊ミルクとして提供されている。わが国にはアルギニン血症の患者はきわめて少なくその供給量は少ない。この特殊ミルクは一般的な低たんぱく食が確立すればその必要性がなくなる。つまり乳児期を過ぎれば不要になる。

しかしながら、後記するように本疾患はたんぱく制限が高度であり、必須アミノ酸の投与が必要である。アルギニン血症用フォーミュラ (8103) は必須アミノ酸が多く含まれ、必須アミノ酸の供給源として有用であり、年長児にも必要になることがある。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

アルギニン血症用フォーミュラ (8103) のたんぱく (アミノ酸) 量は 1.26g/dl である。たんぱく量としては母乳と人工乳との中間である。このミルクの最大の特徴はアミノ酸の 85%が必須アミノ酸であるということである。さらにアルギニンが全く含有されていないことである。熱量は 78kcal/dl である。

アルギニン血症では他の尿素回路異常症に比べ、高度のたんぱく制限が必要とされている。必須アミノ酸は含有 N 量が他のアミノ酸に比べ少ないので、尿素回路異常症のアミノ酸原として優れているとされる。この意味からもたんぱく制限が厳しいアルギニン血症用ミルクとしてアルギニン血症用フォーミュラ (8103) はアルギニン血症用ミルクとして優れている。

欧州のガイドラインにおいて、「アルギニン血症では血中アルギニン値を 200mmol/l 以下にするには厳しいたんぱく制限が必要」という勧告がエビデンスレベル D; expert opinion で報告されている。必須アミノ酸の使用は The Urea cycle disorders Conference Group より尿素回路異常症の治療に関する Consensus statement¹⁾³⁾でも推奨されている。Expert opinion のエビデンスレベルである。

もちろんアルギニン血症の食事療法をこのミルク