

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1.31 g/dlであり、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り、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75 kcal/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、厳しいたんぱく制限が必要な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）は優れている。しかし、アルギニン血症の食事療法をこのミルク単独で行うことはできない。低たんぱく食に加え蛋白除去粉乳（S-23）などでエネルギー不足を補い、さらにアミュー[®] 配合顆粒などで必須アミノ酸投与量の調整を行わなければならない。

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200 μmol/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 statement¹³⁾でも推奨されているがExpert opinionのエビデンスレベルである。

10) 治療に関する今後の展望

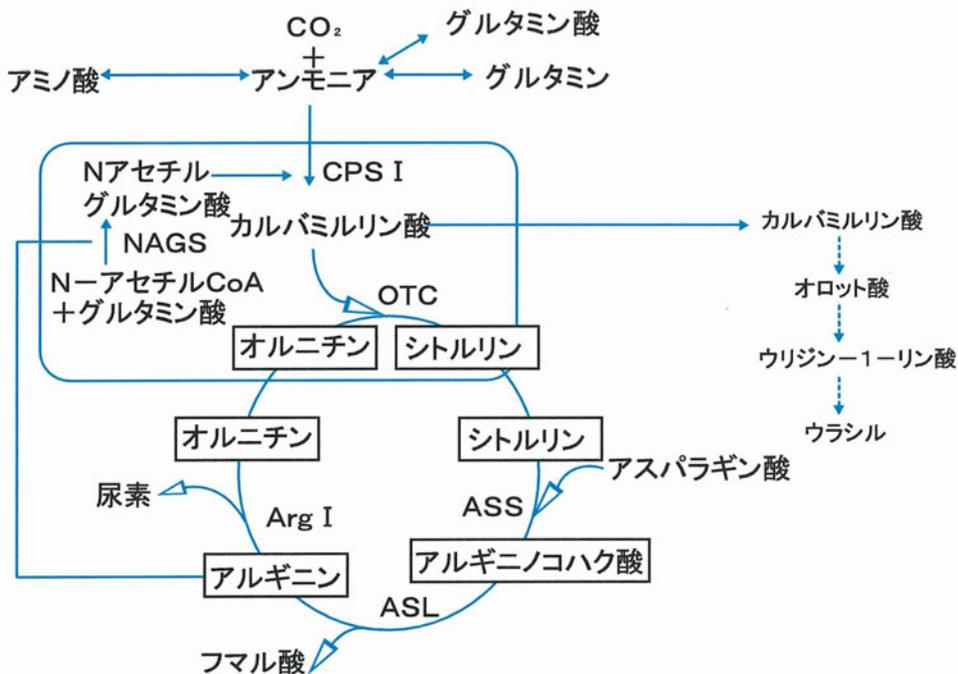
前述の欧州のガイドラインにおいて1.たんぱく摂取量、2.必須アミノ酸の補充、3.ビタミン・ミネラルの補充が検討されている。欧州における国境を越えた横断的な研究では、各国でたんぱく摂取量や必須アミノ酸補充の頻度が異なることが報告されている¹⁵⁾。今後より適切な食事療法の確立が国際的な研究で行われることが望まれる。ビタミン・ミネラルの補充については適切なモニターの方法の確立が必要である。

参考文献

- 1) Nagata N. et al: Estimate frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. Am J Med Genet 39:228-229, 1991
- 2) Kido J et al.: Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis 35:777-785, 2012
- 3) Uchino T. et al.: neurodevelopment outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis 21(Suppl 1):151-159, 1998
- 4) Haeberle J. et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 7:32, 2012
- 5) Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, Sniderman King L, Summar Mz: Nutritional management of urea cycle disorders. Crit Care Clin 21:S27-S35, 2005
- 6) Dixon M, In Clinical Pediatric Dietetics. Edited by Shaw, Lawson: Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects. Organic acidemias and urea cycle disorders. In Edited by Acosta PB. 357-389, 2007
- 7) Leonard JV: The nutritional management of urea cycle disorders. J Pediatr 138:S40-S44. discussion S44-45, 2001
- 8) Adams S, Champion H, Dawson S, Daly A, Dixon M, Dunlop C, Eardley J, Evans S, Ferguson C, Lowry S, et al.: Dietary management of urea cycle disorders: UK practice (abstract). J Inherit Metab Dis 33:S170, 2010

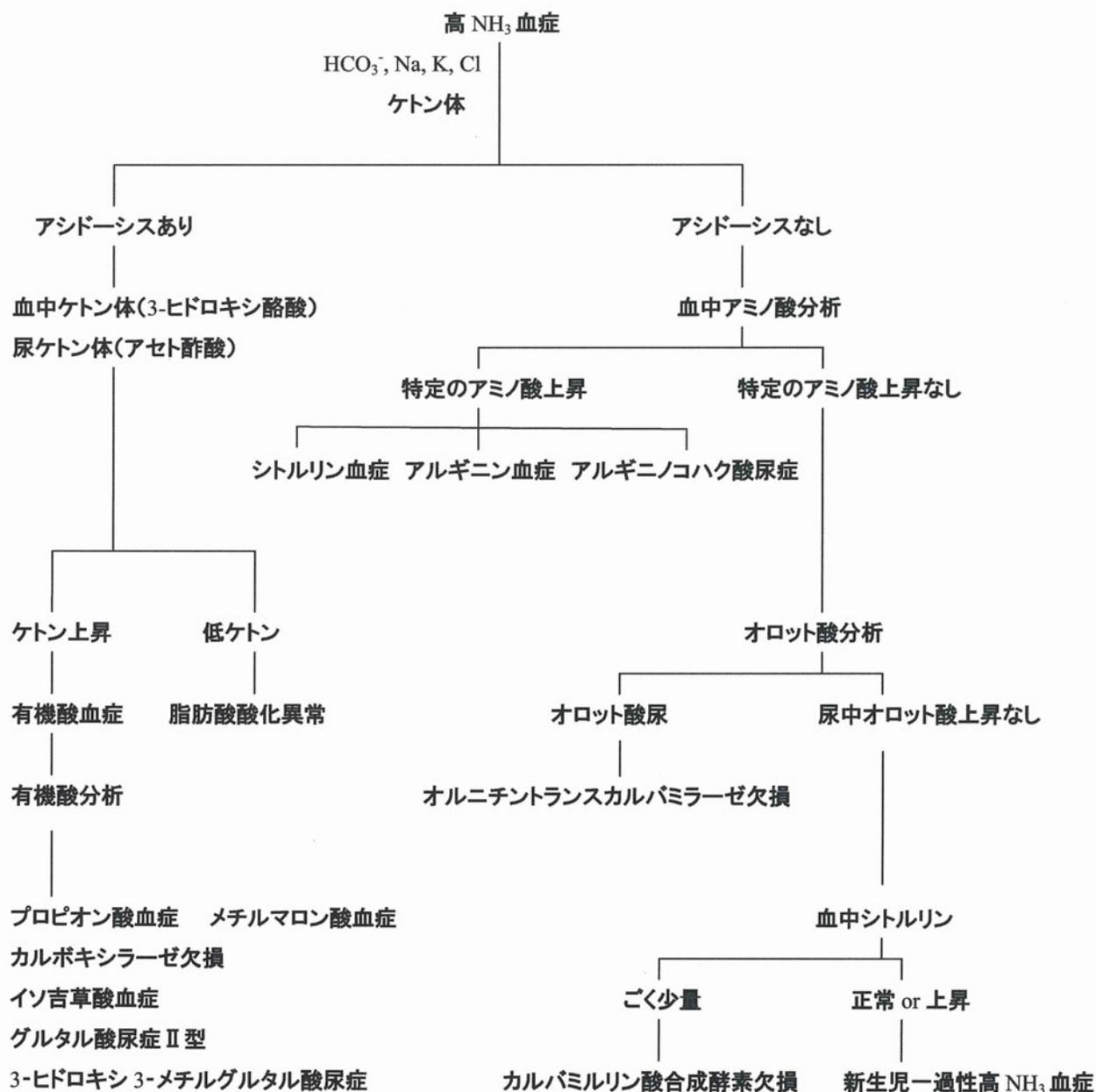
- 9) Wilcken B: Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 81(Suppl 1):S86-S91, 2004
- 10) Brusilow SW, Batshaw ML: Arginine therapy of argininosuccinase deficiency. Lancet 1:124-127, 1979
- 11) Brusilow SW: Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. J Clin Invest 74:2144-2148, 1984
- 12) Keskinen P, Siitonen A, Salo M: Hereditary urea cycle diseases in Finland. Acta Paediatr 97:1412-1419, 2008
- 13) The Urea cycle disorders Conference Group. Consensus statement from conference for management of patients with urea cycle diseases. J Peediatr 138(Suppl 1): S1-S5, 2001
- 14) 川内恵美. アルギニン血症. 遠藤、山口、大浦、奥山編. 先天代謝異常ハンドブック. 東京: 中山書店、60-61頁、2013年
- 15) Evans S et al.: European dietary management of urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 35(suppl 1):S4, 2012

図1 尿素回路



CPS1:カルバミルリン酸合成酵素1
 OTC:オルニチントランスカルバミラーゼ
 ASS:アルギニノコハク酸合成酵素
 ASL:アルギニノコハク酸分解酵素
 Arg1::アルギナーゼ1
 NAGS:N-アセチルグルタミン酸合成酵素

図2 高アンモニア血症の診断アルゴリズム



George F. Hoffmann, et al : An approach to the stepwise evaluation of a patient with hyperammonemia. INHERITED METABOLIC DISEASES, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, p72, 2002

D. 有機酸代謝異常症

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) およびプロピオン酸血症 (propionic acidemia, PPA) はバリン、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に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・スクリーニングによるわが国での頻度は、MMAが11万人に1人、PPAが5万人に1人である²⁾が重症型のPPA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とホモシステイン尿症の両方をともなう群がある。

PPA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¹⁾(図1)

MMA、PPA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。

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食事療法（低たんぱく食）

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、PPA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、4種の前駆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。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-1^{® 5)}）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やPPA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。

②薬物療法

a) レボカルニチン

エルカルチン[®]（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、PPA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、グリシン除去粉乳（S-22）、もしくはイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン除去粉乳（S-10）が使用される⁴⁾。その他、エネルギー補給の目的で蛋白除去粉乳（S-23）が使用される。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）を組み合わせる必要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やPPA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、必須アミノ酸製剤（アミュー[®] 配合顆粒）を併用することもある。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、PPA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. 8th ed (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*.10: 943-947, 2006
- 8) 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
- 9) Manoli I, Venditti CP.: Methylmalonic acidemia. In: *GeneReviews?*[Internet], (ed by Pagon RA, et al). University of Washington, Seattle, 2005
- 10) Sutton VR, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 26-33, 2012
- 11) Horster F, et al: Long-term outcome in methylmalonic 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

グルタリルCoA脱水素酵素 (Glutaryl-CoA dehydrogenase, GCDH) の先天的欠損によってリジン、ヒドロキシリジン、トリプトファンの変異過程が障害されて起こる疾患である^{1,2)} (図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。

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、アテ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粉乳（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。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、健全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言われているが、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の添加も行なっている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たりする際に、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) Kolker S, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit 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 acidemia, 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1型の1男児例. 特殊ミルク情報. 2008;44:30-34
- 10) Kolker 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 (Isovaleryl-CoA dehydrogenase, IVD) の先天性異常により、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見られるが、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 (ピバロイルカルニチン) 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⁾。乳児期には自然たんぱく源として一定量の母乳もしくは一般調製粉乳を用いる。そして不足分の栄養素、エネルギーはロイシン除去フォーミュラを用いて与える。通常乳児期から幼児期前半までロイシン除去フォーミュラを使用するが、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。

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補給を目的として雪印蛋白除去粉乳（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、（株）明治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。

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 deter-

mination 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

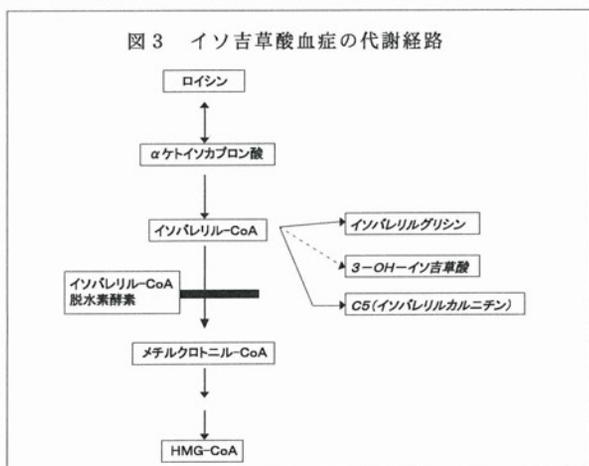
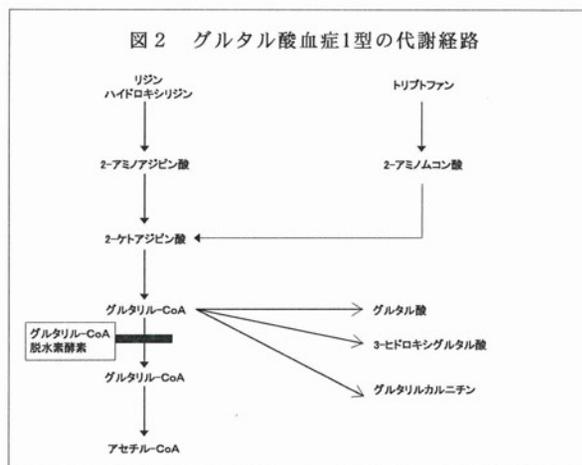
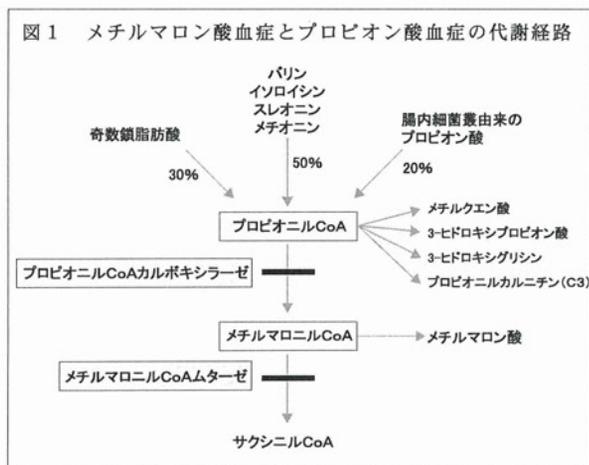


表1 安定期のたんぱく摂取量の目安

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か月	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

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

治療	0-6か月	7-12か月	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	
自然蛋白の由来のリジン 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



E. 脂肪酸代謝異常症

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（very-long chain acyl-CoA dehydrogenase, 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。

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酸化系において、長鎖アシル-CoAを処理する酵素である極長鎖アシル-CoA脱水素酵素の異常により生じ、長鎖脂肪酸は代謝されないが中鎖脂肪酸は代謝される。常染色体劣性遺伝形式をとる。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、治療により臨床的效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、新生児期より明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ (721) 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る。

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と指摘する論文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. *Pediatr 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. *Pediatr 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, Roschinger 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, Ficiciglu 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, Ruiter 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, Roschinger 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 I3, 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.

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（3g/日以下を目安） ② MCTミルクを使用する ③ 1才以後：脂肪は MCT: LCT（3：1）を目安 ④ 生コーンスターチ（2g/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（2g/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。



F. 小児腎疾患

小児慢性腎臓病

1) 概念

小児慢性腎臓病 (Chronic kidney disease, CKD) の原因疾患で最も頻度が高いのは、低形成・異形成腎をはじめとする先天性腎尿路異常 (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CAKUT) である¹⁾。小児CKDは、長期間にわたって罹患し末期腎不全へと進行する難治性の慢性疾患である。また健常児に比べ30~150倍となる著しく高い死亡率²⁾³⁾に加え、小児に特有である成長発達障害やCKDにともなう合併症 (心血管系、腎性貧血、電解質異常などの体液異常、骨・ミネラル代謝異常など) がある。

2) 病態生理

小児CKDの原因疾患として最も多い低形成・異形成腎は尿細管障害により低張多尿を呈し、塩分喪失を伴うという特徴がある。そのため水分や塩分投与が不十分であると慢性脱水症にともなう成長障害および腎機能障害進行などの悪影響をおよぼす。また小児CKDに特有で重要な合併症として成長障害があり、乳幼児期の成長には栄養が最も影響すると言われている。小児CKD患者の成長障害を防ぐためには、乳幼児期から十分な栄養を与える必要があり、さらに腎不全に伴う高カリウム血症や高リン血症などに対応する必要があるため⁴⁾特殊ミルクが必要になる。

3) 臨床症状・合併症

低形成・異形成腎では妊娠経過中の羊水過少や、低出生体重を認めることがある。また尿路感染症、成長障害、体重増加不良で発見されることもある。多飲・多尿であり、塩分を好む傾向がある。CKDの進行に伴って、電解質異常 (高カリウム血症、高リン血症)、代謝性アシドーシス、腎性貧血、骨ミネラル代謝異常症および成長障害などの合併症が出現する。

4) 臨床検査

CKDでは同性同年齢の正常小児の血清クレアチニン基準値⁵⁾に比べ高値を認める。また腎機能障害が進行すると、代謝性アシドーシスや高カリウム血症、高リン血症が見られる。さらに腎性貧血によるヘモグロビン値低下、ヘマトクリット値低下、骨ミネラル代謝異常によるインタクトPTH上昇や低カルシウム血症、高リン血症も出現する。

5) 診断

CKDとは腎機能低下があるか、もしくは蛋白尿などの腎障害を示唆する所見が慢性的に持続するもの全てを含み、下記によって診断される。

- ①糸球体濾過量 60ml/分/1.73m² (体表面積) 未満。
- ②検尿異常、画像診断、血液検査、病理所見で腎障害の存在が明らかである。
- ①、②のいずれか、または両方が3か月以上持続する。

腎臓の障害例として蛋白尿・血尿などの尿異常、尿沈査の異常、片腎や多発性嚢胞腎・低形成腎などの画像異常、血清クレアチニン値上昇などの腎機能低下、尿細管障害による低K血症などの電解質異常、腎生検などで病理組織検査の異常が挙げられる。また、低形成腎は超音波検査を行うことによって容易に診断できる。

6) 治療 (食事療法)

小児の栄養管理は、成長という問題を念頭において行うことが重要である。また、成長は摂取エネルギーと摂取たんぱくに大きな影響を受ける。嘔吐などで経口摂取が進まない乳児には、一時的に強制的な経管栄養および胃瘻管理を考慮する。

摂取エネルギー量は、日本人小児の食事摂取基準 (表1) を目標摂取量として設定し、基本的にたんぱく制限は行わない。溢水がない限り、基本的に水分制限も行わない。とくに低形成・異形成腎は