

identification of a prevalent MMAA mutation. *Mol Genet Metab* 82: 329-33, 2004.

- 13) Hara K, et al: An infantile case of vitamin B₁₂-responsive methylmalonic acidemia missed in newborn screening and diagnosed after presenting metabolic crisis. *J Inherit Metab Dis* 36: S173, 2013.
- 14) Morioka D, et al: Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia. *Am J Transplant* 7: 2782-2787, 2007.
- 15) Kasahara M, et al: Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature. *Pediatr Transplant* 10: 943-947, 2006.
- 16) Morath MA, et al: Renal dysfunction in methylmalonic acidurias: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 28: 227-235, 2013.

治療方針全般については、以下の文献を参照した。

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対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 2006; 42: 28-53.

Chapman KA, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 16-25, 2012.

Sutton VR, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 26-33, 2012.

Zwickler T, et al. : Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* 31: 361-367, 2008.

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

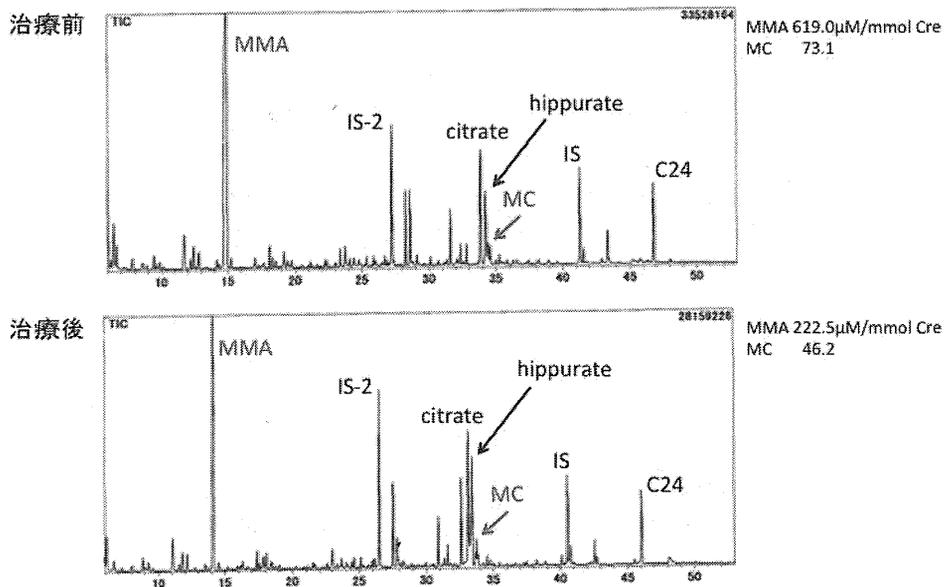
策定委員 但馬 剛

委員長 深尾 敏幸

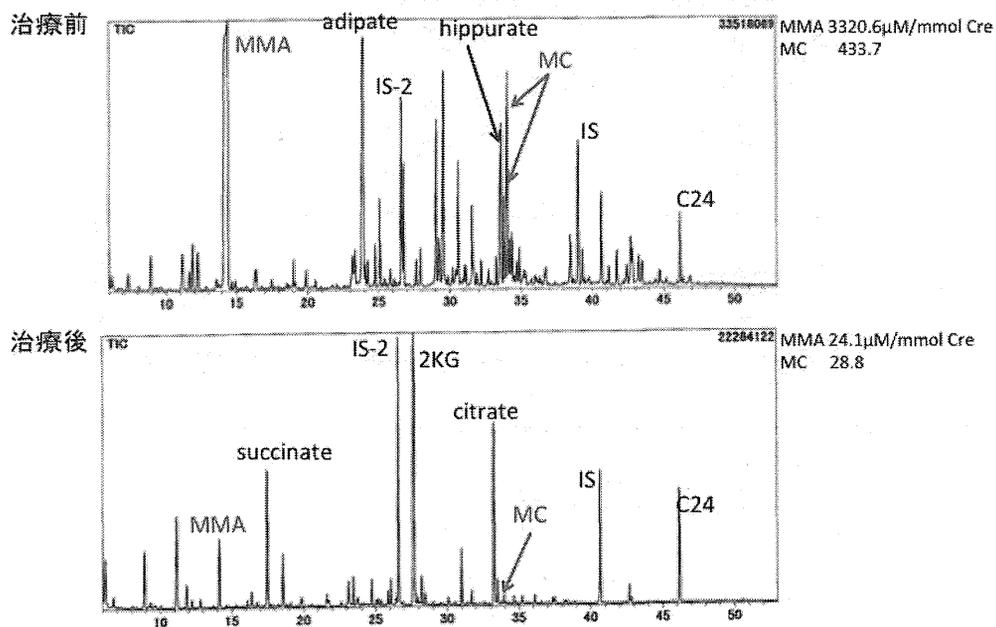
2014年12月19日版

図 2

メチルマロン酸血症: ビタミンB12不応性 (mut-)



メチルマロン酸血症: ビタミンB12反応性 (CblA)



プロピオン酸血症

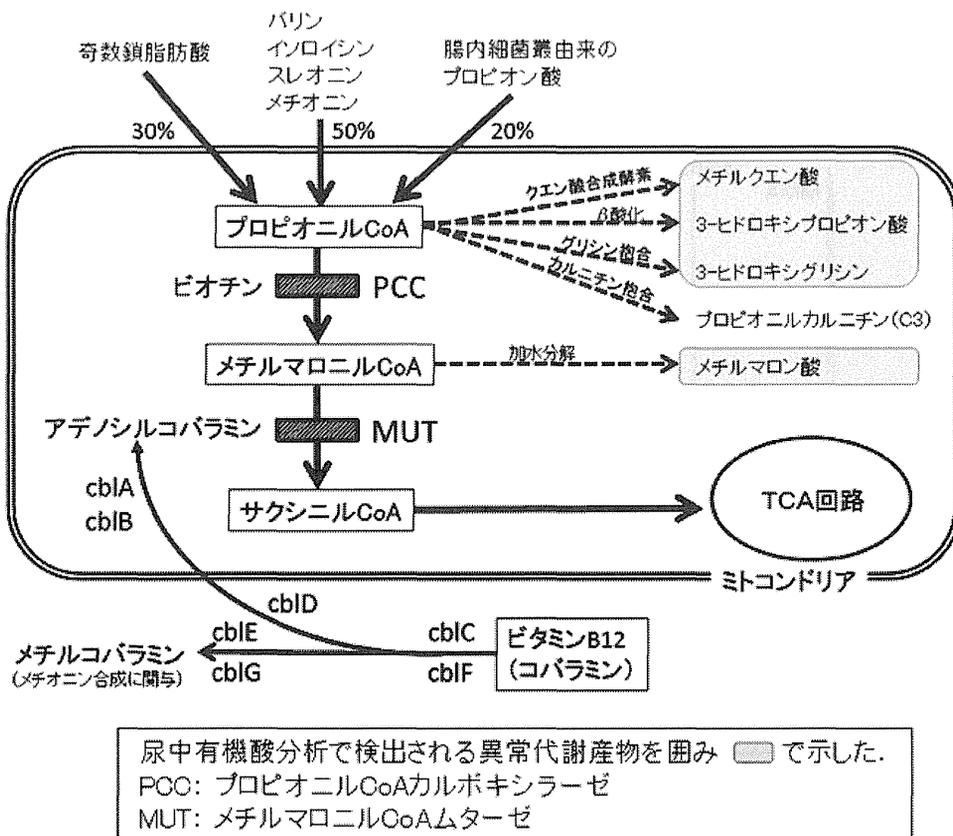
1. 疾患概要

プロピオン酸血症 (PA) は、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ (EC 6.4.1.3; PCC) の活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する常染色体劣性遺伝疾患である (図 1)。

プロピオニル CoA の代謝に障害をきたす原因としては、(1) PCC 欠損症 (OMIM #606054)、(2) PCC の補酵素であるビオチンの代謝障害、(3) ビオチンと PCC のアポ蛋白の共有結合を触媒する酵素であるホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) 欠損症がある¹⁾が、ビオチン代謝障害、HCS 欠損症はマルチプルカルボキシラーゼ欠損症 (他項参照) として発症するため、本診断基準では PCC 欠損症について取り扱う。

典型的には、新生児期、授乳開始とともに代謝性アシドーシスと高アンモニア血症が進展して急性脳症を発症するが、成長発達遅延や反復性嘔吐などで発見される遅発型も存在する。新生児マススクリーニングの一次対象疾患である。

図1. メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症の代謝経路



疫学: 新生児マススクリーニング試験研究 (1997~2011 年) による国内での罹

患頻度は約 4.5 万人に 1 人と、高頻度に発見された²⁾。しかしこの中には、病的意義が乏しいと考えられている「最軽症型」が多く含まれており、ケトアシドーシス発作のような重篤な症状を発症する PA の発症頻度は 40 万人に 1 人とされている³⁾。発症後診断例の全国調査では、有機酸代謝異常症ではメチルマロン酸血症が最も発症率が高く、ついでプロピオン酸血症が高いとされている⁴⁾。

2. 臨床病型

①発症前型

新生児マススクリーニングで発見される無症状例を指す。新生児期に軽度の非特異的所見（低血糖・他呼吸など）を一過性に示すこともある。

②急性発症型

呼吸障害・他呼吸・意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス・ケトアシドーシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する症例を指す。哺乳によるタンパク負荷の始まる新生児期と、感染・経口摂取不良などが契機となりやすい乳幼児期に発症のピークがある。

③慢性進行型

乳幼児期からの食思不振・反復性嘔吐などが認められ、身体発育や精神運動発達に遅延が現れる症例を指す。徐々に進行し、特に感染などを契機に症状の悪化がみられる。経過中に急性発症型の症状を呈することもある。

④最軽症例

以下の条件のいずれかに該当するものを指す。

1. PCC の β サブユニットをコードする PCCB 遺伝子の Y435C 変異のホモ接合体
2. 上記以外のプロピオン酸血症患者で、新生児期にカルニチン欠乏がない状態（遊離カルニチン $> 20 \text{ nmol/ml}$ ）で、血清（血漿）プロピオニルカルニチン濃度が 6 nmol/ml 以下である場合。ただし、明らかな代謝性アシドーシスを発症したことがある、あるいは、低血糖、高アンモニア血症などの臨床検査値異常を認めている場合は、この条件を適用しない。

最軽症型は、身体発育や精神運動発達の異常を認めず、重篤なアシドーシス発作を発症しないと考えられていたが、長期予後に関してはエビデンスが不十分であり、不明である。

3. 主要症状および臨床所見⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾

典型的には新生児期から乳児期にかけて、重度の代謝性アシドーシス・高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠～昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返す。

やすく、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する（メチルマロン酸血症と同様）。以下に示した症状の発症頻度は、新生児マススクリーニングで診断され発症したプロピオン酸血症患者の発症頻度で、文献⁵⁾による。

①呼吸障害

急性発症型で認められ、主に多呼吸(35%)・努力呼吸を呈する。無呼吸を認めることもある。

②神経症状

急性発症型や、慢性進行型の急性増悪時に意識障害やけいれんが認められる。急性型では傾眠傾向(35%)が初発症状として多く、昏睡(12%)となる場合もある。けいれん(12%)発症後に持続する意識障害から、急性脳症と診断されることもある。

また、急性代謝不全の後遺症として、もしくは代謝異常が慢性的に中枢神経系に及ぼす影響によって、全般的な精神運動発達遅滞を呈することが多い(2.5才以降の発達検査で、IQ<70の明らかな発達障害が76%、IQ 70~84のボーダーラインの発達障害が16%)。

急性増悪を契機に、あるいは明らかな誘因なく、両側大脳基底核病変(梗塞様病変)を生じて不随意運動が出現することもある。

③食思不振・嘔吐

急性発症型、慢性進行型とも、食思不振や(59%)嘔吐しやすい傾向(47%)を示す患者が多い。感染などを契機に著しい嘔吐発作を呈することも多い。

④心障害

主に慢性進行型で認められ、心筋症(6%)や不整脈を発症する。心筋症は拡張型、肥大型両方の報告が認められるが、多くは拡張型心筋症として発症する。不整脈は、QT時間の延長(QT延長症候群 17%)、洞性除脈などが認められる。

⑤骨髄抑制

骨髄抑制による汎血球減少(6%)、あるいは好中球減少(11%)、貧血(89%)、血小板減少(22%)を認めることがある。

⑥視神経萎縮

精神発達の遅れ、あるいは運動機能障害の程度に関係なく、視神経萎縮を発症することがある。

⑦その他

膵炎の報告もあるが、頻度は低い(6%)。

4. 参考となる検査所見

①血液検査一般項目

急性期には、アニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスをはじめ、ケトosis、高アンモニア血症(93%⁵⁾)、汎血球減少、低血糖などが認められる。

高乳酸血症や血清アミノトランスフェラーゼ (AST, ALT) ・クレアチニンキナーゼの上昇を伴うことも多い。

注) 異常値の定義と発症機序

(1) 代謝性アシドーシス

- ・ 新生児期 $\text{HCO}_3^- < 17\text{mmol/L}$, 乳児期以降 $\text{HCO}_3^- < 22\text{mmol/L}$
- ・ $\text{pH} < 7.3$ かつ アニオンギャップ (AG) > 15
- 注) $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ (正常範囲 10 - 14)

重度の代謝性アシドーシス ($\text{pH} < 7.2$, $\text{AG} > 20$) の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

(2) 高アンモニア血症

新生児期 $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$ ($120 \mu\text{mol/L}$)

乳児期以降 $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$ ($60 \mu\text{mol/L}$)

1,000 $\mu\text{g/dL}$ を超える著しい高値を呈することも少なくない。

(3) 低血糖: 基準値 $< 45\text{mg/dL}$

ミトコンドリア内での異常有機酸蓄積やカルニチン欠乏により、二次的にミトコンドリア障害が生じる結果、

- ・ 高アンモニア血症 (尿素サイクル障害)
- ・ 高乳酸血症 (TCA回路・呼吸鎖の障害)
- ・ 低血糖 (ピルビン酸カルボキシラーゼ・リンゴ酸シャトルの障害による糖新生の抑制)

が出現する。

② 中枢神経系の画像診断⁸⁾

本疾患ほか幾つかの有機酸代謝異常症に共通する所見として、MRI にて淡蒼球を中心とする大脳基底核の異常像 (梗塞様病変) が両側性に認められる。その他、髄鞘化の遅延、脳室拡大、大脳萎縮、脳室周囲や皮質下の白質病変、脳梁の菲薄化、髄鞘化遅延、小脳出血など多彩な異常所見が報告されている。MRS では病変部位の乳酸増加、基底核でのグルタミン、グルタミン酸の増加が認められる。

5. 診断の根拠となる特殊検査

① 血中アシルカルニチン分析** (タンデムマス法)

プロピオニルカルニチン (C3) の上昇が認められる。非特異的変化でないことを示す所見として C3/C2 比の上昇を伴う。これらの所見はメチルマロン酸血症と共通してみられ、本分析だけでは鑑別できない。

※タンデムマス・スクリーニングの cut off 値は $C3 > 3.5 \mu\text{mol/L}$ 、 $C3/C2 \text{ 比} > 0.25$ とされるが⁹⁾、この基準値は各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

②尿中有機酸分析**

メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、プロピオニルグリシンなどの排泄増加が特徴的で、化学診断が可能である。これらの有機酸はメチルマロン酸血症と共通の所見であるが、プロピオン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加は認められない (図 1)。

③酵素活性測定**

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞の破碎液による PCC 酵素活性測定で低下が認められればプロピオン酸血症と確定される。プロピオン酸血症の患者では、細胞中 PCC 活性は正常の 5%未満に低下する。

④遺伝子解析**

PCC は、ミトコンドリアマトリックスに局在する酵素で、2つのサブユニット (α サブユニット、 β サブユニット) からなる多量体である。そのため、PA の原因遺伝子は α サブユニットをコードする *PCCA* 遺伝子 (MIM 232000) と β サブユニットをコードする *PCCB* 遺伝子 (MIM 232050) であり、その2つの遺伝子いずれかの異常によりプロピオン酸血症を発症する。*PCCA* 遺伝子は 13q32 に、*PCCB* 遺伝子は 3q13.3-q22 に局在する。

※日本人患者での遺伝子変異に関する報告

PCCA 遺伝子

日本人 15 症例の変異に関する報告をまとめると、全 30 アレルのうち 923-924insT 変異が 30% (9/30)、R339Q 変異が 17% (5/30)、IVS18-6C>G 変異が 10% (3/30) で多くを占めた¹⁰⁾。

PCCB 遺伝子

日本人 15 症例の変異に関する報告をまとめると、全 30 アレルのうち R410W 変異が 30% (9/30)、T428I 変異が 27% (8/30)、A153P 変異が 13% (4/30) で多くを占めた¹⁰⁾。

一方で、日本人は 1/86.5 人の割合で *PCCB* 遺伝子の Y435C 変異を有していると報告されており、Y435C 変異のホモ接合体は理論上約 1/30,000 人の確率で認められるとされている。このことから、日本人でのタンデムマス・スクリーニングの成績でプロピオン酸血症が 5 万人に 1 人と他国に比して非常に高い割合で認められる原因は、Y435C 変異が多いためと考えられ

ている³⁾。これほど高いアレル頻度にも関わらず、典型的な急性発症例に Y435C ホモ接合体は見出されていない。また、Y435C 変異と他の病原性変異を持つ複合ヘテロ接合体の臨床的重症度については不明である。これらの知見から、Y435C 変異は、軽症な表現型に関連しているものと考えられる。

6. 診断基準

①疑診例

急性発症型、慢性進行型：

- ・ 主要症状及び臨床所見の項目のうち少なくとも1つ以上があり、
- ・ 診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性的場合。

発症前型(新生児マススクリーニング症例を含む)：

診断の根拠となる検査のうち、アシルカルニチン分析が陽性的場合。

②確定診断例

①に加えて、尿中有機酸分析で特異的所見が得られれば、プロピオン酸血症の確定診断とする。尿中有機酸分析で特異的所見が不十分な場合には、酵素活性、遺伝子解析で確定診断が必要な場合もある。

*鑑別診断

メチルマロン酸血症
ビオチン欠乏症
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症

7. 新生児マススクリーニングでプロピオン酸血症を疑われた場合

① 確定診断

新生児マススクリーニングでろ紙血中の C3 および C3/C2 比の上昇を認めた無症状例は、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症に罹患している可能性がある。一般検査(末梢血、一般生化学検査)に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、尿中有機酸分析を行う。必要に応じて酵素活性測定、遺伝子解析による確定診断を行う。

② 診断確定までの対応(推奨度 B)

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。異常所見が認められない場合は、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には速やかに医療機

関を受診するように指示しておく。

③ 診断確定後の治療（未発症の場合）¹¹⁾

(1) 薬物治療

(ア) L-カルニチン 50-150mg/kg/日（分3）

（エルカルチン FF 内用液10%^{R)}、またはエルカルチン錠^{R)}）（推奨度 B）
血清（または濾紙血）遊離カルニチン濃度を 50 μ mol/L 以上に保つ。

(2) 食事療法（推奨度 B）

(ア) 軽度の自然タンパク制限：1.5～2.0g/kg/日

前駆アミノ酸の負荷を軽減するため、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク（雪印 S-22）を併用して、軽度のタンパク摂取制限を開始する。以後は経過に応じた調整ないし継続必要性の再評価を適宜行う。

(3) 「シックデイ」の対応（推奨度 B）

感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診させ、必要によりブドウ糖輸液を実施することで、異化亢進を抑制し急性発症を防ぐ。

8. 急性代謝不全を発症してプロピオン酸血症を疑われた場合⁽¹¹⁾

① 確定診断

本疾患の典型例は、新生児マススクリーニングの実施前に急性発症型の症状を呈する。一方、遅発型症例について、新生児マススクリーニングで必ずしも発見できない可能性がある。血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めつつ、以下のような治療を開始する。

② 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様、緊急時には下記の項目について検査を行う。

- ・ 血液検査（末梢血、一般生化学検査）
- ・ 血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸・ピルビン酸、遊離脂肪酸、尿ケトン体・血中ケトン体分画
- ・ 尿検査：ケトン体、pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI

④ 急性期の治療方針

「代謝クライシス」として下記の治療を開始する。高アンモニア血症と代謝性アシドーシスを認めた場合は、有機酸代謝異常症、ケトン体代謝異常症を念頭に置いて治療する（代謝救急より引用）。

(1) 状態の安定化（重篤な場合）（推奨度 B）

(ア) 気管内挿管と人工換気（必要であれば）

(イ) 末梢静脈ルート確保：

血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。

静脈ルート確保困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択する。

(ウ) 必要により昇圧剤を投与して血圧を維持する。

(エ) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。但し、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしてはならない。

(オ) 診断基準に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

(2) 異化亢進の抑制（推奨度 B）

典型例では、著明な代謝性アシドーシスに様々なレベルの高アンモニア血症を伴うため、タンパク摂取量を0.5～1.0g/kg/日に制限し、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するため十分なエネルギー補給が必要である。

(ア) 絶食とし、中心静脈路を確保の上、10%以上のブドウ糖を含む輸液で80kcal/kg/日以上エネルギー補給を維持する。治療開始後の血糖は120～200mg/dlを目標とする。※ブドウ糖の投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、過剰投与には注意が必要である。

(イ) 高血糖（新生児>280mg/dL, 新生児期以降>180mg/dL）を認めた場合は、速攻型インスリンの持続投与を開始する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、ブドウ糖投与量を増やして対応する。静注用脂肪製剤が使用可能なら、必要により開始してよい。

(3) 代謝性アシドーシスの補正（推奨度 B）

代謝性アシドーシスが高度の場合は重炭酸ナトリウム投与による補正も行う。循環不全や呼吸不全を改善させた上でなお pH<7.2 であれば、炭酸水素ナトリウム（メイロン®; 0.833 mmol/ml）BE×0.1mL/kg（=half correct）を10分以上かけて静注する。目標値は pH>7.2, Pco₂>20mmHg, HCO₃⁻>10mEq/L とし、改善しなければ血液浄化療法を行う必要がある。

(4) L-カルニチン投与（推奨度 B）

有機酸の排泄促進に静注用 L-カルニチン（エルカルチン FF 静注 1000mg*）50-100mg/kg/回×3回/日を投与する。

静注製剤が常備されていない場合、入手まで内服用 L-カルニチン（エルカルチン FF 内用液 10%* または エルカルチン錠 100mg*）100-150mg/kg/日を投与する。

(5) 水溶性ビタミン投与（推奨度 B）

その他の各種水溶性ビタミン剤も診断確定前から投与を開始する：

- ・チアミン（ビタメジン*静注，アリナミンF*内服）100-200 mg/日
- ・リボフラビン（ビスラーゼ*静注，ハイボン*内服）100-200 mg/日
- ・ビタミンC（アスコルビン酸*静注，シナール*内服）500-3,000 mg/日
- ・ビオチン（ビオチン*静注または内服）5-10 mg/日
- ・補酵素Q10（ノイキノン*内服）10-50mg/日
- ・ビタミンB₁₂ 下記

ビタミンB₁₂ 反応性メチルマロン酸血症の可能性に対して、ヒドロキソコバラミン**またはシアノコバラミン**（ビタメジン*）1-10mg/日を静注する。

プロピオン酸血症の診断が確定したら、ビタミンB₁₂ を除いて中止する。ビタミンB₁₂ は、反応性に関する評価に基づいて継続・中止を判断する。

(6) 血液浄化療法（推奨度 B）

以上の治療を2～3時間行っても代謝性アシドーシスが改善しない場合、あるいは高アンモニア血症の改善傾向が乏しい（低下が50 μg/dL未満に留まる）場合は、緊急で血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児～乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析（CHD）または持続血液透析濾過（CHDF）が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析は効率が劣るため、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。交換輸血は無効である。

9. 急性発症型症例の急性期離脱後および慢性進行型症例の対応¹⁰⁾¹²⁾

1 事療法

(1) 自然タンパクの制限（推奨度B）

- ・急性期所見が改善してきたら、治療開始から24～36時間以内にアミノ酸製剤の輸液を 0.5g/kg/日から開始し、0.8-1.0g/kg/日を目標に漸増する。
- ・経口摂取・経管栄養が可能になれば母乳・育児用調製粉乳などへ変更して、自然タンパク摂取量 0.5g/kg/日から開始し、1.0-1.5g/kg/日まで漸増する。

- ・年齢・体格に応じた必要エネルギーの確保に努める。エネルギーおよびタンパク量の不足分は、バリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク（雪印 S-22）・タンパク除去粉乳（雪印S-23）・麦芽糖・中鎖脂肪油などで補う。
- ・総タンパク摂取量の目安は、乳児期 2.0g/kg/日，幼児期 1.5-1.8g/kg/日，学童期以降 1.0-1.5g/kg/日である。必須アミノ酸欠乏、特にイソロイシン濃度の低下（ $<25 \mu\text{mol/L}$ ）に注意する。
- ・慢性期の摂取エネルギー不足には経管栄養や入院でのブドウ糖輸液を行い、速やかに改善しない場合は高カロリー輸液を開始する。

(2) 胃瘻造設（推奨度 C）

胃瘻の有無による予後の比較研究はなされていないが、他の先天代謝異常では入院回数減少効果などが認められている。特に乳幼児例では診断時に胃瘻造設を考慮する。

② L-カルニチン補充： 50-150mg/kg/日（分3）

（エルカルチン FF 内用液 10%* または エルカルチン錠*）（推奨度 B）

血清（または濾紙血）遊離カルニチン濃度を $50 \mu\text{mol/L}$ 以上に保つ。

③腸内細菌によるプロピオン酸産生の抑制

腸内細菌叢では、食物残渣中の多糖類の発酵によって、酢酸・プロピオン酸・酪酸をはじめとする各種の短鎖脂肪酸が産生される。これらのうちプロピオン酸は高率に肝臓へ運ばれ、ほぼすべてが肝臓でプロピオニルCoA→メチルマロニルCoA→スクシニルCoAを経て TCA 回路へ入り、オキサロ酢酸から糖新生経路へ進んでグルコースとなる。主要なプロピオン酸産生菌はバクテロイデス属で、次いでクロストリジウム属や嫌気性グラム陽性球菌群（ペプトストレプトコッカス属など）が挙げられ、本疾患の補助療法として、便秘の防止と抗菌剤投与による除菌を行う。

(1) メトロニダゾール（商品名 フラジール^Rなど） 10mg/kg/日（分3）（推奨度 B）

耐性菌出現防止のため 4日服薬/3日休薬，1週間服薬/3週間休薬 などとする。末梢神経障害などの副作用出現に注意して使用する。

(2) ラクトロース（商品名 モニラック^Rなど） 0.5-2mL/kg/日（分3）（推奨度 C）

年齢・体重に見合った量で毎日服用させてよい。

④肝移植（推奨度 C）¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾

早期発症の重症例を中心に生体肝移植実施例が増えている。多くの例で食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上するが、移植後の急性代謝不全や中枢神経病変進行などの報告例もある。

10. 確定診断後・慢性期のフォローアップ指針

① 一般的評価と栄養学的評価（推奨度B）

(1) 身長・体重測定

栄養制限により体重増加不良を来さないよう注意する。

(2) 血液検査（食後3～4時間で採血）

検査間隔：初期は月1回以上、状態が安定すれば最低3か月に1回は行う。

血液ガス分析，血糖，ケトン体，アンモニア，アルブミン，
血漿アミノ酸分析，血中アシルカルニチン分析，
末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目

- ・アルブミン： 低値の場合はタンパク制限過剰を考慮する。
- ・アンモニア： 高値の場合はタンパク摂取過剰を考慮する。
- ・血漿アミノ酸分析：
イソロイシン・メチオニン・スレオニン・バリンの正常化を目標とする。
イソロイシンの低下（ $<25 \mu\text{mol/L}$ ）に注意する。
- ・血中アシルカルニチン分析：
プロピオニルカルニチン(C3)の推移を評価するとともに、
二次性カルニチン欠乏の有無について、遊離カルニチン(C0)で評価する。

(3) 尿中有機酸分析

検査間隔：必要に応じて行う。

評価項目：メチルクエン酸・メチルマロン酸

(4) その他

骨代謝関連指標など、栄養状態に関係する各種項目についても、
病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定・評価する。

② 神経学的評価（推奨度 C）

(1) 発達検査：年1回程度

(2) 頭部 MRI（MRS）：1～3年に1回程度

(3)脳波検査（てんかん合併例）：年1回程度

各種の機能障害を認めた場合は、理学療法・作業療法・言語療法などによる早期からの介入が必要である。

③心合併症の評価（推奨度 B）

少なくとも1年に1回の心エコー検査（心筋症発症の有無，心不全発症の有無の評価），心電図検査（QT時間の延長の有無の評価）が推奨される。欠伸発作を認めた場合は，積極的にQT延長症候群の発症を疑い，12誘導心電図，ホルター心電図での評価を行うべきである。

④ 骨髄機能の評価（推奨度 B）

少なくとも1年に1回，血液検査を行い，好中球減少の有無を評価することが推奨される。好中球減少症が持続する場合，あるいは好中球減少による細菌感染症を発症した場合はGCSF投与を考慮する。

⑤ 眼科的評価（推奨度 B）

1～3年に1回の眼科診察による視神経萎縮の有無の評価が推奨される。視覚障害を認めた場合は，積極的に眼科診察を行うべきである。

⑥ その他（推奨度 B）

嘔吐，腹痛を認めた場合は，膵炎発症を疑い血清アミラーゼ，リパーゼの測定が推奨される。

1 1. 最軽症型に対する対応

以下の条件のいずれかに該当するものは最軽症型として扱う。

1. PCCの β サブユニットをコードするPCCB遺伝子のY435Cのホモ接合体
2. 上記以外のプロピオン酸血症患者で，新生児期にカルニチン欠乏がない状態（遊離カルニチン $>20\text{nmol/ml}$ ）で，血清（血漿）プロピオニルカルニチン濃度が 6nmol/ml 以下である場合。ただし，明らかな代謝性アシドーシスを発症したことがある，あるいは，低血糖，高アンモニア血症などの臨床検査値異常を認めている場合は，この条件を適用しない。

最軽症型では重篤な代謝性アシドーシス発作を発症しないと考えられており，厳格なタンパク制限を行わない特別な管理が必要であると考えられる。ただし，最軽症型の長期予後についてはエビデンスが不十分であり，生涯ケトアシドーシス発作を起こさないかは不明である。

① 食事療法

原則的にタンパク制限は必要としない（C）。ただし，代謝性アシドーシス発作を起こした例については，タンパク制限を考慮する。

② カルニチン投与

遊離カルニチン濃度が $50 \mu\text{mol/L}$ 以上となるように、L-カルニチン（エルカルチン[®] 50~150mg/kg/日）の内服を行う（C）。

③ ブドウ糖補液

感染症なので経口摂取が一定時間（24時間以上）困難な場合（sick day）では、積極的にブドウ糖補液を行う。この場合、血糖値、血中アンモニア値、血中乳酸値を測定しモニターする（B）。

④ フォローアップ

年に数回、血液ガス、血糖、アンモニア、遊離カルニチン、アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析、の測定を行う（C）。

本病型の長期予後、特に心筋症、大脳基底核病変の発症の可能性については不明なので、1~3年に1回のペースで心電図、心エコー検査、頭部MRI検査を行う（C）。

1.2. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

① 食事療法の継続

肝移植を受けた患者では食欲の改善やタンパク摂取耐容性の向上が観察されているが、そのような症例の一部にアシドーシス発作や大脳基底核病変の出現が報告されている。このような経験から、肝移植実施例も含め、成人期も食事療法を続けるべきであると考えられる。

② 飲酒

アルコールは嘔気をもたらしなど体調を崩す誘因となりやすいことから、本疾患の罹患者にとっては急性増悪の危険を伴い、避けるべきである。

③ 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲に留める必要がある。

④ 妊娠と出産

有機酸代謝異常症の成人女性患者の妊娠・出産に関する報告例が出てきているが、個別の疾患については少数例に留まっているのが現状である。無事に挙児を得たケースの一方で、急性代謝不全による死亡例も報告されており、極めて慎重な対応が必要である。

⑤ 医療費の問題

本疾患の罹患者は、多量のカルニチン製剤服用をはじめ、定期的な検査、体調不良時の支持療法、低タンパク食品の購入など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。その一方、安定した体調で継続的に就業するのは、罹患者にとって容易なことではなく、小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

- 1) Fenton WA, et al. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; The Megatolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. (2001) New York: McGraw-Hill, 2165-2193
- 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 2002; 111: 161-165
- 4) 高柳正樹：有機酸代謝異常症の全国調査. 平成 11 年度厚生科学研究報告書, 2000
- 5) BDeodato F, et al. Methylmalonic and propionic acidemia. Am J Med Genet C Semi Med Genet 2006; 142C: 104-112
- 6) Grunert SC, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. J Inherit Metab Dis 2012; 35: 41-49
- 7) Pena L, et al. Natural history of propionic acidemia. Mol Gnet Metab 2012; 105: 5-9
- 8) Schreuber J, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. Mol Gnet Metab 2012; 105: 10-15
- 9) 特殊ミルク共同安全委員会編. タンデムマス導入に伴う新しい対象疾患の治療指針. 母子愛育会 特殊ミルク情報別冊 2007; 42: 8-10
- 10) Yang X, et al. Mutation spectrum of the PCCA and PCCB genes in Japanese patients with propionic acidemia. Mol Gnet Metab 2004; 81: 335-342
- 11) Chapman KA, et al. Acute management of propionic acidemia. Mol Genet Metab 2012; 105: 16-25
- 12) Sutton VR, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. Mol Gnet Metab 2012; 105: 26-33
- 13) Barshes NR, et al. Evaluation and management of patients with propionic adicemia undergoing liver transplantation: A comprehensive review. Pediatr Tsnsplant 2006; 10:773-381
- 14) Vara R, et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. Liver Transpl 2011; 17: 661-667
- 15) Nagao M, et al. Improved neurologic prognosis for a patient with propionic acidemia who received early living donor liver transplantation. Mol Genet Metab 2012 [Epub ahead of print]

イソ吉草酸血症

1. 疾患概要

イソ吉草酸血症（IVA）はロイシンの中間代謝過程で働くイソバレリル CoA 脱水素酵素（IVD）の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。本疾患は、特に発作時に「足の蒸れたような」とか「汗臭い」と形容される特徴的な体臭を呈し、哺乳不良や嘔吐、意識障害で発症する。この悪臭は中間代謝産物であるイソ吉草酸の匂いである。イソ吉草酸はすぐに3-ヒドロキシイソ吉草酸などに代謝されるため、尿中への排泄は少なく、尿よりも汗などの分泌物の匂いが強いとされる。本疾患はガスクロマトグラフィー（GC）分析で発見された初めての代謝異常症として知られている¹⁾。

臨床症状からは急性発症型と慢性間欠型とに分類されるが、臨床症状と残存酵素活性には相関がみられず、新生児期の代謝ストレスの重症度が発症に関係しているとされる²⁾。まれな疾患と考えられてきたが、新生児マススクリーニングが開始されてから無症状の患児や母体が見つまっている。欧米ではこの無症状例と c. 932C>T (A282V) 変異との関連が報告されている³⁾。

本疾患は尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析で特徴的な所見がみられ、有症状例に対しては早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

疫学：日本での罹患頻度は約 50 万出生に 1 人と推定されている⁴⁾。

2. 臨床病型

①発症前型

新生児マススクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。

②急性発症型

出生時は無症状だが、通常 2 週間以内に嘔吐や哺乳不良、意識障害、けいれん、低体温などで発症し、代謝性アシドーシス・ケトーシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する。有症状例の約 3/4 を

占めたとする報告がある⁵⁾。また、生後1年以内に感染やタンパクの過剰摂取などを契機に発症する症例もある。

③慢性進行型

発達遅滞や体重増加不良を契機に診断される症例をさす。経過中に急性発症型の症状を呈することもある。

3. 主要症状および臨床所見

① 特有の臭気

急性期に「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される強烈な体臭がある。

② 呼吸障害

急性発症でみられ、主に多呼吸や努力呼吸、無呼吸を呈する

③ 中枢神経症状

哺乳不良や嘔吐、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。

急性期以降、もしくは慢性進行性に発達遅滞を認めることもある。

④ 哺乳不良・嘔吐、食癖

哺乳不良や嘔吐を急性期に示す患者が多い。また、しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる⁶⁾。

⑤ その他

急性膵炎や不整脈の報告がある^{7) 8)}。

4. 参考となる検査所見

① 一般血液・尿検査

急性期にはアニオン・ギャップの開大した代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、高血糖・低血糖、低カルシウム血症を認める。二次性の高アンモニア血症は、細胞内のアセチル CoA の減少により N-アセチルグルタミン合成酵素活性が阻害され、尿素サイクルを障害するためといった機序が考えられている⁹⁾。

その他、汎血球減少、好中球減少、血小板減少もしばしば認められる。

※下記の定義

1)代謝性アシドーシス：

(1) 新生児期 $\text{HCO}_3^- < 17\text{mmol/L}$