

乳児期以降 $\text{HCO}_3^- < 22\text{mmol/L}$

(2) pH < 7.3 かつ アニオンギャップ (AG) > 15

※ $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ (正常範囲 10 - 14)

重度の代謝性アシドーシスで 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 $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$ ($60 \mu\text{mol/L}$)

3) 低血糖： 基準値 < 45mg/dL

② 中枢神経系の画像診断

本疾患ほか幾つかの有機酸代謝異常症に共通するが、MRI で淡蒼球を中心とする大脳基底核の異常像を認めることがある。

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)

イソバレリルカルニチン (C5) の上昇が特徴的である。

ただし C5 アシルカルニチンは他にも 2-メチルブチリルカルニチンやピバロイルカルニチンも含むため、本分析だけでは鑑別できない。特に児や母体に対してピボキシル基を含む抗生剤などの投与がないか、確認が必要である。なおイソバレリルカルニチンの濃度と臨床的重症度には相関があると考えられている³⁾。

※ タンデムマススクリーニングの cut off 値は $\text{C5} > 0.7 \mu\text{mol/L}$ とされるが、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**

イソバレリルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特にイソバレリルグリシンは急性期にも安定期にも認められる。

なお、イソバレリルグリシンはグルタル酸血症2型で、3-ヒドロキシイソ吉草酸はメチルクロトニルグリシン尿症やマルチプルカルボキシラーゼ欠損症でも認められるが、異常代謝産物の組み合わせで鑑別診断が可能である。

③ 酵素活性**

末梢血リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である。

④ 遺伝子解析*

原因遺伝子である *IVD* 遺伝子の解析でも診断可能である。*IVD* 遺伝子は15q14-15 にコードされている。欧米では特に新生児のスクリーニングで診断された患者の約2/3で *IVD* 遺伝子に c.932C>T (A282V) 変異を認めており、この変異をホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体で持つ場合、無症状例が多い⁴⁾。これらの無症状例が発熱などのストレス時に発症するかどうかの長期的なリスクは未だ不明である。遺伝子型と臨床的重症度の日本における症例の蓄積が必要であり、遺伝子診断を行うことが望ましい。

6. 診断基準⁹⁾

① 疑診例

急性発症型・慢性進行型：

- ・ 主要症状およ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の場合。

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の場合。

2) 確定診断例

- ① に加えて、尿中有機酸分析にて特にイソバレリルグリシンと3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増加を認め、3-メチルクロトニルグリシンやメチルクエン酸などの他の代謝産物がない場合に確定診断とする。

3) 鑑別診断

C5 アシルカルニチンはイソバレリルカルニチン以外にも 2-メチルブチリルカルニチンやピバロイルカルニチンも含むため、下記の鑑別が必要だが、尿中有機酸分析で疾患の有無を確認できる。

- ・ 2-メチル酪酸尿症
- ・ ピボキシル基を含む薬剤の使用

7. 新生児マススクリーニングでイソ吉草酸血症を疑われた場合 (発症前診断)

① 確定診断

新生児マススクリーニングで C5 の上昇で陽性となった場合、ピボキシル基を含む抗菌薬などの投与がないかの確認が必要である。その可能性があれば新生児マススクリーニングの再検を、特有の臭気など何らかの症状がある場合には直ちに尿中有機酸分析を行い、確定診断する。結果によっては酵素活性測定、遺伝子解析を検討する。

なお新生児期に発症する症例も多いため、哺乳状態や体重増加などをチェックし、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、血中ケトン体分画などを測定し、異常がないかを確認する。

② 確定診断されるまでの対応 (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。特に異常のない場合は、確定診断がつくまでの期間、胃腸炎など感染症の罹患や哺乳・食欲低下に注意し、発熱や嘔吐、哺乳低下がみられた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導する。

③ 診断確定後の治療 ²⁾¹⁰⁾

治療の最終目的は発症を予防し、正常な発育・発達を獲得することである。

(1) 食事療法 (推奨度 C)

(ア) 自然タンパク制限 : 1.0-1.5g/kg/day

代謝経路上流のロイシンを制限することでイソバレリル CoA の蓄積を防ぐことを目的とする。自然タンパクの制限のために、母乳や一般粉乳にロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）を併用する。

しかしイソ吉草酸を生成するのは体蛋白由来のアミノ酸が主体で、食事療法は効果がないとの見解もある¹⁰⁾。

(2) 薬物療法

(ア) L-カルニチン：50-100mg/kg/day* (推奨度 B)

(エルカルチン FF 内用液 10%^{R)}，またはエルカルチン錠^{R)})

体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進し、遊離カルニチン濃度を保つ以外に、ミトコンドリア内のイソバレリル CoA の蓄積を阻害し、遊離 CoA を供給するという働きによって、高アンモニア血症の予防ともなる。

(イ) グリシン：150-250mg/kg/day*** (推奨度 C)

イソ吉草酸はグリシン抱合によってイソバレリルグリシンを生成し、排泄を促す。軽症型では不要とする報告もある²⁾。

(3) sick day の対処法 (推奨度 B)

発熱や経口摂取不良時には異化亢進により発症の危険性がある。症状が続く場合には速やかに専門医を受診させ、上記の治療を開始するよう家族に指導する。

8. 急性に発症して、イソ吉草酸血症を疑われた場合 (急性発症型/慢性進行型)

① 確定診断

新生児マス・スクリーニングでの診断前、もしくは未診断例で発症した場合、血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めながら、以下のような治療を行う。

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，総ケトン体・血中ケトン体分画
- ・ 尿検査：ケトン体、pH

・ 画像検査：頭部 CT・MRI

③ 急性期の治療方針^{2) 10)}：代謝救急を参照

他の有機酸代謝異常症と同様に代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

(1) 状態の安定化（重篤な場合）（推奨度 B）

① 気管内挿管と人工換気（必要であれば）

② 静脈ルートの確保：

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。

③ 必要により昇圧剤を投与して血圧を維持する。

④ 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。

⑤ 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）

急性期には全てのタンパク摂取を中止し、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の十分なエネルギー補給をおこなうことが必要である。

① 絶食とし、中心静脈を確保の上、10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液：80kcal/kg/day 以上（あるいは GIR 6-8mg/kg/min）の投与を維持する。

※ 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、注意が必要である。

2) 高血糖を認めた場合（新生児期>280mg/dl、新生児期以降>180mg/dl）：糖濃度は減らさず、インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する。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。

3) 静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により 2-3g/kg/day で開始してよい。

(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。尿のアルカリ化は有機酸の排泄を容易にする。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のようなものである。循環不全や呼吸不全を安定させた上でなお 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 × 体重 × 0.2 ml の半量 (half correct) を 10 分以上かけて静注する。その後、持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。

目標値は pH > 7.2, Pco₂ > 20, HCO₃⁻ > 10 とし、改善を認めたら速やかに減量・中止する。

(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) グリシン投与*** (推奨度 C)

250-600mg/kg/day の投与を考慮する。この量については、glycine-N-acylase が阻害され、尿中へのイソバレリルグリシンの排泄が一時的に減少するため、無効との報告もある^{11) 12)}。

(6) 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 100-200 mg/日
- ・リボフラビン 100-300 mg/日
- ・ビタミンC 120 mg/kg/日
- ・ビオチン 5-20 mg/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を考え、コバラミン製剤 (ヒドロキソコバラミン** またはシアノコバラミン**) 1-2mg/日を静注する。

いずれも確定診断に至れば速やかに中止してよい。

(7) 高アンモニア血症に対する治療 (推奨度 C)

未診断例の高アンモニア血症に対しては、安息香酸Naまたはフェニル酪酸Na の投与を考慮する。用量は尿素回路異常症の場合に準じる。

イソ吉草酸血症と診断されれば投与中止する。

(8) 血液浄化療法 (推奨度 B)

以上の治療開始後も代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善傾向が乏しい場合は、速やかに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。腹膜透析については、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。また新生児期はグリシン抱合が未熟なため重篤化しやすく、早期の導入を検討する。

9. 急性期離脱後および慢性期管理 ²⁾¹⁰⁾

代謝経路上流のロイシンを制限することでイソバレリル CoA の蓄積を防ぐことを目的とするが、イソ吉草酸を生成するのは体蛋白由来のアミノ酸が主体で、食事療法は効果がないとの見解もある ¹⁰⁾。ここでは発症例についての対応として考える。

1) 自然タンパクの制限 (推奨度 B)

- ・急性期所見が改善すれば、絶食開始から 24～36 時間以内にアミノ酸製剤投与を 0.5g/kg/day から開始し、0.8-1.0g/kg/day を目標に徐々に増量する。
- ・経口・経管摂取が可能であれば母乳・育児用調整粉乳などへ変更し、自然タンパク摂取量を 0.5g/kg/day から開始し、1.0-1.5g/kg/day まで増量する。
- ・年齢や体格に応じた必要エネルギーを確保する。エネルギーやタンパク量の不足はロイシン除去フォーミュラ (明治 8003) や麦芽糖・中鎖脂肪油で補う。その後は発症前診断の食事療法に準ずる。

・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。

2) L-カルニチン投与 50-150mg/kg/日*（分3）（推奨度 B）

（エルカルチン FF 内用液 10%* または エルカルチン錠*）

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) グリシン投与 150-250mg/kg/day***（推奨度C）

急性期と同様、安定期における有用性についてはまだ検討が必要ともされる¹¹⁾。

10. 慢性期のフォローアップ

フォローアップの目的は治療の効果判定と、合併症や副作用の検討であり、発症予防効果を含む。本疾患は特に急性期に適切な治療が行われれば、比較的予後は良好で、思春期以降に **metabolic crisis** を生ずることは稀とされる¹³⁾。一般的に小児では精神運動発達と成長の評価が必要である。

① 一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する。

・身長、体重測定

・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、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目：

採血は食後3～4時間で行う。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。アルブミンが低い場合はタンパク制限過剰、アンモニア高値の場合はタンパク摂取過剰を考える。

- ・血中アシルカルニチン分析：C5 の値と二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。
- ・尿中有機酸分析：必要に応じて行う
- ・その他：上記以外の骨代謝を含めた栄養学的評価に関係する一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

② 神経学的評価（推奨度 B）

・年1回程度の発達チェックや1回/1～3年程度の頭部MRIの評価

- ・てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う。
- ・運動機能障害：早期からの理学療法，作業療法，言語療法の介入が必要である。

1 1. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

慢性期のフォローアップでも述べたように、本疾患では思春期以降に metabolic crisis を生ずることは稀である。しかし飲酒や過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、特に飲酒は急性増悪の危険を伴うため避けるべきである。

女性患者における妊娠/出産については、いまだ経験が少ない。アシルカルニチンなどの値を十分にモニタリングして正常出産が可能だったとの報告もあるが¹⁴⁾、今後、症例を重ねて検討する必要がある。

また、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が欠かせず、成人期にも少なからぬ支出を強いられる可能性が高い。このため小児期に引き続いて十分な医療を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。

参考文献

- 1) Tanaka K, et al: Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 56: 236-242, 1966.
- 2) Vockley J, et al: Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142C: 95-103, 2006.
- 3) Ensenauer R, et al: A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 75: 1136-1142, 2004.
- 4) 重松陽介：イソ吉草酸血症. 先天代謝異常ハンドブック（遠藤文夫編）. 中山書店. 2013. pp82-83,
- 5) Tanaka K.: Isovaleric acidemia: Personal history, clinical survey and study of the molecular basis. *Prog Clin Biol Res* 321: 273-290, 1990.
- 6) 大浦敏博：イソ吉草酸血症. 先天代謝異常症. *日本臨床(別)* 19: 365-368. 2012.
- 7) Kahler SG, et al: Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr* 124: 23-243, 1994
- 8) Weinberg GL, et al: Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth* 9: 668-670.
- 9) Stewart PM, et al: Failure of the normal ureagenic response to amino acids in organic acid-loaded rats. Proposed mechanism for the hyperammonemia of propionic and methylmalonic acidemia. *J Clin Invest* 66: 484-492, 1980.
- 10) 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 42（別）, 2006.
- 11) Shigematsu Y, et al: Changing plasma and urinary organic acid levels in a patient with isovaleric acidemia during an attack. *Pediatr Res.* 16: 771-775, 1982.
- 12) Elsas LJ2nd, et al: Acute and chronic-intermittent isovaleric acidemia: Diagnosis and glycine therapy. *Acta Paediatrica Japonica* 30: 442-451, 1988.
- 13) Wendel.U, et al: Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Fernandes, J, Saudubray J, Van denBerghe, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment* 4th ed. Springer. 245-265, 2006,
- 14) Castelnovi C, et al.: Maternal isovaleric acidemia: Observation of distinctive changes in plasma amino acids and carnitine profiles during pregnancy. *Clinica Chimica Acta* 411: 2101-2103, 2010

HMG-CoA リアーゼ欠損症の診療指針

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症

3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency

3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria

1. 疾患概要

ミトコンドリアにおいてロイシン異化過程とケトン体産生に重要な HMG-CoA リアーゼの欠損症であり，常染色体劣性の遺伝形式をとる．世界で 100 例程度の報告があり，サウジアラビアやイベリア半島に報告例が多い．本邦での頻度は約 197 万人を対象としたタンデムマススクリーニングのパイロット研究で発見されず不明であるが，これまでに 9 例の報告がある．本邦では 2013 年までに 9 例の報告がある．約半数が新生児期に，そのほかの症例も乳幼児期に高アンモニア血症，代謝性アシドーシス，肝機能障害などを伴う非ケトン性低血糖発作をきたす．特徴的な尿有機酸，血液アシルカルニチン所見があり，これらの特殊分析で本症を疑うことができ，早期診断による発症予防・障害予防が可能と考えられる．そのため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．本症と診断がついた後は，重篤な低血糖発作をきたさぬよう注意深いフォローが必要である．

2. 臨床病型

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングで発見される無症状例を指す．本疾患では，適切な対応がなされなければ全例が乳幼児期に発症すると考えられる

② 急性発症型

約半数が新生児期，特に生後 1 週までに，その他の症例もほとんどが 1 歳までに低血糖発作をきたしており¹⁾，2 歳を超えての発症は例外的である．新生児期には異化状態で，その後は空腹や感染，タンパク負荷などを契機に Reye 様症候群として発症する．

3. 症状および臨床症状

① 低血糖発作

嘔吐，意識障害，多呼吸などを認める．多呼吸は代謝性アシドーシスの代償

性と考えられる。

② 肝腫大

肝機能障害を伴うことも多い。

③ 神経症状

低血糖による後遺症として、てんかんや知的障害の合併をきたす。

4. 参考となる検査所見

① 一般血液・尿検査

急性期の非ケトン性低血糖が最も重要である。また代謝性アシドーシスや高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇を認めることが多い。

② 頭部画像検査 (MRI)

低血糖による大脳深部白質障害を生じ、T2 強調画像で高信号を示す。疾患特異的ではない。

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(*)

C5-OH (3-ヒドロキシイソバレルカルニチン) の上昇が特徴的である。ただし、C5-OH は本症の他にメチルクロトニルグリシン尿症、複合カルボキシラーゼ欠損症、 β -ケトチオラーゼ欠損症などでも高値を示し、単独で鑑別は困難である。C0 (遊離カルニチン) の低下も認められる事が多い。

② 尿中有機酸分析(*)

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸、3-メチルグルタコン酸、3-メチルグルタル酸、3-メチルクロトン酸、3-ヒドロキシイソバレリン酸などの上昇がみられ、化学診断が可能である。特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸が特徴的である。

③ 酵素活性(**)

リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である

③ 遺伝子解析**

原因遺伝子である *HMGCL* 遺伝子の解析による。なおサウジアラビアとイベリア半島ではそれぞれ、R41Q, E37X が 87%, 94%の症例で認められるが、日本人症例では遺伝子変異は家系ごとに異なる。

現時点では、本症における Genotype-phenotype の相関は、明らかではない。

むしろ臨床像は低血糖発作の原因，持続などが大きく関与すると考えられている．日本人症例6例で報告されている遺伝子変異は家系ごとに異なり，日本には好発変異は存在しない^{3, 4)}．しかし，我が国における Genotype, およびそれらと phenotype の相関を検討できるように遺伝子解析結果の蓄積が望まれる．

6. 診断基準

血中アシルカルニチン分析で C5-OH の上昇があり，尿中有機酸分析で疾患特異的な代謝産物を認めたものを確定診断とする．

7. 新生児マス・スクリーニングで本症を疑われた場合

7-1. 無症状の場合（発症前診断）

① 確定診断

できるだけ早く尿中有機酸分析による生化学診断を行う．とくに C5-OH が異常高値の場合は直ちに受診させる．

② 確定診断されるまでの対応

本症では新生児期（生後1週間まで）に約半数が発症するため，来院時にすでに多呼吸，意識障害などをきたしている可能性もある．尿中有機酸分析以外に血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸，遊離脂肪酸，血中ケトン体分画，トランスアミナーゼを検査する．これら検査にて低血糖，代謝性アシドーシス，高アンモニア血症など異常所見あれば，入院の上治療（次の項を参照）と診断を急ぐ．

③ 診断確定後の治療

本疾患の最終目標は発症予防により，正常な発育・発達を獲得することである．特に非ケトン性低血糖症による神経障害を抑えることが重要である．このため空腹を避け，食事間隔に注意する（3. の慢性期管理参照）．

7-2. 新生児期に多呼吸，意識障害，肝腫大などを呈し，低血糖，高アンモニア血症，代謝性アシドーシスを認めた場合

新生児マス・スクリーニング陽性で新生児期に急性発症した場合

① 確定診断

できるだけ早く尿中有機酸分析による化学診断を行う．

② 急性期の検査

- ・血液検査：血糖，血液ガス，アンモニア，AST, ALT, LDH, Na, K, Cl, BUN, Crea, UA, 末梢血，乳酸，ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体，（血清保存）
- ・尿検査：ケトン体，（尿保存）

8. 新生児期以降に非ケトン性低血糖発作をきたした場合

本症はほとんどすべての症例が新生児マススクリーニングで診断可能と考えられる。したがってタンデムマスによる新生児マススクリーニングを受けた児が Reye 様症候群，多呼吸，意識障害などをきたした場合は，本症である可能性は少ないが，最終的には発作時の尿有機酸分析で否定されるかどうか重要である。

緊急検査は上記と同じ。また発作時のろ紙血アシルカルニチン分析，尿有機酸分析を至急に行い，鑑別を行う。

9. 治療（発症前診断を含む）

① 急性期の治療

本症と診断されていない段階での急性発症については，代謝救急の項を参照のこと。

蛋白異化を防ぎ，ロイシン中間代謝産物の排泄をうながし，脂肪酸β酸化系を完全に抑制する必要がある。本症における非ケトン性低血糖症は，脳への代替エネルギーであるケトン体も著しく低値であることから，神経系に与える影響は強く，十分なグルコースの含まれる輸液により低血糖補正を直ちに行う。

1) ブドウ糖投与による十分なカロリー補給（推奨度 B）

(1) 直ちに20%グルコースの1 ml/kgの静注を行う。

(2) ブドウ糖濃度が10%以上を含む輸液を，GIR 8-10 mg/kg/minの投与を目安として投与する。高血糖を認めた場合は，インスリン併用（0.025～0.05 U/kg/hrから開始）を考慮する（推奨度C）。

2) L-カルニチンの投与（推奨度 B）

L-カルニチンは，細胞内に蓄積した有機酸の排泄に重要である。発作時には

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。

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考慮する。補正は最小限にとどめる。具体的な補正の一例は以下の通りである。

pH が 7.1 以下で，循環器不全や呼吸器不全に陥っておらず，意識も清明のときには，重炭酸水素ナトリウム（メイロンは 0.833 mmol/ml）を 1ml/kg ゆっくりと 10 分以上かけて静注する。その後持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。目標値は pH>7.1, $PCO_2 > 20$, $HCO_3^- > 10$ とし，改善を認めたら速やかに減量していく。

4) 血液浄化療法（推奨度 C）

高アンモニア血症，アシドーシスのコントロールに有用である。本症における高アンモニア血症は 2 次性であるが，発作時 1000 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を超えることもある。その場合は速やかに浄化療法を行う必要がある。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，これらが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。搬送までに時間を要する場合は，腹膜透析の実施を考慮する。

5) 人工呼吸管理等（推奨度 B）

急性期管理に人工呼吸管理を必要とすることがある

6) その他

アシルカルニチン分析で C5-OH 上昇のみが分かっている場合、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症の新生児期発症型の可能性もあるため，確定診断に至るまではビオチン 10~40mg/日を投与する。

② 慢性期の治療

まずは一般的注意として空腹を避けることが必要である。食事間隔の目安は脂肪酸酸化異常症に準ずる。いかに重篤な低血糖発作をきたさないかが重要で、1回の発作でも後遺症を残しうるため注意を要する。本症では年齢とともに発作をきたしにくくなるものの、それでも低血糖発作を29歳ではじめて起こした症例も報告されており⁶⁾、本邦でも15歳で低血糖発作を来した例もあるため⁵⁾、年齢に寄らない注意が必要である。

許容される食事間隔（間食含む）の目安

	日中	睡眠時
新生児期	3時間	
6ヶ月まで	4時間	4時間
1才まで	4時間	6時間
4才未満	4時間	8-10時間
4才以上7歳未満	4時間	10時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

① 食事療法

1) 空腹を避ける：夕食をとらないで朝まで寝させることは、空腹時間から考えて危険である。起こして食事やブドウ糖の摂取を行う必要がある。夜間の最大絶食時間については上記表を参照。

2) タンパク制限食（推奨度 C）：ロイシンの負荷を軽減するために、軽度の自然蛋白制限（1.5~2.0g/kg/day）を行う。必要なカロリーは蛋白除去ミルク（S23）もしくはロイシン除去ミルク（明治乳業 8003）によって補う。

※自然蛋白摂取量の計算

母乳 100ml あたり蛋白 1.1g、普通ミルク 100ml あたり蛋白 1.5-1.6g として計算する。たとえば自然蛋白を 1.5g/kg/day 以内で抑えたとすると 6kg 患児では 9g/day までの自然蛋白が許容される。母乳 800ml 飲むと $8.8\text{g}/6\text{kg}=1.47\text{g/kg/day}$ でこの範囲内である。これ以上のエネルギーはタンパク除去ミルクもしくはロイシン除去ミルクで補う。

一方、普通ミルク 800ml では $12\text{g}/6\text{kg}=2.0\text{g/kg/day}$ となって目標とする自然蛋白オーバーする。この場合、たとえば $1.5\text{g/kg/day} \times 6\text{kg}=9\text{g/day}$ の自然蛋白をとるには普通ミルクを 600ml とし、残り 200ml はタンパク除去ミルクもしくはロイシン除去ミルクでとることになる。

② カルニチン投与（推奨度 B）

カルニチンの2次欠乏を予防するためL-カルニチン30-100mg/kg/日の投与をおこなう。

- ② Sick day の対応. 感染症などに伴う発熱, 胃腸炎に伴う異化亢進時にいかに発作をきたさないかがもっとも重要である. 少なくとも10歳ぐらいまでは, 異化亢進が懸念される時は, 7.5%程度のグルコースを含む輸液(グルコース投与量が6-8mg/kg/min)を行う事が推奨される.

チェック項目

血糖, 血液ガス, アンモニア, AST, ALT, LDH, Na, K, Cl, BUN, Crea, UA, 末梢血, 遊離脂肪酸, 総ケトン体

10. 慢性期のフォローアップ

安定していても3か月に1回程度の受診が奨められる. 本疾患は1回目の発作で致死性あるいは重度の後遺症を残す場合も多いので, 安定している場合でも保護者等には十分な説明を繰り返す事が重要である.

① 一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する.

- ・身長、体重測定
- ・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, 末梢血液像, 一般的な血液生化学検査項目:

採血は食後3~4時間で行う。

検査は初期は月1回以上、状態が安定すれば3か月に1回は行う。

- ・その他: 上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

血中アシルカルニチン分析

各疾患に特徴的なアシルカルニチンの値、および二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。

尿中有機酸分析: 必要に応じて行う。

②神経学的評価（推奨度 C）

- ・ 年 1 回程度の発達チェックや 1 回/1～3 年程度の頭部 MRI（MRS）の評価
頭部 MRI（大脳深部白質障害が生じ、T2 高信号病変となる。）
診断時に一度 MRI 検査をしておくことが望ましい。
また発作が重篤であった場合はその後の変化を MRI でフォローする。
本症における白質病変は、発作後遺症として生じると考えられるが、
発作をきたしていない症例でも起こりうるかは明らかでない。MRI、MRS
所見については文献 7) に詳細な報告がある。
- ・ てんかん合併時：脳波検査も年 1 回程度行う。
- ・ 運動機能障害：早期からの理学療法、作業療法、言語療法の介入が必要である

③心エコー検査：本疾患で心筋症の報告があり、年 1 回は検査することが望ましい。

④運動制限の有無

本症では骨格筋症状はまれであり、十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

11. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

①食事療法を含めた治療の継続

低血糖発作を成人期以降に生じた症例も報告されており⁵⁾⁶⁾、治療は継続して行う必要がある。

②飲酒

アルコールは嘔気をもたらす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/出産

妊娠初期に異化亢進により急性発作を来し死亡した症例、胎児死亡をきたした症例が報告されており、ハイリスクである⁸⁾。

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。

文献

- 1) Mitchell GA, Fukao T: Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D editors. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th edition). NewYork: McGraw-Hill, Inc; 2001. p2327-2356.
- 2) Pié J, et al: Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency. *Mol Genet Metab.* 92:198-209, 2007
- 3) Muroi J, et al: Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. *Hum Genet* 107:320-326, 2000
- 4) 高橋朋子 他: 生後3ヶ月で発症した3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ欠損症の1例 *日本小児科学会雑誌* 112:1249-1254, 2008
- 5) 深尾敏幸 他: 日本人 HMG-CoA リアーゼ欠損症の臨床像: 研究班におけるアンケート調査結果から. *日本先天代謝異常学会雑誌* 27:151, 2011
- 6) Reimão S, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Initial presentation in a young adult. *J Inherit Metab Dis.* 2009 DOI 10.1007/s10545-009-1048-5
- 7) Yalçinkaya C, Dinçer A, Gündüz E, Fiçicioğlu C, Koçer N, Aydın A.: MRI and MRS in HMG-CoA lyase deficiency. *Pediatr Neurol.* 20:375-380, 1999
- 8) Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y: Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 37:541-551, 2014.