

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cblA~cblG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シコバラミン）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、トリプトファンの異化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I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、骨髓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

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

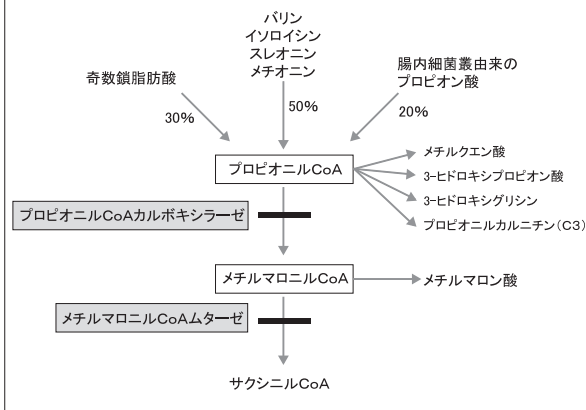


図2 グルタル酸血症1型の代謝経路

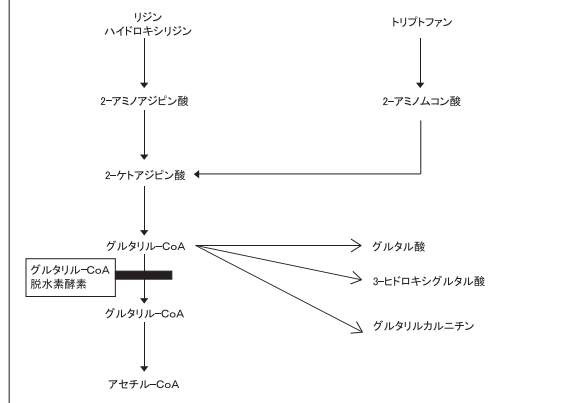


図3 イソ吉草酸血症の代謝経路

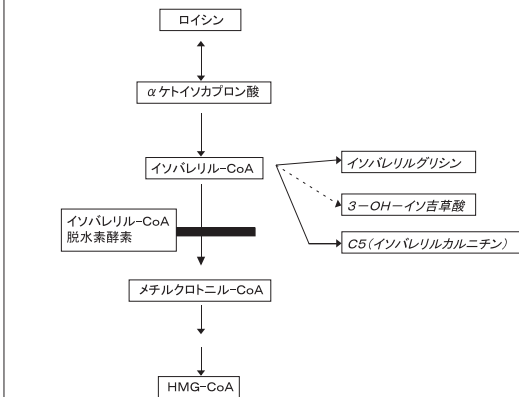


表1 安定期のたんぱく摂取量の目安

年齢	自然タンパク質	特殊治療ミルク	総タンパク質
	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