

## メチルマロン酸血症

### 1. 疾患概要

メチルマロン酸血症は、メチルマロニル CoA (MM-CoA) ムターゼ (EC 5.4.99.2; MCM) の活性低下によって、メチルマロ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疾患である。メチルマロニルCoA の代謝に障害を来す原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミンB<sub>12</sub> の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性化型補酵素アデノシルコバラミン (コバミド) 合成までの諸段階における障害が知られている (図1)。コバラミン代謝異常は相補性解析から cb1A～cb1G に分類され、cb1A, cb1B は アデノシルコバラミン合成だけに障害を来して MCM 欠損症と同様の症状を呈するのに対し、メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成に共通する経路の障害である cb1C, cb1E, cb1F, cb1G はホモシステイン増加を伴い、臨床像を異にする。cb1Dは、責任分子 MMADHC が cb1C の責任分子 MMACHC による修飾を受けたコバラミン代謝中間体の細胞内局在 (ミトコンドリアまたは細胞質) の振り分けを担っており、遺伝子変異の位置によって、メチルマロン酸血症単独型/ホモシステイン尿症単独型/混合型に分かれる<sup>1)</sup>。本診断基準では、MCM 欠損症, cb1A, cb1B, および cb1D のうちホモシステイン増加を伴わない病型を対象として取り扱う。いずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

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例もある。新生児マススクリーニングの一次対象疾患である。

疫学：タンデムマス法による新生児マススクリーニングの試験研究 (1997年～2011年, 被検者数157万人) による国内での頻度は1/12万人である。これはプロピオン酸血症の1/5万人に次ぐ数字である<sup>2)</sup>が、後者には病的意義が乏しいと見られる「最軽症型」が数多く含まれる。発症後診断例の全国調査では、メチルマロン酸血症が国内最多の有機酸代謝異常症と報告されている<sup>3)</sup>。

## 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・多呼吸など）を一過性に示すこともある。

### ②急性発症型

呼吸障害・多呼吸・けいれん・意識障害などで急性に発症し、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

乳幼児期から食思不振・反復性の嘔吐などが見られ、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。

### 3. 主要症状および臨床所見

典型的には新生児期から乳児期にかけて、ケトアシドーシス・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しやすい、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。

#### ①呼吸障害

急性発症型で見られ、主に多呼吸・努力呼吸を呈する。無呼吸を認めることもある。

#### ②中枢神経障害

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みられる。急性型では傾眠傾向が初発症状として多く、昏睡となる場合もある。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中枢神経系に及ぼす慢性進行性の影響によって、全般的な精神運動発達遅滞を示すことが多い。

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、食思不振や嘔吐しやすい傾向を示す患者が少なくない。感染などを契機に激しい嘔吐発作を呈することも多い。

#### ④腎障害

尿細管間質性腎炎による腎機能低下が進行し、末期腎不全に至りうる。

#### ⑤その他

心筋症・膵炎などの報告もあるが、頻度は低い。

#### 4. 参考となる検査所見

##### ① 一般血液・尿検査（頻度は文献<sup>4)</sup>による）

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、ケトーシス（80%）、高アンモニア血症（70%）、汎血球減少（50%）、低血糖（40%）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）・クレアチンキナーゼの上昇を伴うことも多い。

注）異常値の定義と出現機序

##### (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

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を両側性に認めることが比較的特徴的で、MRS では病変部位の乳酸が増加している。その他、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・小脳萎縮など多彩な異常所見が報告されている<sup>5)</sup>。

## 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<sup>\*\*\*</sup>(タンデムマス法)

プロピオニルカルニチン (C3) の増加が認められる。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。これらの所見はプロピオ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。

注) タンデムマスクリーニングのカットオフ(参考)値は C3 > 3.5  $\mu\text{mol/L}$ , C3/C2比 > 0.25 とされる<sup>6)</sup>が、この基準値は各分析施設で異なることに注意する。

### ② 尿中有機酸分析<sup>\*\*\*</sup>

メチルマロン酸・3-ヒドロキシプロピオン酸・メチルクエン酸の排泄増加が特徴的で、化学診断が可能である。これらのうち、メチルマロン酸以外はプロピオン酸血症と共通の所見である。

### ③ 血清 ビタミンB<sub>12</sub> , 血漿総ホモシステインおよびメチオニン濃度<sup>\*</sup>

原因となる代謝障害部位の鑑別には、血清ビタミンB<sub>12</sub> 欠乏と高ホモシステイン血症の評価を行う必要がある。ビタミンB<sub>12</sub> 欠乏(栄養性あるいは吸収・輸送障害)が否定され、血漿総ホモシステインおよびメチオニン濃度が正常であれば、MCM 欠損症, cb1A, cb1B, cb1D のいずれかと考えられる。血漿総ホモシステイン高値・メチオニン低値を伴う場合は、cb1C, D, F によるメチルマロン酸増加を考えることになる。

注) 正常基準値<sup>7)</sup> : 血漿総ホモシステイン濃度 < 15  $\mu\text{mol/L}$   
血清ビタミンB<sub>12</sub> > 200pmol/L

### ④ 酵素活性<sup>\*\*\*</sup>

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定にて低下が認められれば、*MUT* 遺伝子の異常による MCM 欠損症と確定される。反応系にはアデノシルコバラミンが添加されるため、cb1A, cb1B, cb1D を含むコバラミン代謝障害やビタミンB<sub>12</sub> 欠乏では正常となる<sup>8-10)</sup>。

注) 個々の症例のビタミンB<sub>12</sub> 反応性については、酵素活性測定結果および投与前後の尿中有機酸分析所見の変化 (図2) を合わせて判断する必要がある。

#### ⑤ 遺伝子解析<sup>\*\*</sup>

メチルマロン酸増加を呈する原因分子は多岐にわたるため、遺伝子診断は化学診断・酵素診断によって目標を絞り込んだ上での最終確認として行うべきものである。MCM欠損症については *MUT*, *cb1A* は *MMAA*, *cb1B* は *MMAB*, *cb1D* は *MMADHC* の各遺伝子を解析する。

注) 日本人患者での遺伝子変異に関する報告

##### *MUT* 遺伝子

46 症例の変異に関する報告をまとめると、55 アレル (60%) が 349G>T (E117X), IVS2+5G>A, 1106G>A (R369H), 1481T>A (L494X), 2179C>T (R727X) という 5 種類の変異で占められ、創始者効果による高頻度変異であることがハプロタイプ解析から示唆されている<sup>11)</sup>。

##### *MMAA* 遺伝子

変異が同定された日本人 7 症例のうち 5 例 8 アレルが503delC であったと報告されている<sup>12)</sup>。

##### *MMAB* 遺伝子

日本人症例はまだ発見されていない<sup>12)</sup>。

##### *MMADHC* 遺伝子

日本人症例は2013年に第1例が診断された<sup>13)</sup>。

## 6. 診断基準

### 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、診断の根拠となる検査のうち②③にて特異的所見が得られれば、メチルマロン酸血症の確定診断とする。

※原因となっている代謝障害（MCM欠損症，cb1A，cb1B，cb1D）の確定には、酵素活性測定と遺伝子解析が必要である。



## 7. 新生児マススクリーニングでメチルマロ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濾紙血 C3・C3/C2 比の上昇を認めた無症状例は、メチルマロン酸血症または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、および血清ビタミンB<sub>12</sub> 濃度・血清総ホモシステインおよびメチオニン濃度を測定し、尿中有機酸分析・酵素活性と遺伝子解析による確定診断を行う。

### 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。著変を認めない場合は、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・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示しておく。

### ③診断確定後の治療（未発症の場合）

#### (1)薬物療法

##### (ア) ビタミンB<sub>12</sub> 内服

尿中有機酸分析で化学診断され、かつ ビタミンB<sub>12</sub> 欠乏が否定されれば、ビタミンB<sub>12</sub> 反応性メチルマロン酸血症の可能性を考慮して、ヒドロキシコバラミン\*・シアノコバラミン\*・コバマミド（商品名ハイコバール\*など）のいずれかの内服（10mg/日）を開始する（推奨度 B）。ビタミンB<sub>12</sub> の腸管吸収には内因子の飽和現象による限界があり、投与量に比例した効果の増強が得られるわけではないことに留意する。

投与前後の血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析所見によって、効果の有無を判定する（図2）。酵素活性測定・遺伝子解析でコバラミン代謝障害であることが確定した症例でも、生体レベルでは効果が得られない場合もあることが報告されており、注意を要する。

酵素活性測定・尿中有機酸分析でビタミンB<sub>12</sub> 反応性が明らかではない場合も、少量（1-2mg/日）での内服継続は試みてもよい（推奨度 D）

(イ) L-カルニチン 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  $\mu$  mol/L 以上に保つ。

(2) 食事療法：軽度の自然タンパク制限：1.5～2.0g/kg/日（推奨度 B）

ビタミンB<sub>12</sub> 投与による治療効果が得られない場合は、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メチルマロン酸血症を疑われた場合

### 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、乳児期以降に急性発症する遅発型症例については、新生児マススクリーニングで必ずしも発見できないと考えられており、新生児マススクリーニングで異常がなかった児でも、本疾患の可能性を考慮する必要がある。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ながら、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，  
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

「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）

(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<sup>®</sup>; 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, Pco<sub>2</sub>>20mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>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B<sub>12</sub> 下記

ビタミンB<sub>12</sub> 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。

メチルマロン酸血症の診断が確定したら、ビタミンB<sub>12</sub> を除いて中止する。ビタミンB<sub>12</sub> 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) 高アンモニア血症の薬物療法（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。

メチルマロン酸血症の診断が判明したら、投与を中止する。

#### (7) 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場合

### ①食事療法

#### (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。
- ・ 年齢と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）（推奨度 B）

（商品名 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  $\mu$  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\*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\*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 ビタミンB<sub>12</sub>

ビタミンB<sub>12</sub> への反応性が認められた症例については、ビタミンB<sub>12</sub> 製剤として、ヒドロキソコバラミン\*・シアノコバラミン\*・コバマミド（商品名ハイコバル\*など）のいずれか 10-40mg/日 を内服させる（推奨度 B）。

ビタミンB<sub>12</sub> 反応性が確認されていない場合も、1-2mg/日で投与してみてもよい（推奨度 D）。

⑤ 肝移植・腎移植（推奨度 C）

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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。

腎機能低下は長期生存例における最も重大な問題のひとつで、肝移植によって全般的な代謝コントロールが改善しても腎組織障害は進行し、末期腎不全に至りうる。腎機能低下例の肝移植は成績不良であり、腎単独移植または肝腎同時移植が選択される。腎単独移植実施後に他の各種症状も著しく改善した症例の報告がある<sup>16)</sup>。



## 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。

## 1 1. 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<sup>16)</sup>、極めて慎重な対応が必要である。

### ⑤腎不全

本疾患は慢性進行性の腎障害を伴うため、長期生存例では腎不全に至りうる腎機能低下が深刻な問題となる。

### ⑥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。

## 参考文献

- 1) Coelho D, et al.: Gene identification for the cblD defect of vitamin B<sub>12</sub> metabolism. *New Engl J Med* 358: 1454-64, 2008.
- 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) 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.
- 4) Tanpalboon P: Methylmalonic acidemia (MMA). *Mol Genet Metab* 85: 2-6, 2005.
- 5) Radmanesh A, et al: Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. *Pediatr Radiol* 38: 1054-1061, 2008.
- 6) 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.
- 7) Refsum H, et al: Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 50: 3-32, 2004.
- 8) Kikuchi M, et al.: Assay of methylmalonyl CoA mutase with high-performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 184: 307-314, 1989.
- 9) Marinero B, et al.: Methylmalonic acidemia: examination of genotype and biochemical data in 32 patients belonging to mut, cblA or cblB complementation group. *J Inherit Metab Dis* 31: 55-66, 2008.
- 10) Parini R, et al.: Severe neonatal metabolic decompensation in methylmalonic acidemia caused by cblD defect. *J Inherit Meab Dis Reports* 11: 133-137, 2013.
- 11) Sakamoto O, et al: Mutation and haplotype analyses of the MUT gene in Japanese patients with methylmalonic acidemia. *J Hum Genet* 52: 48-55, 2007.
- 12) Yang X, et al: Mutation analysis of the MMAA and MMAB genes in Japanese patients with vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia:

- identification of a prevalent MMAA mutation. *Mol Genet Metab* 82: 329-33, 2004.
- 13) Hara K, et al: An infantile case of vitamin B<sub>12</sub>-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 1

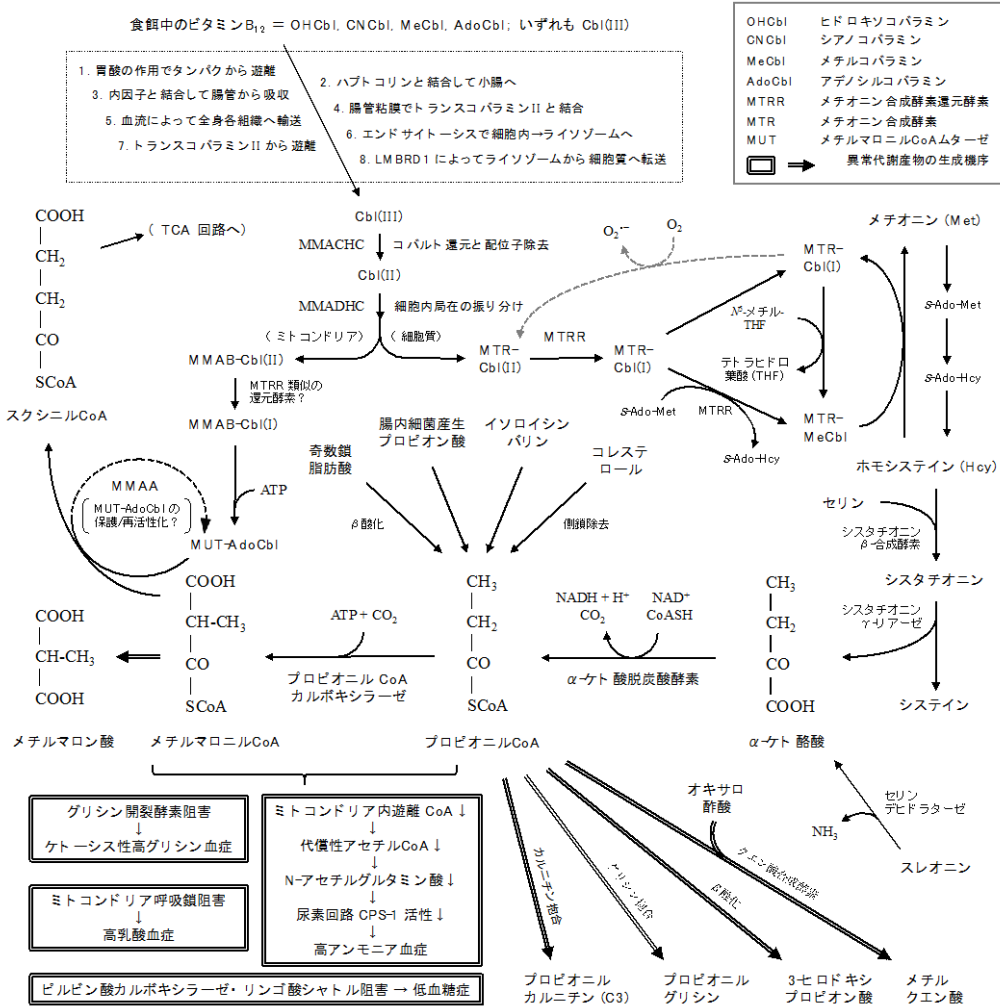
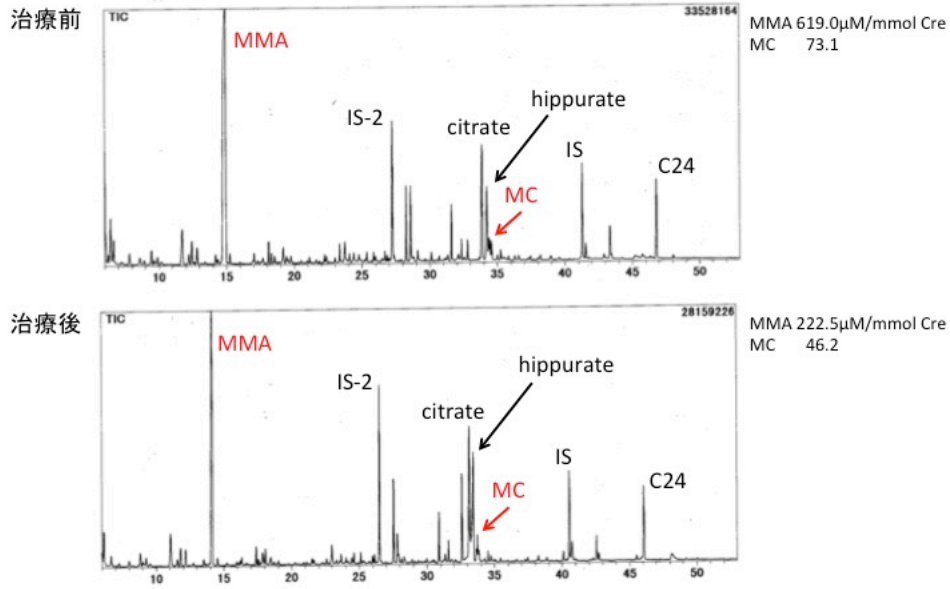


図 2

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)

