

## 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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。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かった。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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

### 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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

### ⑤ その他

急性膵炎や不整脈の報告がある<sup>7) 8)</sup>。

## 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<sup>9)</sup>。

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  $\text{HCO}_3^- < 17\text{mmol/L}$

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

(2)  $\text{pH} < 7.3$  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  $< 45\text{mg/dL}$

## 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<sup>3)</sup>。

※ 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<sup>4)</sup>。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<sup>9)</sup>

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<sup>2)10)</sup>

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<sup>10)</sup>。

## (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%<sup>R)</sup> , またはエルカルチン錠<sup>R)</sup>)

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<sup>2)</sup>。

## (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<sup>2) 10)</sup>：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, Pco<sub>2</sub> > 20, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> > 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<sup>11) 12)</sup>。

(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 <sup>2)10)</sup>

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 <sup>10)</sup>。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  $\mu$ 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<sup>11)</sup>。

## 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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>、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 academia: 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 academia 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 academia. 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 academia during an attack. Pediatr Res. 16: 771-775, 1982.
- 12) Elsas LJ2nd, et al: Acute and chronic-intermittent isovaleric academia: 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 4<sup>th</sup> 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

