

疾患名：メープルシロップ尿症（略称；MSUD, Maple syrup urine disease）

担当者：松本 志郎、三渕 浩、中村 公俊

疾患概要

メープルシロップ尿症 (OMIN#248600) は、分枝鎖 α -ケト酸脱水素酵素 (BCKDH) の異常により、分枝鎖アミノ酸 (BCAA) であるバリン、ロイシン、イソロイシン 由来の分枝鎖ケト酸 (BCKA) の代謝が障害される常染色体劣性遺伝の疾患である (1)。血中に増加した BCKA および BCKA による中枢神経障害と二次性に発症する代謝性アシドーシスが主な病態である。臨床症状や発症時期は多彩であり、新生児期に発症する場合は、元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などで発症する。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこすため、初期対応が重要である。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。また、無症状で平時は検査データ異常を認めないが、感染症などを契機に急性増悪する間欠型も報告されている。このような間欠型では新生児マススクリーニングでは検出されず、注意が必要となる。血液中や尿中に α -ケト酸が上昇する。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、スクリーニングでは分枝鎖アミノ酸の増加を指標としているガスリー法、HPLC 法では血中ロイシンの上昇、タンデムマス検査では 血中ロイシン+イソロイシンの上昇を測定する。

代謝経路 変更なし

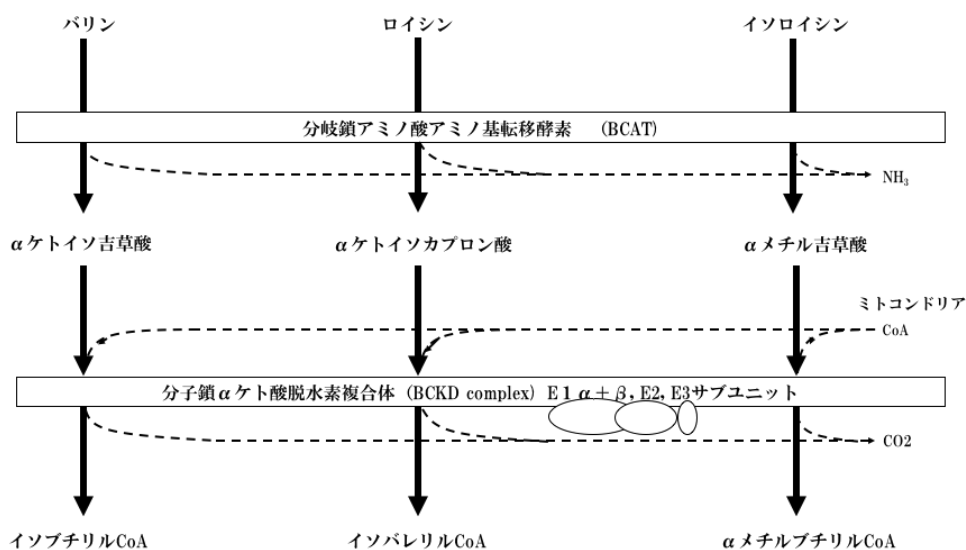


図 分枝鎖アミノ酸の代謝と分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体

分枝鎖アミノ酸(BCAA)であるバリン、ロイシン、イソロイシンは分枝鎖アミノトランスフェラーゼによりアミノ基転移反応を受けて、分枝鎖ケト酸である α ケトイソ吉草酸、 α ケトイソカプロン酸、 α ケトメチル吉草酸にそれぞれ変換される。さらに、分枝鎖ケト酸は分枝鎖 α -ケト酸脱水素酵素複合体(BCKD複合体)によってアシルCoAであるイソブチリルCoA、イソバレリルCoA、 α メチルブチリルCoAへと変換される。BCKD複合体はE1 α 、E1 β 、E2、E3の4つのサブユニットから構成される複合体であり、各サブユニットをコードする遺伝子の異常により発症する。いずれの遺伝子の異常も常染色体劣性の遺伝形式を示す。E3はピルビン酸脱水素酵素複合体、 α ケトグルタル酸脱水素酵素複合体とも共通のサブユニットであるため、その異常では高乳酸血症、 α ケトグルタル酸の上昇を合併する。

疫学

新生児マススクリーニングの対象疾患であり、多くの患者はこのスクリーニングによって発見される。わが国での頻度は出生約50万人に1人と考えられている(2)。

臨床像と診断の基準

1. 臨床病型

- ① 古典型:新生児期に発症する。生後1週間程度で嘔吐、痙攣、昏睡などの症状をきたす。新生児マススクリーニングの結果が判明する前に発症していることが少なくない。
- ② 間欠型:新生児期は正常に経過し、その後に急性増悪を起こす。非発作時は正常である。
- ③ 中間型:血中の分枝鎖アミノ酸の上昇は中等度であるが、知的障害を伴う。
- ④ チアミン反応型:チアミン投与により分枝鎖アミノ酸は低下し、臨床症状が改善する。
- ⑤ E3欠損症:DLDD(ジヒドロリポアミド脱水素酵素)は、ミトコンドリアの3つの酵素複合体(分子鎖ケト酸脱水素酵素、 α ケトグルタル酸脱水素酵素、ピルビン酸脱水素酵素)のE3サブユニットとして機能するため、高乳酸血症、ケトン血症を呈し、急性脳症や重症肝不全などの重篤な症状を示す。

2. 主要症状および臨床所見

急性期の主な症状は、不活発、哺乳不良、嘔吐、筋緊張低下、運動失調、痙攣、昏睡、尿の特有のにおいなどである。血中ロイシン値と臨床症状がほぼ一致する。血中ロイシン値が 10-20 mg/dl (760-1,500 μ mol/L) では哺乳力が低下し嘔吐が出現する。ロイシン値が 20 mg/dl (1,500 μ mol/L) 以上では意識障害、筋緊張低下、痙攣、呼吸困難、後弓反張などが出現する。分枝鎖アミノ酸および分枝鎖ケト酸の血中濃度が上昇するとミエリン合成の障害をきたし不可逆的な中枢神経の障害により、精神運動発達の遅れを認める。尿のメープルシロップ様の甘いにおいが特徴的であるが、新生児期は明らかではないこともある。

古典型では生後 1 週間程度で嘔吐、痙攣、昏睡などの症状をきたす。間欠型や中間型では新生児期には無症状であり、感染などをきっかけとして、嘔吐や昏睡、発達の遅れなどを認める。

3. 参考となる検査所見 変更なし

年長児のアシドーシス発作時には、アニオンギャップの増加を伴う代謝性アシドーシス、尿中ケトン陽性を認める。新生児期には必ずしもアシドーシスや尿中ケトンの増加を認めない。新生児期には低血糖 (<45mg/dl) を認めることがあるので血糖測定は必須である。

代謝性アシドーシスの定義 ・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、有機酸代謝異常症やメープルシロップ尿症が疑われるため鑑別する

4. 診断の根拠となる特殊検査

① ろ紙血アミノ酸分析 *

タンデムマス法での測定ではロイシンとイソロイシンは区別されず Leu+Ile として結果が出る

Leu+Ile $> 350 \mu\text{mol/L}$ ($> 4.5\text{mg/dl}$)

Val $> 250 \mu\text{mol/L}$ ($> 2.9\text{mg/dl}$)

② 血中・尿中アミノ酸分析 *

診断に必須の検査である。ロイシン、イソロイシン、バリンの増加、アラニンの低下を認める。アロイソロイシンの出現も特徴的だが、国内の質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない **。

～ミニコラム～

三菱化学メディエンスの「血漿アミノ酸分画」検査を依頼するとアロイソロイシンが測定される。(アロイソロイシンは非特異的に検出される場合があり、欧米のガイドラインでは血漿中アロイソロイシンとしてカットオフ $5 \mu\text{mol/l}$ 以上 (ドイツ Dusseldorf)、乾燥ろ紙血を用いた UPLC/MS/MS での測定では $2 \mu\text{mol/l}$ 以上 (Mayo Clinic)、と定義されている)

③ 尿中有機酸分析*

分枝鎖 α ケト酸、分枝鎖 α ヒドロキシ酸の増加を認める。

④ 遺伝子解析*

複合体を形成する酵素をコードする E1 α , E1 β , E2, E3 のそれぞれの遺伝子について解析が必要である。各施設で手続きを行うことで、保険収載で遺伝子解析が可能である。2019年4月現在では、かずさDNA研究所が解析を受けており、AMED 難治性疾患実用化研究事業深尾班の遺伝子診断サポートを受けることができる (かずさへの依頼および班研究詳細は <http://www.jsiem.com>) 遺伝子診断を行なった上でフォローアップする上記研究に協力して公的マスキリーニングの重要な情報を次世代に情報財産として残すことを、研究班として呼びかけている。

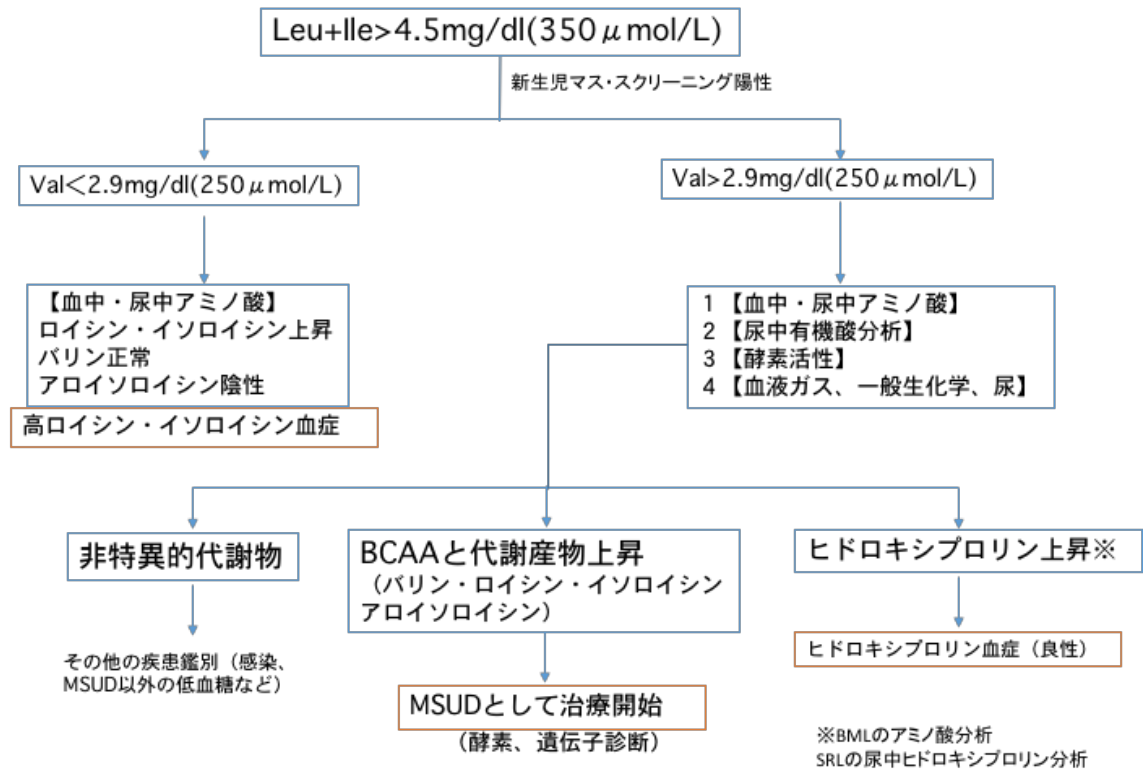
～ミニコラム～

日本人には分子鎖アミノ酸の代謝に関わる上記以外の酵素の機能低下の可能性が一部から提唱されており、現行の遺伝子検査で診断が困難な例が含まれている可能性がある。その場合は、従来、確定診断のために実施されていた酵素活性の測定が必要となる。現在、国内ではコマーシャルベースで活性測定が可能な施設はない。遺伝子診断で確定が困難だった症例などへの研究ベースで実施されている酵素活性の測定については、先天代謝異常学会ホームページの検査依頼施設に掲載されている場合に依頼が可能である。

5. 鑑別診断

ケトーシスやチアミン欠乏では分枝鎖ケト酸の上昇を認める場合がある。低血糖に伴って分枝鎖アミノ酸の上昇を認める場合があり、間欠型との鑑別が困難となる。発作期の血中・尿中アミノ酸分析と尿中有機酸分析が重要となる。

新生児マス・スクリーニング陽性症例



6. 診断基準

1) 疑診

・急性発症型

a. 主要症状

不活発

哺乳不良

嘔吐

筋緊張低下

運動失調

痙攣

昏睡

尿の特有のにおい

b. 臨床所見

アニオンギャップの増加を伴う代謝性アシドーシス

尿中ケトン陽性

低血糖

a. b. の項目のうち少なくとも 1 つ以上があり、
かつアミノ酸検査(ろ紙血、血中、尿中)で分枝鎖アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン)の増加を認めた場合を疑診とする。

・発症前型(新生児マススクリーニング陽性例を含む)

主要症状および臨床所見を認めない症例で、アミノ酸検査(ろ紙、血中、尿中)で分枝鎖アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン)の増加を認めた場合を疑診とする。

基準値: Leu+Ile > 4.5mg/dl (350 μ mol/L)、Val > 2.9mg/dl (250 μ mol/L)

2) 確定診断

診断の根拠となる特殊検査の②(血中・尿中アミノ酸分析の異常)
かつ、③(尿中有機酸分析の異常)を認めるものを確定診断(生化学確定例)とする。
もしくは②かつ、④(遺伝子解析における両アレルに存在する疾患関連変異)を認めるものを確定診断とする。

新生児マススクリーニングで疑われた場合

① 診断確定の手順

新生児マススクリーニングでろ紙血中のロイシンもしくはロイシン+イソロイシン(タンデムマス検査の場合)の上昇を認めた無症状例は本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、血中と尿中のアミノ酸分析、尿中有機酸分析を行う。

② 診断確定までの対応(推奨度 B)

症状がない場合、急性発作に注意しつつ、同時に診断を確定する。無症状でもロイシンのコントロールが不良の場合、経口摂取が不十分な場合、感染症など異化亢進が懸念される全身状態の場合は、入院も考慮する。治療は慢性期の治療から開始する。診断の根拠となる検査の3、4は時間を要するため、治療を優先する。血液中のロイシン濃度を指標として、乳児期はBCAA除去ミルク(雪印新ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク)に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているため、血中ロイシン値を75-300 μ mol/L (2-5mg/dl)に維持することを目標とする(※2)。

※2. 欧米のガイドラインでは、血中ロイシン濃度の目標値は以下ようになっており、

これまで日本で使用されてきた基準より厳しい基準となっている。しかし、欧米では厳しい基準でコントロールした場合でも神経症状が起こること、日本と同じ基準でコントロールした集団との神経学的後遺症に差がないこと（未報告）、などから徐々に基準を引き上げる施設も出ている。これは、本疾患が、神経細胞における α ケト酸によって障害されることに起因しており、現状以上の改善が認められにくい理由と考えられている。また、欧米では治療のステージによって様々な治療用製剤（治療用経腸栄養剤、BCAA 調整治療用アミノ酸点滴製剤）が入手可能（年齢別に少なくとも20種類の治療用製剤がある）であり、日本国内での成人症例における治療上の問題点となっている。

	ロイシン ($\mu\text{mol/L}$)	イソロイシン ($\mu\text{mol/L}$)	バリン ($\mu\text{mol/L}$)
≤ 5 歳	75-200	200-400	200-400
> 5 歳	75-300	200-400	200-400

参考までに欧米での教科書的な推奨摂取量を以下に示す（Abbott Laboratories. Ross Products Division. Nutrition support protocols より引用）

Age	Nutrient					
	ILE (mg/kg)	LEU (mg/kg)	VAL (mg/kg)	Protein(g/kg)	Energy (Kcal/kg)	Fluid (ml/kg)
Infants						
0 to <3 mo	36-60	60-100	42-70	3-3.5	120 (95-145)	125-150
3 to <6 mo	30-50	50-85	35-60	3-3.5	115 (95-145)	130-160
6 to <9 mo	25-40	40-70	28-50	2.5-3	110 (80-135)	125-145
9 to <12 mo	18-33	30-55	21-38	2.5-3	105 (80-135)	120-135
Girls and Boys	ILE (mg/day)	LEU (mg/day)	VAL (mg/day)	Protein (g/day)	Energy (Kcal/day)	Fluid (ml/day)
1 to <4 yr	165-325	275-535	190-400	≥30	1,300 (900 - 1800)	900- 1,800
4 to < 7 yr	215-445	360-695	250-490	≥35	1,700 (1300 - 2300)	1,300- 2,300
7 to < 11 yr	245-470	410-785	285-550	≥40	2,400 (1650 - 3300)	1,650- 3,300

③診断確定後の治療(未発症の場合) (6-7)

(1)食事療法(推奨度 B) *

BCAA 除去ミルク(雪印新ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク)に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているので、血中ロイシン値を $150-400 \mu\text{mol/L}$ ($2-5\text{mg/dl}$)に維持することを目標(※2)とする。

(2)シックデイの対応(推奨度 B) 感染症による体調不良・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を含む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。

急性発作で発症した場合の診療

① 診断確定の手順

本疾患の古典型の患者は新生児期に発症し、新生児マススクリーニングの結果が判明する前に急性発症型の症状を呈することがある。ろ紙血中のロイシンもしくはロイシン+イソロイシン(タンデムマス検査の場合)の結果を検査センターに問い合わせるとともに、一般検査(末梢血、一般生化学検査)、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、血中と尿中のアミノ酸分析、尿中有機酸分析を行う。必要に応じて酵素活性測定による確定診断を行う。尿のメープルシロップ様の甘いにおいが特徴的であるが、新生児期は明らかではないこともある。

② 診断確定までの対応(推奨度 B)

・入院管理とし、必要に応じて「代謝クライシス」の治療をおこなう(代謝救急ガイドライン参照)。本疾患の場合、代謝性アシドーシス(重度の場合:pH <7.2、アニオンギャップ>20 mEq/L)に加えて前述した主要症状がある場合、診断確定までは有機酸血症も念頭に入れ、代謝クライシスと判断して救急対応を行う。具体的には代謝救急ガイドライン参照。

・診断の根拠となる特殊検査の③、④は時間がかかることがあり、治療を優先する。血液中のロイシン濃度を指標として、乳児期はBCAA除去ミルク(雪印新ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク)に普通ミルクを混合して使用する。この混合比は患児の残存酵素活性に依存しているので、血中ロイシン値を75-300 μ mol/L (2-5mg/dl)に維持することを目標(※2)とする。

・チアミン依存性の可能性もあるので、発症時から大量のチアミン投与**を試みるべきである

・チアミン**の投与量は、10mg/kg/day (50-200mg/day)を用いるが、それ以上の投与の報告もある(1000mg/day)。

・チアミン投与の反応性の有無の効果判定は最低3週間以上をかけて、BCAA血中濃度と耐容量を指標として評価する。これまで報告されているチアミン反応性MSUD症例は、10mg/dayのチアミン投与後、7日以内にBCAAが正常化し、タンパク制限も解除できている¹²⁾。

(1312T>A変異のホモ接合体は効果を示さないことがわかっているため、遺伝子検査は治療方針決定上、有効な情報となる場合がある。)

③ 診断確定後の治療(6-7)

急性期の治療は早期発見・治療が原則である。BCAAおよびBCKAの蓄積と体蛋白の異化を抑制しながら、同化を促進することを目標にする。急性増悪が疑われれば、特殊ミルク(BCAA除去ミルク)の投与や、脂肪投与、高カロリー輸液、アシドーシスの補正を行う。

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。
- (カ) ・脳浮腫がある場合、必要に応じて以下の投与を行う。
利尿剤(フロセミド) 0.5-1mg/kg/dose を 6~12 時間毎
塩分投与 血中ナトリウムを 135mEq/L 以上に保つ
マンニトール 0.5g/kg/dose 6-8 時間毎もしくは持続投与

(2) 異化亢進の抑制(推奨度 B)

- (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 80-120kcal/kg/日(平常時のエネルギー必要量の150%まで)以上のエネルギー補給を維持する。治療開始後の血糖は 120~200 mg/dl を目標とする(B, I)。※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考えられるため、モニタリングして投与する必要がある。
- (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使用する(0.5g-2g/kg/day)。

(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 R; 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) 血液浄化療法(推奨度 B)

通常は、上記治療にて改善するが、もしも以上の治療を 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。

慢性期の管理

治療の目標は急性増悪の発症を防止しながら十分な発育、発達を得ることである。

(1) 食事療法(推奨度 B)

・ 新生児期、乳児期はBCAA 除去ミルク(雪印新ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク) ※に普通ミルクを混合して使用する。混合比は血中ロイシン値を 75-300 $\mu\text{mol/L}$ に維持することを目標(※2)として決定する。

・ 新生児、乳幼児期の古典型であれば、BCAA 摂取量はロイシン 60-90mg/day、イソロイシン、バリンは 40-50mg/day が目安(※2)となる。また、他の必須アミノ酸の濃度も発育発達に重要であり、低ければミルクあるいはアミノ酸製剤で補充する。

・ 幼児期においても BCAA 除去ミルク、もしくはアミノ酸製剤に自然蛋白を加えた治療を行いながら、血中ロイシン値を 75-300 $\mu\text{mol/L}$ に維持することを目標(※2)とする。

(2) 薬物治療(推奨度 B)

- ・ チアミン依存性の可能性があるので、チアミン(10mg/kg/day)投与を 3 週間以上試みる。
- ・ 対症的に制吐剤、解熱剤などを用いる。

(3) シックデイの対応(推奨度 B)

感染症による体調不良・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を含む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。上気道炎などで、夜間救急病院などを受診した場合は、血液ガス、血糖、ケトン体などを評価する。これらの項目は、輸液開始後も経時的に測定し、増悪する場合には透析が可能な専門施設への搬送を検討する。

(ミニコラム)

ファーストタッチを行う一般救急病院では、まず、末梢ルートを確保し、初期輸液を開始する。この時、救急病院では細胞外液(ソルアセトFなど)や1号輸液(ソルデム1号など)が使用される場合が多いが、ソルアセトFはブドウ糖が含まれておらず、ソルデム1号もブドウ糖濃度が低い(2.6%)。適宜、50%ブドウ糖などを加えて糖濃度をあげた上(5%-7.5%)

で、輸液を行うことが重要である。軽度のアシドーシスやケトーシスの場合は、初期の輸液だけで改善する場合も多いので、初期輸液は重要である。

(4)肝移植(推奨度 C)

・上記の治療を行っていても感染を契機とした急性増悪を防ぐのは難しいことがあり、中枢神経障害が進行性である古典型 MSUD 患者に対しては肝移植が行なわれている(8)。

・移植後ロイシン摂取耐性が 10 倍に増加し、血中ロイシン値が安定することが報告されている。また、中枢神経障害の進行も抑制できることが示唆されている。さらに、MSUD 患者の肝臓はドミノ移植の肝臓としても利用可能で、MSUD 患者の摘出肝を移植されたレシピエントに MSUD 発症はなく通常の食事が可能である。

フォローアップ指針

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

・血漿アミノ酸分析:

血中ロイシン値を 75-300 $\mu\text{mol/L}$ に維持することを目標(※2)とする

(3)尿中有機酸分析

検査間隔:必要に応じて行う。評価項目:分枝鎖 α ケト酸、分枝鎖 α ヒドロキシ酸

(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。

1. 神経学的評価

・小児期以降には、注意欠陥多動性障害、不安、パニック障害や抑うつなどを発症することがあり、薬物療法を必要とすることがある。早期に診断、治療する事により、新生児期の初

回急性増悪を抑えることができれば良好な経過が期待される。

- (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. その他

MSUD の急性発作時に急性膵炎を併発した症例が報告されている。稀ではあるが、欧米のガイドラインでも注意喚起がなされている。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¹³⁾。急性膵炎を併発した場合の輸液管理は、膵臓の壊死を防ぎ、血管内凝固を抑制するため、通常より増量することが推奨されている(急性膵炎ガイドラインを参照:<http://www.suizou.org/APCGL2010/APCGL2015.pdf>)。

成人期の課題

1. 食事療法を含めた治療の継続
継続が必要となる(年齢別栄養推奨量参照)。成人期でも特殊ミルクでの補充が必須である。
2. 飲酒 推奨されない。
3. 運動 激しい運動は望ましくないが適度な運動はBCAAを低下させるため望ましい
4. 妊娠・出産 頻回のモニタリングが推奨される(B, I)。血漿BCAAの目標値は、Leu: 75-300 μ mol/l, Ile, Val: 200-400 μ mol/lを妊娠中に維持するように努力する。妊娠悪阻の場合は、積極的に異化の亢進を抑制することが推奨される(A, I)。妊娠中に使用されるサプリメント(ビタミン、微量元素)は必要量投与しても良い(D, II)。分娩前後及び分娩後の2週間は特に注意が必要であり、6週間はフォローを行う方が望ましい(C, I)。過去の症例は、いずれも妊娠出産でBCAAの上昇により管理が不安定になっており、注意が必要であるが、最終的に児は無事に出産されて、その後の数年間の発育発達にも問題が起きていないことが報告されている。管理に注意が必要であるため、専門施設でのお産が望ましい。

5. 医療費の問題 本疾患の罹患者は、食事療法をはじめ、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が必要となる。そのため、特定疾患の登録がなされており、申請し認可されると公的補助の対象となっている。

6. その他

引用文献

- 1)Chuang DT, Shih VE : Maple syrup urine disease. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease (ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D), p1971-2005, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 2)三淵 浩ほか:メープルシロップ尿症の予後とマス・スクリーニング.小児内科 36 :1881-1886, 2004.
- 3)信國好俊ほか : メープルシロップ尿症:分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体の分子病理学. 生化学 64:67-82, 1992.
- 4)Mitsubuchi H et al. : Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. J Nutr 135 : 1565S-1570S, 2005.
- 5)三淵 浩ほか:メープルシロップ尿症の遺伝子解析. 臨床病理 41:484-491, 1993.
- 6)Tsuruta M et al.: Molecular basis of intermittent maple syrup urine disease: novel mutations in the E2 gene of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex. J Hum Genet 43: 91-100, 1998.
- 7)Morton DH et al : Diagnosis and treatment of Maple syrup disease. A study of 36 patients. Pediatrics 109: 999-1008 , 2002.
- 8)Mazariegos GV et al. : Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. J Pediatr 160 :116-21, 2012.
- 9)Hilliges C, Awiszus D, Wendel U : Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. Eur J Pediatr. 152:144-7, 1993
- 10)青木菊麿、木野加代子:長期予後における追跡調査の役割(2)メープルシロップ尿症の現状について:平成2年度厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究」. p10-12, 1990.
- 11)大和田 操:メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症. 小児医学 22:278-296, 1989. 12)三淵 浩:メープルシロップ尿症 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No19 先天代謝異常症候群(第2版)上 日本臨牀社、p257-261 2012

12) David T. Chuang, Jacinta L. Chuang, and R. Max Wynn.: Lessons from Genetic Disorders of Branched-Chain Amino Acid Metabolism. [J Nutr.](#) 2006 Jan;136(1 Suppl):243S-9S.

13) Gold NB, Blumenthal JA, Wessel AE, Stein DR, Scott A, Fox VL, Turner A, Kritzer A3, Rajabi F, Peeler K, Tan WH. Acute Pancreatitis in a Patient with Maple Syrup Urine Disease: A Management Paradox. *J Pediatr.* 2018 Jul;198:313-316.

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会 策定委員 中村公俊、三渕浩、松本志郎 委員長
深尾敏幸

2012年12月30日版

2013年12月10日版

2014年12月25日版

2018年1月 日

さらに、

検査については、*保険適用であるもの、**保険適用ではなく研究レベル、自費レベルであるものに分けて記載

エビデンスレベルは、I: systematic review/RCTのメタアナリシス～VI: 患者データに基づかない専門家の意見 としましたが、エビデンスレベルを記載できたのは一部に限られます。

推奨度はA～E これはほとんどに記載しています。

治療薬についても、*保険適用であるもの、**医薬品として認められているが、現時点で保険適用でないもの、試薬など医薬品でないため、倫理委員会等を経て用いるべきもの、を記載しています。