

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

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(図1), 常染色体劣性の遺伝形式をとる. 脂肪酸β酸化系からとロイシン代謝系からのケトン体産生がともに障害される. 本酵素の欠損ではロイシン代謝経路における障害により, 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸(HMG)などの特徴的な有機酸が蓄積, 尿中排泄されるため, 尿中有機酸分析は診断的価値が高い.

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, また2014年から全国で始まった新しい新生児マススクリーニングにおいても本症は発見されておらず, 疾患頻度は不明であるが, 非常に稀と考えられる. 本邦では2017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. 乳幼児期におけるReye様症候群の原因の1つとなる. 特徴的な尿中有機酸, 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.

診断の基準

1. 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。

2. 主要症状および臨床所見

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と考えられる。

② 肝腫大

肝機能障害を伴うことも多い。脂肪肝を呈する可能性が高い

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認める。

3. 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)

脳深部白質障害を生じ、T2 強調画像で高信号を示す。疾患特異的な所見ではない。

4. 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リルカルニチン) の上昇が特徴的である。これは 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症や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上昇するため、生化学的な確定診断には次の尿中有機酸分析が必須である。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,

生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〔現在活性測定を実施している施設は日本にはない〕。

④ 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 R41Q, E37X がそれぞれ 87%, 94%の症例で認められるが²⁾、日本人症例のうち遺伝子変異が報告されている 6 例では、遺伝子変異は家系ごとに異なり、現時点では日本人の好発変異は存在しない^{3, 4)}。

現時点では、本症における **genotype-phenotype** の相関は明らかではない。むしろ臨床像に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。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。

5. 鑑別診断

- ① C5-OH の上昇 (図 2) からは 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症や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があげられる。
- ② 非ケトン性低血糖症をきたす面からは HMG-CoA 合成酵素欠損症、脂肪酸 β 酸化系異常症があげられる。

6. 診断基準

疑診：検査所見のうち血中アシルカルニチン分析が陽性のみの場合は疑診。

確定診断：上記に加えて、尿中有機酸分析にて 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタコン酸を含む代謝産物を認めたもの、もしくは遺伝子変異が 2 アレルに認められたものを確定診断とする。

新生児マス・スクリーニングで本症を疑われた場合

本症では生後 1 週間までに約半数が発症するため、新生児マススクリーニングの結果判明時にすでに多呼吸、意識障害などをきたしている可能性もある。

1. 無症状の場合 (発症前診断)

① 確定診断

直ちに受診を促し、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。**C5-OH**の高値ではチャートのように有機酸分析で異常があるのか、どの疾患が疑われるのかが明らかになるため、初回の尿有機酸分析は非常に重要である。

③ 確定診断されるまでの対応

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等を検査する．これら検査にて低血糖や代謝性アシドーシス、高アンモニア血症などの異常所見があれば、入院の上治療（次項「急性発作で発症した場合の診療」を参照）と診断を急ぐ．上記一般検査にて異常がなく，体重増加良好で母乳，ミルクが飲めていれば，食事間隔に注意すること，何か体調に変化があれば，直ちに受診するように指示をして外来でフォローする．

④ 診断確定後の治療

本疾患における治療の最終目標は、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）．

2. 新生児マススクリーニング結果判明前に多呼吸，意識障害，肝腫大などで発症した場合

① 確定診断

新生児マススクリーニングに提出しているろ紙血の分析を早急に確認し，**C5-OH**上昇がみられれば，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，血中ケトン体分画，（血清保存）

・尿検査：ケトン体，（尿保存）

③ 治療

下記の「急性発作で発症した場合の診療」を参照

急性発作で発症した場合の診療

タンデムマス・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する事が重要である．緊急検査は上記と同じ．また発作時のアシルカルニチン分析，尿中有機酸分析を至急行い，鑑別を行う．

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．ここでは本症と診断された児の急性発作時の診療について記載する．

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 酸化系の利用を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，低血糖時の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，中枢神経系に与える影響は強い．十分なブドウ糖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%ブドウ糖を1 ml/kgで静注する．

(2) ブドウ糖濃度が10%以上の輸液を，GIR 8-10 mg/kg/minを目安として投与する．高血糖を認める場合は，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FF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炭酸水素ナトリウム投与による補正も考慮するが，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．循環不全，呼吸不全を安定させた上で，なおpH<7.2の場合には，炭酸水素ナトリウム (メイロン[®])は 833 mmol/L) BE×体重×0.3mL の半量(half correct)を緩徐に投与(1mEq/min 以下)する．その後持続的に炭酸水素ナトリウ

ムを投与する。目標値は pH>7.2, PCO₂>20 mmHg, HCO₃⁻>10 mEq/L 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 1,000 µg/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

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, 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の報告もあるため⁵⁾, 年齢によ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 か月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8-10 時間
4 歳以上 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：特に乳幼児において、夕食をとらないで朝まで寝ることは、異化防止の観点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する。

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（1.5~2.0 g/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 1.1 g，普通ミルク 100ml あたり蛋白 1.5-1.6 g として計算する。たとえば自然蛋白を 1.5 g/kg/day 以内で抑えたとすると 6 kg 患児では 9 g/day までの自然蛋白が許容される。母乳 800 ml 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 800 ml 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を超える。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 L-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。（エルカルチンFF[®]内用液 10%* または エルカルチンFF[®]錠*）

③ Sick day の対応

感染症などに伴う発熱，胃腸炎罹患時などの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%程度のブドウ糖を含む輸液（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，血算，遊離脂肪酸，血中ケトン体分画

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。本疾患は初回の発作で致死性的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。また、連携する医療機関等とも十分な意識の共有を行う事が望まれる。

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 回を行う。

・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

C5-OH、および C0（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。）

診断時には 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。

⑤遺伝カウンセリング

本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングをおこなう。

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。最近飲酒によって低血糖、高アンモニア血症、昏睡状態となった症例の報告がある¹³⁾。

④ 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。

⑤ 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⁸⁻¹²⁾。妊娠中の管理については症例報告を参照のこと¹⁰⁻¹²⁾。

⑥ 医療費の問題

本疾患の罹患者は、生涯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必要となる。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.
- 9) Langendonk JG, Roos JC, Angus L, Williams M, Karstens FP, de Klerk JB, Maritz C, Ben-Omran T, Williamson C, Lachmann RH, Murphy E. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):419-24.
- 10) Pipitone A, Raval DB, Duis J, et al. The management of pregnancy and delivery in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *American journal of medical genetics Part A* 2016;170:1600-2.
- 11) Santosa D, Donner MG, Vom Dahl S, et al. Favourable Outcome in Two Pregnancies in a Patient with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency. *JIMD reports* 2017.

12) Sulaiman RA, Al-Nemer M, Khan R, Almasned M, Handoum BS, Al-Hassnan ZN. Successful Management of Pregnancies in Patients with Inherited Disorders of Ketone Body Metabolism. *JIMD reports* 2017.

13) Munoz-Bonet JI, Ortega-Sanchez MD, Leon Guijarro JL. Management and long-term evolution of a patient with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency. *Italian journal of pediatrics* 2017;43:12.