

疫学

新生児マススクリーニング試験研究(1997～2012年, 被検者数 195万人)による国内での罹患頻度は約 45,000人に1人と, 高頻度に発見された²⁾. しかしこのなかには, 病的意義が乏しいと考えられている「最軽症型」が多く含まれており, ケトアシドーシス発作のような重篤な症状を発症する PA の発症頻度は 40万人に1人とされている³⁾. 発症後診断例の全国調査では, 有機酸代謝異常症ではメチルマロン酸血症が最も発症率が高く, ついでプロピオン酸血症が高いとされている⁴⁾.

診断の基準

1. 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・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

乳幼児期からの食思不振・反復性嘔吐などが認められ, 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.

④最軽症例

以下の条件のいずれかに該当するものを指す.

1. PCC の β サブユニットをコードする *PCCB* 遺伝子の p. Y435C 変異のホモ接合体
2. 前述以外のプロピオン酸血症患者で, 新生児期にカルニチン欠乏がない状態(遊離カルニチン $> 20 \mu\text{mol/L}$)で, 血清(血漿)プロピオニルカルニチン濃度が $6 \mu\text{mol/L}$ 以下である場合. ただし, 明らかな代謝性アシドーシスを発症したことがある, あるいは, 低血糖, 高アンモニア血症などの臨床検査値異常を認めている場合は, この条件を適用しない.

最軽症型は, 身体発育や精神運動発達の異常を認めず, 重篤なアシドーシス発作を発症しないと考えられているが, 長期予後に関してはエビデンスが不充分であり, 不明である.

2. 主要症状および臨床所見 ⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾

典型的には新生児期から乳児期にかけて、重度の代謝性アシドーシス・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

急性発症型で認められ、おもに多呼吸・努力呼吸を呈する。無呼吸を認めることもある。

②神経症状

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認められる。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。けいれん発症後に持続する意識障害から、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慢性的に中枢神経系に及ぼす影響によって、全般的な精神運動発達遅滞を呈することが多い

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(梗塞様病変)を生じて不随意運動が出現することがある。

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多い。感染などを契機に著しい嘔吐発作を呈することも多い。

④心障害

主に慢性進行型で認められ、心筋症や不整脈を発症する。心筋症は拡張型、肥大型両方の報告が認められるが、多くは拡張型心筋症として発症する。文献により9～23%という合併頻度が報告されており⁹⁾¹⁰⁾、患者の主要な死因ともなっている¹⁰⁾¹¹⁾。

不整脈は、QT時間の延長が本疾患に特徴的であり¹²⁾、30～70%と高い合併率が報告されている¹²⁾¹³⁾。ほかに心室性異所性拍動、洞性除脈なども出現しうる¹³⁾。

⑤骨髄抑制

汎血球減少、あるいは好中球減少、貧血、血小板減少、免疫不全を認めることがある¹⁰⁾。

⑥視神経萎縮

精神発達の遅れ、あるいは運動機能障害の程度に関係なく、視神経萎縮を発症することがある。文献により11～16%の合併率が報告されている¹⁰⁾¹⁴⁾。

⑦膵炎

最近の文献によれば 18%に認められ，うち 6 割が再発性と報告されている¹⁰⁾。

⑧感音性難聴

最近の文献によれば 13%に認められたと報告されている¹⁵⁾。

3. 参考となる検査所見

①一般血液・尿検査

急性期には，アニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスをはじめ，ケトosis，高アンモニア血症，汎血球減少，低血糖などが認められる．高乳酸血症や血清アミノトランスフェラーゼ (AST, ALT) ・クレアチニンキナーゼの上昇を伴うことも多い。

* 異常値の定義

(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 $\text{AG} > 15$
- 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 $< 45 \text{ mg/dL}$

注) 異常値の出現機序¹⁾

ミトコンドリア内にプロピオニル-CoA が蓄積して(図 1 参照)，これらに由来する不揮発酸の増加が細胞機能を低下させ，代償不全によるケトアシドーシスへ進展する．アシル-CoA 類の蓄積はミトコンドリア内の遊離 CoA を減少させる．その補償としてカルニチン抱合によって CoA を遊離させる反応が亢進する結果，血中プロピオニルカルニチン (C3) が増加する．この際にアセチル-CoA も動員されて減少し，尿素サイクルのカルバミルリン酸合成酵素 (CPS-1) 活性化に必要な N-アセチルグルタミン酸の合成が低下するため，急性増悪時に高アンモニア血症が現れる．急性期の低血糖症は，ピルビン酸カルボキシラーゼとリンゴ酸シ

ヤトルの阻害による糖新生反応の減弱によって説明される。ケトーシス性高グリシン血症とも呼ばれるグリシンの増加は、プロピオニル-CoA をはじめとするアシル-CoA 類の蓄積がグリシン開裂反応を阻害して起こる。

②中枢神経系の画像検査⁸⁾

本疾患ほかいく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(梗塞様病変)が両側性に認められる。その他、髄鞘化の遅延、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、小脳出血など多彩な異常所見が報告されている。MRS では病変部位の乳酸増加、基底核でのグルタミン、グルタミン酸の増加が認められる。

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*(タンデムマス法)

これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

プロピオニルカルニチン(C3)の上昇が認められる。非特異的变化でないことを示す所見として C3/C2 比の上昇を伴う。これらの所見はメチルマロ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。

補記)タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値は $C3 > 3.5 \mu\text{mol/L}$ 、 $C3/C2$ 比 > 0.25 とされるが¹⁶⁾、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*

これら検査ができる保険医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。

メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、プロピオニルグリシンなどの排泄増加が特徴的で、化学診断が可能である。これらの有機酸はメチルマロン酸血症と共通の所見であるが、プロピオン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加は認められない(図1)。

③酵素活性測定**

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞の破碎液による PCC 酵素活性測定で低下が認められればプロピオン酸血症と確定される¹⁷⁾。

④遺伝子解析**

PCC は、ミトコンドリアマトリックスに局在する酵素で、2つのサブユニット(α サブユニット、 β サブユニット)からなる多量体である。そのため、PAの原因遺伝子は α サブユニットをコードする *PCCA* 遺伝子 (MIM *232000) と β サブユニットをコードする *PCCB* 遺伝子 (MIM *232050) であり、その2つの遺伝子いず

れかの異常によりプロピオン酸血症を発症する。PCCA 遺伝子は 13q32.3 に、PCCB 遺伝子は 3q22.3 に局在する。

*かずさ DNA 研究所のパネル解析に関する共通の記載方法を確認すること。

注)日本人患者での遺伝子変異に関する報告

PCCA

日本人発症患者 15 症例の変異に関する報告をまとめると、全 30 アレルのうち c.923dupT 変異 30% (9/30), c.1196G>A (p.R399Q) 変異 17% (5/30), IVS18-6C>G 変異 10% (3/30) が多くを占めた¹⁸⁾。

PCCB

日本人発症患者 15 症例の変異に関する報告をまとめると、全 30 アレルのうち c.1228C>T (p.R410W) 変異 30% (9/30), c.1283C>T (p.T428I) 変異 27% (8/30), c.457G>C (p.A153P) 変異 13% (4/30) で多くを占めた¹⁸⁾。

PCCB c.1304T>C (p.Y435C) 変異

発症患者の国内頻度が 1/465,000 人と推計されていた⁴⁾のに対し、タンデムマス・スクリーニング試験研究での発見率は 1/4.5 万人と、他国に比して非常に高くなっている。その主要な原因となっているのが、日本人に見られる高頻度変異アレル PCCB c.1304T>C (p.Y435C) である³⁾。同変異アレルの保因者頻度は 1/86.5 人と報告されており、ホモ接合体頻度の理論値は 1/30,000 人となる。実際にマススクリーニング発見例の多くで、同変異が両アレルまたは片アレルに同定されている。

これほど高いアレル頻度にも関わらず、典型的な急性発症例に p.Y435C 変異アレルが見出されていないことから、少なくとも一方のアレルに同変異を有する症例は、軽症に留まるものと考えられる。

5. 鑑別診断

急性発症例では、AG 開大性の代謝性アシドーシス・ケトーシスを主体に、高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などが様々な組み合わせ・程度で観察されうることから、近縁の分枝鎖アミノ酸代謝異常症（メープルシロップ尿症）や有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・複合カルボキシラーゼ欠損症・メチルクロトニルグリシン尿症・イソ吉草酸血症など）をはじめとして、尿素サイクル・ケトン体代謝・糖新生・グリコーゲン代謝・ミトコンドリア呼吸鎖などの各種代謝異常症が鑑別対象となりうるが、尿中有機酸分析・血中アシルカルニチン分析を行えば、罹患例は診断可能である。

新生児マススクリーニングや血中アシルカルニチン分析での C3 高値や、尿中有機酸分析での 3-ヒドロキシプロピオン酸・メチルクエン酸排泄増加所見など、プロピ

オン酸血症を示唆する所見が得られた場合は、共通の生化学的異常所見を呈する疾患との鑑別が必要となる。

(1) メチルマロン酸血症

尿中メチルマロン酸排泄増加を伴う。

(2) ビオチン欠乏症

(3) 複合カルボキシラーゼ欠損症

3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ活性の低下所見を伴う：

血中 C5-OH 高値

尿中 3-ヒドロキシイソ吉草酸，メチルクロトニルグリシン排泄増加

急性発症型の病像を示さないまま、心臓病変の症状・所見が顕在化して、プロピオン酸血症と診断されるケースが報告されており、心筋症・不整脈などの症例に遭遇した場合は、原因として本疾患の鑑別が必要である。

6. 診断基準

①疑診

1) 急性発症型，慢性進行型

(1) 「2. 主要症状及び臨床所見」の項目のうち少なくとも1つ以上があり，

(2) 「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち血中アシルカルニチン分析が陽性の場合。

2) 発症前型(新生児マススクリーニング症例を含む)

「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち，血中アシルカルニチン分析が陽性の場合。

②確定診断

①に加えて，尿中有機酸分析で特異的所見が得られれば，プロピオン酸血症の確定診断とする。尿中有機酸分析で特異的所見が不十分な場合には，酵素活性，遺伝子解析で確定診断が必要な場合もある。

新生児マススクリーニングで疑われた場合

1. 確定診断

新生児マススクリーニングでろ紙血中の C3 および C3/C2 比の上昇を認めた無症例は，メチルマロン酸血症，プロピオン酸血症の可能性がある。一般検査（末

稍血，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 B₁₂ 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，尿中有機酸分析を行う．必要に応じて酵素活性測定，遺伝子解析による確定診断を行う．

2. 診断確定までの対応

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．異常所見が認められない場合は，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・食欲低下時には速やかに医療機関を受診するように指示しておく(推奨度 B)．

3. 診断確定後の治療 (未発症の場合)¹⁹⁾

①薬物治療

- ・L-カルニチン内服 50-150mg/kg/day (分3)
(エルカルチンFF[®]内用液10%*，またはエルカルチンFF[®]錠*) (推奨度 B)
血清(またはろ紙血)遊離カルニチン濃度を 50 μmol/L 以上に保つ．

②食事療法(推奨度 B)

- ・軽度の自然タンパク制限：1.5～2.0g/kg/day
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(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 Sick day 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，必要によりグルコース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¹⁹⁾

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．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つつ，「1. 代謝救急診療ガイドライン」の記載に沿って治療を開始する．

以下、本項では、プロピオン酸血症の診断が確定している場合の診療方針を記載する．

2. 急性期の検査

ほか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。

- (1) 血液検査（末梢血，一般生化学検査）
- (2) 血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，血中ケトン体分画.
- (3) 尿検査：ケトン体，pH.
- (4) 画像検査：頭部 CT・MRI.

3. 急性期の治療方針：「1. 代謝救急診療ガイドライン」(p.2)も参照 「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) 気管挿管と人工換気(必要であれば)
- (2) 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.
- (3) 必要により昇圧薬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.
ただし，生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしない.

② タンパク摂取の中止 (推奨度 B)

急性期にはすべてのタンパク摂取を中止する。急性期所見が改善してきたら，治療開始から24～48時間以内にタンパク投与を再開する。

③異化亢進の抑制 (推奨度 B)

- (1) 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。80 kcal/kg/day 以上のカロリーを確保し，十分な尿量を確保できる輸液を行う。10%以上のブドウ糖を含む輸液が必要な場合には中心静脈路を確保する。年齢別グルコース必要量は，0-12 か月：8-10mg/kg/min，1-3 歳：7-8mg/kg/min，4-6 歳：6-7mg/kg/min，7-12 歳：5-6mg/kg/min，思春期：4-5mg/kg/min，成人期：3-4mg/kg/min を目安とする。治療開始後の血糖は 120-200mg/dL (6.6-11mmol/L) を目標とする。グルコース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。
- (2) 高血糖（新生児 > 280mg/dL (15.4mmol/L)，新生児期以降 > 180mg/dL (9.9mmol/L)) を認めた場合は，即効型インスリンの持続投与を開始する。イン

スリン投与を行っても血液乳酸値が 45mg/dL (5mmol/L)を超える場合には、すでに解糖系が動いておらず糖分をエネルギーとして利用できていないため、糖濃度を下げていく。

- (3) グルコース投与のみでは異化亢進の抑制が難しい場合は、静注脂肪乳剤を使用する。静注脂肪乳剤は 0.5g/kg/day (最高 2.0g/kg/day)の投与が推奨されている。また、経腸投与が可能な場合は、早期から特殊ミルク(無タンパク乳(雪印 S-23) または S-22)を使用してカロリー摂取量を増やす。

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®静注用 1000mg*) 100mg/kg をボラス投与後、維持量として 100-200mg/kg/day 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*) 100~150mg/kg/day を投与する。

⑤高アンモニア血症を伴う急性発作時の治療 (推奨度 C)

(新生児>250 μ g/dL (150 μ mol/L)、乳児期以降>170 μ g/dL (100 μ mol/L))

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。高アンモニア血症を認める場合は、3時間毎にアンモニア値を確認する。

- 1) 安息香酸ナトリウム*** 100-250mg/kg を2時間で静脈投与する。その後、維持量として 200-250 mg/kg/day を投与する。

注) 安息香酸ナトリウムは、医薬品添加物として調剤室に備えられていることが一般的であり、これが院内調製により静注製剤として用いられる。最大投与量は 5.5g/m² または 12g/day。

- 2) カルグルミン酸 (カーバグル分散錠 200 mg*) 100 mg/kg を初回投与し、その後6時間毎に 25-62 mg/kg を経口投与する。経口投与が困難な場合は経鼻胃管等による投与を行う。

注) カルグルミン酸は、N-アセチルグルタミン(NAG)の構造類似体であり、NAGに代わってカルバミルリン酸合成酵素-1(CPS1)を活性化し、尿素サイクルを賦活化させることによって、血中アンモニア濃度を低下させる。急性期の高アンモニア血症に対する治療として推奨されるが、慢性期管理における使用に関するエビデンスはない。

⑥代謝性アシドーシスの補正 (推奨度 C)

循環不全や呼吸不全を改善させても pH<7.2 であれば、炭酸水素ナトリウム (メイロン®; HCO₃ 833 mEq/L) を投与する。

メイロン[®] : BE×体重×0.3mL の半量(half correct)を緩徐に投与(1mEq/min 以下)

目標値は pH>7.2、pCO₂>20mmHg、HCO₃⁻>10mEq/L とし、改善を認めたら速やかに中止する。アシドーシスが改善しなければ、以下の血液浄化療法を行う必要がある。

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50μg/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)または持続血液ろ過透析(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⁹⁾¹⁸⁾²⁰⁾

1. 食事療法

①自然タンパクの制限(推奨度B)

- (1)急性期所見が改善してきたら、治療開始から24~48時間以内にアミノ酸製剤の輸液を 0.3g/kg/day から開始する。一般的にアミノ酸製剤は、自然タンパクと比較すると、前駆アミノ酸であるバリン・イソロイシン等の分岐鎖アミノ酸の含有量の割合が多いため、アミノ酸製剤の投与量は慎重に行う。
- (2)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/day から開始し、0.7-1.5g/kg/day まで漸増する(年齢に応じて必要量は異なる)。
- (3)食事療法においては、年齢と体格に応じた必要エネルギーと必要タンパク量の確保が重要となる。FAO/WHO/UNU の年齢に応じた1日あたりのタンパク摂取量とエネルギー摂取量(図1)を維持することを目標とする。
- (4)患者の重症度に応じて自然タンパク摂取量を調節する必要がある。重症例において前駆アミノ酸の制限が不十分であると、アンモニアが上昇しやすく、感染などを契機とした急性増悪を起こしやすい。
- (5)FAO/WHO/UNU の年齢に応じた必要タンパク量を摂取すると、代謝動態が不安定(アンモニア $\geq 60\mu\text{mol/L}$ ($100\mu\text{g/dL}$), 代謝性アシドーシス BE $< -5\text{mmol/L}$)となる場合には、自然タンパク摂取量を減らし、タンパクの不足分は前駆アミノ酸

(バリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン) を除去した特殊ミルク (S-22) で補う。自然タンパクとS-22を合わせた総タンパク摂取量の目安は、乳児期 1.5-2.0g/kg/day, 幼児期 1.2-1.7g/kg/day, 学童期以降 1.0-1.5g/kg/day である。必須アミノ酸欠乏, 特にバリン・イソロイシン濃度の低下に注意する。

(5)慢性期の摂取エネルギー確保のために, 特殊ミルク (S-22)に加えて, S-23・麦芽糖・中鎖脂肪油などを使用することもある。経口摂取が難しい場合は経管栄養を検討し, それでもコントロールが困難であれば入院させて輸液療法など急性期管理を再開する。

表 1. FAO/WHO/UNU の推奨している 1 日あたりのエネルギー摂取量とタンパク摂取量

エネルギー摂取必要量 (kcal/kg/day)				
年齢	女性	男性	妊娠中の女性	
6ヶ月	81.3	80.0	妊娠週数 12 週まで	+90 (kcal/day)
2歳6ヶ月	79.8	83.2	妊娠週数 13 週から 28 週まで	+287
5歳	72.9	75.3	妊娠週数 29 週以降	+406
10歳	59.3	65.7		
15歳	46.1	55.0		
適度な運動量がある成人 (体重 70 kg)			授乳中の女性	
年齢	女性	男性		
18から29歳	38.0	43.7	出産後 6ヶ月まで	+669 (kcal/day)
30から59歳	35.4	41.8	出産後 7ヶ月児以降	+460
タンパク摂取必要量 (g/kg/day)				
適度な運動量がある成人 (体重 50 kg)				
年齢	タンパク摂取量 (g/day)			
18から29歳	1.74	3.0		
30から59歳	1.50	3.7		
			妊娠中の女性	
3ヶ月	1.36		妊娠週数 12 週まで	+1 (g/day)
6ヶ月	1.31		妊娠週数 13 週から 28 週まで	+10
1歳	1.14		妊娠週数 29 週以降	+31
1歳6ヶ月	1.03			
2歳	0.97			
3歳	0.90			
4から6歳	0.87			
7から10歳	0.92			
			授乳中の女性	
	女性	男性		
11歳	0.90	0.91	出産後 6ヶ月まで	+19 (g/day)
12歳	0.89	0.90	出産後 7ヶ月児以降	+13
13歳	0.88	0.90		
14歳	0.87	0.89		
15歳	0.85	0.88		
16歳	0.84	0.87		
17歳	0.83	0.86		
18歳	0.82	0.85		
19歳以上	0.83	0.83		

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。本疾患では乳幼児期から哺乳不良や摂食困難を認めることが多く、そのような場合には経管栄養を併用することで、適切な栄養管理が可能となる。長期的に経管栄養が必要な症例では、胃瘻造設が推奨される。

2. 薬物治療

① L-カルニチン補充：100-200mg/kg/day 分3 (エルカルチンFF[®]内用液 10%*またはエルカルチンFF[®]錠*) (推奨度 B)

血清(またはろ紙血)遊離カルニチン濃度を 50 μ mol/L 以上に保つ。

②腸管由来のプロピオン酸の抑制

一般に腸内細菌叢では、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)があげられる。プロピオン酸血症患者では、このような腸管由来のプロピオン酸も病態形成に寄与すると考えられ、腸管でのプロピオン酸産生吸収の抑制が補助療法として有用である。

1) メトロニダゾール内服 (商品名：フラジール[®]など) 10-20mg/kg/day 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。

わが国での保険適応は長らく臍トリコモナス症に限られていたが、2012年に適応症追加の公知申請が行われ、各種の嫌気性菌感染症への投与が承認された。プロピオン酸血症については、その改善とコントロールのために処方することが認められている。

2) ラクツロース内服 (商品名：モニラック[®]など)

原末 0.33~1.3g/kg/day, 65%シロップ 0.5~2mL/kg/day (推奨度 C)
年齢・体重に見合った量で毎日服用させてよい。

注) 以下の薬剤は使用を控える (推奨度 D)

ピボキシル基含有抗生剤 (二次性カルニチン低下のリスク)

バルプロ酸 (二次性カルニチン低下、アンモニア上昇のリスク)

3. 肝移植(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²¹⁾²²⁾²³⁾。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。

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

不適切な食事療法によって，体重増加不良や肥満をきたさないよう注意する。
体重増加不良の時は，自然タンパク制限過剰を考慮する。

(2)血液検査(空腹 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。
(アミラーゼ、リパーゼは6か月に1回程度)
- ・アルブミン：低値の場合は自然タンパク制限過剰を考慮する。
- ・アンモニア：高値の場合は自然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・バリンの欠乏，グリシンの上昇に注意する。
- ・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

(4)その他：骨代謝関連指標など，栄養状態に関係するビタミン類，ミネラル類の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：1回/年程度。

(2)頭部 MRI (MRS)：

急性期とその後の安定期、新たな神経学的所見を認めた場合などに行う。目安は1回/1～3年であるが、鎮静のリスクもあるため、発達などの状況に鑑みて必要性を検討する。

(3)脳波検査(てんかん合併例)：1回/年程度。

(4)運動機能評価：機能障害のある場合は、理学療法・作業療法・言語療法などの介入が必要である。

3. 心合併症の評価(推奨度 B)

少なくとも1年に1回の心エコー検査(心筋症発症の有無、心不全発症の有無の評価)、安静時心電図およびホルター心電図検査(QT時間の延長の有無の評価)が推奨される²⁰⁾。失神様の症状を認めた場合は、積極的にQT延長症候群の発症を疑い、12誘導心電図、ホルター心電図での評価を行う²⁰⁾。

4. 骨髄機能の評価(推奨度 B)

少なくとも1年に1回、血液検査を行い、好中球減少の有無を評価することが推奨される。好中球減少症が持続する場合、あるいは好中球減少による細菌感染症を発症した場合はG-CSF投与を考慮する。

5. 眼科的評価(推奨度 B)

1年に1回の眼科診察による視神経萎縮の有無の評価が推奨される。

乳幼児期は鎮静リスクを伴うため、異常が疑われなければ6歳以降とする。

視覚障害を認めた場合は、積極的に眼科診察を行う。

6. 膵炎の評価(推奨度 B)

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。

7. 遺伝カウンセリング

本疾患は常染色体劣性遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

最軽症型への対応

最軽症型の詳細は「診断の基準：1. 臨床病型」および「ミニコラム」を参照。

最軽症型では重篤な代謝性アシドーシス発作を発症しないと考えられており、厳格なタンパク制限を行わない特別な管理が必要であると考えられる。ただし、最軽症型の長期予後についてはエビデンスが不十分であり、生涯ケトアシドーシス発作を起こさないかは不明である。

1. 食事療法(推奨度 C)

原則的にタンパク制限は必要としない。ただし、代謝性アシドーシス発作を起

こした例については、タンパク制限を考慮する。

2. L-カルニチン投与

遊離カルニチン濃度が $50 \mu\text{mol/L}$ 以上となるように、L-カルニチン(エルカルチン FF[®] 50~150mg/kg/day)の内服を行う(推奨度 C)。

3. グルコース輸液

感染症などで経口摂取が一定時間(24時間以上)困難な場合(sick day)では、積極的にグルコース輸液を行う。この場合、血糖値、血中アンモニア値、血中乳酸値を測定しモニターする(推奨度 B)。

4. フォローアップ

年に数回、血液ガス、血糖、アンモニア、遊離カルニチン、血中アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析の測定を行う(推奨度 C)。

本病型の長期予後、特に心筋症、大脳基底核病変の発症の可能性については不明なので、1~3年に1回のペースで心電図、心エコー検査、頭部MRI検査を行う(推奨度 C)。但しMRIについては、鎮静を必要とする年齢の間は、発達などの状況に鑑みて必要性を検討する。

成人期の課題

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必要があるため、特殊ミルク(S-22)を継続して使用する。摂取エネルギー確保のために、特殊ミルク(S-22)に加えて、S-23・麦芽糖・中鎖脂肪油などを使用することもある。

2. 飲酒

アルコールは悪心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。

3. 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲にとどめる必要がある。

4. 妊娠と出産

最近の文献²⁴⁾によれば、これまでに女性患者4名について6件の妊娠・出産が報告されている。1名2件で妊娠高血圧腎症の合併による早産が記載されているが、6件とも母体の重大な危機は報告されておらず、児の生後経過も総じて良好となっている。

まだ少数例の知見ではあるが、代謝動態や心機能など慎重に管理しながら挙児を得ることは可能と考えられる。

5. 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た。

以上の要望を受けて、平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となっている。

ミニコラム：

新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症例の予後調査

2015年度より，国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業(課題ID：17824392)「新生児マススクリーニング対象疾患等のガイドライン改訂に向けたエビデンス創出研究」(深尾班)にて国内症例の調査を行っており，新生児マススクリーニング発見87例と発症後診断29例の情報が得られている。

新生児マススクリーニング発見は最年長で20歳までの症例を含むが，これまで有意な症状は認められておらず，そのうち42例がPCCB p.Y435Cホモ接合体と確認されている。また，18例がp.Y435C変異と他の病原性変異を持つ複合ヘテロ接合体であり，うち5例が発症患者に多いp.T428Iとの組み合わせであった。これら18例も症状なく経過していたことから，少なくとも一方のアレルがp.Y435C変異であれば，発症を免れることが示唆される。

一方，欧米からの最近の文献によると，新生児マススクリーニングで発見された患者の63%は検査時点ですでに発症しており，発症前に診断された患者も含め，無症状で経過しているのは10%未満であったと報告されている²⁵⁾。

このように，わが国の新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症例の多くは，従来知られてきた「患者」とは臨床像が著しく異なっている。その中から，医療管理による発症予防を真に必要とする患児を的確に拾い上げるべく，その指標・基準を確立するために，発見症例の追跡情報をさらに集積していくことが求められている。

引用文献

- 1) Fenton WA, et al.: Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; The Megatolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. (2001) New York: McGraw-Hill, 2165-2193
- 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* 2002; 111: 161-165
- 4) 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
- 5) Deodato F, et al.: Methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Med Genet C Semi Med Genet* 2006; 142C: 104-112
- 6) Grunert SC, et al.: Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 41-49
- 7) Pena L, et al.: Natural history of propionic acidemia. *Mol Gnet Metab* 2012; 105: 5-9
- 8) Schreuber J, et al.: Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Gnet Metab* 2012; 105: 10-15
- 9) Baumgartner MR, et al.: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 130-165
- 10) Pena L, Burton BK: Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 1641-1646
- 11) Romano S, et al.: Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010; 156: 128-134
- 12) Kölker S, et al.: The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2. the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 1059-1074
- 13) Baumgartner D: Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr* 2007; 150: 192-197
- 14) Martinez Alvarez L, et al.: Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 98-104
- 15) Grünert SC, et al.: Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 6-14
- 16) 特殊ミルク共同安全委員会(編)：タンデムマス導入に伴う新しい対象疾患の治療指針. 母子愛育会 特殊ミルク情報(別冊) 2007; 42: 8-10
- 17) Gotoh K, et al.: Determination of methylmalonyl coenzyme A by ultra high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for

- measuring propionyl coenzyme A carboxylase activity in patients with propionic acidemia. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017; 1046: 195-199
- 18) Yang X, et al.: Mutation spectrum of the *PCCA* and *PCCB* genes in Japanese patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 335-342
 - 19) Chapman KA, et al.: Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 16-25
 - 20) Sutton VR, et al.: Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 26-33
 - 21) Barshes NR, et al.: Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: A comprehensive review. *Pediatr Transplant* 2006; 10:773-381
 - 22) Vara R, et al.: Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transpl* 2011; 17: 661-667
 - 23) Nagao M, et al.: Improved neurologic prognosis for a patient with propionic acidemia who received early living donor liver transplantation. *Mol Genet Metab* 2012 [Epub ahead of print]
 - 24) Schwoerer JS, et al.: Successful pregnancy and delivery in a woman with propionic acidemia from the Amish community. *Mol Genet Metab Rep* 2016; 8: 4-7
 - 25) Grünert SC, et al.: Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 41-49