

疾患名：メチルマロン酸血症

担当者：中島 葉子

一次査読：坂本 修先生、市野井那津子先生

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 B₁₂ の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性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)¹⁾。コバラミン代謝異常は相補性解析から *cblA*~*cblG*, *cblJ*, *cblX* に分類され、*cblA*, *cblB* 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 *cblC*, *cblE*, *cblF*, *cblG* はホモシステイン増加を伴い、臨床像を異にする。*cblD* は、責任分子 MMADHC が *cblC* 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/ホモシチン尿症単独型/混合型に分かれる²⁾。本診断基準では、MCM 欠損症, *cblA*, *cblB*, および *cblD* 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行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~2012 年, 被検者数 195 万人) による国内での頻度は 1/11 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³⁾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⁴⁾。

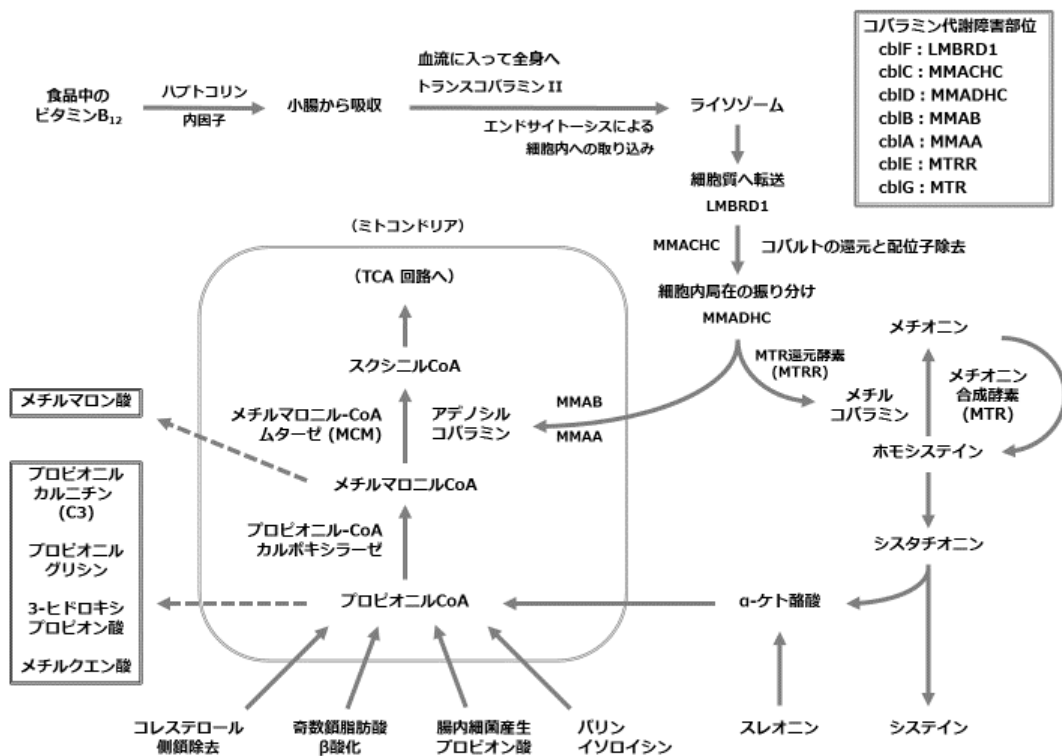


図1. プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症の関連代謝経路

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・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、慢性腎不全から末期腎不全に至りうる。文献により発症平均年齢 6.5 歳で、28-47%の合併率が報告されている。MCM 完全欠損症で 61%、cblB で 66%と頻度が高く、cblA で 21%、MCM 部分欠損例では 0%との報告がある^{5,6)}。

⑤ 骨髄抑制

発症時に汎血球減少を認めることが多く⁷⁾、経過中にも好中球減少、血小板減少を認めることがある。稀ではあるが二次性血球貪食の報告もある⁸⁾。

⑥ 視神経萎縮

頻度は低いと考えられていたが、最近の報告によれば、少なくとも 11%に認められたと報告されている⁹⁾。

⑦膵炎

急性膵炎、慢性膵炎どちらも報告がある¹⁰⁾。

⑧心筋症

頻度は低いが報告がある¹¹⁾。

3. 参考となる検査所見

① 一般血液・尿検査 (頻度は文献^{7) 12)}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。

補記 1) 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 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 $< 45\text{mg/dL}$

補記 2) 異常値の出現機序^{13,14)}

ミトコンドリア内にプロピオニル-CoA、メチルマロニル-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ャ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¹⁵⁾。

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)

これらの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 回のみ算定できる。

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。

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

これらの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 回のみ算定できる。

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 B₁₂* , 血漿総ホモシステインおよびメチオニン濃度*

原因となる代謝障害部位の鑑別には、血清ビタミン B₁₂ 欠乏と高ホモシステイン血症の評価を行う必要がある^{注1)}。ビタミン B₁₂ 欠乏（栄養性あるいは吸収・輸送障害、母体の胃切除術後や悪性貧血による児の一時的なビタミン B₁₂ 欠乏）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, cblA, cblB, cblD 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、cblC, D, F によるメチルマロン酸増加を考えることになる。

注 1) 正常基準値¹⁷⁾: 血漿総ホモシステイン濃度 < 15 μmol/L
血清ビタミン B₁₂ > 200pmol/L

③ 酵素活性測定***

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、cblA, cblB, cblD を含むコバラミン代謝障害やビタミン B₁₂ 欠乏では正常となる^{注 2), 18)}。酵素活性測定可能な施設は、日本先天代謝異常学会精密検査施設一覧 <http://jsimd.net/iof.html> を参照。

注 2) 個々の症例のビタミン B₁₂ 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。

② 遺伝子解析**

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*, cblA は *MMAA*, cblB は *MMAB*, cblD は *MMADHC* の各遺伝子を解析する^{注 3)}。

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 3) 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 c.349G>T (p.E117 *), c.385+5G>A (IVS2+5G>A), c.1106G>A (p.R369H), c.1481T>A (p.L494*), c.2179C>T (p.R727*) という 5 種類の変異で占められ、p.R369H を除く 4 変異は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¹⁹⁾。

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 c.503delC であったと報告されている²⁰⁾。

MMAB 遺伝子

日本人症例はまだ発見されていない²⁰⁾。

MMADHC 遺伝子

日本人症例は 2013 年に第 1 例が診断された²¹⁾。

5. 鑑別診断

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、近縁の分岐鎖アミノ酸～有機酸代謝異常症(プロピオン酸血症・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・メープルシロップ尿症など)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、罹患例は診断できる。ビタミン B₁₂ 欠乏や、高ホモシステイン血症を伴う細胞内コバラミン代謝異常症の鑑別には、血清ビタミン B₁₂・血漿総ホモシステイン濃度、血漿および尿中アミノ酸分析が必要である。

新生児マススクリーニングで C3 高値となった場合の鑑別診断は「C3 高値のチャート」を参照。

尿中有機酸分析でメチルマロン酸血症と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が、ミトコンドリア呼吸鎖異常症 (*SUCLG1*, *SUCLG2* 異常によるもの) では高乳酸血症に伴い尿中メチルマロン酸・メチルクエン酸の軽度の排泄増加を認めるため注意が必要である²²⁾。

6. 診断基準 ①疑診、②確定診断

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的場合。

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、「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち②にて特異的所見があり、③においてビタミン B₁₂ 欠乏症とホモシスチン尿症を除外することができれば、メチルマロン酸血症の確定診断とする。

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

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 B₁₂ 濃度・血漿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。それらのデータを参考に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. 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

1) ビタミン B₁₂ 内服

尿中有機酸分析で化学診断され、かつ ビタミン B₁₂ 欠乏が否定されれば、ビタミン B₁₂ 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 (商品名ハイコバル®*など) のいずれかの内服 (5-10mg/day) を開始する (推奨度 B)。ビタミン B₁₂ 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）。なお、効果判定の方法は文献 23 に詳しいので参考にされたい。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 B₁₂ 反応性が明らかではない場合も、1-2mg/day の内服継続は試みてもよい（推奨度 D）

2) L-カルニチン 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（または濾紙血）遊離カルニチン濃度を 50 μmol/L 以上に保つ。

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

ビタミン B₁₂ 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。

③sick 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。数日の末梢点滴で嘔吐、食思不振が改善しない場合は、急性発作を起こす可能性があるため、積極的に急性期管理を開始する。

急性発作で発症した場合の診療

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、メチルマロ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

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¹²⁾：「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) 気管内挿管と人工換気（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) 「診断の基準」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 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：6-7 mg/kg/min、7-12 歳:5-6 mg/kg/min、思春期:4-5 mg/kg/min、成人期:3-4 mg/kg/min を目安とする。治療開始後の血糖は 120～200 mg/dl(6.6-11mmol/L)を目標とする。

2) 高血糖{新生児 >280 mg/dl(15.4mmol/L)、新生児期以降 >180 mg/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 (Max 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、早期から特殊ミルク(無タンパク乳(雪印S-23)またはS-22)を使用しカロリー摂取量を増やす。

※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。

③ 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 1-2 時間で静脈投与後、維持量として 100-200 mg/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 内服液 10%^{®*} または エルカルチン FF 錠^{®*}) 100-150mg/kg/day を投与する。

⑤ ビタミン B₁₂ 投与 (推奨度 B)

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^{®*}) 1mg/day を静注または筋注する。

※ 本疾患における二次的なミトコンドリア機能障害に関しては動物実験や in vitro で多数の文献的報告がされている^{13,14)}。ミトコンドリアレスキューのためのビタミン類 (「1. 代謝救急診療ガイドライン」の表3 ビタミン・カクテル) 投与は検討してもよいが、本疾患における有効性に関するエビデンスはない。(推奨度 D)

⑥ 高アンモニア血症 {新生児 >250 μg/dL (150 μmol/L)、乳児期以降 >170 μg/dL (100 μmol/L)} を伴う急性発作時の治療 (推奨度 C)

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***を 100-250mg/kg を 2 時間で静脈投与、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(CPS-1)を活性化し、尿素サイクルを賦活化させることにより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してエビデンスはない。

⑦ 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 (以下メイロン[®]; HCO₃ 833 mEq/l) を投与する。

メイロン[®]: BE × 体重 × 0.3ml の半量で (half correct)

緩徐 (1 mEq/分以下) に投与する

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。

⑧ 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. 慢性期の管理 ¹²⁾

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 24~48 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高いため、アミノ酸

製剤の投与は慎重に行う。

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）。

・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必要となる。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(表 1)を維持することを目標とする。

・患者の重症度により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。

・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 $60 \mu \text{mol/L}$ ($100 \mu \text{g/dL}$)以上、代謝性アシドーシス BE-5mmol/l 未満)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が含まれていないバリン・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である特殊ミルク (S-22) で補う。自然タンパクと特殊ミルク (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。

・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、特殊ミルク (S-23)、麦芽糖や中鎖脂肪油などを使用することもある。腎機能障害で BUN 高値を認める場合は、総タンパク摂取量を制限しながら、総熱量を増やす目的で特殊ミルク (S-23) も使用する。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、入院し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
適度な運動量がある成人 (体重 50 kg)				
年齢	女性	男性		
18 から 29 歳	43.0	50.7		
30 から 59 歳	43.7	50.7		

タンパク摂取必要量 (g/kg/day)			
年齢	タンパク摂取量 (g/kg/day)		
1ヶ月	1.77		
2ヶ月	1.50		
		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. 薬物療法

①L-カルニチン補充：100-200mg/kg/day（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 FF 錠®*）

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

④ 腸内細菌によるプロピオン酸産生の抑制

一般には、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。本症ではこの経路に障害がある。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、本疾患の補助療法として、腸管でのプロピオン酸生成・吸収の抑制が有用である。

1) メトロニダゾール（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ている。メチルマロン酸血症でも疾患の改善とコントロールに対して使用した場合は原則として認められる。

2) ラクツロース（商品名 モニラック®*など） 0.3-1.2 g/kg/day（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。

⑤ ビタミン B₁₂ 投与

ビタミン B₁₂ への反応性が認められた症例については、ビタミン B₁₂ 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мамド（商品名ハイコバル®*など）のいずれかを 5-10 mg/day で内服または 1-14 mg /週で筋注する。（推奨度 B）。ビタミン B₁₂ 反応性が確認されていない場合も、1-2mg/day で内服してみてもよい（推奨度 D）。

注) ビタメジン配合カプセル、ビタダン配合錠®は、シアノコバラミンまたはヒドロキソコバラミン、チアミン、ピリドキシンの合剤であり、投与時にはピリドキシンの過剰投与に注意

が必要。

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 (2 次性カルニチン低下のリスク)

バルプロ酸 (2 次性カルニチン低下、アンモニア上昇のリスク)

腎毒性の強い薬剤 (腎機能障害のリスク)

3. 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²⁴⁾。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²⁵⁾。

腎機能低下は年長から成人期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²⁶⁾。

フォローアップ指針¹²⁾

1. 一般的評価と栄養学的評価 (推奨度 B)

(1) 身長・体重測定

栄養制限による体重増加不良、カロリーの取りすぎによる肥満を来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・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、発達などの状況を鑑み画像検査を検討する。
- (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、早期からの理学療法・作業療法・言語療法などの介入が必要である。

3. 腎機能評価（推奨度 B）

6ヶ月毎の尿検査（尿タンパク、尿中電解質）、血液検査（クレアチニン、尿素窒素、電解質、シスタチン C、尿酸）、eGFRによる腎機能評価が推奨される。クレアチニンは筋肉量の影響を受けるため、タンパク制限を行う児ではシスタチン CによるeGFR評価を行う。血中メチルマロン酸濃度の上昇が腎障害の原因と考えられており、定期的な尿中・血漿メチルマロン酸濃度測定が推奨される。腎機能低下を来した後は、尿中メチルマロン酸濃度測定の信頼性は低くなるため血漿での測定を行う。

4. 眼科受診（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。

5. 心機能評価（推奨度 B）

心電図、心エコーはベースラインに異常がなければ、6歳以降で1回/年

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. その他：

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り、自然タンパク制限に加えて、特殊ミルク（S-22）を継続して使用する。慢性腎不全合併例で総タンパク制限が必要な場合は、エネルギー補給の目的で特殊ミルク（S-23）も使用する。

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うため避けるべきである。

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

女性患者の妊娠・出産の報告例は、少数ながら徐々に増えており、最近のレビュー²⁷⁾によれば、妊娠 17 例中 13 例が出産に至っている。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されており、慎重な管理の下で挙児を得ることは可能と考えられている。

5. 慢性腎不全

本疾患は慢性進行性の腎障害を伴うため、年長から成人期に腎不全に至りうる腎機能低下が深刻な問題となる。腎移植が必要となる症例も少なくない²⁶⁾。

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。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た。

ミニコラム：コバラミン代謝²⁸⁾

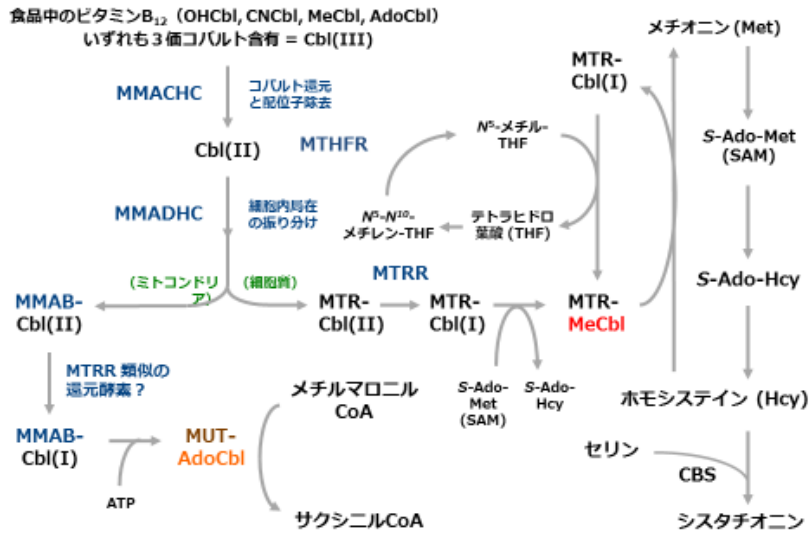
ビタミン B₁₂ (コバラミン) はコバルト原子を含むシアン化合物であることからシアノコバラミン (CNCbl) という化学名が与えられた。コバルト上のシアノ基をヒドロキシ基に置き換えたヒドロキシコバラミン (OHCbl)、メチル基に置き換えたメチルコバラミン (MeCbl)、アデノシル基に置き換えたアデノシルコバラミン (AdoCbl, 別名:コバマミド)、スルフィドコバラミンを加えた 5 種類がビタミン B₁₂ と総称されている。これらのうち、ヒト生体内で補酵素として機能する活性型は MeCbl と AdoCbl で、前者はメチオニン合成酵素 (MTR)、後者はメチルマロニル-CoA ムターゼ (MUT) の反応に必要となる。ヒトはコバラミンを生合成することはできず、食餌から摂取する必要がある。食品には補酵素型コバラミン (MeCbl、AdoCbl) も含まれているが、主要な天然型ビタミン B₁₂ は OHCbl であると考えられている。OHCbl は容易にシアンと結合して安定な CNCbl に置換される。

食餌中のビタミン B₁₂ は唾液中のハプトコリンと結合して小腸へ送られ、胃内因子と結合して回腸下部から吸収される。腸管壁内でトランスコバラミンⅡと結合し血液に入り、全身各組織でエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれる。ライソゾーム内でトランスコバラミンⅡから遊離し細胞質内へ転送される。

細胞内のコバラミン代謝経路については近年、急速に解明が進んでいる。(図 3) に示すように体内に投与されたビタミン B₁₂ (シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、アデノシルコバラミン (別名:コバマミド)、メチルコバラミン) は細胞内に取り込まれた後、MMACHC の作用によって各種の配位子 (~基) が除去され、Cbl(Ⅲ)から Cbl(Ⅱ)、Cbl(Ⅰ)へと還元された後に、各種コバラミンは再合成されていると考えられている。

(図 3)

細胞内コバラミン合成経路



OHCbl ヒドロキソコバラミン
CNCbl シアノコバラミン
MeCbl メチルコバラミン
AdoCbl アデノシルコバラミン
MTRR メチオニン合成酵素還元酵素
MTR メチオニン合成酵素
MUT メチルマロニル CoA ムターゼ

- ・MMACHC の作用で各種の配位子 (シアノ基、ヒドロキシ基、メチル基、アデノシル基) が除去されて、コバルトが 3 価の Cbl(III) から 2 価の Cbl(II) へと還元される。
- ・MMADHC の作用によって、細胞質で MeCbl 合成へ進むものと、ミトコンドリアへ移送されて AdoCbl 合成へ進むものに分かれる。
- ・細胞質では Cbl(II) が MTR 還元酵素の作用でコバルトが 1 価の Cbl(I) に還元され、次いでメチル基の供与を受けて MeCbl となる。MTR は MeCbl のメチル基をホモシステインに転移させてメチオニンを生成する。
- ・ミトコンドリアに入った Cbl(II) は Cbl(II) アデノシルトランスフェラーゼに受け渡された後、Cbl(I) に還元され、次いで MMAB の作用で ATP からアデノシル基を供与されて AdoCbl となる。AdoCbl は MUT へ受け渡され、メチルマロニル-CoA をサクシニル-CoA へ代謝する反応の補酵素として機能する。

急性期では注射剤を使用するため、ヒドロキソコバラミン又はシアノコバラミンを使用するが、配位子処理障害である cblC (ホモシステイン増加を伴う病型のため本ガイドラインでは対象外) では、シアノコバラミンでは効果が乏しいと考えられる。日本ではヒドロキソコバラミン、シアノコバラミン、コバマミドの単剤を常備している病院は少なく、ビタメジン静注用を使用されることが多い。ビタメジン静注用は1バイアル中にシアノコバラミン 1mg、チアミン 100mg、ピリドキシン 100mg を含有しており、ビタミン B₆ の過量投与を伴わずビタミン B₁₂ を 1 mg/day 静注することが可能である。

ビタミン B₁₂ の内服は、吸収効率の問題で静注・筋注より投与量を増やす必要があると考えられている。これまでのガイドラインではヒドロキソコバラミン、シアノコバラミン、コバマミドを 10(～40)mg/day 内服となっていたが、今回の改訂版では、欧米のガイドライン（内服投与の推奨量：5-21mg/週）に準じて 5-10mg/day へ変更した⁹⁾。内服剤のビタメジン配合剤を使用してビタミン B₁₂ を数 mg/day の投与量にしようとする、ビタミン B₆ 過量投与の危険を伴うことになる。国内で単剤製剤として入手可能なコバマミド（商品名ハイコバー）を使用すべきであるが、常備していない病院が多いため、ハイコバーが入手できるまでの間、cblA ではメチルコバラミン（商品名メチコバー）で代用しても、ある程度の効果が期待できると考えられる。

参考文献

- 1) Fenton WA, et al. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. The metabolic and molecular basis of inherited disease, 8th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, 2165-2193.
- 2) Coelho D, et al.: Gene identification for the cblD defect of vitamin B₁₂ metabolism. *New Engl J Med* 358: 1454-64, 2008.
- 3) 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 24 年度報告書, 2013.
- 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) Cosson MA, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients. *Mol Genet Metab* 2009, 97:172-178
- 6) Horster F, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007, 62:225-230.
- 7) Tanpalboon P: Methylmalonic acidemia (MMA). *Mol Genet Metab* 85: 2-6, 2005.
- 8) Gokce M, et al. Secondary Hemophagocytosis in 3 patients with organic acidemia involving propionate metabolism
- 9) Martinez Alvarez L, et al. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol* 2016, 100:98-104
- 10) Marquard J, et al. Chronic pancreatitis in branched-chain organic acidurias-a case of methylmalonic aciduria and an overview of the literature. *European J Pediatr* 2011, 170:241-245

- 11) Prada CE, et al. Cardiac Disease in Methylmalonic academia. *J Pediatr* 2011, 159:862-864.
- 12) Baumgartner MR, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130
- 13) Chandler RJ, et al. Mitochondrial dysfunction in *mut* methylmalonic academia. *The FASEB Journal* 2009, 23, 4:1252-1261
- 14) Melo DR, et al. Methylmalonate impairs mitochondrial respiration supported by NADH-linked substrates: Involvement of mitochondrial glutamate metabolism. *J Neurosci Res* 2012, 90:1190-1199.
- 15) Radmanesh A, et al: Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. *Pediatr Radiol* 38: 1054-1061, 2008.
- 16) 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.
- 17) Refsum H, et al: Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 50: 3-32, 2004.
- 18) Kikuchi M, et al.: Assay of methylmalonyl CoA mutase with high-performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 184: 307-314, 1989.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Hara K, et al: An infantile case of vitamin B₁₂-responsive methylmalonic acidemia missed in newborn screening and diagnosed after presenting metabolic crisis. *J Inherit Metab Dis* 36: S173, 2013.
- 22) Landsverk ML, et al. A SUCLG1 mutation in a patient with mitochondrial DNA depletion and congenital anomalies. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 1, 2014, 451–454.
- 23) Fowler B1, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:350-360
- 24) Morioka D, et al: Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia. *Am J Transplant* 7: 2782-2787, 2007.
- 25) Kasahara M, et al: Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia:

a review of the literature. *Pediatr Transplant* 10: 943-947, 2006.

26) Morath MA, et al: Renal dysfunction in methylmalonic acidurias: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 28: 227-235, 2013.

27) Raval DB, et al. Methylmalonic academia (MMA) in pregnancy : a case series and literature review. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 839-846

28) 但馬剛. 「コバラミン代謝」 日本先天代謝異常学会編集. 引いて調べる先天代謝異常症. 治療と診断社 2014.p 51-52.