

イソ吉草酸血症

担当：畑 郁江

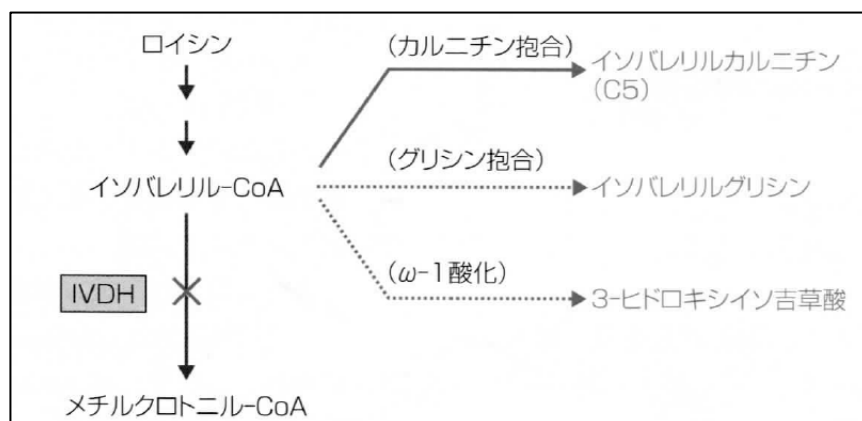
疾患概要

イソ吉草酸血症 (isovaleric acidemia; 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 (IVDH) の障害によってイソバレリル-CoA の蓄積が生じる常染色体劣性遺伝の疾患である (図1)。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。この悪臭はイソバレリル-CoA の中間代謝産物であるイソ吉草酸のにおいである。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においが強いとされる。本疾患はガスクロマトグラフィー (GC) 分析で発見されたはじめての代謝異常症として知られている¹⁾。

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²⁾。

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。

図1. イソ吉草酸血症の代謝経路



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）によると、国内での頻度は約65万出生に1人と推定されている³⁾。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ている。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。出生後早期の発症例が有症状例の約3/4を占めたとする報告がある⁵⁾。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指す。経過中に急性発症型の症状を呈することもある。

2. 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、おも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。血小板減少に伴う頭蓋内出血にも注意が必要である。

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⁶⁾。

⑤ 骨髄抑制

汎血球減少、好中球減少、血小板減少が、しばしば認められる。

⑥ その他

急性膵炎や不整脈の報告がある^{7) 8)}。

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、イソバレリル-CoA の蓄積に伴う細胞内のアセチル CoA の減少により N-アセチルグルタミン酸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⁹⁾。

補記) 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ある。

(3) 低血糖 : 基準値 $< 45 \text{ mg/dL}$

② 中枢神経系の画像検査

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。

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。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、シベレスタットナトリウム (エラスポール®) などの投与がないか、確認が必要である。

新生児マススクリーニングのカットオフ (参考) 値は C5 > 0.7 $\mu\text{mol/L}$ とされる¹⁰⁾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。

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複合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 酵素活性測定**

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⁴⁾。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。

* かつさ 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

日本人患者8例における *IVD* 遺伝子解析では、15 アレルに点変異、1 アレルにスプライス変異が同定されたが、全てが異なる変異であった¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。欧米における高頻度変異 A282V は、これまで報告されていない。

5. 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、下記の鑑別が必要である。

(ア) 2-メチル酪酸尿症

(イ) ピボキシル基を含む薬剤の使用

イソ吉草酸血症では、尿中有機酸分析でイソバレリルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増加を認めることで鑑別可能である。

6. 診断基準

① 疑診

1. 急性発症型・慢性進行型

「2. 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、「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。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 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、シベレスタットナトリウムなどの投与がないかの確認が必要である。薬剤性の可能性があれば新生児マススクリーニングの再検を（薬剤内服中止して）、それ以外の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確認し、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、感染症などによる発熱や嘔吐、食欲低下がみられた場合には早め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（未発症の場合）

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²⁾¹⁰⁾。

① 薬物療法

1) L-カルニチン内服（100-200mg/kg/day 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 FF 錠[®]）

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。

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。

2) グリシン内服（150-250mg/kg/day 分3）*** （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。患者の重症度や臨床病期とグリシンの有効性の関係や、至適投与量については、一定の見解が得られていない^{2) 15) 16)}。

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 C)

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。急性発症を予防するために、母乳や一般粉乳にロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）を併用して、軽度の自然蛋白摂取制限を行う。しかしイソ吉草酸を生成するのは体タンパク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¹⁰⁾。

③ sick day の対処法 (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。

急性発作を来した場合の診療

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勧めつつ、「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、イソ吉草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，総ケトン体・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

ほか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。

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。

(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 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、速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（明治 8003）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 1000 mg*）を 100mg/kg をボラス投与後、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[®]内用液 10%* または エルカルチン FF[®]錠 100mg*） 100-150 mg/kg/day を投与する。

⑤ グリシン投与*** （推奨度 C）

150-250 mg/kg/day の投与を考慮する。患者の重症度や臨床病期とグリシンの有効性の関係や、至適投与量については、一定の見解が得られていない^{2) 15) 16)}。

⑥ 高アンモニア血症 {新生児 > 250 μ g/dL (150 μ mol/L)、乳児期以降 > 170 μ g/dL (100 μ mol/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*** 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。

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 $\text{pH} < 7.2$ であれば、炭酸水素ナトリウム（メイロン[®]； HCO_3^- 833 mEq/L）を投与する。

メイロン[®]： $\text{BE} \times \text{体重} \times 0.3\text{mL}$ の半量 (half correct) を緩徐 (1mEq/min 以下) に投与する。

目標値は $\text{pH} > 7.2$, $\text{PCO}_2 > 20$ mmHg, $\text{HCO}_3^- > 10$ 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 $50 \mu\text{g/dL}$ 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。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。

慢性期管理

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タンパク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¹⁰⁾。ここでは発症例についての対応として考える。

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投与を 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ロイシンなど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。
- (2) 経口摂取・経管栄養が可能になれば母乳・育児用調整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、1.0-2.0 g/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) 摂取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・中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) で補う。

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	出産後 6ヶ月まで	+669 (kcal/day)
18から29歳	38.0	43.7	出産後 7ヶ月児以降	+460
30から59歳	35.4	41.8		
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	出産後 6ヶ月まで	+19 (g/day)
11歳	0.90	0.90	出産後 7ヶ月児以降	+13
12歳	0.89	0.89		
13歳	0.88	0.88		
14歳	0.87	0.87		
15歳	0.85	0.85		
16歳	0.84	0.84		
17歳	0.83	0.83		
18歳	0.82	0.82		
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。

2. 薬物療法

(1) L-カルニチン内服 : 100-200mg/kg/day 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FF[®]錠*)

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) グリシン内服 150-250 mg/kg/day 分3*** (推奨度C)

患者の重症度や臨床病期とグリシンの有効性の関係や、至適投与量については、一定の見解が得られていない^{2) 15) 16)}。

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)

フォローアップ指針

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** を生ずることはまれとされる¹⁷⁾。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)

(1) 身長、体重測定

栄養制限による体重増加不良、カロリーの摂りすぎによる肥満に注意する。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。
- 血中アシルカルニチン分析：イソバレリルカルニチン(C5)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：必要に応じて行う。

- 検査間隔：必要に応じて行う。
- 評価項目：イソバレリルグリシン

(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（てんかん合併時）：年 1 回程度

(4) 運動機能障害：機能障害がある場合は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. その他

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。

成人期の課題

1. 食事療法継続の必要性

本疾患では思春期以降に **metabolic crisis** を生ずることはまれとされており、思春期以降～成人期におけるタンパク制限食の必要性は小児期に比べて低いと考えられるが、十分なエビデンスは示されていない。ヨーロッパでの調査では、思春期以降の症例の多くにおいてタンパク制限食が指示されていた¹⁸⁾。食事療法と臨床経過との関連性も含めた、検討が必要である。

2. 飲酒・運動

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。

3. 妊娠・出産

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であったとの報告もあるが¹⁹⁾、今後、症例を重ねて検討する必要がある。

4. 医療費の問題

本疾患の罹患者は、小児期と比べると必要性は低いものの、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などのために、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。

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 acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. Am J Med Genet C Semin Med Genet 142C: 95-103, 2006.
- 3) 山口清次：新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究。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27年度 総括・分担研究報告書。2016.
- 4) 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.
- 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 acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. J Clin

- Anesth 9: 668-670, 1997.
- 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 42 (別冊) :12, 2006.
 - 11) Sakamoto O, et al.: Phenotypic Variability and Newly Identified Mutations of the IVD Gene in Japanese Patients with Isovaleric Acidemia. *Tohoku J. Exp. Med* 236: 103-106, 2015.
 - 12) 春名秀典, 他. 新生児期に血液浄化療法を用いて救命し得たイソ吉草酸血症の1男児例. 特殊ミルク情報 46:14-18, 2011.
 - 13) 知念安紹. 新生児期に貧血・血小板減少を示した間欠型イソ吉草酸血症の一例. 特殊ミルク情報 46:22-25, 2011.
 - 14) 吉本順子, 他. 新生児タンデムマススクリーニングで発見されたイソ吉草酸血症の一例. 特殊ミルク情報 46:26-29, 2011.
 - 15) Fries MH, et al: Isovaleric acidemia: response to a leucine load after three weeks of supplementation with glycine, L-carnitine, and combined glycine-carnitine therapy. *J Pediatr* 129: 449-452, 1996.
 - 16) Naglak M, et al: The treatment of isovaleric academia with glycine supplement. *Pediatr Res* 24: 9-13, 1988.
 - 17) Wendel.U, et al: Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Fernandes, J, Saudubray J, Van denBerghe, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment* 4th ed. Springer. 245-265, 2006.
 - 18) Pinto A, et al: Dietary practices in isovaleric academia: a European survey. *Mol Genet Metab Rep* 12: 16-22, 2017.
 - 19) 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.