

イソ吉草酸血症

疾患概要

イソ吉草酸血症（IVA）（MIM: 243500）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潜性遺伝性の疾患である（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（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]。

臨床症状からは重症な古典型、慢性間欠型、軽症型に分類される。臨床症状と遺伝子型に一定の相関が認められ、世界的には比較的頻度が高いが日本には稀である c.941C>T (p.A314V) バリエントは軽症型と関連し、無症状または軽微な症状を呈することが多い。一方、古典型は、より重篤なバリエントと関連し、新生児期の急性症状や神経学的後遺症を呈する傾向がある。また、新生児マススクリーニング（NBS）で測定される C5 値や C5/C2 比は重症度の予測に有用であり、C5 値が高いほど代謝失調や神経障害のリスクが高いことが示されている^[2-4]。

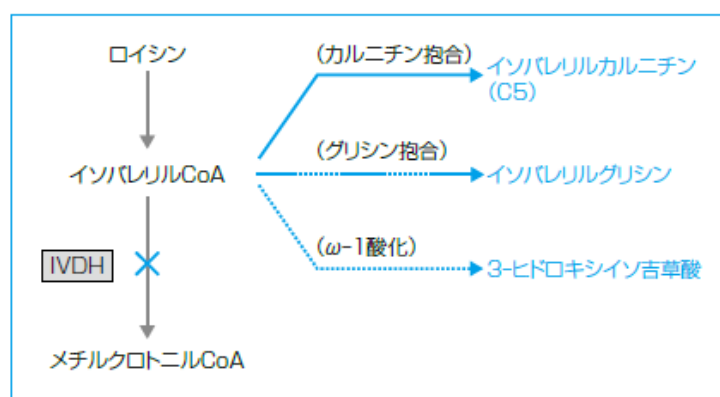


図 1 ● イソ吉草酸血症の代謝経路

IVDH：イソバレリル CoA 脱水素酵素。□：酵素。青字：異常代謝物。青矢印：有機酸分析の所見。赤矢印：アシルカルニチン分析の所見。X：代謝障害部位。

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、NBS の一次対象疾患となっている。NBS で検出された患者の初回検体の C5 濃度が重症度予測に有用であると報告されている [5]。

1 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国内疫学調査からは（1997～2015 年、被験者 336 万人）でも約 672,000 人に 1 人の頻度と報告されている [6]。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 [7]。NBS が開始されてから無症状の患児や母体が見つまっている。欧米ではこの無症状例と c.941C>T (p.A341V) バリエントとの関連が報告されている [8]。

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。NBS や家系内検索で発見される無症状の症例、無治療または治療により発症しない状態で経過する可能性も含まれる。実際には、以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類である。NBS で本疾患が同定されても生涯にわたって発症しない可能性も含まれている。

②古典型（重症型）：Classic (Severe) IVA

IVD 遺伝子の重篤なバリエントが原因で新生児期に重篤な急性症状（代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、昏睡など）を呈する。適切な治療がなければ神経学的後遺症や死亡のリスクが高い。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 [9]。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慢性間欠型：Chronic Intermittent IVA

発症時期は遅く、感染症や断食などの代謝ストレスで症状（嘔吐、倦怠感、代謝性アシドーシス）が出現する。継続的な食事管理と代謝モニタリングが必要。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。

④軽症型（軽度または無症状型）：Attenuated (Mild or Asymptomatic) IVA

新生児スクリーニング（NBS）で発見され、多くは無症状または非常に軽い症状。日本では頻度の低い c.941C>T (p.A314V) バリエントと関連する。治療の必要性は低く、過剰な治療のリスクが指摘される。

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。新生児マススクリーニングで診断された患者は、一般人口と比較して平均 IQ がやや低い傾向があり（平均 IQ: 91 ± 10 ）、特に新生児期に重度の急性発症を経験した場合にはさらに低下することが報告されている^[5]。一方で、NBS で診断された典型的 IVA の患者および臨床診断された患者では、認知機能が正常範囲内にあることも示されている^[10]。

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^[11]。

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^[12,13]。

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^[14]。

②中枢神経系の画像検査

本疾患ほかいく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菌薬、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^[14]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、生化学的に診断が可能である。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（NM_002225.5）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 NBS で診断された患者の約 2/3 で IVD 遺伝子に c.941C>T（p.A314V）バリエントを認めており、このバリエントをホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体でもつ場合、無症状例が多い^[8]。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いまだ不明である。

補記）日本人患者での遺伝子バリエントに関する報告

日本人患者8例における IVD 遺伝子解析では、15 アレルに一塩基バリエント、1 アレルにスプライスバリエントが同定されたが、すべてが異なるバリエントであった^[16-19]。欧米における高頻度バリエント p. A314V は、これまで報告されていない。

イソ吉草酸血症の責任遺伝子は常染色体潜性遺伝形式をとるため、責任遺伝子において2

アレルに病因となるバリエントが同定されることで診断が可能である。(遺伝子解析の依頼, 診断支援体制については巻末の **mini column A** を参照.)

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.

- (1) 2-メチル酪酸尿症
- (2) 複合アシル CoA 脱水素酵素欠損症 (MADD, グルタル酸血症 2 型)
- (3) 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. 複合アシル CoA 脱水素酵素欠損症では複数のアシル CoA 脱水素酵素が障害されるため C5 アシルカルニチン増加などがみられることもあり, 本疾患と類似した生化学所見が見られる.

6 診断基準

①疑診

- (1) 古典型 (重症型)・慢性間欠型

前述の「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) 軽症型 (新生児マススクリーニング症例を含む)

前述の「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

上記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

NBS 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 NBS の再検を (薬剤内服中止して), それ以外の場合にはただちに尿中有機酸分析と遺伝子解析を行い, 確定診断する. 結果によっては酵素活性測定を検討する. NBS で検出された患者の初回検体の C5 濃度が重症度予測に有用であると報告されており, さらに C5 アシルカルニチン濃

度とその比率（C5/C2 および C5/C3）の値が高い場合は急性発症を起こす可能性が高い
[3,5] .

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 診断確定までの対応（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 [14] .

①薬物療法

1) L-カルニチン内服（100～200 mg/kg/日 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 [20] .

2) グリシン内服（150～250 mg/kg/日 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 [19-21] .

②食事療法：軽度の自然タンパク制限（1.5～2.0 g/kg/日）（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、軽度の自然タンパク摂取制限を行う。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 [15] .

③sick 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。

急性発作で発症した場合の診療

1 確定診断

NBS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進めつつ、「1. 代謝救急診療ガイドライン」(p.●●)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.●●)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）

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/日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。年齢別ブドウ糖必要量は、0～12 か月：8～10 mg/kg/分，1～3 歳：7～8 mg/kg/分，4～6 歳：6～7 mg/kg/分，7～12 歳：5～6 mg/kg/分，思春期：4～5 mg/kg/分，成人期：3～4 mg/kg/分を目安とする。治療開始後の血糖は 120～200 mg/dL (6.6～11 mmol/L) を目標とする。ブドウ糖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。

高血糖（新生児>280 mg/dL (15.4 mmol/L)，新生児期以降>180 mg/dL (9.9 mmol/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 45 mg/dL (5 mmol/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。

ブドウ糖投与のみでは異化亢進の抑制がむずかしい場合は，静注脂肪乳剤を使用する。静注脂肪乳剤は 0.5 g/kg/日（最高 2.0 g/kg/日）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。

④L-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 100-250 mg/kg をボラス投与後，維持量として 100～200 mg/kg/日を投与する^[20]。

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 mg*）100～150 mg/kg/日を投与する。

⑤グリシン投与**（推奨度 C）

150～250 mg/kg/日の投与を考慮する。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^[21-22]。

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) 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^[20,21]。

補記）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 I（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効果を示したとされる報告があり使用も検討されるが^[20,23]，慢性期管理における使用

に関するエビデンスはない。

(2) 安息香酸 Na * * 100~250 mg/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/日を投与する。

補記) 安息香酸 Na 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 5.5 g/m²または 12 g/日。

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（メイロン[®]；HCO₃⁻ 833 mEq/L）を投与する。

メイロン[®]：BE×体重×0.3 mL の半量（half correct）を緩徐（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 未満にとどまる）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。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。

慢性期の管理

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^[15]。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）

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 0.3 g/kg/日から開始する。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枝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・育児用調整粉乳などへ変更して、自然タンパク摂取量 0.5 g/kg/日から開始し、1.0～2.0 g/kg/日まで漸増する。（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重要となる。FAO/WHO/UNU の推奨している年齢に応じた 1 日あたりのタンパク摂取量とエネルギー摂取量（p.●●，表 6）を維持することを目標とする。欧州からの報告では、自然タンパク質摂取量は個々の患者のロイシン耐容性に応じて調整するが、生後 1 年目までは、自然タンパク約 0.8～1 g/kg/日，ロイシン除去フォーミュラで 1～1.5 g/kg/日の摂取をさせている。青年期以降総タンパク摂取を 1.0 g/kg/日に調整している。ロイシンが過度に不足しないようにする [24]。

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。

②胃ろう造設（推奨度 C）

胃ろう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

①L-カルニチン内服：100～200 mg/kg/日 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。

②グリシン内服：150～250 mg/kg/日 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 [21,22]。

補記）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菌薬：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、思春期以降に代謝クライシスを生ずることはまれとされる [25]。長期的な追跡調査では、NBS により早期診断された患者の成長および神経学的転帰が改善されているものの、新生児期の急性発作が神経認知機能に影響を及ぼす可能性がある」と指摘されている [26]。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。体重増加不良のとき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

- ・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

運動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

①遺伝形式

常染色体潜性遺伝.

②患者家族のリスク

ほとんどの場合、発端者の両親はヘテロ接合体、すなわち病的バリエントの保因者である。発端者の両親がヘテロ接合体の場合、発端者の同胞は 25% の確率で罹患者となる。発端者の子は病的バリエントが 1 つ引き継がれ保因者となる。

成人期の課題

1 食事療法

本疾患では思春期以降に代謝クライシス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^[24]。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。軽症型では通常、無症状で優れた予後を示し、栄養制限やカルニチン・グリシン補充の必要性は低いとされている。これにより、不要な治療の削減が議論されている^[3,5]。

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^[26]、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。

特殊ミルクの使用について

本疾患で使用する特殊ミルク：ロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）.

文献

- 1) Tanaka K, et al. Isovaleric acidemia : a new genetic defect of leucine metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1966 ; 56 : 236-242.
- 2) Mütze U et al. Isovaleric aciduria identified by newborn screening: strategies to predict disease severity and stratify treatment. J Inherit Metab. Dis. 2023;46:1063-77. PubMed PMID: 37429829.
- 3) Rock et al. Newborn screening algorithm distinguishing potential symptomatic isovaleric acidemia from asymptomatic newborns. J Inherit Metab Dis. 2024 Sep 24. doi: 10.1002/jimd.12800. PMID: 39318119
- 4) Murko et al. Neonatal screening for isovaleric aciduria: Reducing the increasingly high false-positive rate in Germany. Rep. 2022 Oct 28;64(1):114-120. doi: 10.1002/jmd2.12345. PMID: 36636590
- 5) Mütze U et al. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria. J Inherit Metab Dis. 2021;44:857-70. PubMed PMID: 33496032.
- 6) N. Shibata, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. Mol Genet Metab Rep 2018 ; 16 : 5-10.
- 7) 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.
- 8) 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 2004 ; 75 : 1136-1142.
- 9) Tanaka K. Isovaleric acidemia : Personal history, clinical survey and study of the molecular basis. Prog Clin Biol Res 1990 ; 321 : 273-290.
- 10) Couce ML et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. J Hum Genet. 2017;62:355-60. PubMed PMID: 27904153.
- 11) 大浦敏博. イソ吉草酸血症. 先天代謝異常症. 日本臨床 (別) 2012 ; 19 : 365-368.
- 12) Kahler SG, et al. Pancreatitis in patients with organic acidemias. J Pediatr 1994 ; 124 : 239-243.
- 13) Weinberg GL, et al. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. J Clin Anesth 1997 ; 9 : 668-670.
- 14) 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 acidemia. J Clin Invest 1980 ; 66 : 484-492.
- 15) 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 2006 ; 42 (別冊) : 12.
- 16) Sakamoto O, et al. Phenotypic variability and newly identified mutations of the IVD gene in Japanese patients with isovaleric acidemia. Tohoku J Exp Med 2015 ; 236 : 103-106.
- 17) 春名秀典, ほか. 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 2011 ; 46 : 14-18.
- 18) 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 2011 ; 46 : 22-25.
- 19) 吉本順子, ほか. 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 2011 ; 46 : 26-29.
- 20) European Registry and network for introduction type metabolic diseases (E-IMD), Isovaleric Acidemia: Quick Reference Guide, 2014 http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/htm_fullText/en/IVA%20guideline_Quick%20reference%20guide_Ensenauer_201408.pdf
- 21) Seher Kasapkara et al. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. Eur J Pediatr. 2011 Jun;170(6):799-801. doi: 10.1007/s00431-010-1362-9. PMID: 21207059

- 22) 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* 1996 ; 129 : 449-452.
- 23) Naglak M, et al. The treatment of isovaleric acidemia with glycine supplement. *Pediatr Res* 1988 ; 24 : 9-13.
- 24) Valayannopoulos et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Mar 31;11:32. doi: 10.1186/s13023-016-0406-2 PMID: 27030250
- 25) Pinto A, et al. Dietary practices in isovaleric acidemia : a European survey. *Mol Genet Metab Rep* 2017 ; 12 : 16-22.
- 24) Wendel U, et al. Branched—chain organic acidurias/acidemias. In : Fernandes J, et al. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. 4th ed, Springer, 2006 ; 245-265.
- 25) Mütze U et al. (B). Long-term anthropometric development of individuals with inherited metabolic diseases identified by newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2023 Jan;46(1):15-27. doi: 10.1002/jimd.12563. PMID: 36134599
- 26) Castelnovi C, et al. Maternal isovaleric acidemia : Observation of distinctive changes in plasma amino acids and carnitine profiles during pregnancy. *Clinica Chimica Acta* 2010 ; 411 : 2101-2103.