

# メチルマロン酸血症

## 1. 疾患名ならびに病態

### メチルマロン酸血症

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、MCM 欠損症 (MIM #251000) と、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 (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。コバラミン代謝異常は相補性解析から cblA~cblG, cblI, 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/ホモシステニン尿症単独型/混合型に分かれる。本診断基準では、MCM 欠損症, cblA, cblB, および cblD のうちホモシステニ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。

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

#### 1) 急性代謝不全

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。

#### 2) 中枢神経症状

急性代謝不全の後遺症や慢性進行性の影響によって精神運動発達遅滞を呈することが多い。両側大脳基底核病変による不随意運動が出現することもある。

#### 3) その他の症状

尿細管間質性腎炎による腎機能低下が緩徐に進行し、腎不全に至りうる。

他に心筋症・膵炎なども報告されている。

### ◇ 診断の時期と検査法

#### 1) 血液検査

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・ケトアシドーシス・高アンモニア血症・汎血球減少・低血糖などを認める。高乳酸血症や血清アミノトランスフェラーゼ (AST, ALT) 上昇を伴うことも多い。

## 2) 化学診断

### ① タンデムマスによ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) の増加 (プロピオン酸血症と共通の所見)

### ② GC/MS による尿中有機酸分析

・メチルマロン酸の排泄増加 (プロピオン酸血症との鑑別所見)

・3-ヒドロキシプロピオン酸・プロピオニルグリシン・メチルクエン酸などの排泄増加 (プロピオン酸血症と共通の所見)

### ③ 血清ビタミン B12 濃度、血漿総ホモシステイン濃度

ビタミン B12 欠乏 (栄養性あるいは吸収・輸送障害) が否定され、血漿総ホモシステイン濃度が正常であれば、MCM 欠損症、cblA, cblB, cblD variant 2 のいずれかによるメチルマロン酸血症と考えられる。

## 3) 酵素診断

酵素活性は末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いてアデノシルコバラミン共在下で測定され、反応低下があれば MCM 欠損症と確定する。化学診断による確実例で酵素活性が正常であれば、cblA, cblB, cblD variant 2 のいずれかと考えられる。

## 4) 遺伝子診断

コバラミン代謝異常によるメチルマロン酸血症と判定された場合、原因分子の確定には遺伝子解析 (cblA → MMAA, cblB → MMAB, cblD → MMADHC) が必要である。

### ◇ 経過観察のための検査法

#### ① タンデムマスによ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) の増加 (プロピオン酸血症と共通の所見)

#### ② GC/MS による尿中有機酸分析

・メチルマロン酸の排泄増加 (プロピオン酸血症との鑑別所見)

・3-ヒドロキシプロピオン酸・プロピオニルグリシン・メチルクエン酸などの排泄増加 (プロピオン酸血症と共通の所見)

### ◇ 治療法 (外科的治療、内科的治療)

#### 1) 急性代謝不全発症時の治療

救命救急医療としての対応を取りながら、以下のような治療を行う。

##### ① 異化亢進の抑制すべてのタンパク摂取を中止。

中心静脈路を確保の上、10%以上のブドウ糖を含む輸液で十分なエネルギーを補給する。

##### ② 代謝性アシドーシスの補正

##### ③ L-カルニチン投与

・50-100mg/kg/回×3回/日静注

・すぐに入手できない場合は 100-150mg/kg/日 内服

##### ④ 水溶性ビタミン：診断確定前から投与開始。確定後はビタミン B12 を除いて中止。

・チアミン 100-200 mg/日

・リボフラビン 100-300 mg/日

・ビタミン C 120 mg/kg/日

・ビオチン 5-20 mg/日

・ビタミン B12 ヒドロキソコバラミンまたはシアノコバラミン 1-2mg/日

#### ⑤ 血液浄化療法

以上の治療開始後も代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善傾向が乏しい場合は、持続血液透析（CHD）または持続血液透析濾過（CHDF）を速やかに開始する。

#### 2) 慢性期の治療

##### 1. タンパク制限食

エネルギーおよびタンパク量の不足分は、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）などで補う。

##### 2. L-カルニチン 50-150mg/kg/日（分3）

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

##### 3. 腸内細菌によるプロピオン酸産生の抑制

・メトロニダゾール 10mg/kg/日（分3）

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。

・ラクツロース 0.5-2mL/kg/日（分3）

##### 4. ビタミン B12

ビタミン B12 反応性の症例には、ヒドロキソコバラミン・シアノコバラミン・コバマミドのいずれか 10-40mg/日 を内服させる。

##### 5. 肝移植・腎移植

早期発症の重症例を中心に生体肝移植を考慮する。腎機能低下例の肝移植は成績不良のため、腎単独移植または肝腎同時移植が選択される。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

前述の「主な症状」のところに記載した合併症が認められたら症状毎に対応する。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント（各症状とその診療およびそのような診療を担当すべき診療科等の情報を含む）

小児期発症の症例がほとんどであり、成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と共診をおこなう。

#### ◇ 成人期の診療の概要（成人期の合併症、障がいならびにその対応、長期的予後等を含む）

前述の慢性期の治療の継続

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。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題（年齢変化や治療の集積に伴う問題等）

前述の「主な症状」に気を付けて、治療を継続する。特に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。

◇ 生殖の問題（妊娠・出産、遺伝の問題等）

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<sup>27)</sup>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。

◇ 社会的問題（就学・就労等での課題）

1. 飲酒

アルコールは嘔気をもたらし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。

2. 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. 社会支援

◇ 医療費助成（指定難病の対象ではその疾病名とできれば重症度の説明等を含む）

メチルマロン酸血症（指定難病 246）

重症度に関しては難病情報センターHP 参照 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4859>

◇ 社会支援

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。

### 【参考文献】

・ 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 編集 日本先天代謝異常学会 診断と治療社

### 【文責】

日本先天代謝異常学会移行期医療委員会