

## 有機酸代謝異常症の全国調査 (2)

多田啓也、 成沢邦明、 石沢志信  
(東北大小児科)

### 研究目的

昨年に引き続き、本邦に於ける有機酸代謝異常症の全国調査を行なった。本年度は本邦の有機酸代謝異常症の実態を把握するとともに、診断のためのガイドラインを作ることを目的とした。

### 研究方法

調査依頼表の送付先の選択法はほぼ昨年と同様であるが、昨年の調査で「症例なし」と回答された施設は除いた。調査内容は1. 診断名、2. 初診時の臨床症状、3. 初診時の臨床検査で有機酸代謝異常症を疑った所見、4. 発症までの時間、5. 初期の治療法、6. 死亡原因、7. 予後、についてである。

### 研究結果

疾患別患者数 (表1) ;

今回の集計での症例数は全部で148例で昨年度より20例の増加をみている。その内訳はMethylmalonic acidemia 5例、Propionic acidemia 3例、Lactic acidosis 10例などである。Methylmalonic acidemiaは全部で47例であるがそのうち38例は治療困難なVit. B<sub>12</sub>不応性である。Lactic acidosisを呈したもののうちcytochrome c oxidase deficiencyやNADH-CoQ reductase deficiencyなどの電子伝達系の異常に基ずく疾患が増えてきたのが本年度の特徴である。

表1 本邦の有機酸代謝異常症の症例数及び転帰

疾患名	症例数	生存	死亡	不明
Methylmalonic acidemia(Total)	47			
Vit. B <sub>12</sub> unresponsive	38	7	22	9
Vit. B <sub>12</sub> responsive	9	7	0	2
Propionic acidemia	18	8	4	6
Isovaleric acidemia	6	4	1	1
Multiple carboxylase def.	3	3	0	0
Glutaric aciduria type 1	2	2	0	0
Dicarboxylic aciduria	2	0	2	0
β-ketothiolase def.	1	1	0	0
Pyroglutamic aciduria	1	0	1	0
α-ketoadipic aciduria	1	1	0	0
Lactic acidosis(Total)	67			
PDC def.	9	4	5	0
E <sub>3</sub> def.	4	2	2	0
PDH complex def.	2	2	0	0
PDH phosphatase def.	1	0	1	0
Pyruvate carboxylase def.	5	2	2	1
Cyt. c oxidase def.	5	2	2	1
NADH-CoQ reductase def.	3	2	1	0
Idiopathic lactic acidosis	32	22	10	0
Mitochondria myopathy	5	5	0	0

初診時の臨床症状 (表2) ;

嘔吐、呼吸困難、筋緊張低下は約半数の症例にみられ、有機酸代謝異常症の最も重要な症状である。次いで多い症状は痙攣、意識障害、体重増加不良、哺乳力低下であった。これらの症状はいずれも単独でみることは少なく、多くは幾つかの症状が組合わさってみられていた。比較的遅れて発症したLactic acidosisなどでは筋緊張

低下、痙攣、精神運動発達の遅れなどの神経症状を主徴としたものが多かった。

有機酸代謝異常症における初診時の簡易臨床検査（表3）；

代謝性アシドーシスが圧

倒的に多く74.3%におよんでいるのは当然である。むしろ約25%に代謝性アシドーシスがなかったことに注目すべきである。アシドーシス以外の検査所見としてはケトン尿症（43.6%）、高アンモニア血症（27.7%）、末梢血異常（23.8%）、血糖異常（21.8%）をともなっている。異様な尿臭は4%にすぎなかった。アシドーシスがない例で有機酸代謝異常症を疑った検査所見としては高乳酸血症が最も多く次いで高アンモニア血症や高グリシン血症であった（乳酸やグリシンの測定はルーチンの検査ではないので表3からは除いた）。

発症年齢（表4）；

Vit. B<sub>12</sub>不応性 Methylmalonic acidemia は生後1週間以内に53%が発症し、残りの症例も1年以内には発症している。これに対しB<sub>12</sub>反応性では大部分は1～12ヶ月に

表2 本邦の有機酸代謝異常症における初診時の臨床症状

症状および徴候	例数	%
嘔吐	45	44.6
呼吸障害	50	49.5
筋緊張低下	58	57.4
痙攣	33	32.7
意識障害	36	35.6
体重増加不良	35	34.7
哺乳力低下	39	38.6
小脳失調、アテトーゼ	9	8.9
精神運動発達の遅れ	9	8.9
退行変性	5	5.0
異常眼球運動	2	2.0
黄疸	3	3.0
振戦	2	2.0

表3 有機酸代謝異常症における簡易臨床検査

	例数	%
代謝性アシドーシス	75	74.3
血糖異常		
高血糖	15	14.9
低血糖	7	6.9
高アンモニア血症	28	27.7
ケトン尿症	44	43.6
尿DNPH反応陽性	17	16.8
末梢血異常	24	23.8
(血小板減少、好中球減少など)		
異様な尿臭	4	4.0

発症し1年以降に

発症したのもの  
30%あり、我が  
国では両者の発  
症に大きな差を  
認めた。Propio-  
nic acidemia

では53%は1週  
間以内に発症し、  
残りも1年以内

に発症してVit B<sub>12</sub>不応性 Methylmalonic acidemia と同様の傾向を示した。 Lactic acidosis は1週間以内の発症は僅か20%程度で遅発性のものが多かった。 発症の早いものはアシドーシスを主徴とし、遅いものは神経症状を呈するものが多かった。

初期の治療とその効果 (表5) ;

各疾患に共通した初期治療はHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>であり、ほとんどその効果をあげている。腹膜還流、交換輸血、高カロリー輸液は数はかならずしも多くはないが各疾患で行われ、それなりに効果をあげている。 Lactic acidosis の治療法は多岐にわたり前述の治療法のほかジクロロ酢酸、Vit. B<sub>1</sub>、リボ酸、高脂肪食療法が行われている。

死亡原因 (表6) ;

アシドーシス発作で死亡するものが圧倒的に多い。特にVit. B<sub>12</sub>不応性 Methylmalonic acidemia やPropionic acidemia ではこの傾向が強く、しかも生後1ヵ月以内にみられることが多い。アシドーシス以外では敗血症などの感染症が多い。一方、Lactic acidosis は早期にアシドーシスで死亡するものと1歳以降に呼吸不全で死亡するものがみられる。Cytochrome c oxidase def. や NADH-CoQ reductase def. などの電子伝達系の障害では突然死や心不全で比較的高年齢で死亡している。

その他 ;

IQ、DQ、EEG、CT 所見、鼻腔栄養法についての回答は予想外に少なかった。IQ、DQ では90以上が15例中5例で、その内訳はVit. B<sub>12</sub>不応性Methylmalonic acid 2例、反応

表4 発症年齢

Time of onset	MMA	MMA-B <sub>12</sub>	Propionic acidemia	Isovaleric acidemia	Lactic acidosis
0 - 7 days	20		7	2	5
8 - 30 days	3		2		1
30 days - 1 years	9	5	4		16
1 years -		2		3	16

MMA: Methylmalonic acidemia, Vit. B<sub>12</sub> unresponsive

MMA-B<sub>12</sub>; Methylmalonic acidemia, Vit. B<sub>12</sub> responsible

表5 初期の治療とその効果

Therapy	MMA	MMA-B <sub>12</sub>	Propionic acidemia	Isovaleric acidemia	Lactic acidemia
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24 (22)	6	2 (1)	4 (3)	10 (7)
Peritoneal dialysis	3 (1)		3 (3)		2 (2)
Exchange transfusion	8 (6)		2 (1)	1	1 (1)
Hyperalimentation	4 (3)		1 (1)		1 (1)
Insulin			2 (2)		2 (2)
Sodium benzoate	2		1		
Carnitin		1	1 (1)		
Dichloroacetic acid					6 (6)
Vit. B <sub>12</sub>		6 (6)			
Vit. B <sub>1</sub>					4 (2)
Lipoic acid					2
Biotin					1
Glycine				1	
Anticonvulsant					2 (2)
High lipid feeding					3 (3)
Low protein feeding		1	2 (2)		
Ketogenic diet					1
Respirator					1

MMA: Methylmalonic acidemia, Vit. B<sub>12</sub> unresponsive type

MMA-B<sub>12</sub>: Methylmalonic acidemia, Vit. B<sub>12</sub> responsible type

( ) 有効例

性1例、Isovaleric acidemia 1例、Lactic acidemia 1例であった。EEG所見では明らかな異常をみるものは少なく、全体の20%である。これに対し脳CTは60%に異常所見を認めた。Methylmalonic acidemia やPropionic acidemia の中に拒食傾向をしめす例があり、鼻腔栄養に頼っている例が36例中10例に見られた。

表6 死亡原因

cause of death	MMA	MMA-B <sub>12</sub>	Propionic acidemia	Isovaleric acidemia	Lactic acidosis
acidosis	16		2	1	6
sepsis	2		1	1	1
pneumonia	1				
candidiasis	1				
other infection	2				1
sudden death					2
intracranial bleeding				1	1
respiratory failure	1				2
hepatic failure					1
renal failure					2
cardiac failure					1
dehydration	1				
Reye synd. like	1				

MMA; Methylmalonic acidemia, Vit. B<sub>12</sub> unresponsive type  
MMA-B<sub>12</sub>; Methylmalonic acidemia, Vit. B<sub>12</sub> responsible type

考接

有機酸代謝異常症は同一疾患であっても、早期治療によってIQが90以上の発育をみた症例がある反面、早期にアシドーシスや感染で死亡した症例も多い。これらのことは本症の早期診断、適切なる早期治療の重要性を示している。本症の早期診断法としてマス、スクリーニングが技術的に困難である現在、如何に早期に、適切にハイリスク患者を選択するかが早期診断の鍵となる。今回のアンケート調査をもとにハイリスク患者選択基準を作り表7に示した。

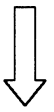
表7 有機酸代謝異常症のハイリスク患者選択基準

1. 臨床所見
A. NEONATAL FORM
1 頑固な嘔吐は反復する嘔吐
2 原因不明の呼吸障害
3 痙攣、嗜眠、昏睡
4 筋緊張低下、体重増加不良
5 反復するケト、アシドーシス (特に蛋白負荷や感染で誘発される)
B. LATE-ONSET FORM
1 筋緊張低下
2 痙攣
3 精神運動発達遅れの遅れ
4 小脳失調やアテトーゼ様運動
5 異常眼球運動
6 ミオパチー
C. 発症時期にかかわらず
1 原因不明の同胞の早期死亡
2 痙攣の流産歴
II. 簡易臨床検査
血液検査：血液ガス、PH、血液電解質、血糖、血中アンモニア、末梢血
尿検査：ケトン体、DNPH反応、還元糖、異様な尿臭

注：late-onset form では簡易臨床検査が正常の事がある



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



#### 研究目的

昨年に引き続き、本邦に於ける有機酸代謝異常症の全国調査を行なった。本年度は本邦の有機酸代謝異常症の実態を把握するとともに、診断のためのガイドラインを作ることを目的とした。