

先天性高乳酸血症・NADH-CoQ reductase 欠損の2症例

研究協力者 和田 義郎

小林正紀 杉山成司 森下秀子
(名古屋市立大学小児科)

はじめに

先天性有機酸代謝異常症の多くはガスクロマトグラフィー，高速液体クロマトグラフィーおよびカルボン酸分析計により診断が可能になり，多くのメチルマロン酸尿症，プロピオン酸血症などが見つけられ報告，治療されるようになってきた¹⁾²⁾。しかし先天性有機酸代謝異常症のなかでもっとも多く発見される先天性高乳酸血症については，その多くが詳細な診断がされず，さらに根本的な治療法についてはほとんど検討されていない。そこで高乳酸血症に対するわれわれの行っている診断方法とそれによりみつかった NADH-CoQ reductase 欠損の2症例について報告する。

症例1：14歳男児。家族歴では特記すべきことなし。現病歴：6歳頃より易疲労性が出現。10歳頃より著明となった。12歳学校で長時間立位後意識不明となりその時高乳酸血症を指摘された。またその頃より大腿部に筋痛を生じるようになった。14歳片頭痛に続き左片麻痺，左同名半盲に気づき入院。着衣失行，左手指失認，複合感覚異常も存在。頭部 CT scan にて右頭頂後頭葉に low density area を認めた。また拡張型心筋症と腎機能障害も存在した。その後 CT scan の所見と上記の神経学的症状は改善した。

症例2：13歳男児。家族歴では特記すべきことなし。現病歴：5歳頃より易疲労性となり8歳心筋炎に罹患。同時に筋力低下あり，歩行困難となった。10歳全身の強直性間代性痙攣がありさらに一時的な盲となるが1ヵ月後に回復した。しかし12歳再び盲となり以後改善しない。13歳時，精査のため当科へ入院。入院時現症にて小人症，両眼瞼下垂，両下肢を外反し膝を高くあげる歩行，尖足，企図振戦，筋力低下を認めた。頭部 CT scan で両側後頭葉の low density area を認めた。

両者に認められる共通の症状として初期は正常に発育し，成長するにつれて筋力低下を来たし，痙攣または一過性の半身麻痺，皮質盲があり CT scan にて血管支配域に一致しない脳梗塞様変化が特徴である。

生化学的には，血中および髄液中の高乳酸値を認め lactate-pyruvate ratio (L/P 比) は高値を示す。さらに筋組織化学検査にて ragged red fiber を認めることである。

表 1 Incubation and Assay

incubation medium
30mM potassium phosphate
2mM EDTA
10mM Tris-HCl
5mM MgCl ₂
75mM KCl
25mM sucrose
20mM glucose
2mM ADP
1-2 units of hexokinase
final volume 500 μ l, pH 7.4
substrates
1mM pyruvate (0.2 μ Ci [1- ¹⁴ C] pyruvate)
1mM malate (0.2 μ Ci [U- ¹⁴ C] malate)
1mM 2-ketoglutarate
(0.2 μ Ci [1- ¹⁴ C] 2-ketoglutarate)
5mM malonate
5mM acetylcarnitine
0.2mM arsenite

生化学的診断方法

両症例において筋生検を行い得られた生検筋より intact mitochondria を Bookelman の方法により分離した³⁾。表 1 の medium へ得られた intact mitochondria を加え, [1-¹⁴C] pyruvate, [U-¹⁴C] malate, [1-¹⁴C] 2-ketoglutarate を substrate としてさらに加え, 産生される ¹⁴CO₂ を測定した。

また cytochrome-c-oxidase 活性, succinate cytochrome-c-reductase 活性を Cooperstein, Sottocasa の方法により測定した⁴⁾⁵⁾。

筋肉カルニチン濃度, carnitine palmitoyltransferase 活性 (CPT) を杉山の方法により測定した⁶⁾。

さらに症例 1 の fibroblast を用いて Atkin の方法により pyruvate carboxylase 活性 (PC) を測定した⁷⁾。

結果および考察

表 2 のごとく両症例とも ¹⁴CO₂ 産生はいずれの基質を用いた場合もすべて低下していた。1, 2 段目は pyruvate dehydrogenase complex, 3, 4, 5 段目は TCA cycle, さらに 5 段目は isocitrate dehydrogenase, 6 段目は 2-ketoglutarate dehydrogenase complex の活性を表わす。このようなすべての活性低下の共通障害部位は, respiratory chain に存在する。

そこで respiratory chain の構成成分である cytochrome-c-oxidase と succinate cytochrome-c-reductase を測定したところ両症例とも両者は正常範囲にあった (表 3)。なお PC,

表2 $^{14}\text{CO}_2$ production from labelled substrates in muscle mitochondria*

Substrates	Case 1	Case 2	Control values mean \pm SD(range)
[1- ^{14}C] pyruvate + malate	10.6	10.7	45.6 \pm 28.8(22.2~93.8)
[1- ^{14}C] pyruvate + carnitine		9.6	45.6
[U- ^{14}C] malate + pyruvate + malonate	1.10		4.52 \pm 2.94(2.13~8.74)
[U- ^{14}C] malate + acetylcarnitine + malonate	0.86	1.06	3.05 \pm 1.22(1.57~4.88)
[U- ^{14}C] malate + acetylcarnitine + arsenite	0.79	0.98	2.74 \pm 1.35(1.63~4.70)
[1- ^{14}C] 2-ketoglutarate	17.3	2.3	35.0 \pm 14.3(18.7~45.2)

* : nmol $^{14}\text{CO}_2$ /min/mg mitochondrial protein

表3 Cytochrom-c-oxidase and succinate cytochrome-c-reductase activity in muscle mitochondria*

	Case 1	Case 2	Control values mean \pm SD(range)
Cytochrome-c-oxidase	647	708	1554 \pm 753(601~2837)
Succinate cytochrome-c-reductase	807	1000	889 \pm 507(343~1767)

* : nmol/min/mg mitochondrial protein

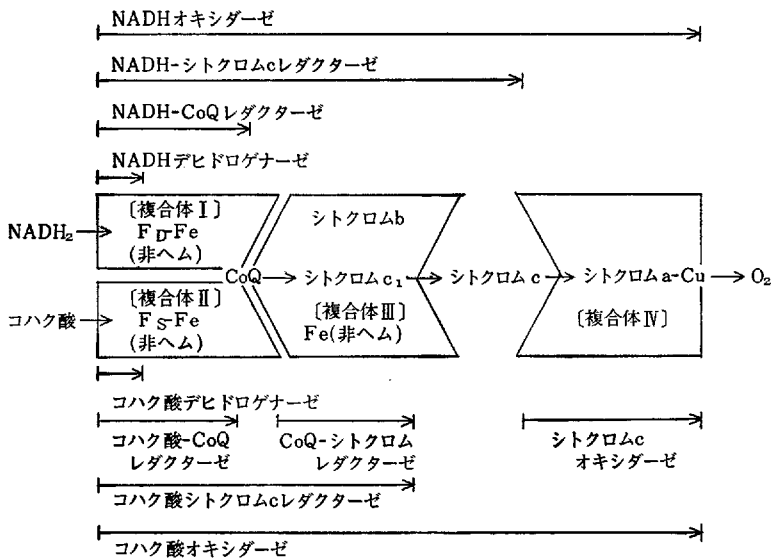


図1 電子伝達系の再構成

CPT および筋肉カルニチン濃度は正常であった。

図1のごとく respiratory chain の構成成分は NADH cytochrome-c-reductase, succinate cytochrome-c-reductase と cytochrome-c-oxidase に大きく分けられる。後二者は正常、また前二者は CoQ-cytochrome-c-reductase を共通成分として持つことより本2症例の障害部位は、respiratory chain のうち NADH-CoQ reductase 部分となる。

一方、最近 Pavlakis らが MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokeliike Episodes) という new entity を報告している⁸⁾ われわれの2症例の臨床像と酷似している。すなわち初期は正常に発育し、成長するにつれて脳症(痙攣、半身麻痺、皮質盲)の発作があり生化学的に高乳酸血症、形態学的に mitochondrial myopathy を伴う。

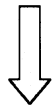
また Holliday らも3例の同様症例を報告している NADH の酸化障害を疑っている⁹⁾。

われわれの結果から、Pavlakis の報告している MELAS と NADH-CoQ reductase 欠損との関連が示唆される。

最後に高乳酸血症の解明にわれわれの行っている方法がピルビン酸の酸化障害 (PDH complex 欠損, respiratory chain の障害など) の診断に有用である。

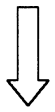
文 献

- 1) 小林正紀, 他: VB₁₂ 不応症メチルマロン酸尿症の出生前診断に関する検討. 日児誌, **85**: 1589~1592, 1981.
- 2) Sugiyama, N. et al.: Biochemical evidence of carnitine effect on propionate elimination. J. Inher. Metab. Dis., **7**: 137~138, 1984.
- 3) Bookulman, H. et al.: Pyruvate oxidation in rat and human skeletal muscle mitochondria. Biochem. Med., **20**: 395~403, 1978.
- 4) Cooperstein, S.J. et al.: A microspectrophotometric method for the determination of cytochrome oxidase. J. Biol. Chem., **189**: 665~670, 1951.
- 5) Sottocasa, G.L. et al.: An electron-transport system associated with the outer membrane of liver mitochondria. A biochemical and morphological study. J. Cell Biol., **32**: 415~438, 1967.
- 6) Sugiyama, N. et al.: Different ketogenic response to medium chain triglycerides and to long-chain triglycerides in a case of muscular carnitine palmitoyltransferase deficiency. J. Inher. Metab. Dis., **5**: 233~234, 1982.
- 7) Atkin, B.M. et al.: Pyruvate carboxylase deficiency and lactic acidosis in a retarded child without Leigh's disease. Pediat. Res., **13**: 109~116, 1979.
- 8) Pavlakis, S.G. et al.: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: A distinctive clinical syndrome. Ann. Neurol., **16**: 481~488, 1984.
- 9) Holliday, P.L. et al.: Mitochondrial myopathy and encephalopathy: Three cases—A deficiency of NADH-CoQ dehydrogenase?. Neurology, **33**: 1619~1622, 1983.



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



はじめに

先天性有機酸代謝異常症の多くはガスクロマトグラフィー, 高速液体クロマトグラフィーおよびカルボン酸分析計により診断が可能になり, 多くのメチルマロン酸尿症, プロピオン酸血症などが見つけられ報告, 治療されるようになってきた 1)2)。しかし先天性有機酸代謝異常症のなかでもっとも多く発見される先天性高乳酸血症については, その多くが詳細な診断がされず, さらに根本的な治療法についてはほとんど検討されていない。そこで高乳酸血症に対するわれわれの行っている診断方法とそれによりみつかった NADH-CoQ reductase 欠損の 2 症例について報告する。