

有機酸代謝異常症の全国調査

多 田 啓 也

(東北大小児科)

研究目的

1966年 Tanaka らがイソ吉草酸血症を発見して以来、新しい有機酸代謝異常症が次々と見出され、現在では20数種類が報告されている。本邦でも、ここ10年来、診断技術の進歩にともなうて疾患の種類に於いても症例数においても次第に増えつつあるとの印象をうける。しかし、未だ実態は不明である。今回、本邦における本症の実態を把握する目的で全国調査を行ったのでその結果を報告する。

研究方法

昭和51年以降昭和59年8月までに経験した先天性有機酸代謝異常症を調査するために調査依頼表を全国の医療機関に送付した。送付先の医療機関は特殊ミルク登録医療機関118施設及び小児代謝研究会(現、日本先天代謝異常学会)会員名簿より選んだ88施設、合計206施設である。調査内容は疾患名、性別、生年、最終診断法、転帰、報告した学会或いは雑誌名についてである。今回の調査では、メープルシロップ尿症やチロジン血症のように血清アミノ酸の増加をとまなり疾患及び有機酸血症が二次的と思われるもの(例えば、糖尿病1型やフルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症における高乳酸血症など)は対象から除外した。

研究結果

206通の依頼状に対し、146通の回答があり、回答率は70%であった。回答のあった146施設中、何らかの有機酸代謝異常の症例を経験した施設は44施設で約30%であった。

疾患別患者数；

今回の集計での症例数は全部で128例で、そのうち分岐鎖アミノ酸代謝に関連したものが66例で全体の52%と最も多く、次いで lactic acidosis が57例で44%となっており、両者で全体の96%を占めている。

個々の疾患別にみると、表1にみる如く methylmalonic acidemia が42例(男15例、女27例)で遺伝的欠損が明らかなものなかでは最も多く、以下 propionic acidemia 17例(男8、女9)、pyruvate decarboxylase 欠損症9例(男6、女3)、isovaleric acidemia 6例(男1、女5)と続いている。lactic acidosis 57例のうち酵素欠損が明らかなものとしては前述した pyruvate decarboxylase 欠損症の他、lipoamide dehydrogenase (E₃)欠損症

4例(男2,女2), cytochrome c oxidase 欠損症2例(男2)である。lactic acidosisのうち,その56%に相当する32例(男14,女18)では欠損酵素が見出せない所謂 idiopathic lactic acidosis である。その他の疾患として multiple carboxylase 欠損症(2例), β -ketothiolase 欠損症(1例), dicarboxylic aciduria (2例)などが散見される。

最終診断法;全体的にみると酵素診断とGC-MSによる診断が相半ばしている。基質が容易に手に入り,測定法も比較的簡単な propionic acidemia では酵素学的診断が圧倒的に多く,一方,基質が市販されていない isovaleric acidemia では全例がGC-MSによっている。

表1 有機酸代謝異常症の症例数・最終診断法及び転帰

疾患名	症例数	男女比	最終診断法			転 帰		
			酵素学的	代謝物		生存	死亡	不明
				GCMS	その他			
1. Methylmalonic acidemia	42	15 : 27	11	28	3	14	21	7
2. Propionic acidemia	17	8 : 9	13	3	1	10	6	1
3. Isovaleric acidemia	6	1 : 5	0	6	0	4	1	1
4. β -Ketothiolase deficiency	1	1 : 0	1	0	0	1	0	0
5. MCD	2	0 : 2	1	1	0	2	0	0
6. Dicarboxylic acidemia	2	0 : 2	0	2	0	0	2	0
7. Pyroglutamic acidemia	1	1 : 0	0	1	0	0	1	0
8. Lactic acidosis								
PDC deficiency	9	6 : 3	9	0	0	4	5	0
E ₁ deficiency	4	2 : 2	1	2	1	2	2	0
PDH complex def.	2	2 : 0	2	0	0	2	0	0
PDH phosphatase def.	1	1 : 0	1	0	0	0	1	0
PC def.	2	1 : 1	1	1	0	0	2	0
Cytochrome C oxidase def.	2	2 : 0	2	0	0	1	1	0
Idiopathic	32	14 : 18		6	26	22	10	0
Mitochondria Myopathy	5	2 : 3			5	5	0	0
Total	128	56 : 72	42	50	36	67	52	9

methylmalonic acidemia では当初酵素学的診断が多かったが,最近の症例はGC-MSによっている。これは基質であるC¹⁴-methylmalonyl CoA が最近入手出来なくなったことを反映しているものと思われる。lactic acidosis の病型診断は酵素学的にのみなされることから酵素学的診断が多いのは当然であるが, idiopathic lactic acidosis については問題が残る。そのなかには十分な酵素学的検索がなされていない症例も含まれていると思われる。

転帰;全体的にみると生存例と死亡例とは半々である。現時点での生存例の最年長は methylmalonic acidemia では9才, propionic acidemia では14才である。死亡年齢,死亡原因については今回の調査ではおこなわなかった。

表 2 年次別発生頻度

出生年 (昭和)	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
Methylmalonic acidemia	2	4	1	2	7	2	10	5	6	2
Propionic acidemia	5	0	0	0	3	3	2	2	1	1
Isovaleric acidemia	3	0	0	0	2	0	0	0	1	0
Lactic acidemia	15	3	2	8	1	3	5	7	8	5
Total	25	7	3	10	13	8	17	14	16	8

年次別発生頻度；

昭和53年以降毎年大体10—20例の有機酸代謝異常症が見出されている。過去5年間(昭和54年~58年)の出生率は約770,000人であり、この間に見出された症例は methylmalonic acidemia 30例, propionic acidemia 11例, lactic acidemia 24例であり、全体では68例であった。従って、これらの頻度は各々 $1/260,000$, $1/700,000$, $1/320,000$, $1/110,000$ となっている。今回の調査は限られた医療機関を対象としたものであり、調査もれの患者もかなりいるものと思われる。従って、実際の頻度はこれらを大きく上廻ることが予想される。

地域別患者数；

methylmalonic acidemiaは図1にみる如く、東京都、千葉県周辺が最も多く11例、次いで福岡、長崎、熊本などの北九州地方で9例、大阪、兵庫などの関西が5例、愛知を中心に中部地区が4例、新潟、福井が4例、宮城2例、北海道1例となっている。propionic acidemia (図2) 東京、神奈川で5例、大阪、兵庫で5例、宮城3例、愛知3例、熊本1例となっている。lactic acidosis (図3) は全体としてみると東京、神奈川、千葉で24例と多く、次いで宮城、岩手の13例、大阪周辺8例、に多くみられ、この3地区で全体の80%を占めている。その他、北海道、岐阜、福井、広島、

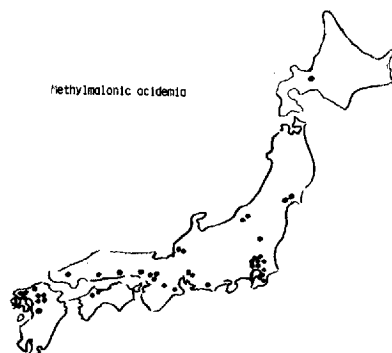


図1 地域別患者数 (methylmalonic acidemia)

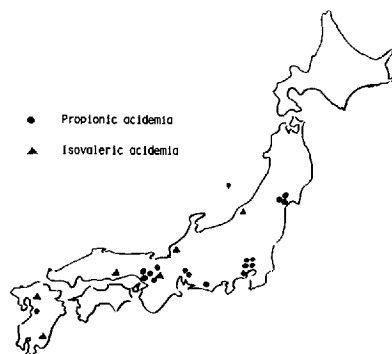


図2 地域別患者数 (propionic acidemia & isovaleric acidemia)

徳島，鹿児島に1～2例散見される。

考 按

本邦における有機酸代謝異常症の実態をしらべるべくアンケート調査を行った。遺伝的欠損が明らかなものとしては methylmalonic acidemia が最も多く，以下，propionic acidemia，pyruvate decarboxylase 欠損症，isovaleric acidemie の順に見出され，欧米とほぼ同様の傾向を示した。有機酸代謝異常症の発生数は過去5年間でみる限り，年間10-20例であり，発生頻度は1/110,000であった。今後，これらの個々の症例について詳細に検討する予定である。

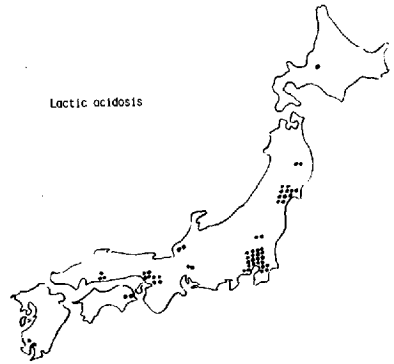
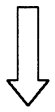


図3 地域別患者数
(lactic acidosis)



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

1966年 Tanaka らがイソ吉草酸血症を発見して以来,新しい有機酸代謝異常症が次々と見出され,現在では 20 数種類が報告されている。本邦でも,ここ 10 年来,診断技術の進歩にともなう疾患の種類に於いても症例数においても次第に増えつつあるとの印象をうける。しかし,未だ実態は不明である。今回,本邦における本症の実態を把握する目的で全国調査を行ったのでその結果を報告する。