

先天性有機酸代謝異常における尿中アシル カルニチンについて

和田 義郎 杉山 成司
森下 秀子 小林 正紀
(名古屋市立大学医学部小児科)

私たちは先天性有機酸代謝異常の代表的疾患であるプロピオン酸血症およびメチルマロン酸尿症の治療法の一つとしてカルニチンが有効であることを実証して来た。即ち患児にカルニチンを投与した場合、尿中に多量のプロピオニルカルニチンを検出したが、これはミトコンドリア内に蓄積された toxic なプロピオニル CoA は carnitine acetyltransferase の働きにより、投与されたカルニチンと結合してプロピオニルカルニチンとなり、ミトコンドリア内膜を通過することで外へ転送され、尿中に排泄されるというものである¹⁾。ところで現在主に行なわれている治療ではプロピオニル CoA の前駆アミノ酸を制限するため、容易に低蛋白栄養となり、旺盛な発育期の、特に脳の発達に及ぼす影響が懸念される。そこでこの問題を考える上で、カルニチンの投与量とプロピオニルカルニチンの尿中排泄量との関係を見るのが重要であり、今回以下の検索を行なった。

症例は1歳9カ月のピオチン非依存性プロピオン酸血症²⁾と、2カ月の VB₁₂ 不応性メチルマロン酸尿症で、それぞれ比較的安定している時期に蛋白摂取量を一定 (1.5 g/kg/日) とし、L-カルニチンの経口投与量を1週間毎に増量し、各週の最終の3~4日間の尿中プロピオニルカルニチン排泄量を測定した。

プロピオニルカルニチンの測定は既報のカルボン酸分析計による方法¹⁾より更に感度のよい isotope exchange 法 (Kerner and Bieber 1983) によった。これは試料中の短鎖アシルカルニチンを carnitine acetyltransferase (CAT) によりアシル CoA とカルニチンに分解し、再び可逆的に isotope でラベルされたアシルカルニチンとして反応液中に存在させ、これを薄層クロマトグラフィーで分離、抽出するものである。遊離カルニチン、アセチルカルニチン、プロピオニルカルニチンの R_f 値はそれぞれ 0.22, 0.35, 0.43 と良好であった。尚 buffer として CAT による acetylation の少ない HEPES を用いた。

結果は表1、表2に示すように、両疾患ともに dose-dependent な値を得た。このようにカルニチンの投与量を増やすことにより、プロピオニルカルニチンの排泄量が増加すれば、蛋白摂取許容量の増量が十分期待できる。今回のメチルマロン酸尿症例から得た成績をもとにプロピオニル CoA の前駆体である一つのアミノ酸について概算すると、L-カルニチンを 25 mg/kg/日投与した場合、2~3 mg/kg/日、50 mg/kg/日投与では 4~5 mg/kg/日排泄されることになり、

表 1

Urine free and short-chain acylcarnitines in a case with propionic acidemia during 1.5 g/kg/day protein intake²⁾

L-carnitine	free-	acetyl-	propionyl-
25 mg/kg	0.64±0.12	0.18±0.06	5.46±1.75
50 mg/kg	1.19±0.15	0.29±0.07	6.05±1.11
75 mg/kg	1.77±0.83	0.82±0.30	10.05±4.92

($\mu\text{mol}/\text{mg creatinine}$)

表 2

Free and short-chain acylcarnitine excretion in a patient with methylmalonic aciduria during 1.5 g/kg/day protein intake

L-carnitine therapy	carnitine excretion ($\mu\text{moles}/\text{day}$)		
	free	acetyl	propionyl
no	2.9± 2.8	0.8± 1.1	12.3±15.6
25 mg/kg	41.9±14.9	16.7± 5.7	99.6±25.1
50 mg/kg	54.7±46.4	19.5±17.4	169.7±93.1

少なくともこれに相当する摂取量の増加が可能となる。低蛋白栄養状態におかれている患児にとってこのことは非常に有益なことと考えられる。即ち感染による急激な悪化や蛋白摂取量増加に伴う増悪に対する許容量が増大し、延いては中枢神経系の発育に対して好影響がもたらされると思われる。実際臨床的にもこれらの面での有効性が見い出されている。

今後これら疾患において血中、尿中の短鎖アシルカルニチンを測定することは、治療効果を判定する上でも必須のものと考えられる。

文 献

- 1) N. Sugiyama, et al.: Biochemical evidence of carnitine effect on propionate elimination. *J. Inher. Metab. Dis.*, 7: 137, 1984.
- 2) 森下秀子 他: プロピオン酸血症の long term therapy —カルニチンの効果を中心に—, 第 27 回日本先天代謝異常学会発表 (於札幌), 1984.



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



私たちは先天性有機酸代謝異常の代表的疾患であるプロピオン酸血症およびメチルマロン酸尿症の治療法の一つとしてカルニチンが有効であることを実証して来た。即ち患児にカルニチンを投与した場合、尿中に多量のプロピオニルカルニチンを検出したが、これはミトコンドリア内に蓄積された toxic なプロピオニル CoA は carnitine acetyltransferase の働きにより、投与されたカルニチンと結合してプロピオニルカルニチンとなり、ミトコンドリア内膜を通過することで外へ転送され、尿中に排泄されるというものである 1)。ところで現在主に行なわれている治療ではプロピオニル CoA の前駆アミノ酸を制限するため、容易に低蛋白栄養となり、旺盛な発育期の、特に脳の発達に及ぼす影響が懸念される。そこでこの問題を考える上で、カルニチンの投与量とプロピオニルカルニチンの尿中排泄量との関係を見るのが重要であり、今回以下の検索を行なった。