

## メチルマロン酸血症の治療成績および予後

(分担研究: 遺伝性疾患をもつ小児の生活管理・指導に関する研究)

永田憲行<sup>1</sup>, 松田一郎<sup>2</sup>

要約: 昭和52年以降に小児に発症した高アンモニア血症について、全国疫学調査を行った。その中で、メチルマロン酸血症は一次58例、二次で29例であった。B<sub>12</sub>不応症は生後一週以内に48%が、残りの大部分が一年以内に発症しており、15例(60%)が死亡していた。生存群ではカルニチン併用が有効で、IQ 80以上が約50%あり、今後、神経学的予後、食餌指導の実態を調査し、生活管理・指導の指標としたい。

見出し語: メチルマロン酸血症, 疫学, カルニチン, 知能指数, 脳波, 頭部CT

【研究方法】昭和52年以降、小児期に発症した高アンモニア血症を対象として全国の主な小児科・内科等 691施設にアンケート調査を依頼した。その中で、メチルマロン酸血症の症例ありの回答があった44施設に対して二次調査を実施し、17施設(38.6%)の回答があった。調査内容は、ビタミンB<sub>12</sub>の反応性の有無、性別、生年月日、発症年齢、家族歴、生存の有無、症状、検査成績、治療方法、知能指数、脳波、頭部CT等である。

### 【結果】 1. 症例数

一次調査で58例のメチルマロン酸血症の回答があり、二次ではビタミンB<sub>12</sub>不応性メチルマ

ロン酸血症(MMA)が25例(男10例, 女15例), ビタミンB<sub>12</sub>反応性メチルマロン酸血症(MMA-B<sub>12</sub>)が女4例の計29例の回答(50%)があった。以後、29例について検討した。

### 2. 発症年齢 (表1)

MMAは生後一週以内に約50%が発症し、残りの大部分も一年以内に発症していた。これに対し、MMA-B<sub>12</sub>は生後1月から1年の間に発症がみられた。

### 3. 初発時の臨床症状 (表2)

嘔吐・意識障害・呼吸困難が主な症状であり、次いで哺乳力低下・筋緊張低下・痙攣がみられたが、単独で見られるのは少なく、多くはこれ

1: 熊本大学教育学部 (Faculty of Education, Kumamoto Univ.)

2: 熊本大学医学部小児科 (Dep. of Pediatrics, Kumamoto Univ.)

らの症状が幾つか組み合わさっていた。

#### 4. 現在(特に発作時)の臨床症状(表3)

嘔吐・意識障害・脱力・痙攣が主な症状で、幾つか組み合わさっていたが、蛋白摂取拒否をする例が4例(16.7%)あった。

#### 5. 臨床検査(表4)

代謝性アシドーシスを示す例が圧倒的に多かったが、アシドーシスのない例も約25%あり、注目すべきである。また高アンモニア血症が多く、尿中メチルマロン酸の排泄量が多い程、アシドーシスが強い程血中アンモニアが高い傾向にあった。その他、末梢血異常(貧血・好中球減少・血小板減少)や血糖異常(高血糖・低血糖)がみられた。

#### 6. 治療(表5)

MMAでは蛋白制限・カルニチン投与が主な治療法として行われており、蛋白は大部分の症例で1.5g/kg/日に制限され、アミノ酸はイソロイシン・バリン・スレオニン・グリシンが制限されていた。カルニチンは8例に投与されていた。その他HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>がアシドーシスの補正に使用されていた。MMA-B<sub>12</sub>ではビタミンB<sub>12</sub>の他、カルニチンが2例に投与されていた。

#### 7. 予後(表6)

死亡は15例(60%)で、カルニチン投与例はわずかに2例であった。死亡時の詳細が明らかな14例では10例(71.4%)が感染を、8例(57%)が低栄養を伴っており、多くの症例ではこれらが組み合わさっていた。またReye様症状で4例が死亡していた。生存はMMA 10例、MMA-B<sub>12</sub> 4例であった。この内MMAでは7例にカルニチンが投与されていた。IQ80以上はMMA

5例、MMA-B<sub>12</sub> 3例で、その他は軽度～中等度の知能障害があった。頭部CTは8例に施行され、5例に何等かの異常があり、知能指数とその程度は相関した。脳波は生存7例のみに行われ、1例に例電圧化がみられたのみで突発性異常等はみられなかった。

【考察】メチルマロン酸血症の生活管理・指導の基礎となる項目の一部について全国アンケート調査を行った。今回の調査では、死亡例(60%)も多くみられたが、生存例ではカルニチン投与群が多く、また知能指数も高く、今後、食餌療法の詳細な検討と共に、カルニチンの効果について、生命予後だけでなく、頭部CT・脳波を含め、神経学的予後についても検討し、生活管理・指導の指標としたい。

表1 発症年齢

発症年齢	MMA	MMA-B <sub>12</sub>
0～7日	11(47.8%)	
8～30日	1	
1月～1年	10(43.5%)	4
1年～6年	1	
6年～15年		

表 2 初発時の臨床症状

	メチルマロン酸血症 (29例)
嘔吐	19(65.5%)
痙攣	3(10.3%)
呼吸障害	8(27.6%)
意識障害	9(31.0%)
哺乳力低下	6(20.7%)
筋緊張低下	4(13.8%)
発熱	2(6.9%)
低体温	2(6.9%)

表 5 治療方法

治療	MMA	MMA-B12
蛋白制限		
-1.0g/kg/日	5	
1.0~1.5	5	
1.5~2.0	2	
2.0-	1	
アミノ酸制限	8	
アルギニン添加	1	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4	
カルニチン	8	2
ビタミンB12		4

表 3 現在（特に発作時）の症状

	メチルマロン酸血症 (24例)
嘔吐	17(70.8%)
痙攣	6(25.0%)
呼吸障害	2(8.3%)
意識障害	13(54.2%)
哺乳力低下	1(4.2%)
脱力	8(33.3%)
蛋白摂取拒否	4(16.7%)
発作なし	3(12.5%)

表 6 予後および神経学的予後

予後および 知能指数	MMA	MMAB12
死亡	15(60%)	
正常	4	2
境界	1	1
軽度	4	
中等度		1
重度		
最重度		
未検	1	

表 4 臨床検査成績

アシドーシス		貧血	13
PH		好中球減少	9
7.3>	13	血小板減少	3
~7.35	4	高血糖	5
7.35<	8	低血糖	2
HCO <sub>3</sub>			
10meq/l>	11		
~15	3		
~20	8		
20<	1		



**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



要約:昭和 52 年以降に小児に発症した高アンモニア血症について、全国疫学調査を行った。その中で、メチルマロン酸血症は一次 58 例,二次で 29 例であった。B12 不応症は生後一週以内に 48%が、残りの大部分が一年以内に発症しており、15 例(60%)が死亡していた。生存群ではカルニチン併用が有効で、IQ80 以上が約 50%あり、今後、神経学的予後,食餌指導の実態を調査し、生活管理・指導の指標としたい。