

Title	ビタミンB12依存性メチルマロン酸血症の1例
Author(s)	三石, 知左子; 三石, 洋一; 横田, 和子; 福山, 幸夫; 井上, 義人; 松本, 勇
Journal	東京女子医科大学雑誌, 57(臨時増刊):705-710, 1987
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/6474">http://hdl.handle.net/10470/6474</a>

## 臨床報告

ビタミン B<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症の1例

東京女子医科大学 小児科学教室（主任：福山幸夫教授）

ミツイシチ サコ ミツイシ ヨウイチ ヨコタ カズコ フクヤマ ユキオ  
三石知左子・三石 洋一・横田 和子・福山 幸夫

金沢医科大学 人類遺伝学研究所生化学部門（主任：松本 勇教授）

イノウエ ヨシト マツモト イサム  
井上 義人・松本 勇

（受付 昭和62年3月27日）

## はじめに

先天性代謝異常症の初期症状は特異的とは言えず、嘔吐、哺乳障害、呼吸困難、発育不良といった一般的症状のため見過されがちである。我々は生後11カ月より嘔吐、呼吸障害、代謝性アシドーシスを数年に渡って数回反復し、5歳時にガスクロマトグラフィー—質量分析計—コンピュータープログラム（以下GC-MSと略す）のスクリーニングテストにて、メチルマロン酸血症と診断された1例を経験した。その診断経過を述べるとともに、類似症状を呈する疾患との鑑別について検討し報告する。

## 症 例

**患者：**K.T. 1979年3月21日出生の男児。初診時年齢11カ月。

**主訴：**呼吸困難、意識障害。

**家族歴：**両親に血縁関係なく、兄（3歳）は健康である。

**既往歴：**妊娠、分娩に異常なく、在胎37週、出生体重は2,570gであった。頸定は6カ月、座位は9カ月で可能となった。

**現病歴：**1980年2月中旬、感冒に罹患し、近医より投薬を受け、まもなく軽快した。しかし2月28日より次第に元気がなくなり、嘔吐が始まった。

多呼吸、嗜眠傾向が増悪し、3月3日未明より呼吸困難、チアノーゼが出現したため当科に緊急入院となった。

**入院時現症：**体格は身長74.5cm、体重7.5kgと中等度であった。発熱はなく頻脈(180回/分)、多呼吸(72回/分)であり、意識状態は半昏睡であった。顔面は蒼白にて、口唇にはチアノーゼが認められていた。肝脾腫なく、胸部聴打診は異常なかった。対光反射は正常であり、全身の筋緊張は低下していたが、深部腱反射は亢進していた。

**入院時検査成績：**表1に示すように著明な代謝性アシドーシスと低血糖が認められ、尿中ケトン体は強陽性を示していた。また血中のビルビン酸値が上昇、乳酸値も軽度上昇していた。肝機能、髄液所見は正常であり、ウリテストにも異常なく、アミノ酸分析では血液、尿ともに正常で、グリシンの高値は認められなかった。

**経過：**補液、アシドーシス補正により、入院翌日には血液ガス分析、血糖値ともに正常となり、意識レベルも徐々に改善し、入院8日目には清明となった。入院3週間目頃に一過性の肝機能障害が認められたが、7日後には軽快した。

これらの症状、経過より全身性カルニチン欠乏症を疑ったが、しかし、筋生検ではlipid storage

Chisako MITSUISHI, Youichi MITSUISHI, Kazuko YOKOTA, Yukio FUKUYAMA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical College], Yoshito INOUE, Isamu MATSUMOTO [Department of Biochemistry (Director: Prof. Isamu MATSUMOTO), Institute of Human Genetics, Kanagawa Medical University]: A case with Vitamin B<sub>12</sub>-dependent Methylmalonic acidemia

表1 ビタミン B<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症児(11カ月)の入院時検査所見(1980年3月)

CBC		Urine	
RBC	512×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Ketone body (++)	
WBC	14300 /mm <sup>3</sup>	Arterial Blood Gas	
Hb	12.5 g/dl	pH	6.979
Ht	41.0 %	P <sub>O</sub> <sub>2</sub>	131.9 mmHg
Biochemistry		P <sub>CO</sub> <sub>2</sub>	14.8 mmHg
Na	146 mEq/l	HCO <sub>3</sub>	-3.2 m mol/l
K	4.8 mEq/l	BE	-28.1 mEq/l
Cl	113 mEq/l	CSF	
T.P.	7.4 g/dl	C.C.	4/3
BUN	28 mg/dl	Protein	30 mg/dl
Glucose	15 mg/dl	Uritest negative	
GOT	22 IU	Amino acid analysis	
GPT	12 IU	of plasma & urine	
LDH	331 IU	W.N.L.	
CPK	71 U		
Lactate	18.2 mg/dl		
Pyruvate	1.68 mg/dl		

表2 ビタミン B<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症児の血清カルニチン値

1st admission(11 months old)		
	Free	Total
Patient	18.0	63.5
Control	34.4-61.4	56.1-89.1
4th admission(4 years 11 months old)		
	Free	Total
Patient	23.6	30.9
Control	50.9±6.7	53.8±6.0

Values are expressed as μ mol/l

は認められなかったことより、この診断は否定された。だが表2に示すように、血清中の総カルニチン値は、11カ月時には正常であるが、4歳11カ月時には低値を示しており、遊離カルニチン値は2回の検査でいずれも低値であった。

その後、5歳4カ月までに4回、感冒、過食が引き金となり、頻回嘔吐に始まる意識障害、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、高ピルビン酸血症からなる発作を起こし入院した。図1にそれぞれの入院時における症状および検査結果を示した。

1983年6月(4歳4カ月)、3回目の発作で入院した時に、pyruvate dehydrogenase complex (以下PDH complex と略す) 欠損症の可能性を考

	1980 Mar	Dec	1983 Jul	1984 Mar	Jul
Age	11m	1y8m	4y4m	5y	5y4m
Vomiting	●	●	●	●	●
Dyspnea	●	●	●	●	●
Consciousness disturbance	●	●	●	●	●
Arterial Blood Gas pH	6.979	7.292	7.299	7.370	7.340
HCO <sub>3</sub> m mol/l	3.2		9.0		13.1
BE mEq/l	-28.1	-11.1	-15.3	-5.5	-10
Blood Glucose mg/dl	15	90	81	62	56
Pyruvate (0.3-0.9) mg/dl	1.68	2.48	1.17	1.53	1.69
Lactate (4-16) mg/dl	18.2	36.0	10.3	13.9	22.9
NH <sub>3</sub> mg/dl				74	84
DQ or IQ	DQ 89	DQ 74		IQ 112	

図1 ビタミン B<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症児の急性意識障害で5回反復入院した当時の主症状と主要検査成績

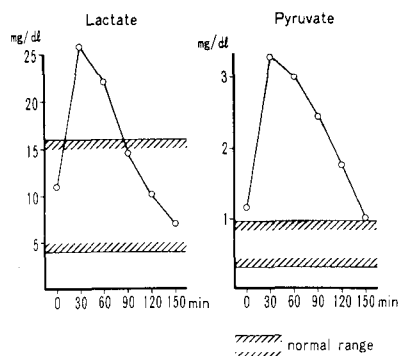


図2 ビタミン B<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症児(4歳4カ月)のアラニン負荷テスト(100mg/kg 経口)

え、最も良いスクリーニング法といわれるアラニン負荷試験、糖負荷試験<sup>1)</sup>を実施した。アラニン負荷試験(図2)では、ピルビン酸、乳酸の著明な上昇を認め、糖負荷試験(図3)では、ピルビン酸の著明な上昇と乳酸の軽度な上昇を認めた。これよりPDH complex 欠損症の診断の可能性を考えたが、白血球のPDH complex 活性は0.5 nmol/h/mg protein (control 0.4~5.0)と正常であり、確診に至らなかった。

1984年7月(5歳4カ月)、5回目の発作を起こ

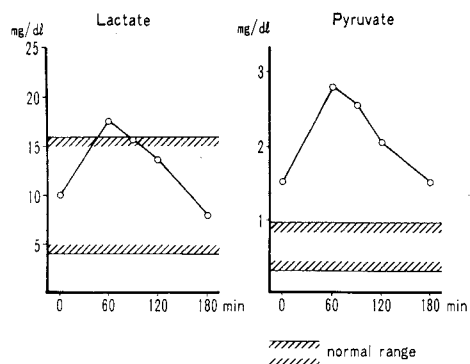


図3 ビタミンB<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症児（4歳4か月）の糖負荷テスト（1.75g/kg 経口）

し入院した時に、尿のGC-MSスクリーニングテストにて、メチルマロン酸190 $\mu$ g/mg creatinine、メチルクエン酸110 $\mu$ g/mg creatinineが検出され、グリシンは10.5 $\mu$ mol/mg creatinine（正常値0.72~2.74）と上昇を認め、血清においてもメチルマロン酸2.80 $\mu$ g/mlが検出され、メチルマロン酸血症と診断された。ビタミンB<sub>12</sub> 1,000 $\mu$ g/日の5日間連日筋注にて、尿中のメチルマロン酸並びにメチルクエン酸の排泄量の変動を調べた。筋注開始後、メチルマロン酸、メチルクエン酸の排泄量は順調に低下したが、筋注開始後より4日後に一時的に両者の尿中排泄量の増加が認められた。

しかし全体をみるとビタミンB<sub>12</sub>筋注によってメチルマロン酸、メチルクエン酸の排泄量は低下していることより、ビタミンB<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症と判断した。以後ビタミンB<sub>12</sub> 10mg/日の大量経口投与と蛋白制限（1.75g/kg/日）を行ったが、筋注試験より1年後、ビタミンB<sub>12</sub>服用の怠業傾向にあったため、正確な服用を指導するとともに、その際に1週間毎の尿中メチルマロン酸、メチルクエン酸の排泄量の変動をみた。メチルクエン酸の排泄量は増加しているが、メチルマロン酸の排泄量は減少していた（図4）。

以上の経過よりビタミンB<sub>12</sub>は効果的と考え、ビタミンB<sub>12</sub>大量経口投与と蛋白制限の治療を継続し観察しているが、7歳10か月の現在まで発作も起こさず順調に发育している。また患児がメチルマロン酸血症と診断された1984年7月の時点で同胞の兄に対して尿のGC-MSスクリーニングテストをおこない異常ないことを確認した。しかし保因者検索として患児の兄、並び両親に対して、バリン負荷テスト、白血球酵素活性測定はしていない。

## 考 察

メチルマロン酸血症は1967年Oberholzerら<sup>2)</sup>により発見された代謝異常症である。障害部位は

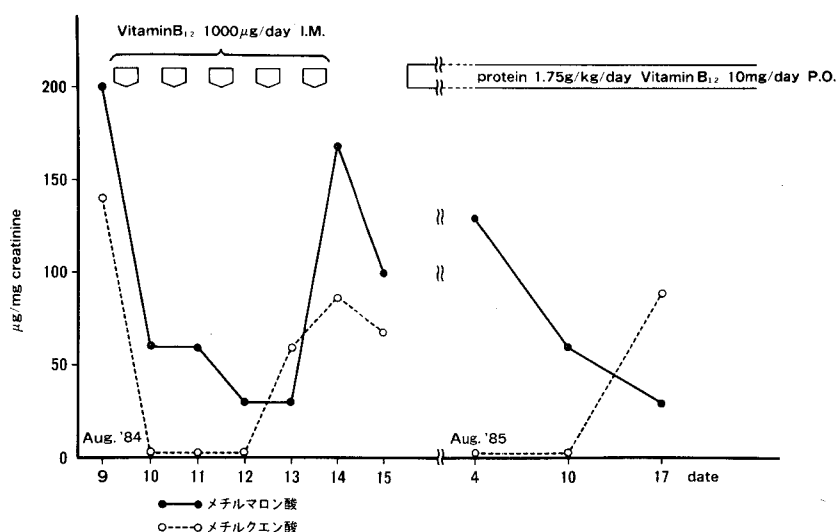


図4 ビタミンB<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症児（5歳4か月）のビタミンB<sub>12</sub>投与時の尿中メチルマロン酸値、メチルクエン酸値の経過

表3 メチルマロン酸血症と類似疾患の主要徴候比較

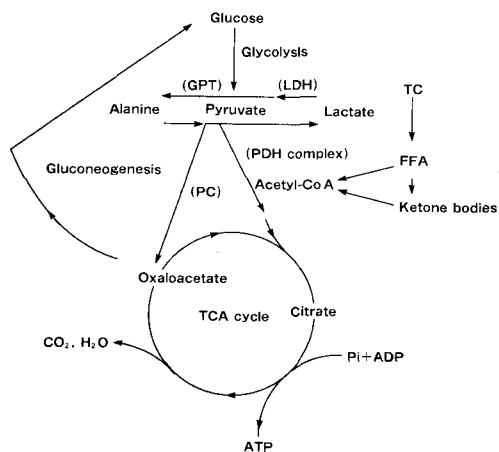
	MMA	Reye syndrome	PDH complex deficiency	Systemic carnitine deficiency	Our case
vomiting	+	+	+	+	+
consciousness disturbance	+	+	+	+	+
convulsion	-	+	+	+	-
fever up	-	+	-	-	-
dyspnea	+	+	+	+	+
ataxia & athetosis	-	-	+	-	-
hypotonia	+	-	+	+	+
hepatomegaly	+	+	-	+	-
growth disturbance	+	-	+	+	+
hypoglycemia	+	+	-	+	+
hyperammonemia	+	+	-	-	+
CPK ↑	-	+	-	+	- → +
liver dysfunction	-	+	-	+	- → +

methylmalonyl CoA から succinyl CoA までの代謝経路にあり, apoenzyme 欠損による, ① methylmalonyl CoA racemase 欠損, ② methylmalonyl CoA mutase 欠損の型と, ビタミン B<sub>12</sub> 代謝障害による, ③ 5'-deoxyadenosyl cobalamin の生合成障害, ④③に加えて methylcobalamin の生合成障害の型がある. ①, ②の apoenzyme 欠損型はビタミン B<sub>12</sub> 不応型であり, ③, ④のビタミン B<sub>12</sub> 代謝障害の型はビタミン B<sub>12</sub> 依存型である. 今回, 我々の症例では, その障害がビタミン B<sub>12</sub> 合成系のどの部位にあるか検査していない.

このメチルマロン酸血症の発生頻度は他の有機酸代謝異常症に比して高いが, ビタミン B<sub>12</sub> 不応型に較べて, ビタミン B<sub>12</sub> 依存型は稀である. 初発症状は嘔吐, 意識障害, 発育不良など多彩であるが, 特徴のない一般的症状であることから, この疾患を診断することは困難である. 我々が経験したこの症例も, 診断にいたるまでに多くの鑑別疾患が挙げられた.

表3はメチルマロン酸血症と, 我々の症例において鑑別診断に挙げられた疾患の主要症状, 検査所見の比較をまとめたものである. これらの疾患はいずれも意識障害, 嘔吐, 呼吸困難等の共通症状が認められている.

Reye 症候群は肝ミトコンドリアの活性低下に



GPT: Glutamic-pyruvic transaminase, LDH: Lactate dehydrogenase, PC: Pyruvate carboxylase, PDH complex: Pyruvate dehydrogenase complex, TG: Triglyceride, FFA: Free fatty acid.

図5 ピルビン酸の代謝経路

より, 低血糖, 高アンモニア血症<sup>3)</sup>がみられ, 肝機能異常が存在する. 他方メチルマロン酸血症では代謝障害により蓄積するプロピオニル CoA が, ミトコンドリアの機能に対して toxic に作用し pyruvate carboxylase などの酵素を阻害するために同様の症状が生じ, Reye 症候群と類似しているが<sup>5)~7)</sup>, 通常肝機能異常は認められない.

図5に示すようにピルビン酸の代謝経路は4つあり, このうちメチルマロン酸血症は, pyruvate

carboxylase の活性阻害により、糖新生系経路が障害され低血糖症状を呈する。PDH complex 欠損症ではアセチル CoA に変化する経路の障害のため、糖新生系は保たれており低血糖をみることはない。

また最近、メチルマロン酸血症における代謝蓄積物プロピオニル CoA は遊離カルニチンと結合して、プロピオニルカルニチンとなり尿中に排泄されていることがわかった<sup>8)~10)</sup>。このため慢性のカルニチン不足となり、二次的なカルニチン欠乏症となる。我々の症例も総カルニチンは正常範囲であったが、遊離カルニチンは低値を示していた。このことはアシルカルニチンの増加を意味し、しかも増加しているアシルカルニチンはプロピオニルカルニチンと考えられる。

全身性カルニチン欠乏症において CPK 値は正常から増加まで幅がある。メチルマロン酸血症では CPK 値は正常とされているが、発作時、増加を認める例<sup>7)</sup>もあり、この点からだけでは鑑別はできない。

従来より治療は、メチルマロン酸の前駆物質であるバリン、メチオニン、イソロイシン、スレオニンの摂取を制限することにより<sup>11)</sup>、ビタミン B<sub>12</sub>依存性型ではビタミン B<sub>12</sub>大量投与と蛋白制限がおこなわれている。しかしビタミン B<sub>12</sub>不応性型では特殊アミノ酸ミルク（雪印 S-22）を中心とした食事療法のみで、治療は難しく発達障害を残す例が多い<sup>12)13)</sup>。これに対してカルニチン欠乏状態を改善するためにカルニチン投与が試みられている。この治療により発作を抑えることが可能となり、その有効性が認められている報告もある<sup>14)</sup>。

我々の経験した 1 例は、その発症が比較的遅かったこと、4 年余りの経過において発作は頻発せず、その回復も早かったこと、さらに初回発作時のアミノ酸分析において異常が認められなかったことより、診断に苦慮した。先天性代謝異常症は上記のように症状が一般的であるため、診断するのは容易とは言い難く、難治例も多い。しかし早期の適切な治療により発達障害などを防ぐことが可能である例も多いことから、その早期診断、

さらに次子に向けての出生前診断が重要である。

本例は 5 回目の入院時に、尿の GC-MS 分析によりメチルマロン酸血症と診断された。GC-MS 分析は先天性代謝異常症のスクリーニング法として、非常に有用な手段と考えられる。疑わしい症例については出来るだけ早期に検査することが望ましい。

#### ま と め

11カ月時より嘔吐、意識障害、低血糖の発作を反復し、多数の疾患を鑑別に要したが、5歳4カ月時に GC-MS 分析により、ビタミン B<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症と診断し得た 1 男児例を経験した。ビタミン B<sub>12</sub>大量療法と蛋白制限食により、以後は発作もなく良好な発育を認めた。

稿を終るにあたり、本論文を東京女子医科大学小児科学教室福山教授開講 20 周年を記念して、恩師、福山幸夫教授に献げます。

また第 1 回目のカルニチンを測定して戴きました名古屋市立大学小児科、杉山成司先生、白血球の PDH complex 活性を測定して戴きました長崎大学医学部附属原爆後障害医療研究施設異常代謝部門、小池吉子先生に深謝致します。

なお、本論文の要旨は 1985 年 10 月、第 1 回環太平洋先天性代謝異常スクリーニング会議にて発表した。

#### 文 献

- 1) Falls RE, Cederbaum SD, Blass JP et al: Ketonic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 58: 713-721, 1976
- 2) Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA et al: Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. *Arch Dis Childh* 42: 492-504, 1967
- 3) Robinson BH, Gall DG, Cutz E et al: Deficient activity of hepatic pyruvate dehydrogenase and pyruvate carboxylase in Reye's syndrome. *Pediatr Res* 11: 279-281, 1977
- 4) Coude FX, Sweetman L, Nyhan WL et al: Inhibition by propionyl-coenzyme A of N-acetyl glutamate synthetase in rat liver mitochondria. *J Clin Invest* 64: 1544-1551, 1979
- 5) Balistreri WF, Buchino JJ: Dehydration, seizures and hypoglycemia in a 4-month old child. *J Pediatr* 97: 689-694, 1980

- 6) **Romshe CA, Hilty MD, McClung HJ et al:** Amino acid pattern in Reye syndrome. Comparison with clinically similar entities. *J Pediatr* 98 : 788-790, 1981
- 7) 井上文夫, 寺田直人, 森岡義仁ほか: VB<sub>12</sub>不応性メチルマロン酸血症の1例. *日児誌* 86 : 1915-1921, 1982
- 8) **Boehmer T, Bremer J:** Propionyl carnitine. Physiological variations in vivo. *Biochim Biophys Acta* 152 : 559-567, 1968
- 9) **Pande SV, Parvin R:** Carnitine-acylcarnitine translocase catalyzes an equilibrating unidirectional transport as well. *J Biol Chem* 255 : 2994-3001, 1980
- 10) **Donato DS, Rimoldi M, Garavaglia B et al:** Propionylcarnitine excretion in propionic and methylmalonic acidurias: A cause of carnitine deficiency. *Clinica Chimica Acta* 139 : 13-21, 1984
- 11) **Nyhan WL, Fawcett N, Ando T et al:** Response to dietary therapy in B<sub>12</sub> unresponsive methylmalonic acidemia. *Pediatrics* 51 : 539-548, 1973
- 12) **Narieawa K, Saito T, Hisa S et al:** Methylmalonyl CoA mutase activity of leukocytes in variants and heterozygotes of methylmalonic acidemia. *Tohoku J Exp Med* 123 : 1-8, 1977
- 13) 多田啓也, 成沢邦明: ビタミン B<sub>12</sub>依存性メチルマロン酸血症. *治療学* 4 : 394-397, 1980
- 14) 永田憲行, 川上郁子: メチルマロン酸血症の栄養治療. *特殊ミルク情報* 8 : 10-13, 1984