

症例報告

有機酸代謝異常症 2 例の成長経過における
栄養管理の重要性についての検討吉田 彩子 石毛(和田)美夏 鈴木 潤一 齋藤 宏
浦上 達彦 高橋 昌里 麦島 秀雄

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

Courses of Growth and Nutritional Management of
Organic Acidemia: 2 Case ReportsAyako YOSHIDA, Mika ISHIGE-WADA, Junichi SUZUKI, Hiroshi SAITO,
Tatsuhiko URAKAMI, Shouri TAKAHASI and Hideo MUGISHIMA

Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine

Failure-to-thrive has been described in patients with organic acidemia who are treated using a low-protein diet. We report very different courses of growth due to dietary treatment in two cases of organic acidemia (methylmalonic acidemia [MMA] and propionic acidemia [PA]). Both patients showed early onset, but the durations from the first symptom to the diagnosis and initiation of sufficient diet therapy differed. One case (MMA) exhibited metabolic acidosis and severe hyperammonemia for 5 days and from day 7 to 11, respectively. He was diagnosed on day 13, and was then started on a protein-restricted diet without essential amino acids. He currently exhibits a serious mental development delay and is short in stature (-2.6 SD). The other case (PA) had hyperammonemia for only 12 hours on day 7 and was diagnosed on day 8 by neonatal tandem-mass screening. She was started on a sufficient protein-restricted diet with essential amino acids and adequate energy immediately after diagnosis. She has shown no mental delay or failure-to-thrive (final height, -0.3 SD). We conclude that improved growth with organic acidemia can be expected with early diagnosis and early initiation of suitable nutrition management.

Key words: methylmalonic acidemia, propionic acidemia, organic acidemia, Failure-to-thrive, Nutritional Management

メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症, 有機酸代謝異常症, 成長障害, 栄養管理

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2012; 71 (2): 123–128)

要旨 有機酸代謝異常症における成長障害について、当院における 2 症例の経過を報告する。日齢 7 に発症したメチルマロン酸血症例は診断と適切な治療の開始が遅れ、高アンモニア血症による後遺症とコントロール不良のため重度の精神発達遅滞及び成長障害を残した。経管栄養にて栄養管理を行なっているが嘔吐が強く、身長は -2.6 SD を推移している。一方、同じく日齢 7 に発症したプロピオン酸血症例は早期発見と適切な早期治療が開始された。治療基準に基づき十分な蛋白・カロリー栄養摂取が行なわれ、身長は -0.3 SD を推移している。適切な栄養管理によって有機酸代謝異常症でも良好な成長予後が期待出来ると考えられる。

はじめに

メチルマロン酸血症 (MMA) やプロピオン酸血症 (PA) などの有機酸代謝異常症は、アミノ酸の中間代謝過程の先天的な酵素異常によって中間体である有機酸が体内に

蓄積し、臓器に障害をきたす疾患である。これらの有機酸の蓄積は、経口摂取された食物蛋白質や、カロリー不足による体蛋白異化作用によるアミノ酸分解により生じる^{1,2)}。そのため慢性期治療の基本は、過剰なアミノ酸に由来する有機酸生成の予防のため、自然蛋白の摂取制限とイソロイシン (Ile)、メチオニン (Met)、バリン (Val)、スレオニン (Thr) のアミノ酸を除去した特殊治療乳の摂取、蛋白異化の亢進を防ぐための十分なカロリー摂取である³⁾。

近年、有機酸代謝異常症の存在が広く知られるようになったこと、および新生児に対する血液浄化療法などの集中治療管理の進歩によって、これらの疾患の救命率は以前に比べると改善しているが、早期新生児期に発症した例では約 35% が死亡しており、正常発育を示しているのはわずか 18% であったと報告されている⁴⁾。さらに、MMA や PA では悪心・嘔吐による経口摂取不良を来し易い⁵⁾ ことや、有機酸生成予防のための強度な蛋白制

本論文の要旨は、第 504 回日本大学医学会例会 (2011 年 5 月) において発表し、「日本大学医学雑誌」掲載論文として推薦されたものである。

受付: 2011 年 1 月 22 日, 受理: 2011 年 3 月 11 日

限とそれに伴うカロリーの摂取不足により、成長に必要な蛋白とカロリーが十分摂取できず、生存例でも成長障害(特に身長増加不良)をきたすことが多い^{3,6,7)}。生存例の長期予後では、栄養管理の困難な症例において、神経学的障害や成長障害を約40%にきたすとされている⁸⁾。

今回、当院で治療中の身長増加不良を示したMMAと、良好な身長増加を示したPAの成長経過における栄養管理に関し、文献的考察を含め報告する。

I. 症 例

症例1(MMA):9歳3ヶ月,男児,第1子

家族歴:特記すべきことなし,血族婚なし

妊娠・分娩歴:在胎38週0日,出生時体重2494g(-1.2SD),出生時身長47.0cm(-0.95SD),AFD児,頭囲31.0cm(-1.43SD),胸囲30.0cm,経膈分娩で出生した。Apgar score 8/9。

現病歴:日齢5に哺乳力低下と多呼吸を認め,NICUに入室した。日齢7に高アンモニア血症(641 μ g/dl)と代謝性アシドーシスを認め,交換輸血と腹膜透析および安息香酸ナトリウムを投与し,アンモニアの低下をはかったが,改善に5日間を有した。日齢13に尿中有機酸分析にてメチルマロン酸高値が判明し,MMA(ビタミンB₁₂不応性)と診断した。日齢22からIle, Met, Val, Thrを除去した特殊治療乳を開始されたが,必須アミノ酸を含む一般乳を用いなかった。生後3ヶ月に体重が2386gと体重増加不良を認め,皮膚のびらんが強く,コントロール困難なため当院に転院した。

来院時現症(生後3ヶ月):体重2386g(-5.0SD),身長45.2cm(-7.4SD),頭囲34.2cm(-3.3SD)。全身状態不良,大泉門平坦で開大なし,眼瞼結膜貧血あり,眼球結膜黄染なし,全身皮膚にびらんあり,皮膚に黄染なし,ツルゴール低下あり,頭髮の粗造あり,鞍鼻なし,眼瞼下垂なし,耳介低位なし,胸肺野に異常音なし,腹部は平坦,軟で肝を1横指触知する。肛門周囲びらんあり。定頸なし。引き起こし反射なし。

来院時検査所見(生後3ヶ月):Hb 9.1g/dl, Ht 27.4%と貧血を認め,AST 109U/l, ALT 104U/l, LDH 354U/l, BUN 21.4mg/dlと上昇を認め,異化の亢進状態であった。NH₃ 105 μ g/dl(乳児期の正常値<135 μ g/dl)。血液ガス検査(静脈血)はpH 7.452, HCO₃⁻ 20.3mmol/l, BE -3.0mmol/l, AG 16.3mEq/lとアシドーシスを認めず,電解質にも異常を認めなかった。尿中メチルマロン酸は455.7 μ g/mg・Creと高値であった。また,血中亜鉛の低下はなく,血中アミノ酸分析ではIle, Met, Val, Thrの低値を示し,必須アミノ酸の不足が考えられた。

入院後経過(Fig. 1):生後3ヶ月までは他院にて管理されIle, Met, Val, Thrを除去した特殊治療乳(S-10)のみで経過をみられており,摂取カロリーは192.9kcal/日と不足していた。当院入院後,特殊治療乳(S-10)に加え,適

切な必須アミノ酸補充のため一般乳を用い,自然蛋白を1.0~1.5g/kg/日,総蛋白を2.0~2.2g/kg/日とし,年齢相当のカロリーを摂取させた。その後,顕著な身長・体重の増加がみられた。しかし感冒を繰り返し,高アンモニア血症とBUNの高値を来したため,過剰なアミノ酸に由来する有機酸生成を抑制するため総蛋白を減量した。さらに,悪心・嘔吐が強く,経口での哺乳が困難となり,身長・体重の増加は一時的に横ばいとなった。1歳6ヶ月時に経管栄養を開始し,制限下での必要蛋白および十分なカロリーを目標値どおり摂取することが可能となった。再び身長・体重の増加がみられたが,頻回な嘔吐や感冒などにより必要蛋白とカロリーが摂取出来ない事も多かった。成長とともに感冒等の感染症は減少し,現在は身長増加の改善を認めたが-2.6SDを推移している。

また,成長に関与するホルモンについては9歳3ヶ月時点でTSH 3.14 μ U/ml, F-T3 3.01ng/dl, F-T4 1.17pg/ml, IGF-1 114ng/dl(9から10歳の正常値87~405ng/dl)と低下はみられず,骨年齢は暦年齢9歳3ヶ月時点で7歳3ヶ月と遅延を認めた。

症例2(PA):3歳8ヶ月,女児,第1子

家族歴:特記すべきことなし,血族婚なし

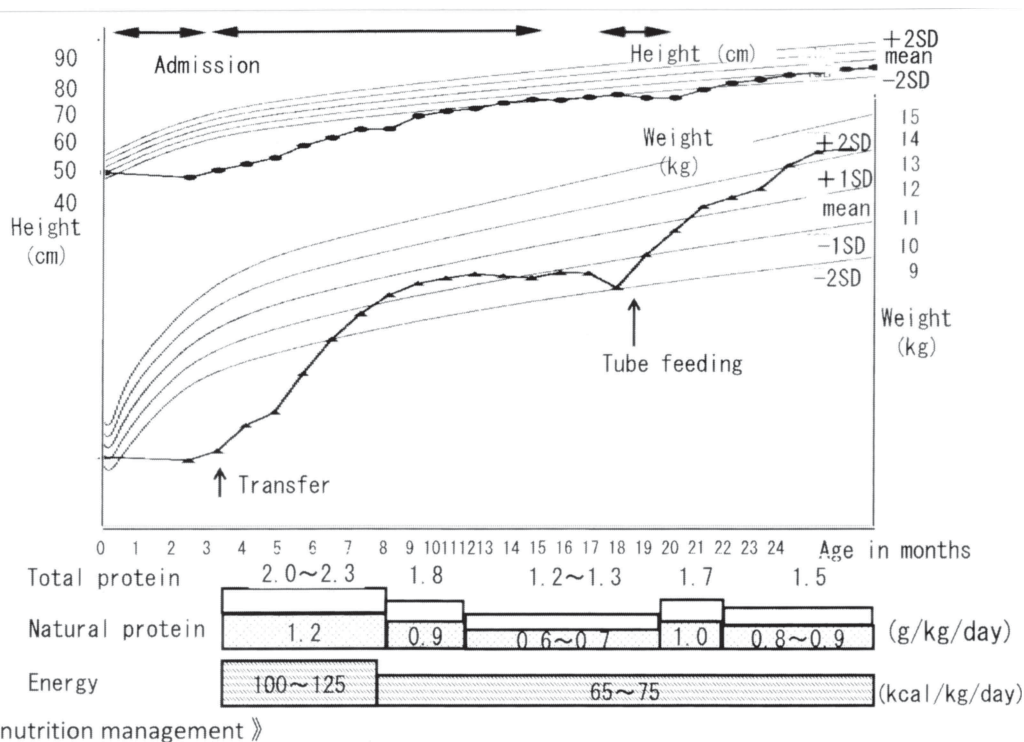
妊娠・分娩歴:在胎40週1日,出生時体重2856g(-0.36SD),出生時身長49.1cm(+0.33SD),AFD児,頭囲32.2cm(-0.5SD),胸囲30.0cm,経膈分娩で出生した。Apgar score 8/9。

現病歴:日齢1より初期嘔吐と軽度の哺乳不良を認めていた。日齢7より急速に哺乳不良の悪化,活気不良,振戦の増強,高アンモニア血症(322 μ g/dl)を認め,NICUに入室した。日齢5に行った新生児タンデムマス・スクリーニング検査(後述)データにて遊離カルニチンは12.85nmol/ml(日齢2~7日の基準値14.9 \pm 3.0nmol/l)と軽度低下を示しており,C3 18.3nmol/ml(Cut off値<3.5),C3/C2比1.15(Cut off値<0.25)と上昇を認めた。これにより,MMA又はPAが強く疑われたため,NICU入室直後より禁乳,高濃度糖輸液,ビタミン大量療法,L-カルニチン内服を行ない,日齢8に尿有機酸分析にて3-ヒドロキシプロピオン酸の上昇,メチルマロン酸正常を示し,PAと臨床診断され,日齢9に当院に転院した。

来院時現症(日齢9):体重2764g(-0.59SD),身長49.0cm(+0.3SD),頭囲34.0cm(+0.6SD)。全身状態やや不良,大泉門平坦で開大なし,眼瞼結膜貧血なし,眼球結膜黄染あり,皮膚に黄染・びらんなし,ツルゴール低下なし,頭髮正常,鞍鼻なし,眼瞼下垂なし,耳介低位なし,胸肺野に異常音なし,腹部は平坦,軟。筋緊張やや低下あり。引き起こし反射なし。易刺激性あり,Moro反射左右対称,把握反射正常,Babinski陽性。

来院時検査所見(日齢9):AST 41U/l, ALT 24U/l,

A. 0–24 months



B. 0–9 year

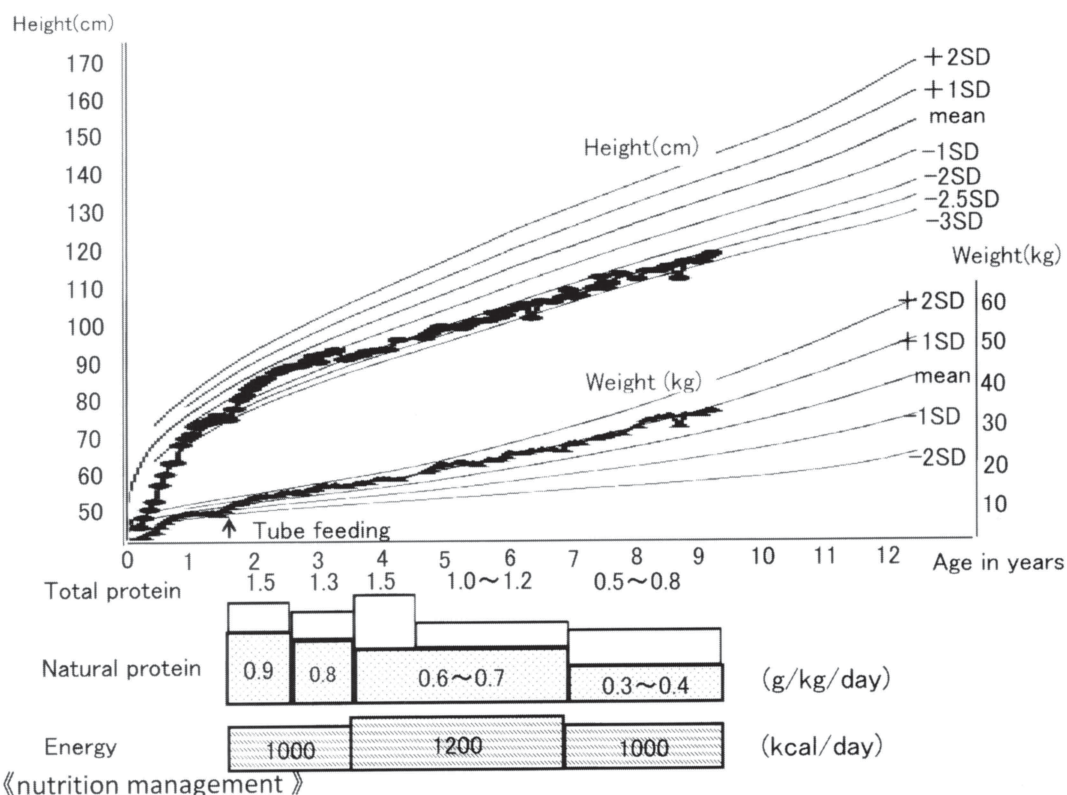


Fig. 1 The growth chart and nutrition management of case 1 (MMA)

Growth chart in body weight () and height () compared with normal Japanese male (A: 0–24 months, B: 0–9 years). Total protein means natural protein of formula with synthetic amino acid mixture except for Ile, Met, Val and Thr.

Growth curves were significantly improved after provided with adequate protein and energy and started tube feeding. But his final height was more than 2SD below.

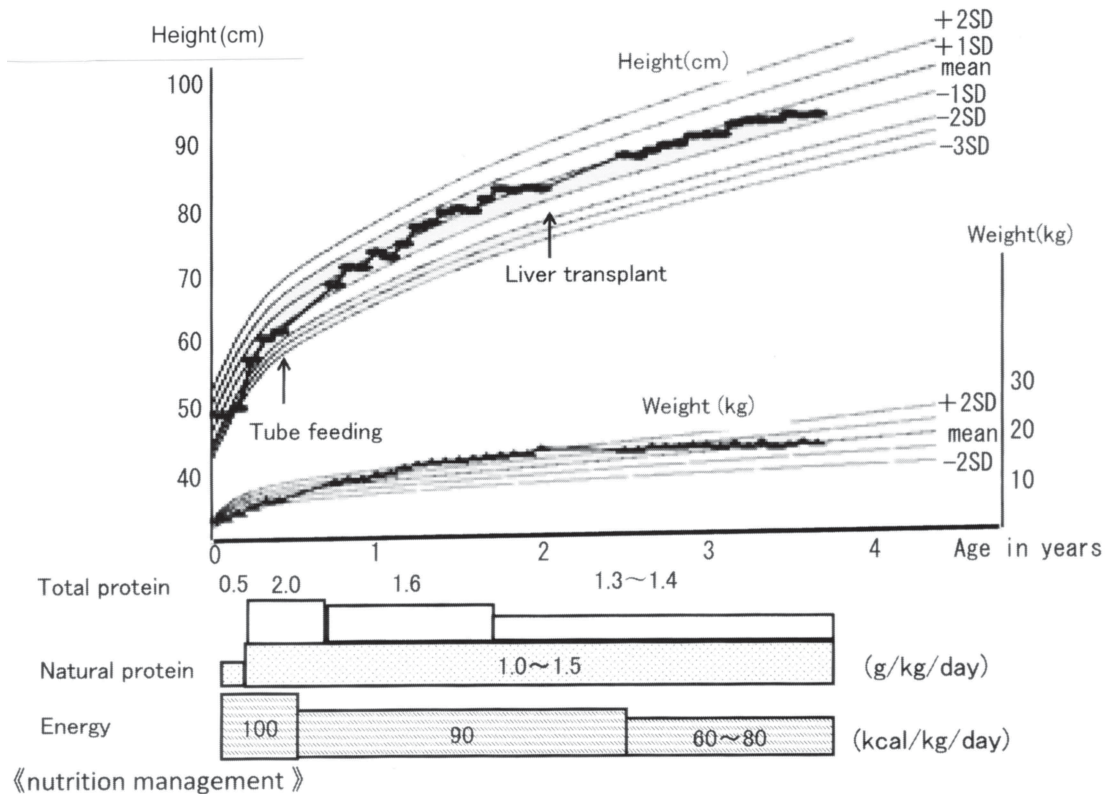


Fig. 2 The growth chart and nutrition management of case 2 (PA)

Growth chart in body weight () and height () compared with normal Japanese female (0–4 years). Total protein means natural protein of breast milk and/or formula with synthetic amino acid mixture except for Ile, Met, Val, Thr and Gly.

Growth curves were improved after started tube feeding and her height was within the normal range.

LDH 477 U/l, BUN 2.4 mg/dl と LDH の若干の上昇を認めるが, 異化の亢進は認めなかった. NH_3 134 $\mu\text{g/dl}$ (新生児期の正常値 < 186.4 $\mu\text{g/dl}$). 血液ガス検査 (静脈血) は pH 7.397, HCO_3^- 20.7 mmol/l, BE -3.2 mmol/l, AG 15.3 mEq/l とアシドーシスを認めず, 電解質にも異常を認めなかった. L-カルニチンを使用したため, 遊離カルニチンは 39.3 nmol/ml (日齢 8~28 の基準値 27.6 ± 9.7 nmol/l) と改善していたが, C3 88.0 nmol/ml, C3/C2 比 5.77 と更なる上昇を認めた.

入院後経過 (Fig. 2): 診断早期より高濃度糖輸液による補液にて蛋白同化をはかり, L-カルニチン投与により蓄積した有機酸の排出を促し, 低カルニチンを補正した. ビタミン B₁₂ 反応性メチルマロン酸血症をはじめとするビタミン反応性有機酸代謝異常症を考慮し, 診断確定まで各種ビタミンの大量投与を行なったが, PA の診断後中止した. 急性期を脱し, 経口摂取が可能になった時点で, 母乳による自然蛋白摂取を少量から開始し, Ile, Met, Val, Thr, グリシン (Gly) を除去した特殊治療乳 (S-22) と, 必須アミノ酸を含む母乳又は一般乳をともに用いた. 自然蛋白を 1.0~1.5 g/kg/日, 総蛋白を生後から 12 ヶ月までは 2.0~2.2 g/kg/日, 1 歳からは 1.5~2.0 g/kg/日と年齢に応じた自然蛋白と総蛋白, および年齢相当のカロリーを摂取させた. 徐々に悪心・嘔吐が強くなり十分量のミルクを経口摂取出来なくなったため, 5 ヶ月

時点で経管栄養を開始した. 2 歳 0 ヶ月時点で発達も良好であり, 今後の重篤な代謝性アシドーシス発作を回避し, QOL の向上を目的に母をドナーに生体肝移植が行われた. 現在は, 軽度の悪心はあるものの, 嘔吐はなくなり, 日中はほぼ全量の食事とミルクを経口摂取可能で, 夜間の経管栄養と合わせ必要栄養量を過不足なく摂取出来ている. 身長増加は, 安定期より順調で, 現在は -0.3 SD と良好な経過を示している.

また, 成長に関与するホルモンについては 2 歳 8 ヶ月時点で TSH 2.50 $\mu\text{U/ml}$, F-T3 3.73 ng/dl, F-T4 1.14 pg/ml, IGF-1 96 ng/dl (1 から 2 歳の正常値 37~229 ng/dl) と低下はみられず, 骨年齢は暦年齢 2 歳 8 ヶ月時点で 2 歳 9 ヶ月と年齢相当であった.

この 2 症例の相違点を示す (Table 1), 症例 2 は新生児タンデムマス・スクリーニングにより症例 1 に比べ, 早期診断が可能であった. そのため, 早期より高濃度糖輸液等の適切な急性期治療が開始され, 発症時のアンモニア値は低く, 高アンモニア血症の持続時間は短時間であった. 年齢相当の自然蛋白, 総蛋白, カロリー摂取による食事療法も早期より開始出来, また経管栄養の開始も早かった. 症例 1 は低身長と肥満を認め, 重度の発達遅滞を残したことにより適切な管理が困難であった. 症例 2 に関しては, 身長・体重・精神運動発達に明らかな遅れを認めていない.

Table 1 Differences between the case 1 and the case 2

	Case 1	Case 2
Onset	7 days old	7 days old
Age of clinical diagnosis	13 days old	8 days old
NH ₃ at the time of onset (duration)	641 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (5 days)	322 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (half day)
Start of dietary therapy	3 months old (0–3 months: insufficiency of essential amino acids)	15 days old
Start of tube feeding	1 years 8 months old	5 months old
Final Height	-2.6 SD (9y3m)	-0.3 SD (3y3m)
Final weight	+0.9 SD (9y3m)	+0.2 SD (3y3m)
Physique index	BMI 26.6 (9y3m)	Kaup 15.9 (3y3m)
Development	Walking with support. no word	No delay
Development quotient (DQ)	16.8 (3y1m)	91 (3y3m)

II. 考 案

有機酸代謝異常症は、Ile, Met, Val, Thr, 奇数鎖脂肪酸, コレステロールの中間代謝過程の先天的な酵素異常によって中間体である有機酸が体内に蓄積し, 障害をきたす疾患である⁹⁾。このうち, MMA はメチルマロニル CoA ムターゼの障害またはビタミン B₁₂ 代謝障害によりメチルマロン酸が体内に蓄積することで起こり, PA はプロピオニル CoA カルボキシラーゼの障害によりプロピオン酸が体内に蓄積されることで生じる。これらの有機酸の蓄積は, 経口摂取された食物蛋白質や, カロリー不足による体蛋白異化作用によるアミノ酸分解により生じる^{1,2)}。急性期には, 高アンモニア血症や代謝性アシドーシスなどに対する速やかな治療の開始が重要である^{8,10)}。

有機酸代謝異常症は非常に稀な疾患ではあるが, その存在が広く知られるようになり, またガスクロマトグラフィやタンデムマス質量分析計(タンデムマス)などの診断技術の進歩により, MMA も PA も発症頻度は増加傾向にある。1990 年から 1999 年の全国調査においては, MMA 3.88 名 / 100 万人, PA 1.35 名 / 100 万人の発症率であった¹¹⁾。

わが国では先天性代謝異常等による障害を予防するために, アミノ酸代謝異常症などを対象に 1997 年より新生児マス・スクリーニング(NBS)事業が行なわれているが, 最近ではタンデムマスが NBS に導入されつつある。この方法により, MMA や PA を含めた一部の有機酸代謝異常症もスクリーニングできるようになり¹²⁾, 新生児期に NBS で発見し, 発症前からの早期治療やストレス

時の適切な対応によって, 発症を予防し予後を改善出来ると考えられている^{4,13)}。この新生児タンデムマス・スクリーニングのパイロットスタディによる両疾患の発見率は, MMA 1 名 / 8 万人, 重症型 PA 1 名 / 40 万人であった¹⁴⁾。これは前述した全国調査による自然発症率より高く, 発症後に正確な診断に至らず適切な治療を受けられないまま死亡し, 脳症や突然死として扱われている例も多く存在していると考えられる。

MMA と PA の慢性期治療の基本は, 過剰なアミノ酸に由来する有機酸生成の予防のための自然蛋白の摂取制限と, 本症で利用が障害されている Ile, Met, Val, Thr のアミノ酸を除いたアミノ酸を含む特殊治療乳の摂取, 蛋白異化の亢進を防ぐための十分なカロリー摂取である³⁾。この栄養管理が適切に行なわれないと, 成長障害をきたすと報告されている⁸⁾。

成長障害に関しては, Van der Meer らは, 生後 1 カ月未満発症の early onset PA では, 生後 3~6 ヶ月発症の late onset PA と比較して死亡率に差がないにもかかわらず成長障害が強く, 特に身長における成長障害が強いと述べ, これは生後 1 ヶ月未満の摂取蛋白制限が厳しいためと考察している⁶⁾。Kathryn らは PA に対し, 嘔気・嘔吐による経口摂取困難に対して早期経管栄養を行うことにより, 身長・体重ともに改善したと報告している⁷⁾。

今回の MMA 症例においては生後 3 ヶ月まで Ile, Met, Val, Thr を除去した特殊治療乳のみを与えられており, 必須アミノ酸の不足が見られていたが, 適切な自然蛋白と総蛋白, カロリーの摂取開始後は顕著な身長・体重の増加がみられた。しかし, 感冒を繰り返し, 十分量の経口哺乳が困難となり, 身長・体重の増加は一時横ばいと

なった。その後の経管栄養開始により十分な栄養管理が可能となった後は、再び身長・体重の増加の改善がみられた。

わが国の MMA と PA の慢性期の治療指針では、必要な自然蛋白質は一般育児用ミルクや母乳を用い、0.5 g/kg/日から開始し、1.0~1.5 g/kg/日を目標に漸増する。更に、Ile, Met, Val, Thr 除去ミルクを併用し、総蛋白摂取量を乳児期 2.0~2.2 g/kg/日、幼児期 1.5~2.0 g/kg/日、学童期以降 1.0~1.2 g/kg/日摂取できるようにするとされている¹⁴⁾。これにより総蛋白としては年齢相応の摂取量となる。今回の PA 症例においては、おおよそこの治療方針に添う事が可能であった。

MMA と PA は同じ Ile, Met, Val, Thr のアミノ酸代謝経路の酵素欠損による疾患であり、その病態や治療指針は酷似しているが、蓄積物の相違により合併症は異なり、PA では心筋障害、MMA では腎機能障害をきたしやすい。MMA の腎機能障害は成長を含む長期的予後を左右する重要な合併症である¹⁾が、これは晩期に出現するものであり、本症例においては明らかな腎機能障害が出現する以前の幼児期においてもすでに成長や発達の相違が明らかである。また、16 例の MMA と PA に対しての検討において、摂取カロリーと蛋白制限を緩和したところ両者ともに 6 カ月後の身長・体重が改善され、MMA と PA の病態の違いよりも栄養管理が身長・体重の改善に影響を与えるとされており³⁾、本症例の MMA の成長障害は、PA と MMA の病態の相違ではなく、早期診断と適切な栄養管理の開始時期の相違に由来するものと考えられる。

以上より、十分なカロリー摂取のみならず、許容範囲内でかつ十分量の総蛋白、自然蛋白の摂取の両者による栄養管理が、有機酸代謝異常症の成長改善に重要であると考えられた。

結 語

経管栄養を含めた適切な栄養管理を早期より行なうことで良好な身長増加を得た PA と、栄養管理不良であったため、身長予後が不良であった MMA を経験した。

乳児期早期に適切な栄養管理を行なう事が生涯の成

長・発達に重要であると考えられ、そのためには、新生児タンデムマス・スクリーニング導入による早期発見・早期治療開始が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Friederike Hörster, Georg F. Hoffmann. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria—recent advances and new challenges. *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 1071–1074.
- 2) William R. Wikoff, Jon A. Gangoit, Bruce A. Barshop, et al. Metabolomics Identifies Perturbations in Human Disorders of Propionate Metabolism. *Clinical Chemistry* 2007; **53**: 2169–2176.
- 3) Yannicelli S, Acosta PB, Velazquez A, et al. Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. *Mol Genet Metab* 2003; **80**: 181–188.
- 4) 長谷川有紀, 山口清次. 有機酸・脂肪酸代謝異常症発症形態と予後. *小児科診療*, 2006; **11**: 1661–1666.
- 5) 高柳正樹. 低タンパク食療法. *小児内科*, 2001; **33**: 939–943.
- 6) van der Meer SB, Poggi F, Spada M, et al. Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1996; **155**: 205–210.
- 7) Kathryn N, Mark S, Yasodha R, et al. Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management. *J Pediatr* 1995; **126**: 916–922.
- 8) H. Ogier de Daulny, J. F. Benoist, O. Rigal, et al. Methylmalonic and propionic acidemias: Management and outcome. *J Inher Metab Dis* 2005; **28**: 415–423.
- 9) Margretta R Seashore. The Organic Acidemias: An Overview. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *Gene Reviews* [Internet]. University of Washington, Seattle: 1993–2001.
- 10) Kimberly A. Chapman, Andrea Gropman, Erin MacLeod, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2011; **24**: 1–10.
- 11) 高柳正樹, 村山 圭, 長坂博範, 他. 先天性有機酸代謝異常症全国調査 (1990–1999). *日本マス・スクリーニング学会誌*, 2009; **19**: 243–248.
- 12) 山口清次. 有機酸代謝異常スクリーニング その意義. *小児内科*, 2004; **36**: 1943–1947.
- 13) Bridget Wilcken, Veronica Wiley, Judith Hammond, et al. Screening Newborns for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2304–2312.
- 14) 特殊ミルク共同安全開発委員会. タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. *特殊ミルク情報*, 2006; **42**: 3–10.