

- Yam GH, Zuber C, Roth J. 2005. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J* 19:12-18.
- Zhang XK, Elbin CS, Chuang WL, Cooper SK, Marashio CA, Beauregard C, Keutzer JM. 2008. Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 54:1725-1728.
- Zhao H, Grabowski GA. 2002. Gaucher disease: Perspectives on a prototype lysosomal disease. *Cell Mol Life Sci* 59:694-707.
- Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, Naylor EW. 1995. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: Neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res* 37:675-678.

## 幼児期に繰り返す嘔吐発作で発症したメチルマロン酸血症の同胞例

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野<sup>1</sup>、島根大学医学部小児科<sup>2</sup>、東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野<sup>3</sup>

栗野 宏之<sup>1)</sup> 八木麻理子<sup>1)</sup> 起塚 庸<sup>1)</sup> 小林 弘典<sup>2)</sup>  
長谷川有紀<sup>2)</sup> 山口 清次<sup>2)</sup> 坂本 修<sup>3)</sup> 大浦 敏博<sup>3)</sup>  
竹島 泰弘<sup>1)</sup> 松尾 雅文<sup>1)</sup>

### 要 旨

乳児期に全く症状を認めず、幼児期に繰り返す嘔吐発作、意識障害で発症したメチルマロン酸血症(以下 MMA)の同胞例を経験した。妹は1歳時より嘔吐発作を繰り返しており、3回目の嘔吐発作時に尿有機酸分析を行い MMA と診断された。姉は3歳時より嘔吐発作を繰り返し、周期性嘔吐症として経過観察されていたが、妹が MMA と診断されたことを契機に精査を行い化学的に MMA と診断された。さらに、メチルマロニル CoA ムターゼ遺伝子解析にて、p.G380E/p.G648D の複合ヘテロ接合変異を同定した。感染等のストレス時に嘔吐発作を繰り返す症例の中には、診断に至っていない MMA 例が潜在している可能性がある。

キーワード：メチルマロン酸血症、嘔吐発作、メチルマロニル CoA ムターゼ遺伝子

### はじめに

メチルマロン酸血症(methylmalonic acidemia: 以下 MMA)はメチルマロニル CoA ムターゼ活性の低下により体内にメチルマロン酸を中心とする有機酸が蓄積する遺伝性疾患である。MMA は新生児期より嘔吐、体重増加不良、筋緊張低下、昏睡などの症状で発症することが多いとされている。しかし、近年タンデム質量分析などの検査が普及してきたことにより、感染や飢餓などを契機に間欠的に代謝性アシドーシスなどの発作を呈する軽症例の存在が明らかにされつつある。我々は乳児期には異常を認めず、幼児期より嘔吐発作を繰り返した MMA の同胞例を経験したので報告する。

### 症 例

症例1: 1歳8か月、女児、第3子

主訴: 意識障害、嘔吐

周産期歴: 39週3日、3,316gにて仮死なく出生。

既往歴: 1歳0か月時、1歳7か月時に意識障害を伴う嘔吐発作のため入院加療を要した。いずれも2~3日の輸液で軽快した。

家族歴: 長姉(6歳)が周期性嘔吐症

現病歴: 200X年12月31日より咳嗽、不機嫌を認

め、翌年1月1日より食欲低下、1月2日に嘔吐を繰り返すようになったため近医受診した。内服処方を受け一旦帰宅したが、その後もぐったりとしていたため1月3日にA病院受診。受診時、意識障害(JCSIII-300)があり、血液検査にて低血糖、代謝性アシドーシスを認めたため入院となった。

入院時現症: 身長79.0cm (-0.8SD)、体重10.6kg (+0.1SD)と身体発育に異常を認めなかった。心音、整、心雑音なし。肺にラ音を聴取した。腹部は平坦、軟であり肝脾腫は認めなかった。

入院時検査所見(表1): WBC (23,380/ $\mu$ L)、CRP (3.7mg/dl)の上昇を認めた。血液ガス検査(静脈血)にて pH7.183、BE-19.7mmol/L、 $\text{HCO}_3^-$  6.7mmol/Lと代謝性アシドーシスを認めた。また高アンモニア血症(162 $\mu$ g/dl)、低血糖(30mg/dl台)、BUN異常高値(39mg/dl)も認めた。尿検査ではケトン(3+)であった。髄液検査に異常を認めなかった。

入院後の経過: 入院後、低血糖、代謝性アシドーシスに対し、20%ブドウ糖投与、重炭酸ナトリウムによる補正を行ったところ低血糖、代謝性アシドーシスの改善を認めた。輸液による加療を継続したところ、意識障害は徐々に改善し、同日中にJCSII-20、翌1月4日には意識は清明となった。意識障害の原因検索のため頭部MRI、脳波検査施行したが、器質的疾患や脳炎、脳症等を疑わせる所見を認めなかった。後遺症は認めず、1月7日に軽快退院となった。

既往歴、急性期の低血糖、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症から代謝異常症を疑い、発作時検体を

(平成21年6月5日受付)(平成22年1月13日受理)

別刷請求先: (〒650-0017) 神戸市中央区楠町7-5-1

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野  
八木麻理子

E-mail: myagi@med.kobe-u.ac.jp

表1 症例1 入院時(発作時)検査所見

〔静脈血ガス〕		〔血液生化学〕	
pH	7.183	TP	6.3 g/dL
PCO <sub>2</sub>	17.9 mmHg	Alb	4.1 g/dL
B.E.	43.2 mmol/L	AST	43 IU/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	6.7 mmol/L	ALT	16 IU/L
〔血液一般〕		LDH	338 IU/L
WBC	23,380 /μL	T.Bil	0.3 mg/dL
RBC	355 万 /μL	BUN	39 mg/dL
Hb	9.8 g/dL	Cre	0.45 mg/dL
Ht	30.8 %	Glu	30 台 mg/dL
Pt	32.6 万 /μl	Na	132 mEq/L
〔血清〕		K	5.4 mEq/L
CRP	3.7 mg/dL	Cl	100 mEq/L
〔尿一般〕(輸液開始後)		Ca	8.1 mg/dL
比重	1.019	アンモニア	162 μg/dL
潜血	(-)	〔髄液検査〕	
タンパク	(-)	細胞数	1/3
糖	(3+)	タンパク	15 mg/dL
ケトン	(3+)	糖	185 mg/dL

用いて尿有機酸分析を行った。その結果、メチルマロン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸の著明な排泄増加、乳酸・ピルビン酸の排泄増加、およびケトーシスの存在を示す3-ヒドロキシ酪酸やアセト酢酸の著明な排泄増加を認め(図1(a))、MMAと化学診断した。

退院後、非発作時に行った尿有機酸分析では、メチルマロン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸の排泄増加を認めたが、アシドーシスやケトーシスを示す代謝産物は認めなかった(図1(b))。また、濾紙血を用いたタンデム質量分析ではプロピオニルカルニチン(C3)/アシルカルニチン(C2)比0.35(カットオフ値0.22)、プロピオニルカルニチン7.74μM(カットオフ値5.25)と上昇あり、MMAに特徴的な所見を認めた(表2)。

状態が回復した後、ビタミンB12に対する反応性の有無を検討するために、ビタミンB12(一般名:コバミド、商品名:ハイコパール)投与前後の尿有機酸分析を行った。その結果、メチルマロン酸、メチルクエン酸の排泄の減少を認めた(表3)。しかし、ビタミンB12投与前のメチルマロン酸排泄量が13,814.4μmol/mol・Creatinineと著明高値であり、ビタミンB12投与後も4,628.3μmol/mol・Creatinineと1,000を下回っていないことから、ビタミンB12に対してある程度の反応はあるものの、その効果は乏しく、ビタミンB12非依存型MMAと考えられた。

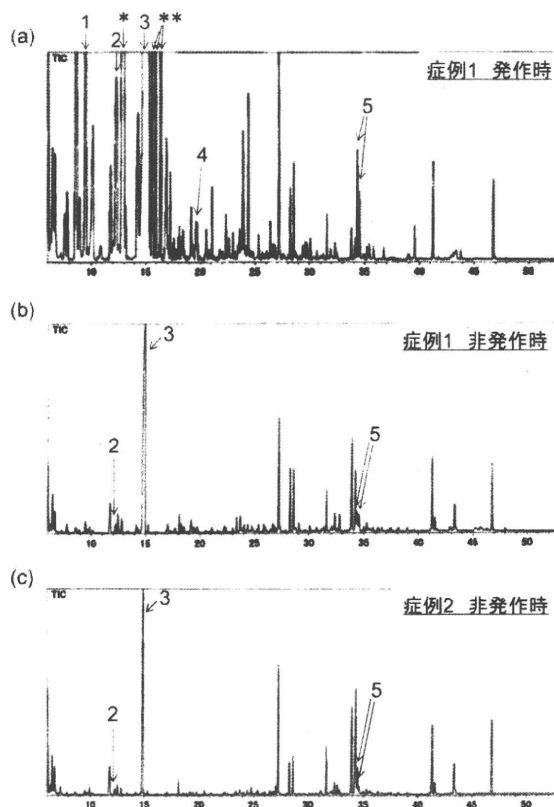


図1 尿有機酸分析

(a) 症例1, 発作時

1) 乳酸, 2) 3-ヒドロキシプロピオン酸, 3) メチルマロン酸, 4) プロピオニルグリシン, 5) メチルクエン酸などの著明な排泄増加を認める。また、ケトーシスを示す、3-ヒドロキシ酪酸(\*), アセト酢酸(\*\*)の著明な排泄増加を認める。

(b) 症例1, 非発作時

2) 3-ヒドロキシプロピオン酸, 3) メチルマロン酸, 5) メチルクエン酸の排泄増加を認める。

(c) 症例2, 非発作時

2) 3-ヒドロキシプロピオン酸, 3) メチルマロン酸, 5) メチルクエン酸の排泄増加を認める。

表2 タンデム質量分析

	症例1 (非発作時)	症例2 (非発作時)	カットオフ値
C3 (μM)	7.74	7.98	< 5.25
C3/C2 比	0.35	0.46	< 0.22
C0 (μM)	23.45	18.23	10 ~ 60

C3: プロピオニルカルニチン

C2: アセチルカルニチン

C0: 遊離カルニチン

MMAと診断後、食事療法によるタンパク摂取制限は行わず、カルニチン内服を開始したところ、嘔吐発作なく経過している。

表3 ビタミンB12投与前後の尿有機酸分析

	投与前	投与後
メチルマロン酸	13814.4	4628.3
メチルクエン酸-1	73.1	46.2
メチルクエン酸-2	54.1	31.7

(単位:  $\mu\text{mol}/\text{mol} \cdot \text{Creatinine}$ )

症例2: 6歳1か月, 女児, 第1子

主訴: 嘔吐発作の精査

周産期歴: 36週5日, 2,216g, 常位胎盤早期剝離のため緊急帝王切開にて出生。仮死は認めず, その後の発達も順調であった。

既往歴: 3歳0か月時より嘔吐発作を6回繰り返して入院や外来での治療を要した。毎回, 輸液のみで軽快し周期性嘔吐症と診断されていた。

家族歴: 妹(症例1)がMMA

現病歴: 6歳1か月時, 妹がMMAと診断された。3歳時より入院の上, 持続点滴を必要とする嘔吐発作を繰り返し認めていたため, 同疾患を疑い精査を行った。

身体所見: 身長117.7cm (+0.9SD), 体重19.3kg (-0.1SD)。心音・肺音に異常認めず, 腹部所見も異常を認めなかった。

検査所見: 尿有機酸分析ではメチルマロン酸, メチルクエン酸, 3-ヒドロキシプロピオン酸の排泄増加を認め(図1(c)), MMAと化学診断した。濾紙血を用いたタンデム質量分析においても, プロピオニルカルニチン/アシルカルニチン比0.46, プロピオニルカルニチン7.98 $\mu\text{M}$ と上昇しており, MMAに特徴的な所見を認めた(表2)。

遺伝子解析結果: 症例1において, ビタミンB12非依存型MMAと診断したことから, メチルマロニルCoAムターゼ異常症を疑いメチルマロニルCoAムターゼ遺伝子解析を行った。その結果, 症例1, 2のいずれにもc.1139G>A (p.G380E)とc.1943G>A (p.G648D)の複合ヘテロ接合変異を同定し, メチルマロニルCoAムターゼ異常症によるMMAと診断した。また両親の解析も行ったところ, 父にはc.1139G>A (p.G380E)のヘテロ接合変異を, 母にはc.1943G>A (p.G648D)のヘテロ接合変異をそれぞれ同定し, 両親は保因者であった。

## 考 察

MMAはメチルマロニルCoAムターゼ活性の異常により発症する遺伝性疾患であり, アポ酵素であるメチルマロニルCoAムターゼ異常症と, メチルマロニルCoAムターゼの補酵素であるビタミンB12の代謝異常症に分類される。さらに, メチルマロニルCoAム

ターゼ異常症は, ムターゼ活性を認めない完全欠損症( $\text{mut}^0$ )と, ムターゼ活性がある程度残存している部分欠損症( $\text{mut}^-$ )とに細分される。臨床病型としては, 新生児・乳児期早期から急激な経過で発症し, 死亡率が高く神経学的予後が不良である重症型と, 乳幼児期以降に発症する軽症型に分類され,  $\text{mut}^0$ の多くは重症型であり,  $\text{mut}^-$ は軽症型である<sup>1)2)</sup>。近年, 「普段は正常だが, 感染や飢餓などの際に間欠的に代謝不全に陥り, 急性脳症様症状をきたした例」や, 「繰り返す嘔吐発作を契機に診断された例」が報告されており, 軽症型MMAは多彩な症状を呈することが明らかにされつつある<sup>3)~6)</sup>。

本邦におけるMMAの頻度は, これまで約1/20万人と考えられていたが, 濾紙血を用いたタンデム質量分析によるマススクリーニングの結果から, 約1/9.6万人であるとの報告がなされている<sup>7)</sup>。これは無症状で経過している例, あるいは急性脳症や周期性嘔吐症として加療され, MMAの診断に至っていない例が潜在する可能性を示唆している。症例1では, 意識障害を伴う嘔吐発作を3回繰り返していたが, 初めの2回の発作では診断に至らなかった。また症例2も, 3歳から嘔吐発作を繰り返していたが, 周期性嘔吐症として加療されており, 妹がMMAと診断されたことを契機としてMMAの診断に至った。繰り返す嘔吐発作を認めた場合は, MMAなどの代謝異常症を鑑別診断に入れて, 血糖, アンモニア, 血液ガスを測定し, さらにタンデム質量分析や尿有機酸分析を行うことが診断するうえで重要である。また, 自験例では, 診断確定後, カルニチン内服や長期間の飢餓を避けるなどの生活指導を行うことによって, 嘔吐発作は認めていない。診断を確定することによって, カルニチン内服や感染などのストレス時の適切な処置を行い, 代謝不全の発症あるいは増悪の予防が可能であった。

MMA症例の中には, ビタミンB12代謝異常症のみならず, メチルマロニルCoAムターゼ異常症であっても, その補酵素であるビタミンB12に対して反応性を示す場合がある<sup>8)9)</sup>。自験例(症例1)においてビタミンB12への反応性を評価したところ, ビタミンB12投与によって尿中メチルマロン酸濃度は13814.4 $\mu\text{mol}/\text{mmol} \cdot \text{Creatinine}$ から4628.3 $\mu\text{mol}/\text{mmol} \cdot \text{Creatinine}$ へと低下した。

これまで, ビタミンB12投与によってメチルマロン酸濃度が1,000 $\mu\text{mol}/\text{mmol} \cdot \text{Creatinine}$ 以下に低下した場合や, 50%以上低下した場合などに, ビタミンB12に対する反応性があるとされてきた。しかしながら, これらの基準では真の反応を反映しているかどうか判断できないという議論もあり, 現時点では, MMAにおけるビタミンB12への反応性に関する定義はま

だ確立されていない。また、メチルマロン酸濃度が10,000 $\mu$ mol/mmol・Creatinine以上を呈しするMMA患者では、ビタミンB12への反応性を認める例は非常にまれではあるという報告もある<sup>10)</sup>。これらの報告を基に症例1におけるビタミンB12への反応性について検討した結果、投与前の尿中メチルマロン酸濃度が10,000 $\mu$ mol/mmol・Creatinine以上の著明高値であり、投与後も1,000 $\mu$ mol/mmol・Creatinineを下回らないことから、ビタミンB12に対してある程度の反応性はあるものの、臨床的にはその効果は乏しいと考えた。

メチルマロニルCoAムターゼはメチルマロニルCoAムターゼ遺伝子によりコードされている。この遺伝子は6p21に存在し、13のエクソンからなる。MMAの原因となる変異は、これまで100以上も同定されており、本症例で認めたc.1943G>A (p.G648D)変異は本邦における複数の家系で同定されている。このc.1943G>A (p.G648D)変異をヘテロ接合変異でもつ患者は、mut<sup>-</sup>と報告されており、本症例の臨床症状と一致する<sup>11)</sup>。一方、c.1139G>A (p.G380E)は現在まで報告のない新規の変異である。メチルマロニルCoAムターゼは2つのサブユニットからなり、各サブユニットは基質の結合部位である $\beta/\alpha$ barrelと、ビタミンB12結合部位の2つのドメインをもつ。p.G380EはN末端の $\beta/\alpha$ barrelドメインに位置するミスセンス変異であるが、この近傍には $\beta/\alpha$ ドメインの構造を変化させると考えられているp.A377Eというミスセンス変異が存在する<sup>12)</sup>。またp.A377Eを保有するMMA患者の表現型はmut<sup>0</sup>となることが報告されている<sup>13)</sup>。これらのことよりp.G380E変異は $\beta/\alpha$ ドメインの構造の変化に関与し、疾患の原因となる酵素活性低下をきたす変異であると結論した。

謝辞 本研究は厚生労働省科学研究費補助金を受けて行った。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) 松原洋一. メチルマロン酸血症. 日本臨床 別冊 先天異常症候群辞典 (上). 2001: 97—99.
- 2) 大竹 明. 先天性代謝異常症. 小児内科 2003: 35: 367—372.
- 3) 四本由郁, 長谷川有紀, 山口清次, 他. インフルエンザ脳症の発症を機に発見されたビタミンB12反応型メチルマロン血症の3歳男児例. 小児科診療 2008: 71: 762—769.
- 4) 山田桂太郎, 深尾敏幸, 寺本貴英, 他. Reye症候群様の症状で発症したメチルマロン酸血症の1例. 小児科臨床 2005: 58: 395—399.
- 5) 長谷川有紀, 山口清次. インフルエンザ脳症に対する先天代謝異常スクリーニングの重要性. 小児科 2004: 45: 1611—1620.
- 6) 田代恭子, 猪口隆洋, 松下優美, 他. 質量分析法による新生児代謝異常マスマスクリーニングの重要性. 日本先天代謝異常学会雑誌 2008: 2: 78.
- 7) 木村正彦. 有機酸代謝スクリーニング. 小児科 2004: 11: 2003—2008.
- 8) Horster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut<sup>0</sup>, mut<sup>-</sup>, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007: 62: 225—230.
- 9) Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983: 308: 857—861.
- 10) Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inher Metab Dis* 2008: 31: 350—360.
- 11) Kobayashi A, Kakinuma H, Takahashi H. Three novel and six common mutations in 11 patients with methylmalonic acidemia. *Pediatric International* 2006: 48: 1—4.
- 12) Thoma NH, Leadlay PF. Homology modeling of human methylmalonyl-Co-A mutase: A structural basis for point mutations causing methylmalonic aciduria. *Protein Science* 1996: 5: 1922—1927.
- 13) Ledly FD, Rosenblatt DS. Mutations in *mut* Methylmalonic Acidemia: Clinical and Enzymatic Correlations. *Human Mutation* 1997: 9: 1—6.

Two Japanese Sisters with Methylmalonic Acidemia Showed No Symptoms in Infancy  
but Presented Repetitive Vomiting in Early Childhood

Hiroyuki Awano<sup>1</sup>, Mariko Yagi<sup>1</sup>, Yo Okizuka<sup>1</sup>, Hironori Kobayashi<sup>2</sup>,  
Yuki Hasegawa<sup>2</sup>, Seiji Yamaguchi<sup>2</sup>, Osamu Sakamoto<sup>3</sup>, Toshihiro Ohura<sup>3</sup>,  
Yasuhiro Takeshima<sup>1</sup> and Masafumi Matsuo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine

We report two Japanese sisters with methylmalonic acidemia (MMA). Neither showed any signs of metabolic decompensation in infancy. The elder sister had presented with repetitive vomiting since the age of three, and the younger sister since the age of one. At the age of one year and eight months, the younger sister had her third episode of repetitive vomiting with disturbance of consciousness. She was diagnosed with MMA after urine organic acid analysis. The elder sister was also suspected of having this disease, which was subsequently confirmed by urine organic acid analysis. *MUT* gene analysis revealed that both had compound heterozygous mutations of p.G380E and p.G648D.

Some patients with late-onset forms of MMA are asymptomatic in the stable stage ; however, stressful events can trigger relapsing episodes of metabolic decompensation such as vomiting. Physicians should consider screening for inherited metabolic disorders such as MMA in children with repetitive vomiting.

難治性疾患克服研究事業（H22-難治-一般-093）研究班名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	堀川 玲子	国立成育医療研究センター内科系専門診療部内分泌代謝科	医 長
研究分担者	笠原 群生	国立成育医療研究センター外科系専門診療部移植外科	医 長
	重松 陽介	福井大学医学部看護学科健康科学	教 授
	大浦 敏博	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	非 常 勤 講 師
		仙台市立病院小児科	医 長
	依藤 亨	大阪市立総合医療センター小児内分泌代謝科	科 長
	中村 公俊	熊本大学医学部附属病院小児科	講 師
	齋藤 昭彦	国立成育医療研究センター内科系専門診療部膠原病・感染症科	医 長
	伊藤 秀一	国立成育医療研究センター内科系専門診療部 腎臓・リウマチ・膠原病科	医 長
	梅澤 明弘	国立成育医療研究センター研究所生殖・細胞医療研究部	部 長



