研究ノート

ビタミン B₁₂ 非依存型メチルマロン酸血症の食事療法の経験

三戸 節子, 岩 渕 典子, 大 橋 レイ子, 三 島 昭 子

佐 藤 康, 梁 川 陽 子

東北大学医学部附属病院

Dietary Therapy in a Girl with Vitamin B₁₂ Unresponsive Methylmalonic Acidemia

Setsuko Mito, Noriko Iwabuchi, Reiko Ōhashi, Shōko Mishima, Mitsu Satō and Yōko Yanagawa
Room of Dietetics, Tohoku University Hospital

Dietary therapy in a girl with Vitamin B₁₂ unresponsive methylmalonic acidemia was described. A diet containing less than 1.2 g per kg body weight of protein was well tolerated, whereas 1.5 g per kg body weight resulted in ketoacidosis.

Amino acid mixture devoid of toxic amino acids was effective to prevent protein malnutrition while daily protein intake was restricted to 0.6 g per kg body weight.

Caloric intake should be sufficient to prevent a rise in MMA level.

Successful treatment was achieved on the regimen containing 1.0 g per kg body weight of protein, 1.0 g per kg of the amino acid mixture and 70 to 80 kcal per kg of caloric intake.

Jap. J. Nutr., 40 (1) 39~45 (1982)

メチルマロン酸血症は、有機酸代謝異常症の1つで、近年その報告例が増加しつつある¹⁾。障害部位は、Methylmalonyl-CoA から Succinyl-CoA までの代謝経路にあり、この経路の酵素欠損のため、大量のメチルマロン酸が血中および尿中に見出される。また、この代謝経路には、ビタミン B₁₂ が助酵素として関与しており、本症は、ビタミン B₁₂ 依存型と非依存型に大別されている。

症状は、新生児期ないし乳児期に出現する、頻回の嘔吐、下痢、脱水や昏睡などで、その際、代謝性アシドーシスやケトーシスを呈する。このような急性発作は、感染やたん白質の過剰摂取（バリン、スレオニン、イソロイシン、メチオニンの過剰負荷）によって引き起こされる。早期死亡をまぬがれた例では、発育障害、知能障害、骨粗鬆症がみとめられる¹⁾。

本症の治療法において、ビタミン B₁₂ 依存型ではビタミン B₁₂ の投与下に、たん白質の制限は軽度でよい臨床経過が得られるが²⁾、ビタミン B₁₂ 非依存型では、たん白質の制限が主体となる³⁾⁴⁾。したがってビタミン B₁₂ 非依存型の食事療法においては、たん白質の制限によるたん白欠乏症の予防は重要な課題である³⁾。

私たちは、ビタミン B₁₂ 非依存型のメチルマロン酸血症の患児に食事療法を試み、2, 3の知見を得たので報告する。

症 例

H. A., 女児。満期正常出産、生下時体重は2,800 g, 両親は健康で血族結婚である。

生後2カ月半より、脱水、下痢、嗜眠やケトアシドーシスを反復した。生後4カ月時、メチルマロン酸血症

を疑われ当院小児科に入院した。入院時、顔色不良、脱水や筋緊張の低下がみとめられた。

<入院時検査成績>

1. 末梢血……………赤血球 $565 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン 12.2 g/dl, 白血球 $4,450/\text{mm}^3$, 血小板 $38 \times 10^4/\text{mm}^3$
2. 尿……………アセトン (－), たん白 (－), 糖 (－), 沈査正常
3. 血液生化学……………総たん白 6.1 g/dl, 血漿重炭酸ソーダ 10.2~21 mEq/l, 空腹時血糖 92 mg/dl, 尿中メチルマロン酸 1,054 mg/日, なお, 尿中メチルマロン酸は, ビタミン B₁₂ の投与によっても減少しなかった。

生化学的検査の方法：尿中メチルマロン酸は，ガスクロマトグラフィー法⁵⁾による。血中乳酸は，Lactate-UV-Test Kit（ペーリンガーマンハイム社）を用いた酵素法による。血中アミノ酸は，日立835型高速アミノ酸分析計を用いて測定した。尿中ケトン体は，ケトスティックスにて定性した。

食 事 療 法

診断確定後，直ちにたん白質制限食を開始した。自然のたん白質として普通ミルクを用いた。その他，治療に用いた特殊ミルクとして，メチルマロン酸の前駆アミノ酸（バリン，スレオニン，イソロイシン，メチオニン）およびグリシンを除去したアミノ酸混合（5種レスミルク，雪印乳業試作）（表1）を用いた。また，エネルギー源として，ロフエ原粉（たん白質およびアミノ酸の含まれていないミルク，雪印乳業）をも使用した。食事療法では，普通ミルクからのたん白質を 0.8~1.0 g/kg/日と低たん白質食として治療を開始し，エネルギーは 120~130 kcal/kg/日として，体重は明らかに増加しはじめた。

生後7ヵ月より治療乳の他に離乳食として，果汁，野菜，粥，そうめんなどを加え，自然たん白質の量を

表 1 5 種レスミルク（粉乳 100 g 中の組成）

たん白質（アミノ酸混合）	15 g	糖	質	52.29 g
ロ イ シ ン	1,270 mg	脂	肪	25.0 g
リ ジ ン	2,386 mg	灰	分（その他）	4.76 g
フェニールアラニン	750 mg	水	分	2.95 g
チ ロ シ ン	750 mg	ビ タ ミ ン A		1,500 IU
トリプトファン	438 mg	ビ タ ミ ン B ₁		0.30 mg
アルギニン	1,465 mg	ビ タ ミ ン B ₂		0.60 mg
ヒスチジン	1,049 mg	ビ タ ミ ン B ₆		0.40 mg
アラニン	1,114 mg	ビ タ ミ ン B ₁₂		0.001mg
アスパラギン酸	1,508 mg	ビ タ ミ ン C		41.0 mg
グルタミン酸	2,873 mg	ビ タ ミ ン D		300 IU
プロリン	280 mg	ビ タ ミ ン E		3.30 mg
シ ス チ ン	862 mg	パントテン酸 Ca		2.00 mg
セ リ ン	252 mg	ニコチン酸アミド		5.00 mg
スレオニン	0	葉 酸		3.00 mg
メチオニン	0	塩 化 コ リ ン		50.0 mg
バ リ ン	0			
イソロイシン	0	エ ネ ル ギ ー		496 kcal
グ リ シ ン	0			

表 2 治療食献立例（7ヵ月，体重 8kg）

料 理 名		材 料	分 量 (g)	エネルギー (kcal)	たん白質 (g)	バリン (mg)
朝	全 粥		40	25	0.5	31
	バ タ ー 煮	さ つ ま い も	30	36	0.4	24
		バ タ ー	3	22	0.0	
		塩	少々			
	刻 み ト マ ト	{ ト マ ト	30	10	0.4	6
		{ さ と う	3	12		
昼	煮 こ み う ど ん	{ で ん 粉 め ん	25	87	0.1	
		キ ャ ベ ツ	10	2	0.2	6
		に ん じ ん	5	3	0.1	2
		し ょ う ゆ	3	1	0.2	11
		塩	少々			
	軟 ら か 煮	{ か ぶ	30	8	0.5	21
		し ょ う ゆ	3	1	0.2	11
		さ と う	1	4		
	果 物	白 桃 缶	30	26	0.2	9
	1 日 量	治 療 乳	普通ミルク2.6%	26	135	3.6
(200 ml× 5 回)		5 種 レ ス ミ ル ク 12.4%	124	569	13.4*	0
離 治 総 体	乳 食 計			237	2.8	121
	療 乳 計			704	17.0	243
	総 計			941	19.8	364
	体 重 1kg 当 たり			117	2.5	46

*：バリン，イソロイシン，スレオニン，メチオニン，グリシン除去，アミノ酸混合。

0.8 g/kg/日与えた。

9ヵ月頃よりミルクの飲みが悪くなったため，エネルギーの摂取量をあげるため，粉飴やでん粉めんを使用して，エネルギーを 120 kcal/kg/日とした。この時の治療乳と献立例は表2に示した。この内容の献立で体重の増加は良好で，急性発作もなく，良好な臨床経過をとった。しかるに患児は，1歳6ヵ月頃より次第に食物を拒否するようになってきたため，経管栄養を余儀なくされた。ここで患児の至適たん白摂取量を明らかに

表 3 普通ミルクのたん白質量を変えた時の調乳内容と組成

たん 白 質 (g/kg/日)	0.6	0.9	1.2	1.0
エ ネ ル ギ ー (kcal/kg/日)	90	90	90	80
普 通 ミ ル ク (g)	61(4 %)	97(6.1%)	138(8.7%)	130(8.7%)
5種レスミルク (g)	193(12.5%)	173(10.9%)	170(10.7%)	120(7.5%)
ロ フ ェ 原 粉 (g)	0	0	0	35(2.3%)
1 日 量 (ml)	1,540	1,590	1,590	1,500
バ リ ン (mg/kg/日)	40	60	80	67
イ ソ ロ イ シ ン (mg/kg/日)	36	54	72	60
ス レ オ ニ ン (mg/kg/日)	28	42	56	47
メ チ オ ニ ン (mg/kg/日)	11	17	23	19
ア ミ ノ 酸 混 合 (g/kg/日)	2.1	1.8	1.6	1.0

表 4 たん白質摂取量の尿中メチルマロン酸への影響

たん白質 (g/kg/日)	テスト期間	尿中メチルマロン酸レベル (mg/mg of creatinine)		尿ケトン
		範 囲	平均値±標準偏差 (n)	
0.6	12週	2.1~5.3	3.4±1.0 (13)	(-)
0.7	6週	3.1~7.5	4.9±1.5 (11)	(-)
0.9	6週	6.9~12.3	9.5±1.9 (9)	(-)
1.2	7週	11.0~16.2	12.6±2.1 (15)	(-)
1.5	1週	15.9~19.0	17.1±1.8 (3)	(+)~(++)

注) このテスト期間中のエネルギー摂取量は 90 kcal/kg/日, アミノ酸混合を約 2 g/kg/日に固定した。
尿ケトン体は, ケトスティックスにて定性した。
患児が 2 歳 3 カ月時より 3 歳 7 カ月時までの期間に行われた。

するために, ミルクのたん白質投与量と尿中メチルマロン酸および臨床症状との関係について検討した。普通ミルクからのたん白質量を種々変化させた時の調乳内容と組成を表 3 に示した。ミルクのたん白質投与量と尿中メチルマロン酸値の関係については, 表 4 に示すごとく, たん白質投与量を増やすにつれて, メチルマロン酸レベルは上昇した。たん白質 0.6~1.2 g/kg/日までは, ケトアシドーシスはきたさず, この期間, 体重増加は良好であった。この後, たん白質摂取量を 1.5 g/kg/日にするとメチルマロン酸排泄量の上昇とともにケトアシドーシスをきたした。

以上のことからこの症例では, たん白質が 1.2 g/kg/日には耐えられるが, 1.5 g/kg/日には耐えられないという結果を得た。

図 アミノ酸混合の除去および添加の血清アミノ酸に対する影響

たん白質制限食の場合、たん白質の欠乏を予防するため、メチルマロン酸の前駆アミノ酸を除いたアミノ酸混合を必要とするかどうかを検討した。図に示すごとく、たん白質 0.6 g/kg/日の投与下で、前述の5種レスマルクを用いて 2 g/kg/日のアミノ酸混合を添加した時は、ほぼ正常に保たれていた血清アミノ酸が、アミノ酸混合を除去すると全体的に低下し、特にTaurine, Leucine, Lysine, Serine, Phenylalanine, Aspartic acid などが低下し、かつ血中尿素窒素が 5 mg/dl 以下となった。臨床的には、毛髪が赤茶けてぬけやすくなり、また体重の増加が停止するなどの症状が出現した。これらの症状は、アミノ酸を再添加することにより改善された。

たん白質 0.9 g/kg/日および 1.2 g/kg/日の投与下では、アミノ酸混合を除去しても血清アミノ酸は、ほぼ正常範囲を保ちたん白質欠乏を思わせる所見はなかった。

以上のことは、たん白質摂取量が 0.6 g/kg/日では、たん白質の欠乏を引き起こすこと、およびアミノ酸混合は、その予防や治療に有効であることを示すものである。

表 5 エネルギー摂取の尿中メチルマロン酸レベルの影響

エネルギー (kcal/kg/日)	テスト期間	尿中メチルマロン酸レベル (mg/mg of creatinine)			尿ケトン
		範 囲	平均値±標準偏差 (n)		
100	7週	1.1～3.1	1.9±0.9	(11)	(－)
90	12週	2.1～5.3	3.4±1.0	(13)	(－)
85	8週	3.7～5.8	4.6±0.7	(6)	(－)
80	7週	4.9～7.1	5.7±0.8	(6)	(－)

注) このテスト期間中のたん白質摂取量は、0.6 g/kg/日、アミノ酸混合を約 2 g/kg/日に固定した。
尿ケトン体は、ケトスティックスにより定性した。
患児が2歳1カ月時より2歳11カ月時の期間に行われた。
それぞれのエネルギー摂取量における MMA レベルには有意差がある (p<0.05)。

エネルギー摂取の尿中メチルマロン酸の影響について検討した。表5に示すようにエネルギー摂取量を減少させると、メチルマロン酸レベルは有意に上昇している(検定は、“Student’s t-test”による)。この現象は、エネルギーの減少により体たん白の異化をきたした結果、バリンなどメチルマロン酸の前駆アミノ酸の内因性の負荷が加わったためと考えられる。したがって、特にケトアシドーシスをきたした場合は、十分なエネルギーの摂取が必要と思われる。

1歳6カ月頃より経口摂取をしなくなり、経管栄養に切り換えたが、将来のことを考え自然食品から摂取させるよう、メチルマロン酸用低バリン流動食を試みた。

本症例は、バリンが 80 mg/kg/日に耐えられた(表3)ことから、流動食のバリンを 80 mg/kg/日とし、低バリンで比較的天白質の多いトマトなどを使用した。投与後、2日目に嘔吐が出現し、かつその後ケトアシドーシスが出現した。その原因が普通の自家中毒か、流動食のにおい(トマト)にあるのか、あるいはバリンを除くメチルマロン酸の前駆アミノ酸が過量に含まれていたためか、今後、追究してみる必要がある。

3歳6カ月頃より普通ミルクからのたん白質 1 g/kg/日、アミノ酸混合 1 g/kg/日、エネルギー70~80 kcal/kg/日でコントロールしている。この食事療法で患児は、ケトアシドーシス、高アンモニア血症などをきたさず、良好な臨床経過を示した。また、血中尿素窒素、血清アミノ酸、血清アルブミンなども正常で、たん白質欠乏の症状⁶⁾はみられない。現在4歳4カ月で身長 99.3 cm、体重 19.0 kg である。動作は少し緩慢で

あるが、DQ は82（2歳1カ月時67，2歳10カ月時59）で、言語能力は、ほぼ正常に発達している。

考 察

ビタミン B₁₂ 非依存型のメチルマロン酸血症における長期治療は、たん白質の制限が主体となる³⁾。制限をしすぎるとエネルギーが十分でも、体重増加不良、血清たん白質の低下、感染に対する抵抗力減弱などたん白質欠乏を起こしうる。そのため治療にあたっては、本症の急性発作に注意することのみならず、患児の身体発育、精神発達などをチェックすることが重要である¹⁾。

本症例では、自然たん白質投与量が 1.0 g/kg/日で良好な臨床経過を得ているので、この症例ではこの程度の制限が適当であると思われた。また、たん白質の欠乏を予防するため、メチルマロン酸の前駆アミノ酸を除くアミノ酸混合をたん白質制限食に加えるべきか否かが論議されているが³⁾、本症例では、たん白質を厳しく制限した場合は、アミノ酸混合を添加する必要があるという結果を得た。一般的には、たん白質 1.5 g/kg/日以下では、たん白質欠乏をきたすことがあるといわれているので¹⁾、本症例では、たん白質 1g/kg/日、アミノ酸混合 1 g/kg/日、エネルギー 70～80 kcal/kg/日で治療を続けている。

食事療法的に実際あたり、乳児期は前記の治療乳により行うが、その後、発育成長に伴い、治療乳以外の食物を摂取する乳児期以降、食品の種類、量などが増え、また患児が種々の食品に対して興味を示す時期において、たん白質を制限し、脂質、糖質、ビタミン、電解質など栄養のバランスのとれた食事療法には、細心の注意が必要である。

本症例の場合、4歳4カ月まで入院治療を行い、治療方針が定められた段階で家族に病気の性質、食事療法の内容と重要性を指導し、外来治療に切り換えた。現在、身体発育、精神発達もよく良好な臨床経過をとっている。

む す び

ビタミン B₁₂ 非依存型メチルマロン酸血症の患児に食事療法を試みた。

1) たん白質量が、1.5 g/kg/日には耐えられなかったが、1.2 g/kg/日以下には耐えられた。
2) メチルマロン酸の前駆アミノ酸を除去したアミノ酸混合（5種レスミルク）のたん白質制限食への添加は、たん白質欠乏の予防に有効であった。特にたん白質摂取量が 0.6 g/kg/日で出現したたん白質欠乏症状の改善には著効を示した。

3) エネルギー摂取量の減少により、尿中メチルマロン酸は有意に上昇した。

以上の結果より、たん白質 1g/kg/日、アミノ酸混合（5種レスミルク）1g/kg/日、エネルギー 70～80 kcal/kg/日の食事療法で、ケトアシドーシスを呈さず、精神、身体発育は良好であった。本症のような重大な代謝疾患でも治療し得ることを示した。医師の指導のもとに、看護婦、栄養士の熱意と患児の家族の治療食の理解と努力によって、適正な食事療法を長く続けることが治療上重要であると思われる。

*

おわりに御指導いただきました小児科の成沢邦明、佐藤都留雄両氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 成沢邦明：先天性有機酸代謝異常，小児科診療，40，1422～1428（1977）

- 2) 松尾宣武, 土屋 裕, 長秀 男, 永井敏郎, 熊谷通夫, 成沢邦明, 早坂 清: ビタミン B₁₂反応性メチルマロン酸尿症の治療法についての検討, 第21回小児代謝研究会抄録, p. 90 (1978)
- 3) Nyhan, W. L., Fawcett, N., Ando, T., Rennert, O. M. and Julius, R. L.: Response to dietary therapy in B₁₂ unresponsive methylmalonic acidemia, *Pediatrics*, **51**, 539~548 (1973)
- 4) Whelan, D. T., Ryan, E., Spate, M., Morris, M., Hurley, M. and Hill, R.: Methylmalonic acidemia 6 year's clinical experience with two variants unresponsive to vitamin B₁₂ therapy, *Can. Med. Assoc. J.*, **120**, 1230~1234 (1979)
- 5) Frenkel, E. P. and Kitchens, R. L.: A simplified and rapid quantitative assay for propionic and methylmalonic acids in urine, *J. Lab. Clin. Med.*, **85**, 487~496 (1975)
- 6) 荒川雅男, 勝島矩子: 乳児期以後の栄養障害, 現代小児科学大系, Vol. 4, p. 58~77 (1968) 中山書店
(受付: 昭和56年10月9日)