プロピオン酸血症の急性増悪に際し，持続的血液濾過透析で緩解を得た成人症例

小幡由佳子 内崎紗貴子 加藤 弘美 板垣 大雅
鈴木かつみ 足立 裕史 土井 松幸 佐藤 重仁

浜松医科大学医学部附属病院麻酔科蘇生科 (〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1)

Key words: ① propionic acidemia, ② continuous hemodialysis and filtration, ③ cardiomyopathy

はじめに

プロピオン酸 (propionic acid, PA) 血症は稀な代謝性疾患で，有機酸代謝異常症の中ではメチルマロン酸血症に次いで多い。本症はプロピオニルCoAカルボキシラーゼの欠損によりPAとその代謝産物が蓄積する常染色体劣性遺伝疾患で¹⁾，その発症率は本邦で新生児46.5万児に1人と報告されているが，軽症例や未発症例も多いと推測されている¹⁾。急性増悪の際は血中アンモニア濃度が上昇し，小児の治療に際しては交換輸血，腹膜透析が必要になる場合もある。また，心不全への対応が重要とされている²⁾。一般的に，成長につれて重篤な発作は減少するといわれているが¹⁾，腎不全，心不全の合併が多くなる。今回，成人のPA血症患者の急性増悪に際し，持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, CHDF) を早期より導入した。

症 例

27歳，女性。身長，体重は推定で150 cm，50 kg。

生後6ヶ月時にスクリーニングのフォローアップからPA血症と診断された。内服，食事療法により良好にコントロールされ，日常生活も全て自立していた。

入院1ヶ月前より頻りに吐気を訴えていた。1週間前に近医で尿中ケトン体陽性(3+)，乳酸値 $42.5 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ の所見を認め，カルニチンを $1.2 \text{ g} \cdot \text{day}^{-1}$ から $1.6 \text{ g} \cdot \text{day}^{-1}$ へ増量した。一時吐気は改善し，乳酸値も減少したが，乏尿となり意識障害が進行したため，当院ICUへ搬送された。

ICU入室時，pH 7.19， PaCO_2 53.2 mmHg，BE -8.8 mmol $\cdot \text{l}^{-1}$ ，アンモニア $32 \mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$ ，トロポニンI 0.21 ng $\cdot \text{ml}^{-1}$ ，尿中ケトン体陽性(3+)だった。意識レベルはE4V3M3で，問いかけに頷くものの会話は出来なかった。ほかに神経学的な異常は認めなかった。来院時の胸部X線写真で血管影がやや増強し，心胸郭比 (cardiothoracic ratio, CTR) は53%と軽度増大していた。心エコーでは駆出率 (ejection fraction, EF) は38%と推定され，下大静脈の拡張から，拡張型心筋症の増悪が疑われた。心拍数は

140 min $^{-1}$ ，心電図上，QT間隔196 msec，QTc間隔378 msecだった。

意識レベルの低下を懸念して気管挿管し，人工呼吸管理下，腎不全，心不全に対してCHDFを導入してアシドーシスの補正，除水を開始した。カルニチン $4.8 \text{ g} \cdot \text{day}^{-1}$ を経鼻胃管より注入し，バイオチン $20 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$ ，ビタミンC $6,000 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$ ，ビタミン合剤 (マルタミン®，味の素，東京) $2 \text{ A} \cdot \text{day}^{-1}$ の静脈内投与を続けた。25%ブドウ糖溶液を80 ml $\cdot \text{hr}^{-1}$ の速度で投与し，1日のカロリー摂取量を約2,000 calとした。抗菌薬は静脈内投与のみ行った。入院から第2病日朝までのクレアチニンクリアランスは10 ml $\cdot \text{min}^{-1}$ 以下だった。心不全症状に対してはドパミン，ドブタミン，ノルアドレナリンのほか，ミルリノン ($0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) とカルベリチド ($0.02 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) の持続投与を行い，循環動態の維持と利尿を図った。時折数秒間持続する心室頻拍が1日数回認められた。第3病日にはEFが28%まで低下し，ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体室素端フラグメント (N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) も著しい高値を示したが (Table 1)，CHDFによる除水と共に速やかに改善し，アシドーシスも補正された。心室頻拍も消失し，第4病日に人工呼吸から離脱し抜管した。クレアチニンクリアランスは24 ml $\cdot \text{min}^{-1}$ まで，EFも43%まで増加し，第10病日にCHDFを終了した。カテコラミン投与を中止しても血圧に変化のないことを確認した後，一般病棟へ移動した。

直後にNT-proBNPの再上昇，心エコーでEFが30%台へ低下するなど，心不全症状が悪化した。ドパミン，ドブタミン投与を再開することで改善した。第31病日にカテコラミン投与を終了し，第46病日に軽快転院となった。

考 察

成人のPA血症の急性増悪に際し，速やかにCHDFを導入して早期にアシドーシス，腎不全，心不全の改善が得られた症例を経験した。PA血症は蛋白の過剰摂取や飢餓，

A case of acute deterioration of propionic acidemia effectively managed by continuous hemodiafiltration

Yukako Obata, Sakiko Uchisaki, Hiromi Katoh, Taiga Itagaki, Katsumi Suzuki, Yushi Adachi, Matsuyuki Doi, Shigehito Sato

Department of Anesthesia and Resuscitation, Hamamatsu University School of Medicine, University Hospital
(1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med. 2010;17:217~218.

Table 1 Changes in the laboratory data

	At the admission to the ICU	2nd day	3rd day	5th day	7th day	10th day	At discharge
Ammonia (NH ₃) ($\mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$)	32	76	94	66	37	57	32
Blood gas analysis							
pH	7.19	7.42	7.36	7.41	7.40	7.44	
PaCO ₂ (mmHg)	53.2	24.8	43.1	37.9	41.2	37.1	
BE (mmol $\cdot$ l ⁻¹)	-8.8	-6.9	-1.1	-0.5	0.6	1.4	
Urinary ketone	(3+)	(3+)	(1+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Creatinine (mg $\cdot$ dl ⁻¹)	1.06	1.2	1.46	2.09	1.64	1.46	1.51
NT-proBNP (pg $\cdot$ ml ⁻¹)			23,116	11,550	5,298	7,880	355
CRP (mg $\cdot$ dl ⁻¹)	1.4	1.9	8.9	13.6	2.8	0.6	0.2

NT-pro BNP, N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide.

便秘、感染などを契機にケトアシドーシス発作として発症する。

小児の急性期PA血症の治療としては、蛋白摂取を中止し、高張ブドウ糖液の投与を行い、体蛋白の崩壊による血中アンモニア濃度上昇、アシドーシスの悪化を防ぐのが第1目標となる。血中アンモニア濃度が正常の10倍を超える際には、CHDFの積極的導入が推奨されている¹⁾。重篤な症例では、心筋傷害に対して体外膜型肺 (extracorporeal membrane oxygenation) を適用して救命し得たとする報告もある²⁾。L-カルニチンの点滴投与も有効とされているが、市販の製剤はない。我々も院内での調剤を検討したが、今回は経口的に投与する方針とした。補酵素であるビタミンC、ビタミンB₁₂、ピオチンは静脈内投与した。本邦でPA血症に対するカルニチン補充療法が開始されたのは1987年からで³⁾、成人に関して、カルニチンによる長期治療の所見は乏しい^{4),5)}。

来院時、血中アンモニア濃度は正常と考えられたが、アシドーシスが著しかったため、この補正を目的として早期にCHDFを開始した。軽度の腎不全を合併していたことから、適応があると判断した。PAは分子量が74で、CHDFによる除去が可能と判断した。前負荷軽減による心不全症状は速やかに改善したが、血中アンモニア濃度は遅れて第3病日に若干の上昇を認めた。PA血症による心不全の改善は少し遅れたと考えられたが、既にアシドーシスは補正されていたため、経過を観察した。PA血症の発作は、加齢と共に軽症化していくともいわれているが⁶⁾、本例のような成人における発作は、小児に特徴的な高アンモニア血症よりは、アシドーシスがより前面に現れてくると考えられた。長期生存例でもケトアシドーシスは重篤となる可能性が報告されている⁴⁾。

同じ有機酸代謝異常症の中で最も多いメチルマロン酸血症は、同様の病態を呈し、治療も共通しているが、メチルマロン酸血症の患者では、特に高齢者に腎障害の合併が報告されているのに対して⁷⁾、PA血症では心筋症の合併が知られている^{8),9)}。今回は腎不全、心不全ともに合併した。

心筋症の原因として、従来はカルニチンの不足が心筋細胞のミトコンドリア内でのエネルギー産生を障害し、これが心筋傷害に繋がると考えられていたが、遊離カルニチンレベルが正常であっても心筋症を発症する例もあり、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドやチトクロームCの活性低下など、電子伝達系にも異常のある可能性が示唆されている⁹⁾。本症例でも、退院直前のカルニチン分画測定では総カルニチン342 mmol $\cdot$ l⁻¹ (正常値45~91, 以下同様)、遊離カルニチン135 mmol $\cdot$ l⁻¹ (36~74)、アシルカルニチン207 mmol $\cdot$ l⁻¹ (6~23) で、十分に維持されてい

たと考えられたが、心機能は明らかに低下していた。

PA血症に合併する心筋症では、心室頻拍などの不整脈にも十分注意する必要がある。PA血症患者ではQT間隔が延長する可能性が報告されており⁸⁾、致死的不整脈を惹起する原因とも考えられる¹⁰⁾。先天性のQT延長症候群との関連も論じられており^{11),12)}、PA血症の増悪がなくとも、遺伝的な伝導障害の存在する可能性がある。本症例においてQT間隔の延長は認められなかったが、当初は心室頻拍も認められた。しかし、アシドーシスの改善後は心室頻拍は消失し、速やかな酸塩基補正が奏功したと考えられた。

結 語

成人のPA血症患者のケトアシドーシス症例を経験した。大量のカルニチン投与と、早期のCHDF導入によるアシドーシスへの対処が有効と考えた。

文 献

- 1) 荘司 裕, 高田五郎. 小児疾患の診断治療基準 先天代謝異常プロピオン酸血症. 小児内科. 2006;38:163-4.
- 2) 川口真澄, 六車 崇, 清水直樹, 他. ECMOで救命しえたプロピオン酸血症の心筋傷害の一例. 日小児救急医学会誌. 2008;7:89.
- 3) 杉山成司, 松田一郎, 和田義郎, 他. 全国19施設のプロピオン酸血症, ビタミンB₁₂反応性及び不応性メチルマロン酸血症における塩化レボカルニチン (L-カルニチン) の効果について (1) 臨床的評価. 日小児会誌. 1989;93:1808-17.
- 4) 林 良樹. 14年4ヶ月の長期にわたって観察しえたプロピオン酸血症の1例. 特殊ミルク情報. 1995;31:12-6.
- 5) 大浦敏博. プロピオン酸血症の長期治療経験. 特殊ミルク情報. 1993;27:11-4.
- 6) 木村正彦, 山口清次. 先天代謝異常児の栄養管理. 小児診療. 2001;64:724-9.
- 7) Hörster F, Hoffmann GF. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria—recent advances and new challenges. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1071-4.
- 8) Baumgartner D, Scholl-Bürgi S, Sass JO, et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr*. 2007;150:192-7.
- 9) Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab*. 2005;85:286-90.
- 10) Kohlschütter A, Hausdorf G. Primary (genetic) cardiomyopathies in infancy. A survey of possible disorders and guidelines for diagnosis. *Eur J Pediatr*. 1986;145:454-9.
- 11) Kakavand B, Schroeder VA, Di Sessa TG. Coincidence of long QT syndrome and propionic acidemia. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:160-1.
- 12) Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:1709-14.

受付日2009年2月3日

採択日2009年7月15日