

氏 名 (本籍) さ とう つ る お  
佐 藤 都 留 雄

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 4 4 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 7 年 9 月 8 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 0 年 3 月  
群 馬 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 有 機 酸 代 謝 異 常 症 (ビ タ ミ ン B<sub>12</sub> 非 依 存 型 メ  
チ ル マ ロ ン 酸 血 症 及 び プ ロ ピ オ ン 酸 血 症) の  
食 餌 療 法 に 関 す る 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 多 田 啓 也 教 授 後 藤 由 夫

教 授 菊 地 吾 郎

## 論 文 内 容 要 旨

ビタミンB<sub>12</sub>非依存型メチルマロン酸(MMA)血症及びプロピオン酸(PA)血症の治療法は、蛋白の制限により、代謝が障害されているアミノ酸(バリン、イソロイシン、スレオニン、メチオニン)の摂取量を制限する方法が主である。一方、乳幼児期に於ける蛋白の必要量は多い為、治療上、蛋白の制限の程度を決めることのみならず、蛋白の欠乏を予防することも重要な課題となる。乳幼児期に於けるこれらの疾患の治療法を確立する目的で、以下の検索をした。I・B<sub>12</sub>非依存型MMA血症(25ヶ月女児及び1ヶ月女児)：一回尿に於けるMMA量のクレアチニン比は、MMAの血清レベル及び24時間尿中排泄量の体重比と有意に相関することを見出したので、主にこの値と全身状態(特に体重増加)を指標として次の検索をした。①蛋白の許容量について：両症例共、一日量が1.2 g/kgには充分耐えられたが、1.5 g/kg以上では尿中MMAの増加に伴い、高乳酸血症、ケトアシドーシスを呈した。即ち蛋白の許容量は1.5 g/kg/日未満であった。②アミノ酸混合(A混合)－MMAの前駆アミノ酸を除く一の蛋白制限食への添加効果について：蛋白欠乏の予防に有効か否かを、体重1 kgあたり一日量0.6 g, 0.9 g, 1.2 gの蛋白量に於いて、一定のカロリーの投与下に検討した。A混合を添加した期間の体重増加は、各蛋白量に於いて良好であった。無添加の期間については、蛋白量0.6 gに於いて体重増加の停止、頭髪の色調変化及び脱毛傾向がみられ、血中尿素窒素及びロイシン、リジン、フェニルアラニン、タウリン等の血漿レベルは著明に低下した。かかる蛋白欠乏を示唆する臨床及び生化学的变化は、A混合の再添加により改善された。蛋白量が0.9 g及び1.2 gでは、A混合の添加時に比較して、体重増加は特に0.9 gに於いて緩慢となった。即ち、A混合の添加は蛋白欠乏の予防に有効であり、特に蛋白の制限が厳しい際には著効を呈した。③カロリー摂取量の尿中MMAレベルに及ぼす影響について：体重1 kgあたり一日のカロリー量が100 cal, 90 cal, 85 cal, 80 calに於いて、一定の蛋白量の投与下に検討した。尿中MMAは100 calに於いて最も低く〔mean ± SD (n) : 1.9 ± 0.9 (11) mg/mg of creatinine〕、カロリー量の減少に伴い、有意に(P < 0.05)上昇した〔90 cal : 3.4 ± 1.0 (13), 85 cal : 4.6 ± 0.7 (6), 80 cal : 5.7 ± 0.8 (6)〕(体蛋白の異化によるものと思われる)。以上の結果に基づいて試作した formula (蛋白量1.0 - 1.2 g/kgにA混合1.0 g/kgを添加し、カロリー量はそれぞれの症例の年令相応に充分量を含む)により満足すべき臨床経過が得られた。即ち、尿中MMAは発作時のレベル以下に維持され、高乳酸血症、ケトアシドーシス等の発作の反復をみなかった。且つ患者の心身の発育は良好となり、特に1ヶ月女児例に於いては、catch up growthがみられた。以上より、乳幼児期に於けるB<sub>12</sub>非依存型MMA血症は、充分なカロリー量のもとに、1.0 - 1.2 g/kg/日

程度の蛋白制限にA混合（MMAの前駆アミノ酸を除く）を添加することにより治療しうるものと思われる。II・PA血症（15ヶ月女児）：主に血漿PA値及び全身状態（特に体重増加）を指標として次の検索をした。① 蛋白の許容量について：一日量が0.8 g/kg以下には充分耐えられたが、1.0 g/kg以上では血漿PAの増加に伴い、高乳酸血症、ケトアシドーシスを呈した。即ち蛋白の許容量は1.0 g/kg/日未満（0.8 g/kg/日）であった。② 本症の食餌療法に於けるロイシン制限の適否について：従来、本症に於いてPAの前駆アミノ酸の他にロイシンの毒性が言われていることから、蛋白制限食にロイシンを除いたA混合（PAの前駆アミノ酸を除く）の添加により治療した。然るにこの期間の体重増加は不良で、運動発達の向上はみられなかった。また血漿アミノ酸パターンはロイシン欠乏を示唆するものであった（ロイシンは低値で、スレオニン、バリン、イソロイシンは高値を示した）。そこでA混合にロイシンを添加した（一日量を55 mg/kgより179 mg/kgに徐々に増量した）結果、血漿ロイシンは正常化し、スレオニン等の高値を示していたアミノ酸は低下し、且つ著しい体重増加（catch up growth）及び運動発達の向上がみられた（スレオニン等の低下は、ロイシン欠乏の是正により、これらのアミノ酸からの体蛋白合成が著明になったためと思われる）。更に、ロイシンの負荷試験（200 mg/kg、経口投与）により、血漿PAの増加、ケトアシドーシス等の生化学的変化は誘発されず、且つ患者の一般状態にも変化はみられなかった。以上の結果は、ロイシンの毒性及び治療上ロイシンの制限の必要性を否定するものである。以上より、乳幼児期に於けるPA血漿は、0.8 g/kg/日程度の蛋白制限食（症例により多少異なると思われる）にロイシンを含むA混合（PAの前駆アミノ酸を除く）を添加することにより、治療しうるものと思われる。

# 審査結果の要旨

佐藤 都留雄

ビタミンB<sub>12</sub>非依性依存性メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症の治療法は蛋白の制限により代謝障害の前駆体となるアミノ酸（バリン，イソロイシン，スレオニン，メチオニン）の摂取量を制限する方法が主であるが，乳幼児期における蛋白の必要量は多いために治療上過度の蛋白制限は発育に重大な影響を与える。

本研究は乳幼児期におけるこれらの疾患の治療法を確立する目的で種々のFormulaを用いて検討を行なったものである。

## I. メチルマロン酸血症

1. 天然蛋白の計容量については1日1.2 g/kgでは耐えられたが1.5 g/kgでは尿中メチルマロン酸(MMA)の増加と共にケトアシドーシスを呈した。
2. MMAの前駆アミノ酸を除いたアミノ酸混合物(A混合)の効果について検討し，無添加に比し良好な体重増加を示した。特に蛋白制限の著しい場合には添加効果は著明であった。
3. カロリー摂取量と尿中MMA量を検討した結果，一定の蛋白量摂取下ではカロリーの減少に伴ない尿中MMAは増加する関係が認められた。

以上により，乳幼児期におけるB<sub>12</sub>非依性MMA血症は，十分なカロリーのもとに1.0～1.2 g/kg/日の蛋白摂取，さらにA混合を添加するのが最良の治療法と考えられる。

## II. プロピオン酸血症

本症の治療法については従来プロピオン酸の前駆アミノ酸，他にロイシンの除いたアミノ酸混合物が用いられて来た。しかし吾々が本症患者にロイシン負荷テストを行った所ではプロピオン酸(PA)の増量，ケトアシドーシスの出現は全く認め得なかった。そこでロイシン添加前後の治療成績を比較した結果，ロイシンを添加した方が体重増加，発育に好影響が認められた。

以上により，乳幼児期におけるPA血症の治療は0.8 g/kg/日程度の蛋白制限にロイシンを含むA混合(PAの前駆アミノ酸を除く)を添加するのが最良の治療法と考えられる。

本研究は従来余り詳細には検討されていなかったメチルマロン酸血症およびプロピオン酸血症の食事療法を確立したものであり，医学博士の授与に値するものと判定された。