

原 著

ビタミン B₁ とケトンフォーミュラを早期導入した PDHC 欠損症の新生児男児例

山口智之^{1,2)}、小野未希²⁾、福島直喜²⁾
内藤悦雄³⁾、井原健二¹⁾

1) 大分大学医学部小児科学講座

2) 大分市医師会立アルメイダ病院小児科・新生児内科

3) 徳島赤十字ひのみね総合療育センター小児科

要旨：症例は36週2日、体重2318gで出生した男児。出生時より筋緊張の低下と高乳酸血症と代謝性アシドーシスが持続し、意識障害、無呼吸発作、哺乳不全を認めた。炭酸水素ナトリウム投与を開始し全身状態が安定した後も高乳酸血症は持続した。髄液乳酸は105.2 mg/dl、髄液乳酸/ピルビン酸比は10.0 (<20)、血液乳酸/ピルビン酸比は11.1 (<20)、血液アラニンは984.3 mmol/l (208-522) だった。ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症を疑い日齢30に遺伝子検査を提出し、また同日よりビタミン B₁ (Vit.B₁) の内服を開始し翌日よりケトンフォーミュラと母乳 (人工乳) 栄養に変更したところ哺乳力が急速に改善し日齢35には乳酸値もほぼ正常化し日齢37に退院した。その後、PDHC の E1 α サブユニット遺伝子に c.379C>T (p.R127W) が判明し PDHC 欠損症と診断した。重症型の変異陽性の男児例であったが遺伝子診断の判明する前から Vit.B₁ とケトンフォーミュラの併用療法により高乳酸血症と臨床症状は著明に改善した。この症例から、出生後より L/P 比が正常な高乳酸血症が持続した場合は、PDHC 欠損症を念頭に置いた遺伝子診断と Vit.B₁ とケトンフォーミュラ療法の早期導入の有用性が示唆された。

Key Words：ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症、p.R127W 変異、高乳酸血症、ビタミン B₁、ケトンフォーミュラ

諸 言

ピルビン酸脱水素酵素複合体 Pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) 欠損症は乳酸/ピルビン酸比が正常な高乳酸血症を呈する先天代謝異常症である。ピルビン酸脱水素酵素 (PDH) は E1 α サブユニット2個と E1 β サブユニット2個からなる4量体であり、1個の4量体につき補酵素であるチアミンピロリン酸が2分子結合している。PDHC は、PDH (E1)、PDH キナーゼ、PDH ホスファターゼ、ジヒドロリポアミドトランスアセチルフェラーゼ (E2)、ジヒドロリポアミド脱水素酵素 (E3) およびプロテイン X (E3BP) の計6種類の酵素から構成されている¹⁾。嫌氣的解糖系によりブドウ糖から産生されたピルビン酸はミトコンドリア内において PDHC によりアセチル CoA に変換され TCA サイクルに入るた

め、PDHC はエネルギー産生において非常に重要な複合体である^{2,3)}。PDHC が欠損した場合はピルビン酸からアセチル CoA への変換が阻害されるため、ミトコンドリア内の ATP 産生が低下し全身の組織がエネルギー不足に陥る^{2,3)}。更に解糖系が過剰に働く結果、乳酸とピルビン酸が産生され代謝性アシドーシスが生じる³⁾。PDHC の E1 α サブユニットをコードする遺伝子 (E1 α 遺伝子) は X 染色体に局在し、これまでの報告では遺伝子診断のなされた PDHC 欠損症 351 例のうち E1 α 欠損症が 334 例と 9 割以上を占めている^{2,3)}。

今回我々は乳児期早期に Vit.B₁ とケトンフォーミュラミルク併用療法を開始したことで高乳酸血症と臨床症状が急速に改善した E1 α 遺伝子の p.R127W 変異陽性 PDHC 欠損症の男児を経験した。経過、治療介入、診断までのステップを報告する。

症 例

症例：日齢0、男児。

主訴：早産児、筋緊張低下。

母体歴：3回経妊、2回経産、1回人工流産。

責任著者：井原健二

〒879-5503 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部小児科学講座

受付日：2020年6月1日

受理日：2021年1月8日

家族歴：兄11歳、姉8歳でともに発達正常。

妊娠分娩歴：自然妊娠成立後、特に問題なく経過し妊娠35週5日に妊娠高血圧症を認め産科に入院となり、アプレゾリン、マグネシウム製剤投与の後に、妊娠36週1日より分娩誘導を開始し妊娠36週2日に経陰分娩で児を娩出した。児のApgar score 1点(1分)/8点(5分)、臍帯血pHは7.294であった。マスクバッグ換気と酸素投与を開始後の生後3分より自発呼吸が出現し、生後4分には酸素投与を中止したが管理目的にNICUに入院した。

入院時身体所見：身長46.5 cm (+0.08 SD)、体重2318 g (-0.70 SD, Appropriate for gestational age)、頭囲32.2 cm (+0.04 SD)、胸囲29.2 cm、体温36.6°C、心拍数138 bpm、呼吸数41回/分、SpO₂ 99% (room air)、血圧51/30 mmHg、全身状態はぐったりしており、刺激への反応は弱かった。大泉門は平坦で軟、胸部は陥没呼吸を経験認めた以外に心・肺・腹部に異常はなかった。外表奇形はなかったが四肢筋緊張は低下し、末梢チアノーゼと冷感を認めた。入院時検査所見(表1)：血液生化学検査ではほぼ正常値だったが静脈血液ガス分析ではLac 6.8 mmol/lと高乳酸血症を認めた。

NICU入院後も筋緊張低下、高乳酸血症と低炭酸ガス血症に伴う混合性アシドーシス(Anion Gap正常)が持続した。新生児仮死による循環不全が原因と考え、日齢1に炭酸水素ナトリウムを静注したが改善が乏しかったため末梢挿入中心静脈ラインを確保し炭酸水素ナトリウムの持続静注を開始した。HCO₃⁻は緩やかに上昇し母乳かミルクによる経腸栄養を開始した。同日より自力で回復できない無呼吸発作が散発したため経鼻的持続陽圧法

(nasal continuous positive pressure: n-CPAP)を開始した。また高乳酸血症の評価では、血液乳酸/ピルビン酸比は11.1 (<20)、髄液乳酸/ピルビン酸比は10.0 (<20)と共に正常であり(表2)、凝固異常、肝逸脱酵素の上昇、低血糖や低Ca血症、高NH₃血症はなく、ミトコンドリア病、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、腎尿細管性アシドーシス、胎児仮死状態の遷延が原因と推定されたため、各種の検査を進めた。日齢2から日齢3にかけて意識障害と無呼吸発作を頻回に認めるようになったが、このときの脳波検査では suppression burst 様の波形が確認された。日齢4より無呼吸発作は消失し日齢5にn-CPAPを終了した。経過中は筋緊張低下が持続し吸吸もなく、時々手足の随意運動を認めるのみであったが痙攣発作は認めなかった。ミルクの消化と吸収は良好であり日齢6に末梢挿入中心静脈ラインを抜去し、経口哺乳を開始し哺乳量は少しずつ増加したが、筋緊張低下のため哺乳力が弱く経管栄養に移行した。日齢6に炭酸水素ナトリウム内服に切り替え、以後は徐々に血中乳酸値は低下しHCO₃⁻は上昇し、pCO₂も30 mmHg台を維持できるようになった。この時点で日齢2のタンデムマス検査、アミノ酸分析の結果が判明したが特定の先天代謝異常症を示唆する所見を認めなかった。日齢13より尿量が5 ml/kg/h以上に増加し体重増加不良が持続した。尿浸透圧<血清浸透圧で尿浸透圧は290 mOsm/kg/H₂O未満、ADH低値(<2 pg/ml)から中枢性尿崩症と診断し日齢15よりDDAVP点鼻を開始した。下垂体前葉系の内分泌検査では明らかな異常はなかった。日齢22の頭部MR検査では小脳および脳幹部の委縮を認めたが脳室拡大や嚢胞形成は認めなかった(図1)。その後も

表1. 入院時検査(日齢0-1)

血算		血液生化学		凝固	
WBC	15870 /μl	AST	44 IU/l	PT-INR	1.39
Stab	6 %	ALT	11 IU/l	aPTT	60.5 sec
Seg	24 %	LDH	402 IU/l	Fib	166 mg/dl
Lymph	54 %	CK	474 IU/l	FDP	2.5 μg/ml
Mono	9 %	TP	4.8 g/dl	D-dimer	0.9 μg/ml
Hb	13.9 g/dl	Alb	3.2 g/dl		
Hct	39.6 %	BUN	7 mg/dl	尿	
Plt	33.4 ×10 ⁴ /μl	Cre	0.56 mg/dl	pH	5.5
		T-Bil	1.5 mg/dl	比重	1.005
静脈血液ガス分析		Na	136 mEq/L	Glu/Pro/OB/WBC	(-)
pH	7.168	K	4.8 mEq/L	Ketone body	(-)
pCO ₂	55.2 mmHg	Cl	104 mEq/L		
HCO ₃ ⁻	19.3 mmHg	Ca	8.8 mg/dl	その他	
BE	-9.6 mmol/l	CRP	<0.08 mg/dl	CMV-IgM	(-)
AG	12.7 mmol/l	NH ₃	149 μmol/l	Xp	CTR55% 肺野透過性良好
Lac	6.8 mmol/l	IgM	15 mg/dl	Echo	頭/心/腹で特記所見なし
Glu	47 mg/dl	IgG	891 mg/dl		

表 2. 特殊検査の所見

タンデムマス検査 (日齢 1、6)	異常なし	
アミノ酸分析 (日齢 2)	血液アラニン	984.3 mmol/l (208-522)
	血液プロリン	338.6 mmol/l (77-272)
	髄液アラニン	275.1 mmol/l
	髄液プロリン	6.4 mmol/l
髄液 (日齢 2)	性状	無色透明
	細胞数	3 / μ l (全て単核球)
	糖	53 mg/dl (同時血糖 92mg/dl)
	蛋白	85 mg/dl
	乳酸/ピルビン酸 (日齢 2)	血液
	髄液	105.2/10.51 mg/dl L/P 比 10.0 (<20)
グリシン (日齢 2)	血液	284.2 μ mol/l (200-600)
	髄液	7.2 μ mol/l (0-10)
	髄液/血液比	0.025 (<0.4)
有機酸分析 (日齢 28)	乳酸ピルビン酸の著明な排泄増加あり。2-ケトグルタル酸の排泄増加あり。分枝鎖アミノ酸代謝産物- α ケト酸: 2-OH-isovalerate の軽度増加あり。	
脳波 (日齢 8)	suppressio burst や High Voltage Slow なし、痙攣波なし、活動波あり	
頭部 MR (日齢 22)	T1WI で下垂体前葉後葉の high intensity (-)、脳幹部委縮あり	
ABR (日齢 20)	両耳で 105dB で I-V 波の描出不明瞭	

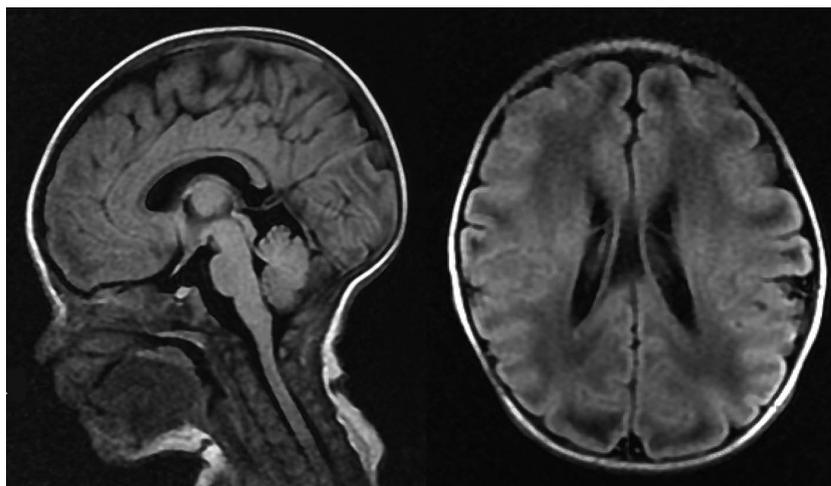


図 1. 頭部 MR (日齢 22)

小脳および脳幹部の委縮を認めた。脳室拡大や嚢胞形成は認めなかった。

高乳酸血症が持続したため (図 2)、日齢 28 に尿中有機酸分析を提出するとともに PDHC 欠損症を疑い日齢 30 に遺伝子検査を提出した。そして同時に Vit.B₁ の内服を開始し日齢 31 に栄養をケトンフォーミュラと母乳 (人工乳) の 1:1 に変更した。すると哺乳状態が急速に改善し経口哺乳が進み、日齢 35 には Lac 2.0 mmol/l まで低下した。哺乳良好で尿量、体重増加も良好となり、在宅支援体制を整えて日齢 37 に退院した。

遺伝子検査の結果、PDHC の E1 α サブユニット遺伝子 p.R127W 変異陽性が退院後の日齢 42 に判明し、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症 (PDHC 欠損症) と確定診断した。

日齢 49 に当院を外来受診した際の体重は 3175 g であり、退院時から体重は 36.6 g/day 増加を認めた。

考 察

PDHC 欠損症は乳酸/ピルビン酸比が正常な高乳酸血症を呈す代謝異常疾患である。ATP 産生が低下し組織のエネルギー不足により乳酸とピルビン酸の産生が亢進し、重症例ではエネルギー不足、脳奇形、神経伝達物質代謝異常が難治性てんかんを誘発するとされる³⁾。日本人では 131 例が PDHC 欠損症と確定診断されており、そのうち E1 α 遺伝子変異は 103 症例 (男:女=42:61) であった³⁾。発症時期に関する報告では、日齢 0 発症は

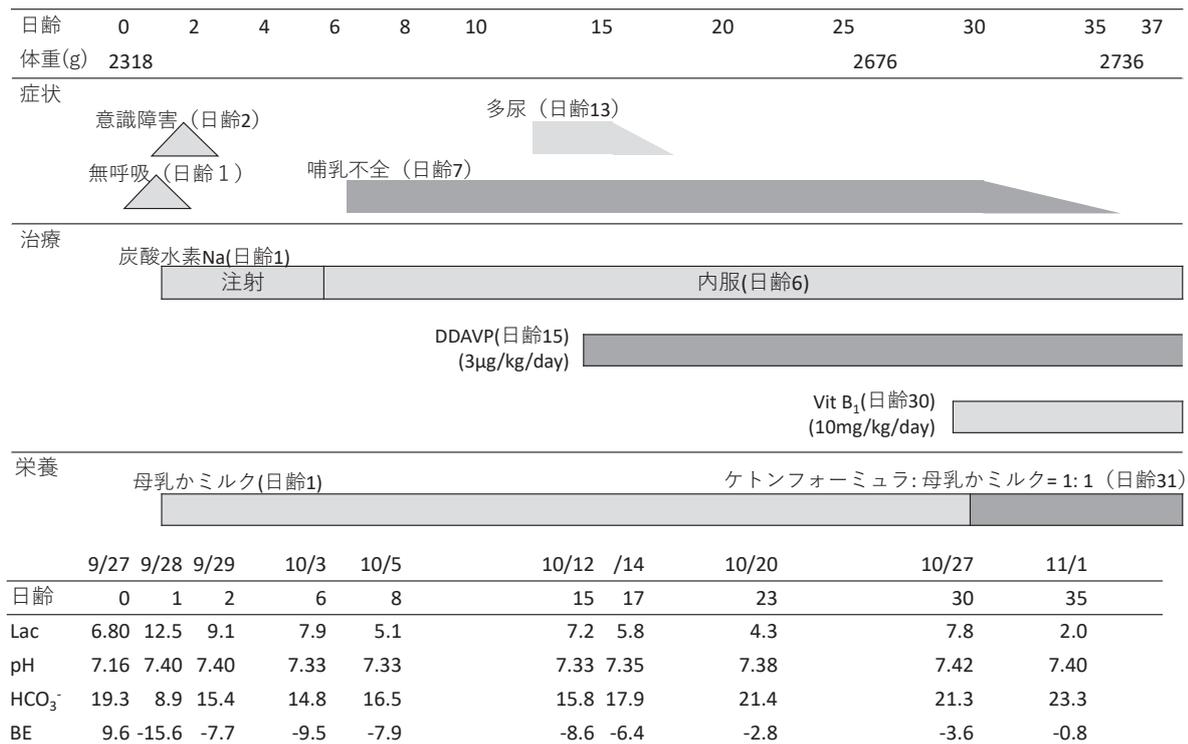


図 2. 臨床経過 - NICU 退院まで

NICU 入院後も高乳酸血症、低 HCO₃⁻血症に伴う代謝性アシドーシス (Anion Gap 正常) が持続した。全身低緊張で哺乳力が弱く経管栄養を必要とした。日齢 13 より尿量が増加し体重増加不良が持続し中枢性尿崩症と診断し日齢 15 より DDAVP 点鼻治療を開始した。日齢 30 に Vit.B₁ の内服を開始し日齢 31 に栄養をケトンフォーミュラミルクと母乳 (またはミルク) の 1:1 に変更し、以後は哺乳状態が急速に改善し経口哺乳が進み、日齢 35 にはほぼ正常化した。哺乳良好で体重増加も良好となり、日齢 37 に退院した。

25 例 (男:女=4:21) であり女児の方が男児よりも多い¹⁾。

内藤は、E1α サブユニット遺伝子の変異型を重症型変異と軽症型変異に分類している²⁾。さらに重症型変異陽性の臨床表現型は、男児は重症～最重症 (胎児死亡)、女児は軽症から重症、軽症型変異陽性の臨床表現型は、男児は軽症～中等症、女児は正常 (保因者) に大別している³⁾。p.R127W 変異と p.N164S 変異は、男児の場合の生存例は出生後まもなく発症し、女児の場合も新生児早期から乳児期以降の発症のため、遺伝子変異型としては重症型変異と推定される²⁾。E1α 遺伝子の p.R127W 変異を有した日本人例は本症例で 5 例目 (男:女=2:3) であり、発症時期は日齢 0 から 1 歳 11 か月と幅がある^{3,4)}。上記とは別に、Fujii らが報告した p.R127W 変異を有した 2 男児例は生後 3 か月時と生後 4 か月時で死亡している⁴⁾。本児においても生後から高乳酸血症が持続し、経過中に意識障害、無呼吸発作、哺乳不全を呈し、また両側難聴と中枢性尿崩症を認め、髄液乳酸値 100 mg/dl 以上の高乳酸血症であり重症であった。しかし本児は Vit. B₁ とケトンフォーミュラで栄養管理することで哺乳状態が急速に改善するとともに 5 日間で血中乳酸値はほぼ正常化し 1 年以上生存した。このことから重症型の遺伝子変異型を有し臨床的重症が予想される男児例に対して

も、新生児期から乳児期早期の VitB₁ とケトンフォーミュラ治療の有効性が示唆された。本児においてもケトンフォーミュラによる栄養管理に変更したことにより PDHC を利用せずにエネルギーが産生されたと推定される⁵⁾。Vit.B₁ 投与に関しては PDH の補酵素である活性型 Vit.B₁ に反応する Vit.B₁ 反応性 PDHC 欠損症が存在するので⁶⁻¹⁰⁾、まず試みるべき薬物療法とされており⁵⁾ 文献的にも Vit.B₁ の反応型が全症例の約 1 割ほど存在することが報告されている。しかし今回 Vit.B₁ とケトンフォーミュラを同時に開始したため、どちらが奏功したのかは明らかではないが、内藤による「Vit.B₁ 反応性 PDHC 異常症 14 例」に p.R127W 変異が含まれていない^{3,6)} ことを考えると、本児に対しては Vit.B₁ よりもケトンフォーミュラによる効果と推察された。

本症例では日齢 0 から高乳酸血症を呈し、その後も持続していた経過と、髄液血液乳酸/ピルビン酸比正常、アラニン、プロリン値高値から PDHC 欠損症の可能性を考え日齢 30 に遺伝子検査を行ったが、この検査をより早期に行うべきであった。またタンデムマス検査やアミノ酸分析が 1 週間程度で判明したことを踏まえると、生後 L/P 比が正常な高乳酸血症が持続し、血液・髄液所見からも PDHC 欠損症の可能性を考えた段階で PDHC 欠損症の可能性を鑑別診断の上位に据え、より早期に診

断を進めるべきであった点が我々の反省点である。

治療開始後日齢49の当院外来受診時には良好な体重増加を認めた。しかし日齢78には症候性全般てんかんも呈しており、Vit.B₁とケトンフォーミュラ管理だけで患児の全症状をコントロールできなかったが、より早期であれば症状の軽化に寄与した可能性もある。一方で、乳児期早期からの極端な栄養制限や特殊ミルク管理は、成長と発達への悪影響も懸念されることから、早期診断後の慎重な管理も必要である。

結 語

遺伝子検査結果の判明する前の乳児期早期に Vit.B₁ 内服とケトンフォーミュラ栄養を開始することで臨床症状が改善した新生児発症 PDHC 欠損症の男児例を経験した。p.R127W 変異を有し臨床的重症が予想された男児例でも治療により急速に高乳酸血症と臨床症状が改善した。高乳酸血症が持続し他の代謝異常症が否定的であると考えた場合、PDHC 欠損症の可能性を想定し診断確定を進めながら Vit.B₁ 治療とケトンフォーミュラ栄養管理の早期導入の有用性が示唆された。

【保護者の同意】

本症例の遺伝子解析について保護者の同意を書面で得ています。本症例の論文投稿について保護者の同意を得た上、診療録にその記録を保管しています。

【利益相反】

先天性代謝異常学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

【著者役割】

筆頭著者である山口智之は、論文の構想、デザイン、データの収集、分析及び解釈、執筆を行った。執筆内容に関する直接的な指導は井原健二より受けた。

小野未希と福島直喜はデータの収集、分析および解釈に関与した。

内藤悦雄は症例の遺伝子解析に貢献し、論文作成または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

文 献

- 1) Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, et al: Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum Mutat*, 2000; 15: 209-219.
- 2) Sperl W, Fleuren L, Freisinger P, et al: The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*, 2015; 38: 391-403.
- 3) 内藤悦雄：ビルビン酸脱水素酵素欠損症。「小児内科」「小児外科」編集委員会共編。小児疾患診療のための病態生理 3. 改訂5版。東京：東京医学社。2016：91-95.
- 4) Fujii T, Van Coster RN, Old SE, et al.: Pyruvate dehydrogenase deficiency: molecular basis for intrafamilial heterogeneity. *Ann Neurol*, 1994; 36: 83-89.
- 5) 内藤悦雄：ビルビン酸脱水素酵素コンプレックス欠損症。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 19 先天代謝異常症候群（第2版）上一病因・病態研究、診断・治療の進歩— 大阪：日本臨床社。2012：428-438.
- 6) 内藤悦雄：先天性高乳酸血症の診断と治療。日重症心身障害会誌。2012；37：21-26.
- 7) Naito E, et al: Molecular analysis of abnormal pyruvate dehydrogenase in a patient with thiamine-responsive congenital lactic acidemia. *Pediatr Res*, 1994; 36: 340-346.
- 8) Naito E, et al: Biochemical and molecular analysis of an X-linked case of Leigh syndrome associated with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 1997; 20: 539-548.
- 9) 内藤悦雄ほか：見逃されやすいビタミン B₁ 反応性ビルビン酸脱水素酵素複合体異常症の酵素診断法に関する研究。日小児会誌。1995; 99: 915-919.
- 10) Naito E, et al: Gender-specific occurrence of West syndrome in patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Neuropediatrics*, 2001; 32: 295-298.

Successful treatment with Vitamin B₁ and ketone formula for a boy with severe-type pyruvate dehydrogenase complex deficiency in the early neonatal period

Tomoyuki Yamaguchi^{1,2)}, Miki Ono²⁾, Naoki Fukushima²⁾, Etsuo Naito³⁾, Kenji Ihara¹⁾

1) Department of Pediatrics, Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan

2) Department of Pediatrics, Almeida Hospital, Oita, Japan

3) Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Tokushima Hinomine Rehabilitation Center

A male baby was born at 36 weeks 2 days of gestation with a weight of 2,318 g. He showed remarkable hypotonia with severe lactic acidosis soon after birth along with persistent disturbance of consciousness, frequent apnea attacks and loss of feeding activity. We started him on treatment with sodium bicarbonate, but the hyperlactemia persisted. The biochemical data of the cerebrospinal fluid showed a lactic acid level of 105.2 mg/dl, a lactate/pyruvate ratio of 10.0 (<20), blood lactate/pyruvate ratio of 11.1 (<20), and blood alanine level of 984.3 mmol/l (208–522). We suspected the patient having pyruvate dehydrogenase complex (PDHC), and a genetic test was performed at 30 days of age. At the same time, vitamin B₁ (Vit.B₁) administration and special nutritional management with 1:1 ketone formula milk: breast milk (or formula milk) was started. Rapid improvement of his feeding activity and normalization of the lactate level in the blood were achieved, and he was discharged from our hospital at 37 days of age. We identified the patient as having the p.R127W variant in the E1 α subunit gene, a previously reported mutation of PDHC deficiency with a severe phenotype. This case suggested that early genetic testing of PDHC deficiency and special management with Vit.B₁ and ketone formula might be clinically important, even for neonatal boys with PDHC deficiency of severe phenotype.