

高メチオニン血症の鑑別診断

大柳和彦，土山 晃
上辻教幸

(札幌医大 小児科)

研 究 目 的

高メチオニン血症に対する新生児マス・スクリーニングの目的は、主にホモシステイン尿症の早期発見のため実施されていたが、最近の本邦のマス・スクリーニングの統計では、ホモシステイン尿症以外の持続性高メチオニン血症例が増加している。これらの疾患の鑑別診断は必ずしも容易でなく、従来の報告とは一致しない新しい症例も増加している。本研究では、著者らが経験した新しいタイプの持続性高メチオニン血症を中心に高メチオニン血症の鑑別診断について研究した。

研 究 方 法

研究対象は、著者らが経験した一過性高メチオニン血症9例と持続性高メチオニン血症3家系7例（一部は著者らがすでに報告している¹⁾）。各症例の血清および尿アミノ酸分析，L-メチオニン経口負荷試験（100mg/Kg体重），生検肝の病理組織学的検索，肝および培養皮膚線維芽細胞における酵素活性測定（methionine adenosyltransferase，以下MATと略す）について検討した。

研 究 結 果

一過性高メチオニン血症例（表1）のうち1例を除いて血中メチオニン値は1～2mg/dlにとどまり，メチオニン値は次第に低下し，生後3カ月にはほぼ正常化した（図1）。低出生体重児は1例のみで，母乳栄養に少なく，比較的メチオニン摂取量が多かった。症例8は血中メチオニン値が約10mg/dlと著明に高く，他の一過性高メチオニン血症例とは臨床的に異なった経過をとった（図2）。本症例は生後3カ月を経過しても血中メチオニン値が正常の10倍以上を示し体重増加不良と肝機能障害を呈した。低メチオニン食（20mg/Kg）を1週間実施したところ，血清メチオニン値の著明な低下と肝機能の回復がみられた。その後普通食にもどしたが，血中メチオニン値は正常範囲内にとどまっている。生検肝では著明な脂肪肝が認められ，脂質分析ではトリグリセライドの著増がみられた。その後の体重増加は順調で，正常な発育および精神運動発達を示している。

持続性高メチオニン血症は，血中メチオニン値が3.4～9.8mg/dlと正常の約10～20倍であり，他のアミノ酸は血清および尿とも異常はなかった（表2）。全例とも生後3カ月を経過し

ても血中メチオニン値は著明に高く、低メチオニン食（15~25mg/Kg/day, 正常の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ のメチオニン摂取量）を開始した。7例のうち1例に一過性の肝機能障害、4例に高葉酸血症がみられた。全例とも尿有機酸分析では異常なかった。病理学的には、7例のうち4例に脂肪肝がみられるも、ミトコンドリアや網内系に異常はなかった。メチオニンの経口負荷試験では、負荷後6時間目にも1時間値とほぼメチオニン値は同値であり、異常なクリアランスパターンを示した（図3）。シスチンの経時的変化は各症例ともコントロールと差はなかった（図4）。症例の父母の一部に空腹時の血中メチオニン値が正常の約3~4倍高い例や、メチオニン負荷試験で異常なクリアランスパターンを呈した例があった（図5）。肝および培養皮膚線維芽細胞を用いてのMAT酵素活性は、いずれもコントロールと差はなく、メチオニンに対するKm値も正常範囲内であった（表3.4）。全例とも生後1才すぎに普通食3日間摂取のchallenge testを施行したが、いずれも血中メチオニン値の再上昇がみられた。全例とも低メチオニン食にて血中メチオニン値を約1~1.5mg/dlに保つよう指導しているが、次第にメチオニン摂取量を増加させ、約2mg/dlと正常値の5倍以上に血中メチオニン値がならないよう食事指導しているが、脂肪肝は軽快しており、いずれも正常な発育と精神運動発達を呈している。

考 按

高メチオニン血症の鑑別診断では（表5）、まず尿中ホモシスチンの排泄の有無を調べる。尿ニトロプルシド反応または尿および血清ホモシスチン尿症の定量が必要である。ただし、新生児期に血中メチオニンは増加しているも、尿中ホモシスチンの排泄がおくれる例もあるため、何回かくり返して尿中ホモシスチンの分析を行うべきである。V-B6反応性のホモシスチン尿症では、尿ニトロプルシド反応が陰性となる場合もある。確定診断は、リンパ芽球および培養皮膚線維芽細胞での酵素（cystathionine β -synthase）測定による。

次に血清アミノ酸分析が必要である。メチオニンおよびホモシスチン以外にチロジンなど他のアミノ酸も注意しなければならない。チロジン血症では、メチオニン以外にチロジン値が高値をとる。さらにチロジン血症I型では肝障害を伴い、尿有機酸分析にてチロジン代謝産物（P-HPLA, P-HPAA, P-HPPA）が増加する。肝障害による高メチオニン血症では、肝機能検査の異常とともに血中メチオニン以外にもチロジンや他のアミノ酸が全体的に増加する事が多い。

新生児高メチオニン血症で最も頻度が多いのが一過性高メチオニン血症である。これは従来より、未熟児やミルク摂取量の過剰や高蛋白乳を飲ませる場合が多くみられるので、哺乳ミルクの種類や摂取量が過剰かどうか母親に聴取する必要がある。著者らの経験した例では1例を除きホモシスチン尿症や持続性高メチオニン血症例とは異なり血中メチオニン値は低く、大部分は生後3カ月以内に正常化した。

問題なのは、ホモシスチン尿症、チロジン血症、肝障害を伴うものや一過性高メチオニン血症以外の持続性高メチオニン血症である。Gau11ら²によると、持続性高メチオニン血症を3型に分類している（表6）。肝MAT欠損症、これは現在まで8症例報告されており、うち3例は

本邦例である。ミオパチーを伴う例は1例のみの報告しかない³。最近、3-hydroxyisobutyric aciduria を伴う例も報告されている⁴ (表7)。いずれの例も血中メチオニン値は著増している。特に肝MAT欠損症では全く無症状であり、肝障害もなく肝以外の組織ではMAT酵素活性は正常なため、肝生検による酵素診断が必要となる。新生児および乳児期に持続的に血中メチオニン値が高く、肝障害もなく尿ホモスチン排泄もなく、他の高メチオニン血症をきたす疾患が否定的であれば、肝MAT活性を測定する必要がある。肝MAT欠損症では、肝組織にミトコンドリアや網内系の形態異常が報告されている。ミオパチーを伴う症例は、7才の女児で先天性筋ジストロフィー症と臨床症状が似ており、血清GOT, GPT, LDH, aldolase およびCPKが著増しており、知能障害も伴っている。筋生検により、ミオパチーと診断されたが、肝などの組織MAT活性は正常であった。3-hydroxyisobutyric aciduria を伴う例は、10カ月の健康児であり、methylmalonic and malonic semialdehyde の β -oxidation の障害が推定されているが、高メチオニン血症の成因は不明であり、持続性高メチオニン血症例には尿有機酸分析が必要となる場合がある。これらの持続性高メチオニン血症以外に、肝MAT活性正常で間欠的に高メチオニン血症を呈する例やミオパチーを伴わない例の報告がある。

著者らの経験した持続性高メチオニン血症例は、臨床的、生化学的、酵素学および肝組織学的に従来より報告された高メチオニン血症と明らかに違っている。肝MAT活性はいずれも正常値であり、ミオパチーを思わせる所見はなく、血清CPK, aldolaseなどは正常値であり尿有機酸分析も異常なかった。肝組織学的検査では、ミトコンドリアや網内系にも異常はなく、軽度の脂肪沈着をみるのみであった。これらの症例は、同一家系内の発生より先天性メチオニン代謝異常症が考えられるが、現在のところはその成因は不明である。今後、このような鑑別不能の新しいタイプの持続性高メチオニン血症例の出現が在り得ると考えられる。

このような持続性高メチオニン血症に対する低メチオニン食の有効性については結論をえていない。肝MAT欠損症では、他の組織のMAT活性は正常であり、生体に必要なSAMは肝外組織MATより生成されている。メチオニンを下げるとこれらのMAT活性をかえて活性できないとの報告がある。しかし、メチオニンは最も毒性の強いアミノ酸のひとつとされており、メチオニン過剰による臓器障害の可能性を考えて、著者らのタイプの持続性高メチオニン血症では、メチオニンを制限すべきと考えている。その場合、かえてメチオニンを下げすぎないように、血中メチオニン値を正常の5倍位まで制限すべきと著者らは考えているが、今後の問題点となる。

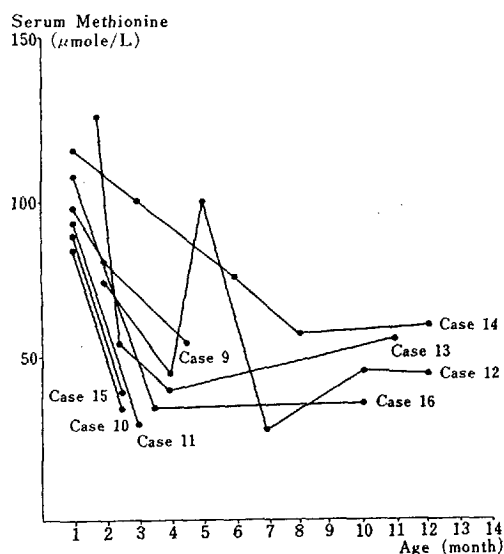
文 献

1. Tsuchiyama A, Oyanagi K, Nakata F, Uetsuji N, Tsugawa S, Nakao T and Mori M : A new type of hypermethioninemia in neonates. Tohoku J exp Med 138:281-288, 1982.

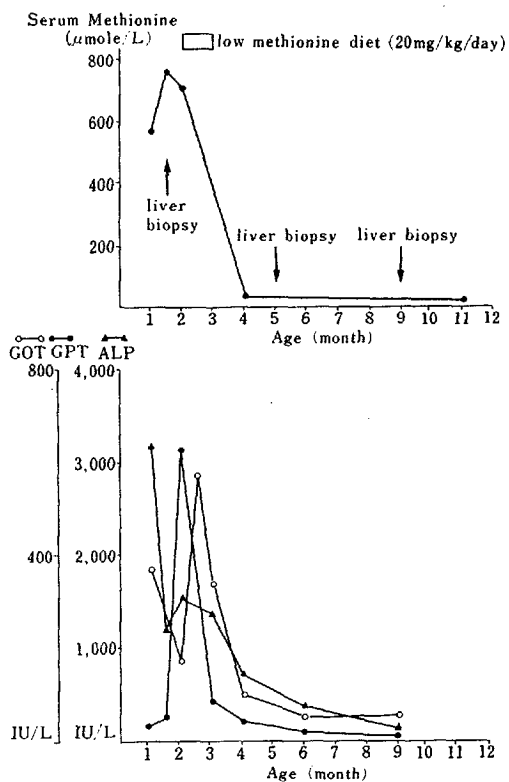
2. Gaull GE, Tallan HH, Lonsdale D, Przyrembel H, Shaffner F, Von Bassewits DB : Hypermethioninemia associated with methionine adenosyltransferase deficiency: Clinical, morphological and biochemical observation on four patients. *J. Pediatr.* 98: 734-741, 1981.
3. Gaull GE, Bender AN, Valovic D, Tallan HH, Schaffner F: Methioninemia and myopathy: A new disorder. *Ann Neurol.* 9: 423-432, 1981.
4. Congdon PJ, Haigh D and Smith R : Hypermethioninemia and 3-hydroxyisobutyric aciduria in an apparently healthy baby. *J Inher Metab Dis* 4:79-80, 1981.

表 1 Clinical and biological data on patients with hypermethioninemia

Patient	Sex	Birth weight (g)	Serum Methionine ($\mu\text{mole/L}$)	Methionine up take (mg/kg/day)	Protein intake (g/kg/day)	Feeding
8	female	2,550	763	88	3.6	bottle
9	male	3,100	94	60	3.3	mixed
10	male	3,340	94	63	3.1	mixed
11	male	2,850	87	82	3.3	bottle
12	female	3,300	100	97	3.6	bottle
13	male	3,050	126	68	2.7	bottle
14	female	3,240	114	80	3.2	bottle
15	female	2,800	85	86	3.6	bottle
16	male	2,180	104	96	3.9	bottle
Controls (n=10)			(32.8 \pm 12.9)			



☒ 1 Serum methionine levels in transient hypermethioninemia



☒ 2 Clinical course before and after administration of low methionine diet in a patient with transient hypermethioninemia

表 2 Clinical and biological data on patients with hypermethioninemia

Patient	Sex	Birth weight (g)	Serum Methionine ($\mu\text{mole/L}$)	Methionine in urine (mg/kg/day)	Protein intake (g/kg/day)	Feeding	Serum folate (ng/ml)	Pathology
1	female	3,155	228	30	3.6	bottle	190.0	fatty liver
2	female	2,920	474	35	3.9	mixed	243.0	fatty liver
3	male	2,780	400	77	3.5	bottle	240.0	fatty liver
4	male	3,300	658	63	3.3	bottle	1,090.0	fatty liver
5	male	3,800	295	46	2.1	mixed	30.0	normal
6	male	3,700	375	51	2.5	mixed	13.4	normal
7	female	3,090	391	46	2.3	mixed	10.4	normal
Controls (n=10)			(32.8 \pm 12.9)					

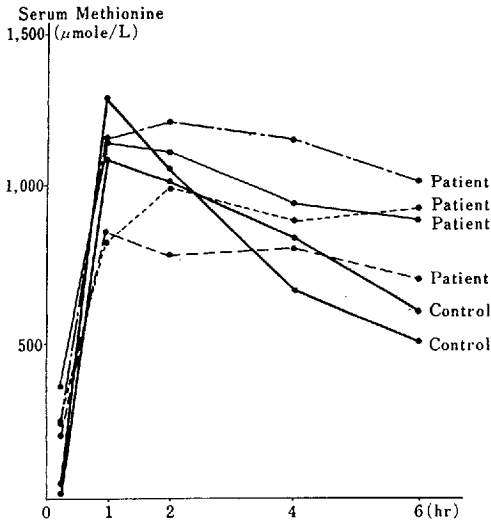


图 3 Oral loading tests of L-methionine in patients with persistent hypermethioninemia (100 mg/kg)

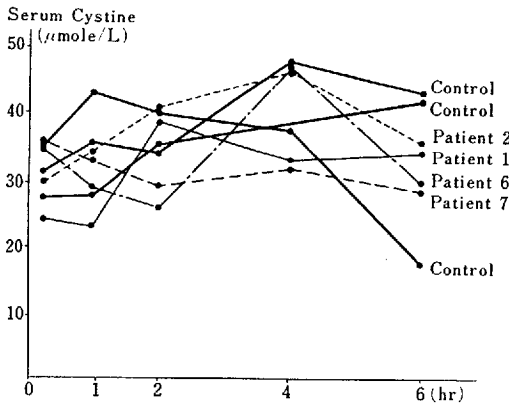


图 4 Oral loading tests of L-methionine in patients with persistent hypermethioninemia (100 mg/kg)

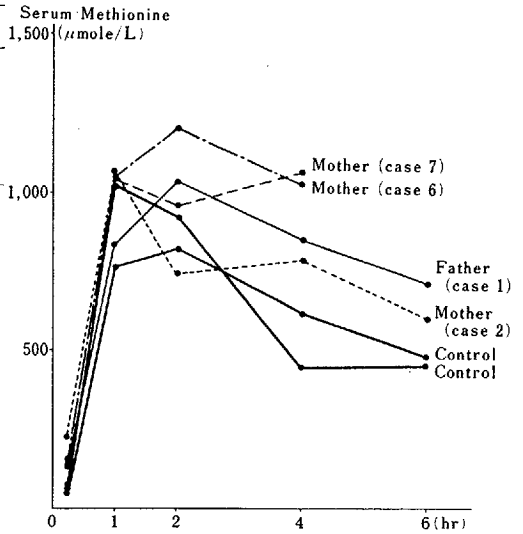


图 5 Oral loading tests of L-methionine in parents of persistent hypermethioninemic patients (100 mg/kg)

表 3 MAT activities in liver tissue

Patient	MAT Activities ($m\mu\text{mole/mg protein/hr}$)	Km (μM)	V max
1	1.12	174	10.4
2	1.21		
3	2.58		
4	1.72	250	6.06
5	2.38		
6	1.17		
7	1.30	111	3.44
9	1.42		
10	1.36		
11	0.95		
Control 1	1.34		
Control 2	1.89		
Control 3	1.09	800	7.69
Control 4	1.43		
Control 5	0.82		
Control 6	1.04	714	9.10
Control 7	2.45		
Control 8	1.25	118	6.30
Control 9	1.14	132	7.04
Control 10	0.36	67	0.35

Patient 1-7 : Persistent Hypermethioninemia
 Patient 9-11 : Transient Hypermethioninemia
 Control 6 : Adult
 Control 7-9 : Fetus
 Control 10 : Adult (hepatoma)

表 4 MAT activities in extracts of cultured skin fibroblasts

	MAT Activities ($\mu\text{mole/mg}$ protein/hr)	Km(μM)	V max
Patient 3	1.42	35.46	1.54
4	0.81	35.71	2.07
7	0.93	33.55	1.64
Control A	0.84		
B	1.54		
C	1.04		
D	1.14	38.46	1.85
E	1.24		
F	1.55	34.36	1.39
G	0.79	35.09	0.81

Patients: Persistent Hypermethioninemia

表 5 Hypermethioninemia, homocystinuria, cystathioninuria: Differential diagnoses

- I. Hypermethioninemia (-uria)
 - A. Methionine adenosyltransferase deficiency
 - B. Cystathionine β -synthase deficiency
 - C. Severe generalized liver disease
 - D. In association with hereditary tyrosinemia
 - E. Transient hypermethioninemia of infants
 - F. 6-Azauridine triacetate administration
 - G. D-Methioninuria due to D,L-methionine ingestion
 - H. Persistent and specific, associated with myopathy
 - I. Persistent and specific, not associated with myopathy
- II. Homocystinuria (-emia)
 - A. Cystathionine β -synthase deficiency
 - B. Impaired activity of 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase
 1. Failure to form or accumulate methylcobalamin
 2. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency
 3. Defective absorption of vitamin B₁₂
 4. Nutritional vitamin B₁₂ deficiency
 - C. 6-Azauridine triacetate administration
 - D. Artfactual, due to bacterial metabolism of urinary cystathionine
- III. Cystathioninuria
 - A. Transient cystathioninuria of (usually premature) infants
 - B. γ -Cystathionase deficiency
 - C. Impaired activity of 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase
 1. Failure to form or accumulate methylcobalamin
 2. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency
 3. Nutritional vitamin B₁₂ deficiency
 - D. Vitamin B₆ deficiency
 - E. Thyrotoxicosis
 - F. Liver disease
 - G. Neuroblastoma, ganglioblastoma, hepatoblastoma
 - H. Defective renal transport

表 6

Type I : Methioninemia associated with hepatic MAT deficiency

Type II : Methioninemia without hepatic MAT deficiency but associated with myopathy

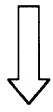
Type III : Methioninemia associated neither hepatic MAT deficiency nor myopathy

表 7 Persistent hypermethioninemia

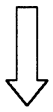
Hepatic MAT deficiency		
case	serum methionine (mg/dl) (peak)	hepatic MAT activity (%)
1	1.5 - 12 (19)	7.7
2	5.4 - 8.7	9.5
3	4.7 - 15.2	11.0
4	3.8 - 6.0	17.5
5	1.9 - 8.1	32.0 (abnormal Km)
6	8 - 12	18.0
7	16.1	22.7
8	20 - 30 (46.9)	8.3

Hypermethioninemia associated with myopathy (Gault et al, 1981)		
female case	2.1 - 16.6	7 year-old, mental deficiency.

Hypermethioninemia and 3-hydroxyisobutyric aciduria (Congdon et al, 1981)		
case	18.7 - 24.4	



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

高メチオニン血症に対する新生児マス・スクリーニングの目的は、主にホモシスチン尿症の早期発見のため実施されていたが、最近の本邦のマス・スクリーニングの統計では、ホモシスチン尿症以外の持続性高メチオニン血症例が増加している。これらの疾患の鑑別診断は必ずしも容易でなく、従来の報告とは一致しない新しい症例も増加している。本研究では、著者らが経験した新しいタイプの持続性高メチオニン血症を中心に高メチオニン血症の鑑別診断について研究した。