

5・6 メチレンテトラヒドロ還元酵素欠損症並びにメチルマロン酸血症の出生前診断

東北大学医学部小児科

多田 啓也

成沢 邦昭

N^{5,10} メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 欠損症は知能障害、けいれん、精神分裂様症状などの中枢神経障害をとめない、生化学的にはホモシスチン尿症をみる疾患である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり、白血球、培養線維芽細胞などのMTHFRを測定することにより診断が可能である。吾々は本症患者を産んだ母の次回妊娠に際し、培養羊水細胞を用いてMTHFR 活性を測定することにより出生前診断を試みた。

メチルマロン酸血症は生後間もなくより代謝性アシドーシスを呈し、嘔吐、嗜眠、発育障害等の症状を示し放置すれば死亡するか、死を免かれても知能障害を来す疾患であり、血中および尿中にメチルマロン酸の増量の特徴とする。本症にはB₁₂反応型とB₁₂不応型の存在が知られており前者にはB₁₂大量投与、後者には低蛋白食療法が行なわれる。吾々はB₁₂反応型およびB₁₂不応型のメチルマロン酸血症の患者を産んだ母の次回妊娠に際し、母の尿中メチルマロン酸排泄量を測定することにより出生前診断を試みた。本症も亦正常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患である。

方 法

MTHFR 活性はKutzbackらの変法を用い測定した。アミノ酸測定は835型高速アミノ酸分析計(日立)によった。

尿中メチルマロン酸量はガスクロマトグラフィー²⁾により測定した。

結 果

MTHFR 欠損症の出生前診断

対照培養線維芽細胞のMTHFR 活性は 2.93 ± 0.78 nmoles / mg / protein

／hr であり、ハイリスク妊婦の羊水培養細胞の活性は 1.5 であり、本症の保因者と判断された。妊娠継続し満期出産、児の白血球 MTHFR 活性を測定した所、正常白血球 $2.68 \pm 0.78 \text{ nmoles} / \text{mg protein} / \text{hr}$ に対し 1.12 の値を示した。出生前診断通り保因者と診断された。現在 1 才 3 カ月になるが健康であり尿中ホモシスチンの排泄も認められていない。

メチルマロン酸血症の羊水診断

B₁₂ 反応型および不応型メチルマロン酸血症のハイリスク妊婦の尿中メチルマロン酸排泄量を経時的に測定した結果、妊娠週数に判り増量は両例共認められなかった。妊娠継続し満期出産、両児共に尿中メチルマロン酸の増量はなく正常に発育している。

考 察

MTHFR 欠損症は現在 10 例以上の報告がみられるがその大部分は中枢神経障害を示し死亡している。有効な治療法も確立されておらず、出生前診断の適応と考えられる。本症の出生前診断の報告は見られないが、本研究の結果、羊水培養細胞中の MTHFR 活性を測定することより胎児診断が可能と考えられる。

メチルマロン酸血症は現在、methylmalonyl CoA raceminase 欠損に基づくもの、methylmalonyl CoA mutase の欠損に基づくもの、B₁₂ 活性化機構の障害により二次的に methylmalonyl CoA mutase の障害を来すものが知られている。前二者は B₁₂ 不応性であり、三番目が多量に B₁₂ に反応する型である。いずれの型でも胎児が homozygote であると過剰に蓄積したメチルマロン酸が胎盤を経て母体に移行し尿中に排泄される。Mahoney ら³⁾ によれば胎児がメチルマロン酸血症である場合妊娠 16～20 週以後母体尿中のメチルマロン酸が増量を示すという。Ampola ら⁴⁾ は B₁₂ 反応性メチルマロン酸血症の胎児の母に B₁₂ の大量投与を行なった所、妊婦の尿中メチルマロン酸の減少を見ており、本症に対する胎児治療の可能性を示唆している。

筆者らの成績は、妊婦尿中のメチルマロン酸の増量は認められず、胎児は homozygote ではないことが生後確認された。

本症の出生前診断には、羊水培養細胞中の欠損酵素を測定する方法が最も信頼度が高いが、前述のように本症には 3 型があり欠損部位が不明であるような

場合補助診断として母体尿中メチルマロン酸量測定も有用であると考えられる。

要 約

MTHFR 欠損症のハイリスク妊婦において、羊水培養細胞のMTHR 活性を測定することにより出生前診断を試みた結果、羊水培養細胞の該酵素活性は正常の約50%であり出生後白血球の該酵素測定により heterozygote であることが確認された。現在1才3カ月で健康である。

メチルマロン酸血症のハイリスク妊婦2例(B₁₂反応型およびB₁₂不応型)において母体尿中のメチルマロン酸排泄量を測定した結果、妊娠週数に伴う増量は両例共認められなかった。妊娠継続し満期出産、両児共に尿中メチルマロン酸増量は見られず homozygote ではないことが確認された。母体尿中メチルマロン酸量測定は本症の出生前診断の補助的方法として有用であると考えられた。

文 献

- 1) Narisawa, K. et al., :Tohoku J. exp. Med., 121:185, 1977.
- 2) Frenkel, E. P. & Kitchens, R. L., J. Lab. Clin. Med., 85:487, 1975
- 3) Mahoney, M. J. et al., Acta Paediatr. Scand., 64:44, 1975
- 4) Ampola, M. G. et al., New Eng. J. Med., 293:313, 1975

表 1 PRENATAL DIAGNOSIS OF MTHFR DEFICIENCY

ENZYME ACTIVITY IN THE CULTURED AMNIOTIC FLUID CELLS N MOLES/MG PROTEIN/HR	
HIGH RISK MOTHER	1.5
CONTROLS (4)	2.93 ± 0.78 (2.0 - 3.9)
ENZYME ACTIVITY IN LEUKOCYTES N MOLES/MG PROTEIN/HR	
CHILD	1.12
CONTROLS (10)	2.68 ± 0.78 (1.52 - 4.15)

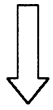
表 2 PRENATAL DIAGNOSIS OF METHYLMALONIC ACIDEMIA

CASE M.M.'S MOTHER (B ₁₂ RESPONSIVE TYPE)	
GESTATIONAL AGE	MMA IN URINE (MG/DAY)
12 w	0.6
20 w	1.1
24 w	1.6
28 w	1.7
CASE H.A.'S MOTHER (B ₁₂ UNRESPONSIVE TYPE)	
20 w	2.8
23 w	2.2
24 w	2.3
NORMAL	< 5.0 MG



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



要約

MTHFR 欠損症のハイリスク妊婦において、羊水培養細胞の MTHR 活性を測定することにより出生前診断を試みた結果、羊水培養細胞の該酵素活性は正常の約 50%であり出生後白血球の該酵素測定により heterozygote であることが確認された。現在 1 才 3 ヶ月で健康である。

メチルマロン酸血症のハイリスク妊婦 2 例(B12 反応型および B12 不応型)において母体尿中のメチルマロン酸排泄量を測定した結果、妊娠週数に伴なう増量は両例共認められなかった。妊娠継続し満期出産、両児共に尿中メチルマロン酸増量は見られず homozygote ではないことが確認された。母体尿中メチルマロン酸量測定は本症の出生前診断の補助的方法として有用であると考えられた。