

6. ホモシスチン尿症における突然死について

研究協力者 北川 照 男、大和田 操

(日本大学医学部小児科)

ホモシスチン尿症とは含硫アミノ酸のメチオニンの代謝に関連した種々の酵素の先天的あるいは後天的な障害症の総称である。遺伝的、先天的なホモシスチン尿症の中で最も多いのはホモシスチンをシスタチオニンに変換する過程を触媒する酵素、シスタチオニン合成酵素の障害症であり、その他にホモシスチンからメチオニンへの変換に関与する酵素の障害や補酵素としてのVB₁₂の合成障害に基づくものも知られている。

シスタチオニン合成酵素障害症においては骨変化、水晶体脱臼、知能障害などを認め、重篤な合併症として動静脈の血栓、栓塞が知られており、また、ホモシスチンの前駆物質であるメチオニンの上昇が認められる。本症はホモシスチン尿症の90%以上を占めており、早期にシスチン添加低メチオニン食を与えることによって正常な発育が可能なので、新生児期に血中メチオニンを測定し、早期に発見する試みが行われている。わが国では、昭和52年から公費による先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングが開始され、これまでに4例のホモシスチン尿症が発見されているが、早期に治療を開始したにも拘わらず1例は生後39日目に肺出血で、また、1例は59日目に肺硬塞で死亡している。本症では高頻度に血栓、栓塞が認められるが、その成因はまだ明らかでない。例えば、本症患者の血小板の凝集能や粘着能、血小板寿命など種々の血小板機能について検索が行われているが、その結果は様々でいづれが原因と決めるだけの data は集積されていない。

我々は、水晶体脱臼、骨変化からマルファン症候群と診断されていた1例および、新生児マス・スクリーニングで血中メチオニンの異常高値を指摘された1例について血清および尿のアミノ酸分析を行い、また1例では、培養皮膚線維芽細胞のシスタチオニン合成酵素活性を測定してホモシスチン尿症と診断した。これら2症例における血小板機能について検索した結果は、次のようである。即ち、第1例では血小板粘着能は正常であったが、コラーゲン、エピネフリン、ADP に対する凝集能はいづれも亢進しており、第2例では、コラーゲンおよびエピネフリンに対する凝集能の亢進が認められた。VB₆ および低メチオニン食により血中ホモシスチンは消失したが、コラーゲンに対する凝集能は正常化していない。従来報告では、殆んどどの症例で血小板凝集能は正常とされているが、種々の物質に対する凝集能を経時的に追跡した報告はない。一方、メチオニンでなくホモシスチンが、本症の血栓形成に関与していることについては、意見が一致しているようである。従って、今後、本症の血小板機能を様々な方法で細かく検索することにより、血栓形成につ

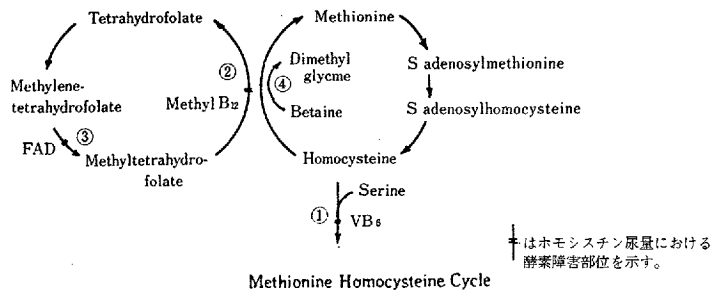
いて何らかの手がかりを得られるものと考えられる。

また、マス・スクリーニングで発見された症例の50%が乳児期に肺出血、肺梗塞で死亡している事実から、本症患者における突然死の頻度が高いことに注意を喚起することが必要であると思われた。

SUDDEN DEATH IN HOMOCYSTINURIA

Differential Diagnosis of Homocystinuria (-emia)

- A. Cystathionine β -synthase deficiency
- B. Impaired activity of 5-methyltetrahydroforate-homocysteine methyltransferase
 1. Failure to form or accumulate methylcobalamin
 2. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency
 3. Defective absorption of vitamin B12
 4. Nutritional VB12 deficiency
- C. 6-Azauridine triacetate administration
- D. Artifactual, due to bacterial metabolism of urinary cystathionine



- ① cystathionine synthetase
- ② methyltetrahydrofolate(MTHF) homocystine methyltransferase
- ③ methyltetrahydrofolate reductase
- ④ betaine methyltransferase

Clinical Abnormalities in Cystathionine β -synthase

Deficiency

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> I. Ocular <ul style="list-style-type: none"> Ectopia lentis Iridodonesis Myopia II. Skeletal <ul style="list-style-type: none"> Osteoporosis Dolichostenomelia Scoliosis Genu valgum | <ol style="list-style-type: none"> III. CNS <ul style="list-style-type: none"> Mental retardation Seizures Abnormal E.E.G. IV. Vascular <ul style="list-style-type: none"> <u>Arterial and venous thromboemboli</u> Malar flush Livedo reticularis |
|--|--|

Platelets in Homocystinuria

1. Platelet adhesiveness
 - 1) adhesiveness to small glass surface
26 cases—————abnormal
 - 2) adhesiveness to large glass surface
17 cases—————normal
4 cases—————abnormal
2. Platelet aggregation

abnormalities have not been present
in large numbers of patients.
3. Platelet survival time
 - 1) Harker, L.A. et al.
Patients—— 4.3±0.6 days
Normals—— 9.5±0.6 days
 - 2) Uhlemann, E.R. et al.
normal in 6 patients
4. Morphologic abnormalities
 - 1) Grobe, H. et al———vacuolated platelets
 - 2) Uhlemann, E.R. et al——normal
5. Clotting abnormality

Deaths in the series*

Case no.	Age (yr)	Cause
4	2	Sudden
6	5	Cerebral thrombosis
1	7	Cerebral thrombosis
5	9	'Stroke'
8	10	Cerebral thrombosis
15	30	Pulmonary embolism

* Wilcken, B & Turner, G
Arch. Dis. Child. 53, 242, 1978

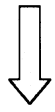
Dept. of Pediatrics,
Nihon Univ. School of Medicine

List of the 2 cases with Homocystinuria

	Case 1	Case 2
Age at diagnosis	10 yr	1 Mo
Chief complaint	hematuria and proteinuria	hypermethioninemia
Serum methionine	1.56 mg/dl	23.43 mg/dl
Serum homocystine	0.30 mg/dl	0.69 mg/dl
Urinary cyanide nitroprusside test	(+++)	(-) ~ (+)
Platelet aggregation		
collagen	77.5 %	82 %
epinephrine	81.2 %	78.0 %
ADP (2x10 ⁻⁶ M)	81.0 %	48 %
Platelet adhesiveness	normal	not done

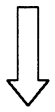
ホモシチン尿症早期治療例の追跡データ

No	症例	生年月日	診断時 アミノ酸値 (mg/100ml)	治療経過		身体発育	臨床検査所見	DQ	脳波
				摂取メチオニン量 (mg/kg/day)	血中メチオニン値 (mg/100ml)				
1	H.K ♀ 福岡	53.6.21	20日 Met: 16-20 Homo: trace	20日～: ビタミン B ₆ 投与 食事療法併用	8-13 8	39日目 死亡 死因 肺出血	診断時 尿中ホモシチン 1.1mg/day		
2	K.N ♂ 鹿児島	54.4.26	19日 Met: 12 41日 Met: 16 Homo: 0.26	41日～: ビタミン B ₆	17 (反応 なし)	53日目 死亡 死因: 肺梗塞	生後41日 GOT26 LDH561 GPT14 BUN10 生後51日 GOT608 LDH4682 GPT329		
3	K.H ♀ 大阪	55.3.7	9日 Met: 9 17日 Met: 32.2 Homo: (-)	1-2ヵ月: 25-30 2-3ヵ月: 45-50 Vit B ₆ 併用 3-7ヵ月: 25-30 8ヵ月-1才6ヵ月 : 30Vit B ₆ 併用	1-4 5-12 1-4 1-4	頸定 3ヵ月 つかまり立 ち7ヵ月 正常 (1才 6ヵ月)	診断時 尿中ホモシチン 9.7mg/day 1才時 肝機能 軽度異常 GOT76 GPT95	117 (1才)	正常 (9 ヵ月)
4	Y.K ♂ 埼玉	55.7.25	5日 Met: 15 35日 Met: 20 42日 Met: 27.4	2-6ヵ月: 40 8ヵ月-1才: 20 1才-1才4ヵ月 : 15	1-3 1.5 1-1.5	正 常 (1才 4ヵ月)	診断時 尿のニトロプルシッド 反応 陽性 治療後陰性化 7ヵ月時チャレンジテスト 尿のニトロプルシッド 反応 強陽性	107 (1才 4 ヵ月)	正常 (1才 4 ヵ月)



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



ホモシスチン尿症とは含硫アミノ酸のメチオニンの代謝に関連した種々の酵素の先天的あるいは後天的な障害症の総称である。遺伝的、先天的なホモシスチン尿症の中で最も多いのはホモシスチンをシスタチオニンに変換する過程を触媒する酵素、シスタチオニン合成酵素の障害症であり、その他にホモシスチンからメチオニンへの変換に関与する酵素の障害や補酵素としてのVB12の合成障害に基づくものも知られている。

シスタチオニン合成酵素障害症においては骨変化、水晶体脱臼、知能障害などを認め、重篤な合併症として動静脈の血栓、栓塞が知られており、また、ホモシスチンの前駆物質であるメチオニンの上昇が認められる。本症はホモシスチン尿症の90%以上を占めており、早期にシスチン添加低メチオニン食を与えることによって正常な発育が可能なので、新生児期に血中メチオニンを測定し、早期に発見する試みが行われている。わが国では、昭和52年から公費による先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングが開始され、これまでに4例のホモシスチン尿症が発見されているが、早期に治療を開始したにも拘わらず1例は生後39日目に肺出血で、また、1例は59日目に肺硬塞で死亡している。本症では高頻度に血栓、栓塞が認められるが、その成因はまだ明らかでない。例えば、本症患者の血小板の凝集能や粘着能、血小板寿命など種々の血小板機能について検索が行われているが、その結果は様々でいづれが原因と決めるだけのdataは集積されていない。