

新生児ホモシスチン尿症における 診断上の問題点

黒田 泰弘，渡辺 俊之
(徳島大学小児科)

研 究 目 的

ホモシステインをシスタチオニンに変換するシスタチオニン合成酵素の欠損によるホモシスチン尿症は先天代謝異常症の新生児マススクリーニングの対象疾患であり、血中メチオニンの増加により発見される。したがって高メチオニン血症が見出された新生児においては、ホモシスチン尿症の診断のために尿中および血中ホモシスチンの検索が必要である。しかしホモシスチン尿症の新生児例では血中および尿中ホモシスチンの増加が著明でないことが多い。さらにホモシスチンが血漿蛋白と容易に結合することは血中ホモシスチンの検出を一層困難にしている。そこで本研究では、血漿蛋白と結合したホモシスチンの検出法について検討した。

研 究 方 法

アミノ酸は日立 835型アミノ酸自動分析計で分析した。血漿除蛋白沈澱中のホモシスチンはKangらの方法¹⁾を一部改変して測定した。正常成人の血漿0.5 mlに種々の濃度のホモシスチン水溶液0.5 mlを加えて37℃で保温するか、-10℃で1週間保存した。その検体に50%スルホサリチル酸液0.064 mlを加えて除蛋白し遠沈上清のアミノ酸を分析した。一方除蛋白沈澱を3%スルホサリチル酸液1 mlで2回洗い、水0.8 mlに浮遊させた。その浮遊液を2 M水酸化リチウム液で中和し、ついで2-メルカプトエタノール0.087 mlを加えて37℃で2時間保温した。保温後50%スルホサリチル酸液0.07 mlを加えて混和し遠沈上清のアミノ酸を分析した。除蛋白沈澱のホモシスチンはメルカプトエタノール処理によって還元されてホモシステインになるので、分析されたホモシステイン値に $\frac{1}{2}$ を掛けてホモシスチン値とした。

研 究 結 果

250 nmol/mlのホモシスチンを含む血漿を37℃で保温すると保温時間とともに除蛋白上清のホモシスチンは次第に減少し、2時間後には約150 nmol/mlに低下した。一方除蛋白沈澱のホモシスチンは保温時間とともに増加し、2時間後には約50 nmol/mlになった(図1)。保温0時間でも上清のホモシスチンは約20 nmol/ml減少し、逆に沈澱のホモシスチンは増加した(図1)。

種々の濃度のホモシスチン(0~48 nmol/ml)を含む血漿を37℃で2時間保温するといずれの濃度でもホモシスチンのすべてあるいは大部分は除蛋白沈澱において検出された(図2)。

また種々の濃度のホモシスチン (0 ~ 48 nmol/ml) を含む血漿を -10°C で 1 週間保存すると、ホモシスチンは除蛋白沈澱においてのみ検出された (図 3)。

考 按

新生児においては成人に比してメチオニンのホモシステインへの代謝が弱く、ホモシステインのメチオニンへの再メチル化は盛んである。したがってホモシステインの代謝異常であるホモシスチン尿症においても、新生児例では血中あるいは尿中ホモシスチンが著明には増加しない。自験例でも新生児期に血中メチオニンは著増していたが血中ホモシスチンは検出できず、3 度の尿アミノ酸分析により 1 度だけ微量のホモシスチンが検出された²⁾。このために自験例は生後 3 カ月までホモシスチン尿症と診断されなかった。したがって高メチオニン血症の新生児においては、酵素診断がなされるまでは尿中およ

び血中ホモシスチンをアミノ酸分析計により繰り返し分析することが必要である。

ホモシスチンの腎排泄閾値は低く尿中に排泄されやすいがホモシスチンの排泄量が微量のときには尿の稀釈によりホモシスチンを検出できないこともある。一方血中ホモシスチンは稀釈されることはないが血漿蛋白と容易に結合する。採血後比較的短時間に血漿を分離し除蛋白してもホモシスチンの一部は蛋白とともに沈澱した。また血漿を 1 週間凍結保存するとホモシスチン濃度が 48 nmol/ml でもすべてのホモシスチンが血漿蛋白と結合した。しかし除蛋白沈澱

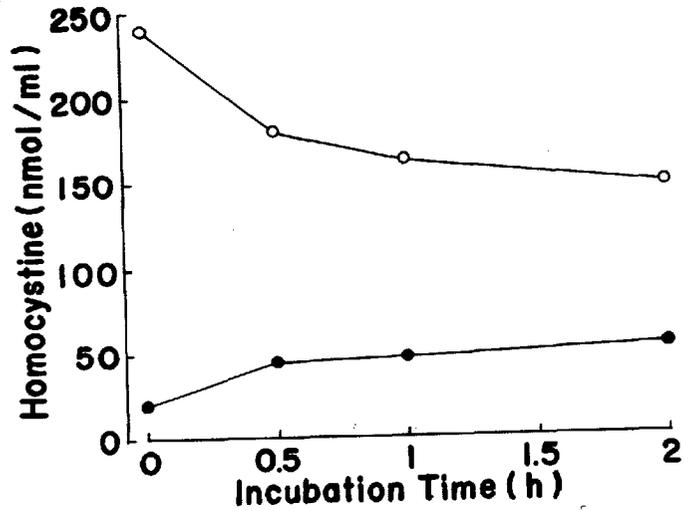


図 1 保温に伴う血漿ホモシスチンレベルの変動
白丸印と黒丸印はそれぞれ血漿除蛋白上清と沈澱のホモシスチンを示す。

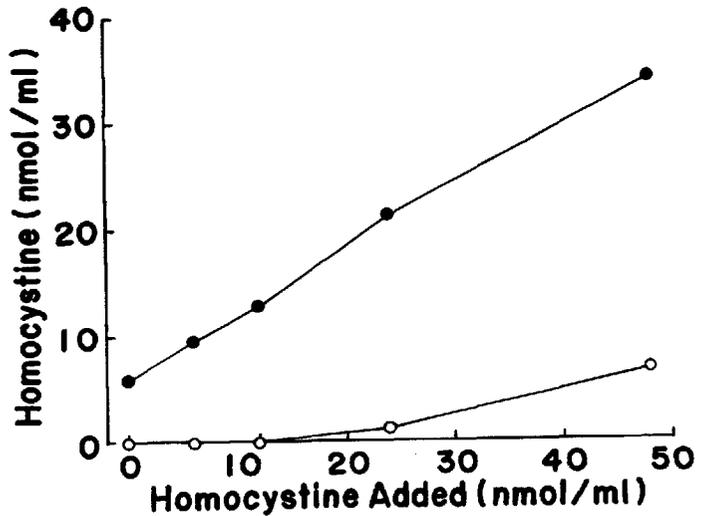


図 2 37°C, 2 時間保温後の血漿ホモシスチンの分布
白丸印と黒丸印はそれぞれ血漿除蛋白上清と沈澱のホモシスチンを示す。

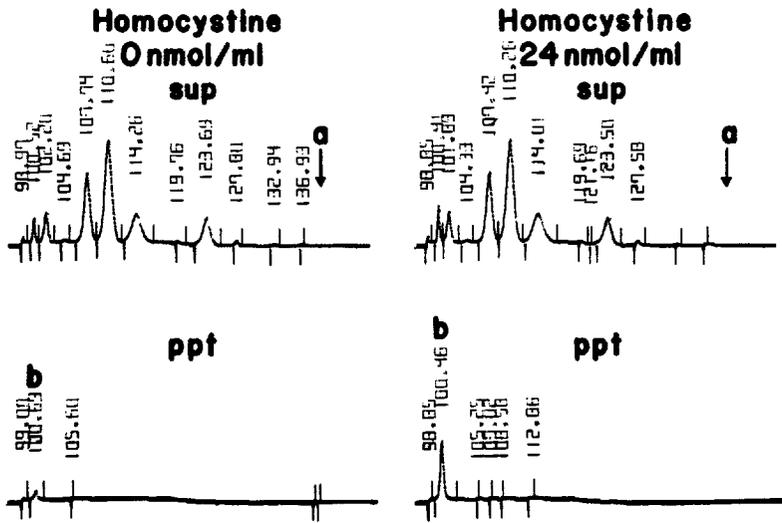


図3 凍結保存後の血漿アミノ酸分析パターン
 sup と ppt はそれぞれ血漿除蛋白上清と沈澱とを示す。a と b はそれぞれホモシスチンとホモシステインの位置を示す。

のホモシスチンは沈澱のメルカプトエタノール処理によりホモシステインに変換され蛋白から遊離される。

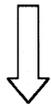
わが国で発見されたホモシスチン尿症の新生児例には血中にホモシスチンが検出されない症例があり、検出された症例でもその濃度は1例を除くと約10~30 nmol/ml である。したがって血漿除蛋白沈澱のホモシスチンを分析すれば全例においてホモシスチンを検出しえたかもしれない。

結 語

新生児マススクリーニングにより発見された高メチオニン血症患者については、ホモシスチン尿症の診断のために尿および血漿除蛋白上清のホモシスチンとともに、血漿除蛋白沈澱のホモシスチンの検出を行うことが必要であろう。

文 献

- (1) Kang, S. S., Wong, P. W. K. et al., *Pediat. Res.* 13:1141, 1979.
- (2) 渡辺俊之, 黒田泰弘他, *脳と発達* 17:265, 1985.
- (3) 青木菊麿, *特殊ミルク情報* No 13, 36頁, 1986.



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

ホモシステインをシスタチオニンに変換するシスタチオニン合成酵素の欠損によるホモシスチン尿症は先天代謝異常症の新生児マススクリーニングの対象疾患であり、血中メチオニンの増加により発見される。したがって高メチオニン血症が見出された新生児においては、ホモシスチン尿症の診断のために尿中および血中ホモシスチンの検索が必要である。しかしホモシスチン尿症の新生児例では血中および尿中ホモシスチンの増加が著明でないことが多い。さらにホモシスチンが血漿蛋白と容易に結合することは血中ホモシスチンの検出を一層困難にしている。そこで本研究では、血漿蛋白と結合したホモシスチンの検出法について検討した。