

高メチオニン血症の予後調査

大柳 和彦¹, 土山 晃¹, 森 俊彦^{1,2}

要約; 肝methionine adenosyl transferase(以下MATと略す)活性正常の持続性高メチオニン血症の3家系7例を経験し、全例低メチオニン食を実施し、3～8歳時の身体発育、精神運動発達及び生化学的検査について検討を行った。治療中止群は2家系4例であり、2年間～3年3カ月間の低メチオニン食実施後普通食となったが、現在の身体発育及び精神運動発達は正常であり、血清メチオニン値は正常の3～8倍程度であった。治療継続群は1家系3例であり、メチオニン制限20～25mg/Kg/dayにて血清メチオニン値は100μmole/L前後にコントロールされており、身体発育及び精神運動発達も正常である。また、両群とも生化学的検査では異常は認められなかった。今後、原因の追及とともに長期にわたる観察が必要である。

見出し語; 高メチオニン血症, 低メチオニン食, 長期予後

研究目的; 高メチオニン血症に対する新生児マス・スクリーニングは、主にホモシスチン尿症の早期発見の目的で実施されていたが、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。著者らは、昨年度の本研究で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報告した。今回、現在メチオニン制限食継続中である3例を含めた7例の持続性高メチオニン血症の食事療法及び長期予後について検討したので報告する。

研究方法; 研究対象は、著者らが経験した高メチオニン血症16例中、持続性高メチオニン血症と診断した3家系7例である。7例の最近の身長、体重、血清メチオニン値、生化学的検査及び精神運動発達検査(知能検査は田中ビネー、辰見ビネーを用い、幼少児は遠城寺式乳幼児分析的発達検査表を用いた。また、検査のできなかった症例に関しては、学校での成績及び問診等により判断した。)について検討した。

研究結果; 症例1～3と症例5～7は同一家系内の発症である(図1)。全例とも生後3カ月を経過しても血清メチオニン値は正常の10～20倍と著明に高く、低メチオニン食(15～25mg/Kg/day)により血清メチオニン値の低下が見られた。全例低メチオニン食開始前に肝生検を行ない、症例1～4では軽度から中等度の脂肪肝が認められたが、低メチオニン食3カ月後の肝生検では改善傾向が認められた。また、低メチオニン食治療中に全例challenge test(普通食3日間摂取)を実施し、血清メチオニン値の再上昇が確認された。

1. 札幌医科大学小児科 (Dept. of Pediatrics, Sapporo Medical College)
2. 国立療養所小樽病院小児科 (Dept. of Pediatrics, Otaru National Hospital)

症例1～4は2年間～3年3カ月間低メチオニン食実施後中止し現在は普通食となっている。症例5～7は現在も低メチオニン食(20～25mg/Kg/day)継続中である。治療中止群の最近のメチオニン値は110～274 μ mole/Lと正常の3～8倍を示しているが、治療前やchallenge test時に示したような著明な高値を示す例は無かった(図2, 3)。また、低メチオニン食期間中の血中アミノ酸分析では、必須アミノ酸はほぼ正常範囲内にあった。また、4例とも身長、体重はほぼ正常範囲内にあり精神運動発達も正常でGOT, GPT等の生化学的検査でも異常は無かった。治療継続群の血清メチオニン値は100 μ mole/L前後であり、身体発育は正常で、精神運動発達も症例5, 7は正常であり、一時言語発達の遅れのあった症例6も現在は、ほぼ正常となっている。また、生化学的検査でも異常は無かった(表1)。

考案; 高メチオニン血症の治療については、ホモシスチン尿症はメチオニン除去治療乳などを使用した低メチオニン高シスチン食と、VB6 反応型にはVB6 大量補充療法が一般的に行われ、効果をあげている。一過性高メチオニン血症では、ミルク摂取量が過量であれば適量にもどし、また、経過観察のみでも大部分は生後3カ月位で正常化する。まれに肝障害を伴いメチオニン値が著明に高い例があるが、このような症例では、メチオニンによる肝障害の悪化への影響を考えて一時期メチオニン制限を行うことが望ましいと考えられる。

持続性高メチオニン血症例に対する食事療法としてのメチオニン制限食については、まだ定説が無く、また血中のメチオニンが高いだけの状態が真に病的かどうか結論が得られていない。肝MAT欠損症では¹、血中メチオニンが著明高値を呈する症例では、メチオニンによる組織障害を考え、メチオニン制限食を行うこともある様だが、一方では、肝MAT欠損症での肝外組織のMATは正常であるため、S-adenosylmethionineの生成は肝外組織のMATの働きによるものと考えられ、メチオニンを極端に下げると肝外組織のMATの賦活化が抑制されるとの考えもある。

一方、著者らの症例の様な肝MAT欠損を伴わない持続性高メチオニン血症に関しては、食事療法や長期予後についての報告は見られない。Stekolら²はメチオニン過剰による臓器障害はそのメチオニン過剰食を続けても年齢とともに改善されるが、体重増加の抑制は摂取する過剰のメチオニン量に比例すると報告している。しかしながら、著者らの治療中止群においては身体発育の抑制は見られておらず、また精神運動発達の遅滞や肝機能障害も見られ無かった。血清メチオニン値は全例高値を示していたが、治療前やchallenge test時に示した様な著明な高値は無く、正常の3～8倍程度にとどまっておき、年齢とともにメチオニン値が低下する可能性が示唆された。

著者らの症例における正常発達や脂肪肝の改善が、低メチオニン食によるものかいは、不明であるが、15～25mg/Kg/day程度のメチオニン制限は治療乳の使用により、総カロリー総タンパク、必須アミノ酸摂取量はほぼ正常とかわりなく、比較的容易に実施でき、メチオニン過剰による身体発育及び精神運動発達の抑制も見られなかった。したがって、メチオニン過剰による臓器障害の可能性を考えるならば、メチオニン値が著明に高い例や、脂肪肝を伴う例

などにはメチオニン制限を行うのが望ましいと考えられる。一方、年齢とともにメチオニン値が低下する可能性もあるため、定期的に普通食による challenge testを行い、過剰な制限をさけることも必要である。

著者らの症例は現在のところ原因は不明であるため、今後は原因の追及とともに長期にわたる観察が必要である。

文 献

1. Gaull GE, Tallan HH, Lonsdale D, Przyrembel H, Schaffner F, von Bassewitz DB: Hypermethioninemia associated with methionine adenosyltransferase deficiency: Clinical, morphologic, and biochemical observations on four patients. *J pediatr* 98:734, 1981.
2. Stekol JA, Szaran J: Pathological effects of excessive methionine in the diet of growing rats. *J Nutr* 77:81, 1962.

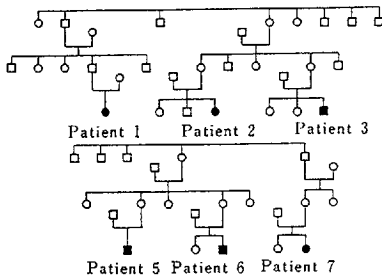


図1 Pedigree of two families with persistent hypermethioninemia

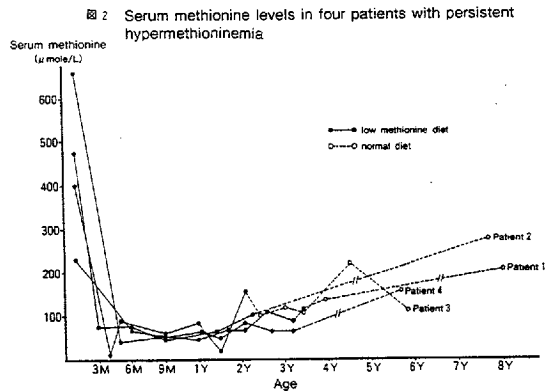


図2 Serum methionine levels in four patients with persistent hypermethioninemia

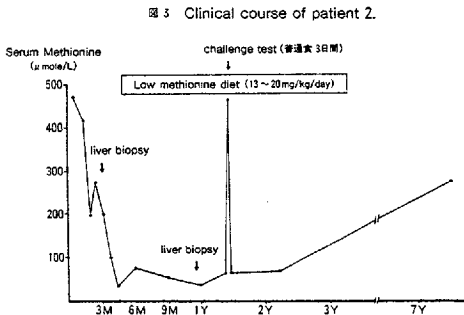
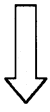


図3 Clinical course of patient 2.

表1 Present clinical and biological data on patients with persistent hypermethioninemia

Patient	Age (yr)	Weight (kg)	Height (cm)	Duration of low methionine diet (yr)	Methionine in urine (mg/kg/day)	Serum methionine level (μmole/L)			Mental development	Biochemical data	
						before	during	present		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)
1	8	27	130.5	3 1/12	normal diet	228	33-134	205	normal IQ 116	18	6
2	7	28	126	2	normal diet	474	20-141	274	normal	30	7
3	5	17	107	2	normal diet	400	10-152	110	normal	35	13
4	5	18	109	2 11/12	normal diet	658	33-74	154	normal IQ 103	21	11
5	5	20.2	110	4 9/12	normal diet	22	27-121	74	normal IQ 53	25	11
6	3	15.8	98	3 5/12	normal diet	25	12-107	87	almost normal 遅延等	27	11
7	2	15	91.5	2 5/12	normal diet	21	20-94	49	normal 遅延等	23	10



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;肝 methionine adenosyl transferase(以下 MAT と略す)活性正常の持続性高メチオニン血症の3家系7例を経験し、全例低メチオニン食を実施し、3~8歳時の身体発育、精神運動発達及び生化学的検査について検討を行った。治療中止群は2家系4例であり、2年間~3年3ヵ月間の低メチオニン食実施後普通食となったが、現在の身体発育及び精神運動発達は正常であり、血清メチオニン値は正常の3~8倍程度であった。治療継続群は1家系3例であり・メチオニン制限20~25mg/Kg/dayにて血清メチオニン値は100 μ mole/L前後にコントロールされており、身体発育及び精神運動発達も正常である。また、両群とも生化学的検査では異常は認められなかった。今後、原因の追及とともに長期にわたる観察が必要である。