

新生児期に診断しえなかったホモシスチン尿症の兄妹例
(分担研究：マススクリーニング施行中に新しく派生した諸問題の検討)

黒田 泰弘, 武田 英二, 伊藤 道德

要約 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では血中および尿中ホモシスチンとともに血中メチオニンも増加する。そこでわが国においては血中メチオニンの増加を指標としてホモシスチン尿症の新生児マス・スクリーニングが実施されている。最近、我々は新生児期に診断しえなかったホモシスチン尿症の兄妹例を経験した。兄例では新生児期に血中メチオニンの著増はみられたが、血中および尿中に遊離型ホモシスチンは検出しえなかった。しかし凍結保存されていた血清中には蛋白結合型ホモシスチンが検出された。一方、妹例では新生児期に血中メチオニンの増加がみられず、マス・スクリーニングで見落されていた。しかし妹例においても遊離型と蛋白結合型とを合せた血中総ホモシスチンは増加していたものと考えられる。したがってマス・スクリーニングによる新生児ホモシスチン尿症の見逃しをなくするためには血中メチオニンの増加を指標とする現行のマス・スクリーニングのほかに血中総ホモシスチンの増加を指標にするマス・スクリーニングの開発を考慮すべきであろう。

見出し語：新生児ホモシスチン尿症，ホモシスチン，先天代謝異常症，マス・スクリーニング

症例

症例 1¹⁾²⁾：3 カ月（初診時）男児。

主訴：高メチオニン血症の精査。

家族歴：血族結婚なく、両親とも健康。

現病歴：41週、3,450 g にて出生。周産期に異常なく、全身状態良好。生後 5 日目の新生児マス・スクリーニングで血中メチオニンは 8 mg/dl (正常値、0.3～0.7) と増加していた。生後 19 日目の血中メチオニンも 21.2 mg/dl と著増していたが、尿中ホモシスチンは 0.15 μmol/mg creatinine (正常では検出できない) とわずかであり、尿のシアナイド・ニトロプルシッド反応は陰性であった。また尿中メチオニンは 1.63 μmol/mg creatinine (正常値、0.17 ± 0.03) であった。生後 52 日目および 59 日目の検査でも血中メチオニンは著増していたが尿中ホモシスチンはいずれも徳島大学小児科

アミノ酸分析計で検出されなかった。肝機能検査にも異常なく、高メチオニン血症として経過観察されていた。高メチオニン血症の精査目的で当科を紹介された。

現症：体格大、栄養状態良好。心肺、骨格毛髪に異常なく、肝脾も触知しない。また眼症状、中枢神経症状も認めず、正常に発育、発達している。

検査結果：尿のシアナイド・ニトロプルシッド反応は陽性を示し、尿中ホモシスチンは 0.34 μmol/mg creatinine であった。血中メチオニンは 22.3 mg/dl と著増していたが、血中遊離型ホモシスチンは検出できなかった。しかし凍結保存されていた生後 29 日目の血清中には蛋白結合型ホモシスチンが 71.7 μmol/l (正常値、16.9 ± 2.4) と増加していた³⁾⁴⁾。

脳波および頭部 CT には異常所見なく、DQ

は103であった。ビタミンB₆ (500 mg/日) を10日間投与したが血中メチオニンの低下はみられなかった。また培養皮膚線維芽細胞のシスタチオン合成酵素活性は0.16 unit/mg proteinと正常対照の10%以下に低下していた。

症例2: 2歳6カ月女児

主訴: 言語, 運動発達遅延

家族歴: 血族結婚なし。兄(症例1)がホモシスチン尿症である。

既往歴: 先天性股関節脱臼で3カ月から6カ月までRiemenbugel法で治療された。

現病歴: 妊娠, 分娩に異常なく, 在胎39週, 出生体重3352gで出生。新生児期にも異常なく, 先天代謝異常症の新生児マス・スクリーニングの結果はすべて正常であった。血中メチオニンは1 mg/dl以下であった。予定3カ月, 寝返り8カ月, お坐り8カ月, つたい歩き16カ月, 独り歩き19カ月と運動発達遅延を認めた。また18カ月時には1~2語のみ話し, その後, 語彙は増加せず, 2歳6カ月時にも1~2語しか話せなかった。言語, 運動発達遅延の精査のため当科を受診した。

現症: 体格中, 栄養状態普通。貧血, 黄疸なく, 心肺にも異常ない。肝脾触知せず, 腱反射正常。眼科的異常はない。精神運動発達遅延があり, とくに言語発達が著明に遅れている(DQ 56.7)。

検査結果: 検血, 血清生化学的検査, 血液凝固系検査, 血小板機能検査ではいずれも異常なく, 骨レ線検査でも異常はみられなかった。頭部CT検査では軽度の脳萎縮がみられ, 脳波は境界領域であった。短潜時体性感覚誘発電位で大脳皮質成分の振幅の低下がみられたが, 聴性脳幹反応および視覚誘発電位では異常はみられなかった。

尿のシアナイド・ニトロプルシッド反応は強陽性であった。血中メチオニンは8.3 mg/dl, 血中ホモシスチンは遊離型が61.8 μmol/

ℓ (正常では検出できない), 蛋白結合型が23.9 μmol/ℓといずれも増加していた。また尿中メチオニンは0.59 μmol/mg creatinineと増加し, 尿中ホモシスチンは1.03 μmol/mg creatinineと著増していた。ビタミンB₆ (500 mg/日) を8日間投与したが血中および尿中ホモシスチン値の低下はみられなかった。培養皮膚線維芽細胞のシスタチオン合成酵素活性は未だ測定していないが, 血中および尿中アミノ酸の異常値からホモシスチン尿症と診断した。

	新生児ホモシスチン尿症	
	兄	妹
血中メチオニン	増加	正常
血中ホモシスチン	正常	?
尿中ホモシスチン	正常	?

図1 自験例の血中, 尿中アミノ酸(血中ホモシスチンは遊離型を示す。)

考察 シスタチオン合成酵素欠損によるホモシスチン尿症は骨格および心血管の異常, 水晶体脱臼, 知能障害などの中枢神経症状を有し, また血栓症により死亡することもある。そこで, ホモシスチン尿症も早期発見, 早期治療が重要であり, 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になっている。シスタチオン合成酵素欠損によるホモシスチン尿症では血中および尿中にホモシスチンとともにメチオニンが増加するので, わが国では血中メチオニンの増加を指標としてマス・スクリーニングが行われている。

しかし, 新生児期のホモシスチン尿症には (1) 新生児マス・スクリーニング採血時期より血中メチオニンが高値で, 尿中にホモシスチンが検出される型, (2) 新生児期に血中メチオニンは高値であるが, 尿中ホモシスチン

の排泄がおくれる型、(3) 新生児期に血中メチオニン値は正常であるが、後になって血中メチオニンが増加し、尿中ホモシスチンも検出される型のあることが報告されている³⁾。

症例1は新生児マス・スクリーニングの採血時期に血中メチオニンは高値であるが、尿中へのホモシスチンの排泄が遅れる病型に似ている。この病型はメチオニンをホモシステインに代謝するメチオニン-アデノシルトランスフェラーゼの加齢に伴う活性増加が遅れるために新生児期に血中メチオニンは著増するが、ホモシスチンの増加はわずかであるのかもしれない。しかし、生後3カ月まで尿中ホモシスチンが検出されにくかった症例1においても生後29日目の血清中には蛋白結合型ホモシスチンは著増していた⁴⁾。したがって血中遊離型ホモシスチンとともに血中蛋白結合型ホモシスチンを測定すれば新生児期にもホモシスチン尿症と診断しえたものと考えられる。

症例2は症例1の妹であるにもかかわらず症例1とは異なり新生児期の血中メチオニン値は正常であった。精神運動発達遅延の精査目的で当科を受診した2歳6カ月時には血中メチオニン、血中および尿中ホモシスチンは著増していた。培養皮膚線維芽細胞のシスタチオニン合成酵素活性はまだ測定されていないが、兄と同様、本酵素欠損によるホモシスチン尿症と考えられる。

症例2では新生児期に血中メチオニン値が1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下であったために、両親も安心し、2歳6カ月まで精査が行われなかった。したがって、本症例の新生児期の血中および尿中

ホモシスチン値は不明である。しかしシスタチオニン合成酵素欠損が考えられるので多分、遊離型と蛋白結合型とを合わせた血中総ホモシスチン値は増加していたものと推測できる。

メチオニンは3段階の反応を経てホモシステインに代謝され、ついでホモシステインはシスタチオニン合成酵素によりシスタチオニンに変換される。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ではホモシスチンとともにメチオニンが血中に増加する。ホモシステインは代謝経路上、酵素欠損部位のすぐ上位に位置するが、メチオニンは酵素欠損部位から3段階、離れた上位に位置する。したがって酵素欠損による代謝異常は血中メチオニン値の増加より、血中ホモシスチン値の増加として表われやすいことが考えられる。マス・スクリーニングによる新生児ホモシスチン尿症の見逃しをなくすためには血中メチオニンの増加を指標とする現行のマス・スクリーニングのほかに血中総ホモシスチンの増加を指標にするマス・スクリーニングの開発を考慮すべきであろう。

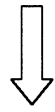
文献

- 1) 渡辺俊之, 黒田泰弘他, 脳と発達17: 265, 1985.
- 2) Watanabe, T., Kuroda, Y. et al., Eur. J. Pediatr. 146: 436, 1987.
- 3) 渡辺俊之, 黒田泰弘他, 日児誌92: 1270, 1988.
- 4) 黒田泰弘, 武田英二, 厚生省心身障害研究, マスクリーニングに関する研究, 昭和62年度研究報告書, 29頁, 1988.



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 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では血中および尿中ホモシスチンとともに血中メチオニンも増加する。そこでわが国においては血中メチオニンの増加を指標としてホモシスチン尿症の新生児マス・スクリーニングが実施されている。最近、我々は新生児期に診断しえなかったホモシスチン尿症の兄妹例を経験した。兄例では新生児期に血中メチオニンの著増はみられたが、血中および尿中に遊離型ホモシスチンは検出しえなかった。しかし凍結保存されていた血清中には蛋白結合型ホモシスチンが検出された。一方、妹例では新生児期に血中メチオニンの増加がみられず、マス・スクリーニングで見落されていた。しかし妹例においても遊離型と蛋白結合型とを合せた血中総ホモシスチンは増加していたものと考えられる。したがってマス・スクリーニングによる新生児ホモシスチン尿症の見逃しをなくすためには血中メチオニンの増加を指標とする現行のマス・スクリーニングのほかに血中総ホモシスチンの増加を指標にするマス・スクリーニングの開発を考慮すべきであろう。