

肝 methionine adenosyltransferase (MAT) 欠乏症の長期予後  
(分担研究：現行マススクリーニングにより発見された  
患児の管理と長期予後に関する研究)

長谷 豊\*、小林 庸次\*\*

【要約】肝methionine adenosyltransferase (MAT)欠乏症は、メチオニン (Met) を指標にしたホモシスチン尿症の新生児マススクリーニング開始後、初めて報告された高メチオニン血症の新しい疾患単位である。Met は持続的に高値を呈するが、血中・尿中にホモシスチンを認めず、確定診断は肝生検による肝MAT 活性の低値証明による。現在までに報告されている症例は全て無症状である。しかし、報告例の中には肝細胞の電顕所見に異常のみられるものもある。我々の経験した新生児スクリーニングで発見された2例と家族検索により発見された1例の計3例の肝MAT 欠乏症も程度に差はあるが、巨大化したミトコンドリアなどの共通した肝細胞の電顕的異常所見がみられた。この3例の長期予後について調査を行なったが、身体発育、精神運動発達などには問題はなく、肝障害などの異常もみられなかった。肝MAT 欠乏症は、我々の症例の経験からしても良性の疾患と考えられるが、肝細胞の電顕的異常所見やMet の異常高値、我々の1例では時に20mg/dl を超えることがあることなどを考えると、慎重な経過観察と症例の調査が必要と思われる。

【見出し語】肝methionine adenosyltransferase欠乏症、高メチオニン血症

【はじめに】シスタチオニン合成酵素欠損によるホモシスチン尿症の新生児マススクリーニングは、メチオニンを指標に現在行なわれているが、ホモシスチン尿

症以外にメチオニン高値陽性を示す新生児高メチオニン血症も多く<sup>1)</sup> (表1)、鑑別診断の重要性が指摘されている。  
肝methionine adenosyltransferase

---

\*大阪市立小児保健センター 第一内科 (1st Dep. of Pediatrics), \*\*病理検査科 (Dep. of Pathology, Osaka Children's Medical Center)

(メチオニンアデノシル転移酵素；以下 MAT と略す) 欠乏症は、1974年Gauill & Tallan<sup>2)</sup> がスクリーニングで発見された高メチオニン血症で初めて報告し、新しい疾患単位として認められた疾患で、メチオニンは持続的に著明高値を呈するが、血中・尿中に決してホモシスチンを認めず、肝MAT 部分欠損に起因する持続性高メチオニン血症である。

MAT は図1にみる如く、メチオニンを活性型のS-アデノシルメチオニン (SAM) に変える硫黄転換経路の最初の酵素である。SAM はメチル供与体として重要な物質であり、この欠乏は重篤な症状を呈すると考えられるが、現在までに報告されている症例は数こそ多くはないが全て無症状である。

我々も新生児スクリーニングで発見された2症例<sup>3)</sup>と家族検索により発見された1症例の計3例の肝MAT 欠乏症を経験している。今年度はこれらの症例の紹介と身体発育、発達、血中メチオニン濃度などの追跡調査結果について報告する。

【症例】詳細は文献<sup>3)</sup>参照されたい。

症例 T.S.、1977.3.8 生、♂。

在胎38週2日、体重3,040gで出生。大阪府新生児スクリーニングでMet 高値を指摘され、生後17日目に紹介入院。入院時、身体所見に異常なく、検査所見で血中Met 値14~16mg/dl、アミノ酸分析で血清Met16.07mg/dl、Cys 0.36mg/dl、ホモシスチンは検出されず、尿CN反応陰性、肝障害なし。V B<sub>6</sub>に反応せず、生後34日目より低Met 治療乳開始。Met 摂取量

表1. 高メチオニン血症の分類

1. 肝メチオニンアデノシル転移酵素 (MAT) 欠乏症
2. シスタチオニン合成酵素欠損症 (ホモシスチン尿症)
3. 重症肝障害による高メチオニン血症
4. 遺伝性チロシン血症に伴う高メチオニン血症
5. 乳児一過性高メチオニン血症
6. 持続性高メチオニン血症
  - 1) 血清葉酸上昇を伴う高メチオニン血症
    - a) ミオパチー (+)
    - b) ミオパチー (-)
  - 2) 血清葉酸正常な高メチオニン血症
7. アザウリジン投与による高メチオニン血症
8. その他の高メチオニン血症

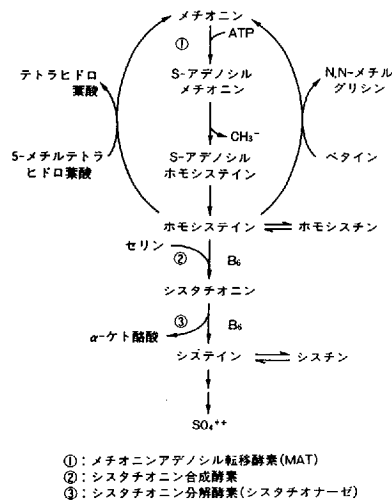


図1. 含流アミノ酸の代謝経路

25~30mg/kg/日で、血中Met 1-4mg/dl (6才3月まで)。5才3月肝生検、MAT 活性低値証明され、肝MAT 欠損症と診断。

症例 Y.S.、1970.6.7 生、♂。

上記症例 T.S. の兄で、家族検索により血中Met 高値 (4mg/dl強) が判明し、肝生検により肝MAT 活性低値が証明され、肝MAT 欠損症と診断。発達正常。

症例 T.Y.、1978.12.15 生、♀。

在胎40週3日、体重2,990gで出生。

大阪市新生児スクリーニングでMet 高値を指摘され、生後29日目に紹介入院。検査所見では、血中Met 値 20mg/dl以上、アミノ酸分析で血清Met 46.9mg/dl、Cys 0.40mg/dl、ホモシスチンは検出されず、尿CN反応陰性。肝障害なし。VB<sub>6</sub>投与は行なわず、生後32日より低Met 治療乳開始。Met 摂取量15mg/kg/日で血中Met は(-) -1mg/dl、20mg/kg/日で2-4mg/dlに維持可能も、外来では 8-12mg/dl持続し、5才で中止。3才6月肝生検し、肝MAT 活性低値が証明され、肝MAT 欠損症と診断。

所見がみられたが、他に肝硬変などの異常な所見はいずれの症例でも認められなかった。しかし、電顕的には程度の強さには差こそあれ、3例の肝細胞に共通した所見が認められた。即ち、嚢胞性の滑面小胞体(SER)の増加、粗面小胞体(RER)の減少があり、ミトコンドリアには大小不同、不整形化がみられ、巨大ミトコンドリアの出現がみられた。さらにミトコンドリアのcristaeの減少、granular matrixの増加、cryatalline inclusionが認められた。Disse腔は拡大し、コラーゲンが増加し、軽度の pericellular fibrosisの所見を示した。症例T.Y.で最も程度が強かった。

表2. Methionine adenosyltransferase (MAT) activity in liver from patients

Patient	Methionine adenosyltransferase activity ( n mol SAM/hr/mg protein )
Case T.S., ♂, 5Y3M	24.7 ( 22.7 % )
Case T.Y., ♀, 3Y6M	9.1 ( 8.3 % )
Case Y.S., ♂, 12Y9M	23.0 ( 21.1 % )
Control	109.0 (100.0 %)

【肝MAT 活性測定結果】表2に結果を示したが、3例ともに肝MAT 活性の低下を認めたPHA induced lymphoblastsのMAT 活性はいずれも対象と変りはなかった。また肝のシスタチオン合成酵素活性は正常であった。(MAT活性、シスタチオン合成酵素活性の測定は名市大小児科・和田教授に依頼し、鈴木先生に測定していただいた。)

【生検肝の組織学的所見】

光顕では、症例T.Y.で軽度の脂肪肝の

【血中メチオニン濃度の推移】

図2に血中Met 濃度の経過を示したが、図中の破線部はMet 制限食治療法を行っていたことを表わしている。症例T.S.、Y.S.の兄弟は普通食下で4~6 mg/dl 程度であるが、T.Y.は15mg/dl 以上の著明高値を示し、時には20mg/dl を

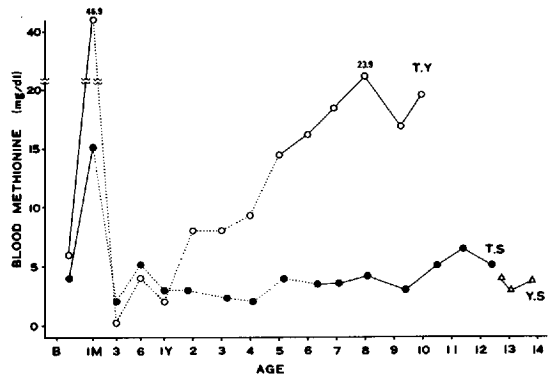


図2. 血中メチオニン濃度の推移

超えることもある。経過中の臨床症状・検査所見から、肝障害を示す所見はなく、他にはいずれも幼児期に一過性に筋肉痛を訴えたことがあったが、CPK などに異常はなかった。また、血清葉酸、VB<sub>12</sub> の高値なども認められなかった。

【身体発育および発達】

図3に身長、体重の増加を示したが、

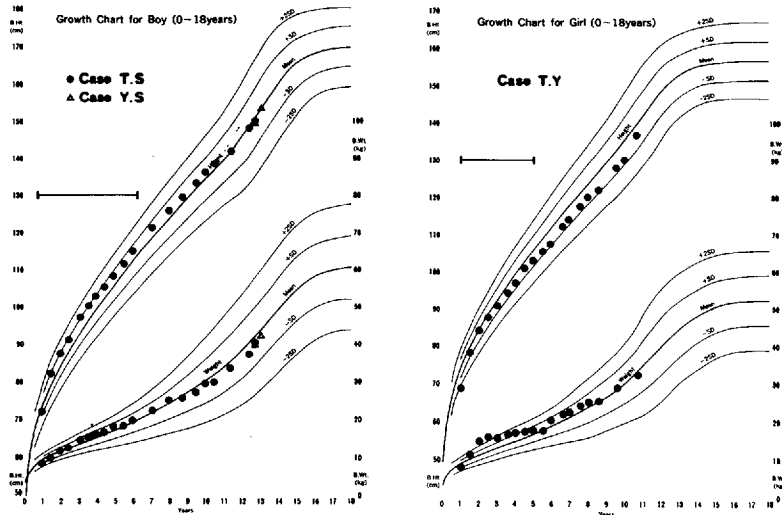


図3. 身体発育

【考按】我々の3例の肝MAT 欠乏症の追跡調査でも、持続性の高Met 血症以外には特記すべき症状はみられなかった。しかし、肝細胞の電顕での所見は3例に共通しており、肝MAT 活性低下が強く、血中Met 濃度が高値である症例T.Y. での変化が強いことを考慮すると非特異的とは言いがたい面がある。肝細胞の電顕所見の追跡は行なえていないが、7才の年齢差がある兄弟で所見に大きな差はなかったところからみると所見の年齢の増加に伴う悪化はないようである。最近、31才で初めて発見された無症状の症例の報告<sup>4)</sup>もあり、肝MAT 欠乏症は良性的疾患であ

症例T.Y. が一時肥満傾向にあった以外、特に身体発育には問題はみられなかった。図中の一部はMet 制限食事療法を行なった期間である。

症例T.S. の6才6カ月時のIQは鈴木・ピネー検査で131、症例T.Y. のIQは9才8月時のWISC-R知能検査で99と精神運動発達にも全く問題は認められていない。

る可能性がさらに高くなっているが、我々の症例については今後も注意深く経過観察していきたいと考えている。

【文献】

1. Mudd SH, Levy HL, Skovby F: The Metabolic Basis of Inherited Disease. Scriver CR, et al (eds), 6th ed, McGraw-Hill, NY, 1989, pp 693-734.
2. Gaull GE, Tallan HH: Science 1974; 186:59-60.
3. Hase Y, Sawada Y, Tsuruhara T, et al: Acta Paediatr Jpn 1984;26:565-571.
4. Gahl WA, Finkelstein JD, Mullen KD, et al: Am J Hum Genet 1987;40:39-49.



## 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 adenosyltransferase(MAT)欠乏症は、メチオニン (Met)を指標にしたホモシスチン尿症の新生児マススクリーニング開始後、初めて報告された高メチオニン血症の新しい疾患単位である。Met は持続的に高値を呈するが、血中・尿中にホモシスチンを認めず、確定診断は肝生検による肝 MAT 不活性の低値証明による。現在までに報告されている症例は全て無症状である。しかし、報告例の中には肝細胞の電顕所見に異常のみられるものもある。我々の経験した新生児スクリーニングで発見された2例と家族検索により発見された1例の計3例の肝 MAT 欠乏症も程度に差はあるが、巨大化したミトコンドリアなどの共通した肝細胞の電顕的異常所見がみられた。この3例の長期予後について調査を行なったが、身体発育、精神運動発達などには問題はなく、肝障害などの異常もみられなかった。肝 MAT 欠乏症は、我々の症例の経験からしても良性の疾患と考えられるが、肝細胞の電顕的異常所見や Met の異常高値、我々の1例では時に20mg/dlを超えることがあることなどを考えると、慎重な経過観察と症例の調査が必要と思われる。