

新生児マス・スクリーニング検査で発見されたホモシスチン尿症の治療法の再検討
(スクリーニングの情報管理に関する研究)

黒田泰弘¹⁾，伊藤道徳¹⁾，青木菊麿²⁾，多田啓也³⁾

<要旨>

昭和52年(1977年)に発表された新生児マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症の暫定的治療指針(日児誌 81: 840, 1977)の中のビタミンB6経口投与の項を、次のように改訂することを提案した。診断確定後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を開始し、生後6カ月時に入院させ普通食にした後ピリドキシン40mg/kg/日の経口投与を10日間試みる。血中メチオニン、ホモシスチンおよび尿中ホモシスチンの低下を調べ反応があれば投与量を漸減し、有効な最少維持量を定め継続投与する。反応がなければピリドキシンを一旦中止して食事療法を再開する。体重が12.5kgに達する2～3歳時に入院させて普通食にした後ピリドキシン500mg/日の経口投与を10日間試み、反応の有無を再度確認する。また、ピリドキシンの継続投与中には定期的に末梢神経伝導速度などの検査を実施し、ニューロパチー発症の早期発見に努める。

また、暫定的治療指針に次のようなベタイン療法を追加することを提案した。診断確定後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を開始し、必要なら生後6カ月以後に保護者の同意をえて、ベタイン療法を併用する。ベタインの投与量は50mg/kg/日から400mg/kg/日まで徐々に増加させ、血中遊離型ホモシスチン値0.2mg/dl以下、および血中メチオニン20mg/dl以下を維持しうる最少量を定め継続投与する。可能ならメチオニンの摂取制限を緩和する。また、定期的に肝機能等を観察しながら治療を続ける。

<見出し語> ホモシスチン尿症，治療基準，ビタミンB6大量療法，ベタイン

<はじめに>

わが国においては昭和52年から先天代謝異常症5疾患を対象とした新生児マス・スクリーニング検査が全国規模で開始され、ホモシスチン尿症は約1/105万の頻度で発見されている。ホモシスチン尿症にはビタミンB6 (B6) 大量投与によって血

中ホモシスチン、メチオニン値低下など生化学的反応がみられるB6反応型と反応がみられないB6不応型とが存在する。B6不応型ホモシスチン尿症は低メチオニン・高シスチン食により治療されるがB6反応型では厳密な食事制限は必要でなく、B6大量投与により治療可能である。そこで、昭和

1) 徳島大学小児科，2) 女子栄養大学，3) NTT東北病院

52年に厚生省研究班によって提案されたホモシスチン尿症の暫定的治療指針では、「診断確定後、500mg/日のB6の経口投与を10日間試み、血中メチオニンおよび尿中ホモシスチンの低下を調べ、B6反応性であればB6投与量を漸減し、有効な最少維持量を定め継続投与する」ことが勧められている¹⁾。

しかし、マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症の新生児あるいは幼若乳児例の中にピリドキシリン500mg/日を経口投与後数日して急性呼吸不全、筋緊張低下、意識障害、肝障害など重篤な症状を呈した症例が見出され、本治療法の危険性が指摘されている^{2)~5)}。そこで、今回、文献検索などにより暫定的治療指針の見直しを試みた。また、わが国で実施されているホモシスチン尿症のベタイン療法の実現状況をアンケートにより調査し、適正な本治療法を検討した。

<研究方法>

B6大量投与に関する文献および情報を収集し、B6に対する反応性およびB6の急性・慢性毒性とB6の投与量、投与期間、および患者年齢との関係を分析した。母子愛育会総合母子保健センターで追跡調査されているホモシスチン尿症の中で現在ベタインが投与されている20例の主治医13名にアンケート調査用紙を送付し回答を得た。

<結果>

1. 新生児期以後のB6反応性ホモシスチン尿症例におけるB6反応性発現に要するB6の投与量と投与期間(表1)^{3) 4)}

症例の年齢は3カ月から30歳であった。Hollowellらの症例では、ピリドキシリン25mg/日の2~3週間経口投与で100mg/日経口投与と同様な効果がえられた。しかし、多くの症例ではピリドキシリン500mg/日以上を2週間以上経口投与することによりB6に対する反応がみられた。

2. B6大量投与後、急に重篤な症状を呈した症例(表2)^{3)~6)}

重篤な状態に陥った症例は、いずれも新生児あるいは幼若乳児であった。ホモシスチン尿症例の年齢は、生後18日から3カ月であり、150~1,000mg/日のピリドキシリンあるいはピリドキシリン酸の4~13日間の経口投与後に急性呼吸不全、無呼吸、痛覚に対する無反応、筋緊張低下、肝不

全、心停止など重篤な症状をきたした。ウェスト症候群例の年齢は生後1~2カ月で約400~500mg/日のピリドキシリン酸の経口投与後呼吸不全、血清GOT、GPT、CPK値の上昇などがみられた。B6依存性けいれん例の年齢は生後17時間から9週間で5~50mgピリドキシリンの1回筋注後20分以内に昏睡、無反応、筋緊張低下、呼吸困難、無呼吸などがみられた。また、1例ではピリドキシリン50mgを経口投与し、30分後に筋緊張低下、痛覚刺激に対する無反応、呼吸困難がみられた。

3. B6長期・大量投与によりニューロパチーをきたした症例

ホモシスチン尿症、産婦人科疾患の治療、あるいは健康増進のためB6を大量経口投与し、知覚性ニューロパチーをきたした症例を表3にまとめた^{3) 8)~10)}。ピリドキシリン2~6g/日の2~40カ月間経口投与によりニューロパチーをきたした症例もあったが、ピリドキシリン200~500mg/日と比較的少ない量を1~72カ月間経口投与されてニューロパチーをきたした症例もあった。ホモシスチン尿症例では、ピリドキシリン200~500mg/日の7~24年間経口投与によってもニューロパチーはみられなかった症例、およびピリドキシリン600~1,200mg/日の4~22年間経口投与により軽微なニューロパチーをきたした症例が報告されている。総合的に判定してピリドキシリン500mg/日までの投与量で6月から6年間の投与は安全のようであり、500mg/日以上の長期投与は知覚神経障害をきたすことが推測される。

4. わが国においてベタイン経口投与で治療されているホモシスチン尿症例(表4)

主治医13名にアンケート調査用紙を送付し9名から16例の回答をえた。ベタイン開始年齢は生後8カ月から20歳であり、ベタイン投与量は12~380mg/kg/日であった。16例中15例で血中ホモシスチン濃度を治療効果の指標にしており、血中遊離ホモシスチン濃度は0.2mg/dl(5.2μmol/l)以下、また血中メチオニン値は10~20mg/dlを目標としていた。1例では尿中ホモシスチン濃度を治療効果の指標にしていた。厳密な低メチオニン食事療法は16例中4例で併用されていた。16例中12例で血中ホモシスチン濃度のコントロール状態は良好

であった。ベタイン療法中血清ZTT高値が3例で見られたが、全例で重篤な副作用はみられなかった。

<考案>

Perryは、幼児期以後のホモシスチン尿症にピリドキシシン500~1,000mg/日を数週間投与してB6の反応をみるまではB6不応型と考えるべきでないとして述べている³⁾。表1からは2~3歳以上のホモシスチン尿症患者には少なくともピリドキシシン500mg/日を10~14日間経口投与してB6反応性の有無を判定する必要がある。マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症の新生児例でもB6反応型か、B6不応型かを診断するために暫定治療指針に従って診断確定後500mg/日のB6の経口投与が10日間試みられる¹⁾。しかし、表2に示すようにホモシスチン尿症の新生児例および幼若乳児例にピリドキシシン500mg/日を経口投与し、4~10日後に急に人工換気を要するような呼吸不全、意識障害、筋緊張低下、肝障害など重篤な症状がみられている^{3)~5)}。また、ウェスト症候群およびB6依存性けいれんの幼若乳児、新生児例でもピリドキシシンあるいはピリドキサルリン酸の筋注あるいは経口投与により急に無呼吸、筋緊張低下、肝障害などをきたすことが報告されている^{3) 6)}。

このように新生児および乳児期早期にB6を大量投与することは危険を伴うものと考えられる。乳児期早期までは食事の中心がミルクであり、ホモシスチン尿症の食事療法においてもメチオニン除去治療用ミルクの使用により治療が比較的容易であるので、B6大量療法の導入を急ぐ必要はない。また、新生児マス・スクリーニングで発見されるホモシスチン尿症の中でB6反応型はわずか13%である³⁾。したがって、新生児マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症の治療に際しては、低メチオニン・高シスチン食事療法により血中メチオニンを低下させ、B6に対する反応性の確認は、離乳食開始により食事療法により多くの努力が必要となり、肝機能も発達した生後6カ月以後に行うのが適当であろう。

大塚はウェスト症候群200例の治療経験から生後3カ月以後で、ピリドキサルリン酸40mg/kg/日までの経口投与はまず安全ではなかろうかといっ

ている^{6) 7)}。体重4kgのホモシスチン尿症の新生児例に暫定治療指針に従ってピリドキシシン500mg/日を投与すると体重1kg当たり125mgになり明らかに過剰投与となる。したがって、6カ月乳児(体重8kg)にはピリドキシシン40mg/kg/日(320mg/日)を投与し、体重が12.5kgになる2~3歳時に500mg/日を投与するのが安全であろう。

またB6大量療法では、B6投与後、急にみられる呼吸不全、肝不全などの重篤な副作用のほかにB6長期投与によるニューロパチーがみられる^{3) 8) ~10)}。ピリドキシシン500mg/日までは安全であるが、500mg/日以上 of 長期間投与では知覚神経障害をきたす危険性が推測されている。ピリドキシシンの投与量は500mg/日までに抑えることが望ましい。

そこで、次の治療指針を提案したい。新生児マス・スクリーニングで発見され、ホモシスチン尿症の診断確定後はまず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、ついで生後6カ月時に入院させて普通食にした後、ピリドキシシン40mg/kg/日を10日間経口投与し、血中メチオニン、ホモシスチン値の低下などの反応があれば投与量を漸減し、有効な最少維持量を定めて継続投与する。反応がみられなければB6投与を一旦中止して食事療法を行い、体重が12.5kgになる2~3歳時に入院させて普通食にした後、500mg/日のピリドキシシンの経口投与を10日間試み、反応性の有無を再度確認する。また、ピリドキシシンの継続投与中は定期的に末梢神経伝導速度など末梢神経機能の電気生理学的検査によってニューロパチー発症の早期発見に努める。

また、ベタイン療法に関しては、さらに多数例の長期間にわたる追跡調査結果の検討が必要であるが、今回のアンケート調査結果からは次のような治療指針が適当ではなかろうか。すなわち、新生児マス・スクリーニングで発見され、ホモシスチン尿症の診断確定後は、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、ついで必要なら生後6カ月以後に保護者の同意をえてベタイン療法を併用する。ベタインの投与量は50mg/kg/日から400mg/kg/日まで徐々に増加させ、血中遊離ホモシスチン値0.2mg/dl以下、および血中メチオニン値20mg/dl以下を維持しうる最少量を定めて継続

投与する。可能ならメチオニンの摂取制限を緩和する。また、肝機能検査は定期的に行う。

最後にアンケートにご協力いただきました下記の先生方に深謝いたします。

愛育病院 青木菊麿先生、名古屋市立大学小児科 伊藤剛先生、神奈川県立こども医療センター 安達昌功先生、岐阜大学小児科 下澤伸行先生、東北大学小児科 大浦敏博先生、大阪市立北市民病院 長谷豊先生、久留米大学小児科 芳野信先生

<文献>

- 1) 多田啓也・他：日児誌 81: 840, 1977.
- 2) 多田啓也：日児誌 99: 598, 1995.

- 3) Mudd SH et al : The metabolic and molecular basis of inherited disease (ed. Scriver CR et al), McGraw-Hill, New York, 1995, pp1279.
- 4) 安達昌功・他：日本マス・スクリーニング学会誌 4: 35, 1994.
- 5) 佐藤弥・他：日本先天代謝異常学会雑誌 10: 69, 1994.
- 6) 大塚頌子：私信
- 7) 大塚頌子, 大田原俊輔：小児内科 23: 1417, 1991.
- 8) Schaumburg H et al: N Engl J Med 309: 445, 1983.
- 9) Parry GJ et al: Neurology 35: 1466, 1985.
- 10) Cohen M et al: Toxicol Lett 34: 129, 1986.

表1：ビタミンB6反応型ホモシスチン尿症におけるビタミンB6反応性発現に要するビタミンB6投与量と投与期間

報告者	症例数	年齢	ピリドキシン投与量	ビタミンB6反応性 出現までの期間	備考
Barber (1967)	2	3名中1名は3歳	250mg/日	2~4週	食事療法なし
	1		500mg/日	2~4週	
Gaull (1968)	2(同胞)		800~1,200mg/日		メチオニン摂取制限 (105mg/kg/日)
Hollowell (1968)	4(同胞)	7~15歳	100mg/日	2~3週	2カ月*
			25mg/日	2~3週	
Wilcken (1973)	5	2 ⁵ /12~11歳	500mg/日	2週	
	1	3/12歳	約100mg/日	2週	蛋白質摂取軽度制限
Perry (1974)			500~1,000mg/日	5~6週	
一色 (1976)	1	6歳	300~1,000mg/日		
Gröbe (1980)	5	6 ⁹ /12~26歳	~900mg/日		蛋白質摂取過多注意、葉酸投与
長谷 (1986)	1	2歳	500mg/日	10日	
Ludolph (1991)	2	28, 30歳	900mg/日		
	1	10歳	200mg/日		
Mpofu (1991)	7	3~18歳	200~500mg/日		
渡辺 (1992)	1	7歳	500~600mg/日	5年以上*	
安達 (1994)	1	6歳	500~750mg/日	5年以上*	ピリドキサル

* 投与期間

表2: ビタミンB6大量投与後, 急に重篤な症状を呈した症例

疾患	報告者	症例数	年齢	ピリドキシン投与量	投与期間	臨床症状
ホモシスチン尿症	Yosida (1985)	1	2カ月	*500~1,000mg/日	4日	肝障害
	吉永 (1986)	1	36日	150~600mg/日	13日	心・呼吸停止
	Korson (1992)	2	3週	500mg/日	7~10日	無呼吸, 無反応
	安達 (1994)	1	18日	*200~500mg/日	6日	呼吸不全, 意識障害, 筋緊張異常, 肝障害
	佐藤 (1994)	1	1カ月	500mg/日	4~5日	血清GOT・GPT・CPK高値, 呼吸不全
ビタミンB6依存性	Garty (1962)	1	11日	5mg (筋注)	1回	15分以内に発症, 意識障害, 無反応, 筋緊張低下, けいれん, 呼吸不全
	Heely (1978)	1	40時間	25mg (筋注)	1回	筋緊張低下, 易刺激性
		1	17時間	20mg (筋注)	1回	15~20分後発症, 筋緊張低下, 無呼吸
	Bankier (1983)	1	9週	50mg (筋注)	1回	2分以内に発症, 無呼吸, 無反応
	Kroll (1985)	1	5日	50mg	1回	30分後に発症, 筋緊張低下, 無反応, 呼吸不全
West症候群	Nakazawa (1983)	1	56日	500mg	9日	呼吸不全, 血清GOT・GPT・CPK高値, 出血傾向
	大塚 (1995)	1	1カ月26日	*91mg/kg/日		血清GOT・GPT・CPK高値, 呼吸不全, 肺炎, 死亡
		1	2カ月	*73mg/kg/日		血清GOT・GPT・CPK高値, 呼吸不全

* ピリドキサリリン酸

表3: ビタミンB6長期・大量投与とニューロパチー発症

疾患	報告者	症例数	年齢	ピリドキシン投与量	投与期間	臨床症状
ホモシスチン尿症	Mpofu (1991)	17	10日~18歳	200~500mg/日	7~24年	ニューロパチーなし
	Ludolph (1991)	4 (5)		~800mg/日		安全
		5 (8)	17~35歳	900mg/日		軽度知覚ニューロパチー
	Ludolph (1993)	5 (8)	17~35歳	600~1,200mg/日	4~22年	知覚障害, 神経伝導速度低下
	Mudd (1995)			500~900mg/日		安全
			~500mg/日	~2年	安全	
その他*	Schaumberg (1983)	7	20~43歳	1,000~mg/日		ニューロパチーハイリスク
	Parry (1985)	16	25~53歳	2~6g/日	2~40カ月	ニューロパチー
	Cohen (1986)			0.2~5g/日	1~72カ月	知覚ニューロパチー
				~500mg/日	6カ月~6年	安全
			500~mg/日	長期間	知覚神経障害ハイリスク	

* 産婦人科疾患, 健康増進

表4：ベタイン経口投与で治療されているホモシスチン尿症例（平成7年12月現在）

症例	生年月日	年齢*	治療開始年齢	ベタイン投与量	摂取メチオニン (mg/kg/日)	血中メチオニン最大 (mg/kg/日)	治療の指針とその目標値	コントロール状態	副作用
Y.K.	S55.7.25	15歳5カ月	10歳6カ月	100	20~25	10前後	許容濃度(mg/dl) 血中ホモシスチン濃度0.1~0.2mg/dl 尿ニトロプロシット反応(ケトステイック)	ほぼ良好	なし
T.T.	S62.4.29	8歳8カ月	1歳9カ月29日	100	制限なし	20	血中ホモシスチン濃度0.1~0.2mg/dl 尿中ホモシスチン濃度検出感度以下	良好	なし
A.T.	H4.6.26	3歳6カ月	8カ月	170	制限なし	20	同上	不十分	なし
O.S.	H4.6.20	3歳6カ月	1歳17日	300	20	20	血中ホモシスチン20μmol/l	良好	なし
Y.N.	S50.2.5	20歳10カ月	19歳5カ月29日	133	制限なし	考慮していない (現在10~13mg/dl)	同上	不十分	なし
S.A.	H4.7.23	3歳5カ月	2歳	360	制限あり	10	血中ホモシスチン濃度検出感度以下	良好	なし
Y.S.	S49.11.7	21歳1カ月	10歳1カ月	100	蛋白摂取制限の 指示のみ	~1.5mg/dl以下 にとどまっている	血中遊離ホモシスチン濃度0.2mg/dl以下	良好	なし
K.K.	S57.7.29	13歳5カ月	2歳1カ月	80	制限なし	11~12 mg/dl	同上	良好	一時的に ZTT高値
M.K.	S53.2.4	17歳10カ月	6歳7カ月	100	制限なし	11~12 mg/dl	同上	良好	一時的に ZTT高値
N.Y.	S56.5.28	14歳7カ月	3歳6カ月	100	低蛋白食を指示	11~12 mg/dl	同上	不十分	ZTT高値
K.H.	S58.6.11	12歳6カ月	5歳4カ月	257~317	30~40	10	血中遊離ホモシスチン濃度3μmol/l 血中結合ホモシスチン濃度30μmol/l	良好	なし
A.K.	S60.9.10	10歳3カ月	3歳1カ月	270~380	30~40	10	同上	ほぼ良好	なし
M.M.	S38.12.4	32歳	20歳	120	制限あり	10	血中ホモシスチン濃度3μmol/l	良好	なし
T.A.	S45.7.3	25歳5カ月	9歳	113	制限あり	10	同上	良好	なし
R.M.	S47.3.16	23歳9カ月	12歳	120	制限あり	10	同上	良好	なし
K.H.	S55.3.7	15歳9カ月	10歳6カ月	12~25	制限あり	15	尿中ホモシスチン濃度検出限界以下	現在受診してい ないため不明	投与中は なし

* 平成7年12月31日現在の年齢



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



<要旨>

昭和 52 年(1977 年)に発表された新生児マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症の暫定的治療指針(日児誌 81:840,1977)の中のビタミン B6 経口投与の項を,次のように改訂することを提案した。診断確定後,まず低メチオニン・高シスチン食事療法を開始し,生後 6 カ月時に入院させ普通食にした後ピリドキシン 40mg/kg/日の経口投与を 10 日間試みる。血中メチオニン,ホモシスチンおよび尿中ホモシスチンの低下を調べ反応があれば投与量を漸減し,有効な最少維持量を定め継続投与する。反応かなければピリドキシンを一旦中止して食事療法を再開する。体重が 12.5kg に達する 2~3 歳時に入院させて普通食にした後ピリドキシン 500mg/日の経口投与を 10 日間試み,反応の有無を再度確認する。また,ピリドキシンの継続投与中には定期的に末梢神経伝導速度などの検査を実施し,ニューロパチー発症の早期発見に努める。

また,暫定的治療指針に次のようなベタイン療法を追加することを提案した。診断確定後,まず低メチオニン・高シスチン食事療法を開始し,必要なら生後 6 カ月以後に保護者の同意をえて,ベタイン療法を併用する。ベタインの投与量は 50mg/kg 日から 400mg/kg/日まで徐々に増加させ,血中遊離型ホモシスチン値 0.2mg/dl 以下,および血中メチオニン 20mg/dl 以下を維持しうる最少量を定め継続投与する。可能ならメチオニンの摂取制限を緩和する。また,定期的に肝機能等を観察しながら治療を続ける。