

先天代謝異常の追跡調査に関する研究 ホモシスチン尿症

研究協力者 青木菊麿（母子愛育会総合母子保健センター研究開発部）
主任研究者 加藤忠明（国立成育医療センター研究所成育政策研究部）
分担研究者 原田正平（国立成育医療センター研究所成育医療政策研究部）

研究要旨：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（E72.1C）、およびMAT欠損による高メチオニン血症（E72.1D）は小児慢性特定疾患の登録・管理システムに入力されている。一方、これまで新生児マス・スクリーニングにより発見された症例に対して実施されてきた追跡調査により、ホモシスチン尿症の発生頻度、予後などについて調査してきたので、これらを比較検討して小児慢性特定疾患の登録データの内容について検討した。

A. 研究目的

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は早期治療開始により予後が著しく改善されているが、発生頻度は低い疾患である。一方、本症のスクリーニングは血中メチオニン値を指標としており、新生児期は一過性の上昇や肝障害などにより高値を示す場合が比較的多く、またメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ（MAT）欠損による高メチオニン血症も存在するので、その中からホモシスチン尿症を鑑別する必要がある。本症はシスタチオニンβ合成酵素（cystathionine beta-synthase）の異常によることが明らかになっており、ビタミンB6が補酵素であることからB6依存性と非依存性に分類されており、B6非依存性の予後はB6依存性よりも不良である¹⁾。ホモシスチン尿症以外の高メチオニン血症は、原疾患にもよるが特に問題がない場合が多く、食事療法は必要ないものとされている。従って厳密な治療を必要とするホモシスチン尿症との鑑別が重要になる。一方で小児慢性特定疾患の登録はスクリーニングで発見される高メチオニン血症をホモシスチン尿症やMAT欠損症として行われており、登録されている症例数は実際のホモシスチン尿症よりは多いと予想される。鑑別が不十分なままホモシスチン尿症として扱われて低メチオニン食により治療されていることは患児にとっても好ましくないと考えられる。

B. 研究方法

平成10～16年度の7年間に小児慢性特定疾患研究事業に基づき登録されてきたホモシスチン尿症（E72.1C）、および高メチオニン血症（E72.1D）について調査した。一方、スクリーニング開始以来母子愛育会で追跡調査されてきたホモシスチン尿症の担当医にアンケート調査を実施し、回答例についてまとめた。

C. 研究結果

1. 小児慢性特定疾患研究事業に基づき登録されている症例

平成10年度から16年度までの全国年度別年齢別登録数は平成10年36例、11年38例、12年37例、13年38例、14年28例、15年28例、16年25例で推移していた。その中で12歳以上の占める割合は20～30%であった。MAT欠損症による高メチオニン血症は平成10年度から毎年15例前後であるが、12歳以上の症例は47%から15%の間を推移していた。これらの症例について受給者番号から平成10～16年度の継続受給状況を検討してみたが、平成10年度で次年度の受給が不明な症例は51例中12例のように、単年度で受給を中止している症例が40～25%と多く見られた。その理由は一過性などの高メチオニン血症が多く申請されていると考えられる。

2. わが国のホモシスチン尿症発生頻度

これまで新生児マス・スクリーニングで発見されてきたホモシスチン尿症の頻度は著しく低く、過去の調査では1983年までに10例が診断されており、それまでの受験者数が9,288,622人であるので、およそ90万人に1人となる²⁾。また、1977年から1993年の16年間に22例が発見されており、同様の計算をすると発生頻度はおよそ100万人に1人となる³⁾。従って本症の年間の発見される症例は全国で1～2名程度であると想像され、極めてまれな疾患である。従って小児慢性特定疾患研究事業に基づき登録されている症例数の中にはホモシスチン尿症以外の高メチオニン血症が含まれていることになる。

3. アンケート調査の分析

アンケート調査発送数は67通であり、55通(82%)の回答を得た。その内容は一過性高メチオニン血症21例(38.2%)、MAT欠損症3例(5.5%)、その他の高メチオニン血症5例(9.1%)であり、ホモシスチン尿症と回答された症例は26例(47.2%)であった。ホモシスチン尿症と回答された症例の内容は、男性12例、女性14例、B6依存性4例(15%)、B6非依存性22例(85%)であり、スクリーニング開始前4例、開始後22例であったが、1例はスクリーニング開始以後に出生したにもかかわらずスクリーニングを受けずに21歳で脳梗塞で発症して本症と診断された。スクリーニングなどに関して詳細不明の症例が2例、スクリーニングを受けたが異常がなくて後に精神発達障害などで本症と診断された症例が3例であり、スクリーニングの方法が検討されている⁴⁾。スクリーニングで早期発見されて早期治療が開始された症例は19例であり、同胞例は3家系で6例が報告されている。スクリーニング開始以前の症例、あるいはそれ以後であっても治療開始が遅れたり、治療が不十分な症例はいずれも水晶体脱臼が認められており、知的発達の遅れも存在していた。

4. 診断基準

ホモシスチン尿症は血中のメチオニン値を測定することによりスクリーニングされている。ホモシスチン尿症であれば新生児期の血中メチオニン値は上昇することにより、早期発見が可能となる。しかし一過性に高値を示したり、肝機能障害などによる高メチオニン血症も存在する。メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ(MAT)の欠損による高メチ

オニン血症はとくに治療は必要ないと考えられている。その中でホモシスチン尿症は確実に診断し、早期に治療を開始する必要のある疾患であり、治療開始が遅れたり、或いは治療が中断されると、水晶体脱臼などの合併症が発現する⁴⁾。

新生児マス・スクリーニングで高メチオニン血症として発見された症例は、血中ホモシスチン・ホモシステイン値の測定、尿中ホモシスチンの測定、酵素活性値の測定、遺伝子解析などが必要となる。診断が確定されたら生後6カ月以後にB6負荷試験を実施して、B6依存性・非依存性の鑑別を行い、依存性であればB6の投与を行う⁵⁾。従って本症の診断はかなりの手順を必要とするが、診断されたら確実に治療を継続していく必要がある。

MAT欠損症は治療を必要としないと考えられているので、ホモシスチン尿症でなければ適当な時期に治療を中断すべきである。

D. 考察

ホモシスチン尿症は1962年にGerritsenら、Carsonらによりそれぞれ独立に発見、報告された疾患であり、1964年にMuddらによりシスタチオニンβ合成酵素(cystathionine beta-synthase)の異常によることが明らかにされた。我が国では1977年以来新生児スクリーニングにより早期発見が行われており、スクリーニング前の症例と比較すると予後は著しく改善されているが、以下に述べるようないくつかの問題点も残されている。

- (1)スクリーニングで高メチオニン血症が発見された場合に、関連するいくつかの疾患についての鑑別診断が重要である。
- (2)本症は早期発見・早期治療開始、および生涯に及ぶ治療の継続が必要である。
- (3)スクリーニングを受けても発見漏れの可能性がある。新生児マス・スクリーニングで高メチオニン血症が否定されていても、後にホモシスチン尿症と診断される症例が散見されている。
- (4)ビタミンB6依存性であっても、早期治療開始が必要である。
- (5)小児慢性特定疾患の登録データからホモシスチン尿症の発見頻度を推定することは望ましくない。

参考文献

- (1)Mudd,S.H.;et al:The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am.J.Hum.Genet. 37:1-31,1985
- (2)青木菊麿：ホモシスチン尿症. 特種ミルク情報、13号36-37頁、1986
- (3)青木菊麿：ホモシスチン尿症に対するB6負荷の問題. 特殊ミルク情報、30号37-39頁、1995
- (4)青木菊麿:わが国におけるシスタチオニンβ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症の現状-アンケート調査より-. 特殊ミルク情報42号、20-27頁、2006
- (5)多田啓也、他：ホモシスチン尿症の治療指針の一部改定. 日本小児科学会誌 100巻7号、1289頁、1996