

ホモシスチン尿症

1. 疾患名ならびに病態

ホモシスチン尿症

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。ホモシステインの重合体がホモシスチンである。ホモシスチン尿症の主な症状は、ホモシステインの蓄積が原因であると考えられている。ホモシステインはチオール基を介し、生体内の種々のタンパクとも結合する。その過程で生成されるスーパーオキシドなどにより血管内皮細胞障害などをきたすと考えられている。また、ホモシステインがフィブリリンの機能を障害するために、マルファン症候群様の眼症状や骨格異常を発現すると考えられている。

狭義のホモシスチン尿症はシスタチオン β 合成酵素(CBS)欠損症を指。CBS はホモシステインからシスチンを合成する経路の入り口に位置し、CBS の活性低下によりホモシステインが蓄積する。またホモシステイン代謝のもう一つの経路は再メチル化によるメチオニン合成であり、新生児マススクリーニングではメチオニンを指標として CBS 欠損症をスクリーニングしている。

CBS はビタミン B6 を補酵素とする。CBS 欠損症には大量のビタミン B6 投与により血中メチオニン、ホモシステインが低下するタイプが知られている (ビタミン B6 反応型)。ビタミン B6 反応型と非反応型との違いは、CBS 遺伝子変異の違いに起因すると考えられており、白人ではビタミン B6 反応型が半数を占めるが、日本人では稀である。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

1. 知的障害・てんかん・精神症状などの中樞神経系の異常
2. 骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側彎症・鳩胸・凹足・外反膝などの骨格の異常 (マルファン症候群様体型)
3. 水晶体亜脱臼：無治療の場合 8 歳ころまでに認められる
4. 血栓症 (冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症など)：無治療の場合 10 代後半から認められる。生命予後を規定する因子となる。

なお、新生児マススクリーニング発見時には無症状である。

◇ 診断の時期と検査法

新生児マススクリーニングにおいては、血中メチオニン高値を以ってスクリーニングされる。スクリーニングが陽性の場合には一般生化学検査に加え、以下の検査を実施して診断をすすめる。

① 血中メチオニン高値*：1.2 mg/dL (80 μmol/L) 以上

[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μmol/L)]

- ② 高ホモシステイン血症：60 $\mu\text{mol/L}$ 以上（基準値：15 $\mu\text{mol/L}$ 以下）
 - ③ 尿中ホモシスチン排泄（基準値：検出されない）
 - ④ シスタチオン β 合成酵素(CBS)活性低下：線維芽細胞、リンパ芽球
 - ⑤ 遺伝子解析：CBS 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める
- ①および②を満たせば、CBS 欠損症と確定診断できる。血中ホモシステインが典型的でないため、他疾患との鑑別が困難な場合には、④もしくは⑤の実施を考慮する。

◇ 経過観察のための検査法

- ① 血中メチオニン値
[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 $\mu\text{mol/L}$)]
- ② ホモシステイン（基準値：15 $\mu\text{mol/L}$ 以下）
- ③ 尿中ホモシスチン排泄（基準値：検出されない）

◇ 治療法

1. メチオニン制限：血中メチオニン濃度を 1 mg/dL (67 $\mu\text{mol/L}$) 以下に保つようにする。メチオニンは必須アミノ酸であり、メチオニン除去粉乳〔雪印メチオニン除去粉乳(S26)〕のみの飲用ではメチオニン欠乏症となるため、必ず母乳・一般粉乳と併用する。
2. ピリドキシン大量投与：一部にピリドキシンの大量投与で、食事療法の緩和が可能となる例がある。
3. ベタイン（サイスタダン R）：年長児においては食事療法にベタインを併用することが多い。この場合、血中メチオニン値は上昇するためコントロールの基準は血漿総ホモシステイン (20 $\mu\text{mol/L}$ 以下 良好、50 $\mu\text{mol/L}$ 以下 やや良好)とする。

◇ 合併症および障がいとその対応

前述の「主な症状」のところに記載した合併症が認められたら症状毎に対応する。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

小児期発症の症例がほとんどであるが、若年性脳梗塞などで成人期に発症する症例も認められる。成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と共診をおこなう。

◇ 成人期の診療の概要

1. 食事療法を含めた治療の継続

食事療法（メチオニン除去粉乳（S-26 ミルク）を用いたメチオニン制限食）、ピリドキシン大量投与、ベタイン内服等の治療は一生涯を通じて行う必要がある。成人期になってベタイン内服管理中にメチオニン制限食の管理が不十分となったことから、高メチオニン血症および脳浮腫を発症した症例報告がある。

2. 若年成人以降では、血栓症等の合併症の問題があり、フォローアップをより慎重に行う必要がある。血栓症血栓予防のためアスピリン、ジピリダモールの投与がなされているが、長期的効果に関しては評価が定まっていない。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

年齢にかかわらず、メチオニン制限:血中メチオニン濃度を 1 mg/dL (67 μ mol/L) 以下に保つようにする。

◇ 生殖の問題

成人女性において妊娠、出産は血栓症発症のリスクが高い。低容量アスピリンの妊娠期を通した内服および妊娠第 3 期から出産後 6 週間の低分子ヘパリン投与による血栓予防が提案されている。

◇ 社会的問題

1. 飲酒

一般的に代謝に影響を与えるので推奨はできない。

2. 運動

特に制限不要である。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

本疾患は、小児慢性特定疾患の対象疾患となっているが、指定難病の対象疾患とはなっていない。成人期にも増悪が進むなど課題が多く、指定難病への指定が望まれる。

◇ 社会支援

本疾患の罹患者は、低タンパク食品の購入、ベタイン内服、定期的な検査などに加え、成人期では血栓症予防のための治療が必要となり、小児期よりも成人期で医療費負担が高くなる。小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

【参考文献】

・新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 編集 日本先天代謝異常学会 診断と治療社

【文責】

日本先天代謝異常学会移行期医療委員会