

11. 成人期の問題

成人期の本症の臨床像についての報告は乏しい。そのため定期的なフォローは必要と考えられる。

食事療法等

本症では10歳以降ケトアシドーシス発作の危険性は低下すると考えられており、食事制限は成人期には不要と考えられる。

運動等

本症では骨格筋症状はまれであり、十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

妊娠、出産

1例の女性において正常出産をしていることが報告されている²²。つわりの強い時期には異化亢進状態にならないように注意することは必要である。

文献

1. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *Journal of inherited metabolic disease* 2014;37:541-51.
2. Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic & molecular basis of inherited disease* McGraw-Hill, New York. New York: McGraw-Hill; 2001:2327-56.
3. 深尾敏幸：ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に。日児誌 111:723-739、2007
4. Fukao T, Mitchell GA, Song XQ, et al. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT): cloning of the human SCOT gene, tertiary structural modeling of the human SCOT monomer, and characterization of three pathogenic mutations. *Genomics* 2000;68:144-51.
5. Kassovska-Bratinova S, Fukao T, Song XQ, et al. Succinyl CoA: 3-oxoacid CoA transferase (SCOT): human cDNA cloning, human chromosomal mapping to 5p13, and mutation detection in a SCOT-deficient patient. *American journal of human genetics* 1996;59:519-28.
6. Cornblath M, Gingell RL, Fleming GA, Tildon JT, Leffler AT, Wapnir RA. A new syndrome of ketoacidosis in infancy. *J Pediatr* 1971;79:413-8.
7. Tildon JT, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. *The Journal of clinical investigation* 1972;51:493-8.
8. Perez-Cerda C, Merinero B, Sanz P, et al. A new case of succinyl-CoA: acetoacetate transferase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 1992;15:371-3.
9. Sakazaki H, Hirayama K, Murakami S, et al. A new Japanese case of succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 1995;18:323-5.
10. Pretorius CJ, Loy Son GG, Bonnici F, Harley EH. Two siblings with episodic ketoacidosis and decreased activity of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA-transferase in cultured fibroblasts. *Journal of inherited metabolic disease* 1996;19:296-300.
11. Niezen-Koning KE, Wanders RJ, Ruiten JP, et al. Succinyl-CoA:acetoacetate transferase deficiency: identification of a new patient with a neonatal onset and review of the literature. *European journal of pediatrics* 1997;156:870-3.
12. Rolland MO, Guffon N, Mandon G, Divry P. Succinyl-CoA:acetoacetate transferase deficiency. Identification of a new case: prenatal exclusion in three further pregnancies. *Journal of inherited metabolic disease* 1998;21:687-8.
13. Snyderman SE, Sansaricq C, Middleton B. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *Pediatrics* 1998;101:709-11.
14. Song XQ, Fukao T, Watanabe H, et al. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency: two pathogenic mutations, V133E and C456F, in Japanese siblings. *Human mutation* 1998;12:83-8.

15. Baric I, Sarnavka V, Fumic K, et al. A new case of succinyl-CoA:acetoacetate transferase deficiency: favourable course despite very low residual activity. *Journal of inherited metabolic disease* 2001;24:81-2.
16. Berry GT, Fukao T, Mitchell GA, et al. Neonatal hypoglycaemia in severe succinyl-CoA: 3-oxoacid CoA-transferase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 2001;24:587-95.
17. Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, et al. Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA Transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 2004;56:858-63.
18. Longo N, Fukao T, Singh R, et al. Succinyl-CoA:3-ketoacid transferase (SCOT) deficiency in a new patient homozygous for an R217X mutation. *Journal of inherited metabolic disease* 2004;27:691-2.
19. Fukao T, Sakurai S, Rolland MO, et al. A 6-bp deletion at the splice donor site of the first intron resulted in aberrant splicing using a cryptic splice site within exon 1 in a patient with succinyl-CoA: 3-Ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Mol Genet Metab* 2006;89:280-2.
20. Fukao T, Kursula P, Owen EP, Kondo N. Identification and characterization of a temperature-sensitive R268H mutation in the human succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab* 2007;92:216-21.
21. Yamada K, Fukao T, Zhang G, et al. Single-base substitution at the last nucleotide of exon 6 (c.671G>A), resulting in the skipping of exon 6, and exons 6 and 7 in human succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab* 2007;90:291-7.
22. Merron S, Akhtar R. Management and communication problems in a patient with succinyl-CoA transferase deficiency in pregnancy and labour. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:280-3.
23. Fukao T, Ishii T, Amano N, et al. A neonatal-onset succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dupAACGTGATT p.N220_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *Journal of inherited metabolic disease* 2010.
24. Fukao T, Sass JO, Kursula P, et al. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:619-24.
25. Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene: study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. *Human mutation* 2013;34:473-80.

疾患名：ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症
mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency

1. 疾患概要

肝臓におけるケトン体産生が障害されるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症では、飢餓、感染などのストレスに対して、グルコース以外の代替エネルギー源となるケトン体が産生できないために低血糖をきたす(非ケトン性低血糖)。しかし発作間欠期にはまったく無症状である^{1,2}。1p12 にミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素遺伝子 (*HMGCS2*) は存在し³、常染色体劣性遺伝をとる。非ケトン性低血糖のパターン、臨床像は脂肪酸 β -酸化系異常症に似るが、アシルカルニチン、尿有機酸分析では特徴的な所見はなく非特異的である。

疫学 世界で 20 例程度の報告がある⁴⁻¹²。我が国で 3 例が診断されている。

2. 臨床病型

本症はこれまで急性の非ケトン性低血糖発作にて発症し、診断されている。現在のところそのほかの病型が存在するかは不明である。

発症前型： 家系内検索で発見される無症状の症例が含まれる。

急性発症型： 感染、飢餓などにより、意識障害、痙攣などを伴った低血糖発作で発症する。

3. 臨床症状

(1) 臨床症状

通常生後数ヶ月から幼児期に発症する。6 歳での初発低血糖発作の報告もある¹⁰。飢餓、感染時に、嘔吐、意識障害、痙攣で発症する。発作時には多くの場合肝腫大、脂肪肝がみられる。

4. 参考となる一般検査・画像所見

① 一般検査所見

発作時

著しい非(低)ケトン性低血糖
著明な代謝性アシドーシス
AST, ALT, LDH 高値
遊離脂肪酸は低血糖があれば反応性に高値なのに総ケトン体は低い。
遊離脂肪酸/総ケトン体比は 2.5 以上 5 を超えることが多い。

非発作時

所見なし

② 画像検査

発作時肝腫大と脂肪肝が認められる。

5. 診断の根拠となる特殊検査

① 尿中有機酸分析：低ケトン性ジカルボン酸尿症がみられるが非特異的である。鑑別上必要な検査である

注) 発作時に trans-3-hydroxyhex-4-enoate, 3-hydroxy-5-ketohexanoate が増え診断に有用との報告はある¹²

② タンデムマスによるアシルカルニチン分析：非特異的所見である。鑑別上必要な検査である。

注) フリーカルニチンの低下とアセチルカルニチン上昇の報告がある¹⁰

③ 酵素活性： 現在日本では実施されていない。

④ 遺伝子解析： 2 アレルに病因となる変異が同定される。

6. 鑑別診断

① 脂肪酸 β -酸化系異常症

本症と同様の非ケトン性低血糖症をきたす疾患群である。有機酸分析、アシルカルニチン分析

所見での鑑別となる。

② HMG-CoA リアーゼ欠損症

本症と同様の非ケトン性低血糖症をきたす疾患である。有機酸分析、タンデムマス分析で鑑別可能である。

7. 診断基準

上記臨床症状を示し、一般検査の①を満たし、診断の根拠となる特殊検査の①②の非特異的所見を認めるものを診断疑い例とし、③④のどちらかを満たすものを確定例とする。

8. 急性期の治療

診断の確定していない段階での急性期治療は、日本先天代謝異常学会の代謝救急ガイドラインに準じる。

① 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に緊急時には下記の項目について検査を行う。

- ・ 血液検査：血糖，血液ガス，電解質，Ca，IP，アンモニア，AST，ALT，LDH，BUN，Cre，CK，UA，末梢血，アミノ酸，乳酸，ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体
- ・ 尿検査：ケトン体，pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI
- ・ 確定診断のための検査のために，血清保存（冷凍），尿保存（冷凍）を行う。

本症では高アンモニア血症はまれであり，著しい高アンモニア血症があれば他の疾患を考慮すべきである。

② 急性期の治療方針：代謝救急を参照

代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

1) ブドウ糖投与による十分なカロリー補給

(1) 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液でブドウ糖投与速度（glucose infusion rate；GIR） 6～8 mg/kg/min のグルコースを必要とすることが多い。

そのため中心静脈を確保することが望ましい。

(2) 高血糖を認めた場合：糖濃度を減らすのではなく、インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、ブドウ糖投与量を増やして対応する。

2) 代謝性アシドーシスの補正

補正における最小限のガイドラインとしては以下のものである。循環不全や呼吸不全を改善させても pH 7.2> であれば、炭酸水素ナトリウム（以下メイロン[®]）を投与する。

メイロン[®]： BE×体重×0.2 ml の半量で（half correct）
10分以上かけて静注

目標値は pH 7.2<、pCO₂ 20 mmHg<、HCO₃⁻ 10 mEq/L<とし、改善を認めたら速やかに中止する。

3) 血液浄化療法

診断が確定していない初回発作においては、代謝性アシドーシスの改善のために血液浄化療法がおこなわれる場合がある。持続透析の準備などで、糖質投与というケトン産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意すべきである。

4) 人工呼吸管理等

急性期管理に代謝性アシドーシスの代償のための多呼吸が強く、人工呼吸器管理を必要とすることがある。

9. 慢性期の治療方針

非発作時は無症状であるが、飢餓を避け、感染などによるストレス時、経口摂取不良時には速やかにブドウ糖補充を行う。脂肪酸代謝異常症と同様に年齢にあった夜間空腹時間の設定が重要と考えられる。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 ヶ月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8-10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

10. フォローアップ指針

安定していても10才までは1年に数回程度の受診を奨める。その後も1年に1回程度の確認のための受診が望ましい。

① 一般的評価と栄養学的評価は受診時に行う。

- ・身長、体重測定
- ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、遊離脂肪酸、アンモニア、アルブミン、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査

- ・その他：上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

② 神経学的評価

- ・年1回程度の発達チェック

診断時に一度MRI検査をしておくことが望ましい。

また発作が重篤であった場合はその後の変化をMRIでフォローする。

③ 運動制限の有無

本症では骨格筋症状はまれであり、十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

11. 成人期の問題

これまでの海外報告例は、ほとんどが最初の著しい低血糖発作で診断され、その後は低血糖発作を反復していない。一方初回発作時に死亡した例も2例学会報告が有る。長期的な予後の報告はない。血糖の維持におけるケトン体代謝への依存度が少なくなる小児期後半（10歳以降）は発作を起こしにくくなる可能性が高い。しかし中には低血糖を反復してその結果精神運動発達遅滞を生じて診断に至る例も今後みつかるのではと考えられる。成人期に問題がないのかは、今後症例のフォローアップが必要と考えられる。特にストレスの生じる妊娠出産に問題がないかなどの検討が必要である。

文献

1. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. Journal of inherited metabolic disease 2014;37:541-51.

2. Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic & molecular basis of inherited disease* McGraw-Hill, New York. New York: McGraw-Hill; 2001:2327-56.
3. Boukaftane Y, Mitchell GA. Cloning and characterization of the human mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase gene. *Gene* 1997;195:121-6.
4. Thompson GN, Hsu BY, Pitt JJ, Treacy E, Stanley CA. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase. *The New England journal of medicine* 1997;337:1203-7.
5. Morris AA, Lascelles CV, Olpin SE, Lake BD, Leonard JV, Quant PA. Hepatic mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a synthase deficiency. *Pediatr Res* 1998;44:392-6.
6. Bouchard L, Robert MF, Vinarov D, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: clinical course and description of causal mutations in two patients. *Pediatr Res* 2001;49:326-31.
7. Aledo R, Zschocke J, Pie J, et al. Genetic basis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *Hum Genet* 2001;109:19-23.
8. Zschocke J, Penzien JM, Bielen R, et al. The diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *J Pediatr* 2002;140:778-80.
9. Wolf NI, Rahman S, Clayton PT, Zschocke J. Mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency: identification of two further patients carrying two novel mutations. *European journal of pediatrics* 2003;162:279-80.
10. Aledo R, Mir C, Dalton RN, et al. Refining the diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 2006;29:207-11.
11. Ramos M, Menao S, Arnedo M, et al. New case of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Functional analysis of eight mutations. *European journal of medical genetics* 2013;56:411-5.
12. Pitt JJ, Peters H, Boneh A, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: urinary organic acid profiles and expanded spectrum of mutations. *Journal of inherited metabolic disease* 2015;38:459-66.

診療ガイドライン：シスチン尿症

1. 疾患概要

シスチン尿症は腎尿細管と消化管上皮のシスチンおよび二塩基性アミノ酸アミノ酸（リシン、アルギニン、オルニチン）であり常染色体劣性遺伝する。ヘテロ接合体の保因者におけるシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄レベル、すなわちシスチン輸送系と二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度によりⅠ～Ⅲ型に分類される¹。Ⅰ型は常染色体劣性遺伝し、Ⅱ、Ⅲ型は不完全な常染色体劣性あるいは優性遺伝する。非Ⅰ型では保因者でもアミノ酸尿を認める。

本症ではシスチンの再吸収障害により尿路内にシスチン結石が形成される。シスチンは酸性尿には溶けにくく溶解度を超えると結晶が析出し結石が形成され、血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症状を呈する²。乳児期は無症状で通常10～30歳で発現し尿路閉塞により腎不全を来すことがある³。診断は尿中シスチン排泄量の測定による。尿路結石の家族歴があり30歳未満の発症で再発性の場合には疑いが濃厚である。治療は水分摂取と尿アルカリ化による。病型によりヘテロ接合体では尿中シスチン排泄が高値となることはあるが、結石形成に至るのはいずれである。

二塩基性アミノ酸（リジン、オルニチン、アルギニン）の再吸収も障害されるが、これらのアミノ酸にはシスチンと共有する経路とは別の代替輸送機構が存在するため、問題は発生しない。さらに、これらの物質はシスチンよりも尿への溶解度が高いため、これらの排泄量が増加しても結晶や結石の形成を来すことはない。これらの物質の吸収（およびシスチンの吸収）は小腸においても減少する。

2. 疫学

尿細管における遺伝的異常（常染色体劣性の形質）により2万人に1人の頻度で発症する。尿路結石の1～2%を占める。

3. 臨床病型

シスチン輸送系および二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度によりⅠ～Ⅲ型に分類される^{4,5}（表1）。

Ⅰ型は小腸からのシスチン・リシン・アルギニンの吸収が完全に障害されている。

Ⅱ型は小腸上皮におけるシスチンの吸収がわずかに認められるが、リシン・アルギニンの吸収はみられない。

Ⅲ型は小腸でのアミノ酸吸収はわずかに低下しているが、アミノ酸を経口負荷すると血中濃度が上昇する点がⅠ、Ⅱ型とことなる。

本症は常染色体劣性遺伝であるがⅠ型ではヘテロ接合体の尿中アミノ酸排泄は正常であるが、Ⅱ、Ⅲ型ではヘテロでもシスチン・リシンが増加している。

3つの病型間での臨床症状の差異はなく病型診断の有用性は乏しいが、責任遺伝子と病態との関連が明らかになり遺伝子型による分類も行われている。Ⅰ型では2番染色体長腕に存在する *SLC3A1* (rBAT)が責任遺伝子であることが判明した⁶。またⅡおよびⅢ型では *SLC7A9* (b(0,+))ATが責任遺伝子として同定された^{7,8}。この2つの病因遺伝子に基づいた新たな病型分類も提案されている(表2)⁹。

4. 主要症状および臨床所見

症状は血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症状が中心である。乳児期は無症状であるが小児期の無症候性血尿での鑑別が必要である。通常10~30歳で発現する。30歳未満で上記の尿路結石を示唆する症状があり、家族歴がある場合に本症を疑う。尿路閉塞により腎不全を来すことがある。

1人の患者で尿路結石の出現は一生の間に50%以上の確率であり、3/4は両側性である¹⁰。再発率は約60%で男性の方が早期に発現する⁹。

5. 参考となる検査所見

1) 一般血液・尿検査

尿路閉塞による腎機能障害が出現しない限り、一般血液検査での特徴的な所見はない。尿沈渣ではシスチン結晶は黄褐色の六方晶である。酸性側でシスチンの可溶性が低下し、酸性尿で300mg/L(1200μM)以上の濃度となると結石が形成される。

2) 画像診断 単純X線にて尿管結石が特徴的な臨床所見であり、放射線不透過性のシスチン結石が腎盂または膀胱に形成される。サンゴ状結石の場合が多く超音波やCTによる検査が結石の性状を明らかにする。

6. 診断の根拠となる特殊検査

1) 尿化学的定性反応 尿中シスチンの過剰はニトロプルシド試験により検出される。

2) 尿アミノ酸分析 診断に最も重要でありシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認める。確定診断は、400mg/日(正常では30mg/日未満)以上のシスチン排泄の増加によりなされる。ヘテロは30-399mg、また正常は30mg未満である。小児の随時尿で判定する場合は1000μmole/g creatinine以上のシスチン排泄を確定診断の基準とする。ヘテロでは100~999μmole/g creatinine(正常では100未満)である。

3) 経口負荷試験 小腸でのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の吸収障害を認める。

4) 血液アミノ酸分析 通常の蛋白摂取量で血中アミノ酸値は正常範囲である。おそらく別の吸収経路が働くか、ジペプチドの吸収によるものと考えられる。

5) シスチンの腎クリアランス 症例によって様々である。また生後1年以内では腎尿細管機能が未熟であるためヘテロとホモの鑑別が難しい場合がある。

6) 遺伝子解析^{11~14} : *SLC3A1* 遺伝子 (2p16.3-p21) が I 型の、*SLC7A9*(19q13.1-13.2)が II 型と III 型の病因遺伝子である。I 型以外の保因者において、尿中へのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄は *SLC7A9* の変異の重症度と相関する。

7. 診断基準

①疑診例

- ・ 30 歳未満で尿路結石を示唆する症状か家族歴があり、ニトロプルシド試験あるいは尿アミノ酸分析でシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認めた場合、疑診とする。
- ・ II、III 型は不完全な常染色体劣性遺伝し保因者でもアミノ酸尿を認めるため、疑診例となりうる。また 2 歳以下は腎尿細管機能の発達を考慮し慎重に診断する必要がある。

②確定診断例

- ・ 疑診例のうち、尿アミノ酸分析で、400mg/日（正常では 30mg/日未満）以上のシスチン排泄の増加があった場合、確定診断例とする。ヘテロは 30-399mg/日程度のシスチン排泄である。特殊検査の 3)~6)も参考になり、病型診断が可能となる。
- ・ 小児の随時尿で判定する場合は 1000 μ mole/g creatinine 以上のシスチン排泄を確定診断の基準とする（正常 100 μ mole/g creatinine 未満）。
- ・ 発症前型：症状がなく、尿アミノ酸分析で、シスチンおよび二塩基性アミノ酸の確定診断レベルの排泄増多を認めた場合。

8. 鑑別診断

尿路結石を来す疾患すべてが鑑別の対象となる。結石の約 80% はシュウ酸カルシウム、約 20% が尿酸であり、シスチンは 2% を占めるに過ぎない。カルシウム結石の危険因子は遺伝性高カルシウム尿症であり、血中カルシウムは正常であるが尿中カルシウム排泄が増加している。尿酸結石はプリン体過剰摂取による高尿酸尿症が原因となることが多い。

シスチン尿症を伴う疾患として *SLC3A1* が位置する 2p21 領域の隣接遺伝子症候群があり、2p21 欠失、hypotonia-cystinuria syndrome (HCS)、atypical HCS がある^{15~17}。

9. 治療

①溶解療法（推奨度 B）

尿量が 3~4L/日となるのに十分なだけの水分摂取をさせ、尿中シスチン濃度を低下させることにより腎毒性を低減させることができる。また尿 pH が低下する夜間における水分補給が特に重要である¹⁸。

重炭酸ナトリウム 1mEq/kg, 経口, 1日 2回または 1日 3回とアセタゾラミ

ド 5mg/kg (最大 250mg), 経口, 就寝時により pH7.4 以上までの尿アルカリ化を行えば, シスチンの溶解度を有意に上昇させることができる。また、クエン酸製剤として 1 日 2 ~ 6 g 内服する。尿の過度のアルカリ化はリン酸カルシウム結石を形成する可能性あり注意を要する。シスチン制限や低蛋白食は小児では成長への影響を考慮し勧められない。(上述の薬剤は全て保険適応ある。)

②キレート剤による薬物療法 (推奨度 B)

(1) チオプロニン (チオラ) * 溶解度の高いシステイン-チオプロニン複合体とシステインが生成され、シスチン濃度を低下させる。一日量として 100mg から開始し、1 日 4 回 (食後および就寝前) に服用する。最大量として 40mg/kg/日 (最大量 2000mg/日) である。黄疸等の重篤な副作用が出現する可能性があり定期的な肝機能検査が欠かせない。

(2) D-ペニシラミン** 日本では保険認可されていない。ペニシラミン (7.5mg/kg, 1 日 4 回, 児童では 250mg~1g, 経口, 1 日 4 回) が有効であるが, その中毒性のために使用には制限がある。全患者の約半数で発熱, 発疹, 関節痛などの中毒症状が発現し, また頻度は低くなるもののネフローゼ症候群, 汎血球減少症, 全身性エリテマトーデス様反応などを発症することもある。

(3) カプトリル** カプトプリル (0.3mg/kg, 経口, 1 日 3 回) はペニシラミンほど有効ではないが, 中毒性ははるかに低い。これらの薬剤は副反応も大きいため溶解療法が有効でない場合にのみ使用すべきである。

(*保険適応であるもの **医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの)

③手術療法¹⁹ (推奨度 C)

(1) 腎結石に対し溶解療法と平行して経皮的腎砕石術(PNL)や体外衝撃波結石破碎治療(ESWL)が行われる。ESWL では破碎困難な症例も多く認める。

(2) 尿管結石は比較的排泄され易い傾向あり内科的治療を十分に行った上、疼痛、水腎症、閉塞性腎盂腎炎の合併により適応を検討する。DJ ステンットの早期に留置による腎機能保護も大切となる。

10. フォローアップ指針

①診断時の尿中シスチン排泄量が 330mg/gCr 以下では内科的治療により結石のコントロールを得易いので一つの指標として利用する (推奨度 C)。

②小児期は診断後、1 ~ 2 ヶ月に 1 回の外来受診にて十分な水分摂取と服薬コンプライアンスを確認する。検尿にて尿のアルカリ化と低比重を確認する。(推奨度 C)

③青年~成人期では年 3 ~ 4 回の外来受診が必要で、早朝尿の尿比重・シスチン結晶の有無および尿中シスチン濃度を測定する。また X 線や超音波検査により結石の有無を定期的に評価する。(推奨度 C)

1 1. 成人期の問題

①治療の継続（推奨度 B）：親の管理が行き届きにくくなる高校生以後～20歳が結石再発の可能性が高い。飲水を怠ったり服薬の中断がないかを確認すると同時に患者本人の疾患とその治療への認識を高める必要がある。治療が奏功し結石の予防をすれば腎不全に陥る事はなく予後は良好となる、しかし内科的治療が奏功しなければ、最終的には5~17%が末期腎不全を来す²⁰。

②妊娠と出産：妊娠女性において体液管理が難しくなり尿路結石が大きなリスクとなる。また、キレート剤は妊婦に対する安全性は確立しておらず、治療の有益性が高まる場合のみ投与が可能である。

③医療費：定期的な受診による検査（画像診断も含む）と投薬による経済的負担が大きく、将来的に腎不全のリスクを抱えているので、小児期に引き続いて十分な医療が受けられるように費用の公的扶助が求められる。

文献

1. Rosenberg L E, Downing SE, Durant JL, Segal S. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest.* 45: 365-371, 1966.
2. Akakura K, Egoshi K, Ueda T, et al. The longterm outcome of cystinuria in Japan. *Urol Int* 61: 86-89, 1998.
3. 浅沼 宏、中井 秀郎、竹田 雅、宍戸清一郎、川村 猛、長倉 和彦、山藤 政夫。小児シスチン尿症の臨床的検討—結石治療とその長期再発予防の問題点。日泌尿会誌、89: 758-765, 1998.
4. Rosenberg LE. Cystinuria: genetic heterogeneity and allelism. *Science* 154: 1341-1343, 1966.
5. Rosenberg LE, Durant JL, Holland JM. Intestinal absorption and renal extraction of cystine and cysteine in cystinuria. *New Eng J Med.* 273: 1239-1245, 1965.
6. Calonge MJ, Gasparini P, Chillaron J, Chillon M, Gallucci M, Rousaud F, Zelante L, Testar X, Dallapiccola B, Di Silverio F, Barcelo P, Estivill X, Zorzano A, Nunes V, Palacin M. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nature Genet.* 6: 420-425, 1994.
7. International Cystinuria Consortium. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (b(0,+))AT) of rBAT. *Nature Genet.* 23: 52-57, 1999.
8. International Cystinuria Consortium. Functional analysis of mutations in SLC7A9, and genotype-phenotype correlation in non-Type I cystinuria. *Hum. Molec. Genet.* 10: 305-316, 2001.

9. Dollo Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, Ponzone A, Gallucci M, Bisceglia L, Zelante L, Jimenez-Vidal M, Font M, Zorzano A, Rousaud F, Nunes V, Gasparini P, Palacin M, Rissoni G. Comparison between SLC3A1 and SLA7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 13: 2547-2553, 2002.
10. Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Pediatr Nephrol.* 20: 19-24, 2005.
11. Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L, Rousaud F, de Sanctis L, Beccia E, Zelante L, Testar X, Zorzano A, Estivill X, Gasparini P, Nunes V, Palacin M. Genetic heterogeneity in cystinuria: the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Nat Acad Sci.* 92: 9667-9671, 1995.
12. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, Zelante L, Palacin M, Nunes V. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet.* 42: 58-68, 2005.
13. Barbosa M, Lopes A, Mota C, Martins E, Oliveira J, Alves S, De Bonis P, do Ceu Mota M, Dias C, Rodrigues-Santos P, Fortuna AM, Quelhas D, Lacerda L, Bisceglia L, Cardoso ML. Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet.* 81: 47-55, 2012.
14. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, Zelante L, Palacin M, Nunes V. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet.* 42: 58-68, 2005.
15. Rogers A, Kalalish S, Desai RA, Assimios DG. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am.* 34: 347-362, 2007.
16. Martens K, Jaeken J, Matthijs G, Creemers JW. Multisystem disorder syndromes associated with systinuria type I. *Curr Mol Med.* 8: 544-550, 2008
17. Tiselius HG. New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol.* 20: 1419-1423, 2010.
18. 坂本 信一. シスチン尿症. *泌尿器外科* 24: 1925-1930, 2011.
19. 日本泌尿器科学会、日本Endourology・ESWL学会、日本尿路結石症学会（編）：尿路結石症診療ガイドライン。金原出版、2002.

20. Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanism and management. *Pediatr Nephrol.* 27: 2031-2038.

表1 古典的なRosenbergによる病型分類

病型	I 型	II 型(非I型)	III 型(非I型)
遺伝形式	常染色体劣性	不完全優性	不完全劣性
ヘテロのシスチン排泄	正常 (0~100mmol/gCr)	中等量 (990~1740)	少量 (100~600)
ホモのシスチン腸管吸収	障害	正常	正常
2塩基性アミノ酸の腸管吸収	障害	障害	軽度障害
経口負荷と血中濃度	上昇しない	軽度上昇	遅延して上昇

表2 病因遺伝子に基づく病型分類

	病因遺伝子	蛋白(トランスポーター)	ヘテロ接合体の従前の分類 (Rosenberg)
Type A	SLC3A1/SLC3A1	rBAT	I型
Type B	SLC7A9/SLC7A9	b(0,+) ^{AT}	非I型(86%)、I型(14%)
Type AB	SLC3A1/SLC7A9	rBAT/b(0,+) ^{AT}	非I型

診療ガイドライン：高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症）

1. 疾患概要

新生児マススクリーニングではホモシスチン尿症以外の様々な原因による高メチオニン血症を検出するが、多くがメチオニン単独の持続的な上昇を示す（持続性高メチオニン血症、Isolated Persistent Hypermethioninemia）¹。持続性高メチオニン血症は図1に示した硫化転移経路(transsulfuration pathway)の酵素欠損により出現するが²、メチオニン代謝の起点となる Methionine adenosyltransferase I/III (MAT I/III)の欠損が大部分を占める^{3,4}。MAT I/IIIはメチオニンと ATP より活性型の S-Adenosyl-Methionine(SAM)を合成する。SAMは生体内で重要なメチル基供与体であり、中枢神経系のミエリン蛋白の合成に重要な役割を果たしている⁵。このSAMの合成低下が本症の中枢神経の病態に関与している^{6,7}。MATは組織特異的発現やメチオニンに対する Km の違いより3種類のアイソザイム(I, II, III)が知られている。このうち肝臓には *MAT1A* 遺伝子にコードされ、同一サブユニットから構成される MATI (4量体、high Km form) と MATIII (2量体、low Km form) が存在する。クローニングされた *MAT1A* cDNA は約 3.2kb で、395 個のアミノ酸からなる 4.3kD の蛋白をコードする。またそのゲノムは9つのエクソンと8つのイントロンから構成され、染色体 10q22 に位置する。一方、MATII は別の *MATA2* 遺伝子にコードされ、胎児肝、腎臓、脳、リンパ球、皮膚繊維芽細胞などに発現している。染色体 2p11.2 に位置する^{8,9,10}。

疫学：本邦における正確な頻度は不明であるが、北海道で 2001 年から 2012 年に 431,400 人の新生児をスクリーニングした結果 4 人の患者を発見しており 1/107,850 であった。

2. 臨床病型

MAT 欠損症は遺伝形式により大きく 2 つに分けられる。

- ① AD (常染色体優性) 型：一方のアリールに R264H 変異を有するヘテロ接合体であり、dominant negative effect により常染色体優性遺伝する¹¹。両親や同胞の検索により同じ病因による高メチオニン血症を発見することが多い¹²。
- ② AR (常染色体劣性) 型：両方のアリールに変異を認め、一般に両親の血中メチオニン濃度は正常である^{13,14}。

3. 主要症状と臨床所見

- ①AD 型：マススクリーニングでの初回検査値は 134~670 μ mole/L (2~10mg/dl) であり、その後も血中メチオニン濃度は概ね 670 μ mole/L (10mg/dl) 以下で経過する。臨床的に良性で無症候に経過することが多い。成人期になると血中メチオニン濃度が正常上限から 134~268 μ mole/L (2-3mg/dl) 程度に低下する¹²。
- ②AR 型：多くの症例が 670~2500 μ mole/L (10mg/dl 以上) の高メチオニン血症

が持続し中枢神経症状を合併することがある。乳児期に軽度の肝機能障害やアンモニアの上昇、葉酸の高値、一過性に体重増加不良や筋トーンの亢進、さらに MRI でミエリン形成の遅延などが報告されている。肝生検で一部脂肪変性を認めることがある。R264H 以外の変異のホモあるいは複合ヘテロ接合体であり常染色体劣性遺伝する^{15,16}。

また、両病型ともメチオニンのアミノ基転移経路により合成される dimethylsulfide により特異な呼気臭に気づかれることがある。

4. 参考となる検査所見

①一般血液・尿検査

一般検査において特徴的な所見を認めない。

②画像検査

AR 型において MRI により大脳白質に脱髄所見を認めることがある。

5. 診断の根拠となる特殊検査

① 血中メチオニン高値の持続：134 μ mole/L (2mg/dl)以上。

② 血中総ホモシステインは正常あるいは軽度の上昇：~59 μ mole/L^{17,18}。(基準値：15 μ mole/L 以下)

③ 尿中ホモシステインはごく微量か検出されない(基準値：検出されない)。

④ 肝臓のメチオニンアデノシシルトランスフェラーゼ(MAT)酵素活性の低下。酵素活性測定を行うと AR 型では MAT の活性低下を認める。一方、AD 型では肝臓の MAT 活性自体は対照との差異はないが、Km 値が高く酵素の質的な異常を認める。最近では MAT1 遺伝子の変異解析により確定診断に至ることが多い。特に AD 型では R264H 変異が病因となる。この変異を有するサブユニットが Km 値の低い 2 量体の合成を阻害することがわかり、dominant negative effect により優性遺伝する仕組みが解明された。

⑤ 遺伝子解析：AR 型では MAT1A 遺伝子の両アリアルに病因変異を認める。AD 型では一方のアリアルにのみ R264H 変異を認める。

6. 診断基準

①疑診例

診断根拠となる特殊検査の①、②および③を満たすものを疑診例とする。

②確定診断例

疑診例のうち、特殊検査の④または⑤により、確定診断する。本邦では遺伝子解析により確定診断としていることが多い。

③鑑別診断

1) 血中メチオニンの上昇をきたす疾患

(1) シトリン欠損症：一過性の上昇

(2) 新生児肝炎症候群：一過性の上昇

- (3) ホモシスチン尿症：80 μ mol/L (1.2mg/dl)以上
血液と尿でのホモシステインの上昇が必発。

7. 新生児マススクリーニングにて本症を疑われた場合の対応

診断の流れ：血中メチオニン単独の上昇が特徴的な所見であり、一般的な臨床検査で異常を認めることは少ない。アミノ酸分析でメチオニン単独の上昇が唯一特徴的な所見であり、タンデムマススクリーニング等による発見のきっかけになる。最終的には *MAT1A* 遺伝子の変異解析により確定診断されることが多い^{19,20,21}。

(1)R264H 変異を有するヘテロ接合体は **dominant negative effect** により常染色体優性遺伝するが、血中メチオニン濃度は概ね 670 μ mole/L (10mg/dl)以下であり臨床的に良性である (AD 型)。両親のいずれか、あるいは同胞に高メチオニン血症を認めるので家族歴の聴取が大切である²²。

(2)一方 R264H 以外の変異を有する常染色体劣性遺伝する病型は散発的であるが、血中メチオニンの高値が持続し中枢神経症状を合併することがある (AR 型)。後者では血中ホモシステインの上昇を伴う場合あり、ホモシスチン尿症との鑑別に注意を要する。

8. 治療

①メチオニン制限食 (推奨度 C)

AD 型において、以前は乳児期より低メチオニン食により治療されていたが、現在は無治療で経過観察することが多い。乳児期に 670 μ mole/L (10mg/dl)以上の高値を示す時や、肝機能障害や髄鞘化遅延の見られる場合に低メチオニンミルク (雪印メチオニン除去粉乳 S26) の使用が考慮される。AR 型では血中メチオニンの高値が持続し SAM の合成障害と中枢神経の脱髄との関連が示唆された症例があり神経学的発達のフォローと画像診断が重要である。治療は AD 型と同様にメチオニン制限食により血中メチオニン濃度を 670 μ mole/L (10mg/dl)以下に維持するが²³、その有効性は確立していない。

②S-アデノシルメチオニン(SAM) (推奨度 C)

SAM の投与により脱髄や神経症状の改善が報告されており、今後の治療法として注目されている^{24,25}。実際には *S-adenosyl-L-methionine disulfate tosylate (Source Naturals Company,USA) 400-800mg を1日2回に分けて投与している。ただし SAM 自体の測定法が一般的でなく、国内で認可された製剤がないため輸入品のサプリメントを用いている現状である。投与量や投与期間は今後の課題である。

(*医薬品として認可されておらず、倫理委員会等を経て用いる)

9. フォローアップ指針

新生児マススクリーニングで発見された症例の長期予後はまだ確定したものが
ない。全症例について成人期を含めた長期観察が必要となる。

① 一般的評価

乳児期は1～2ヶ月に1回以上、それ以後で状態が安定すれば3～6ヶ月に1
回下記の項目を行う。

- (1) 身長、体重、および発達のチェック。
- (2) 血中メチオニン値（血漿アミノ酸分析）
- (3) 血液一般および肝機能を含む生化学検査

② 神経学的評価

1～2歳でMRIによる髄鞘化の評価を行う。

血中メチオニンの高値が持続し(10mg/dl または 670 μ mole/L 以上)、遺伝子型
より重症と予想される症例では中枢神経合併症に注意を要する。定期的な脳
MRI 検査により脱髄の出現がないかをフォローする^{26,27}。てんかん合併症例で
は定期的な脳波検査が必要である。

10. 成人期の患者の問題

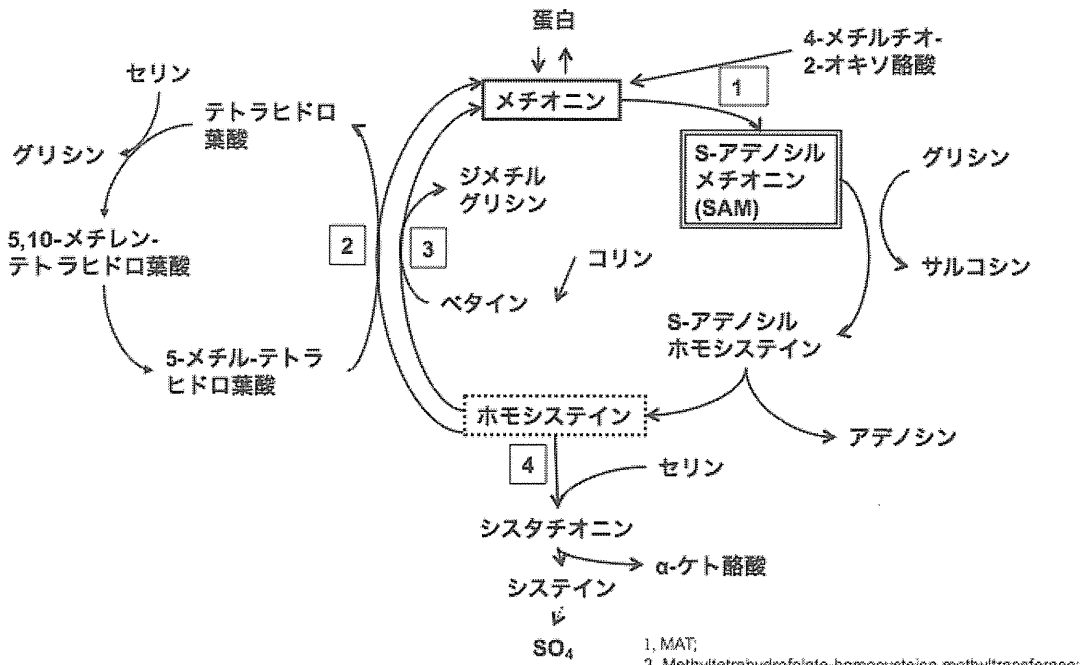
- ① 治療の継続：脱髄や神経症状の出現した患者ではメチオニン制限食や SAM
補充療法を組み合わせ、MRI による画像の評価を行いながら生涯にわた
りフォローする必要がある。
- ② 妊娠と出産：妊娠や出産に対するリスクは不明であるため、妊娠中の血中メ
チオニン濃度のモニタリングを行い妊婦に神経症状の出現や胎児への影響
がないか慎重に観察する必要がある。
- ③ 医療費：治療用ミルクの成人期以後の供給は保障されていない。またメチオ
ニン制限に必要な低蛋白食品や SAM（サプリメントとして輸入品）を購入
するなど保険診療適応外の出費が必要となる。

文献

1. Mudd SH, Levy HL, Tangerman A, Boujet C, Buist N, Davidson-Mundt
A, Hudgins L, Oyanagi K, Nagao M, Wilson WG. Isolated persistent
hypermethioninemia. *Am J Hum Genet.* 57: 882-892, 1995
2. Baric I. Inherited disorders in the conversion of methionine to
homocysteine, *J Inherit Metab Dis.* 32: 459-471, 2009
3. Gaull GE, H.H. Tallen HH. Methionine adenosyltransferase deficiency:
new enzymatic defect associated with hypermethioninemia, *Science* 186:
59-60, 1974.
4. Couce ML, Boveda MD, Castineiras DE, Corrales FJ, Mora MI, Fraga
JM, Mudd SH. Hypermethioninemia due to methionine
adenosyltransferase I/III (MAT I/III) deficiency: Diagnosis in an

- expanded neonatal screening programme, *J Inherit Metab Dis.* 31: S233-S239, 2008.
5. Mato JM, Alvarez L, Ortiz P, Pajares MA. S-Adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther.* 73: 265-280, 1997.
 6. Surtees R, Leonard J, Austin S. Association of demyelination with deficiency of cerebrospinal-fluid S-adenosylmethionine in inborn errors of methyl-transfer pathway. *Lancet* 338: 1550-1554, 1991.
 7. Surtees R. Demyelination and inborn errors of the single carbon transfer pathway. *Eur J Pediatr.* 157[Suppl 2]: S118-S121, 1998.
 8. Horikawa S, Tsukada K. Molecular cloning and developmental expression of a human kidney S-adenosylmethionine synthetase. *FEBS Lett* 268 (1992) 37-41.
 9. Alvarez L, Corrales F, Martin-Duce A, Mato JM. Characterization of a full-length cDNA encoding human S-adenosylmethionine synthetase: tissue-specific gene expression and mRNA levels in hepatopathies. *Biochem J.* 293: 481-486 1993.
 10. Kotb M, Geller AM, Methionine adenosyltransferase: structure and function. *Pharmacol Ther.* 59: 125-143, 1993.
 11. Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Levy HL, Chou JY. Dominant inheritance of isolated hypermethioninemia is associated with a mutation in the human methionine adenosyltransferase 1A gene. *Am J Hum Genet.* 60: 540-546, 1997.
 12. Nagao M, Oyanagi K. Genetic analysis of isolated hypermethioninemia with dominant inheritance. *Pediatr International* 39: 601-606, 1997.
 13. Ubagai T, Lei KJ, Huang S, Mudd SH, Levy HL, Chou JY. Molecular mechanisms of an inborn error of methionine pathway: methionine adenosyltransferase deficiency. *J Clin Invest.* 96: 1943-1947, 1995.
 14. Fernandez-Irigoyen J, Santamaria E, Chien YH, Hwu WL, Korman SH, Faghfoury H, Schulze A, Hoganson GE, Stabler SP, Allen RH, Wagner C, Mudd SH, Corrales FJ. Enzymatic activity of methionine adenosyltransferase variants identified in patients with persistent hypermethioninemia. *Mol Genet Metab.* 101: 172-177, 2010.
 15. Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Wilson WG, Leonard JV, Chou JY. Demyelination of the brain is associated with methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *J Clin Invest.* 98: 1021-1027, 1996.
 16. Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Thomas J, Pao VY, Nguyen TK, Levy HL, Greene C, Freehauf C, Chou JY. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Novel mutations and clinical variations. *Am J Hum Genet.* 66: 347-355, 2000.
 17. Stabler SP, Clemens C, Wahl MC, Oliveriusova J, Kraus JP, Allen RH, Wagner C, Mudd SH. Elevated plasma total homocysteine in severe

- methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *Metabolism* 51: 981-988, 2002.
18. Linnebank M, Lagler F, Muntau AC, Roschinger W, Olgemoller B, Fowler B, Koch HG. Methionine adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency with concurrent hyperhomocysteinaemia: Two novel cases. *J Inherit Metab Dis.* 28: 1167-1168, 2003.
 19. Chien YH, Chiang SC, Huang A, Hwu WL. Spectrum of hypermethioninemia in neonatal screening. *Early Hum. Dev.* 81: 529-533, 2005.
 20. Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. *Am J Med Genet. Part C Semin Med Genet.* 157: 3-32, 2011.
 21. Nagao M, Tanaka T, Furujo M. Spectrum of mutations associated with methionine adenosyltransferase I/III deficiency among individuals identified during newborn screening in Japan. *Mol Genet Metab.* 110: 460-464, 2013.
 22. Martins E, Marcao A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency in Portugal: High frequency of a dominantly inherited form in a small area of Douro High Lands. *JIMD Rep.* 6: 107-112, 2012.
 23. Ito M, Kotani Y, Matsuda J, Yokota I, Naito E, Mori K, Kuroda Y. A methionine adenosyltransferase (MAT) deficiency patient treated with diet therapy. *J Inherit Metab Dis.* 26(Suppl.2): 768, 2003.
 24. Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, Kubo T. S-adenosylmethionine treatment in methionine adenosyltransferase deficiency, a case report. *Mol Genet Metab.* 105: 516-518, 2011.
 25. Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, Kubo T. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. *Mol Genet Metab* 107: 253-256, 2012.
 26. Tada H, Takahashi J, Barkovich AJ, Yamamoto S, Kohno Y. Reversible white matter lesion in methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol.* 25: 1843-1845, 2004.
 27. Hazelwood S, Bernardini I, Shotelersuk V, Tangerman A, Guo A, Mudd SH, Gahl W. Normal brain myelination in a patient homozygous for a mutation that encodes a severely truncated methionine adenosyltransferase I/III. *Am J Med Genet.* 75: 395-400, 1998.



1. MAT;
2. Methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase;
3. Betaine-homocysteine methyltransferase;
4. Cystathionine β-synthetase.

図 1. 含硫アミノ酸代謝経路