

「高メチオニン血症とシスチン尿症に関する調査研究」

先天性高メチオニン血症の診療ガイドライン改訂に向けた調査研究

分担研究者： 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 副院長）

研究要旨

平成27年度に『新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究』にて報告した先天性高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症）診療ガイドラインを、これまで国内において遺伝子検査により確定診断された症例の集積による解析結果と、移行期医療と成人期の診療体制の実態の調査に基づいて改訂した。

研究協力者氏名

田中 藤樹（国立病院機構北海道医療センター  
小児科・臨床研究部）  
重富 浩子（国立病院機構北海道医療センター  
小児科・臨床研究部）

A．研究目的

1) 新生児マススクリーニング（NBS）で発見された先天性高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、以下MAT欠損症）の症例蓄積による知見を反映した診療ガイドラインの改定を行う。

2) MAT欠損症の移行期医療と成人期の診療体制の実態を具体的な症例の調査により明らかにし、診療モデルを提案する。

B．研究方法

1) MAT欠損症の遺伝子診断された症例を後方視的に検討し、NBSでのデータおよびその後の臨床経過に基づいた病型分類を行った。

2) 小児期に診断され成人後の妊娠分娩を契機に治療を再導入した症例に付いて文献的調査を行った。追跡可能な場合は主治医へのアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）MAT欠損症の遺伝学的調査研究については国立病院機構北海道医療センターの倫理委員会の承認を受けている（平成25年

2月25日、受付番号25-2-1）。

C．研究結果

1．臨床病型と主要症状および臨床所見

MAT欠損症を遺伝形式により大きく2つに分け診療ガイドラインに記載した。

AD（常染色体優性）型：一方のアレルに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。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。マススクリーニングでの初回検査値は2～10mg/dL：134～670 $\mu$ mol/Lであり、アミノ酸分析による再検でも228～763 $\mu$ mol/Lとなる。その後も血中メチオニン濃度は概ね10mg/dL：670 $\mu$ mol/L以下で経過する。臨床的に良性的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2～3mg/dL：134～201 $\mu$ mol/L程度に低下する。

AR（常染色体劣性）型：両方のアレルに変異を認め、一般に両親の血中メチオニン濃度は正常である。多くの症例が10mg/dL：670 $\mu$ mol/L以上（763～2500 $\mu$ mol/L）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ヌスの亢進、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。

## 2. 成人期の課題

食事療法を含めた治療の継続については、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。メチオニン制限解除後に MRI 画像が増悪した例も少数ながら報告はあるため、治療の中断には十分気をつける必要がある。また、治療を急に中止した場合、急激なメチオニン上昇から脳浮腫を起こす危険性があるため注意が必要である。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。妊娠中に低メチオニンミルク（雪印メチオニン除去粉乳 S26）を使用し、健康な新生児を出産した報告も少数ながらある。

## D. 考察

一般的に合併症を有する症例は少なく予後良好な疾患であるが、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く全症例について成人期を含めた長期観察が必要となる。神経学的評価とし MRI による髄鞘化の評価が有用である。特に血中メチオニンの高値が持続し(763  $\mu\text{mole/L}$  以上)、遺伝子型より重症と予想される症例では定期的な脳 MRI 検査により中枢神経合併症、特に脱髄の出現がないか注意を要する。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。成人期に渡って継続的に診療を受けられる医療供給体制の確立が必要である。

## E. 結論

臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、生涯に渡って中枢神経病変の発症の可能性があり、経過観察、検査、食事療法の必要性を主旨とする診療ガイドラインへの改定を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1)長尾雅悦. ウィルソン病. 猿田享男、北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療(2017-18年度版).東京、日本医事新報社 2017.
- 2) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H. Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry. Int J Neonatal Screen, 2018; 4(1),5; doi:10. 3990/ijms401005.

### 2. 学会発表

- 1) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 遷延する NICCD に対するピルビン酸ナトリウムの投与経験. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会(2017.10.12-14. 埼玉)
- 2) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 胆汁うっ滞性肝障害を認めた Wilson 病の 6 か月乳児例. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会(2017.10.12-14. 埼玉)

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし