

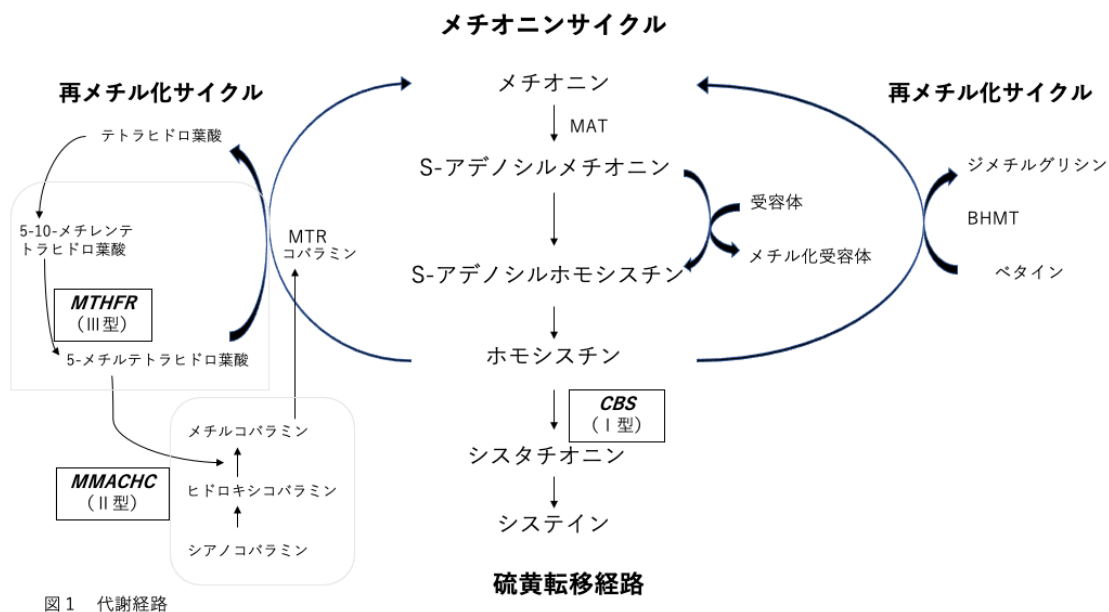
ホモシスチン尿症

疾患概要

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。全身性に神経系、骨格系、血管系が障害される。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。ホモシステインがマルファン症候群の原因となる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、骨格異常を発症する。ホモシスチン尿症Ⅰ型はシスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症を指し、血中メチオニンを指標とする新生児マススクリーニングの対象疾患とされている。Ⅱ型はコバラミン代謝系(コバラミンC, cblC等)の異常によりメチオニン合成酵素(MTR)の活性低下、Ⅲ型は葉酸代謝系(メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素, MTHFR)の異常に起因する。両者は現行の新生児マススクリーニング対象疾患ではなく、各種臓器の障害が明らかになってから発見される。

1 代謝経路 (図1)

ホモシスチン尿症Ⅰ型はシスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症を指す^[1-3]。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上昇を指標として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)。白人ではビタミンB6反応型が半数を占めるが^[1]、日本人では稀である^[4,5]。再メチル化経路にはコバラミンと葉酸の代謝が関与しており、それぞれの酵素異常(cblC等, MTHFR)ではホモシステインからメチオニン合成が障害される^[6,7]。ⅡとⅢ型でもホモシステインが蓄積するが、低メチオニン血症を認めるため新生児マススクリーニングでは検出できない。



2 疫学

本邦での I 型の患者発見頻度は約1/80万とされる。 II と III 型の発症頻度は明らかでない。

原因遺伝子： I 型 *CBS* (NM_000071)

II 型 (cblC) *MMACHC* (NM_015506.3)

III 型 *MTHFR* (NM_005957)

診断の基準

< I 型：シスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症 >

1 臨床病型

慢性進行型であり， 無治療の場合， およびコントロール不良の場合には， 成長に伴い中枢神経障害や骨格異常， 眼症状， 血管系障害を発症してくる。

2 主要症状と臨床所見

ホモシスチン尿症 I 型では無治療（およびコントロール不良）の場合には， 以下の①～④を主要症状とする。

①**中枢神経系異常**：知的障害，てんかん，精神症状（パーソナリティ障害，不安，抑うつなど）

②**骨格異常**：骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝（マルファン症候群様体型）

③**眼症状**：水晶体亜脱臼に起因する近視（無治療の場合には，10歳までに80%以上の症例で水晶体亜脱臼を呈する^[8]，緑内障

④**血管系障害**：冠動脈血栓症，肺塞栓，脳血栓塞栓症

血栓症は一般に思春期以降に起こり，生命予後を規定する因子となるため^[9]，治療は生涯を通じて行う必要がある．

無治療の場合，小児期から上記①，②，③の症状を認め，思春期から成人期に④を発症する．無治療発症例に該当するのは新生児マススクリーニング導入前（1977年以前）の40歳代以上の症例や新生児マススクリーニングをすりぬけた症例である．

症状発現前に治療開始されても，成人期に至る過程で血中総ホモシステインのコントロールに難渋する症例が多く，精神症状，骨粗鬆症（骨折），血栓症等の発症に生涯を通じて注意を払う必要がある．

3 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

脳血栓塞栓症などの際には，梗塞所見が認められる．

4 診断の根拠となる特殊検査

① **血中メチオニン高値***：1.2 mg/dL (80 μ mol/L) 以上

[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μ mol/L)]

② **血中総ホモシステイン高値***：60 μ mol/L以上（基準値：15 μ mol/L以下）

③ **尿中ホモシチン排泄***（基準値：検出されない）

④ **シスタチオニン 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
遺伝子解析の依頼，診断支援体制については巻末の **mini column A** を参照．

5 鑑別診断

①高メチオニン血症をきたす疾患

(1) メチオニンアデノシル転移酵素(MAT)欠損症^[10]

血中ホモシステインは正常から軽度高値（60 μ mol/L以下）

(2) シトリン欠損症¹¹⁾(別項参照)

血中メチオニン高値は一過性

(3) 新生児肝炎等の肝機能異常

血中メチオニン高値は一過性

②高ホモシステイン血症をきたす疾患

(1) ホモシチン尿症Ⅱ型

ホモシチン尿症を伴うメチルマロン酸血症（コバラミン代謝異常症C型など）

血中メチオニンは低値で尿中にメチルマロン酸の排泄

(2) ホモシチン尿症Ⅲ型

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症

血中メチオニンは低値

(3) メチオニン合成酵素欠損症

血中メチオニンは低値

6 診断基準

①疑診例

疑診にあたるものはない。

②確定診断例

「主要症状」①～④のうち少なくとも1項目と「診断の根拠となる特殊検査」の①および②もしくは①および③を確定例とする。また主要症状に加えて④もしくは⑤でも確定診断できる。

<Ⅱ型：コバラミン代謝系（コバラミン C, cblC 等）の酵素異常>

1 臨床病型

① 乳児型

乳児期早期より発達遅滞，体重増加不良にて発症する。

② 遅発型

4歳以降に神経症状や血液学的異常を呈する。

2 主要症状と臨床所見

血中総ホモシステインの上昇による血栓症に加え，血中メチルマロン酸の上昇による嘔乳不良，嘔気，意識障害など有機酸代謝異常の症状出現とビタミン B12 欠乏による貧血など血液異常を伴うことが特徴である。以下の①～④を主要症状とする。

① 神経障害

乳幼児期の精神運動発達遅滞，体重増加不良，小頭症，水頭症，けいれん，学童期以降の遅发型では退行，学業成績悪化，性格や行動の異常などの精神症状

② 眼症状

網膜症や視神経萎縮による視力障害

③ 血液異常

巨赤芽球性貧血，好中球減少，汎血球減少

④ 血栓症

溶血性尿毒症症候群，肺塞栓症，脳血栓塞栓症など

3 参考となる検査所見

① 一般血液・尿検査

巨赤芽球性貧血や原因不明の溶血性尿毒症症候群を疑う所見を認める。

② 画像検査

血栓症による脳梗塞の画像所見が認める。

4 診断の根拠となる特殊検査

①血中メチオニンは正常または低値*：基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μ mol/L) 正常下限：0.3mg/dL(20 μ mol/L)

②血中総ホモシステイン高値*：60 μ mol/L 以上（基準値：15 μ mol/L 以下）

③尿中ホモシチン*およびメチルマロン酸の排泄増多*（基準値：通常は検出されない）

④血中プロピオニルカルニチン（C3）の上昇，C3/C2(アセチルカルニチン)の上昇*

5 遺伝学的検査*

MMACHC 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める。

遺伝子解析の依頼，診断支援体制については巻末の **mini column A** を参照。

6 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシチン尿症 I 型およびⅢ型，ビタミン B12 欠乏症，葉酸欠乏症。

7 診断基準

①確定診断例

(1) 乳幼児期および学童期以降遅发型の症例の場合：鑑別診断にあげた疾患を除外でき，下記のいずれかを満たしたものを確定診断とする。

- ・主要症状のいずれか 1 つ以上および診断の根拠となる検査所見の①かつ②および③または④を満たし、鑑別すべき疾患を除外したもの

- ・主要症状のいずれか 1 つ以上および遺伝学的検査①を満たし、鑑別すべき疾患を除外したもの

(2) 新生児マススクリーニング（他疾患の精査過程）もしくは家族検索などで無症状時に発見された場合：鑑別診断にあげた疾患を除外でき、下記のいずれかを満たしたものを確定診断例とする。

- ・診断の根拠となる検査所見の①かつ②および③または④を満たし、鑑別すべき疾患を除外したもの

- ・遺伝学的検査①を満たし、鑑別すべき疾患を除外したもの

<Ⅲ型：葉酸代謝系（メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素，MTHFR）の酵素異常>

1 臨床病型

① 乳児型

乳児期早期より無呼吸，けいれん，嗜眠など脳症様の症状や，哺乳不良，筋緊張低下，小頭症など多彩な神経症状にて発症する。

② 遅発型

発症年齢は乳児期から成人まで様々で，精神遅滞，神経・精神症状を呈する。

2 主要症状および臨床所見

低メチオニン血症によるSAMの低下が中枢神経障害の原因となり重篤な後遺症を残す。

① **神経障害**：乳幼児期の精神運動発達遅滞，体重増加不良，小頭症，けいれん，学童期以降の遅発型では水頭症，歩行障害，けいれん，末梢神経障害，白質脳症，統合失調症）。

② **血栓症**：青年期以降の心血管血栓症，若年性脳梗塞

3 参考となる検査所見

① 一般血液・尿検査

一般的な検査で特徴的な初見は認めない。

② 画像検査

乳児型ではMRIにて脳萎縮や脱髄の所見を認める。遅発型や成人例では，血栓症による脳梗塞の画像所見を認める。

4 診断の根拠となる特殊検査

①血中メチオニンは正常または低値＊：基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μ mol/L)正常下限：0.3mg/dL (20 μ mol/L)基準値：20-40 μ mol/L (0.3-0.6 mg/dL)正常下限：20 μ mol/L (0.3mg/ dL)

②血中総ホモシステイン高値＊：60 μ mol/L以上（基準値：15 μ mol/L以下）

③尿中ホモシステイン排泄＊（基準値：通常は検出されない）

④尿中メチルマロン酸排泄は認めない＊（基準値：通常は検出されない）

5 遺伝学的検査＊

MTHFR遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める。
遺伝子解析の依頼，診断支援体制については巻末の **mini column A** を参照。

6 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシステイン尿症Ⅰ型およびⅡ型，ビタミンB12欠乏症，葉酸欠乏症。

7 診断基準

①確定診断例

(1) 乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合：鑑別診断の疾患を除外でき，下記のいずれかを満たしたものを確定診断とする。

・「主要症状および臨床所見」①②のいずれか1つ以上および「診断の根拠となる特殊検査」①～④の全てを満たす

・「主要症状および臨床所見」①②のいずれかおよび「遺伝学的検査」①を満たす

(2) 新生児マススクリーニング（他疾患の精査過程）もしくは家族検索などで無症状時に発見された場合：Cのすべての疾患を除外でき，下記のいずれかを満たしたものを確定診断する。

・「診断の根拠となる特殊検査」①～④の全てを満たす

・「遺伝学的検査」①を満たす

▶▶新生児マススクリーニングで疑われた場合（Ⅰ型Ⅰ型）

1.確定診断（図2）

メチオニン高値[1.0-1.2 mg/dL (67-80 μ mol/L)：スクリーニングのカットオフ値は施設ごとに若干の違いがある]を以ってスクリーニングされる。新生児マススクリーニングでの発見時には前述の症状はみとめられない。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。

・血中アミノ酸分析＊ 血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80 μ mol/L) 以上

[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μ mol/L)]

- ・血中総ホモシステイン * 60 μ mol/L以上（基準値：15 μ mol/L以下）
- ・尿中アミノ酸分析 * ホモシスチン排泄（基準値：検出されない）

並行して下記の高メチオニン血症をきたす疾患を鑑別する。

- ・ MAT欠損症：血中ホモシステインは正常から軽度高値（60 μ mol/L以下）[10]
- ・ シトリン欠損症：血中メチオニン高値は一過性であり，血中アミノ酸分析ではメチオニン以外の複数のアミノ酸も非特異的に上昇する^[11]
- ・ 新生児肝炎等の肝機能異常：血中メチオニン高値は一過性

「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80 μ mol/L) 以上」および「血中総ホモシステイン：60 μ mol/L 以上」を満たせば，CBS 欠損症と確定してよい。血中ホモシステインが「やや高値」であるため，メチオニンアデノシル転移酵素欠損症などとの鑑別が困難な場合には，酵素診断（線維芽細胞やリンパ芽球での CBS 活性低下の証明）もしくは遺伝子診断（CBS 遺伝子解析の両アレルに病因として妥当な変異を認める）の実施を考慮する。

NBS

メチオニン高値：1.0-1.2mg/dl (67-80 μ mol/L)をスクリーニングのカットオフ
(施設ごとに若干違いあり)



精密検査

- 1) 血中アミノ酸分析 1.2mg/dl (80 μ mol/L)以上
- 2) 血中総ホモシステイン 60 μ mol/L以上
- 3) 尿中アミノ酸分析 ホモシスチン排泄 (+)



鑑別疾患

- 1) MAT欠損症
- 2) シトリン欠損症
- 3) 新生児肝炎等の肝機能異常



確定診断

精密検査の1) および2)
あるいは
CBS遺伝子の両アレルの機能喪失性変異
あるいは
CBS活性低下（線維芽細胞、リンパ芽球）

図2 ホモシスチン尿症Ⅰ型～新生児マススクリーニングから診断へ

2 診断確定までの対応

新生児マススクリーニングでの発見時は発症前段階で無症状である。治療は，確定診断後から開始する。

3 診断確定後の治療

①メチオニン制限食（推奨度 B）

治療は血中ホモシステイン値の低下を主眼とする。

食事療法としてメチオニン摂取制限を実施し、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。維持量は症例により個体差があるので、特に治療開始 1 か月間はできるだけ頻回に血中メチオニンを測定し、さらに臨床症状、体重増加、血清蛋白値、血色素値に留意する。

ヨーロッパのガイドラインでは血中総ホモシステインを指標とした治療基準としては、50 μ mol/L 以下で管理することが推奨されている^[12]。新生児・乳児期には許容量かつ必要量のメチオニンを母乳・一般粉乳、離乳食などより摂取し、不足分のカロリー・窒素源などは治療乳〔雪印メチオニン除去粉乳(S26)（特殊ミルク事務局に申請して入手）〕から補給する。幼年期以降の献立は「食事療法ガイドブック（特殊ミルク共同安全開発委員会編）」（特殊ミルク事務局のホームページ、<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>）を参考にする。

②L-シスチン補充（推奨度 B）

ホモシステインの下流にある L-シスチンを補充する前述の雪印メチオニン除去粉乳(S26)には L-シスチンが添加されている。L-シスチン（各種市販品）を併用することもある。

③ピリドキシン*の大量投与（推奨度 B）

ビタミン B6 反応型においてはピリドキシンの大量投与（30～40 mg/kg/日）を併用する^[1,9]。ビタミン B6 反応型ではピリドキシン投与で、食事療法の緩和が可能であることが多い。

反応型か否かの確認には、ホモシスチン尿症の確定診断後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、生後 6 か月時に普通食にした後、ピリドキシン 40 mg/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を検討する。反応があれば投与量を漸減し、有効な最小必要量を定め継続投与する。反応がなければ食事療法を再開し、体重が 12.5 kg に達する 2～3 歳時に再度ピリドキシン 500 mg/日の経口投与を 10 日間試みる^[13]。1977 年に発表されたホモシスチン尿症の暫定治療^[14]では、確定診断後に 500mg/日の投与により反応型か否かを判定することとなっていた。しかしながら新生児期ないし乳児期前半に行ったビタミン B6 大量投与後に急性呼吸不全、筋緊張低下、意識障害、肝障害などの重篤な症状を呈した症例が認められた症例があったため^[15]、前段落のように実施時期を遅らせることとなった経緯がある。ただしこの時期の施行であっても慎重に実施する必要がある。

また長期大量投与例で末梢神経障害の報告があり、900mg/日以上（成人）ではそのリスクが高いとされる^[10]。ピリドキシンの内服継続中は、定期的に末梢神経電動速度などによる電気生理学的検査を行い、ニューロパチーの早期発見に努める。

④ベタイン（サイスタダンR）（推奨度B）

年長児においてはベタインが併用されることが多い^[9,16,17]。ベタイン内服によりホモシステインの再メチル化を促進しメチオニンに代謝することとで、結果としてホモシステインを低下させることができる（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中総ホモシステイン 50 $\mu\text{mol/L}$ 以下とする）。投与量は11歳以上には1回3g、11歳未満には1回50mg/kgを1日2回経口投与し、適宜増減する。ベタイン投与のみで血中総ホモシステイン値をコントロールすることは多くの場合困難であり^[18]、食事療法との併用が必要である^[19]。ベタイン療法中に脳浮腫をきたした症例が報告されている。高メチオニン血症がその原因として推察されているため、ベタイン投与中のメチオニン値は15 mg/dL (1000 $\mu\text{mol/L}$)以下にすることとされている^[20,21]。

・葉酸*、ビタミンB12*（推奨度C）

血中葉酸、ビタミンB12値が低い場合には、適宜補充する。

Ⅱ型およびⅢ型の診断確定後の治療 7)

①Ⅱ型

治療目標は血中メチオニンを正常化、血中総ホモシステインとメチルマロン酸濃度を低下させ、臨床症状を改善することである。

Ⅱ型はⅠ型とは逆にメチオニン補充が必要となり、ヒドロキシコバラミン(OH-Cbl, フレスミン®)の大量投与が有効である。ただし、保険適用外での使用となることを留意する。

OH-Cblの投与量は0.3mg/kg/日（筋中、皮下注、静注）である（推奨度B）。

年長児や成人においてはベタイン（250mg/kg/日、分3）を併用することが多い（推奨度B）。ベタインによるホモシステインの再メチル化作用により、血中ホモシステイン値が低下する。

その他の薬剤として、還元型葉酸（フォリン酸、ロイコボリン）5-15mg/日、レボカルニチン（エルカルチン）50-100mg/kg/日が推奨されている（推奨度C）。

②Ⅲ型

ベタインの早期投与（推奨度B）により予後が改善する。乳幼児で100-250mg/kg/日、小児から成人で6-9g/日、分3の投与が推奨されている。

ベタインによるホモシステインの再メチル化作用により、血中ホモシステイン値が低下させるだけでなく、メチオニンも増加させるので臨床症状の改善につながる。
そのほかの薬剤として、ビタミンB12、メチオニン、ビタミンB6、フォリン酸が有効である（推奨度C）。葉酸(folic acid)は中枢神経における5-メチル-THFを低下させるので使用すべきではない。

急性発作で発症した場合の診療（I型）

ホモシチン尿症 I 型で2000 μ M以上の急激なメチオニン上昇は脳浮腫を起こす危険性があるため注意が必要である。

1 確定診断

アミノ酸分析を行う。

2 急性期の検査

アミノ酸分析および中枢神経系の画像検査

3 急性期の治療方針

脳浮腫に対する対症療法を行う。メチオニン摂取制限が推奨される。

新生児マススクリーニングすり抜け例（I型）や遅発例への対応

ホモシチン尿症 I 型の新生児マススクリーニング時に、ミルクの摂取が不十分であったことなどから血中メチオニン値が基準値以下となり(マススクリーニングすり抜け例)、学童・思春期以降に下記の症状から診断される例がある（その意味においては「遅発例」と表現するよりは、「自然経過例」と解釈すべきものである）。また未実施例（本邦での1970年代以前の出生例、マススクリーニングを実施していない地域での出生例）にも注意が必要である^[22,23]。

1 水晶体亜脱臼、マルファ症候群様体型にて本症を疑われた場合の対応

以下の可能性を考えて鑑別を行う。

- ・ マルフアン症候群^[24]マルファン症候群の診断基準にある診察・画像診断に加え、「血中アミノ酸分析」「血中総ホモシステイン」「尿中アミノ酸分析」「尿中有機酸分析」を実施する。

- ・ 知的障害などの症状がある場合にはCBS欠損症およびそれ以外のホモシチン尿症を念頭において、上述の検査を実施する。「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80 μ mol/L) 以上」および「血中総ホモシステイン：60 μ mol/L以上」を満たせば、CBS欠損症と確定し

てよい。CBS欠損症以外の高ホモシステイン血症を来す疾患として、以下の疾患を鑑別する。

①ホモシチン尿症Ⅱ型

メチルマロン酸血症を伴うコバラミン代謝異常症C型^[25]：血中メチオニンは低値。尿中にメチルマロン酸の排泄

②ホモシチン尿症Ⅲ型

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症：血中メチオニンは低値

③メチオニン合成酵素欠損症：血中メチオニンは低値

治療については、前述の診断後の治療と同様である。

2 若年性脳梗塞などにて本症を疑われた場合の診療ガイドライン

不整脈（心房細動など）、血管奇形（脳動脈瘤、モヤモヤ病）、血管炎、抗リン脂質抗体症候群などの鑑別疾患に、CBS欠損症（マススクリーニング見落とし例、実施されていなかった例^[11]）、CBS欠損症以外ホモシチン尿症を加え、「血中アミノ酸分析」「血中総ホモシステイン」「尿中アミノ酸分析」「尿中有機酸分析」を実施する。

知的障害、水晶体亜脱臼、マルファン様体型などの症状を認める場合にはCBS欠損症（およびそれ以外の高ホモシステイン血症を来す疾患）を念頭において、上述の検査を実施する。この場合も「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80 μ mol/L) 以上」および「血中総ホモシステイン：60 μ mol/L以上」を満たせば、CBS欠損症と確定する。

治療については、前述の「新生児マススクリーニングで疑われた場合」の「3 診断確定後の治療」と同様である。

慢性期の管理

1 食事療法

前述の「新生児マススクリーニングで疑われた場合」の「3 診断確定後の治療」、Ⅱ型およびⅢ型の診断確定後の治療^[7]と同様。

2 薬物療法

前述の「新生児マススクリーニングで疑われた場合」の「3 診断確定後の治療」、Ⅱ型およびⅢ型の診断確定後の治療^[7]と同様。

3 sick dayの対応

特記すべきことはない。

フォローアップ指針

①一般的評価と栄養学的評価（推奨度B）

評価は初期には月1回以上，状態が安定すれば最低3か月に1回は行う．

- ・血漿アミノ酸分析，血中総ホモシステイン
- ・末梢血液像，一般的な血液生化学と凝固線溶系の検査項目
- ・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（推奨度C）

- ・発達チェック：年1回程度
- ・頭部MRIの評価：1回/1-3年程度．脳梗塞症状を呈した場合には適時
- ・てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う．

③その他

II型は早期発症例の1/3は生命予後不良であり，遅発例も含めて治療導入後も神経学的ならびに眼科的后遺症を残す．生命予後改善に重要なのは高ホモシステイン血症による血管障害の予防である．血中総ホモシステインが $50\mu\text{mol/L}$ 以上を重症とする報告はあるが^[26]療目標に関する統一した見解はなく，欧州のI型のガイドラインで推奨されている $50\mu\text{mol/L}$ が一つの基準となる．NBSにより早期発見され場合は，OH-Cblの非経口投与とベタインの併用で予後の改善がみられる．

NOによる吸入麻酔はMTRの活性を阻害するので禁忌である．

III型は新生児期に死亡する症例から成人発症まで幅広い臨床像を認めるが，早期発症の重症例ほど神経学的予後は不良である．中枢および末梢神経障害が顕著になると予後不良である．III型でも成人症例を含めた長期管理でも血栓症予防のため，前述のように総ホモシステインを $50\mu\text{mol/L}$ 以下とすることが目標となる．ベタインとメチオニン併用による早期治療がどの程度長期予後を改善するかはこれからの課題である．

成人期の患者の課題

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雪印S-26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になったことから、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^[27]。

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（推奨度C）。

2 飲酒

一般に代謝に影響を与えるので推奨できない。

3 運動

特に制限はないが、合併症による心血管系や運動器への影響を考慮する。

3 妊娠と出産

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^[28,29]（推奨度C）。

4 医療費の問題

ホモシスチン尿症は全病型が指定難病に認定されているが、罹患者は低タンパク食品の購入、ベタイン服用、定期的な検査など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。生涯を通じて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助の更なる拡大が望まれる。

5 その他

本疾患は常染色体潜性遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

Mini column 1

ホモシスチン尿症の新生児マススクリーニング

本邦でのホモシスチン尿症Ⅰ型の新生児マススクリーニング(NBS)は1977年から開始され、2021年にはⅡ・Ⅲ型も含めて指定難病となった。Ⅰ型ではメチオニン(Met)上昇のみを指標とすると感度が低く、特にビタミンB6反応性の症例は見逃されることが多いことが海外でも指摘されている。メチル化障害が本態であるⅡ・Ⅲ型ではMet低値を指標とすると、そのカットオフ値と精度が課題となりNBS対象疾患とはなっていない。そこで3病型を同時にスクリーニングする手段として、1次検査にMetおよびMetとフェニルアラニン(Phe)の比、加えてC3/Metを、2次検査に総ホモシステイン(tHcy)の測定するアルゴリズムが試みられている。Metが高値あるいは低値の症例の見逃しを少なくするために（感度の上昇）Met/Pheの導入は有用である。Ⅱ型ではメチルマロン酸の上昇を反映したC3、C3/Metも指標となるので、Met低値を合わせて検出する意味は大きい。2次検査でのtHcy測定は別の機器（LC-MS/MSやHPLC）のセットアップが必要となるが、特異度を確実に上昇させる。このような2段階スクリーニング法はコストと労力の問題があるが、1次検査で上記の複数指標を用い、Met低値域のカットオフ値も加えることにより、3つの病型を効率的に発見し早期診断と治療につなげることが期待できる^[30,31]。上記のアルゴリズムはNBSの見逃し例やハイリスクスクリーニングへも応用可能でこれまで見逃されていたり、未診断の症例へ応用が可能である。

文献

- 1) Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 ed. New York: McGraw Hill; 2001b:2016-40.
- 2) Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 157:3-32, 2011
- 3) PickerJD, Levy HL, et al. Gene Review: Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>
- 4) 勝島史夫, 坂本修, 勝島由利子 ほか 日本人におけるシスタチオニン β 合成酵素欠損 症の遺伝子解析 日本小児科学会雑誌 109:1205-1210:2005
- 5) Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. Mol Genet Metab. 107:253-256, 2012
- 6) Froese DS, Foulter B, Baumgartner MB. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. J Inher Metab Dis. 42: 673-685, 2018
- 7) Poloni S, Blom HK, Schwartz IVD. Three main causes of homocystinuria: CBS, cblC and MTHFR deficiency. What do they have in common. J inborn errors metab screen. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-items-2019-0007>.
- 8) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. Am J Hum Genet. 37:1-31, 1985
- 9) Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inher Metab Dis 20:295-300:1997
- 10) Linnebank M, Lagler F, Muntau AC, et al. Methionine adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency with concurrent hyperhomocysteinaemia: two novel cases. J Inher Metab Dis. 28:1167-1168, 2005
- 11) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Eur J Pediatr. 162:317-322, 2003
- 12) Morris AAM, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthetase deficiency. 2017: 40: 49-74.
- 13) 多田啓也 ホモシスチン尿症の治療に関するお知らせ 日本小児科学会雑誌 99:598, 1995
- 14) 多田啓也, 大浦敏明, 北川照男, 松田一郎, 川村正彦, 和田義郎 先天性代謝異常症の 治療指針 -新生児マス・スクリーニングの 対象疾患- 日本小児科学会雑誌 81:84-845:1977
- 15) Shoji Y, Takahashi T, Sato W, et, al. Acute life-threatening event with rhabdomyolysis after starting on high-dose pyridoxine therapy in an infant with homocystinuria. J Inher Metab Dis. 21:439-440, 1998
- 16) Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, et al. Homocystinuria-the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. N Engl J Med. 309:448-453, 1983
- 17) Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. Mol Genet Metab 88:201-207:2006
- 18) Sakamoto A, Sakura N. Limited effectiveness of betaine therapy for cystathionine β synthase deficiency. Pediatr Int 45:333-338, 2003
- 19) Singh RH, Kruger WD, Wang L, et al. Cystathionine β -synthase deficiency: effects of betaine supplementation after methionine restriction in B6-nonresponsive homocystinuria. Genet Med. 6:90-95, 2004
- 20) Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine β -synthase (CBS) deficiency. Am J Med Genet 108:57-63:2002
- 21) Devlin AM, Hajipour L, Gholkar A, et al. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. J Pediatr 144:545-548:2004

- 22) Mulvihill A, Yap S, O'Keefe M, Howard PM, et al. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *J AAPOS*. 5:311–315, 2001
- 23) 鈴木圭, 村上謙介, 富田隆治, 鈴木保宏, 高橋昇, 倉橋幸造, 大浦敏博, 西島美知春 脳梗塞を契機に診断されたホモシスチン尿症の 1 成人例 脳と神経 56:781-784:2004
- 24) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 47:476-485, 2010
- 25) Heil SG, Hogeveen M, Kluijtmans LA, et al. Marfanoid features in a child with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (CblC type). *J Inherit Metab Dis*. 30:811, 2007
- 26) Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 35: 91-102, 2012.
- 27) Sasai H, et al. Successive MRI findings of reversible cerebral white matter lesions in a patient with cystathionine beta-synthetase deficiency. *Tohoku J Exp Med* 2015; 237: 323-327.
- 28) Yap S, Barry-Kinsella C, Naughten ER. Maternal pyridoxine non-responsive homocystinuria: the role of dietary treatment and anticoagulation. *BJOG* 2001; 108:425-428.
- 29) Vilaseca MA, Cuartero ML, Martinez de Salinas M, et al. Two successful pregnancies in pyridoxine-nonresponsive homocystinuria. *J Inherit Metab Dis*. 27:775-777,2004
- 30) 長尾雅悦, 田中藤樹. ホモシスチン尿症 1 型と新生児マススクリーニング. 日本マススクリーニング学会誌 32:260-269, 2022.
- 31) 長尾雅悦, 田中藤樹. ホモシスチン尿症スクリーニングの新たな展開. 日本マススクリーニング学会誌 33(3): 2023.