巨赤芽球性貧血を合併したホモシスチン尿症の1例

市立枚方市民病院内科

石田志門 磯谷治彦 古川恵三

金沢医科大学総合医学研究所人類遺伝学研究部門生化学

久原とみ子

概要 症例は20歳、男性。2歳時にホモシスチン尿症の診断を受けた。労作時呼吸困難で入院。大球性高色素性貧血と、血清Vit B₁₂および葉酸の低下を認め、巨赤芽球性貧血 (Megaloblastic Anemia: MA) と診断した。本例は、臨床徴候よりI型ホモシスチン尿症と考えたが、MAを合併した報告はみられない。治療経過より、MAの発現にはVit B₁₂と葉酸の需要の亢進が推測された。また、尿中オロト酸の増加を確認し、MAの成因であるDNA合成障害を反映したものと考えた。

[日内会誌 89:2528~2530, 2000]

Key words: ホモシスチン尿症, 巨赤芽球性貧血, オロト酸

はじめに

巨赤芽球性貧血 (Megaloblastic Anemia: MA) を合併したI型ホモシスチン尿症 (Homocystinuria: HU) を経験した。本例および貧血のない同胞例において、血清Vit B₁₂および葉酸の低下と尿中オロト酸の増加が認められ、HUの病態およびMAの成因であるDNA合成障害¹⁾を考えるうえで、興味ある症例と考えられた。

症 例

患者: 20歳、男性。主訴: 労作時呼吸困難。
既往歴: 16歳時、静脈洞血栓症。家族歴: 妹、ホモシスチン尿症。現病歴: 妹が新生児スクリーニングでメチオニン (Methionine: Met) 高値を指摘され、培養皮膚線維芽細胞にてCystathionine β-Synthase (CBS) の欠損が証明された²⁾のをきっかけに、2歳時にHUと診断された。16歳時に静脈洞血栓症の発症以降、塩酸ピリドキシンの投与を施行していたが、尿中

ホモシスチン (Homocystine: Hcys) は一時的に減少したものの高値を持続していた。1998年9月より食欲低下、歩行時の呼吸困難および歯肉出血を認め、10月2日当科を受診、精査目的で入院。初診時現症: 身長173cm。体重58kg。血圧108/60mmHg、脈拍114/分、整。眼瞼結膜で貧血。心音は収縮期雑音を聴取。漏斗胸、側弯および足関節の弛緩を認めた。また、知能低下 (田中・ビネー式IQ 58点) を認めた。検査所見: RBC $1.11 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 4.1g/dl, MCV 111.7fl, MCH 36.9pg, PLT $6.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と、大球性高色素性貧血と血小板減少を認めた。生化学では、GOT 61IU/l, GPT 46IU/l, LDH 9088 IU/lと高値、血清Vit B₁₂ 157pg/ml、葉酸1.2mg/dlと低下を認めた。抗内因子抗体および抗胃壁細胞抗体は陰性。胃内視鏡および小腸造影にて、器質的病変はなく、糞便中 α_1 -アンチトリプシンおよびラクトフェリン濃度は正常であった。

[平成11年9月18日 第159回近畿地方会推薦]

Type I homocystinuria associated with megaloblastic anemia

Shimon Ishida, Haruhiko Isotani, Keizo Furukawa and Tomiko Kuhara*: Department of Internal Medicine, Hirakata City Hospital, Osaka, *Division of Human Genetics, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Ishikawa

表. ホモシスチン尿症兄妹例検査結果

年齢 (姓)	検体内容	Hb (g/dl)	VitB12 (pg/ml)	葉酸 (ng/ml)	Met*	Hcys*	MMA*	Orotate*
20Y (M)	治療前	4.1	157	1.2	11.82	26.36	1.03	9.60
	治療後	12.6	533	41.5<	30.73	4.35	0.48	0.43
18Y (F)	治療前	12.7	165	4.4	12.55	21.09	2.04	2.16
	治療後	13.4	214	5.8	17.32	14.55	1.57	0.21
基準値			233~914	2.4~9.8	1.13~6.78	0.00	1.83±0.94	0.82±0.69

*尿中測定(平均±標準偏差)

Met; Methionine n=27, Hcys; Homocystine n=27, MMA; Methylmalonate n=25

orotate n=27[単位 nmol/μmol 酵素法 Cre(GC/MS法 Cre)]

図. ヒト骨髄のDNA合成系におけるビタミンB12および葉酸の作用

骨髄像では、M/E比の低下と、赤芽球系の大部分が巨赤芽球であった。眼科所見では、両側水晶体亜脱臼および網膜斑状出血が認められた。アミノ酸解析では、血清Hcys 0.05μmol/ml (正常：検出されず。), 血清Met 0.26μmol/ml (0.01~0.02), 血清シスチン0.00μmol/ml (0.05~0.08)と異常を認めたほか、尿Hcysは増加し、尿メチルマロン酸 (Methylmalonate: MMA) は正常範囲内であった (表)。また、ピリミジン合成の中間産物であるオロット酸の尿中排泄増加を認めた (表)。臨床経過：濃厚赤血球お

よび血小板輸血を施行。その後Vit B₁₂を経静脈投与したが、Hbは十分に増加しなかったために葉酸の投与を併用したところ、貧血の改善と血清LDHの低下が認められた。また、尿中Hcysの低下とMetのさらなる増加が認められた。尿中オロット酸は、治療後著明な低下を示した (表)。現在、Vit B₁₂と葉酸の内服を継続し、貧血の増悪を認めず経過している。同胞例検査結果 (表)：症例18歳。Hbは正常であった。血清Vit B₁₂の低下を認め、葉酸は正常範囲内であった。尿中オロット酸の増加が認められ、Vit B₁₂

と葉酸の内服投与を行い、治療後低下した。

考 察

HUは含硫アミノ酸代謝異常で、遺伝的要因によるHUは3型知られている³⁾。CBS欠損がI型であり、II型およびIII型はホモシステインの再メチル化によるMet合成経路の障害であり、それぞれVit B₁₂および葉酸の先天性代謝異常が起因となる。本例は、同胞例のCBS欠損が証明されているほかに、水晶体亜脱臼や骨格異常が認められ、血中Metが高値でMMA尿がみられないことから、I型と考えた。メチルコバラミン生成障害が病態でMAを伴うII型とは異なり、I型にMAを合併した報告はこれまでみられない。また、葉酸投与後に貧血が著明に改善し、貧血のない同胞例で葉酸値が正常であったことから、MAの成因に葉酸欠乏が深く関与していた可能性が高い。本例の尿中オロット酸の増加は、ピリミジン系DNA合成経路のなかで、Vit B₁₂および葉酸の欠乏によってdUMPからdTMP

までのメチル化が障害され、フィードバック機構により*de novo*合成が亢進したことを反映したものと考えられた(図)。オロット酸の尿排泄量の測定は、MAにみられるDNA合成障害の指標として有用であると考ええる。本例のVit B₁₂および葉酸の欠乏の原因については、摂取不足や、吸収障害を示唆する消化管病変は認められず、Vit B₁₂と葉酸の補充によりホモシステインの再メチル化が促進されたことから、高ホモシステイン血症下でVit B₁₂および葉酸の需要が亢進した可能性が示唆された。

文 献

- 1) Beck WS: The metabolic basis of megaloblastic erythropoiesis. *Medicine* 43: 715-726, 1964.
- 2) 長谷 豊: ホモシステイン尿症の治療報告. 特殊ミルク情報 13: 20-23, 1986.
- 3) 長谷 豊: 含硫アミノ酸代謝異常. 臨床化学診断学(松本 勇ほか編) 223-242, 1995.