

再メチル化障害により退行を示しベタイン食療法が効果を示した1例

東京女子医科大学医学部小児科学

シマダ	シノ	フナツカ	マコト	ナカジン	ルミ	ヒラノ	ヨシコ
島田	姿野	舟塚	真	中陣	瑠美	平野	嘉子
イトウ	ススム	ヨシイ	ケイスケ	イシガキ	ケイコ	オオサワ	マキコ
伊藤	進	吉井	啓介	石垣	景子	大澤	眞木子

(受理 平成24年12月26日)

Acute Leukoencephalopathy Associated with Remethylation Disorder Improved by Oral Betaine Therapy:
A Case Report

Shino SHIMADA, Makoto FUNATSUKA, Rumi NAKAJIN, Yoshiko HIRANO,

Susumu ITO, Keisuke YOSHII, Keiko ISHIGAKI and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We report herein a case of a 9-year-old boy with rapid neurological deterioration associated with defective remethylation of homocysteine to methionine. Psychomotor development was delayed during early infancy. At the age of 9 years, his mental status and motor function dramatically deteriorated due to leukoencephalopathy.

Hyperhomocysteinemia, hypomethioninemia, and absence of megaloblast anemia without methylmalonic acid in the blood or urine were consistent with remethylation disorder, which is a rare inherited deficiency of enzymes involved in remethylation of homocysteine to methionine. After diagnosis, he received emergency treatment with parenteral administration of hydroxocobalamin and folate supplements combined with oral betaine. This treatment corrected his biochemical abnormalities and led to a comparatively good outcome with developmental recovery, although he had irreversible neuromotor impairment. In general, patients with this type of homocysteine metabolic disease present acutely or chronically with significant neurologic, hematologic, vascular, and other symptoms; thus, all patients suspected to have this disorder should receive urgent treatment. Early diagnosis and treatment may lead to a better neurological prognosis.

Key Words: remethylation disorder, hyperhomocysteinemia, hypomethioninemia, betaine

緒 言

メチオニン、ホモシステインはDNAメチル化において重要な働きを担い、メチル基転移反応の中心的な役割を担う。脳は遺伝子の厳密な調整を必要とする臓器であり、メチル基(CH₃)を介したDNAメチル化により遺伝子発現調節を行う。それゆえにメチル化転移機構の異常はしばしば重篤な神経疾患を引き起こす。

生体反応の調節には多くのメチル基転移反応が関与しているが、そのほとんどがホモシステインの前駆物質であるS-adenosylmethionine (SAM)をメチル基供与体としており、ホモシステイン代謝の破綻がメチル化反応に影響する。含硫アミノ酸代謝はホ

モシステインを分岐点として、硫黄転移経路と再メチル化経路に分けられる。再メチル化障害とは、ホモシステインからメチオニンへの再メチル化反応に関する遺伝性酵素欠損症であり、中枢神経障害や高ホモシステイン血症による血管系異常による症状を引き起こす。

今回、再メチル化障害により急激な退行を来とし、ベタイン食事療法により神経症状の改善を認めた1例につき報告する。

症 例

9歳男児で、主訴は歩かない、意欲の低下、手のびくつき、精神運動面の退行であった。40週3,698gで前期破水は認められたが、仮死なく出生した。家族に

神経筋疾患はなかった。

発達は、定額4ヵ月、坐位9ヵ月、つかまり立ち1歳2ヵ月、独歩2歳半、階段昇降6歳で、喃語1歳過ぎ、単語の発語4歳であり、指さし3歳、人見知り認められない。4歳で熱性痙攣を3回、6歳時よりてんかん（複雑部分発作）を発症した。

現病歴：乳児期より精神運動発達遅滞があり、日常的に手もみ行動やその他の自閉的行動が認められた。6歳より3ヵ月に1度の頻度で複雑部分発作が出現した。7歳6ヵ月頃より複雑部分発作が月1回と頻度が増加したため、7歳9ヵ月よりカルバマゼピンを開始したが発作頻度は改善なく、8歳よりバルプロ酸ナトリウムが追加された。6～8歳にかけて発語は減少したが、社会面での退行は認めなかった。

8歳2ヵ月頃より笑顔や発語が消失し、日中も意識がはっきりせず、寝て過ごす時間が増加した。それ以前は階段昇降が可能であり、食事は部分的な介助により普通食の経口摂取が可能であったが、同時期より自立歩行は困難となり、固形物摂取はむせ込むため不可能となった。8歳4ヵ月時には、笑顔が認められ意欲は改善傾向となるも、立位は不可能で四つ這いで移動していた。約2ヵ月の経過で急激な退行を示し運動面の回復も不十分なため、精査加療目的で東京女子医科大学病院小児科紹介入院となった。

入院時現症：身長122cm（-1.0SD）、体重24.1kg（-0.6SD）、頭囲51.8cm（-0.47SD）、胸囲63.8cm（+0.27SD）で、バイタルは、体温36.6℃、心拍数82回/分、呼吸数20回/分、血圧90/68mmHgであった。身体所見では、心肺異常なし、肝脾腫なし、骨格変形なし、浮腫なし、末梢冷感なし、皮疹なし。特異異顔貌で耳は大きい、手もみ行動が多い、有意語なし。脳神経系：視線は合い追視をする。左右で眼球運動制限を認め、滑動性眼球運動は少ない。眼振なし、光反射は瞬目し評価不能、顔面筋の動きは良好で左右差なし、咽頭反射正常、舌は正中位で萎縮あるが偏位なし、線維束攣縮なし。運動系：坐位では円背、体幹失調なし。上肢ではスカーフ徴候は陽性、肘関節は過伸展性あり、被動性は低下し痙攣より固縮が目立つ。下肢では腓腹筋の硬さは軟、膝関節と股関節の被動性は低下し痙攣性と固縮を認める。足関節に拘縮あり尖足位。深部腱反射は上肢で左右差なく亢進、下肢では膝蓋腱反射とアキレス腱反射は右優位に亢進、バビンスキー反射は両側陽性。感覚系：下肢の診察時に嫌がるが、評価不能。

入院時検査所見：血液生化学検査：アミノ酸分析では、Homocystine 5.2nmol/ml（ND）、Methionine 8.5nmol/ml（正常値18～40）、Cystine 5.4nmol/ml（13～28）、Serine 200.5nmol/ml（72～164）と、高ホモシスチン血症、低メチオニン血症を示し、メチルマロン酸は検出されなかった。生化学検査結果でも高ホモシスチン血症が確認された。葉酸、ビタミンB12欠乏はなく巨赤芽球性貧血は認めなかった。凝固系、線溶系の異常はなく、また極長鎖脂肪酸代謝異常症、ケトン体代謝異常症、ムコ多糖症は否定的であった（Table 1）。

尿検査：尿中ムコ多糖検査で異常なし。尿中有機酸分析で高ホモシスチン尿症を認めた。メチルマロン酸は検出されなかった。

タンデムマス分析（濾紙血）：アミノ酸、アシルカルニチン、カットオフ値未満

髄液検査：細胞数0個/μl、蛋白17mg/dl、糖67mg/dl、ビリルビン酸0.86mg/dl、乳酸17.2mg/dl、HVA 42.0ng/ml、5-HIAA 14.6ng/ml、NSE 8.0ng/ml、MBP<40pg/ml、麻疹IgG 0.1、麻疹IgM 0.1、オリゴグロブリンバンド陰性

脳波検査（Fig. 1）：覚醒時の基礎波ははっきりせず、後頭葉優位に約5Hzでlow voltageなシーター波がわずかに認められるのみであった。睡眠時はstage IIまで観察可能で、humpは認めるがspindleは認めなかった。光刺激開始直後に眼瞼のミオクローヌスと、左手、前腕、時に体幹を巻き込むミオクローヌスが数秒間出現した。ミオクローヌスに一致して全般性の鋭波や棘徐波を認めた。

頭部MRI：大脳皮質全体と小脳に萎縮を認めた。海馬扁桃核も萎縮を認めたが、基底核は保たれていた。両側側脳室の拡大を認め、脳幹は小さい。

神経電気生理検査：VEP潜時の延長はなし、両眼刺激で顔面、上腕、体幹にミオクローヌスを認めた。SSEP左刺激の方が振幅はやや低くgiant SEPは認めない。楔状束核から中心後回以降で潜時の延長を認めた。

ABR 90dB 刺激 左側はI-V波4.89sec（+4.0SD）、右側はI-V波5.09sec（+5.2SD）でIII波以降に潜時の延長を認めた。

SCV Wrist 42.6m/s（43.71±3.37）、Ulnar 44.8m/s（43.92±3.91）、Suralは波形導出困難

MCV Peroneal 44.6m/s（-1.47SD）（49.6±3.4）、Tibial 47.3m/s（-0.36SD）（48.2±2.76）、Median 48.6m/s（-2.3SD）（57.2±3.71）、Ulnar 45.6m/s（-2.2

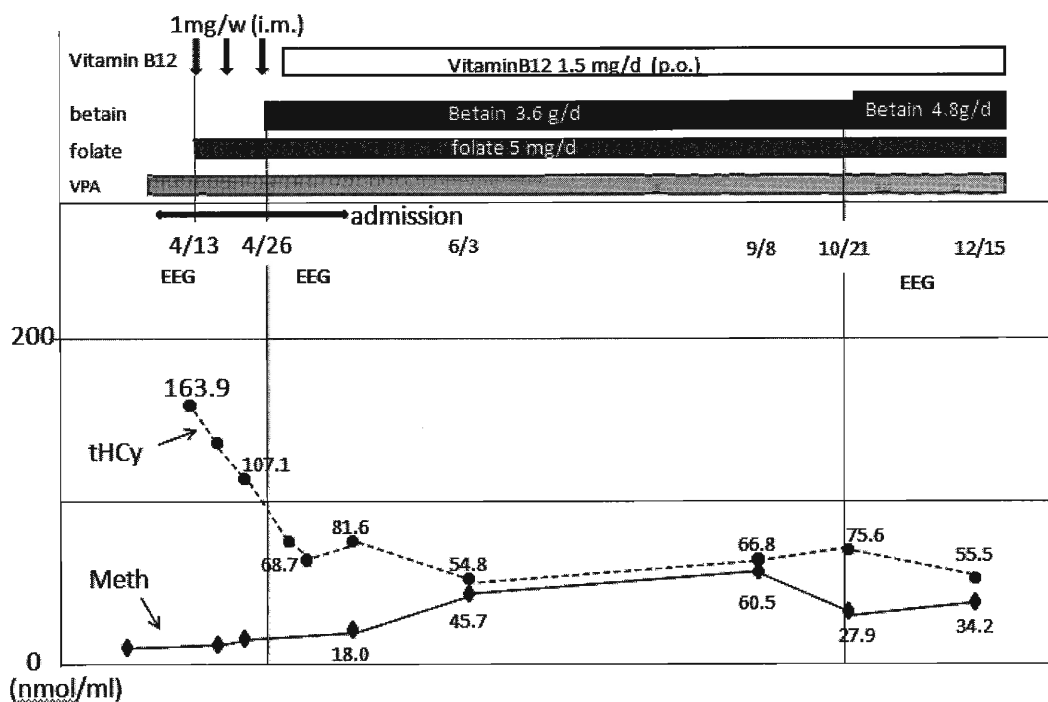


Fig. 2 Clinical course of the patient

The Y-axis indicates plasma total homocysteine (tHcy) (●) and plasma methionine (meth) (◆).

した。ベタイン開始後、精神面での治療反応性は良好であり、児は表情変化や感情表出が認められた。治療開始後7ヵ月時の脳波検査では、覚醒時に8Hz α 波が主体となる基礎波を認めた(Fig. 1)。ベタイン治療開始後、Homocysteine値は163.9→107.1→68.7 nmol/mlと改善し(Fig. 2)、精神面は発症前とほぼ同レベルまで改善を認めた。退院後、運動機能での障害が残存しているため、外来でリハビリ療法を継続中である(Fig. 2)。治療開始後約1年が経過し、支え歩行は10m以上、また1人での伝い歩きも数歩可能となった。下肢の筋緊張は依然強く、股関節の開排制限は残存するが、あぐらでの坐位保持が可能となり、他動的動作に対する痛みの反応も認められなくなった。

考 察

乳幼児期より精神運動発達遅滞を認め、6歳より症候性てんかんを発症し自閉傾向を認めていた児が、8歳の学童期よりミオクロヌスと意識減損を伴う急激な退行の経過を示した。臨床経過で脳症を疑う中枢神経障害を示し、高ホモシステイン血症と低メチオニン血症を伴うことから、ホモシステイン再メチル化障害と診断した。身体所見や画像所見等より、病変部位は中枢神経では錐体路、錐体外路、脳幹、小脳病変が、末梢神経では神経電気生理検査

より軸索障害や軽度の脱髄病変が示唆された。

鑑別疾患では葉酸代謝異常症やコバラミン代謝異常が疑われた。本症例ではメチルマロン酸尿や巨赤芽球性貧血を認めないため、葉酸代謝異常症であるMTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) 欠損症が第一に疑われた。また、本症例では巨赤芽球性貧血は呈していない点は合致しないが、VitB12 (cobalamin, Cbl) 代謝異常症である methionine synthase reductase (CblE) 欠損症、methionine synthase (CblG) 欠損症、CblD-variant-1 欠損症も鑑別に挙げられた (Table 2)。

ホモシステイン再メチル化障害による臨床像は、発症年齢やおそらく酵素活性欠損の重症度によって変わるとされ²⁾、発症機序には2つのメカニズムが関与している。一つは不完全なメチオニン合成によってSAM合成が低下し、その結果メチル化反応が欠如することで中枢神経系が低髄鞘化し³⁾、白質脳症が引き起こされる機序である⁴⁾。もう一方は高ホモシステイン血症による血栓症である。動脈硬化や血栓症を引き起こす発生機序として、過剰なホモシステインが血管内皮細胞を障害し凝固亢進状態を起こすことや、トロンボモジュリン、プロテインC、プロテインS系の抗凝固活性が低下すること、血小板が活性化し血栓形成が起こりやすい状態となることなどが

Table 2 Differential diagnosis of hyperhomocysteinemia

Deficiency enzyme	Classical homocystinuria	Cobalamine metabolism abnormalities			folate metabolism abnormalities
	Cystathionine β -synthase	CblC, CblD, CblF	CblE, CblG	CblD-variant1	5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR)
Plasma tHCy	$\uparrow\uparrow$	\uparrow	\uparrow		\uparrow
Plasma meth	$\uparrow\uparrow$	$\rightarrow\downarrow$	$\rightarrow\downarrow$		$\rightarrow\downarrow$
Plasma folate	\downarrow	\uparrow	\uparrow		\downarrow
Megaloblastic anemia	-	+	+		-
Methylmalonic aciduria	-	+	-		-

tHCy, total homocysteine; meth, methionine; CblE, methionine synthase reductase; CblG, methionine synthase

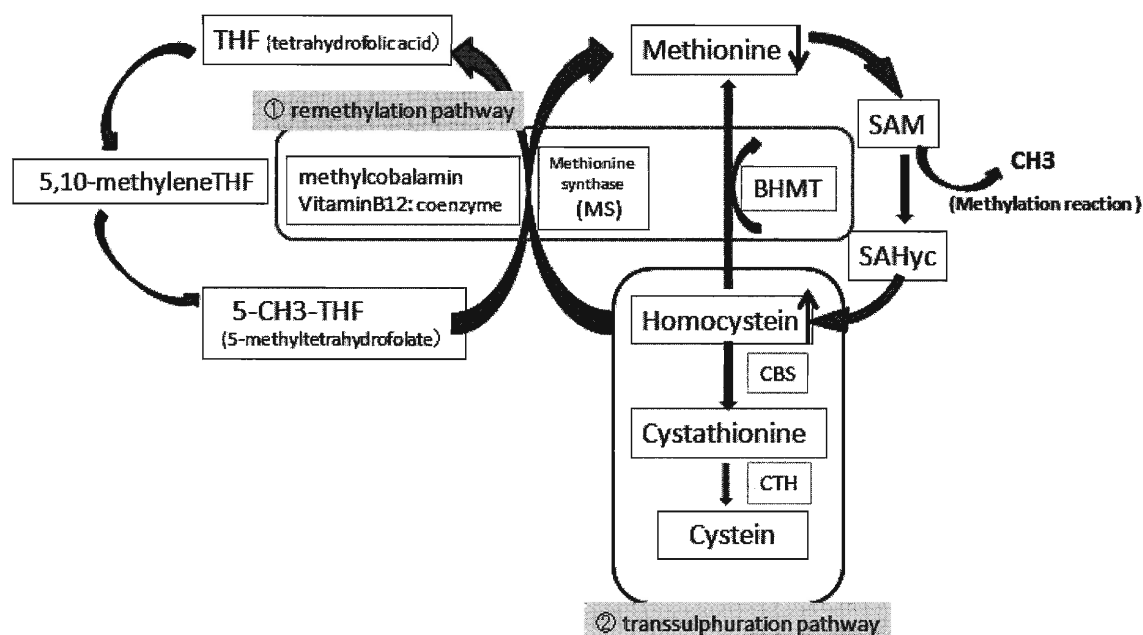


Fig. 3 Diagram of homocysteine metabolism and the enzymes and vitamins involved

指摘されている⁵⁾。

ホモシステイン再メチル化障害の治療目標は、再メチル化障害を回避するため血液生化学的パラメータを正常化し、神経発達を維持することである。メチオニン合成欠損を是正し、結果的にホモシステイン値を減じ、メチオニン値を増やすことが生化学的ゴールである¹⁾⁶⁾⁷⁾。しかし、ホモシステイン値を完全に正常化することは困難な場合が多く、健常者の血漿ホモシステイン濃度は10.7nmol/ml未満であるが⁸⁾、Cystathionine β -synthase (CBS) 欠損症の治療経験からは、血栓症の予防にはホモシステイン血中濃度を目標値50~70 μ M程度にするのが合理的なゴールと考えられている¹⁾⁶⁾⁷⁾。再メチル化障害は重篤な神経障害をもたらす疾患であり、血漿中のホモシステイン濃度が増加した場合、神経学的予後はしばしば不良となる²⁾⁸⁾。早期診断、早期治療により良

好な転帰を示す例もあるが、治療開始が遅れた場合には、病気の進行を止める可能性はあるがその効果は限られ、合併症は不可逆性になりうる¹⁾。

高ホモシステイン血症の鑑別として、最もよく知られているのはCBS欠損が原因で発症する古典的高ホモシステイン尿症である。この疾患は、高メチオニン血症を示し、新生児マススクリーニングではメチオニンの上昇を測定しているため、早期発見、治療が可能な疾患である。しかし、本症例のようなホモシステイン再メチル化障害は、高ホモシステイン血症と低メチオニン血症を示し、新生児マススクリーニングでの診断が不可能な疾患である。また、前述したように治療後の予後に関するはっきりとしたデータはなく、新生児マススクリーニングでの早期診断が望まれる疾患の一つである。

今回、治療薬として使用したベタイン(trimethyl-

glycine : TMG)はコリンから生成され、ホモシステインをメチオニンに再メチル化する際に触媒するBHMT (betain-homocystein methyltransferase) という酵素の基質である (Fig. 3). MTHFR の葉酸代謝異常症の患者に関しては、ベタイン補充によってホモシステインの蓄積が減少し、メチオニンの血中濃度が上昇し、中枢神経で利用できるメチオニンの量が増加する³⁾. 無水ベタイン (betain anhydrous) は医療の現場では、先天性ホモシステイン尿症患者に対してのみ臨床での使用が承認されていた。本症例の治療に関しては当院の倫理委員会承認を受けて使用した。ベタインは多くの生体内、例えば野菜やキノコなどの食物や特に甜菜に多量に含有され、一般的には食品添加物として扱われるため個人購入が可能である。日本では医薬品として開発されておらず、平成 24 年 3 月 19 日に CBS 欠損, MTHFR 欠損やコバラミン補酵素代謝異常を含む疾患に対する治療薬として、希少疾患用医薬品指定品目に指定された。コバラミン代謝異常にはヒドロキシコバラミンの投与が有効で、速やかに生化学的異常が改善し臨床症状も回復するとされるが、本症例ではビタミン B12 や葉酸投与よりもベタイン開始後の治療効果がより良好であった。葉酸代謝異常症やコバラミン代謝異常症を鑑別疾患として考慮しており、責任遺伝子の変異検索や生化学的活性を測定し、診断を進め

ていく必要がある。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Schiff M, Benoist JF, Tilea B et al: Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? *J Inherit Metab Dis* **34**: 137-145, 2011
- 2) Ogier de Baulny H, Gerard M, Saudubray JM et al: Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* **157**: S77-S83, 1998
- 3) Sturtees R: Demyelination and inborn errors of the single carbon transfer pathway. *Eur J Pediatr* **157**: S118-S121, 1998
- 4) Wilcken B: Leukoencephalopathies associated with disorders of cobalamine and folate metabolism. *Semin Neurol* **32**: 68-74, 2012
- 5) 橋本隆男, 篠原佳彦, 長谷川弘: ホモシステイン代謝. *薬学雑誌* **127**: 1579-1592, 2007
- 6) Wilcken DE, Wilcken B: The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inherit Metab Dis* **20**: 295-300, 1997
- 7) Yap S, Naughten ER, Wilcken B et al: Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost* **26**: 335-340, 2000
- 8) Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI et al: Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inherit Metab Dis* **20**: 528-538, 1997