

先天性代謝異常症の出生前診断の精度向上に関する研究

10・1 I cell 病の出生前診断に関する研究

日本大学医学部

北川 照 男

目 的

胎児が I-cell 病の可能性の高い妊婦 2 例についてその出生前診断を行い、不幸にして何れも胎児は I-cell 病と診断され、人工妊娠中絶を行ったが、その折に I-cell 病の出生前診断の精度向上について研究した。

<対象および方法>

症例 1, 2 の発端者は何れも特有の臨床所見および血清 acid phosphatase を除く lysosomal acid hydrolase 活性の増加, 皮膚 fibroblast の acid hydrolase 活性の低下, fibroblast における inclusion body の証明などから乳児期に I cell 病と診断されており, 症例 1 は 2 才の時に, 症例 2 は 3 才の時にそれぞれ心不全で死亡している。

症例 1, 2 の母親はそれぞれ第 2 回目の妊娠において I cell 病の胎児診断を希望し, 妊娠 17~18 週の際に羊水穿刺を受けている。その羊水細胞を直ちに培養し, 培養羊水細胞と羊水上清の acid hydrolase 活性を 4-methylumbelliferyl 誘導体, 或いは P-nitrophenyl 誘導体をもって測定すると共に, 培養羊水細胞の inclusion body を検索してその出生前診断を行った。

中絶した胎児が I cell 病か否かの確認は, 胎児皮膚を培養して lysosomal acid hydrolase 活性を測定すると共に, inclusion body を検索し, また, 臓器組織の acid hydrolase 活性を測定すると共に, 病理組織学的にこれを検討した。

症例1, 2の母親が妊娠17~18週の時に採取した羊水細胞を培養して得たfibroblastをアルコール固定し, toluidin blueで染色したところ, 何れも核周辺を中心にして多数のinclusion bodyが認められた。このfibroblastについて, lysosomal acid hydrolase活性を測定したところ, 図1に示すように症例1, 2ともacid phosphataseは正常範囲の活性を示したが,  $\beta$ -galactosidase,  $\beta$ -hexosaminidaseは正常の5%以下,  $\beta$ -glucuronidaseは正常の45%以下の活性を示し, その他のacid hydrolaseの活性低下も認められた。しかし, 採取した羊水を軽く遠沈して得た上清のlysosomal acid hydrolase活性は, 図2に示すように, 症例1, 2ともacid phosphatase,  $\beta$ -glucosidase,  $\beta$ -galactosidaseは正常範囲の値を示したが,  $\beta$ -hexosaminidase,  $\beta$ -glucuronidase,  $\alpha$ -mannosidase, および $\alpha$ -fucosidaseは対照の4倍から10倍の高い値を示した。

以上の結果から, 症例1, 2の胎児はI cell病と診断し, 両親の希望により妊娠5ヶ月の時に人工妊娠中絶した。

症例1, 2の胎児の皮膚を培養し, 得られたfibroblastについてinclusion bodyを検索したところ, 培養羊水細胞と同様に核周辺を中心にして多数のinclusion bodyを認め, acid hydrolase活性は,  $\beta$ -galactosidase,  $\beta$ -hexosaminidase,  $\beta$ -glucuronidase,  $\alpha$ -fucosidase,  $\alpha$ -mannosidaseが低下していた。

胎児の臓器組織についてもacid hydrolase活性を測定したが, 図3に示すように肝, 腎, 脾, 脳の $\beta$ -galactosidase活性が対照に比較して低下していたが, GM<sub>1</sub> gangliosidosisや $\beta$ -galactosidase欠損症などと比較すると $\beta$ -galactosidase活性の低下の程度は軽度で, それをもって胎児をI cell病と診断する事は困難であった。

I cell病の組織に蓄積する物質の生化学的な構造は未だに不明であり, これを定量する事は困難であるが, 病理組織学的にその蓄積を証明する事は可能である。症例1, 2の胎児の病理学的検索では肝細胞内と腎糸球体内にPAS陽性物質の蓄積を認め, 胎児がI cell病である事を確認した。

## 考察および結論

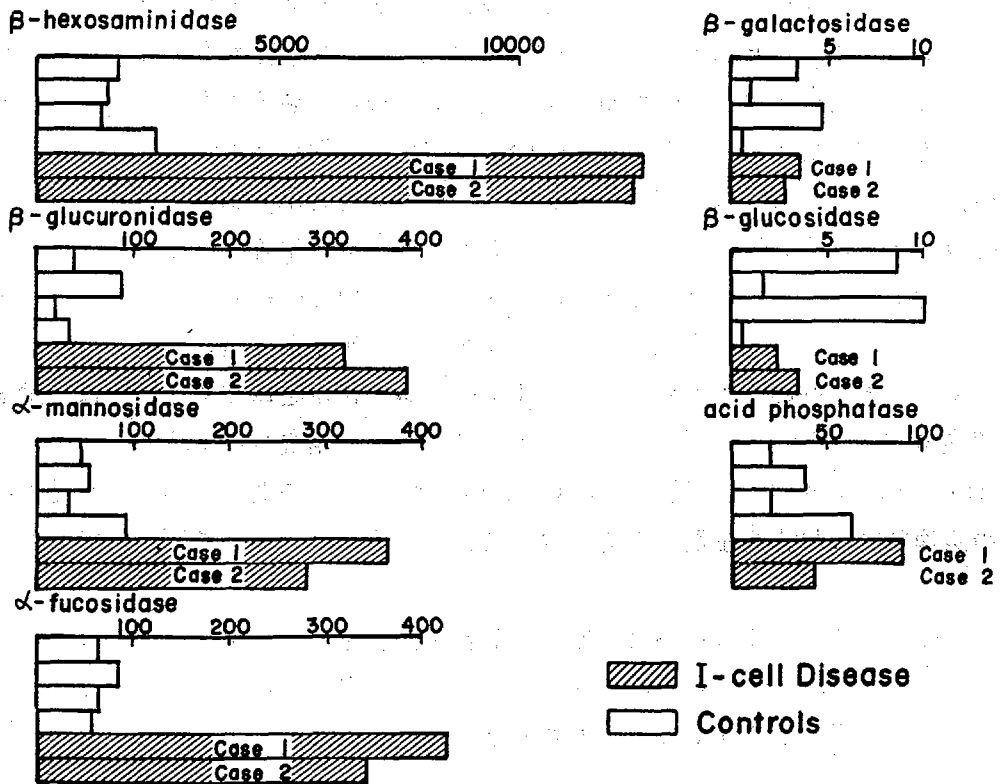
I cell 病は培養羊水細胞における inclusion body の出現および fibroblast の acid hydrolase 活性の低下の証明,  $^{35}\text{S}\text{O}_4$  と共に fibroblast を incubate すると放射能が経時的に細胞内に蓄積すること, および羊水上清における acid hydrolase 活性の上昇などを証明して出生前に診断することができるといわれている。 $^{35}\text{S}\text{O}_4$  を使用する方法も信頼度の高い方法であるが, 他の方法に比較するとやゝ熟練した技術を要するなどの欠点がある。また培養羊水細胞における inclusion body の証明は簡単であるが, 培養その他の条件によっては, それとまぎらわしい異染性を示す顆粒を I cell 病以外の fibroblast にも認める事がある。しかし, 培養羊水細胞の acid hydrolase 活性の低下や羊水上清の acid hydrolase 活性の上昇を証明するのは簡単であり, 本研究のように信頼度の高い出生前診断が可能である。

また, 人工妊娠中絶された胎児が I cell 病か否かを確認する場合は, 臓器組織の acid hydrolase 活性を測定するよりも, 培養皮膚 fibroblast の inclusion body の確認, acid hydrolase 活性の低下, および胎児組織の病理学的な異常を証明する方が簡単であり, 信頼度の高い診断が可能である。

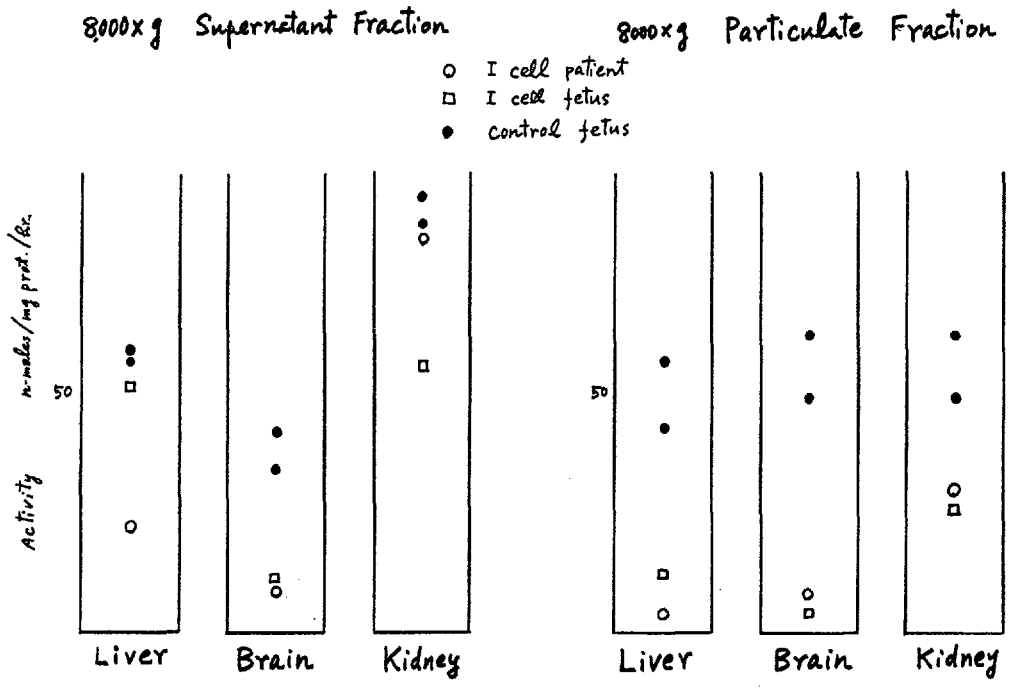
図 1 培養羊水細胞および胎児皮膚線維芽細胞での各種 acid hydrolase 活性 (control 羊水細胞の平均値を 100% とした時)

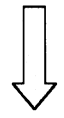
	control	第 1 例羊水線維芽細胞	第 2 例羊水線維芽細胞	胎児皮膚線維芽細胞
$\beta$ -galactosidase	100 %	3 %	2.4 %	1.3 %
$\beta$ -glucosidase	100 %		3.8 %	1.2.4 %
$\beta$ -hexosaminidase	100 %	3 %	4.8 %	6 %
$\beta$ -glucuronidase	100 %	1.6 %	4.5 %	2.0.7 %
$\alpha$ -fucosidase	100 %		1.5 %	
$\alpha$ -mannosidase	100 %		8.3 %	
acid phosphatase	100 %	8.5 %	1.0.2 %	9.6 %

⊗ 2 Comparison of Acid Hydrolase Activities in Amniotic Fluid

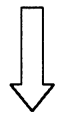


☒ 3  $\beta$ -Galactosidase activity in Tissues





**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



#### 目的

胎児が -cell 病の可能性の高い妊婦 2 例についてその出生前診断を行い,不幸にして何れも胎児は -cell 病と診断され,人工妊娠中絶を行ったが,その折に -cell 病の出生前診断の精度向上について研究した。