

## 12.4 高フェニルアラニン血症およびヒスチジン血症の患者 ならびに保因者の診断

大阪市立小児保健センター

大 浦 敏 明

### 研 究 目 的

新生児マススクリーニングの全国実施に伴い、先天性代謝異常症には典型的なもの以外に、非典型的な疾患が存在し、その中には治療を要するものと要しないもの、或る期間だけ治療が必要だがそれ以後は不要のもの、さらには、通常の治療とまったく異った方法の必要なものがあり、その鑑別診断は極めて重要なこととなってきた。今年度われわれは、高フェニルアラニン血症とヒスチジン血症に関し、種々検討を行なったので報告する。

### 研 究 方 法

高フェニルアラニン血症に関しては、1例の患者につき、古典的フェニルケトン尿症との異同、葉酸の治療効果を検討し、その父母（保因者）に経静脈フェニルアラニン負荷試験を行なった。

ヒスチジン血症に関しては、患者6例、保因者5例、対照2例にヒスチジン100 mg/kgの経口負荷試験を行なった。また患者5例、保因者11例、対照25例について、皮膚角化層0.5～2 mgを採取し、濃アンモニア数滴でエマルジョンとしたものを一次元濾紙クロマトグラフに展開し、パウリ染色を行なった後、CS-910クロマトスキャナでウロカン酸とヒスチジンを測定し、その比を計算した。

### 研 究 結 果 お よ び 考 察

#### (1) 高フェニルアラニン血症

普通食を与えて血中フェニルアラニン値が5～20 mg/dlで、低フェニルアラニン食を与えても神経症状の進行する重篤な症例を発見した。最初フェニルアラニン水酸化反応系に不可欠のdihydropteridine reductase欠損症

と考え、2次的にフェニルアラニン水酸化酵素、およびノルエピネフリン、セロトニン系の生成不全をきたしたものと推測した。

その両親にフェニルアラニン静注負荷試験を行なうと、対照と古典的フェニルケトン尿症保因者との中間値を示し、フェニルアラニン水酸化酵素の低下が示唆された。

治療の試みとして葉酸15～20 mg/dayを経口投与したところ、血中フェニルアラニンの低下、チロシンの上昇、セロトニンの上昇を認めた。これは水酸化反応の亢進を示唆するものである。

しかし、その後NIHのカウフマン博士により、患者皮膚線維芽細胞のdihydropteridine reductase活性が測定され正常と判定された。

したがって、reductase以外の、水酸化反応に関与する別の因子の欠陥によるものと考えられ、今後なお検討の予定である。

## (2) ヒスチジン血症

ガスリー法により発見された6例のヒスチジン血症の患者および保因者に、ヒスチジン100 mg/kg 経口負荷試験を行なった。その結果、患者、保因者および対照の鑑別は、負荷後3ないし4時間値をとれば可能と考えられた。

次にLevyの方法により、皮膚角化層0.5～2 mgを濃アンモニア数滴を加えて摩碎し、一次元ペーパークロマトグラフで展開し、Panly 試薬で発色させた。患者のヒスチジンスポットは明らかに濃く、ウロカン酸は欠損するか、僅微であった。しかし対照と保因者との鑑別は肉眼的には困難であったので、2波長クロマトスキャナCS-910（島津製作所）を用いて両スポットをジグザグスキャンし、ウロカン酸/ヒスチジン比を求めた。その結果、対照 $1.981 \pm 1.651$ 、保因者 $0.509 \pm 0.17$ 、患者 $0.052 \pm 0.038$ であった。（表参照）対照の偏差値が大きいため保因者群との重複がかなりあるが、少なくとも1.00以上のものについては保因者を否定することが可能と思われた。この方法は負荷試験のように苦痛を与えることがなく、比較的簡便であるので、将来検討すべき有用な検査法と思われる。

高フェニルアラニン血症患者皮膚線維芽細胞の培養には、当時大阪市大小児科多田教授および大村助手の御援助を得たことを深謝する。

この研究は、下記の方の協力を得て行なわれた。

大阪市立小児保健センター第1内科， 長谷 豊， 鶴原常雄， 同臨床検査科，  
堀内康生， 山口小波。

ヒスチジン対ウロカニン酸比による保因者，罹患者診断

対 照			保 因 者			患 者		
No.	CS- 910 積分比	ヒスチ ジンを 1とし た場合	No.	CS- 910 積分比	ヒスチ ジンを 1とし た場合	No.	CS- 910 積分比	ヒスチ ジンを 1とし た場合
	ヒスチジン ウロカニン酸			ヒスチジン ウロカニン酸			ヒスチジン ウロカニン酸	
1	50.0 : 82.0	1.64	1	121.0 : 49.2	0.41	1	114.4 : 3.0	0.03
2	71.6 : 95.6	1.34	2	238.5 : 54.5	0.23	2	219.1 : 10.0	0.05
3	40.0 : 127.6	3.19	3	88.2 : 66.0	0.75	3	23.1 : 0	0
4	93.1 : 135.6	1.46	4	109.1 : 53.3	0.49	4	49.3 : 3.1	0.06
5	27.9 : 114.6	4.11	5	131.3 : 58.7	0.45	5	50.2 : 5.8	0.12
6	77.7 : 155.5	2.00	6	52.0 : 42.2	0.81			
7	40.1 : 261.1	6.53	7	156.6 : 90.4	0.58		平均値	0.052
8	106.9 : 50.0	0.47	8	104.3 : 39.3	0.38		標準偏差	±0.038
9	44.5 : 107.9	2.42	9	65.1 : 22.2	0.34			
10	205.2 : 142.9	0.70	10	60.1 : 28.9	0.48			
11	159.3 : 46.1	0.29	11	63.2 : 42.7	0.68			
12	206.6 : 81.2	0.39						
13	43.0 : 2.40	0.56		平均値	0.509			
14	28.6 : 2.23	0.78		標準偏差	±0.17			
15	26.2 : 15.2	0.58						
16	11.4 : 2.12	1.86		父	0.534			
17	70.1 : 79.9	1.14			±0.121			
18	87.5 : 73.7	0.84						
19	17.7 : 91.6	5.18		母	0.488			
20	15.0 : 30.0	2.00			±0.200			
21	20.8 : 110.0	5.29						
22	12.6 : 19.5	1.55						
23	17.6 : 50.0	2.84						
24	27.1 : 13.0	0.48						
25	18.0 : 35.8	1.99						
	平均値	1.981						
	標準偏差	±1.651						

↓  
**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  
↓

研究目的

新生児マススクリーニングの全国実施に伴い,先天性代謝異常症には典型的なもの以外に,非典型的な疾患が存在し,その中には治療を要するものと要しないもの,或る期間だけ治療が必要だがそれ以後は不要のもの,さらには,通常の治療とまったく異った方法の必要なものがあり,その鑑別診断は極めて重要なこととなってきた。今年度われわれは,高フェニルアラニン血症とヒスチジン血症に関し,種々検討を行なったので報告する。