

## 代謝性蓄積症の出生前診断

日本大学医学部小児科 北川 照男 崎山 武志  
大和田 操 斉藤 百子

小児代謝研究会が昭和43年に全国の67大学および診療施設の協力を得て行った調査成績、ならびに昭和48・49年度文部省先天性代謝異常研究班の調査成績から、代謝性蓄積症のわが国の発生頻度の概要を伺い知ることができる。しかし、これらの疾患のうちで、臨床診断が困難なものの患者数の信頼度は低いと思われる。ところで、Wilson 病、糖原病、Tay Sachs 病、Gaucher 病は、臨床的に特徴を把握し易く、フェニルケトン尿症とはほぼ同様に臨床診断が可能と考えられる。もし、これらの疾患の臨床診断の難易度を同じと仮定すれば、マス・スクリーニングによってフェニルケトン尿症の頻度が57,000人に1人であることが明かにされているので、わが国の各疾患の頻度は、Wilson 病は約6万例に1例、Tay Sachs 病は約20万人に1例、Gaucher 病は20~40万人に1例と推定される(表1)。

なお、糖原病の主な病型は肝型糖原病であるが、筆者らが31例の肝型糖原病の病型診断を行った成績によると、glucose 6 phosphatase 欠損症17例(55%)、debranching enzyme 欠損症 8例(26%)、hepatophosphorylaseまたは phosphorylase kinase 欠損症 4例(13%)、病型不明 2例(6%)で、わが国では Gierke 病が最も頻度が高いものと考えられる。

一方、我々の教室では、過去10年間に28例の代謝性蓄積症の出生前診断を試みましたが、その疾患の種類は表2に示すようで、異常例は9例、正常は19例であった。

この1・2表にまとめた蓄積症に関する2つの研究成績から、Gaucher 病は Tay Sachs 病と並んで、わが国のリビドーシスとしては比較的頻度が高い疾患と思われた。

なお、Gaucher 病は、臨床的に肝脾腫、hypersplenism を主徴とし、慢性の経過をたどる Type I (chronic nonneuronopathic form, adult form)、肝脾腫、貧血の他に斜視、筋緊張亢進、頭部後屈などの神経症状が乳児期に出現し、急性の経過をたどって生後2年以内に死亡する Type II (acute neuronopathic form, infantile form)、および神経症状の発現が緩徐な Type III (subacute neuronopathic form, juvenile form) の3型に分類されている。そこで、わが国では、どのような病型の Gaucher 病が多いかを、自験例を対象として調査した。その結果、生化学的分析を行ったものは、Type I 7例、Type II 10例、Type III 1例の Gaucher 病患者である。なお、このうちで、臓器における酵素分析と脂質分析を行なったものは7例であり、その症例の臨床的特徴は表3に示すようである。

以上の成績からみると、わが国の Gaucher 病は Type II が多く、ついで Type I であり、Type III は比較的少ないようである。Sweden においては、Type III が多いといわれており、各国によりその病型頻度は異なるようである。

一方、表 2 のムコ多糖体蓄積症とムコリビドーシスの出生前診断をみると、I-cell 病の出生前診断の自験例が多いが、これは本症の頻度がわが国で高いことを示唆するものかも知れない。そこで、Gaucher 病と、I-cell 病の出生前診断についての問題点を述べる。

Gaucher 病の皮膚の fibroblast の  $\beta$ -glucosidase 活性は、ceramide glucose のみならず、4-methylumbelliferyl- $\beta$ -glucoside (4MU- $\beta$ -glucoside) を基質として測定しても、乳児型、若年型、成人型のいずれにおいてもその活性は著しく低く、特に 4MU- $\beta$ -glucosidase を測定したときは、4MU- $\beta$ -galactosidase 活性との比をとってみると、患児においてはその比が対照に比較して著しく低い。胎児が Gaucher 病の危険の高い妊娠 14 例について羊水細胞を採り、培養して得た fibroblast の 4MU- $\beta$ -glucosidase 活性を測定したところ、10 例は対照の皮膚の fibroblast と同じ高い活性を示していたが、3 例はほとんど無活性であり、1 例はわずかな活性を示した。しかし、その出生前診断においては、天然基質を使用して  $\beta$ -glucosidase を測定する方が診断の信頼度は高く異常の疑いのある場合は、天然基質を使用して、その診断を確認する必要がある。胎児が I-cell 病の場合は、羊水で増量している  $\alpha$ -mannosidase が、正常羊水中のものに比較して、至適 pH は酸性側にあり、熱安定性が高く、等電点分画パターンも正常羊水のそれとは異なり、合成基質を使用して測定した  $K_m$  も正常と異なっていた。従って、この異常の有無を証明して本症の胎児診断が可能である。

このような方法は、われわれが新しく開発した I-cell 病の出生前診断法である。

#### 文 献

- 1) 北川 照男 日本人の先天代謝異常症, 日本臨床, 38; 4209, 1980
- 2) Owada, M., Nishiya, O., Sakiyama T., and Kitagawa T.: Prenatal diagnosis of I-cell disease by measuring altered  $\alpha$ -mannosidase activity in amniotic fluid  
J. Inherit. Metab. Dis. 3; 117, 1980

表1 本邦における先天性代謝異常症疾患別症例数の比較

	S 43年小児代謝研究会の調査：高井俊夫ほか			S 49年文部省先天性代謝異常症研究班の調査：班長，山川民夫		
	報告例	頻度*	頻度*	報告例	頻度*	頻度**
フェニルケトン尿症	86	1.0	1/ 57,000	109	1.0	1/ 57,000
糖原病	69	0.80	1/ 71,250	61	0.56	1/101,785
Tay-Sachs 病	27	0.31	1/183,870	28	0.26	1/219,230
Gaucher 病	28	0.33	1/172,727	15	0.14	1/407,142
Wilson 病	78	0.91	1/ 62,637	103	0.94	1/ 60,638

\* フェニルケトン尿症を1として他の疾患の例数を換算したもの

\*\* フェニルケトン尿症の頻度を57,000人に1例として換算したもの

表2 Antenatal diagnosis of lysosomal disease

	Cases	Normal	Affected
Gaucher disease	14	10	4
Tay-Sachs disease	5	4	1
Krabbe disease	1	1	0
GM <sub>1</sub> -gangliosidosis	2	2	0
I-cell disease	4	1	3
Hurler disease	1	1	0
Hunter disease	1	0	1
Total	28	19	9

表3 7例の Gaucher 病の臨床経過

	Age at onset	Age at death	Neurological symptoms
Infantile type (II)			
Case 1	6 M	1 Y 3 M	(#)
2	6 M	1 Y 1 M	(#)
3	5 M	8 M	(#)
4	4 M	1 Y 1 M	(#)
Juvenile type (III)			
Case 5	1 Y	5 Y	(+)
Adult type (I)			
Case 6	2 Y	8 Y*	(-)
7	2 Y	6 Y*	(-)

\* Age splenectomy



## 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



小児代謝研究会が昭和43年に全国の67大学および診療施設の協力を得て行った調査成績、ならびに昭和48・49年度文部省先天性代謝異常研究班の調査成績から、代謝性蓄積症のわが国の発生頻度の概要を伺い知ることができる。しかし、これらの疾患のうちで、臨床診断が困難なものの患者数の信頼度は低いと思われる。ところで、Wilson病、糖原病、TaySachs病、Gaucher病は、臨床的に特徴を把握し易く、フェニルケトン尿症とほぼ同様に臨床診断が可能と考えられる。もし、これらの疾患の臨床診断の難易度を同じと仮定すれば、マス・スクリーニングによってフェニルケトン尿症の頻度が57,000人に1人であることが明かにされているので、わが国の各疾患の頻度は、Wilson病は約6万例に1例、TaySachs病は約20万人に1例、Gaucher病は20～40万人に1例と推定される(表1)。