

BH₄ 欠乏症の二次スクリーニングと DHBS障害症のBH₄ 補充療法

長谷 豊, 岡野善行, 沢田好伴
新宅治夫, 山本裕子
(大阪市立小児保健センター)

大浦敏明
(大阪市更生療育センター)

【研究目的】

テトラヒドロbiopterin (BH₄) 欠乏による高フェニルアラニン (Phe) 血症 (BH₄ 欠乏症; 一名悪性高フェニルアラニン血症) は稀な疾患であるが、新生児マススクリーニングにおいてフェニルケトン尿症 (PKU) や持続性高フェニルアラニン血症 (HPA) との鑑別診断は必須であり、しかも早期に行われる必要がある。

なぜならばBH₄ 欠乏症においては、PKUやHPAに対するPhe制限食事療法を行い、適切な血中Phe濃度を保つても、重篤な中枢神経症状が発現して来るからであり、治療は神経伝達物質の前駆物質であるL-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) やBH₄ の補充療法が必要であり、早期治療を行えば上記の症状発現阻止が可能であるからである。

われわれはBH₄ 欠乏症の早期診断の重要性を鑑み、昭和56年よりBH₄ の供与、尿中プテリジン分析など鑑別診断のための二次スクリーニングの依頼に応じてきた。このBH₄ 欠乏症の二次スクリーニングの最近3年間の結果と発見されたDHBS障害症のBH₄ 補充療法の経験より得た若干の知見を報告する。

【研究対象および方法】

対象は、昭和58年4月から昭和61年4月までに依頼のあった29例の高Phe血症症例で、うち新生児スクリーニング陽性例は28例であった。血中のPhe濃度は、4~53.3 mg/dlの範囲に分布し、依頼時の年齢は生後11日から1才8カ月であった。昭和60年以後の症例は生後11日から43日と依頼が早くなっていた。

尿中プテリジン分析は、高速液体クロマトグラフィーを用い、Fukushima-Nixonの変法で行った。最近では血清のプテリジン分析も同様に行い、髄液のプテリジン分析も可能である。DHPR活性は血液濾紙を用いて成沢らの方法で行った。

【研究結果】

この二次スクリーニングの結果、3例のBH₄ 欠乏症を診断することができた。い

いずれもジヒドロピオプテリン合成酵素系 (DHBS) 障害症で、生後27日、14日と45日に診断し、血清Pheは、それぞれ25.6、11.3と26.0mg/dlであった。

依頼は名古屋以西が殆んどであり、厚生省集計にあてはめると表1の如くで、昭和58～60年度に西日本で発見された高Phe血症の70%をスクリーニングしたことになる。他に極小未熟児でDHBS障害症を疑わせる症例があったが、壊死性腸炎・敗血症などで生後32日目に死亡し確定できなかった。

この結果よりBH₄ 欠乏症は、スクリーニングした高Phe血症中10.7% (3/28)の頻度となり、西日本では高Phe血症中7.5% (3/40)の頻度となる。

表1. 【西日本で発見された高フェニルアラニン血症の2次スクリーニング】
(大阪市立小児保健センター)

	58年度				59年度				60年度			
	PKU	HPA	BH ₄	計	PKU	HPA	BH ₄	計	PKU	HPA	BH ₄	計
厚生省集計数	12	4		16	10	2		12	8	4		12
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
データより補正	9	6	1	16	9	2	1 #	12	6	4	2	12
2次スクリーニング検査施行数	5	6	1	12	2	2	1 #	5	6	3	2	11

: 極小未熟児，壊死性腸炎，生後32日目死亡，確定出来ず。

* 1 2次スクリーニング実施率：70% (28/40)

* 2 BH₄ 欠乏症発見率：7.5% (3/40)

次にこの二次スクリーニングでBH₄ 負荷による血中Pheの速やかな低下、尿プテリジン分析でのネオプテリン (Ne) 著明高値・ピオプテリン (Bi) 低値・Ne/Bi 著明高値・BH₄ 著明低値と血液 (乾燥血液濾紙) のDHPR活性正常の結果により、DHBS障害症と診断した2症例について、BH₄ 単独投与療法とその効果およびBH₄ の髄液移行性について検討した。

症例1は生後2週目よりBH₄ 単独療法をR型20mg/kg/日を維持量として開始。生後3カ月頃までは成長発達に特に問題なく経過したが、この頃より体をそり返らすことが多くなり、睡眠が浅くて物音に驚き易く、時に上肢を震わせながら激しく泣くことがあった。BH₄ をR型30mg/kg/日に増量したが変わらず、筋緊張低下が明らかに認められ、頸定も不確実なため、神経伝達物質前駆物質 (L-ドーパ、5-HTP) 補充療法の併用を開始し、症状の改善をみた。

症例2は生後1カ月よりBH₄ 1~2 mg/kg/日と、L-Dopa、5-HTP、Carbidopaの併用療法を行っていたが、生後7カ月よりR型BH₄ 10mg/kg/日を開始し単独療法に移行した。初語10カ月、独歩1才と発達経過は正常であったが、1才頃より眠くなると不機嫌になり手拳を固く握ることがしばしばみられるようになり、1才6カ月頃からは手拳の握りが常にみられ、上肢の屈曲強直も目立つよ

うになり、振戦も加わり、1才以降の語彙の増加もはかばかしくなく、1才8カ月で中止した。2才3カ月時に再度BH₄の投与量を増量し単独療法を試みたが、L-Dopa、5-HTPを減量すると神経症状が出現し中止することが出来ず、試みを断念し併用療法を行い現在に至っている。

この2例の髄液中のプテリンとHVA、5-HIAAの値を表2に示した。症例1では髄液中の総ピオプテリン量はBH₄ 40mg/kgの投与にもかかわらず軽度の上昇をみただけで、HVA、5-HIAAの増加も十分とは言えなかった。症例2でもほぼ同様の結果であった。

表2 Analysis of cerebrospinal fluid from patients with DHBS deficiency

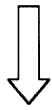
	Age	Treatment (mg/kg)				Hours after treatment	Ne (nmol/L)	TB	Ne/TB	5-HIAA HVA (nmol/L)	
		BH ₄	L-DOPA	5-HTP	CD						
症例1	0.5 m	-	-	-	-	-	211.9	19.3	11.0	49	316
	1.0 m	20	-	-	-	2 h	107.1	19.0	5.6	126	454
		20	-	-	-	4 h	101.3	20.9	4.9	100	344
		40	-	-	-	4 h	98.1	26.5	3.7	100	384
症例2	0.5 m	-	-	-	-	-	46.1	3.5	13.2		
	7.0 m	-	-	-	-	-	141.3	9.7	14.6		
		5	-	-	-	12 h	85.2	12.2	7.0		
	2y 3m	2	7.4	5.9	0.74	2 h	35.4	7.9	4.5		
		15	3.5	2.8	0.35	2 h	65.3	12.6	5.2		

BH₄は症例1では分1、症例2では記載量を1日2回投与した。他はすべて分2。

【考案】

BH₄欠乏症は新生児スクリーニング開始前に7例、開始以後は現在までにこの3例を含め10例(1例死亡)が発見され、早期治療の効果が明らかにされている。欧米では高Phe血症(PKU・HPAを含む)の約1~3%とされているが、わが国ではわれわれの二次スクリーニングの結果から推定した西日本でのBH₄欠乏症の頻度は7.5%、厚生省追跡治療研究班報告では10例/140例、7.1%と推定され、明らかに高Phe血症に占める頻度は高い。このことから二次スクリーニングによる鑑別診断は重要である。

治療についてはBH₄投与が理にかなった治療法と考えられるが、BH₄単独療法の有効性について一定の見解が得られてない。われわれもBH₄単独療法(BH₄ 10~40mg/kg/day)をDHBS障害症の2例に行ったが、いずれにも中枢神経症状が出現し臨床効果は不十分であった。BH₄投与時の髄液のプテリジン分析でもピオプテリンの増加は軽微で、HVAや5-HIAAの増加も不十分であり、今回の投与でのBH₄の脳内移行量では各症例の脳内必要量を満足するものではなかった。以上よりDHBS障害症の治療は現在のところBH₄と神経伝達物質前駆物質の併用療法が良いと考えられる。



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】

テトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏による高フェニルアラニン(Phe)血症(BH4 欠乏症;一名悪性高フェニルアラニン血症)は稀な疾患であるが、新生児マススクリーニングにおいてフェニルケトン尿症(PKU)や持続性高フェニルアラニン血症(HPA)との鑑別診断は必須であり、しかも早期に行われる必要がある。

なぜならば BH4 欠乏症においては、PKU や HPA に対する Phe 制限食事療法を行い、適切な血中 Phe 濃度を保つても、重篤な中枢神経症状が発現して来るからであり、治療は神経伝達物質の前駆物質である L-ド-パ、5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)や BH4 の補充療法が必要であり、早期治療を行えば上記の症状発現阻止が可能であるからである。

われわれは BH4 欠乏症の早期診断の重要性を鑑み、昭和 56 年より BH4 の供与、尿中プテリジン分析など鑑別診断のための二次スクリーニングの依頼に応じてきた。この BH4 欠乏症の二次スクリーニングの最近 3 年間の結果と発見された DHBS 障害症の BH4 補充療法の経験より得た若干の知見を報告する。