

7・3 1) ヒスチジン血症の heterogeneity

2) 悪性高フェニルアラニン血症の保因者診断

大阪市立小児保健センター

大 浦 敏 明

1) 大阪市立小児保健センター

長 谷 豊

大阪市環境保健協会

石 飛 由美子

徳島大学小児科

黒 田 泰 弘

2) 大阪市大小児科

新 宅 治 夫

一 色 玄

大阪市立小児保健センター

長 谷 豊

研 究 目 的

1) ヒスチジン血症はわが国の新生児マススクリーニングで最も多数発見されているが、その中に典型的、非典型的なものが混在し、治療基準作成の必要性とも関連するものとして、その鑑別を試みた。

2) 悪性高フェニルアラニン血症はビオプテリン代謝異常によるもので、わが国のマススクリーニングでもすでに数名発見された。この疾患は低フェニルアラニン食のみでは脳障害が進行するが、早期に発見し、L-DOPA および 5 HTP を与えれば脳障害を予防することができる。ここでは、ジヒドロビオプテリン合成障害症の保因者診断を試みた。

研 究 対 象 お よ び 方 法

1) 新生児マススクリーニングで発見されたヒスチジン血症43，その両親45，乳児対照17，成人対照24につき，血中ヒスチジン値測定，爪の濃ア

ンモニア抽出物中のウロカニン酸／ヒスチジン比 (U/H比) 測定, ヒスチジン負荷前後の血中ヒスチジンの変動の観察を行なった。ヒスチジンの測定はオルトフタルアルデヒドおよび B I A 法を併用し, ウロカニン酸／ヒスチジン比は薄層クロマトグラフに展開し, パウリ発色を行ったものを, 2 波長クロマトスキヤナーで測定した。

2) ジヒドロビオプテリン合成障害症を有する 6 才男児, その両親および対照 2 例に, フェニルアラニン 0.1 g/Kg の経口負荷を行ない, 血中フェニルアラニンの変動と, 血中尿中のビオプテリンの動態を観察した。血中フェニルアラニンはヒスチジンと同じ方法, ビオプテリンは *crithidia fasciculata* を用いるバイオアッセイにより測定した。

#### 研究成績ならびに考察

##### 1) 爪のウロカニン酸／ヒスチジン比

###### a. 診断的意義 (図 1 参照)

患者の U/H 比の平均±標準偏差は  $0.067 \pm 0.047$ , 対照乳児のそれは  $1.19 \pm 0.43$  で, 両者間に有意差あり, しかも重複はなかった。乳児対照と成人対照とを比較すると, 成人では  $0.94 \pm 0.36$  と全体として乳児より低目であるが, 両者間に有意差はない。両親の値は  $0.45 \pm 0.18$  で, 対照成人との間に有意差が見られた。

注目すべきことは, 患者値の上限に近い部分と, 両親の下限に近い部分との間にかかなりの重複が認められることである。このことは測定誤差によるバラツキと同時に, 患者の一部がホモ接合体でなく, 保因者である可能性を思わせる。ただし乳児患者の血中ヒスチジンは発見時  $6 \text{ mg/dl}$  以上であるが, 両親はすべて正常範囲 ( $3 \text{ mg/dl}$  以下) にあった。

これはヒスチジンは新生児・乳児期には必須アミノ酸で, ヒスチダーゼは律速酵素であるが, 成人すれば非必須となり, 血中ヒスチジンが自然に下降することと, 蛋白摂取量が全体として減少するためと考えられる。

また両親の上限に近い部分で, 片親が U/H 比より見れば明らかに正常範囲と思われるものがあったが, これは患者に保因者が混在すると仮定すれば容易に理解できる。

また患者でも U/H 比が 0.2 以上のものは、1～2 カ月後血中ヒスチジンは自然に下降し、治療食事を必要としなかった。

さらにヒスチジン負荷試験を行い、血中ヒスチジンの推移を見ると、両親の一方が正常と見做される例の存在することも認められた。

#### b. U/H 比とヒスチダーゼ

黒田らはさきに、爪のあま皮におけるヒスチダーゼ活性の超微量定量法を開発し、その方法を用いてヒスチジン血症患児のヒスチダーゼを測定すると、活性が対照の 10% 以下のもの（第 1 群）と、対照の約 20% 存在するもの（第 2 群）とが存在すると報告した。またこの差は、食事療法における厳格さの必要性ともよく対応した。

われわれは、黒田らが第 1 群としたもの 3 例、第 2 群としたもの 1 例、対照 3 例の爪浸出液について U/H 比を測定した。

その結果、第 1 群 0.06～0.16、第 2 群 0.27、成人対照 0.85～1.29 で、U/H 比はヒスチダーゼ活性ともよく対応することを知った。この第 2 群もまたヒスチジン血症の heterogeneity を示すもので、それがヒスチジン血症の変異型であるのか、保因者であるのかは今後の検討にまちたい。

#### 2) 悪性高フェニルアラニン血症の保因者診断 (図 2 参照)

悪性高フェニルアラニン血症はビオプテリン代謝異常に基因する疾患群で、その中にはジヒドロプテリジン還元酵素欠損症と、ジヒドロビオプテリン合成障害症の 2 つの異なった疾患が含まれる。われわれは、ジヒドロプテリジン還元酵素は正常で、フェニルアラニン負荷試験によりジヒドロビオプテリン合成障害症と診断した 6 才男児を観察中である。

患児、その両親と対照 2 例に早期空腹時フェニルアラニン 0.1 g/Kg の経口負荷試験を行ない、その前、1 時間後、2 時間後、3 時間後、および 4 時間後の血中ビオプテリンを測定した。対照はいずれも 20 ng/ml 以上の上昇を示し、保因者と思われる両親はそれぞれ最高 3.8 および 5.3 ng/ml、患児はほとんど上昇せず、3 者間に明らかな差を認めた。

負荷前および負荷後 4 時間の尿中ビオプテリンも、対照では上昇したが、両親では有意の上昇を示さなかった。

本症は常染色体性劣性遺伝と考えられているので、フェニルアラニン負荷前

後の血中ビオプテリン定量は，患者および保因者の診断に有用な方法である。

### 研 究 要 約

- 1) 爪浸出液中のウロカニン酸／ヒスチジン比の2波長クロマトスキャナーによる測定は，ヒスチジン血症，その保因者および対照の診断に有用である。この方法ならびにヒスチジン負荷試験により，新生児期に患者として発見されたものの中に，保因者の混在する可能性が示唆された。
- 2) フェニルアラニン負荷前後の血中ビオプテリン定量は，ジヒドロビオプテリン合成障害症患者と保因者の診断に有用である。

### 文 献

- 1) Levy, H.L. et al. : New Eng. J. Med. 291 : 1214, 1974.
- 2) 石飛由美子他：代謝異常スクリーニング研究会会報第3号，P.100，1978.
- 3) 黒田泰弘他：小児科臨床32：1755，1979.
- 4) Curtius, H.Ch. et al. : Clin. Chim. Acta, 93 : 251, 1979.
- 5) Kaufman, S. et al. : New Eng. J. Med. 299 : 673, 1978.

⊠ 1.

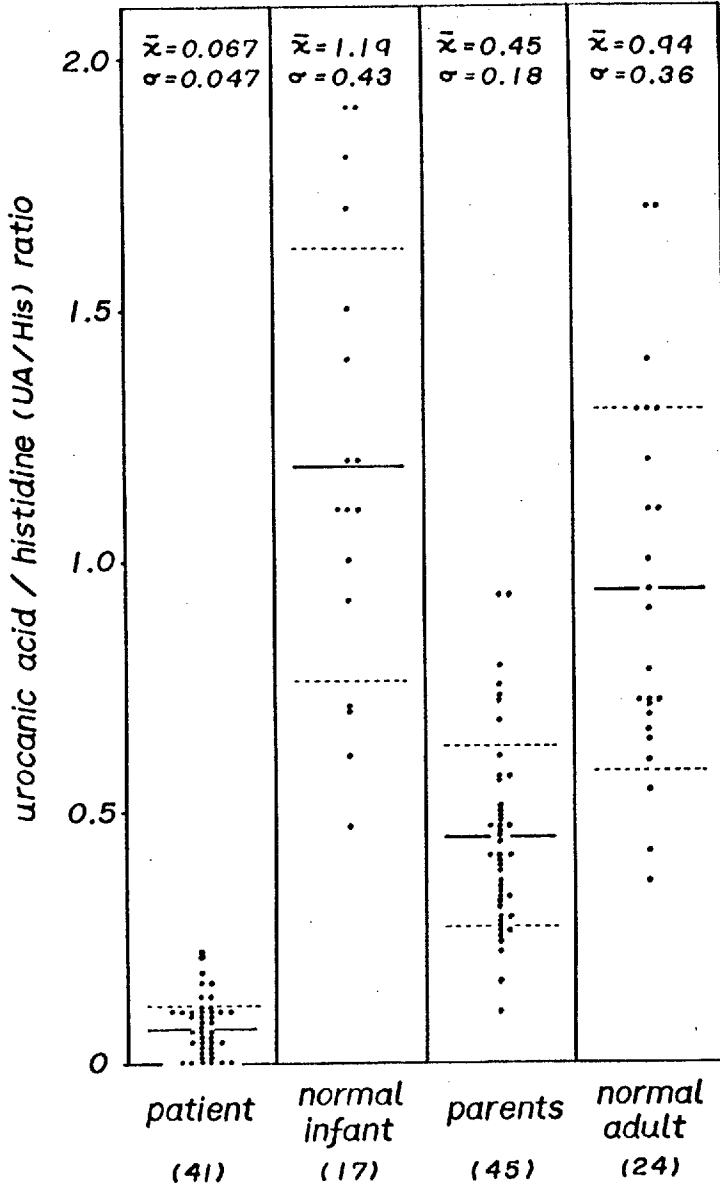
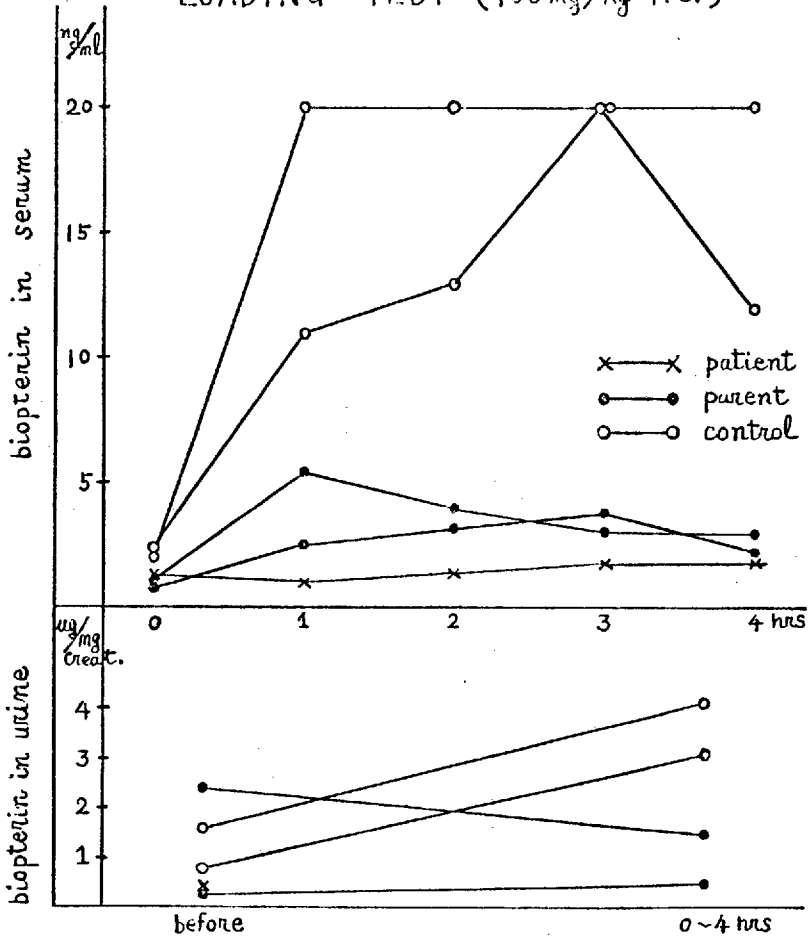


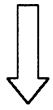
图 2.

### BIOPTERIN IN PHENYLALANINE LOADING TEST (100 mg/kg P.O.)





**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



#### 研究要約

- 1)爪浸出液中のウロカニン酸/ヒスチジン比の2波長クロマトスキャナーによる測定は、ヒスチジン血症、その保因者および対照の診断に有用である。この方法ならびにヒスチジン'負荷試験により、新生児期に患者として発見されたものの中に、保因者の混在する可能性が示唆された。
- 2)フェニルアラニン負荷前後の血中ビオプテリン定量は、ジヒドロビオプテリン合成障害症患者と保因者の診断に有用である。