

# ジヒドロビオプテリン合成系障害症 の死亡例の生化学的, 組織学的検討

長谷 豊 山口小波  
小林庸次 大浦敏明  
(大阪市立小児保健センター)

新宅治夫 周山逸人  
一色 玄  
(大阪市立大学医学部小児科)

ジヒドロビオプテリン合成系 (DHBS) 障害症は, ジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損症とともにテトラヒドロビオプテリン (BH<sub>4</sub>) 欠乏を呈するビオプテリン代謝異常症で, BH<sub>4</sub> 欠乏により高フェニルアラニン (Phe) 血症と, 低 Phe 食事療法に反応しない進行性の重篤な中枢神経症状などを呈する疾患である。治療は BH<sub>4</sub> の投与 (現在まだ十分量は入手不可), 欠乏する重要な神経伝達物質 (カテコールアミンとセロトニン) の前駆物質である *l*-Dopa, 5-HTP および Carbidopa による補充療法があり, 早期治療により症状発現防止の希望が生じ, 新生児高 Phe 血症の早期鑑別診断の方法も確立されるに至っている。

今回われわれは, 一名悪性高 Phe 血症とも呼ばれる BH<sub>4</sub> 欠乏による高 Phe 血症の典型的ともいえる臨床経過をとり, 3才からの *l*-Dopa, 5-HTP の投与により抗痙攣剤に反応しなかった難治性痙攣, 脳波の著明な改善をみ, 感情面でも治療前に比し発達を示したが, 言語・運動機能にみるべき進歩がなく, 定頻せず極度の筋緊張低下のまま反復する呼吸器感染などによる入退院を繰返し, 8才11ヵ月で呼吸器感染に起因する心不全により死亡した DHBS 障害症の剖検例の生化学的, 組織学的所見につき報告する。

本症例には, *l*-Dopa, 5-HTP, Carbidopa に併用して BH<sub>4</sub> 10 mg/日投与を行い, 低 Phe 食事療法を行わずに血中 Phe を 4 mg/dl 以下にほぼコントロールできることがわかったが, 臨床症状での変化は不明確であった。

## 1. 組織学的所見

許可を得, 死後約3時間で剖検を行った。脳重量は1,150 g で標準に比し軽量で, 大脳前後径は短かく, 特に前頭葉が小さかった。光顕では, 大脳白質に軽度の海綿状変化を呈する部位がみられたが, 著明なものではなかった。髄鞘染色により大脳白質の髄鞘の淡明化がみられ, 髄鞘形成不全と考えられた。黒質神経細胞にはメラニン低下がみられ, 大脳皮質, 回馬の錐体細胞, 小脳プルキニエ細胞などには阻血性変化がみられた。なお多田らが DHPR 欠損症で報

告した小血管周囲外膜の石灰沈着は認められなかった。

電顕は前頭葉白質を検索したが、無髄軸索が多数混在し、髄鞘形成不全の所見と考えられた。有髄軸索の髄鞘渦巻形成はほぼ正常と考えられたが、変形した軸索もみられた。ミトコンドリアは膨化しており、滑面小胞体増加、粗面小胞体減少所見がみられ、リポフスチン滴が散在していた。

他の組織の主な所見は、肝臓で中心帯肝細胞の空胞変性、脂肪化、リポフスチン沈着がみられ、また肝細胞の軽度巣状脱落があった。骨格筋の萎縮、変性がみられ、骨髄は低形成で、泡沫状組織球の増生が認められた。肺に気管支肺炎、無気肺、左肺下葉の間質性肺炎を認め、糜爛を伴う食道炎、壊死性巣状扁桃炎などが認められた。

## 2. 生化学的所見

肝 Phe 水酸化酵素活性は、正常報告値の約50%の活性であったが、測定時約4ヵ月経過していたことを考えると実際には正常活性と判断した。DHPR 活性は、大脳、肝、腎で測定したがいずれも正常であった。

表1 Neopterin, Biopterin and Ne/Bi in tissue  
(Case S.M.: DHBS def.)

	Neopterin	Biopterin	Ne/Bi
	(pmol/g wet tissue)		
Cerebrum			
cortex	1,292	8	161.5
white matter	1,207	9	134.1
Kidney	25,069	325	77.1
Liver	25,346	138	183.6

ネオプテリン (Ne)、ビオプテリン (B) 濃度を大脳皮質、白質、腎、肝で測定した。結果は表に示すが、いずれも Ne の著明高値、B 低値を示し、Ne/B 比は著明に高く、腎以外は尿中 Ne/B よりさらに高値であった (尿中 Ne/B=70)。

脳組織中遊離アミノ酸の測定では、Phe が報告された正常値の約6倍の高値を示す以外には著明な減少、増加を示すアミノ酸はみられなかった。

以上 DHBS 障害症の剖検例は全世界的にも貴重なものであるので、他の研究者の協力も得て、より精細な検討を行う予定である。



## 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



ジヒドロピオプテリン合成系(DHBS)障害症は、ジヒドロプテリジン還元酵素(DHPR)欠損症とともにテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏を呈するピオプテリン代謝異常症で、BH4 欠乏により高フェニルアラニン(Phe)血症と、低 Phe 食事療法に反応しない進行性の重篤な中枢神経症状などを呈する疾患である。治療は BH4 の投与(現在まだ十分量は入手不可)、欠乏する重要な神経伝達物質(カテコールアミンとセロトニン)の前駆物質である L-Dopa, 5-HTP および Carbidopa による補充療法があり、早期治療により症状発現防止の希望が生じ、新生児高 Phe 血症の早期鑑別診断の方法も確立されるに至っている。

今回われわれは、一名悪性高 Phe 血症とも呼ばれる BH4 欠乏による高 Phe 血症の典型的ともいえる臨床経過をとり、3 才からの L-Dopa, 5-HTP の投与により抗痙攣剤に反応しなかった難治性痙攣、脳波の著明な改善をみ、感情面でも治療前に比し発達を示したが、言語・運動機能にみるべき進歩がなく、定頻せず極度の筋緊張低下のまま反復する呼吸器感染などによる入退院を繰返し、8 才 11 ヶ月で呼吸器感染に起因する心不全により死亡した DHBS 障害症の剖検例の生化学的、組織学的所見につき報告する。

本症例には、L-Dopa, 5-HTP, Carbidopa に併用して BH4 10mg/日投与を行い、低 Phe 食事療法を行わずに血中 Phe を 4mg/dl 以下にほぼコントロールできることがわかったが、臨床症状での変化は不明確であった。