

尿中プテリン化合物の定量によるテトラヒドロビオプテリン欠乏症の診断

多 田 啓 也
成 沢 邦 明
早 川 洋
(東北大学医学部小児科)

テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 欠乏症は高フェニルアラニン血症(高フェ血症)を呈し、重篤な中枢神経症状をきたすものであり、早期診断、治療が重要な課題となっている。今回、われわれは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて、尿中プテリン化合物の定量を行い高フェ血症の病型診断法を検討した。

対 象

古典的 PKU 2例, ジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損症 2例, ジヒドロビオプテリン合成酵素 (DHBS) 欠損症 5例, コントロール34例 (成人30例, 小児 4例) を用いた。

方 法

採尿後ただちにアスコルビン酸を加え (終濃度 1%) 使用時まで -25°C で凍結保存した。尿中ビオプテリン (B), BH₂, BH₄ をおのおの定量するために、前処理として、1) 水で稀釈しミリポア処理 (Bのみ測定), 2) 酸性下でヨード処理 (B+BH₂+BH₄ を測定), 3) アルカリ下でヨード処理 (B+BH₂ を測定) を行い、おのおの試料のプテリン化合物を HPLC で測定した。HPLC は Fipak Sil 18カラム, 移動相 5%メタノール, 流速 1.2ml/min, 励起波長 360 nm, 分析波長 450 nm の条件で行った。

結果及び考按

DHPR 欠損症および古典的 PKU ではいずれもコントロールと比べて Total B (B+BH₂+BH₄) の増加がみられた (表1)。しかし, DHPR ではB誘導体の大部分は酸化型Bであり, BH₄ はほとんど認められず, これに対して古典的 PKU では大部分が BH₄ であり, 両者には明らかな相違がみられた。DHBS 欠損症では著明な Ne の増加, B誘導体の低値が認められた。以上の結果は尿中プテリン化合物の定量によって, 高フェ血症を呈する 3疾患が容易に鑑別出来ることを示している。

表1 Urinary pterins from classic PKU, DHPR deficient, DHBS deficient patients and controls
($\mu\text{mol. mmol}^{-1}$ creatinine)

	N	B	BH ₄	Total B	% B	% total B
Classic PKU						
1 (6Y)	1.19	0.13	1.22	1.75	9.85	59.52
2 (9Y)	1.67	0.26	1.50	2.24	13.47	57.29
DHPR deficiency						
3 (14Y)	0.86	3.79	0	4.17	81.50	82.90
4 (19Y)	0.54	1.92	0	2.27	78.05	90.78
DHBS deficiency						
5 (1Y)	20.50	0.03	—	0.17	0.15	0.82
6 (1Y)	11.70	<0.007	—	<0.007	<0.007	<0.006
7 (5Y)	12.60	0.03	—	0.10	0.02	0.79
8 (6Y)	11.04	—	—	0.12	—	1.08
9 (8Y)	15.11	—	—	0.14	—	0.92
Controls						
1 (4Y)	0.46	0.07	0.28	0.42	13.21	47.73
2 (3Y)	0.52	0.09	0.31	0.57	14.75	52.29
3 (6Y)	0.21	0.09	0.23	0.42	30.00	66.67
4 (6Y)	0.18	0.03	0.12	0.19	14.63	52.05

N=neopterin, B=biopterin, BH₄=tetrahydrobiopterin,

Total B=B+BH₂+BH₄

$$\% B = \frac{B}{B+N} \times 100, \quad \% \text{ total B} = \frac{\text{total B}}{\text{total B}+N} \times 100$$

従来、異型 PKU の診断のための尿中プテリンはすべて沃素や MnO₂ で酸化処理された後、測定された。しかし、われわれの結果は前処理をしない尿での Ne および B の測定で容易に鑑別診断が可能であることを示した。すなわち、Ne と B の比を %B ($=\frac{B}{B+Ne} \times 100$) として表わすとき、古典的 PKU は 10% 前後、DHPR 欠損症は 80% 前後、そして DHBS 欠損症は 1% 以下を示し、3 疾患の間に大きな相違がみられた。

DHPR 欠損症の保因者診断はすでにわれわれが報告したように白血球や赤血球の DHPR 活性を測定することによって可能である。しかし、DHBS 欠損症についての報告はない。図 1 は DHBS 欠損症、その両親およびコントロール (成人 30 例) の Total B/Ne 比を示したものである。コントロールでの比が 1.0 以上を示すのに対し、患者の両親は 0.15~0.56% でコントロールとは全く重複をみなかった。この結果は尿中 Total B および Ne の定量によって、DHBS 欠損症の保因者検索が可能であることを示唆している。

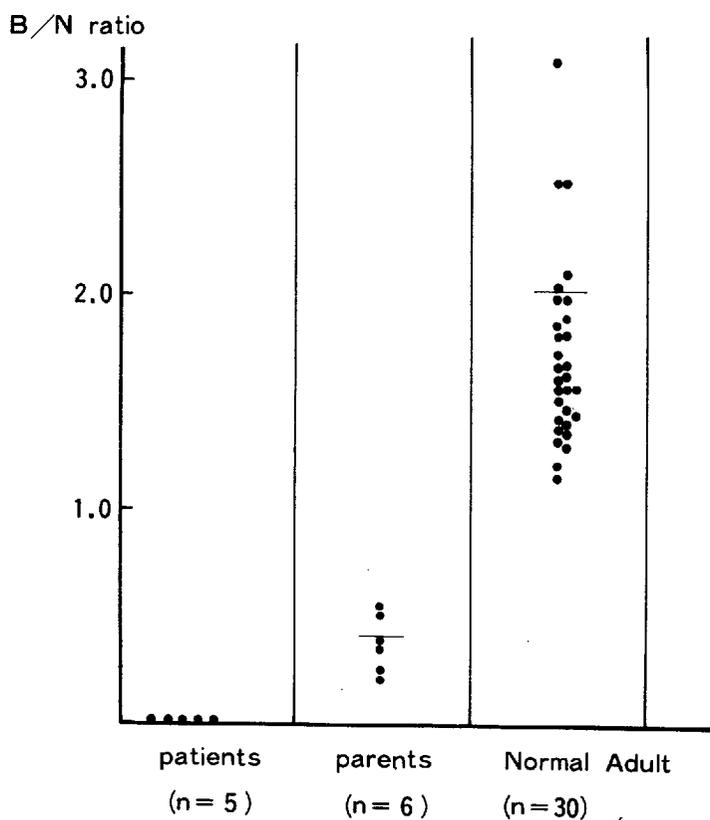


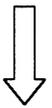
図1 Total Biopterin to Neopterin ratio (B/N) in controls, DHBS-deficient patients and their parents

結 論

HPLC を用いて尿中プテリン化合物を定量することによって、高フェ血症の病型診断および DHBS 欠乏症の保因者診断が可能と思われた。



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



結 論

HPLC を用いて尿中プテリン化合物を定量することによって,高フェ血症の病型診断および DHBS 欠乏症の保因者診断が可能と思われた。