

ジヒドロプテリジン還元酵素欠損症に 対する診断と治療に関する研究

北川 照男, 大和田 操, 中林 啓記

(日本大学医学部小児科)

研究目的

Dihydropteridine reductase (DHPR)欠損症は、低フェニルアラニン(Phe)食が無効で、重篤な中枢神経症状を呈する悪性高Phe血症の一種で、PKUの新生児スクリーニングの開始以後、Kaufmanらにより報告された。その後、tetrahydrobiopterin(BH₄)合成酵素系の障害に基づく悪性高Phe血症も報告され、我が国でも同様な症例の報告が散見されている。我々は、軽度の発達遅延を認め、尿中ピオプテリン分析、BH₄負荷試験、赤血球DHPR測定によりDHPR欠損症と診断した症例を経験した。悪性高Phe血症の早期診断法を開発するとともに、現時点における有用な治療法を検討し、併せて、本症における臨床的、生化学的異質性を明らかにすることを本研究の目的とする。

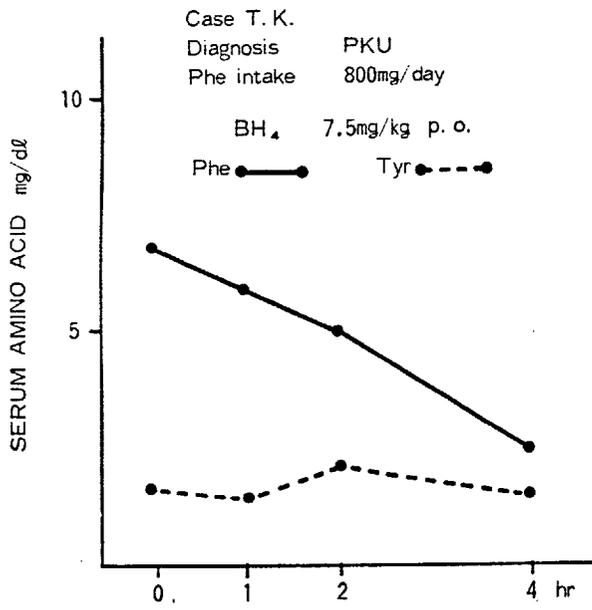
研究方法

- 1) BH₄負荷試験：天然型BH₄ 5-7.5 mg/Kgを経口投与し、負荷前後の血中Phe値および尿中プテリジン化合物を分析した。
- 2) 尿中プテリジン化合物の分析：Zorbax ODSおよびPartisil 10 SCXの2種類のカラムを用いて、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて分析した。
- 3) 赤血球DHPR活性測定：①洗浄赤血球を超音波処理後DEAEセルロースカラムにかけて色素を除去し、硫酸塩析にて蛋白を濃縮、透析後、DHPR活性をHasegawaらの方法で測定した。②洗浄赤血球を酢酸で溶血させ、Sephadex G-25カラムで塩を除去したのちMatrex gel Blue Aカラムにかけて蛋白を溶出し、Kaufmanらの方法でDHPR活性を測定した。
- 4) 以上の検討を行ない、DHPR欠損症と診断した症例に5-ヒドロキシトリプトファンおよびL-Dopaを投与して臨床症状の変化を追跡した。

研究結果

- 1) BH₄負荷テストの結果は図1のようであり症例T.Kでは、負荷前7.1 mg/dlであった血清Phe値は、負荷後4時間には2.6 mg/dlと徐々に減少した。これに対して、4例の古典的PKUにおいては、BH₄負荷によって血中Phe値に変化を認めなかった。

また、T.Kの尿中ピオプテリン分析においては、負荷前にはBH₂の高値とBH₄の高値が認め



Urinary Excretion of Biopterins

	BH ₂	R-BH ₄
before loading	16.28	0.21
after loading	101.74	6.45

μmol/g creatinine

図1 BH₄ 負荷テスト

られ、BH₄ 負荷によって、BH₂は著しく増加し、BH₂ からBH₄への還元反応が障害されていることが示唆された。

2) 血色素を除いてから濃縮した赤血球蛋白のDHPR活性は、症例TKでは測定不能であり、母親の赤血球における活性は、正常対照約50%を示していた。一方、Matrex gel Blue A カラムを用いて部分精製を行ったところ、症例T.K の赤血球中にも正常対照の10%近い活性が示された。これに対して、成沢らの報告した典型的なDHPR欠損症の同胞例の赤血球では、部分精製後も、DHPR活性は検出されなかった。

3) 症例TKの臨床経過は図2のようであり、従来の悪性高Phe血症の報告例に比べて

(症例 T.K. 女)

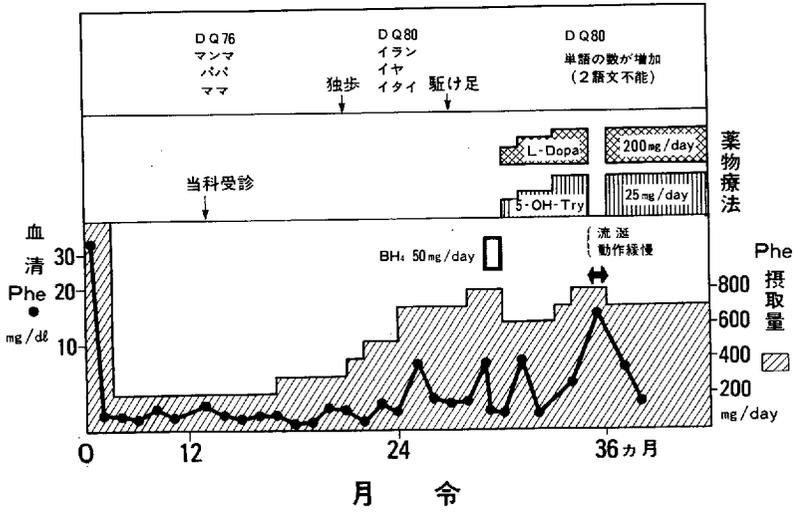


図2 ジドロプテリジン還元酵素欠損症の経過

臨床的に軽症で、痙攣、筋緊張低下などの神経症状は認められていない。従ってL-Dopa、5-ヒドロキシトリプトファン投与による効果の判定が困難であるが、薬物治療を開始して6ヵ月

後に、約1カ月間投薬を中止したところ、流涎、動作緩慢などの症状が出現し、投薬再開後にそれらが消失しているところから、上記の薬剤は効果を発揮していると考えられる。

考 按

我々の教室では、マス・スクリーニング開始以前に発見された11例および、スクリーニングによって発見された5例、計16例のPKUを治療しており、それらの患者のIQあるいはDQは図3に示すようで、PKUに対する新生児マス・スクリーニングの効果は明らかである。し

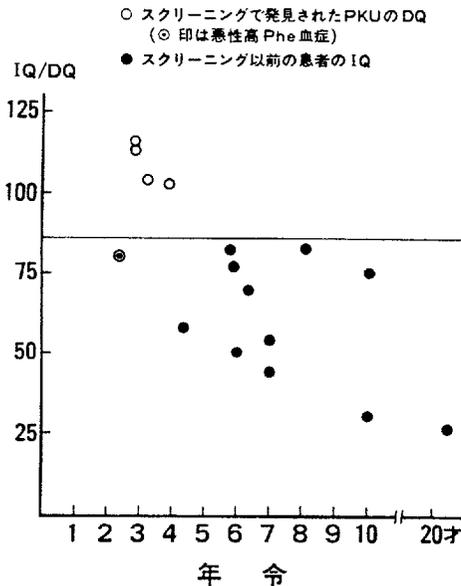


図3 PKU 16例におけるIQ/DQ

かし早期に治療を開始したにも拘らず症例T.K(◎印)は、他の4例のPKUとは異なり発達遅延が認められた。この症例は、1才1カ月時当科を受診したが、DQが76と軽度の発達遅延を示したのみで神経症状は認められず、はじめは悪性高Pheとは考えていなかった。しかし、他のPKUに比してPhe忍容能が高く700mg/dayのPheを摂取しても血中Phe値が5~6mg/dlを超えないことから古典的PKUとは異なる病態ではないかとの疑いをもたれた。HPLCによる尿中プテリン化合物の分析と、厚生省新薬開発研究班から供与されたBH₄による負荷試験で診断を確定し得たが、本例が、新生児期に悪性高Phe血症と診断されて、早期に薬物療法を開始していたならば、発達遅延は防止できたのでは

ないかと考えられる。

また、赤血球DHP R活性の研究の結果、本症にも遺伝的異質性が存在することが明らかにされた。今後、我々の経験した症例の酵素学的異常について、生化学的方法に加えて免疫学的手法を用いて更に詳しく検討する予定である。

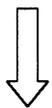
文 献

- 1) Kaufman, S., et al.: Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteridine reductase. *New Engl. J. Med.*, 293; 785-790, 1975.
- 2) Kaufman, S., et al.: Hyperphenylalaninemia due to a deficiency of biopterin. *New Engl. J. Med.*, 299; 673-679, 1978.
- 3) 中林啓記, 大和田操, 北川照男: Dihydropteridine reductase 欠損症の遺伝的異質性について。第26回小児代謝研究会, 東京 1983年。



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

Dihydropteridine reductase(DHPR)欠損症は,低フェニルアラニン(Phe)食が無効で,重篤な中枢神経症状を呈する悪性高Phe血症の一種で,PKUの新生児スクリーニングの開始以後,Kaufmanらにより報告された。その後,tetrahydrobiopterin(BH4)合成酵素系の障害に基づく悪性高Phe血症も報告され,我が国でも同様な症例の報告が散見されている。我々は,軽度の発達遅延を認め,尿中ピオプテリン分析,BH4負荷試験,赤血球DHPR測定によりDHPR欠損症と診断した症例を経験した。悪性高Phe血症の早期診断法を開発するとともに,現時点における有用な治療法を検討し,併せて,本症における臨床的,生化学的異質性を明らかにすることを本研究の目的とする。