

新生児マス・スクリーニングで発見された 軽症MSUDの治療に関する研究

北川照男，大和田操
(日大小児科)

研究目的

分枝鎖アミノ酸の遺伝的な代謝障害症であるメープルシロップ尿症(以下MSUDと略す)は、臨床経過および分枝鎖ケトン酸脱炭酸酵素(以下BCKA脱炭酸酵素と略す)の残存活性の程度から、現在では5型に分類されている。特に最近では、先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングの普及によって、乳児期早期から追跡された軽症型の症例が散見されるが、このような症例に対する管理の基準については未だ不明な点が多いので、自験例の軽症型MSUDの1例の診断と治療を通してこのような症例の管理、治療基準について検討するのが本研究の目的である。

研究方法

新生児マス・スクリーニングで血中ロイシン(Leu)の異常を指摘され、精査のため東北大小児科を受診し、里帰り分娩であったため当科を紹介された昭和59年3月生れの男児を対象として以下の検討を行った。

1) 血清アミノ酸分析は日立835型アミノ酸自動分析計を用いて行い、尿紙血中のLeu値はGuthrie法および島津LC3A型高速液体クロマトグラフィーにて分析した。また、尿中 α ケトン酸は島津GC7A型ガスクロマトグラフィーにて同定、定量した。

2) L-Leu 負荷テストには100 mg/kgのL-Leuを経口投与し、負荷前、負荷後1, 2, 4時間に採血してアミノ酸分析を、また、負荷前後の尿を用いて有機酸分析を行った。

3) 培養皮膚線維芽細胞におけるBCKA脱炭酸酵素活性測定は、Dancisらの方法を用いて行った。即ち、1位の炭素を ^{14}C にて標識したL-Leuを基質とし、25cm²のファルコン培養フラスコにconfluentに増殖した細胞を各々のassayの酵素源として、生成した $^{14}\text{CO}_2$ を1N KOHにて捕獲し、液体シンチレーションカウンターにてその放射能を測定した。

4) 以上の分析を行ってMSUDと診断した患児に対して、乳児期前半には母乳および分枝鎖アミノ酸除去ミルクを与え、後半にはそれに低蛋白食品を用いた離乳食を加えて栄養し、3-4週に1回血液検査を行って血中Leu濃度を3~4 mg/dlに調節するとともに、身体および精神運動発達を追跡した。

研究結果

1) 患児の血中Leu濃度の推移は表1のようであり、当科受診時は血清Leu値が6.1 mg/dlと従来報告されているMSUDに比べて低値であったが、正常には認められないalloisoleucineのピークが認められたので入院させてL-Leu負荷を行った。入院後、一般育児用粉乳を与えたところ血清Leu値は翌日には12.0 mg/dl

と上昇し、L-Leu 100mg/kgの経口負荷を行ったところ血中Leu値は図1のように対照に比して高値を示し、その異常が4時間にわたって持続した。また、尿ではDNPH反応が陽性を示し、2-ketoisovaleric acidのピークが検出された。更に、L-Leu 100mg/kgとサイアミン100mgの同時負荷を行ったが、血中Leuの上昇は抑制されず、血中乳酸値は正常であったため、サイアミン反応型およびE₃欠損によるMSUDは否定された。

2) 培養皮膚線維芽細胞のBCKA decarboxylase活性を、通常我々が用いている2.5mMの基質濃度で測定すると、患児における活性は対照の25-30%を示していた。一方、基質濃度を1mMにするとその活性は対照の10%に、また、5mMにした場合には対照の60%にまで上昇し、そのKmは10.21mMで、対照の3.57mMに比べて約3倍高い値が示された。

3) 以上の結果から、患児を軽症型MSUDと診断し、L-Leu摂取量を100mg/kg/dayに制限して血中Leu濃度を2-4mg/dlに保つようにした。生後10ヵ月までの患児の経過は図2に示すように、これまでに報告されているMSUDに比べてロイシン認容能が高く、しかも、発熱や下痢など代謝がcatabolismに傾いた場合でも血中Leuの変化は顕著ではなかった。

表1

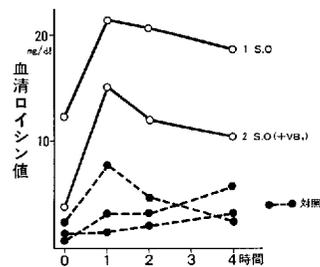
新生児マス・スクリーニングで発見された
軽症MSUDの血中アミノ酸の推移
(症例 S.O. 1984.3.1. 生れ 男児)

	血中アミノ酸 (mg/dl)			原 DNPH反応	Leu摂取量 mg/kg/day
	Leu	Ileu	Val		
日令5	6-8				母乳のみ 授与 確定 150 170
8	4-6			(-)	
3/13/84	3.37	1.31	2.78		
3/26/84	3.77	1.44	3.12		
4/18/84	5.04	2.12	4.15	(-)	150
5/ 9/84	5.85	2.50	4.70	(-)	150
5/14/84	6.14	2.61	5.00	(-)	150
5/15/84	12.20	5.88	9.68	(+)	220
5/18/84	6.62	3.48	6.03	(-)	180
5/23/84	2.95	1.79	2.51	(-)	110
5/28/84	3.71	1.82	3.46	(-)	110

5/14 血中乳酸値 18.2mg/dl

図1

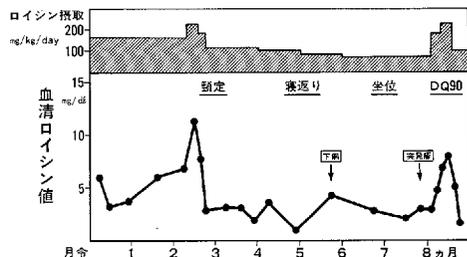
L-Leucine経口負荷試験
(100mg/kg PO)



	摂取L-Leu mg/kg/day	尿DNPH反応 前	後
1	220	+	+
2	110	-	-

図2

症例 S.O.の臨床経過



考 按

従来、MSUDの管理はPKUに比べて困難であると云われ出生直後から重篤な症状を呈する古典的MSUDの管理が困難を極めることは周知の事実であるが、中間型であっても、診断時の血中Leu濃度が 28mg/dl を示した1例において、軽症のウイルス感染の際にもしばしば急性発作を生じ管理が困難であったことを我々も経験している。

それに対して、今回経験した症例では、夏風邪ウイルスによるかなりの下痢が持続した際にも、また、突発疹で 39°C 代の発熱が4日間続いた際にも、エネルギー投与が充分でなかったにも拘らず血中Leu値の上昇は $4\sim 5\text{mg/dl}$ に止っており、蛋白認容能も高く、その管理は比較的容易であった。そして、臨床的に軽症であることは、培養線維芽細胞における残存酵素活性、ひいては肝におけるBCKA脱炭酸酵素の残存活性の高いことと関連していると考えられる。また本例は、生後5日で新生児スクリーニングを受け、生後2カ月で確定診されるまで人工乳に比べてLeu含量が低い母乳のみで哺育されており、中枢神経系の発達に重要な新生児期から乳児期早期に血中Leuの上昇が軽度であったことが、本例の発達に良い影響を与えていたとも考えられる。そして、新生児スクリーニングを受けなかった場合には、本例は、幼児期まで蛋白制限をうけずに哺育され、何らかの症状を呈してから初めて診断された可能性が強い。

スクリーニングの普及によって、今後、同様な症例が発見される可能性が高いと思われるが、そのような症例をどのように治療してゆけばよいかについての指針は未だない。1例1例について、臨床的にも、生化学的にも詳しく追跡し、そのデータを積み重ねてゆくことが重要と考えられる。



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

分枝鎖アミノ酸の遺伝的な代謝障害症であるメープルシロップ尿症(以下 MSUD と略す)は、臨床経過および分枝鎖ケト酸脱炭酸酵素(以下 BCKA 脱炭酸酵素と略す)の残存活性の程度から、現在では5型に分類されている。特に最近では、先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングの普及によって、乳児期早期から追跡された軽症型の症例が散見されるが、このような症例に対する管理の基準については未だ不明な点が多いので、自験例の軽症型 MSUD の1例の診断と治療を通してこのような症例の管理、治療基準について検討するのが本研究の目的である。