

BH₄ 欠乏症の治療

冨田 雅枝, 荒島真一郎

要 約

P T P S 欠損症及び D H P R 欠損症の患者に BH₄ 治療を行い、以下の知見を得た。
①BH₄ 負荷で血液、尿のプテリジン濃度は十分に増加した、②髄液のプテリジン濃度は BH₄ 20mg/kg の大量投与でようやく増加し、BH₄ は脳血液関門を通過しにくいことが示唆された、③BH₄ 治療 (case 1. 2mg/kg/日、case 2. 4mg/kg/日) にて血中 Phe 値の低下、neurotransmitter の減量、ジストニアの改善をみ、BH₄ 治療は BH₄ 欠乏症に有効と考えられる。

見出し語：BH₄ 欠乏症、ジヒドロプテリジン還元酵素、6-ピルボイルテトラヒドロプテリン、ピオプテリン

BH₄ 欠乏症はジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損症、GTPシクロヒドロラーゼ欠損症、ジヒドロピオプテリン合成酵素 (DHBS) 欠損症の3型が知られており、このうちDHBS欠損症は大部分6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素 (PTPS) 欠損症と考えられている。現在、BH₄ 欠乏症の診断はスクリーニングで高Phe血症を呈した患者全員に、BH₄ 負荷試験やプテリジン濃度の分析を行うことにより確実になされるようになってきたが、治療はBH₄ の供給が最近軌道にのったこともあり、まだ十分に確立していない。今回、私達はスクリーニングで発見、生後7カ月からneurotransmitterの補充療法が行われたPTPS欠損症の患者と、スクリーニング未施行で、11才まで診断がつかなかったDHPR欠損症の患者にBH₄ 投与を行い、種々の検討を加えたので報告する。

症 例 1

昭和53年5月9日生。男児。マススクリーニングで血中Phe値が20mg/dl と高く、PKUを疑われ、生後23日目からPhe制限を開始した。血中Phe値は2~4mg/dl に維持されていたが、生後3カ月より筋緊張

低下、後弓反張様姿位、ジストニア、運動発達の遅れが出現した。このためBH₄ 欠乏症を疑い、生後7カ月からL-dopa、5HTPの投与を開始した。投与後、ジストニアの消失、発達の改善をみ、IQは6才10カ月時、WISC式で

北海道大学医学部小児科

96になったが、その後は動作性検査がおちこみ、9才10カ月では82と正常下限である。しかし、学校では普通学級に在学し、日常生活上、特に支障は認めていない。又、血中Phe値は食事制限を行っていないため12~16mg/dl と高めに維持されていた。昭和62年12月(9才)、BH₄を治療に使用するため、各種検索を行った。

1) BH₄ 負荷試験(図1) : (BH₄)

2.5mg/kg を経口投与し、図1のように血中 Phe値の低下をみた。

2) プテリジン濃度(表1) : 血液、尿、髄液ともBH₄投与前は、ネオプテリン(NP)高値、ピオプテリン(BP)低値でN/B比が高値を示した。又、血中の還元型ピオプテリン(BH₄ + q BH₂)は検出されず、酸化型ピオプテリン

(BH₂ + BP)も低値を示した。BH₄負荷試験では、血液、尿ともNP値低下、BP値の上昇を認め、還元型ピオプテリンも負荷2時間で3.0ng/mlまで上昇した。次に、BH₄を連日投与した。1mg/kg/日では十分な血中ピオプテリン濃度が得られなかったが、2mg/kg/日にすると、BP値の上昇、NP値の低下がみられN/B比はほぼ正常化し、還元型ピオプテリンも増加した。しかし、髄液ではどち

らの投与量でもBP値は上昇せず、還元型ピオプテリンも投与前とほぼ同じ濃度で、少なくともこの投与量ではBH₄は脳血液関門を通過しにくいことが示唆された。一方、髄液のHVAはBH₄投与後やや上昇した。

3) 酵素活性(表2) : 赤血球PTPS活性は、患者は0μU/gHbで完全欠損、両親はそれぞれ4.80、1.98μU/gHbとなり、正常活性を100とした値(%)にし、網状球(%)で補正すると20.17、23.26 とほぼ保因者の平均値(20.00)と一致しヘテロ保因者と診断した。

4) BH₄投与後の経過 : neurotransmitter はL-dopa 28mg/kg/日、Benserazide 7mg/kg/日、5HTP 10mg/kg/日を投与していたが、BH₄投与開始数日後から多動や、易興奮性を示すようになったため、それぞれ減量してゆき、最終的にL-dopa 14mg/kg/日、Benserazide 3.5mg/kg/日、5HTP 8mg/kg/日とし、BH₄ 2mg/kg/日と併用した。多動や易興奮性は消失した。この間血中Phe値は普通食下で、<2mg/dlの低値を示した。

図1 CASE1 BH₄負荷試験(2.5mg/kg 経口)

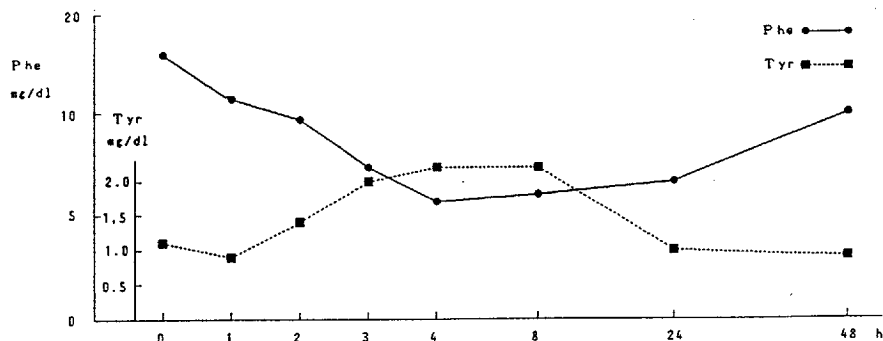


表1

CASE 1 プテリジン濃度

		Before	BH ₄ load 2mg/kg 0 2 4h			BH ₄ 1mg/kg/day	BH ₄ 2mg/kg/day
Serum	Bi (pmol/ml)		4.51	6.23	8.97	2.27	7.23
	Ne (")		148	118	102	29	23
	Ne/TB		32.90	18.98	11.39	12.55	3.15
Plasma	TB (ng/ml)	0.6	0	6.1	4.9	1.9	3.9
	Oxidize (")	0.9	7.5	3.1	3.3	0.9	1.2
	Reduced (")	0	0	3.0	1.6	1.0	2.7
Urine	Bi (nmol/mmolCr)	28.93	73.35	152.01		93.58	
	Ne (")	2977	3689	4102		1155	
	Ne/TB	103	50	27		12	
CSF	Bi (pmol/ml)	4.89				1.26	1.61
	Ne (")	41				14	23
	Ne/TB	8.33				11.00	14.25
	TB (ng/ml)	3.3				2.7	2.0
	Oxidize (")	0.8				0.5	0.7
	Reduced (")	2.5				2.2	1.3
	HVA (ng/ml)	49.2				73.3	75.7
	5HIAA (")	33.3				43.5	35.0

TB : Total Biopterin

Oxidize : BH₂ + BPReduced : BH₄ + q - BH₂

表2 CASE 1 酵素活性

肝 Phenylalanine hydroxylase	0.294		
U/g w.w.	(control 0.101)		
肝 DHPR	U/g w.w.	67	
	(control 61)		
RBC PTPS	Patient	0.00	PTPS/ret
	Father	4.80	20.17
	Mother	1.98	23.26
	Control	17.00	100.00

症例 2

昭和52年10月9日生。男児。新生児期、マススクリーニングはうけていない。患者は生後2カ月頃から、上肢のジストニアと後弓反張様姿勢をとり始め、生後5カ月から抗けいれん剤の投与をうけるが無効であった。この時脳波に異常なく、尿の塩化第2鉄反応も陰性だった。4才から、ジストニアの治療のためL-dopaを開始した。ジ

ストニアや後方へのそり返りはやや減少、言葉もはっきりし、独歩も6才で可能になった。IQは田中・ビネー式で48であった。10才時、血中Phe値が4.5mg/dlと高いことに気付かれ、BH₄欠乏症を疑われ、63年10月(11才)種々の検索が行われた。

1) Phe負荷試験 (図2)

(ret:reticulocyte)

: Phe 100mg/kg を経口

投与し、図のように血中Phe値が上昇した。

2) Phe-BH₄ 二重負荷試験 (図2)

: 普通食下で血中Phe値が4mg/dl 台であるため、BH₄投与後の変化をはっきりさせる目的で、二重負荷試験を行った。BH₄ 20mg/kgを経口投与し、1時間後Phe 100mg/kgを内服した。血中Phe値の最高はPhe単独負荷

試験を下回り、BH₄ 負荷で血中Phe値が低下した。

3) プテリジン濃度 (表3) : BH₄ 負荷前の血液、髄液ではBP値高値、NP値は正常かやや低値でN/B比が低かった。又、血液、尿、髄液とも還元型ビオプテ

リンが低値を示した。BH₄ 負荷後、血液、尿、髄液ともBP値、特に還元型ビオプテリンが増加した。髄液のneurotransmitter の測定では、DOPA、HVAがBH₄ 負荷後やや増加した。

図2 CASE 2 フェニルアラニン負荷試験 (100mg/kg経口) + BH₄負荷試験 (20mg/kg経口)

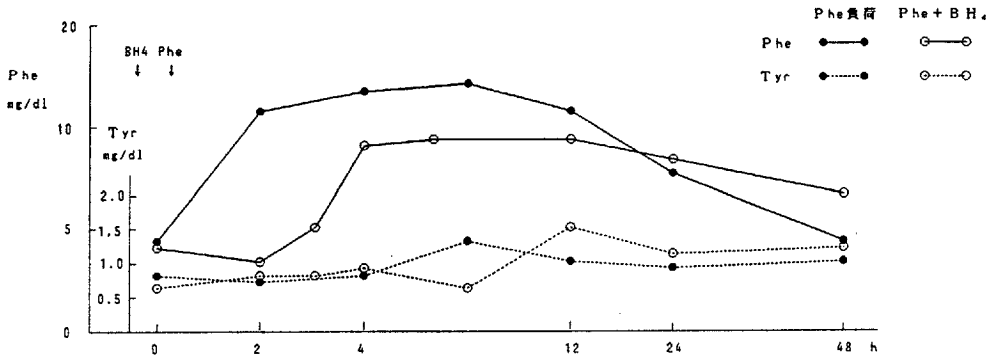


表3

CASE 2 プテリジン濃度

		Phe load 100mg/kg		BH ₄ 20mg/kg + Phe load			BH ₄ 4mg/kg/day
		0	4h	0	2	4	24h
Plasma	Bi (pmol/ml)	68.0	80.0	50.71	382	320	86.4
	Ne (")	13.4	9.5	17.8	29.5	58.2	47.4
	Ne/Bi	0.20	0.12	0.35	0.077	0.18	0.55
T B	(ng/ml)	22.2	30.4	15.1	102.8	77.1	22.7
	Oxidize (")	11.2	32.3	15.1	84.7	75.3	22.6
	Reduced (")	11.0	0	0	18.1	1.8	0.1
Urine	Bi (nmol/mmolCr)	62	3649	2931	16403	7355	2887
	Ne (")	862	751	2671	2741	2106	1182
	Ne/Bi	13.81	0.21	0.91	0.17	0.29	0.41
T B	(ng/ml)	9.4	514	481	1900	1460	
	Oxidize (")	49.8	483	478	1850	1370	
	Reduced (")	0	31	3	50	90	
CSF	Bi (pmol/ml)			25.9	21.2	34.6	
	Ne (")			6.3	0.94	11.0	
	Ne/Bi			0.24	0.044	0.32	
T B	(ng/ml)			8.6	12.1	13.5	
	Oxidize (")			7.0	9.0	10.8	
	Reduced (")			1.6	3.1	2.7	
DOPA (ng/ml)				6.1	8.8	4.8	
HVA (")				7.7	10.0	-	
5HIAA (")				1.0↓	1.0↓	-	
Serotonine (")				3.0↓	3.0↓	3.0↓	

T B : Total Bioplerin

Oxidize : BH₂ + BP

Reduced : BH₄ + q - BH₂

4) 酵素活性 (表4) : 患者は赤血球PTPS活性正常、DHP R活性は0.00nmol Cytochrome C/m/mgHbで完全欠損、父と妹がそれぞれ0.48、0.54nmol Cytochrome C/m/mgHb でヘテロ保因者と診断した。

5) 臨床経過 : ℓ -dopa 24mg/kg/日に5HTP 4.5mg/kg/日を用したが、ジストニアに変化なく、多動や感情の抑制がきかなくなり粗暴になったため、5HTPは中止し、 ℓ -dopa とBH₄ 2mg/kg/日の投与を開始した。ジストニアは軽減し、血中Phe値も2mg/dl に低下した。その後、 ℓ -dopa は変えず、BH₄ を4mg/kg/日に増量したが、ジストニアへの効果はあまり変わらなかった。現在、BH₄ 4mg

表4 CASE2 酵素活性

RBC PTPS (μ U/gHb)	12.52 (control 17.0)
RBC DHPR (nmol Cytochrome C/min/mgHb)	
Patient	0.00
Father	0.48
Brother	1.22
Sister	0.54
control	1.26

/kg/日と ℓ -dopa 24mg/kg/日が続けているが、時々不活発、不機嫌になったり、ジストニアが軽く出現することもある。しかし、日常生活に支障をきたすことは少なくなり、BH₄ 投与は有効と考えられる。

表5 わが国で発見されたBH₄欠乏症

患者	スクリーニング ¹	診断年齢	診断時Phe (mg/dl)	IQ (DQ)	治療開始年齢	
1. M 29Y	-	27Y	4.96	MR	27Y	
2. M 不明	-	不明	不明	IQ50	不明	同胞
3. F 13Y	-	2Y	不明	IQ70	2Y	同胞
4. M 13Y	-	6Y	5.4	IQ84	6Y	
5. M 11Y	+	1Y2M	食事療法中	IQ70	1Y2M	
6. M 10Y	+	7M	食事療法中	IQ82	7M	CASE 1
7. F 1Y4Mo	+	6M	16~20	MR	230d	上気道感染にて死亡(1Y4M)
8. M 8Y	+	11M	4.2	MR	1Y	
9. F 7Y	+	10M	食事療法中	IQ120	10M	
10. M 5Y	+	<1M	4.2	DQ87	1M	
11. M 33d	+	-	>20	-	-	33日目、消化器管穿孔で死亡
12. M 3Y	+	1M	19.9	DQ111	7W	
13. F 3Y	+	<1M	11.3	DQ87	<1M	
14. M 2Y	+	1M	46.95	DQ80	1M	
15. M 2Y	+	4M	7.52	DQ105	4M	

DHPR欠損症

1. M 10Y	-	-	-	MR	-	同胞 10才、肺炎にて死亡
2. M 22Y	-	15Y	5.1	MR	不明	同胞
3. M 20Y	-	10Y	食事療法中	MR	不明	同胞
4. M 11Y	-	11Y	4.25	MR	4Y	CASE 2
5. F 8Y	+	2.5Y	7.35	IQ70+ α	2.5Y	

1. スクリーニング検査の有無

2. neurotransmitter and \ or BH₄ replacement

まとめ

症例1、2ともBH₄投与により、血中Phe値の低下と、neurotransmitterの減量、臨床症状の改善をみ、一定の効果を得ることができた。BH₄投与時の血液、尿プテリジン濃度は、2名ともほぼ期待通りの良好な結果が得られた。一方、髄液のプテリジン濃度は、20mg/kgの大量投与でようやく上昇し、BH₄は脳血液関門を通過しにくいことが示唆された。しかし、BH₄投与後、症例1では、neurotransmitterの過剰を示唆する臨床所見が出現し、L-dopa、5HTPの減量が必要になった。このように髄液のヒオプテリン濃度からだけでは説明のつかない所見が得られ、今後の検討が必要である。

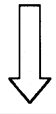
最後に、表5は我が国のBH₄欠乏症患者をまとめたもので、現在、DHBS欠損症は15名、DHPR欠損症は5名おり、うちスクリーニングで発見された患者はDHBS欠損症11名、DHDR欠損症1名である。BH₄治療を現在行っている患者は16名で、投与量は2~5mg/kg/日が最も多い。治療開始年齢とIQの関連をみると、1才を過ぎてからの症例はほとんどMRになっている。一方、生後10カ月以前に治療が開始された患者では、死亡例を除き、IQの低下が顕著なのは1名のみである。しかし、生後1カ月前後の最も早くから治療を開始した群では、IQは105が1名、80台が2名、67が1名とそれ以後治療を開始した群と比べ必ずしも良いわけではない。BH₄やneurotransmitterの至適投与量などの問題点は残っているが、胎児期のBH₄欠乏が影響している可能性もあり、今後の検討が必要である。

稿を終えるにあたり、プテリジン濃度及び赤血球の酵素活性を測定していただいた大阪市立大学一色玄教授並びに新宅治夫先生に深謝致します。

Summary

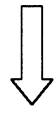
We reported the results of the effects of BH₄ administration in two patients with PTPS deficiency and DHPR deficiency.

- ① The pteridine levels in both blood and urine significantly increased after BH₄ administration.
- ② The pteridine level in CSF did not increase until a larger dose of BH₄ (20mg/kg) was administered, this suggest that BH₄ enter the blood-brain barrier very poorly.
- ③ BH₄ therapy (2mg/kg/day in Case1, 4mg/kg/day in Case2) resulted in lowering their serum phenylalanine to the normal range, the reduction in the neurotransmitters dose, an improvement of the dystonia, these results indicate that BH₄ therapy for BH₄ deficiency have some effects.



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



要約

PTPS 欠損症及び DHPR 欠損症の患者に BH4 治療を行い、以下の知見を得た。 BH4 負荷で血液、尿のプテリジン濃度は十分に増加した、 髄液のプテリジン濃度は BH420 mg/kgの大量投与でようやく増加し、BH4 は脳血液関門を通過しにくいことが示唆された、 BH4 治療 (case1.2 mg/kg/日、 case2.4mg/kg/日)にて血中 Phe 値の低下、 neurotransmitter の減量、ジストニアの改善をみ、BH4 治療は BH4 欠乏症に有効と考えられる。