

PTPS欠損症患者治療中のプテリジン、カテコールアミン、セロトニン代謝
(分担研究：マススクリーニング施行中に新しく派生した諸問題の検討)

長 谷 豊*

【要約】6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素 (PTPS) 欠損症患者の治療には、BH₄、神経伝達物質前駆物質 (L-DOPA、5-HTP) と脱炭酸阻害剤 (カルビドバ) の併用療法が必要である。BH₄ 投与は理にかなった治療法であるが、大量投与でも血液・脳関門通過は軽微であり、脳内に欠乏する神経伝達物質 (カテコールアミン、セロトニン) の生合成を正常化できない。しかし、併用でL-DOPA、5-HTP の効果を高める役割が考えられ、普通食下で血中Phe を正常域に維持可能であり、BH₄ 投与は是非必要である。BH₄ の投与は新生児期から乳児期には分1投与で十分な効果があるが、1才を過ぎた頃から分2または分3投与を考慮しておく必要がある。治療中の指標としては、やはり注意深い臨床症状のチェックとともに、できれば髄液中神経伝達物質代謝産物の測定が望ましい。

【見出し語】BH₄ 欠乏症、PTPS欠損症

【はじめに】PTPS (6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素) 欠損症の欠損酵素であるPTPSは、図1に示すようにBH₄ 生合成の主経路の酵素である。ゆえにPTPS欠損では、フェニルアラニン水酸化酵素、チロシン水酸化酵素、トリプトファン水酸化酵素の補酵素であるBH₄ 欠乏を呈し、ために高フェニルアラニン

(Phe) 血症のみならず、神経伝達物質 (カテコールアミン、セロトニン) 欠乏による進行性の中樞神経症状を起こすとされる。BH₄ の投与は理にかなった治療法と考えられ、PTPS欠損症患者にBH₄ 単独投与療法が行なわれたが、我々が以前に報告した症例をはじめとして中樞神経症状の出現をみた症例の報告が相次ぎ、

*大阪市立小児保健センター第一内科 (1st division of Pediatrics, Children's Medical Center of Osaka City)

神経伝達物質前駆物質 (L-DOPA, 5-HTP) の併用が必要であるとの考えに至っている。

しかし、早期より治療されたPTPS欠損症患者の長期予後はかならずしも良いとは言えない。これは推奨されている治療量があるものの、L-DOPA、5-HTP の投与量の個人差も大きく、臨床症状発現の有無を注意深く観察する以外、治療の適切な指標がないのも原因の一つではないかと考えられる。

そこで適切な治療を行なう目的で、PTPS欠損症患者の種々の治療下での尿、血液、髄液中のプテリジン分析、カテコールアミンやセロトニンの代謝産物測定を行ない、比較検討した結果を報告する。

【研究方法】症例は現在大阪市立小児保健センターで治療中の3例のPTPS欠損症のうちの1例で、生後2週よりBH₄単独療法 (20 mg/kg/day) を開始し、生後3カ月頃までは順調であったが、その後中枢神経症状が発現し、BH₄増量でも改善がみられずに神経伝達物質前駆物質 (L-DOPA, 5-HTP) を併用して症状の改善が見られた患児で、2才時の新版K式発達検査での発達指数は67である。

この患児のBH₄単独療法、神経伝達物質前駆物質 (L-DOPA, 5-HTP) 併用の種々の投与量での治療時に、尿、血液、髄液を採取し、プテリジン分析、カテコール

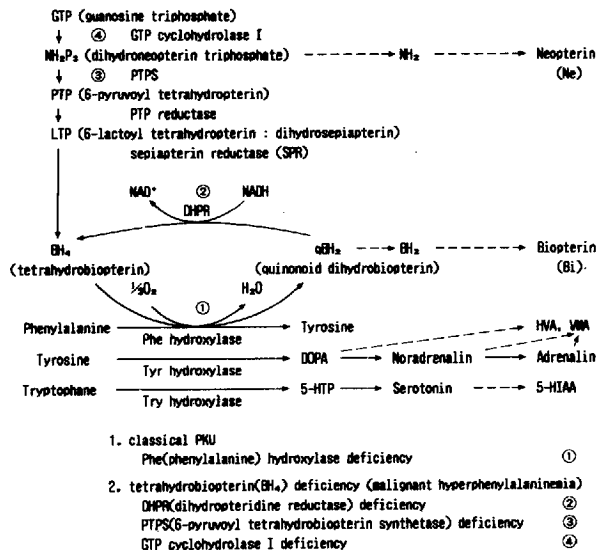


図1. BH₄ 生合成経路と関連酵素欠損症.

アミン・セロトニン代謝産物測定した。尿は、BH₄投与時間を起点に分割尿を採取 (採尿パック、導尿) したものを検体とした。BH₄ は分1投与 (午前10時) か分2投与、ネオドパストン (L-DOPA : Carbidopa 合剤 ; 10 : 1) と5-HTP は7時・15時・23時の分3投与を行なった。髄液はBH₄投与後4時間で採取した。

プテリジン分析 (ネオプテリン [Ne], ビオプテリン [TB], Ne/TB) は高速液体クロマトグラフィーを用い、Fukushima-Nixon の変法で行ない、カテコールアミン・セロトニン代謝産物 (HVA, VMA, 5-HIAAなど) 測定は㈱三菱油化ビーシーエルに依頼し、いずれも高速液体クロマトグラフィーを用いて測定された。

【結果】治療前の髄液中およびBH₄単独投与下での血清、髄液中プテリジン分析

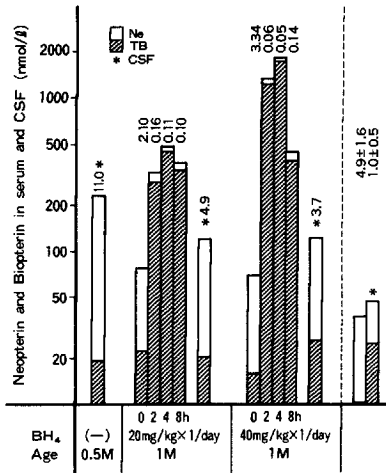


図2. BH₄ 単独療法時の髄液中プテリジン分析結果.

の結果を図2に示した。スケールは片対数表示で、*印を付けたのが髄液である。治療前の Ne 著明高値、TB 低値、Ne/TB 低値は PIPS 欠損症での特徴を呈していたが、TB は低値ながらも報告されている正常新生児の正常下限と判断もできる値であった。BH₄ 単独療法中の分析では、投与前は当然のことながら、TB は正常対照に比し著明高値で、BH₄ 投与後さらに上昇し、20 mg/kg/日投与時で前値の20~40倍、40mg/kg/日投与で20~110 倍と投与量と平行な増加をしていた。しかし投与後4時間で採取した髄液中での TB の増加は、BH₄ 大量投与にもかかわらず軽微で、投与量増量にともなう TB 増加

は認められなかった。Ne/TB は低値となるが、Ne 値の減少は血清、髄液ともに軽微で、正常範囲には低下していなかった。

図3はBH₄ 種々投与量単独投与および神経伝達物質前駆物質併用投与での、髄液中のカテコールアミン代謝産物である HVA、セロトニン代謝産物である5-HIAA の測定結果を示し、髄液中 Ne、TB との関係のみたものである。髄液中の TB については、BH₄ 10~40mg/kg/日の大量投与と3~6 mg/kg/日投与での差はあまりなかった。Neは、後者では減少が見られず、Ne/TB の低下も軽度であった。

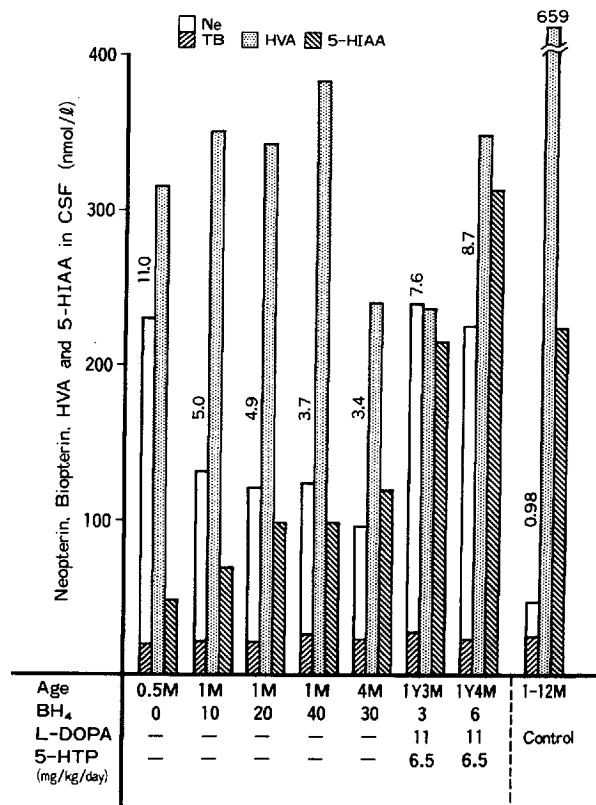


図3. 各種治療下での髄液中プテリジン、神経伝達物質代謝産物 (HVA, 5-HIAA) .

HVA、5-HIAAは治療前低値で、BH₄投与により軽度の増加がみられるものの、正常域には達していなかったが、L-DOPA 11mg/kg/日、5-HTP 6.5 mg/kg/日の併用投与により、5-HIAAは明らかな増加がみられ、正常域に達していた。

HVAと5-HIAAについて、治療前、BH₄単独投与とL-DOPA、5-HTP併用投与時の尿と髄液中の関係をみたのが、図4である。尿中HVAはBH₄単独投与では低値であり、L-DOPAの併用により正常範囲またはそれ以上に増加したが、それに伴うと期待される髄液中での増加がみられず正常以下のままであった。尿中5-HIAAは、BH₄単独投与で正常域に達し、5-HTP投与で著明に増加し異常ともいえる高値を呈して、髄液中では正常範囲を示すまで

上昇していた。併用療法において、L-DOPA、5-HTP投与量を変えずにBH₄投与量を3 mg/kg/日から6 mg/kg/日に増量すると、髄液中のHVA、5-HIAAはともに増加していた。

患児は1才過ぎより、それまでに血中Pheを正常に維持していたBH₄投与量で、投与前の血中Pheが高値を呈するようになった。この原因検索のため、BH₄投与後の血中Pheの時間的変化をみると、以前には1日1回投与で24時間またはそれ以上の間、血中Phe上昇抑制効果がみられていたのが、12時間で上昇傾向がみられた。投与後4分割採取(0-4h、4-8h、8-12h、12-24h)した尿のプテリジン分析でも、BH₄ 3mg/kg×1回/日投与では、尿中Ne/TBが夫々18.5、9.9、13.7、34.2と高値になっていたが、2回投与にすると4.8、3.0、4.6、3.5と低値安定した値を示し、血中Pheも正常に維持された。

【考察】PTPS欠損症の治療は欠損酵素から考え、欠乏しているBH₄の補充投与は理にかなった治療法ではあるが、BH₄は血液・脳関門を通過するものの量は非常に軽微であり、欠乏する神経伝達物質(カテコールアミン、セロトニン)の生合成を正常化させるには不十分な量であり、神経伝達物質前駆物質(L-DOPA、5-HTP)の十分量の投与が必要であることを、この結果は示していた。しかし、BH₄は血中Pheを普通食摂取下で正常

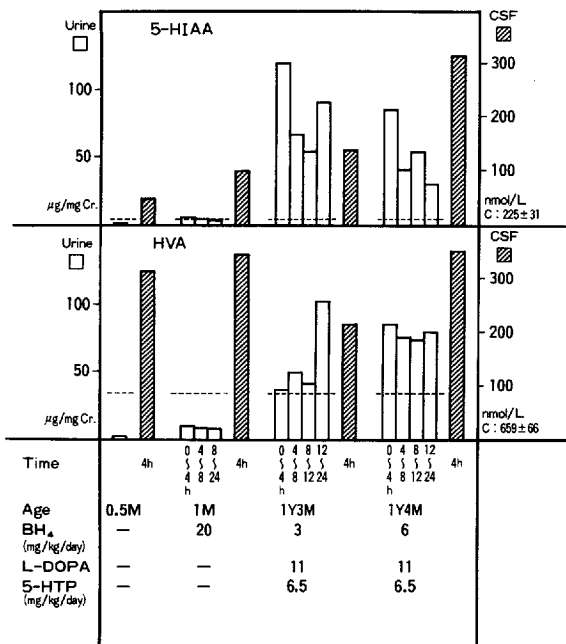


図4. 各種治療下での尿、髄液中、神経伝達物質代謝産物(HVA、5-HIAA)。

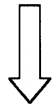
域に維持することが可能であり、さらにL-DOPA、5-HTPとの併用により相乗効果をもたらすことも、この結果から明らかで、BH₄投与は必要と考えられた。

BH₄は初期には分1投与でも十分な効果が得られるが、この例のように1才頃よりは分2さらには分3投与が必要となってくることは他の症例でも経験している。

また適切な治療を行なうための指標には、やはり髄液中のプロテリジン分析、神経伝達物質代謝産物の測定が必要であることを再認識させられる結果であった。

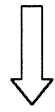
【文献】

- 1) Hase, Y., et al.: Early Treatment of Inborn Errors of Biopterin Metabolism. *Acta Paediatr Jpn* (1988); 30: 390-396.
- 2) 長谷 豊, 他: BH₄欠乏症の二次スクリーニングとDHBS障害症のBH₄補充療法. 厚生省心身障害研究「マススクリーニングに関する研究」(主任研究: 和田義郎) 昭和61年度研究報告書(1987); 85-87.
- 3) 長谷 豊, 新宅治夫: DHBS欠損症患者および家族の赤血球PTPS活性. 厚生省心身障害研究「マススクリーニングに関する研究」(主任研究: 和田義郎) 昭和62年度研究報告書(1988); 81-84.



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】6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)欠損症患者の治療には、BH₄、神経伝達物質前駆物質(L-DOPA, 5-HIP)と脱炭酸阻害剤(カルビドパ)の併用療法が必要である。BH₄投与は理にかなった治療法であるが、大量投与でも血液・脳関門通過は軽微であり、脳内に欠乏する神経伝達物質(カテコールアミン、セロトニン)の生合成を正常化できない。しかし、併用でL-DOPA、5-HIPの効果をも高める役割が考えられ、普通食下で血中Pheを正常域に維持可能であり、BH₄投与は是非必要である。BH₄の投与は新生児期から乳児期には分1投与で十分な効果があるが、1才を過ぎた頃から分2または分3投与を考慮しておく必要がある。治療中の指標としては、やはり注意深い臨床症状のチェックとともに、できれば髄液中神経伝達物質代謝産物の測定が望ましい。