

琉球大学学術リポジトリ

[原著]先天性代謝異常症の保因者診断と出生前診断：
自験例を中心として

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 外間, 登美子, 吉田, 栄子, 馬場, 泰光, 安村, 浩, 平山, 清武, 田中, 洋, Hokama, Tomiko, Yoshida, Eiko, Baba, Yasumitu, Yasumura, Hiroshi, Hirayama, Kiyotake, Tanaka, Hiroshi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016437

先天性代謝異常症の保因者診断と出生前診断

—自験例を中心として—

琉球大学保健学部附属病院小児科

外間登美子 吉田栄子 馬場泰光
安村 浩 平山清武

国立療養所南九州病院

田中 洋

はじめに

近年、先天性代謝異常症の酵素学的診断法が急速に進歩し数種の疾患が酵素学的に診断されるようになった。また酵素学的検査による保因者診断や羊水細胞を用いての出生前診断も開発されてきた。

保因者診断を行うことにより、保因者同志の結婚を避け発病を予防することができる。不幸にして保因者同志の結婚の場合でも早期治療の有効な疾患では早期発見が可能となる。治療法のない疾患では出生前診断を行うことができる。

生れた子供に遺伝性異常があったため、つぎの妊娠について不安を持つ親は多い。このような不安に対して小児科医は遺伝相談を求められる立場にある。琉大小児科では昭和49年以来先天異常外来を設け、遺伝相談を行ってきた。この中から先天性代謝異常症の保因者診断と出生前診断の症例について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1¹⁾ . ♂, 昭和52年1月3日生

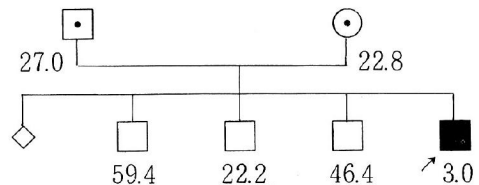
初診 昭和52年2月9日

下痢、嘔吐を主訴として生後1カ月に来院した。末梢血液と骨髄に泡沫細胞を認め、両側副腎の腫大石灰化を認めた。Mahadevan²⁾らの方法により測定した白血球 acid-esterase 活性は低下しており Wolman's disease と診断された。入院後、脾腫、黄疸、腹水なども出現し生後3カ月で死亡した。死後2時間で得た肝、脾臓の acid-esterase 活性は低下し、脂質分析ではトリグリ

セライド、コレステロールが増加していた。

保因者診断

両親は血族結婚でなく、両親、兄3人は健康である。Wolman's disease は常染色体性劣性遺伝を示すから両親は保因者であると考えられる。兄3人もみかけ上は正常であり、保因者であるか否かの鑑別は臨床観察では不可能である。保因者診断のため両親と同胞の白血球 acid-esterase 活性を測定した。図1に示す如く患児では著明に低下し、両親は正常者と患者の中間の値を示しており保因者であることが確認された。同胞3人の値を Patrick³⁾の年令別正常値で判定すると正常範囲にあった。同胞の保因者診断について我々も年令別正常値を求めて検討したい。



■ wolman's disease
□ ● carrier

Fig.1. Acid esterase activity of leucocytes
Values expressed as n moles of P-nitrophenyl palmitate cleaved / min / mg of protein control 84.6

症例2. ♀, 昭和49年8月17日生

初診 昭和50年6月6日

発達遅延を主訴に生後9カ月に来院した。初笑、頸定は3カ月であった。4カ月より音に対して興奮し易くなった。9カ月になっても言うことができないために小児科を受診した。来院時、顔貌は無欲状であり、モロー反射が残っていた。眼底に cherry red spot を認め Tay-Sachs 病が疑われた。hexosaminidase 活性測定は鳥取大学脳神経小児科へ依頼した。皮膚線維芽細胞の hexosaminidase 全活性に対する A 分画の比率を図2に示した。患児の hexosaminidase 全活性値は低下していなかったが A 分画の比率は低く酵素学的にも Tay-Sachs 病と診断された。患児は11カ月より痙攣発作がみられるようになり、1才には頸定も不安定となった。3才5カ月に肺炎を併発して死亡した。

保因者診断

両親は血族結婚でなく、患児は第I子である。Tay-Sachs 病は常染色体性劣性遺伝を示すから、両親は保因者と考えられる。皮膚線維芽細胞の hexosaminidase-A 活性についてみると父親は患児と正常者の中間の値を示しており保因者であることが確認された。しかし母親は皮膚組織の培養が成功せず、保因者の確認ができなかった。

出生前診断

第II子

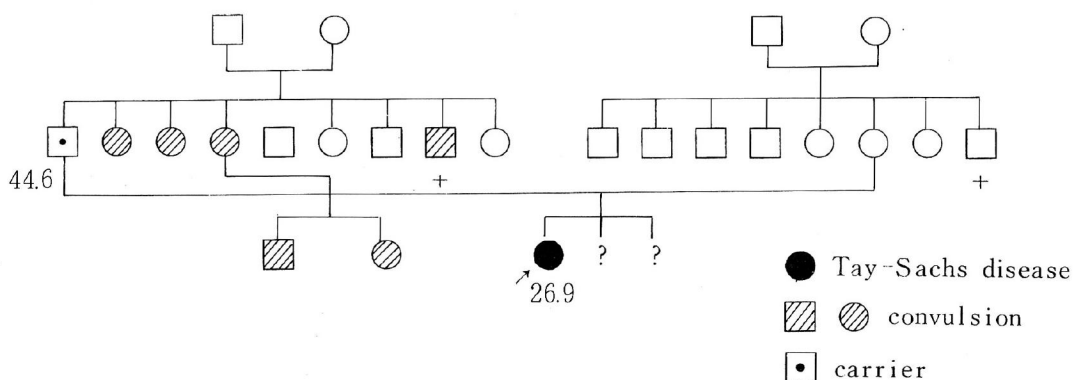


Fig. 2. Activity of hexosaminidase-A in fibroblast (%)
control 636. %

第II子が Tay-Sachs 病と判明後、母親から次子の妊娠が告げられた。II子が Tay-Sachs 病である確立は25%, 保因者である確立は50% 正常である確立は25%であることを説明した。すでに妊娠7カ月であったが、家族の希望により出生前診断のために羊水穿刺を行った。しかし羊水細胞の培養が成功せず、結果を得られないままに出生した。II子は現在1才8カ月であるが、異常所見は無く発達も正常である。

第III子

II子誕生後6カ月で再び妊娠したため、II子と同様な考えの下に妊娠5カ月に羊水穿刺を行った。培養羊水細胞の hexosaminidase-A 活性測定の結果、正常とわかり妊娠を継続し満期で正常児を出産した。現在3カ月であるが、初笑2カ月、頸定3カ月と発達は正常である。

症例3. ♂, 昭和46年12月30日生

初診 昭和50年2月28日

下口唇の自己咬傷を主訴に口腔外科を受診し、知能障害、痙攣もみられたため3才に小児科へ紹介された。自己咬傷、知能障害、脳性麻痺症状があり、血中尿酸値が高く Lesch-Nyhan 症候群と診断された。Rubin 法による濾紙血斑の赤血球 HGPRT (hypoxanthin-guanine phosphorybosyl transferase) 活性の測定を東邦大学小児科へ依頼した。結果を図3に示す。患児では著明な低値を示し酵素学的にも Lesch-Nyhan 症候群と診断した。

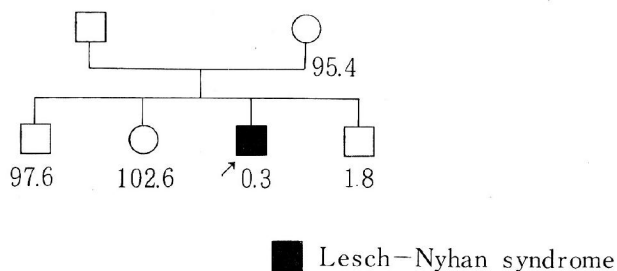


Fig. 3. HGPRT activity in erythrocyte.

Values expressed as $m\mu$ mole/mg Hb/hr
control 90-115

保因者診断

両親は血族結婚でなく、同胞には兄、姉、弟がある。兄に脳性麻痺症状がみられるというが赤血球 HGPRT 活性は正常範囲であった。弟の HGPRT 活性は低下しており今後十分に注意して経過観察を行う必要がある。Lesch-Nyhan 症候群は性染色体性劣性遺伝を示すから母親は保因者であると考えられる。Lesch-Nyhan 症候群では正常細胞と欠損細胞が混在するため赤血球 HGPRT 活性は総値として正常値を示すことが知られている。患児の母親も HGPRT 活性は正常範囲にあり酵素学的に保因者であると確認することはできなかった。

考 按

保因者とは病状を示さないが病的な遺伝子をもってそれを子供に伝える能力のある個体という。このような保因者を発見する方法は簡単なものから難しい技術を要するものまでいろいろある。先天性代謝異常症は遺伝子の異常による酵素欠損によってひきおこされることが多い。したがって現在の診断法では酵素欠損を証明することが最も確実である。検体は血球や皮膚線維芽細胞のように容易に採取でき、多種類の酵素を含んでいるものが用いられる。大部分の先天性代謝異常症は劣性遺伝を示し、保因者では欠損酵素活性値が正常者と患者の中間の値を示す疾患が多数知られている。Wolman's disease について、1970年 Young ら³⁾ は白血球 acid-esterase 活性

を測定することにより保因者診断が可能であると報告している。症例1の両親について我々も白血球 acid-esterase 活性が低下していることを確認した。Tay-Sachs 病では、1970年 O'Brien ら⁴⁾ が患児の両親の血清 Hexosaminidase-A 活性を測定し、患者と正常者の中間の値を示したと報告し、保因者診断が可能であることを明らかにした。さらに1971年、Okada ら⁵⁾ によって培養皮膚線維芽細胞によって本症の診断ができるようになった。本邦では1971年に隅ら⁶⁾ が血清、白血球を用いて保因者診断を行っており、1975年湯浅ら⁷⁾ の報告した Tay-Sachs 病の1例では白血球と皮膚線維芽細胞を用いて母親の保因者診断を行っている。我々も症例2の父親について皮膚線維芽細胞を用いて保因者であることを確認したが、母親では培養が成功せず結果を得られなかった。Lesch-Nyhan 症候群は1967年 Seegmieller ら⁸⁾ によって患児の赤血球および皮膚線維芽細胞の HGPRT 活性が欠損していることが証明された。しかし保因者検索は困難であり、種々の検索法が検討されているがまだ確立されていない。

一方、出生前診断は胎児について直接に異常の有無を検索するものである。1968年、Nadler⁹⁾ は培養羊水細胞を用いてガラクトース血症の診断をした症例を報告している。それ以来、欠損酵素が羊水細胞で活性を示す数種の先天性代謝異常症では、羊水中に脱落浮遊している胎児由来の羊水細胞を培養し酵素活性を測定することにより、生

まれてくる子供の異常について診断できるようになった。現在、28種の先天性代謝異常症で出生前診断が可能とされており、すでに15疾患で出生前診断の報告がなされている。¹⁰⁾ 本邦でも Tay-Sachs 病や Gaucher 病などの数例の報告がみられる。^{10) 11)}

先天性代謝異常症の保因者診断、出生前診断に必要な酵素学的検査は特殊な設備と技術を要し、ひとつの病院、大学でこれらの検査を全部実施することは不可能である。そこで日本人類遺伝学会では昭和47年から全国的な遺伝相談ネットワークを編成し、遺伝性疾患の情報や検査を交換できるようにしつつある。我々も症例2, 3については他大学へ依頼し検査をしていただいた。

先天性代謝異常症における保因者診断の意義は遺伝相談の資料としてだけでなく、病因の解明や遺伝学的解析にも有用である。保因者診断を行い保因者同志の結婚を避けるように指導すれば患児の発生を防ぐことができる。また両親が保因者であると確認されれば生れてくる子供について、早期発見、早期治療が行なえる。治療法のない疾患

では出生前診断を行い、異常な子供の出生を未然に防ぐこともできる。しかし出生前診断という新しい技術を実際に行うには、重篤な臨床症状を呈し治療法のない疾患が対象とされているが、その適応について十分に検討されなければならない。

症例1, 2, 3はいずれもまれな疾患であり、多彩な臨床症状を呈し予後不良である。症例1, 2はすでに死亡しており、家族には遺伝相談が大きな問題として残されている。症例1の両親は保因者であることを確認しており、次子の再発危険率を25%と説明した。母親年令が高く、すでに健康児を3人得ており、家族から第V子を希望する声はきかれなかった。症例2では母親と第II子の酵素学的検査が成功していないが第III子は正常であった。さらに第IV子を希望するなら再発危険率が高いことを説明しなければならぬ。すでに健康児を2人得ているのであるからつぎの妊娠を避けるような指導も必要であろう。しかし家族が離島に住んでいるため、その後外来を受診しておらず、地区の保健婦に follow-up を依頼しなければならなかった。症例3は保因者診断法がまだ

Table 1. Detection of carriers and antenatal detection

subjects	purposes	enzymatic assays	Results
case 1 father	detection of carriers of Wolman's disease	acid-esterase (leucocyte)	carrier
mother	"	"	"
case 2 father	detection of carriers of Tay-Sachs disease	Hexosaminidase-A (cultured skin fibroblasts)	carrier
mother	"	"	not succeeded
brother	antenatal detection of Tay-Sachs disease	(amniotic fluid cells)	"
sister	"	"	normal
case 3 mother	detection of carriers of Lesch-Nyhan syndrome	HGPRT (erythrocyte)	carrier?

確立されておらず、母親の保因者確認はできなかったが、弟の HGPRT 活性が低く、とくに今後 follow-up が必要な症例である。

先天性代謝異常症だけでなく、小児科外来で行なっている遺伝相談は1回で中断してしまうことも多く、その後の follow-up が困難である。そこで問題のある家庭を訪問し、助言を与えることのできるパラメディカルスタッフの協力がどうしても必要になってくる。昨年11月、沖縄県は保健婦を対象にパラメディカルスタッフのための遺伝相談セミナーを行い52人の修了生を送り出した。今後はこれらパラメディカルスタッフの方々の協力を求めながら小児科外来における遺伝相談をすすめていきたい。

結 び

以上、表1に示す如く Wolman's disease, Tay-Sachs 病, Lcsch-Nyhan 症候群の保因者診断と出生前診断の自験例について報告し、若干の文献的考察を加えた。また小児科外来で行う遺伝相談の限界について触れ、パラメディカルスタッフの関与が必要なことを強調した。

謝 辞

酵素活性を測定していただいた中田福市、前平房子（琉大生化学）、竹下研三（鳥取大学）青木継稔（東邦大学）の諸先生に深謝します。

参 考 文 献

1) 外間登美子, 吉田栄子, 田中洋, 平山清武, 前平房子, 中田福市: Wolman's disease. 小児

科 19, 別表, 1978.

- (2) Mahadevan, S., Tappel, A. L.: Hydrolysis of higher fatty acid esterase of p-nitrophenol by rat liver and kidney lysosomes. Arch. Biochem. Biophys. 126, 945-953, 1968.
- (3) Young, P. E., Patrick, A.D.: Deficiency of acid esterase activity in Wolman's disease. Arch. Dis. Child. 45, 664-668, 1970.
- (4) O'Brien, J.S., Okada, S., Chen, A., Fillerup, D.L.: Tay-Sachs disease. New. Eng. J. Med. 283, 15-20, 1970.
- (5) Okada, S., Veath, M.L., Leroy, J., O'Brien, J.S.: Ganglioside GM storage disease. J. Human Genetics 23, 55-61, 1971.
- (6) 隅清臣, 藪内百治: Tay-Sachs 病の酵素学的診断, 日児誌 75, 870-875, 1971.
- (7) 湯浅洗, 花井敏男, 吉井薫, 高嶋幸男, 黒川徹, 福間道雄, 高木良三郎: Tay-Sachs 病の1例. 小児科診療 38, 311-316, 1975.
- (8) Seegmiller, J.E., Rosenbloom, F.M., Kelley, W.N.: Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. Science 155, 1682-1684, 1967.
- (9) Nadler, H. L.: Antenatal detection of hereditary disorders. Pediat. 42, 912-918, 1968.
- (10) 多田啓也, 大村清, 樋上忍: 遺伝性代謝疾患の出生前診断, 代謝 15, 933-942, 1978.
- (11) 北川照男: 羊水による胎児情報, 新生児誌 9, 249-260, 1973.

Abstract

**Detection of carriers of hereditary
metabolic disorders and their antenatal
detection - report of 3 cases -**

TOMIKO HOKAMA, EIKO YOSHIDA, YASUMITU BABA,
HIROSHI YASUMURA, KIYOTAKE HIRAYAMA

Department of pediatrics, College of Health Sciences, University of the Ryukyus

HIROSHI TANAKA

Minami-Kyushu-Byoin National Sanatorium

An application of the enzymatic assay is suggested in the detection of hereditary metabolic disorders such as Wolman's disease and Tay-Sachs disease. The parents of the patient with Wolman's disease had intermediate level of acid-esterase activity of leucocytes between the level of affected children and that of normal adult subjects. The activities of hexosaeminidase-A of fibroblasts delivered from the father of the patient with Tay-Sachs disease showed intermediate level, but culture of fibroblast from mother was not successful. The activities of HGPRT of the mother of the patient with Lesch-Nyhan syndrome was normal.

Amniocentesis was carried out on the mother of the patient with Tay-Sachs disease at the second and third pregnancy for antenatal detection. Although the culture of amniotic fluid cells was not successful at the second pregnancy, the activities of hexosaminidase-A of cultured amniotic fluid at the third pregnancy was within normal range.

In this paper, several problems of genetic counseling in our clinic were discussed using these methods for detection of carriers and antenatal detection of hereditary metabolic disorders. It was emphasized that necessity of assistance of paramedical staffs for following up the each case.