

## 尿 VMA/HVA

	前	後
KN	0.122	0.178
HM	0.189	0.147
JT-1	0.24	0.18~0.32
JT-2	0.29	0.04~0.23
HT	0	0~0.14
AG	—	0
FO	0.07	0.05
SH	—	0.1~0.292
KM	0.065	0.125

- 尿VMA/HVA比はDBH活性の指標となる（メンケス病では0.25以下）。ジスルフィラム治療開始前後で明らかな上昇はみられなかった。

## 腰椎骨密度

	前	後
KN	0.541	0.498
HM	0.245	0.269
JT	0.317	0.319
HT	0.269	0.262
AG	0.240	—
FO	0.340	0.361
SH	0.374	0.380
KM	0.704	0.740

- ジスルフィラム投与前後で明らかな変化はみられなかった。

## まとめ

- ジスルフィラム投与後、よく笑う、表情が豊かになった、意思表示が増えた、食事時間が短縮した、など、神経症状の改善とも考えられる変化を示した例があった。
- 血清銅およびセルロプラスミン値が上昇傾向を示した例もあったが、全体的には明らかな変化はみられなかった。
- 分泌銅酵素のひとつであるDBH活性の指標となる血中NAD/DA・AD/DAあるいは尿中VMA/HVA比には変化がなかった。
- 1例でジスルフィラム服薬中に低血糖がみられ、因果関係は不明ながら中止した例があった。その他、副作用と思われる症状および検査値異常はみられなかった。

## 結語

- ジスルフィラムはMenkes病およびOccipital horn症候群に有効である可能性があり、引きつづき効果・安全性について検討してゆく。

# 早期新生児期の 尿HVA/VMA比の基準値の検討

八木麻理子

## Menkes病

✓ *ATP7A*遺伝子にコードされた銅輸送蛋白異常のため銅欠乏となり、銅酵素活性低下をきたす、先天性銅代謝異常症。

- 中枢神経障害
- 皮膚色素低下
- 毛髪異常(褐色、縮れ)
- 結合織異常(皮膚過伸展、骨粗しょう症、膀胱憩室、血管脆弱)

✓ 新生児期は軽微な症状。

生後2~3か月頃から、症状がより顕在化し、重篤な中枢神経障害を来す。

✓ 治療      ヒスチジン銅 皮下注射

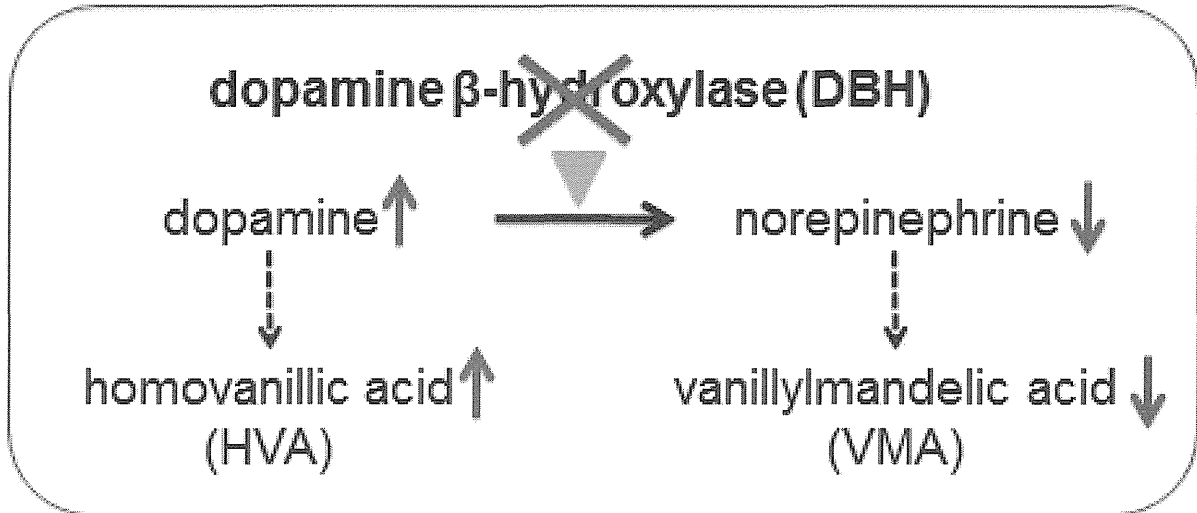
★生後2か月以内の開始

⇒ 中枢神経障害の予防・軽症化

**早期診断が重要**

# Menkes病

✓ ATP7A遺伝子にコードされた銅輸送蛋白異常のため銅欠乏となり、銅酵素活性低下をきたす、先天性銅代謝異常症。



**尿HVA/VMA比 上昇 (cut off > 4.0)**

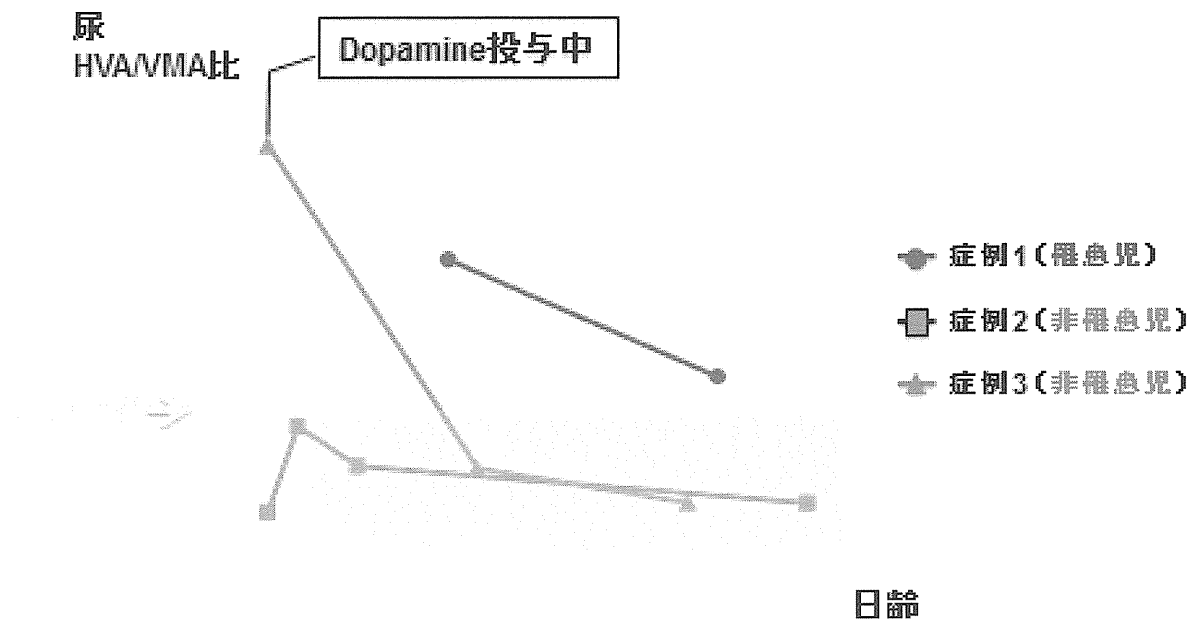
(Matsuo et al. J Inherit Metab Dis 2005)

Menkes病家系の新生児3例(罹患児1例、非罹患児2例)について、新生児期の尿HVA/VMA比を検討した。

## < 3例の臨床所見 >

症例	左胎週数(週)	出生体重(g)	SGA	毛髪		家族歴	罹患・非罹患
				褐色	縮れ		
1	36	2536	(-)	(+)	軽度あり	叔父 Menkes病	罹患
2	37	2946	(-)	(+)	なし	兄 Menkes病	非罹患
3	33	1796	(-)	(+)	なし	兄 Menkes病	非罹患

# 尿HVA/VMA比の推移



## 【目的】

早期新生児期の尿HVA/VMA比の基準値について検討する。

## 【方法】

### (対象)

在胎32～41週で出生し、日齢1～7に採尿できた児、112例。

### (検査法)

尿HVA、VMA値: HPLC法にて測定

## 対象の臨床像

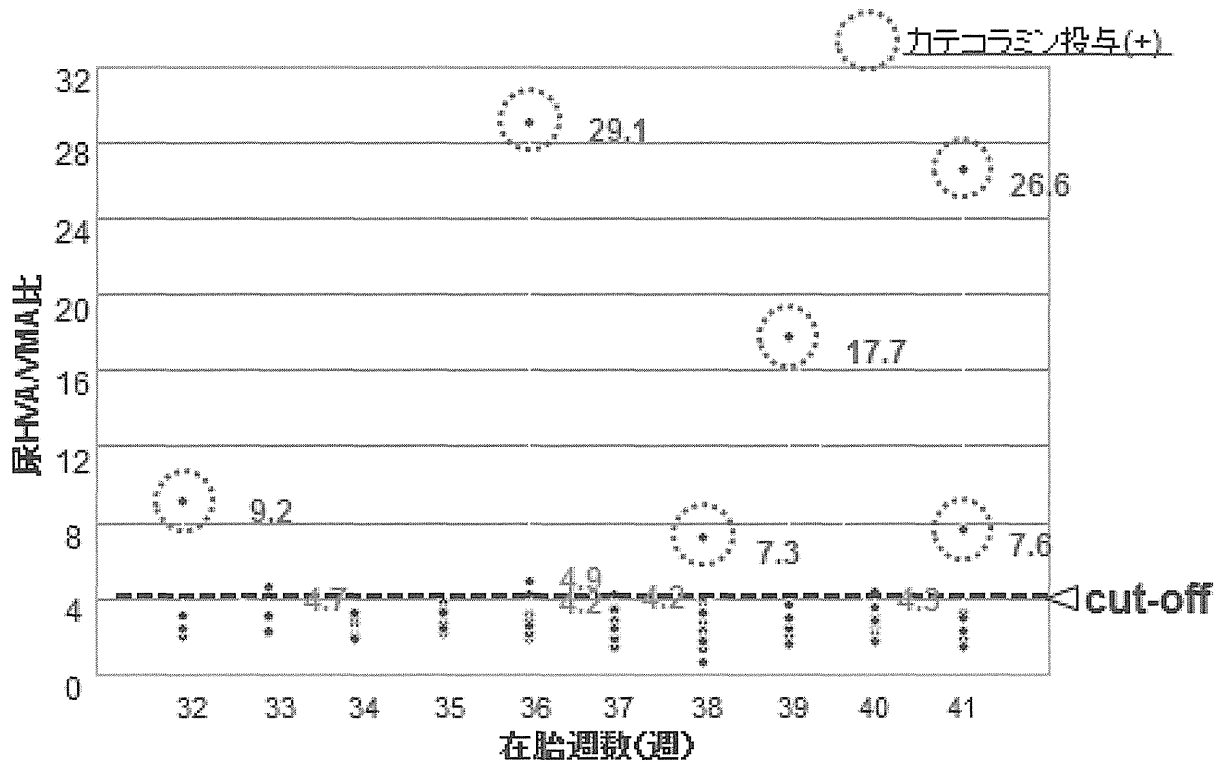
項目	(n=112)
在胎週数(週)	37.2 ± 2.4
出生体重(g)	2636 ± 527
性別(男/女)	74/38
黄疸の有無*(無/有)	76/36
人工換気**(無/有)	20/92
カテコラミン投与**(無/有)	105/7
哺乳開始の有無**(無/有)	10/102

\* : 尿採取日あるいは採取日までに実施

\*\* : 尿採取日に実施

# 【結果1】

～尿HVA/VMA比の分布～



# 【結果2】

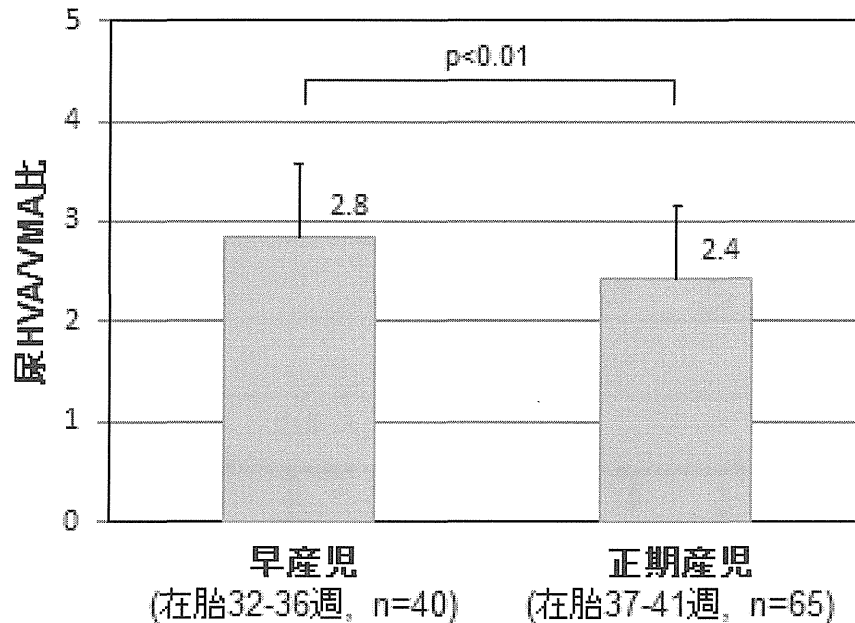
～カテコラミン投与の有無による、HVA,VMA,HVA/VMA比の比較～

	カテコラミン 投与無 (n=105)	カテコラミン 投与有 (n=7)	p
HVA ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine)	$17.4 \pm 4.7$	$163.3 \pm 109.3$	$<0.05$
VMA ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine)	$6.9 \pm 1.7$	$13.1 \pm 7.0$	n.s.
尿HVA/VMA比	$2.6 \pm 0.8$	$14.3 \pm 10.4$	$<0.05$

## 【結果3】

～正期産児と早産児との比較～

(カテコラミン投与無:105例)



## 【考察1】

✓ 6か月児、21,554例のHVA、VMA、尿HVA/VMA比の報告

HVA	10.44 ± 2.40 μg /mg creatinine
VMA	19.45 ± 3.60 μg /mg creatinine
尿HVA/VMA比	1.9 ± 0.40

[Matsuo M, et al. *J Inherit Metab Dis* 2005]

✓ 生後3週の子、3,718例の尿HVA/VMA比の報告

尿HVA/VMA比	1.84 ± 0.64
-----------	-------------

[Tuchman M, et al. *Pediatrics* 1990]

⇒⇒⇒

今回の検討で得られた、日齢1～7の子、112例の尿HVA/VMA比も類似した結果である。



## 【考察2】

- ✓ カテコラミン投与有7例中6例で、尿HVA/VMA比は著明高値。
- ✓ HVA値が有意な高値だが、VMA値には差はない。
- ✓ 前駆物質の増加が、尿HVA/VMA比高値を誘導。

⇒⇒⇒

カテコラミン非投与時の尿HVA/VMA値で評価する必要がある。

## 【結語】

- 早期新生児期における、尿HVA/VMA比について検討した。
- カテコラミン非投与例(n=105)における尿HVA/VMA比 =  $2.6 \pm 0.8$ であり、cut off:4を超えたのは5例(4.8%)であった。
- 尿HVA/VMA比は、早期新生児期においても、Menkes病スクリーニングのために利用できる可能性が高い。

microPETを用いたメンケス病モデルマウスにおける 銅

## キレート剤の効果に関する研究

～ジスルフィラムは腎臓における銅蓄積を減少させる～

野村志保<sup>1)</sup> 野崎聡<sup>2)</sup> 武田泰輔<sup>1)</sup> 二宮英一<sup>1)</sup> 濱崎考史<sup>1)</sup> 工藤聡志<sup>1)</sup>  
藤岡弘季<sup>1)</sup> 林中恵美<sup>2)</sup> 和田康弘<sup>2)</sup> 廣木伴子<sup>3)</sup> 藤澤千恵<sup>3)</sup> 渡辺恭良<sup>2)</sup>  
児玉浩子<sup>3)</sup> 新宅治夫<sup>1)</sup>

1) 大阪市立大学医学部小児科

2) 理化学研究所分子イメージング科学研究センター(CMIS)

3) 帝京大学医学部小児科

## 背景 その1

- ✓ メンケス病は銅輸送蛋白であるATP7A遺伝子の異常により生じる先天性銅代謝異常症である。
- ✓ 銅は多くの酵素蛋白と結合し、細胞の代謝機能に関係するため、全身の症状を呈する。中枢神経障害、血管脆弱性、毛髪異常(kinky hair)、色白、低体温、骨変化、易感染性などを示す。

## 背景 その2

- ✓ ヒスチジン銅の皮下注射は、メンケス病の標準的治療であるが、その効果は限られている。
- ✓ 近年、我々のグループは、銅と脂溶性銅キレート剤ジスルフィラムの併用投与が、メンケス病における中枢神経障害の改善に効果があることを提唱している。

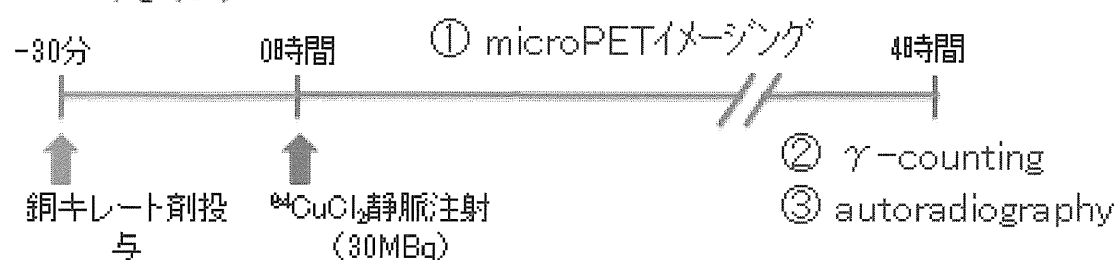
## 背景 その3

- ✓ 長期にわたる銅注射は、メンケス病患者の腎臓に銅を蓄積させ腎機能障害を来す可能性がある。
- ✓ メンケス病患者の腎臓において、ジスルフィラム等の銅キレート剤の使用の有無により、注射された銅がどのように分布していくのかは明らかになっていない。

## 研究目的

microPETを用いて、腎臓における銅分布に関し、2種類の銅キレート剤が与える効果について調べた。

## 方法



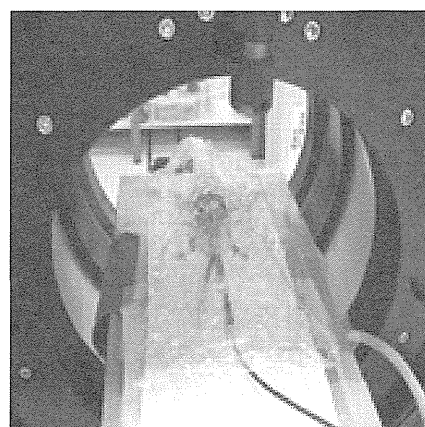
### 動物:

正常マウス(C3H/Heマウス)4-5週令オス  
MD\*モデルマウス(マクラマウス)4-8週オス

麻酔: 吸入麻酔(インフルラン・笑気)

### 銅キレート剤:

(脂溶性) ジスルフィラム 腹腔内注射  
(水溶性) D-ペニシラミン 皮下注射

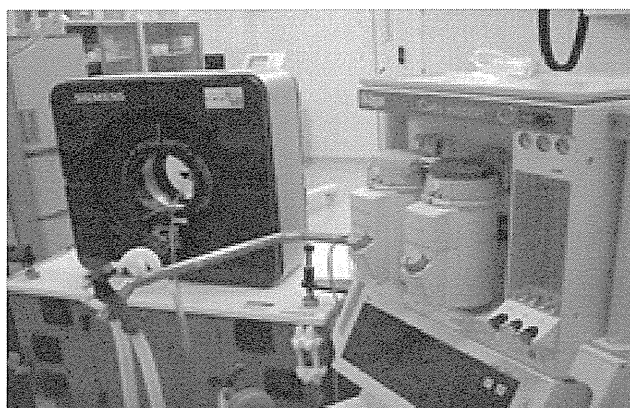


MD\*: メンケス病

## microPET

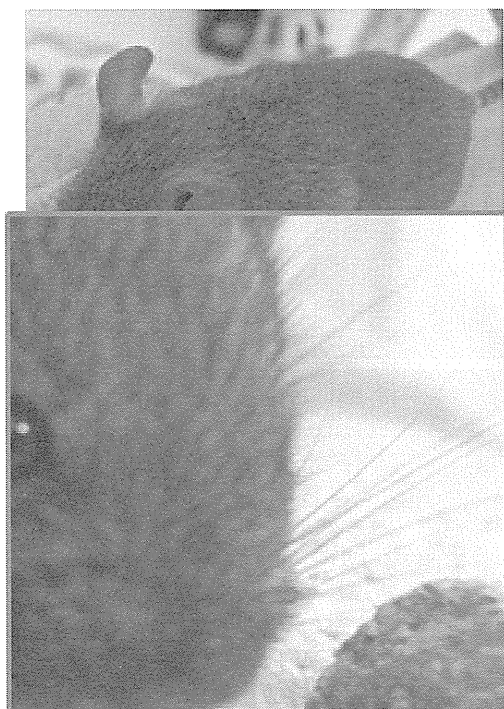
microPET Focus220  
(Siemens, USA)

分解能 1.4mm



- ✓ 近年、画像解像度やトレーサー作成技術の向上により、microPET（小動物用PET）を用いた分子イメージング研究が発展している。
- ✓ microPETにより、非侵襲的に、空間的・時間的な生体内の分子動態を、定量的に繰り返し測定できる。

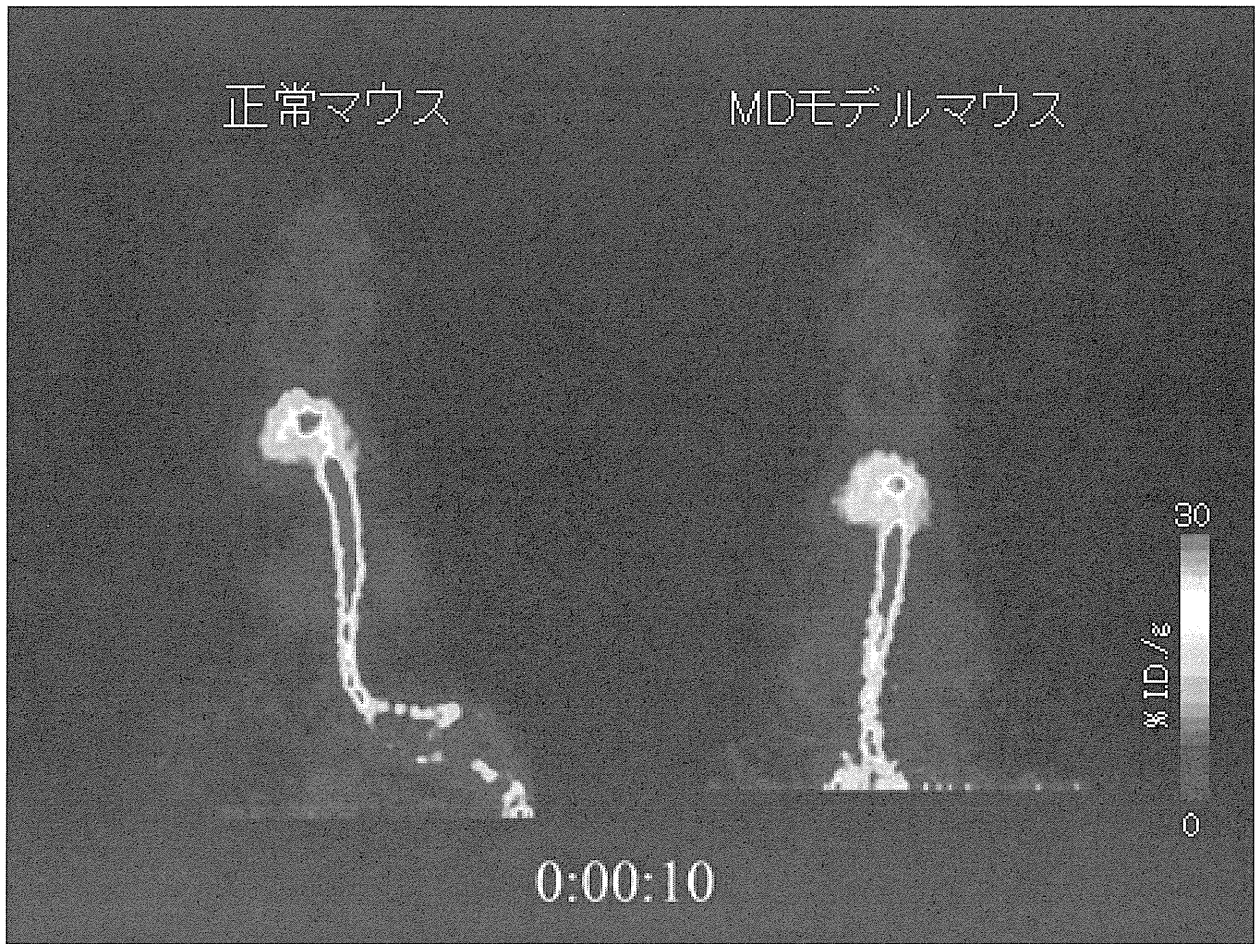
正常マウス  
(C3H/Heマウス)



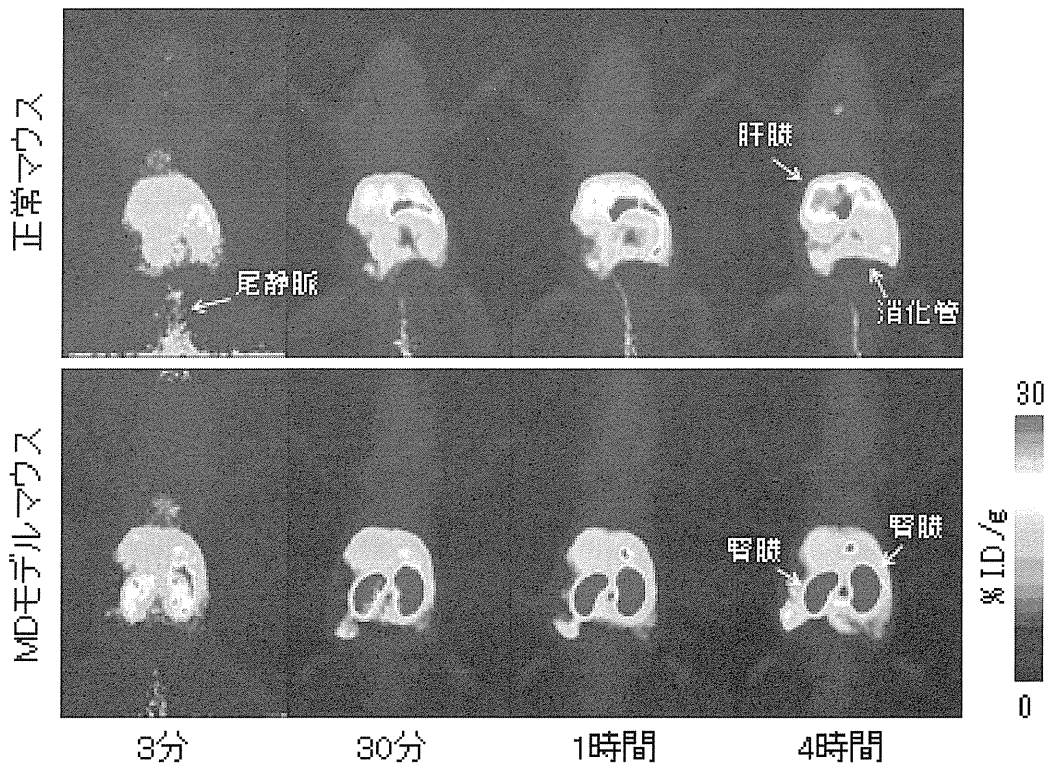
MDモデルマウス  
(マクラマウス)



白い毛皮で、ヒゲが捻じれている。

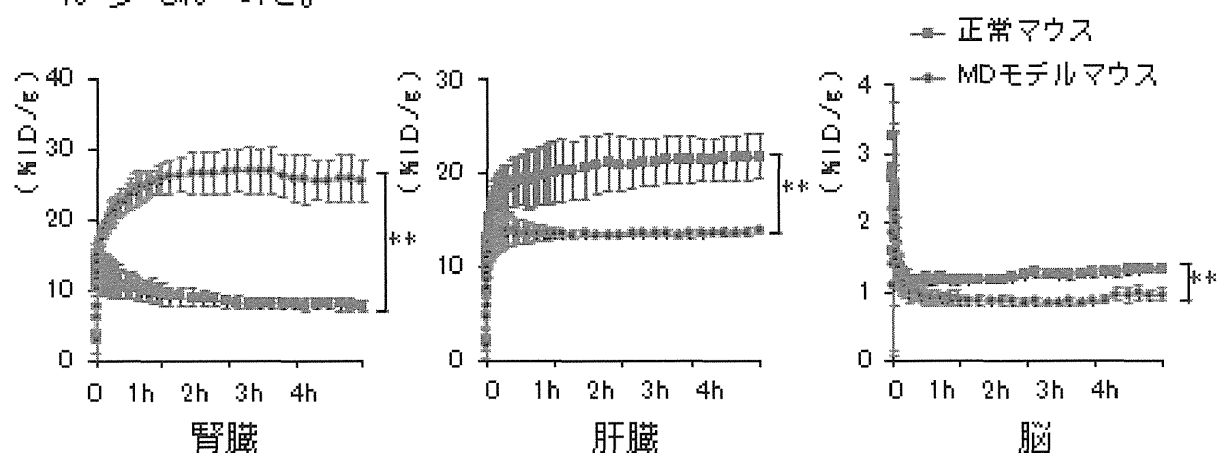


MDモデルマウスの腎臓において、顕著な銅集積を認めた。



MDモデルマウスの腎臓では、正常マウスと比べて、銅集積が約4倍に増加した。

MDモデルマウスの肝臓および脳では、正常マウスより銅集積が少なかった。

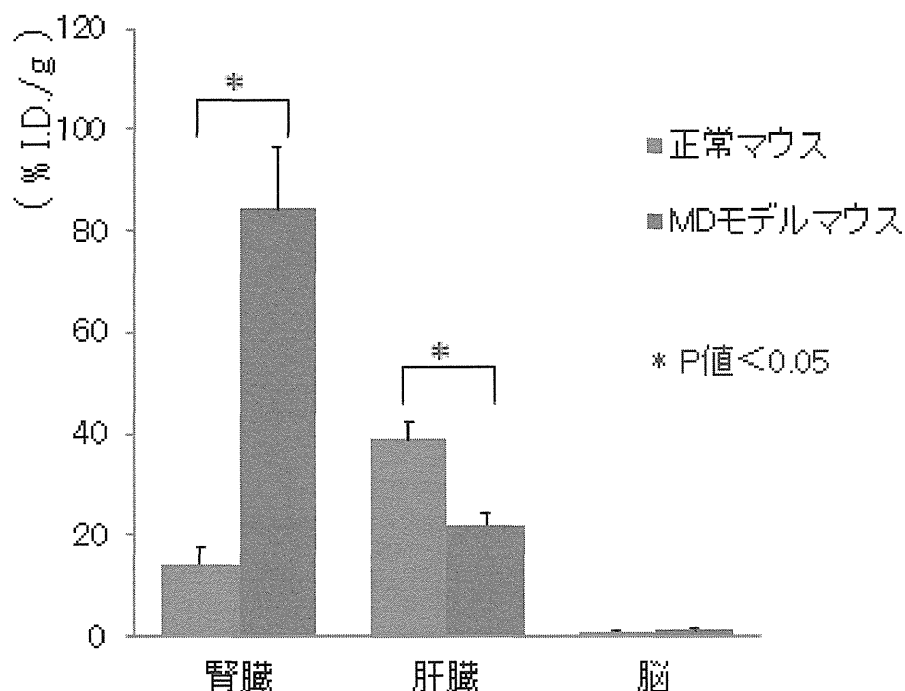


Time-Activity-Curve

\*\* P値 < 0.01

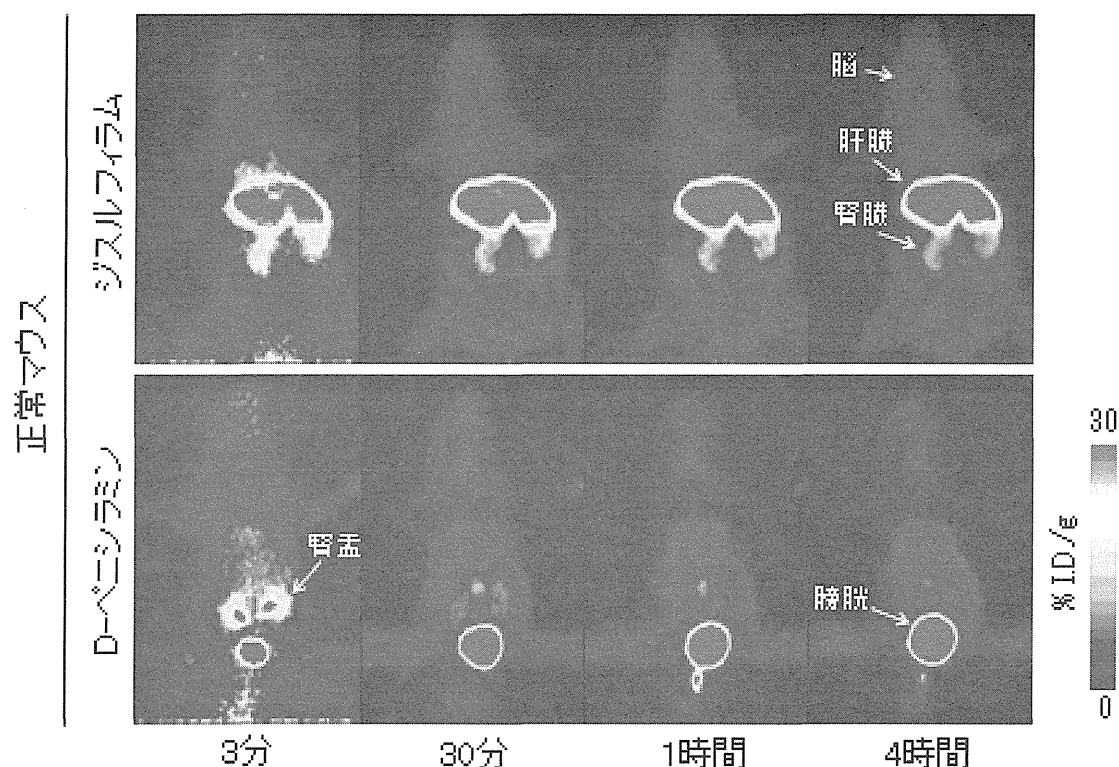
銅投与4時間後の  $\gamma$ -counting解析

⇒MDモデルマウスの腎臓で顕著な銅集積を認めた。



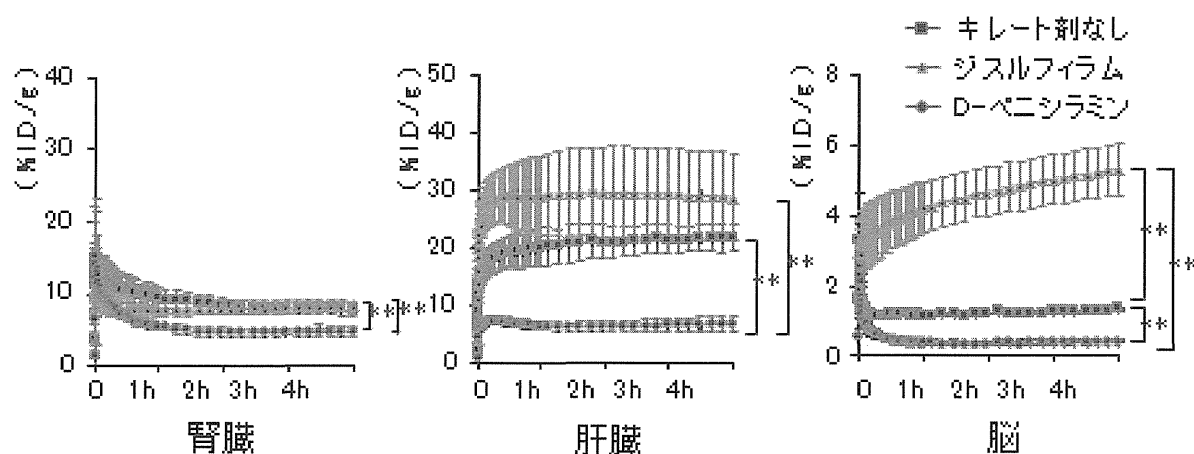
\* P値 < 0.05

ジスルフィラムは、肝臓および脳への銅集積を増加させた。  
 D-ペニシラミンは、尿中への銅排泄を促進した。



正常マウスにおいて

- ①ジスルフィラムは脳への銅集積を増加させた。
- ②D-ペニシラミンは各臓器での銅集積を減少させた。

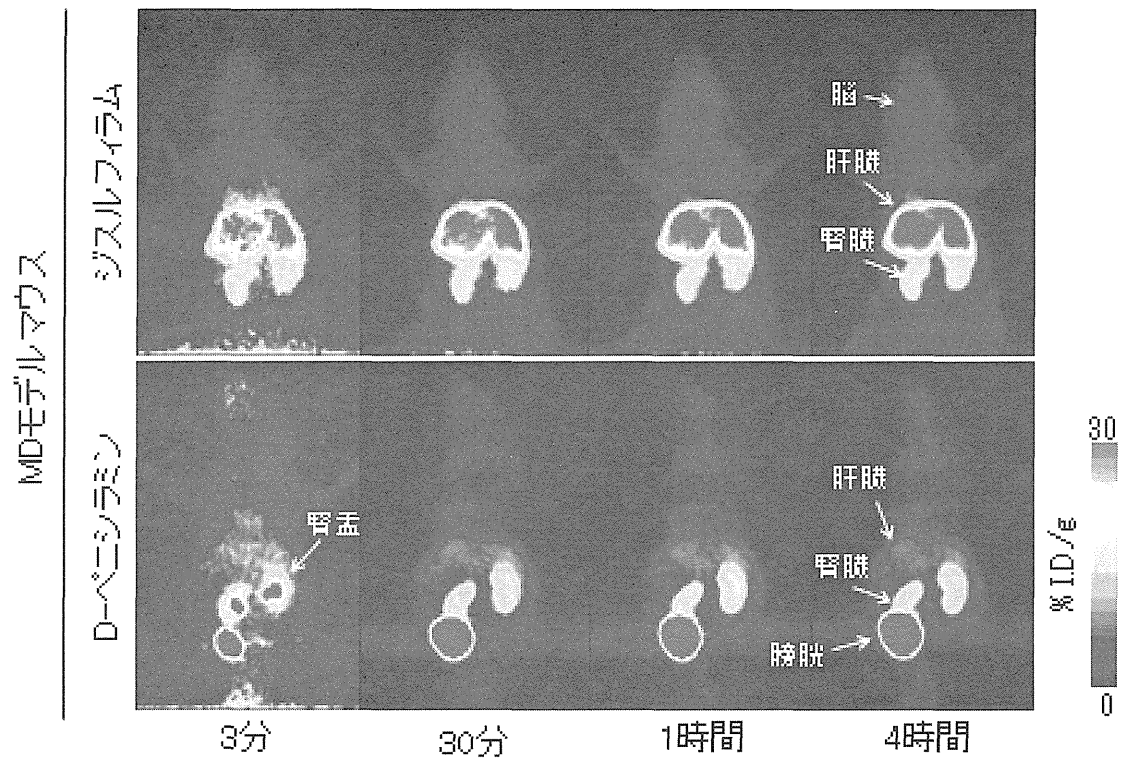


Time-Activity-Curve (正常マウス)

\*\* P値 < 0.01

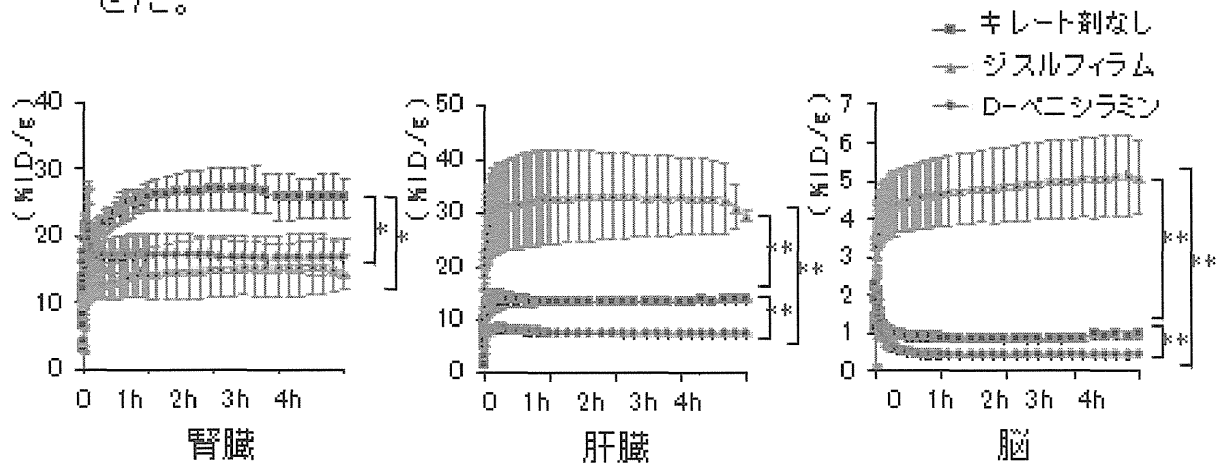


ジスルフィラムは、脳と肝臓の銅集積を増加し、腎臓の銅集積を減少させた。  
 D-ペニシラミンは、尿中への銅排泄を促進し、腎臓の銅集積を減少させた。



MDモデルマウスにおいて

- ①ジスルフィラムは、肝臓と脳での銅集積を増加し、腎臓での銅集積を減少させた。
- ②D-ペニシラミンは、腎臓を含む各臓器での銅集積を減少させた。

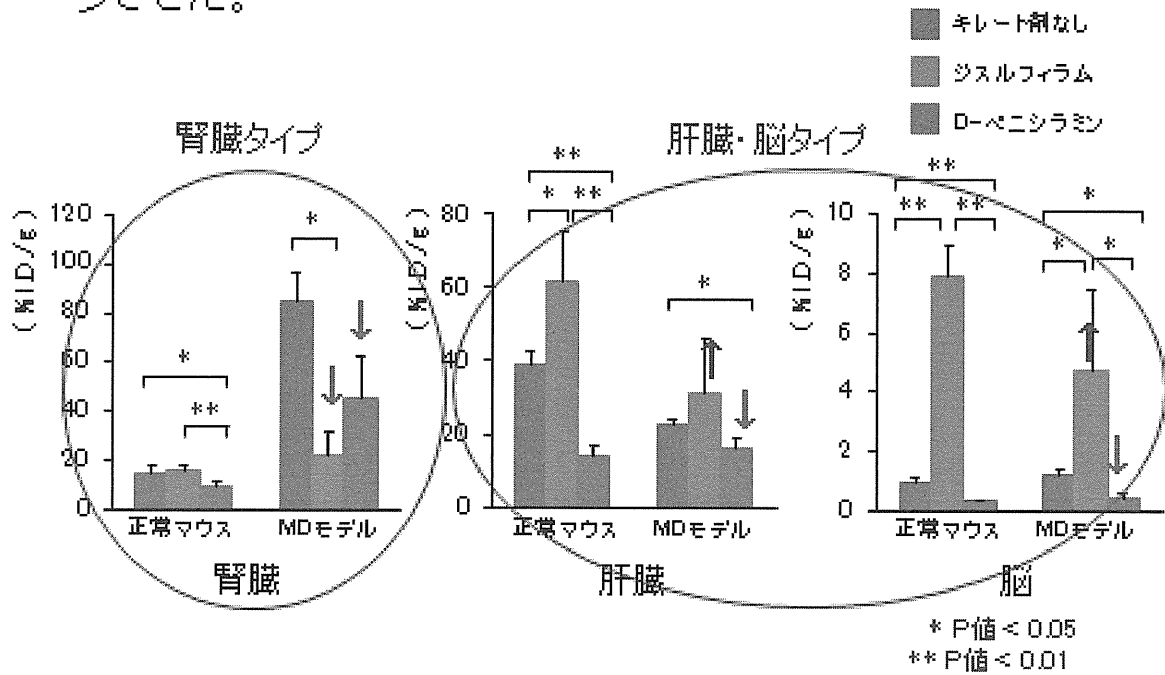


Time-Activity-Curve (MDモデルマウス)

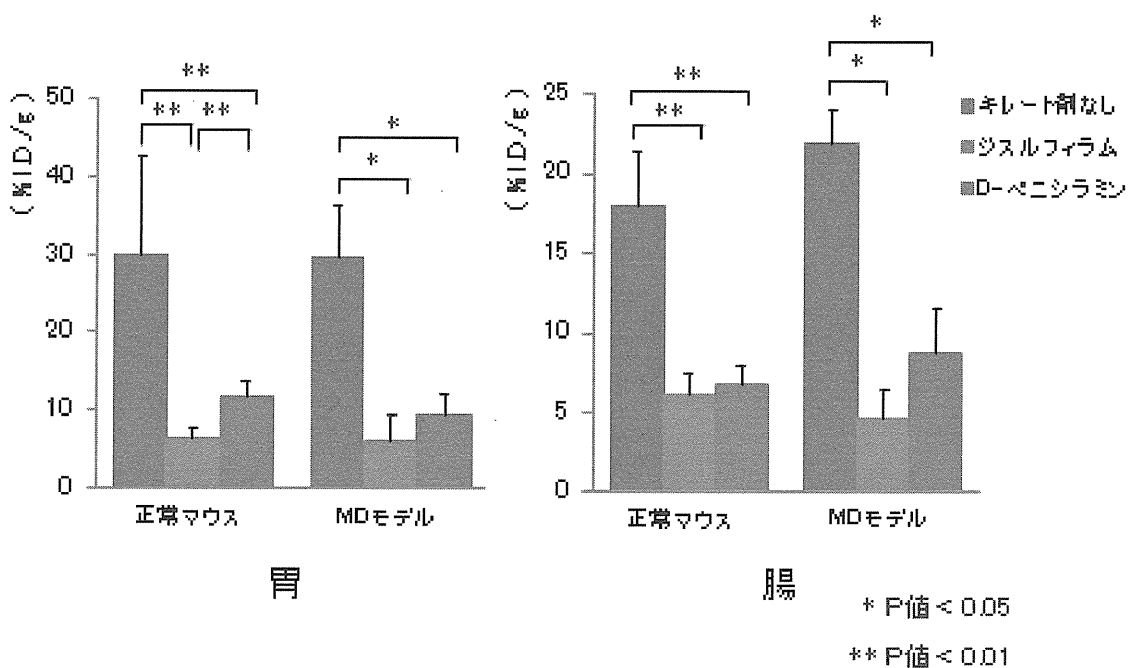
\*\* P値 < 0.01  
 \* P値 < 0.05

銅投与4時間後の各臓器における $\gamma$ -counting解析

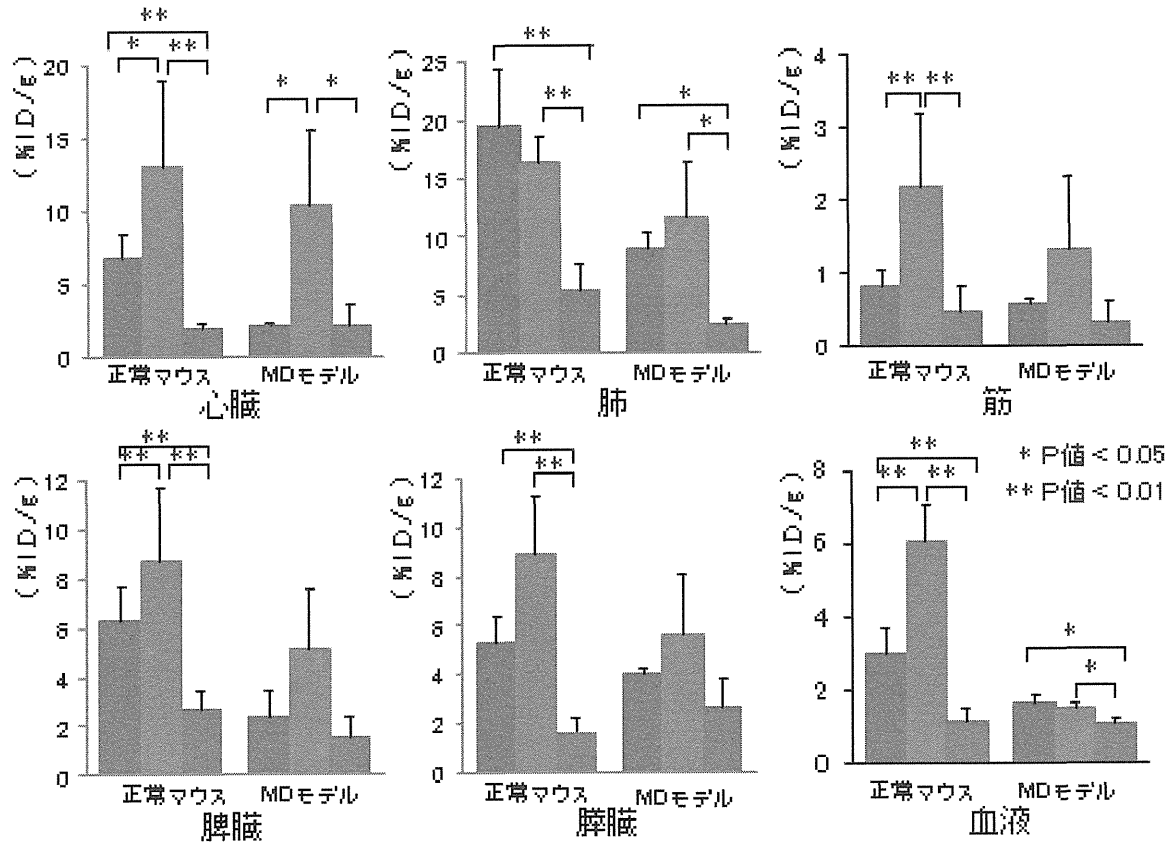
⇒ジスルフィラムはマクラマウスの腎臓における銅蓄積を減少させた。



腎臓タイプ (ジスルフィラム↓ D-ペニシラミン↓)

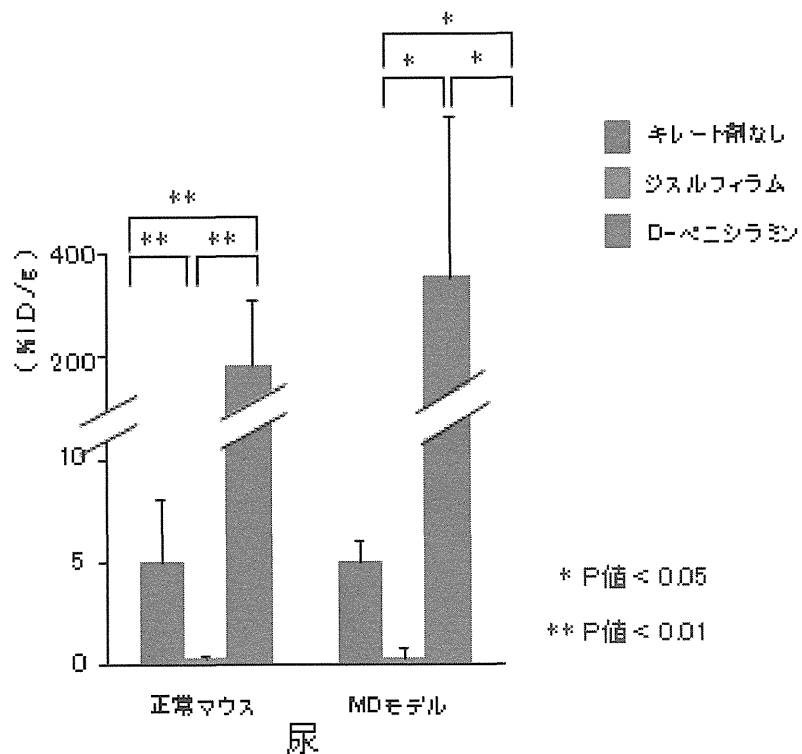


肝臓・脳タイプ (ジスルフィラム ↑ D-ペニシラミン ↓)



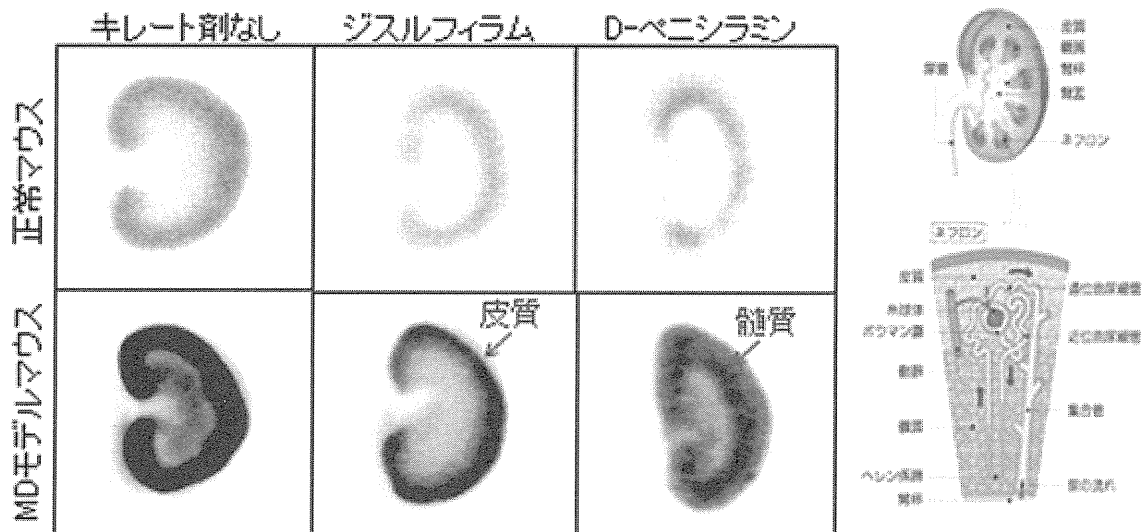
ジスルフィラムは尿中への銅排泄を減少させた。

D-ペニシラミンは尿中への銅排泄を促進した。



## 銅投与48時間後の腎臓におけるAutoradiography

⇒MDモデルマウスの腎臓に著明な銅集積を認めた。ジスルフィラムでは腎臓の皮質に、D-ペニシラミンでは腎臓の髓質に、銅がより多く集積した。



## 結果のまとめ

- ✓ MDモデルマウスの腎臓には顕著な銅集積を認めた。
- ✓ ジスルフィラムは、肝臓および脳における銅集積を増加し、腎臓における銅集積を減少させた。
- ✓ D-ペニシラミンは、尿中への銅排泄を促進し、腎臓における銅集積を減少させた。
- ✓ ジスルフィラムでは腎臓の皮質に、D-ペニシラミンでは腎臓の髓質に、銅がより多く集積した。