

先天性代謝異常症などの新しいマス・スクリーニングの研究
GC-MS-COM によるアミノ酸と有機酸代謝異常症の
スクリーニングシステム

久留米大学医学部ガスクロマト 松本 勇
質量分析医学応用研究施設

高乳酸血症をもたらす疾患には、1) glucose-6-phosphatase deficiency, 2) fructose diphosphatase deficiency などの糖新生系酵素の欠損, 3) pyruvate carboxylase deficiency, 4) pyruvate dehydrogenase [pyruvate decarboxylase (E_1) や dihydrolipoyl transacetylase (E_2)] deficiency, 5) dihydrolipoyl dehydrogenase (E_3) deficiency などの pyruvate dehydrogenase complex 欠損, 6) α -ketoglutarate dehydrogenase deficiency などのクエン酸回路酵素の欠損と, 7) multiple carboxylase deficiency などがある。したがって、高乳酸血症では、その酵素欠損を明らかにすることが肝要で、またできるだけ迅速、かつ正確に知ることが望まれる。

以上、現在知られている7つの高乳酸血症の内、5)の dihydrolipoyl dehydrogenase deficiency と7)の multiple carboxylase deficiency について診断する機会を得た。以下その概要を報告する。

1. Multiple carboxylase deficiency: 本症は、1) propionyl CoA carboxylase, 2) 3-methylcrotonyl CoA carboxylase, 3) pyruvate carboxylase, 4) acetyl CoA carboxylase のいずれもが同時に障害されているため、プロピオン酸血症や 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 欠損症で見出される異常代謝産物と共に、著明な高乳酸血症をきたす。上記のカルボキシラーゼ類は、いずれもビオチンを補酵素とし、したがってビオチン欠乏あるいはアポ酵素にビオチンを結合して活性化ホロ酵素に変えるホロ酵素合成酵素の欠損によって、同時に障害されることになる。この内、ビオチン欠乏による multiple carboxylase 欠損症は biotin-responsive multiple carboxylase deficiency (BRMCD) と呼び、1979年に Cowan ら¹⁾によって初めて報告された。われわれは、昭和56年12月、昭和大学医学部小児科学教室から分析を依頼された患者尿で、pyruvate carboxylase 欠損による乳酸、 β -methyl-crotonyl CoA carboxylase 欠損による 3-メチルクロトニルグリシン、propionyl CoA carboxylase 欠損による 2-メチル-3-オキソ吉草酸と 3-オキソ吉草酸の尿中大量排泄を認め、MCD と診断した。

2. Dihydrolipoyl dehydrogenase 欠損症²⁾: ピルビン酸脱水素酵素複合体の中の E_3 サブユニット、すなわちジヒドロ・リポイル脱水素酵素の欠損によるもので、本酵素は α -ケトグルタル酸脱水素酵素、および分枝鎖 α -ケト酸脱水素酵素と同一の酵素であるため、本酵素の欠損は、乳酸、 α -ケトグルタル酸および分枝鎖アミノ酸の異化中間体である2-ヒドロキシイソ吉草酸、2-ヒドロキシイソカプロン酸や、2-オキソイソカプロン酸などの尿中異常排泄がみられる。

昨年10月、久留米大学医学部小児科学教室から MSUD の疑いで分析を依頼された患児尿の分析結果、本疾患であると診断した。

以上の他、クエン酸回路酵素欠損によると考えられる高乳酸血症についても検討中である。

文 献

- 1) Cowan, M. J. et al (1979) Lancet, ii, 115
- 2) Robinson, B. H. et al (1981) Eur. J. Pediat. 136, 35

高乳酸血症の尿スクリーニング法の検討

徳島大学医学部小児科 宮尾 益英
黒田 泰弘
渡辺 俊之
伊藤 道德

高乳酸血症を伴う先天性代謝異常症が数多く報告されている。そこで血液とは異なり室温放置でも乳酸値が変動せず、しかも採取が容易な尿による高乳酸血症のスクリーニング法について検討した。まず0才から15才までの正常小児の尿中乳酸を酵素法で測定した。表に示すように尿中乳酸は生後1カ月、とくに生後1週間は高値を示し、しかもその値の変動は大きかった。したがって生後1週間以内のスクリーニングにはとくに注意を要するものと思われた。1カ月以後はほぼ一定の値を示した。しかし尿中乳酸値をmg/mgクレアチンで表現すると1才以後は1才以前に比してその値は有意に低かった。

組織の乳酸レベルはピルビン酸量あるいは NADH_2/NAD 比の増加により上昇することが知られている。しかし、ピルビン酸脱炭酸酵素欠損症、糖原病I型、原因不明の先天性高乳酸血症および死に至らず重篤な心機能不全、強いケトン尿症、腎不全以外では尿中乳酸は容易に増加しなかった。ついで組織内のピルビン酸を増加させるために1.75g/kg体重のグルコースを経口負荷した。糖原病I型ではグルコース負荷により尿中乳酸値(mg/mgクレアチン)は低下したが先天性高乳酸血症とくにピルビン酸脱炭酸酵素欠損症では著明に増加した。一方正常対照では経口投与されたグルコースは尿中乳酸値にほとんど影響を与えなかった。したがってグルコース投与後の尿中乳酸測定はピルビン酸代謝障害をスクリーニングする上で有用な方法と思われる。

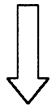
尿中乳酸の増加を示したピルビン酸脱炭酸酵素欠損症、先天性高乳酸血症、糖原病I型、ケトン尿症、マルファン症候群、先天性疾患、腎不全の患者の乳酸値をmMとmg/mgクレアチンとで表現すると19検体中17検体は両値とも正常上限以上であった。

ピルビン酸の代謝障害では蓄積したピルビン酸は乳酸に変換されると同時にアラニンにもなる。そこで高乳酸血症をアミノ酸であるアラニンでスクリーニングすることを試みた。しかし、きわめて大



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



高乳酸血症をもたらす疾患には,1)glucose-6-phosphatase deficiency,2)fructose diphosph-ate deficiency などの糖新生系酵素の欠損,3)pyruvate carboxylase deficiency,4)pyruvate dehydrogenase [pyruvate decarboxylase(E1)や dihydrolipoyl transacetylase(E2)] deficiency,5)dihydrolipoyl dhydrogenase(E3)deficiency などの pyruvate dehydrogenase complex 欠損,6) -ketoglutarate dhydrogenase deficiency などのクエン酸回路酵素の欠損と,7)multiple ca-rboxylase deficiency などがある。したがって,高乳酸血症では,その酵素欠損を明らかにすることが肝要で,またできるだけ迅速,かつ正確に知ることが望まれる。