

# ラクテートアナライザーによる 高乳酸血症のスクリーニング

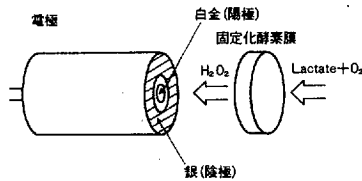
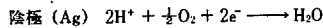
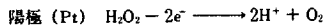
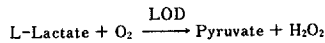
—尿を用いての検討—

小林正紀 森下秀子 杉山成司  
鈴木孝一 堀江昌代 戸莉 創  
和田義郎

(名古屋市立大学医学部小児科)

先天性有機酸代謝異常症は、最近の分析機器の発達により数多く報告されるようになった。なかでも先天性高乳酸血症の頻度は最も多い<sup>1)</sup>。そこで尿中乳酸をラクテートアナライザーを用いて測定し先天性高乳酸血症のスクリーニングとなり得るか検討した。

方法：乳酸測定はラクテートアナライザー・オートサンプラー付き（東洋紡績株式会社，立石電機株式会社）を用いて行った。測定原理は図1のごとくラクテートオキシダーゼ (L-(+)-Lactate oxidase, LOD, E. C. 1. 1. 3. 2.) の固定化膜と過酸化水素電極を組み合わせた酵素電極法である。検体中の乳酸はラクテートオキシダーゼ (LOD) により図1のように反応し、そ



LOD L-(+)-Lactate Oxidase

図1. 測定原理

の酵素反応により生成した過酸化水素を電極で測定することにより検体中の乳酸量を求めることができる。本装置は、全血、血漿、尿、髄液中の乳酸測定が可能である。血液では前処理の必要がなく1検体90秒、最少100μlの検体量で測定ができる。

尿の測定にあたっては尿を遠沈後、その上澄液9容量に対して1M K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>バッファー1容

量を加え pH 7.0 に近づけて測定した。感度は 0.1 mg/dl まで測定できると考えられる。

対象と材料：正常成熟新生児 (full-term infant) 群と低出生体重児 (pre-term infant) 群とに分けて検討した。full-term infant は 46 人で生下時体重  $3194 \text{ g} \pm 369 \text{ g}$ , 在胎週数  $40 \text{ w} \pm 1 \text{ w} 1 \text{ d}$ , Apgar score 8~10 点であった。生後 1 日と 5 日に 1 回尿を採取した。なお全例が人工栄養で生後 1 日は,  $50 \sim 220 \text{ ml/日}$  (平均  $150 \text{ ml/日}$ ) の授乳量であった。pre-term infant は 11 人で生下時体重  $1423 \text{ g} \pm 586 \text{ g}$ , 在胎週数  $31 \text{ w} 1 \text{ d} \pm 4 \text{ w} 1 \text{ d}$ , Apgar score 3~9 点で排尿の度に採取した。

結果：表 1 は, 正常成熟新生児 (full-term infant) 46 人の生後 1 日と 5 日の尿中乳酸値である。乳酸濃度は生後 1 日の方が 5 日より高いが, クレアチニン濃度は逆のためクレアチニン当りの乳酸値は, 生後 5 日の方が高くなっている。表 2 は, 低出生体重児 (pre-term infant) 11 人の生後 0 日から 5 日まで at random に検査した結果である。生後 0 日では  $17.5 \pm 4.4 \text{ mg/dl}$  と他の生後日数に比べ高値を示した。

表 1. Urinary Lactate Level in 46 Control Neonates\*

age	1 day	5 days
lactate (mg/dl)	$4.4 \pm 3.2$ (1.1—15.7)	$1.9 \pm 2.5$ (0.6—9.6)
creatinine (mg/dl)	$61.8 \pm 38.3$ (14.3—157.4)	$14.1 \pm 10.0$ (5.6—56.8)
lactate/creatinine (mg/g Cr.)	$72.8 \pm 29.1$ (34.1—158.9)	$119.9 \pm 54.8$ (32.4—287.5)

mean $\pm$ SD, (range)

\* Birth Weight  $3194 \text{ g} \pm 369 \text{ g}$  (2568g—4072g)  
 Gestational Age  $40 \text{ w} \pm 1 \text{ w} 1 \text{ d}$  (37w—41w6d)  
 Apgar score 8—10

表 2. Urinary Lactate Level in 11 Preterm Infants\*

age	lactate
0 day (n= 6)	$17.5 \pm 4.4 \text{ mg/dl}$
1 (n=46)	$6.6 \pm 3.4$
2 (n=55)	$5.2 \pm 4.0$
3 (n=15)	$8.1 \pm 5.4$
4 (n=11)	$5.4 \pm 2.5$
5 (n=17)	$5.5 \pm 2.1$

\* Birth Weight  $1423 \text{ g} \pm 586 \text{ g}$   
 Gestational Age  $31 \text{ w} 1 \text{ d} \pm 4 \text{ w} 1 \text{ d}$   
 Apgar score  $6.8 \pm 2.0$  (3—9)

図 2 は, 1 日の尿中乳酸値 (mg/dl) の変動を追った結果である。大多数の症例において  $15 \text{ mg/dl}$  以内で変動していたためスクリーニングはクレアチニン当りで行わず mg/dl の単位で行うこととした。図 3 は, full-term infant の結果 (表 1) と pre-term infant の結果 (表 2)

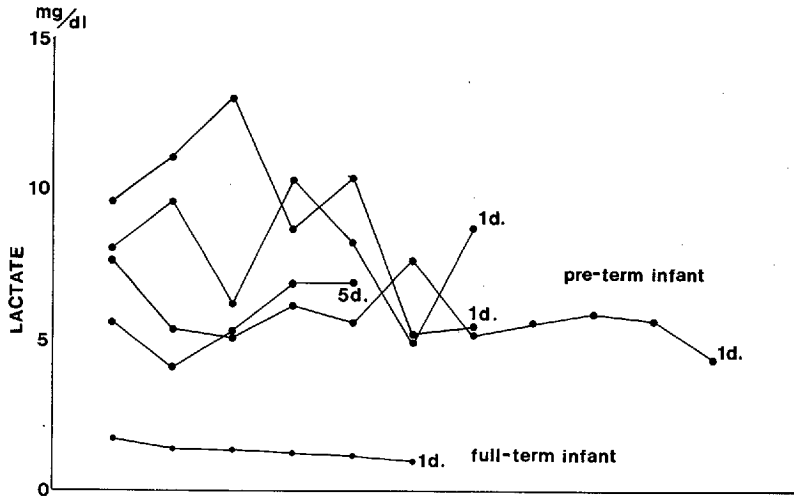


図2. Urine Lactate Level at Random Voiding during 24 Hours

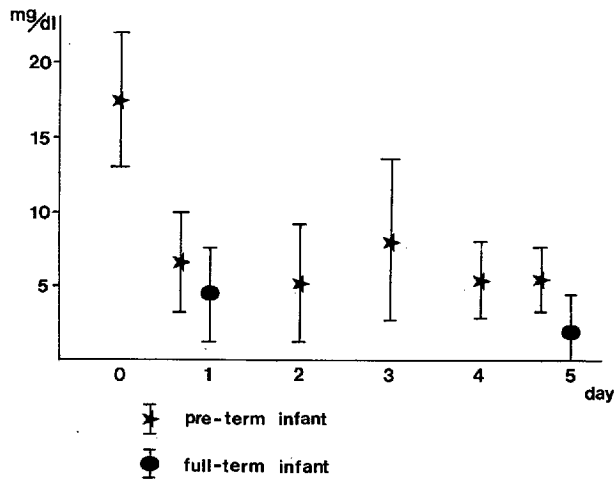


図3. Urine Lactate Level

を合わせて図示したものである。生後0日で pre-term 群は  $17.5 \pm 4.4$  mg/dl と高値を示したが、状態が落ちついた生後1日以降では 15 mg/dl 以下で安定していた。なお生後1日と5日で full-term 群と pre-term 群では  $p < 0.01$  で有意差がある。

図4に高乳酸血症を呈する疾患の尿中乳酸値を neonate とそれ以後に分けて示した。L.A.: congenital lactic acidosis, P.A.: propionic acidemia, T.D.: thanatophoric dwarfism, M.M.: mitochondrial myopathy, B.P.D.: bronchopulmonary dysplasia, N.C.R.: NADH-CoQ reductase deficiency, C.O.: cytochrome-c-oxidase deficiency の略である。図4のように L.A., P.A., M.M., T.D. と sepsis は極めて高値を示した。B.P.D. と N.C.R. も高値であったが C.O. は正常範囲にあった。

図5は、それぞれの症例の血中と尿中の乳酸値を同時に測定した時の結果である。GSD1は

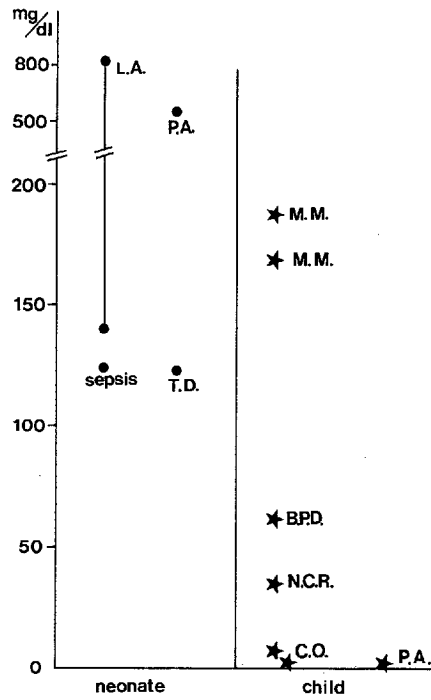


Figure 4. Urine Lactate Level of Sick Children

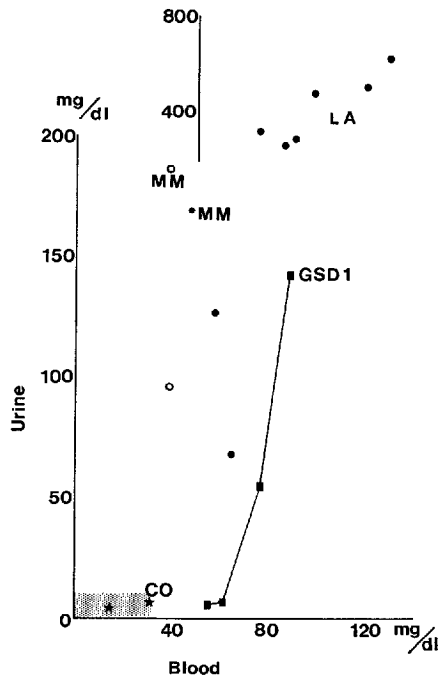


Figure 5. Relationship between Urine and Blood Lactate Level

glycogen storage disease type 1 の略である。一般的に乳酸の腎での再吸収は良いため尿中乳酸は血中乳酸値が 60~70 mg/dl 以上の時、高値を示すといわれる。GSD 1 ではその傾向が見られたが、M.M.と L.A. では血中乳酸がそれより低値でも尿中へ出現した。

考按：高乳酸血症を呈する疾患は、表3のごとく数多くある。ピルビン酸の代謝異常、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症等の有機酸代謝異常症の様に新生児期より発症し早期治療

表3. 高乳酸血症の分類

- 
- ピルビン酸の代謝異常
    - 1) ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体 (PDHC) 欠損
      - 1. ピルビン酸デカルボキシラーゼ (E<sub>1</sub>) 欠損
      - 2. ジヒドロリポイル トランスアセチラーゼ (E<sub>2</sub>) 欠損
      - 3. ジヒドロリポイル デヒドロゲナーゼ (E<sub>3</sub>) 欠損
      - 4. ピルビン酸デヒドロゲナーゼ'フォスファターゼ欠損
    - 2) 電子伝達系の異常
      - 1. NADH 酸化障害
      - 2. コハク酸酸化障害
      - 3. サイトクローム b 欠損
      - 4. サイトクローム c 酸化酵素 (aa<sub>3</sub>) 欠損
    - 3) 糖新生系の異常
      - 1. ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損
      - 2. グルコース-6-フォスファターゼ欠損 (Von Gierke 病)
      - 3. フルクトース-1,6-ジフォスファターゼ欠損
      - 4. フォスフォエノールピルビン酸カルボキシラーゼ (PEPCK) 欠損
  - 他の先天性代謝異常症
    - 1. イソ吉草酸血症
    - 2. プロピオン酸血症
    - 3. メチルマロン酸血症
    - 4. マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 (MCD)
    - 5. メイプルシロップ尿症
    - 6. フェニルケトン尿症
  - 循環障害、無酸素症 他
  - 他の疾患に合併する乳酸血症
    - Leigh 脳症, Reye 症候群
    - ミトコンドリアミオパチー
    - 糖尿病, 悪性疾患 他
- 

により改善する疾患が多い。それゆえ高乳酸血症のスクリーニングは必要であるが、血液では採血後、直ちに除蛋白操作をしたり、解糖阻止剤を使用したりする必要がある。一方、尿では採取後 12 時間室温放置しておいても尿中乳酸値は変化しなくスクリーニングに適している<sup>2)</sup>。

尿中乳酸の年齢別正常値は、伊藤らが詳しく報告している<sup>2)</sup>。我々は、新生児期の変動を full-term と pre-term infant とに分け、さらに詳しく日齢別に検討した。生後24時間以内では変動が大きく高値を示す例もあるが、生後1日以後は 15 mg/dl 以内と安定していた。また、full-term infant より pre-term infant の方が尿中乳酸値は高い傾向が見られたが生後1日から5日の間は安定しており、両者とも 15 mg/dl 以内であった。以上より新生児期に尿中乳酸を用いてスクリーニングを実施するには、生後1日から産科退院前の生後5日頃までに行えば

良いと思われる。但し、一般に尿中乳酸の増加は血中乳酸が 6 mM (54 mg/dl) 以上にならないと起きない<sup>3)</sup>。図 5 で GSD 1 の例がそれを示している。しかし新生児では腎の再吸収閾値が低下しているため血中乳酸がもっと低濃度でも尿中へ乳酸は増加すると思われるが、確証はない。mitochondrial myopathy では腎機能障害を伴うため図 5 のように血中乳酸が 40 mg/dl 前後でも尿中に乳酸は増加している。

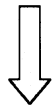
我々の用いたラクテートアナライザーによる尿中乳酸のスクリーニングは本報告が始めてである。現在まで知られている測定法の中では最も簡単で迅速であり Bed side で用いることができる。また尿中のみならず全血、血漿、髄液中の乳酸を測定でき、日常診療において非常に有効である。代謝異常症以外にも仮死、ショック、敗血症、呼吸障害等に應用ができ hypoxia の影響を推測でき治療に役立つ。またラクテートアナライザーの 1 検体当たりの費用は、使用頻度によって異なるが、安価である。

以上よりラクテートアナライザーを用いて先天性高乳酸血症のスクリーニングを行うことは、可能であり、この疾患の頻度も他の先天性代謝異常症に比べ高く、今後ぜひ行うべきスクリーニングである。

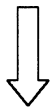
最後に、新生児尿の採取に御協力を頂いた星ヶ丘マタニティ病院の看護婦諸嬢にお礼を申し上げます。またラクテートアナライザーを提供して頂いた鈴木常之様はじめ東洋紡績株式会社に深謝致します。

## 文 献

- 1) W. Lehnert and H. Niederhoff: Seven years of experience with selective screening for organic acidurias. *Eur. J. Pediatr.*, 142: 208-210, 1984
- 2) 伊藤道徳, 黒田泰弘: 高乳酸血症を伴う先天性代謝異常症の尿によるスクリーニング法の検討 第 1 編 尿中乳酸測定法および正常小児の尿中乳酸値の検討. *日児誌*, 87: 641-647, 1983.
- 3) S. I. Goodman and S. P. Markey: Diagnosis of organic acidemias by gas chromatography-mass spectrometry, *Laboratory and Research Methods in Biology and Medicine*, Volume 6, Alan, R. Liss, Inc., New York, 1981.



**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



先天性有機酸代謝異常症は、最近の分析機器の発達により数多く報告されるようになった。なかでも先天性高乳酸血症の頻度は最も多い1)。そこで尿中乳酸をラクテートアナライザーを用いて測定し先天性高乳酸血症のスクリーニングとなり得るか検討した。