

ペルオキシゾーム病の有機酸スクリーニング

折居忠夫, 山口清次, 清水信雄
鈴木康之, 下沢伸行

要 約

我々はGC/MSを用いた有機酸代謝異常スクリーニングの中で、最近4年間に依頼を受けた1677例のうち16例の非ケトン性ジカルボン酸尿症を化学診断した。この16例の中に5例のZellweger症候群がふくまれていたので、その尿中有機酸所見の特徴について検討し、次の結果を得た。

- 1) Zellweger症候群においてジカルボン酸尿が高頻度に認められることが確認された。
- 2) Zellweger症候群では尿中sebaciate/adipateモル比が、他のジカルボン酸尿症のそれに比べ著しく高い傾向があった。
- 3) Zellweger症候群において尿中に2-ヒドロキシセバシン酸がしばしば検出された。一方今回比較した他のジカルボン酸尿症患者10例と正常乳児15例では検出されなかった。
- 4) 今回検討したZellweger症候群5例とpseudo-Zellweger症候群1例はチロシルウリア(尿中パラヒドロキシフェニル乳酸排泄増加)が常に認められていた。

臨床的にペルオキシゾーム病を疑った場合の生化学的診断マーカーとして、これまでピペコール酸、胆汁酸、極長鎖脂肪酸、プラスマローゲン、フィタン酸などが知られてきたが、以上のような尿中有機酸所見も、本症を疑う手がかりの一つになると考えられた。

見出し語：ペルオキシゾーム病, Zellweger症候群, 有機酸代謝異常スクリーニング,
GC/MS

研究 方 法

岐阜大学医学部小児科学教室
(Department of Pediatrics,
Gifu University School of Medicine)

最近4年間に我々の施設に有機酸代謝異常スクリーニングを依頼された1677症例のうち、Zellweger症候群5例とpseudo-Zellweger症候群1例を対象とした。またこれと比較するため、他の非ケトン性ジカルボン酸尿症患者

5例, 2次性ジカルボン酸尿症患児5例および正常乳児15例についても検索した。

尿中有機酸分析は既報の方法¹⁾で行った。定量はGC/MS マスクロマトグラフィーを用いて, 標品の検量線を求め行った。また 2-ヒドロキシセバシン酸(2-HS)および3-ヒドロキシセバシン酸(3-HS)については標品が得られなかったので, それぞれm/z 317とm/z 377のマスクロマトグラム の内部標準に対する相対面積(%)で表わした。

血中極長鎖脂肪酸分析はTsujiらの方法²⁾で行った。

研究結果

(1) ペルオキシゾーム病の尿中有機酸プロフィール

Zellweger症候群患児の尿中有機酸ガスクロマトグラムを図1に示した。典型的な所見としてC₆-C₁₀のジカルボン酸尿(アジピン酸, スベリン酸, セバシン酸), 2-HSの出現, チロシルウリア(パラヒドロキシフェニル乳酸(PHPLA)などチロジン代謝産物の増加)などがあげられた。今回検討したZellweger症候群患児5名, pseudo-Zellweger症候群1名および正常乳児コントロールの尿中有機酸所見を比較して表1に示した。また時期を変えて2回以上追跡することのできた症例1, 2, 3について尿中有機酸の変動を表2に示した。

(2) sebaciate/adipate比(C₁₀/C₆ジカルボン酸モル比)

Zellweger症候群では表1に示したように, ジカルボン酸の中でもセバシン酸(C₁₀)の多い傾向がみられた。そこでZellweger症候群患児5例(のべ11検体)とペルオキシゾーム病以外

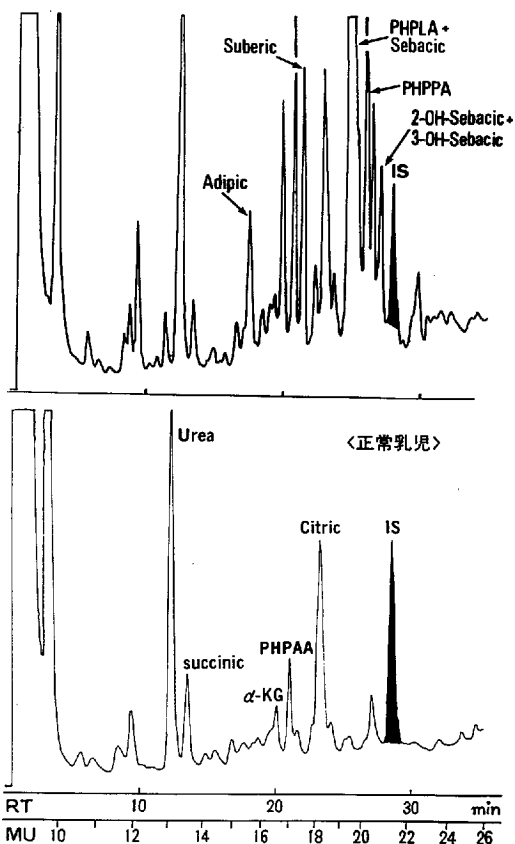


図1 Zellweger症候群患児の尿中有機酸ガスクロマトグラム
 上段: 患児(症例5), 下段: 正常乳児
 PHPLA: p-hydroxyphenyllactate, PHPPA: p-hydroxyphenylpyruvate, α -KG: α -ketoglutarate, PHPPA: p-hydroxyphenylacetate, IS: internal standard.

のジカルボン酸尿症10例(ケトン性ジカルボン酸尿症2例をふくむ)および正常乳児15例の尿中sebaciate/adipate比を図2に示した。図2に示したように, Zellweger症候群ではそれ以外のジカルボン酸尿症および正常乳児に比較してC₁₀/C₆比の高い傾向があった。

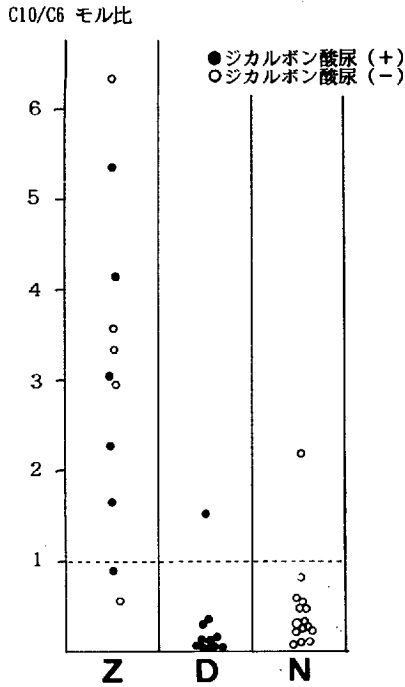


図2 尿中sebaciate/adipate (C₁₀/C₆)比

Z : Zellweger syndrome (N=5, 11 samples)

D : Dicarboxylic aciduria (N=10)

N : Normal infant (N=15)

(3)ジカルボン酸尿とそれ以外の所見との関連(表3)

ペルオキシゾーム病患儿には、しばしば認められる特異な臨床症状がある³⁰⁾ すなわち前額突出、大泉門開大、鼻根扁平、内眼角ぜい皮など独特の顔貌、著しい筋緊張低下、肝腫大、肝障害、のう胞腎、腎障害などである。表3に示すようにこれらの多くの症状がZellweger症候群とpseudo-Zellweger症候群患儿に認められたのに対し、ペルオキシゾーム病以

表1 ペルオキシゾーム病患儿の尿中有機酸所見

症例 年令	Zellweger 症候群					p-Zellweger	Control (N=15) infant
	1 3 M	2 2 M	3 4 M	4 5 M	5 3 M	6 5 M	
尿中ジカルボン酸							
C ₆	11.2	1.9	7.5	31.3	25.1	7.8	9.0 (5.1~14.6)
C ₈	29.9	3.8	14.7	45.8	98.7	3.2	10.8 (1.1~24.5)
C ₁₀	107.1	12.4	22.3	49.9	101.8	1.5	4.5 (0.7~10.7)
2-HS*	22.6	14.2	44.7	50.3	18.0	0	0
3-HS*	2.6	0.9	1.3	1.7	8.8	0	0.2 (0~1.8)
PHPLA	45.6	198.5	120.2	343.8	137.4	44.0	3.2 (0.5~13.2)

C₆ : adipate 2-HS : 2-hydroxysebaciate 単位は $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine.
 C₈ : suberate 3-HS : 3-hydroxysebaciate * ISに対する相対面積(GC/MS)
 C₁₀ : sebaciate PHPLA : p-hydroxyphenyllactate 下線は異常値

表2 ペルオキシゾーム病患儿の尿中有機酸の変動

症例	1			2				3	
	12D	1 M	3 M	8D	23D	1 M	2 M	1 M	4 M
尿中ジカルボン酸									
C ₆	0.8	2.7	11.2	1.9	2.1	2.9	1.1	4.6	7.5
C ₈	4.2	9.9	29.9	8.3	9.6	19.3	3.8	22.1	14.7
C ₁₀	5.1	16.2	107.1	2.1	11.0	21.5	12.4	25.0	22.8
2-HS*	-	-	22.6	18.2	25.0	-	14.2	37.0	44.7
PHPLA	125.0	1287.9	45.6	99.0	126.4	76.7	198.5	161.9	120.2

外の患児（今回検索した5例）については認められなかった。

次に血中極長鎖脂肪酸の蓄積所見（血中極長鎖脂肪酸 C_{26}/C_{22} 比の上昇）をペルオキシゾーム病6例全例に認めたのに対し、それ以外のジカルボン酸尿症では測定した2例はともにこの所見を認めなかった。

ジカルボン酸尿の所見は、2回以上追跡できた症例のうち、症例1, 2では時には著明でない場合もあった（表2）。しかし尿中ジカルボン酸の C_{10}/C_6 比の上昇は、Zellweger症候群ではほとんど常に認められる所見であった。一方pseudo-Zellweger症候群ではジカルボン酸尿(-), C_{10}/C_6 比上昇(-)であった。ペルオキシゾーム病以外のジカルボン酸尿症では5例中1例において C_{10}/C_6 比上昇を認めていた。

Zellweger症候群と neonatal adrenoleukodystrophy において特異的に認められるといわれる 2-HS⁹⁾ は Zellweger 症候群以外では検出されなかった。一方今回検討した Zellweger症候群5例全例に2-HSが検出されたが、2回以上追跡できた症例のうち、症例1, 2では時には2-HSが検出感度以下のこともあった。

チロシルウリアの所見であるPHPLA排泄増加は、ペルオキシゾーム病患児6例については常に認められる所見であった（表1, 2）。しかしペルオキシゾーム病以外では必ずしも認められる所見ではなかった。

考按および結論

Zellweger症候群をはじめとするペルオキシゾーム病の確定診断には電顕所見、酵素学的検索を必要とし、現在のところそれは一部の施設に限られている。そのためこの数年間世界中でペルオキシゾーム病の生化学的診断のマーカ―が数多く報告されてきている。例えばピペコール酸の上昇(Danksら, 1975)⁹⁾、胆汁酸の異常(Hansonら, 1979)⁷⁾、尿中PHPLAの増加(Govaertsら, 1982)⁸⁾、極長鎖脂肪酸の蓄積(Broanら, 1982)⁹⁾、ジカルボン酸尿(Bjorkhemら, 1984)¹⁰⁾、プラスマローゲンの減少(Heymanら, 1984)¹¹⁾、フィタン酸の蓄積(Aubourgら, 1985)¹²⁾、および2-ヒドロキシセバシン酸の排泄(Rocchiolliら, 1986)⁹⁾などである。

今回筆者らは本症における尿中有機酸所見の特徴に関して次のような結論を得た。

①Zellweger症候群ではジカルボン酸尿が多く

表3 ペルオキシゾーム病とそれ以外のジカルボン酸尿症との比較

症 例	ペルオキシゾーム病						その他のジカルボン酸尿症				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
特異な臨床症状	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
極長鎖脂肪酸 C_{26}/C_{22} 比上昇	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
ジカルボン酸尿	±	±	+	+	+	-	+	+	+	+	+
尿中 C_{10}/C_6 比上昇	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
2-OH-sebaciate	±	±	+	+	+	-	-	-	-	-	-
PHPLA 増加	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-

症例 1~5: Zellweger症候群

6 : pseudo-Zellweger症候群

7 : Reye症候群

8~10: non-ketotic dicarboxylic aciduria

11: ketotic dicarboxylic aciduria

みられた。②尿中sebaciante/adipate比が高い傾向にあった。③2-ヒドロキシセバシン酸がしばしば検出された。④尿中PHPLAの増加はpseudo-Zellweger症候群もふくめ常に認められる所見であった。

ペルオキシゾーム病は研究の歴史が浅く、現在でも確定診断は必ずしも容易ではない。筆者らのこれまでの経験から、ペルオキシゾーム病を疑わせる臨床症状をみた場合、生化学的スクリーニングとして少なくとも血中極長鎖脂肪酸分析と尿中有機酸分析を行うべきであると考え。その所見が先述したような特徴を有している時、本症である可能性が高く、診断マーカーの一つとして意義は大きいと思われる。

文 献

- 1) 山口清次ら(1986)日児誌, 90:2673.
- 2) Tsuji, S. et al.(1981) J. Neurochem., 36:1049.
- 3) 鈴木康之ら(1986)小診, 49:2235.
- 4) 下沢伸行ら(1987)小児科, 28:927.
- 5) Rocchiccioli, F. et al.(1986) Pediatr. Res., 20:62~66.
- 6) Danks, D.M. et al.(1975) J. Pediatr., 86:382.
- 7) Hanson, R. F. et al.(1979) Science, 203:1107.
- 8) Govaerts, L. et al.(1982) Eur. J. Pediatr., 139:125.
- 9) Brown III R.F. et al.(1982) The Johns Hopkins Med. J., 151:344.
- 10) Bjorkem, I. et al.(1984) Biochim. Biophys. Acta, 795:15.
- 11) Heymans, H.S.A. et al.(1984) Eur. J. Pediatr., 142:10.



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

我々は GC/MS を用いた有機酸代謝異常スクリーニングの中で、最近 4 年間に依頼を受けた 1677 例のうち 16 例の非ケトン性ジカルボン酸尿症を化学診断した。この 16 例の中に 5 例の Zellweger 症候群がふくまれていたので、その尿中有機酸所見の特徴について検討し、次の結果を得た。

- 1) Zellweger 症候群においてジカルボン酸尿が高頻度に認められることが確認された。
- 2) Zellweger 症候群では尿中 sebaciate/adipate モル比が、他のジカルボン酸尿症のそれに比べ著しく高い傾向があった。
- 3) Zellweger 症候群において尿中に 2-ヒドロキシセバシン酸がしばしば検出された。一方今回比較した他のジカルボン酸尿症患者 10 例と正常乳児 15 例では検出されなかった
- 4) 今回検討した Zellweger 症候群 5 例と pseudo-Zellweger 症候群 1 例はチロシルウリア(尿中パラヒドロキシフェニル乳酸排泄増加)が常に認められていた。

臨床的にペルオキシゾーム病を疑った場合の生化学的診断マーカーとして、これまでピペコール酸、胆汁酸、極長鎖脂肪酸、プラスマローゲン、フィタン酸などが知られてきたが、以上のような尿中有機酸所見も、本症を疑う手がかりの一つになると考えられた。