

シカルボン酸尿症の鑑別診断マーカーに関する検討

折居忠夫 清水信雄 山口清次

〈要約〉

有機酸代謝異常スクリーニングでシカルボン酸尿症に遭遇することは少なくない。シカルボン酸尿をきたす疾患の中には急激な経過をとるものも多く、迅速な鑑別診断は大きい意味をもつ。そこでシカルボン酸尿症を認めた症例について有機酸プロフィールの面からいくつかの鑑別マーカーについて検討した。

(1)ケトン性シカルボン酸尿症にはアセトン血性嘔吐症および有機酸代謝異常症のケトosis発作等が含まれていた。非ケトン性シカルボン酸尿症にはペルオキシソーム病、ライ症候群、グルタル酸尿症Ⅱ型およびⅠ型、 β 酸化酵素異常症などがみられた。

(2)シカルボン酸のうちセバシン酸 / アジピン酸モル比はペルオキシソーム病で有意に高かった。

(3)チロシルウリアはペルオキシソーム病で年齢にかかわらず常に認められる所見であった。

(4) 2-OH-セバシン酸はペルオキシソーム病 7 症例 12 検体中 11 検体に検出した。一方、これ以外のシカルボン酸尿症 60 例中 3 例にも検出された。

(5) 3-OH-セバシン酸は 1 歳以上のケトン性シカルボン酸尿症においてアジピン酸排泄量と相関していた。

(6)尿中カルニチン分画では、ペルオキシソーム病以外の大部分の症例において、総カルニチン増加、遊離カルニチン低下がみられ、カルニチン分画自体ではシカルボン酸尿の鑑別マーカーとして特異性は低かった。

(7) FAB / MS によるアシルカルニチン分析でいわゆる有機酸代謝異常症のケトosisにともなうもの、グルタル酸尿症Ⅰ型およびⅡ型などにおいてはそれぞれ特徴的なアシルカルニチンのマススペクトルが得られたが、それ以外では特異なスペクトルは乏しかった。

シカルボン酸尿は、直接または間接的にミトコンドリア β 酸化系障害を反映する所見と考えられているが、有機酸プロフィールからいくつかのパターンに分類されることを確認した。

見出し語：シカルボン酸尿症、有機酸代謝異常症、質量分析

岐阜大学小児科 (Dep. of Pediatrics, Gifu Univ.)

〈研究方法〉

我々はGC/MSを用いた有機酸スクリーニングを行い1988年までの5年間にスクリーニング依頼をうけた2134症例のうち有機酸代謝異常症86例などの化学診断を行なった(表1)。この中でグルタール酸尿症Ⅱ型などの非ケトン性ジカルボン酸尿症、あるいはアセトン血性嘔吐症などにとまなうケトン性ジカルボン酸尿症など、ジカルボン酸尿症にしばしば遭遇した。ジカルボン酸尿症を認める症例のなかにはライ症候群など致死性疾患も含まれており、本症の迅速な鑑別診断は臨床上の意義が大きいと思われる。そこで、スクリーニングでジカルボン酸尿症を認めた症例についていくつかの鑑別マーカーを検討した。

表1 有機酸代謝スクリーニング結果
(1984-1988年・5年間/岐阜大学小児科)

A. 有機酸代謝異常症		86例
1. 先天性高乳酸血症	40	
2. プロピオン酸血症	4	
3. メチルマロン酸血症	12	
4. イソ吉草酸血症	2	
5. グルタール酸尿症Ⅰ型	3	
6. グルタール酸尿症Ⅱ型	3	
7. 非ケトン性ジカルボン酸尿症	16	
8. グリセロール尿症	7	
9. シュウ酸尿症	1	
10. グリセリン酸尿症	1	
B. 補助診断		28例
1. フェニールケトン尿症	7	
2. 楓糖尿症	5	
3. チロジン血症	2	
4. OTC欠損症	6	
5. アルギノコハク酸尿症	1	
6. 神経芽細胞腫	7	
C. 一過性・その他の異常		646例
1. 乳酸尿症	110	
2. ケトーシス	148	
3. ジカルボン酸尿	42	
4. チロシルウリア	33	
5. 薬物・その他	313	
スクリーニング症例数		2134例

対象は有機酸スクリーニングでジカルボン酸尿を認めた85例で、内訳はアセトン血性嘔吐症等のケトン性ジカルボン酸尿症60例、非ケトン性ジカルボン酸尿症ではペルオキシソーム病7例、ライ症候群2例、グルタール酸尿症Ⅱ型4例(うち1例はスクリーニング前に診断のついていたもの)、グルタール酸尿症Ⅰ型3例、 β 酸化系脱水素酵素欠損症1例で、さらに正常乳児15例をコントロールとして比較検討した。

ジカルボン酸尿症の鑑別マーカーとして検討した事項は①セバシン酸/アジピン酸(炭素鎖C10とC6のジカルボン酸)モル比, ②チロシルウリア(p-hydroxyphenyllactic acidの排泄増多), ③2-OH-グルタール酸, ④2-OH-セバシン酸, ⑤3-OH-セバシン酸, ⑥尿中カルニチン量, ⑦尿中アシルカルニチンプロフィールである。①~⑤の各種有機酸はGC/MSを用いて既報の方法で定量したり。尿中カルニチン量はMcGarryらの方法に準じて測定し²⁾、またFAB/MSを用いてアシルカルニチン分析を行った。

〈研究結果および考察〉

(1)セバシン酸/アジピン酸モル比(C10/C6比):Zellweger症候群などペルオキシソーム病ではそれ以外のジカルボン酸尿症にくらべC10/C6比が著しく高い傾向が見られた(図1)。

(2)チロシルウリア:ペルオキシソーム病では7症例で検討した尿12検体すべてにおいて、ジカルボン酸尿に加えて著しいチロシルウリアが認められ、その他のジカルボン酸尿症では新生児例の1例に認められるのみであった。チロシルウリアは高チロジン血症や一部の新生児に一過性に認められる以外には稀にしか

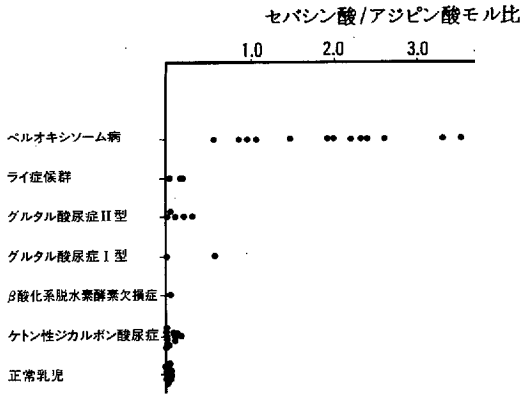


図1 各種ジカルボン酸尿症におけるセバシン酸/アジピン酸モル比

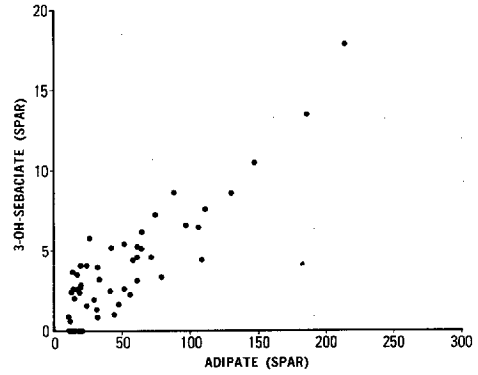


図2 ケトン性ジカルボン酸尿症におけるアジピン酸と3-OH-セバシン酸との関係(1才以上) SPAR:内部標準に対する相対面積比

認められない所見である。臨床的にペルオキシソーム病の疑われる症例では、これら(1)、(2)の所見は重要なマーカーの一つになると考えられた。

(3) 2-OH-セバシン酸: 2-OH-セバシン酸(2 HS)はZellweger症候群と Neonatal adrenoleukodystrophy に特異的に認められるものとして Rocchiccioli らが最初に報告した。³⁾ 今回の検討ではペルオキシソーム病7症例12検体中11検体に検出し、一方、ペルオキシソーム病以外では60検体中3検体にも見いだされた。2 HS はペルオキシソーム病を疑うマーカーのひとつと思われるが、これ以外の症例にも稀ではあるが検出される化合物であった。

(4) 2-OH-グルタル酸(2 HG)はグルタル酸尿症Ⅱ型で増加することが知られている。⁵⁾ 今回の検討の結果、2 HG はケトン性ジカルボン酸尿症では増加しなかったのに対し、非ケトン性ジカルボン酸尿症では多くの症例が排泄増多をともなっていた。

(5) 3-OH-セバシン酸(3 HS): ジカルボン酸尿にともなればしばしば認められる尿中産物である。⁴⁾ 1歳以上のケトン性ジカルボン酸尿症において3 HS はアジピン酸の排泄量と相関していた(図2)。一方、新生児乳児期のジカルボン酸尿症あるいは非ケトン性ジカルボン酸尿症ではアジピン酸と3 HSの間には一定の傾向はみられなかった。

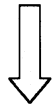
(6) 尿中カルニチン量: 総カルニチン量(nmol/mg クレアチニン)はジカルボン酸尿を認めた検体のほとんどで増加していた。一方、遊離カルニチンはペルオキシソーム病では症例によってバラつきが大きかったが、他のジカルボン酸尿症ではほとんどの症例において著しい低値がみられた。すなわち総カルニチン増加、遊離カルニチン欠乏の傾向はジカルボン酸尿症に共通してみられており、尿中カルニチン量、カルニチン分画自体ではジカルボン酸尿症の鑑別マーカーとしての意義は少ないように思われた。

(7) FAB/MS分析によるアシルカルニチン

パターン：FAB / MSによるジカルボン酸のアシルカルニチンプロフィールではm/z 318 (adipylcarnitine)、m/z 346 (suberylcarnitine)、あるいはm/z 402 (dodecanedioylcarnitine) が多くの症例でみられた。しかし、ジカルボン酸に対応したアシルカルニチン以外の特有のアシルカルニチンが検出される症例はGAI, GAIIや有機酸代謝異常症のケトン性ジカルボン酸尿など一部の有機酸代謝異常症に限られていた。これらは有機酸分析の段階で化学診断または方向づけ可能であるので、FAB / MSによるアシルカルニチン分析自体はジカルボン酸尿症の鑑別マーカーという面からは必ずしも有用性が高いとはいえなかった。GC / MSによって多くの有機酸を一斉に分析し、そのパターンから有機酸代謝異常症を容易に化学診断する方法はほぼ確立してきている。しかし一方で、ジカルボン酸尿、ケトーシス、乳酸ピルビン酸尿などはしばしば遭遇するものの、他の特異的な所見に乏しく、それ以上の情報が得られないケースも少なくない。今回の研究を通じてジカルボン酸尿という病態をいくつかのマーカーをチェックすることである程度鑑別できる可能性を確認した。今後さらに症例を重ねて、新生児、乳児期を中心に各年齢別の代謝産物パターンの特性や新しい鑑別マーカーを検討し、より精度の高い有機酸スクリーニングをめざしたい。

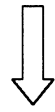
〈文 献〉

- 1) 山口清次、安田寛二、河野芳功、折居忠夫、山本 孝、窪寺俊也：有機酸代謝異常スクリーニングのためのGC-MSデータ自動検索システム。日児誌 90/12：2673-2682, 1986.
- 2) MacGarry JD, Foster DW : An Improved and Simplified Radioisotopic Assay for the Determination of Free and Esterified Carnitine. J. Lipid Research 17: 277-281, 1976.
- 3) Greter J et al. : 3-Hydroxydodecanoic Acid and Related Homologues : Urinary Metabolites in ketoacidosis. Clin.Chem. 26/2: 261-265, 1980.
- 4) Rocchiccioli F et al. : Mass Spectrometric Identification of 2-Hydroxysebacic acid in the Urines of Patients with Neonatal adrenoleukodystrophy and Zellweger syndrome. Mass Spectrom. 13: 315-318, 1986.
- 5) Chalmers RA et al. : Organic acids in Human Metabolic Diseases. Chapman and Hall. London New York : 350-382, 1982.



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

有機酸代謝異常スクリーニングでジカルボン酸尿症に遭遇することは少なくない。ジカルボン酸尿をきたす疾患の中には急激な経過をとるものも多く、迅速な鑑別診断は大きい意味をもつ。そこでジカルボン酸尿症を認めた症例について有機酸プロフィールの面からいくつかの鑑別マーカーについて検討した。

(1)ケトン性ジカルボン酸尿症にはアセトン血性嘔吐症および有機酸代謝異常症のケトosis発作等が含まれていた。非ケトン性ジカルボン酸尿症にはペルオキシソーム病、ライ症候群、グルタル酸尿症 型および 型、酸化酵素異常症などがみられた。

(2)ジカルボン酸のうちセバシン酸/アジピン酸モル比はペルオキシソーム病で有意に高かった。

(3)チロシルウリアはペルオキシソーム病で年齢にかかわらず常に認められる所見であった。

(4)2-OH-セバシン酸はペルオキシソーム病 7 症例 12 検体中 11 検体に検出した。一万、これ以外のジカルボン酸尿症 60 例中 3 例にも検出された。

(5)3-OH-セバシン酸は 1 歳以上のケトン性ジカルボン酸尿症においてアジピン酸排泄量と相関していた。

(6)尿中カルニチン分画では、ペルオキシソーム病以外の大部分の症例において、総カルニチン増加、遊離カルニチン低下がみられ、カルニチン分画自体ではジカルボン酸尿の鑑別マーカーとして特異性は低かった。

(7)FAB/MS によるアシルカルニチン分析でいわゆる有機酸代謝異常症のケトosisにともなうもの、グルタル酸尿症 1 型および 型などにおいてはそれぞれ特徴的なアシルカルニチンのマススペクトルが得られたが、それ以外では特異なスペクトルは乏しかった。

ジカルボン酸尿は、直接または間接的にミトコンドリア 酸化系障害を反映する所見と考えられているが、有機酸プロフィールからいくつかのパターンに分類されることを確認した。