

イソ吉草酸血症の出生前診断と早期治療効果

(分担研究：現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究)

須藤正克*、重松陽介*

(要約) イソ吉草酸血症の出生前診断をGC/MS法にて行なった。発端者は新生児期の急性発症後、適切に治療されており、今回の出生前診断は、新生児期の管理に備える目的で、妊娠32週に羊水穿刺が行なわれた。羊水中のisovalerylglycineは極めて高値であり、容易に本症と診断できた。今回は、内部標準として安定同位体標識物質を使用しなかったが、定量上問題は少なかった。出生前診断された本症患者は在胎40週経産分娩で出生後、補液等によって異化亢進が予防出来、急性発症は経験せず、その後もカルニチン療法を追加することにより順調に経過している。ハイリスクグループでのスクリーニングと効果的な治療の経験を積み重ねること、このような有機酸代謝異常症のマススクリーニングに備えることが出来るであろう。

(見出し語) イソ吉草酸血症、出生前診断、早期治療

〔緒言〕有機酸代謝異常症は、その発生頻度が、いわゆるアミノ酸代謝異常症に匹敵するかそれ以上であり、注目すべき疾患群である。しかしながら、その早期診断や治療法については、未だ確立されたとは言い難い。この中で、イソ吉草酸血症は、その他の有機酸血症と同様、新生児期に急性発症することが多い。しかし、この時期の治療が適切に行なわれれば、その後の医学的管理は比較的容易であり、神経学的予後も良好なものが多いという特徴を有する。ただし、診断が遅れたり治療が適切でなかったりすると後述するように、必ずしも軽症に経過するとは限らないので、注意

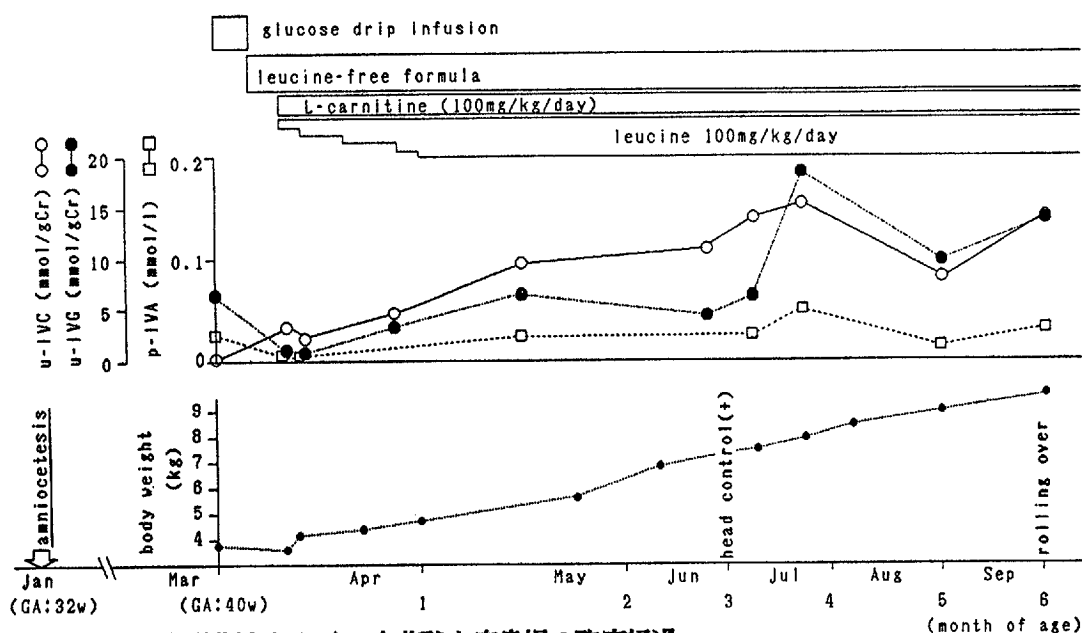
が必要である。本研究では、ハイリスクグループでのスクリーニング検査として、出生前診断を試み、本症と診断された後、出生直後からの積極的な治療が本症の経過にどのような影響を与えるかを検討した。

〔研究方法〕今回の研究対象となったイソ吉草酸血症の家系の発端者は、血族結婚でない両親の第4子である。第1子は、新生児期に血便、血小板減少、呼吸停止があり、脳性麻痺となり、3歳時誤嚥にて死亡している。第4子の臨床経過と対比して、おそらく本症と考えられる。その他の同胞は本症ではない。発端者は、生後数日目に、嘔吐、悪臭、振戦

から意識低下、多呼吸で発症した。検査上、高アンモニア血症、汎血球減少、凝固異常が認められた。LDH、CPKの高値があったので、分娩時の仮死も発症の誘因の1つになったものと考えられた。高アンモニア血症が判明した時点から交換輸血と腹膜透析が、イソ吉草酸血症の診断が得られた時点から、ロイシン除去ミルクが開始された。蛋白摂取量を増加していく過程で、おそらくウイルスによると思われる感染症罹患時などに急性発症が見られたので、生後8ヶ月目よりL-カルニチンを100mg/kg/dayで服用を開始した。血中遊離カルニチン濃度の正常化と尿中isovaleryl carnitine (IVC) の排泄増加がみられ、その後さらに尿中isovalerylglycine (IVG)や IVCの増加がみられることはあるものの、臨床的な急性発症は経験せず、神経学的発達も正常である。今回出生前診断の対象となったのは第5子である。母親を含め家族のカルニチン服用や食事療法にたいする理解や取り組みが適切

であり、本症であると判明しても妊娠を中絶する意志がないため、本症であった場合の新生児期の管理に備えることを目的として在胎32週に羊水を採取した。出生前診断の原理は羊水中のIVGが異常に増量していれば本症と判定するものであり、羊水澄清 0.5mlを試料として用いた。内部標準として安定同位体標識のイソバレリルグリシンを用い、誘導体化法としてはメチル化を行なうのが報告されている方法¹⁾であるが、今回は我々のGC/MSの感度とIVG濃度とを考慮して、我々が尿血漿有機酸分析に通常用いている内部標準を使用しTMS誘導体として測定した。

〔結果〕第5子の在胎32週羊水のIVG濃度は4.78 μ g/ml (対照羊水[33週]:0.015 μ g/ml)と異常高値であり、報告されている本症胎児羊水IVG濃度(0.56 μ g/ml, 0.96 μ g/ml [15, 24週])と比べてもさらに高値であった。第5子が本症であることは、出生直後の尿有機酸分析にても確認された。第5子は、



(図1) 出生前診断されたイソ吉草酸血症患児の臨床経過

在胎40週、経膈分娩で出生した(図1)。仮死はなかったが、直ちにブドウ糖液にて補液が開始され、その後はロイシン除去ミルクによる哺乳が行なわれた。血中イソ吉草酸濃度は、出生時0.03mmol/lと本症でありながらも無症状時の値であり、ロイシン除去ミルク哺乳で0.005mmol/lと正常値近くまで低下した。生後1週目頃より、母乳の添加とL-カルニチン(100mg/kg/day)の服用が開始された。ロイシン摂取量が約100mg/kg/dayとなった生後1ヶ月目より血中イソ吉草酸濃度は0.03~0.05mmol/lの低値に維持され、尿中のIVG及びIVCは次第に増加していった。生後6ヶ月までの時点で、体重増加は順調であり、3ヶ月で顎定、6ヶ月で寝返り可能と発達にも問題は認められていない。

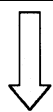
〔考察〕本症の出生前診断の時期は、もし胎内治療が必要であるならば出来るだけ早期でなければならない。しかし、他の本症患者と第4子の治療経過や成長過程からもわかるように、本症では胎内治療は特に必要でないと考えられるので、羊水診断の時期は羊水採取が最も安全に行える時期が良いであろう。第5子については在胎32週に羊水穿刺が行なわれたが、羊水中IVG濃度は比較的高値であった。また、報告されている早期の羊水中IVG濃度でもそれほど微量というわけではない。いずれの時期であれ、この程度の濃度のIVGの定量であれば、抽出操作と誘導体化の手間をいとわなければGCのみで実施できる。ただし、TMS化するとIVGはmono-TMS体とdi-TMSの2本のピークになり、実際の定量計算が複雑になるので、やはりIVG

のピークが1本になるメチル化が望ましい。コントロール羊水では、IVG濃度はかなり低濃度であり、その正確な定量にはメチル化の上、GC/MS(SIM)法が必要と考えられた。なお、本症胎児羊水中にもIVCは存在すると考えられ、試みに第5子の羊水中イソバレルカルニチンをFAB/MS法で測定してみた。この方法での検出感度は、5 μ g/ml辺りでありIVC由来のピークがcaろうじて認められたものの、定量は困難であった。最近、MS/MSによる高感度測定法が報告されており、検討する予定である。

第1子については詳細が明かでないのと言及できないが、第4子の新生児期の急性発症については、分娩時の負荷(仮死など)が誘因となり本来的に存在する異化傾向を増強させたことが考えられる。第5子については、分娩は特に慎重に対処され、出生後も異化をおさえることと、早期よりのロイシン除去ミルク、L-カルニチン投与を行なうことによって、急性増悪を防ぐことが出来た。乳児期も順調に发育しており、出生前診断、早期治療の有用性が確認された。マススクリーニングによる早期発見とハイリスクグループでの出生前診断ができれば、早期より治療を行うことが出来、本症患者の良好な发育発達が可能となると考えられた。

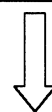
(文献)

- 1) Hine DG, et al.: *Pediatr Res*. 20, 222, 1986.



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)イソ吉草酸血症の出生前診断を GC/MS 法にて行なった.発端者は新生児期の急性発症後、適切に治療されており、今回の出生前診断は、新生児期の管理に備える目的で、妊娠 32 週に羊水穿刺が行なわれた.羊水中の isovaleryl-glycine は極めて高値であり、容易に本症と診断できた.今回は、内部標準として安定同位体標識物質を使用しなかったが、定量上問題は少なかった.出生前診断された本症患者は在胎 40 週経膈分娩で出生後、補液等によって異化亢進が予防出来、急性発症は経験せず、その後もカルニチン療法を追加することにより順調に経過している.ハイリスクグループでのスクリーニングと効果的な治療の経験を積み重ねることで、このような有機酸代謝異常症のマススクリーニングに備えることが出来るであろう.