

有機酸代謝異常を中心とした先天性代謝異常症のGC/MSによる新生児スクリーニング  
パイロットスタディ

(分担研究：マスキング対象疾患一次スクリーニングから  
二次スクリーニングのありかたに関する研究)

吉田一郎<sup>1,2</sup>、田代さとみ<sup>2</sup>、田代恭子<sup>2</sup>、青木久美子<sup>2</sup>、猪口隆洋<sup>2</sup>、田中正敏<sup>2</sup>

要約：1996年1月より1997年1月にかけて1592名の新生児を対象に尿濾紙をもちいてパイロットスタディを施行した。採尿方法は5-7生日の新生児から採取し、尿を濾紙にしみこませ、十分乾燥させたあと、凍結状態で保存、搬送した。尿の分析は日本医用マスペクトル学会臨床用条件検討小委員会が検討した方法をもちいて島津QP-5000で測定した。本法をもちいて既に診断の確立した代謝異常症を検討したところ、sensitivityは100%であった。ウレアーゼ処理法は有機酸のみでなく、糖質、核酸、アミノ酸なども検出することが可能なため、最初、この方法ではピークが繁雑すぎるのではないかとの危惧もあったが、通常の尿ではそのようなことはなく有機酸血症のスクリーニングには優れた方法であると考えられた。今回、尿中VMA、HVA高値の患者が1名発見されたが、薬剤（ドーパミン製剤）によるものと考えられた。分析結果の検討には使用薬剤の影響を考慮することが重要で、投薬中の新生児では注意を要すると考えられた。現時点までの1592名の新生児スクリーニングでは先天性代謝異常症の患者は発見されていない。今後、採尿時期、対象疾患の再選定などを検討する予定である。なおこのパイロットスタディと同期間中、何らかの症状を示したり、訴えたりしたハイリスク児のスクリーニングも並行して施行したが、ホモゲンチジン酸を大量に排泄しているアルカプトン尿症患者が発見され、ウレアーゼ処理法はハイリスク児のスクリーニングにも有用と考えられた。

「見出し語」 GC/MS、新生児濾紙尿、有機酸血症

「目的」

米国、カナダおよび英国の一部の地域ではすでに先天性有機酸血症のスクリーニングが実際にスタートしている。そこで、今回、先天性有機酸血症を中心とする先天性代謝異常症22疾患（表1）を対象として新生児尿濾紙検体によるGC/MS代謝異常スクリーニングのパイロットスタディを目的として本研究を施行した。

1、 久留米大学医学部小児科、2、 同GC/MS医学応用研究施設

## 「研究方法」

1996年1月より1997年1月までの13カ月間に正常児、低出生体重児、病児を区別せず、1592名の新生児を対象として尿濾紙によるスクリーニングを施行した。1592名の内訳を表2に示した。尿は原則として5-7生日に尿パックをもちいて採取し、濾紙にしみこませたあと、十分乾燥させたあと、凍結して当施設に送付した。送られて来た乾燥尿濾紙から蒸留水で代謝産物を抽出したあと、日本医用マスペクトル学会臨床用条件検討小委員会が確立した方法によりウレアーゼをもちいて尿を処理し、GC/MS用のサンプルとした(図1)。GC/MS測定には島津QP-5000を使用し、カラムはDB-5キャピラリーカラムを用いた。新生児スクリーニングを始めるに前に、既に診断のついた先天性代謝異常症6疾患(メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、グルタル酸尿症II型、フェニルケトン尿症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、HHH症候群)の自験患者尿を分析し、マーカー代謝産物をターゲットとして、スクリーニング出来るか否かを検討した。その結果、上記6疾患に関しては、sensitivity100%であり、本法によりスクリーニングのパイロットスタディを施行することには妥当性があると判断し、上述のような新生児スクリーニングをスタートした。また同期間中、何らかの症状のある患児の尿を本法をもちいて分析し、いわゆるハイリスク児のスクリーニングを並行して施行した。

## 「結果」

1592名の対象新生児からは患者は発見されなかった。しかし1名にバニルマンデル酸とホモバニリン酸の異常高値を認め(図2)、新生児期神経

芽細胞腫の可能性を考えたが、結果的にドーパミン製剤の投与によるものと判明した。表2に示したように対象新生児中、150名が薬物投与を受けており、分析結果の判定および解釈上、注意を要すると考えられた。ハイリスクスクリーニングではオムツの色調変化を主訴にした患児がアルカプトン尿症であることが判明した。

## 「考察」

前述のように欧米の一部では有機酸血症の新生児スクリーニングがすでにスタートしている。今回のわれわれのパイロットスタディは約1年間に1592名という小人数を対象としたもので、患者は発見されていない。しかしNaylor<sup>1</sup>らはペンシルバニアでの血液濾紙によるスクリーニングで1992年-1995年にかけて131,868の対象新生児中、37名(1/3564の割合)の脂肪酸およびアミノ酸、有機酸血症を含む先天性代謝症を発見しているし、久原らも金沢、北陸地区で我々と同じ方法で尿濾紙をもちいたスクリーニングを開始して2601人目にメチルマロン酸血症を発見している(本報告書参照)。また今枝<sup>2</sup>らは生後6生月の乳児の尿濾紙を検体とし、名古屋地区で10000人中1名、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症と考えられる患者を発見している。このようにひとつひとつの先天性代謝異常症は比較的、稀な疾患であっても、優れたスクリーニング技術の導入により、数千人から数万人に1名の割合で患者が発見される可能性がある。またメチルマロン酸血症やオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症では現行の血液濾紙によるガスリーテストが対象とする、どの先天性代謝異常症(内分泌疾患は除く)よりも高頻度である可能性がある。したがって、このウレアーゼ処理法は1、現行のガスリーテストで発見で

きない患者が診断できる 2、メチルマロン酸血症やオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症のような比較的、頻度が高いと考えられる疾患を発見できる利点がある。一方、ハイリスクスクリーニングでアルカプトン尿の患者1名を発見しており、本法がハイリスク児のスクリーニングにも十分、応用可能と考えられた。今後、対象疾患再選定や採尿時期等を検討する。

文献

1. Naylor EW et al.: Results from neonatal screening using Tandem mass spectrometry in Pennsylvania. Abstract, 2nd Asian Regional Meeting, 1995
2. 今校正行他、ろ紙尿による尿素サイクル/ピリミジン代謝異常症のスクリーニング、日児誌、101、200、1997

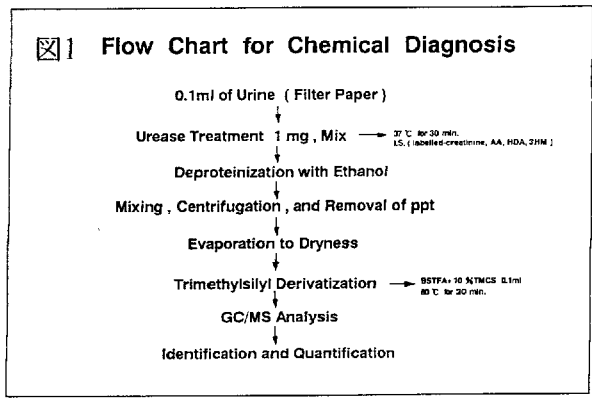


図2 Chromatogram of Patient on Dopamine Therapy

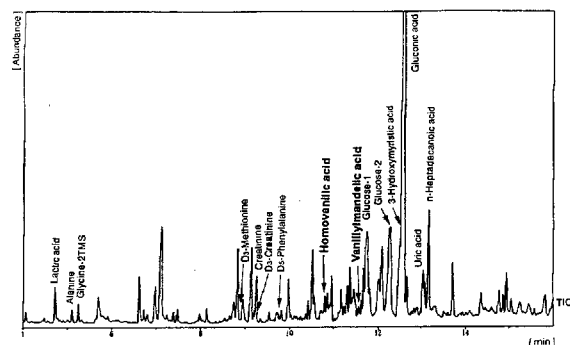


表1 対象疾患名

- |                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| 1. メチルマロン酸血症         | 12. 高グリシン血症         |
| 2. プロピオン酸血症          | 13. リジン尿症           |
| 3. イソ吉草酸血症           | 14. シスチン尿症          |
| 4. メープルシロップ尿症        | 15. 高チロシン血症         |
| 5. 神経芽細胞腫            | 16. グルタル酸尿症Ⅰ型       |
| 6. ガラクトース血症          | 17. ヒドロキシメチルグルタル酸尿症 |
| 7. フェニルケトン尿症         | 18. メチルクロトニルグリシン尿症  |
| 8. 高フェニルアラニン血症       | 19. 2-ケトアジピン酸尿症     |
| 9. ホモシスチン尿症Ⅰ型        | 20. OTCD以後の尿素回路異常症  |
| 10. アルカプトン尿症         | 21. グルタル酸尿症Ⅱ型       |
| 11. マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 | 22. β-ケトチオラーゼ欠損症    |

表3 新生児期に使用された薬剤一覧

- |           |              |             |
|-----------|--------------|-------------|
| • FOY     | • エレメンミック    | • ビクシリン     |
| • VK2シロップ | • カルグート      | • フルマリン     |
| • アスピリン   | • カルチコール     | • ヘパトセーラ    |
| • アミカシン   | • クラフォラン     | • ポリグロビン    |
| • アミパレン   | • ジピリタモール    | • ホリゾン      |
| • アミベニックス | • セフメタゾン     | • ボンタール     |
| • アルダクトン  | • ゴピラックス     | • マルタミン     |
| • アルファロール | • ソリタT3+20%G | • マンニトール    |
| • アレピアチン  | • チエナム       | • ミオブロック    |
| • イノドブ    | • ドブダム       | • メロベン      |
| • イノバン    | • ドブドレックス    | • モダシン      |
| • イミダリン   | • ハイカリック2号   | • ラシックス     |
| • インクレミン  | • ハベカシン      | • リプル       |
| • エスポ     | • パンコマイシン    | • 炭酸水素ナトリウム |
| • エリスロシン  | • パンスボリン     | • 硫酸マグネシウム  |

表2 新生児尿1592検体の内訳

① 在胎週数		② 薬剤投与		③ 不良検体 (194)	
36 週未満	231	投与なし	1296	乾燥不十分	132
36 週以上	1327	投与あり	150	汚染 (非ヒト尿)	8
不明	34	不明	146	その他	54
(人)		(人)			
④ 出生時体重		⑤ 尿クレアチニン			
1,500g ↓	128	平均値±SD	18.23±11.66		
1,500g ~ 2,500g	209	最小値, 最大値	0.00, 90.87		
2,500g ↑	1249	(mg/dl)			
不明	6				
(人)					

謝 辞

本パイロットスタディに御協力下さった下記の方々に感謝致します。

- |                  |             |
|------------------|-------------|
| 久留米大学病院          | 小児科, NICU   |
| 久留米大学医学部附属医療センター | 産科, 中央臨床検査部 |
| 聖マリア病院母子総合医療センター | 産婦人科        |
| 国立小倉病院           | 新生児科        |
| 社会保険田川病院         | 産婦人科        |
| 麻生飯塚病院           | 産婦人科        |
| 熊本市民病院           | 産婦人科        |
| 株式会社島津製作所        |             |
| 大塚アッセイ研究所        |             |



## 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: 1996年1月より1997年1月にかけて1592名の新生児を対象に尿R濾紙をもちいてパイロットスタディを施行した。採尿方法は5-7生日の新生児から採取し、尿を濾紙にしみこませ、十分乾燥させたあと、凍結状態で保存、搬送した。尿の分析は日本医用マススペクトル学会臨床用条件検討小委員会が検討した方法をもちいて島津QP-5000で測定した。本法をもちいて既に診断の確立した代謝異常症を検討したところ、sensitivityは100%であった。ウレアーゼ処理法は有機酸のみでなく、糖質、核酸、アミノ酸なども検出することか可能なため、最初、この方法ではピークが繁雑すぎるのではないかとの危惧もあったが、通常の尿ではそのようなことはなく有機酸血症のスクリーニングには優れた方法であると考えられた。今回、尿中VMA, HVA高値の患者が1名発見されたが、薬剤(ドーパミン製剤)によるものと考えられた。分析結果の検討には使用薬剤の影響を考慮することが重要で、投薬中の新生児では注意を要すると考えられた。現時点までの1592名の新生児スクリーニングでは先天性代謝異常症の患者は発見されていない。今後、採尿時期、対象疾患の再選定などを検討する予定である。なおこのパイロットスタディと同期間中、何らかの症状を示したり、訴えたりしたハイリスク児のスクリーニングも並行して施行したが、ホモゲンチジン酸を大量に排泄しているアルカプトン尿症患児が発見され、ウレアーゼ処理法はハイリスク児のスクリーニングにも有用と考えられた。