

有機酸血症を中心とする新生児先天性代謝異常スクリーニングの試験研究
(分担研究：新しい対象疾患に関する研究)

吉田一郎^{1, 2}、田代恭子¹、田代さとみ¹、祇園由佳¹、青木久美子¹、猪口隆洋¹、
田中正敏¹

要約：近年、質量分析法による新生児先天性代謝異常スクリーニングが米国、カナダ、英国などでスタートし、大きな成果をあげつつある。われわれも1996年1月から1998年1月末までのあいだに4813名の新生児を対象に尿を検体としてウレアーゼ処理法およびガスクロマトー質量分析（以下GC/MS）法による先天性代謝異常スクリーニングを施行した。主たる対象は有機酸血症であるが、シトルリン血症1名、グリセロール尿症1名、一過性高チロジン血症20名、乳酸高排泄9名、3-ヒドロキシ酪酸高排泄12名などが発見された。この結果はサンプルサイズは小さいものの、われわれのスクリーニングが欧米での成績に比較しても、きわめてすぐれたものであることを示唆している一方、このスクリーニングが発展すればわが国での疾患の疫学自体を変えうることも十分に予想される。今回のスクリーニング成績を、現在進行中の九州・沖縄地区を対象とする代謝異常ハイリスク新生児のスクリーニング結果とも比較し、問題点や今後の展望について述べる。

見出し語 ウレアーゼ処理法、GC/MS、有機酸血症、

研究目的

前年度同様、ガスクロマトー質量分析（以下、GC/MS）法を用いて、有機酸血症を中心とする先天性代謝異常症の新生児スクリーニングを施行し、本当に本法で疾患が発見できるのか、採尿時期は5-7生日でよいのか、対象疾患は前年度に示した22疾患でよいのかなどにつき、検討した。

対象および方法

1996年1月から1998年1月の25ヶ月間のあいだに、九州地区北部の産婦人科およびNICUよりの生下時体重、基礎疾患の有無をとわなない4813名の新生児を対象とし、5-7生日の尿を採取し、GC/MS法による代謝異常スクリーニングを施行した。分析および測定の方法は前年度の報告書に述べた。

結果

4813名中、シトルリン血症1名、グリセロール血症1名、一過性高チロジン血症20名が発見され、他に3-ヒドロキシ酪酸高排泄12名、乳酸高排泄9名が認められた。

¹久留米大学医学部GC/MS医学応用研究施設、²小児科学教室

考察

今回のわれわれのスクリーニングでは一過性チロジン血症、3-ヒドロキシ酪酸高排泄、乳酸高排泄などを除けば、約5000名に2名という高い頻度で先天性代謝異常症が発見されたことになる。これは現行のガスリーテストが内分泌疾患を除けば、代謝異常症に関しては、10万人に1名とか100万人に1名という発見率であるのに比較すると、問題にならないほど高い疾患発見率となる可能性を示唆している。もちろん、現時点ではスクリーニングのサンプルサイズが小さいし、今後、さらにサンプルサイズを大きくして検討する必要があるが、同じくこの研究班に属している金沢医大の久原教授らも同様の成績を得ていることから、ウレアーゼ処理法とGC/MSの組み合わせによる方法が新生時期での先天性代謝異常症のスクリーニングにきわめて、すぐれた方法であることが予想される。一方、この期間中に熊本大学、松田一郎教授らとともに九州、沖縄地区を対象になんらかの症状を示す代謝異常リスク新生児のハイリスクスクリーニングも施行した。これは1997年5月から1998年1月のあいだに105名につき、実施したものであるが、メチルマロン酸血症1名、Zellweger症候群1名、乳酸高排泄4名(うち1名が先天性代謝異常の可能性が考えられた)が発見された。単純に割り切って計算すると、ハイリスクスクリーニングの方が、約50倍効率がすぐれているということになる。しかし、同期中に施行した新生児以外のリスク乳児スクリーニングで発見されたメチルマロン酸血症の7生月女児では2生月でよく笑う、3生月で頸定、4生月までは全く無症状で正常に発達し、4生月を過ぎてから嘔吐を繰り返すようになり、7生月で首すわりが不安定になるなど退行を示すようになり、7生月の時点でこのスクリーニングにより、メチルマロン酸血症と診断された。この患児はその後の軽度のタンパク質制限で見違えるような改善を示している。

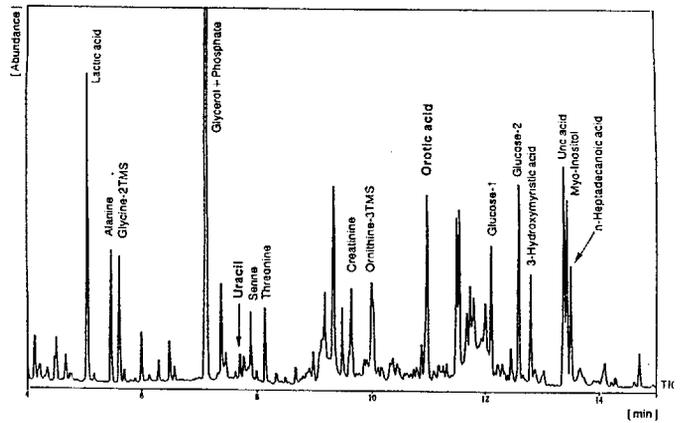
このようなスクリーニングの恩恵を最もうけることが予想される新生時期無症状のメチルマロン酸血症患者は代謝異常ハイリスク新生児スクリーニングのみの施行では簡単に見逃されてしまうことが本症例での経験からも明らかである。また今回のスクリーニングで明らかになったことのひとつは、本スクリーニングは疾患の発見だけでなく、新生児の病態の解明にも有用であることであった。すなわち、乳酸排泄高値例では、低体温や呼吸障害がスクリーニング結果後のこちらからの問い合わせの結果、得られたし、初期嘔吐を繰り返す新生児や厳格な母乳主義で母親の母乳がでていない場合には正常新生児でも容易に高度のケトーシスを呈することが明らかになった。これは従来、正常新生児はケトーシスにはなりにくいという定説を覆すものである。

つぎに採尿の時期について述べる。

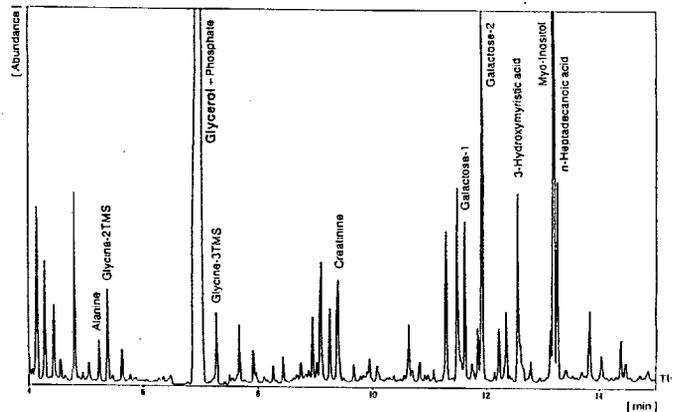
われわれの診断したシトルリン血症は5生日の採尿であったが、レトロスペクティブには出生当日より、哺乳力の低下、元気がないなどの症状を示していた。このような場合には5生日まで待たずに、ハイリスクスクリーニング的に臨機応変に対応し症状のみられた時点で採尿するのが、早期診断、早期治療のうえから望ましい。現行のメプシロップ尿症に対するガスリーテストで診断のついた時点で、患児はすでに発症もしくは死亡していることなど、同様の経験を本スクリーニングにも生かすべきであろう。ただし、採取期日を早めることにより、診断の正確度がどのように変わるかという検討が必要である。

つぎに対象疾患の再選定について述べる。金沢医大久原とみこ教授らにより、GC/MSで発見されたメチルマロン酸血症が追試により、タンデムマススペクトロメトリー(以下、MS/MS)法では診断できなかったし、われわれも同症例につき、金沢医大小児科柿沼先生のご好意でこの患者尿を分析してみたところ、メチルマロン酸の大

Chromatogram of Citrullinemia



Chromatogram of Glyceroluria



文献

1、重松陽介他、ESI-MS/MSによる有機酸及びアミノ酸代謝異常症の新生児マススクリーニング 日本マススクリーニング学会誌、7：71、1997

2、久原とみ子他、GC/MSを用いる新生児マススクリーニング試験研究 日本マススクリーニング学会誌、7：68、1997

3、Naylor EW et al.: Integration of Tandem Mass Spectrometry in the Modern Neonatal Screening Laboratory: A Report on Five Years Experience in Prospective Newborn Screening of over 300,000 Neonates.

7th International congress of inborn errors of metabolism. Vienna. May 22, 1997

きなピークを認め、難なく診断することができたという経験から、MS/MSによるプロピオニルカルニチンをマーカーとする軽症型メチルマロン酸血症の診断の精度については大きな疑念をもつようになった。欧米ではわが国とは異なり、中鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症など脂肪酸代謝異常症の頻度がきわめて高く、またフェニルケトン尿症の頻度も日本の約10倍以上なので、脂肪酸(中鎖以上)やアミノ酸をGC/MS法よりも、より正確に分析できるMS/MS法によるスクリーニングが近年、活発になりつつある。英国などではフェニルケトン尿症に関してはガスリー法にかわって、MS/MS法が導入されつつある。一方、有機酸の分析に関しては、より完成度の高いGC/MSに1日の長があるものと考えられ、なかでも先天性有機酸血症に対しては本法が最も優れたスクリーニング手段であろう。一方、すでに診断のついたフェニルケトン尿症、ガラクトース血症などの患者尿の分析により、高フェニルアラニン血症の状態でも尿中のフェニルアラニンは増加しないこと、血中にガラクトースが増加していなくても、尿中にガラクトースが増加することが確認されたので、本法で現行のガスリーテストの対象疾患のアミノ酸代謝異常症やガラクトース血症をスクリーニングすることは不可能と考えられた。

スクリーニングの対象疾患は治療が可能ということが、なによりの前提であるが、同じ病名の先天性代謝異常症でも臨床症状の重症度や治療に対する反応性には個々の症例により大きな違いがみられる。また先天性代謝異常症の治療は日進月歩で新しい試みが導入されており、現時点で治療不可能でも画期的な治療手段が開発されることもある。対象疾患の再選定に関しては、これらを考慮して慎重に検討すべきであろう。



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:近年、質量分析法による新生児先天性代謝異常スクリーニングが米国、カナダ、英国などでスタートし、大きな成果をあげつつある。われわれも 1996 年 1 月から 1998 年 1 月末までのあいだに 4813 名の新生児を対象に尿を検体としてウレアーゼ処理法およびガスクロマトー質量分析(以下 GC/MS)法による先天性代謝異常スクリーニングを施行した。主たる対象は有機酸血症であるが、シトルリン血症 1 名、グリセロール尿症 1 名、一過性高テロジン血症 20 名、乳酸高排泄 9 名、3-ヒドロキシ酪酸高排泄 12 名などが発見された。この結果はサンプルサイズは小さいものの、われわれのスクリーニングが欧米での成績に比較しても、きわめてすぐれたものであることを示唆している一方、このスクリーニングが発展すればわが国での疾患の疫学自体を変えうることも十分に予想される。今回のスクリーニング成績を、現在進行中の九州・沖縄地区を対象とする代謝異常ハイリスク新生児のスクリーニング結果とも比較し、問題点や今後の展望について述べる。