

## GC/MSを用いた有機酸代謝異常スクリーニング： マススクリーニングとハイリスクスクリーニングについて

山口清次、木村正彦、伊賀三佐子、付曉巍、和田真紀

**【要約】** 約2年前から、尿を検体とするGC/MSを用いた有機酸代謝異常マススクリーニング試験研究を行ってきた。ウレアーゼ処理直接乾燥法を用い、島根地方で1998年1月までの21ヵ月間に1996例の新生児をスクリーニングした。これまでのところ明らかな先天代謝異常症は発見していないが、新生児期の一過性異常が約6.5%に認められた。その一過性異常の頻度は出生体重が小さいほど高かった。

有機酸代謝異常の臨床経過はアミノ酸代謝異常とはいくつかの点で異なる。ハイリスクスクリーニングで診断された有機酸代謝異常症の新生児症例10例について、発症形態を調べたところ、7例が生後4日以前に何らかの症状が認められていた。症状は、哺乳不良、筋緊張低下、呼吸、嘔吐などであった。

GC/MSを用いた有機酸代謝異常のスクリーニングの効果を高めるためには、現在のガスリーテストのように生後5日前後に画一的に行うだけでなく、ハイリスク因子をチェックしてハイリスク者に対しては、できるだけ早期に、場合によっては繰り返して検査する体制も必要である。

**【見出し語】** 有機酸代謝異常、スクリーニング、GC/MS

### 【研究方法】

1) 島根地方での新生児マススクリーニング試験研究：

島根県内で松江市、出雲市、江津市、益田市および仁多町（山間部）にある病院で出した新生児を対象に、1996年5月～1998年1月（21ヵ月間）

に行ったスクリーニング結果を検討した。

2) 検体採取、搬送、分析、結果報告：

原則として生後5日前後に（ガスリーテストの日を中心）、採尿パッドで採尿した尿をスピッツに移して4℃に保存し、週1回島根医大に搬送した。そして1週間分の検体をまとめて分析し結果報告した。分析は、金沢医科大学のグループが開発した100 $\mu$ lの尿をウレアーゼ処理する方法<sup>1)</sup>を用い

---

島根医科大学小児科

て行った。

### 3) 有機酸代謝異常ハイリスクスクリーニング で発見された新生児症例の検討

有機酸代謝異常症の疑いのある患者について行うハイリスクスクリーニングでは、0.2mgクレアチニン相当の尿をとり溶媒抽出法<sup>2)</sup>で前処理してGC/MS分析を行った。このスクリーニングの効率的なあり方を検討するために、ハイリスクスクリーニングで診断された有機酸代謝異常の新生児症例11例について発症形態を検討した。

#### 【研究結果】

1) 島根地方で行ったマススクリーニング結果：

表1に示すように、最近21ヵ月間（1996年5月～98年1月）に、島根地方で1996例のマススクリーニングを行った。これまでのところ明らかな先天代謝異常症は検出しなしていない。しかし、新生児期の一過性異常と思われる所見を全体の6.5%に認めた。出生体重別にみると、これらの一過性異常所見の頻度は出生体重の小さいものほど高い傾向があった。

2) ハイリスクスクリーニングで診断された新生児症例の検討：

新生児期から何らかの異常のみられた有機酸代謝異常症例11例の発症日令、臨床所見を表2に示した。発症日令は、生後4日以前の新生児が10例中7例であった。気付かれた異常所見の内容は、新生児仮死、哺乳不良、ケトーシス、高アンモニア血症、けいれん、嘔吐などであった。また一部の症例では、同胞に新生児死亡があるなど家族歴の異常もみられた。症例6は、生後6ヵ月に重症

表1. 島根地方でのマススクリーニング結果

(1998年1月まで: 21ヵ月間)

	Total	Birth weight (g)			
		~1499	1500 ~2499	2500 ~3999	4000~
Total screening No.	1996	36	236	1713	11
Inborn diseases	0				
Transient elevation					
4-OH-phenyllactate	51	4	15	32	0
HMG	30	0	0	30	0
Galactose	28	3	6	19	0
Glucose	2	0	0	2	0
Glycerol	4	1	1	2	0
Glucose-3-phosphate	2	0	0	2	0
Methylmalonate	3	0	0	3	0
Uracil	2	0	0	2	0
3-OH-isovalerate	2	0	1	1	0
3-OH-propionate	3	0	1	2	0
Threonine	1	0	0	1	0
3-OH-butric	1	0	0	1	0
5-Oxoproline	1	0	0	1	0
total No.	130	8	24	98	0
(%)	(6.5%)	(22.2%)	(10.2%)	(5.7%)	(0%)

HMG: 3-OH-3-methylglutarate

湿疹で発症したマルチプルカルボキシラーゼ欠損症であるが、新児期にガスリーテストでメープルシロップ尿症 (MSUD) が疑われた。症例11は、ガスリーテストでMSUDを指摘され、生後16日より哺乳不良などが出現した。

#### 【考察】

一般にマススクリーニングが効果をあげるためには、発症前に診断することが望ましい。我々は今回、有機酸代謝異常の新生児マススクリーニング試験研究に参加してきた経験から、以下の問題を検討した。すなわち1) 採尿時期、2) 結果報告時期の問題である。

本試験研究において、これまで採尿時期は原則としてガスリーテストの時期としてきたが、有機酸代謝異常の臨床経過はアミノ酸代謝異常とはいくつかの点で異なる。すなわち有機酸代謝異常の

表2. ハイリスクスクリーニングで診断された新生児期発症症例

	日令	新生児期の症状
1) メチルマロン酸尿症	0	仮死・哺乳不良・尿ケトン・多呼吸
2) プロピオン酸尿症	0	仮死・哺乳不良・尿ケトン・高アンモニア・けいれん
3) "	4	哺乳不良・嘔吐
4) "	7	アシドーシス、同胞に疾患
5) マルチプルカルボキシルラーゼ欠損症	1	多呼吸、同胞が新生児死亡
6) "	-	ガスリーテストでMSUD疑い(6カ月に湿疹で発症)
7) メチルグルタコン酸尿症	10	心筋症、体重増加不良、白血球減少
8) OTC欠損症	3	嘔吐、けいれん
9) "	3	けいれん、血族結婚
10) "	4	呼吸障害、哺乳不良
11) MSUD	16	哺乳不良、傾眠

多くはより早期に発症し、急性の経過をとることが多い<sup>3)</sup>。我々がハイリスクスクリーニングで診断した新生児症例を検討したところ、10例中7例が生後4日以前に何らかの症状が現われていた。

結果報告時期については、検体を1週間毎にまとめて搬送し、分析して結果報告しているが、この方法では結果が医療機関に戻るのが生後2~3週間になる。新生児期から急性の経過をとって発症した患児では、せきかく診断しても手遅れになる危険性が高い。

そこで我々は、過去の文献や経験から、表3のような有機酸代謝異常スクリーニングのためのハイリスク新生児のクライテリアの試案を作成した。マススクリーニングとは別に、これらのリスク因子を持つ新生児については、出生直後からでもスクリーニングしたり、臨床経過を注意深く観察し、また結果が正常でも、場合によっては繰り返し検査を行うなどの対応を考えるべきである。

最近、コンパクトで高性能のGC/MSやコンビ

表3. 有機酸代謝異常スクリーニングのためのハイリスク新生児のクライテリア(案)

- 1) 哺乳不良
- 2) 筋緊張低下
- 3) 多呼吸  
(新生児一過性多呼吸にも注意)
- 4) 嘔吐  
(初期嘔吐にも注意)
- 5) 低血糖  
(一過性低血糖にも注意)
- 6) けいれん
- 7) 異常な体臭
- 8) 尿ケトン体陽性
- 9) アンモニア高値
- 10) 代謝性アシドーシス
- 11) ガスリーテストの異常
- 12) 家族歴の異常  
(同胞の新生児死亡など)
- 13) その他の異常所見  
(肝機能障害、肝腫大、心不全など)
- 14) 家族が特別に希望する場合  
(家族内に遺伝性疾患、神経障害、若年死亡など)

ュータ、ソフトウェアが開発され、スクリーニングに適した簡便な検体処理法も開発されてきた。これらの技術をより効果的に応用する体制作りが重要である。

### 【文献】

- 1) Matsumoto I, Kuhara T: A new chemical diagnostic method for inborn errors of metabolism by mass spectrometry-rapid, practical, and simultaneous urinary metabolites analysis. Mass Spectrometr Rev 15:43-57, 1996.
- 2) 山口清次: 有機酸分析. 丹羽利充(編): 最新のマススペクトロメトリー, 化学同人, 京都, 1995.
- 3) 山口清次ら: 乳児期に発症する有機酸代謝異常症の早期発見と対応, 小児科診療, 37: 101-112, 1996.



## 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】約2年前から、尿を検体とするGC/MSを用いた有機酸代謝異常マススクリーニング試験研究を行ってきた。ウレアーゼ処理直接乾燥法を用い、島根地方で1998年1月までの21ヵ月間に1996例の新生児をスクリーニングした。これまでのところ明らかな先天代謝異常症は発見していないが、新生児期の一過性異常が約6.5%に認められた。その一過性異常の頻度は出生体重が小さいほど高かった。有機酸代謝異常の臨床経過はアミノ酸代謝異常とはいくつかの点で異なる。ハイリスクスクリーニングで診断された有機酸代謝異常症の新生児症例10例について、発症形態を調べたところ、7例が生後4日以前に何らかの症状が認められていた。症状は、哺乳不良、筋緊張低下、呼吸、嘔吐などであった。GC/MSを用いた有機酸代謝異常のスクリーニングの効果を高めるためには、現在のガスリーテストのように生後5日前後に画一的に行うだけでなく、ハイリスク因子をチェックしてハイリスク者に対しては、できるだけ早期に、場合によっては繰り返して検査する体制も必要である。