

分担研究：効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究

GC/MSによる新生児先天性代謝異常症のスクリーニング－3年間の経験

研究要旨

ガスクロマトー質量分析法により、新生児尿を用いて、先天性代謝異常症のスクリーニングを3年間、約1万名につき施行した。その結果、シトルリン血症1名、グリセロールキナーゼ欠損症1名、シスチン尿症1名、神経芽細胞腫1名、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症疑い1名の計5名が発見された（一過性代謝異常を除く）。ローリスク児を対象としてスクリーニングを施行する場合、発症前の検体で代謝異常をとらえることが最も重要であるが、最近、経験した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一例では発症前の尿の分析でオロト酸とウラシルの有意の増加を確認することができ、患児を救命することができた。我々の3年間の経験では、GC/MS法をもちいると約2000名に1名の割合で患者が発見されたことになり、本法が有機酸血症を含む先天性代謝異常症のスクリーニングの手段としてすぐれたものであることが、示唆された。

研究協力者

吉田一郎（久留米大学医学部GC/MS医学  
応用研究施設、同小児科）

田代さとみ、城後美佐、祇園夕佳、

田代恭子、青木久美子、猪口隆洋、

田中正敏

（久留米大学医学部GC/MS  
医学応用研究施設）

研究目的

ガスクロマトー質量分析法と新生児尿をもちいて有機酸血症を中心とする先天性代謝異常症スクリーニングを施行し、その有用性や問題点を明らかにすること。

研究方法

1996年1月から1999年1月までの約3年間に福岡県を中心とし、佐賀県および大分県を含む九州北部地区の産婦人科医院を主な対象として、約1万名の新生児につきスクリーニングを施行した。主に5～7生日の尿を採取し、既に報告したShoemaker-松本らの方法で尿を処理し、分析した。

研究結果

新生児10,542名中、シトルリン血症1名、グリセロールキナーゼ欠損症1名、神経芽細胞腫1名、シスチン尿症1名、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症疑い1名が発見された（乳酸増加、3-ヒドロキシ酪酸増加、一過性高チロジン血症などの一過性代謝異常は除く）。5症例の経過ではシトルリン血症は種々の治療にもかかわらず、死亡、グリセロー

ルキナーゼ欠損症は単独型欠損症と考えられ現在、シスチン尿症とともに、経過観察中である。神経芽細胞腫と考えられる一例は在胎42週、生下時体重3,958gで出生。4生日尿のGC/MS分析により、バニルマンデル酸（VMA）とホモバニリン酸（HVA）の高値が判明、その後、左上腹部に直径4cm大の腫瘤が確認され、開腹生検にて神経芽細胞種が確認され、現在は厚生省乳児神経芽細胞腫治療プロトコルにより、管理され経過を観察している。OTC欠損症と考えられた一例は8生日の男児、1994年1月4日、社会保険田川病院で出生、在胎38週、生下時体重は2,954gであった。5生日でスクリーニングのため、採尿した。翌日、退院したが退院当日夜から、低体温（35.8<sup>o</sup>C）が出現、涕泣もみられず、哺乳力低下が出現したため、同日夜に社会保険田川病院へ再入院となった。7生日になり、無呼吸発作が頻発し、呼吸状態が悪化したため、挿管し、聖マリア病院へ搬送されたが、この時点で高アンモニア血症と本スクリーニングでの尿中オロト酸とウラシルの高値が判明、久留米大学周産母子センター新生児部門へ転科となった。患児は深昏睡でDICを合併、全身に浮腫がみられ、予後は絶対に不良と考えられる状態であったが、血漿交換、アルギニン製剤、安息香酸ナトリウムの投与などで、血中アンモニアが徐々に低下し、意識レベルも改善、現在は順調に経過している。

考察

近年、従来のガスリーテストに代わって質量分析法による新生児の先天性代謝異常スクリーニングが開始され、欧米を中心に世界の各地で施行されるよ

うになった。米国のTuchmannらはカナダのケベック州でGC/MSによるスクリーニングを開始、また米国のNaylorらもタンデム質量分析法(以下MS/MS)によるスクリーニングをペンシルバニア州を中心にスタートし、多くの患児を発見している。われわれのスクリーニングではサンプルサイズが小さいため、今後も経験を集積する必要があるが、それでも2,000名に1名の割合で疾患が発見されたことは、特筆に値するものと考えられる。先天性代謝異常症をスクリーニングするのが当初の目的であったが、神経芽細胞腫も発見された。Tuchmanら<sup>1)</sup>はGC/MS法では感度が優れているため、先天性代謝異常症のスクリーニングに加えて神経芽細胞腫のスクリーニングも同時にGC/MS法でスクリーニングすることを推奨している。しかし乳児期の神経芽細胞腫は特有の生物学的特性を有するため、そのスクリーニングがどのような意味を持つのか、慎重に検討する必要がある。一方、MS/MSによる新生児代謝異常スクリーニングは現在、世界的な流行となり、米国のみならず、欧米や我が国の一部でも試験研究がなされるようになった。MS/MSの場合にはGC/MSと異なり、血液濾紙をそのまま利用できるという利点や分析時間が短くてすむこと、分析機器の本体価格を無視すれば分析のコストが安価という利点がある。また有機酸にはGC/MSが、脂肪酸やアミノ酸にはMS/MSが適しているというのが大方の見解であろう。しかし、MS/MSによるスクリーニングでは最も重要な正確性すなわち感度の点でクリアすべき多くの問題が残されている。たとえばNaylorら<sup>2)</sup>のMS/MSによるスクリーニングでは少なくとも2例のOTC欠損症(severe form)やメチルマロン酸血症(Cb1C)その他いくつかの疾患を見逃している。またリスク児のスクリーニングにおいても問題がある。その一例をあげるとALTE様で発症した生後6週の中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(以下MCADD)のタイ人男児の1回目および2回目の発作時の血液濾紙を用いてNaylorらがアシルカルニチンを分析したが正常と判定、3回目の発作時の尿が日本に送られ、松本生命研究所で分析、測定したところ、通常では見られない炭素鎖の長いジカルボン酸が尿中で検出され、これはやはり脂肪酸の代謝異常であろうと判断し、3回目の発作時の血液濾紙をもう一度、Naylorらが分析したところ、MCADDと診断されたという経緯がある<sup>3)</sup>。このタイ人患児の主治医であったWasantが代謝異常を専門とするすぐれた小児科医であったために、1回目、2回目の発作時の血液濾紙で正常といわれても、代謝異常症の疑いを捨てなかったことが、最終的にMCADDの診断をもたらしたが、通常では1回の検

査でその後はフォローしない場合が多いのでこの症例は重要な教訓と考えられる。またNaylorたちの約60万人のスクリーニングの経験で最も数多く発見されたのはMCADDで32名が発見され、およそ18,000名に1名の頻度である。フェニルケトン尿症がそれに次ぎ、29名で約20,000名に1名の頻度となる。米国でのフェニルケトン尿症の頻度はガスリー法では10,000~12,000名に1名とされており、単純に計算すると、ガスリーテストで発見されるフェニルケトン尿症のおよそ半分がMS/MSでは見逃されてしまうことになる。しかし、前述のようにコストが安価で分析時間が短いMS/MS法は医療費抑制政策を旨とする世界の時流に合致し、多くの国々でMS/MSが新生児の代謝スクリーニングに利用されつつある。このような現況をオーストラリアシドニーのWilckenはMS/MSのスクリーニングではgood dataがないのに、みんなが我先にとラッシュしていると指摘している<sup>4)</sup>。MS/MSではさらに感度を上昇するためのハード面の改良が不可欠であろう。一方、GC/MSによるスクリーニングではその限界と長所をよく検討し、新生児のスクリーニングに利用することが、重要と考えられる。具体的にはMS/MSでは見逃されやすいOTC欠損症やメチルマロン酸血症のような疾患を対象として、無症状の新生児期から、確実に検出できる尿中マーカー物質を選定してスクリーニングを施行すべきと考えられる。

#### 文献

1. Tuchman M et al.: Screening newborns for multiple organic acidurias in dried filter paper urine samples: Method and development. *Pediatr Res* 30: 315-321, 1991
2. Naylor E et al.: The results of screening 600,000 newborns using automated electrospray tandem mass spectrometry in the United States. 第26回日本マススクリーニング学会、仙台、1998年10月9日
3. Wasant P et al.: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders in Thai Infants-Report of 2 cases. 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the Society for Neonatal Screening. November 15-18, 1998
4. Wilcken B, Neonatal screening in Australia. 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the Society for Neonatal Screening. November 15-18, 1998