

免疫血清部門

尿一般部門

病理部門

細胞診部門

血液一般部門

生化学部門

先天性代謝異常部門

細菌部門



新しい新生児マス・スクリーニングで発見される疾患 「有機酸代謝異常症」

検査 2 科先天性代謝異常係

はじめに

前回の記事（平成 23 年 7 月発行 第 413 号）では、新しい新生児マス・スクリーニング（タンデムマス法の導入とその有用性）についてご紹介しました。

平成 23 年 3 月に厚生労働省より各都道府県・指定都市に対して、タンデムマス法の導入を勧める通達が出されてから、全国的に導入に向けて大きく前進してきています。広島では他地域に先駆けて、1999 年からパイロットスタディとして福井大学と共同でタンデムマス法による検査を行ってきました。今年度からは広島県でも公的事業として県内で出生した新生児全員を対象に実施することになり、私たちも準備を進めております。

そこで今回は、新しい新生児マス・スクリーニングで発見される疾患の中から、「有機酸代謝異常症」について述べたいと思います。

1. 新生児マス・スクリーニングの動き

中四国地方では、岡山県、香川県に続いて、広島県でも平成 25 年 2 月から、タンデムマス法を用いた新しい新生児マス・スクリーニング検査を公費で行うことが決定しています。それに伴い対象疾患が 6 疾患から 19 疾患に拡大されます。（表 1 参照）

表 1

| | |
|----------|---|
| アミノ酸代謝異常 | ①フェニルケトン尿症 ②ホモシスチン尿症 ③メープルシロップ尿症 ④アルギニノコハク酸尿症 ⑤シトルリン血症 1 型 |
| 有機酸代謝異常 | ⑥メチルマロン酸血症 ⑦プロピオン酸血症 ⑧イソ吉草酸血症 ⑨メチルクロトニルグリシン尿症 ⑩HMG 血症 ⑪複合カルボキシラーゼ欠損症 ⑫グルタル酸血症 1 型 |
| 脂肪酸代謝異常 | ⑬MCAD 欠損症 ⑭VLCAD 欠損症 ⑮TFP (LCHAD) 欠損症 ⑯CPT-1 欠損症 |
| 糖代謝異常 | ⑰ガラクトース血症 |
| 内分泌疾患 | ⑱先天性副腎皮質過形成症 ⑲クレチン症 |

* 拡大される対象疾患：④～⑯

2. 有機酸代謝異常症とは

有機酸は、主にアミノ酸を異化する代謝経路の中間体として生じる物質です。通常、まずアミノ酸からアミノ基が除去されてカルボン酸（＝有機酸）となり、その後炭素骨格の構造変化を繰り返して、多くはTCA回路へ流入することで完結します。しかし、これらの経路に存在する酵素に生まれつきの機能障害があると、代謝が進まず有害な有機酸が体内に過剰に蓄積します。そのために血液や体液が酸性に傾き、重度の体調不良や脳障害などが起こる病気を有機酸代謝異常症といいます。

体内に蓄積する有機酸の種類により、いくつかの疾患がありますが、新生児マス・スクリーニングで対象となるのは7疾患です。（表1参照）

3. 症状

重症例では、出生後、哺乳の開始とともに活気不良、哺乳不良、嘔吐などが現れます。治療をしなければ、アシドーシスや高アンモニア血症が進行し、昏睡状態さらには致命的となることもあります。

軽症例では、乳幼児期以降に嘔吐発作を繰り返したり、食欲不振、成長発達の遅れなどの症状が出てきたりします。

4. 治療

有機酸代謝異常症はいずれも稀少疾患のため、「タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針」に従って、専門医のいる病院で治療を行います。

急性期では、ブドウ糖の点滴、タンパク質の摂取制限、蓄積した有機酸の排出を促す薬剤（L-カルニチン）の投与、疾患に応じて各種ビタミンの投与を行います。アシドーシスや高アンモニア血症の改善には血液浄化療法を行います。

アシドーシスや高アンモニア血症が落ち着いてきたら、安定期の治療を引き続き行います。タンパク質やアミノ酸の摂取制限などの食事療法と、L-カルニチンやビタミンを投与する薬物療法などです。しかし、発熱時や食欲不振などの体調不良時には、エネルギー不足から有機酸が急激に増加してしまうため、早めに受診してブドウ糖の点滴などの処置が必要となります。専門医のいる病院から遠方に住んでいるなど受診することが困難な場合には、近隣の病院との連携が必要となります。

5. 検査

有機酸代謝異常症のマス・スクリーニングは、タンデムマス法で行われます。タンデムマスとは、タンデム型質量分析計（タンデム・マスペクトロメーター）の略称で、一回の検査で複数項目を測定できることが特徴です。乾燥血液濾紙から打ち抜いた3mmパンチ一回分の微量検体から、血中のアミノ酸やアシルカルニチンを短時間で高感度に分析することが可能です。

有機酸代謝異常症では、アシルカルニチンを指標としています。アシルカルニチンは、アシル基とカルニチンがエステル結合したもので、タンデムマスでは遊離カルニチン（C0）とC2～C18アシルカルニチンまでを測定します。（表2参照）

表2

| 疾患名 | 増加するアシルカルニチン |
|----------------|-----------------------|
| メチルマロン酸血症 | C3 & C3/C2 |
| プロピオン酸血症 | C3 & C3/C2 |
| イソ吉草酸血症 | C5 ^[注1] |
| メチルクロトニルグリシン尿症 | C5-OH |
| HMG血症 | C5-OH |
| 複合カルボキシラーゼ欠損症 | C5-OH |
| グルタル酸血症1型 | C5-DC ^[注2] |

[注1] C5-アシルカルニチンは、イソ吉草酸血症の他に、ピボキシル基を有する抗生剤（フロモックス、メイアクト、トミロン、オラペネムなど）に由来するピバリン酸の蓄積でも上昇するため、これらを投与している場合は偽陽性となりやすいことが報告されています。

[注2] C5-DC = 炭素鎖数5のジカルボン酸のアシルカルニチン



検体分取



マイクロプレートのセット



検査実施中

6. 診断

対象疾患のスクリーニング指標にカットオフ値が決められており、分析結果がカットオフ値を上回る（または下回る）ときは陽性と判定され、確認の検査が必要になります。

軽度陽性の場合、再採血検査を行います。その結果、陽性が確認されれば精密検査を受けます。強陽性の場合、病気である可能性が高いため、直ちに専門医のいる病院で精密検査を受けます。精密検査では、尿有機酸分析（ガスクロマト質量分析）、酵素診断、遺伝子診断などを行い、診断を確定します。

7. まとめ

従来は、有機酸代謝異常症の患者の多くは発症してから診断されており、障害が残ったり死亡したりするケースも少なくありませんでした。

タンデムマス法による検査が公的事業として導入されることで、有機酸代謝異常症の発症前診断・早期治療による障害発生予防の取り組みを、今後は県内すべての新生児に対して提供できるようになります。

私たち検査技師も微力ながら、一人でも多くの新生児が障害から守られるよう、専門学会や各種研修会に積極的に参加し、さらに知識と技術の習得に努めてまいります。

参考資料:

1. 新しい新生児マススクリーニング タンデムマス Q&A 2009, 厚生労働省科学研究(子ども家庭総合研究事業)研究班
2. タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針, 社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会
3. 広島県内で出生され、新生児マス・スクリーニングで陽性となったご家族の方へ, 広島大学病院小児科ホームページ(但馬剛先生監修)

関連記事:

1. 新しい新生児マス・スクリーニング タンデムマス法の導入とその有用性
平成 23(2011)年 7 月臨床検査センターだより 第 413 号(P2~P4)

担当: 阪本直美(先天性代謝異常係)

文責: 山崎雅昭(検査科技師長)

石田啓(臨床部長 兼 健診科科长)

監修: 佐倉伸夫先生(重症心身障害児施設鈴が峰院長)

但馬剛先生(広島大学病院小児科外来医長)

《予告》

次号は細菌部門から、「細菌性食中毒 ～腸管出血性大腸菌を中心に～」をお届けいたします。