

いている方も多くいます。しかし現在の制度では、成人後には一般の保険診療となり、毎月数万円の自己負担が発生します。通常の疾患と異なり、生涯にわたって治療を続ける疾患が多いので、患者さんにとっては大変な負担です。成人後も安心して医療を受けられる制度を急いで検討する必要があると思います。

7番目は、検査体制の効率化です。なぜなら、新生児マススクリーニングが始まった頃に比べて少子化が急速に進行し、検査機関あたりの赤ちゃんの検体数も激減しています。タンデムマスは高価な機器でメンテナンスの費用も相当かかるため、1台の機械でより多数の検査ができるようにすれば、検査コストが安くなるだけでなく精度管理の面でも有利になります。

最後になりますが、医療の基本は「病気になった人を治療すること」です。しかし、この新生児マススクリーニングは「病気になっていない

人を発病させない」という考え方です。小児の疾患には「治療よりも予防」が大切な疾患が多くあります。知らずに放置されたがために、これから歩む長い人生を、心身障害という足かせを背負って生きなければならない小児をなくすという視点を持つことが、我々小児にかかわる者の使命ではないでしょうか。

参考文献

- 1) Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechsellanomalie in Verbindung mit Imbezillität. Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 1934 ; 227 : 169-176.
- 2) Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. Lancet. 1953 ; 265(6790) : 812-813.
- 3) Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting Phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 1963 ; 32 : 338-343.
- 4) 山口清次. タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 厚生労働科学研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成22~24年度総合研究報告書. 2013.

▷第59回学術集会 シンポジウム7:臨床検査への質量分析の応用(4)◁

小児科領域におけるタンデムマスとGC/MSの臨床応用： 最近の進歩

山 口 清 次*

Clinical Application of Mass Spectrometry in the Pediatric Field: Current Topics

*Seiji YAMAGUCHI, MD**

Mass spectrometry, including tandem mass spectrometry (MS/MS) and gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS), is becoming prominent in the diagnosis of metabolic disorders in the pediatric field. It enables biochemical diagnosis of metabolic disorders from the metabolic profiles obtained by MS/MS and/or GC/MS. In neonatal mass screening for inherited metabolic disease (IMD) using MS/MS, amino acids and acylcarnitines on dried blood spots are analyzed. The target diseases include amino acidemia, urea cycle disorder, organic acidemia, and fatty acid oxidation disorder. In the MS/MS screening, organic acid analysis using GC/MS is required for differential and/or definite diagnosis of the IMDs. GC/MS data processing, however, is difficult, and metabolic diagnosis often requires the necessary skills and expertise. We developed an automated system of GC/MS data processing and autodiagnosis, and the biochemical diagnosis using GC/MS became markedly easier and user-friendly. Mass spectrometric techniques will expand from research laboratories to clinical laboratories in the near future. 【Review】

[Rinsho Byori 61 : 817~824, 2013]

Corresponding author: *Seiji YAMAGUCHI, MD*, Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine, Izumo 693-8501, Japan. E-mail: seijiyam@shimane-med.ac.jp

【Key Words】 tandem mass spectrometry (タンデムマス), gas chromatography-mass spectrometry: GC/MS (ガスクロマトグラフ質量分析計), organic acidemia (有機酸代謝異常症), fatty acid oxidation disorder (脂肪酸代謝異常症), neonatal mass screening (新生児マススクリーニング)

質量分析は、生体試料中の微量物質を高感度・高精度に網羅的分析が可能な機器である。微量の検体で同時に多くの情報が得られるため、メタボロミクス、プロテオミクス解析に応用されている。従来質量分析は、もっぱら研究室で使われていたが、最近臨床検査として使われるようになりつつある。

小児科領域では、代謝異常の診断に質量分析が普及しつつある。なかでも、「ガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS) による先天代謝異常症の診断」と「タンデム型質量分析 (タンデムマス) によるアシルカルニチン分析」は、条件付きではあるものの最近保険収載された。さらに最近ガスリー血液ろ

*島根医科大学小児科 (〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1)

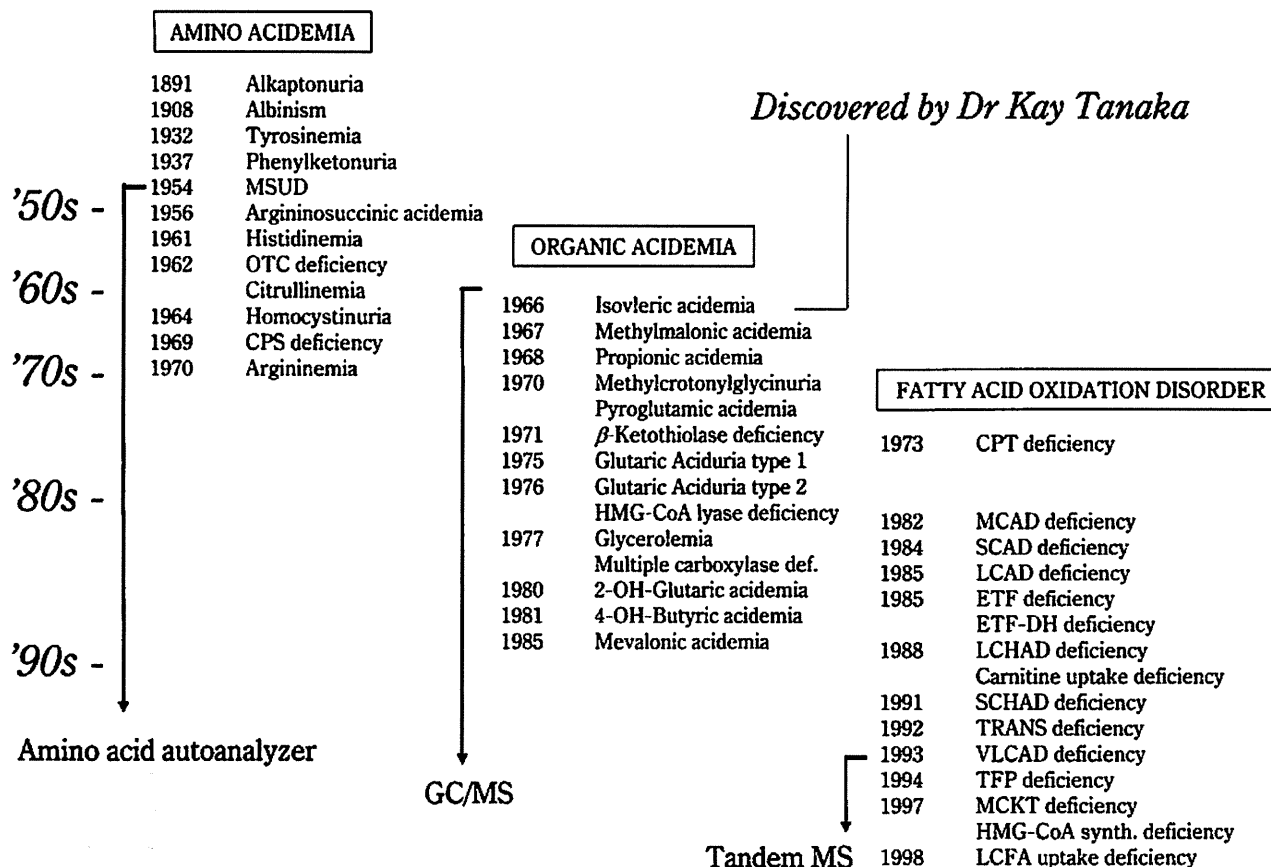


Figure 1 Discovery of amino, organic and fatty acid oxidation disorders.

紙を用いる新生児マススクリーニングにタンデムマス法が導入されるようになり、質量分析の臨床応用が広がりつつある¹⁾²⁾。そこで小児科領域で普及しつつある質量分析による代謝異常の診断について述べたい。

I. 代謝異常診断における質量分析の臨床応用の歴史背景

アミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症の発見の歴史と分析機器の発達との関連性を Fig. 1 に示している。

A. アミノ酸代謝異常症

食物や体蛋白異化に由来するアミノ酸の代謝障害のために、体液中にアミノ酸が増加する疾患である。1900年頃にアルカプトン尿症、白子症などを例に挙げて「先天代謝異常症」の概念が提唱されて以来、1932年にチロシン血症、1934年にフェニルケトン尿症、1954年にメープルシロップ尿症などのアミノ酸代謝異常症が発見された。1950年代にアミノ酸自動分析計が開発され現在知られているほとんどのア

ミノ酸血症が同定された。そして1960年代に尿素回路異常症が同定された。

B. 有機酸代謝異常症

1966年にK. TanakaらがGC/MSによってイソ草酸血症を同定し報告したのが最初である。以後同様の手法で、1967年メチルマロン酸血症、1968年プロピオン酸血症が発見され、1970年代を中心に主な有機酸代謝異常症が同定された。

C. 脂肪酸代謝異常症

1970年代にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)欠損症が同定されていたが、あまり注目されていなかった。1982年に突然死症例から中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症が同定されて以来、小児の突然死との関連に注目されるようになり研究が発展した。そして1990年代にタンデムマス法が開発され、生化学診断が著しく簡単になり、現在ではタンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングが普及しつつある³⁾。

Table 1 Clinical features of amino acidemia, urea cycle disorder, organic acidemia, and fatty acid oxidation disorder, and biochemical diagnosis

Clinical features	Tools for biochemical diagnosis
Amino acidemia	
<ul style="list-style-type: none"> • Neurological impairment • Convulsion, unconsciousness • Liver dysfunction • Renal stone 	Amino acid analysis (Organic acid analysis)
Urea cycle disorder	
<ul style="list-style-type: none"> • Convulsion, unconsciousness • Mental retardation • Hyperammonemia 	Amino acid analysis Blood ammonia Organic acid analysis
Organic acidemia	
<ul style="list-style-type: none"> • Acute onset with hypotonia, unconsciousness from early infancy • Intermittent episodes of ketosis, hypoglycemia • Neurological retardation • Other (ex. intractable eczema) 	Organic acid analysis Acylcarnitine analysis
Fatty acid oxidation disorder	
<ul style="list-style-type: none"> • Lethargy, hypotonia, myalgia • Acute encephalopathy, sudden death • Cardiomyopathy • Non-ketotic hypoglycemia • Liver dysfunction, CK elevation 	Acylcarnitine analysis Organic acid analysis

II. アミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的特徴

Table 1 に示すように、アミノ酸代謝異常症は血液(または尿)のアミノ酸分析、尿素回路異常症では血中アンモニア値とアミノ酸分析などによって診断される。有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症は、GC/MS による尿中有機酸分析、タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析によって生化学診断される。両者ともカルボン酸の増加する点で類似しているが臨床的特徴に違いがみられる。前者は有機酸の臓器毒性の所見がみられることが多く、後者はエネルギー産生不全による症状が前面に出る。

タンデムマス法ではアミノ酸とアシルカルニチン分析が可能であり、これら上記 4 種類の疾患群のスクリーニングに用いられる。GC/MS による尿中有機酸分析では、有機酸代謝異常症の生化学診断に最も威力を発揮するが、一部のアミノ酸血症でも補助的診断に用いられる。例えば、有機酸分析によって、フェニルケトン尿症でフェニルピルビン酸やフェニ

ル乳酸、メープルシロップ尿症で分枝鎖 α ケト酸の増加が観察される。尿素回路異常症では、一部の疾患でウラシル、オロト酸の増加がみられ診断に有用である。さらに脂肪酸代謝異常症の家長鎖脂肪酸代謝異常症では非ケトン性ジカルボン酸尿症がみられ、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症ではヘキサノイルグリシンやスベリルグリシンのような診断的に有用な有機酸が検出される。

III. タンデムマスと GC/MS について

A. タンデムマス

MS が直列に並んだ構造 (MS1 と MS2) 構造を持ち、MS1 と MS2 で測定された粒子の質量数を比較して分子量が推定される。そしてそれぞれの分子のイオン強度によって定量される。非常に高感度な分析が可能であり⁴⁾、新生児マススクリーニングでは、血液ろ紙の 3mm 大のディスクでよく、血清 10 μ L で分析可能である⁵⁾。また分析試薬等がキット化され前処理も非常に簡単になっている。1 検体の分析時間は 2 分程度であり、ランニングコストも安価な

め、マススクリーニングに向いている。

タンデムマスでは、アミノ酸とアシルカルニチンが同時分析される。アミノ酸に関しては、アミノ酸分析計に比べると精度が低く限られたアミノ酸のみが測定可能である。このため代謝異常スクリーニングに用いられる。一方アシルカルニチン分析では、遊離カルニチン(C0)とアシルカルニチンが測定され、有機酸代謝異常症や、脂肪酸 β 酸化異常症(脂肪酸代謝異常症)の診断、スクリーニングに応用される。定性のための情報はイオンの質量数のみであるため、異性体の分離測定が困難である。しかしアシルカルニチンプロファイルが得られるため、後述のGC/MSに比べて、脂肪酸代謝異常症の診断には非常に有用である。

B. GC/MS

ガスクロマトグラフ(GC)と質量分析計(MS)が連結した構造を持つ機器である。GC分析するためには揮発性の物質に変える必要があるため、生体試料から抽出した物質を誘導体化してGC分析する⁶⁾。GCから出てきた粒子は電子衝撃イオン化法で断片化されMSに導入される。マススペクトルは、分子構造の情報となる断片イオンが比較的多いため、異性体の同定も可能である。分析項目は尿中有機酸分析である。有機酸は弱酸であり体内に増加すると直ちに尿中に排出されるため尿の分析が用いられる。MSで一斉分析し、有機酸全体のプロファイルから代謝障害部位が特定される。

タンデムマスに比べGC/MSでは、機器のメンテナンスには比較的熟練を要し、また前処理も手間がかかり、分析時間も30~60分程度かかることが多い。しかし、詳細な代謝プロファイルが得られ、代謝異常の同定のみならず、乳酸ピルビン酸の増加、ケトosis、ジカルボン酸尿症など患者の一過性の状態を把握することができ、病態評価、治療評価などに向いている。

IV. 質量分析による代謝異常症の生化学診断

体内に代謝障害があると、障害部位の上流物質とそれに由来する異常代謝産物がMSによる一斉分析で検出される。タンデムマスとGC/MSの分析プロファイルから、代謝障害部位が推定される。主な疾患とタンデムマスとGC/MS分析における診断マーカーをTable 2にあげた。

A. GC/MSによる尿中有機酸分析による生化学診断

ロイシンの代謝過程と有機酸代謝異常症をFig. 2に例示している。最下段のメチルマロン酸血症では、メチルマロニル-CoA ムターゼ欠損によって、methylmalonateとともにその上流のプロピオニル-CoAの代謝産物(methylcitrate, 3-OH-propionate, propionylglycine等)が増加する。このプロファイルから生化学診断する。

その上流のプロピオン酸血症では、propionyl-CoA由来の状代謝産物との上流の2-methyl-3-OH-butyrate, tiglylglycine等が増加し、この特徴的なプロファイルから生化学診断される。

さらに、プロピオン酸血症の上流の β ケトチオラーゼ欠損症では、上流の2-methyl-3-OH-butyrateやtiglylglycineが増加し、一方下流のpropionyl-CoA由来の代謝産物の増加はみられない。

B. タンデムマスによるアシルカルニチン分析

Fig. 2に示す3疾患のアシルカルニチン分析所見は、メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症ではC3(propionylcarnitine)の増加がみられる。 β ケトチオラーゼ欠損症ではC5:1(tiglylcarnitine)とC5-OH(2-methyl-3-OH-butyrylcarnitine)の増加がみられる。メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症は両疾患ともにC3の上昇しか見られないため、GC/MSによる尿中有機酸分析によって鑑別しなければならない。

V. GC/MS データ自動解析・自動診断プログラム

GC/MS分析では、ガスクロマトグラムに相当するTIC(total ion current)が得られるが、この段階では、ピークの情報はピーク保持時間のみである。そのあと質量分析されると、各ピークのマススペクトルが得られる。Fig. 3にプロピオン酸血症の尿中有機酸分析所見とマススペクトルを例示している。しかし尿中に含まれる有機酸は数百以上あるので、すべてのピークをマススペクトルで同定してピーク強度などで定量することは、時間がかかるうえに、極めて困難な作業である。さらに代謝産物とその量がわかっても、代謝異常症に関する知識を必要とし、GC/MSデータをマニュアルで解析して生化学診断をすることは、専門知識のみならず、時間と労力を要する。

そこで我々は、独自に「GC/MSデータ自動解析・自動診断プログラム」を開発した⁷⁾。これを使えば、GC/MS分析後に数分以内に、異常代謝産物を検出

Table 2 Main target diseases detectable by MS/MS and diagnostic markers

Disease	Diagnostic marker	
	MS/MS*	GC/MS**
Amino acidemia		
Phenylketonuria	Phe	PPA, PLA
Maple syrup urine disease	Ileu, Leu, Val	2KIV, 2M3VA, 2KIC
Homocystinuria	Met	—
Urea cycle disorder		
Citrullinemia (type I)	Cit	Orot, Uracil
Argininosuccinic aciduria	Cit (ASA)	Orot, Uracil
Organic acidemia		
Methylmalonic acidemia	C3, C3/C2	MMA, MC, 3HPA, PG
Propionic acidemia	C3, C3/C2	MC, 3HPA, PG
Isovaleric acidemia	C5	IVG
Methylcrotonylglycinuria	C5-OH	MCG, 3HiVA
HMG-CoA lyase deficiency	C5-OH	HMGA, MGA, MGCA
Multiple carboxylase deficiency	C5-OH	MC, MCG, 3HPA
Glutaric acidemia type I	C5-DC	GA, 3HGA
β -ketothiolase deficiency	C5-OH, C5:1	2M3HBA, TG
Fatty acid oxidation disorder		
MCAD deficiency	C8	HG, SG
VLCAD deficiency	C14:1	DIC
TFP deficiency	C16-OH, C18-OH	DIC, 3HDIC
CPT-1 deficiency	C0/[16+C18]	DIC
CPT-2 deficiency	(C16+C18:1)/C2, C16	DIC
Primary carnitine deficiency	C0 (reduced)	DIC
Glutaric acidemia type II	C8, C10, C12, etc	DIC, EMA, IVG, GA, etc

*MS/MS, amino acid and acylcarnitine in blood; GC/MS, urinary organic acid.

Abbreviations: MCAD and VLCAD, medium-chain- and very-long-chain-acyl-CoA dehydrogenases, respectively; TFP, mitochondrial trifunctional protein; CPT-1 and CPT-2, carnitine palmitoyltransferase-I and -II, respectively; PPA, phenylpyruvate; PLA, phenyllactate; 2KIV, α -ketoisovalerate; 2M3VA, α -keto-3-methylvalerate; 2KIC, α -ketoisocaproate; Orot, orotate; MMA, methylmalonate; MC, methylcitrate; 3HPA, 3-OH-pyruvate; PG, propionylglycine; IVG, isovalerylglycine; MCG, methylcrotonylglycine; 3HiVA, 3-OH-isovalerate; HMGA, 3-OH-3-methylglutarate, MGA, methylglutarate; MGCA, methylglutaconate; GA, glutarate; 3HGA, 3-OH-glutarate; 2M3HBA, 2-methyl-3-OH-butyrate; TG, tiglylglycine; HG, hexanoylglycine; SG, suberylglycine; DIC, dicarboxylate; 3HDIC-3-OH-dicarboxylate; EMA, ethylmalonate.

し、考えられる診断名をアウトプットできる。このため、代謝異常症や GC/MS データに知識のない人でも短期間のうちに使えるようになる。Fig. 4 に自動解析結果を例示している。これによると異常として検出した代謝産物に 3-OH-propionate, propionylglycinem, および methylcitrate があるので、下の段に「疑わしい疾患」としてプロピオン酸血症をあげている。患者の臨床経過やタンデムマスデータなどを総合すれば、プロピオン酸血症という最終診断に比較的容易に到達することができる。

VI. タンデムマスによるアシルカルニチン分析

血液ろ紙や血清 10 μ L 程度の微量検体で、約 2 分間の分析時間のあいだに、アミノ酸とアシルカルニチンを分析し、そして Fig. 5 に示すような、アシルカルニチンとアミノ酸のデータを得ることができる。アシルカルニチンはアシル基の炭素数に対応して、C2, C3, C4.....と表示がされる。またアシル基に水酸基がついていれば C5-OH のように表示され、不飽和結合をもつアシル基ならば C5:1, ジカルボキシル基であれば C5-DC のように表現される。一方、

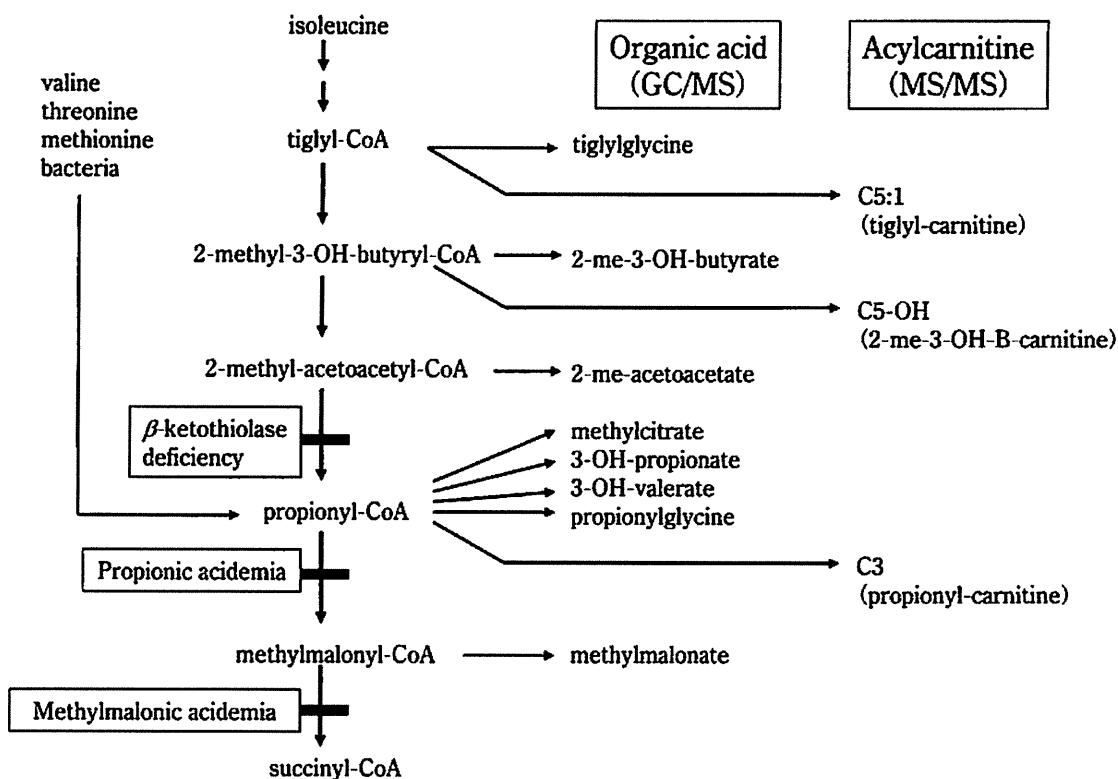


Figure 2 Metabolic pathways of isoleucine and related organic acidemia.

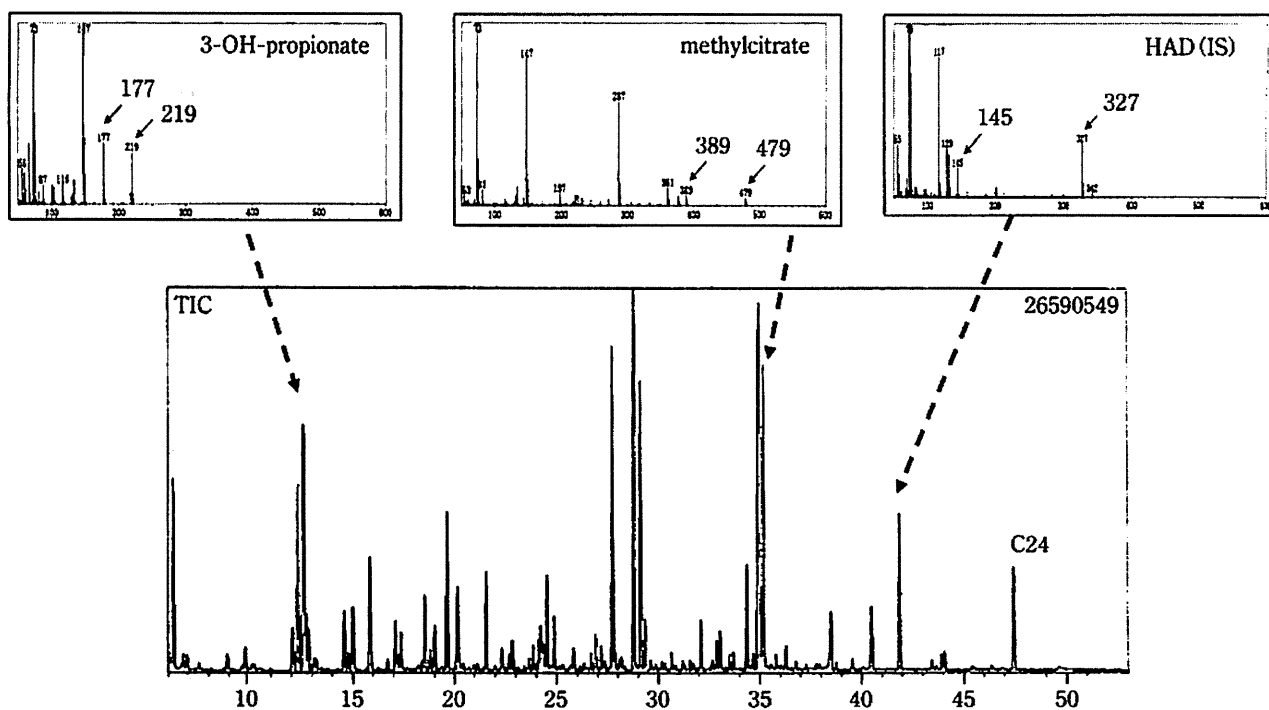


Figure 3 Gas chromatograms of urinary organic acids and mass spectrum of some peaks in propionic acidemia. HDA, and C24 are heptadecanoate and tetracosane added internal standard.

ID	Compound	VALUE	NORMAL	RANGE	FACTOR		
1	Lactic-2	3.7703	(0.80	0.00 - 4.70)	4.71	abnormal metabolite judges	
4	Glycolic-2	8.8258 *	(0.70	0.00 - 2.20)	12.61		
7	Glyoxylic-OX-2	25.6261 *	(1.20	0.00 - 6.10)	21.36		
8	3-OH-propionic-2	49.2909 *	(0.20	0.00 - 1.10)	246.45		→ 3-OH-propionate
9	Pyruvic-OX-2	19.8531	(4.50	0.00 - 24.10)	4.41		
11	3-OH-butyric-2	1.2034	(0.70	0.00 - 3.70)	1.72		
12	3-OH-isobutyric-2	3.0097	(2.50	0.00 - 9.00)	1.20		
20	Urea-2	21.4587	(376.10	104.60 - 763.00)	0.06		
28	Benzoic-1	5.6808	(4.40	0.00 - 18.70)	1.29		
28	Octanoic-1	0.7222 *	(0.10	0.00 - 0.40)	7.22		
31	Glycerol-3	2.2787	(0.30	0.00 - 0.80)	7.60		
38	Acetylglucino-1	0.7546 *	(0.00	0.00 - 0.10)	?		
38	Maleic-2	2.1030 *	(0.00	0.00 - 0.40)	?		
39	Succinic-2	18.6158	(32.70	6.50 - 65.80)	0.57		
40	Methylsuccinic-2	2.6841	(1.30	0.00 - 6.40)	2.06		
42	Uracil-2	12.9867	(2.80	0.00 - 7.00)	4.64		
43	Fumaric-2	15.0561 *	(2.00	0.00 - 7.30)	7.53		
44	Propionylglycine-1	8.9201 *	(0.00	0.00 - 0.00)	?		
48	Isobutyrylglycine-1	0.9291 *	(0.00	0.00 - 0.40)	?		
50	Mesaconic (Methylfumaric)-2	1.1288	(1.50	0.00 - 8.90)	0.76		
51	Glutaric-2	1.8928	(1.90	0.00 - 4.00)	1.00	propionylglycine	
55	Propionylglycine-2	21.6209 *	(0.00	0.00 - 0.00)	?		
56	Isobutyrylglycine-2	1.9196 *	(0.00	0.00 - 0.00)	?		
57	2-Deoxytetronic	4.1205	(2.40	0.00 - 6.30)	1.72		
59	3-Methylglutaconic-2	2.4716	(1.10	0.00 - 4.20)	2.25		
● ● ● ● ● ● ●							
107	Citric-4	244.8967	(441.10	31.40 - 672.30)	0.56		
109	Hippuric-1	27.0143	(30.10	6.20 - 284.10)	0.90		
110	Methylcitric-4(1)	14.6752 *	(0.20	0.00 - 1.10)	73.38		
111	3-(3-OH-phenyl)-3-OH-propionic-3	4.3026	(0.30	0.00 - 0.00)	14.34	methylcitrate	
112	Methylcitric-4(2)	11.2599 *	(0.10	0.00 - 1.00)	112.60		
113	3-OH-octanedioic-3	2.1124	(1.50	0.00 - 5.30)	1.41		
114	3-OH-suberic-3	1.6198	(1.20	0.00 - 4.80)	1.35		
115	Vanilmandelic-3(VMA)	42.6950	(46.60	11.70 - 84.60)	0.91		
116	Sebacic-2	0.3455	(2.20	0.40 - 7.00)	0.16		
117	Decadienedioic-2	1.1074	(0.70	0.00 - 2.30)	1.58		
118	4-OH-phenyllactic (PEPLA)-2	3.4467	(1.80	0.00 - 7.00)	1.91		
121	Indole-3-acetic-2	89.0636	(27.60	0.00 - 78.70)	3.23		
125	2-OH-hippuric-2	0.4832	(1.20	0.00 - 17.60)	0.40		
128	Uric-4	4.5905	(2.60	0.00 - 7.20)	1.77		
No. Disease suspected: Propionic acidemia is suspected!!							
2. Propionic acidemia							

Figure 4 Results from the automated system of GC/MS data processing and autodiagnosis of propionic acidemia
*: abnormal metabolites flagged.

アミノ酸は、Phe, Tyr, Met, Leu, Val などのように表示される。

アシルカルニチンやアミノ酸の全体のプロフィールを見る方法を「スキャン法」というが、最初から測定する目標化合物を決めて、その化合物に対応するイオン質量数を設定して分析する方法をMRM法という。MRM法はスキャン法に比べて測定感度が数十倍に上がるが、全体のプロフィールを見ることはできなくなる。血液ろ紙を使用する新生児マススクリーニングでは、感度を上げるためMRM分析の方がポピュラーになっている²⁾。

VII. 後天性代謝異常症の診断

小児救急の場で急性脳症などに遭遇すると背景疾患のスクリーニングのために、タンデムマス分析やGC/MS分析がポピュラーになりつつある。先天代謝異常の診断のみならず、後天性代謝障害を評価することもできる。例えば、ケトン性ジカルボン酸尿症は非常に強いケトosisによってβ酸化が抑制されていることを表わし、非ケトン性ジカルボン酸尿症では、何らかの要因でβ酸化が抑制されていることが推測される。この他、食事性のビオチン欠乏やビタミンB12欠乏、あるいは、チアミン欠乏による高乳酸血症、あるいは肝障害に伴うチロシン代謝の

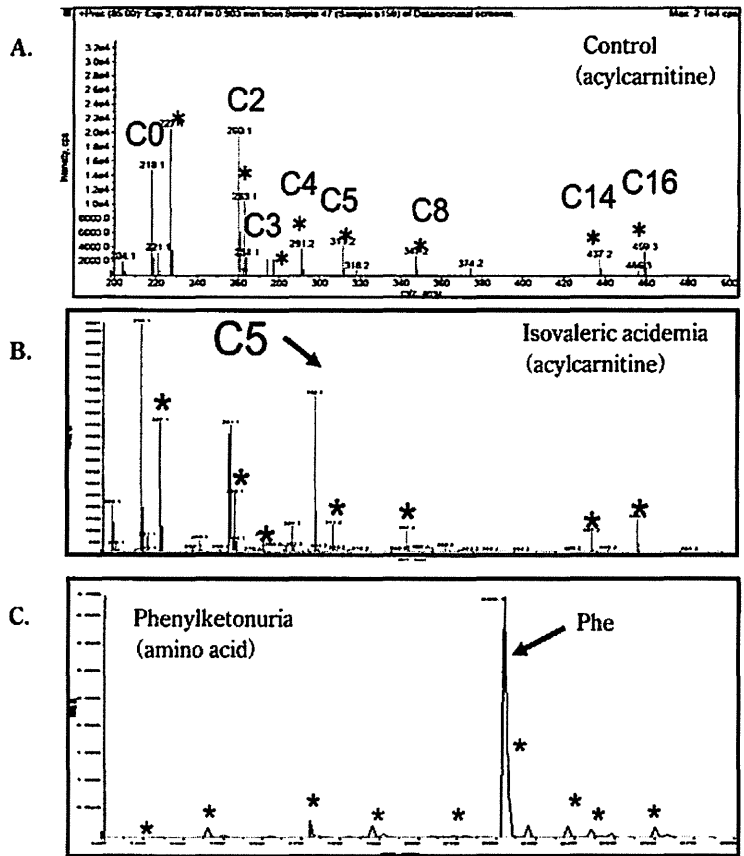


Figure 5 Mass spectrum of acylcarnitine and amino acid in MS/MS analysis (scan mode).
A, B: blood acylcarnitine analysis using MS/MS of control and isovaleric acidemia, respectively. **C:** blood amino acid analysis using MS/MS of phenylketonuria.

障害なども生化学診断できるようになった⁸⁾。小児救急の場にも必須の検査項目になりつつある。

VIII. おわりに

タンデムマスの新生児マススクリーニングへの導入に伴って、GC/MSによる有機酸代謝異常症の診断も必須となりつつある。内科領域でも質量分析による網羅的代謝病態の評価を通じて、治療向上にも貢献することが期待される。質量分析は研究室レベルから臨床検査室へ応用が拡大しつつある。

文 献

- 1) 山口清次(編). 有機酸代謝異常ガイドブック. 東京: 診断と治療社; 2011.
- 2) 山口清次(編). タンデムマス・スクリーニングガイドブック. 東京: 診断と治療社; 2013.
- 3) 山口清次. 有機酸・脂肪酸代謝異常研究の進歩. 日本先天代謝異常学会誌 2005; 21: 26-36.
- 4) 重松陽介, 布瀬光子, 畑 郁江, 他. Electrospray

tandem mass spectrometry による有機酸およ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 1998; 8: 13-20.

- 5) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J Chromat B 2002; 776: 39-48.
- 6) Yamaguchi S, Iga M, Kimura M, et al. Urinary organic acids in peroxisomal disorders: a simple screening method. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2001; 758: 81-6.
- 7) Kimura M, Yamamoto T, Yamaguchi S. Automated metabolic profiling and interpretation of GC/MS data for organic acidemia screening: a personal computer-based system. Tohoku J exp Med 1999; 188: 317-34.
- 8) 山口清次, 長谷川有紀, 虫本雄一, 他. GC/MS 有機酸分析で発見される小児の後天性ビタミン欠乏症: ビタミン B1 欠乏症とピオチン欠乏症. ビタミン 2012; 86: 32-6.

