

- Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, Tajima T, Yamaguchi S: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 77639-48, 2002.
- 2) Yamaguchi S: Annual report of the national project of the Neonatal Mass Screening funded by the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan, 2013 (in Japanese).
  - 3) Stanley CA, Bennet MJ: Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. Nelson's Textbook 19<sup>th</sup> ed. (eds by Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB), Saunders, Philadelphia, p456-462, 2011.
  - 4) Therrell B, Lorey F, Frazier D, Hoffman G, Boyle C, Green D, Devine O, Hannon H: Impact of Expanded newborn screening - United States, 2006. *MMWR* 57: 1012-1015, 2008.
  - 5) Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, Mamada M, Kurokawa K, Shigematsu Y, Hirano S, Sakura N, Yoshida I, Kuhara T, Endo F, Mitsubuchi H, Nakahata T: Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. *Human Genet* 111: 161-5, 2002.
  - 6) Ding JH, Roe CR, Iafolla AK, Chen YT, Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and sudden infant death, *N Engl J Med* 325: 61-62, 1991.
  - 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* 188: 317-334, 1999.
  - 8) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Mol Gen Met* 107: 237-240. 2012.
  - 9) Ensenauer R, Winters JL, Parton PA, Kronn DF, Kim JW, Matern D, Rinaldo P, Hahn SH: Genotypic differences of MCAD deficiency in the Asian population: novel genotype and clinical symptoms preceding newborn screening notification. *Genet Med* 7: 339-43, 2005.
  - 10) Waddell L, Wiley V, Carpenter K, Bennetts B, Angel L, Andresen BS, Wilcken B: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-biochemical phenotype correlations, *Mol Genet Metab* 87: 32-39, 2006.
  - 11) Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, Smit GP: The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 148: 665-670, 2006.
  - 12) Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry, *N Engl J Med* 348: 2304-2312, 2003.
- 受付日：平成25年11月12日

## 新生児スクリーニングの新時代：タンデムマス法の導入

島根大学医学部小児科

山口 清次

### Key words

tandem mass  
neonatal mass screening  
prevention from impairments  
inborn metabolic disease

### はじめに

新生児マススクリーニング(新生児MS)は、知らずに放置すると障害の起こる先天性疾患を発症前に見つけて、障害を予防(または軽減)する事業である。1960年代にガスリーテストが開発されて以来、新生児MSは急速に広まった<sup>1)</sup>。

最近、新しい検査法であるタンデムマス法を導入して、新生児MSの対象疾患を拡大する動き(拡大スクリーニング)が世界的に普及しつつある<sup>2)</sup>。わが国でも2011年に「タンデムマス法の導入の推進」について厚生労働省課長通達が出され、現在全国自治体に広がっている。そこで、わが国のタンデムマス法導入による新生児MSの新しい展開と今後の課題について述べたい。

### タンデムマス法とは?

タンデムマス(タンデム型質量分析装置)は、質量分析計を直列に2台並べた構造の分析機器である<sup>3)</sup>。1回の分析で多項目を非常に感度よく検査できるため、多数の疾患を同時にスクリーニングできる。

タンデムマス法では、オートサンプラーで自動的に試料を注入し連続的に分析する。1検体2分間の分析時間ですむ。対象疾患は図1に示すように、現行のアミノ酸血症3疾患を含む20種類以上に拡大する。

### タンデムマスを導入した拡大スクリーニング

従来の新生児MSは、6疾患を対象として原則として6種類の検査をしてきた。タンデムマス法では、一斉分析するためone test, multiple diseaseの検査である。

測定項目はアミノ酸とアシルカルニチンで、アミノ酸測定によってアミノ酸代謝異常症(尿素回路異常症を含む)、アシルカルニチン測定によって有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症がスクリーニングされる。

### タンデムマス・スクリーニングの対象疾患

タンデムマス法では発見できる疾患数は多くなるが、新生児MSでは、多くの疾患を見つければよいものではなく、小児の障害予防、福祉向上に役立つものでなければならない。

厚労省研究班では、見逃しが少なく、発見されれば障害が予防または軽減できると判断された16疾患を「1次対象疾患」として提言している。一方、現時点では見逃す可能性の高いもの、あるいは発見されても障害予防効果が確認できないため引き続き検討するとしたものを「2次対象疾患」としている<sup>4)</sup>。

### 陽性者に対する対応

タンデムマス法で陽性者が発生した場合、現場での対応として以下のような方針で対応すべきであろう。

①測定値とカットオフ値の比較：測定値がカットオフ値をはるかに超えている場合、ほぼ疾患の可能性が高いとみて、精密検査で診断を確認する。疾患によっては、カットオフぎりぎりでも重大な健康被害をもたらす疾患もあるので注意を要する。

②再検査：検査施設で、同じ検体を用いて再度分析して、測定値を確認して結果を追加報告する。

③再採血検査：もう一度採血を依頼することをさす。この場合、家族の精神的ストレスは大きいので、慎重にすべきである。疾患頻度や再度採血すべき理由を丁寧に説明する必要がある。

④精密検査：疾患の可能性が高い場合、あるいは迅速に確定診断する必要があるとき、表1に示すような特殊検査によって確定診断を進められる。特殊検査とは、タンデムマスによる精密なアシルカルニチン分析、GC/MSによる尿中有機酸分析、リンパ球や培養細胞を用いる酵素活性、遺伝子解析などの遺伝学的検査をさす。

図1 タンデムマス導入によって拡大する対象疾患と頻度

\* = 1997～2011年まで計156万人検査の結果(1997年からの福井大学のデータと2004年から始まった厚労省研究班試験研究のデータ)<sup>1)</sup>。  
略字(疾患名): MCAD=中鎖アシル-CoA脱水素酵素; VLCAD=極長鎖アシル-CoA脱水素酵素; CPT=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ; TRANS=カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ。●=1次対象疾患。また2次対象疾患のうち略字:ア=アミノ酸代謝異常症; 有=有機酸代謝異常症; 脂=脂肪酸代謝異常症。

①タンデムマス	
タンデムマスの対象疾患	発見頻度*
アミノ酸代謝異常症 (全体で12.7万)	
● 1)フェニルケトン尿症	1.6万
● 2)メーブルシロップ尿症	1.156万
● 3)ホモシステチン尿症	1.78万
● 4)シトルリン血症(1型)	1.26万
● 5)アルギニン血症	1.40万
有機酸代謝異常症 (全体で12.3万)	
● 6)メチルcroton酸血症	1.12万
● 7)プロピオン酸血症	1.5万
● 8)イソ吉草酸血症	1.52万
● 9)メチルcroton酸血症	1.16万
● 10)1,5-ビスノイロキソクサントン酸血症	—
● 11)両側加糖アミド酸血症	1.52万
● 12)グルタル酸血症1型	1.18万
脂肪酸代謝異常症 (全体で13.3万)	
● 13)MCAD欠損症	1.10万
● 14)VLCAD欠損症	1.16万
● 15)三硝基脂肪酸血症	—
● 16)CPT欠損症	1.31万
2次対象疾患	
ア 17)シトルリン欠損症	1.8万
有 18)3-ケトサイラーヒド酸血症	—
脂 19)CIT2欠損症	1.26万
脂 20)TRANS欠損症	—
脂 21)全身性カルニチン欠損症	1.26万
脂 22)グルタル酸血症2型	1.31万

現行のスクリーニング疾患	②タンデムマス
アミノ酸代謝異常 ①フェニルケトン尿症 ②ホモシステチン尿症 ③メーブルシロップ尿症	②クレテン症 ③先天性副腎過形成 ④ガラクトース血症
④クレテン症 ⑤先天性副腎過形成 ⑥ガラクトース血症	

表1 確定診断のために必要な検査

疾患群	アミノ酸分析	有機酸分析 (GC/MS)	遺伝学的検査	その他
アミノ酸代謝異常症	●	○	△	BH4負荷試験
尿素回路異常症	○	○	△	ブチリン分析 血中アンモニアなど
有機酸代謝異常症	△	●	○	タンデムマス精査
脂肪酸代謝異常症	△	○	○-●	タンデムマス精査

●: 確定診断に必須である。○: 確定診断の参考になる。△: 原則として不要。  
脂肪酸代謝異常症は、タンデムマス結果が典型的で臨床検査所見もそれを支持する所見があれば確定診断可能。

新生児マススクリーニングの課題

新生児MS事業が開始されて35年が経過する。この間、以下に示すような検討すべきいくつかの課題が提起されている<sup>5)</sup>。

(1) 精度管理

新生児MSは、生涯に1回きりの検査であり、見逃しは許されない。タンデムマス法のような高感度分析では特に重要である。第三者機関も含めた内部、外部の精度管理を継続的に続ける必要がある。

(2) 全国的診療支援ネットワーク体制

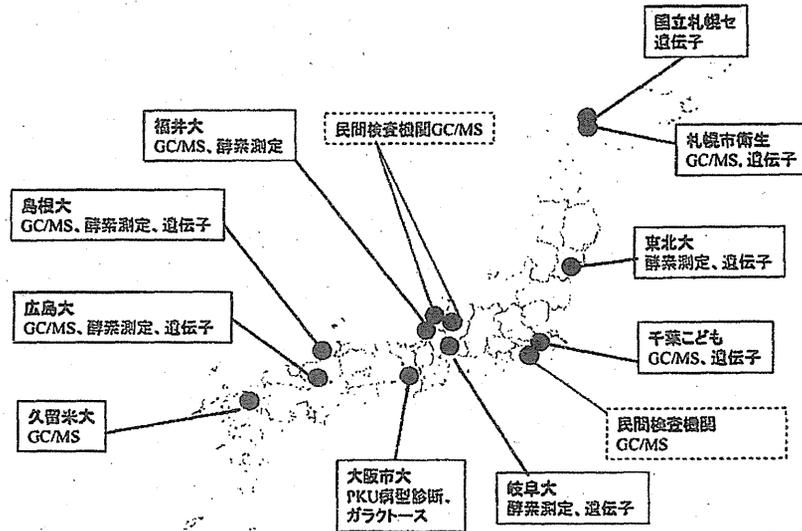
タンデムマス法によって発見される疾患は稀少疾患

である。各地域にこれらの専門家を置くことは現実的でない。そこで、特殊検査やコンサルタントを提供できる専門施設の全国ネットワーク体制を作っておく体制が現実的である。厚労省研究班では、図2に示すような2012年時点で専門施設の地図を作って、この体制作りを進めている。

どこでも適切な対応の取れる体制を作るためには、各自自治体で、中核医師、中核医療機関を指定して、その医師が窓口となって稀少疾患の専門機関のネットワークを利用する体制が効率的である。その他、ガイドライン、診療マニュアルなども充実する必要がある<sup>6)</sup>。

図2 確定診断のための特殊検査提供施設 (2012年時点)<sup>4)</sup>

特殊検査とは、負荷試験やプテリジン分析、アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子解析などをさす。



(3) 患者の長期追跡体制

平成13年度より新生児MS事業が自治体事業となって以後、患者の長期予後が把握しにくい状況となっている。新生児MS事業の評価、稀少疾患に対する診療技術向上、あるいは新生児MSの効果を社会に啓発するためにも、長期的な患者追跡体制は不可欠である。

(4) 患者のQOL向上

新生児MSの対象疾患は、稀少疾患のために患者家族は、相談できる人が少なく、孤独におちいりやすい。患者家族会や、行政、医療スタッフや研究者との交流の場を作ることによって、いろいろな情報を得ることは患者家族のQOL向上の面からも効果的であると思われる。

(5) 患者の成人後の支援

新生児MS対象疾患は、原則として小児慢性特定疾患事業の対象となっているが、現在の制度では、20歳を過ぎると自己負担が発生し、場合によっては月々数万円の負担となる。成人後に治療をやめ、徐々に症状が出るケースが問題になりつつある。これでは新生児MSの効果を台無しにする可能性がある。

また食事療法に必要な特殊ミルクも、現時点では原則20歳までが対象である。またこれまで、乳業メーカーのボランティアに頼る面が大きかった。特殊ミルクの安定的供給体制を考える時期に来ている。

(6) 検査機関の効率的配置

タンデムマス1台で年間5万検体以上を分析する能力がある。従って1台の機器でできるだけ多数の検体を分析する方が効率的であり、精度管理の面からも有利である。

タンデムマス導入にあたっては、1台のタンデムマスで少なくとも年間3万検体以上の検体を分析する効

率的配置を提言している。

(7) 中央コントロール組織

地方分権の流れの中で、わが国の新生児MSは自治体事業に移行した。その結果、新生児MSにかかる予算、事業評価、質の維持、患者の追跡方法などが自治体によって温度差が生じている。何らかの中央組織において、自治体と連携を取りながら技術者研修、精度管理、患者登録、長期追跡、経費節減、社会啓発活動などを継続的に行うことが望ましい。

本研究は厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)を受けて行ったものである。

文 献

- 1) 黒田泰弘: わが国における新生児マス・スクリーニングのあゆみ, 小児科診療2000; 63: 1293-1302
- 2) McCabe LL, McCabe ERB: Expanded Newborn Screening: Implications for Genomic Medicine. Annual Review of Medicine 2008; 59: 163-175
- 3) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J Chromat B 2002; 776: 39-48
- 4) 山口清次: タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成23年度報告書2012
- 5) 山口清次: タンデムマス導入による拡大スクリーニングの諸問題. 日本先天代謝異常学会雑誌 2011; 27(1): 36-41
- 6) 北川照男, 松田一郎, 多田啓也, 大浦敏明, 大和田操, 青木菊麿, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介, 大浦敏博: 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. 特殊ミルク改良開発部会編, 恩賜財団母子愛育会, 2007

# 1. タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断

島根大学医学部 小児科 やまぐらせいじ 山口清次

## KEY WORDS

タンデムマス  
新生児マススクリーニング  
有機酸代謝異常症  
脂肪酸代謝異常症  
アシルカルニチン



Seiji Yamaguchi

## はじめに

新生児マススクリーニング (新生児 MS) は、知らずに放置すると、障害の起こるような先天代謝異常症を、発症前に見つけて障害発生を予防 (または軽減) する事業である。最近、新しい検査法であるタンデム型質量分析装置 (タンデムマス) を新生児 MS に導入して、対象疾患を増やして障害予防事業を拡大する動きが進んでいる<sup>1)2)</sup>。

先天代謝異常を持つ小児が乳児期早期に急性発症すると、明確な診断がつかないまま死亡したり、後遺症を残すことも少なくない。タンデムマスが普及すると、このような症例の早期発見による障害予防が期待される。また、不幸にして死亡、または障害を残したとしても、タンデムマス等の代謝解析によって

病因、病態を正しく評価できるようになり、小児診療技術向上に貢献する<sup>3)</sup>。そこで新生児期に発症する代謝異常症と、タンデムマスの臨床的意義について述べたい。

## I. 新生児期に発症する先天代謝異常症

新生児期に発症する可能性のある先天代謝異常の代表的な疾患を表1にあげている。脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症、糖新生系異常症などがある<sup>4)5)</sup>。このうち有機酸・脂肪酸代謝異常症あるいはアミノ酸代謝異常症は、微量の血液を用いるタンデムマス分析によって、比較的簡単に診断できるようになった。

表1 新生児期にショック、突然死を起こす可能性のある代謝異常症

分類	代表的疾患
1) 脂肪酸代謝異常症	a. 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症 b. 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症 c. CPT 欠損症 d. CACT 欠損症 e. グルタル酸血症 2 型 f. 原発性カルニチン欠乏症
2) 有機酸代謝異常症	a. ヒドロキシメチルグルタル酸血症 b. メチルマロン酸血症 c. プロピオン酸血症
3) アミノ酸代謝異常症	a. メープルシロップ尿症 b. 尿素回路異常症
4) 糖新生系異常症	a. 糖原病 1 型 b. フルクトース-1, 6-ジホスファターゼ欠損症
5) その他	a. グリセロールキナーゼ欠損症 (副腎不全) b. 副腎過形成症 (副腎不全) c. 高インスリン低血糖症 d. カルニチン欠乏症 (原発性, 2 次性)

CPT: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (1 型, 2 型を含む)

CACT: カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ

### 1. 脂肪酸代謝異常症

ミトコンドリア脂肪酸 $\beta$ 酸化系の代謝障害である。長時間飢餓状態が続いたり、感染症、下痢などのために、急激にエネルギー需要の高まった時、急性脳症、突然死などの経過をとることがある。

### 2. 有機酸代謝異常症

アミノ酸の中間代謝過程に働く酵素の異常によって、中間代謝体である有機酸が体内に上昇して、ケトアシドーシス、高アンモニア、低血糖などを来す。

### 3. アミノ酸代謝異常症

尿素回路異常症、メープルシロップ尿症などで急性発症する。尿素回路異常症は高アンモニア血症を主徴とする。

### 4. 糖新生系異常症

食後一定時間後に食事由来の炭水化物からのエネルギーが枯渇すると、肝臓や筋肉に蓄えていたグリコーゲンや、乳酸、アミノ酸か

らブドウ糖を産生する代謝経路が働く。この経路の障害があると重篤な低血糖発作を起こす。

### 5. その他

グリセロール血症や副腎過形成症では副腎不全のため、電解質異常、ショックを来す。高インスリン性低血糖症では、重篤な低血糖発作が起こる。またカルニチンは $\beta$ 酸化の活性化作用を持つが、カルニチン欠乏が起こると $\beta$ 酸化障害に類似した低血糖、急性脳症などで発症する。先天性カルニチントランスポーター異常のみならず、母体の健康状態、新生児期の栄養や、投与される薬剤などによって2次性カルニチン欠乏症を起こすこともある<sup>6)</sup>。

## II. タンデムマスによる新生児 MS とは

タンデムマスは、質量分析計を直列に2台

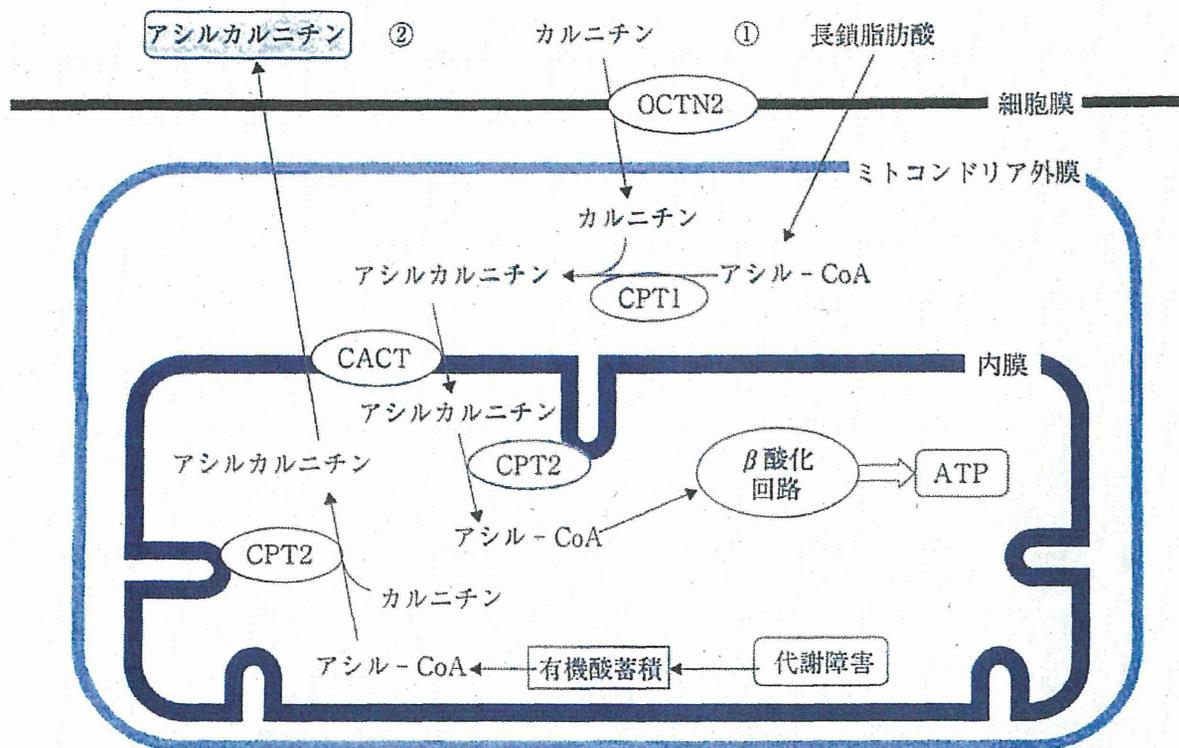


図1 カルニチンの代謝の役割

①β酸化の活性化：長鎖脂肪酸をアシルカルニチンとしてミトコンドリアに運搬しβ酸化の基質を提供する。

②異常代謝産物の解毒：蓄積した有機酸とアシルカルニチンとして細胞外に排出。

OCTN2：カルニチントランスポーター、CPT1、CPT2：それぞれカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1、および-2、CACT：カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（いずれもβ酸化関連酵素）

並べた構造の分析機器であり<sup>7)</sup>、検体はガスリー血液ろ紙の3mm大のディスクで済み、1回の分析で多項目を感度よく検査できるため、多数の疾患を同時にスクリーニングすることが可能である。

従来の新生児MSの対象疾患は6種類であり、原則として6種類の検査をしてきた。タンデムマス法では、アミノ酸とアシルカルニチンを同時測定される。このため一回の分析で、従来のアミノ酸代謝異常症に加えて、有機酸・脂肪酸代謝異常症を合わせた計20種類以上を一斉にスクリーニングできる。

有機酸・脂肪酸代謝異常症では、図1に示すように、ミトコンドリアの中で代謝障害が起こり、カルボン酸が増加する。増加したカルボン酸はアシルカルニチンとしてミトコンドリア内から細胞外に排出されることを利用して、血中アシルカルニチンを測定してスクリーニングされる。

一般的にタンデムマス検査は、スクリーニングとしての役割が大きい。タンデムマスのあとに、アミノ酸自動分析計や、GC/MSによる有機酸分析などの診断ツールが必要である<sup>8)9)</sup>。

### III. タンデムマスによる新生児MSの対象疾患

#### 1. 測定項目と対象疾患

タンデムマス法で発見できる疾患の概略を表2にあげている。アミノ酸の異常値からアミノ酸代謝異常症と尿素回路異常症の診断が進められる。一方、アシルカルニチンの異常から、有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断に進む。

#### 2. 新生児MSの1次対象疾患と2次対象疾患

新生児MSで発見される疾患の種類は多いが、スクリーニングの対象疾患は、結果と

表2 タンデムマス法によるスクリーニング対象疾患の概略

タンデムマス項目	疾患	主な臨床症状	発見頻度*
アミノ酸の異常	アミノ酸代謝異常 1) フェニルケトン尿症** 2) メープルシロップ尿症** 3) ホモシスチン尿症**	発達遅滞, けいれん 多呼吸, アシドーシス 発達遅滞, 骨格異常	1:6万 1:156万 1:78万
	尿素回路異常症 4) シトルリン血症(1型) 5) アルギニノコハク酸血症 ▲シトルリン欠損症	高アンモニア血症, 昏睡 高アンモニア血症, 昏睡 乳児肝炎様症状	1:26万 1:40万 1:8万
アシルカルニチンの異常	有機酸代謝異常症 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 10) ヒドロキシメチルグルタル酸血症 11) 複合カルボキシラーゼ欠損症 12) グルタル酸血症1型 ▲βケトチオラーゼ欠損症	アシドーシス, 発達遅滞 アシドーシス, 発達遅滞 アシドーシス, 体臭 筋緊張低下, ライ症候群 低血糖, 発達遅滞 湿疹, 高乳酸血症 アテトーゼ, 発達遅滞 ケトアシドーシス発作	1:12万 1:5万 1:52万 1:16万 — 1:52万 1:18万 —
	β酸化異常症 13) MCAD欠損症 14) VLCAD欠損症 15) 三頭酵素欠損症 16) CPT1欠損症 ▲CPT2欠損症 ▲CACT欠損症 ▲原発性カルニチン欠乏症 ▲グルタル酸血症2型	ライ症候群, SID 低血糖, 骨格筋・心障害 ライ症候群, 骨格筋症状 ライ症候群, SID ライ症候群, SID ライ症候群, SID ライ症候群, SID ライ症候群, 低血糖	1:10万 1:16万 — 1:31万 1:26万 — 1:26万 1:31万

1)~16)は, 1次対象疾患(見逃しがきわめて少なく発見されたとき治療効果が優れていると判断されている疾患, しかし新生児期に急性経過をとる超重症型も含まれる), ▲印は, 2次対象疾患(現時点では見逃しが相当数あると思われ, また発見された後の診断治療が必ずしも容易でない疾患)である。

\*発見頻度: 1997~2011年までのパイロットスタディー計156万人検査の結果である(1997年より福井大学で開始, 2004年より厚労省研究班で開始)。

\*\*タンデムマス法導入以前からの対象疾患。

MCAD: 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素, VLCAD: 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素, CPT1, CPT2: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Iと-II, CACT: カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ, SID: 乳児突然死。

して小児の障害予防, 福祉向上に役立つものでなければならない。厚労省の課長通達では, “見逃しが少なく, 発見されれば障害が予防または軽減できる”と判断される16疾患を「1次対象疾患」とし, 一方, “現時点では見逃す可能性の高いもの, あるいは発見さ

れても障害予防効果が確認できないため引き続き検討すべき”と考えられるものを「2次対象疾患」としている<sup>10)</sup>。

### 3. 対象疾患の発症時期

島根大学小児科で生化学診断した有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の発症時期を, 図2に

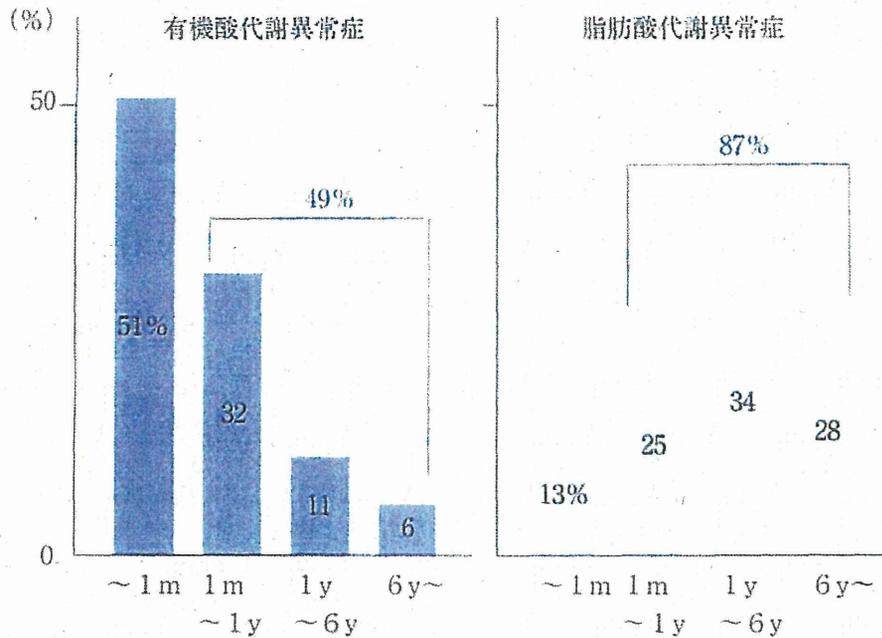


図2 有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の発症時期  
島根大学で診断した発症後に診断した症例 (2004年以前)

表3 有機酸・脂肪酸代謝異常症の新生児期にみられる主な臨床所見

病歴・症状	一般検査所見
ぐったりする	低血糖
哺乳力低下	代謝性アシドーシス
頑固な嘔吐	高アンモニア血症
多呼吸	尿ケトン陽性
けいれん	好中球減少
意識障害	肝機能障害
家族歴の異常	電解質異常

示している。有機酸代謝異常症の発症時期は、患者の51%が生後1カ月以内であった。これに対し、脂肪酸代謝異常症では、新生児期に発症した症例は13%で、6歳以降の発症も28%あった。すなわち脂肪酸代謝異常症の方が発症時期が遅く、マススクリーニングの効果はより大きいといえる。

#### 4. 新生児発症例の臨床症状

表3に示すように、多くの症例で最初に気づかれる症状は、ぐったりして哺乳力が低下し、またがんこな嘔吐が認められる。ついで多呼吸、けいれん、意識障害などに発展する。また家族歴の異常がかなりの例で経験さ

表4 マススクリーニングと発症前診断の予後比較

疾患	新生児マススクリーニング*	発症後診断(島根大学)**
患者数	65	152
有機酸代謝異常症	39	108
正常発達	35 (90%)	20 (18%)
後遺症	2 (5)	56 (52)
死亡	2 (5)	32 (30)
脂肪酸代謝異常症	26	44
正常発達	23 (88%)	23 (52%)
後遺症	2 (8)	9 (20)
死亡	1 (4)	12 (28)

\* : 1997~2008年間の福井大学および厚労省研究班のパイロットスタディでの発見例。

\*\* : 2000~2008年の島根大学での発見例。

れるので病歴聴取で注意する。

一方、一般検査所見としては、低血糖、アシドーシス、高アンモニア血症、肝機能障害、好中球減少、ケトーシス、電解質異常などがしばしばみられる。

#### IV. タンデムマス法導入の臨床的効果

新生児期の発症前に診断された例と何らか

の症状に気づかれてから診断された症例の転帰を調査した結果を表4に示す。新生児MSで発見された有機酸代謝異常症39例のうち、35例(90%)が正常発達をし、死亡は2例(5%)であった。これに対し、発症後に診断された有機酸代謝異常症108例のうち、その後正常発達していたのは20例(18%)、死亡例は32例(30%)であった<sup>10)</sup>。

脂肪酸代謝異常症では、新生児MSで発見された26例中23例(88%)が正常発達であったのに対し、発症後に初めて診断された症例で44例のうち、正常発達は23例(52%)であった。このことから、これらの先天代謝異常症を発症前に発見することの意義は大きいことを示す。

さらに新生児MSへの応用を機に「タンデムマス検査」が社会に広まれば、小児救急の場などで代謝異常症の可能性を念頭においた診療機会が多くなり、SIDS/ALTE、原因不明の急性脳症、ライ症候群などの病態解明にも貢献すると思われる。

## 〰️ おわりに

わが国では、新生児MS事業が開始されて35年が経過し、いろいろな課題が明らかになってきた<sup>11)</sup>。タンデムマス導入を機に新生児MS体制を立て直すべき時に来ている。すなわち精度管理体制、全国診療支援ネットワークの構築、患者会との交流を通じた患者家族のQOL向上、患者の長期フォローアップ体制、および最近問題提起されている患者の成人後の支援などである<sup>12)</sup>。

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)を受けて行った。

## 文 献

- 1) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開: タンデムマス法の導入. 公衆衛生 76: 853~857, 2012
- 2) 重松陽介, 福士 勝: 新生児マススクリーニングの現状: 世界と日本. 小児内科 44: 1605~1608, 2012
- 3) 山口清次: 乳幼児突然死症候群(SIDS)の原因検索: 先天代謝異常スクリーニングの重要性. 法医病理 13: 25~32, 2007
- 4) 山口清次: SIDS様症状で発症する先天代謝異常と診断へのアプローチ. 日本SIDS学会雑誌 6(1): 15~24, 2006
- 5) 山口清次: 乳幼児突然死予防におけるタンデムマス・スクリーニングの意義. 日本SIDS・乳幼児突然死予防医学会雑誌 11: 30~34, 2011
- 6) 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 86: 32~36, 2012
- 7) 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 8: 13~20, 1998
- 8) 重松陽介, 畑 郁江: タンデム質量分析新生児マススクリーニングのピットフォール. 日本マス・スクリーニング学会誌 15: 13~18, 2005
- 9) 山口清次(編著): 有機酸代謝異常ガイドブック. 診断と治療社, 2011
- 10) 山口清次: タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成23年度報告書 2012
- 11) 山口清次: タンデムマス導入による拡大スクリーニングの諸問題. 日本先天代謝異常学会雑誌 27: 36~41, 2011
- 12) 芳野 信, 渡邊順子, 岡田純一郎: 成人フェニルケトン尿症患者の医療的・社会的アウトカム. 特殊ミルク情報 47: 6~7, 2011

# MS 解析による代謝障害の診断

山口清次\*

## SUMMARY

質量分析 (MS) によって生体内の微量成分を一斉分析し、その代謝プロフィールから代謝障害部位が特定 (生化学診断) される。保険収載されている MS は、タンデム型質量分析計 (タンデムマス) とガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS) である。タンデムマスで血中アミノ酸とアシルカルニチンを同時測定し、GC/MS によって尿中有機酸分析がおこなわれ、アミノ酸代謝異常症、有機酸・脂肪酸代謝異常症が診断される。チアミン (ビタミン B1) 欠乏症 (脚気)、ピオチン欠乏症、カルニチン欠乏症、あるいは肝硬変によるチロシン代謝障害などの後天性代謝障害も診断される。最近カルニチン欠乏症が注目されているが、その評価にはタンデムマスが不可欠である。

## はじめに

代謝異常症の診断に質量分析 (mass spectrometry: MS) が普及しつつある。先天代謝異常診断のためのメタボロミクス解析、プロテオミクス解析に MS が応用されている。なかでも「ガスクロマトグラフィー質量分析計 (gas chromatograph MS: 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計 (タンデムマス) によるアシルカルニチン分析」は条件つきではあるものの最近保険収載された。さらに新生児マススクリーニングにタンデムマスが導入され、MS の臨床応用が広がりにある<sup>1,2)</sup>。MS では、微量の検体で高感度・高精度な網羅的分析が可能であり、先天的な代謝異常のみならず、後天的な代謝障害の評価にも応用される。また最近注目されているカルニチン欠乏の診断にも、タンデムマスが不可欠である。そこで、上記のタンデムマスと GC/

MS による代謝障害の評価法について述べたい。

## 代謝障害の診断に使われる MS

### 1) タンデムマス

タンデムマスは、MS が 2 つ直列に並んだ構造 (MS1 と MS2) で、高感度分析が可能である<sup>3)</sup>。MS1 と MS2 で測定された粒子の質量数を比較して測定したい代謝産物の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。検体の量は、新生児マススクリーニングでは、血液ろ紙の 3 mm 大のディスクでよく、血清ならば 10  $\mu$ L でも分析可能である<sup>4,5)</sup>。

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、アミノ酸分析計にくらべると精度は低く、分析項目も少ない。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る。

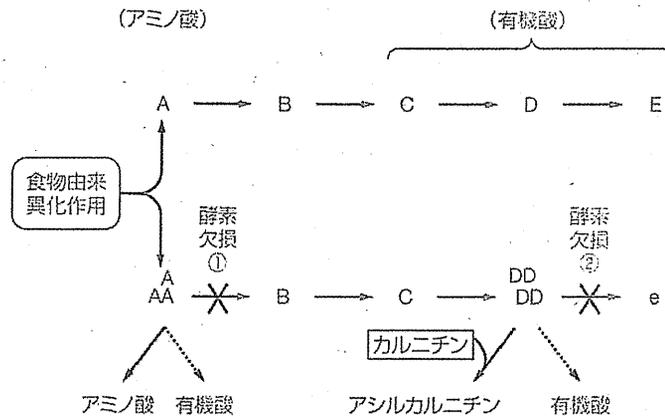
### 2) GC/MS

検体を誘導体化して揮発性の物質に変えて GC 分析する。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<sup>6)</sup>。マススペクトルは、分子構

## KEY WORDS

- タンデムマス
- ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS)
- アシルカルニチン
- 有機酸
- カルニチン欠乏症

\*YAMAGUCHI Seiji/島根大学医学部小児科



図④ 先天代謝異常と生化学診断の原理

酵素欠損①はアミノ酸代謝異常，酵素欠損②は有機酸代謝障害の例である。アミノ酸代謝異常では，上流アミノ酸とそれから由来する特徴的な有機酸が検出される。有機酸代謝異常では，上流の中間体にあたる有機酸とそれに由来する代謝産物が増加する。

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ただ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ィールから代謝障害部位が特定される。

## MSによる代謝異常の生化学診断

体内で代謝障害があると，図④に示すように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で一斉分析される。タンデムマスとGC/MSの分析プロフィールから，代謝障害部位が推定される<sup>7)</sup>。

### 1) 生化学診断の原理

食物あるいは体内タンパクの異化に由来するアミノ酸の第1段階（または第2段階）の代謝障害のために，アミノ酸が増加した状態をアミノ酸代謝異常症という（図④のA→B）。タンデムマス（またはアミノ酸分析計）でアミノ酸を測定し，さらにGC/MSによる有機酸分析によってアミノ酸由来の代謝産物を検出して代謝障害部位を特定する。たとえば，表①に示すようにフェニルケトン尿症では，アミノ酸分析やタンデムマス分析で血中

フェニルアラニン（Phe）の増加，GC/MS分析（尿中有機酸）でフェニルピルビン酸などのような有機酸の増加がみられる。高チロシン血症では，血中チロシン（Tyr）の増加と，有機酸分析で4-OH-フェニル乳酸，サクシニルアセトンなどの増加がみられる。

有機酸代謝異常症は，アミノ酸の中間代謝過程に障害によって有機酸が増加し臓器障害を起こす疾患である（図④のD→E）。脂肪酸代謝異常症は，ミトコンドリアβ酸化障害のためにエネルギー産生不全に陥る疾患である<sup>8)</sup>。有機酸・脂肪酸代謝異常症では，特異的なアシルカルニチン，および有機酸プロフィールから生化学診断される。

### 2) 先天代謝異常症

アミノ酸の上昇があればそれに対応するアミノ酸代謝異常症が推定される。一方，有機酸・脂肪酸代謝異常症では，増加した有機酸や脂肪酸がアシルカルニチンとして細胞の外に排出される。血液中に排出されたアシルカルニチンをタンデムマスで測定する。そのアシルカルニチンプロフィールとGC/MS分析による有機酸プロフィールによって，障害部位が特定される。

たとえば，表①に示すように，プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症は，アシルカルニチン分析（タンデム

表① 代謝障害と診断マーカーの例

分類	疾患	タンデムマス所見	有機酸所見 (GC/MS)
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症	Phe	フェニルピルビン酸 フェニル乳酸
	高チロシン血症	Tyr	4-OH-フェニル乳酸 サクシニルアセトン
有機酸代謝異常	プロピオン酸血症	C3	メチルクエン酸 プロピオニルグリシン
	メチルマロン酸血症		メチルクエン酸 プロピオニルグリシン メチルマロン酸
	イソ吉草酸血症	C5	イソバレリルグリシン
	ピバロイル基結合抗菌薬の長期投与によるカルニチン欠乏症		ジカルボン酸
脂肪酸代謝異常	MCAD 欠損症	C8	ヘキサノイルグリシン スベリルグリシン ジカルボン酸
	CPT2 欠損症	C16	ジカルボン酸
	原発性カルニチン欠乏症	C0 低下	ジカルボン酸
その他	B1 欠乏症 (脚気)	—	乳酸・ピルビン酸 分枝鎖 $\alpha$ ケト酸 $\alpha$ ケトグルタル酸

—: 異常認めず。

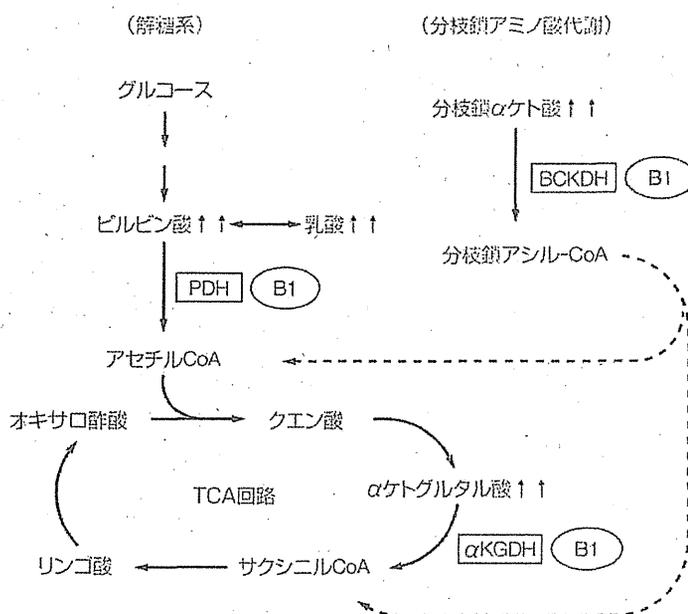
C3: プロピオニルカルニチン, C5: ペンタノイルカルニチン (イソバレリル-, またはピバロイルカルニチン), C8: オクタノイルカルニチン, C16: パルミトイルカルニチン。

マス) では C3 が上昇するが両者の区別はできない。有機酸分析 (GC/MS) によって鑑別される。脂肪酸代謝異常症である中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase: MCAD) 欠損症では C8 の増加。長鎖脂肪酸代謝障害のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2 (carnitine palmitoyl-transferase 2: CPT2) 欠損症では C16 などの増加が決め手となる。

### 3) 後天性代謝異常症

後天的代謝異常として脚気を例示する (図②)。清涼飲料水の過剰摂取、アルコール中毒などのような栄養の偏りによって、現在でもチアミン (ビタミン B1) 欠乏が起こることが知られている。B1 を補酵素とする酵素とし

て、分枝鎖  $\alpha$  ケト酸脱水素酵素 (branched chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase: BCKDH) 複合体、ピルビン酸脱水素酵素 (pyruvate dehydrogenase: PDH) 複合体、あるいは  $\alpha$  ケトグルタル酸脱水素酵素 ( $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase:  $\alpha$ KGDH) 複合体などがある。B1 が欠乏するとこれら 3カ所が同時に障害され、それに対応する有機酸の異常がみられる<sup>9)</sup>。このほかにも後天的要因によるビオチン欠乏や、カルニチン欠乏、あるいは重篤な肝障害によるチロシン代謝産物の増加なども、MS による生化学診断が可能である。



図② ビタミンB1 欠乏症の代謝障害  
 B1 欠乏症では、B1 を補酵素とする3つの酵素が同時に障害されて、乳酸、ピルビン酸、分枝鎖αケト酸、αケトグルタル酸が増加する。

## カルニチンと代謝障害

### 1) 生体におけるカルニチンの役割

カルニチンは、体内では99%以上が組織内（大半は骨格筋、心筋）に貯蔵されている。カルニチンのおもな役割は以下の2つである（図③）。

- ①β酸化の活性化：長鎖脂肪酸をミトコンドリアに転送してβ酸化の基質を供給する。
- ②蓄積物質の解毒：代謝障害のためにミトコンドリア内に増加した有機酸や脂肪酸を細胞外に排出する。

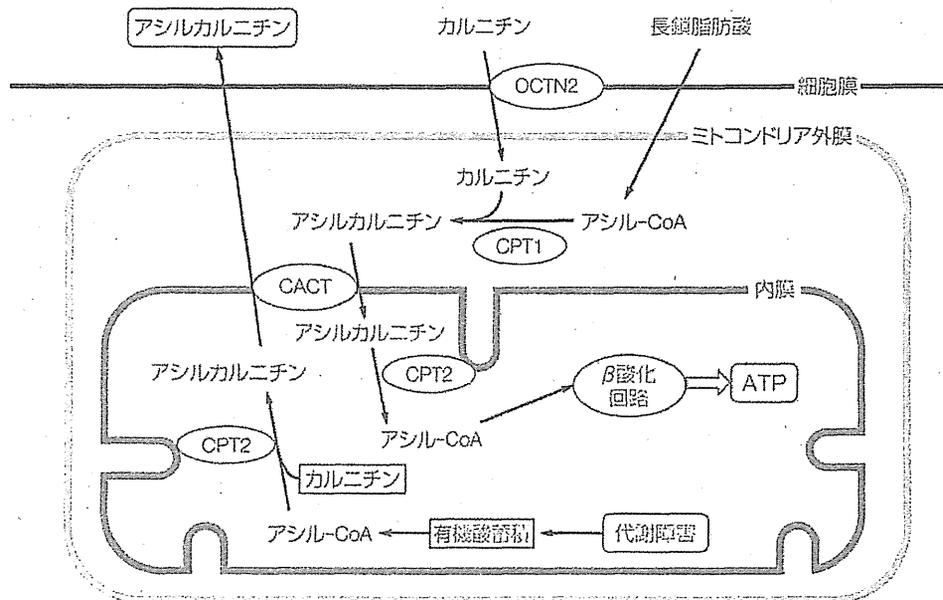
### 2) カルニチン欠乏をきたす疾患

カルニチン欠乏をきたす疾患を表②にあげている。

- ①原発性カルニチン欠乏症（primary carnitine deficiency：PCD）<sup>10)</sup>：カルニチントランスポーター（organic cation transporter novel type 2：OCTN2）の先天的欠損によって起こる。とくに尿細管におけるカルニチン再吸収障害のために、尿中にカルニチンが失われ、一方、体内ではカルニチン欠乏をきたす。したがって、カルニチンクリアランスは高値を

示す。タンデムマス分析でC0低値、GC/MS分析ではβ酸化障害を反映して非ケトン性ジカルボン酸尿症を呈する。大量のレボカルチニン塩化物投与が奏効する。

- ②有機酸代謝異常症：蓄積する有機酸によってカルニチンが過剰に消費されるために低カルニチン血症をきたす。C0低下のほか、疾患特異的なアシルカルニチンがみられる。脂肪酸β酸化異常症の一部〔CPT2欠損症やカルニチン・アシルカルニチントラスロカーゼ（carnitine acylcarnitine translocase：CACT）欠損症〕でもカルニチン転送の障害のためにカルニチン低下をきたす。これらは原則としてレボカルチニン塩化物の投与が必要である。
- ③カルニチン摂取障害：カルニチンの75%は食物から摂取され、25%が体内で生合成される。偏った食事などによる食事性欠乏や、慢性腸疾患などによるカルニチン吸収障害があると、カルニチン欠乏が起こることがある。タンデムマス分析ではPCDと類似した所見がみられるが、尿中C0排泄の増加はみられない点が異なる。



図③ カルニチンの役割

- ①β酸化の活性化：長鎖脂肪酸をアシルカルニチンとしてミトコンドリアに運搬しβ酸化の基質を提供する。
- ②異常代謝産物の解毒：蓄積した有機酸とアシルカルニチンとして細胞外に排出。

表② カルニチン欠乏の起こる原因

- |                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 原発性カルニチン欠乏症<br>OCTN2 異常, カルニチン転送障害 |
| 2. 過剰消費による2次性欠乏<br>有機酸代謝異常症           |
| 3. カルニチン摂取障害<br>食事性欠乏, 慢性腸疾患 (吸収障害)   |
| 4. 薬剤性<br>ピバロイル基結合抗菌薬の長期投与, パルプロ酸投与   |
| 5. 過剰喪失<br>透析 (腎不全), 重症下痢             |
| 6. その他<br>肝硬変, 新生児などにおける合成能低下         |

④薬剤性：ピバロイル基をもつ抗菌薬（セフェム系など）の長期投与，バルプロ酸投与などによってカルニチンの消費が亢進して低カルニチンをきたすことがある<sup>11)</sup>。とくにピバロイルカルニチンは炭素鎖5の脂肪酸であるため，タンデムマス分析ではC0の

低下とC5の増加がみられる。この所見はイソ吉草酸血症のそれに類似しているが，鑑別できない。有機酸分析をおこなうと図④に示すような2つのパターンがある。イソ吉草酸血症ならばイソバレリルグリシンが増加し，ピバリン酸によるカルニチン欠乏ならばβ酸化障害を反映してジカルボン酸尿がみられる。GC/MS分析によって先天性疾患か，後天性代謝異常かが鑑別される（表①参照）。

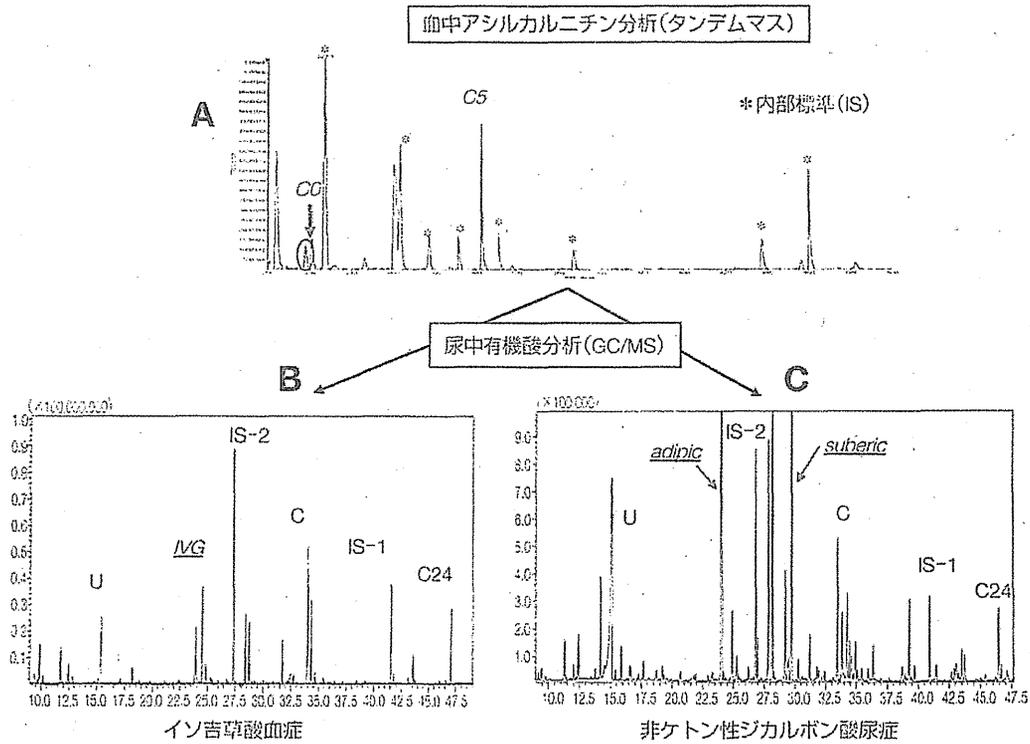
- ⑤カルニチンの過剰喪失：腎不全の透析患者<sup>12)</sup>，重篤な下痢などである。
- ⑥その他：肝硬変患者，新生児（とくに未熟児）のようなカルニチン合成能の低下などである。

### 3) カルニチン欠乏の臨床所見

低カルニチン血症とは，遊離カルニチンの血中濃度が20 μM 以下，アシルカルニチン/遊離カルニチンのモル比0.4以上をいう。カルニチンが欠乏するとβ酸化が阻害され，表③に示すようなβ酸化異常症に類似した所見を呈する。すなわち，全身倦怠，筋力低下，不整脈，心筋症状，急性脳症（痙攣，意識障害）などである。検査

## 文献

- 1) Miller JH 4th, Poston PA, Karnes HT : A quantitative method for acylcarnitines and amino acids using high resolution chromatography and tandem mass spectrometry in newborn screening dried blood spot analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **903** : 142-149, 2012
- 2) Janečková H, Hron K, Wojtowicz P *et al* : Targeted metabolomic analysis of plasma samples for the diagnosis of inherited metabolic disorders. *J Chromatogr A* **1226** : 11-17, 2012
- 3) Rashed MS, Bucknall MP, Little D *et al* : Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. *Clin Chem* **43** : 1129-1141, 1997
- 4) 重松陽介, 布瀬光子, 畑郁江ほか : 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. *日マス・スクリーニング会誌* **8** : 13-20, 1998
- 5) Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D *et al* : Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry : Results, Outcome, and Implications. *Pediatrics* **111** : 1399-1406, 2003
- 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* **758** : 81-86, 2001
- 7) 有機酸代謝異常ガイドブック—GC/MS データの読みかた・活かしかた. 山口清次 (編著). 診断と治療社. 東京, 2011
- 8) Bennett MJ : Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* **33** : 533-537, 2010
- 9) 山口清次, 長谷川有紀, 虫本雄一ほか : GC/MS 有機酸分析で見られる小児の後天性ビタミン欠乏症 : ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏症とピオチン欠乏症. *ビタミン* **86** : 32-36, 2012
- 10) Nézu J, Tamai I, Oku A *et al* : Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet* **21** : 91-94, 1999
- 11) Calò LA, Vertolli U, Davis PA *et al* : L carnitine in hemodialysis patients. *Hemodial Int* **16** : 428-434, 2012
- 12) Makino Y, Sugiura T, Ito T *et al* : Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic acid. *Pediatrics* **120** : e739-e741, 2007



**図4** アシルカルニチンの異常と有機酸分析による鑑別例  
 A) アシルカルニチン分析。炭素鎖5 (C5) の増加と遊離カルニチンの低下を示している。  
 B, Cは尿中有機酸分析所見である。  
 B) イソ吉草酸血症、イソバレリルグリシンの増加がみられる。  
 C) ピバロイル基結合抗菌薬の長期投与によるカルニチン欠乏症である。β酸化障害を反映して非ケトン性ジカルボン酸尿症がみられる。  
 IS2, IS1, および C24 は内部標準として加えた化合物である (それぞれトロパ酸、ヘプタデカン酸、およびテトラコサン)。  
 C5: ペンタノイルカルニチン (イソ吉草酸血症では、イソバレリルカルニチン、抗菌薬長期使用例ではピバロイルカルニチンである)、C0: 遊離カルニチン、U: 尿素、IVG: イソバレリルグリシン、C: クエン酸、adipic: アジピン酸、suberic: スベリン酸 (いずれもジカルボン酸である)。

**表3** カルニチン欠乏の臨床所見

症状	検査所見
全身倦怠	低血糖
筋力低下	低ケトン血症
不整脈	肝機能障害
心筋症状	高アンモニア血症
急性脳症	高乳酸血症

所見では、低血糖、肝機能障害、高アンモニア血症、高乳酸血症、および低ケトン血症などがみられる。タンデムマスで迅速な診断が可能である。

### おわりに

MSの普及によって、生体内の微量化合物の高精度分析が可能になり、今後臨床への応用が拡大すると思われる。小児科領域における先天代謝異常のみならず、後天的な要因による代謝障害、すなわち栄養性のビタミン欠乏、カルニチン欠乏、高乳酸血症、ケトーシス、肝障害にともなうチロシン代謝の障害など、内科領域でもMS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。

## 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討

山田 健治<sup>1)\*</sup> 長谷川有紀<sup>1)</sup> 吉川 陽子<sup>2)</sup> 高橋 知男<sup>1)</sup>  
 小林 弘典<sup>1)</sup> 虫本 雄一<sup>1)</sup> Jamiyan Purevsuren<sup>1)</sup> 山口 清次<sup>1)</sup>

要旨：成人後に発症する先天代謝異常症 (inborn errors of metabolism, IEM) はまれと考えられているが、詳細は不明である。2001年から2010年に当科で、成人後に診断されたIEMについて臨床経過や予後を検討した。IEMと診断した386例のうち24例が成人後に診断された。そのうち成人期の発症例は15例あった。疾患の内訳はアルカプトン尿症11例、その他の有機酸代謝異常症6例、尿素サイクル異常症4例、脂肪酸代謝異常症3例であった。IEMの成人例はまれであるが、発症時期にかかわらず、診断の遅れが患者QOLの低下に繋がる。原因不明の発達遅滞や退行例などでは、成人であってもIEMを念頭においた検索が必要である。

(臨床神経 2013;53:191-195)

Key words：先天代謝異常症, 成人発症, 尿中有機酸分析, タンデムマス, 重症心身障害者

## はじめに

## 結 果

近年、質量分析などの診断技術の進歩により有機酸・脂肪酸代謝異常症と診断される患者は増えつつある。先天代謝異常症 (inborn errors of metabolism, 以下IEM) は一般に新生児期から乳幼児期に発症することが多いと考えられてきたが<sup>1)</sup>、成人後に発症した症例<sup>2)~4)</sup>や小児期から症状に気づかれながら、成人後にはじめて診断される症例<sup>5)</sup>があることもわかってきた。

しかし、成人後に診断されたIEMの詳細はまだ不明な点が多い。われわれは早期診断による予後の改善を目的として、島根大学小児科で診断にかかわった有機酸・脂肪酸代謝異常症の成人例について臨床的に検討した。

## 対象と方法

2001年1月から2010年12月の10年間で、島根大学に質量分析依頼のあった有機酸・脂肪酸代謝異常症のうち、診断時に20歳以上であった症例を対象とした。アシルカルニチン分析 (タンデムマス分析) や尿中有機酸分析、遺伝子検索などでIEMと診断、もしくは強くうたがわれた症例に対し、主治医へのアンケートから発症年齢、初発症状、家族歴、既往歴、現症、検査値、予後を調査し、質量分析所見などを併せて検討した。

本研究は施設内倫理委員会の承認を2012年6月にえている。

アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析や遺伝子検索によってIEMと診断、もしくは強くうたがわれた症例は386例あった。発症時の年代は、新生児期から乳幼児期(0~6歳)発症例が292例(76%)、学童期から思春期(7~19歳)発症例が11例(3%)、成人期発症例(20歳以上)が15例(4%)、無症状で診断された症例が50例(13%)、不明が18例(5%)であった (Table 1)。

成人後に発症した15例以外に、小児期から症状に気づかれながら成人後に診断されたものが8例、未発症の成人例が1例あり、成人期に診断された症例は計24例 (全体の6.2%)であった。

成人期診断例の疾患の内訳はアルカプトン尿症11例、2-ヒドロキシグルタル酸尿症 (2HGA) 3例、尿素サイクル異常症うたがい2例、メチルマロン酸血症 (MMA)、3-メチル

Table 1 Age at onset of IEM.

Age at onset (years)	Number (%)
0~6	292 (75.6)
7~19	11 (2.8)
20~	15 (3.9)
asymptomatic	50 (13.0)
unknown	18 (4.7)
total	386

\*Corresponding author: 島根大学医学部小児科 (〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1)

<sup>1)</sup> 島根大学医学部小児科

<sup>2)</sup> 小倉医療センター小児科

(受付日: 2012年2月17日)

た。もう一方は28歳女性例で見当識障害をとともなう高アンモニア血症で急性発症した。この患者自身の既往歴には問題なかったが、いここが尿素サイクル異常症を発症していた。この2例は共に尿中有機酸分析でオロト酸、ウラシルの排泄増加があり尿素サイクル異常症のうたがいと診断されたが、アミノ酸分析や遺伝子診断にはいたらず、最終的に確定診断できなかった症例である。

6) HHH 症候群の1例は、乳児期から軽度の知的障害があり、高アンモニア血症が遅延することを契機に31歳で代謝検査を受けた。一般的にHHH症候群は尿中有機酸分析で異常をみとめないが、本症例では偶発的にオロト酸の軽度排泄増加をみとめ、当初は尿素サイクル異常症がうたがわれた。その後、血中アミノ酸分析などの精査の結果から、最終的にHHH症候群と診断された。しかし、診断時にはジストニアや知的障害が乳児期よりも進行していた。

7) 脂肪酸代謝異常症: GA2の1例は弟に原因不明の突然死の家族歴があった。40代頃から筋肉痛が出現し、感冒などを契機に横紋筋融解症をくりかえしていた。58歳でアシルカルニチン分析を受け、広範なアシルカルニチンの上昇をみとめたことからGA2がうたがわれた。遺伝子検査で、*ETFHD* 遺伝子にホモ接合変異 (P456L) をみとめ確定診断された。

GA2 うたがいの症例は幼少期から発達遅滞があり、20歳頃から筋肉痛や横紋筋融解症をくりかえし歩行困難となった。アシルカルニチン分析で広範なアシルカルニチンの上昇をみとめたことからGA2が強くうたがわれたが、遺伝子解析や酵素学的診断がおこなえず確定診断はえられていない。

VLCAD 欠損症の1例は、姉と弟が幼少期に死亡している家族歴があり、本人は20代に横紋筋融解症を発症した。40代になり横紋筋融解症をくりかえすことから脂肪酸代謝異常症をうたがわれ、遺伝子検査で *ACADVL* 遺伝子にホモ接合変異 (K264E) をみとめ診断された。

8) MCC 欠損症の1例は未発症例である。21歳の時に出生した長男が新生児タンデムマススクリーニングで同疾患をうたがわれたことを契機に、本人も代謝検査を受け、アシルカルニチン分析で3-ヒドロキシ-イソバレリルカルニチン (C5-OH) の上昇を、尿中有機酸分析で3-メチルクロトニルグリシンの上昇をみとめ診断にいたった。最終的には兄は正常であることが確認された。

## 考 察

今回検討した成人後に診断したIEMの割合は6.2%で、過去の報告<sup>11)</sup>と類似したものであった。しかし、アルカプトン尿症を除けば、幼少期から発症した症例もふくめて成人例の多くは知的障害や高アンモニア血症などの非特異的な症状で発症しており、原因不明の発達遅滞や劇症型の肝不全などと診断されて見過ごされている症例があるものと推測される。

とくに脳性有機酸血症<sup>9)</sup>といわれる2HGAや3MGA、MCCなどは見逃されやすい。これは一般的な先天代謝異常症でみ

とめられる代謝性アシドーシスや高乳酸血症、低血糖、高アンモニア血症といった生化学的な異常をとともなわないことが多いためである。2HGAは進行性の神経症状や発達遅滞を主症状とする疾患<sup>5)~7)</sup>であり、幼少期から知的退行やジストニアが徐々に進行していくような症例では、念頭に置くべきである。3MGAは尿中に3-メチルグルタコン酸排泄がみとめられる疾患の総称で、臨床症状などからI~IV型に分類される<sup>10)</sup>。今回検討した3MGAの1例はIV型と考えられる。IV型は一般的に乳児期以降に精神運動発達遅滞などを呈するが、本症例は成人期に発症し、数年で症状が進行するという非典型的な経過であった。一般生化学的検査で異常をみとめず、まれな疾患でもあり、診断は困難であったと推測するが、早期診断ができていれば障害を予防できた可能性がある。本症例は近親婚などの家族歴と神経症状の進行があり、このようなばあいには、成人例であっても、早期に代謝スクリーニングをおこなった方がよいと考える。

一般に先天代謝異常症では発症時期が早いほど重症の傾向があるとされる<sup>1)</sup>。われわれの検討でも、小児期発症例は、2HGAの3例だけでなく、他の尿素サイクル異常症うたがいのHHH症候群、GA2うたがいの症例も、全例で幼少期から発達遅滞をみとめた。診断時には歩行障害や発達遅滞が更に進行しており、診断の遅れも病状の増悪に繋がったと考えられる。一方で、成人期発症例は早期に診断できたMMAや28歳の尿素サイクル異常症うたがいの症例は後遺症もなく、予後良好であった。GA2やVLCAD欠損症のような脂肪酸代謝異常症では、診断にいたるまで長期間を要したものの知的予後は良好であった。この2例は共に横紋筋融解症をくりかえしており、ミオパチー型と考えられた。ミオパチー型は成人期に発症することもある遅発型<sup>11)</sup>、原則的に知的障害はない。筋生検で異常がないミオパチーの患者や、感冒や空腹を契機に筋肉痛、横紋筋融解症をくりかえしているばあいに、アシルカルニチン分析をおこなうことは診断の一助となる。

しかし、成人期発症例であっても決して予後が良好とはいえない。アルカプトン尿症のばあい、発症時期が不明な症例もあるが、ほとんどの成人期発症例で関節炎の進行をみとめた。黒色尿や関節炎、ochronosisなどの主要兆候がありながら診断が遅れる傾向にあり、多くは手術が必要となったり歩行困難になるなど、患者QOLが低下していた。幼少期から黒色尿をみとめた2症例の予後は、成人期発症例と大差ないことから、アルカプトン尿症では発症時期による予後の違いはないのかもしれない。しかし、近年はアルカプトン尿症の新たな治療が確立されつつあり<sup>12)</sup>、早期診断によって症状の緩和が見込まれる。変形性関節炎と考えられている症例で黒色尿をとともなうばあい、早期の尿中有機酸分析は有用である。

また、OTC欠損症では成人期発症であっても死にいたる可能性がある。本症は一般的に新生期発症が多いが、成人期に発症する男子遅発例や妊娠を契機に発症する成人女性例<sup>13)</sup>の報告もある。とくに男子遅発例は生来健康であった人が急激に発症し状態悪化することが多く、発症前診断や早期診断は困難とされる<sup>14)15)</sup>。われわれが検討したOTC欠損症の1

Abstract

**Clinical study of organic acidemias and fatty acid oxidation disorders detected in adults**

Kenji Yamada, M.D.<sup>1)</sup>, Yuki Hasegawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yoko Yoshikawa, M.D.<sup>2)</sup>,  
Tomoo Takahashi, M.D.<sup>1)</sup>, Hironori Kobayashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yuichi Mushimoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Jamiyan Purevsuren, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Seiji Yamaguchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Shimane University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

<sup>2)</sup>Kokura Medical Center, Department of Pediatrics

Adult-onset inborn errors of metabolism (IEM) are very rare and their details remain unknown. Diagnosis, age at onset, clinical findings, and outcome of patients with IEM over 20 years old whose diagnosis were made at Shimane University between 2001 and 2010 were investigated. Out of 386 IEM cases identified, 24 cases (6.4%) were diagnosed during adulthood, among which 15 patients were adult onset. There were 11 cases with alkaptonuria, 6 patients with organic acidemia without alkaptonuria, 4 cases with urea cycle disorders and 3 subjects with fatty acid oxidation disorders. Outcome of adult-onset IEM are better than those of child-onset; however, some patients suffered from progressive neurological disorders because of the time lag before the diagnosis are determined after the onset. Blood acylcarnitines and urine organic acids should be analyzed for adult patients with unknown regression or mental retardation for early diagnosis.

(Clin Neurol 2013;53:191-195)

**Key words:** inborn errors of metabolism, adult-onset, urine organic acids analysis, blood acylcarnitine analysis, handicapped person

---