

有機酸・脂肪酸代謝異常

有機酸代謝異常の出生前診断について

山口 清次

有機酸代謝異常の出生前診断

有機酸代謝異常の中には、生後間もなく急性の経過をとって、どんな治療も効かず死亡してしまうケースが少なからずあります。上の子どもさんがそのような病気だった場合、あまりに不憫だったので、おなかの中にいる胎児が同じ病気を持っているかどうか検査してもらえないかという相談を受けることがあります。そして病気がないことを確認できれば安心できるし、万一持っていることがわかれば妊娠を中断したり、あるいは出生直後から治療を始めて発症させない対策をとることもできる可能性があります。

有機酸代謝異常は、尿中有機酸をGC/MSという機器で診断できます。そしてタンデムマスでも多くの病気を検出することができます。これを利用して羊水中の成分を検査して診断することのできる病気があります。

出生前診断の方法

a. 検体採取

妊娠16～18週に羊水穿刺をして5～6mlの羊水を採ります(図1)。室温で遠心分離して、その上清を質量分析します。

b. GC/MS分析

「安定同位体希釈法」という高感度な方法で羊水中有機酸分析をします。1～2日で結果が出ますが、特別な試薬を用意しておく必要があるので、事前の準備が必要となります。

c. タンデムマス分析

マススクリーニングと基本的に同様の方法でアシルカルニチン分析をします。GC/MSの方が測定感度はよい傾向がありますが、2つの方法の結果から判断して最終診断します。

d. 遺伝子診断

上の子どもの遺伝子異常がわかっている場合には、遺伝子診断は比較的簡単ですから、羊水を遠心した後の沈渣からDNAを取って調べることができます。白黒は一番ははっきりしますが、母親由来のDNAが微量でも混入する可能性は否定できません。

e. 酵素診断

羊水を10ml以上採って、遠心後の沈渣を細胞培養します。細胞が増えるまでに4～6週間かかり、採取する羊水の量もたくさん必要になります。また妊娠22週以後になると人工中絶はできないため、細胞の増加速度が遅いと結果が間に合わないことがあります。

島根大学小児科での経験

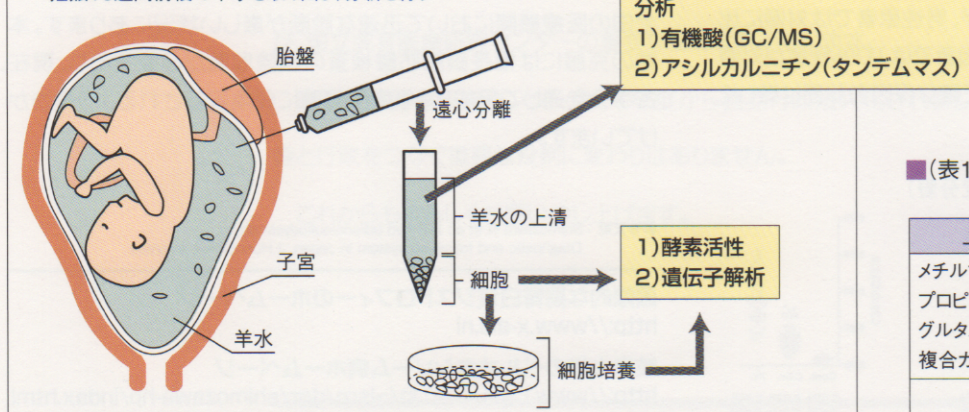
上の子どもが有機酸代謝異常のために出生前診断を希望され、島根大学で検査した結果を(表1)に示しています。有機酸代謝異常症は大部分の病気が劣性遺伝形式なので、次の子に同じ病気が出る確率は理論的には1/4ですが、実際にはやや多めでした。島根大学では、数年前からGC/MSと同時にタンデムマス分析も行っています。そして両者の結果がちがった時には何回も分析して最終診断しています。

これまで60例以上依頼されましたが、これまでのところ幸いにも誤診例は経験していません。しかし羊水分析による出生前診断は、子宮の中で胎児が分泌する尿が羊水の中で希釈された状態で代謝産物を測定するものです。例えるならば、風呂に水をいっぱい張ってスプーン1杯のインクをたらしてかき混ぜたあと、風呂水の中のインクの濃度を測定するような超微量分析です。

出生前診断で注意すべきこと

遺伝カウンセリングなどでは、次の子に同じ病気の出る確率を情報提供しますが、妊娠中の両親にとっては「陽性」か「陰性」かのどちらかです。通常行われる肝機能検査などとちがって、**出生前診断は絶対に誤診が許されない検査**です。このため検査する方はストレスの高い検査です。そして妊娠中絶したいと希望されたとき間に合わないこともあります。従って、病気、病型や重症度、妊娠時期、ご家族の考えをよく確認しなければなりません。

■(図1)羊水穿刺による有機酸代謝異常症の出生前診断
妊娠16週間前後の羊水を取り出し、分析を行う



■(表1)島根大学での有機酸代謝異常症の出生前診断の経験(1996～2009年)

上の子どもの病気	症例数	陽性例(率)
メチルマロン酸血症	38	14 (38%)
プロピオン酸血症	16	5 (31%)
グルタル酸血症1型	8	2 (25%)
複合カルボキシルゼ欠損症	5	1 (20%)
計	67	22 (33%)