

- 13) 山口清次：新生児マススクリーニングの新しい動き— 質量分析の導入による新展開 — 日本医事新報 4175 (2004.5.1) : 19-25, 2004.
- 14) 堀江昭好、安田謙二、渡辺浩、久守孝司、田村明子、福永真紀、西村裕、佐倉伸夫、山口清次：高ガラクトース血症を契機に発見された肝外門脈-体循環シャントの1例。日本小児科学会雑誌 108 : 425-427、2004.
- 15) 長谷川有紀、山口清次：脂肪酸代謝異常スクリーニング。小児科 45: 2009-2013, 2004 (2004.10)
- 16) 長谷川有紀、山口清次：インフルエンザ脳症に対する先天代謝異常スクリーニングの重要性。小児科 45 : 1611-1620、2004.
- 17) 成瀬浩、山口清次：新生児スクリーニングの30年。臨床精神医学 33(11): 1453-1460, 2004.
- 18) 山口清次：新しい新生児マススクリーニング：タンデムマスの登場。島根医学 24(3): 171-178, 2004.
- 19) 山口清次：有機酸代謝異常スクリーニング—その方法と意義。小児内科 36:1943-1947、2004
2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Clinical onset and prognosis of Japanese Children with mitochondrial b-oxidation disorders: Significance of newborn mass screening. 5<sup>th</sup> Annual meeting of Korean Society for Inborn Metabolic Disease, Seoul, May 2004.
- 2) Yamaguchi S Natural history and prognosis of children with organic and fatty acid disorders. 5<sup>th</sup> Asia Panpacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening. Shanghai, September 2004
- 3) Yamaguchi S, Kimura M, Hasegawa Y, Shigematsu Y: Diagnostic support from GC/MS in MS/MS screening for organic and fatty acid disorders. 5<sup>th</sup> Asia Panpacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening. Shanghai, September 2004
- 4) Hasegawa Y, Iga M, Kimura M, Shigematsu Y, Yamaguchi S Prenatal detection of organic acidemias: measurement of organic acids and acylcarnitines in amniotic fluid, using GC/MS and ESI/MS/MS. 5<sup>th</sup> Asia Panpacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening. Shanghai, September 2004
- 5) 但馬 剛, 佐倉伸夫, 夜船展子, 西村 裕, 小野浩明, 畑 郁江, 重松陽介, 木村正彦, 山口清次：タンデム質量分析と HPLC 酵素診断による新生児マス・スクリーニング：広島県での経験。第107回日本小児科学会学術集会。岡山, 2004 (4月)
- 6) 長谷川有紀, 堀 大介, 木村正彦, 安達昌功, 立花克彦, 黒田泰弘, 重松陽介, 山口清次：インフルエンザ脳症の発症と有機酸血症との関連：GC/MS による有機酸分析結果の検討。第107回日本小児科学会学術集会。岡山, 2004 (4月)
- 7) 鳥海善貴, 村田幸治, 竹谷 健, 渡辺 浩, 内山 温, 大家隆晴, 木下芳一, 梶原正宏, 山口清次：13C呼気テストによるインスリン-高アンモニア血症症候群患児の糖代謝能の検討。第107回日本小児科学会学術集会。岡山, 2004 (4月)
- 8) 小林弘典, 長谷川有紀, 木村正彦, 四本由郁, 山口清次：ESI-MS/MS によるメチルマロン酸血症診断の検討：GC/MS による尿中有機酸分析所見との比較。第29回日本医用マススペクトル学会年会。出雲、2004 (9月)
- 9) 藤脇建久：DE MALDI TOF/MS を応用したスフィンゴリピドーシス患者の脂質分析。第29回日本医用マススペクトル学会年会 学会奨励賞受賞講演。出雲、2004 (9月)
- 10) 長谷川有紀, 小林弘典, 伊賀三佐子, 木

村正彦, 重松陽介, 山口清次: 羊水中にメチルクエン酸とプロピオニルカルニチンの上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の2例. 第29回日本医用マススペクトル学会年会. 出雲, 2004 (9月)

11) 川名修一, 中川勝博, 長谷川有紀, 木村正彦, 山口清次: 負化学イオン化 (NCI)-GC/MS による脂肪酸の高感度分析と血液ろ紙サンプルへの適用. 第29回日本医用マススペクトル学会年会. 出雲, 2004 (9月)

12) 山口清次. 質量分析と小児科学. 第29回日本医用マススペクトル学会年会 シンポジウム. 出雲, 2004 (9月)

13) 小林弘典, 長谷川有紀, 木村正彦, 四本由郁, 山口清次: ESI-MS/MS によるメチルマロン血症スクリーニングでの検討: 軽症型メチルマロン酸血症診断における限界. 第32回日本マス・スクリーニング学会. 仙台, 2004 (10月)

14) 山口清次: 有機酸代謝異常症・ $\beta$ 酸化異常症の診断, 治療の進歩. 第47回日本先天代謝異常学会 学会賞受賞講演. 宇都宮, 2004 (11月)

15) 長谷川有紀, 小林弘典, 木村正彦, 重松陽介, IC. Verma, 山口清次: 出生前診断でメチルマロン酸血症またはプロピオン酸血症を疑わせる所見を示し, 出生後アルギニノコハク酸尿症と診断された2症例. 第47回日本先天代謝異常学会. 宇都宮, 2004 (11月)

16) 但馬 剛, 佐倉伸夫, 西村 裕, 小野浩明, 小林正夫, 長谷川有紀, 木村正彦, 山口清次, 畑 郁江, 重松陽介: 高速液体クロマトグラフィーを用いた中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症酵素診断法の精度向上について. 第47回日本先天代謝異常学会. 宇都宮, 2004 (11月)

17) 木村正彦, 長谷川有紀, 山口清次: 安定同位体希釈法を用いた GC/MS によるろ紙血中極長鎖脂肪酸の検討. 第47回日本先天代謝異常学会. 宇都宮, 2004 (11月)

18) 山口清次: SIDS 様の症状で発症する先天代

謝異常: 有機酸・脂肪酸代謝異常の重要性. 第11回に本 SIDS 学会、盛岡、2005 (3月)

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

## 新技術による新生児マススクリーニングで発見されうる疾患に 関しての小児慢性特定疾患治療研究事業での全国登録状況

研究要旨：新技術による新生児マススクリーニングで発見されうる13疾患に関して、小児慢性特定疾患治療研究事業での全国登録状況を集計・解析した。平成10～15年度当該事業に関して、厚生労働省に平成16年8月中旬までに電子データによる事業報告があった「先天性代謝異常」医療意見書の中で、13疾患の内容を分析した。今後、新技術が全国的に普及した場合にその有効性を検証するため、普及前の患児がどのような経過をとっていたか、現在の当該事業での登録状況をまとめた。今後、診断名の信頼性を確認することによって、また、新技術の普及によって、その有効性が明らかになることが期待される。ただし、そのためには新技術によって発見される症例に対する適切な治療方針（または経過観察の方針）の確立が必要である。

### 見出し語：

新生児マススクリーニング、タンデムマス、先天性代謝異常、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症

### 研究協力者

加藤 忠明 国立成育医療センター研究所  
成育政策科学研究部長

### 分担研究者

原田 正平 国立成育医療センター研究所  
成育医療政策科学研究室長

重松 陽介 福井大学医学部看護学科教授  
主任研究者

山口 清次 島根大学医学部小児科教授

### A. 研究目的

タンデムマスなど新技術による新生児マススクリーニング（以下、新技術）で発見されうる疾患に関して、小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）6年間分の全国的な登録状況をまとめた。

新技術の有効性を検証するためには、導入する前に患児がどのような経過をとっていたかを明らかにしておく必要がある。そこで、これまでに診断された患者の発病時期や予後を調査した。また、一部の地域では新技術によって発見された患児が小慢事業に登録されていたので、新技術による発見の有無別に比較検討した。

### B. 研究方法

平成10～15年度小慢事業に関して、実施主体である都道府県・指定都市・中核市から厚生労働省に、平成16年8月中旬までにコンピュータソフト（電子データ）により、延べ641,134人分の事業報告があった<sup>1)</sup>。そのうち先天性代謝異常13疾患（アミノ酸代謝異常：高チロジン血症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、高グリシン血症、高リジン血症、シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症、有機酸代謝異常：メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症、3-メチルグルタコン酸尿症、 $\beta$ 酸化異常症：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症）に関する医療意見書の内容を集計・解析した。

新技術で発見されうる13疾患に関して、平成10～15年度小慢事業に1度でも登録された患児の経過を調査した。調査項目は、マススクリーニングで発見（いずれかの年度に記載された症例、以下、MS）の有無、登録された実施主体、最終登録年度の年齢、発病時の年月齢、性、就学状況である。また、各疾患によって知的障害、痙攣、成長障害、肝腫、

眼科的異常、骨変形の記載（いずれかの年度に記載された症例）の有無を適宜調査した。

解析の際は以下の3点に配慮した。①治療研究事業として研究の資料にすることへの同意を患児（保護者）から得た。②集計内容には、自動計算された患児の発病年月齢や診断時（意見書記載時）の年月齢は含まれているが、プライバシー保護のため、患児の氏名や生年月日、また意見書記載年月日等は自動的に削除されている電子データを使用・解析した。③外部への資料の流出や外部からの改ざんを防止し、またコンピュータウィルスに感染しないように、インターネット等に接続していない専用のコンピュータで解析した。

### C. 結果

以下の表には、MSの有無別、及び就学前後別に示す。

#### 1. 高チロジン血症（小慢事業による ICD10 : E70.2B、以下同様）

高チロジン血症患児は52人が登録されている

たが、不明内容の多い2人を除く50人を表1に示す。就学児の多くは通常学級に通っていた。

MS症例は8人であり、その登録地は群馬県、千葉県、大阪府、兵庫県、鳥取県、和歌山県、和歌山市であった。発病時の年月齢は0か月6人、1か月1人、不明1人であった。知的障害、成長障害、肝腫、眼科的異常ありのどれかに記載のあった症例は2人、どれもなかった症例は6人であった。

MS症例以外の高チロジン血症患児は42人であり、福井県、徳島県、広島県を除いて、前述の群馬県、大阪府、鳥取県、和歌山市を含む多くの実施主体で登録されていた。発病時の年月齢は0か月16人、1か月4人、2～3か月4人、4～5か月3人、6～8か月3人、9か月1人、1歳3人、2歳1人、3歳1人、不明6人であった。知的障害、成長障害、肝腫、

表1 高チロジン血症50人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録年度の年齢	発病時の年月齢	性	知的障害有	成長障害有	肝腫有	眼科的異常有	左記どれか有	左記全てなし	就学状況
MS 注1) 症例 8人	0～3歳 3人	0か月 3人	男 1人 女 2人	0人	0人	1人	0人	1人	2人	---
	9～16歳 5人	0～1か月 4人 不明 1人	男 2人 女 3人	0人	1人	0人	0人	1人	4人	通常学級4人 その他1人
MS 注1) 以外 の 症例 42人	0～6歳 28人	0～1か月 11人 2～14か月 13人 不明 4人	男12人 女15人 不明1人	1人	3人	17人	2人	21人	7人	---
	6～17歳 14人	0～1か月 9人 2～39か月 3人 不明 2人	男 8人 女 6人	1人	4人	3人	3人	8人	6人	通常学級9人 障害児学級 <sup>注2)</sup> 1人、その他 2人、不明2人

注1) マスクリーニングで発見と、医療意見書に記載されていた症例（以下、同様）

注2) 養護学校、訪問教育を含む（以下、同様）

眼科的異常ありのどれかに記載のあった症例は 29 人、どれもなかった症例は 13 人であった。MS 症例 8 人と比較して、知的障害、成長障害、肝腫、眼科的異常ありが有意に多かった ( $p < 0.05$ )。

## 2, オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (E72.2E)

オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患児は 104 人が登録されていたが、登録地に福井県、広島県、徳島県、大阪市はなく、MS 症例児はいなかった。不明内容の多い 2 人

を除く 102 人を表 2 に示す。就学児の多くは通常学級に通っていた。

発病時の年月齢は 0 か月 31 人、1 か月 1 人、3 か月 1 人、5 か月 2 人、7~8 か月 5 人、9~11 か月 11 人、1 歳 17 人、2 歳 9 人、3 歳 4 人、4~5 歳 6 人、6~7 歳 2 人、8 歳 1 人、10~11 歳 3 人、13 歳 1 人、不明 8 人であった。知的障害、痙攣、成長障害、肝腫ありのどれかに記載のあった症例は 36 人、どれもなかった症例は 65 人であった。6~19 歳児の就学状況は、通常学級 66 人、障害児学級 1 人、養護学校 4 人、その他 1 人であった。

表 2 オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 102 人の  
小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録年度の年齢	発病時の年月齢	性	知的障害有	痙攣有	成長障害有	肝腫有	左記どれか有	左記全てなし	就学状況
MS 注1)	0~6歳 27人	0か月11人 1~44か月16人	男12人 女15人	6人	5人	5人	7人	18人	9人	---
以外の 症例 102人	6~19歳 75人	0か月20人 1~33か月31人 3~13歳 16人 不明 8人	男33人 女42人	8人	6人	13人	5人	18人 不明 1人	56人	通常学級66人 障害児学級 <sup>注2)</sup> 5人、その他 1人、不明3人

## 3, 高グリシン血症 (E72.5A)

高グリシン血症患児は 27 人が登録されていた (表 3)。MS との記載症例は 1 人いたが、平成 6 年の出生児で、その登録地は大分市であったので、MS 症例以外に含めた。

福井県を除く多くの実施主体で登録されていた。広島県、広島市でも登録されていたが、平成 10 年以前の出生児であった。

発病時の年月齢は 0 か月 19 人、1 か月 1 人、3~7 か月 2 人、1 歳 1 人、2 歳 2 人、不明 2 人であった。知的障害、痙攣、成長障害ありのどれかに記載のあった症例は 22 人、どれもなかった症例は 5 人であった。6~18 歳児 13 人の就学状況は、通常学級 0 人、障害児学級 1 人、養護学校 9 人、訪問看護 3 人であった。

## 4, 高リジン血症 (E72.3B)

高リジン血症患児は、鹿児島県と秋田市で 2 人登録され、MS 症例児はいなかった。前者は発病 0 か月であり、症状の記載はなかった。後者は発病 8 歳、登録時年齢 11 歳、知的障害及び肝腫ありで、通常学級に通っていた。

## 5, シトルリン血症 (E72.2D)

シトルリン血症患児は 52 人が登録されていた (表 5)。MS の有無にかかわらず、福井県と徳島県を除いて、多くの都道府県で登録されていた。

表3 高グリシン血症 27 人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録 年度の年齢	発病時の 年月齢	性	知的 障害 あり	痙攣 あり	成長 障害 あり	左記の どれか あり	左記 全て なし	就学状況
MS 注1)	0～6歳 13人	0か月9人、17～32 か月2人、不明2人	男 8人 女 5人	6人	7人	5人	10人	3人	---
外の 症例 27人	6～18歳13人	0か月 9人 1～31か月4人	男 4人 女 9人	12人	9人	5人	12人	1人	障害児学級 <sup>注2)</sup> 13人
	不明 1人	0か月 1人	男 1人	0人	0人	0人	0人	1人	不明 1人

表5 シトルリン血症 52 人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登 録年 度の 年齢	発病時の 年月齢	性	知的 障害 有	痙攣 有	成長 障害 有	肝腫 有	左記 どれ か有	左記 全て なし	就学状況
MS 注1)	0～6歳 8人	0か月 7人 不明 1人	女 7人	1人	1人	2人	1人	2人	6人	---
症例 14人	6～17歳 6人	0か月 4人 1か月 2人	男 3人 女 3人	1人	0人	1人	1人	3人	3人	通常学級5人 その他1人
MS 注1)	0～6歳 18人	0か月11人 1～4か月5人 不明 2人	男11人 女 7人	1人	2人	7人	6人	12人	6人	---
以外 の 症例 38人	6～17歳 20人	0か月12人 1～35か月 7人 17歳 1人	男 8人 女12人	10人	7人	8人	5人	17人	3人	通常学級10人 障害児学級 <sup>注2)</sup> 7人、その他 1人、不明2人

そのうちMS症例は14人、発病時の年月齢は0か月11人、1か月2人、不明1人であった。知的障害、痙攣、成長障害、肝腫ありのどれかに記載のあった症例は5人、どれもなかった症例は9人であった。

MS症例以外は38人であり、発病時の年月齢は0か月23人、1か月4人、2～3か月5人、

4か月2人、2歳1人、17歳1人、不明2人であった。知的障害、痙攣、成長障害、肝腫ありのどれかに記載のあった症例は29人、どれもなかった症例は9人であった。MS症例14人と比較して、知的障害、痙攣、成長障害、肝腫ありが有意に多かった ( $p < 0.01$ )。

## 6, アルギニノコハク酸尿症 (E72. 2B)

アルギニノコハク酸尿症患者は 20 人が登録されていた (表 6)。

そのうち MS 症例は 3 人、その登録地は神戸市、大阪市、大阪府であった。全例、知的障害、痙攣、成長障害、肝腫ともに記載はなく、通常学級に通っていた。

MS 症例以外は 17 人であり、福井県、徳島県、広島県を除いて、前述の大阪府を含む多

くの実施主体で登録されていた。発病時の年月齢は 0 か月 4 人、3~4 か月 2 人、6~8 か月 3 人、8 歳 1 人、不明 7 人であった。知的障害、痙攣、成長障害、肝腫ありのどれかに記載のあった症例は 14 人、どれもなかった症例は 3 人であった。MS 症例 3 人と比較して、知的障害、痙攣、成長障害、肝腫ありが有意に多かった ( $p < 0.001$ )。

表 6 アルギニノコハク酸尿症 20 人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録年度の年齢	発病時の年月齢	性	知的障害有	痙攣有	成長障害有	肝腫有	左記どれか有	左記全てなし	就学状況
MS <sup>注1)</sup> 症例 3 人	9~15 歳 3 人	0 月 1 人 不明 2 人	男 1 人 女 2 人	0 人	0 人	0 人	0 人	0 人	3 人	通常学級 3 人
MS <sup>注1)</sup> 以外の症例 17 人	1~6 歳 6 人	0 月 2 人 3~4 月 2 人 不明 2 人	男 2 人 女 4 人	2 人	1 人	2 人	3 人	5 人	1 人	---
	7~17 歳 11 人	0 月 2 人 6~8 月 3 人 8 歳 1 人 不明 5 人	男 7 人 女 4 人	7 人	6 人	5 人	5 人	9 人	2 人	通常学級 2 人 障害児学級 <sup>注2)</sup> 5 人、その他 1 人、不明 3 人

## 7, 高アルギニン血症 (E72. 2A)

高アルギニン血症患者は 10 人が登録されていた (表 7)。発病時の年月齢は 0 か月 1 人、1 か月 4 人、5~10 か月 3 人、2~3 歳 2 人であった。知的障害、痙攣、成長障害、骨変形ありのどれかに記載のあった症例は 4 人、どれもなかった症例は 6 人であった。

そのうち MS 症例は 1 人、登録地は広島市で通常学級に通っていた。MS 症例以外は、福井県、徳島県、広島県、大阪市を除く実施主体で登録され、就学状況は、障害児学級 1

人、養護学校 1 人であった。

## 8, メチルマロン酸血症 (E71. III)

メチルマロン酸血症患者は 120 人が登録されていたが、不明内容の多かった 1 人を除く 119 人を表 8 に示す。そのうち MS 症例は 3 人、その登録地は福井県、福岡県、広島市であった。プロピオン酸血症と比較して、患者数が多いにもかかわらず MS 症例が少なかった。

表7 高アルギニン血症 10 人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録年度の年齢	発病時の年月齢	性	知的障害有	痙攣有	成長障害有	骨変形有	左記どれか有	左記全てなし	就学状況
MS <sup>注1)</sup> 症例1人	7歳1人	1か月1人	男 1人	0人	0人	0人	0人	0人	1人	通常学級1人
MS <sup>注1)</sup> 以外の症例 9人	0～6歳 4人	0～1か月3人 9か月 1人	男 2人 女 2人	2人	1人	2人	0人	2人	2人	---
	13～16歳 2人	10か月 1人 31か月 1人	男 1人 女 1人	1人	2人	2人	1人	2人	0人	障害児学級 <sup>注2)</sup> 2人
	不明3人	1～45か月3人	男 3人	0人	0人	0人	0人	0人	3人	---

表8 メチルマロン酸血症 119 人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録年度の年齢	発病時の年月齢	性	知的障害あり	痙攣あり	成長障害あり	左記のどれかあり	左記全てなし	就学状況
MS <sup>注1)</sup> 症例 3人	0歳 1人	0か月 1人	男 1人	0人	1人	1人	1人	0人	---
	6～10歳2人	0か月 2人	女 2人	0人	0人	0人	0人	2人	通常学級2人
MS <sup>注1)</sup> 以外の症例 116人	0～5歳 63人	0か月40人 1～37か月23人	男36人 女27人	23人	18人	27人	42人 不明1人	20人	---
	6～17歳 51人	0か月31人 1～43か月14人 不明 6人	男27人 女24人	14人	7人	15人	22人 不明4人	25人	通常学級30人、 障害児学級 <sup>注2)</sup> 14人、不明7人
	不明 2人	0か月 1人 不明 1人	男 2人	0人	1人	0人	1人	1人	障害児学級 <sup>注2)</sup> 1人、不明1人

MS症例以外のメチルマロン酸血症患児は116人であり、福井県を除くほぼすべての実施主体で登録されていた。ただし徳島県、広島県、福山市などでも登録されていたが、す

べて平成10年以前の出生児であった。

発病時の年月齢は0か月72人、1か月4人、2か月4人、3か月3人、4か月3人、6～8か月6人、9～11か月9人、1歳3人、2歳2人、

3歳3人、不明7人であった。知的障害、痙攣、成長障害ありのどれかに記載のあった症例は65人、どれもなかった症例は46人、不明5人であった。6～17歳児51人の就学状況は、通常学級30人、障害児学級5人、養護学校9人、不明7人であった。

### 9. プロピオン酸血症 (E71.1F)

プロピオン酸血症患児は43人が登録されていた(表9)。そのうちMS症例は6人であり、その登録地は福井県、徳島県、広島市、福山市、京都府のみ、最終登録時の年齢は0～4歳、発病時の月齢はすべて0か月、知的障害、痙攣、成長障害ありの記載は1人もいなかった。

MS症例以外のプロピオン酸血症患児は37人が登録されていた。就学前の乳幼児15人の登録地は、すべて前記以外の実施主体であつ

た。発病時の年月齢は0か月10人、1か月2人、6～11か月2人、2歳10か月1人であった。知的障害、痙攣、成長障害ありのどれかに記載のあった症例は7人、どれもなかった症例は8人であった。MS症例6人と比較して、知的障害、痙攣、成長障害ありが有意に多かった( $p < 0.05$ )。

6～17歳の就学児22人はすべてMS症例以外であり、福井県、徳島県の2人を含む全国に及んでいた。最終登録時の年齢は6～17歳、発病時の年月齢は0か月15人、1～11か月2人、1歳1人、2歳1人、不明3人であった。知的障害、痙攣、成長障害ありのどれかに記載のあった症例は15人、どれもなかった症例は7人であった。前者の就学状況は、通常学級5人、障害児学級5人、養護学校3人、訪問教育1人、その他1人であり、後者7人は全員が通常学級であった。

表9 プロピオン酸血症43人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録年度の年齢	発病時の年月齢	性	知的障害あり	痙攣あり	成長障害あり	左記のどれかあり	左記全てなし	就学状況
MS <sup>注1)</sup> 症例6人	0～4歳 6人	0か月 6人	女 6人	0人	0人	0人	0人	6人	----
MS <sup>注1)</sup> 以外の症例37人	0～5歳 15人	0か月10人 1～34か月5人	男11人 女 4人	6人	5人	6人	7人	8人	----
	6～17歳 22人	0か月15人 1～30か月4人 不明 3人	男11人 女11人	12人	5人	6人	15人	7人	通常学級12人、 障害児学級 <sup>注2)</sup> 9人、その他1人

### 10. イソ吉草酸血症 (E71.1A)

イソ吉草酸血症患児は10人が登録され、登録地は岐阜県、岩手県、大阪市、千葉県、福岡市、山形県のみであり、MS症例児はいなかった(表10)。

発病時の年月齢は0か月6人、1か月2人、

6か月1人、不明1人であった。知的障害、痙攣、成長障害ありのどれかに記載のあった症例は4人、どれもなかった症例は6人であった。9～16歳児の就学状況は、通常学級5人、障害児学級1人であった。

表10 イソ吉草酸血症 10 人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録 年度の 年齢	発病時の 年月齢	性	知的 障害 あり	痙攣 あり	成長 障害 あり	左記の どれか あり	左記 全て なし	就学状況
MS <small>注1)</small>	3～5歳 2人	1ヵ月 2人	女 2人	2人	2人	2人	2人	0人	---
以外の 症例 10人	9～16歳6人	0ヵ月 6人	男 4人 女 2人	1人	2人	0人	2人	4人	通常学級5人、 障害児学級1人
	不明 2人	6ヵ月 1人 不明 1人	男 1人 女 1人	0人	0人	0人	0人	2人	不明 2人

11, グルタル酸尿症 (E72.3A)

グルタル酸尿症患者は 36 人が登録されていた (表 11)。そのうち MS 症例は 1 人、その登録地は福井県であり、知的障害、痙攣、成長障害の記載はみられなかった。

MS 症例以外のグルタル酸尿症患者は 35 人であり、14 年度に福井県の 11 歳児、広島市の 6 歳児、15 年度に広島市の 7 歳児が登録さ

れていた。発病時の年月齢は 0 か月 9 人、1 か月 1 人、4～5 か月 3 人、6～8 か月 6 人、1 歳 11 人、2 歳 1 人、不明 4 人であった。知的障害、痙攣、成長障害ありのどれかに記載のあった症例は 20 人、どれもなかった症例は 14 人、不明 1 人であった。6～17 歳児 14 人の就学状況は、通常学級 8 人、障害児学級 1 人、養護学校 4 人、訪問教育 1 人であった。

表 11 グルタル酸尿症 36 人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録 年度の 年齢	発病時の 年月齢	性	知的 障害 あり	痙攣 あり	成長 障害 あり	左記の どれか あり	左記 全て なし	就学状況
MS <small>注1)</small> 症例1人	0歳 1人	0ヵ月 1人	女 1人	0人	0人	0人	0人	1人	---
MS <small>注1)</small> 以外の 症例 35人	0～6歳 20人	0ヵ月 5人 1～30ヵ月12人 不明 3人	男 8人 女12人	6人	10人	3人	11人	9人	---
	6～17歳 14人	0ヵ月 3人 5～23ヵ月10人 不明 1人	男 8人 女 6人	5人	4人	3人	8人 不明1人	5人	通常学級8人、 障害児学級 <sup>注2)</sup> 6人
	不明 1人	0ヵ月 1人	女 1人	0人	1人	0人	1人	0人	---

### 1 2, 3-メチルグルタコン酸尿症 (E72. 3C)

3-メチルグルタコン酸尿症患者は10人が登録されていたが、不明内容の多い1人を除く9人を表12に示す。登録地は秋田県、群馬県、三重県、鳥取県、沖縄県、長野市、京都市のみ、MS症例児はいなかった。

発病時の年月齢は0か月6人、7~9か月2人、1歳1人であった。知的障害、痙攣、成長障害ありのどれかに記載のあった症例は5人、どれもなかった症例は4人であった。6~10歳児の就学状況は、通常学級2人、障害児学級1人、訪問看護1人であった。

表12 3-メチルグルタコン酸尿症9人の小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録 年度の 年齢	発病時の 年月齢	性	知的 障害 あり	痙攣 あり	成長 障害 あり	左記の どれか あり	左記 全て なし	就学状況
MS <small>注1)</small>	2~5歳 4人	0か月 3人 1歳 1人	男 3人 不明1人	0人	2人	0人	2人	2人	---
以外の 症例 9人	6~10歳4人	0か月 3人 7か月 1人	男 3人 女 1人	2人	3人	2人	3人	1人	通常学級2人、障 害児学級 <sup>注2)</sup> 2人
	不明 1人	9か月 1人	女 1人	0人	0人	0人	0人	1人	---

表13 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症21人の  
小児慢性特定疾患治療研究事業での登録状況

	最終登録 年度の 年齢	発病時の 年月齢	性	知的 障害 あり	痙攣 あり	成長 障害 あり	左記の どれか あり	左記 全て なし	就学状況
MS <small>注1)</small>	2~5歳 2人	1か月 1人 3歳 1人	男 1人 女 1人	1人	1人	1人	1人	1人	---
以外の 症例 21人	9~18歳19人	0か月 8人 9~69か月8人 9~13歳3人	男 8人 女10人 不明1人	4人	9人	2人	11人	8人	通常学級15人、 障害児学級 <sup>注2)</sup> 3人、不明1人

### 1 3, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症 (E71. 3C)

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症患者は21人が登録され、登録地に福井県、広島県、徳島県、大阪府はなく、MS症例児はいなかった(表13)。

発病時の年月齢は0か月8人、1か月1人、

9か月1人、1歳3人、2~3歳3人、4~5歳2人、9歳1人、13歳2人であった。知的障害、痙攣、成長障害ありのどれかに記載のあった症例は12人、どれもなかった症例は9人であった。9~18歳児の就学状況は、通常学級15人、障害児学級1人、養護学校1人、訪問教育1人であった。

## C. 考察

今後、新技術が全国的に普及した場合にその有効性を検証するため、普及前の患児がどのような経過をとっていたか、小慢事業での登録状況を基に検討した。今後の普及によって、新技術の有効性が明らかになることが期待される。

ただし、そのためにはMS症例に対する適切な治療方針（または経過観察の方針）の確立が必要である。また、小慢事業で登録された診断名の信頼性を確認する必要がある。来年度以降は、各疾患の患児がどの医療機関から小慢事業に申請されていたか、中央で把握可能になるので、医療機関への二次調査を行いたい。

現在の小慢事業の登録状況を基にした新技術の有効性に関する検討では、疾患によって状況は異なり、以下のように考えられる。

### 1, 高チロジン血症

高チロジン血症に関して、MS症例 8 人は、自然発見例 42 人に比べて、知的障害・成長障害・肝腫・眼科的異常ありのどれかに記載のあった症例は少なかった。しかし、I型、II型、III型に分類されている高チロジン血症は、従来の小慢事業では型別に分類されていなかった。そのため、比較的軽症のII型、III型、または新生児一過性チロジン血症、そして肝機能障害に基づく二次性のチロジン代謝障害がスクリーニングされ、経過観察されていた可能性が考えられる。今後の小慢事業では、高チロジン血症は型別に登録されるので、今後の登録による解析が待たれる。

### 2, オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症

新技術を導入している実施主体での登録がなかったため、または感度に問題がある可能性があるため、MS症例発見につながらなかった。

### 3, 高グリシン血症

### 4, 高リジン血症

### 12, 3-メチルグルタコン酸尿症

高グリシン血症、高リジン血症、及び 3-メチルグルタコン酸尿症は、予後不良な疾患であり、技術的な問題が残されているため、現在、タンデムマスの対象外となっている。今後の検討が望まれる。

### 5, シトルリン血症

シトルリン血症に関して、MS症例 14 人は、MS症例以外の 38 人と比較して、知的障害、痙攣、成長障害、肝腫ありが少なく、今後の成果が期待される。

ただしシトルリン欠損症が、小慢事業では対象外となっているため、その一部がシトルリン血症として登録されている可能性が考えられる。I型かII型を区別する必要があり、正しい情報を得るためには医療意見書を記載した医療機関への二次調査が必要であろう。

### 6, アルギニノコハク酸尿症

### 7, 高アルギニン血症

アルギニノコハク酸尿症と高アルギニン血症に関して、MS症例では、知的障害、痙攣、成長障害などがなく、全例、通常学級に通っていた。これらの疾患には確立した治療法が存在するので、タンデム質量分析新生児マススクリーニングの適切な対象疾患と考えられる。今後、福井県、徳島県、広島県などでもMS症例が発見されて良好な経過をたどることを確認することが望まれる。

### 8, メチルマロン酸血症

有機酸代謝異常として比較的頻度の高いメチルマロン酸血症患児はMS症例が少なく、新技術の効果を判定できなかった。また、パイロットスタディで発見された 2 例は、新生児期発症型の重症例であり、乳児期に死亡していた<sup>3)</sup>。今後、新技術を導入している実施主体でのより多くの登録による成果が待たれる。

### 9, プロピオン酸血症

プロピオン酸血症に関して、MS症例 6 人は、自然発見例 15 人に比べて明らかに乳幼児

期の症状が少なく、スクリーニングの有効性を示している可能性がある。しかし、平成 12 年の出生数は、MS 症例登録地が 66,641 人、その他の地域 1,123,906 人であり<sup>2)</sup>、マススクリーニングがなければ発見されなかった症例が多く登録されたと考えられる。

昨年度の研究報告書によれば、スクリーニングにより発見されたプロピオン酸血症は 7 例であった<sup>3)</sup>。小慢事業に登録されていた患児は 6 人であり、小慢事業による分析の有効性を示している。しかし、これら軽症型と判断される患児がどの程度の医学的管理を必要とするかは、その自然歴に関する適切な調査研究を踏まえた検討が必要である。

## 10、イソ吉草酸血症

### 13、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症

新技術を導入している実施主体での登録がなかったため、MS 症例発見につながらなかった。今後の発見、登録、解析が待たれる。

## 11、グルタル酸尿症

グルタル酸尿症の MS 症例は 1 人のみであったが、知的障害、痙攣、成長障害の記載はみられなかった。今後の小慢事業では I 型、II 型を区別して登録することが望まれる。今後の成果が期待される。

### 資料

1) 平成 16 年度厚生労働科学研究「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」報告書（主任研究者：加藤忠明）、2005

2) 厚生労働省統計情報部：平成 12 年人口動態統計、2002

3) 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対象疾患とその診断精度に関する検討。平成 15 年度厚生労働科学研究「マススクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究」報告書（主任研究者：黒田泰弘）；pp90-93、2004

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

稀少遺伝性疾患の追跡調査システム構築の検討

研究要旨：稀少遺伝性疾患において、社会参加を含む長期予後の詳細や、思春期を経て成人への発達から次世代の妊娠というライフサイクルを見据えた自然歴を追跡することは、患者の QOL 評価にとってきわめて重要である。しかしながら、わが国のみならず国際的にもこのようなデータが乏しいのが現状である。私たちは、稀少遺伝性疾患患児の長期追跡調査をおこなうためのシステム構築について検討をおこなった。

研究協力者

松原洋一（東北大学教授）  
青木継稔（東邦大学学長）  
大浦敏博（東北大学助教授）  
大原 信（国立成育医療センター室長）  
小林圭子（鹿児島大学助教授）  
下澤伸行（岐阜大学教授）  
杉江秀夫（浜松市発達医療総合センター所長）  
山口清次（島根大学教授）  
辻 一郎（東北大学教授）  
奥山虎之（国立成育医療センター室長）

A. 研究目的

稀少遺伝性疾患において、社会参加を含む長期予後の詳細や、思春期を経て成人への発達から次世代の妊娠というライフサイクルを見据えた自然歴を追跡することは、患者の QOL 評価にとってきわめて重要である。とくに近年の診療においては、「救命」から「QOL」の向上へと変化しつつある。このような追跡調査にあたっては、時間軸に沿った評価が重要である、また、稀少遺伝性疾患は、1 施設での経験症例数が限られているため、全国規模でのデータ収集が必要である。

本研究の目的は、稀少遺伝性疾患患児の長期追跡調査をおこなうためのシステム構築について検討をおこなうことにある。

B. 研究方法

稀少遺伝性疾患のうち、先天代謝異常症の研究・診療に長年携ってきた専門家によって、わが国におけるこれまでの予後調査の経験からその問題点を拾い上げ、今後、長期予後追跡調査を遂行するに当たって必要となる事項などについて討議を行い、システム構築のモデルを検討した。（倫理面への配慮）

本研究は、患者および患者検体を研究対象とするものではなく、また、直接、診療情報・個人情報扱うものではないため、倫理面での問題は無いものと判断される。

C. 研究結果

討議の結果、追跡調査システムを長期にわたって運用していくに当たっては、以下のような項目が必要であるとされた：

- 1) 長期にわたって全国的な調査を行うためには、大学研究室単位ではなく国立センターのような組織が中心となる必要がある。
- 2) 追跡調査に当たっては、漫然とアンケートを発送するだけではなく、疾患に精通し、主治医へのアドバイス、診断検査提供、治療指針の教示をすることができるキーパーソンが存在が不可欠である。このキーパーソンが、主治医や患者に対して影響力を持ち続けるためには、酵素診断や遺伝子診断などの保険適用されていない検査の患

者への提供を維持していくことが重要であり、それに対する予算的措置が必要である。

3) 患者および主治医の積極的な参加と長期にわたる協力を得るためには、単に情報を吸い上げるだけではなく、調査する側からの情報のフィードバックが必要である。例えば、最新の疾患情報を定期的に提供するなどのインセンティブがのぞまれる。

4) 十分なインフォームドコンセントと厳密な情報管理が望まれる。この点については個人情報保護法に沿った配慮をおこない、匿名化したうえで個人を特定できる情報を分離して管理することが必要である。

#### D. 考察

稀少遺伝性疾患患児の長期自然歴については、わが国のみならず国際的にも十分なデータが整備されていない。これまで、個々の研究者によって単発的に行われてきた調査は、その研究者の在任期間で終了してしまい、個々の症例を時間軸に沿ってライフサイクルを追跡するには至っていない。また、小児慢性特定疾患という範疇では、新生児科→小児科→内科→産科という診療科の枠を超えた追跡も従来のような手法では困難である。

わが国における新生児マススクリーニングの健康増進に対する寄与を科学的に評価するためには、従来にない新しい追跡システムを構築する必要があると思われる。

#### E. 結論

稀少遺伝性疾患患児の長期追跡調査をおこなうためのシステム構築について検討をおこなった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ichinohe A, Kure S, Mikawa S, Ueki T, Kojima K, Fujiwara K, Iinuma K, Matsubara Y, Sato K. : Glycine cleavage system in neurogenic regions. *Eur J Neurosci* 19: 2365-2370, 2004.
2. Shintaku H, Kure S, Ohura T, Okano Y, Ohwada M, Sugiyama N, Sakura N, Yoshida I, Yoshino M, Matsubara Y, Suzuki K, Aoki K, Kitagawa T. Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin -responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. *Pediatr Res.* 55:425-30, 2004.
3. Kojima K, Kure S, Kamada A, Hao K, Ichinohe A, Aoki Y, Suzuki Y, Kubota M, Horikawa R, Utumi A, Miura M, Ogawa S, Kanazawa M, Inoguchi M, Hasegawa Y, Narisawa K, Matsubara Y. : Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: mutation spectrum in the *G6PT1* gene and a rapid detection method for a prevalent W118R mutation. *Mol Genet Metab* 81:343-346, 2004
4. Shao C, Suzuki Y, Kamada F, Kanno K, Tamari M, Hasegawa K, Aoki Y, Kure S, Yang X, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Karahashi M, Saito S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y. : Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *J Hum Genet.* 49:115-122, 2004.
5. Yang X, Sakamoto O, Matsubara Y, Kure S, Suzuki Y, Aoki Y, Yamaguchi S, Takahashi Y, Nishikubo T, Kawaguchi C, Yoshioka A, Kimura T, Hayasaka K, Kohno Y, Iinuma K, Ohura T. : Mutation spectrum of the PCCA and PCCB genes in Japanese patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 81:335-342, 2004.
6. Kure S, Ichinohe A, Kojima K, Sato K, Kizaki Z, Inoue F, Yamanaka C, Matsubara Y. : Mild variant of nonketotic hyperglycinemia with typical neonatal presentations: mutational and in vitro expression analyses in two

- patients. *J Pediatr.* 144:827-829, 2004
7. Mochizuki S, Mizukami H, Ogura T, Kure S, Ichinohe A, Kojima K, Matsubara Y, Kobayahi E, Okada T, Hoshika A, Ozawa K, Kume A. : Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. *Gene Ther* 11:1081-1086, 2004.
  8. Takeda M, Ishida T, Ohnuki K, Suzuki A, Sakayori M, Ishioka C, Nomizu T, Noguchi S, Matsubara Y, Ohuchi N. : Collaboration of breast cancer clinic and genetic counseling division for BRCA1 and BRCA2 mutation family in Japan. *Breast Cancer* 11:30-32, 2004.
  9. Kayano S, Suzuki Y, Kanno K, Aoki Y, Kure S, Yamada A, Matsubara Y. : A significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT). *Am J Med Genet* 130A:40-44, 2004.
  10. Kanno K, Suzuki Y, Yamada A, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y. : Association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in the Japanese population. *Am J Med Genet* 127A:11-16, 2004.
  11. Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Kamada F, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Tamura G, Matsubara Y, Shirakawa T, Suzuki Y: Variations in C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. *Hum Genet* 115:295-301, 2004.
  12. Hiratsuka M, Ebisawa A, Matsubara Y, Kure S, Konno Y, Sasaki T, Mizugaki M. Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) influencing drug response by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. *Drug Metabol Pharmacokin* 19:303-307, 2004
  13. Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, Naganuma H, Tezuka F, Miura M, Ito M, Watanabe J, Matsubara Y, Shirato K: Electrophysiological and Histopathological Characteristics of Progressive Atrioventricular Block Accompanied by Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation of Lamin A/C Gene. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* (in press)
  14. Kamada F, Suzuki Y, Shao C, Tamari M, Hasegawa K, Hirota T, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, Doi S, Fujiwara H, Miyatake A, Fujita K, Chiba Y, Aoki Y, Kure S, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y: Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. *Genes Immun.* 5(7):540-547, 2004
  15. Yang X, Sakamoto O, Matsubara Y, Kure S, Suzuki Y, Aoki Y, Suzuki Y, Sakura N, Takayanagi M, Iinuma K, Ohura T. : Mutation analysis of the MMAA and MMAB genes in Japanese patients with vitamin B(12)-responsive methylmalonic acidemia: identification of a prevalent MMAA mutation. *Mol Genet Metab.* 82:329-333, 2004.
  16. Kure S, Sato K, Fujii K, Aoki Y, Suzuki Y, Kato S, Matsubara Y. : Wild-type phenylalanine hydroxylase activity is enhanced by tetrahydrobiopterin supplementation in vivo: an implication for therapeutic basis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 83:150-156, 2004.
  17. Dinopoulos A, Kure S, Chuck G, Sato S, Gilbert D, Matsubara Y, DeGrauw T. : Glycine decarboxylase mutations: A distinctive phenotype of nonketotic hyperglycinemia in adults. *Neurol* (in press)
  18. Flusser H, Korman SH, Boneh A, Sato K, Matsubara Y, Kure S. : A large kindred with mild

glycine encephalopathy (NKH) due to a silent exonic GLDC splice mutation. *Neurol* (in press)

19. Niihori T, Aoki Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kondoh T, Ishikiriyama S, Kawame H, Kamasaki H, Yamanaka T, Takada F, Nishio K, Sakurai M, Tamai H, Nagashima T, Suzuki Y, Kure S, Fujii K, Imaizumi M, Matsubara Y.: Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia. *J Hum Genet* (in press)

20. Boneh A, Korman SH, Sato K, Kanno J, Matsubara Y, Lerer I, Ben-Neriah Z, Kure S.: A single nucleotide substitution that abolishes the initiator methionine codon of the *GLDC* gene is prevalent among patients with glycine encephalopathy in Jerusalem. *J Hum Genet* (in press)

## 2. 学会発表

1. 松原洋一: ベッドサイド遺伝子診断のための簡便な遺伝子多型・変異検出法の開発 第107回日本小児科学会学術集会ワークショップ (平成16年4月9日、岡山)
2. 新堀哲也、松原洋一ほか: ヌーナン症候群と小児白血病の遺伝子解析と変異蛋白の生化学的解析 日本人類遺伝学会第49回大会 (平成16年10月13日、東京)
3. 呉繁夫、松原洋一ほか: テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症: 正常マウスのBH4反応性に基づく発症機序の仮説 日本人類遺伝学会第49回大会 (平成16年10月13日、東京)
4. 鈴木洋一、松原洋一ほか: 喘息発症における receiver-operating characteristic curve を用いた遺伝子検査の有用性 日本人類遺伝学会第49回大会 (平成16年10月14日、東京)
5. Matsubara Y, et al: A novel DNA diagnostic method for point-of-care genetic testing: competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization with enzyme-linked immunosorbent assay. 54th annual meeting of the American Society of Human Genetics, October 27, 2004, Toronto.
6. 久米晃啓、松原洋一ほか: アデノ随伴性ウイルス8型ベクターを用いたフェニルケトン尿症遺伝子治療の前臨床研究 第47回日本先天代謝異常学会 (平成16年11月11日、宇都宮)
7. 坂本修、松原洋一ほか: 日本人ビタミンB12反応性メチルマロン酸血症の遺伝子解析 第47回日本先天代謝異常学会 (平成16年11月12日、宇都宮)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制に関する研究

有機酸・脂肪酸代謝異常の発症形態

研究要旨

有機酸血症や脂肪酸代謝異常症の発症形態とその予後を知ることは、新技術による新生児マススクリーニングの対象疾患の設定、およびマススクリーニングの効果を評価するうえで不可欠である。これまでに島根大学が診断に関与した代謝異常症例を解析したところ、有機酸血症では約 50%が、脂肪酸代謝異常症では 13%が新生児期に発症しており、これらの予後は一般に不良であった。幼児期以降の発症は急性脳症様のもや骨格筋症状が中心となり、生命予後、知能予後はおおむね良好であった。以上より、特に幼児期以降に発症するタイプの疾患についてはタンデムマススクリーニングによる発症予防、障害予防への効果が期待され、社会的貢献度が高いと考えられた。

研究協力者

長谷川有紀、小林弘典、内田由里、高橋あんず、  
木村正彦、山口清次（島根大学小児科）

3) 脂肪酸代謝異常症

2004 年までに診断された症例のうち、発症時期と発症形態が明らかな 74 例について検討した。

A. 研究目的

タンデムマススクリーニングを開始する上で、有機酸血症や脂肪酸代謝異常症の発症時期や予後を把握することは、スクリーニング対象疾患を設定したり、スクリーニングの効果を評価する上で重要である。これまでに当科で診断した代謝異常症例の自然歴から、発症予防の効果について検討した。

C. 研究結果

1) 先天代謝異常症の頻度

当科に診断依頼のあった検体数は計 8,226 例で、うち 3.5%にあたる 290 例に何らかの疾患が発見された。

有機酸代謝異常症ではメチルマロン酸血症が 100 例と約 1/3 を占め、つづいてオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症などの尿素サイクル異常症 40 例、プロピオン酸血症 34 例、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 17 例などであった。

B. 研究方法

1) 先天代謝異常症の頻度

1995～2004 年までに島根大学で主に GC/MS を用いて診断した先天代謝異常症について、各疾患の患者数を検討した。

2) 有機酸代謝異常症

2001～2004 年の間に診断された症例から、各疾患の発症時期と発症形態、急性期の検査値異常、および診断時期と予後について明らかとなっている 58 例について検討した。

脂肪酸代謝異常症は非ケトン性ジカルボン酸尿などの所見で異常を指摘された症例が 7 例で、うち極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症患者が 3 例あった。発見頻度が低い理由には GC/MS だけでは発見しにくいことが考えられる。

その他、インドや中国など海外症例を中心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。

## 2) 有機酸代謝異常症の発症形態と予後

(図 1, 2)

新生児型のもは特に生後 7 日までに急性発症する症例がほとんどであった。生後 1 か月以降になると、感染時の間欠的発作や急性脳症といった症状での発症へ変化した。急性期に異常を認めた検査データとしては高アンモニア血症が最も多く、肝機能障害、高乳酸血症とつづいた。

50 歳以上で発見された症例が 4 例あった。うち 2 例はアルカプトン尿症で、軟部組織などの色素沈着や関節痛を訴え、整形外科で診断をうけていた。その他、メチルマロン酸血症と 3 メチルグルタコン酸尿症が 1 例ずつ発見された。

診断時期と予後の関連については 2004 年までにフォローが出来た症例について検討した。生後 6 か月までに診断された例については死亡例が多く、特に 1 か月までに発症・診断に至った症例の予後が不良であった。しかし 6 か月以降になると、OTC 欠損症などの尿素サイクル異常症以外の有機酸血症では障害を残す例もあるが、生命予後は割合に良好で、正常に発達している症例数が増加した。

## 3) 脂肪酸代謝異常症の発症形態と予後 (図 3)

脂肪酸代謝異常症の発症形態は新生児期には哺乳不良や嘔吐など非特異的な症状で発症するが、生後 1 か月以降 2 歳前後の間は急性脳症として発症するパターンへ変化した。さらに長鎖脂肪酸代謝異常症は 2 歳以降になるとほとんどの症例が骨格筋症状で発症することが明らかとなった。

予後は新生児発症のグルタル酸尿症 2 型を除くと、ほとんどの症例が輸液などの治療で改

善し、生命予後は良好であった。(データは示していない)

## D. 考察と結論

GC/MS は有機酸血症の診断には非常に有用であるが、脂肪酸代謝異常症の発見頻度は低く、タンデムマススクリーニングによる発見の重要性が再認識された。

有機酸血症の初発症状は、生後 7 日以内では高アンモニア血症や肝機能障害を呈して急性発症し、生後 1 か月以降になると急性脳症や感染を契機にした間欠発作型が多くを占めることが特徴であった。生命予後は生後 6 か月未満では死亡例が多いのに対し、それ以降になると尿素サイクル異常症を除き、生命予後は一般に良好であった。興味深いことに生後 1 か月以降の発症例でも新生児期に一過性多呼吸や哺乳不良がみられたという報告があり、この時期に診断しておけば発症予防が可能であることが示唆された。

また 50 歳以上で診断された症例もあり、悪性貧血や退行の原因としてこのような有機酸代謝異常症を鑑別する必要がある。

脂肪酸代謝異常症でも発症年齢によって発症形態が異なることがわかった。特に幼児発症例は急性脳症様の発症が多かったことは特筆すべきことである。この時期が乳幼児突然死症候群の好発年齢であることを考えると、その背景疾患として有機酸血症や脂肪酸代謝異常症の有無を確認することは重要な意味を持つ。

今回の検討で生後 1 か月以降に発症する有機酸血症・脂肪酸代謝異常症は、それぞれ発症数全体の 49%、87% を占めることが明らかとなった。今後タンデムマスによるスクリーニングが開始されれば、少なくとも生後 1 か月以降に発症するタイプの疾患の多くを発症予防できる可能性が高く、社会的貢献は高い。

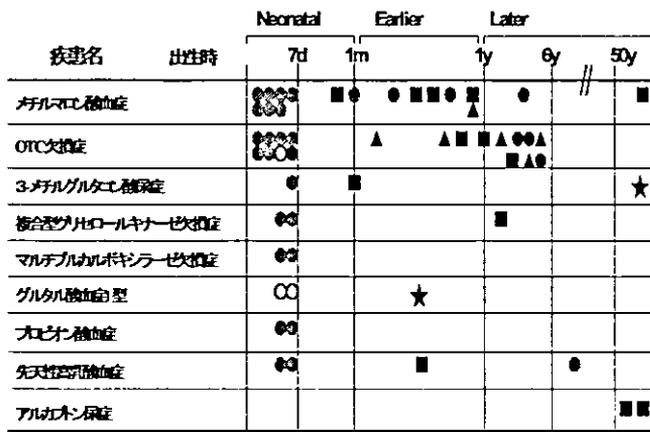


図 1. 有機酸血症の発症時期と発症形態

- : 新生児急性発症
- ▲: 感染時の間欠的発作
- : 急性脳症
- ★: 退行
- : その他
- : 未発症

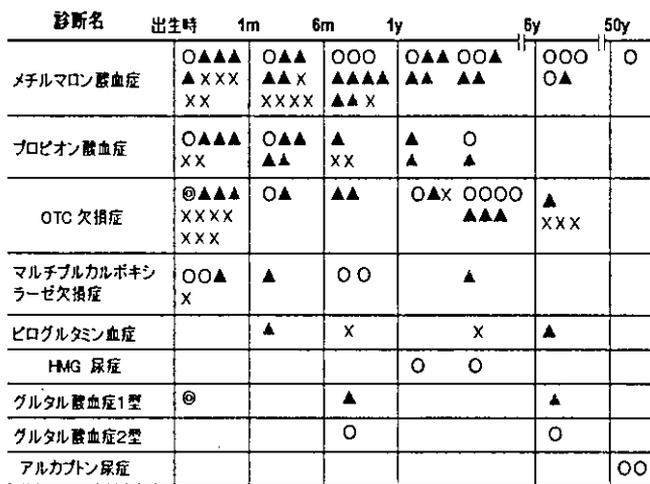


図 2. 有機酸血症の診断時期と予後

- : 正常発達
- ▲: 軽度障害
- ▲: 重度障害
- ×: 死亡
- ◎: 未発症

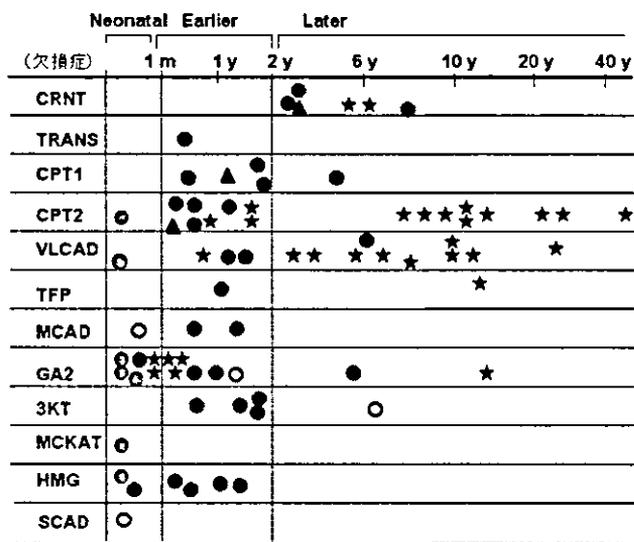


図 3. 脂肪酸代謝異常症の発症時期と発症形態

- : 非特異的症状
- ▲: 反復発作
- : 急性脳症様
- ★: 骨格筋症状
- : 無症状