

変異であった。c.457-3_2CA>GGは韓国 (Mol Genet Metab 92:71, 2007)でも比較的高頻度変異と考えられている変異であった。c.1199A>G (p.Y371C)は本邦および台湾 (Mol Genet Metab 90:134, 2007)、の患者で認められている。

今後、症例を増やし、日本人患者における表現型・遺伝子型の関連の有無の検討、アジア諸国の患者間での変異の異同の検討を予定している。

E. 結論

本年度はタイ人症5例について遺伝子解析を実施した。変異10アレルをすべて検出し、そのうち6アレルでc.457-3_2CA>GGが共通していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Ohura T, Tsuchiya S. Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in

Japan. Brain & Development 32:409-411, 2010

2) 栗野宏之、八木麻理子、起塚庸、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、坂本修、大浦敏博、竹島泰弘、松尾雅文 幼児期に繰り返す嘔吐発作で発症したメチルマロン酸血症の同胞例 日本小児科学会雑誌 104:961-965, 2010

2. 学会発表

1) 山本俊夫、平野海芳、名古屋裕子、一條敦子、秋山和夫、白石廣行、坂本修、大浦敏博 非誘導体化法によるタンデムマス質量分析測定の基礎的検討 日本マススクリーニング学会 横浜 2010,8,28-29

2) 小松崎匠子、坂本修、植松貢、呉繁夫、松原洋一、大浦敏博 中枢神経・視神経・心合併症が急速に進行したプロピオン酸血症の成人症例 日本先天異常学会 大阪 2010,10,21-23

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究課題：効率的な体制、臨床的効果に関する研究

確定診断技術の向上

遺伝子診断と MLPA 法：

β-ケトチオラーゼ欠損症例の解析から

研究要旨

遺伝子診断体制を構築するにあたり、正確な遺伝子診断、遺伝子変異の評価は重要な課題である。

遺伝子変異の中にはゲノム PCR-ダイレクトシーケンス法では同定できない変異がある。その代表が遺伝子内の 1 つ以上のエクソンを含む欠失や挿入である。MLPA 法はエクソンのコピー数の異常を検出する感度のいい方法であり、多くの疾患では既製の MPLA プローブキットが販売されている。しかし稀な疾患においては独自で作成する必要があり、今回 β-ケトチオラーゼ欠損症について MLPA 法を独自で作成して、このような遺伝子内欠失、挿入変異を検出することが可能となった。

研究協力者

深尾敏幸（岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科／大学院医学系研究科小児病態学 教授）

A. 研究目的

β-ケトチオラーゼ欠損症はミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の欠損症である。演者らはこれまで世界各地からの約 85 症例の遺伝子変異を同定してきた。今回本遺伝子の Multiplex ligation-dependent probe amplification assays (MLPA) を独自に確立し、それによるスクリーニングを加えて変異解析についてまとめたので報告する。【考案】MLPA 法は各エクソンの欠失、重複を同定するのに非常に有用な方法で、ジストロフィン遺伝子など既に臨床応用されているが、T2 欠損症のような稀な疾患ではコマーシャルベースでの開発はされず、独自に作成することが必要であった。

B. 研究方法

MLPA probe design というソフトを用いて T2 遺

伝子のプローブを設計し、独自の T2 遺伝子 MLPA 法を確立した。すでに報告したエクソン 2-4 を含む欠失およびエクソン 8-9 のタンDEM 重複のホモ接合体および人工的に作成したそれらのヘテロ接合体が同定可能であることを確認した。

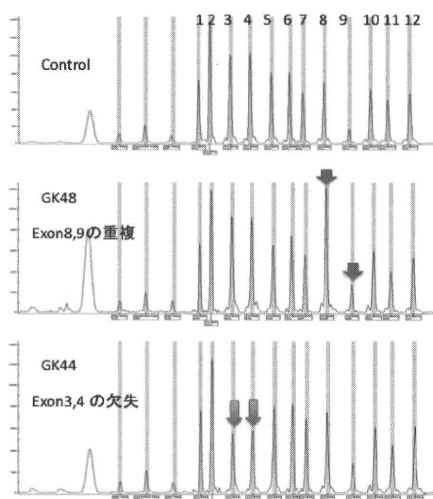
C. 研究結果

少なくとも一方のアレルの変異の同定できていない 6 名について本法を用いたところ、GK44 でエクソン 3-4 を含む欠失をヘテロで同定できた。

D. 考察と結論

遺伝子変異の同定率は 86 症例中で最終的に 96% (7 アレル変異不明) である。β-ケトチオラーゼ欠損症では遺伝子内のエクソンを含む欠失挿入例として、エクソン 2-4 の欠失、エクソン 8-9 の重複、エクソン 3-4 の欠失がこれで同定されたが、すべてイントロン内の Alu 配列での不均等組み換えによるものであった。遺伝子によってこのような遺伝子内の比較的大きな欠失、挿入変異の頻度は異なっているが、常にこのよう

な変異を考慮する必要がある。



E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Thümmler S, Dupont D, Acquaviva C, Fukao T, de Ricaud D. Different Clinical Presentation in Siblings with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase Deficiency and Identification of Two Novel Mutations. *Tohoku J Exp Med* 220:27-31, 2010
- 2) Fukao T, Zhang G, Matsuo N, Kondo N: CpG islands around exon 1 in Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene were hypomethylated even in human and mouse hepatic tissues where SCOT gene expression was completely suppressed. *Molecular Medicine Reports* 3:355-359, 2010
- 3) Fukao T, Nguyen HT, Nguyen NT, Vu DC, Can NTB, Pham ATV, Nguyen KN, Kobayashi H, Hasegawa Y, Bui TH, Niezen-Koning KE, Wanders RJA, de Koning T, Nguyen LT, Yamaguchi S, Kondo N. A common mutation, R208X, identified in Vietnamese patients with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency *Mol Genet Metab* 100 (1) :37-41, 2010
- 4) Fukao T, Horikawa R, Naiki Y, Tanaka T,

Takayanagi M, Yamaguchi S, Kondo N: A novel mutation (c.951C>T) in an exonic splicing enhancer results in exon 10 skipping in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab* 100:339-344, 2010

- 5) Fukao T, Ishii T, Amano N, Kursula P, Takayanagi M, Murase K, Sakaguchi N, Kondo N, Hasegawa T. A neonatal onset succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dupAACGTGATT p.N220_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *J Inherit Metab Dis.* 33:636, 2010
 - 6) Hori T, Fukao T, Kobayashi H, Teramoto T, Takayanagi M, Hasegawa Y, Yasuno T, Yamaguchi S, Kondo N. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: The time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *Tohoku J Exp Med* 221:191-195, 2010
- ### 2. 学会発表
- 1) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Toyoshima M, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Kondo N. Subtle abnormality in urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles may result in misdiagnosis of beta-ketothiolase (T2) deficiency with mild mutations. 2010 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 31-September 3, 2010 (Istanbul, Turkey)
 - 2) Fukao T, Sass, JO, Thimm E, Wendel U, Ficicioglu C, Monastiri K, Guffon N, Baric I, Zabet M-T, Kondo N. Clinical and molecular studies of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency. 2010 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 31-September 3, 2010 (Istanbul, Turkey)
 - 3) 深尾敏幸、山口清次、重松陽介、高柳正樹、新宅治夫、堀川玲子:「先天性ケトン体代謝異常

症の発症形態と患者数の把握、診断指針に関する研究」班

先天性ケトン体代謝異常症（T2欠損症、SCOT欠損症）の診断指針－日本での診断された症例の検討から．第52回日本先天代謝異常学会総会．10月21～23日、大阪、2010

- 4) 深尾敏幸、堀友博、近藤直実：サクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症5症例の検討．第52回日本先天代謝異常

学会総会．10月21～23日、大阪、2010

- 5) 堀友博、深尾敏幸、深澤佳絵、寺澤大祐、近藤直実：間欠的嘔吐、不機嫌で発症した男児遅発性OTC欠損症の1例．第52回日本先天代謝異常学会総会．10月21～23日、大阪、2010

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究課題：効率的な体制、臨床的效果に関する研究

千葉県下における拡大新生児マススクリーニング

研究要旨

2010 年 11 月から千葉県下において全県的に拡大新生児マススクリーニングを開始した。「新しい検査法による新生児マススクリーニング試験研究事業千葉県委員会」を立ち上げ、事業については千葉県新生児マススクリーニング連絡協議会の承認を得た。血液濾紙の転用については、千葉県および千葉市の承認を得た。追加検査項目は有機酸 8 項目、脂肪酸 8 項目、尿素サイクル 2 項目である。1 年間の検査総数は 5 万件を考えている。

研究協力者

高柳正樹（千葉県こども病院・医療局長）

A. 研究目的

拡大新生児マススクリーニングは現在では全国 6 施設でスクリーニングが実施されている。平成 21 年度の年間分析新生児数は約 22 万となり、これまでの累積約 104 万新生児の検査から 120 例の患者が報告されている。千葉県においても拡大新生児マススクリーニング事業を開始するべく準備を行い、平成 22 年 10 月から全県下を対象にスクリーニングを開始した。事業の概要と 22 年の実施状況を報告する。

B. 研究方法

「新しい検査法による新生児マススクリーニング試験研究事業千葉県委員会」を立ち上げ、事業については千葉県新生児マススクリーニング連絡協議会の承認を得た。血液濾紙の転用については、千葉県および千葉市の承認を得た。追加検査項目は有機酸 8 項目、脂肪酸 8 項目、尿素サイクル 2 項目である。

（倫理面への配慮）

本研究は千葉県こども病院、国立病院機構下志津病院で倫理委員会の承認を得ている。

平易な文章にて説明文と同意書を作成して、十分な理解を得るようにしている。

本検査の個人情報の保護に関しては最大の注意を持って取り扱いをしている。

C. 研究結果

平成 22 年 10 月—12 月の実施状況を表に示した。3 ヶ月間で実施した検体数は合計 7,798 検体で、同期間中の現行スクリーニング検体数 12,168 の 64.1%であった。再検査数は 23 で再検率は 0.29%であった。精密検査依頼数は 2 であった。発見された患者はプロピオン酸血症 1 例であった。

D. 考察

拡大新生児マススクリーニングの受診率は 64.1%とまだ低い。このスクリーニングに参加していない産科施設も多くみられる。したがって説明を受けた受験者のうち何%が検査を受けなかったのかは不明である。これから本スクリーニングへの参加する産科施設の数を増やしていく必要があると思われる。

E. 結論

千葉県において拡大新生児マススクリーニングを開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

タンデム検査実施状況（千葉） 誘導体化法

	1 0 月			1 1 月			1 2 月		
	千葉市	千葉県 (千葉市 を除く)	全県下	千葉市	千葉県 (千葉市 を除く)	全県下	千葉市	千葉県 (千葉市 を除く)	全県下
現行スクリーニング実施数(初回)	613	3471	4084	607	3730	4337	615	3132	3747
タンデム検査実施数(初回)	315	1699	2014	437	2615	3052	453	2279	2732
再検査要求数	1	6	7	1	7	8	2	6	8
精密検査要求数	0	1	1	0	1	1	0	0	0
発見患児数	0	0	0	0	1	1	0	0	0

	現行スクリーニング実施数(初回)	タンデム検査実施数(初回)	再検査要求数	精密検査要求数	発見患児数
合計 (10月~12月)	12168	7798	23	2	1

64.1%

軽症プロピオン酸血症

分担研究課題：効率的な体制、臨床的效果に関する研究

タンデムマス・スクリーニング導入に向けた検査施設の適性配置と連携

研究要旨

タンデムマス・スクリーニングが先行している欧米では、適正なコストの維持と精度保証のため新生児スクリーニング検査施設の集中化が勧告されている。わが国のタンデムマス・スクリーニング検査施設の配置基準も設備や機器の整備、機器分析及び質量分析の専門的な知識を持つ検査担当者と検査データの臨床的な評価を指導するコンサルタント医師の有無等の要件を総合的に考慮して決定されるべきである。また、タンデムマス・スクリーニングでは二次検査による偽陽性率の低減が求められることから、より高精度な検査が実施できる検査施設を維持するため、出生数 10 万以上に 1 ヶ所の地域スクリーニングセンターを設置して検査の集中化を進めるのが有効であるが、3 万検体程度の検査を行う検査施設間の連携による二次検査の分担による精度向上も可能である。

研究協力者

福士 勝（札幌 IDL 所長・北海道医療大学個体
差健康科学研究所研究員）

研究代表者・研究分担者

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・スクリーニングの導入時に求められる新生児スクリーニング検査施設の効率的・効果的な配置、施設基準及び検査施設間の連携に必要な条件を検証する。

B. 研究方法

1) 調査方法：タンデムマス・スクリーニングが先行している海外のタンデムマス・スクリーニング関連の論文、学会報告、ガイドラインを関連学会ホームページ、Medline などによる検索と国際新生児スクリーニング学会の関係者へのメールにより調査した。

2) 調査項目：タンデムマス・スクリーニングの実施状況、検査施設の基準や規模に関するガイドライン、二次検査の実施状況と有用性（倫理面への配慮）

個人情報及びヒトから採取された検体の利用はないため、該当なし。

C. 研究結果

1) 米国・欧州・豪州のタンデムマス・スクリーニングの実施状況

i) タンデムマス・スクリーニングの導入による検査施設の集中化

米国では 2000 年以降のタンデムマス導入に伴って出生数 3 万人以下の州で独自にスクリーニングを実施しているのは 17 州中 2 州だけであった。残りの 15 州は他の州立衛生研究所、大学付設の高度検査機関や民間検査機関に委託している。出生数 4 万人以上の 34 州は各州立衛生研究所で実施または大学付設の高度検査機関や民間検査機関へ委託し、出生数 52 万人のカリフォルニア州のみ州立衛生研究所と 7 ヶ所の民間検査機関で実施されているが、州立衛生研究所による精度管理と同一の検査法・試薬・検査機器使用したタンデムスクリーニングが行われている¹⁾。

ii) 欧州

欧州では 2000 年以降にタンデムマス・スクリーニング（パイロットスタディを含む）が開始され

たオーストリア、デンマーク、ポルトガル、スイス、ドイツ、オランダ、イタリア、イギリス、スペインではスクリーニング検査施設の統合・集中化が進んでいる。出生数 10 万以下のオーストリア、デンマーク、ポルトガル、スイスでは全国で 1 施設、出生数 10 万以上ではオランダの 5 施設、ベルギーの 6 施設に変更はなかった。出生数 50 万以上のドイツは 15 施設から 10 施設、出生数 70 万人のイギリスは 26 施設から 16 施設まで統合が進行している。パイロットスタディが進行中の出生数 60 万人のイタリアは 1 施設で最低 5 万人以上のスクリーニングを実施することが勧告されており、最終的に 32 施設が 10 施設程度に統合されることになっている。なお、ヨーロッパの検査施設は大学などの研究機関付設の検査部門、小児病院検査部門、国の保健衛生関連研究機関、民間検査機関と多彩である²⁾。

iii) 豪州

豪州の出生数は 25 万人で、新生児スクリーニング開始当初から検査を他の州に委託しているタスマニア州とノーザンテリトリーを除く 5 州でタンデムマス・スクリーニングが実施されており、検査数は最小 2 万検体から 9 万検体であった。検査施設は州の保健部門、小児病院及び大学付設のスクリーニングセンターで実施され、検査、診断・治療体制が一体となっている³⁾。

2) タンデムマス対象疾患

米国の対象疾患は州ごとに異なり、American College of Medical Genetics が勧告した Core 対象 20 疾患では 18 から 20、2 次対象 22 疾患では 1 から 22 であった⁴⁾。欧州の対象疾患はスイス、英国の PKU, MCADD の 2 疾患からオランダの 20 疾患以上と国ごとに大きく異なっている²⁾。豪州の対象疾患は各州で若干異なるものの 20 疾患以上がスクリーニングされている³⁾。

3) スクリーニング検査施設のガイドライン

i) 国際新生児スクリーニング学会⁵⁾

- a) 大規模な集中化された検査室で実施
- b) 必要な専門的技術・知識を備え、検査施設としての認定 (ISO, CLIA) を取得

c) スクリーニング検査過程の外部評価委員会による評価

ii) 米国 (全米州立衛生研究所協会、小児科学会)

a) 新生児スクリーニング検査施設では年間 3 万検体以上の検査をすべきである⁶⁾。

b) 新生児スクリーニング検査施設は CLIA '88 の要求基準を満たして認定を受けている⁷⁾。

iii) ドイツ (小児科学会、新生児学会、新生児スクリーニング学会等)^{8,9)}

a) 全ての検査を同一施設で実施

b) 年間 10 万検体を処理

c) 連邦政府のガイドラインに基づく精度保障システムの確保：ISO15189 で認証

d) 年間 1 回の “Quality Report for the Board of Insurance” の作成

iv) 豪州 (オーストラリア人類遺伝学会; HGSA)¹⁰⁾

a) 大規模な集中化された検査室で実施

b) 検査施設として認定 (ISO, CLIA) を取得 / 外部評価委員会による評価

c) HGSA が精度管理プログラムを実施

d) 施設責任者が適正な検査と判定を実施

4) タンデムマス・スクリーニングにおける二次検査 (Second Tire Test)

i) 二次検査の目的・必要性

二次検査は初回採血検体が一次検査で陽性の場合、より特異的な指標を同一検体で測定して、感度と特異度の改善により偽陽性率の低減、陽性的中率の増加を図り、再採血・精密検査に伴うコスト増を抑制だけでなく、患者、家族のストレスや不安をできるだけ低減することを目的として実施される。二次検査の検査法は低処理能力、高コスト、複雑性などから一次検査法としては不適當であるが特異性に優れているため、一次検査のカットオフ値を低く設定して偽陰性のリスクを低減することも可能となる。

ii) 二次検査の有効性の報告

a) C3 高値：HPLC-MS/MS によるメチルマロン酸、3-ヒドロキピロピオン酸の定量¹¹⁾

b) ロイシン高値：HPLC-MS/MS によるアロイソロイシン、分岐鎖アミノ酸の定量¹²⁾

- c) メチオニン・C3 高値：HPLC-MS/MS による総ホモシス테인、メチルマロン酸、2-メチルクエン酸の定量¹³⁾
- d) C5OH 高値：GCMS による 3MCG、3MGA、MHBA、HMG、3Mgutaric、TG の定量¹⁴⁾
- e) 17-OHP 高値：HPLC-MS/MS による関連ステロイドの定量（陽性率が 1/10）¹⁵⁾

D. 考察

新生児スクリーニングも一般の検査と同様に理想的には安価で高精度の結果を提供でき、かつ最新の技術を応用して実施されることが望まれるが、実際にはこれらのファクターをバランスよく実施するのは難しい。また、適切な精度を維持していくには、検査陽性例の判定を的確にかつ容易にできるようにするためには十分な検査陽性例が得られる程度の検査数が必要とされている。このため、欧米では従来から新生児スクリーニング検査施設・プログラムの統合による集中化が行われており、タンデムマス・スクリーニングの導入に伴ってその傾向はさらに進んでいる。

わが国でタンデムマス・スクリーニングを全国レベルで導入する場合も、検査施設の設備や検査機器などのハードの整備にかかるコストに加えて、機器分析に精通した検査担当者の養成や検査データの臨床的な評価を指導するコンサルタント医師の確保などソフトの整備も重要となる。タンデムマス・スクリーニング検査施設の適正配置には上記のハードとソフトの整備が実現可能な検査施設を優先して指定検査機関とすることにより検査コストの低減と精度の維持を図ることができる。

さらに、偽陽性例の家族へ与える不安やストレス、親子関係への悪影響などを低減するため、できる限る偽陽性率を低くできるシステムを構築すべきであるとの報告も多い^{16,17,18)}。新生児スクリーニングの偽陽性及び偽陰性リスクの低減には二次検査の実施が有効であり、その施設基準としては充実した設備と検査機器を備え、高度な技術を持つ検査担当者と指導監督ができる代謝異常専門家が連携できることが求められる。一次・二次

検査の適切な検査コストと精度保証システムの維持には年間 10 万検体以上の検査を行う地域スクリーニングセンターへの検査の集中化又は年間 3 万検体前後の検査施設間の連携による二次検査の分担による精度の向上を図るべきである。

E. 結論

1. タンデムマス・スクリーニング検査施設の配置基準は、適正なコストの維持と精度保証のため検査施設の設備や機器の整備、機器分析及び質量分析の専門的な知識を持つ検査担当者と検査データの臨床的な評価を指導するコンサルタント医師の有無等の要件を総合的に考慮して決定されるべきである。

さらに、タンデムマス・スクリーニングでは二次検査による偽陽性率の低減が必須であり、より高精度な検査が実施可能な検査施設を維持するため、出生数 10 万以上に 1ヶ所の地域スクリーニングセンターへの検査の集中化が有効であるが、3 万検体程度の検査を行う検査施設間の連携による二次検査の分担も考慮されるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 福士 勝：ガラクトース血症スクリーニングのカットオフ値の再検証と標準的なカットオフ値に関する考察. 日本マス・スクリーニング学会誌 .19 巻 3 号 .199-210,2010

2. 学会発表

1) 福士 勝：遺伝子解析法のマス・スクリーニング検査への応用とその取扱い. 第 37 回日本マス・スクリーニング学会. 横浜, 2010 年 8 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

參考資料

- 1) http://www.hrsa.gov/heritabledisorderscommittee/presentations/jun06/Therrell_files/frame.htm/
- 2) Loeber JG, Lukacs Z ; 6th : ISNS European Regional Meeting in Neonatal Screening, Prague 2009
- 3) Wilcken B: Pathology 40, 104-115, 2008
- 4) <http://genes-r-us.uthscsa.edu/nbsdisorders.pdf/>
- 5) <http://www.isns-neoscreening.org/html/generalguidelines.htm/>
- 6) Therrell BL et al. Screening. 1:135 – 147, 1992
- 7) Serving the Family From Birth to the Medical Home: A Report From the Newborn Screening Task Force. Pediatrics. 106: 400-402, 2000
- 8) <http://www.aphl.org/phlprograms/nsg/policy/pages/default.aspx/>
- 9) <http://www.neoscreening.de/DGNS/Gesellschaft/DGNS%20Guidelines%202002.pdf/>
- 10) <http://www.hgsa.org.au/2009/12/newborn-blood-spot-screening/>
- 11) la Marca G, et al: Clinical Chemistry 53:7, 1364-1369 (2007)
- 12) Oglesbee D, et al: Clinical Chemistry 54:3 542-549 (2008)
- 13) Turgeon C, et al. Clinical Chemistry 56: 1686-1695, 2010
- 14) http://www.aphl.org/profdev/conferences/proceedings/Documents/2010/2010_APHL_NBS_Genetic_Testing_Symposium/007Lim.pdf
- 15) Matern D, et al. J Inherit Metab Dis30: 585-592, 2007
- 16) Waisbren SE, et al. JAMA 290:2564-2572,2003
- 17) Gurian EA, et al. Pediatr 117:1915-1921, 2006
- 18) Tarini BA, et al. Pediatr 118:448-456, 2006

Ⅱ. 分担研究報告書

2. タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定 に関する研究

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部教授）

分担研究課題

タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究

研究分担者 重松陽介(福井大学医学部教授)

研究要旨

平成 22 年度のタンデムマス・スクリーニング試験研究は、福井大学、島根大学、及び札幌市・東京都・大阪府・大阪市・九州地区の現行マススクリーニング実施機関を中心にし、更に新規スクリーニング開始検査機関を加え、引き続き実施された。九州地区での実施体制の改変に伴い実施地域の再編縮小があったものの、2010 年 1 月から 12 月にスクリーニングされた新生児は約 24 万と昨年度から更に拡大し、累積受検者数は約 128 万新生児、累積発見患者数は 141 例(対象疾患患児頻度: 1/9,060)となった。疾患別頻度は、プロピオン酸血症が 1/44,000 と最も多く、次いでフェニルケトン尿症が 1/63,900、シトリン欠損症 1/91,200 となった。脂肪酸酸化異常症全体の頻度は 1/32,800 であり、MCAD 欠損症と VLCAD 欠損症が過半数を占めた。

平成 21 年 12 月までに発見された患児の予後調査を実施したところ、ほとんどの患児は良好な成長発達を示していたが、脂肪酸酸化異常症では、グルタル酸尿症Ⅱ型で死亡例や脳障害例が半数あり、特に新生児期発症重症例での早期発見早期治療の効果が不十分と考えられた。また、低血糖を伴う急性発症例が数例あり、飢餓防止を中心とした治療指針が未だ十分浸透していないと思われた。カルニチントランスポータ異常症や軽症型プロピオン酸血症などでは、急性発症を経験しないものの発達遅滞を認めている症例が数例あり、偶発合併症の可能性について検討が必要である。乳児期早期死亡例や生体肝移植例が数例みられた新生児期発症重症型の有機酸代謝異常症や尿素サイクル異常症では、新生児スクリーニングというより臨床検査としての対応になる。迅速な結果伝達と早期の高度医療開始により更なる予後の改善が求められる。

大阪市に続き札幌市においてもタンデムマス・スクリーニングが公的な新生児スクリーニングシステムとして採用された。このような状況に対応すべく、これまでに蓄積された患者データを基に、対象疾患の再検討とスクリーニング精度向上に向けたシステム整備に関する検討を行った。精度向上に関しては、精度管理センターで作成された標準濾紙血を用いて分析法の標準化を行うこと、また、脂肪酸酸化異常症における直接精密検査基準を用いて濾紙血以外の検体(血清と尿)を用いた化学診断を迅速に実施するシステムが提案され、初回濾紙血を分析する二次検査法としては、濾紙血中メチルマロン酸測定が提案された。

研究協力者

野町祥介(札幌市衛生研究所)
北川照男、石毛信之(東京都予防医学協会)
稲岡一考(大阪府母子保健総合医療センター)
岡野善行(大阪市立大学大学院医学研究科
発達小児医学)
酒本和也(大阪市環境保健協会)
小林弘典(島根大学医学部小児科)

田崎隆二(財団法人化学及血清療法研究所)

A. 研究背景

タンデムマス・スクリーニングは、乳幼児突然死に関連した先天代謝異常症を主な対象疾患として世界的に実施されているが、人種差のため欧米での知見は必ずしもわが国には当てはまらないので、大規模な試験研究が必要である。また、わ

が国の都道府県及び政令指定都市毎の小規模な検査機関を含む検査体制ではタンデムマス・スクリーニングの事業規模としては経済的でないことが指摘される。

この試験研究の課題は、引き続き、精度管理を実施しつつ偽陽性頻度や見逃し例を検討すること、わが国における対象疾患患者頻度を明らかにすること、発見患者に対する新生児期からの早期治療の効果を検討すること、スクリーニング規模と経済的問題点を検討することであり、これらによりタンデムマス・スクリーニングを全国展開することの効果と意義を明らかにすることである。

B. 研究方法

昨年度に引き続き、主として、福井大学、島根大学、札幌市衛生研究所、東京都予防医学協会、大阪府母子保健総合医療センター、大阪市環境保健協会、熊本化学及血清療法研究所に設置されているタンデム質量分析計 (MS/MS) を用いて試験研究が行われた。大阪市では 2009 年 4 月から、札幌市では 2010 年 8 月から、正規の新生児スクリーニングとして実施されている。神奈川県予防医学協会では、引き続き横浜市大市民総合医療センター出生の新生児に対して試験研究が行われた。千葉県では 2010 年 10 月から試験研究が開始された。

福井大学・大阪府母子保健総合医療センター・大阪市環境保健協会・島根大学では非誘導体化試料を分析し、その他の施設では誘導体化試料を分析した。分析用キットとしては、Cambridge Isotope Laboratories (CIL) 社の日本仕様である Set A OP & Set B OP (標識 glutarylcarnitine、標識 3-hydroxyisovalerylcarnitine、標識長鎖アシルカルニチン、標識セリンなどを追加した内部標準キット) や、国際仕様の Set A & Set B、あるいは PerkinElmer 社の分析用キットなどが、分析に使用された。

名古屋市立大学大学院薬学研究科の前田康博博士により合成・提供された標品 glutarylcarnitine 及び 3-OH-isovalerylcarnitine が、新生児スクリーニング研究開発センターでの精度管理用濾紙血作成に使用された。この精度管理濾紙血は上記検査機関に配布され、精度管理に試用された。

尿有機酸分析による精密検査が、福井大学、島

根大学、札幌市衛生研究所、東京都予防医学協会にて実施された。

福井大学では、初回ろ紙血を用いた二次検査として、イソ吉草酸血症スクリーニング用に濾紙血中イソバレリルグリシン (IVG) 濃度測定、メチルマロン酸血症スクリーニング用に濾紙血中メチルマロン酸濃度測定、高チロシン血症 1 型用に濾紙血中サクシニルアセトン測定を実施した。更に、シトリン欠損症スクリーニングにおけるシトルリン濃度 ($> 38 \text{ nmol/ml}$) とシトルリン/セリン比 ($\text{Cit/Ser} > 0.24$) の指標の有用性についても、引き続き検討した。

これまでの試験研究で 2009 年 12 月までに発見された患者 118 例について、研究協力者を通じて担当医に調査票を送付し、予後調査を行った。また、発見された患者の初回濾紙血におけるスクリーニング指標値も調査し、カットオフ値の妥当性についても検討した。

C. 研究結果

1. スクリーニング集計と患者発見頻度

表 1 に示したように、本試験研究では平成 22 年 12 月までに約 128 万新生児を分析し 141 対象疾患患者を発見した。患者頻度としては 1/9,060 であり、昨年度とほぼ同等であった。直近 1 年間では、昨年と同様に約 24 万新生児を分析し、発見患者数は 22 人であった。このうち 7 例は脂肪酸酸化異常症であり、MCAD 欠損症や VLCAD 欠損症が着実に発見されたものの、CPT-2 欠損症で、スクリーニング指標のカットオフ値を測定値が下回ったことによる見逃し例が発生した (表 5)。

表 1 には示していないが、新生児の遊離カルニチンが低値であった母のカルニチントランスポータ異常症が大阪市で診断された。この母親患者でみられた遺伝子変異は台湾での軽症例で認められているものと同じであり、特に症状は見られなかった。

2. 発見患者の予後調査結果

2009 年 12 月までに発見された患者 118 例からフェニルケトン尿症を除いた 99 例のうち 79 例について回答が得られた。大阪府で発見された患者については倫理委員会の承認待ちのため集計が出来なかった。

脂肪酸酸化異常症 (表 2) では、グルタル酸尿

症2型患児3例のうち新生児期発症の1名が乳児期に突然死していた。もう1例も5ヶ月時に呼吸不全に陥り中枢神経系後遺症を残していた。この症例以外に発達の遅れがみられているのは、在胎28週782g、墜落分娩出生のMCAD欠損症1例と、急性発症を経験していないカルニチントランスポータ異常症1例のみであった。ただし、MCAD欠損症2例とCPT-2欠損症1例で乳児期後期から1歳台にかけて重篤な低血糖発作を経験していた。

有機酸代謝異常症(表3)では、新生児期発症メチルマロン酸血症(ムターゼ欠損症)3例の内2例が乳児期に死亡し、1例は幼児期に生体肝移植を受けたが発達の遅れがみられている。B12反応型メチルマロン酸血症は新生児期発症であっても生命予後も発達も良好であった。急性発症を経験していない軽症型プロピオン酸血症1例で発達遅延がみられている。新生児期発症のプロピオン酸血症1例も生体肝移植を受けており、2歳時DQ80-90である。重症型グルタル酸血症1型で摂食障害がみられていた。

アミノ酸代謝異常症では、新生児期発症型アルギニノコハク酸尿症1例が生体肝移植を受けており、発達遅延がみられている。

3. カットオフ値の検討

代表的な脂肪酸酸化異常症であるCPT-2欠損症、VLCAD欠損症、MCAD欠損症について、発見患者での指標値を表5-7に示した。

CPT-2欠損症では、現行のC16とC18:1の絶対値の組み合わせでは見逃しとなる例があった。新たなスクリーニング指標のカットオフ値として $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$ (mean+5SD)を採用すると見逃しなくスクリーニング出来た。

VLCAD欠損症やMCAD欠損症についても、初回濾紙血でのカットオフ値はほぼ妥当であったが、再採血濾紙でのカットオフ値としては高すぎるものが経験されている。再検査は血清でのアシルカルニチン分析を必要とする結果であった。

新生児スクリーニング研究開発センターで作製された精度管理用濾紙血を検査機関で分析した結果、試料調製法の違いによりCSDC値が大きく異なっており、カットオフ値設定上留意すべき結果であった。

4. 二次検査や精密検査の検討

福井大学における二次検査としての濾紙血中

MMA濃度測定結果を表8に示した。メチルマロン酸血症の重症型では遊離カルニチン値が低下傾向にあった。C3値やC3/C2比だけでは重症型とB12反応軽症型との区別が困難であった。メチルマロン酸濃度が高い症例でもB12反応型がみられた。

チロシン血症1型のスクリーニングのためチロシン高値例に対する初回濾紙血サクシニルアセトン測定が福井大学で継続されたが、陽性例はなかった。

GC/MS尿有機酸分析による有機酸代謝異常症の精密検査が4検査機関で、自機関での疑い例だけでなく、それ以外の検査機関での疑い患者に対しても実施され、迅速な診断確定に有用であった。

末梢リンパ球を用いた脂肪酸酸化能試験が精密検査として実施され、CPT2欠損症やVLCAD欠損症の診断の確定が可能であった。

D. 考察

1. 対象疾患の選択

タンデムマス・スクリーニング対象疾患は、昨年度までのこの研究班の研究成果を踏まえ、一次対象疾患と二次対象疾患に分類された。一次対象疾患とは、見逃しがきわめて少なく、早期治療が障害発生の予防・軽減に効果的である疾患群であり、二次対象疾患は見逃しが多く、治療効果が確実でなく、確定診断が容易でない疾患群とされる。

二次対象疾患群のうち、高チロシン血症1型は濾紙血中サクシニルアセトン分析によりスクリーニング可能であるが、日本ではきわめて稀であり、二次対象疾患からも外すべきと考えられた。同様に高アルギニン血症も極めて稀であり、また治療効果も確認されていないので、二次対象疾患からも外すべきと考えられた。

グルタル酸尿症2型については、今回の調査で判明したとおり、治療効果が確実でない症例を多く含む。新生児期発症例については新生児スクリーニングではなく臨床検査としての対応となり、治療が困難な疾患として対応する必要がある。今後軽症例について治療効果を調査し、予後不良であれば二次対象疾患からも外す必要がある。

HAD(SHAD)欠損症は希な疾患であり、インスリン過剰症と尿中3-ヒドロキシグルタル酸排泄増多を指標に精密検査体制を確立する必要がある。

ある。サイアザイド治療の効果についても調査する必要がある。

3-ケトチオラーゼ欠損症も希な疾患であり、またわが国では軽症例が多く、見逃し例となると考えられる。C50H/C2などのスクリーニング指標について再検討が必要であろう。

シトルリン欠損症は、新生児期に NICCD となる症例が多くないので、新生児スクリーニングで発見されるのは約 1/3 程度であろう。新生児スクリーニングというより臨床検査として利用される疾患であり、ガラクトース高値とシトルリン高値（あるいは複数のアミノ酸上昇との組み合わせ）で偶発的に見いだされる疾患（たとえばガラクトース高値を呈する門脈体循環シャントなど）としての位置づけで対応するのがよいと考えられる。

カルニチントランスポータ異常症（全身性カルニチン欠乏症）は、オーストラリアで見逃し例が多いと報告されたり、母親の栄養状態に起因する偽陽性例が多いことから二次疾患に分類されたが、治療効果が確実に見込まれること、尿中カルニチン排泄量測定や遺伝子解析が比較的容易に行えることから、一次疾患にすることが望まれる。ただし、今回の調査でもあったように、別の中枢神経系疾患を合併する可能性に注意が必要である。プロピオン酸血症と同様に、頻度の比較的高い疾患では起こりうることを考える必要がある。

CPT-2 欠損症については、筋症状を主体とする成人型軽症例が見逃される可能性が指摘されていたものの、本年度には乳児期発症重症型についても、従来のスクリーニング指標では見逃してしまうことが明らかとなった。しかしながら、これまでスクリーニング地域以外での急性発症例での検査結果から有用とされていた指標値を用いればスクリーニング可能であることがわかった。今後は、この指標を用いてスクリーニングし、一次対象疾患として扱い、医学管理を厳密に実施することで突然死を防ぐ必要があると考えられた。

一次対象疾患の中に治療効果が確実でない重症例が存在することについて、たとえば新生児期発症型メチルマロン酸血症については乳児期早期死亡例が多いことが今回の予後調査でも明らかとなった。プロピオン酸血症でも同様である。新生児期発症例については、既に述べたように、新生児スクリーニングというより臨床検査としての対

応になる。この場合でも、メチルマロン酸血症では B12 反応型を早期診断し早期治療すれば予後がよいことも明らかとなっている。濾紙血中メチルマロン酸測定を二次検査として実施した上で B12 治療を早く始められる体制の整備が求められている。また、早期の生体肝移植も予後改善に向けて取り組まれるべきであろう。

今回の予後調査では十分な回答が得られなかったシトルリン血症 1 型についても、新生児期発症の重症型では早期診断による高アンモニア血症に対する救急対応での血液浄化療法導入の体制が求められる。この疾患では一次検査でシトルリン高値を確認すればよいだけなので、初回濾紙血分析値の緊急連絡体制の徹底が重要である。

2. カットオフ値の検討

表 5-7 に示したように、特に脂肪酸酸化異常症については、新たな指標を追加してカットオフ値も設定し、陽性例については血清でのアシルカルニチン分析を行うシステムとすべきである。表 8 に、対象疾患に対するスクリーニング指標とカットオフ値と即精密検査とする指標値の案を示した。

また、新生児スクリーニング研究開発センターで作製された精度管理用濾紙血の分析結果を踏まえ、検査機関ごとのカットオフ値の調整が必要と考えられた。

3. 軽症例に対する対応

本年も、プロピオン酸血症と 3 メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (3MCC) 欠損症を中心に軽症例が発見された。また、本年は大阪市で母親のカルニチントランスポータ異常症が診断されたが、同様の例は、欧米や台湾で数多く見いだされており、この母親の遺伝子変異も台湾の家系で見いだされたものと同じであった。このような軽症例については、対象疾患の説明の中に明記して同意を得る必要がある。

E. 結論

タンデムマス・スクリーニング試験研究での知見の蓄積が進み、更に精度管理と発見患者の医療管理体制が整備されてきており、対象疾患を精選して全国規模の新生児スクリーニングを実施する体制が整ってきている。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (研究協力者報告書に個別掲載あり)

1. 論文発表

1) Shigematsu Y, Hata I, Tajima G: Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inher Metab Dis.* 33 (Suppl.2) ; S283-288, 2010.

2) Shirao K, Okada S, Tajima G, Tsumura M, Hara K, Yasunaga S, Ohtsubo M, Hata I, Sakura N, Shigematsu Y, Takihara Y, Kobayashi M: Molecular pathogenesis of a novel mutation, G108D, in short-chain acyl-CoA dehydrogenase identified in subjects with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Genet.* 127 (6) : 619-628, 2010.

3) Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Ohura T, Tsuchiya S: Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. *Brain Dev* 32 (5) : 409-411, 2010.

4) 重松陽介, 畑郁江: 先天代謝異常症研究アップデート タンデムマスによる新生児マススクリーニング. *小児内科.* 42 (7) ; 1200-1204, 2010.

5) 高野智子, 重松陽介, 八木麻理子, 竹島泰弘, 田尻仁, 松尾雅文: 保存ガスリーろ紙血にて脂肪酸代謝異常症が判明した1才女児突然死の一例. *日本小児救急医学会雑誌.* 9 (1) ; 58-61, 2010

6) 但馬剛, 佐倉伸夫, 津村弥来, 宇都宮朱里, 原圭一, 白尾謙一郎, 岡田賢, 西村裕, 小野浩明, 中常千代美, 渡川美弥子, 吉井千代子, 濱川以行, 畑郁江, 重松陽介: 広島県におけるタンデムマス新生児スクリーニング10年間の経験. *日本マス・スクリーニング学会誌.* 20 (3) : 217-222, 2010.

2. 学会発表

1) Shigematsu Y: MS/MS screening pilot study in Japan ? results and perspective. *The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases.* 2010, 3. Fukuoka, Japan.

2) 酒本和也, 井上勝昭, 岡野善行, 新宅治夫, 重松陽介: 大阪市におけるタンデムマスによる新生児スクリーニングの状況. 第37回日本マス・スクリーニング学会. 2010, 8. 横浜市

3) 重松陽介, 畑郁江: タンデムマススクリーニング二次検査法としてのGC/MSによるろ紙血中メチルマロン酸分析(第2報). 第37回日本マス・スクリーニング学会. 2010, 8. 横浜市.

4) 重松陽介, 畑郁江, 田久保憲行, 内藤悦雄: タンデムマススクリーニングにおけるシトルリン血症I型軽症例とシトルリン欠損症との鑑別. 第37回日本マス・スクリーニング学会. 2010, 8. 横浜市.

5) 渡辺倫子, 門脇真理, 鈴木恵美子, 野町祥介, 石毛信之, 木下洋子, 小田切正昭, 稲田佳美, 久保田倫子, 稲岡一孝, 酒本和也, 重松陽介, 小林弘典, 田崎隆二, 青木久美子, 原田正平, 加藤忠明, 松井陽, 福士勝: タンデムマススクリーニングにおける精度管理検体の作製. 第37回日本マス・スクリーニング学会. 2010, 8. 横浜市.

6) 志賀健太郎, 堤晶子, 菊地信行, 重松陽介, 山口清次: 新生児期に一過性にグルタル酸血症II型の臨床症状並びに検査所見を呈した一例. 第37回日本マス・スクリーニング学会. 2010, 8. 横浜市.

7) 重松陽介: ESI-MS/MS 新生児代謝異常症マススクリーニングと周辺分析手法(学会賞受賞講演). 第35回日本医用マスペクトル学会. 2010, 9. 名古屋市.

8) 重松陽介, 畑郁江, 但馬剛, 長谷川有紀, 山口清次, 大竹明: 死亡例胆汁アシルカルニチン分析による脂肪酸・有機酸代謝異常症化学診断の試み. 第52回日本先天代謝異常学会. 2010, 11. 大阪.

9) 深尾敏幸, 山口清次, 重松陽介, 高柳正樹, 新宅治夫, 堀川玲子: 先天性ケトン体代謝異常症(T2欠損症, SCOT欠損症)の診断指針-日本で診断された症例の検討から. 第52回日本先天代謝異常学会. 2010, 11. 大阪.

10) 原圭一, 但馬剛, 白尾謙一郎, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: 当科で診断した中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症について. 第52回日本先天代謝異常学会. 2010, 11. 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録 なし

表1 タンデムマス・スクリーニング試験研究結果 [～2010.12]

(疾患名)	福井大	高根大	札幌市	東京都	化血研	大阪府	大阪市	神奈川県	千葉県	(総計)
脂肪酸酸化異常症 ----- (39)										
CPT1欠損症	1	(1)2			1					4
CPT2欠損症	(1)4									4
VLCAD欠損症	2	2	1	1	1	1	(2)2			10
MCAD欠損症	(1)4	1	(1)2	(1)3	1					11
SCHAD欠損症	1									1
グルタル酸尿症2型	2		1			1				4
カルニチン輸送異常症	1		2			1	1			5
有機酸代謝異常症 ----- (61)										
メチルマロン酸血症	5	4				2				11
プロピオン酸血症	11	3	(1)6	1	(2)4	(1)2	(1)1		(1)1	29
イソ吉草酸血症	1	1		1						3
MC欠損症	1					(1)1				2
3MCC欠損症	2	(1)2		(1)2	2			(1)1		9
グルタル酸尿症1型	3				(1)2	1		(1)1		7
アミノ酸代謝異常症 ----- (41)										
フェニルケトン尿症	6	4	2	2	(1)2	(1)4				20
メープルシロップ尿症						(1)1				1
シトルリン血症1型	1	2			1	1				5
シトルリン欠損症	8			2		(1)4				14
アルギニコホク酸尿症	1									1
<患者数>	54	21	14	12	14	19	4	2	1	141
2008.1～12	8	6	1	6	3	4				28
2009.1～12	4	4	2	4	4	9	1	1		29
2010.1～12	2	2	2	2	4	5	3	1	1	22
<スクリーニング 新生児数>	544,332	145,057	92,926	79,287	165,011	199,866	40,594	2,819	7,798	1,277,670
2008.1～12	50,325	24,985	18,561	15,953	43,084	54,424		150		205,462
2009.1～12	48,565	27,127	16,369	18,709	48,001	52,334	17,174	1,205		229,484
2010.1～12	51,071	31,052	16,664	18,707	33,834	52,105	23,420	1,464	7,798	236,115

[註] 検査機関疾患患者数の () 内の数字は、2010年の発見患者数。CPT1: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1、CT: カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD: 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素、MCAD: 中鎖アシル CoA 脱水素酵素、SCHAD: 短鎖ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素、MC: 複合カルボキシラーゼ、3MCC: 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ

表2 脂肪酸酸化異常症患者の経過

疾患名	病型	生年月日	死亡	生存	遅れ(DQ)	特記事項	地域
CPT-1欠損症		2003-12		○	無(DQ129:2y0m)		広島県
CPT-1欠損症		2007-06		○	無		香川県
CPT-1欠損症				○	無		宮城県
CPT-2欠損症		2004-03		○	無(104)	1歳時低血糖発作	徳島県
CPT-2欠損症		2007-10		○	無		徳島県
CPT-2欠損症		2009-03		○	無		徳島県
VLCAD欠損症		2002-11		○	無(102)		徳島県
VLCAD欠損症		2004-10		○	無	運動制限	福井県
VLCAD欠損症		2008-02		○	無		宮城県
VLCAD欠損症				○	有(自閉症)		宮城県
VLCAD欠損症		2009-07		○	無		札幌市
VLCAD欠損症		2009-04		○	無(DQ119)		東京都
VLCAD欠損症		2009-01		○	無	アシドーシス発作	熊本県
MCAD欠損症		2000-10		○	無		広島県
MCAD欠損症		2001-04		○	無(DQ122:2y6m)		広島県
MCAD欠損症		2003-06		○	無(DQ94:1y11m)		広島県
MCAD欠損症		2008-06		○	有	GA:28w、782g (墜落分娩)	札幌市
MCAD欠損症		2008-08		○	無(DQ104)		東京都
MCAD欠損症		2008-12		○	無(DQ105)		東京都
MCAD欠損症		2009-05		○	無	1y5m時低血糖発作	福岡県
グルタル酸尿症2型		2002-12		○	無(DQ107:1y8m)		広島県
グルタル酸尿症2型	新生児期発症型	2006-11	○(2m)			突然死(低血糖有り)	札幌市
グルタル酸尿症2型		2007-05		○	有	5ヶ月時呼吸不全	広島県
カルニチン輸送異常症		2006-12		○	有	急性発症無し。広汎性発達障害	札幌市
カルニチン輸送異常症		2008-07		○	無		福井県
カルニチン輸送異常症		2008-02		○	無	脳梁欠損、異所性灰白質	札幌市

表3 有機酸代謝異常症患者の経過 (1)

疾患名	病型	生年月日	死亡	生存	遅れ (DQ)	特記事項	地域
プロピオン酸血症		1998-03		○	無		福井県
プロピオン酸血症	軽症型	1999-12		○	有 (IQ<35.6y)		広島県
プロピオン酸血症	軽症型	2000-08		○	無		福井県
プロピオン酸血症	軽症型	2000-10		○	無		徳島県
プロピオン酸血症	軽症型	2001-04		○	無		広島県
プロピオン酸血症	軽症型	2002-08		○	無		広島県
プロピオン酸血症	軽症型	2003-04		○	無(105)		徳島県
プロピオン酸血症	軽症型	2005-07		○	無		宮城県
プロピオン酸血症	軽症型	2007-01		○	無		札幌市
プロピオン酸血症	軽症型	2007-02		○	無		静岡県
プロピオン酸血症	軽症型	2007-03		○	無		札幌市
プロピオン酸血症	軽症型	2007-04		○	無		札幌市
プロピオン酸血症	軽症型	2007-04		○	無		札幌市
プロピオン酸血症	軽症型	2007-05		○	無	1y3m以降受診無し	宮城県
プロピオン酸血症	軽症型	2007-05		○	無		福井県
プロピオン酸血症	軽症型	2007-07		○	無		広島県
プロピオン酸血症	軽症型	2007-08		○	無		熊本県
プロピオン酸血症	新生児期発症型	2008-03		○	無(DQ80-90)	肝移植	東京都
プロピオン酸血症	軽症型	2008-06		○	無		福井県
プロピオン酸血症	軽症型	2009-02		○	無		熊本県
プロピオン酸血症	軽症型	2009-08		○	無		札幌市
プロピオン酸血症		2009-10		○	?		宮城県
メチルマロン酸血症	新生児期発症型	1998-02	○				島根県
メチルマロン酸血症	新生児期発症型	2001-01		○	有	肝移植	岡山県
メチルマロン酸血症	新生児期発症型	2001-06	○(1m)				広島県
メチルマロン酸血症	B12反応型	2004-05		○	無(103)		徳島県
メチルマロン酸血症	B12反応型	2009-02		○	無	GA32w、1310g、仮死無し	大阪市
イソ吉草酸血症	軽症型	2006-08		○	無		岡山県
イソ吉草酸血症		2008-05		○	無		福井県
HCS欠損症 (MCD)	ピオチン反応型	2004-01		○	無(DQ102:2y1m)		広島県
3 MCC欠損症		2006-09		○	無		熊本県
3 MCC欠損症		2008-11		○	無(104)		徳島県
3 MCC欠損症				○	無		宮城県
グルタル酸血症 1 型		2002-06		○	無		福井県
グルタル酸血症 1 型		2002-11		○	無	摂食障害・発育障害	徳島県
グルタル酸血症 1 型	軽症型	2003-04		○	無(108)		徳島県
グルタル酸血症 1 型		2008-02		○	無	硬膜下血腫(11m~)	宮城県

表4 アミノ酸代謝異常症患者の経過

疾患名	病型	生年月日	死亡	生存	遅れ (DQ)	特記事項	地域
シトルリン血症 I 型	軽症型	2008-11		○	無		宮城県
シトルリン血症 I 型	軽症型	2009-09		○	無(120)		徳島県
ASA尿症	新生児期発症	2002-05		○	有	肝移植	広島県
シトルリン欠損症		2000-09		○	無		徳島県
シトルリン欠損症		2001-01		○	無		岡山県
シトルリン欠損症		2002-06		○	無		福井県
シトルリン欠損症		2005-12		○	無		東京都
シトルリン欠損症		2007-01		○	無(DQ94:1y11m)		広島県
シトルリン欠損症		2008-04		○	無(104)		徳島県
シトルリン欠損症		2008-10		○	無	低身長-3.25SD	和歌山県
シトルリン欠損症		2009-08		○	無		東京都

表5 CPT-2 欠損症発見患者でのスクリーニング指標値

スクリーニング指標	C 16	C 18:1	(C 16+C 18:1)/C 2	C 0
カットオフ値	3.00	(-)	0.62	(-)
(患者)				
徳島A	10.82	4.73	1.02	29.0
徳島B	12.20	6.05	3.26	14.9
徳島C	4.79	1.48	1.60	10.0
広島	3.45	1.68	0.75	25.3

* カットオフ値の設定 : C16>3.0 nmol/ml かつ (C16+C18:1)/C2>0.62

表6 VLCAD 欠損症発見患者でのスクリーニング指標値

スクリーニング指標	C 14:1	C 14:1/C 2
カットオフ値	0.40	0.013
(患者)		
徳島	1.76	0.083
福井	4.65	0.327
大阪	0.41	
札幌	0.60	
東京	0.71	0.038
熊本	4.08	0.430
宮城A	5.21	
宮城B	0.92	
宮城C	0.58	

* カットオフ値の設定 : C14:1>0.40 nmol/ml かつ C14:1/C2>0.013

表7 MCAD 欠損症発見患者でのスクリーニング指標値

スクリーニング指標	C 8	C 8/C 10	
カットオフ値(即精検用)	0.60	1.0	
(患者)			低血糖発作
石川	0.56	>1.0	(-)
広島	0.62	>1.0	(+)ALTE
広島	5.92	>1.0	(+)
広島	0.43	>1.0	(-)
札幌	0.90	>1.0	(-)
東京A	1.33	>1.0	(-)
東京B	5.53	>1.0	(-)
福岡	10.40	>1.0	(+)ALTE
島根	12.05	>1.0	?

* カットオフ値の設定 : C8>0.40 nmol/ml かつ C8/C10>1.0

表 8 対象疾患に対するスクリーニング指標とカットオフ値 (案)

疾患名	再採血依頼基準値 [nmol/ml]・判定式	即精密検査基準値 [nmol/ml]
フェニルケトン尿症	Phe>180	
メープルシロップ尿症	Leu+Ileu>350 かつ Val>250	
ホモシスチン尿症	Met>80	
シトルリン血症 1 型	Cit>100	Cit>300
アルギノコハク酸尿症	Cit>100	Cit>300
メチルマロン酸血症	C3>3.6 かつ C3/C2>0.25	C3>8 & C3/C2>0.25
プロピオン酸血症	C3>3.6 かつ C3/C2>0.25	C3>8 & C3/C2>0.25
イソ吉草酸血症	C5>1.0	C5>5 (C0<10なら特に急ぐ)
メチルクロトニルグリシン尿症	C5OH>1.0	C5OH>2 (C0<15なら特に急ぐ)
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	C5OH>1.0	C5OH>2 (C0<15なら特に急ぐ)
複合カルボキシラーゼ欠損症	C5OH>1.0	C5OH>2 (C0<15なら特に急ぐ)
グルタル酸血症 1 型	C5DC>0.25 (誘導体化法: 0.2)	
MCAD欠損症	C8>0.4 かつ C8/C10>1.4	C8>0.6 (血清で分析する)
VLCAD欠損症	C14:1>0.4 かつ C14:1/C2>0.013	C14:1>1.0 (血清で分析する)
三頭酵素/LCHAD欠損症	C16OH>0.1かつ C18:1OH>0.1	
CPT 1 欠損症	C0/(C16+C18)>70	
CPT 2 欠損症	C16>3.0 かつ (C16+C18:1)/C2>0.62	同左 (血清で分析する)
TRANS欠損症	C16>3.0 かつ (C16+C18:1)/C2>0.62	同左 (血清で分析する)
全身性カルニチン欠乏症	C0<10	
グルタル酸血症 2型	C8>0.3, C10>0.4, C12>0.4, C10/C2>0.014全て	
シトリン欠損症	Cit>38かつCit/Ser>0.25, あるいは更に Tyr>200, Arg>60, Phe>120, Met>80 のどれかがある	
βケトチオラーゼ欠損症	C5OH>10&C5:1>001	C5OH>2
HAD(SCHAD)欠損症	C4OH>0.23nmol/ml & C4OH/C2 >0.008	
SCAD欠損症	スクリーニングしない	
高チロシン血症 1型	スクリーニングしない	
高アルギニン血症	スクリーニングしない	

表 9 メチルマロン酸血症 (MMAU) 及び プロピオン酸血症 (PA) での濾紙血中メチルマロン酸 (MMA)・プロピオニルカルニチン (C3) 濃度

	MMA (nmol/ml)	カルニチン (nmol/ml)		
		C3	C3/C2	C0
<新生児スクリーニング>				
MMAU1	321.9	11.4	0.80	14.8
MMAU2 (B ₁₂)	238.3	10.0	0.61	18.3
MMAU3	219.7	7.1	0.52	12.3
MMAU4	347.1	12.0	0.63	10.9
MMAU5 (B ₁₂)	24.5	7.1	0.53	24.4
MMAU6 (B ₁₂)	24.2	6.5	0.68	39.1
PA1	0.43	5.6	0.65	27.0
PA2	0.32	4.0	0.29	23.3
False - positive (12)	0.38 ± 0.12	6.2 ± 1.5	0.30 ± 0.05	36.9 ± 12.4
Control (n=46)	0.34 ± 0.11	2.7 ± 1.2	<0.25	35.2 ± 11.5
<ハイリスク・スクリーニング>				
MMAU (n=5) mean	121.2	8.6	0.82	19.5
(range) (34.2-252.4)		(4.5-13.3)	(0.70-0.99)	(6.2-31.4)

* B12 : B12 反応型メチルマロン酸血症