

表3. CPT-2欠損症：新生児スクリーニング陽性例および偽陰性例の診断結果

症 例	新生児濾紙血			遺伝子解析結果
	C16 ( $<6.3\mu\text{M}$ )	C18:1 ( $<3.0\mu\text{M}$ )	(C16+C18:1)/C2 ( $<0.6$ )	
U 新生児 スクリーニング陽性	9.67	3.92	0.46	変異を検出せず
V 新生児 スクリーニング陽性	5.18	1.93	0.84	変異を検出せず
W 新生児 スクリーニング陽性	3.12	1.51	0.94	変異を検出せず
X 7か月、急性脳症 低ケトン性低血糖 高アンモニア血症	3.45	1.68	0.75	481C>T 1148T>A (R161W) (F383Y)

### (3)CPT-2欠損症（表3）

広島県の新生児スクリーニングで初となる偽陰性例が急性発症してCPT-2欠損症と診断された（症例X）。この見逃し例を受けて陽性基準が見直され、 $(\text{C16}+\text{C18:1})/\text{C2}<0.62$ が追加されたが、その後3例の新生児が相次いで陽性となった（症例U、V、W）。症例UはC16、C18:1は高いが $(\text{C16}+\text{C18:1})/\text{C2}$ は低く、症例V、Wは逆に $(\text{C16}+\text{C18:1})/\text{C2}$ だけが異常値となっており、いずれも典型的な陽性所見ではなかった。確定診断として、現在は国内で酵素活性測定が行われていないため、CPT2遺伝子解析を行ったが、3例とも変異が検出されていない。

### D. 考察

有機酸分析が強力な診断ツールとなる有機酸血症と異なり、脂肪酸代謝異常症では酵素活性と遺伝子変異で診断を確定する必要がある。当科で酵素・遺伝子とも解析しているMCAD、VLCAD欠損症については、両解析法の結果が補完して、速やかな確定・除外診断ができています。これに対して、CPT-2欠損症のスクリーニングでは、もともと偽陰性の危険が指摘されているところへ陽性判定基準の切り下げを迫られた結果、偽陽性と考えられる例の増加が引き起こされた。当科で経験した3例はいずれも、再検検体のアシルカルニチンプロファイルは正常化しており、非罹患者の可能性が高いと考えられているが、症例Xのケースを考慮すると、酵素活性測定による確実な除外診断が望まれる。その上でさらにCACTの遺伝子変異の有無を確認するまで、これら3例の保護者には診断未確定の不安定な状況が続くこととなる。

このような問題を受け、当科では現在、MCAD、VLCADと同様のHPLCを用いたCPT-2活性測定法の実用化に取り組んでいる。

### E. 結論

脂肪酸代謝異常症の新生児スクリーニングにおいては、酵素活性測定と遺伝子解析を組み合わせた確定診断体制が求められ、特に偽陽性例の除外診断には酵素活性測定が不可欠である。速やかな確定・除外診断が可能になれば、罹患児と家族に悲惨な結果をもたらすCPT-2欠損症についても、低い陽性判定基準で積極的にスクリーニングしていくことが可能になるものと考えられる。

### 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

- 1) 但馬 剛, 佐倉伸夫, 畑 郁江, 重松陽介：脂肪酸酸化異常症の急性発症例から治療を考える. 第38回日本マス・スクリーニング学会, シンポジウム「タンデムマス・スクリーニングの技術と臨床」. 福井市, 2011年10月
- 2) 原 圭一, 但馬 剛, 佐倉伸夫, 畑 郁江, 重松陽介：本邦で発見された中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 変異酵素の活性. 第53回日本先天代謝異常学会. 千葉市, 2011年11月

- 3) 重松陽介, 畑 郁江, 但馬 剛, 金澤正樹:  
タンデムマス・スクリーニングでのカルニチ  
ンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症  
診断の困難性と対応. 第53回日本先天代謝異  
常学会. 千葉市, 2011年11月
- 4) 山本晶子, 大崎琢磨, 松本志郎, 中村公俊, 三  
淵浩, 重松陽介, 但馬 剛, 遠藤文夫: 日齢2

に心室細動で発症し救命することができたが,  
RSV感染症をきっかけに突然死したVLCAD  
欠損症の一例. 第53回日本先天代謝異常学会.  
千葉市, 2011年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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

## 液体サンプル中のアシルカルニチンの安定性について

### 研究要旨

タンデムマス法によるマススクリーニングでは検体として血液ろ紙が用いられるが、精査段階では血清や尿などの液性検体を用いることがある。また、アシルカルニチン（AC）測定値は検体の保管状態の影響を受ける可能性がある。AC混合液を用いて、保管状況によるAC測定値の安定性を検討した。その結果、水溶液中の遊離カルニチン（C0）値は保管温度に関係なく、8週間は変動幅±10%以内であった。バッファー液（pH6.0、7.0、7.4、8.0）または血清にACを添加した検体では、冷凍（-30℃）保存において、C0値とAC値は4週間で変動率±20%以内であった。一方、常温（21℃）の場合、バッファー液中の長鎖AC値は14日目ごろから80%以下に低下した。常温保存の血清では1週以降、短鎖～長鎖のAC値が80～50%以下に低下した。対照的にAC値の低下に伴いC0は120%以上に上昇した。常温で放置された液性検体のAC測定値は1週間程度で影響が出る可能性があり、長鎖脂肪酸代謝異常症やカルニチン欠乏症などを見逃す恐れがある。

### 研究協力者

山田健治、小林弘典、虫本雄一、長谷川有紀、  
Jamiyan Purevsuren、山口清次（島根大学小児科）

### A. 研究目的

タンデムマス法によるマススクリーニングでは検体として血液ろ紙が用いられるが、精査段階になると血清や尿などの検体を用いることも多い。しかし検体の保管状態は一定とは限らず、アシルカルニチン（AC）測定値は保管状態の影響を受けている可能性がある。Fingerhutらは2009年に常温保管における、ろ紙血中のAC値の安定性について報告しているが、保管環境による血清のような液性検体の影響については報告がない。そこで我々は血清やpHの異なるバッファー液などを溶媒としたAC混合液を用いて、4～8週間の液体中のAC値の安定性を調べた。

### B. 研究方法

- 1) 蒸留水にL-カルニチンを溶解し、常温（21℃）、冷蔵（4℃）、冷凍（-30℃）における56日間の遊離カルニチン（C0）値の推移をタンデムマス法によるアシルカルニチン分析で測定した。
- 2) pHを6.0、7.0、7.4、8.0に調整したバッファー

液に、アシルカルニチン（C2、C4、C6、C8、C10、C12、C14、C16、C18）を添加し、常温、冷蔵、冷凍における28日間のAC測定値の安定性を調べた。

- 3) 健常者の血清に、アシルカルニチンを同様に添加し、常温、冷蔵、冷凍における28日間のAC測定値の安定性を調べた。

### C. 研究結果

#### 1) 遊離カルニチンの安定性

水溶液中の遊離カルニチンは常温、冷蔵、冷凍の保管条件に関わらず、56日間は±10%以内で推移した（図1）。

#### 2) pHの変化による影響

1ヶ月の冷凍保管では、pHに関係なくAC値およびC0値の変動幅は±20%以内であった（図2-A）。

冷蔵状態でも、pH6.0～7.4では概ねAC値とC0値は±20%以内で推移した。一方でpH8.0では28日目にC0値が130%以上に上昇していた（図2-B）。

常温保管では、pHに関わらず14日目から長鎖AC値が80%以下に低下し始め、それと同時にC0値は120%以上に上昇した。特に酸性に比べアルカリ性のバッファーで、AC値とC0値の変動幅が大きかった（図2-C）。

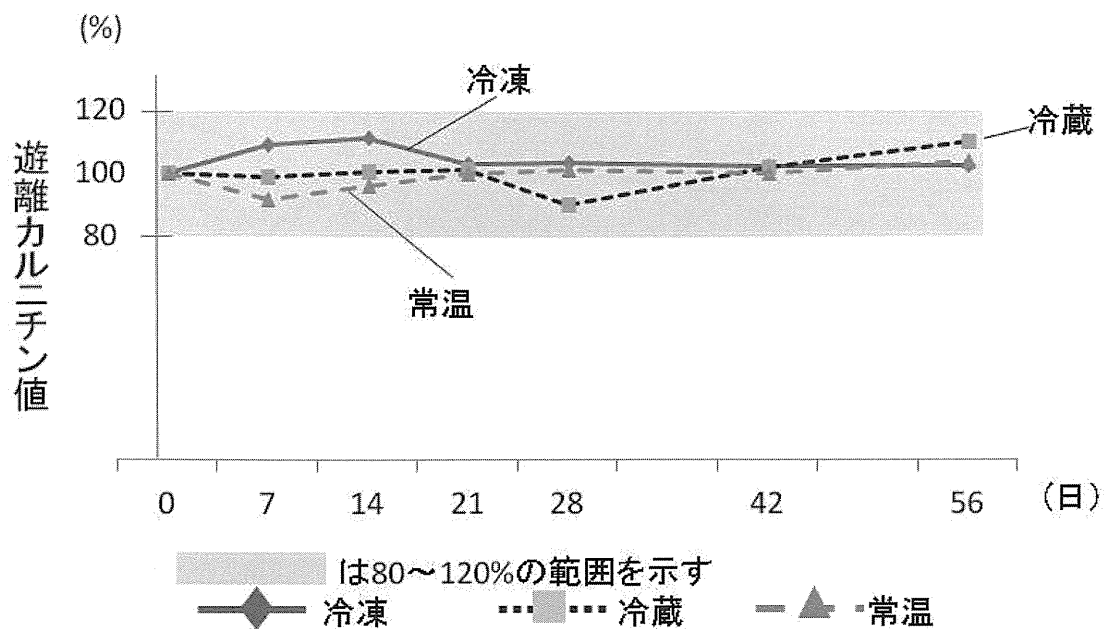


図1. 遊離カルニチン値の温度による影響

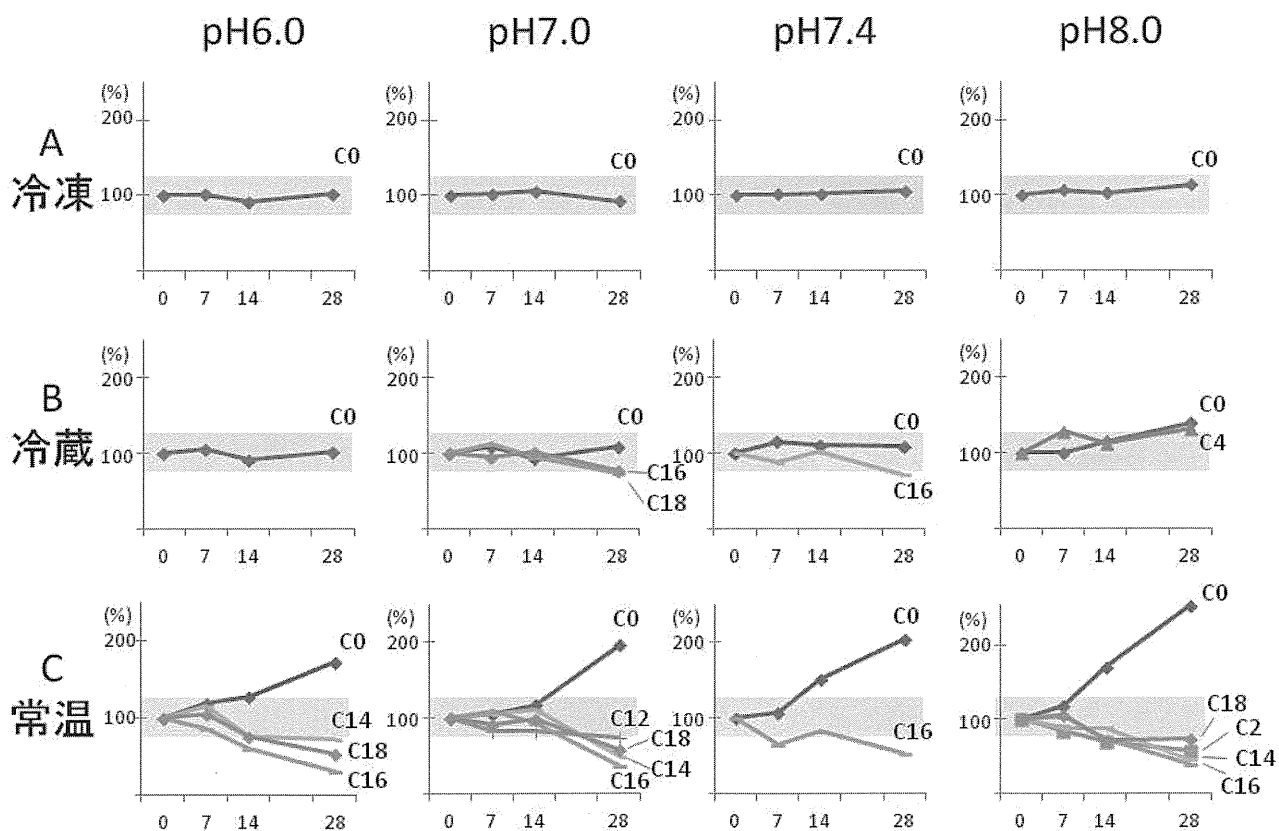


図2. pHの違いによる遊離カルニチン値とアシルカルニチン値の推移

3) 健常者血清中のカルニチンの安定性

28日間の冷凍および冷凍保管ではC0およびAC値の変動幅は概ね±20%以内であった(図3-A、B)。

一方で常温保管では、7日目から短鎖～長鎖までの多くのAC値が80%以下となり、28日目には

20-60%程度まで低下した。特にC2以外の短鎖～中鎖AC値の低下が著しかった。C0は7日目から120%以上となり、28日目には130%以上となった(図3-C)。

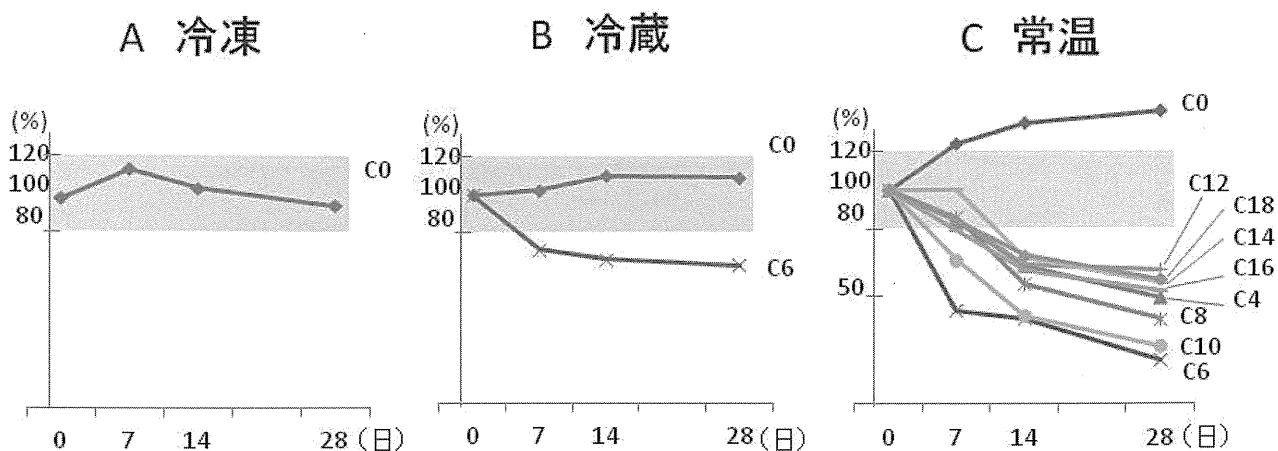


図3. 血清中の遊離カルニチン値およびアシルカルニチン値の推移

#### D. 考察

液性検体によるアシルカルニチン測定には、冷凍保存された検体を使用すべきであることが示された。Fingerfutらは、常温保存されたろ紙血は14日後から測定値に影響が出るという報告をしたが、我々の研究では、常温に放置された血清中のAC値は1週間で低下し、ろ紙血以上に不安定であることが明らかになった。1ヶ月程度であれば冷蔵でもAC値は概ね安定していたが、pHなどの影響も考えると、冷凍保存の方が望ましい。

また、AC混合液中のC0値と各AC値の総和は、環境温度、pH、溶媒に関わらず一定であったことから、液性検体中のアシルカルニチンは加水分解されることが推測された。つまり、AC混合液中のC0値の上昇はアシルカルニチンが加水分解されたことを意味し、C0値が一定で推移した場合、アシルカルニチンも安定していると考えられる。

更に温度だけでなくpHの影響についても注意が必要である。アシルカルニチンは塩酸塩であり、アルカリ性水溶液で不安定であるとされる。今回の検討でもアルカリ性においてAC値とC0値の変動が大きかった。全身性カルニチン欠乏症の疑いでカルニチンクリアランスを測定する場合には尿検体も用いられるが、尿は血液よりもpHの変動幅が大きいため注意が必要と考えられる。また血清であっても、利尿剤の使用などによってアルカローシスに傾くこともあり、pHの影響も決して無視出来ない。

保存環境によって少なからずAC値は変動することが分かり、それによって先天代謝異常症を見逃す可能性があると考えられる。ろ紙血で異常が

なくても血清では長鎖AC値の上昇が見られる極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の症例もあり、血清中のAC値低下はわずかであっても看過できない。

一方で、C0値の見かけの上昇は、カルニチン欠乏症を見逃したり、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI欠損症の偽陽性を増やす可能性がある。特に短鎖～長鎖の広範囲にアシルカルニチン値が高くなりやすいグルタル酸尿症2型や長鎖脂肪酸代謝異常症の急性期の検体を常温で放置した場合、より早期にC0が上昇すると考えられる。そのため二次性のカルニチン欠乏状態も隠してしまう可能性がある。同様に新生児の検体では、一般的に総AC値が高く、C0値が低いことから、アシルカルニチンの加水分解の影響が強く出やすいと考えられる。

脂肪酸代謝異常症が強く疑われながらACプロフィールに異常が見られないケースや、突然死症例の後方視的な検査では、検体の保存状態についてもよく検討する必要がある。

今回用いた検体は、バッファー液や血清にACを添加した擬似的な検体であり、実際の患者検体とはAC測定値の推移が異なる可能性はある。今回の検討でも、水溶液中では長鎖AC値の方が早く加水分解されたのに対して、血清中では短鎖～中鎖の方が早く分解されるなど、溶媒の違いでAC値の安定性は変化する可能性が示唆された。

#### E. 結論

液体中ではACは加水分解されやすい事を考えると、血清や尿中のACは、乾燥状態であるろ紙血よりも保存環境の影響を強く受けると考えられ

る。また乾燥ろ紙血であっても、常温で長期間放置されるとAC値が変化するため、アシルカルニチン分析に用いられる全ての検体（ろ紙血、血清、尿）は冷凍で保管することを徹底しなければ、その診断的価値は大きく損なわれる。

#### 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

- 1) 第38回日本マス・スクリーニング学会学術集会, 福井, 平成23年10月28日～29日

#### 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

平成22年10月－平成23年3月のまとめ

### 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。開始から6カ月で嗽検査件数17,143件で、軽症プロピオン酸血症1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症1例を発見した。

### 研究協力者

高柳正樹（千葉県こども病院・副院長）

#### 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。事業の概要と平成22年10月－平成23年3月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。

##### 〔有機酸代謝異常症〕

(1)メチルマロン酸血症、(2)プロピオン酸血症、(3) $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症、(4)イソ吉草酸血症、(5)メチルクロトニルグリシン尿症、(6)ヒドロキシメチルグルタル酸血症、(7)マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、(8)グルタル酸血症1型

##### 〔脂肪酸代謝異常症〕

(9)中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）欠損症、(10)極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症、(11)三頭酵素（TFP）欠損症／長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素（LCHAD）欠損症、(12)カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1（CPT1）欠損、(13)カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2（CPT2）欠損症、(14)カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損、(15)全身性カルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター異常症）、(16)グルタル酸血症2型

##### 〔尿素サイクル異常症〕

(17)シトルリン血症I型（アルギニノコハク酸合成酵素欠損症）、(18)アルギニノコハク酸尿症（アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症）

（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ましては最大の注意を持って取り扱いをいっている。

#### C. 研究結果

平成23年3月31日までの6か月のこのパイロットスタディの実績は以下のとおりである。

実施施設数 105/143（千葉県下の全スクリーニング採血施設数） 73.4%

実施人数 17,143/24,500 (従来のスクリーニングを受けた人数) 70.0%  
再採血数 95例 0.55%  
精密検査数 7例 0.041%  
発見患者 プロピオン酸血症1例、中鎖アシ  
ルCoA脱水素酵素欠損症1例

#### D. 考察

拡大新生児マススクリーニングの受診率は70.0%とまだ低い。このスクリーニングに参加していない参加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参加施設の数を増やしていく必要があると思われる。

2011年3月31日に厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長よりの通達に基づき、千葉県でも新生児拡大マススクリーニングが開始されることが望ましいと考える。

#### 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。

開始から6カ月で嗽検査件数17,143件で、軽症プロピオン酸血症1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症1例を発見した。

#### 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



分担研究課題：効率的な体制、臨床的効果に関する研究

## 古典的フェニルケトン尿症（PKU）患児の タンパク代替物別の食事・栄養摂取状況調査

### 研究要旨

ビタミン、ミネラル欠乏の可能性がある成長期古典的PKU患者について食事調査を行い、自然タンパク代替物の組合せ別に栄養摂取状況を比較した。PKU親の会会員116名中調査票が返送されたうち3歳～15歳までの17名を対象者とし、①Phe除去ミルクのみ、②Phe除去ミルク＋Phe無添加アミノ酸粉末、③Phe除去ミルク＋低Pheペプチド粉末の摂取各群の栄養素摂取量の比較を行った。対象群間にタンパク質摂取量に差は見られないが、各栄養素摂取量は食塩相当量を除き①群、③群、②群の順に高かった。①群はタンパク質摂取量とともに各栄養素の摂取量も増加、③群は葉酸以外の栄養素で増加が見られたが、②群は一定であった。各群の栄養素摂取状況は自然タンパク代替物の成分特性を強く反映しており、自然食品からの摂取率は低いことがわかった。特に後者2つを利用する場合、各栄養素の不足の可能性が大きいと考えられる。

### 研究協力者

小松祥子（大手前栄養学院 講師）  
新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達  
小児医学 教授）

### A. 研究目的

古典的PKU患者について、ビタミン、ミネラル、特にCa、P、V. B<sub>12</sub>の欠乏について報告されている<sup>1)</sup>。成長期古典的PKU患者を対象に治療用自然タンパク代替物の組み合わせ別に食事調査を行い、栄養摂取状況を比較した。

### B. 研究方法

東日本大震災の震災地方を除くPKU親の会会員116名に、食事摂取量および身体活動量についての調査票を郵送し26名から返送があった。そのうち3歳から15歳までの17名を選定した。

食事栄養摂取量調査は主に秤量記録法による2日分の食事調査を実施し、栄養価計算を行った。各食品の栄養価は文部科学省報告の「日本食品標準成分表2010」<sup>2)</sup>に基づくが、掲載のない食品についてはアミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のための食事療法ガイドブック<sup>1)</sup>や食品会社のホームページ上の栄養素量を参照、または会社への問

い合わせ、類似食品からの推定により決定した。身体活動調査票をもとに対象者ごとの身体活動レベル（PAL）を算出した。

対象者を3つの群に振り分けた：フェニルアラニン除去ミルクのみ（除去ミルク群）、フェニルアラニン除去ミルク＋フェニルアラニン無添加アミノ酸粉末（アミノ酸粉末群）、フェニルアラニン除去ミルク＋低フェニルアラニンペプチド粉末（ペプチド粉末群）

（倫理面への配慮）

対象者には予め、データは本研究のみに使用し、解析時には個人を特定する事項は削除することを説明し、同意の上で参加してもらった。

### C. 研究結果

身体的特徴は、表1の通りである。

標準体重あたりのタンパク質平均摂取量は、除去ミルク群1.6g、アミノ酸粉末群1.6g、ペプチド粉末群1.4gであった。いずれの群もたんぱく質の推奨量（RDA）<sup>3)</sup>を上回った（表2）。

タンパク代替物由来のタンパク質の割合は、いずれの群も概ね60～80%台であったが、除去ミルク群で1名41%、ペプチド粉末群で1名32%と

表1. 身体的特徴

	性別	年齢	身長		体重		Phe値		
			(cm)	S.D.	(kg)	肥満度 (%)	(mg/dl)	範囲と比較	
除去ミルク	1	F	3歳6カ月	96.5	0.16	13.2	-7.7	2.0	→
	2	M	4歳2カ月	101.0	0.05	16.5	4.7	2.7	↓
	3	M	4歳7カ月	107.2	0.90	18.1	2.3	3.4	→
	4	M	4歳9カ月	100.4	-0.88	14.5	-7.0	2.6	↓
	5	F	7歳1カ月	119.6	0.26	23.4	7.6	12.6	↑↑
	6	F	8歳1カ月	114.0	-1.96	19.0	-2.7	5.0	→
	7	M	15歳7カ月	164.0	-0.78	52.5	-0.8	7.6	→
+アミノ酸粉末 除去ミルク	1	F	4歳3カ月	105.0	0.99	16.8	-1.1	2.6	↓
	2	F	6歳8カ月	117.8	0.31	22.0	4.7	5.0	→
	3	M	12歳8カ月	158.0	0.56	45.3	-4.5	7.2	→
	4	M	12歳10カ月	162.0	0.91	52.0	1.8	4.7	→
	5	M	14歳3カ月	149.0	-2.13	46.0	15.3	8.7	→
	6	F	15歳6カ月	152.5	-0.90	43.6	-4.9	14.0	→
+ペプチド粉末 除去ミルク	1	M	8歳3カ月	120.0	-1.24	24.0	9.0	7.7	↑↑
	2	F	10歳6カ月	137.0	-0.40	27.0	-13.0	1.1	↓↓
	3	F	12歳10カ月	163.0	1.71	67.5	26.1	10.8	↑↑
	4	F	15歳10カ月	161.0	0.69	38.0	-27.2	6.1	→

表2. タンパク摂取量

	性別	年齢	代替物摂取量(粉末g)			タンパク質摂取量			Phe (mg)	
			除去ミルク	アミノ酸	ペプチド	総量(g)	P(g/kg)	代替物由来(%)		
除去ミルク	1	F	3歳6カ月	175			34.6	2.6	80%	247
	2	M	4歳2カ月	154			28.3	1.7	86%	86
	3	M	4歳7カ月	108			27.4	1.5	62%	457
	4	M	4歳9カ月	89			18.2	1.3	60%	282
	5	F	7歳1カ月	165			33.0	1.4	79%	216
	6	F	8歳1カ月	67.5			26.3	1.4	41%	731
	7	M	15歳7カ月	300			57.8	1.1	82%	184
						Ave.	1.6			
+アミノ酸粉末 除去ミルク	1	F	4歳3カ月	81	27		42.7	2.5	89%	121
	2	F	6歳8カ月	30	15		24.2	1.1	78%	55
	3	M	12歳8カ月	80	40		70.4	1.6	72%	589
	4	M	12歳10カ月	90	48		73.6	1.4	80%	447
	5	M	14歳3カ月	160	40		70.9	1.5	89%	295
	6	F	15歳6カ月	100	15		44.6	1.0	67%	354
						Ave.	1.5			
+ペプチド粉末 除去ミルク	1	M	8歳3カ月	120	12		38.0	1.6	74%	223
	2	F	10歳6カ月	160	20		55.8	2.1	72%	783
	3	F	12歳10カ月	180	39		65.9	1.0	88%	168
	4	F	15歳10カ月	45	5		33.7	0.9	32%	552
						Ave.	1.4			

薄い字は、推奨量 (RDA) 以下を示す

表3. 各栄養素摂取量

	Ca (mg)	Fe (mg)	Na 食塩相当量(g)	V.B1 (mg)	V.B12 (μg)	葉酸 (μg)	
除去ミルク	1	826	11.3	2.6	1.53	4.6	422
	2	624	10.4	2.1	0.66	1.7	226
	3	489	8.4	2.7	0.55	1.2	185
	4	310	5.7	1.9	0.49	0.9	236
	5	613	10.7	2.8	0.67	1.5	238
	6	354	6.2	3.0	0.51	0.9	199
	7	1155	20.3	3.6	1.41	3.0	426
+アミノ酸粉末 除去ミルク	1	333	5.7	3.1	0.43	1.1	132
	2	140	2.5	5.0	0.24	0.3	111
	3	427	6.3	7.5	0.45	0.8	162
	4	408	7.1	7.7	0.73	1.2	255
	5	625	10.9	5.3	0.74	1.9	234
	6	393	7.2	4.8	0.47	2.3	131
+ペプチド粉末 除去ミルク	1	634	9.8	2.9	0.50	2.2	183
	2	841	14.0	3.9	0.77	1.6	232
	3	1359	18.4	4.3	0.90	1.8	398
	4	396	6.8	6.8	0.53	0.9	268

薄い字は、推奨量 (RDA) 以下を示す

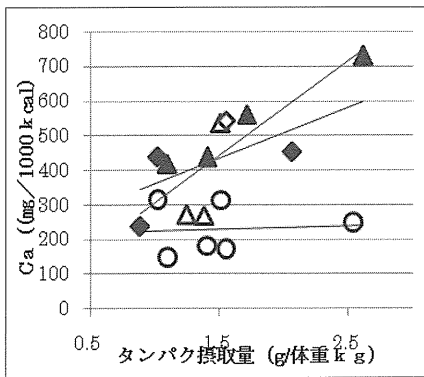


図1. カルシウム

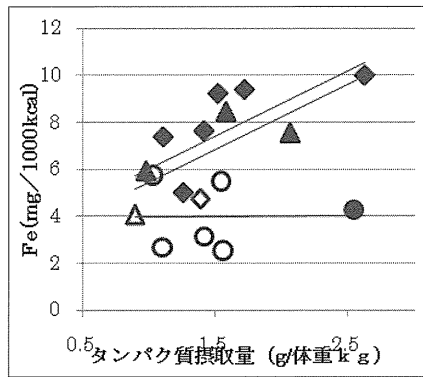


図2. 鉄

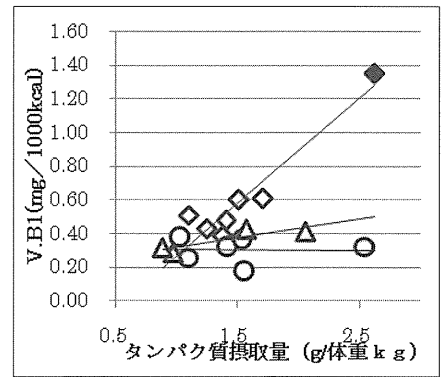


図3. ビタミンB<sub>1</sub>

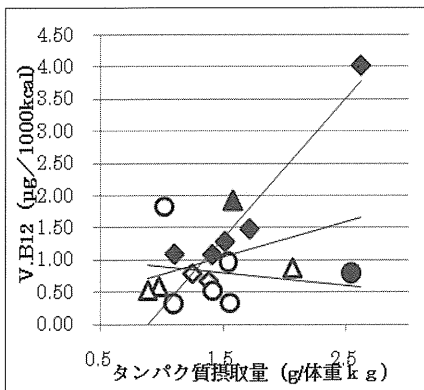


図4. ビタミンB<sub>12</sub>

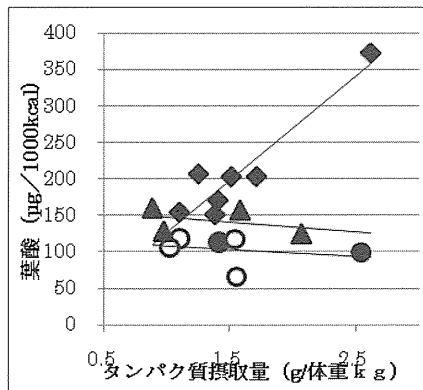


図5. 葉酸

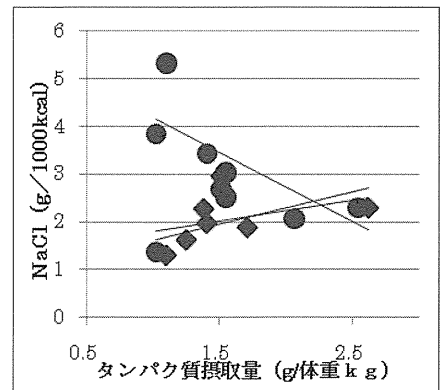


図6. 食塩相当量

図1～6. タンパク質摂取量 (g/体重kg) あたりの栄養素摂取量 (1,000kcalあたり)

低い割合の者もあった。

ミネラルとビタミンについては、カルシウム、鉄、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、食塩相当量に注目した(表3)。タンパク質摂取量 (g/現kg) あたりの栄養素摂取量 (1,000kcal) について群間比較を行った(図1～6)。カルシウム、鉄、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、食塩相当量は、除去ミルク群とペプチド粉末群は、タンパク質摂取量に比例する傾向があり、一方、アミノ酸粉末群は、タンパク質摂取量にかかわらず、一定または減少の傾向であった。図中の中抜きプロットは、推奨量以下の対象者を示す。図4中の高位置のプロットは、習慣的にサプリメントを摂取しているため、推奨量を大きく上回っていた。葉酸は、除去ミルク群はタンパク質摂取量に比例する傾向であったが、アミノ酸粉末群とペプチド粉末群では減少の傾向であった。高位置のプロットを除いた場合、他2群と同様の傾向であると考えられた。

#### D. 考察

タンパク質摂取量は、いずれの群においても推

奨量 (RDA) を適正に摂取していたが、食塩相当量を除く各栄養素摂取量については、除去ミルク群、ペプチド粉末群、アミノ酸粉末群の順に、推奨量 (RDA) に対し不足の割合が高い傾向が示唆された。

Phe除去ミルクは、タンパク質に加えて、ビタミン、ミネラルを配合する。低Pheペプチド粉末は、タンパク質をPhe除去ミルクの約5倍含み、ミネラルも配合する。Phe無添加総合アミノ酸粉末が、Phe除去ミルクの約6倍のタンパク質を含むが、ビタミン、主要ミネラルは配合しない。各群の栄養素摂取状況は、これら治療用自然タンパク代替物の成分特性を強く反映しており、また自然食品からの摂取率も低いことから栄養素摂取不足への影響が示唆された。本来、Phe無添加総合アミノ酸粉末や低Pheペプチド粉末を利用する場合は、自然食品から補う必要がある。しかし、本研究ではタンパク代替物の不足分を自然食品から適正に補えていないことが明らかとなり、従来の合併症を防ぐための食事療法とは異なる栄養上の問題点が示唆された。

## E. 結論

対象となった成長期古典的PKU患者では、治療用自然タンパク代替物の特性に加えて、自然食品から摂取するタンパク質、ビタミン、ミネラル量が少ないため、各栄養素の1日摂取量が推奨量に満たない者が多いことが示唆された。本来、治療用タンパク代替物では補えないビタミンやミネラルは自然食品から摂取する必要があるが、今回対象に含まれていた幼児などでは、必要な栄養素を全て自然食品から摂取するのは難しいと考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 小松祥子, 新宅治夫, 平田陽一, 松原洋一, 原田正平, 山口清次: 新生児マススクリーニング対象疾患の保険契約の現状について, 日本小児科学会雑誌115(10): 1573-79 (2011)
- 2) 新宅治夫: フェニルケトン尿症の新しい治療法 食事療法から薬物療法へ, 大阪小児科医学会会報158: 9-13 (2011)
- 3) 新宅治夫: 疾患からみる臨床検査の進めかた-アミノ酸代謝異常が疑われるとき, 小児科診療, 74: 329-339 (2011)

### 2. 学会発表

- 1) Shintaku H, Ohura T: Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in long-term

follow-up of patients with tetrahydrobiopterin-responsive mild phenylketonuria in Japan. 2011 Pediatric Academic Societies' & Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, Denver, April 30-May 3, 2011

- 2) Shintaku H, Ohura T: Long-term Follow-up of Tetrahydrobiopterin (BH4) Therapy in Patients with BH4 Responsive mild phenylketonuria in Japan, SSIEM Annual Symposium 2011, GENEVA, Aug 30-Sep 2, 2011
- 3) Furujo M, Kubo T, Shintaku H: A Case of Dihydropteridine Reductase Deficiency, SSIEM Annual Symposium 2011, GENEVA, Aug 30-Sep 2, 2011
- 4) 新宅治夫: BH4反応性高フェニルアラニン血症の現状と今後, 第56回日本先天代謝異常学会, 平成23年11月24-26日(幕張)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 1. 参考文献

- 1) 代謝遺伝性疾患 フェニルケトン尿症—より良きキャリアオーバーをめざして—. 日本臨牀68巻1号, p. 123-126, 2010年1月
- 2) 新しい「日本食品標準成分表2010」による食品成分表改訂最新版 本表編 香川芳子監修, 2011年
- 3) 日本人の食事摂取基準 (2010年度版) 第一出版, 2009年9月

## 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23年度のタンデムマス・スクリーニングは、従来の研究協力7機関での実施に、岩手県、千葉県、神奈川県が加わり、年間スクリーニング数が約28万超と規模が拡大し、累積受検者数は約156万新生児、累積発見患者数は175例（対象疾患患児頻度：1/8,900）となった。疾患別頻度は、プロピオン酸血症が1/49,000と最も多く、次いでフェニルケトン尿症が1/58,000、シトリン欠損症1/78,000となった。脂肪酸酸化異常症全体の頻度は1/32,500であり、MCAD欠損症が1/104,000と最も高頻度であった。

二次対象疾患であるCPT-2欠損症の見逃し急性発症例への対応として新たなスクリーニング指標が提案され、この指標により新たに1例のCPT-2欠損症患児がスクリーニング出来た。同じく二次対象疾患であるカルニチントランスポータ異常症の急性発症例が経験され、新生児期濾紙血での分析でもスクリーニング可能であることが示された。これらの急性発症例では重篤な神経学的後遺症を残しており、一次対象疾患として対応する必要性が示された。

スクリーニング指標のカットオフ値を設定するための基礎データを得るために、各検査施設における対照新生児での分析値の分布が調査された。施設間で、分析用内部標準、試料調製法、分析器機が統一されておらず、スクリーニング指標によってはばらつきが大きかった。スクリーニング精度維持や患者データの共有を図るために、統計値による評価と標準化に取り組むべき方向性が示された。

#### 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）

象疾患もあり、また重症度の多様性に応じたスクリーニング指標とそのカットオフ値を確立するには、更に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、また精度管理や発見患者の医学的管理における困難性などが指摘されている。

この試験研究の課題は、引き続き、分析の精度管理体制を模索すること、発見患者のデータを解析すると同時に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、これらのデータを元に対象疾患の再検討を行うことであり、これらによりタンデムマス・スクリーニングを全国

#### 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。これまでの試験研究で既に120万新生児を分析してきたが、未だ1人の患者も見つかっていない対

展開することの効果と意義を明らかにする。

## B. 研究方法

研究分担者・協力者の所属する福井大学、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。大阪市と札幌市では正規の新生児スクリーニングとして実施されている。これ以外にタンデムマススクリーニングを実施している検査機関として、岩手県予防医学協会、神奈川県予防医学協会、ちば県民保健予防財団、さいたま市健康科学研究センターがあり、そのスクリーニング実績について調査協力を依頼した。

分析方法は、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・岩手県予防医学協会では非誘導体化分析であり、その他の施設では誘導体化分析である。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。

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は、名古屋市立大学大学院薬学研究科前田康博博士により合成・提供された標品 glutarylcarnitine 及び 3-OH-isovalerylcarnitine が引き続き使用された。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。

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が、引き続き福井大学で行われた。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、昨年同様に福井大学で検討した。

尿有機酸分析による精密検査は、昨年度同様、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。

## 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23年12月までに約156万新生児を分析し175対象疾患患者を発見した。総患者頻度は1/8,900と昨年度とほぼ同等であり、1次対象疾患の頻度は1/11,300であった。

平成23年単年では、有料スクリーニングに移行した熊本県を中心としてスクリーニングを実施している化血研で分析数が減少したものの、新たに岩手県でスクリーニングが開始され、また神奈川県と千葉県で分析数が増加したため、年間分析数は約28万新生児と増加した。

発見患者数も32人と、昨年より増加した。その中でも、MCAD欠損症が4例発見されたので、わが国においてもMCAD欠損症が脂肪酸酸化異常症の中で最も高頻度 (1/104,000) の疾患となった。

大阪府でホモシスチン尿症患者 (双生児例) がスクリーニングで発見された。

フェニルケトン尿症患者が7例見つかっているが、多くは古典型ではなくいわゆる高フェニアラニン血症の患者であった。その頻度は1/58,000である。

シトリン欠損症は新生児期に検査異常を示さない例が見逃しとなるため二次対象疾患とされているが、7例見つけた。その発見頻度は1/78,000である。

### 2. 対象疾患の検討

昨年末にCPT-2欠損症で見逃し例が発生したため、保存されていた患者の新生児期濾紙血分析結果も参考にして、新しいスクリーニング指標とカットオフ値が提案された (表2)。この新しいスクリーニング指標により岩手県で1例のCPT-2欠損症患者が発見された。カットオフ値を提案した福井大学での分析では、この新しい指標 ( $\text{C16}+\text{C18:1}/\text{C2}$  のカットオフ値 0.62 は、図1に示すとおり、 $\text{mean}+6\text{SD}$  のレベルであった。

カルニチントランスポータ異常症の急性発症例 (発症時2歳1ヶ月) を経験した。発熱と感冒症状が2日間続いた後、昏睡からけいれん重積状態となり、急性脳症に対する集中治療が行われたが重篤な神経学的後遺症を残した。発症時には著しい遊離カルニチン減少があり、室温で保存されていた新生児期濾紙血でも遊離カルニチンの減少 ( $7.2\text{nmol/ml}$ ) が確認された。

表1. タンデムマス・スクリーニング試験研究結果 [~2011. 12]

(疾患名)	福井大	島根大	札幌市	東京都	化血研	大阪府	大阪市	神奈川県	千葉県	岩手県	さいたま市	(総計)
<b>脂肪酸酸化異常症</b>												<48>
CPT 1欠損症	(1) 2	2			1							(1) 5
CPT 2欠損症	5									(1) 1		(1) 6
VLCAD欠損症	2	2	1	1	1	1	2					10
MCAD欠損症	4	(1) 1	(1) 3	3	1	1		(1) 1	(1) 1			(4) 15
(SCHAD欠損症)	1											1
ガラクト酸尿症 2型	2		1	(1) 1		1						(1) 5
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ異常症	(1) 2		2			1	1					(1) 6
<b>有機酸代謝異常症</b>												<68>
チロニン酸血症	5	(1) 5			(1) 1	2						(2) 13
プロピオン酸血症	11	3	6	1	4	(1) 3	(1) 2		(1) 2			(3) 32
イソ吉草酸血症	1	1		1								3
複合カルボキシラーゼ欠損症	1					1				(1) 1		(1) 3
3MCC欠損症	2	2		2	2	(1) 1		1				(1) 10
ガラクト酸尿症 1型	3				2	1		1				7
<b>アミノ酸代謝異常症</b>												<57>
フェニルalanin尿症	(1) 7	(1) 5	(1) 3	2	2	(2) 6	(1) 1		(1) 1			(7) 27
メープルシロップ尿症						1						1
ホモシチン尿症						(2) 2						(2) 2
シトルリン血症 1型	1	2			1	1	(1) 1					(1) 6
アルギニンコハク酸尿症	1	(1) 1										(1) 2
シトル欠損症	(2) 10			(1) 3	(1) 1	(1) 5					(1) 1	(6) 20
<b>&lt;患者数&gt;</b>	<b>60</b>	<b>24</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>27</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>175</b>
2010. 1~ 12	2	2	2	2	4	5	3	1	1			22
2011. 1~ 12	5	4	2	2	2	7	3	1	3	2	1	32
<b>&lt;スクリーニング総数&gt;</b>	<b>599,954</b>	<b>181,467</b>	<b>109,185</b>	<b>98,460</b>	<b>192,373</b>	<b>250,409</b>	<b>63,767</b>	<b>15,823</b>	<b>42,187</b>	<b>9,365</b>	<b>790</b>	<b>1,559,780</b>
2010. 1~ 12	51,071	31,052	16,664	18,707	33,834	52,105	23,420	1,464	7,798			236,115
2011. 1~ 12	51,622	36,410	16,259	19,193	27,362	50,543	23,173	13,004	34,389	9,365	790	282,110

[註-1] 疾患別患者数の ( ) 内の数字は、2011年の発見患者数

[註-2] 斜体は2次対象疾患

[註-3] 神奈川県と千葉県は2011年11月末までの集計結果を示す

[略語] 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

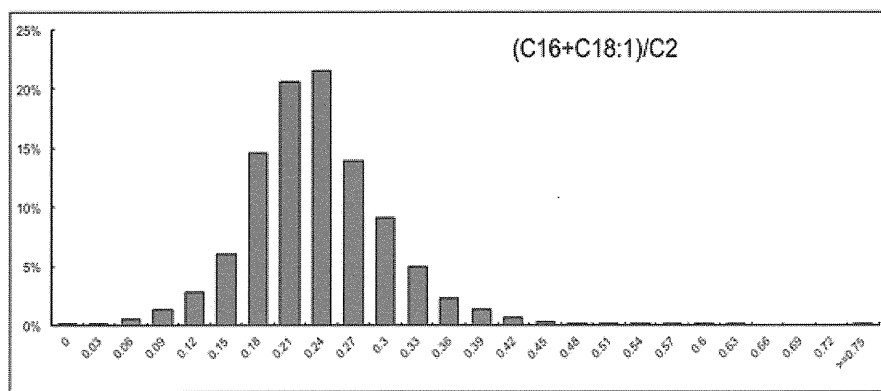
MC:複合カルボキシラーゼ

3MCC:3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ

表2. スクリーニング実績のまとめ

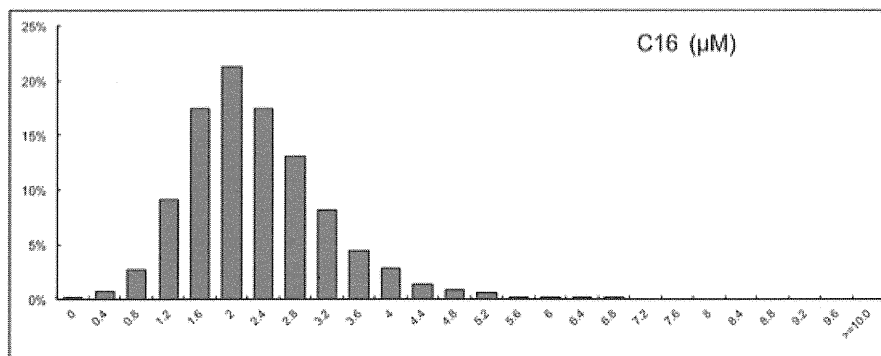
	2011年	総計
スクリーニング数	282,110	1,559,780
発見患者数	32	175
1次対象疾患	23	138
2次対象疾患	9	37
発見頻度	1/8,800	1/8,900
1次対象疾患	1/12,300	1/11,300
2次対象疾患	1/31,300	1/42,200





(C16+C18:1)/C2		
薬前	N	3,981
	Mean	0.2499
	SD	0.0645
薬前	N	3,949
	Mean	0.2481
	SD	0.0599
	M+3SD	0.4278
	M+5SD	0.5477
	M+7SD	0.6675
	99%タイル	0.4255
	99.5%タイル	0.4559
	99.9%タイル	0.5915
	Cut-off	0.6300
	Median	0.2453
	Cut-off	2.5686

3SD棄却範囲 >0.06  
<0.44  
陽性数(率)  
39 (0.98%)  
6 (0.15%)  
2 (0.05%)  
40 (1.00%)  
20 (0.50%)  
4 (0.10%)  
3 (0.1%)  
MoM (Multiple of Median)



C16		
薬前	N	4,078
	Mean	2.50
	SD	0.86
薬前	N	4,034
	Mean	2.46
	SD	0.81
	M+3SD	4.89
	M+5SD	6.51
	M+7SD	8.12
	99%タイル	5.12
	99.5%タイル	5.40
	99.9%タイル	6.09
	Cut-off	3.20
	Median	2.37
	Cut-off	1.35

3SD棄却範囲 >0.00  
<5.09  
陽性数(率)  
61 (1.50%)  
2 (0.05%)  
0 (0.00%)  
41 (1.01%)  
21 (0.51%)  
5 (0.12%)  
747 (18.3%)  
MoM (Multiple of Median)

図1. 福井大学での対照新生児の分析における (C16+C18:1)/C2値とC16値の分布

### 3. 精度管理の検討

札幌市衛生研究所が中心となり、タンデムマススクリーニング実施検査施設での分析データを調査した。主要スクリーニング指標に関して、各施設での患者以外のデータを統計処理ツールを用いてヒストグラム表示すると、平均値や標準偏差のばらつきが確認できた（研究協力者報告書参照）。各施設の測定値の統計学的比較を容易にするため、今回用いた共通のツールを積極的に活用すべきであること、更に、稀少疾患発見例での情報共有をはかる上で、患者検査値にそれぞれの指標の統計値（平均+XSD、MoMなど）を加えて報告すべきであることが提唱された。

一方、昨年度と同様、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された結果、施設ごとの測定値のばらつきは少なくなっていたものの、一部のスクリーニング指標では、誘導体化の有無、測定器機、キットの使用の有無で、偏りがみられた。

### 4. 二次検査や精密検査の検討

福井大学では、C3値とC3/C2比における陽性者について、C3値が3.6-8.0である場合は濾紙血中メチルマロン酸（MMA）値を分析し、MMA値に異常がなければプロピオン酸血症についても再検査

しない方法を試みた。この方法でプロピオン酸血症もメチルマロン酸血症患者も発見されなかった。

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。

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欠損症見逃し例でも診断確定が可能であり（図2）、その他の脂肪酸酸化異常症も含め酵素活性評価に有用であった。

表3. CPT-2欠損症のタンデムマス・スクリーニング  
旧スクリーニング指標：C16 > 6.3 & C18:1 > 3.0 (mean + 5SD)

	C16	C18:1	(C16+C18:1)/C2	CO
Pt-A	10.82	4.73	1.02	29.0
Pt-B	12.20	6.05	3.26	14.9
Pt-C	4.79	1.48	1.60	9.9
見逃し例	3.45	1.68	0.75	25.3
Pt-D	5.6	3.6	2.3	13.0

新スクリーニング指標：(C16+C18:1)/C2 > 0.62 & C16 > 3.0

急性発症(突然死)例の新生児期濾紙血分析

Pt-E	10.19	5.59	26.3	25.1
Pt-F	5.56	2.80	2.59	16.6
Pt-G	5.18	-	2.28	25.1

[註] Pt-D：岩手県でのスクリーニング発見例、Pt-F：千葉市立海浜病院小児科Dr金澤正樹よりデータ提供、Pt-G：島根大学小児科Dr小林弘典よりデータ提供

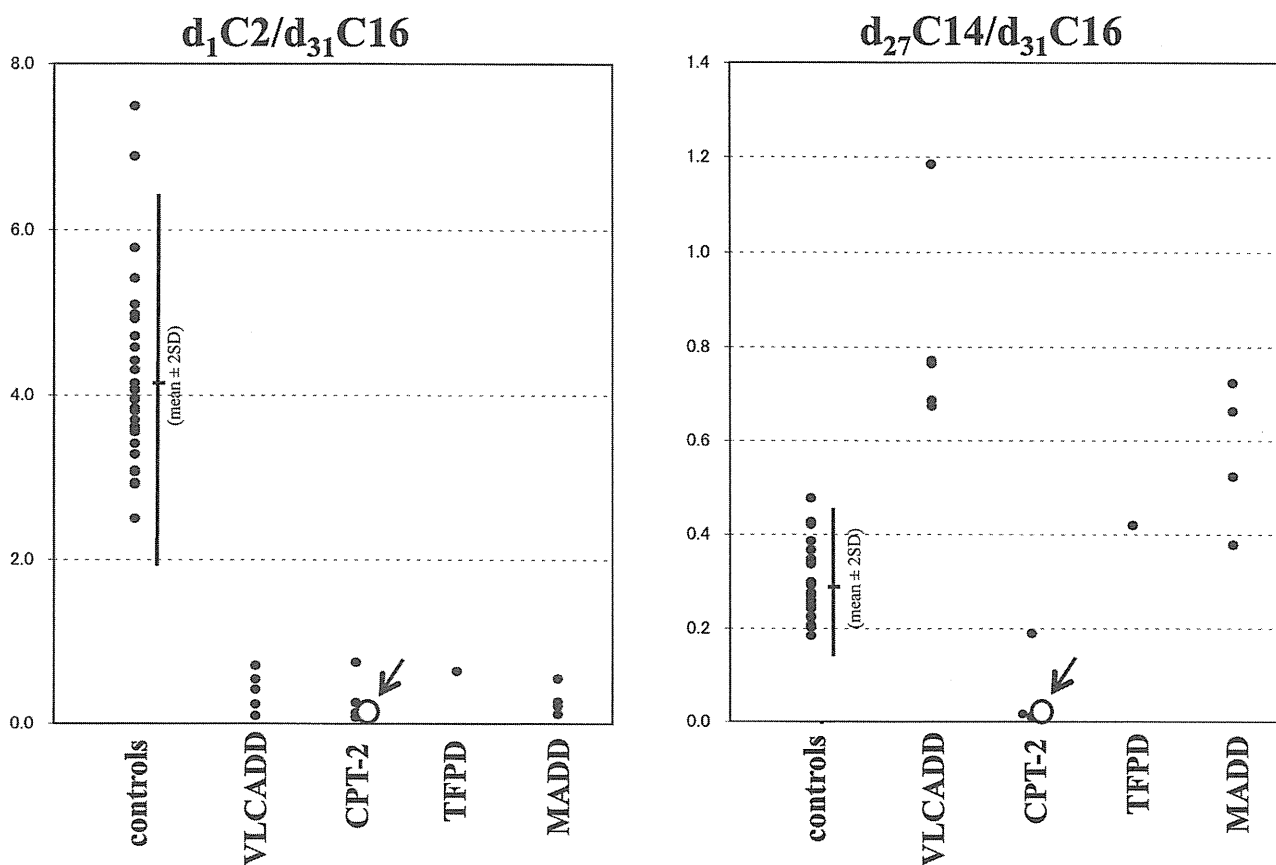


図2. CPT-2欠損症見逃し例のリンパ球脂肪酸酸化能測定による酵素活性評価

[註] リンパ球浮遊液に重水素標識パルミチン酸を添加し、2時間培養した後のリンパ球内アシルカルニチン量をタンデムマス法で分析した。d<sub>1</sub>C<sub>2</sub>は重水素標識アセチルカルニチン、d<sub>31</sub>C<sub>16</sub>は重水素標識C<sub>16</sub>アシルカルニチン。dの後ろの数字は重水素ラベルの数を示す。d<sub>1</sub>C<sub>2</sub>/d<sub>31</sub>C<sub>16</sub>で脂肪酸酸化能を評価し、d<sub>27</sub>C<sub>14</sub>/d<sub>31</sub>C<sub>16</sub>でCPT-2欠損症の代謝異常部位を評価する。CPT-2欠損症では、両方の指標が低下している。矢印○が見逃し例での値であり、必ずしも軽症例ではないことが示唆される。

## 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。

二次対象疾患群のうち、既に高チロシン血症1型と高アルギニン血症はわが国での頻度がきわめて低いことからスクリーニングしないことを提言したが、本年度はSCHAD欠損症も極めて稀であり、スクリーニング精度も劣ることから、二次対象疾患から除外することを提言する(表4)。

グルタル酸尿症2型については、致命的な最重症例の存在が複数報告されたところではあるが、一方薬物治療に反応する症例の報告もあり、二次対象疾患としての取り扱いを続けることを推奨する。

3-ケトチオラーゼ欠損症も未だスクリーニングでは発見されていない希な疾患であり、軽症例は

見逃し例となると考えられるが、複合カルボキシラーゼ欠損症などの一次対象疾患とスクリーニング指標が同一であるので、二次対象疾患としての取り扱いを続けることを推奨する。

シトリン欠損症も、昨年度に指摘したとおり、偶発的に見いだされる比較的頻度が高い偶発的に見いだされる疾患としての位置づけで二次対象疾患として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、本年度急性発症例が経験された。本症は頻度的には軽症例が多く、母親が患者であることが判明するきっかけとなるという問題点はあるものの、重症例を確実に見逃しなくスクリーニングすることは可能であるので、一次対象疾患とすべきと考えられる。その場合、遊離カルニチン値のみを指標とした場合に偽陽性率が比較的高い点を改善する方法として、長鎖アシルカルニチンの低値を加味して評価することを検討すべ

表4. 対象疾患に対するスクリーニング指標とカットオフ参考値(2011年度版: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 (150)	Phe>600
メーブルシロップ尿症	Leu+Ileu>350 & Val>250 (280)	Leu+Ileu>600
ホモシステイン尿症	Met>80 (65)	
シトルリン血症1型	Cit>100 (80)	Cit>300
アルギノコハク酸尿症	Cit>100 (60)	Cit>300
メチルマロン酸血症	C3>3.6 & C3/C2>0.25	C3>8 & C3/C2>0.25
プロピオン酸血症	C3>3.6 & C3/C2>0.25	C3>8 & C3/C2>0.25
イソ吉草酸血症	C5>1.0 (1.2) [2.0]	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 [0.35] <Non-D: 0.2?>	
MCAD欠損症	C8>0.3 (0.32) & C8/C10>1.4	C8>0.6(血清で分析する)
VLCAD欠損症	C14:1>0.4 & C14:1/C2>0.013	C14:1>1.0(血清で分析する)
三羧酵素/LCHAD欠損症	C16OH>0.05 (0.1) & C18:1OH>0.05 (0.1)	
CPT1欠損症	C0/(C16+C18)>100 (70)	
CPT2欠損症	C16>3.5 & (C16+C18:1)/C2>0.62	
TRANS欠損症	C16>3.5 & (C16+C18:1)/C2>0.62	
全身性カルニチン欠乏症	C0<10	
シトリン欠損症	Cit>38 & Cit/Ser>0.25. (Tyr>200, Arg>80, Phe>120, Met>80)	
$\beta$ ケトテオラーゼ欠損症	C5OH>1.0 & C5:1>0.01	C5OH>2
グルタル酸血症2型	C8>0.3 & C10>0.4 & C12>0.4 & C10/C2>0.014	
SCAD欠損症	スクリーニングしない	
HAD(SHAD)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	

きと考えられた。

CPT-2欠損症については、昨年度に経験された乳児期発症重症型や既診断例新生児期濾紙血分析から、新しいスクリーニング指標とそのカットオフ値が妥当であることが示された。また、この指標により新たに本症患者が発見できた。本症と診断されないで急性発症すると死亡するか重篤な神経学的後遺症を残す可能性が高く、この新しい指標を用いて一次対象疾患として扱うべきと考えられた。

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B<sub>12</sub>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B<sub>12</sub>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。

## 2. 精度管理とカットオフ値の検討

検査施設間でのスクリーニング指標値がばらつくことに対して、基本的には、器機メーカーの点検整備により、分析器機の性能を適切に維持できるようにすべきである。次に、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での分析値を各分析施設で比較し、また、対照新生児の分析データの統計値も参考にして、各々の施設でのカットオフ値の妥当性を保証すべきである。

可能なら、分析を非誘導体化による標準法キット使用の分析を行い、特にロイシン、C0、C2、C5-DCの分析について精度を高める必要がある。ロイシンとC5-DCについては誘導体化法と非誘導体化法で値が大きく異なる。また、C2については、これを分母にした比を有力なスクリーニング指標として使用するからである。

### 3. 軽症例に対する対応

プロピオン酸血症の最軽症型への対応として、福井大学では表4に示した即精密検査基準以下の陽性者については、濾紙血中メチルマロン酸濃度が上昇していないことを条件にプロピオン酸血症の精密検査対照者とすることを中止した。このような方法は濾紙血中メチルマロン酸分析が実施できない施設では不可能である。また即精密検査基準以上の値であっても最軽症型プロピオン酸血症である可能性は残る。今後解決すべき課題である。

### 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更に進み、精度管理についても方針が示された。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た。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 重松陽介, 畑 郁江, 稲岡一孝: タンデムマススクリーニングにおける標準的非誘導体化分析法. 日本マススクリーニング学会誌. 21(3): 207-212, 2011.
- 2) 起塚 庸, 竹島泰弘, 西山敦史, 栗野宏之, 但馬 剛, 佐倉伸夫, 依藤 亨, 重松陽介, 八木麻理子, 松尾雅文: タンデムマス・スクリーニングで軽症プロピオン酸血症を疑われたミトコンドリア脳症. 日本小児科学会雑誌. 115(7): 1265-1269, 2011.
- 3) 志賀健太郎, 堤 晶子, 菊池信行, 重松陽介, 山口清次: 新生児期に一過性にグルタル酸尿症Ⅱ型の臨床症状並びに検査所見を呈した一例. 日本マス・スクリーニング学会誌. 21(1): 55-58, 2011.
- 4) 大浦敏博, 呉 繁夫, 菊地敦生, 坂本 修, 重松陽介, 岡野善行, 小林圭子, 佐伯武頼: シトリン欠損症マススクリーニングの可能性. 日本先天代謝異常学会雑誌. 27(1): 42-45, 2011.

#### 2. 学会発表

- 1) 重松陽介: タンデムマスを導入した新しい新生児マススクリーニング タンデムマス・ス

クリーニングの実際とピットフォール. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8. 東京.

- 2) 西尾夏人, 北野裕之, 上野康尚, 堀田成紀, 久保 実, 重松陽介, 但馬 剛: タンデムマススクリーニングで発見された中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の1例. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8. 東京.
- 3) 岡野善行, 武田泰輔, 重松陽介, 但馬 剛, 依藤 亨, 小林圭子: タンデムマス法で発見, 診断された疾患の問題点と遺伝子診断の有用性. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8. 東京.
- 4) 重松陽介, 畑 郁江, 但馬 剛: タンデムマス・スクリーニングにおけるCPT-2欠損症偽陰性例とその対策. 第36回日本医用マススペクトル学会. 2011, 9. 大阪.
- 5) 福田晃也, 重田隆信, 阪本靖介, 笠原群生, 堀川玲子, 重松陽介, 伊藤玲子, 野田雅裕, 西垣五月, 垣内俊彦, 伊藤秀一, 亀井宏一, 中澤温子, 中川 聡, 松井 陽. メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症に対する生体肝移植療法の位置づけ. 第37回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2011, 10. 高松.
- 6) 大平智子, 岡田純一郎, 大矢崇志, 渡邊順子, 田代恭子, 猪口隆洋, 松石豊次郎, 堀川玲子, 笠原群生, 重松陽介, 芳野 信: 肝移植後に自然蛋白摂取量を緩和し神経症状悪化が認められたメチルマロン酸血症の2例. 第37回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2011, 10. 高松.
- 7) 北岡千佳, 伊藤順庸, 犀川 太, 米澤克隆, 畑郁江, 重松陽介, 深尾敏幸: 断乳と感染を契機に重篤なケトアシドーシス発作を来したサクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症の1例. 第301回日本小児科学会北陸地方会. 2011, 3. 金沢.
- 8) 篠崎絵里, 今西洋介, 白橋徹志郎, 西尾さやか, 南部旨利, 土市信之, 中田裕也, 北野裕之, 西尾夏人, 上野康尚, 堀田成紀, 久保 実, 大月 幸, 大月哲夫, 上野良樹, 重松陽介: 急性脳症を契機に明らかとなった全身性カルニチン欠乏症 (疑) の1例. 第301回日本小児科学会北陸地方会. 2011, 3. 金沢.
- 9) 星野正也, 大竹 明, 山崎太郎, 徳山研一, 山内秀雄, 雨宮 伸, 増谷 聡, 重松陽介, 長谷