

図1 タンデムマス導入による対象疾患の拡大

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, TFP：ミトコンドリア三頭酵素, CPT：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ, SCAD：短鎖アシル-CoA 脱水素酵素

機器です。これまでと同じ血液ろ紙を使って一度にたくさんの病気をスクリーニングできます³⁾⁴⁾。

1回の分析時間は2分程度で、安価なランニングコストで、図1に示すように20種類以上の疾患を一斉にスクリーニングできます⁵⁾。さらにガスリー法よりも偽陽性、偽陰性が少なくなります。

対象疾患が拡大すると、より多くの小児を障害から救うことができま

すので「拡大スクリーニング (expanded screening)」と呼ばれます⁶⁾。21世紀以降に欧米先進国を中心に世界的に普及しつつあります (表2)。

タンデムマス法で測定するもの

アミノ酸とアシルカルニチンを分析します。アミノ酸の異常が見つかったら、アミノ酸代謝異常症 (および

尿素回路異常症) の可能性があります。アシルカルニチンに異常があると、有機酸代謝異常症か脂肪酸代謝異常症の可能性がります。有機酸や脂肪酸はミトコンドリアの中で代謝されます。代謝障害のために細胞の中にたまった有機酸や脂肪酸はカルニチンと結合してアシルカルニチンとして細胞の外にくみ出されます (図2)。この原理を応用してアシルカルニチンを測定して病気をスク

表2 世界のタンデムマス法導入状況 (2009年時点)

	全国実施 (公的实施)	一部実施 (パイロット研究等)
北米 欧州	米国, カナダ, ドイツ, スイス, 英国, オーストリア, オランダ, ベルギー, ルクセンブルク, スウェーデン, ノルウェー, ポルトガル, アイスランド	イタリア, スペイン, フランス, フィンランド, ポーランド, ロシア
アジア 太平洋	オーストラリア, ニュージーランド 台湾, 香港, シンガポール, イスラエル	日本 (パイロット, 30%) 韓国 (有料, 70%) 中国 (上海市, 杭州市) サウジ, エジプト
中南米	コスタリカ, ウルグアイ	アルゼンチン, ブラジル, チリ, メキシコ

※日本では 2011 年に厚労省から積極的にタンデムマス法を導入するよう通達が出され, 2012 年現在全国に広がりつつあります。

リーニングします。

新生児マススクリーニング 対象疾患の考え方

新生児 MS の目的は、「検査」ではなく「障害予防」です。したがってたくさんの病気を発見すればよいものではありません⁵⁾。スクリーニング対象疾患は一定の要件を満たす必要があります。その対象疾患の要件として、Wilson & Jungner の基準 (1968, WHO) がもともになっています。

おもな要件は①放置すると重大な障害が起こる, ②発症前に発見できる, ③有効な治療法がある, ④発見された時適切な診断治療を受ける体

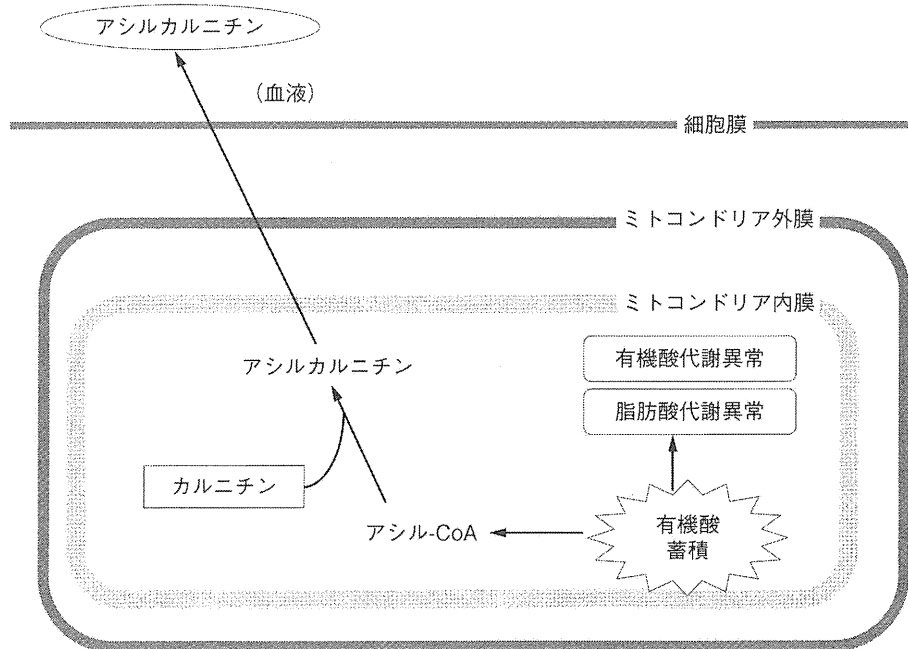


図2 有機酸・脂肪酸代謝異常症における血中カルニチンの上昇

制がある、⑤見逃しが少ない、⑥費用対効果がよい、などです。これらの要件を勘案して厚生労働省の研究班では、見逃しが少なく、発見されたら障害防止に効果があると判断している 16 疾患を「1 次対象疾患」、現段階ではエビデンスが不十分で引き続き検討すべき疾患を「2 次対象疾患」としています (表 3)。

タンデムマス法で発見できる病気と症状

タンデムマス法のおもな対象疾患と、わが国で行ったパイロット検査 (157 万人) の結果 (発見頻度) を表 3 に示しています⁷⁾。

1) アミノ酸代謝異常症

これまで行われてきた 3 疾患が有名です。放置すると発達遅滞、けいれん、ショック症状、血管障害などを呈する病気があります。

2) 尿路回路異常症

アミノ酸から生じるアンモニアの処理ができないために高アンモニア血症を起こします。このため興奮したり、こん睡状態に陥ったりします。

3) 有機酸代謝異常症

アミノ酸の中間代謝過程の障害によって有機酸が体内に上昇し、重篤なケトアシドーシス、高アンモニア血症などをきたします。なかには徐々に神経退行をきたすような病気もあります。

4) 脂肪酸代謝異常症

エネルギーを作るための β 酸化系

に障害があるため、ブドウ糖からのエネルギー供給が低下したとき、エネルギー産生不全に陥る病気です。ふだん安定しているときは正常にみえても、感染などのストレス時に急性脳症、突然死などに陥ることがあります。軽症型では、筋肉痛、筋力低下、全身けんたいなどを主徴とするものもあります。

異常が見つかったときの対応

タンデムマス法で異常が発見されると、どういう対応をとるべきか戸惑うこともあります。病気の種類は多いにもかかわらず、頻度は低く教科書にも詳しく書いてない病気もあります⁸⁾。

手順としては、①タンデムマスの結果が正常から大きくかけ離れているときは、直ちに治療しながら診断を進めます。②境界にあるときは、再検査、再採血で確認します。③確定診断を進める作業を表 4 に示しています。

すなわち、一般的生化学検査のほか、血中アミノ酸分析、GC/MS による尿中有機酸分析、およびタンデムマスによる詳細分析などです。どうしても確定診断できないときは、遺伝子解析などで確定します。遺伝子診断は、血液ろ紙でできることもありますし、3~5 mL の血液でも可能です。また 5 mL 程度の採血をし、リンパ球をとって酵素活性を測定できる病気もあります。

稀少疾患のために、上に挙げたよ

うな特殊検査による確定診断のできる施設は限られています。そこで、全国の専門施設と連絡を取って診断や治療に関するコンサルトを受けながら診療を進める必要があります。各自治体に中核医師、中核医療機関を指定して、そこが窓口となって連携をとる体制が効率的と思われる。現在研究班を中心に全国ネットワーク体制を作っています。また、タンデムマス対象疾患のガイドブックなどもいくつかの冊子が作成されつつあります⁹⁾¹⁰⁾。

新生児マススクリーニングのいくつかの課題

新生児 MS 事業が開始されて 35 年が経過し、事業開始当初に想定しなかったいくつかの課題も出てきました。タンデムマス法の導入を機に検討している問題のいくつかを挙げます¹¹⁾。

1) 精度管理

新生児 MS は、新生児にとって生涯に 1 回きりの検査であり、見逃しは絶対に許されません。一方、偽陽性が増えると、出産直後の家族にとっての精神的ストレスは小さくありません。「偽陽性」や「見逃し例」は極力なくさなければならなりません。内部、外部の精度管理を継続的に続け、そして第三者機関でチェックを受ける体制も必要でしょう。

2) 患者の長期追跡体制

新生児 MS 事業は自治体事業となっているため、新生児 MS で発

表3 タンデムマス法による1次対象疾患と2次対象疾患

測定項目	疾患	おもな臨床症状	発見頻度*
1次対象疾患			
アミノ酸の異常	アミノ酸代謝異常症		
	1) フェニルケトン尿症**	けいれん, 発達遅滞	1:6万
	2) メープルシロップ尿症**	多呼吸, アシドーシス	1:156万
	3) ホモシスチン尿症**	遅れ, 発育異常	1:78万
	尿素回路異常症		
アシルカルニチンの異常	4) シトルリン血症(1型)	興奮, 多呼吸, 昏睡	1:26万
	5) アルギニノコハク酸血症	興奮, 多呼吸, 昏睡	1:40万
	有機酸代謝異常症		
	6) メチルマロン酸血症	アシドーシス, 遅れ	1:12万
	7) プロピオン酸血症	アシドーシス, 遅れ	1:5万
	8) イソ吉草酸血症	アシドーシス, 体臭	1:52万
	9) メチルクロトニルグリシン尿症	筋緊張低下, ライ症候群	1:16万
	10) ヒドロキシメチルグルタル酸血症	重症低血糖, 発達遅滞	—
	11) 複合カルボキシラーゼ欠損症	湿疹, 乳酸アシドーシス	1:52万
	12) グルタル酸血症1型	アテトーゼ, 遅れ	1:18万
	脂肪酸(β 酸化)異常症		
13) MCAD欠損症	ライ症候群, SIDS	1:10万	
14) VLCAD欠損症	低血糖, 筋肉, 心障害	1:16万	
15) 三頭酵素欠損症	ライ症候群, SIDS	—	
16) CPT1欠損症	ライ症候群, 肝障害	1:31万	
2次対象疾患			
(別掲)	(アミノ酸の異常を示す病気)		
	17) シトルリン欠損症	乳児肝炎様症状	1:8万
	(アシルカルニチンの異常を示す病気)		
	18) 3-ケトチオラーゼ欠損症	重症ケトアシドーシス発作	—
	19) CPT2欠損症	ライ症候群, 筋肉症状	1:26万
	20) TRANS欠損症	ライ症候群, SIDS	—
	21) 全身性カルニチン欠乏症	ライ症候群, SIDS	1:26万
22) グルタル酸血症2型	ライ症候群, 低血糖	1:31万	

1次対象疾患とは、見逃しがきわめて少ない、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）。2次対象疾患とは、現時点では見逃しが相当数あるとされ、また発見された後の診断治療が必ずしも容易でないため、引き続き検討の必要と判断された疾患である。

*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年より厚生労働省研究班で開始）。

**＝現行マススクリーニングの対象疾患（アミノ酸代謝異常症3疾患）。

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, SIDS：乳児突然死症候群。1)～16)は1次対象疾患。17)～22)は2次対象疾患。

表4 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	◎	○	△	BH ₄ 負荷試験 プテリン分析
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。

見された患者の長期予後がつかみにくい状況となつていっています。新生児 MS 事業の貢献度、費用対効果、また稀少疾患に対する診療技術向上のためにも、長期的な患者追跡は不可欠です。何らかの中央組織で全国の患者登録、追跡、指導などを進める体制が望ましいと思われま

3) 患者の QOL 向上

対象疾患は稀少疾患なので、その患者家族は、相談できる人が少なく孤独に陥りやすい面があります。家族同士の情報交換、行政、医療スタッフや研究者との交流の場を作り、病気の新しい情報を得る体制が QOL 向上の面からも効果的であると思われま

4) 成人後の患者支援

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おり、20 歳までは医療費自己負担分は補助されています。しかし現在の制度では、20 歳を過ぎる

と自己負担が発生するため、成人後に治療を中止して、症状が出る症例が問題になりつつあります^{12)~15)}。

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、さらに乳業メーカーのボランティアに頼る面が大きいため、特殊ミルクの安定的供給体制も課題な

5) 検査機関の効率的配置

タンデムマス機器の価格は現時点では約 3 千万円ですが、1 台の機器で年間 5 万検体以上を分析する能力があります。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できるような効率的配置が望ましいと思われま

6) スクリーニングにともなう倫理的問題

対象疾患のなかには、新生児期に発症して新生児 MS が間に合わないこともあります。また無症状で経過し治療の必要かどうかはわかっていない疾患もあります。また偶然母

親の無症候性の病気が見つかり、家族がもめることもあります。確定診断の結果が出るまでの家族のサポートも必要です。さらに、症状がなく健康上心配はなくなっても、生命保険加入を拒否されるなど、遺伝差別も起こる可能性があります。病気の研究、患者の長期追跡などを通じてエビデンスに基づいた遺伝カウンセリング体制が望まれます。

おわりに

小児の病気は「治療よりも予防」です。ワクチンの拡大と並んで新生児 MS の拡大が世界的トレンドとなっています。これからさらに拡大すべきスクリーニング対象疾患として検討されているいくつかの病気があります。これから長い人生を送る小児にとって、正常な発育発達をして成人し社会参加することを、できる限り支援する体制が望まれます。

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す。

文献

- 1) 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: 1453-1460, 2004
- 2) Dhondt JL Neonatal screening: from the 'Guthrie age' to the 'genetic age'. J Inherit Metab Dis 30: 418-22, 2007
- 3) McCabe LL, McCabe ERB: Expanded Newborn Screening: Implications for Genomic Medicine. Annual Review of Medicine 59: 163-175, 2008

- 4) 山口清次：タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの新時代, 小児保健研究 65:725-732, 2006
- 5) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, et al: Newbron mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J Chromat B 776:39-48, 2002
- 6) 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. 日本マス・スクリーニング学会誌 18:13-20, 1998
- 7) Wilson JMG, Jungner G: *Principles and practice of screening for disease*. World Health Organization, Geneva, p163, 1968
- 8) 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.
- 9) 大日康史, 菅原民枝: MS/MS マススクリーニングの費用対効果の予防接種との比較および国際比較. 厚生労働省科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「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」平成22年度報告書. pp123-125, 2011
- 10) 青木継稔, 清水教一, 山口之利: 将来マススクリーニングに取りあげられる可能性の高い疾患について. 小児科診療 63:1385-1390, 2000
- 11) 中川紀子, 今井耕輔, 佐藤弘樹, ほか: TRECs 定量を用いた重症複合型免疫不全症に対する新生児マススクリーニング法の開発. 日本マス・スクリーニング学会誌 19:249-253, 2009
- 12) 田中あけみ: ムコ多糖症のマス・スクリーニング. 日本マス・スクリーニング学会誌 18:224-228, 2008
- 13) 古谷野伸, 井上直樹, 長森恒久, ほか: 先天性サイトメガロウイルス感染マススクリーニングについて. 日本マス・スクリーニング学会誌 21:9-14, 2011
- 14) 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
- 15) 松田一郎: 新生児スクリーニングに関する倫理的, 法的, 社会的問題の歴史的背景. 日本マス・スクリーニング学会誌 19:189-215, 2009



特集

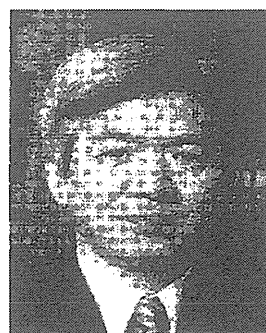
1. タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断

島根大学医学部 小児科 やまぐちせいじ 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¹⁾²⁾。

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³⁾。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⁴⁾⁵⁾。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	代謝的疾患
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β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β酸化の活性化作用を持つが，カルニチン欠乏が起こるとβ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⁶⁾。

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

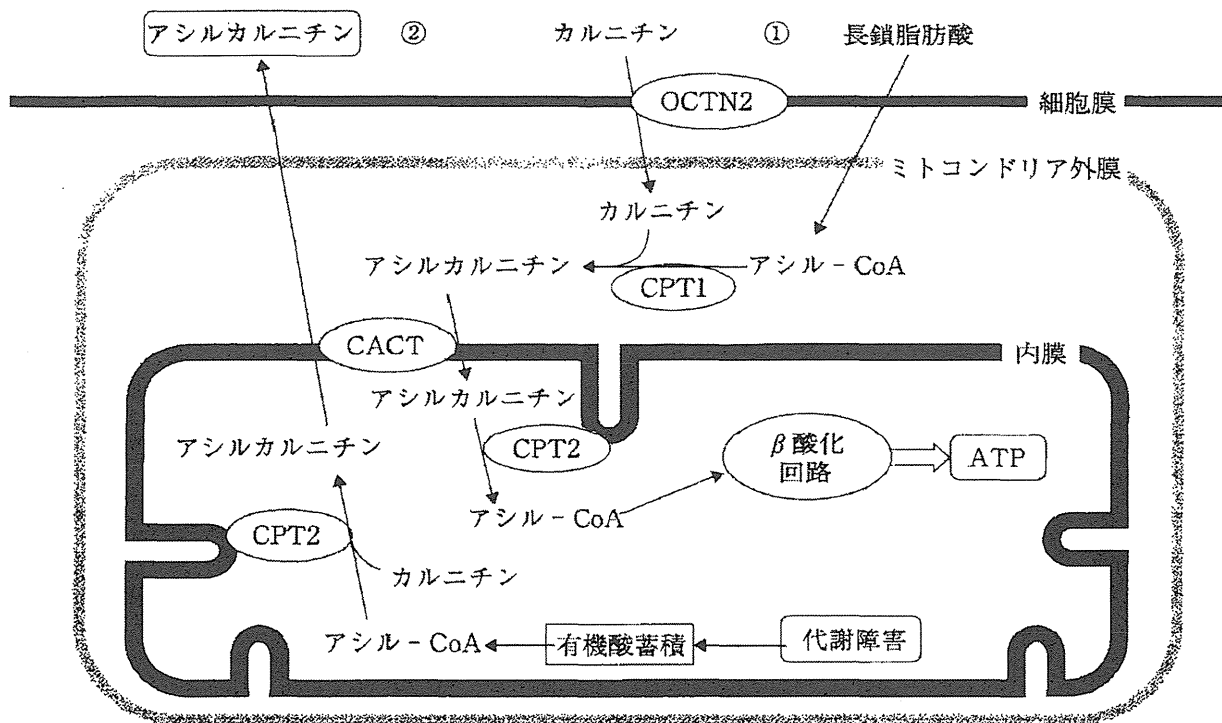


図1 カルニチンの代謝の役割

- 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⁷⁾，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⁸⁾⁹⁾。

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, 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

ら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¹⁰⁾。

3. 対象疾患の発症時期

鳥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

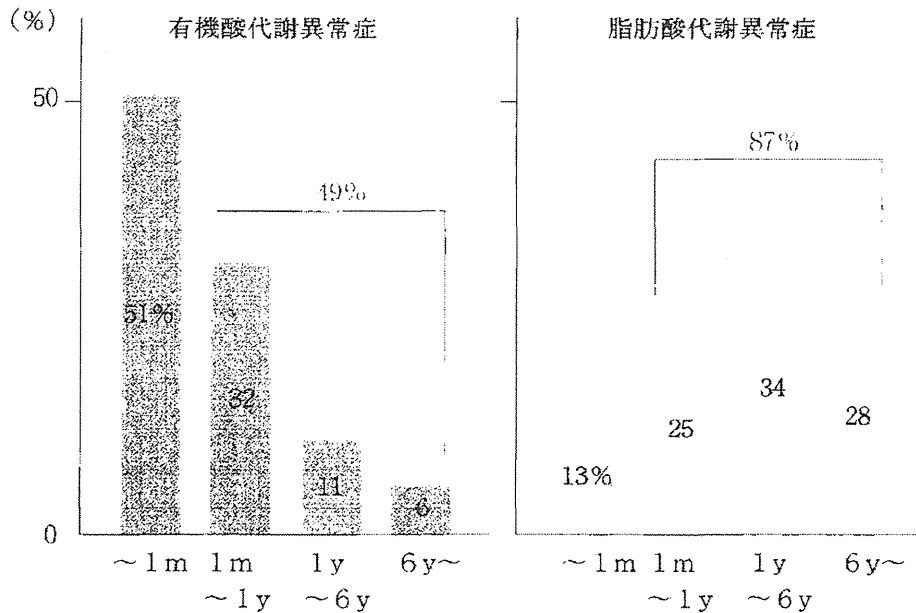


図2 有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の発症時期
島根大学で診断した発症後に診断した症例（2004年以前）

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。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¹²⁾。

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

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値 (2)

—患者データ, 再採血率, 精査率から考える—

花井潤師¹⁾, 吉永美和¹⁾, 高橋広夫¹⁾, 佐々木泰子¹⁾, 野町祥介²⁾, 佐々木純子³⁾, 磯部充久⁴⁾, 石毛信之⁵⁾, 穴澤 昭⁵⁾, 安片恭子⁶⁾, 木下洋子⁷⁾, 山上祐次⁷⁾, 酒本和也⁸⁾, 田崎隆二⁹⁾, 小林弘典¹⁰⁾, 山口清次¹⁰⁾, 重松陽介¹¹⁾

- 1) 札幌市衛生研究所, 2) 札幌市環境局, 3) 公益財団法人岩手県予防医学協会
4) さいたま市健康科学研究センター, 5) 公益財団法人東京都予防医学協会
6) 公益財団法人ちば県民保健予防財団, 7) 公益財団法人神奈川県予防医学協会
8) 財団法人大阪市環境保健協会, 9) 一般財団法人化学及血清療法研究所
10) 島根大学小児科, 11) 福井大学医学部看護学科健康科学

【要 旨】

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値を設定するにあたって、特に、患者群と正常群がオーバーラップまたは近接している指標では、正常値の分布と患児の測定値の関係の確認が重要である。さらに、スクリーニングの再採血率や精査率は、疾患の発見頻度に応じて考慮すべきであり、タンデムマス検査の対象疾患全体として、再採血率は0.5%、精査率は0.05%前後を目安にカットオフ値を設定することが望ましい。

【キーワード】

タンデムマス・スクリーニング, カットオフ値, 正常値, 再採血率, 精査率, 陽性適中率

緒 言

タンデム質量分析器を用いる新生児マス・スクリーニング (以下、タンデムマス・スクリーニング) においては、従来の検査とは異なり、一回の検査で得られる複数の指標により、多種類の疾患について同時に判定を行う必要がある。先に、我々は、厚生労働科学研究の一環として、タンデムマス・スクリーニングを開始している10施設を対象に、測定値の分布を比較した結果

から、カットオフ値は統計学的手法により、施設ごと、疾患ごとに設定することが重要であることを報告した¹⁾。

今回、ろ紙血中アシルカルニチンの測定値について、正常群と患者群の比較を行うとともに、疾患の発見頻度の観点から、カットオフ値を設定する上で考慮すべき重要な知見を得たので報告する。

方 法

(1) 対 象

検討の対象とした疾患は、プロピオン酸血症 (PA)、メチルマロン酸血症 (MMA)、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT) 1欠損症、CPT2欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症、複合カルボキシラーゼ欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症、極長鎖ア

<連絡先>

花井 潤師
〒003-8505 札幌市白石区菊水9条1丁目
札幌市衛生研究所
Tel:011-841-7672 Fax:011-841-7073
E-mail: junji.hanai@city.sapporo.jp

シルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症, グルタル酸血症1型 (GA1), 全身性カルニチン欠乏症とした。なお, 患児の測定値は, 研究分担者の重松教授が集約したものを利用した。

ろ紙血中アシルカルニチン値は, 共著者の研究協力施設で, すでにタンデムマス・スクリーニングを開始している10施設の検査データ, 患児データを対象とした。測定値等は, タンデムマス検査の前処理として, 塩酸-ブタノールによる誘導体化を行う施設 (以下, 誘導体化6施設) と行わない施設 (以下, 非誘導体化4施設) に分類し, 集計した¹⁾。研究協力施設の再採血率および精査率は既報¹⁾の調査結果を用いた。

フリーカルニチン (C0) 及びアシルカルニチン類は以下の略称を用いた。アセチルカルニチン (C2), プロピオニルカルニチン (C3), ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH), オクタノイルカルニチン (C8), テトラデセノイルカルニチン (C14:1), パルミトイルカルニチン (C16), オクタデカノイルカルニチン (C18), オクタデセノイルカルニチン (C18:1)。

(2) 陽性適中率の推定

スクリーニング精度の評価指標として, 陽性適中率 (positive predictive value, PPV) が知られているが, ガラクトース血症スクリーニングにおいて, PPVを指標にした適正な再採血率や精査率を推定する方法が報告されている^{2,3)}。

今回, 先天性甲状腺機能低下症 (以下, クレチン症) スクリーニングをモデル・ケースとし, タンデムマス・スクリーニングの代表的対象疾患について, その発見頻度から, 任意の陽性率に対するPPVを試算した。通常, クレチン症スクリーニングでは, 再採血率は0.5%~2.0%であり⁴⁾, 発見頻度を2千人に1人とした場合, PPVは2.5~10%に相当する。同様に, 精査率は0.1%~0.5%であり, PPVは10~50%に相当する。このため, クレチン症スクリーニングと同程度の精度として, PPVが2~10%に相当する再採血率を“適切な再採血率”と仮定し, タンデムマス・スクリーニングの現状を評価した。

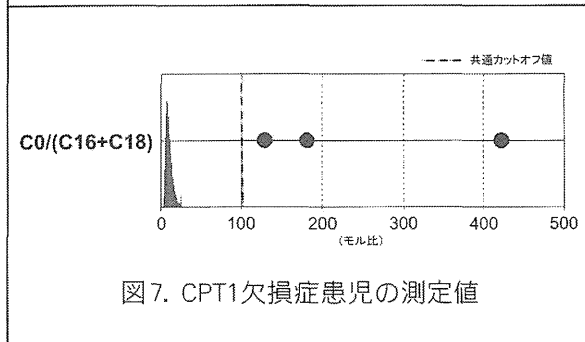
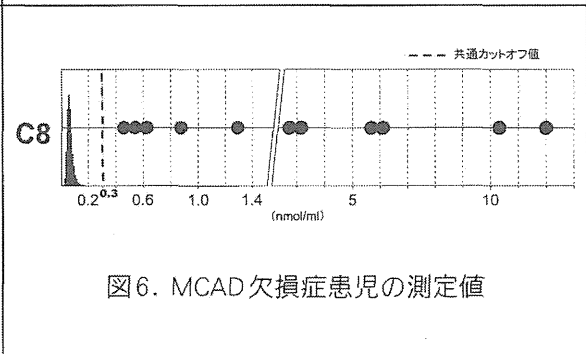
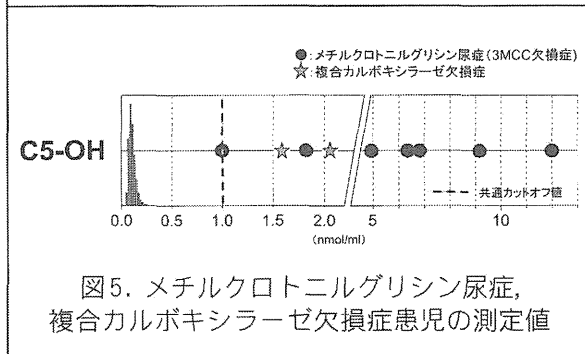
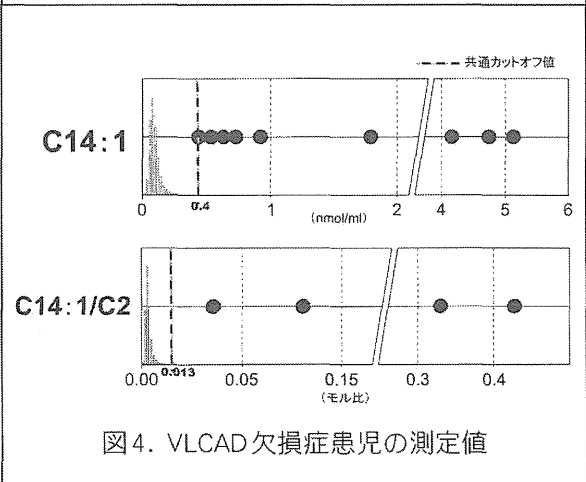
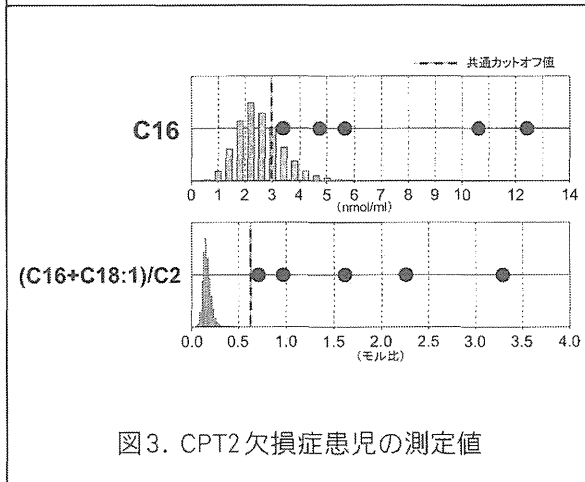
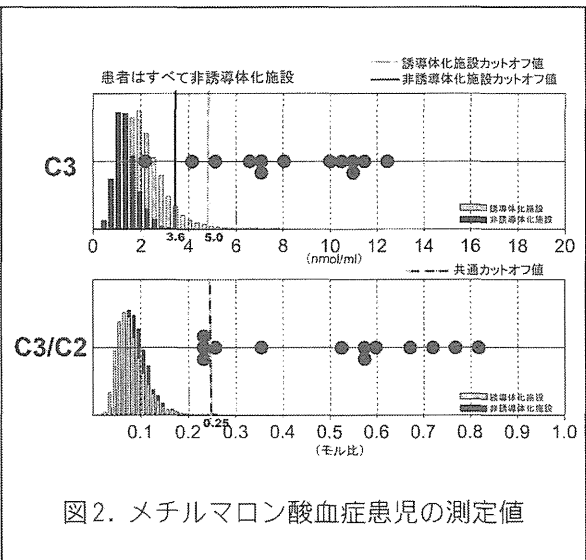
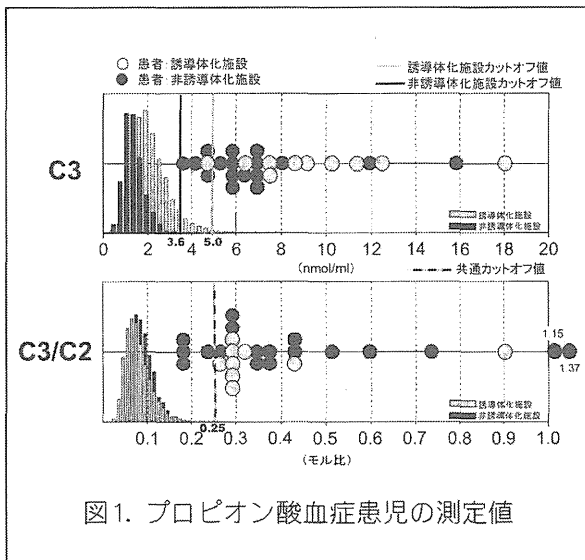
結 果

1. 代謝異常症患児の測定値と正常値の比較

(1) プロピオン酸血症 (PA) : 指標のC3において, 誘導体化施設と非誘導体化施設の正常値の分布の違いから, 誘導体化施設 $5.0\mu\text{M}$, 非誘導体化施設 $3.6\mu\text{M}$ と異なったカットオフ値が用いられている¹⁾。今回, 患者群のうち, 誘導体化施設でもっともC3低値を示した例の測定値 ($4.64\mu\text{M}$) は, 当該正常群の99%タイル値 ($4.99\mu\text{M}$) 以下に相当しており, 患者群と正常群がオーバーラップしていることが確認された。また, 同様にPAの指標として使用されているC3/C2比においては, すべての対象施設において, 研究班の推奨値0.25がカットオフ値として用いられているが, 患児のうち, C3/C2比が低値 (0.18) を示した症例では, 当該正常群の99.5%タイル値 (0.19) 以下に相当しており, この指標についても患者群と正常群がオーバーラップしていることが確認された (図1)。なお, C3/C2比が他の患児に比べ, 低値を示した3症例については, C3は $4.97\sim 8.16\mu\text{M}$ とカットオフ値の $3.6\mu\text{M}$ を上回っていた。そのうち, 2例は同一施設の発見例で, C3/C2比はカットオフ値以下で, C3またはC3/C2比を超える場合, 陽性と判定していた時期の症例であった。また, 他の1例は他疾患で再採血となり検査の過程でC3/C2が上昇し, 精査となった症例であった。

(2) メチルマロン酸血症 (MMA) : 患児はすべて非誘導体化施設での発見例であった。指標及びカットオフ値としてはPAと共通のものが使用されているが, C3において, 患児1例が非誘導体化施設のカットオフ値を下回っていた。また, C3/C2比において, 患児3例が, 研究班が推奨するカットオフ値 (0.25) よりも低値であったが, これらの患児は, カットオフ値として0.22を使用していたスクリーニング施設 (島根大学小児科) で発見された症例であった (図2)。C3/C2比が低値を示した3症例のC3は $2.18\sim 8.01\mu\text{M}$ であり, 1例がカットオフ値を下回っていた。

(3) CPT2欠損症 : 指標のC16が最も低値を示



注1) 図中のヒストグラムは正常群を表しており、横軸は各指標の濃度またはモル比、縦軸は度数(%)を表している。

注2) 図1, 2のヒストグラムは、誘導体化施設：札幌市 (13,598人) 及び非誘導体化施設：福井大学 (4,084人) のものを、図3から図7のヒストグラムは、誘導体化施設 (札幌市) の正常群の分布を示した。

注3) 図3から図7の患者については、重松分担研究班の推奨カットオフ値が誘導体化施設、非誘導体化施設で共通なため、区別をしていない。

した患児の測定値 (3.45 μ M) は正常群の90%タイル値 (3.61 μ M) 以下であることが確認された。一方、(C16+C18:1)/C2比では、患者群と正常群は良好に分離されていることが確認された (図3)。

(4) VLCAD欠損症：指標はC14:1が用いられるが、カットオフ値 (0.4 μ M) 付近で発見された患児も確認された。補助指標のC14:1/C2比では、いずれの患児でも、カットオフ値 (0.013) を大きく上回った (図4)。

(5) その他の疾患：メチルクロトニルグリシン尿症及び複合カルボキシラーゼ欠損症におけるC5-OH, MCAD欠損症におけるC8, CPT-1

欠損症におけるC0/(C16+C18)比の3つの指標については、いずれも、患者群と正常群は良好に分離していた (図5~7)。

2. 適正な再採血率・精査率の検討

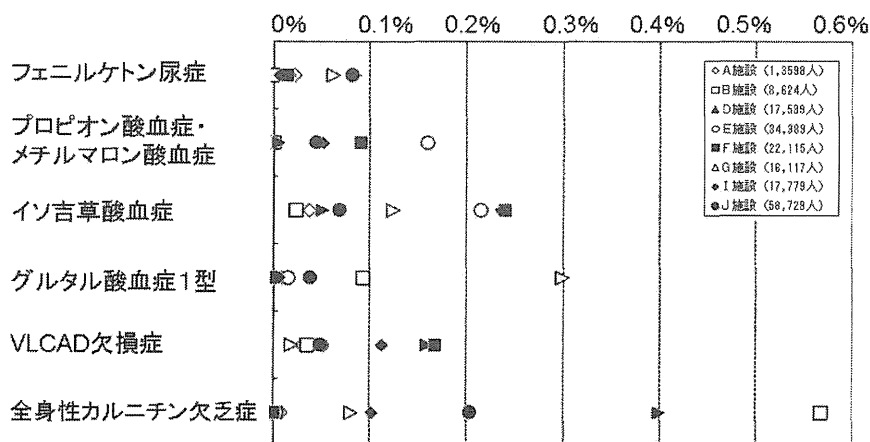
代表的な対象疾患について、実際の発見頻度に近いモデルの頻度を設定し、任意の陽性率に対するPPVを試算し表1にまとめた。

研究協力者の各施設の各疾患ごとの再採血率は、GA1, VLCAD欠損症, 全身性カルニチン欠乏症, イソ吉草酸血症など、発生頻度の低い疾患において、PPVから推定 (発見頻度を20万人に1人と仮定) した適切な再採血率0.005%~0.05%よりも、高い施設が多かった (図8)。ま

表1. 発見頻度と陽性率から推定した陽性適中率

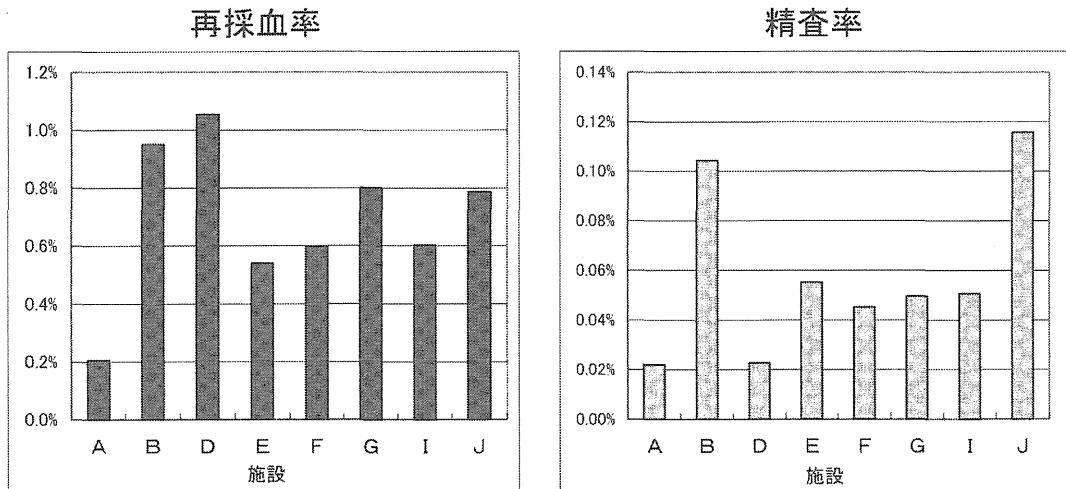
疾患名	発見頻度	B/A	再採血率・精査率												
			0.001%	0.002%	0.005%	0.01%	0.02%	0.05%	0.1%	0.2%	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	
	1/1,000	100								100%	50%	20%	10%	5%	2%
クレチン症	1/2,000	50							100%	50%	25%	10%	5%	2.5%	1%
	1/5,000	20					100%	40%	20%	10%	4%	2%	1%		
神経芽細胞腫	1/10,000	10				100%	50%	20%	10%	5%	2%	1%			
先天性副腎過形成症	1/20,000	5			100%	50%	25%	10%	5%	2.5%	1%				
プロピオン酸血症	1/50,000	2		100%	40%	20%	10%	4%	2%	1%					
メチルマロン酸血症	1/100,000	1	100%	50%	20%	10%	5%	2%	1%						
グルタル酸血症1型	1/200,000	0.5	50%	25%	10%	5%	2.5%	1%							
イソ吉草酸血症	1/500,000	0.2	20%	10%	4%	2%	1%								
アルギニココハク酸尿症	1/1,000,000	0.1	10%	5%	2%	1%									

A: 10万人あたりの検査で陽性となる人数
B: 10万人あたりの患者数



(参考文献1の表6を図に改変)

図8. 各疾患の施設別の再採血率



(参考文献1の表6を図に改変)

図9. 各施設別の再採血率・精査率 (タンデムマス検査全体として)

た、各施設のタンデムマス・スクリーニング全体の再採血率及び精査率は、再採血率が0.2%~1.1%、精査率が0.02%~0.12%となっていた(図9)。

考 察

これまで、前処理条件、測定機器、内部標準の違いなどにより、各施設の正常値の分布、各指標の陽性率は必ずしも同一の傾向を示さない場合があることを示したが¹⁾、今回、これらの正常値の分布と患児の測定値を比較した。

PAやMMAの指標となるC3及びC3/C2比については、カットオフ値と正常値群の分布が近接しており、それぞれ単独の指標での判定では見逃しの可能性がある。このため、判定にはC3とC3/C2比の2種類の指標を併用する必要性が確認された。これらの疾患については、誘導体化施設と非誘導体化施設とでカットオフ値が異なっていることもあり、特定の施設で再採血率が高い傾向が認められ¹⁾、各施設ごとに適正なカットオフ値の確認が必要であると考えられた。さらに、現時点では、限られた症例ではあるものの、患者であっても、C3やC3/C2比が正常値付近のものが存在しており、今後、症例数を蓄積し、それぞれの指標の感度や特異度をもとに、その有用性を検討すべきと考える。

また、最近、CPT2欠損症では、C16を指標と

して用いた場合、見逃しの可能性があることが報告されたが³⁾、今回の検討でも、患児の測定値が正常群の90%タイル値以下である例が認められた。そのため、新たな指標として提案されている(C16+C18:1)/C2比について、患者群と正常群の比較を行ったところ、両群は良好に分離されていることが確認された。同様に、VLCAD欠損症においては、C14:1を指標にした場合、見逃す場合があることが示唆されているが⁶⁾、新たな補助指標のC14:1/C2比では、良好に分離されていることが確認された。

以上のように、特に、正常群と患者群の測定値がオーバーラップまたは近接している指標にあっては、カットオフ値の設定には注意が必要である。また、今後、このような疾患にあっては、患児の測定値の集積と正常群との比較を十分に行う必要がある。

次いで、ガラクトース血症スクリーニングで検討されたPPVを指標にした適正な再採血率や精査率を推定する手法^{2,3)}をもとに、発見頻度に応じた適正な再採血率を推定した。その結果、5万人に1人の疾患(PA)では0.05%前後、10万人に1人の疾患(MMA)では0.02%前後、20万人に1人の疾患(GA1)では0.01%前後であった。このように、タンデムマス・スクリーニング対象疾患の発見頻度に応じて、再採血や精査でのPPVがクレチン症スクリーニングと同程度にな

るようにカットオフ値を設定することで、クレチン症と同様のスクリーニング精度を確保できると考えられた。

研究協力施設の再採血率を見ると、全身性カルニチン欠乏症、イソ吉草酸尿症、VLCAD欠損症については、特定の施設だけが特に高い傾向であった。これらの施設でも精査率は他の施設と同水準である¹⁾ことから、イソ吉草酸尿症については抗生剤の影響が、全身性カルニチン欠乏症とVLCAD欠損症については、カットオフ値または指標の設定が不適切であることが原因と考えられた。

一般に再採血率が比較的高いPAやMMAについては、中でも数か所の施設で特に高い傾向が認められた。また、現在、誘導体化施設と非誘導体化施設のそれぞれに、研究班が推奨するカットオフ値が提案され、使用されているが、今回の結果を見る限りでは、必ずしも、これらが十分に適正なものであるとは言えないと考えられた。そのため、今後、施設ごとの対応が必要になると考えられる。

また、VLCAD欠損症とGA1では、現在、誘導体化施設と非誘導体化施設が共通のカットオフ値を使用しているが、これらをそのまま用いた場合、VLCAD欠損症では誘導体化施設において、GA1では非誘導体化施設において、再採血率が高くなる傾向が確認されており¹⁾、今後、カットオフ値を再検討する必要があると考えられた。

さらに、上記PPVから推定される適正な再採血率や精査率から、タンデムマス・スクリーニングの対象疾患全体としての適切な陽性率を考えると、再採血率は0.5%前後、精査率は0.05%前後であった。この点については、タンデムマスQ&A (2012)⁷⁾においても、「タンデムマス法(一次対象疾患の16疾患全体)の再採血率は0.1%から0.6%であることが望ましい」旨が示されており、これらの陽性率に配慮して、カットオフ値の適正さを確認することが可能と考えられた。

このように、現時点では、施設や疾患によって、再採血率や精査率が高めとなっているのが実情である。しかし、今回の手法を用いること

で、施設ごと、疾患ごとに、陽性率が高くなる原因を推定することが可能であると考えられる。すなわち、再採血率等を適正化するためには、自施設の個々の指標の正常分布を把握した上で、再採血率を他施設と比較することにより、問題点を洗い出すことが重要であり、そのような試行を繰り返すことによって、再採血率の低下と検査の効率化に結びつけることができると考える。

特に、タンデムマス・スクリーニング導入間もない施設では、毎月単位などの短いサイクルでの陽性率の確認を行うほか、自施設の再採血率の適正性について、すでにスクリーニング経験が長い施設からの助言を得ることも有用と思われる。加えて、将来的には、全国の施設の検査状況やカットオフ値、正常値の分布などを一元的に把握し、助言できるような機関の設置が望まれる。

謝 辞

この研究は、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「タンデムマス導入による新生児マス・スクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」(研究代表者 島根大学小児科教授 山口清次)の助成を受けて実施した。調査にご協力いただいた検査施設等の関係者の方々に深謝いたします。

文 献

- 1) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 他: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値—各指標の施設間差の検討—, 日本マス・スクリーニング学会誌, 22(1), 49-60, 2012.
- 2) 福士 勝: 新生児マススクリーニングにおけるカットオフ値について—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の提案—. 平成22年度先天性代謝異常症等検査技術者研修会「新生児スクリーニング対象疾患のカットオフ値を考える」研修テキスト, 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会, 東京, 2010, P45-55.

- 3) 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, 20(3), 7-18, 2010.
- 4) 渡辺倫子：先天性甲状腺機能低下症の検査法及び施設間による分布の相違, カットオフ値, 再採血率, 精査率の検証. 平成21年度先天性代謝異常症等検査技術者研修会「新生児スクリーニング対象疾患のカットオフ値を考える」研修テキスト, 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会, 東京, 2009, P38-43.
- 5) 重松陽介：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, 平成23年度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) 総括・分担研究報告書, 51-58, 2012.
- 6) 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 他：経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の2例：血清分析の必要性, 日本マス・スクリーニング学会誌, 19(3), 75-79, 2009.
- 7) 山口清次：タンデムマスの検査精度は？. 新しい新生児マススクリーニング タンデムマスQ&A 2012. 厚生労働科学研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業), 出雲市, 2012, P14.

受付日：平成25年2月19日

受理日：平成25年4月5日

Cutoff values in neonatal screening by tandem mass spectrometry

-Comparison of acylcarnitines in patients and normal infants, retest rate and confirmatory test rate.

Junji Hanai¹⁾, Miwa Yoshinaga¹⁾, Hiroo Takahashi¹⁾, Taiko Sasaki¹⁾, Shosuke Nomachi²⁾, Junko Sasaki³⁾, Mitsuhisa Isobe⁴⁾, Nobuyuki Ishige⁵⁾, Akira Anazawa⁵⁾, Kyoko Yasukata⁶⁾, Yoko Kinoshita⁷⁾, Yuji Yamakami⁷⁾, Kazuya Sakemoto⁸⁾, Ryuji Tasaki⁹⁾, Hironori Kobayashi¹⁰⁾, Seiji Yamaguchi¹⁰⁾, Yosuke Shigematsu¹¹⁾

- 1) Sapporo City Institute of Public Health
- 2) Environmental Bureau, City of Sapporo
- 3) Iwate Health Service Association
- 4) Saitama City Institute of Health Science and Research
- 5) Tokyo Health Service Association
- 6) Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention
- 7) Kanagawa Health Service Association
- 8) Osaka City Environment and Public Health Association
- 9) The Chemo Sero-Therapeutic Research Institute
- 10) Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine
- 11) Department of Health Science, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症： 有機酸とアシルカルニチンの推移

高橋知男¹⁾，山田健治¹⁾，虫本雄一¹⁾，小林弘典¹⁾，長谷川有紀¹⁾，ジャミヤン・プレブスレン¹⁾，
坂本 修²⁾，大浦敏博²⁾，山口清次¹⁾

1) 島根大学医学部小児科，2) 東北大学大学院小児病態学

【要 旨】

タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングで，軽症型プロピオン酸血症が少なからず発見されることが知られている。軽症型プロピオン酸血症の診断の意義を検討する目的で，有機酸やアシルカルニチンの推移を追跡した。2004年から2009年の期間に島根大学で行ったタンデムマスによる新生児マススクリーニング（新生児MS）でプロピオニルカルニチン（C3）やプロピオニルカルニチン／アセチルカルニチン比（C3/C2）の上昇がみられ，尿中有機酸分析でも本症に特徴的なメチルクエン酸（MC），3ヒドロキシプロピオン酸（3HPA）の上昇が認められた症例，または遺伝子解析によってプロピオン酸血症と診断した6症例を検討した。

6症例のうち，無症候性の軽症型プロピオン酸血症が4例，重症型プロピオン酸血症が2例であった。軽症型に比較して重症型ではC3が高く，C3/C2は5倍以上の値を示した。軽症型プロピオン酸血症4例のうち，2例では経過中にMC，3HPA，C3が正常化した。2例では異常値が持続していた。C0は重症型では低値を示したが，軽症型では正常範囲内にあった。軽症型はいずれも無治療で経過観察したが，現在まで症状は認められていない。今後，新生児MSが普及する中で，軽症型症例や無症候性の有機酸代謝異常・脂肪酸代謝異常症例の発見が増加すると思われる。さらに症例を集めて長期観察による適切な治療指針を作る必要がある。

【キーワード】

タンデムマス，プロピオン酸血症，プロピオニルカルニチン，3ヒドロキシプロピオン酸，メチルクエン酸

【はじめに】

我が国でタンデムマスによる新生児マス・スクリーニング（新生児MS）の普及に伴い，有機酸・脂肪酸代謝異常症が多く発見されるように

なった。有機酸代謝異常症の中でプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症は最も多い疾患である。これらはタンデムマス分析ではプロピオニルカルニチン（C3），プロピオニルカルニチン／アセチルカルニチン比（C3/C2）の上昇によって発見される。一方GC/MSによる尿中有機酸分析では，メチルクエン酸（MC），3ヒドロキシプロピオン酸（3HPA）などの排泄増加が特徴的である。メチルマロン酸血症では，これらに加えてメチルマロン酸の上昇で鑑別される。

プロピオン酸血症はパイロットスタディの開始後，日本人では従来考えられていたよりも発

<連絡先>

高橋 知男
〒693-8501 出雲市塩治町89-1
島根大学医学部小児科
Tel:0853-20-2219 Fax:0853-20-2215
E-mail: tomoo@med.shimane-u.ac.jp