

Table 3. Clinical, biochemical and genetic profiles of Japanese cases of MCAD deficiency

No.	Age at onset	Age at diag.	NBS	MS/MS		GC/MS		Genotype		Outcome
				C8 (<0.3)		HG	SG	Allele 1	Allele 2	
Symptomatic group										
1	8m	8m	—	5.97		11.1	44.5	c.449-452del	c.157C>T	impair
2	1y0m	1y0m	—	4.52		n.a	n.a	IVS4+1G>A	c.422 A>T	SID
3 <sup>a</sup>	1y0m	8y10m	—	1.57		45.4	29.6	c.449-452del	c.449-452del	impair
4	1y1m	1y1m	—	7.00		14.7	112.2	del. ex 11-12	del. ex 11-12	impair
5	1y3m	1y3m	—	high*		n.a	n.a	del. ex 11-12	del. ex 11-12	impair
6 <sup>b</sup>	1y4m	1y4m	—	3.33		9.9	15.3	c.449-452del	c.449-452del	impair
7	1y7m	1y7m	—	4.12		6.1	6.4	c.275C>T	c.157C>T	impair
8 <sup>a</sup>	1y8m	1y8m	—	4.75		69.3	1.2	c.449-452del	c.449-452del	SID
9	2y2m	2y2m	—	1.71		n.a	n.a	c.449-452del	c.449-452del	normal
Non-symptomatic group										
10	—	5d	+	5.92		12.9	14.8	c.1085G>A	c.843A>T	normal
11	—	5d	+	5.37		6.3	39.9	c.449-452del	c.154A>G	normal
12	—	5d	+	4.82		15.3	3.8	IVS3+2T>C	c.843 A>T	normal
13	—	5d	+	4.04		n.a	n.a	c.449-452del	c.212 G>A	normal
14	—	5d	+	2.78		11.5	5.9	c.449-452del	c.134 A>G	normal
15	—	5d	+	2.59		3.1	(-)	c.1085G>A	c.1184A>G	normal
16	—	5d	+	2.58		(-)	3.2	c.449-452del	IVS3+5G>A	normal
17	—	5d	+	0.49		9.7	1.5	c.449-452del	c.820 A>C	normal
18 <sup>b</sup>	—	5y5m	—	1.37		n.a	n.a	c.449-452del	c.449-452del	normal
Carrier group										
19	—	5d	+	0.44		(-)	(-)	c.845C>T	(-)	normal
20	—	4m	—	0.51		(-)	(-)	c.843A>T	(-)	normal

Cases 3 and 8 (a-a), and cases 6 and 18 (b-b) are sibling cases, respectively. Abbreviation: diag, diagnosis; NBS, newborn mass screening; —, none; +, NBS received; MS/MS, blood acylcarnitine analysis; GC/MS, urinary organic acid analysis; HG and SG, hexanoylglycine and suberylglycine, respectively; high\*, elevated but detailed value not available. n.a, data not available in Shimane University; (-), not detected; SID, sudden infant death; c.449-452del, 4 base deletion of CTGA. impair, neurological impairments as sequellae. Unit: C8, nmol/mL (cut off, <0.3); HG and SG, peak area ratio to IS (%) (7) on GC/MS (normal, both undetectable).

#### d) Comparison between Symptomatic and non-symptomatic groups of MCAD deficiency

1) **Ages at onset and diagnosis:** In the symptomatic group, the ages at onset was 8 mo to 2 yr 2 mo. Cases 3 and 8, and cases 6 and 18, were siblings. In 9 cases of the non-symptomatic group, 8 cases were detected on 5 day after birth by NBS, and the other one (case 18) was identified at the age of 5 yr 5 mo by sibling screening.

2) **Clinical findings of symptomatic case:** In the symptomatic group, all 9 cases had acute encephalopathy or sudden death-like illness in the acute stage. Hypoglycemia was observed in all 7 cases tested, while hyperammonemia was seen in 4 of the 9 cases.

3) **Biochemical findings:** As shown in Table 2, C8 (cut off, <0.3 nmol/mL) ranged between 1.57 and 7.00 in the symptomatic group, while C8 did between 0.49 and 5.92

in the non-symptomatic group. No significant difference between these two groups was seen in the level of C8. The C8 value of the carrier group (cases 19 and 20) was 0.44 and 0.51, respectively, which was lower compared to those of the 18 affected cases. No significant difference was seen in the urinary excretion amounts of HG or SG between these two groups (Table 3).

**4) Gene mutation:** c.449-452delCTGA (c.449del4) was identified in 16 of 36 alleles (44%) in 18 Japanese patients with MCAD deficiency. The homozygote of c.449del4 mutants were observed in 4 and 1 cases in the symptomatic and non-symptomatic groups, respectively. A common mutation, 985A>G, found in Caucasian population was never identified in Japanese cases (8). On the other hand, it was reported that the c.449del4 mutation was in 3 of 5 alleles of 3 Korean MCAD deficiency cases (9). It would be interesting to investigate and compare the genotypes of Japanese MCAD deficiency with those of the other Asian countries and the other ethnic groups.

**5) Outcomes:** With respect to the outcomes, 8 of 9 cases of the symptomatic group resulted in severe handicaps or sudden death, whereas all 9 cases of the non-symptomatic group showed normal development and growth (Table 3). It was likely that there were no genotype/phenotype correlation, although existence of the correlation is not clear enough in the present point (10). These findings indicate that pre-symptomatic detection is important for the favorable outcome in MCAD deficiency. Namely, NBS is essential (11, 12). Furthermore, our data suggests no clear genotype/phenotype in MCAD deficiency.

#### 4. Conclusion

Our study indicated that: 1) the detection incidence in MS/MS screening is totally about 1 in 9,000 in Japan, which might be 2 times smaller than that of other countries; 2) the outcomes of patients detected by NBS is more favorable compared with that of cases detected after symptomatic onset; 3) the incidence of MCAD deficiency is 1 in 110 thousands in Japanese population. This is approximately 10 times smaller than that in Caucasian population; 4) 45% of alleles of *MCAD* gene in Japanese patients have a common mutation, c.449-452delCTGA. The genetic background of Japanese cases is likely the same with Korean patients, but different from those in Caucasians with MCAD; 5) clinical severity of MCAD deficiency may be similar despite the different genetic mutations, suggesting that genotype does not necessarily predict phenotype in MCAD deficiency; 6) prognosis of the symptomatic cases with MCAD deficiency was poor, whereas that of the non-symptomatic group was excellent, indicating "pre-symptomatic detection" is essential to prevent children affected with MCAD deficiency from impairments or sudden death.

#### Acknowledgement

This study was supported in part by Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and the Grants-in-Aid Scientific Research. We thank the group member of the National Promotion Project for Newborn Mass Screening (PI, S. Yamaguchi) for providing precious information of the patients.

#### References

- 1) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I,

- Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, Tajima T, Yamaguchi S: Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 77639-48, 2002.
- 2) Yamaguchi S: Annual report of the national project of the Neonatal Mass Screening funded by the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan, 2013 (in Japanese).
  - 3) Stanley CA, Bennet MJ: Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. *Nelson's Textbook* 19<sup>th</sup> ed. (eds by Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB), Saunders, Philadelphia, p456-462, 2011.
  - 4) Therrell B, Lorey F, Frazier D, Hoffman G, Boyle C, Green D, Devine O, Hannon H: Impact of Expanded newborn screening - United States, 2006. *MMWR* 57: 1012-1015, 2008.
  - 5) Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, Mamada M, Kurokawa K, Shigematsu Y, Hirano S, Sakura N, Yoshida I, Kuhara T, Endo F, Mitsubuchi H, Nakahata T: Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. *Human Genet* 111: 161-5, 2002.
  - 6) Ding JH, Roe CR, Iafolla AK, Chen YT, Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and sudden infant death, *N Engl J Med* 325: 61-62, 1991.
  - 7) Kimura M, Yamamoto T, Yamaguchi S, Automated metabolic profiling and interpretation of GC/MS data for organic acidemia screening: a personal computer-based system, *Tohoku J Exp Med* 188: 317-334, 1999.
  - 8) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Mol Gen Met* 107: 237-240. 2012.
  - 9) Ensenauer R, Winters JL, Parton PA, Kronn DF, Kim JW, Matern D, Rinaldo P, Hahn SH: Genotypic differences of MCAD deficiency in the Asian population: novel genotype and clinical symptoms preceding newborn screening notification. *Genet Med* 7: 339-43, 2005.
  - 10) Waddell L, Wiley V, Carpenter K, Bennetts B, Angel L, Andresen BS, Wilcken B: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-biochemical phenotype correlations, *Mol Genet Metab* 87: 32-39, 2006.
  - 11) Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, Smit GP: The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome, *J Pediatr* 148: 665-670, 2006.
  - 12) Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry, *N Engl J Med* 348: 2304-2312, 2003.
- 受付日：平成25年11月12日

# MS 解析による代謝障害の診断

山口清次\*

## SUMMARY

質量分析 (MS) によって生体内の微量成分を一斉分析し、その代謝プロフィールから代謝障害部位が特定 (生化学診断) される。保険収載されている MS は、タンデム型質量分析計 (タンデムマス) とガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS) である。タンデムマスで血中アミノ酸とアシルカルニチンを同時測定し、GC/MS によって尿中有機酸分析がおこなわれ、アミノ酸代謝異常症、有機酸・脂肪酸代謝異常症が診断される。チアミン (ビタミン B1) 欠乏症 (脚気)、ピオチン欠乏症、カルニチン欠乏症、あるいは肝硬変によるチロシン代謝障害などの後天性代謝障害も診断される。最近カルニチン欠乏症が注目されているが、その評価にはタンデムマスが不可欠である。

## はじめに

代謝異常症の診断に質量分析 (mass spectrometry : MS) が普及しつつある。先天代謝異常診断のためのメタボロミクス解析、プロテオミクス解析に MS が応用されている。なかでも「ガスクロマトグラフィー質量分析計 (gas chromatograph MS : GC/MS) による先天代謝異常症の診断」と「タンデム型質量分析計 (タンデムマス) によるアシルカルニチン分析」は条件つきではあるものの最近保険収載された。さらに新生児マススクリーニングにタンデムマスが導入され、MS の臨床応用が広がりつつある<sup>1)2)</sup>。MS では、微量の検体で高感度・高精度な網羅的分析が可能であり、先天的な代謝異常のみならず、後天的な代謝障害の評価にも応用される。また最近注目されているカルニチン欠乏の診断にも、タンデムマスが不可欠である。そこで、上記のタンデムマスと GC/

MS による代謝障害の評価法について述べたい。

## 代謝障害の診断に使われる MS

### 1) タンデムマス

タンデムマスは、MS が 2 つ直列に並んだ構造 (MS1 と MS2) で、高感度分析が可能である<sup>3)</sup>。MS1 と MS2 で測定された粒子の質量数を比較して測定したい代謝産物の分子量が推定される。そしてそれぞれの分子のイオン強度によって定量される。検体の量は、新生児マススクリーニングでは、血液ろ紙の 3 mm 大のディスクでよく、血清ならば 10  $\mu$ L でも分析可能である<sup>4)5)</sup>。

タンデムマスでは、アミノ酸とアシルカルニチンが同時分析される。アミノ酸に関しては、アミノ酸分析計にくらべると精度は低く、分析項目も少ない。アシルカルニチン分析では、遊離カルニチン (C0) とアシルカルニチンが測定される。

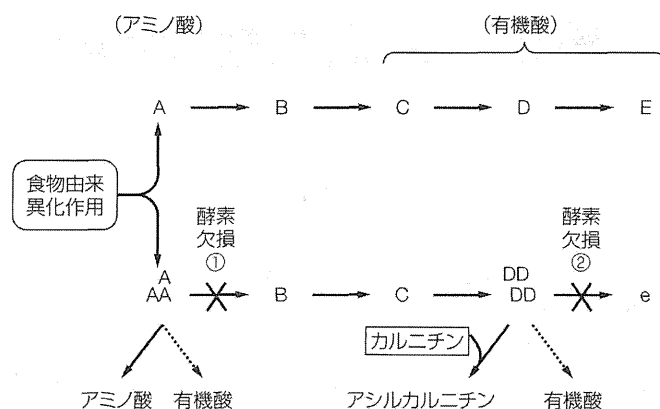
### 2) GC/MS

検体を誘導体化して揮発性の物質に変えて GC 分析する。GC から出てきた粒子は電子衝撃イオン化法で断片化され MS に導入される<sup>6)</sup>。マススペクトルは、分子構

## KEY WORDS

- タンデムマス
- ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS)
- アシルカルニチン
- 有機酸
- カルニチン欠乏症

\*YAMAGUCHI Seiji/島根大学医学部小児科



図① 先天代謝異常と生化学診断の原理

酵素欠損①はアミノ酸代謝異常，酵素欠損②は有機酸代謝障害の例である。アミノ酸代謝異常では，上流アミノ酸とそれから由来する特徴的な有機酸が検出される。有機酸代謝異常では，上流の中間体にあたる有機酸とそれに由来する代謝産物が増加する。

造の情報となる断片イオンが比較的多いため，異性体の同定も可能である。分析項目は尿中有機酸分析である。有機酸は弱酸であり体内に増加するとただちに尿中に排出されるため，尿の分析が用いられる。MSで一斉分析し，有機酸全体のプロフィールから代謝障害部位が特定される。

## MSによる代謝異常の生化学診断

体内で代謝障害があると，図①に示すように障害部位の上流物質とそれに由来する異常代謝産物がMSで一斉分析される。タンデムマスとGC/MSの分析プロフィールから，代謝障害部位が推定される<sup>7)</sup>。

### 1) 生化学診断の原理

食物あるいは体内タンパクの異化に由来するアミノ酸の第1段階（または第2段階）の代謝障害のために，アミノ酸が増加した状態をアミノ酸代謝異常症という（図①のA→B）。タンデムマス（またはアミノ酸分析計）でアミノ酸を測定し，さらにGC/MSによる有機酸分析によってアミノ酸由来の代謝産物を検出して代謝障害部位を特定する。たとえば，表①に示すようにフェニルケトン尿症では，アミノ酸分析やタンデムマス分析で血中

フェニルアラニン（Phe）の増加，GC/MS分析（尿中有機酸）でフェニルピルビン酸などのような有機酸の増加がみられる。高チロシン血症では，血中チロシン（Tyr）の増加と，有機酸分析で4-OH-フェニル乳酸，サクシニルアセトンなどの増加がみられる。

有機酸代謝異常症は，アミノ酸の中間代謝過程に障害によって有機酸が増加し臓器障害を起こす疾患である（図①のD→E）。脂肪酸代謝異常症は，ミトコンドリアβ酸化障害のためにエネルギー産生不全に陥る疾患である<sup>8)</sup>。有機酸・脂肪酸代謝異常症では，特異的なアシルカルニチン，および有機酸プロフィールから生化学診断される。

### 2) 先天代謝異常症

アミノ酸の上昇があればそれに対応するアミノ酸代謝異常症が推定される。一方，有機酸・脂肪酸代謝異常症では，増加した有機酸や脂肪酸がアシルカルニチンとして細胞の外に排出される。血液中に排出されたアシルカルニチンをタンデムマスで測定する。そのアシルカルニチンプロフィールとGC/MS分析による有機酸プロフィールによって，障害部位が特定される。

たとえば，表①に示すように，プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症は，アシルカルニチン分析（タンデム

表① 代謝障害と診断マーカーの例

分類	疾患	タンデムマス所見	有機酸所見 (GC/MS)
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症	Phe	フェニルピルビン酸 フェニル乳酸
	高チロシン血症	Tyr	4-OH-フェニル乳酸 サクシニルアセトン
有機酸代謝異常	プロピオン酸血症	C3	メチルクエン酸 プロピオニルグリシン
	メチルマロン酸血症		メチルクエン酸 プロピオニルグリシン メチルマロン酸
	イソ吉草酸血症	C5	イソバレリルグリシン
	ピパロイル基結合抗菌薬の長期投与によるカルニチン欠乏症		ジカルボン酸
脂肪酸代謝異常	MCAD 欠損症	C8	ヘキサノイルグリシン スベリルグリシン ジカルボン酸
	CPT2 欠損症	C16	ジカルボン酸
	原発性カルニチン欠乏症	C0 低下	ジカルボン酸
その他	B1 欠乏症 (脚気)	—	乳酸・ピルビン酸 分枝鎖 $\alpha$ ケト酸 $\alpha$ ケトグルタル酸

—：異常認めず。

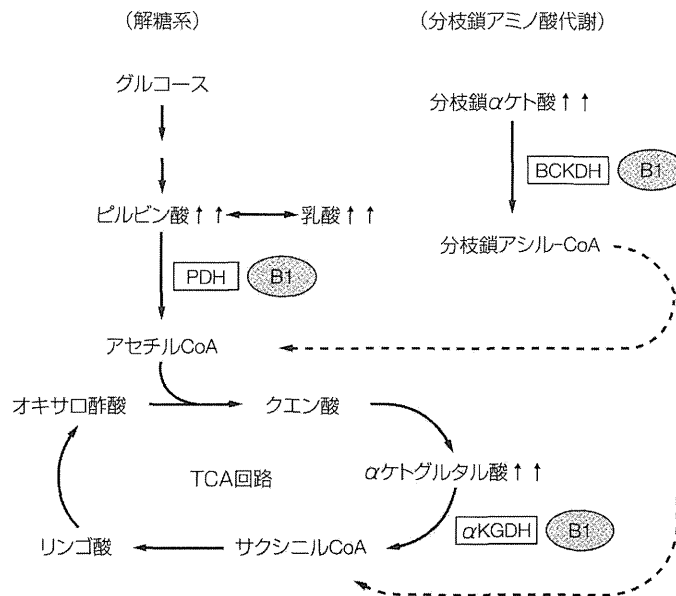
C3：プロピオニルカルニチン，C5：ペンタノイルカルニチン（イソバレリル-，またはピパロイルカルニチン），C8：オクタノイルカルニチン，C16：パルミトイルカルニチン。

マス) では C3 が上昇するが両者の区別はできない。有機酸分析 (GC/MS) によって鑑別される。脂肪酸代謝異常症である中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase : MCAD) 欠損症では C8 の増加，長鎖脂肪酸代謝障害のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2 (carnitine palmitoyl-transferase 2 : CPT2) 欠損症では C16 などの増加が決め手となる。

### 3) 後天性代謝異常症

後天的代謝異常として脚気を例示する (図②)。清涼飲料水の過剰摂取，アルコール中毒などのような栄養の偏りによって，現在でもチアミン (ビタミン B1) 欠乏が起こることが知られている。B1 を補酵素とする酵素とし

て，分枝鎖  $\alpha$  ケト酸脱水素酵素 (branched chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase : BCKDH) 複合体，ピルビン酸脱水素酵素 (pyruvate dehydrogenase : PDH) 複合体，あるいは  $\alpha$  ケトグルタル酸脱水素酵素 ( $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase :  $\alpha$ KGDH) 複合体などがある。B1 が欠乏するとこれら 3カ所が同時に障害され，それに対応する有機酸の異常がみられる<sup>9)</sup>。このほかにも後天的要因によるピオチン欠乏や，カルニチン欠乏，あるいは重篤な肝障害によるチロシン代謝産物の増加なども，MS による生化学診断が可能である。



図② ビタミン B1 欠乏症の代謝障害

B1 欠乏症では、B1 を補酵素とする 3 つの酵素が同時に障害されて、乳酸、ピルビン酸、分枝鎖 α ケト酸、α ケトグルタル酸が増加する。

## カルニチンと代謝障害

### 1) 生体におけるカルニチンの役割

カルニチンは、体内では 99% 以上が組織内（大半は骨格筋、心筋）に貯蔵されている。カルニチンのおもな役割は以下の 2 つである（図③）。

- ①β酸化の活性化：長鎖脂肪酸をミトコンドリアに転送してβ酸化の基質を供給する。
- ②蓄積物質の解毒：代謝障害のためにミトコンドリア内に増加した有機酸や脂肪酸を細胞外に排出する。

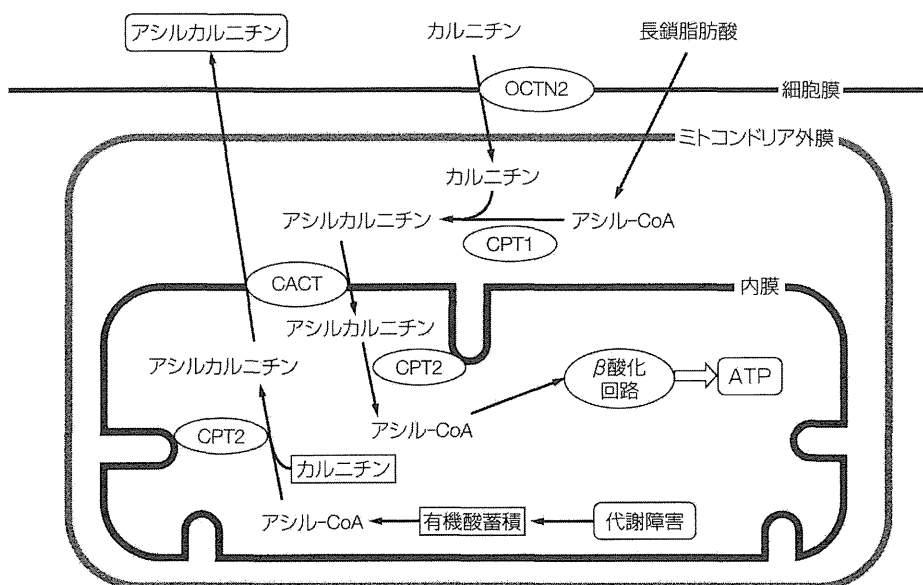
### 2) カルニチン欠乏をきたす疾患

カルニチン欠乏をきたす疾患を表②にあげている。

- ①原発性カルニチン欠乏症（primary carnitine deficiency：PCD）<sup>10)</sup>：カルニチントランスポーター（organic cation transporter novel type 2：OCTN2）の先天性欠損によって起こる。とくに尿細管におけるカルニチン再吸収障害のために、尿中にカルニチンが失われ、一方、体内ではカルニチン欠乏をきたす。したがって、カルニチンクリアランスは高値を

示す。タンデムマス分析で C0 低値、GC/MS 分析では β 酸化障害を反映して非ケトン性ジカルボン酸尿症を呈する。大量のレボカルチニン塩化物投与が奏効する。

- ②有機酸代謝異常症：蓄積する有機酸によってカルニチンが過剰に消費されるために低カルニチン血症をきたす。C0 低下のほかに、疾患特異的なアシルカルニチンがみられる。脂肪酸 β 酸化異常症の一部〔CPT2 欠損症やカルニチン・アシルカルニチントラスロカーゼ（carnitine acylcarnitine translocase：CACT）欠損症〕でもカルニチン転送の障害のためにカルニチン低下をきたす。これらは原則としてレボカルチニン塩化物の投与が必要である。
- ③カルニチン摂取障害：カルニチンの 75% は食物から摂取され、25% が体内で生合成される。偏った食事などによる食事性欠乏や、慢性腸疾患などによるカルニチン吸収障害があると、カルニチン欠乏が起こることがある。タンデムマス分析では PCD と類似した所見がみられるが、尿中 C0 排泄の増加はみられない点が異なる。



図④ カルニチンの役割

- 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。

表② カルニチン欠乏の起こる原因

1. 原発性カルニチン欠乏症	OCTN2 異常, カルニチン転送障害
2. 過剰消費による2次性欠乏	有機酸代謝異常症
3. カルニチン摂取障害	食事性欠乏, 慢性腸疾患 (吸収障害)
4. 薬剤性	ピバロイル基結合抗菌薬の長期投与, バルプロ酸投与
5. 過剰喪失	透析 (腎不全), 重症下痢
6. その他	肝硬変, 新生児などにおける合成能低下

④薬剤性：ピバロイル基をもつ抗菌薬（セフェム系など）の長期投与，バルプロ酸投与などによってカルニチンの消費が亢進して低カルニチンをきたすことがある<sup>11)</sup>。とくにピバロイルカルニチンは炭素鎖5の脂肪酸であるため，タンデムマス分析ではC0の

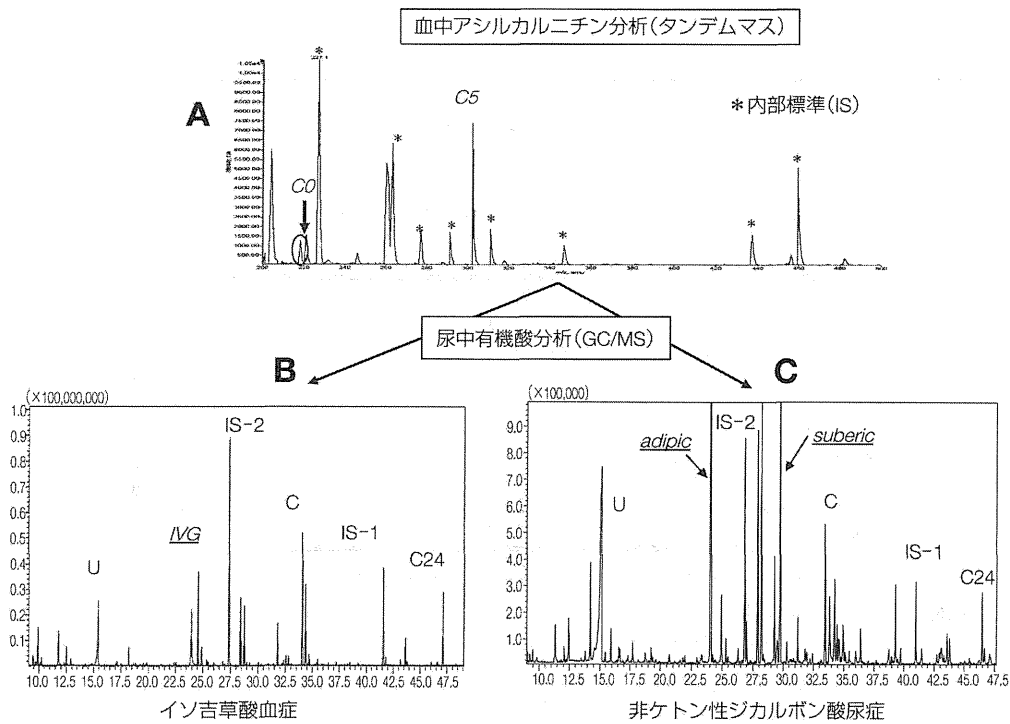
低下とC5の増加がみられる。この所見はイソ吉草酸血症のそれに類似しているが，鑑別できない。有機酸分析をおこなうと図④に示すような2つのパターンがある。イソ吉草酸血症ならばイソバレリルグリシンが増加し，ピバリン酸によるカルニチン欠乏ならばβ酸化障害を反映してジカルボン酸尿がみられる。GC/MS分析によって先天性疾患か，後天性代謝異常かが鑑別される（表①参照）。

- ⑤カルニチンの過剰喪失：腎不全の透析患者<sup>12)</sup>，重篤な下痢などである。
- ⑥その他：肝硬変患者，新生児（とくに未熟児）のようなカルニチン合成能の低下などである。

### 3) カルニチン欠乏の臨床所見

低カルニチン血症とは，遊離カルニチンの血中濃度が20 μM 以下，アシルカルニチン/遊離カルニチンのモル比0.4以上をいう。カルニチンが欠乏するとβ酸化が阻害され，表③に示すようなβ酸化異常症に類似した所見を呈する。すなわち，全身倦怠，筋力低下，不整脈，心筋症状，急性脳症（痙攣，意識障害）などである。検査





図④ アシルカルニチンの異常と有機酸分析による鑑別の例

A) アシルカルニチン分析. 炭素鎖5 (C5) の増加と遊離カルニチンの低下を示している.

B, C は尿中有機酸分析所見である.

B) イソ吉草酸血症. イソバレルリルグリシンの増加がみられる.

C) ピバロイル基結合抗菌薬の長期投与によるカルニチン欠乏症である.  $\beta$ 酸化障害を反映して非ケトン性ジカルボン酸尿症がみられる.

IS2, IS1, および C24 は内部標準として加えた化合物である (それぞれトロバ酸, ヘプタデカン酸, およびテトラコサン).

C5: ペンタノイルカルニチン (イソ吉草酸血症では, イソバレルリルカルニチン, 抗菌薬長期使用例ではピバロイルカルニチンである), C0: 遊離カルニチン, U: 尿素, IVG: イソバレルリルグリシン, C: クエン酸, adipic: アジピン酸, suberic: スベリン酸 (いずれもジカルボン酸である).

表⑤ カルニチン欠乏の臨床所見

症状	検査所見
全身倦怠	低血糖
筋力低下	低ケトン血症
不整脈	肝機能障害
心筋症状	高アンモニア血症
急性脳症	高乳酸血症

所見では, 低血糖, 肝機能障害, 高アンモニア血症, 高乳酸血症, および低ケトン血症などがみられる. タンデムマスで迅速な診断が可能である.

### おわりに

MSの普及によって, 生体内の微量化合物の高精度分析が可能になり, 今後臨床への応用が拡大すると思われる. 小児科領域における先天代謝異常のみならず, 後天的な要因による代謝障害, すなわち栄養性のビタミン欠乏, カルニチン欠乏, 高乳酸血症, ケトーシス, 肝障害にともなうチロシン代謝の障害など, 内科領域でもMSによる網羅的代謝病態の評価を通じて, 治療向上にも貢献することが期待される.



## 文 献

- 1) Miller JH 4th, Poston PA, Karnes HT : A quantitative method for acylcarnitines and amino acids using high resolution chromatography and tandem mass spectrometry in newborn screening dried blood spot analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **903** : 142-149, 2012
- 2) Janečková H, Hron K, Wojtowicz P *et al* : Targeted metabolomic analysis of plasma samples for the diagnosis of inherited metabolic disorders. *J Chromatogr A* **1226** : 11-17, 2012
- 3) Rashed MS, Bucknall MP, Little D *et al* : Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. *Clin Chem* **43** : 1129-1141, 1997
- 4) 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. *日マス・スクリーニング会誌* **8** : 13-20, 1998
- 5) Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D *et al* : Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry : Results, Outcome, and Implications. *Pediatrics* **111** : 1399-1406, 2003
- 6) Yamaguchi S, Iga M, Kimura M *et al* : Urinary organic acids in peroxisomal disorders : a simple screening method. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* **758** : 81-86, 2001
- 7) 有機酸代謝異常ガイドブック—GC/MS データの読みかた・活かしかた, 山口清次 (編著), 診断と治療社, 東京, 2011
- 8) Bennett MJ : Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* **33** : 533-537, 2010
- 9) 山口清次, 長谷川有紀, 虫本雄一ほか : 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B<sub>1</sub>欠乏症とピオチン欠乏症. *ビタミン* **86** : 32-36, 2012
- 10) Nezu J, Tamai I, Oku A *et al* : Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet* **21** : 91-94, 1999
- 11) Calò LA, Vertolli U, Davis PA *et al* : L carnitine in hemodialysis patients. *Hemodial Int* **16** : 428-434, 2012
- 12) Makino Y, Sugiura T, Ito T *et al* : Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic acid. *Pediatrics* **120** : e739-e741, 2007

## 新生児スクリーニングの新時代：タンデムマス法の導入

島根大学医学部小児科

山口 清次

### Key words

tandem mass  
neonatal mass screening  
prevention from impairments  
inborn metabolic disease

### 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先天性疾患を発症前に見つけて、障害を予防(または軽減)する事業である。1960年代にガスリーテストが開発されて以来、新生児MSは急速に広まった<sup>1)</sup>。

最近、新しい検査法であるタンデムマス法を導入して、新生児MSの対象疾患を拡大する動き(拡大スクリーニング)が世界的に普及しつつある<sup>2)</sup>。わが国でも2011年に「タンデムマス法の導入の推進」について厚生労働省課長通達が出され、現在全国自治体に広がりつつある。そこで、わが国のタンデムマス法導入による新生児MSの新しい展開と今後の課題について述べたい。

### タンデムマス法とは？

タンデムマス(タンデム型質量分析装置)は、質量分析計を直列に2台並べた構造の分析機器である<sup>3)</sup>。1回の分析で多項目を非常に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できる。

タンデムマス法では、オートサンプラーで自動的に試料を注入し連続的に分析する。1検体2分間の分析時間ですむ。対象疾患は図1に示すように、現行のアミノ酸血症3疾患を含む20種類以上に拡大する。

### タンデムマスを導入した拡大スクリーニング

従来の新生児MSは、6疾患を対象として原則として6種類の検査をしてきた。タンデムマス法では、一斉分析するためone test, multiple diseaseの検査である。

測定項目はアミノ酸とアシルカルニチンで、アミノ酸測定によってアミノ酸代謝異常症(尿素回路異常症を含む)、アシルカルニチン測定によって有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症がスクリーニングされる。

### タンデムマス・スクリーニングの対象疾患

タンデムマス法では発見できる疾患数は多くなるが、新生児MSでは、多くの疾患を見つければよいものではなく、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。

厚労省研究班では、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た16疾患を「1次対象疾患」として提言している。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るものとして「2次対象疾患」としている<sup>4)</sup>。

### 陽性者に対する対応

タンデムマス法で陽性者が発生した場合、現場での対応として以下のような方針で対応すべきであろう。

①測定値とカットオフ値の比較：測定値がカットオフ値をはるかに超えている場合、ほぼ疾患の可能性が高いとみて、精密検査で診断を確認する。疾患によっては、カットオフぎりぎりでも重大な健康被害をもたらす疾患もあるので注意を要する。

②再検査：検査施設で、同じ検体を用いて再度分析して、測定値を確認して結果を追加報告する。

③再採血検査：もう一度採血を依頼することをさす。この場合、家族の精神的ストレスは大きいので、慎重にすべきである。疾患頻度や再度採血すべき理由を丁寧に説明する必要がある。

④精密検査：疾患の可能性が高い場合、あるいは迅速に確定診断する必要のあるとき、表1に示すような特殊検査によって確定診断を進められる。特殊検査とは、タンデムマスによる精密なアシルカルニチン分析、GC/MSによる尿中有機酸分析、リンパ球や培養細胞を用いる酵素活性、遺伝子解析などの遺伝学的検査をさす。

図1 タンデムマス導入によって拡大する対象疾患と頻度

\* = 1997～2011年まで計156万人検査の結果(1997年からの福井大学のデータと2004年から始まった厚労省研究班試験研究のデータ)<sup>4)</sup>。  
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。●=1次対象疾患、また2次対象疾患のうち略字：ア=アミノ酸代謝異常症；有=有機酸代謝異常症；脂=脂肪酸代謝異常症。

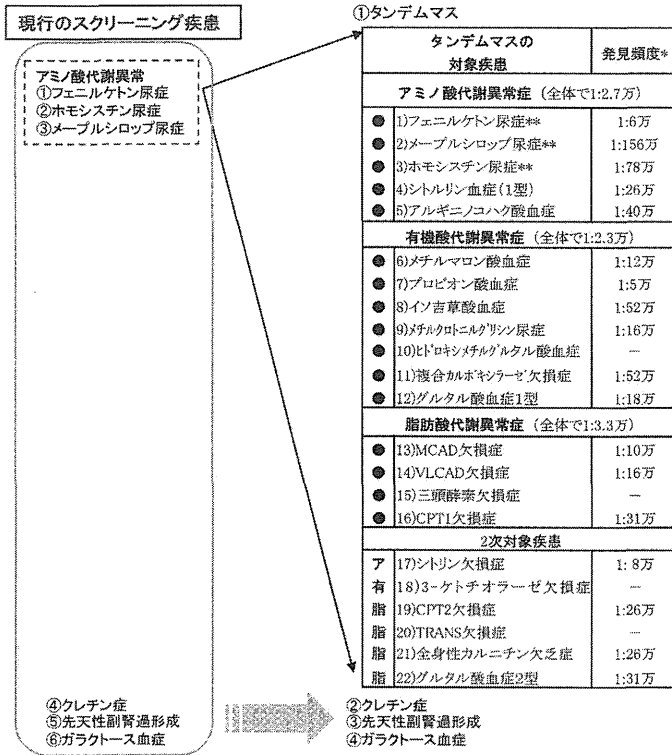


表1 確定診断のために必要な検査

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	●	○	△	BH4負荷試験
尿素回路異常症	●	○	△	プテリン分析
有機酸代謝異常症	△	●	○	血中アンモニアなど
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。

新生児マススクリーニングの課題

新生児MS事業が開始されて35年が経過する。この間、以下に示すような検討すべきいくつかの課題が提起されている<sup>5)</sup>。

(1) 精度管理

新生児MSは、生涯に1回きりの検査であり、見逃しは許されない。タンデムマス法のような高感度分析では特に重要である。第三者機関も含めた内部、外部の精度管理を継続的に続ける必要がある。

(2) 全国的診療支援ネットワーク体制

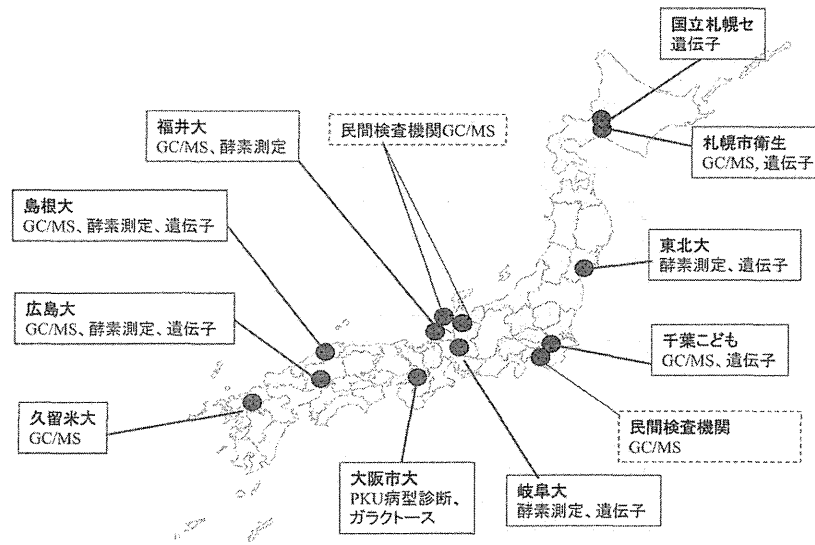
タンデムマス法によって発見される疾患は稀少疾患

である。各地域にこれらの専門家を置くことは現実的でない。そこで、特殊検査やコンサルタントを提供できる専門施設の全国ネットワーク体制を作っておく体制が現実的である。厚労省研究班では、図2に示すような2012年時点で専門施設の地図を作って、この体制作りを進めている。

どこでも適切な対応の取れる体制を作るためには、各自治体で、中核医師、中核医療機関を指定して、その医師が窓口となって稀少疾患の専門機関のネットワークを利用する体制が効率的である。その他、ガイドライン、診療マニュアルなども充実する必要がある<sup>6)</sup>。

図2 確定診断のための特殊検査提供施設 (2012年時点)<sup>4)</sup>

特殊検査とは、負荷試験やプテリジン分析、アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子解析などをさす。



### (3) 患者の長期追跡体制

平成13年度より新生児MS事業が自治体事業となった以後、患者の長期予後が把握しにくい状況となっている。新生児MS事業の評価、稀少疾患に対する診療技術向上、あるいは新生児MSの効果を社会に啓発するためにも、長期的な患者追跡体制は不可欠である。

### (4) 患者のQOL向上

新生児MSの対象疾患は、稀少疾患のために患者家族は、相談できる人が少なく、孤独におちいりやすい。患者家族会や、行政、医療スタッフや研究者との交流の場を作ることによって、いろいろな情報を得ることは患者家族のQOL向上の面からも効果的であると思われる。

### (5) 患者の成人後の支援

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いるが、現在の制度では、20歳を過ぎると自己負担が発生し、場合によっては月々数万円の負担となる。成人後に治療をやめ、徐々に症状が出るケースが問題になりつつある。これでは新生児MSの効果を台無しにする可能性がある。

また食事療法に必要な特殊ミルクも、現時点では原則20歳までが対象である。またこれまで、乳業メーカーのボランティアに頼る面が大きかった。特殊ミルクの安定的供給体制を考える時期に来ている。

### (6) 検査機関の効率的配置

タンデムマス1台で年間5万検体以上を分析する能力がある。従って1台の機器ですできるだけ多数の検体を分析する方が効率的であり、精度管理の面からも有利である。

タンデムマス導入にあたっては、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する効

率的配置を提言している。

### (7) 中央コントロール組織

地方分権の流れの中で、わが国の新生児MSは自治体事業に移行した。その結果、新生児MSにかかる予算、事業評価、質の維持、患者の追跡方法などが自治体によって温度差が生じている。何らかの中央組織において、自治体と連携を取りながら技術者研修、精度管理、患者登録、長期追跡、経費節減、社会啓発活動などを継続的に行うことが望ましい。

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ある。

### 文 献

- 1) 黒田泰弘：わが国における新生児マス・スクリーニングのあゆみ。小児科診療2000；63：1293-1302
- 2) McCabe LL, McCabe ERB：Expanded Newborn Screening：Implications for Genomic Medicine。Annual Review of Medicine 2008；59：163-175
- 3) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al：Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan。J Chromat B 2002；776：39-48
- 4) 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
- 5) 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 2011；27(1)：36-41
- 6) 北川照男, 松田一郎, 多田啓也, 大浦敏明, 大和田操, 青木菊麿, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介, 大浦敏博：タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針。特殊ミルク改良開発部会編。恩賜財団母子愛育会, 2007

## 特集

# 新生児マススクリーニングの方法が大きく変わります

## ②

# タンデムマス・スクリーニングとは



やまぐら せいじ  
島根大学医学部小児科 山口清次

### 新生児マススクリーニングとは

知らずに放置すると障害を残すような生まれつきの代謝異常の病気を、新生児期の発症する前に見つけ早期介入して障害を予防する事業のことです<sup>1)2)</sup>。

わが国では1977年から新生児マススクリーニング事業(新生児MS)が始まり、これまで6種類の病気を対象にしてきました。その結果を表1に示しています。日本人での頻度、治療効果、および費用便益も評価されています。

### 新生児マススクリーニングの方法

生後5日前後に、赤ちゃんの足底から微量の血液をとって、ろ紙(ガスリーろ紙)に染み込ませて、室温で乾燥させて検査センターに郵送

表1 これまでのマススクリーニングの対象疾患と発見頻度

疾患	頻度	費用便益
1) フェニルケトン尿症	1:7万	○
2) メープルシロップ尿症	1:50万	△
3) ホモシスチン尿症	1:80万	△
4) ガラクトース血症(全体)	1:3万*	
(1型)	(1:80万)	△
(2型)	(1:60万)	
5) 先天性甲状腺機能低下症	1:3,000	◎
6) 先天性副腎過形成	1:2万	○

\*ガラクトース高値の多くは酵素欠損でなく、門脈奇形やシトリン欠損症等の2次性のもので、真の先天性ガラクトース血症はきわめてまれである。6疾患全体での発見頻度(約1,600人に1人の頻度)

します。検査センターでは、血液ろ紙から3mm大のディスクを切り抜き、血液ろ紙に含まれるいろいろな成分を測定して病気を見つけてます。

このうち枯草菌の培地の上にこの血液ろ紙のディスクをおき、一晚フラン器において菌の増殖輪の大きさによって調べる方法をガスリーテストといいます。微量の血液で、多く

の検体を安価に検査することができるので長い間新生児MSの代名詞になってきました。

### タンデムマス法とは

タンデムマス法は、ガスリーテストに代わる方法として、1990年代から登場した検査法です。質量分析計を直列に2台並べた構造の分析

**著者プロフィール** 1975年岐阜大学医学部卒業。同小児科、徳島大学酵素研、信州大学生化学、米国エール大学遺伝研などでの研修を経て、1993年より現職。専門：有機酸・脂肪酸代謝異常の病因と病態の研究。現在、厚生労働省研究班の班長として、タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの研究を進めている。

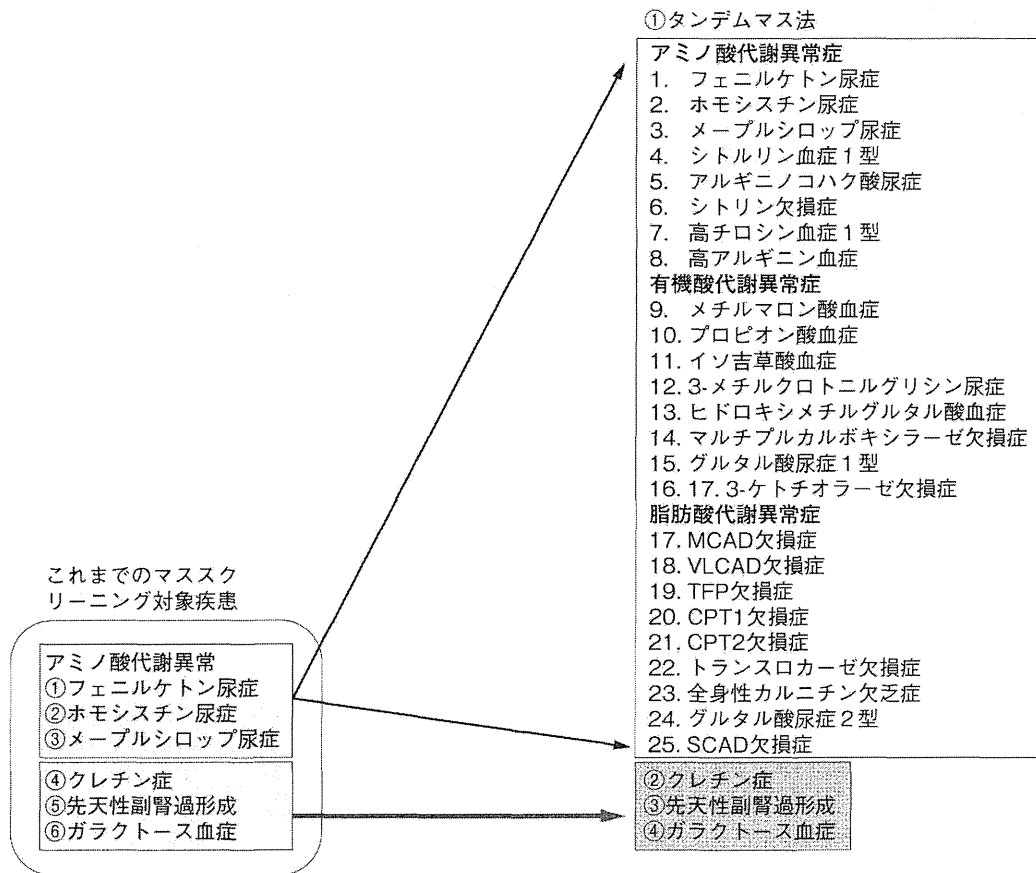


図1 タンデムマス導入による対象疾患の拡大

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<sup>3)4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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あります。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

著者連絡先 〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1 島根大学医学部小児科

表2 世界のタンデムマス法導入状況 (2009年時点)

	全国実施 (公的実施)	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<sup>5)</sup>。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) がもともとなっていています。

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

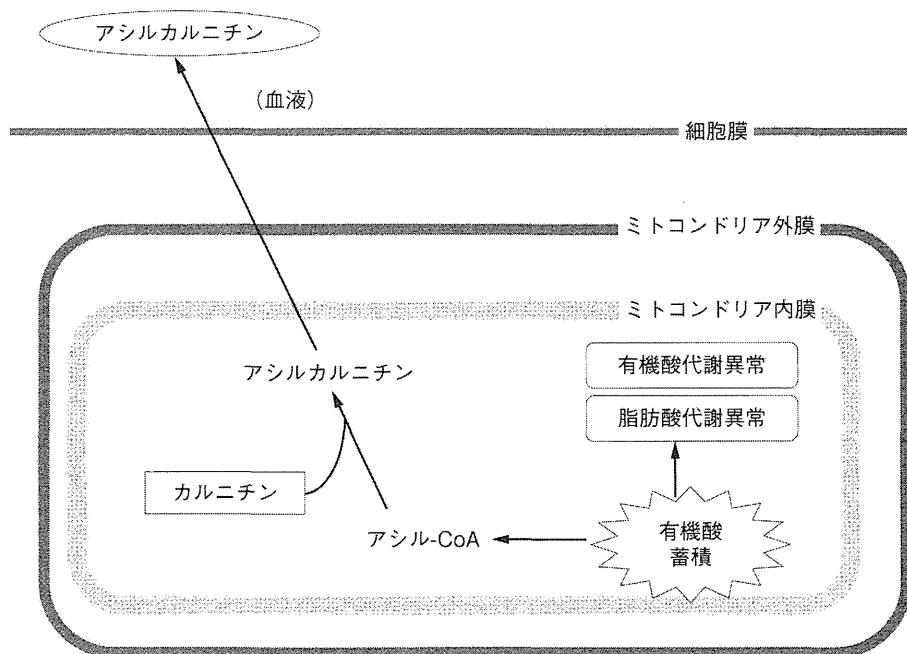


図2 有機酸・脂肪酸代謝異常症における血中カルニチンの上昇



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<sup>7)</sup>。

#### 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 $\beta$ 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<sup>8)</sup>。

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ます。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<sup>9)10)</sup>。

### 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<sup>11)</sup>。

#### 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		
	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
	アシルカルニチンの異常	脂肪酸( $\beta$ 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：カルニチンバ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 <sub>4</sub> 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<sup>12)~15)</sup>。

また食事療法に必要な特殊ミルクも、現時点では原則 20 歳までを対象で、さらに乳業メーカーのボランティアに頼る面が大きいいため、特殊ミルクの安定的供給体制も課題なのです。

### 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がか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 Inher 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：Newborn 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：TREC<sub>s</sub> 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

