

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次 (島根大学医学部 教授)

北海道地区のネットワークと症例収集

研究要旨

札幌市での新生児のタンデムマス・スクリーニング (TMSスクリーニング) は2005年度より研究事業として開始され、2013年度より北海道全域での母子保健事業となった。2013年度は先天代謝異常症に関して、北海道で8例、札幌市で5例が精密検査の対象となった。その結果、1次対象疾患以外の疾患も遺伝子検査等により確定診断されるようになり、臨床的な有用性の高さが示唆された。特に2次対象疾患としてシトリン欠損症をスクリーニングしていく際のカットオフ値の設定の検討により、偽陽性を減らし精密検査へ確実に繋げて行く方法論を提案した。

研究協力者

長尾雅悦 (国立病院機構北海道医療センター・
統括診療部長)

A . 研究目的

タンデム質量分析計 (TMS) を用いた新生児スクリーニングは、札幌市では 2005 年度より研究事業として導入した。研究成果が良好であったことから 2010 年 8 月より従来からの対象疾患に加え新たに 20 疾患を追加した 23 疾患を母子保健事業として継続している。2013 年度は北海道全体でこのシステムの実施が可能となったので、その成果と 2 次対象疾患への展開について検討した。

B . 研究方法

タンデム質量分析法による検査方法は既報の通りである。対象疾患はアミノ酸代謝異常症 6 疾患、有機酸代謝異常症 9 疾患、脂肪酸代謝異常 8 疾患の他に、従来法によるガラクトース血症を含む。

C . 研究結果

1) 受検者数

札幌市の 2013 年度の新生児マス・スクリーニング (NBS) 検査数は 16,360 件、また北海道では 23,544 件であった。北海道全体で年間約 4 万件の検査を実施している。

2) 検査結果

(1) 北海道の再検査・精密検査

表 1 に再検査数および精密検査数の内訳をしめした。その他の代謝異常症での再検査数が最も多く、TMS 導入により対象疾患が増加したためである。TMS の再検査項目 (図 1) では C3、C3/C2 が 24% と最も多く次いで C8、C10、C10/C2 であった。C5 が抗生剤投与により偽陽性となることが採血医療機関へ啓蒙されており、頻度は少なかった。精密検査となった 8 症例の概要を表 2 にまとめた。フェニルアラニン高値はビオプテリン代謝異常症である PTPS 欠損症、C0 低値はカルニチントランスポーター欠損症、C14:1/C2 と C10/C2 の高値は VLCAD 欠損症、シトルリンとガラクトースの同時上昇はシトリン欠損症と診断された。

ガラクトース単独上昇で精査となった 2 例はい

ずれも門脈大循環シャントに起因することが臨床的に診断された。これらの症例の確定診断には遺伝子検査が有用であり、精査医療機関より北海道医療センター臨床研究部・遺伝子解析研究室へ検査依頼をされた。北海道は広域に精査医療機関が分散しているが、メール等を利用したコンサルテーションシステムが確立しており、診断から治療までそれぞれの地域で円滑に行われている。

(2) 札幌市の再検査・精密検査

アミノ酸代謝異常の初回陽性数は 19 例でありシトルリン上昇が 11 例と最も多いが、精密検査となった例はなかった。有機酸代謝異常症では 17 例が初回陽性となったが、10 例が C5 の上昇でありほとんどで抗生剤の使用が確認され偽陽性と判明した。脂肪酸代謝異常症では 14 例で再検査となったが、すべて正常判定となった。

精密検査症例の概要と結果を表 3 にまとめた。NBS 対象疾患として診断された症例はなかったが、ホモシチン尿症疑いのメチオニン高値で即精査となりメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症と診断するにいたった 1 例を含む。またガラクトース高値の症例は門脈大循環シャントと臨床的に診断されている。このような副次的に発見されるマススクリーニング関連疾患の診断治療に寄与できるように、ハイリスク症例の化学診断や遺伝子検査体制を継続することが大切である。

(3) シトルリン血症およびシトルリン欠損症のスクリーニング指標の検討

上述のようにシトルリン血症のスクリーニングにおいてカットオフ値 $40 \mu\text{M}$ に設定すると偽陽性が非常に多い。一方、シトルリン欠損症では新生児期にシトルリンは正常域にある事が多く、生後 1 ヶ月以降に上昇して新生児胆汁うっ滞 (NICCD) として臨床症状を発現する。シトルリン欠損症は新生児に低アミノ酸血症の状態をしばしば認めるが、シトルリンは相対的に高値である。そこで $\text{Cit}/\text{AA} > 0.025$ を新たな指標として導入した (AA は TMS で測定した各アミノ酸濃度の総和)。そして初回シトルリン高値で精密検査となった

症例、再検査にて精密検査となった症例、偽陽性症例、さらに札幌市と北海道でマススクリーニングを受検し後にシトルリン欠損症と診断された症例の 4 群に分けて、初回シトルリン値を二次元にプロットした (図 2)。これにより要精密検査例を見逃す事なく偽陽性例を減らす事ができた。

D. 考察

2 次対象疾患としてシトルリン欠損症をどのようにスクリーニングしていくかの課題が浮き彫りになった。現在のカットオフの設定では NBS をすり抜けが生じるため、1 ヶ月健診での NBS データを再度見直して、相対的シトルリン上昇となっていないかの見直しが現実的かつ最も効果がある。1 ヶ月健診時に胆汁うっ滞所見、栄養不良所見があった児に対して、脂肪肝や一般血液異常がないかどうか、また便カラーカードによる胆道閉鎖マススクリーニングも利用し、シトルリン欠損症が否定できない場合にはハイリスクスクリーニングを行い、多種アミノ酸血症やガラクトース血症の有無をチェックして、シトルリン発見していく手段が考えられる。必要があれば遺伝子診断を躊躇せずに行い鑑別診断することが重要である。

E. 結論

1) 2013 年度は北海道で 8 例、札幌市で 5 例の精査対象症例があった。

2) 検査実施機関、精査医療機関、コンサルタント医 (専門医療機関) の密な連携により、適切な診断と治療が実施された。

3) シトルリン血症の指標に $\text{Cit}/\text{AA} > 0.025$ を追加し偽陽性を減らす事ができた。

4) シトルリン欠損症は生後 1 ヶ月の時点で NBS の結果を参照し診断につなげる事ができる。

表 1. 2013 年度 再検査・精密検査内訳（北海道）

検査項目	再検査数 (%)	精密検査数 (%)
フェニルケトン尿症	1 (0.1)	1 (2.6)
メープルシロップ尿症	13 (1.3)	0 (0.0)
ホモシスチン尿症	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の代謝異常症	278 (27.6)	5 (12.8)
ガラクトース血症	59 (5.9)	2 (5.1)
クレチン症	435 (43.2)	30 (76.9)
副腎過形成症	220 (21.9)	1 (2.6)
合計	1006	39

表 2. 精密検査症例と結果（2013 年度、北海道）

	地域	陽性項目	確定診断法	最終診断名
4月	N	C8, C10/C2	遺伝子	MCADD (ヘテロ保因者)
7月	C	Phe	負荷試験、遺伝子	PTPS 欠損症
9月	E	C0	遺伝子	カルニチン欠乏症
10月	M	Gal	臨床検査、画像	シャント
1月	S	C14:1/C2, C10/C2	遺伝子	VLCADD
2月	T	Cit	臨床検査、遺伝子	一過性
2月	H	Gal	臨床検査、画像	シャント
3月	N	Cit, Gal (1M)	遺伝子	シトリン欠損症

表3. 精密検査症例と結果 (2013年度、札幌市)

	出生体重	疑い疾患名	初回検査値	再検査値	診断名(結果)
4月	1790g	ガラクトース血症	総Gal (3.3mg/dl)	総Gal (16.5mg/dl) Gal-1P (1.1mg/dl)	18トリソミー (肝不全)
6月	1870g	メチルマロン酸・ プロピオン酸血症	C3/C2 (0.11)	C3/C2 (0.30, 0.29)	一過性
10月	2258g	ホモシスチン尿症	Met (139.4μM)	(即精査)	MAT欠損症 (R264Hヘテロ)
3月	474g	マルチプルカルボキシラー ゼ欠損症、メチルクロトニ ルグリシン尿症、3-OH-3-メ チルグルタル酸尿症、メチ ルグルタコン尿症	C5-OH (0.1μM)	C5-OH (0.3, 1.0, 2.2)	異常なし (一過性ビオチ ン欠乏)
7月		ガラクトース血症シトリン 欠損症 シトルリン血症	総Gal (7.3mg/dl)	Cit (41.2, 76.0) Met (61.9) 総Gal (28.2mg/dl)	シャント (ASD併存)

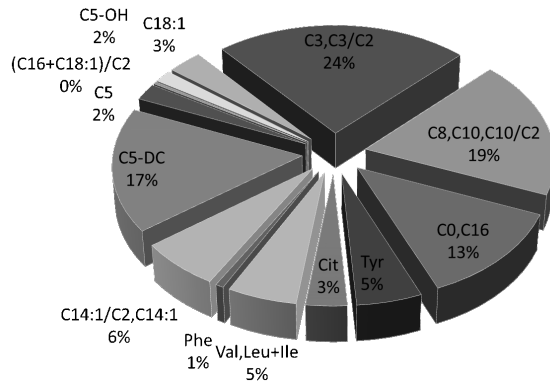


図1. 2013年度 タンデムマス再検査項目内訳 (北海道)

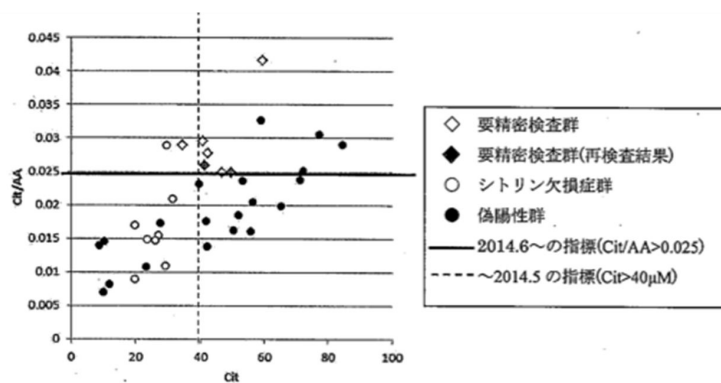


図2. シトリン欠損症及びシトルリン血症の指標

2014年度札幌市新生児マス・スクリーニング等連絡会議資料より抜粋