

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)

広島県地域ネットワークの問題点および重要症例

研究要旨

広島県地域では、タンデムマス・スクリーニング試験研究中、新生児濾紙血正常判定で、乳幼児期に重篤な急性代謝不全を発症した2症例を経験したことから、自施設での酵素活性測定を中心とした迅速な確定・除外診断体制の下に、積極的な陽性判定・精査を行った。その結果、特に脂肪酸代謝異常症で、特定の産院から母乳不足による偽陽性例が多発したが、中には軽症罹患患者と判定されたケースもあり、発症リスク潜在例の捕捉向上につながると考えられる。

研究協力者

但馬 剛 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院
小児科学・講師)

2012 年 2 月から 2014 年 11 月までの間に精査した新生児 46,008 人中 61 例 (0.13% , 内訳 : アミノ酸 10 , 有機酸 9 , 脂肪酸 42) を精査した。その結果、軽症高フェニルアラニン (Phe) 血症 3 例、イソ吉草酸血症 1 例、軽症型プロピオン酸血症 2 例と最終診断した (表 1, 2)。脂肪酸代謝異常症群では 42 例に異常値が検出されたが、最終的には 9 例が保因者ないし軽症患者と判断された (表 3)。

A . 研究目的

広島県地域では以前、新生児濾紙血正常判定の後に急性発症したビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症およびカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ- (CPT-2) 欠損症を各 1 例経験したことから、同様の事例を防ぐべく、基準値の調整と積極的な陽性判定・精査を試みた。

B . 研究方法

自治体事業化後のスクリーニング施設である広島市医師会臨床検査センターと連携して、基準値の調整を随時実施。特に脂肪酸代謝異常症 3 疾患 (MCAD/VLCAD/CPT-2 欠損症) は初回陽性後直ちに精査とし、酵素・遺伝子診断を行った。

略字 : MCAD と VLCAD = それぞれ中鎖、極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素。CPT-2 は上記と同じ。

C . 研究結果

D . 考察

脂肪酸代謝異常症の精査件数が突出して多くなったのは、厳格な母乳主義を採る特定の産院で著しい哺乳不足状態に置かれた新生児に、異化亢進による血中長鎖アシルカルニチンの軽度上昇が多発したことに起因すると推測される。これらの大半はリンパ球酵素活性測定で翌日には除外して、保護者への負担を最小限に留めた。一方で保因者ないし軽症罹患患者と判断されるケースもあったことから、現在の方針は、ウイルス性胃腸炎などストレス時に急性発症しうるリスク潜在例の捕捉向上につながるものと考えられた。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症を中心に、スクリーニングで正常判定後に急性発症する事例を防ぐには、迅速な確定検査法を備えた上で、積極的な陽性判定を行うことが有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小野浩明, 但馬剛, 他: 新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性とならず, 1歳時ノロウイルス感染を契機に発症したビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症の1例. 日本マス・スクリーニング学会誌 24 (1): 43-47, 2014.
- 2) 松本裕子, 但馬剛, 他: 保健師における新生児マス・スクリーニングの認知度と陽性例への支援について. 日本マス・スクリーニング学会誌 24 (1): 57-66, 2014.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 他: CPT-II 欠損症の新生児スクリーニング: 見逃し例経験後の指標変更の影響. 日本マ

ス・スクリーニング学会誌 24 (3): 261-266, 2014.

2. 学会発表

- 1) 但馬剛, 津村弥来, 他: タンデムマス新生児スクリーニング in 広島: 自治体事業化後の現状. 第41回 日本マス・スクリーニング学会, 広島市, 2014年8月22-23日.
- 2) 原圭一, 但馬剛, 他: 日本人初と考えられるメチルマロン酸血症 cblD 型の1歳男児. 第56回 日本先天代謝異常学会, 仙台市, 2014年11月13-15日.
- 3) Tajima G, Tsumura M, et al: Heterozygous carriers of VLCAD deficiency detected by newborn screening may have latent risk of symptomatic hypoglycemia. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2014. Innsbruck, Austria, Sep 2-5, 2014.

表【まとめ】. タンデムマス検査で検出された異常と最終診断

	異常検出数	最終診断
アミノ酸 代謝異常関連	10	軽症高 Phe 血症 (3)
有機酸 代謝異常関連	9	イソ吉草酸血症 (1) 軽症プロピオン酸血症 (2)
脂肪酸 代謝異常関連	42	カルニチン欠乏症疑い(1) 軽症型 CPT-2 欠損症疑い(1) VLCAD 欠損症保因者疑い(3)

表1. 自治体事業化後の成績：アミノ酸代謝異常症

指標項目	精査	罹患	
フェニルアラニン	3	(3)	初回 Phe = 115 ~ 160 3例とも軽症例として無治療で経過観察中
分枝鎖アミノ酸	3	0	初回 Leu + Ile = 360 ~ 380 Val = 250 ~ 270 2例は酵素活性正常 (1例は未検)
メチオニン	2	?	初回 Met = 70 ~ 75 再検・精査時も同程度の値が持続 ホモシステイン正常 → AD型 MAT欠損症?
シトルリン	2	?	1) 初回 Gal 6.6, G1P 3.3 → 再検 Cit 37.52, 一過性 D.Bil 軽度上昇 (1.3) 濾紙血アルギニノコハク酸 (ASA) 増加なし, シトルリン遺伝子の高頻度変異なし 診断: 門脈閉鎖症 2) 初回 Cit 60.9, Gal 1.7, G1P 13.3 一過性 D.Bil 軽度上昇 (2.1), 一過性トランスアミナーゼ上昇 (200台) 濾紙血 ASA 増加なし, シトルリン高頻度変異なし シトルリン血症1型軽症例? (遺伝子解析予定)

表2. 自治体事業化後の成績：有機酸代謝異常症

指標項目	精査	罹患	
C3	3	2	2例: 最軽症型プロピオン酸血症 (変異同定済み) 1例: 偽陽性と判断 初回 C3 = 4.26, C3/C2 = 0.21 再検正常 発熱時の血清・尿でも異常を認めず
C5	1	1	初回 C5 = 12.1 有機酸分析・酵素活性にてイソ吉草酸血症と確定 カルニチン補充を開始 → 症状なし, 発育経過良好
C5-OH	4	?	初回 C5-OH = 1.0 ~ 1.1 濾紙血では同程度の値が持続 血清では正常範囲 有機酸分析: 2例 異常なし 2例 3-OH-IVA 軽度増加 → ビオチン欠乏?
C5-DC	1	0	初回 C5-DC = 1.0 濾紙血では同程度の値が持続 血清でも軽度高値 (0.26) を認めたが 有機酸分析では特異的所見なし

表 3. 自治体事業化後の成績：脂肪酸代謝異常症

指標項目	精査	罹患	
C0↓	14	(2)	<p>初回 C0 = 5 ~ 10 8例：精査時血清 C0 正常レベル ※ 1例は CPT-2 保因者ないし軽症罹患者と判明</p> <p>4例：NICU 管理中（罹患確定例なし）</p> <p>2例：尿中カルニチン排泄率 軽度増加（約5%） 経過中 血清 C0 = 10 前後への低下を認め 1例は L-カルニチン内服を継続中</p>
C8	1	0	<p>初回 C8 = 0.30 (C8/C10 = 2.26) 酵素活性正常</p>
C8 ~ C16	2	0	<p>初回 C8 = 0.34, C10 = 0.76, C12 = 0.61, C14:1 = 0.45, C16 = 2.64, C5-DC = 0.38 有機酸分析では特異的所見なし</p>
C14:1	16	0	<p>初回 C14:1 = 0.28 ~ 0.48 (13例が 0.30 ~ 0.35) C14:1/C2 = 0.009 ~ 0.022 13例：初回濾紙血採取時まで体重増加不良 うち11例が母乳主義を採る同一の産科で出生</p> <p>全例に酵素活性測定を実施 3例：ヘテロ保因者相当 うち1例で1アレルに既報の変異を同定 (1例は変異なし, 1例は未解析)</p>
C16 C18:1	9	1 (?)	<p>初回 (C16 + C18:1)/C2 = 0.41 ~ 0.49 C16 = 3.0 ~ 4.4</p> <p>7例に脂肪酸代謝能測定を実施 4例：軽度低下 うち1例で1アレルに既報の変異を同定 1例は変異なし (2例は未解析)</p>