

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・札幌の新生児マススクリーニングの現況と問題点

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）

研究要旨

札幌市での新生児タンデムマス・スクリーニング(TMSスクリーニング)はパイロット研究として2005年度より開始され、現在は北海道全域での母子保健事業となった。2014年度は先天代謝異常症に関し、北海道で3例、札幌市で7例が精密検査の対象となった。精査の過程で対象疾患の遺伝子検査による確定診断に結びつき、臨床的な有用性が示唆された。シトルリン軽度高値症例から二次対象疾患であるシトルリン欠損症を抽出するカットオフ値の設定とASS1遺伝子ヘテロ接合体の確認により、偽陽性を減らし精密検査へ確実に繋げて行くことが示された。

A．研究目的

タンデム質量分析計を用いた新生児スクリーニング（以下、NBS）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。そして2012年度から北海道全体でのタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）が可能となった。2014年度札幌市および北海道の検査成績とシトルリン欠損症等の二次対象疾患への応用について報告する。

B．研究方法

札幌市では札幌市衛生研究所にて代謝異常症23疾患の検査をしている。北海道では2012年よりタンデムマス（TMS）による検査開始となり、北海道薬剤師公衆衛生検査センターが担当している。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。両施設から精密検査対象としてコンサルタント医に照会のあった症例について、初回および再検査成績、臨床経過について調査分析

した。

C．研究結果

1) 精密検査例

札幌市の2014年度の検査数は16,465件でそのすべてがTMSを受検している。そのうち95.5%で検査済み検体の研究への二次利用とその保存の承諾を得られた。アミノ酸代謝異常症で初回陽性例は8例で精密検査となったのは3例であった。1名が良性高フェニルアラニン血症、もう1例がシトルリン欠損症であった。有機酸代謝異常症における初回陽性例は16例で精密検査は2例であった。軽症型プロピオン酸血症を1例診断した。脂肪酸代謝異常症における初回陽性例は19例で精密検査は2例であった。疾患として診断には至っていない。

表1は精密検査7例のまとめである。症例はC6～C10のアシルカルニチンの全般的の高値ありGA2の疑いで精査となった。無症状であるがC6～C10の軽度高値が持続している。症例は新しく導入した指標Cit/AAの高値が持続しシトルリン欠損症あるいはシトルリン血症の疑いで精査となった。現在は軽症型シトルリン血症あるいはASS1遺伝子異常ヘテロ接合体としてフォロー中であ

る。症例 1 は Cit および Cit/AA の 2 つの指標の異常があり遺伝子検査にてシトルリン欠損症と診断された。症例 2 は同胞がすでに軽症型プロポオン酸血症と診断されており、初回検査の異常から即精査と同じ診断となった。無症状で良好に発達している。症例 3 は初回ガラクトース高値、2 回目は C0 低値で再採血判定となった。ダウン症候群が基礎にあり肝不全も合併していたが回復し検査値も正常となった。症例 4 は同胞が良性高フェニルアラニン血症と診断されており、初回の検査値異常から即精査と同じ診断に至った。症例 5 は低出生体重児で日齢とともに C50H が上昇した。尿中有機酸分析は正常で代謝異常症は否定された。

札幌市を覗く北海道での検査件数は 22,392 件であった。精密検査となったのは 3 例(表 2)でそのうちの 2 例、C50H 高値がメチルクロトニルグリシン尿症、C14:1 の高値は VLCAD 欠損症と診断に至っている。症例 3 は低出生体重児の栄養性の原因が考えられた。

これまで NBS により発見され軽度のシトルリン上昇(100 μM 以下)が持続する 3 症例について、*ASS1* と *SLC25A13* の 2 つの遺伝子異常の検索を行った。その結果、いずれもシトルリン欠損症の原因となる遺伝子異常はなく、*ASS1* のヘテロ接合変異を認めた(図 1)。

## 2) 連絡会議、追跡調査、家族会

自治体、精密検査医療機関、採血医療機関による会議を「新生児・乳児マススクリーニング連絡会議運営要領」に基づき 1 年に 1 回開催し、マススクリーニング事業の円滑な運営とシステムの向上がなされている。

札幌市では追跡調査が「新生児・乳幼児マススクリーニング追跡調査実施要領」に基づき実施されている。「小児慢性特定疾患治療研究事業」の医療意見書情報の確認を行い、マススクリーニングが適切な治療に結びついているか、スクリーニング見逃し例がないかを確認している。

各年度の精密検査症例について各コンサルタント医に結果の確認を行い、マススクリーニング

事業が母子保健施策として協調して機能しているかの検証を行っている。

家族会へのサポートとしては、先天代謝異常症札幌市北海道家族交流会が今年度で 3 回目の開催となった。また札幌市難病医療相談会での講演を行い、NBS の啓蒙と対象疾患への理解を深めることができた。

## D. 考察

全国的な NBS の普及により、代謝プロフィールが軽症例の病型診断と今後のフォローが問題となっている。脂肪酸代謝異常症(CDSP、MCADD、VLCADD、GAI1 など)、有機酸代謝異常症(軽症型 PA など)、アミノ酸代謝異常症(シトルリン、メチオニンなど)のそれぞれで確定診断に至らず、臨床的な経過観察を継続している症例が増加している。今回、シトルリン軽度上昇例において、遺伝子検査によるシトルリン欠損症の除外と *ASS1* 遺伝子異常ヘテロ接合体を 3 例で確認でき、今後同様な症例への応用が期待される。

上記のような症例の増加に伴い、カットオフ値の設定が益々重要になってくる。外部精度管理と同時に全国の施設で共通に使用できるタンデムマス用内部精度管理用検体の実用化を実現し、共通した基盤で対応するための情報共有化が望まれる。

## E. 結論

1) 2014 年度は北海道で 3 例、札幌市で 7 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)の密な連携と遺伝子検査の実施により、的確な診断と治療に結びついた。

3) 代謝プロフィールが軽症例の病型診断とフォローが今後の課題である。

4) 家族会や市民向け公開講座の実施がスクリーニングシステムの向上に寄与している。

表1. 2014年度の要精密検査例の詳細（札幌市）

| 症例 | 出生時<br>体重 | 疑い疾患名  | 初回検査値<br>(採血日齢；体重)   | 再検査値<br>(採血日齢；体重)  | 精密検査結果   |
|----|-----------|--|--|--|--|
| ①  | 3,106g    | グルタル酸尿症Ⅱ型  | C8；0.4μM<br>C10；0.8μM<br>(5d；2,790g)                           | ②C8；0.6μM<br>C10；1.0μM<br>(11d；2,940g)   | 未診断<br>(フォロー中)   |
| ②  | 3,000g    | シトルリン血症<br>シトルリン欠損症  | Cit/AA；0.029<br>Cit；34.3μM<br>(5d；2,740g)                      | ②Cit/AA；0.034<br>Cit；41.9μM<br>(19d；3,440g)                                    | シトルリン血症<br>保因者疑い   |
| ③  | 3,268g    | シトルリン血症<br>シトルリン欠損症  | Cit/AA；0.059<br>Cit；74.5μM<br>(5d；3,268g)                      | ②Cit/AA；0.073<br>Cit；217.8μM<br>(11d；3,415g)                                   | シトルリン欠損症<br>(SLC25A13:<br>mutation/II:<br>c.851del4bp/IVS11+1<br>G>A<br>複合ヘテロ) |
| ④  | 2,960g    | メチルマロン酸血症<br>プロピオン酸血症  | C3；7.4μM<br>C3/C2；0.33<br>(4d；2,815g)                          |  | 軽症プロピオン酸血症<br>(Y435C ホモ)   |
| ⑤  | 2,732g    | カルニチンパルミトイルト<br>ランスフェラーゼⅠ<br>欠損症   | Gal；7.1mg/dL<br>Gal-1-P；5.5mg/dL<br>TR,EP 活性；あり<br>(4d；2,624g) | ②C0；8.9μM<br>(18d；2,996g)<br>③C0；118.9μM<br>C0/(C16+C18)；153.5<br>(59d；3,440g) | 正常<br>(一過性異常<br>骨髄増殖症)   |
| ⑥  | 3,934g    | フェニルケトン尿症  | Phe；159.4μM<br>(5d；3,872g)                                     |  | 良性高フェニル<br>アラニン血症  |
| ⑦  | 414g      | マルチプルカルボキシラーゼ欠損症<br>3-メチルクロトニルグリシン尿症<br>3-ヒドロキシ3-メチルグルタル酸尿症<br>メチルグルタコン酸尿症 | C5-OH；0.4μM<br>(20d；424g)                                      | ②C5-OH；0.9μM<br>(104d；1,498g)<br>③C5-OH；1.2μM<br>(154d；2,480g)                 | 正常<br>(未熟児に見られる<br>C5-OH 遷延)   |

表2. 2014年度の要精密検査例の詳細（北海道）

| 症例 | 出生児体重 | 疑い疾患名             | 初回検査値(採血日齢)                          | 再検査値(採血日齢) | 精密検査結果           |
|----|-------|-------------------|--------------------------------------|------------|------------------|
| 1  | 3240g | マルチプルカルボキシラーゼ欠損症  | C5OH=7.185(4日目)                      | 即精査        | 3メチルクロトニルグリシン尿症  |
|    |       | 3メチルクロトニルグリシン尿症   |                                      |            |                  |
|    |       | 3ヒドロキシ3メチルグルタル酸尿症 |                                      |            |                  |
|    |       | メチルグルタコン酸尿症       |                                      |            |                  |
| 2  | 2978g | VLCAD欠損症          | C14:1=1.025, C14:1/C2=0.046<br>(5日目) | 即精査        | VLCAD欠損症         |
| 3  | 1483g | カルニチントランスポーター欠損症  | C0=4.27, C16=0.472(17日目)             | 即精査        | 栄養性(小腸閉鎖)、低出生体重児 |

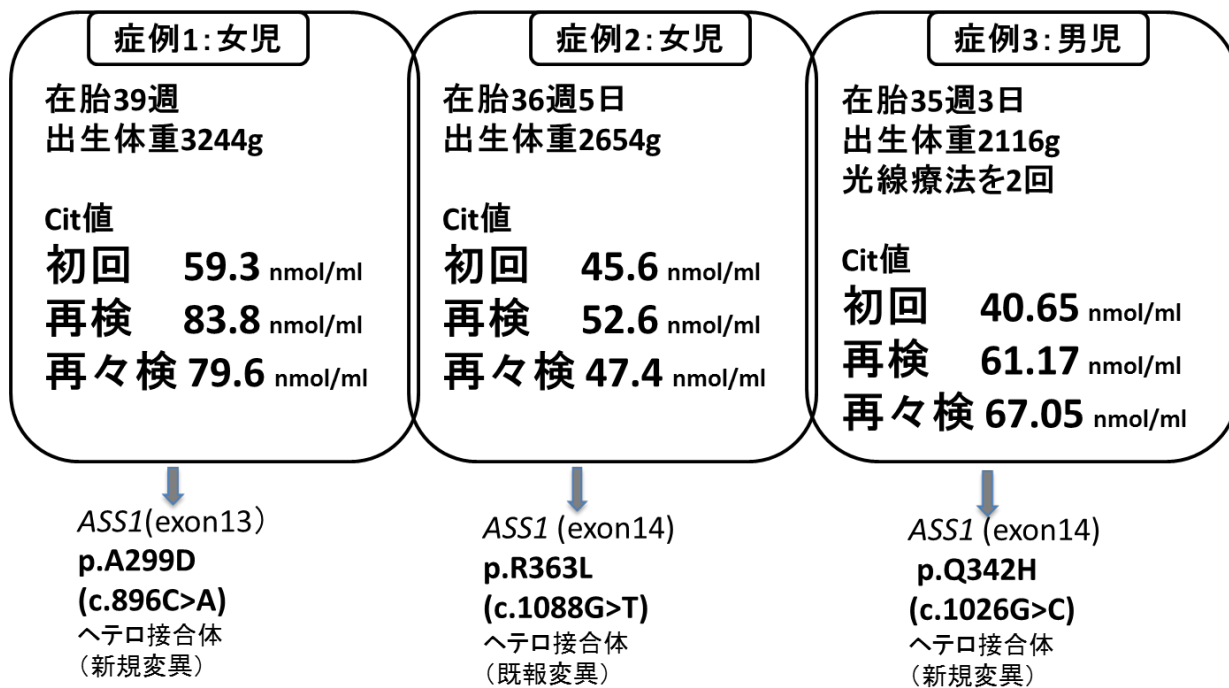


図 1. NBS におけるシトルリン軽度上昇例 ASS1 ヘテロ接合体の同定