

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（島根大学医学部小児科 特任教授）

広島地域の発見症例 / 脂肪酸代謝異常症 3 疾患の診断実績

研究協力者 但馬剛（国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室 室長）

研究要旨

広島地域では、MCAD欠損症・VLCAD欠損症・CPT-2欠損症・ビタミンB12反応性メチルマロン酸血症の確実な発見を重点課題として、初回陽性例に即精検や二次検査を適用した結果、この1年間に4例（MCAD=1, VLCAD=2, VB12欠乏症=1）が診断された。他地域陽性例の酵素・遺伝子診断では、MCAD=10例, VLCAD=15例を診断した。二次対象疾患とされているCPT-2欠損症は診断依頼が少なく、多くの地域で対象疾患から除外されている現状の影響が推測された。CPT-2欠損症による急死例は多数確認されており、一次対象疾患化が急務である。

研究協力者

原 圭一（呉医療センター小児科・医長）

香川礼子（広島大学小児科・大学院生）

津村弥来（広島大学小児科・研究員）

岡田 賢（広島大学小児科・講師）

（呉医療センター）を行った。メチルマロン酸血症を確実に捕捉するため、C3 陽性例は初回濾紙血を福井大学小児科へ郵送し、メチルマロン酸・総ホモシステインを測定した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は国立病院機構呉医療センター倫理委員会にて承認された書面による説明・同意手続きの上で実施した。

A．研究目的

前 2 年間に引き続き、脂肪酸代謝異常 3 疾患（MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT-2 欠損症）ビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症の見逃し防止を重点課題としながら、広島県・広島市出生のマススクリーニング陽性例の診断確定・経過観察に取り組んだ。脂肪酸代謝異常症 3 疾患については、国内各地の陽性例についても確定検査を行い、発症リスク評価の基礎となる情報集積を進めた。

B．研究方法

広島市医師会臨床検査センターと連携して基準値を調整しながらスクリーニング検査を実施。MCAD・VLCAD・CPT-2 各欠損症は初回陽性後即精査とし、酵素活性測定（広島大学）と遺伝子解析

C．研究結果

1．広島地域の発見例（2016 年 1～12 月：表 1）

(1)脂肪酸代謝異常症 3 疾患（数字は症例数）

罹患例：MCAD(1), VLCAD(2)

保因者：VLCAD(1)

偽陽性：MCAD(1), VLCAD(1), CPT-2(1)

(2)メチルマロン酸血症

初回 C3 陽性 1 例について、濾紙血二次検査でメチルマロン酸・総ホモシステインが軽度増加、精査血清にてビタミン B12 低値が判明し、補充療法を開始した（表 2）。

(3)その他の疾患

高フェニルアラニン血症（軽症例 1）

メープルシロップ尿症（軽症例1）

高メチオニン血症（未確定2：軽度高値）

シトルリン血症1型（罹患例1：著明高値）

グルタル酸血症2型（偽陽性2）

2．他地域出生例の診断実績（2016年1～12月）

罹患例：MCAD(10), VLCAD(15), CPT-2(0)

保因者：MCAD(0), VLCAD(10), CPT-2(1)

偽陽性：MCAD(0), VLCAD(1), CPT-2(1)

発症例：MCAD(1), VLCAD(1), CPT-2(2)

D．考察

1．脂肪酸代謝異常症3疾患

広島では自治体事業化以降、極端な母乳主義を採用している特定の産科施設の出生児に VLCAD 欠損症・CPT-2 欠損症の偽陽性が多発していたが、2016 年は激減した。真の罹患児が出生して母乳不足のまま放置された場合に急性発症する危険があることを繰り返し説明し、ミルク併用開始時期が早くなったことが要因と考えられる。

他地域出生例について、VLCAD 欠損症では陽性例に占める保因者の比率が高く、MCAD 欠損症では保因者と確定したケースはなかったが、残存活性は保因者に近いレベルまで連続的に分布しており、いずれも罹患者の偽陰性が生じる可能性は低いと考えられた。一方、両疾患に劣らない患者頻度が期待される CPT-2 欠損症の診断例がなかったことは、「二次対象疾患」であることを理由に陽性判定をしていない地域が多数あることが影響しているものと推測される。実際に本研究班の調査で、CPT-2 欠損症による急死例が多数確認されており、一次対象疾患化による全国一律のマススクリーニング実現が急務である。

2．メチルマロン酸血症

ビタミン B12 によって治療可能な病型の罹患例は、表 2 に示す通り現行の指標では上昇度が小さく、再検すると基準値を下回る可能性がある。初回濾紙血による二次検査（メチルマロン酸・総ホモシステイン濃度測定）は、発症前のビタミン B12 補充開始に有用であることが改めて示された。

E．結論

現行マススクリーニングの対象疾患中、比較的高頻度かつ安価な治療介入で高い臨床効果が見込まれる MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・ビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症について、初回陽性後の即精検や二次検査の実施は、罹患児の確実な捕捉に有用である。CPT-2 欠損症も同じ方針を応用して罹患児が救われるよう、一次対象疾患化が強く望まれる。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1．論文発表

- 1) Hara K, Tajima G, Okada S, et al: Significance of *ACADM* mutations identified from newborn screening of MCAD deficiency in Japan. *Mol Genet Metab* 118 (1): 9-14, 2016.
- 2) Tajima G, Hara K, Tsumura M, et al: Screening of MCAD deficiency in Japan: 16 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. *Mol Genet Metab* 119 (4): 322-328, 2016.
- 3) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 他: CPT-2 欠損症の新生児スクリーニング: 偽陰性発症例の経験と新たな指標による診断体制の構築. 特殊ミルク情報 52 (印刷中).

2．学会発表

- 1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, et al: Screening of MCAD deficiency in Japan: 15 years' experience of enzymatic and genetic evaluation. 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, April 3-7, 2016.
- 2) 但馬剛, 津村弥来, 香川礼子, 他: 脂肪酸代謝異常症陽性例への対応: 見逃し例を出さないために. 第43回日本マススクリーニング学

会学術集会，札幌市，2016年8月26-27日

- 3) 但馬剛，香川礼子，前田康博，深尾敏幸：新生児マススクリーニングで発見されたプロピオン酸血症例の全国アンケート調査．第43回日本マススクリーニング学会，札幌市，2016年8月26-27日
- 4) 原圭一，但馬剛，香川礼子，他：カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング：カルニチン補充を要したヘテロ保因者と考えられる1例．第43回日本マススクリーニング学会，札幌市，2016年8月26-27日
- 5) 香川礼子，原圭一，但馬剛，他：マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミンB12欠乏症の乳児例．第43回日本

マススクリーニング学会，札幌市，2016年8月26-27日

- 6) 但馬剛，香川礼子，前田康博，深尾敏幸：プロピオン酸血症例の全国調査：発症後診断例とマススクリーニング発見例の比較検討．第58回日本先天代謝異常学会，東京，2016年10月27-29日
- 7) 香川礼子，但馬剛，原圭一，他：新生児マススクリーニングでシトルリン著増を認め、無症状で経過中の1例．第58回日本先天代謝異常学会，東京，2016年10月27-29日

H．知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1. 広島地域のタンデムマス法によるマススクリーニング結果 (2016年1月~2016年12月)

指標項目	陽性	対象疾患・鑑別疾患	偽陽性	
フェニルアラニン	1	高フェニルアラニン血症 (軽症例)	1	
分枝鎖アミノ酸	1	メープルシロップ尿症 (軽症例)	1	
メチオニン	2	未確定: 軽度高値が持続 (症状なし)	2	
シトルリン	1	シトルリン血症 1 型 (シトルリン著明高値も症状なし)	1	
C3	1	メチルマロン酸血症 + ホモシスチン尿症 (ビタミン B12 欠乏症の疑い)	1	
C8	1	MCAD 欠損症 (軽症例)	1	
C10 (C8~C16)	2	グルタル酸血症 2 型	0	2
C14:1	2	VLCAD 欠損症 保因者	1	1
		VLCAD 欠損症	2	
C16, C18:1	10	CPT-2 欠損症	0	1

表 2. ビタミン B12 投与で発症を防ぎ得た偽陰性例 (2012 年, 2015 年) と 2016 年発見症例の比較

診断年次	2016 年		2015 年		2012 年	
診断名	VB12 欠乏症 (未確定)		VB12 欠乏症		コバラミン代謝障害 (Cb1D)	
臨床経過	母) 妊娠後期 貧血に対し VB12 投与を受けていた 生後経過: 混合栄養にて発育良好 精査後 VB12 投与を開始		胃切除母体より出生 完全母乳栄養 5 か月~ 成長発達停滞 9 か月 溶血性貧血による黄疸 VB12 投与で軽快も 大脳萎縮・発達遅延を遺残		生後経過良好 12 か月 ノロ胃腸炎時 重度アシドーシス + 高アンモニア血症 血液浄化療法を受け回復 後遺症なし VB12 投与にて経過良好	
生化学 検査所見	初診時検体にて 血清 C3 2.71 μM 尿中 MMA 軽度増加 血漿 tHcy 42.2 μM 血清 VB12 81pg/mL		急性期検体にて 血清 C3 6.7 μM 尿中 MMA 著増 血漿 tHcy 131 μM 血清 VB12 感度以下		急性期検体にて 血清 C3 14.5 μM 尿中 MMA 著増 血漿 tHcy 5 μM 血清 VB12 597pg/mL	
NBS 所見	C3 (< 3.6 μM)	C3/C2 (< 0.22)	C3 (< 3.6 μM)	C3/C2 (< 0.22)	C3 (< 3.6 μM)	C3/C2 (< 0.25)
初回	4.88	0.23	4.84	0.22	4.79	0.23
再検	2.58	0.23	3.01	0.22	(再検対象とせず)	
初回検体 二次検査	MMA (< 1.0 μM)	tHcy (< 5.0 μM)	MMA (< 1.0 μM)	tHcy (< 5.0 μM)	MMA (< 1.0 μM)	
	5.2	33.6	6.7 (後方視的データ)	5.5	11.0 (後方視的データ)	