

分担研究課題名：新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症マススクリーニングの 全国実施を契機とする検査の標準化と患者追跡体制構築の試み

研究分担者： 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

乳幼児の急死・重度障害の原因となる CPT2 欠損症について、国内症例の新生児濾紙血指標と酵素機能・遺伝子型の解析データをエビデンスとして提示した。これを受けて平成 30 年度から全自治体で本疾患の新生児マススクリーニングが実現する見通しとなった。発症を防ぐ医療管理充実と、発見患者の追跡に取り組む必要がある。

研究協力者

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医長

把握を図る。

(倫理面への配慮)

診断に用いる諸検査については、国立成育医療研究センター・福井大学・広島大学・国立病院機構呉医療センターの共同研究として、倫理承認を取得している。

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(以下 NBS)は、多数の稀少な先天代謝異常症を対象としており、これを真に有用な事業とするには、実施主体である自治体の枠を超えて、検査の標準化や発見患者情報の集約などを実現することが不可欠である。その足掛かりとして、疾患を限定してモデルケースとなる仕組みを構築する。

B. 研究方法

乳幼児期の急性発症による死亡・障害発生の原因となる脂肪酸代謝異常症 (MCAD欠損症, VLCAD欠損症, CPT2 欠損症) について、但馬・重松・原が取り組んできた、代謝物分析+酵素機能測定+遺伝子解析による確定検査の提供を入り口として、NBS発見患者の一元的な

C. 研究結果

(1)CPT2欠損症スクリーニング指標の検討

試験研究期の2010年にNBS正常で急性発症したCPT2欠損症の乳児例が確認されてから、改訂指標 (C16+C18:1)/C2 and C16 によるNBS陽性者の確定診断事例を集積してきた。これをまとめた論文(下掲「論文発表」1)をエビデンスとして、平成30年度から全自治体でスクリーニングされる予定となったが、この指標で十分な感度を得るには、高めの偽陽性率を許容する必要性が示唆された。

一方、集積データの追加検討から、より高い感度・特異度を示す新たな指標として C14/C3 が見出された(図1)。そこで、

(C16+C18:1)/C2, C14/C3 双方について各検査機関の測定値分布を分析した結果、それぞれ99.9パーセントイルを基準値とし、両者をも満たす場合を陽性とする事で、見逃しの危険を高めることなく陽性率を低減することが可能と評価された。これを受けて、平成30年度から開始される全国NBSでは、「(C16+C18:1)/C2 \geq 99.9パーセントイルかつC14/C3 \geq 99.9パーセントイル」を使用する方針が正式に採用された。

(2) CPT2 欠損症 NBS 発見患者情報の集約

NBS 対象の脂肪酸代謝異常症では、本研究班員が発見患者の大半の診断に関与している。新たに NBS 対象疾患に追加されることとなった CPT2 欠損症については、確定検査のための「遺伝学的検査料」が保険未収載であることから、平成29年7月に発出された母子保健課長通知では、確定検査を本研究班で提供することが記載された。そこで、CPT2 欠損症の陽性例が生じた場合は、本研究班員へ確定検査を依頼するよう要請する文書を作成し、各自治体・検査機関から精査担当医へ配布される手配を整えた(資料1)。これによって、NBS 発見患者情報の集約実現を図る。

(3) MCAD・VLCAD 欠損症の診断と重症度評価

TMS 法の試験研究では、これらが国内の脂肪酸代謝異常症として最も頻度の高い2疾患となっている。成育医療研究センター・広島大学・呉医療センターでは、試験研究期から平成29年度末までに、MCAD 欠損症 70 例・VLCAD 欠損症 82 例を診断し(図2, 3)、重症度評価に有用な酵素活性と遺伝子型の情報を集積した。

D. 考察

脂肪酸代謝異常症のNBSでは欧米から多くの知見が報告されているが、CPT2欠損症については、欧米患者の大半がNBSで発見困難かつ

比較的予後良好な「骨格筋型」であるため、NBSに関する体系的な検討はなされていない。

一方わが国では、乳幼児期に重篤な急性症状を発症する病型の患者が少なくないと見られることから、NBSの全国的実施と診療体制整備の取組みからは、国内外に大きく寄与する成果が見込まれる。平成30年度からはNBS発見患者の登録・追跡を開始し、まずは3歳までの死亡・障害発生予防効果を検証する方針である。

CPT2欠損症での取組みをロールモデルとして、MCAD欠損症・VLCAD欠損症についても、追跡調査体制の構築を進めたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab* 122 (3) 67-75, 2017.
- 2) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 11: 69-71, 2017.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野

里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美,
吉井千代子: 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
補充を行った2例. 日本マススクリーニン
グ学会誌 27 (1): 51-58, 2017.

4) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介,
藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: マ
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. 日本マススクリーニング学会誌 27
(1): 63-67, 2017.

5) 重松陽介, 但馬剛: CPT2 欠損症の一次対
象疾患化に向けて. 日本マススクリーニ
ング学会誌 27 (3): 245-250, 2017.

2. 学会発表

1) 但馬剛: ガイドラインからみた有機酸代
謝異常症. 第 120 回日本小児科学会学術
集会, 分野別シンポジウム「ガイドライ
ンから学ぶ新生児マススクリーニング対
象疾患」, 東京都, 2017 年 4 月 14 日

2) Tajima G: Newborn screening in Japan
with a special focus on fatty acid
oxidation disorders. 12th Asia-Pacific
Conference on Human Genetics (APCHG
2017), Pre-Congress Workshop of
Newborn Screening, Bangkok, Nov 8,
2017.

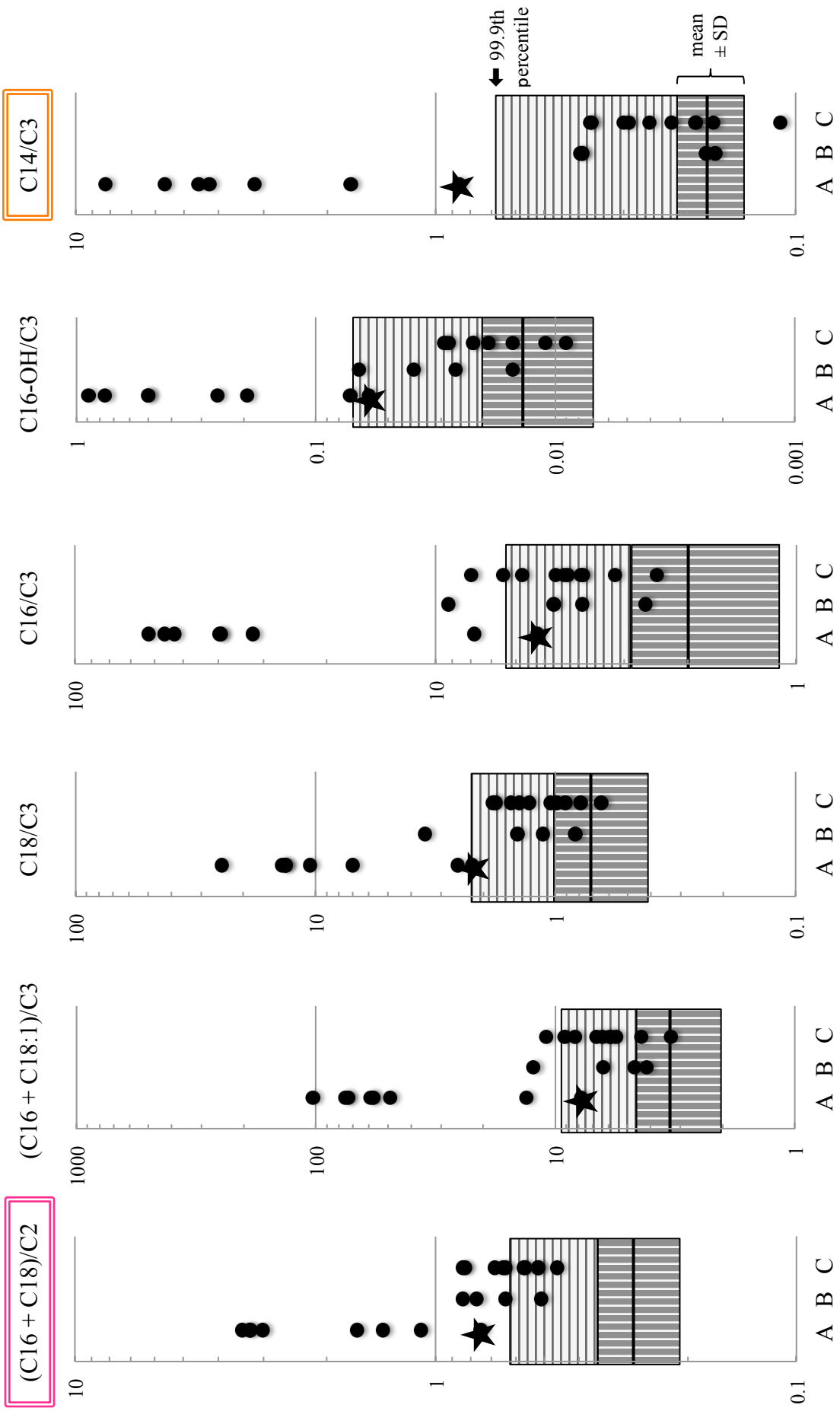
3) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯
浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹,
山口清次: カルニチンパルミトイルトラ
ンスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症の新生児
マススクリーニング: 2018 年度からの全
国実施を前に. 第 24 回日本 SIDS・乳幼児
突然死予防学会学術集会, 京都市, 2018
年 2 月 24 日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし。

CPT2 スクリーニング：より優れた指標の検討

現在の主指標：感度を上げるため偽陽性が多くなっている

有望な新指標



A: 罹患確定例 B: 保因者 (疑い例を含む) C: 偽陽性例 ★: 偽陰性発症例

図2 MCAD 欠損症：酵素診断症例数の推移

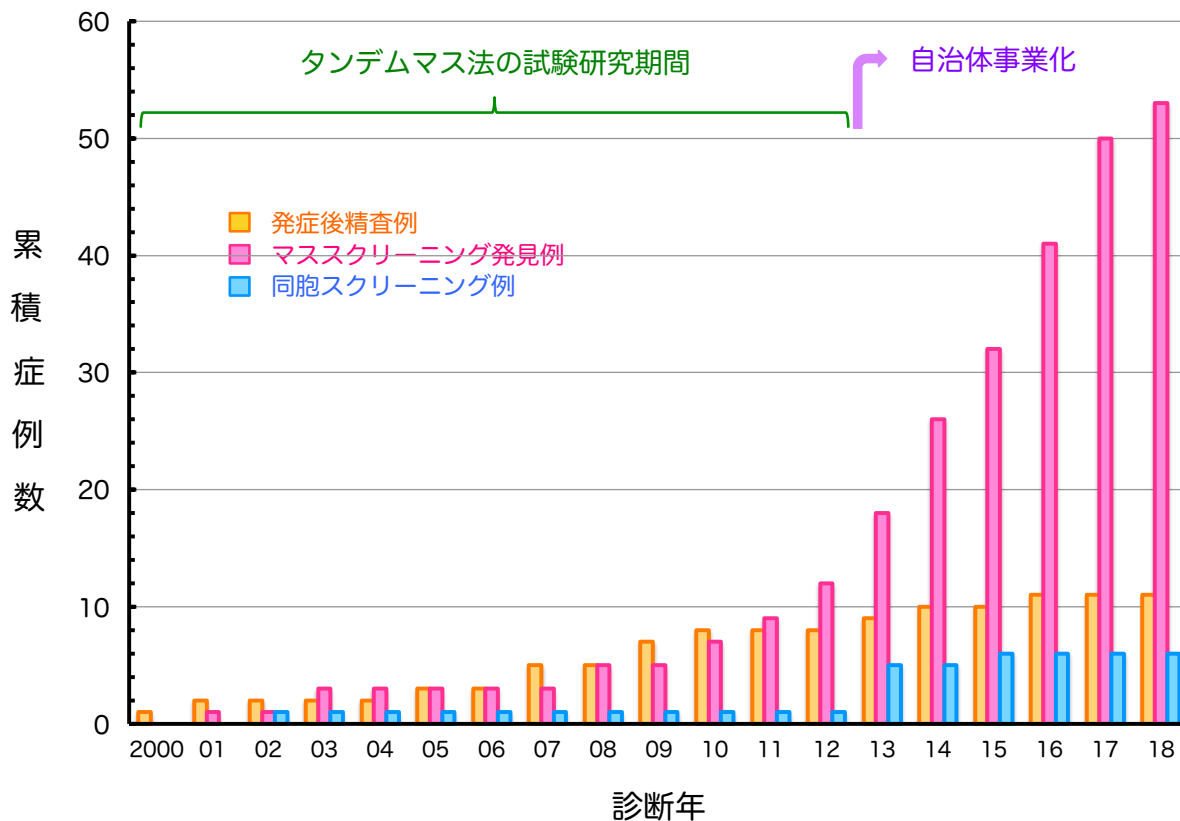
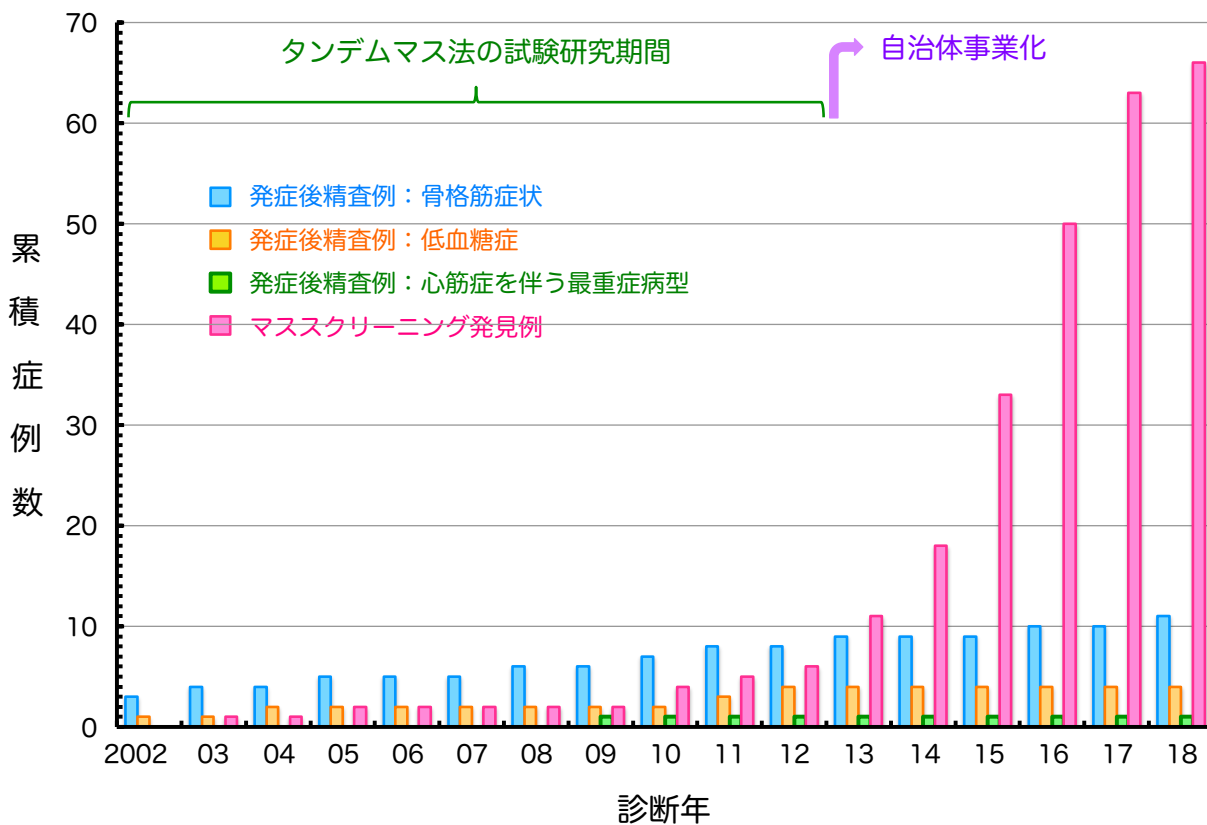


図3 VLCAD 欠損症：酵素診断症例数の推移



CPT2 欠損症のタンデムマス法スクリーニングへの対応について

新生児スクリーニング精度管理合同委員会
委員長 重松陽介

本年7月に、厚生労働省課長通知により CPT2 欠損症が対象疾患に追加されましたので、各自治体及び検査施設におかれましては、来年度からスクリーニング検査事業として CPT2 欠損症スクリーニングを追加実施予定と存じます。

つきましては、新生児スクリーニング精度管理合同委員会からは、下記のクリーニング指標とカットオフ値を用いての CPT2 欠損症スクリーニング実施を推奨致します。

山口班での試験研究では、福井大学の分析値に基づいたカットオフ値が主に使用されて、これらの指標の精度が検証されました。しかしながら、QC 精度管理事業での検査施設毎の測定値が一定でない現状を鑑み、それぞれの検査施設での測定値分布に基づいたカットオフ値を使用することを推奨します。この推奨値は、福井大学での新生児スクリーニングの測定値分布からスクリーニング精度が適切であると検証されたものです。

<スクリーニング指標>	<カットオフ値>
(C16+C18:1) /C2	99.9 パーセンタイル値
C16	50.0 パーセンタイル値

<陽性判定>

これら 2 指標の両方を満たす場合を陽性と判定します。

<陽性判定後の対応>

陽性となった場合は、濾紙血再採血検査は行わず、精査医療機関での“即精密検査”とします。

精査医療機関では、血清中の C16 値、C18:1 値を測定し、両方とも $0.15 \mu\text{M}$ を越える場合、酵素活性測定と遺伝子解析により診断を確定させます。

(註) 上記指標およびカットオフ値は、軽症例も見逃さないということを重視して作成されています。一方 CPT2 欠損症には少ないながらも新生児期発症重症型があり、C16 や C18:1 が著しい高値、C0 (遊離カルニチン) 値が低値 (<10)、C3 値が著しい低値 ((C14/C3 比が著しい高値) を呈します。これらの異常値を示す陽性例については、急性発症していないか、あるいは一般生化学的検査で異常 (低血糖・高アンモニア血症) がないかを至急確認する必要があります。

なお、成育医療研究センター／マススクリーニング研究室長・但馬剛先生が最近発表された CPT2 欠損症に関する論文で、下記の指標もスクリーニングに有用と指摘されています。上記 2 指標と共に追加スクリーニング指標としてモニターすることを推奨致します。

<試用スクリーニング指標>	<カットオフ値>
C14/C3	99.9 パーセンタイル値

[参考論文]

Tajima G, et al: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16 + C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. Mol Genet Metab. 2017 [Epub ahead of print]

([http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(17\)30329-3/fulltext](http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(17)30329-3/fulltext))

平成 28 年 9 月 27 日

タンデムマス・スクリーニング実施施設
検査担当者 各位

日本マススクリーニング学会精度保証委員会
委員長 花井 潤師
日本マススクリーニング学会技術部会
部会長 田崎 隆二

CPT2 欠損症のタンデムマス法スクリーニングについて(対応とお願い)

日頃から、先天性代謝異常等スクリーニングに関する精度管理事業並びに日本マススクリーニング学会技術部会の運営につきまして、ご理解とご協力をいただき誠にありがとうございます。

9月19日付で新生児スクリーニング精度管理合同委員会委員長 重松陽介先生から発出されました文書(以下、「合同委員会提言」)に関連して、日本マススクリーニング学会技術部会として、内容の補足と今後の対応について説明させていただきます。

来年度から一次対象疾患となる CPT2 欠損症は、これまで、日本マススクリーニング学会誌に掲載された論文で報告された指標とカットオフ値を参考に、各施設の測定値分布等に応じて、独自にカットオフ値を設定されてきたところです。

今回の合同委員会提言では、軽症例も見逃さないということを重視して、パーセンタイル値をもとに、 $(C16+C18:1)/C2$ と C16 によるいわゆるアンド判定と即精検を推奨しております。

しかしながら、現状ではほとんどの施設で $(C16+C18:1)/C2$ 比のカットオフ値は 0.6 程度であり、年度途中での 99.9%タイル値への変更は、著しい精査率の増加により、混乱を招く可能性があります。

一方、合同委員会提言には、新たな指標として、 $C14/C3$ 比を追加の指標として推奨していますが、技術部会理事の施設間での調査結果から、この指標と $(C16+C18:1)/C2$ との組み合わせによる判定を用いることで、低い偽陽性率で患者を検出できる可能性が確認されております。

以上のことから、技術部会としては、CPT2 スクリーニングでは直ちにパーセンタイル値へのカットオフ値の変更はせずに、来年度から新指標として、 $(C16+C18:1)/C2$ 比と $C14/C3$ 比の組み合わせを導入できるように各検査施設での検討をお願いしたいと考えています。この検討を実施していただくために、今回、CPT2の新しい指標とカットオフ値の検討のための「CPT2用一括ヒストグラム作成シート」を用意しましたので、下記手順により、ルーチン検査で測定している C3とC14から、 $C14/C3$ 比を計算し、 $(C16+C18:1)/C2$ 比との組み合わせによる判定による陽性率のシミュレーションを行っていただくようお願いします。

併せて、各検査施設での検討データと設定されたカットオフ値を共有することにより、新しい指標の

カットオフ値の妥当性の検証も可能なことから、検討結果を送付いただき、全国の検査施設のカットオフ値等を集計し還元させていただきたいと思っておりますので、検査施設の皆様のご協力をどうぞよろしくお願いいたします。

記

CPT-2 新指標検討用「一括ヒストグラム作成シート」による判定指標の検討手順

- ① 以下の URL から「一括ヒストグラム作成シート」(ver1.8)をダウンロードしてください。
 - [http://twweb.systemk.net/tandemweb/tandem/download/CPT2_追加-TMS-一括ヒストグラム作成シート\(Ver1.8\).zip](http://twweb.systemk.net/tandemweb/tandem/download/CPT2_追加-TMS-一括ヒストグラム作成シート(Ver1.8).zip)
- ② 別紙「一括ヒストグラム作成シート」(ver1.8)の使い方を参考に、平成 28 年度検査結果について処理してください。
- ③ 「取り込み設定」シートで、カットオフ値 1-4 を適宜変更して、「RoLC」シートで陽性率を確認してください。
 - 検討するカットオフ値としては、99.9%値前後を中心に振った値です。
 - 例えば、99.9%値が「0.37」だった場合、0.35、0.4 などと設定することです。
- ④ 「集計一覧表」シートの上方にある「CPT2 結果出力」ボタンにより、「RoLC」シートを保存してください。「CPT2 検討」に施設名を付加してください。
- ⑤ 下記連絡先まで、「CPT2 検討-施設名」ファイルをメール添付で送信してください。

お忙しい時期とは存じますが、期限は以下とさせていただきます。
ご協力ほどどうぞよろしくお願いいたします。

送付期限：平成 29 年 10 月 31 日(火)

作業担当： 技術部会理事 花井潤師（責任者）、福士 勝、石毛信之、九曜雅子、田崎隆二

連絡先・送信先： 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 花井潤師
電話： 011-824-1348 メール： hanai@douyakken.or.jp

※CPT-2 新指標検討用「一括ヒストグラム作成シート」(ver1.8)の使い方

基本的な使い方は、通常の「一括ヒストグラム作成シート」と同じです。

【特徴】

- このワークシートは、CPT-2 の新たな判定指標として、C14/C3 比について処理するものです。
- 普段測定している指標 C3, C14 をもとに、ワークシート内で C14/C3 比を計算し、ヒストグラムを作成するものです。
- 「RoLC」のシートで、(C16+C18:1)/C2 比、C14/C3 比の組み合わせで 2x2 表を作成し、陽性率をシミュレーションします。

【違う点】(通常の「一括ヒストグラム作成シート」との比較)

- ① 「取り込み設定」の設定表で、紫色のセルの指標は対応するシート内で、自動的に計算されます(通常、「xxx」は変更しないでください)。
- ② 黄色セルのタンデムデータファイルの列(J列)に対応する指標のセル列を入力してください。
- ③ すでに C14/C3 比(紫色のセルの指標)を測定している場合は、他の指標と同じくタンデムデータファイルの列を設定してください(「xxx」に上書きしてください)。

【一括ヒストグラム作成シート(Ver1.6)からの修正内容】

- CPT2 の新たな指標として、C14/C3 を処理できるよう、通常測定している C14 と C3 から比を計算するようにした。
- (C16+C18:1)/C2 と C14/C3 比の and 判定による陽性率をシミュレーション可能とした。
- Tyr, Arg の指標を削除した。
- 上記の変更に伴い、項目のセル位置を変更した(設定表の赤字部分)。

連絡先： 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 花井潤師
電話： 011-824-1348 メール： hanai@douyakken.or.jp

2017年10月11日

CPT2欠損症のタンデムマス法スクリーニングへの対応について：補足

新生児スクリーニング精度管理合同委員会
委員長 重松陽介

本年9月19日付で当委員会から各自治体並びに指定検査機関へお送りした「CPT2欠損症のマススクリーニングに関する対応方針について」は、9月27日に日本マススクリーニング学会精度保証委員会・技術部会からの「対応とお願い」にて補足がなされたところですが、その後も質疑が寄せられているため、追加説明をさせていただきます。

ご承知の通り、CPT2欠損症については、2011年3月31日に示された厚生労働省母子保健課長通知では、対象疾患（いわゆる「一次対象疾患」）には含まれなかったため、各自治体でのタンデムマス法導入以降、これを実際にスクリーニングするか否かについては、地域によって対応が異なる状況が生じていました。一次対象疾患から外れたのは、タンデムマス法による新生児マススクリーニングの試験研究にて、当初用いられていた指標（ $C16 \geq 6.3 \text{ nmol/mL}$ and $C18:1 \geq 3.0 \text{ nmol/mL}$ ）の感度が不十分であると判断されたためですが、偽陰性発症例の初回濾紙血分析データを基に、新たな指標として（ $C16 + C18:1$ ）/ $C2 \geq 0.62$ and $C16 \geq 3.0 \text{ nmol/mL}$ が考案され、2011年頃から使用されてきました。この新指標による陽性例の確定診断結果を集積したところ、偽陰性のリスクは著しく低減されるものの、十分な感度を確保するカットオフ設定では、少なからぬ偽陽性（保因者を含む）を生じることが示されています。

*これらのデータをまとめた論文は、9月27日付の文書送付時に提供したものです。

Tajima G, et al: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. Mol Genet Metab. 2017, in press (doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.011)

一方、2014～2016年度の厚生労働科学研究（山口班）の調査によって、CPT2欠損症を対象疾患から外している地域で、急死した小児が本疾患と診断された事例が多発していることが明らかとなり、このような地域差を解消して全国一律のマススクリーニングを実現することは、喫緊の課題に位置付けられました。これら一連の知見に基づく要望を繰り返した結果、本年7月7日、厚生労働省母子保健課長通知「新生児マススクリーニング検査（タンデムマス法）の対象疾患の追加について」が発出されましたが、そこに至るまでには、「見逃しなくスクリーニングできること」「発見された患者を追跡して、乳幼児期の急死等を防ぐ効果を検証するこ

と」などを強く要請されています。

当委員会は以上のような経緯に鑑みて、CPT2 欠損症マススクリーニングに関する 9 月 19 日および 27 日の文書の内容について、さらに補足を行うこととしました。すなわち、各指定検査機関におかれては、以下のような方針で対応いただけるよう、改めてお願いするものです。

(1)指標とカットオフの設定に関して

上掲の論文で検討した陽性判定基準では、見逃しを防ぐことを優先したところ、偽陽性も増加する結果となりました。これらのカットオフ値は、福井大学での測定値分布上は、次のような設定となっています。

$$(C16 + C18:1)/C2 \geq 0.62 \rightarrow 99.9 \text{ パーセンタイル}$$

$$C16 \geq 3.0\text{nmol/mL} \rightarrow \rightarrow \rightarrow 79.5 \text{ パーセンタイル}$$

これらのうち主たる指標は $(C16 + C18:1)/C2$ であり、9 月 19 日の文書では、見逃し防止の観点から、C16 については陽性判定基準をさらに緩和するため、各検査機関の測定値分布に照らして、

$$(C16 + C18:1)/C2 \geq 99.9 \text{ パーセンタイル and } C16 \geq 50.0 \text{ パーセンタイル}$$

という基準値に設定していただく方針を提示したところですが、しかしながら、9月27日の文書に言及のある「技術部会理事の施設間での調査結果」によれば、このパーセンタイル設定を適用すると、陽性率が 0.06～0.08% 程度と非常に高くなり、偽陽性が多くなることが懸念されます。そこで、直ちに各検査機関一律に採用を求めることは控え、検査機関ごとに測定値のヒストグラム作成と陽性率のシミュレーションを要請する方針へ修正しました。また、上掲論文では、より高い感度・特異度が期待できる新たな指標候補として C14/C3 が提案されており、and C16 に替えて and C14/C3 を採用することを見込んで、このヒストグラム作成も同時にお願いした次第です。

一方、同じ「技術部会理事の施設間での調査結果」では、 $(C16 + C18:1)/C2 \geq 0.62$ and $C16 \geq 3.0\text{nmol/mL}$ という数値を適用すると、逆に陽性例がゼロとなっていました。このことから、これまですでに CPT2 欠損症のマススクリーニングを実施している検査機関で、 0.62 and 3.0nmol/mL という数値をそのまま流用している場合は、自施設での陽性率や測定値分布との

関係进行评估して、著しく不適切な設定となっていないか確認いただくことをお願いしたいと思います。

(2)陽性例の精査の進め方について

他の脂肪酸代謝異常症についても言えることですが、初回採血で CPT2 欠損症が陽性となった場合、血液濾紙の再採血を行うと、一般的に生化学的異常が分かりにくくなる傾向が認められます。従って、指標値の異常度が比較的軽度であるようなケースでは、偽陰性を生じる可能性が懸念されるところです。このようなリスクを回避する方策として、当委員会では、CPT2 欠損症の初回陽性例は精査対象とし、より感度の高い血清でのアシルカルニチン分析の実施を推奨しましたが、これに対して「指定検査機関の多くでは血清アシルカルニチン分析を実施できる状態にない」ことに関する質疑が寄せられました。そこで、血清分析および他の確定検査の進め方について、以下の通り補足します。

a)血清アシルカルニチン分析

ごく一部の自治体・検査機関を除いて、血清アシルカルニチン分析の実施は、技術的に可能であったとしても、費用が支払われるようになる見通しが立たない状況であると思います。この検査は保険診療項目として1,176点の算定が認められていますが、専門医による結果の判定が可能な医療機関で分析することが条件とされており、実際に算定できるのは、NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会本部（＝島根大学小児科）または福井支部（＝福井大学小児科）へ検体を提出した場合に限られます。従って、初回陽性例を要精査とした後は、精査医療機関から同協会へ血清分析を依頼するよう、担当医への案内をお願いします。

連絡先:タンデムマス・スクリーニング・コンサルテーションセンター(電話:03-3376-2550)

なお、すでに新生児スクリーニングプログラムのフォローアップの一環として無料、有料にかかわらず要精密検査例の血清検査を実施している検査施設におかれましては、これまでと同様に精密検査医療機関の専門医との緊密な連携のもとで検査を継続されるようお願いいたします。

b)遺伝学的検査（酵素機能測定・遺伝子解析）

血清アシルカルニチン分析の結果、CPT2 欠損症の可能性が疑われる場合は、酵素機能測定や遺伝子解析による確定診断が必要となります。これらは「遺伝学的検査」に相当し、タンデムマス法による新生児マススクリーニングの一次対象疾患については、検査料として3,880点を健康保険で算定可能ですが、CPT2 欠損症は収載されていないのが現状です。これについては、本年度からの厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニング検査に関する疫

学的・医療経済学的研究」班（代表：国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室・室長・但馬 剛；電話 03-5494-7133）にて対応します。

b-1)酵素機能測定

CPT2 酵素機能の評価法として、国内では現在、以下の検査が可能です。

- ・ CPT2 活性測定（広島大学小児科） 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定（福井大学小児科） 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定（島根大学小児科） 必要検体＝皮膚生検組織（線維芽細胞）

実際の流れとしては、福井大学または島根大学で血清アシルカルニチン分析を実施し、その結果報告に際して、上記3施設いずれかでの酵素機能測定を精査担当医師へ案内することになります。

b-2)遺伝子解析

CPT2 遺伝子解析は、血清アシルカルニチン分析・酵素機能測定の結果を踏まえて、報告者から精査担当医師へ案内することになります。以下の施設へ依頼することが可能で、いずれも厚生労働科学研究班の研究分担者・研究協力者が所属しています。

東北大学小児科／岐阜大学小児科／島根大学小児科／国立病院機構呉医療センター小児科

(3)検体の輸送に関して

これは精査医療機関の判断で適宜対応していただくこととなります。一般的には、希少疾患の研究的検査などについては、病院が輸送費を負担している場合が多いと思われます。

以上、説明が長くなりましたが、各指定検査機関におかれましては、CPT2欠損症陽性が生じた場合は、次の文書を精査担当医師へ提供して、精査手順の案内としてください。ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

新生児マススクリーニング 精査を担当される先生へ

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2（CPT2）欠損症の 精査・診断の進め方に関するご案内

謹啓

平素より新生児マススクリーニングへのご協力ありがとうございます。さて、

2017年7月7日、厚生労働省母子保健課長より、

「新生児マススクリーニング検査（タンデムマス法）の対象疾患の追加について」

という通知が発出され、各自治体に対して、CPT2欠損症を対象疾患に加えることが勧められました。

これを受けて、日本マススクリーニング学会、国立成育医療研究センター、NPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会の三者で構成する「新生児スクリーニング精度管理合同委員会」は、陽性例への対応について協議を行い、下記のような方針の採用をお願いすることとなりました。精査を担当される先生におかれましては、ご理解とご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

新生児スクリーニング精度管理合同委員会

委員長 重松 陽介

記

1. 血液濾紙の再採血による検査の省略

本疾患については、生後の日齢が進んで哺乳が確立するにつれて、マススクリーニング指標の異常度が軽減していく傾向が認められます。特に血液濾紙による再検査では感度が不十分になる可能性が懸念されるため、初回血液濾紙で陽性となった新生児には、精査医療機関を受診いただき、一般的な状態評価のための診察・血液検査等に加えて、より感度の高い「血清アシルカルニチン分析」を実施ください。

本検査は保険診療項目として収載されていますが、規定の1,176点を算定するための検査施設条件が付されており、国内の現状ではNPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会へ依頼していただく必要があります。分析と結果判定は、同協会本部（島根大学小児科）または

福井支部（福井大学小児科）で行われ、報告書が返送されます。

手続き等の詳細については、タンデムマス・スクリーニング・コンサルテーションセンター（電話：03-3376-2550）へお尋ねください。

なお、すでに新生児スクリーニングプログラムのフォローアップの一環として無料、有料にかかわらず要精密検査例の血清検査を実施しているスクリーニング検査施設では、これまでと同様に精密検査医療機関の専門医の先生との緊密な連携のもとで検査は継続されます。それ以降の確定検査に関しては、以下の説明に従って検査を進めてください。

2. 血清アシルカルニチン分析以降の確定検査

上記の血清アシルカルニチン分析を依頼されれば、結果に応じて判定医が、そこから先の確定検査方針についてアドバイスしますので、それを参考に酵素機能測定や遺伝子解析の実施を検討していただくこととなります。新生児マススクリーニングの対象疾患については、遺伝学的検査料（3,880点）が保険収載されていますが、現在のところCPT2欠損症は適用対象に含まれていません。この点については、前掲の母子保健課長通知にて「当面は、厚生労働科学研究費補助金により精密検査を実施することとしている」という対処方針が示されています。これは本年度からの厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班（代表：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・但馬 剛）が確定検査に対応することを指しています。

具体的には、研究班の班員が所属している以下の施設で検査の実施が可能です。

- ・ CPT2 活性測定： 広島大学小児科 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定： 福井大学小児科 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定： 島根大学小児科 必要検体＝皮膚生検組織（線維芽細胞）
- ・ CPT2 遺伝子解析：
 東北大学小児科／岐阜大学小児科／島根大学小児科／国立病院機構呉医療センター小児科

実施すべき項目と依頼先については、血清アシルカルニチン分析結果の報告医とご相談いただくか、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（電話 03-5494-7133）へご連絡ください。