

スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究

分担研究者： 小林弘典（島根大学小児科・助教）

研究要旨

- 1) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究：島根県におけるパイロット研究成果から、オロト酸測定およびオロト酸/シトルリン比によるスクリーニングは現行タンデムマススクリーニングに容易に追加可能であるとともに安定的にスクリーニング可能であることが明らかになった。また費用対効果面でもスクリーニング対象として適切である事が明らかになった。
- 2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：2015年に策定した脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに成人期における情報、フォローアップ指針、新しく追加された知見などを加えてガイドライン改定した。また、CPT2欠損症については新たにスクリーニング対象となった事をふまえて、シックデイの対応などを詳細に記載した。脂肪酸代謝異常症における特殊ミルクの必要性についても検討を行い、CPT2欠損症、VLCAD欠損症、CACT欠損症、TFP欠損症についてはミルクの必要量や対象となる年齢などを検討した上で、特殊ミルクの必要性を記載した疾患個票を作成した。

研究協力者氏名

山口清次（島根大学医学部小児科 特任教授）
長谷川有紀（島根大学子どものこころ診療部・講師）
山田健治（島根大学小児科・助教）
大澤好充（島根大学小児科・医科医員）
村山圭（千葉こども病院代謝科・部長）
伏見拓矢（千葉こども病院代謝科・医員）
渡邊順子（久留米大学小児科・准教授）
李知子（兵庫医科大学小児科・助教）
坊亮輔（神戸大学小児科・医員）

A. 研究目的

- 1) タンデムマススクリーニングにおける
OTC欠損症追加に関する研究
オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症は尿素サイクル異常症(UCD)の1つであり、わが国のUCD患者の約2/3を占める重要な疾患である。UCDのうち既にタンデムマススクリーニングの対象疾患であるシトルリン血症1型やアルギニノコハク酸尿症と比べても、乳児期以降の発症患者の割合も多く、近年は肝移植医療

の進歩に伴う予後の改善している。近年、OTC欠損症診断のためのオロト酸の定量をタンデムマススクリーニングで簡便に行う手法が開発された。本研究ではタンデムマススクリーニングにOTC欠損症を追加するためのパイロット研究を行う上での課題について検討をおこなった。

3)脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症(酸化異常症)はタンデムマス・スクリーニングの対象疾患群の一つである。酸化異常症は超稀少疾患であり診断法、治療法には検討すべき点が少なくない。スクリーニング陽性者に対して迅速かつ適切に対応するための診療ガイドラインが2015年に出版され利用されている。今回は、前回作成したガイドラインに新たな知見や、診療の質向上に資すると考えられる情報等を整理し、これらをガイドラインに追加する事を目指した。

B. 研究方法

1) タンデムマススクリーニングにおける OTC 欠損症追加に関する研究

現在行われている AMED 研究班(成育疾患克服等総合研究事業・タンデムマス・スクリーニングへのオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の追加、およびムコ多糖症の新規スクリーニング法の開発および適応に関する研究. 研究代表者: 小林弘典)におけるパイロット研究の成果を踏まえてスクリーニングの効果について検討した。後方視的な患者検体の検討および遅発型の乳児をスクリーニング出来た場合の費用対便益についても情報提供を行った。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症のうち、全身性カルニチン欠乏症、CPT-1 欠損症、CPT-2 欠損症、CACT 欠損症、グルタル酸血症 2 型、VLCAD 欠損症、MCAD 欠損症、TFP 欠損症についてガイドライン改定の素案を作成した。策定にあたっては、研究分担者および研究協力者 6 名が中心に行った。成人期の診療および特殊ミルクの利用についても検討を行った。

C. 研究結果

1) タンデムマススクリーニングにおける OTC 欠損症追加に関する研究

現在島根県で実施している OTC 欠損症スクリーニングのパイロット研究では 5,755 名の前向きスクリーニングを行った。オロト酸およびオロト酸/シトルリン比でスクリーニングを行ったところ要精密検査となった症例はなく、新規患者も発見されなかったが、安定的な運用が可能であった。

費用対便益については、早期診断によって予後改善と治療に関わる肝移植を含めた医療費や介護等の費用などを 1QALY を 600 万円、平均余命 80 年として試算を行った。尚、OTC 欠損症の発見頻度は、パイロット研究で得られたスクリーニング母集団の数が十分でなかったことから、城戸ら (Kido(2012)JIMD) の報告に従い 1/76,283 人として計算を行った。医療費については追跡可能であった 6 例の医療費を抽出し検討した。

QOL 向上・家族看護費用の節約：4 億 1456 万

D.

生涯医療費の増加：2943 万円

安息香酸 Na とシトルリン費用の増加：238 万円

合計：3 億 8275 万円の社会への利益

上記のような結果となった。尚、今回の検討ではパイロット研究からの感度特異度が反映されていない。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

前年度に作成した素案をもとに相互査読を行い、2019 年 11 月末までに完成させた。現在、先天代謝異常学会において査読を行っている。本ガイドラインでは脂肪酸代謝異常症のスクリーニング陽性例における血清アシルカルニチン分析の重要性を強調した。安定期もしくは遅発型症例のろ紙血中アシルカルニチン分析では生化学的異常がマスクされる可能性がある事を記載した。成人期における臨床像や合併症、フォローアップの指針についての記載を増やし、長期フォローアップに於いても利用できる指針作成をめざした。また、妊娠および児のマススクリーニングを契機に発見される母体例についても、脂肪酸代謝異常症では散見されるため、ガイドライン反映した。

特殊ミルクについては、全身性カルニチン欠乏症、MCAD 欠損症では必要ないことを確認した。CPT1 欠損症については一部の乳児例を中心として特殊ミルクの必要がある事を記載した。CPT2 欠損症、VLCAD 欠損症、CACT 欠損症、TFP 欠損症についてはミルクの必要量や対象となる年齢などを検討した上で、特殊ミルクの必要性を記載した疾患個票を作成した。

D. 考察

1) タンデムマススクリーニングにおける OTC 欠損症追加に関する研究

タンデムマススクリーニングに OTC 欠損症を追加することによって、現行スクリーニングの質をより向上させる事ができると期待出来る。今後、スクリーニングのパネルに加えるために、さらなるパイロット実績の追加と NBS 発見例、見逃し例の割合(感度特異度)を明らかにすることでより正確な費用対便益の算出も可能になると思わ

れる。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症のうちCPT2欠損症は本研究期間中にスクリーニング対象疾患に組み込まれた。脂肪酸代謝異常症の中でもCPT2欠損症はタンデムマススクリーニング開始後も乳幼児死亡例が散見されており、ガイドラインでは乳幼児期のシックデイにおける対応を具体的に記載した。CPT2欠損症を中心として本ガイドライン発表後の患者追跡調査などを通じて予後調査を行い、継続的な改善を行う必要がある。

また、本研究により未診断の成人例などをどの様にして発見、治療するか、現時点での課題が多いことも明らかになった。成人例の存在を社会に周知し、わが国における患者の実態を調査する事が今後の課題と思われた。

E . 結論

現行タンデムマススクリーニングにオロト酸分析を追加することでOTC欠損症のスクリーニングが可能であり、費用対効果の面からも推奨される事を示した。

また、脂肪酸代謝異常症のガイドライン作成を通じて、成人例が少なからず存在すること、それらの臨床像を示した。また、新規にスクリーニング対象疾患となったCPT2欠損症が乳幼児死亡例が多いことを踏まえ、シックデイ対応などの記載を充実させた。今後、今回のガイドラインの有効性を検討する上でもマススクリーニング発見例の追跡調査などを行い、評価を継続する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K. Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr International* (in press) doi: 10.1111/ped.13419
- 2) Yamada K, Shiraishi H, Oki E, Ishige

M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan.. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 55-63, 2018

- 3) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase(VLCAD)deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 121-123, 2018
- 4) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S : Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. Expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 16: 5-10, 2018
- 5) Kaku N, Ihara K, Hirata Y, Yamada K, Lee S, Kanemasa H, Motomura Y, Baba H, Tanaka T, Sakai Y, Maehara Y, Ohga S.: Diagnostic potential of stored dried blood spots for inborn errors of metabolism: a metabolic autopsy of medium-chainacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Clin Pathol* 71(10): 885-889, 2018 (October)
- 6) Yamada K, Taketani T: Management and diagnosis of mitochondrial fatty

acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.. Journal of Human Genetics 64(2): 73-85, 2018 (November)

- 7) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症と診断された幼児例. 日本マススクリーニング学会誌 28(3): 331-338, 2018

2. 学会発表

- 1) 城戸淳, 松本志郎, 三淵浩, 遠藤文夫, 中村公俊 新生児発症の中等度の UCD 患者は, 早期の肝移植によって正常な精神神経発達を遂げるかもしれない 第60回日本先天代謝異常学会 2018年 11月 8-10日 じゅうろくプラザ
- 2) 野津吉友, 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 山口清次, 竹谷健, 長井篤: 新規検査項目が追加されたタンデムマススクリーニングキット (NeoBase2) の使用経験. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018年 8月 (2018.8.17-18, 会長 大竹明)
- 3) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症の一例. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018年 8月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 4) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 但馬剛, 竹島康弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず, 横紋筋融解症を機に COT2 欠損症と診断された幼児例. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018年 8月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 5) 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: 島根県における OTC 欠損症パイロットスクリーニングの現況. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018年 8月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 6) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. China, 2018年 8月 (2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)
- 7) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング. 第43回日本医用マススペクトル学会. 札幌, 2018年 9月 (2018.9.6-7, 会長 千葉仁志)
- 8) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018年 11月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 9) 小林弘典, 大國翼, 中村公俊, 百崎謙, 折居建治, 深尾敏幸, Can Thi Bich Ngoc, Dung Chi Vu, Michael H Gelb, 戸松俊治, 田中美砂, 山田健治, 長谷川有紀, 渡辺淳, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: LC-MS/MS による酵素活性測定によるスクリーニング法は ムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018年 11月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 10) 山田健治, 伊藤道徳, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 新生児マ

ススクリーニングを契機に発見された
FLAD 1 変異によるグルタル酸血症 2 型
の一例. 第 60 回日本先天代謝異常学会
総会. 岐阜市, 2018 年 11 月
(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)

- 11) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘
典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但
馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマス
スクリーニングで異常を認めず, 横紋
筋融解症を機に CPT2 欠損症と診 断
された幼児例. 第 60 回日本先天代謝異
常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月
(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし