

分担研究課題名：脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約に関する研究

CPT2 欠損症マススクリーニングの全国実施を契機とする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

2017 度の研究成果を受けて、乳幼児の急死・重度障害の原因となる CPT2 欠損症新生児マススクリーニングが全国で開始された。マススクリーニングによる発見患者の診断数は、2014～2017 年度の 4 年間 3 例 (*試験研究期から継続実施していた自治体による) に対して、2018 年度 5 例、2019 年度 4 例となっており、全国実施の効果が看取された。一方、連携研究班で自治体ごとに選定を要請した「中核医師」を介する調査によって得られた、2018 年度の CPT2 欠損症発見数は 3 例と、本研究での診断例数を下回る結果となった。要因として、後者では 4 自治体分 (新生児約 10 万人) の回答が得られていないことなどが考えられ、両者の並施による相互検証を続ける必要がある。

研究協力者

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医長
(臨床研究部先天代謝異常研究室・室長)

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医

宇都宮 朱里

広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・大学院生

佐倉 文祥

広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・大学院生

津村 弥来

広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・研究員

岡田 賢

広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・教授

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

畑 郁江

福井大学医学部小児科・准教授

湯浅 光織

福井大学医学部小児科・特命助教

山田 健治

島根大学医学部小児科・助教

坊 亮輔

神戸大学大学院医学研究科小児科学・助教

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。

欧米では大半が骨格筋症状にとどまる CPT2 欠損症は、日本では低血糖を伴う急性

発症による乳幼児の死亡例が少なからず確認されている。しかしながら、2014年度から全国実施された「タンデムマス法」による新生児マススクリーニングの導入に際しては、指標の感度不足から対象外となっていた。

試験研究段階での発見患者データの検討から、新指標 (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 (カットオフ 99.9 パーセントイル) によるスクリーニングが 2018 年度から全自治体で開始された。陽性例の診断・病型予測などに関する情報集積と、発見された患者の把握・追跡が求められる。

B. 研究方法

成育医療研究センター・広島大学・福井大学・呉医療センターの共同研究として、脂肪酸代謝異常症 3 疾患 (CPT2 欠損症・VLCAD 欠損症・MCAD 欠損症) の確定診断と重症度・病型予測に必要な一連の検査 (血清アシルカルニチン分析・酵素活性測定・脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析) 提供と症例情報の共有体制を構築した。CPT2 欠損症については、各自治体の新生児マススクリーニング検査機関を通じて、精査医療機関に当研究班への確定検査集約への協力を要請した。

2017~2018 年度に NBS で発見された 3 疾患の全数については、連携研究である日本公衆衛生協会地域保健総合推進事業「自治体と協力した新生児スクリーニングの全国ネットワーク化の推進に関する研究」(分担事業者: 山口清次) を通じて、各自治体の「中核医師」にスクリーニング結果の把握・提供を要請した。

(倫理面への配慮)

化学診断と酵素診断については、国立成育医療研究センター・広島大学・福井大学・大阪市立大学・国立病院機構呉医療センターで、共同研究としての倫理承認を取得している。

遺伝子診断については、国立成育医療研究センター・広島大学・福井大学・国立病院機構呉医療センターで、共同研究としての倫理承認を取得している。

C. 研究結果

2017~2019 年度のマススクリーニングで発見され、我々が診断に関わった脂肪酸代謝異常症 3 疾患の患者数は、CPT2 欠損症 (2017: 1→2018: 5→2019: 4)、VLCAD 欠損症 (13→10→16)、MCAD 欠損症 (9→6→6) となっている(図 1~3)。これに対して、2017~2018 年度に全国で発見された患者数は、中核医師へのアンケート調査結果から、CPT2 欠損症 (2017: 2→2018: 3)、VLCAD 欠損症 (16→9)、MCAD 欠損症 (18→2) という結果であった。

試験研究期の発見例も含めると、我々が診断した CPT2 欠損症マススクリーニング発見 18 例中 14 例が、複数の日本人急死例で既報の変異 p.E174K, p.F383Y のいずれか(あるいは両方)を保有していた。両者以外の変異との組み合わせ例も含め、18 例中 10 例は急死リスクが明らかな遺伝子型となっていた(表)。

マススクリーニング発見患者の医療管理における細心の注意を喚起するため、連携研究班(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」研究代表者: 中村公俊)にて改訂作業を行なった診療ガイドラインに、本研究班で得られた知見を反映させた(2019 年 9 月発刊)。その内容に準拠する形で 2018 年度に作成した担当医用リーフレットに続いて、2019 年度は患者・家族用リーフレットを作成し、全国の主な精査医療機関とマススクリーニング検査機関へ配布するとともに、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のウェブサイト PDF 版を掲載した。<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>

D. 考察

タンデムマス法によるスクリーニングが全自治体で導入された 2014 年度から 2017 年度までの 4 年間、CPT2 欠損症を対象疾患として扱うか否かは、自治体ごとに対応が異なる状況にあった。この期間に我々が診断したマススクリーニング陽性の CPT2 欠損症罹患児は 3 例だったのに対し、自治体事業化以降の 2 年間で 10 例が新たに診断さ

れ、正規対象疾患化の効果が看取される。

一方、2017～2018年度に全国で発見・診断された患者数に関する中核医師へのアンケート調査では、CPT2/VLCAD/MCAD欠損症の3疾患全体で、約9割の患者の診断に我々の関与が示唆される結果となったが、2018年度分だけで比較すると、全国アンケートによる症例数が我々の診断例数を下回った。その要因としては、アンケート調査で4自治体分（新生児約10万人）の回答が得られていないことなどが考えられる。中核医師を介する発見患者情報集約の取り組みは今後も継続される方針だが、その正確さを検証するためには、血清アシルカルニチン分析・酵素活性測定・遺伝子解析などの確定検査提供に伴って集められる患者情報との相互比較を続ける必要がある。

発見患者の予後追跡に関しては、試験研究初期から蓄積してきたMCAD欠損症・VLCAD欠損症の診断例について、担当医師へのアンケート調査を実施した（別項参照）。CPT2欠損症については、全国導入から3年が経過する2021年度以降に予後調査を実施したい。

E. 結論

CPT2欠損症スクリーニングの全国実施を契機として、新生児マススクリーニング発見患者の情報集約について、確定検査提供に伴うデータと、全国中核医師アンケートによるデータの比較検証を行ったが、その一致度は年度によって大きく変動していた。自治体の枠を超えた情報集約の仕組みの確立には、複数の方式による収集情報を比較して、正確性を検証していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 但馬剛：タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症。日本小児科学会雑誌，123（4）711-722，2019
- 2) 香川礼子，但馬剛，前田堂子，原圭一，西村裕，吉井千代子，重松陽介：コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスク

リーニング指標に関する検討。日本マススクリーニング学会誌，29（1）51-56，2019

- 3) 但馬剛：プロピオン酸血症。日本医師会雑誌 148，特別号(1) 指定難病ペディア 2019，279 2019
- 4) 原圭一，但馬剛，南花枝，吉井千代子，濱崎考史，新宅治夫：経過観察中にBH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例。日本マススクリーニング学会誌，29（3）257-262，2019
- 5) 但馬剛：新生児スクリーニングの疫学的評価。日本マススクリーニング学会誌，29（3）298-300，2019

2. 学会発表

- 1) 但馬剛：マススクリーニング対象疾患の診断・治療の最近の話題。第122回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー1「はやくぼくをみつけて～早期スクリーニングの重要性」
- 2) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」、さらに先へ。第10回北海道先天代謝異常症研究会，札幌市，2019年7月6日
- 3) Tajima G，Hara K，Tsumura M，Kagawa R，Utsunomiya A，Okada S，Yuasa M，Hata I，Shigematsu Y，Yamaguchi S：Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting，Hangzhou，China，Sep 19-22，2019.
- 4) Tajima G，Maeda Y，Fukao T：Clinical，biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting，Hangzhou，China，Sep 19-22，2019.
- 5) Hara K，Okada S，Aisaki J，Tajima G：Screening of MCAD deficiency in Japan：18-years' experience of enzymatic and

- genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 6) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G: A simple diagnostic test for carnitine-palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 7) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」、さらに先へ. 第14回香川先天代謝異常症研究会, 高松市, 2019.10.11
- 8) 宇都宮朱里, 香川礼子, 原圭一, 岡田賢, 西村裕, 吉井千代子, 前田堂子, 但馬剛: 広島県におけるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児マススクリーニング試験研究. 第61回日本先天代謝異常学会, 秋田市, 2019.10.26
- 9) 但馬剛, 前田堂子, 吉井千代子, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 岡田賢, 西村裕: A pilot study on newborn screening for inborn errors of cobalamin metabolism in Hiroshima. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎市, 2019.11.8,
- 10) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 吉井千代子, 宇都宮朱里, 原圭一, 西村裕, 重松陽介: 広島県におけるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児マススクリーニング試験研究. 第46回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22
- 11) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸, 松本英樹, 吾郷耕彦, 細川淳一, 藤木亮次, 小原收, 原圭一, 中島葉子, 小林正久, 市野井那津子, 坂本修, 城戸淳, 松本志郎, 小林弘典, 長谷川有紀: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析5年間のまとめ. 第46回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22
- 12) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」、さらにその先へ. 第68回広島新生児研究会, 広島市, 2019.12.14
- 13) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」、さらにその先へ. 第8回山口県新生児研究会, 山口市, 2020.2.13
- F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし。

図 1. 確定診断患者数の推移：CPT2 欠損症

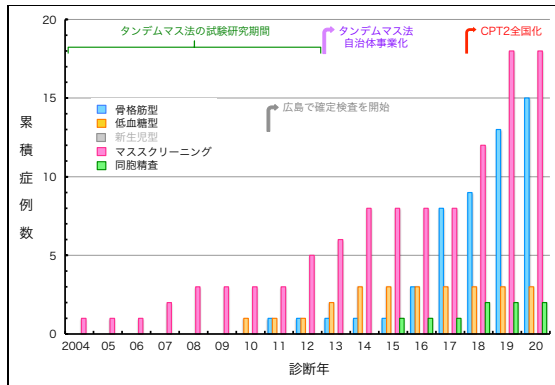


図 2. 確定診断患者数の推移：VLCAD 欠損症

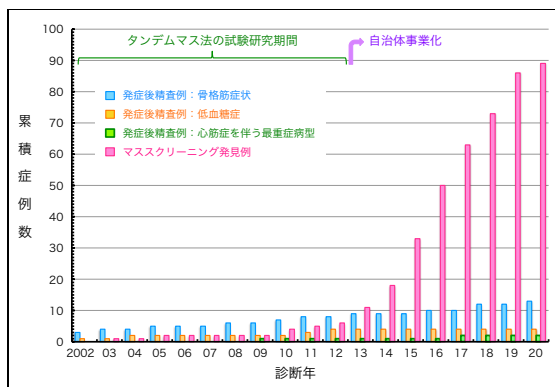


図 3. 確定診断患者数の推移：MCAD 欠損症

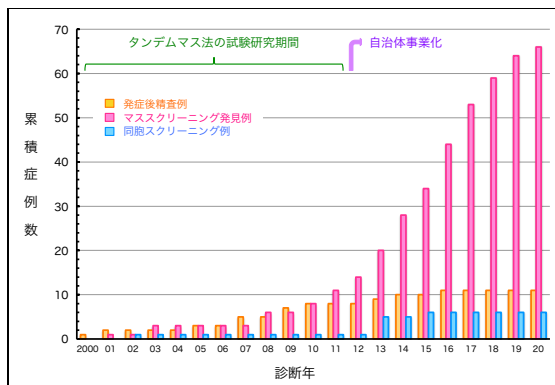


表. マスクリーニング発見例の CPT2 遺伝子型

p.F383Y + p.F383Y	5	} 18例中10例 ↓ 急死しうる 遺伝子型	} 18例中13例 ↓ p.F383Y or p.E174K ↓ いずれかを保有
p.F383Y + p.E174K	3		
p.F383Y + ナンセンス変異	1		
p.E174K + フレームシフト変異	1		
p.F383Y + その他の変異	2		
p.E174K + その他の変異	2		
そのほかの遺伝子型	4		

シー ピーティーツー けっ そん しょう
お子さんが**CPT2欠損症**と
診断されたご家族の皆様へ

2019年3月

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

(研究代表者：但馬 剛)



はじめに

元気に生まれたお子さんが、新生児マススクリーニング検査で「病気かもしれない」と言われた時からご心配の多い日々をお過ごしのこととお察しいたします。しかし、CPT2 欠損症であっても、適切に対応すれば順調に成長・発達していくことができます。

このパンフレットでは、実生活に沿った情報をお伝えしたいと思います。ぜひ、ご両親だけでなくご家族みなさんでご覧ください。このパンフレットを読んでみて、わからないことなどがあれば、遠慮なく主治医にお尋ねください。



1

① CPT2 欠損症シーピーティーツー けつそんしょうってどんな病気？

CPT2 欠損症（カルニチン・パルミトイル・トランスフェラーゼ 2 欠損症）は、CPT2 という体の中にある成分（こうそ酵素）が十分に働かない病気の名前です。この病気のお子さんは、哺乳や食事からの糖分（エネルギー源）が足りなくなったときに、体内に蓄えられた脂肪から十分なエネルギーを作り出すことができずエネルギー不足になってしまいます。CPT2 欠損症のように脂肪が分解されにくい病気は他にもたくさんあり、これらをまとめて「**脂肪酸代謝異常症**」と呼んでいます。

なぜ脂肪から十分なエネルギーを作ることが難しいかというと…

私たちは、まず初めに食事の糖分や体の中に蓄えた糖分を元にしてエネルギーを作ります。ところが、食事から十分な糖分を補えない場合には、糖分からのエネルギーだけでは徐々にエネルギーが足りなくなってきました。糖分がなくなると、次のエネルギー源として「脂肪」が使われます。その時に重要な役割を果たしている酵素が CPT2 です。この酵素には、脂肪をエネルギーの製造工場（ミトコンドリア）へ運ぶ手助けをする働きがあります。CPT2 欠損症では、体に蓄えられた脂肪をミトコンドリアへ運ぶことができず、十分にエネルギーを作り出すことができません。

つまり…

赤ちゃんの時の血液検査（新生児マススクリーニング）で見つかる CPT2 欠損症のお子さんは、ミルクや母乳を飲んだり食事を摂ったりして、**糖分が十分である時には何の症状もみられないことがほとんどです**。しかし、糖分がなくなると、**心臓や肝臓、脳、筋肉に十分なエネルギーが届けられなくなってしまいます**。





② これからの治療は？ どういうことに気をつけるといいの？

CPT2 欠損症の治療でもっとも大事なことは「**哺乳間隔をあげすぎないこと**」と「**熱が出たときや嘔吐・下痢のときには受診し、点滴を受けること**」の2点です。この2点に気をつけて生活することで、急な症状の出現を予防できます。しかし、これをしっかりと守ることは簡単ではありません。お母さんだけ、あるいはお父さんだけでは負担が大きいため、ご家族全員にご協力いただきたいです。

① 哺乳(食事)間隔をあげないこと

哺乳間隔の目安は表の通りです。生後1ヶ月までは、タイマーなどで工夫しながら、昼夜を問わず、哺乳開始から次の哺乳開始までの時間が**3時間以上あかないように**気を付けてください。赤ちゃんがまとまった睡眠をとるようになっても、**寝かせておくのではなく、哺乳間隔**

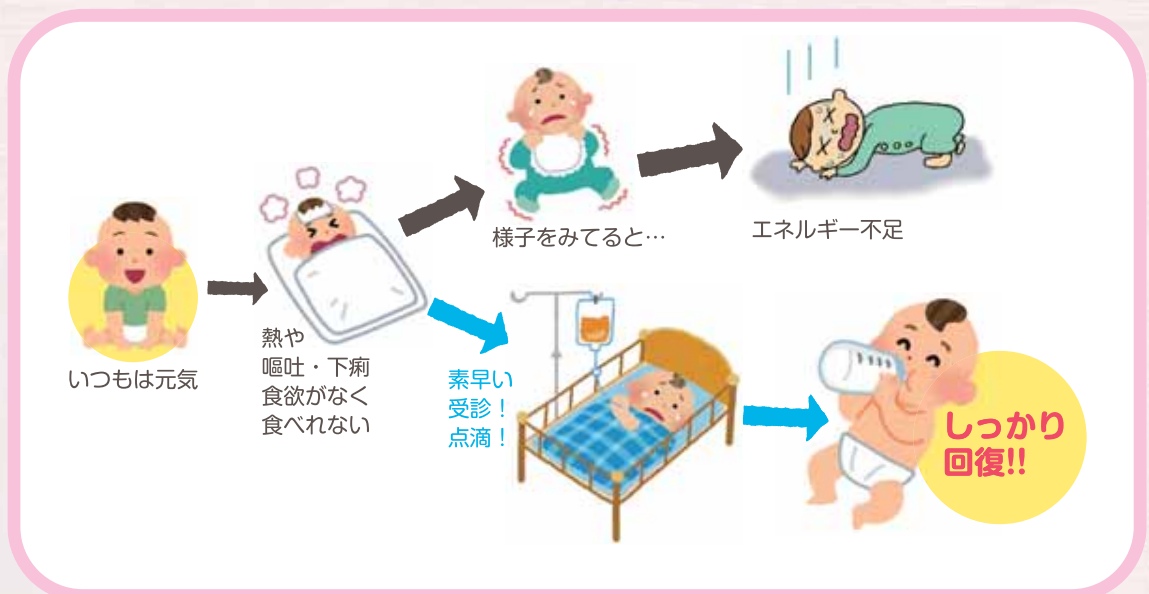
月齢と目安となる哺乳間隔

	日中	睡眠時
0~1ヶ月まで	3時間	3時間
1~5ヶ月まで	4時間	4時間
6ヶ月~1歳まで	4時間	6時間

があく場合には、起こしてでも哺乳をすることが重要です。ウトウトしたまま飲ませて構いません。なお、夜間やお母さんが不在の間の哺乳、災害時などへの備えとして、ミルクがあっても良いかもしれません。

② 熱が出たとき、嘔吐・下痢のとき、食べられないときには、すぐ受診(点滴)を！

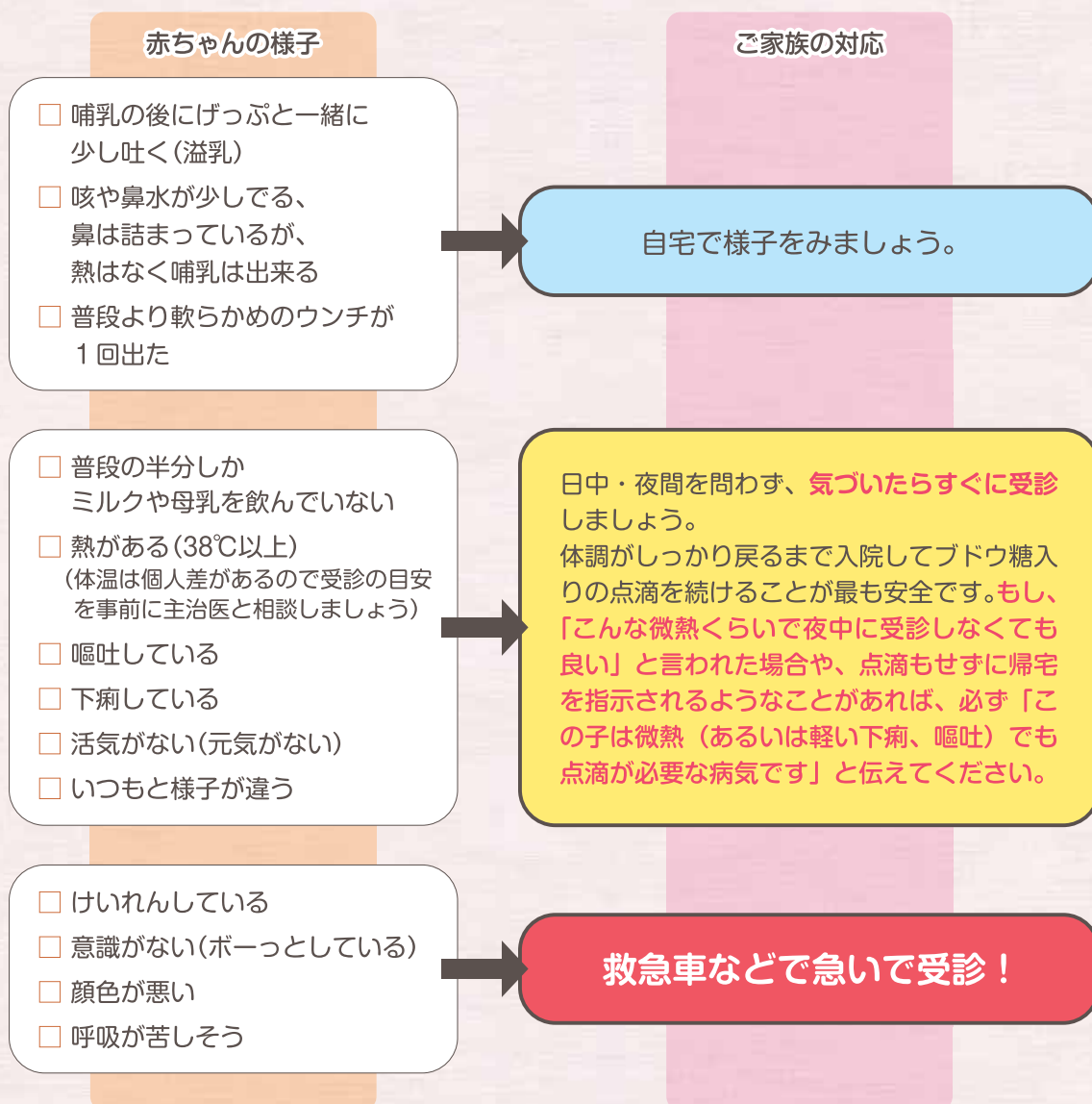
嘔吐や下痢のときは、口から食べたものが十分に消化吸収されず、体の中に糖分を取り込めません。そのため、食べていても「食べていない」と同じように糖分が足りず、エネルギー不足になります。また、熱が出た時もエネルギーを大量に使うため、普段よりも早くエネルギー不足になります。このような状態を「sick day (シックデイ)」といいます。「吐いているけど、普段どおり食べているから大丈夫」、「熱はあるけど朝まで様子を見よう」と思ってお家で様子を見ずに、**できるだけ早く病院を受診し、できるだけ早くブドウ糖とよばれる糖分を含んだ点滴をしてもらいましょう。**症状が悪くなりやすい小学校入学までは、十分に体調を気にかけていただきたいです。



受診の目安

複数のチェック項目に該当した場合、その中でもっとも重症な対応が必要です。

(例えば、ウンチが柔らかく元気がなければ、「活気がない」の対応として「すぐに受診」となります)



CPT2 欠損症の症状は、低血糖症(活気がなく、ボーっとしたり、けいれんなど)、脳症(意識がなく、けいれんが止まらない)、心不全(心臓の動きが弱くなって息苦しい)、不整脈(ひどいと突然意識がなくなったり、心臓が止まったりします)、筋肉痛・筋力低下、肝機能障害(自覚症状はありませんが、血液検査などで分かります)などです。しかし、風邪などの体調不良でぐったりしているのか、病気の症状があらわれているのかを判断する必要はありません。とにかく、**お子さんの様子が普段と違っていれば、上記の表にそってご対応ください。**



③“シックデイ“になる前に準備しておくこと

子どもはどんなに気を付けていても風邪をひくものです。「風邪をひかせないこと」ではなく、「熱が出た時、嘔吐・下痢の時、食欲がなく食べられない時にはすぐに受診すること」が大切です。シックデイに落ち着いて対応するために、前もって準備しておきましょう。

● 紹介状を持ち歩く

帰省や外出のときなど、いつ、どこで体調を崩しても受診できるように、主治医に紹介状を書いてもらい、外出時は持ち歩くようにしましょう。

● 救急対応できる病院を知っておく

出来れば24時間対応で入院が可能な自宅に近い病院を紹介してもらい、予防接種などの機会を作って、救急対応が必要になる前に受診しておくことをお勧めします。病院の地域連携センターなどの窓口から紹介先の病院へ連絡し、受診の予約ができる場合もあります。また、旅行や帰省時には救急病院を調べておきましょう。

● 使用してはいけない薬を理解する

お薬手帳を準備し、「ピボキシル基を有する抗菌剤は使用できない」と明記しておき、受診のときとお薬を受け取る時に、医師・薬剤師に必ず伝えてください。セフトレン・ピボキシル、セフカペン・ピボキシル、セフテラム・ピボキシル、デビペナム・ピボキシルなどが該当します。

● すぐに受診できるような準備をしておきましょう

体調の悪い子どもの対応をしながら準備をするのは大変です。保険証、紹介状、お薬手帳、母子手帳、着替え、タオル、必要な方はミルクや哺乳瓶などをまとめておくと、すぐ受診できます。

患者の声 (中学2年 男子)

僕は今、中学2年生です。部活は、ジャズバンド部でトランペットを吹いています。激しい運動をするとしんどくなるので文化部にしました。学校生活は楽しんでいます。

小さい頃はインフルエンザなどにかかったとき、入院したりして大変でした。その時は、すぐ病院へ行って点滴をしていたのを覚えています。でも、体が大きくなっていくにつれて、かかりにくくなったりもしました。病気のことも周りの友達に話して理解してもらっています。

心配な事は定期検診で先生に話しています。病気のことは、個性の一つとして、前向きに考えています。





3 もっと知りたいご家族の方へ

♥ひだまりたんぽぽ

CPT2欠損症を含む脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症と診断されたお子さんやご家族の集まりです。同じ疾患で悩む患者、患者家族などと相談することができます。日常生活の困りごとや工夫を共有できる同じ疾患の友達ができることは何よりはげみになるかと思います。

→ <http://hidamari-tanpopo.main.jp>

♥国立成育医療研究センター マスクリーニング研究室

病気に関する更に詳しい情報を掲載しています。例えば、離乳食や学童期になった際に注意する点や、この病気のFAQなどもご覧になれます。

→ <https://www.ncchd.go.jp/scholar/research/section/screening/>



上記のアドレス（左記QRコード）のページ上部にある「オリジナルWebサイトはこちら」から「新生児マススクリーニングとは…」のページに行き、「新生児マススクリーニングと先天代謝異常症の参考資料&リンク集」からFAQが参照できます。

♥「JaSMIn (ジャスミン)」

先天代謝異常症患者登録制度です。患者さん、あるいはご家族が自ら登録して頂くもので、最新の治療内容や取り組みなどの情報や、患者会の情報などがメールマガジンで届きます。

→ <https://www.jasmin-mcbank.com/>

♥タンデムマス・スクリーニング普及協会

新生児のスクリーニング検査とその検査でわかる病気の概要を知ることができます。「有機酸・脂肪酸代謝異常症って何？」という一般向けガイドブックも掲載しています。

→ <https://tandem-ms.or.jp/>

♥小児慢性特定疾病情報センター

小児慢性特定疾病の患者さんの治療・療養生活の改善等に役立つさまざまな情報を提供しています。病気や治療の概要などの情報も掲載しています。

→ https://www.shouman.jp/disease/details/08_03_042/