

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：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のパイロット研究が島根県に続いて長野県でも全県下で開始された。島根県では2019年度に4,454例、長野県では10月末時点で7,939例が受検した。何れの県においても精査例はなく、新生児期発症例を含めてOTC欠損症患者の発見は無かった。また、従来のタンデムマス・スクリーニングではシトルリン高値のみを指標としていたが、OTC欠損症ではシトルリンが低値になることに着目し、シトルリン低値のみを指標としてOTC欠損症のスクリーニングを行う方法も一部地域で準備されつつある。
- 2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：前年度までに相互査読を終えた脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに対して、パブリックコメントを募り、寄せられた意見を反映しガイドラインを校了した。作成したガイドラインは2019年9月に「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」として発刊された。今後の改訂における課題として、診断確定が困難な例についての取り扱いや、最軽症例と推測される患者の取り扱い、学童期以降の運動制限の是非、成人期の診療におけるエビデンスの少なさなどが挙げられる。これらに取り組むためにも患者登録・追跡システムの整備が望まれる。

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）

- 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。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い。また、治療法の改善により予後が改善している。近年、OTC欠損症診断のためのスクリーニングが検討されている。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調査・検討を行った。

- 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（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。本研究班では、2015年に作成したスクリーニング陽性者を中心に迅速かつ適切に対応するための診療ガイドライン

を元に、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を目指した。また、特殊ミルクの費用負担や成人期の利用、スクリーニングによる発見後のフォローアップなどの課題を、脂肪酸代謝・カルニチン回路異常症についてガイドラインの内容を踏まえ、整理を行うことを目指した。

本年度は、これらのガイドライン改定作業から明らかになった、ガイドラインの質的向上を目指す上での課題等についても整理を試みた。

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OTC欠損症のパイロット研究を実施している島根県、長野県の状態を調査した。また、国内におけるOTC欠損症のタンデムマス・スクリーニングのパイロット研究に関する準備状況について調査を行った。

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、作成した素案を元に、ガイドライン作成委員間における相互査読を終えた原案に対して、パブリックコメントを募った。これらは、今年度にまとめた特殊ミルク治療ガイドブックにおける記載内容との確認作業を行い、検討した。

また、ガイドライン改定作業の過程で研究分担者および主たる研究協力者から挙げられた、今後のガイドライン改定に向けた課題についてまとめた。

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

島根県で実施しているOTC欠損症のパイロットスクリーニングでは2019年度に4,454名の前向きスクリーニングを行った結果、精密検査例、陽性例ともに0であった。2019

年度は長野県で島根県と同様にオロト酸およびオロト酸/シトルリン比でOTC欠損症のスクリーニングを開始した。4月から10月までに7,939例の検査を行い、精密検査となった症例はなく、陽性例の発見もなかった。

兵庫県ではシトルリン低値をスクリーニング指標とするOTC欠損症パイロット研究が検討中であった。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

前年度までに相互査読等を終了し、修正を加えたガイドラインに対して、2019年5月にパブリックコメントを募集し、最終的にガイドラインを校了した。作成したガイドラインは2019年9月に「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」として発刊された。

今後の課題として挙げられた内容には、1)マススクリーニングで軽度の生化学的異常が続き、かつ遺伝子検査での診断確定が困難な例についての取り扱い、2)NBS開始後に散見されるようになった最軽症例と推測される患者の取り扱い、3)新生児期もしくは乳児期早期における重症度の予測、4)学童期以降の運動制限の是非、5)成人例におけるエビデンスの不足、など今後の改訂作業で充実していくべき課題も明らかになった。

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

OTC欠損症のスクリーニングについては、安定的な検査が可能であることは示された。現時点では陽性例が同定されていないが、推定される患者頻度が約7.6万人に1人であることから、引き続きパイロット研究を行い、母数を増やすことが重要である。

また、これまでのオロト酸およびオロト酸/シトルリン比を用いる方法以外に、シトルリン低値を指標とする方法の検討も始まっており、これらの研究からのエビデンス提供が期待される。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

今回のガイドライン改訂作業においては、2015年版から追加されたエビデンスの追加や検査法や治療法、特殊ミルクの使用方法等について可能な限り具体的な記載を行った。その一方で、前述のとおり引き続き検討を行うべき課題も明らかになった。今後も国内におけるエビデンスの集積を行いながらガイドライン改訂を念頭に置いた臨床研究等が必要である。

また、今回のガイドラインでは成人期のフォローアップ指針を追加した。国内における脂肪酸代謝異常症の成人例は非常に蓄積が少なく、今後の患者登録および追跡のシステム整備、成人領域で脂肪酸代謝異常症の可能性のある事を周知し症例を蓄積しつつ、成人例におけるエビデンス蓄積を目指すことが大きな課題であると考えた。

E. 結論

タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症の追加についてのパイロット研究はこれまでの島根県に加わり、長野県でも全県下でパイロット研究が開始され安定的な運用が行われている。また、兵庫県の一部では従来から測定されているシトルリンの低値を指標としてOTC欠損症のスクリーニングを行う試みが開始されようとしている。タンデムマス・スクリーニングではいずれの方法でもほぼ追加の費用を無視出来るため、陽性例の発見が示されれば、全国実施に向けて有力な情報になり得る。

脂肪酸代謝異常症のガイドライン改訂について、今年度は一連の作業を通してガイドラインを校了する事ができた。一方、今回の作業を通じて今後の課題も明らかになった。とりわけ、脂肪酸代謝異常症は超稀少疾患であるため国内例の情報蓄積が少なく、有力なエビデンスを示しにくい事が課題である。成人例を含めた患者の登録・追跡システムを整備する事が必要な課題と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyaaki H, Kobayashi H, Miuma S, Fukushima M, Sasaki R, Haraguchi M,

Nakao K: Blood carnitine profiling on tandem mass spectrometry in liver cirrhotic patients. BMC Gastroenterol 20(1): 41, 2020

- 2) Yamada K, Ito M, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Flavin adenine dinucleotide synthase deficiency due to FLAD1 mutation presenting as multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency-like disease: A case report. Brain and Development 41(7)638-642, 2019
- 3) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. JIMD Reports 49(1)17-20, 2019
- 4) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I. Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. Jouenal of Infection Chemotherapy 25(11)913-916, 2019
- 5) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. Mol Genet Metab Rep.21 100535, 2019

1)

2. 学会発表

- 1) 小林弘典, 福士勝, 山田健治, 長谷川有紀, 大澤好充, 山口清次, 竹谷健: オロト酸測定を追加したOTC欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)

- 2) 山口清次：早く見つけて生涯予防：マススクリーニングの拡大に向けて．第122回日本小児科学会学術集会 金沢，2019年4月（2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏）
- 3) 三浦真理子，福井香織，田代恭子，渡邊順子，山下裕史朗．当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討．第 122 回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 （金沢）
- 4) 山田健治、大澤好充、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、竹谷健．VLCAD 欠損症の診断指標の検討：ろ紙血および血清の C14:1、C14:1/C2 比、C14:1/C12:1 比、C14:1/C16 比の比較．第 61 回日本先天代謝異常学会総会．秋田、2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 5) Yasuhiko Ago, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yoriko Watanabe, Kaori Fukui, Kazuteru Kitsuda, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Hidenori Ohnishi, Toshiyuki Fukao. Evaluation of wild-type and 5 variant HMGCS2 expressed in E.coli and human fibroblasts. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 2019.10.24-26 (秋田市)
- 6) 大澤好充，山田健治，小林弘典，長谷川有紀，山口清次，竹谷 健：VLCAD 欠損症の高熱に伴う代謝不全発作に対する低温/平温療法の基礎的検討．第 61 回日本先天代謝異常学会総会．秋田、2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 7) 山口清次，柴田直昭，長谷川有紀，小林弘典，山田健治，大澤好充，福田誠司，竹谷健：タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性．第 61 回日本先天代謝異常学会総会．秋田、2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 8) 笹井英雄，中島葉子 3，伊藤哲哉，小林弘典，長谷川有紀，小林正久，但馬剛，中村公俊，濱崎考史，深尾敏幸：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の 5 年間のまとめ．第 61 回日本先天代謝異常学会総会，秋田 2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 9) 大澤好充，小林弘典，原圭一，山田健治，長谷川有紀，相崎潤子，重松陽介，但馬剛，山口清次，竹谷健：タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討．第 61 回日本先天代謝異常学会総会，秋田，2019 年 10 月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 10) 小林弘典，大澤好充，原圭一，山田健治，長谷川有紀，相崎潤子，重松陽介，但馬剛，山口清次，竹谷健：VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 11) 大澤好充，小林弘典，野津吉友，大國翼，山田健治，長谷川有紀，山口清次，竹谷健：検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 12) 坊 亮輔，栗野 宏之，西田 浩輔，藤岡 一路，西山 敦史，三宅 理，飯島 一誠：新生児マススクリーニングにおける C14:1 偽陽性例では出生後の体重減少が大きい．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄，2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 13) 小野貴子，山本若葉，松澤悠，竹内浩一，戸塚実，福土勝，但馬剛，小林弘典：長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロット スクリーニングの実施状況．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 14) 山田健治、山口清次、竹谷健、横山和紀、青木菊麿．追跡可能な成人ホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査．第 46 回日本マススクリーニング学会．沖縄、2019 年 11 月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 15) 李 知子，中村 公俊，深尾 敏幸，村山圭，小林 弘典，長谷川 有紀，竹島 泰弘：遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニ

ングでのシトルリン値の検討. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)

16)

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