

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

分担研究課題名：マススクリーニングおよび遺伝学的検査に関する研究

分担研究者： 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

21年間の試験研究を経てCPT2欠損症の新生児マススクリーニング全国実施を実現した。開始後2年間の結果からは、乳幼児急死予防への大きな効果が見込まれる。得られた知見を診療ガイドラインの策定に反映させた。CPT2欠損症での経験を、今後の新規スクリーニング候補疾患の速やかな評価・選定の仕組みづくりに繋げていくことが望まれる。

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  
香川 礼子  
広島大学病院小児科・医科診療医  
岡田 賢  
広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・講師（現・教授）  
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  
重松 陽介  
福井大学医学部小児科・客員教授  
畑 郁江  
福井県立病院小児科・主任医長  
湯浅 光織  
福井大学医学部小児科・特命助教  
山口 清次  
島根大学医学部小児科・特任教授  
小林 弘典  
島根大学医学部小児科・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

報集約は全くなされていないため、疾患を限定して患者情報集約の仕組みづくりを試みることにした。具体的な疾患としては、研究分担者が多数の国内症例の診断確定を通じて、正規対象疾患への追加を目指してきた脂肪酸代謝異常症「CPT2欠損症」に焦点を絞ることにした。

B．研究方法

(1)CPT2欠損症の新生児マススクリーニング  
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、CPT2欠損症の確定検査体制（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）を構築し、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、精査医療機関に検体提供への協力を要請した。

(2)新生児マススクリーニング対象の拡充

2019年度AMED成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」と連携して、各候補疾患を専門とする研究者にて、公的スクリーニング対象としての適合性をスコア化して比較した。評価項目・配点は、米国での対象疾患リスト(Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)の選定に用いられているスコアリング方法を一部改変して使用した。

A．研究目的

新生児マススクリーニング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、個々の発見患者の経過を追跡する仕組みが不可欠である。しかしながら、自治体の枠を超えた情

#### (倫理面への配慮)

酵素・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

##### (1) CPT2欠損症の新生児スクリーニング全国実施

タンデムマス法によるマススクリーニング試験研究期の2010年に、スクリーニング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 による陽性者の確定診断事例を集積した。そのデータの検討から、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、「(C16+C18:1)/C2 99.9パーセントイル かつ C14/C3 99.9パーセントイル」を指標とするマススクリーニングが2018年度から開始されることとなった。

##### (2) CPT2欠損症スクリーニング発見患者情報の集約

CPT2欠損症については、確定検査のための「遺伝学的検査料」が健康保険未収載であることから、分担者らのグループで確定検査を受け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筈を整えた。その結果、2018年度からの2年間で、マススクリーニング陽性児10例をCPT2欠損症罹患者と確定診断した。試験研究当時の症例を含め、マススクリーニング発見患者には、乳幼児期の急死リスクが明らかな2種類の変異(p.F383Y, p.E174K)が高率に検出された。

##### (3) CPT2欠損症診療ガイドラインの策定

全国スクリーニング開始によって得られた知見を、当研究班で改訂作業を行った診療ガイドラインに反映させた。脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインでの記載は、各疾患間の共通性が高くなっているが、類似するMCAD欠損症・VLCAD欠損症などと比べても、CPT2欠損症は特に急死リスクが高いと目されており、発症予防にはより一掃の注意喚起が必要と考えられた。そこで、診療ガイドラインの記載内容に合わせつつ、より踏み込んだ表現を用いながら、担当医向けおよび患者家族向けの実践的な対応マニュアルを作成した。これを各自治体のマススクリーニング精査医療機関

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にてPDF版を掲載した。

(<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>)

##### (4) 新生児マススクリーニング対象の拡充

2019年度末現在、新生児マススクリーニング対象へ追加された疾患は、CPT2欠損症が最後となっているが、世界的には新規治療法と検査法の確立に伴う対象疾患の拡大が進んでいる。そこで、現行のタンデムマス法に追加可能な7疾患群・ライソゾーム病4疾患・副腎白質ジストロフィー・原発性免疫不全症・先天性サイトメガロウイルス感染症・脊髄性筋萎縮症を取り上げ、わが国での新生児マススクリーニング対象としての適合性に関する現状評価を試みた。

その結果、原発性免疫不全症が最も高いスコアとなった。タンデムマス追加疾患として、-ケトチオラーゼ欠損症・全身性カルニチン欠損症・グルタル酸血症2型は、検査の感度・特異度に課題はあるものの、発見されれば予後改善効果が高いことから、対象疾患への追加が望ましいと評価された。有効な治療はあるが、速やかな診断が困難で、短期間のうちに重度障害や死亡に至ることから、スクリーニング実現に向けた課題克服が急がれる疾患として、副腎白質ジストロフィー・脊髄性筋萎縮症が挙げられた。

#### D. 考察

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は1997年度に開始され、15年間の研究期間を経て2013年度に自治体事業化されたが、その時点でCPT2欠損症は正規対象疾患に選定されず、その後の調査で本疾患による多数の乳幼児急死例が確認された。これらの事例の一部はタンデムマス法による新生児マススクリーニングデータが残っており、対象となっていれば発見できていたことが判明している。本疾患のマススクリーニングが公的事業へ組み込まれるまでに、21年の歳月が必要であった。

様々な疾患の治療法・検査法が急速な発展を示している今日、早期診断による発症予防法が実用化されている先天性疾患の子どもたちを救うための研究の成果は、公的事業化の適否について、より迅速に評価を受けるべきである。そのような仕組みがわが国には未

だ構築されておらず、喫緊の課題として取り組む必要がある。

## E. 結論

CPT2欠損症スクリーニング試験研究の結果を公的施策に反映させ、全国での新生児マススクリーニングを実現させた。開始後まだ2年間ながら、発見症例の確定検査データからは、乳幼児期の急死を防ぐ上で大きな効果が期待される。本疾患での経験を、今後の新規マススクリーニング候補疾患を速やかに評価・選定するための仕組みづくりに繋げたい。

## 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, Kakahana 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.
- 6) Tajima G, Hara K, Yuasa M: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening. *J Hum Genet* 64: 87-98, 2019.
- 7) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids. *Dis Markers*. 2019 Feb 7. (<https://doi.org/10.1155/2019/2984747>)
- 8) 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. *日スクリーニング会誌*, 28: 253-260, 2018.
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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

### 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
  - 4) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: CPT2欠損症スクリーニング新指標の有用性: 最近の診断例を加えた検討. 第45回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
  - 5) 李知子, 起塚庸, 山田健治, 長谷川有紀, 重松陽介, 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指摘されず、横紋筋融解症を機にCPT2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, さいたま市, 2018年8月17-18日.
  - 6) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
  - 7) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
  - 8) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
  - 9) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 全国実施が実現したCPT2欠損症マススクリーニングの新指標に関する検討. 第63回日本人類遺伝学会, 横浜市, 2018年10月11-13日.
  - 10) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 新指標(C16+C18:1)/C2&C14/C3によるCPT2欠損症の新生児マススクリーニング. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
  - 11) 麻田智子, 宇藤山麻衣子, 松山美静代, 盛武浩, 澤田浩武, 原圭一, 但馬剛: 横紋筋融解を契機に判明したCPT2欠損症の兄弟例. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
  - 12) 橋本芽久美, 橋田一輝, 大津成之, 先崎秀明, 原圭一, 但馬剛: 乳幼児期発症重症型と思春期に発症した筋型のCPT2欠損症同胞例. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
  - 13) 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, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
  - 14) 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」
  - 15) 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
  - 16) 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.

17) 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.

18) 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.

19) 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.

20) 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

21) 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

22) 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

G . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当案件なし。