

分担研究課題名：現行の新生児マススクリーニング体制の評価と改善
脂肪酸代謝異常症マススクリーニングの現状に関する調査

研究分担者：小林 弘典（島根大学医学部附属病院検査部・講師）

研究要旨

新生児マススクリーニング（NBS）で一次・二次対象となっている脂肪酸代謝異常症 8 疾患を対象に、臨床像、確定診断法、NBS 指標、治療法、治療効果、すり抜け例や偽陽性率、有病率に関する情報を整理した。TFP 欠損症や CACT 欠損症、グルタル酸血症 2 型では新生児発症が多く予後改善に課題があった。CPT2 欠損症や VLCAD 欠損症では筋型のすり抜け例低減のため新指標が提案されている。診断のための遺伝子検査は全疾患で保険適用であるが、酵素活性測定は未整備の疾患もあり今後の課題と考えられる。治療においては長鎖脂肪酸代謝異常症に対する triheptanoin やケトン体治療など新規治療法の有効性が注目されている。NBS は予後改善に寄与するが、疾患ごとの効果に差があり、国内における長期予後に関する情報の集積が今後の課題である。

研究協力者（いずれも分担者）

大澤 好充（群馬大学医学部附属病院小児科・助教）
李 知子（兵庫医科大学小児科・准教授）
坊 亮輔（神戸大学医学部附属病院小児科・講師）
笹井 英雄（岐阜大学大学院医学系研究科 小児希少難病早期診断・予防医学講座・准教授）
湯浅 光織（福井大学医学部小児科・助教）

A. 研究目的

現行新生児マススクリーニング事業において、タンデムマス検査によって実施される疾患は17疾患、そのうち脂肪酸代謝異常症はMCAD欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症、CPT1欠損症、CPT2欠損症の5疾患である。この他にも二次対象疾患としてほとんどの自治体で実施される5疾患のうち、脂肪酸代謝異常症はCACT欠損症、全身性カルニチン欠乏症、グルタル酸血症2型の3疾患である。本研究では、脂肪酸代謝異常症8疾患について、現状スクリーニングにおける課題を整理することを目的とした。

B. 研究方法

各疾患について、現在国内学会での発表お

よび国内外の論文において報告を元に、臨床像、確定診断に必要な検査、NBSに用いられる指標、治療法、治療効果（NBSの効果）、NBSすり抜け例や偽陽性率、有病率について、調査を行った。

C. 研究結果

各疾患について情報・課題の一覧を表1にまとめた。臨床像について、NBS開始後も新生児期から発症する病型が多いTFP欠損症、CACT欠損症、グルタル酸血症2型については予後改善に課題が残った。一方、このような疾患においても乳幼児期以降に発症する病型では予後が改善されていた。VLCAD欠損症についてはNBS開始後に極めて軽症と推測される患者が診断されるようになっていた。CPT2欠損症についてはNBS導入後も筋症状で発症する病型のすり抜け例が報告されていた。確定診断に必要な検査では、遺伝子解析が全ての疾患で保険適応になっている一方、酵素活性測定については一部の疾患については国内では研究としての実施施設もなかった。全身性カルニチン欠乏症のカルニチン取り込み率についても国内で実施施設がなかった。NBS指標については、VLCAD欠損症、CPT2欠損症の軽症例すり抜け例を減らすための指標

が国内から提案されていた。全身性カルニチン欠乏症については海外から偽陽性を減らすための指標もしくはNBSアルゴリズムの提案がなされていた。治療法については、海外から長鎖脂肪酸代謝異常症に対する新規治療薬として triheptanoin の報告が多く見られた。また、グルタル酸血症2型に対するケトン体治療についても報告があった。NBSの予後に対する効果について、いずれの疾患においてもNBSは効果が指摘されているが、MCAD欠損症などのようにほぼ全例の神経学的予後を含めた改善を認めるものから、VLCAD欠損症やCPT2欠損症のように低血糖発作を防ぐものの筋症状の完全なコントロールは難しい疾患、TFP欠損症のようにNBS診断例であっても網膜症状や神経症状の抑制に課題が残る疾患があった。

D. 考察

今回の検討では、現在わが国においてNBS対象となっている、もしくは二次対象疾患として検討されている疾患についての調査を行った。いわゆる一次対象疾患（現行NBS対象）についてもすり抜け例を低減するための新たなNBS指標の提案や、VLCAD欠損症に見られるようにNBS開始後に明らかになった臨床像を呈する患者群を有する疾患など、今後検討すべき課題が明らかになった。二次対象疾患として引き続き検討されている三疾患についても課題が明らかになった。CACT欠損症は生化学的にCPT2欠損症と区別が出来ないため、実質的には現NBSでは除外出来ないことが課題と考えられた。全身性カルニチン欠乏症は治療法がL-カルニチン大量投与で予後の著しい改善を認めるにも関わらず偽陽性率の高さが原因でNBS対象とならなかった経緯があるが、国内でのNBS対象とされていなかった地域での重篤な後遺症を残した症例があること、近年報告が増えている致死的不整脈を合併する症例があることなどから、海外で提案されている新しいNBS指標の検討なども早期に検討されるべきと考えられた。グルタル酸血症2型については、わが国では新生児発症型が多いものの、近年はケトン体治療法についての報告もあり、重症例に対しては一定の効果が期待されてい

る。現時点ではわが国における治療の報告はないが、今後の情報集積が望まれる。

一方、わが国にタンデムマスによるNBSが開始されて11年が経過したが、国内における大規模な予後調査の情報が乏しく、今後の大きな課題と考えられた。脂肪酸代謝異常症の予後や治療における課題については、未だに不明な点も多く、情報の蓄積が望まれる。

E. 結論

本研究では、現在新生児マススクリーニング（NBS）で一次・二次対象となっている脂肪酸代謝異常症8疾患を対象に現況と課題を調査した。新生児発症例の予後や筋型のすり抜け対策が課題であり、Triheptanoinやケトン体治療など新規治療も注目される。いずれの疾患においても、国内における長期予後の情報集積が今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡村理香子, 小林弘典, 松井美樹, 野津吉友, 大國翼, 但馬剛, 竹谷健. 低血糖性脳症で発症した p. C607S/p. R511Q バリエントを有する極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の新生児マススクリーニングすり抜け例. 日本マススクリーニング学会誌, 34(1):37-44, 2024.

2. 学会発表

- 1) Hironori Kobayashi, Hideo Sasai, Miki Matsui, Yuki Hasegawa, Hideki Matsumoto, Mai Mori, Keiichi Hara, Takashi Hamasaki. Genetic Profile of FAODs Diagnosed after Nationwide MS/MS Screening in Japan. the International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management (INFORM), Porto, 2024 年 9 月
- 2) Hironori Kobayashi, Hideo Sasai, Miki Matsui, Yuki Hasegawa, Hideki Matsumoto, Mai Mori, Keiichi Hara, Takashi Hamasaki. Genetic Profile of FAODs Diagnosed after Nationwide MS/MS Screening in Japan. Annual meeting of SSIEM, Porto, 2024 年 9 月

- 3) 小林弘典, 松井美樹, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 竹谷健, 矢野彰三. Development of a method for measuring VLCAD enzyme activity using LC-MS/MS. 第 65 回日本先天代謝異常学会, 東京, 2024 年 11 月
- 4) 尾崎佳代, 西藤知城, 柏坂舞, 池谷紀衣子, 松本真明, 坊亮輔, 山本茜, 小林弘

典, 森貞直哉. 多施設が出生前より連携をとり、遺伝学的検査結果判明前の管理を安全に行えた全身性カルニチン欠損症次子例. 第 51 回日本マススクリーニング学会学術集会, 熊本, 2024 年 8 月

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
該当案件なし

表 1. 脂肪酸代謝異常症の各疾患における NBS の現況と課題

疾患名	臨床像	確定診断に必要な検査	NBS指標	治療法	治療効果・予後	すり抜け例（偽陰性）や偽陽性例	罹患率	備考
MCAD欠損症	新生児期発症型はまれ。乳幼児発症型はReye様症候群様発作、SIDS、筋力低下など。殆どが乳幼児期発症型と推測される。遅発型は学童期以降の発症で稀だが、骨格筋症状を呈する。海外では成人でも低血糖で死亡例の報告あり。	遺伝子診断、酵素診断、尿中有機酸分析など	中鎖アシルカルニチン上昇（C8、C6、C10）、C8/C10比の上昇	幼児期までは飢餓を避ける、シックデイの対応の遵守が重要。	3-4歳を過ぎると急性発作は起こりにくくなり、正常な発育・発達が可能であることから、発作の予防が重要である。NBSで発見された児は突然死を含む重大な障害を防止できる。1)	すり抜け例は少ないと考えられている。MCT内服で、エッセンシャルオイル含有により偽陽性を示す2) 偽陽性率が高いという報告3)	13万:1	1) Everard, E. Eur J Paediatr Neurol. 2024 2) Mikami-Saito, Y. Mol Genet Metab Rep. 2020 3) Tucci, S. J Inherit Metab Dis. 2021
VLCAD欠損症	臨床像は幅広い。新生児期・乳児期早期から発症し生命予後の改善が困難である症例から、乳幼児期にReye様症候群や乳幼児突然死候群様症状で発症する症例、乳児期以降に横紋筋融解症を呈する症例、成人期における筋痛・筋力低下のみの症例もある。日本では骨格筋型の割合が欧米に比べて高い。近年はNBSで発見される例の中に極めて軽症と推測される患者が報告されている。	酵素診断、遺伝子診断、脂肪酸代謝能測定（IVPアッセイなど）	C14:1、C14:1/C2上昇が主に使用されているが、すり抜け例の指摘が散見される。C14:1/C12:1 3)やC14:1/C6、C14:1/C8、C14:1/C10などの比が有用4)と報告あり。	長時間の飢餓状態を防ぐ。MCTミルク、L-カルニチン補充、ベザフィブラート（保険適応外）の報告あり、海外ではTriheptanoineの有効性報告あり1)	乳幼児期発症型では、低血糖発作を防げれば生命および知的予後は良好。遅発型は一般に生命予後は良好であるが、横紋筋融解症などの筋症状はコントロールが難しい症例もある。国内から安全な周術期管理の報告あり1)	NBSでは発見されない症例もあるので、NBSで異常がなくても鑑別から除外しない。出生後の体重減少が大きい症例における偽陽性が少ない2)	9.3万:1	1)Van Calcar, S. C. Mol Genet Metab. 2020 2)Bo, R. Mol Genet Metab Rep, 2020 3)Updia, J. Mol Genet Metab Rep, 2023 4)Tajima, G. Int J Neonatal Screen. 2024
三頭酵素欠損症	新生児期発症型は生後1週間以内に低ケトン性低血糖、筋緊張低下などで発症、呼吸障害、心筋症を合併して死亡することが多い。乳幼児期発症型は感染や飢餓を契機に意識障害、痙攣などで発症し、低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。遅発型では成人のみでなく幼児～思春期に運動後、飢餓後に筋力低下、筋痛を反復する。網膜障害や副甲状腺機能低下症の合併も報告されておりミオパチーなどの筋症状も含めて、NBSによる早期治療でも防げない可能性がある。	HADHA、HADHB遺伝子解析、イムノブロットリング、酵素活性測定（国内では実施施設なし）	C16-OH、C18-OH、C18:1-OH上昇など	VLCAD欠損症と同様、低血糖発作の防止のため、頻回哺乳、MCTミルク、MCTオイルや生コンスターチの使用など、海外ではTriheptanoineの有効性報告あり	NBSでは新生児期発症型の初回重篤発作を防げないことが多い。乳幼児期発症型の症例ではNBSは有効。NBSと早期治療は新生児生存率を改善するが、スクリーニングを受けたTFP欠損症患者における長期的な合併症の完全な予防は困難 1) NBS発見例でも重篤な心筋症や横紋筋融解症をきたすことがある2) 。NBSによる早期診断と治療は、症状発現後に診断された参加者よりも視機能と網膜機能の改善した3) 。	2013年以降、NBSにより2例が発見されている。これまでに10数例の発症後診断例の報告があり、新生児期発症型が最多で約半数を占める（海外からはNBSで検出されず9か月の胃腸炎発作時に末しょう神経障害を発症した報告がある3）最近、国内でも1例すり抜け例と推定される症例報告あり	84万:1	1) Mütze, U. Ann Clin Transl Neurol. 2024 2) Schwantje, M. J Inherit Metab Dis. 2022 3) Gillingham, M. B. J Inherit Metab Dis. 2024
CPT1欠損症	乳幼児期発症型が多い。乳幼児期の低血糖とそれに伴う意識障害、肝腫大、肝機能障害。NBSにより早期に診断・対応することで、感染症などに伴う代謝不全を予防できる可能性がある。近年、少数例ではあるが海外から心筋症発症の報告あり。	CPT1A遺伝子解析、CPT 1酵素活性性測定（国内では実施施設なし）、脂肪酸代謝能測定。	血液中の遊離カルニチン（C0）増加と長鎖アシルカルニチン類の低下。C0/（C16+C18）比上昇	頻回食、非加熱コンスターチ、中鎖脂肪酸補充、L-カルニチン補充、シックデイへの対応	幼少期の低血糖を伴う急性発症による後遺障害を防ぐことができれば、生命および知的予後はよい。言語発達障害が多いと報告あるが、NBS例や治療例では改善すると報告あり1)	すり抜け例は少ないと考えられている。	42万:1	1)Balci MC, Karaca M, Selamioglu A, et al. Mol Genet Metab Rep. 2024;38(101032):101032.
CPT2欠損症	胎内で心筋症を発症する最重症例から成人期に筋症状で発見される例まで幅広い臨床像を呈する。ほとんどは乳幼児期や学童期以降に発症し、NBSにより早期に診断・対応することで代謝不全を予防できる可能性がある。日本では乳幼児期に低血糖性脳症、Reye様症候群で死亡する重症例が多い事が特徴。本邦で発見されるケースに比較的高頻度にみられるバリエーション（p.F383Y）は本臨床型と関連があるとされる。	CPT 2遺伝子解析、CPT2酵素活性性測定（国内では実施困難）、脂肪酸代謝能測定。	特定の長鎖アシルカルニチン（C14/C3比および（C16+C18:1）/C2）増加、他にもいくつかの提案があり、（C12/C0）の増加が真陽性例を逃さずに擬陽性結果を減少させる指標との提案あり1)	頻回食、非加熱コンスターチなどを用いた飢餓の回避、MCT、L-カルニチン補充、ベザフィブラート投与（保険適応外）、シックデイへの対応。重症例では脂肪制限。海外ではTriheptanoineの有効性報告あり2)。	幼少期の低血糖を伴う急性発症による後遺障害を防ぐことができれば、生命および知的予後は良好と期待される。心筋症を伴う新生児型の生命予後は厳しいと考えられる（日本における症例は稀）。	現在の指標であっても骨格筋型のすり抜け例は散見される。乳幼児に低血糖をきたす病型のすり抜け例の報告はなし。	26万:1	1) Tajima, G. Int J Neonatal Screen. 2023 2)J Inherit Metab Dis . 2022 May;45(3):541-556
CACT欠損症	新生児期発症が82%、生後1か月以降が12%、致死率は全体で65%で、ほとんどは1年未満の死亡。発症後の症例は、一般的な脂肪酸代謝異常症と同様、臨床症状の出現時期によって以下の3型にわけられる。	遺伝子診断（鑑別のためにCPT2遺伝子）、酵素診断（国内では実施施設なし）、脂肪酸代謝能測定（IVPアッセイなど）	CPT2欠損症と同様の所見（C14/C3、（C16+C18:1）/C2など）	脂肪制限、頻回授乳、非加熱コンスターチなどを用いた飢餓の回避、MCT、L-カルニチン補充、ベザフィブラート投与、シックデイへの対応が行われることが多いが、予後不良な症例が多い、海外ではTriheptanoineの有効性報告あり。	新生児期発症型は予後不良である。乳幼児期発症型や遅発型では重篤な発作を起こさなければ比較的良好な予後が期待できる場合も想定されるが報告自体が限られており、不明な点も多い。	新生児期発症型はNBS結果判明時に発症しているケースもあり、予後不良である。乳幼児期発症型や遅発型では重篤な発作を起こさなければ予後改善は期待できるが報告自体が限られており、不明な点も多い。NBSのすり抜け例は報告なし。		日本でも2例の報告がある、世界で2014年までに55例の報告。
全身性カルニチン欠乏症	主に乳幼児期以降に発症し、低血糖・急性脳症として発症する場合、心筋症として発症する場合、学童期～成人期に筋症状や倦怠感を呈する場合に分かれる。近年は致死的不整脈の発症リスクに関する報告が増えている。	遺伝子解析、血清アシルカルニチン分析、尿中遊離カルニチン分離排泄率、カルニチン取り込み率（国内での実施施設なし）	C0低下（海外では複数の指標を組み合わせる方法も提案されている）	L-カルニチン大量投与	幼児期を過ぎると急性発症のリスクは減るが、骨格筋症状、心筋症、不整脈を予防するために内服を継続する必要がある。急性発作を防げれば知的予後も良好	NBSで早期診断できれば、L-カルニチン内服のみで著しい予後改善する。栄養性の偽陽性率が高いので、感度と特異度のバランスが検討課題。国内でもNBS非対象地域で低血糖性脳症を発症し、重篤な後遺症を残した報告あり。NBS対象に加えるべきという意見が多い。一方、遺伝子検査でも確定診断が難しい症例が一定数存在する。	19.9万:1	1) P. Lodowyckx et al. P. Molecular Genetics and Metabolism Volume 140, Issue 4, 2023, 107733 2) Rev Esp Cardiol. 2024;77(3) 265-267
グルタル酸血症Ⅱ型	新生児発症型は極めて予後不良1年以内の死亡例がほとんど。乳幼児期発症型については様々な重症度。間欠的な横紋筋融解やミオパチー例などもあり、これらの症例はNBSの効果も期待できる。	遺伝子解析、アシルカルニチン分析と尿中有機酸分析、ウエスタンブロットリング、脂肪酸代謝能検査など	C10	急性期のブドウ糖補液、高アンモニア血症や代謝性アシドーシスに対する治療。リボフラビン大量投与（日本人では遅発型の半分以上リボフラビン非反応性）1)、海外からはケトン体投与による著効例の報告が増えている2)	新生児発症型の患者15人は全員2歳までに死亡、遅発型も含めても3歳までに半数が死亡1)	リボフラビン有効例が一定数存在するので、それらの症例に対してはNBSが有効であるといえる。ケトン体療法は重症例に対してても一定の効果の報告があるので、情報の蓄積が必要。C10のみでのスクリーニングで良いかは、議論の余地あり。	48万:1	1) Yamada,K,etal. MGM Reports 33 (2022) 100940 2)Genet Med . 2020 May;22(5):908-916.