

分担研究課題名：各地域のスクリーニングに関する実態調査：東京・神奈川
および 新生児マススクリーニングを契機に診断された VLCAD 欠損症の検討

研究分担者：石毛 美夏（日本大学医学部小児科学系小児科学分野・准教授）

研究要旨

東京都における 2024 年度の拡大マススクリーニング検査実施状況を調査した。SMA と PID は 2024 年 4 月から公費化となり、大幅に検査実施数が増加し診断患者数も増加していた。MPS1、MPS2、PD は 2025 年 3 月から東京都負担で公費化された。新生児マススクリーニング検査を契機に診断された VLCAD 欠損症の児の臨床像は、初回検査時のろ紙血データと相関はみられないが、酵素活性と相関があった。

A. 研究目的

1. 東京都における新規疾患スクリーニングに関する情報を収集・評価する。
2. 既存の新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患である極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症の臨床像とNBS時のデータとの相関を検討し、NBSの有用性を評価する。

B. 研究方法

1. 現行の東京都の新生児先天代謝異常症等検査の検査実施施設である(公財)東京都予防医学協会に、2024年度の拡大マススクリーニング検査の実施状況について調査を依頼し、情報を得た。
2. 日本大学病院で継続加療中のNBSで診断されたVLCAD欠損症16名について、NBS時の値と精密検査受診時のアシルカルニチン分析、遺伝学的検査、酵素活性および臨床的特徴について診療録を調査し解析した。

C. 研究結果

1. 東京都では、原発性免疫不全症(PID)の重症複合免疫不全症(SCID)とB細胞欠損症(BCD)に対しては2024年4月から全額公費負担で検査を行った。ライソソーム病(LSD)のムコ多糖症I型(MPS1)・ムコ多糖

症II型(MPS2)・ポンペ病(PD)・ファブリー病に対しては、2025年2月までは希望者のみオプションの有償検査で、2025年3月からファブリー病を除く3疾患は自治体による公費負担で全例施行した。ファブリー病は男児のみオプションの有償検査で継続中である。

2024年度(2024年4月から2025年3月末までの1年間)に実施したSMAおよびPIDに対する検査実施数は78,823件で、2023年4月から2024年3月の有償検査であった24,675件と比較し、大幅に増加していた。要精密検査は25例、0.03%で、SCID 2例、BCD 3例、SMA 3例が確定診断され、速やかに治療が開始された。

同じく2024年度に実施したMPS1・MPS2・PDに対する検査実施数は40,272件で、公費化前の医療機関参加率は62%、公費化後の2025年3月からの参加率は100%であった。40例(0.10%)に精密検査を行い、1例は未診断で精密検査継続中であるが、確定診断された患者はおらず、保因者または pseudodeficiency と診断された児が10例であった。ファブリー病は19,503件に検査が実施され、2例(0.01%)が要精密検査対象となり、いずれもVUS (Variant of Uncertain Significance) と診断され、経過観察中である。

2. VLCAD欠損症患者の年齢中央値は4歳5か月(10か月～15歳)、男女比は3:1で男児が多かった。NBSの指標であるC14:1は、中央値 0.5nmol/mL (0.25～4.79; cutoff = 0.40nmol/mL)、C14:1/C2は中央値 0.041 (0.015～0.56; cutoff = 0.013) であった。

精査時のC14:1は、ろ紙のデータがある12例中9例で cutoff 未満だったが、血清ではデータがある16例全例が cutoff 値を超えていた。一方、C14:1/C2は、ろ紙では cutoff 未満の症例はなかったが、血清ではデータのある15例中4例で cutoff 未満だった。

末梢血リンパ球を用いた酵素活性測定は15例で実施されており、正常コントロール比5%未満が1例、5-10%未満が4例、10-20%未満が6例、20%超が4例であった。酵素活性と、NBS時・精査時のろ紙または血清のC14:1、C14:1/C2の間に相関関係は認められなかった。

遺伝学的解析では、全例で *ACADVL* 遺伝子に複合ヘテロ接合性バリエーションを認め、6名4家系において我が国で高頻度かつNBS陽性例に多く認めるとされる c.1820G>C (p.C607S) を片アレルに有していた。

酵素活性別に平時と体調不良時のクレアチンキナーゼ(CK)や入院回数を比較した。酵素活性5%未満の児は、平時からCKが高値(477±224U/L)であったのに対し、酵素活性5%以上の児では酵素活性により平時のCKに差がなかった(5-10%未満: 160±69U/L、10-20%未満: 160±89U/L、20%超: 161±89U/L)。酵素活性10%以上の児では平時と体調不良時でCKに差がなかったが、酵素活性10%未満の児では体調不良時に全例平時の5倍以上にCKが上昇し、CK最高値の高さは酵素活性に反比例した。今回の検討では運動負荷によるCK上昇は認めなかった。

いずれも血糖値 50mg/dL 未満の低血糖を来すことはなかった。12例に体調不良による入院加療の経験があり、酵素活性による入院回数の差はなく、全例末梢糖加輸液のみで概ね1週間未満で退院し

ていた。

治療は、全例で中鎖脂肪酸(MCT)油を使用した経験があり、1例はトリヘプタノインを使用した。精査時のC0が低値の場合はレボカルニチン内服を行った。16例中14例は定型発達児であり、2例に軽度の発達の遅れと発達特性を認めるが、VLCAD欠損症の重症度や入院頻度との相関はなかった。

D. 考察

1. 東京都では、2024年4月からPIDとSMAは公費負担での検査となったため、昨年度の24,675件と比較して約3倍と大幅に実施件数が増加した。患者数も昨年度の3例から8例と約3倍に増加しており、検査件数の増加による現場の影響はほぼなく、適切に初回検査とそれに対する再検査・精密検査の対応が行われていると考えられた。MPS1, MPS2, PDに関しても、2025年3月から公費負担となり、3月以降の実施件数は大幅に増加した。PDに対する精密検査率は0.05%と昨年度の0.13%より大幅に減少し、カットオフ値変更(1.5→1.1 μmol/L/hr)の効果が認められた。

来年度は隣接する神奈川県の実施状況について調査を行う予定である。

協力者:

室谷 浩二(神奈川県立こども医療センター)

右田王介(聖マリアンナ医科大学)

2. VLCAD 酵素活性=3%の重症児を除き、NBS指標値・精査時のアシルカルニチン分析結果と酵素活性の間に明確な相関はなかった。酵素活性10%未満では体調不良時にCK上昇が全例で認められ、早めの輸液加療の目安の一つになると考える。今回の16例の多くは乳幼児であり、運動負荷による筋症状は経験していないため、骨格筋型と思われる症例において、今後の筋肉量及び運動量増加による影響については引き続き経過を追う必要がある。

E. 結論

1. 東京都では、2024年4月から SMA・PIDが、

2025年3月から PD・MPS1・MPS2 の NBS が
公費化され、順調に検査が行われている。

2. 新生児マススクリーニングを契機として
診断された VLCAD 欠損症の児は、その後の
適切な管理により重症例を含め、低血糖の
発症を予防できていた。臨床的重症度を踏
まえた管理を考えるうえで、酵素活性は参
考になった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石毛美夏. 新生児の検査値アセスメント
《スクリーニング検査》新生児マススク

リーニング. ペリネイタルケア 43:
637-41, 2024

2. 学会発表

- 1) 小川えりか, 高野智圭, 但馬剛, 橋本佳
澄, 渡辺和宏, 長谷川智美, 石毛信之,
湯浅光織, 志村優, 市本景子, 森岡一朗,
石毛美夏. 新生児マススクリーニングを
契機に診断された VLCAD 欠損症における
診断時データと臨床経過との関連. 第 51
回日本マススクリーニング学会学術集会,
熊本市, 2024. 8. 23-24

- #### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- 該当案件なし