

分担研究課題：現行マススクリーニング体制の評価と改善
有機酸代謝異常症スクリーニングの現状評価

研究分担者：知念 安紹（琉球大学育成医学講座・准教授）

研究要旨

本研究は、新生児マススクリーニング（NBS）の対象である有機酸代謝異常症 8 疾患（MMA、PA、IVA、MCG、HMGA、MCD、GA1、BKTD）における現状の課題整理を目的とし、国内外の知見を基にファクトシートを作成した。結果として、各疾患の自然歴や診断基準、診療体制は概ね確立しているが、治療予後や NBS の検査精度に一部課題がみられる。早期診断・治療により予後は全般に改善するものの、MMA や PA などでは治療抵抗性の重症型が存在する。また、母体の状態や薬剤、マーカーの共通性（C5-OH など）により偽陽性が見られ、二次対象疾患である BKTD では偽陰性も少なくない。今後は、新規マーカー導入等によるさらなる検査感度の向上と、重症型に対する新たな治療法の開発と診療体制の継続が求められる。

研究協力者

湯浅 光織

福井大学医学部小児科・助教

入月 浩美

新潟大学医歯学総合病院ゲノム医療部

遺伝医療センター・助教

味原 さや香

埼玉医科大学小児科・助教

中島 葉子

藤田医科大学医学部小児科学・准教授

田中 藤樹

にこにこ小児科クリニック・院長

A. 研究目的

現在実施されている新生児マススクリーニング（NBS）のうち、タンデムマス法で 17 対象疾患（二次対象疾患の重要な疾患を含めると 20 疾患程度）がスクリーニングされている。そのうち有機酸代謝異常症はメチルマロン酸血症（MMA）、プロピオン酸血症（PA）、イソ吉草酸血症（IVA）、メチルクロトニルグリシン尿症（MCG）、ヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMGA）、複合カルボキシラーゼ欠損症（MCD）、グルタル酸血症 1 型（GA1）の一次対象 7 疾患、β-ケトチオラーゼ欠損症（BKTD）の二次対象 1 疾患である。本研究では、有機酸代謝異常症 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

各疾患について研究協力者から提供を受けた 8 対象疾患の自然歴（臨床像・病型、原因、発症年齢、重症度）、診断基準の確立、治療法とその効果と予後、NBS による予後の改善、NBS 検査精度に関する見逃し例（偽陰性）と過剰診断（偽陽性）、診療体制（遅滞なく精査医療機関へ紹介・治療薬のアクセス・遺伝カウンセリング体制）、発見頻度（罹患率）の各項目について国内外の知見をもとに情報を整理し、ファクトシートを作成した。さらに、研究分担者を含む 6 名の臨床経験を豊富に有する専門家が、作成されたファクトシートについて修正を加えて完成させた。

（倫理面への配慮）

本調査においては個人情報を使用しない。

C. 研究結果

有機酸代謝異常症の 8 対象疾患について然歴（臨床像・病型、原因、発症年齢、重症度）はほぼ明らかであり、診断基準も確立されており、精査医療機関への紹介や治療薬のアクセス、遺伝カウンセリングの体制も整っていた。治療法とその効果と予後、NBS による予後の改善、NBS 検査精度に関する見逃し例（偽陰性）と過剰診断（偽陽性）については若干の課題が見られた。

有機酸代謝異常症にて罹患率が高いメチ

ルマロン酸血症とプロピオン酸血症においては早期診断により食事療法や肝移植などにより予後は改善するものの一部の治療抵抗性の重症型がある。検査の感度は高いものの母体・児のVB12欠乏、栄養欠乏、薬剤、早産などで偽陽性が見られる。

イソ吉草酸血症の罹患率は高くないものの、早期診断治療により重篤なケトアシドーシス性クレーゼの頻度を減少させて予後は良好である。新生児期発症は後遺症を残すことがある。ピボキシル基を含む薬剤の使用によって偽陽性が生じる。

NBSマーカーのC5-OHはメチルクロトニルグリシン尿症(MCG)、ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMGA)、複合カルボキシラーゼ欠損症(MCD)、 β -ケトチオラーゼ欠損症(BKTD)に共通であり、ビオチン欠乏や罹患母体から胎児への影響など偽陽性率が高い。

メチルクロトニルグリシン尿症(MCG)は発症前に早期診断、早期治療が開始されれば、予後は良好である。但し、罹患者のうち発症するのは10%程度とされ、発症の有無に関する知見は十分ではない。

ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMGA)はNBSによる発症前診断で、治療により重篤な初回発作を予防することによって予後は比較的よい。

複合カルボキシラーゼ欠損症(MCD)はビオチン大量投与が早期から行われていれば予後は良好とされる。ビオチンターゼ(BT)欠損症の一部では進行性難聴や視力障害など治療抵抗性がみられる。

グルタル酸血症1型(GA1)はNBSによって発症前に診断し治療を開始すると明らかに予後が改善する。NBSマーカーのC5-DCは腎不全などでも上昇し偽陽性が見られる。

二次対象疾患の β -ケトチオラーゼ欠損症

(BKTD)はNBSによる発症前診断で、重篤な初回発作を予防することによって予後の大幅な改善が得られる。但し、発見できずに発症する偽陰性例が少なくない。

D. 考察

現行のNBSにおいて二次対象疾患である β -ケトチオラーゼ欠損症においてC4-OHが新たな診断マーカーとなる可能性(Linら, 2021)や、イソ吉草酸血症やグルタル酸血症I型においてC0低値をスクリーニング指標に加えることでより感度をあげる可能性が指摘されている。早期診断および治療法が改善されているものの、一部の重症型について遺伝子治療など新たな治療方法が試行され、いつでも参加できる体制を継続することが必要である。

E. 結論

新生児マススクリーニングの先天性有機酸代謝異常症の現行対象8疾患(メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、ヒドロキシメチルグルタル酸血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症1型、 β -ケトチオラーゼ欠損症)において大方予後の改善が期待され、一部の重症例の治療の改善や β -ケトチオラーゼ欠損症(二次対象)の検査感度の改善が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) 該当案件なし