

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
脂肪酸代謝異常症スクリーニングの現状評価

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

現行の新生児マススクリーニング(NBS)における脂肪酸代謝異常症 8 疾患の課題整理を目的に、専門家 6 名が現状評価と課題を検討した。診療体制と検査費用に問題は指摘されなかったが、予後改善効果や検査精度には課題が指摘された。GA2, TFP 欠損症, CACT 欠損症は、新生児期発症例の重症度から、予後改善に関する課題が指摘された。診断面では、国内に確定診断に有用な酵素活性測定等の検査施設が無いという理由で CPT1 欠損症や CDSP の確定診断に課題が指摘された。NBS 検査精度については、疾患毎の課題が指摘されたが、なかでも GA2 や CDSP 等で偽陰性(すり抜け例)、VLCAD 欠損症や GA2, CPT1 欠損症, MCAD 欠損症等で偽陽性に対する課題意識が強いことが明らかになった。特に VLCAD 欠損症は偽陰性・偽陽性双方に課題があり、その疾患頻度からもさらに指標の検討が望まれる。本研究により、脂肪酸代謝異常症の NBS については、社会体制は安定している一方、疾患特性に応じた精度向上や診断体制の整備が必要であることが明らかになった。

研究協力者

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

れる 5 疾患のうち、脂肪酸代謝異常症はカルニチン-アシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症、全身性カルニチン欠乏症 (CDSP)、グルタル酸血症 2 型 (GA2) 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、研究代表者から提供を受けた対象疾患のファクトシート素案をもとに、自然歴、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、国内外の知見をもとに情報を整理し、ファクトシートを完成させた。

その上で、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、現行NBSについて、NBSによる予後改善、偽陽性・偽陰性の発生頻度、診療体制の整備状況、検査費用、罹患率の高さ、等の各項目について、「大きな課題がある」、「いくらかの課題がある」、「課題がない」の3段階で個別に評価した。これらの評価結果を集約し、各疾患における

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中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症、三頭酵素 (TFP) 欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 (CPT1) 欠損症、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 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

現状と今後検討すべき事項について検討した。

C. 研究結果

以下、専門家の評価において「大きな課題がある」または「いくつかの課題がある」とされた項目を中心に記載する。

疫学・自然歴については、VLCAD欠損症およびTFP欠損症で課題が指摘された。それ以外の疾患では、特段の問題は指摘されなかった。

診断基準が確立しているかという項目に対しては、CPT1欠損症およびCDSPでいくつかの課題が指摘された。

各疾患の治療効果・予後については、TFP欠損症、CACT欠損症、GA2、CPT2欠損症およびVLCAD欠損症で課題が指摘された。うちGA2では、1名が大きく課題ありと評価した。

NBSによる予後改善については、GA2、TFP欠損症、CACT欠損症、CPT2欠損症およびVLCAD欠損症で課題が指摘された。このうちGA2では1名が「大きく課題がある」と評価した。

NBSにおける偽陰性率については、GA2、CDSP、CPT2欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症およびCACT欠損症で懸念が示された。特にGA2では5名、CDSPでは1名が「大きな課題がある」と評価した。

一方、診療体制の整備状況および検査費用については、いずれの疾患においても特段の問題は指摘されなかった。

D. 考察

今回の専門家による検討では、現行の脂肪酸代謝異常症にNBSについて、「診療体制の整備状況」および「検査費用」において、課題は指摘されなかった。これは、タンデムマスを用いたスクリーニング体制が国内において極めて安定した社会基盤として定着していることが示唆される。一方、疾患ごとの「予後改善効果」や「スクリーニング精度（偽陽性・偽陰性）」については疾患ごとに評価が分かれた。特に二次対象疾患を含む一部の疾患では、現行制度の限界と課題も明らかになった。

疫学・自然歴については、大部分の疾患

で課題が指摘されなかったが、VLCAD欠損症およびTFP欠損症では一部の専門家の間でも意見が分かれた。この理由として、特にVLCAD欠損症では、NBS発見例の中にも新生児期～乳幼児期発症の重症型から、乳幼児期以降あるいは成人期に発症し筋症状主体の病型、あるいは生涯無症状にとどまる可能性のある症例が含まれる点が指摘されている。このような臨床像の多様性により評価が分かれた。

診断基準については、多くの疾患で概ね確立していると評価されたが、CPT1欠損症では診断確定における課題が指摘された。CPT1欠損症の確定診断では、遺伝子解析、酵素活性測定が必要とされるが、国内で酵素活性測定を実施する施設がないことがその原因として挙げられた。CDSPについても一部の専門家から同様の指摘があった。CDSPでは遺伝子検査でも病的バリエーションが同定出来ない症例が約2割程度いることが指摘されており、この場合にカルニチン取り込み率などの機能評価が必要となる。しかし、これも国内での実施施設がないことが評価の背景にあると考えられた。

治療効果・予後については、MCAD欠損症、CPT1欠損症、CDSPなどでは問題は指摘されなかった。一方で、TFP欠損症、CACT欠損症、GA2では課題が指摘された。

NBSによる予後改善については、MCAD欠損症やCPT1欠損症、CDSPでは課題が指摘されなかった一方、TFP欠損症、CACT欠損症、GA2で課題が指摘された。これらの疾患は、新生児期発症例が重篤な心筋症、低血糖、肝障害などを呈し、しばしば致命的経過をとることが理由と考えられた。また、TFP欠損症では早期診断・治療にもかかわらず、末梢神経障害、網膜症、反復する横紋筋融解などの長期合併症を完全には防げない可能性も指摘されている。GA2はNBSによる予後改善効果についても課題が指摘された。これは、わが国のGA2患者には新生児発症型が多いことやリボフラビン不応例が多い事がある理由と推測される。しかし、GA2には乳幼児以降に発症する病型も一定数存在し、それらの症例をどの様に位置づけるかによって予後改善効果の捉え方が異なる可能

性がある。

偽陰性率については、GA2、CDSP、CPT2欠損症、VLCAD欠損症で課題が指摘された。特に、GA2やCDSPにおいてその傾向が強かった。GA2ではC10アシルカルニチンを指標としているが、これだけでは本来NBSの対象とすべき最重症例以外の患者がすり抜ける可能性が懸念されている事を示していると考えた。CDSPについても、C0のみを指標とする現在の方法では、軽症例がすり抜ける可能性と偽陽性率低減のバランスが難しいと専門家が懸念していることが示唆された。

偽陽性率については、VLCAD欠損症、GA2、CPT1欠損症、MCAD欠損症で課題が示された。VLCAD欠損症については、偽陰性と偽陽性の両面で課題が指摘された。これに加えCPT2欠損症についてもこれまで偽陰性・偽陽性の両面での課題が指摘されており、現在国内で検討が開始されている、より精度の高いスクリーニング指標の検討結果が期待される。

E. 結論

現行NBSにおける脂肪酸代謝異常症のスクリーニング体制は概ね確立している一方で、疾患ごとに予後改善効果、偽陽性・偽陰性、確定診断体制に課題が残されている。今後は、各疾患の特性を踏まえたスクリーニング指標の精緻化と、確定診断・長期フォローアップ

体制の整備を進めることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomoki Saito, Kento Soma, Mai Kashisaka, Kiiko Iketani, Masaaki Matsumoto, Takuya Ueda, Masahiro Nishiyama, Azusa Maruyama, Ryosuke Nakai, Hiroshi Sakihama, Hiroshi Kurosawa, Naoya Morisada, Hironori Kobayashi, Kayo Ozaki. Systemic Primary Carnitine Deficiency Presenting With Substantia Nigra and Basal Ganglia Injury: A Case Report. JIMD reports 2025;66(3):e70014.

2. 学会発表

- 1) Kobayashi H, Matsui M, Oguni T, Yamada K, Hasegawa Y, Osawa Y, Bo R, Yamaguchi S, Taketani T: Adult-Diagnosed Fatty Acid Oxidation Disorders Identified by Acylcarnitine Analysis: Diagnostic Cues and Clinical Characteristics from a Japanese Single-Center Retrospective Study, International Congress of Inborn Errors of Metabolism 2025 (ICIM), Kyoto, 2025.9.2-6. (oral presentation)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） 該当案件なし