

分担研究課題：各地域のスクリーニングに関する実態調査：東京・神奈川

研究分担者：石毛 美夏（日本大学医学部小児科学・准教授）

研究要旨

東京都では2025年3月からライソソーム病3疾患も公費でNBS対象となり、対象者人数が大幅に拡大した。カットオフ値の調整で問題なく精密検査とフォローアップが行われている。NBSを契機とした診断は未発症の場合重症度が不明で治療方針に悩むことがある。また、当初はわからなかった鑑別疾患が新たに発見される可能性もある。各症例にあわせて丁寧な追跡を行い、適切な診断と治療方針決定に活かしていく必要がある。

研究協力者

浅居(高野) 智圭

日本大学医学部小児科学・助教

小川えりか

日本大学医学部・兼任講師

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。

A. 研究目的

1. 東京都における拡大マス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)2次対象疾患であるグルタル酸血症Ⅱ型(GA2)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。
3. 既存のNBS対象疾患であるフェニルケトン尿症/高フェニルアラニン血症(PKU/HPA)の鑑別診断として2017年に新たに報告されたDNAJC12欠損症について検討する。

3. 本邦初のDNAJC12欠損症について、NBSデータと乳児期から診断までの血中Phe値の経過と治療について診療録を調査し解析した。

(倫理面への配慮)

1について東京慈恵会医科大学倫理委員会(受付番号37-193(12836))ならびに(公財)東京都予防医学協会倫理委員会(委員会整理番号R7-11)の承認を得て実施した。

2,3については、日本大学病院の規定により、患者本人または代諾者に十分な説明を行い書面による同意を得て行った。

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、2025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. 日本大学病院で加療中のNBSを契機に診断されたGA2乳児2名について、NBS時の値

C. 研究結果

1. 東京都では、現行の20疾患のNBSに追加し、脊髄性筋萎縮症(SMA)および原発性免疫不全症(PID)の重症複合免疫不全症(SCID)とB細胞欠損症(BCD)の3疾患に対し、2024年4月から全額公費負担で検査を開始した。また、2025年3月からは、ポンペ病(PD)、ムコ多糖症Ⅰ型(MPSⅠ)・Ⅱ型(MPSⅡ)のライソソーム病3疾患に対して公費でNBSを開始した(同年2月までは有償検査で実施、Fabry病は2025年3月以降も有償検査として希望者男子のみに実

施)。2025年4-12月までの期間において、63,633例の検査を施行し、再採血数(率)は、SCID 52件(0.08%), BCD 151件(0.23%), SMA 7件(0.01%), PD 4件(0.006%), MPS I 31件(0.049%), MPS II 15件(0.024%)となり、要精査数(率)は SCID 13件(0.02%), BCD 3件(0.005%), SMA 1件(0.002%), PD 7件(0.011%), MPS I 4件(0.006%), MPS II 17件(0.027%)であった。罹患者は X-SICD 1例, SMA 1例, MPS II 1例が確定しており、専門医療機関での治療を直ちに開始できた。まだ精密検査中で診断が確定していない児もいる。

2. 症例1) 日齢4の NBS で短鎖から長鎖の複数のアシルカルニチンの上昇を認め、即精査となった。精査時(日齢8)の血清タンデムマス(MS/MS)分析では、短鎖から長鎖のアシルカルニチンに加え、C5-DC(グルタルイルカルニチン)の上昇も認めた。尿中有機酸分析(福井大学・重松陽介)では、エチルマロン酸・グルタル酸・2-ヒドロキシグルタル酸・ジカルボン酸の排泄増加を認め、生化学的に GA2 と診断、リボフラビンの大量投与が開始された。日齢50に当院初診、C5 の上昇と尿中へのイソバレリルグリシンの排泄も認め、リボフラビン著効例ではないと考えられた。*ETFDH* に複合ヘテロ接合性バリエーションを認め、遺伝学的にも確定診断された。7か月時、L-カルニチンの補充、飢餓予防、体調不良時の早期受診の指導、パリーブズ投与を行いながら経過を見ている。

症例2) 日齢4の NBS で C5-DC および短鎖から長鎖のアシルカルニチンの上昇を認め再検となった。再検時(日齢20)の C5-DC はカットオフ値以下であったが、中鎖アシルカルニチンの上昇は改善するも持続しており、精査のため当院に紹介となった。日齢38に当院初診、血清MS/MSでは中鎖から長鎖のアシルカルニチンの軽度上昇を認めたが著明ではなく、尿中有機酸分析(島根大学・長谷川有紀)では GA2 を示唆する有機酸の排泄増加は認めなかった。無治療で外来追跡したが、3

か月の血清 MS/MS で値がさらに上昇したため、遺伝子解析を行い *ETFDH* に既知の病原性バリエーションをホモ接合性に認め、GA2 と診断し、リボフラビン大量療法を開始した。ともに早期診断および早期治療を開始できた GA2 の症例であるが、生化学結果からは症例1に比較し症例2は軽症と判断される。発達やシックデイの metabolic crisis について今後の経過のフォローを行う。

3. DNAJC12 蛋白は、フェニルアラニン水酸化酵素(PAH)のシャペロンであり、最近、HPA患者の一部がこの DNAJC12 欠損症と診断されている。今回本邦初の症例を経験した。患者は18歳女性。NBS の初回検査でろ紙血 Phe 3.8mg/dL で精密検査となった、新生児期のプテリジン分析およびDHPR活性は正常であった。精査時の Phe 濃度が 6mg/dL 未満であり、BH4・1回負荷試験は実施されなかった。ガイドラインでは必須ではないが、当時の主治医の指導で Phe 除去ミルクを用いた軽度のタンパク質制限が開始され、血中 Phe 値は 2-3mg/dL 程度で上昇なく経過した。3歳時に当院に転院、11歳時に *PAH*, *PCBD1*, *PTS*, *GCH1*, *SPR*, *QDPR* 遺伝子解析を行ったが異常は認められなかった。9歳ごろからの自然タンパク制限緩和に伴い血中 Phe 値は上昇し始め、13歳で 6mg/dL を超え 5-7mg/dL で推移したため、*DNAJC12* 遺伝子の解析を追加で行い、新規の c.222dup バリエーションとエクソン5の広範囲欠失の複合ヘテロ接合体であることから確定診断にいたった。

D. 考察

1. 東京都では、2025年3月から MPS1, MPS2, PD は公費負担検査となり、年間実施件数は大幅に増加した。また、PDに対する精密検査率はカットオフ値を $1.1(\mu\text{mol/L/hr})$ から 0.9 に低下させたことにより、大幅に再採血数も精密検査数も低下し、現場の運用も問題なく行えている。免疫不全症スクリーニングの精査体制は確立し、SMA の診断・治療までの短縮化もな

されており、今後は LSD 罹患者についても適切なフォローアップが行われるよう体制の構築が進んでいる状態である。

2. GA2 は NBS 二次対象疾患であり、症例数も少なく、詳細な検討は進んでいない。1 か月時点での生化学的データから、症例2は症例1より軽症例と考えられるが、この相違が初診時年齢によるか重症度によるかは実際には不明である。GA2 はろ紙血での診断が難しいため、疑いがある場合は早期に血清と尿での生化学的検査を行い、総合的に検討し診断していくことが重要である。この症例が今後臨床的にどのように経過するかを追跡し、発症の可能性も含め慎重なフォローが必要と考えている。
3. DNAJC12 欠損症患者は、必ずしも神経学的症状をきたさない症例も報告されており、本症例のように新生児マススクリーニング陽性例が生化学的に治療不要 HPA や BH4 反応性軽症 HPA として診断され、見過ごされている可能性がある。PAH 遺伝子 p. R53H バリエントを有する HPA 症例以外では、軽症で治療不要例であっても、生化学的診断のみで経過を見られている場合は、DNAJC12 欠損症の可能性も含めて再度診断を見直す必要がある。

E. 結論

東京都では2025年3月からLSD3疾患も公費でNBS対象となり、対象者人数が大幅に拡大した。問題なく精密検査とフォローアップが行われている。NBSを契機とした診断は未発症の場合重症度が不明で治療方針に悩むことがある。また、当初はわからなかった鑑別疾患が新たに発見される可能性もある。各症例にあわせて丁寧な追跡を行い、適切な診断と治療方針決定に活かしていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Erika Ogawa, Chika Takano, Natsuko Arai-Ichinoi, Takashi Hamazaki, Hideo Sasai, Ichiro Morioka, Mika Ishige. First Japanese case of DNAJC12 deficiency diagnosed after 18 years of follow-up for mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Int* 2025;67(1): e70240.

2. 学会発表

- 1) 小川えりか、高野智圭、味原さや香、沼倉周彦、渡辺和宏、石毛信之、毛利光希、森岡一朗、石毛美夏. 新生児マススクリーニングで発見されたグルタル酸血症2型2例の診断経過と管理の比較. 第52回日本マススクリーニング学会学術集会, 名古屋市, 2025. 10. 3-4.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) なし