

分担研究課題名：現行マススクリーニング体制の評価と改善
VLCAD 欠損症スクリーニング指標の改善に関する研究

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

VLCAD 欠損症は、タンデムマスによる新生児マス・スクリーニング新生児マススクリーニング（TMS）の対象疾患である。「C14:1の上昇、かつC14:1/C2比の上昇」が用いられている。本研究では、TMSをすり抜け、低血糖性脳症として発症した1歳3か月のVLCAD欠損症患者のTMSにおける検査結果と、同時期の島根県内のスクリーニング受検者8,318例を用い、VLCAD欠損症の指標の課題について検討した。現行の指標は偽陽性率の低減を目的としてC14:1値のカットオフを99.9%タイル付近に設定する事が多い。C14:1/C2を99.9%タイルに、C14:1を99.9%タイルから2SDに設定すると、精密検査率を大きく増加させる事なくすり抜け例を減らす事ができる可能性が示唆された。

A. 研究目的

わが国において、VLCAD欠損症は、タンデム型質量分析計による新生児マススクリーニング（TMS）の対象疾患である。TMS開始後は1/9.3万出生と報告されている。スクリーニング指標には一般に、「C14:1の上昇、かつC14:1/C2比の上昇」が用いられている。TMS開始以降、VLCAD欠損症には、生化学的な異常が軽微な患者が多く診断されるようになった。これらの患者ではp.C607Sに代表されるTMS以降に同定されるようななつたバリエーションを有する例が多い事が特徴といえる。これまでわが国でTMSをすり抜けて低血糖性脳症で発症したVLCAD欠損症の報告例は無かったが、今回我々はTMSをすり抜け、低血糖性脳症として発症した1歳3か月のVLCAD欠損症患者を経験した。本症例はACADVLにp.C607S /p.R511Qを有する患者で

あり本研究では本症例を通じて示唆される現行VLCAD欠損症判定について、課題を検討した。

B. 研究方法

TMSすり抜け例の日齢5のTMSにおける検査結果と、同時期の島根県内のスクリーニング受検者8,318例における平均値および+2SD値、99.5パーセントイル値、99.9パーセントイル値を比較するとともに、VLCAD欠損症の指標として国内で提案されているC14:1/C10比、C14:1/C12比、C14:1/C14比、C14:1/C12:1比についても比較を行った。

C. 研究結果

島根県では、VLCAD欠損症に関する指標はC14:1上昇(カットオフ>0.26 nmol/mL)、かつC14:1/C2上昇(同>0.020)であり、本症例

表：島根県におけるTMS (2021.9~2023.7, n=8318)

	C14:1(μM)	C14:1/C2	C14:1/C10	C14:1/C12	C14:1/C14	C14:1/C12:1
[cut off]	> 0.26]*	> 0.020]*	> 1.0]**	> 1.0]**	> 1.0]**	> 4.0]**
mean	0.08	0.005	1.41	1.18	0.47	2.52
2SD	0.13	0.009	2.48	1.75	0.76	4.24
99.5%tile	0.19	0.012	4.0	2.25	1.0	6.0
99.9%tile	0.27	0.016	6.5	2.94	1.16	8.0
すり抜け例(day5)	0.142	0.021	2.84	1.01	0.68	3.76
(SD)	(2.3)	(8.7)	(2.6)	(-0.6)	(1.4)	(1.4)

* 島根県で採用されているVLCAD欠損症の指標

**VLCAD欠損症のTMSで他施設から提案されている指標

の年齢5におけるTMS結果はC14:1 0.142 nmol/mL, C14:1/C2は0.021であった。TMSではC14:1がと基準値未満であり、陽性判定ではなかった。

C14:1/C10比, C14:1/C12比, C14:1/C14比, C14:1/C12:1については、既報により提案されているカットオフ値については、当施設の測定値分布からはそのまま適用する事が難しかったが、仮に2SD値をカットオフ値とすると、それぞれ2.48, 1.75, 0.76, 4.24となり、カットオフを超えるのはC14:1/C10, C14:1/C14であった。しかしながら、いずれの場合においてもわが国におけるVLCAD欠損症のスクリーニングではC14:1のカットオフ値を99.9%タイル付近に設定するため、これまでのTMS判定基準では、本症例のようなすり抜け例を陽性判定する事は困難であった。

すり抜け例を防ぐためには、C14:1のカットオフを下げる必要がある。そこで、C14:1/C2を現行のカットオフである0.020から99.9パーセンタイルに相当する0.016に、C14:1を現行のカットオフ0.26 nmol/mLから2SDに相当する0.13 nmol/mLに設定し精密検査率のシミュレーションをおこなったところ、8例/8, 318例となり再検率は0.096%であった。島根県での同期間の実際の再検数は2/8, 318例で再検率は0.024%であり、従来よりも再検率は高いが、著しく再検率を上げずに、すり抜け例を検出できる事が示唆された。

D. 考察

近年、TMS以降に発見されるようになったVLCAD欠損症のうち、p.C607Sに代表されるTMS以降に新規同定されるバリエーションを有する症例の多くは生化学的異常も少なく、また低血糖での発症例や乳児死亡例が報告されていなかったことから、これまでのVLCAD欠損症のTMSにおいては、採血時の異化亢進による偽陽性判定の低減を主眼においてスクリーニング指標の検討が行われてきた。今回の検討では、既存のC14:1のカットオフ値を高く設定するのではなく、2SD程度に留めつつ、他の指標を組み合わせることで偽陽性率を低く保ちながら、すり抜

け例の最小化を実現する可能性が示された。今後は、前述の比や最近報告されたC14:1/C8もしくはC14:1/C6比なども加え、すり抜け例を生じない為の指標や基準値の組み合わせを、既存の課題とのバランスに注意しながら再検討する必要がある。

E. 結論

VLCAD欠損症のTMS指標であるC14:1かつC14:1/C2比については、これらを再検等することで偽陽性率を低く保ちながらすり抜け例を減らす事ができる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表
 - 1) 小林弘典, 松井美樹, 野津吉友, 大國翼, 岡村理香子, 山田健治, 長谷川有紀, 但馬剛, 竹谷健. 1歳3か月時に低血糖性脳症で発症した p.C607S/p.R511Q を有するVLCAD 欠損症患者の生化学的検討～なぜ発症したのか. 第64回日本先天代謝異常学会. 大阪. 2023年10月
 - 2) 山田健治, 大澤好充, 小林弘典, 坊亮輔, 虫本雄一, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. グルタル酸血症2型の日本人患者37名の臨床的遺伝学的特徴. 第64回日本先天代謝異常学会. 大阪. 2023年10月
 - 3) 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. 低血糖脳症で発症した p.C607S/R511Q バリエーションを有するVLCAD 欠損症の新生児マススクリーニングすり抜け例. 第50回日本マススクリーニング学会学術集会. 新潟. 2023年8月
 - 4) 小林弘典, 松井美樹, 野津吉友, 矢野彰三, 竹谷健. 島根県における拡大新生児マススクリーニング・パイロット研究の試み. 第126回日本小児科学会学術集会. 東京. 2023年4月

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし