

## 新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2015 年度)

菅原雅哉 吉永美和 手塚美智子 斎藤翔太 花井潤師 野町祥介  
濱谷和代 木田 潔 長尾雅悦\*1 田中藤樹\*1 小杉山清隆\*2

### 要 旨

2015 年 4 月から 2016 年 3 月までの 1 年間において新生児マススクリーニングを受検した 16,474 名について、代謝異常症 24 疾患を対象とした検査（以下、「代謝異常症検査」という）を実施した。検査の結果、10 名を要精密検査とし、うち 1 名が全身性カルニチン欠乏症、1 名が極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症と診断された。

### 1. 緒 言

札幌市では、2005 年 4 月から、新生児マススクリーニング事業の効果を高めることを目的とし、タンデム質量分析計による検査を導入した新生児マススクリーニング（以下、「タンデムマススクリーニング」という）を研究事業として開始した<sup>1)</sup>。2010 年 8 月からは、タンデムマススクリーニングの対象疾患を 23 種類に選定し、従来から検査を行っているガラクトース血症と合わせて代謝異常症の対象疾患を 24 疾患とし、札幌市の母子保健事業として現在まで継続して実施している。

今回は、2015 年 4 月から 2016 年 3 月までの 1 年間における、代謝異常症検査結果について報告する。

### 2. 方法及び対象

検査方法は既報<sup>2)</sup>に従った。対象は、市内の医療機関で出生した生後 4~6 日目の新生児のうち、保護者が新生児マススクリーニング申込書により検査を申し込んだ児とした。また、保護者から別途「新生児マススクリーニング検査対象疾患除外申請書」の提出があった場合には、従来からの対象疾患であるアミノ酸代謝異常症 3 疾患のみの検査を受けることも可能とした<sup>3)</sup>。

### 3. 結 果

#### 3-1 受検者数

2015 年 4 月から 2016 年 3 月までの 1 年間における新生児マススクリーニングの検査数は 16,474 件で、そのすべてがタンデムマススクリーニングを受検した。また、検査済み検体の研究等への二次利用とそれに伴う検体の 10 年保存について承諾があったのは、15,810 件 (96.0%)であった。

#### 3-2 検査結果

2015 年度における代謝異常症検査結果を表 1 にまとめた。

アミノ酸代謝異常症における要再採血数は 14 例であった。この 14 例のうち、最終的に要精密検査となったのは 3 例であった。

有機酸代謝異常症における要再採血数は 9 例で、うち 4 例がイソ吉草酸血症疑いによるものであったが、2 例においてピボキシル基を有する抗生剤の使用が確認された。残り 2 例については抗生剤の使用は確認できなかったが、再採血検査の結果、ともに正常と判定された。初回検査でカットオフ値を越えた例はいずれも再採血検査で正常が確認された。その一方で、初回検査または再採血検査で他の検査

\*1 国立病院機構北海道医療センター小児科 \*2 手稲溪仁会病院小児科

項目で要再採血判定となった3例(いずれも低出生体重児)が要精密検査となった。

脂肪酸代謝異常症における要再採血数は13例で、そのうち1例が要精密検査となった。初回検査の結果、即要精密検査となった2例と合わせて要精密検査数は3例である。

ガラクトース血症検査の要再採血数は4例で、いずれも再採血検査で正常が確認された。その一方で、初回検査では正常判定だったが、低出生体重のため行った再採血検査でカットオフ値を超えた1例が要精密検査となった。

表1 2015年度新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果

	指標	カットオフ値	疑い疾患名	要再採血数*1	要精密検査数 (うち初回要精査数)
アミノ酸 代謝異常症	Phe	≥120 μM	フェニルケトン尿症	5	0
	Met	≥50 μM	ホモシスチン尿症	1	1
	Cit/AA	≥0.025	シトルリン血症1型 シトルリン欠損症	8	2
	小計			14	3
有機酸 代謝異常症	C3/C2 かつ C3	≥0.25 ≥4,000 nM	プロピオン酸血症 メチルマロン酸血症	5	0
	C5	≥1,000 nM	イソ吉草酸血症	4*2	0
	C5-OH	≥1,000 nM	マルチプルカルボキシラーゼ 欠損症 他	0	3
	小計			9	3
脂肪酸 代謝異常症	C0	≤9,000 nM	カルニチントランスポータ 欠損症	5	1(1)
	C8 かつ C10	≥300 nM ≥500 nM	グルタル酸尿症2型	6	1(1)
	C14:1 かつ C14:1/C2	≥400 nM ≥0.013	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	2	1
	小計			13	3(2)
糖 代謝異常症	Gal Gal-1-P TR EP	≥6.0mg/dL ≥20.0mg/dL 活性無し 活性無し	ガラクトース血症	4	1
合計				40	10(2)

\*1 同一指標で2回以上要再採血判定となった場合は1と計上する \*2 抗生剤による偽陽性2例を含む

Phe; phenylalanine Met; methionine Cit; citrulline AA; Gly, Ala, Val, Leu, Phe, Tyr, Asp, Glu, ASA, Orn, Met, Argの計  
C0; free carnitine C2; acetylcarnitine C3; propionylcarnitine C5; isovalerylcarnitine C5-OH; 3-hydroxyisovalerylcarnitine  
C8; octanoylcarnitine C10; decanoylcarnitine C14:1; tetradecenoylcarnitine  
Gal; Galactose Gal-1-P; Galactose-1-phosphate  
TR; galactose-1-phosphate-uridylyltransferase EP; uridine di-phosphate-galactose-4-epimerase

### 3-3 要精密検査例の詳細とその後

要精密検査例 10 例について、表 2 にまとめた。

症例①は、初回検査で Cit/AA 及び Cit がカットオフ値を超えており、再採血検査時に高値が持続したため、シトルリン血症 1 型・シトリン欠損症を疑い要精密検査と判定した。遺伝子検査の結果、*ASS1* 遺伝子に病因変異が同定され、シトルリン血症軽症型あるいは保因者と診断された。現在も Cit/AA、Cit 高値が持続しており、フォロー継続中である。

症例②は、初回検査でフリーカルニチンが低値であり、アシルカルニチンも全般に低値であったため全身性カルニチン欠乏症を疑い要精密検査とした。遺伝子検査の結果、*SLC22A5* (*OCTN2*) 遺伝子に病因変異が同定され、全身性カルニチン欠乏症と診断された。

症例③は、初回検査、再採血検査で Met が継続して高値であり、ホモシスチン尿症を疑い要精密検査とした。精密検査受診時も、Met の高値は継続していたが、血中・尿中総ホモシステインは正常値であった。家族歴から methionine adenosyltransferase 欠損症 (MAT 欠損症) が疑われ、遺伝子検査の結果、*MAT1A* 遺伝子に病因変異が同定され、MAT 欠損症と診断された。

症例④は、初回検査で C14:1 アシルカルニチン及び C14:1/C2 がカットオフ値を超えており、再採血検査でも C14:1/C2 が引き続きカットオフ値を超えていたため、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症を疑い要精密検査とした。精密検査受診時も C14:1/C2 が継続して高値であり、遺伝子検査の結果、*ACADVL* 遺伝子に病因変異が同定され、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症と診断された。

症例⑤は、初回検査では正常判定であったが、低出生体重児のため行った再採血検査で、Gal が高値であった。シトルリン血症 1 型・シトリン欠損症の指標である Cit、Cit/AA も、やや高値であったことからコンサルタント医へ相談し、シトリン欠損症の可能性も考慮し要精密検査とした。遺伝子検査の結果、シトリン欠損症は否定され、門脈大循環シャント疑

いと診断された。

症例⑥は、初回検査では正常判定であったが、低出生体重児のため行った再採血検査で、先天性副腎過形成症の検査項目が要再採血判定となり、3 回目の再採血検査で、Cit 及び Cit/AA がカットオフ値を超えたため再度、要再採血判定となった。4 回目の検査では、他の検査項目は全て正常であったが、C5-OH アシルカルニチンがカットオフ値を超えていたため、要精密検査となった。精密検査受診時の検体で尿中有機酸分析を行ったところ、代謝異常症は否定されたが、C5-OH アシルカルニチンが引き続き高値で、フリーカルニチンが低値であった。本症例は、腎不全のため特殊ミルクを使用しており、特殊ミルクによるビオチン欠乏と診断された。

症例⑦は、低血糖、高アンモニア血症の所見があり、代謝異常症疑いでマススクリーニング関連疾患依頼検査も同時に行った症例である。C8~C14 アシルカルニチンが高値であり、尿中有機酸分析の結果、グルタル酸、ジカルボン酸類が高値であったため、グルタル酸尿症 2 型疑いで要精密検査とした。フォロー検査での検査値は正常化した。現時点での診断は不明である。

症例⑧、⑩は、超低体重出生児であり、初回検査では C5-OH アシルカルニチンが正常値であったが、再採血検査で上昇し、要精密検査となった。精密検査時の検体で尿中有機酸分析を行ったところ、代謝異常症は否定され、超低出生体重児、早産児に見られるビオチン欠乏と診断された。

症例⑨は、初回検査では正常判定であったが、低出生体重児のため行った再採血検査で、シトルリン血症 1 型・シトリン欠損症の指標である Cit 及び Cit/AA がカットオフ値を超えたため、要再採血判定となった。3 回目の検査でも同様の結果であったため、コンサルタント医に相談し、超低出生体重児である事も考慮し、再度、要再採血判定となった。4 回目の検査の結果、Cit 及び Cit/AA が継続して高値であったことから要精密検査判定となった。現在、精密検査中である。

表 2 2015 年度の要精密検査例の詳細について

症例	出生時 体重	疑い疾患名	初回検査値 (採血日齢；体重)	再検査値 (採血日齢；体重)	精密検査結果
①	2,838g	シトルリン血症 1 型 シトルリン欠損症	Cit/AA ; 0.025 Cit ; 44.6 μM (5d ; 2,624g)	②Cit/AA ; 0.038, Cit ; 59.6μM (16d ; 2,840g)	シトルリン血症 軽症型 あるいは保因者 ASS1 c.773delC ヘテロ接合体変異のみ
②	2,912g	全身性カルニチン 欠乏症	C0 ; 4.6 μM (5d ; 2,760g)	—	全身性カルニチン 欠乏症 SLC22A5(OCTN2) p.L173P/p.S467C 複合ヘテロ接合体変異
③	1,656g	ホモシスチン尿症	Met ; 57.7 μM (5d ; 1,554g)	②Met ; 83.2 μM (29d ; 2,332g) ③Met ; 137.9 μM (37d ; 2,620g)	MAT 欠損症 MAT1A p.R264H ヘテロ接合体変異
④	3,140g	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	C14:1 ; 729.1 μM C14:1/C2 ; 0.059 (4d ; 2,906g)	②C14:1 ; 315.7 μM, C14:1/C2 ; 0.038 (12d ; 3,204g)	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 ACADVL c.996_997insT/p.C607S 複合ヘテロ接合体変異
⑤	1,854g	ガラクトース血症	Cit/AA ; 0.009, Cit ; 10.7 μM Gal ; 4.4 mg/dL Gal-1-P ; 3.0 mg/dL TR, EP 活性有り (4d ; 不明)	②Cit/AA ; 0.021, Cit ; 37.3 μM Gal ; 18.5 mg/dL Gal-1-P ; 1.9 mg/dL TR, EP 活性有り (46d ; 2,218g)	門脈大循環シャント 疑い
⑥	1,625g	マルチプルカルボキシ ラーゼ欠損症 他	C5-OH ; 0.1 μM (5d ; 1,540g)	②C5-OH ; 0.3 μM (30d ; 2,100g) ③C5-OH ; 0.8 μM (50d ; 2,390g) ④C5-OH ; 1.3 μM (69d ; 3,060g)	特殊ミルクによる ビオチン欠乏
⑦	2,704g	グルタル酸尿症 2 型	C8 ; 0.36μM C10 ; 1.06 μM (4d ; 2,464g)	—	不明
⑧	797g	マルチプルカルボキシ ラーゼ欠損症 他	C5-OH ; 0.5 μM (13d ; 720g)	②C5-OH ; 1.3 μM (61d ; 1,645g)	超低出生体重児、 早産児に見られる ビオチン欠乏
⑨	847g	シトルリン血症 1 型 シトルリン欠損症	Cit/AA ; 0.012 Cit ; 15.1 μM (7d ; 825g)	②Cit/AA ; 0.026, Cit ; 27.4 μM (76d ; 2,054g) ③Cit/AA ; 0.030, Cit ; 47.6 μM (114d ; 3,520g) ④Cit/AA ; 0.033, Cit ; 43.9 μM (147d ; 5,010g)	検査中
⑩	452g	マルチプルカルボキシ ラーゼ欠損症 他	C5-OH ; 0.5 μM (17d ; 596g)	②C5-OH ; 1.4 μM (60d ; 1,142g)	超低出生体重児、 早産児に見られる ビオチン欠乏

#### 4. 考 察

2015年度の代謝異常症における要再採血数は40件(再採血率0.24%)であった。また、表2④の極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症確定例は、当所でスクリーニングを開始してから2例目であり、指標をC14:1かつC14:1/C2に変更してからは初めてであった。初回の検査で、2つの指標ともカットオフ値を超えたため再採血としたが再採血検査の結果、C14:1は正常化し、C14:1/C2のみカットオフ値を上回る状態であった。コンサルタント医に相談し、日齢が経つほどに低下する傾向がある長鎖アシルカルニチン<sup>4)</sup>がカットオフ値を下回っても、C14:1/C2の高値が続く以上は精査にすべきとのアドバイスにより患者を発見できた例となった。

今回の要精密検査10例のうち、3例がC5-OH高値によるものであった。これは、低体重児が再採血を繰り返し、日齢が上がるほどピオチン欠乏によりC5-OHが上昇するため、何れの場合も初回検体はカットオフ値を下回っていた。

#### 5. 結 語

2015年度の代謝異常症スクリーニングでは、対象疾患2例を早期に見出し治療に結びつけることができた。そのうち表2④の例については、指標追加後、初めての発見例であるが、従来の指標のみでは見逃しとなっていた可能性もあり、指標とカットオフ値の設定による検査精度の向上が重要であることを改めて認識した。今後も、コンサルタント医との連携を密にするとともに、疑義例の蓄積等により、指標とカットオフ値に関する更なる検討改善を継続し、より精度の高いスクリーニングを目指したい。

#### 6. 文 献

1) 野町祥介, 本間かおり, 花井潤師 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児マ

ス・スクリーニングのための体制整備, 日本マス・スクリーニング学会誌, 16(1), 65-72, 2006

- 2) 野町祥介, 仲島知美, 櫻田美樹 他: タンデム質量分析計による非誘導体化アミノ酸・アシルカルニチンの一斉分析ー現行ブチル誘導体化法との比較ー, 札幌市衛生研究所報, 34, 37-47, 2007
- 3) 太田優, 吉永美和, 手塚美智子 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングについてー2012年度の結果と申込書の様式変更ー, 札幌市衛生研究所年報, 40, 57-62, 2013
- 4) 野町祥介, 雨瀧由佳, 花井潤師 他: 血中フリーカルニチン・アシルカルニチンの採血日齢との関連性について, 日本マス・スクリーニング学会誌, 20(1), 21-26, 2010