

新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2021 年度)

石川貴雄 吉永美和 和田光祐 野町祥介 三上 篤
山口 亮 長尾雅悦*1 田中藤樹*1 小杉山清隆*2

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り多成分同時分析を可能と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¹⁾。2010 年 8 月からは、従来から検査を行っていたガラクトース血症と併せて代謝異常症検査の対象疾患を 24 疾患まで増やし、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、2021 年 4 月から 2022 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。

なお、本稿において、アミノ酸は IUPAC の定めた 3 文字表記あるいは 1 文字表記を用いる。

2. 方法及び対象

検査方法は既報²⁻⁴⁾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⁵⁾。

3. 結 果

3-1 受検者数

2021 年 4 月から 2022 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 13,731 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、13,213 件 (96.2%) であった。

3-2 検査結果

2021 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 12 例で、要精密検査数は 4 例であった。要精密検査例のうち、3 例はフェニルケトン尿症疑いによるものであり、1 例はホモシスチン尿症疑いであった。

有機酸代謝異常症における要再採血数は 16 例で、要精密検査数は 3 例であった。要再採血例のうち、5 例はイソ吉草酸血症疑いによるものであり、うち 3 例に母のピボキシル基含有抗生剤使用歴があった。要精密検査例のうち 1 例は、日齢 1 に高乳酸血症の主訴で依頼検査対応していた例であり、もう 1 例は初回検体(低出生体重)では正常であったものの、2 回目採血から C5-OH 高値を示した例であった。

脂肪酸代謝異常症における要再採血数は 21 例で、うち 14 例がフリーカルニチン値低値によるカルニチントランスポータ欠損症疑いによるものであった。要精密検査例は 1 例であり、グルタル酸尿症 II 型疑いであった。

ガラクトース血症検査の要再採血数は 11 例であり、要精密検査数は 2 例であった。

*1 国立病院機構北海道医療センター小児科 *2 北海道大学病院小児科

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、Phe 値が継続してカットオフ値を超えていたため、フェニルケトン尿症疑いとして精密検査判定とした例である。その後、精密検査受検時の札幌市マスキング関連疾患依頼検査（以下「依頼検査」という。）（日齢 25）による Phe 値もカットオフ値近傍の値であった。児は軽症高フェニルアラニン血症を念頭にフォロー中である。

症例②についても Phe 値の継続的なカットオフ値超過を認めたため要精密検査判定とした。こちらも精密検査受検時の依頼検査（日齢 23）において Phe 値はカットオフ値の近傍の値を示した。児は同様にフォローされている。

症例③も Phe 値が継続してカットオフ値を超えた例である。なお、当該例についてはカットオフ値超過を示したものは初回、再採血共に Phe のみだが、他のアミノ酸も高値傾向を示していた。児は精密検査判定時も心疾患を初めとした症状により入院中とのことであり、送付された依頼検査検体（日齢 30）では Phe 値高値が継続したほか、Met 値も高値を示した。依頼検査依頼書の所見においては、胆汁うっ滞、門脈体循環シャントの記載があり、先天性代謝異常症としてはフェニルケトン尿症以外にも要鑑別疾患が存在すると思われる。尿中有機酸分析では肝障害を示唆し得る⁶⁾ 4-ヒドロキシフェニル乳酸、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸が高値を示した。また、オロト酸、ガラクトースの測定においては顕著な異常値を示さなかったが、ホモシステイン測定では尿中総ホモシステイン、システインが高値を示した。コンサルタント医からは、タンデムマス検査によるアミノ酸のパターンを確認する際、シトリン欠損症を含めた新生児肝障害等も考慮すべきとの助言もあり、現在代謝異常の可能性も含めてフォロー中である。

症例④は、初回 C5 アシルカルニチンがカットオフ値を超過したため、要再採血判定としたところ、2 回目採血において C5 は正常判定であったものの、

Met がカットオフ値を超過した。そこで Met に着目した 3 回目の採血を依頼し検査したところ、継続して Met のカットオフ値超過が認められたため、要精密検査判定とした例である。精密検査受検時の依頼検査（日齢 33）においては、Met 値はカットオフ値以下となっており、総ホモシステイン測定も高値は示さなかった。児は現在もフォローされている。なお、初回の C5 のカットオフ値超過に関して、採血医療機関に問合せしたところ、母が産前にピボキシル基含有抗生剤を使用していたとのことであった。

症例⑤は、日齢 1 の時点で高乳酸血症、代謝性アシドーシスを呈したため、緊急の検査依頼があったものである（4-2 にて詳述）。日齢 1 検体のタンデムマス検査において、C3, C5-OH アシルカルニチンが高値を示し、尿中有機酸分析においても当該アシルカルニチン由来と考えられる有機酸が高いレベルで検出された。これらの結果から、複合カルボキシラーゼ欠損症疑いとして早期治療が開始された。日齢 5 に改めてスクリーニング用検体の提出があり、検査後のアシルカルニチンのパターンから、同疾患であることが示唆された。後に遺伝子検査により、複合カルボキシラーゼ合成酵素（以下「HCS」という。）欠損症と診断された。現在症状は安定しており、定期的にフォローされている。

症例⑥も C5-OH 高値による精密検査例である。児の初回検査結果ではカットオフ値超過は見られなかったものの、低出生体重児であったことから、2 回目採血が行われた⁷⁾。その 2 回目採血において、C5-OH アシルカルニチンがカットオフ値を超過し、その後の 3 回目採血でも高値が継続していたことから、要精密検査判定とした。精密検査判定時、児が退院準備に入っていたため、退院時の採尿を依頼し、尿中有機酸分析（日齢 101）を実施した。尿中有機酸分析において複合カルボキシラーゼ欠損症等に特徴的な有機酸類は検出されず、コンサルタント医より先天性代謝異常症は否定的である旨の助言があった。なお、低出生体重児においては、体重

増加に伴い、一時的なビオチン欠乏となり、ビオチンを補酵素とするカルボキシラーゼが影響を受けることにより、C5-OH アシルカルニチンが上昇する場合がある⁸⁾。

症例⑦は、C5-DC アシルカルニチン高値が2回続いたため、要精密検査判定とした例である。初回検体は未哺乳状態の採血であり、不備判定としていたが、C5-DC がカットオフ値を超過していたため、採血医療機関へ情報提供を行った。哺乳回復後の2回目採血検体でも同様にカットオフ値超過が見られたため、要精密検査判定とした。児は心疾患により入院中であったため、入院先へ尿検体の送付を依頼し、尿中有機酸分析（日齢125）を実施した。結果としてグルタル酸尿症Ⅰ型を示唆する有機酸類は検出されず、コンサルタント医より先天性代謝異常症は否定的である旨の助言があった。

症例⑧は、グルタル酸尿症Ⅱ型の指標（C8、C10 アシルカルニチン）が継続してカットオフ値を超過したため、要精密検査判定とした例である。精密検査受検時（日齢19）に採血した検体では、カットオフ値超過は認められなかった。また、尿中有機酸分析においてもグルタル酸尿症Ⅱ型を示唆する有機酸類は検出されなかった。なお、初回採血（日齢4）から2回目採血時（日齢12）には、体重増加が見られていなかった。2回目採血の際、保護者は医療機関からミルクを足すよう助言を受けており、その後の精密検査受検時には、体重増加が認められていた。このことから、カットオフ値超過は一時的な体重増加不良によるものであった可能性もあると思われる。児は診断に向けて現在もフォロー中である。

症例⑨は、ガラクトース-1-リン酸の高値が継続したことにより、要精密検査判定とした例である。なお、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ及びUDP-ガラクトース4'-エピメラーゼの活性は、両者共正常であった。また、精密検査受検時（日齢22）には、カットオフ値超過は認められなかった。児は一過性の高ガラクトース血症疑いとしてフォローされている。

症例⑩も同じくガラクトース-1-リン酸の高値継続により要精密検査判定とした例である。こちらについても関連の2酵素の活性は正常であった。また、精密検査受検時（日齢27）の検体ではカットオフ値超過は見られなかった。児は一過性の高ガラクトース血症疑いとしてフォローされている。

4. 考 察

4-1 検査結果全般

2021年度の代謝異常症検査における要再採血数は59例（要再採血率0.43%）であり、要精密検査数は10例（要精密検査率0.07%）であった。

要再採血率、要精密検査率共に昨年と比して微増（昨年度要再採血率0.31%、要精密検査率0.04%）となった。現時点では有意な増加とは見なしていないが、検査精度と各指標における再採血率の検証は行っていきたい。

4-2 当所スクリーニングで初めて見つかったHCS欠損症の事例（表2 症例⑤）

ヒトには4種類のカルボキシラーゼが存在し、分岐鎖アミノ酸代謝経路、糖新生経路、脂肪酸合成経路に重要な役割を果たしている。また、これらは水溶性ビタミンであるビオチンを補酵素とする。

複合カルボキシラーゼ欠損症は、ビオチンのサイクル障害により、4種類のカルボキシラーゼの活性低下を来す代謝異常症であり、HCS欠損症とビオチニダーゼ欠損症の2種類に大別される。HCSは、各カルボキシラーゼへのビオチンの共有結合を触媒することで、酵素を活性体へ変化させる酵素である。日本でのHCS欠損症の発生頻度は100万人に1人とされている⁸⁾。

複合カルボキシラーゼ欠損症の臨床病型のうち、急性発症型は、呼吸障害・多呼吸・けいれん・意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス・ケトーシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を示す症例を指す。哺乳による蛋白負荷の始まる新生児期と、感染・経口摂取不良など

が契機となりやすい乳幼児期に発症のピークがある。また、重症例では胎児期より脳室拡大、嚢胞形成を認めることがある。治療としてはビオチンの大量投与が挙げられる⁸⁾。

本症例は、胎児発育遅延と側脳室拡大、脳室周囲嚢胞を指摘されていた。日齢1の時点で高乳酸血症及び代謝性アシドーシスが出現したため、出生医療機関より当所あてに緊急の検査依頼の連絡があった。即日タンデムマス検査用のろ紙血検体及び尿中有機酸分析用の尿検体が医療機関より搬入された。直ちに分析を開始し、タンデムマス検査結果については当日、尿中有機酸分析は再測定を要したため、翌日結果判明となった。

タンデムマス検査においてはC3、C5-OH アシルカルニチン、尿中有機酸分析においては、乳酸の他、3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシンが高値検出された。診療ガイドライン上、これらの上昇は、複合カルボキシラーゼ欠損症を疑う指標である。当該検査結果については、メールにて随時コンサルタント医及び出生医療機関へ提供し、また、結果に対する各医師の見解についても併せて共有した。有機酸分析の結果等を総合し、児は複合カルボキシラーゼ欠損症疑いとして早期に治療が開始された。ビオチン大量投与療法が奏功して日齢32に退院し、現在もフォローされており、症状は安定しているとのことである。

また、遺伝子検査の結果、児のHLCS遺伝子に{c.710T>C(p.L237P), c.780de1G(p.G261Vfs*20)}の変異が発見された。当該変異は日本のHCS欠損症における高頻度変異として知られており⁸⁾、児はHCS欠損症と診断された。

複合カルボキシラーゼ欠損症は希少疾患であり、本市で新生児期の当該疾患検出は初となる事例であった。また、日齢1に症状を呈した急性発症型であった。複合カルボキシラーゼ欠損症の急性期症状は非特異的であり、重症感染症や他の有機酸代謝異常、尿素サイクル異常症との鑑別を要するため、関

係する機関の迅速な対応が求められた。児の治療に当たられた出生医療機関、検査結果に対する見解等迅速に対応いただいたコンサルタント医へ感謝申し上げます。また、タンデムマス検査及び尿中有機酸分析は、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症の鑑別に対する補助情報を提供するために極めて有効な検査法である。よって、検査機関はこのような緊急の依頼にも常に柔軟に対応できるような体制の維持が求められるものと考ええる。

当所は、地方衛生研究所であると共に、新生児マススクリーニング事業については行政の主管部門と検査機関が一体化しており、そのような柔軟性を発揮しやすい環境であると考えられる。また、当所の依頼検査事業は緊急性のある依頼に対する窓口として有用と考えられるため、本事例を記録し、共有することにより、今後の体制整備の一助としたい。

5. 結 語

2021年度の代謝異常症検査の結果、複合カルボキシラーゼ欠損症(HCS欠損症)1例を見出した。児は早期診断の上、治療が開始され、症状は安定して経過している。

今後も適正かつ柔軟な対応ができるよう検査体制整備を行い、コンサルタント医との緊密な連携体制を維持しながら本事業を継続していきたい。

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) 重松陽介, 畑郁江, 稲岡一考: タンデムマス・スクリーニングにおける非誘導体化分析, 日本マス・スクリーニング学会誌, 21, 213-218, 2011
- 3) Yamaguchi A, Fukushi M, Mizushima Y et al: Microassay system for newborn screening

for phenylketonuria, maple syrup urine disease, homocystinuria, histidinemia and galactosemia with use of a fluorometric microplate reader. *Screening*, **1**, 49-62, 1992

- 4) Beutler E, Baluda M, Donnell GE. A new method for the detection of galactosemia and its carrier state. *J.Lab.Clin.Med.* **64**, 695-705, 1964
- 5) 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-2012年度の結果と申込書の様式変更-, 札幌市衛生研究所年報, **40**, 57-62, 2013
- 6) 山口清次 編著: 有機酸代謝異常ガイドブック, 102-103, 株式会社診断と治療社, 2011
- 7) 日本小児内分泌学会, 日本マス・スクリーニング学会, 日本未熟児新生児学会: 新生児マス・スクリーニングにおける低出生体重児の採血時期に関する指針, 日本マス・スクリーニング学会誌, **16**, 6-7, 2006
- 8) 日本先天代謝異常学会編: 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019, 148-172, 株式会社診断と治療社, 2019

表1 2021年度新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果

項目	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	10*2*4	3
	Leu	≥350 μM	メーブルシロップ尿症	4*2	0
	Met	≥50 μM	ホモシスチン尿症	2*2*3	1
	Cit/AA	≥0.025	シトルリン血症 I 型 シトルリン欠損症	2*4	0
	小計			12*5*6	4
有機酸 代謝異常症	C3 かつ C3/C2	≥0.4 μM ≥0.25	メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症	4	1(1)*7
	C5	≥1 μM	イソ吉草酸血症	5*3*8*9	1(1)*7
	C5:1	≥0.1 μM	β ケトチオラーゼ欠損症	0	1(1)*7
	C5-DC	≥0.35 μM	グルタル酸尿症 I 型	7*9	1
	C5-OH	≥1 μM	複合カルボキシラーゼ欠損症他	1	2(1)*7
	小計			16*5*6	3(1)*5
脂肪酸 代謝異常症	C0	≤8 μM	カルニチントランスポータ 欠損症	14	0
	C8 かつ C10	≥0.3 μM ≥0.5 μM	グルタル酸尿症 II 型	2	1
	C14:1 かつ C14:1/C2	≥0.4 μM ≥0.013	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	3	0
	C0/(C16+C18)	≥100	カルニチンパルミトイルトラ ンスフェラーゼ I 欠損症	1*9	0
	C14/C3 かつ (C16+C18:1)/C2	≥0.41 ≥0.38	カルニチンパルミトイルトラ ンスフェラーゼ II 欠損症他	1	0
	小計			21*6	1
糖 代謝異常症	Gal Gal-1-P TR EP	≥6.0mg/dL ≥18.0mg/dL 活性無し 活性無し	ガラクトース血症	11	2
合計				58*10	10(1)

*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 *2 うち3例はPhe高値かつLeu高値、1例はPhe高値かつLeu高値かつMet高値 *3 うち1例は初回C5高値による要再採血判定、2回目はC5正常だが、Met高値による要再採血判定 *4 うち1例はPhe高値かつCit/AA高値 *5 同一人が同一項目内複数指標で要再採血判定または要精密検査判定の場合1と計上 *6 同一人が項目の異なる複数指標で要再採血判定となった場合それぞれの項目に計上 *7 初回検体C3高値かつC3/C2高値かつC5高値かつC5:1高値かつC5-OH高値にて要精査 *8 うち3例で母のピボキシル基含有抗生剤の使用歴あり *9 うち1例はC5高値かつC5-DC高値かつC0/(C16+C18)高値 *10 小計間を跨ぐ複数指標で要再採血判定となった場合1と計上

Cit; citrulline AA; Gly, Ala, Val, Leu, Phe, Tyr, Asp, Glu, ASA, Orn, Met, Arg, Cit の合計 ASA; argininosuccinic acid C0; freecarnitine C2; acetylcarnitine C3; propionylcarnitine C5; isovalerylcarnitine C5:1; tiglylcarnitine C5-OH; 3-hydroxyisovalerylcarnitine C5-DC; glutaryl carnitine C8; octanoylcarnitine C10; decanoylcarnitine C14; tetradecanoylcarnitine C14:1; tetradecenoylcarnitine C16; palmitoylcarnitine C18:1; octadecanoylcarnitine Gal; galactose Gal-1-P; galactose-1-phosphate TR; galactose-1-phosphate-uridyltransferase EP; uridine di-phosphate-galactose-4-epimerase

表 2 2021 年度要精密検査例の詳細

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)	診断結果 (精密検査時依頼検査測定値)
①	3,516g	フェニルケトン尿症	Phe；183.5 μ M (5d；3,370g)	Phe；139.1 μ M (19d；3,870g)	軽症高フェニルアラニン血症 疑い (Phe；116.1 μ M)
②	3,020g	フェニルケトン尿症	Phe；122.5 μ M (6d；3,016g)	Phe；147.5 μ M (17d；3,510g)	診断中 (Phe；117.0 μ M)
③	3,184g	フェニルケトン尿症	Phe；126.7 μ M (4d；3,081g)	Phe；144.3 μ M (23d；2,946g)	診断中 (Phe；163.2 μ M)
④	3,150g	ホモシスチン尿症	Met；47.7 μ M (4d；2,998g) ※Met 正常判定だが C5；1,10 μ M のため 要再採血判定 (産前に母のピボキシ ル基含有抗生剤使 用あり)	2 回目採血 Met；57.3 μ M (17d；3,536g) ※C5；0.37 μ M (正常) Met カットオフ値超 過し要再採血判定	診断中 (Met；43.4 μ M)
				3 回目採血 Met；57.7 μ M (29d；4,224g)	
⑤	2,110g	複合カルボキシラー ゼ欠損症等	依頼検査 C3；13,84 μ M C3/C2；0.40 C5-OH；4,14 μ M (1d)	初回検査 C3；16.18 μ M C3/C2；0.34 C5；1.44 μ M C5:1；0.10 μ M C5-OH；3.93 μ M (5d；2,001g)	複合カルボキシラーゼ欠損症 (HCS 欠損症) (14d フォロー時； C5-OH；4.98 μ M その他指標はカットオフ値未 満)
⑥	839g	複合カルボキシラー ゼ欠損症等	C5-OH；0.30 μ M (5d；839g) ※正常判定	2 回目採血 C5-OH；1.19 μ M (58d；1,831g)	代謝異常症否定的 (尿中有機酸分析において特 異所見なし)
				3 回目採血 C5-OH；1.72 μ M (97d；3,000g)	
⑦	1,504g	グルタル酸尿症 I 型	C5-DC；0.39 μ M (5d；1,504g) ※未哺乳の検体	C5-DC；0.46 μ M (117d；3,400g)	代謝異常症否定的 (尿中有機酸分析において特 異所見なし)
⑧	2,686g	グルタル酸尿症 II 型	C8；0.58 μ M C10；1.02 μ M (4d；2,576g)	C8；0.56 μ M C10；0.90 μ M (12d；2,546g)	診断中 (C8；0.12 μ M C10；0.16 μ M)
⑨	2,662g	ガラクトース血症	Gal；0.5mg/dl Gal-1-P；23.7mg/dl TR,EP 活性あり (4d；2,496g)	Gal；1.2mg/dl Gal-1-P；21.4mg/dl TR,EP 活性あり (11d；2,826g)	一過性高ガラクトース血症 疑い (Gal；0.6mg/dl Gal-1-P；7.2mg/dl)
⑩	2,286g	ガラクトース血症	Gal；0.8mg/dl Gal-1-P；25.1mg/dl TR,EP 活性あり (5d；2,350g)	Gal；0.6mg/dl Gal-1-P；26.2mg/dl TR,EP 活性あり (16d；2,858g)	一過性高ガラクトース血症 疑い (Gal；1.1mg/dl Gal-1-P；11.0mg/dl)