

タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの結果 (2010年度、2011年度)

太田 優 吉永美和 野町祥介 小田千恵 花井潤師
高橋広夫 佐々木泰子 長尾雅悦*¹ 窪田 満*²

要 旨

タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングは、2005年4月からのパイロットスタディに引き続き、2010年8月からは札幌市の母子保健事業となった。2010年4月から2012年3月までの2年間で新生児マス・スクリーニングを受検した33,093件のうち、32,666件(98.7%)において、タンデム質量分析計による追加対象疾患(20疾患)の検査を実施した。従来から指標となっているアミノ酸代謝異常症3項目(Phe、Met、Leu)の検査の結果、Phe高値により3例が要精密検査となり、うち1例がmild-moderate PKUと診断された。新たに新生児マス・スクリーニングの追加対象疾患の指標となった項目に関しては3例が要精密検査となり、うち2例が中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、1例が3-メチルクロトニルグリシン尿症と診断された。

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て、「札幌市タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの研究実施要領」に基づいて、タンデム質量分析計による追加対象疾患(20疾患)の検査(以下;追加対象疾患検査)を研究事業として実施してきた¹⁾。これまでの研究結果を受けて、新たな新生児マス・スクリーニングとして対象疾患を拡充することとし、2010年8月からは本市の母子保健事業として開始した²⁾。ここでは2010年4月から2012年3月までの検査実施成績を報告する。

2. 方法及び対象

検査方法は既報³⁾に従った。新生児マス・スクリーニングの対象は、市内の医療機関で出生した

生後4~6日目の新生児とし、追加対象疾患検査については、新生児マス・スクリーニング申込書(以下;申込書)において検査の希望が確認できた者とした⁴⁾。

3. 結 果

3-1 受検者数

2010年4月1日から2012年3月31日までの2年間の新生児マス・スクリーニング(従来からの対象疾患であるフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症及びホモシチン尿症に関する検査;3項目検査)の受検者数は33,093件で、そのうち98.7%にあたる32,666件が追加対象疾患検査を希望した。また、検査済み検体の10年間保存と研究等への二次利用の承諾率は96.6%であった。(表1)

*1 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 小児科

*2 埼玉県立小児医療センター総合診療科

表1 2010年度～2011年度 新生児代謝異常症等検査 受検者数

年度	新生児マス・スクリーニング検査(3項目検査)申込み数	追加対象疾患検査申込み者数(率)	検体二次利用承諾数(率)
2010	16,640	16,434 (98.8%)	16,072 (96.6%)
2011	16,453	16,232 (98.7%)	15,892 (96.6%)
合計	33,093	32,666 (98.7%)	31,964 (96.6%)

3-2 検査結果

3項目検査における初回陽性例は11例で、そのうち1例を要精密検査、残りの10例を要再採血検査とした。この10例のうち要精密検査となったものは2例であった。また、初回正常であったが、低出生体重等の理由により再採血検査を行い、その時点で陽性となり、さらに要再採血検査となった例が5例あった。これらは全例最終的に正常となった。(表2-1)

追加対象疾患検査における初回陽性例は52例で、そのうち3例を要精密検査、残りの49例を要再採血検査とした。この49例のうち要精密検査となったものはいなかった。また、初回正常であったが、低出生体重等の理由により再採血検査を行い、その時点で陽性となり、さらに要再採血検査となった例が7例あった。これら7例は検体未着の3例を除き最終的にすべて正

常であった。(表2-2)

3-3 C5高値による要再採血検査例

ピボキシル系抗生剤の使用によるC5高値による要再採血検査数は、新生児にピボキシル系抗生剤を使用した場合、低血糖発作を誘発する等の危険性がある⁵⁾ ⁶⁾ことを医薬品メーカーや札幌市衛生研究所から積極的に周知した結果、2009年度には一旦減少したが⁷⁾、2010年度には特定の医療機関から7例の要再採血検査例があった。2011年度に抗生剤等の使用による要再採血検査となった4例については、治療上やむを得ない状況にあることが推測された。また、抗生剤の他に、C5高値を示すピボキシル基を含む薬剤として、好中球エラスターゼ阻害剤エラスポール(注射薬)を使用したC5陽性例を経験した。

表2-1 2010年度～2011年度 3項目検査における要再採血検査例内訳(上段:2010年度数 下段:2011年度数)

指標 カットオフ値	疑い疾患名	初回検査における 要再採血検査数	初回正常後 要再採血検査数	最終的に要精密検査 となった例数
Phe	フェニルケトン尿症 (PKU)	1	1	0
		4	0	3(初回要精密検査1件)
Met	メチオニン尿症	1	3	0
		0	0	0
Leu	メチルグルタミン酸尿症	3	1	0
		1	0	0
要再採血検査数 合計		10 ^{*1}	5 ^{*1}	3

*1同時に複数項目で陽性となった検体については重複を含まない数

Phe; phenylalanine Met; methionine Leu; leucine

表2-2 2010年度～2011年度 追加対象疾患検査における要再採血検査例内訳

上段:2010年度数
下段:2011年度数

指標物質	疑い疾患名	初回採血における 要再採血例数	初回正常後 要再採血例数	要精密検査例数 (初回要精査含む)
Cit	シトルリ血症	11	1	0
	シトルリ欠損症	2	0	0
C0	加ニチトランス ^o - ^o タ	0	1	0
	異常症	2	0	0
C5	イソ草酸血症	8(7)	0	0
	(抗生剤等の影響)	3(2)	2(2)	0
C5-OH	3-ヒト ^o キシ-3-メチル ^o ル ^o 酸血症			
	複合加ホ ^o キ ^o ラ ^o セ ^o 欠損症	0	2	0
	メチル ^o ル ^o タ ^o ン酸尿症	0	1	1
C8	3-メチル ^o ロ ^o ト ^o ル ^o グ ^o リ ^o ン尿症			
	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	0 1	0 0	1 1
C8 かつ C10	ゲ ^o ル ^o 酸尿症 2 型	5	0	0
		1	0	0
C14:1	極長鎖アシル CoA	3	0	0
	脱水素酵素欠損症	2	0	0
C3 / C2	プロ ^o ピ ^o ン酸血症	1	0	0
	メチル ^o タ ^o ン酸血症	10	0	0
要再採血検査数 合計		28 ^{*1} 21 ^{*1}	4 ^{*1} 3 ^{*1}	3 (全例初回要精査)

*1同時に複数項目で陽性となった検体については重複を含まない数

Cit; citrulline C0; free carnitine C2; acetyl-carnitine C3; propionyl-carnitine C5; isovaleryl-carnitine C8; octanoyl-carnitine C10; decanoyl-carnitine C14:1; tetradecenoyl-carnitine C5-OH ; 3-OH-isovaleryl carnitine C3/C2; molar ratio of propionyl-carnitine / acetyl-carnitine

3-4 要精密検査例の詳細とその後

3項目検査及び追加対象疾患検査における要精密検査6例の内訳を表3にまとめる。症例 1 は2010年度、症例 2 ～ 6 は2011年度の症例である。

症例 1 は、同胞が中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(MCAD欠損症)であったことから、出生後に嘔吐や低血糖などの症状出現時に直ちに対応できるよう事前に関係機関で連携し合っていたケースであった⁸⁾。出産後経過が良好であったことから、通常通り生後5日に採血を行い、追加対象疾患検査の結果、C8がカット

オフ値の10倍程度の高値を示し、また、C8 / C10の比も10以上と高値(通常は1.5未満程度)であったことから、MCAD欠損症を疑われた。遺伝子検査の結果、同胞と同じ遺伝子変異、134A > G/449-452delCTGAの compound heteroが確認され、確定診断となった。治療はエルカルチンの投与が主で、軽度脂肪肝と軽度トランスアミナーゼの上昇があるものの発達は正常で経過は良好であった。

症例 2 は症例 1 と同様、初回検体においてC8がカットオフ値の10倍以上の高値を示し、また、C8 / C10

表3 2010年度～2011年度の3項目検査及び追加対象疾患検査の要精密検査例内訳

症例	出生時体重	疑い疾患名	初回検査検査値 (採血日齢；採血時 体重)	再採血検査検査値 (採血日齢；採血時 体重)	精密検査結果
	2,982g	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	C8； 2.89 μ M C8/C10； 10.59 (5d； 2,800g)		中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 134A > G/449-452delCTGA compound hetero
	3,198g	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	C8； 3.29 μ M C8/C10； 11.47 (4d； 3,132g)		中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
	2,720g	フェニルケトン尿症	Phe； 167.2 μ M (5d； 2,472g)	Phe； 154.3 μ M (12d； 2,615g)	軽症型高フェニルアラニン血症 R243Q/Polymorphism (+)
	2,450g	フェニルケトン尿症	Phe； 433.8 μ M (5d； 2,382g)		mild-moderate PKU R413P/70S deletion compound hetero
	3,130g	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 複合カルボキシラーゼ欠損症 3-メチルクロトニルグリシン尿症	C5OH； 6.39 μ M (4d； 2,974g)		3-メチルクロトニルグリシン尿症
	3,208g	フェニルケトン尿症	Phe； 138.1 μ M (5d； 3,150g)	Phe； 155.1 μ M (14d； 3,514g)	良性高フェニルアラニン血症

C5-OH； 3-OH-isovaleryl carnitine(1μ M) C8； octanoyl carnitine(0.3μ M) C10； decanoyl carnitine(0.5μ M) C8/C10； molar ratio of octanoyl-carnitine / decanoyl-carnitine Phe； phenylalanine(120μ M)

() 内にカットオフ値を示した。

の比も10以上と高値であったことから、MCAD欠損症を疑い、即要精密検査と判定した。遺伝子診断の結果Q45R/P92L compound heteroの遺伝子変異が確認され、MCAD欠損症と診断された。児は現在エルカルチンを投与され、1歳の頃、胃腸炎罹患時に軽度代謝性アシドーシスを経験した他に大きなイベントはなく、良好に経過している。

症例 は初回検査及び生後12日での再採血検査時にPhenylalanine(Phe)の軽度高値が持続していたことにより、PKUを疑い要精密検査とした。遺伝子検査を行ったところ、古典型の変異であるR243Q/Polymorphism(+)が確認されたが、Phe値の大きな上昇はなく安定しているため特別な治療は行っており、軽症型高フェニルアラニン血症と診断され、フォローされている。

症例 は初回検体にてPheの明らかな高値が確認され即要精密検査とした。精密検査時のビオプテリン負荷試験の結果、BH4欠損症でないことが確認された。遺伝子検査の結果 R413P/70S deletion compound hetero の変異が確認され、mild-moderate PKUと診断された。現在までフェニルアラニン除去ミルクを用いた治療が継続されており、良好に経過している。

症例 はC5-OHが高値を示したことから、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、メチルグルタコン酸血症及び3-メチルクロトニルグリシン尿症が疑われ、即要精密検査と判定した。精密検査時に確認検査⁹⁾として尿中有機酸分析を行った結果3-OH-isovaleric、3-Methylcrotonylglycineの異常排泄が確認されたことから3-メチルクロトニ

ルグリシン尿症と診断された。Leu除去ミルク、エルカルチン、ビオチンによる治療が施され、これまでのところ良好に経過している。

症例 は初回検査及び生後14日での再採血検査時にPhe軽度高値が持続していたことにより、PKUを疑い要精密検査とした。フォロー検査を継続したが、Phe値が治療域まで上昇することはなく、良性高フェニルアラニン血症と診断された。

3-5 事業化後の追加対象疾患検査申込み状況

2010年8月に母子保健事業の一環として追加対象疾患検査を継続することとなり、1年半が経過した。事業化に伴い、申込書の様式を、これまでは追加対象疾患検査を「希望する」「希望しない」の2択で示していたが（旧申込書）、希望しない場合のみチェックをいれてもらう方式（現申込書）に改訂した²⁾。旧申込書を使用していた2009年度の追加対象疾患検査希望率が99.1%であったのに対し、旧申込書と現申込書を併用した2010年度では98.8%、現申込書のみを使用した2011年度では98.7%と若干低下する結果となった。

4. 考 察

2010年度は新生児マス・スクリーニング受検総数の98.8%にあたる16,434例、2011年度は98.7%にあたる16,232例が追加対象疾患検査を希望し、パイロットスタディ開始当初からの高い検査希望率を維持しているものの、2009年度の99.1%から減少傾向が確認された。このことについて、原因の分析や記載方法の検討を行いたい。

ピボキシル系抗生剤等の使用によるC5高値のため再採血検査となった例が少なからず確認されており、今後はC5擬陽性に対する確認検査の検討を行う必要性が考えられた。

MCAD欠損症の発見頻度は本邦において12万人に1人とされているが¹⁰⁾、本市における発見頻度は2005年度以降の7年間に於いて約4万人に1人（3/113,219）となり、現在のところ比較的高い頻度となっている。

3-メチルクロトニルグリシン尿症はC5-OHを指標として見出される疾患で、これを指標として発見される

疾患には他に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、メチルグルタコン酸尿症がある。今回、精密検査時の確認検査として、GCMSによる尿中有機酸分析を行っており、当該疾患の補助診断として有効であった。

2012年8月には、これまで調査研究事業として行っていた「代謝異常症依頼検査」が「札幌市マス・スクリーニング関連疾患依頼検査」として事業化され、新生児マス・スクリーニングで要精密検査と判定された児及び臨床症状を有するハイリスク児へのフォローアップ体制が整った。今後は、検査とは別の側面から、患児や家族への継続的な支援のための体制づくりとして、「保健と医療が連携した育児支援ネットワーク」を活用し、医療機関、保健センターと連携して患者、家族の支援のための取り組みに協力していきたい。

5. 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, 吉永美和, 雨瀧由佳 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの事業化. 札幌市衛生研究所報, 38 31-36, 2011.
- 3) 野町祥介, 阿部敦子, 太田優 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの試験研究2005年度実施成績. 札幌市衛生研究所報, 33 42-48, 2006.
- 4) 野町祥介, 阿部敦子, 坂上絵理奈 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築 (1)体制整備. 札幌市衛生研究所報, 32, 54-61, 2005.
- 5) 山田健治, 小林弘典, 遠藤満 他: ピボキシル基をもつセフェム系抗菌薬11日間投与後に2次性カルニチン欠乏症を来した2歳男児例. 日本小児科学会雑誌 112: 1382-1385, 2008.
- 6) Makino Y, Sugiura T, Ito T, et al: Carnitine-Associated Encephalopathy Caused by Long-term

Treatment With an Antibiotic Containing Pivalic Acid .
Pediatrics 120 : e739-e741 , 2007.

- 7) 雨瀧由佳, 野町祥介, 花井潤師 他 : タンデム検査で偽陽性を生じる抗生剤使用の問題点とその対応について . 日本マス・スクリーニング学会誌 , 19(2) , 153 , 2009.
- 8) 長尾雅悦 : 新生児タンデムマススクリーニングで発見された超低出生体重児の中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症 . 日本マス・スクリーニング学会誌 , 21(3) , 247-251 , 2011.
- 9) 田上泰子, 花井潤師, 野町祥介 他 : ハイリスク・スクリーニングにおいてGC/MSとタンデム質量分析計の有用性を示した2診断例 . 札幌市衛生研究所報 , 33, 29-37, 2006.
- 10) 厚生労働科学研究 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 研究班「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」新しい新生児マススクリーニングタンデムマスQ&A2012