

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 (2013 年度)

手塚美智子 太田 優 斎藤翔太 花井潤師
宮田 淳 長尾雅悦*¹ 田中藤樹*¹ 小杉山清隆*²

要 旨

2013 年 4 月から 2014 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 16,360 件のうち、16,357 件について、代謝異常症 23 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。2013 年 4 月からは、記載ミスなどによる受検漏れを招く懸念のあった新生児マス・スクリーニング申込書を新様式に改訂した結果、代謝異常症検査の希望率はタンデムマス・スクリーニングの開始以降最も高く、99.98%であった。検査の結果、3 名を要精密検査としたが、対象疾患に該当する患児は発見されなかった。

1. 結 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⁾。タンデムマス・スクリーニングでは、従来からの新生児マス・スクリーニング対象疾患であるアミノ酸代謝異常症 3 疾患（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症）に加え、新たに 20 疾患を対象疾患として追加した、計 23 種類の代謝異常症の検査（以下、「代謝異常症検査」という）が可能である。2010 年 8 月からは、タンデムマス・スクリーニングを新生児マス・スクリーニング事業に組み込み、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²⁾。

今回は、2013 年 4 月から 2014 年 3 月までの 1 年間におけるタンデムマス・スクリーニングの検査成績について報告する。

2. 方法及び対象

検査方法は既報³⁾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（以下、「申込書」という）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⁴⁾。

3. 結 果

3-1 受検者数

2013 年 4 月から 2014 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 16,360 件で、そのうち 99.98%にあたる 16,357 件が、代謝異常症検査を希望した。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があったのは、15,851 件 (96.9%)であった。

3-2 検査結果

2013 年度におけるタンデムマス・スクリーニン

*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

グの検査結果を表1にまとめた。

アミノ酸代謝異常症における初回陽性数は19例であった。この19例のうち、最終的に要精密検査となったのは1例であった。

有機酸代謝異常症における初回陽性数は14例で、うち10例がイソ吉草酸血症の疑いによるものであったが、8例においてピバロイ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、再検査の結果、ともに正常と判定された。この17例のうち、最終的に要精密検査となったのは2例であった。

脂肪酸代謝異常症における初回陽性数は14例で、再検査の結果、14例すべてにおいて正常判定となった。

表1 2013年度タンデムマス・スクリーニング検査結果

| | 指標 | 疑い疾患名 | 初回陽性数*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 | フェニルケトン尿症 | 5 (うち1例はLeu高値) | 0 |
| | Leu | メチルクロロプロパノ酸尿症 | 1 (うち1例はPhe高値) | 0 |
| | Met | ホモシステイン尿症 | 1 | 1 (1) |
| | Cit | シトルリン血症 シトルリン欠損症 | 11 | 0 |
| | ASA | アルギニンコハク酸尿症 | 1 | 0 |
| | 小計 | | | 19*2 |
| 有機酸 代謝異常症 | C3/C2 | プロピオン酸血症 メチルマロン酸血症 | 5 | 1 |
| | C5 | イソ吉草酸血症 | 10*3 | 0 |
| | C5OH | 3-ヒドロキシイソバチル CoA 欠損症 | 1 | 1 |
| | C5:1 | β-チグリン酸血症 | 1 | 0 |
| | 小計 | | | 17 |
| 脂肪酸 代謝異常症 | C0 | カルニチントランスフェラーゼ欠損症 | 2 | 0 |
| | C8 かつ C10 | オクタデカノイル CoA 欠損症 2型 | 8 | 0 |
| | C14:1 かつ C14:1/C2 | 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 | 4 | 0 |
| | 小計 | | | 14 |
| 合計 | | | 50*2 | 3 (1) |

*1 低体重児の再検査による陽性例を含む *2 同時に複数項目で陽性になった重複を含む数 *3 抗生剤による偽陽性8例を含む

Phe; phenylalanine Leu; leucine Met; methionine Cit; citrulline ASA; argininosuccinic acid

C0; free carnitine C2; acetylcarnitine C3; propionylcarnitine C5; isovaleryl carnitine C5OH; 3-hydroxyisovaleryl carnitine

C5:1; tiglylcarnitine C8; octanoylcarnitine C10; decanoylcarnitine C14:1; tetradecenoylcarnitine

表2 2013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 | 1,870g | プロピオン酸血症 メチルマロン酸血症 | C3/C2；0.11 (5d；1,890g) | ②C3/C2；0.30(31d；3,010g) ③C3/C2；0.29(45d；3,470g) | 一過性高値 |
| ② | 2,258g | ホモシスチン尿症 | Met；139.4 μ M (5d；2,110g) | | MAT 欠損症 |
| ③ | 474g | 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症 マルチプロ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 | C5-OH；0.1 μ M (5d；474g) | ②C5-OH；0.3 μ M (15d；525g) ③C5-OH；1.0 μ M (61d；1,142g) ④C5-OH；2.2 μ M (99d；2,075g) | 異常なし (未熟児ミルク による一過性ピ オチン欠乏) |

3-3 要精密検査例の詳細とその後

要精密検査例3例について、表2にまとめた。

症例①は双胎児として出生し、タンデムマス・スクリーニングの初回検査結果は正常であったものの、再検査時にC3/C2高値が認められた。一方の双胎児は、正常であった。フォローの結果、一時的に肝障害があったが改善し、C3/C2の値も正常化したため、約3か月でフォロー終了となった。

症例②はMet高値による即精密検査例であるが、マス・スクリーニング関連疾患依頼検査の結果、HSH正常であったことから、ホモシスチン尿症は否定された。また、その後のフォロー及び遺伝子検査の結果、methionine adenosyltransferase (MAT) 欠損症との確定診断に至った。なお、MAT欠損症は、新生児マス・スクリーニングの対象疾患ではないが、患児がMet高値を示すことからホモシスチン尿症のスクリーニングにおいて副次的に発見される疾患である。これまで札幌市でも3名の患児が確認されている。

症例③は超低体重出生児であり、再検査を重ねるたびにC5-OHアシルカルニチンの上昇傾向を認めたことから、特定の代謝異常疾患は否定的で、未熟児ミルクの使用によるピオチン欠乏が疑われた。現在は、ピオチン大量投与治療によるフォローが行われている。

4. 考 察

4-1 代謝異常症検査の希望率について

2013年度のタンデムマス・スクリーニングにおける代謝異常症検査の希望率はほぼ100%であり、新生児マス・スクリーニング検査数16,360件のうち、16,357件が検査を希望した。希望率は研究事業として開始した2005年4月以降最も高かった。これは、従来の申込書が誤回答を招きやすい記入様式だったことから、代謝異常症検査の受検漏れを防ぐために、2013年4月からは申込書の検査対象疾患数を選択する欄を廃したことが大きな要因と考えられる⁴⁾。代謝異常症検査を希望しなかった3件は、すべて2013年4月中に改訂前の様式の申込書で申込まれた例であったことから、アミノ酸代謝異常症3疾患についてのみ検査を行った。現在までに、「新生児マス・スクリーニング検査対象疾患除外申請書」を提出して、検査対象の代謝異常症を3疾患のみに限るよう希望したケースは無い。

4-2 検査成績について

2013年度のタンデムマス・スクリーニングにおける再検査数は50件(再検査率0.30%)で、前年(44件(再検査率0.27%))に比べやや高い割合であった。これは、前年度は1例のみであったピバロイル基を有する抗生剤の使用によるC5アシルカルニチン高

値陽性例が、2013年度は8例と増加したことが原因と考えられる。新生児への抗生剤の使用は低血糖発作を誘発するなどの危険性がある^{5,6)}ことから、当所が2009年2月発行のマス・スクリーニングニュース⁷⁾により医療機関に周知した結果、抗生剤の使用による偽陽性例は2009年度に一時的に減少した⁸⁾。しかし、今回再び増加が確認されたことより、医療機関への再度の周知が必要であると考えている。

4-3 シトリン欠損症について

シトリン欠損症は、新生児期に胆汁うっ滞、肝不全などの症状を引き起こすことで知られており、劇症肝炎を引き起こし重症化するケースもあることから、新生児期の発症前に発見することが望ましい疾患である。しかし、シトリン欠損症を高感度に発見できる指標の導入は未だ検討中の課題であり、札幌市のタンデムマス・スクリーニングでは現在シトルリン(Cit)を指標としているものの、現在までタンデムマス・スクリーニングによる発見例はない。2013年度においても、再検査数50件中22.0%に相当する11例をCit高値のため再検査としたが、そのすべてにおいて、再検査時にはCitの値は正常範囲内であった。近年になって、血中アミノ酸に対するCit濃度の相対的高値、すなわちCit/血中全アミノ酸(Cit/AA)値が指標として有効であるという報告が上がっており⁹⁾、札幌市においても導入を検討しているところである。なお、2013年度にCit/AAを指標として導入していた場合、Cit高値で11例(22.0%)あった再検査数を、わずか3例(6.0%)に抑えることができたと推定される。

5. 結 語

2013年度のタンデムマス・スクリーニングでは、タンデムマス・スクリーニング対象疾患23疾患に該当する患児は発見されなかった。しかし、症例③においては、当所では2010年度に今回と同様の超低体重児のピオチン欠乏によるC5-OHアシルカルニチン高値例を経験しており、迅速に医療機関に情

報提供を行うことができた。今後も、当所で発見された様々な症例をもとに医療機関へ迅速かつ適切な情報提供ができるよう、医療機関と連携していきたい。

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) 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. 札幌市衛生研究所年報, 38, 31-36, 2011.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Makino Y, Sugiura T, Ito T, Sugiyama T, Koyama N: Carnitine-Associated Encephalopathy Caused by Long-term Treatment With an Antibiotic Containing Pivalic Acid. Pediatrics 120: e739-e741, 2007.
- 6) 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.
- 7) 札幌市衛生研究所: タンデムマスによる新生児スクリーニング要再採血例の問題点について. マス・スクリーニングニュース, 第15号, 2009 <http://www.city.sapporo.jp/eiken/org/health/news/documents/news15.pdf>

- 8) 野町祥介, 雨瀧由佳, 小田千恵 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. 札幌市衛生研究所年報, 37, 31-38, 2010.
- 9) 重富浩子, 田中藤樹, 森井麻祐子 他: シトリン欠損症の新たなスクリーニング指標の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌, 投稿中, 2014.