

新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2016年度)

吉永美和 手塚美智子 斎藤翔太 野町祥介 濱谷和代 鈴木欣哉
花井潤師*1 長尾雅悦*2 田中藤樹*2 小杉山清隆*3

要 旨

2016年4月から2017年3月までの1年間に新生児マススクリーニングを受検した15,877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、8名を要精密検査としたが、現時点で対象疾患の患児と確定した児はいない。

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合わせて代謝異常症検査の対象疾患を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、2016年4月から2017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

検査方法は、2016年9月までは既報^{2),3),4)}に従い、2016年10月からは、タンデムマススクリーニングの検体の前処理方法及び測定機器を変更した。

前処理方法は、ブチル化誘導体化法から非誘導体化法⁵⁾に変更した。測定機器は、(株)島津製作所製LCMS-8050（質量分析装置部）及びNexera X2（高速液体クロマトグラフ部）を使用し、フローインジェクション法及びMRM分析により測定した。

これらの変更に伴い、測定値がこれまでと異なる指標があったことから、カットオフ値について検討

を行い、一部の指標について、表1のとおり変更した。

表1 主なカットオフ値変更指標

指標	変更前	変更後
C0	≤9 μM	≤8 μM
C5-DC	≥0.2 μM	≥0.25 μM
C14:1	≥0.4 μM	≥0.3 μM

C0; free carnitine C5-DC; gultaryl carnitine

C14:1; tetradecenoyl carnitine

3. 対 象

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⁶⁾。

4. 結 果

4-1 受検者数

2016年4月から2017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15,877件で、そのすべてがタンデムマススクリーニングを受

*1 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター

*2 国立病院機構北海道医療センター小児科

*3 手稲溪仁会病院小児科

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、15,258件(96.1%)であった。

4-2 検査結果

2016年度における代謝異常症検査結果を表2にまとめた。

表2 2016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	4*2	0
	Met	≥50 μM	ホモシスチン尿症	1	0
	Cit/AA	≥0.025	シトルリン血症1型 シトルリン欠損症	4	2
	小計			9	2
有機酸 代謝異常症	C5	≥1 μM	イソ吉草酸血症	2	0
	C5-OH	≥1 μM	マルチプルカルボキシ ラーゼ欠損症 他	4	2
	小計			6	2
脂肪酸 代謝異常症	C0	≤9 μM (~2016.9)	カルニチントランスポータ 欠損症	1	0
		≤8 μM (2016.10~)		5	0
	C8 かつ C8/C10	≥0.3 μM ≥1.5	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	1	0
	C8 かつ C10	≥0.3 μM ≥0.5 μM	グルタル酸尿症2型	4	2 (2)
	C14:1 かつ C14:1/C2	≥0.3 μM ≥0.013	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	1	0
	小計			12	2 (2)
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	9	2
合計				36	8 (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 1例はMet高値

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

アミノ酸代謝異常症における要再採血例は 9 例であり、最終的に要精密検査となったのは 2 例であった。

有機酸代謝異常症における要再採血例は 6 例で、2 例がイソ吉草酸血症疑いによるもの、4 例は C5-OH アシルカルニチン高値によるものであった。このうち 2 例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例は 12 例で、いずれも再採血検査の結果、正常判定となった。初回検査の結果、即要精密検査となった例が 2 例あった。

ガラクトース血症検査の要再採血例は 9 例で、そのうち 2 例が再採血検査の結果、要精密検査となった。

4-3 要精密検査例の詳細とその後

要精密検査例 8 例について、表 3 にまとめた。

症例①、⑦は、初回検査で Gal-1-P 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、ガラクトース血症を疑い要精密検査と判定した。2 例ともに、精密検査受診時には Gal-1-P は正常化しており、一過性高ガラクトース血症と診断された。

症例②、⑥は、初回検査で C8、C10 アシルカルニチンがカットオフ値を超えていたため、脂肪酸代謝異常症疑いで要精密検査となった。2 例ともに、精密検査受診時には検査結果は正常化しており、現時点で診断は確定していない。

症例③は、初回検査で Cit、Cit/AA がカットオフ値を超えており、再採血検査でも継続して高値であったため、要精密検査と判定した。同胞も新生児マススクリーニングの結果、同様に高値で要精密検査と判定され、以前フォローされていた。症例③も、同胞と同様に持続性高シトルリン血症と診断された。遺伝子検査は未施行である。

症例④は、初回検査、再採血検査、再採血検査 (3 回目) で C5-OH アシルカルニチンが継続して高値であったため、要精密検査と判定した。精密検査受診時も、C5-OH アシルカルニチンが引き続き高値であ

った。ビオチニダーゼ活性は正常値であり、尿中有機酸分析の結果、3-ヒドロキシイソ吉草酸が検出された。MCC 欠損症を疑い、現在遺伝子検査中である。

症例⑤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、低出生体重児のため行った再採血検査で上昇し、再採血検査 (3 回目) でも高値が継続したため、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。

症例⑧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 Cit、Cit/AA がカットオフ値を超えており、再採血検査 (3 回目) でも高値が継続したため、要精密検査となった。現在、精査中である。

5. 考 察

2016 年度の代謝異常症検査における要再採血数は 36 件 (要再採血率 0.23%)、要精密検査数は 8 件 (要精密検査率 0.05%) であった。2016 年 10 月からタンデムマススクリーニングの検体の前処理方法及び測定機器を変更したため、一部の指標についてカットオフ値を変更したが、要再採血率及び要精密検査率に大きな変化はなかった。

6. 結 語

2016 年度の代謝異常症検査の結果、現時点では対象疾患の患児と確定した児はいないが、タンデムマススクリーニング開始から 13 年間で 28 名の代謝異常症患児を発見し、早期治療に結び付けている。当該検査は本市の施策「子ども・若者を社会全体で育成・支援する環境づくり」に寄与する効果的な事業となっている。

表3 2016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)	精密検査結果
①	3,004g	ガラクトース血症	Gal 0.5mg/dL Gal-1-P 46.9mg/dL TR,EP 活性あり (4d；2,852g)	②Gal 0.3mg/dL Gal-1-P 31.4mg/dL TR,EP 活性あり (16d；3,514g)	一過性 高ガラクトース血症
②	3,562g	グルタル酸尿症 2型	C8；0.6μM C10；1.2 μM (4d；3,364g)	—	不明
③	3,390g	シトルリン血症 1型 シトルリン欠損症	Cit/AA；0.026 Cit；48.8μM (4d；3,132g)	②Cit/AA；0.033 Cit；59.1μM (12d；3,216g)	持続性 高シトルリン血症
④	3,060g	マルチプルカルボキ シラーゼ欠損症 他	C5-OH；1.6 μM (5d；2,914g)	②C5-OH；1.4 μM (17d；3,444g) ③C5-OH；1.6 μM (38d；4,690g)	MCC 欠損症疑い (遺伝子検査中)
⑤	856g	マルチプルカルボキ シラーゼ欠損症 他	C5-OH；0.6μM (14d；1,024g)	②C5-OH；1.4 μM (84d；3,284g) ③C5-OH；1.1μM (123d；4,550g)	異常なし
⑥	2,772g	グルタル酸尿症 2型	C8；0.8μM C10；1.2 μM (5d；2,490g)	—	不明
⑦	2,842g	ガラクトース血症	Gal 2.3mg/dL Gal-1-P 26.8mg/dL TR,EP 活性あり (4d；2,614g)	②Gal 0.7mg/dL Gal-1-P 21.3mg/dL TR,EP 活性あり (18d；2,908g)	一過性 高ガラクトース血症
⑧	1,874g	シトルリン血症 1型 シトルリン欠損症	Cit/AA；0.011 Cit；15.7μM (4d；1,723g)	②Cit/AA；0.029, Cit；45.3 μM (28d；2,522g) ③Cit/AA；0.038, Cit；36.6 μM (63d；3,710g)	高シトルリン血症 (精査中)

7. 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) 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) 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
- 6) 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