

新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2019年度)

石川貴雄 手塚美智子 吉永美和 野町祥介 細海伸仁
 矢野公一 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、2019年4月から2020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⁵⁾。

また、2016年10月以降の非誘導体化法による測定値分布及び要再採血数を鑑みて、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症（VLCAD欠損症）の指標であるC14:1アシルカルニチン及びC14:1/C2比のカットオフ値を表1のとおり変更した(4-2にて詳述)。

表1 VLCAD欠損症指標カットオフ値

	指標及びカットオフ値
変更前	C14:1 \geq 0.3 μ M かつ C14:1/C2 \geq 0.013
変更後	C14:1 \geq 0.4 μ M かつ C14:1/C2 \geq 0.013

3. 結 果

3-1 受検者数

2019年4月から2020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14,864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、14,324件(96.4%)であった。

3-2 検査結果

2019年度における代謝異常症検査結果を表2にまとめた。

アミノ酸代謝異常症における要再採血数は10例で、要精密検査数は5例であった。要精密検査例のうち、3例はホモシスチン尿症疑いによるものであり、残り2例はシトルリン血症I型及びシトルリン欠損症疑いであった。なお、後者精密検査例のうち1例は初回検査の結果、即精密検査とした。

有機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1例であった。要再採血例のうち、4例はイソ吉草酸血症疑いによるものであり、1例に児の抗生剤使用（ただし、ピボキシル基の含有の

*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

無いもの)、2例に母の抗生剤使用があった。いずれも再採血により正常化していた。

要精密検査例は C5-OH アシルカルニチン値高値によるものであった。

脂肪酸代謝異常症における要再採血数は 23 例で、うち 14 例が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。

ガラクトース血症検査の要再採血数は 5 例で、要精密検査数は 1 例であった。

3-3 要精密検査例の詳細とその後

要精密検査例 7 例について、表 3 にまとめた。

症例①は、初回検査及び再検査時共に Met 値がカットオフ値を超えたため、ホモシスチン尿症疑いとして精密検査判定とした例である。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。)による Met 値についてはカットオフ値超過が認められたものの、総ホモシステイン測定においては高値検出することはなかった。発達良好とのことであり、Met 値もその後フォローにおいて低下し、一過性高メチオニン血症と診断された。

症例②も初回検査及び再検査時共に Met 値がカットオフ値を超え、ホモシスチン尿症疑いとして精密検査とした例である。当該例については Met 値の推移及び再採血日齢から、コンサルタント医の意見を踏まえ、1 か月健診時に 3 回目採血を実施し、いずれもカットオフ値超過が認められた。本例も精密検査時の依頼検査による Met 値についてはカットオフ値超過していたが、総ホモシステインについては高値検出することはなかった。

症例③についても、初回検査及び再検査時共に Met 値のカットオフ値超過により、ホモシスチン尿症疑いとして精密検査とした例である。本例も精密検査時の Met 値についてはカットオフ値超過がみられたが、総ホモシステインを高値検出することはなかった。

症例②、③ともその後のフォローにおいて Met 値

が低下し、①同様一過性高メチオニン血症と診断されている。

症例④については初回検査において、Cit/AA 比(指標詳細については表 2 参照)がカットオフ値を超過した。本例については、兄・姉が既にシトリン欠損症にてコンサルタント医によるフォロー中であったため、初回検査結果についてコンサルタント医へ相談し、即精密検査判定とした例である。その後当該児についてもシトリン欠損症と診断され、コンサルタント医によるフォローを受けて経過良好となっている。

症例⑤については初回検査検体が哺乳殆ど不能の状態を送付され不備判定となっており、その再採血検査において Cit/AA 比がカットオフ値を超過した。当該児については気道形成のため神戸へ転院しており、再度札幌の医療機関へ転院するという経過を辿っており、当所へ送付された再採血検体は日齢 326 であった。Cit/AA 比高値については、Cit 以外のアミノ酸が平均値より低値であり、Cit 値が相対的高値となっており、コンサルタント医との相談の結果、精密検査判定とした。その後の依頼検査においては Cit/AA 比はカットオフ値を超過するものの、その値は低下していた。当該児は判定時においても入院中であり、入院医療機関担当医とコンサルタント医によって管理され、当該値は栄養不良のための異化亢進状態による相対的 Cit 値高値と見られた。その後のフォロー検体において代謝異常を示唆する所見は認めなかった。

症例⑥は低出生体重児であり、初回検査検体は採血時体重 533g で送付されていた。その後定期的に検体が送付されており、5 回目採血時に C5-OH アシルカルニチン値がカットオフ値を超過した。当該児は入院中であり、コンサルタント医へ相談の上、再採血を実施した。6 回目採血時も依然超過が継続しており、精密検査判定とした。精密検査時の依頼検査においては C5-OH アシルカルニチン値は高値であるものの、ビオチニダーゼ活性正常であり、尿中有機酸分析においても特異的な所見は認めず、代謝

異常検査として異常なしとの診断となった。なお、低出生体重児の中には、体重増加と共に一過的なピオチン欠乏等により C5-OH アシルカルニチン値が上昇する場合があることが知られている。

症例⑦は初回検査、再検査ともにガラクトース-1-リン酸値がカットオフ値を超過したため、精密検査とした例である。二次検査として測定したガラクトース-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については正常であった。精密検査時の依頼検査では同値は正常化しており、一過性高ガラクトース血症と診断された。

3-4 初回検査正常だが家族歴から見出されたシトリン欠損症例

表4は、シトリン欠損症の家族歴のある児が出生したため、新生児マススクリーニングの結果が出た時点で連絡が欲しい旨コンサルタント医より連絡があった例について記載した。

当該児の結果については、Cit ($23.9 \mu\text{M}$), Tyr ($235.7 \mu\text{M}$)の値が平均よりもやや高いものの、シトリン欠損症の判定指標である「Cit/AA 比 ≥ 0.025 」は超過していなかった。また、ガラクトース等その他の検査結果についてもカットオフ値超過は認められなかった。

コンサルタント医へ同結果について連絡したところ、カットオフ値超過は無いものの、Tyr 値等の上昇を鑑み、臨床的に再検査すべき検査結果であるとの見解であった。また、当該児の兄がシトリン欠損症にてフォローされており、家族としても同疾患に理解があるため、当該児の同医療機関への受診について提案いただいた。そこで新生児マススクリーニングとしては正常判定を行い、コンサルタント医からの依頼検査による再検査を行うこととした。

再検査の結果、Cit 値及び Cit/AA 比の上昇が認められ、Cit/AA 比についてはカットオフ値を超過していた。また、遺伝子検査によって当該児は兄同じ型の遺伝子変異によるシトリン欠損症であると

判明した。

4. 考 察

4-1 検査結果全般

2019 年度の代謝異常症検査における要再採血数は49例（要再採血率0.33%）であり、要精密検査数は7例（要精密検査率0.05%）であった。

総再採血率、総精査率共に大きな変動はなかった。

精密検査例はMet 値高値による精密検査判定が7例中3例と大きな割合を占めた。現時点においては、2019年度のMet 値高値による再採血率が他の疾患と比べて突出していないこと、昨年度との再採血率の差は認められないこと（2020年度0.03%、2019年度0.04%）等から、偶発的なものと考え、カットオフ値の変更までは行っていない。今後も測定値分布や再採血率を注視していくこととしたい。

4-2 VLCAD 欠損症指標カットオフ値変更

VLCAD 欠損症の指標として用いているC14:1アシルカルニチン及びC14:1/C2比のカットオフ値については、2016年10月の測定機器変更及び非誘導体化法への測定法変更に伴い検討を行った際に設定したものであり、そのカットオフ値 $0.3 \mu\text{M}$ は設定時の平均値+11.1SD（SDは標準偏差）であった。

その後2年以上が経過し、測定値分布の推移を改めて評価したところ、平均値+11SDは $0.41 \mu\text{M}$ となったため、表1のとおりカットオフ値を $0.4 \mu\text{M}$ へ変更することとした。

なお、全国の他施設における当該指標のカットオフ値は $0.25 \mu\text{M}$ ~ $0.40 \mu\text{M}$ の間であった。これをSDにより示すと平均値+（7.18~20.6SD）の間であり、SD部分の平均値は+12.8SDであった。これにより、当所の変更後のカットオフ値（ $0.4 \mu\text{M}$, 平均値+11SD）は全国他施設と概ね同等の値であると考えられた。

今後も各疾患指標に設定しているカットオフ値が適正であるかは常に検討していきたい。

4-3 家族歴から精密検査受診に繋がった例

現在、シトリン欠損症については精度等の問題から、厚労省通知で定める対象疾患となっておらず、いわゆる二次対象疾患となっている。

2019年度にシトリン欠損症と診断された2例については、いずれも家族歴情報の共有から早期診断に繋がったものと考えられた。

1例(表3症例④)については、兄・姉が同疾患でコンサルタント医にフォローされていたことから、Cit/AA比がカットオフ値を超えた段階で、コンサルタント医へ繋ぐことができた。通常の検査フローでは当該例には再採血要請が行われ、その分精密検査実施が遅くなっていたことが予測される。

もう1例(表4)については、初回検査結果が正常であるものの、家族歴情報から再検査が必要と判断された例である。当該例についてはコンサルタント医へ初回検体の検査結果を提供することで、Cit値や現在疾患判定には用いていないTyr値等からの総合的な判断を仰ぐことができた。通常の検査フローにおいては正常判定のため、受診の機会を逸した可能性も考えられる。

いずれもその家族歴情報の共有によって通常よりも早期に診断・治療を開始することができた例と考えられる。今後も得られた情報は最大限活用し、コンサルタント医との綿密な連携を維持していきたい。

5. 結 語

2019年度の代謝異常症検査の結果、シトリン欠損症の1例の患児を発見し、また、家族歴及び検査結果についてコンサルタント医と連携することによりシトリン欠損症の児を早期に診療に繋げることができた。

今後も適正なカットオフ値の検討や、コンサルタント医との緊密な連携体制の維持など十分に配慮を行いながら事業を実施していきたい。

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

表2 2019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	2*2	0
	Leu	≥350 μM	メープルシロップ尿症	4*2	0
	Met	≥50 μM	ホモシスチン尿症	5*2	3
	Cit/AA	≥0.025	シトルリン血症1型 シトルリン欠損症	1	2(1)
	小計			10*3	5(1)
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	1	0
	C5	≥1 μM	イソ吉草酸血症	4*4	0
	C5-OH	≥1 μM	マルチプルカルボキシン ラーゼ欠損症 他	3*5	1
	C5-DC	≥0.35 μM	グルタル酸尿症1型	4	0
	小計			12	1
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 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	3	0
	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
	C14/C3 かつ (C16+C18:1)/C2	≥0.48 ≥0.4	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	2	0
	小計			23	0
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	5	1
合計				49*6	7(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と計上する *2 うち1例はPhe高値かつLeu, Val高値かつMet高値 *3 複数指標で要再採血判定となった場合1と計上する *4 うち1例児の抗生剤(ピクシリン, セフトラックス)使用あり、2例母の抗生剤使用あり *5 うち1例は初回Phe高値かつLeu, Val高値かつMet高値、2回目採血C5-OH高値 *6 小計間をまたぐ複数指標で要再採血判定となった場合1と計上する

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-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-uridylyltransferase EP; uridine di-phosphate-galactose-4-epimerase

表 3 2019 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	3,126g	ホモシスチン尿症	Met ; 57.0 μ M (4d ; 2,934g)	Met ; 64.7 μ M (14d ; 3,276g)	一過性高メチオニン血症 (Met ; 73.1 μ M)
②	2,974g	ホモシスチン尿症	Met ; 59.9 μ M (5d ; 2,964g)	2 回目採血 Met ; 59.6 μ M (10d ; 3,218g)	一過性高メチオニン血症 (Met ; 61.7 μ M)
				3 回目採血 Met ; 63.9 μ M (32d ; 4,400g)	
③	3,692g	ホモシスチン尿症	Met ; 53.4 μ M (4d ; 3,522g)	Met ; 79.5 μ M (22d ; 4,438g)	一過性高メチオニン血症 (Met ; 86.6 μ M)
④	2,658g	シトルリン血症 1 型 シトルリン欠損症	Cit/AA ; 0.042 Cit ; 79.5 μ M (5d ; 2,630g)	—	シトルリン欠損症(mutation I と mutation II の複合ヘテロ接合) (Cit/AA ; 0.273, Cit ; 460.8 μ M)
⑤	2,718g	シトルリン血症 1 型 シトルリン欠損症	Cit/AA ; 0.010 Cit ; 20.2 μ M (4d ; 2,527g) ※哺乳殆ど不能による 不備検体	Cit/AA ; 0.041 Cit ; 32.0 μ M (326d ; 6,060g)	栄養性 (異化亢進状態) ※原疾患に総肺静脈還流異常症、 左肺動脈右肺動脈起始症、 気管狭窄あり (Cit/AA ; 0.030, Cit ; 28.3 μ M)
⑥	597g	マルチプルカルボキ シラーゼ欠損症 他	C5-OH; 0.20 μ M (5d ; 533g) ※ 2~4 回目採血 カットオフ値超過なし 体重 1,000g 未満	5 回目採血 C5-OH; 1.41 μ M (87d ; 2,110g)	正常 (C5-OH; 1.87 μ M)
				6 回目採血 C5-OH; 1.39 μ M (123d ; 3,175g)	
⑦	2,880g	ガラクトース血症	Gal ; 0.6 mg/dL Gal-1-P ; 18.5 mg/dL TR EP 活性あり (5d ; 2,730g)	Gal ; 3.0 mg/dL Gal-1-P ; 18.2 mg/dL TR EP 活性あり (12d ; 2,985g)	一過性高ガラクトース血症 (Gal ; 0.9 mg/dL Gal-1-P ; 10.4 mg/dL)

表 4 初回検査正常だが家族歴から見出されたシトルリン欠損症例

症例	出生時 体重	初回検査値 (採血日齢；体重)	依頼検査結果 (採血日齢)	備考	診断結果
①	2,385g	Cit/AA ; 0.013 Cit ; 23.9 μ M Tyr; 235.7 μ M (4d ; 2,374g)	Cit/AA ; 0.029 Cit ; 35.7 μ M Tyr; 155.0 μ M (9d)	兄がシトルリン欠損症 (mutation II ホモ接合) でフォロー中	シトルリン欠損症 (mutation II ホモ接合)