

## 代謝異常依頼検査 2005 年度～2011 年度の結果 依頼数と陽性例の内容 -

野町祥介<sup>\*1</sup> 吉永美和 田上泰子 花井潤師  
高橋広夫 佐々木泰子 長尾雅悦<sup>\*2</sup> 窪田満<sup>\*3</sup>

### 要 旨

札幌市衛生研究所では、臨床症状から代謝異常症を疑った児に対する診断補助と、新生児マス・スクリーニング検査等の陽性例の治療経過の把握を目的として、医療機関の依頼により「代謝異常依頼検査」を行っている。2005 年度から 2011 年度までの 7 年間で合計 5,176 件の検査依頼があり、このうち 36 例 (0.7%) については本検査システムを通じて代謝異常疾患を指摘することができた。本検査では、検査結果や臨床所見について代謝異常症の専門医へ相談し、情報共有できる体制を構築しており、迅速な補助診断へ結びつけることが可能であった。

### 1. 緒 言

札幌市衛生研究所では調査研究事業として代謝異常依頼検査を 1990 年に開始した。検査の目的は、症状から代謝異常症を疑う児の診断補助及び除外診断、新生児マス・スクリーニングで陽性となった児の確認及び治療状況の把握等である。本検査は、開始当初から血中アミノ酸分析及び尿中有機酸分析を中心とした特殊検査により、多くの診断補助と除外診断に貢献してきた<sup>1-5)</sup>。また、2005 年度からはタンデム質量分析計を導入したことで血中アシルカルニチン分析が可能となり、その有用性を大いに高めている。今回、2005 年度から 2011 年度までの 7 年間の検査結果について、疾患の疑いを指摘した例を中心にまとめる。

### 2. 方 法

#### 2-1 検査の対象と検体の分類

本検査の対象は、(1)症状から代謝異常症を疑う児、(2)母子保健事業である「新生児マス・スクリーニング」における陽性例である。

検体の分類については、疾患の診断補助・除外診断を目的とした本検査の初回検査依頼を「初回」、治療状況の把握等を目的とする検査依頼を「フォロー」、負荷試験等その他の依頼を「その他」とした。

#### 2-2 検査システム

当所での検査受付及び結果報告については、既報<sup>5)</sup>に従い行った。

検査にあたっては、医療機関において、主治医が検査依頼書<sup>6)</sup>に必要事項を記載し、検査の種類により濾紙血液検体又は凍結尿検体を採取し、検査依頼書と一緒に衛生研究所に送付した。2010 年度からは、本検査の初回依頼の場合、医療機関が本人もしくは保護者の自署による承諾書<sup>6)</sup>を取得し、当所へ送付することにより、本検査への同意を確認した。

検査結果に異常が認められ、コンサルタント医の助言が必要と考えられる場合は、検査データ、臨床所見等をメールに添付し、複数のコンサルタント医及び主治医へ一斉送信することにより相談を行った<sup>7)</sup>。

#### 2-3 検査項目と方法

\*1 環境局環境都市推進部 \*2 国立病院機構北海道医療センター \*3 埼玉県立小児医療センター

検査項目は一次検査と二次・確認検査に分類され、代謝異常症の除外、あるいは特に具体的に対象疾患が絞り込まれていない場合、一次検査のみを実施した。

一方、何らかの対象疾患が疑われる場合、一次検査に加えて、疑われる疾患に応じて二次・確認検査を実施した。表1に本稿で用いる略表記を表した上で、検査の内容を表2にまとめた。

### 3. 結 果

#### 3-1 検査依頼数

2005年度～2011年度の依頼数を、医療機関の地域と依頼内容に分けて表3にまとめた。

依頼総数は5,176件であった。このうち札幌市内の医療機関からの依頼が2,985件でおよそ57.7%を

占めた。次いで札幌市外北海道内の医療機関の依頼が2,056件(39.7%)、道外の医療機関からの依頼が135件(2.6%)であった。

札幌市内の医療機関からの依頼のうち1,705件(57.1%)は、「フォロー」であった。

#### 3-2 代謝異常疾患の疑いを指摘した数

2,862件の初回検査依頼のうち36例の児(0.7%)において代謝異常疾患の疑いを指摘した。内訳は有機酸代謝異常症9例、脂肪酸代謝異常症4例、リソソーム病3例、尿素サイクル異常症10例、ミトコンドリア病9例、その他の疾患1例であった。それらの検査時年齢、性別、依頼医療機関の所在地域、疑疾患名、異常値を示した主な検査所見詳細を表4-1～4-6に示した。

表1 略表記一覧

年齢・性別	y; year m; month d; day M; male F; female
アミノ酸	Ala; Alanine Arg; Arginine Cit; Citrulline Gly; Glycine Leu; Leucine+Isoleucine Met; Methionine Orn; ornithine Phe; Phenylalanine Tyr; Tyrosine Val; Valine HSH; Homocysteine ASA; argininosuccinic acid
糖類	GAG; glycosaminoglycan Gal; Galactose Gal 1p; Galactose-1-phosphate
アシルカルニチン	C0; Free-Carnitine C2; Acetyl-carnitine C3; Propionyl-carnitine C5; Isovaleryl-carnitine C5-DC; Glutaryl-carnitine C5:1; Tiglyl-carnitine C5-OH; 3-Hydroxy-isovaleryl-carnitine C6; Hexanoyl-carnitine C8; Octanoyl-carnitine C10; Decanoyl-carnitine C12; Lauroyl-carnitine C14; Myristoyl-carnitine C14:1; Tetradecanoyl-carnitine C14-OH; 3-Hydroxy-tetradecanoyl-carnitine C16; Palmitoyl-carnitine C16-OH; 3-Hydroxy-hexadecanoyl-carnitine C18; Octadecanoyl-carnitine C3/C2; molar ratio of propionyl-carnitine / acetyl-carnitine
酵素	TR; UDP-glucose-hexose-1-phosphate uridylyltransferase EP; UDP-galactose-4-epimerase SCOT; Succinyl-CoA : 3-Ketoacid CoA transferase
他の指標	Cre; Creatinine Lac; Lactic acid Pyr; Pyruvic acid PHPLA; phenyllactic acid
その他	MELAS; Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like Episodes MERRF; Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers HPLC; High performance liquid chromatography PCR-RFLP; Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism GC/MS; Gas chromatograph mass spectrometry

表 2 検査項目と検査方法

	検査名称	検体	項目	方法	文献
一次検査	タンデム検査	血液	アミノ酸 13 成分とアミノ酸 22 成分	イオン交換クロマトグラフィー、安定標準同位体により定量	8)
二次検査	乳酸・ピルビン酸	血液	血中の乳酸(Lac)、ピルビン酸(Pyr)	(株)協和メディックスのデターミナー LA 及びデターミナー PA による比色法	9)
	ガラクトース関連	血液	血中のガラクトース(Gal)、ガラクトース 1 リン酸(Gal1p)、UDP-ガラクトース 4-エピメラーゼ(EP)酵素活性、UDP-ガラクトース 4-エピメラーゼ(EP)酵素活性	酵素法及びポイトラー法	10, 11)
	総ビリルビン	血液 尿	血中及び尿中の総ビリルビン、ビリルビン	HPLC 法	12)
	ビオチンダーゼ活性	血液	ビオチンダーゼ酵素活性	比色法	13, 14)
	mtDNA 変異	血液	ミトコンドリア DNA の点突然変異 MELAS (3243A G 変異) 及び MERRF (8344A G 変異) の同定	PCR-RFLP 法	15)
	クレアチニン	尿	尿中のクレアチニン	(株)積水メディカルのクレアチン Cre 試薬を用いた比色法	16)
	有機酸	尿	尿中の多成分有機酸	GC/MS 法	17-20)
	オロト酸	尿	尿中のオロト酸	HPLC 法、タンデムマス法	21, 22)
Total GAG	尿	尿中の総グリコサミノグリカン	比色法	23)	

表 3 7 年間の検査依頼数とその内訳

地域	検査種別 / 年度	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	計	総計・率
市内	初回	150	131	155	188	168	142	182	1,116	2,985 (57.7%)
	フォロー	254	217	252	269	231	247	235	1,705	
	負荷試験等・その他	16	75	15	4	28	8	18	164	
道内	初回	171	251	255	219	216	276	270	1,658	2,056 (39.7%)
	フォロー	23	48	82	74	22	28	42	319	
	負荷試験等・その他	3	14	14	1	16	7	24	79	
国内	初回	12	20	36	4	6	5	5	88	135 (2.6%)
	フォロー	16	11	14	0	0	0	1	42	
	負荷試験等・その他	0	5	0	0	0	0	0	5	
全体	初回	333	402	446	411	390	423	457	2,862	5,176 (55.3%)
	フォロー	293	276	348	343	253	275	278	2,066	
	負荷試験等・その他	19	94	29	5	44	15	42	248	
総計		645	772	823	759	687	713	777	5,176	

表 4-1 有機酸代謝異常症疑い症例

症例	年齢 性別	検体	地域	疑い疾患名	タンデム検査所見	尿有機酸検査所見 (高値成分の名称)	他の検査所見
1	1m・F	血液・尿	道内	マルチ <sup>ル</sup> ル <sup>カ</sup> ホ <sup>キ</sup> シ <sup>テ</sup> 欠損症	C5-OH 3.9μM	3-OH-propionic methylcrotonylglycine 3-OH-butyric, 2-OH-butyric 2-Keto-isovaleric 2-Keto-isocaproic	
2	4y・F	血液・尿	市内	フ <sup>ル</sup> ル <sup>カ</sup> ホ <sup>キ</sup> シ <sup>テ</sup> 欠損症	C3 21.6μM C3/C2 2.10	3-OH-propionic acetoacetic	
3	4d・F	血液・尿	市内	フ <sup>ル</sup> ル <sup>カ</sup> ホ <sup>キ</sup> シ <sup>テ</sup> 欠損症	C3 12.7μM C3/C2 0.90 Leu 473μM Val 356μM	3-OH-propionic methylcitric	
4	26d・M	血液・尿	市内	フ <sup>ル</sup> ル <sup>カ</sup> ホ <sup>キ</sup> シ <sup>テ</sup> 欠損症	C3 5.5μM C3/C2 0.51 Met 55μM	methylcitric	
5	9m・F	血液・尿	市内	SCOT 欠損症		3-OH-butyric, acetoacetic	
6	3y・M	血液・尿	市内	オ <sup>ク</sup> ソ <sup>ロ</sup> リン尿症		oxoproline	Lac 74.9mg/dl Pyr 2.58mg/dl
7	8y・M	血液・尿	道内	高乳酸血症		lactic, 3-OH-butyric 2-OH-butyric, acetoacetic fumaric, 2-Keto-isovaleric 2-Keto-isocaproic	Lac 11.1mg/dl Pyr 0.42mg/dl
8	8y8m・M	血液・尿	道内	高乳酸血症		3-OH-butyric acetoacetic	Lac 87.8mg/dl Pyr 1.31mg/dl
9	1d・F	血液・尿	道内	高乳酸血症	Ala 824μM	lactic, pyruvic, PHPLA 2-Keto-isovaleric	Lac 83.2mg/dl Pyr 6.96mg/dl

表 4-2 脂肪酸代謝異常症疑い症例

症例	年齢 性別	検体	地域	疑い疾患名	タンデム検査所見	尿有機酸検査所見 (高値成分の名称)
10	17y9m・F	血液	市内	極長鎖 <sup>ア</sup> ル <sup>コ</sup> A 脱水素酵素欠損症	C14:1 1.96μM	methylcitric, 3-OH-propionic
11	5m・M	血液・尿	市内	ケ <sup>ル</sup> ル <sup>酸</sup> 尿症 2 型	C10 0.9μM C8 478nM C0 9.5μM C14:1 1.1μM C12 730nM C6 222nM	glutaric, adipic, pimelic, suberic, sebacic ethylmalonic, 2-OH-glutaric 3-OH-butyric, acetoacetic
12	10m・M	血液・尿	市内	長鎖 3-ヒ <sup>ド</sup> ト <sup>シ</sup> ア <sup>ル</sup> CoA 脱水素酵素欠損症	C6 253nM	suberic, adipic, 3-OH-butyric acetoacetic
13	5d・M	血液・尿	道内	加 <sup>ニ</sup> チ <sup>ア</sup> ル <sup>加</sup> ニ <sup>チ</sup> ト <sup>ラ</sup> ン <sup>ス</sup> カ <sup>セ</sup> 欠損症	C12 0.9μM C14:1 461nM C14 1.61μM C16 20.9μM C16:1 1.59μM C18 4.99μM C16-OH 254nM	3-OH-propionic, methylcitric

表 4-3 リンソーム病疑い症例

症例	年齢性別	検体	地域	疑い疾患名	主たる検査所見	尿有機酸検査所見 (高値成分の名称)
14	1y・M	尿	道内	ムコ多糖症	GAG 1,324mg/gCre	
15	3y・F	尿	市内	ムコ多糖症	GAG 746mg/gCre	
16	4d・M	尿	道内	ムコ多糖症	GAG 1,117mg/gCre	

表 4-4 尿素サイクル異常症・シトリン欠損症疑い症例

症例	年齢性別	検体	地域	疑い疾患名	タンデム検査所見	尿有機酸検査所見 (高値成分の名称)	他の検査所見
17	9y・M	血液・尿	国内	ホリチントランス 加ハ'ミラ-ゼ'欠損症	Cit 4.5μM (低値) Met 69.6μM	uracil	卍酸 21mmol/gCre Lac 65.3mg/dl Pyr 0.75mg/dl
18	1y7m・F	血液・尿	道内	ホリチントランス 加ハ'ミラ-ゼ'欠損症			卍酸 270μmol/gCre
19	3d・M	血液・尿	道内	ホリチントランス 加ハ'ミラ-ゼ'欠損症	Cit 2.7μM (低値)		卍酸 465μmol/gCre
20	15y7m・M	血液・尿	市内	アルギ'ニン血症	Arg 190μM		卍酸 5.0mmol/gCre
21	4m・F	血液・尿	市内	シリン欠損症	Cit 67.9μM		Gal 26mg/dl Gal1p 18mg/dl
22	3m・F	血液	市内	シリン欠損症	Cit 161μM Met 68μM		
23	60d・?	血液	国内	シリン欠損症	Cit 463μM Arg 101μM Met 150μM Phe 54μM Tyr 268μM		Gal 77.6mg/dl
24	1m4d・F	血液・尿	道内	シリン欠損症	Cit 375μM Arg 73μM Met 197μM	PHPLA	Gal 14.4mg/dl
25	4m・F	血液	市内	シリン欠損症	Cit 62μM Met 48μM		Gal 47.9mg/dl
26	18y・M	血液・尿	道内	成人発症2型 シリン血症	Cit 51μM		卍酸 1.2mmol/gCre

表 4-5 ミトコンドリア病症例

症例	年齢性別	検体	地域	疑い疾患名	主たる検査所見*	他の検査所見
27	10y・F	血液	市内	MELAS	50% mutant	Lac 41.6mg/dl Pyr 0.62mg/dl
28	5y・F	血液・尿	道内	MELAS	80% mutant	Lac 59.3mg/dl Pyr 1.18mg/dl
29	49y・F	血液	道内	MELAS	10% mutant	

30	10y・M	血液	道内	MELAS	20% mutant	
31	5y3m・M	血液	道内	MELAS	70% mutant	
32	8y8m・F	血液・尿	市内	MELAS	40% mutant	Lac 39.1mg/dl Pyr 0.77mg/dl
33	31y・F	血液	道内	MELAS	40% mutant	Lac 18.4mg/dl Pyr 0.71mg/dl
34	13y・F	血液	道内	MELAS	50% mutant	Lac 36.8mg/dl Pyr 0.57mg/dl
35	11y	血液	道内	MELAS	70% mutant	Lac 32.1mg/dl Pyr 0.99mg/dl

\* mtDNA tRNA A G(3243) mutation

表 4-6 その他の疾患疑い症例

症例	年齢性別	検体	地域	疑い疾患名	主たる検査所見	他の検査所見
36	5y2m・F	血液・尿	道内	ファンコニ・ピッカル症候群	汎アミノ酸尿	

## 4. 考 察

### 4-1 検査依頼数について

札幌市内の医療機関からの依頼の多くはフォロー検体であった。これは札幌市の新生児マス・スクリーニング等の陽性例について、精査医療機関から確認検査と治療状態の把握のため定期的に検査の依頼があるためであった。逆に市外からの依頼の多くは初回であり、代謝異常症の補助診断もしくは除外を目的とする検査であった。

### 4-2 有機酸代謝異常症疑い例について

代謝異常依頼検査の結果、有機酸代謝異常症の疑いを認めたのは表 4-1 に示す 9 例であった。

症例 1 は、タンデム検査で C5-OH が高値であったが、尿有機酸検査とピオチニダーゼ酵素活性の測定結果から、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症の疑いを指摘できた。

症例 4 はタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングでは正常であった。兄がプロピオン酸血症の患者であったことから、確認検査の依頼があり、タンデムマス検査で C3/C2 が高値だったことからプロピオン酸血症の疑いを指摘した<sup>24)</sup>。

症例 5 は、SCOT 欠損症を疑った例で、タンデム検査で異常を認めなかったが、尿有機酸検査において通常のケトーシス発作では見られない程度の

3-OH-butyric と acetoacetic の上昇が認められたことから、意識障害、痙攣発作などの臨床所見を踏まえ、当該疾患を強く疑うことが可能であった<sup>25)</sup>。

高乳酸血症は、血中もしくは尿中 Lac がきわめて高値である以外には、他の代謝異常症を疑う検査所見がないものが分類され、一般的に責任遺伝子が特定できるものは少ない。しかし、血中及び尿中 Pyr が高値であった症例 9 は、後に PDHA1 遺伝子の exon4 にフレームシフト変異を認めピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症と確定診断されている。

### 4-3 脂肪酸代謝異常症疑い例について

脂肪酸代謝異常症の疑いを認めたのは表 4-2 に示す 4 例であった。

症例 11 は札幌市内で出生した児であったが、「タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング」開始前の出生であったため、新生児期にはタンデムマス検査を受けていなかった。生後 5 か月で、臨床所見から代謝異常症を疑い、本検査を受け、グルタル酸尿症 2 型と化学診断された。当所で保管していた新生児期の検体について、タンデム検査を実施したところ、C10 が 1.9 $\mu$ M、C8 が 1.0 $\mu$ M と陽性であった。このことから、本例はグルタル酸尿症 2 型の発症前の新生児期での発見と、早期の治療開始

に、タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングが有効である可能性を示唆する例であった。

症例 12 の疑い疾患、長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素欠損症は、タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングで発見可能と考えられているが、本例では、スクリーニングの指標とされる C16-OH<sup>26)</sup>は、新生児マス・スクリーニングのカットオフ値が 100nM のところ、1 歳時で 9.5nM と正常であった。本例の場合、尿有機酸検査でケトン体が強く出ていないにもかかわらず、suberic, adipic のジカルボン酸を認めたことから、コンサルタント医が当該疾患を疑い、経過観察となった。その後、同病責任遺伝子 HADHA (trifunctional protein,  $\alpha$ -subunit)に p.K292Q / c.918delT の compound hetero 変異を同定し、長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素欠損症と診断された<sup>27)</sup>。本例は、当該疾患であっても、病型によってはタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングで発見できない場合があることを示唆する例であった。

症例 13 はタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング未実施地域で出生したが、担当医が関連疾患を疑い、日齢 5 の採血で検査依頼があった。その結果、複数の長鎖アシルカルニチンの高値から脂肪酸代謝異常症を強く疑い、その後、当該疾患の責任遺伝子 SLC25 A 20 に c.199-10t>g / c.576G>A compound hetero 変異を同定し、カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症と診断された。このことは、当該疾患が日齢 5 のタンデム検査で発見することが可能であることを示した例であった。

#### 4-4 リソソーム病疑い例について

リソソーム病の疑いを認めたのは表 4-3 に示す 3 例であった。

これらの 3 例は、いずれも尿中 GAG の測定により、ムコ多糖症疑いを指摘した。しかし、本検査ではムコ多糖症の病型を特定することはできないことから、病型も含めた化学診断を行うためには、

LC/MS/MS を用いたオリゴ糖分析などが別に必要であった<sup>28)</sup>。

#### 4-5 尿素サイクル異常症及びシトリン欠損症疑い例について

尿素サイクル異常症もしくはシトリン欠損症の疑いを認めたのは表 4-4 に示す 10 例であった。

尿素サイクル異常症の患児では、高アンモニア血症を有する特徴があり、本検査所見と併せることで、高い精度で疑い疾患を指摘することが可能であった。症例 17-19 の 3 例は、尿中オロト酸の高値からオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症(OTCD)を強く疑った。特に男児(症例 17、19)で血中 Cit の低値が顕著であることは、X 連鎖性遺伝疾患である当該疾患の性格<sup>29,30)</sup>を反映しているものと考えられる。

シトリン欠損症を疑った 5 例は、いずれも生後 4 か月以内の依頼であり、Cit 高値とともに Met 高値である点が特徴的であった。また血中 Gal が非常に高値を示すものもあり、当該疾患に関する既報と一致する傾向であった<sup>31)</sup>。

#### 4-6 ミトコンドリア病疑い例について

本検査で対象となるミトコンドリア病は、有機酸血症の一因とされるミトコンドリア脳筋症のうち、患者の大部分に共通するとされる MELAS、MERRF の 2 種の病因変異についてである<sup>15)</sup>。また、これらの検査は、ミトコンドリア DNA の点変異を検出するもので、疑いの指摘ではなく遺伝子検査による確定診断を行った例であった。

## 5. 結 語

当所が行った代謝異常依頼検査により、2005 年度から 2011 年度の 7 年間の初回依頼 2,862 件のうち、36 例の代謝異常症の疑いを指摘することができた。また、本検査システムが、スクリーニング発見例等の補助診断や治療状態の把握のための検査として、市内の医療機関を中心に利用されているなど、高い有用性があることが確認された。

本検査システムの最大の特徴は、同時期に採取さ

れた血液、尿の2種の検体を用いて、複数の代謝産物を分析し、多様な有機酸代謝異常症及び代謝異常症の中から、疑われる疾患の絞込みを可能にしている点である。

また、検査結果に異常が認められた場合、代謝異常症専門のコンサルタント医へ相談する体制を構築しており、コンサルタント医、主治医、検査期間である当所の3者間での情報共有が可能となり、迅速な補助診断へ結びつけることができた<sup>7)</sup>。

北海道内に同様の検査が可能な検査機関が他に存在していないこともあって、医療機関関係者における本検査システムの存在意義はきわめて大きいものと考えられる。本検査システムは、代謝異常症検査に関する検査体制や、医療機関における診断・治療体制のレベルアップに貢献できると考えられる。

札幌市では、母子保健事業として行っている「新生児マス・スクリーニング」「神経芽細胞腫スクリーニング」で要精密検査となった児のフォロー検査と、本検査をあわせて、2012年8月から「札幌市マス・スクリーニング関連疾患依頼検査事業」として事業化した。この事業化により、依頼検査の安定的な運用が可能となったことから、本検査が有効かつ継続的に活用されることが期待できる。

## 6. 文 献

- 1) 山口昭弘, 福士 勝, 佐藤泰昌 他: 札幌市における先天代謝異常症のハイリスク・スクリーニング. 日本マス・スクリーニング学会誌, 7(1), 21-28, 1997.
- 2) 藤田晃三, 田上泰子, 花井潤師 他: 札幌市の先天性代謝以上症ハイリスク・スクリーニング. 臨床小児医学, 50, 139-144, 2002.
- 3) 田上泰子, 花井潤師, 野町祥介 他: 札幌市における先天性代謝異常症のハイリスク・スクリーニング(1996~1999年度). 札幌市衛生研究所年報, 27, 32-37, 2000.
- 4) 田上泰子, 花井潤師, 野町祥介 他: 札幌市における先天性代謝異常症のハイリスク・スクリーニング(第2報) JICA 関連諸国からの検体の検査状況, 札幌市衛生研究所年報, 28, 45-52, 2001.
- 5) 田上泰子, 花井潤師, 野町祥介 他: 札幌市における先天性代謝異常症のハイリスク・スクリーニング結果. 札幌市衛生研究所年報, 32, 31-39, 2005.
- 6) 日本マス・スクリーニング学会誌 (投稿予定)
- 7) 窪田満, 田上泰子, 吉永美和 他: タンデムマス・スクリーニングにおけるメールカンファレンスによるコンサルタントシステムの有用性, 日本マス・スクリーニング学会誌, 22(2), 174, 2012.
- 8) 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法アミノ酸・アシルカルニチン一斉分析 - 現行のブチル誘導体化法との比較 - . 札幌市衛研年報 34, 37-47 2007.
- 9) 米久保功, 前畑英介, 兼坂 茂: 乳酸(デタミナー-LA), ピルビン酸(デタミナー-PA)測定における検体の取り扱い方とその測定意義について. 衛生検査, 39, 175-181, 1990.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 山口昭弘, 福士 勝, 水嶋好清 他: 高速液体クロマトグラフィーによる血中総ホモシステインおよび総システイン測定法の開発. 臨床小児医学 37, 109-113, 1989.
- 13) Yamaguchi A., Fukushi M., Arai O et al. A simple method for quantification of biotinidase activity in

- dried blood spot and its application to screening of biotinidase deficiency. *Tohoku J Exp Med*. 152:339-346 1987.
- 14) 山口昭弘, 水嶋好清, 福士 勝, 清水良夫, 菊地由生子: 有機酸代謝異常症の新生児マス・スクリーニング-ピオチニダーゼ欠損症, 高乳酸血症およびメチルマロン酸血症のパイロットスタディ結果について- .札幌市衛研年報 21, 49-53, 1994 .
  - 15) 山口昭弘, 福士 勝, 清水良夫, 菊地由生子, 北川まゆみ, 楠 祐一: PCR 法によるミトコンドリア DNA 点異変の検出 .-乾燥濾紙血液および尿沈渣を用いる MELAS/MERRF のハイリスク・スクリーニング-:札幌市衛研年報, 19, 93-96, 1992 .
  - 16) 高橋 進: Jaffe Reaction の応用, クレアチニン . *日本臨床(秋期増刊)*, 8, 254-257, 1985 .
  - 17) 村田英明, 永柳ゆたか, 松本雅裕 他: GC/MS による化学診断 先天性代謝異常症の新生児マススクリーニングへの応用 . *島津評論*, 53, 35-41, 1996 .
  - 18) 山口清次, 木村正彦: GC/MS ・有機酸代謝異常自動診断システム . *日本マス・スクリーニング学会誌*, 8(2), 42, 1998 .
  - 19) 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 .札幌市衛研年報, 33, 29-37, 2006 .
  - 20) Kimura M, Yamamoto T, Yamaguchi S. Automated metabolic profiling and interpretation of GC/MS data for organic academia screening: A personal computer-based system. *Tohoku J. Exp. Med*, 188, 317-334, 1999.
  - 21) Ikeda M, Sumi S, Ohba K et al. Screening for pyrimidine metabolism disorders using dried filterpaper urine samples: Methods development and a pilot study in Nagoya city, Japan, *Tohoku J, Exp. Med*, 190, 23-32, 2000.
  - 22) 野町祥介, 花井潤師, 福士 勝, 矢野公一: タンデムマス・フローインジェクション法による尿中オロト酸測定法の開発 . *日本マス・スクリーニング学会誌* 18, 238-243, 2008 .
  - 23) Jong JCN, Wevers RA, and Sambek RL : Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: An improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue . *Clinical Chemistry* 38, 803-807, 1992 .
  - 24) 野町祥介, 雨瀧由佳, 吉永美和 他: 札幌市における 5 年 4 か月のタンデムマスによるマス・スクリーニング・パイロットスタディ結果とこれをふまえた事業化について .*厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 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 平成 22 年度 総括・分担研究報告書* 58-60, 2011.
  - 25) Snyderman SE, Sansaricq C and Middleton B : Succinyl-CoA:3-Ketoacid CoA-Transferase Deficiency. *Pediatrics*, 101(4), 709-711, 1998.
  - 26) 特殊ミルク共同安全開発委員会: タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針 . *特殊ミルク情報*, 42 別刷, 2006 .
  - 27) Rakheja D, Bennett MJ and Rogers BB : Long-chain l-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: A molecular and biochemical review. *Laboratory investigation*, 82(7), 815-824, 2002.
  - 28) 木田和宏: タンデムマス質量分析計を用いた新生児る紙血中グリコサミノグリカン量の検討 . *北海道医誌*, 86(1), 37-44, 2011 .
  - 29) Elizabeth M, Short MD, Harold O et al. Evidence for X-linked dominant inheritance of ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* , 288, 7-12 , 1973 .

- 30) Pelet A, Rotig A, Bonaïti-Pellié C et al: Carrier detection in a partially dominant X-linked disease: ornithine transcarbamylase deficiency. *Human Genetics*, 84(2), 167-171, 1990.
- 31) 大浦敏博, 虻川大樹, 相川純一郎 他: Citrin 欠損症 (臨床): 新生児マススクリーニングを契機に発見された Citrin 欠損による新生児肝内うっ滞症: 9 症例の臨床像の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌* 11(3), 23-27, 2001 .