

マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012～2017 年度)

吉永美和 手塚美智子 石川貴雄 野町祥介
東田恭明 三觜 雄 長尾雅悦*1 田中藤樹*1 小杉山清隆*2

要 旨

札幌市では、新生児マススクリーニング要精密検査児及び臨床症状等からマススクリーニング関連疾患が疑われる児を対象とした、マススクリーニング関連疾患依頼検査を 2012 年 8 月に母子保健事業化した。2017 年度までに代謝異常症の検査依頼が 4,783 件あり、累計 933 件の新生児スクリーニング要精密検査児のフォロー検査を行った。また、新規依頼が 2,405 件あり、そのうち 18 例について、先天性代謝異常症の疑いを指摘した。

1. 結 言

札幌市衛生研究所では、調査研究事業として、医療機関からの依頼に基づく代謝異常症ハイリスク・スクリーニングを 1990 年から行ってきた¹⁾が、当該検査システムの有用性が高かったことから、2012 年 8 月にマススクリーニング関連疾患依頼検査として、母子保健事業とした²⁾。

事業化に際して、対象疾患には代謝異常症の他に、内分泌疾患、神経芽腫 (2017 年 3 月除外) も含めたが、今回は、2012 年度から 2017 年度まで 6 年間の代謝異常症検査 (以下「本検査」という。) 結果について報告する。

2. 方 法

2-1 検査の対象

本検査の対象は、新生児マススクリーニングで要精密検査となった児 (その後のフォローも含む) 及び臨床所見等からマススクリーニング関連疾患が疑われる児で、本人もしくは保護者からの承諾に基づいて医療機関の医師から依頼があったものである。

2-2 検査項目及び検査方法

検査項目は、表 1 のとおりろ紙血検体が 4 種類、尿検体が 4 種類である。検査方法は、既報¹⁾にまとめたとおりで、タンデムマス検査は、2016 年 10 月から前処理方法を非誘導体化法に変更した³⁾。検査の目的が「代謝異常症の否定」の場合は、原則としてタンデムマス検査 (ろ紙血中のアミノ酸、アシルカルニチン測定) 及び尿中有機酸分析のみ依頼を受けることとした。

新生児マススクリーニングで要精密検査となった患者の依頼は、二次検査として尿中有機酸分析等を行うことによって、化学診断の補助となる場合もあるため、必要に応じて早急に検査を行う体制としている。

2-3 コンサルタント医との連携

札幌市の新生児マススクリーニング事業では、各疾患の専門医に、検査のコンサルタント業務を委嘱しており、依頼検査事業のコンサルタントも兼ねている。そのため、検査結果に異常が認められ、先天性代謝異常症が疑われる場合や、検査結果の判断が難しい場合には、コンサルタント医にメールで相談を行っている^{2),4)}。検査データ、患者の臨床所見等が記載された検査依頼書をメールに添付し、3 名の

*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

コンサルタント医及び主治医へ一斉送信し、検査結果及び結果についての助言を、3者間で迅速に共有することが可能となっている。

3. 結 果

3-1 検査受付数

2012～2017年度までの受付数を、医療機関の地域、検体区分、検査項目等に分けて表2～4にまとめた。

札幌市内の医療機関からの依頼が最も多く、7割前後で、北海道内の医療機関からの依頼が3割程度である。国内、海外からも少数の依頼があった。(表2)

札幌市内の医療機関からの依頼数は、新生児マススクリーニング要精密検査児、新生児マススクリーニングとは別に新規、及びそのフォローの依頼がそ

れぞれ同程度あった。

北海道内の医療機関からの依頼では、代謝異常症を否定する目的での新規が8割を超えていた。(表3)

検査項目では、タンデムマス検査の依頼が最も多く、ろ紙血検体の依頼ではほぼ全ての検体についてタンデムマス検査を行った。尿検体の検査項目では、尿中有機酸分析の依頼が最も多かった。(表4)

患者の年齢は、小児が主であり、1歳までが全依頼数の3割程度、10歳までが8割程度であった。患者のフォロー検査は、成人後も続いているため、小児に限らず依頼がある。まれに、高齢患者で代謝異常症を疑っての新規依頼もあった。

また、3名の代謝異常症コンサルタント医からの依頼が、全依頼数の4～5割程度を占めている。

表1 検査項目及び検査方法

検体の種類	検査項目	検査方法
ろ紙血	タンデムマス検査 (アミノ酸 13 種、アシルカルニチン 22 種)	LC-MS/MS 法
	ガラクトース関連 (ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸) 酵素活性 (ガラクトース 1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ、 UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ)	酵素法 蛍光法
	ビオチニダーゼ活性	比色法
	総ホモシステイン・システイン	HPLC 法
凍結尿	有機酸	GC/MS 法
	オロト酸	LC-MS/MS 法
	総ホモシステイン・システイン	HPLC 法
	グリコサミノグリカン	比色法

表2 医療機関地域別受付数

年度	受付数	市内		道内		国内		外国	
		数	割合	数	割合	数	割合	数	割合
2012	783	506	64.6%	250	31.9%	16	2.0%	11	1.4%
2013	762	555	72.8%	194	25.5%	3	0.4%	10	1.3%
2014	859	620	72.2%	207	24.1%	2	0.2%	30	3.5%
2015	810	551	68.0%	234	28.9%	5	0.6%	20	2.5%
2016	738	515	69.8%	218	29.5%	3	0.4%	2	0.3%
2017	831	675	81.2%	156	18.8%	0	0.0%	0	0.0%
計	4,783	3,422	71.5%	1,259	26.3%	29	0.6%	73	1.5%

表3 札幌市内、北海道内の医療機関の受付区分別受付数

年度	市内						道内			
	スクリーニング 要精密検査児		スクリーニング以外				新規		フォロー	
			新規		フォロー					
2012	179	35.4%	161	31.8%	166	32.8%	212	84.8%	38	15.2%
2013	160	28.8%	184	33.2%	211	38.0%	163	84.0%	31	16.0%
2014	161	26.0%	221	35.6%	238	38.4%	181	87.4%	26	12.6%
2015	136	24.7%	273	49.5%	142	25.8%	196	83.8%	38	16.2%
2016	134	26.0%	221	42.9%	160	31.1%	179	82.1%	39	17.9%
2017	163	24.1%	282	41.8%	230	34.1%	132	84.6%	24	15.4%
計	933	27.3%	1,342	39.2%	1,147	33.5%	1,063	84.4%	196	15.6%

表4 検査項目別受付数

年度	ろ紙血検体					尿検体			
	タンデム	Gal	Lac, Pyr	Bio	HSH	有機酸	オロト酸	HSH	GAG
2012	676	88	123	7	5	255	31	8	52
2013	666	140	171	6	12	272	32	14	49
2014	765	150	164	6	11	309	36	10	37
2015	744	124	98	7	16	345	21	16	42
2016	673	66	-	4	5	337	17	6	24
2017	745	87	-	2	17	318	12	12	11
計	4,269	655	556	32	66	1,836	149	66	215

タンデム；タンデムマス検査 Gal；ガラクトース関連 Lac, Pyr；乳酸、ピルビン酸（現在は検査を行っていない）
Bio；ビオチニダーゼ活性 HSH；総ホモシステイン・システイン GAG；グリコサミノグリカン

3-2 検査結果

本検査の結果は、図1のとおり、4種類のコメントから選択する様式を用いて医師へ報告している。概ね同一患者の様態把握のため行われるフォロー依頼の場合、単に「フォローアップの結果をお送りします。」として報告を行う場合がほとんどであり、新生児マススクリーニング以外の新規例において

は、典型的な代謝異常症を示唆する所見が認められなかった例が大部分を占めている。

3-3 本検査で代謝異常症が疑われた例

本検査の結果、代謝異常症の可能性が示唆された例が18例あった。（表5）

最も多く疑いが指摘されたのは、シトリン欠損症であり、12例について疾患の可能性が示唆された。

<検査結果>

- 典型的な代謝異常症を示唆する所見は認められておりません。
- 特定の疾患を示唆する内容ではありませんが、必要があればフォロー検体をお送りください。
- 次の疾患の可能性が示唆されています。
- フォローアップの結果をお送りします。

図1 結果書のコメント

これらのうち、小児例では、胆汁うっ滞等を主訴に検査の依頼がある場合が多く、検査の結果、シトルリンやメチオニンなどのアミノ酸や、ガラクトースが高値となった例が多かった。これらの例では、全例が、新生児マススクリーニングの時点では、検査結果に異常が認められず、正常判定となっていた。

症例6は、巨赤芽球性貧血等の臨床所見からコバラミン代謝異常症によるメチルマロン酸血症及びホモシスチン尿症を疑っての依頼であった。タンデムマス検査及び尿中有機酸分析の結果、メチルマロン酸血症関連指標物質が高値であったこと及び血中・尿中総ホモシス테인が高値であったことから、疑い疾患を、ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症に絞り込むことができた。本症例は、その後、遺伝子診断の結果、ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症C型（コバラミン代謝異常症 CblC）と確定した。

症例6及び9（VLCAD欠損症）は、これらの疾患を対象に含むタンデムマス・スクリーニングが、新生児マススクリーニングに導入される前の例であり、導入後であればより早期に診断されていた可能性もある。

4. 考 察

本検査は、検査依頼の約2割を新生児マススクリーニング要精査密検査児が占めており、精査時の検査結果により診断補助の一助となり、その後もフォローを継続するため、新生児マススクリーニングの効果を高める検査として、重要な役割を果たしている。

シトルリン欠損症の可能性を指摘された小児の例が10例あるが、これらの例では、生後1～7か月時点の検査依頼時に臨床症状が表れており、本検査が新生児マススクリーニング後であっても、関連疾患の早期発見に寄与するものであることを示している。

また、本検査では、他のスクリーニング施設で実施しているタンデムマス検査以外に、尿中有機酸分

析、総ホモシス테인・シス테인等の複数の検査を行っており、症例6のような例では、疑い疾患の絞り込みを行うことが可能であった。

加えて、本検査を通じて、小児期以降に代謝異常症の可能性を指摘することができた例もあり、幅広い年齢の患者について、疑いを指摘することが可能であった。

以上のことから、本検査は、新生児マススクリーニングとあいまって、本市の重要な母子保健事業として高い効果を挙げていることが示された。

5. 結 語

札幌市では、2012年8月から、マススクリーニング関連疾患依頼検査事業を母子保健事業とした。

本事業においては、コンサルタント医も含めたフォロー体制を構築しており、患児の様態把握や早期の診断補助を通じて、札幌市の新生児マススクリーニング事業の効果を高めている。

また、本検査は、新生児マススクリーニング検査後であっても関連疾患患者の疑いの指摘の機会を確保しており、札幌市の小児医療に大きく貢献する役割を果たしている。

6. 文 献

- 1) 野町祥介, 吉永美和, 田上泰子他: 代謝異常症依頼検査2005年度～2011年度の結果-依頼数と陽性例の内容-, 札幌市衛生研究所年報, **39**, 31-40, 2012
- 2) 吉永美和, 太田優, 手塚美智子 他: 特殊ミルク情報, **49**, 88-95, 2013
- 3) 吉永美和, 手塚美智子, 斎藤翔太 他: 新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果, 札幌市衛生研究所年報, **44**, 70-74, 2017
- 4) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆 他: 札幌市におけるタンデムマススクリーニング5年間の検討, 日本マススクリーニング学会誌, **28**(2), 95, 2018

表5 代謝異常症の疑いを指摘した例

症例	年度	年齢・性別	主訴	疑い疾患名	主な検査所見
1	2012	3日・男	低血糖、高カリウム、意識障害	グルタル酸尿症2型	アシルカルニチン全般高値、尿中グルタル酸、ジカルボン酸類、ピルビン酸高値
2	2012	3か月・男	胆汁うっ滞、体重増加不良、黄疸遷延、胆道閉鎖症スクリーニング要精査児	シトリン欠損症(※)	Cit ; 162.9 μ M、Gal ; 52.0mg/dL
3	2012	1歳・男	意識障害、低血糖	VLCAD 欠損症(※VLCAD 欠損症保因者)	C14:1 ; 2.2 μ M、C14:1/C2 ; 0.076、尿中アジピン酸高値
4	2013	4か月・女	肝脾腫、脂肪肝	シトリン欠損症(※)	Cit ; 124.7 μ M、Gal ; 64.7mg/dL、尿中 PHPLA、PHPPA 高値
5	2013	1か月・男	胆汁うっ滞、黄疸、白色便、異父兄弟がシトリン欠損症	シトリン欠損症(※)	Cit ; 754.6 μ M、Met ; 148.5 μ M、Gal ; 106.1mg/dL
6	2013	16歳・女	非定型溶血性尿毒症症候群、巨赤芽球性貧血、低身長	ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症(※コバラミン代謝異常症 CblC)	C3/C2 ; 0.37、HSH ; 82.6 μ M、尿中 HSH ; 147.7nmol/mg-Cre、尿中 MMA 検出
7	2014	1か月・女	白色便	シトリン欠損症(※)	Cit ; 158.4 μ M、Cit/AA ; 0.108
8	2014	2か月・男	黄疸、体重増加不良、肝機能障害	シトリン欠損症(※)	Cit ; 198.4 μ M、Met ; 65.2 μ M、Cit/AA ; 0.113、Gal ; 79.8mg/dL、尿中オロト酸 ; 182.7 μ mol/g Cre、尿中 PHPLA、PHPPA 高値
9	2015	15歳・男	繰り返す横紋筋融解症、高CPK血症	VLCAD 欠損症(※)	C14:1 ; 1.75 μ M、C14:1/C2 ; 0.141
10	2015	2か月・男	胆汁うっ滞、黄疸、白色便	シトリン欠損症(※)	Cit ; 200.2 μ M、Cit/AA ; 0.159、Gal ; 51.9 mg/dL
11	2015	4日・男	低血糖、高アンモニア、体重減少	グルタル酸尿症2型	アシルカルニチン全般高値、尿中グルタル酸、ジカルボン酸類高値
12	2016	1か月・女	肝機能障害	シトリン欠損症(※)	Cit ; 159.2 μ M、Cit/AA ; 0.105、Met ; 75.1 μ M、尿中 PHPLA、PHPPA 高値
13	2016	4か月・男	黄疸、体重増加不良	シトリン欠損症(※)	Cit ; 186.1 μ M、Cit/AA ; 0.149、Met ; 188.9 μ M
14	2016	54歳・男	高アンモニア血症、意識障害	シトリン欠損症	Cit ; 425.0 μ M、Cit/AA ; 0.251
15	2017	7か月・女	脂肪肝、肝胆道系酵素上昇	シトリン欠損症(※)	Cit ; 44.6 μ M、Cit/AA ; 0.045
16	2017	68歳・男	精神発達遅滞、末期腎不全	シトリン欠損症	Cit ; 104.2 μ M、Cit/AA ; 0.061
17	2017	4か月・男	閉塞性黄疸	シトリン欠損症	Cit ; 63.3 μ M、Cit/AA ; 0.075、Gal 26.7mg/dL、尿中 PHPPA、PHPLA 高値
18	2017	76歳・男	大動脈弁狭窄症、黒色尿、色素沈着、関節炎	アルカプトン尿症	尿中ホモゲンチジン酸高値

※遺伝子診断等で診断が確定した患者

Cit ; シトルリン AA ; Gly、Ala、Val、Leu、Phe、Tyr、Asp、Glu、ASA、Orn、Met、Arg、Cit の計 (アミノ酸はIUPACの定めた3文字表記)

ASA ; アルギニコハク酸 Gal ; ガラクトース C2 ; アセチルカルニチン C3 ; プロピオニルカルニチン C14:1 ; テトラデセノイルカルニチン PHPLA ; 4-ヒドロキシフェニル酪酸 PHPPA ; 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸