

タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング

新生児マス・スクリーニング開始当初は、微生物の発育を利用したガスリー法によりアミノ酸を測定していましたが、酵素蛍光法やHPLCを利用した方法が開発されてきました。近年、タンデム質量分析計(MS/MS)が注目されてきております。

タンデム質量分析計を使うと比較的簡単な検体処理で、ろ紙血液中のアミノ酸とアシルカルニチンを短時間で一斉に測定できます。これまでは、フェニルケトン尿症(PKU)、メイプルシロップ尿症、ホモシスチン尿症のアミノ酸代謝異常症を対象としてきましたが、他の多くのアミノ酸代謝異常症(尿素サイクル異常症など)や有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化異常症を見つけることができます。

欧米では脂肪酸酸化異常症の頻度が1~2万人に1人と高く、それによる乳幼児突然死を防ぐ目的で、1990年頃から研究が始められ、最近では正式に新生児マス・スクリーニング法に採用されるようになりました。

日本では福井大学の重松教授を中心に1997年から研究が進められており、その有用性が明らかになってきております。検査機器もこれまで高価でしたが、多くの国で使用されるようになり次第に安価になってきました。



検査の方法

検査は生後5日前後の新生児ガスリーろ紙血の打ち抜き(直径3ミリ)1枚でできます。処理はマイクロプレートを使用し、メタノールで抽出し、ブチルエステル化処理を行った後、測定します。1件あたり約2分で測定できますので、1日約400件の検査が可能といわれています。

対象疾患と頻度

アミノ酸測定でスクリーニングできる疾患は、現行の3疾患を含め約8種類の異常症が想定されおり、アシルカルニチン測定でスクリーニングできる疾患は、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症合せて23種類程度あります。これらはスクリーニングできる

表 タンデム質量分析スクリーニングの実績に基づく先天性代謝異常症の国別頻度

国名 (分析数)	日本 (191,000)	米国 (1,200,000)	オーストラリア (340,000)	ドイツ (490,000)
疾患名				
フェニルケトン尿症	1/96,000	1/10,000	1/13,000	1/13,000
メイプルシロップ尿症	-	1/80,000	1/110,000	1/120,000
シトリン欠損症	1/48,000	-	1/340,000	-
プロピオン酸血症	1/27,000	1/150,000	1/180,000	1/160,000
メチルマロン酸血症	1/96,000	1/130,000	1/60,000	1/80,000
3MCC 欠損症	-	1/300,000	1/110,000	1/60,000
グルタル酸尿症1型	1/64,000	1/86,000	1/180,000	1/160,000
MCAD 欠損症	1/64,000	1/21,000	1/18,000	1/9,000
VLCAD 欠損症	1/191,000	1/400,000	1/110,000	1/120,000
グルタル酸尿症2型	1/96,000	1/1,200,000	-	1/490,000

3MCC:メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ, MCAD:中鎖アシル CoA 脱水素酵素

VLCAD:極長鎖アシル CoA 脱水素酵素

(重松ら 特殊ミルク情報 第39号より)

可能性があるものの、スクリーニングの精度や発生頻度、治療効果などについて充分明らかになっていない疾患も含まれています。

表は 2002 年国際新生児スクリーニング学会の各国の実績を重松教授がまとめたものですが、欧米諸国では PKU と中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症の頻度が高く、スクリーニング発見患者の約 2/3 を占めています。これに対してわが国では PKU と MCAD 欠損症の頻度は欧米ほど高くなくて、プロピオン酸血症とシトリン欠損症などの頻度が高くなっています。

わが国で多く発見される疾患

わが国では、PKU は欧米諸国と比較しても発見頻度は高くはありませんが、それでも費用分析では有効といわれています。重松らの報告によると、PKU より頻度が高い疾患が多く認められております。すべてを合すると約 8000 人に 1 人と非常に高率となっています。

プロピオン酸血症は、これまでの患者調査からは約 50 万人に 1 人の頻度と考えられていましたが、その 20 倍近い発見頻度となっています。このことは、スクリーニングで見つかる患者の多くは軽症型のプロピオン酸血症であり、同じ変異遺伝子を持つ兄弟例で無症状の例がいることからわかります。しかし、同じ軽症型患者のなかにもインフルエンザなどの感染症を罹患した時に、飢餓時間が長くなると中枢神経異常が起きた症例も報告されており、そのような症状を起こすことを防ぐ対応が重要です。このような事情は、欧米における MCAD 欠損症への対応でも指摘されています。

スクリーニングの問題点

タンデム質量分析計で発見される疾患の中には頻度が稀なため、早期発見による効果が明確でないものも含まれます。また、軽症例のメチルマロン酸血症などは、見逃し例も存在することが指摘されており、カットオフ値の設定にも工夫が必要とされています。一方、異常高値で発見されても、症状が重篤で治療の難しい疾患も含まれます。

また、タンデム質量分析計を用いる検査はあくまで一次スクリーニングであり、疾患の疑いを持たれた場合には、さらに詳しい検査や臨床的な診断が必要となります。そのため、尿中の有機酸や血清中のアシルカルニチンの測定、酵素活性、遺伝子診断など各種検査体制の整備も必要です。

さらに発見された患者は全国のどこにいても一定レベルの診療や治療が受けられるような診療ガイドラインの整備も重要です。

札幌市の取組み

このことから、札幌市衛生研究所ではタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの検討を始めました。マス・スクリーニング実施のため、保護者からインフォームドコンセントの取得、二次検査体制の整備などの課題を解決し、より精度の高いシステムを確立していくことにしています。



最後にひとこと

マス・スクリーニング対象疾患の考え方において、治療が難しい疾患でも生活の質の向上が見込める疾患や、普段の生活では問題がなくても、感染症発症などによる負荷時の対応の仕方で重篤な症状を回避できる疾患などへも拡大しようとしています。検査法も治療法も時代と共に進歩してきており、今後もよりよいスクリーニングシステムの構築を目指しております。