

第61回日本小児保健協会学術集会 教育講演

新生児マススクリーニング

～タンデムマス導入の意義と課題～

大浦 敏 博 (仙台市立病院小児科)

I. はじめに

タンデムマススクリーニング (tandem mass screening 以下, TMS と略) とは, タンデム型質量分析計を用いて新生児ろ紙血中のアミノ酸, アシルカルニチンを測定し, アミノ酸, 有機酸, 脂肪酸代謝異常症の早期発見・治療を行うことにより心身障害発生を予防する事業である。厚生労働科学研究費補助金事業 (研究代表: 島根大学山口清次教授) により TMS の有用性が明らかにされたことを受けて, 「タンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニング検査」の早期実施を推奨する厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知 (以下, 課長通知) が平成23年3月に出された。これにより, 全国の自治体が TMS 事業に取り組み始め, 2014年度中には全国で実施されることとなった。本項では, TMS の概要と課題について述べる。

II. 対象疾患

表1に主な対象疾患を示す。●が課長通知で推奨された“見逃しが少なく, 早期治療により心身障害の予防または軽減が期待できる”16疾患である。アミノ酸代謝異常症ではフェニルアラニン, ロイシン, メチオニン, シトルリンなどのアミノ酸が, 有機酸・脂肪酸代謝異常症ではアシルカルニチンがスクリーニングの指標となる。1997~2012年までの試験研究の結果では, 約195万人スクリーニングして, 20疾患217人の患児が診断され, その発見頻度は約9,000人に1人であった¹⁾。

表1 タンデムマス・スクリーニングで見つかる主な疾患

A. アミノ酸代謝異常症	
●1) フェニルケトン尿症*	●6) 複合カルボキシラーゼ欠損症
●2) メーブルシロップ尿症*	●7) グルタル酸血症 1 型
●3) ホモシスチン尿症*	▲8) β -ケトチオラーゼ欠損症
●4) シトルリン血症1型	
●5) アルギニノコハク酸尿症	
▲6) シトルリン欠損症	
B. 有機酸代謝異常症	
●1) メチルマロン酸血症	●1) MCAD欠損症
●2) プロピオン酸血症	●2) VLCAD欠損症
●3) イソ吉草酸血症	●3) ミトコンドリア三頭酵素欠損症
●4) メチルクロトニルグリシン尿症	●4) CPT1欠損症
●5) HMG血症	▲5) CPT2欠損症
	▲6) CACT欠損症
	▲7) 全身性カルニチン欠乏症
	▲8) グルタル酸血症2型

*: 現行の対象疾患, ●: 一次対象疾患 (16疾患),

▲: 二次対象疾患

HMG: 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸

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

CPT: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ

CACT: カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ

III. アシルカルニチンとは

表2にカルニチン (①) とアシルカルニチン (⑤) の構造式を示す。有機酸は炭化水素骨格 (R) の短いカルボン酸 ($R-COOH$) を指すが, 脂肪酸もさまざまな長さの炭化水素骨格の末端にカルボキシル基の付いたカルボン酸に属している (②)。有機酸は過剰に蓄積すると有害な作用を引き起こすが, 脂肪酸は人にとって有用なエネルギー源であり, 中性脂肪 (3個の脂肪酸がグリセリンに結合したもの) として蓄えられる。脂肪酸は炭化水素骨格の長さによって長鎖脂肪酸 (炭素数12~18程度), 中鎖脂肪酸 (炭素数6~10程度), 短鎖脂肪酸に分類されている。

有機酸, 脂肪酸は体内でアシル CoA (③) に活性化された後, カルニチンと結合しアシルカルニチン

表2 カルニチンとアシルカルニチン

① カルニチン	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{-N}^+\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-COO}^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
② 有機酸, 脂肪酸	R-COOH
③ アシル-CoA	R-CO-S-CoA
④ R-CO-S-CoA+カルニチン $\longleftrightarrow$ アシルカルニチン+CoA-SH	
⑤ アシルカルニチン	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{-N}^+\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-COO}^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

R: 炭化水素, [---]: アシル基

表3 指標となるアシルカルニチンと関連疾患

アシルカルニチンとその略称	関連疾患名
C0:遊離カルニチン (低下)	カルニチン欠乏症
C2:アセチルカルニチン	ケトーシス
C3:プロピオニルカルニチン	メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症
C5:イソバレリルカルニチン	イソ吉草酸血症
ビバロイルカルニチン	ビボキシル基含有抗菌剤服用
C5-DC:グルタリルカルニチン	グルタル酸血症1型
C5-OH:3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン	MCG尿症, MCD, HMG血症など
C8:オクタノイルカルニチン	MCAD欠損症
C10:デカノイルカルニチン	グルタル酸血症2型
C14:1:テトラデセノイルカルニチン	VLCAD欠損
C16:パミル Toilカルニチン	CPT2欠損症, CACT欠損症
C16-OH:ヒドロキシパミル Toilカルニチン	TFP欠損症
C18:ステアрилカルニチン	CPT2欠損症, CACT欠損症, TFP欠損症
C18:1-OH:ヒドロキシオクタデセノイルカルニチン	TFP欠損症

MCG: メチルクロトニルグリシン
MCD: 複合カルボキシラーゼ欠損症
HMG: 3- ヒドロキシ -3- メチルグルタル酸
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
CPT: カルニチンパミル Toilトランスフェラーゼ
CACT: カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ
TFP: ミトコンドリア三頭酵素

表4 新生児マススクリーニング対象疾患と発見頻度

対象疾患	頻度	検査法	費用 便益
1) PKU/HPA	1: 7万	ガスリー法 HPLC法 酵素法など	○
2) MSUD	1: 50万		△
3) ホモシスチン尿症	1: 80万		△
4) ガラクトース血症 (1型) ガラクトース血症 (2型)	1: 80万 1: 60万	バイゲン法 ポイトラー法 酵素法など	△
5) 甲状腺機能低下症	1: 3,000	ELISA法など	◎
6) 副腎過形成症	1: 2万		○
7) アミノ酸・有機酸・脂肪酸 代謝異常症	1: 1万	タンデムマス法	◎

費用便益: ◎=きわめて有効, ○=良好, △=良くない
PKU: フェニルケトン尿症
HPA: 高フェニルアラニン血症
MSUD: メープルシロップ尿症

になる (④)。有機酸, 脂肪酸代謝異常症では有機酸, 脂肪酸が蓄積する結果, 特定のアシルカルニチンが増加する。TMSではこのアシルカルニチンを指標として有機酸・脂肪酸代謝異常症をスクリーニングする。表3にタンデムマスの指標となる主なアシルカルニチンを示す²⁾。

IV. 従来のスクリーニング法との比較

これまでの対象疾患およびタンデムマス法で発見される疾患の頻度を表4に示す³⁾。このうち先天性甲状腺機能低下症は3,000人に1人と最も頻度が高く, 早期に治療を開始すれば予後も良好であるため費用便益が最も良い疾患である。一方メープルシロップ尿症, ホモシスチン尿症や遺伝性ガラクトース血症は頻度が稀であるため費用便益は良くない。課長通知で推奨された16疾患の合計の頻度は約1万人に1人と高く, 治療効果も良いため費用便益も極めて良好である。例えば1検体あたりの検査費用を2,000円とすると, 増分便益費用比は6.44と計算されている⁴⁾。

TMSで早期に発見・治療された群と発症後に診断された患者群の予後の比較を表5に示した⁵⁾。新生児スクリーニングで発見された有機酸代謝異常症70例のうち, 正常発達は58例 (83%) であったが, 発症後に診断された144例で正常発達しているのは28例 (19%) であった。また, 脂肪酸代謝異常症で正常発達しているのは新生児スクリーニング発見例45例中40例 (89%) であったが, 発症後診断された52例の中では25例 (48%) であった。以上よりTMSにより発症前に早期発見された群の予後が良いことが明らかにされた。

V. 対象疾患の臨床像⁶⁾

1. アミノ酸代謝異常症

特定のアミノ酸が体内に過剰に蓄積し, 知能障害, けいれん等の神経症状を引き起こす疾患である。以前からスクリーニングが行われていたフェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症, ホモシスチン尿症の治療の基本は食事療法で, 有害となるアミノ酸の摂取制限を行う。早期治療が有効である。

TMSで新たに対象となった疾患は尿素回路異常症のシトルリン血症1型とアルギニノコハク酸尿症である (表1-A)。高アンモニア血症による哺乳不良, 意識障害, けいれん等の重篤な神経症状が特徴で, 早期に血液浄化療法などの治療が開始されなければ昏睡に

至り、死亡することも稀ではない。典型例では生後数日より発症するので、重篤な症状があれば血液生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニアに加えて、紙血も採取し、早期にタンデムマス検査を施行するのが良い。慢性期は蛋白質の摂取を制限する低蛋白食事療法やアルギニン、フェニル酪酸ナトリウム投与が行われる。

2. 有機酸代謝異常症

アミノ酸の分解過程で生じる有機酸が過剰に蓄積し、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症やさまざまな神経症状を引き起こす疾患である（表1-B）。比較的頻度が高いのはプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症で、新生児期から乳児期にかけて哺乳不良、嘔吐、傾眠、けいれん等の重篤な神経症状で発症し、早期に血液浄化療法などの治療が開始されなければ昏睡に至り、死亡することも稀ではない。典型例ではタンデムマスの結果が判明する前に発症していることがある。慢性期の治療は有機酸の前駆体となるアミノ酸の摂取を制限する食事療法と、カルニチン投与である。

3. 脂肪酸代謝異常症

脂肪酸代謝異常症はミトコンドリアにおける脂肪酸酸化経路の障害のため飢餓時にエネルギー産生ができない疾患である（表1-C）。主に乳幼児期に飢餓を契機に低血糖や高アンモニア血症が生じ、突然死や急性脳症様症状を呈する。重症例では早期より心筋症を合併し、予後不良である。遅発型では筋痛、横紋筋融解症を契機に診断されることがある。治療としては飢餓状態を防止することやMCT（中鎖脂肪酸トリグリセリド）含有ミルクが使用される。

VI. TMS の課題～従来のスクリーニングとの相違点

1. 重症例の存在

有機酸代謝異常症や尿素回路異常症の最重症型では、タンデムマス検査の結果が判明する前に発症することがある。脂肪酸代謝異常症でも生後早期に重篤な低血糖、心筋症を発症する最重症型が存在する。最重症型は治療が難しく、救命できない場合もあるため、タンデムマス検査の同意を取る際に説明をしておくことが必要である。

2. 軽症例の存在

プロピオン酸血症⁷⁾やシトルリン血症1型⁸⁾等では、

表5 タンデムマス・スクリーニングの臨床的効果
(2001～2011年)

疾患	スクリーニング診断 福井大学+山口班	発症後診断 (島根大学)
患者数	115	196
有機酸代謝異常症	70	144
正常発達	58 (83%)	28 (19%)
後遺症	12 (17%)	76 (53%)
死亡		40 (28%)
脂肪酸代謝異常症	45	52
正常発達	40 (89%)	25 (48%)
後遺症	5 (11%)	13 (25%)
死亡		14 (27%)

表6 VLCAD 欠損症患者（2歳）に対する説明文書

ご両親様へ

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症では発熱、感染、飢餓などを契機に低血糖（血中ブドウ糖濃度が低下すること）や横紋筋融解（筋肉が壊れること）を発症することがあります。

1. 低血糖の症状

低血糖症状が出るまでの絶食時間は年齢によっても異なりますが、1～3歳では通常8～10時間とされています。症状としては以下のようなものが挙げられます。5)が最も重症です。

- 1) 空腹感、あくび
- 2) イライラして機嫌が悪い、無気力、倦怠感
- 3) 冷や汗をかく、手、足が小刻みに震える、脈が速い、顔面蒼白
- 4) ポーっとして、受け答えがはっきりしない
- 5) 意識消失、けいれん、昏睡

2. 低血糖の対策

大切なのは朝、昼、晩の食事をきちんと食べ、さらにおやつなどの間食を午前、午後、寝る前に摂らせることです。8時間以上の絶食はなるべく避け、長くても10時間以上は空けないようにしてください。もし、1)～3)のような症状が見られた場合はお渡ししたブドウ糖液を1～2本飲ませ、引き続き食事を摂るようにして下さい。

もし、嘔吐、下痢などで食事が摂れない場合や4)5)の症状がある場合は点滴が必要ですので急いで病院を受診してください。

治療介入しなくても発症しない最軽症例が報告されている。しかし、最軽症例の自然歴は不明であり、治療介入しない場合でも感染罹患時（sick day）等には来院を薦め、定期的に診察・検査を行うのが望ましい。

3. 診断の難しさ

タンデムマス分析、尿中有機酸分析は多くの医師にとって馴染みのない検査であり、ある程度の経験や知識がないと、適応や結果の解釈が難しい。また、一部の検査は保険収載されておらず、検査施設の情報も少ない。

脂肪酸代謝異常症の患児では初回検査で陽性であっても、再検査時に正常化することがあり、課題となっている。現在再検査時に血清検体を用いるなどの試みがなされている。また、CPT 2 欠損症などの二次対象疾患（表1, ▲）では少なからず見逃し例が存在する。

4. 説明の難しさ

従来の対象疾患であるフェニルケトン尿症やクレチ

ン症の場合、無治療では確実に発育障害が生じるが、食事療法や薬物治療が早期より開始されれば予後は良好である。しかし、脂肪酸代謝異常症患者の大部分は非ストレス時には無症状であり、無治療でも発症しない可能性もある。しかし、飢餓時など代謝ストレスが加わった場合は、重篤な低血糖や突然死の危険性がある。危険性を強く説明しすぎると親は神経質になり、逆に不十分な説明だと重要な徴候を見逃すことがあるため、具体的な指示を出す必要がある。表6にわれわれの用いている、VLCAD欠損症患者の低血糖症状について、保護者に向けた説明文書を示す。

5. 母の病気が発見される可能性

有機酸・脂肪酸代謝異常症の一部には、未発症のまま成人期に達した患者が存在する。例えば母が未発症のメチルクロトニルグリシン尿症患者であった場合、児（非罹患）の初回TMS検査で陽性（C0低値、C5-OH高値）となるが、精検時の尿有機酸分析では異常を認めない⁹⁾。このような場合、母由来の異常アシルカルニチンが胎盤経由で児に移行していた可能性があり、母が患者であることを想定した精密検査を行う。母に疾患についての説明を行い、検査の同意を得る必要がある。その他、母の病気が児のスクリーニング結果に影響を与える先天代謝異常症として全身性カルニチン欠乏症、グルタル酸血症1型、イソ吉草酸血症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症などが知られている^{9,10)}。

6. 抗生剤の影響

ピボキシル基を有する抗菌剤が新生児に投与されるとC5が上昇するとともにC0（遊離カルニチン）が減少するため、イソ吉草酸血症疑いの陽性となる⁹⁾。これはピボキシル基を持つ抗菌剤が吸収される際に加水分解を受け、遊離したピボキシル基がピバロイルカルニチン（C5）となるためである。また、分娩直前の母体にピボキシル基含有抗菌剤が投与された結果、児のタンデムマス検査でカルニチン低値、C5陽性となった症例も報告されている¹¹⁾。

VII. 診療支援体制が必要である

タンデムマス・スクリーニングの対象疾患はすべて稀少疾患であり、大部分の医師にとって診療経験のない疾患である。また、先天代謝異常症を専門に診療し

ている施設は少なく、診療支援体制の構築が喫緊の課題である。TMSが全国的に実施されるようになり、すべての自治体で地域格差なしに陽性者の精密検査、診断、治療が行われなければならない。しかし、専門施設を各地域に設置することは現実的に不可能で、無駄が多い。

この問題を解決するため、NPO法人TMS普及協会では2014年4月よりTMSコンサルテーションセンターを開設し、医療機関・検査施設・自治体からの相談事業を開始した。詳細はホームページ（<http://tandem-ms.or.jp/>）を参照して頂きたい。問い合わせの電話番号は03-3376-2550、平日9時～18時となっている。

VIII. 結 語

2014年度はようやく全国すべての自治体でTMSが実施されるというエポックメイキングな年である。適切に実施されれば、対象疾患への理解も深まり、新たなTMS対象疾患の臨床的特徴である突然死や急性脳症への対応が可能になり、心身障害発生の予防が期待できる。

文 献

- 1) 重松陽介. タンデムマス診断精度向上・維持, 対象疾患に関する研究. 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22～24年度総合研究報告書. 2013: 27-31.
- 2) 重松陽介. タンデムマスの検査項目と関連疾患. 山口清次編. タンデムマス・スクリーニングガイドブック. 東京: 診断と治療社, 2013: 16-17.
- 3) 山口清次. 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. 公衆衛生 2012; 76: 853-857.
- 4) 大日康史, 菅原民枝. MS/MSスクリーニングの費用対効果の予防接種との比較および国際比較. 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年度報告書. 2011: 123-125.
- 5) 山口清次. 効率的な体制, 臨床的効果に関する研究. 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22～24年度総合研究報告書. 2013 : 19-26.
- 6) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集. 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 別冊. 2007 : 42. (特殊ミルク事務局のホームページより入手可能. http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/tandemumasu_houkoku.pdf)
- 7) Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan : presence of a common mutation and possible clinical implications. *Hum Genet* 2002 ; 111 : 161-165.
- 8) Häberle J, Pauli S, Schmidt E, et al. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab* 2003 ; 80 : 302-306.
- 9) 重松陽介. 新生児タンデムマス・スクリーニングの全国的導入の意義. *日本小児科学会雑誌* 2013 ; 117 : 1728-1736.
- 10) McGoey RR, Marble M. Positive newborn screen in a normal infant of a mother with asymptomatic very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2011 ; 158 : 1031-1032.
- 11) 那須 敬, 窪田 満. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2012 ; 48 : 429.