



# 先天代謝異常症と 新生児マススクリーニング

田中 藤樹<sup>†</sup>

IRYO Vol. 70 No. 12 (515–519) 2016

【キーワード】先天代謝異常症, 新生児マススクリーニング, タンデムマス, 肝移植, 遺伝カウンセリング

## はじめに

小児遺伝性疾患は先天異常を主たる対象としており, 先天奇形を有する奇形症候群や染色体異常などの形態的異常と先天代謝異常症を代表とする機能的異常に大別される. 先天代謝異常症は外表および内臓奇形がないまたは目立たないことによって診断が困難な反面, 新生児マススクリーニングによって網羅的に早期発見し, 早期治療へ結びつけることができる. 本稿では先天代謝異常症の新生児マススクリーニング対象疾患における最近の診断と治療の進歩について概説する.

ヒトは消化, 吸収した食物を分解して, より簡単な化合物にするとともにエネルギーを産生し(異化), またそのエネルギーを利用して, 生体内高分子を合成していく(同化). この物質とエネルギーの流れを代謝と呼び, 異化および同化の一つ一つの過程には酵素と呼ばれる代謝反応を触媒する蛋白がある. 先天代謝異常症とは酵素などの機能蛋白に異常を生じ, 生体内の代謝異常をきたす疾患のことである. 遺伝子変異により酵素活性欠損および低下が生じるために代謝上流物質の蓄積, 代謝下流物質の欠乏とそれに引き続くエネルギー産生低下によって引き起

こされる障害が病態である(図1).

## 新生児マススクリーニング

新生児マススクリーニングとは, 放置すると神経障害などの重大な健康被害を生じるような疾患を発症前に治療することで障害を予防するために生後早期に診断する方法である. その考えは, 1968年に提唱された Wilson と Junger のスクリーニングのための古典的基準に基づいている<sup>1)</sup>(表1). 早期診断・早期治療の最適なシステムであり, 究極の予防医療といえるが, 一方では遺伝性疾患の発症前診断であることからその対応には慎重な姿勢が望まれ, 遺伝学的検査のガイドラインの中にも留意点が記載されている(<http://jshg.jp/e/resources/data/10academies.pdf>)(表2). わが国では1977年に事業化され全国に波及した. 変遷を重ねて先天代謝異常症4疾患, 内分泌疾患2疾患をスクリーニングしてきたが, 先天代謝異常症に関しては近年タンデムマス法によるスクリーニングが開発され, 2014年からは全国でタンデムマス法による新生児マススクリーニングが導入されている. 対象はタンデムマス法で検査する先天代謝異常症の一次対象16疾患にガラクト

国立病院機構北海道医療センター 小児科/小児遺伝代謝センター, 臨床研究部遺伝子解析研究室 <sup>†</sup>医師  
 著者連絡先: 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター 小児科 〒063-0005 札幌市西区山の手5条7丁目1-1  
 e-mail: tanakatj@hok-mc.hosp.go.jp

(平成28年9月21日受付, 平成28年10月14日受理)

Inborn Errors of Metabolism and Neonatal Mass-screening

Toju Tanaka, Center for Genetics & Metabolic Disorders and Clinical Research, NHO Hokkaido Medical Center

(Received Sep. 21, 2016, Accepted Oct. 14, 2016)

Key Words: inborn errors of metabolism, neonatal mass-screening, tandem mass, liver transplantation, genetic counseling

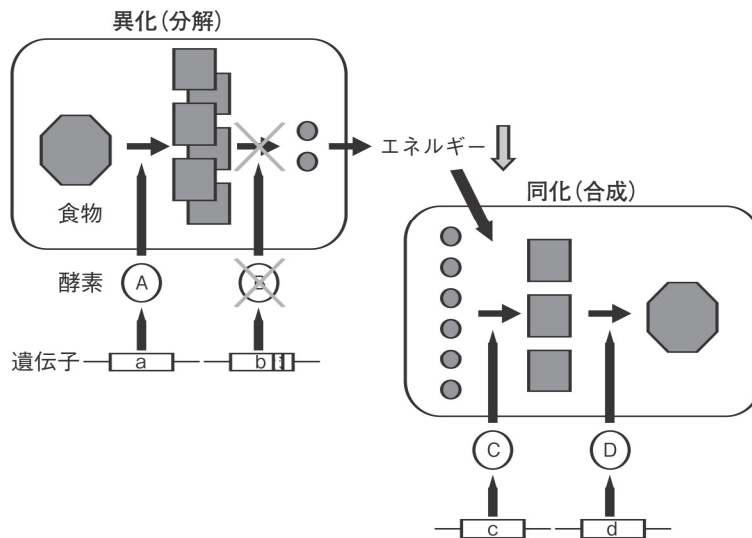


図1 先天代謝異常症の病態

表1 Wilson & Junger のスクリーニングのための古典的基準

1. 放置すると重大な健康被害をもたらす
2. 自然歴の明らかな疾患である
3. 効果的な治療法がある
4. 発症前に診断できる
5. 適切なスクリーニング検査法がある
6. スクリーニングへの社会的合意がある
7. 診断、治療の可能な施設がある
8. 患者のフォローアップ体制がある
9. 費用対効果が適切である
10. スクリーニングの意味、内容が同意されている

表2 遺伝学的検査に関するガイドライン：遺伝学的検査における留意点

6. 新生児マススクリーニング検査

(1) 新生児マススクリーニング検査は、新生児の先天性疾患を早期に診断し、早期治療により、発病率、死亡率を低下させることを目的として行う。

(2) 新生児が、もしこの検査を受ける機会を失えば、発病、死亡などの不利益を被る可能性があることから、担当医師は、この検査の意義について両親に積極的に説明し、検査実施についての同意（代諾）を得たうえで、この検査を実施することが望ましい。担当医師は新生児マススクリーニング検査が遺伝学的情報を扱う検査であることを十分に認識し、スクリーニングによって発見・診断された新生児の両親に対する適切な遺伝カウンセリングを考慮しなければならない。

出典：「遺伝学的検査に関するガイドライン」遺伝医学関連学会  
(<http://jshg.jp/e/resources/data/10academies.pdf>)

ース血症，内分泌2疾患の合計19疾患となる。現時点では見逃す可能性が高く，診断が容易ではない二次対象疾患を組み入れているかどうかで，対象疾患数は地域によって多少違いがある<sup>2)</sup> (表3)。

タンデムマス法とはタンデムマススペクトロミーを用いた先天代謝異常症に限局した質量分析による診断法のことである。測定したい分子を破壊・断片化してイオン化し，質量分析にかけて特定のイオンのみを検出することで疾患の診断に利用している。アミノ酸とアシルカルニチンを測定することで，ア

ミノ酸，有機酸，脂肪酸代謝異常症をスクリーニングしている。当初のスクリーニング法では1検査で1疾患を発見していたが，タンデムマス法では1検査で複数疾患が発見可能となっている。多数の疾患をみつけることができる以外にも，栄養不良状態や栄養剤投与，一部の薬剤性，母親が無症候の先天代謝異常症である場合などもタンデムマス陽性となることがある。最近では，発症リスクがないかきわめて少なく治療の必要性がないと予想される軽症型と呼ばれる例もみつかってきているが，生涯にわたっ

表3 タンデムマス法による新生児マススクリーニング対象疾患

	疾患	頻度 (人)
一 次 対 象 疾 患	アミノ酸代謝異常症	
	1) フェニルケトン尿症	1/6万
	2) メープルシロップ尿症	1/156万
	3) ホモシスチン尿症	1/78万
	4) シトルリン血症 (1型)	1/26万
	5) アルギニノコハク酸尿症	1/40万
	有機酸代謝異常症	
	6) メチルマロン酸血症	1/12万
	7) プロピオン酸血症	1/5万
	8) イソ吉草酸血症	1/52万
	9) メチルクロトニルグリシン尿症	1/16万
	10) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	-
11) マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	1/52万	
12) グルタル酸血症 I 型	1/18万	
二 次 対 象 疾 患	脂肪酸代謝異常症	
	13) 中鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症	1/10万
	14) 極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症	1/16万
	15) ミトコンドリア三頭酵素欠損症	-
	16) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I 欠損症	1/31万
	17) シトリン欠損症	1/8万
	18) $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症	-
	19) カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症	1/26万
	20) カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症	-
	21) 全身性カルニチン欠乏症	1/26万
22) グルタル酸血症 II 型	1/31万	

て発症しないかの結論はまだ出ておらず、新生児マススクリーニングの課題となっている<sup>3)</sup>。

## 診断と治療

タンデムマス陽性で精査となった場合、アミノ酸分析や尿中有機酸分析、酵素活性測定、遺伝子検査などの遺伝学的検査で診断を確定させていく(図2)。これらの検査はすべて保険収載されていて、遺伝カウンセリングの加算もできる (D006-4 遺伝学的検査および遺伝カウンセリング加算, D010特殊分析-8. 先天性代謝異常症検査)。診断確定した後は食事療法 (蛋白摂取制限, 特殊ミルク)、生活指導、薬物療法、急性代謝発作時の対応指導、シックデイの対応指導を行い、成長にともなう食事内容の変化や運動量の変化に対応してフォローをしていかなければならない。

アミノ酸代謝異常症は従来から対象であった3疾患に尿素サイクル異常症2疾患: シトルリン血症1型, アルギニノコハク酸尿症が加わった。これらは

アミノ酸分析での特定のアミノ酸上昇を認め、遺伝子検査で確定診断となる。治療としてアミノ酸のもととなる蛋白質の摂取制限や特定のアミノ酸を除去した特殊ミルクを用いる。加えて、高アンモニア血症を主体とする尿素サイクル異常症では、アンモニアの源である窒素を尿素サイクル以外の副経路で排出させるための薬剤 (安息香酸ナトリウム, フェニル酪酸ナトリウムなど) を投与する<sup>4)</sup>。

有機酸代謝異常症はアミノ酸の中間代謝物質である有機酸が蓄積する疾患である。タンデムマスでアシルカルニチン異常がみつかり、尿中有機酸分析による異常代謝産物のプロファイリングから診断される。酵素活性測定や遺伝子検査を組み合わせることで診断確定が強固となる。有機酸による代謝性アシドーシスが主体であり、新生児期に発症する重症型、間歇発作型、神経退行型、その他の4病型に大別される。蛋白摂取制限、特殊ミルクのほか有機酸除去のためのカルニチン投与が有効である。欠損酵素の補酵素であるビタミンに反応するタイプもある。

脂肪酸代謝異常症は脂肪酸 $\beta$ 酸化系の代謝異常に

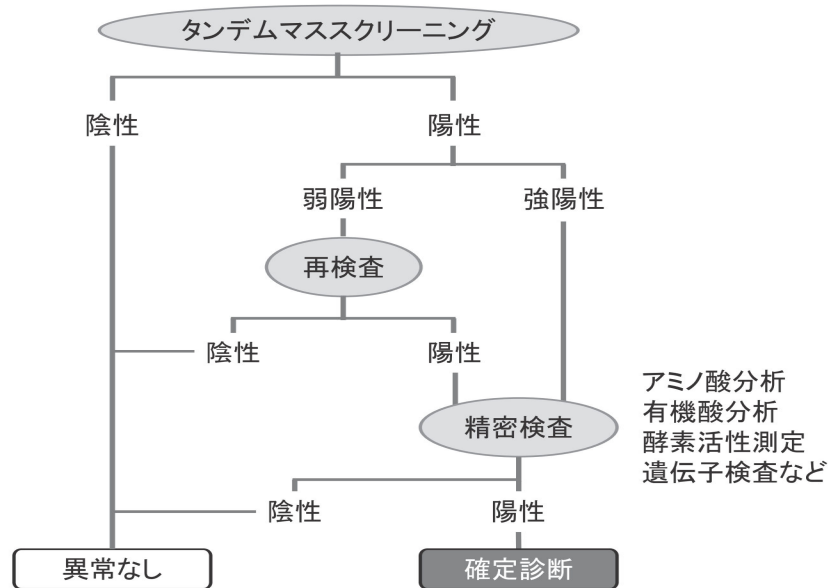


図2 タンデムマススクリーニングの判定の流れ(文献1)より改変)

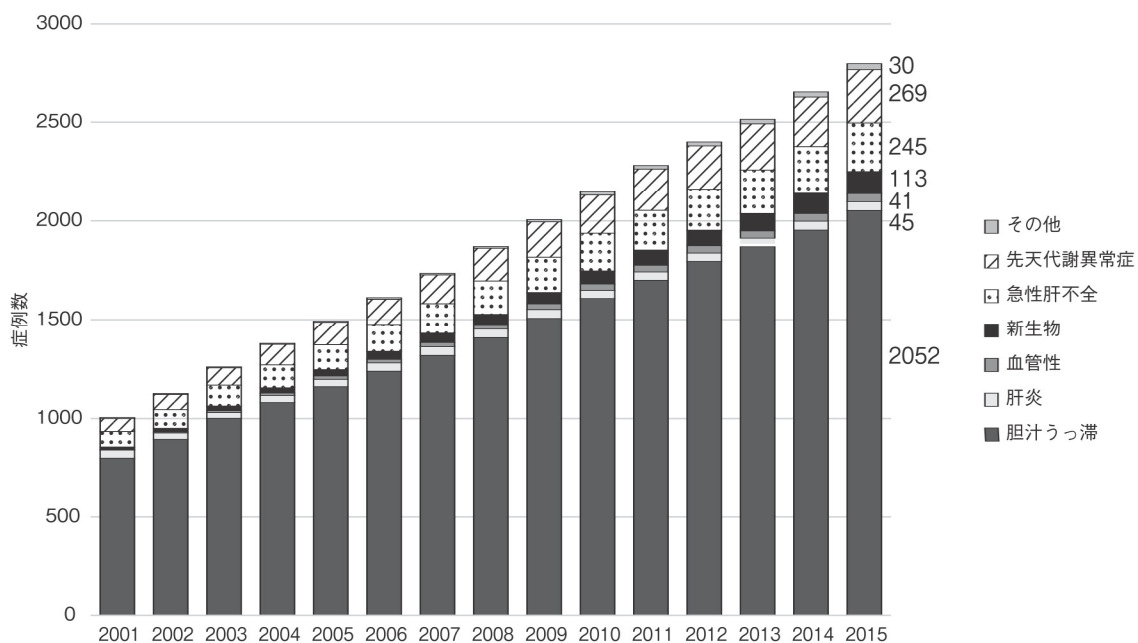


図3 本邦における生体肝移植の原因疾患の推移(18歳以下)  
小児の生体肝移植は累計2,795例, 先天代謝異常症は269例である。

よって脂肪酸からのエネルギー産生不全を引き起こす疾患である。タンデムマスで特定のアシルカルニチン上昇を認め、酵素活性測定、遺伝子検査で確定診断していくが、in vitro probe assay と呼ばれるβ酸化能評価をすることでの診断も可能である。脂肪酸代謝異常症はエネルギー欠乏による低血糖を主体とした症状が特徴的であり、急性脳症、心筋症、筋肉痛・筋力低下などを呈し、時に突然死あるいは乳幼児突然死症候群(Sudden Infant Death Syndrome:

SIDS)の中に紛れ込むこともある。治療方針としては食事間隔に気をつけ長時間の絶食を避けることである。そのためシックデイでは栄養補給を早めに行うことが肝要である。

最近の治療トピックとしては、先天代謝異常症に対する肝移植がある。近年の肝移植の進歩は目覚ましく、とくに小児肝移植ではドナーグラフトを小さくする工夫によって新生児早期の移植が可能となってきたため、先天代謝異常症の症例数が増加してき

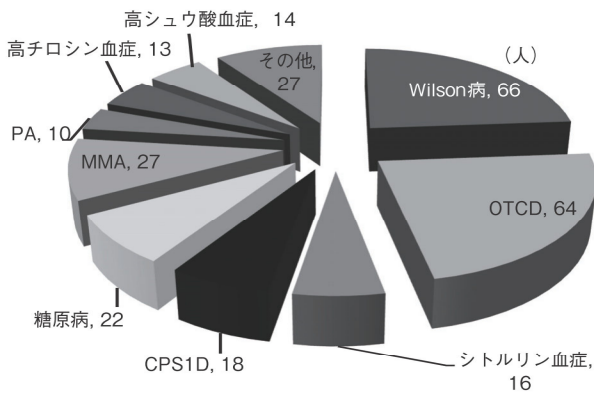


図4 肝移植における先天代謝異常症例数(18歳以下)  
 OTCD：オルチントランスカルバミラーゼ欠損症,  
 CPS1D：カルバミルリン酸合成酵素欠損症  
 MMA：メチルマロン酸血症, PA：プロピオン酸血症

ている(図3)。新生児スクリーニング対象疾患においては尿素サイクル異常症および有機酸代謝異常症が適応となっている(図4)。これらの疾患はアンモニアや有機酸の中枢神経系への蓄積毒性が問題となるが、血液浄化の進歩とともに肝移植を行うことで根治に近い状態までもっていくことが可能となった<sup>5)-8)</sup>。

## おわりに

新生児マススクリーニング対象の各疾患の詳細については、日本先天代謝異常学会からガイドラインが発刊されたのでそちらを参照されたい<sup>9)</sup>。先天代謝異常症はタンデムマス法による新生児マススクリーニングの確立と代謝経路に則った栄養、薬物療法の向上、また移植医療の進歩で予後が大幅に改善されてきている。さらに、これまで小児慢性特定疾患での医療費補助までであったところから、現在は多くの疾患が指定難病に認定され特定疾患によって成人期以後の医療費について補助を受けることができるようになったことも適切な医療を継続できるという意味でその恩恵は大きい。

先天代謝異常症における新生児マススクリーニングは、先天代謝異常症の診療はもとよりスクリーニング前後、精密検査前後に遺伝学的検査のための遺伝カウンセリングを必要とし、治療からフォローに

いたる全身的な管理として総合診療のコーディネーターも必要とし、最新の治療情報を提供し、また同胞再発や次世代への波及などへの相談にも乗る必要が出てくるため、代謝診療と同時に遺伝カウンセリングが生涯にわたって必要とされる。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

### [文献]

- 1) Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO. 1968
- 2) 山口清次. タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に対する研究. 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)平成23年度報告書. 2012.
- 3) 山口清次. 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.
- 4) Enns GM, Berry SA, Berry GT et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. N Engl J Med 2007; 356: 2282-92.
- 5) 猪股裕紀洋, 梅下浩司, 上本伸二. 肝移植症例登録報告. 移植 2015; 50: 156-69.
- 6) Morioka D, Kasahara M, Takada Y et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. Liver Transpl 2005; 11: 1332-42.
- 7) Morioka D, Kasahara M, Horikawa R et al. Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia. Am J Transplant 2007; 7: 2782-7.
- 8) Nagao M, Tanaka T, Morii M et al. Improved neurologic prognosis for a patient with propionic acidemia who received early living donor liver transplantation. Mol Genet Metab 2013; 108: 25-9.
- 9) 日本先天代謝異常学会. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015. 東京; 診断と治療社; 2015.