

新生児マススクリーニング関連疾患依頼検査事業における 代謝異常症検査のまとめについて

石川貴雄 野町祥介 宮北佳恵 八田智宏
長尾雅悦*1 田中藤樹*1 小杉山清隆*2

1. 結 言

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陽性例の治療経過の把握等を目的として「代謝異常症依頼検査」事業を実施してきた。その端緒は、1990 年に開始した調査研究事業「有機酸代謝異常症のハイリスクスクリーニング」であり¹⁾、医療機関からの依頼に基き、症状から関連疾患を疑う症例に対し、化学診断補助となる検査を実施し、その結果を臨床の現場に提供するとともに、必要に応じて、その分野の専門医から助言を得る体制の整備をすすめた。その後、専門医の助言等を踏まえながら、検査項目を追加していき、2005 年度にはタンデム質量分析計を導入することで、検査の迅速性と適用範囲を広げた。2012 年に、より安定的な検査実施体制を確保するため、調査研究の位置づけから「新生児マススクリーニング関連疾患依頼検査事業」（以下、依頼検査という）の名称で事業とした。

依頼検査は、新生児マススクリーニング陽性例における疑い疾患や病型の絞り込み、希少疾患を疑う症例に関する医療機関への迅速な化学診断補助情報の提供、経過観察中の患者のフォロー等に貢献をしてきたが、民間の検査機関が同内容の検査を受け入れ可能な態勢を整備したこと、少子化というトレンドを受けて新生児マススクリーニング検査業務の外部委託化による業務の効率化を図ったことから、2024 年度を以て終了することとなった。

今回は既報²⁾に続き、2012 年度の事業化から、2024 年度の事業終了までの期間に実施した代謝異

常症関連の検査結果等について、疾患の疑いを指摘した例を中心にまとめた。

なお、本稿において、アミノ酸は IUPAC の定めた 3 文字表記あるいは 1 文字表記を用いた。また、その他表 1 の略記を使用した。

2. 方法及び対象

2-1 検査対象

検査対象者は原則として札幌市内の医療機関を受診した者で、医師が検査を必要と認めた以下(1)～(3)の者とした。ただし、対象疾患の希少性や同内容の検査を受け入れる検査機関が少ないことから、コンサルタント医の紹介という形で市外例もしばしば受け入れた。また、当所が、国際協力事業団（JICA）の協力を得て 1991 年に開始した、後発国を対象として新生児マススクリーニングに係る技術支援を行う国際協力事業³⁾に参加した医師から、帰国後に相談を受け、検査を受け入れることもあった。

(1) 札幌市の新生児マススクリーニング事業で異常が認められ、要精密検査と判定された者

(2) 札幌市の新生児マススクリーニング事業で患児と診断された者

(3) 臨床症状や検査所見等からマススクリーニング関連疾患が疑われた者

上記の他、疾患の除外や、治療経過のフォロー等を目的とした依頼も受け付けた。

2-2 検査受付方法

検査の受付は、主治医が被検者の臨床所見、依頼する検査項目等の必要事項を記載した検査依頼書と、

*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

被験者（保護者）の自署による承諾書を、ろ紙血検体又は凍結尿検体と併せて受理することにより行った。なお、同一被験者における2回目以降の検査の場合には、承諾書は不要とした。

図1に最終改訂版の検査依頼書様式を示した。

また、事業終了時点における検査項目と測定物質、検査法及びコンサルタント医等への相談目安となるカットオフ値等について表2に示した。

2-3 検査結果送付とコンサルタント医師の助言

依頼医師への結果連絡は、検査結果書を医師宛てに送付することで行った。

検査結果書は検査結果に応じて表3に示す4つの文面から、1つを選択する様式を用いた。

なお、検査結果によっては、主治医への送付に前もって、コンサルタント医師等に助言を求め、主治医と情報共有することで、ただちに治療方針に活用できる体制とした。

3. 結 果

3-1 検査依頼数

表4に年度別検査依頼数を示した。

申込区分は、「初回依頼」と「フォロー」に分類して集計した。「フォロー」とは、本事業において、同一患者に関する2回目以降の検査依頼群を示す。2012年から2024年までの13年間で8,785件（内初回4,525件、フォロー4,260件）の依頼があった。また、年度別の受付件数の推移と札幌市の出生数の推移を図2に示した。

表5にろ紙血、尿検体ごとの検査項目別依頼数を示した。

ろ紙血では「タンデムマス検査」⁴⁾が計7,643件と最も多く、尿検体では「尿中有機酸分析」が計3,173件と最も多かった。

3-2 初回依頼患者の年齢別件数

表6に初回依頼における患者の年齢別件数を示した。

初回依頼の年齢別件数では1歳までのものが最も多く、1,617件とおおよそ36%を占めた。さらにそ

の詳細を示すと、生後10日以内の例が82件、生後10日～1か月齢のものが227件、1か月～3か月齢のものが365件、3か月～6か月齢のものが337件、6か月～1歳のものが606件であった。

図3に初回依頼の年齢別受付状況を示した。年齢が上がるにつれて件数は減少傾向を示したが、一方で10歳以上のものも627件(14%)あった。

3-3 検査結果所見数

表7に年度別、結果所見別の結果累計数を示した。なお、表7中で、結果所見「1」は、「典型的な代謝異常症を示す所見は認められておりません。」、結果所見「2」は、「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。」、検査所見「3」は、「次の疾患の可能性が示唆されています。」、結果所見「4」は、「フォローアップの結果をお送りいたします。」を示す。

検査件数8,785件のうち、約半数の4,337件が治療効果の確認などのフォロー目的であったため、結果所見「4」の結果であった。

フォローアップを除く、初回依頼に対する結果所見については、84.0%が結果所見「1」であり、特段のカットオフ値超過等を示さなかった。12.8%が結果所見「2」であり、僅かなカットオフ値超過等が見られるものの、特定の疾患は示唆しないものであった。1.2%が結果所見「3」であり、マススクリーニング関連疾患の疑いが示唆されていた。

3-4 結果所見にて何らかの疾患を疑った件数

表8に結果所見「3」であった症例について、疑われた疾患と、依頼元を国内、国外に分けた上でその件数を示した。

疑い疾患としてはシトリン欠損症が最も多く（15件、内国外依頼0件）、次いでプロピオン酸血症もしくはメチルマロン酸血症（7件、内国外依頼5件）、そしてVLCAD欠損症（4件、内国外依頼0件）と続いた。

なお、国外からの依頼については当該国で概ね臨床診断が既に行われており、その裏付けを得るための検査依頼が主となっていた。国外例を除けば、結

果所見「3」であったものは43例(内1例は本市新生児マススクリーニング発見例)であった。

国外例、本市新生児マススクリーニング発見例を除き、依頼検査の初回依頼において、何らかの疑い疾患を指摘した例数は42例であり、これは初回依頼件数の0.93%に相当した。これらの症例について、特徴となる検査結果とその後の追跡により確認された診断結果を表9～表20に示した。なお、症例に付した番号は表9～表20で通しの番号とした。

4. 考 察

4-1 検査数等について

年度ごとの検査依頼数は事業開始時の700件台から、緩やかに減少していた。札幌市の出生数が事業開始時14,000人台であったものが、終了時には9,000人台となっていることを踏まえると、依頼件数が減少した要因として、少子化の影響が大きいと考えられた。

しかし、終了時点でも、治療中の患者のフォローを目的としたものを含め年間500件台の依頼があり、かつ後述のように関連疾患の診断に結び付く事例もあった。依頼検査は、市内の医療機関から、有用なものとして利用されていただけでなく、診断補助に直接貢献する場合もあったものと考えられる。

検査項目別では、タンデムマス検査、尿中有機酸分析の検査依頼数が多かった。これらの検査は多種のアミノ酸、アシルカルニチン、有機酸を一度に測定できる検査であり、主要な代謝異常症群を対象としたスクリーニングの目的での有用性がある。その他の検査は主に単独の項目の測定であり、特定の疾患の絞り込み目的での利用が主と考えられる。

依頼検査を適切に運用するためには、測定結果を正しく解釈し、コンサルタント医等への相談、場合によっては依頼されていない検査項目を追加的に実施することの必要性を判断できる組織を維持する事が重要である。また、タンデムマス検査や尿中有機酸分析は、検体採取時の血中・尿中物質濃度を測定するものであり、異化亢進や投与薬剤の影響を受け

た測定結果となり得る⁵⁾ため、臨床情報を踏まえ、検体採取時の状況を医療機関に確認する等の判断も求められる。

4-2 年齢別依頼数について

初回依頼時の年齢(月齢・日齢)は1歳までが最も多かった。この1歳までの群には、生後4～6日を目安に採血される新生児マススクリーニング以前に何らかの症状を示すような緊急性を要するものが含まれる。また、後述のシトリン欠損症のように新生児マススクリーニング時には特徴的なアミノグラムを示さなかったにもかかわらず、生後1年以内に典型的症状を示したものなどがあった。

被検者の年齢が進むにつれ依頼数も減少傾向となったが、10歳以上の依頼も一定数存在した。この中には後述のVLCAD欠損症等、筋型の脂肪酸代謝異常症であり、新生児マススクリーニング時には検査値が正常であったにもかかわらず、成育期に発症した例などが含まれた。

これらのように、新生児マススクリーニングの検査結果が陰性であっても、遅発例として疑われた場合の検査の受入先として、依頼検査が機能したことは、本市の小児を対象とした医療に貢献できた点であったと考える。

4-3 結果所見について

結果の約半数がフォローアップを示す結果所見「4」であった。このことは、新生児マススクリーニング関連疾患が先天性疾患であり、診断後も定期的な状態の確認が必要であることを示すものであると考えられる。

初回依頼のうち、大半は特段のカットオフ値超過等を示さず、結果所見「1」であった。この傾向は検査目的に疾患の除外を含むことを考慮すると妥当と思われた。

約13%は僅かなカットオフ値超過を示すが、特定の疾患を示唆しない結果所見「2」であった。タンデムマス検査においては、異化亢進に伴うVal, Leu等分岐鎖アミノ酸の上昇、C5DC, C14:1の上昇、1か月齢以降の検体でしばしばみられるCit/AA

比の上昇などの検査所見例が含まれた。また、尿中有機酸分析においては、異化亢進に伴うケトン体の上昇、PHPLA, PHPPA の軽度上昇、ジカルボン酸の検出の検査所見例が含まれた。これらはケトosisや軽度の肝機能障害を呈している例で認められることが多く、必要に応じてコンサルタント医の助言を受けた上で、代謝異常症の疑いを示唆する検査結果ではないものとして扱った。

初回依頼のうち、約1.2%の53例（国外依頼及び本市の新生児マススクリーニング発見例を除くと0.93%、42例）は新生児マススクリーニング関連疾患など何らかの疾患が疑われた結果所見「3」であった。これらについては次項にて考察する。

4-4 疾患が疑われた各症例について

(1) シトリン欠損症

シトリン欠損症が疑われた症例を表9に示した。

診断結果としては、症例8、13、15を除き、いずれもシトリン欠損症であった。

シトリン欠損症はミトコンドリア内膜に存在するAsp-Glu輸送体の異常による疾患である。新生児期より後に発症する例も存在するため、2025年現在でも多くの自治体では新生児マススクリーニングの対象疾患として扱っていない。札幌市においては、コンサルタント医の助言を踏まえ、Cit高値、測定アミノ酸の合計値に対するCit値の比率であるCit/AA比を用いて、Citの相対的高値を当該疾患疑いの指標とした上で新生児マススクリーニング対象疾患として扱っている⁶⁾。

シトリン欠損症例における特徴的な検査結果としてCit、Cit/AAの他Met、Arg等の高値があり、それらの検査所見から疾患を疑った例が多かった。またGal高値、有機酸分析におけるPHPLA高値、PHPPA高値を示すものも見られた。

シトリン欠損症の典型的な臨床症状としては、黄疸、胆汁うっ滞、肝障害、脂肪肝、淡黄色・白色便、体重増加不良などが挙げられる⁵⁾。依頼検査で当該疾患の疑いを指摘した症例の臨床症状には概ねこれらが含まれていた。

また、シトリン欠損症の患者においては、新生児期に当該疾患を示唆する臨床所見があった場合であっても、おおよそ1歳より後に見かけ上健康となる代償期を迎える⁵⁾ことが知られている。表9に挙げたシトリン欠損症と診断された症例は、おおよそ1ヶ月齢(1m17d)～7ヶ月齢(7m17d)の間に臨床症状を呈したことから検査依頼がなされたものであり、依頼検査を通して、代償期前に症状が現れる症例を診断に結び付けることが出来たものと考えられる。

(2) ホモシスチン尿症またはその関連疾患

ホモシスチン尿症、またはその関連疾患（コバラミン代謝異常症）が疑われた症例を表10に示した。

ホモシスチン尿症はMetの代謝産物であるHcyが血中に蓄積することにより発症する。その病型には、HcyからCysへの代謝が障害されるⅠ型の他、HcyからMetへの代謝が障害されるⅡ型、Ⅲ型が存在する。Ⅱ型、Ⅲ型共に再メチル化が障害されるが、Ⅱ型はコバラミン代謝の異常、Ⅲ型は葉酸代謝の異常による⁷⁾。なお、Metを指標として実施される新生児マススクリーニングで、通常疾患の疑いの指摘が可能なのは、血中Met高値をきたすⅠ型のみとなる。

症例16は、検査依頼時、巨赤芽球性貧血を呈しており、非定型溶血性尿毒症症候群、コバラミン代謝異常症を疑い検査依頼となった。

タンデムマス検査の結果、メチルマロン酸血症の指標であるC3、C3/C2比が高値を示し、尿中有機酸分析においてメチルマロン酸の軽度高値を認めた。また、Met値は低値傾向であり、ろ紙血・尿のtHcy値は高値であったことからホモシスチン尿症Ⅱ型（Cb1C異常症）の疑いを指摘し、最終的に当該疾患と診断された。

Hcyの再メチル化によるMetの合成には、メチオニン合成酵素にコバラミンの活性型補酵素体であるメチルコバラミンが必要となる。また、メチルマロニルCoA代謝にはアデノシルコバラミンが補酵素として必要となる。Cb1C異常症の障害箇所はコバラミンの代謝経路に存在し、メチルコバラミン及びアデノシルコバラミンの供給が障害されるため、メチ

ルマロン酸血症とホモシスチン尿症両方の症状が現れ得る⁷⁾。

症例 17 は低血糖、けいれんを主訴としたものであり、測定結果メチルマロン酸尿症指標高値、尿 tHcy 高値と症例 1 と類似していた。診断はビタミン B12 欠乏によるメチルマロン酸血症及び軽度ホモシスチン尿症であり、遺伝性のものではないが、症状を呈するに至った代謝的機序はホモシスチン尿症Ⅱ型 (CblC 異常症) と同様のものではあったと考えられた。

症例 18 は Leigh 脳症、意識障害を主訴とした代謝異常症の鑑別を目的とした依頼であった。タンデムマス検査の結果、Met 値が低値を示し、ろ紙血・尿の tHcy 値が高値を示したことから、ホモシスチン尿症Ⅲ型 (MTHFR 欠損症) の疑いを指摘し、後に当該疾患と診断された。

Hcy の再メチル化による Met の合成には 5-メチルテトラヒドロ葉酸からのメチル基の供給が必要である。MTHFR は前駆体から 5-メチルテトラヒドロ葉酸への還元を担っているため、ここに障害が発生すると Met 合成が止まり、Hcy 濃度が上昇し、ホモシスチン尿症の症状を呈する⁷⁾。

ホモシスチン尿症Ⅱ型、Ⅲ型は代謝経路上の障害箇所から、Ⅰ型のような Met 高値を示さない。このため、通常、新生児マススクリーニングでは検出されないが、札幌市では、コンサルタント医との相談の下、2022 年度よりホモシスチン尿症Ⅱ型、Ⅲ型の疑いの指摘が可能となることを期待して、Met 低値側のカットオフ値及び tHcy 測定の二次検査⁸⁾の検査フローを新生児マススクリーニングに導入した⁹⁾。本症例について、疑い疾患を指摘出来たことは、新生児マススクリーニングに当該フローを導入することの有効性を示唆するものとなった。

(3) 尿素サイクル異常症

尿素サイクル異常症が疑われた症例を表 11 に示した。

尿素サイクル異常症は、症状として高アンモニア血症を呈する可能性があり、鑑別に緊急を要する場

合がある。尿素サイクル異常症で新生児マススクリーニングの対象疾患となっているものとしてシトルリン血症Ⅰ型、アルギニノコハク酸尿症の2つの疾患があるが、他にも OTC 欠損症、CPS1 欠損症、NAGS 欠損症等複数の疾患が存在する。

依頼検査を通じて、尿素サイクル異常症の疑いを指摘出来た症例は、いずれも臨床症状として、高アンモニア血症を呈していた。

症例 19 は尿中オロト酸分析¹⁰⁾におけるオロト酸高値、尿中有機酸分析におけるウラシル軽度高値が認められたことから、OTC 欠損症の疑いを指摘し、後に当該疾患として診断された。診断以降は発作なくフォローされている。

症例 20 は生後間もなく高アンモニア血症を呈したものであり、コンサルタント医を介して緊急で検査を依頼されたものであった。尿中オロト酸分析及び尿中有機酸分析に特徴的な所見を認めなかったが、タンデムマス検査において、Cit 値が新生児マススクリーニング平均値 10 μ M 程度に対し、2 μ M 程度と低値を示し、これらの結果から CPS1 欠損症または NAGS 欠損症が疑われた。その後の遺伝子検査によって CPS1 遺伝子にバリエーションを認め、CPS1 欠損症と診断された。

OTC 欠損症、CPS1 欠損症、NAGS 欠損症の3つの疾患は、いずれも検査所見上の特徴として、血中 Cit が低値を示すことが知られている¹¹⁾。検査原理上、低値側の精密な定量は困難であるため、カットオフ値は設けていないが、臨床症状から尿素サイクル異常症が疑われる場合は、Cit 値の解釈を慎重に行う必要があると考える。

(4) プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 (コバラミン代謝異常症を除く)

プロピオン酸血症もしくはメチルマロン酸血症 (コバラミン代謝異常症を除く) が疑われた症例を表 12 に示した。

プロピオン酸血症またはメチルマロン酸血症 (コバラミン代謝異常症を除く) は、Val, Ile, Leu 等分岐鎖アミノ酸の代謝経路にあるプロピオニル CoA の

カルボキシル化を担う PCC の活性低下またはメチルマロニル CoA をスクシニル CoA に異性化する MCM の活性低下により、有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスを呈する⁵⁾。

症例 21、22 は、いずれもタンデムマス検査において、C3 高値と C3/C2 比の高値を認めた。加えて、症例 22 の尿中有機酸分析においては、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸軽度高値を認めたことから、プロピオン酸血症の疑いを指摘した。

(5) メチルクロトニルグリシン尿症

メチルクロトニルグリシン尿症が疑われた症例を表 13 に示した。

メチルクロトニルグリシン尿症は Leu の代謝経路にある 3-メチルクロトニル CoA のカルボキシル化を担う MCC の障害によって生じる。タンデムマス検査では C50H 高値を指標として疾患が疑われるが、当該指標高値は同時に複合カルボキシラーゼ欠損症等も鑑別疾患に挙がる⁵⁾。尿中有機酸分析における 3-メチルクロトニルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸高値等の検出により鑑別を行う。

症例 23、24 は、いずれも北海道における新生児マススクリーニングにおける C50H 高値による要精密検査判定例であり、そのため、それぞれ日齢 9、12 での依頼であった。

いずれの例においても、C50H 高値が再現され、加えて尿中有機酸分析において 3-メチルクロトニルグリシンが高値検出されたことから、メチルクロトニルグリシン尿症の疑いを指摘し、後に当該疾患として診断された。

(6) メチルグルタコン酸尿症

メチルグルタコン酸尿症が疑われた症例を表 14 に示した。

メチルグルタコン酸尿症は尿中にメチルグルタコン酸が排出される疾患の総称であり¹²⁾、新生児マススクリーニングにおいては、C50H 高値を示す I 型を発見し得る。

症例 25 は臨床症状として、新生児けいれん、好中球減少症などを呈していた。

タンデムマス検査では C50H 高値等の有意な結果は示さなかったものの、尿中有機酸分析においてメチルグルタコン酸の軽度高値を認めたこと、及び依頼書に記載された臨床症状として好中球減少症があったことを踏まえ、メチルグルタコン酸尿症 II 型 (Barth 症候群)¹²⁾を疑い、主治医及びコンサルタント医に相談となった。

本例については、最終的にメチルグルタコン酸尿症 II 型の責任遺伝子である TAZ 遺伝子に異常は認められなかったものの、CLPB 遺伝子¹³⁾に複合ヘテロの異常を認め、メチルグルタコン酸尿症と診断された。

(7) 複合カルボキシラーゼ欠損症

複合カルボキシラーゼ欠損症が疑われた症例を表 15 に示した。

本症例は日齢 1 で高乳酸血症、代謝性アシドーシスを示した緊急の検査依頼であった。

複合カルボキシラーゼ欠損症は 4 種類のカルボキシラーゼの活性が低下し、急性期には代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、高乳酸血症などの症状を呈する。また、重症例では胎児期より脳室拡大、嚢胞形成を認めることがある。各カルボキシラーゼを合成する HCS の欠損症、あるいは当該酵素からピオチンを切り離すピオチニダーゼ欠損症に大別されるが、日本における HCS 欠損症は 100 万人に 1 人程度とごく少ない発症頻度とされる¹¹⁾。

症例 26 は脳室拡大があり、出生直後に代謝性アシドーシスの症状を呈するという急性発症型の臨床所見であり、得られた検査結果をただちに医師と情報共有することとした。なお、依頼検査においては、本症例に限らず、臨床症状等から必要と考えられる場合には、ただちに医師と情報共有を行う事業体制を常に維持した。

症例 26 の場合、最初に結果の得られたタンデムマス検査において、C50H 高値を認めたことから、複合カルボキシラーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症、メチルグルタコン酸尿症、β ケトチオラーゼ欠損症の 4 疾患が疑われた。加えて、C3、

C3/C2 比の上昇も認められ、複数のカルボキシラーゼが影響を受けていることが示唆されたことから、複合カルボキシラーゼ欠損症が最も強く疑われた。次いで結果の得られた尿中有機酸分析では、乳酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、チグリルグリシン等の高値が認められ、複合カルボキシラーゼ欠損症の疑いを強く支持した。

これらの結果を受けて臨床現場では、速やかにピオチンの大量投与療法が行われ、その後安定した状態でフォローされた。後日、フォローを目的とした依頼されたろ紙血検体を用いてピオチニダーゼ活性を測定¹⁴⁾したところ、結果は正常であり、ピオチニダーゼ欠損症の疑いが否定的となり、最終的に、複合カルボキシラーゼ欠損症の一つである HCS 欠損症と診断された。

複合カルボキシラーゼ欠損症は、前述の (5) (6) 含め、タンデムマス検査では C50H 高値が検査所見となる。さらに鑑別するためには尿中有機酸分析等他の検査を組み合わせること、それらの結果を臨床症状と突合しながら正しく解釈することが求められる。

(8) グルタル酸尿症Ⅱ型

グルタル酸尿症Ⅱ型が疑われた症例を表 16 に示した。グルタル酸尿症Ⅱ型は ETF または ETFDH の異常によりミトコンドリア内における脂肪酸 β 酸化が障害され、エネルギー産生不全を呈する疾患群である。また、リボフラビン代謝に関与する酵素やトランスporter に異常がある場合においても、リボフラビンが脂肪酸 β 酸化に関与する酵素の補酵素として使用されることから、グルタル酸尿症Ⅱ型と同様の病態を呈することが知られている¹¹⁾。

臨床像は幅広く、極めて重篤な代謝性アシドーシスを示し早期に死亡する例から、成人期に筋痛、筋力低下を契機に診断される例まで存在する¹¹⁾。新生児マススクリーニングでは軽症例の検出が困難な場合があること、重症例は治療に反応しない場合があることから、自治体によっては新生児マススクリーニングの対象疾患として扱っていない。

症例 27、28 とも新生児マススクリーニングより前に症状を呈し、緊急の検査依頼となっていた。

症状は低血糖が共通し、意識障害、けいれん（症例 27）、哺乳不良、高アンモニア血症（症例 28）などが見られた。

タンデムマス検査では、グルタル酸尿症Ⅱ型は C10 を指標とするが、脂肪酸 β 酸化が障害されることを反映して、同時に短鎖～長鎖の幅広い範囲のアシルカルニチンが高値を示すことが特徴である¹¹⁾。症例 27、28 のいずれにおいても、タンデムマス検査では、C8 及び C10 高値を示すとともに短鎖～長鎖アシルカルニチンが全般に高値傾向を示していた。また、グルタル酸尿症Ⅱ型の場合、尿中有機酸分析では、グルタル酸、ジカルボン酸等が検出される場合があるとされており¹⁵⁾、症例 27、28 の検査結果がそれらの特徴と合致したことから、グルタル酸尿症Ⅱ型の疑いを指摘した。最終的に症例 27 は治療経過においてリボフラビンが効果を示していたこと等を踏まえ、生化学的にビタミン B2 反応型のグルタル酸尿症Ⅱ型と診断された。

(9) カルニチントランスポーター異常症

カルニチントランスポーター異常症が疑われた症例を表 17 に示した。

カルニチントランスポーター異常症は細胞内へのカルニチンの取込が低下し、脂肪酸 β 酸化が障害されることによりエネルギー産生不全をきたす疾患群である。カルニチントランスポーターは腎尿細管上にも発現しており、血中カルニチン濃度を適正に保つため再吸収を行っているが、本疾患では尿中へのカルニチン喪失により、血中カルニチン値は低値となる。

なお、当該疾患は、札幌市の新生児マススクリーニングでは、対象疾患となっているが、採血時の低栄養や母体のカルニチン欠乏を反映した二次性カルニチン欠乏による偽陽性例が多いこと¹¹⁾などから、自治体によっては新生児マススクリーニングの対象疾患として扱っていない。

症例 29 は北海道における新生児マススクリーニ

ングにおける C0 低値による要精密検査判定例であり、そのため、日齢 11 での依頼であった。

依頼検査においても C0 低値は再現しており、他のアシルカルニチンについても全般に低値であった。また、二次性カルニチン欠乏症との鑑別には尿中遊離カルニチン分画排泄率が有用とされている¹¹⁾。症例 29 については、参考として尿中カルニチンについてもタンデムマスによる測定を行い、依頼書に添付された血清クレアチニン測定値等を参照しながら当該値、RRFC(renal reabsorption rate for free carnitine)、及び RAFCC(acylcarnitine/free carnitine clearance ratio)¹⁶⁾値を算出した。その結果、カルニチンの尿中への排泄増多、再吸収率の低下が示唆され、カルニチントランスポーター異常症の疑いを指摘した。その後、本症例は、カルニチンの補充が行われながらフォローされ、最終的には遺伝子検査により、当該疾患と診断された。

(10) VLCAD 欠損症

VLCAD 欠損症が疑われた症例を表 18 に示した。

VLCAD 欠損症はミトコンドリアにおける長鎖脂肪酸の β 酸化が障害され、エネルギー産生不全をきたす疾患である。エネルギー需要の多い脳、心臓、肝臓、骨格筋などが障害されやすく、運動によるエネルギー需要の増加時や下痢・嘔吐・飢餓などのエネルギー摂取が低下した際に低血糖や横紋筋融解症などを呈する¹¹⁾。

症例はいずれも横紋筋融解症、筋肉痛、高 CK 血症等共通した症状を呈しており、脂肪酸代謝異常症が疑われた状態での依頼であった。

タンデムマス検査では、C14:1 を指標とするが、症例 30～33 は、C14:1 高値とともに C14:1/C2 比高値を示したことから、VLCAD 欠損症の疑いを指摘した。症例 33 を除き最終的に当該疾患と診断された。

これらの症例は、検査依頼時の年齢が 15 歳～41 歳と高く、当該疾患において運動負荷により発作が誘発される傾向にある遅発型（骨格筋型）に分類されるものであった。

VLCAD 欠損症等の脂肪酸代謝異常症は（9）含め、

エネルギー産生不全を呈する疾患であり、新生児期には重篤な低血糖発作等を示し、突然死にも繋がり得る疾患であり、新生児マススクリーニングで見出すことがきわめて重要である。また、本稿で取り上げた症例のように、VLCAD 欠損症には、新生児期以外に発症するものもあるため、依頼検査の終了にあたっては、同様の検査の受け入れを引き継ぐことについて市内の代替検査機関との調整が重要であった。

(11) ガラクトース血症

ガラクトース血症が疑われた症例を表 19 に示した。

経口摂取された乳糖由来のガラクトースは、肝臓内で代謝され、通常は体循環血液中には殆ど検出されない。ガラクトース血症は、その代謝経路中にある酵素活性の低下により、ガラクトース類が蓄積することにより肝障害、白内障等を呈する疾患であり、欠損している酵素の種類により I 型～IV型に分類される¹⁷⁾。新生児マススクリーニングでは Gal 高値を示す I 型が対象疾患となっているが、札幌市においては Gal-1-P 高値を示す III 型も対象としている。

症例 34 は北海道における新生児マススクリーニング要精密検査例であり、Gal-1-P 高値により III 型が疑われた依頼であった。既に医療機関においてガラクトース除去の対応が行われていたため、当所で検査を行った際にはガラクトース類の高値は認められなかったが、GALE 活性が認められなかったことから、ガラクトース血症 III 型の疑いを支持し、診断に繋がった。

ガラクトース血症 III 型は酵素活性低下が赤血球・白血球に限定される末梢型と、肝臓等の臓器・組織でも活性低下が認められる全身型とに分類される。症例の多くを占める末梢型は臨床症状を示さないとされるが、全身型は I 型に類似の症状を示す¹⁷⁾ことから、鑑別は重要である。

(12) ムコ多糖症

ムコ多糖症が疑われた症例を表 20 に示した。

ムコ多糖症は、ライソゾームにおいて分解されるムコ多糖（グリコサミノグリカン）が、分解酵素の

欠損のため蓄積し、種々の臓器障害を生じる疾患である。ムコ多糖の分解に必要なライソゾーム酵素は10種類以上存在しており、ムコ多糖症は、欠損している酵素の種類によりⅠ型～Ⅵ型に分類される¹⁸⁾。ライソゾームはほとんどの臓器の細胞に存在しており、障害を受ける臓器も多岐にわたることとなるため、ムコ多糖症の症状も様々ではない。

ムコ多糖症は本市の新生児マススクリーニングの対象疾患とはなっていないが、2025年現在、北海道希少疾患早期診断ネットワークが行っている追加検査¹⁹⁾では、関連する5種類の酵素活性を測定しており、疾患の疑いの指摘が可能となっている。一方、本事業で行ってきたグリコサミノグリカン測定²⁰⁾は、尿中に排泄されたムコ多糖を定量するものであり、欠損が疑われる酵素の推定はできないが、ムコ多糖症の疑いの指摘は可能なものである。

症例 35、36 はいずれも北海道希少疾患早期診断ネットワークが実施している追加検査において、要精密検査判定例となったものであった。2例とも、当該検査の結果では、IS2 酵素活性が低値であったとのことであり、当所の検査においても、尿中グリコサミノグリカンの値が高値であったことから、疾患の疑いを支持した。

その後2例ともムコ多糖症Ⅱ型（IS2 欠損症）と診断された。

5. 結 語

札幌市においては2012年度から2024年度まで「札幌市新生児マススクリーニング関連疾患依頼検査」事業（依頼検査）を実施した。

実施期間13年間で8,785件の依頼（国外依頼含む）があり、4,525件が初回依頼であった。国外依頼と本市の新生児マススクリーニング発見例を除き、そのうちのおおよそ0.93%である42例に新生児マススクリーニング関連疾患の疑いを指摘した。

疾患の中にはシトリン欠損症、VLCAD 欠損症のように新生児期を過ぎてから症状を呈し、発見される例も含まれた。本事業は新生児期以外においても必

要に応じて検査を実施し、その結果を正しく解釈できる体制に配慮されており、迅速な希少疾患の疑いの指摘及び除外に一定の役割を担うことで有用性があったと考える。

本事業の検査項目の中には、対象とする疾患の頻度が少ないこともあって、全国的に受け入れが可能な施設が非常に限られているものも含まれている。本事業は2024年度をもって終了となったが、検査項目については、新生児マススクリーニングの検査業務委託先である北海道薬剤師会公衆衛生検査センターの協力を得て、技術移転等の調整を継続している。本事業で実施してきた検査項目の取り扱いも視野に含めて、今後の適切な検査受け入れ体制について検討されているところであり、衛生研究所としても、蓄積された知見を活用し、協力を継続したい。

6. 文 献

- 1) 山口昭弘, 三上 篤, 水嶋好清 他: 有機酸代謝異常症のハイリスクスクリーニング結果(Ⅰ), 札幌市衛生研究所年報, 18, 75-80, 1991
- 2) 野町祥介, 吉永美和, 田上泰子 他: 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-, 札幌市衛生研究所年報, 39, 31-40, 2012
- 3) 札幌市公式ホームページ
<https://www.city.sapporo.jp/eiken/org/health/previous/index.html>
- 4) 重松陽介, 畑 郁江, 稲岡一考: タンデムマス・スクリーニングにおける非誘導体化分析, 21(3), 213-218, 2011
- 5) 山口清次 編: よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック, 株式会社診断と治療社, 2019
- 6) 手塚美智子, 太田 優, 斎藤翔太 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング結果(2014年度), 札幌市衛生研究所年報, 42, 49-54, 2014
- 7) (株)レクメド サイスタダン原末 適正使用ガイ

ド

https://www.reqmed.co.jp/data/cystadane_direction_1.pdf

- 8) 吉永美和, 石川貴雄, 手塚美智子 他: LC-MS/MS によるろ紙血及び尿中総ホモシステインの測定, 札幌市衛生研究所年報, **47**, 39-47, 2020
- 9) 和田光祐, 石川貴雄, 齋藤大雅 他: 新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2022年度), 札幌市衛生研究所年報, **50**, 52-59, 2023
- 10) 野町祥介, 成田 慶, 小田千恵 他: タンデム質量分析計を用いたフローインジェクション法による尿中オロト酸定量法の開発, 札幌市衛生研究所年報, **35**, 37-42, 2008
- 11) 日本先天代謝異常学会編: 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2019, 株式会社診断と治療社, 2019
- 12) 難病情報センター
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5450>
- 13) Wortmann SB, Zeitkiewicz S, Kousi M, et al: CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet*, **96**(2), 245-57, 2015
- 14) AKIHIRO YAMAGUCHI, MASARU FUKUSHI, OSAMU ARAI, 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
- 15) 山口清次 編著: 有機酸代謝異常ガイドブック, 株式会社診断と治療社, 2011
- 16) I Matsuda, Y Ohtani, N Ninomiya: Renal handling of carnitine in children with carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproate therapy. *J. Pediatr.*, **109**(1), 131-134, 1986
- 17) 日本先天代謝異常学会編: 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2019 Part2, 株式会社診断と治療社, 2023
- 18) 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病 (ファブリー病を含む) に関する調査研究班 (研究代表者衛藤義勝) 編集: 診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル, 株式会社診断と治療社, 2016
- 19) 一般財団法人北海道薬剤師会公衆衛生検査センターホームページ
<https://www.douyakken.or.jp/HEDNet-RD/index.html>
- 20) J G de Jong, R A Wevers, R Liebrand-van Sambeek: Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clin. Chem.*, **38**(6), 803-807, 1992
- 21) 和田光祐, 石川貴雄, 齋藤大雅 他: 2023年度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, **51**, 62-70, 2024

マスクリーニング関連疾患依頼検査依頼書(代謝異常症)										
検査依頼日 _____ 年 _____ 月 _____ 日										
(あて先)札幌市衛生研究所長										
受検者には、検査の説明を行い、検査の必要性などを十分理解してもらいましたので、承諾書を添えてマスクリーニング関連疾患依頼検査を申込みます。また、追跡調査に参加することを了承します。										
◆ 依頼者								(衛生研究所記載用)		
医療機関名								受付日	/ /	
医師名		TEL						ID		
E-mail								C		
								U		
◆ 患者氏名等										
(フリガナ)				男 ・ 女		出生日 (西暦)		年 月 日		
患者氏名				年齢		歳		か月 日		
◆ 申込区分 (※本検査の初回申込の場合、保護者の承諾書が必要です。)										
☐ 1. 初回申込		☐ 3. 新生児マスクリーニング 陽性者 (初回 ・ フォロー)								
☐ 2. フォロー検査		☐ 4. その他(負荷試験等) (_____)								
◆ 検査の目的										
☐ 1. 疾患の診断目的		疾患名				☐ 3. 代謝異常症の否定				
☐ 2. 患者のフォロー		(確定 ・ 疑い)				☐ 4. その他(負荷試験等) (_____)				
◆ 依頼検査項目										
※ 検査目的が「代謝異常症の否定」の場合、「タンデムマス検査」と「尿中有機酸分析」から選択してください。										
ろ紙血		☐ タンデムマス検査 (アミノ酸13種、アミノカルニチン22種)				凍結尿		☐ 尿中有機酸分析		
※ 以下の検査項目については、確定疾患・疑い疾患に関連する項目のみご依頼ください。										
ろ紙血		☐ ガラクトース関連		☐ ビオチニダーゼ活性		☐ 総ホモシステイン・システイン				
凍結尿		☐ オロト酸		☐ 総ホモシステイン・システイン		☐ グリコサミノグリカン				
◆ 検体情報										
ろ紙血		採取日: _____ 年 _____ 月 _____ 日		発作時 ・ 寛解期						
凍結尿		採取日: _____ 年 _____ 月 _____ 日		発作時 ・ 寛解期		1回尿		・ 24時間尿		
◆ 主訴・臨床経過										
疾患名						家族歴の異常				
主訴・臨床経過		1 _____		2 _____		3 _____				
使用中の薬剤		(ビロキシル基抗生剤使用: 有 ・ 無)								
◆ 臨床症状										
嘔吐		有 ・ 無		呼吸障害		有 ・ 無		肝画像検査異常		有 ・ 無 (_____)
哺乳不良		有 ・ 無		筋緊張低下		有 ・ 無		頭部画像検査異常		有 ・ 無 (_____)
痙攣		有 ・ 無		身体発育不全		有 ・ 無		外表奇形		有 ・ 無 (_____)
意識障害		有 ・ 無		精神発達遅滞		有 ・ 無		心筋症		有 ・ 無
◆ 検査所見										
アシドーシス [- ・ 未検]					尿中ケトン体 [+ ・ - ・ 未検]					
☐ pH (_____) ☐ PCO ₂ (_____) ☐ PCO ₂ (_____) ☐ HCO ₃ ⁻ (_____) ☐ BE (_____) ☐ anion gap (_____)					☐ 血中ケトン体 (_____ μmol/l) [- ・ 未検] ☐ 遊離脂肪酸 (_____ mEq/l) ☐ 高アンモニア血症 (_____ μg/dl) [- ・ 未検]					
乳酸 (_____ mg/dl) [- ・ 未検]					肝機能検査値 [- ・ 未検]					
ビルビン酸 (_____ mg/dl) [- ・ 未検]					☐ ALT (_____ U/l) ☐ T-Bil (_____ mg/dl) ☐ CK (_____ IU/l) ☐ AST (_____ U/l) ☐ D-Bil (_____ mg/dl)					
低血糖 (FBS _____ mg/dl) [- ・ 未検]										
◆ その他特記事項										
								連絡先: 札幌市衛生研究所保健科学課 母子スクリーニング検査係 電話: 011-841-7672 E-mail: boshi_screening@city.sapporo.jp		

図 1 検査依頼書様

表 1 略語一覧

項目	略表記
年齢・月齢・日齢	y;year m;month, d;day
アミノ酸	Cit;citruline Cit/AA;citruline/total amino acid Hcy;homocysteine tHcy;total homocysteine
有機酸	PHPLA;4-hydroxyphenyllactic acid PHPPA;4-Hydroxyphenylpyruvic acid
アシルカルニチン	C0;free-carnitine C2;acetyl-carnitine C3;propionyl-carnitine C5DC;glutaryl-carnitine C5OH;3-hydroxy-isovaleryl-carnitine C8;octanoyl- carnitine C10;decanoyl-carnitine C14;1;tetradecanoyl-carnitine
糖	Gal;galactose Gal-1-P;galactose-1-phosphate
その他	ETF;electron transfer flavoprotein Cre;creatinine GAG;glycosaminoglycan orot;orotic acid
酵素	VLCAD;very long chain acyl-CoA dehydrogenase MTHFR;methylenetetrahydrofolate reductase OTC;ornithine transcarbamylase CPSI;carbamoyl phosphate synthetase1 NAGS;N-acetylglutamate synthase PCC;propionyl-CoA carboxylase MCM;methylmalonyl-CoA mutase MCC;methylcrotonyl-CoA carboxylase HCS;holocarboxylase synthetase ETFDH;electron transfer flavoprotein dehydrogenase CK;creatine kinase GALE;UDP-galactose-4-epimerase IS2;iduronate-2-sulfatase

表 2 検査項目及びカットオフ値等

検体の種類	検査項目と測定物質	検査法	カットオフ値 Range 等
ろ紙血	タンデムマス検査 ・アシルカルニチン (22 種) ・アミノ酸 (13 種)	LC/MS/MS 法	新生児マスマスクリーニ ング ²²⁾ に同じ
	ガラクトース関連 ・ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸 ・ガラクトース関連酵素活性 (2 種)	酵素法 蛍光法	Gal:6mg/dl Gal-1-P:18mg/dl 酵素活性ありの場合正 常
	ビオチニダーゼ活性	比色法	酵素活性ありの場合正 常
	総ホモシステイン・総システイン	HPLC 法	Hcy:10 μ M Cys:100 μ M
凍結尿	尿中有機酸分析 ・有機酸 (130 種以上 ; 半定量検査)	GC/MS 法	検出指標に応じて総合 的に判断
	オロト酸	LC/MS/MS 法	Orot:4.6-61.0 μ mol/g Cre
	総ホモシステイン・総システイン	HPLC 法	Hcy:100 nmol/mg Cre Cys:2000 nmol/mg Cre
	グリコサミノグリカン	比色法	GAG:6.2-41.0 mg/mmol Cre

表 3 検査結果書の文言

結果書の文言	検査結果の概要
典型的な代謝異常症を示す所見は認められておりません。	特段のカットオフ値超過等を示さなかったもの。
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。	カットオフ値の僅かな超過を認めるものの、特定の疾患を示唆しないもの。
次の疾患の可能性が示唆されています。	カットオフ値の超過があり、臨床症状との合致や、コンサルタント医師の助言等から新生児マススクリーニング関連疾患が疑われたもの。
フォローアップの結果をお送りいたします。	定期的なフォローにより治療効果等を確認する目的など、初回依頼以外のもの。その他、新生児マススクリーニングにおける要精密検査判定例の初回依頼に対するもの。

表 4 年度別検査依頼件数

年度	初回 (件)	フォロー (件)	計 (件)
2012	404	379	783
2013	364	398	762
2014	439	420	859
2015	493	317	810
2016	411	327	738
2017	427	404	831
2018	312	353	665
2019	266	284	550
2020	242	228	470
2021	324	285	609
2022	264	316	580
2023	310	280	590
2024	269	269	538
計	4,525	4,260	8,785

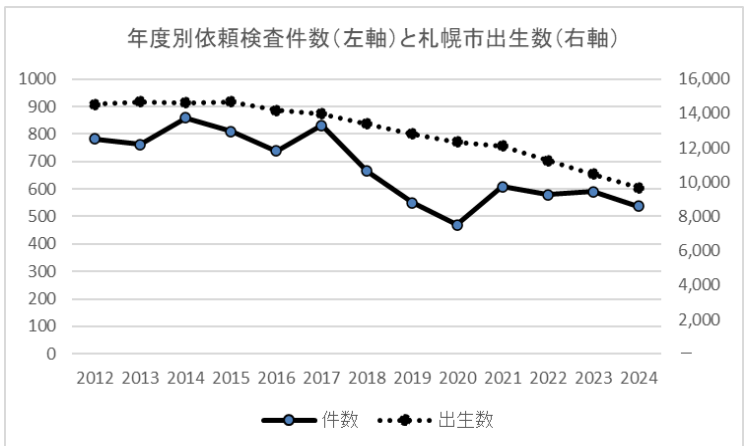


図 2 年度別依頼検査件数及び札幌市出生数グラフ

表 5 検査項目別依頼数

ろ紙血検体		尿検体	
検査項目	件数	検査項目	件数
タンデムマス検査	7,643	尿中有機酸分析	3,173
ガラクトース関連	1,111	オロト酸	240
ビオチニダーゼ活性	42	総ホモシステイン・システイン	196
総ホモシステイン・システイン	225	グリコサミノグリカン	522

表 6 初回依頼における患者年齢別件数

年齢		件数
～1 歳		1,617
(内訳)	10 日以内	(82)
	10 日～1 か月	(227)
	1 か月～3 か月	(365)
	3 か月～6 カ月	(337)
	6 カ月～1 歳	(606)
1 歳～2 歳		754
2 歳～3 歳		368
3 歳～4 歳		308
4 歳～5 歳		224
5 歳～6 歳		185
6 歳～7 歳		139
7 歳～8 歳		108
8 歳～9 歳		106
9 歳～10 歳		89
10 歳以上		627
計		4,525

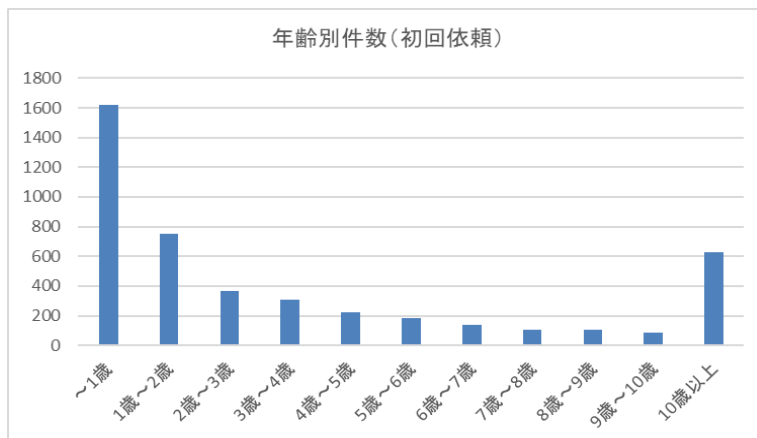


図 3 初回依頼の年齢別受付状況

表 7 年度別、結果所見別の結果累積数

年度	結果所見*1				計
	1	2	3	4	
2012*2	355	39	4	372	770
2013*3	292	60	7	400	759
2014	372	57	13	417	859
2015	394	83	6	327	810
2016	344	49	4	341	738
2017	357	59	4	411	831
2018	267	36	3	359	665
2019	227	34	2	287	550
2020	212	27	0	231	470
2021	277	28	3	301	609
2022	224	34	2	320	580
2023	251	45	3	291	590
2024	228	28	2	280	538
計	3,800	579	53	4,337	8,769
初回依頼件数に対する割合	84.0%	12.8%	1.2%	－	－

*1 結果所見の番号は 1:「典型的な代謝異常症を示す所見は認められておりません。」2:「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。」3:「次の疾患の可能性が示唆されています。」4:「フォローアップの結果をお送りいたします。」を示す。

*2 定型文を選択せず、医師に直接返信したもの 13 件は本表に計上されていない。

*3 定型文を選択せず、医師に直接返信したもの 3 件は本表に計上されていない。

表 8 表 7 結果所見「3」における疑い疾患別件数

【アミノ酸代謝異常症】	国内依頼件数	海外依頼件数	詳細掲載
シトリン欠損症	15	0	表 9
ホモシスチン尿症 (コバラミン代謝異常を含む)	3	0	表 10
【尿素サイクル異常症】	件数	件数	詳細掲載
OTC 欠損症	1	0	表 11
CPS1, NAGS 欠損症	1	0	
【有機酸代謝異常症】	件数	件数	詳細掲載
プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 (コバラミン代謝異常によるものを除く)	2	5	表 12
グルタル酸尿症 1 型	0	1	-
メチルクロトニルグリシン尿症	2	0	表 13
メチルグルタコン酸尿症	1	0	表 14
複合カルボキシラーゼ欠損症	1	0	表 15
【脂肪酸代謝異常症】	件数	件数	詳細掲載
MCAD 欠損症 ^{*1}	1	0	-
グルタル酸尿症 2 型	2	1	表 16
カルニチントランスポーター異常症	1	0	表 17
VLCAD 欠損症	4	0	表 18
【糖代謝異常症】	件数	件数	詳細掲載
ガラクトース血症 1 型	0	3	-
ガラクトース血症 3 型	1	0	表 19
【ムコ多糖症】	件数	件数	詳細掲載
ムコ多糖症	2	0	表 20
【その他】	件数	件数	詳細掲載
アルカプトン尿症	1	0	-
ピルビン酸脱水素酵素欠損症	3	0	
ケトン性低血糖	1	0	
乳酸・ピルビン酸上昇	1	0	
計	国内依頼件数	海外依頼件数	
件数	42 ^{*2}	10	
初回依頼件数に対する割合	0.93%	0.22%	

*1 札幌市の新生児マススクリーニング発見例

*2 *1 の例を除く

表 9 シトリン欠損症が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
1	3m	胆汁うっ滞、黄疸 (胆道閉鎖は否定的)	Cit=162.9 μ M Gal=52.0mg/dL	シトリン欠損症
2	4m	ムコ多糖症疑い、肝脾腫	Cit=124.7 μ M Gal=64.7mg/dL PHPLA 高値	シトリン欠損症
3	1m27d	胆汁うっ滞、黄疸、白色便 T-bil, D-bil の上昇あり 姉がシトリン欠損症	Cit=754.6 μ M Met=148.5 μ M Gal=106.1mg/dL	シトリン欠損症
4	1m18d	タンデムで Cit 高値	Cit=97.7 μ M PHPLA 高値	シトリン欠損症
5	1m17d	白色便	Cit=158.4 μ M	シトリン欠損症

6	2m	黄疸、体重増加不良、肝機能異常	Cit=198.4 μ M Met=65.2 μ M Arg=146.9 μ M Gal=79.8mg/dL PHPLA, PHPPA 高値 尿中オロト酸 =182.7 μ mol/gCre	シトリン欠損症
7	2m	胆汁うっ滞、黄疸、白色便 D-bil 高値 (胆道閉鎖は否定的)	Cit=200.2 μ M Gal=51.9 μ M	シトリン欠損症
8	54y	高アンモニア血症、意識障害	Cit=425 μ M Arg=133.5 μ M	-
9	1m30d	発熱、肝機能障害	Cit=159.2 μ M Met=75.1 μ M Arg=95.2 μ M PHPLA, PHPPA 高値	シトリン欠損症
10	4m	シトリン欠損症疑い、黄疸、体重増加不良	Cit=186.1 μ M Met=188.9 μ M Arg=66.4 μ M	シトリン欠損症
11	7m17d	D-bil 高値、肝胆道系酵素上昇、脂肪肝	Cit/AA=0.045 Cit=44.6 μ M PHPLA, PHPPA やや高値	シトリン欠損症
12	68y8m1d	精神発達遅延、末期腎不全、色素沈着、高 CK	Cit/AA=0.061 Cit=104.2 μ M	シトリン欠損症否定的
13	4m13d	閉そく性黄疸、眼球黄染、T-bil 高値、ALP 高値	Cit/AA=0.075 Cit=63.3 μ M Gal=26.7mg/dL PHPLA, PHPPA 高値	-
14	2m18d	黄疸、肝腫大、白色便 (胆道閉鎖は否定的)	Cit/AA=0.208 Cit=423.6 μ M Met=80.4 μ M	シトリン欠損症
15	1m27d	シトリン欠損症疑い、灰白色便	Cit/AA=0.028	灰白色便等自然軽快、胆汁うっ滞等所見なし、成長・発達異常なし

表 10 ホモシスチン尿症関連疾患が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
16	16y9m	ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症、非定型溶血性尿毒症症候群疑い、巨赤芽球性貧血、低身長	C3/C2=0.37, C3=5.674 μ M, (Met=7.4 μ M) tHcy=ろ紙血 82.6 μ M、尿 147.7 μ M メチルマロン酸軽度高値	ホモシスチン尿症Ⅱ型（コバミン代謝異常症 CblC 型）
17	1y1m	低血糖、けいれん	C3/C2=0.30, C3=6.452 μ M, (Met=7.6 μ M) tHcy=ろ紙血 8.5 μ M、尿 96.5 μ M メチルマロン酸高値	ビタミン B12 欠乏によるメチルマロン酸血症及び軽度ホモシスチン尿症
18	7y8m	Leigh 脳症、意識障害	Met=6.4 μ M tHcy=ろ紙血 69.9 μ M、尿 5967.8 μ M	ホモシスチン尿症Ⅲ型（MTHFR 欠損症）

表 11 尿素サイクル異常症が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
19	9m	意識障害、高アンモニア血症、アシドーシス、軽度ケトン	ウラシル軽度高値 尿中オロト酸 =73.4 $\mu\text{mol/g Cre}$	OTC 欠損症
20	4d	高カリウム血症、高アンモニア血症、心室頻脈	Cit=2.1 μM 尿中オロト酸に異常なし	CPS1 欠損症

表 12 プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症(コバラミン代謝異常症を除く)が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
21	63y6m	高アンモニア血症、汎血球減少、高 CRP 血症	C3/C2=1.25 C3=15.55 μM	-
22	1m5d	北海道における新生児マススクリーニング要精密検査判定例 プロピオン酸/メチルマロン酸血症疑い	C3/C2=0.62 C3=6.56 μM メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸軽度高値	-

表 13 メチルクロトニルグリシン尿症が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
23	9d	北海道における新生児マススクリーニング要精密検査判定例	C50H=6.422 μM 3-メチルクロトニルグリシン高値、3-ヒドロキシイソ吉草酸高値	メチルクロトニルグリシン尿症
24	12d	北海道における新生児マススクリーニング要精密検査判定例	C50H=7.362 μM 3-メチルクロトニルグリシン軽度高値、3-ヒドロキシイソ吉草酸軽度高値	メチルクロトニルグリシン尿症

表 14 メチルグルタコン酸尿症が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
25	1m	新生児けいれん、在胎不当過小児、無呼吸、好中球減少症	3-メチルグルタコン酸軽度高値	メチルグルタコン酸尿症

表 15 複合カルボキシラーゼ欠損症が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
26	1d	代謝性アシドーシス、脳室拡大、低出生体重	Ala=1132 μM C50H=4.136 μM C3=13.846 μM C3/C2=0.40 乳酸高値、3-ヒドロキシプロピオン酸高値、チグリルグリシン高値、ピオチニダーゼ活性正常	マルチプルカルボキシラーゼ欠損症（HCS 欠損症）

表 16 グルタル酸尿症Ⅱ型が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
27	3d	ミトコンドリア異常症疑い、低血糖、高カリウム血症、意識障害、けいれん	C8=1.513 μ M C10=3.642 μ M その他短鎖～長鎖アシルカルニチン全般高値 ジカルボン酸高値	グルタル酸尿症Ⅱ型 （ビタミン B2 反応型）
28	4d	低血糖、高アンモニア血症、体重減少、哺乳不良	C8=0.355 μ M C10=1.059 μ M その他長鎖アシルカルニチン高値 ジカルボン酸高値	－

表 17 カルニチントランスポーター異常症が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
29	11d	北海道における新生児マススクリーニング要精密検査判定例	C0=4.191 μ M カルニチンクリアランス上昇	カルニチントランスポーター異常症

表 18 VLCAD 欠損症が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
30	15y7m	VLCAD 欠損症疑い、高 CPK 血症、繰り返す横紋筋融解症	C14:1/C2=0.141 C14:1=1.75 μ M	VLCAD 欠損症
31	20y11m	CPT 欠損症疑い、横紋筋融解、体動困難、CK 上昇	C14:1/C2=0.064 C14:1=0.686 μ M	VLCAD 欠損症
32	41y	脂肪酸代謝異常症疑い、横紋筋融解症、疲労や運動で誘発される高 CK 血症	C14:1/C2=0.44 C14:1=0.524 μ M	VLCAD 欠損症
33	34y8m	代謝性ミオパチー疑い、筋肉痛、ミオグロビン尿	C14:1/C2=0.06 C14:1=0.374 μ M	－

表 19 ガラクトース血症Ⅲ型が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
34	15d	北海道における新生児マススクリーニング要精密検査判定例	GALE 活性無し	ガラクトース血症Ⅲ型

表 20 ムコ多糖症が疑われた検査結果

症例	月齢	依頼書疑い疾患・臨床症状	検査所見	疾患（判明したもの）
35	21d	MPS2 疑い、追加検査での要精密検査例	尿中グリコサミノグリカン=158mg/mmol cre	ムコ多糖症Ⅱ型
36	15d	MPS2 疑い、追加検査での要精密検査例	尿中グリコサミノグリカン=99.4mg/mmol cre	ムコ多糖症Ⅱ型