

2023年度 天使病院 遺伝医学セミナー

# 先天代謝異常症と 新生児マススクリーニング

北海道医療センター  
小児科/小児遺伝代謝センター  
田中藤樹

# 本日の講演内容

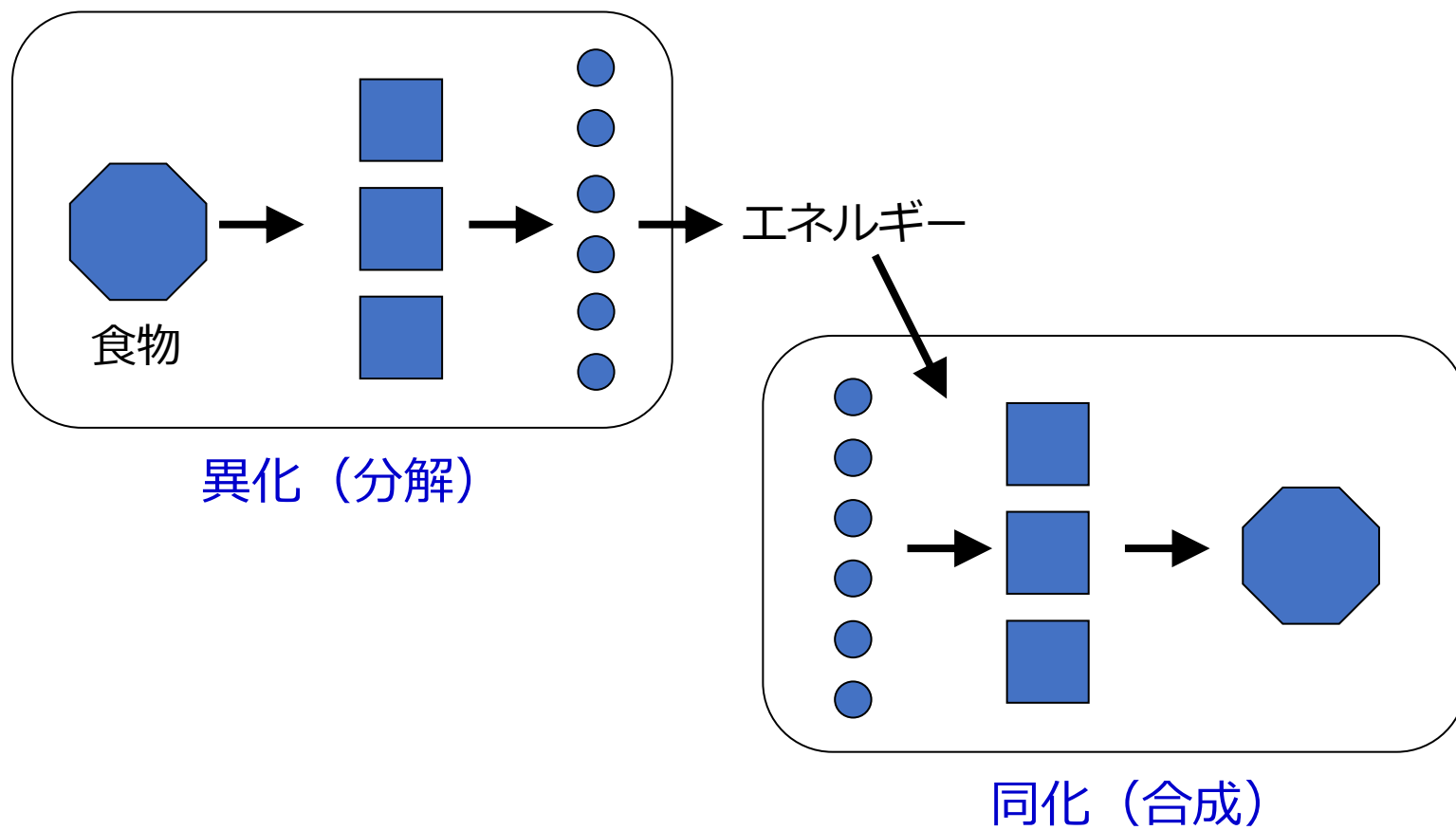
1. 先天代謝異常症総論
2. 新生児マススクリーニング
  - a. 旧来の新生児マススクリーニング：ガスリー法  
✓フェニルケトン尿症
  - b. タンデムマススクリーニング  
✓プロピオン酸血症
  - c. 追加新生児マススクリーニング  
✓ムコ多糖症、ポンペ病、ファブリー病

# 先天代謝異常症とは

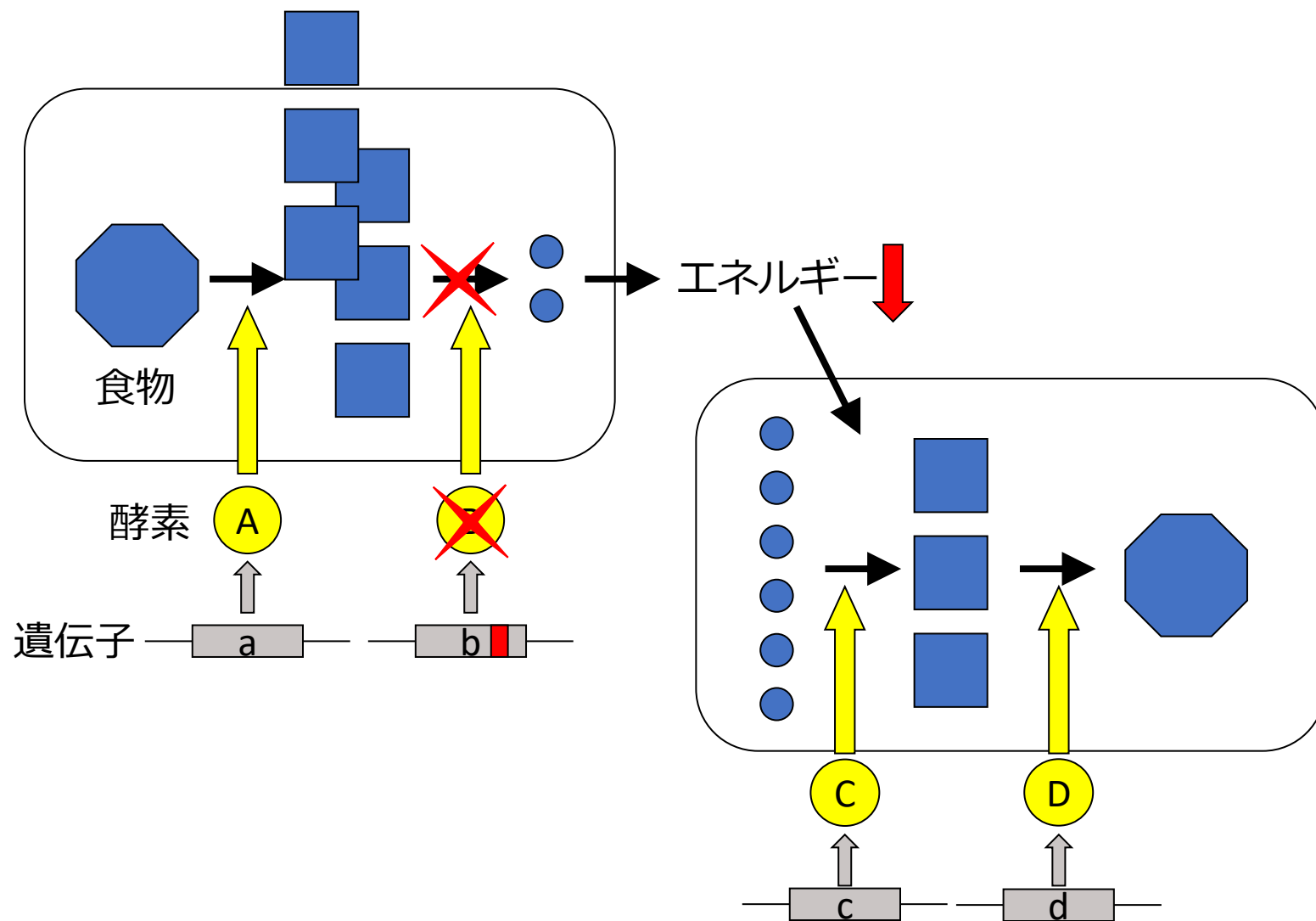
- 先天異常 形態的異常：先天奇形  
機能的異常：先天代謝異常

「単一遺伝子病のうち、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症候群」

# 代謝



# 代謝異常



# 先天性代謝異常症の病態

	蓄積する「毒」	不足するもの
糖代謝異常（糖原病）	グリコーゲン	グルコース
アミノ酸代謝異常	アミノ酸	
有機酸代謝異常	有機酸	
尿素サイクル異常症	アンモニア	
脂肪酸代謝異常		エネルギー
金属代謝異常（Wilson病）	銅	
リピドーシス（Gaucher病）	糖脂質	
ムコ多糖症	ムコ多糖	

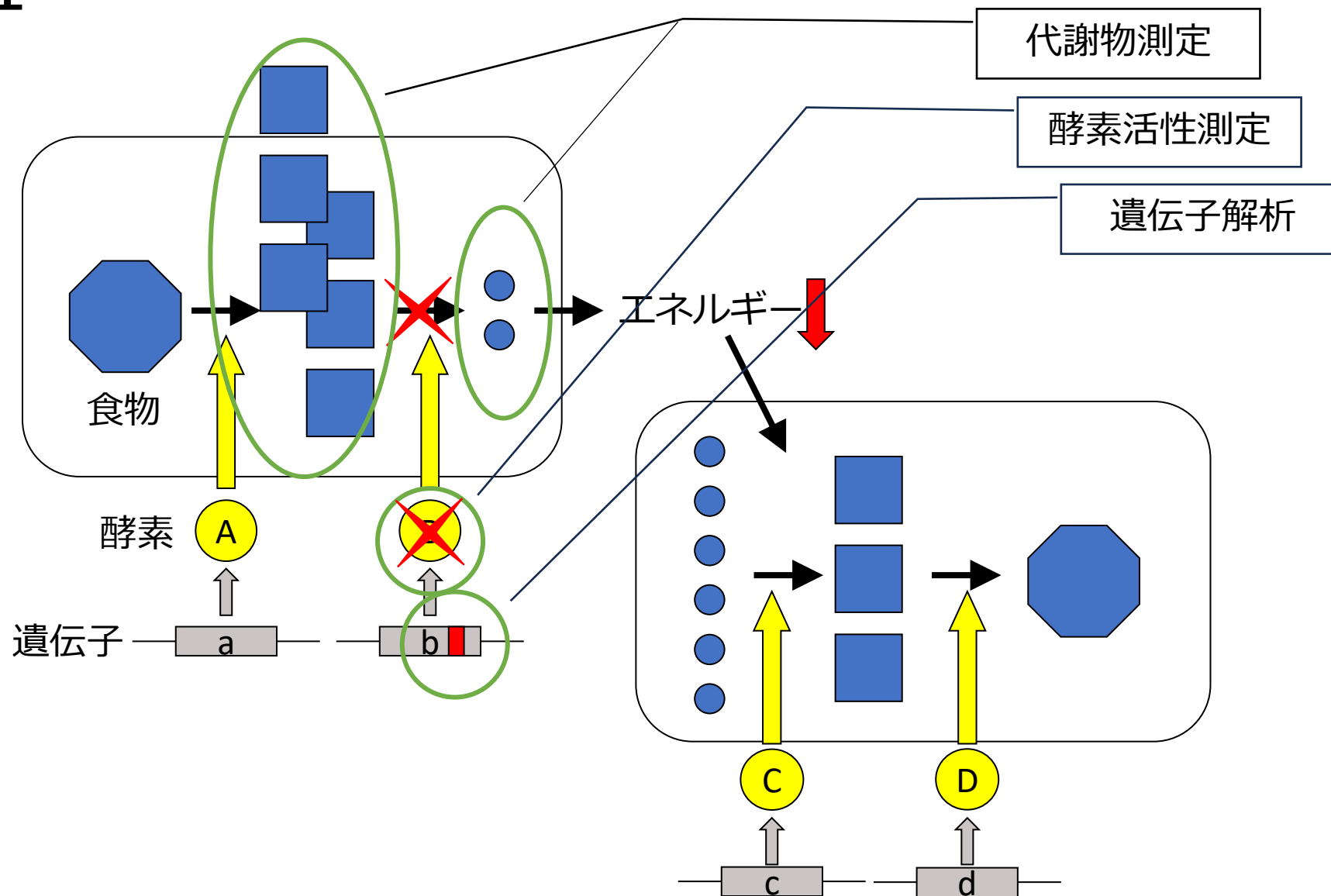
低血糖  
高アンモニア血症  
代謝性アシドーシス  
高乳酸血症  
発達遅滞  
けいれん  
肝機能障害  
肝腫大  
筋力低下  
高CPK血症  
乳幼児突然死・・・

# 代表的な疾患

- 糖代謝異常  
糖原病  
ガラクトース血症
- アミノ酸代謝異常  
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
- 有機酸代謝異常  
メチルマロン酸血症  
プロピオン酸血症
- 脂肪酸代謝異常
- 尿素サイクル異常症  
OTC欠損症  
シトルリン血症
- ヘム代謝異常  
ポルフィリン血症
- 脂質代謝異常  
家族性高コレステロール血症
- 金属代謝異常  
Wilson病  
Menkes病
- 核酸代謝異常  
Lesch-Nyhan症候群
- ビリルビン代謝異常  
Crigler-Najjar症候群
- 細胞膜輸送異常  
腭嚢胞性線維症
- ライソゾーム病  
ムコ多糖症  
Gaucher病  
Fabry病
- ミトコンドリア病  
MELAS症候群
- ペルオキシゾーム病  
副腎白質ジストロフィー

旧来の新生児マススクリーニング対象疾患  
タンデムマススクリーニング対象疾患  
追加新生児マススクリーニング対象疾患

# 検査





# 1. 生化学的検査：代謝物測定（メタボローム解析）

1<sup>st</sup>

- 血糖
- 血液ガス分析
- アンモニア
- 乳酸, ピルビン酸
- CBC、生化学
- 検尿:尿ケトン
- 血中アミノ酸分析
- 血中ケトン体、遊離脂肪酸
- インスリン
- 血中カルニチン分画: フリー, アシル

2<sup>nd</sup>

生化学的検査：代謝物測定（メタボローム解析）

- タンデムマス：アシルカルニチン解析
- 尿中有機酸分析
- 尿中アミノ酸分析

# 1. 生化学的検査：代謝物測定（メタボローム解析）

D 0 1 0 特殊分析

8 先天性代謝異常症検査

イ	尿中有機酸分析	1,141点
ロ	血中極長鎖脂肪酸	1,141点
ハ	タンデムマス分析	1,141点
ニ	その他	1,141点

別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において行われる場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。

タンデム、有機酸分析は診療報酬が請求できる

別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、当該保険医療機関内で検査を行った場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。

尿中ウロン酸分画（SRL）は診療報酬が請求できない

## 2. 酵素活性測定

The screenshot shows the homepage of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). The header includes the JSIMD logo and name in Japanese and English, a search bar, and language selection buttons for Japanese and English. The main navigation menu on the left lists various resources: JSIMD member (会員専用), 学会概要 (Society Overview), 学術集会・セミナー (Academic Meetings/Seminars), 各賞関連 (Awards), ニュースレター (Newsletter), 日本先天代謝異常学会雑誌 (Japanese Journal for Inherited Metabolic Diseases), 「日本先天代謝異常学会雑誌への投稿論文について」 (About Manuscripts for the Japanese Journal for Inherited Metabolic Diseases), 「サノフィエンザイム 国際交流助成による招聘研究者」 (Sanozyme International Exchange Grant for Invited Researchers), 日本先天代謝異常学会からの提言・意見 (Recommendations/Opinions from JSIMD), ガイドライン (Guidelines), 精密検査施設一覧 (List of Precise Examination Facilities), 診療指針 (Clinical Guidelines), 食事療法ガイド (Dietary Therapy Guide), 先天代謝異常症患者登録制度 JaSMIn (JaSMIn Patient Registration System), L-シトルリン (L-Citrulline), and BH4負荷試験 (BH4 Load Test). The '精密検査施設一覧' page is selected, displaying a list of 12 facilities: 1. ライソゾーム病 (Lysosomal Storage Disorders), 2. アミノ酸代謝異常症・ケトン体利用異常症 (Amino Acid Metabolic Disorders/Ketone Body Utilization Disorders), 3. 有機酸代謝異常症 (Organic Acid Metabolic Disorders), 4. 脂肪酸代謝異常症 (Fatty Acid Metabolic Disorders), 5. ペルオキシソーム病 (Peroxisomal Disorders), 6. 尿素サイクル異常症 (Urea Cycle Disorders), 7. ミトコンドリア異常症・ピオチン代謝異常症 (Mitochondrial Disorders/Pipecolin Metabolic Disorders), 8. 微量元素代謝異常症 (Trace Element Metabolic Disorders), 9. 糖代謝異常症 (Carbohydrate Metabolic Disorders), 10. 骨系統疾患・糖鎖代謝異常症・結合組織疾患・内分泌疾患 (Bone System Disorders/Glycosaminoglycan Metabolic Disorders/Connective Tissue Disorders/Endocrine Disorders), 11. 核酸代謝異常症 (Nucleic Acid Metabolic Disorders), and 12. 脂質代謝・胆汁酸代謝異常症 (Lipid Metabolism/Bile Acid Metabolism Disorders).

最近は酵素活性の測定施設がほとんどなくなってきました・・・

活発なのは呼吸鎖酵素活性ぐらいですね  
あとSRLでライソゾーム酵素活性が測定できます

酵素活性測定は遺伝学的検査

- ・ 診療報酬が算定可能：D006-4 遺伝学的検査
- ・ 遺伝学的な確定診断となる：検査前遺伝カウンセリングが必要な検査

# 3. 遺伝子解析

## 3. 遺伝子解析

どこで解析しているか

かずさ遺伝子検査室（保険、非保険）

AMED濱崎班が結果判定支援 <http://www.jsiem.com/dna.html>

代謝物測定、酵素活性測定、遺伝子解析



生化学的遺伝子診断が重要

Biochemical Genetic Test

# 新生児マススクリーニングとは？

- 放置するとやがて障害の出る疾患を、症状の出る前に診断し、治療を開始して障害を防ぐために行う検査
- 生後4～7日に、足底よりろ紙に採血し、検査センターに送る。
- 受検率は99.5%
- 強制検査ではなく、  
Informed consentが必要である。



# ガスリー法

(BIA法 : bacteria inhibition assay)

- アメリカのガスリー博士
- 彼の妻の妹に女の子が誕生。  
ガスリー博士の姪。
- Margaret Doll
- 発達が遅れていたもので、生後  
15カ月の時点で尿の塩化第2  
鉄反応試薬によるテストを受  
け、フェニルケトン尿症と診  
断された。
- 早期発見・早期治療の重要性



# 新生児マススクリーニングの変遷

- 1961年 ガスリー法が発表
- 1977年 公費負担による新生児スクリーニングを開始：フェニルニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症、ガラクトース血症
- 1979年 先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）を追加
- 1989年 先天性副腎過形成症を追加
- 1992年 ヒスチジン血症が除外
- 2012年 タンデムマス法による新しいスクリーニングの開始（16疾患）
- 2014年 全国に導入

# マススクリーニング対象疾患の頻度 (1977-2021)

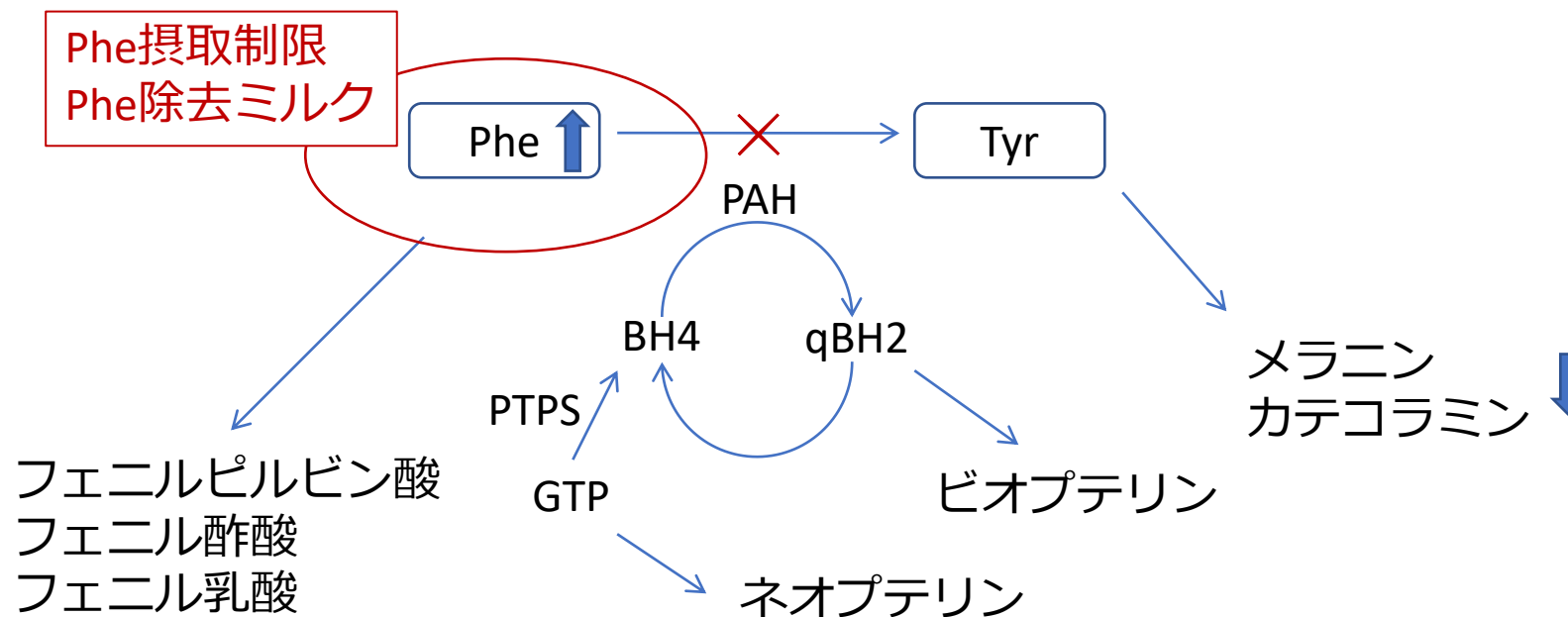
	発見数	発見率	
フェニルケトン尿症	800	1/66,000	
メープルシロップ尿症	98	1/538,400	
ホモシスチン尿症	224	1/235,500	
ガラクトース血症	1,416	1/37,300	→ 2,538 1/20,790
その他	1,671		→ 4,209 1/12,536
先天性甲状腺機能低下症	19,467	1/2,500	
先天性副腎過形成	2,231	1/16,400	
計	25,907		



# フェニルケトン尿症

- 欠損酵素：フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）
- 頻度：1/80000人（日本）、1/10000（欧米）
- 遺伝型式：常染色体潜性遺伝
- 臨床症状：精神運動発達遅滞、けいれん、情緒障害、色素欠乏（皮膚・毛髪・眼）

# フェニルケトン尿症



Phe高値 : 中枢神経障害（神経症状、発達障害）

メラニン欠乏 : 金褐色の毛髪、色白

PAH : フェニルアラニン水酸化酵素

BH4 : テトラヒドロビオプテリン

PTPS : 6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素

Sheila by Dr. Bickel 1951

低フェニルアラニン食の食事療法を最初に行った症例



# 一般のPhe摂取量の推定

- 蛋白所要量：成人男性70g/日、女性55g/日
- フェニルアラニン含有：蛋白質の5%
- $70\text{g} \times 5\% = 70000\text{mg} \times 0.05 = 3500\text{mg}$
- $55\text{g} \times 5\% = 55000\text{mg} \times 0.05 = 2750\text{mg}$

# Phe値、摂取量のコントロール

表1. 血中フェニルアラニン値の維持範囲

年齢	血中フェニルアラニン値 (mg/dL)
乳児期～幼児期前半	2～4
幼児期後半～小学生前半	3～6
小学生後半	3～8
中学生	3～10
それ以降	3～15

北川照男他 日児誌 99.1995

現在  
年齢問わず  
2-6mg/dl



表2. 年齢別フェニルアラニン摂取量の目安

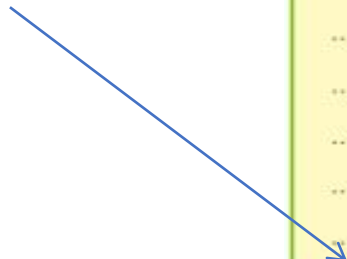
年齢	摂取フェニルアラニン量 (mg/kg/日)
0～3ヵ月	70～50
3～6ヵ月	60～40
6～12ヵ月	50～30
1～2歳	40～20
2～3歳	35～20
3歳以後	35～15

北川照男他 日児誌 99.1995



60kg  
2100～900mg/日

45kg  
1575～675mg/日



# フェニルアラニンの含有

## フェニルアラニンが多く含まれる食べ物



## フェニルアラニンが少ない食べ物



# 献立

	献立		使用量(g)	Phe(mg)	たんぱく質(g)	エネルギー(kcal)
朝	ごはん	低たんぱくごはん1/25	90	5	0.1	146
	のり	味付けのり	5	74	2.0	9
	果物	みかん	50	5	0.3	22
	治療用ミルク	Phe除去ミルク	55	0	8.7	252
昼	冷やし そうめん	低たんぱくそうめん(乾燥)	65	85	1.8	229
		こんぶつゆ3倍希釈用	10	32	0.6	15
	れんこん 炒め	れんこん	20	7	0.4	13
		人参	10	2	0.1	4
		こんにゃく	25	0	0.0	1
		砂糖	3	0	0.0	12
		こいくちしょうゆ	3	10	0.2	2
		だしの素	0.3	4	0.1	1
		サラダ油	5	0	0.0	46
	治療用ミルク	Phe除去ミルク	55	0	8.7	252
間食	お菓子	ミルクチョコレート	10	37	0.7	56
	治療用ミルク	Phe除去ミルク	55	0	8.7	252
夕	カレー ライス	低たんぱくごはん1/25	180	9	0.2	292
		人参	30	5	0.2	11
		たまねぎ	30	8	0.3	11
		しめじ	40	0	1.1	7
		カレールウ	20	65	1.3	102
		牛肉(ばら肉)	20	91	2.2	103
		サラダ油	5	0	0.0	46
	治療用ミルク	Phe除去ミルク	55	0	8.7	252
治療用ミルク 合計			220	0	34.8	1008
食事由来 合計				437	11.5	1128
1日量 合計				437	46.3	2136

1008
1128
2136



# Topic

フェニルケトン尿症治療剤

**パリンジック®皮下注**

2.5mg  
10mg  
20mg

薬価基準収載

**Palynziq®** Subcutaneous Injection

ペグバリアーゼ (遺伝子組換え) 製剤

劇薬、処方箋医薬品 (注) 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

その先に見えてくる希望へ



Alternative pathway

PEG-PAL : フェニルアラニンアンモニアリアーゼ





# タンデムマス法による 新しい新生児マス・スクリーニング

## ＜アミノ酸代謝異常＞

- 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
- シトルリン血症1型
- アルギニノコハク酸尿症

## ＜有機酸代謝異常＞

- メチルマロン酸血症
- プロピオン酸血症
- イソ吉草酸血症
- メチルクロトニルグリシン尿症
- ヒドロキシメチルグルタル酸(HMG)血症
- 複合カルボキシラーゼ欠損症
- グルタル酸血症1型

## ＜脂肪酸代謝異常＞

- 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症
- 極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症
- 三頭酵素(TFP)/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素(LCHAD)欠損症
- カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1(CPT1)欠損症

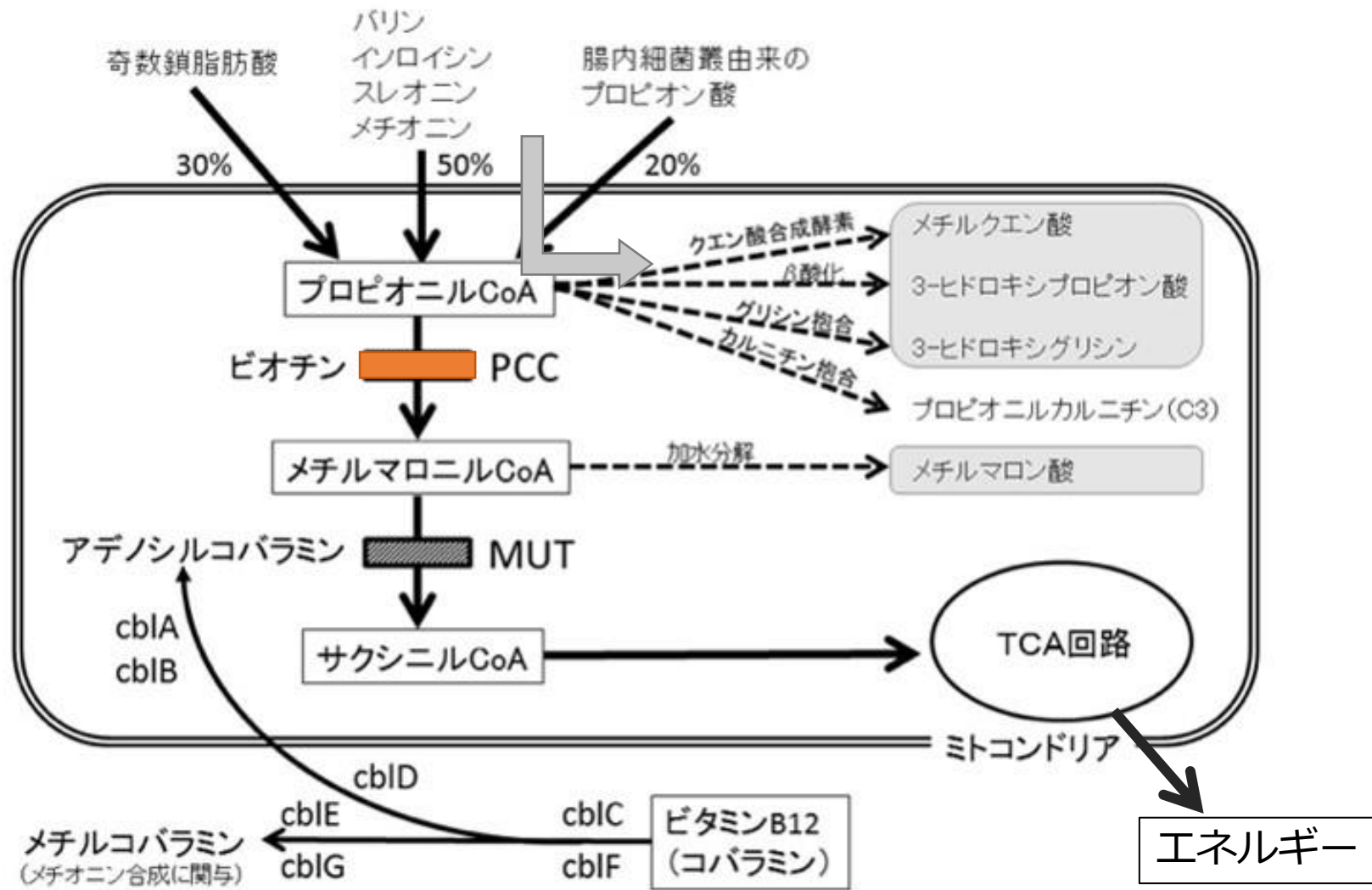
# 二次対象疾患

- CPT2欠損症：2017年に一次対象に格上げ
- CACT欠損症
- 全身性カルニチン欠乏症
- グルタル酸血症2型
- $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症
- シトリン欠損症

# タンデムマス対象疾患の頻度 (2011-2021)

	発見数	発見率
シトルリン血症	40	1/233,100
アルギニノコハク酸尿症	9	1/1,036,000
メチルマロン酸血症	84	1/111,000
プロピオン酸血症	186	1/50,100
イソ吉草酸血症	10	1/932,400
メチルクロトニルグリシン尿症	52	1/179,300
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	2	1/466,200
複合カルボキシラーゼ欠損症	12	1/777,000
グルタル酸血症	17	1/548,400
MCAD欠損症	81	1/115,100
VLCAD欠損症	119	1/78,300
三頭酵素欠損症	4	1/2,330,900
CPT-1欠損症	12	1/777,000
CPT-2欠損症	21	1/444,000
計	649	1/14,365

図1. メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症の代謝経路



尿中有機酸分析で検出される異常代謝産物を囲み    で示した.  
PCC: プロピオニルCoAカルボキシラーゼ  
MUT: メチルマロニルCoAムターゼ

# 臨床病型

## 1. 発症前型

- タンデムマス・スクリーニング
- 家族内に発症者がいる場合の家族検索

## 2. 急性発症型

- 新生児期あるいは乳幼児期に発症
- 生直後あるいは哺乳や感染、長時間の飢餓などを契機
- 呼吸障害、多呼吸、けいれん、意識障害など
- 急性脳症、乳児突然死症候群など

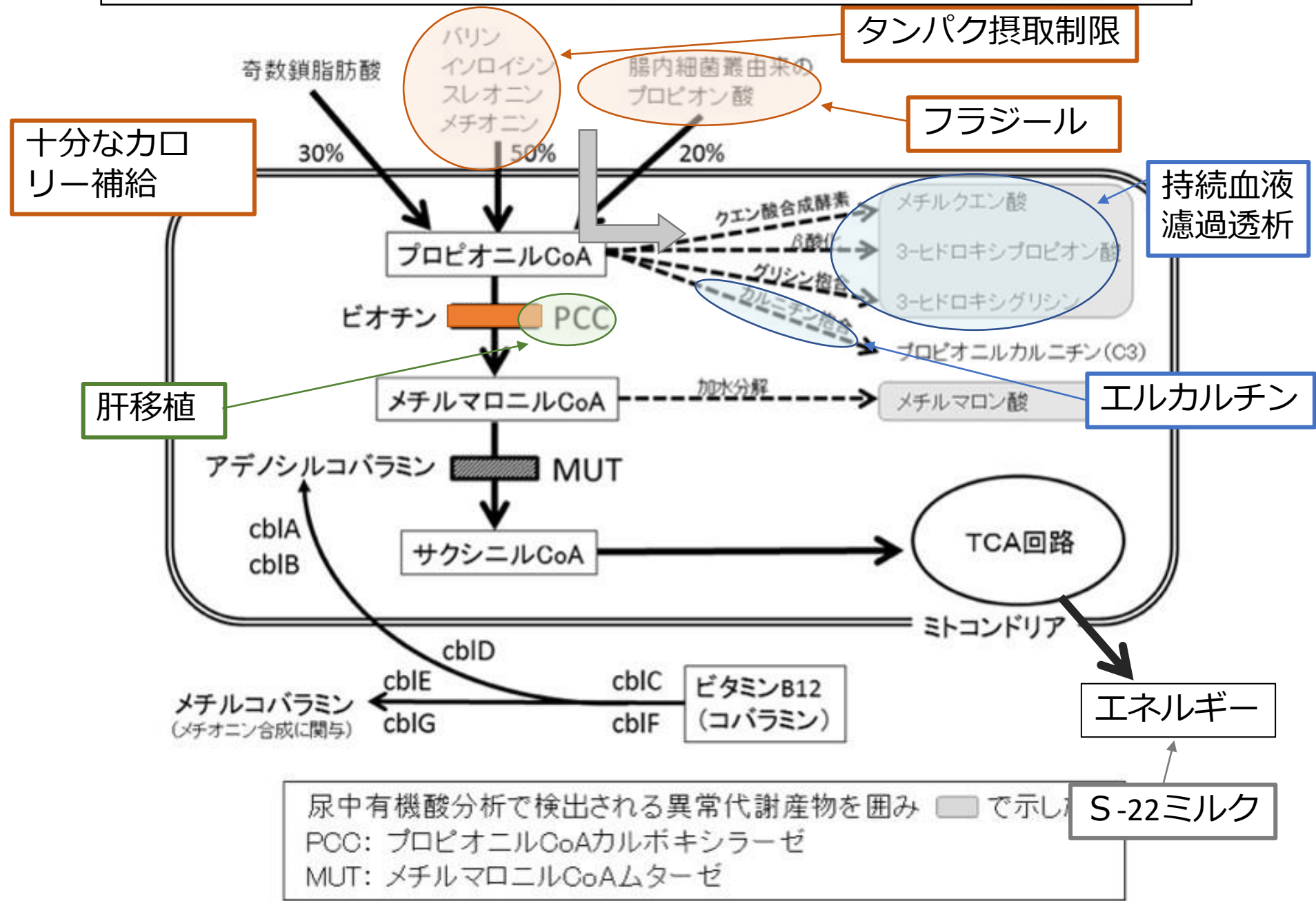
## 3. 慢性進行型

- 乳幼児期から神経症状、発達遅滞、退行となり徐々に進行

## 4. その他

- 頑固な湿疹や尿路結石など

図1. メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症の代謝経路



# シックデイ

- 感染症で調子が悪い、食欲がない時には、代謝発作が起きるかもしれない。

なぜ、シックデイが良くないのか

- 発熱など体にストレスがかかる：エネルギー消費が亢進する
- 食欲がない：摂取エネルギー不足
- 薬やミルクを飲んでくれない

図1. メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症の代謝経路

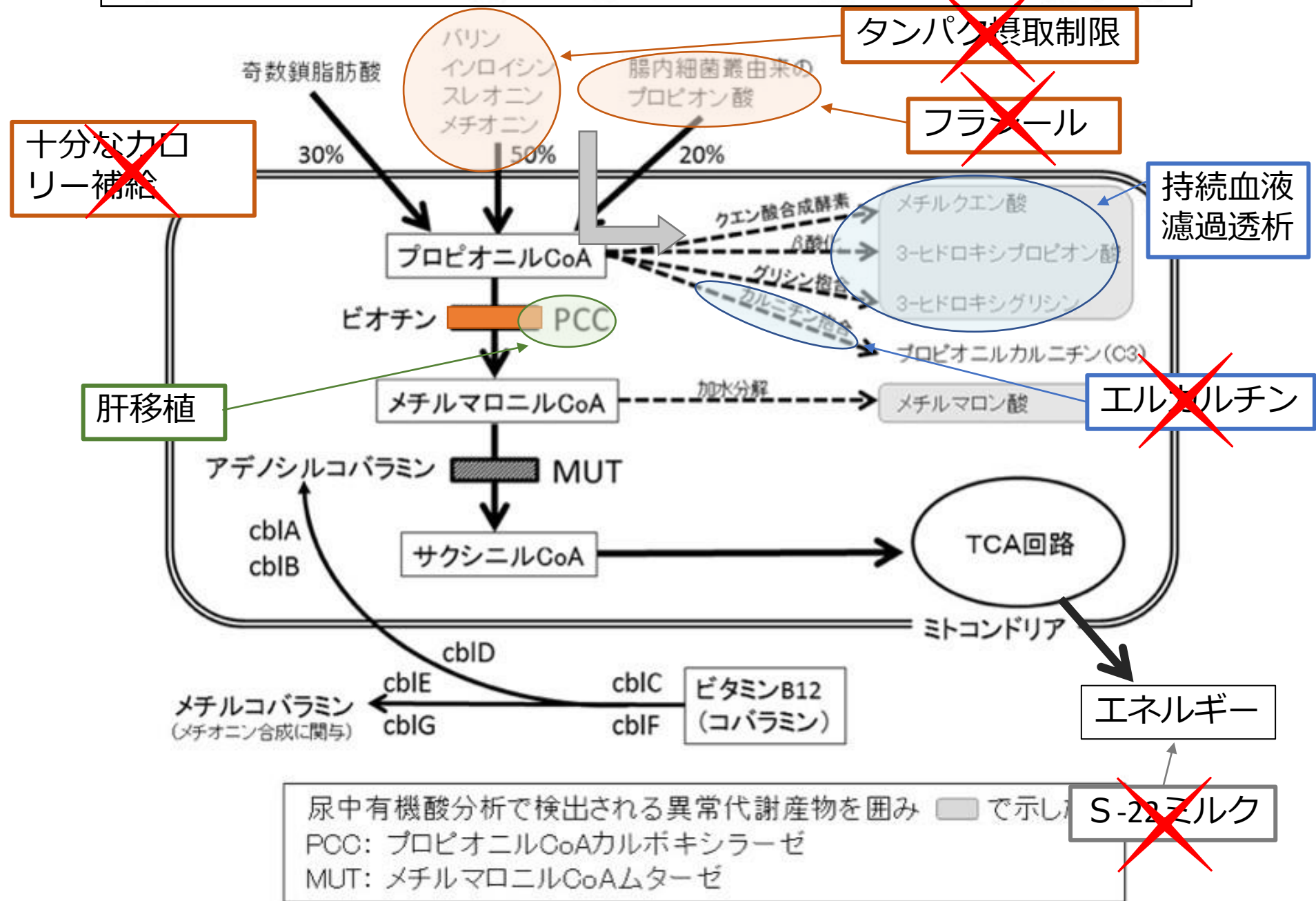
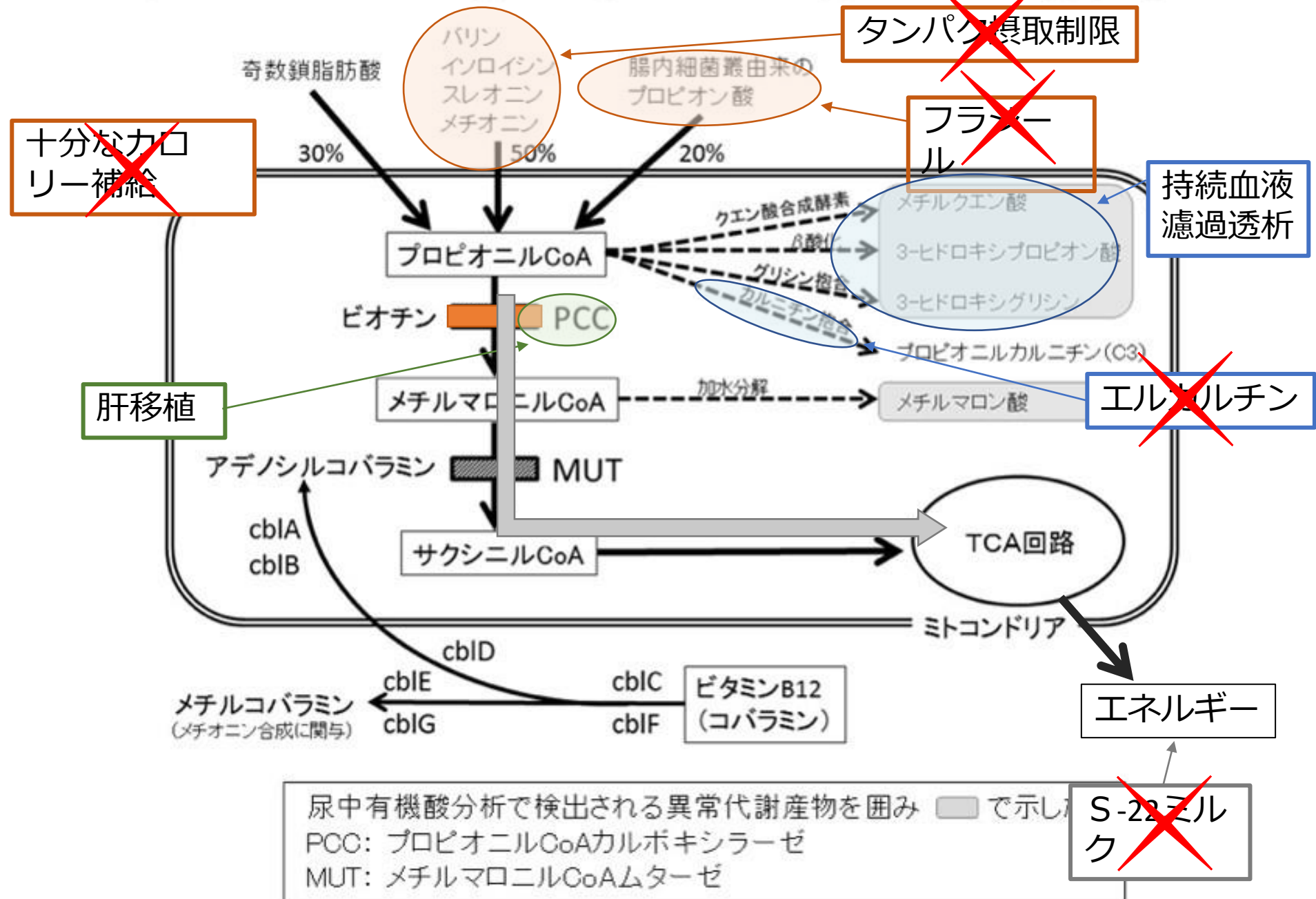




図1. メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症の代謝経路



# 新生児を含めた低体重例に対する生体肝移植

- 先天性代謝性疾患や乳児期の劇症肝不全など**体重5kg未満**での肝移植が必要な場合、成人の外側区域グラフトでは、門脈灌流障害などのいわゆる過大グラフトのリスクが生じる。
- 外側区域から亜区域（セグメントII）を切除した**モノセグメントグラフト**（セグメントIII）を作成することで重量的には幼少児にも使用可能となった。
- しかし、グラフトの厚さの問題は解決されておらず、幼少児の小さな腹腔に収まらない場合もある。皮膚閉鎖や人工物での腹壁閉鎖で対応されている。

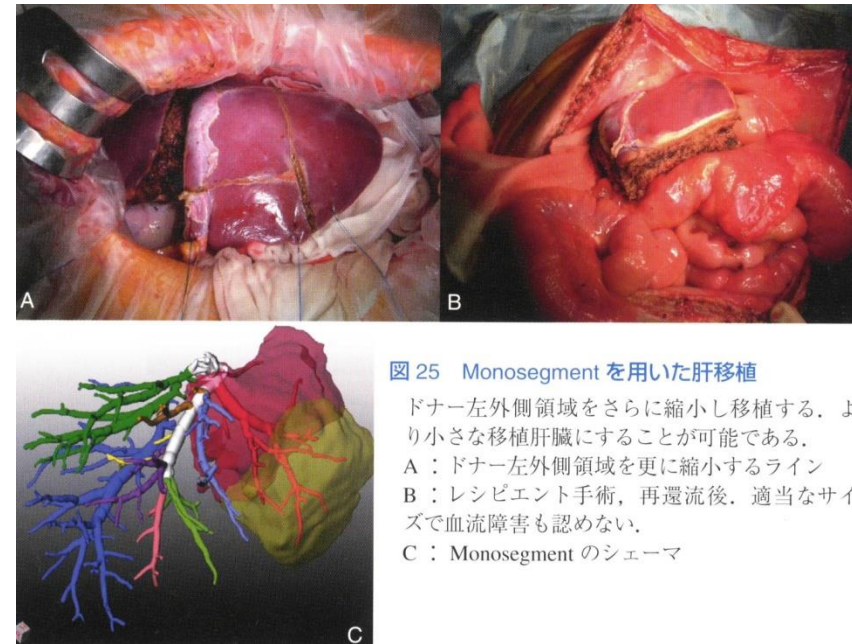


図 25 Monosegment を用いた肝移植

ドナー左外側領域をさらに縮小し移植する、より小さな移植肝臓にすることが可能である。

A：ドナー左外側領域を更に縮小するライン

B：レシピエント手術、再還流後、適当なサイズで血流障害も認めない。

C：Monosegment のシエーマ

# タンデムマスの盲点

Misidentification of propionic acid as ethylene glycol in a patient with methylmalonic acidemia

James D. Shoemaker, MD, PhD, Robert E. Lynch, MD, PhD,  
Joseph W. Hoffmann, PhD, and William S. Sly, MD

From the Metabolic Screening Laboratory, E. A. Dolsy Department of Biochemistry and Molecular Biology, and the Departments of Pathology and Pediatrics, St. Louis University Medical Center, and the Department of Pediatrics, St. Louis University and Cardinal Glennon Children's Hospitals, St. Louis, Missouri

**Reexamination of serum from a child thought to have died of ethylene glycol poisoning showed that the child had methylmalonic acidemia. The gas chromatographic peak identified as ethylene glycol by a clinical laboratory was actually due to propionic acid. Proof of a metabolic basis for the child's symptoms eventually exonerated his mother of the charge of murder. (J PEDIATR 1992;120:417-21)**

# 追加新生児マススクリーニング

- 「ライソゾーム病+原発性免疫不全症+脊髄性筋萎縮症」新生児マススクリーニング
- LSD: Lysosomal Storage Disease
- PID: Primary Immunodeficiency
- SMA: Spinal Muscular Atrophy
- 追加スクリーニング、新たな拡大新生児マススクリーニング、オプションスクリーニングetc

# 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

# 原発性免疫不全症

## Primary Immunodeficiency(PID)

- 重症複合免疫不全症(SCID)：T細胞欠損+B細胞機能異常
  - 約半数はX-SCID
  - 新生児期,乳児期から様々な病原体による致死的な感染
  - 生ワクチンによる発症
  - 治療：造血幹細胞移植
- B細胞欠損症(BCD)：B細胞欠損
  - 主にはX連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)
  - 乳児期から主に肺炎、中耳炎などの反復、重症化
  - 治療：免疫グロブリン補充療法



# 脊髄性筋萎縮症

## Spinal Muscular Atrophy (SMA)

- 脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下

型	発症時期	最高運動機能	予後	SMN1 コピー数	SMN2 コピー数
I	0～6カ月	坐位不可	2歳未満	0	2、3
II	7～18カ月	坐位まで	2歳から成人期	0	3
III	18カ月以降	独歩可 その後歩行困難に	通常の寿命	0	(3)、4
IV	成人	独歩可能	通常の寿命	0	4～6

	種類・作用機序	投与方法	承認年月	対象年齢	発症前患者 への使用
ヌシネルセン	アンチセンスオリゴヌクレオチド SMN2のスプライス調節	髄注 反復	2017.7	全年齢	可 2022.3～
オナセムノゲン アベパルボベク	アデノ随伴ウィルスベクターを 用いた遺伝子補充療法	静注 1回	2020.3	2歳未満	可 2020.3～
リスジプラム	低分子化合物 SMN2のスプライス調節	経口 連日	2021.6	2か月以上	不可

# ライソゾーム病

## Lysosomal Storage Disease(LSD)

- ライソゾーム内の加水分解酵素の欠損：基質の蓄積
  - ムコ多糖症：1型～7型
  - リピドーシス：ゴーシェ病、ファブリー病など
  - グリコーゲン：ポンペ病

疾患	治療法		
ムコ多糖症I型	酵素補充療法（静注）	造血幹細胞移植	
ムコ多糖症II型	酵素補充療法（静注、脳室内）	造血幹細胞移植	
ポンペ病	酵素補充療法（静注）		
ファブリー病	酵素補充療法（静注）	シャペロン療法	
ゴーシェ病	酵素補充療法（静注）	基質合成抑制療法	シャペロン療法



# 一般社団法人 北海道希少疾病早期診断ネットワーク

- 役 員

- 代表理事：山田 雅文（北海道大学大学院医学研究院 招へい客員教授、酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 教授）
- 理 事：白石 秀明（北海道大学病院 小児科 診療准教授）
- 理 事：長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 院長）
- 理 事：棚橋 祐典（市立稚内病院 副院長）
- 理 事：田中 稔泰（一般財団法人北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 常務理事）

- 検査実施機関 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター

- 診断治療機関 北海道大学小児科  
札幌医科大学小児科  
北海道医療センター小児科  
旭川医科大学小児科

# これまでの歩み

- PID、LSD新生児マススクリーニング
  - 北海道：2020年11月開始
  - 札幌市：2021年9月開始
- SMA新生児マススクリーニング
  - 北海道、札幌市：2023年1月開始

➤一般社団法人、有償の任意スクリーニングとして事業化

## 検査

新生児  
マススクリーニング検査  
すべての赤ちゃんを対象に  
公費負担で行われます。  
(一部保護者負担)



## 追加検査

原発性免疫不全症検査

&  
ライソゾーム病検査

&  
脊髄性筋萎縮症検査

検査を希望される赤ちゃんを対象に行なわれます。

新生児マススクリーニングとあわせて検査します。検査費用は保護者負担となります。

## 検査の流れ

採血 生後4-6日目にかかとから、ろ紙に採血します。\*

検査 採血後、1週間から10日で結果が出ます。

## 検査結果の通知

### 正常な場合

採血から2-3週間後  
出産医療機関に結果を郵送します。

異常が疑われる場合 直ちに連絡します  
出産医療機関から電話でお知らせします。

### 再検査

もう一度採血して検査を受けていただきます。

### 精密検査

精密検査のできる医療機関を紹介します。

※出生する医療機関により、採血方法が異なります。

北海道内(札幌市を除く)の産科医療機関

・新生児マススクリーニングのろ紙を用いますので、新たな採血はありません。

札幌市内の産科医療機関

・新生児マススクリーニングとは別に、専用の採血ろ紙に少量の採血が必要になります。

病気が発見されても、以下の機関が連携し、速やかに適切な治療が受けられるように支援いたします。

## 一般社団法人 北海道希少疾病早期診断ネットワーク

この検査は以下の機関と連携し実施しています。

### 診断治療機関

北海道大学大学院医学研究院 小児科学教室  
札幌医科大学医学部 小児科学講座  
国立病院機構北海道医療センター 小児科  
旭川医科大学 小児科

### 検査実施機関

一般財団法人  
北海道薬剤師会公衆衛生検査センター

この検査について詳しく知りたい方は、こちらのホームページをご覧ください。

<https://www.douyakken.or.jp/HEDNet-RD/>



検査をご希望の方は当院まで

# 原発性免疫不全症・ライソゾーム病・脊髄性筋萎縮症

追加検査のご案内

新生児マススクリーニング検査と一緒に、  
この検査を受けましょう！



この検査で早く見つかることで治療ができます。

一般社団法人 北海道希少疾病早期診断ネットワーク





赤ちゃんの健やかな成長を願って、原発性免疫不全症・ライソゾーム病・脊髄性筋萎縮症の検査を受けましょう！

どんな病気？

## 原発性免疫不全症(PID)

ピーアイディ

感染症と戦う「免疫」に生まれつきの異常があるために、感染症を繰り返したり、重症化したりしてしまう病気です。代表的なものとしてTリンパ球がない重症複合免疫不全症とBリンパ球がないB細胞欠損症があります。どちらも乳児期から重症な感染症を繰り返し、肺炎、中耳炎、髄膜炎、敗血症などを引き起こします。

感染症を起こす前に診断し、治療を開始することが重要です。

早期発見・  
早期治療が  
大切なんだね。

### 重症複合免疫不全症 (SCID・スキッド)

主な症状

- 下痢や咳がつづく
- 体重が増えないまたは減る
- ウイルス感染の重症化
- 口腔カンジダ感染



### B細胞欠損症 (X連鎖無ガンマグロブリン血症など)

主な症状

- 中耳炎、副鼻腔炎の反復
- 肺炎、髄膜炎、敗血症
- 気管支拡張症



治療法

造血幹細胞移植によって免疫機能を回復させたり、免疫グロブリン製剤を投与し不足している抗体を補います。

監修：山田 雅文 北海道大学大学院医学研究院 招へい客員教授、酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 教授

どんな病気？

## 脊髄性筋萎縮症(SMA)

脊髄の神経細胞に生まれつきの異常があることで全身の筋力が低下する進行性の病気です。出生直後から筋力低下を起こす重症型、1歳半くらいまでに発症する中間型、1歳半以降にゆっくり発症する軽症型に分けられます。

治療効果は投与時期が早いほど大きく、早期発見・早期治療が重要です。

早期発見・早期治療が  
大切なんだね。

主な症状

- 手足の筋力低下、首の座りの遅れ
- お座りや歩行の遅れ
- 飲み込みにくさ
- 呼吸の筋肉の弱さ



治療法

近年、画期的な治療薬が開発され、この病気に非常に有効な治療薬(遺伝子治療薬・核酸医薬品)があります。

監修：白石 秀明 北海道大学病院小児科 診療准教授

どんな病気？

## ライソゾーム病

検査が  
大切なんだね。

細胞中の「ライソゾーム」に含まれる「酵素」が生まれつきないか、または働きが悪いために、脂質や糖質が蓄積して様々な症状があらわれます。生後、早期発見し、酵素補充療法などを行うことで症状の進行を抑えることが期待できます。

### ムコ多糖症Ⅰ型

生後すぐには症状は見られず、1～2歳頃に気づき、診断に至る場合もあります。

主な症状

- 低身長 ● 発達遅滞
- 脱腸・でそ
- 繰り返す中耳炎
- 肝臓・脾臓の腫れ
- 関節が痛い、動かしにくい
- 心臓の病気 ● 角膜混濁



### ムコ多糖症Ⅱ型

### ポンペ病

病型によって発症時期が違い、生後すぐに症状が現れるタイプから成人になってから気が付かれるタイプまでさまざまです。

主な症状

- 筋力低下
- 呼吸障害
- 心不全



### ファブリー病

男性のみとされていましたが、現在は女性も発症することがわかり、女兒ではマススクリーニング検査が正常でも、思春期～成人期以降に発症することがあります。

主な症状

- 小児
- 手足の痛み ● 汗をかきにくい
  - 暑さに弱い ● 発熱 ● 腹痛
  - 下痢 ● 皮膚の発疹
- 成人
- 腎障害 ● 心障害 ● 脳血管障害



### ゴーシェ病

けいれんなどの神経症状の有無、発症時期、病気の進行の違う3つのタイプがあります。

主な症状

- 腹部膨満
- 肝臓・脾臓の腫れ
- 血液異常(貧血、血小板減少)
- 骨の痛み、変形、骨折
- 斜視、口をあけにくい
- けいれん



治療法

ライソゾーム病の主な治療は、「酵素補充療法」です。不足している酵素を点滴で体の中に補充することで、蓄積された物質が分解され症状の進行を抑えることができます。直ちに治療を行う場合もありますし、お子さんの成長や発達などを見ながら治療開始時期を検討していく場合もあります。

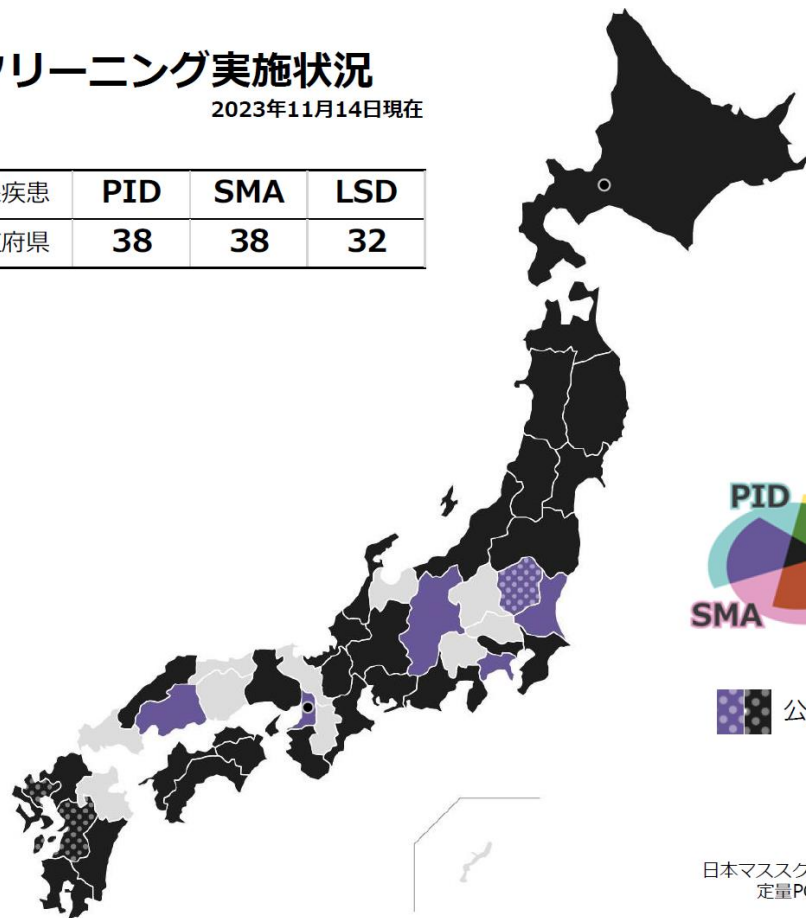
監修：長尾 雅悦 国立病院機構北海道医療センター院長


# 全国状況

## 拡大スクリーニング実施状況

2023年11月14日現在

対象疾患	PID	SMA	LSD
都道府県	38	38	32



 公費助成あり

日本マススクリーニング学会技術部会  
定量PCR精度管理検討グループ

# LSD/PID/SMA-NBSの意義①

## 早期治療：重症例

- PID
  - 重症感染症→造血幹細胞移植  
免疫グロブリン補充
- SMA
  - type I, II →エクソンスキッピング  
遺伝子治療
- LSD
  - PD乳児型→酵素補充療法
  - MPS1H →酵素補充療法  
造血幹細胞移植
  - MPS2重症型→酵素補充療法（静注、脳室内）  
造血幹細胞移植

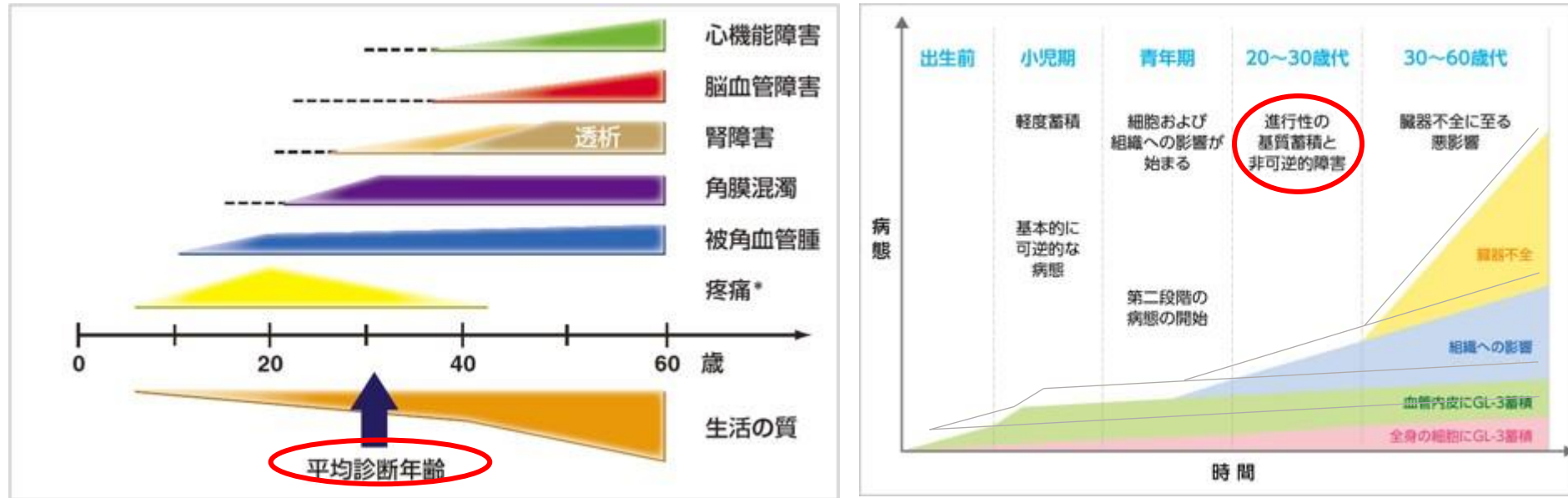


- SMA (type III, IV)
  - 遅発型
- LSD
  - 遅発型

# LSD/PID/SMA-NBSの意義②

## 早期診断

ファブリー病における主症状の出現時期と進行度



診断された時にはすでに非可逆的障害が生じている可能性がある



# LSD/PID/SMA-NBS実施状況

	北海道 (2020/11/1～ 2023/10/31)	札幌市 (2021/9/1～ 2023/10/31)	合計
NBS受検者数	44,106	27,600	71,706
追加検査受検者数	31,589	18,315	49,904
受検率	71.6%	66.4%	69.6%
NBS送付施設数	44	34	78
追加検査送付施設数	44	30	74
実施率	100%	88.2%	94.9%



# LSD/PID/SMA-NBS結果

	再検査数 (率)	総精査数 (率)	内訳	精査	患者数	
原発性免疫不全症	34 (0.07%)	13 (0.03%)	TREC	7	0	
			KREC	6	0	
ライソゾーム病	57 (0.11%)	40 (0.08%)	Fabry	5	3	
			Pompe	22	0	
			Gaucher	0	0	
			MPS- I	2	0	
			MPS- II	11	2	
脊髄性筋萎縮症	0 (0.00%)	1 (0.00%)	SMN1	1	1	→遺伝子治療

# MPS2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4-MU <sub>(pmol/h/disk)</sub> Cut ott 4	0.58	0	1.65	0	0.24	0	0	0	1.25
MS/MS <sub>(uM/h)</sub> Cut off 2.9	2.87	0.38	2.08	0.23	1.64	2.2	2.57	2.58	2.3
尿中ウロン酸 <sub>(mg/g cre)</sub> 43.4±12.9	39.6 (CS)	438 (DS, HS)	-	高値	58.2 (CS)	48.1 (CS)	43.7 (CS)	84.5 (CS)	51.1 (CS)
IDS活性 <sub>(nmol/mg protein/4h)</sub> 58.4-114	2.8	<0.9	-	<1.0	5.6	-	2.8	-	-
Mutation		p.H229Y		c.1180+1G>T					-
Pseudodeficiency	p.P284L		p.P284L		p.P284L	p.P284L	p.P284L	p.P284L	-
Phenotype	pseudo	severe	pseudo	severe	pseudo	pseudo	pseudo	pseudo	pseudo
家系内罹患		なし		あり					



同胞診断、治療へ

# Pseudodeficiency：偽欠損

- 酵素活性が低値であるが症状を呈さない
- 人口の数%程度の頻度で存在する
- Pompe病では約3～4 %いるとされている

NBSで陽性（酵素活性低下）となる可能性のあるハプロタイプ

- pseudoホモ
- pseudo/mutationの複合ヘテロ（保因者）
- mutationヘテロ（保因者）

# Fabry病

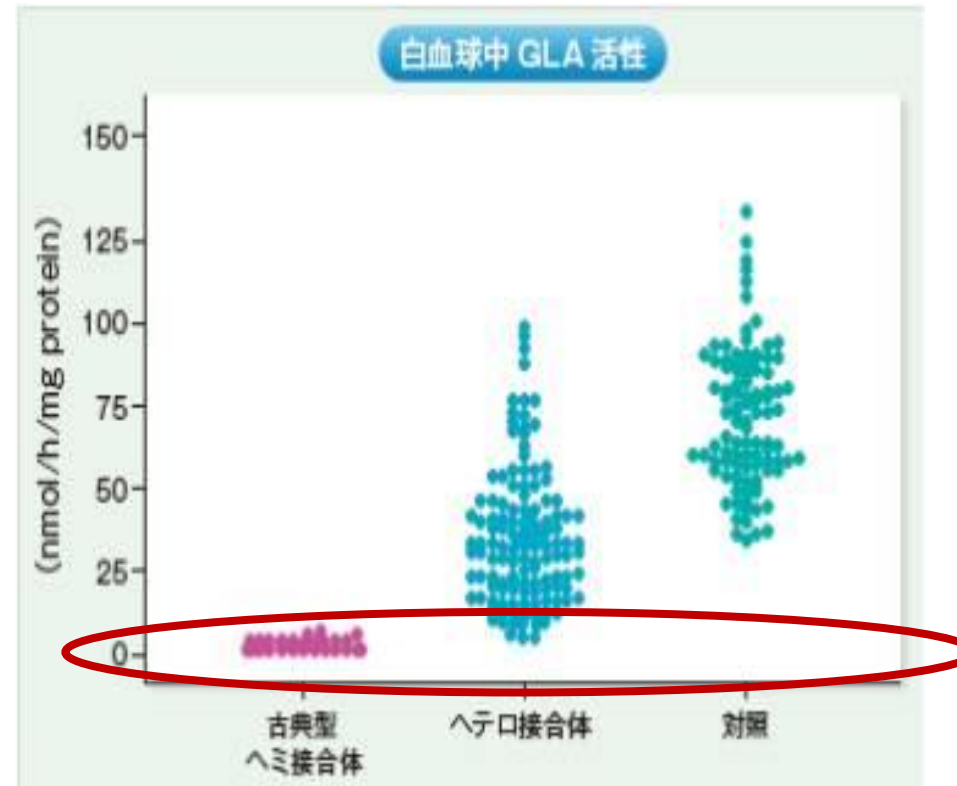
	1	2	3
4-MU(pmol/h/disk) Cut ott 5	0.63	0.43	0.00
MS/MS(uM/h) Cut off 2.6	0.384	0.409	0.569
性別	M	M	M
Mutation	p.I359T	p. R301Q	p. R301Q
Pseudodeficiency	-	-	-
Phenotype	古典型	判定不能	判定不能
シャペロン療法	amenable	amenable	amenable
家系内罹患	なし	なし	あり

# 確定診断のための特殊検査

新生児マス  
ろ紙血GLA活性 低値

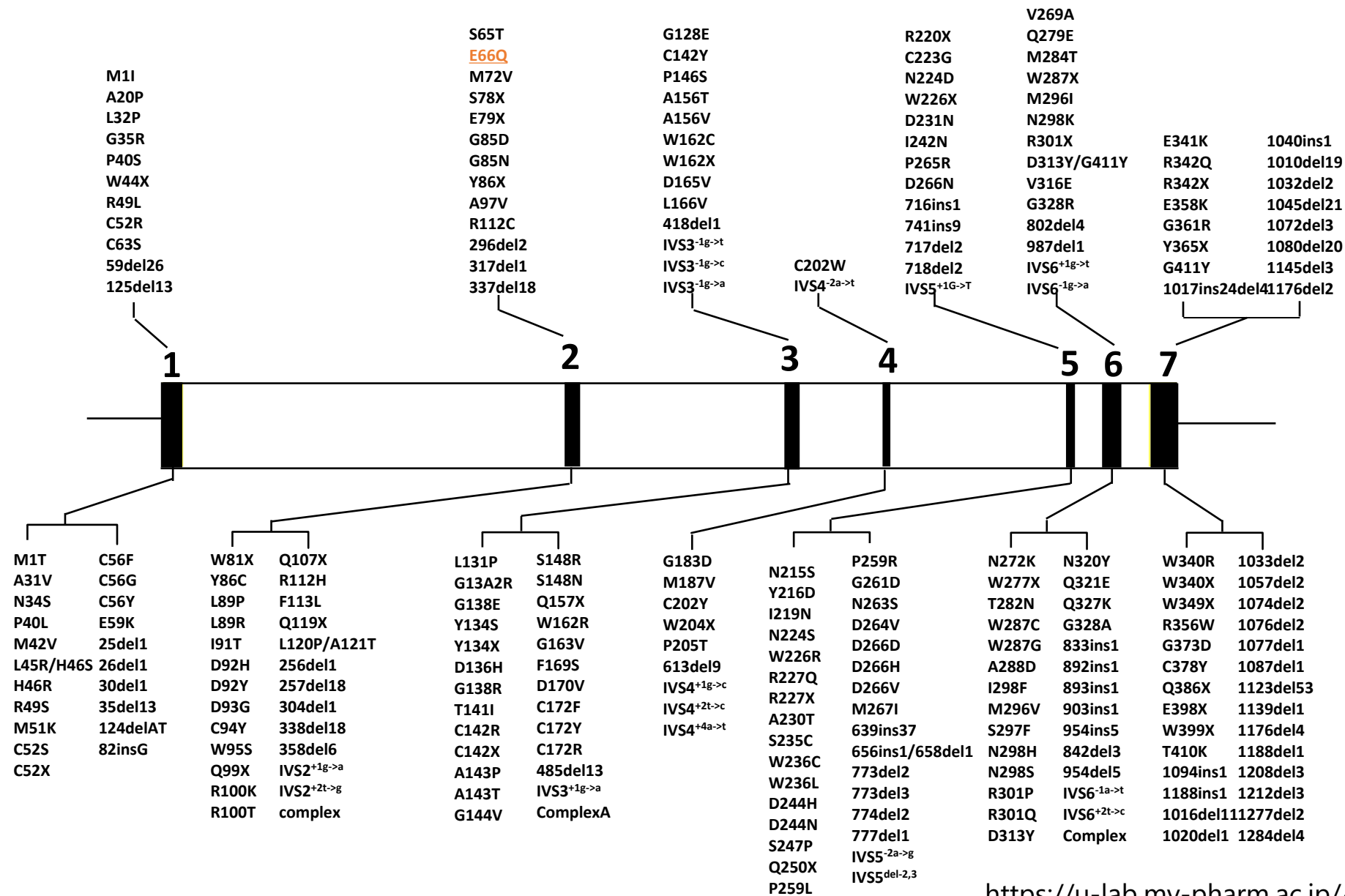
- 
1. 代謝物測定 → 血漿LysoGb3
  2. 酵素活性測定 → リンパ球中GLA活性
  3. 遺伝子解析 → GLA遺伝子解析

# GLA活性



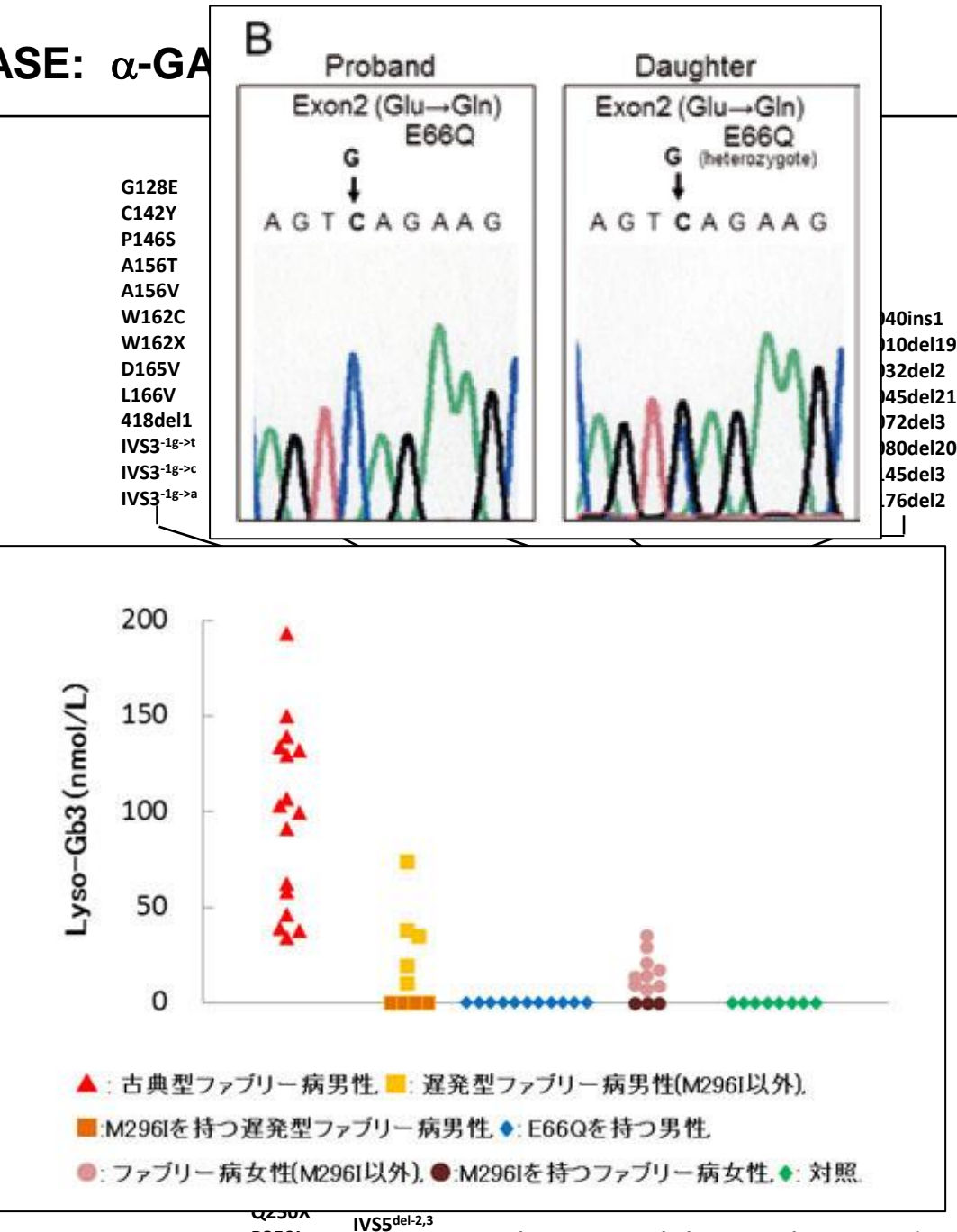
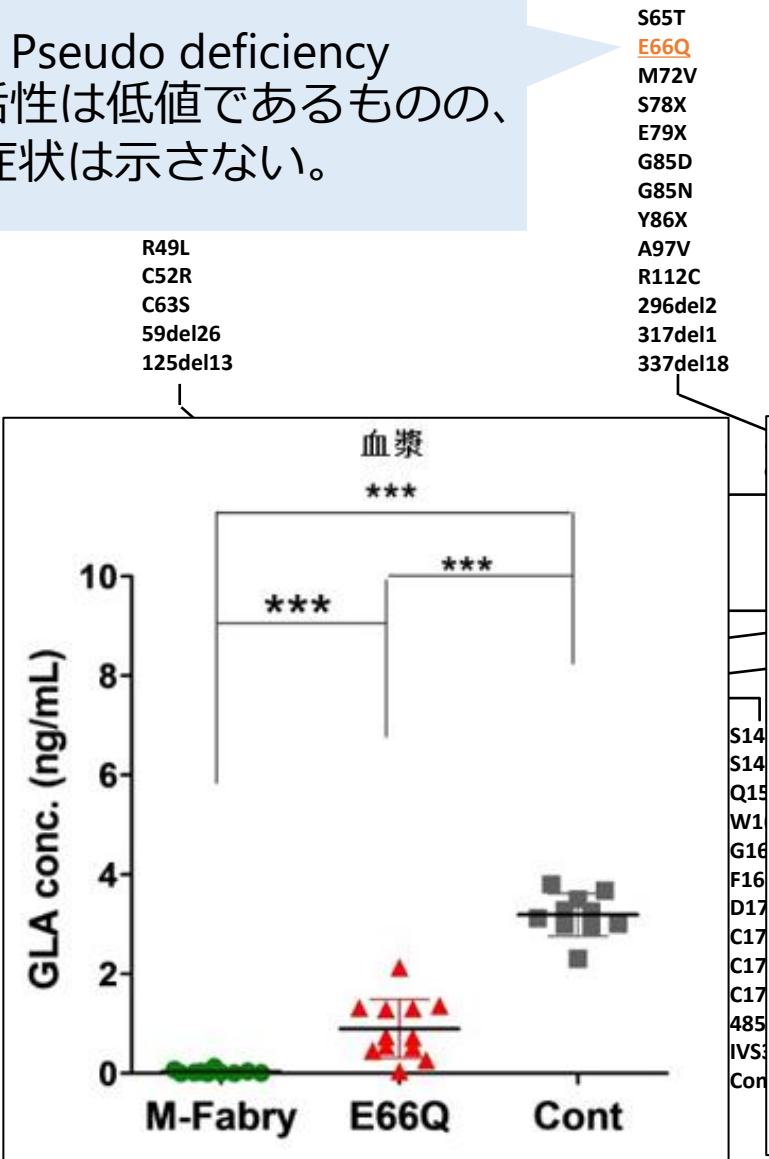
- 女性ヘテロ接合体におけるGLA活性は、正常からヘミ接合体レベルまで広範囲となる。
- 女性にはGLA活性、尿中GL-3では診断できず、遺伝子診断が必要である。

# FABRY DISEASE: α-GAL A MUTATIONS



FABRY DISEASE: α-GA

E66Q: Pseudo deficiency  
GLA活性は低値であるものの、  
臨床症状は示さない。





# 遺伝子検査の意義

- 長所

- Pseudodeficiency : 偽陽性
- Mutation (既報告) : 確定診断
- Genotype-phenotype : 病型 (重症度) の予測
- Amenability : シャペロン療法の適応

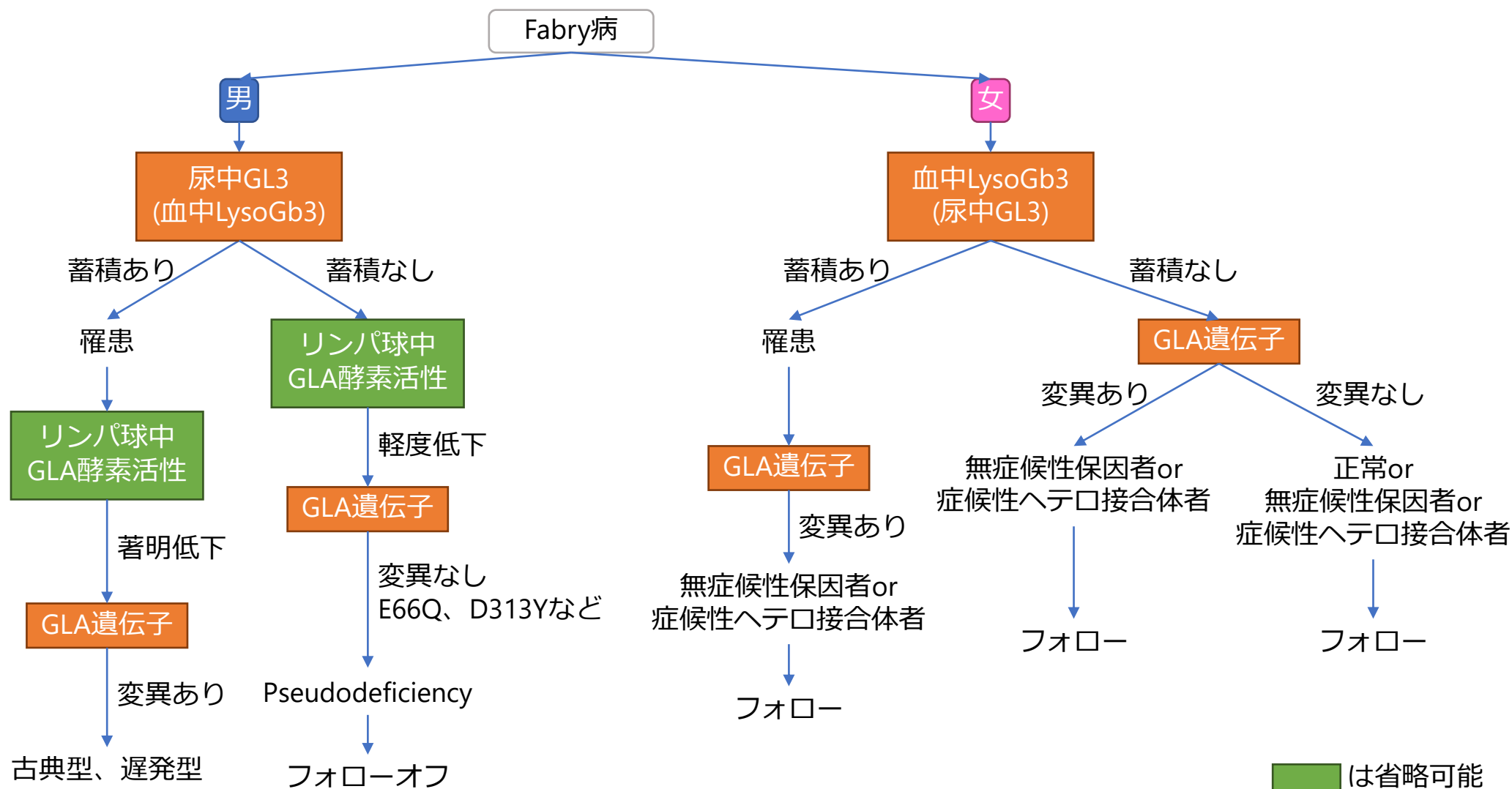
- 短所

- Mutation (新規変異) : 病型予測、Amenabilityが判定不可
- Mutation (同定せず) : 疾患否定はできない

- 注意点

- 親、同胞、家系内での発見
- 将来の遺伝的波及

# ファブリー病：精査・評価ガイド



# ファブリー病酵素補充療法の開始基準

男性

女性

	古典型	遅発型	古典型	遅発型
16歳以上	IIB			
微量アルブミン尿	I	I	IIB	IIB
蛋白尿	I	I	IIB	IIB
腎不全(GFR 60–90)	I	IIA	IIA	IIB
腎不全(GFR 45–60)	IIB	IIB	IIB	IIB
心肥大、線維化なし	I	I	I	I
不整脈	I	I	I	I
TIA/脳梗塞	IIA	IIA	IIA	IIA
白質病変	IIB	IIB	IIB	IIB
難聴	IIB	IIB	IIB	IIB
神経性疼痛	IIA	IIA	IIA	IIA
神経性疼痛、鎮痛剤有効	IIB	IIB	IIB	IIB
消化管症状 (16歳以下)	IIA	IIA	IIA	IIA
消化管症状 (16歳以上)	IIB	IIB	IIB	IIB

Class I :Is recommended/is indicated, Class IIA :Should be considered, Class IIB :May be considered

# 家系内検索

MPS2 3例目

- 原因不明の発達遅滞の兄



- MPS2と診断

Fabry病 3例目

- 家系の検索：母方祖母が原因不明心筋症

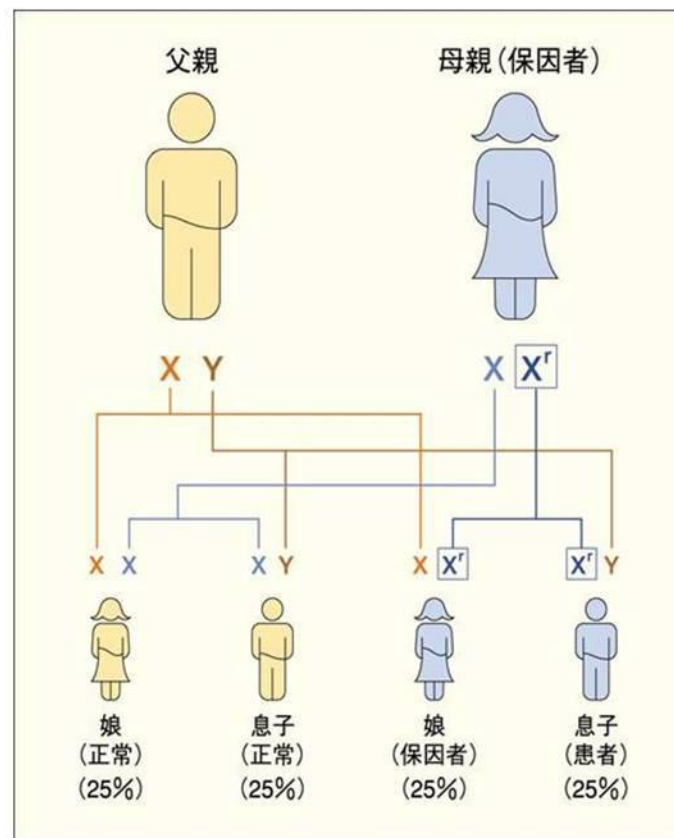
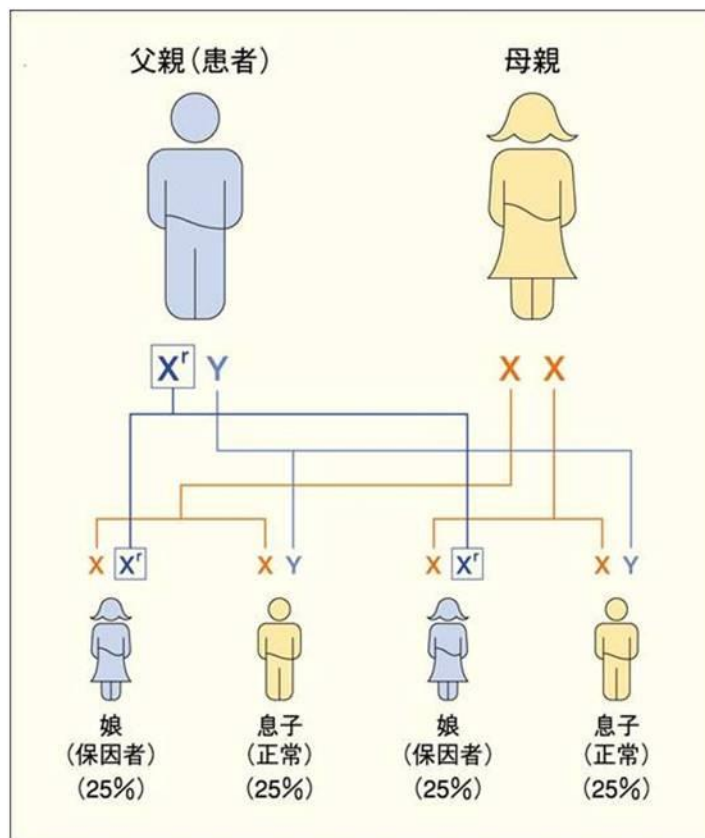


Fabry病

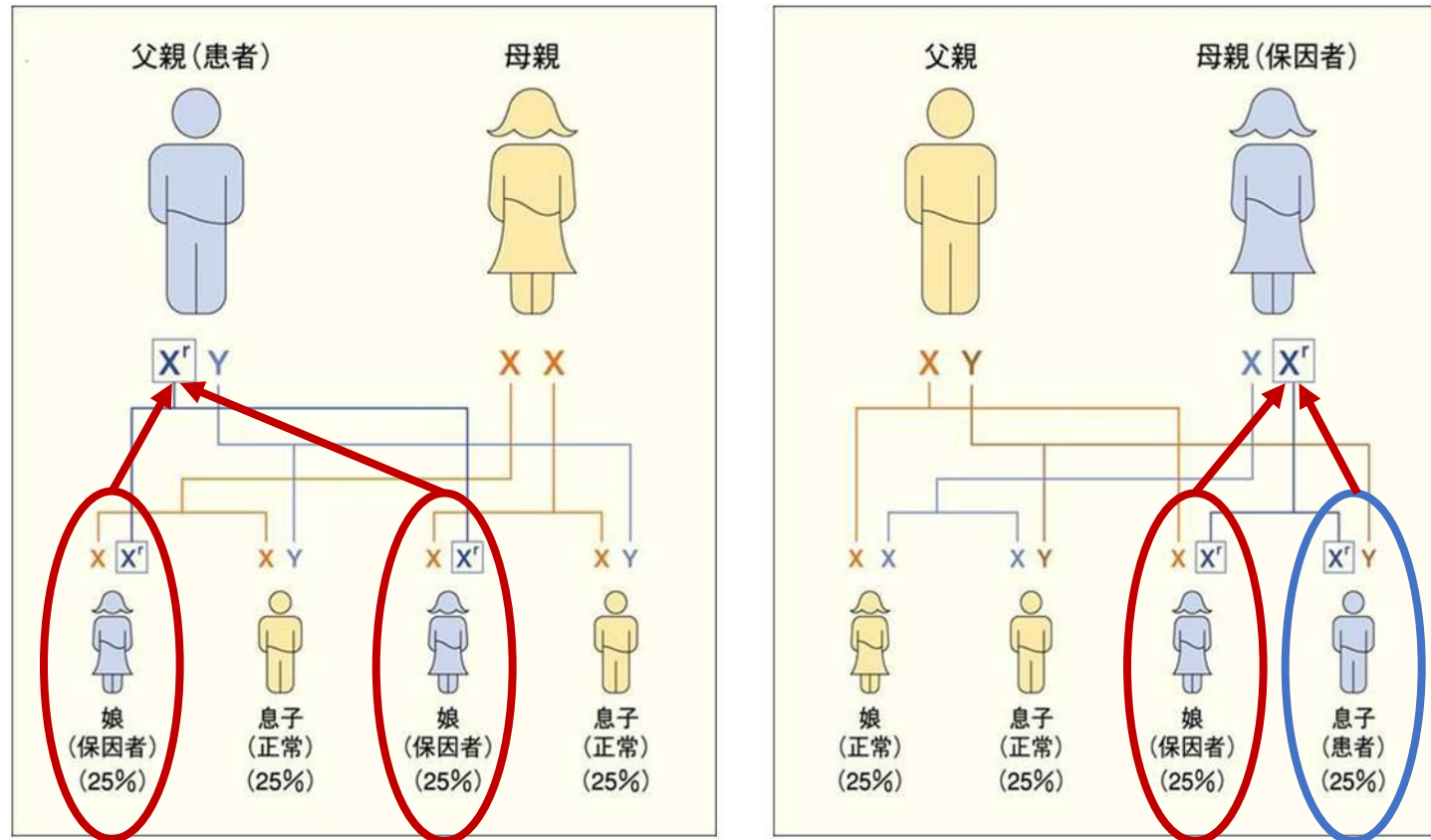
- 母方祖母の姉も心筋症
- 母：保因者

NBS発見から家系内の未診断者を発見し、治療へ導ける

# X連鎖性遺傳



# X連鎖性遺伝



- 発端者が女性であった場合、その由来は父、母両方に可能性がある
- 発端者が男性であった場合、母由来かde novoである

# Take home message

- 先天代謝異常症は治療可能な遺伝性疾患である
  - 治療のために、発端者診断が優先的になる傾向がある
  - しかし、発端者診断のための特殊診断（代謝物測定、酵素活性測定、遺伝子解析）は遺伝学的検査である
  - そのため、確定診断へ向かう際には遺伝カウンセリングが必須である
- 新生児マススクリーニングは発端者を未然に発見する発症前診断であり、遺伝学的検査であることが内包されている
  - 早期治療の名目で各疾患が早期診断に前のめりになってきているため、検査後とはなるが新生児マス陽性者の精査時には入念な遺伝カウンセリングが必要となる