

タンデムマス・スクリーニング精密検査の手引き

福井大学医学部小児科編

I. 有機酸代謝異常症

[A] メチルマロン酸血症

プロピオン酸血症

<指標とカットオフ値> C3 > 3.6 nmol/ml & C3/C2 > 0.25

<直接精密検査> C3 > 8 nmol/ml なら、分娩医療機関に電話連絡。

発症していないか確認、発症していれば上記疾患の可能性が高いことを伝える。
発症してなければ、指定医療機関を至急受診するよう家族に連絡してもらう。

<再採血濾紙の検査> 上記以外で陽性の場合、分娩医療機関に再採血を依頼する。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

<急性発症している場合>

化学診断用に尿有機酸分析および血清アシルカルニチン分析を至急提出する。血中 B12 濃度測定を提出しておく。

治療指針に従い、酸血症・高アンモニア血症対応、ブドウ糖輸液、カルニチン・B12 などビタミン類の投与、治療用ミルクの使用などを行う。

<急性発症してない場合>

化学診断用に尿有機酸分析および血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

結果を待って、患者であれば治療指針により治療を開始する。

*最軽症型プロピオン酸血症：遊離カルニチンが低下しておらず血清 C3（プロピオニルカルニチン）値が概ね<6 nmol/ml であれば、最軽症型と判断し、蛋白制限は開始せず、診断を確定するため遺伝子解析を依頼する。

<治療指針参照>

[B] グルタル酸血症 I 型

<指標とカットオフ値> C5-DC > 0.25 nmol/ml

<再採血濾紙の検査> 陽性の場合、分娩医療機関に再採血を依頼する。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

化学診断用に尿有機酸分析を提出する。

結果を待って、患者であれば治療指針により治療を開始する。

[C] イソ吉草酸血症

<指標とカットオフ値> C5 > 1.0 nmol/ml (C0 の低下に注意)

<直接精密検査> C5 > 5 nmol/ml なら、分娩医療機関に電話連絡。

発症していないか確認、発症していれば本症の可能性が高いことを伝える。
発症してなければ、抗生剤（ピボキシル型）使用の有無を確認する。抗生剤を使用してなければ、指定医療機関を至急受診するよう家族に連絡してもらう。

＜再採血濾紙の検査＞ 上記以外で陽性の場合、分娩医療機関に再採血を依頼する。抗生剤の使用の有無を確認しておく。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

＜急性発症している場合＞

化学診断用に尿有機酸分析および血清（あるいは濾紙血）アシルカルニチン分析を至急提出する。治療指針に従い、高アンモニア血症対応、ブドウ糖輸液、カルニチンの投与、治療用ミルクの使用などを行う。

＜急性発症してない場合＞

化学診断用に尿有機酸分析および血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

C0 低下があればカルニチン(30-150mg/kg/日)を開始する。

結果を待って、患者であれば治療指針により治療を開始する。

*軽症型イソ吉草酸血症：遊離カルニチンが低下しておらず C5 値が概ね <4 nmol/ml であれば、軽症型と判断し、蛋白制限は行わず、診断を確定するため遺伝子解析を依頼する。

[D] ヒドロキシメチルグルタル酸尿症

複合カルボキシラーゼ欠損症

3-メチルクロトニルグリシン尿症

＜指標とカットオフ値＞ C5-OH > 1.0 nmol/ml

＜直接精密検査＞ C5-OH > 2 nmol/ml なら、分娩医療機関に電話連絡。C0 低値に注意発症していないか確認、発症していれば上記疾患の可能性が高いことを伝える。発症してなければ、指定医療機関を至急受診するよう家族に連絡してもらう。

＜再採血濾紙の検査＞ 上記以外で陽性の場合、分娩医療機関に再採血を依頼する。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

＜急性発症している場合＞

化学診断用に尿有機酸分析および血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

治療指針に従い、酸血症・高アンモニア血症対応、ブドウ糖輸液、カルニチン（可能ならビオチンも）の投与などを行う。

診断確定のため、遺伝子解析を行う。

＜急性発症してない場合＞

化学診断用に尿有機酸分析および血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

結果を待って、患者であれば治療指針により治療を開始する。

診断確定のため、遺伝子解析を行う。

患者でなければ、母が3-メチルクロトニルグリシン尿症患者である可能性を考慮し、説明と同意を得たのち母の尿有機酸分析および血清アシルカルニチン分析を行う。母が患者の場合、二次

性カルニチン欠乏の有無を確認する。

II. 脂肪酸酸化異常症

[A] カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ- I (CPT1) 欠損症

<指標とカットオフ値> $C0 / (C16+C18) > 100$

<再採血濾紙の検査> 陽性の場合、分娩医療機関に再採血を依頼する。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

濾紙血での陽性結果で診断はほぼ確かであるので、一般生化学検査（脂質関連検査）を行い、治療指針に従い治療を開始する。軽症例は無症状のことがあるので、念のため家族の濾紙血アシルカルニチン分析を行っておく。

診断の確定には遺伝子解析を行う。

[B] カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ- II (CPT2) 欠損症

カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症

<指標とカットオフ値> $C16 > 3.0 \text{ nmol/ml} \ \& \ (C16+C18:1) / C2 > 0.62$

<直接精密検査> 陽性の場合はずべて精密検査とし、至急指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

上記検査で $C16 > 0.1 \text{ nmol/ml} \ \& \ C18:1 > 0.1 \text{ nmol/ml}$ であれば、酵素活性測定（福井大学）あるいは、遺伝子解析（広島大学 etc.）を行う。

[C] 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症

<指標とカットオフ値> $C14:1 > 0.4 \text{ nmol/ml} \ \& \ C14:1 / C2 > 0.013$

<直接精密検査> 陽性なら、分娩医療機関に電話し、発症していないか確認。発症していれば上記疾患の可能性が高いことを伝える。

発症してなければ、指定医療機関を至急受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

<急性発症している場合>

化学診断用に血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

治療指針に従い、高アンモニア血症対応、ブドウ糖輸液、カルニチンの投与などを行う。

診断確定のため、酵素活性測定や遺伝子解析（広島大学、島根大学 etc.）を行う。

<急性発症してない場合>

化学診断用に血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

陽性結果（ $C14:1 > 0.2$ ）であれば、診断確定のため酵素活性測定や遺伝子解析（広島大学、島根大学 etc.）を行う。治療指針により治療を開始する。

[D] 三頭酵素 (TFP) 欠損症/長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症

<指標とカットオフ値> C16-OH > 0.05 nmol/ml & C18:1-OH > 0.05 nmol/ml

<直接精密検査> C16-OH & C18:1-OH > 0.5 nmol/ml なら、分娩医療機関に電話連絡。

発症していないか確認、発症していれば上記疾患の可能性が高いことを伝える。

発症してなければ、指定医療機関を至急受診するよう家族に連絡してもらう。

<再採血濾紙の検査> CPT2 欠損症を対象疾患としていない検査機関の場合、上記以外で陽性であれば、CPT2 欠損症で陽性になるか確認する。もし CPT2 欠損症で陽性ならば、そちらの手順に進む。CPT2 欠損症陽性でなければ、分娩医療機関に再採血を依頼する。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

<急性発症している場合>

化学診断用に尿有機酸分析および血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

治療指針に従い、高アンモニア血症対応、ブドウ糖輸液、カルニチンの投与などを行う。

診断確定のため、遺伝子解析 (島根大学、岐阜大学 etc.) を行う。

<急性発症してない場合>

化学診断用に尿有機酸分析および血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

本症と化学診断されれば、診断確定のため遺伝子解析 (島根大学、岐阜大学 etc.) を行う。

治療指針により治療を開始する。

[E] 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症

<指標とカットオフ値> C8 > 0.3 nmol/ml & C8/C10 > 1.0

<直接精密検査> 陽性なら、分娩医療機関に電話し、低出生体重児でないか、また MCT ミルクを使用していないか確認する。指定医療機関を至急受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

化学診断用に血清アシルカルニチン分析を至急提出する。

診断確定のため、酵素活性測定や遺伝子解析 (広島大学、島根大学 etc.) を行う。

治療指針により治療を開始する。

[F] 全身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポータ異常症)

<指標とカットオフ値> C0 < 10.0 nmol/ml

<再採血濾紙の検査> 陽性の場合、分娩医療機関に至急再採血を依頼する。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

化学診断としてカルニチン排泄率を評価するため、尿および血清の遊離カルニチン (C0) および

クレアチニンを測定する（カルニチンを服用していない状態の検体を使用すること）。

[カルニチン排泄率：(尿 C0/尿 Cr) / (血清 C0/血清 Cr) x 100 (対照値 < 2)]

診断を確定するため、**遺伝子解析**を依頼する。

治療指針により治療を開始する。

Ⅲ. 尿素サイクル異常症

[A] シトルリン血症 I 型（アルギニノコハク酸合成酵素欠損症）

アルギニノコハク酸血症（アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症）

<指標とカットオフ値> Cit > 100 nmol/ml

<直接精密検査> Cit > 250 nmol/ml なら、分娩医療機関に電話連絡。

発症していないか確認、発症していれば上記疾患の可能性が高いことを伝える。

発症してなければ、指定医療機関を至急受診するよう家族に連絡してもらう。

<再採血濾紙の検査> 250 nmol/ml > Cit > 100 nmol/ml なら、分娩医療機関に再採血を依頼する。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

<急性発症している場合>

化学診断用に**血漿アミノ酸分析**至急提出する。

また、上記2疾患の鑑別のため**濾紙血中アルギニノコハク酸分析**を福井大学、東京都予防医学協会、あるいは札幌市衛生研究所に依頼する。

治療指針に従い、高アンモニア血症対応を行う。

診断確定のため、**遺伝子解析**（北里大学 etc）を行う。

<急性発症してない場合>

化学診断用に**血漿アミノ酸分析**至急提出する。

また、上記2疾患の鑑別のため**濾紙血中アルギニノコハク酸分析**を依頼する。

本症と化学診断されれば、診断確定のため、**遺伝子解析**（北里大学 etc）を行う。

治療指針により治療を開始する。Cit < 200 nmol/ml なら、蛋白制限を必要としない軽症型の可能性が高く、慎重に経過観察する。

[B] シトルリン欠損症

<指標とカットオフ値> Cit > 38 nmol/ml & Cit/Ser > 0.25

あるいは、Arg > 60, Tyr > 200, Phe > 120, Met > 80、Gal 上昇のどれかが併存

<直接精密検査> Cit > 38 nmol/ml & Cit/Ser > 0.25 だけでなく、他のアミノ酸やガラクトースが上昇しているなら、分娩医療機関に電話連絡。

胆汁鬱滞性黄疸などが発症していないか確認、発症していれば上記疾患の可能性が高いことを伝える。

発症してなければ、指定医療機関を至急受診するよう家族に連絡してもらう。

＜再採血濾紙の検査＞ Cit > 38 nmol/ml & Cit/Ser > 0.25 だけで陽性なら、分娩医療機関に再採血を依頼する。再採血濾紙血でも陽性であれば、指定医療機関を受診するよう家族に連絡してもらう。

[指定医療機関での精密検査および治療]

＜発症している場合＞

化学診断用に**血漿アミノ酸分析**至急提出する。肝機能検査（胆汁酸を含む）を実施する。

治療指針に従い、治療を開始する。

診断確定のため、**遺伝子解析**（信州大学、東北大学 etc）を行う。

＜発症していない場合＞

化学診断用に**血漿アミノ酸分析**至急提出する。肝機能検査（胆汁酸を含む）を実施する。

検査に異常があれば、治療指針に従い、治療を開始する。

診断確定のため、**遺伝子解析**（信州大学、東北大学 etc）を行う。