

2017年10月11日

## CPT2欠損症のタンデムマス法スクリーニングへの対応について：補足

新生児スクリーニング精度管理合同委員会  
委員長 重松陽介

本年9月19日付で当委員会から各自治体並びに指定検査機関へお送りした「CPT2欠損症のマススクリーニングに関する対応方針について」は、9月27日に日本マススクリーニング学会精度保証委員会・技術部会からの「対応とお願い」にて補足がなされたところですが、その後も質疑が寄せられているため、追加説明をさせていただきます。

ご承知の通り、CPT2欠損症については、2011年3月31日に示された厚生労働省母子保健課長通知では、対象疾患（いわゆる「一次対象疾患」）には含まれなかったため、各自治体でのタンデムマス法導入以降、これを実際にスクリーニングするか否かについては、地域によって対応が異なる状況が生じていました。一次対象疾患から外れたのは、タンデムマス法による新生児マススクリーニングの試験研究にて、当初用いられていた指標（ $C16 \geq 6.3 \text{ nmol/mL}$  and  $C18:1 \geq 3.0 \text{ nmol/mL}$ ）の感度が不十分であると判断されたためですが、偽陰性発症例の初回濾紙血分析データを基に、新たな指標として（ $C16 + C18:1$ ）/ $C2 \geq 0.62$  and  $C16 \geq 3.0 \text{ nmol/mL}$  が考案され、2011年頃から使用されてきました。この新指標による陽性例の確定診断結果を集積したところ、偽陰性のリスクは著しく低減されるものの、十分な感度を確保するカットオフ設定では、少なからぬ偽陽性（保因者を含む）を生じることが示されています。

\*これらのデータをまとめた論文は、9月27日付の文書送付時に提供したものです。

Tajima G, et al: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. Mol Genet Metab. 2017, in press (doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.011)

一方、2014～2016年度の厚生労働科学研究（山口班）の調査によって、CPT2欠損症を対象疾患から外している地域で、急死した小児が本疾患と診断された事例が多発していることが明らかとなり、このような地域差を解消して全国一律のマススクリーニングを実現することは、喫緊の課題に位置付けられました。これら一連の知見に基づく要望を繰り返した結果、本年7月7日、厚生労働省母子保健課長通知「新生児マススクリーニング検査（タンデムマス法）の対象疾患の追加について」が発出されましたが、そこに至るまでには、「見逃しなくスクリーニングできること」「発見された患者を追跡して、乳幼児期の急死等を防ぐ効果を検証するこ

と」などを強く要請されています。

当委員会は以上のような経緯に鑑みて、CPT2 欠損症マススクリーニングに関する 9 月 19 日および 27 日の文書の内容について、さらに補足を行うこととしました。すなわち、各指定検査機関におかれては、以下のような方針で対応いただけるよう、改めてお願いするものです。

#### (1)指標とカットオフの設定に関して

上掲の論文で検討した陽性判定基準では、見逃しを防ぐことを優先したところ、偽陽性も増加する結果となりました。これらのカットオフ値は、福井大学での測定値分布上は、次のような設定となっています。

$$(C16 + C18:1)/C2 \geq 0.62 \rightarrow 99.9 \text{ パーセンタイル}$$

$$C16 \geq 3.0\text{nmol/mL} \rightarrow \rightarrow \rightarrow 79.5 \text{ パーセンタイル}$$

これらのうち主たる指標は  $(C16 + C18:1)/C2$  であり、9 月 19 日の文書では、見逃し防止の観点から、C16 については陽性判定基準をさらに緩和するため、各検査機関の測定値分布に照らして、

$$(C16 + C18:1)/C2 \geq 99.9 \text{ パーセンタイル and } C16 \geq 50.0 \text{ パーセンタイル}$$

という基準値に設定していただく方針を提示したところですが、しかしながら、9月27日の文書に言及のある「技術部会理事の施設間での調査結果」によれば、このパーセンタイル設定を適用すると、陽性率が 0.06～0.08% 程度と非常に高くなり、偽陽性が多くなることが懸念されます。そこで、直ちに各検査機関一律に採用を求めることは控え、検査機関ごとに測定値のヒストグラム作成と陽性率のシミュレーションを要請する方針へ修正しました。また、上掲論文では、より高い感度・特異度が期待できる新たな指標候補として C14/C3 が提案されており、and C16 に替えて and C14/C3 を採用することを見込んで、このヒストグラム作成も同時にお願した次第です。

一方、同じ「技術部会理事の施設間での調査結果」では、 $(C16 + C18:1)/C2 \geq 0.62$  and  $C16 \geq 3.0\text{nmol/mL}$  という数値を適用すると、逆に陽性例がゼロとなっていました。このことから、これまですでに CPT2 欠損症のマススクリーニングを実施している検査機関で、 $0.62$  and  $3.0\text{nmol/mL}$  という数値をそのまま流用している場合は、自施設での陽性率や測定値分布との

関係进行评估して、著しく不適切な設定となっていないか確認いただくことをお願いしたいと思います。

## (2)陽性例の精査の進め方について

他の脂肪酸代謝異常症についても言えることですが、初回採血で CPT2 欠損症が陽性となった場合、血液濾紙の再採血を行うと、一般的に生化学的異常が分かりにくくなる傾向が認められます。従って、指標値の異常度が比較的軽度であるようなケースでは、偽陰性を生じる可能性が懸念されるところです。このようなリスクを回避する方策として、当委員会では、CPT2 欠損症の初回陽性例は精査対象とし、より感度の高い血清でのアシルカルニチン分析の実施を推奨しましたが、これに対して「指定検査機関の多くでは血清アシルカルニチン分析を実施できる状態にない」ことに関する質疑が寄せられました。そこで、血清分析および他の確定検査の進め方について、以下の通り補足します。

### a)血清アシルカルニチン分析

ごく一部の自治体・検査機関を除いて、血清アシルカルニチン分析の実施は、技術的に可能であったとしても、費用が支払われるようになる見通しが立たない状況であると思います。この検査は保険診療項目として1,176点の算定が認められていますが、専門医による結果の判定が可能な医療機関で分析することが条件とされており、実際に算定できるのは、NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会本部（＝島根大学小児科）または福井支部（＝福井大学小児科）へ検体を提出した場合に限られます。従って、初回陽性例を要精査とした後は、精査医療機関から同協会へ血清分析を依頼するよう、担当医への案内をお願いします。

連絡先:タンデムマス・スクリーニング・コンサルテーションセンター(電話:03-3376-2550)

なお、すでに新生児スクリーニングプログラムのフォローアップの一環として無料、有料にかかわらず要精密検査例の血清検査を実施している検査施設におかれましては、これまでと同様に精密検査医療機関の専門医との緊密な連携のもとで検査を継続されるようお願いいたします。

### b)遺伝学的検査（酵素機能測定・遺伝子解析）

血清アシルカルニチン分析の結果、CPT2 欠損症の可能性が疑われる場合は、酵素機能測定や遺伝子解析による確定診断が必要となります。これらは「遺伝学的検査」に相当し、タンデムマス法による新生児マススクリーニングの一次対象疾患については、検査料として3,880点を健康保険で算定可能ですが、CPT2 欠損症は収載されていないのが現状です。これについては、本年度からの厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニング検査に関する疫

学的・医療経済学的研究」班（代表：国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室・室長・但馬 剛；電話 03-5494-7133）にて対応します。

#### b-1)酵素機能測定

CPT2 酵素機能の評価法として、国内では現在、以下の検査が可能です。

- ・ CPT2 活性測定（広島大学小児科） 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定（福井大学小児科） 必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定（島根大学小児科） 必要検体＝皮膚生検組織（線維芽細胞）

実際の流れとしては、福井大学または島根大学で血清アシルカルニチン分析を実施し、その結果報告に際して、上記3施設いずれかでの酵素機能測定を精査担当医師へ案内することになります。

#### b-2)遺伝子解析

CPT2 遺伝子解析は、血清アシルカルニチン分析・酵素機能測定の結果を踏まえて、報告者から精査担当医師へ案内することになります。以下の施設へ依頼することが可能で、いずれも厚生労働科学研究班の研究分担者・研究協力者が所属しています。

東北大学小児科／岐阜大学小児科／島根大学小児科／国立病院機構呉医療センター小児科

#### (3)検体の輸送に関して

これは精査医療機関の判断で適宜対応していただくこととなります。一般的には、希少疾患の研究的検査などについては、病院が輸送費を負担している場合が多いと思われます。

以上、説明が長くなりましたが、各指定検査機関におかれましては、CPT2欠損症陽性が生じた場合は、次の文書を精査担当医師へ提供して、精査手順の案内としてください。ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

新生児マススクリーニング 精査を担当される先生へ

## カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症の 精査・診断の進め方に関するご案内

謹啓

平素より新生児マススクリーニングへのご協力ありがとうございます。さて、

2017年7月7日、厚生労働省母子保健課長より、

「新生児マススクリーニング検査（タンデムマス法）の対象疾患の追加について」

という通知が発出され、各自治体に対して、CPT2 欠損症を対象疾患に加えることが勧められました。

これを受けて、日本マススクリーニング学会、国立成育医療研究センター、NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会の三者で構成する「新生児スクリーニング精度管理合同委員会」は、陽性例への対応について協議を行い、下記のような方針の採用をお願いすることとなりました。精査を担当される先生におかれましては、ご理解とご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

新生児スクリーニング精度管理合同委員会

委員長 重松 陽介

### 記

#### 1. 血液濾紙の再採血による検査の省略

本疾患については、生後の日齢が進んで哺乳が確立するにつれて、マススクリーニング指標の異常度が軽減していく傾向が認められます。特に血液濾紙による再検査では感度が不十分になる可能性が懸念されるため、初回血液濾紙で陽性となった新生児には、精査医療機関を受診いただき、一般的な状態評価のための診察・血液検査等に加えて、より感度の高い「血清アシルカルニチン分析」を実施ください。

本検査は保険診療項目として記載されていますが、規定の 1,176 点を算定するための検査施設条件が付されており、国内の現状では NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会へ依頼していただく必要があります。分析と結果判定は、同協会本部（島根大学小児科）または

福井支部（福井大学小児科）で行われ、報告書が返送されます。

手続き等の詳細については、タンデムマス・スクリーニング・コンサルテーションセンター（電話：03-3376-2550）へお尋ねください。

なお、すでに新生児スクリーニングプログラムのフォローアップの一環として無料、有料にかかわらず要精密検査例の血清検査を実施しているスクリーニング検査施設では、これまでと同様に精密検査医療機関の専門医の先生との緊密な連携のもとで検査は継続されます。この場合の血清検査は保険診療の対象とならないことを申し添えます。

## 2. 血清アシルカルニチン分析以降の確定検査

上記の血清アシルカルニチン分析を依頼されれば、結果に応じて判定医が、そこから先の確定検査方針についてアドバイスしますので、それを参考に酵素機能測定や遺伝子解析の実施を検討していただくことになります。新生児マススクリーニングの対象疾患については、遺伝学的検査料（3,880点）が保険収載されていますが、現在のところ CPT2 欠損症は適用対象に含まれていません。この点については、前掲の母子保健課長通知にて「当面は、厚生労働科学研究費補助金により精密検査を実施することとしている」という対処方針が示されています。これは本年度からの厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班（代表：国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室・室長・但馬 剛）が確定検査に対応することを指しています。

具体的には、研究班の班員が所属している以下の施設で検査の実施が可能です。

- ・ CPT2 活性測定：            広島大学小児科            必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定：        福井大学小児科            必要検体＝末梢血（リンパ球）
- ・ 脂肪酸代謝能測定：        島根大学小児科            必要検体＝皮膚生検組織（線維芽細胞）
- ・ CPT2 遺伝子解析：  
  東北大学小児科／岐阜大学小児科／島根大学小児科／国立病院機構呉医療センター小児科

実施すべき項目と依頼先については、血清アシルカルニチン分析結果の報告医とご相談いただくか、国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室（電話 03-5494-7133）へご連絡ください。