

201018019A

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

タンデムマス導入による新生児マススクリーニング
体制の整備と質的向上に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山口清次

平成 23 (2011) 年 3 月

(1 年目)

目 次

I . 総括研究報告

- タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究
(研究代表者：山口清次) 3

II . 分担研究報告

1. 効率的な体制、臨床的効果に関する研究 (分担：山口清次)13
 - 1) タンデムマス・スクリーニングの対象疾患を含む有機酸・脂肪酸代謝異常症の自然歴
長谷川有紀、山田健治、小林弘典、虫本雄一、山口清次22
 - 2) グルタル酸血症 1 型日本人症例 19 例の発症形態と臨床像の検討
虫本雄一、小林弘典、長谷川有紀、Jamian Purevsuren、山口清次25
 - 3) 小児慢性特定疾患登録患者データベースにおけるタンデムマスによる新生児マス・
スクリーニング対象疾患患者の検討
伊藤道徳28
 - 4) 古典期 PKU と BH₄ 反応性 PKU の栄養摂取の長期評価およびフォローの必要性について
小松祥子、新宅治夫31
 - 5) 日本人 MCAD 欠損症例で同定された変異酵素の残存活性評価
但馬 剛、原 圭一、津村弥来、宇都宮朱里、岡田 賢、佐倉伸夫、阪本直美、
中常千代美、吉井千代子、濱川以行34
 - 6) タイ人イソ吉草酸尿症の遺伝子診断
坂本 修37
 - 7) 確定診断技術の向上 遺伝子診断と MLPA 法: β -ケトチオラーゼ欠損症例の解析から
深尾敏幸39
 - 8) 千葉県下における拡大新生児マススクリーニング
高柳正樹42
 - 9) タンデムマス・スクリーニング導入に向けた検査施設の適性配置と連携
福士 勝、山口清次44
2. タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究 (分担: 重松陽介)49
 - 1) 札幌市における 5 年 4 か月のタンデムマスによるマス・スクリーニング・パイロット
スタディ結果とこれをふまえた事業化について
野町祥介、雨瀧由佳、吉永美和、花井潤師、高橋広夫、三觜 雄、
窪田 満、長尾雅悦58
 - 2) 東京都におけるタンデム質量分析計による有機酸・脂肪酸代謝異常症スクリーニングの
経験と課題 -第 7 報-
北川照男、石毛信之、穴澤 昭、鈴木 健、大和田 操、石毛美夏61
 - 3) 大阪府におけるタンデムマスを用いた新生児スクリーニングの実績
稲岡一考、竹島清美、笠原敏喜、中山雅弘、和田芳直、重松陽介、山口清次65
 - 4) 大阪市におけるタンデムマス・スクリーニングの実績
酒本和也、井上勝昭、岡野善行、重松陽介68
 - 5) 島根大学における非誘導体化法 Kit の検討と今後の問題点
～継続的な分析指標見直しと標準的な分析手法の必要性～
小林弘典、虫本雄一、山口清次、坂本 修、大浦敏博70

6) 熊本県における新たな体制によるパイロットスタディ状況 田崎隆二、武田聖子、坂本垂里紗、岩崎めぐみ、正木孝幸、中村公俊、三淵 浩、 遠藤文夫、梅橋豊蔵	73
3. 効果的な診療ネットワークの整備に関する研究 (分担：松原洋一)	77
4. 患者のQOL向上に関する研究 (分担：大浦敏博)	83
5. 新技術を応用した有機酸血症治療法の開発 (分担：宮崎 徹)	
1) ナノ・テクノロジーを用いたプロピオン酸血症の新規治療法の開発 宮崎 徹	95
6. 検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究 (分担：原田正平)	99
1) タンデムマス・スクリーニングの全国展開を視野においた各地域の状況の予備調査 渡辺倫子、鈴木恵美子、竹原健二、加藤忠明、松井 陽、原田正平	102
2) タンデムマス・スクリーニングの全国展開を視野においた各地域での助産師の役割 武田智子、竹原健二、加藤忠明、松井 陽、原田正平	105
3) コンピュータ・ネットワークを用いた新生児スクリーニング精度管理 稲岡一考、竹島清美、笠原敏喜、渡辺倫子、中山雅弘、和田芳直、 重松陽介、山口清次、原田正平	108
4) バーコード付き採血用ろ紙の検討 河地 豊、渡辺倫子、鈴木恵美子、安片恭子、山上祐次、穴澤 昭、九曜雅子、 稲岡一考、田崎隆二、原田正平	113
5) タンデムマス・スクリーニングにおける精度管理検体の作製－第2報－ 渡辺倫子、鈴木恵美子、野町祥介、林三起子、山本俊夫、一條敦子、石毛信之、 木下洋子、山上祐次、小田切正昭、稲田佳美、安片恭子、白鳥薫里、稲岡一考、 酒本和也、上羽美穂、重松陽介、小林弘典、田崎隆二、青木久美子、猪口隆洋、 田代恭子、加藤忠明、松井 陽、原田正平	115
6) 外部精度管理システムへのブラインドサンプル(BLS)導入の現状(H22年度) 鈴木恵美子、渡辺倫子、門脇真理、前田昌子、成瀬 浩、望月孝一、山上祐次、 安片恭子、田崎隆二、九曜雅子、園山京子、吉井千代子、安部真理子、中村多加良、 栗原秀子、佐々木純子、木谷美枝、松本智津子、平原史樹、加藤忠明、松井 陽、 原田正平	119
7. 新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究 (分担：大日康史) MS/MS マスクリーニングの費用対効果分析の予防接種との比較及び国際比較 大日康史、菅原民枝	123
8. 産科医療機関との連携向上に関する研究 (分担：平原史樹)	127
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	131
IV. 研究成果の刊行物・別刷	137

I. 総括研究報告書

タンデムマス導入による新生児マススクリーニング
体制の整備と質的向上に関する研究

研究代表者 山口清次（島根大学医学部教授）

タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究

研究代表者 山口清次 (島根大学医学部教授)

研究要旨

タンデムマス導入に向けた新生児マススクリーニング (MS) 体制の整備と質的向上を目的として研究を行い以下のような研究成果を得た。

- 1) 発症してから診断された有機酸代謝異常症および尿素回路異常症患者 149 名の発症時期は、新生児期 39%、乳児期 12%、幼児期 11%、学童期 5%、および成人後 7%であった。
- 2) 新生児 MS、および同胞スクリーニングによって未発症の状態で見出された患者 31 例を調査した限りでは、全例正常発達していた。一方、新生児発症型の症例では死亡、障害を残す例がある。
- 3) 脂肪酸代謝異常症では、発症後に診断された 51 例のうち新生児例は 12 例 (24%) であったが、12 例中 8 例はグルタル酸血症 2 型 (GA2) であった。GA2 新生児発症型を除くと、発症例 43 例中新生児発症は 4 例 (9%) と計算された。新生児 MS および同胞スクリーニングなど未発症の状態で見出された患者 12 例は全例正常に発育していた。
- 4) 乳児期中期から神経退行で発症するグルタル酸血症 1 型 (GA1) でも、新生児期に発症前に見出されると障害を免れる可能性が高いことが明らかになった。
- 5) 小児慢性特定疾患治療研究 (小慢) 事業に登録されている患者の生活実態を調査したところ、メチルマロン酸血症に関しては、新生児 MS で見出された患者と発症してから診断された患者の間に予後の差はみられなかった。それ以外の大部分の疾患で、新生児 MS で見出された患者の予後が良好であることがわかった。
- 6) MCAD 欠損症では、遺伝子型/臨床型の相関はみられないこと、発症前に見出された患者の予後が明らかに良いことがわかった。MCAD 欠損症も、イソ吉草酸血症も遺伝子変異はアジアの他の国と共通点はみられないことがわかった。
- 7) タンデムマス検査が全国実施されている欧米諸国の状況を調査したところ、集約化が進められ、また検査施設あたりの検体数は年間 3 万以上であった。
- 8) パイロットスタディーは 2010 年末で約 128 万人にのぼり、疾患発見頻度は約 9,000 人に 1 人、一次対象疾患 (16 疾患) に限ると、発見頻度 1/1.3 万人と推定された。
- 9) パイロットスタディーで見出された患者の転帰を調べたところ、新生児期発症メチルマロン酸血症 (ムターゼ欠損症) 3 例中 2 例が乳児期に死亡し、1 例は幼児期に生体肝移植を受け発達遅滞がみられていた。また軽症型プロピオン酸血症は 19 例中 1 例で発達遅延がみられた。軽症型プロピオン酸血症の自然歴については注意深くみてゆく必要がある。
- 10) 脂肪酸酸化異常症で障害を残したという情報があるのは、MCAD 欠損症 7 例中 1 例と、カルニチントランスポータ異常症 1 例のみであった。
- 11) CPT-2 欠損症の診断指標は、これまでの C16 と C18:1 の絶対値の組み合わせのみであったが、新たなスクリーニング指標として $[C16+C18:1]/C2$ (カットオフ、0.62) が有用である。

- 12) タンデムマス・スクリーニングの普及にともなって、確定診断検査のための特殊検査（GC/MS 検査、酵素測定、遺伝子診断など）が不可欠となる。現時点ではそれらを提供できる施設はおおむねそろっているが、研究機関のボランティアによるところが多く、不安定である。保険収載などのサポートが必要である。
- 13) 患者の QOL 向上を目指して、「タンデムマス・スクリーニングって何？ー一般向けガイドブックー」という小冊子を作成した。
- 14) 患者に負担の少ない効果的な治療法開発を目指して、病因遺伝子をのせるナノ・ミセルベクターの最適条件を決めた。試験的に GFP ナノ・ミセルベクターを E17 マウス胎児に羊膜上血管より注入したところ、GFP の発現は出生後 2 週間以上維持されることを確認した。
- 15) タンデムマス導入に向けた精度管理体制の構築に向けて、バーコード付き採血用ろ紙を試作した。またタンデムマス・スクリーニング用外部精度管理検体として、アシルカルニチン 14 種類、アミノ酸 10 種類を添加した検体を作成した。
- 16) 新生児スクリーニング体制について検査機関にアンケート調査をしたところ、広義のコンサルタント医師がいるのは 20 施設（44%）のみであることがわかった。
- 17) 新生児マススクリーニング事業の費用対効果を諸外国と比較した。米国と豪州とを比較したところ、日本も他の国と同様に増分純便益は優れていると推定された。
- 18) 30 名の産婦人科医師を対象に意識調査したところ、タンデムマス検査の内容について「知らない」医師は 43%であった。タンデムマスに関する知識の社会啓発が必要である。

タンデムマス・スクリーニングのパイロットスタディーを通じて、わが国での発見頻度、発見された小児の転帰、新生児 MS の効果も明らかになってきた。新生児 MS は自治体事業となっているが、効果を上げるためには中央のコントロール機関があることが望ましい。タンデムマス導入は、患者追跡体制、診断支援体制、精度管理体制、検査施設の適正配置、患者の QOL 向上、恒久的な新生児 MS の質向上のために、体制を立て直す絶好の機会である。

研究分担者

重松陽介（福井大学医学部看護学科・教授）
 松原洋一（東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野・教授）
 大浦敏博（仙台市立病院小児科・医長）
 宮崎 徹（東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学・教授）
 原田正平（国立成育医療センター研究所成育医療政策科学・室長）
 大日康史（国立感染症研究所感染症情報センター・主任研究官）
 平原史樹（横浜市立大学産婦人科・教授）

事業の障害発生予防効果は、現在広く社会に認知されている。1990年代に開発されたタンデムマス法が世界的に普及しつつあり、わが国でも導入が検討され、これまでわが国でもパイロットスタディーによって 100 万人以上の新生児がテストされ、その有効性はほぼ確認されるに至っている。本研究では、タンデムマス導入にあたり、マススクリーニングの効率化、対象疾患の設定、診断精度の向上、対象疾患の確定診断・コンサルタントネットワーク体制の構築、治療法の開発、精度管理体制の質的向上、費用対効果の評価、患者・家族の QOL の向上、産科施設や行政などとの連携によるスクリーニング事業の質の向上を図るための研究を行った。

A. 研究目的

新生児マススクリーニング（以下新生児 MS）

B. 研究方法

1) 効率的な体制、臨床的効果に関する研究

- (a) 発症後に診断された患者と新生児 MS で発見された患者の転帰を比較した。
- (b) 小児慢性特定事業に登録されているタンデムマス対象疾患患者の生活状況を調査した。
- (c) タンデムマス対象疾患の確定診断法（酵素、遺伝子診断）の開発と課題を検討した。
- (d) タンデムマス検査施設の集約化に関する諸外国の状況を調査した。

2) タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究

- (a) タンデムマスを用いる新生児 MS のパイロット研究による疾患の発見頻度を調査した。
- (b) これまでに新生児 MS で発見された患者の転帰を調査した。
- (c) タンデムマス・スクリーニングの新しい診断指標、カットオフ値の妥当性を検討した。

3) 効果的な診療ネットワークの整備に関する研究

わが国における確定診断検査を提供できる施設のアンケートによる実態調査を行った。

4) 患者の QOL 向上に関する研究

タンデムマス・スクリーニング対象疾患である有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者家族と一般向けのガイドブックを編集、作成した。

5) 新技術を応用した有機酸血症治療法の開発

プロピオン酸血症治療を目的としたナノ・ミセル型遺伝子ベクター作製、および GFP 発現ベクターを用いた胎児肝臓での発現を検討した。

6) 検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究

- (a) バーコード付き採血用ろ紙の開発：過去に行われた採血用ろ紙の記載内容の比較調査、新規採血用ろ紙の試案作成、バーコード内容を検討した。

(b) 各地域での助産師の役割の検討：日本助産師会・助産所部会の地域代表者と情報交換を行った。

(c) タンデムマススクリーニング用外部精度管理検体の開発：アシルカルニチン、アミノ酸を添加した精度管理用検体を作成した。

(d) ブラインドサンプル（BLS）導入の検討

(e) コンピュータネットワークの利活用の検討：実験的ネットワークの第一段階として、無料のメーリングリスト・システムを利用した情報交換システムを構築した。

(f) 全国のスクリーニング体制の状況予備調査：45 検査機関と正式にコンサルタント医師との契約状況をアンケート調査した。

7) 新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究

最近国費補助が決まった 3 種類の予防接種の費用対効果分析とタンデムマス・スクリーニングの費用対効果を比較し、さらに諸外国の費用対効果に関する研究を文献で調べ比較した。

8) 産科医療機関との連携向上に関する研究

産科医療機関との連携の課題を明確化し、推進へ向けての課題とその解決へ提言することを目的に産科医師のタンデムマス・スクリーニングに関する情報の浸透度と課題の理解度を検討した。産科医師を対象に、タンデムマス・スクリーニング検査の名称の知識、タンデムマス・スクリーニング検査の内容、情報媒体の由来、採血量、検査コストの増減の予測とその負担の在り方、パイロットスタディーの現状と認識等についてアンケート調査した。

（倫理面への配慮）

本研究におけるパイロットスタディーは、説明と同意に基づいて行なわれている。また研究データは、個人が特定されないものである。パイロット研究で発見された患者、家族などの個人情報個人が特定されないよう匿名化した。

C. 研究結果

1) 効率的な体制、臨床的効果に関する研究

(a) 発症後に診断された患者と新生児 MS で発見された患者の転帰の比較

最近10年間に島根大学で、発症してから診断された有機酸代謝異常症およびアミノ酸代謝異常（尿素回路異常を含む）の患者149名の発症時期は、新生児期58例（39%）、乳児期18例（12%）、幼児期17例（11%）、学童期8例（5%）、および成人後11例（7%）であった。一方新生児MS、および同胞スクリーニングによって未発症の状態で見られた患者31例は、調査した範囲では全例が正常発達していた。

一方脂肪酸代謝異常症では、発症後に診断された51例のうち新生児例は12例（24%）であった。この12例中8例はグルタル酸血症2型（GA2）であり、早期死亡した。GA2新生児発症型を除いて計算すると、発症例43例中新生児発症は4例（9%）と計算される。新生児MSおよび同胞スクリーニングなど未発症の状態で見られた患者12例は全例正常に発育していた。

(b) グルタル酸血症1型日本人症例の発症形態、遺伝背景とマススクリーニングの効果の検討

日本人グルタル酸血症1型（GA1）は、多くの患者が乳児期中期から神経退行で発症する疾患である。日本人患者19例を検討したところ、転帰が①正常群5例、②中等度群3例、および③重症群11例であった。新生児MSで見られた3例の転帰はいずれも正常であった。障害を残した群の診断時期は、中等度群4.7ヶ月、重症度群11.6ヶ月と診断時期が遅いほど後遺症が重くなる傾向がみられた。

(c) 小児慢性特定事業に登録されているタンデムマス対象疾患患者の生活状況の調査

小児慢性特定疾患治療研究（小慢）事業に登録されている患者のうち、タンデムマス対象疾患である有機酸・脂肪酸代謝異常の患者の生活状況を調査したところ、新生児MSで見られた症例のQOLが明らかに良かった疾患は、プロピオン酸血症、グルタル酸血症1型、MCAD欠損症、複合カルボキシラーゼ欠損症、イソ吉草酸血症などで

あった。メチルマロン酸血症は、本事業に登録されている患者に関しては差がみられなかった。

(d) タンデムマス対象疾患の酵素診断、遺伝子診断法の技術向上（酵素、遺伝子診断）

新生児MSで見られたMCAD欠損症症例9例のアシルカルニチンC8の値は、0.33～5.53 μ Mであった。発症後に見つかった症例9例の症状は、低血糖、急性脳症、ALTE様症状であった。遺伝子型／臨床的重症度の関連はみられなかった。MCAD欠損症の発症が、遺伝子型よりも後天的な因子に依存しているといえるかも知れない。

またイソ吉草酸血症のタイ患者5例の遺伝子解析を行なった。日本人患者3例と比較したところ、遺伝子型には共通点がなかった。今後タンデムマス・スクリーニングの普及とともに、アジア諸国の患者の遺伝背景のちがいが明らかになるだろう。

(e) タンデムマス検査施設の集約化に関する諸外国の状況の調査

タンデムマス検査が全国実施されている欧米諸国における年間出生数と検査施設の数、表1に示すように集約化が進んでいる。多くの国で検査施設あたり年間3万以上であった。

表1. 欧米諸国のタンデムマス検査施設の配置

国	年間出生数	タンデムマス検査施設の数
米国カリフォルニア州	52万	7ヶ所
ドイツ	70万	15→10ヶ所
英国	80万	26→10ヶ所
イタリア	60万	32→10ヶ所
オランダ	10万以上	5ヶ所
ベルギー	10万以上	6ヶ所
オーストリア、デンマーク、ポルトガル、スイス	それぞれ10万以下	それぞれ1ヶ所
オーストラリア	25万	5州（2～9万/施設）

諸外国の施設設置基準について、表2に国際マススクリーニング学会のミニマムコンセンサスをあげている。各国の基準と共通することは、一定以上の大規模検査施設、専門技術と知識の認証を受けることがあげられる。

表 2. 検査施設基準の例

国、組織	ガイドラインの内容
国際マススクリーニング学会	a) 大規模な集中化された検査室で実施 b) 必要な専門的技術・知識を備え、検査施設としての認定 (ISO,CLIA) を取得 c) スクリーニング検査過程の外部評価委員会による評価

タンデムマス・スクリーニングで二次検査 (2nd tier test) として備えるべき検査項目を表 3 に挙げている。HPLCS-MS/MS および GC/MS 検査のことができることが要求されよう。

表 3. タンデムマススクリーニングにおける 2 次検査 (second tier test) の内容

異常	内容
C3 高値	HPLC-MS/MS : メチルマロン酸、3-ヒドロキピロピオン酸の定量 GC/MS : メチルマロン酸、2-メチルクエン酸の定量
Leu 高値	HPLC-MS/MS : アロイソロイシン、分岐鎖アミノ酸の定量
Met、C3 高値	HPLC-MS/MS : 総ホモシステイン、メチルマロン酸、2-メチルクエン酸の定量 GC/MS : メチルマロン酸、2-メチルクエン酸の定量
C5-OH 高値	GCMS : メチルクロトニルグリシン、メチルグルタコン酸、ヒドロキシメチルグルタル酸、メチルグルタル酸 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、チグリルグリシンの定量
17-OHP 高値	HPLC-MS/MS : 関連ステロイドの定量 (陽性率は 1/10)

2) タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究

(a) タンデムマスを用いる新生児 MS のパイロット研究

表 4 に示すように、平成 22 年 12 月までに約 128 万新生児を分析し、総計 141 例の患者を発見した (発見頻度 1/9,000)。一次対象疾患としている 16 疾患に限ると、患者数は 99 例 (発見頻度 1/1.28 万人) であった。

(b) これまでに新生児 MS で発見された患者の転帰の調査 (表 5)

アミノ酸代謝異常症では、新生児期発症型アルギニノコハク酸尿症 1 例が生体肝移植を受けており、発達遅延がみられている。

有機酸代謝異常症では、新生児期発症メチルマ

ロン酸血症 (ムターゼ欠損症) 3 例中 2 例が乳児期に死亡し、1 例は幼児期に生体肝移植を受け発達遅延がみられている。急性発症を経験していない軽症型プロピオン酸血症は 19 例中 1 例で発達遅延がみられている。

脂肪酸酸化異常症で後遺症を残したのは、MCAD 欠損症 7 例中 1 例と、急性発症を経験していないカルニチントランスポータ異常症 1 例のみであった。ただし、MCAD 欠損症 2 例と CPT-2 欠損症 1 例で乳児期後期から 1 歳台にかけて重篤な低血糖発作を経験していた。グルタル酸尿症 2 型患児 3 例のうち 1 例は新生児発症で乳児期に突然死し、もう 1 例も 5 ヶ月時に呼吸不全に陥り中枢神経系後遺症を残しており、予後は満足できるものではなかった。

表4. タンデムマススクリーニング結果（1997～2010年、および2010年）

	発見数 (2010)	頻度	一次対象疾患 (16疾患)
アミノ酸代謝異常	42 (4)	1 : 3.0 万	28
1) フェニルケトン尿症 *	21 (2)	1 : 6 万	21
2) メープルシロップ尿症 *	1 (1)	1 : 127 万	1
3) ホモシスチン尿症 *	0	0	0
4) シトルリン血症 (1 型)	5 (-)	1 : 25 万	5
5) アルギニノコハク酸血症	1 (-)	1 : 127 万	1
※ 高チロジン血症 1 型	0	0	-
※ アルギニン血症	0	0	-
※ シトルリン欠損症	14 (1)	1 : 9 万	-
有機酸代謝異常	56 (9)	1 : 2.3 万	56
6) メチルマロン酸血症	11 (-)	1 : 9 万	11
7) プロピオン酸血症	28 (5)	1 : 5 万	28
8) イソ吉草酸血症	3 (-)	1 : 42 万	3
9) メチルクロトグリシン尿症	8 (2)	1 : 16 万	8
10) HMG 血症	0	0	0
11) 複合カルボキラーゼ欠損症	2 (1)	1 : 64 万	2
12) グルタル酸血症 1 型	6 (1)	1 : 21 万	6
※ β ケトチオラーゼ欠損症	0	0	-
脂肪酸代謝異常	39 (7)	1 : 3.2 万	25
13) MCAD 欠損症	13 (5)	1 : 16 万	13
14) VLCAD 欠損症	8 (-)	1 : 20 万	8
15) TFP(LCHAD) 欠損症	0	0	0
16) CPT1 欠損症	4 (-)	1 : 29 万	4
※ 全身性カルニチン欠乏症	5 (-)	1 : 26 万	-
※ CPT-2 欠損症	4 (1)	1 : 29 万	-
※ CACT 欠損症	0	0	-
※ グルタル酸血症 2 型	4 (1)	0	-
※ SCHAD 欠損症	1 (-)	1 : 127 万	-
※ SCAD 欠損症	0	0	-
計	141 (20)		99
発見頻度		1 : 9,000	1 : 1.28 万
スクリーニング新生児数 1997～2010 (2010年のみ)		1,266,824 (236,115)	

表 5. 新生児マススクリーニングで発見された小児の転帰

		患者数	生存(障害)	死亡	備考
AA	シトルリン血症 1 型	2	2	-	
	アルギニノコハク酸尿症	1	1	-	肝移植
	シトルリン欠損症	8	8	-	低身長 1 例
OA	メチルマロン酸血症	5	3	2	B12 反応性 2 例
	プロピオン酸血症	22	22 (2)	-	軽症型 19 例 新生児発症 1 例、転帰不明 2 例
	イソ吉草酸血症	2	2	-	
	複合カルボキシラーゼ欠損症	1	1	-	
	MCC 欠損症	3	3	-	
FAOD	グルタル酸血症 1 型	4	4 (?)	-	摂食障害 1 例 硬膜下血腫 1 例
	CPT1 欠損症	3	3	-	
	CPT-2 欠損症	3	3	-	低血糖 (1y) 1 例
	VLCAD 欠損症	7	7	-	運動制限 1 例 アシドーシス発作 1 例
	MCAD 欠損症	7	7 (1)	-	低血糖発作 1 例 超未熟児 1 例
	グルタル酸血症 2 型	3	1 (1)	1	突然死 (2m) 1 例 呼吸不全 (5m) 1 例
	全身性カルニチン欠乏症	3	3 (1)	-	発達障害 1 例 CNS 形成異常 1 例

AA = アミノ酸代謝異常； OA = 有機酸代謝異常； FAOD = 脂肪酸β酸化異常症

(c) タンデムマス・スクリーニングの新しい診断指標、カットオフ値の妥当性

最近パイロットスタディーで、CPT-2 欠損症の見逃し例があった。これまでの C16 と C18:1 の絶対値の組み合わせのみでは見逃しとなる。新たなスクリーニング指標として $[C16+C18:1]/C2$ (カットオフ、0.62 (mean+5SD)) を採用すれば、見逃さないことがわかった。

VLCAD 欠損症や MCAD 欠損症についても、初回濾紙血でのカットオフ値はほぼ妥当であると思われるが、再採血濾紙では測定値が低下することが経験されている。再検査は血清中アシルカルニ

チン分析も合わせて行うことが望ましい。この他、新生児スクリーニング研究開発センターで作製された精度管理用濾紙血を検査機関で分析した結果、試料調製法の違いにより C5DC 値が大きく異なることがわかった。今後検討してゆきたい。

3) 効果的な診療ネットワークの整備に関する研究

わが国における確定診断検査を提供できる施設のアナケートによる実態調査を行った。確定診断のための検査を提供している研究室は 11 施設であった。GC/MS などの生化学診断が最も多く、ついで DNA 診断がつづき、酵素活性測定は 5 疾

患のみであった。

施設名と検査項目の公開については、学会誌への掲載可が8施設、学会ウェブサイトへの掲載可が6、公開不可が3であった。検査費用については、無料が11、有料が1であったが、1年以内に有料化を検討している施設が2か所あった。

4) 患者の QOL 向上に関する研究

「タンデムマス・スクリーニングって何？」という小冊子を作成した（別添）。

5) 新技術を応用した有機酸血症治療法の開発

目的とする DNA とポリエチレングリコールの量比、コンドロイチン硫酸の濃度等を検討し、ナノ・ミセルベクターの最適条件を決めた。この条件で、GFP ナノ・ミセルベクターを E17 マウス胎児に羊膜上血管より注入したところ、GFP の発現は出生後 2 週間以上維持されることを確認した。

6) 検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究

(a) バーコード付き採血用ろ紙の開発：採血用ろ紙の検査後の有効利用と長期保存のため、血液部分の切り離しができるようにミシン目とバーコードを入れ、血液が他検体と接触しないように採血部の周囲に厚紙を採用した。バーコードは製造年月（4桁）と年間通し番号（7桁）とした。

(b) 各地域での助産師の役割の検討：現行マススクリーニング対象 6 疾患およびタンデムマス・スクリーニング導入における助産師の役割を確認した。平成 22 年 10 月 23 日の助産所開業

セミナーでの講義、機関誌「助産師」への寄稿した。

(c) タンデムマススクリーニング用外部精度管理検体の開発：アシルカルニチン 14 種類、アミノ酸 10 種類を添加した検体を作成した。

(d) ブラインドサンプル（BLS）導入の検討：作成した外部精度管理検体を平成 22 年 7 月と 9 月に全 14 施設で測定したところ、平均値に両月群で差がなかった。BLS 送付を依頼した産科医療機関の一般検体で採血量不足の頻度が 0.03% と推定された。

(e) コンピュータネットワークの利活用の検討：無料のメーリングリスト・システムを利用して「タンデムマスによる新しいスクリーニングの研究グループ」と「新規格の新生児スクリーニング用採血ろ紙検討グループ」を試験運用した。

(f) 全国のスクリーニング体制の状況予備調査：検査機関 45 施設中 45 施設から回答があり、広義のコンサルタント医師がいるのは 20 施設（44%）のみであった。

7) 新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究

国内のタンデムマススクリーニングの費用対効果分析と、国内で最近国費補助が決まった 3 種類の予防接種の費用対効果分析では、他の予防接種と変わらないかそれ以上であった（表 6）。タンデムマス・スクリーニングの費用対効果分析を米国と豪州と比較したところ、表 7 に示すように、日本も他の国と同様に増分純便益は優れていると推定された。

表 6. わが国のワクチン定期接種化とタンデムマススクリーニングの費用対効果の比較

	増分便益費用比 (BCR)	増分純便益 (NET)
タンデムマス・スクリーニング	1.73 ~ 6.44	71 ~ 143 億円
水痘ワクチン	4.0 以上	522 億円
ムンプスワクチン	5.2	379 億円
ヒブワクチン	0.25 ~ 2.08	-322 ~ 477 億円
肺炎双球菌 7 価ワクチン	1.08	51 億円
HPV ワクチン（子宮頸癌）	1.94 ~ 4.90	305 ~ 1263 億円

表 7. タンデムマス・スクリーニングの費用対効果：海外との比較

	出生数	増分便益費用比 (BCR)	増分純便益 (NET)
日本 (2009)	107 万人	1.73 ~ 6.44	71 ~ 143 億円
米国 (2009)	430 万人	9.32 (4.34 ~ 11.67)	34 ~ 84 億円
豪州 (2006)	30 万人	~	6 ~ 26 億円

8) 産科医療機関との連携向上に関する研究

30名の産婦人科医師を対象に意識調査したところ、以下の点が明らかになった。

- (a) タンデムマス検査の内容について「知らない」医師は43%であった。
- (b) パイロットスタディーをしていることを「知らない」医師は80%であった。

新しいマススクリーニングの検査費用について「多少の自己負担はやむを得ない」が37%、「すべて公費負担で行うべきだ」が30%であった。

D. 考察

タンデムマス・スクリーニング対象疾患の自然歴

タンデムマス対象疾患（16種類）の自然歴を検討し、有機酸・脂肪酸代謝異常の発症時期がわかってきた。またタンデムマス・パイロットスタディーで発見された小児の転帰は、90%以上が障害なく発達していることも明らかになった。有機酸代謝異常の中で乳児期中期から神経退行で発症するグルタル酸血症1型も発症前に、発見された患者では正常発達が期待されることも明らかになった。一部の疾患では新生児期に重篤な症状で発症し、新生児MSによっても救えないケースもある。

突然死で有名なMCAD欠損症は、白人が多いが、日本人でも約15万人に1人の頻度で発見され、発症前に見つかった症例は良好な転帰で推移している。遺伝子解析の結果、遺伝子/臨床的重症度の関連はうすく、後天的な因子の関与が大きい疾患であることもわかった。

タンデムマス・スクリーニングでは、全体で約9,000人に1人の頻度で疾患が発見されるという推

計であるが、現在暫定的に一次対象疾患にあげている16種類の疾患に限ると、約1.3万人に1人と推計された。これは欧米に比べ（4,000～5,000人に1人）、発見頻度は低いといえる。さらにタンデムマスによって発見されたあと、無症状のまま経過するケースが少なくない。これは、もともと治療の不要な軽症型を見つけているのか、早期発見によって障害が予防されているのか注意深く検討する必要がある。

タンデムマス検査施設の集約化について

これまでわが国の新生児MSは、自治体を単位として行なわれてきた。少子化のために自治体単位で行なうと効率の悪いところも出てきた。欧米等の状況を見ても、タンデムマス導入を機に集約化している国が多く、検査施設数が減る傾向にある。国際マススクリーニング学会では、最低限の要件として以下のことをあげている。

- ① 一定以上の大規模検査施設
- ② 専門技術と知識の認証を受けていること

タンデムマス導入を機に、わが国でも、効率化の面からも精度管理の面からも集約化は避けて通れないと思われる。

タンデムマス・スクリーニングの診断精度の向上：新しい診断指標の検討

本年、パイロットスタディーで、CPT-2欠損症の見逃し例があった。再検討した結果、これまでのC16とC18:1の絶対値の組み合わせのみでは見逃しのあり得ることがわかった。新たなスクリーニング指標として[C16+C18:1]/C2]（カットオフ、0.62 (mean+5SD)）を採用すれば、見逃さないことがわかった。現在一時対象疾患として16疾患を

あげているが、この指標を導入すれば CPT-2 欠損症と CACT 欠損症の 2 疾患を一次スクリーニング対象疾患に加えることができるかもしれない。

確定診断体制の整備

タンデムマス・スクリーニングが普及すると、GC/MS 検査をはじめ、場合によっては、酵素測定、遺伝子診断などの支援体制が必要となる。わが国における確定診断検査を提供できる施設のアンケートによると、研究施設のボランティアに頼っているのが現実で、不安定な状況である。タンデムマス・スクリーニングが普及すると、これらの特殊検査の検体数も増えることが予想される。これら特殊検査の保険収載などによって、安定的な支援体制を作る必要がある。これらの特殊検査が簡便に利用できるようになれば、再検査や一般検査を省略でき、また場合によっては、患者に負担となる負荷試験などが省略できることも少なくない。このことは医療費の低減、家族や本人のストレス軽減にも貢献する。

新技術を応用した有機酸血症治療法の開発

新しい遺伝子治療がプロピオン酸血症に応用されようとしている。ナノ・ミセルベクターを用いる治療法は、ウィルスベクターのようながん化の心配がないこと、酵素補充療法に比べ、半減期が数週間であり、ワンショットの静注ですみ、著しく負担が少なくなることが期待される。

その他

新しい新生児 MS のために、使用する血液ろ紙の形状の統一、説明書の統一、日本版の精度管理システムの構築などの問題を早急に解決する必要

がある。また産婦人科医でさえ、タンデムマスに関する正確な知識を持っているとはいえないことも明らかとなった。産婦人科医、小児科医、助産師、保健師、養護教師、学校を含む一般社会に向けた啓発が必要である。

E. 結論

タンデムマス・スクリーニングのパイロットスタディーで検査した新生児は 1997 年以來 127 万人に達し、わが国での頻度、発見された小児の転帰、あるいは対象疾患の自然歴もおおよそ明らかになってきた。費用対効果も優れていることが証明された。患者追跡体制、診断支援体制、精度管理体制、検査施設の適正配置、患者の QOL 向上、恒久的なスクリーニングの質の維持を考えるべきである。自治体事業となっている新生児 MS を統括する中央機関の設置も考えなければならない。新生児 MS がわが国の母子保健サービス向上のために機能するよう、タンデムマス導入は新生児マススクリーニング体制を立て直す絶好の機会であることを認識すべきである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

別掲

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

Ⅱ. 分担研究報告書

1. 効率的な体制、臨床的効果に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部教授）

分担研究課題

効率的な体制、臨床的效果に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部教授）

研究要旨

タンデムマス・スクリーニングが効率的、効果的に機能することを目的として、スクリーニングサポート体制の整備について研究した。その結果以下のような研究成果が得られた。

- ①タンデムマス対象疾患の自然歴の追跡によって、多くの対象疾患でタンデムマス・スクリーニングの効果が認められた。しかしメチルマロン酸血症など一部の疾患についてはスクリーニングによる効果が明らかでない疾患もある。
- ②脂肪酸代謝異常は、生後1ヶ月以降に発症するケースが多く、発作が予防されれば大部分が正常な知能を示すので、新生児マススクリーニングの効果がより期待できる。
- ③グルタル酸血症1型は、神経退行を主徴とする疾患であるが、診断時期が早いほど障害の程度が低い傾向があり、新生児マススクリーニングで発見された患者では正常な発達が期待できることがわかった。
- ④小児慢性特定疾患事業に登録されている患者を、マススクリーニングで発見された小児と発症してから診断された小児の生活実態を調査した。メチルマロン酸血症ではその予後に差がみられなかった。しかしこの事業では死亡したりドロップアウトした症例、登録されていない患者も相当数あると思われるので、数字に関しては検討が必要である。
- ⑤ PKU の長期の食事療法の経験を通じて、微量元素、ビタミン不足への配慮が必要なことがわかった。
- ⑥脂肪酸代謝異常の MCAD 欠損症の酵素活性、遺伝子診断結果を検討したところ、本症では酵素の残存活性や遺伝子型に関わらず、後天的因子の関与が大きいことがわかった。
- ⑦イソ吉草酸血症のタイ患者5例の遺伝子解析を行って、以前、解析した日本人患者3名の結果と比較した。タイ人では10アレル中6アレルにコモン変異が検出されたが、日本人にはみられていない。アジア人の中でも遺伝型は異なる可能性が高い。
- ⑧変異の同定が困難なケースの遺伝子解析で、MLPA法(multiplex ligation-dependent probe amplification assays)が有用なことを示した。遺伝子内の比較的大きな欠失、挿入変異の検出に特に有用である。
- ⑨千葉県でタンデムマス・スクリーニングを新規に開始した結果、平成22年10月ー12月の3ヶ月間に、計7,798検体をスクリーニングし、再検率0.29%で、1例プロピオン酸血症が発見された。
- ⑩タンデムマス検査施設の諸外国の状況を調査したところ、検査施設あたりおおよそ年間3万以上であった。施設設置基準として、各国に共通することは、一定以上の大規模検査施設、専門技術と知識の認証を受けることがあげられている。さらにタンデムマス・スクリーニングで備えるべき二次検査として、HPLC-MS/MS および GC/MS 検査のできることが要求される。

研究協力者

但馬 剛 (広島大学小児科・助教)
深尾敏幸 (岐阜大学大学院医学系研究科・教授)
高柳正樹 (千葉県こども病院・医療局長)
坂本 修 (東北大学病院小児科・講師)
伊藤道徳 (香川小児病院・副院長)
福士 勝 (札幌イムノ・ダイアグノスティック・
ラボラトリー・所長)
新宅治夫 (大阪市立大学医学部小児科・教授)
長谷川有紀 (島根大学医学部小児科・助教)
虫本雄一 (島根大学医学部小児科・助教)

A. 研究目的

新生児マススクリーニングにタンデムマスを導入したとき、その効果を高め、質を維持しながら効率的な体制を作る目的で、タンデムマスで発見される疾患の患者の自然歴の調査、陽性例が出た時の酵素診断遺伝子診断の体制、およびタンデムマスの適正配置について研究した。

B. 研究方法

1) 発症後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常患者の臨床経過の調査

2001年～2010年の期間に、発症後に紹介されて島根大学で診断した患者の発症時期と症状、および発症前スクリーニングで発見された患者数を調査した。

2) グルタル酸血症1型日本人症例の発症形態、遺伝背景とマススクリーニングの効果の検討

タンデムマス・スクリーニングの対象疾患で、乳児期中期より神経退行を主徴とするグルタル酸血症1型(GA1)の発症形態、遺伝背景、およびマススクリーニングで発見された日本人患者の遺伝背景、臨床経過および転帰を調査した。

3) 小児慢性特定疾患登録患者データベースからみたタンデムマス・スクリーニング対象疾患の転帰の調査

小児慢性特定疾患治療研究(小慢)事業に登録されている患者のうち、タンデムマス対象疾患である有機酸・脂肪酸代謝異常の患者の登録データ

を解析し、タンデムマス・スクリーニングの有用性を検討した。

4) フェニルケトン尿症の長期にわたる栄養評価
タンデムマス・スクリーニング対象疾患には、アミノ酸代謝異常と同様に食事療法を必要とする疾患が少なくない。そこでフェニルケトン尿症(PKU)患者の長期にわたる栄養食事の効果と問題点を検討した。

5) タンデムマス対象疾患の酵素診断、遺伝子診断法の技術向上

a. タンデムマス・スクリーニング対象疾患のMCAD欠損症の発症防止を目的として、18例を対象に、臨床像、生化学所見、酵素・遺伝子解析と発現実験を行った。

b. イソ吉草酸血症の遺伝背景を比較する目的で、タイの患者5例について遺伝子解析を行った。

c. 遺伝子解析では、ゲノムDNA-ダイレクトシーケンスが最も簡便迅速でポピュラーである。しかしこの方法では遺伝子変異が同定できないケースもある。これをクリヤーするためにMLPA法が開発されている。有機酸代謝異常の一つであるβケトチオラーゼ欠損症の遺伝子解析に応用した。

6) 新規に開始した千葉県のタンデムマス・スクリーニングの結果の解析

平成22年10月から、千葉県において全県下を対象にタンデムマス・スクリーニングを開始した。最初の3ヶ月間の実施状況を検討した。

7) タンデムマス検査施設の集約化に関する諸外国の状況の調査

タンデムマス検査施設の適正配置、施設間の連携を検討する目的で、タンデムマス・スクリーニングが先行している欧米諸国実施状況、施設基準、2次検査体制について調査した。調査方法は、文献、ホームページ、およびメール等を利用した

C. 研究結果と考察

1) 発症後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常患者の発症時期の調査

表1に示すように、有機酸代謝異常、尿素回路異常症のうち発症後に発見された患者は180例中

149例（83％）であった。発症時期は発症後診断からは新生児マススクリーニングの効果が十分に期待できない可能性がある。一方脂肪酸代謝異常症例149例中58例（39％）が新生児期であり、これ

表 1. 有機酸代謝異常、尿素回路異常症の発症時期

疾患	症例数 (計)	発 症 後 診 断 例						未発症 MS など (合計)
		(合計)	新生児 期	乳児期	幼児期	学童 以降	成人	
UCD	67	65	30	7	17	8	3	2
MMA	54	47	20	16	7	2	2	7
PPA	22	9	4	3	2	—	—	13
MCD	9	9	6	2	1	—	—	—
GA1	13	10	2	8	—	—	—	3
MCCd	8	2	—	1	—	1	—	6
MGCA	4	4	1	2	—	—	—	—
BKTd	3	3	—	1	2	—	—	—
HMGA	2	2	—	2	—	—	—	—
ALK	8	8	—	—	—	—	8	—
Glycerol	3	3	3	—	—	—	—	—
その他	3	3	—	1	1	1	—	—
(計)	180	149	58	18	17	8	11	31

略字：UCD= 尿素回路異常症（OTC欠損症など）；MMA= メチルマロン酸血症；PPA= プロピオン酸血症；MCD= マルチプルカルボキシラーゼ欠損症；GA1= グルタル酸血症1型；MCCd= メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症；MGCA= メチルグルタコン酸血症；BKTd= β ケトチオラーゼ欠損症；HMGA= ヒドロキシメチルグルタル酸血症；ALK= あるカプトン尿症；Glycerol= 複合グリセロール血症

表 2. 脂肪酸代謝異常の発症時期

疾患	症例数 (計)	発 症 後 診 断 例						未発症 MS など (合計)
		(合計)	新生児 期	乳児期	幼児期	学童 以降	成人	
GA2	17	17	8	5	1	2	1	—
CUD	3	3	—	1	2	—	—	—
CPT1d	2	1	—	—	1	—	—	1
CPT2d	6	6	2	2	2	—	—	—
VLCADd	14	10	—	3	2	4	1	4
MTPd	4	4	2	1	—	1	—	—
MCADd	14	10	—	2	8	—	—	4
SCADd	3	—	—	—	—	—	—	3
(計)	63	51	12	14	16	7	2	12

略字：GA2= グルタル酸血症2型；CUD= カルニチン吸収障害；CPT1dとCPT2d= カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症1と2型；VLCADd= 極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症；MTPd= ミトコンドリア三頭酵素欠損症；MCADd= 中鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症；SCADd= 短鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症

では、表2に示すように発症後に発見された患者は63例中51例(81%)であった。発症後に診断された51例のうち新生児例は12例(24%)であった。12例中8例はグルタル酸血症2型(GA2)であった。GA2の新生児発症型は最重症でほとんどが早期死亡するといわれている。このGA2新生児発症型を除いて計算すると、発症例43例中新生児発症は4例(9%)と計算される。新生児発症以外の脂肪酸代謝異常患者は基本的に知能が正常であるので、新生児マススクリーニングの効果が期待できるといえる。新生児期に見逃し例がないかどうかさらに検討すべきである。

2) グルタル酸血症1型日本人症例の発症形態、遺伝背景とマススクリーニングの効果の検討

3) 小児慢性特定疾患登録患者データベースからみたタンデムマス・スクリーニング対象疾患の転帰の調査

小児慢性特定疾患治療研究(小慢)事業に登録されている患者のうち、タンデムマス対象疾患である有機酸・脂肪酸代謝異常の患者の登録データを解析し、タンデムマス・スクリーニングの有用性を検討した。①メチルマロン酸血症(101例)、②プロピオン酸血症(51)、③グルタル酸尿症2型(26)、④CPT欠損症(26)、⑤HMG尿症(23)、⑥グルタル酸尿症1型(22)、⑦VLCAD欠損症(18)、⑧MCAD欠損症(11)、⑨複合カルボキシラーゼ欠損症(8)、⑩イソ吉草酸血症(7)、⑪カルニチン/アシルカルニチン転移酵素

表3. 日本人グルタル酸血症1型の診断時期と転帰

転帰別分類	例数	NBS	診断時期	神経症状*	頭囲拡大
1) 正常群	5	3	(2yと2y6m)**	0/5	1/5
2) 中等度群	3	—	4.7 ± 2.7m	3/3	3/3
3) 重症群	11	—	11.6 ± 12.7m	11/11	2/11

略字：NBS= 新生児マススクリーニング。*神経症状とは、急性脳症、退行など。**正常群でNBS以外の2例は、同胞スクリーニング、頭囲拡大のスクリーニングによるもの各1例であった。

日本人グルタル酸血症1型(GA1)19例の臨床経過、遺伝背景および転帰を調査した(表3)。転帰で①正常群5例、②中等度型3例、および③重症群11例に分けて検討したところ、次のことがわかった。タンデムマスで発見された3例はいずれも正常群であった。正常群の他の2例は同胞スクリーニングと頭囲拡大のスクリーニングで神経症状のないうちに診断された症例であった。障害を残した群の診断時期は、中等度群4.7ヶ月、重症度群11.6ヶ月と診断時期が遅いほど後遺症が重くなる傾向がみられた。頭囲拡大の頻度は、中等度群で3/3(100%)に対して、重症度群は2/11(19%)であった。この要因として考えられることは、頭囲拡大の目立つ患者は外見の異常に気づかれて早く検査を受け診断時期が早まったという可能性がある。遺伝子異常に関してはヘテロジナスで、外国症例とは異なるものであった。

欠損症(4)、⑫β-ケトチオラーゼ欠損症(4)などであった。これらの症例数は、死亡例はカウントされていないこと、登録しない患者、確定診断されているかどうか不明な症例のある可能性を考慮してみるべきである。

新生児マススクリーニング(NBS)で発見された症例と、発症後に診断された症例の転帰を比較したところ、NBSで発見された症例の方が明らかに良かった疾患は、②プロピオン酸血症、⑥グルタル酸尿症1型、⑧MCAD欠損症、⑨複合カルボキシラーゼ欠損症、⑩イソ吉草酸血症などであった。しかし疾患によって症例数が少ないためさらに検討を要する。

4) フェニルケトン尿症の長期にわたる栄養評価

PKU1例とBH4欠損症について、長期にわたる食事療法では、Ca、Fé、葉酸欠乏などに配慮が必要であることがわかった。今後特殊ミルクを使用

する疾患では長期にわたる観察が必要であろう。

5) タンデムマス対象疾患の酵素診断、遺伝子診断法の技術向上

a. MCAD 欠損症 18 例（自検例、報告例を含む）の生化学所見、酵素・遺伝子解析：NBS で発見された症例 9 例のアシルカルニチン C8 の値は、0.33 ~ 5.53 μ M であった。発症またはリスク群として診断された患者 9 名のうち 1 例は同胞スクリーニングで未発症例であった。その他は、低血糖、急性脳症、ALTE 様の症状で発症していた。

遺伝子変異の発現実験における酵素活性によって、①低活性群（5%以下）、②中等度群（50%前後、5~80%）、③高活性群（80%以上）に分けたところ、表 4 に示すような結果であった。449-452delCTGA 変異は日本人に多いが、この片方のアレルが点変異の場合、リンパ球の酵素活性は正常の 30 ~ 40% であった。嘔吐発作で発症したある症例では、中等度変異（50G>A）と高活性変異（1247T>C）の複合ヘテロ接合体で、リンパ球の活性が正常の 47.5% であった。これらの事実は MCAD 欠損症の発症が、遺伝子型よりも後天的な因子に依存しているといえるかも知れない。

表 4. MCAD 遺伝子変異の発現活性

変異遺伝子活性	変異
①低活性群	449-452delCTGA 43A>T 1085G>A
②中等度群	50G>A
③高活性群	157C>T 1247T>C

b. イソ吉草酸血症のタイ患者 5 例の遺伝子解析：

以前、日本人患者 3 名の遺伝子解析を行った。今回タイ患者 5 名の遺伝子解析を行い、10 種類の変異アレルを同定した。10 アレル中 6 アレルに c.457-3_2CA>GG を見出した。コモン変異の可能性がある。この変異は韓国人 1 名に見られたが、日本人ではみられていない。c.1199A>G は日本人で

過去に同定した 6 アレルのうち 1 つに見出された。今後アジアの患者での遺伝背景を明らかにしたい。

c. 変異の同定が困難なケースの遺伝子解析：

MLPA 法 (multiplex ligation-dependent probe amplification assays) が開発されている。有機酸代謝異常の一つである β ケトチオラーゼ欠損症 85 症例の遺伝子変異を同定してきたが、変異不明が 7 アレルあった。MLPA 法によって 6 アレルについて、エクソン 2-4 の欠失、エクソン 8-9 の重複、エクソン 3-4 の欠失が同定された。これらはすべてイントロン内の Alu 配列での不均等組み換えによるものであった。遺伝子によっては、このような遺伝子内の比較的大きな欠失、挿入変異の頻度は異なっているが、常にこのような変異を考慮する必要がある。

6) 新規に開始した千葉県のタンデムマス・スクリーニングの結果の解析

平成 22 年 10 月-12 月の 3 ヶ月間に、計 7798 検体をスクリーニングし、再検査数は 23 (再検率 0.29%)、精密検査依頼数は 2 であった。最終的にプロピオン酸血症 1 例が発見された。この間の受診率は 64.1% とまだ低い。始まったばかりで、このスクリーニングに参加していない産科施設も多くみられるものと思われる。今後普及啓発活動によって 100% を目指す。

7) タンデムマス検査施設の集約化に関する諸外国の状況の調査

タンデムマス検査が全国実施されている欧米諸

表 5. 欧米諸国のタンデムマス検査施設の配置

国	年間出生数	タンデムマス検査施設の数
米国カリフォルニア州	52 万	7 ヶ所
ドイツ	70 万	15 → 10 ヶ所
英国	80 万	26 → 10 ヶ所
イタリア	60 万	32 → 10 ヶ所
オランダ	10 万以上	5 ヶ所
ベルギー	10 万以上	6 ヶ所
オーストリア、デンマーク、ポルトガル、スイス	それぞれ 10 万以下	それぞれ 1 ヶ所ずつ
オーストラリア	25 万	5 州 (2~9 万/施設)