

201117010A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山口清次

平成24(2012)年3月

(2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)	15
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、小林弘典、虫本雄一、山田健治、高橋知男、 プレブスレンジャミヤン、山口清次	23
2) 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	27
3) 新生児タンデムマススクリーニングでの軽症例のフォローをめぐって： シトルリン血症 I 型を例に 坂本 修	30
4) 検査施設間の連携に関する研究 ータンデムマススクリーニングにおける精度管理の標準化ー 福士 勝、石毛信之、稲岡一考、酒本和也、佐々木純子、田崎隆二、 花井潤師、山口清次	32
5) 確定診断技術の向上 (GC/MS、酵素診断、遺伝子診断)： HMG-CoA リアーゼ欠損症の遺伝子解析体制の検討 深尾敏幸	34
6) MCAD、VLCAD、CPT-2欠損症の酵素診断と遺伝子診断 但馬 剛、津村弥来、香川礼子、宇都宮朱里、原 圭一、岡田 賢、佐倉伸夫、 阪本直美、森岡千代美、吉井千代子、濱川以行	36
7) 液体サンプル中のアシルカルニチンの安定性について 山田健治、小林弘典、虫本雄一、長谷川有紀、Jamiyan Purevsuren、山口清次 ..	40
8) 千葉県下における拡大新生児マススクリーニング： 平成22年10月ー平成23年3月のまとめ 高柳正樹	44
9) 古典的フェニルケトン尿症 (PKU) 患児のタンパク代替物別の食事・栄養摂取状況調査 小松祥子、新宅治夫	46
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)	51
1) 札幌市における2011年の検査成績 野町祥介、吉永美和、花井潤師、高橋広夫、三觜 雄、窪田 満、長尾雅悦 ..	59
2) タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値設定ー各指標の施設間差の検討ー 花井潤師、野町祥介、高橋広夫、三觜 雄、佐々木純子、磯部充久、石毛信之、 穴澤 昭、安方恭子、木下洋子、山上祐次、酒本和也、重松陽介、小林弘典、 山口清次、田崎隆二	61
3) 東京都における公費によるタンデムマス・新生児スクリーニング実施に向けての 取り組みとパイロット・スクリーニングの成績のまとめ 北川照男、石毛信之、穴澤 昭、鈴木 健、大和田 操、石毛美夏	68

4) 大阪府全域（大阪府所管+大阪市所管+堺市所管）を対象とした タンデムマスを用いた新しい新生児スクリーニングの平成23年の成績 稲岡一考、竹島清美、酒本和也、井上勝昭、笠原敏喜、中山雅弘、和田芳直、 岡野善行、酒井規夫、新宅治夫	71
5) 島根大学におけるタンデムマス・スクリーニングの報告 ～異なる2機種間でのデータの比較検討を含めて～ 小林弘典、虫本雄一、山口清次、坂本 修、大浦敏博	73
6) 熊本県を中心としたスクリーニング状況と福岡市での新たな取り組み 田崎隆二、武田聖子、岩崎めぐみ、正木孝幸、中村公俊、三淵 浩、 遠藤文夫、梅橋豊蔵	77
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）	81
4. 患者のQOL向上に関する研究（分担：大浦敏博）	87
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）	91
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）	
1) タンデムマス・スクリーニング全国導入にあたっての検査前・検査時・ 検査後の新しい精度管理体制 原田正平、河地 豊、稲岡一考、渡辺倫子、鈴木恵美子	95
2) 外部精度管理システムへのブラインドサンプル導入の現状（平成23年度） 鈴木恵美子、渡辺倫子、門脇真理、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	102
3) タンデムマス・スクリーニングにおける外部精度管理（第1報） 渡辺倫子、重松陽介、鈴木恵美子、加藤忠明、松井 陽	105
4) 新生児スクリーニングにおける専用コンピュータ・ネットワークの必要性 稲岡一考、竹島清美、笠原敏喜、中山雅弘、和田芳直、渡辺倫子、 鈴木恵美子	110
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マススクリーニングの費用対効果分析：更新 大日康史、菅原民枝	113
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） 平原史樹、山口瑞穂、住吉好雄、高橋恒男、奥田美加、菊池信行、 浜之上はるか、尾堀佐知子、山上祐次	117
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧	121

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（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

数年前から世界的にタンデムマス法が新生児マススクリーニングに導入されるようになり、わが国でも厚生労働省研究班でその効果、整備すべき体制の問題について検討してきた。平成23年3月に「タンデムマス法の新生児マススクリーニングへの導入を各自治体で積極的に検討することが望ましい」という厚労省母子保健課長通達が出され、平成23年度から全国の自治体に普及しつつある。マススクリーニング体制の効率化、QOL向上を図る目的で行った平成23年度の研究で以下の成果が得られた。

- (1)自然歴の調査：タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の転帰を調査したところ、研究班と小児慢性特定疾患事業の調査結果の間には一部乖離がみられた。今後調査方法を工夫する必要がある。
- (2)軽症型患者の追跡：タンデムマス法で発見された軽症シトルリン血症1型の患者を2年以上追跡した。高アンモニア血症のエピソードはなく、発達も正常である。測定値の高さと臨床症状が相関する疾患があること、タンデムマス等による生化学診断には限界があること、確定診断できない場合は遺伝子検査などの確定診断が必要になることを示唆する。
- (3)酵素・遺伝子解析：タンデムマスで陽性を示した症例について酵素・遺伝子解析を行ったところ、ヘテロ接合体が紛れ込む可能性のあることが明らかになった。
- (4)液体中のアシルカルニチンの安定性：血清や尿などの液体中のアシルカルニチンは、常温に放置すると不安定である。1週間後には相当量のアシルカルニチンが加水分解し、遊離カルニチンが増加する。液体試料は冷凍保存すべきである。
- (5)タンデムマス普及状況：平成24年2月時点で、20か所以上の検査機関にタンデムマスが導入されていた。そして6自治体ですでに自治体事業としてタンデムマス検査が始まり、このほかの自治体の大部分で1～2年以内にタンデムマス法を導入する計画が進められていることがわかった。本研究班では、新生児マススクリーニングを効率化するために1台の機器で年間3万検体以上検査できるような配置が望ましいとしている。
- (6)タンデムマス・スクリーニングでの患者発見頻度：これまで（1997年以降）タンデムマス法で約156万新生児を検査し、全体で175例の患者を発見した。総患者頻度は1/8,900、1次対象疾患の頻度は1/11,300であった。
- (7)見逃し症例の診断指標の検討：平成23年度のパイロットスタディーで、CPT2欠損症（現在2次対象疾患）の見逃し例が発生したため、診断指標を見直してカットオフ値を少し下げたところ、見逃さないことがわかった。一方この診断指標を用いると偽陽性が増えることがわかり、低いカットオフ値の設定には問題があると判断した。CPT2欠損症については、引き続き「2次対象疾患」のままで検討することとした。
- (8)アシルカルニチン測定値の施設間のばらつき：スクリーニングの測定値は、タンデムマス機器、試料の前処理法、検査機関の分析環境等によって微妙に異なるので、各施設ごとに継続的に精度管理を行う必要がある。
- (9)効果的な診療ネットワークの整備：有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症の確定診断のために、ガスクロマトグラフィー／マススペクトロメトリー（GC/MS）、酵素活性測定、遺伝

学的検査がしばしば必要になる。しかしこれらの稀少疾患の特殊検査を各自治体で用意することは非現実的である。共有できる全国的なネットワーク構築をするために、特殊検査を提供できる施設と項目、検査費用について調査した。その結果113施設でのべ52種類の検査項目が提供されるという情報が得られた。結果が出るまでの時間、検査費用、コンサルタントなどの面で、安定的供給体制を構築する必要がある。

- (10)患者のQOL向上に関する研究：患者家族を対象に聞き取りアンケート調査を行ったところ、マスキングから確定診断までの不安、確定診断に至った後の不安に対するサポート、成長にともなって変化する不安に対するサポート、成人後の医療費の重い負担、および治療用特殊ミルクの安定供給の問題がクローズアップされた。早急に解決すべき問題である。
- (11)患者家族のQOL向上を目的とした有機酸血症の新規治療法の開発：プロピオン酸血症モデルマウスにナノ・ミセル型遺伝子ベクターを移入する方法を検討した。投与量の至適条件は決めたが、今年度の研究では、PCC^{-/-}の酵素活性を20%以上にあげることはできなかった。生存期間は残存酵素活性値に相関していることがわかった。
- (12)ろ紙採血の標準化：新標準ろ紙採血手順書を作成した。従来と大きく異なる内容としては、手指衛生実施・手袋着用、最初の1滴（組織液）を拭き取ること、止血方法の指示などである。
- (13)人為的に作成した不適切検体の測定値検討：甲状腺刺激ホルモン（TSH）の一定濃度の血液をろ紙に染み込ませて検査測定値を調べた。重ね塗り、たて置き乾燥などに留意する必要がある。
- (14)検査測定値の精度管理：アミノ酸10種類、アシルカルニチン14種類を添加した外部精度管理用ろ紙血検体として、それぞれ無添加、低・中・高濃度の4種類の検体を作成した。
- (15)新生児マスキング専用コンピューター・ネットワークの構築：想定される課題をあげた。一般に無料レンタルサービスではこの種のシステム開発は認められない。独自サーバーの運用には、運用担当者の確保を含む設置組織の設立が必要である。セキュリティーの確保された有料サーバーを学会等の組織として利用するのが望ましい。災害時の緊急情報システムとして携帯端末が有用である。しかしアクセスが簡便でありながら登録された個人情報他目的に利用される可能性も考慮すべきである。
- (16)新生児マスキング事業の費用対効果分析：1997年～2010年の発見率から、費用対効果を再評価した。その結果、採血検査等にかかる費用を500円とすると、費用便益比は17.0倍、1,000円なら9.9倍、2,000円なら5.4倍、3,000円なら3.7倍、4,000円なら2.8倍、5,000円なら2.3倍、8,000円なら1.5倍、1万円なら1.2倍と試算された。1台の機器で多くの検体を分析すればスケールメリットが向上し、費用便益は著しく良くなる。検査施設の集約化が強く求められる。
- (17)産科医療機関（開業医）のタンデムマス認知度：タンデムマス法の導入前の産婦人科医のタンデムマス法の認知率51%であったが、導入後は79%まで上昇した。スクリーニングについての説明は、産婦人科医師が1/3、助産師が1/3、説明を行ってない施設も20%あった。採血は、助産師が行っている施設が5割にのぼった。
- (18)勤務医のタンデムマス認知度：勤務医の認知率は、全県導入前は47%、導入後でも68%にとどまった。情報源として「職場で同僚から知識を得た」と答えた医師が多かった。実際の検査施行現場では説明したり、採血するのは大部分の施設が助産師か小児科医であった。産婦人科医はもちろんのこと、看護師・助産師への知識普及が不可欠であることも明らかになった。

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（東北大学大学院医学系研究科・非常勤講師）
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）

A. 研究目的

わが国では1977年に新生児マススクリーニング（以下新生児MS）事業が始まり、34年が経過した。障害予防の効果は社会に認知されているものの、開始当初に比べマススクリーニング事業を取り巻く環境は大きく変化している。少子化が著しく進行し、経済状況も変化した。また患者家族のQOLの向上も重要な問題である。

先進国を中心に、数年前からタンデムマス法が新生児MSに導入されるようになり、わが国でも研究班でその効果、整備すべき体制の問題について検討してきた。平成23年3月に「タンデムマス

法の新生児マススクリーニングへの導入を各自治体で積極的に検討することが望ましい」という厚労省母子保健課長通達が出され、平成23年度から全国の自治体で具体的検討が始まったところである。このタイミングで、タンデムマス導入を機に、わが国の新生児MS体制の効率化を進めるべきである。

そこで図1に示すような研究組織で研究を進めてきた。すなわち、①タンデムマス導入による臨床的効果の検証、効率化、②診断精度向上、対象疾患の設定、③診断、治療ネットワーク体制の構築、④患者家族のQOL向上、⑤患者QOLに配慮した新規治療法の開発、⑥検査体制、精度管理の質的向上、⑦費用対効果の検証、および⑧産科医療機関との連携、社会啓発である。平成23年度の研究進捗状況について報告する。

B. 研究方法

1) 効率的な体制、臨床的効果に関する研究

- (1)タンデムマス法対象疾患の発症後に診断された患者の自然歴を調査し、小児慢性特定疾患事業のデータと比較した。
- (2)タンデムマス法で発見される軽症または無症候性患者の臨床経過について検討した。
- (3)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。

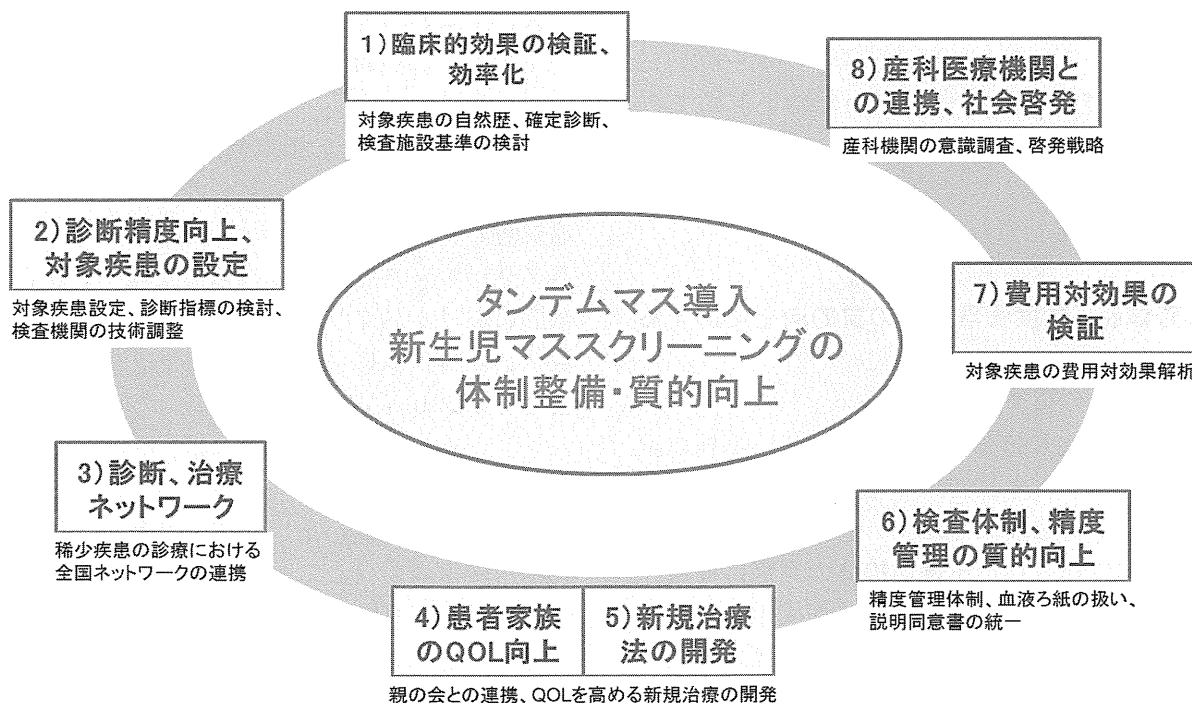


図1. 研究班の構成と内容

(4)血清や尿のような液体試料中のアシルカルニチンの安定性について検討した。

(5)新生児MSの質を維持するために必要な事項を検討した。

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

(1)タンデムマス法を用いる新生児MSの実施状況と対象疾患の発生頻度を調査した。

(2)対象疾患の診断指標の問題点について検討した。

(3)アシルカルニチン測定値の施設間のばらつきについて検討した。

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を対象に、提供できる検査項目、検査結果が出るまでの期間、検査費用などについて実態調査を行った。

4) 患者のQOL向上に関する研究

タンデムマス法の対象疾患の患者家族を対象に、患者家族が必要としていること、現在の体制が抱える問題点についてアンケート調査した。

5) 患者家族のQOL向上を目的とした有機酸血症の新規治療法の開発

プロピオン酸血症モデルマウスを作り、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。PCC^{-/-}マウスの胎児にPCC発現ベクターを封入したナノ・ミセルを導入し、PAの治療効果を判定した。

6) 検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究

(a)ろ紙採血の標準化

欧米で標準的な考え方となっている採血担当者の針刺し事故防止を考慮した新標準ろ紙採血手順書を作成した。

(b)人為的に作成した不適切検体の測定値検討

外部精度管理用ろ紙血検体作成手順に準じて甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度が約12~14mIU/L(全血値)となるように調整した血液を作成した(ヘマトクリット55%)。この

検体を用いて、1回添加、追加添加などの血液ろ紙検体を作成して測定値を比較した。

(c)「説明と同意書」の統一化

タンデムマス・スクリーニングを実施している16施設で使用している「説明と同意書」の提供を受け、「説明と同意書」に含まれる項目について検討した。

(d)検査測定値の精度管理

アミノ酸10種類、アシルカルニチン14種類を添加した外部精度管理用ろ紙血検体として、それぞれ無添加、低・中・高濃度の4種類の検体を作成し、タンデムマスを保有する計22施設に検体を送付し、その測定値について解析した。またブラインドサンプルを13施設に年2回送付し、測定値を解析した。

(e)新生児マススクリーニング専用コンピューター・ネットワークの構築

新しい精度管理から施設間の情報交換に至るまでの多項目について、「拡大」新生児スクリーニングに必要な十分な機能を有しながら、極力費用のかからないネットワーク構築について検討した。

7) 新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究

日本におけるタンデムマス・スクリーニングの費用対効果分析を、これまでのパイロット研究の結果、すなわち発見頻度、転帰、その他の知見の蓄積をもとに更新した。

8) 産科医療機関との連携向上に関する研究

新生児マススクリーニングの産科医療機関との連携向上を目的として、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、産科医療機関におけるスクリーニングの説明と同意取得の現状、検体採取についてアンケート調査した。実施時期は2010年12月-2011年12月である。

(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、島根大学医の倫理委員会で承認された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。

鳥根大学医学部医の倫理委員会承認の研究

- ・タンデムマスによる新生児マススクリーニングの試験研究
(初回承認 平成16年10月、以降継続)
- ・先天異常疾患の遺伝子解析
(承認 平成19年4月、以降継続)

C. 研究結果と考察

1) 効率的な体制、臨床的効果に関する研究

(a) タンデムマス法対象疾患の自然歴の検討

タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の転帰を、研究班の調査結果と小児慢性特定疾患事業（小慢事業）からの調査結果とで比較した。表1に示すように、研究班と小慢事業の調査結果の間には一部乖離がみられた。今後症例数を増やすとともに調査方法を工夫する必要がある。

(b) タンデムマス法で発見される軽症または無症候性患者の臨床経過の検討

シトルリン血症1型でタンデムマス・スクリーニングではカットオフ付近にあり、遺伝子変異の証明された症例を2年以上追跡した。高アンモニア血症のエピソードはなく、発達も正常である。この症例の新生児期の血中シトルリン値は典型例の約1/10であった。この症例から、測定値の高さと臨床症状が関連する疾患があること、測定値だけでの診断には限界があること、確定診断できない場合は遺伝子検査などの確定診断が必要であることを

示唆する。

(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

タンデムマスで陽性を示した症例について、酵素・遺伝子診断を行ったところ、脂肪酸代謝異常症であるMCAD欠損症9例のうち3例、VLCAD欠損症8例中2例がヘテロ接合体と診断された。タンデムマス法によるスクリーニングでヘテロ接合体も見つかる可能性があり、酵素・遺伝子診断の支援が不可欠である。

(d) 血清や尿のような液体試料中のアシルカルニチンの安定性の検討

精密検査に進むと、血清や尿などの液体試料を分析することが多い。蒸留水にアシルカルニチン混合液を調整して、冷凍保存、冷蔵保存、室温保存して測定値を比較した。図2に示すように、常温で保存するとアシルカルニチンは1週間後には相当程度低下することがわかった。これは、図3に示すように、時間とともに遊離カルニチンは上昇するのに対し、遊離カルニチンとアシルカルニチンの総和は、ほとんど変化が見られなかったことから、加水分解による低下であることが明らかになった。液体試料は冷凍保存すべきである。

(e) 新生児MSの質を維持するために必要な事項の検討

図4に示すように、平成24年2月時点で、20か所以上の検査機関にタンデムマスが導入されていた。そして6自治体ですでに自治体事

表1. タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の正常発達の割合

	疾 患	マススクリーニング症例 正常発達	
		研究班	小慢事業
アミノ酸代謝異常	シトルリン血症1型	2/4 (100%)	-
	アルギニノコハク酸尿症	1/1 (100%)	-
有機酸代謝異常	メチルマロン酸血症	2/5 (40%)	2/8 (25%)
	プロピオン酸血症	20/21 (95%)	11/15 (73%)
	イソ吉草酸血症	2/2 (100%)	1/2 (50%)
	MCC欠損症	3/3 (100%)	-
	グルタル酸血症1型	4/4 (100%)	5/5 (100%)
脂肪酸代謝異常	CPT1欠損症	3/3 (100%)	-
	CPT2欠損症	3/3 (100%)	-
	VLCAD欠損症	7/7 (100%)	-
	MCAD欠損症	7/7 (100%)	-
	グルタル酸血症2型	2/2 (67%)	-
	全身性カルニチン欠乏症	3/3 (100%)	-
計		58/65 (89%)	19/30 (63%)

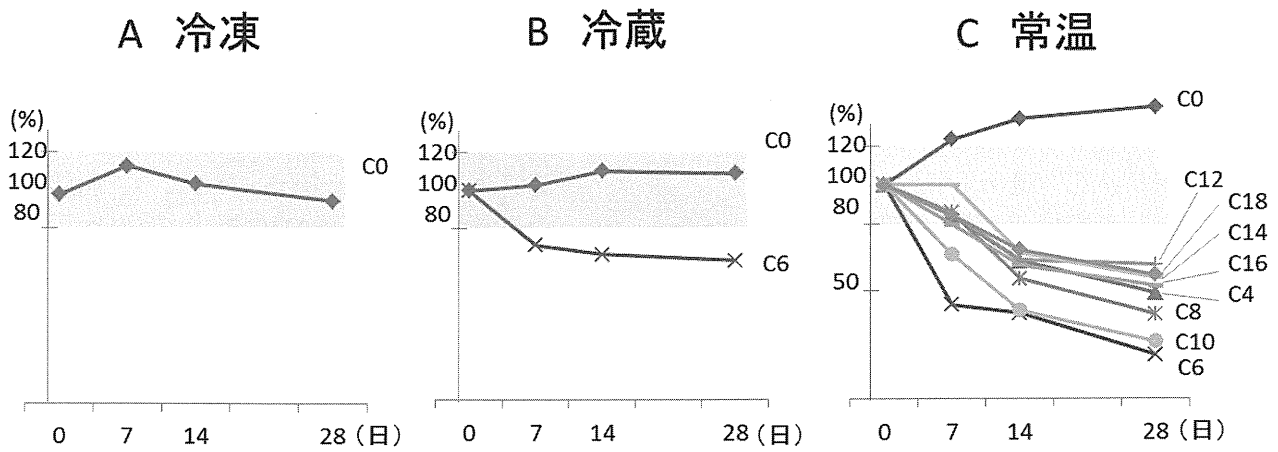


図2. 血清中の遊離カルニチン値およびアシルカルニチン値の推移

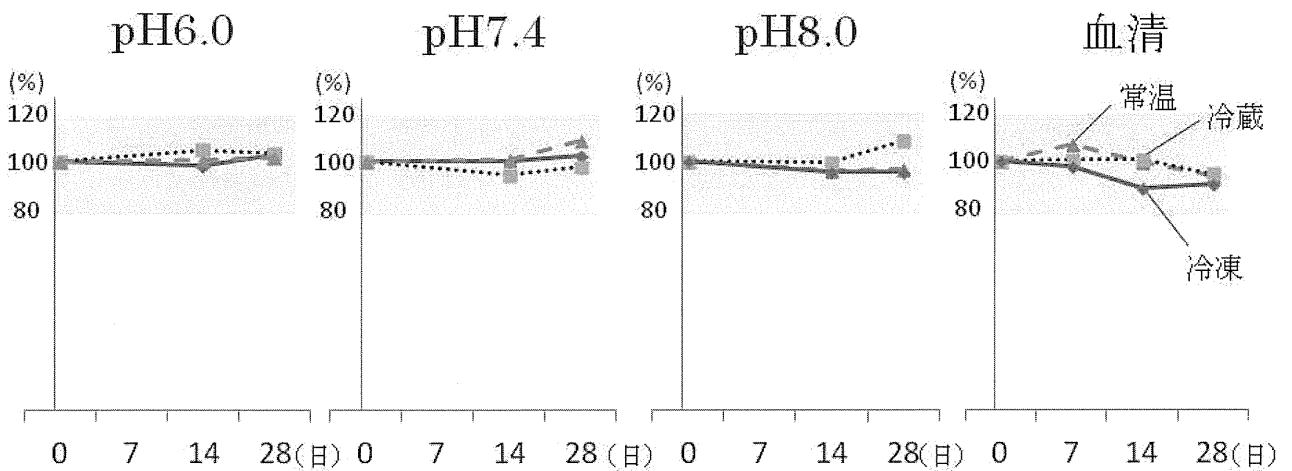


図3. 遊離カルニチンとアシルカルニチンの総和の変化

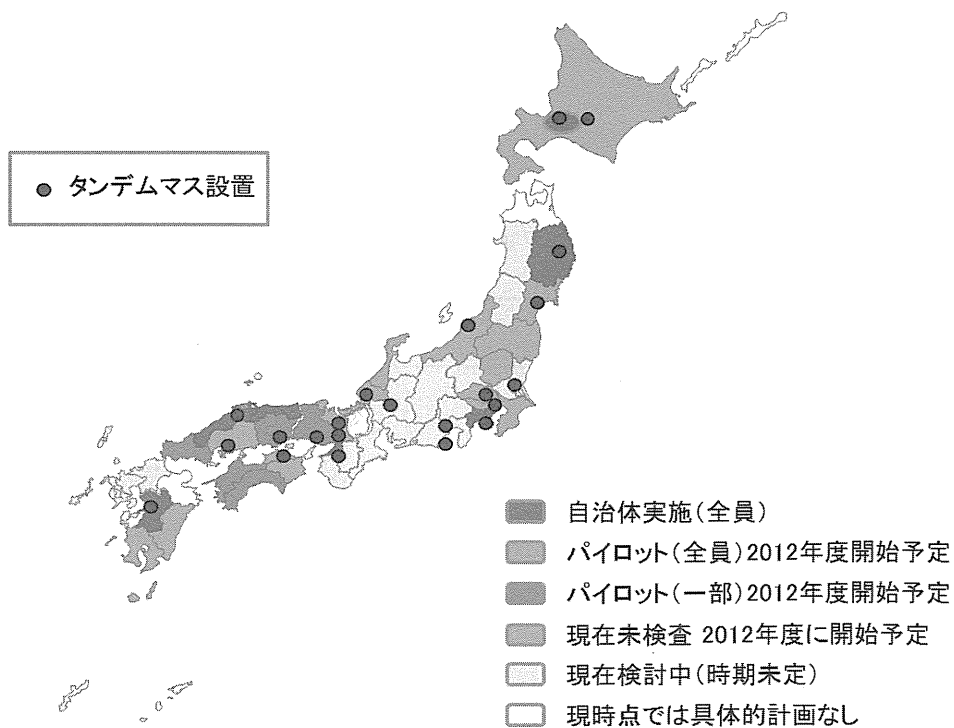


図4. タンデムマス法の導入状況 (平成24年2月時点)

表2. タンデムマス法によるスクリーニング結果（1997年～2011年）

疾患	計	対象疾患のみ（頻度）
アミノ酸代謝異常症	58	1：2.7万
フェニルケトン尿症	27	1：6万
メープルシロップ尿症	1	1：156万
ホモシスチン尿症	2	1：78万
シトルリン血症1型	6	1：26万
アルギニコハク酸尿症	2	1：78万
*シトルリン欠損症	20	1：8万
有機酸代謝異常症	68	1：2.3万
メチルマロン酸血症	13	1：12万
プロピオン酸血症	32	1：5万
イソ吉草酸血症	3	1：52万
複合カルボキシラーゼ欠損症	3	1：52万
MCC欠損症	10	1：16万
グルタル酸尿症1型	7	1：22万
脂肪酸代謝異常	48	1：3.3万
CPT1欠損症	5	1：31万
VLCAD欠損症	10	1：16万
MCAD欠損症	15	1：10万
*CPT2欠損症	6	1：26万
*グルタル酸尿症2型	5	1：31万
*全身性カルニチン欠乏症	6	1：26万
*SCHAD欠損症	1	1：127万
<患者数>	175	1/9,000（全体）
<スクリーニング新生児数>	1,559,780	1/1.1万人（16疾患）

*2次対象疾患

表3. CPT2欠損症の見逃し例の診断指標の検討

	C16	C18:1	(C16+C18:1)/C2	C0
Pt-A	<u>10.82</u>	<u>4.73</u>	<u>1.02</u>	29.0
Pt-B	<u>12.20</u>	<u>6.05</u>	<u>3.26</u>	14.9
Pt-C	<u>4.79</u>	1.48	<u>1.60</u>	<u>9.9</u>
見逃し例	<u>3.45</u>	1.68	<u>0.75</u>	25.3
旧スクリーニング指標	6.3以下	3.0以下		
新スクリーニング指標	3.0以下		0.62以下	

アンダーラインは異常値を示す

業としてタンデムマス検査を始め、大部分の自治体で1～2年以内にタンデムマス法を導入する計画が進められている。本研究班では、新生児MSを効率化するために1台の機器で年間3万検体以上検査できるような配置が望ましいとしているが、実際には年間出生1万程度の自治体も始めようとしている。

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) タンデムマス法を用いる新生児MSの実施状況と対象疾患の発生頻度

これまで（1997年以降）タンデムマス法で約156万新生児を検査し、表2に示すような

175例の患者を発見した。総患者頻度は1/8,900、1次対象疾患の頻度は1/11,300であった。

(b) 対象疾患の診断指標の問題点

平成23年度のパイロットスタディーで、CPT2欠損症（現在2次対象疾患）の見逃し例が発生した。症例は、新生児期には正常範囲であったが、生後7か月に急性脳症に発展して後遺症を残した。そこで新生児MSにおける診断指標を検討した。表3に示すように、スクリーニング指標のカットオフ値を下げ（+5SDから+3SDへ）、また(16+C18:1)/C2比を設定してシミュレーションを行ったところ、見逃さないことがわかった。しかし、そ

の直後に3例の偽陽性例が発生したことから、低いカットオフ値の設定には問題があると判断した。CPT2欠損症については、脂肪酸代謝異常の中では頻度の高い疾患であるが、引き続き「2次対象疾患」のままで検討することとした。

(c)アシルカルニチン測定値の施設間のばらつき

現在タンデムマス法を導入している施設、またはパイロット研究参加施設の検体前処理法とカットオフ値について比較した。施設の特徴と、平均値や陽性率の比較を表4に示す。前処理法は、施設によって誘導体化法と非誘導体化法を採用していた。

測定値は、図5に示すように、施設によっ

表4. タンデムマス各指標の平均、標準偏差、陽性率集計結果

①各施設の特徴

誘導体化施設	札幌	Valの低値と、C0、C2、C3の高値が特徴的(C2、C3は千葉も同じ傾向)。C2はほかの施設に比べて、特にすそを引いている。
	神奈川	SDが小さく、アミノ酸はほとんどカットオフ値を超えない傾向。
	千葉	C3/C2の陽性率が高い(0.323%) 比を用いた陽性率の差が大きい。
	東京	C3/C2の陽性率が低い(0.006%) 99.9%値は、最大の島根の0.271は、最小のさいたまの0.165の1.64倍にもなる。
	熊本	C5の陽性率が高い(千葉も)。抗生剤偽陽性が多いからか、C5-OHのヒストグラムがいびつ。
非誘導体化施設	熊本	mean, cutoff に差がないにもかかわらず、C8の陽性率が高い
	大阪市	「Valの平均値 > Leu(+Ileの平均値)」は普通と逆の傾向。Leuが高値になるはずの非誘導体化法でありながら。
	大阪市、岩手	C5-DCの陽性率が高い。重松案で推奨されている非誘導体化カットオフ「0.25」を用いているにもかかわらず。
	島根	C3、C2は低値傾向。C3/C2は高値傾向で、陽性率が高め(カットオフ値が低いことも一因)
島根	C14:1、C0/(C16+C18)、C3/C2などで独自のカットオフ値を使用。全般に他の検査施設と比較して、陽性率は高め傾向	

②誘導体化と非誘導体化の比較

Leu (非誘導体化の方が高値と言われる)

誘導体化	平均	非誘導体化	平均
札幌	179.45	岩手	168.7
千葉	179.0	福井	173.89
東京	180.55	大阪市	150.84
さいたま	154.27	島根	183.62
神奈川	154.13		
熊本	183.63		
平均	171.84	平均	169.26

・両グループでの目立った違いは認められない。

C5-DC (重松案では誘導体化カットオフ0.2 vs 非誘導体化法0.25となっているが・・・)

誘導体化	平均	非誘導体化	平均
札幌	0.04	岩手	0.1
千葉	0.03	福井	0.1
東京	0.05	大阪市	0.1
さいたま	0.09	島根	0.08
神奈川	0.03		
熊本	0.05		
平均	0.05	平均	0.10

・非誘導体化施設の平均値が誘導体化施設の約2倍
・特に非誘導体化の岩手と大阪で陽性率が高値

C14:1 (前処理法を問わず、0.4のカットオフ値が全国的に用いられているが)

誘導体化	平均陽性率	非誘導体化	平均陽性率
札幌	4 / 14223	岩手	2 / 8804
千葉	22 / 34389	福井	0 / 4089
東京	32 / 17692	大阪市	4 / 16117
さいたま	1 / 716	島根	*
神奈川	10 / 5530		
熊本	33 / 17401		
合計	102 / 89951		6 / 29010
(合計陽性率)	0.11%		0.02%

・誘導体化施設陽性率は、非誘導体化施設陽性率の5.48倍
・共通のカットオフ値の使用で問題ないか。

*島根は別のカットオフ値を使用

C3/C2 (施設間差のあまり生じないと考えられる比の指標であるが、実情はどうか)

誘導体化	99.9%値	非誘導体化	99.9%値
札幌	0.228	岩手	0.234
千葉	0.24	福井	0.249
東京	0.209	大阪市	0.242
さいたま	0.165	島根	0.271
神奈川	0.239		
熊本	0.236		
平均	0.22	平均	0.25

・比を用いているにもかかわらず施設間差が大きく、島根の99.9%値はさいたまの1.64倍になる。

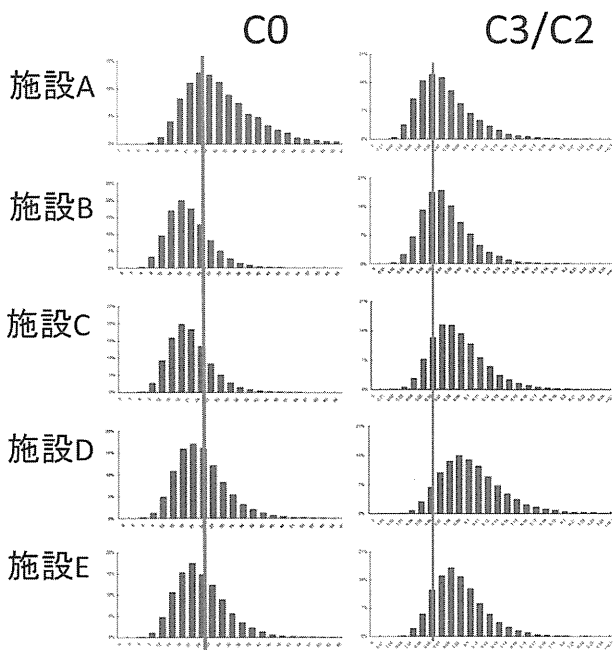


図5. 施設による測定値のずれの例 (C0とC3/C2)

て異なることが明らかである。従ってカットオフ値の設定も慎重にしなければならない。カットオフ値の設定は、陽性率、偽陽性、偽陰性率に影響し、見逃し例が出たり、あるいは偽陽性が多くなって現場に混乱を招く恐れがあるので注意を要する。タンデムマス機器、試料の前処理法、検査機関の分析環境等によって微妙に異なるので、各施設ごとに継続的に精度管理を行う必要がある。

3) 効果的な診療ネットワークの整備に関する研究

タンデムマス法を導入した新生児MSでは、アミノ酸代謝異常症の他に有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症がスクリーニングされる。確定診断のためにガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー (GC/MS) による代謝産物の一斉分析 (化学診断)、酵素活性の測定 (酵素診断)、DNA診断などの遺伝学的検査が必要になる。しかしこれらの稀少疾患の特殊検査を各自治体で用意することは非現実的であるので、全国的なネットワークで連携することが必要である。これらの検査を安定的に提供する体制が望まれる。

日本先天代謝異常学会の理事・評議員を調査対象に、提供できる特殊検査について調査した。その結果13施設で、のべ52種類の検査項目が提供されることがわかった。図6に主要な機関を地図上にプロットした。検査依頼から結果が出るまでの時間、検査費用、コンサルタントの体制などが十分に煮詰まっていない面があるが、安定的供給体制を構築する必要がある。

4) 患者のQOL向上に関する研究

患者家族を対象に聞き取りアンケート調査を行ったところ、以下のような患者家族の要望があった。

- (1) マスクリーニングから確定診断までの不安：
患者家族の心情に配慮した説明、対応が求められる。
- (2) 確定診断に至った後の不安に対するサポート：

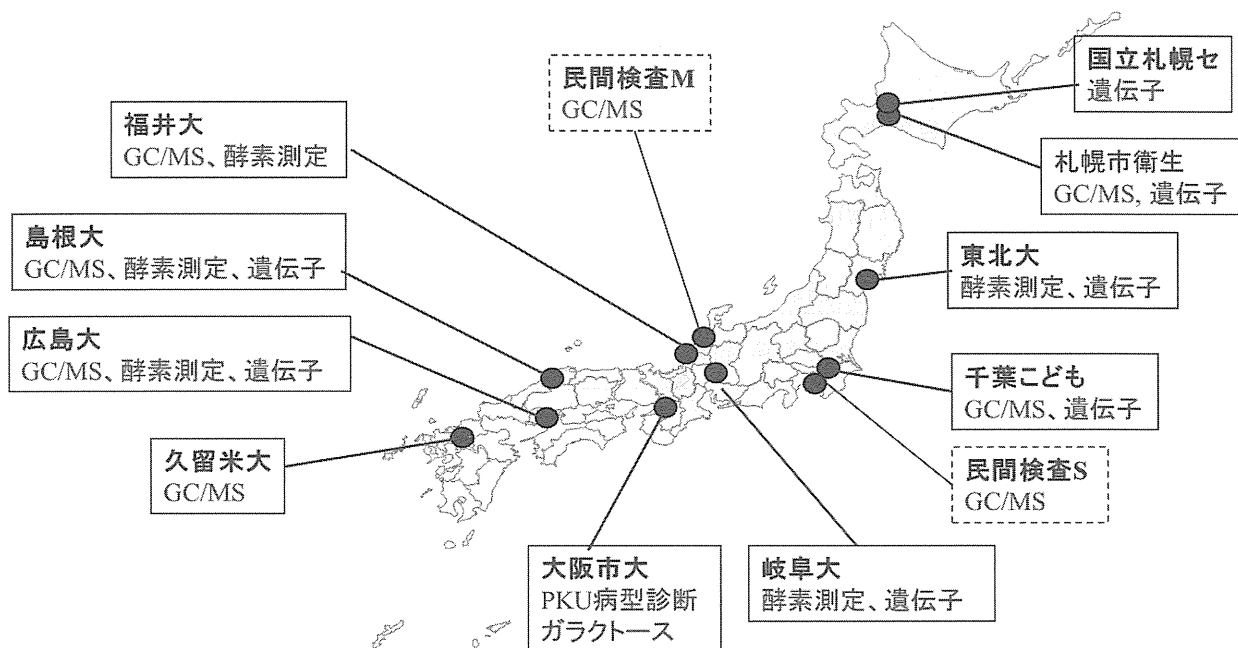


図6. 確定診断のための特殊検査を提供している施設 (2011年時点)

長い将来にわたって患者家族の不安に応える必要がある。

- (3)成長にともなって変化する不安に対するサポート：生命保険加入拒否の問題、学校生活などで特別扱いを受けることに基づく様々な差別の問題などがある。
- (4)成人後の医療費の重い負担：事業開始から34年が経過した現在、マスキリーニングで発見された患者が成人して社会参加している。解決すべき問題の一つとして、成人後の医療費の問題がある。すなわち、20歳以下は、小児慢性特定疾患事業で医療費の補助が受けられるが、20歳以上になると、通常の保険診療となる。このために特殊ミルク費用だけでも月2万～4万円の自己負担が生じることがわかった。この費用負担のために、治療を断念するケースも増えることが予想されそれに伴って神経症状、精神症状が出る可能性がある。マスキリーニングの効果を損なう可能性がある。
- (5)治療用特殊ミルクの安定供給：PKUとメープルシロップ尿症の治療用特殊ミルクは保険収載されているが、その他の治療用特殊ミルクは「登録品」に分類されている。保険収載された特殊ミルクは20歳過ぎると自己負担(3割)が発生する。特殊ミルク(登録品)の費用は、原則として国とメーカーが折半することになっているが、20歳以上の患者には供給されないことになっている。早急に解決すべき問題である。

5) 患者家族のQOL向上を目的とした有機酸血症の新規治療法の開発

プロピオン酸血症モデルマウス計18匹にナノ・

ミセル型遺伝子ベクターを移入して、生存期間を調べた。4匹(PCC^{-/-})が72時間以内に死亡し、その他(PCC^{+/+}、またはPCC^{+/-})は生存し続けた。今年度の研究では、PCC^{-/-}の酵素活性を20%以上にあげることはできなかった。生存期間は残存酵素活性値に相関していることもわかった。

6) 検査体制、精度管理体制の質的向上に関する研究

(a)ろ紙採血の標準化

新標準ろ紙採血手順書が作成された。従来と大きく異なる内容としては、手指衛生実施・手袋着用、最初の1滴(組織液)を拭き取ること、止血方法の指示などであった。

(b)人為的に作成した不適切検体の測定値検討

甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度が約12～14mIU/L(全血値)となるように調整した血液を作成した(ヘマトクリット55%)。ろ紙に添加する量を変えたところ以下のような結果になった(表5)。

(c)「説明と同意書」の統一化

16施設で使用している「説明と同意書」の提供を受け、「説明と同意書」に含まれる項目について検討した。説明に含まれるべき内容として、タンデムマス法の説明、個人情報保護、検査費用、新生児マスキリーニング・システム、検査済みろ紙の保管、検査申込書・同意書、保管などの同意の撤回、検査に関する質疑応答集などである。今年度試案はできてない。

(d)検査測定値の精度管理

アミノ酸10種類、アシルカルニチン14種類を添加した外部精度管理用ろ紙血検体として、それぞれ無添加、低・中・高濃度の4種類の

表5. 血液ろ紙の作成方法による測定値の比較

血液ろ紙の作成法	標準試料の測定値に対する比%
a) 全血50 μ l(標準試料)を1回で滴下	100%
b) 全血50 μ lを少量ずつ全量滴下。	95%
c) 全血50 μ lを1回で滴下後、全血20 μ lを追加滴下	153%
d) 全血50 μ lを1回で滴下後、全血50 μ lを追加滴下	234%
e) 全血25 μ lを1回で滴下	47%
f) 全血50 μ lを少量ずつ乾燥させながら時間をかけて全量	113%。
g) 全血50 μ lを1回で滴下後、ろ紙を垂直に保持して自然乾燥	検体の上部93%、 中央部98%、 下部107%

表6. ネットワーク特性の比較

	精度管理システム	災害情報システム
利用目的	・精度管理 ・技術情報提供(Q&A)	・緊急情報収集 ・電子会議
重要項目	・セキュリティ確保 ・データ処理の容易性	・迅速性 ・簡便性
利用者	・厳格なメンバー管理	・メンバー限定（融通ある運用）
利用端末	・施設所有のPC ・（個人所有のPC）	・個人所有の携帯電話（PC） ・（施設所有のPC）
管理対象	・検体の個人情報	・メンバーの個人情報
その他	・過去に交わされた情報の閲覧 （精度管理・技術情報）	・過去に交わされた情報の閲覧 （被害状況・物資の在庫・援助体制）

検体を作成し、タンデムマスを保有する計22施設に検体を送付し、その測定値について解析した。またブラインドサンプルを13施設に年2回送付し、測定値を解析した。

(e)新生児マススクリーニング専用コンピューター・ネットワークの構築

専用ネットワークの備えるべき機能を表6に示す。そして想定される問題点として下記が挙げられる。①一般に無料レンタルサービスではこの種のシステム開発は認められない、②独自サーバーの独自サーバーの運用には、運用担当者の確保を含む設置組織の設立が必要である、③セキュリティーの確保された有料サーバーを、学会等の組織として利用するのが望ましい、④災害時の緊急情報システムとして、携帯端末が有用であるが、アクセスが簡便でありながら登録された個人情報他目的に利用される可能性もある。

7) 新生児マススクリーニング事業の費用対効果の研究

1997年～2010年の発見率を表7のように設定して、費用対効果を検討した。その結果、採血検査等にかかる費用を500円とすると、費用便益比は17.0倍、1,000円なら9.9倍、2,000円なら5.4倍、3,000円なら3.7倍、4,000円なら2.8倍、5,000円なら2.3倍、8,000円なら1.5倍、1万円なら1.2倍と試算された。1台の機器で多くの検体を分析すればスケールメリットが向上し、費用便益は著しく良くなる。検査施設の集約化が強く求められる。

表7. パイロット研究結果に基づく出生コホート発見率

対象疾患	出生コホート 110万対発見率
アミノ酸代謝異常症	
フェニルケトン尿症	18.333
メープルシロップ尿症	0.866
シトルリン血症1型	4.400
アルギニコハク酸尿症	0.886
有機酸代謝異常症	
メチルマロン酸血症	12.222
プロピオン酸血症	22.000
イソ吉草酸血症	2.619
複合カルボキシラーゼ欠損症	1.719
3MCC欠損症	6.875
グルタル酸尿症1型	5.238
脂肪酸代謝異常	
CPT1欠損症	3.793
VLCAD欠損症	6.875
MCAD欠損症	5.500
カルニチントランスポータ異常症	4.231
*CPT2欠損症	3.793

*2次対象疾患、3MCC＝3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ

8) 産科医療機関との連携向上に関する研究

(a)神奈川県産婦人科医会の研究会を対象に行ったアンケート結果

神奈川県では平成23年10月からタンデムマス法を全県導入した。導入前の産婦人科医のタンデムマス法の認知率51%であったが、導入後は79%まで上昇した。

スクリーニングについての説明は、産婦人科医師が1/3、助産師が1/3、説明を行ってない施設も20%あった。採血は、助産師が行っている施設が5割にのぼった。

(b) 県内総合病院8施設の勤務医を対象に行ったアンケート結果

勤務医の認知率は、全県導入前は47%、導入後は68%にとどまった。認知のきっかけとして「職場で同僚から知識を得た」と答えた医師が最多であった。実際の検査施行現場では説明したり、採血するのは大部分の施設が助産師か小児科医であった。

神奈川県は日本において都市型の自治体で、地方自治体-産科医団体-小児科医の協力により完備した提供体制が定着し安定化していると思われるが、「マスキングが当然のこと」と認識されるようになってきているため、かえって産婦人科医各個人の関心が低下している可能性がある。今回の調査は結果的に認知率向上に寄与しているかもしれない。情報の入手は、開業医主体の医会では医会報などの印刷物や学会、研究会、総合病院では職場内での「横のつながり」によって知識が普及する傾向がある。

また、実際の現場では産婦人科医はもちろんのこと母児に直接接している看護師・助産師の知識普及が不可欠であることも明らかになった。

D. 結論

平成23年3月に、「タンデムマス法の新生児マスキングへの導入を各自治体で積極的に検討することが望ましい」という母子保健課長通達が出されて以来、いよいよ全国に普及しはじめた。パイロットスタディーで検査した新生児は

1997年以来156万人に達した。わが国での発見頻度は1次対象疾患（16疾患）では約1.1万人に1人、2次対象疾患も含めると1/9,000と考えられる。軽症病型の症例も見つかっており、その長期予後の追跡によって適切な対応を決めるべきであろう。シトルリン血症1型の軽症例では2年以上特に発作なく、正常発達している。またタンデムマス・スクリーニングではヘテロ接合体も発見されることが明らかになった。ヘテロ接合体は治療は不要である。費用対効果も優れていることが証明されたが、検査施設の適正配置、稀少疾患の確定診断、コンサルタント等のサービスの安定的な提供体制を構築すべきである。患者家族のQOL向上のために、日常生活のいろいろな不安に対する対応、成人後の医療費の支援体制、負担の少ない治療法の開発が求められる。新生児MSは自治体事業となっているが、検査をやりっぱなしにならないよう、自治体ごとの中核医師、中核医療機関、マスキング連絡協議会などの充実と統括する中央機関の設置も考える時期である。新生児MSを母子保健サービス向上のために効率的に機能させる体制が必要である。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

別掲

G. 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、臨床的効果に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

タンデムマス法を導入した新生児スクリーニング体制を整備する目的で、患者の自然歴、診療支援体制、確定診断法、検査施設のあり方等について検討した。その結果以下のような研究成果が得られた。

- 1) マスクリーニングをしない時、有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常の新生児期発症例は、有機酸代謝異常症（症例160例）のうち42%を占め、脂肪酸代謝異常症（57例）で23%であった。新生児期発症例が少ないということがわかった。また対象疾患であるヒドロキシメチルグルタル酸血症の新生児症例を初めて発見したが、新生児期以降に発症してから診断された患者は4例全例が発達遅滞を残していたのに対し、新生児発見例では正常発達が得られている。早期発見が障害予防に効果的な疾患である。
- 2) 小児慢性特定疾患事業（小慢）の登録者のデータによると、新生児マスクリーニングで発見された症例の予後が明らかに良かったのはプロピオン酸血症とグルタル酸血症1型で、メチルマロン酸血症とイソ吉草酸血症では両者で差がみられなかった。実際のアンケート調査による結果と乖離がみられることがわかった。小慢の調査形態、登録状況の影響があると思われ、今後の検討課題である。
- 3) プロピオン酸血症の軽症型の患者の取り扱いが問題となっている。シトルリン血症1型にも軽症型があり2年以上観察したところ、高アンモニア血症のエピソードはなく正常発達していた。スクリーニングの診断指標もカットオフ付近にあった。生化学的診断には限界があること、診断指標の異常の程度が小さい症例では臨床症状も軽い可能性がある。
- 4) タンデムマス・スクリーニングにおける精度管理の標準化として、検査前精度管理（採血日齢、採血から検査機関受付までの日数、検査不能検体の理由と割合及び採血の実施率等）、検査時精度管理（機器の性能、統計学的内部精度管理、外部精度管理、適切なカットオフ値の設定、定期的な妥当性の検証等）、および検査後精度管理（スクリーニング陽性例への迅速な対応、再採血日齢、精査受診日齢、確定診断日齢、治療開始日齢、診断疾患名等）が指標となる。全国レベルで質を維持するために、これらの精度管理指標と判断基準を標準化された体制が必要である。
- 5) 脂肪酸代謝異常症の確定診断法の有効性を検討した。MCAD欠損症9例のうち3例はヘテロ接合体の可能性が高く、VLCAD欠損症8例中2例がヘテロ接合体と診断した。タンデムマス法によるスクリーニングでヘテロ接合体も見つかる可能性があり、代謝産物だけの生化学診断には限界があり、症例によっては酵素・遺伝子診断の支援が不可欠である。またCPT-2欠損症の見逃し例が発生したため、診断指標を再検討したところ、見逃しがなくなると新たに偽陽性者が増えるというジレンマがあることがわかった。CPT-2欠損症に関しては引き続き2次対象疾患として検討が必要である。
- 6) 血清、尿など液体中のアシルカルニチンの測定値は、室温に放置すると、1週間後にはすでに長鎖～中鎖脂肪酸の加水分解が起こっていること、加水分解にともなって遊離カルニチンが上昇してゆくことが確認された。液体試料は-30℃に冷凍されるべきである。

- 7) その他、千葉県で平成22年10月から開始されたパイロットスタディにおいて、24,500例のうち、再採血数95例(0.55%)、精密検査数7例(0.041%)、発見患者2例(プロピオン酸血症1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症1例)であった。またPKU患者の食事療法を検討したところ、Phe除去ミルクはビタミン、ミネラルに関して自然食品から適正に補えていないことがわかった。他の特殊ミルクでも検討する必要がある。

研究協力者

長谷川(小村)有紀(島根大学小児科助教)
伊藤道徳((独)国立病院機構香川小児病院 副院長)
坂本 修(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野准教授)
福士 勝(札幌IDL所長)
深尾敏幸(岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科/大学院医学系研究科小児病態学教授)
但馬 剛(広島大学大学院小児科学助教)
山田健治(島根大学小児科医員)
高柳正樹(千葉県こども病院・副院長)
新宅治夫(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 教授)

A. 研究目的

平成23年3月に、新生児マススクリーニングにタンデムマス法の導入を積極的に検討するように自治体に向けて厚労省母子保健課長通達が出され、全国自治体で具体的検討が進められている。タンデムマス導入を機に新生児マススクリーニングの体制を効率化する目的で、タンデムマス法の対象疾患を中心に、自然歴の検討、確定診断体制の充実、検査、診療体制の在り方について検討した。

B. 研究方法

1) 発症後に診断された有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の疾患内訳と発症時期

2010年1月から2011年12月の間に島根大学で診断した症例について、疾患の内訳と、発症例における各疾患の発症時期について検討した。

2) 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法対象疾患患者の検討

平成17~22年度に小児慢性特定疾患事業に登録された患者(メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、グルタル酸血症1型、およびイソ吉草酸血症の4疾患)について転帰、および現在の生活実態について検討した。

3) シトルリン血症1型軽症例の臨床経過の検討

タンデムマス法では、プロピオン酸血症軽症型をはじめとして、軽症で経過する患者が知られている。このような病型の患者ではどの程度介入すべきか結論は出ていない。タンデムマス法によるスクリーニングで発見されたシトルリン血症1型患者について臨床経過を検討した。

4) タンデムマス・スクリーニングにおける精度管理の標準化

タンデムマス・スクリーニングの検査前、検査時、検査後の各段階で要求される精度管理指標と判断基準を、現行6疾患スクリーニングで実施されている精度管理を参考にして検討した。

5) ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMG血症)の遺伝子解析法の検討

HMG血症患者の確定診断をするために遺伝子解析をするときのプライマー設定について検討した。

6) MCAD、VLCAD、CPT-2欠損症の酵素診断と遺伝子診断に関する検討

タンデムマス・スクリーニングで異常のみられた新生児について、リンパ球による酵素活性測定、およびCPT-2欠損症の遺伝子解析を行い、その問題点について検討した。

7) 液体試料中のアシルカルニチンの安定性の検討

マススクリーニングでは血液ろ紙が用いられるが、再検査、精密検査では血清や尿など液体試料を分析する必要がある。蒸留水、または血清にアシルカルニチンを添加して、保存状態を変えて4週間から8週間の安定性を比較した。

8) 千葉県におけるタンデムマス法によるマススクリーニング試験研究実施上の問題点の検討

平成22年10月~平成23年3月の期間千葉県で開始した試験研究を通じて、実施する上での問題点を検討した。

9) フェニルケトン尿症(PKU)患者の栄養摂取状況の調査

3歳~15歳までの17名のPKU患者について、①

Phe除去ミルクのみ、②Phe除去ミルク+Phe無添加アミノ酸粉末、③Phe除去ミルク+低Pheペプチド粉末の摂取各群の栄養素摂取量の比較を行った。

(倫理的配慮) 患者の検査、実態調査はすべて家族の同意の下に行われた。疾患を集計する際には、年齢や初発症状などから個人が特定できないよう、個人情報保護に十分に配慮した。

C. 研究結果

1) 発症後に診断された有機酸代謝異常症 (OAs) と脂肪酸代謝異常症 (FAODs) の疾患内訳と発症時期

2001年1月から2010年の10年間に、島根大学で発症後に診断したOA症例160例とFAOD症例51例の発症時期を表1に示した。新生児期(生後1か月以内)に発症した症例は有機酸血症の42%、脂肪酸代謝異常で24%であった。脂肪酸代謝異常の発症時期が遅い傾向がみられた。

また軽微な症状を契機にHMG血症の新生児例を初めて発見した。島根大学で過去に診断した4例のうち転帰のわかっている3症例はいずれも発

達遅滞を残していた。新生児期に発見した今回の症例は、正常な発達をしている。新生児期に発症前、または軽微な症状を呈しているうちに診断することの臨床的重要性を示している。

2) 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法対象疾患患者の検討

小児慢性特定疾患事業に登録された患者のうちマススクリーニング発見例(NMS例)とマススクリーニング以外で診断された患者(非NMS例)を比較したところ、メチルマロン酸血症予後不良例は、NMS例(8例)の28.6%、非NMS例(76例)の25.0%と差がみられなかった。症例数が十分でないため、さらに検討する必要がある。

プロピオン酸血症の予後不良例は、NMS例(15例)の26.7%、非NMS例(28例)の38.5%と、予後は非NMS群が良かった。グルタル酸血症1型の予後不良例は、NMS例(5例)の0%、非NMS例(17例)の7.1%と、予後はNMS群が良かったという結果であった。症例数が十分でないことと、またこれまでの報告に比べ本症の転帰が良すぎる傾向があり、情報の信ぴょう性について患者背景などを含めさらに検討が必要である。

イソ吉草酸血症の予後不良例は、NMS例(2例)

表1. 2001~2011年に診断された有機酸血症と脂肪酸代謝異常症の初発時期

	新生児期	乳児期	幼児期	学童期以降
有機酸代謝異常 (180例)	75例(42%)	43 (25%)	31 (17%)	31 (17%)
脂肪酸代謝異常 (57例)	13 (23%)	17 (33%)	18 (32%)	9 (16%)

表2. 島根大学で診断されたHMG尿症(1996~2011年)

症例	性別	発症年齢	診断年齢	症状	新生児マス	転帰
1	F	乳児期 (新生児期に低体温、哺乳不良あり)	1y1m	頻回の低血糖発作、呼吸停止	-	てんかん、発達遅滞
2	M	3m	3m	発熱を契機に嘔吐、意識障害	-	てんかん、発達遅滞
3	F	11m	1y0m	低血糖、意識障害、Reye症候群	-	発達遅滞
4	F	詳細不明	2y2m	肝機能障害 低血糖発作	-	不明
5 (本症例)	M	day2	day7	多呼吸	○	発育正常