

川有紀, 山口清次: 乳幼児突然死と脂肪酸代謝異常症 死後胆汁を用いたタンデムマス分析の有用性. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8. 東京.

- 10) 堀川玲子, 笠原群生, 重松陽介, 大浦敏博, 依藤 亨, 中村公俊: 先天代謝異常症における肝移植治療の実態と適応基準. 第114回日本小児科学会学術集会. 2011, 8. 東京. 日本小児科学会雑誌. 115(2): 326, 2011.

- 11) 人見敏明, 松浦範夫, 重松陽介, 岡野善行, 原田浩二, 小泉昭夫: 新生児マススクリーニングで発見した全身性カルニチン欠損症の遺伝子解析. 第81回日本衛生学会学術集会. 2011. 3. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

分担研究課題：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

札幌市における2011年の検査成績

研究要旨

札幌市では、2005年4月からタンデムマスによる新生児マス・スクリーニングを研究的に開始し、2010年8月には母子保健事業化した。2011年の1月～12月の1年間では、16,259例を対象にタンデムマスによる多項目検査を実施し、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、古典的フェニルケトン血症、良性持続性高フェニルアラニン血症各1例を見出した。

研究協力者

野町祥介、吉永美和、花井潤師、高橋広夫、
三觜 雄（札幌市衛生研究所）
窪田 満（手稲溪仁会病院小児科）
長尾雅悦（NHO北海道医療センター小児科）

A. 研究目的

タンデムマスによる多項目検査を新生児マス・スクリーニングに導入し、長期的に検査精度、治療効果を評価することで、その有用性を明らかにし、かつ現行の問題点について洗い出し、改善方法を検討する。

B. 研究方法

新生児マス・スクリーニング申込時に保護者から同意を取得した上で、タンデムマスによる多項目検査を追加して行い、患者の発見頻度、再採血率等から検査の精度を評価する。また、発見例の予後を把握することで、当該検査の効果を評価する。検査対象疾患及び指標は既報（野町祥介他：札幌市における5年4か月のタンデムマススクリーニングによるマス・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、平成22年度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 分担研究報告書、58-60、2011.）に示した通り。

C. 研究結果

2011年1月1日から12月31日までの1年間で、札幌市の新生児マス・スクリーニングを受検した16,479例のうち、申込書で拒否の意志表示のなかつ

た16,479例（98.7%）に対してタンデムマスによる多項目検査を実施した。その結果、3例を精査とし、それぞれ中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、古典的フェニルケトン尿症、良性持続性高フェニルアラニン血症と診断した。再採血が必要だったのは32例（0.20%）で、これらは良性持続性高フェニルアラニン血症の1例を除いて、再採血時に検査値が正常化した。

精査例の内訳を表1に、再採血例の内訳を表2に示す。見出された患者3例はいずれもこれまで予後良好である。

また、当該期間中に受け付けた検体のうち、使用済み検体の研究等への二次利用の包括的同意が得られた検体は15,919例で、全体の96.6%であった。

D. 考察及びその他の関連事項のまとめ

期間中のタンデムマスによる多項目検査の希望率は98.7%であり、これは直前のパイロットスタディ期間の99.1%（野町祥介他：タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの試験研究2009年度（5年目）実施成績、札幌市衛生研究所年報、37、31-38、2010.）から微減となった。このことは、拒否の意思表示を設けている現行の申込書の様式（野町祥介他：タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの事業化、札幌市衛生研究所年報、38、31-36、2011.）において、誤記入により、多項目検査を拒否する内容で受理したものが含まれている可能性があることを示唆しており、様式の改善が必要だと考えられる。再採血率は全般に前年以前に比べて低下している

表1. 精査例内訳 (2011年1月～12月)

検体情報	検査値	診断名	責任遺伝子変異
採血日齢4 男児 出生時体重 3,198g	C8 ; 3.3 μ M C8/C10 ; 11.5	中鎖アシルCoA脱水素酵素 欠損症	ACADM遺伝子 Q45R / P92L
採血日齢5 女児 出生時体重 2,450g	Phe ; 434 μ M	フェニルケトン尿症	PAH遺伝子 R413P / 70S deletion
採血日齢5 女児 出生時体重 2,720g	Phe ; 167 μ M Phe;154 μ M (日齢12)	良性持続性高フェニルアラ ニン血症	PAH遺伝子 R243Q / Polymorphism(+)

表2. 再採血例内訳 (2011年1月～12月)

疑い疾患名	指標	再採血	数疑い疾患名	指標	再採血数
フェニルケトン尿症	Phe	3 *1	グルタル酸尿症 I 型	C5-DC	1 *2
メープルシロップ尿症	Leu	5 *2	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠 損症	C8	1
ホモシスチン尿症	Met	1	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 欠損症	C14:1	4 *2
シトルリン血症	Cit	5 *2	カルニチントランスポータ異 常症	C0	1
メチルマロン酸血症 / プロピ オン	C3/C2	7	グルタル酸尿症 II 型	C8、C10	4 *2
イソ吉草酸血症	C5	5 *1			

*1 ; Phe、C5の2項目で陽性の重複例1例を含む数

*2 ; Leu、Cit、C5-DC、C8かつC10、C14:1の5項目で陽性の重複例1例を含む数

が、カットオフ値の変更等を行っていないため、機器の老朽化に伴い各指標の平均値などが変化している可能性があり、長期的なスパンで、精度管理することが必要であると考えられる。

E. 結論

タンデムマスによる多項目を通じて効率的に患者を発見できており、治療効果も上がっている。一方で、申込書の様式や長期的な精度管理について要改善点がある。

F. 健康危険情報

(該当なし)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 雨瀧由佳, 野町祥介, 花井潤師 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの5年4か月間の実施成績, 日本マス・スクリーニング学会誌 21, 49-54 (2011)

2. 学会発表

- 1) 長尾雅悦, 森井麻祐子, 野町祥介, 田中藤樹: タンデムマススクリーニングにより発見された超低出生体重児の中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症, 第53回日本先天代謝異常学会 2011年11月 千葉市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(特になし)

分担研究課題：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

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値設定

－各指標の施設間差の検討－

研究要旨

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値を検討するため、生データを貼り付けることにより、直接ヒストグラムや基礎統計量を計算することができるワークシートを作成し、各施設の各指標の正常値の分布を検討した。その結果、前処理条件、測定機器、内標の違いなどにより、各施設の正常値の分布、各指標の陽性率は必ずしも同一の傾向を示さない場合があり、今回得られた各施設のデータを比較・分析することで、自施設のカットオフ値の適正さを改めて検討すべきであると考ええる。

研究協力者

花井潤師、野町祥介、高橋広夫、三觜 雄（札幌市衛生研究所）

佐々木純子（岩手県予防医学協会）

磯部充久（さいたま市健康科学研究センター）

石毛信之、穴澤 昭（財）東京都予防医学協会）

安方恭子（財）ちば県民保健予防財団）

木下洋子、山上祐次（財）神奈川県予防医学協会）

酒本和也（大阪市環境保健協会）

重松陽介（福井大学）

小林弘典、山口清次（島根大学小児科）

田崎隆二（化学及血清療法研究所）

た。ヒストグラム、基礎統計量、カットオフ値、陽性率、精査率

対象データ：初回検査結果で患者検体を除いた測定結果

指標：アミノ酸5種類（Val、Leu+Ileu、Met、Phe、Cit）、アシルカルニチン10種類（C0、C2、C3、C5、C5-DC、C5-OH、C8、C10、C14:1、C16）、アシルカルニチン比5種類（C3/C2、C14:1/C2、C0/(C16+C18)、(C16+18:1)/C2、C8/C10）

ソフトウェア：Microsoft EXCEL2002を用いて、生データを貼り付けることにより、直接ヒストグラムや基礎統計量を計算することができるワークシートを作成し各施設に配布した。

A. 研究目的

タンデム質量分析器を用いる新生児マス・スクリーニング（以下、タンデムマス・スクリーニング）において、各指標のカットオフ値を設定するにあたっては、各施設において、指標となる物質それぞれの正常値を把握し、統計学的手法により、疾患ごとに設定することが重要である。

今回、他の疾患のスクリーニングで検討したヒストグラム作成ワークシートを用い、共通の統計処理による正常値の分布ヒストグラムを作成し、各指標、各疾患ごとの陽性率などの施設間差を確認することを目的とした。

B. 研究方法

調査内容：各指標について以下の項目を調査し

C. 研究結果

1) 正常値の分布

各施設の正常値の分布を比較するにあたり、神経芽細胞腫スクリーニングでのカットオフ値を検討する際に作成したヒストグラム作成ワークシート（児玉他、日本マス・スクリーニング学会誌12(1) 37-45 (2002))をタンデムマス・スクリーニング用に改良した。すなわち、タンデムマスで測定した測定値をワークシートに貼り付けるだけで、直接度数分布や基礎統計量を計算し、ヒストグラムを表示することが可能であった。また、各施設の測定状況により、カットオフ値、度数分布の刻み幅を変更できるようにし、汎用性を持たせた。また、1回のデータ処理で4種類の指標について

処理可能である。

結果シートにはヒストグラムに加え、パラメトリックな統計量として平均（以下M）と標準偏差（以下SD）、M+3SD、M+5SD、M+7SDを、ノンパラメトリックな統計量として、99%値、99.5%値、99.9%値、中央値を表示した。また、それぞれの値に対する陽性数及び陽性率を表示した。

このヒストグラムを利用し、各施設の出力データを一覧表示することにより、平均値や中央値の比較、分布の形状の比較、基礎統計量の比較が一度に可能であった（図1）。

2) カットオフ値

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値については、先進的にスクリーニングを行っている重松が提示しているカットオフ値（以下重松案）をベースに、各施設が独自に設定したり、指標を変更していることが確認された（表1）。

3) 各施設の平均値、陽性率等の比較

誘導体化と非誘導体化の前処理法の違いにより施設を分けて検討した（表3）。

- ① 各施設の特徴：C14:1/C2の陽性率は高い傾向であった。C0/(C16+C18)での陽性率が低い傾向であった。
- ② Leu+Ileu：非誘導体化の方が高値と言われているが、両群の平均値は目立った違いは認められなかった。
- ③ C5-DC：重松案では誘導体化カットオフ0.2、非誘導体化法0.25となっているが、非誘導体化施設の平均値が誘導体化施設の約2倍、特に岩手と大阪市で陽性率が高値であった。
- ④ 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、誘導体化法施設の陽性率は、非誘導体化法施設の5.48倍であった。
- ⑤ C3/C2：比の指標は施設間差があまり生じないと考えられるが、99.9%値を比較すると、鳥根の99.9%値はさいたまの1.64倍であった。

D. 考察

マス・スクリーニングにおいて設定するカットオフ値については、基礎検討の段階として、正常群の測定データを集積した上で、統計学的手法により、例えば平均+3SDや99%値などとして設定し、特に、スクリーニング開始の初期段階では、随時、カットオフ値の適正さを検討することが重

要である。

さらに、タンデムマス・スクリーニングで発見される代謝異常疾患は発生頻度が低いため、必ずしも、統計学的に設定したカットオフ値が適正とは限らない場合がある。そのため、現在提案されている重松案においても、疾患によっては、発見患者の検査値からC14:1/C2等の比でカットオフ値を設定し、従来の指標と組み合わせて運用することを推奨している。

しかしながら、これまでタンデムマス・スクリーニングでは、各施設の正常値の分布を集約して検討したことがなく、今回初めて共通のツールを用いて、各施設の正常値の分布を確認した。

その結果、前処理における誘導体化の有無、測定機器の違い、用いている内標の違いなどから、多くの指標において施設ごとに異なった傾向が認められた。そのため、研究班などで推奨されたカットオフ値を自施設に導入する際には、今回用いた共通のツール等を用いて、測定値の分布、平均値、SD等の特徴を踏まえる必要がある。

また、疾患によっては、複数の指標の比をカットオフ値として用いることで、再採血率の低下や検査精度の向上が期待できると考えられる。しかし、新しいカットオフ値の検討対象となる発見例の数は限られており、かつ施設によって測定値の分布傾向に差がある。このため、報告される発見例の検査値は、指標の平均+何SDやMoM（Multiple of Median）などの統計学的手法により標準化した上で比較に供することが必要となる。今後は、これらの点を踏まえて患者の検査情報を共有化することが重要で、代謝異常疾患患者のデータベース化を早急に構築すべきと考える。

E. 結論

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値を検討するため、生データを貼り付けることにより、直接ヒストグラムや基礎統計量を計算することができるワークシートを作成し、各施設の各指標の正常値の分布を検討した。

その結果、前処理条件、測定機器、内標の違いなどにより、各施設の正常値の分布、各指標の陽性率は必ずしも同一の傾向を示さない場合があり、今回得られた各施設のデータを比較・分析することで、自施設のカットオフ値の適正さを改めて検討すべきであると考えられる。

F. 健康危険情報
(該当なし)

G. 研究発表

1. 論文発表

日本マス・スクリーニング学会誌に投稿予定

2. 学会発表

現時点で予定なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(特になし)

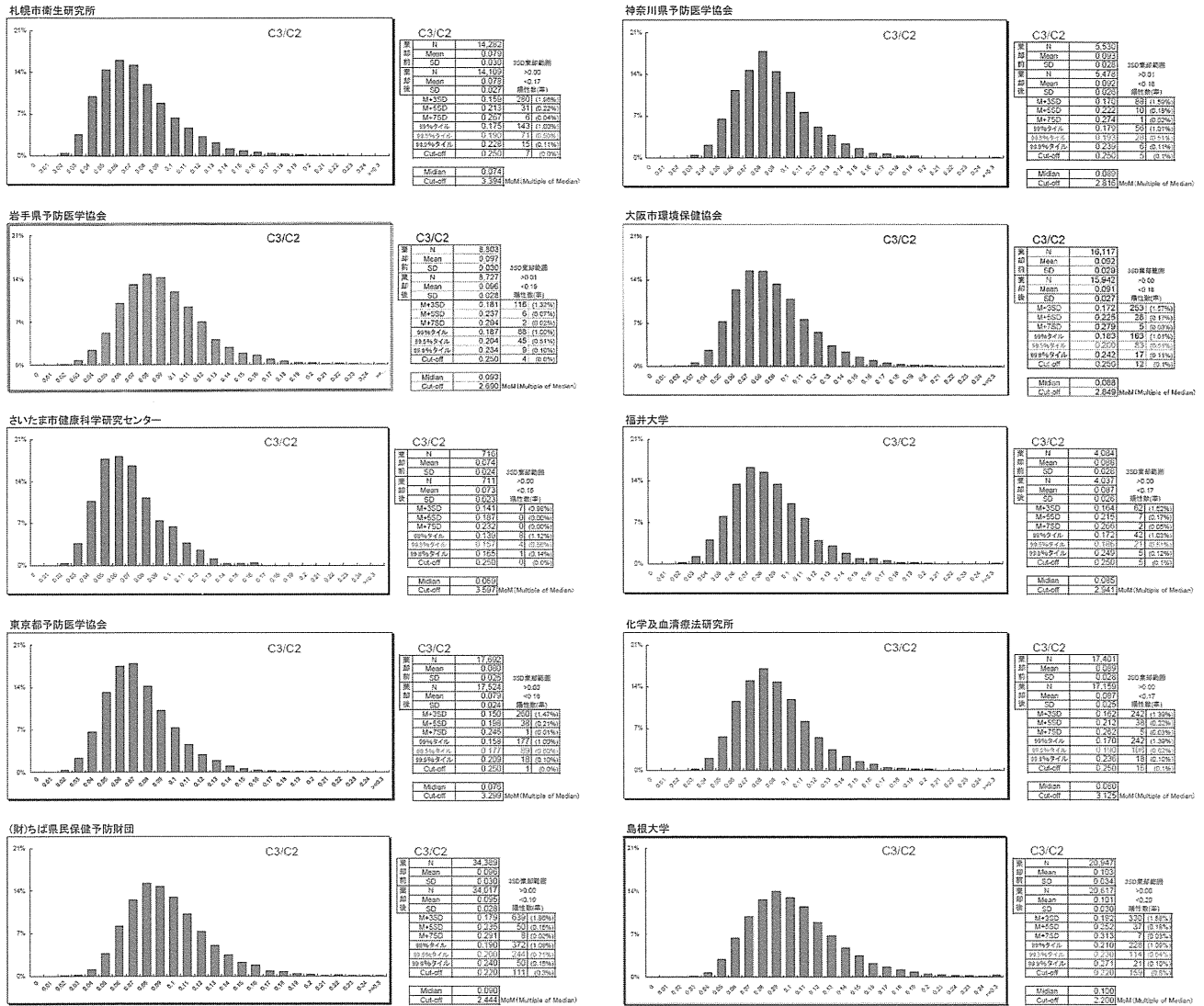


図1. 施設別ヒストグラム出力例

表1. 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%) 比を用いての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。
熊本	mean、cutoff に差がないにもかかわらず、C8の陽性率が高い	
非誘導体化施設	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、陽性率は高めの傾向

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市で陽性率が高値

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。

表2. タンデムマス各指標の平均、標準偏差、陽性率一覧

	Val					Leu					Met					Phe				
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%
札幌	105.62	28.18	250	4	0.03%	179.45	40.48	350	9	0.06%	18.73	4.44	50	1	0.01%	46.71	9.57	120	4	0.03%
千葉	134.63	32.07	250	87	0.25%	179.00	36.18	305	76	0.22%	25.08	6.06	67	3	0.01%	42.12	8.91	121	5	0.01%
東京	146.84	35.49	250	187	1.06%	180.55	42.47	350	36	0.20%	21.79	5.28	70	2	0.01%	47.64	11.65	120	15	0.08%
さいたま	106.89	32.38	250	1	0.14%	154.27	32.73	300	0	0.00%	23.19	9.08	60	2	0.28%	45.68	17.05	121	1	0.14%
神奈川	124.04	26.57	280	3	0.05%	154.13	27.44	350	1	0.02%	24.28	5.05	80	0	0.00%	43.49	8.79	150	1	0.02%
熊本	129.01	32.49	250	10	0.06%	183.62	47.41	350	15	0.09%	23.94	5.93	80	1	0.01%	47.09	9.07	180	1	0.01%
岩手	150.83	39	250	138	1.57%	168.70	44.09	300	68	0.77%	20.76	5.52	80	1	0.01%	43.56	9.57	120	4	0.05%
福井	133.41	32.41	250	28	0.68%	173.89	43.44	350	13	0.32%	18.33	4.72	80	0	0.00%	51.00	11.57	180	0	0.00%
大阪市	160.92	34.53	250	287	1.78%	150.84	36.57	350	18	0.11%	19.81	5.32	50	6	0.04%	45.27	8.97	100	10	0.06%
島根	153.18	38.33	350	11	0.05%	161.76	41.44	350	23	0.11%	15.84	6.17	60	5	0.02%	51.77	11.27	130	10	0.05%

	Cit					C2					C3					C3/C2				
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%
札幌	11.16	3.6	40	5	0.04%	29.24	10	50	535	3.76%	2.20	0.86	5	142	1.00%	0.079	0.03	0.25	7	0.05%
千葉	12.92	5.11	65	3	0.01%	25.78	8.12	50	448	1.30%	2.42	0.99	4.2	1,615	4.70%	0.096	0.03	0.22	111	0.32%
東京	10.93	3.78	40	20	0.11%	20.81	6.19	50	30	0.17%	1.62	0.64	5	23	0.13%	0.080	0.026	0.25	1	0.01%
さいたま	11.49	8.18	40	0	0.00%	25.83	7.66	50	8	1.12%	1.84	0.65	5	0	0.00%	0.074	0.024	0.25	0	0.00%
神奈川	12.10	3.86	60	1	0.02%	19.18	5.46	50	3	0.05%	1.74	0.62	3.6	69	1.25%	0.093	0.028	0.25	5	0.09%
熊本	11.64	3.52	50	1	0.01%	24.31	6.59	50	73	0.42%	2.11	0.78	3.5	922	5.30%	0.089	0.028	0.25	16	0.09%
岩手	13.57	5.26	36	36	0.41%	20.71	6.28	50	17	0.19%	1.96	0.76	3.6	263	2.99%	0.097	0.03	0.25	4	0.05%
福井	14.24	4.23	100	1	0.02%	16.18	5.13	30	68	1.66%	1.39	0.52	3.6	19	0.46%	0.088	0.028	0.25	5	0.12%
大阪市	13.58	4.16	40	14	0.09%	18.14	5.72	40	14	0.09%	1.62	0.61	3.6	157	0.97%	0.092	0.029	0.25	12	0.07%
島根	14.63	7.42	60	30	0.14%	13.03	4.78	45	6	0.03%	1.29	0.51	4.2	24	0.11%	0.103	0.034	0.22	159	0.76%

	C5					C5-DC					C5-OH					C8				
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%
札幌	0.14	0.07	1	3	0.02%	0.04	0.02	0.2	1	0.01%	0.11	0.03	1	1	0.01%	0.06	0.03	0.3	5	0.04%
千葉	0.16	0.09	0.7	82	0.24%	0.03	0.01	0.15	10	0.03%	0.14	0.05	1	1	0.00%	0.07	0.03	0.35	8	0.02%
東京	0.14	0.19	1	9	0.05%	0.05	0.02	0.25	2	0.01%	0.13	0.04	1	0	0.00%	0.08	0.03	0.3	14	0.08%
さいたま	0.13	0.06	1	0	0.00%	0.09	0.03	0.3	1	0.14%	0.16	0.06	1	0	0.00%	0.09	0.03	0.27	2	0.28%
神奈川	0.14	0.16	1	11	0.20%	0.03	0.01	0.25	0	0.00%	0.12	0.04	1	1	0.02%	0.07	0.03	0.3	6	0.11%
熊本	0.15	0.14	1	43	0.25%	0.05	0.02	0.25	1	0.01%	0.11	0.04	0.6	1	0.01%	0.08	0.04	0.3	48	0.28%
岩手	0.13	0.07	1	4	0.05%	0.10	0.04	0.25	24	0.27%	0.22	0.09	1	1	0.01%	0.10	0.03	0.3	5	0.06%
福井	0.15	0.08	1	0	0.00%	0.10	0.03	0.25	3	0.07%	0.14	0.05	1	0	0.00%	0.05	0.02	0.3	2	0.05%
大阪市	0.12	0.12	1	20	0.12%	0.10	0.03	0.25	46	0.29%	0.22	0.07	1	2	0.01%	0.12	0.03	0.3	9	0.06%
島根	0.12	0.07	1	10	0.05%	0.08	0.02	0.2	27	0.13%	0.16	0.05	0.5	17	0.08%	0.05	0.02	0.3	4	0.02%

	C10					C14:1					C16					C14:1/C2				
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%
札幌	0.12	0.06	0.5	26	0.18%	0.08	0.04	0.4	4	0.03%	2.54	0.86	8	0	0.00%	0.0030	0.0016	0.013	19	0.13%
千葉	0.1	0.05	0.35	184	0.54%	0.11	0.05	0.4	22	0.06%	2.47	0.87	7	8	0.02%	-	-	-	-	-
東京	0.11	0.06	0.5	19	0.11%	0.10	0.06	0.4	32	0.18%	2.45	0.85	6	22	0.12%	0.0052	0.0028	0.013	152	0.86%
さいたま	0.13	0.06	0.5	1	0.14%	0.09	0.04	0.4	1	0.14%	2.54	0.86	6.5	0	0.00%	0.0034	0.0016	0.013	1	0.14%
神奈川	0.12	0.06	0.4	27	0.49%	0.11	0.04	0.4	10	0.18%	2.76	0.93	8	0	0.00%	0.0060	0.0021	0.013	45	0.81%
熊本	0.13	0.07	0.4	156	0.90%	0.10	0.04	0.4	33	0.19%	2.54	0.84	3	4,486	25.78%	0.0042	0.0017	0.013	48	0.28%
岩手	0.12	0.05	0.4	20	0.23%	0.05	0.04	0.4	2	0.02%	2.40	0.87	8	1	0.01%	0.0025	0.0018	0.013	18	0.20%
福井	0.09	0.03	0.35	2	0.05%	0.08	0.03	0.4	0	0.00%	2.50	0.86	3.2	747	18.27%	0.0055	0.002	0.013	24	0.59%
大阪市	0.11	0.05	0.4	22	0.14%	0.08	0.03	0.4	4	0.02%	2.36	0.77	3	2,952	18.32%	0.0044	0.0017	0.013	43	0.27%
島根	0.07	0.04	0.4	19	0.09%	0.06	0.03	0.27	53	0.25%	2.56	0.92	6	78	0.37%	0.0048	0.0023	0.013	207	0.99%

	C0					C0/(C16+C18)					(C16+C18:1)/C2					C8/C10				
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%
札幌	32.11	11.5	9	1	0.01%	10.35	4.81	100	0	0.00%	0.162	0.0452	0.62	0	0.00%	0.560	0.18	1.4	30	0.21%
千葉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
東京	21.68	6.97	9	70	0.40%	7.53	3.24	100	0	0.00%	0.180	0.0446	0.5	5	0.03%	0.730	0.24	1	1,730	9.78%
さいたま	22.4	7.51	9	0	0.00%	7.33	2.91	100	0	0.00%	-	-	-	-	-	0.740	0.29	1.4	10	1.40%
神奈川	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.600	0.14	1.4	2	0.04%
熊本	25.23	7.84	10	18	0.10%	8.38	3.37	100	0	0.00%	0.157	0.0358	0.62	0	0.00%	-	-	-	-	0.00%
岩手	22.36	6.73	9	35	0.40%	7.84	3.18	100	0	0.00%	0.118	0.0394	0.62	2	0.02%	-	-	-	-	-
福井	27.55	8.15	10	4	0.10%	8.98	4.1	100	0	0.00%	0.250	0.0645	0.63	3	0.07%	-	-	-	-	-
大阪市	22.21	6.97	8	13	0.08%	8.03	4.13	100	0	0.00%	0.211	0.051	0.62	2	0.05%	-	-	-	-	-
島根	25.04	8	9.5	68	0.32%	8.51	4.53	40	30	0.14%	0.327	0.0928	0.65	50	0.24%	0.770	0.19	1.8	61	0.30%

	N	内標
誘導体 化法	札幌	14,223 CILのSetA、SetB
	千葉	34,389 CILのSetA、SetB
	東京	17,692 CILのSetA、SetB
	さいたま	715 CILのSetA OP、SetB OP
	神奈川	5,530 CILのSetA、SetB
非誘導 体化法	熊本	17,401 CILのSetA、SetB (現在は、CILのSetA OP、SetB OP)
	岩手	8,804 CILのSetA OP、SetB OP
	福井	4,089 自家製
	大阪市	16,117
	島根	20,947

表3. 各施設のカットオフ値

疾患名	福井大学		札幌市衛生研究所		(財)東京都予防医学協会		さいたま市		(財)ちば県民保健予防財団		大阪市環境保健協会		島根大学		化学及血清療法研究所	
	測定項目	カットオフ値	測定項目	カットオフ値	測定項目	カットオフ値	測定項目	カットオフ値	測定項目	カットオフ値	測定項目	カットオフ値	測定項目	カットオフ値	測定項目	カットオフ値
フェニルケトン尿症	Phe	180	Phe	120	Phe	120	Phe	121	Phe	121	Phe	100	Phe	130	Phe	同じ
メープルシロップ尿症	Leu	350	Leu	同じ	Leu	同じ	Leu	同じ	Leu	305	Leu	同じ	Leu	同じ	Leu	同じ
	Val	250	Val	同じ	Val	同じ	Val	同じ	Val	250	Val	同じ	Val	同じ	Val	同じ
ホモシスチン尿症	Met	80	Met	70	Met	70	Met	60	Met	67	Met	50	Met	60	Met	同じ
シトルリン血症	Cit	100	Cit	同じ	Cit	同じ	Cit	同じ	Cit	65	Cit	同じ	Cit	85	Cit	50
アルギニノコハク酸尿症	Cit	100	ASA	100	Cit	同じ	Cit	同じ	Cit	65	Cit	同じ	Cit	10	Cit	50
プロピオン酸/メチルマロン酸血症	C3/C2	0.25	C3/C2	0.25	C3/C2	0.25	C3/C2	0.25	C3/C2	0.22	C3/C2	同じ	C3/C2	0.22	C3/C2	0.25
	C3	3.6	C3	5	C3	5	C3	5	C3	4.2	C3	同じ	C3	4.2	C3	3.5
イノ吉草酸血症	C5	1	C5	同じ	C5	同じ	C5	同じ	C5	0.7	C5	同じ	C5	同じ	C5	同じ
複合カルボキシラーゼ欠損症など	C5OH	1	C5OH	同じ	C5OH	同じ	C5OH	同じ	C5OH	同じ	C5OH	同じ	C5OH	同じ	C5OH	同じ
グルタル酸尿症 I 型	C5DC	0.25	C5DC	同じ	C5DC	同じ	C5DC	0.3	C5DC	0.15	C5DC	同じ	C5DC	0.2	C5DC	同じ
MCAD	C8	0.3	C8	0.3	C8	0.3	C8	0.27	C8	0.35	C8	同じ	C8	同じ	C8	0.3
	C8/C10	1.4	C10	<0.5	C8/C10	1	C8/C10	1.4	C8/C10	同じ	C8/C10	同じ	C8/C10	同じ	C8/C10	1
VLCAD	C14:1	0.4	C14:1	0.4	C14:1	同じ	C14:1	同じ	C14:1	0.4	C14:1	同じ	C14:1	0.27	C14:1	同じ
	C14:1/C2	0.013	C14:1/C2	同じ	C14:1/C2	同じ	C14:1/C2	同じ	C14:1/C2	同じ	C14:1/C2	同じ	C14:1/C2	0.02	C14:1/C2	同じ
LCHAD	C16OH	0.1	C16OH	0.1	C16OH	0.05	C16OH	同じ	C16OH	0.2	C16OH	同じ	C16OH	0.08	C16OH	0.05
	C18:1OH	0.1	C18:1OH	0.05	C18:1OH	0.05	C18:1OH	同じ	C18:1OH	同じ	C18:1OH	同じ	C18:1OH	0.05	C18:1OH	0.05
CPT-1	C0/(C16+C18)	100	C0/(C16+C18)	同じ	C0/(C16+C18)	同じ	C0/(C16+C18)	同じ	C0/(C16+C18)	同じ	C0/(C16+C18)	同じ	C0/(C16+C18)	60	C0/(C16+C18)	同じ
シトルリン欠損症	Cit	38	Cit	40	Cit	40	Cit	40	Cit	65	Cit	同じ	Cit	85	Cit	50
	Cit/Ser	0.25	Cit/Ser	0.24	Cit/Ser	0.24	Cit/Ser	0.25	Cit/Ser	同じ	Cit/Ser	同じ	Cit/Ser	80	Cit/Ser	0.25
	Tyr	200	Tyr	200	Tyr	200	Tyr	200	Tyr	同じ	Tyr	同じ	Tyr	570	Tyr	200
	Phe	120	Phe	120	Phe	120	Phe	121	Phe	121	Phe	同じ	Phe	130	Phe	120
3-ケトチオラーゼ欠損症	Met	80	Met	80	Met	80	Met	67	Met	67	Met	同じ	Met	80	Met	80
	C5:1	0.025	C5:1	0.1	C5:1	0.09	C5:1	0.01	C5:1	0.2	C5:1	0.01	C5:1	0.07	C5:1	同じ
グルタル酸尿症 II 型	C5OH	0.6	C5OH	1	C5OH	1	C5OH	1	C5OH	1	C5OH	1	C5OH	1	C5OH	同じ
	C8	0.3	C8	0.3	C8	0.3	C8	0.3	C8	0.35	C8	同じ	C8	0.25	C8	同じ
	C10	0.4	C10	0.5	C10	0.5	C10	0.5	C10	0.35	C10	同じ	C10	0.4	C10	同じ
	C12	0.4	C12	0.4	C12	0.4	C12	0.4	C12	0.4	C12	同じ	C12	0.4	C12	同じ
CPT-2/TRANS	C10/C2	0.014	C10/C2	0.014	C10/C2	0.014	C10/C2	0.014	C10/C2	0.014	C10/C2	同じ	C10/C2	0.014	C10/C2	同じ
	C16	3	C16	3	C16	3	C16	6.5	C16	7	C16	同じ	C16	4.5	C16	同じ
カルニチントランスポーター異常症	(C16+18:1)/C2	0.62	C18	3	(C16+18:1)/C2	0.5	(C16+18:1)/C2	0.62	(C16+18:1)/C2	0.62	(C16+18:1)/C2	同じ	(C16+18:1)/C2	0.65	(C16+18:1)/C2	同じ
	C0	<10	C0	<9	C0	<9	C0	<9	C0	<8	C0	<8	C0	同じ	C0	同じ

※複数のカットオフがある場合は、and ただし、Cit欠損はCit以外はor

表4. 各施設の陽性率、精査率

*カッコ内の数字は精査数のうちの直接精査の数

疾患名	全体		札幌市		東京都		さいたま市		千葉県		大阪市		島根大学		熊本県																		
	検査件数		検査件数		検査件数		検査件数		検査件数		検査件数		検査件数		検査件数																		
	陽性	精査	陽性	精査	陽性	精査	陽性	精査	陽性	精査	陽性	精査	陽性	精査	陽性	精査																	
数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率																
フェニルケトン尿症	45	0.037%	8	0.007%	3	0.022%	2(1)*	0.015%	15	0.086%	1	0.140%	5	0.015%	4	0.012%	10	0.062%	2	0.012%	10	0.048%	1	0.006%									
メーブルシロップ尿症	69	0.057%	4	0.003%			18	0.103%			11	0.032%	3	0.009%	16	0.099%	1	0.006%	23	0.110%			1	0.006%									
ホモシスチン尿症	20	0.017%	5	0.004%	1	0.007%	2	0.011%			2	0.280%	3	0.009%	3	0.009%	6	0.037%	2	0.012%	5	0.024%	1	0.006%									
シトルリン血症	4	0.003%	8	0.007%							3	0.009%			1(1)	0.006%			5	0.024%	1	0.006%	2	0.011%									
アルギニコハク酸尿症	4	0.003%	0	0.000%							3	0.009%										1	0.006%										
プロピオン酸/メチルマロン酸血症	103	0.085%	15	0.012%	6	0.044%			1	0.006%	1	0.006%			55	0.160%	3	0.009%	8	0.050%	2	0.012%	24	0.115%	8	0.038%	9	0.051%	1	0.006%			
イソ吉草酸血症	160	0.132%	7	0.006%	5	0.037%			9	0.051%					74	0.215%	4	0.012%	20	0.124%			10	0.048%	3	0.014%	42	0.236%					
複合カルボキシルーゼ欠損症など	4	0.003%	21	0.017%							1	0.003%	1	0.003%	2	0.012%							18	0.086%	1	0.006%	2	0.011%					
グルタル酸尿症Ⅰ型	81	0.067%	3	0.002%	1	0.007%			2	0.011%		1	0.140%			5	0.015%			48	0.298%			23	0.110%	2	0.010%	1	0.006%	1	0.006%		
MCAD	18	0.015%	7	0.006%	2	0.015%	1(1)	0.007%	2	0.011%		2	0.280%	2(2)	0.279%	7	0.020%	1	0.003%	2	0.012%			3	0.014%	3	0.014%						
VLCAD	98	0.081%	14	0.012%	4	0.029%			28	0.160%	1	0.006%	1	0.140%	1(1)	0.140%	17	0.049%			3	0.019%			25	0.119%	12	0.057%	20	0.112%			
LCHAD	5	0.004%	1	0.001%					5	0.029%														1	0.005%								
CPT-1	7	0.006%	1	0.001%																			7	0.033%	1	0.005%							
シトリン欠損症	27	0.022%	6	0.005%	5	0.037%			20	0.114%	1	0.006%	1	0.140%			1	0.003%							2	0.010%			2	0.011%			
3-ケトチオラーゼ欠損症	2	0.002%	3	0.002%																1	0.006%					3	0.014%	1	0.006%				
グルタル酸尿症Ⅱ型	20	0.017%	3	0.002%					10	0.057%															3	0.014%	10	0.112%					
CPT-2/TRANS	44	0.036%	3	0.002%					3	0.017%													41	0.196%	3	0.014%							
カルニチントランスポーター異常症	103	0.085%	6	0.005%	1	0.007%			70	0.399%	1	0.006%			1	0.003%			13	0.081%					4	0.019%	18	0.101%	1	0.006%			
合計	814	0.672%	115	0.095%	28	0.206%	3	0.022%	185	1.055%	4	0.023%	8	1.119%	3	0.420%	186	0.541%	19	0.055%	129	0.800%	8	0.050%	171	0.816%	68	0.325%	107	0.602%	9	0.051%	
	全体陽性数	全体陽性率	全体精査数	全体精査率	陽性率最小		精査率最小		陽性率最大		精査率最大																						

分担研究課題：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

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

研究要旨

東京都では、2011年12月までの6年間の厚生労働科学研究費補助金によるタンデム質量分析計（タンデムマス）を用いた新生児スクリーニングの試験研究を実施し、約10万人の新生児を検査して10名の患児を発見する成果が得られた。そして2012年度からは、都内で出生する全例への公費による本スクリーニングが実施されることになった。パイロット・スクリーニングから公費実施へ移行する際には検査体制の変更が必要であり、二次検査や精査時の診断補助のための検査の一部も実施し、より精度の高いスクリーニングシステムを構築する必要があると考えられた。

研究協力者

北川照男（(財)東京都予防医学協会理事長）
石毛信之（(財)東京都予防医学協会主査）
穴澤 昭（(財)東京都予防医学協会部長）
鈴木 健（(財)東京都予防医学協会参与）
大和田 操（(財)東京都予防医学協会研究部長）
石毛美夏（日本大学医学部小児科助教）

について検討した。

（倫理面への配慮）

該当事項なし。

C. 研究結果

1. 東京都内で出生する新生児全例についてのマス・スクリーニング実施にむけて

2005年度から現在までの試験研究期間に実施したスクリーニング対象新生児数と、2012年以降に予定される年間の都内の出生数新生児数を考慮して検査体制を比較したのが表1である。スクリーニング対象件数は、年間約1.7万件（協力医療機関23施設、検査同意率97.5%）から東京都内全域の400以上の新生児医療施設が対象となるので年間約10万検体となる（表1a）。

検体の前処理法は、試験研究開始当初から現在に至るまで当会では誘導体化法を使用してきたが、大量の検体を扱うことから2012年度からは非誘導体化法を使用する予定である。タンデムマスの設置台数は、現在は1台であるが、今後は3台（常時稼働2台、バックアップ1台）とし、機器のトラブル時に支障を来さないように配慮した。そして、当会においては公費によるスクリーニング実施後には、二次検査や暫定診断を行うための精密検査に必要な検査の一部も実施する必要があると考えたため、HPLCとGC/MSを各2台導入することとした（表1b）。これら整備予定の機器は

A. 研究目的

本会は、2005年から東京都の承認と東京都内の23の新生児医療施設の協力を得て、厚生労働科学研究費補助金による研究班の研究協力者としてタンデムマスを用いた試験的な新生児マス・スクリーニングを実施してきた。そして2012年度からは東京都の指示の下に、本スクリーニングは公費で行われることになったので、本会としては、必要な機器を整備するなどの検査体制を見直す必要があり、これについて考察し、スクリーニングの精度の向上を図るのが本研究の目的である。

B. 研究方法

2005年度から本試験研究でスクリーニングされた件数と、当会の年間検体数を比較してタンデムマスの適正な設置台数を算出し、体制の見直しを図った。またスクリーニングで発見した患者が確定診断される経過で必要とされる検査項目と機器の種類を参考として整備すべき機器、必要台数

表1. 試験研究期間と公費によるスクリーニング開始後の対象人数を考慮した検査体制の比較

a) 検査形態・人員、対象医療施設

	2005～2011年度	2012年度～
検査形態	試験研究	公費実施
検査人員	1.5人	3人(検査員、事務員)
検査協力医療機関	23施設 (年間平均:1.7万人)	東京都内全域の新生児医療施設(400施設以上:年間平均:9.8万人)
検査同意率	97.5%	100%(予定)
検査費用	研究費	公費
事務処理ソフト開発	自施設内	ソフトメーカーに発注

b) 検査機器等

	2005～2011年度	2012年度～
検体前処理法	ブチル誘導体化法	非誘導体化法
タンデムマス	Quattro micro API (Waters) 1台	3台
二次検査・診断支援のための機器	なし	HPLC 2台 GC/MS 2台
タンデムマスのメンテナンス契約	未契約	契約する

HPLC：高速液体クロマトグラフィー
GC/MS：ガスクロマトグラフィー/質量分析計

表2. 整備予定の機器とその使用目的

	機器	用途
初回検査	タンデムマス	ろ紙血液アシカルニチン分析 (非誘導体化法)
確認検査・二次検査	タンデムマス	ろ紙血液アシカルニチン分析 (非誘導体化法、誘導体化法)
	HPLC	アミノ酸分析
	GC/MS	ろ紙血液メチルマロン酸分析
診断支援	タンデムマス	ろ紙血液・血清・尿アシカルニチン分析 <i>In vitro</i> probe assay 培養液上清分析
	HPLC	血清・尿アミノ酸分析
	GC/MS	尿中有機酸分析

表3. スクリーニング陽性例の早期診断・治療のため検査施設

尿中有機酸分析	東京都予防医学協会 判定に苦慮する場合: 島根大学 福井大学 千葉県こども病院
<i>In vitro</i> probe assay	駿河台日本大病院 判定に苦慮する場合:島根大学 福井大学
酵素活性測定	広島大学
遺伝子解析	島根大学 広島大学 東北大学 他

表4. 2005年度～2011年12月までの東京における試験研究期間のスクリーニング成績

	n (%)
● 検査数	97,290
● 再採血数	476 (0.49)
● 精査数	40 (0.04)
● 発見された症例	10 (0.01)
中鎖アシカル-CoA脱水素酵素欠損症	3
極長鎖アシカル-CoA脱水素酵素欠損症	1
グルタル酸尿症Ⅱ型	1
プロピオン酸血症	1
3-メチルクロトニルグリシン尿症	2
フェニルケトン尿症、高フェニルアラニン血症	2

表2に示した用途に使用する予定である。一方、本スクリーニングの結果、疾患の疑いがあるが精査となった例については、今後は尿中有機酸分析は当会で検査し、*in vitro* probe assayは駿河台日本大学病院と当会が協力する体制を構築する。但し、判断に苦慮する場合には、試験研究期間に精査を依頼していた施設に判断を仰ぐ必要があると考える(表3)。

2. 東京におけるパイロット・スクリーニング成績

2005年度から2011年12月までの試験研究期間の成績を表4に示した。97,290名の新生児をスク

リーニングして再採血が476例(0.49%)、精査が40例(0.04%)あり、10例の患児を発見した。そのうち、有機酸・脂肪酸代謝異常症例は8例で、その発見頻度は12.161名に1例であった。

D. 考察・結論

東京都内の一部の医療機関の協力で施行されていたタンデムマスの試験研究を、都内で出生する新生児全例についての実施に移行するには、大量検体の検査への対応が必要で、その中には機器トラブル時の対策も含まれている。そして、当会に

においても二次検査や精査時の診断補助のための検査も実施することで、より精度の高いスクリーニングシステムの構築が可能と考えられた。

E. 謝辞

本研究に協力して新生児ろ紙血液を提供して頂いた23産科施設の先生方ならびに関係各位、および発見された患者の診断確定にご指導、ご協力頂いた島根大学医学部小児科 山口清次教授、長谷川有紀先生、小林弘典先生、虫本雄一先生、福井大学医学部看護学科 重松陽介教授、千葉県こども病院代謝科 高柳正樹先生、村山 圭先生、広島大学医学部小児科 但馬 剛先生に深謝する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石毛信之 他：VLCAD欠損症の診断に血清

アシルカルニチン測定が有効であった一例. 日本マス・スクリーニング学会誌 21(1): 59-66, 2011.

2. 学会発表

- 1) 石毛信之 他：ろ紙血液中アシルカルニチンの保存期間と保存温度による安定性の検討—有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の検体を用いた検討—. 日本マス・スクリーニング学会, 福井県, 2011.
- 2) 石毛信之 他：タンデムマス・スクリーニングで発見されたMCAD欠損症4例のアシルカルニチンプロファイルの経時的変化. 日本先天代謝異常学会, 千葉, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究課題：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

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

研究要旨

現在では、わが国の新生児スクリーニング事業は、都道府県・政令市の母子保健事業として実施されており、大阪府の新生児スクリーニングは、大阪府所管（政令市域を除く）、大阪市所管、堺市所管の3地域に分類される。大阪府立母子保健総合医療センターでは大阪府所管及び堺市所管の年間約50,000件をタンデムマス2台で平成19年4月より、(財)大阪市環境保健協会では大阪市所管の年間約24,000件をタンデムマス1台で平成21年4月より分析を開始している。大阪府域を全体的にとらえると、この事業のために3台のタンデムマスが導入されており、府下全域で新しいスクリーニング検査が受検できる体制が整っている。平成23年の大阪府域のタンデムを用いた新しいスクリーニング検査では、両施設で年間73,719件（PKU・MSUD・HCU：74,643件）の分析を行い、うち11件の対象疾患を発見した。

研究協力者

稲岡一考（大阪府立母子保健総合医療センター）
竹島清美（大阪府立母子保健総合医療センター）
酒本和也（(財)大阪市環境保健協会）
井上勝昭（(財)大阪市環境保健協会）
笠原敏喜（大阪府立母子保健総合医療センター）
中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター）
和田芳直（大阪府立母子保健総合医療センター）
岡野善行（大阪市立大学医学部小児科）
酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科）
新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科）

研究分担者

重松陽介（福井大学医学部看護学科・小児科）

を用いた新しいスクリーニング検査を開始している。いずれの形式にしても、保護者が希望すればタンデムマスを用いた有機酸代謝異常症・脂肪酸 β 酸化異常症などの新しい新生児スクリーニングが、大阪府全域で受検できる体制が整っている。また、大阪府では、過去36回を数える先天性代謝異常症等運営協議会（現在は大阪府母子保健運営協議会「先天性代謝異常等検査専門部会」）が開かれ、精査機関、医師会、行政担当者など外部委員を交えて、大阪市・堺市を含めた大阪府下の新生児スクリーニング検査について毎年評価・議論されている。今回は、これらの統一基準で作成した資料をもとに、大阪府全域を対象として「タンデムを用いた新しいスクリーニング検査結果」を報告する。

A. 研究目的

わが国の新生児スクリーニング事業は、都道府県・政令市の母子保健事業として実施されている。大阪府の新生児スクリーニングには、大阪府（政令市域を除く）、大阪市、堺市の3つ実施主体があり、大阪府立母子保健総合医療センターでは平成19年4月より大阪府所管および堺市所管の新生児うち同意の得られた新生児に対してパイロットスタディ形式で（同意率98.2%）、(財)大阪市環境保健協会では平成21年4月より大阪市所管の新生児に対し正式な行政事業形式で、タンデムマス

B. 研究方法

- ①【実施施設】大阪府立母子保健総合医療センター
- 【対象自治体】
- 大阪府（政令市以外）
件数45,467件（同意件数44,582件）
- 堺市
件数 6,002件（同意件数5,963件）
- 総分析件数51,545件（同意件数50,545件）
- 【実施形式】希望者を対象とした治験研究

(同意率98.2%)

- 【分析装置】 API-3200 (ABSciex社) 2台
【分析方法】 非誘導体化法
【内部標準】 アミノ酸：TMS-NSK-A(CIL社)
アシルカルニチン：TMS-NSK-B(CIL社)
※Ser：溶液標準で補正
※C5OH：内標(C5)&管理検体で補正
※C5DC：内標(C8)&CDC管理検体で補正
【移動相】 CH₃OH:CH₃CN:H₂O=2:2:1
【Hb固定】 CH₃OH:CH₃COCH₃:H₂O=7:7:2
【分析モード】 NL、PS、MRM

- ②【実施施設】 (財)大阪市環境保健協会
【対象自治体】 大阪市 23,719件
【実施形式】 行政事業
【分析装置】 TQD(Waters社) 1台
【分析方法】 非誘導体化法
【内部標準】 アミノ酸：TMSNSK-Aop(CIL社)
アシルカルニチン：TMS-NSK-Bop(CIL社)
【移動相】 CH₃OH:CH₃CN:H₂O=2:2:1
【Hb固定】 CH₃OH:CH₃COCH₃:H₂O=7:7:2
【分析モード】 NL、PS、MRM

(倫理面への配慮)

個人情報保護には細心の注意を払った。

C. 研究結果

- ①大阪府立母子保健総合医療センター
- ・フェニルケトン尿症(軽症型)：2例
 - ・ホモシスチン尿症：2例
 - ・シトリン欠損症：1例
 - ・3メチルクロトニルグリシン尿症：1例
- ②(財)大阪市環境保健協会
- ・シトルリン血症I型(軽症型)：1例
 - ・プロピオン酸血症(軽症型)：1例
 - ・高フェニルアラニン血症：1例
 - ・高メチオニン血症：2例

D. 考察

大阪府立母子保健総合医療センターにおける治験同意率(同意検体数/受付検体数)は大阪府所管分98.1%、堺市所管分99.4%で、昨年と変わらず、他自治体の研究報告とも大きな差は無い。

(財)大阪市環境保健協会は受付検体全数についてタンデムマススクリーニングを行っている。

今回、精査例に含めなかったが、上記以外に大阪府立母子保健総合医療センターでは、同センター遺伝診療科との共同研究で独自対象疾患として短鎖アシルCoA脱水素酵素(SCAD)欠損症1例、同センター新生児科とともに高アンモニア血症とCit、Argを除くアミノ酸の高値を示した分析結果からオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症を1例発見している。

E. 結論

平成23年の大阪府域のタンデムを用いた新しいスクリーニング検査では、両施設で年間73,719件(PKU・MSUD・HCU：74,643件)の分析を行い、うち11件の対象疾患を発見した。

今後、大阪府母子保健運営協議会を通じ、アドバイザー福井大学医学部重松教授から指導をいただきながら、大阪府立母子保健総合医療センターと(財)大阪市環境保健協会の間で対象疾患、検査項目や方法、システムを統一して行く必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

分担研究課題：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

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～

研究要旨

島根大学では2005年4月からタンデムマスによる新生児マススクリーニング(タンデムマス法)のパイロットスタディーを行っている。スクリーニングはPerkin Elmar社のNeoBaseキットを用いた非誘導体化法を用いて行っている。2011年度は4月から12月末までで27,784名を検査し、アルギニノコハク酸血症1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症1例、古典型メチルマロン酸血症1例を発見した。島根大学では、これまでWaters社のTQDを分析計として使用してきたが、2011年9月からはShimadzu社製のLC-8030を導入し、両分析計における同時分析を行っている。いずれの機器においてもCV値は良好な範囲であり、相関も良好であった。しかし、機器間の特性によると考えられる測定値の差はみられた。この事は同じ施設内であっても分析計毎に測定値が微妙に異なる可能性を考慮してスクリーニング体制や基準値作成を行う必要性を示唆している。

研究協力者

小林弘典（島根大学小児科・助教）
虫本雄一（島根大学小児科・助教）
山口清次（島根大学小児科・教授）
坂本 修（東北大学医学部小児科・講師）
大浦敏博（仙台市立病院小児科・部長）

スクリーニングに参加し、タンデムマス検査を島根大学小児科が受託し、県内で生まれる新生児全員をスクリーニングしている。島根大学での分析は現行6疾患のNBSを行っている施設での分析が終了後に島根大学小児科に血液ろ紙が1スポット郵送される。

A. 研究目的

島根大学でタンデムマスによる新生児マススクリーニングを行い、我が国における疾患頻度を前方視的に調査するとともに、発見される患者の予後等について調査する。また、タンデムマス法を行う際の技術的、実務的な諸問題を明らかにし検討する。

B. 研究方法

1. タンデムマス法のパイロット研究

対象は愛媛県、岡山県、山口県、神戸市については県内の特定の施設、宮城県では県下の全産科施設にパイロットスタディーへの参加を呼びかけて希望のあった施設を対象とした。2010年度から島根県は自治体事業としてタンデムマス法を新生児マススクリーニング(NBS)に導入していたが、2011年度からは鳥取県も同様の方式で参加ス

2. 異なる質量分析計間の相違に関する検討

島根大学小児科では、これまで質量分析計にWaters社のACQUITY TQD、分析用キットにPerkin Elmar社のNeoBaseキットを用いて非誘導体化法で分析を行っている。2011年9月から新たに質量分析計としてShimadzu社製のLC-8030を導入した。同機種はこれまでNBSの分野では使用経験のないことから、同一検体を両分析計で並列分析を行い、比較検討を行った。変動係数(CV値)の評価は分析毎のキットに付属する精度管理用検体(低濃度検体、高濃度検体を各一種類)を用いて行った。

(倫理面への配慮)本研究内容については島根大学医学部医の倫理委員会での承認を受けた。

C. 研究結果

1. タンデムマス法のパイロット研究

2011年度は27,784名を検査し、再検率は0.47%、精査率は0.08%であった。発見された患者はアルギニノコハク酸尿症1例、MCAD欠損症1例、古典型メチルマロン酸血症(MMA)1例であった。このうち、前2例は発症前であったが、MMA症例は出生直後から発症し、死亡後にタンデムマスの結果が判明した。

その他にC14:1軽度上昇を認め、その後ろ紙血では正常化したものの血清では軽度高値が続くVLCAD欠損症疑い例が2例、C5-OH上昇が持続するが、尿中有機酸分析で対象となる有機酸血症が否定された例が1例あった。

2. 異なる質量分析計間の相違に関する検討

各質量分析計について、ほとんどの指標においてCV値はともに概ね10%以内であった(表1)。2機種間の相関については決定係数(r^2)を検討したが、両者は非常に良好な相関を有していた。一方で、C0やC5などの指標については良好な相関を維持しながらも実際の測定値は無視出来ない相違が明らかになった。(表2)

D. 考察

1. パイロット研究について

再検率については、2010年度が0.94%であったが、継続的なカットオフ値の見直しによりおよそ半減出来た。現在のカットオフ値はC14:1が0.27 μ Mなど長鎖脂肪酸代謝異常症に対して通常の基準値より低く設定している。長鎖脂肪酸代謝異常症が比較的軽症型の場合に日齢5付近の血液検査では異常が分かりにくくなる事を想定した対応であるが、これによってVLCAD欠損症の保因者が2名発見された。いずれも血清のC14:1が軽度高値が続いた症例であるが、カットオフ値についてはさらなる検討が必要と考えられる。

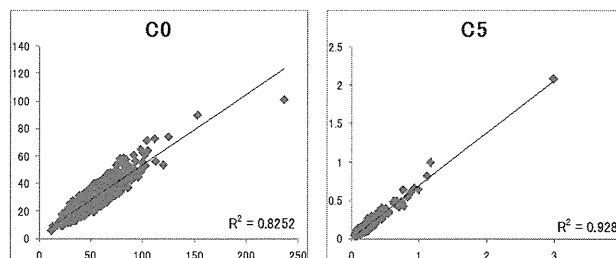
今回発見された古典型MMAの症例では結果が判明した時点では既に患児は死亡していた。我々のシステムでは一旦現行6疾患の分析を終了してから血液ろ紙が島根大学に発送される。今回の症例のように患児が何らかの異常を有する可能性が考えられる場合は臨床検査としての役割も期待されるので、早急な結果判定のためのアルゴリズムを検討する必要があるかもしれない。

表1. 精度管理検体を用いた評価

Low control

	Ala	Cit	Gly	Leu	Met	Phe	Pro	Tyr	Val	
8030	conc. (umol/L)	568.69	97.25	669.20	345.27	100.67	181.48	472.94	303.74	311.78
	CV(%)	8.93	6.61	9.98	6.41	7.00	5.48	5.87	6.20	5.67
TQD	conc. (umol/L)	723.68	89.19	349.00	379.79	127.44	238.33	475.16	349.19	385.46
	CV(%)	5.52	6.15	15.70	5.44	5.32	5.65	6.25	5.53	5.81
<hr/>										
	C0	C2	C3	C4	C5	C5DC	C6			
8030	conc. (umol/L)	147.40	65.10	12.46	2.71	1.72	0.68	0.59		
	CV(%)	5.83	5.53	6.18	6.61	7.87	9.93	8.99		
TQD	conc. (umol/L)	112.59	61.44	10.74	2.71	1.32	0.62	0.73		
	CV(%)	7.22	6.61	6.01	7.18	6.53	7.59	7.64		
<hr/>										
	C8	C10	C12	C14	C16	C18				
8030	conc. (umol/L)	0.80	1.12	2.00	1.99	11.01	2.32			
	CV(%)	9.66	7.18	6.30	8.24	7.84	8.00			
TQD	conc. (umol/L)	0.77	0.96	1.75	1.70	10.86	2.19			
	CV(%)	5.74	6.64	7.73	7.73	8.23	8.58			

表2. 相同性の検討



High control

	Ala	Cit	Gly	Leu	Met	Phe	Pro	Tyr	Val	
8030	conc. (umol/L)	1277.59	283.01	1776.45	694.35	331.48	507.30	1289.46	962.44	693.55
	CV(%)	9.66	8.16	9.68	6.03	5.88	5.72	6.37	8.26	7.56
TQD	conc. (umol/L)	1613.86	288.85	1022.05	792.63	424.11	680.35	1325.78	1096.70	874.26
	CV(%)	5.69	5.65	13.30	5.88	5.83	5.63	5.95	6.02	6.15
<hr/>										
	C0	C2	C3	C4	C5	C5DC	C6			
8030	conc. (umol/L)	344.14	166.61	32.50	7.23	4.66	1.79	1.76		
	CV(%)	4.14	5.39	5.52	5.56	6.31	9.74	7.65		
TQD	conc. (umol/L)	273.68	158.14	28.77	7.32	3.60	1.66	2.07		
	CV(%)	6.78	7.16	6.24	5.80	7.13	6.75	6.88		
<hr/>										
	C8	C10	C12	C14	C16	C18				
8030	conc. (umol/L)	2.27	3.17	5.74	5.81	30.94	5.40			
	CV(%)	6.29	8.46	6.79	6.00	6.13	7.51			
TQD	conc. (umol/L)	2.15	2.73	5.10	4.86	30.32	5.09			
	CV(%)	6.54	6.40	6.92	8.24	7.50	8.52			

2. 分析方法・診断指標を標準化する必要性

今回の我々の検討ではShimadzu社製のLC-8030は現在タンデムマス・スクリーニングに多く使用されるWaters社のACQUITY TQDと同等の成績を有する事が確認された。本機種の特徴としては1分析に必要な時間が約90秒と短くする事が出来る事から、多検体の分析に有利である可能性がある。引き続き、長期の使用における問題点の有無

などを検討していく予定である。

今回の検討では同じキットを使用しても異なる2つの機器間では分析値の相違があることが明らかになった。今回の我々の検討では補正係数を使用することで機器間の比較は容易であった。同一施設内で2つ以上の質量分析計を使用する場合は機器の個体差に留意して補正係数を使用するなどの対応が必要と思われた。また、分析方法などの違いにより施設毎に各指標の平均値、標準偏差などは異なる可能性がある。この様な場合についての施設間の比較については単純に補正係数を用いる事が良いか否かについての検討は出来ておらず、今後の検討が望まれる。

E. 結論

1. 鳥根大学小児科では2011年度12月末時点で27,784名を検査し、アルギニノコハク酸尿症1例、MCAD欠損症1例、古典型メチルマロン酸血症(MMA)1例を発見した。
2. タンデムマス・スクリーニングにおいてはShimadzu社製のLC-8030はWaters社のACQUITY TQDと同等の成績を有する事が確認された。
3. 異なる機器間では、「機器の個体差」によって同じ検査方法を用いても検査値が異なる事が明らかになった。同一施設内で2台以上の質量分析計を使用する場合は補正係数を用いるなどの対応が必要である。一方、分析方法の異なる2施設間での補正係数を用いた比較については検討が出来ておらず今後の検討が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Li H, Taketani T, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Molecular Genetics and Metabolism* 102(3): 343-348, 2011 (March)
- 2) Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R: Retrospective review of Japanese

sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism* 102(4): 399-406, 2011 (April)

- 3) Yagi M, Lee T, Awano H, Tsuji M, Tajima G, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takeshima Y, Matsuo M: A patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency due to the mutations in the HADHB gene showed recurrent myalgia since early childhood and was diagnosed in adolescence. *Molecular Genetics and Metabolism* 104(4): 556-559, 2011 (December)
- 4) McHugh DM, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, Åhlman H, Allen JJ, Antonozzi I, Archer S, Au S, Auray-Blais C, Baker M, Bamforth F, Beckmann K, Pino GB, Berberich SL, Binard R, Boemer F, Bonham J, Breen NN, Bryant SC, Caggana M, Caldwell SG, Camilot M, Campbell C, Carducci C, Bryant SC, Caggana M, Caldwell SG, Camilot M, Campbell C, Carducci C, Cariappa R, Carlisle C, Caruso U, Cassanello M, Castilla AM, Ramos DE, Chakraborty P, Chandrasekar R, Ramos AC, Cheillan D, Chien YH, Childs TA, Chrastina P, Sica YC, de Juan JA, Colandre ME, Espinoza VC, Corso G, Currier R, Cyr D, Czuczy N, D'Apolito O, Davis T, de Sain-Vander Velden MG, Delgado Pecellin C, Di Gangi IM, Di Stefano CM, Dotsikas Y, Downing M, Downs SM, Dy B, Dymerski M, Rueda I, Elvers B, Eaton R, Eckerd BM, El Mougy F, Eroh S, Espada M, Evans C, Fawbush S, Fijolek KF, Fisher L, Franzson L, Frazier DM, Garcia LR, Bermejo MS, Gavrilov D, Gerace R, Giordano G, Irazabal YG, Greed LC, Grier R, Grycki E, Gu X, Gulamali-Majid F, Hagar AF, Han L, Hannon WH, Haslip C, Hassan FA, He M, Hietala A, Himstedt L, Hoffman GL, Hoffman W, Hoggatt P, Hopkins PV, Hougaard DM, Hughes K, Hunt PR, Hwu WL, Hynes J, Ibarra-González I, Ingham CA, Ivanova M, Jacox WB, John C, Johnson JP, Jónsson JJ, Karg E, Kasper D, Klopper B,

Katakouzinou D, Khneisser I, Knoll D, Kobayashi H, Koneski R, Kozich V, Kouapei R, Kohlmüller D, Kremensky I, la Marca G, Lavochkin M, Lee SY, Lehotay DC, Lemes A, Lepage J, Lesko B, Lewis B, Lim C, Linard S, Lindner M, Lloyd-Puryear MA, Lorey F, Loukas YL, Luedtke J, Maffitt N, Magee JF, Manning A, Manos S, Marie S, Hadachi SM, Marquardt G, Martin SJ, Matern D, Mayfield Gibson SK, Mayne P, McCallister TD, McCann M, McClure J, McGill JJ, McKeever CD, McNeilly B, Morrissey MA, Moutsatsou P, Mulcahy EA, Nikoloudis D, Norgaard-Pedersen B, Oglesbee D, Oltarzewski M, Ombrone D, Ojodu J, Papakonstantinou V, Reoyo SP, Park HD, Pasquali M, Pasquini E, Patel P, Pass KA, Peterson C, Pettersen RD, Pitt JJ, Poh S, Pollak A, Porter C, Poston PA, Price RW, Queijo C, Quesada J, Randell E, Ranieri E, Raymond K, Reddic JE, Reuben A, Ricciardi C, Rinaldo P, Rivera JD, Roberts A, Rocha H, Roche G, Greenberg CR, Mellado JM, Juan-Fita MJ, Ruiz C, Ruoppolo M, Rutledge SL, Ryu E, Saban C, Sahai I, García-Blanco MI, Santiago-Borrero P, Schenone A, Schoos R, Schweitzer B, Scott P, Seashore MR, Seeterlin MA, Sesser DE, Sevier DW, Shone SM, Sinclair G, Skrinska VA, Stanley EL, Strovel ET, Jones AL, Sunny S, Takats Z, Tanyalcin T, Teofoli F, Thompson JR, Tomashitis K, Domingos MT, Torres J, Torres R, Tortorelli S, Turi S, Turner K, Tzanakos N, Valiente AG, Vallance H, Vela-Amieva M, Vilarinho L, von Döbeln U, Vincent MF, Vorster BC, Watson MS, Webster D, Weiss S, Wilcken B, Wiley V, Williams SK, Willis SA, Wootner M, Wright K, Yahyaoui R, Yamaguchi S, Yssel M, Zakowicz WM. Clinical validation of cutoff target ranges in

newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genetics in Medicine* 13(3): 230-254. 2011 (March)

- 5) 久保田一生, 深尾敏幸, 堀 友博, 小林弘典, 船戸道徳, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症のろ紙血血清のアシルカルニチンプロファイルの経時的変化. *日本小児科学会雑誌*115(5): 956-960, 2011. 5月
- 6) 小林弘典: 最近の先天性代謝異常症スクリーニング検査 タンデムマススクリーニング. *小児内科* 43(7): 1249-1253, 2011 (7月)

2. 学会発表

- 1) 小林弘典: タンデムマス分析の見方, 考え方—有機酸・脂肪酸代謝異常へのアプローチ—. 2011年西日本小児内分泌研究会. 博多, 2011年2月
- 2) 小林弘典, 虫本雄一, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 石原隆範, 田中央吾: 鳥根県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システム構築の試み. 第87回山陰小児科学会. 松江, 2011年3月
- 3) 小林弘典, 虫本雄一, プレブスレン・ジャミヤン, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: 非誘導体化キットを用いた分析法と精度管理. 第38回日本マス・スクリーニング学会 シンポジウム. 福井, 2011年10月
- 4) 小林弘典, 山田健治, プレブスレン ジャミヤン, 虫本雄一, 高橋知男, 長谷川有紀, 伊藤道徳, 山口清次: ベザフィブラートが有効であった遅発型グルタル酸尿症2型の男児例. 第53回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究課題：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

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

研究要旨

昨年度から検査費用等を保護者負担とする新たな体制に切り替えた熊本県（全域）では、関係機関の協力で順調にマス・スクリーニングが進行した。2010年4月から2011年12月までの熊本県だけの検査数は30,438件であり、受検率は98%と高い同意が得られた。また、個人負担に関係したトラブルや産科医療機関からのクレーム等は開始から本年1月現在までの22ヶ月間では経験しておらず、産科医療機関での説明等が順調に行われていることが窺えた。熊本県以外の地域（香川県、沖縄県の一施設、その他の地域）を含めた累計検査数は192,798件で発見された患者数は17例であった。

平成21年度末までの3年間で終了した福岡市内域の産科医療機関を対象にしたパイロットスタディを新たに再開することで福岡市の承認を得て、福岡県産婦人科医会福岡ブロック会の協力を得ることができ、平成23年度内の開始を目処に準備を進めた。

研究協力者

田崎隆二、武田聖子、岩崎めぐみ、正木孝幸
（一般財団法人化学及血清療法研究所）
中村公俊、三淵 浩、遠藤文夫
（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野）
梅橋豊蔵（熊本保健科学大学）

A. 研究目的

検査機関での研究予算削減に伴う新たな体制として、スクリーニングに掛かる費用を個人負担とする新しい試みを導入し、研究継続が可能か否か検討すること。また、新しい体制に関する問題点を明らかにし、更に今までの目的である患者の発見頻度並びに早期発見・早期治療に対する有効性の確認と産科医療機関、精密診査・治療機関、検査機関、さらに自治体を含めた体制の中での問題点の把握、その対策について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 測定に用いた装置並びに試薬、分析方法

平成16年度総括・分担研究報告書に記載した装置、試薬、分析方法を用いた。

カットオフ値については分担研究者である重松教授のデータを基に、適宜変更して試験を行った。

2. 福岡市における新たなシステムについて

基本的なシステムは平成17年度総括・分担研究報告書の内容と同じである。福岡市では平成19年度から平成21年度までパイロットスタディを行っていたが、平成22年4月から中止となっていた。しかし、廣瀬教授（福岡大学医学部小児科）はこのスクリーニングが早期に再開されることを希望し、福岡市に対し再三要請を行っていたが、予算面から、当分の間は熊本方式（検査費用等の個人負担）で行うことを承認した。これを受け、福岡県産婦人科医会福岡ブロック会（会長：長野英嗣）に協力を打診し、承認された。

研究実施者は福岡大学に設置されたNPO法人IBUKIとした。また、研究支援機関として福岡大学医学部産科婦人科学教室、福岡大学医学部小児科学教室（以下、福大小児科と略）、福岡大学病院総合周産期母子医療センター、九州大学医学部小児科学教室、九州大学病院総合周産期母子医療センターの五機関、研究協力機関として福岡県産婦人科医会福岡ブロック会、各産科医療機関、また、研究支援自治体として福岡市に協力をお願いした。治療機関は今までどおり、福岡大学病院小児科、九州大学病院小児科を主な機関とし、その他の地域医療機関も協力する形とした。