

C. 研究結果

1) 各地区のタンデムマス・スクリーニング実施状況と課題の調査

TMS スクリーニングはパイロット研究を経て、

2014 年度から全国で開始された。地域によって先駆的にパイロット研究から公的事業として始まっていた。厚生労働省研究班の始まった 2004 年以降に TMS スクリーニングを受けた新生児の割合の年次変化を図 1 に示している。

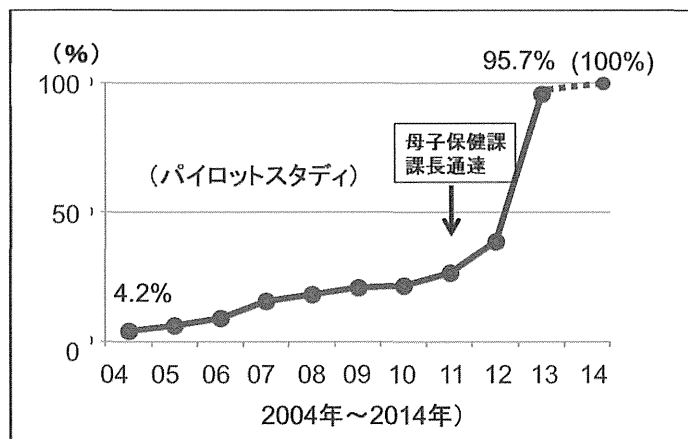


図 1. TMS スクリーニング受験率の年次変化
出生数に対するスクリーニングを受けた割合

比較的早期からパイロット研究に参加した地域、北海道地区、東北地区、関東地区、愛知県、広島県、九州地区を中心に、TMS スクリーニングの状況を調査した。その結果を参考資料（別表 1）にサマライズしている。

(1) 北海道地区

TMS 機器は札幌市と、北海道に設置されている。札幌市は最も早くから TMS スクリーニングに参加した自治体であり、札幌市のみならず北海道も全般的にノウハウが確立している。北海道の場合、地理的な要因から精査機関が広域に分散せざるを得ないが、メール等での連携体制が構築されつつある。

(2) 東北地区

TMS 機器は岩手県、宮城県、福島県に設置されている。検査は、青森県、宮城県、山形県が宮城県の検査機関に委託し、岩手県と秋田県が岩手県の検査機関、福島県は単独で検査機関を持っている。そして精査、コンサルテーションは青森県、宮城県、山

形県、福島県が東北大学病院に委託し、岩手県、秋田県はそれぞれの自治体で対応する体制を取っている。精査機関の偏りがある。

(3) 関東地区

最も人口が多い地域であるが、栃木県、茨城県、群馬県、埼玉県、東京都、神奈川県行政職、検査技師、医師らが一堂に集まって、第 1 回関東タンデムマス・スクリーニング・フォーラムを開催した。このフォーラムで、各自自治体の状況と課題が出された。主な課題として以下のような事柄があげられた。

- ①特定の医療機関に多発する偽陽性例：ある特定の産科医療機関でピボキシル基含有抗菌薬が投与されているために、特定の偽陽性が出た。
- ②カットオフ値設定の問題点：グルタル酸血症 I 型疑い症例 (C5-DC) が多発し、カットオフを変更したところ、再採血率が

0.71→0.08%に減少した。

③検査閾値の問題による高い偽陽性率：開始して検査件数が少ないために意識的に閾値を下げた結果、全身性カルニチン欠乏症疑い（C0 低値例）、グルタル酸血症 I 型疑い（C5-DC 高値例）の例が多い自治体があった。

④その他：Leu+Ile の上昇例や、C3 上昇例が比較的に多い地域があった。この要因について検討する必要がある。

(4) 愛知県

陽性者が愛知医大に集中する体制ができつつあり、地域の連携体制が全体として構築されつつある。患者登録等の活動に関して、個人情報の問題に慎重になるあまり、自治体と医療機関、検査機関の間でまだ十分なコンセンサスが取れていない。今後の課題である。

(5) 広島県

パイロット研究に早期から参加して体制づくりに努められおり、陽性者は広島大学に集中する体制ができている。脂肪酸代謝異常の診断指標の高い症例が特定の産科機関に集中する傾向があった。厳格な母乳主義をとっており、哺乳の確立が遅延した新生

児では異化が亢進したものと思われる。

(6) 九州・沖縄地区

熊本県は早期からパイロット研究に参加してきたために、コンサルテーション体制が構築されている。他県も含めた九州先天代謝異常フォーラムを立ち上げ、定期的に開催することにより体制の構築が進んでいる。

2) 急性発症した脂肪酸代謝異常症の症例の検討

TMS スクリーニング対象疾患の自然歴を検討するために、乳幼児期に急性発症した症例を収集した。内訳は千葉県 3 例と西日本の症例 2 例である。5 症例ともに CPT2 欠損症であった。表 1 に示すように、発症年齢は生後 7 か月～1 才 1 か月で、発症の契機は発熱であった。

2 例（症例 1 と 2）は TMS スクリーニングで見漏れであった。症例 2 は初回に脂肪酸代謝異常症（TFP 欠損症）の疑いであったが、生後 15 日に行われた再検査で「異常なし」という判定でそれ以後フォローされなかった。症例 3 は TMS スクリーニングが始まっていたが、CPT2 欠損症は 2 次対象疾患のため、診断対象から除外されていた。症例 4 と 5 では、TMS 導入前の自治体で発生した事例であった。

表 1. 乳児期に急性発症した脂肪酸代謝異常症症例

| 新生児 NBS | 発症時期 | 初期症状 | 転帰 | 最終診断 | 備考 |
|----------------------|----------|----------------|---------|----------|------------------------------------|
| 1) 正常判定 | 7 か月 | 発熱 急性脳症 | 重症心身障害児 | CPT2 欠損症 | NBS すり抜け症例 |
| 2) 正常判定 (15d の再検) | 8 か月 | 発熱 | 突然死 | CPT2 欠損症 | 初回 TFP 欠損症疑い |
| 3) 精査せず | 8 か月 | 発熱 意識障害 | 突然死 | CPT2 欠損症 | この自治体では、CPT2 欠損症は 2 次疾患のため精査対象から除外 |
| 4) 開始前 | 9 か月 | 発熱、下痢、 意識障害 | 突然死 | CPT2 欠損症 | タンデムマス導入前 |
| 5) 開始前 | 1 歳 1 か月 | 発熱 意識障害 | 突然死 | CPT2 欠損症 | タンデムマス導入前 |

NBS：新生児マススクリーニング、CPT2：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II、TFP：ミトコンドリア三頭酵素。（研究協力者、高柳のデータ）

3) TMS コンサルテーション・センターの効率化の検討

2014年4月から12月の期間に相談が来たのは表2に示すように77件であった。情報誌「タンデムマス通信」を2回発刊した（10月と3月）。タンデムマス通信の内容は、厚労省、学会関係者、検査機関、および患者会から投稿を受けた。このほか、TMS検査の精度管理（PT検査年間3回、QC試験年間1回）の結果を自治体と検査機関に逐次報告した。

表2. コンサルセンターにあった相談内容と件数
(2014年4月～12月)

| 相談内容 | 件数 |
|----------|----|
| 数値データの解釈 | 9 |
| 検査内容 | 14 |
| 分析依頼方法 | 12 |
| 診断・治療方針 | 8 |
| 検体採取法 | 4 |
| 再採血・再検査 | 7 |
| 検体搬送方法 | 3 |
| 検査費用 | 10 |
| その他 | 8 |
| 計 | 77 |

4) 確定診断体制の検討

次世代シーケンサ（NGS）を導入した遺伝子診断体制が提言された。NGSエクソーム解析によってTMSスクリーニングの1次対象疾患のみならず

2次対象疾患やガラクトース血症などを含めて52遺伝子のパネル（表3）を作成すれば疾患遺伝子がカバーされると推定された。

表3. 新生児マススクリーニング対象疾患遺伝子パネルの提言（50種類）

| |
|--|
| <i>GALT, GALK, GALE, PCCA, PCCB, MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMACHD, LMBRD1, ABCD4, HCFC1, IVD, MCCA, MCCB, HMGCL, HLCS, BD, SLC5A6, GCDH, ACADVL, ACADM, HADHA, HADHB, CPT1A, SLC25A20, CPT2, OCTN2, ETFA, ETFB, ETFDH, SLC25A13, ACAT1, HSD17B10, PAH, GCHI, PTS, SPR, QDPR, PCBD1, BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD, CBS, MTR, MTRR, MTHFR, MAT1A, ASL, ASS1</i> |
|--|

5) 患者登録・コホート体制の構築

従来、NBSの結果は、実施母体である自治体から厚生労働省（母子保健課）に年1回疾患名と患者数が報告されていた。本研究では、自治体と診断した医療機関を対象に図2のような悉皆性のある調査を進める体制を作った。患者の個人情報には「連結可能匿名化」とし、また発見された患者の同意は必要としない疫学研究として、島根大学医の倫理委員会で承認された。調査用紙を参考資料

（別表2）に示している。すなわち、自治体用（別表2A）、医療機関初回用（別表2B）、医療機関2年目以降用（別表2C）である。

インフォームドコンセント（IC）の簡略化、または免除できる疫学研究として以下の点をクリアした（文部科学省・厚生労働省「疫学に関する倫理指針」平成14年6月、平成25年4月改正）。

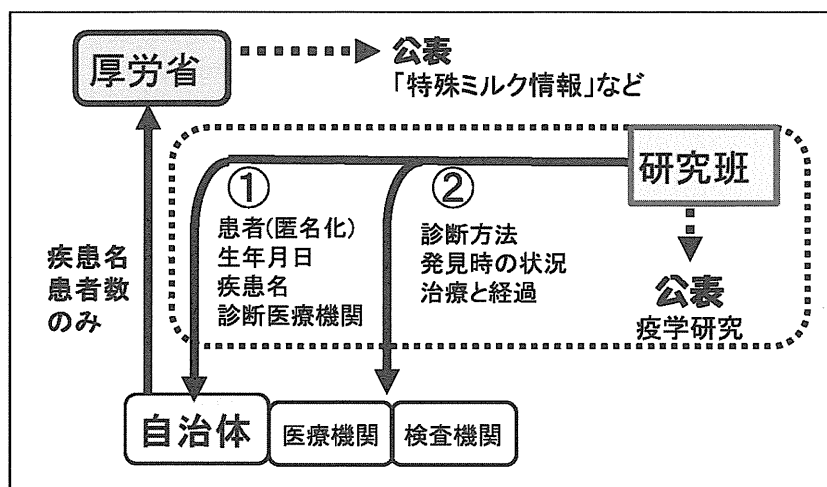


図 2. 患者登録・コホート体制構築の試験研究

点線で囲んだ部分が研究班で進めている作業。①は自治体を対象とした1次調査、②は診断した医療機関等を対象とした2次調査。調査項目は悉皆性を優先して最小限度としている。(別表2参照)

表 4. 疫学指針と本研究（患者コホート）の手続き

| 倫理指針にある細則 | 本研究 |
|---|--|
| ① 研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと | 既存の資料を用いる観察研究 研究対象者に新たな侵襲はない |
| ② 研究対象者の不利益とならないこと | 基本的にならない（倫理委員会の判断） 匿名化したデータをあつかう扱う |
| ③ 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究の価値を著しく損ねること | 悉皆性が重要な研究である |
| ④ 研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること | 報告書、ホームページ等で公表 ・当該研究の意義、目的、方法 ・研究機関名 ・問い合わせ、苦情等の連絡先情報 |
| ⑤ 当該疫学研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること | 稀少疾患の治療法向上に重要 患者家族にとってより多くの情報が必須 事業評価としても不可欠 |

6) 2013年度分患者登録状況

(1) 患者登録調査進行状況

研究班の患者登録の調査は、倫理委員会の承認を得た後、2014年11月下旬より開始した。2014

年12月時点でこの調査に参加している自治体は、図3に示すように47都道府県のうち41である。

(2) 診断された患者数

2014年12月時点で、自治体を対象とした調査

と、厚労省経由で母子愛育会発行の「特殊ミルク情報」(2013年度)の患者数を表4に示している。2013年度はTMSスクリーニングが全自治体で行わ

れていなかったため、一部はガスリー法で発見された患者数も含まれている。

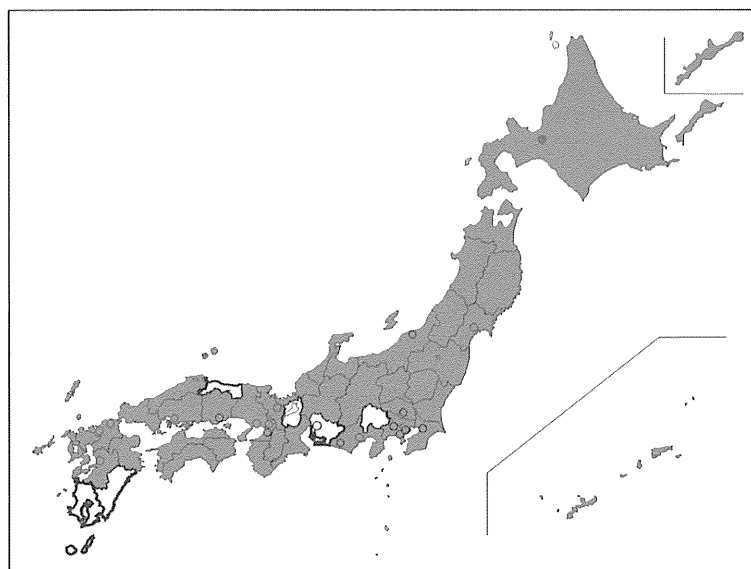


図3. 患者登録・コホート研究に参加している自治体
2014年12月時点で47都道府県のうち42が参加。

表4. 2013年度TMSスクリーニング対象疾患の発見数(自治体レベルの数字)

| 疾患名 (1次対象疾患のみ) | 平成25年度 | | | | 1997-2012 パイロット の結果 頻度 (1:) |
|-------------------|------------------|------------|----------------|------------|---|
| | 「特殊ミルク 情報」で公表 | | 本研究 (約80万人) | | |
| | 人 | 頻度 (1:) | 人 | 頻度 (1:) | |
| PKU | 25* | 44 K* | 20 | 40 K | 1: 53 K |
| メープルシロップ尿症 | 3* | 364 K* | 1 | 800 K | 1: 1,950 K |
| ホモシスチン尿症 | 4* | 273 K* | 3 | 267 K | 1: 650 K |
| シトルリン血症I型 | 2 | 493 K | 1 | 800 K | 1: 330 K |
| アルギニノコハク酸尿症 | 1 | 986 K | 1 | 800 K | 1: 980 K |
| メチルマロン酸血症 | 6 | 164 K | 1 | 800 K | 1:110K |
| プロピオン酸血症 | 15 | 66 K | 12 | 67 K | 1:45 K |
| イソ吉草酸血症 | 1 | 986 K | 2 | 400 K | 1:650 K |
| MCC欠損症 | 3 | 323 K | 1 | 800 K | 1:150 K |
| HMGL欠損症 | 0 | — | 0 | — | — |
| MCD | 0 | — | 0 | — | 1:650 K |
| グルタル酸血症I型 | 3 | 323 K | 3 | 267 K | 1:280 K |
| MCAD欠損症 | 4 | 247 K | 2 | 400 K | 1: 390 K |
| VLCAD欠損症 | 9 | 110 K | 8 | 100 K | 1: 160 K |
| TFP欠損症 | 1 | 986 K | 1 | 800 K | 1: 110 K |
| CPT1欠損症 | 1 | 986 K | 2 | 400 K | 1: 980 K |
| 患者数 | 78 | | 49 | | 217/195万 |

*印は、ガスリー法による発見例も含んだ数字である

D. 考察

わが国では 2014 年度から全国自治体で行われる新生児マススクリーニング (NBS) にタンデムマス法が導入された。これにより対象疾患が拡大し、障害予防の恩恵を受ける小児の数も増える。わが国の NBS が始まって 37 年が経過しているが大きな変更である。本研究において、TMS スクリーニング導入に伴う①稀少疾患のコンサルテーション体制と、②患者登録・コホート体制の構築に関する研究を行った。

1) コンサルテーションセンター：

TMS スクリーニング対象疾患は非常に稀少疾患であり、専門家は多くない。地域によってはこの領域の専門家がいなくともある。また実施母体の自治体関係者、産科小児科医療機関、あるいは検査機関を対象とした TMS コンサルテーション・センター (TMS コンサルセンター) が、2014 年 4 月に設置された。NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会 TMS コンサルセンター (TEL：03-3376-2550) である。TMS コンサルセンターの機能向上を目指して、開設初年度である 2014 年度の現状を調査した。

TMS コンサルセンターのコンサルタントとしては、これまで確定診断のために特殊検査を提供してきた施設を中心に医師 11 名、技師 4 名を日本マススクリーニング学会から指名を受けた。開設約 9 カ月間に 77 件の相談があり対応した。この他にも NBS に関わる問題について相談窓口として機能した。しかし、このコンサルセンターのことが現在でも全国に十分に知られていないように思われる。情報誌を年 2 回発刊して自治体、検査機関、医療機関などとの連携を進めている。

TMS スクリーニングに関する全国各地のネットワーク体制の現状を調査した。比較的早期から TMS スクリーニングパイロット研究に参加していた地域であり、比較的連携体制のできている地域である。主な課題として以下のような点があげられた。精査機関の広域化、偏りの問題があるが、

E メール等による連携、定期的な検討会や、研修参加が望ましい。さらに特定の医療機関 (特に産科機関) に偽陽性の集中するところがある。この理由は、厳格な母乳主義をとっているために新生児の異化が亢進していると思われる症例があった。さらに特定の抗菌薬をルチンに投与しているために TMS スクリーニングで偽陽性を示すこともある。技術的な問題として、カットオフ値の設定が不適切なために偽陽性が増えた事例もあった。継続的な研修会等でこれらの事実を周知する必要がある。

2) 突然死を起こす症例の収集：

TMS スクリーニング対象疾患には、ふだんは正常と変わらぬ生活をしていながら、感染などを契機に急性発症することが知られている。今年度 5 例を収集したが、5 例ともに CPT2 欠損症であった。CPT2 欠損症は、これまで見逃し例や偽陽性例が多すぎるために「2 次対象疾患」に位置付けられているが、高精度な診断指標を検討して一刻も早く 1 次対象疾患にして全国でルチンにスクリーニングすべきである。

3) 確定診断としての遺伝子解析の検討：

TMS スクリーニングで発見される疾患の重症度はばらつきが大きい。多くの場合遺伝子型 (genotype) によることが多い。アミノ酸分析、有機酸分析、酵素診断等の手法で確定診断されることが多いが、紛らわしい場合にはその子の生涯に関わる問題であるので、遺伝子診断が重要なことも多い。さらに genotype を明らかにすることによって、その重症度や臨床的特徴と結びつけることができればテイラーメイドの診療に役立つ。

さらに最近の NGS の急速な進歩により、検査費用も安価になりつつある。従来のように対応する一つずつの遺伝子解析をするのではなく、TMS スクリーニングに関連した遺伝子 (約 50 種類) のパネルが提案された。今後積極的に検討すべき時期に来ている。

4) 患者コホート体制の構築：

従来の NBS でおろそかになっていた点である。

主治医や自治体のレベルでは患者の個人情報を保護する必要があるためである。しかし一方、新生児マススクリーニングにおける患者コホートの意義として以下のことがあげられよう。すなわち、①稀少疾患の治療法を向上するためには患者コホートが不可欠であること、②多くの患者家族は個人情報の問題よりも疾患に関する新しい知見やコホートに関連する情報を欲していること、③行政レベルからは事業評価が必要なこと、および④NBSの貢献を社会にアピールするためには必須であること、などである。本研究は、個人情報の扱いに十分に配慮する体制をとりながら進める。

5) 発見された患者数：

従来の厚労省のアンケートで上がってくる患者数と、本研究のアンケートによる患者数は必ずしも一致しないことが分かった。この要因として、医療現場では個人情報保護を重視するあまり、自治体や検査機関との情報交換が必ずしもうまくない可能性がある。またNBSで陽性となっても確定診断に至っていない症例も相当数あるものと思われる。患者コホートがなかったり、または不正確な患者情報しか得られないNBSは不完全と言わざるを得ない。

E. 結論

TMSスクリーニングが2014年度から全国で始まった。これを機にNBS体制を立て直すために、患者登録・コホート体制の構築と、稀少疾患のコンサルテーション体制の構築に関する研究を行った。初年度であるが、種々の課題が見えてきた。新生児NBSが地域格差なく広く国民の福祉に貢献する事業とするために、患者コホート、コンサルセンター体制が、継続的にNBS事業に組み込まれてゆくことが重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *American Journal of Medical Genetics A* 164(5): 1180-1187, 2014 (May)
- 2) Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 448(2): 175-181, 2014 (May)
- 3) Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, Montano AM, Kelly J, LaMarr WA, Kubaski F, Giugliani R, Guha A, Yasuda E, Mackenzie W, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Establishment of Glycosaminoglycan Assays for Mucopolysaccharidoses. *Metabolites* 4(3): 655-679, 2014 (Aug)
- 4) Mine J, Taketani T, Yoshida K, Yokochi F, Kobayashi J, Maruyama K, Nanishi E, Ono M, Yokoyama A, Arai H, Tamaura S, Suzuki Y, Otsubo S, Hayashi T, Kimura M, Kishi K, Yamaguchi S: Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Developmental Medicine & Child Neurology: Online*, 2014 (OCT)
- 5) Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, Kelly J, LaMarr WA, Yasuda E, Shibata Y,

- Futatsumori H, Montano AM, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Assay for glycosaminoglycans by tandem mass spectrometry and its applications. *Journal of Analytical Bioanalytical Techniques Special Issue 2: Online*, 2014 (February)
- 6) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Journal of The Neurological Sciences* 346(1-2): 350-352, 2014 (November)
- 7) Shimada T, Tomatsu S, Yasuda E, Mason RW, Mackenzie WG, Shibata Y, Kubaski F, Giugliani R, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii K, Orii T: Chondroitin 6-sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis IVA and VII. *J Inher Metab Dis Rep* 16: 15-24, 2014
- 8) Shimada T, Tomatsu S, Mason RW, Yasuda E, Mackenzie WG, Hossain J, Shibata Y, Montano AM, Kubaski F, Giugliani R, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii KE, Fukao T, Orii T: Di-sulfated keratan sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis Reports*, inpress
- 9) Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyoe P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain and Development*, inpress
- 10) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto YI: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Human Mutation*, inpress
- 11) Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K: Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*, in press (November)
- 12) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの社会的意義と課題. *公衆衛生情報* 44(3): 5-8, 2014 (6月)
- 13) 坊岡美奈, 比嘉明日美, 津野嘉伸, 熊谷健, 奥谷貴弘, 吉川徳茂, 城道久, 太田菜美, 八木重孝, 南佐和子, 井篁一彦, 山田健治, 山口清次: 胎児心不全で発症したミトコンドリア三頭酵素欠損症の1例. *日本周産期・新生児医学学会雑誌* 50(3): 1015-1021, 2014 (9月)
- 14) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: 周産期医療スタッフの役割. *日本周産期・新生児医学学会雑誌* 50(4): 1213-1216, 2015 (1月)
- 15) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中嶋健二: ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の1例. *臨床神経学* 55(1): 23-28, 2015 (1月)
- 16) 山口清次: ミトコンドリア脂肪酸β酸化異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群(第2版) III -その他の神経疾患を含めて- -VII 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p627-631, 2014 (6月, 883)
- 17) 山口清次: 有機酸代謝異常. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群(第2版) III -その他の神経疾患を含めて- -VII 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p622-626, 2014 (6月, 883)
- 18) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ

No.31 神経症候群 (第2版) VI -その他の神経疾患を含めて- XIV てんかん症候群 全般てんかんおよび症候群 症候性特異症候群 先天代謝異常-, 日本臨床社, 大阪, p205-211, 2014 (12月)

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course 講演. Tokyo, January 2014
- 2) Yamaguchi S: Pediatric emergency and inborn metabolic disease. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism セミナー. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014
- 3) Yamaguchi S: Current topics in mass screening and collaboration studies with Asian countries. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism セミナー. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014
- 4) Yamaguchi S: Expanded newborn screening for inborn metabolic disease using tandem mass spectrometry (MS/MS) in Japan, and its beneficial effects. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research Joint Meeting. Vancouver, Canada, May 2014
- 5) Yamaguchi S, Liu L, Furui M, Yamada K, Taketani T, Shibata N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S: Improvement of fatty acid oxidation capacity of cells from fatty acid oxidation defects at low temperature: evaluation by in vitro probe assay. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Innsbruck, Austria, September 2014
- 6) Vatanavicharn N, Taketani T, Nabangchang C, Yamaguchi S: Isolated sulfite oxidase deficiency: A rare metabolic disorder with neuroimaging mimicking perinatal asphyxia. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 11 2014
- 7) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 新井真理, 室谷浩二, 山口清次: 尿中有機酸分析によりトルエン中毒が疑われた5ヵ月男児例: 虐待の疑いのある ALTE 症例. 第20回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会. さいたま市, 2014年3月
- 8) 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ピボキシル基を含む抗菌薬内服後の二次性カルニチン欠乏症 22 例の検討. 第117回日本小児科学会. 名古屋, 2014年4月
- 9) 山口清次: タンデムマス導入を機に整備すべき新生児マススクリーニング体制. 第41回日本マス・スクリーニング学会 セミナー. 広島, 2014年8月
- 10) 山田健治, 高橋知男, 小林弘典, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: L-カルニチン内服によるアシルカルニチンプロファイルの変化. 第41回日本マス・スクリーニング学会. 広島, 2014年8月
- 11) 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 管理に難渋している CPT-2 欠損症の4ヵ月女児例. 第93回山陰小児科学会. 米子, 2014年9月
- 12) 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: 脂肪酸代謝異常症の診断におけるろ紙血および血清アシルカルニチンプロファイルの差異に関する検討. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
- 13) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 高橋知男, 山口清次: GC/MS を用いた尿中有機酸分析によるアジア各国の有機酸血症の特徴. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月

- 14) 高橋知男, 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 解熱剤の脂肪酸 β 酸化に対する影響: サリチル酸、ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェンの評価. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
- 15) 深澤元晶, 臼田信光, 厚沢季美江, 古居みどり, 橋本隆, 山口清次: ラット初代培養線維芽細胞におけるミトコンドリア脂肪酸 β 酸化系酵素の局在と β 酸化能の評価. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
- 16) 山田憲一郎, 内木美紗子, 星野伸, 北浦靖之, 近藤雄介, 下澤伸行, 山口清次, 下村吉治, 三浦清邦, 若松延昭: HIBCH欠損症の同定と変異タンパク質の生化学的解析. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
- 17) 山田健治, 小林弘典, 坊亮輔, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: VLCAD欠損症でどうしてC14:1が上昇するのか?. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
- 18) 李知子, 鶴田悟, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 飯島一誠, 竹島泰弘: 黄疸を契機に診断に至った全身性カルニチン欠乏症の一例. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

参考資料

別表 1. 各地区のタンデムマス・スクリーニング実施状況

1) 北海道

| スクリーニング件数 (または出生数) | 精密検査数 | | 確定診断数 | |
|--------------------------|---|---|-------|--|
| | 計 | | | |
| 北海道 23,544 札幌市 16,360 | 計 | 9 | 5 | 疾患内訳 (症例数) |
| | アミノ酸 | 4 | 3 | PTPS 欠損症 (1) MAT 欠損症 (1) シトリン欠損症 (1) |
| | アシルカルニチン | 5 | 2 | カルニチン欠乏症 (1) VLCAD 欠損症 (1) |
| 地域の課題 | 1. 精査機関が広域に分散している。メール等によるコンサルテーションネットワークができています 2. シトリン欠損症の効率的な診断体制を検討した | | | |

2) 東北地方

| 年間検査件数 (または出生数) | 精密検査数 | | 確定診断数 (約 2 年間、H25、H26) | |
|--|--|--|---------------------------|---|
| | 計 | | | |
| 宮城・青森・山形 36,000 ※岩手県 16,000 ※福島県 14,000 | 計 | | 8 | 疾患内訳 (症例数) |
| | アミノ酸 | | 4 | 高 Phe 血症 (1) シトルリン血症 I 型 (1) シトリン欠損症 (2) |
| | アシルカルニチン | | 4 | 軽症プロピオン酸血症 (2) グルタル酸血症 I 型 (1) CPT1 欠損症 (1) |
| 地域の課題 | 1. タンデムマス導入は 3 台 (岩手、宮城、福島) 2. 精査する医療機関が偏っている | | | |

3) 関東地区

| | |
|-------|---|
| 活動 | 1. 第 1 回関東タンデムマス・スクリーニング・フォーラム開催 (東京都、神奈川県、埼玉県、さいたま市、千葉県、栃木県、茨城県、群馬県) : 医師、検査技師、行政職が参加 |
| 地域の課題 | 1. ある特定の産科医療機関でピボキシル基含有抗菌薬が投与されているために、イソ吉草酸血症疑い (C5 上昇) の症例が集中していた。 2. C5 上昇例は、全体的にも多い傾向があった。ピボキシル基含有抗菌薬投与が関係していると思われるものがほとんどである。 3. グルタル酸血症 I 型疑い症例 (C5-DC) が多発し、カットオフを変更したところ、再採血率が 0.71→0.08%に減少した 4. 全身性カルニチン欠乏症疑い (C0 低値例)、グルタル酸血症 I 型疑い (C5-DC 高値例) の例が多い自治体があった。検査症例の数が少ない時点だったため、閾値を意識的に下げていた可能性がある。 |

| | |
|--|--|
| | 5. この他、メープルシロップ尿症疑い (Leu+Ile 上昇例)、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症疑い (C3 上昇例) などが比較的が多い地域があった。 |
|--|--|

4) 愛知県

| スクリーニング件数 (または出生数) | 精密検査数 | | 確定診断数 | |
|--------------------------|--|----|-------|--|
| | | 計 | 38 | 15 |
| 愛知県 43,930 名古屋 21,064 | アミノ酸 | 17 | 11 | 古典的 PKU (1) 軽症高 Phe 血症 (7) 古典的 MSUD (1) シトリン欠損症 (2) |
| | アシルカルニチン | 21 | 4 | メチルマロン酸血症 (2) 軽症プロピオン酸血症 (1) CPT1 欠損症 (1) |
| 地域の課題 | 1. 地域の連携体制が全体として構築されつつある。患者登録等の活動に、個人情報に心配して参加していない医療機関があり、今後の課題である。 | | | |

5) 広島県

| スクリーニング件数 (または出生数) | 精密検査数 | | 確定診断数 | |
|-----------------------|--|----|-------|-------------------------------|
| | | 計 | 61 | 6 |
| 広島県 46,003 (2年間) | アミノ酸 | 10 | 3 | 軽症高 Phe 血症 (3) |
| | アシルカルニチン | 51 | 3 | 軽症プロピオン酸血症 (2) イソ吉草酸血症 (1) |
| 地域の課題 | 1. アシルカルニチン異常値を示したケースが 16 例あったが、16 例中 11 例は同じ産科施設からの症例であった。厳格な母乳主義をとっているしせつであった。 2. C0 低下でカルニチンクリアランスの高い症例 (カルニチン欠乏症疑い) が 2 例あった。 | | | |

6) 九州・沖縄

| スクリーニング件数 (または出生数) | 精密検査数 | | 確定診断数 | |
|-----------------------|--|---|-------|--|
| | | 計 | | |
| 地域の課題 | 1. 九州先天代謝異常症診療ネットワーク構築 2. 全体(福岡、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、鹿児島) 全出生数 132,000 | | | |

参考資料

別表 2. 患者登録・コホート研究調査用紙

A. 自治体用

様式 A

2013 年度

自治体記入用

(2013. 4～2014. 3)

タンデムマス・スクリーニング発見患者調査票

| 自治体名 | 担当部署 | 記入者名 | 記入年月日 | スクリーニング検査機関名 |
|------|------|------|-------|--------------|
| | | | | |

患者 有 無

| # | 疾患名 | 患者生年月日 | 性 | 出生機関 (電話番号) | 診断機関 (電話番号) | 主治医 |
|----|-----|--------|---|----------------|----------------|-----|
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |
| 5 | | | | | | |
| 6 | | | | | | |
| 7 | | | | | | |
| 8 | | | | | | |
| 9 | | | | | | |
| 10 | | | | | | |
| 11 | | | | | | |
| 12 | | | | | | |

2014～2016 年度厚生労働省「マススクリーニング研究班」調査用紙

分担研究課題

マスキリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

北海道地区のネットワークと症例収集

研究要旨

札幌市での新生児のタンデムマス・スクリーニング（TMSスクリーニング）は2005年度より研究事業として開始され、2013年度より北海道全域での母子保健事業となった。2013年度は先天代謝異常症に関して、北海道で8例、札幌市で5例が精密検査の対象となった。その結果、1次対象疾患以外の疾患も遺伝子検査等により確定診断されるようになり、臨床的な有用性の高さが示唆された。特に2次対象疾患としてシトリン欠損症をスクリーニングしていく際のカットオフ値の設定の検討により、偽陽性を減らし精密検査へ確実に繋げて行く方法論を提案した。

研究協力者

長尾雅悦（国立病院機構北海道医療センター・
統括診療部長）

A. 研究目的

タンデム質量分析計（TMS）を用いた新生児スクリーニングは、札幌市では 2005 年度より研究事業として導入した。研究成果が良好であったことから 2010 年 8 月より従来からの対象疾患に加え新たに 20 疾患を追加した 23 疾患を母子保健事業として継続している。2013 年度は北海道全体でこのシステムの実施が可能となったので、その成果と 2 次対象疾患への展開について検討した。

B. 研究方法

タンデム質量分析法による検査方法は既報の通りである。対象疾患はアミノ酸代謝異常症 6 疾患、有機酸代謝異常症 9 疾患、脂肪酸代謝異常 8 疾患の他に、従来法によるガラクトース血症を含む。

C. 研究結果

1) 受検者数

札幌市の 2013 年度の新生児マス・スクリーニング（NBS）検査数は 16,360 件、また北海道では 23,544 件であった。北海道全体で年間約 4 万件の検査を実施している。

2) 検査結果

(1) 北海道の再検査・精密検査

表 1 に再検査数および精密検査数の内訳をしめした。その他の代謝異常症での再検査数が最も多く、TMS 導入により対象疾患が増加したためである。TMS の再検査項目（図 1）では C3、C3/C2 が 24%と最も多く次いで C8、C10、C10/C2 であった。C5 が抗生剤投与により偽陽性となることが採血医療機関へ啓蒙されており、頻度は少なかった。

精密検査となった 8 症例の概要を表 2 にまとめた。フェニルアラニン高値はビオプテリン代謝異常症である PTPS 欠損症、C0 低値はカルニチントランスポーター欠損症、C14:1/C2 と C10/C2 の高値は VLCAD 欠損症、シトルリンとガラクトースの同時上昇はシトルリン欠損症と診断された。

ガラクトース単独上昇で精査となった 2 例はい

ずれも門脈大循環シャントに起因することが臨床的に診断された。これらの症例の確定診断には遺伝子検査が有用であり、精査医療機関より北海道医療センター臨床研究部・遺伝子解析研究室へ検査依頼をされた。北海道は広域に精査医療機関が分散しているが、メール等を利用したコンサルテーションシステムが確立しており、診断から治療までそれぞれの地域で円滑に行われている。

(2) 札幌市の再検査・精密検査

アミノ酸代謝異常の初回陽性数は 19 例でありシトルリン上昇が 11 例と最も多いが、精密検査となった例はなかった。有機酸代謝異常症では 17 例が初回陽性となったが、10 例が C5 の上昇でありほとんどで抗生剤の使用が確認され偽陽性と判明した。脂肪酸代謝異常症では 14 例で再検査となったが、すべて正常判定となった。

精密検査症例の概要と結果を表 3 にまとめた。NBS 対象疾患として診断された症例はなかったが、ホモシスチン尿症疑いのメチオニン高値で即精査となりメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症と診断するにいたった 1 例を含む。またガラクトース高値の症例は門脈大循環シャントと臨床的に診断されている。このような副次的に発見されるマススクリーニング関連疾患の診断治療に寄与できるように、ハイリスク症例の化学診断や遺伝子検査体制を継続することが大切である。

(3) シトルリン血症およびシトルリン欠損症のスクリーニング指標の検討

上述のようにシトルリン血症のスクリーニングにおいてカットオフ値 $40 \mu\text{M}$ に設定すると偽陽性が非常に多い。一方、シトルリン欠損症では新生児期にシトルリンは正常域にある事が多く、生後 1 ヶ月以降に上昇して新生児胆汁うっ滞 (NICCD) として臨床症状を発現する。シトルリン欠損症は新生児に低アミノ酸血症の状態をししば認めるが、シトルリンは相対的に高値である。そこで $\text{Cit}/\text{AA} > 0.025$ を新たな指標として導入した (AA は TMS で測定した各アミノ酸濃度の総和)。そして初回シトルリン高値で精密検査となった

症例、再検査にて精密検査となった症例、偽陽性症例、さらに札幌市と北海道でマススクリーニングを受検し後にシトルリン欠損症と診断された症例の 4 群に分けて、初回シトルリン値を二次元にプロットした (図 2)。これにより要精密検査例を見逃す事なく偽陽性例を減らす事ができた。

D. 考察

2 次対象疾患としてシトルリン欠損症をどのようにスクリーニングしていくかの課題が浮き彫りになった。現在のカットオフの設定では NBS をすり抜けが生じるため、1 ヶ月健診での NBS データを再度見直して、相対的シトルリン上昇となっていないかの見直しが現実的かつ最も効果がある。1 ヶ月健診時に胆汁うっ滞所見、栄養不良所見があった児に対して、脂肪肝や一般血液異常がないかどうか、また便カラーカードによる胆道閉鎖マススクリーニングも利用し、シトルリン欠損症が否定できない場合にはハイリスクスクリーニングを行い、多種アミノ酸血症やガラクトース血症の有無をチェックして、シトルリン発見していく手段が考えられる。必要があれば遺伝子診断を躊躇せずに行い鑑別診断することが重要である。

E. 結論

1) 2013 年度は北海道で 8 例、札幌市で 5 例の精査対象症例があった。

2) 検査実施機関、精査医療機関、コンサルタント医 (専門医療機関) の密な連携により、適切な診断と治療が実施された。

3) シトルリン血症の指標に $\text{Cit}/\text{AA} > 0.025$ を追加し偽陽性を減らす事ができた。

4) シトルリン欠損症は生後 1 ヶ月の時点で NBS の結果を参照し診断につなげる事ができる。

表 1. 2013 年度 再検査・精密検査内訳（北海道）

| 検査項目 | 再検査数 (%) | 精密検査数 (%) |
|------------|------------|-----------|
| フェニルケトン尿症 | 1 (0.1) | 1 (2.6) |
| メープルシロップ尿症 | 13 (1.3) | 0 (0.0) |
| ホモシスチン尿症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| その他の代謝異常症 | 278 (27.6) | 5 (12.8) |
| ガラクトース血症 | 59 (5.9) | 2 (5.1) |
| クレチン症 | 435 (43.2) | 30 (76.9) |
| 副腎過形成症 | 220 (21.9) | 1 (2.6) |
| 合計 | 1006 | 39 |

表 2. 精密検査症例と結果（2013 年度、北海道）

| | 地域 | 陽性項目 | 確定診断法 | 最終診断名 |
|------|----|---------------------|----------|-------------------|
| 4 月 | N | C8, C10/C2 | 遺伝子 | MCADD (ヘテロ保因者) |
| 7 月 | C | Phe | 負荷試験、遺伝子 | PTPS 欠損症 |
| 9 月 | E | C0 | 遺伝子 | カルニチン欠乏症 |
| 10 月 | M | Gal | 臨床検査、画像 | シヤント |
| 1 月 | S | C14:1/C2, C10/C2 | 遺伝子 | VLCADD |
| 2 月 | T | Cit | 臨床検査、遺伝子 | 一過性 |
| 2 月 | H | Gal | 臨床検査、画像 | シヤント |
| 3 月 | N | Cit, Gal (1M) | 遺伝子 | シトリン欠損症 |

表 3. 精密検査症例と結果 (2013 年度、札幌市)

| | 出生体重 | 疑い疾患名 | 初回検査値 | 再検査値 | 診断名 (結果) |
|-----|-------|--|--------------------|---|-------------------------|
| 4月 | 1790g | ガラクトース血症 | 総Gal (3.3mg/dl) | 総Gal (16.5mg/dl) Gal-1P (1.1mg/dl) | 18トリソミー (肝不全) |
| 6月 | 1870g | メチルマロン酸・ プロピオン酸血症 | C3/C2 (0.11) | C3/C2 (0.30, 0.29) | 一過性 |
| 10月 | 2258g | ホモシスチン尿症 | Met (139.4 μM) | (即精査) | MAT欠損症 (R264Hヘテロ) |
| 3月 | 474g | マルチプルカルボキシラー ゼ欠損症、メチルクロトニ ルグリシン尿症、3-OH-3-メ チルグルタル酸尿症、メチ ルグルタコン尿症 | C5-OH (0.1 μM) | C5-OH (0.3, 1.0, 2.2) | 異常なし (一過性ビオチ ン欠乏) |
| 7月 | | ガラクトース血症シトリン 欠損症 シトルリン血症 | 総Gal (7.3mg/dl) | Cit (41.2, 76.0) Met (61.9) 総Gal (28.2mg/dl) | シャント (ASD併存) |

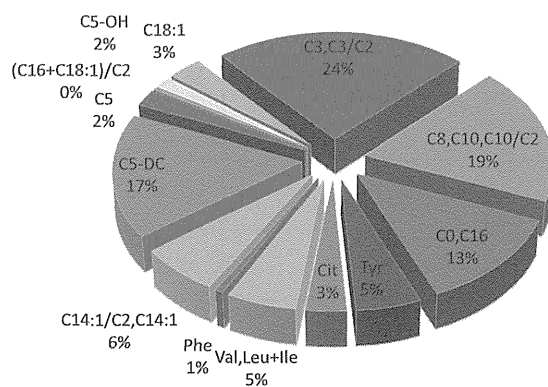


図 1. 2013 年度 タンデムマス再検査項目内訳 (北海道)

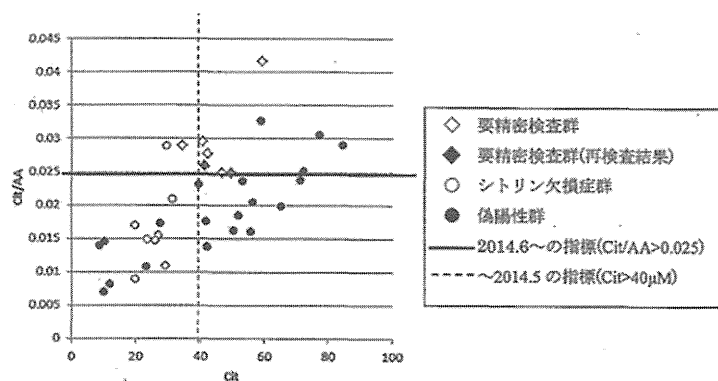


図 2. シトリン欠損症及びシトルリン血症の指標

2014 年度札幌市新生児マス・スクリーニング等連絡会議資料より抜粋

分担研究課題

マスキリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次 (島根大学医学部 教授)

東北地区のネットワークと症例収集

研究要旨

東北6県における新生児マスキリーニング (NBS) の実施・受注状況、連絡協議会設置状況を確認した。タンデムマスを含むNBS検査は岩手県、宮城県、福島県の3県の検査施設で実施され、秋田県は岩手に、青森県・山形県は宮城に依頼していた (福島は単独)。連絡協議会が各県とも開催されており、先天代謝異常関係医師も参加していた。タンデムマス関連疾患の精査に関しては宮城県 (東北大学病院) が宮城県・仙台市・青森県・福島県の分を実施し、秋田、山形、岩手はそれぞれ自県で行われていた。

研究協力者

坂本 修 (東北大学医学系研究科小児病態学・
准教授)

クリーニング機関・関連医師への聞き取り調査を行った。

A. 研究目的

平成 23 年 3 月の厚生労働省母子保健課長通知「先天性代謝異常の新しい検査法 (タンデムマス法) について」以降、タンデムマスを導入した拡大新生児マスキリーニング (TMS スクリーニング) が広がった。東北地区でも平成 23 年 2 月から岩手県で開始され、今年度の山形県の参加で東北全域の新生児に拡大新生児マスキリーニング (NBS) を受けることが可能となった。

TMS スクリーニング検査の実施にあたっては「検査の効率的実施の観点から、検査対象人数とタンデムマス検査機器の処理能力を考慮して、各都道府県等間の連携・協力が行われることが望ましい」との留意事項の一つとしてあげられていた。

今回この点に関し、東北地区の NBS について検討した。

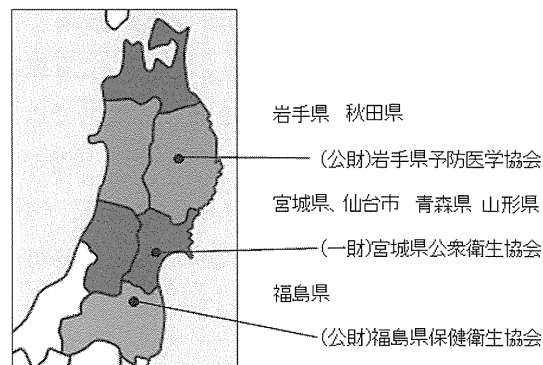
B. 研究方法

宮城県・仙台市・青森県・福島県の実施したス

C. 研究結果

NBS 検査は岩手県、宮城県、福島県の 3 県の検査施設 [それぞれ (公財) 岩手県予防医学協会、(一財) 宮城県公衆衛生協会、(公財) 福島県保健衛生協会] で実施され、秋田県は岩手県予防医学協会に、青森県・山形県は宮城県公衆衛生協会に依頼していた (福島は単独)。

マスキリーニング実施機関と県の対応



平成 24 年の出生数を参考にするると岩手県予防医学協会では約 16,000 件、宮城県公衆衛生協会が約 36,000 件、福島県保健衛生協会が 14,000 件