

を扱うこととなる。

連絡協議会は各県とも設置されており、すべてに先天代謝異常関係医師も参加していた。

精査機関が決まっているかにおいては、各県さまざまであった。① 従来スクリーニング疾患もタンデムマス関連疾患も自県で精査するところ(宮城県・仙台市、山形県、岩手県、秋田県)、② 従来スクリーニング疾患もタンデムマス関連疾患も他県で精査するところ(福島県)、③ 従来スクリーニング疾患は自県で、タンデムマス関連疾患は他県で精査するところ(青森県)に分かれた。

特にタンデムマス関連疾患の精査に関しては東北大学病院が宮城県・仙台市、青森県、福島県(背景出生数約 42000)分を実施していた。以下に東北大学病院で精査したタンデムマス関連疾患のうちなんらかの診断名のついたもの(偽陽性以外)を列記する(H24年度は宮城県・仙台市のみ。H25年度からは福島県、青森県を含む)。

24年度	栄養性ビタミンB12欠乏	
	栄養性ビタミンB12欠乏	
	栄養性カルニチン欠乏	
	プロピオン酸血症(軽症)	
25年度	栄養性カルニチン欠乏	
	栄養性ビタミンB12欠乏	福島市・いわき市
	シトリン欠損症	
	高フェルアラニン血症	
26年度	CPT1欠損症	
	シトルリン血症I型ヘテロ	青森県六ヶ所村
	プロピオン酸血症(最軽症)	青森県三沢市
	プロピオン酸血症(未発症遅発型)	福島市・福島市
	グルタル酸血症1型	
	高メチオニン血症	福島市・郡山市
	栄養性カルニチン欠乏	
	シトルリン血症I型ヘテロ?	
	シトルリン血症I型ヘテロ?	福島市・会津若松市
	コバラミン代謝異常症	福島市・郡山市
シトリン欠損症	福島市・福島市	

二次対象疾患への対応は同一検査施設でも依頼自治体により対応が異なり、例として宮城県公衆衛生協会では宮城県・仙台市、青森県では二次対象疾患であっても検出できたものは「報告する(精査対象とする)」契約をしているが、山形県では二次対象疾患は検査しないという姿勢のもと「報告しない」契約となっている。

#### D. 考察

TMS スクリーニング試験研究時に、「東北地区で

はタンデムマスは2台が妥当」との試算がでていた。現時点では3施設の運用となっているものの、(各県での実施ではなく)連携・協力が行われるといえる。また、それを支える連絡協議会が各県で持たれていた。ただし精査施設が集中しているなど、ネットワーク化されているわけではなく、今後の課題と思われる。

#### E. 結論

東北6県においては、TMS スクリーニングの検査の実施は「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」のもとに行われており、県ごとの連絡協議会も設置させている。精査・フォローのネットワーク化は今後の課題である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, et al.: Clinical characteristics and mutation analysis of propionic acidemia in Thailand. World Journal of Pediatrics 10:64-68, 2014
- Kimura M, Wakayama Y, Sakamoto O, et al.: Successful treatment of cardiac failure due to cardiomyopathy in propionic acidemia by cardiac resynchronization therapy and hemodialysis in a young adult. Open Journal of Pediatrics. 4:79-83, 2014

##### 2. 学会発表

- 坂本修、市野井那津子、大浦敏博、呉繁夫: 新生児マス・スクリーニングで発見された未発症プロピオン酸血症 -最軽症例との比較 第56回先天代謝異常学会総会(仙台、2014年11月13-15日)

分担研究課題

マスキングのコホート・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）

関東地区の問題点とネットワークの構築

研究要旨

関東 1 都 6 県での新生児マスキングの検査数は約 320,000 人/年であり、日本全体の約 1/3 を占める。その中で日本先天代謝異常学会の評議員がいるのは東京都、埼玉県、千葉県だけであるが、専門医がいればよいのかというと、それほど単純な問題ではない。関東 1 都 6 県でのタンデムマス・スクリーニングの普及に当たり、自治体毎に異なる問題点が明らかになってきた。それらの問題を解決する糸口とするために、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。

研究協力者

窪田 満（埼玉県立小児医療センター総合診療科・副部長）

各自治体が、タンデムマス・スクリーニング開始後から昨年度末までの実績を報告し、問題点を提示した（図）。その結果、例えば、再採血率が高い理由（神奈川県では新生児への抗菌薬の使用による C5 高値、群馬県ではカットオフ値の再検討を要する C5-DC 高値）などが明確になった。精査率が高いさいたま市は、検査対象人数が少ないので精査の閾値が下がる傾向にある可能性が示唆された。

A. 研究目的

関東のタンデムマス・スクリーニング（TMS スクリーニング）に関わるメンバー（医師、技師、行政職）が一同に集い、それぞれの状況を報告し、実際に悩んだ症例についての討論などを行う機会を設けることを目的とした。

ケースカンファレンスでは、再検か精検か迷った症例、行政対応に苦慮した症例、精査後の診断に迷った症例などに関して、出席者同士で意見を交換した。

B. 研究方法

2014 年 6 月 8 日（日）、国立成育医療研究センター講堂にて、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。

（倫理面への配慮）

個人情報に属するものは一切取り扱わず、症例はスクリーニング・データのみで検討した。

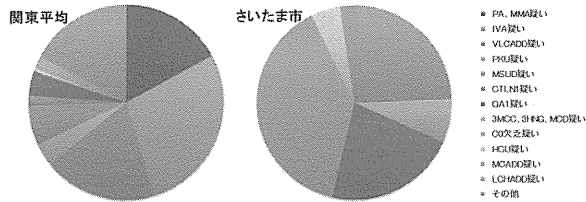
C. 研究結果

D. 考察

新生児マスキング検査センター、地域の相談医、行政機関の担当者が連絡協議会などを通じて密接な連携をとることが、本事業の成功の鍵になることは間違いない。それに加え、当該自治体に専門医がいない状況では、いかに当該自治体外の専門医が関わっていけるかが重要である。当該自治体外の専門医が自治体の会

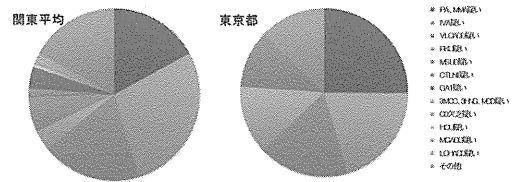


さいたま市の精検率が高い理由



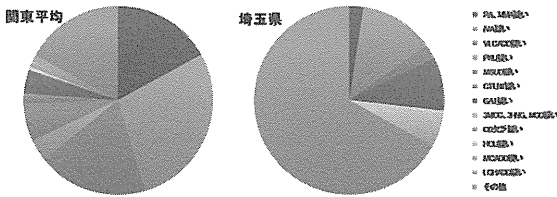
全身性カルニチン欠乏症疑い、即ち、C0低値が多い。  
また、グルタル酸尿症1型疑い、即ち、C5DC高値が多い。  
検査人数が少ないので精査の閾値が下がる傾向にあるかもしれない。

その他の地域の特徴



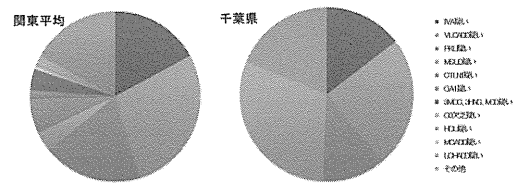
数が多いので、東京都の傾向が全体の平均に近くなっている。  
ただ、C5高値は東京都で67例、関東全体で601例(再検例の3割)も存在し、  
抗菌薬由来のものがほとんど考えられるため、対策が必要である。

その他の地域の特徴



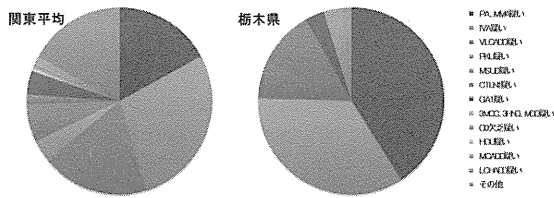
疾患の幅りのない再採血となっているため、「その他」が多い。

その他の地域の特徴



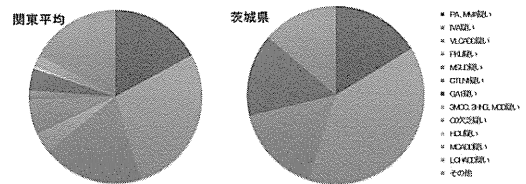
他の地域に比べてメーブルシロップ尿症疑いが多い理由は不明。  
基本的には東京都と同様に関東平均に近い。

その他の地域の特徴



他の地域に比べてプロピオン酸血症/メチルマロン酸血症疑いが多く、  
C5高値もやや多い(理由は不明)。

その他の地域の特徴



ほぼ平均的だが、ややC5高値が多い。神奈川県によく似ており、  
抗菌薬のためと思われる。

## 参考資料

### マススクリーニングにおける再検査の時の家族への説明（例）

#### 「先天性代謝異常等検査」の「再検査」に関して（保護者の皆様へ）

埼玉県立小児医療センター総合診療科 窪田 満

#### はじめに

先天性代謝異常等検査（以下、新生児マススクリーニング）は、赤ちゃん全員の「かかと」から少量の血液をいただき、それを特別な「ろ紙」に染みこませて送っていただく検査です。最近では、タンデム質量分析計（以下、タンデムマス）という器械を用いて色々な物質を測定できるようになり、全部で 19 の病気をみつけることができるようになったのは、以前に差し上げたパンフレットに記載してある通りです。でも、この方法で見つけて、即、病気の診断というわけではないのです。新生児マススクリーニングは、「ふるい分け」の検査です。通常の検査のように、「正常」と「疾患」にきれいに分けているのではなく、ある値を境にして、「まず正常だろう」という群と「疾患の可能性がある」という群とに分けているのです。「疾患の可能性のある」と分類された赤ちゃんから「再検査」という形でもう一度血液を頂くのですが、「再検査」になった赤ちゃんのうち、本当に疾患に罹患している児は、約 50 人に一人です。「疾患の可能性のある」とされても、実は正常だった赤ちゃんの方が多いです。ですから、「再検査」になったからといって、慌てる必要はありません。でも、なるべく早く「再検査」を行っていただいて、より疑わしいかどうかを、はっきりさせた方がいいのは間違いありません。

では、以下に疾患の説明をさせていただきます。これらの新生児マススクリーニング対象疾患は、早期発見、早期治療によって、健やかに生きていくことが可能になる疾患が選ばれています。10,000 人出生に一人程度、以下のいずれかの疾患をもった赤ちゃんが生まれてきます。

#### 1. アミノ酸代謝異常症

##### アミノ酸代謝異常

フェニルケトン尿症  
メーブルシロップ尿症  
ホモシスチン尿症  
シトルリン血症 1 型  
アルギニノコハク酸尿症

①アミノ酸代謝異常症：フェニルケトン尿症、メーブルシロップ尿症、ホモシスチン尿症は、30 年前から新生児マススクリーニング対象疾患としていた疾患群です。フェニアラニンなどの特定のアミノ酸を分解する「酵素」を、生まれつき持っていないため、そのアミノ酸が体に貯まってしまい、発達に障害をきたしてしまいます。しかし、早期に発見し、特殊ミルクなどで治療すれば、正常な発達が期待できます。

②尿素回路異常症：シトルリン血症 1 型とアルギニノコハク酸尿症は「尿素サイクル異常症」の仲間です。たんぱく質は体内で分解されてアンモニアになり、「尿素サイクル」でアンモニアは害のない尿素に変わります。尿素サイクル異常症では、それが上手にできないため、有毒なアンモニアが全身にたまり、脳をはじめとする全身の臓器が障害されてしまいます。食事療法、様々な薬物療法の効果がありますが、重症の患者さんでは、血液透析や肝移植が行われることもあります。

#### 2. 有機酸代謝異常症

##### 有機酸代謝異常

メチルマロン酸血症  
プロピオン酸血症  
イソ吉草酸血症  
メチルクロトニルグリシン尿症  
ヒドロキシメチルグルタル酸血症  
複合カルボキシラーゼ欠損症  
グルタル酸血症 1 型

有機酸とは、前述のアミノ酸が分解されて、アミノ基という部分がはずれてできてくる物質です。この有機酸を、さらに分解する「酵素」が何種類もあるのですが、それが生まれつき存在しないのが、有機酸代謝異常症です。どの酵素の働きが悪いかによって、左のような様々な疾患にわかれます。どの疾患も、発見・治療が遅れると、脳などが障害されますし、風邪などをきっかけに、重い症状をきたすこともあります。食事療法や、有機酸を分解する時の助けになるビタミン類などを使って治療します。重症の患者さんの場合、十分な治療効果が得られない場合があり、アミノ酸代謝異常症と同様に、血液透析や肝移植が行われることもあります。

#### 3. 脂肪酸代謝異常症

##### 脂肪酸代謝異常

中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症  
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症  
三頭酵素/長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA  
脱水素酵素欠損症  
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ  
-1  
欠損症

絶食状態の時など、エネルギーが足りなくなったときに、脂肪からエネルギーを作り出すしくみを「脂肪酸β酸化」といいます。この仕組みに関わる部分に生まれつき問題があると、緊急時にエネルギーが作り出せなくなり、乳児突然死症候群の原因になると言われています。「脂肪酸β酸化」が障害される部位によって、上記の疾患にわけられます。また、年長になりますと、筋肉の働きが弱くなり、強い筋肉痛を来すことがあります。治療は哺乳や食事の間隔があきすぎないように気をつけ、絶食状態にならないようにすることが中心です。そして、それだけで重症化を抑えることができます。つまり、突然死が予防できることになり、タンデムマスによる新生児マススクリーニングの効果が一番大きい疾患群です。

分担研究課題

マススク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)

愛知県におけるタンデムマス・スクリーニングの現状と問題点

研究要旨

愛知県でも平成25年2月からタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングが開始された。平成25年の愛知県の出生数はおよそ66,800人であったが、新生児マススクリーニングの検査数は約65,000人であった。これは里帰り分娩のため他府県で検査された例が多かったためと思われる。精査症例は38例でこのうち確定診断に至った例は15例であった。重症有機酸代謝異常症例も発見され、初年度から効果を挙げていることが示されたが、患者データの抽出には疫学調査でも患者家族の同意が必要であるという自治体の意向があり、集計には時間がかかることが予想された。

研究協力者

伊藤哲哉 (藤田保健衛生大学医学部小児科・  
教授)

- 人口 愛知県全体 744万人  
名古屋市 227万人
- 平成25年 出生数  
愛知県全体 66825人  
名古屋市 19492人  
その他の愛知県 47333人
- 平成25年 新生児マススクリーニング検査数  
愛知県全体 64994人  
名古屋市 21064人  
その他の愛知県 43930人

A. 研究目的

愛知県で導入されたタンデムマスによる新生児マススクリーニングの状況を解析し、その問題点を明らかにする。

B. 研究方法

平成 25 年の愛知県の新生児マススクリーニングの状況を集計しその精査例、診断例を集計、症例のフォロー体制などの解析を行った。

C. 研究結果

愛知県では愛知県健康づくり振興事業団が検査を行い、手挙げ方式でリストアップされた精査施設の中から地域と専門性を考慮して事業団が精査施設を紹介している。

平成 25 年度の精査件数は、有機酸代謝異常症関連では C5 高値 : 4 例、C5-OH 高値 : 8 例、C3、C3/C2 高値 : 5 例、脂肪酸代謝異常症関連では C14:1 高値 : 3 例、C0、C0/(C16+C18) 高値 : 1 例、アミノ酸代謝異常症関連では、Phe 高値 : 8 例、Leu+Ile 高値 : 2 例、Met 高値 : 1 例、Cit 高値 : 2 例、そのほか非特異的異常 4 例の計 : 38 例であった。これらを精査した結果は以下の通りであった(表 1)。

アミノ酸代謝異常症関連では Phe 高値 : 8 例→古典型 PKU1 例、軽度高 Phe 血症 7 例、Leu+Ile 高値 : 2 例→重症 MSUD1 例、一過性 1 例、Met 高値 : 1 例→一過性、Cit 高値 : 2 例→シトリン欠損症 2

例であった。

有機酸代謝異常症関連では、C5 高値：4 例→全例正常、C5-OH 高値：8 例→全例正常、C3、C3/C2 高値：5 例→MMA：2 例、PA(軽症)：1 例であった。

脂肪酸代謝異常症関連では、C14:1 高値:3 例→経過観察中、C0、と C0/(C16+C18) 高値:1 例→CPT1 欠損症であった。

#### D. 考察

実際の運営に当たり問題と思われたのは、検査施設の選定について、今のところこれまでの実績で当検査施設が選ばれているが、自治体は次期更新時入札による選定も検討しており、この場合現在の検査の質が保障されるかが問題である。確定

診断に必要な尿中有機酸分析、遺伝子検査は現時点では保険診療が困難な病院が多く、病院や施設の研究費、患者負担などでまかなっていることが問題である。愛知県では疫学調査に対する患者情報の提出についても患者家族から書面による同意を得るよう要請しており、コホート研究には若干の支障を来すと思われた。

#### E. 結論

愛知県で開始されたタンデムマスによる新生児マススクリーニングでは、すでに有機酸代謝異常症などの症例が発見され成果を上げている。今後、当該疾患に対する保険診療の適応や疫学研究への参加についても検証を進める必要がある。

表 1. タンデムマス検査の異常値と最終診断

	高値	例数	最終診断
アミノ酸 代謝異常関連	Phe	8	古典的 PKU (1) 軽症高 Phe 血症 (7)
	Leu+Ile	2	古典的 MSUD (1) 一過性高値 (1)
	Met	1	一過性高 Met 血症 (1)
	Cit	2	シトリン欠損症 (2)
有機酸 代謝異常関連	C3, C3/C2	5	メチルマロン酸血症 (2) 軽症プロピオン酸血症 (1)
	C5-OH	8	(全例異常なし)
脂肪酸 代謝異常関連	C0, C0/(C16+C18)	1	CPT1 欠損症
	C14:1	3	(全例経過観察中)

分担研究課題

マススク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）

広島県地域ネットワークの問題点および重要症例

研究要旨

広島県地域では、タンデムマス・スクリーニング試験研究中、新生児濾紙血正常判定で、乳幼児期に重篤な急性代謝不全を発症した2症例を経験したことから、自施設での酵素活性測定を中心とした迅速な確定・除外診断体制の下に、積極的な陽性判定・精査を行った。その結果、特に脂肪酸代謝異常症で、特定の産院から母乳不足による偽陽性例が多発したが、中には軽症罹患者と判定されたケースもあり、発症リスク潜在例の捕捉向上につながると考えられる。

研究協力者

但馬 剛（広島大学大学院医歯薬保健学研究院  
小児科学・講師）

2012年2月から2014年11月までの間に精査した新生児46,008人中61例（0.13%、内訳：アミノ酸10、有機酸9、脂肪酸42）を精査した。その結果、軽症高フェニルアラニン（Phe）血症3例、イソ吉草酸血症1例、軽症型プロピオン酸血症2例と最終診断した（表1,2）。脂肪酸代謝異常症群では42例に異常値が検出されたが、最終的には9例が保因者ないし軽症患者と判断された（表3）。

A. 研究目的

広島県地域では以前、新生児濾紙血正常判定の後に急性発症したビタミンB12反応性メチルマロン酸血症およびカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II（CPT-2）欠損症を各1例経験したことから、同様の事例を防ぐべく、基準値の調整と積極的な陽性判定・精査を試みた。

B. 研究方法

自治体事業化後のスクリーニング施設である広島市医師会臨床検査センターと連携して、基準値の調整を随時実施。特に脂肪酸代謝異常症3疾患（MCAD/VLCAD/CPT-2欠損症）は初回陽性後直ちに精査とし、酵素・遺伝子診断を行った。

※略字：MCADとVLCAD=それぞれ中鎖、極長鎖アシル-CoA脱水素酵素。CPT-2は上記と同じ。

C. 研究結果

D. 考察

脂肪酸代謝異常症の精査件数が突出して多くなったのは、厳格な母乳主義を採る特定の産院で著しい哺乳不足状態に置かれた新生児に、異化亢進による血中長鎖アシルカルニチンの軽度上昇が多発したことに起因すると推測される。これらの大半はリンパ球酵素活性測定で翌日には除外して、保護者への負担を最小限に留めた。一方で保因者ないし軽症罹患者と判断されるケースもあったことから、現在の方針は、ウイルス性胃腸炎などストレス時に急性発症しうるリスク潜在例の捕捉向上につながるものと考えられた。



## E. 結論

脂肪酸代謝異常症を中心に、スクリーニングで正常判定後に急性発症する事例を防ぐには、迅速な確定検査法を備えた上で、積極的な陽性判定を行うことが有用である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 小野浩明, 但馬剛, 他: 新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性とならず, 1歳時ノロウイルス感染を契機に発症したビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症の1例. 日本マス・スクリーニング学会誌 24 (1): 43-47, 2014.
- 2) 松本裕子, 但馬剛, 他: 保健師における新生児マス・スクリーニングの認知度と陽性例への支援について. 日本マス・スクリーニング学会誌 24 (1): 57-66, 2014.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 他: CPT-II 欠損症の新生児スクリーニング: 見逃し例経験後の指標変更の影響. 日本マ

ス・スクリーニング学会誌 24 (3): 261-266, 2014.

### 2. 学会発表

- 1) 但馬剛, 津村弥来, 他: タンデムマス新生児スクリーニング in 広島: 自治体事業化後の現状. 第41回 日本マス・スクリーニング学会, 広島市, 2014年8月22-23日.
- 2) 原圭一, 但馬剛, 他: 日本人初と考えられるメチルマロン酸血症 cblD 型の1歳男児. 第56回 日本先天代謝異常学会, 仙台市, 2014年11月13-15日.
- 3) Tajima G, Tsumura M, et al: Heterozygous carriers of VLCAD deficiency detected by newborn screening may have latent risk of symptomatic hypoglycemia. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2014. Innsbruck, Austria, Sep 2-5, 2014.

表【まとめ】. タンデムマス検査で検出された異常と最終診断

	異常検出数	最終診断
アミノ酸代謝異常関連	10	軽症高 Phe 血症 (3)
有機酸代謝異常関連	9	イソ吉草酸血症 (1) 軽症プロピオン酸血症 (2)
脂肪酸代謝異常関連	42	カルニチン欠乏症疑い(1) 軽症型 CPT-2 欠損症疑い(1) VLCAD 欠損症保因者疑い(3)

表1. 自治体事業化後の成績：アミノ酸代謝異常症

指標項目	精査	罹患	
フェニルアラニン	3	(3)	初回 Phe = 115 ~ 160 3例とも軽症例として無治療で経過観察中
分枝鎖アミノ酸	3	0	初回 Leu + Ile = 360 ~ 380 Val = 250 ~ 270 2例は酵素活性正常 (1例は未検)
メチオニン	2	?	初回 Met = 70 ~ 75 再検・精査時も同程度の値が持続 ホモシステイン正常 → AD型 MAT欠損症?
シトルリン	2	?	1) 初回 Gal 6.6, G1P 3.3 → 再検 Cit 37.52, 一過性 D.Bil 軽度上昇 (1.3) 濾紙血アルギニノコハク酸 (ASA) 増加なし, シトルリン遺伝子の高頻度変異なし 診断: 門脈閉鎖症 2) 初回 Cit 60.9, Gal 1.7, G1P 13.3 一過性 D.Bil 軽度上昇 (2.1), 一過性トランスアミナーゼ上昇 (200台) 濾紙血 ASA 増加なし, シトルリン高頻度変異なし シトルリン血症1型軽症例? (遺伝子解析予定)

表2. 自治体事業化後の成績：有機酸代謝異常症

指標項目	精査	罹患	
C3	3	2	2例: 最軽症型プロピオン酸血症 (変異同定済み) 1例: 偽陽性と判断 初回 C3 = 4.26, C3/C2 = 0.21 再検正常 発熱時の血清・尿でも異常を認めず
C5	1	1	初回 C5 = 12.1 有機酸分析・酵素活性にてイソ吉草酸血症と確定 カルニチン補充を開始 → 症状なし, 発育経過良好
C5-OH	4	?	初回 C5-OH = 1.0 ~ 1.1 濾紙血では同程度の値が持続 血清では正常範囲 有機酸分析: 2例 異常なし 2例 3-OH-IVA 軽度増加 → ピオチン欠乏?
C5-DC	1	0	初回 C5-DC = 1.0 濾紙血では同程度の値が持続 血清でも軽度高値 (0.26) を認めたが 有機酸分析では特異的所見なし

表3. 自治体事業化後の成績：脂肪酸代謝異常症

指標項目	精査	罹患	
C0↓	14	(2)	<p>初回 C0 = 5 ~ 10            8例：精査時血清 C0 正常レベル            ※1例は CPT-2 保因者ないし軽症罹患者と判明</p> <p>4例：NICU 管理中（罹患確定例なし）</p> <p>2例：尿中カルニチン排泄率 軽度増加（約5%）            経過中 血清 C0 = 10 前後への低下を認め            1例は L-カルニチン内服を継続中</p>
C8	1	0	<p>初回 C8 = 0.30 (C8/C10 = 2.26)            酵素活性正常</p>
C8 ~ C16	2	0	<p>初回 C8 = 0.34, C10 = 0.76, C12 = 0.61,            C14:1 = 0.45, C16 = 2.64, C5-DC = 0.38            有機酸分析では特異的所見なし</p>
C14:1	16	0	<p>初回 C14:1 = 0.28 ~ 0.48 (13例が 0.30 ~ 0.35)            C14:1/C2 = 0.009 ~ 0.022            13例：初回濾紙血採取時まで体重増加不良            うち11例が母乳主義を採る同一の産科で出生</p> <p>全例に酵素活性測定を実施            3例：ヘテロ保因者相当            うち1例で1アレルに既報の変異を同定            (1例は変異なし, 1例は未解析)</p>
C16 C18:1	9	1 (?)	<p>初回 (C16 + C18:1)/C2 = 0.41 ~ 0.49            C16 = 3.0 ~ 4.4</p> <p>7例に脂肪酸代謝能測定を実施            4例：軽度低下            うち1例で1アレルに既報の変異を同定            1例は変異なし (2例は未解析)</p>

分担研究課題

マスキングのコホート・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）

九州・沖縄地域ネットワークの課題と症例提示

研究要旨

九州・沖縄地区は研究会や地区学会などで交流が盛んな地域の一つである。タンデムマスキングを導入する際には多くの困難が予想された。それを克服するために全国で様々な試みが行われている。九州・沖縄地域においても、地域の特性を理解している専門医師、検査施設や自治体関係者と連絡を取ることができる連絡会議が必要であり、その連携の構築を進めている。

研究協力者

中村公俊（熊本大学大学院生命科学研究部小児  
科学分野・准教授）

A. 研究目的

タンデムマスキング(TMS スクリーニング)を導入する際に予想される困難を克服するために、地域の特性を生かした連携が必要である。九州沖縄地域において、専門医師、検査施設や自治体関係者との連携を構築し、活用する際の課題について検討した。

B. 研究方法

現在九州沖縄地域において先天代謝異常症の症例検討や連携確立のために行われている、九州先天代謝異常研究会や、九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議において、専門医師、検査施設や自治体関係者の連携の現状と課題について検討した。

C. 研究結果

九州・沖縄地区は研究会や地区学会などで交流が盛んな地域の一つである。年間出生数は約 132,000 人(2013 年)と全国の約 13%に相当する。

TMS スクリーニングの対象疾患である先天代謝異常症の分野では、2004 年から年 1 回の「九州先天代謝異常研究会」を開催し、様々な症例の勉強や情報交換を行っている。2004 年から導入された、TMS スクリーニングのパイロットスタディ（厚生労働科学研究費補助金「わが国の 21 世紀における新生児マスキングの在り方に関する研究」主任研究者 山口清次教授）では、福岡、佐賀、熊本、宮崎の各地域に協力をいただき、14 万人余りの新生児の検査を行い、10 名の患者が診断された。TMS スクリーニングへの公費負担導入前には有償のスクリーニングを行った時期があり、2013 年からほぼすべての地域で公費負担による検査が可能になった（図 1）。

	パイロット	有料	公費負担
福岡県	'07.4-'10.3		'13.4-
福岡市	'07.4-'10.3	'12.2-'13.3	'13.4-
北九州市	'07.4-'10.3		'13.4-
佐賀県	'08.4-'10.3		'13.4-
長崎県			'13.4-
大分県			'14.4-
熊本県	'06.8-'10.3	'10.4-'13.3	'13.4-
熊本市	'06.8-'10.3	'10.4-'13.3	'13.4-
宮崎県	'06.10-'10.3		'13.4-
鹿児島県			'12.10-
沖縄県			'14.4-

図 1. 九州地区の TMS スクリーニング実施時期

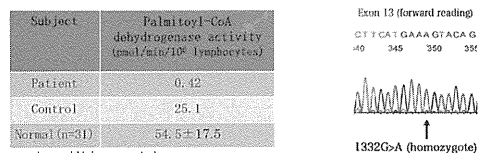
このタンデムマススクリーニングを九州・沖縄地区の全ての地域に導入するには多くの困難が予想された。たとえば、①代謝救急の初期対応は各地域の基幹病院で行うことが必要であること、②確定診断には専門施設における検査が必要であり、尿有機酸分析、酵素診断、遺伝子解析など保険診療外の特殊検査を施行する症例が少ないこと、③身近に相談できる専門医師が少ないことがあること、④長期の支援のためには、医療機関と行政、検査施設、専門施設などとの連携が必要となること、などである。これらの困難を克服するために全国で様々な試みが行われている。そのために、地域の特性を理解している専門医師、検査施設や自治体関係者と連絡を取ることができる連絡会議が必要である。

TMS スクリーニングの結果報告前に発症した VLCAD 欠損症の男児 (図 2) と、タンデムマススクリーニングによって発見された VLCAD 欠損症の男児 (図 3) の症例を示す。

**Case 1**  
**VLCAD deficiency in a patient who recovered from ventricular fibrillation, but died suddenly of a respiratory syncytial virus infection**

Akiko Yamamoto,<sup>1</sup> Kimihiro Nakamura,<sup>1</sup> Shiro Matsumoto,<sup>1</sup> Masanori Iwai,<sup>2</sup> Yosuke Shigematsu,<sup>2</sup> Go Tajima,<sup>3</sup> Miyuki Tsunuma,<sup>4</sup> Satoshi Okada,<sup>5</sup> Hiroshi Mitsubuchi<sup>6</sup> and Fumio Endo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto; <sup>2</sup>Department of Health Science, University of Fukuoka, Fukuoka; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan

酵素活性の測定と、acyl-CoA dehydrogenase, very long-chain (ACADVL) 遺伝子の解析によって、VLCAD (極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症) であることが確定した。L-カルニチンとMCT (medium-chain triglyceride) ミルクを用いた治療を開始した。



Yamamoto and Nakamura et al  
 Pediatr Int. 55, 775-778 (2013)

図 2. TMS 結果判明前に発症した VLCAD 欠損症児

**Case 2** 出生後のタンデムマス検査で異常を指摘された29生日の男児

有機酸・脂肪酸代謝異常症			
項目	測定値	Ceto 値	判定
C0	34.42	<10.00	
C2	23.02		C14
C3	1.59	≥1.30	C16
C3/C2	0.07	≥0.25	0.01
C4	0.18		C18
C5	0.19	≥1.00	0.02
C5/C2	0.07	≥0.25	0.02
C5/C3	0.39	≥0.60	1.89
C6	0.05		0.05
C6/C2	0.07	≥0.30	0.13
C6/C10	0.34	≥1.00	0.018
C10	0.12	≥0.40	0.005
C12	0.16		0.005

被検者	VLCAD 活性 (pmol/min/10 <sup>6</sup> cells)	MCAD 活性 (pmol/min/10 <sup>6</sup> cells)	活性比 (VLCAD/MCAD)
費料感例 (14041P)	9.5	34.8	0.272
費料対照 (14041C)	73.5	73.8	0.996
正常対照群	54.4 ± 17.3 (n=67)	47.5 ± 13.2 (n=34)	

酵素活性測定にて VLCAD 活性の低下を認めた  
 広島大学 但馬剛先生

図 3. TMS で発見された VLCAD 欠損症児

これらの症例からも、上記①～④の課題を解決していくことが重要であると考えられた。

**D. 考察**

2012 年から九州・沖縄地区の新生児スクリーニングに関わる医療施設、検査施設、自治体などの参加を得て開催している「九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議」は、お互いに顔が見える関係の中で、マススクリーニング対象疾患の診断と治療の相談やスクリーニング体制の支援を行う活動として有用であると考えられた (図 4)。そして、①診療ネットワーク会議の連絡体制を構築する、②定期的な研究会・連絡会を開催する、③地域ごとのスクリーニング連絡協議会の開催等によって医療機関、検査機関、行政の連携を支援する、などの活動が重要であると考えられる。

**新規スクリーニングの支援体制**

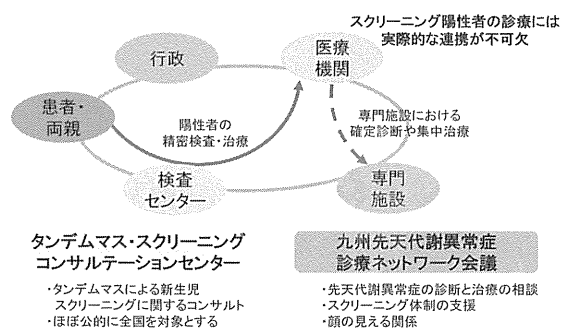


図 4. 新規スクリーニング支援体制

**E. 結論**

「九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議」を中心とした、地域の特性に基づく連携は、医療機関、検査機関、行政の連携の支援活動として重要である。

分担研究課題

マススク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）

2 次対象疾患 CPT2 欠損症の突然死、見逃し症例の収集

研究要旨

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II（CPT-2）欠損症の突然死例 3 例、スクリーニング見逃し例 1 例、スクリーニングすり抜け例 1 例を収集したので報告する。スクリーニング見逃し例を経験したことより、CPT-2 欠損症のスクリーニング指標の検討が行われた。すり抜け例を経験したことより、再検時にはろ紙とともに血清のアシルカルニチンプロファイル分析を行う事が必要と考えられた。CPT-2 欠損症スクリーニング未施行地域での突然死の発生は、CPT2 欠損症の新生児マススクリーニングの有用性を強く示すものである。

研究協力者

高柳正樹（千葉県こども病院・副院長）

関東地方で 2 症例の CPT2 欠損症による突然死が報告されている。内 1 名は兄弟に突然死が見られている。

A. 研究目的

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II（CPT2）欠損症は現在 2 次対象疾患という事で、日本で新生児スクリーニングが行われている地域は少ない。CPT2 欠損症の突然死例、スクリーニング見逃し例、スクリーニングすり抜け例を収集したので報告する。

兵庫県でも 1 症例の CPT2 欠損症による突然死が報告されている。この症例の兄弟にも突然死が認められている。

中四国地方で 1 例のスクリーニング見逃し症例とスクリーニングすり抜け症例が認められた。すりぬけとはスクリーニングで TFP 欠損症の疑いとして見出されたが、CPT2 欠損症の診断に至らなかったものである。

B. 研究方法

医学中央雑誌にて CPT2 欠損症の検索語にて検索を行い、症例を収集した。自験 2 例もこれに追加して、検討を行った。

これら 5 症例をまとめものを表 1 にあらわし示した。

特に新生児スクリーニング時のタンデムマスの検査結果やろ紙血と血清とのアシルカルニチンプロファイルの差異に注目した。

スクリーニング指標の有効性なども検討した。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報公表しない。

D. 考察

スクリーニング見逃し例を経験したことより、CPT2 欠損症のスクリーニング指標を検討し、これまで発見されている CPT2 欠損症患者の新生児期の血液濾紙のタンデムマススクリーニングで false negative は出ないように設定した。すり抜け例を経験したことより、再検時にはろ紙とともに血清のアシルカルニチンプロファイル分析を

C. 研究結果

行う事が必要と考えられた。

CPT2 欠損症スクリーニング未施行地域での突然死の発生は、CPT2 欠損症の新生児マススクリーニングの有用性を強く示すものである。

## E. 結論

CPT2 欠損症は1次スクリーニング疾患として、日本全国での実施が望まれる。スクリーニングにあたってはスクリーニング指標の更なる検討、血清検体の測定などスクリーニング手順の見直しが必要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 高柳正樹：代謝救急とタンデムマス検査. 小児内科 46: 523-526, 2014
- 2) 高柳正樹：乳児用特殊医療用調整粉乳（特殊ミルク）の適応と問題点. 小児内科 46: 1063-1066, 2014

## 2. 学会発表

- 1) 金澤正樹 他：一過性の高トリグリセライド血症を呈したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症の1例. 第51回日本先天代謝異常学会. 東京, 2009
- 2) 真山義民 他：初めての高熱を契機として急速に病状が進行し死亡したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII（CPT2）欠損症の8か月男児例. 日本小児科学会千葉地方会. 千葉市, 2014年2月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

なし

表 1. タンデムマス検査対象疾患で乳児期に急性発症した症例の収集

	新生児マススクリーニング	発症経過	転帰	最終診断	施設
1	TFP 欠損症の疑い	(日齢 15) 正常	(生後 8 カ月) 突然死	CPT2 欠損症	中四国地方
2	異常なし	(生後 7 カ月) 発熱後急性脳症	重症心身障害児	CPT2 欠損症	中四国地方
3	開始前	(生後 9 カ月) 発熱、胃腸症状、意識障害	翌日突然死	CPT2 欠損症	関東地方
4	異常なし (CPT2 対象外)	(生後 8 カ月) 発熱、ぐったり、意識障害	突然死	CPT2 欠損症	関東地方
5	開始前	(1 歳 1 カ月) 発熱、感冒症状、意識障害	突然死	CPT2 欠損症	関西地方

分担研究課題

マスキングのコホート・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）

コンサルテーション体制確立に関する取り組みと患者コホート体制確立に関する  
枠組みづくり

研究要旨

2014 年度から全国実施となったタンデムマス・スクリーニングの質的向上を目的としてあらたに設立されたコンサルテーションセンター(コンサル・センター)の稼働状況等について検討した。また、これまではスクリーニング事業を評価・改善するために必須である継続的な患者コホート調査が行われていなかった。本研究では、タンデムマスで発見された疾患の正確な頻度、自然歴、臨床的効果を明らかにするために、疫学研究としてのコホート体制の構築を目指した。コンサル・センターへの問い合わせ元は、小児科医と検査施設が多く、スクリーニングの検査や診療の現場における「困り感」が反映されていると考えられる。一方、問い合わせ件数は地域による差があり、今後も情報提供を行いながらコンサル・センターの周知を続ける必要があると思われる。患者コホート体制については、研究班では個人情報入手せずに研究を行うデザインとした。調査は自治体の部署と該当医療機関を対象に行い、研究事務局で各症例に対して任意に割り振った識別番号を元に当該施設において照会し、匿名化された疫学情報のみを提出依頼する事とした。現時点では自治体からの回答を得た時点での評価となるが、これまで考えられていた患者数や疾患名が実際の状況を十分に反映出来ていない可能性が示された。

研究協力者

小林弘典(島根大学小児科・助教)

A. 研究目的

1) コンサルテーション体制等の整備に関する研究

2014 年度から新生児マスキング(NBS)にタンデムマスが導入された。しかしながら、タンデムマス検査の対象疾患はいずれも稀少疾患であり、地域間、施設間での検査結果の解釈や診断・治療のレベルに差異が生じる事が危惧されている。加えて、タンデムマス法による検査を新規に開始した施設が多く、分析手技や結果の判定に不安を抱える施設も少なくない。これまで、これらの問題解決を支援するための全国的ネットワ

ークの必要性が提起されており、昨年平成 25 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)における分担研究課題「新生児マスキング対象疾患の診療コンサルテーション体制の構築」(分担研究者:山口清次)ではコンサルテーションセンター(コンサル・センター)の整備および情報提供を目的とするホームページの作成が行われた。上記システムは地方自治体からの委託金によって運営されるが、本研究では今年度における実績および今後の課題等について評価を行い、タンデムマス・スクリーニング(TMS センター)の質向上のための体制を整備する事を目的とする。



## 2) タンデムマス・スクリーニング発見患者のコホート体制整備に関する研究

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、国内のパイロット研究によると、個々の疾患は数万ないし200万出生に1人以下の頻度で、全体としては約9千人に1人と推定されている。いずれも超稀少疾患であり、その自然歴や最適な治療法、治療効果、およびタンデムマス導入による臨床的、医療経済的効果について不明な点が多い。

また新生児期に急性発症して早期に死亡する症例の存在も知られ、マスキングの恩恵を受けることのできない児がいると思われる。NBSが公的事业である以上、それが小児の障がい発生防止に効率的に貢献しているかどうかの評価が必要であり、そのためには発見された小児の患者コホートが必要であるが、これまでは、全国レベルでの継続的なコホート体制は構築されていなかった。本研究では、タンデムマスで発見された疾患の正確な頻度、自然歴、臨床的効果を明らかにするために、疫学研究としてのコホート体制の構築を目指す。

### B. 研究方法

#### 1) コンサルテーション体制等の整備に関する研究

コンサルテーションセンターについては図1のように自治体、医師、検査機関、産科等医療機関を対象として質問を受け付ける事とした。あらかじめ用意した一次受付センターマニュアルで即答出来ない質問については、専用のフォーマットを通して質問を受け付け、メーリングリストで議論センターを通じて文章で回答する事とした。原則として48時間以内の回答を行った。

#### 2) タンデムマス・スクリーニング発見患者のコホート体制整備に関する研究

図1に示すように、本研究に賛同が得られた自治体において、TMSスクリーニングによって発見された患者の疫学調査を行うこととした。

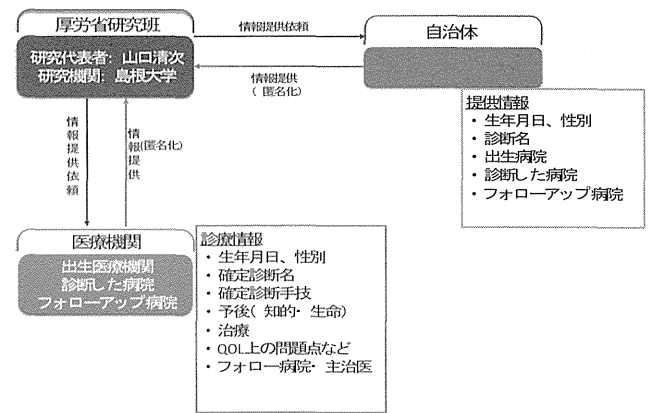


図1. 疫学情報の入手情報および調査項目

(1) 自治体の新生児マスキング担当部署を対象にして、1年間に発見された患者について以下の項目の調査を行う（1年目）。

- ① 診断名
- ② 患者生年月日および性別
- ③ 出生医療機関
- ④ 診断した病院
- ⑤ フォローアップ病院、主治医

(2) 診断した病院（主治医）を対象に以下の項目の調査を行う（初回登録時）。

- ① 確定診断名（病型）
- ② 患者の出生体重
- ③ 確定診断した方法
- ④ 診断時の症状の有無
- ⑤ その他（自由記載、特記すべき臨床所見）

(3) 診断された翌年（2年目）以降に、フォローアップしている病院を対象に以下の項目を調査する。

- ① 身体発育状況（体重や身長状況）
- ② 発達状況（正常範囲か、軽度遅滞、中等度遅滞、重度遅滞）
- ③ 治療状況（方法と効果）
- ④ その他（自由記載、特記すべき検査異常やQOL上の問題点等）

以上の調査を、研究事務局から、自治体の部署と該当医療機関を対象に調査する。研究事務局で

は、各症例に対して任意に割り振った識別番号を付して情報を管理し、該当する症例の疫学データの提出を依頼する事として、個人情報入手せずに研究を行うデザインとした。

**(倫理面への配慮)**

本研究は島根大学医学部、医の倫理委員会による承認（通知番号 1622 号）を受けて行った。また、本研究の意義を周知するために、研究班ホームページを開設し、本研究の目的、意義、収集する疫学情報の内容、本研究によって来される効果、などを公表することとした。

**C. 研究結果**

**1) コンサルテーション体制等の整備に関する研究**

2014年4月から12月20日までの実績でコンサルテーションセンターには表2に示すように、77件の問い合わせが寄せられた。質問者は小児科医師が最多で45件、次に検査機関からの18件と続いた。自治体からの問い合わせも8件あった一方で産科関連からは併せて6件と少なかった。質問の内容については検査値や精密検査、治療に対する質問が上位を占めた。

表 2. コンサルテーションセンターへの問合せの内訳

ジャンル	件数	カテゴリー	数
数値データについて	9	小児科医師	45
検査について	14	産婦人科医師	4
分析依頼	12	検査機関	18
診断・治療方針	8	自治体	8
検体採取	4	助産師	2
再採血・再検査	7	計	77
検体輸送	3		
検査費用	10		
その他	8		
計	77		

北海道	0	東京都	7	滋賀県	0	香川県	0
青森県	0	神奈川県	2	京都府	1	愛媛県	1
岩手県	0	新潟県	1	大阪府	6	高知県	1
宮城県	0	富山県	1	兵庫県	4	福岡県	2
秋田県	0	石川県	2	奈良県	1	佐賀県	0
山形県	1	福井県	0	和歌山県	2	長崎県	0
福島県	0	山梨県	2	鳥取県	0	熊本県	0
茨城県	2	長野県	2	島根県	0	大分県	7
栃木県	6	岐阜県	2	岡山県	5	宮崎県	0
群馬県	5	静岡県	5	広島県	0	鹿児島県	1
埼玉県	0	愛知県	1	山口県	0	沖縄県	2
千葉県	2	三重県	2	徳島県	0	※実績0は19道県	

コンサルテーションセンターに問い合わせ元を自治体毎に見てみると、北海道、東北、中四国、九州の一部では問い合わせがゼロであり、地域により受付の件数に大きな差がある事が明らかになった。

**2) タンデムマス・スクリーニング発見患者のコホート体制整備に関する研究**

マススクリーニングの実施主体である67の自治体に対して2013年度分の発見患者についてアンケートによる調査を実施した。54自治体(80.6%)より回答を得た(図2)。得られた回答を元に、各施設への初回登録調査を行う予定である。

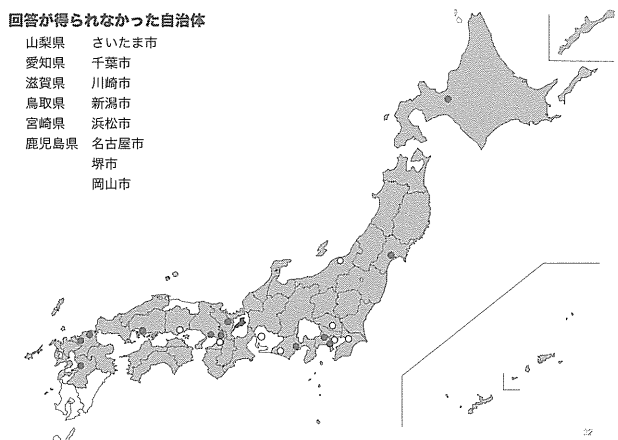


図 2. 自治体の回答状況 (2014年12月時点)

今回の調査により回答を得た地域のおおよその出生数合計は80万人であり、それを母数として患者発見頻度を算出し、これを先行したパイロット研究のデータと比較した。今回の比較からはホモシスチン尿症やメチルマロン酸血症、MCAD欠損症などのようにこれまでの結果から予測される頻度と比して明らかに差があるものが見られた。また、一部の自治体からの回答では精密検査以降の確定診断等についての情報を追跡できていない現状が明らかになった(表3)。

表 3. 2013 年度の患者発見頻度とパイロット研究の比較

	本研究(母数80万人)	発見頻度	パイロット研究(97万人)
PKU(高Phe血症)	14 (6)	1.4万	1.5.3万
MSUD	1	1.80万	1.195万
ホモシチン尿症	3	1.26.7万	1.65万
シトルリン血症I型	1	1.80万	1.33万
アルギニンコハク酸血症	1	1.80万	1.98万
メチルマロン酸血症	1	1.80万	1.11万
プロピオン酸血症	12	1.6.7万	1.4.5万
メチルクロトニルグリシン血症	2	1.40万	1.15万
イソ吉相酸血症	1	1.80万	1.65万
グルタル酸血症I型	3	1.26.7万	1.28万
MCAD欠損症	2	1.40万	1.10万
VLCAD欠損症	8	1.10万	1.16万
TFP欠損症	1	1.80万	-
CPT1欠損症	2	1.40万	1.31万
シトルリン欠損症	4	1.20万	1.33万
ダクトチオラーゼ欠損症	1	1.80万	-
CPT2欠損症	2	1.40万	1.26万
全身性カルニチン欠乏症	3	1.28万	1.26万
その他	9		
合計	68		

## D. 考察

### 1) コンサルテーション体制等の整備に関する研究

問い合わせの内容からは、精密検査を行う小児科医における「困り感」が最も強く、初期対応における情報の少なさがその要因と推測される。その他にも検査施設からの質問も多く、経験の少ない施設のサポートも今後の重要な課題である。

コンサル・センターへの問い合わせ数が地域によりかなりの差がある事については、主に以下の二つの原因が考えられた。(1) コンサル・センターが現場医師へ十分認識されていない可能性、(2)すでに先天代謝異常症の専門医師を中心に独自のコンサルト体制や地域における紹介体制が整備されている場合、である。

今後はコンサル・センターに寄せられた質問を参照できる様に整備やホームページの改善、さらにはコンサル・センターの利用方法などを積極的に周知する事が重要と思われた。

### 2) タンデムマス・スクリーニング発見患者のコホート体制整備に関する研究

今回得られた結果は自治体からの回答部分のみであるが、自治体が把握する患者数や診断名は、真の患者数や診断名との解離がある事が強く推

測された。今回の調査における患者数は 68 例であり、これは受検者の母数 80 万人から予想される人数よりも少ない。中には予想されるよりもかなり低頻度になっている疾患もあり、これらの見逃し例などがないか、注意を払う必要がある。これまでの NBS 事業評価は主として自治体から得られた患者数などに基づいて行われている。本研究では今後、患者フォロー施設に対して診断の確認等を行う予定であり、真の患者像を明らかにして、これまでの数との違いを評価する必要がある。

また、今回の調査で自治体によっては正確な患者発生状況を把握出来ていない場合があった。NBS 事業の質的向上を目指す上でも、本研究で得られた情報や現状を各自治体にフィードバックし、より正確な情報収集を強調する必要がある。今回強力が得られなかった自治体における状況は明らかではないが、引き続き協力を要請していく必要がある。

## E. 結論

タンデムマス・スクリーニングの全国普及にあわせて設置した、自治体、医師、検査機関、産科等医療機関を対象としたコンサルテーションセンターは特に精密検査を行う小児科医や NBS 検査施設のサポートで必要とされているが、今後はさらに認知度を高めてより使いやすいシステムにする必要がある。

患者コホートについては自治体からの回答を得た時点での評価となるが、これまで考えられていた患者数や疾患名が実際の状況を十分に反映出来ていない可能性が示され、今後の検討が必要である。

分担研究課題

マススク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）

対象疾患の遺伝子診断体制

研究要旨

新生児マススクリーニング 1 次対象疾患は、遺伝学的検査の保険点数がついているが実際には請け負う検査会社はなく、遺伝子変異を明らかにすることなく診断フォローされているか、この疾患をこれまで研究してきた研究者が研究費を用いて遺伝子変異をサービスで提供しているのが実情である。対象疾患でありながら研究者においても遺伝子解析を行っていない疾患もある。このような遺伝子型が不明な状況でコホートを行っても、質の高いコホート研究、質の高い医療は難しいため、現在遺伝子パネルを用いた対象疾患遺伝子診断を検討中である。

研究協力者

深尾敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学・教授）

A. 研究目的

新生児マススクリーニング 1 次対象疾患は、遺伝学的検査の保険点数がついており、保険請求が出来るが、実際にはその金額で遺伝子検査を請け負う検査会社はなく、遺伝子変異を明らかにすることなく診断フォローされているか、ここの疾患をこれまで研究してきた研究者（多くは小児科医）が研究費を用いて個々の時間を削って遺伝子変異をサービスで提供しているのが実情である。対象疾患でありながら研究者においても遺伝子解析を行っていない疾患もある。このような遺伝子型が不明な状況でコホートを行っても、質の高いコホート研究、質の高い医療は難しいといえる。

B. 研究方法

厚生労働省科学研究委託費「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」（深尾班）

において、1 つの柱として、新生児マススクリーニング対象疾患の遺伝子診断を次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネルにより行い、将来的に研究費に頼らず、保険診療として遺伝子診断が可能なシステムの構築を考えている。

（倫理面への配慮）

本研究は岐阜大学医学研究等倫理審査委員会、かずさ DNA 研究所の倫理委員会を経てパイロット研究を行う。

C. 研究結果

新生児マススクリーニングの 1 次対象疾患のみでなく、2 次対象疾患を含めて考えると 52 遺伝子のパネル作成により疾患遺伝子がカバーされることがわかり、現在厚生労働省科学研究委託費「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」（深尾班）のほうで、遺伝子パネルによる遺伝子診断のシステム構築中である（以下は、現在検討中のシステムで、まだ決定されたものではない）。