

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)

研究要旨

わが国では 2014 年度から全国にタンデムマス法を導入した新生児マスキング (TMS スクリーニング) が開始された。これにより対象疾患が拡大するが、これを機に新生児マスキング (NBS) が国民の福祉に貢献するためにいくつかの課題を検討する必要がある。そこで、患者登録・コホート体制構築と、稀少疾患コンサルテーション・センターの構築について研究した。以下の成果が得られた。

(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ないところもある。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相談窓口 TMS コンサルテーション・センター (TMS コンサルセンター : TMS 普及協会東京オフィス ; <TEL> 03-3376-2550) が、2014 年 4 月に設置された。コンサルセンター窓口で電話を受け、必要に応じて日本マスキング学会から推薦されたコンサル医師 11 名、コンサル技師 4 名を中心にしたネットワークにアクセスして回答する体制とした。開設約 9 カ月間に 77 件の相談があり対応したが、これまでのところ稀少疾患の窓口として一定の評価を受けた。

(2) コーディネート機能 : コンサルセンターでは相談窓口以外に、TMS 精度管理の結果報告、情報誌「タンデムマス通信」などを通じて、定期的に自治体等との連携をとる機能を果たした。しかし現時点でこのコンサルセンターが全国に十分に知られていないように思われる。

(3) 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 : 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連携体制のできている地域を中心に現状を調査した。精査機関の偏りの問題、特定の産科施設等で偽陽性例の多発するところのあることなどがあげられた。地域内での連携体制、定期的な検討会や、研修参加が望ましい。

(4) 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、感染などを契機に急性脳症や突然死で発症する症例のあ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、1 次対象疾患にすべきである。

(5) 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確定診断、および genotype/phenotype 関連性を明らかにしてより適切な診療を行う必要がある。次世代シーケンサー (NGS) 応用した 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。

(6) 患者コホート体制の構築 : 稀少疾患の治療法向上、多くの患者家族への情報のフィードバック、行政レベルからは事業評価、地域格差の是正、および NBS の貢献を社会にアピールするために、患者コホートが必須である。しかしこれまで個人情報保護の問題などによって不十分であった。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。

(7)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。自治体や検査機関と医療機関との連携が不十分な面がある。患者コホートのないNBSは不完全と言わざるを得ない。

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)

坂本 修(東北大学医学系研究科小児病態学・准教授)

窪田 満(埼玉県立小児医療センター総合診療科・副部長)

伊藤哲也(藤田保健衛生大学医学部小児科・教授)

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)

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)

高柳正樹(千葉県こども病院副院長)

小林弘典(島根大学医学部小児科・助教)

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

2014年度から全国で新生児マススクリーニング(NBS)に従来のガスリー法に代わるタンデムマス(TMS)が導入された。これによって、従来ガスリー法で検査されていたアミノ酸血症3疾患を含む16疾患がタンデムマス法によって1回の検査でスクリーニングされることになった。新たに加わった対象疾患は、尿素回路異常症2疾患、有機酸血症7疾患、および脂肪酸代謝異常症(酸化異常症)4疾患で、計16疾患となった。しかしガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症(CH)、および先天性副腎過形成症(CAH)の3疾患は従来の方法で行われる。

タンデムマス法によるスクリーニング(TMSスクリーニング)で発見される疾患は、種類が多い

にもかかわらず稀少疾患のために、一般小児科医にとってなじみのない疾患も多い。またこれらの稀少疾患の専門家も全国的に限られている。専門家が近くにいないと戸惑うという不安を持つ自治体もある。そこで、新しいTMSスクリーニングに関連した相談を受け付ける窓口を設けて、必要に応じて専門家につなぐためのコンサルテーションセンター(以下コンサル・センター)が設置された。このセンターが効率的に貢献することを目的として、各地区の実態と課題の調査、この1年間に寄せられた相談内容、および対応の体制と内容を検討した。

さらに、TMSスクリーニングで発見された患者について、匿名化された形の患者登録、コホート体制の構築を検討した。

B．研究方法

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

北海道地区、東北地区、関東地区、愛知県、広島県、九州地区の状況を調査した。

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には、ふだん安定しているときは無症状で過ごしているが、感染などのストレスを契機に急性発症して、突然死したり後遺症を残すことがあるといわれている。実態を明らかにするために症例を収集した。

3)TMSコンサルテーション・センターの効率化の検討

2014年度から開設されたコンサルテーション・センター(コンサル・センター)の活動状況と課題について検討した。コンサル・センターはNPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会(TMS普及協会)に自治体から委託を受けて東京

(TMS 普及協会東京オフィス) に開設された (03-3376-2550) TMS コンサルセンターでは、全国からの TMS 関連の相談事業、TMS 精度管理業務の委託 (成育医療センター研究所マススクリーニング研究室、MS 研) および情報誌 (タンデムマス通信) の発刊 (年 2 回) である。

コンサルタントは、TMS 対象疾患の確定診断の

ための特殊検査を提供している施設 (図 1) を中心に、日本マススクリーニング学会から推薦された医師 11 名、と検査技師 4 名とした。受け付ける対象は、行政スタッフ、医療機関、および検査施設とし、患者家族や一般市民からの相談に関しては、地域の医療機関や行政部署を介して質問していただく方針とし原則としては対象外とした。

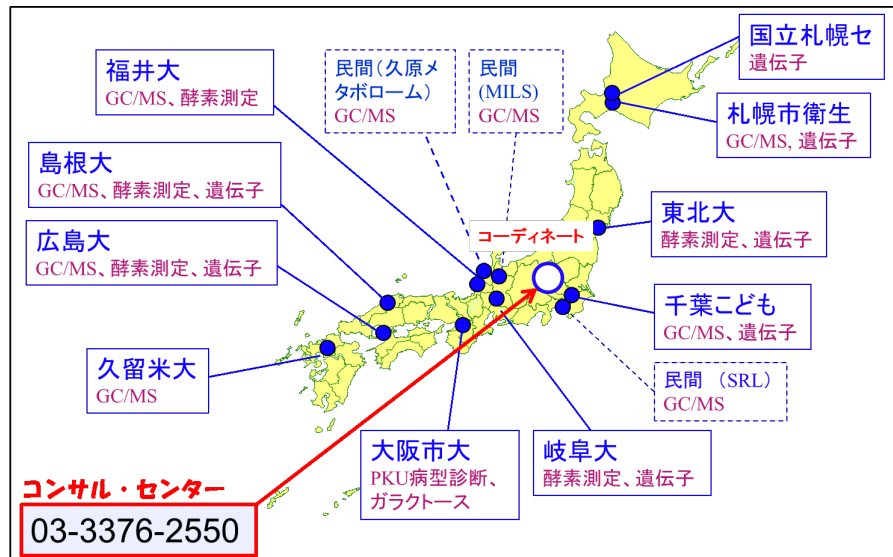


図 1. コンサルテーションセンターと特殊検査提供施設

4) 確定診断体制の検討

TMS スクリーニングで異常値が発見された場合、確定診断のために、アミノ酸分析、有機酸分析、あるいは酵素活性測定などが行われる。確定診断は生涯にわたる問題なので、遺伝子診断による確認が必要なことも少なくない。次世代シーケンサ (NGS) が普及しつつある。NGS を組み込んだスクリーニング体制の在り方について検討した。

5) 患者登録・コホート体制の構築

従来新生児マススクリーニング (NBS) の結果は、実施母体である自治体から厚労省 (母子保健課) に年 1 回疾患名と患者数が報告され、恩賜財団母子愛育会から発刊される「特殊ミルク情報」等に公表されていた。本研究で、患者個人情報は匿名化した形で、TMS スクリーニング関連の患者に絞って、自治体の NBS 担当部署を対象に 疾患名、患者の生年月日と性別、診断した医療機関名をアンケート調査した。

さらに次の段階の 2 次調査として、診断した医療機関を対象に、疾患名と病型 (特殊な病型の場合)、出生体重、確定診断の方法、診断時の患者の状況 (症状の有無)、治療方針、その他の事項 (特別な検査値や症状、家族歴など) を調査する。さらに TMS スクリーニングの検査精度向上を目的として、必要に応じて TMS スクリーニング測定値等についても調査する。さらに 2 年目以降には、診療している医療機関を対象に年 1 回、患者の発達状況、治療効果、生活上の課題等についてアンケート調査する。

(倫理面への配慮)

患者コホート研究については、島根大学医の倫理委員会で承認されたものである (第 1622 号)、データ管理は当面島根大学 (研究分担者の所属機関) でオフラインのパソコンに情報を蓄積する。調査する患者情報は連結可能匿名化として、事務局では個人名を取り扱わない。

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 2 に示している。

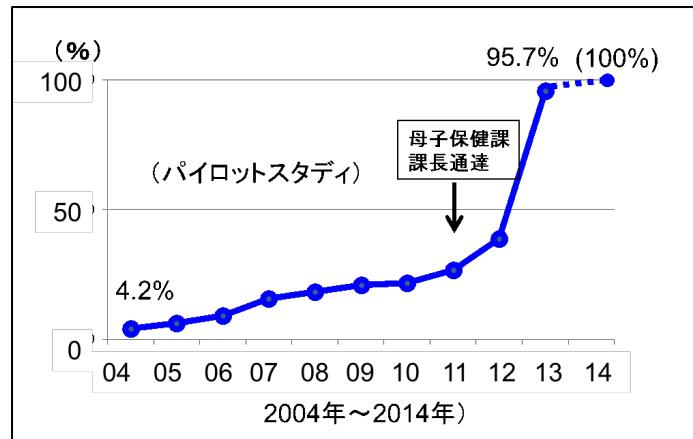


図 2 . TMS スクリーニング受験率の年次変化
出生数に対するスクリーニングを受けた割合

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。

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。

カットオフ値設定の問題点：グルタル酸血症 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。

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 型疑い(C5-DC 高値例)の例が多い自治体があった。

その他：Leu+Ile の上昇例や、C3 上昇例が比較的が多い地域があった。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スクリーニングで発見漏れであった。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、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)

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, GCH1, PTS, SPR, QDPR, PCBD1, BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD, CBS, MTR, MTRR, MTHFR, MAT1A, ASL, ASS1

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3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ヤーした(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)。

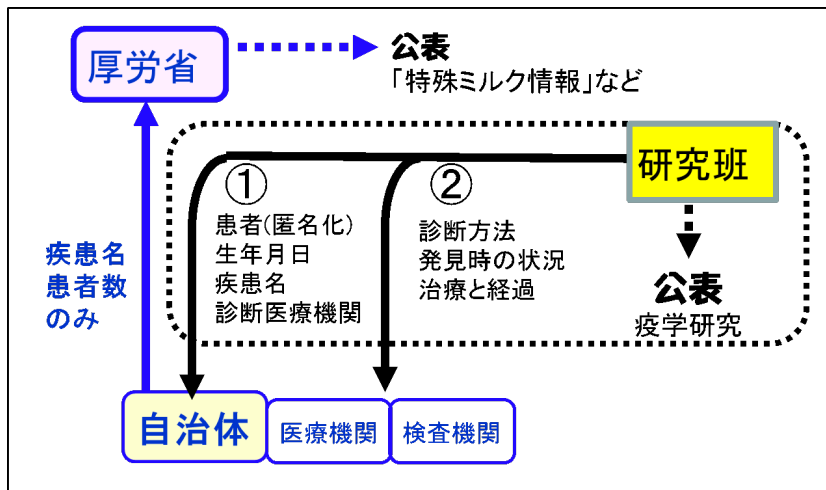


図3. 患者登録・コホート体制構築の試験研究

点線で囲んだ部分が研究班で進めている作業。 は自治体を対象とした1次調査、 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
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
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
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
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
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4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。

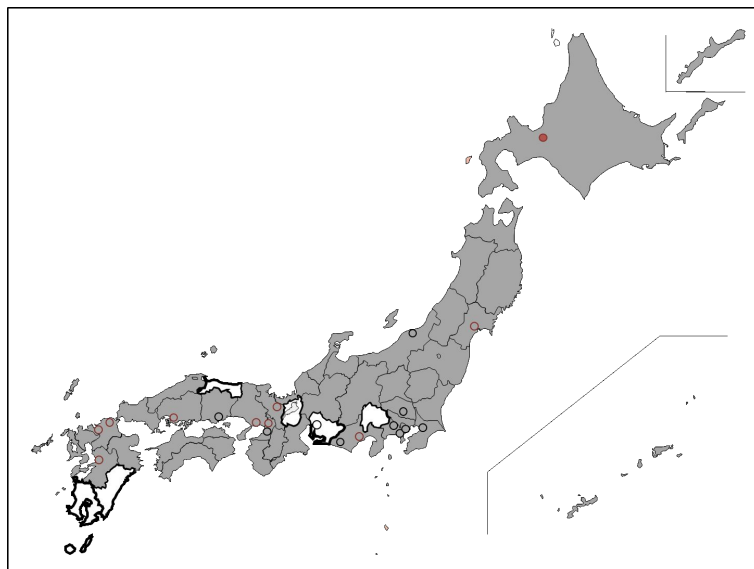


図4. 患者登録・コホート研究に参加している自治体
2014年12月時点で47都道府県のうち42が参加。

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
	「特殊ミルク情報」で公表		本研究(約80万人)		パイロットの結果
	人	頻度(1:)	人	頻度(1:)	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 稀少疾患のコンサルテーション体制と、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てところもある。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 回発行して自治体、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、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、
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、行政レベルから
は事業評価が必要なこと、および NBS 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つ
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 β 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, Montañó 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, 井籠一彦, 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) -その他の神経疾患を含めて- - 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) -その他の神経疾患を含めて- - 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) -その他の神経疾患を含めて- - 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, 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酸化系酵素の局在と酸化能の評価. 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	9	5
北海道 23,544 札幌市 16,360	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ない 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		8
宮城・青森・山形 36,000 岩手県 16,000 福島県 14,000	アミノ酸		4	高 Phe 血症 (1) シトルリン血症 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 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 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 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. その他、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			疾患内訳 (症例数)
愛知県 43,930 名古屋 21,064	計	38	15	疾患内訳 (症例数)
	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			疾患内訳 (症例数)
広島県 46,003 (2年間)	計	61	6	疾患内訳 (症例数)
	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			疾患内訳 (症例数)
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						

参考資料

別表2. 患者登録・コホート研究調査用紙

B. 医療機関用（初回）

様式 B

医療機関記入用

タンデムマス・スクリーニング患者登録票(初回)

生年月日・性別	西暦 年 月 日 男・女
疾患名	
出生機関	
診断した病院 (精密検査機関)	
記入年月日	西暦 年 月 日 (記入時年齢 才 カ月)
確定診断名(病型)	
診断手技 確定診断となった手技にレ印 (複数回答可)	タンデムマス 尿中有機酸分析(GC/MS) 遺伝子解析 酵素活性測定 その他()
フォローアップ機関 (診断した病院と同じ場合は 記入不要)	電話番号 ()
主治医名(複数可)	
自由記載 その他特記すべき事。検査異常 所見、合併症、入院回数、問題 となっている事など	

* 太枠の中の項目を記載してください。

2014～2016年度厚労省「マススクリーニング研究班」調査用紙

(研究班記載欄)

ケース No. _____

参考資料

別表2. 患者登録・コホート研究調査用紙

C. 医療機関用（2年以降）

医療機関記入用

様式 C

タンデムマス 患者フォローアップ調査票（2年目以降）

生年月日・性別	西暦 年 月 日 男・女
出生機関	
診断した病院（精密検査機関）	
確定診断名	
フォローアップ機関名	主治医
転院・主治医の変更 当てはまるものにレ印	変更なし 主治医変更（新主治医名 _____ 複数可） 転院（転院先: _____ TEL: _____ 転院先主治医: _____）
記入年月日	西暦 年 月 日 （記入時年齢 才 カ月）
身体発育 当てはまるものにレ印	正常範囲 その他（やせ・低身長・肥満）該当に 印 （ ）cm、（ ）kg（ 年 月 日測定） 死亡（ 才 カ月時、死因： ）
発達状況 当てはまるものにレ印	正常範囲 境界域 発達遅滞（軽度・中等度・重度） 備考参照 未評価
治療状況 行っているものにレ印	特殊ミルク使用（種類 _____） L-カルニチン 薬物療法 （ _____ ） その他：
自由記載 特記すべきこと。合併症、入院 回数、主な異常検査データ、生活 上困っていることなど記入	

* 太枠の中の項目を記載してください。

（備考） 発達遅滞基準 軽度：ADLは自立、中等度：ADL一部介助、重度：ADL全介助

2014～2016年度厚労省「マスキング研究班」調査用紙

（研究班記載欄）

ケース No. _____