

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 )

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。タンデムマススクリーニングを導入する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

タンデムマススクリーニング ( 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スクリーニ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、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、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くないこと、身近に相談できる専門医師が少ないことがあること、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。

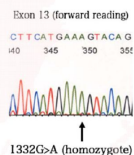
Case 1

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

Akiko Yamamoto,<sup>1</sup> Kimiyo Nakamura,<sup>1</sup> Shiro Matsunoto,<sup>1</sup> Masanori Iwai,<sup>1</sup> Yosuke Shigematsu,<sup>2</sup> Go Tajima,<sup>3</sup> Miyuki Tamura,<sup>4</sup> Satoshi Okada,<sup>5</sup> Hiroshi Mitsunishi,<sup>1</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 Fukui, Fukui and <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。

Subject	Palmitoyl-CoA dehydrogenase activity (pmol/min/10 <sup>6</sup> lymphocytes)
Patient	0.42
Control	25.1
Normal (n=31)	54.5 ± 17.5



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・脂質代謝異常症	測定値	Cutoff値	判定	項目	測定値	Cutoff値	判定
C0	34.42	<10.00		C14	0.20		
C2	23.05			C14:1	0.42	≥0.40	*
C3	1.59	≥3.50		C16	1.08	≥3.00	
C3/C2	0.07	≥0.25		HC-C16	0.01	≥0.05	
C4	0.18			C18	1.15		
C5	0.19	≥1.00		CV/(C16+C18)	15.43	≥100.00	
C5/C2				HC-C18:1	0.02	≥0.05	
C5/C3	0.07	≥0.25		C18:1	1.89		
(HC-C5)	0.38	≥0.60		C5:1	0.015	≥0.025	
C6	0.05			(C16+C18:1)/C2	0.13	≥0.62	
C7	0.07	≥0.30		C14:1/C2	0.018	≥0.013	*
C8/C10	0.54	≥1.00		C10/C2	0.005	≥0.014	
C9	0.12	≥0.40					
C12	0.16						

検査者	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)
貴科症例 (14041P)	9.5	34.8	0.272
貴科対照 (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 ~ 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、診療ネットワーク会議の連絡体制を構築する、定期的な研究会・連絡会を開催する、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

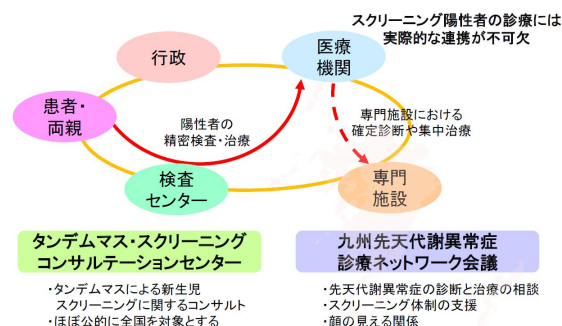


図 4. 新規スクリーニング支援体制

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。

