

分担研究課題

マスキング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介 (福井大学医学部 教授)

タンデムマス・スクリーニング発見患者調査について

研究要旨

日本マスキング学会技術部会と連携して、2012年度と2013年度のタンデムマス (TMS) スクリーニング精査例について、全国のTMSスクリーニング検査施設41施設と対象に精査例の調査を行った。その結果、34施設 (82.9%) から回答があり、二年間で総検査数1,337,911名の新生児を検査して129例の患者が発見されたことが判明した。また、今回初めて、これらの患者ならびに偽陽性例の初回検査データが集約された。国内患者の初回検査データを欧米諸国のデータと比較すると、各疾患の指標の分布やカットオフ値は必ずしも一致しないことが明らかになった。したがって、本スクリーニングの判定基準の適正化による検査精度向上を試みるには、日本国内の患者および偽陽性例の検査データについて、継続的な集約体制とデータベースの構築、ならびにその解析手法の確立が必須であることが示された。

研究協力者

石毛信之 (東京都予防医学協会・主査)
花井潤師 (札幌市衛生研究所・課長)
福士 勝 (札幌イムノダイアグノスティックラ
ボラトリー・所長)
田崎隆二 (化学及血清療法研究所・検査総轄)

度、疑われた疾患名、精査結果、確定診断名、初回検査データの調査を行った。記入フォームは e-mail で送付し、分担研究者宛に返信することを依頼した。

C . 研究結果

A . 研究目的

わが国のタンデムマス・スクリーニング (TMS スクリーニング) の精度向上を目的として、日本マスキング学会技術部会と連携し、全国のTMS検査機関を対象に2012と2013年度の発見患者調査を行った。

41施設中34施設 (82.9%) から回答があり、二年間で総検査数1,337,911名の新生児を検査して129例の患者が発見された (発見頻度 : 1/10,400) ことが判明した (表 1)。2012年度~2013年度に発見された疾患の発見頻度は、発見患者数が多かった疾患では以前に行われたパイロットスタディで得られた頻度とほぼ同様であった (表 2)。

B . 研究方法

全国のスクリーニング検査施設41施設にデータの記入フォームを送付し、2012年度と2013年度における本法の全精査例について、精査依頼年

次に、発見患者の初回検査データと偽陽性例のデータを、日本マスキング学会技術部会で2013年度に実施した正常値分布調査の集計チャートにプロットした (図 1、添付資料)。患者と偽陽性例の初回検査データを比較すると、カットオフ値付近で同等の値を示す例が多い疾患もあ

った。プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症では、指標が比較的高値であっても偽陽性と診断されている例も少なくなかった。低出生体重児のC5-OH 高値遷延例など検査精度以外の要因で指標が高値を呈する例が多い疾患ではカットオフ値のみで患者と偽陽性例を区別することは困難であった。

一方、今回集約したデータと欧米諸国の集約データベース (Region 4 Stork、<http://www.clir-r4s.org/>) における各疾患の指標の分布ならびに適正カットオフ値範囲 (Target Range) を比較すると、いずれの指標においても、国内の現状と必ずしも一致しないことが明らかとなった (図2)。

D. 考察

わが国と欧米では人種的な差異に加えて、採血日齢の差もあるので、初回検査データには差が生じうると考えられる。TMS スクリーニングの判定基準の適正化による検査精度向上のためには、日本国内の患者・偽陽性例の検査データを詳細に解析する必要がある。

E. 結論

わが国のタンデムマス・スクリーニングの検査

精度向上のためには、日本国内の患者・偽陽性例の検査データを集約するデータベースならびに解析システムの構築と、継続的なデータ集約体制の構築が必須であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 新生児乾燥ろ紙血 C5 高値例の LC-MS/MS 法による 2 次検査法の検討. 日本マススクリーニング学会, 広島県広島市, 2014/8/22-23.

2) Newborn screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry on over 300,000 babies in Tokyo, Japan. Innsbruck, Tyrol, Austria, 2014/9/2-5.

3) 東京都のタンデムマス・スクリーニングにおけるイソ吉草酸血症偽陽性例について. 日本先天代謝異常学会, 宮城県仙台市, 2014/11/13-15.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1. タンデムマス・スクリーニング実施成績 (2012 年度～2013 年度)

年度	検査施設数*	検査数**	発見患者数***	頻度
2012	17	484,000	45	1/10,800
2013	34	853,911	84	1/10,200
計		1,337,911	129	1/10,400
一次対象疾患(16疾患)のみ			105	1/12,800

*: 回答があった検査施設数 **: 回答があった施設の検査数の合計 ***: 診断が確定した患者数(経過観察等は含まない)

表 2. 発見された患者数とその発生頻度ならびに偽陽性数

アミノ酸代謝異常症	発見患者数 (偽陽性数)						発見頻度 (2012+2013)	有機酸代謝異常症	発見患者数 (偽陽性数)						発見頻度 (2012+2013)
	2012	2013		2012+2013		2012			2013		2012+2013				
PKU	8	(7)	19	(6)	27	(13)	1/49,600	PA	9	(11)	14	(13)	23	(24)	1/58,200
MSUD	0	(3)	4	(3)	4	(6)	1/334,500	MMA	3	(11)	5	(13)	8	(24)	1/167,300
HCU	1	(3)	1	(2)	2	(5)	1/669,000	IVA	0	(5)	1	(11)	1	(16)	1/1,338,000
Cit1	0	(3)	2	(12)	2	(15)	1/669,000	MCD	0	(11)	1	(41)	1	(52)	1/1,338,000
Citrin	4	(3)	7	(12)	11	(15)	1/121,700	MCC	2	(11)	4	(41)	6	(52)	1/223,000
ASA	0	(0)	1	(0)	1	(0)	1/1,338,000	GA1	0	(5)	3	(4)	3	(9)	1/446,000
Tyr1	0	(0)	0	(1)	0	(1)	-	計	14	(32)	28	(69)	42	(101)	1/31,900
計	13	(16)	34	(24)	47	(40)	1/28,500								

脂肪酸代謝異常症	発見患者数 (偽陽性数)						発見頻度 (2012+2013)
	2012	2013		2012+2013			
MCADD	9	(2)	5	(9)	14	(11)	1/95,600
VLCADD	3	(9)	5	(33)	8	(42)	1/167,300
TFP	2	(0)	0	(0)	2	(0)	1/669,000
CPT1	0	(3)	3	(13)	3	(16)	1/446,000
CPT2	1	(2)	5	(9)	6	(11)	1/223,000
CTD	1	(3)	2	(26)	3	(29)	1/446,000
GA2	1	(1)	0	(5)	1	(6)	-
計	17	(20)	20	(95)	37	(115)	1/36,200
その他							
3MGCA1	1		0		1		
PCD	0		1		1		
HSD10	0		1		1		

PKU: フェニルケトン尿症, MSUD:メープルシロップ尿症, HCU: ホモシスチン尿症, Cit1: シトルリン血症 1 型, Citrin: シトリン欠損症, ASA: アルギニノコハク酸尿症, Tyr1: チロジン血症 1 型, PA: プロピオン酸血症, MMA: メチルマロン酸血症, IVA: イソ吉草酸血症, MCD: 複合カルボキシラーゼ欠損症, MCC: メチルクロトニルグリシン尿症, GA1: グルタル酸血症 1 型, MCADD: 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症, VLCADD: 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症, TFP: 三頭酵素欠損症, CPT1: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 欠損症, CPT2: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症, CTD: カルニチントランスポーター欠損症, GA2: グルタル酸血症 2 型, 3MGCA1: 3-メチルグルタコン酸尿症ヒドラーゼ欠損症, PCD: ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症, HSD10: 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル CoA 脱水素酵素欠損症

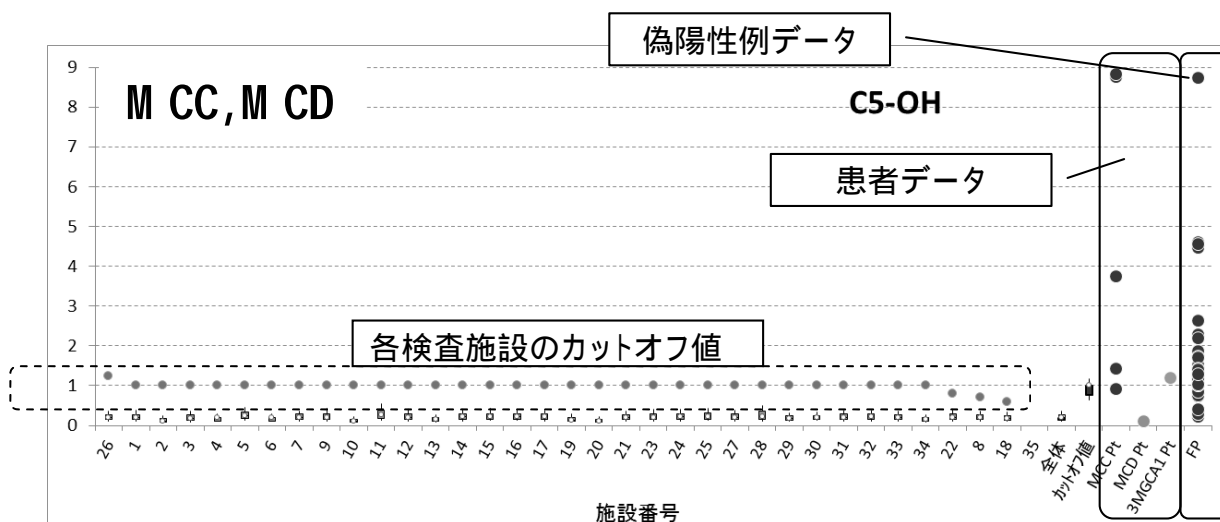
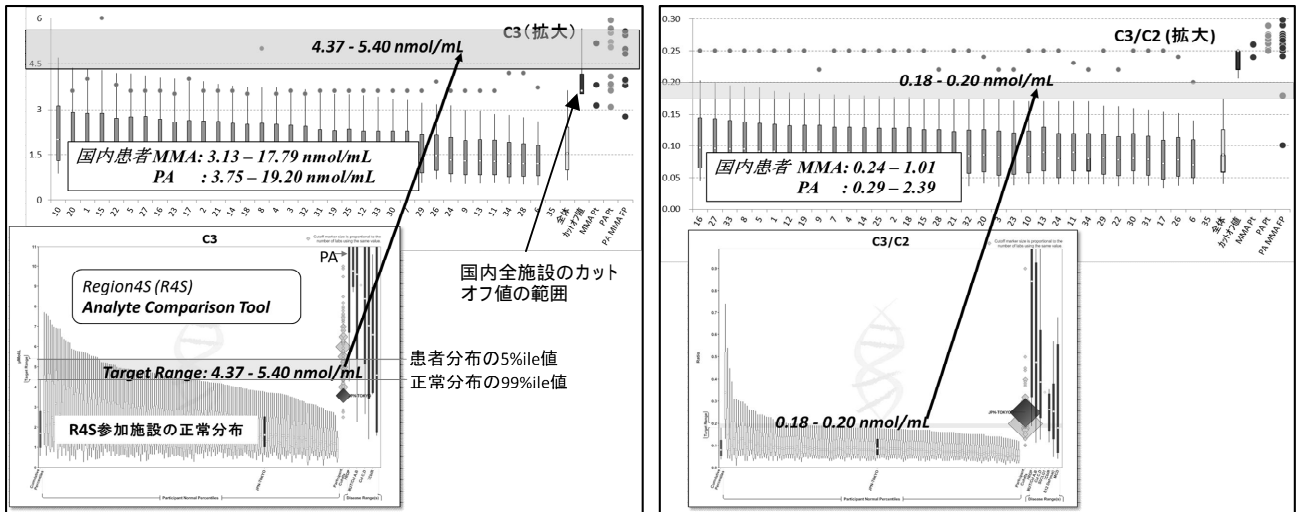


図 1 正常値分布調査の集計チャートにプロットした患者および偽陽性例データ (例: MCC, MCD)

a) プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 :



b) 極長鎖アシル-CoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 :

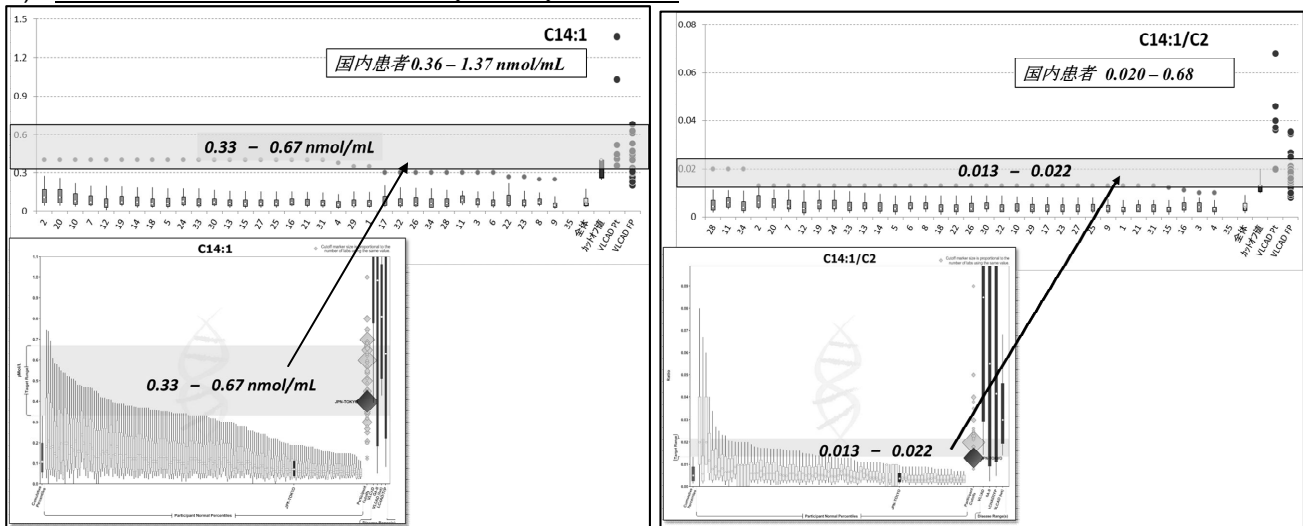


図 2 Region 4S との比較

- a) PA/MMA : 国内 PA 患者では C3 欧米よりも低値の群が存在している。C3,C3/C2 とともに国内施設のカットオフ値は R4S の Target Range とは異なっている。
- b) VLCADD: 国内 VLCADD 患者の C14:1 は欧米の患者よりも低値の症例が多く認められる。C14:1、C14:1/C2 比ともにカットオフ値は R4S の Target Range の下限に相当している。