

i) 先天性代謝異常等検査で見つかった患者のコホート体制確立には、希少疾患の診療技術向上、事業評価等の面から患者コホート体制は不可欠である。しかし現時点では、自治体の対応には温度差があることが明らかになった。自治体の把握すべき項目、先天性代謝異常等検査を受けるときの説明同意書、患者家族の意向などについてさらに調査を進めてゆく必要がある。

ii) 脂肪酸代謝異常症の CPT2 欠損症は、主に乳児期に発熱などの脱水症状になった場合に突然死を引き起こす頻度が高くスクリーニングの一次対象疾患として検討されるべきである。また CPT2 欠損症の一段上流の酵素欠損に基づくカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症は、CPT2 欠損症に比べて稀な疾患であるが CPT2 欠損症と病態が類似し、診断指標も同一と考えられる。今年度これらの検出を目的として、新たに感度の高い診断指標を開発したので、CPT2 欠損症と CACT 欠損症を早急にスクリーニングの一次対象疾患にすべきであることを提言する。

iii) TMS スクリーニングの外部精度管理 (年 3 回の PT 試験と年 1 回の QC 試験) は 2 年目に入り軌道に乗ってきた。また今年度検査施設で行ってきた内部精度管理の Web 解析システムを開発し、今後検査施設の質向上に資することが期待される。

iv) 今後検討すべき対象疾患として重症免疫不全症 (SCID) スクリーニングがあげられる。海外のスクリーニングによると頻度はおよそ

1: 58,000 と言われており、わが国でも SCID スクリーニングについて積極的に検討してエビデンスを出すべきである。

最後に、治療用特殊ミルクの必要量が、TMS スクリーニングの開始にともなう患者数の増加、年々蓄積してゆく患者数、成人患者数の増加などの要因で年々増加している。さらに難治性てんかん等に対する「ケトンフォーミュラ」、腎疾患に対する「低カリウム・中リンフォーミュラ」は全額メーカー負担で供給されているが、必要な症例数が年々増加傾向にあり、特殊ミルクの必要度と効果のエビデンスを検討し、早急な安定的な供給体制構築が求められる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

分担研究報告書に記載

## 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

なし

2/2 冊 正誤表

p.2(下から16行目)、p.111(上から5行目) 誤) 重要複合… 正) 重症複合…





201506011A(2/2)

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

**新生児マススクリーニングのコホート体制、  
支援体制、および精度向上に関する研究**

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山口清次

(2/2冊 分担研究報告)

平成 28 (2016) 年 3 月

(2 年目)

# 目 次

## I. 総括研究報告 (1/2 冊：別冊)

新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究  
(研究代表者：山口清次)

## II. 分担研究報告 (2/2 冊：本報告書)

### 1. 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

(分担：山口清次) .....	3
1) 北海道・札幌の新生児マススクリーニングの現況と問題点 長尾雅悦 .....	15
2) 東北地区（青森、宮城・仙台、山形、福島）の 新生児タンデムマス・マススクリーニングの現状（2014 年度） 坂本 修 .....	19
3) 愛知県でのタンデムマススクリーニング実績 伊藤哲哉、中島葉子、酒井好美 .....	22
4) 大阪府、大阪市、堺市における新生児マススクリーニング体制 新宅治夫 .....	24
5) False negative を防ぐために：広島での経験と取り組み 但馬 剛 .....	27
6) 福岡地区におけるタンデムマス・スクリーニングの現状と課題 井上貴仁、廣瀬伸一 .....	33
7) 熊本地区の新生児スクリーニングと九州・沖縄地域の診療ネットワーク 中村公俊 .....	37
8) 沖縄県の新生児タンデムマス・スクリーニング開始 1 年間について 知念安紹 .....	40
9) CPT2 酵素欠損症と突然死の関連について 高柳正樹 .....	43
10) コンサルテーション体制確立に関する取り組み、および患者コホート体制確立に関する 枠組みづくり 小林弘典 .....	46
11) 新生児マススクリーニングで発見される患者の遺伝子診断プロジェクト 深尾敏幸 .....	53
2. マススクリーニング検査精度向上に関する研究（分担：重松陽介） .....	55
1) qNMR による SI Traceable なマススクリーニング測定対象化合物定量法 中島英規 .....	64
2) 平成 26 年度タンデムマス検査実施状況調査報告について 花井潤師、福士 勝、石毛信之、田崎隆二 .....	67

3)	タンデムマス検査データ Web 解析システムについて 花井潤師、福士 勝、石毛信之、田崎隆二	72
4)	東京都における LC-MS/MS 法を用いたイソ吉草酸血症の二次検査法の検討 石毛信之、花井潤師、福士 勝、田崎隆二	75
5)	新生児スクリーニング検査実施機関における施設基準及び検査実施基準等のガイドライン 準拠に関するセルフチェック方式による調査結果と今後の対策について 福士 勝、花井潤師、田崎隆二、石毛信之	79
3.	外部精度管理体制の確立に関する研究（分担：原田正平）	83
1)	タンデムマス・スクリーニング導入以後の各自治体における 先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の記載内容に関する研究 原田正平、渡辺倫子、鈴木恵美子、中島英規	87
2)	ウェブ登録システムを用いた平成 27 年度精度試験について 中島英規、鈴木恵美子、渡辺倫子	90
3)	平成 26 年度よりの新しい精度管理体制を補完するための ブラインドを用いた精度管理の持続可能性について 鈴木恵美子、渡辺倫子、中島英規	96
4)	平成 27 年度技能試験の結果と平成 28 年度以降の方向性について 渡辺倫子、鈴木恵美子、中島英規、志村明子、品田京子、前田堂子、後藤温子、 小澤仁子、相崎潤子	102
4.	次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究（分担：松原洋一）	107
1)	重要複合免疫不全症に対する新生児スクリーニング法の開発 小野寺雅史	111
2)	パーキンエルマー-TREC 測定システムによる新生児 SCID マススクリーニングの検討 小島勢二、小島大英、奥野友介、村松秀城	114
3)	原発性免疫不全症 (PID) マススクリーニングの現状と課題 今井耕輔	117
5.	治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究（分担：大浦敏博）	121
1)	20 歳以上でも特殊ミルクが必要である理由 岡野善行、服部俊一、藤本浩毅、野井香梨、岡本美紀	130
2)	ケトンフォーミュラ 817-B の難治性てんかんに対する有効性 高橋幸利、今井克美、太田晶子、岡村和彦、杉浦真季、名切佑花、 山田志帆、竹浪千景	133
3)	低カリウム・中リンフォーミュラ 8806 の小児慢性腎疾患に対する有効性 濱崎祐子	140
III.	研究成果の刊行に関する一覧	143
IV.	研究成果の刊行物・別刷	149



## Ⅱ. 分担研究報告

### 1. マスク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

分担研究者 山口清次（島根大学医学部教授）

## 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）

#### 研究要旨

新生児マススクリーニング（NBS）にタンデムマス（TMS）が導入されて2年が経過する。NBSの質向上のために、患者登録コホート体制の構築、コンサルテーションに関する研究を行い以下のような成果が得られた。

1. 各地区の現況と課題：各地区実状と課題を調査したところ、概ね定着しつつあるものの以下のような課題が挙げられた。例えば、①連絡協議会がなく連携が不十分である、②確定診断のための特殊検査が保険で支払えないため、病院研究費で負担している、③入札制度のために検査施設が年毎に変わり再検査率が大きく変動する、④診断指標の開発が求められる、などである。また、TMSスクリーニングの対象疾患は種類は多いが個々の疾患は超希少疾患で、NBSで陽性が出た時小児科専門医でも戸惑うこともある。2014年より中央にコンサルテーションセンターを設置されたが、徐々に軌道に乗ってきた。

2. TMSスクリーニング対象疾患による乳幼児突然死症例の収集：全国調査、文献検索等によって突然死症例を調査したところ、16例が見つかったがそのうち15例はCPT2欠損症（脂肪酸代謝異常症）であった。CPT2欠損症は二次対象疾患となっているためスクリーニング対象としない地域もあるが、突然死を防止する観点からCPT2欠損症を一次対象疾患とすべく診断指標等について検討すべきである。

3. 患者登録・コホート体制の構築：患者登録について協力が得られた自治体は、2014年度（研究班1年目）86%に対し、2015年度は57%に減少していた。この理由として、個人情報保護の懸念が多かった。患者の個人情報に十分配慮して設計された体制であること、患者コホート体制の構築によって希少疾患の診療技術向上に役立ち患者家族のQOL向上に貢献すること、行政側からも事業評価行政サービスに役立つことなどを、自治体の担当者を中心に正しく理解を促す努力が必要である。

4. 新生児マススクリーニングに対する自治体の意識調査：自治体によって温度差のあることが明らかになった。マススクリーニング連絡協議会の設置されていない自治体、二次対象疾患は診療対象と考えていない自治体、精査症例の把握が十分でなく、最終診断を確認していない自治体などがあった。

今回、自治体を巻き込んだ研究によって、NBSに対する意識には自治体によって温度差が大きく、患者登録コホート体制の構築に向けて多くの課題が明らかになった。各地区のTMSスクリーニングやコンサルテーション体制は軌道に乗りつつある。

#### 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  
分野 准教授）

窪田 満（国立成育医療研究センター総合診療  
部 部長）

伊藤哲哉（藤田保健衛生大学医学部小児科 教授）

新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達  
小児医学分野 教授）

濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科発達  
小児医学分野・講師）

井上貴仁（福岡大学医学部小児科 講師）

廣瀬伸一（福岡大学医学部小児科 教授）



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）

知念安紹（琉球大学育成医学講座 准教授）

高柳正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科教授）

小林弘典（島根大学小児科 助教）

長谷川有紀（島根大学小児科 助教）

山田健治（島根大学小児科 助教）

坊 亮輔（島根大学小児科 医科医員）

川口耕一（TMS 普及協会東京オフィス）

星山慶子（TMS 普及協会東京オフィス）

## A. 研究目的

タンデムマス（TMS）を導入した新生児マススクリーニング（NBS）が2014年度から全国で開始された。TMS スクリーニング対象疾患の種類は多いが、それぞれは超希少疾患で、小児科専門医でも聞いたことのないような疾患も少なくない。この対策として、2014年度からTMS スクリーニングを中心に扱うTMS コンサルテーションセンター（コンサルセンター）を開設し、全国からの相談に応じている。

一方、わが国のNBSは1977年より全国実施されているが、発見された患者を長期に追跡する「患者コホート体制」がなく、正確な疾患頻度、患者の生活実態、長期にわたって発達状況を評価する仕組みがない。これでは公的事業として行っているNBSの事業評価が困難であり、行政サービスに生かすことが難しい。

そこで患者コホート体制構築、およびコンサルセンターの充実を目的として、TMS スクリーニングの各地区の実状と課題を調べた。また、各自治体担当部署を対象としてこの患者登録コホート体制構築に対する考え方をアンケート調査した。さらにTMS スクリーニングの効果を調べることを目的として乳幼児期に突然死または急性脳症等を発症したTMS対象疾患の症例を調査した。さらにTMS スクリーニングで発見された患者の治療予後の改善を目指して、同意された症例に関して遺伝子型を調べた。

## B. 研究方法

### 1. 各地区の現状と課題の調査

北海道地区、東北地区、愛知県、大阪市、福岡県、熊本県、沖縄県を対象にTMS スクリーニングの現状と課題を調査した。

### 2. TMS スクリーニング対象疾患の乳幼児期突然死症例（または急性脳症）の調査

TMS スクリーニング対象疾患のうち、乳幼児期に突然死または急性脳症で発症した症例について、アンケートや文献検索によって調査した。

### 3. TMS スクリーニング・コンサルテーションセンターの状況

2014年度から開設された「TMS コンサルセンター」の2015年の稼働状況と内容について調査した。

### 4. 患者コホート体制構築に関する調査

2014年度に発見された疾患と患者数を厚労省母子保健課が毎年アンケート調査し、「特殊ミルク情報」等で公開されている。自治体から厚労省に上がった患者について、研究班から①生年月日、②確定診断名、③診断した医療機関名を調査した（図1）。

### 5. 患者コホート体制構築に対する自治体の意識調査

全国67自治体を対象に、全国衛生部長会の協力のもとに患者登録体制についての考え方についてアンケート調査した。

### 6. TMS スクリーニングで発見された患者の遺伝子型解析

予後を見据えた治療方針の決定を目的として、TMS スクリーニングで発見された患者のうち、家族の同意の得られた症例について遺伝子解析を行った。方法はTMS スクリーニングの一次、二次対象疾患、およびその鑑別疾患の計57遺伝子を遺伝子パネルとして、次世代シーケンサーで解析を行うった（かずさDNA研究所）。

#### （倫理面への配慮）

本研究は島根大学医の倫理委員会において承認されている。

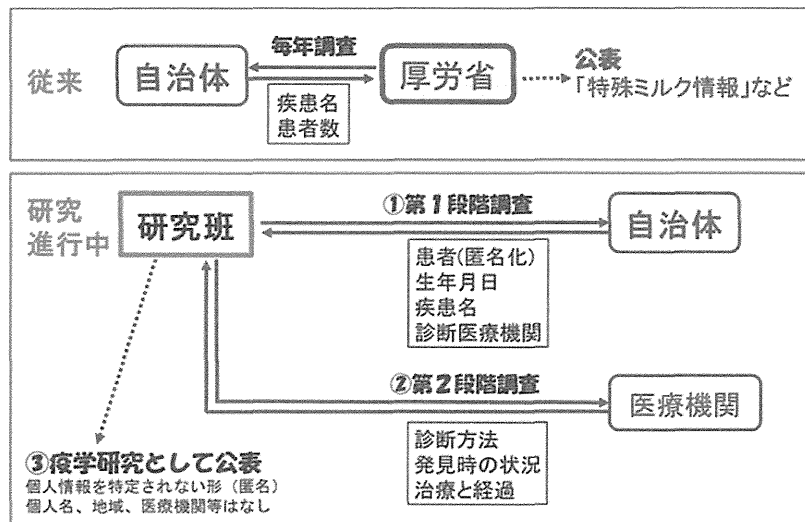


図1. 患者登録・コホート体制

## C. 研究結果

### 1. 各地区の現状と課題の調査（表1）

①北海道地区（札幌市を含む）：2014年度に精査症例が10例あり、確定診断されたのは6例であった。軽症型病型のカットオフ値の設定が問題になっている。

②東北地区（青森、宮城、山形、福島）：精査19例のうち確定診断症例は13例であった。課題として連絡協議会の設置されていない自治体があること、旧来のアミノ酸代謝異常症とTMSスクリーニング対象疾患については精査機関が別々になっている。TMSスクリーニングで二次対象疾患については陽性を検出しても精査しない方針をとっている自治体がある。

③愛知：精査28例中確定診断数は12例であった。GC/MS分析などの確定診断に必要な特殊検査は保険診療が使えないため、実費を病院研究費で負担している。

④大阪：精査25例のうち確定診断症例は7例であった。課題として、入札制度のため検査機関が年々変更になることがあり、それに伴い精査、再検の数が大きく変化する。

⑤広島：VLCAD欠損症とCPT2欠損症の精度の高い診断指標の開発が期待される。

⑥福岡：精査件数16例で確定診断数については未集計である。数か月～1年たっても確定診断されていない症例もある。

⑦熊本：九州先天代謝異常症診療ネットワークが年1回、これまでに4回開催された。県を超えた連携体制が構築されている。

⑧沖縄：精査は14件あったが、これまでのところ確定診断例はない。現在1件解析中である。医療機関、検査機関との連携がよく、連絡協議会も設置されるなど自治体が協力的である。

### 2. TMSスクリーニング対象疾患の乳幼児期突然死症例（または急性脳症）の調査

昨年5例のCPT2欠損症例を報告した。今年度学会発表、過去の論文（医中誌等）を検索して昨年報告し多5例を含め計16例を調べた（表2）。16例中15例がCPT2欠損症であった。多くは死亡時に診断された。突然死（または急性発作）の年齢は生後3日～1才1カ月であった。感冒症状などに引き続いて発症することが多いが、布団の中で死亡しているのに気付いたというSIDS様の発症例もあった。

### 3. TMSスクリーニング・コンサルセンターの状況

2015年1月～12月末までの相談件数は107件であった。質問者の内訳は小児科医と自治体関係者が多かった。内容は、精密検査の進め方、診療方針などが多かった。

表 1. 各地区のスクリーニング状況と課題

	出生数	精査数	確定診断	NBS の課題
北海道+ 札幌市	38,857	10	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年 1 回連絡会議</li> <li>・軽症型病型の診断：カットオフ値の検討が必要である</li> </ul>
東北				
青森	10,242	4	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・連絡協議会が開催されない（青森）</li> <li>・旧来のアミノ酸 3 疾患に関しては地元の中核病院で精査するため、把握できない（青森）</li> </ul>
宮城	18,810	8	3	
山形	9,389	1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重児などで再検査を繰り返す例がある（青森）</li> </ul>
福島	15,951	6	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>・二次対象疾患は、陽性が疑われても精査対象としない（山形）</li> </ul>
愛知	64,307	28	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GC/MS などの特殊検査が、病院研究費で賄われている。公費負担のしくみが必要</li> </ul>
大阪				
大阪市	22,864	13	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重児で C5-OH 陽性になることが多い</li> </ul>
大阪府	42,532	10	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・入札制度になってから、検査機関が変更され、再検、精査数が大きく変化する</li> </ul>
堺市	5,807	2	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・連絡協議会が開催されている</li> </ul>
広島	<i>73,010</i>	83	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血中メチルマロン酸測定ができればコバラミン代謝異常をスクリーニングできる</li> <li>・VLCAD 欠損症、CPT2 欠損症の特異的診断マーカーの開発が望まれる</li> </ul>
2013~ 2015*				
福岡県	22,519	3		<ul style="list-style-type: none"> <li>・軌道に乗ってきた</li> </ul>
福岡市	14,583	9	未集計	<ul style="list-style-type: none"> <li>・連絡協議会が必要である（TMS スクリーニング陽性者の情報共有のしくみがない）</li> </ul>
北九州市	9,601	4		
熊本	<i>14 万</i>	?	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>・九州先天代謝異常症診療ネットワーク（これまで 4 回開催）による連携体制構築</li> </ul>
2005~ 2014*				
沖縄	17,085	14	— 1 例は 検索中	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療機関と検査機関との連携がよい</li> <li>・自治体が協力的で連絡協議会設置</li> <li>・カットオフ値の設定をさらに検討すべきである</li> </ul>

「\*」 と「斜体文字」は、複数年のデータである



表 2. 乳幼児期に急性発症・突然死した症例

	新生児 NBS	発症 年齢	発症形態 前駆症状		転帰	診断 欠損症	備考
1	TFP 疑い	8m	インフルエンザ	当日	突然死	CPT2	死亡時に診断
2	異常なし	7m	発熱、急性脳症		重度心 身障害	CPT2	発作時に診断
3	開始前	9m	発熱、下痢	翌日	突然死	CPT2	
4	異常なし (CPT2 除外)	8m	発熱、倦怠	?	突然死	CPT2	1次対象でない ため精査せず
5	開始前	1y1m	発熱	?	突然死	CPT2	
6	開始前	6m	感冒症状	数日	突然死	CPT2	
7	開始前	1m	—	当日	突然死	VLCAD	睡眠中死亡
8	開始前	11m	感冒症状	当日	突然死	CPT2	
9	開始前	3d	チアノーゼ 低体温	翌日	突然死	CPT2	
10	開始前	4m	感冒症状	数日	突然死	CPT2	
11	CPT2 検出*	1y3m	ノロ胃腸炎	数日	突然死	CPT2	
12	開始前	?	ライ症候群	?	突然死	CPT2	
13	開始前	?	インフルエンザ	数日	突然死	CPT2	
14	開始前	?		?	突然死	CPT2	双胎
15	開始前	?		?	突然死	CPT2	
16	開始前	1y1m	低血糖、けいれん	6日	突然死	CPT2	死亡時に診断

\* TMS スクリーニングで診断されていた症例。TFP=三頭酵素；CPT2=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II；VLCAD=極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素

#### 4. 患者コホート体制構築に関する調査

表 3 に示すように、2014 年度（研究班 1 年目）に 2013 年度に発見された数は、115 例として厚労省の調査に報告されていた。この 115 例について研究班から自治体宛に調査したところ、67 自治体のうち 58 自治体から回答が得られた（回収率 86.5%）。これは厚労省に報告された 115 例中 94 例に相当した。

協力自治体から得られた診断した医療機関の小児科医を対象に症例について確認したところ、73 例が確定診断された症例であった。その後（2015 年度内に）3 例が追加されたので 76 例について追跡調査を行った。76 例のうち 1 年後の情報が得られたのは 49 例（回収率 64.5%）であった（2016 年 1 月時点）。1 年間に死亡した症例は調査して回答のあった 49 例中 3 例であった。

表 3. 2014 年度調査分（2013 年度出生患者）の 1 年後の追跡調査状況

	症例数	備考
2014 年度厚労省への登録数	115	特殊ミルク情報に公開（2013 年度発見分）
2014 年度症例数（研究班）	94	協力自治体からの症例数（回収 86.5%）
2014 年度診断確認症例（研究班）	73	医療機関を対象に調査確認症例数
2015 年度（2 年目）追跡調査	76	確定診断例の追加：3 例（73+3）
2015 年度調査で回収された症例	49	コホート 1 年 76 例に調査（回収率 64.5%）
2015 年度調査で判明した死亡例	3	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、三頭酵素欠損症

また患者登録体制構築に対する自治体の姿勢の変化を2014年度と2015年度（今年度）を比較した。表4に示すように、2014年度と同様に協力する自治体は57から35（85%から52%）に減少した。拒否する自治体は増加した（3%→17%）。

表4. 患者登録に対する自治体の姿勢の変化  
(2014年度と2015年度の比較)

	自治体数 (N=67)	
	2014	2015
協力自治体	58 (86%)	35 (52%)
拒否	2 (3%)	11 (17%)
未回答	8 (12%)	21 (31%)

#### 5. 患者コホート体制構築に対する自治体の意識調査

全国67自治体を対象に、全国衛生部長会の協力のもとに、TMSスクリーニング状況と患者登録体制についてアンケート調査した。

- ① 自治体の執行している TMS スクリーニング予算額（表5）：自治体の規模によって大きな開きがあった。年間予算1,000万円未満～1億円以上に分布していた。1件当たりの検査費用は、500円以下～3,000円以上と検査機関によって開きがあった。
- ② 精密検査と確定診断結果の自治体の把握（表6）：全自治体で精密検査数を把握していたが、受診状況を把握している自治体は67自治体のうち55、保健指導をしているのは29自治体であった。一方5つの自治体が精密検査後の最終診断を確認していなかった。

表5. 自治体の執行している TMS スクリーニング  
関連予算額

関連年間予算執行額			
予算額	数*		
1,000万円未満	10		
1,000～5,000万円	41		
5,000万円～1億円	12		
1億円以上	4		

数\* = 自治体数

一人あたりのマススクリーニング検査費用			
	自機関実施	随意契約	競争入札
500円以下			1
500～1,000円		5	1
1,000～1,500円	1	7	4
1,500～2,000円	1	8	3
2,000～2,500円		4	
2,500～3,000円	1	9	
3,000円以上	1	20	

表6. 自治体による最終診断の確認方法

○保健指導の取り組み状況（自治体数）			
精密検査数を把握	67		
受診状況の把握をしている	55		
精密検査例に対する保健指導	29		
○精査症例の最終診断を確認（自治体数）			
はい	62	事業運用で調査	31
		調査票などで調査	27
		その他	5**
いいえ	5		

\* 一自治体で重複記載あり

③ 患者登録体制への協力（表7）：中央に患者登録体制ができたとき協力できるかという質問に対して、協力可能と答えた自治体は67のう

ち26自治体（39%）のみであった。理由として「個人情報保護」を上げる自治体が大部分を占めた。

表7. 患者登録体制へ自治体としての協力

協力可能	26自治体(39%)	回答	
		回答	自治体数
協力不可	41自治体(61%) ※再検討必要と回答した10自治体を含む	一切提供できない	12
		個人情報保護条例による	10
		情報を把握できていない	4
		患者の同意が取れてない	1
		無回答	4
		登録体制の詳細が不明のため	10

## 6. TMS スクリーニングで発見された患者の遺伝子型解析

2014年度以後に出生しTMSスクリーニングによって発見された症例について、遺伝子検査の同意を得られた症例を検査した。2015年5月～12月の間に計50例（ガラクトース血症Ⅱ型が1例を除くと49例）の依頼があった。内訳は表8に示す。現在23例の結果が得られ残りは解析中である。

表8. 遺伝子検査症例数（2015年5月～12月）

臨床診断	症例数
メチルマロン酸血症	9
カルニチントランスポーター異常症	6
プロピオン酸血症	6
メチルクロトニルグリシン尿症	5
VLCAD異常症	3
3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症	2
グルタル酸血症（1型）	2
MCAD欠損症	2
シトリン欠損症	2
フェニルケトン尿症	3
シトルリン血症1型	2
OTC欠損症	1
CPS-1欠損症/NAGAS欠損症	1
アルギノコハク酸尿症	1
ガラクトース血症Ⅱ型	1
軽症型マルチルキナーゼ/経度ビオチン欠乏	1
軽症高フェニルアラニン血症	1
三頭酵素欠損症	1
ホモスチン尿症	1
メープルシロップ尿症	1
計	50

（岐阜大学 深尾敏幸教授より）

## D. 考察

NBSは1977年より全国実施され、39年が経過する。これまで4,700万人以上の新生児が検査を受け少なくとも1万人以上の小児が障害から免れたと考えられている。しかし、これまでは発見された小児の長期的な追跡体制はなく、一部の地域で、あるいは特定の疾患について、一部の研究者が、研究として患者予後調査が行ってきた程度である。2014年にTMSスクリーニングが全国実施されたのを機に、患者登録コホート体制について研究を開始した。患者登録コホート体制ができるとそのメリットとして、以下の点が挙げられる（表9）。

表9. 患者コホート体制のメリット

a. 対象疾患の正確な頻度の把握
b. 希少疾患の治療法向上
c. 希少疾患の診療内容のチェックによる地域格差是正
d. 行政としての事業評価と行政サービス向上のための政策立案
e. 患者家族への情報フィードバックによるQOLの向上
f. エビデンスに基づいたNBSによる障害予防事業の社会啓発



今回全国衛生部長会の支援によって、全国自治体を対象にNBSの現状把握と意識についてアンケート調査を行った。いくつか予想外の結果が得られた。TMS検査予算の規模は、自治体の規模によって開きがある。一方1件当たりの検査費用が500円以下～3,000円以上と検査施設による差が大きかった。諸外国では、TMS検査1件当たり20ドル（約2,500円）～80ドル（約1万円）と言われ、検査費用の算出方法に違いがあるにせよ、500円以下という検査費用は現実的ではない。いわゆる「安かろう悪かろう」とならないよう適正な価格で質の担保が求められる。

また患者登録・長期追跡体制の構築について協力するという自治体は予想外に少なかった。これはNBSのコホートの意義を十分に理解されていないとみるべきである。すでに「がん登録」は、がんの予防、治療法向上をめざして法制化され、2016年1月から始まったところである。同様の考え方で、NBSで発見された希少疾患を登録して小児の障害予防に役立てることが望まれる。一方自治体のNBS担当部署は、NBSのみを取り扱っているだけでなく、広く小児保健・医療分野を扱っている。自治体担当者からの現場での意見として、表10のようなことも寄せられた。

表 10. 自治体担当者からの現場の意見（抜粋）

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 多くは重要性をあまり認識していなくて放置されている</li> <li>b. 担当者が交代して申し送りがされない</li> <li>c. 小さな自治体で情報の洩れることを心配する</li> <li>d. 個人情報がもれるという誤解がある</li> <li>e. 倫理委員会が厳しいのでこのような調査には協力できない</li> <li>f. 厚労省からももう少し強いトーンで研究協力を促されるとやりやすい</li> </ul> |
|---|

NBS対象疾患のような希少疾患は治療法や長期予後が不明な点が多い。患者家族の大部分は、孤独で、不安な生活を送っていることが多く、情報提供に積極的である。そのかわり疾患の情報を求

めている。こうした患者家族の心情に配慮した対応が求められる。

2014年からTMSスクリーニングが全国実施されて2年が経過する。専門家のいる自治体、早くからTMSスクリーニングを始めた自治体などがあり、NBSに対する関心、あるいは診療レベルでの温度差は現時点でも大きい。コンサルテーションセンターや各種の研修会等を通じて均霑化されてゆくことが望ましい。希少疾患の予後向上、患者家族のQOL向上に役立つ。

TMSスクリーニング対象疾患では、乳幼児期に突然死を起こす疾患が知られている。本研究班で、全国へのアンケート、文献検索等によって16例の突然死例を調べたところ、このうち15例がCPT2欠損症であった。CPT2欠損症は、従来の診断指標では偽陽性、偽陰性例があまりに多かったため、TMSスクリーニング開始にあたっては、二次対象疾患として試験研究を続けている疾患である。しかしNBSによって突然死を防止する観点からは、効率的な新しい診断指標を開発して一次対象疾患として障害予防のための重点的疾患として位置付けることが求められる。

## E. 結論

NBSが効率よく小児の障害予防に貢献するために、TMSスクリーニングが導入されたのを機にNBS体制を立て直す研究を進めている。各地域のTMSスクリーニング、希少疾患のコンサルテーション体制は軌道に乗りつつあるように思われる。二次対象疾患であったCPT2欠損症は乳幼児突然死を起こすリスクが高いため新しい診断指標によって一次対象疾患としてNBSで発見されることが望まれる。また全国的な患者コホート体制の構築には、NBS事業の実施母体である自治体の協力が不可欠であるが、現時点では、NBSに対する自治体担当者の理解が十分とは言えない。研究班やNBS研究に関係するものは、患者コホートの重要性に対して理解を求める努力が必要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Human Mutation* 36(2): 232-239, 2015
- 2) 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. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 41(5): 799-802, 2015
- 3) Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatrics International* 57(3): 348-353, 2015
- 4) Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo 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* 37(7): 698-703, 2015
- 5) Yamamoto K, Fukuda S, Mushimoto Y, Minami N, Kanai R, Tsukamoto K, Yamaguchi S: Acute myositis associated with concurrent infection of rotavirus and norovirus in a 2-year-old girl. *Pediatric Reports* 7(3): 51-53, 2015
- 6) Yamada K, Aiba K, Kitaura Y, Kondo Y, Nomura N, Nakamura Y, Fukushi D, Murayama K, Shimomura Y, Pitt J, Yamaguchi S, Yokochi K, Wakamatsu N: Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion. *Journal of Medical Genetics* 52(10): 691-698, 2015
- 7) Shimada T, Tomatsu S, Mason RW, Yasuda E, Mackenzie WG, Hossain J, Shibata Y, Montaña 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 II IVA and IVB. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports* 21: 1-13, 2015
- 8) Bunai Y, Ishii A, Akaza K, Nagai A, Nishida N, Yamaguchi S: A case of sudden death after Japanese encephalitis vaccination. *Legal Medicine* 17(4): 279-282, 2015
- 9) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Molecular Genetics and Metabolism* 116(3): 192-194, 2015
- 10) Yamada K, Kobayashi K, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain & Development* 38(3): 293-301, 2016
- 11) Bo R, Hasegawa Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: A fetus with mitochondrial trifunctional protein deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid

functionally assured the genetic diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 6: 1-4, 2016

- 12) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中島健二: 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
- 13) 原口康平, 里龍晴, 伊達木澄人, 時沢亜佐子, 白川利彦, 中富明子, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 森内浩幸: 急性期にアシルカルニチン分析で異常を示さなかったグルタル酸血症1型の1例. *日本小児科学会雑誌* 119(3): 595-599, 2015
- 14) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏宏, 元木崇裕, 中野威史, 林正俊, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: スクリーニング後に発症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. *日本小児科学会雑誌* 119(6): 1024-1028, 2015
- 15) 花井潤師, 福士勝, 石毛信之, 田崎隆二, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングにおける精度管理の現状と今後の課題-内部精度管理の充実に向けた取り組み-. *日本マススクリーニング学会誌* 25(1): 57-66, 2015
- 16) 山口清次: タンデムマス法の導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制. *小児保健研究* 74(6): 768-773, 2015

## 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asia: collaborative study. The 8th International & 13th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories lecture. Tehran, Iran, April 2015
- 2) Yamaguchi S: Inborn metabolic disease in Asia: collaborative study with mass spectrometry. The 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society / The 11th Asian Society for Pediatric Research Symposium. Osaka, April 2015
- 3) Yamaguchi S, Fukao T, Vu Chi D, Nguen Thu N: Genetic diversity of organic and fatty acid disorders detectable in expanded newborn screening in Asian countries. The 11th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2015 Symposium. Hanoi, Vietnam, September 2015
- 4) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Serum C14:1/C12:1 ratio is a sensitive diagnostic marker for VLACD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 5) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S: Prenatal diagnosis on 143 cases with organic and fatty acid diseases by biochemical and gene analyses with amniocentesis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 6) Pitt JJ, Peters H, Ferdinandusse S, Ruiters J, Wanders RJA, Yapliito-Lee J, Kok F, Boy R, Korman SH, Fitzsimons PE, Crushell E, Hughes J, Yamaguchi S, Goto Y, Wakamatsu N, Yokochi K, Yamada K, Chen BC, Ngu LH: Leigh disease and the valine pathway. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 7) Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Ramprasad VL, Kohli S, Saxena R, Yamaguchi S, Deb R, Verma IC: Identification of a novel mutation in start codon of MMAB gene in an Indian family with methylmalonic acidemia



- using targeted next generation sequencing and prenatal diagnosis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 8) Bijarnia-Mahay S, Gupta D, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Saxena R, Verma IC: Ethylmalonic encephalopathy in an Indian boy: a report of mutations in ETHE1 gene. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 9) Yamaguchi S: Country report: Japan. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
- 10) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S: Prenatal diagnosis for severe forms of organic acidemias and fatty acid oxidation defects which are targets of expanded newborn screening. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
- 11) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Takahashi T, Yamaguchi S: The disease distribution of organic acidemias and fatty acid oxidation defects detected in Asian countries. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
- 12) 山口清次, 長谷川有紀: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のうち重篤な代謝異常の出生前診断. 第29回日本医学会総会 講演. 京都, 2015年4月
- 13) 山口清次: タンデムマス導入にともなう新しい新生児マススクリーニング体制. 第118回日本小児科学会学術集会 シンポジウム. 大阪, 2015年4月
- 14) 山口清次: タンデムマス導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制. 第62回日本小児保健協会学術集会 教育講演. 長崎, 2015年6月
- 15) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: VLCAD 欠損症の診断マーカーにおける血清 C14:1/C12:1 比の有用性. 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
- 16) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 城下友義, 井手野晃, 大原利成: タンデムマス・スクリーニングにおける Tetradecenoylcarnitine (C14:1). 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
- 17) 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニングにおける C5-OH 上昇例の検討. 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
- 18) 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: CPT-2 欠損症患者の異化亢進を反映するバイオマーカーに關検討~アシルカルニチン分析との比較から. 第96回山陰小児科学会. 米子, 2015年9月
- 19) 若松延昭, 山田憲一郎, 北浦靖之, 近藤雄介, 野村紀子, 村山圭, 山口清次, 下村吉治, 横地健治, ピット ジェームス: 軽症 Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) 欠損症の生化学的解析: 診断に有効な化合物の同定. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
- 20) 箕畑俊和, 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス法による尿素サイクル異常症スクリーニング法の検討. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
- 21) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: タンデムマス・スクリ

ーニング導入後に SIDS/ALTE 症例で発見された代謝異常症. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月

- 22) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 坂本 修, 山口清次: プロピオン酸血症児の尿中メチルクエン酸濃度. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 23) 中澤枝里子, 山口清次, 小林弘典, 長谷川有紀, 窪田 満, 菊池信行: 新生児マススクリーニングを契機に診断された母の全身性カルニチン欠乏症. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 24) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング陽性例の前向き患者追跡調査の試み (第一報).

第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月

- 25) 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 古居みどり, 竹谷 健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人グルタル酸血症 2 型の臨床的分子遺伝的特徴: 32 例の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

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・札幌の新生児マスキリーニングの現況と問題点

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）

研究要旨

札幌市での新生児タンデムマス・スクリーニング(TMSスクリーニング)はパイロット研究として2005年度より開始され、現在は北海道全域での母子保健事業となった。2014年度は先天性代謝異常症に関し、北海道で3例、札幌市で7例が精密検査の対象となった。精査の過程で対象疾患の遺伝子検査による確定診断に結びつき、臨床的な有用性が示唆された。シトルリン軽度高値症例から二次対象疾患であるシトルリン欠損症を抽出するカットオフ値の設定とASS1遺伝子ヘテロ接合体の確認により、偽陽性を減らし精密検査へ確実に繋げて行くことが示された。

A. 研究目的

タンデム質量分析計を用いた新生児スクリーニング（以下、NBS）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。そして2012年度から北海道全体でのタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）が可能となった。2014年度札幌市および北海道の検査成績とシトルリン欠損症等の二次対象疾患への応用について報告する。

B. 研究方法

札幌市では札幌市衛生研究所にて代謝異常症23疾患の検査をしている。北海道では2012年よりタンデムマス（TMS）による検査開始となり、北海道薬剤師公衆衛生検査センターが担当している。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。両施設から精密検査対象としてコンサルタント医に照会のあった症例について、初回および再検査成績、臨床経過について調査分析

した。

C. 研究結果

1) 精密検査例

札幌市の2014年度の検査数は16,465件でそのすべてがTMSを受検している。そのうち95.5%で検査済み検体の研究への二次利用とその保存の承諾を得られた。アミノ酸代謝異常症で初回陽性例は8例で精密検査となったのは3例であった。1名が良性高フェニルアラニン血症、もう1例がシトルリン欠損症であった。有機酸代謝異常症における初回陽性例は16例で精密検査は2例であった。軽症型プロピオン酸血症を1例診断した。脂肪酸代謝異常症における初回陽性例は19例で精密検査は2例であった。疾患として診断には至っていない。

表1は精密検査7例のまとめである。症例①はC6～C10のアシルカルニチンの全般的高値ありGA2の疑いで精査となった。無症状であるがC6～C10の軽度高値が持続している。症例②は新しく導入した指標 Cit/AA の高値が持続しシトルリン欠損症あるいはシトルリン血症の疑いで精査となった。現在は軽症型シトルリン血症あるいはASS1遺伝子異常ヘテロ接合体としてフォロー中であ