

る。症例③は Cit および Cit/AA の 2 つの指標の異常があり遺伝子検査にてシトリン欠損症と診断された。症例④は同胞がすでに軽症型プロポオン酸血症と診断されており、初回検査の異常から即精査と同じ診断となった。無症状で良好に発達している。症例⑤は初回ガラクトース高値、2 回目は C0 低値で再採血判定となった。ダウン症候群が基礎にあり肝不全も合併していたが回復し検査値も正常となった。症例⑥は同胞が良性高フェニルアラニン血症と診断されており、初回の検査値異常から則精査と同じ診断に至った。症例⑦は低出生体重児で日齢とともに C50H が上昇した。尿中有機酸分析は正常で代謝異常症は否定された。

札幌市を覗く北海道での検査件数は 22,392 件であった。精密検査となったのは 3 例 (表 2) でそのうちの 2 例、C50H 高値がメチルクロトニルグリシン尿症、C14:1 の高値は VLCAD 欠損症と診断に至っている。症例 3 は低出生体重児の栄養性の原因が考えられた。

これまで NBS により発見され軽度のシトルリン上昇 ($100 \mu\text{M}$ 以下) が持続する 3 症例について、*ASS1* と *SLC25A13* の 2 つの遺伝子異常の検索を行った。その結果、いずれもシトリン欠損症の原因となる遺伝子異常はなく、*ASS1* のヘテロ接合変異を認めた (図 1)。

2) 連絡会議、追跡調査、家族会

自治体、精密検査医療機関、採血医療機関による会議を「新生児・乳児マススクリーニング連絡会議運営要領」に基づき 1 年に 1 回開催し、マススクリーニング事業の円滑な運営とシステムの向上がなされている。

札幌市では追跡調査が「新生児・乳幼児マススクリーニング追跡調査実施要領」に基づき実施されている。「小児慢性特定疾患治療研究事業」の医療意見書情報の確認を行い、マススクリーニングが適切な治療に結びついているか、スクリーニング見逃し例がないかを確認している。

各年度の精密検査症例について各コンサルタント医に結果の確認を行い、マススクリーニング

事業が母子保健施策として協調して機能しているかの検証を行っている。

家族会へのサポートとしては、先天代謝異常症札幌市北海道家族交流会が今年度で 3 回目の開催となった。また札幌市難病医療相談会での講演を行い、NBS の啓蒙と対象疾患への理解を深めることができた。

D. 考察

全国的な NBS の普及により、代謝プロフィールが軽症例の病型診断と今後のフォローが問題となっている。脂肪酸代謝異常症 (CDSP、MCADD、VLCADD、GAI1 など)、有機酸代謝異常症 (軽症型 PA など)、アミノ酸代謝異常症 (シトルリン、メチオニンなど) のそれぞれで確定診断に至らず、臨床的な経過観察を継続している症例が増加している。今回、シトルリン軽度上昇例において、遺伝子検査によるシトリン欠損症の除外と *ASS1* 遺伝子異常ヘテロ接合体を 3 例で確認でき、今後同様な症例への応用が期待される。

上記のような症例の増加に伴い、カットオフ値の設定が益々重要になってくる。外部精度管理と同時に全国の施設で共通に使用できるタンデムマス用内部精度管理用検体の実用化を実現し、共通した基盤で対応するための情報共有化が望まれる。

E. 結論

- 1) 2014 年度は北海道で 3 例、札幌市で 7 例の精査対象症例があった。
- 2) 検査実施機関、精査医療機関、コンサルタント医 (専門医療機関) の密な連携と遺伝子検査の実施により、的確な診断と治療に結びついた。
- 3) 代謝プロフィールが軽症例の病型診断とフォローが今後の課題である。
- 4) 家族会や市民向け公開講座の実施がスクリーニングシステムの向上に寄与している。

表 1. 2014 年度の要精密検査例の詳細 (札幌市)

症例	出生時 体重	疑い疾患名	初回検査値 (採血日齢; 体重)	再検査値 (採血日齢; 体重)	精密検査結果
①	3,106g	グルタル酸尿症Ⅱ型	C8; 0.4μM C10; 0.8μM (5d; 2,790g)	②C8; 0.6μM C10; 1.0μM (11d; 2,940g)	未診断 (フォロー中)
②	3,000g	シトルリン血症 シトリン欠損症	Cit/AA; 0.029 Cit; 34.3μM (5d; 2,740g)	②Cit/AA; 0.034 Cit; 41.9μM (19d; 3,440g)	シトルリン血症 保因者疑い
③	3,268g	シトルリン血症 シトリン欠損症	Cit/AA; 0.059 Cit; 74.5 μ M (5d; 3,268g)	②Cit/AA; 0.073 Cit; 217.8 μ M (11d; 3,415g)	シトリン欠損症 (SLC25A13: mutation/II: c.851del4bp/IVS11+1 G>A 複合ヘテロ)
④	2,960g	メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症	C3; 7.4μM C3/C2; 0.33 (4d; 2,815g)		軽症プロピオン酸血症 (Y435C ホモ)
⑤	2,732g	カルニチンパルミトイルト ランスフェラーゼⅠ 欠損症	Gal; 7.1mg/dL Gal-1-P; 5.5mg/dL TR,EP 活性; あり (4d; 2,624g)	②C0; 8.9μM (18d; 2,996g) ③C0; 118.9μM C0/(C16+C18); 153.5 (59d; 3,440g)	正常 (一過性異常 骨髄増殖症)
⑥	3,934g	フェニルケトン尿症	Phe; 159.4μM (5d; 3,872g)		良性高フェニル アラニン血症
⑦	414g	マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 3-メチルクロトニルグリシン尿症 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症 メチルグルタコン酸尿症	C5-OH; 0.4μM (20d; 424g)	②C5-OH; 0.9μM (104d; 1,498g) ③C5-OH; 1.2μM (154d; 2,480g)	正常 (未熟児に見られる C5-OH 遷延)

表 2. 2014 年度の要精密検査例の詳細 (北海道)

症例	出生児体重	疑い疾患名	初回検査値(採血日齢)	再検査値(採血日齢)	精密検査結果
1	3240g	マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 3メチルクロトニルグリシン尿症 3ヒドロキシ3メチルグルタル酸尿症 メチルグルタコン酸尿症	C5OH=7.185(4日目)	即精査	3メチルクロトニルグリシン尿症
2	2978g	VLCAD欠損症	C14:1=1.025, C14:1/C2=0.046 (5日目)	即精査	VLCAD欠損症
3	1483g	カルニチントランスポーター欠損症	C0=4.27, C16=0.472(17日目)	即精査	栄養性(小腸閉鎖)、低出生体重児

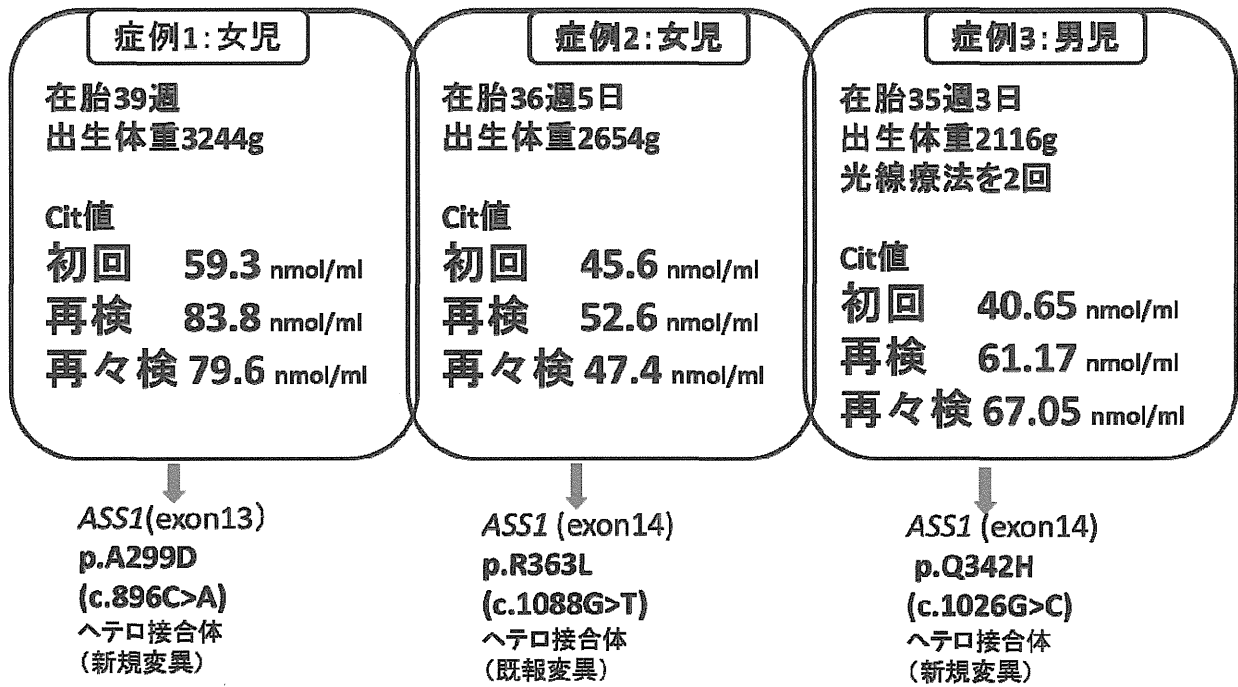


図1. NBSにおけるシトルリン軽度上昇例 ASS1ヘテロ接合体の同定

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）

東北地区（青森、宮城・仙台、山形、福島）の
新生児タンデムマス・マスキリーニングの現状（2014 年度）

研究協力者 坂本修（東北大学医学系研究科小児病態学分野 准教授）

研究要旨

2014年度になり東北全域の新生児にタンデムマスによるスクリーニングが提供されることとなった。東北6県・1政令指定都市に対してマスキリーニング機関は3 施設である（宮城県公衆衛生協会；宮城・仙台、青森、山形 岩手県予防医学協会；岩手、秋田 福島県保健衛生協会：福島）。今回、研究者がコンサルタント医として関与している宮城県公衆衛生協会、福島県保健衛生協会担当分に関し、導入後の実績および問題点を調査した。

A. 研究目的

東北地区では 2005 年に宮城県・仙台市においてタンデムマスによるスクリーニングのパイロットスタディ（厚生労働科学研究補助金「わが国の 21 世紀における新生児マスキリーニングの在り方に関する研究」主任研究者 山口清次）に参加したことからタンデムマス時代が始まった。自治体としての導入は、2011 年 2 月から 岩手県で岩手県予防医学協会にタンデムマスが導入され、2012 年に宮城県・仙台市（宮城県公衆衛生協会）で、2013 年に福島県（福島県保健衛生協会）で導入されました。その後、秋田県は岩手県予防医学協会に、青森県は宮城県公衆衛生協会に依頼する形で開始された。2014 年度、山形県が宮城県公衆衛生協会に依頼することで東北全域の新生児にタンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）が提供されることとなった。研究者はこのうち宮城県公衆衛生協会、福島県保健衛生協会のコンサルタント医であり、東北大学病院は宮城・仙台、青森、福島のタンデムマス関連疾患の精査機関に指定されている。

今回、研究者がコンサルタント医として関与し

ている宮城県公衆衛生協会、福島県保健衛生協会担当分に関し、導入後の実績および問題点を調査した。

B. 研究方法

宮城県公衆衛生協会、福島県保健衛生協会に対し 2014 年度の検査数、タンデムマス関連疾患の精査数、その診断を聞き取り調査した。

C. 研究結果

○青森県

初回受付	精査	確定診断
10242 件	アミノ酸(2 件)	
	Leu	偽陽性？
	Cit 99.3 μ M	シトリン欠損症
	アシルカルニチン(2 件)	
	C3 10.18	プロピオン酸血症（軽症）
C14:1 2.29	VLCAD 欠損症	

○宮城県・仙台市

初回受付	精査件数	確定診断数
18801 件	アミノ酸(3件)	
	Cit 77.3 μ M	偽陽性
	Cit 51.3 μ M	偽陽性
	Cit 53.6 μ M	偽陽性
	アシルカルニチン(5件)	
	C0 6.27	偽陽性
	C5-DC 1.16	グルタル酸血症 I 型
	C0 6.06	偽陽性
	C3 9.79	プロピオン酸血症 (遅発型)
	C0/C16+C18 198.57	CPT1 欠損症

○山形県

初回受付	精査件数	確定診断数
9389	アミノ酸(1件)	
	Phe 1100	PKU
	アシルカルニチン(0件)	

○福島県

初回受付	精査件数	確定診断
15951	アミノ酸(3件)	
	Met 1.22 mg/dL	高 Met 血症
	Cit 1.03 mg/dL	シトリン欠損症
	Phe 2.05 mg/dL	高 Phe 血症
	アシルカルニチン(3件)	
	C3 4.92	コバラミン代謝異常 C 型
	C5-OH 4.95	MCC 欠損症
	C3 4.04	プロピオン酸血症 (軽症型)

D. 考察

課題として以下が挙げた。

○青森県

- ・連絡協議会が一年以上開催されていない

- ・旧来の疾患(PKU, MSUD, HCU)は地元の中核病院での精査のため、診断・管理状況が把握できない
- ・低出生体重児などすでにフォローされているなどでは主治医が(精査ではなく)再検査を繰り返す傾向にある

○宮城県・仙台市

- ・MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、三頭酵素欠損症において再検の体制をとっている

○山形県

- ・2 次疾患を対象としていない(宮城県公衆衛生協会で実施しているのでデータはでていない)

○福島県

- ・MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、三頭酵素欠損症において再検の体制をとっている(来年度から初回精査になる予定)

- ・一部の産院で初回検査が 10 日以降になっている

E. 結論

各自自治体でのマススクリーニングの歴史・取り組みを反映した個々の課題をかかえている。出生数にみあった数の確定診断例があり、コバラミン代謝異常 C 型などの稀な疾患も、確実に診断されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakamoto O, et al: Phenotypic variability and newly identified mutations of the IVD gene in Japanese patients with isovaleric acidemia. *Tohoku J Exp Med.* 236:103-106, 2015

2) 坂本修、ほか: タンデムマスによる新生児マススクリーニングで発見されたコバラミン代謝異常症 C 型(CblC)の一例. *日本マススクリーニング学会誌* 25:83-87, 2015

2. 学会発表

- 1) 坂本修: 病型診断と遺伝子診断について. 第42回日本マススクリーニング学会(東京 8/20-21)
- 2) 坂本修、ほか: タンデムマスによる新生児マススクリーニングで発見されたコバラミン代謝異常症C型(CblC)の一例. 第57回日本先天代謝異常学会(大阪 11/12-14)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

愛知県でのタンデムマススクリーニング実績

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）

研究要旨

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目的で、2014年度の検査実績を検討した。64,307件の検査を実施し、そのうち精検例は28例、最終診断にて先天代謝異常症と診断された例は12例であった。検査施設と精査機関の連携は良好で円滑に運営されているが、確定診断のための尿中有機酸分析検査は外注検査のため保険収載されておらず、その費用は精査施設の研究費等で賄われており、早急な是正が必要であると思われた。

研究協力者

中島葉子（藤田保健衛生大学医学部小児科・助教）
酒井好美（愛知県健康づくり振興事業団）

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（以下、NBS）の状況を解析し、その問題点を明らかにする。

B. 研究方法

2014年の愛知県のNBS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

2014年度、愛知県、名古屋市で検査実績を表1示す。NBS検査数は64,307件であった。このうち出生体重2,000g未満の児の検体は1,252件であった。精検となった症例はフェニルアラニン高値；7例、メチオニン高値；1例、シトルリン高値2例、C3&C3/C2高値；5例、C5高値1例、C50H高値；8例、C5DC高値；1例、C8&C8/C10高値2例、C0低値；1例の計28例で、精検率は0.044%であ

った。このうち、初回検査が一定値以上で直接精検となった症例は、C3&C3/C2高値；3例、C50H高値2例、C8&C8/C10高値2例の計7例であった。最終診断は、BH4反応性高Phe血症；1例、軽症高Phe血症；5例、MAT欠損症；1例、シトルリン欠損症；1例、プロピオン酸血症（軽症）；2例、3-メチルクロトニルグリシン尿症（軽症）；1例、カルニチントランスポーター異常症；1例で、異常なしと判断されたものが9例であった（経過観察中7例）。

D. 考察

愛知県、名古屋市のNBSは、タンデムマス法の導入後も円滑に運営されており、直接精検例の連絡等もスムーズに行えている。確定診断のための尿中有機酸分析は、いまだに当該医療機関で検査を行う場合以外は保険収載されておらず、検査費用は精査機関の研究費などで賄われているのが現状である。今後安定して事業を行うためには精検に対する費用も公費で行えるようにすることが必要である。

E. 結論

愛知県、名古屋市でのNBSは、タンデムマス法

導入後も円滑に行われているが、確定診断のための検査は精査施設の研究費等で賄われており、事業運営としては甚だ脆弱な体制であり早急な対応が求められる。

表 1. 2014 年度検査実績

検査検体数	精密検査数		確定診断 (症例数)
64,307	アミノ酸	10	BH4 反応性高 Phe 血症 (1) 軽症高 Phe 血症 (5) MAT 欠損症 (1) シトリン欠損症 (1)
	アシルカルニチン	18	プロピオン酸血症(軽症) (2) 3-メチルクロトニルグリシン尿症(軽症) (1) カルニチントランスポーター異常症 (1)
	計	28	12

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）

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

研究協力者 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）

研究要旨

新生児マススクリーニングにタンデムマススクリーニングが導入され、従来のアミノ酸代謝異常症や内分泌疾患の再検査率に変化は無かったが、新しく追加された有機酸・脂肪酸代謝異常症の再検査・精密検査数は増加していた。

研究協力者

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）

2014 年度各地の検査件数は、大阪市：22864 件、堺市：5,807 件、大阪府（大阪市、堺市を除く）：42,523 件で、大阪全体では 71,194 件であった（表 1）。

A. 研究目的

大阪府における新生児マススクリーニング（以下、NBS）体制を検証するために、大阪府、大阪市、堺市のスクリーニングの実態調査を行った。

2. 2014 年度の精密検査数（アミノ酸、アシルカルニチン）

大阪市：

- ・ アミノ酸 1 件（PKUと有機酸の両方で要精査となり結果的に高フェニルアラニン血症と診断された）
- ・ アシルカルニチン 12件

堺市：

- ・ アミノ酸 1 件（高チロシン血症）
- ・ アシルカルニチン 1 件（B12反応性メチルマロン酸血症）

大阪府（大阪市、堺市を除く）：

- ・ アミノ酸 2件（メーププルシロップ尿症疑い、高アルギニン血症）
- ・ アシルカルニチン 10件

3. 確定診断患者数

大阪市：2例

- ・ 高フェニルアラニン血症1例、
- ・ メチルマロン酸血症1例

堺市：2例

- ・ 高チロシン血症（I型ではない）1例
- ・ B12反応性メチルマロン酸血症1例

B. 研究方法

大阪府、大阪市は 1977 年 10 月から、堺市は 2006 年 4 月より（政令市に移行にともなって実施主体になったため）2015 年 3 月末まで、出生数、受験者数、受検率について調査した。また平成 26 年度は、大阪府、大阪市、堺市のスクリーニング検査実績について調査し、検査項目別検査実績、検査項目別精密検査結果について調査した。2010 年度から 2014 年度までの 5 年間については疾患別検査状況年次推移について調査し、対象疾病別発見頻度を比較した。

C. 研究結果

大阪府（大阪市、堺市を除く）、大阪市、堺市の出生数、受験者数は年々低下しているが、受検率に変化は無かった。

1. 2014 年度各地区の検査件数

大阪府（大阪市、堺市を除く）：3例

- ・ シトリン欠損症1例
- ・ メチルクロトニルグリシン尿症1例
- ・ 高アルギニン血症1例

4. 各地区の現状と（精査機関からみた）課題

- ・ 早産児、低出生体重児の出生率の増加にともない、それらの児でC50H陽性で精査紹介となる事例が増加している。2014年度、大阪市のみで5例あり、いずれも潜在性ビオチン欠乏もしくは正常との診断を受けている。実際にはC50Hの高値が持続するため、継続的なフォローを受けており、対応に苦慮することも少なくない。極低出生体重児や超低出生体重児で、再建後も続く場合は濾紙血ではなく血清での検査を行い、潜在性ビオチン欠乏症と考えられる場合は診断的治療としてビオチンの投与を行い改善が認められれば一定の期間治療を続行するなどのフォローが必要と考えられた
- ・ 行政改革により、大阪市では、スクリーニング検査が入札制度による業者委託となり、過去2年間、検査機関が変更となった。変更以前の推移と比較し、疾患によっては、とくにガラクトース血症および副腎皮質過形成症での再採血率、精査対象患者数に有意な変動があった。いずれも、患者発生率が極めて低いため、確定診断数への影響は評価できなかった。2015年度から再度検査機関が変更となっており、今後の推移を注視していく必要がある。スクリーニング検査の安定的な運営のためには、短期契約ではなく、行政における長期的な視野での検査体制の拡充が望まれる。

5. 地区での取り組み（自治体との協力内容、会議とか患者会など）

スクリーニング検査機関と精査機関とは、日頃より連携をとり、相互に相談しあえる体制がある。また、年度毎に、有識者、スクリーニング検査機関、精査機関、行政機関および、地区外部からの専門家を招いての連絡協議会を開催している。その会議において、スクリーニング検査体制の課題、対応についての協議を行っている。

D. 考察

検査機関が入札制になり2年ごとに変わる大阪府で再検査率に変動が認められた。入札制では価格本意で質を担保する条件を厳しくできないことが問題と考えられた。

E. 結論

新生児マススクリーニングの検査機関の基準を学会で作成し、行政に協力を求めることが必要である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

平成26年度 表1. 先天性代謝異常等マス・スクリーニング受検者数

実施事業年次	出生数				受検者数				受検率			
	総出生数	大阪府所管	堺市所管	大阪市所管	総受検数	大阪府所管	堺市所管	大阪市所管	総受検率	大阪府所管	堺市所管	大阪市所管
昭和52年度 ～ 平成15年度	2,533,030	1,826,659		706,371	2,304,324	1,512,647		791,677	91.0	82.8		112.1
平成16年度	79,238	56,705		22,533	79,462	55,865		23,597	100.3	98.5		104.7
平成17年度	75,828	53,601		22,227	76,514	53,546		22,968	100.9	99.9		103.3
平成18年度	77,641	46,898	7,794	22,949	78,207	48,095	6,540	23,572	100.7	102.6	83.9	102.7
平成19年度	76,914	46,242	7,780	22,892	78,390	48,305	6,204	23,881	101.9	104.5	79.7	104.3
平成20年度	77,118	45,574	7,752	23,792	77,777	47,674	6,354	23,749	100.9	104.6	82.0	99.8
平成21年度	75,250	44,966	7,546	22,738	75,747	46,650	5,981	23,116	100.7	103.7	79.3	101.7
平成22年度	75,080	44,515	7,504	23,061	75,198	45,643	6,131	23,424	100.2	102.5	81.7	101.6
平成23年度	73,918	43,576	7,350	22,992	74,312	45,324	5,955	23,033	100.5	104.0	81.0	100.2
平成24年度	73,012	43,038	7,211	22,763	72,523	44,062	5,882	22,579	99.3	102.4	81.6	99.2
平成25年度	72,054	42,390	7,038	22,626	71,517	43,122	5,674	22,721	99.3	101.7	80.6	100.4
平成26年度	71,583	41,756	7,118	22,709	71,194	42,523	5,807	22,864	99.5	101.8	81.6	100.7
検査数累計	3,594,970	2,335,920	67,093	957,653	3,135,165	2,033,456	54,528	1,047,181	87.2	87.1	81.3	109.3

※ 昭和52年度は、10月より開始
 出生数は年計(ただし、昭和52年度については昭和52年10月～昭和53年3月までの出生数)
 受検者数は、濾紙検体の新規受付分のみ。
 堺市は平成18年4月より政令市に移行にともなって実施主体。

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）

False negative を防ぐために：広島での経験と取り組み

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）

研究要旨

広島県地域では、タンデムマス法によるマススクリーニングの試験研究段階で、メチルマロン酸血症とCPT-2欠損症の偽陰性発症患者を各1例経験したことから、迅速な確定/除外診断法の整備と積極的な陽性判定・精査に取り組んでいる。CPT-2欠損症では迅速な酵素活性測定法を確立し、現行の指標による確実かつ効率的な患者発見体制を実現した。メチルマロン酸血症では、陰性判定後に重篤な症状を発症したビタミンB12欠乏の症例が新たに診断され、初回陽性例には二次検査として濾紙血メチルマロン酸測定を実施すべきであると考えられた。

A. 研究目的

対象疾患のうち、哺乳不足→異化亢進による偽陽性の多発や、濾紙血による再検での偽陰性化が問題となっている脂肪酸代謝異常3疾患（MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、CPT-2 欠損症）と、現行の指標では捕捉が不確実と思われるビタミンB12反応性メチルマロン酸血症について、基準値の調整や積極的な陽性判定・精査を試みた。

B. 研究方法

広島市医師会臨床検査センターと連携して基準値を調整しながらスクリーニング検査を実施。MCAD、VLCAD、CPT-2 各欠損症は初回陽性後即精査とし、酵素活性測定と遺伝子解析を行った。これら3疾患については、県外依頼症例の診断も実施した。

C. 研究結果

1) 広島県地域のスクリーニング結果

2012年2月から2015年12月までの新生児73,010人中83例（0.12%；アミノ酸14、有機酸16、脂肪酸53）を精査。表1の通り診断した。

2) スクリーニング陰性の後に急性発症した症例

広島県で出生後、5か月～成長発達停滞、9か月～溶血性貧血による黄疸あり、尿中メチルマロン酸・血漿ホモシステインの著増を県外施設で指摘された男児例。胃全摘歴のある母親から完全母乳栄養で哺育されており、ビタミンB12欠乏が原因と判明した。補充療法にて代謝異常所見は速やかに正常化したが、大脳萎縮像を伴う発達遅延が残っている。

3) MCAD 欠損症の診断実績

タンデムマス法によるマススクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の自治体事業化以降、無症状での発見症例が急増し、発症後診断例は頭打ちになっている（図1）。マススクリーニング陽性47例のうち8例（17%）が偽陽性（正常個体）、3例（6%）が保因者と判定された。比較的少数の高頻度変異が認められ、上位5者で58%を占めた（表3）。

4) VLCAD 欠損症の診断実績

本疾患も自治体事業化以降、無症状での発見症例が急増しているが、マススクリーニング陽性61

例中14例(23%)が偽陽性(正常個体)、15例(25%)が保因者と判定された。追加指標として「C14:1 > C14 & C12 & C10」を用いると、罹患と判定された全例(データ不足例を除く)が満たしていたのに対し、保因者は7例、偽陽性は1例のみで、スクリーニング精度の向上に有用であった(表4)。

5) CPT-2 欠損症の診断実績

2008年にスクリーニング陰性例の急性発症を経験し、現行の指標「(C16+C18:1)/C2 > 0.62 かつ C16 > 3.0」に変更したところ、偽陽性例が多発するようになった。これを受けて新たに実用化した酵素活性測定法を県内外の症例に応用し、迅速な確定/除外診断における有用性が確認された(表5)。

D. 考察

TMSスクリーニングの導入以降、各対象疾患について軽症例の発見頻度増加が新たな問題となっているが、偽陰性例の急性発症は、より喫緊の課題として克服する必要がある。

1) メチルマロン酸血症

アポ酵素障害例が新生児期に重篤な症状で発症している一方、現行のマスクリーニング方法では、ビタミンB12投与で発症を予防できる症例が十分に見つかっていないと推測される。2012年にはコバラミン合成障害によるメチルマロン酸血症の偽陰性発症例も経験しており、両者の比較を表2に示した。いずれも初回濾紙血中のメチルマロン酸測定を行なっていれば捕捉可能な症例であったことから、C3・C3/C2陽性例には上記二次検査の実施が望まれる。

2) MCAD 欠損症、LCAD 欠損症

TMSスクリーニングの試験研究初期段階から、広島大学では両疾患の酵素・遺伝子診断に取り組んできた。いずれも残存活性は定量限界域から正常レベルまで連続的に分布しており、軽症罹患者や保因者も発見されており、偽陰性のリスクは低

いと考えられる。

VLCAD欠損症については、現行の指標が異化亢進による偽陽性を生じやすく、その低減には追加指標「C14:1 > C14 & C12 & C10」が有用である。

3) CPT-2 欠損症

本研究班で行った昨年度の調査では、マスクリーニングで発見可能であった死亡例が4例確認された。偽陰性例の発症を機に現行の指標を設定してからは偽陽性が急増しており、真の罹患者を発見する確実性は極めて高いと考えられる。MCAD・VLCADと同様の酵素活性測定法の確立によって、迅速な確定/除外診断も実現したことから、本疾患は現在の「二次対象疾患」という位置付けを見直して「一次対象疾患」とし、全国一律に患者の発見・発症予防に注力すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 但馬剛, 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. 日本マススクリーニング学会誌 25 (1): 57-66, 2015.
- 2) Hara K, Tajima G, et al.: Significance of *ACADM* mutations identified from newborn screening of MCAD deficiency in Japan. *Mol Genet Metab* 2016, in press.

2. 学会発表

- 1) 但馬剛, 他: MCAD 欠損症の酵素・遺伝子診断: 14年間の知見. 第42回 日本マススクリーニング学会, 東京都, 2015年8月21-22日.
- 2) 香川礼子, 但馬剛, 他: MCAD 欠損症の酵素・遺伝子診断: 14年間の知見. 第57回 日本先天代謝異常学会, 大阪市, 2015年11月12-14日.
- 3) 原圭一, 香川礼子, 但馬剛, 他: VLCAD 欠損症確定検査より得られた知見: 新たなスクリーニング指標の有用性と新規好発変異. 第57回 日本先天代謝異常学会, 大阪市, 2015年11月12-14日.
- 4) 但馬剛, 他: CPT-2 欠損症の新生児マススクリーニング: 一次対象疾患化へ向けた課題. 第57回 日本先

表1. 広島県地域のタンデムマス法によるマススクリーニング結果 (2013年2月~2015年12月)

指標項目	陽性	対象疾患・鑑別疾患		偽陽性
フェニルアラニン	4	フェニルケトン尿症 軽症高フェニルアラニン血症	0 4	
分枝鎖アミノ酸	3	メープルシロップ尿症	0	3
メチオニン	3	ホモシスチン尿症1型 メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症 保因者 未確定:軽度高値が持続	0 1 2	
シトルリン	4	シトルリン血症1型 保因者 シトルリン欠損症 肝外門脈閉塞症 未確定:軽度高値が持続	1 0 1 2	
C3	5	軽症プロピオン酸血症 メチルマロン酸血症	2 0	3
C5	1	イソ吉草酸血症	1	
C5-OH	9	メチルクロトニルグリシン尿症 メチルクロトニルグリシン尿症母体からの出生 未確定:濾紙血のみ軽度高値が持続	1 1 7	
C5-DC	1	グルタル酸血症1型	0	1
C8	4	MCAD 欠損症	2	2
C10 (C8~C16)	3	グルタル酸血症2型	0	3
C14:1	23	VLCAD 欠損症 保因者 VLCAD 欠損症 保因者の疑い	2 6	15
C16, C18:1	10	CPT-2 欠損症 保因者 未確定:リンパ球脂肪酸代謝能 軽度低下 (保因者の疑い)	1 3	6
C0 高値	0	CPT-1 欠損症	0	
C0 低値	13	カルニチントランスポーター異常症 軽症例または保因者	2	11

表 2. ビタミン B12 投与で発症を防ぎ得た偽陰性例

診断年次	2012 年		2015 年	
臨床経過	生後経過良好 12 か月時 ノロウイルス胃腸炎に際して 重度アシドーシス+高アンモニア血症 血液浄化療法を含む集中治療にて回復 → 後遺症なし → 以後経過良好		胃切除母体より出生 → 完全母乳栄養 5 か月～ 成長発達停滞 9 か月時 溶血性貧血による黄疸が出現 ビタミン B12 補充にて軽快 → 大脳萎縮像を伴う発達遅延を遺残	
急性期 生化学 検査所見	血清 C3 14.5 μM 尿中メチルマロン酸 著増 血漿総ホモシステイン 5 μM 血清ビタミン B12 597pg/mL		血清 C3 6.7 μM 尿中メチルマロン酸 著増 血漿総ホモシステイン 131 μM 血清ビタミン B12 測定限界未満	
マスキリー ニング所見	C3 (cutoff 3.6 μM)	C3/C2 (cutoff 0.25)	C3 (cutoff 3.6 μM)	C3/C2 (cutoff 0.22)
初回濾紙血	4.79	0.23	4.84	0.22
再検濾紙血	(再検対象とせず)		3.01	0.22
初回濾紙血 二次検査所見 (後方視的)	メチルマロン酸 (cutoff 1.0 μM)		メチルマロン酸 (cutoff 1.0 μM)	総ホモシステイン (cutoff 5.0 μM)
	11.0		6.7	5.5

表 3. 遺伝子解析実施 39 家系に認められた頻度上位 5 変異

塩基	アミノ酸	アレル	家系	正常酵素に対する比活性
449-452delCTGA	P128X	22	19	ほぼ喪失
50G>A	R17H	7	7	20～30%
153C>T	R53C	7	7	10～20%
1085G>A	G362E	6	5	ほぼ喪失
843A>T	R281S	3	3	ほぼ喪失
合 計		45/78 アレル		

表 4. VLCAD 欠損症に対する追加指標「C14:1>C14 & C12 & C10」の充足率

	例数	(データ不足)	全項目	2項目	1項目	0項目
罹患者	32	(7)	25/25	0/25	0/25	0/25
保因者	15	(1)	7/14	5/14	1/14	1/14
偽陽性	14	(0)	1/14	4/14	6/14	3/14

表 5. CPT-2 欠損症：遺伝子型確定症例のマススクリーニング (NBS) 所見と残存活性

症 例	(C16+C18:1)/C2 (cutoff 0.62)	C16 (cutoff 3.0 μ M)	CPT2 遺伝子 解析結果	CPT-2 活性(%)
NBS 偽陰性 → 7 か月時発症	0.75	3.45	c. 481C>T (p. R161W) c. 1148C>A (p. F383Y)	12.4
新生児期発症 = 初回採血時発症済み	19.87	29.9	c. 451C>T (p. R151W) ホモ接合体	6.1
NBS 陽性 → 罹患者(1)	3.01	10.6	c. 1121G>A (p. W374X) c. 1148C>A (p. F383Y)	7.2
NBS 陽性 → 罹患者(2)	3.27	4.98	c. 1148C>A (p. F383Y) ホモ接合体	11.1
NBS 疑陽性 → 保因者 (初回 C0 低値で精査)	0.51	3.58	c. 1525A>G (p. T509A) ヘテロ接合体 (de novo)	29.1
新生児期発症患者の父			c. 451C>T (p. R151W)	62.0
新生児期発症患者の母			c. 451C>T (p. R151W)	57.8

正常対照群平均活性 (n=17) 1381.1 \pm 354.4 pmol/min/10⁶cells

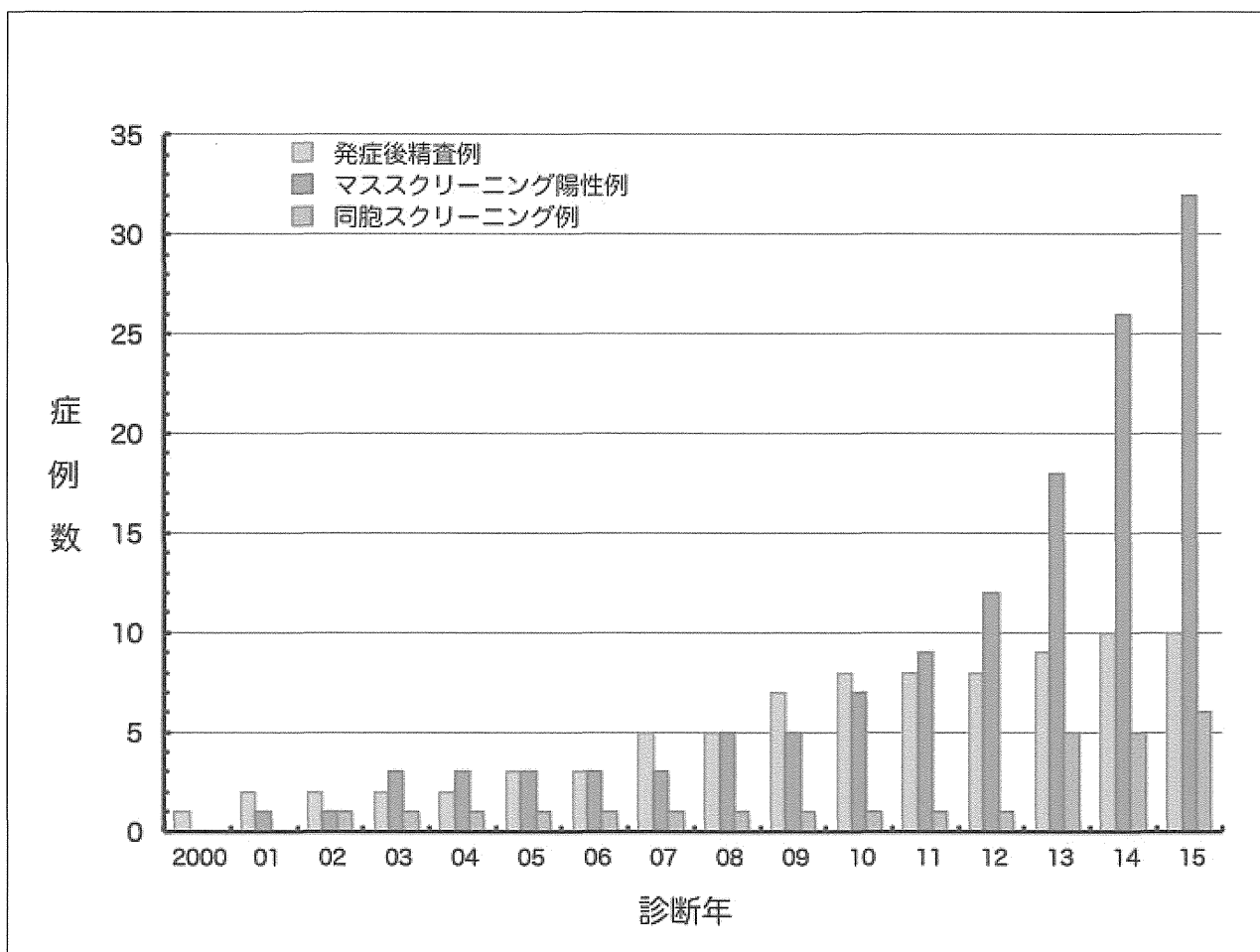


図 1. MCAD 欠損症：広島大学での診断症例数の年次推移

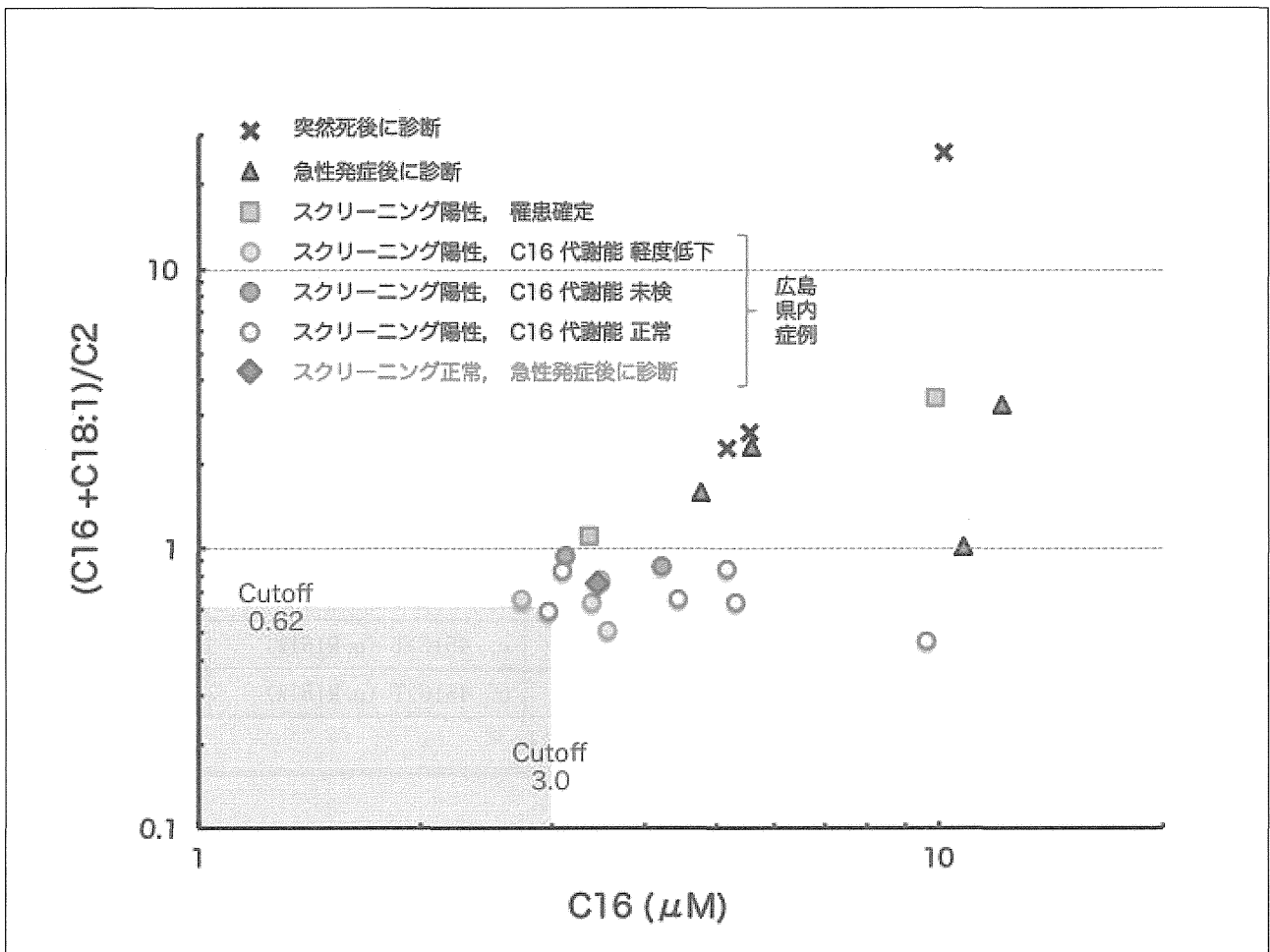


図 2. CPT-2 欠損症：初回濾紙血指標値の分布

分担研究課題

マ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）

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

研究協力者 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）

研究要旨

福岡県でも2013年4月から新生児のタンデムマス・スクリーニングが開始された。2014年度の福岡県の検査数は46,703件で、要精密検査者は16名（頻度1/2, 919人）だった。重症先天代謝異常症も発見され、成果をあげていることが示唆された。課題として、産科医療機関（医師会）、精密検査医療機関、検査機関、自治体の情報共有が十分とは言えず、これら関係機関の連携とるための定期的な連絡会議などの開催が必要と考えた。

A. 研究目的

福岡地区においても2013年4月から新生児のタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）が母子保健事業として開始された。本事業のさらなる円滑な運営、システムの改善・向上に向け、現状を解析し課題を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

福岡県、福岡市、北九州市で2014年度に実施したTMSスクリーニングの検査、診断状況を集計解析した。

C. 研究結果

福岡県は、福岡市、北九州市と2つの政令指定都市を有し人口、出生数はここ数年、大きな減少はなくほぼ横ばいを推移している（図1）。

1) 受検者数

福岡市の2014年度の検査数は14,583件、北九州市の検査数は9,601件、福岡県全体で22,519件であった（表1）。

2) 検査結果

表1に要精密検査者（以下、要精査者）数をしめした。TMSスクリーニングの要精査者は、福岡市9名（頻度1/1, 620）北九州市4名（頻度1/2, 400）福岡県全体で16名（頻度1/2, 919）だった。

精密検査となった16名の概要を表2、3、4にまとめた。なお、福岡地区における2014年度の見終診断の調査集計が完了しておらず、表には疑われる疾患とした。全身性カルニチン欠乏症が多い理由として、一過性低値、母親のカルニチン低値、早産児によるものが考えられた。

D. 考察

今回の研究で、新生児のTMSスクリーニングの産科医療機関、精密検査実施医療機関（以下、精査医療機関）、検査機関、自治体の運用システムはおおむね軌道にのり、スクリーニングにより先天代謝異常症の症例が発見され成果をあげている（図2）。福岡県は四つの大学病院（福岡大学、九州大学、久留米大学、産業医科大学）と、一つの小児専門病院（福岡市立こども病院）があり、福岡県全体をカバー可能な精査医療機関は充足されている。要精査者は各医療機関で確定診断、

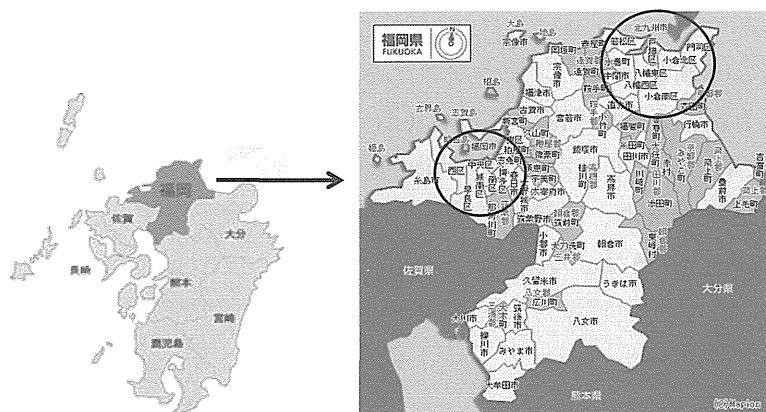
治療と十分な体制が整っている。

問題点として、TMS スクリーニングで発見された児の検証等の情報共有は十分とは言えず、今後の疫学研究、コホート研究に支障を来す可能性が考えられた。これらを解決するためには、産科医療機関（医師会）、精査医療機関、検査機関、自治体が参加する定期的な連絡会議など、連携を密

にする支援活動が欠かせないと考えた。

E. 結論

産科医療機関（医師会）、精査医療機関、検査機関、自治体の連携が重要である。



福岡県の人口	509万人	福岡県年間出生数	45000人
福岡市	153万人	福岡市	14500人
北九州市	96万人	北九州市	7900人

図1 福岡の人口と出生数（2015）

表1 検査件数と精密検査数（2014年度）

地区	検査数	要精査(従来からの対象疾患)			要精査
		Phe (PKU)	Leu (MSUD)	Met (HCY)	タンデムマス検査 (頻度)
福岡県	22,519	0	0	0	3(1/7,506)
福岡市	14,583	1	0	2	9(1/1,620)
北九州市	9,601	0	0	0	4(1/2,400)
合計	46,703	1	0	2	16(1/2,919)

表2 要精査者の検査結果と疑われる疾患名 (1)

No.	生年月日	測定値	疑われる疾患	精査医療機関
1	2014/4/4	C5-OH=1.33 C5:1=0.040 Cit=1.09	MCG尿症、HMG血症、MC欠損症、βケトチオラーゼ欠損症 その他	聖マリア病院
2	2014/5/17	C14:1=0.42 C14:1/C2=0.065 C16-OH=0.78 OH-C18:1=0.60	TFP(LCHAD)欠損症 VLCAD欠損症	福岡大学病院
3	2014/5/21	C0=8.96	全身性加にチ欠乏症	久留米大学病院
4	2014/6/23	C0=9.19	全身性加にチ欠乏症	大分県立病院
5	2014/8/22	Tyr=19.67 Cit=1.75 Arg=9.19	高チロシン血症 1 型 高アルギニン血症 その他	九州大学病院
6	2014/8/26	C0=6.38	全身性加にチ欠乏症	九州大学病院

表3 要精査者の検査結果と疑われる疾患名 (2)

No.	生年月日	測定値	疑われる疾患	精査医療機関
7	2014/9/4	C0/(C16+C18)=164.85	CPT-1欠損症	福岡大学病院
8	2014/9/19	C3=5.08 C3/C2=0.36	PA,MMA	九州大学病院
9	2014/10/16	C8=1.57 C8/C10=8.77	MCAD欠損症	産業医大病院
10	2014/10/4	Cit=0.92	ASL欠損症 その他	聖マリア病院
11	2014/11/13	C0=8.97	全身性加にチ欠乏症	国立小倉病院
12	2014/11/15	C0=9.90	全身性加にチ欠乏症	九州大学病院
13	2014/12/16	C0=5.74	全身性加にチ欠乏症	国立小倉病院