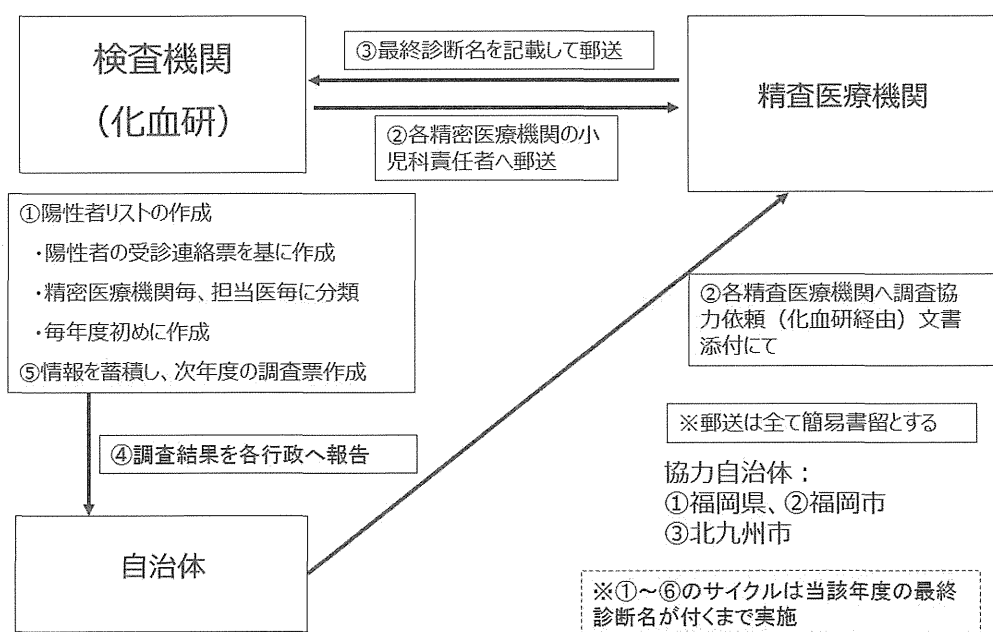


**表4 要精査者の検査結果と疑われる疾患名（3）**

No.	生年月日	測定値	疑われる疾患	精査医療機関
14	2014/12/24	C5-OH=1.28 C5:1=0.020	βケトチオラーゼ欠損症 MCG尿症 その他	九州大学病院
15	2015/2/9	C5DC=0.33 C5-OH=1.41 C5:1=0.045	グルタル酸血症1型 βケトチオラーゼ欠損症 MCG尿症 その他	JCHO九州病院
16	2015/3/9	C0=9.10	全身性加コチ欠乏症	福岡大学病院



**図2 先天性代謝異常等検査要精密児の診断名調査の流れ**

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）

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

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）

研究要旨

タンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）は2014年度までに全国の自治体で実施されるようになった。九州・沖縄地区でも2012年から2014年にかけて公費によるTMSスクリーニングの導入が進み、それに伴ってスクリーニングの実施や精密検査、診断や治療などでいくつかの課題が認められた。地域の特性を生かした専門領域の取り組みとして、専門医師、検査施設や自治体関係者との連携を試みている。

A. 研究目的

九州・沖縄地区で2012年から2014年にかけて導入された公費によるタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）において、その実施や精密検査、診断や治療などの課題について検証する。その課題を解決するために、地域の特性を生かした専門医師、検査施設や自治体関係者との連携を構築し、活用するための方策について検討した。

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・沖縄地区では、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、これまでに11回の「九州先天代謝異常研究会」を開催している。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）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（表1）。

表1. タンデムマス検査の導入

	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-

このTMS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際の課題として①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。②確定診断には専門施設における検査が必要であり、尿中有機酸分析、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いこと。③身近に相談できる専門医師が少ないことがあること、④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、などが挙げられた。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と考えられた。

TMS スクリーニングによって発見された VLCAD 欠損症の男児（図 1）の症例を示す。

有機酸・脂肪酸代謝異常症 (nmol/ml)							
項目	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		OH-C16	0.01	≧0.05	
C4	0.18			C18	1.15		
C5	0.19	≧1.00		C0/(C16+C18)	15.43	≧100.00	
C5/C2				OH-C18:1	0.02	≧0.05	
C5DC	0.07	≧0.25		C18:1	1.89		
OH-C5	0.38	≧0.60		C5:1	0.015	≧0.025	
C6	0.05			(C16+C18:1)/C2	0.13	≧0.62	
C8	0.07	≧0.30		C14:1/C2	0.018	≧0.013	*
C8/C10	0.54	≧1.00		C10/C2	0.005	≧0.014	
C10	0.12	≧0.40					
C12	0.16						

被検者	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)
症例 (14041P)	9.5	34.8	0.272
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

(測定)  
広島大学  
但馬剛先生

図 1. 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

この症例から、上記の課題のなかで、②確定診断には専門施設における検査が必要であり、尿中有機酸分析、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いこと、④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、についての関係者の情報の共有が重要であると患あげられた。

#### D. 考察

2012 年から九州・沖縄地区の新生児スクリーニング（以下、NBS）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、今年度で第 4 回目となり、TMS スクリーニングから、新規のスクリーニングの候補となる疾患について多くの検討を行うことができた。

NBS の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。そして、①診療ネットワーク会議の連絡体制を構築する、②定期的な研究会・連絡会を開催する、③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た（表 2）。

表 2. 新規スクリーニングの支援体制

九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議 (第4回九州新生児スクリーニング研究会) 九州地区のスクリーニング	5月19日 熊本大学 中村 公俊 (熊本大学)
胎内感染症とスクリーニング	森内 浩幸 先生 (長崎大学)
免疫不全症の新生児スクリーニング	今井 耕輔 先生 (東京医科歯科大学)
ゴーシェ病の診断と治療およびスクリーニングについて	小林 博司 先生 (東京慈恵会医科大学)
わが国におけるタンデムマススクリーニング	伊藤 哲哉 先生 (藤田保健衛生大学)
タンデムマススクリーニング陽性例の診断について	中島 葉子 先生 (藤田保健衛生大学)
ファブリー病スクリーニングのフォローアップについて	但馬 剛 先生 (広島大学)
タンデムマス陽性症例について	澤田 浩武 先生 (宮崎大学)
タンデムマス陽性症例のフォローアップについて	松本 志郎 先生 (熊本大学)

## 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と考えられた。

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）

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

研究協力者 知念安紹（琉球大学育成医学講座 准教授）

研究要旨

沖縄県は3か月間の準備期間を経て2014年10月よりタンデムマスを導入した新生児マス・スクリーニング(TMSスクリーニング)を開始した。2014年10月～2015年9月の参加した新生児数17,085人で再検査43人(0.3%)であった。そのうち23名(54%)はNICU収容の児でLeu+Ile, Val陽性またはC5-OH陽性であった。一過性高チロシン血症1名とVLCAD欠損疑い1名、グルタル酸尿症2型疑い1名であった。新生児スクリーニング陽性者に対する精査とフォローアップ体制をさらに整える必要があった。

研究協力者：

新生児マス・スクリーニング連絡協議会、沖縄県健康長寿課、中部地区医師会（検査機関）

A. 研究目的

新生児マススクリーニング（以下、NBS）は症状のない先天代謝異常症児が突然死など重篤な後遺症なく健康で成人となり元気に働く“一億総活躍”の基盤となる大切な制度である。沖縄県にて2014年10月より新生児タンデムマス・スクリーニング（TMSスクリーニング）導入を開始し、NBS陽性者のフォローアップ体制をつくることを目的とする。

B. 研究方法

準備期間として琉球大学医学部附属病院にて期間（2007年5月～2014年5月）、同意にて得られた新生児2,324名、化学及血清療法研究所（熊本県）により解析が行われた。再検査数25名(1.1%)で1名のビタミンB12欠乏が発見され、後遺症なく治療が行われた。

2014年6月沖縄県健康長寿課と沖縄県保健医療部保健衛生統括監により新生児マス・スクリーニ

ング連絡協議会を設置し、沖縄県内の各病院および沖縄県医師会、沖縄県産婦人科医会、沖縄県小児科医会、沖縄県保健所長会と連携し、中部地区医師会を新たな検査機関として、準備期間（2014年7～9月）を経て2014年10月からNBSにTMSスクリーニングを導入した。NBS陽性者に対する精査およびフォローアップ体制を構築した。

C. 研究結果

2014年7～9月パイロット検査では2074人中再検査率：数(0.3%:6人～0.5%:10人)となるようにカットオフ値を決定した。2014年10月～2015年9月の新生児数17,085人で再検査43人(0.3%)であった(表1)。

Leu+Ile, Val陽性者は15名でNICU収容の低出生体重児で高カロリー輸液治療によるものであった。チロシン(Tyr)陽性者4名中1名は一過性高チロシン血症であった。シトルリン(Cit)陽性者1名は再検正常化した。C5-OH陽性者8名はあるNICU収容施設の低出生体重児で在胎週数{平均28.9週(22～36), SD=4.1}、出生体重{平均1,195g(314～2,444g), SD=639.2}、2014年10～12月に集中し、2回目と3回目にC5-OH軽度上昇

することから潜在的なビオチン欠乏が疑われた(図1)。尿中有機酸分析にて正常であることが確認された。その後、栄養方法を変えなくともC5-OH陽性者数は減少した。濾紙血タンデムマス検査は赤血球中のアシルカルニチンも分析するため赤血球中に蓄積されたC5-OHは、赤血球の寿命(胎児型85~90日)に対応して長く保持され、生後60~90日で濾紙血C5-OH値は正常化する傾向にあった。また、C5-OH陽性者のうち完全母乳栄養の双子である低出生体重児に尿中有機酸分析よりビタミンB12低値を認め、補充および栄養指導にて改善した。C5-DC陽性者4例中1名はミトコンドリア呼吸鎖異常症、他3名は再検査で正常化した。尿中有機酸分析によるグルタル酸血症1型軽症型など鑑別のため追跡調査が必要であった。C5陽性者2名で1名は母が切迫流産のため6時間おきセフカペン(ピボキシル基有)投与されていた。もう一方は鎮痛剤ペンタゾシン(ソセゴン®)、ヒドロキシジン(アタラックスP®)抗生剤使用はなかった。C10, C10/C2陽性者1名は尿中有機酸分析正常でグルタル酸尿症2型の中間型・骨格筋型の可能性あるためフォローとなった。C14:1陽性者1名はVLCAD欠損症の精査中である。C0陽性者は7名で再検査にて正常化が確認された。

#### D. 考察

中部地区医師会が新たな検査機関として引き受けてNBS事業を順調に開始することができた。低出生体重児でC5-OH陽性者は施設および時期に

偏りがあった。

C5陽性者は2例でピボキシル基抗生剤使用施設は少ないと考えられた。C0低値のカルニチントランスポーター異常症を疑われる母子検査とC0値のカットオフ調整を行う必要が考えられた。

脂肪酸代謝異常疑いとグルタル酸血症1型疑いとなるNBS陽性者に対して濾紙血の再検査することなく直ちに精査を行う体制が必要である。

#### E. 結論

脂肪酸代謝異常症と有機酸代謝異常症を疑うNBS陽性者に対する精査およびフォローアップ体制をさらに整える。以上を表2に示した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 沖縄県医師会雑誌に投稿予定。

##### 2. 学会発表

1) 沖縄小児科学会にて発表予定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 特になし

表 1. 新生児 NBS 再検査 43 人について

検査項目	基準値 (nmol/ml)	例数	初回濾紙血 (nmol/ml)	診断ほか
Leu+ Ile Val	300 (4.0mg/dl) 260 (3.0mg/dl)	15	4.05~6.55 3.07~4.81	NICU収容の児で再検正常化 [18トリノミー(1)、 Pearson病(1)]
Tyr	500 (9.0mg/dl)	1	9.04	一過性高チロシン血症、尿GC/MS正常、アミノ酸分 析正常
		3	9.53~11.86	3例は再検査正常化
Cit	70 (1.2mg/dl)	1	1.13	再検正常化
C5-OH	1.0	8	1.03~1.23	NICU収容の低出生体重児
C5-DC	0.3	1	0.75	2回目高値で再検正常化
		3	0.31~0.35	再検正常化
C5	1.0	2	1.25	再検正常化(後で供覧)
C0	7.5	7	5.97~7.51	7例は再検正常化、母情報なし。1例NICU収容児
C14:1 C14:1/C2	0.25 0.08	1	0.42 0.017	GA39W BW2582g 出生後5日目 210g体重減少時 採血。出生後14日目体重増加し、再検正常化、 VLCAD酵素活性測定予定。
C8 C10 C12 C10/C2	0.3 0.4 0.4 0.014	1	0.17 0.41 0.23 0.015	尿中有機酸分析 異常なし

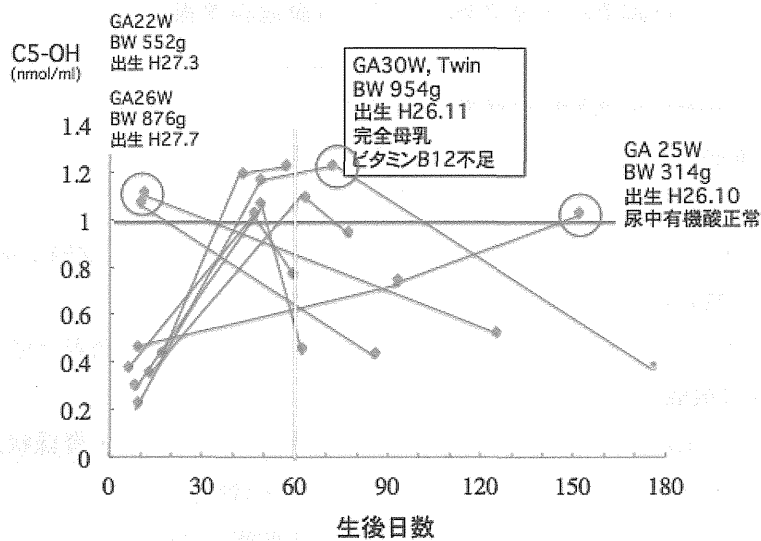


図 1. C5-OH 高値の動向

表 2. 沖縄県 NBS 検査の現状と課題 (2014. 10~2015. 9)

スクリーニング件数	精密検査数		確定診断数	
	計			
沖縄県 17,085	7	1		
	アミノ酸	1	1	一過性高シトルリン血症(1)
	アシルカルニチン	6	0	VLCAD欠損(検査中) グルタル酸尿症2型疑(他県へ)
地域の現状	1.検査機関との関係が良い 2.自治体・沖縄県からの支援も良く、新生児マス・スクリー ニング連絡協議会 の設置がなされた。			
地域の課題	カットオフの見直しとグルタル酸血症1型疑いと脂肪酸代謝異 常症疑いの診断とフォローアップ体制の構築			

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）

CPT2 酵素欠損症と突然死の関連について

研究協力者 高柳正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授）

研究要旨

医学中央雑誌の検索システムを利用した検索結果や学会報告などから、CPT2欠損症による突然死症例を収集した。合計16例の症例が収集された。山本らの研究ではSIDSの4%にCPT2欠損症の遺伝子変異が見出されている。多くの突然死症例が正しく診断されていないことから、多くのCPT2欠損症による突然死は見逃されていることと考えられる。早急に新生児拡大マススクリーニング（TMSスクリーニング）の検査項目にCPT2欠損症を追加することが必要であると考えられた。

A. 研究目的

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症死をきたすことがよく知られている。今回 CPT2 欠損症にて突然死をきたした症例を収集して、全国で何例ぐらいの症例が存在するかを考察する。

B. 研究方法

1) 医学中央雑誌の検索システムを用い、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症をキーワードとして検索し、突然死症例を収集した。

2) 山本琢磨先生（長崎大学 医歯薬学総合研究科 法医学分野）の研究の紹介

次世代シーケンサーを用いた Metabolic autopsy-不幸の連鎖を止めるために「避けられる死」を提唱したい-日本先天代謝異常学会雑誌 31:146, 2015

3) 島根大学におけるハイリスクスクリーニング研究で、SIDS/ALTE という臨床診断のついた症例で CPT2 欠損症と診断した症例を、島根大学の長谷川有紀氏よりデータ拝借し検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究は報告された情報の収集であり、個人情報倫理的問題はない。さらに公開する情報には個人情報が含まれない。

C. 研究結果

1) その結果を表 1、表 2 に示した。表 1 は昨年度に発表した症例である。表 2 に新しく収集した症例をまとめた。合計 10 例の CPT2 欠損症による突然死が報告されていた。

2) 乳幼児突然死症例 52 例

NGS を用いて、19 種の脂肪酸代謝異常症の責任遺伝子をターゲットシーケンスした。

その結果 CPT2 欠損症が 2 例、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 (VLCAD) 欠損症 1 例が確認された。その結果を表 3 に示した。

3) 3 例の症例の最終診断が CPT2 欠損症とされた。うち一例は表 1 の症例 1 と同一症例である。症例のまとめを表 4 に示した。

D. 考察

今回紹介したいろいろな研究者の研究により、



CPT2 酵素欠損症は突然死の原因になることが明らかである。

本日は 16 例の CPT2 酵素欠損症による突然死の症例の収集を行ない報告した。

その頻度は予想以上に高いのではないかとと思われる。

長崎大学の山本先生は CPT2 遺伝子の熱不安定遺伝子の Polymorphism と突然死症例の関連を研究して、p. F532C は突然死に優位に関連していることを報告している。(BRAIN and DEVELOPMENT 36:479-483, 2014 Takuma Yamamoto et al.

Carnitine palmytoyltransferase 2 gene polymorphism is a genetic risk factor for sudden unexpected death in infancy )

今後 CPT2 遺伝子の熱不安定遺伝子変異を含め、さらに検討を加える必要があると思われる。

もしこの概念が正しいとすれば、CPT2 酵素異常症の突然死症例は非常に多いものとなる。

現在行われている新生児拡大マスキングの検査項目として、この CPT2 酵素欠損症を早急に加える必要性がありと考えられた。

突然死をきたした症例を臨床の救急の場面で、正確に鑑別診断を行い CPT2 欠損症の最終診断に至るのはかなり困難なことである。したがって今回収集できた症例は、CPT2 欠損症による突然死症例のごく一部であると考えられる。多くの症例が

診断もつけられずに、原因不明の突然死ということになっていると思われる。

厚生労働省の調査では 2011 年には全国で 148 人の SIDS が報告されている。山本の研究を演繹すれば年間 6 例の CPT2 欠損症による SIDS が発生していることになる。

## E. 結論

早急に新生児拡大マスキング (TMS スクリーニング) の検査項目に CPT2 欠損症を追加することが必要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

なし

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 医学中央雑誌検索システムで収集した症例その 1 (昨年度発表例)

	新生児マスキング	発症経過	転帰	最終診断
1	TFP欠損症の疑い	(日齢15)正常	(生後8カ月)突然死	CPT2欠損症
2	異常なし CPT2再検で正常	(生後7カ月) 発熱後急性脳症	重症心身障害児	CPT2欠損症
3	開始前	(生後9カ月) 発熱、胃腸症状、意識障害	翌日突然死	CPT2欠損症
4	異常なし (CPT2対象外)	(生後8カ月) 発熱、ぐったり、意識障害	突然死	CPT2欠損症
5	開始前	(1歳1カ月) 発熱、感冒症状、意識障害	突然死	CPT2欠損症

表 2. 医学中央雑誌検索システムで収集した症例その 2 (本年度追加症例)

	新生児マススクリーニング	発症経過	転帰	最終診断	備考
1	タンデムマス未	男子 ライ様症候群	死亡	CPT2	肝臓の酵素活性低下
2	タンデムマス未	インフルエンザ感染後、 痙攣、多臓器不全、死亡	死亡	CPT2	肝臓の酵素活性低下
3	タンデムマス未	双生児	死亡	CPT2	
4	タンデムマス未	双生児	死亡	CPT2	
5	タンデムマス未	1歳1か月 死亡6日前に低血糖、痙 攣重積入院加療。当日痙 攣重責で搬送され死亡。	死亡	CPT2	

表 3. 山本琢磨先生 (長崎大学 医歯薬学総合研究科 法医学分野) による  
次世代シーケンサーを用いた Metabolic autopsy

	新生児マススクリーニング	発症経過	転帰	最終診断
症例 1	開始前	平成18年 6か月 死亡数日前から感冒 症状。医療機関受診 帰宅途中に心肺停止	乳幼児突然死	CPT2欠損症
症例 2	開始前	平成19年 1か月 自宅で就寝中に死亡	乳幼児突然死	VLCAD欠損症
症例 3	開始前	平成25年 11か月 数日前より感冒症状 午前中ぐったりしてい て午後死亡	乳幼児突然死	CPT2欠損症

表 4. 島根大学におけるハイリスクスクリーニング研究で、  
臨床診断が SIDS/ALTE のなかで CPT2 欠損症と診断された症例

	新生児マススクリーニング	発症経過	転帰	最終診断
症例 1	開始前	生後3日 Day3に低体温、Day2に全 身チアノーゼ	死亡	CPT2欠損症
症例 2 昨年のもとの 症例 1と同じ	TFP欠損症が チェックされ た	9か月 FluA診断された。夕方に呼 吸停止	死亡	CPT2欠損症
症例 3	開始前	4か月 数日前より感冒症状。死亡 当日嘔吐のために搬送。 夕方突然呼吸不全・循環 不全。	死亡	CPT2欠損症

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）

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

研究協力者 小林弘典（島根大学医学部小児科 助教）

研究要旨

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究：タンデムマスによる 新生児マスクリーニング（以下、NBS）において、全国における診療の質を確保する目的、NBS 検査施設における分析や判定等に関するサポートを目的としてコンサルテーションセンターおよびホームページの整備等が行われている。発足 2 年目はコンサルテーションセンターの主な利用者は小児科医師となり、初年度に多かった検査施設からの利用は減少した。検査施設の経験不足等による初期の混乱が安定化したと考えられる一方、現場の小児科医師の困り感は続いていると考えられる。コンサルテーションセンターは診療の質を保つために重要な役割を果たしていると考えられる。また、ホームページの充実等によりさらなる利用のし易さを念頭に置き情報提供をしていく事が必要である。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究：2013 年度に NBS 陽性となった例を対象とした登録事業では 67 自治体に協力を依頼し、58 自治体から協力が得られた。98 例の NBS 陽性例について精密医療機関に診断を確認したところ 94 例について回答が得られた。73 例のみが NBS 陽性例として確定診断されていた。現在、2 年目のフォローアップの調査中である。今年度は 2014 年度の NBS 陽性例についての登録を試みた。協力が得られた自治体は 35 自治体にとどまり、協力が得られない理由の大半は個人情報保護条例であった。NBS が国全体として取り組む小児保健事業である事を十分に社会啓発し、本研究が社会福祉の向上に大きな貢献をする事を啓発するとともに、悉皆性のある患者コホート体制の構築に必要な条件を明らかにしていく事が重要であると考えられた。

A. 研究目的

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

2014 年度から全国実施になったタンデムマスによる新生児マスクリーニング（以下、NBS）において、地域間、施設間での検査結果の解釈や診断・治療水準の確保、NBS 検査施設における分析や判定等に関するサポートを目的としてコンサルテーションセンターおよびホームページの整備等が行われている。上記システムは 67 自治

体からの委託金によって運営されるが、本研究では今年度における実績および今後の課題等について評価を行い、タンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の質向上のための体制の検討および整備を目的とする。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、国内のパイロット研究によると、全体としては約 9 千人に 1 人と推定されているが、個々の疾患は数

万出生に1人ないし200万出生に1人以下の頻度である。いずれも超稀少疾患であり、わが国全体で患者数を把握し、自然歴や最適な治療法、治療効果、およびタンデムマス導入による臨床的、医療経済的効果を検討する必要がある。また新生児期に急性発症してマスキリーニングの恩恵を受けることのできない児の実態も不明な点が多い。NBSは公的事業であり、それが小児の障がい発生防止に効率的に貢献しているかどうかを評価するシステムが必要であるが、現状ではそのために必要な、発見された小児の患者コホート体制は構築されていない。本研究では、タンデムマスで発見された疾患の正確な頻度、自然歴、臨床的効果を明らかにするために、疫学研究としてのコホート体制の構築を目指し、その中での課題等について研究する。

## B. 研究方法

### 1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

コンサルテーションセンターについては、前年度に引き続き、自治体、医師、検査機関、産科等医療機関を対象として質問を受け付けた。前年度に改訂した一次受付センターマニュアルで即答

出来ない質問については、質問者が専用のフォーマットに記入した内容をメールで受付し、日本マスキリーニング学会から推薦を受けたコンサルテーション医師団もしくは技師団の中で議論された内容を、受付センターを通じて文章で回答した。

また、コンサルテーションセンターのホームページ(HP)を通じてHP訪問者に対する情報提供の充実に試みた。

### 2. 患者のコホート体制整備に関する研究

図1に調査体制を示す。昨年度に行った2013年度にスクリーニングされた児を対象とした調査に引き続き、今年度は2014年度にスクリーニングされた児を対象としたNBS陽性例に関する情報提供を依頼した。研究概要は、上記のように各自治体に匿名化された情報提供を依頼し、提供を受けた情報を元にして各精密医療機関の中でこれらの情報から患者を照合し、研究班事務局に匿名化された患者情報の提供を依頼した。2013年度に診断された患者については、各医療機関に対して2014年度の経過を調査した。

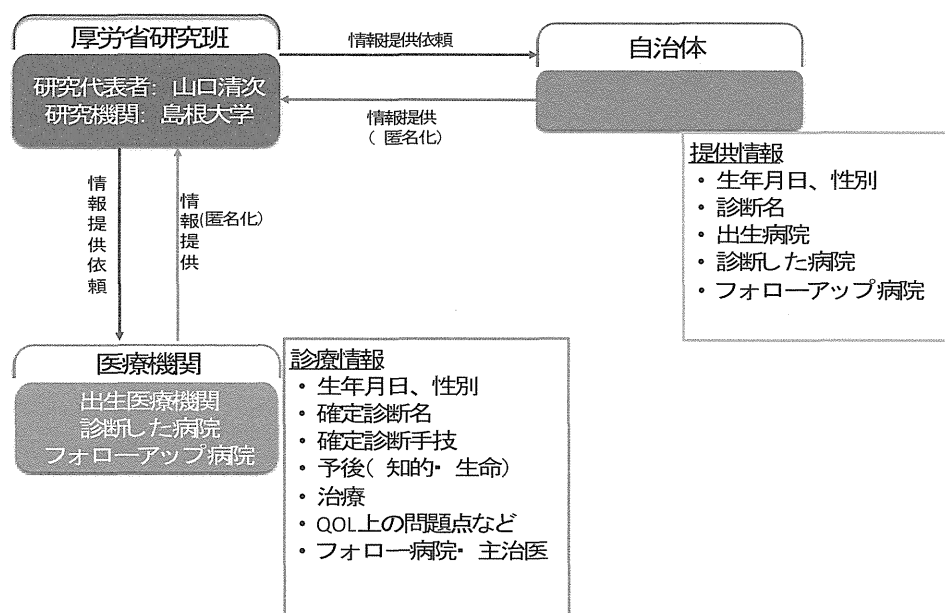


図1. コホート研究体制

各施設に対して行った調査内容は以下の通りであった。1)自治体に依頼した2014年度陽性例の情報

- ①診断名（疑い含む）
- ②患者生年月日および性別
- ③出生医療機関
- ④診断した病院（精密医療機関）
- ⑤フォローアップ病院、主治医

2)初回登録例に対する調査（2014年度陽性例）。

- ①確定診断名（病型）
- ②患者の出生体重
- ③確定診断した方法
- ④診断時の症状の有無
- ⑤その他（自由記載、特記すべき臨床所見）

3)2013年度のNBS陽性例に対するフォローアップ調査

- ①身体発育状況（体重、身長）
- ②発達状況（正常範囲か、軽度遅滞、中等度遅滞、重度遅滞）
- ③治療状況（方法と効果）
- ④その他（自由記載、特記すべき検査異常やQOL上の問題点等）

（倫理面への配慮）

本研究は島根大学医学部、医の倫理委員会による承認（通知番号1622号）を受けて行っている。また、本研究の意義を周知するために、研究班ホームページを開設し、本研究の目的、意義、収集する疫学情報の内容、本研究によって来される効果、などを公表している。

## C. 研究結果

### 1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

2015年1月～2015年12月末までにコンサルテーションセンターへの架電件数は107件であった。質問者の内訳は小児科医からの80件と自治体関係者からの14件にほぼ絞られていた。昨年に77件中18件であった検査施設からの問い合わせは大幅に減少し、1件のみとなった。その他、産科医師、助産師からの問い合わせも1件のみと少数

であった。相談内容に関する比率は昨年と大きな変化はみられず、検査結果の解釈や診断・治療、およびその過程で必要となる精密検査に関する問い合わせが多くを占めた（表1）。

また、一例においては相談内容が緊急を要すると判断された。このケースについては通常のメールによる回答ではなく、コンサル医師が直接電話等で対応する必要があった。

HP上での情報提供については、一般市民、医療・検査機関用のQ&Aの他に、コンサルセンターに問い合わせのあった質問の中から重要と考えられるものを抜粋して「よくあるご質問」として公開した。

### 2. 患者のコホート体制整備に関する研究

前年度に行った一年目の陽性例の登録調査では最終的に67自治体のうち58自治体から情報提供を得られ、98例の陽性例に関する情報が自治体から得られた。これを元に精密検査を行った医療機関に調査票を送り94例(95%)については回答を得た。このうち18例については精密検査の過程でNBS陽性例から除外された事が明らかになり、3例については罹患児である事が疑わしいものの確定診断に至っていない症例であった。最終的には前述の3例を除き73例をNBS陽性例として登録した。

表1. コンサルセンターへの問合せ内容(2015年)

カテゴリー	数	ジャンル	件数
小児科医師	80	数値データについて	4
産婦人科医師	1	検査について	13
検査機関	1	精密検査の相談	35
自治体	14	診断・治療方針	17
助産師	1	検体採取法に関して	3
計	107	再採血・再検査	3
		検体保存方法	4
		検査費用	11
		その他	17
		計	107

表 2. 本研究と他の調査間での NBS 陽性例数と頻度比較

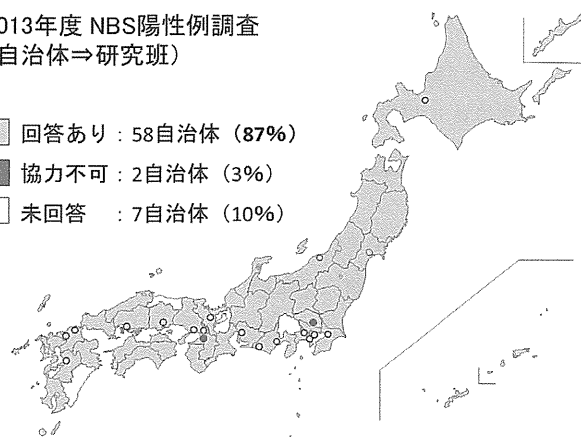
疾患名	2013年度				(1997-2012)
	本研究(母数90万人)		厚生省データ		パイロット 研究結果
	Pt.(n=)	frequency (×1,000)	Pt.(n=)	frequency (×1,000)	frequency (×1,000)
フェニルケトン尿症	19*	1:47	25	1:41	1:53
メーブルシロップ尿症	2	1:450	3	1:340	1:1,950
ホモシスチン尿症	0	-	4	1:260	1:650
シトルリン血症I型	2	1:450	2	1:515	1:330
アギニコウ酸血症	1	1:900	1	1:103	1:980
メチルマロン酸血症	6	1:150	6	1:170	1:110
プロピオン酸血症	15*	1:60	15	1:70	1:45
複合加ボキラーゼ欠損症	0	-	0	-	1:650
アノカトニルガリシ尿症	3	1:300	3	1:340	1:150
イソ吉相酸血症	1	1:900	1	1:1,030	1:650
グルタル酸血症I型	2	1:450	3	1:340	1:180
MCAD欠損症	3	1:300	4	1:260	1:100
VLCAD欠損症	5*	1:180	9	1:110	1:160
TFP欠損症	1	1:900	1	1:1,030	-
CPT-1欠損症	2	1:450	1	1:1,030	1:310
シトルリン欠損症	5	1:180			1:80
βケトチオラーゼ欠損症	1	1:900			-
CPT-2欠損症	2	1:450			1:260
全身性カルニチン欠乏症	3*	1:300	37	1:28	1:260
グルタル酸血症I型	0	-			1:310
CACT欠損症	0	-			-
計	73	1:1.2万	115	1:0.9万	1:1.1万

表 2 は本研究で登録された患者数と頻度、厚生労働省が把握し特殊ミルク情報を通じて公表された 2013 年度の NBS 陽性例の数および頻度と、1997 年から 2012 年にわが国において行われた TMS スクリーニングのパイロット研究で示された各疾患の頻度を示したものである。本研究における各疾患の頻度はおおそパイロット研究のものと同じであった。一方、厚生労働省が把握している数と本研究における登録数はフェニルケトン尿症やホモシスチン尿症、VLCAD 欠損症などではかなり乖離がみられる結果となった。

2015 年度も前年度同様、67 の自治体に 2014 年度の NBS 陽性例に関する情報提供を依頼した。今年度は協力を得られた自治体数が 67 自治体中 35 (53%) にとどまった。協力不可として回答を得た数は 11 自治体にのぼり、前年度の 2 自治体から大幅に増加した(図 2)。協力不可の理由はいずれも個人情報保護条例を理由とするものであった。

2013年度 NBS陽性例調査  
(自治体⇒研究班)

- 回答あり : 58自治体 (87%)
- 協力不可 : 2自治体 (3%)
- 未回答 : 7自治体 (10%)



2014年度 NBS陽性例調査  
(自治体⇒研究班)

- 回答あり : 35自治体 (87⇒53%)
- 協力不可 : 11自治体 (16%)
- 未回答 : 21自治体 (31%)

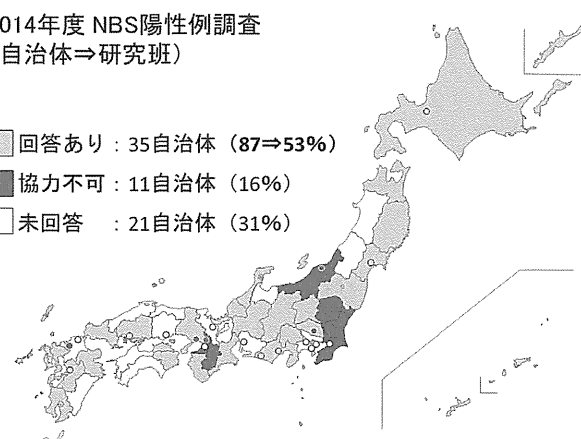


図 2. 自治体からの回答状況  
2014年度と2015年度の比較

前年度の初回登録調査で診断が確認できた2013年度の陽性76例について、一年後のフォローアップ調査を行った。2016年1月末時点では調査票の回収が完了しているわけではないが、49例(64.5%)の回答が得られている(図3)。2013年度のNBS陽性例における現在までの死亡例は、古典型プロピオン酸血症の新生児例が1例、ミトコンドリア三頭酵素欠損症が1例、古典型メチルマロン酸血症の1例が1歳4ヶ月時に感染症を契機として死亡例があった事が明らかになった。

また、確定診断に遺伝子解析が必要と考えられる脂肪酸代謝異常症、軽症プロピオン酸血症においても1歳を過ぎても遺伝子解析を実施していない場合がある事も明らかになった。

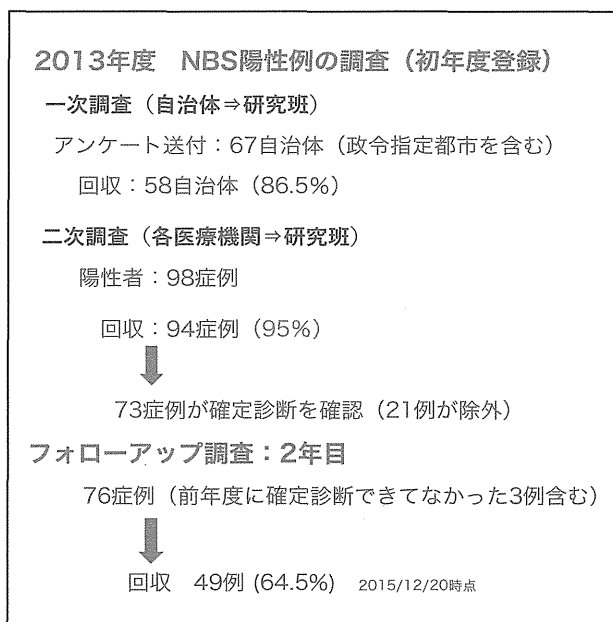


図3. フォローアップ調査結果

#### D. 考察

##### 1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

TMSスクリーニングが導入されたばかりの2014年度と異なり、本年度のコンサルテーションセンターに寄せられる質問は、精密検査を行う医療機関や実際に患者のフォローアップを行う小児科医からのものが大半をしめた。問い合わせ内容については前年度と同じ傾向で、極めて稀な疾患が疑われて精密検査機関を受診した場合の現場小

児科医師の「困り感」が反映されていると考えた。小児医療が多様化する中で全ての小児科医師がTMSスクリーニングの対象疾患に精通する事は困難であり、診療レベルを担保するためのシステムとして、コンサルテーションセンターの役割は大きいと考えられる。その一方で昨年と比べるとNBS検査施設から寄せられていた分析のトラブルシューティングや経験の少なさに起因する質問などはほとんど無くなった。これはスクリーニングのシステムを支える検査の部分における混乱の時期を抜けて、安定的に測定が行われる様になった事を反映しているものと考えた。現在は自治体から依頼を受けてNPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会が提供している外部精度管理システムが運用されている。これもNBSの検査事業における安定化に貢献していると考えられるが、コンサルテーションセンターもいざという場合の相談先としてのセーフティーネットという意味でも重要である。

タンデムマス・スクリーニング普及協会のHPは多くのページ閲覧があるため、今後も患者家族を含む市民や医療機関、自治体関係者などにとって分かりやすい情報提供の場である事が求められる。今年度はコンサルテーションセンターに寄せられた質問をQ&A方式で紹介する事を行った。一方、コンサルセンターに寄せられる質問の多くが診断や治療、検査法の部分に関するものであった。この事を考慮すると、TMSスクリーニングで陽性となった検査値や疑い病名からフローチャート方式で簡単に鑑別や検査等を提案する構成にする事によりHPが利用しやすくなると期待される。次年度の課題として改良を行う事とした。

##### 2. 患者のコホート体制整備に関する研究

2013年度、2014年度に発生したNBS陽性患者の初回患者登録作業を通じて明らかになったことは、①研究班が個人情報等を排した疫学調査を行う場合であっても、研究班が自治体からの情報提供を得る事が難しい場合があること、②精密医療機関から匿名化された状態で患者に関する情報

を得る事については、ほぼ全例からの協力がえられること、が明らかになった。自治体における情報提供ができない理由は各自治体における個人情報保護条例の解釈が異なることが理由であり、この場合は各患者の保護者から同意が得られない場合は情報提供ができないと考える自治体が多かった。NBS は社会全体で取り組む小児保健事業である。とりわけ TMS スクリーニングのように対象とする疾患が超稀少疾患である場合、一自治体内のみで事業評価や患者および家族が必要とする社会サポートや医療サポートを検討したり、NBS 事業の費用対便益を検討する事が極めて困難である。今回の研究によって、これまでは必ずしも正確な患者数を把握できていなかった事が明らかになりつつある。また、本研究では発見された患者の経過を追跡することで、NBS による恩恵を受けている患者が多いなかで、早期発見にも関わらず死亡や発達遅滞などを含む障がいを持つに至る患者等についての情報が得られた。これらの情報は NBS の事業評価を行う際には必須であるにも関わらずこれまでシステムとして把握できていなかった。本研究で得られる情報を有効に利用することで、社会の福祉向上に大きく貢献する事が期待できる。

今後は社会に対して NBS の患者コホート調査を行う事によってどの様な社会としての利益、患者および家族としての利益があるのかを啓発する努力が必要と考えられる。

## E. 結論

1. コンサルテーションセンターの主な利用者は小児科医師となったが、診療の質を保つために重要な役割を果たすと考えられる。また、ホームページの充実等によりさらなる利用のし易さを念頭に置き情報提供をしていく事が必要である。

2. 患者コホート調査については、現状では自治体からの情報提供が、各自治体における個人情報保護条例によって困難である場合がある。NBS が国全体として取り組む小児保健事業である事を十分に社会啓発し、悉皆性のある患者コホート体

制の構築に必要な条件を明らかにしていく事が重要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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



## 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 山口清次: 新生児スクリーニングの現状と今後について-厚生労働科学研究班の研究成果と今後の動向-. 平成 27 年度 新生児スクリーニング検査検査技術者等研修会 講演. 東京, 2015 年 6 月
- 3) 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
- 4) 深尾敏幸, 中村公俊, 伊藤哲哉, 大竹明, 窪田満, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本修, 清水教一, 但馬剛, 小林正久, 村山圭, 福田冬季子, 濱崎孝史, 遠藤文夫: 新しい診療ガイドラインについて. 第 42 回日本マススクリーニング学会 シンポジウム. 東京, 2015 年 8 月
- 5) 小林弘典: 新生児マススクリーニングとはなんですか? どのような病気が見つかるのですか?. 第 42 回日本マススクリーニング学会 教育セミナー. 東京, 2015 年 8 月
- 6) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Serum C14:1/C12:1 ratio is a sensitive diagnostic marker for VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 7) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 城下友義, 伊藤利将: 臨床検査を目的とした LC-MS/MS による血清中アシルカルニチンの定量分析法の開発. 第 40 回日本医用マススペクトル学会年会. 浜松, 2015 年 9 月
- 8) 深尾敏幸, 小林正久, 中村公俊, 松本志郎, 但馬 剛, 小林弘典, 長谷川有紀, 濱崎考史, 坂本 修, 伊藤哲哉: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 9) 山田健治, 坊 亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 河上早苗, 渡邊あさみ, 松原圭一, 山口清次: VLCAD 欠損症合併妊娠の母児例. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 10) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: CPT2 欠損症患者の異化亢進を反映する生化学的検査～アシルカルニチン分析との比較～. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 11) 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
- 12) 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, 12 2015

## 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）

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

研究協力者 深尾 敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授）

研究要旨

日本医療研究開発機構（AMED）の「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」（深尾班）では、2014年度以降に出生し、新生児マススクリーニングの先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象陽性例に対して、遺伝子パネルをもちいて遺伝子変異を同定し、フォロー（レジストリーへの参加）するプロジェクトを行っている。遺伝子変異を同定してフォローすることは、今後遺伝子変異を考慮したガイドラインの改訂など重要な情報となる。

A. 研究目的

新生児マススクリーニング（以下、NBS）が公費で行われる事業であり、それがどれだけ効果があるのか評価が必要である。また診療ガイドラインの改訂、診療の質の向上には、NBS にて診断された症例が治療されてどうなったのかの情報が必要である。単一疾患においても遺伝子変異によってその疾患の重症度、予後、治療反応性は異なることが予想されることから遺伝子変異を出来るだけ同定してフォローした情報が、非常に重要となる。そのため日本医療研究開発機構（AMED）の「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」（深尾班）では、2014 年度以降に出生し、NBS の先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象陽性例に対して、遺伝子パネルをもちいて遺伝子変異を同定し、フォロー（レジストリーへの参加）するプロジェクトを行っている。

B. 研究方法

NBS の先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象疾患、およびその鑑別疾患である 57 遺伝子を遺伝子パネルとして、かずさ DNA 研究所にお

いて解析を行う。岐阜大学が解析事務局となり、図 1 に示すようなシステムを構築し、解析および報告を行い、その過程で日本先天代謝登録を促し遺伝子変異を同定してフォローする体制を異常学会の患者登録システム JsSMIn への構築した、

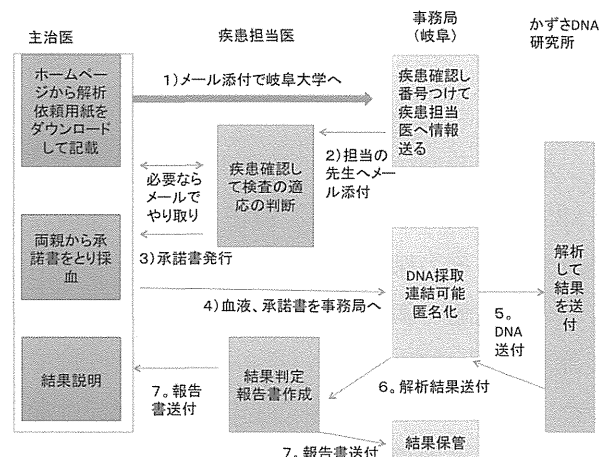


図 1. 遺伝子パネル解析の流れ

（倫理面への配慮）

本研究事業は岐阜大学およびかずさ DNA 研究所において医学研究等倫理審査委員会の承諾を得て行っている。

### C. 研究結果

2015年5月から12月20日までで、50例の遺伝子解析依頼を受けて、解析を進めている。表1に依頼を受けた疾患の内訳を示す。現在その約半分に当たる23例の結果が出ているが、2例が遺伝子変異を目的の遺伝子に同定できなかったものの後の症例では遺伝子変異を確定できている。レジストリーに登録の承諾はまだ半分程度である。

表1. 遺伝子パネル依頼症例数

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cro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malp <sup>o</sup> ルル <sup>o</sup> キラーゼ <sup>o</sup> /経度ピオチン欠乏	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
メーブルシロップ尿症	1
計	50

### D. 考察

NBSの一次対象疾患は、遺伝子診断が保険収載されたが、その保険点数で請け負う検査会社がなく、先天代謝の個々の疾患の研究者が遺伝子診断を無償で行っているというのが日本の現状であった。それは長期的にみて好ましい状況ではなく、本プロジェクトの最終ゴールは、すべての対象疾患がきちんと保険診療内で遺伝子診断を受け、その上で全数レジストリー制度が存在し、NBSで診断された症例が、診断後にどのような経過になったかが事業として把握できることである。

本プロジェクトは、山口班の悉皆性をもったコホート研究が個人情報をもたないでマススクリーニングで見つかった症例がその後どうなっ

たかをフォローして行くのに対し、遺伝子診断をおこなって個人を特定した形で日本先天代謝異常学会の患者登録制度 JaSMIn への登録を促し、遺伝子変異によって経過、治療効果、予後がかかるかについてフォローするというプロジェクトである。両親の同意なくでは登録できず、悉皆性においては難しく、山口班のコホート研究と補完し合うものとする。望ましいのはNBSは公的的事业であり、陽性例はすべて公的にフォローできるシステムが構築されるところである

### E. 結論

遺伝子変異を同定してフォローするシステムの開発を行っており、山口班の悉皆性をもったコホート研究との補完し合う研究と考えている。

### G. 研究発表

- 学会発表
  - 1) 深尾敏幸、笹井英雄、藤本亨次、小原收、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉、中島葉子、中村公俊、松本志郎、小林正久：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。日本人類遺伝学会、東京、2015年10月14日-17日
  - 2) 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。日本先天代謝異常学会、大阪、2015年11月12日-14日
  - 3) Fukao T: (Plenary Lecture) Organic academia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. 10th Latin America's congress of inherited metabolic disease and mass screening. Santiago, 2015 11.17-20.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特になし

## Ⅱ. 分担研究報告

### 2. マスククリーニング検査精度向上に関する研究

分担研究者 重松陽介（福井大学医学部教授）