

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umas・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umas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umas・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ピ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（アトラックス 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トリソミー(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

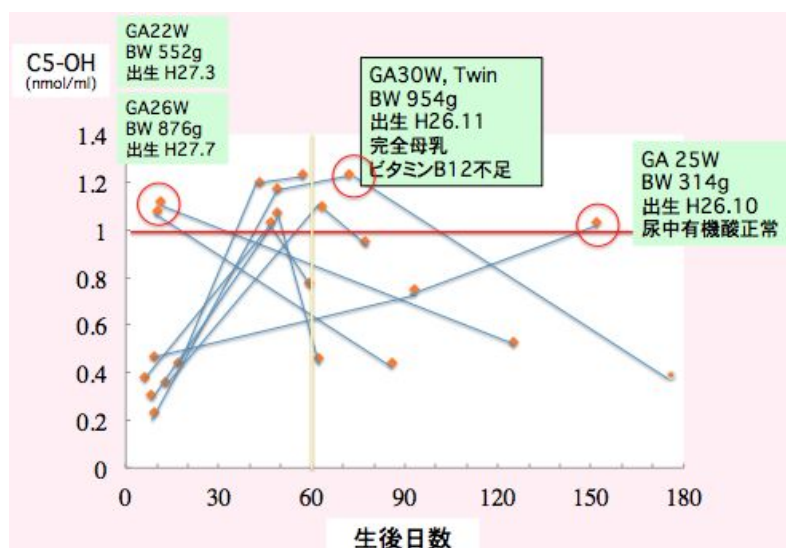


図 1. C5-OH 高値の動向

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	
沖縄県 17,085	計	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			

