

スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

前年度に引き続き、これまでの新生児マススクリーニングのシステムでは把握ができていなかった発見患者の正確な数、自然歴、スクリーニングの効果を明らかにするために、悉皆性を目指した患者コホート研究を継続した。本研究は自治体が把握している陽性例の情報提供を受け、それらを元に各医療機関に全数調査を行うものであるが、本年度は昨年度に比して自治体から情報提供を受ける事が困難であった。その背景は各自治体における個人情報保護条例が大きな部分を占めていた。悉皆性のある患者コホート体制は、疾患の重症度別頻度、自然歴の把握、稀少疾患の治療法向上、事業評価、患者 QOL の向上、および障害予防事業の重要性を社会にアピールするために必須と考えられる。新生児マススクリーニング事業の中にこの患者コホート体制を整備するようなシステム構築が望まれる。

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）

窪田 満（国立成育医療センター総合診療部部长）

村山 圭（千葉こども病院代謝科部長）

小林弘典（島根大学医学部小児科助教）

長谷川有紀（島根大学医学部小児科助教）

ついて不明な点が残されている。また、一部では新生児マススクリーニング（以下、NBS）の結果が伝えられる前に急性発症している症例のあることも知られている。昨年の調査ではこれまで国が自治体に対して行った調査を元に把握していた情報は、必ずしも正確な情報ではない事も明らかになった。本研究では、昨年度に引き続き、疫学研究としての患者コホート体制の構築を目指して研究を行うなかで浮かび上がる問題点について検討した。

A．研究背景

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、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、二次対象疾患を含めると全体として約 9 千人に 1 人と推定されている。いずれも稀少疾患のため、その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、医療経済的効果に

B．研究方法

昨年度と同様に、新規登録患者(2014 年度発見例)については、図 1 に示すように、本研究に協力の得られた自治体を対象にして、タンデムマス（以下、TMS）スクリーニングによって発見された患者登録体制を下記の方法に従い実施した。ま

た、前年度に登録された 2013 年度発見患者については、2 年目のフォローアップ調査を下記の方法に従い実施した。患者に関しては協力医療機関において連結可能匿名化されるため、研究班の事

務局では保持しない仕組みで行った。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）を受けている。

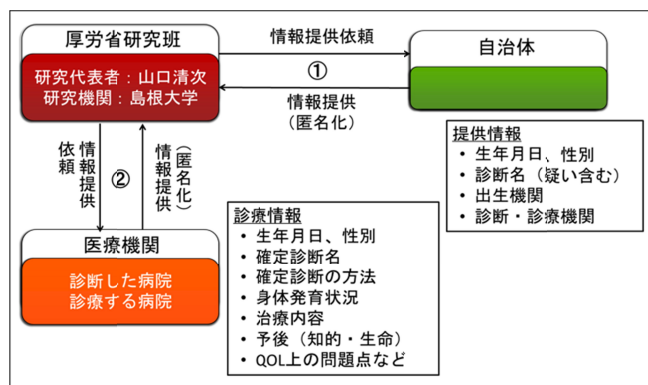


図 1 . タンデムマス・スクリーニング患者登録体制

1) 自治体を対象とした調査：

2014 年度内に発見された患者について以下の項目についてアンケート調査を行った。

- (a) 診断名
- (b) 患者生年月日および性別
- (c) 出生医療機関
- (d) 診断した病院
- (e) フォローアップ病院、主治医

3) 2 年目のフォローアップ調査

- (a) 身体発育状況（体重や身長）の状況）
- (b) 発達状況
- (c) 治療状況
- (d) その他(自由記載、特記すべき検査異常や QOL 上の問題点等)

C . 研究結果

2) 医療機関を対象とした調査：

新規症例の調査

- (a) 確定診断名（病型）
- (b) 患者の出生体重
- (c) 確定診断した方法
- (d) 診断時の症状の有無
- (e) その他（自由記載、特記すべき臨床所見）

2014 年度に行った調査では図 2 に示すとおり、最終的には調査用紙を送った 67 自治体のうち 58 自治体(87%)から協力の回答を得たが、本年度の調査では協力が得られたのは、67 自治体中 35 自治体(53%)にとどまった。本年度は未回答の自治体も多いが昨年度と比して協力不可と回答した自治体が 11 (昨年度は 2 自治体)と大幅に増加した。協力が得られない理由は 10 自治体においては各自治体の個人情報保護条例に抵触するとの理由であった。

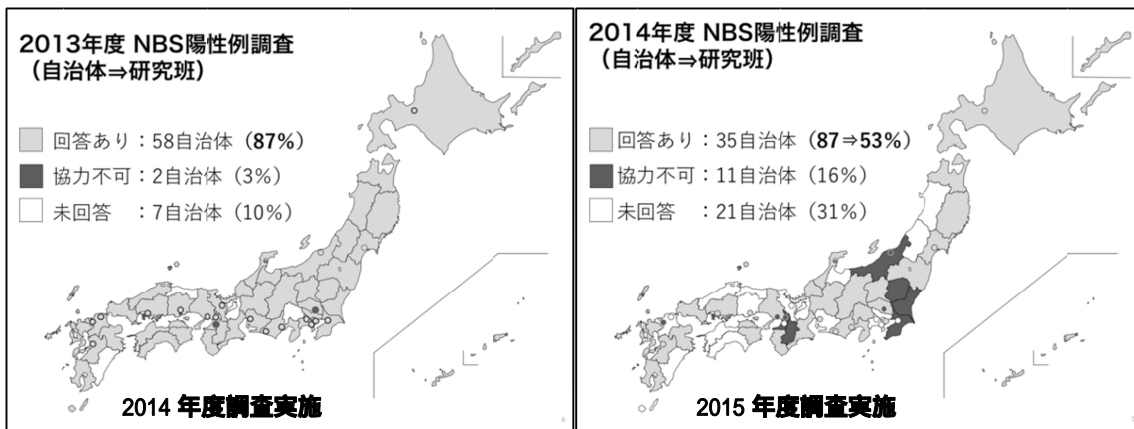


図 2. 研究協力が得られた自治体の推移

2014 年度調査を開始した 2013 年度に診断された症例については、自治体からの回答を得たのは 98 例でその中で実際に患者と診断されたのは 73 例であった。各疾患の患者数を表 1 に示す。この結果からはフェニルケトン尿症、ホモシチン尿症、VLCAD 欠損症などは厚労省からの集計データと比べて大きな乖離があることが明らかになった。脂肪酸代謝異常症である VLCAD 欠損症に注目すると、厚労省のデータでは 9 例の陽性例となっていたにも関わらず、本研究で調査したところ確定診断されたのは 5 例のみであった。VLCAD 欠損症は偽陽性例が多い事が指摘されているが、診断未確定例が患者として計上されていると考えられる。

2013 年度発見例のフォローアップ調査については結果の回収中であるが、現時点で得られた情報からは新たに 2 例の死亡例が確認された。一例は日齢 40 で死亡した三頭酵素欠損症例で重症例であった。残りの一例は古典型メチルマロン酸血症例で 1 歳 4 ヶ月時に感染症罹患を契機に死亡した。

脂肪酸代謝異常症に関しては、2013 年に診断された 17 症例のうち、現時点での死亡例は TFP 欠損症の一例のみであり、他の患者は発育・発達ともに良好との結果であった。

D. 考察

わが国では約 16 年のパイロット研究を経て、TMS スクリーニングが 2014 年度から全国実施となった。脂肪酸代謝異常症は稀少疾患であるが、TMS スクリーニングの重要な対象疾患である。

昨年度から TMS スクリーニングをモデルとして、悉皆性を重視した患者コホート体制の研究を進めている。今年度は情報提供に協力できる自治体数が大幅に減少した。その理由のほとんどが各自治体における個人情報保護条例であった。患者コホート体制に悉皆性をもたせるためには、これらの問題をクリアする必要がある。その 1 つとして、自治体はもとより社会全体に患者コホート体制における疫学研究の意義を理解してもらい、自治体が情報を出すに足りる理由がある事を社会の総意として得られるような啓発をしていくとともに、全国的にスクリーニング同意をする際に陽性例のフォローアップを行うための同意取得を行うなどしてより良いシステムのための下地づくりを行う必要もあると考えられた。

また、今回の結果から VLCAD 欠損症は現状の疫学データは実際の患者数よりも多めに見積もられていた可能性が示唆される。VLCAD 欠損症で指標となる C14:1 は、採血時に体重減少の強い児や

哺乳量が確保出来ない児における偽陽性が多いとされる。厚労省が集計したデータが本研究の患者数に比べて多い理由として、前述のような偽

陽性例の転帰を十分に把握出来ず、陽性として計上している可能性がある。

表1 . 2013年度の医療機関を対象とした調査結果と厚労省アンケートによる患者数（特殊ミルク情報データ）との比較

| 年度 | 2013 | | | | 97~12 |
|-----------------|-------|----------|---------|----------|----------|
| | 研究班調査 | | 特殊ミルク情報 | | パイロット |
| 疾患名 | 数 | 頻度 | 数 | 頻度 | 頻度 |
| PKU | 3 | | | | |
| BH4 反応性高 Phe 血症 | 4 | 1: 47K | 25 | 1: 41K | 1: 53K |
| 高 Phe 血症 | 12 | | | | |
| MSUD | 2 | 1: 450K | 3 | 1: 340K | 1: 1950K |
| ホモシスチン尿症 | 0 | | 4 | 1: 260K | 1: 650K |
| シトルリン血症 型 | 2 | 1: 450K | 2 | 1: 515K | 1: 330K |
| ASA | 1 | 1: 900K | 1 | 1: 103K | 1: 980K |
| メチルマロン酸血症 | 6 | 1: 150K | 6 | 1: 170K | 1: 110K |
| PPA (古典型) | 5 | 1: 60K | 15 | 1: 70K | 1: 45K |
| PPA (軽症型) | 10 | | | | |
| MCD | 0 | | 0 | 0 | 1: 650K |
| MCC 欠損症 | 3 | 1: 300K | 3 | 1: 340K | 1: 150K |
| イソ吉草酸血症 | 1 | 1: 900K | 1 | 1: 1030K | 1: 650K |
| GA1 | 2 | 1: 450K | 3 | 1: 340K | 1: 180K |
| MCAD 欠損症 | 3 | 1: 300K | 4 | 1: 260K | 1: 100K |
| VLCAD 欠損症 | 5 | 1: 180K | 9 | 1: 110K | 1: 160K |
| TFP 欠損症 | 1 | 1: 90K | 1 | 1: 1030K | |
| CPT1 欠損症 | 2 | 1: 450K | 1 | 1: 1030K | 1: 310K |
| シトリン欠損症 | 5 | 1: 180K | 37 | 1: 28K | 1: 80K |
| BKT 欠損症 | 1 | 1: 900K | | | |
| CPT2 欠損症 | 2 | 1: 450K | | | 1: 260K |
| PCD | 3 | 1: 300K | | | 1: 260K |
| GA2 | 0 | | | | 1: 310K |
| CACT 欠損症 | 0 | | | | |
| 計 | 73 | 1: 1.2 万 | | | 115 |
| 調査母数 | 90 万 | | 103 万 | | 195 万 |

略字：PKU = フェニルケトン尿症；MSUD = メープルシロップ尿症；ASA = アルギニノコハク酸尿症；PPA = プロピオン酸血症；MCD = マルチプルカルボキシラーゼ欠損症；MCC = メチルクロトニル-CoA；GA1 = グルタル酸血症 型；MCAD = 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素；VLCAD = 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素；TFP = 三頭酵素；CPT1 = カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1；BKT = β-ケトチオラーゼ；CPT2 = カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2；PCD = 原発性カルニチン欠乏症；GA2 = グルタル酸血症 型；CACT = カルニチンアシルカルニチントランスフェラーゼ

E. 結論

TMS スクリーニングの事業評価等に必須である全患者の追跡情報を調査するためのコホート研究を継続した。本研究の継続には実施主体である自治体からの情報提供が必須であるが、各自治体における個人情報保護条例により、自治体によっては情報提供が出来ない場合も少なくない事が明らかになった。一方、本研究で得られた疫学データは既存の情報に比べても医学的にも行政的にも有用である事が示唆された。患者コホート体制を確立するためには、社会全体へ本事業の重要性を啓発することに加え、NBSの同意取得時に患者コホートへの同意を得るなどの各自治体の個人情報保護条例に配慮した仕組みを検討する事も重要と考えられた。

F. 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) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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

- 8) 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
- 9) 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ァラーゼ欠損症. *日本小児科学会雑誌* 119(6): 1024-1028, 2015

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects and its clinical significance. The 8th International & 13th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories workshop. Tehran, Iran, April 2015
- 2) Pitt JJ, Peters H, Ferdinandusse S, Ruiten J, Wanders RJA, Yapito-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

- 3) 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, 4 2015
- 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) 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
- 6) 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
- 7) 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。