

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 特任教授）

研究要旨

2014 年に TMS スクリーニングが全国導入され 3 年目となる。各地区の実施状況を把握するとともに、これまで整備されていなかった患者登録コホート体制の在り方について研究した。TMS スクリーニング自体は各地に定着しつつある。確定診断のための特殊検査の費用などの問題が残されている。TMS コンサルテーションセンターは超稀少疾患の診療に一定の機能を果たしていると思われる。地域格差是正のためにさらに周知すべきである。患者登録追跡体制の構築にあたり、自治体窓口では個人情報漏えいを危惧して情報が得られにくい面がある。患者全数登録のためには、各地区の連絡協議会などを通じて小児科医を窓口としたシステムが効果的であると思われる。また成人に達した PKU 患者の実態調査から、成人後に治療を中断すると精神症状がでるなど深刻な問題が提起された。成人後の治療継続、追跡の重要さが強調されるべきである。さらに CPT-2 欠損症が最も乳幼児突然死を引き起こす頻度の高いことが分かった。積極的にスクリーニングして、乳幼児期の突然死予防に生かすべきである。TMS スクリーニングによって発見されるようになった軽症プロピオン酸血症などについても、スクリーニング後の Genotyping の情報を蓄積して、効率的な診療に役立てることが望ましいと結論付けられた。

研究協力者

高柳正樹（帝京平成大学看護学科教授）

深尾敏幸（岐阜大学小児病態学教授）

小林弘典（島根大学小児科）

長谷川有紀（島根大学小児科講師）

山田健治（島根大学小児科）

但馬剛（国立成育医療センター研究所室長）

長尾雅悦（国立北海道医療センター副院長）

坂本修（東北大学小児病態学分野准教授）

高橋勉（秋田大学小児科教授）

長崎啓佑（新潟大学小児科）

入月浩美（新潟大学小児科）

大竹明（埼玉医科大学小児科教授）

荒尾正人（埼玉医科大学小児科）

村山 圭（千葉県こども病院代謝科部長）

伏見拓矢（千葉県こども病院代科）

窪田満（国立成育医療研究センター総合診療部長）

伊藤哲哉（藤田保健衛生大学小児科教授）

笹井英雄（岐阜大学小児病態学）

大塚博樹（岐阜大学小児病態学）

新宅治夫（大阪市立大学発達小児医学教授）

竹島泰弘（兵庫医科大学小児科学教授）

粟野宏之（神戸大学小児科学）

坊 亮輔（神戸大学小児科）

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（熊本大学小児科学分野准教授）

伊達木澄人（長崎大学小児科講師）

中富明子（諫早療育センター小児科）

知念安紹（琉球大学育成医学准教授）

川口耕一（TMS 普及協会東京オフィス）

青木菊麿（母子愛育会）

横山和紀（母子愛育会）

A . 研究目的

2014 年度から、わが国ではタンデムマス (TMS) 法を導入した新生児マススクリーニング (NBS) が始まった。同時にガスリー法は廃止された。本分担研究の目的は、TMS 法を導入した NBS (TMS スクリーニング) のスムーズな実施と効率化、および患者コホート体制構築に関する研究である。この目的のために、以下のような研究を行った。

TMS スクリーニングの各地区の実施状況と課題の調査、患者登録コホート体制の在り方の研究、

TMS コンサルテーションセンター (TMS コンサルセンター) の意義、TMS スクリーニング対象疾患の乳幼児死亡症例の収集、および対象疾患のテイラーメイド医療を目指した患者の遺伝子解析 (genotyping) の試みである。

B . 研究方法

1 . 各地区のタンデムマス・スクリーニング実施状況と課題の調査

北海道、札幌市、青森、宮城、仙台市、山形、秋田、福島、新潟、埼玉、千葉、岐阜、大阪市、兵庫、広島、長崎、九州 (福岡、福岡市、北九州、佐賀、熊本、熊本市)、沖縄の中核医師を対象に、2015 年の患者発見数、診断上の問題、地域の活動、と課題についてアンケート調査した。

2 . 患者登録・コホート体制の構築

昨年度と同様に、TMS スクリーニング発見患者について、自治体の把握している患者数の調査、および自治体から情報提供された診断医療機関を対象として患者の状況についてアンケート調査した。また患者長期追跡の意義を明らかにすることを目的として、成人 PKU 患者の生活実態調査を行った。母子愛育会特殊ミルク事務局から PKU 治療用アミノ酸粉末の A-1、または MP-11 の供給をしている 20 歳以上の成人 PKU 患者 85 例の主治医を対象に生活実態を調査した。調査項目は、発

(1)北海道地区

育、発達状況、学歴、就職、結婚、および治療中断歴などの生活の問題点である。

3 . TMS コンサルセンターの効率化の検討

2014 年度から、NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会 (TMS 普及協会 : 03-3376-2550) 東京オフィスに設置された TMS コンサルセンターの活動状況と課題について検討した。

4 . TMS スクリーニング対象疾患の乳幼児突然死症例の収集

医学中央雑誌検索、学会発表、パーソナルコミュニケーションなどを通じて収集した。そして疾患の種類、死亡時期、臨床経過を調査した。

5 . TMS スクリーニング対象疾患の genotyping

TMS スクリーニングを中心とする NBS で発見された症例の主治医に呼び掛けて、同意の得られた小児を対象に NGS で genotyping を行った。遺伝子解析は AMED の支援を受けて、マルチプレックス PCR 法によって行った。遺伝子パネル疾患数は、2015 年 5 月 ~ 2016 年 6 月は 60 遺伝子、2016 年 7 月以降は 168 遺伝子に拡大した。

(倫理面への配慮)

患者コホート研究については、島根大学医の倫理委員会で承認されたものである (第 1622 号)。データ管理は当面島根大学 (研究分担者の所属機関) でオフラインのパソコンに情報を蓄積する。調査する患者情報は連結可能匿名化として、事務局では個人名を取り扱わない。

C . 研究結果

1 . 各地区のタンデムマス・スクリーニング実施状況と課題

各地区の TMS スクリーニング現状と課題について行ったアンケート結果を別添表に示している。

約 3 万 8 千人の出生のうち、8 例の TMS 疾患が

診断された。TMS スクリーニングは北海道と札幌市で行われ、市民向け小冊子{新生児マススクリーニングって何?}を発売した。また、第4回札幌市難病医療相談会(2016年1月)を開催した。

(2)東北地区

青森、岩手、山形、福島各県で発見された陽性者は東北大学を受診する体制となっている。現場の意見として、脂肪酸代謝異常症の確定診断の体制が十分でない。機器は岩手県、宮城県、福島県に設置されている。検査は、青森県、宮城県、山形県が宮城県の検査機関に委託し、岩手県と秋田県が岩手県の検査機関、福島県は単独で検査機関を持っている。

(3)関東甲信越地区

新潟県、埼玉県、千葉県からアンケートによると、おおむね順調に定着しつつある。メチルマロン酸血症で新生児期に生体肝移植を行ったケースがあった。新潟県からの意見として、検査機関または医療機関から家族への連絡システムがない、正しい採血手技の徹底が十分でないという課題があげられた。

(5)関西・西日本地区

兵庫県では、おおむね順調に推移しているが、見逃し例の確認、正確な患者数の把握体制を検討中である。課題として、軽症例の治療指針を示してほしい、特殊検査 GC/MS 分析などの事務手続きに時々問題が提起される。特殊検査の費用を自治体に要請中である。大阪市、広島県はおおむね順調に推移しているという報告であった。

(6)九州・沖縄地区

長崎県では、有機酸分析等の特殊検査の費用負担が明確になってない。他の県からも同様の意見

があった。この他の課題として、行政担当者の移動に伴う連携がスムーズでないことがある、最終診断の確認体制が十分でない、などが挙げられた。

2. 患者登録・コホート体制の構築

(1)一次調査(自治体からの回答率):2016年度調査(2015に発見された患者と疾患について)自治体を対象にアンケート調査したが、協力可という回答率は54%あった。(2015年度調査63%)

(2)二次調査(医療機関からの回収率):協力の得られた自治体の医療機関を対象として二次調査をしたところ73例(回収率100%)の情報が得られた(昨年は96例、回収率は98%)

(3)追跡調査:2014年に登録した患者のうち12例が発達遅滞を示した(昨年時点では6例が境界線以下の発達遅滞)。死亡例は、2年目までに3例の死亡例が報告された(メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、TFP欠損症)。3年目の死亡例は1例のみであった(CPT-2欠損症)。

(4)成人PKU患者の実態調査:85例に調査して回収率は100%であった。今年度NBS開始から39年目にあたるため、38歳以上とそれ以下に分けて検討した。A群26例(20~25才)、B群19例(26~31才)、C群21例(32~37才)、およびD群19例(38才以上)の6年毎に4つのグループに分けた。

a. 神経学的状況:図1に示すように、D群では19例中2例が精神症状、5例が境界域、6例が精神遅滞であった。一方C群では21例中4例が境界域、1例が精神遅滞であった。そしてB群では明瞭な遅滞の患者はなく、A群では26例中2例が境界域であった。

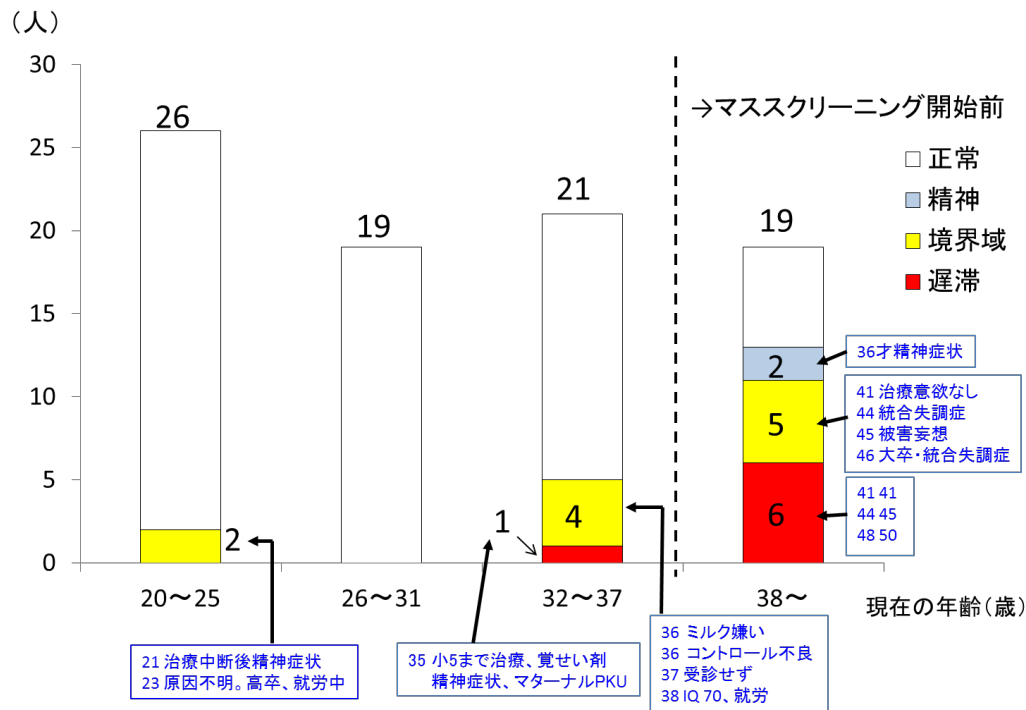


図1. 成人 PKU 患者の神経学的状況 (N=85 例)

b. 最終学歴:返事のあった 61 例中 55 例(90%)は、大学、高校または専門学校を卒業していた。養護学校卒業 6 例のうち 5 例は 38 歳以上 (NBS の開始前)、4 例は知的障害、1 例は器質性精神病、1 例は 37 才で NBS 開始後にもかかわらず未受験例であった。

c. 就労状況: 85 例中 9 例が就労不可という状態であった。9 例全例が 38 歳以上で、9 例中 7 例は知的障害または精神疾患のため就労不可であった。1 例は境界域で就労せず、もう 1 例は知能正常であるが気管切開中のため就労できないという状況であった。

3. TMS コンサルセンターの効率化の検討

2016 年度(4 月~12 月)の相談件数は 67 件(2015 年度 12 か月間で 96 件)で、件数自体は例年と同程度であった。表 1 に示すように、質問者は、小児科医が最も多く、次いで自治体関係者、病院事務部からの相談が続いた。内容は、診療に関するもの、精密検査の相談(費用を含む)などが多かった。

4. TMS スクリーニング対象疾患の乳幼児突然死症例の収集

昨年度までに 16 例を収集し、今年度 4 例を追加して収集した。計 20 例のうち CPT-2 欠損症が 15 例で最も多く、次いで VLCAD 欠損症 2 例、MCAD 欠損症 2 例、およびグルタル酸血症型(GA2)が 1 例であった。20 例のうち TMS スクリーニングを受けていたのは 4 例のみで、それ以外は TMS スクリーニング開始以前の症例であった。

5. TMS スクリーニング対象疾患の genotyping

NBS 対象疾患の genotyping を行ったのは、2015 年 5 月以降(1 年 8 か月間)で 164 例であった。このうちガラクトース血症 9 例を除くとすべて TMS 法対象疾患であった。多かった疾患は、プロピオン酸血症 30 例、高フェニルアラニン血症 12 例、メープルシロップ尿症 10 例であった。

このうち genotype の確定した 11 例のプロピオン酸血症において、アレル 22 のうち 16 に PCCB の Y435C 変異が見いだされた。そして 11 例中 8 例はこの変異のホモ接合体であったが、少なくともこれらはすべてアシドーシス発作などの症状

はなかった。

表1. TMS コンサルセンターの質問者と質問内容 (2016年4月～12月)

相談内容		相談者	
数値データについて	2	小児科医師等	34
検査・検査基準について	15	産婦人科医師等	2
精密検査の相談・依頼	11	法医学医師等	1
診断・治療方針	18	検査機関	4
検体採取法に関して	2	助産師	1
再採血・再検査	0	自治体	14
検体輸送	1	医療機関事務局等	11
検査費用	8	計	67
検体保存	1		
その他	9		
計	67		

D. 考察

2014年度からNBSにTMSが導入されて3年目となる。対象疾患の種類は多いが、個々の疾患は超稀少疾患で、専門家のいるところとそうでないところで地域格差の生じることが危惧される。東北のように県を超えて中核医療機関が設定されているところもあるが、おおむね各自治体の中核医療機関を中心に機能しているものと思われる。またTMSコンサルセンターの年間相談件数も一定数があり、定着しつつあるものと思われる。まだTMSコンサルセンターのことが十分に知られてないところもあり、効果的に利用できるよう周知活動が必要である。

患者登録追跡体制の研究では、第一段階として自治体を窓口にして疾患名と患者数を把握する体制としてきた。しかし自治体では患者の個人情報漏えいを危惧する傾向が強まり、年々協力自治体は減少している。2014年度87%、2015年度63%、および今年度(2016年度)54%であった。行政部署である自治体を介した患者全数登録には限界があると思われる。成人PKU患者の調査は主治医である小児科医を対象に行ったが100%の回収

率であった。このことから今後の患者登録体制を考えると、主治医である小児科医を介した登録コホートが望ましいかもしれない。

成人PKUの生活実態調査から、まずNBSの開始前と開始後では明瞭に神経予後に差がみられた。またNBSで発見された患者で成人後にみられる神経疾患は知的障害というよりも精神疾患が多いことがわかった。PKUそのものは自覚症状に乏しいが、成人後も食事療法などの治療を中断してはならないということを示している。

乳幼児突然死を起こしたTMSスクリーニング対象疾患のうち大部分がCPT-2欠損症であることが判明した。しかしTMSスクリーニング開始前の症例が大部分を占めているので、今後はTMSスクリーニングの効果が期待される。CPT-2欠損症は、当初偽陰性、偽陽性が多かったためにTMS法対象疾患のうち二次対象疾患に分類されたため、自治体によってはCPT-2欠損症の所見がみられても患者家族に伝わらないという危惧がある。新しい効果的な診断指標が開発された現在、一刻も早く一次対象疾患として積極的に発見に努めることが重要である。

最後にNBS対象疾患のgenotypingという試み

は世界的にも珍しい研究である。2015年5月以降これまでに62例の検査が行われた。これまでのところ、日本人特有の軽症プロピオン酸血症には日本人特有のコモン変異があり、その変異のホモ接合体では治療は必要ないであろうという結論が導き出されている。今後は種々の疾患の genotype と臨床経過の情報とつぎ合わせてゆけば、テーラーメイド医療の開発が期待される。

E. 結論

2014年にTMSスクリーニングが全国導入され3年目となるが、いくつかの課題を抱えつつも各地に定着しつつある。超稀少疾患のため陽性者の診療には地域格差の生ずることが危惧されるが、TMSコンサルテーションセンターが一定の機能を果たすことが期待される。患者登録追跡体制の構築にあたり、各地区の連絡協議会などを通じて小児科医を窓口としたシステムが効果的である。NBSで発見されずすでに成人となっている患者の実態調査から、小児期は正常でも成人後に治療を中断すると精神症状がでるなど深刻な問題がある。疾患によって治療継続を強調されるべきである。さらにCPT-2欠損症が最も乳幼児突然死を引き起こす頻度の高いことが分かった。積極的にスクリーニングを進め、障害発生を予防すべきである。軽症プロピオン酸血症など治療の要否に結論の出てない疾患もある。genotypingの情報を蓄積して、エビデンスに基づく効率的な診療に役立てることができる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Djouadi F, Habarou F, Le Bachelier C,

Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, de Lonlay P, Olpin S, Fukao T, Yamaguchi S, Strauss AW, Wanders RJA, Bastin J: Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts: effects of bezafibrate. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39(1): 47-58, 2016

2) Bo R, Hasegawa Y, Yamada K, 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

3) Yamada K, Kobayashi H, 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) Takahashi T, Hasegawa Y, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic survey of hidden inherited metabolic diseases in children with apparent life-threatening event (ALTE) or sudden unexpected death in infancy (SUDI) by analyses of organic acids and acylcarnitines using mass spectrometry. *Shimane Journal of Medical Science* 32(2): 61-68, 2016

5) Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S: A case of

very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. *Journal of the Neurological Sciences* 368(15): 165-167, 2016

- 6) Purevsuren J, Bolorma B, Narantsetseg C, Batsolongo R, Enkhchimeg O, Bayalag M, Hasegawa Y, Shintaku H, Yamaguchi S: The first Mongolian cases of phenylketonuria in selective screening of inborn errors of metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 9: 71-74, 2016
- 7) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. *Brain & Development* 39(1): 48-57, 2017
- 8) 山口清次: .テクノロジーの進歩 タンデムマス・スクリーニング. *小児科診療* 79(6): 745-752, 2016
- 9) 山口清次: 周産期領域の新しい検査法 新生児編 タンデムマス. *周産期医学* 46(6): 800-801, 2016

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Shibata N, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Taketani T, Chi DV, Thu NN: Diversity of disease distribution and genetic background of inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asian countries. *The 13th International Congress of Human Genetics*. Kyoto, Japan, April 2016
- 2) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects: A causative muscular disease detectable by mass spectrometric procedure (GC/MS and MS/MS). *15th Asian*

and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. Hsinchu, Taipei, May 2016

- 3) Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: The effect of riboflavin is limited in Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016*. Roma, Italy, September 2016
- 4) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Furui M, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Nishino I: Clinical and genetic aspects of 50 Japanese cases of VLCAD deficiency. *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016*. Roma, Italy, September 2016
- 5) 山口清次: ミトコンドリア 酸化異常症の診断・治療の進歩と臨床的意義. 第104回東海臨床遺伝・代謝懇話会. 名古屋, 2016年2月
- 6) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 坊亮輔, 竹谷健, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対するコンサルテーションセンターの利用状況. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
- 7) 山口清次, 長谷川有紀, 古居みどり, 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 竹谷健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 50 例の臨床遺伝的検討. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
- 8) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断治療の進歩. 第98回山陰小児科学会. 米子, 2016年9月
- 9) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: R1 トレーサー法による酸化能評価と in vitro probe アッセイの

比較：ベザフィブラートの反応性について.
第 58 回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016
年 10 月

された CPT-2 欠損症の 1 例～. 第 23 回日本
SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津, 2017 年 3
月

- 10) 山口清次, 長谷川有紀, 後藤雄一, 坂井千
香, 若松延昭, 長友太郎, 大竹明, 村山圭,
岸和子, 竹谷健: 尿中有機酸分析による
ECHS1 異常症の簡便な代謝スクリーニング:
Leigh 脳症の病因検索に向けて. 第 58 回日
本先天代謝異常学会. 東京, 2016 年 10 月
- 11) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀,
山口清次, 竹谷 健: CPT-2 欠損症による突
然死の予防～新生児スクリーニングで発見

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

別添表. 2015 年度各地区の IMS スクリーニングの現状と課題（アンケートまとめ）

地区 (記入者)	出生数 (検査数)	発見症例 (N)	診断上の問題	地区の啓発活動	課題 (改善点)	その他
北海道 (長尾雅悦)	21,877	VLCAD 欠損症 (2)	C14:1 境界線に近い値、感染時有意上昇。酵素活性性 29%、PCCB Y435 : ヘテロ 1 例 ; ホモ 1 例	・市民向け小冊子「新生児スクリーニングって何?」(北海道公衆衛生)	・体重増加不良、哺乳不足による C8、C10 の上昇例	
		MAT 欠損症 (1)	複合ヘテロ	・第 4 回札幌市難病医療相談会 (2016 年 1 月)	・要精査例 10 例中 3 例が C5-OH。低体重児のどオチン欠乏?	
札幌市 (長尾雅悦)	16,474	CTLN1 軽症例 (1)	変異 1 つ			
		PCD (1)	複合ヘテロ			
青森県 (坂本修)	10,127	VLCAD 欠損症 (1)	・ C14:1/C2 のみで診断、哺乳とともに低下。複合ヘテロ。			
		CTLN1 軽症型 ? (2)	① Cit (初回 77.67) カットオフ 80 では見逃しかも (再検時 Cit 362) ② 血中アンモニア 44~54、I 才時 229	・特になし	・ FAOD に関して再検の体制 ・ Cit 軽度上昇例が多い	
宮城県 (坂本修)	9,341	MCAD 欠損症 (1)				
		軽症 PROP (1)		・特になし	・ FAOD に関して再検の体制	
仙台市 (坂本修)	9,521	CTLN1 軽症型 (1)		・特になし	・ FAOD に関して再検の体制	
		PKU (1)	確定診断・フォローは山形大学	・特になし	・ FAOD に関して再検の体制	
山形県 (坂本修)	9,384	PROP (1)				

地区 (記入者)	出生数 (検査数)	発見症例 (N)	診断上の問題	地区の啓発活動	課題 (改善点)	その他
秋田県 (野口篤子)	5,861	なし	精査例なし	・特になし		おおむね順調
福島県 (坂本修)	15,706	高 Met 血症 (2)	いとこ例	・特になし		おおむね順調
		高 Phe 血症 (1)				
		CTLN1 (1)				
		CTLN1 軽症型 (1)				
PROP (2)						
新潟県 (入月浩美、 長崎啓祐)	18,308	高 Phe 血症 (1)	・この他に2次性ピオチン欠乏あり	・母子保健関係事業検討会 (年1回開催)	・検査機関または医療機関から家族への連絡システムがない ・正しい採血手技等の周知が不十分	課題改善中
埼玉県 さいたま市 (大竹明)	56,077	PKU (1)	同胞例	・マス・スクリーニング報告/検討会 ・埼玉県母子保健運営協議会		おおむね順調
		シトリン欠損症 (2)	Cit 204、Phe 120、Gal 8.7 Cit 249、Phe 150			
		軽症 PROP (3)	= Y435 ホモ = Y435 ヘテロ			
		その他	・GA2 疑い例 (1) 無治療 ・一過性 C5-OH(1) 有機酸正常 ・低カルニチン(1) 母菜食主義			

地区 (記入者)	出生数 (検査数)	発見症例(N)	診断上の問題	地区の啓発活動	課題(改善点)	その他
岐阜県 (大塚博樹、 笹井英雄、深 尾敏幸)	15,464 (17,083)	MMA(1)	・新生児期横紋筋融解、頑固な嘔吐。1才3か月現在、DQ75、体重増加不良	・特になし	・C5-OH 上昇例の取り扱い い	おおむね順調
		その他	C5 上昇(母親の抗菌薬) C5-OH 上昇(LBW)			
兵庫県 (竹島泰弘)	12,140 (神戸市) 30,835 (兵庫県)	MMA(2)		・兵庫県全体の病院対象に症例調査実施 ・新生児先天代謝異常検査医師等研修会(3回)	・見逃し例の確認 ・患者数を正確に把握する体制作り(行政との連携・倫理的課題) ・擬陽性例の臨床的背景(飢餓、LBW など) ・軽症例に対する治療方針	おおむね順調
		MCG 尿症(1)				
		VLCAD 欠損症(1)				
					針 ・精査時、タンデムマス・尿有機酸分析の保険適応の事務手続きの問題 ・月2回目以降のタンデムマス・尿有機酸分析のコストの行政からの支援要請	

地区 (記入者)	出生数 (検査数)	発見症例(N)	診断上の問題	地区の啓発活動	課題(改善点)	その他
広島県 広島市 (但馬剛)	24,686	高 Phe 血症(2)	Cit 著明高値(697) 血漿 2402 シトリン欠損症(1) MCG 尿症(1) MCAD 欠損症(2) その他 ・ MCG 母体出生児(1) ・ C5-OH 軽度城症例(2)	・「子どもの先天性代謝異常」講演会(広島県小児難病相談室主催)	・ C3=4.8(<3.6)、C3/C2 = 0.22 (<0.22)で精査しなかった症例、乳児期中旬から症状(母親 B12 欠乏が原因と判明)	おおむね順調
		PKU(1)				
		軽症 PROP(1)				
		その他				
		母親 MCG 尿症				
		一過性高 Met 血症				
長崎県 (伊達木澄人)	11,566	PKU(1)		・長崎県北小児科医学会講演「新生児マススクリーニングに関する最近の話題」	・有機酸分析等の費用負担 ・軽症型に対するガイドライン	
		その他				
熊本、福岡、福岡市、北九州、佐賀、熊本、熊本市 (中村公俊)	71,347	MAT 欠損症(1)		九州先天代謝異常症ネットワーク会議 2015	・年度内のスムーズな確定診断体制 ・最終診断の追跡体制 ・行政担当者の移動等に連携体制の問題	おおむね順調
		HCY(1)				
		MMA(1)				
		その他				
沖縄 (知念安昭)	17,252	CPT2/CACT 欠損症?	遺伝子検査結果待ち	・沖縄県医師会医学会 沖縄県の TMS スクリーニング導入 ・沖縄県小児科医学会 TMS 説明会	・検査異常値発生時の検査機関と医療機関の連携が不十分?	おおむね順調

地区 (記入者)	出生数 (検査数)	発見症例(N)	診断上の問題	地区の啓発活動	課題(改善点)	その他
千葉県 千葉市 (村山圭)	47,763 (46,086)	PKU		・千葉県新生児マススクリーニング連絡協議会		おおむね順調
		高Phe血症(2)				
		MMA(1)	12月下旬検体、診断判明が1/6ですすでに発症し、肝移植			
大阪市 (新宅治夫)	22,351	PKU(1)				
		PKU-BH4反応型(1)				
		高Phe血症(1)				
		MMA-CbIC(1)	総ホモシスチン増加。生後1か月から治療開始			