

研究課題

新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究

研究代表者 山口清次（島根大学医学部特任教授）

研究要旨

2014年度からタンデムマス（TMS）法が新生児スクリーニング（NBS）に導入された。TMSスクリーニングのスムーズな導入と、新生児スクリーニング体制の立て直しを目的として、以下の5つの分担研究に分けて研究を進めた。すなわち コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究、スクリーニング検査精度向上に関する研究、外部精度管理体制の確立に関する研究、次世代のスクリーニングの在り方に関する研究、治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究である。研究成果の概要と提言を以下に示す。

(1)患者全数登録コホート体制の構築：自治体の行政窓口を介する仕組みよりも、各自自治体のNBS連絡協議会のメンバー（特に中核医師等）が主体となって進める方が現実的であり、今後検討すべきである。

(2)TMS コンサルテーションセンターの有用性：年々定着し年間相談件数は100件前後であるが、診療現場に携わる医療関係者、検査施設、自治体関係者、病院事務などからの相談が多く、有効性が確かめられた。さらに広く周知すれば地域格差是正に貢献する。

(3)成人PKUの生活実態調査：NBSで発見され、知的障害なく成人しても、経済的問題などのために治療を中断して神経障害が出る深刻な問題が提起された。移行期医療も含め成人後の支援体制を整備する必要がある。

(4)CPT-2欠損症による突然死例の検討：TMSスクリーニングの臨床的効果を検証してゆくために、乳幼児突然死類似症状で発症した症例を収集したところ、CPT-2欠損症が20例中15例を占めた。TMSスクリーニングでは突然死の予防も重要な目的であり、CPT-2欠損症を一次対象疾患にして積極的に診断すべきである。

(5)発見された疾患の genotyping：NBS 対象疾患のテイラーメード治療を目的として genotyping を2015年5月以降（1年8か月間）62例に行った。軽症型プロピオン酸血症患者の genotype の特徴が明らかになった。同様の手法で他の疾患でもデータを集積すれば、エビデンスに基づく診療に貢献することが期待される。

(6)検査の実施状況：一次対象疾患の再採血率はこの3年間で0.39% 0.34% 0.31%と減少傾向にあり、検査施設の技術が安定しつつあるといえるかもしれない。偽陽性率もNBSとしては適正な範囲に入っていることが分かった。

(7)TMSスクリーニングにおける二次検査法の開発：LC-MS/MSによる質量分析法を改変して血液ろ紙を用いた非誘導体化サンプル処理による方法を開発した（メチルマロン酸血症、グルタル酸血症 型、イソ吉草酸血症、コバラミン代謝異常など）。これにより診断精度が向上するとともに、再採血の呼び出しを減らすことが期待される。

(8)TMS精度管理体制の確立：技能試験（PT試験）年3回と精度試験（QC試験）年1回が定着してきた。今年度、精度管理検体を外部委託した。精度が維持されコスト削減も期待さ

れる。

(9)各検査機関の内部精度管理支援を目的としたweb自動解析システムの構築：各施設の測定値をアップロードすることによって、他施設とのデータの比較、患者データとの比較、カットオフ値の適正性などを、迅速・的確に評価できることが確認された。

(10) NBS に新たに導入が検討されている疾患：諸外国で注目されている原発性免疫不全症（SCID）スクリーニングの情報を収集した。簡便な遺伝子検査である TREC 法または KREC 法によって行われ、発症前に骨髄移植などの治療によって救命される。わが国では 3 施設（名古屋大学、東京医科歯科大学、および国立成育医療研究センター）で検討されている。今後臨床的意義、費用対効果、精度管理体制などの検討が必要とされよう。

(11) 遺伝子変異頻度から推定される疾患頻度の検討：TMSスクリーニングによる発見頻度と、遺伝子変異から推定される発見頻度は必ずしも一致しない可能性がある。東北メディカルメガバンクにある全ゲノム配列データを用いて、PKUとCPT-2欠損症のそれを比較検討した。PKUの頻度はTMS法のそれとほぼ一致したが、CPT-2欠損症のそれは大きくばらついた。これはTMS法で見逃し例が相当数ある可能性を示唆する。同様の方法でTMS法の診断精度を検証することができると思われる。

(12) 治療用特殊ミルクの安定供給の問題：わが国では従来からメーカーのボランティアに依存する面があったが、年々成人例も含め患者数が増加傾向にあり限界が来ている。財源も含めて安定供給の仕組みを早急に検討すべきである。また NBS で発見された患者の特に成人後の支援が、わが国では欧米に比べて不十分であることが示唆された。わが国の治療用食品提供・支援体制構築に参考にして検討すべきである。

(13) 治療用特殊ミルクの微量栄養素の検討：長期摂取にともなう微量元素、ビタミン等のアンバランスが起きる可能性が示唆された。特に、ビオチン、セレン、およびマグネシウム、リン、ヨウ素、亜鉛の微量元素などに注意を払う必要がある。

[おわりに] わが国の NBS は 1977 年にアジアで最初に開始されてから、39 年が経過する。事業開始当時は、とても稀少な疾患を発見するために多額の税金を投入することへの抵抗もあったことが推測されるが、現在では NBS を導入した欧米先進国において「NBS はきわめて優良な公衆衛生事業である」という認識で一致している。最近では、経済発展を遂げつつあるアジア諸国などでも NBS が急速に普及しつつある。NBS 事業は税金を投入して公的事業として行う以上、効率的に国民の母子福祉に貢献する体制が求められる。明らかになってきた課題を整理して質的向上を図る必要がある。また早くから導入した日本の国際貢献も期待される。

研究分担者	大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師）
重松陽介（福井大学医学部客員教授）	
但馬 剛（国立成育医療研究センター研究所マ スクリーニング研究室長）	A．研究目的
原田正平（国立成育医療研究センター研究所マ スクリーニング研究室・前室長）	2014年度より全国の自治体で新生児スクリー ニング(以下、NBS)にタンデムマス(以下、TMS)
松原洋一（国立成育医療研究センター研究所所 長）	法が導入された。これによりNBSの対象疾患は従 来の6疾患から19疾患へと拡大された。しかしせ

っかく発症前に発見されても、適切に対応されなければ、障害発生予防という本来の目的は達成されない。そこで、TMS法のスムーズな導入とともに、NBSの体制を立て直すことを目的として、表1に示す分担研究を柱にして研究を進めた。

表1. 分担研究と研究分担者

研究分担	研究分担者
1. コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究	山口清次
2. スクリーニング検査精度向上に関する研究	重松陽介
3. 外部精度管理体制の確立に関する研究	但馬 剛 原田正平
4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究	松原洋一
5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究	大浦敏博

B. 研究方法

1. 患者コホート・コンサルテーション体制に関する研究

1) 患者登録コホート体制の検討

TMS法による新生児スクリーニング（TMSスクリーニング）によって発見された患者の登録とコホート体制の確立を目的として、以下のように第1段階調査と第2段階調査に分けて進めた。この方法による登録コホート体制について検証した。従来から行われている患者調査と、本研究班で行った患者調査を図1に示した。

(1) 第1段階調査：自治体を対象に発見された疾患、患者数、診断医療機関名を調査した。

(2) 第2段階調査：診断医療機関を対象に、確定診断名、診断方法、診断時の状況を調査した。

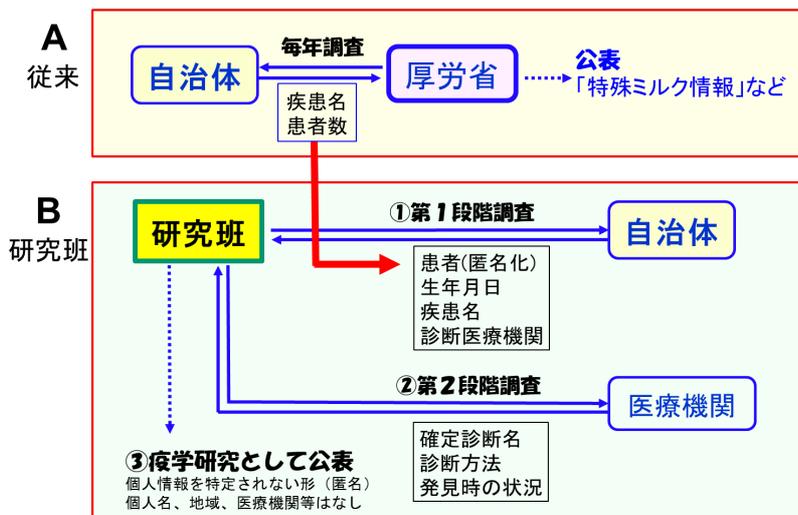


図1. 患者登録の方法：従来の仕組みと研究班で行っている方法。

A. 従来から行われている患者調査法：年1回厚労省から自治体へ患者数と疾患を調査して、愛育会から発刊される「特殊ミルク情報」等に公表。B. 研究班で行ってきた方法：従来の調査（厚労省から自治体へ）の後、第1段階調査としてTMSスクリーニング対象疾患に限って、疾患名、患者数、診断医療機関名（主治医）を調査し、第2段階調査として診断医療機関（主治医）を対象に確定診断名、診断方法、および診断時の状況について調査した。そして1年後、2年後にそれらの患者の状況についてコホート調査を行った。

2) TMS コンサルテーションセンター (TMS コンサルセンター)

2014 年度から TMS スクリーニングに関する相談 (陽性例の診療、支援方法、あるいは実施上の問題等) を受ける窓口を設置した (TMS コンサルセンター: 電話 03-3376-2550)。TMS コンサル窓口では、相談内容によって日本マススクリーニング学会より推薦された医師、検査技師につないで、5 日以内に回答することとした。その活動内容と効果を検証した。

3) TMS スクリーニングの実施状況の調査

2014年度より始まったTMSスクリーニングの各地区の実施状況と課題を、それぞれの中核的な医師を対象に調査した。

4) 成人PKU患者の実態調査

NBS事業における長期追跡の臨床的意義を検証する目的で、20才以上になったPKU患者の生活実態について調査した。対象は、母子愛育会特殊ミルク事務局からアミノ酸またはペプチド粉末 (A-1、またはMP-11) の供給されている20歳以上の患者の主治医に対して質問用紙で調査した。

5) TMS対象疾患のうち乳幼児突然死をきたした症例の収集

TMSスクリーニングの臨床的意義を検証することを目的として、文献、学会報告、あるいはパーソナルコミュニケーションによって、乳幼児突然死をきたしたNBS対象疾患の症例を収集した。

6) TMS スクリーニングで発見された患者の遺伝子型 genotype の調査

TMSスクリーニング対象疾患の効率的な治療法 (テイラーメイド医療) の確立を目的として、発見された患者のうち同意の得られた症例について、次世代シーケンサーを用い genotyping を行い、その効果について検討した。

2. スクリーニング検査精度向上に関する研究

1) 検査施設における検査の実施状況の調査

TMS スクリーニング実施状況と課題を検討することを目的として、TMS 検査機関を対象に、初回検査件数、再採血数、精検数、発見患者数などを

調査した。

2) TMSスクリーニングの新しい診断指標の開発

スクリーニング精度向上を目的として、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2 (CPT-2) 欠損症の診断指標を開発しその有効性を検証した。

3) 二次検査法の開発

ハイリスクスクリーニングにおけるアシルカルニチン分析法および LC-MS/MS 二次検査法の開発と有用性を検討した。

4) 内部精度管理支援 Web 解析システムの開発

各検査機関における TMS 検査の各指標のデータのばらつきと中央値の分布、カットオフ値の適正性を自動的に評価するために開発された Web 解析システムの効果を検証した。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

1) 技能試験 (PT試験) と精度試験 (QC試験) の体制の検討

外部精度管理をするための標準検体を作成しその有用性を検討した。

2) ブラインド (BL) サンプルを用いる外部精度管理の検討

情報を伏せて BL サンプルを検査施設に送付して、「正常」、「異常」の判定を求める精度管理試験を、2005 年から取り組み 2015 年度まで行った。

3) 精度管理合同委員会による精度管理体制の検討

日本マススクリーニング学会、NPO 法人タンドムマス・スクリーニング普及協会、国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室 (以下 MS 研) の三者で構成する「精度管理合同委員会」を立ち上げその効果を検討した。

4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究

1) 今後検討すべきスクリーニング対象疾患の情報収集

国内外で検討されている原発性免疫不全症の

新生児スクリーニングの実際と効果について情報を収集して検討した。東京医科歯科大学、国立成育医療センター、および名古屋大学で行っている基礎研究の実情を調査した。

2)大規模ゲノムコホートデータを用いた遺伝性疾患頻度の推定

TMSスクリーニングの有用性を検証する目的で、東北メディカルメガバンクにおける健常人ゲノムコホート 2049 人を対象とし、その全ゲノムシーケンスデータから、フェニルケトン尿症 (PKU) と CPT-2 欠損症の保因者頻度から患者頻度を推定した。

3)次世代シーケンサ (NGS) の応用の情報収集

将来NGSの導入の可能性について文献調査を行った。

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

1)わが国の治療用特殊ミルク供給体制の現状調査

わが国の治療用特殊ミルク供給の歴史、供給体制、供給量、および課題について検討した。

2)治療用特殊ミルク供給の諸外国の状況調査
諸外国 (特に欧米諸国) の治療用特殊ミルク食品の供給体制、患者家族への社会支援の状況を調査した。

3) PKU 患者の微量栄養素の評価

現在 PKU 患者に使用されている治療用特殊ミルク栄養について、三大栄養素、微量金属、ビタミン類を評価した。血中セレン、ピオチン、あるいは尿中 3-ヒドロキシイソバレリン酸等について長期投与で起こりうる栄養上の問題を評価した。

C. 研究結果

1. 患者コホート・コンサルテーション体制に関する研究

1) 患者登録コホート体制の検討

(1)第1段階調査(自治体を対象)の回答状況: 発見患者調査への協力可としたのは、表2に示す

ように、2014年度調査で87%、2015年度63%、2016年度54%であった。

表2. 自治体からの回答内容 (第1段階調査)

	2014年	2015年	2016年
協力可	58 (87%)	42 (63%)	36 (54%)
協力不可	1	13	9
未回答等	8	12	22

集計中 (2017年2月現在)

表3. 第2段階調査 (医療機関対象)

	2014年	2015年	2016年 ^{*1}
[第1段階] 自治体からの回答症例数	97例	67例	61例
[第2段階] 主治医からの回答症例数 (回答率)	96例 (99%)	67例 (100%)	39例 (64%)
確定診断患者数	80例	54例	33例
2年目コホート 発達遅滞例数 死亡例数	(2015) 5 3 ^{*2}	(2016) 4 0	
3年目コホート 発達遅滞例数 死亡例数	(2016) 5 1 ^{*3}		

^{*1} 2017年2月時点の数字; ^{*2}メチルマロン酸血症 (生後40日) プロピオン酸血症 (新生児期) 三頭酵素 (TFP) 欠損症 (1才4か月) の各1例; ^{*3}CPT-2 欠損症 (1才3か月)

(2)第2段階調査 (医療機関を対象) の患者登録コホート調査: 自治体の協力で得られた医療機関 (主治医) を対象として第2段階目の調査をしたところ、表3に示すように、医療機関からの回収率は、99% (2014年) 100% (2015年) と良好であった。2016年度は64%であるが、まだ調査中の数字である。コホート調査では、2014年度

調査で得られた確定診断患者数 80 例だけに注目すると、3 年目コホート（3 歳未満）で、発達遅滞が少なくとも 10 例（2 年目 5 例 + 3 年目 5 例）、死亡例が 4 例という状況であった。

2) TMS コンサルセンターの活動状況

2014 年度より開始されたが、相談件数と相談者の内訳は表 4 に示すように、相談件数はそれぞれ

表 4 . TMS コンサルセンターの質問者内訳

相談者（年度）	2014	2015	2016*
小児科医師等	66	59	34
産婦人科医師等	4	2	2
法医学医師等	0	1	1
検査機関	20	6	4
助産師	3	0	1
自治体	17	13	14
医療機関事務局等	4	15	11
計	114	96	67

*2016 年度は 4 月～12 月の期間（9 か月間）

3) TMS スクリーニングの各地区における実施状況

北海道地区、東北 6 県、新潟県、埼玉県、千葉県、岐阜県、大阪市、兵庫県、広島県、福岡県、熊本県、長崎県、沖縄県の状況をアンケート調査した。TMS スクリーニング実施（2014 年度）から 3 年目になるが、一般的に年々軌道に乗ることが分かった。課題として、確定診断のための特殊検査の依頼先、費用負担等が明確でないこと、見逃し例の把握体制の整備、正確な患者数の把握、軽症例の治療指針が十分に示されていない、行政担当部署、医療機関、検査機関の連携が不十分な点等が挙げられた。

4) 成人 PKU 患者の実態調査

対象 85 例で回収率は 100%であった。NBS 開始

れ 114 件（2014 年）96 件（2015 年）および 67 件（2016 年 9 か月間）と年々減少傾向であった。質問者は小児科医が最も多いが年々減少傾向であった。次いで多かった自治体関係、病院事務関係からの相談は、あまり変動はなかった。相談内容は表 5 に示すように、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。

表 5 . TMS コンサルセンターの相談内容

相談内容（年度）	2014	2015	2016*
数値データ	10	2	2
検査・検査基準	27	8	15
精密検査の相談依頼	21	37	11
診断・治療方針	12	15	18
検体採取法に関して	6	2	2
再採血・再検査	6	3	0
検体輸送	2	0	1
検査費用	13	6	8
検体保存	2	3	1
その他	15	20	9
計	114	96	67

* 2016 年度は 4 月～12 月の 9 か月間の数

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 2 に示すように、NBS 開始前（D 群）では、神経障害（発達遅滞、境界域または精神疾患）が 19 例中 13 例（68%）で、このうち重度発達遅滞は 6 例、軽度遅滞～境界は 5 例、精神障害 2 例であった。これに対し、開始後の群（A～C 群）では神経障害は 66 例中 7 例（11%）で、このうち発達遅滞は 1 例のみであった。

(b) 学歴：回答のあった 61 例中 55 例（90%）が高校卒業以上であった。養護学校 6 例はいずれも NBS 開始前の症例であった。

(c)就労状況:回答のあった77例中70例(91%)が就労中または就労可能という回答であった。就

労していないが就労可能(70例中7例)とは、主婦や学生を指す。

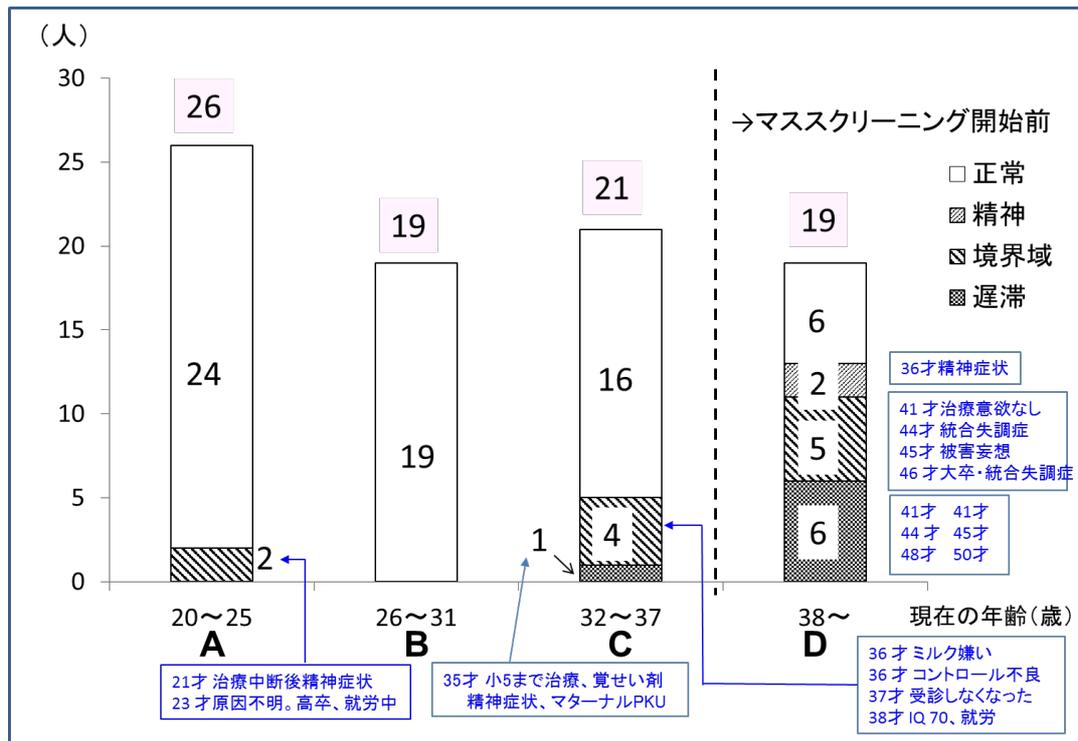


図2. 成人 PKU 患者の神経学的状況 (N=85 例)
母子愛育会の協力による

5) TMS対象疾患のうち乳幼児突然死をきたした症例の収集

2016 年度までに計 20 例を収集した。内訳は、表 6 に示すように、カルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼ- (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。

6) TMSスクリーニングで発見された患者の遺伝子型の調査

マススクリーニング対象疾患の genotyping を、2015 年 5 月より開始した。2016 年 12 月まで (1

年 8 か月間)の時点で 164 例であった。このうちガラクトース血症 10 例以外はすべて TMS スクリーニング対象疾患であった。多かった疾患はプロピオン酸血症 30 例、メチルマロン酸血症 17 例、高フェニルアラニン血症 15 例、などであった。genotyping の終了しているプロピオン酸血症の 22 アレルのうち 16 アレルに PCCB の Y435C 変異が見いだされ、この変異を持つ 10 例中 8 例はこの変異のホモ接合体であった。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く、軽症型であり治療を必要としていないことが分かった。

表 6 . 乳幼児期に突然死様症状で発症した症例

症例	新生児期 NBS 結果	発症 年齢	発症形態 前駆症状	死亡 日	転帰	診断 欠損症	備考
1	TFP 疑い (再検で正常)	8m	インフルエンザ	当日	突然死	CPT2	死亡時に診断
2	異常なし (見逃し例)	7m	発熱、急性脳症		重度心 身障害	CPT2	発作時に診断
3	CPT2 (陽性者)	8m	発熱、倦怠	?	突然死	CPT2	一次対象でない ため精査せず
4	CPT2 (陽性者)	1y3m	ノロ胃腸炎	数日	突然死	CPT2	診断していたが 死亡
5	開始前	3d	チアノーゼ、低体温	翌日	突然死	CPT2	
6	開始前	1m	なし	当日	突然死	VLCAD	睡眠中死亡
7	開始前	4m	感冒症状	数日	突然死	CPT2	
8	開始前	6m	感冒症状	数日	突然死	CPT2	
9	開始前	8m	?		突然死	MCAD	
10	開始前	9m	発熱、下痢	翌日	突然死	CPT2	
11	開始前	9m	?		突然死	GA2	
12	開始前	11m	感冒症状	当日	突然死	CPT2	
13	開始前	1y1m	発熱	?	突然死	CPT2	
14	開始前	1y1m	低血糖、けいれん	6 日	突然死	CPT2	死亡時に診断
15	開始前	1y5m	意識障害、けいれん		突然死	VLCAD	
16	開始前	1y8m	?		突然死	MCAD	
17	開始前	?	ライ症候群	?	突然死	CPT2	
18	開始前	?	インフルエンザ	数日	突然死	CPT2	
19	開始前	?	?	?	突然死	CPT2	双胎例
20	開始前	?	?	?	突然死	CPT2	

* 症例 1~4 は TMS スクリーニング開始後の症例。TFP=三頭酵素；CPT2=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-；VLCAD=極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素；GA2=グルタル酸血症 型

表7. 遺伝子検索した症例数 (2015年5月～2016年12月調査)

臨床暫定診断	症例数		
	2015年	2016年	合計
プロピオン酸血症	13	17	30
メチルマロン酸血症	10	7	17
高フェニルアラニン血症	3	12	15
VLCAD 欠損症	5	9	14
メチルクロトニルグリシン尿症	6	6	12
メープルシロップ尿症	1	10	11
ガラクトース血症	1	9	10
全身性カルニチン欠乏症	7	3	10
MCAD 欠損症	3	5	8
シトルリン血症1型	3	4	7
グルタル酸血症1型	2	4	6
CPT2 欠損症		4	4
CPS1 欠損症/NAGS 欠損症	1	3	4
OTC 欠損症	2	1	3
シトリン欠損症	2		2
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症		2	2
ホモシスチン尿症		2	2
一過性高メチオニン血症の疑い		2	2
アルギニノコハク酸尿症	1	1	2
CPT1 欠損症		1	1
軽症型マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	1		1
三頭酵素欠損症	1		1
計	62	102	164

2. スクリーニング検査精度向上に関する研究

1) 検査施設における検査の実施状況の調査

TMS 実施施設に対してアンケートを行った。表8に示すように、回答率は80%、89%、90%と徐々に増加した。自治体によって仕組みが異なるため、検査施設がすべての確定患者数を把握しているとは限らない。一次、二次疾患全体の発見頻度は、1:9,597～1:12,823であった。再採血率、発見患者数を3年間で比較すると以下の通りであった。

(a)一次対象疾患：再採血率は0.39% (2013年度分) から0.31% (2015年度分) へと徐々に減少傾向にある。患者頻度は年度によってばらついていた。

(b)二次対象疾患：再採血率は0.09%～0.13%であった。

2) 二次検査体制の構築と有用性の検討

診断精度向上と再採血率低減を目的として、LC-MS/MS を用いた安定同位体希釈法による血液ろ紙の詳細分析法を確立した。3年間の主な技術開発項目を表9に示す。このうち、メープルシロップ尿症、イソ吉草酸血症とメチルマロン酸血症型の具体例を巻末資料として例示している。

表 8 . 検査施設の把握している再採血率と発見患者数

		2013 年度分	2014 年度分	2015 年度分
回答検査施設数 (回答率)		33 (80%)	34 (89%)	37 (90%)
初回検査数 (検査施設の把握数)		872,085	902,093	983,765
一次対象疾患	再採血率	0.39%	0.35%	0.31%
	発見患者数*	54 例	76 例	71 例
	発見頻度	1:16,150	1:11,870	1:13,856
二次対象疾患	再採血率	0.13%	0.09%	0.09%
	発見患者数*	14 例	18 例	9 例
	発見頻度	1:61,292	1:50,116	1:109,307
一次、二次疾患全体の総発見率		1:12,823	1:9,597	1:12,360

調査は、それぞれ 2014 年 (2013 年度分)、2015 年 (2014 年度分)、2016 年 (2015 年度分) に実施したものである。

表 9 . LC-MS/MS を用いた血液ろ紙分析による 2 次検査法の開発

疾患	測定項目
(a)メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症	メチルマロン酸、3-OH-プロピオン酸
(b)グルタル酸血症 型	新生児期の 3-ヒドロキシグルタル酸とグルタル酸
(c)メープルシロップ尿症	アロイソロイシン (巻末資料 1)
(d)イソ吉草酸血症の鑑別	ピパロイルカルニチンとイソバレリツカルニチンの異性体分析 (巻末資料 2)
(e)ヒドロキシメチルグルタル酸血症	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸
(f)プロピオン酸血症、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、ケトチオラーゼ欠損症	(グリシン抱合体) プロピオニルグリシン、メチルクロトニルグリシン、チグリルグリシン (巻末資料 3)
(g)メチルマロン酸血症 型 (コバラミン代謝異常症)	メチルマロン酸、ホモシスチン、C3/Met 比 (巻末資料 4)

3) CPT-2 欠損症の新しい診断指標の検証

CPT-2 欠損症は TMS 法で発見できるといわれているが、わが国では TMS スクリーニング一次対象疾患から外れている。その理由は、図 3A に示すように、従来のカットオフの設定 (C16>6.3、C18:1>3.0) では、見逃し例が多く、また偽陽性

も相当数あることが懸念されたからである。

(a)新しい CPT-2 欠損症の診断指標の設定 : 本研究で CPT-2 欠損症の新しい診断指標とその有効性を検討した。すなわち図 3B に示すように新しい指標 (C16>3.0、[C16+C18:1]/C2>0.62) を設定した。

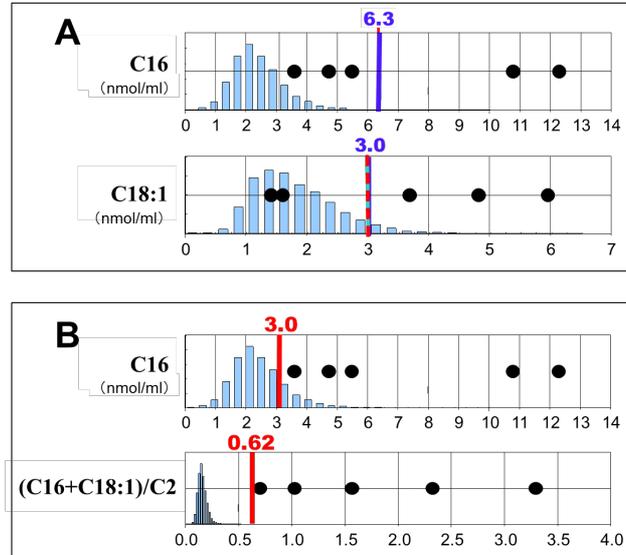


図3 . CPT-2 欠損症の新指標と新指標による検出状況（重松、花井ら）

旧指標（A）では、5例中少なくとも3例の見逃しがあり、一方新指標（B）では検討した5例全例が陽性となり逃しはない。

(b) 新規診断指標の感度特異度の検討：表 10 に示すように、約 100 万新生児を対象に新しい指標によって 8 例の CPT-2 欠損症患者が発見された。一方結果的に偽陽性と判明したのは 25 例であった。検討した期間内において偽陰性例の報告はない。従って、患者発見感度は 100%、特異度（非患者を陰性とする率）は 99.998%、陽性的中率（陽性者が患者である率）は 24.2%と計算された。また陽性率（精密検査を必要とした新生児の率）は 0.002%と極めて低値であった。

表 10 .CPT-2 欠損症の新しい指標による診断精度（感度・特異度）

新しい指標	CPT-2 欠損症患者	非患者	計
陽性	8	25	
陰性	0	1,083,463	1,083,463
計	8	1,083,488	1,083,488

4) 内部精度管理支援 Web 解析システム開発とその有用性

各検査機関における TMS 検査の各指標のデータのばらつきと中央値の分布、カットオフ値の適正性を各検査施設で評価できるよう「Web 解析システム」を開発しその有用性を検討した。図 4 に C3（プロピオニルカルニチン）を例示している。検査施設（横軸）ごとに C3 の正常のばらつきとカットオフが示され、右端に患者の測定値、偽陽性者の測定値が示されている。各施設では定期的に測定データをアップロードすれば、自施設における検査の適正性を評価できる。またカットオフ値等について技術部会から助言することも可能である。

また各検査施設の再採血率、総精査率、即精検率も、図 5 に示すように一覧できるので自施設と他の施設と比較することにより、自施設の位置を確認できる。

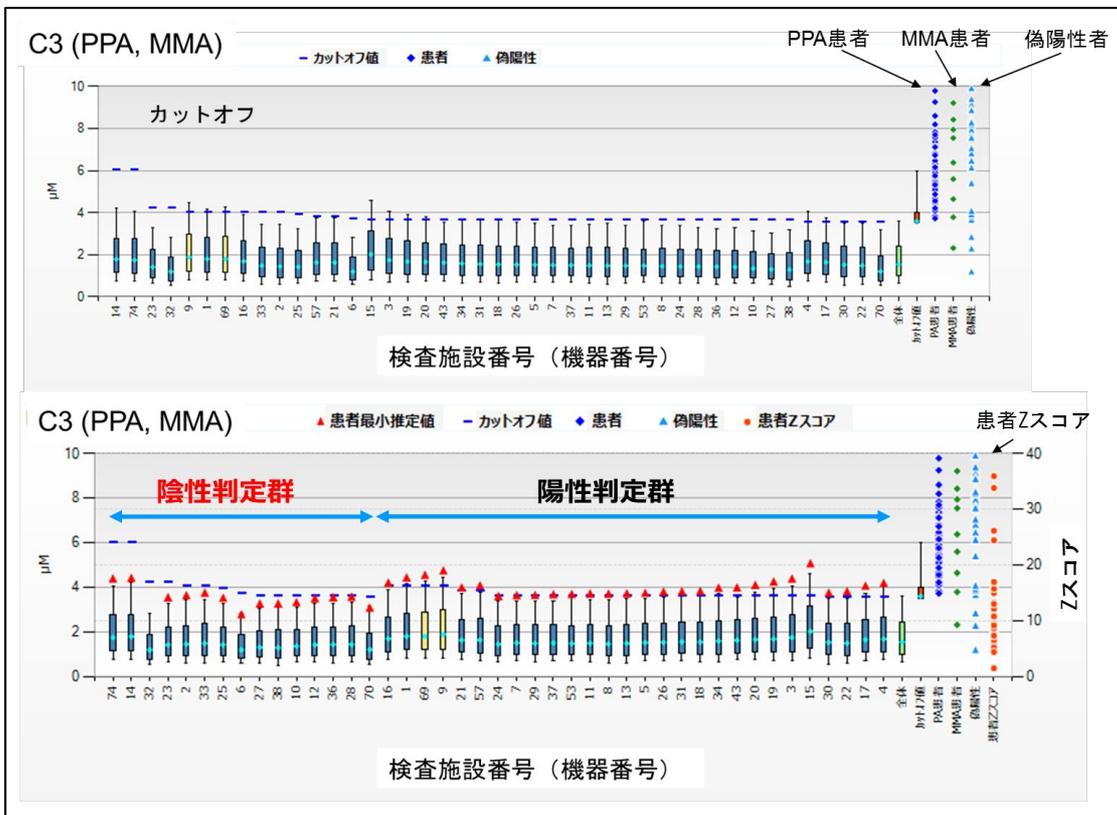


図4. 内部精度管理支援のためのWeb解析システムのアウトプットの例

C3を例示している。上段：各検査施設の測定値のばらつき、カutoff値、および患者（異常検体）の測定値がプロットされている。下段は、患者（異常検体）の最低値をプロットしカutoff値がそれよりも上に設定されていれば「陰性判定群」となり、カutoff値の再検討の必要性が示される。患者（異常検体）の最低値よりもカutoff値が下であれば「陽性判定群」であり、カutoff値は適正であることが示される。

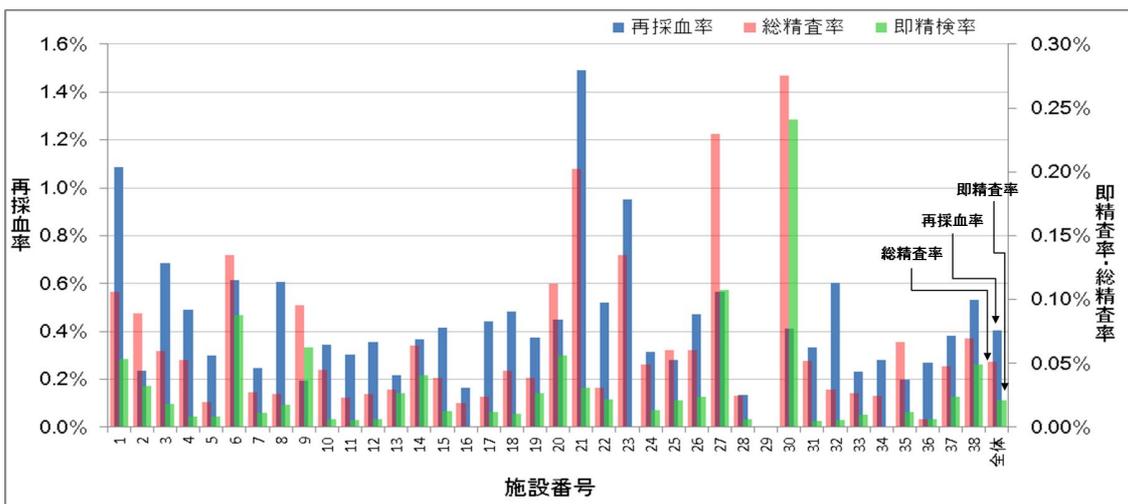


図5. 各施設の再採血率、総精査率、即精検率の一覧（内部精度管理支援web解析システム）
横軸は施設番号である。自施設の再採血率などを他施設のそれと比較できる。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

1) 技能試験 (PT試験) と精度試験 (QC試験) の体制の検討

(a)PT試験：異常検体を人工的に作成して各施設に送付して、適正に異常が検出されるかという技能を試験するものである。このほかに検体受取りから結果報告までの時間、および報告書式など事務的な適正さなども評価される。2014年度より、PT試験は年3回定期的に実施できるようになった。試験結果は精度管理合同委員会で図られ、著しく外れた結果の出た場合は検査施設に問い合わせ、必要に応じて指導を行う体制が確立した。

(b)QC試験：濃度のわかった複数の検査指標(低～高濃度まで4濃度)を添加した検体を検査施設に送付して、1日2回×10日間の連続測定などにより、日差変動、ばらつき、検量線の直線性などをテストするもので、年1回の試験が軌道に乗った。1日5回×5日間の連続測定も検討中である。

(c)試験用検体の作製：2014～2015年度は国立成育医療研究センターマススクリーニング研究室 (MS研) にて、日本赤十字社から入手した献血赤血球を洗浄後、各種指標物質を添加して作製していた。2016年度から、測定キットや内部標準試薬を製造販売している国内専門業者に必要な仕様を提示し、試験用検体を外部委託した。納品された検体を検品した結果、前年度までは準備困難であった指標についても良好な測定値が確認された。コスト削減も期待されることが分かった。

2) ブラインド (BL) サンプルを用いる外部精度管理の検討

情報を伏せて BL サンプルを検査施設に送付して、「正常」、「異常」の判定を求める精度管理試験を、2005年から取り組み2015年度まで行った。極めて有効な精度管理評価法であるが、検査施設に過度の労力とエネルギーの負担が大きく、PT試験が軌道に乗ったので2016年度から休止としている。

3) 精度管理合同委員会による精度管理体制の検討

日本マススクリーニング学会、NPO法人タンデ

ムマス・スクリーニング普及協会、MS研の三者で構成する「精度管理合同委員会」を2015年度に立ち上げた。2016年度からは年4回開催を定例化した。精度管理結果 (PT試験3回、QC試験1回) を評価し、問題のあった施設の状況確認を行い、必要に応じて指導的な役割も果たした。またQC試験のデータのWeb解析システムも開発中である。

4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究

1) 今後検討すべきスクリーニング対象疾患の情報収集

国内外で注目されている原発性免疫不全症の新生児スクリーニングの実際と効果について情報を収集して検討した。東京医科歯科大学、名古屋大学、および国立成育医療センターで行っている基礎研究の実情を調査した。

(a)東京医科歯科大学での検討：2016年5月から12月にかけて東京医科歯科大学で出生した213名の新生児を対象に、TREC法及びKREC法を用いてスクリーニングを実施した。その結果によると、TREC法およびでもKREC法両手法でも測定値は出生体重、出生週数に影響を受けないことが判明した。また、市販のキット (EnLite, Roche) と自家製キット (TMDU) のいずれにおいても適切な結果が得られることを確認された (図6)。

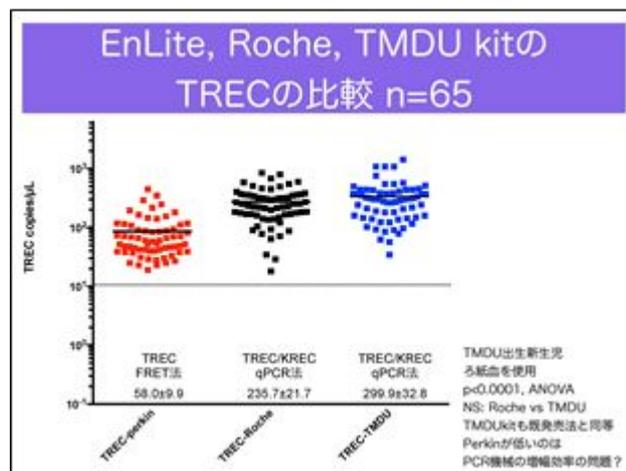


図6. 東京医科歯科大学で検討されたTREC法の市販キットと自家製 (TMDU) キットの比較

(b)名古屋大学での検討：新生児乾燥濾紙血のTREC中央値は139 (32~473) copies/μLで、全例で海外において用いられるカットオフ値29 copies/μL以上であった。保存DNA検体を用いた検討ではSCID患者のTRECの中央値(範囲)は4(3~8) copies/μLであった。新生児213名を対象としてTREC法によるスクリーニングを実施したところ陽性例は認められなかったが、陽性対照検体はすべて同定できることが確認された。

2)大規模ゲノムコホートデータを用いた遺伝性疾患頻度の推定

東北メディカルメガバンクの全ゲノム配列データを用いて、PKUの責任遺伝子(PAH)とCPT-2

欠損症のCPT2遺伝子について保因者頻度から推定される患者頻度を計算した。その結果を表11に示す。PKU(PAH欠損症)の頻度は4.5万人に1人と推定され、TMSパイロット研究のデータと類似していた。一方CPT-2欠損症(CPT2遺伝子異常)では、Human geno emutation data base (HMDB)に記載されている変異のみで計算すると47万人に1人、日本人のCPT-2欠損症患者(16名の患者の島根大学データ)で同定されている変異から計算すると4.1万人に1人と計算された。TMSパイロット研究によるとCPT-2欠損症の頻度は28万人に1人であり、遺伝子変異から推定される頻度とは異なっていた。

表11. 東北メディカル・メガバンクの全ゲノム配列データから推定された疾患頻度

	東北メガバンク 検体数	推定保因者頻度	遺伝子による 推定疾患頻度	TMSパイロット 研究による頻度
PAH遺伝子	1,070名分	1/115	1:45,000	1: 53,000
CPT2遺伝子	2,049名分	1/342 (HMDB)	1:468,000	1: 280,000
		1/102 (日本人患者)	1:41,000	

略字：HMDB = human genomemutation data base

3)次世代シーケンサ(NGS)の応用の情報収集

新生児スクリーニングへのNGSの導入の可能性について文献調査を行った。現時点ではコスト面のみならず倫理的な問題があり現実的ではないが、NGSは、原理的にはあらゆる遺伝性疾患の検出が可能である。米国では、2013年より4つの研究医療機関で倫理面を含めた検討が開始されている。

(a)諸外国における現状：米国NIHでは、2013年よりGenomic Sequencing and Newborn Screening Disorders programのもとに、WGSあるいはWESを用いた新生児集団の遺伝子解析については、すでに研究的な検討が始められ、倫理面を含めた検討が開始されている。

(b)網羅的遺伝子解析の課題：

コスト面は現在のところ、1検体あたり十~数十万円のコストを要するが、将来遺伝子解析コストのさらなる大幅な低下によって、現行の手法との逆転が起こる可能性も考えられる。

技術的課題として、研究機器として開発されてきたが、各ステップの自動化、機械化が進んできており、マススクリーニングに適したシステムを組むことは十分可能と考えられる。

感度、特異度の問題は、現段階の技術では、遺伝子解析によってすべての患者を同定することはできない。また、病的変異のデータベースが未整備なため、しばしば変異の判定をすることが困難である。これらの制約を理解したうえでスクリーニングを行う必要がある。

対象疾患の選定の問題として、病因遺伝子が明らかにされている疾患すべてを対象とするこ

とが可能であるが、NBSとしてふさわしいかどうかを慎重に評価する必要がある。各疾患の専門家を交えた慎重な議論が必要である。

偶発的所見について、網羅的解析によって、本来目的としない疾患までも検出することの是非が議論されている。このことについては、慎重な検討が必要である。

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

1) わが国の治療用特殊ミルク供給の現状

わが国の治療用特殊ミルクは表12に示すように、4つのカテゴリーに大別される。NBS対象疾患（先天代謝異常症）は、医薬品（PKUとMSUD）と登録品（大部分の疾患）に入る。

表12. 我が国の治療用特殊ミルクの分類と費用負担、入手方法等

	医薬品目 (薬価収載品)	登録品目	登録外品目	市販品目の 4種類
分類	治療用医薬品(医師の処方箋が必要)	特殊ミルク共同安全開発委員会により、検討された品目	乳業会社の負担により開発	乳業会社により販売
費用	健康保険適用。 小児慢性特定疾患治療研究事業により医療費の一部を公費負担(20歳未満)	公費、乳業会社負担により無料(20歳未満)	乳業会社の負担により無料	有料
入手方法	医師の処方により薬局で入手	医師が特殊ミルク事務局宛てに申請	医師が特殊ミルク事務局宛てに申請	乳業会社に問い合わせ
適応条件	適応疾患	先天性代謝異常症	(原則として)先天性代謝異常症	適応疾患に使用
品目の例 (対象疾患)	PKU、MSUD	ガラクトース血症、アミノ酸血症、有機酸血症、GLUT-1欠損症	電解質代謝異常用(心、腎、副腎)、ケトンフォーミュラ	乳糖不耐症、アレルギー、MCTミルク

わが国では1980年度より特殊ミルク供給事業が始まった。先天代謝異常症に対する特殊ミルクの供給の費用は、原則として、メーカーと国が1/2ずつ負担することで始まった。最近いくつかの問題が表面化してきた。図6に示すように、年々ミルク供給量が増大してメーカーのボランティアに頼る体制には限界が近づいてきた。この要因として、患者の蓄積の他に、成人の占める割合が増加していること(20歳以上が約20~30%

を占めるようになった) TMS法の導入によって対象疾患が増大したこと、先天代謝異常症以外の疾患に対する治療用ミルク(100%メーカー負担、登録外ミルク)の供給量が増えたことなどがあげられる。さらに、成人後にも引き続き治療の必要な患者に対する支援制度が整備されていないために、成人後に患者の個人負担が発生して患者家族が非常に不安を感じている。

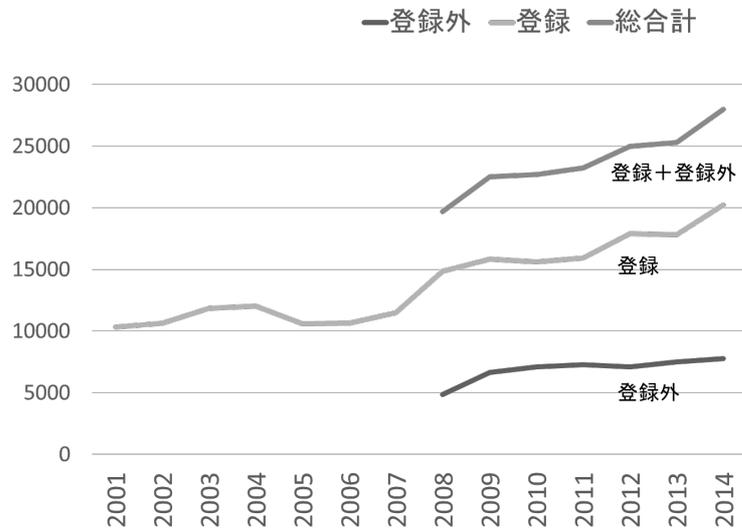


図 6. 登録・登録外特殊ミルクの出荷量(kg)の推移 (2001 - 2014)

2) ヨーロッパにおける治療用特殊ミルク供給の諸外国の状況調査

ヨーロッパの治療用食品の公的負担の状況を、フェニルケトン尿症の公的支援を表13に示した。イギリスの医療用食品の認可プロセスは、医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare Regulatory

Agency: MHRA) が承認したものを指す。メーカーが医療用医薬品としてMHRAに申請し、そこで審査される。下部組織としてAdvisory Committee on Borderline Substances (ACBS) があり、MHRAから一部審査を移管されることがある。

表13. 欧州におけるフェニルケトン尿症患者に対する公的支援

	医療用食品 (低たんぱく食など)	社会支援
イギリス	完全償還	障害者手当
ドイツ	特別なケースに限って完全償還	障害者税控除
イタリア	完全償還	障害者認定 (優遇雇用)
オランダ	公的負担なし完全償還	特になし

3) 米国における支援体制

米国では先天代謝異常症の治療に用いられる食品はメディカル・フードとして「稀少疾患用医療食品」の一部として扱われる。メディカル・フードは、広義には 有害なアミノ酸を除去したたんぱく質 (アミノ酸) を含む食品 (メディカル・フォーミュラなど) と 通常の食品の代替物として用いる低たんぱく食品に大別される。

メディカル・フードは医療保険や償還の対象となるが、その対象疾患、適応範囲は州によって異なっている。フェニルアラニン (Phe) 除去ミルクなどの乳児用治療乳はほとんどの州で給付の対象となっており、医師の処方箋で購入できる。しかし、低たんぱく食品は適応外となっている州も多く、問題となっている。患者の低たんぱく食品に掛かる自己負担を調査すると、48%が自己負担金とし

て月100ドル以上支払っていたというデータがある。

4) PKU患者の摂取している栄養の問題の調査

Phe除去フォーミュラであるA-1 / MP-11は、蛋白質を補充するとともに脂質、微量元素、ビタミンを供給し、小児だけではなく成人PKU患者にも必要不可欠であることを示していた。微量元素、ビタミンについて検討したところ、ビオチン、セレンの摂取不足が示唆された。マグネシウム、リン、ヨウ素、亜鉛の微量元素についてもMP-11もしくはA-1の組成では欠乏する傾向があることが分かった。

D. 考察

わが国では、2014年度にTMSスクリーニングがはじまり3年目になる。本研究班ではTMSスクリーニングの地域格差のないスムーズな導入、39年が経過するわが国のNBSの立て直しと効率化のための提言を目的として、5つの分担研究で進めてきた。それぞれの研究成果についてまとめながら考察したい。

1. 患者コホート・コンサルテーション体制に関する研究

NBSが小児の障害発生予防を目的とした公的事業として行われている以上、発見された患者の長期的な追跡体制は重要な問題である。その意義として以下のことが挙げられる。対象疾患の正確な頻度、対象疾患の自然歴の把握、エビデンスに基づく診療技術向上、稀少疾患の治療法向上、稀少疾患を持つ患者家族のQOL向上、および事業評価と行政サービス向上などである。構築に当たっては、患者のプライバシーの保護、患者家族および臨床現場への有効なフィードバックの方法などに配慮しながら進める必要がある。

本研究では、第1段階調査として自治体を対象として発見された疾患名と患者数と診断した医療機関を質問し、第2段階調査として自治体から得られた医療機関(主治医)を対象にした患者の

状況、診断方法、治療法などを質問した。この体制では、第1段階調査の回答率が重要であるが、回答率は87%(2014年度)、63%(2015年度)、そして54%(2016年度)と残念ながら年々減少した。この理由として、自治体の担当部署では、まず患者の個人情報の漏えいを危惧して慎重になったということが考えられる。

一方、第2段階調査(小児科主治医を対象とした調査)の回収率は90%以上であった。患者と直接接する小児科医はエビデンスに基づく診療のために患者追跡体制の重要性を理解していることがうかがわれる。例えば、がん登録のように患者の全数登録を進めるならば、主治医を介した登録追跡体制の方が現実的であると思われる。

長期追跡の臨床的意義を検討するためのパイロット研究として、成人PKU患者の生活実態を調査した。その結果、予想された通り、NBS開始後に診断された患者は、開始前のそれに比べ知的障害が少ないことが明らかであった。しかし同時にいくつかの深刻な課題が明らかになった。すなわち経済的問題など成人後の患者支援体制の不備のために、治療を中断した結果、精神疾患を発症する例が散見されることである。さらに治療中断のためにマターナルPKUが発生する事例もあることが分かった。成人後の医療支援追跡体制の整備、また小児科から成人診療科への移行期医療の在り方についても検討する必要がある。

稀少疾患診療の地域格差をなくすことを目的として、2014年度からTMSコンサルテーションセンターがスタートした。年間の相談件数は100件前後で推移しているが、まだ十分に周知されていない可能性もある。また各地区のTMSスクリーニング実施状況調査では、おおむね定着しつつあるが、確定診断のための特殊検査の進め方、費用負担などの問題があることが分かった。

TMSスクリーニング導入による障害発生予防の効果を評価するための資料とする目的で、急性脳症や突然死様症状で発症したTMSスクリーニング対象疾患の事例を収集したところ、20例中15例がCPT-2欠損症であった。CPT-2欠損症は偽陽性偽陰

性率が高いという理由で二次対象疾患（強制的対象疾患でない）とされているが、精度の高い診断指標が開発されたので、早急に一次対象疾患にリストされることが望ましい。

この他、NBS対象疾患の効率的なテイラーメイド医療を目的として、同意の得られた患者について、NGSを用いたgenotypingを行った。2015年5月～2016年12の期間内に164例を検査したが、軽症型の患者の診療に有用な情報が得られつつある。世界的に初めての試みであり、患者家族の理解と同意に基づく体制は、治療の無駄を省き、効率的な診療に貢献すると期待される。

2. スクリーニング検査精度向上に関する研究

TMSスクリーニング検査施設の検査実施状況を調査した。TMS法導入か以降3年間で、再採血率は0.39%(2014年度調査)、0.35%(2015年度)、0.31%(2016年度)と年々減少傾向にある。これは検査施設でTMS法が技術的に安定してきたことを示唆する。

血液ろ紙を用いる二次検査法として、LC-MS/MSを用いてメチルマロン酸とホモシスチンを同時測定、C5の異性体であるイソバレリルカルニチンとピパロイルカルニチンの鑑別法などの分析技術を開発してきた。これらによって診断精度が高まり無駄な検査をしなくても済むようになり、再採血を減らせる可能性がある。再採血数が減れば家族のストレスを軽減することにつながる。

さらに、検査施設の内部精度管理支援を目的としたweb自動解析システムを構築しその有用性を検討した。このシステムにより、他施設とのデータの比較、患者データとの比較、カットオフ値の適正性などを、各施設で迅速・的確に評価できることが確認された。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

技能試験（PT試験）年3回と精度試験（QC試験）年1回が定着してきた。今年度から精度管理検体作成を外部発注したところ、精度もよく、コスト削減も期待される。またTMS検査施設の外部精度

管理、精度管理合同委員会も今年度から年4回に定例化し、各施設の精度管理の評価、精度管理の簡便化、コスト節減について検討されるようになった。

4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究

今後検討すべき NBS 対象疾患の国内外の情報を集め検討した。米国をはじめとする諸外国では、原発性免疫不全症のスクリーニングが最も話題に上がっている。簡便な遺伝子検査である KREC 法または TREC 法で、現在わが国では 3 施設の独立した研究協力者らによって検討されている。治療は骨髄移植が中心となるが、費用対効果等の疫学的な評価を行い新規項目に追加されるかどうかは決定されることになる。

遺伝子変異の確立から疾患頻度を計算し、実際の TMS スクリーニングの頻度と比較した。PKU は遺伝子頻度から 4.5 万人に 1 人と推定され、TMS パイロット研究の頻度（5.3 万人に 1 人）とほぼ同程度であり、TMS 法による代謝産物測定によって見逃しなく発見していると推定された。一方、CPT-2 欠損症では、遺伝子変異から推定された頻度と、TMS パイロット研究で推定された頻度とは大きく異なっていた。CPT-2 欠損症のスクリーニングでは、偽陰性、偽陽性数が多い可能性を示唆している。今後他の疾患も同様な推計をすることによって、TMS スクリーニングの診断精度を検証することができると思われる。

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

治療用特殊ミルクの安定供給が、最近大きな問題になっている。NBS によって発見された患者が年々蓄積し、成人例も増え、また TMS スクリーニングによる対象疾患の拡大などで供給量が増大し、これまでのように乳業メーカーのボランティアに頼る仕組みでは維持できなくなりつつある。欧米のシステムと比較すると、ヨーロッパ諸国では治療用食品の公費負担が進んでおり、また患者に対する社会的支援（障害者認定、税制控除、優

遇雇用など)の面で、日本よりも進んでいる。米国では食品はメディカル・フードの仕組みがあり、医療保険や償還の対象となっているが、対象疾患、適応範囲は州によって異なっている。州によって患者家族の自己負担金の割合の多いところもある。今後わが国のNBS事業でも、成人後の継続治療、移行医療の問題とともに可及的速やかに検討すべき課題である。この他、治療用特殊ミルクを長期にわたって使用する場合、継続的に微量元素、ビタミンについて配慮する必要がある。

E. 結論

本研究班の3年間の研究成果は以下のように集約されよう。

NBSで発見された患者のコホート体制確立には、自治体担当窓口よりも各自治体のNBS連絡協議会を構成する主治医(小児科医)等が中心になって進める方が現実的であると思われる。またこれまでのわが国のNBS事業では、成人後の支援体制、移行期医療の体制が極めて不備の状態であり、早急に整備する必要がある。

稀少疾患の診療に地域格差をなくすためのコンサルテーション体制、精度管理体制はこの3年間で年々充実してきつつあるように思われる。さらに検査施設が参加する精度管理データのweb解析システムの有用性が確認され、今後迅速、的確な精度管理、コスト低減に役立つと思われる。NBS対象疾患のテイラーメイド医療を目的として、genotypingを行っているが、効率的な診療に貢献することが期待される。

今後検討すべきNBS対象疾患として、諸外国では、原発性免疫不全症のスクリーニングが注目されている。現在わが国では3施設の独立した研究協力者らによって検討されているが、新規項目に追加されるかどうか費用対効果等の疫学的なエビデンスに基づく決定が期待される。また全ゲノム情報をもとにした遺伝子変異の頻度から推定される疾患頻度と実際のTMSスクリーニングでの頻度と比較すると、疾患によってギャップのあ

ることが示唆された。TMSスクリーニングの見逃し例の頻度などを把握するために、この手法で他疾患にも応用して検討することが求められる。

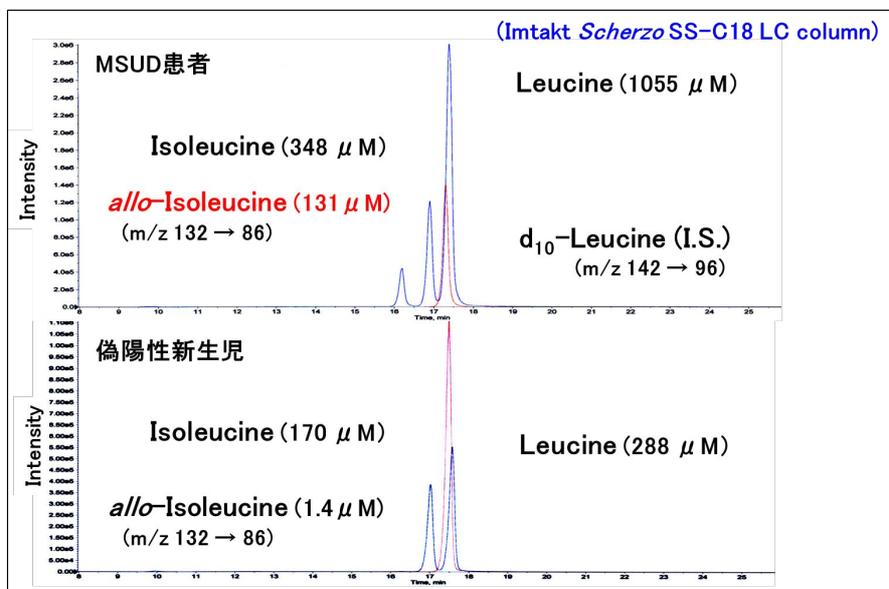
治療用特殊ミルクの安定供給の問題がクローズアップされているが、欧米に比較してわが国の仕組みは不十分な点が多い。治療用ミルク・食品の安定供給体制は、成人後の継続治療、移行期医療の問題とともに重要課題として検討すべきである。NBSの本来の目的を達成するためには長期にわたる支援が不可欠である。

F. 健康危険情報

特になし

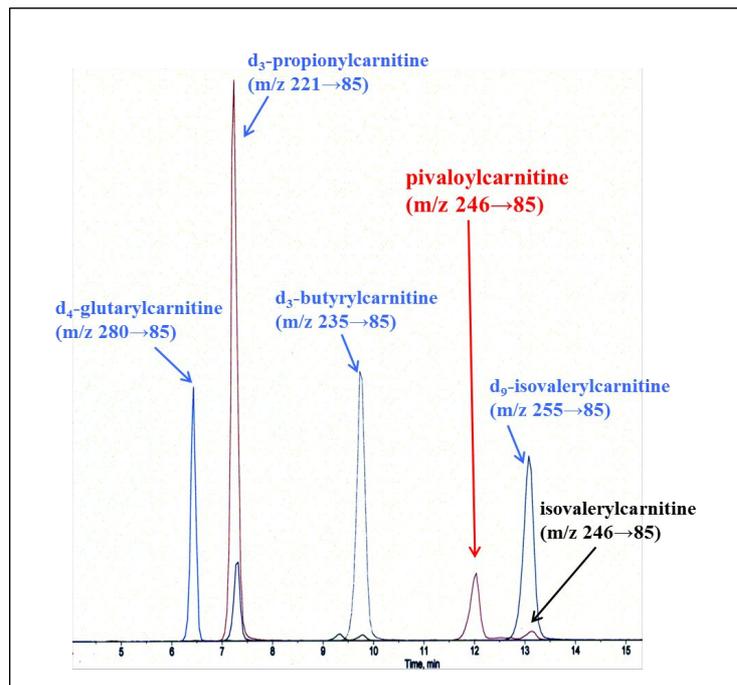
資料

TMS スクリーニング 2 次検査法の開発（抜粋）



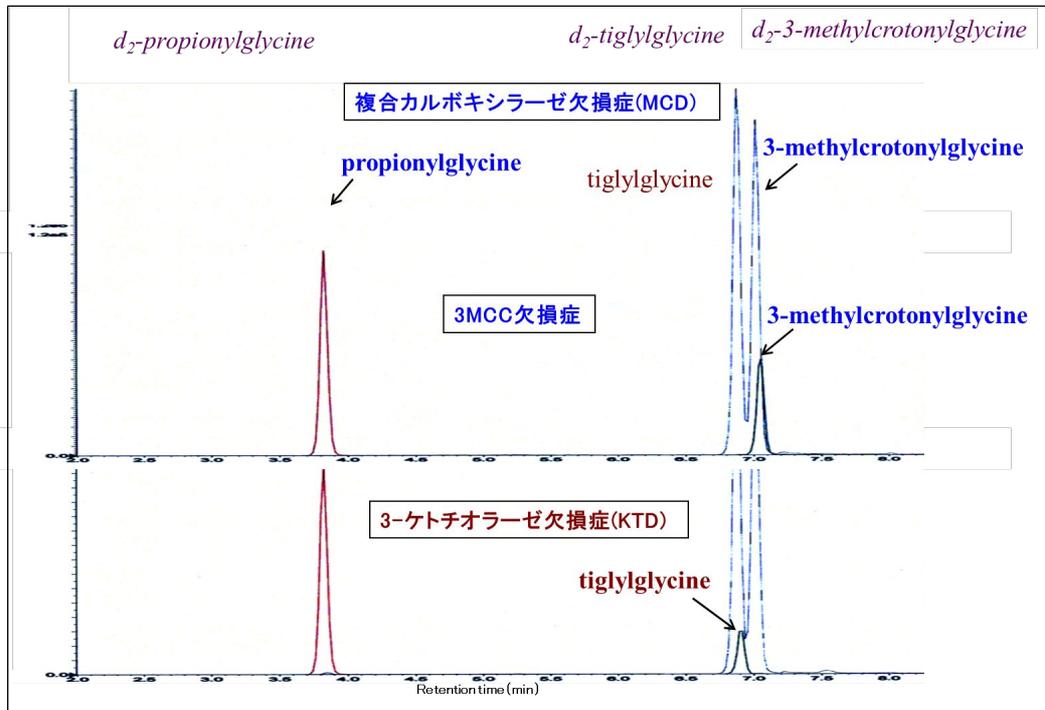
資料 1 . メープルシロップ尿症の 2 次検査法の開発

新生児期の異化亢進状態でロイシン上昇を来しやすくメープルシロップ尿症 (MSUD) との鑑別が必要となることが少なくない。MSUD ではアロイソロイシンが有力な診断指標となる。LC-MS/MS 分析によるアロイソロイシン測定の有用性が示された。



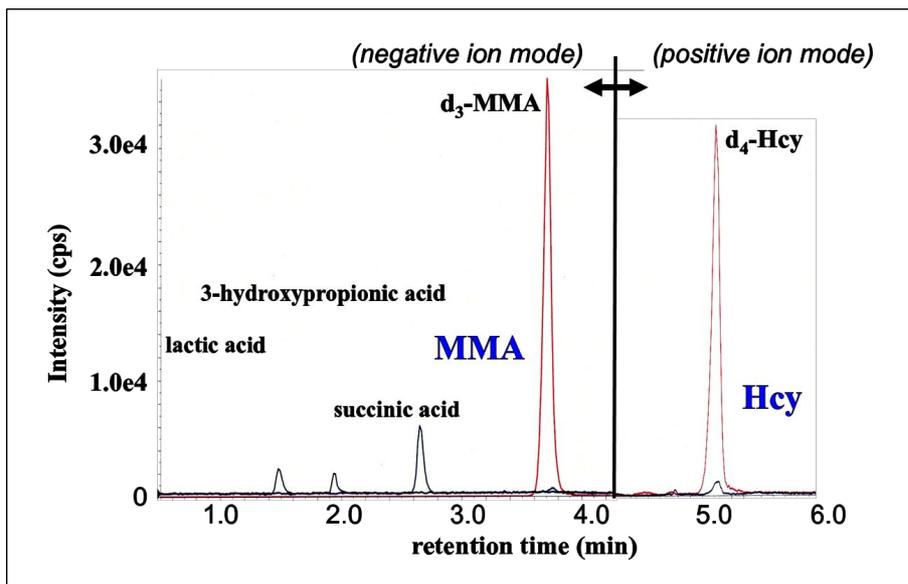
資料 2 . イソ吉草酸血症とピバリン酸結合型抗菌薬服用患者の鑑別診断法

イソ吉草酸血症の診断指標のイソバレリルカルニチン (C5) はピバリン酸結合型抗菌薬使用中のピバロイルカルニチン (C5) は炭素鎖 5 のアシルカルニチンであり、通常のスクリーニングでは鑑別できない。異性体分析による鑑別法を確立した。



資料 3 . LC-MS/MS によるグリシン抱合体の分析

プロピオニルグリシン、メチルクロトニルグリシン、およびチグリルグリシンの一斉分析による 2 次検査法を確立した。



資料 4 . ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症の診断のための 2 次検査法の開発

コバラミン代謝異常に基づくメチルマロン酸血症では同時にホモシスチンの増加を伴う。LC-MS/MS による質量分析法を改変して非誘導体化サンプル処理でメチルマロン酸と総ホモシスチンの同時測定法を開発した。

