

分担研究課題

マスキング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介（福井大学 客員教授）

研究要旨

タンデムマス・スクリーニング検査精度向上に関する研究を行い、以下のような成果を得た。

- 1) タンデムマス・スクリーニング事業化後の指定検査施設での検査実態をアンケート調査したところ、日本マスキング学会施設基準への準拠状況は充分とはいえなかった。学会技術者部会が分析データを収集するシステムを開発し、収集データを評価したところ、カットオフ値の設定などが適切でない検査施設がみられた。一方、発見された対象疾患患者数は試験研究の時期とほぼ同等であった。
- 2) 成育医療研究センターのサーバ内で Web ベースの外部精度管理システムを開発出来た。精度管理用の検査濾紙血を、カットオフ値レベルでの分析精度を評価できる仕様で作成することが出来た。これらにより施設基準に準拠した分析精度であるかどうかを評価できるシステムとなった。
- 3) 見逃し例や二次対象疾患の乳幼児期急性発症（死亡例を含む）などのデータを収集し、スクリーニング指標やカットオフ値を検討し、CPT2 欠損症スクリーニング用の新規指標とカットオフ値を開発することができた。また、新生児期飢餓・異化亢進状態での陽性例を排除して再採血率を低減するため、脂肪酸酸化異常症スクリーニング指標とカットオフ値を改訂した。
- 4) ビタミン B12 代謝異常症・欠乏症によるメチルマロン酸血症は、良好な治療効果が得られるものの、偽陰性となる場合があることが判明し、これに対する新しいスクリーニング指標を開発した。新指標採用に伴う再採血率増加には二次検査での対応が必要であり、必要な二次検査法をほぼ全て開発できたので、今後その普及のための方策の検討が必要である。

研究協力者

花井潤師（札幌市衛生研究所・課長）
石毛信之（東京都予防医学協会・主査）
福士 勝（札幌 IDL・所長）
田崎隆二（化学及血清療法研究所・検査係長）
畑 郁江（福井大学医学部小児科・准教授）

善が必要な状況であった。これに対して、日本マスキング学会（以下、「学会」と成育医療研究センター・マスキング研究室（以下、「マス研」）が精度管理や実務研修などの事業を行い、精度管理については 2015 年 3 月に新生児スクリーニング精度管理合同委員会（以下「NBS 合同委員会」）が設置され、協議が開始された。研究分担者は、これらの組織に属する研究協力者の協力を得て、以下の課題を検討することにより、タンデムマス・スクリーニング精度の向上を目指した。

A. 研究目的

タンデム型質量分析計を用いた先天性代謝異常症等検査（タンデムマス・スクリーニング）が自治体事業として全国実施されたが、自治体より委託された検査施設（指定検査施設）での分析技術や対象疾患病態理解に基づいた対応は未だ改

学会技術者部会を通じて、指定検査施設の分析データを収集するシステムを構築し、スクリーニ

ング指標とカットオフ値の妥当性を検討する。

施設基準で規定された精度での分析が指定検査施設で実施されているかを調査し、また具体的な外部精度管理法を開発する。

指定検査施設での再採血検査率のデータ、見逃し例のデータなどを踏まえ、偽陽性率を低減させるためのスクリーニング指標やカットオフ値を再検討する。

新規指標とそのカットオフ値を適用した場合に生じる再採血率増加に対応するため、新たなスクリーニング精度保証技術(初回濾紙血を用いた“二次検査法”)を開発し、患者検体を用いてその有用性を検証する。

B．研究方法

1．指定検査施設の検査実施状況調査

指定検査施設に対してアンケート調査を実施した。調査内容は、全例のスクリーニング指標毎の測定値、再採血数、精検数、発見患者数であり、これらを解析する「集計・解析シート」を作成した。また、検査施設の精度管理能力を向上させる目的で、指定検査施設が利用出来る Web ベースの内部精度管理システム開発を試みた。

2．指定検査施設の施設基準遵守状況調査

指定検査施設に対してアンケート調査を実施した。

3．外部精度管理法の開発

マス研のサーバにデータ解析システムを構築した。外部精度管理(QC)用および技能試験(PT)用に適した検査用濾紙血作成に関しては、学会検査施設基準への適合レベルを検証するために、スクリーニング指標のカットオフ値の濃度についての分析精度を重視し、指標物質濃度が充分低い合成血の作成を試みた。

4．偽陰性・再採血率低減の為の新規指標の開発

突然死例や見逃し例、および対象疾患患者の濾紙血を収集した。CPT2 欠損症については、新規

スクリーニング指標を用いた試験研究および事業化スクリーニングでの発見患者及び偽陽性例などのデータを検査施設などから収集し、そのスクリーニング精度を検討した。新生児飢餓による異化亢進例での分析データも収集し、脂肪酸酸化異常症スクリーニングでの偽陽性率低減のための新指標も開発した。

5．二次検査法の開発

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析(LC-MS/MS)法は福井大学に設置された機器および東京都予防医学協会に設置された機器を使用し、既報のものを用いて、疾患関連代謝物を分析した。

C．研究結果

1．指定検査施設の検査実施状況調査

事業化当初高かった再採血率は次第に減少し、試験研究時と同等の数の対象疾患患者が発見されていることが確認された一方、更にカットオフ値の設定や再採血率の点での改善を要すると考えられる検査施設も見られた。

Web ベースの内部精度管理システムがほぼ完成し、個々の検査施設でカットオフ値の適否が確認できるようになった。

2．指定検査施設の施設基準遵守状況調査

セルフチェック方式のアンケート調査で、新生児スクリーニング検査施設の日本マススクリーニング学会施設基準への準拠は全 47 項目をクリアしている施設はなく、30 項目以下の指定検査施設が 25%もあった。

3．外部精度管理法の開発

スクリーニング指標物質のカットオフ値濃度の分析精度が検証できる濾紙血が作成出来た(表 1)。透析により指標物質濃度を充分低減させた合成血を用い、正常新生児下限から中央値、正常上限、カットオフ値、即精検の 4 レベルの検査用濾紙血が作成され、QC 検査に使用された。

4. 偽陰性・再採血率低減の為の新規指標の開発
 新生児期異化亢進による偽陽性例に対処するため表 2 の通りスクリーニング指標とカットオフ値の改訂を推奨した。

CPT2 欠損症による乳幼児突然死を回避するため、新しい指標を開発した。図 1 に示した通り、新規指標 (C16+C18:1) / C2 > 0.62 & C16 > 3.0 を適用すると、急性発症で診断された CPT2 欠損症患者全てを拾い上げることが出来、これまで偽陰性例は報告されていない。

5. 二次検査法の開発

表 3 に、花井研究協力者報告書から全国の検査施設での状況を抜粋再掲した。再採血がほとんどないという検査施設もあったが、対象疾患スクリーニングごとの再採血率としては比較的高い 0.05% 以上という施設が多く見られた。

C3 及び C3/C2 の指標でのスクリーニングではメチルマロン酸血症とプロピオン酸血症がスクリーニング対象疾患であるが、ビタミン B12 代謝異常症・欠乏症も治療効果の高いメチルマロン酸

血症であり、これらの疾患のスクリーニング精度は表 4 にしてしたとおり現行の指標では充分ではない。新規指標として C3/Met および Met 低値を指標に加え、LC-MS/MS 二次検査でのメチルマロン酸・総ホモシステイン分析を併用すると、いわゆるホモシスチン尿症 3 型もスクリーニング対象疾患に加えることが出来る。図 2 にその測定法を示した。

新生児期異化亢進ではロイシン上昇を来しやすくメープルシロップ尿症 (MSUD) の偽陽性となる。アロイソロイシンの LC-MS/MS 分析 (図 3) で診断情報が得られる。一方、間歇型と呼ばれる軽症型 MSUD はロイシン上昇を指標とすると偽陰性になっていることが、ハイリスク・スクリーニングにおける LC-MS/MS アロイソロイシン分析で示された。新生児期に偽陰性で、急性発症時にロイシン・イソロイシン上昇と共にアロイソロイシン上昇が認められた患者を表 5 に示した。但し、患児 5、6 は新生児スクリーニング非受検者である。

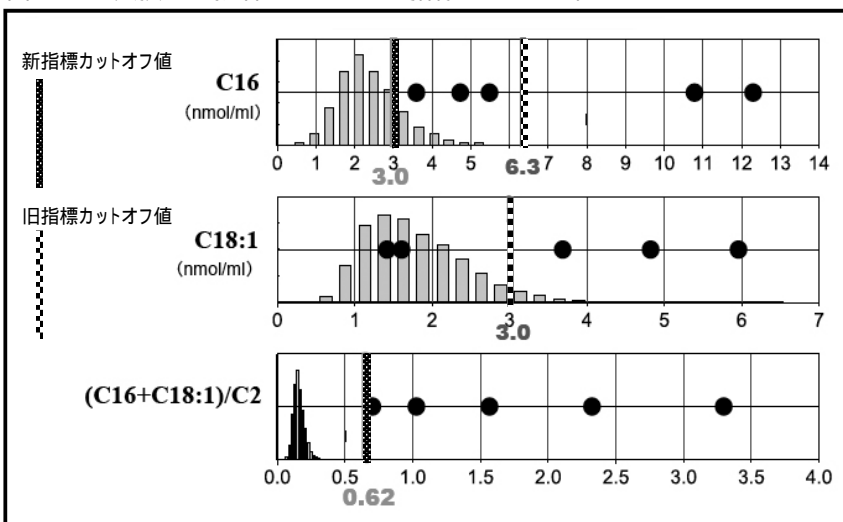
<p>1. PT 用検体</p> <p>1) PT 検体調製用原料血液: 新生児スクリーニング一次対象 19 疾患の指標が正常検体の中央値よりも低値の血液を使用する。</p> <p>2) PT 検体で添加する物質は内分泌 2 疾患の TSH、17-OHP、代謝異常疾患のガラクトース、アミノ酸代謝異常 5 疾患のアミノ酸 5 種類、有機酸代謝異常 7 疾患・脂肪酸代謝異常 4 疾患のカルニチン 13 種類とする。</p> <p>3) PT 検体で添加する物質の濃度は全検査施設のカットオフ値の 1.5 倍以上とする。</p> <p>4) 全対象疾患が陰性の正常検体も調製する。</p> <p>2. QC 用検体</p> <p>1) QC 検体調製用原料血液: アミノ酸は 5 から 10 μM/L 以下、FC は 2.0 μM/L 以下、短鎖 AC では 1 μM/L 以下、中鎖 AC は 0.05 以下、長鎖 AC は 0.5 μM/L 以下、3 ヒドロキシカルニチン及びジカルボキシルカルニチンでは 0.05 μM 以下の血液を調製する。</p> <p>2) QC 検体に添加する物質はアミノ酸は 5 種類、カルニチンは 16 種類とする。</p> <p>3) QC 検体で添加する物質の濃度は正常新生児下限から中央値、正常上限、カットオフ値、即精検の 4 レベルとする。</p>
--

表 1. 精度管理における PT 及び QC 検体の測定と評価方法

表2 改定が推奨されるスクリーニング指標とカットオフ値

対象疾患	スクリーニング指標と陽性判定法
VLCAD欠損症	C14:1 > 0.4 μM かつ C14:1 > C10 かつ C14:1 > 12 かつ C14:1 > C14
MCAD欠損症	C8 > 0.3 μM かつ C8/C10 > 1
CPT1欠損症	C0/(C16+C18) > 100 かつ C0 > 80 μM
CPT2欠損症	(C16+C18:1)/C2 > 0.62 かつ C16 > 3.0 μM

図1 CPT2欠損症の新旧スクリーニング指標とカットオフ値



(新スクリーニング指標: (C16+C18:1)/C2 > 0.62 かつ C16 > 3.0)

表3 検査施設毎の再採血率の調査結果

陽性となった指標	再採血率の分布 (%)	再採血率 > 0.1% (施設数)	再採血率 > 0.05% (施設数)
C3 & C3/C2	0~0.61%	6	22
C5	0~0.26%	10	18
C5-DC	0~0.24%	3	16
Leu	0~0.23%	-	9

表4 メチルマロン酸血症およびホモシスチン尿症2型・3型のスクリーニング指標と患者データ

(新生児濾紙血分析)	C3	C3/C2	C3/Met	Met	メチルマロン酸	総ホモシスチン	
	(μM)			(μM)	(μM)	(μM)	
上限カットオフ値	3.5	0.25	0.25	80	1.0	5.0	
下限カットオフ値				9.27			
cbIC	患者1	10.30	1.10	1.60	6.40	59.7	34.8
	患者2	15.01	1.10	0.46	32.50	44.4	17.0
cbID	患者1	4.79	0.23	0.21	23.00	11.0	(-)
ビタミンB12欠乏症	患者1	3.59	0.21	0.34	10.65	6.7	5.5
	患者2	2.14	0.45	0.35	6.12	5.5	11.8
	患者3	2.53	0.23	0.28	9.00	(-)	(-)
MTHFR欠損症	患者1	0.62	0.13	0.13	4.98	0.5	49.2
ホモシスチン尿症 3型(病型未確定)	患者2	0.45	0.05	0.07	6.63	0.8	10.6
	(患者3)	0.77	0.09	0.17	4.61	1.3	10.4
	(患者4)	0.53	0.09	0.08	6.7	0.7	28.7

図2 LC-MS/MS法による濾紙血中メチルマロン酸・総ホモシステイン分析

LC column : Imtakt Scherzo SS-C18
 mobile phase : [A] 0.5% Formic acid
 [B] (0.5M NH₄-Formate & 0.5M NH₄OH)/MeOH (1:9)
 MRM mode : negative ion mode for 4.3 min → positive ion mode
 flow rate : 0.5ml/min
 analysis time : 15 min

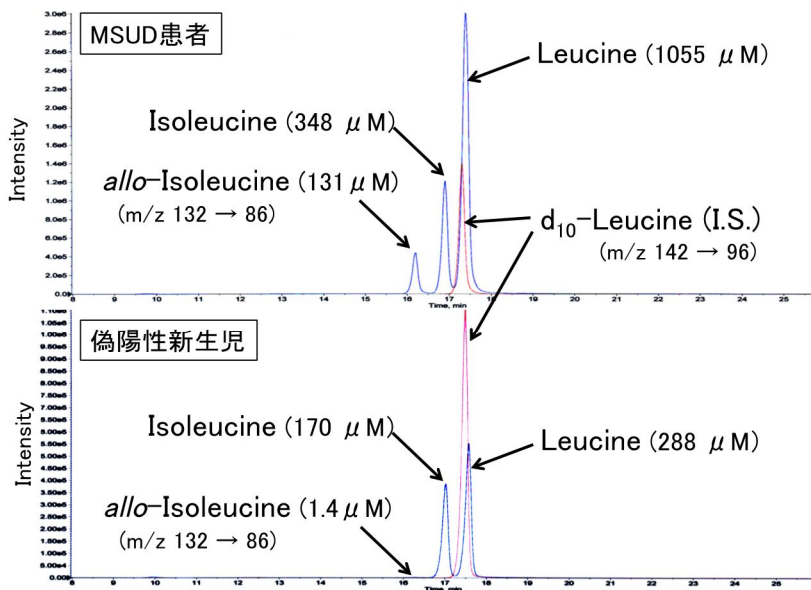
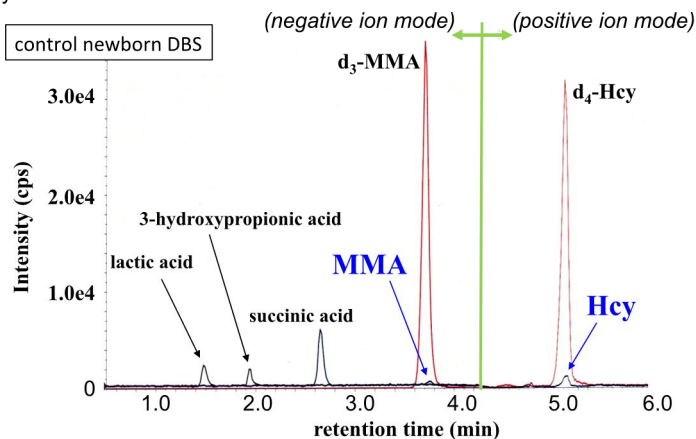


図3: MSUD患者のLC-MS/MS (MRM分析)による化学診断(濾紙血)

表5 急性発症診断時のメープルシロップ尿症 (MSUD) 患者のアロイソロイシン (allo-Ile) 分析

MSUD患児	濾紙血濃度 (μM)				血清濃度 (μM)			
	MS/MS			LC-MS/MS	MS/MS			LC-MS/MS
	C2-AC	Val	Leu/Ile	allo-Ile	C2-AC	Val	Leu/Ile	allo-Ile
1	(-)	(-)	(-)	(-)	39.1	540	636	37.8
2	(-)	(-)	(-)	(-)	39.9	417	642	56.0
3	40.7	368	767	38.3	28.7	546	1107	61.8
4	20.5	427	554	82.1	(-)	(-)	(-)	(-)
5	15.0	386	2199	362.6	(-)	(-)	(-)	(-)
6	17.9	508	813	131.0	(-)	(-)	(-)	(-)
非患者	15.0-38.2	211-420	304-420	0.5-5.9	5.1-70.9	157-588	149-833	0.3-13.5

D. 考察

タンデムマス・スクリーニングの事業化開始後、学会やマス研の研修活動や外部精度管理の取り組みが行われる中で、指定検査施設での分析技術水準も改善されてきており、今後も引き続き同様の取り組みが必要と判断された。

その活動内容であるが、希少難病である対象疾患の病態を適切に理解することが重要である。多くの対象疾患の陽性判定時の対応法がやや複雑であり、単に個々の指標値をカットオフ値のみで陽性判定することにはリスクが伴う。米国でのスクリーニングにおいてプロピオン酸血症の見逃し例が係争中であるという。C3/C2 が 0.199838 であり、カットオフ値の 0.2 を下回ったため陽性判定とならず、診断が遅れ、脳障害が生じたとのことである。わが国の試験研究中においても、B12 代謝異常によるメチルマロン酸血症症例で、C3 値は高かったものの C3/C2 がカットオフ値を下回ったため、偽陰性となっている。

このような事態を避けるためには、まず分析精度の確保が必要であるが、現状では CV が 10%以下におさまることを目標に精度管理を行っている。しかし、この精度管理の分析においては 0.199838 と 0.2 は同じ値であり、このカットオフ値のみで陽性判定をすることに問題があるといえる。この場合 C3 値と組み合わせた判定、あるいは C2 の上昇に着目した判定が重要になるが、この判断は対象疾患の病態を理解していないと難しい。今後、このような事態に対応するために更にスクリーニング指標の改定が必要と考えられ、複雑な組み合わせの陽性判定に対する理解と、それを支える二次検査法の導入が求められる。今後の大きな課題である。

タンデムマス・スクリーニングが全国実施され受検者が拡大するにつれ、発見される対象疾患患者の臨床像スペクトルにさらに広がりが見られている。診断確定は、機能蛋白の活性評価と遺伝子解析を基に行われるが、この精密検査体制についても研究期間中に進展が見られている。病態把握と治療選択においてこのような検査は特に大

きな役割を担っており、更にシステムとして整備されることが期待される。このような知見の蓄積により、発見された患者のトータルケアの内容がさらに充実していくと考えられる。

E. 結論

この間の研究で得られた成果を基に、今後とも検査精度を高める取り組みを継続・深化させる必要がある。

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) Hayashi H, Tokuriki S, Okuno T, Shigematsu Y, Yasushi A, Matsuyama G, Sawada K, Ohshima Y: Biotin and carnitine deficiency due to hypoallergenic formula nutrition in infants with milk allergy. *Pediatr Int.* 56(2);286-288, 2014
- 2) 重松陽介: 血清および尿のアシルカルニチン分析. *小児内科.* 46(4);506-509, 2014
- 3) 原圭一、但馬剛、小野浩明、津村弥来、岡田賢、佐倉伸夫、畑郁江、重松陽介: CPT II 欠損症の新生児スクリーニング. 見逃し例経験後の指標変更の影響. *日本マス・スクリーニング学会誌.* 24(3);261-266, 2014
- 4) 重松陽介, 畑 郁江, 林 泰平, 小野浩明, 但馬 剛: 二次検査法と組み合わせるメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症のタンデムマス・スクリーニング指標の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌.* 24(1);49-56, 2014
- 5) 畑 郁江, 重松陽介: 新生児期に特徴的なけいれん性疾患. 先天代謝異常症. *小児科.* 55(8);1175-1182, 2014

- 6) 重松陽介, 畑 郁江: ピンポイント小児医療
タンデムマス・スクリーニングの二次検査
血清および尿のアシルカルニチン分析 .小児
内科 . 46(4);506-509, 2014
- 7) 小野浩明, 但馬 剛, 重松陽介, 畑 郁江,
原 圭一, 佐倉伸夫, 吉井千代子, 森岡千代
美, 阪本直美: 新生児タンデムマス・スクリ
ーニングで陽性とならず、1歳時ノロウイル
ス感染を契機に発症したビタミン B12 反応
性メチルマロン酸血症の1例 .日本マス・ス
クリーニング学会誌 . 24(1);43-47, 2014
- 8) 西山将広, 田中 司, 藤田杏子, 丸山あずさ,
永瀬裕朗, 竹田洋樹, 上谷良行, 重松陽
介: ピボキシル基含有抗菌薬3日間投与によ
るカルニチン欠乏が関与した急性脳症の1
例 . 日本小児科学会雑誌 . 118(5);812-818,
2014
- 9) Hitomi T, Matsuura N, Shigematsu Y, Okano
Y, Shinozaki E, Kawai M, Kobayashi H,
Harada KH, Koizumi A: Importance of
molecular diagnosis in the accurate
diagnosis of systemic carnitine
deficiency. *J Genet.* 94(1):147-50, 2015.
- 10) Yamamoto H, Tachibana D, Tajima G,
Shigematsu Y, Hamasaki T, Tanaka A, Koyama
M: Successful management of pregnancy
with very-long-chain acyl-coenzyme A
dehydrogenase deficiency. *J Obstet
Gynaecol Res.* 2015 Feb 6. [Epub ahead of
print]
- 11) 林泰平, 岩井和之, 津田英夫, 重松陽介: 母
親の慢性萎縮性胃炎が原因となったビタミン
B12 欠乏症の乳児例 .日本小児科学会雑誌 .
119(3) : 589-594, 2015
- 12) 重松陽介, 畑 郁江: アシルカルニチンプロ
フィールを参照した脂肪酸酸化異常症スク
リーニング陽性判定の重要性 .日本マス・ス
クリーニング学会誌 . 2(1) ; 67-73, 2015
- 13) 但馬剛, 津村 弥来, 香川 礼子, 岡田 賢,
原 圭一, 松本 裕子, 栢田 紗季, 森岡 千
代美, 吉井 千代子, 佐倉 伸夫, 畑 郁江,
重松 陽介: タンデムマス新生児スクリー
ング in 広島-自治体事業化後の現状 .日本マ
ス・スクリーニング学会誌 . 2(1) ; 75-82,
2015
- 14) 花井潤師, 福土勝, 石毛信之, 田崎隆二,
山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリ
ーニングにおける精度管理の現状と今後の
課題-内部精度管理の充実に向けた取組み-.
日本マススクリーニング学会誌 25(1):
57-66, 2015
- 15) 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
- 16) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R,
Okada S, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y,
Kobayashi M: Screening of MCAD deficiency
in Japan: 16years' experience of
enzymatic and genetic evaluation. *Mol
Genet Metab.* 119:322-328, 2016
- 17) Deswal S, Bijarnia-Mahay S, Manocha V,
Hara K, Shigematsu Y, Saxena R, Verma IC:
Primary carnitine deficiency - A rare
treatable cause of cardiomyopathy and
massive hepatomegaly. *Indian J Pediatr.*
2016 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 18) Akagawa S, Fukao T, Akagawa Y, Sasai H,
Kohdera U, Kino M, Shigematsu Y, Aoyama Y,
Kaneko K: Japanese male siblings with
2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA
dehydrogenase deficiency (HSD10 Disease)
without neurological regression. *JIMD Rep.*

2016 Jun 16. [Epub ahead of print]

- 19) Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Kohli S, Saxena R, Puri RD, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Sakamoto O, Gupta N, Kabra M, Thakur S, Deb R, Verma IC: Seventeen Novel Mutations in PCCA and PCCB Genes in Indian Propionic Acidemia Patients, and Their Outcomes. *Genet Test Mol Biomarkers*. 20(7):373-82, 2016
 - 20) 野崎 章仁, 楠 隆, 重松 陽介, 佐々木 彩恵子, 熊田 知浩, 柴田 実, 林 安里, 森 未央子, 日衛嶋 郁子, 井上 賢治, 藤井 達哉: 食事摂取量低下とピボキシル基含有抗菌薬 2 日間投与による二次性低カルニチン血症. *日本小児科学会雑誌*. 120(9); 1371-1374, 2016
 - 21) 重松陽介: 質量分析法による新生児マススクリーニングの実相. *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn*. 64(4); 1-5, 2016
 - 22) 重松陽介, 湯浅光織, 畑郁江: CPT2 欠損症の新生児スクリーニング新指標検討の経緯. *特殊ミルク情報* 52: 12-15, 2016
 - 23) 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのスクリーニング指標の改訂. *日本マススクリーニング学会誌*, 27(1) (印刷中) 2017
2. 学会発表
- 1) 稲岡一考, 藤田 宏, 中村しのぶ, 竹島清美, 笠原敏喜, 竹内 真, 和田芳直, 小椋哲雄, 藤峰 慶徳, 関根和人, 原田正平, 重松陽介: LC/MS/MS を用いた先天性副腎過形成症スクリーニングの確認検査. 第 39 回医用マススペクトル学会. 千葉市, 2014 年 10 月
 - 2) 中島英規, 石毛信之, 穴澤 昭, 奥山虎之, 藤本純一郎, 重松陽介, 山口清次, 原田正平. タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの現状と課題 タンデムマススクリーニングにおける second tier test の開発. 第 39 回医用マススペクトル学会. 千葉市, 2014 年 10 月
 - 3) 重松陽介, 畑郁江: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの現状と課題 タンデムマス・スクリーニングの診断精度の向上. 第 39 回医用マススペクトル学会. 千葉市, 2014 年 10 月
 - 4) 重松陽介: 小児の疾患とカルニチン. 第 51 回日本小児アレルギー学会. 四日市市, 2014 年 11 月
 - 5) 田代恭子, 石井宏美, 木下幸恵, 鈴谷由吏, 柳内千尋, 井上かおり, 稲場美佐, 青木久美子, 但馬 剛, 依藤 亨, 重松陽介, 猪口隆洋, 松石豊次郎, 渡邊順子. 当施設で診断した軽症型プロピオン酸血症 7 症例の検討. 第 41 回日本マス・スクリーニング学会. 広島市, 2014 年 8 月
 - 6) 畑 郁江, 西島節子, 石上 毅, 但馬 剛, 重松 陽介: タンデムマス・スクリーニングで発見されたイソ吉草酸血症女児の臨床経過. 第 41 回日本マス・スクリーニング学会. 広島市, 2014 年 8 月
 - 7) 中島英規, 前田堂子, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 小須賀基通, 奥山虎之, 重松陽介, 原田正平: 二次検査応用に向けた LC-MS による疾患マーカー分子分離分析系確立. 第 41 回日本マス・スクリーニング学会. 広島市, 2014 年 8 月
 - 8) 重松陽介, 畑 郁江: アシルカルニチンプロフィールを参照した脂肪酸酸化異常症スクリーニング陽性判定の重要性. 第 41 回日本マス・スクリーニング学会. 広島市, 2014 年 8 月
 - 9) 但馬 剛, 津村弥来, 香川礼子, 岡田 賢, 原 圭一, 松本裕子, 栢田紗季, 森岡千代美, 吉井千代子, 佐倉伸夫, 畑 郁江, 重松 陽介: タンデムマス新生児スクリーニング in 広島 自治体事業化後の現状. 第 41 回日本マス・スクリーニング学会. 広島市, 2014 年 8 月
 - 10) 藤澤大輔, 中村公俊, 三淵浩, 大浦敏博, 重

- 松陽介, 依藤亨, 笠原群生, 堀川玲子, 遠藤文夫: 日本における有機酸血症の臨床的特徴と管理の現状. 第 117 回日本小児科学会学術集会. 名古屋市, 2014 年 4 月
- 11) 重松陽介: タンデムマス・スクリーニング全国導入の現状と早期診断・治療への期待. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014 年 11 月
- 12) 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 世良保美, 石毛美夏, 大和田操, 北川照男: 東京都のタンデムマス・スクリーニングにおけるイソ吉草酸家偽陽性例について. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台市, 2014 年 11 月
- 13) 中島英規, 原田正平, 石毛信之, 穴澤昭, 小須賀基通, 藤本純一郎, 山口清次, 重松陽介, 奥山虎之: 新生児マススクリーニングにおける LC-MS による二次検査法開発. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台市, 2014 年 11 月
- 14) 原圭一, 但馬剛, 小野浩明, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介: 日本人初と考えられるメチルマロン酸血症 cbID 型の 1 歳男児. 第 56 回日本先天代謝異常学会. 仙台市, 2014 年 11 月
- 15) Shigematsu Y, Hata I, Nakajima H: A low-birth-weight baby with 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: markers for newborn screening. The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases. 2015.3. Taipei, Taiwan.
- 16) Shigematsu Y, Hata I, Nakajima H, Tajima G, Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Saxena R, Verma J, Verma IC: Second-tier LC-MS/MS analysis using dried blood spots of C5-OH-acylcarnitine-positive cases in newborn screening and high-risk screening. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2015.9. Lyon, France.
- 17) Bijarnia-Mahay S, Deswal S, Hara K, Shigematsu Y, Verma IC: Systemic primary carnitine deficiency - early treatment with a good outcome in first case from India. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2015.9. Lyon, France.
- 18) Watanabe Y, Tashiro K, Aoki K, Inaba M, Yanagiuchi C, Suzutani Y, Ishii H, Kinoshita Y, Tajima G, Yorifuji T, Shigematsu Y, Maeda Y, Nakajima Y, Inokuchi T, Matsuishi T: A long term follow-up study of 8 individuals with asymptomatic propionic acidemia. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2015.9. Lyon, France.
- 19) Shigematsu Y, Hata I, Tajima G, Nakajima H: Strategy for newborn screening of methylmalonic/ propionic acidemias using MS/MS and LC-MS/MS. The 9th Asia-Pacific Regional Meeting of the International Society for Neonatal Screening 2015. 2015.12. Penang, Malaysia.
- 20) 重松陽介, 畑郁江, 中島英規: タンデム質量分析法による代謝異常症スクリーニングとその問題点. ワークショップ「MS 技術の医療応用とその社会貢献」. 第 63 回質量分析総合討論会. つくば市, 2015 年 6 月
- 21) 重松陽介: LC-MS/MS による二次検査法の開発. シンポジウム「全国自治体で事業化されたタンデムマス・スクリーニングへの対応」. 第 40 回医用マススペクトル学会. 浜松市, 2015 年 9 月
- 22) 花井潤師: 正常検体と患者データ情報収集によるタンデムマス・スクリーニングの精度管理. シンポジウム「全国自治体で事業化されたタンデムマス・スクリーニングへの対応」. 第 40 回医用マススペクトル学会. 浜松市, 2015 年 9 月
- 23) 九曜 雅子, 高森 亮輔, 西永 真理, 上出

- 功, 角 園子, 五十嵐 登, 重松 陽介: タンデムマススクリーニングにおける複数の指標設定の効果. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会. 東京, 2015 年 8 月
- 24) 石毛信之、渡辺和宏、長谷川智美、他: 東京都における LC-MS/MS 法を用いたイソ吉草酸血症の二次検査法の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市, 2015 年 11 月
- 25) 重松陽介、湯浅光織、磯崎由宇子、他: 濾紙血 C5-OH アシルカルニチン上昇例の濾紙血 LC-MS/MS 分析による鑑別診断. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市, 2015 年 11 月
- 26) 但馬剛、原圭一、津村弥来、他: CPT-2 欠損症のマススクリーニング: 一次対象疾患化へ向けた課題. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市, 2015 年 11 月
- 27) 原圭一、香川礼子、但馬剛、他: VLCAD 欠損症確定検査から得られた知見-新たなスクリーニング指標の有用性と新規好発変異. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市, 2015 年 11 月
- 28) 湯浅光織、畑郁江、河北亜希子、他: 重篤なケトアシドーシスの治療中に眼球運動障害を呈した β -ケトチオラーゼ欠損症の 1 例. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪市, 2015 年 11 月
- 29) 湯浅光織、畑郁江、林泰平、重松陽介、西村裕: 新生児スクリーニングでのメチオニン値異常に着目した LC-MS/MS 二次検査法の有用性の検討. 第 58 回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016 年 10 月
- 30) 香川礼子、但馬剛、原圭一、佐倉伸夫、小林正夫、田中藤樹、長尾雅悦、重松陽介: 新生児スクリーニングでシトルリン著増を認め、無症状で経過中の 1 例. 第 58 回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016 年 10 月
- 31) 磯崎由宇子、湯浅光織、畑郁江、重松陽介: 4 歳未満で BH4 治療を開始した軽症フェニルケトン尿症 2 例の臨床経過. 第 58 回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016 年 10 月
- 32) 原 圭一, 但馬 剛, 香川 礼子, 岡田 賢, 岡野 里香, 重松 陽介, 柘田 紗季, 森岡 千代美, 吉井 千代子: カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング カルニチン補充を要したヘテロ保因者と考えられる 1 例. 第 43 回日本マス・スクリーニング学会. 札幌, 2016 年 8 月
- 33) 香川 礼子, 原 圭一, 但馬 剛, 重松 陽介, 柘田 紗季, 森岡 千代美, 吉井 千代子: マスクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. 第 43 回日本マス・スクリーニング学会. 札幌, 2016 年 8 月
- 34) 湯浅 光織, 畑 郁江, 米野 聖子, 重松 陽介: メチオニン低値を指標としたホモシチン尿を伴う疾患群のスクリーニングシステムの検討. 第 43 回日本マス・スクリーニング学会. 札幌, 2016 年 8 月
- 35) 但馬 剛, 津村 弥来, 香川 礼子, 岡田 賢, 原 圭一, 佐倉 伸夫, 畑 郁江, 重松 陽介: タンデムマス・スクリーニング検査での疑問を解決しよう 脂肪酸代謝異常症陽性例への対応 見逃し例を出さないために. 第 43 回日本マス・スクリーニング学会. 札幌, 2016 年 8 月