

分担研究課題名：NBS 発見症例の登録・コホート体制の構築に関する研究

研究分担者： 小林 弘典 (島根大学小児科)

研究要旨

平成26年度から平成28年度の新生児マススクリーニング事業における発見患者追跡調査で登録された182例の患者について、引き続き追跡調査を行った。死亡例は5例であり、うち新生児期発症の最重症例が2例、残り3例は乳幼児期における感染症が契機となった急性増悪例であり、発見例における Sick day 対応の重要性が強調される結果であった。また、発達遅滞を認めた症例は22症例であり、そのうち6例がメチルマロン酸血症であった。本疾患のコントロールに関する課題が明らかになった。患者追跡によって、これまで明らかでなかった課題等が明らかになる。NBS システムの一部としてこのような追跡調査を行う体制の構築が望まれる。

研究協力者氏名

山田健治 (島根大学小児科 助教)

長谷川有紀 (島根大学子どものこころ診療部・講師)

山口清次 (島根大学医学部小児科 特任教授)

A. 研究目的

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、全体としては約9千人に1人といわれるが、個々の疾患は数万から200万出生に1人以下の頻度であり、超稀少疾患といえる。わが国全体で患者数を把握し追跡していくことで、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、医療経済的効果を検討することができる。NBSは公的事業であり、それが小児の障がい発生防止に効率的に貢献しているかどうかを評価するシステムが必要であるが、現状では発見された児を継続的に把握する体制は十分ではない。厚生労働科学研究費補助金健やか次世代育成総合研究事業「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」(平成26～28年度、代表研究者：山口清次)では3年間を通じて、自治体から情報提供を受けた情報(一次調査)を元に、診断・治療を行っている主治医に向けた研究班が

対応表を有さずに患者登録を行い、1年毎の追跡調査を行うデザインで研究を行った。この研究では、このデザインでは各自治体における個人情報保護条例のために情報提供が得られない自治体が少なくない事が明らかになり、平成29年度の一次調査では67自治体中37自治体(55%)のみからの協力にとどまった。一方、二次調査での回答率は90%以上が維持され、この研究で得られた正確かつ継続的な患者情報は死亡例や発達障害の発生率など、NBSの質を向上させるために必須である事も明らかになった。

本研究では、山口班で3年間に登録された患者を継続追跡することで、タンデムマスで発見された疾患の予後、臨床的効果、課題等を明らかにする事を目指した。

B. 研究方法

山口班で登録された平成26年度から平成28年度までに登録された138例の患者について、追跡調査を行った。調査は主治医に対するまた、本年度の初回調査については、これまで同様、今年度自治体が把握している2015年度出生児のNBS用死例に関する情報提供を求め、提供を受けた情報を元にして各精密医療機関の中でこれらの情報から患者を照合し、研究班事務局に匿名化された患者情報の提供を依頼した。

各施設に対して行った調査内容は以下の通りであった。

フォローアップ調査項目

- ① 確定診断名
- ② 身体発育状況（体重、身長）
- ③ 発達状況（正常範囲、軽度遅滞、中等度遅滞、重度遅滞）
- ④ 治療状況（方法）
- ⑤ その他（自由記載、特記すべき検査異常やQOL上の問題点等）

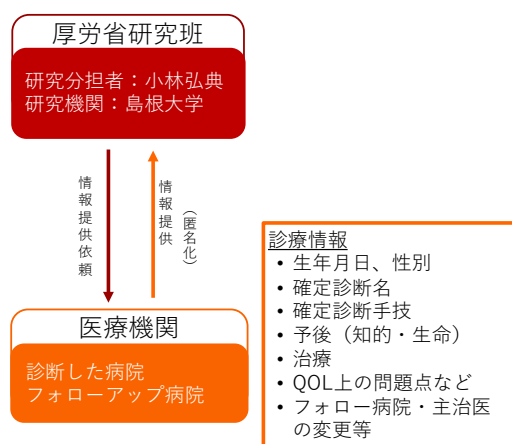


図 1. 研究概要図

（倫理面への配慮）

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2942号）を受けて実施した。また、本研究の意義を周知するために、研究班ホームページを開設し、本研究の目的、意義、収集する疫学情報の内容、本研究によって来される効果、などを公表している。

C. 研究結果

182 例の調査に対して 170 症例の回答が得られた（93.4%）。対象となった患者の内訳を表 1 に示す。確定診断のために遺伝子解析を行ったのは、脂肪酸代謝異常症では回答の得られた 50

例中 45 例（92%）と、ほとんどの症例が該当するのに対し、有機酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症では遺伝子解析率が 67.8%、48.3%と低値にとどまっていた。

本研究では、現在のところ最長 4 年のフォローアップ期間で、これまでの検討では 5 例の死亡例が確認されている（表 2）。症例 1 および 2 は新生児期発症の重症例であった。乳児期早期を過ぎたのちに死亡した症例は 3 例で、メチル

| 確定診断名 | 患者数 | 返信数 | 遺伝子解析 |
|---------------------|-----|-----|-------|
| CPT1欠損症(CPT1) | 3 | 3 | 2 |
| CPT2欠損症(CPT2) | 6 | 6 | 6 |
| MCAD欠損症(MCAD) | 10 | 9 | 7 |
| VLCAD欠損症(VLCAD) | 23 | 20 | 19 |
| 三頭酵素欠損症(TFP) | 2 | 1 | 2 |
| グルタル酸血症II型(GA-II) | 2 | 2 | 1 |
| 全身性カルニチン欠乏症(ONTN2) | 10 | 9 | 9 |
| メチルマロン酸血症(MMA) | 11 | 10 | 6 |
| プロピオン酸血症(PA) | 40 | 36 | 31 |
| イソ吉草酸血症(IVA) | 2 | 2 | 0 |
| グルタル酸血症I型(GA1) | 6 | 5 | 3 |
| メチルクロトニルグリシン尿症(MCC) | 9 | 9 | 2 |
| フェニルケトン尿症(PKU) | 15 | 15 | 6 |
| 高フェニルアラニン血症 | 21 | 22 | 4 |
| メープルシロップ尿症(MSUD) | 3 | 3 | 1 |
| シトルリン血症I型(CIT1) | 6 | 6 | 4 |
| アルギニノコハク酸尿症(ASA) | 1 | 1 | 1 |
| シトルリン欠損症(CTRN) | 12 | 11 | 12 |
| 合計 | 182 | 170 | 116 |

表 1. 本研究における調査患者内訳

マロン酸血症 2 例がそれぞれ 1 歳 4 か月、2 歳 9 か月、CPT2 欠損症の 1 例が 2 歳 5 か月での死亡例であった。これらの 3 例はいずれも感染症の罹患が死亡の契機となっていた。特に CPT2 欠損症例ではそれまで重篤な発作はなかったにも関わらず、初回の代謝不全発作で致死的な経過をたどった。

研究期間の中で 1 回以上、発達遅滞ありと回答があった症例の経時的変化を表 3 に示す。そ

| 症例 | 確定診断名 | 性別 | 死亡年齢 | 備考 |
|----|-----------|----|-------|-----------------------|
| 1 | プロピオン酸血症 | 男 | 日齢11 | 新生児発症型。結果報告時はすでに発症 |
| 2 | 三頭酵素欠損症 | 女 | 日齢40 | 新生児発症型。心不全、腎不全で死亡 |
| 3 | メチルマロン酸血症 | 女 | 1歳4か月 | 古典型。感染を契機に死亡 |
| 4 | CPT2欠損症 | 男 | 2歳5か月 | 急性胃腸炎を契機に初回の代謝不全発作で死亡 |
| 5 | メチルマロン酸血症 | 女 | 2歳9か月 | インフルエンザを契機に死亡 |

表 2. 死亡例のまとめ

の内訳は 22 例中 6 例がメチルマロン酸血症、3 例がグルタル酸血症 1 型、メチルクロトニルグリシン尿症および MCAD 欠損症が各 2 例、その他はメープルシロップ尿症、フェニルケトン尿症、高フェニルアラニン血症、シトルリン血症 1 型、アルギニノコハク酸尿症、シトルリン欠損症、プロピオン酸血症、CPT2 欠損症、グルタル酸血症 2 型がそれぞれ 1 例ずつであった。とりわけメチルマロン酸血症は 10 症例中 6 例が発達遅滞を合併していた。当初は発達遅滞がないと判定されていた症例も 6 例あり、その他にも経時的に重度になる症例が多いことも明らかになった。一方、改善が見られた例も 4 症例あり、これらは境界域もしくは軽度発達遅滞と判定されていた。

D. 考察

経時的に NBS 陽性例を追跡していくことで、NBS 発見例の死亡例や、神経学的な合併症の発症率、およびそれらの経時的な推移を把握できることが明らかになった。乳幼児期早期に発達遅

滞、初期の段階から発達遅滞が認められた症例においてもその程度が重症化する場合もあったことから、さらに長期間の追跡によってこれらの変化を観察することが重要である。今回は生後 4 年目までの児が調査対象となっているが、就学前後は自閉スペクトラム障害や注意欠陥多動性障害などの発達障がいも顕在化してくる時期でもあり、今後の推移に注目する必要がある。本研究で追跡したメチルマロン酸血症患者は 11 例であるが、そのうち 6 例が発達遅滞を合併し、2 例が死亡している（1 例は発達遅滞例と重複あり）。本疾患のコントロールの難しさが明らかになった。

本研究では 5 例の死亡例が明らかになった。そのうち 3 例は感染症を契機とする急性増悪による死亡例であった。ガイドライン等で Sick day の対応の重要性が強調されているものの、有機酸・脂肪酸代謝異常症における対応の難しさを今後も強調する必要がある。

本研究では 3 年間の中で登録された患者の前向き追跡を継続しているが、NBS システム全体と

| 疾患名 | 2年目調査 | 3年目調査 | 4年目調査 |
|-----------------|---------|-------|-------|
| フェニルケトン尿症 | 正常 | 未返信 | 境界域 |
| シトルリン血症 I 型 | 境界域 | 境界域 | 正常 |
| アルギニノコハク酸尿症 | 正常 | 境界域 | 軽度 |
| メチルマロン酸血症 | 中等度 | 中等度 | 中等度 |
| メチルクロトニルグリシン尿症 | 中等度 | 重度 | 重度 |
| グルタル酸血症 I 型 | 正常 | 境界域 | 正常 |
| グルタル酸血症 I 型 | あり(未判定) | 中等度 | 中等度 |
| メチルマロン酸血症 | 境界域 | 軽度 | 境界域 |
| メチルマロン酸血症 | 境界域 | 境界域 | 軽度 |
| メチルマロン酸血症 | あり(未判定) | 中等度 | 中等度 |
| MCAD 欠損症 | 正常 | 境界域 | 未返信 |
| メチルマロン酸血症 | 正常 | 軽度 | ※ |
| CPT2 欠損症 | 境界域 | 軽度 | ※ |
| シトルリン欠損症 | 境界域 | 正常 | ※ |
| 高フェニルアラニン血症 | 境界域 | 未返信 | ※ |
| プロピオン酸血症 | 正常 | 境界域 | ※ |
| グルタル酸血症 I 型 | 中等度 | 重度 | ※ |
| メチルクロトニルグリシン尿症 | 境界域 | 軽度 | ※ |
| MCAD 欠損症 | 未評価 | 軽度 | ※ |
| グルタル酸血症 II 型 | 重度 | ※ | ※ |
| メチルマロン酸血症 (死亡例) | 中等度 | ※ | ※ |
| メープルシロップ尿症 | 重度 | ※ | ※ |

表 3. 発達遅滞症例の経時的变化

※印は調査対象年次に達していない事を示す

滞がないと考えられていた場合であっても少なくとも頻度で何らかの発達面での問題を来とし

して、このような全患者を追跡していく体制の構築が重要である。

E. 結論

患者追跡を行うことで、現状のガイドライン等における課題なども明らかになる事が期待できる。今後これらの情報を活かしたガイドライン改訂などが行われることが期待されるとともに、NBSシステム全体として発見患者をもれなく追跡する体制の構築が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubaski F, Mason RW, Nakatomi A, Shintaku H, Xie L, van Vlies NN, Church H, Giugliani R, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T, Fukao T, Montañó AM, Tomatsu S: Newborn screening for mucopolysaccharidoses: a pilot study of measurement of glycosaminoglycans by tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 40(1): 151-158, 2017
- 2) 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
- 3) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth. *Mol Genet Metab Reports*: 59-61, 2017
- 4) 長崎啓祐, 窪田拓生, 小林弘典, 澤田浩武, 沼倉周彦, 原田正平, 高澤啓, 南谷幹史, 石井智弘, 岡田賢, 鎌崎穂高, 杉原茂孝, 安達昌功, 田島敏広: 先天性中枢性甲状腺機能低下症の診療状況の全国調査. *日本マススクリーニング学会誌* 27(1): 9-15, 2017
- 5) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima

K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. *Journal of Human Genetics* 62: 809-814, 2017

- 6) Wada K, Kobayashi H, Moriyama A, Haneda Y, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Onigata K, Kumori K, Ishikawa N, Maruyama R, Sogo T, Murphy L, Taketani T: A case of an infant with congenital combined pituitary hormone deficiency and normalized liver histology of infantile cholestasis after hormone replacement therapy. *Clin Pediatr Endocrinol* 26(4): 251-257, 2017 (9)
- 7) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. *Journal of Human Genetics* 62(9): 809-814, 2017 (5)

2. 学会発表

- 1) 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, 3 2017
- 2) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-. 日本臨床検査自動化学会第31回春季セミナー. 出雲, 4 2017
- 3) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 第120回 日本小児科学会 シンポジウム. 東京, 4 2017
- 4) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現状と今後の課題. 第44回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 5) 小林弘典, 箕畑俊和, 三渕浩, 中村公俊, 窪田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井

- 香織, 古城真秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者におけるろ紙血中オロト酸の後方視的検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10 2017
- 6) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: 新生児マスキリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 7) Tomatsu S, Kubaski F, Suzuki Y, Orii K, Mason RW, Dung VC, Yamaguchi S, Kobayashi H, Fukao T, Orii Tadao: Glycosaminoglycan levels in dried blood spots of patients of MPS and ML. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 8) Tomatsu S, Kubaski F, Nakatomi A, Shintaku H, Kobayashi H, Suzuki Y, Orii T, Fukao T, Montano AM: Glycosaminoglycan assay as first-tier for MPS newborn screening. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 9) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マスキリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 10) 長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本修, 小林弘典, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原收, 深尾敏幸: C5-OH 高値例の遺伝学的背景に関する検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017. 10. 12-14, 会長 大竹明)
- 11) Yamada K, Aoki K, Yokoyama K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Tajima G, Shintaku H, Taketani T, Yamaguchi S: Neurological outcome of adult PKU patients detected by NBS in JAPAN. 10th ISNS-ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING 2017. Ulaanbaatar, Mongolia, 2017 年 August 月 (2017. 8. 24-26, Erdenetuya Ganbaatar)
- 12) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 突然死を予防するために頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損症の 3 歳女児例. 第 69 回中国四国小児科学会. 岡山, 2017 年 11 月 (2017. 11. 25-26, 会長 塚原 宏一)
- 13) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マスキリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 第 120 回 日本小児科学会. 東京, 2017 年 4 月 (2017. 4. 14-16, 会頭 高橋 孝雄)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
特になし

平成 30 年 1 月 10 日

先生御侍史

厚生労働省科学研究費補助金・研究班
分担研究者 小林 弘典
(島根大学医学部小児科・助教)

**タンデムマス・スクリーニングで発見された患者の
コホート研究への協力依頼（追跡調査）**

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」(3 年間予定の 1 年目)の一貫として、タンデムマス法で発見された患者の追跡体制構築の研究を進めています。

2014 年度から開始した「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」で得られた知見は、タンデムマス・スクリーニングの事業評価や患者家族の福祉向上のための貴重なデータになっております。今年度からは、過去 3 年間で発見され、ご登録いただいた患者の追跡調査を新しい研究班に引き継ぎ、続けてお願いしたく存じます。本研究の社会的意義と研究の進め方は以下の通りです。

1) 患者コホート体制の社会的意義

- ① マスクリーニング対象疾患の頻度、自然歴の解明
- ② 患者家族の生活実態把握
- ③ 患者家族の QOL 向上
- ④ 稀少疾患に対する行政サービス向上
- ⑤ 稀少疾患の診断、治療技術の向上
- ⑥ 公的事業の事業評価
- ⑦ 地域格差の是正
- ⑧ 新規治療法等の情報の患者へのフィードバック

2) フォローアップ機関への調査（本研究での調査内容）

- ① フォローアップ先の変更の有無
- ② 記入年月日
- ③ 身体発育状況（正常範囲又は異常）
- ④ 発達状況（正常又は異常）
- ⑤ 治療状況（食事療法、薬物療法、生活指導等）
- ⑥ 自由記載（臨床データ等）

(裏面へ続く)

本研究は、文部科学省および厚生労働省が合同で定めた「人を対象とした医学系研究の倫理指針」に準拠してデザインされ島根大学医学部医の倫理委員会で承認されています。本研究の社会的重要性をご理解いただきご協力をお願いします。

添付資料

- ①医療機関記入用（返信用）
- ②島根大学医学部医の倫理委員会 審査結果（指示・決定通知書）写し（参考資料1）
- ③研究概要図（参考資料2）

※ さらに必要書類（研究計画書等）がありましたらお送りしますので、お知らせください。

調査用紙の返送方法

①返送していただくもの

「医療機関記入用」にご記入のうえ、返信用封筒をご利用ください。

② 締め切り：**2018年2月9日(金)**とさせていただきます

連絡先:

島根大学医学部小児科 〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1

TEL:0853-20-2220 FAX:0853-20-2215 E-mail:pedms@med.shimane-u.ac.jp

調査用紙は下記よりダウンロードできます

島根大学医学部小児科 HP 内 「研究について」

検索：島根大学小児科 コホート

「新生児タンデムマス・スクリーニング対象疾患患者のコホート調査」

「調査用紙ダウンロード」

http://ped-shimane-u.jp/study/tandem_mas_cleaning_research

タンデムマス 患者フォローアップ調査票(2年目以降)

| | |
|---|---|
| 生年月日・性別 | 西暦 ○男 ○女 |
| 出生機関 | |
| 診断した病院 | |
| 確定診断名 | |
| フォローアップ 機関名・主治医 | 主治医： |
| 転院・主治医の変更 当てはまるものにレ点 | <input type="checkbox"/> 変更なし <input type="checkbox"/> 主治医変更(新主治医名： 複数可) <input type="checkbox"/> 転院(転院先：) (TEL： 主治医：)) |
| 記入年月日 | 西暦 年 月 日 (記入時年齢 歳 カ月) |
| 身体発育 当てはまるものにレ点 | <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> その他(やせ・低身長・肥満) 該当に○印 () cm、() kg (年 月 日測定) <input type="checkbox"/> 死亡(歳 カ月時、死因：) |
| 発達状況 当てはまるものにレ点 | <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 境界域 <input type="checkbox"/> 発達遅滞(軽度・中等度・重度) ※備考参照 <input type="checkbox"/> 未評価 |
| 治療状況 当てはまるものにレ点 | <input type="checkbox"/> 特殊ミルク仕様(種類：) <input type="checkbox"/> L-カルニチン <input type="checkbox"/> 薬物療法() <input type="checkbox"/> 無治療 <input type="checkbox"/> その他() |
| 自由記載 その他特記すべき事。 検査異常所見、合併症、 入院回数、問題となっ ている事など | |

* 太枠の中の項目を記載してください。

2017～2019年度厚労省「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」調査用紙

(備考) ※ 発達遅延基準 軽度:ADLは自立、中等度:ADL一部介助、重度:ADL全介助

(研究班記載欄) ケースNo. 16064