

分担研究課題名：タンデムマス NBS 試験研究で発見された患者の予後に関する研究

研究分担者： 沼倉 周彦 (山形大学医学部附属病院 小児科 講師)

研究要旨

タンデムマス試験研究期に発見された 216 例の臨床経過を調査した。46.7%の情報を収集した。疾患による死亡は 2 例 (0.9%)、精神遅滞は 16 例 (7.4%) に認めた。タンデムマス対象疾患は診断の遅れが死亡や重度の精神遅滞をきたすため、タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングは疾患の予後改善に有用である。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

A. 研究目的

タンデムマス試験研究期 (1997年度から2012年度、解析数1,949,987名) に発見された症例の臨床経過を把握し、マススクリーニングの効果検証を行う。

B. 研究方法

試験研究の対象となった先天代謝異常症 (アミノ酸代謝異常症 6疾患、有機酸代謝異常症 6疾患、脂肪酸代謝異常症 7疾患) が疑われた患者216例 (現在 4歳から20歳) を診療した国内50医療機関の担当者にアンケートを行い、疾患毎の患者数、死亡率、後遺症をきたした割合を調査した。

(倫理面への配慮)

成育医療研究センター倫理委員会の承認を得、各医療機関で匿名化したデータを収集。

C. 研究結果

50施設のうち17施設から回答を得、101例 (46.3%) の情報を収集した (表1)。アミノ酸代謝異常症31例、有機酸代謝異常症30例、脂肪酸代謝異常症36例、偽陽性4例であった。疾患による死亡はメープルシロップ尿症1例、グルタル酸血症2型1例で認めた。後遺障害は精神遅滞が多く、アミノ酸代謝異常症で5例、有機酸代謝異常症で7例、

脂肪酸代謝異常症で6例の計18例に認めた。

D. 考察

疾患による死亡は2例 (0.9%)、精神遅滞は18例 (8.3%) であった。診断の遅れは、多くの対象疾患で死亡や重度の精神遅滞につながるため、タンデムマスは予後改善に極めて有用である。死亡例があった2疾患は重症例が多いが、診療ガイドライン等で注意喚起し、診療の質を高める必要がある。

E. 結論

タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングは疾患の予後改善に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. タンデムマス法新生児マススクリーニング試験研究期に発見された症例の予後調査（中間集計）

疾患名	症例数	死亡	精神 遅滞	急性症状に 伴う入院	合併症	食事 療法	特殊 ミルク	カルニ チン	肝移植	現在 無治療	終診
CPT1欠損症	3					1				2	
CPT2欠損症	5	1	1	3		4	4	3			
VLCAD欠損症	8		1	4	1	6	6	3			1
MCAD欠損症	14	1	1	5		9		10			1
TFP欠損症	0										
カルニチントランス ポーター異常症	3		1	1				3			
グルタル酸血症2型	3	1	2	3	1	1		3			
メチルマロン酸血症	2					1	1	1		1	1
プロピオン酸血症	19		4	5		6	4	15	2	4	1
イソ吉草酸血症	1					1	1	1			
複合カルボキシラーゼ 欠損症	3		2	2				2			
メチルクロトニル グリシン尿症	3		1					3			
グルタル酸血症1型	2					1	1	2			
フェニルケトン尿症	18		3		1	13	10			3	3
メープルシロップ尿症	2	1	1	1	1	2	2				
ホモシスチン尿症	0										
シトルリン血症1型	2									1	
アルギノコハク酸尿症	1		1	1	1				1	1	
シトリン欠損症	8				1	5				2	1
偽陽性	4										3
計	101	4	18	25	6	50	29	46	3	14	11

研究名：タンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究 期に発見された症例の臨床経過に関するアンケート調査

1. 研究の目的

「タンデムマス法」による新生児マススクリーニングは、小児の成長発達遅延や急死などの原因となる先天代謝異常症の発症を防ぐものです。1997～2012年度の試験研究を経て、現在は全国の自治体事業として実施されています。試験研究期に発見された患儿たちは既に4～20歳になっており、現在までの経過を明らかにしてマススクリーニングの有用性を評価するとともに、患儿へ提供する医療の最適化につなげることを目指します。

2. 研究の方法

- ① 研究対象：1997～2012年度までに実施されたタンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究で発見され、研究協力施設において診療されている、各対象疾患の患者さん
- ② 研究期間：倫理審査委員会承認後～2027年3月
- ③ 研究方法：上記の症例の臨床経過についてアンケート調査を行い、予後を明らかにすることによって、本スクリーニング検査の有用性を評価します。

3. 研究に用いる情報の種類

性別、出生年月、臨床経過、身体状況、合併症、等

※ 患者さんの氏名など、本人を特定出来る一切の個人情報とは調査対象ではなく、個人情報は保守されます。

4. 情報の公表

学会発表、論文発表、ウェブサイト掲載等を予定しています。

5. 研究実施機関

国立成育医療研究センター

タンデムマス法による新生児マススクリーニング実施施設

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、2017年12月30日までに、**担当医の先生** **もしくは**下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

○照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室（但馬 剛）
住所：東京都世田谷区大蔵 2-10-1
電話：03-5494-7120（内 4263）

○研究責任者：

国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室（但馬 剛）

○担当医氏名：

病院名：

診療科：

住 所：

電 話：

今回の調査対象としている「タンデムマス新生児スクリーニング試験研究期症例」は、

山口清次：タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究、平成24年度厚生科学研究報告書、2013.

にて下掲の通り集計されています（*発行後に症例数の微修正あり）。

表1. タンデムマス・スクリーニング試験研究結果[~2012.11]

(疾患名)	福井大	島根大	札幌市	東京都	化血研	大阪府	大阪市	神奈川県	千葉県	岩手県	さいたま市	岡山県	北海道	(総計)
脂肪酸酸化異常症														57
CPT1欠損症	2	2			1									5
CPT2欠損症	5			(1)1						1				(1)7
VLCAD欠損症	2	(1)3	1	1	1	1	3							(1)12
MCAD欠損症	4	1	(1)4	(1)4	1	1		(1)2	1					(3)18
TFP欠損症	(1)1			(1)1										(2)2
グルタミン酸尿症2型	2		(1)2	1		1								(1)6
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ異常症	2		2		(1)1	1	1							(1)7
有機酸代謝異常症														86
チロシン血症	(1)6	(1)6			1	(1)3		(2)2						(5)18
プロピオン酸血症	11	(1)4	(1)7	(1)2	4	3	(1)5	(3)3	2			(1)1	(1)1	(9)43
イソ吉草酸血症	1	1		1										3
複合カルボキシル欠損症	1					1				1				3
3MCC欠損症	(1)3	2	(1)1	2	2	1		1	(1)1					(3)13
グルタミン酸尿症1型	3				2	1		1						7
アミノ酸代謝異常症														72
フェニルピロリン酸尿症	(3)10	5	(2)5	(2)4	2	(3)9	1		1					(10)37
メープルシロップ尿症						1								1
ヒスチジン尿症				(1)1		2								(1)3
シメツ血症1型	1	2			1	1	1							6
アセトニコハ酸尿症	1	1												2
シメツ欠損症	10			(1)4	1	5					(1)2		(1)1	(3)23
<患者数>	65	27	16	17	17	31	10	9	5	2	2	1	2	215
2011.1~12	5	4	2	2	2	7	3	1	3	2	1			32
2012.1~11	6	3	6	8	1	4	1	6	1	0	1	1	2	40
<スクリーニング総数>	643,368	205,790	124,139	162,422	226,547	296,889	84,744	82,533	75,867	13,737	2,522	15,192	16,237	1,949,987
2011.1~12	51,622	36,410	16,259	19,193	27,362	50,543	23,173	18,148	34,389	10,229	790			288,118
2012.1~11	47,414	24,323	14,954	72,962	34,174	46,480	20,977	61,566	41,478	9,508	1,732	15,192	16,237	406,997

[註-1] 疾患別患者数の()内の数字は、2012年の発見患者数

[註-2] 斜体は2次対象疾患

[註-3] 2012.4.開始の宮城県、岐阜県、京都府、和歌山県、香川県、高知県、及び 2012.7.以降開始の自治体が含まれていない。

[略語] CPT1:カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1、CT:カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD:極長鎖アシル CoA 脱水素酵素、MCAD:中鎖アシル CoA 脱水素酵素、TFP:三頭酵素、3MCC:3-メチルクロトニル CoA カルボキシルラーゼ

調査票をお送りした各医療機関が具体的に診断・フォローされている患者さんの人数や疾患名など、当研究班では把握できませんので、対象となる症例の特定にお困りの場合は、試験研究期間に地域の新生児のタンデムマス分析を実施していたスクリーニング検査施設へお尋ねください。

タンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究期に
発見された症例の臨床経過に関するアンケート調査

回答者ご氏名 _____

回答者ご所属

施設名 _____

診療科 _____

施設ご住所 〒 _____

メールアドレス（差し支えなければ）

_____ @ _____

回答症例数 _____ 例

タンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究期に発見された症例の
臨床経過に関するアンケート調査票

記入者：氏名 _____ 記載日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

所属医療機関 _____ 診療科 _____

研究 ID		
出生年月・性別	西暦 (_____) 年 (_____) 月 <input type="checkbox"/> 男 ・ <input type="checkbox"/> 女	
確定診断名		
精査・診断した医療機関	<input type="checkbox"/> 記入者の所属医療機関 <input type="checkbox"/> 他の医療機関 → 施設名・診療科 (_____)	
記入者の所属医療機関での診療期間	<input type="checkbox"/> 精査時から <input type="checkbox"/> (_____) 年 (_____) 月から	<input type="checkbox"/> 現在まで <input type="checkbox"/> (_____) 年 (_____) 月まで
	<input type="checkbox"/> 貴施設の判断に基づいて診療を終了 <input type="checkbox"/> 患者都合その他の事情によって診療が途絶	
現在（最終受診時）の生活状況	<input type="checkbox"/> 普通に生活 <input type="checkbox"/> 施設入所 <input type="checkbox"/> 死亡 → (_____) 歳 (_____) か月時 死亡の経緯 (_____)	
転院歴がある場合	<input type="checkbox"/> 前 医：施設名・診療科 (_____)	
	<input type="checkbox"/> 転院先：施設名・診療科 (_____)	
身体発育	<input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> 痩せ <input type="checkbox"/> 肥満	
発達状況	<input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 境界域 <input type="checkbox"/> 遅れあり（軽度・中等度・重度） ＊軽度＝遅れはあるが日常生活は普通にできる 中等度＝日常生活に介助が必要 重度＝意思疎通困難，独歩不能など	
急性症状発症に伴う入院歴	これまでの全経過を通じて <input type="checkbox"/> なし ・ <input type="checkbox"/> あり	
	2016～2017年度中に <input type="checkbox"/> なし ・ <input type="checkbox"/> あり → (_____) 回	
合併症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 中枢神経（発達遅滞を除く） <input type="checkbox"/> 心臓 <input type="checkbox"/> 骨格筋 <input type="checkbox"/> 肝 <input type="checkbox"/> 腎 <input type="checkbox"/> その他 → 簡略に (_____)	
現在（最終受診時）の治療内容	<input type="checkbox"/> 食事療法 <input type="checkbox"/> 特殊ミルク → 種類 (_____) <input type="checkbox"/> L-カルニチン	
	<input type="checkbox"/> 他の薬剤・サプリメント（薬剤名のみ）	
	<input type="checkbox"/> その他	
自由記載欄		

*研究班使用欄：症例整理番号 (_____)