

分担研究課題名：

新生児マススクリーニング発見症例の登録・コホート体制の構築に関する研究

研究分担者：小林 弘典（島根大学医学部小児科・助教）

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 184 例の患者について、前年度までにフォロー中の 175 例について追跡調査を行った。累積の死亡例は TFP 欠損症例が 1 例加わり 6 例となった。フォロー途絶例は 13 例であった。本研究デザインでは途絶原因を明かにする事が出来なかったが、今後の課題である。成育基本法の成立によって、今後は自治体内におけるマススクリーニング事業のデータベース化が進むと期待される。これらを集約して、各自治体にフィードバック出来るような体制構築が望まれる。

研究協力者氏名

山田健治（島根大学医学部小児科・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；以下、山口班と記載）では3年間を通じて、自治体から提供を受けた情報（一次調査）を元に、診断・治療を行っている主治医に向けて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、先行する山口班の研究で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患者の予後、疾患毎の課題、スクリーニングシステムとしての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 184 例の患者のうち前年度までにフォロー中止もしくは死亡した例を除いた 175 例について、追跡調査表を送付した。調査は主治医に対して行い、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。調査表は 2018 年 12 月に発送し、2019 年 3 月末までに回答が得られた分について検討を行った。

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)

(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

患者内訳について

175 例の調査に対して 151 症例の回答が得られた (86.3%)。今回調査票の返答が得られたなかにおける患者内訳を表 1 に示す。ここにはこれまで報告された死亡例は含めていない。

	確定診断名	患者数
脂肪酸代謝異常症	CPT-I 欠損症 (CPT1)	3
	CPT-II 欠損症 (CPT2)	5
	MCAD 欠損症 (MCAD)	9
	VLCAD 欠損症 (VLCAD)	18
	三頭酵素欠損症 (TFP)	1
	グルタル酸血症 II 型 (GA2)	1
	全身性カルニチン欠乏症 (CUD)	8
有機酸代謝異常症	メチルマロン酸血症 (MMA)	9
	プロピオン酸血症 (PA)	36
	イソ吉草酸血症 (IVA)	2
	グルタル酸血症 I 型 (GA1)	5
	メチルクロトニルグリシン尿症 (3-MCC)	9
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症 (PKU)	12
	高フェニルアラニン血症	15
	メーブルシロップ尿症 (MSUD)	2
	シトルリン血症 I 型 (CIT1)	4
	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	1
	シトルリン欠損症 (CTRN)	11
	合計	151

表 1. 回答の得られた患者内訳

疾患名	性別	死亡年齢	備考
1 プロピオン酸血症	男	日齢11	新生児期発症。結果報告時はすでに発症
2 TFP欠損症	女	日齢40	新生児期発症。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	インフルエンザ罹患を契機に代謝不全で死亡
6 TFP欠損症	男	3歳9か月	急性胃腸炎を契機に心筋炎、心不全で死亡

表 2. 死亡例のまとめ

死亡例について

本研究ではこれまで 5 例の死亡例が確認されていたが、本年度の研究では新たに TFP 欠損症患者の死亡例が報告された。3 歳 9 か月時に急性胃腸炎を契機とした代謝不全により心筋症をきたした事が契機になっていた。これまでの死亡例の一覧を表 2 に示す。1 歳以降では感染症に伴う急性代謝不全の発症が契機になっている事が分かる。

フォロー途絶例について

フォロー途絶例として返答は 13 例であった。内訳は軽症プロピオン酸血症が 4 例、全身性カルニチン欠乏症が 3 例、PKU+高 Phe 血症が 3 例、MCAD 欠損症、MCC 欠損症、シトルリン血症が各 1 例であった。全身性カルニチン欠乏症の 1 例は海外転居、MCC 欠損症については今後フォロー再開予定であると返答があった。

D. 考察

本研究では最長5年の追跡期間に基づく検討を行った。調査票の回収率は5年目になっても86.3%と良好な回収率を推移している。

死亡例については累積で6例となった。そのうち1歳以降に死亡した4症例はいずれも感染（そのうち2例は胃腸炎）が契機となっており、これらの疾患においてシックデイの対応などが極めて重要である事が改めて示された。今後、ガイドライン作成等に当たっての有益なエビデンスとなる事が期待される。また、これらの1歳以降の死亡例については、従来のスクリーニング翌年の横断的調査では把握する事が出来ない。マススクリーニング事業の追跡調査の全国実施が望まれる。

一方、フォロー途絶例などが一定数存在する事が明らかになった。軽症プロピオン酸血症は無症状・無治療で経過観察する症

例が多いこともその一因になっていると思われるが、生涯にわたってフォローアップが必要であると思われる他の疾患についてはどのような経緯でフォロー途絶が起こったのか、転居例を除いて本研究のデザインでは把握する事が出来なかった。

2018年12月には、いわゆる「成育基本法」が成立した。ここでは自治体は小児保健事業について以下の事を行う事が示されている。

- 小児保健事業での情報収集・管理してデータベース化
- 死亡例のデータベース化
- 施策を適正に行うために各段階で生じる健康問題等に関する調査および研究等

新生児マススクリーニング事業の対象疾患には超稀少疾患が含まれるため、自治体内のみでの情報収集であるとスクリーニング事業の全体像が分かりにくい側面も生じる事が予想される。自治体間の情報を集約した上でそこから得られる情報を各自治体にフィードバックする様なシステムの構築が望まれる。

E. 結論

患者追跡を行うことで、死亡例やフォロー途絶例の把握を行う事が可能であり、今後のガイドライン作成やマススクリーニングシステムの課題を明らかにする事ができる。2018年12月に成立した「成育基本法」では小児保健事業における情報収集を行い、死亡例等を含めてデータベース化を行うことが示されている。わが国全体のマススクリーニング事業を考える上では、これらの自治体データを集約して有益なフィードバックを行う体制を検討することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 小林弘典：新生児マススクリーニングと臨床検査におけるMS/MSの役割～研究から臨床検査にするための難しさ～. 臨床病理 66(4)：408-413, 2018

2. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S : Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. Expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 16: 5-10, 2018
3. 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症と診断された幼児例. *日本マススクリーニング学会誌* 28(3): 331-338, 2018

2. 学会発表

1. 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症の一例. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
2. 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 但馬剛, 竹島康弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず, 横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
3. Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic

screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. China, 2018 年 8 月 (2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)

4. 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング. 第 43 回日本医用マススペクトル学会. 札幌, 2018 年 9 月 (2018.9.6-7, 会長 千葉仁志)
5. 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
6. 大國翼, 小林弘典, 田中美砂, 折居健治, 深尾敏幸, Dung Chi Vu5: LC-MS/MS を用いたムコ多糖症 5 疾患 (I, II, IIIB, IVA, VI) 同時スクリーニング法の確立. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
7. 沼倉周彦, 但馬剛, 小林弘典, 坂本修, 重松陽介, 山口清次: タンデム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. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
8. 山田健治, 伊藤道徳, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングを契機に発見された FLAD 1 変異によるグルタル酸血症 2 型の一例. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
9. 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 60 回日本先天代謝異常学

会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月
(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)

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

該当なし