

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))
分担研究報告書

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

分担研究者： 小林 弘典 (島根大学医学部小児科 助教)

研究要旨:本研究では2014年度から2016年度の3年間に登録した184例のTMS発見患者を継続追跡することでTMSの効果や疾患毎、スクリーニングシステムとしての課題等を検討しており、今年度で最長6年目となった。2019年度は昨年度までに受診継続中である148例を対象として調査票を送付した。2020年3月末時点での回収は106例(71.6%)のであった。今年度の調査では新たな死亡例の報告はなく、累計6症例のままであった。フォロー途絶例はこれまでの13例に加えて新たに3例が追加された。TMSで発見される軽症例、未発症例は患者家族や主治医にとっても発症時の状況をイメージする事が難しく、定期的な受診や検査の動機を維持する事が難しい事が示唆された。発達状況の調査では、累計21例の発達遅滞を指摘された例があった。患者を継続的に追跡することで、神経学的な合併症の程度やそれらの経時的推移、メチルマロン酸血症などの発達遅滞を合併しやすい疾患の存在が明らかになった。

全国の患者をあわせて追跡を行うことで、発見患者の生命予後や神経学的予後、フォローアップや現状のガイドライン等における課題などを詳細に検討する事が可能である。これらの情報は自治体における事業評価や改善としても有用である。今後、NBSのシステムの一部として全自治体に共通の患者登録・追跡プラットフォームの整備が望まれる。

研究協力者氏名

大澤好充 (島根大学医学部小児科・医員)
山田健治 (島根大学医学部小児科・助教)
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患者頻度は、全体としては約9千出生に1人である。しかし個々にみると、ほとんどの対象疾患は数十万出生に1人の頻度であり、いずれも超稀少疾患といえる。この様な稀少疾患については、より大きな母集団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、および新生児マススクリーニング導入による臨床的、医療経済的效果を検討する事が好ましい。しかし、現

状では新生児マススクリーニング事業の実施主体が各自治体であることも理由の一つとして、発見患者の正確な数の把握や、予後等についての継続的な追跡体制は十分ではない。先行する研究(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、各自治体における個人情報保護条例のために、患者登録や追跡は悉皆性を保ちながら行うことが困難である事が明らかになった。一方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、フォロー途絶となった例を除いた 148 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、研究班事務局に対して匿名化された患者情報の提供を依頼した。調査表は 2019 年 12 月に発送し、2020 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。

C. 研究結果

調査票の回収状況について

本年度は148例に対する調査に対して106例（71.6%）の回収率であった。今年度の調査では新たな死亡例の報告はなく、これまでの累計6症例のままであった。

フォロー途絶例について

フォロー途絶例はこれまでの13例に加えて、3例が加わり累計16例となった。3例の内訳は、CPT-1欠損症 1例、MCAD欠損症 1例が患者(家族)による受診途絶、プロピオン酸血症 1例については診断後6年になり無症状であるため主治医判断によるフォロー終了であった。

発達状況の経時的変化について

診断後2年目以降の調査で正常以外の回答があった21例について、4年から6年の観察期間における発達状況の推移を表に示す。疾患別にはメチルマロン酸血症(MMA)が6例で最多、次いでグルタル酸血症I型(GA1)が3例、MCAD欠損症2例、メチルクロトニルグリシン尿症(3-MCC)2例、以降のメープルシロップ尿症、シトルリン血症1型、フェニルケトン尿症、アルギニノコハク酸尿症、シトリン欠損症、プロピオン酸血症、CPT-2欠損症、グルタル酸血症2型は何れも1例ずつであった。当初正常だと考えられたにも関わらず、その後に変化した症例が6例あった。このうちのMCAD欠損症例については、先に述べたフォロー途絶例であり、診断後3年目における発達が境界域と判定されていたがその後の受診が得られていなかった。

D. 考察

本研究における追跡期間は4年から6年間となった。調査票の回収率は2018年度が86.3%であったのに対して、2019年度は71.6%と例年よりも低回収率であった。これはコロナ禍の影響で例年3月に行っている調査票の再送付等を行わなかった事にも起因していると推測される。今後、時期を改めて回収率を高める予定である。本年度の調査では死亡歴の追加はなかった。これまでの追跡における死亡例の最年長例は3歳9か月のTFP欠損症例である。NBS対象疾患の多くは学童期以降の死亡リスクが少なくなると考えられているが、引き続き注意深い観察が必要である。

追跡期間が長くなるにつれてフォローが途絶する症例が増えている。このうち特にプロピオン酸血症は合計5例が追跡不能になっている。調査票から得られる治療内容等から5例ともが最軽症型と定義される病型と推測される。2019年に改訂されたプロピオン酸血症の診療ガイドラインにおいてもこの様な病型における長期の心筋症や大脳基底核病変の発症リスクが定まっていない事も記載されている。一方、無症状かつ場合によっては無治療である期間が長くな

るにつれて医師・患者家族の両者にとって定期受診の必要性が感じられにくくなる場合も推測される。この様な最軽症例はプロピオン酸血症のみならず、MCAD欠損症や VLCAD欠損症などの脂肪酸代謝異常症についてもその存在が指摘されている。最軽症例の予後は追跡調査でしか得る事は出来ないため、引き続き丁寧な説明と注意深い観察が必要である。

発達状況の経時的変化からは、NBSでは患者を継続的に追跡していくことで、神経学的な合併症の程度やそれらの経時的な推移を把握できる事が示された。その内訳は、当初正常と判断されていたにも関わらず時間とともに顕在化する例、逆に改善する例など様々であった。疾患毎に注目するとメチルマロン酸血症の神経学的予後には課題があることが示された。これは海外でも指摘されている点である。また、GA1やMCAD欠損症における発達遅滞例が複数名認められた。これらの疾患は海外からの報告ではTMSで非常に良好な神経学的予後を得られると報告がある。本研究からは発達遅滞の詳細を調査することは出来ないが、TMS対象疾患に関するガイドラインが整備されて治療体制が整理された最近の患者集団についてどの様な神経学的予後を達成出来ているかは検討が望まれる。本研究の母集団は、今後就学年齢を迎える。就学に際して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。

本研究ではタンデムマススクリーニングがわが国で始まった初期の3年間を患者登録期間として、その集団を前方視的に追跡調査している。ここまで最長6年の追跡期間となったが、この期間中に2015年、2019年と2回の診療ガイドラインの改訂があった。これらのガイドライン改訂による予後の評価などは、より最近に出生した児の集団を対象とした追跡研究を行う必要がある。そのため、全自治体に共通の患者登録・追跡プラットフォームの構築が必要である。

E. 結論

全国の患者をあわせて追跡を行うことで、発見患者の生命予後や神経学的予後、フォローアップや現状のガイドライン等における課題なども明らかにすることが出来る。これらの情報は自治体における事業評価や改善としても有用である。今後、NBSのシステムの一つとして全自治体に共通の患者登録・追跡プラットフォームの整備が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. JIMD Reports. 49(1)17-20, 2019
- 2) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I. Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. Journal of Infection Chemotherapy. 25(11)913-916, 2019
- 3) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. Mol Genet Metab Rep. 21 100535, 2019
- 4) 小林弘典. 新生児マススクリーニングの異常—精密検査をすすめるうえで知っておくべきこと—. 小児科臨床 72, 1085-1089, 2019
- 5) 小林弘典, 大澤好充. 質量分析を用いた新生児マススクリーニング. 臨床検査 64(3)280-285, 2020

- 6) Oguni T, Tomatsu S, Tanaka M, Orii K, Fukao T, Watanabe J, Fukuda S, Notsu Y, Vu DC, Can TBN, Nagai A, Yamaguchi S, Taketani T, Gelb MH, Kobayashi H. Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry-Based 5-Plex Assay for Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 21(6), 2020
- 7) Langan TJ, Jalal K, Barczykowski AL, Carter RL, Stapleton M, Orii K, Fukao T, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tomatsu S. Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Rep.* 52(1)23-42, 2020
2. 学会発表
- 1) 小林弘典, 福士勝, 山田健治, 長谷川有紀, 大澤好充, 山口清次, 竹谷健: オロト酸測定を追加したOTC欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 2) 山口清次: 早く見つけて生涯予防: マスクリーニングの拡大に向けて. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 3) 三浦真理子, 福井香織, 田代恭子, 渡邊順子, 山下裕史朗. 当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討. 第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 (金沢)
- 4) 山田健治, 大澤好充, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. VLCAD 欠損症の診断指標の検討: ろ紙血および血清の C14:1、C14:1/C2 比、C14:1/C12:1 比、C14:1/C16 比の比較. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 5) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 福田誠司, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 6) 笹井英雄, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林弘典, 長谷川有紀, 小林正久, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸: 新生児マस्कリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の5年間のまとめ. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 7) 大澤好充, 小林弘典, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 8) 小林弘典, 大澤好充, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している. 第46回日本マस्कリーニン学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 9) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討. 第46回日本マस्कリーニン学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 10) 小野貴子, 山本若葉, 松澤悠, 竹内浩一, 戸塚実, 福士勝, 但馬剛, 小林弘典: 長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロットスクリーニングの実施状況. 第46回日本マस्कリーニン学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 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

出生年度		2年目	3年目	4年目	5年目	6年目
2014	フェニルケトン尿症(PKU)	正常	未返信	境界域	境界域	未返信
	アルギニノコハク酸尿症(ASA)	正常	境界域	軽度	境界域	境界域
	シトルリン血症 I 型(CIT-1)	境界域	境界域	正常	未返信	未返信
	メチルクロトニルグリシン尿症(3-MCC)	中等度	重度	重度	重度	重度
	グルタル酸血症 I 型(GA1)	正常	境界域	正常	未返信	正常
	グルタル酸血症 I 型(GA1)	不明	中等度	中等度	境界域	正常
	メチルマロン酸血症(MMA)	境界域	軽度	境界域	軽度	未返信
	メチルマロン酸血症(MMA)	境界域	境界域	軽度	軽度	未返信
	メチルマロン酸血症(MMA)	不明	中等度	中等度	中等度	中等度
	メチルマロン酸血症(MMA)	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度
2015	MCAD欠損症(MCAD)	正常	境界域	フォロー途絶	フォロー途絶	フォロー途絶
	シトリン欠損症(CTRN)	境界域	正常	正常	未返信	※
	メチルクロトニルグリシン尿症(3-MCC)	境界域	軽度	重度	軽度	※
	グルタル酸血症 I 型(GA1)	中等度	重度	重度	未返信	※
	メチルマロン酸血症(MMA)	正常	軽度	境界域	境界域	※
	プロピオン酸血症(PA)	正常	境界域	正常	正常	※
	MCAD欠損症(MCAD)	未評価	軽度	軽度	軽度	※
	CPT-II欠損症(CPT2)	境界域	軽度	軽度	未返信	※
2016	メーブルシロップ尿症(MSUD)	重度	未返信	未返信	※	※
	グルタル酸血症 II 型(GA2)	重度	重度	重度	※	※
	メチルマロン酸血症(MMA)	中等度	死亡		※	※
表. 発達遅滞例の経時的変化						
※は調査対象年次に達していないことを示す						