

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山口清次

平成 28 (2016) 年 3 月

(2 年目)

目 次

・ 総括研究報告

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
(研究代表者：山口清次)

・ 分担研究報告

1 . マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

| | |
|--|----|
| (分担：山口清次) ----- | 3 |
| 1) 北海道・札幌の新生児マススクリーニングの現況と問題点 長尾雅悦 ----- | 15 |
| 2) 東北地区(青森、宮城・仙台、山形、福島)の 新生児タンデムマス・マススクリーニングの現状(2014年度) 坂本 修 ----- | 19 |
| 3) 愛知県でのタンデムマススクリーニング実績 伊藤哲哉、中島葉子、酒井好美 ----- | 22 |
| 4) 大阪府、大阪市、堺市における新生児マススクリーニング体制 新宅治夫 ----- | 24 |
| 5) False negative を防ぐために：広島での経験と取り組み 但馬 剛 ----- | 27 |
| 6) 福岡地区におけるタンデムマス・スクリーニングの現状と課題 井上貴仁、廣瀬伸一----- | 33 |
| 7) 熊本地区の新生児スクリーニングと九州・沖縄地域の診療ネットワーク 中村公俊 ----- | 37 |
| 8) 沖縄県の新生児タンデムマス・スクリーニング開始1年間について 知念安紹 ----- | 40 |
| 9) CPT2 酵素欠損症と突然死の関連について 高柳正樹 ----- | 43 |
| 10) コンサルテーション体制確立に関する取り組み、および患者コホート体制確立に関する 枠組みづくり 小林弘典 ----- | 46 |
| 11) 新生児マススクリーニングで発見される患者の遺伝子診断プロジェクト 深尾敏幸----- | 53 |
| 2 . マススクリーニング検査精度向上に関する研究(分担：重松陽介) ----- | 55 |
| 1) qNMR による SI Traceable なマススクリーニング測定対象化合物定量法 中島英規 ----- | 64 |
| 2) 平成 26 年度タンデムマス検査実施状況調査報告について 花井潤師、福士 勝、石毛信之、田崎隆二 ----- | 67 |

| | |
|--|-----|
| 3) タンデムマス検査データ Web 解析システムについて | |
| 花井潤師、福士 勝、石毛信之、田崎隆二 | 72 |
| 4) 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 | |
| 石毛信之、花井潤師、福士 勝、田崎隆二 | 75 |
| 5) 新生児スクリーニング検査実施機関における施設基準及び検査実施基準等のガイドライン 準拠に関するセルフチェック方式による調査結果と今後の対策について | |
| 福士 勝、花井潤師、田崎隆二、石毛信之 | 79 |
| 3 . 外部精度管理体制の確立に関する研究 (分担 : 原田正平) | 83 |
| 1) タンデムマス・スクリーニング導入以後の各自治体における 先天性代謝異常等検査実施要綱 (要領) の記載内容に関する研究 | |
| 原田正平、渡辺倫子、鈴木恵美子、中島英規 | 87 |
| 2) ウェブ登録システムを用いた平成 27 年度精度試験について | |
| 中島英規、鈴木恵美子、渡辺倫子 | 90 |
| 3) 平成 26 年度よりの新しい精度管理体制を補完するための ブラインドを用いた精度管理の持続可能性について | |
| 鈴木恵美子、渡辺倫子、中島英規 | 96 |
| 4) 平成 27 年度技能試験の結果と平成 28 年度以降の方向性について | |
| 渡辺倫子、鈴木恵美子、中島英規、志村明子、品田京子、前田堂子、後藤温子、 小澤仁子、相崎潤子 | 102 |
| 4 . 次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究 (分担 : 松原洋一) | 107 |
| 1) 重症複合免疫不全症に対する新生児スクリーニング法の開発 | |
| 小野寺雅史 | 111 |
| 2) パーキンエルマー TREC 測定システムによる新生児 SCID マスクリーニングの検討 | |
| 小島勢二、小島大英、奥野友介、村松秀城 | 114 |
| 3) 原発性免疫不全症 (PID) マスクリーニングの現状と課題 | |
| 今井耕輔 | 117 |
| 5 . 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究 (分担 : 大浦敏博) | 121 |
| 1) 20 歳以上でも特殊ミルクが必要である理由 | |
| 岡野善行、服部俊一、藤本浩毅、野井香梨、岡本美紀 | 130 |
| 2) ケトンフォーミュラ 817-B の難治性てんかんに対する有効性 | |
| 高橋幸利、今井克美、太田晶子、岡村和彦、杉浦真季、名切佑花、 山田志帆、竹浪千景 | 133 |
| 3) 低カリウム・中リンフォーミュラ 8806 の小児慢性腎疾患に対する有効性 | |
| 濱崎祐子 | 140 |
| . 研究成果の刊行に関する一覧 | 143 |
| . 研究成果の刊行物・別刷 | 149 |

研究課題

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

研究代表者 山口清次（島根大学医学部 教授）

研究要旨

2014年度からタンデムマス（TMS）スクリーニングが全国に導入されたのを機に、新生児スクリーニング（NBS）のうち先天性代謝異常等検査の体制立て直しを目的として、以下の5つの分担研究：すなわち コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究、スクリーニング検査精度向上に関する研究、外部精度管理体制の確立に関する研究、次世代のスクリーニングの在り方に関する研究、治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究を行い、今年度以下の成果を得た。

(1)希少疾患に対するコンサルテーション体制：TMSコンサルテーションセンター開設から2年目となり、全体として窓口機能が軌道に乗ってきた。行政、医療機関、検査施設、あるいは患者家族の連携のための小冊子も定期的に刊行している。

(2)患者登録コホート体制：自治体の把握している患者数は研究班が独自に医療機関を対象として調査した患者数よりもやや多い傾向があり、双方の調査結果は必ずしも一致しないことが明らかになった。より正確な患者把握体制が必要である。また自治体を対象とした患者コホート体制構築に対する意識調査によると、個人情報漏えいを危惧して慎重になっている自治体が半数以上にのぼった。個人情報保護に配慮した悉皆性のある患者登録コホート体制の整備に向けた検討がさらに必要である。

(3)TMSスクリーニングで発見された患者の遺伝子型の調査：次世代シーケンサーを用いて遺伝子診断パネルを作り2015年5月より検査を開始した。2015年12月の時点で50例を検査した。テラーメイド治療に貢献することが期待される。

(4)カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-（CPT2）欠損症を一次対象疾患とする場合の課題に関する研究：TMSスクリーニング対象疾患のうち突然死または突然死様症状で発症した症例を学会・文献報告で調査し15例を収集し、本研究班で設定した診断指標を用いて検査したところ15症例中14例がCPT2欠損症であった。これまでCPT2欠損症は偽陽性、偽陰性が多いという理由で一次対象疾患に入っていなかったが、今年度感度の高い診断指標を開発したことで、一次対象疾患となる可能性が示唆された。

(5)スクリーニング二次検査法の開発：先天性代謝異常等検査と同じ検体を用いる鑑別診断法を確立した。一例としてイソ吉草酸血症と特定抗菌薬による偽陽性例が鑑別できるようになった。

(6)Web解析システムの構築：TMSスクリーニング検査機関と日本マススクリーニング学会技術者部会で行っている内部精度管理をWeb上で解析するシステムを開発した。これにより、検査施設でデータをアップロードすれば、自施設の正常値分布、カットオフ値の適正度、偽陽性者、患者の測定値のデータなどをみることができ、他施設との比較も容易にできるようになった。データは自動的に更新可能で以前に比べ簡便でより多くの情報が得られるので、スクリーニング検査の質向上に貢献すると思われる。

(7)先天性代謝異常等検査施設基準の充足状況：日本マススクリーニング学会が47項目を努力目標として提示している先天性代謝異常等検査施設基準の充足状況を調査したと

ころ、全47項目を満たしている施設はなく、10～46項目が7施設、30～40項目が20施設、20～30項目は6施設、10～20項目は3施設あった。今後の努力目標としながら、改善すべきである。

(8)外部精度管理体制の構築：主にTMSスクリーニングの外部精度管理体制の確立を目的として、1年目に作成した標準検体を用いて、技能試験（PT試験）を3回、精度試験（QC試験）を1回行った。今年度はPT試験とQC試験が予定期日に遅れることなく行われ、試験自体は軌道に乗りつつある。さらに今年度は全国検査機関をネットワーク化して分析データの日内変動、日間較差、バラつき、偏りなどを自動的に処理、評価するための統計解析プログラムを作成した。

(9)TMSスクリーニング導入前後の各自治体のNBS実施要綱の改定状況：書類上対象疾患が以前の6疾患から19疾患となっていることが確認された。まだ少なくとも13自治体で連絡協議会を持ってないことが分かった。さらに、低出生体重児の2回目採血の必要性などが要綱に示されてない自治体等があり、今後改善すべき課題である。

(10)網羅的遺伝子解析導入に関する課題の検討：米国 NIH やバージニア州などで基礎研究が始まっているが、費用面、診断精度、倫理的問題などの問題が解決される必要がある。

(11)重症複合免疫不全症（SCID）の新生児スクリーニングに関する研究：SCID 患者は診断が得られていない状態で過ごした場合、感染症が原因で1才以前に死亡することが多い。感染症に罹患する前に骨髄移植等の介入によって発症予防が可能である。米国、台湾などにおいて、TREC（T-cell receptor excision circle）測定によるT細胞欠損症のスクリーニングが実施され、発生頻度は1:58,000程度というデータが出されている。NBSによる救命効果が期待されており、費用対効果、診断精度などを中心に今後検討すべきである。

(12)治療用特殊ミルクの種類と出荷量：出荷量は年々増加傾向にある。年々患者数が蓄積すること、TMSスクリーニングの導入等により対象疾患の種類が増加すること、成人後も引き続き治療用特殊ミルクを必要とする患者が年々増加していることが挙げられる。ケトンフォーミュラ（817-B、難治性てんかん用）、低カリウム・中リンフォーミュラ（8808、腎疾患用）のような先天性代謝異常以外の用途の治療用ミルクも特殊ミルクに追加されたが、多くの場合、登録外品として全額メーカー負担で供給されている。先天性代謝異常用のフォーミュラに係る費用は、実費のみで約3億円であり、メーカーのボランティアに依存しない安定供給の体制整備が望まれる。

研究分担者

重松陽介（福井大学医学部 教授）

原田正平（国立成育医療研究センター研究所
マススクリーニング研究室長）

松原洋一（国立成育医療研究センター研究所長）

大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師）

法の導入によって、先天性代謝異常等検査の対象疾患は6疾患から19疾患に拡大した。対象疾患拡大によって、障害の発生予防の恩恵を受ける小児の数も増えることが期待されている。新技術導入によるスクリーニング効果を高め、先天性代謝異常等検査を国民の福祉向上に役立てるためには、種々の体制整備が不可欠である。

A．研究目的

2014年度より全国の自治体で新生児スクリーニング（以下、NBS）における先天性代謝異常等検査にタンデムマス（TMS）法が導入された。TMS

そこで本研究では、希少疾患のコンサルテーション体制の構築、患者コホート体制の構築、スクリーニング診断精度の技術向上、精度管理体制の充実、発見された患者に対する治療用特殊ミルクの安定的供給体制の確立、

さらに 次世代の新生児スクリーニングのあり方について提言することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

以下の5つの分担研究を柱にして研究を進めた。

表1. 分担研究と研究分担者

| 研究分担 | 研究分担者 |
|-----------------------------|-------|
| 1. コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究 | 山口清次 |
| 2. スクリーニング検査精度向上に関する研究 | 重松陽介 |
| 3. 外部精度管理体制の確立に関する研究 | 原田正平 |
| 4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究 | 松原洋一 |
| 5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究 | 大浦敏博 |

1. コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究

1) コンサルテーション体制

TMS スクリーニングコンサルテーションセンターの2015年度の現状を調査した。

対応マニュアルをブラッシュアップした。

2) TMS スクリーニングの実施状況

各地区のTMSスクリーニングの現状と課題を調査した。

2013年度の発見患者数と頻度について、研究班と情報誌「特殊ミルク情報」(特殊ミルク共同安全開発委員会広報部会編集)に公表されたデータを比較した。

3) 患者コホート体制の検討

自治体を対象とした患者コホートに対する意識調査を行った。

2014年度の発見患者数と内訳、および、2013年度発見患者の1年後のコホート調査を行った。

4) TMSスクリーニングで発見された患者の遺

伝子型の調査

TMSスクリーニングで発見された患者の治療法向上を目的として、同意の得られた症例について、次世代シーケンサーを用いた遺伝子型の調査を行った。

5) CPT2欠損症を一次対象疾患とする場合の課題に関する研究

脱水時など非常時に発症し突然死にいたる危険性の高いCPT2欠損症について、突然死をきたした症例の収集、診断指標、感度、特異度、および臨床的意義について検討した。

2. スクリーニング検査精度向上に関する研究

1) 検査施設間の連携体制の構築

TMS スクリーニングの実施状況：TMS 検査施設を対象に初回検査件数、再採血数、精査数、発見患者数などを調査した。

Web 解析システムの構築：TMS 検査機関の間で、各機関の正常値分布と中央値、発見された患者の測定値、カットオフの設定など情報を共有する体制を作る目的でWeb 解析システムを開発しその妥当性を検討した。

2) 二次検査体制の構築

スクリーニングと同じ検体を用いて行うLC-MS/MSによるマルチモードクロマトグラフィー法の実用化を検討した(1年目に技術は確立した)

偽陽性と真の陽性者の測定値の検討：カットオフ近くの測定値の判断の精度を高めるために、各施設で経験した陽性者と偽陽性者のデータを収集した。

突然死の頻度の高いCPT2欠損症の新しい診断指標を検討した。

「新生児スクリーニング検査実施機関における施設基準及び検査実施基準等のガイドライン準拠に関するセルフチェック方式を検討した。

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

1) 外部精度管理、内部精度管理体制の構築

外部精度管理体制の確立を目的として、1年

目に作成した標準検体を用いて、全国検査機関を対象としたTMSスクリーニング精度管理試験の在り方を検討した。

測定値の妥当性の評価：全国検査機関をネットワーク化した統計解析プログラムを作成した。

精度管理を補完することを目的として、ブラインドサンプル（以下、BLS）を用いる外部精度管理状況を評価した。

2）先天代謝異常等検査実施要綱の改定状況の調査

67自治体を対象に、2016年1月時点の先天性代謝異常等検査実施要綱を収集し、2008年時点と比較して改定状況を調査した。

4．次世代のスクリーニングの在り方に関する研究

1）網羅的遺伝子解析導入に関する課題の検討
費用、技術的問題、頻度、特異度等の課題について諸外国の状況を調査した。

2）重症免疫不全症（SCID）の新生児スクリーニングの現状と課題に関する研究

SCIDのパイロットスクリーニングの結果を検討した。

5．治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

1）治療用特殊ミルクの需要の検討

治療用特殊ミルクの種類と出荷量について検討した。

特殊ミルクの成人患者に占める割合について検討した。

ケトンフォーミュラ（817-B、難治性てんかん用）の使用状況と必要性について調査した。

低カリウム・中リンフォーミュラ（8808、腎疾患用）の使用状況と必要性について検討した。

（倫理面への配慮）

患者コホート研究、および遺伝子解析を必要とする研究は各機関の倫理委員会で承認を受けている。

C．研究結果

1．コンサルテーション・患者コホート体制に関する研究（研究代表者 山口清次）

1）コンサルテーション体制

TMS コンサルテーションセンターの稼働状況：2015年1月～12月の相談件数は107件であった（表2）。内訳は小児科医から80件、自治体から14件で、検査施設からの相談は1件（昨年18件）であった。検査施設での業務が安定してきたことを反映している可能性がある。

表2．コンサルテーションセンターへ相談件数

| | 2015 1年間 | 2014* 9カ月間 |
|-------|-------------|---------------|
| 小児科医師 | 80 | 45 |
| 産科施設 | 2 | 6 |
| 検査施設 | 1 | 18 |
| 自治体 | 14 | 8 |
| 計 | 107 | 77* |

*2014年9か月間のデータ
（平成27年度報告書より）

対応マニュアルのブラッシュアップ：2014年度からの質問と対応が蓄積されたので「よくあるご質問」の編集に取り掛かった。

2）TMSスクリーニングの実施状況

全国各地のTMSスクリーニングの現状と課題：北海道、東北、愛知、大阪、広島、福岡熊本沖縄から各地区の課題を調査した（表3）。主な課題として以下の点が挙げられた。旧来のアミノ酸代謝異常症3疾患とTMS対象疾患の精査機関が異なり情報がうまく共有できない、TMS一次対象疾患のみを対象として、二次対象疾患は陽性が疑われても精査対象としないため、家族に伝わらない可能性がある、連絡協議会がないため情報共有しにくい、などである。

表3. 各地区のスクリーニング状況と課題（抜粋）

| 地区 (報告者名) | 課題 |
|----------------|---|
| 北海道 (長尾雅悦) | <ul style="list-style-type: none"> ・年1回連絡会議 ・軽症型・病型の診断：カットオフ値の検討が必要である |
| 東北6県 (坂本 修) | <ul style="list-style-type: none"> ・連絡協議会が開催されない(青森) ・旧来のアミノ酸代謝異常症3疾患とTMSスクリーニング対象疾患の精査機関が異なったままであり、情報が正しく把握できない(青森) ・低出生体重児などで再検査を繰り返す例がある(青森) ・二次対象疾患は、陽性が疑われても精査対象としない(山形) |
| 愛知 (伊藤哲哉) | <ul style="list-style-type: none"> ・GC/MSなどの特殊検査の公費負担のしくみが必要 |
| 大阪 (新宅治夫) | <ul style="list-style-type: none"> ・低出生体重児でC5-OH陽性になることが多い ・入札制度になってから、検査機関が変更され、再検、精査数が大きく変化・連絡協議会が開催されている |
| 広島 (但馬 剛) | <ul style="list-style-type: none"> ・血中メチルマロン酸測定ができればコバラミン代謝異常をスクリーニングできる ・VLCAD 欠損症、CPT2 欠損症の特異的診断マーカーの開発が望まれる |
| 福岡 (廣瀬伸一) | <ul style="list-style-type: none"> ・TMSスクリーニング陽性者の情報共有のしくみがない(連絡協議会がない) |
| 熊本 (中村公俊) | <ul style="list-style-type: none"> ・九州先天代謝異常症診療ネットワーク(これまで4回開催)による連携体制が構築されている |
| 沖縄 (知念安紹) | <ul style="list-style-type: none"> ・自治体が協力的で連絡協議会設置し、医療機関と検査機関との連携がよい ・カットオフ値の設定をさらに検討すべきである |

2013年度の発見患者数と頻度を、医療機関を対象にした研究班の調査と、自治体からの回答をもとに情報紙「特殊ミルク情報」(特殊ミルク共同安全開発委員会広報部会編集)に掲載された結果と比較した(表4)。自治体の把握した患者数は、対象103万人出生のうち115例で発見頻度は

1:1.1万であった。研究班の調査では協力の得られた新生児の母数は90万人で発見された患者数は73名(頻度1:1.2万)であった。医療機関を直接調査した数と自治体の把握している患者数は必ずしも一致していないことが分かった。

表4 . 2013年度の発見患者数と頻度：研究班と特殊ミルク情報のデータ比較

| 年度 | 2013 | | | | 1997～2012 |
|-----------|----------|---------|-----------|----------|-----------|
| | 研究班調査 | | 特殊ミルク情報* | | パイロット |
| 疾患名 | 数 | 頻度 | 数 | 頻度 | 頻度 |
| PKU | 19 | 1: 47K | 25 | 1: 41K | 1: 53K |
| MSUD | 2 | 1: 450K | 3 | 1: 340K | 1: 1950K |
| HCY | 0 | | 4 | 1: 260K | 1: 650K |
| CTL-1 | 2 | 1: 450K | 2 | 1: 515K | 1: 330K |
| ASA | 1 | 1: 900K | 1 | 1: 103K | 1: 980K |
| MMA | 6 | 1: 150K | 6 | 1: 170K | 1: 110K |
| PPA | 15 | 1: 60K | 15 | 1: 70K | 1: 45K |
| MCD | 0 | | 0 | 0 | 1: 650K |
| MCC def | 3 | 1: 300K | 3 | 1: 340K | 1: 150K |
| IVA | 1 | 1: 900K | 1 | 1: 1030K | 1: 650K |
| GA1 | 2 | 1: 450K | 3 | 1: 340K | 1: 180K |
| MCAD def | 3 | 1: 300K | 4 | 1: 260K | 1: 100K |
| VLCAD def | 5 | 1: 180K | 9 | 1: 110K | 1: 160K |
| TFP def | 1 | 1: 90K | 1 | 1: 1030K | |
| CPT1 def | 2 | 1: 450K | 1 | 1: 1030K | 1: 310K |
| CTL-2 | 5 | 1: 180K | 37 | 1: 28K | 1: 80K |
| 3KT def | 1 | 1: 900K | | | |
| CPT2 def | 2 | 1: 450K | | | 1: 260K |
| PCD | 3 | 1: 300K | | | 1: 260K |
| GA2 | 0 | | | | 1: 310K |
| CACT def | 0 | | | | |
| 計 | 73 | 1: 12K | | | 115 |
| 調査母数 | (90 万) | | (103 万) | | (195 万) |

*自治体から厚労省に回答され、「特殊ミルク情報」に掲載された患者数

3) 患者コホート体制の検討

自治体を対象に患者登録に協力を依頼したところ、表5に示すように、発見された症例情報の回答は2014年度の調査では57/67 (86%)であったが、2015年度の調査では35/67 (52%)であった。

さらに全国衛生部長会の協力を得て各自治体を対象に「厚労省が患者登録を行うと仮定した場合協力できるか」という質問をしたところ、表6に示すように「協力可能」と答えた自治体は26/67

(39%)であった。自治体の個人情報保護条例とのすり合わせが今後の課題となる。

表5 . 患者登録体制について自治体の対応調査

| | 調査自治体数 (N=67) | |
|-----|---------------|----------|
| | (2014年) | (2015年) |
| 回答 | 57 (85%) | 35 (52%) |
| 拒否 | 2 (3%) | 11 (17%) |
| 未回答 | 8 (12%) | 21 (31%) |

表6. 厚労省が患者登録を行う場合の協力

| | | | |
|------|------------------------------|---------------|----|
| 協力可能 | 26自治体 (39%) | | |
| 協力不可 | 41(61%) 再検討すると答えた10自治体を含む | 一切提供できない | 12 |
| | | 個人情報保護条例により不可 | 10 |
| | | 情報を把握できていない | 4 |
| | | 患者同意がないため | 1 |
| | | 無回答 | 4 |
| | | 登録体制の詳細が不明のため | 10 |

2013年度発見患者の1年後のコホート調査を行った。表7に示すように、協力自治体の壁(協力自治体86.5%)、医療機関での診断確認作業(94例の陽性者のうち診断確認できたのは73例)、および1年後のコホートにおける回収率の壁(64.5%)などが課題としてあがった。

表7. 1年後のコホート調査

| | 調査 | 回収 |
|-------------------------|-----------|---------------|
| 1次調査(自治体数) 研究班 自治体 | 67 | 58 (86.5%) |
| 2次調査(医療機関数) 研究班 医療機関 | 98 | 94 (95.9%) |
| 診断名確認した症例 | 73(21例除外) | |
| コホート(1年後) | 73 | 49 (64.5%) |

4) TMSスクリーニングで発見された患者の遺伝子型の調査

TMSスクリーニング対象疾患を中心に、先天性代謝異常等検査で発見された患者の遺伝子型検査のレジストリーを行った。2015年5月~12月の時点で、表8に示すように50例を検査中である(2015年12月時点で23例の結果がでている)。

表8. 遺伝子検査依頼症例数(2015年12月時点)

| 臨床診断 | 症例数 |
|--------------------------|-----|
| メチルマロン酸血症 | 9 |
| カルニチントランスポーター異常症 | 6 |
| プロピオン酸血症 | 6 |
| メチルクロトニルグリシン尿症 | 5 |
| VLCAD異常症 | 3 |
| 3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症 | 2 |
| グルタル酸血症(1型) | 2 |
| MCAD欠損症 | 2 |
| シトリン欠損症 | 2 |
| フェニルケトン尿症 | 3 |
| シトルリン血症1型 | 2 |
| OTC欠損症 | 1 |
| CPS-1欠損症/NAGAS欠損症 | 1 |
| アルギノコハク酸尿症 | 1 |
| ガラクトース血症 型 | 1 |
| 軽症型マルチルカルボキシルゼ/経度ピオチン欠乏 | 1 |
| 軽症高フェニルアラニン血症 | 1 |
| 三頭酵素欠損症 | 1 |
| ホモスチン尿症 | 1 |
| メープルシロップ尿症 | 1 |
| 計 | 50 |

5) CPT2欠損症を一次疾患とする場合の課題に関する研究

TMS対象疾患のうち突然死または類似症状で発症した症例を学会報告、または医学中央雑誌から収集した。表9に示すように、16例を収集した。症例1, 2, 3, 9は昨年既に報告した症例である。年齢は生後3日から1才1か月で、乳児期後半(生後7か月から1才3か月)が多かった。収集した16例中15例はCPT2欠損症であった。他の1例はVLCAD欠損症であった。転帰は16例中15例が突然死様の経過をとり、他の1例は蘇生後重症心身障害児となっている。

TMSスクリーニングとの関連をみると、16例中12例はTMSスクリーニング開始前の症例である。症例1と症例2は、TMSスクリーニングでCPT2欠損症が見逃されていた。症例3は、TMSスクリーニングでCPT2欠損症の所見がみられたが一次対象疾患でないという理由でそれ以上の検査が行われなかった。症例4は、TMSスクリーニングで発見されたにもかかわらず、ノロ胃腸炎に引き続いて突然死した。

表 9 . タンデムマス対象疾患の判明した突然死例

| | NBS | 発症年齢 | 発症形態 前駆症状 | 診断 (欠損症) | 転帰 |
|----|-------------------|------|--------------|-------------|-------|
| 1 | 異常なし | 7m | 発熱、急性脳症 | CPT2 | 重度 CP |
| 2 | FAOD 疑 | 8m | | CPT2 | 突然死 |
| 3 | 異常なし (CPT2 除外) | 8m | 発熱、倦怠 | CPT2 | 突然死 |
| 4 | CPT2 診断 | 1y3m | ノ口胃腸炎 | CPT2 | 突然死 |
| 5 | 開始前 | 3d | 低体温 | CPT2 | 突然死 |
| 6 | 開始前 | 1m | | VLCAD | 突然死 |
| 7 | 開始前 | 4m | 感冒症状 | CPT2 | 突然死 |
| 8 | 開始前 | 6m | 感冒症状 | CPT2 | 突然死 |
| 9 | 開始前 | 9m | 発熱、下痢 | CPT2 | 突然死 |
| 10 | 開始前 | 11m | 感冒症状 | CPT2 | 突然死 |
| 11 | 開始前 | 1y1m | 発熱 | CPT2 | 突然死 |
| 12 | 開始前 | 1y1m | けいれん | CPT2 | 突然死 |
| 13 | 開始前 | ? | ライ症候群 | CPT2 | 突然死 |
| 14 | 開始前 | ? | インフルエンザ | CPT2 | 突然死 |
| 15 | 開始前 | ? | ? | CPT2 | 突然死 |
| 16 | 開始前 | ? | ? | CPT2 | 突然死 |

(協力者 高柳、2015.12.23 報告) CP=脳性マヒ、FAOD=脂肪酸代謝異常症

CPT2欠損症スクリーニングのための診断指標、感度、特異度について検討した。

図 2A に示すように、従来の指標では相当数の症例を見逃す可能性が高い(カットオフ値より左側の症例は見逃し例)。すなわち少なくとも 5 例

中 3 例の見逃し例があった。一方新指標(図 2B)で、C16 が 3.0 以上、かつ $(C16 + C18:1) / C2$ 比が 0.62 以上としたところ、5 例すべて検出され見逃し例はなかった。

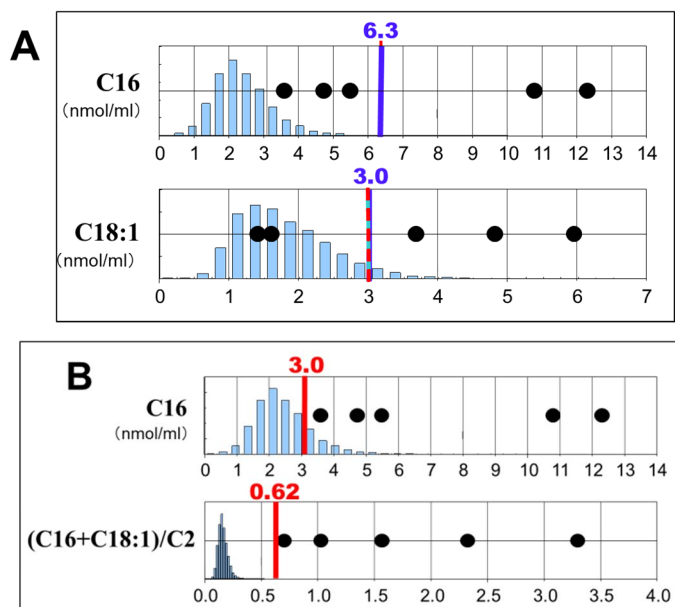


図 2 . CPT2 欠損症の新旧指標による検出状況 (重松、花井らのデータより)

旧指標(A)では、5例中少なくとも3例の見逃しが出るが、一方新指標(B)では検討した5例では見逃しはない。

CPT2 欠損症と判明した 10 症例を新旧指標にあてはめて表 10 に示した。旧指標で正しく診断できたのは、症例 1、2、7、および 8 の 4 例のみで

あった。これに対し、新指標を当てはめると 10 例全例が CPT2 欠損症と診断された。

表 10 . CPT2 欠損症の新旧診断指標による検出状況の比較

| 症例 | 旧指標 | | 新指標 | | CO |
|----------------------|--------------|-------------|----------------|--------------|------|
| | C16 | C18:1 | (C16+C18:1)/C2 | C16 | |
| 1 | <u>10.82</u> | <u>4.73</u> | <u>1.02</u> | <u>10.82</u> | 29.0 |
| 2 | <u>12.2</u> | <u>6.05</u> | <u>3.26</u> | <u>12.2</u> | 14.9 |
| 3 | 4.79 | 1.48 | <u>1.60</u> | <u>4.79</u> | 9.9 |
| 4 | 3.45 | 1.68 | <u>0.75</u> | <u>3.45</u> | 25.3 |
| 5 | 5.6 | <u>3.6</u> | <u>2.3</u> | <u>5.6</u> | 13.0 |
| 6 | 3.51 | 1.18 | <u>0.77</u> | <u>3.51</u> | 13.3 |
| 7 | <u>8.42</u> | <u>3.01</u> | <u>1.76</u> | <u>8.42</u> | 14.3 |
| 急性発症（突然死）例の新生児期濾紙血分析 | | | | | |
| 8 | <u>10.19</u> | <u>5.59</u> | <u>26.3</u> | <u>10.19</u> | 25.1 |
| 9 | 5.56 | 2.80 | <u>2.59</u> | <u>5.56</u> | 16.6 |
| 10 | 5.18 | - | <u>2.28</u> | <u>5.18</u> | 25.1 |
| 基準値 | < 6.3 | < 3.0 | < 0.62 | < 3.0 | 10 < |

単位：C16= nmol/mL。下線を引いた数字は異常値を示す。

新指標による CPT2 欠損症診断の感度・特異度は、表 11 に示すように、感度 100%で特異度(非

患者を陰性とする率)は 99.998%と計算され、極めて良好であった。

表 11 . 新診断指標による CPT2 欠損症の診断の感度と特異度（福井大学 重松ら）

| | CPT2欠損症患者 | 非患者 | 計 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| スクリーニング陽性 | 8 | 25 | 33 |
| スクリーニング陰性 | 0 | 1,083,463 | 1,083,463 |
| 計 | 8 | 1,083,488 | 1,083,496 |

また図 3 に示した広島大学の調査でも、新指標の陽性者 22 例中患者が 10 名（46%）であった。

すなわち新指標は本症のスクリーニング指標として優れていることが明らかになった。

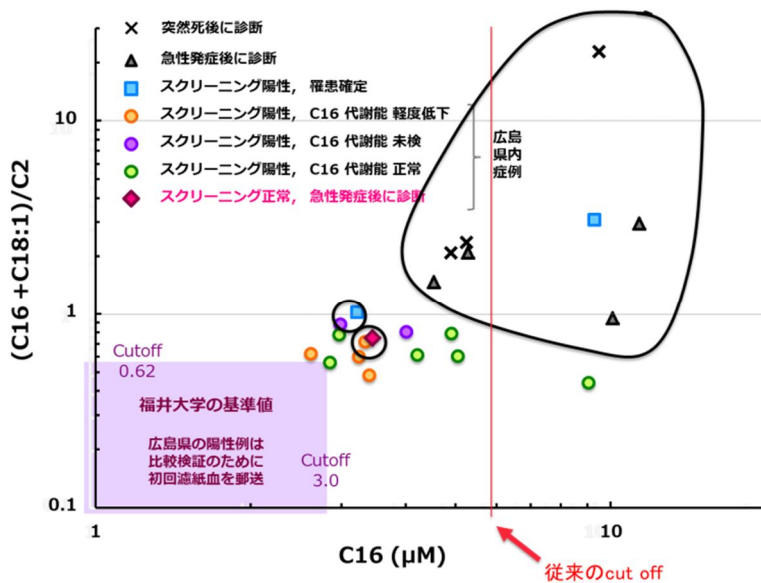


図 3 . ろ紙血中の CPT2 欠損症新診断指標の分布(広島大学 但馬剛ら)

2 . スクリーニング検査精度向上に関する研究

1) 検査施設間の連携体制の構築

TMS スクリーニングの実施状況：TMS 検査施設 38 施設中 34 施設からの回答があった。2014 年の初回検査件数は 90.2 万で、再採血率は 2013 年度(0.39%)と比較すると、2014 年(0.35%)と増加は見られなかった(図 4)。発見患者数は 2013 年度(54 例)よりも 2014 年度(76 例)により多く把握できた。

Web 解析システムの構築：従来から TMS 検査機関では日本マススクリーニング学会技術者部会の作成した内部精度管理ツールを用いて、正常値の分布、カットオフ値、偽陽性者、患者の測定値のデータなどを E メールベースで行ってきた。図 5 に従来から行ってきた正常値分布の集計チャート出力例を示している。

今回各検査施設が上記のデータをクラウドサーバ上にアップロードする Web 解析システムを開発した。これによって各施設における診断指標の正常値(箱ひげ図)、ばらつき、カットオフの位置をみることができ、さらに他施設との比較、データの更新も自動化され、簡便に行えるようになった。

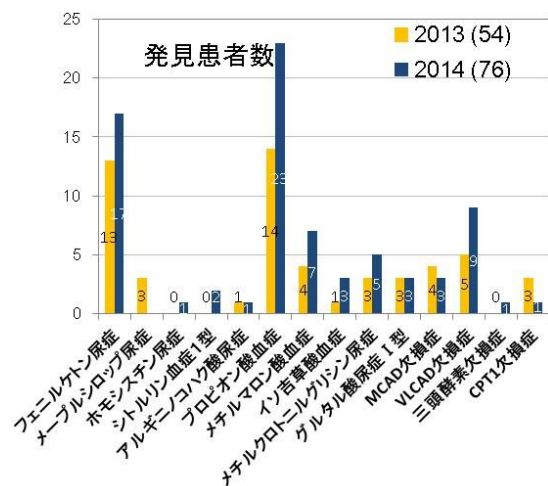
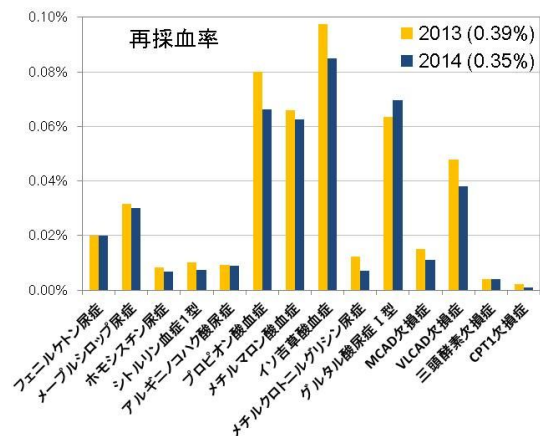


図 4 . 2013 年度と 2014 年度の再採血率と発見患者数

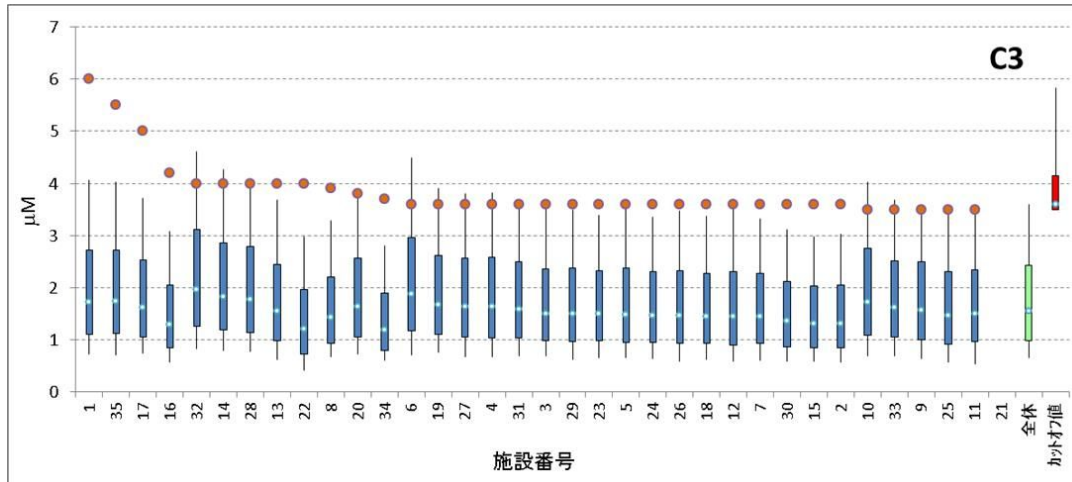


図5. アシルカルニチン (C3) の正常値分布とカットオフの表示

横軸は施設番号を示し、縦軸は C3 の測定値 (nmol/mL) を示す。正常値分布の箱ひげ図とカットオフ値 () が表示されている。Web 解析システムによってこれらが自動化される。

2) 二次検査体制の構築

スクリーニングと同じ検体を用いる鑑別診断法の確立を目的として、LC-MS/MS 法によるアミノ酸およびアシルカルニチン分析法の実用化を検討した。イソバレリルカルニチン(IVC)、ピバロイルカルニチン(PC)の分離定量法を確立し、C5

上昇例 40 例を試験したところ、36 例 (90%) に PC が検出され、薬剤性偽陽性例と判定された。真の先天代謝異常症であるイソ吉草酸血症は特定できなかったが、既知の患者の検体の分析によってこの方法の有用性を確かめた (図6)。

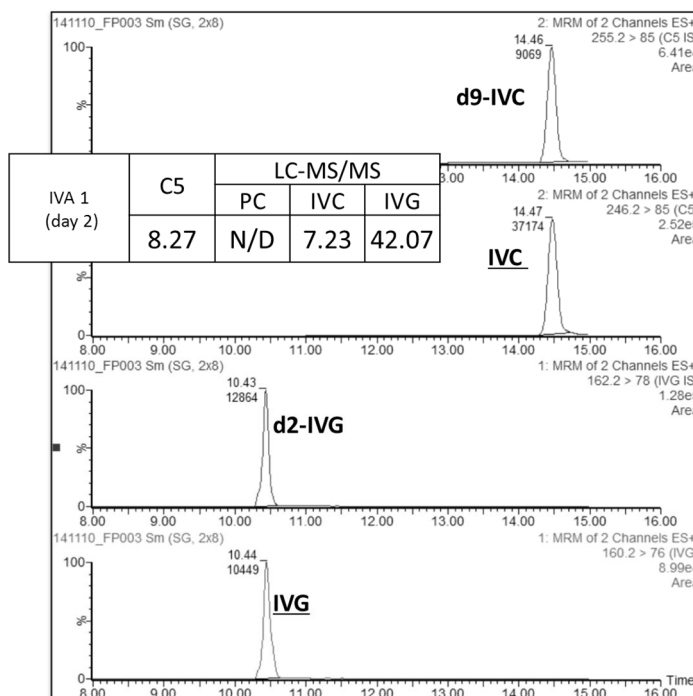


図6. イソ吉草酸血症の LC-MS/MS による分析例

3) スクリーニング検査施設基準の充足状況
日本マススクリーニング学会が推奨したスクリーニング検査施設基準(表12)の充足状況を調査した。この基準では47項目を努力目標として

提示しているが、全47項目を満たしている施設はなく、10~46項目が7施設、30~40項目が20施設、20~30項目は6施設、10~20項目は3施設あった。

表12. 日本マススクリーニング学会の推奨する検査施設基準の骨子

| |
|---|
| 1. 検査機能 |
| 1-1 一次検査の迅速・正確な実施 |
| 1-2 二次検査の実施により偽陽性率の低減・陽性的中率の向上 |
| 1-3 精密検査以降のフォローアップ検査(特殊検査)の実施 |
| 2. 精度保証体制 |
| 2-1 組織の検査体制と検査の責任体制の明確化 |
| 2-2 検査前・検査・検査後プロセスの精度管理による総合的精度保証体制 |
| 2-3 外部精度管理への参加による定期的な検査能力の評価 |
| 3. 検査体制, 教育研修 |
| 3-1 適正な検査担当者数の配置, 認定技術者の有無 |
| 3-2 検査・精度管理責任者, 検査担当者の新生児スクリーニング関連研修の計画的な受講, 学術的・技術的なレベルアップ |
| 4. コンサルタント医師 |
| 4-1 検査結果の判定時に助言指導, 精密検査医療機関受診のコーディネーション |
| 5. 関係機関との連携 |
| 5-1 都道府県・指定都市, 産科等採血医療施設, 精検・治療医療機関との連携 |

3. 外部精度管理体制の確立に関する研究

1) 外部精度管理、内部精度管理体制の構築

外部精度管理体制の確立を目的として、1年目に作成した標準検体を用いて、技能試験(PT試験)を3回、精度試験(QC試験)を1回、全国のTMS検査施設に送って、PT試験、QC試験を行い、さらにその結果を自治体に報告するシステムを構築した。

内部精度管理検体を作成し、全国のTMS検査施設に送りQC試験を行ったが、そのデータを質を評価するソフトを開発した。これにより全国検査機関をネットワーク化し、分析データの日内変動、日間較差、バラつき、偏りなどを自動的に処理して、測定値の妥当性の評価するための統計解析プログラムを作成した。

ブラインドサンプル(BLS)を用いる外部精度管理: 精度管理を補完することを目的として、今年度はTSHを添加したサンプルで11施設を対象にのべ202検体を送って評価した。その結果検査施設で受け取ってから7日以内に結果報告の来た割合は、異常検体の場合が90%、正常検体が61%

であった。以上の疑われる時早く報告されている傾向がうかがわれた。BLS検体を用いた精度管理は、回数の限られている(年3回)PT試験を補完できる可能性が高い。

2) 先天代謝異常等検査実施要綱の改定状況の調査

タンデムマス法導入の項目: 平成20年時点と平成27年時点の要綱を比較して改定状況を調査した。分析対象とした57自治体のすべての自治体において、書類上対象疾患が以前の6疾患から19疾患となり、TMSタンデムマス法が測定法として採用されていた。

採血日齢: 57自治体のうち44自治体において、採血日齢が「5~7」から「4~6」と早期化していた。

連絡協議会、関連部署の連携についての記載: 11自治体の要綱に追加されていた。

精度管理に関する追加項目: 10自治体で要綱に追加されていた。

低出生体重児の2回目の採血の指示: 要綱に追加されていたのは、9自治体のみであった。

確定患者の自治体への報告：患者追跡に関する記述が6自治体の要綱で削除されていた。

追跡調査に関する文書：6自治体において「検査施設で確定診断された患者の台帳を作り、自治体に報告する」という記述が、要綱から削除されていた。

4. 次世代のスクリーニングの在り方に関する研究

1) 網羅的遺伝子解析導入に関する課題の検討

遺伝性疾患を網羅的に一斉するクリーニングできる方法として、whole genome sequence (WGS)、whole exome sequence (WES)、および一群の疾患群の遺伝子部分のみを調べる targeted re-sequencingの3種類がある。

諸外国の状況：米国NIHで2013年より4つの医療機関でWESの応用に関して、倫理的な面を含めた検討が開始されている。またバージニア州において5,000家族20,000のWGS解析を試験的に開始されている。

網羅的遺伝子解析の課題：現時点では1検体あたり十～数十万円かかり、費用面では現実的ではない。しかし、スクリーニングに適した体制を組むことは技術的には可能である。感度、特異度は現時点では、制約がありそれを理解した上でスクリーニングへの応用を考える必要がある。対象疾患の選定も各疾患の専門家を交えた慎重な議論が必要である。さらに偶発的所見にも配慮が必要である。倫理的課題は、既存の対象疾患と質的に異なるものではない。

2) 重症複合免疫不全症 (SCID) の新生児スクリーニングの現状と課題に関する研究

重症複合免疫不全 (severe combined immunodeficiency : SCID) : 診断されていない状

態で過ごした場合、感染症のために1才以前に死亡することが多い。一方、感染症に罹患する前に骨髄移植等の介入によって発症を予防することが可能である。米国などの諸外国では、TREC (T-cell receptor excision circle)測定によってT細胞欠損症のスクリーニングが実施されている。

検査の原理：検体量は、3.2mm大の血液ろ紙ディスクでよい。溶出したDNAをPCR法によってTREC (またはKREC)を増幅する。T細胞受容体再構成の副産物として生じる環状のDNAで、細胞増殖の際に複製されないため胸腺からの成熟T細胞産生量を推測するためのマーカーとなっている。発見された患者には、造血幹細胞移植、遺伝子治療による治療が実施されている。同様に、B細胞新生能のマーカー KREC (kappa-deleting recombination excision circles)の測定によるB細胞欠損症のスクリーニングも計画されている。これらの遺伝子検査は、塩基配列の変化を検出するものではなく、免疫関連細胞が作られる過程で生じる「特定の遺伝子産物の定量」である。

我が国のSCIDパイロットスクリーニング：研究協力者3名によって詳細な検討が行われているが、現時点ではその検体規模は小さい。A機関：全国7～10か所の医療機関が参加し、年間5～15万検体のパイロットスクリーニングが計画されている。B機関：303名のパイロットで2例の偽陽性があった。1例は技術的な問題、もう1例は一過性リンパ球減少症であり、真の免疫不全症はなかった。C機関：すでに市販されているスクリーニング用キットを使って、213例の新生児と9例のSCID患者の検体を用いて検査したところ図7のような分布を示し患者と正常のオーバーラップはなかった。

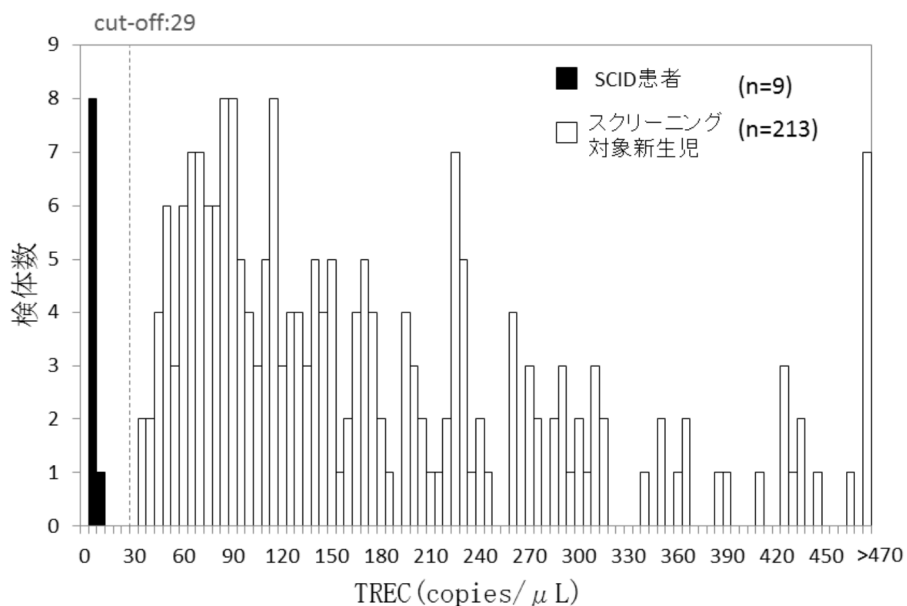


図7. 新生児と SCID 患者のろ紙血中 TREC 値 (名古屋大学のデータ)

SCID スクリーニングの費用対効果: わが国の新生児出生 100 万とし、1 検体にかかる費用を 500 円と仮定した時、約 11 億円の便益が出ると試算されているが、今後パイロットスタディを通じてより正確な評価が必要である。

SCID スクリーニングの海外のデータ: 米国で検査を受けた新生児 303 万人のうち 52 名の患者が発見され (頻度 1: 58,000)、また台湾で 10 万人のうち 3 名 (頻度 1: 33,000) の患者が発見されたという報告がある。2016 年春の時点で米国ではすでに 38 州でスクリーニング事業として実施されている。

5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究 治療用特殊ミルクの需要の検討

治療用特殊ミルクの種類と出荷量: 出荷量は年々増加傾向にあり、2008 年の出荷量は 20,000kg であったが、2014 年の特殊ミルク出荷量は 28,000kg (登録品 20,084kg; 登録外品 7,912kg) であった。

特殊ミルクの成人患者に占める割合: 表 13 に示すように、PKU で成人患者の占める割合は、2010 年から 40% を超え、成人に達した患者数が増加している。PKU 以外の患者では、特殊ミルク出荷状況からみると成人患者の占める割合は、糖

原病約 12%、高アンモニア血症 20% などであった。

表 13. PKU の成人患者 (20 歳以上) の占める割合

| 年度 | 患者 発見数 | 患者 累積数 | 20歳以上 の患者 | % |
|------|-----------|-----------|--------------|------|
| 1977 | 6 | — | 0 | 0 |
| 1990 | 14 | 232 | 0 | 0 |
| 1997 | 16 | 343 | 6 | 1.7 |
| 2000 | 11 | 394 | 79 | 20 |
| 2010 | 12 | 570 | 232 | 40.7 |
| 2013 | 25 | 635 | 278 | 43.7 |

ケトンフォーミュラ (817-B、難治性てんかん用) の使用状況: 817-B フォーミュラの出荷量は、表 14 に示すように難治性てんかんの治療を中心に年々増加している。グルコーストランスポーター-1 (Glut-1) 異常症とピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症が 2012 年 4 月より対象疾患として認められ、登録品としての出荷量が急激に増加した。

表 14. ケトンフォーミュラ (817-B) の症例数の推移

| 疾患名 | 2008年 | 2009年 | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Glut-1 異常症 | 0 | 1 | 20 | 43 | 56 | 62 | 62 |
| PDHC 欠損症 | 5 | 9 | 12 | 16 | 35 | 38 | 40 |
| てんかん・難治性痙攣 | 133 | 159 | 149 | 143 | 174 | 184 | 189 |
| ミトコンドリア異常症 | 1 | 3 | 16 | 16 | 6 | 12 | 17 |
| その他 | 8 | 8 | 10 | 6 | 11 | 11 | 11 |
| 合計 | 147 | 180 | 207 | 254 | 282 | 307 | 319 |

低カリウム・中リンフォーミュラ (8808、腎疾患用) の使用状況：8806 は小児慢性腎臓病の治療用特殊ミルクとして我が国で開発された特殊ミルクであり、小児慢性腎臓病患者の栄養管理上欠かせないミルクなのである。対象疾患は小児腎臓病であるため、登録外品として全額メーカー負担で供給されている。表 15 に示すように 2008 年度から使用症例数の増加傾向が見られ、2014 年度の出荷量は 3,135kg である。

表 15. 腎疾患用フォーミュラ (8808) の患者数の推移

| 疾患名 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 |
|---------|-------|-------|-------|-------|
| 腎不全 | 71 | 73 | 90 | 91 |
| 先天性腎低形成 | 15 | 20 | 20 | 24 |
| その他の腎疾患 | 10 | 6 | 11 | 6 |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| その他 | 3 | 3 | 2 | 6 |
| 合計 | 99 | 102 | 125 | 133 |

D. 考察

2014 年度から先天性代謝異常等検査に TMS スクリーニングが導入された。わが国で新生児スクリーニングとして先天性代謝異常等検査が開始されて今年で 39 年が経過するが、これまでの先天性異常等検査体制の課題を検討し将来に向けた体制作りを目的として研究を行った。

TMS スクリーニングで発見される疾患が超希少疾患のため、専門医や研究者が全国的に少なく、検査結果の解釈や精密検査の実施、治療方針などについて、患者に接する主治医と専門家が連携できる体制を構築することを目的として、2014 年度より「TMS コンサルテーションセンター」が設置された。今年度 2 年目となり相談窓口機能は定着してきたように思われる。また各地区の TMS スクリーニングの実情と課題を調査したところ、TMS スクリーニングは定着してきたが、自治体によって対応に温度差が残っていることがうかがわれた。例えばいまだに連絡協議会のない自治体があったり、二次対象疾患に対する考え方が不十分であったり、あるいは低出生体重児の 2 回目採血(内分泌疾患のスクリーニング)が実施されていないなどの課題がある。

患者コホート体制の研究で、厚労省の調査で自治体の把握していた患者数と、研究班が医療機関を対象に調査した患者数には乖離のあることもわかった。自治体の把握している患者数には少数例の偽陽性も含まれる可能性がある。自治体として、疾患の細かい情報まで把握する必要はないと思われるが、正確な患者数、患者の転帰について情報を把握する仕組みが必要である。さらに発見された患者の登録、コホート体制について自治体の対応をアンケート調査したところ、個人情報保護条例に慎重になる自治体が半数以上みられた。先天性代謝異常等検査における患者コホート体制の意義は、以下の点が挙げられる。i) 正確な疾

患頻度（重症度）の把握、ii)希少疾患の治療法向上、iii)診療内容のバラつき是正、iv)事業評価、行政サービス向上、v)患者家族のQOL向上（不安の軽減）、あるいはvi)障害発生予防事業の社会啓発などがあげられよう。これまでわが国の先天性代謝異常等検査に組織だった患者登録コホート体制がなく、先天性代謝異常等検査が「病気を発見しただけ」で終わっている可能性がある。今後コホート体制を整えてゆくべきである。

CPT2 欠損症を一次疾患にする必要性を示すデータが得られた。TMS スクリーニング対象疾患のうち突然死の起こった症例を学会や文献で検索したところ、16 例中 15 例が CPT2 欠損症であった。CPT2 欠損症は発症後に診断される脂肪酸代謝異常症として頻度が高いにもかかわらず、偽陽性、偽陰性の多さから TMS スクリーニングでは二次対象疾患とされてきた。また CPT2 欠損症が強く疑われる症例に遭遇しても「二次対象疾患」という理由で確定診断されないまま、みすみす突然死に至った症例もあった。今回新しい診断指標を検討したところ、感度、特異度共に優れていることが明らかになった。CPT2 欠損症を一次対象疾患として積極的に診断する体制が望ましい。TMS スクリーニングにおいては、外部精度管理と内部精度管理が必須である。成育医療センター・マススクリーニング研究室（MS 研）での外部精度管理（年 3 回の PT 試験と年 1 回の QC 試験）は 2 年目に入り試験時期も遅滞なく軌道に乗ってきたと思われる。また本研究班で、検査施設で行ってきた内部精度管理をアップロードして、それぞれの施設がデータのバラつき、カットオフの設定等について他施設と比較できるような Web 解析システムを開発した。新たな経費負担はなく精度管理の質が大いに向上することが期待される。

患者家族のストレス軽減のために、偽陽性、再採血検査の件数を減らす目的として、初回検体で LC-MS/MS を用いる精密検査法も開発した。さらに日本マススクリーニング学会の提唱した検査施設基準の充足状況について調査した。完全にすべてを満たす施設はなかったが、徐々に質を高め

てゆく指標として今後もチェックしてゆくべきである。

今後検討すべき先天性代謝異常等検査の在り方として、網羅的遺伝子解析によるスクリーニングは米国の一部で基礎的な検討が始まっているが、経済的な問題、診断精度の問題、倫理的問題も含めて検討課題が山積している。さらに次に検討すべき対象疾患として重症複合免疫不全症（SCID）スクリーニングが米国の半数の州や台湾などですでに始まっている。海外のスクリーニングによると頻度はおおよそ 1: 58,000 と言われており、感染症を発症する前に発見されて介入された症例では効果は極めてよいといわれている。今年度 SCID スクリーニングの研究を行ってきているわが国の 3 つのグループから現状調査が報告された。これまでのところパイロット研究では真の SCID は発見されていない。しかし既知の患者を SCID スクリーニングで検査したところ明確に検出できることを確認されている。これからのパイロット研究の発展が期待される。

最後に、治療用特殊ミルクの問題として、特殊ミルクの供給の相当の部分をメーカーのボランティアに頼ってきたため、TMS スクリーニングの開始にともなう必要な患者数の増加、年々蓄積してゆく患者数、成人患者数の増加などの要因で特殊ミルクの供給体制を抜本的に改定すべきである。さらに先天代謝異常ではないが、難治性てんかん等に対する「ケトンフォーミュラ」、腎疾患に対する「低カリウム・中リンフォーミュラ」は、実質的に全額メーカー負担となっているが、これらも年々使用する症例数は増加傾向にあり、早晚供給体制の問題が顕在化することが予想される。特殊ミルクの必要度と効果のエビデンス、真に必要な特殊ミルクの品目の整理などの研究を急ぎ、安定的な供給体制構築が求められる。

E. 結論

今年度の強調すべき研究成果は以下のように集約される。

i) 先天性代謝異常等検査で見つかった患者のコホート体制確立には、希少疾患の診療技術向上、事業評価等の面から患者コホート体制は不可欠である。しかし現時点では、自治体の対応には温度差があることが明らかになった。自治体の把握すべき項目、先天性代謝異常等検査を受けるときの説明同意書、患者家族の意向などについてさらに調査を進めてゆく必要がある。

ii) 脂肪酸代謝異常症の CPT2 欠損症は、主に乳児期に発熱などの脱水症状になった場合に突然死を引き起こす頻度が高くスクリーニングの一次対象疾患として検討されるべきである。また CPT2 欠損症の一段上流の酵素欠損に基づくカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症は、CPT2 欠損症に比べて稀な疾患であるが CPT2 欠損症と病態が類似し、診断指標も同一と考えられる。今年度これらの検出を目的として、新たに感度の高い診断指標を開発したので、CPT2 欠損症と CACT 欠損症を早急にスクリーニングの一次対象疾患にすべきであることを提言する。

iii) TMS スクリーニングの外部精度管理(年3回の PT 試験と年1回の QC 試験)は2年目に入り軌道に乗ってきた。また今年度検査施設で行ってきた内部精度管理の Web 解析システムを開発し、今後検査施設の質向上に資することが期待される。

iv) 今後検討すべき対象疾患として重症免疫不全症(SCID)スクリーニングがあげられる。海外のスクリーニングによると頻度はおおよそ

1: 58,000 と言われており、わが国でも SCID スクリーニングについて積極的に検討してエビデンスを出すべきである。

最後に、治療用特殊ミルクの必要量が、TMS スクリーニングの開始にともなう患者数の増加、年々蓄積してゆく患者数、成人患者数の増加などの要因で年々増加している。さらに難治性てんかん等に対する「ケトンフォーミュラ」、腎疾患に対する「低カリウム・中リンフォーミュラ」は全額メーカー負担で供給されているが、必要な症例数が年々増加傾向にあり、特殊ミルクの必要度と効果のエビデンスを検討し、早急な安定的な供給体制構築が求められる。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

分担研究報告書に記載

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．その他

なし

2/2 冊 正誤表：

p.2 下から16行目、 p.111 上から5行目
誤) 重要複合… 正) 重症複合…

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

研究要旨

新生児マススクリーニング（NBS）にタンデムマス（TMS）が導入されて2年が経過する。NBSの質向上のために、患者登録コホート体制の構築、コンサルテーションに関する研究を行い以下のような成果が得られた。

1. 各地区の現況と課題：各地区実状と課題を調査したところ、概ね定着しつつあるものの以下のような課題が挙げられた。例えば、連絡協議会がなく連携が不十分である、確定診断のための特殊検査が保険で支払えないため、病院研究費で負担している、入札制度のために検査施設が年毎に変わり再検査率が大きく変動する、診断指標の開発が求められる、などである。また、TMSスクリーニングの対象疾患は種類は多いが個々の疾患は超希少疾患で、NBSで陽性が出た時小児科専門医でも戸惑うこともある。2014年より中央にコンサルテーションセンターを設置されたが、徐々に軌道に乗ってきた。

2. TMSスクリーニング対象疾患による乳幼児突然死症例の収集：全国調査、文献検索等によって突然死症例を調査したところ、16例が見つかったがそのうち15例はCPT2欠損症（脂肪酸代謝異常症）であった。CPT2欠損症は二次対象疾患となっているためスクリーニング対象としていない地域もあるが、突然死を防止する観点からCPT2欠損症を一次対象疾患とすべく診断指標等について検討すべきである。

3. 患者登録・コホート体制の構築：患者登録について協力が得られた自治体は、2014年度（研究班1年目）86%に対し、2015年度は57%に減少していた。この理由として、個人情報保護の懸念が多かった。患者の個人情報に十分配慮して設計された体制であること、患者コホート体制の構築によって希少疾患の診療技術向上に役立ち患者家族のQOL向上に貢献すること、行政側からも事業評価行政サービスに役立つことなどを、自治体の担当者を中心に正しく理解を促す努力が必要である。

4. 新生児マススクリーニングに対する自治体の意識調査：自治体によって温度差のあることが明らかになった。マススクリーニング連絡協議会の設置されていない自治体、二次対象疾患は診療対象と考えていない自治体、精査症例の把握が十分でなく、最終診断を確認していない自治体などがあつた。

今回、自治体を巻き込んだ研究によって、NBSに対する意識には自治体によって温度差が大きく、患者登録コホート体制の構築に向けて多くの課題が明らかになった。各地区のTMSスクリーニングやコンサルテーション体制は軌道に乗りつつある。

研究協力者

長尾雅悦（国立病院機構北海道医療センター
統括診療部長）

坂本 修（東北大学医学系研究科小児病態学
分野 准教授）

窪田 満（国立成育医療研究センター総合診療
部 部長）

伊藤哲哉（藤田保健衛生大学医学部小児科 教授）

新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達
小児医学分野 教授）

濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科発達
小児医学分野・講師）

井上貴仁（福岡大学医学部小児科 講師）

廣瀬伸一（福岡大学医学部小児科 教授）

中村公俊（熊本大学大学院生命科学研究部小児
科学分野・准教授）

知念安紹（琉球大学育成医学講座 准教授）

高柳正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科
教授）

小林弘典（島根大学小児科 助教）

長谷川有紀（島根大学小児科 助教）

山田健治（島根大学小児科 助教）

坊 亮輔（島根大学小児科 医科医員）

川口耕一（TMS 普及協会東京オフィス）

星山慶子（TMS 普及協会東京オフィス）

A．研究目的

タンデムマス（TMS）を導入した新生児マススクリーニング（NBS）が2014年度から全国で開始された。TMSスクリーニング対象疾患の種類は多いが、それぞれは超希少疾患で、小児科専門医でも聞いたことのないような疾患も少なくない。この対策として、2014年度からTMSスクリーニングを中心に扱うTMSコンサルテーションセンター（コンサルセンター）を開設し、全国からの相談に応じている。

一方、わが国のNBSは1977年より全国実施されているが、発見された患者を長期に追跡する「患者コホート体制」がなく、正確な疾患頻度、患者の生活実態、長期にわたって発達状況を評価する仕組みがない。これでは公的事業として行っているNBSの事業評価が困難であり、行政サービスに生かすことが難しい。

そこで患者コホート体制構築、およびコンサルセンターの充実を目的として、TMSスクリーニングの各地区の実状と課題を調べた。また、各自治体担当部署を対象としてこの患者登録コホート体制構築に対する考え方をアンケート調査した。さらにTMSスクリーニングの効果を調べることを目的として乳幼児期に突然死または急性脳症等を発症したTMS対象疾患の症例を調査した。さらにTMSスクリーニングで発見された患者の治療予後の改善を目指して、同意された症例に関して遺伝子型を調べた。

B．研究方法

1．各地区の現状と課題の調査

北海道地区、東北地区、愛知県、大阪市、福岡県、熊本県、沖縄県を対象にTMSスクリーニングの現状と課題を調査した。

2．TMSスクリーニング対象疾患の乳幼児期突然死症例（または急性脳症）の調査

TMSスクリーニング対象疾患のうち、乳幼児期に突然死または急性脳症で発症した症例について、アンケートや文献検索によって調査した。

3．TMSスクリーニング・コンサルテーションセンターの状況

2014年度から開設された「TMSコンサルセンター」の2015年の稼働状況と内容について調査した。

4．患者コホート体制構築に関する調査

2014年度に発見された疾患と患者数を厚労省母子保健課が毎年アンケート調査し、「特殊ミルク情報」等で公開されている。自治体から厚労省に上がった患者について、研究班から生年月日、確定診断名、診断した医療機関名を調査した（図1）。

5．患者コホート体制構築に対する自治体の意識調査

全国67自治体を対象に、全国衛生部長会の協力のもとに患者登録体制についての考え方についてアンケート調査した。

6．TMSスクリーニングで発見された患者の遺伝子型解析

予後を見据えた治療方針の決定を目的として、TMSスクリーニングで発見された患者のうち、家族の同意の得られた症例について遺伝子解析を行った。方法はTMSスクリーニングの一次、二次対象疾患、およびその鑑別疾患の計57遺伝子を遺伝子パネルとして、次世代シーケンサーで解析を行うった（かずさDNA研究所）。

（倫理面への配慮）

本研究は島根大学医の倫理委員会において承認されている。

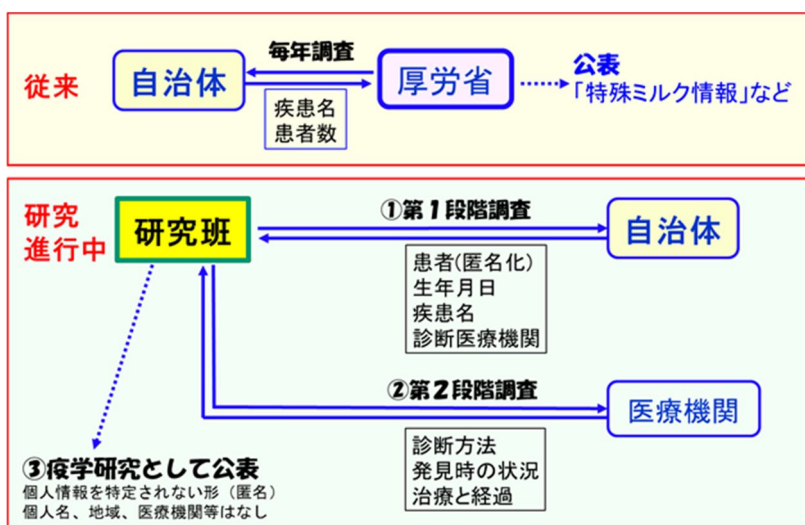


図1. 患者登録・コホート体制

C. 研究結果

1. 各地区の現状と課題の調査(表1)

北海道地区(札幌市を含む): 2014年度に精査症例が10例あり、確定診断されたのは6例であった。軽症型病型のカットオフ値の設定が問題になっている。

東北地区(青森、宮城、山形、福島): 精査19例のうち確定診断症例は13例であった。課題として連絡協議会の設置されていない自治体があること、旧来のアミノ酸代謝異常症とTMSスクリーニング対象疾患については精査機関が別々になっている。TMSスクリーニングで二次対象疾患については陽性を検出しても精査しない方針をとっている自治体がある。

愛知: 精査28例中確定診断数は12例であった。GC/MS分析などの確定診断に必要な特殊検査は保険診療が使えないため、実費を病院研究費で負担している。

大阪: 精査25例のうち確定診断症例は7例であった。課題として、入札制度のため検査機関が年々変更になることがあり、それに伴い精査、再検の数が大きく変化する。

広島: VLCAD欠損症とCPT2欠損症の精度の高い診断指標の開発が期待される。

福岡: 精査件数16例で確定診断数については未集計である。数か月~1年たっても確定診断されていない症例もある。

熊本: 九州先天代謝異常症診療ネットワークが年1回、これまでに4回開催された。県を超えた連携体制が構築されている。

沖縄: 精査は14件あったが、これまでのところ確定診断例はない。現在1件解析中である。医療機関、検査機関との連携がよく、連絡協議会も設置されるなど自治体が協力的である。

2. TMSスクリーニング対象疾患の乳幼児期突然死症例(または急性脳症)の調査

昨年5例のCPT2欠損症例を報告した。今年度学会発表、過去の論文(医中誌等)を検索して昨年報告し多5例を含め計16例を調べた(表2)。16例中15例がCPT2欠損症であった。多くは死亡時に診断された。突然死(または急性発作)の年齢は生後3日~1才1カ月であった。感冒症状などに引き続いて発症することが多いが、布団の中で死亡しているのに気付いたというSIDS様の発症例もあった。

3. TMSスクリーニング・コンサルセンターの状況

2015年1月~12月末までの相談件数は107件であった。質問者の内訳は小児科医と自治体関係者が多かった。内容は、精密検査の進め方、診療方針などが多かった。

表 1 . 各地区のスクリーニング状況と課題

| | 出生数 | 精査数 | 確定診断 | NBS の課題 |
|-------------------------------|---------------|-----|-------------|---|
| 北海道 + 札幌市 | 38,857 | 10 | 5 | <ul style="list-style-type: none"> ・年 1 回連絡会議 ・軽症型病型の診断：カットオフ値の検討が必要である |
| 東北 | | | | <ul style="list-style-type: none"> ・連絡協議会が開催されない（青森） ・旧来のアミノ酸 3 疾患に関しては地元の中核病院で精査するため、把握できない（青森） ・低体重児などで再検査を繰り返す例がある（青森） ・二次対象疾患は、陽性が疑われても精査対象としない（山形） |
| 青森 | 10,242 | 4 | 3 | |
| 宮城 | 18,810 | 8 | 3 | |
| 山形 | 9,389 | 1 | 1 | |
| 福島 | 15,951 | 6 | 6 | |
| 愛知 | 64,307 | 28 | 12 | <ul style="list-style-type: none"> ・GC/MS などの特殊検査が、病院研究費で賄われている。公費負担のしくみが必要 |
| 大阪 | | | | <ul style="list-style-type: none"> ・低体重児で C5-OH 陽性になることが多い ・入札制度になってから、検査機関が変更され、再検、精査数が大きく変化する ・連絡協議会が開催されている |
| 大阪市 | 22,864 | 13 | 2 | |
| 大阪府 | 42,532 | 10 | 3 | |
| 堺市 | 5,807 | 2 | 2 | |
| 広島 <i>2013 ~ 2015*</i> | <i>73,010</i> | 83 | 13 | <ul style="list-style-type: none"> ・血中メチルマロン酸測定ができればコバラミン代謝異常をスクリーニングできる ・VLCAD 欠損症、CPT2 欠損症の特異的診断マーカーの開発が望まれる |
| 福岡県 | 22,519 | 3 | 未集計 | <ul style="list-style-type: none"> ・軌道に乗ってきた ・連絡協議会が必要である（TMS スクリーニング陽性者の情報共有のしくみがない） |
| 福岡市 | 14,583 | 9 | | |
| 北九州市 | 9,601 | 4 | | |
| 熊本 <i>2005 ~ 2014*</i> | <i>14 万</i> | ? | 10 | <ul style="list-style-type: none"> ・九州先天代謝異常症診療ネットワーク（これまで 4 回開催）による連携体制構築 |
| 沖縄 | 17,085 | 14 | 1 例は 検索中 | <ul style="list-style-type: none"> ・医療機関と検査機関との連携がよい ・自治体が協力的で連絡協議会設置 ・カットオフ値の設定をさらに検討すべきである |

「*」と「斜体文字」は、複数年のデータである

表 2 . 乳幼児期に急性発症・突然死した症例

| | 新生児 NBS | 発症 年齢 | 発症形態 前駆症状 | | 転帰 | 診断 欠損症 | 備考 |
|----|-------------------|----------|--------------|-----|------------|-----------|--------------------|
| 1 | TFP 疑い | 8m | インフルエンザ | 当日 | 突然死 | CPT2 | 死亡時に診断 |
| 2 | 異常なし | 7m | 発熱、急性脳症 | | 重度心 身障害 | CPT2 | 発作時に診断 |
| 3 | 開始前 | 9m | 発熱、下痢 | 翌日 | 突然死 | CPT2 | |
| 4 | 異常なし (CPT2 除外) | 8m | 発熱、倦怠 | ? | 突然死 | CPT2 | 1 次対象でない ため精査せず |
| 5 | 開始前 | 1y1m | 発熱 | ? | 突然死 | CPT2 | |
| 6 | 開始前 | 6m | 感冒症状 | 数日 | 突然死 | CPT2 | |
| 7 | 開始前 | 1m | | 当日 | 突然死 | VLCAD | 睡眠中死亡 |
| 8 | 開始前 | 11m | 感冒症状 | 当日 | 突然死 | CPT2 | |
| 9 | 開始前 | 3d | チアノーゼ 低体温 | 翌日 | 突然死 | CPT2 | |
| 10 | 開始前 | 4m | 感冒症状 | 数日 | 突然死 | CPT2 | |
| 11 | CPT2 検出* | 1y3m | ノロ胃腸炎 | 数日 | 突然死 | CPT2 | |
| 12 | 開始前 | ? | ライ症候群 | ? | 突然死 | CPT2 | |
| 13 | 開始前 | ? | インフルエンザ | 数日 | 突然死 | CPT2 | |
| 14 | 開始前 | ? | | ? | 突然死 | CPT2 | 双子 |
| 15 | 開始前 | ? | | ? | 突然死 | CPT2 | |
| 16 | 開始前 | 1y1m | 低血糖、けいれん | 6 日 | 突然死 | CPT2 | 死亡時に診断 |

* TMS スクリーニングで診断されていた症例。TFP=三頭酵素；CPT2=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-；VLCAD = 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素

4 . 患者コホート体制構築に関する調査

表 3 に示すように、2014 年度（研究班 1 年目）に 2013 年度に発見された数は、115 例として厚労省の調査に報告されていた。この 115 例について研究班から自治体宛に調査したところ、67 自治体のうち 58 自治体から回答が得られた（回収率 86.5%）。これは厚労省に報告された 115 例中 94 例に相当した。

協力自治体から得られた診断した医療機関の小児科医を対象に症例について確認したところ、73 例が確定診断された症例であった。その後（2015 年度内に）3 例が追加されたので 76 例について追跡調査を行った。76 例のうち 1 年後の情報が得られたのは 49 例（回収率 64.5%）であった（2016 年 1 月時点）。1 年間に死亡した症例は調査して回答のあった 49 例中 3 例であった。

表 3 . 2014 年度調査分（2013 年度出生患者）の 1 年後の追跡調査状況

| | 症例数 | 備考 |
|--------------------|-----|-----------------------------|
| 2014 年度厚労省への登録数 | 115 | 特殊ミルク情報に公開（2013 年度発見分） |
| 2014 年度症例数（研究班） | 94 | 協力自治体からの症例数（回収 86.5%） |
| 2014 年度診断確認症例（研究班） | 73 | 医療機関を対象に調査確認症例数 |
| 2015 年度（2 年目）追跡調査 | 76 | 確定診断例の追加：3 例（73+3） |
| 2015 年度調査で回収された症例 | 49 | コホート 1 年 76 例に調査（回収率 64.5%） |
| 2015 年度調査で判明した死亡例 | 3 | プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、三頭酵素欠損症 |

また患者登録体制構築に対する自治体の姿勢の変化を2014年度と2015年度（今年度）を比較した。表4に示すように、2014年度と同様に協力する自治体は57から35（85%から52%）に減少した。拒否する自治体は増加した（3%17%）。

表4. 患者登録に対する自治体の姿勢の変化
（2014年度と2015年度の比較）

| | 自治体数 (N=67) | |
|-------|-------------|-------------|
| | 2014 | 2015 |
| 協力自治体 | 58 (86%) | 35 (52%) |
| 拒否 | 2 (3%) | 11 (17%) |
| 未回答 | 8 (12%) | 21 (31%) |

5. 患者コホート体制構築に対する自治体の意識調査

全国67自治体を対象に、全国衛生部長会の協力のもとに、TMSスクリーニング状況と患者登録体制についてアンケート調査した。

自治体の執行しているTMSスクリーニング予算額（表5）：自治体の規模によって大きな開きがあった。年間予算1,000万円未満～1億円以上に分布していた。1件当たりの検査費用は、500円以下～3,000円以上と検査機関によって開きがあった。

精密検査と確定診断結果の自治体の把握（表6）：全自治体で精密検査数を把握していたが、受診状況を把握している自治体は67自治体のうち55、保健指導をしているのは29自治体であった。一方5つの自治体が精密検査後の最終診断を確認していなかった。

表5. 自治体の執行しているTMSスクリーニング関連予算額

| 関連年間予算執行額 | |
|---------------|----|
| 予算額 | 数* |
| 1,000万円未満 | 10 |
| 1,000～5,000万円 | 41 |
| 5,000万円～1億円 | 12 |
| 1億円以上 | 4 |

数* = 自治体数

一人あたりのマスキング検査費用

| | 自機関実施 | 随意契約 | 競争入札 |
|--------------|-------|------|------|
| 500円以下 | | | 1 |
| 500～1,000円 | | 5 | 1 |
| 1,000～1,500円 | 1 | 7 | 4 |
| 1,500～2,000円 | 1 | 8 | 3 |
| 2,000～2,500円 | | 4 | |
| 2,500～3,000円 | 1 | 9 | |
| 3,000円以上 | 1 | 20 | |

表6. 自治体による最終診断の確認方法

| 保健指導の取り組み状況（自治体数） | |
|-------------------|----|
| 精密検査数を把握 | 67 |
| 受診状況の把握をしている | 55 |
| 精密検査例に対する保健指導 | 29 |

精査症例の最終診断を確認（自治体数）

| | | 事業運用で調査 | |
|-----|----|----------|----|
| はい | 62 | 調査票などで調査 | 27 |
| | | その他 | 5 |
| | | | |
| いいえ | 5 | | |

—自治体で重複記載あり

患者登録体制への協力（表7）：中央に患者登録体制ができたとき協力できるかという質問に対して、協力可能と答えた自治体は67のう

ち26自治体（39%）のみであった。理由として「個人情報保護」を上げる自治体が大部分を占めた。

表7. 患者登録体制へ自治体としての協力

| 協力可能 | 26自治体(39%) | 回答 | |
|------|----------------------------------|---------------|------|
| | | 回答 | 自治体数 |
| 協力不可 | 41自治体(61%) 再検討必要と回答した10自治体を含む | 一切提供できない | 12 |
| | | 個人情報保護条例による | 10 |
| | | 情報を把握できていない | 4 |
| | | 患者の同意が取れてない | 1 |
| | | 無回答 | 4 |
| | | 登録体制の詳細が不明のため | 10 |

6. TMSスクリーニングで発見された患者の遺伝子型解析

2014年度以後に出生しTMSスクリーニングによって発見された症例について、遺伝子検査の同意を得られた症例を検査した。2015年5月～12月の間に計50例（ガラクトース血症型が1例を除くと49例）の依頼があった。内訳は表8に示す。現在23例の結果が得られ残りは解析中である。

表8. 遺伝子検査症例数（2015年5月～12月）

| 臨床診断 | 症例数 |
|----------------------------------|-----|
| メチルマロン酸血症 | 9 |
| カルニチントランスポーター異常症 | 6 |
| プロピオン酸血症 | 6 |
| メチルクロトニルグリシン尿症 | 5 |
| VLCAD異常症 | 3 |
| 3-メチルcroトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症 | 2 |
| グルタル酸血症（1型） | 2 |
| MCAD欠損症 | 2 |
| シトリン欠損症 | 2 |
| フェニルケトン尿症 | 3 |
| シトルリン血症1型 | 2 |
| OTC欠損症 | 1 |
| CPS-1欠損症/NAGAS欠損症 | 1 |
| アルギノコハク酸尿症 | 1 |
| ガラクトース血症型 | 1 |
| 軽症型メチルcroトニルCoAカルボキシラーゼ/経度ピオチン欠乏 | 1 |
| 軽症高フェニルアラニン血症 | 1 |
| 三頭酵素欠損症 | 1 |
| ホモスチン尿症 | 1 |
| メープルシロップ尿症 | 1 |
| 計 | 50 |

（岐阜大学 深尾敏幸教授より）

D. 考察

NBSは1977年より全国実施され、39年が経過する。これまで4,700万人以上の新生児が検査を受け少なくとも1万人以上の小児が障害から免れたと考えられている。しかし、これまでは発見された小児の長期的な追跡体制はなく、一部の地域で、あるいは特定の疾患について、一部の研究者が、研究として患者予後調査が行ってきた程度である。2014年にTMSスクリーニングが全国実施されたのを機に、患者登録コホート体制について研究を開始した。患者登録コホート体制ができるとそのメリットとして、以下の点が挙げられる（表9）。

表9. 患者コホート体制のメリット

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> a. 対象疾患の正確な頻度の把握 b. 希少疾患の治療法向上 c. 希少疾患の診療内容のチェックによる地域格差是正 d. 行政としての事業評価と行政サービス向上のための政策立案 e. 患者家族への情報フィードバックによるQOLの向上 f. エビデンスに基づいたNBSによる障害予防事業の社会啓発 |
|--|

今回全国衛生部長会の支援によって、全国自治体を対象に NBS の現状把握と意識についてアンケート調査を行った。いくつか予想外の結果が得られた。TMS 検査予算の規模は、自治体の規模によって開きがある。一方 1 件当たりの検査費用が 500 円以下～3,000 円以上と検査施設による差が大きかった。諸外国では、TMS 検査 1 件当たり 20 ドル（約 2,500 円）～80 ドル（約 1 万円）と言われ、検査費用の算出方法に違いがあるにせよ、500 円以下という検査費用は現実的ではない。いわゆる「安かろう悪かろう」とならないよう適正な価格で質の担保が求められる。

また患者登録・長期追跡体制の構築について協力するという自治体は予想外に少なかった。これは NBS のコホートの意義を十分に理解されていないとみるべきである。すでに「がん登録」は、がんの予防、治療法向上をめざして法制化され、2016 年 1 月から始まったところである。同様の考え方で、NBS で発見された希少疾患を登録して小児の障害予防に役立てることが望まれる。一方自治体の NBS 担当部署は、NBS のみを取り扱っているだけでなく、広く小児保健・医療分野を扱っている。自治体担当者からの現場での意見として、表 10 のようなことも寄せられた。

表 10. 自治体担当者からの現場の意見（抜粋）

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">a. 多くは重要性をあまり認識していなくて放置されているb. 担当者が交代して申し送りがされないc. 小さな自治体で情報の洩れることを心配するd. 個人情報が増えるという誤解があるe. 倫理委員会が厳しいのでこのような調査には協力できないf. 厚労省からもう少し強いトーンで研究協力を促されるとやりやすい |
|---|

NBS 対象疾患のような希少疾患は治療法や長期予後が不明な点が多い。患者家族の大部分は、孤独で、不安な生活を送っていることが多く、情報提供に積極的である。そのかわり疾患の情報を求

めている。こうした患者家族の心情に配慮した対応が求められる。

2014 年から TMS スクリーニングが全国実施されて 2 年が経過する。専門家のいる自治体、早くから TMS スクリーニングを始めた自治体などがあり、NBS に対する関心、あるいは診療レベルでの温度差は現時点でも大きい。コンサルテーションセンターや各種の研修会等を通じて均霑化されてゆくことが望ましい。希少疾患の予後向上、患者家族の QOL 向上に役立つ。

TMS スクリーニング対象疾患では、乳幼児期に突然死を起こす疾患が知られている。本研究班で、全国へのアンケート、文献検索等によって 16 例の突然死例を調べたところ、このうち 15 例が CPT2 欠損症であった。CPT2 欠損症は、従来の診断指標では偽陽性、偽陰性例があまりに多かったため、TMS スクリーニング開始にあたっては、二次対象疾患として試験研究を続けている疾患である。しかし NBS によって突然死を防止する観点からは、効率的な新しい診断指標を開発して一次対象疾患として障害予防のための重点的疾患として位置付けることが求められる。

E . 結論

NBS が効率よく小児の障害予防に貢献するために、TMS スクリーニングが導入されたのを機に NBS 体制を立て直す研究を進めている。各地域の TMS スクリーニング、希少疾患のコンサルテーション体制は軌道に乗りつつあるように思われる。二次対象疾患であった CPT2 欠損症は乳幼児突然死を起こすリスクが高いため新しい診断指標によって一次対象疾患として NBS で発見されることが望まれる。また全国的な患者コホート体制の構築には、NBS 事業の実施母体である自治体の協力が不可欠であるが、現時点では、NBS に対する自治体担当者の理解が十分とは言えない。研究班や NBS 研究に関係するものは、患者コホートの重要性に対して理解を求める努力が必要である。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Human Mutation* 36(2): 232-239, 2015
- 2) Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K: Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 41(5): 799-802, 2015
- 3) Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatrics International* 57(3): 348-353, 2015
- 4) Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain and Development* 37(7): 698-703, 2015
- 5) Yamamoto K, Fukuda S, Mushimoto Y, Minami N, Kanai R, Tsukamoto K, Yamaguchi S: Acute myositis associated with concurrent infection of rotavirus and norovirus in a 2-year-old girl. *Pediatric Reports* 7(3): 51-53, 2015
- 6) Yamada K, Aiba K, Kitaura Y, Kondo Y, Nomura N, Nakamura Y, Fukushi D, Murayama K, Shimomura Y, Pitt J, Yamaguchi S, Yokochi K, Wakamatsu N: Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion. *Journal of Medical Genetics* 52(10): 691-698, 2015
- 7) Shimada T, Tomatsu S, Mason RW, Yasuda E, Mackenzie WG, Hossain J, Shibata Y, Montaña AM, Kubaski F, Giugliani R, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii KE, Fukao T, Orii T: Di-sulfated keratan sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis IVA and IVB. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports* 21: 1-13, 2015
- 8) Bunai Y, Ishii A, Akaza K, Nagai A, Nishida N, Yamaguchi S: A case of sudden death after Japanese encephalitis vaccination. *Legal Medicine* 17(4): 279-282, 2015
- 9) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Molecular Genetics and Metabolism* 116(3): 192-194, 2015
- 10) Yamada K, Kobayashi K, 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
- 11) Bo R, Hasegawa Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: A fetus with mitochondrial trifunctional protein deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid

functionally assured the genetic diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 6: 1-4, 2016

- 12) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中島健二: ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の1例. *臨床神経学* 55(1): 23-28, 2015
- 13) 原口康平, 里龍晴, 伊達木澄人, 時沢亜佐子, 白川利彦, 中富明子, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 森内浩幸: 急性期にアシルカルニチン分析で異常を示さなかったグルタル酸血症1型の1例. *日本小児科学会雑誌* 119(3): 595-599, 2015
- 14) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏宏, 元木崇裕, 中野威史, 林正俊, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: スクリーニング後に発症したカルニチンパルミトイルトランスファラーゼ欠損症. *日本小児科学会雑誌* 119(6): 1024-1028, 2015
- 15) 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り組み-. *日本マススクリーニング学会誌* 25(1): 57-66, 2015
- 16) 山口清次: タンデムマス法の導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制. *小児保健研究* 74(6): 768-773, 2015

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asia: collaboration study. The 8th International & 13th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories lecture. Tehran, Iran, April 2015
- 2) Yamaguchi S: Inborn metabolic disease in Asia: collaborative study with mass spectrometry. The 118th Annual Meeting of

the Japan Pediatric Society / The 11th Asian Society for Pediatric Research Symposium. Osaka, April 2015

- 3) Yamaguchi S, Fukao T, Vu Chi D, Nguen Thu N: Genetic diversity of organic and fatty acid disorders detectable in expanded newborn screening in Asian countries. The 11th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2015 Symposium. Hanoi, Vietnam, September 2015
- 4) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Serum C14:1/C12:1 ratio is a sensitive diagnostic marker for VLACD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 5) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S: Prenatal diagnosis on 143 cases with organic and fatty acid diseases by biochemical and gene analyses with amniocentesis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 6) Pitt JJ, Peters H, Ferdinandusse S, Ruiten J, Wanders RJA, Yapliito-Lee J, Kok F, Boy R, Korman SH, Fitzsimons PE, Crushell E, Hughes J, Yamaguchi S, Goto Y, Wakamatsu N, Yokochi K, Yamada K, Chen BC, Ngu LH: Leigh disease and the valine pathway. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 7) Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Ramprasad VL, Kohli S, Saxena R, Yamaguchi S, Deb R, Verma IC: Identification of a novel mutation in start codon of MMAB gene in an Indian family with methylmalonic acidemia

- using targeted next generation sequencing and prenatal diagnosis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 8) Bijarnia-Mahay S, Gupta D, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Saxena R, Verma IC: Ethylmalonic encephalopathy in an Indian boy: a report of mutations in ETHE1 gene. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
 - 9) Yamaguchi S: Country report: Japan. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
 - 10) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S: Prenatal diagnosis for severe forms of organic acidemias and fatty acid oxidation defects which are targets of expanded newborn screening. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
 - 11) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Takahashi T, Yamaguchi S: The disease distribution of organic acidemias and fatty acid oxidation defects detected in Asian countries. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
 - 12) 山口清次, 長谷川有紀: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のうち重篤な代謝異常の出生前診断. 第29回日本医学会総会 講演. 京都, 2015年4月
 - 13) 山口清次: タンデムマス導入にともなう新しい新生児マススクリーニング体制. 第118回日本小児科学会学術集会 シンポジウム. 大阪, 2015年4月
 - 14) 山口清次: タンデムマス導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制. 第62回日本小児保健協会学術集会 教育講演. 長崎, 2015年6月
 - 15) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: VLCAD 欠損症の診断マーカーにおける血清 C14:1/C12:1 比の有用性. 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
 - 16) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 城下友義, 井手野晃, 大原利成: タンデムマス・スクリーニングにおける Tetradecenoylcarnitine(C14:1). 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
 - 17) 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニングにおける C5-OH 上昇例の検討. 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
 - 18) 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: CPT-2 欠損症患者の異化亢進を反映するバイオマーカーに関する検討 ~ アシルカルニチン分析との比較から. 第96回山陰小児科学会. 米子, 2015年9月
 - 19) 若松延昭, 山田憲一郎, 北浦靖之, 近藤雄介, 野村紀子, 村山 圭, 山口清次, 下村吉治, 横地健治, ピット ジェームス: 軽症 Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) 欠損症の生化学的解析: 診断に有効な化合物の同定. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
 - 20) 箕畑俊和, 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス法による尿素サイクル異常症スクリーニング法の検討. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
 - 21) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: タンデムマス・スクリー

ーニング導入後に SIDS/ALTE 症例で発見された代謝異常症. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月

- 22) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 坂本 修, 山口清次: プロピオン酸血症児の尿中メチルクエン酸濃度. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 23) 中澤枝里子, 山口清次, 小林弘典, 長谷川有紀, 窪田 満, 菊池信行: 新生児マススクリーニングを契機に診断された母の全身性カルニチン欠乏症. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 24) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング陽性例の前向き患者追跡調査の試み(第一報).

第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月

- 25) 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 古居みどり, 竹谷 健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人グルタル酸血症 2 型の臨床的分子遺伝的特徴: 32 例の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

北海道・札幌の新生児マススクリーニングの現況と問題点

研究協力者 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 統括診療部長）

研究要旨

札幌市での新生児タンデムマス・スクリーニング(TMSスクリーニング)はパイロット研究として2005年度より開始され、現在は北海道全域での母子保健事業となった。2014年度は先天代謝異常症に関し、北海道で3例、札幌市で7例が精密検査の対象となった。精査の過程で対象疾患の遺伝子検査による確定診断に結びつき、臨床的な有用性が示唆された。シトルリン軽度高値症例から二次対象疾患であるシトルリン欠損症を抽出するカットオフ値の設定とASS1遺伝子ヘテロ接合体の確認により、偽陽性を減らし精密検査へ確実に繋げて行くことが示された。

A．研究目的

タンデム質量分析計を用いた新生児スクリーニング（以下、NBS）は、札幌市では2005年度より研究事業として導入した。研究成果が良好であったことから2010年8月より従来からの対象疾患に加え新たに20疾患を追加した23疾患を母子保健事業として継続している。そして2012年度から北海道全体でのタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）が可能となった。2014年度札幌市および北海道の検査成績とシトルリン欠損症等の二次対象疾患への応用について報告する。

B．研究方法

札幌市では札幌市衛生研究所にて代謝異常症23疾患の検査をしている。北海道では2012年よりタンデムマス（TMS）による検査開始となり、北海道薬剤師公衆衛生検査センターが担当している。タンデム質量分析法による検査方法は既報の通りである。両施設から精密検査対象としてコンサルタント医に照会のあった症例について、初回および再検査成績、臨床経過について調査分析

した。

C．研究結果

1) 精密検査例

札幌市の2014年度の検査数は16,465件でそのすべてがTMSを受検している。そのうち95.5%で検査済み検体の研究への二次利用とその保存の承諾を得られた。アミノ酸代謝異常症で初回陽性例は8例で精密検査となったのは3例であった。1名が良性高フェニルアラニン血症、もう1例がシトルリン欠損症であった。有機酸代謝異常症における初回陽性例は16例で精密検査は2例であった。軽症型プロピオン酸血症を1例診断した。脂肪酸代謝異常症における初回陽性例は19例で精密検査は2例であった。疾患として診断には至っていない。

表1は精密検査7例のまとめである。症例1はC6～C10のアシルカルニチンの全般的の高値ありGA2の疑いで精査となった。無症状であるがC6～C10の軽度高値が持続している。症例2は新しく導入した指標Cit/AAの高値が持続しシトルリン欠損症あるいはシトルリン血症の疑いで精査となった。現在は軽症型シトルリン血症あるいはASS1遺伝子異常ヘテロ接合体としてフォロー中であ

る。症例 1 は Cit および Cit/AA の 2 つの指標の異常があり遺伝子検査にてシトルリン欠損症と診断された。症例 2 は同胞がすでに軽症型プロポオン酸血症と診断されており、初回検査の異常から即精査と同じ診断となった。無症状で良好に発達している。症例 3 は初回ガラクトース高値、2 回目は C0 低値で再採血判定となった。ダウン症候群が基礎にあり肝不全も合併していたが回復し検査値も正常となった。症例 4 は同胞が良性高フェニルアラニン血症と診断されており、初回の検査値異常から則精査と同じ診断に至った。症例 5 は低出生体重児で日齢とともに C50H が上昇した。尿中有機酸分析は正常で代謝異常症は否定された。

札幌市を覗く北海道での検査件数は 22,392 件であった。精密検査となったのは 3 例(表 2)でそのうちの 2 例、C50H 高値がメチルクロトニルグリシン尿症、C14:1 の高値は VLCAD 欠損症と診断に至っている。症例 3 は低出生体重児の栄養性的原因が考えられた。

これまで NBS により発見され軽度のシトルリン上昇(100 μ M 以下)が持続する 3 症例について、*ASS1* と *SLC25A13* の 2 つの遺伝子異常の検索を行った。その結果、いずれもシトルリン欠損症の原因となる遺伝子異常はなく、*ASS1* のヘテロ接合変異を認めた(図 1)。

2) 連絡会議、追跡調査、家族会

自治体、精密検査医療機関、採血医療機関による会議を「新生児・乳児マススクリーニング連絡会議運営要領」に基づき 1 年に 1 回開催し、マススクリーニング事業の円滑な運営とシステムの向上がなされている。

札幌市では追跡調査が「新生児・乳幼児マススクリーニング追跡調査実施要領」に基づき実施されている。「小児慢性特定疾患治療研究事業」の医療意見書情報の確認を行い、マススクリーニングが適切な治療に結びついているか、スクリーニング見逃し例がないかを確認している。

各年度の精密検査症例について各コンサルタント医に結果の確認を行い、マススクリーニング

事業が母子保健施策として協調して機能しているかの検証を行っている。

家族会へのサポートとしては、先天代謝異常症札幌市北海道家族交流会が今年度で 3 回目の開催となった。また札幌市難病医療相談会での講演を行い、NBS の啓蒙と対象疾患への理解を深めることができた。

D. 考察

全国的な NBS の普及により、代謝プロフィールが軽症例の病型診断と今後のフォローが問題となっている。脂肪酸代謝異常症(CDSP、MCADD、VLCADD、GAI1 など)、有機酸代謝異常症(軽症型 PA など)、アミノ酸代謝異常症(シトルリン、メチオニンなど)のそれぞれで確定診断に至らず、臨床的な経過観察を継続している症例が増加している。今回、シトルリン軽度上昇例において、遺伝子検査によるシトルリン欠損症の除外と *ASS1* 遺伝子異常ヘテロ接合体を 3 例で確認でき、今後同様な症例への応用が期待される。

上記のような症例の増加に伴い、カットオフ値の設定が益々重要になってくる。外部精度管理と同時に全国の施設で共通に使用できるタンデムマス用内部精度管理用検体の実用化を実現し、共通した基盤で対応するための情報共有化が望まれる。

E. 結論

1) 2014 年度は北海道で 3 例、札幌市で 7 例の精査対象症例があった。

2) 検査実施機関、精査医療機関、コンサルタント医(専門医療機関)の密な連携と遺伝子検査の実施により、的確な診断と治療に結びついた。

3) 代謝プロフィールが軽症例の病型診断とフォローが今後の課題である。

4) 家族会や市民向け公開講座の実施がスクリーニングシステムの向上に寄与している。

表 1. 2014 年度の要精密検査例の詳細 (札幌市)

| 症例 | 出生時 体重 | 疑い疾患名 | 初回検査値 (採血日齢; 体重) | 再検査値 (採血日齢; 体重) | 精密検査結果 |
|----|-----------|---|--|--|--|
| ① | 3,106g | グルタル酸尿症Ⅱ型 | C8 ; 0.4 μ M C10 ; 0.8 μ M (5d ; 2,790g) | ②C8 ; 0.6 μ M C10 ; 1.0 μ M (11d ; 2,940g) | 未診断 (フォロー中) |
| ② | 3,000g | シトルリン血症 シトルリン欠損症 | Cit/AA ; 0.029 Cit ; 34.3 μ M (5d ; 2,740g) | ②Cit/AA ; 0.034 Cit ; 41.9 μ M (19d ; 3,440g) | シトルリン血症 保因者疑い |
| ③ | 3,268g | シトルリン血症 シトルリン欠損症 | Cit/AA ; 0.059 Cit ; 74.5 μ M (5d ; 3,268g) | ②Cit/AA ; 0.073 Cit ; 217.8 μ M (11d ; 3,415g) | シトルリン欠損症 (SLC25A13: mutation/II: c.851del4bp/IVS11+1 G>A 複合ヘテロ) |
| ④ | 2,960g | メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 | C3 ; 7.4 μ M C3/C2 ; 0.33 (4d ; 2,815g) | | 軽症プロピオン酸血症 (Y435C ホモ) |
| ⑤ | 2,732g | カルニチンパルミトイルト ランスフェラーゼ I 欠損症 | Gal ; 7.1mg/dL Gal-1-P ; 5.5mg/dL TR,EP 活性 ; あり (4d ; 2,624g) | ②C0 ; 8.9 μ M (18d ; 2,996g) ③C0 ; 118.9 μ M C0/(C16+C18) ; 153.5 (59d ; 3,440g) | 正常 (一過性異常 骨髄増殖症) |
| ⑥ | 3,934g | フェニルケトン尿症 | Phe ; 159.4 μ M (5d ; 3,872g) | | 良性高フェニル アラニン血症 |
| ⑦ | 414g | マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 3-メチルクロトニルグリシン尿症 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症 メチルグルタコン酸尿症 | C5-OH ; 0.4 μ M (20d ; 424g) | ②C5-OH ; 0.9 μ M (104d ; 1,498g) ③C5-OH ; 1.2 μ M (154d ; 2,480g) | 正常 (未熟児に見られる C5-OH 遷延) |

表 2. 2014 年度の要精密検査例の詳細 (北海道)

| 症例 | 出生児体重 | 疑い疾患名 | 初回検査値(採血日齢) | 再検査値(採血日齢) | 精密検査結果 |
|----|-------|-------------------|--------------------------------------|------------|------------------|
| 1 | 3240g | マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 | C5OH=7.185(4日目) | 即精査 | 3メチルクロトニルグリシン尿症 |
| | | 3メチルクロトニルグリシン尿症 | | | |
| | | 3ヒドロキシ3メチルグルタル酸尿症 | | | |
| | | メチルグルタコン酸尿症 | | | |
| 2 | 2978g | VLCAD欠損症 | C14:1=1.025, C14:1/C2=0.046 (5日目) | 即精査 | VLCAD欠損症 |
| 3 | 1483g | カルニチントランスポーター欠損症 | C0=4.27, C16=0.472(17日目) | 即精査 | 栄養性(小腸閉鎖)、低出生体重児 |

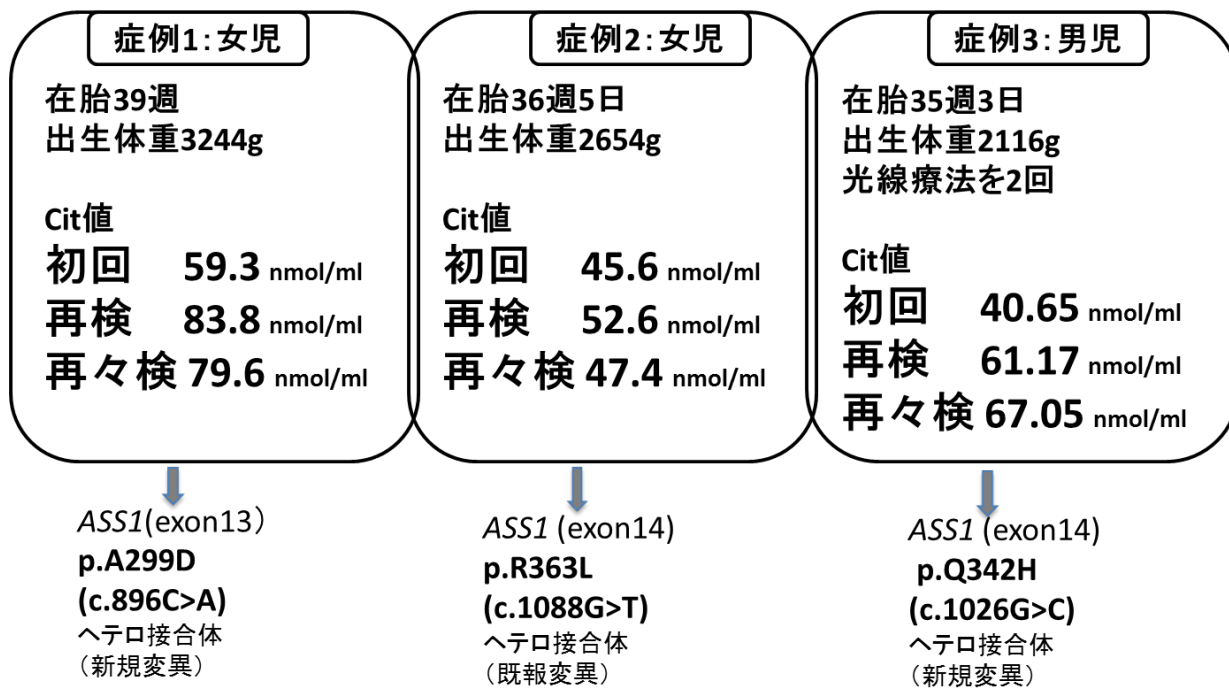


図 1. NBS におけるシトルリン軽度上昇例 ASS1 ヘテロ接合体の同定

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

東北地区（青森、宮城・仙台、山形、福島）の
新生児タンデムマス・マススクリーニングの現状（2014 年度）

研究協力者 坂本修（東北大学医学系研究科小児病態学分野 准教授）

研究要旨

2014年度になり東北全域の新生児にタンデムマスによるスクリーニングが提供されることとなった。東北6県・1政令指定都市に対してマススクリーニング機関は3 施設である（宮城県公衆衛生協会；宮城・仙台、青森、山形 岩手県予防医学協会；岩手、秋田 福島県保健衛生協会；福島）。今回、研究者がコンサルタント医として関与している宮城県公衆衛生協会、福島県保健衛生協会担当分に関し、導入後の実績および問題点を調査した。

A．研究目的

東北地区では 2005 年に宮城県・仙台市においてタンデムマスによるスクリーニングのパイロットスタディ（厚生労働科学研究補助金「わが国の 21 世紀における新生児マススクリーニングの在り方に関する研究」主任研究者 山口清次）に参加したことからタンデムマス時代が始まった。自治体としての導入は、2011 年 2 月から 岩手県で岩手県予防医学協会にタンデムマスが導入され、2012 年に宮城県・仙台市（宮城県公衆衛生協会）で、2013 年に福島県（福島県保健衛生協会）で導入されました。その後、秋田県は岩手県予防医学協会に、青森県は宮城県公衆衛生協会に依頼する形で開始された。2014 年度、山形県が宮城県公衆衛生協会に依頼することで東北全域の新生児にタンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）が提供されることとなった。研究者はこのうち宮城県公衆衛生協会、福島県保健衛生協会のコンサルタント医であり、東北大学病院は宮城・仙台、青森、福島のタンデムマス関連疾患の精査機関に指定されている。

今回、研究者がコンサルタント医として関与し

ている宮城県公衆衛生協会、福島県保健衛生協会担当分に関し、導入後の実績および問題点を調査した。

B．研究方法

宮城県公衆衛生協会、福島県保健衛生協会に対し 2014 年度の検査数、タンデムマス関連疾患の精査数、その診断を聞き取り調査した。

C．研究結果

青森県

| 初回受付 | 精査 | 確定診断 |
|---------|------------------|--------------|
| 10242 件 | アミノ酸(2 件) | |
| | Leu | 偽陽性？ |
| | Cit 99.3 μ M | シトリン欠損症 |
| | アシルカルニチン(2 件) | |
| | C3 10.18 | プロピオン酸血症（軽症） |
| | C14:1 2.29 | VLCAD 欠損症 |

宮城県・仙台市

| 初回受付 | 精査件数 | 確定診断数 |
|---------|----------------------|---------------|
| 18801 件 | アミノ酸(3件) | |
| | Cit 77.3 μ M | 偽陽性 |
| | Cit 51.3 μ M | 偽陽性 |
| | Cit 53.6 μ M | 偽陽性 |
| | アシルカルニチン(5件) | |
| | C0 6.27 | 偽陽性 |
| | C5-DC 1.16 | グルタル酸血症 型 |
| | C0 6.06 | 偽陽性 |
| | C3 9.79 | プロピオン酸血症(遅発型) |
| | C0/C16+C18 198.57 | CPT1 欠損症 |

山形県

| 初回受付 | 精査件数 | 確定診断数 |
|------|--------------|-------|
| 9389 | アミノ酸(1件) | |
| | Phe 1100 | PKU |
| | アシルカルニチン(0件) | |

福島県

| 初回受付 | 精査件数 | 確定診断 |
|-------|----------------|---------------|
| 15951 | アミノ酸(3件) | |
| | Met 1.22 mg/dL | 高 Met 血症 |
| | Cit 1.03 mg/dL | シトリン欠損症 |
| | Phe 2.05 mg/dL | 高 Phe 血症 |
| | アシルカルニチン(3件) | |
| | C3 4.92 | コバラミン代謝異常 C 型 |
| | C5-OH 4.95 | MCC 欠損症 |
| | C3 4.04 | プロピオン酸血症(軽症型) |

D. 考察

課題として以下が挙げた。

青森県

- ・連絡協議会が一年以上開催されていない

- ・旧来の疾患(PKU, MSUD, HCU)は地元の中核病院での精査のため、診断・管理状況が把握できない
- ・低出生体重児などすでにフォローされているなどでは主治医が(精査ではなく)再検査を繰り返す傾向にある

宮城県・仙台市

- ・MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、三頭酵素欠損症において再検の体制をとっている

山形県

- ・2次疾患を対象としていない(宮城県公衆衛生協会で実施しているのでデータはでていない)

福島県

- ・MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、三頭酵素欠損症において再検の体制をとっている(来年度から初回精査になる予定)

- ・一部の産院で初回検査が10日以降になっている

E. 結論

各自治体でのマススクリーニングの歴史・取り組みを反映した個々の課題をかかえている。出生数にみあった数の確定診断例があり、コバラミン代謝異常 C 型などの稀な疾患も、確実に診断されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakamoto O, et al: Phenotypic variability and newly identified mutations of the IVD gene in Japanese patients with isovaleric acidemia. Tohoku J Exp Med. 236:103-106, 2015

2) 坂本修、ほか: タンデムマスによる新生児マススクリーニングで発見されたコバラミン代謝異常症 C 型(CbIC)の一例. 日本マススクリーニング学会誌 25:83-87, 2015

2. 学会発表

1) 坂本修: 病型診断と遺伝子診断について. 第42回日本マススクリーニング学会(東京 8/20-21)

2) 坂本修、ほか: タンデムマスによる新生児マススクリーニングで発見されたコバラミン代謝異常症C型(CbIC)の一例. 第57回日本先天代謝異常学会(大阪 11/12-14)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

愛知県でのタンデムマススクリーニング実績

研究協力者 伊藤哲哉（藤田保健衛生大学医学部小児科 教授）

研究要旨

愛知県で導入されたタンデムマスによる新生児マススクリーニングの状況を解析し、その問題点を明らかにする目的で、2014年度の検査実績を検討した。64,307件の検査を実施し、そのうち精検例は28例、最終診断にて先天代謝異常症と診断された例は12例であった。検査施設と精査機関の連携は良好で円滑に運営されているが、確定診断のための尿中有機酸分析検査は外注検査のため保険収載されておらず、その費用は精査施設の研究費等で賄われており、早急な是正が必要であると思われた。

研究協力者

中島葉子（藤田保健衛生大学医学部小児科・助教）
酒井好美（愛知県健康づくり振興事業団）

A．研究目的

愛知県で導入されたタンデムマスによる新生児マススクリーニング（以下、NBS）の状況を解析し、その問題点を明らかにする。

B．研究方法

2014年の愛知県のNBSの状況を集計しその精査例、診断例を集計、症例のフォロー体制などの解析を行った。

C．研究結果

2014年度、愛知県、名古屋市で検査実績を表1示す。NBS検査数は64,307件であった。このうち出生体重2,000g未満の児の検体は1,252件であった。精検となった症例はフェニルアラニン高値；7例、メチオニン高値；1例、シトルリン高値2例、C3&C3/C2高値；5例、C5高値1例、C50H高値；8例、C5DC高値；1例、C8&C8/C10高値2例、C0低値；1例の計28例で、精検率は0.044%であ

った。このうち、初回検査が一定値以上で直接精検となった症例は、C3&C3/C2高値；3例、C50H高値2例、C8&C8/C10高値2例の計7例であった。最終診断は、BH4反応性高Phe血症；1例、軽症高Phe血症；5例、MAT欠損症；1例、シトルリン欠損症；1例、プロピオン酸血症（軽症）；2例、3-メチルクロトニルグリシン尿症（軽症）；1例、カルニチントランスポーター異常症；1例で、異常なしと判断されたものが9例であった（経過観察中7例）。

D．考察

愛知県、名古屋市のNBSは、タンデムマス法の導入後も円滑に運営されており、直接精検例の連絡等もスムーズに行えている。確定診断のための尿中有機酸分析は、いまだに当該医療機関で検査を行う場合以外は保険収載されておらず、検査費用は精査機関の研究費などで賄われているのが現状である。今後安定して事業を行うためには精検に対する費用も公費で行えるようにすることが必要である。

E．結論

愛知県、名古屋市でのNBSは、タンデムマス法

導入後も円滑に行われているが、確定診断のための検査は精査施設の研究費等で賄われており、事業運営としては甚だ脆弱な体制であり早急な対応が求められる。

表 1. 2014 年度検査実績

| 検査検体数 | 精密検査数 | | 確定診断 (症例数) |
|--------|----------|----|---|
| 64,307 | アミノ酸 | 10 | BH4 反応性高 Phe 血症 (1) 軽症高 Phe 血症 (5) MAT 欠損症 (1) シトリン欠損症 (1) |
| | アシルカルニチン | 18 | プロピオン酸血症(軽症) (2) 3-メチルクロトニルグリシン尿症(軽症) (1) カルニチントランスポーター異常症 (1) |
| | 計 | 28 | 12 |

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

大阪府、大阪市、堺市における新生児マススクリーニング体制

研究協力者 新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授）

研究要旨

新生児マススクリーニングにタンデムマススクリーニングが導入され、従来のアミノ酸代謝異常症や内分泌疾患の再検査率に変化は無かったが、新しく追加された有機酸・脂肪酸代謝異常症の再検査・精密検査数は増加していた。

研究協力者

濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野・講師）

2014 年度各地の検査件数は、大阪市：22864 件、堺市：5,807 件、大阪府（大阪市、堺市を除く）：42,523 件で、大阪全体では 71,194 件であった(表 1)。

A．研究目的

大阪府における新生児マススクリーニング（以下、NBS）体制を検証するために、大阪府、大阪市、堺市のスクリーニングの実態調査を行った。

2．2014 年度の精密検査数（アミノ酸、アシルカルニチン）

大阪市：

- ・ アミノ酸 1 件（PKUと有機酸の両方で要精査となり結果的に高フェニルアラニン血症と診断された）
- ・ アシルカルニチン 12件

堺市：

- ・ アミノ酸 1 件（高チロシン血症）
- ・ アシルカルニチン 1 件（B12反応性メチルマロン酸血症）

大阪府（大阪市、堺市を除く）：

- ・ アミノ酸 2件（メープブルシロップ尿症疑い、高アルギニン血症）
- ・ アシルカルニチン 10件

B．研究方法

大阪府、大阪府は 1977 年 10 月から、堺市は 2006 年 4 月より（政令市に移行にともなって実施主体になったため）2015 年 3 月末まで、出生数、受験者数、受検率について調査した。また平成 26 年度は、大阪府、大阪市、堺市のスクリーニング検査実績について調査し、検査項目別検査実績、検査項目別精密検査結果について調査した。2010 年度から 2014 年度までの 5 年間については疾患別検査状況年次推移について調査し、対象疾病別発見頻度を比較した。

3．確定診断患者数

大阪市：2例

- ・ 高フェニルアラニン血症1例、
- ・ メチルマロン酸血症1例

堺市：2例

- ・ 高チロシン血症（I型ではない）1例
- ・ B12反応性メチルマロン酸血症1例

C．研究結果

大阪府（大阪市、堺市を除く）、大阪市、堺市の出生数、受験者数は年々低下しているが、受検率に変化は無かった。

1．2014 年度各地区の検査件数

大阪府（大阪市、堺市を除く）：3例

- ・ シトリン欠損症1例
- ・ メチルクロトニルグリシン尿症1例
- ・ 高アルギニン血症1例

4. 各地区の現状と（精査機関からみた）課題

- ・ 早産児、低出生体重児の出生率の増加にともない、それらの児でC50H陽性で精査紹介となる事例が増加している。2014年度、大阪市のみで5例あり、いずれも潜在性ビオチン欠乏もしくは正常との診断を受けている。実際にはC50Hの高値が持続するため、継続的なフォローを受けており、対応に苦慮することも少なくない。極低出生体重児や超低出生体重児で、再建後も続く場合は濾紙血ではなく血清での検査を行い、潜在性ビオチン欠乏症と考えられる場合は診断的治療としてビオチンの投与を行い改善が認められれば一定の期間治療を続行するなどのフォローが必要と考えられた
- ・ 行政改革により、大阪市では、スクリーニング検査が入札制度による業者委託となり、過去2年間、検査機関が変更となった。変更以前の推移と比較し、疾患によっては、とくにガラクトース血症および副腎皮質過形成症での再採血率、精査対象患者数に有意な変動があった。いずれも、患者発生率が極めて低いため、確定診断数への影響は評価できなかった。2015年度から再度検査機関が変更となっており、今後の推移を注視していく必要がある。スクリーニング検査の安定的な運営のためには、短期契約ではなく、行政における長期的な視野での検査体制の拡充が望まれる。

5. 地区での取り組み（自治体との協力内容、会議とか患者会など）

スクリーニング検査機関と精査機関とは、日頃より連携をとり、相互に相談しあえる体制がある。また、年度毎に、有識者、スクリーニング検査機関、精査機関、行政機関および、地区外部からの専門家を招いての連絡協議会を開催している。その会議において、スクリーニング検査体制の課題、対応についての協議を行っている。

D. 考察

検査機関が入札制になり2年ごとに変わる大阪市で再検査率に変動が認められた。入札制では価格本意で質を担保する条件を厳しくできないことが問題と考えられた。

E. 結論

新生児マススクリーニングの検査機関の基準を学会で作成し、行政に協力を求めることが必要である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

平成26年度 表1.先天性代謝異常等マス・スクリーニング受検者数

| 実施事業年次 | 出生数 | | | | 受検者数 | | | | 受検率 | | | |
|-----------------------|-----------|-----------|--------|---------|-----------|-----------|--------|-----------|-------|-------|------|-------|
| | 総出生数 | 大阪府所管 | 堺市所管 | 大阪市所管 | 総受検数 | 大阪府所管 | 堺市所管 | 大阪市所管 | 総受検率 | 大阪府所管 | 堺市所管 | 大阪市所管 |
| 昭和52年度 ～ 平成15年度 | 2,533,030 | 1,826,659 | | 706,371 | 2,304,324 | 1,512,647 | | 791,677 | 91.0 | 82.8 | | 112.1 |
| 平成16年度 | 79,238 | 56,705 | | 22,533 | 79,462 | 55,865 | | 23,597 | 100.3 | 98.5 | | 104.7 |
| 平成17年度 | 75,828 | 53,601 | | 22,227 | 76,514 | 53,546 | | 22,968 | 100.9 | 99.9 | | 103.3 |
| 平成18年度 | 77,641 | 46,898 | 7,794 | 22,949 | 78,207 | 48,095 | 6,540 | 23,572 | 100.7 | 102.6 | 83.9 | 102.7 |
| 平成19年度 | 76,914 | 46,242 | 7,780 | 22,892 | 78,390 | 48,305 | 6,204 | 23,881 | 101.9 | 104.5 | 79.7 | 104.3 |
| 平成20年度 | 77,118 | 45,574 | 7,752 | 23,792 | 77,777 | 47,674 | 6,354 | 23,749 | 100.9 | 104.6 | 82.0 | 99.8 |
| 平成21年度 | 75,250 | 44,966 | 7,546 | 22,738 | 75,747 | 46,650 | 5,981 | 23,116 | 100.7 | 103.7 | 79.3 | 101.7 |
| 平成22年度 | 75,080 | 44,515 | 7,504 | 23,061 | 75,198 | 45,643 | 6,131 | 23,424 | 100.2 | 102.5 | 81.7 | 101.6 |
| 平成23年度 | 73,918 | 43,576 | 7,350 | 22,992 | 74,312 | 45,324 | 5,955 | 23,033 | 100.5 | 104.0 | 81.0 | 100.2 |
| 平成24年度 | 73,012 | 43,038 | 7,211 | 22,763 | 72,523 | 44,062 | 5,882 | 22,579 | 99.3 | 102.4 | 81.6 | 99.2 |
| 平成25年度 | 72,054 | 42,390 | 7,038 | 22,626 | 71,517 | 43,122 | 5,674 | 22,721 | 99.3 | 101.7 | 80.6 | 100.4 |
| 平成26年度 | 71,583 | 41,756 | 7,118 | 22,709 | 71,194 | 42,523 | 5,807 | 22,864 | 99.5 | 101.8 | 81.6 | 100.7 |
| 検査数累計 | 3,594,970 | 2,335,920 | 67,093 | 957,653 | 3,135,165 | 2,033,456 | 54,528 | 1,047,181 | 87.2 | 87.1 | 81.3 | 109.3 |

昭和52年度は、10月より開始

出生数は年計(ただし、昭和52年度については昭和52年10月～昭和53年3月までの出生数)

受検者数は、濾紙検体の新規受付分のみ。

堺市は平成18年4月より政令市に移行にともなって実施主体。

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

False negative を防ぐために：広島での経験と取り組み

研究協力者 但馬剛（広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 講師）

研究要旨

広島県地域では、タンデムマス法によるマススクリーニングの試験研究段階で、メチルマロン酸血症とCPT-2欠損症の偽陰性発症患者を各1例経験したことから、迅速な確定/除外診断法の整備と積極的な陽性判定・精査に取り組んでいる。CPT-2欠損症では迅速な酵素活性測定法を確立し、現行の指標による確実かつ効率的な患者発見体制を実現した。メチルマロン酸血症では、陰性判定後に重篤な症状を発症したビタミンB12欠乏の症例が新たに診断され、初回陽性例には二次検査として濾紙血メチルマロン酸測定を実施すべきであると考えられた。

A．研究目的

対象疾患のうち、哺乳不足 異化亢進による偽陽性の多発や、濾紙血による再検での偽陰性化が問題となっている脂肪酸代謝異常3疾患（MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、CPT-2 欠損症）と、現行の指標では捕捉が不確実と思われるビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症について、基準値の調整や積極的な陽性判定・精査を試みた。

B．研究方法

広島市医師会臨床検査センターと連携して基準値を調整しながらスクリーニング検査を実施。MCAD、VLCAD、CPT-2 各欠損症は初回陽性後即精査とし、酵素活性測定と遺伝子解析を行った。これら3疾患については、県外依頼症例の診断も実施した。

C．研究結果

1) 広島県地域のスクリーニング結果

2012 年 2 月から 2015 年 12 月までの新生児 73,010 人中 83 例（0.12%；アミノ酸 14、有機酸 16、脂肪酸 53）を精査。表 1 の通り診断した。

2) スクリーニング陰性の後に急性発症した症例

広島県で出生後、5 か月～成長発達停滞、9 か月～溶血性貧血による黄疸あり、尿中メチルマロン酸・血漿ホモシステインの著増を県外施設で指摘された男児例。胃全摘歴のある母親から完全母乳栄養で哺育されており、ビタミン B12 欠乏が原因と判明した。補充療法にて代謝異常所見は速やかに正常化した。大脳萎縮像を伴う発達遅延が残っている。

3) MCAD 欠損症の診断実績

タンデムマス法によるマススクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の自治体事業化以降、無症状での発見症例が急増し、発症後診断例は頭打ちになっている（図 1）。マススクリーニング陽性 47 例のうち 8 例（17%）が偽陽性（正常個体）3 例（6%）が保因者と判定された。比較的少数の高頻度変異が認められ、上位 5 者で 58%を占めた（表 3）。

4) VLCAD 欠損症の診断実績

本疾患も自治体事業化以降、無症状での発見症例が急増しているが、マススクリーニング陽性 61

例中 14 例 (23%) が偽陽性 (正常個体)、15 例 (25%) が保因者と判定された。追加指標として「 $C14:1 > C14 \& C12 \& C10$ 」を用いると、罹患と判定された全例 (データ不足例を除く) が満たしていたのに対し、保因者は 7 例、偽陽性は 1 例のみで、スクリーニング精度の向上に有用であった (表 4)。

5) CPT-2 欠損症の診断実績

2008 年にスクリーニング陰性例の急性発症を経験し、現行の指標「 $(C16+C18:1)/C2 > 0.62$ かつ $C16 > 3.0$ 」に変更したところ、偽陽性例が多発するようになった。これを受けて新たに実用化した酵素活性測定法を県内外の症例に応用し、迅速な確定/除外診断における有用性が確認された (表 5)。

D. 考察

TMS スクリーニングの導入以降、各対象疾患について軽症例の発見頻度増加が新たな問題となっているが、偽陰性例の急性発症は、より喫緊の課題として克服する必要がある。

1) メチルマロン酸血症

アポ酵素障害例が新生児期に重篤な症状で発症している一方、現行のマススクリーニング方法では、ビタミン B12 投与で発症を予防できる症例が十分に見つかっていないと推測される。2012 年にはコバラミン合成障害によるメチルマロン酸血症の偽陰性発症例も経験しており、両者の比較を表 2 に示した。いずれも初回濾紙血中のメチルマロン酸測定を行なっていれば捕捉可能な症例であったことから、 $C3 \cdot C3/C2$ 陽性例には上記二次検査の実施が望まれる。

2) MCAD 欠損症、LCAD 欠損症

TMS スクリーニングの試験研究初期段階から、広島大学では両疾患の酵素・遺伝子診断に取り組んできた。いずれも残存活性は定量限界域から正常レベルまで連続的に分布しており、軽症罹患者や保因者も発見されており、偽陰性のリスクは低

いと考えられる。

VLCAD 欠損症については、現行の指標が異化亢進による偽陽性を生じやすく、その低減には追加指標「 $C14:1 > C14 \& C12 \& C10$ 」が有用である。

3) CPT-2 欠損症

本研究班で行った昨年度の調査では、マススクリーニングで発見可能であった死亡例が 4 例確認された。偽陰性例の発症を機に現行の指標を設定してからは偽陽性が急増しており、真の罹患者を発見する確実性は極めて高いと考えられる。MCAD・VLCAD と同様の酵素活性測定法の確立によって、迅速な確定/除外診断も実現したことから、本疾患は現在の「二次対象疾患」という位置付けを見直して「一次対象疾患」とし、全国一律に患者の発見・発症予防に注力すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 但馬剛, 他: 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. 日本マススクリーニング学会誌 25 (1): 57-66, 2015.
- 2) Hara K, Tajima G, et al.: Significance of *ACADM* mutations identified from newborn screening of MCAD deficiency in Japan. *Mol Genet Metab* 2016, in press.

2. 学会発表

- 1) 但馬剛, 他: MCAD 欠損症の酵素・遺伝子診断: 14 年間の知見. 第 42 回 日本マススクリーニング学会, 東京都, 2015 年 8 月 21-22 日.
- 2) 香川礼子, 但馬剛, 他: MCAD 欠損症の酵素・遺伝子診断: 14 年間の知見. 第 57 回 日本先天代謝異常学会, 大阪市, 2015 年 11 月 12-14 日.
- 3) 原圭一, 香川礼子, 但馬剛, 他: VLCAD 欠損症確定検査より得られた知見: 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 12-14 日.
- 4) 但馬剛, 他: CPT-2 欠損症の新生児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

表 1. 広島県地域のタンデムマス法によるマススクリーニング結果 (2013年2月~2015年12月)

| 指標項目 | 陽性 | 対象疾患・鑑別疾患 | 偽陽性 | |
|--------------|----|--|------------------|----|
| フェニルアラニン | 4 | フェニルケトン尿症 軽症高フェニルアラニン血症 | 0 4 | |
| 分枝鎖アミノ酸 | 3 | メープルシロップ尿症 | 0 | 3 |
| メチオニン | 3 | ホモシスチン尿症 1型 メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症 保因者 未確定: 軽度高値が持続 | 0 1 2 | |
| シトルリン | 4 | シトルリン血症 1型 保因者 シトルリン欠損症 肝外門脈閉塞症 未確定: 軽度高値が持続 | 1 0 1 2 | |
| C3 | 5 | 軽症プロピオン酸血症 メチルマロン酸血症 | 2 0 | 3 |
| C5 | 1 | イソ吉草酸血症 | 1 | |
| C5-OH | 9 | メチルクロトニルグリシン尿症 メチルクロトニルグリシン尿症母体からの出生 未確定: 濾紙血のみ軽度高値が持続 | 1 1 7 | |
| C5-DC | 1 | グルタル酸血症 1型 | 0 | 1 |
| C8 | 4 | MCAD 欠損症 | 2 | 2 |
| C10 (C8~C16) | 3 | グルタル酸血症 2型 | 0 | 3 |
| C14:1 | 23 | VLCAD 欠損症 保因者 VLCAD 欠損症 保因者の疑い | 2 6 | 15 |
| C16, C18:1 | 10 | CPT-2 欠損症 保因者 未確定: リンパ球脂肪酸代謝能 軽度低下 (保因者の疑い) | 1 3 | 6 |
| C0 高値 | 0 | CPT-1 欠損症 | 0 | |
| C0 低値 | 13 | カルニチントランスポーター異常症 軽症例または保因者 | 2 | 11 |

表 2. ビタミン B12 投与で発症を防ぎ得た偽陰性例

| 診断年次 | 2012 年 | | 2015 年 | |
|---------------------------|--|------------------------|---|-----------------------------|
| 臨床経過 | 生後経過良好 12 か月時 ノロウイルス胃腸炎に際して 重度アシドーシス + 高アンモニア血症 血液浄化療法を含む集中治療にて回復 後遺症なし 以後経過良好 | | 胃切除母体より出生 完全母乳栄養 5 か月～ 成長発達停滞 9 か月時 溶血性貧血による黄疸が出現 ビタミン B12 補充にて軽快 大脳萎縮像を伴う発達遅延を遺残 | |
| 急性期 生化学 検査所見 | 血清 C3 14.5 μM 尿中メチルマロン酸 著増 血漿総ホモシステイン 5 μM 血清ビタミン B12 597pg/mL | | 血清 C3 6.7 μM 尿中メチルマロン酸 著増 血漿総ホモシステイン 131 μM 血清ビタミン B12 測定限界未満 | |
| マスキリー ニング所見 | C3 (cutoff 3.6 μM) | C3/C2 (cutoff 0.25) | C3 (cutoff 3.6 μM) | C3/C2 (cutoff 0.22) |
| 初回濾紙血 | 4.79 | 0.23 | 4.84 | 0.22 |
| 再検濾紙血 | (再検対象とせず) | | 3.01 | 0.22 |
| 初回濾紙血 二次検査所見 (後方視的) | メチルマロン酸 (cutoff 1.0 μM) | | メチルマロン酸 (cutoff 1.0 μM) | 総ホモシステイン (cutoff 5.0 μM) |
| | 11.0 | | 6.7 | 5.5 |

表 3. 遺伝子解析実施 39 家系に認められた頻度上位 5 変異

| 塩基 | アミノ酸 | アレル | 家系 | 正常酵素に対する比活性 |
|----------------|-------|-----------|----|-------------|
| 449-452delCTGA | P128X | 22 | 19 | ほぼ喪失 |
| 50G>A | R17H | 7 | 7 | 20~30% |
| 153C>T | R53C | 7 | 7 | 10~20% |
| 1085G>A | G362E | 6 | 5 | ほぼ喪失 |
| 843A>T | R281S | 3 | 3 | ほぼ喪失 |
| 合計 | | 45/78 アレル | | |

表 4. VLCAD 欠損症に対する追加指標「C14:1>C14 & C12 & C10」の充足率

| | 例数 | (データ不足) | 全項目 | 2項目 | 1項目 | 0項目 |
|-----|----|---------|-------|------|------|------|
| 罹患者 | 32 | (7) | 25/25 | 0/25 | 0/25 | 0/25 |
| 保因者 | 15 | (1) | 7/14 | 5/14 | 1/14 | 1/14 |
| 偽陽性 | 14 | (0) | 1/14 | 4/14 | 6/14 | 3/14 |

表 5. CPT-2 欠損症：遺伝子型確定症例のマススクリーニング(NBS)所見と残存活性

| 症 例 | (C16+C18:1)/C2 (cutoff 0.62) | C16 (cutoff 3.0 μM) | CPT2 遺伝子 解析結果 | CPT-2 活性(%) |
|------------------------------|---------------------------------|------------------------|--|----------------|
| NBS 偽陰性 7 か月時発症 | 0.75 | 3.45 | c. 481C>T (p.R161W) c. 1148C>A (p.F383Y) | 12.4 |
| 新生児期発症 = 初回採血時発症済み | 19.87 | 29.9 | c. 451C>T (p.R151W) ホモ接合体 | 6.1 |
| NBS 陽性 罹患者(1) | 3.01 | 10.6 | c. 1121G>A (p.W374X) c. 1148C>A (p.F383Y) | 7.2 |
| NBS 陽性 罹患者(2) | 3.27 | 4.98 | c. 1148C>A (p.F383Y) ホモ接合体 | 11.1 |
| NBS 疑陽性 保因者 (初回 C0 低値で精査) | 0.51 | 3.58 | c. 1525A>G (p.T509A) ヘテロ接合体 (de novo) | 29.1 |
| 新生児期発症患者の父 | | | c. 451C>T (p.R151W) | 62.0 |
| 新生児期発症患者の母 | | | c. 451C>T (p.R151W) | 57.8 |

正常対照群平均活性 (n = 17) 1381.1 ± 354.4 pmol/min/10⁶cells

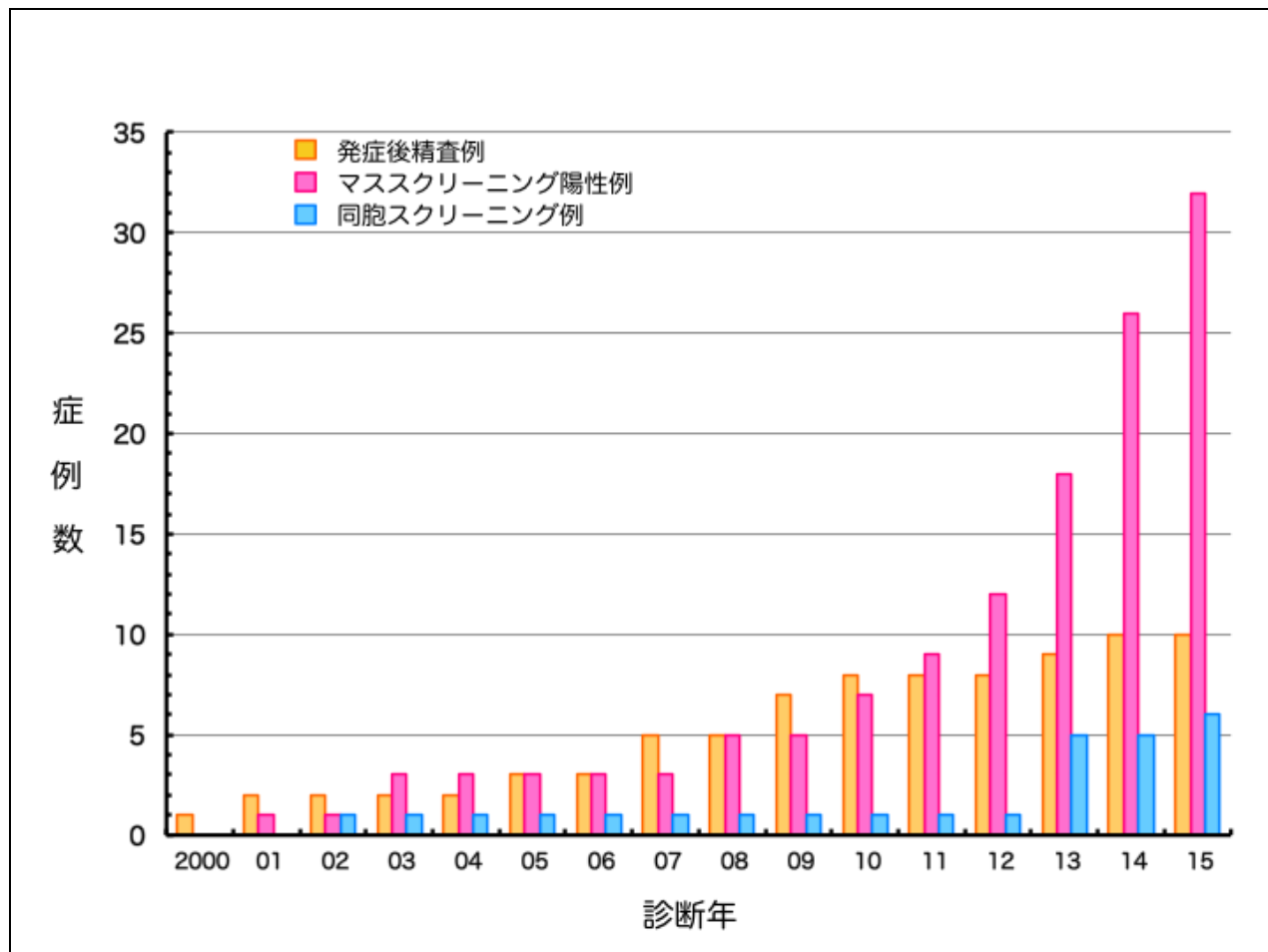


図 1. MCAD 欠損症：広島大学での診断症例数の年次推移

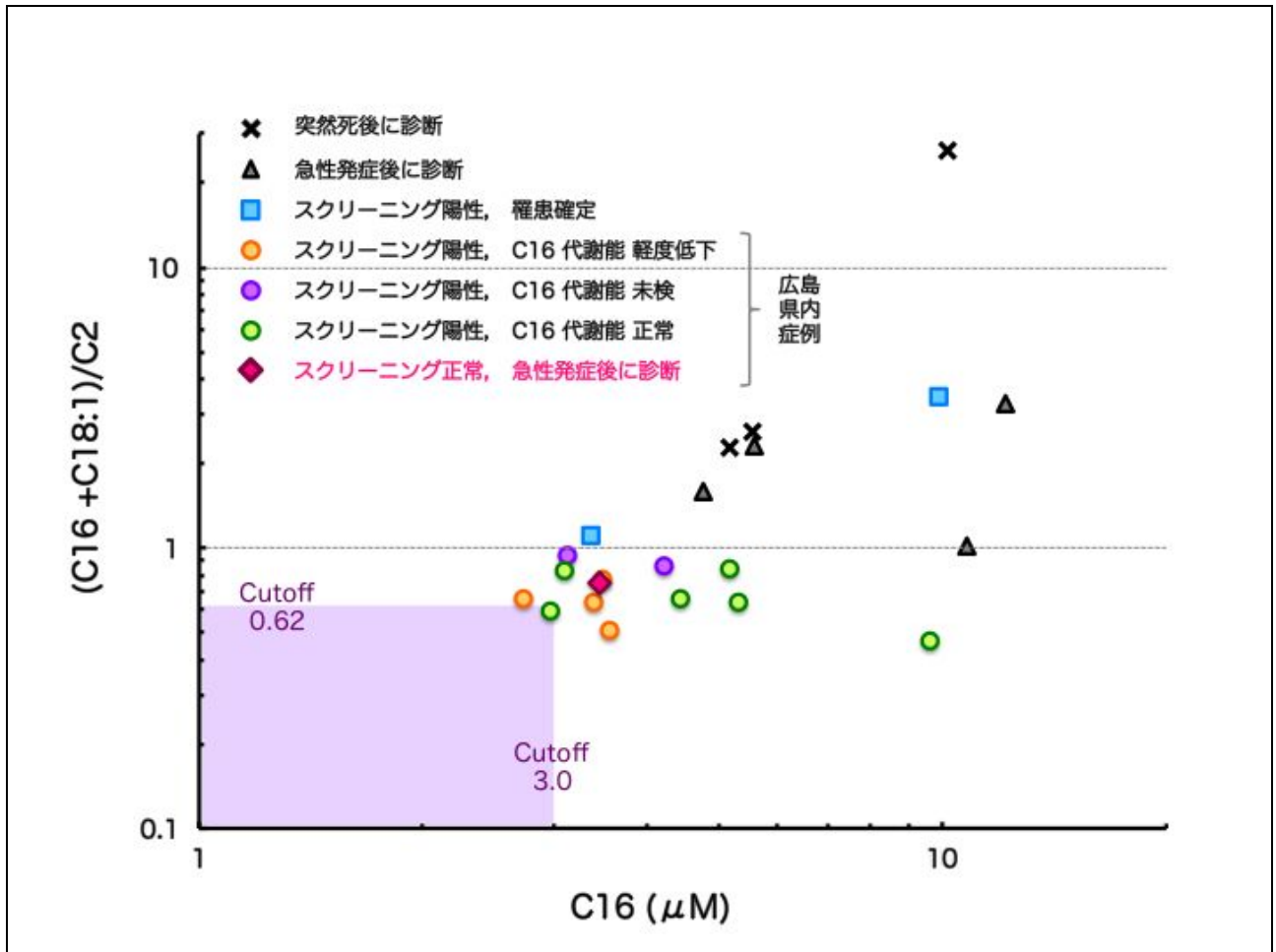


図 2. CPT-2 欠損症：初回濾紙血指標値の分布

分担研究課題

マスクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

福岡地区におけるタンデムマス・スクリーニングの現状と課題

研究協力者 井上貴仁（福岡大学医学部小児科 講師）

廣瀬伸一（福岡大学医学部小児科 教授）

研究要旨

福岡県でも2013年4月から新生児のタンデムマス・スクリーニングが開始された。2014年度の福岡県の検査数は46,703件で、要精密検査者は16名（頻度1/2,919人）だった。重症先天性代謝異常症も発見され、成果をあげていることが示唆された。課題として、産科医療機関（医師会）、精密検査医療機関、検査機関、自治体の情報共有が十分とは言えず、これら関係機関の連携とるための定期的な連絡会議などの開催が必要と考えた。

A．研究目的

福岡地区においても2013年4月から新生児のタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）が母子保健事業として開始された。本事業のさらなる円滑な運営、システムの改善・向上に向け、現状を解析し課題を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

福岡県、福岡市、北九州市で2014年度に実施したTMSスクリーニングの検査、診断状況を集計解析した。

C．研究結果

福岡県は、福岡市、北九州市と2つの政令指定都市を有し人口、出生数はここ数年、大きな減少はなくほぼ横ばいを推移している（図1）。

1) 受検者数

福岡市の2014年度の検査数は14,583件、北九州市の検査数は9,601件、福岡県全体で22,519件であった（表1）。

2) 検査結果

表1に要精密検査者（以下、要精査者）数をしめした。TMSスクリーニングの要精査者は、福岡市9名（頻度1/1,620）北九州市4名（頻度1/2,400）福岡県全体で16名（頻度1/2,919）だった。

精密検査となった16名の概要を表2、3、4にまとめた。なお、福岡地区における2014年度の最終診断の調査集計が完了しておらず、表には疑われる疾患とした。全身性カルニチン欠乏症が多い理由として、一過性低値、母親のカルニチン低値、早産児によるものが考えられた。

D．考察

今回の研究で、新生児のTMSスクリーニングの産科医療機関、精密検査実施医療機関（以下、精査医療機関）、検査機関、自治体の運用システムはおおむね軌道にのり、スクリーニングにより先天性代謝異常症の症例が発見され成果をあげている（図2）。福岡県は四つの大学病院（福岡大学、九州大学、久留米大学、産業医科大学）と、一つの小児専門病院（福岡市立こども病院）があり、福岡県全体をカバー可能な精査医療機関は充足されている。要精査者は各医療機関で確定診断、

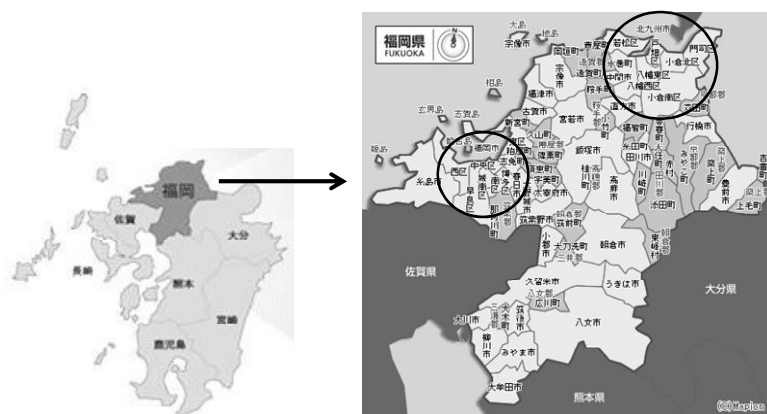
治療と十分な体制が整っている。

問題点として、TMS スクリーニングで発見された児の検証等の情報共有は十分とは言えず、今後の疫学研究、コホート研究に支障を来す可能性が考えられた。これらを解決するためには、産科医療機関（医師会）、精査医療機関、検査機関、自治体が参加する定期的な連絡会議など、連携を密

にする支援活動が欠かせないと考えた。

E. 結論

産科医療機関（医師会）、精査医療機関、検査機関、自治体の連携が重要である。



| | | | |
|--------|-------|----------|--------|
| 福岡県の人口 | 509万人 | 福岡県年間出生数 | 45000人 |
| 福岡市 | 153万人 | 福岡市 | 14500人 |
| 北九州市 | 96万人 | 北九州市 | 7900人 |

図1 福岡の人口と出生数（2015）

表1 検査件数と精密検査数（2014年度）

| 地区 | 検査数 | 要精査（従来からの対象疾患） | | | 要精査 |
|------|--------|----------------|---------------|--------------|------------------|
| | | Phe (PKU) | Leu (MSUD) | Met (HCY) | タンデムマス検査 (頻度) |
| 福岡県 | 22,519 | 0 | 0 | 0 | 3(1/7,506) |
| 福岡市 | 14,583 | 1 | 0 | 2 | 9(1/1,620) |
| 北九州市 | 9,601 | 0 | 0 | 0 | 4(1/2,400) |
| 合計 | 46,703 | 1 | 0 | 2 | 16(1/2,919) |

表2 要精査者の検査結果と疑われる疾患名 (1)

| No. | 生年月日 | 測定値 | 疑われる疾患 | 精査医療機関 |
|-----|-----------|--|--------------------------------------|---------|
| 1 | 2014/4/4 | C5-OH=1.33 C5:1=0.040 Cit=1.09 | MCG尿症、HMG血症、MC欠損症、βケトチオラーゼ欠損症 その他 | 聖マリア病院 |
| 2 | 2014/5/17 | C14:1=0.42 C14:1/C2=0.065 C16-OH=0.78 OH-C18:1=0.60 | TFP(LCHAD)欠損症 VLCAD欠損症 | 福岡大学病院 |
| 3 | 2014/5/21 | C0=8.96 | 全身性加にチ欠乏症 | 久留米大学病院 |
| 4 | 2014/6/23 | C0=9.19 | 全身性加にチ欠乏症 | 大分県立病院 |
| 5 | 2014/8/22 | Tyr=19.67 Cit=1.75 Arg=9.19 | 高チロシン血症 1 型 高アルギニン血症 その他 | 九州大学病院 |
| 6 | 2014/8/26 | C0=6.38 | 全身性加にチ欠乏症 | 九州大学病院 |

表3 要精査者の検査結果と疑われる疾患名 (2)

| No. | 生年月日 | 測定値 | 疑われる疾患 | 精査医療機関 |
|-----|------------|------------------------|---------------|--------|
| 7 | 2014/9/4 | C0/(C16+C18)=164.85 | CPT-1欠損症 | 福岡大学病院 |
| 8 | 2014/9/19 | C3=5.08 C3/C2=0.36 | PA,MMA | 九州大学病院 |
| 9 | 2014/10/16 | C8=1.57 C8/C10=8.77 | MCAD欠損症 | 産業医大病院 |
| 10 | 2014/10/4 | Cit=0.92 | ASL欠損症 その他 | 聖マリア病院 |
| 11 | 2014/11/13 | C0=8.97 | 全身性加にチ欠乏症 | 国立小倉病院 |
| 12 | 2014/11/15 | C0=9.90 | 全身性加にチ欠乏症 | 九州大学病院 |
| 13 | 2014/12/16 | C0=5.74 | 全身性加にチ欠乏症 | 国立小倉病院 |

表4 要精査者の検査結果と疑われる疾患名 (3)

| No. | 生年月日 | 測定値 | 疑われる疾患 | 精査医療機関 |
|-----|------------|---------------------------------------|--|----------|
| 14 | 2014/12/24 | C5-OH=1.28 C5:1=0.020 | βケトチオラーゼ欠損症 MCG尿症 その他 | 九州大学病院 |
| 15 | 2015/2/9 | C5DC=0.33 C5-OH=1.41 C5:1=0.045 | グルタル酸血症1型 βケトチオラーゼ欠損症 MCG尿症 その他 | JCHO九州病院 |
| 16 | 2015/3/9 | C0=9.10 | 全身性カルシウム欠乏症 | 福岡大学病院 |

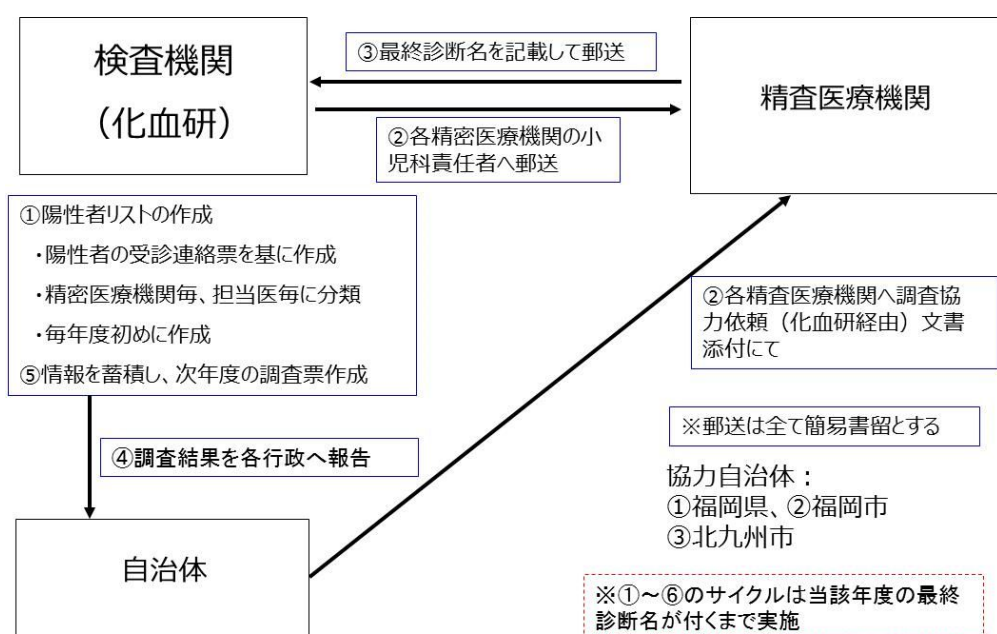


図2 先天性代謝異常等検査要精密児の診断名調査の流れ

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

熊本地区の新生児スクリーニングと九州・沖縄地域の診療ネットワーク

研究協力者 中村公俊（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野・准教授）

研究要旨

タンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）は2014年度までに全国の自治体で実施されるようになった。九州・沖縄地区でも2012年から2014年にかけて公費によるTMSスクリーニングの導入が進み、それに伴ってスクリーニングの実施や精密検査、診断や治療などでいくつかの課題が認められた。地域の特性を生かした専門領域の取り組みとして、専門医師、検査施設や自治体関係者との連携を試みている。

A．研究目的

九州・沖縄地区で2012年から2014年にかけて導入された公費によるタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）において、その実施や精密検査、診断や治療などの課題について検証する。その課題を解決するために、地域の特性を生かした専門医師、検査施設や自治体関係者との連携を構築し、活用するための方策について検討した。

B．研究方法

現在九州沖縄地域において先天代謝異常症の症例検討や連携確立のために行われている、九州先天代謝異常研究会や、九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議において、専門医師、検査施設や自治体関係者の連携の現状と課題について検討した。

C．研究結果

九州・沖縄地区では、TMSスクリーニングの対象疾患である先天代謝異常症の分野では、2004年から年1回、これまでに11回の「九州先天代謝異常研究会」を開催している。2004年から導入さ

れた、TMSスクリーニングのパイロットスタディ（厚生労働科学研究費補助金「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングの在り方に関する研究」主任研究者 山口清次）では、福岡、佐賀、熊本、宮崎の各地域に協力をいただき、14万人余りの新生児の検査を行い、10名の患者が診断された。

TMSスクリーニングへの公費負担導入前には有償のスクリーニングを行った時期があり、2013年からほぼすべての地域で公費負担による検査が可能になった（表1）。

表1．タンデムマス検査の導入

| | パイロット | 有料 | 公費負担 |
|------|--------------|-------------|---------|
| 福岡県 | '07.4-'10.3 | | '13.4- |
| 福岡市 | '07.4-'10.3 | '12.2-'13.3 | '13.4- |
| 北九州市 | '07.4-'10.3 | | '13.4- |
| 佐賀県 | '08.4-'10.3 | | '13.4- |
| 長崎県 | | | '13.4- |
| 大分県 | | | '14.4- |
| 熊本県 | '06.8-'10.3 | '10.4-'13.3 | '13.4- |
| 熊本市 | '06.8-'10.3 | '10.4-'13.3 | '13.4- |
| 宮崎県 | '06.10-'10.3 | | '13.4- |
| 鹿児島県 | | | '12.10- |
| 沖縄県 | | | '14.4- |

このTMSスクリーニングを九州・沖縄地区の全ての地域に導入する際の課題として 代謝救急

の初期対応は各地域の基幹病院で行うことが必要であること。確定診断には専門施設における検査が必要であり、尿中有機酸分析、酵素診断、遺伝子解析など保険診療外の特殊検査を施行する症例が少なくないこと。身近に相談できる専門医師が少ないことがあること、長期の支援のためには、医療機関と行政、検査施設、専門施設

などとの連携が必要となること、などが挙げられた。地域の特性を理解している専門医師、検査施設や自治体関係者と連絡を取ることができる連絡会議が必要であると考えられた。

TMS スクリーニングによって発見された VLCAD 欠損症の男児（図 1）の症例を示す。

| 有機酸・脂肪酸代謝異常症 | | | | (nmol/ml) | | | |
|--------------|-------|---------|----|----------------|-------|---------|----|
| 項目 | 測定値 | Cutoff値 | 判定 | 項目 | 測定値 | Cutoff値 | 判定 |
| C0 | 34.42 | <10.00 | | C14 | 0.20 | | |
| C2 | 23.05 | | | C14:1 | 0.42 | ≧0.40 | * |
| C3 | 1.59 | ≧3.50 | | C16 | 1.08 | ≧3.00 | |
| C3/C2 | 0.07 | ≧0.25 | | OH-C16 | 0.01 | ≧0.05 | |
| C4 | 0.18 | | | C18 | 1.15 | | |
| C5 | 0.19 | ≧1.00 | | C0/(C16+C18) | 15.43 | ≧100.00 | |
| C5/C2 | | | | OH-C18:1 | 0.02 | ≧0.05 | |
| C5DC | 0.07 | ≧0.25 | | C18:1 | 1.89 | | |
| OH-C5 | 0.38 | ≧0.60 | | C5:1 | 0.015 | ≧0.025 | |
| C6 | 0.05 | | | (C16+C18:1)/C2 | 0.13 | ≧0.62 | |
| C8 | 0.07 | ≧0.30 | | C14:1/C2 | 0.018 | ≧0.013 | * |
| C8/C10 | 0.54 | ≧1.00 | | C10/C2 | 0.005 | ≧0.014 | |
| C10 | 0.12 | ≧0.40 | | | | | |
| C12 | 0.16 | | | | | | |

| 被検者 | VLCAD 活性 [pmol/min/10 ⁶ cells] | MCAD 活性 [pmol/min/10 ⁶ cells] | 活性比 (VLCAD/MCAD) |
|----------------|--|---|---------------------|
| 症例 (14041P) | 9.5 | 34.8 | 0.272 |
| 対照 (14041C) | 73.5 | 73.8 | 0.996 |
| 正常対照群 | 54.4 ± 17.3 (n=67) | 47.5 ± 13.2 (n=34) | |

酵素活性測定にて VLCAD 活性の低下を認めた

(測定)
広島大学
但馬剛先生

図 1. 出生後のタンデムマス検査で異常を指摘された 29 生日の男児

この症例から、上記の課題のなかで、確定診断には専門施設における検査が必要であり、尿中有機酸分析、酵素診断、遺伝子解析など保険診療外の特殊検査を施行する症例が少なくないこと、長期の支援のためには、医療機関と行政、検査施設、専門施設などとの連携が必要となること、についての関係者の情報の共有が重要であると患あげられた。

D. 考察

2012 年から九州・沖縄地区の新生児スクリーニング（以下、NBS）に関わる医療施設、検査施設、自治体などの参加を得て開催している「九州先天

代謝異常症診療ネットワーク会議」は、今年度で第 4 回目となり、TMS スクリーニングから、新規のスクリーニングの候補となる疾患について多くの検討を行うことができた。

NBS の対象疾患の診断と治療の相談やスクリーニング体制の支援を行う活動として有用であると考えられた。そして、診療ネットワーク会議の連絡体制を構築する、定期的な研究会・連絡会を開催する、地域ごとのスクリーニング連絡協議会の開催等によって医療機関、検査機関、行政の連携を支援する、などの活動が重要であると考えられた（表 2）。

表2. 新規スクリーニングの支援体制

| | |
|--|-------------------------|
| 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議 (第4回九州新生児スクリーニング研究会) | 5月19日 熊本大学 |
| 九州地区のスクリーニング | 中村 公俊 (熊本大学) |
| 胎内感染症とスクリーニング | 森内 浩幸 先生 (長崎大学) |
| 免疫不全症の新生児スクリーニング | 今井 耕輔 先生 (東京医科歯科大学) |
| ゴーシェ病の診断と治療およびスクリーニングについて | 小林 博司 先生 (東京慈恵会医科大学) |
| わが国におけるタンデムマススクリーニング | 伊藤 哲哉 先生 (藤田保健衛生大学) |
| タンデムマススクリーニング陽性例の診断について | 中島 葉子 先生 (藤田保健衛生大学) |
| ファブリー病スクリーニングのフォローアップについて | 但馬 剛 先生 (広島大学) |
| タンデムマス陽性症例について | 澤田 浩武 先生 (宮崎大学) |
| タンデムマス陽性症例のフォローアップについて | 松本 志郎 先生 (熊本大学) |

E. 結論

「九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議」を中心とした、地域の特性に基づく連携は、医療機関、検査機関、行政の連携の支援活動として重要であると考えられた。

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

沖縄県の新生児タンデムマス・スクリーニング開始 1 年間について

研究協力者 知念安紹（琉球大学育成医学講座 准教授）

研究要旨

沖縄県は3か月間の準備期間を経て2014年10月よりタンデムマスを導入した新生児マス・スクリーニング(TMSスクリーニング)を開始した。2014年10月～2015年9月の参加した新生児数17,085人で再検査43人(0.3%)であった。そのうち23名(54%)はNICU収容の児でLeu+Ile,Val陽性またはC5-OH陽性であった。一過性高チロシン血症1名とVLCAD欠損疑い1名、グルタル酸尿症2型疑い1名であった。新生児スクリーニング陽性者に対する精査とフォローアップ体制をさらに整える必要があった。

研究協力者：

新生児マス・スクリーニング連絡協議会、沖縄県健康長寿課、中部地区医師会（検査機関）

A．研究目的

新生児マススクリーニング（以下、NBS）は症状のない先天代謝異常症児が突然死など重篤な後遺症なく健康で成人となり元気に働く“一億総活躍”の基盤となる大切な制度である。沖縄県にて2014年10月より新生児タンデムマス・スクリーニング（TMSスクリーニング）導入を開始し、NBS陽性者のフォローアップ体制をつくることを目的とする。

B．研究方法

準備期間として琉球大学医学部附属病院にて期間（2007年5月～2014年5月）同意にて得られた新生児2,324名、化学及血清療法研究所（熊本県）により解析が行われた。再検査数25名（1.1%）で1名のビタミンB12欠乏が発見され、後遺症なく治療が行われた。

2014年6月沖縄県健康長寿課と沖縄県保健医療部保健衛生統括監により新生児マス・スクリーニ

ング連絡協議会を設置し、沖縄県内の各病院および沖縄県医師会、沖縄県産婦人科医会、沖縄県小児科医会、沖縄県保健所長会と連携し、中部地区医師会を新たな検査機関として、準備期間（2014年7～9月）を経て2014年10月からNBSにTMSスクリーニングを導入した。NBS陽性者に対する精査およびフォローアップ体制を構築した。

C．研究結果

2014年7～9月パイロット検査では2074人中再検査率：数（0.3%：6人～0.5%：10人）となるようにカットオフ値を決定した。2014年10月～2015年9月の新生児数17,085人で再検査43人（0.3%）であった（表1）。

Leu+Ile,Val陽性者は15名でNICU収容の低出生体重児で高カロリー輸液治療によるものであった。チロシン(Tyr)陽性者4名中1名は一過性高チロシン血症であった。シトルリン(Cit)陽性者1名は再検正常化した。C5-OH陽性者8名はあるNICU収容施設の低出生体重児で在胎週数{平均28.9週(22～36),SD=4.1}、出生体重{平均1,195g(314～2,444g),SD=639.2}、2014年10～12月に集中し、2回目と3回目にC5-OH軽度上昇

することから潜在的なビオチン欠乏が疑われた（図1）。尿中有機酸分析にて正常であることが確認された。その後、栄養方法を変えなくとも C5-OH 陽性者数は減少した。濾紙血タンデムマス検査は赤血球中のアシルカルニチンも分析するため赤血球中に蓄積された C5-OH は、赤血球の寿命（胎児型 85～90 日）に対応して長く保持され、生後 60～90 日で濾紙血 C5-OH 値は正常化する傾向にあった。また、C5-OH 陽性者のうち完全母乳栄養の双胎である低出生体重児に尿中有機酸分析よりビタミン B12 低値を認め、補充および栄養指導にて改善した。C5-DC 陽性者 4 例中 1 名はミトコンドリア呼吸鎖異常症、他 3 名は再検査で正常化した。尿中有機酸分析によるグルタル酸血症 1 型軽症型など鑑別のため追跡調査が必要であった。C5 陽性者 2 名で 1 名は母が切迫流産のため 6 時間おきセフカペン（ピボキシル基有）投与されていた。もう一方は鎮痛剤ペンタゾシン（ソセゴン®）、ヒドロキシジン（アタラックス P®）抗生剤使用はなかった。C10, C10/C2 陽性者 1 名は尿中有機酸分析正常でグルタル酸尿症 2 型の間中型・骨格筋型の可能性あるためフォローとなった。C14:1 陽性者 1 名は VLCAD 欠損症の精査中である。C0 陽性者は 7 名で再検査にて正常化が確認された。

D. 考察

中部地区医師会が新たな検査機関として引き受けて NBS 事業を順調に開始することができた。低出生体重児で C5-OH 陽性者は施設および時期に

偏りがあった。

C5 陽性者は 2 例でピボキシル基抗生剤使用施設は少ないと考えられた。C0 低値のカルニチントランスポーター異常症を疑われる母子検査と C0 値のカットオフ調整を行う必要が考えられた。

脂肪酸代謝異常疑いとグルタル酸血症 1 型疑いとなる NBS 陽性者に対して濾紙血の再検査することなく直ちに精査を行う体制が必要である。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症と有機酸代謝異常症を疑う NBS 陽性者に対する精査およびフォローアップ体制をさらに整える。以上を表 2 に示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 沖縄県医師会雑誌に投稿予定。

2. 学会発表

1) 沖縄小児科学会にて発表予定

H. 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 特になし

表 1. 新生児 NBS 再検査 43 人について

| 検査項目 | 基準値 (nmol/ml) | 例数 | 初回濾紙血 (nmol/ml) | 診断ほか |
|----------------------------|----------------------------------|----|-------------------------------|--|
| Leu+ Ile Val | 300 (4.0mg/dl) 260 (3.0mg/dl) | 15 | 4.05~6.55 3.07~4.81 | NICU収容の児で再検正常化 [18トリノミー(1)、Pearson病(1)] |
| Tyr | 500 (9.0mg/dl) | 1 | 9.04 | 一過性高チロシン血症、尿GC/MS正常、アミノ酸分析正常 |
| | | 3 | 9.53~11.86 | 3例は再検査正常化 |
| Cit | 70 (1.2mg/dl) | 1 | 1.13 | 再検正常化 |
| C5-OH | 1.0 | 8 | 1.03~1.23 | NICU収容の低出生体重児 |
| C5-DC | 0.3 | 1 | 0.75 | 2回目高値で再検正常化 |
| | | 3 | 0.31~0.35 | 再検正常化 |
| C5 | 1.0 | 2 | 1.25 | 再検正常化(後で供覧) |
| C0 | 7.5 | 7 | 5.97~7.51 | 7例は再検正常化、母情報なし。1例NICU収容児 |
| C14:1 C14:1/C2 | 0.25 0.08 | 1 | 0.42 0.017 | GA39W BW2582g 出生後5日目 210g体重減少時採血。出生後14日目体重増加し、再検正常化、VLCAD酵素活性測定予定。 |
| C8 C10 C12 C10/C2 | 0.3 0.4 0.4 0.014 | 1 | 0.17 0.41 0.23 0.015 | 尿中有機酸分析 異常なし |

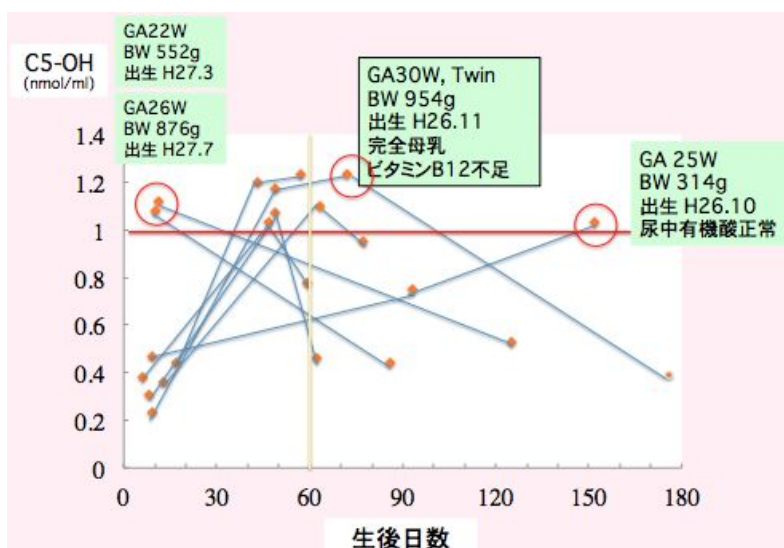


図 1. C5-OH 高値の動向

表 2. 沖縄県 NBS 検査の現状と課題 (2014.10~2015.9)

| スクリーニング件数 | 精密検査数 | | 確定診断数 | |
|------------|--|---|-------|---------------------------------|
| | 計 | | | |
| 沖縄県 17,085 | 計 | 7 | 1 | |
| | アミノ酸 | 1 | 1 | 一過性高シトルリン血症(1) |
| | アシルカルニチン | 6 | 0 | VLCAD欠損(検査中) グルタル酸尿症2型疑(他県へ) |
| 地域の現状 | 1.検査機関との関係が良い 2.自治体・沖縄県からの支援も良く、新生児マス・スクリーニング連絡協議会の設置がなされた。 | | | |
| 地域の課題 | カットオフの見直しとグルタル酸血症1型疑いと脂肪酸代謝異常症疑いの診断とフォローアップ体制の構築 | | | |

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

CPT2 酵素欠損症と突然死の関連について

研究協力者 高柳正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授）

研究要旨

医学中央雑誌の検索システムを利用した検索結果や学会報告などから、CPT2欠損症による突然死症例を収集した。合計16例の症例が収集された。山本らの研究ではSIDSの4%にCPT2欠損症の遺伝子変異が見出されている。多くの突然死症例が正しく診断されていないことから、多くのCPT2欠損症による突然死は見逃されていることと考えられる。早急に新生児拡大マススクリーニング（TMSスクリーニング）の検査項目にCPT2欠損症を追加することが必要であると考えられた。

A．研究目的

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症死をきたすことがよく知られている。今回 CPT2 欠損症にて突然死をきたした症例を収集して、全国で何例ぐらいの症例が存在するかを考察する。

B．研究方法

1) 医学中央雑誌の検索システムを用い、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症をキーワードとして検索し、突然死症例を収集した。

2) 山本琢磨先生（長崎大学 医歯薬学総合研究科 法医学分野）の研究の紹介

次世代シーケンサーを用いた Metabolic autopsy-不幸の連鎖を止めるために「避けられる死」を提唱したい-日本先天代謝異常学会雑誌 31:146, 2015

3) 島根大学におけるハイリスクスクリーニング研究で、SIDS/ALTE という臨床診断のついた症例で CPT2 欠損症と診断した症例を、島根大学の長谷川有紀氏よりデータ拝借し検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究は報告された情報の収集であり、個人情報倫理的問題はない。さらに公開する情報には個人情報が含まれない。

C．研究結果

1) その結果を表 1、表 2 に示した。表 1 は昨年度に発表した症例である。表 2 に新しく収集した症例をまとめた。合計 10 例の CPT2 欠損症による突然死が報告されていた。

2) 乳幼児突然死症例 52 例

NGS を用いて、19 種の脂肪酸代謝異常症の責任遺伝子をターゲットシーケンスした。

その結果 CPT2 欠損症が 2 例、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症(VLCAD)欠損症 1 例が確認された。その結果を表 3 に示した。

3) 3 例の症例の最終診断が CPT2 欠損症とされた。うち一例は表 1 の症例 1 と同一症例である。症例のまとめを表 4 に示した。

D．考察

今回紹介したいろいろな研究者の研究により、

CPT2 酵素欠損症は突然死の原因になることが明らかである。

本日は 16 例の CPT2 酵素欠損症による突然死の症例の収集を行ない報告した。

その頻度は予想以上に高いのではないと思われる。

長崎大学の山本先生は CPT2 遺伝子の熱不安定遺伝子の Polymorphism と突然死症例の関連を研究して、p.F532C は突然死に優位に関連していることを報告している。(BRAIN and DEVELOPMENT 36:479-483,2014 Takuma Yamamoto et al. Carnitine palmytoyltransferase 2 gene polymorphism is a genetic risk factor for sudden unexpected death in infancy)

今後 CPT2 遺伝子の熱不安定遺伝子変異を含め、さらに検討を加える必要があると思われる。

もしこの概念が正しいとすれば、CPT2 酵素異常症の突然死症例は非常に多いものとなる。

現在行われている新生児拡大マススクリーニングの検査項目として、この CPT2 酵素欠損症を早急に加える必要性がありと考えられた。

突然死をきたした症例を臨床の救急の場面で、正確に鑑別診断を行い CPT2 欠損症の最終診断に至るのはかなり困難なことである。したがって今回収集できた症例は、CPT2 欠損症による突然死症例のごく一部であると考えられる。多くの症例が

診断もつけられずに、原因不明の突然死ということになっていると思われる。

厚生労働省の調査では 2011 年には全国で 148 人の SIDS が報告されている。山本の研究を演繹すれば年間 6 例の CPT2 欠損症による SIDS が発生していることになる。

E. 結論

早急に新生児拡大マススクリーニング (TMS スクリーニング) の検査項目に CPT2 欠損症を追加することが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 医学中央雑誌検索システムで収集した症例その 1 (昨年度発表例)

| | 新生児マススクリーニング | 発症経過 | 転帰 | 最終診断 |
|---|-------------------|-------------------------|------------|---------|
| 1 | TFP欠損症の疑い | (日齢15)正常 | (生後8カ月)突然死 | CPT2欠損症 |
| 2 | 異常なし CPT2再検で正常 | (生後7カ月) 発熱後急性脳症 | 重症心身障害児 | CPT2欠損症 |
| 3 | 開始前 | (生後9カ月) 発熱、胃腸症状、意識障害 | 翌日突然死 | CPT2欠損症 |
| 4 | 異常なし (CPT2対象外) | (生後8カ月) 発熱、ぐったり、意識障害 | 突然死 | CPT2欠損症 |
| 5 | 開始前 | (1歳1カ月) 発熱、感冒症状、意識障害 | 突然死 | CPT2欠損症 |

表 2 . 医学中央雑誌検索システムで収集した症例その 2 (本年度追加症例)

| | 新生児マススクリーニング | 発症経過 | 転帰 | 最終診断 | 備考 |
|---|--------------|--|----|------|-----------|
| 1 | タンデムマス未 | 男子 ライ様症候群 | 死亡 | CPT2 | 肝臓の酵素活性低下 |
| 2 | タンデムマス未 | インフルエンザ感染後、 痙攣、多臓器不全、死亡 | 死亡 | CPT2 | 肝臓の酵素活性低下 |
| 3 | タンデムマス未 | 双生児 | 死亡 | CPT2 | |
| 4 | タンデムマス未 | 双生児 | 死亡 | CPT2 | |
| 5 | タンデムマス未 | 1歳1か月 死亡6日前に低血糖、痙 攣重積入院加療。当日痙 攣重責で搬送され死亡。 | 死亡 | CPT2 | |

表 3 . 山本琢磨先生 (長崎大学 医歯薬学総合研究科 法医学分野) による
次世代シーケンサーを用いた Metabolic autopsy

| | 新生児マススクリーニング | 発症経過 | 転帰 | 最終診断 |
|------|--------------|--|--------|----------|
| 症例 1 | 開始前 | 平成18年 6か月 死亡数日前から感冒 症状。医療機関受診 帰宅途中に心肺停止 | 乳幼児突然死 | CPT2欠損症 |
| 症例 2 | 開始前 | 平成19年 1か月 自宅で就寝中に死亡 | 乳幼児突然死 | VLCAD欠損症 |
| 症例 3 | 開始前 | 平成25年 11か月 数日前より感冒症状 午前中ぐったりしてい て午後死亡 | 乳幼児突然死 | CPT2欠損症 |

表 4 . 島根大学におけるハイリスクスクリーニング研究で、
臨床診断が SIDS/ALTE のなかで CPT2 欠損症と診断された症例

| | 新生児マススクリーニング | 発症経過 | 転帰 | 最終診断 |
|----------------------------|------------------------|--|----|---------|
| 症例 1 | 開始前 | 生後3日 Day3に低体温、Day2に全 身チアノーゼ | 死亡 | CPT2欠損症 |
| 症例 2 昨年のまとめ の症例 1と同じ | TFP欠損症が チェックされ た | 9か月 FluA診断された。夕方に呼 吸停止 | 死亡 | CPT2欠損症 |
| 症例 3 | 開始前 | 4か月 数日前より感冒症状。死亡 当日嘔吐のために搬送。 夕方突然呼吸不全・循環 不全。 | 死亡 | CPT2欠損症 |

分担研究課題

マスキングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

コンサルテーション体制確立に関する取り組み、
および患者コホート体制確立に関する枠組みづくり

研究協力者 小林弘典（島根大学医学部小児科 助教）

研究要旨

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究：タンデムマスによる 新生児マスキング（以下、NBS）において、全国における診療の質を確保する目的、NBS 検査施設における分析や判定等に関するサポートを目的としてコンサルテーションセンターおよびホームページの整備等が行われている。発足 2 年目はコンサルテーションセンターの主な利用者は小児科医師となり、初年度に多かった検査施設からの利用は減少した。検査施設の経験不足等による初期の混乱が安定化したと考えられる一方、現場の小児科医師の困り感は続いていると考えられる。コンサルテーションセンターは診療の質を保つために重要な役割を果たしていると考えられる。また、ホームページの充実等によりさらなる利用のし易さを念頭に置き情報提供をしていく必要がある。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究：2013 年度に NBS 陽性となった例を対象とした登録事業では 67 自治体に協力を依頼し、58 自治体から協力が得られた。98 例の NBS 陽性例について精密医療機関に診断を確認したところ 94 例について回答が得られた。73 例のみが NBS 陽性例として確定診断されていた。現在、2 年目のフォローアップの調査中である。今年度は 2014 年度の NBS 陽性例についての登録を試みた。協力が得られた自治体は 35 自治体にとどまり、協力が得られない理由の大半は個人情報保護条例であった。NBS が国全体として取り組む小児保健事業である事を十分に社会啓発し、本研究が社会福祉の向上に大きな貢献をする事を啓発するとともに、悉皆性のある患者コホート体制の構築に必要な条件を明らかにしていく事が重要であると考えられた。

A. 研究目的

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

2014 年度から全国実施になったタンデムマスによる新生児マスキング（以下、NBS）において、地域間、施設間での検査結果の解釈や診断・治療水準の確保、NBS 検査施設における分析や判定等に関するサポートを目的としてコンサルテーションセンターおよびホームページの整備等が行われている。上記システムは 67 自治

体からの委託金によって運営されるが、本研究では今年度における実績および今後の課題等について評価を行い、タンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の質向上のための体制の検討および整備を目的とする。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、国内のパイロット研究によると、全体としては約 9 千人に 1 人と推定されているが、個々の疾患は数

万出生に1人ないし200万出生に1人以下の頻度である。いずれも超稀少疾患であり、わが国全体で患者数を把握し、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必要がある。また新生児期に急性発症してマススクリーニングの恩恵を受けることのできない児の実態も不明な点が多い。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、現状ではそのために必要な、発見された小児の患者コホート体制は構築されていない。本研究では、タンデムマスで発見された疾患の正確な頻度、自然歴、臨床的効果を明らかにするために、疫学研究としてのコホート体制の構築を目指し、その中での課題等について研究する。

B. 研究方法

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

コンサルテーションセンターについては、前年度に引き続き、自治体、医師、検査機関、産科等医療機関を対象として質問を受け付けた。前年度に改訂した一次受付センターマニュアルで即答

出来ない質問については、質問者が専用のフォーマットに記入した内容をメールで受付し、日本マススクリーニング学会から推薦を受けたコンサルテーション医師団もしくは技師団の中で議論された内容を、受付センターを通じて文章で回答した。

また、コンサルテーションセンターのホームページ(HP)を通じてHP訪問者に対する情報提供の充実を試みた。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

図1に調査体制を示す。昨年度に行った2013年度にスクリーニングされた児を対象とした調査に引き続き、今年度は2014年度にスクリーニングされた児を対象としたNBS陽性例に関する情報提供を依頼した。研究概要は、上記のように各自治体に匿名化された情報提供を依頼し、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。2013年度に診断された患者については、各医療機関に対して2014年度の経過を調査した。

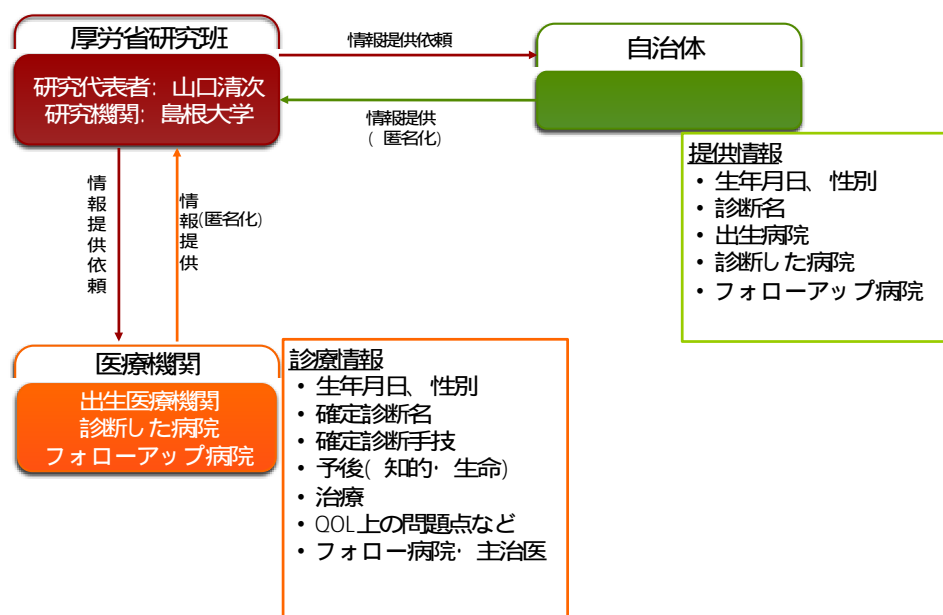


図1. コホート研究体制

各施設に対して行った調査内容は以下の通りであった。1)自治体に依頼した2014年度陽性例の情報

- 診断名(疑い含む)
- 患者生年月日および性別
- 出生医療機関
- 診断した病院(精密医療機関)
- フォローアップ病院、主治医

2)初回登録例に対する調査(2014年度陽性例)

- 確定診断名(病型)
- 患者の出生体重
- 確定診断した方法
- 診断時の症状の有無
- その他(自由記載、特記すべき臨床所見)

3)2013年度のNBS陽性例に対するフォローアップ調査

- 身体発育状況(体重、身長)
- 発達状況(正常範囲か、軽度遅滞、中等度遅滞、重度遅滞)
- 治療状況(方法と効果)
- 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1622号)を受けて行っている。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

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

2015年1月~2015年12月末までにコンサルテーションセンターへの架電件数は107件であった。質問者の内訳は小児科医からの80件と自治体関係者からの14件にほぼ絞られていた。昨年に77件中18件であった検査施設からの問い合わせは大幅に減少し、1件のみとなった。その他、産科医師、助産師からの問い合わせも1件のみと少数

であった。相談内容に関する比率は昨年と大きな変化はみられず、検査結果の解釈や診断・治療、およびその過程で必要となる精密検査に関する問い合わせが多くを占めた(表1)。

また、一例においては相談内容が緊急を要すると判断された。このケースについては通常のメールによる回答ではなく、コンサル医師が直接電話等で対応する必要があった。

HP上での情報提供については、一般市民、医療・検査機関用のQ&Aの他に、コンサルセンターに問い合わせのあった質問の中から重要と考えられるものを抜粋して「よくあるご質問」として公開した。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

前年度に行った一年目の陽性例の登録調査では最終的に67自治体のうち58自治体から情報提供を得られ、98例の陽性例に関する情報が自治体から得られた。これを元に精密検査を行った医療機関に調査票を送り94例(95%)については回答を得た。このうち18例については精密検査の過程でNBS陽性例から除外された事が明らかになり、3例については罹患児である事が疑わしいものの確定診断に至っていない症例であった。最終的には前述の3例を除き73例をNBS陽性例として登録した。

表1. コンサルセンターへの問合せ内容(2015年)

| カテゴリー | 数 | ジャンル | 件数 |
|--------|-----|-----------|-----|
| 小児科医師 | 80 | 数値データについて | 4 |
| 産婦人科医師 | 1 | 検査について | 13 |
| 検査機関 | 1 | 精密検査の相談 | 35 |
| 自治体 | 14 | 診断・治療方針 | 17 |
| 助産師 | 1 | 検体採取法に関して | 3 |
| 計 | 107 | 再採血・再検査 | 3 |
| | | 検体保存方法 | 4 |
| | | 検査費用 | 11 |
| | | その他 | 17 |
| | | 計 | 107 |

表 2. 本研究と他の調査間での NBS 陽性例数と頻度比較

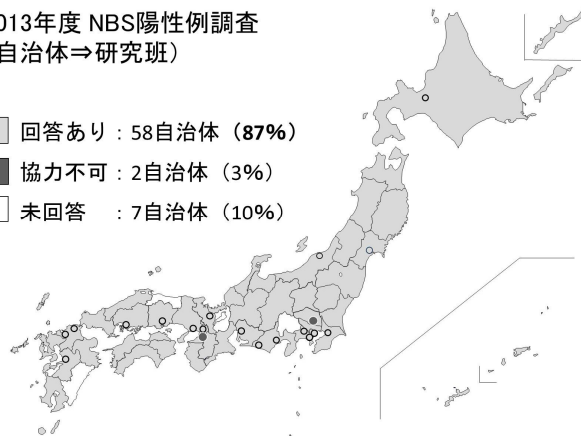
| 疾患名 | 2013年度 本研究(母数90万人 ⁺) | | 厚生省データ | | (1997-2012) パイロット研究結果 |
|--------------|-------------------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|--------------------------|
| | Pt.(n=) | frequency (×1,000) | Pt.(n=) | frequency (×1,000) | frequency (×1,000) |
| フェニルケトン尿症 | 19* | 1:47 | 25 | 1:41 | 1:53 |
| メーブルシロップ尿症 | 2 | 1:450 | 3 | 1:340 | 1:1,950 |
| ホモシスチン尿症 | 0 | - | 4 | 1:260 | 1:650 |
| シトルリン血症I型 | 2 | 1:450 | 2 | 1:515 | 1:330 |
| アルギニコ酸尿症 | 1 | 1:900 | 1 | 1:103 | 1:980 |
| メチルマロン酸血症 | 6 | 1:150 | 6 | 1:170 | 1:110 |
| プロピオン酸血症 | 15* | 1:60 | 15 | 1:70 | 1:45 |
| 複合加β-オクサレ欠損症 | 0 | - | 0 | - | 1:650 |
| 好酸トコリシ尿症 | 3 | 1:300 | 3 | 1:340 | 1:150 |
| イソ吉相酸血症 | 1 | 1:900 | 1 | 1:1,030 | 1:650 |
| グルタル酸血症I型 | 2 | 1:450 | 3 | 1:340 | 1:180 |
| MCAD欠損症 | 3 | 1:300 | 4 | 1:260 | 1:100 |
| VLCAD欠損症 | 5* | 1:180 | 9 | 1:110 | 1:160 |
| TFP 欠損症 | 1 | 1:900 | 1 | 1:1,030 | - |
| CPT-1欠損症 | 2 | 1:450 | 1 | 1:1,030 | 1:310 |
| シリン欠損症 | 5 | 1:180 | | | 1:80 |
| βケトチオラーゼ欠損症 | 1 | 1:900 | | | - |
| CPT-2 欠損症 | 2 | 1:450 | | | 1:260 |
| 全身性カルニチン欠乏症 | 3* | 1:300 | 37 | 1:28 | 1:260 |
| グルタル酸血症II型 | 0 | - | | | 1:310 |
| CACT欠損症 | 0 | - | | | - |
| 計 | 73 | 1:1.2万 | 115 | 1:0.9万 | 1:1.1万 |

表 2 は本研究で登録された患者数と頻度、厚生労働省が把握し特殊ミルク情報を通じて公表された 2013 年度の NBS 陽性例の数および頻度と、1997 年から 2012 年にわが国において行われた TMS スクリーニングのパイロット研究で示された各疾患の頻度を示したものである。本研究における各疾患の頻度はおおそパイロット研究のものと同じであった。一方、厚生労働省が把握している数と本研究における登録数はフェニルケトン尿症やホモシスチン尿症、VLCAD 欠損症などではかなり乖離がみられる結果となった。

2015 年度も前年度同様、67 の自治体に 2014 年度の NBS 陽性例に関する情報提供を依頼した。今年度は協力を得られた自治体数が 67 自治体中 35 (53%) にとどまった。協力不可として回答を得た数は 11 自治体にのぼり、前年度の 2 自治体から大幅に増加した(図 2)。協力不可の理由はいずれも個人情報保護条例を理由とするものであった。

2013年度 NBS陽性例調査
(自治体⇒研究班)

- 回答あり : 58自治体 (87%)
- 協力不可 : 2自治体 (3%)
- 未回答 : 7自治体 (10%)



2014年度 NBS陽性例調査
(自治体⇒研究班)

- 回答あり : 35自治体 (87⇒53%)
- 協力不可 : 11自治体 (16%)
- 未回答 : 21自治体 (31%)

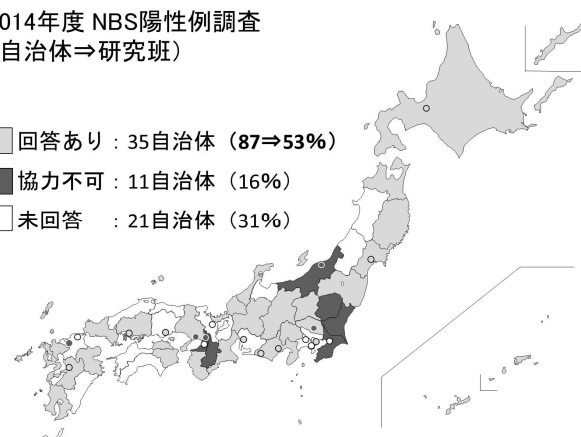


図 2. 自治体からの回答状況
2014 年度と 2015 年度の比較

前年度の初回登録調査で診断が確認できた2013年度の陽性76例について、一年後のフォローアップ調査を行った。2016年1月末時点では調査票の回収が完了しているわけではないが、49例(64.5%)の回答が得られている(図3)。2013年度のNBS陽性例における現在までの死亡例は、古典型プロピオン酸血症の新生児例が1例、ミトコンドリア三頭酵素欠損症が1例、古典型メチルマロン酸血症の1例が1歳4ヶ月時に感染症を契機として死亡例があった事が明らかになった。

また、確定診断に遺伝子解析が必要と考えられる脂肪酸代謝異常症、軽症プロピオン酸血症においても1歳を過ぎても遺伝子解析を実施していない場合がある事も明らかになった。



図3. フォローアップ調査結果

D. 考察

1. コンサルテーション体制等の整備に関する研究

TMSスクリーニングが導入されたばかりの2014年度と異なり、本年度のコンサルテーションセンターに寄せられる質問は、精密検査を行う医療機関や実際に患者のフォローアップを行う小児科医からのものが大半をしめた。問い合わせ内容については前年度と同じ傾向で、極めて稀な疾患が疑われて精密検査機関を受診した場合の現場小

児科医師の「困り感」が反映されていると考えた。小児医療が多様化する中で全ての小児科医師がTMSスクリーニングの対象疾患に精通する事は困難であり、診療レベルを担保するためのシステムとして、コンサルテーションセンターの役割は大きいと考えられる。その一方で昨年に比べるとNBS検査施設から寄せられていた分析のトラブルシューティングや経験の少なさに起因する質問などはほとんど無くなった。これはスクリーニングのシステムを支える検査の部分における混乱の時期を抜けて、安定的に測定が行われるようになった事を反映しているものと考えた。現在は自治体から依頼を受けてNPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会が提供している外部精度管理システムが運用されている。これもNBSの検査事業における安定化に貢献していると考えられるが、コンサルテーションセンターもいざという場合の相談先としてのセーフティネットという意味でも重要である。

タンデムマス・スクリーニング普及協会のHPは多くのページ閲覧があるため、今後も患者家族を含む市民や医療機関、自治体関係者などにとって分かりやすい情報提供の場である事が求められる。今年度はコンサルテーションセンターに寄せられた質問をQ&A方式で紹介する事を行った。一方、コンサルセンターに寄せられる質問の多くが診断や治療、検査法に関するものであった。この事を考慮すると、TMSスクリーニングで陽性となった検査値や疑い病名からフローチャート方式で簡単に鑑別や検査等を提案する構成にする事によりHPが利用しやすくなると期待される。次年度の課題として改良を行う事とした。

2. 患者のコホート体制整備に関する研究

2013年度、2014年度に発生したNBS陽性患者の初回患者登録作業を通じて明らかになったことは、研究班が個人情報を排した疫学調査を行う場合であっても、研究班が自治体からの情報提供を得る事が難しい場合があること、精密医療機関から匿名化された状態で患者に関する情報

を得る事については、ほぼ全例からの協力がえられること、が明らかになった。自治体における情報提供ができない理由は各自治体における個人情報保護条例の解釈が異なることが理由であり、この場合は各患者の保護者から同意が得られない場合は情報提供ができないと考える自治体が多かった。NBS は社会全体で取り組む小児保健事業である。とりわけTMSスクリーニングのように対象とする疾患が超稀少疾患である場合、一自治体内のみで事業評価や患者および家族が必要とする社会サポートや医療サポートを検討したり、NBS 事業の費用対便益を検討する事が極めて困難である。今回の研究によって、これまでは必ずしも正確な患者数を把握できていなかった事が明らかになりつつある。また、本研究では発見された患者の経過を追跡することで、NBS による恩恵を受けている患者が多いなかで、早期発見にも関わらず死亡や発達遅滞などを含む障がいを持つに至る患者等についての情報が得られた。これらの情報はNBSの事業評価を行う際には必須であるにも関わらずこれまでシステムとして把握できていなかった。本研究で得られる情報を有効に利用することで、社会の福祉向上に大きく貢献する事が期待できる。

今後は社会に対してNBSの患者コホート調査を行う事によってどのような社会としての利益、患者および家族としての利益があるのかを啓発する努力が必要と考えられる。

E. 結論

1. コンサルテーションセンターの主な利用者は小児科医師となったが、診療の質を保つために重要な役割を果たすと考えられる。また、ホームページの充実等によりさらなる利用のし易さを念頭に置き情報提供をしていく事が必要である。

2. 患者コホート調査については、現状では自治体からの情報提供が、各自治体における個人情報保護条例によって困難である場合がある。NBS が国全体として取り組む小児保健事業である事を十分に社会啓発し、悉皆性のある患者コホート体

制の構築に必要な条件を明らかにしていく事が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatrics International* 57(3): 348-353, 2015
- 2) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Molecular Genetics and Metabolism* 116(3): 192-194, 2015
- 3) Yamada K, Kobayashi K, 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
- 4) Bo R, Hasegawa Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: A fetus with mitochondrial trifunctional protein deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid functionally assured the genetic diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 6: 1-4, 2016

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Inborn metabolic disease in Asia: collaborative study with mass spectrometry. The 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society / The 11th Asian Society for Pediatric Research Symposium. Osaka, April 2015
- 2) 山口清次: 新生児スクリーニングの現状と今後について-厚生労働科学研究班の研究成果と今後の動向-. 平成 27 年度 新生児スクリーニング検査検査技術者等研修会 講演. 東京, 2015 年 6 月
- 3) 山口清次: タンデムマス導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制. 第 62 回日本小児保健協会学術集会 教育講演. 長崎, 2015 年 6 月
- 4) 深尾敏幸, 中村公俊, 伊藤哲哉, 大竹明, 窪田満, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本修, 清水教一, 但馬剛, 小林正久, 村山圭, 福田冬季子, 濱崎孝史, 遠藤文夫: 新しい診療ガイドラインについて. 第 42 回日本マススクリーニング学会 シンポジウム. 東京, 2015 年 8 月
- 5) 小林弘典: 新生児マススクリーニングとはなんですか? どのような病気が見つかるのですか?. 第 42 回日本マススクリーニング学会 教育セミナー. 東京, 2015 年 8 月
- 6) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Serum C14:1/C12:1 ratio is a sensitive diagnostic marker for VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
- 7) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 城下友義, 伊藤利将: 臨床検査を目的とした LC-MS/MS による血清中アシルカルニチンの定量分析法の開発. 第 40 回日本医用マススペクトル学会年会. 浜松, 2015 年 9 月
- 8) 深尾敏幸, 小林正久, 中村公俊, 松本志郎, 但馬 剛, 小林弘典, 長谷川有紀, 濱崎孝史, 坂本 修, 伊藤哲哉: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 9) 山田健治, 坊 亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 河上早苗, 渡邊あさみ, 松原圭一, 山口清次: VLCAD 欠損症合併妊娠の母児例. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 10) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: CPT2 欠損症患者の異化亢進を反映する生化学的検査 ~ アシルカルニチン分析との比較 ~. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 11) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング陽性例の前向き患者追跡調査の試み(第一報). 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 12) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Takahashi T, Yamaguchi S: The disease distribution of organic acidemias and fatty acid oxidation defects detected in Asian countries. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, 12 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究課題

マススクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

新生児マススクリーニングで発見される患者の遺伝子診断プロジェクト

研究協力者 深尾 敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授）

研究要旨

日本医療研究開発機構（AMED）の「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」（深尾班）では、2014年度以降に出生し、新生児マススクリーニングの先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象陽性例に対して、遺伝子パネルをもちいて遺伝子変異を同定し、フォロー（レジストリーへの参加）するプロジェクトを行っている。遺伝子変異を同定してフォローすることは、今後遺伝子変異を考慮したガイドラインの改訂など重要な情報となる。

A．研究目的

新生児マススクリーニング（以下、NBS）が公費で行われる事業であり、それがどれだけ効果があるのか評価が必要である。また診療ガイドラインの改訂、診療の質の向上には、NBSにて診断された症例が治療されてどうなったのかの情報が必要である。単一疾患においても遺伝子変異によってその疾患の重症度、予後、治療反応性は異なることが予想されることから遺伝子変異を出来るだけ同定してフォローした情報が、非常に重要となる。そのため日本医療研究開発機構（AMED）の「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」（深尾班）では、2014年度以降に出生し、NBSの先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象陽性例に対して、遺伝子パネルをもちいて遺伝子変異を同定し、フォロー（レジストリーへの参加）するプロジェクトを行っている。

B．研究方法

NBSの先天代謝異常症の一次および二次対象疾患対象疾患、およびその鑑別疾患である57遺伝子を遺伝子パネルとして、かずさDNA研究所にお

いて解析を行う。岐阜大学が解析事務局となり、図1に示すようなシステムを構築し、解析および報告を行い、その過程で日本先天代謝登録を促し遺伝子変異を同定してフォローする体制を異常学会の患者登録システム JsSMIn への構築した、

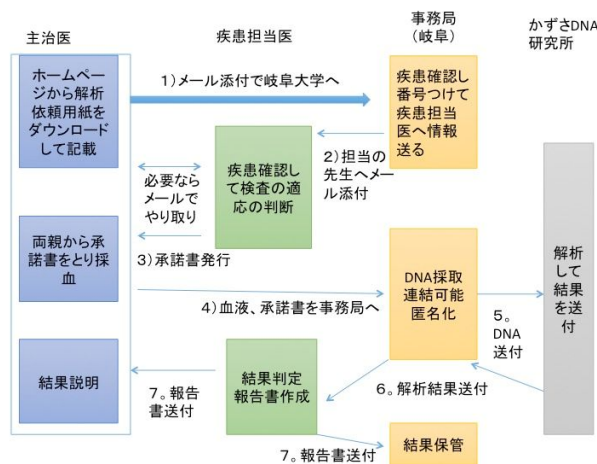


図1. 遺伝子パネル解析の流れ

（倫理面への配慮）

本研究事業は岐阜大学およびかずさDNA研究所において医学研究等倫理審査委員会の承諾を得て行っている。

C. 研究結果

2015年5月から12月20日までで、50例の遺伝子解析依頼を受けて、解析を進めている。表1に依頼を受けた疾患の内訳を示す。現在その約半分にあたる23例の結果が出ているが、2例が遺伝子変異を目的の遺伝子に同定できなかったものの後の症例では遺伝子変異を確定できている。レジストリーに登録の承諾はまだ半分程度である。

表1. 遺伝子パネル依頼症例数

| 臨床診断 | 症例数 |
|--------------------------|-----|
| メチルマロン酸血症 | 9 |
| カルニチントランスポーター異常症 | 6 |
| プロピオン酸血症 | 6 |
| メチルクロトニルグリシン尿症 | 5 |
| VLCAD異常症 | 3 |
| 3-β-ヒドロキシ-CoAカルボキシラーゼ欠損症 | 2 |
| グルタル酸血症(1型) | 2 |
| MCAD欠損症 | 2 |
| シトリン欠損症 | 2 |
| フェニルケトン尿症 | 3 |
| シトルリン血症1型 | 2 |
| OTC欠損症 | 1 |
| CPS-1欠損症/NAGAS欠損症 | 1 |
| アルギノコハク酸尿症 | 1 |
| ガラクトース血症 型 | 1 |
| 軽症型マルファルカホキラーゼ/経度ピオチン欠乏 | 1 |
| 軽症高フェニルアラニン血症 | 1 |
| 三頭酵素欠損症 | 1 |
| ホモスチン尿症 | 1 |
| メープルシロップ尿症 | 1 |
| 計 | 50 |

D. 考察

NBSの一次対象疾患は、遺伝子診断が保険収載されたが、その保険点数で請け負う検査会社がなく、先天代謝の個々の疾患の研究者が遺伝子診断を無償で行っているというのが日本の現状であった。それは長期的にみて好ましい状況ではなく、本プロジェクトの最終ゴールは、すべての対象疾患がきちんと保険診療内で遺伝子診断を受け、その上で全数レジストリー制度が存在し、NBSで診断された症例が、診断後にどのような経過になったかが事業として把握できることである。

本プロジェクトは、山口班の悉皆性をもったコホート研究が個人情報をもたないでマススクリーニングで見つかった症例がその後どうなっ

たかをフォローして行くのに対し、遺伝子診断をおこなって個人を特定した形で日本先天代謝異常学会の患者登録制度 JaSMIn への登録を促し、遺伝子変異によって経過、治療効果、予後が変わるかについてフォローするというプロジェクトである。両親の同意なくては登録できず、悉皆性においては難しく、山口班のコホート研究と補完し合うものとする。望ましいのはNBSは公的事業であり、陽性例はすべて公的にフォローできるシステムが構築されるところである

E. 結論

遺伝子変異を同定してフォローするシステムの開発を行っており、山口班の悉皆性をもったコホート研究との補完し合う研究と考えている。

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 深尾敏幸、笹井英雄、藤本亨次、小原収、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉、中島葉子、中村公俊、松本志郎、小林正久：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。日本人類遺伝学会、東京、2015年10月14日-17日

2) 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。日本先天代謝異常学会、大阪、2015年11月12日-14日

3) Fukao T: (Plenary Lecture) Organic academia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. 10th Latin America's congress of inherited metabolic disease and mass screening. Santiago, 2015 11.17-20.

H. 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 特になし

分担研究課題

マススクリーニング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部 教授）

研究要旨

タンデムマスを導入した拡大新生児マススクリーニング（TMSスクリーニング）が、平成26年度より自治体事業として全国展開された。TMSスクリーニングの検査精度向上に関する研究を行い以下の成果を得た。

1. 検査機関におけるスクリーニング実施状況：現在全国で38の検査施設が受託しているが、日本マススクリーニング学会（学会）技術部会が実施状況についてアンケート調査したところ34施設（回収率89%）から回答が得られた。非患者群の分析指標値分布やカットオフ値は、検査施設間で一定ではなかったが、一次対象疾患の患者発見率は平成26年度においては試験研究時とほぼ同程度（約1/12,000）であった。

2. 学会制定検査施設基準の準拠状況：検査担当者から回答された36検査施設では、全ての基準を満たしている施設は無く、基準の47項目中30項目以下しか満たしていない施設が約25%もあり、約44%の施設から検査委託費が低価格で不適正と回答された。

3. 内部精度管理用Web解析システムの開発：技術者部会が提供する内部精度管理ツールを利用して、各検査施設が行っている内部精度管理を支援しカットオフ値の適性度を検証するWeb解析システムを開発した。

4. 測定値の施設間差の是正：qNMRによる検査用試薬の純度検定や検量線作成用標品の調整を行い、その有用性を実証した。見逃しを防ぐため、新規スクリーニング指標が開発されカットオフ値の低減化を検討し、それを支援するためのLC-MS/MS法を用いた二次検査法も更に開発検証し、有用性を確認した。

5. CPT2欠損症の新しい診断指標の開発：乳幼児期突然死が問題となっていた二次対象疾患のCPT2欠損症/トランスロカーゼ欠損症について、新指標を用いてスクリーニングを実施していた検査機関から患者発見に関するデータ（分析新生児数約108万）を収集したところ、CPT2欠損症の患者発見感度100%、特異度99.998%、陽性的中率24.2%であった。精密検査法としての血清アシルカルニチン分析や酵素活性測定も全国で実施可能であったので、新指標を用いて一次対象疾患としてスクリーニングすべきであることを提言した。

研究協力者

中島英規（国立成育医療研究センター 研究員）
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 講師）

A. 研究目的

タンデム型質量分析を用いた拡大新生児マススクリーニング（以下、TMSスクリーニング）が自治体事業として全国で実施され、それに伴い新規に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改善が必要な状況である。これに対して、日本マス

スクリーニング学会(以下、「学会」)や成育医療研究センター・マススクリーニング研究室(以下、「マス研」)が中心となり、精度管理や実務研修などの事業を行っている。研究分担者は、これらの組織の協力を得て、全国の検査施設の分析技術や精度管理に関する情報を収集する一方、新たなスクリーニング精度保証技術(second-tier test: 初回濾紙血を用いた“二次検査法”)を開発してきた。それらを踏まえ、今年度は以下の課題を検討した。

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し、スクリーニング指標とカットオフ値が機能しているかを確認する。

指定検査施設が、学会の推奨した施設基準を満たしているかどうかを調査し、問題点を検討する。

指定検査施設での分析精度を向上させるため、マス研と協力して外部精度管理の方法論の細部を検討する。

乳幼児期突然死が少なからず経験された二次対象疾患の CPT2 欠損症について、新開発のスクリーニング指標を用いてスクリーニングを実施していた自治体でのデータを収集し、一次対象疾患とすることの妥当性を検証する。

これまでに開発した二次検査法について、患者検体を用いて有用性をさらに検証する。

B. 研究方法

(1-1)検査施設の検査実施状況調査(研究協力者・花井の報告書「平成 26 年度タンデムマス検査実施状況調査報告について」に詳述)

(1-2)検査施設の正常新生児検査値分布と発見患者データに基づくカットオフ値の検証(研究協力者・花井の報告書「タンデムマス検査データ Web 解析システムについて」に詳述)

(2)指定検査施設での施設基準の準拠状況調査(研究協力者・福土の報告書「新生児スクリーニング検査実施機関における施設基準及び検査実施基準等のガイドライン準拠に関するセルフチェック方式による調査結果と今後の対策につい

て」に詳述)

(3)外部精度管理方法の検討(研究協力者・中島の報告書「qNMR による SI Traceable なマススクリーニング測定対象化合物定量法」に詳述)

(4)二次検査法の有用性の検討

福井大学における試験研究で発見された患者の濾紙血や、自治体事業スクリーニングで発見された患者の濾紙血(家族の同意を得て収集)を分析に供した。昨年度の報告書に詳述した LC-MS/MS 分析法を用いた。安定同位体標識代謝物を内部標準とした LC-MS/MS 法であり、更に条件検討を修正して新規代謝物も追加分析した。また、二次検査法の有用性をさらに証明するために、この二次検査法で診断可能な対象疾患については、試験研究での分析データを用いてスクリーニング精度向上のための新指標を開発し、患者データを用いて精度を検証した。イソ吉草酸血症スクリーニングへの応用については研究協力者・石毛の報告書「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」に詳述した。

(5)新スクリーニング指標を用いた CPT2 欠損症スクリーニングの有用性の検討

福井大学における 2011 年度と 2012 年度の TMS スクリーニング試験研究では、新指標を用いて CPT2 欠損症スクリーニングが実施されたので、そのデータを解析に供した。2012 年度と 2013 年度は、31 自治体で新指標を用いた CPT2 欠損症スクリーニングが実施されたので、学会技術者部会を通じて個人情報を含まないデータを収集し解析に供した。

C. 研究結果

(1-1)検査施設の検査実施状況調査

38 指定検査施設(全体の 89%)から 2014 年度の情報が得られた。受検新生児 902,093 において一次対象疾患患者 76 が発見されていた(発見頻度: 1/11,870)(花井報告書「表 1」参照)。二次対象疾患では、CPT-2 欠損症患者が 1 例、シトリン欠損症患者が 12 例、全身性カルニチン欠乏症患者が 4 例発見されていた。

一次対象疾患での再採血率が前年の 0.39% から 0.35% に若干低下していた。

(1-2) 検査施設の正常新生児検査値分布と発見患者データに基づくカットオフ値の検証

指定検査施設から収集した 非患者でのスクリーニング指標の測定値分布、偽陽性例や患者での測定値分布を表示できる内部精度管理ツールが Web ベースで運用できるようになった(花井報告書参照)。

(2) 指定検査施設での施設基準の準拠状況調査

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の推奨した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。

自治体からの検査委託費は 36 施設中 16 施設が低価格で不適正と回答しており、上記基準を満たせない背景状況となっていることが示唆された(福士報告書参照)。

(3) 外部精度管理方法の検討

TMS スクリーニング用内部標準試薬の純度は必ずしも充分高くなく、指標物質の測定値は補正が必要であることが判明した。正確に秤量した指標物質による検量線作成による定量法を実施すべ

きことを示す結果であった(中島報告書参照)。

(4) 二次検査法の有用性の検討

C5-OH アシルカルニチンの陽性例については、3-メチルクロトニルグリシン尿症、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸(HMGA)血症が対象疾患であり、母親の 3-メチルクロトニルグリシン尿症やビオチン欠乏も鑑別疾患となるが、HMGA などの有機酸、アシルカルニチン、アシルグリシンの LC-MS/MS 分析で定量可能であり(図 1、2、3 および表 1)、初回濾紙血での鑑別診断が可能であった。

ビタミン B12 反応型メチルマロン酸血症のスクリーニング指標として C3/Met 比を開発しカットオフ値が設定できた。二次検査法としてメチルマロン酸と相ホモシスチンの LC-MS/MS 分析法を開発した(図 4)。

アシルグリシン LC-MS/MS 分析は、抗生剤使用によるイソ吉草酸血症偽陽性を判定でき、再採血率を減らす上で有用であった(石毛報告書参照)。

図1. LC-MS/MS法による有機酸分析

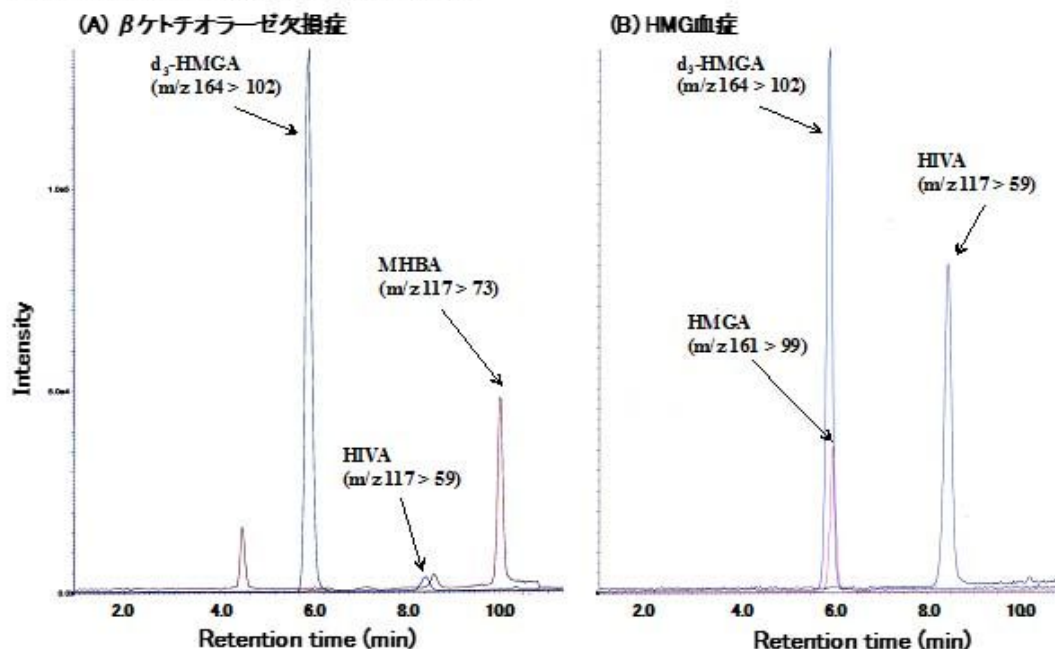


図2. LC-MS/MS法によるアシルグリシン分析

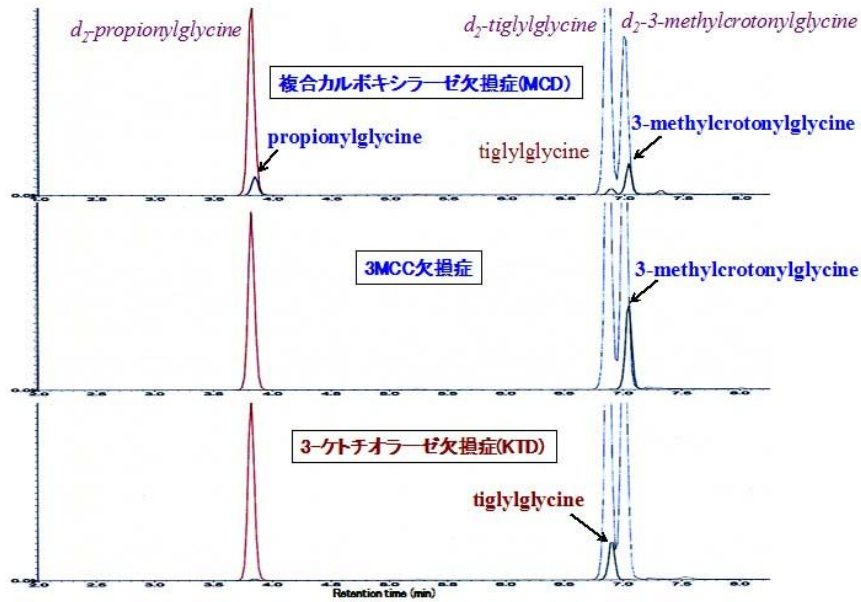


表1. C5-OH アシルカルニチン陽性例に対する LC-MS/MS 分析での各種測定値と鑑別診断

| Diagnosis | C5-OH | Organic acid (μM) | | | Acylcarnitine (μM) | | | | | Acylglycine (μM) | | |
|----------------------|-------|-------------------|--------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------------|-------------|-------------|
| | | HMGA | HIVA | 3HMBA | propionyl | OH-isovaleryl | OH-Me-buteryl | tiglyl | Me-crotonyl | propionyl | tiglyl | Me-crotonyl |
| KTD | 3.12 | 0.37 | 2.2 | 130.32 | 0.67 | 0.12 | 4.84 | 0.485 | 0.0023 | 0.02 | 2.67 | 0.01 |
| KTD | 2.75 | 0.10 | 1.3 | 39.06 | 1.62 | 0.13 | 3.61 | 0.615 | 0.0017 | 0.09 | 4.10 | 0.00 |
| MCD ⁺ | 3.78 | 0.19 | 96.1 | 0.57 | 1.56 | 4.36 | 0.04 | 0.004 | 0.0040 | 1.73 | 0.06 | 0.51 |
| MCD ⁺ | 5.00 | 0.28 | 344.1 | 1.11 | 3.79 | 4.76 | 0.17 | 0.008 | 0.0020 | 0.15 | 0.02 | 0.07 |
| MCD ⁺ | 2.21 | 1.04 | 624.5 | 0.44 | 1.78 | 1.44 | 0.02 | 0.030 | 0.0080 | 1.49 | 0.26 | 2.10 |
| MCD ⁺ | 3.38 | 0.19 | 187.5 | 0.53 | 4.12 | 3.35 | 0.01 | 0.008 | 0.0110 | 0.73 | 0.02 | 0.91 |
| 3MCCD | 3.41 | 0.45 | 326.6 | 0.47 | 0.85 | 4.09 | 0.01 | 0.007 | 0.0124 | 0.03 | 0.01 | 1.08 |
| 3MCCD | 11.90 | 0.23 | 238.5 | 0.60 | 0.13 | 10.01 | 0.01 | 0.001 | 0.0064 | 0.01 | 0.01 | 3.66 |
| Baby of 3MCCD mother | 3.88 | 0.24 | 11.7 | 0.55 | 0.86 | 5.69 | 0.01 | 0.002 | 0.0021 | 0.02 | 0.02 | 0.01 |
| Baby of 3MCCD mother | 6.83 | 0.11 | 14.7 | 0.39 | 0.41 | 5.10 | 0.01 | 0.004 | 0.0012 | 0.02 | 0.03 | 0.43 |
| HMGLD | 3.14 | 5.19 | 25.3 | 0.66 | 0.19 | 2.78 | 0.01 | 0.012 | 0.0023 | 0.04 | 0.01 | 0.07 |
| controls; mean (SD) | | 0.53 (0.20) | 2.1 (0.6) | 0.60 (0.11) | 1.17 (0.45) | 0.09 (0.03) | 0.01 (0.00) | 0.003 (0.001) | 0.0002 (0.0001) | 0.02 (0.00) | 0.01 (0.01) | 0.01 (0.00) |

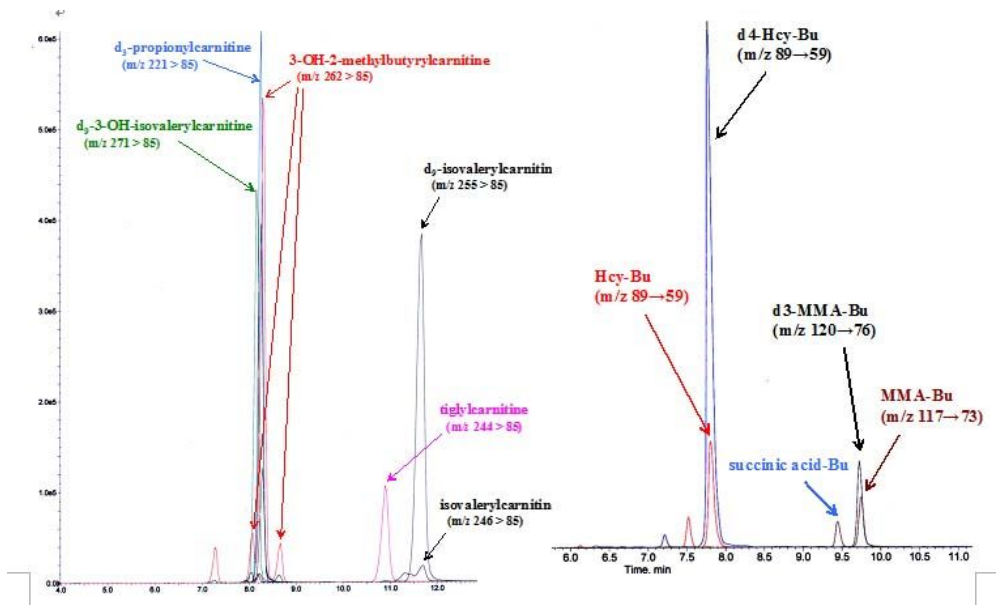


図3. LC-MS/MS 法によるアシルカルニチン分析

図4. LC-MS/MS でのメチルマロン酸・ホモシステイン分析
(cbIC 患者濾紙血分析: Hcy; ホモシステイン、
MMA; メチルマロン酸、Bu; ブチルエステル)

(5)新スクリーニング指標を用いた CPT2 欠損症スクリーニングの有用性の検討

福井大学でのスクリーニング指標の下限カットオフ値は、C16 が 3.0 μM、(C16+C18:1)/C2 が 0.62 (平均値+6.6SD) であったが、その他の検査施設でのカットオフ値は、それぞれの検査値の変動に合わせて調整された結果、C16 が 3.0~8.0 μM、(C16+C18:1)/C2 が 0.40~0.62 の範囲であった。

この新しい指標でのスクリーニング対象者数は約 100 万新生児で、8 例の CPT2 欠損症患者が発見された。2015 年 3 月末において偽陰性例の報告はない。よって、患者発見感度は 100%、特異度 (非患者を陰性とする率) は 99.998%、陽性的中率 (陽性者が患者である率) は 24.2% で

あった。また、陽性率 (精密検査を必要とした新生児の率) は 0.002% と極めて低値であった (表 2)。

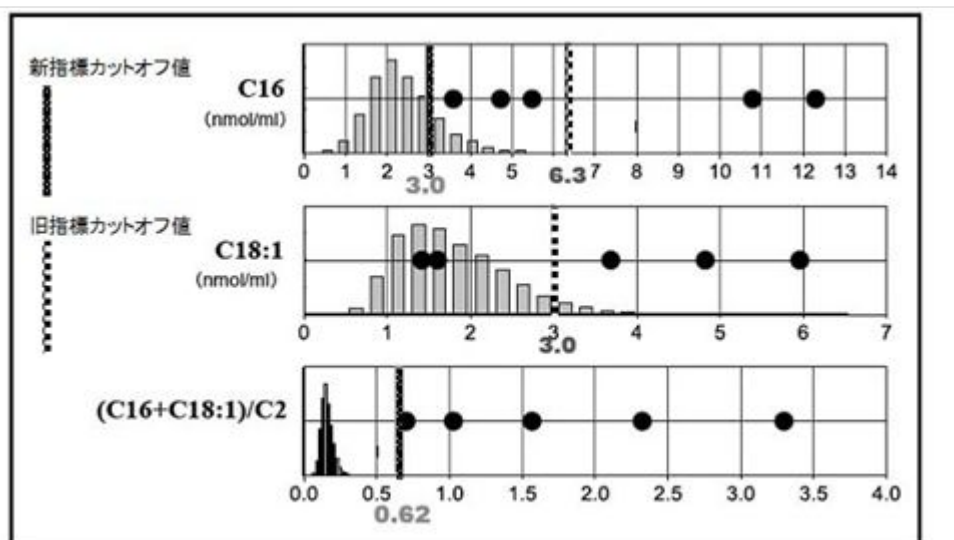
また、この調査期間中に診断された CPT2 欠損症患者のうち初回濾紙血のデータが入手可能だった例の測定値を、新旧指標値カットオフ値とともに表 3 に示した。旧指標では 3 例が見逃しとなるが、新指標では陽性判定と出来ていた。

新指標での陽性例は即精密検査となり、血清アシルカルニチン分析結果を踏まえ酵素活性測定・遺伝子解析で診断が確定されるが、2015 年度 12 月時点で血清アシルカルニチン分析は NPO 法人 TMS スクリーニング普及協会に外注検査として実施されており、酵素活性測定及び遺伝子解析は広島大学小児科と岐阜大学小児科で実施されていた。

表 2. CPT2 欠損症のスクリーニング精度

| | CPT2欠損症患者 | 非患者 | 計 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| スクリーニング陽性 | 8 | 25 | 33 |
| スクリーニング陰性 | 0 | 1,083,463 | 1,083,463 |
| 計 | 8 | 1,083,488 | 1,083,496 |

表 3. CPT2 欠損症の患者データと新旧スクリーニング指標カットオフ値 (福井大学など)



D. 考察

学会技術者部会が中心となって取り組んで行った今回の検査実施状況調査結果及び外部精度管理の調査によって以下のことが明らかになった。全国の指定検査施設でのスクリーニングにより着実に対象疾患患児が発見されている一方、施設間での測定値の偏位のためカットオフ値が必ずしも適切でないことや、不適切な検査委託費のため施設基準を満たすことが困難であることなどが判明した。また、検査用試薬についても純度に問題があり、適切に調整された指標物質溶液を用いた測定機器の調整が必要であることも明らかとなった。これらを踏まえ、今後、指定検査施設での測定法の標準化を行っていく必要がある。

母乳栄養の推進により、母乳不足事例で異化亢進を背景とした対象疾患偽陽性例の増加が今回の調査でも明らかになっている。このような事例に対処するには、陽性例での初回濾紙血をLC-MS/MSで分析し（二次検査）偽陽性例を最小化することが望ましい。今後、分析法を標準化し測定用キットを作成するなど対応が望まれる。このような二次検査の実施は委託検査料が適正化されて初めて可能になる。適正な価格設定を行わない無謀な入札による検査委託がなくなることが期待される。

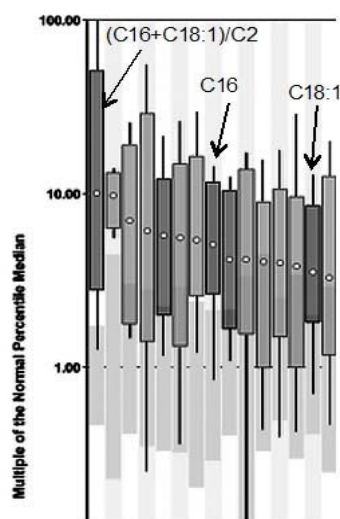
今年度は、これまで乳幼児期突然死例の多いことに気づかれていたCPT2欠損症を（高柳研究協力者報告書参照）一次対象疾患とすることの妥当性について検討した。従来CPT2欠損症は、古典的なスクリーニング指標（C16やC18:1）では非患者での測定値と患者値の間に適切なカットオフ値が設定できない（偽陰性や過大な偽陽性率が生じる）ことや、簡便な精密検査法が得られにくいことなどから二次対象疾患とされてきた経緯がある。

旧来の指標・カットオフ値では陽性であるにもかかわらず見逃されるという事態も生じた。広島県で発生した比較的軽症型本症患児の急性発症は多くの関係者に衝撃を与え、新しい検査指標と

カットオフ値を開発したところ、多くの検査施設でこれに基づくスクリーニングに取り組んでいただき、一次対象疾患としてスクリーニングすることが妥当であることを示すデータを得ることが出来た。

なお、新指標(C16+C18:1)/C2が非患者測定値との分離の点で最も秀逸な指標であることは、米国Region4プロジェクトの調査でも明示されている（参考図）。

【参考図】 米国Region 4で開示されている指標の良否を判断するためのデータ表示（部分）



（箱ひげ図の下方の灰色の棒グラフが非患者測定値）

広島県での最近の新指標でのCPT2欠損症スクリーニングでは若干陽性率が増加しており（但馬研究協力者報告書参照）、分析値の検査施設差を背景としたカットオフ値設定に関する課題である。これについては、今回中島報告書で示された標準化を実施すれば、容易に精度の高いスクリーニングになると考えられた。

また、CPT2欠損症のスクリーニングでは、新指標で陽性となった場合は即精密検査とし、血清でのアシルカルニチン分析でC16とC18:1の増加（それぞれ0.15 nmol/ml以上）で陽性判定を行い、陽性例について酵素活性測定（あるいは遺伝子解析）で診断を確定することが指針として示されている。調査結果で示したとおり、これらの精密検査は既に全国的に実施可能であり、一次対象

疾患とすることが妥当な根拠である。

E. 結論

TMS スクリーニングが全国の自治体で事業化されたが、検査精度に関して不十分な点があり、分析法の改良や実施方法向上のための研修が実施されていることが調査で明らかになった。一方で、指定検査施設での実施基準遵守率がいまだ低く、その背景として検査委託費が不十分である実態も明らかとなった。新生児マススクリーニングの目的である早期発見による障害発生防止や突然死回避を実現するために、今回 CPT2 欠損症の一次対象疾患化が妥当であることを示すデータを提示した。更にスクリーニング指標等の改良を通じて、この目的を更に達成できるように、スクリーニング指標の開発や精度管理を進化させる必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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]
- 3) 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．

5) 重松陽介，畑 郁江：アシルカルニチンプロファイ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．

6) 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．日本マス・スクリーニング学会誌．2(1)；75-82，2015

7) 花井潤師，福士 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．

8) Kenji Yamada, Hironori Kobayashi, Ryosuke Bo, Tomoo Takahashi, Yuki Hasegawa, Makoto Nakamura, Nobuyuki Ishige, Seiji Yamaguchi: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Mol. Genet. Metab.* 116, 192-194, 2015.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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. 2015.6.
- 7) 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. 2015.9.
- 8) 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. 2015.9.
- 9) 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, 2015.8.
- 10) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: SI トレーサブルなマススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会, 東京, 2015.8.
- 11) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: 平成 26 年度 Quality control 外部精度管理結果について. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会, 東京, 2015.8.
- 12) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: マススクリーニング外部精度管理 Web データ授受システムの構築. 第 42 回日本マス・スクリーニング学会学術集会, 東京, 2015.8.
- 13) 中島英規, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 原田正平: 質量分析装置による新生児マススクリーニング外部精度管理結果. 第 55 回日本臨床化学会 年次学術集会, 大阪, 2015.10.
- 14) 中島英規, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 原田正平: 定量 NMR を応用した SI トレーサブルな新生児マススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 第 55 回日本臨床化学会 年次学術集会, 大阪, 2015.10.
- 15) 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. 2015.11.
- 16) 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. 2015.11.
- 17) 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．2015.11．

- 18) 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．2015.11．
- 19) 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 -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．2015.11．

H．知的財産権の出願・登録状況

- 1．特許取得
なし
- 2．実用新案登録
なし

分担研究課題

マススクリーニング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部 教授）

qNMR による SI Traceable なマススクリーニング測定対象化合物定量法

研究協力者 中島英規（国立成育医療研究センターマススクリーニング研究室 研究員）

研究要旨

質量分析装置を用いたマススクリーニングでは、たとえ同じ機種種の質量分析装置を使用して同じ検体を測定しても、同じ測定値が得られないことが知られており、これが施設間の測定値差を生んでいる。また一般に、試薬メーカーやキットメーカーが独自に定めた安定同位体標識内部標準物質の濃度に基づいた一点検量法によって濃度が決定されているため、各メーカーの試薬濃度定量法が異なればメーカー差が起こる原因になる。

本研究では定量NMR法 (qNMR)を応用し、このような不一致問題を解決する方法の一例として SI Traceable、つまり国際単位系 (Système international d'unités: 仏語)へ最終的に紐付け可能な、標準物質を用いた定量法を確立した。その結果、一部アミノ酸やアシルカルニチンは試薬メーカーが公表している純度値に達しておらず、一般に結果として報告されている測定値を補正する必要性が示唆された。

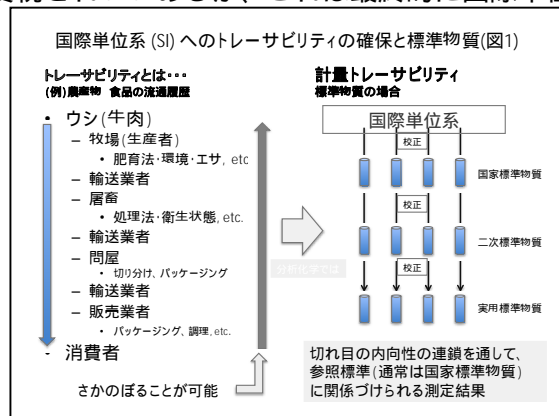
A . 研究目的

定量分析においては、測定対象化合物が標準物質に対してトレーサビリティ、つまり最終的に紐付けできることが求められている。臨床分析においても WHO, FDA など様々な機関から標準物質が供給されているが、純度や定量法の「定義」が異なるためしばしば標準物質間で定量値が一致しないことが知られている。一方で近年、SI Traceability が取れていることが定量分析で重要視されつつあるが、これは最終的に国際単位系

(Système international d'unités: 仏語)へ紐付け可能であることが定義されているため、世界中どの測定施設でも一致した測定値が得られる利点がある(図 1)。

質量分析装置を用いたマススクリーニングでは、たとえ同じ機種種の質量分析装置を使用して同じ検体を測定したとしても、同じ測定値が得られないことが知られているが、これは m/z の相違によって得られるシグナル強度特性が各々の装置によって異なることに起因していることに加え、試薬メーカーやキットメーカーが独自に定めた安定同位体標識内部標準物質の濃度に基づいた一点検量法によって濃度が決定されていることにも起因している。

そこで本研究では最終的に標準物質を用いた各検査施設測定値の標準化を目指すため、定量 NMR 法 (qNMR) を利用して SI Traceability の取れたマススクリーニング測定対象化合物の定量法を確立することを目的とした。



B. 研究方法

1. 試薬及びその秤量

qNMR による測定では、測定対象化合物と SI Traceability の保証された内部標準物質(本研究では DSS-d6 を使用)の秤量法と精度が非常に重要になる。本研究では、JCSS による検定を受けて1年以内の Sartorius 社製ウルトラマイクロ天秤 MSA2.7S を使用した。この電子天秤で 1 mg と 10 mg の分銅を 10 回測定し、最小計量値を 0.36 mg つまり測定不確かさ許容範囲を 0.1%以下に設定可能であることを確認した上で、5 mg 以上秤量して信頼性を担保した。SI Traceability の担保された国家標準物質としては和光純薬社製 DSS-d6 を使用した。マススクリーニングにおける測定対象化合物は非常に吸湿性が高いため、秤量は湿度 20%以下にコントロールしたグローブボックス内にて秤量中に重量が変化しないことを確認しながら行った。

2. qNMR 測定法

NMR 測定用溶媒としては和光純薬社製 Dimethyl Sulfoxide-d6(重 DMSO)を使用した。上記のように秤量した測定対象化合物と内部標準物質を風袋ごと硝子バイアルに入れ、JCSS 認定を受けたピペットを用いて正確に 1 mL の重 DMSO を添加して溶解した後、NMR 測定管に導入して測定を行った。

NMR 測定装置は慶應義塾大学理工学部の JEOL Resonance 社製 ECA-500(分解能 500 MHz)を使用し解析には Delta5 を使用した。核スピンのフリップ角は 90°となるようにパルス設定し、充分な緩和時間をとった。アシルカルニチンの定量に使用した分子内プロトンは、安定した強度が得られる、カルニチン残基中に含まれるトリメチル基の9つのプロトンを選択した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、患者の個人情報及び生物検体などを取り扱わないため、特段の倫理的配慮は必要としない。

C. 研究結果

qNMR を用いた SI Traceable なマススクリーニ

ング測定対象化合物を定量・純度検定した結果を以下の表 2 にまとめた。

表 2. 測定対象化合物の定量・純度検定結果

| 化合物名 | (%) | 化合物名 | (%) |
|-------|------|----------|------|
| C0 | 97.8 | C10:1 | 97.4 |
| C2 | 95.8 | C12 | 96.9 |
| C3 | 97.0 | C14 | 96.0 |
| C4 | 94.7 | C14:1 | 95.8 |
| C5 | 82.0 | C16 | 94.8 |
| C5:1 | 96.2 | C16-OH | 89.2 |
| C5-DC | 79.1 | C18 | 96.0 |
| C5-OH | 92.2 | C18:1 | 96.1 |
| C6 | 96.8 | C18:1-OH | 91.9 |
| C8 | 97.3 | Cit | 97.3 |
| C8:1 | 98.5 | Orn | 98.5 |
| C10 | 96.4 | ASA | 90.4 |

D. 考察

ほとんどの測定対象化合物は、試薬メーカー仕様書・成績証明書が提供する純度値を満たしていなかった。一般に試薬メーカーでは、HPLC や TLC によって純度を決定している場合が多いが、不純物等の存在がその検出法によって同定できない場合には、実際の濃度値は公表している純度より自ずと低くなる可能性がある。qNMR は、測定対象化合物の分子内プロトンのみによって定量されるため非常に信頼性が高く、近年薬局方など公定書に規定される定量法・純度決定法として広く採用されつつある。

本研究ではいくつかの化合物において 90%以下の純度を示していた。イソ吉草酸血症の判定に用いられるイソバレリルカルニチン (C5)の純度は 82.0%、グルタル酸血症の判定に利用されるグルタルルカルニチン (C5-DC)の純度は 80%に満たなかった。試薬メーカーやキットメーカーが供給している安定同位体標識内部標準物質も同様にメーカー自身が定める定量・純度検定法で決定されていることを考慮すると、本研究の結果と同様に純度が信じられている値より低いことが考えられる。このことは現在、検査施設で行われて

いる1点検量における定量値も正しく検定し直した内部標準物質を用いれば変わる可能性があることを示唆している。

E. 結論

本研究において、標準物質がどの機関からも用意されていないアミノ酸・アシルカルニチンの定量 NMR による SI Traceable な定量・検定系を確立した。NMR は「非破壊検査」であるため、qNMR 測定後の「定量値が決定した試料」をそのまま LC-MS などの検量線用標準物質として利用することができる。この SI Traceability の取れた試料を用いて検量線を描き、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) から供給されている Quality control 乾燥ろ紙血中のマススクリーニング測定対象化合物を定量したところ、いくつかの化合物は CDC が公表している測定値と 20% 以上異なっていた。このことは将来的に現在行われている測定・濃度決定法やカットオフ値の見直しにつながる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: SI トレーサブルなマススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 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
- 2) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: 平成 26 年度 Quality control 外部精度管理結果について. 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

3) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: マスクリーニング外部精度管理 Web データ授受システムの構築. 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

4) 重松陽介, 畑郁江, 湯浅光織, 但馬剛, 渡邊順子, 石毛信之, 中島英規: 有機酸代謝異常症の LC-MS/MS 法による二次検査法の検討. 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

5) 渡辺倫子, 中島英規, 鈴木恵美子, 小澤仁子, 前田堂子, 品田京子, 志村明子, 後藤温子, 松原洋一, 原田正平: 平成 26 年度新生児マススクリーニング精度管理 (技能試験) の報告. 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

6) 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 相崎潤子, 小澤仁子, 中島英規, 松原洋一, 原田正平: 新しい外部精度管理のためのブラインド検体導入とその問題点. 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

7) 中島英規, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 原田正平: 質量分析装置による新生児マススクリーニング外部精度管理結果. 第 55 回日本臨床化学学会年次学術集会、大阪、2015 年 10 月

8) 中島英規, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 原田正平: 定量 NMR を応用した SI トレーサブルな新生児マススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 第 55 回日本臨床化学学会年次学術集会、大阪、2015 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

分担研究課題

マスキリーニング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部 教授）

平成 26 年度タンデムマス検査実施状況調査報告について

研究協力者 花井潤師（札幌市衛生研究所・母子スクリーニング担当課長）

研究要旨

日本マスキリーニング学会技術部会が中心となり、内部精度管理ツールを用いて、平成25年度の各施設の正常値分布およびタンデムマス・スクリーニング（TMS）実施状況を調査を行った。その結果、正常値分布調査では、ほとんどの施設が前年度とほぼ同様の正常値分布を示し、カットオフ値の変更もわずかの施設のみだった。また、TMS実施状況調査では、全施設合計の再採血率、総精査率は前年度に比べやや低い傾向を示したが、発見患者数は前年度に比べ26名増加した。

研究協力者

福士 勝：札幌イムノダイアグノスティック
ラボラトリー・所長

石毛信之：東京都予防医学協会・主査

田崎隆二：化学及血清療法研究所・検査総轄

ト」（図2）により解析を行った¹⁾。さらに、2014年度 TMS スクリーニング実施状況として、初回検査件数、再採血数、精査数、発見患者数などの調査を行った。

C．研究結果

1．正常値分布調査

38 施設中 34 施設（89%）から回答があった。

正常値分布調査では、各施設から、各指標の平均、標準偏差とともに、1, 10, 25, 50, 75, 90, 99 パーセンタイル(%)値を集計一覧表を用いて回収した。集計結果は箱ひげ図として表し、各施設にフィードバックした（図3）。

2013 年度の正常値分布と比較して、中央値、分布幅はほとんどの施設でほぼ同程度であり、カットオフ値の変更もわずかの施設であった。

2．TMS 検査実施状況調査

1) 一次疾患全体の集計結果

38 施設中 34 施設（89%）から回答があった。

初回検査件数は、全施設合計で 902,093 件であった。一次疾患の全施設合計は、再採血数 3,143 件（0.35%）、即精査数 144 件（0.016%）、再採血後精査数 242 件（0.027%）、総精査数 389 件

A．研究目的

日本マスキリーニング学会（以下、学会）技術部会では、各施設の内部精度管理の充実に向け、内部精度管理ツールを配布するとともに、昨年度に引き続き、2014 年度の各施設のタンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）検査指標の正常値分布および TMS 検査実施状況の調査を行い、TMS スクリーニングの現状と課題について考察した。

B．研究方法

正常値分布調査では、昨年と同様に、2014 年度の TMS スクリーニング初回検査結果について、各検査施設に配布した「一括ヒストグラム作成シート」を用い、測定指標 26 項目について出力された「集計一覧表」（図1）を技術部会で回収し、別途作成した EXCEL ワークシート「集計・解析シ

(0.043%)であった。また、発見患者数は76例で発見頻度1:11,870であった(図4、表1)。

2) 二次疾患全体の集計結果

また、二次疾患群での全施設合計は、再採血数798件(0.09%)、即精査数14件(0.002%)、再採血後精査数38件(0.004%)、総精査数54件(0.006%)であった。また、発見患者数は18例で発見頻度1:50,116であった(図5、表2)。

3) 2013、2014年度の比較

TMS検査実施状況のうち、再採血率及び発見患者数について、2013、2014年度の集計結果を比較した。その結果、一次対象疾患全体の再採血率は平成25年度には0.39%だったものが、平成26年度には0.35%とやや低下した。また、一次対象疾患全体の発見患者数は、平成25年度には54例だったものが、平成26年度には76例と約1.5倍に増加した(図6)。

D. 考察

TMSスクリーニングでは、検査する指標が多種類であるとともに、分析装置の精度の影響により測定値が変動しやすいことから、各検査施設における内部精度管理が極めて重要である。

昨年²⁾と同様に、内部精度管理ツールを用いて、2014年度のTMS検査の実施状況を調査した結果、正常値分布調査では、ほとんどの施設が前年度とほぼ同様の分布を示し、カットオフ値の変更もわずかであった。また、実施状況調査では、再採血率、総精査率は前年度に比べやや低い傾向を示したが、発見患者数は前年度に比べ26名増加した。

各施設では、内部精度管理ツールを用いて、定期的に、ヒストグラムや正常値分布、再採血率や精査率などを確認することで、自施設のカットオフ値の適正性を評価している。今回の結果により、各施設の内部精度管理の実施により、昨年度と同

等の精度でTMS検査が実施されていることが確認された。

E. 結論

TMSスクリーニングでは、検査の指標が多種類であるとともに、タンデムマス検査機器の精度の影響により測定値が変動しやすいことから、各施設での内部精度管理が極めて重要である。各施設での内部精度管理ツールを利用した定期的な検査データの確認とともに、技術部会や研究班などによるTMS検査実施状況の定期的な全国調査により、全国均質な検査精度が確保できるような対応が重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 花井潤師, 福士 勝、石毛信之、他: 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り組み - , 日本マススクリーニング学会誌, 25(1), 57-66, 2015.

2) 花井潤師, 福士 勝、石毛信之、他: 平成25年度タンデムマス検査実施状況調査報告について - 内部精度管理の充実に向けた取り組み - . 平成26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(健やか次世代育成総合研究事業))「マススクリーニング検査精度向上に関する研究」分担研究報告書, 71-75, 2015.

2. 学会発表

1) 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. 第40回日本医用マスペクトル学会・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」, 浜松市, 2015年9月.

【集計一覧表】

タンデム検査統計指標一覧

施設名: #####
施設番号: **

| | | Phe | Val | Leu+Ile | Met | Cit | Tyr | Arg |
|-----|----------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|
| 棄却後 | N | 16,279 | 16,263 | 16,295 | 16,302 | 16,198 | 16,136 | 16,208 |
| | Mean | 46.6 | 108.6 | 186.1 | 21.6 | 11.6 | 102.1 | 13.7 |
| | SD | 8.5 | 24.6 | 35.6 | 4.6 | 3.0 | 38.2 | 5.5 |
| | M+3SD | 72.1 | 182.4 | 292.9 | 35.3 | 20.5 | 216.6 | 30.4 |
| | M+5SD | 89.1 | 231.6 | 364.0 | 44.4 | 26.5 | 293.0 | 41.5 |
| | M+7SD | 106.1 | 280.8 | 435.2 | 53.6 | 32.5 | 369.4 | 52.6 |
| | 99%タイル | 73.9 | 187.7 | 295.7 | 35.1 | 23.8 | 290.2 | 35.5 |
| | 99.5%タイル | 78.7 | 201.1 | 310.5 | 37.3 | 27.4 | 339.2 | 39.4 |
| | 99.9%タイル | 92.0 | 230.9 | 341.1 | 42.3 | 35.3 | 473.3 | 50.3 |
| | カットオフ値 | 120.0 | 250.0 | 350.0 | 50.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

| | N | C0 | C2 | C3 | C3/C2 | C5 | C5OH | C5DC | C8 | C10 | C8/C10 | C14:1 | C16 | C18 | C18:1 | C14:1/C2 | C0(C16+C18) | C16+C18/C2 | C16OH | C18:1OH | |
|-----|---------|--------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|-------------|------------|--------|---------|-------|
| 棄却後 | N | 16,238 | 16,250 | 16,218 | 16,295 | 16,175 | 16,228 | 16,249 | 16,147 | 16,156 | 16,285 | 16,185 | 16,288 | 16,280 | 16,279 | 16,361 | 16,209 | 16,336 | 16,331 | 16,312 | |
| | Mean | 25.3 | Mean | 23.6 | 2.06 | 0.09 | 0.13 | 0.12 | 0.04 | 0.06 | 0.12 | 0.54 | 0.09 | 2.36 | 0.78 | 1.51 | 0.004 | 8.548 | 0.166 | 0.017 | 0.016 |
| | SD | 7.3 | SD | 6.22 | 0.71 | 0.03 | 0.05 | 0.03 | 0.01 | 0.02 | 0.05 | 0.12 | 0.03 | 0.78 | 0.23 | 0.39 | 0.001 | 3.092 | 0.035 | 0.005 | 0.006 |
| | M-1SD | 17.9 | M+3SD | 42.31 | 4.19 | 0.17 | 0.26 | 0.22 | 0.10 | 0.13 | 0.26 | 0.90 | 0.17 | 4.71 | 1.46 | 2.68 | 0.008 | 17.824 | 0.270 | 0.033 | 0.033 |
| | M-2SD | 10.6 | M+5SD | 54.75 | 5.61 | 0.22 | 0.36 | 0.28 | 0.13 | 0.17 | 0.36 | 1.14 | 2.23 | 6.28 | 1.91 | 3.46 | 0.010 | 24.008 | 0.339 | 0.044 | 0.044 |
| | M-3SD | 3.3 | M+7SD | 67.18 | 7.03 | 0.28 | 0.45 | 0.34 | 0.16 | 0.21 | 0.45 | 1.39 | 2.29 | 7.84 | 2.36 | 4.24 | 0.013 | 30.193 | 0.409 | 0.055 | 0.055 |
| | 5%タイル | 15.0 | 99%タイル | 44.71 | 4.62 | 0.18 | 0.37 | 0.24 | 0.10 | 0.16 | 0.35 | 0.93 | 2.21 | 4.80 | 1.49 | 2.75 | 0.008 | 20.377 | 0.266 | 0.036 | 0.037 |
| | 2.5%タイル | 13.6 | 99.5%タイル | 48.61 | 5.12 | 0.19 | 0.47 | 0.26 | 0.11 | 0.18 | 0.41 | 1.01 | 2.25 | 5.17 | 1.60 | 2.91 | 0.009 | 22.464 | 0.280 | 0.040 | 0.042 |
| | 1%タイル | 12.1 | 99.9%タイル | 56.88 | 6.44 | 0.24 | 0.73 | 0.38 | 0.13 | 0.25 | 0.59 | 1.44 | 3.32 | 6.02 | 1.83 | 3.37 | 0.013 | 29.238 | 0.327 | 0.053 | 0.061 |
| | カットオフ値 | 9.0 | カットオフ値 | 0.00 | 4.00 | 0.25 | 1.00 | 1.00 | 0.20 | 0.30 | 0.50 | 1.50 | 4.00 | 0.00 | 0.00 | 0.013 | 100.000 | 0.620 | 0.100 | 0.000 | |

分布指標

| | mean | SD | N | カットオフ値 | 1% | 10% | 50% | 90% | 95% | 99% | 25% | 75% |
|--------------|----------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Phe | 46.6139 | 8.4988 | 16,279 | 120,000 | 30.063 | 36.580 | 45.910 | 58.784 | 73.867 | 80.650 | 52.060 | 89.060 |
| Val | 108.5781 | 24.6025 | 16,263 | 250,000 | 59.093 | 79.470 | 106.170 | 143.710 | 187.081 | 214.580 | 124.480 | 189.580 |
| Leu+Ile | 186.1311 | 35.5786 | 16,295 | 350,000 | 116.618 | 143.490 | 182.900 | 235.998 | 295.680 | 311.115 | 208.890 | 289.890 |
| Met | 21.5678 | 4.5758 | 16,302 | 50,000 | 11.920 | 15.976 | 21.320 | 27.890 | 35.060 | 38.350 | 24.540 | 33.540 |
| Cit | 11.5939 | 2.9802 | 16,198 | 0.000 | 6.250 | 8.180 | 11.220 | 15.954 | 23.845 | 9.510 | 13.380 | 17.135 |
| Tyr | 102.0569 | 38.1870 | 16,136 | 0.000 | 39.365 | 60.776 | 95.820 | 159.720 | 290.168 | 75.200 | 123.890 | 171.135 |
| Arg | 13.7357 | 5.5476 | 16,208 | 0.000 | 4.633 | 7.470 | 12.820 | 22.098 | 35.484 | 9.720 | 17.135 | 23.540 |
| C0 | 25.2587 | 7.3329 | 16,238 | 9,000 | 12.085 | 16.700 | 24.350 | 35.970 | 50.997 | 20.005 | 29.965 | 40.060 |
| C2 | 23.6573 | 6.2178 | 16,250 | 0.000 | 12.093 | 16.380 | 23.080 | 32.620 | 44.707 | 19.220 | 27.580 | 36.640 |
| C3 | 2.0629 | 0.7090 | 16,218 | 4,000 | 0.833 | 1.262 | 1.989 | 3.121 | 4.620 | 1.554 | 2.489 | 3.489 |
| C3/C2 | 0.0887 | 0.0267 | 16,295 | 0.250 | 0.041 | 0.058 | 0.085 | 0.127 | 0.176 | 0.070 | 0.105 | 0.149 |
| C5 | 0.1273 | 0.0456 | 16,175 | 1,000 | 0.058 | 0.081 | 0.118 | 0.194 | 0.374 | 0.097 | 0.149 | 0.219 |
| C5OH | 0.1213 | 0.0313 | 16,228 | 1,000 | 0.065 | 0.084 | 0.118 | 0.166 | 0.235 | 0.099 | 0.141 | 0.200 |
| C5DC | 0.0504 | 0.0149 | 16,249 | 0.200 | 0.022 | 0.033 | 0.049 | 0.072 | 0.101 | 0.040 | 0.060 | 0.080 |
| C8 | 0.0654 | 0.0209 | 16,147 | 0.300 | 0.027 | 0.040 | 0.061 | 0.095 | 0.157 | 0.049 | 0.076 | 0.107 |
| C10 | 0.1216 | 0.0475 | 16,156 | 0.500 | 0.048 | 0.071 | 0.113 | 0.193 | 0.353 | 0.089 | 0.147 | 0.207 |
| C8/C10 | 0.5396 | 0.1209 | 16,285 | 1,500 | 0.299 | 0.395 | 0.520 | 0.710 | 0.926 | 0.455 | 0.615 | 0.815 |
| C14:1 | 0.0854 | 0.0291 | 16,185 | 0.400 | 0.038 | 0.053 | 0.081 | 0.129 | 0.210 | 0.065 | 0.102 | 0.142 |
| C16 | 2.3586 | 0.7834 | 16,288 | 3,000 | 0.940 | 1.423 | 2.275 | 3.499 | 4.797 | 1.784 | 2.854 | 3.924 |
| C18 | 0.7790 | 0.2264 | 16,280 | 0.000 | 0.362 | 0.510 | 0.756 | 1.105 | 1.494 | 0.614 | 0.926 | 1.236 |
| C18:1 | 1.5145 | 0.3890 | 16,279 | 0.000 | 0.783 | 1.048 | 1.479 | 2.071 | 2.748 | 1.234 | 1.768 | 2.438 |
| C14:1/C2 | 0.0057 | 0.0013 | 16,361 | 0.013 | 0.002 | 0.004 | 0.005 | 0.008 | 0.008 | 0.003 | 0.004 | 0.004 |
| C0/(C16+C18) | 8.5476 | 3.0922 | 16,209 | 100,000 | 3.513 | 5.056 | 8.067 | 13.202 | 20.377 | 6.306 | 10.454 | 14.544 |
| (C16+C18)/C2 | 0.1658 | 0.0347 | 16,336 | 0.620 | 0.093 | 0.123 | 0.164 | 0.213 | 0.266 | 0.142 | 0.188 | 0.248 |
| C16-OH | 0.0171 | 0.0054 | 16,331 | 0.100 | 0.005 | 0.011 | 0.016 | 0.024 | 0.036 | 0.013 | 0.020 | 0.028 |
| C18:1OH | 0.0164 | 0.0055 | 16,312 | 0.000 | 0.006 | 0.010 | 0.016 | 0.024 | 0.037 | 0.013 | 0.020 | 0.028 |

図1. 集計一覧表 (出力イメージ)

【メニュー画面】

タンデムマス・スクリーニング 正常値分布集計・解析シート

【施設数】 34

集計一覧表の保存フォルダ (取り込み処理をする集計一覧表の保存フォルダ) (確認用で設定不要です)

1. データ取り込み (集計一覧表データを取り込む)

データ取り込み 一括印刷プレビュー

初期設定

データクリア

2. 全指標表示 (全指標をソート条件で表示する)

ソート条件: **カットオフ値** (ドロップダウンリストから選択してください)

全指標表示 (「AllFig」シートに出す)

3. 指標別表示 (指標ごとに、4種類のソートした後、集計チャートを表示)

表示指標: **C14:1/C2** (ドロップダウンリストから選択してください)

指標別表示 (「ItemFig」シートに出力します)

| | Fig File | 貼付セル |
|--------------|--------------------|------|
| Phe | Phe.jpg | B3 |
| Val | Val.jpg | P3 |
| Leu | Leu.jpg | B26 |
| Met | Met.jpg | P26 |
| Cit | Cit.jpg | B49 |
| Tyr | Tyr.jpg | P49 |
| Arg | Arg.jpg | B72 |
| C0 | C0.jpg | P72 |
| C2 | C2.jpg | B95 |
| C3 | C3.jpg | P95 |
| C3/C2 | C3_C2.jpg | B118 |
| C5 | C5.jpg | P118 |
| C5-OH | C5-OH.jpg | B141 |
| C5-DC | C5-DC.jpg | P141 |
| C8 | C8.jpg | B164 |
| C10 | C10.jpg | P164 |
| C8/C10 | C8_C10.jpg | B187 |
| C14:1 | C14-1.jpg | P187 |
| C16 | C16.jpg | B210 |
| C18 | C18.jpg | P210 |
| C18:1 | C18-1.jpg | B233 |
| C14:1/C2 | C14-1_C2.jpg | P233 |
| C0/(C16+C18) | C0_(C16+C18).jpg | B256 |
| (C16+C18)/C2 | (C16+C18-1)_C2.jpg | P256 |
| C16-OH | C16-OH.jpg | B279 |
| C18:1OH | C18-1-OH.jpg | P279 |

【正常値分布集計・解析シート 簡易マニュアル】

1. ファイルの概要

ファイルの名前: 集計・解析シート(2014).xslm (EXCEL2010で作成したマクロを使ったワークシート)

利用上の制限: EXCELの設定で「すべてのマクロを有効にする」必要があります。(ファイルオプション-セキュリティセンター-セキュリティセンターの設定-マクロの設定)

| | ソート条件 | フォルダ名 | 貼付セル |
|---|---------------|--------|------|
| 1 | 施設番号 | Center | — |
| 2 | 99%ile値 | 99% | — |
| 3 | 中央値 | Median | — |
| 4 | カットオフ値 | Cutoff | B3 |
| 5 | タンデム機器 | MSMS | B26 |
| 6 | 内標・キット | ISD | B49 |
| 7 | タンデム機器・内標・キット | MS-ISD | B72 |
| 8 | 前処理 | Pre | — |

図2. 集計・解析シート (メニュー画面)

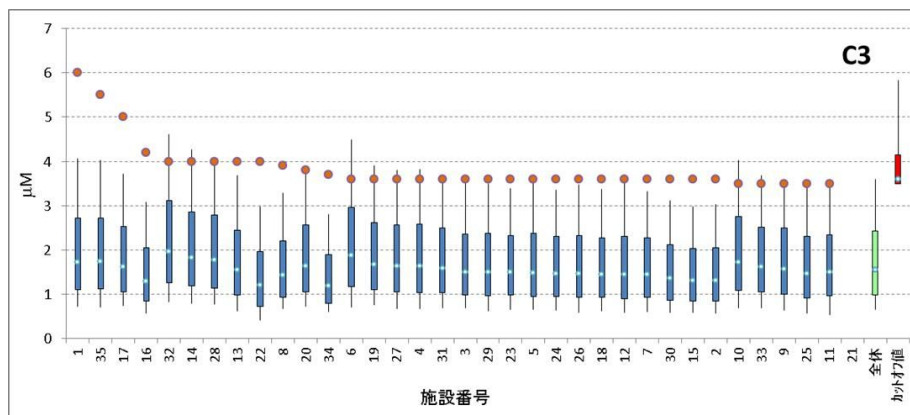


図3. 正常値分布調査 集計チャート出力例 (C3, カットオフ値ソート結果)

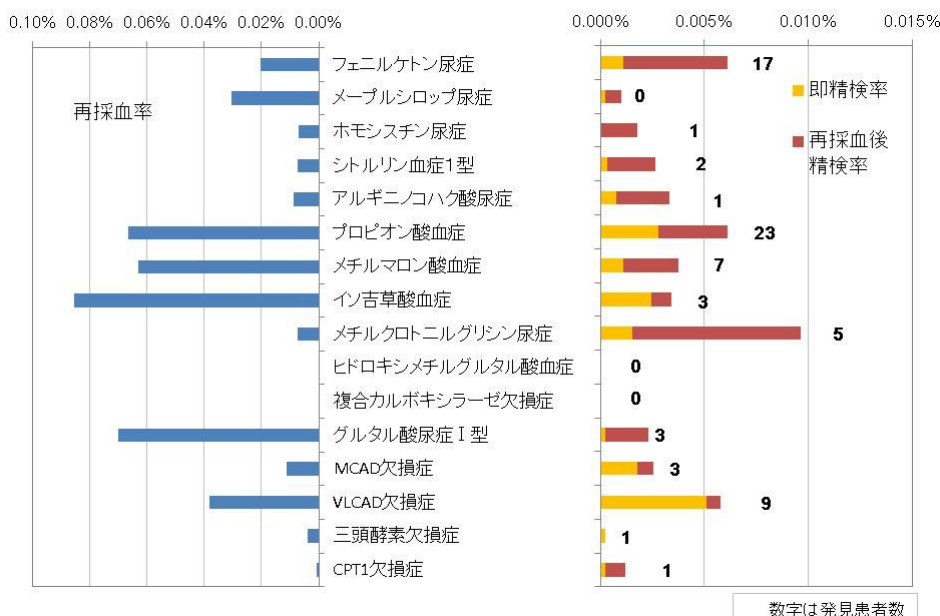


図4. タンデムマス検査 2014年度 疾患別集計結果 (一次疾患)

表1. タンデムマス検査 2014年度 疾患別集計結果 (一次疾患)

| 全施設集計結果 | 項目 | カットオフ値 | | 陽性数 | 再採血数 | 即精検数 | 再採血後精検数 | 総精検数 | 発見患者数 | 陽性率 | 再採血率 | 即精検率 | 再採血後精検率 | 総精査率 | 発見頻度 | PPV |
|----------------|--------------|---------|--------|--------|-------|------|---------|------|-------|-------|--------|--------|---------|--------|-----------|--------|
| | | 初回検査 | 即精査 | | | | | | | | | | | | | |
| フェニルケトン尿症 | Phe | 137.18 | 505.05 | 241 | 182 | 10 | 45 | 55 | 17 | 0.03% | 0.020% | 0.001% | 0.005% | 0.006% | 1:53,064 | 30.91% |
| メープルシロップ尿症 | Leu+Ile | 347.13 | 561.58 | 4,348 | 274 | 2 | 7 | 9 | 0 | 0.48% | 0.030% | 0.000% | 0.001% | 0.001% | - | - |
| ホモシスチン尿症 | Met | 68.13 | 189.11 | 104 | 62 | 0 | 16 | 16 | 1 | 0.01% | 0.007% | - | 0.002% | 0.002% | 1:902,093 | 6.25% |
| シトルリン血症1型 | Cit | 76.08 | 250.08 | 121 | 66 | 3 | 21 | 24 | 2 | 0.01% | 0.007% | 0.000% | 0.002% | 0.003% | 1:451,047 | 8.33% |
| アルギニノコハク酸尿症 | Cit | 76.39 | 248.31 | 111 | 80 | 7 | 23 | 30 | 1 | 0.01% | 0.009% | 0.001% | 0.003% | 0.003% | 1:902,093 | 3.33% |
| プロピオン酸血症 | C3 | 3.86 | 7.80 | 8,688 | 601 | 25 | 30 | 55 | 23 | 0.96% | 0.067% | 0.003% | 0.003% | 0.006% | 1:39,221 | 41.82% |
| メチルマロン酸血症 | C3/C2 | 0.24 | 0.26 | 688 | 570 | 10 | 24 | 34 | 7 | 0.08% | 0.063% | 0.001% | 0.003% | 0.004% | 1:128,870 | 20.59% |
| イソ吉草酸血症 | C5 | 0.98 | 4.72 | 815 | 771 | 22 | 9 | 31 | 3 | 0.09% | 0.085% | 0.002% | 0.001% | 0.003% | 1:300,698 | 9.68% |
| メチルクロトニルグリシン尿症 | C5-OH | 0.98 | 1.97 | 126 | 65 | 14 | 73 | 87 | 5 | 0.01% | 0.007% | 0.002% | 0.008% | 0.010% | 1:180,419 | 5.75% |
| ピドキシメチルグルタル酸血症 | | 0.98 | 2.00 | 131 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.01% | 0.000% | 0.000% | 0.000% | 0.000% | - | - |
| 複合カルボキシラーゼ欠損症 | | 0.98 | 2.00 | 126 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.01% | 0.000% | 0.000% | 0.000% | 0.000% | - | - |
| グルタル酸血症I型 | C5-DC | 0.28 | 0.40 | 1,043 | 633 | 2 | 19 | 24 | 3 | 0.12% | 0.070% | 0.000% | 0.002% | 0.003% | 1:300,698 | 12.50% |
| MCAD欠損症 | C8 | 0.29 | 0.48 | 383 | 100 | 16 | 7 | 23 | 3 | 0.04% | 0.011% | 0.002% | 0.001% | 0.003% | 1:300,698 | 13.04% |
| VLCAD欠損症 | C14:1 | 0.35 | 0.75 | 531 | 345 | 46 | 6 | 52 | 9 | 0.06% | 0.038% | 0.005% | 0.001% | 0.006% | 1:100,233 | 17.31% |
| 三頭酵素欠損症 | C16-OH | 0.07 | 0.07 | 655 | 36 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0.07% | 0.004% | 0.000% | - | 0.000% | 1:902,093 | 50.00% |
| CPT1欠損症 | C0/(C16+C18) | 83.33 | 78.33 | 18 | 8 | 2 | 9 | 11 | 1 | 0.00% | 0.001% | 0.000% | 0.001% | 0.001% | 1:902,093 | 9.09% |
| 全体 | 2014年度検体数 | 902,093 | | 43,449 | 3,143 | 144 | 242 | 389 | 76 | 4.82% | 0.35% | 0.016% | 0.027% | 0.043% | 1:11,870 | 19.54% |

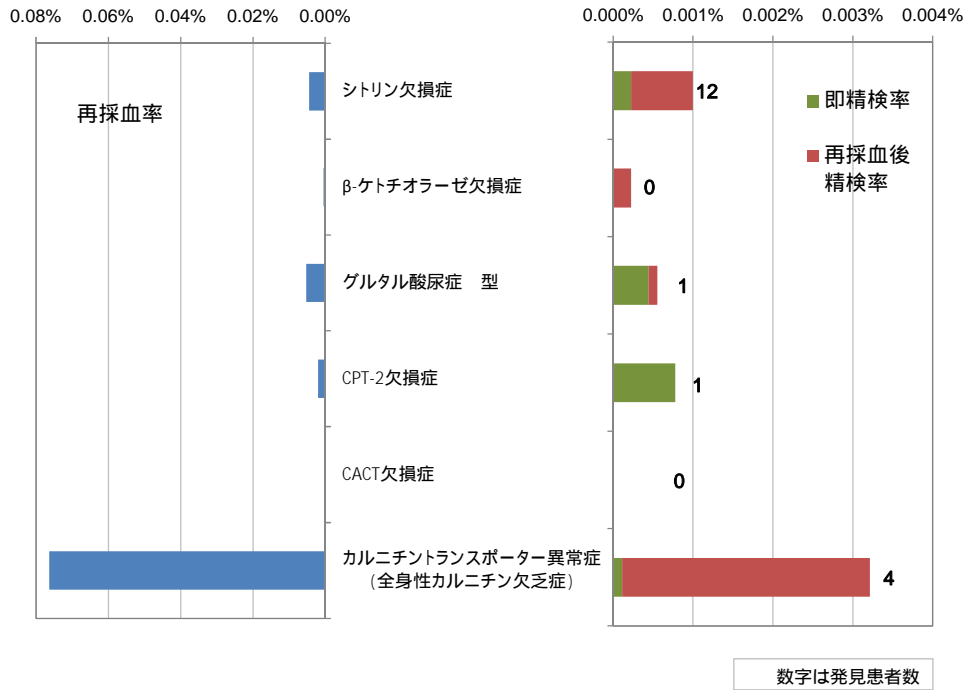


図 5 . タンデムマス検査 2014 年度 疾患別集計結果 (二次疾患)

表 2 . タンデムマス検査 2014 年度 疾患別集計結果 (二次疾患)

| 項目 | カットオフ値 | | 陽性数 | 再採血数 | 即精検数 | 再採血後精検数 | 総精検数 | 発見患者数 | 陽性率 | 再採血率 | 即精検率 | 再採血後精検率 | 総精査率 | 発見頻度 | PPV |
|--------------------------------|----------------|---------|--------|------|------|---------|------|-------|-------|--------|--------|---------|--------|-----------|---------|
| | 初回検査 | 即精査 | | | | | | | | | | | | | |
| シトリン欠損症 | Cit | 64.81 | 61 | 40 | 2 | 7 | 11 | 12 | 0.01% | 0.004% | 0.000% | 0.001% | 0.001% | 1:75,174 | 109.09% |
| β-ケトオラーゼ欠損症 | C5-OH | 0.97 | 111 | 4 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0.01% | - | - | - | - | - | - |
| グルタル酸尿症 型 | C8 | 0.29 | 200 | 47 | 4 | 1 | 5 | 1 | 0.02% | 0.005% | 0.000% | 0.000% | 0.001% | 1:902,093 | 20.00% |
| CPT-2欠損症 | (C16+C18:1)/C2 | 0.52 | 84 | 18 | 7 | 0 | 7 | 1 | 0.01% | 0.002% | 0.001% | - | 0.001% | 1:902,093 | 14.29% |
| CACT欠損症 | C16 | 3.57 | 84,204 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9.33% | - | - | - | - | - | - |
| カルニチントランスポーター異常症 (全身性カルニチン欠乏症) | C0 | 7.93 | 2,490 | 689 | 1 | 28 | 29 | 4 | 0.28% | 0.076% | 0.000% | 0.003% | 0.003% | 1:225,523 | 13.79% |
| 全体 | 2014年度検体数 | 902,093 | 88,127 | 798 | 14 | 38 | 54 | 18 | 9.77% | 0.09% | 0.002% | 0.004% | 0.006% | 1:50,116 | 33.33% |

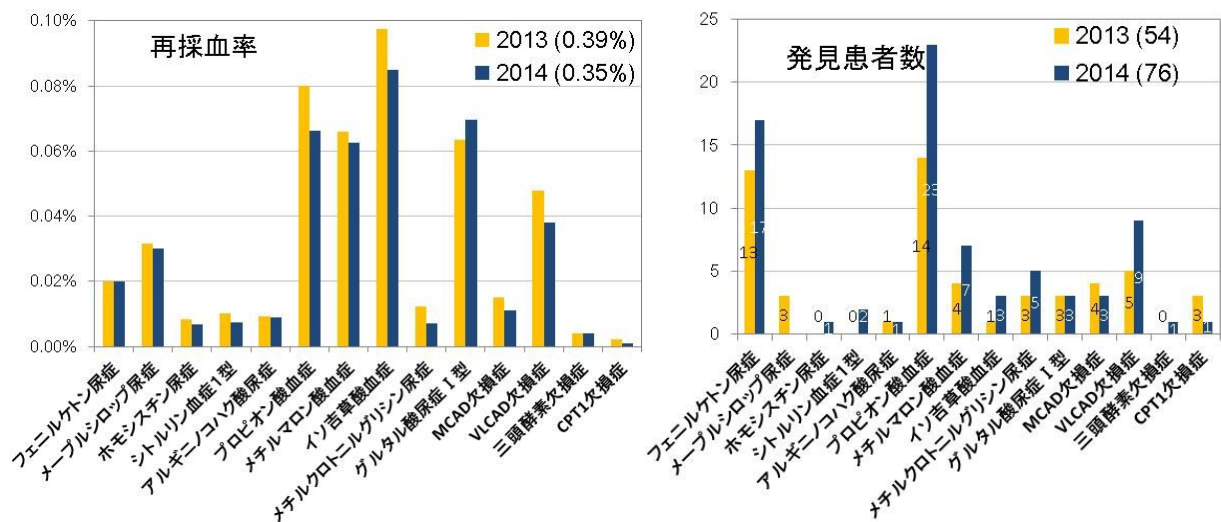


図 6 . タンデムマス検査実施状況 (2013、2014 年度の比較)

分担研究課題

マスキリング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部 教授）

タンデムマス検査データ Web 解析システムについて

研究協力者 花井潤師（札幌市衛生研究所・母子スクリーニング担当課長）

研究要旨

タンデムマス・スクリーニング（以下、TMS）では、多指標による多種類の疾患のスクリーニングであることから、各疾患に応じた適切なカットオフ値の設定が必要であり、全国均質な精度の高いスクリーニングを目指す上からも、施設間差の解消は重要な課題である。そこで、スクリーニング精度の改善と施設間差の解消を図るため、TMSの精度向上に成果を上げているアメリカ「The Region 4 Stork collaborative project」の解析システムを参考に、各指標の正常値分布とカットオフ値の調査結果に加えて、スクリーニング発見例および偽陽性例の検査データを利用したTMS Web解析システムの構築を検討した。

研究協力者

福士 勝：札幌イムノダイアグノスティック

ラボラトリー・所長

石毛信之：東京都予防医学協会・主査

田崎隆二：化学及血清療法研究所・検査総轄

A．研究目的

タンデム質量分析計を用いる新生児マスキリング(タンデムマス・スクリーニング、以下、TMS スクリーニング)は、全国の自治体で実施されており、検査施設は 40 か所となっている。TMS は多指標、多疾患のスクリーニングであることから、各疾患に応じた適切なカットオフ値の設定が必要であり、全国均質な精度の高いスクリーニングを目指す上からも、施設間差の解消は重要な課題である。今回、アメリカ「The Region 4 Stork collaborative project」(<https://www.clir-r4s.org/>、以下、R4S)の解析システムを参考に、各指標の正常値分布とカットオフ値の調査結果に加えて、スクリーニング発見例および偽陽性例の検査データを利用したTMS 検査データ Web 解析システム（以下、Web 解析シ

テム）の構築を検討した。

B．研究方法

Web 解析システムは、クラウドサーバ上に構築することとし、ブラウザを用いてデータ更新や解析結果を表示でき、以下の機能を有するシステムとして開発した（図1）。

- 全国の検査施設の正常値分布の共有
- 偽陽性例・患児の検査データの共有
- 機密性をもった TMS データベース
- Web ベースで更新可能な解析ツール

データの更新については、日本マスキリング学会（以下、学会）技術部会が作成した内部精度管理ツールを用いて作成可能な集計一覧表ワークシート¹⁾を利用することとした。

C．研究結果

1．Web 解析システムの機能

Web 解析システムでは、各施設が内部精度管理ツールにより作成した集計一覧表ワークシートを用いてデータをアップロード可能とした。また、結果表示については、各施設の正常値分布、カッ

トオフ値を箱ひげ図で表示した(図2)。

D. 考察

我が国の TMS スクリーニングは年間検体数が 2 万件に満たない施設が約半数あり、全国均質なスクリーニング精度の確保が重要な課題である。これまで、各検査施設では内部精度管理ツールを用いて正常値分布を集計し、学会技術部会が TMS 実施状況調査を行い、集計・解析ツールを用いて作成した集計結果を各施設にフィードバックしてきた¹⁾。今回、これまでメールで行ってきたデータ収集や EXCEL ベースで行ってきた集計・解析を進展させ、TMS スクリーニングの精度向上に成果を上げているアメリカ R4S の解析システムを参考に、クラウドサーバー上に TMS 専用の Web 解析システムを構築した。

各検査施設では、Web 解析システムを利用することで、定期的に正常値分布集計結果や患者データ等を更新し、正常値分布やカットオフ値を他施設と比較し、自施設の正常値分布やカットオフ値の施設間差を確認することが可能となり、施設間差の原因分析や解消のための情報提供が可能となった。

今後、昨年度当分担当研究班で行った TMS スクリーニング発見患者調査²⁾と並行して、TMS 発見例や偽陽性例の初回検査結果を蓄積することにより、発見例データの標準化による患者最小値の推定や発見例と偽陽性例の複数指標の検査データ 2 次元表示などの解析が可能となり、より具体的なカットオフ値の妥当性、適正性の検証が可能となる。

したがって、Web 解析システムを用いることで、全国の検査施設が必要な時にいつでも検査データの施設間差やカットオフ値の妥当性を検証、解析できることから、TMS スクリーニングにおける検査精度の施設間差の解消、TMS の均質化に貢献

することが期待される。

E. 結論

Web 解析システムを利用することで、各検査施設では、正常値分布やカットオフ値を他施設と比較し、自施設の正常値分布やカットオフ値との施設間差を確認することが可能となり、施設間差の原因分析や解消への情報提供が可能となる。今後、患者最小推定値の表示、複数指標での偽陽性例と患児の検査データの 2 次元表示を追加することで、より具体的なカットオフ値の妥当性、適正性の検証が可能となり、偽陽性率の低減化によりさらなる検査精度の向上が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 花井潤師, 福士 勝、石毛信之、他: 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り組み -, 日本マススクリーニング学会誌, 25(1), 57-66, 2015.

2) 石毛信之、花井潤師, 福士 勝、他: タンデムマス・スクリーニング発見患者調査について. 平成 26 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(健やか次世代育成総合研究事業))「マススクリーニング検査精度向上に関する研究」分担研究報告書, 76-79, 2015.

2. 学会発表

1) 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. 第 40 回日本医用マスペクトル学会・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」, 浜松市, 2015 年 9 月.

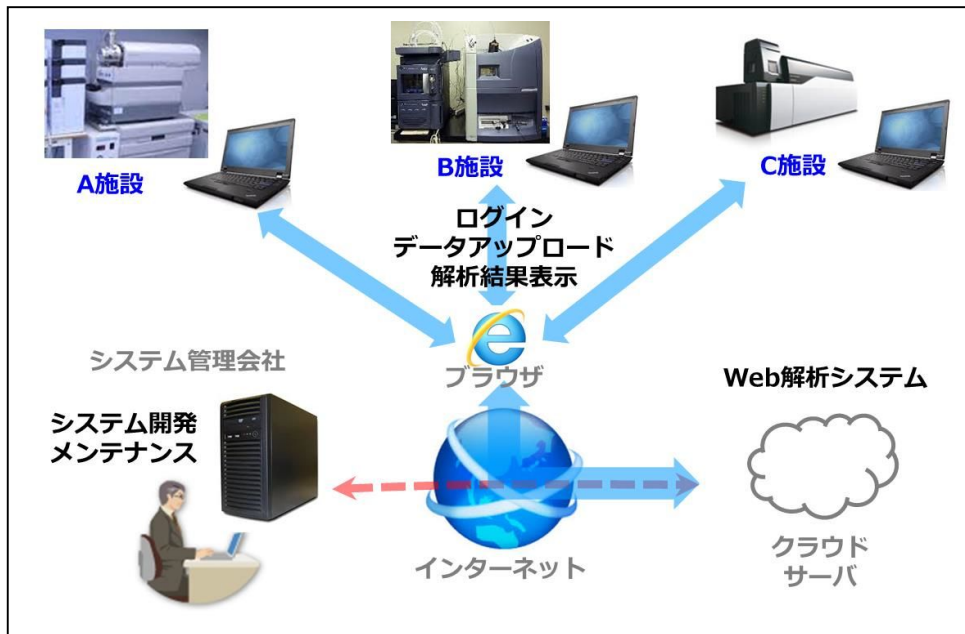


図1. Web解析システムのイメージ

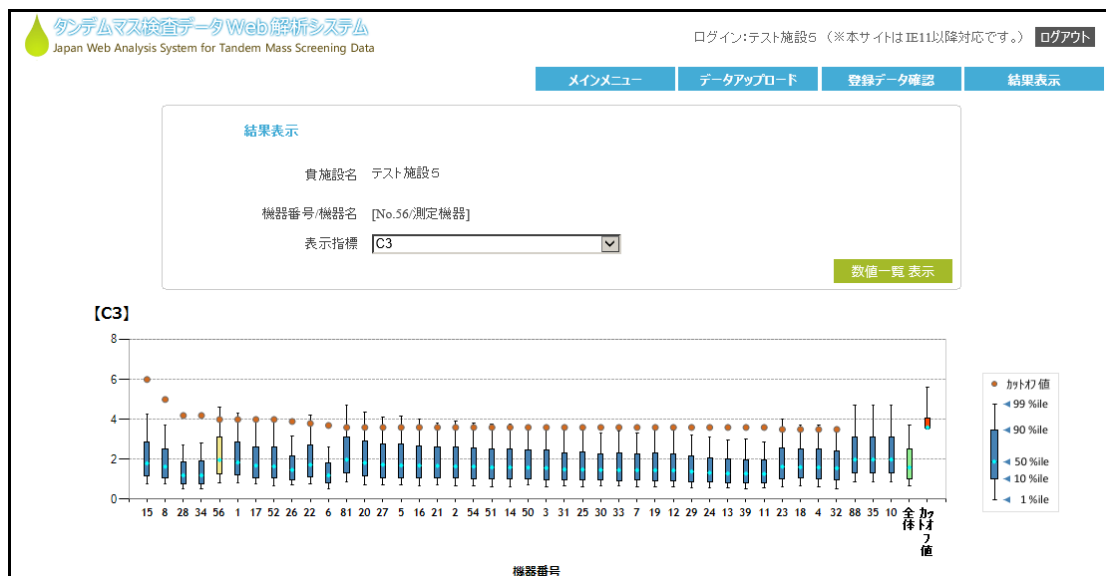


図2. C3 アシルカルニチン結果表示イメージ

分担研究課題

マススクリーニング検査精度向上に関する研究

研究分担者 重松陽介（福井大学医学部 教授）

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

研究協力者 石毛信之（東京都予防医学協会・主査）

研究要旨

タンデムマス質量分析計による新生児スクリーニングの対象疾患の一つのイソ吉草酸血症 (IVA) では、新生児期に使用した薬剤の影響で多くの偽陽性が生じることが知られている。本会では、IVA の偽陽性低減を目的として液体クロマトグラフ-タンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法) を用い、その有効性の評価を試みた。その結果、本年度 4 月から 9 月までに IVA 疑いで要再採血または要精査となった 40 例のうち 36 例 (90%) を初回検査で偽陽性として除外することが可能であり、実際の再採血または精査の結果 (正常) と全例一致した。本法は、不要な再採血ならびに精査を減少させ、再度の検査に関連する費用や時間ならびに受検者家族の心的負担を軽減することが可能である。

研究協力者

花井潤師（札幌市衛生研究所・課長）

福士 勝（札幌イムノダイアグノスティック
ラボラトリー・所長）

田崎隆二（化学及血清療法研究所・検査総轄）

いた LC-MS/MS 法 (表 1) でイソバレリルカルニチン (IVC)、PI 含有薬剤使用によって生じるピパロイルカルニチン (PC)、そして IVA 患者で検出されるイソバレリルグリシン (IVG) を定量した。

C. 研究結果

IVA 患者の紙血を本法を用いて分析した LC-MS/MS クロマトグラムを図 1、定量データを表 2 に示した。本症患者では PC は検出されず、IVC ならびに IVG の著明な高値が認められた。正常対照では PC、IVG はいずれも検出されなかった。

2012 年 4 月から 2015 年 3 月までに IVA 疑いで要精査となった 14 例では、全例で IVC はカットオフ値 (C5 アシルカルニチン 1.0nmol/mL) 未満であったが PC の著しい高値を認め、IVG は検出されなかった。これは本会にて尿中有機酸分析を行った全例 (14 例中 13 例) の精査結果 (3HIVA、IVG ともに排泄増加を認めず) と一致し (表 3)、尿中有機酸分析を行っていない 1 例 (No.8) も精査受診時の紙血は C5 < 1.0nmol/mL と正常であった。したがって、14 例全例が初回の紙血を用いた

A. 研究目的

LC-MS/MS 法の導入で、ピボキシル基 (PI) 含有薬剤使用を原因としたイソ吉草酸血症 (IVA) の偽陽性例の検出が可能であることは知られており、すでに我々も報告している。今回、本法を東京都における新生児マススクリーニングに試験的に運用してその有効性を評価することを目的とした。

B. 研究方法

2012 年 4 月から 2015 年 3 月までに IVA 疑いで要精査となった 14 例、IVA 患者 2 例 (有症状例)、そして 2015 年 4 月以降の IVA 疑いの再採血ならびに精査例 40 例を対象とした。これらの紙血を、分離カラムに Scherzo SS-C18 (Imtakt) を用

LC-MS/MS 法によって薬剤性の偽陽性と判定可能と考えられた。

2015年4月から9月までのIVA疑いの再採血ならびに精査例の初回ろ紙血の9割(40例中36例)ではPCが検出され(90%)、薬剤性の偽陽性と判定可能であった。なお、これら40例は再採血または精査時にろ紙血C5値または尿中有機酸分析によって全例正常と判定され、二次検査による判定結果と一致した(表4)。

D. 考察

わが国のタンデムマス・スクリーニングの疾患別の偽陽性率ならびに精査率、そして要精査例のスクリーニング時の測定値は、本研究班と日本マススクリーニング学会技術部会が連携して調査されている¹⁻²⁾。これらの調査によると、2014年度の調査(2013年度の成績)ではイソ吉草酸血症の再採血率はそれぞれ0.10%、0.003%と他疾患と比較して高いが、再採血後の精査率は低かった(0.001%)。一方、患者は1例しか発見されなかったため、PPVは2.86%と2013年度に本スクリーニングで発見された先天代謝疾患の中では最も低かった。本疾患の偽陽性発生の主な原因には、国内外で多く報告されているPI含有薬剤(PI含有抗菌薬ならびにシベレスタットナトリウム)の新生児または母体への使用が推測される³⁾。PI含有抗菌薬の使用制限は、検査受託自治体内の産科医療機関へ依頼するなど各地域ごとに取り組みられているが、全国的には現在もIVA偽陽性例が著しく多いことが本調査から示されている。

今回検討したLC-MS/MS法を実際に二次検査法として試験的に導入することによって、東京都ではC5高値例の90%が薬剤に起因する偽陽性例として除外可能であった。二次検査法によって偽陽性例を除外することにより、再採血または精査に付随する費用削減ならびに医療機関を再度受診する受検者家族の心的・経済的負担を軽減することが可能と考えられた。一方、本法によってIVAが強く疑われた場合には、早期の医療介入が可能となるので、患者予後の向上にも寄与し、検査精

度の向上に貢献すると思われた。

E. 結論

イソ吉草酸血症疑い再採血ならびに要精査例のうち、PI含有薬剤の影響による偽陽性例は本法によって容易に検出可能であり、本法を正式に導入することで不要な再採血を防止することが可能と考えられ、日常検査への導入が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 花井潤師, 福士 勝, 石毛信之, 他: 平成25年度タンデムマス検査実施状況調査報告について - 内部精度管理の充実に向けた取組み - . 平成26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(健やか次世代育成総合研究事業))「マススクリーニング検査精度向上に関する研究」分担研究報告書, 71-75, 2015.

2) 石毛信之, 花井潤師, 福士 勝, 他: タンデムマス・スクリーニング発見患者調査について. 平成26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(健やか次世代育成総合研究事業))「マススクリーニング検査精度向上に関する研究」分担研究報告書, 76-79, 2015.

3) Kenji Yamada, Hironori Kobayashi, Ryosuke Bo, Tomoo Takahashi, Yuki Hasegawa, Makoto Nakamura, Nobuyuki Ishige, Seiji Yamaguchi: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Mol. Genet. Metab.*, 116, 192-194, 2015.

2. 学会発表

1) 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. 日本先天代謝異常学会, 大阪府大阪市, 2015/11/12-14.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1. LC-MS/MS による C5 アシルカルニチン異性体分離ならびにイソバレリルグリシン定量法

| MS/MS, LC | MS/MS:TQ Detector, LC: Alliance2795 (Waters) | LC条件 | | |
|-----------|---|-------|--------------|--------------|
| 分離カラム | Imtakt Scherzo SS-C18 両性イオン交換ODSカラム: 150 x 3mm、3µm | (min) | Solvent A(%) | Solvent B(%) |
| 移動相 | | 0.00 | 100 | 0 |
| Solvent A | 0.5% ギ酸水溶液 | 0.10 | 90 | 10 |
| Solvent B | (500mM ギ酸アンモニウム / 500mM アンモニア水 = 9/1) / メタノール = 10/90 | 15.00 | 0 | 100 |
| | | 15.10 | 100 | 0 |
| | | 25.00 | 100 | 0 |

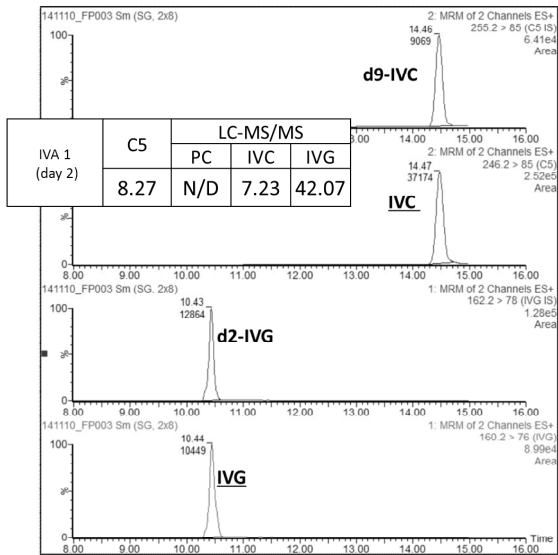


図 1. IVA 患者の LC-MS/MS クロマトグラム

表 2. IVA 臨床発症例とその同胞のろ紙血の分析結果

| 症例 | FIA (nmol/mL) | LC-MS/MS (nmol/mL) | | | 尿中有機酸分析結果 |
|-----------------|---------------|--------------------|-----|--------|----------------------|
| | C5 | IVC | PC | IVG | |
| 1 (day 2) | 8.27 | 7.23 | N/D | 42.07 | |
| 2 (day10) | 7.06 | 8.31 | N/D | 129.64 | 3HIVA (↑↑) |
| (3m) | 0.89 | 1.32 | N/D | 0.55 | IVG (↑↑) |
| (1y) | 4.90 | 3.86 | N/D | 1.87 | |
| 症例2の同胞例 (day 6) | 0.24 | 0.25 | N/D | N/D | 3HIVA (-) IVG (-) |

FIA : フローインジェクション分析

3HIVA: 3-ヒドロキシイソ吉草酸 IVG: イソバレリルグリシン

PC: ピパロイルカルニチン IVC: イソバレリルカルニチン

表 3. 東京都における 2013-2014 年度の IVA 疑い精査 14 例の FIA、LC-MS/MS ならびに GC/MS 分析結果

| 精査例No | FIA (nmol/mL) | LC-MS/MS (nmol/mL) | | | | | 尿中有機酸分析結果* | PI含有薬剤 |
|-------|---------------|--------------------|------|--------|------|-----------|------------|--------|
| | C5 | IVC | PC | IVC+PC | IVG | | | |
| 1 | 9.89 | 0.31 | 8.63 | 8.93 | 0.01 | | A | |
| 2 | 6.68 | 0.15 | 5.84 | 5.99 | 0.02 | | S | |
| 3 | 3.10 | 0.14 | 3.89 | 4.03 | 0.02 | | S | |
| 4 | 2.95 | 0.18 | 3.63 | 3.81 | N/D | | S | |
| 5 | 8.05 | 0.15 | 7.36 | 7.51 | 0.02 | | A | |
| 6 | 4.23 | 0.12 | 4.41 | 4.52 | 0.01 | | S | |
| 7 | 3.97 | 0.38 | 4.10 | 4.49 | 0.02 | 3HIVA (-) | S | |
| 8 | 4.00 | 0.14 | 4.30 | 4.44 | 0.02 | IVG (-) | A | |
| 9 | 5.57 | 0.12 | 5.66 | 5.79 | 0.01 | | S | |
| 10 | 4.00 | 0.13 | 4.48 | 4.61 | 0.01 | | S | |
| 11 | 3.58 | 0.16 | 4.29 | 4.45 | 0.03 | | A | |
| 12 | 2.04 | 0.11 | 1.98 | 2.09 | 0.03 | | A | |
| 13 | 3.17 | 0.14 | 4.40 | 4.53 | 0.06 | | A | |
| 14 | 6.87 | 0.52 | 5.03 | 5.54 | N/D | | A | |
| mean | 4.86 | 0.20 | 4.86 | 5.05 | 0.02 | | | |
| SD | 2.24 | 0.12 | 1.63 | 1.66 | 0.01 | | | |

A: PI 含有抗菌薬

S: シベスタットナトリウム

*: 精査例 No8 は尿中有機酸分析実施せず、精査受診時のろ紙血で C5 の正常化が確認された。

表 4. IVA 疑いの再採血ならびに精査例の検査成績

| | |
|---|--|
| 初回検査におけるC5 上昇例数 | 40 (0.08%) (内訳: 要再採血数: 38 即精査数: 2) mean ± SD(range) : 1.79 ± 1.17 (1.01-7.08) |
| 再採血検査または精 査受診時におけるC5 上昇例数 | 1/40 mean ± SD(range) : 0.45 ± 0.15 (0.17-1.37) |
| 要精査例の尿中有機酸 分析結果 (n = 1, 精査時C5 1.37) | 異常なし (3HIVA (-), IVG (-)) |
| 上記40例のLC-MS/MSによる二次検査結果 | |
| ピバロイルカルニチン陽性例 | 36 (90.0%) (内訳: 要再採血数: 34 即精査数: 2) |
| イソバレリルグリシン上昇例 (IVG>0.50) | 0 |

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（福井大学医学部 教授）

新生児スクリーニング検査実施機関における施設基準及び検査実施基準等のガイドライン
準拠に関するセルフチェック方式による調査結果と今後の対策について

研究協力者 福士 勝（札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー 所長）

研究要旨

新生児スクリーニング検査実施機関における日本マスキング学会「新生児スクリーニングの検査施設基準及び検査実施基準」への準拠及び自治体からの検査委託費を検査担当者によるセルフチェック方式で調査した。基準への準拠率は施設間で大きく異なることが判明し、検査設備・機器、人材・要員、精度管理、検査システムの標準化と検査施設認定制度や査察制度の導入による改善が必要である。自治体からの検査委託費は低価格な施設が多く、自治体に対して検査実施機関が新生児スクリーニングに要求される検査精度を維持できる適正な検査費用の提言が行われるべきである。

研究協力者

花井潤師（札幌市衛生研究所）
田崎隆二（化学及血清療法研究所）
石毛信之（東京都予防医学協会）

検査施設基準及び検査実施基準」に記載されている「検査機能」、「精度保証体制」、「検査体制・教育研修」、「コンサルタント医師」、「関係機関との連携」に関する 47 項目（表 1）と検査委託費の適正度の合計 48 項目とした（表 2）。

A．研究目的

新生児スクリーニング（以下、NBS）検査実施機関における日本マスキング学会（以下、学会）の推奨する「新生児スクリーニングの検査施設基準及び検査実施基準」（表 1）への準拠及び自治体からの検査委託費の適正度を把握することにより、検査精度の維持・向上のための今後の対策と適正な検査コストを検討する。

3．調査回答方式：回答者は検査担当者とし、セルフチェック方式で質問項目に 100%基準を満たしているかどうかの 2 択とした。

（倫理面への配慮）

該当なし。

B．研究方法

1．調査対象施設：2015 年 10 月現在で 46 都道府県・20 指定都市から NBS 検査委託され医療機関から新生児濾紙血液検体が最初に送付される 37 検査施設中 36 施設（再委託の 1 施設を除く）とした。

C．研究結果

NBS 検査施設の学会施設基準への準拠はセルフチェック方式でも全 47 項目をクリアしている施設はなく、30 項目以下が合計 9 施設（25%）もあった（表 3）。

自治体からの検査委託費は 36 施設中 16 施設が低価格で不適正と回答した（表 4）。

2．調査項目：学会の「新生児スクリーニング

D．考察

学会検査施設基準・検査実施基準を完全に満た

している施設はなく、施設間で準拠率に大きな差があることから全体のレベルアップと施設間差の解消が今後の課題である。NBS の遂行能力の検査施設間差の解消には検査設備・機器、人材・要員、精度管理、検査システムの標準化と検査施設認定制度や査察制度の導入を検討すべきと考える。検査施設の認定及び査察制度の構築には、適切な認定・査察機関の指定と認定を受けた検査施設のみが自治体から検査を受託できる体制づくりを同時に行う必要がある。

自治体からの検査委託費が低価格で不適正であるとの回答は、自治体直営の4施設を除くと16施設と50%を占めており、2012年までの6疾患対象の委託費よりも低下している検査施設もあった。一般入札による価格競争は原則として行われるべきものであるが、検査実施機関における適正な検査が確保できているのかどうか、自治体事業としてのマススクリーニングの質の低下が懸念される結果であった。検査実施機関が自治体から検査を受託する場合、業務にかかる費用としてはルーチンに使用する検査試薬や資材の購入費用だけではなく、検査施設の設備や機器の保守・点検にかかる維持管理費、定期的な機器の更新、NBS検査に適切な人材の確保と検査数に応じた人員の配置に要する費用等、適切な検査の実施を担

保できるコストを積算しなければならない。このため、2009年の厚生労働科学研究報告書に報告されたタンドムマススクリーニング導入後の検査費用を参考にして自治体に対しても一般入札時の適正な検査費用の算定を提言する必要がある。

E. 結論

NBSを行う検査実施機関において学会の検査施設基準及び検査実施基準に準拠できるようにするために標準化の推進が必須であるが、これには自治体からの検査委託が適正な価格で行われることが前提となる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. 日本マススクリーニング学会の推奨する検査施設基準の骨子

| |
|---|
| 1. 検査機能 |
| 1-1 一次検査の迅速・正確な実施 |
| 1-2 二次検査の実施により偽陽性率の低減・陽性的中率の向上 |
| 1-3 精密検査以降のフォローアップ検査(特殊検査)の実施 |
| 2. 精度保証体制 |
| 2-1 組織の検査体制と検査の責任体制の明確化 |
| 2-2 検査前・検査・検査後プロセスの精度管理による総合的精度保証体制 |
| 2-3 外部精度管理への参加による定期的な検査能力の評価 |
| 3. 検査体制, 教育研修 |
| 3-1 適正な検査担当者数の配置, 認定技術者の有無 |
| 3-2 検査・精度管理責任者, 検査担当者の新生児スクリーニング関連研修の計画的な受講, 学術的・技術的なレベルアップ |
| 4. コンサルタント医師 |
| 4-1 検査結果の判定時に助言指導, 精密検査医療機関受診のコーディネーション |
| 5. 関係機関との連携 |
| 5-1 都道府県・指定都市, 産科等採血医療施設, 精検・治療医療機関との連携 |

表2 日本マススクリーニング学会新生児スクリーニング検査施設基準及び検査実施基準に基づく検査施設のセルフチェックによる実態調査表

| 設問No. | 大項目 | 中項目 | 設問 | 1: YES (100%) 2: NO (99%以下) |
|-------|--|---|--|--------------------------------|
| 1 | 1. 検査施設基準 | 1) 検査機能 | i) スクリーニング対象疾患に対応する検査法と年間検査検体数に対応できる検査設備と検査機器を有している。 | |
| 2 | | | ii) 実施する検査のすべての検査実施手順書(SOP)を整備している。 | |
| | | | iii) 対象疾患ごとのルーチン検査について、以下のa)からk)にご回答ください。 | |
| 3 | | | a) 先天性甲状腺機能低下症スクリーニングでは免疫学的測定法によるTSH(FT4も含む)の定量ができる。 | |
| 4 | | | b) 先天性副腎過形成症スクリーニングでは免疫学的測定法による17-OHPの定量ができる。 | |
| 5 | | | c) 先天性副腎過形成症スクリーニングでは偽陽性率の低減のため、二次検査(抽出法、HPLC法、LC-MS/MS法など)を行っている。 | |
| 6 | | | d) 先天性副腎過形成症スクリーニングでは偽陽性率の低減のため、在胎週数/出生体重別によるカットオフ値を設定して判定している。 | |
| 7 | | | e) ガラクトース血症スクリーニングでは酵素法によるガラクトースの定量ができる。 | |
| 8 | | | f) ガラクトース血症スクリーニングでは酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の分別定量検査もやっている。 | |
| 9 | | | g) ガラクトース血症スクリーニングでは一次検査で全例、又は二次検査でガラクトース高値例のガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の定性又は定量検査も行っている。 | |
| 10 | | | h) ガラクトース血症スクリーニングでは一次検査で全例、又は二次検査でガラクトース高値例でウリジン2リン酸ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の定性又は定量検査も行っている。 | |
| 11 | | | i) タンデムマススクリーニングではフローインジェクション法タンデム質量分析により対象疾患の指標となるアミノ酸、フリーカルニチン、アシルカルニチンの定量ができる。 | |
| 12 | | | j) タンデムマススクリーニングでは偽陽性率の低減のため、初回採血検体、再採血検体及び精検時採血・採尿検体の二次検査法を採用してルーチン検査として行っている(例えば、アミノ酸のHPLC測定及びLC/MS/MS測定、フリーカルニチン・アシルカルニチンのMS/MSによる血清分析、GC/MSによる尿中有機酸分析等。一部の対象疾患でも実施していれば可)。 | |
| 13 | k) タンデムマススクリーニングでは偽陽性率の低減のため、対象疾患ごとに適切な指標(必要に応じて複数の指標;例えばメチルマロン酸・プロピオン酸血症のC3&C3/C2比、MCAD欠損症のC8&C8/C10比、VLCAD欠損症のC14:1&C14:1/C2比、CPT1欠損症のC0&C0/[C16+C18]比、CPT2欠損症・CACT欠損症のC16&[C16+C18]/C2比、TFP/LCHAD欠損症のC16-OH&C18:1-OH、メーフルシロップ尿症のLeu+Ile&Val、アルギニノコハク酸尿症のCit&ASA、シトリン欠損症のCit&Phe/Met/Tyr/Argなど)を1疾患でも設定している。 | | | |
| 14 | 2) 精度保証体制 | i) 検査施設全体の責任者、新生児スクリーニング部門の検査責任者、精度管理責任者、検査担当者の業務分担と責任体制が明文化されている。 | | |
| 15 | | ii) 検査前、検査時、検査後の各プロセスの精度管理実施手順書を整備している。 | | |
| | | iii) 検査前精度管理として以下の事項が実施できているかどうか、以下のa)からh)にご回答ください。 | | |
| 16 | | a) ろ紙血検体の受付時に、日本マススクリーニング学会が推奨する適正な採血(採血日齢、ろ紙への採血状態、乾燥状態)が行われているかどうか、その状況をチェックしている。 | | |
| 17 | | b) ろ紙血検体の受付時に、採血から検体受付までの日数をチェックしている。 | | |
| 18 | | c) 上記a)、b)の採血日齢、不適切検体の内容とその検体数、採血から検査機関の受付までの日数を統計処理に利用可能なデータとして保存している。 | | |
| 19 | | d) 上記c)のデータを定期的に解析し、課題がある採血医療機関に対して改善のための指導を行い、偽陽性や偽陰性の低減対策をとっている。(検査施設単独、委託行政機関単独、検査機関と行政機関との連携などのいずれかで) | | |
| 20 | | e) 全ての採血医療機関に対して、適正な採血方法(採血日齢、採血手技及び乾燥方法等)や出生体重2,000g未満児の2回目採血等を記載した文書を定期的(年度ごと等)に送付することにより、不適切検体の低減を図っている。 | | |
| 21 | | f) 全ての採血医療機関に対して、採血前後のヨード消毒剤の使用状況、母子への抗生剤(β-ラクタム系抗生剤を含む)等の使用状況等を定期的に調査している。 | | |
| 22 | | g) 上記d)のデータを定期的に解析し、課題がある採血医療機関に対して改善のための指導を行い、偽陽性や偽陰性の低減対策をとっている。(検査施設単独、委託行政機関単独、検査機関と行政機関との連携など) | | |
| 23 | | h) 出生体重2,000g未満の児の学会ガイドラインによる2回目採血の実施率が低い採血医療機関に対して定期的に助言・指導を行い、実施率の向上を図っている。 | | |
| | | iv) 検査時の精度管理として以下の事項が実施できているかどうか、のa)からi)にご回答ください。 | | |
| 24 | | a) 使用する機器の保守点検実施手順書を整備している。 | | |
| 25 | b) 使用する機器の保守点検記録簿に保守点検ごとにその結果を記載している。 | | | |
| 26 | c) 機器メーカーによる定期保守点検が必要な機器は保守契約により確実に実施している。 | | | |
| 27 | d) 検査項目ごとに検査実施手順書を整備している。 | | | |
| 28 | e) 使用する試薬・キット管理台帳を整備している。 | | | |
| 29 | f) 使用する試薬・キット管理台帳に使用のつど、その結果を記載している。 | | | |
| 30 | g) すべての検査を検体受付から24時間以内(ワーキングデー)に開始している。 | | | |
| 31 | h) 検査項目ごとに必要な内部精度管理を行っており、委託元の自治体に対して必要に応じていつでもその記録を開示できる。 | | | |
| 32 | i) 新生児スクリーニングの外部精度管理プログラムに参加して、定期的に自施設の検査精度を評価することにより信頼性の確保を図っている。 | | | |
| | v) 検査後精度管理として以下の事項が実施できているかどうか、以下のa)からh)にご回答ください。 | | | |

| | | |
|----|----------------------|--|
| 33 | | a) 検体受付から48時間から72時間で検査結果が得られ、即精密検査が必要な児では即日または翌日には採血医療機関及び行政担当部門に報告できる。 |
| 34 | | b) 検査の結果、要再採血または要精密検査の対象となった児(保護者)に対して、採血医療機関及び行政機関と連携して検査結果情報が迅速に報告される体制になっている。 |
| 35 | | c) 要再採血対象児の再採血検体の受付状況を定期的にチェックすることにより、再採血が確実、迅速に行われるように採血医療機関を助言・指導している。 |
| 36 | | d) 要精密検査対象児が指定された精密検査実施医療機関を確実、迅速に受診できる体制になっている(精密検査実施医療機関の受診の有無、受診日が検査機関で確認できる)。 |
| 37 | | e) スクリーニングで得られた個人情報及び検査済濾紙血検体は、行政機関が定める新生児マススクリーニング実施要綱等の規定に準拠して適切に管理している。 |
| 38 | | f) 定期的に対象疾患ごとにその指標の正常値分布を作成し、設定されているカットオフの妥当性を検証している。 |
| 39 | | g) 要精密検査例の追跡調査を行い、疾患確定診断例、偽陽性例を確認している。 |
| 40 | | h) 対象疾患ごとの再採血率、精検率、陽性的中率から、自施設のスクリーニングの妥当性を検証し、システムの改善を図っている。 |
| 41 | 3) 新生児スクリーニング検査部門の体制 | i) 検査施設で年間検査数を処理できる適正な検査担当者数が確保されている。 (日本マススクリーニング学会ガイドラインでは、6疾患対象スクリーニングで年間3万新生児の検査では検査技術者2名以上、事務担当者1名としています。) |
| 42 | | ii) 新生児スクリーニング部門の検査責任者と検査担当者は、日本マススクリーニング学会認定技術者制度の認定を持つものが配置されている(少なくとも1名以上)。 |
| 43 | | iii) 新生児スクリーニング部門の検査責任者と検査担当者は、日本マススクリーニング学会などが実施する研修会の受講や関連学会の学術集会への参加により、新生児スクリーニングに関する基礎的知識や技術の習得に加えて、最新の学術情報や検査技術の習得できる体制になっている。 |
| 44 | | iv) タンデムマススクリーニングの担当者は分析化学や臨床検査に関する知識と技術を有している専任の検査技術者である。 (タンデムマススクリーニングは従来の生化学・免疫学的検査法と異なり、機器分析的検査) |
| 45 | 4) コンサルタント医師の委嘱 | a) 検査機関として、新生児スクリーニング対象疾患の専門医をコンサルタント医師として委嘱し、検査結果の判定時に助言指導を受けることができる体制になっている。 |
| 46 | | b) 精密検査が必要になった場合、検査機関だけで対応が難しいケースでは、コンサルタント医師又は中核医療機関の医師等に精密検査医療機関受診のコーディネーターをお願いしている。 |
| 47 | 5) 関係機関との連携 | a) 新生児スクリーニング関連機関や専門家により構成される連絡協議会などの地域連携組織に積極的に参加し、検査施設が収集・解析したデータの提供だけでなく、連絡協議会への当該自治体のスクリーニングの問題や対策を提案するなど、スクリーニングシステムの評価と改善に寄与できる。 *自治体主宰の連絡協議会等がなく、関係者による自主的な連携組織による会議のみ開催されているケースでも、検査機関としてスクリーニングの問題や対策を提案するなど、スクリーニングシステムの評価と改善に寄与している場合も同様とする。 |
| 48 | 2. その他 | 自施設の自治体からの検査受託費は適正な価格と考えている。 この質問については以下の該当番号をお願いします。 2択回答は1. Yes 2. No 5択回答は1. 適切、2. 高すぎる、3. やや高い、4. やや安い、5. 安すぎる |

表 3. 36 検査施設の基準準拠状況 -検査担当者の判定結果-

| 検査施設基準準拠項目数 (全 47 項目) | 検査施設数 | % |
|-----------------------|-------|------|
| 10 項目以下 | 0 | 0 |
| 10 ~ 20 項目以下 | 3 | 8.3 |
| 20 ~ 30 項目以下 | 6 | 16.7 |
| 30 ~ 40 項目以下 | 20 | 55.6 |
| 40 ~ 46 項目以下 | 7 | 19.4 |
| 全 47 項目 | 0 | 0 |

表 4. 36 検査施設の検査委託費の適正度 -検査担当者の判定結果-

| 適正度 | 検査施設数 |
|-------|-------|
| 適正 | 16 |
| 不適正 | 16 |
| 低価格 | 10 |
| 超低価格 | 6 |
| 自治体直営 | 4 |

* タンデムマススク導入以前 (6 疾患) :

1,500 ~ 2,600 円/1 検体 (2004 年国庫補助金単価 : 2,220 円)

** タンデムマススクリーニング導入以降 (19 疾患) :

1,000 円 ~ 3,500 円/1 検体 (2009 年厚労科学研究班試算単価 : 2,400 ~ 3,200 円)

分担研究課題

外部精度管理体制の確立に関する研究

研究分担者 原田正平(国立成育医療研究センター研究所 マスクリーニング研究室長)

研究要旨

2014年度に引きつづき、タンデムマス法（TMS）を導入した新しい新生児マスクリーニングの外部精度管理の在り方について研究した。マスクリーニング検査機関（以下、検査機関）を対象に、1年間に3回の技能試験（最終実施は2016年1月）と1回の精度試験を行った。技能試験は2013年度まで年12回送付していたが、2014年度から年3回送付に回数を減らした。回数が少なくしたにもかかわらず誤りの回数が減らず、直前の4年間と比較し頻度的には見逃しは約3倍、記入の誤りは約9倍に増加していた。新しい外部精度管理開始初年度の2014年度に誤りがあった検査機関では、2015年度には誤りはなかったが、対象となった38機関中、新たに見逃し1機関、記入の誤り1機関があった。精度試験ではWeb登録システムを構築し、実証実験中である。全検査機関で登録が可能であったが、今後は解析や結果表示における有用性を明らかにしていく。技能試験、精度試験を補完する効果が期待されるブラインドサンプルを用いた外部精度管理の持続可能性についても検討した。TMS導入後の先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の改定状況を調査したところ、TMS対象疾患の追加や測定法の変更など手続き的な改定は全ての自治体で行われていた。しかし精度管理や患者台帳の作成といった、事業を的確に行う上で欠かせない項目の追加は、一部自治体で行われたものの、追跡調査に関する項目が削除された自治体があるなど、今後さらに詳細な解析が必要と考えられた。

研究協力者

鈴木恵美子（国立成育医療研究センター・研究員）
渡辺 倫子（同上）
中島 英規（同上）

るためのブラインドサンプル（blind sample: BLS）を用いた外部精度管理のパイロット研究、NBS実施主体の各自治体における先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の記載内容についてTMS導入前後の改定状況を調査した。

A．研究目的

2014年度から開始された新生児マスクリーニング（以下、NBS）の新しい外部精度管理体制の確立のために以下の研究を行った、先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎過形成・ガラクトース血症及びタンデムマス・スクリーニング（以下、TMSスクリーニング）対象疾患における異常値を示す物質の、NBS指定検査機関における測定精度を評価する技能試験（proficiency test: PT）、指定検査機関における質量分析装置の精度試験（quality control: QC）、技能試験を補完す

B．研究方法

1）技能試験（PT試験）

スクリーニング対象疾患を検出するための物質を含む紙血検体及び無添加のろ紙血検体（あわせてPT検体と称する）を、ランダムに10枚組み合わせ、1年間に3回指定検査機関に送付し、その測定結果の報告内容について、手順書に従い評価した。

あわせて対象疾患に対するカットオフ値と検査検体数・再採血要求検体数、出生体重2,000g未満児の2回目以降の採血数、不備検体の比率等

の調査も行った（以下、カットオフ値等調査）。

2) 精度試験（QC 試験）

TMS 対象疾患検出に必要なアミノ酸、フリーカルニチン及びアシルカルニチン（以下、アミノ酸等）を無添加、低濃度、中等度濃度、高濃度添加した QC 検体を作製し、指定検査機関に送付して、その測定値等の報告を受けた。

報告にあたっては、2015 年度に新規に開発したインターネット上の Web（ウェブ）登録システムでのデータ授受を行うとともに、2014 年度に開発したデータベース・統計計算結果出力サーバーを組み合わせて、Web 上で解析結果などを参照できるシステムを構築した。

ハードウェアは国立成育医療研究センター情報管理部管理下のオペレータールームに設置しセキュリティを担保した。

3) ブラインドサンプル（BLS）を用いる外部精度管理

新生児ろ紙血検体と区別がつきにくい BLS を作製し、協力医療機関から当該の協力指定検査機関あてに、1 年に 2 回不定期に一般新生児検体に混入させて送付した。「正常」、「異常」それぞれについて医療機関への報告手順、日数、測定精度などを評価した。

4) 先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の改定状況の調査

自治体における TMS 導入後の実施要綱改定状況等を調査するため、2016 年 1 月に 67 自治体の NBS 事業担当者に関連資料の提供を依頼した。2016 年 1 月末現在、57 自治体から返送があった。未返送の 10 自治体中 1 自治体の実施要綱をインターネットから入手した。

入手したうち 2 自治体は、前回調査（TMS 実施前、2008 年/2009 年）の時、指定都市ではなかったので、残り 56 自治体について、TMS 実施前、実施後の実施要綱の内容を比較し、改定状況について分析した。

（倫理面への配慮）

本研究に用いた血液については、「献血血液の

研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募において承認を受け、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターから購入していることから、倫理面への配慮に問題はない。

また、一般新生児、対象疾患患児等の個人情報は取得していない。

C. 研究結果

1) 技能試験（PT 試験）

2015 年度に 2 回送付した PT 検体の報告において、見逃しが 1 検体、記入の誤りが 1 検体あった。

見逃し例は C5-OH 添加の異常検体について、PT 検体専用の表計算ソフトの画面で判定したため、不要な色づけがされた画面において、異常値と認識されず正常検体として処理された。

記入誤りについては、結果報告シートを最初は手書きで記入し、修正が多くなったため、電子メールでの送付に切り替えた際、入力漏れが発生した。

カットオフ値等調査では、出生体重 2,000g 未満児の 2 回目以降の採血率が 37 機関の平均 87% に対し、6 機関（16.2%）では出生数の 50% 以下であった。また不備検体数の全採血数に対する比率（不備検体率）は 37 機関の平均 0.3% に対し、10 機関（27.0%）において 0.5% と多かった。

2) 精度試験（QC 試験）

検査機関毎に発行したログイン ID とパスワードによって、検査機関固有の結果閲覧画面、データ登録画面にアクセスできるデザインとした。

機器構成入力、試薬・キット・機器設定情報入力はロット番号入力のみで済むなど簡略化し、入力時の省力化、ミスの低減を図った。

測定結果は、それぞれの質量分析装置から出力されるファイルをアップロードすることで、省力化、ミスの低減を図った。

2015 年度の QC 検体は、2015 年 11 月 9 日に各指定検査機関に送付し、2016 年 1 月 15 日までに全機関からのウェブ登録が完了した。

そのデータは現在解析中である。

3) ブラインドサンプルによる外部精度管理

2005年9月から2015年度までに、202検体のBLS(異常97、正常105)を送付した。

2015年度はTSHを添加したBLSを送付し、11検査機関において、すべて要再採血(異常値検体)と判定され、連絡過程においても問題は生じなかった。

2016年度以降の持続可能性を検討するため、これまでの成果概要や手順書の改訂を行った。

4) 先天性代謝異常等検査実施要綱(要領)

分析対象とした56自治体すべてにおいて、書類上の対象疾患は以前の6疾患から19疾患となり、TMS法が測定法として採用されていた。

主な変更点では、採血日齢が「5~7」から「4~6」と1日早められていた。

44自治体で新たな項目が追加されており、連絡協議会や関連起案との連携、精度管理に関する項目、2,000g未満出生児の2回採血等であった。

追跡調査に関する文書が削除されていた6自治体があった。

D. 考察

2014年度に引きつづき、新しい外部精度管理として1年間に3回のPT試験(最終実施は2016年1月)と1回のQC試験を行った。PT試験では2013年度までの年12回送付から年3回送付に減少したのも関わらず、誤りの回数が減らず、直前の4年間と比較し頻度的には見逃しは約3倍、記入の誤りは約9倍に増加していた点には今後注意する必要がある。

新しい外部精度管理開始初年度の2014年度には、見逃し3検体、記入の誤り9検体あったが、それら検査機関では2015年度には誤りはなかった。一方対象となった38機関中、新たに見逃し1機関、記入の誤り1機関があった。

ミスをした検査機関に共通している要因は、検体の測定自体に問題はないが、施設内の情報共有の不徹底、チェック体制の不備、責任の所在の不明確などであった。次年度、念頭に置いてチェックしたい。「PT検体の事務処理に問題はあったが、実際のマススクリーニングでは問題ない

(はず)」という認識」が、当該施設担当者への聞き取り調査の際に見え隠れてしており、改めて外部精度管理の評価を真摯に受け止めるべきである。

2015年度の新たに行ったカットオフ値等調査では、出生2,000g未満児での偽陰性を防止するための2回採血が、極端に少ない機関が16.2%あり、加えて、ろ紙への採血量の過少や過剰により、偽陰性や偽陽性増加の原因となる不備検体の比率(不備検体率)が全国平均の約1.5倍を超える施設が10施設(27.0%)あった。新しい精度管理体制となってから初めての調査でもあり、その意図が正しく理解されていなかった可能性もあるが、再調査の必要性がある。

QC検体の測定結果報告の迅速化、ミスの軽減をめざして、Web登録システムを開発し、実証実験を行った。データ解析結果などは今後、引きつづき報告予定である。

前述したように、従来年12回行われていたPT試験が、年3回となったことから、それを補完する意味からBLSを用いた外部精度管理は有用である。手順を整理し、送付する検体を簡略化することで、1年間の送付側の負担は軽減される。また協力検査機関がカバーする新生児数は全体の約3分の1となっており、一定の意義を認めた。

今後は、現行のPT検体やQC検体送付だけでは把握できない、検査機関やその地域における問題を明らかにできるBLSを用いた外部精度管理の有用性をさらに示していきたい。

TMS導入後の先天性代謝異常等検査実施要綱(要領)の改定状況は、TMSスクリーニング対象疾患の追加や測定法の変更など手続き的な改定は全ての自治体で行われていた。しかし精度管理や患者台帳の作成といった、事業を的確に行う上で欠かせない項目の追加は、一部自治体に限られていた。さらに追跡調査に関する項目が削除された自治体があるなど、今後さらに詳細な解析が必要と考えられた。

E. 結論

2014 年度から開始された新しい外部精度管理は、2015 年度も順調に行われ、指定検査機関の精度向上に有用であった。精度試験の結果のウェブ登録システムの評価を引きつづき行う。ブラインドサンプルを用いた補完的システムの運用も今後の課題である。さらに先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の改善のための提言も今後必要である。

F．健康危険情報

特記すべきことなし。

G．研究発表

1．論文発表

無し

2．学会発表

1) 中島英規，前田堂子，後藤温子，品田京子，志村明子，相崎潤子，小澤仁子，渡辺倫子，鈴木恵美子，松原洋一，原田正平：SI トレーサブルなマススクリーニング測定対象化合物検定法の確立．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

2) 中島英規，前田堂子，後藤温子，品田京子，志村明子，相崎潤子，小澤仁子，渡辺倫子，鈴木恵美子，松原洋一，原田正平：平成 26 年度 Quality control 外部精度管理結果について．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

3) 中島英規，前田堂子，後藤温子，品田京子，志村明子，相崎潤子，小澤仁子，渡辺倫子，鈴木恵美子，松原洋一，原田正平：マススクリーニング外部精度管理ウェブデータ授受システムの構築．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

4) 重松陽介，畑郁江，湯浅光織，但馬剛，渡邊順子，石毛信之，中島英規：有機酸代謝異常症の

LC-MS/MS 法による二次検査法の検討．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

5) 渡辺倫子，中島英規，鈴木恵美子，小澤仁子，前田堂子，品田京子，志村明子，後藤温子，松原洋一，原田正平：平成 26 年度新生児マススクリーニング精度管理（技能試験）の報告．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

6) 鈴木恵美子，渡辺倫子，相崎潤子，小澤仁子，中島英規，松原洋一，原田正平：新しい外部精度管理のためのブラインド検体導入とその問題点．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

7) 原田 正平，渡辺 倫子，鈴木 恵美子，中島 英規，松原 洋一，酒井 好美，河地 豊，伊藤 哲哉：外部精度管理機関による新生児マススクリーニング検査機関査察の試み．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

8) 原田正平：わが国のマススクリーニングの発展に及ぼす日本マススクリーニング学会の役割 マススクリーニングと行政との関わり(主に精度管理、情報管理の観点から)．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

9) 中島英規，鈴木恵美子，渡辺倫子，原田正平：質量分析装置による新生児マススクリーニング外部精度管理結果．第 55 回日本臨床化学学会年次学術集会、大阪、2015 年 10 月

10) 中島英規，渡辺倫子，鈴木恵美子，原田正平：定量 NMR を応用した SI トレーサブルな新生児マススクリーニング測定対象化合物検定法の確立．第 55 回日本臨床化学学会年次学術集会、大阪、2015 年 10 月

H．知的財産権の出願・登録状況

該当無し

分担研究課題

外部精度管理体制の確立に関する研究

タンデムマス・スクリーニング導入以後の各自治体における
先天性代謝異常等検査実施要綱（要領）の記載内容に関する研究

研究分担者 原田正平（国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室 室長）

研究要旨

2008～2009年に行った新生児マススクリーニング（Newborn Screening：NBS）実施主体の先天性代謝異常等検査実施要綱（以下、実施要綱）の分析調査（以下、前回調査）との比較のために、タンデムマス・スクリーニング（TMSスクリーニング）導入後の再調査を行った。前回調査で明らかになった精度管理や患者台帳の作成など、事業を的確に実施する上で欠かせず、一般財源化以前に国から出されていた実施要綱には記載されていた基本的な事項の不記載が、必ずしも改善されていなかった。逆に患者追跡調査など、NBSの成果を評価するために不可欠な項目を削除した自治体もあった。今後さらに詳細な解析を行って、これらの状況を改善すべきである。

研究協力者

渡辺倫子（国立成育医療研究センター研究所
マススクリーニング研究室研究員）
鈴木恵美子（同上）
中島英規（同上）

全国全ての自治体でタンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の実施に至った。そこで、2010 年以降、実施要綱が改定されたかを検証することとした。

B．研究方法

A．研究目的

わが国の新生児マススクリーニング（Newborn Screening：NBS）事業費の国からの負担が一般財源化された 2001 年度以降、その事業内容は、都道府県・指定都市で定めた先天性代謝異常等検査実施要綱（以下、実施要綱）に定められている。我々は、2008 年から 2009 年にかけて、当時の実施主体である 64 自治体のうち 63 自治体の実施要綱かそれに相当する関連資料を収集した（前回調査）。その結果、精度管理や患者台帳の作成など、事業を的確に行う上で欠かせない項目が不完全であることが明らかとなり、見直しの必要性を指摘した（文献 1）。

2011 年度から新しい検査法としてタンデムマス法（TMS）の導入が推奨され、2014 年 10 月には

2016 年 1 月に、47 都道府県と 20 指定都市の NBS 事業担当部署を対象に、実施主体の先天性代謝異常等検査実施要綱 / 要領あるいはその関連資料（以下、実施要綱）の提供を依頼した。

2016 年 1 月末現在、回答のあった 57 自治体から実施要綱が返送され、未回答の 10 自治体の中で実施要綱がインターネットから入手できた 1 自治体の、計 58 自治体のうち、前回データのあった 56 自治体に関し、2010 年以降の改定状況について比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、患者の個人情報及び人体由来の検体などを取り扱わないため、特段の倫理的配慮は必要としない。

C. 研究結果

前回調査時、2000年時点で国がNBS事業実施にあたり定めた事項から33項目を抜き出し、内容に応じて受検手続きや採血時の状況に関する項目群、検査方法や対象疾患に関する項目群、事業の概要やその他留意すべき項目群の3群に区分した(表)。

表. NBS事業のための実施項目

| |
|-------------------------------|
| 1. 受検手続きや採血時の状況に関する項目 |
| 1) 検体の送付 |
| 2) 採血から送付までの時間 |
| 3) ろ紙などの使用する資材の管理や供給 |
| 4) 採血に適した時期(日齢) |
| 5) 保護者への検査説明および申込書の徴収 |
| 6) 再採血(再採血要求されたもの)への対応 |
| 7) 採血時に考慮すべき対象 |
| 8) ろ紙への塗布方法 |
| 9) 2,000g以下(未満)の児の取り扱い |
| 10) 哺乳不良児の取り扱い |
| 2. 検査方法や対象疾患に関する項目 |
| 1) 検査方法 |
| 2) 対象疾患 |
| 3) 検査結果の医療機関への報告 |
| 4) 異常時に採血医療機関に対して迅速な対応をすること |
| 5) 費用 |
| 6) 測定方法 |
| 7) 検査結果の自治体への報告 |
| 8) 検体の受け取りから検査実施までの時間 |
| 9) 異常時に保護者に対しても連絡など迅速な対応をすること |
| 10) 治療医療機関への紹介 |
| 11) 精度管理 |
| 12) 外部精度管理 |
| 13) 患者台帳の作成 |
| 14) 予後の定期的な把握・ケア・指導 |
| 3. 事業の概要やその他留意すべき項目 |
| 1) 事業の目的 |
| 2) 検査対象者 |
| 3) 施設の定義 |
| 4) 事業の広報・普及活動 |
| 5) 受託検査機関との連携・役割 |
| 6) プライバシーへの最大限の配慮 |
| 7) 関係機関の役割 |
| 8) 検査機関として選定されるために満たしておくべき要件 |
| 9) 里帰り出産などで産後に転出した子どもの扱い |

今回の調査で分かった、前回調査からの主な変更点、追加項目、削除項目を以下に示した。

1. 対象疾患、検査法

全ての自治体で対象疾患が前回調査までの6疾患から19疾患となり、検査法としてTMSが採用されていた。

2. 主な変更点

採血時期: 10自治体で「日齢5~7」から「日齢4~6」に1自治体では「日齢4、5」に変更されていた。

個別の検査機関名が記載されていた11自治体では、それら検査機関が現在検査を担当していないため、「県が委託した施設」という抽象表現に変更されていた。

3. 主な追加項目

44自治体で新たな項目が追加されていた。

連絡協議会設置や関連機関との連携が11自治体で明記され、精度管理に関する項目が同数の11自治体で追加されていた。

ついで、出生体重が2,000g未満児の、2回目採血等が9自治体で追加されていた。

4. 削除項目

19自治体で何らかの項目、文言が削除されていた。

なかでも「検査センターは確定患者情報のため台帳を作成し、自治体へ報告する」といった追跡調査に関する文書(類似文書含み)を6自治体で削除していたのが最多であった。

D. 考察

TMS導入に関連して、実施主体である都道府県・指定都市の実施要綱など関連文書の改定状況について調査した。2008~2009年調査(文献1)と比較できた56自治体では、全ての自治体で、対象疾患が6から19に増加し、検査法としてTMSが明記されていた。

しかし、前回調査で問題となった、事業を的確に実施する上で欠かせず、一般財源化以前に国から出されていた実施要綱には記載されていた基本的な事項としての精度管理や患者台帳作成については、一部自治体で改定されていたものの、逆に追跡調査項目を削除した自治体があるなど、必ずしも改善されていなかった。

すなわち、精度管理に関する記載は前回調査で

63 自治体中 35 (55.6%) だったものに、11 自治体
体が加わっただけであった。

また、患者台帳作成は、前回調査で 30 自治体
(47.6%) のみに記載があり、今回は逆に 5 自治
体で記載が削除されていた。

前回調査後、別に行われた NBS の実施に関する
自治体調査結果と実施要綱の内容とを照合した
調査研究 (文献 2) では、実施要綱に患者台帳作
成の記載がある 29 自治体中 5 (17.2%) で実際
には作成されておらず、記載のない 32 自治体中 22
(68.8%) で作成されているなど。実施要綱と実
務との解離がみられていた。

こうしたことから、今後、より詳細な解析と追
加調査により、実施要綱の適切な改定といった政
策提言につなげていきたい。

E . 結論

TMS 導入後の、自治体の実施要綱改定では、2008、
2009 年度調査で明らかになった問題点は、必ずし
も改善されていなかった。

文献

1 . 竹原健二、原田正平、渡辺倫子、他：各自治
体における先天性代謝異常等検査実施要綱の記
載内容に関する研究 . 日本マス・スクリーニング
学会誌 20 : 235-239、2010

2 . 竹原健二、原田正平、渡辺倫子、他：各自治
体における先天性代謝異常等検査実施要綱に記
載されてる項目と実施状況の関連 . 日本マス・ス
クリーニング学会誌 21 : 37-41、2011

F . 健康危険情報

特記すべきこと無し

G . 研究発表

1 . 論文発表
無し

2 . 学会発表

無し

H . 知的財産権の出願・登録状況

無し

分担研究課題

外部精度管理体制の確立に関する研究

研究分担者 原田正平（国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室 室長）

ウェブ登録システムを用いた平成 27 年度精度試験について

研究協力者 中島英規（国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室 研究員）

研究要旨

2014年度から、日本における新生児マススクリーニングの指定検査機関に対する、質量分析装置によるマススクリーニング（タンデムマス・スクリーニング：TMS）の外部精度管理として、精度試験（Quality Control：QC）が開始された。装置構成、装置設定、使用試薬・キット情報については、精度管理機関である国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室（MS研）が用意したエクセルシートに、検査機関の担当者がマニュアル入力を行った。入力箇所は百カ所近くに上り、検査機関側にとっては負担が大きかった。負担軽減と入力ミス防止のため、2015年度は、インターネット上のWeb（ウェブ）登録システムでのデータ授受を行うとともに、2014年度に開発したデータベース・統計計算結果出力サーバーを組み合わせ、ウェブ上で解析結果などのデータ閲覧可能なシステムを構築した。

研究協力者：

鈴木恵美子（国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室・研究員）
渡辺倫子（同上）

の検査機関においても費用負担なく利用されており、日本国内の複数の検査機関も利用していた。しかし、厚生労働省の通知（2011年3月31日、厚生省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「先天性代謝異常の新しい検査法（タンデムマス法）について」）以後は、米国の連邦政府予算で行われているシステムを、日本の公式の精度管理として利用することに問題が生じると考えられた。

A．研究目的

これまで日本における新生児マススクリーニング（以下、NBS）の外部精度管理では、患者ろ紙血検体に模した異常値検体の見逃しがなにかに主眼点が置かれてきた。2011年度以降、質量分析装置によるマススクリーニング（TMS）が全国に普及し、従来の外部精度管理の方式に加えて、精度試験用検体（Quality Control：QC 検体）を用いた、測定項目（対象化合物）ごとの検査機関の測定値の分布、一機関における日内・日間変動等の精度試験及びその評価が求められつつある。

2011年度以前から、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）による外部精度管理システムが、米国以外

予算面以外にも、CDC のシステムは英語のインターフェースが難しいことに加え、情報提供が CDC から一方的に行われるため、検査機関の希望する情報が得られない、個々の検査機関の問題点が指導されない等の難点がある。更に TMS では測定対象化合物が多いことから、CDC への回答の入力箇所が数百カ所に上り、入力に1日以上もかかってしまう事例があるなど、限られた人員で日常業務を行っている日本の検査機関担当者にとっては、継続的な参加が困難なシステムといえる。

そこで本研究では、日本独自の QC 検体の作製を行うと同時に、測定後のデータ処理の迅速化、簡素化を図るため、日本で用いられている質量分析装置メーカーのデータ解析ソフトウェアに共通する、csv 形式のデータ出力機能を利用し、ウェブ上で様々な情報登録及び評価結果のデータ提供を行うシステムを構築した。

B. 研究方法

次のような条件を満たすものとして仕様書を作成し、株式会社スタージェン (StaGen Co., Ltd.) (東京都台東区) にウェブ上のデータ処理サーバーの構築を依頼した (図 1)。

ハードウェアは、国立成育医療研究センター情報管理部管理下のオペレータールームに設置し、データ処理サーバーの機能を検証した。

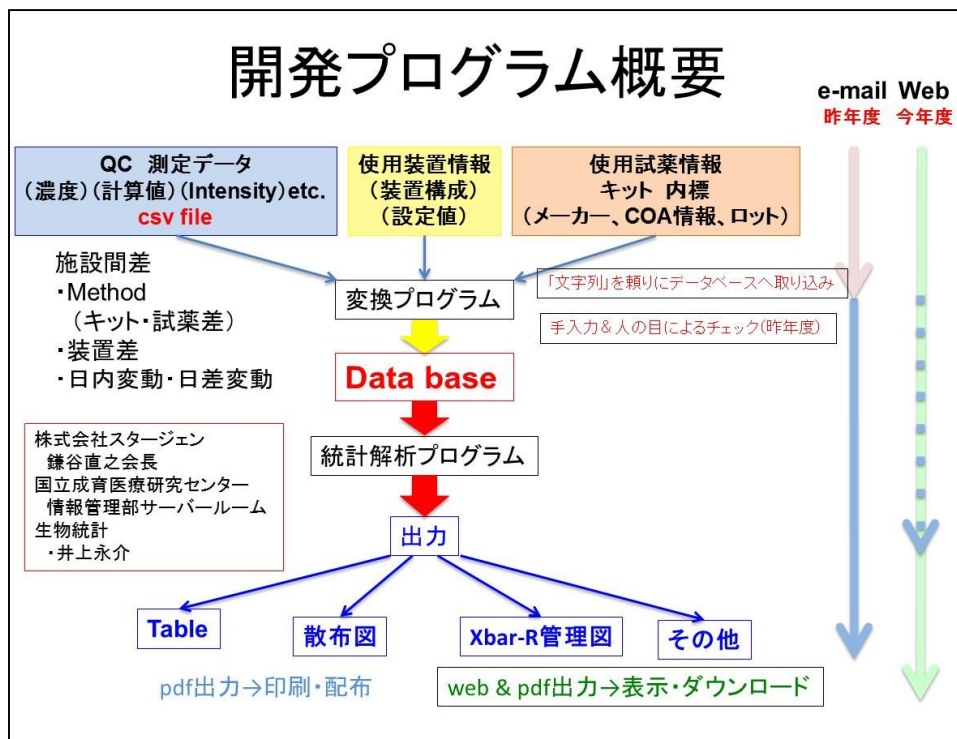


図 1. 開発プログラム

- 1) 基本仕様：プルダウンメニューによる選択・入力およびファイルアップロードによるウェブ上でのデータ授受が可能なこと。
- 2) 機器構成入力画面：2014 年度情報引き継ぎ (入力済) 追加入力・修正可能 (プルダウンメニューによる)。
- 3) 機器設定入力画面：質量分析装置解析ソフト機能による書き出し、またはファイルコピーしてウェブ上でアップロードが可能。
- 4) 試薬・キット情報入力画面：内標濃度、内部精度管理検体情報については、試薬・キットメーカーから提供を受けた、Lot 番号の入力のみでデータ入力が完了すること。
- 5) 濃度計算値・強度値入力画面：質量分析装置

解析ソフト機能による csv 形式ファイルへの書き出しで得られたファイルを、ウェブ上でアップロード可能なこと。

6) データ解析：ウェブサーバーは、全機関からのデータを受領後、インストールされている統計計算・出力ソフトにより、15 時間程度でデータ解析が可能であること。またその後、登録機能に対し、解析結果がウェブ上で閲覧可能となること。

データベースは RDBMS である MySQL (<http://www-jp.mysql.com/>) を使用し、統計解析及び図表は統計解析ソフトウェア R (<http://www.r-project.org/>) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究においては、患者の個人情報及び生体由来検体などを取り扱わないため、特段の倫理的配慮は必要としない。

C. 研究結果

1. ログイン画面

検査機関ごとに発行したログイン ID とパスワードによって、機関固有の結果閲覧画面、データ登録画面にアクセスできるデザインとした(図2)。

2. 解析結果の表示画面

2014年度の結果については、図3に示す各項目をクリックすることによりウェブ上で閲覧可能とした。また pdf file として出力結果をダウンロードすることも可能にした。

2015年度の結果についても同様に閲覧・ダウンロード可能とする予定である。

また 2014年度に行った解析結果の表示方法に加え、より簡便な表や施設間差を閲覧できる表示、ヒストグラム(度数分布)、正規 Q-Q plot も用意した。

3. 機器構成入力画面

機器構成については図4のように2014年度の結果を踏襲しているため、装置構成を変更していない限りは再入力が必要ない形とした。

4. 試薬・キット、機器設定情報入力画面

試薬・キット情報についてはロット番号を入力するのみで済む形とした。

機器設定についても質量分析装置をコントロールしているコンピュータから出力したファイルをアップロードするのみで認識されるデザインとした。

5. 登録後確認画面

試薬情報(ロット番号)、装置設定情報の登録忘れを避けるため、以上のデータ等登録・確認した後、測定結果ファイル(csv形式)をアップロードするデザインにした。

図5は測定結果ファイルをアップロードした後の画面である。この画面では、各テキスト(登録済等)にリンクが張られ、登録・アップロードした結果を表示させることが可能である。このことによって検査施設側が登録・アップロードした情報が誤っていないか確認することが可能である。

6. 2015年度登録データ解析

2015年度のQC検体は、2015年11月9日、各検査機関に送付し、2015年12月16日から2016年1月15日まで測定結果などのウェブ登録を受け付けた。予定していた締め切り日である、1月15日までに全機関の登録が終了した。

現在データ解析中である。

D. 考察

2015年9月から10月にかけて、開発中のウェブ上のデータ処理サーバーについて、検査機関が2014年度のデータを登録・アップロードする「評価・動作確認試験」を実施した。その際、多くの検査機関から頂いた意見や不具合報告を元に、データ処理サーバーの機能を改善し、アップデートした上で2015年度のデータ登録を開始した。

この実証実験において、操作法等に関する多くの問い合わせを受けることになった。その多くは、ウェブ上に用意した操作法の説明動画などを参照することで解決し、サーバー側に概ね問題はなかったが、操作を容易にするため数カ所のデザイン変更を行った。

その他、コンピュータ操作になれていないため、ウェブ登録は難しいとの意見も頂いたが、その検査施設でも最終的にはデータ登録することができた。

今回開発したデータ処理サーバーは、OSをLinuxで動作させている。そのため、使用できるテキストは「半角英数」モードで入力されるアルファベットと数字、ハイフン(-)、アンダーバー(_)に限定される。この点が、日常業務でのコンピュータ操作と異なるため、入力において若干の困難が生じた可能性があると考えられたが、数

回の試行で問題は解決されている。

E. 結論

今年度よりウェブ登録システムを用いた QC 試験の運用を開始した。実証実験において、入力時に多くの問い合わせがあったことから、改めて検査機関側の意見を聴取し、より使いやすい入力画面（インターフェース）に改善が必要と考えられた。将来的には、技能試験（Proficiency testing: PT）やその他の精度管理手法にも対応可能なシステムを構築し、検査機関が必要とする情報を提供する、精度管理全体を包含する総合的なシステムへの発展が望まれる。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: SI トレーサブルなマススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 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
- 2) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: 平成 26 年度 Quality control 外部精度管理結果について. 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
- 3) 中島英規, 前田堂子, 後藤温子, 品田京子, 志村明子, 相崎潤子, 小澤仁子, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 松原洋一, 原田正平: マスクリーニング外

部精度管理ウェブデータ授受システムの構築. 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

- 4) 重松陽介, 畑郁江, 湯浅光織, 但馬剛, 渡邊順子, 石毛信之, 中島英規: 有機酸代謝異常症の LC-MS/MS 法による二次検査法の検討. 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
- 5) 渡辺倫子, 中島英規, 鈴木恵美子, 小澤仁子, 前田堂子, 品田京子, 志村明子, 後藤温子, 松原洋一, 原田正平: 平成 26 年度新生児マススクリーニング精度管理（技能試験）の報告. 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
- 6) 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 相崎潤子, 小澤仁子, 中島英規, 松原洋一, 原田正平: 新しい外部精度管理のためのブラインド検体導入とその問題点. 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
- 7) 中島英規, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 原田正平: 質量分析装置による新生児マススクリーニング外部精度管理結果. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会、大阪、2015 年 10 月
- 8) 中島英規, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 原田正平: 定量 NMR を応用した SI トレーサブルな新生児マススクリーニング測定対象化合物検定法の確立. 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会、大阪、2015 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



図 2. ログイン画面

結果表示

| 解析結果 (No1) | |
|------------|----------------|
| 1 | 全施設化合物 CV テーブル |
| 2 | Method 別データサマリ |
| 3 | XBar-R管理回 |
| 4 | 日内変動・日差変動 |
| 5 | Method 別散布回 |
| 6 | 機器別散布回 |
| 7 | Z-score |

No1 報告書 Download

| 解析結果 (No2) | |
|------------|----------------|
| 1 | 全施設化合物 CV テーブル |
| 2 | Method 別データサマリ |
| 3 | XBar-R管理回 |
| 4 | 日内変動・日差変動 |
| 5 | Method 別散布回 |
| 6 | 機器別散布回 |
| 7 | Z-score |

No2 報告書 Download

各機器構成毎にテーブル表示し、解析項目をクリックすると結果を表示する。
また、報告書Downloadボタンをクリックすると別ページでpdfファイルを表示する。

図 3. 解析結果メイン画面



図 4. 機器構成設定画面

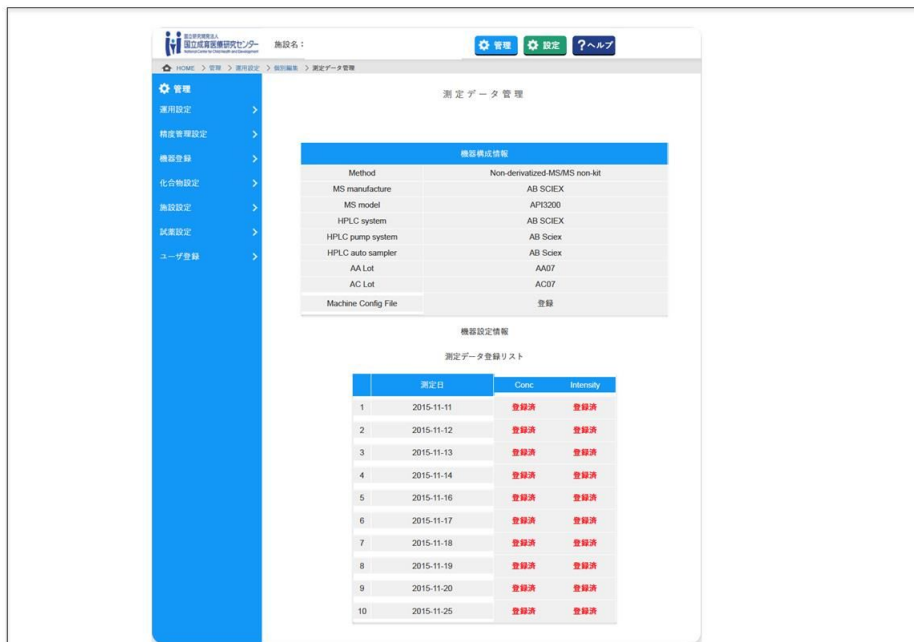


図 5. 機器構成・試薬キットロット・測定結果ファイル登録済み画面

分担研究課題

外部精度管理体制の確立に関する研究

研究分担者 原田正平（国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室長）

平成 26 年度よりの新しい精度管理体制を補完するための
ブラインドを用いた精度管理の持続可能性について

研究協力者 鈴木恵美子（国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室研究員）

研究要旨

2014 年度から、タンデムマス・スクリーニングに対応した新しい外部精度管理が開始され、その実施回数は旧システムの 4 分の 1 となった。ブラインドサンプル（Blind Sample：BLS）を用いた外部精度管理を加えることで、新しい体制の補完が可能かまた持続が可能かについて検討した。地域スクリーニングシステムの現状把握を行ったスタディの成果をまとめ、手順書の見直しを行い、BLS を用いた精度管理の持続可能性について検査機関に調査を行った。2015 年度は全国 37 の検査機関のうち 11、自治体 3、連絡協議会他 2 及び地域医療機関と協力して検討を行った。2015 年度から今まで BLS を 202 検体送付し（異常 97、正常 105）今年度見逃しはない。2014 年度に送付した TSH 含有 BLS の測定結果で、2 種類の検査試薬間に乖離が見られた。2015 年度からは、BLS については、2 つの試薬会社から測定の協力を得ている。

研究協力者

渡辺倫子（国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室研究員）

中島英規（同上）

成時に添加していた、タンデムマス・スクリーニング普及以前の 6 対象疾患を検出するための物質（TSH, 170HP, Gal, Phe, Met, Leu）を、検査機関のカットオフ値を超える濃度に調整した「異常検体」と、無添加の「正常検体」を作製した。それらを、協力医療機関から 1 年に 2 回不定期にその地域に送り、検査機関のカットオフ値を基準として「正常」「異常」の判定を求めた。

この場合、設定した「異常」値は、再採血となることはあっても、直接精査にならない程度となるよう、各地のカットオフ値にあわせて決定した。測定値、結果報告までの日数、検査機関と関係機関との連携状況の聞き取り等により、実際のスクリーニング状況の把握の参考とした。

スタディへの参加は、検査機関の自由意志であり、現行の精度管理とは切り離して実施した。今年度は、TSH がやや高値の検体を作製し、コンサルタント医師との連携を強め現場に負担がないよう実施した。

A．研究目的

2014 年度からの新しい外部精度管理体制では、19 疾患を対象とした技能試験用検体（Proficiency Test 検体：PT 検体）を用いた精度試験が開始され、2013 年度までの旧システムでは、年 12 回精度管理検体を送付していたのに対し、PT 検体の送付回数は年 3 回となった。ブラインドサンプル（Blind Sample、BLS）を用いた外部精度管理を加えることで、送付回数の減少を補うことができるか、また、その持続可能性について検討した。

B．研究方法

BLS としては、2013 年度までの精度管理検体作

C. 結果

1. 協力体制 (表1)

連携が強化されている。協力医療機関は、のべ50施設であり、出生数の少ない4つの自治体では、自治体内の医療機関の1~2割が参加したことになる。

表1. 協力体制

| 協力体制 | |
|----------------|---|
| ①BLS参加施設数 | ・平成26年度・11(スクリーニングが別施設に委託) (全施設37)(施設の事情により1施設休み) 11施設で22自治体、約36万人スクリーニングを実施 |
| ②BLS送付の協力医療機関 | ・50施設(平成27年度) ・3つの自治体が、毎年2名の協力医療機関を推薦 ・出生数の少ない4つの自治体では、 採血医療機関の数も少なく、全体の1~2割 が参加していることになる。 |
| ③コンサルタント医師との連携 | ・協力医療機関の推薦、BLS実施の相談と協力 |
| ④連絡協議会など | ・ほとんどで協議会が設置された。 |

2. 検査精度の確認 BLSの送付(図1)

2005年9月から今までに202検体のBLS(異常97、正常105)を送付した。

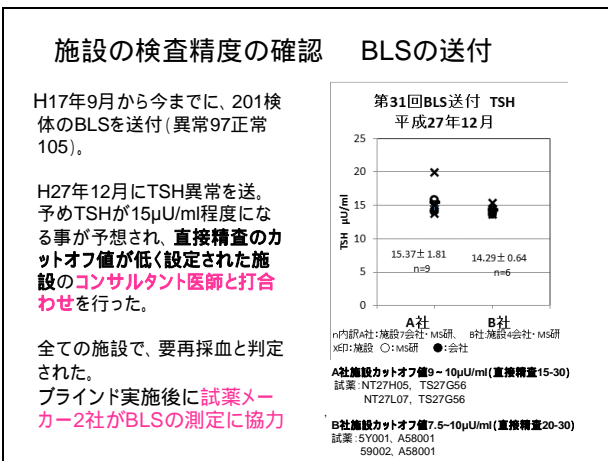


図1 施設の検査精度の確認

今年度は、TSHを添加したBLSを送付した。予めTSH測定値が15 μ U/ml程度になる事が予想され、直接精査のカットオフ値が低く設定された検査機関のコンサルタント医師と相談し、直接精査の相談があった場合にその場でBLSと告げて対応するようにした。検査機関11において、すべて

要再採血と判定された。今回の検体では、試薬間の測定値差は見られなかった。2015年度からは、2つの試薬会社も測定し情報を共有することになった。

3. 検体受領から結果報告までの日数

検査機関での報告までの日数が7日までの割合は、BLS異常検体が90%、BLS正常検体が61%、外部精度管理は、97%であった。

4. パイロットスタディ参加協力者の意見(表2)

ブラインド開始の説明時、結果報告時等に聞き取りした。関連機関での意識の高まりがある。

表2. 参加協力者の意見

| パイロットスタディ参加 コンサルタント医師 自治体のご意見 | |
|----------------------------------|---|
| 自治体 | 仮にブラインドで問題があった場合、実際の新生児に同様な過誤が起こらないようにシステムを再構築するために参加します。 協力医療機関の推薦は、自治体が行うので、自治体宛の報告書を提出願います。 施設がブラインドに参加するのは問題ないが、パイロットスタディの期間は、自治体宛の報告書は不要です。 コンサルタント医師・協力医療機関 しばらくは、私が、協力医療機関を推薦します。自治体へは、時期を見て相談します。 私の属する自治体では、検査を他の自治体に在る検査施設に委託したので、その検査施設に対するパイロットスタディへの協力を希望します。 非常に興味があります。 |

5. パイロットスタディの成果概要(図2)

現在までのパイロットスタディ実施の概要をまとめた。検査機関の検査精度を評価し、地域のスクリーニングシステムの現状を把握した。検査機関がコンサルタント医師や自治体と共に、システムの改善・整備を行う場合BLSの結果を用いて行う場合があった。また、問題が発生した場合には、MS研からの情報提供アドバイスが有効であった。

6. 手順書と実際の流れ図の改正(図3、表3)

今後も問題なくBLS送付が継続できるよう、手順書の改正案を作成した。スタディへの参加は、検査機関の自由意思によるものであるが、コンサ

ルタント医師の協力が得られること、連絡協議会・自治体の協力が得られることが望ましいと付加した。

7. BLS を用いた精度管理の可能性の調査(図 4)

BLS を用いた精度管理の可能性の調査の結果は、集計中である。

記載された意見の一部は次のようであった：現行の精度管理で十分、有効と考えるが一度登録したデータを削除するということがミス誘因にならないか、医療機関で混乱が生じないか、自治体等の了解が得られないのでは。

BLS 参加自体の検討をしたことがない施設もあった。

D . 考察

2005 年 9 月から 2015 年度まで BLS として送付した検体の、検査機関での正常・異常の判定、測定値、結果報告までの日数等の情報を収集し、評価を行い、その結果を、毎回、検査機関、協力医療機関、報告を要求した自治体に報告した。その結果は、連絡協議会においても報告される地域が多く、精度管理の 1 つの方法として認識、活用されており、PT 検体送付による現行の精度管理の補完としての価値が認められた。

参加した 11 の検査機関では、合計 22 自治体、その地域での年間出生数 36 万人の検査を行っており、出生数では日本の新生児マススクリーニングの約 3 分の 1 がカバーされていた。

BLS 研究参加後、コンサルタント医師、連絡協議会、自治体との連携が深まっているが、特徴的なのは、出生数の少ない 4 つの自治体においては、自治体内の医療機関の 1 から 2 割がスタディの趣旨に賛同し参加してくださっていることである。検査機関が、バイアスのない状態での自施設の検査精度の評価をもとめて参加したスタディにより、地域のスクリーニング体制の整備に貢献したと考えられる。

精度良く、しかも安全で負担の少ない形でブラインドを実施するため、手順書と実際の流れ図を

改正してきた。スタディへの参加は、検査機関の自由意思によるものであるが、コンサルタント医師の協力が得られること、連絡協議会・自治体の協力が得られることが望ましいと付加した。

TSH のカットオフ値は、検査機関毎に異なっており(再採血 7.5~12 μ U/ml、直接精査 15~50 μ U/ml)、また、測定値のばらつきや、使用試薬により測定値に乖離が見られること、試薬のロット差の存在が知られており、標準化が求められている。この状況で、全施設に対して、再採血にはなるが直接精査にならない検体を作製するのは非常に難しい。そのため、コンサルタント医師と打ち合わせを行い、仮に検査施設から直接精査についての相談があった場合、混乱が起こらないように対応頂くことにした。

2013 年度までの旧来の精度管理では、検査キットを含めた品質管理も行われており、市場の試薬の動向を把握する上で重要であったが、現在は行われていない。2015 年度からは、BLS に限り 2 つの試薬会社との間に協力体制を再開させ、情報共有することになった。

BLS を用いた外部精度管理が、PT 検体送付による現行の精度管理を補完する方法として継続可能か判断するために、現在検査機関にむけて、BLS の継続の可能性についての調査協力を依頼し、集計中である。

一部回答には、現行の精度管理で十分という意見があり、ブラインドは有効と考えるが登録済みデータの削除がミス誘因にならないか、医療機関で混乱が生じないか、自治体等の了解が得られないのではとの懸念がもたれていた。BLS による精度管理に参加するかどうか、未検討の施設もあった。

E . 結論

外部精度管理としての BLS 導入は、精度が高く効果的な方法の 1 つとして有用性が明かであり、現行の精度管理の補完が可能であると考えられる。しかし、自治体や検査機関のシステムの違いにより一斉に進めることは困難である。現行の精

度管理では把握できない問題点を明らかにし、スクリーニングの質的向上を継続的に図り、地域のスクリーニング関連機関をより結び付けることが可能なシステムとして、ブラインドを用いた精度管理を提案した。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

- 1) 新しい外部精度管理のためのブラインド検体導入とその問題点 鈴木恵美子、渡辺倫子、相崎潤子、小澤仁子、中島英規、松原洋一、原田正平第 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 21～22 日

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

外部精度管理システムへのブラインドサンプル導入 - パイロットスタディ実施の成果概要

H28.1

本研究は、現行の外部精度管理とは、全く切り離して行い、アミノ酸・糖代謝異常の4疾患と内分泌の2疾患について実施しています。外部精度管理検体と認識されないブラインドサンプル(Blind Sample, BLS)を用いて検査精度を評価し、さらに、地域のスクリーニングシステムの現状を把握しています。現在は、各地域のスクリーニングシステムが異なる、全国的な導入が難しいことが分かったため、検査施設が希望する場合に実施しています。BLS導入に向けてシステムを再点検することで、問題点を明らかにし、スクリーニングの質的向上を継続的に図る事を目的としています。医療現場で行われている「ヒヤリハット」のように事例の集積を行い原因を究明し、再び事故の要因とならないように警告事例として取り上げ、重大事故を未然に防ぐためのものです。ミスがあった場合には、個々のミスとしては取り上げない方針で行います。仮にブラインドで問題があった場合、検査施設、コンサルタント医師、自治体、連絡協議会が協力し、実際の新生児に対して過誤が起こらないシステムが再構築できることが望めます。

1. 連携体制について

| |
|--|
| 平成27年のBLS参加施設は11(全施設37)であり、この11施設で22自治体の約36万人のスクリーニングを実施している。パイロットスタディの実施により、関連機関との連携が強まった。 |
| 3つの自治体が、毎年協力体制にある。2つの自治体は、自治体として参加しており、自治体からの要求により、MS研から結果報告を提出した。ほとんどの自治体に、連絡協議会が設置されており、施設は、定期的にブラインドの報告をする。あるいは、問われれば報告をした。多くの施設は、コンサルタント医との連携が強い。実施にあたり、MS研も、各コンサルタント医との連携を強め協力を得た。検査を、他県の検査施設に委託した自治体に関するコンサルタント医から、他県の施設に対するパイロットスタディへの協力の申し出があった。BLS送付を行う協力医療機関は、累計50施設である。出生数の少ない14つの自治体では、採血医療機関の数も少ないため、自治体内の1-2郡道の医療機関が協力したことになる。ブラインド実施のために施設自らが、システム整備を開始した。未整備であった連絡協議会等の設置を働きかける、再開を働きかける、傍聴の許可を獲得した等である。 |

2. BLSの選材

| | |
|--|--|
| 平成17年から平成27年までに、201検体のBLSを送付した(異常96、正常105)。異常検体の内訳は、Phe3-4mg/dl 27検体、Met1.5-3mg/dl 6検体、Leu4mg/dl 7検体、Gal3-8mg/dl 15検体、TSH11-16μU/ml 30検体、17OHP5ng/ml 11検体である。バイアスのからない状態で、検査施設の検査精度の確認が可能であった。 | |
| 判定ミスの発生と改善 | 判定ミスのあったのは、ガラー法による1件のみである。後に、施設とMS研にて、再測定を行い、双方で問題なく検出した。原因は、ダブルチェックの不備と検体配置箇の不備と推測された。施設はコンサルタント医とともに、MS研から、提示された改善策を実行し、その後、問題は生じなかった。 |

3. 採血の困難

| | |
|---|--|
| MS研で作製したBLSを協力医療機関が、その新生児検体と一緒に、検査施設に送ったが、いつもの採血状態と異なっていたため、検査担当者からMS研に問い合わせられた。ブラインドに実施が、適切な採血法の標準化に取り組む一因となった。ブラインドに参加している他の施設でも、採血法の標準化について、自治体と協議を開始した。 | |
| 発端 | 当該協力医療機関は、普段、採血量不足の検体が多いとされる病院であり、今回、ほぼ直径1cmで4滴血液がロップされた検体が検査室に届いたため、疑問視した。 |
| 施設の対応 | 当該協力医療機関に、以前、施設から、採血についてのお願いをしたが改善されていなかった。採血状態の悪い場合は、その都度、電話連絡や説明書の送付を行っていたが、さらに、標準的な採血法のビデオを作成し、ホームページに掲載した。自治体内の医療機関に対し、正しい検査結果を得るためには、検査段階だけでなく適正な採血をして頂く必要がある事を理解頂くこととし、専用安全機構付きキットを送付したところ、自治体と協力してパイロットスタディに参加していただくため、情報を共有した。 |
| | タンデムマス・スクリーニング開始時に、自治体は、県内のすべての分枝施設に採血についての注意書を送付し、適正な採血の重要性について再確認した。 |
| MS研による全体調査の結果等 | 採血量不足による再採血をしたかどうか調査したところ(平成21年3月、45施設)、採血量不足で再採血を実施した施設は36(80%)、採血量不足の検体なしの施設は8(18%)、未回答1施設(2%)であった。検体数の記載のあった31施設での再採血率は0.01-0.08%(平均0.03%、平成20年度の再採血検体250人/検査数2万人)であった。 |

4. 検体受領から結果報告までの日数

| | |
|---|---|
| 検査施設において、検体を受領してから結果報告までにかかる日数について、現状把握を可能にした。外部精度管理検体とBLSについて比較した。 | |
| 平成20年度 | 平成20年度の外部精度管理検体の結果報告日の最頻値は8日(47施設)、平成19年から平成20年度までに送付したBLSの最頻値は5日であった(10施設)。 |
| 平成27年度(2回分) | 平成27年度外部精度管理検体(PT検体)2回送付分のみでは、7日までに97%の施設からの報告があった(38施設)。平成19年から平成27年までに送付したBLS異常検体(96検体)では、7日までに90%、正常検体(105検体)では、7日までに81%の施設から報告があった。最頻値は、PT検体が、6日、BLS異常検体が、2-3日、BLS正常検体が、7日であった。 |
| | 外部精度管理検体とBLSとは、差がある。 |

5. TSH測定値の乖離

| | |
|--|---|
| TSHの測定では、2社の試薬で測定値の乖離がみられた。スタディに参加した施設の再採血依頼のカットオフ値が異なる(A社9-10μU/ml、B社7.5-10μU/ml)、また、直接検査のカットオフ値が低値から分布する(15-30μU/ml)、再採血になる検体を作成することが、難しかった。再採血依頼時のカットオフ値の全国のためは、7.5-12μU/mlであり、直接検査は、15-50μU/mlである。 | |
| 平成26年度送付TSH検体 | A社試薬を使用した7施設の測定値11.38±1.75(MS研13.80)μU/ml、B社試薬を使用した3施設の測定値は、7.07±0.49(MS研10.23、保管分の再測定8.38、施設からの返却分測定7.55)μU/ml、A社試薬使用の施設では、カットオフ値と判定され再採血依頼となった。B社試薬使用の施設では、カットオフ値以下と判定され正常となった。判定の誤りはない。MS研での、BLS送付前とその後測定値に差の現れた原因は、特定できなかった。 |
| 平成27年度送付TSH検体 | A社試薬を使用した7施設の測定値15.49±2.01(MS研15.87)μU/ml、B社試薬を使用した3施設の測定値14.49±0.87(MS研14.33)μU/mlであった。すべての施設でカットオフ値以上と判定され、再採血となった。判定の誤りはなかった。 |
| | 2社の試薬で測定値の乖離がみられ、またカットオフ値も異なるため、全ての施設で、再採血であるが直接検査にならない検体を作成することは難しい。しかし、標準化のためには、検体は1濃度にする。すべての施設のカットオフ値を超える濃度にする。直接検査の可能性のある場合、予めコンサルタント医師に相談し、精密検査扱いにならないようにする。ブラインド実施後に、試薬会社での検体測定協力を得る(H27年開始実施中)など、協力者への負担を減らし共に安全面の整備、また測定値乖離等についての検討(協力体制)を行った。 |

6. 再採血の連絡を電話で行う問題

| | |
|--|--|
| Phe高値検体(BLS)と17-OHP高値検体(新生児)の再採血依頼を、検査施設から病院担当者へ連絡したが、電話の内容が担当医に伝わらなかった。担当医は、後日郵送された報告書にて確認した。 | |
| | 未児児に対する再採血依頼が多い病院であったため、受け取り側の慣れの可能性が考えられた。新生児で、精密検査依頼があった場合には、直ぐに担当医に伝達され、問題がなかったことを確認した。連絡が正確・迅速に進むよう、連絡体制の再確認を、検査施設と担当医にお願した。 |

図 2 パイロットスタディの成果概要

新生児マススクリーニング精度管理体制を補完するブラインドサンプルを用いた外部精度管理 パイロットスタディ手順書(案)

外部精度管理と認識されない方法を用いて、施設の検査精度を保証すると共に、現行のスクリーニングシステムの実情を把握し、問題点を検討し改善に寄与することを目的としています。現在は、厚生労働科学研究として行い、現行の外部精度管理とは、全く切り離して行い、アミノ酸・糖代謝異常の4疾患と内分泌の2疾患について実施します。ここでは、パイロットスタディ開始までの流れとパイロットスタディ開始後の実施手順について説明します。

I. パイロットスタディ開始まで

- 検査施設としてこの研究の目的・意義をご理解いただくことが大前提となります。パイロスタディへの参加は強制ではなく、本研究の意義をお認めいただいた上での、**自由意思**での参加となります。**コンサルタント医師の協力が得られることを確認していただき**、貴地域での新生児マススクリーニング連絡協議会(連絡協議会)に相当する組織、あるいは自治体に諮る必要があれば、そこにおいても了解を得ていただく準備を開始します。
- 本研究では、一度検体として登録されたものを、BLSと判明した時点で、登録変更していただく必要があるため、それが可能かどうかシステムの確認が必須となります。場合によっては、施設での登録方法のシステム変更が必要となりますが、本研究の意義をお認め頂き、システム変更が可能であればぜひお願いしたいと考えています。
- 登録の変更が可能なシステムであり、連絡協議会あるいは自治体の協力が得られることになれば、マススクリーニング研究室(MS 研究室)から連絡協議会や自治体に協力依頼の手続きを行います。協力が得られない場合は、コンサルタント医師、その地域の新生児スクリーニング関係の医師や大学関係者(日本マススクリーニング学会会員)の協力を得て医療機関を選定し、BLS 発送の協力依頼を行います。これまでのパイロットスタディでは、検査施設が独自に協力頂く医療機関を探してご依頼いただいた場合もありました。

II. パイロットスタディの実施手順

- 貴地域で使用する採血用紙を、MS 研究室に送付願います。(予めPKU-S標準タイプが独自のものをお教えください)
- MS 研究室で、採血用紙に予め調整した血液を滴下し、協力医療機関に渡します。医師が仮の母氏名・児生年月日等を記入し、通常の方法にて検査施設に送ります。他の新生児検体と一緒に送られる場合もあります。
 - BLS の1回の送付枚数は1枚、年に2回以上、不定期に実施。
 - 正常検体と軽度異常濃度物質を含む検体(貴施設のカットオフ値以上、直接検査にはならない)の場合がある
 - 含まれる軽度異常濃度物質はPhe, Met, Leu, Ileu, Val, Gal, TSH, 17OHP
 - 1枚の濃紙には、1つの軽度異常濃度物質を含む
 - 医療機関には、BLSの正常・異常の情報伝えないが、コンサルタント医師には、実施内容全体を説明する。
 - BLSは月の初めに送付する**
 - MS 研究室から送ったBLS が協力医療機関に到着したか、また、それを検査施設まで送付したか、MS 研究室が協力医療機関に電話・FAXにて確認する

- 貴施設に届いたときは、BLSとは判りません。一般新生児検体と同様に検査し、医療機関に結果報告を行うようになります。
- 軽度異常濃度物質が含まれた検体が貴施設で「異常」と判定され、再採血要求依頼が行われる場合、電話による連絡であれば、その時に「それは、ブラインドサンプルです」と医師から告げられます。また、郵送で再採血要求依頼や正常結果報告をする場合には、医師から「それはブラインドサンプルです」の書類が貴施設に送付されます(到着した書類は、ファクシミリにてMS 研究室に送付願います)。医師は、貴施設に送付すると同時に、MS 研究室に貴施設からの結果報告書・再採血要求依頼書等を送付します。
 - 再採血要求が電話の場合、最初、医師以外が電話に出ることが通常、**BLSであることを検査施設に告げるのは、医師にお願しいので**、折返し医師から検査施設あてに電話が入る。
 - BLSと判明した時点で、貴施設での登録変更する。**
 - MS 研究室にて、医師からの書類(結果報告書・再採血要求依頼書)を受取り次第、下記2点について施設に電話連絡する。
ブラインドを実施し、医師からBLSに関する書類を受領したことを報告
貴施設でのBLS登録変更の確認
 - 何らかの事情で医師からの報告書類がMS 研究室への到着が遅れたとしても、月末25日過ぎには(兼計報告に支障が出ない限り)貴施設に連絡する。**
- MS 研究室から、貴施設と協力医療機関に結果報告書を送付して、1回の航行が終了となります(報告書は翌月に提出、コンサルタント医師にも報告)。評価項目は以下となります。
 - 正常検体と軽度異常濃度物質を含む検体を正しく判定できたかの判定結果と測定結果
 - BLSの受付から検査・結果送付までの日数
- BLSの結果等の取り扱いについて
 - BLSの結果および実施内容について検討が必要な場合は、MS 研とコンサルタント医師が連携して行います。
 - 結果については、現行の外部精度管理(評価)とは別に扱うため、自治体への報告は行いませんが、自治体パイロスタディに参加し、報告の要求があった場合にはこの限りではありません。
 - パイロスタディ全体の研究結果は、施設名が特定されない形で厚生労働科学研究研討会議、同報告書、また関連学会、専門誌などで報告させていただきます。

図 3 パイロットスタディ手順書(案)

表3. ブラインドサンプル導入 パイロットスタディ実施の流れ (時系列案)

| | 特記 | マスキング研究(MS研) DNS | 検査施設 | 医療機関等 | コンサルタント医師・ 連絡協議会・自治体 | 宅記 業者 |
|-------------------------|---|--|--|--|---|--|
| 開始準備 | コンサルタント医師の 協力が得られること | ・参加の意思確認と実施可能かの 打ち合わせ。 ・ブラインド実施全体の流れの説明 から提出されるべき書類等の確認 ・コンサルタント医との打ち合わせ | ・参加の意思確認と実施可能かの 打ち合わせ。 ・ブラインド実施全体の流れの説明 から提出されるべき書類等の確認 ・コンサルタント医との打ち合わせ | | ・コンサルタント医師の協力 | |
| | 連絡協議会・自治体 の協力が得られること が望ましい | ・必要に応じ連絡協議会・自治体 に説明を行う ・協力医療機関の紹介を受ける | ・必要に応じ 連絡協議会・ 自治体 に説明を行う | | ・連絡協議会・自治体は必要に応じ ブラインド実施全体の説明受 協力医療機関等の紹介 | |
| ブラインド 開始の前月 | | ・ブラインド実施についての説明 ・連絡責任者の確認 ・ブラインド実施一式資料持参が送 付、後電話にて説明 | | ・ブラインド実施についての説明 ・連絡責任者の確認 ・ブラインド実施一式資料持参が送 付、後電話にて説明 | | |
| 月始め ブラインド 開始 | コンサルタント医師に ブラインド開始の連絡 をする | ・BLSの作成と測定 ・書類の準備 ・ブラインド開始の連絡(コンサル tant医師) | | | ・ブラインド開始の連絡受(コンサル tant医師) | |
| | 医療機関等へは、ブ ラインドが正常・異常 かは伝えない | ・BLSと書類一式の送付(冷凍宅配 便) ・宅配便整理番号による配達状況 把握 ・予定通りでなければ電話にて 問合せ | | ・BLS1枚と書類一式(送り状1枚、 説明書と記入のサンプル3枚の封 筒)、検査施設受取用紙1枚と封 筒、MS研究室宛報告用紙1枚と封 筒、BLS受領と送付連絡用AX用 紙1枚(切手込)の受領(冷凍宅配 便) | | ・検体の集 荷と配 送、Web による配 送状況理 供 |
| 月始～中頃 検査施設に BLS送付 | BLSが医療機関等に 届き、検査施設に送 られたか確認する | ・BLS受領日、発送予定日あるいは 発送済み連絡用FAXの回収 ・FAX連絡なければ問合せ | | ・BLS受領日、発送予定日あるいは 連絡用FAXがMS研究室に送る | | |
| | | ・BLSと認識せずに検体を受領し、 検査 | ・医療機関等がBLS送付 | | | |
| 月末 | 25日頃までにMS研 に届かない場合、医療機関等に検 査施設に問い合わせ る | ・「それはブラインドサンプルです、 の用紙(Fax)」とブラインドサンプル 導入の検討、報告用紙を受領 | ・「それはブラインドサンプルです、 の用紙を、FaxでMS研に送る | ・「それはブラインドサンプルです、 の用紙を施設へ送付 | ・ブラインドサンプル導入の検討、報 告用紙がMS研に送付 | |
| | 月末までにブラインドサ ンプルの削除を確認 を行う | ・BLSの登録の削除の確認をする ・測定結果の詳細、その他につい てのアンケート収集(メール) | ・ブラインドサンプルの登録の削除 の確認をする ・測定結果の詳細、その他につい てのアンケート収集(メール) | | | |
| 翌月 | コンサルタント医師に ブラインド終了の連絡 をする | ・ブラインドの検討報告書施設と 医療機関等へ送付 ・ブラインドの終了の連絡(コンサル tant医師) | ・ブラインドの検討報告書受領 | ・ブラインドの検討報告書受領 | ・ブラインド終了の連絡受(コンサル tant医師) | |
| 年度末 | 連絡協議会・自治体 への報告(要求により 実施) | ・パイロットスタディの参加形態によ り、必要に応じ報告書提出 | ・必要に応じ協議会・自治体に報告 | | ・自治体としてパイロットに参加の 場合、要求によりMS研究室から報 告書提出 | |

ブラインドサンプル(Blind Sample BLS) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 マスキング研究室

新生児マスキング精度管理体制を補完するブラインドサンプルを用いた 精度管理の可能性についての調査

添付しました実施手順書、パイロットスタディ実施の成果報告、パイロットスタディ実施の流れ(時系列案)をご覧
いただき、下記の質問にお答えください。(該当する番号を複数回記入、または、空欄を記載してください)

| | |
|--|--|
| <p>1. 連絡会議・協議会などについて</p> <p>1. 設置 ()</p> <p>2. 開催頻度 ()</p> <p>3. 開催メンバー ()</p> <p>4. 開催場所 ()</p> <p>5. 開催内容 ()</p> <p>6. 連絡先 ()</p> <p>7. 連絡手段 ()</p> <p>8. 連絡の記録 ()</p> <p>9. 連絡の記録 ()</p> <p>10. 連絡の記録 ()</p> <p>11. 連絡の記録 ()</p> <p>12. 連絡の記録 ()</p> <p>13. 連絡の記録 ()</p> <p>14. 連絡の記録 ()</p> <p>15. 連絡の記録 ()</p> <p>16. 連絡の記録 ()</p> <p>17. 連絡の記録 ()</p> <p>18. 連絡の記録 ()</p> <p>19. 連絡の記録 ()</p> <p>20. 連絡の記録 ()</p> | <p>7. 連絡会議への参加について</p> <p>1. 正常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>2. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>3. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>4. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>5. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>6. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>7. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>8. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>9. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>10. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>11. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>12. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>13. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>14. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>15. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>16. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>17. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>18. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>19. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> <p>20. 異常な結果報告による再検査要求受領</p> |
|--|--|

調査日
記入者
記入日

図 4. 精度管理の可能性についての調査

分担研究課題

外部精度管理体制の確立に関する研究

研究分担者 原田正平（国立成育医療研究センターマススクリーニング研究室長）

平成 27 年度技能試験の結果と平成 28 年度以降の方向性について

研究協力者 渡辺倫子（国立成育医療研究センターマススクリーニング研究室 研究員）

研究要旨

新生児マススクリーニング（NBS）の平成27年度外部精度管理技能試験を実施した。NBS実施指定検査機関38施設に対し、技能試験用検体（PT検体）を3回送付予定のうち現在までに5月・7月と2回送付した。その結果、PT検体総数760検体のうち、5月に記入の誤り1検体、7月に見逃し1検体があったことから、原因を含めた聞き取り調査を行い、施設のスクリーニングシステムの見直しをお願いした。次に精度管理の一環として、施設で検査した検体数と設定している対象疾患のカットオフ値を調査したところ、出生体重2,000g未満児の2回目採血割合が50%以下の施設が16.2%、不備検体割合が0.5%以上の施設が27.0%あるなどいくつかの問題点が明らかになり、平成28年度以降、現状把握のための調査を行う必要があるものと考えられた。

研究協力者

鈴木恵美子（国立成育医療研究センター・研究員）
中島英規（同上）
志村明子（国立成育医療研究センター・非常勤職員）
品田京子（同上）
前田堂子（同上）
後藤温子（同上）
小澤仁子（同上）
相崎潤子（同上）

いる。新システムとなった 2014 年度は、送付した PT 検体の見逃し、記入の誤りが、2013 年度までの精度管理実績と比較して相対的に増え、施設内での情報共有の不徹底、チェック体制が機能していないことがその原因と考えられ、国立成育医療研究センター・マススクリーニング研究室（以下、MS 研）による助言、指導が施設に対し行われた。本年度は、その助言、指導が施設での体制整備に反映されているかを評価するため、年 3 回の技能試験を実施した。また、施設でのカットオフ値などを調査し、その設定などに問題がないかの評価も行った。

A．研究目的

2014 度からの新しい新生児マススクリーニング（以下、NBS）外部精度管理として、従来の対象 6 疾患（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成）検出のための物質以外に、タンデムマス・スクリーニング（以下、TMS スクリーニング）の対象疾患検出に必要なアミノ酸・アシルカルニチンを添加した外部精度管理用ろ紙血検体を作成、使用して

B．研究方法

1．タンデムマス・スクリーニング普及協会（以下、TMS 普及協会）が自治体と精度管理業務契約を結び、実務を MS 研で実施する。実務は、TMS 普及協会と MS 研とで協議の上作成された精度管理実施手順書に従って行われる。

2．スクリーニング対象疾患を検出するための物質を含むろ紙血検体および無添加のろ紙血検

体（あわせて PT 検体と称する）を、ランダムに 10 枚組み合わせ、1 年間に 3 回施設へ郵送する。施設では PT 検体と一般新生児検体を一緒に測定し、結果を MS 研に報告する。

3. MS 研では、手順書の評価項目に従い結果の評価を行い、報告書を提出する。

4. 対象疾患に対するカットオフ値と検査検体数・再採血要求検体数等の調査（カットオフ値調査）も行った。対象となった 37 施設中 37 施設から回答が得られたが、1 施設では児の出生時体重や 2 回目採血の有無、不備検体数等の種々のデータのコンピュータ化がなされておらず、解析からは除外した。

（倫理面への配慮）

本研究に用いた血液については、「献血血液の

研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募において承認を受け、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センターから購入していることから、倫理面への配慮に問題はない。

また、一般新生児、対象疾患患児等の個人情報は取得していない。

C. 研究結果

1. PT 検体の判定結果

1) 2014（平成 26）年度と 2015（平成 27）年度に送付した PT 検体を表 1 に示す。NBS 実施指定検査機関 38 施設に対し、13 種類の異常物質を添加した検体と無添加検体の中から、毎回 1 施設当たり 10 枚を組み合わせ、計 5 回、総 PT 検体数として 1,900 検体を送付した。

表 1. 送付した PT 検体

| | 平成26年度 | | | 平成27年度 | |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| 1 | 17-OHP | 17-OHP | 17-OHP | 17-OHP | 17-OHP |
| 2 | Gal | Gal | Gal | Gal | Gal |
| 3 | Phe | Phe | Phe | Phe | Phe |
| 4 | TSH | TSH | TSH | TSH | TSH |
| 5 | C3 | | C3 | C3 | C3 |
| 6 | C5 | C5 | | C5 | |
| 7 | C5-OH | | | C5-OH | C5-OH |
| 8 | | | C5-DC | | C5-DC |
| 9 | | C8 | | | |
| 10 | | | C14:1 | C14:1 | |
| 11 | Cit | Cit | | | Cit |
| 12 | | Leu | | Leu | |
| 13 | | Met | Met | | Met |
| 無添加 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 |

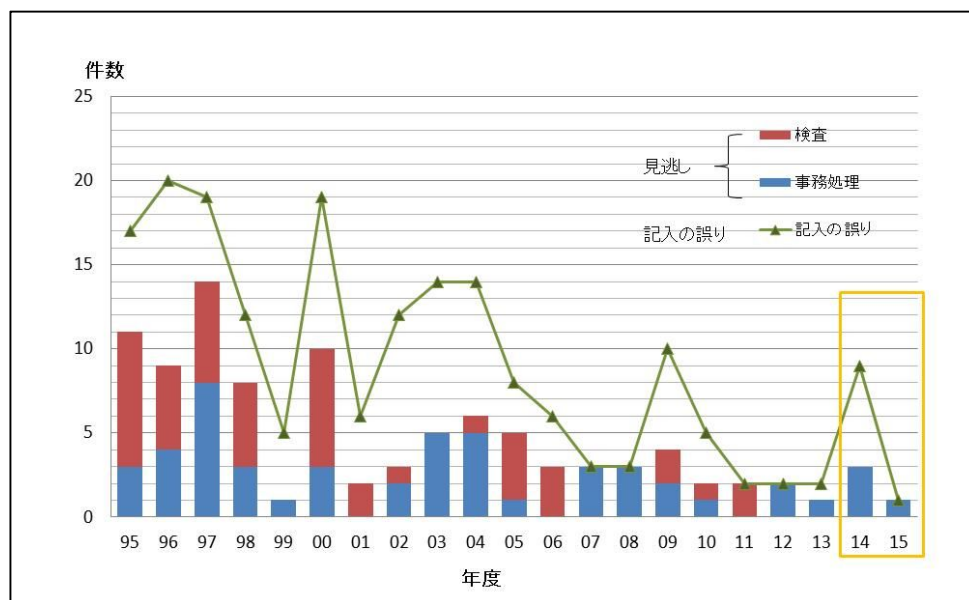


図 1. 外部精度管理検体の見逃しと記入の誤り

2) その結果を図1に示す。2013年度までは年12回の検体送付であったが、2014年度からは年3回に変更した。2013年度までの送付検体数は、施設数が年ごとに異なるが、約45施設として年間5,400検体を送付していた。2014年度はPT検体総数1,140検体と減少したにも関わらず。精度管理システムの変更と測定物質が増え、結果の報告が複雑になったためか、見逃しは過去4年間より多く、記入の誤りは約3倍と増加した。本年度はまだ2回、PT検体総数として760検体の送付であるが、すでに見逃し1検体、記入の誤り1件がある。

3) 見逃しの具体例：C5-OH添加の異常検体の見逃し(2015年7月送付検体)

当該施設では、PT検体専用のエクセルの表にまとめられる。測定値をPC画面に表示させ、そこから拾い上げ、施設作成の「サーベイ結果シート」に手書きで記載するシステムで、エクセル表には、カットオフ値以上の測定値のセルは色づけされる。

送付された10検体の測定値は、設定カットオフ値より高く、全セルが色づけされ、明らかに他の9検体より高い測定値のC5-OH添加検体が異常検体として認識されず正常検体で処理された。

この見逃しの発生により当該施設でのPT検体の処理手順が変更され、従来特別な結果報告システムでPT検体を処理していたものが、新生児検体と同じように報告するシステムに変更された。

4) 記入の誤りの具体例：測定値の未記入(2015年5月送付)

当該施設において、PT検体測定後、その結果を提出する測定結果シートに手書きで記載したが、誤記が多く修正後のシートが見にくいいため、電子メールでの返送に切り替え、添付するファイルに入力した。その際に測定値の記入漏れが発生した。入力者と異なる者によるダブルチェックを行ったが、その際にもチェックできなかった。手書きの測定結果シートには正しく記載されており結果の転記(入力)の誤りである。

当該施設では担当者間での内容確認およびダブルチェックの徹底を行うように改善した。

またMS研より送付する「測定結果シート」に「最終確認者」欄を新たに設けた。

5) 結果返送に要する日数

平成26年度は、施設がPT検体を受領後7日以内に結果を返送することを求めた。郵便の場合は投函、メールは送信までの日数を評価対象とした。

平成27年度は返送日数は評価対象外としたが、表2に示すように返送日数が目標の7日以内に改善された。

表2. 返送に8日以上かかった施設数

| 日数 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|-------|---|---|----|----|----|
| H26年度 | 6 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| H27年度 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

2. カットオフ値等調査

2013年度までは精度管理の一環として3カ月毎に実施していた、施設の対象疾患に対するカットオフ値と検査検体数・再採血要求検体数等の調査(カットオフ値調査)を2014年度以降初めて行い、そのまとめを施設に報告した。

2015年度は、出生体重2,000g未満の2回目以降の採血検体数、不備検体数も調査した。その結果、が全国平均87%のところ、50%以下は37施設中6施設、の全国平均が0.3%のところ、0.5%以上は10施設であった。

D. 考察

2014年度からTMSの対象疾患も含めたNBS外部精度管理が始まり2年目を迎えた。PT検体を用いた技能試験では、2013年度までの12回送付が、2014年度は3回と減少したにも関わらず見逃し3検体・記入の誤り9件と前4年間より多かった。2015年度もすでに見逃し1検体・記入の誤り1件がある。

これは従来の報告に正常・陽性の判断が加わったこと、測定項目が多くなり「測定結果シート」

に記入しチェックする項目が増えたことが要因と考えられる。

ミスのあった施設へ聞き取り調査を行い原因の確認をしたが、検体を測定することには問題はないが、共通していることは施設内の情報共有の不徹底、チェック体制の不備、責任の所在の不明確という、人為的な問題によるミスであった。

2014年度問題のあった施設では改善がされ、2015年度の結果は良好である。

「PT検体の処理に問題はあったが、実際のマススクリーニングでは問題ない(はず)」という認識が、当該施設担当者への聞き取り調査の際に見え隠れしていたが、改めて外部精度管理の評価を真摯に受け止めるべきと考える。

PT検体を作製するにあたり、添加する物質ごとに、指定検査機関で「陽性」と判定される濃度、すなわちカットオフ値を参考にする必要があるため、2015年度新たにカットオフ値等調査を行った。カットオフ値等調査は、2013年度までは精度管理の一環として3カ月毎に実施し、施設の対象疾患に対するカットオフ値と検査検体数・再採血要求検体数等を調査していた。

2015年度は、2013年度まででも調査していなかった、出生体重2,000g未満の2回目の採血検体の受付数、不備検体の受付数も調査した。

先天性代謝異常等検査における未熟児の採血については、1987年3月9日に、当時の厚生省児童家庭局母子衛生課長より「2,000g以下の低出生体重児は、原則的には生後5~7日で採血し、さらに生後1か月か体重が2,500gに達した時期かのうちどちらか早い時点で再採血することが望ましい。」と通知されている。その理由は、先天性代謝異常症については、哺乳不良による蓄積物質の低値による偽陰性を避ける、あるいは視床下部・下垂体・甲状腺系の未熟性による先天性甲状腺機能低下症の偽陰性を避けるなどを目的としているにも関わらず、今回の調査結果では、50%以下が37施設中6施設(16.2%)あったこ

とから、調査の意図が正しく理解されていなかった可能性も含め、現状把握のための再調査の必要があると思われる。

不備検体率も同様に、採血量不足があれば偽陰性の原因となり、過剰に添加されていれば偽陽性の原因となるなど、全体の精度管理において重要な項目であるが、全国平均0.3%に対し、0.5%以上が10施設(27.0%)もあったことは、それら施設での偽陰性、偽陽性数増加の有無も含め、さらなる調査が必要である。

E. 結論

新生児マススクリーニング外部精度管理で、新しいシステムでのPT検体を用いた技能試験を実施したところ、測定以外の過程での、人為的な誤りが複数の施設で認められた。PT検体処理にもなうミスは、一般新生児検体の処理でも起こりうるという認識で、施設内の情報共有の不徹底、チェック体制の不備、責任の所在の不明確が日常業務でも生じていないかの再点検が求められる。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当無し。

2. 学会発表

1) 渡辺倫子、他；平成26年度新生児マススクリーニング精度管理(技能試験)の報告 第42回日本マススクリーニング学会学術集会、東京、平成27年8月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

研究要旨

新生児マススクリーニングは疾病の発症予防にとって極めて有用であり、対象疾患を拡大することによって更なる小児の健康増進と医療費削減に寄与することが期待される。本分担研究では、遺伝子解析による新生児マススクリーニングの可能性について検討をおこなった。次世代遺伝子解析装置によるマススクリーニングは、技術的課題、コスト、対象疾患の選定、偶発的所見などの点において現時点では時期尚早と考えられた。一方、すでに諸外国で実施されている先天性免疫不全症については早急にわが国でも検討を開始すべきであると考えられる。

研究協力者

小島勢二（名古屋大学大学院医学系研究科・教授）
今井耕輔（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・准教授）
小野寺雅史（国立成育医療研究センター・部長）

また、研究協力者らによってすでに諸外国で実施されている先天性免疫不全症の NBS についてパイロットスタディを実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究協力者が所属する各施設の倫理委員会の承認を得て実施された。

A．研究目的

時代とともに開発される新しい技術を取り入れ、小児の障害予防の対象疾患を拡大していくことは、新生児マススクリーニング（以下、NBS）に課せられた重要な使命の一つである。1960 年代に枯草菌を用いるバイオアッセイ法から始まった NBS は、アミノ酸やホルモンの定量、さらに 1990 年代に導入されたタンデムマススペクトロメトリを用いたアミノ酸とアシルカルニチンの網羅的分析により、対象疾患の数が大きく増加した。このことによって、多くの先天性疾患の発症を未然に防止することができるようになった。

本分担研究では、今後の NBS の拡大を目的として、近年技術革新が著しい遺伝子解析の手法を中心に、NBS への応用の可能性を検討した。

B．研究方法

国内外の遺伝子解析法による NBS 法、特に網羅的遺伝子解析法によるものについて情報収集し分析を行った。

C．研究結果

1．次世代遺伝子解析装置によるマススクリーニングについて

次世代シーケンサーは、個々人のゲノムを網羅的にシーケンスするもので、原理的にはほぼあらゆる遺伝性疾患の検出が可能である。技術的には、ゲノム全体をシーケンスする whole genome sequencing (WGS)、タンパク翻訳領域をコードするエキソン部分のみについてシーケンスする whole exome sequencing (WES)、標的とする一群の疾患群の遺伝子部分のみをシーケンスする targeted re-sequencing の 3 種類に分類することができる。いずれも数多くの遺伝性疾患を網羅的に一斉にスクリーニングすることが可能である。

1) 諸外国における現状

WGS あるいは WES を用いた新生児集団の遺伝子解析については、すでに研究的な検討が始められている。米国 NIH では、2013 年より Genomic

Sequencing and Newborn Screening Disorders programのもとに、4つの研究医療機関に5年で2500万ドルの研究費を交付し、倫理面を含めた検討が開始されている。

民間企業においても、例えば米国 G2P 社では、BabySeq Project としてゲノムシーケンスを基盤とする新生児疾病スクリーニングの研究を発表している。また、同じく米国 Inova Translational Medicine Institute では、バージニア州において5,000家族、20,000ゲノムのWGS解析を開始したと報告しており、この中には妊娠中から追跡した新生児も含まれている。

2) 網羅的遺伝子解析の課題

費用

現在のところ、1検体あたり十~数十万円のコストを要する。数多くの疾患を一斉に解析することが可能なため、1疾患当たりの費用は数百円程度に抑えることができるが、総額としては現行のマスクリーニング事業をはるかに超える金額となり、現行制度にそのまま組み込むことは難しい。これが最大の課題である。

技術的課題

研究機器として開発されてきたため、マスキューニングのプラットフォームには対応していない。しかしながら、各ステップの自動化、機械化が進んできており、マスキューニングに適したシステムを組むことは十分可能と考えられる。

遺伝子解析というこれまでのスクリーニング法と全く異なる技術の導入は、担当者の教育・研修を含めた新たな課題に対処する必要がある。

感度、特異度

現段階の技術では、遺伝子解析によってすべての患者を同定することはできない。また、病的変異のデータベースが未整備なため、遺伝子配列変化があっても、しばしばその判定をすることが困難である(VUS:variant of unknown significance)。これらの制約を理解したうえでスクリーニングを行う必要がある。

対象疾患の選定

病因遺伝子が明らかにされている疾患すべて

を対象とすることが可能であるが、NBSとしてふさわしいかどうかを慎重に評価する必要がある。各疾患の専門家を交えた慎重な議論が必要である。

偶発的所見

網羅的解析によって、本来目的としない疾患までも検出することの是非が議論されている。このことについては、米国の臨床遺伝専門医学会である American College of Medical Genetics による提言 (ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing, *Genetics in Medicine*, 2013) をもとにしばしば議論がなされている。しかしながら、NBSとしての応用を考えると、ソフトウェア的に対象疾患のみを検出するプログラムを用いれば解決が可能であり、必ずしも障壁となるものではないと考えられる。

倫理的課題

既存の対象疾患と質的に異なるものではない。

2. 遺伝子解析を用いた原発性免疫不全症の新生児スクリーニング

本項目については、研究協力者3名によって詳細な検討が行われており、そちらを参照されたい。

すでに米国をはじめとする諸外国では、TREC測定によって重症複合型免疫不全症を引き起こすT細胞欠損症のスクリーニングが実施されている。TREC (T-cell receptor excision circle)は、T細胞受容体再構成の副産物として生じる環状のDNAで、細胞増殖の際に複製されないため胸腺からの成熟T細胞産生量を推測するためのマーカーとなっている。発見された患者には、造血幹細胞移植、遺伝子治療による治療が実施されている

同様に、B細胞新生能のマーカーKREC (kappa-deleting recombination excision circles)の測定によるB細胞欠損症のスクリーニングも計画されている。B細胞レセプターの鎖から生成される環状DNAである。患者に対して、定期的なガンマグロブリン補充療法による治療が可能である。

これらの遺伝子検査は、塩基配列の変化を検出するものではなく、免疫関連細胞が作られる過程で生じる「特定の遺伝子産物の定量」である。この点が、ほかの遺伝子検査と大きく異なる点である。スクリーニングに当たっては、定量とカットオフ値の設定が最も重要な要素であり、代謝産物やホルモンを測定する現行のNBSと親和性が高い。この点で実務上も比較的容易に導入することが可能と考えられる。研究協力者3名によるそれぞれの研究でも、実用段階にあることが示されている。

D. 考察

次世代遺伝子解析法を用いたNBS法を1st tierとして用いるには、特にコスト面で現段階での実用化は困難である。しかしながら、近い将来予想される低コスト化が実現すれば、十分導入が可能と考えられる。その際、対象疾患の選定、手法、精度、費用、検出感度/陽性率、倫理的諸問題、遺伝カウンセリングなどが今後の検討課題である。2nd tierとしての次世代遺伝子解析はすでに一部で試行されており、今後は次世代シーケンサーによる疾患パネルの一斉解析に移行していくと考えられる。

E. 結論

次世代遺伝子解析をNBSに導入するに当たり、現時点ではいくつかの課題が存在する。将来的にはその導入によって対象疾患を飛躍的に拡大させていくものと予測される。

先天性免疫不全症のスクリーニングはわが国においても試行すべき段階にあると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E,

Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, Matsubara Y, Baba T, Morohashi K, Igarashi A, Ogata T, Takada S, Fukami M. Testicular dysgenesis/regression without campomelic dysplasia in patients carrying missense mutations and upstream deletion of SOX9. *Mol Genet Genomic Med.* 3(6):550-7, 2015

2) Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kannno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita K, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Mutations in *PIGL* in a patient with Mabry syndrome. *Am J Med Genet A* 167A(4):777-85, 2015.

3) Moriya M, Inoue SI, Miyagawa-Tomita S, Nakashima Y, Oba D, Niihori T, Hashi M, Ohnishi H, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y. Adult mice expressing a Braf Q241R mutation on an ICR/CD-1 background exhibit a cardio-facio-cutaneous syndrome phenotype. *Hum Mol Genet.* 24(25):7349-60, 2015

4) Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, Sato A, Saito-Nanjo Y, Funayama R, Nagashima T, Inoue S, Nakayama K, Ozono K, Kure S, Matsubara Y, Imaizumi M, Aoki Y. Mutations in *MECOM*, encoding oncoprotein *EVI1*, cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Am J Hum Genet.* 97(6):848-54, 2015

5) Komatsuzaki S, Ogawa E, Shimosawa N, Sakamoto O, Haginoya K, Uematsu M, Hasegawa Y, Matsubara Y, Ohura T. First Japanese case of Zellweger syndrome with a mutation in *PEX14*. *Pediatr Int.* 57(6):1189-92, 2015.

6) Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M,

Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. *Hum*

Genet. 135(2):209-22, 2016

2 . 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

重症複合免疫不全症に対する新生児スクリーニング法の開発

研究協力者 小野寺雅史（国立成育医療研究センター成育遺伝研究部）

研究要旨

原発性免疫不全症は、免疫系の異常により生下時より病原体に対して易感染性を示す疾患群であり、特に重症複合免疫不全症(SCID)は根治的治療である造血幹細胞移植を行なわないと、生後1歳までに死亡する重篤な疾患である。このため重症感染症罹患前の診断は、患者の生命予後を大きく改善することから、発症前あるいは早期診断法の確立は急務であり、これに対し胸腺での未熟T細胞新生時に生ずるTRECをろ紙血を用いて測定する新生児マススクリーニング(NBS)が欧米を中心に精力的に進められている。本研究では、原発性免疫不全症患者の早期診断を可能にするNBSの本邦での導入を検討するために、国立成育医療センターで出生した新生児303例を対象にTRECによるNBSの試験研究を行った。その結果、擬陽性率は0.3%程度であった。さらに減らする必要がある。TREC低値の新生児は、実際に一過性のリンパ球減少症を呈しており、TRECによるT細胞数の評価は正しいものと思われる。今後はセンター外からの検体の受け入れ、本スクリーニングの有用性を明らかにしてゆきたい。

A．研究目的

小児難治性疾患である重症複合免疫不全症(severe combined immunodeficiency: SCID)は、T細胞の分化障害を根幹とし、これに伴ってB細胞やNK細胞の異常が出現する。このため、患者は生下時より重度のウイルスや細菌、真菌感染症に罹患し、迅速な確定診断と造血幹細胞移植が施行されない場合は患者は死に至る。さらに、感染予防としてのBCGやロタワクチン接種は、逆に患児に重篤なワクチン感染症を引き起こすことがあり、早期の診断法の確立が求められる。

現在、SCIDの早期診断法としてPCRによるTREC(T-cell receptor excision circles)測定が行われているが、このTRECはT細胞がその膜表面上にT細胞受容体(T cell receptor: TCR)を発現させるためTCRの可変領域であるvariable region(V)、diversity region(D)、Joining(J)遺伝子の再構成を行う際に出現する環状DNAのこ

とで、その存在は胸腺中のT細胞新生を示している。すなわち、SCID患者ではT細胞の新生が起らずTRECは検出できない。実際、このTREC測定による新生児マススクリーニング(以下、NBS)が米国ウィスコンシン州で行われ、20万人の新生児のうち5名のSCID患者を診断したと報告されている(J Allergy Clin Immunol. 124: 522-527, 2009)。このように、欧米ではSCIDに対するNBSの導入が積極的に進められているが、本邦では診断法としては利用されているが、NBSとしては行われていない。そこで、本研究では、原発性免疫不全症患者の早期診断を可能にするNBSの本邦での導入を検討するために、その系の確からしさを含め、当センター病院においてTRECによるNBSの導入を試みた。

B．研究方法

ろ紙血からのサンプル調整とPCRに関しては、

dry blood spot (DBS) より 3.2mm のろ紙 (約 3 μ l 程度の血液) を採取し、そこから Purification kit (QIAGEN) を用いて DNA を回収した。得られた溶液の 20 μ l を用い PCR に TREC を増幅した。なお、内部コントロールとして アクチンを用い、検量線を作成して TREC の値を決定した。

対象は、2015 年 3 月～11 月 (9 ヶ月) の期間に国立成育医療センターで出生した児である。

331 名に対して試験研究の説明をし、同意の得られた 303 名 (説明したうち 91.5% が同意) を検査した。

(倫理面への配慮)

これら一連の実験については施設内の倫理審査委員会の承認を受けている。また、得られたデータの管理に関しては連結可能匿名化し、個人情報保護法を遵守して行っている。なお当該新生児スクリーニングに関する実施計画書と説明パンフレットを作成し、当センター内に倫理委員会に実施に関する承認を求め、センター内の実施に関しては 2014 年 2 月 12 日、センター外からの検体の解析及び解析に関する外部委託に関しては改訂版を提出し、2015 年 10 月 8 日に承認された。

C. 研究結果

1. スクリーニングの結果

実施検体数は 303 検体で、うち陽性数 : 2 検体 (0.6%) であった。この 2 例は、リンパ球減少が 1 例、技術的エラーが 1 例あった。結果として SCID 患者は発見されなかった (0 名)。

結果の送付日時は、生後 23.7 ± 5.3 日であった。検査できなかったケースは 28 名あったが、その理由は、時間がない (授乳中、体調不良等) というもので、検査を拒否したケースはなかった。

2. 陽性検体のフォロー

1 例 (A023) が、2 回の検査で TREC 5、25 と低値を示し (50 が cut off 値)、生後 1 ヶ月後の当センター免疫科を受診した。それまで、特に感染症を認めない。再検の結果 (生後 1 か月) TREC

は 339 と正常値を示し、リンパ球数は 2,700 と正常範囲であった。

一方、生下時のリンパ球数は 900 と低値を示した事からスクリーニングの TREC 低値はリンパ球減少症が原因と判断し、最終的には一過性リンパ球減少症と診断した。

表 1. 陽性を示した症例 (A0023) の TREC (新生児期 2 回)

| | Actin コピー/ μ l | TREC コピー/ μ l |
|------------|--------------------|-------------------|
| 正常コントロール | 29800 | 377 |
| 陽性コントロール | 48966 | ND |
| A0023 1 回目 | 87000 | 5 |
| A0023 2 回目 | 75677 | 25 |

表 2. 陽性を示した症例 (A0023) の TREC (生後 1 カ月時再検)

| | Actin コピー/ μ l | TREC コピー/ μ l |
|----------|--------------------|-------------------|
| 正常コントロール | 16100 | 326 |
| 陽性コントロール | 27133 | ND |
| A0023 | 22367 | 339 |

D. 考察

T 細胞受容体 (TCR) の鎖の可変領域は variable region (V) と joining region (J) の二領域から構成され、また、同一遺伝子上に TCR α 鎖があり、TCR α 鎖の再構成の際にこの配列が環状 DNA (signal joint TREC : sjTREC) として切り出される。このため、TREC は以前より SCID を疑う症例の診断において利用され、現在では欧米を中心に幅広く導入され、多くの SCID 患者が発症前に診断されている。

今回、我々はこれら TREC による NBS を当センターへの導入を試みた。これまでのところ当センターで出産した 331 名の新生児に対し NBS の説明を行い、同意された 303 検体に対して TREC 測定を行った。その結果、2 検体の陽性があり、実際、1 名は false positive であった (約 0.3%)。この値を全国レベルに当てはめると日本では年間 100 万人の新生児が出産することから 3,000

検体に擬陽性が出現することになり、決して低いとは言えない数値である。このため、現在、精度管理として複数のキットの精度を、side by sideで検証しており、可能な限りこの false positive を減らすことでスクリーニングを維持して行くことが重要であると考えている。

一方、陽性であった1検体は実際にリンパ球の減少を反映していた。確かに、この新生児は一過性のリンパ球減少症ではあったが、新生児期にウイルス感染症の罹患率が高いことを考えると、これら TREC 値が低い新生児を早期に観察することは新生児期の重篤な感染症予防に繋がる可能性はある。

今後は、センター内の検体のみではなく、外部の施設からも検体を受け入れ、また、マススクリーニングを想定した解析の外部委託を目指し、実際の検体の流れや情報の保持を調査し、TREC の全国マススクリーニング導入に向けたパイロットスタディとしての本研究を継続して行っていく。

E. 結論

成育医療研究センター内で出産した新生児の

TREC によるスクリーニングを開始した。擬陽性率は0.3%程度であり、この値はより小さなものにする必要があると思われた。

一方、TREC 低値の新生児は、実際に一過性のリンパ球減少症を呈しており、TREC のよる T 細胞数の評価は正しいものと思われた。今後はセンター外からの検体の受け入れ、外部に対して TREC 測定の依頼を行う。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakazawa Y et al: Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol* 161: 391-393, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

パーキンエルマー-TREC 測定システムによる新生児 SCID マススクリーニングの検討

研究協力者 小島勢二（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授）

研究要旨

重症複合型免疫不全症（severe combined immunodeficiency; SCID）に対する、新生児マススクリーニングが世界的に普及しつつある。我が国に導入するための基礎的検討として、健康な日本人新生児集団および日本人SCID患者の検体を用いてT細胞の産生の指標であるT-cell receptor excision circles（TREC）の定量解析をパーキンエルマー社 ARVO EnLiteを用いて行った。新生児乾燥濾紙血のTREC中央値は139（32～473）copies/μLで、全例で海外において用いられるカットオフ値29 copies/μL以上を示した。SCID患者のTRECの中央値（範囲）は4（3～8）copies/μLであり、日本人集団においてもTRECを用いた新生児マススクリーニングが有用である可能性が示された。我が国においても、早急に本マススクリーニングの導入を考慮すべきである。

研究協力者

小島大英（名古屋大学医学系研究科小児科学・医員）

奥野友介（名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター・講師）

村松秀城（名古屋大学医学系研究科小児科学・助教）

TREC 解析を行った。ARVO EnLite により、パンチアウトしたろ紙から、DNA 溶出、PCR 増幅、蛍光法による TREC の定量を自動で行った。さらに SCID 患者 9 例の末梢血由来の保存 DNA 中の TREC についても測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認後に施行された。（倫理審査課題番号 2015-0077）遺伝情報に関して保護者に不安や疑問が生じた場合は遺伝カウンセリングで対応した。

A．研究目的

本研究の目的は、本邦における重症複合型免疫不全症（SCID）を早期に診断し、予後を改善するために、新生児マススクリーニング（以下、NBS）のシステムを確立することである。

B．研究方法

名古屋大学医学部附属病院および関連病院で出生し代諾者の同意を得られた新生児に対し、代謝スクリーニングの採血と同時に足底より採血を行った。

パーキンエルマー社 ARVO EnLite を用いて

C．研究結果

新生児乾燥濾紙血の TREC 中央値は 139（32～473）copies/μL で、全例が海外において用いられるカットオフ値 29 copies/μL 以上であった。保存 DNA 検体を用いた検討では SCID 患者の TREC の中央値（範囲）は 4（3～8）copies/μL であった（図 1）。

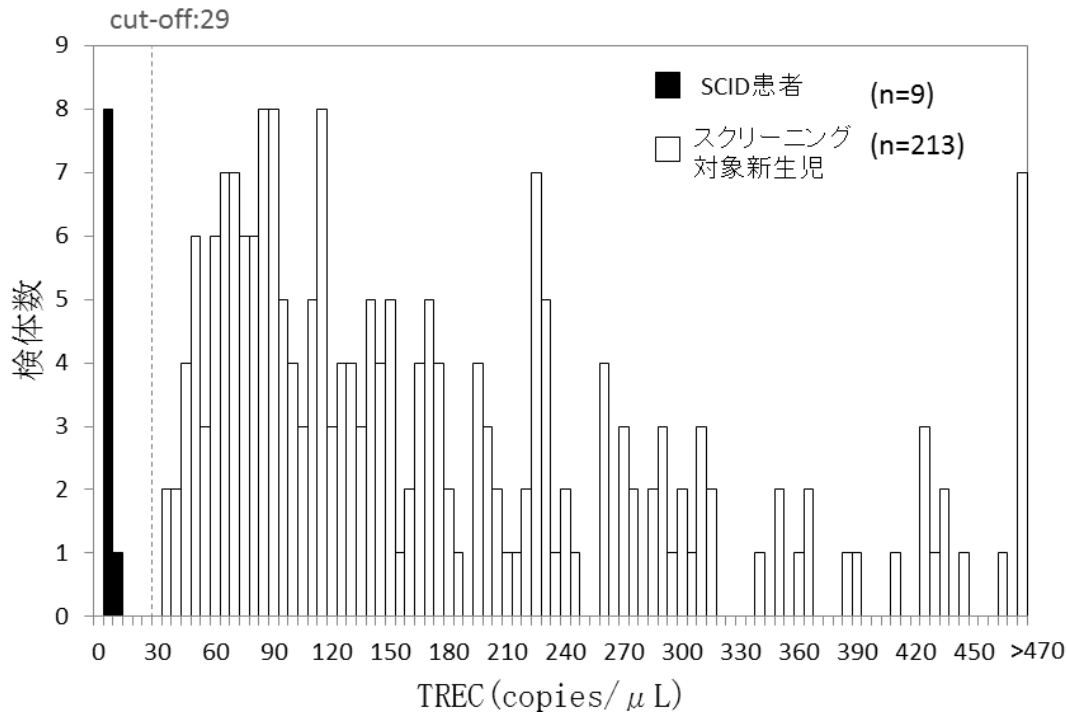


図1. 新生児ガスリー濾紙血中のTREC値

D. 考察

TRECを用いたSCIDに対するNBSは米国において実用化されており、その有用性が示されている。2013年7月までに、全米で303万人の新生児がスクリーニングを受け、52例のSCID症例が診断されたと報告されている。SCIDの頻度は58,000出生当たり1人(95%信頼区間, 1/46,000~1/80,000)であり、厚生労働省人口動態統計の日本の年間出生数は100万人(2014年)であるため、米国におけるSCID患者の発生頻度を当てはめれば、日本では年間17.2人のSCID患者が診断されると推定される。

本研究と同じパーキンエルマー社ARVO EnLite®を用いたパイロット試験が英国で行われた。全体で5,081人の新生児がスクリーニングを受け、TRECの平均値、中央値(範囲)はそれぞれ、119, 101(0~1160)copies/ μ Lであった。TRECのカットオフ値29copies/ μ Lの設定では、初回検査で陽性率が0.77%、再検後の陽性率が0.12%であった。また、SCID症例18例は全例でTRECが15copies/ μ L以下であった。本研究における測定も同様の結果であり、日本人新生児集団でも本スクリーニングが有用であると思われる。

E. 結論

日本人集団においてもTRECを用いたSCIDに対する新生児マススクリーニングが有用である可能性が示された。我が国においても、早急に本マススクリーニングの導入を考慮すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T, Shiraishi Y, Iwata A, Hori T, Kitoh T, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takahashi Y, Nonoyama S, Ito M, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H: Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism. *Journal of clinical immunology* 35:610-614, 2015

2. 学会発表

- 1) 小島大英、奥野友介、王希楠、村松秀城 村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、川島希 谷口理恵子、秋田直洋、成田敦、亀井美智、土居崎小夜子、西尾信博、濱麻人、高橋義行、小島勢二：原発性免疫不全症候群の診断における次世代シーク

エンサーを用いたターゲットシークエンスの有用性. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会. 甲府, 2015年11月29日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

原発性免疫不全症(PID)マススクリーニングの現状と課題

研究協力者 今井耕輔（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
茨城県小児・周産期地域医療学講座）

研究要旨

原発性免疫不全症(PID)は、主に、易感染を認める疾患群であるが、最初の感染症が致死的事であることもまれではなく、海外では、最重症のSCIDを対象としたTRECを用いた新生児マススクリーニングが普及しつつある。本邦では、一般医からの疑い例を確定診断する体制をPIDJネットワークとして確立させ、KRECによるマススクリーニング法の開発、そのキット化、ろ紙血からの次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断法の確立、最小量の血液からのFACSによる診断法の開発などを行ってきた。候補遺伝子のシーケンス機能解析を行う仕組みを構築し、現在までに約4000例が登録された。このうち約半数がTREC、KRECに異常を示すことを明らかにした。今後、前方視的パイロットスクリーニングを開始し、本邦のPID患者の予後の改善に寄与できればと考えている。

A．研究目的

原発性免疫不全症(PID)は、主に、易感染を認める疾患群であるが、最初の感染症が致死的事であることもまれではない。海外では、新生児ろ紙血を用いて、TREC（T細胞受容体遺伝子再構成断片）を測定することで、T細胞産生障害に起因する重症複合免疫不全症(SCID)を新生児期にスクリーニングする方法が行われている。

特にアメリカでは300万人のスクリーニングが終了し、50人以上のSCID患者を発見し、治療し救命している。台湾でも、10万人のスクリーニングにより、3人のSCID患者が発見され、救命された。日本では、乳児期に口タワクチン、BCGワクチン、麻疹・風疹・水痘ワクチンなどの生ワクチンを接種していることもあり、このスクリーニングの導入は急務である。さらに、我々が開発したKREC（Ig鎖遺伝子再構成断片）定量を用いたスクリーニングにより、通常3歳以上で発見されるB細胞欠損症や、7歳で

発見される毛細血管拡張性運動失調症も発見することが可能であり、重症感染症や、放射線照射を避けることで合併症を予防することができると思われる。

B．研究方法

日本におけるPIDマススクリーニング体制の構築に必要な問題点等について検討した。また、TREC、KREC、RNasePのプライマー・プローブを1wellに入れたキットを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究については、東京医科歯科大学医学部倫理委員会での承認を受けて、各種倫理指針を遵守し、患者への説明と同意の下に実施している。

C．研究結果

我々は2008年から、厚労省研究班（13大学・病院）、理化学研究所およびかずさDNA研究所の共同研究として、PIDJ（Primary

Immunodeficiency Database in Japan) ネットワークを構築し、一般医が専門医にPIDについて、相談出来、候補となる既知遺伝子をシークエンスして遺伝子診断を行い、機能解析を行うしくみを構築してきた。これにより、すでに、4,000例を超える症例が登録され、そのうち約半数が、TREC、KREC 異常が出うる獲得免疫異常症であることがわかった。このネットワーク施設を新生児マススクリーニング後の精密検査施設・治療対応施設とすることを考えている。

一方、パイロットスクリーニングについては、現在、成育医療研究センター病院出生児について、前向きのパイロットスクリーニングを始めたほか、東京医科歯科大学も含めた複数の施設で同様の前向きスクリーニングを行うことを計画している。当初はこうした施設でのスクリーニングは研究費で行うが、方法確立後は、自費による検査体制を作っていくことも考えている。

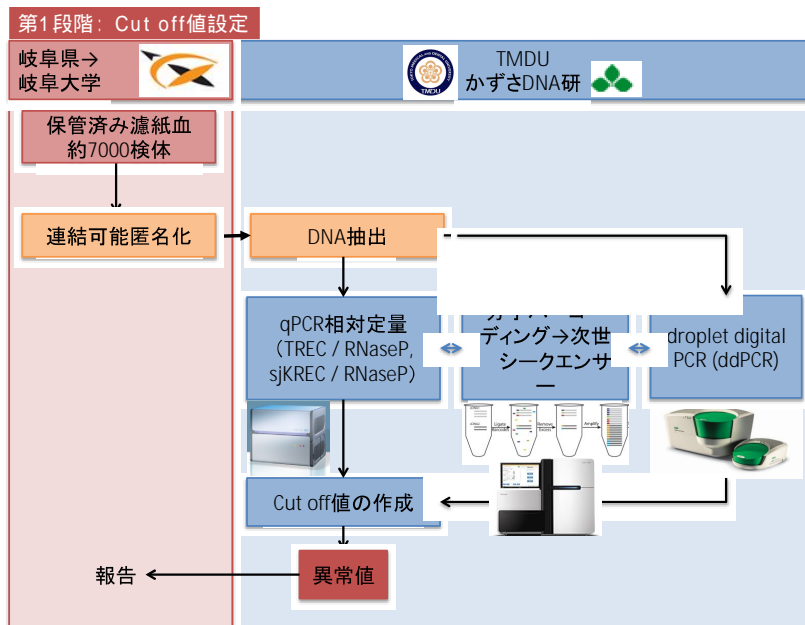


図1. 第1段階: Cut off値設定 略字: TMDU=東京医科歯科大学

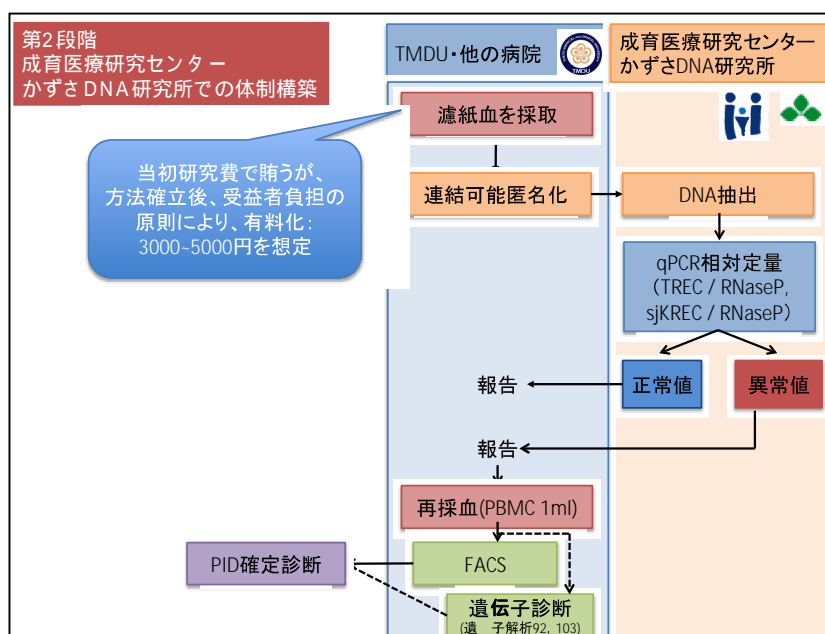


図2. 第2段階: 体制構築 略字: TMDU=東京医科歯科大学

第3段階：各スクリーニングセンターでの体制構築

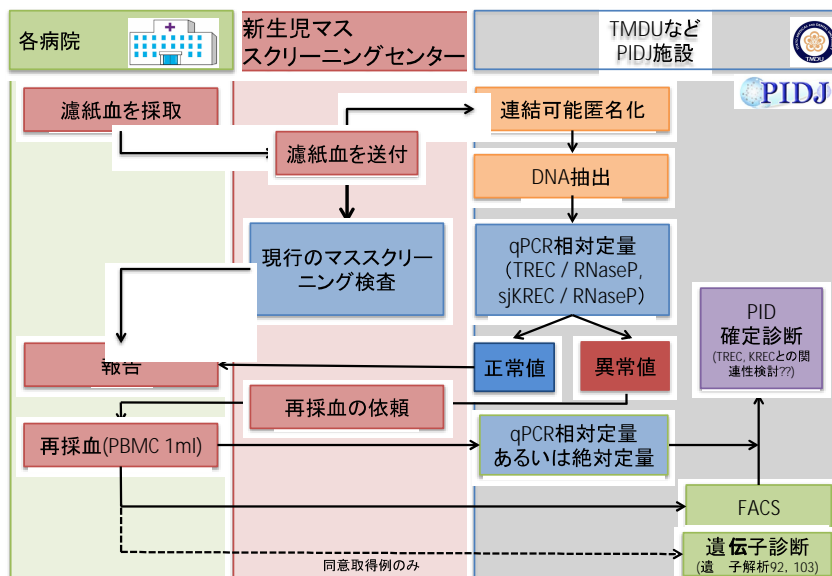


図3. 第3段階：各スクリーニングセンターでの体制構築 略字：TMDU=東京医科歯科大学

また、TREC、KREC、RNaseP に対するプライマー・プローブ等を固相化したキットを特許取得済みの方法を用いて開発中である。preliminary な結果は、市販のキットと同様であり、コストの削減、在庫の確保の面からも普及できるよう、さらにデータを取得したいと考えている。

さらに、発見後の少量血液(500ul)で評価可能な FACS パネルの作成、ろ紙血からの DNA を用いたアンプリコンシーケンス法を用いた次世代シーケンス法による SCID 関連 29 遺伝子の迅速診断法を確立しており、マススクリーニング後の体制については、確立出来ていると考えられる。

D. 考察

日本は海外に比べ、PID 新生児マススクリーニング自体は出遅れた状況ではあるが、諸外国が TREC のみを用いているのに比べて、我々は KREC を用いた B 細胞欠損症、AT についてもマススクリーニング可能な体制を構築中であり、今後さらに体制を確立させ、パイロットスクリーニングを開始する必要があると考えられる。

E. 結論

PID 新生児マススクリーニングの方法としては、すでに確立しつつあり、精密検査法についても確立しつつある。あとは少数例から実際に前方視的検査を開始し、その問題点を明らかにして行きつつ、全国一律な開始に向けて、努力していくことが、マススクリーニングがないことにより、命を落としたり、重症感染症に罹患している子どもたちの予後を改善することにつながると考えられる。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura KI, Kanazawa N: Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined

immunodeficiency. Clin Immunol. 160:255-260, 2015

- 2) Rawat A, Imai K, Suri D, Gupta A, Bhisikar S, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Singh S: Ataxia Telangiectasia Masquerading as Hyper IgM Syndrome. Indian J Pediatr. 2015. [Epub ahead of print]
- 3) Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz Ö, Zecca M, Zdziarski P, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Gungör T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M: Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 135:988-97.e6, 2015
- 4) Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, Ohara O, Morio T, Notarangelo LD, Imai K, Nonoyama S: RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 35:280-8, 2015
- 5) Mitsuiki N, Yang X, Bartol SJ, Grosserichter-Wagener C, Kosaka Y, Takada H, Imai K, Kanegane H, Mizuani S, van der Burg M, van Zelm MC, Ohara O, Morio T: Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses. Int J Hematol. 101:305-13, 2015

2. 学会発表

- 1) 今井耕輔: 免疫不全症マスキングの可能性. 第 42 日本マスキング学会 学術集会 2015.08.21 大手町サンケイプラザ
- 2) 今井耕輔: 小児感染免疫領域に必要な診療支援ネットワーク PIDJ ネットワーク. 第 47 回 日本小児感染症学会 2015.10.31 福島
- 3) 加藤環、釜江智佳子、高島健浩、今井耕輔、小原収、野々山恵章: 次世代シーケンサーを用いた原発性免疫不全症の迅速遺伝子診断法の確立. 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015.09.27
- 4) 友田昂宏、宮本智史、久保田真理、小野真太郎、足洗美穂、満生紀子、高木正稔、今井耕輔、梶原道子、金兼弘和、森尾友宏: 経口ロタウイルスワクチン株の持続排泄を認めた X 連鎖重症複合免疫不全症の一例. 第 47 回小児感染症学会 2015.10.31 福島
- 5) 岡野翼、渡辺恵理、友田昂宏、久保田真理、宮本智史、高島健浩、満生紀子、高木正稔、今井耕輔、金兼弘和、森尾友宏: 肝脾腫・高 IgG 血症を呈した 9 か月男児: 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015.09.27 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院小児科部長）

研究要旨

新生児マススクリーニング（NBS）で発見された症例に対する治療用特殊ミルクの安定供給が最近問題となっている。そこで特殊ミルク供給の現状と必要性について検討した。2014年度の特異ミルクの出荷量は登録品20,084kg、登録外品7,912kgで総計は約28,000kgとなり、事業当初の5倍以上となっている。登録品の約13%が20歳以上に供給されているが、20歳以上の患者は助成対象外であるため、事実上全額乳業メーカーの負担になっている。登録外品はケトンフォーミュラと低カリウム・中リンフォーミュラの出荷量が著増しており、両者合わせて年間約9,000万円を乳業メーカーが負担している。登録品・登録外品合わせた乳業メーカー3社の年間負担は2億円を超えていると推計される。メーカーの負担の上に成り立つ体制は安定供給上の問題であり、早急に登録特異ミルクに対する予算の拡充、必要性の高い登録外品の登録品化を行い、最終的には医療用食品として食品の規格のまま医師の処方箋で購入できる仕組みを構築すべきである。

研究協力者

青木菊麿（母子愛育会 総合母子保健センター研究開発部長）

横山和紀（母子愛育会 総合母子保健センター特異ミルク事務局課長代理）

金子哲夫（株式会社明治 食機能科学研究所参与）

庄田卓司（株式会社明治 栄養営業部専任課長）

藤田 孝（雪印メグミルク ミルクサイエンス研究所所長）

内田俊昭（雪印メグミルク 特異ミルク開発室）

武田安弘（森永乳業 栄養科学研究所所長）

和泉裕久（森永乳業 栄養科学研究所栄養機能研究部）

を通して主治医に供給されている。本研究では、特異ミルクの供給状況を明らかにすることを目的として、登録品および登録外品の出荷量の推移に焦点を当て、運用上の問題点を洗い出し、効率的かつ安定的に運用するための方策を検討した。

B．研究方法

分担研究者の大浦が中心となり、文献調査及び特異ミルク事務局並びに特異ミルクの製造・供給に関係する乳業メーカー担当者への聞き取り調査を行い、課題を挙げるとともに、解決策の検討を行なった。

（倫理面への配慮）

該当なし。

A．研究目的

特異ミルクには「市販品」、医薬品および先天代謝異常症を対象とした国庫補助のある「登録」特異ミルクと、それ以外を対象とする「登録外」特異ミルクがある。登録外品は国庫助成がなく全額乳業メーカー負担で供給される。登録特異ミルクおよび登録外特異ミルクは、特異ミルク事務局

C．研究結果

1．特異ミルクの年間出荷量の推移

特異ミルク事業が発足した 1980 年当初から特異ミルクを、先天代謝異常症を対象とした登録特異ミルクとそれ以外の登録外特異ミルクに分類し、出荷量は登録特異ミルクについて把握されて

きた。1981年の出荷量はおよそ5,000kg前後であるが、2001年からの出荷量の推移は、毎年増加傾向を示している（図1）。

2008年度からは登録外特殊ミルク出荷量についても事務局で把握するようになり、2014年度の出荷量は登録品20,084kg、登録外品7,912kgで総計は28,000kgに達している。この事業開始当初から比較すると、出荷量は5倍以上になり、登録特殊ミルクに限っても2001年度から2014年度までの間に2倍に増加している。

2．成人患者の占める割合

特殊ミルク供給事業は、厚生労働省母子保健課所管の国庫補助を受け過去35年間実施されてきたが、事業対象が小児であるため、登録特殊ミルクの供給は20歳未満に限られている。しかし1977年に新生児マス・スクリーニング（以下、NBS）が開始されて以来、既に38年が経過しており、スクリーニング当初に発見された患児は成人期に達している。表1にNBSによるフェニルケトン尿症（PKU）発見数と20歳以上の割合を示した。

2013年の時点で、PKUの40%以上が成人例である。また表2に示すように、PKUの年長者の治療に使用されることが多いA-1（フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末、雪印メグミルク）およびMP-11（低フェニルアラニンペプチド粉末、森永乳業）の成人への供給量は2014年度50%を超えているが、20歳以上は事業対象外となるため、供給した場合全額乳業メーカーからの無償供与となってしまふ。

PKU以外についてみると、表3のように、糖原病の12～13%が20歳以上であり、S-26（メチオン除去粉乳、雪印メグミルク）使用者では38%が成人である。20歳を超えた成人例への特殊ミルクの出荷量は登録品全体の約13%を占めており、乳業メーカーの負担になっている。先天代謝異常症の多くは生涯治療を継続することが必要であり、今後も特殊ミルクを必要とする成人患者は増え続けることは明らかである。

3．817-B（ケトンフォーミュラ）と8806（腎臓病用フォーミュラ）の出荷量

登録外特殊ミルクについては、特殊ミルク事務局で2008年から登録品と同様に「特殊ミルク供給申請書」により供給を行っている。図2に示すように、明治ケトンフォーミュラ（817-B）と明治低カリウム・中リンフォーミュラ（8806）の2品目の出荷量がここ数年の間に急激に増加し、登録外特殊ミルク全体の80%を占めるようになった。

817-Bはこの事業開始当初から登録外特殊ミルクとして難治性てんかんの治療に用いられてきた。しかし、グルコーストランスポーター1（Glut1）異常症とピルビン酸脱水素酵素複合体（PDHC）欠損症が2012年4月より対象疾患として認められ、登録品としての出荷量が急激に増加した（図3）。患者数は難治性てんかんが圧倒的に多いが、増加傾向は上述の2疾患によるところが大きい（表4）。817-Bは難治性てんかんに用いた場合は全額乳業メーカー負担の登録外品として、Glut1異常症もしくはPDHC欠損症に使用された場合は助成対象の登録品として供給されている。2014年度の817-Bの出荷量は登録品1,910kg、登録外品3,614kgとなっている。

8806は小児慢性腎臓病の治療用特殊ミルクとして我が国で開発された特殊ミルクであり、塩類喪失を伴う低形成・異形成腎や腎不全の患児に用いられている（表5）。対象疾患は小児腎臓病であるため、登録外品として全額メーカー負担で供給されている。小児慢性腎臓病患児の栄養管理上欠かせないミルクであり、2008年度から使用症例数の増加傾向が見られ、2014年度の出荷量は3,135kgである。

4．タンデムマス・スクリーニングによる患者数増加

2011年3月31日厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長よりNBSにタンデムマス法の導入を推奨する通知が出されたのを受けて、2014年度からはすべての自治体で開始された。表6は

2013 年度以降に特殊ミルク供給申請書から集計した NBS で発見されたとと思われる疾患とその患者数である。極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、メチルマロン酸血症やグルタル酸血症 1 型などが増加している。今後早期発見・早期治療例が増えることにより、治療に用いられる特殊ミルクの出荷量も増加していくものと考えられる。

D. 考察

1. 特殊ミルク供給上の問題点

登録および登録外特殊ミルクの総出荷量は年々漸増傾向にある(図1)。この背景として患者数は累積的に増えることと、糖原病用ミルクなど新しい特殊ミルクの開発や明治ケトンフォーミュラ(817-B)の Glut1 異常症、PDHC 欠損症への適応拡大など対象疾患の増加がある。また、現在胆道閉鎖症に対して登録品である必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ(明治 721)が供給されているが、遺伝性胆汁うっ滞症への対象拡大も求められている。さらに表6に示す様にタンデムマス・スクリーニングで新たに発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の増加により、今後ますます特殊ミルクの需要は高まるであろう。患者数の増加に見合った国庫補助の増額が求められる。

NBS が開始され 38 年が経過した現在、PKU 患者の 44%が成人である(表1)。PKU の食事療法は生涯継続することが標準治療となっているが、他の多くの先天代謝異常症でも成人以降も治療を継続する必要がある。一方登録品の供給対象年齢は 20 歳未満となっているが、NBS により早期発見・治療の恩恵を受けた患者が 20 歳で特殊ミルクの供給が中止されたことが原因で、症状が悪化するような事態があってはならない。20 歳以上の患者に供給した場合は全額メーカー負担となる制度を改め、20 歳を超えても継続的に登録品が供給出来る仕組みを作る必要がある。先天代謝異常症は難病であることに鑑みれば難病対策の一環として取り組むべきであろう。

難治性てんかんに使用される明治ケトンフォーミュラ(817-B)と小児慢性腎臓病に使用され

る明治低カリウム・中リンフォーミュラ(8806)は治療に必須のミルクであるが、対象となる疾患が先天代謝異常症でないためメーカー全額負担の登録外品として扱われている。817-B と 8806 の 1g あたりの製造原価はそれぞれ 18 円と、8 円であり、掛かる費用は 817-B では約 6,500 万円、8806 では約 2,500 万円、合計でおおよそ 9,000 万円と計算される。

患者の治療に不可欠な治療用ミルクがこの様に全額一企業の負担により行われていることは、安定供給上の問題であり、早急に改善すべきである。また、工場生産ラインの能力に限度があることから、817-B の様に供給量が急速に増加することは、他の特殊ミルクの在庫確保、安定供給にも障害となり得る。

2014 年度乳業メーカー3社で供給している登録品と登録外品の総量はそれぞれ 20,084kg、7,912kg である。これを特殊ミルクの平均製造単価である 1g を 12 円で計算すると、掛かる費用は登録品、登録外品それぞれ 2 億 4,100 万円、9,500 万円となり、総計では大凡 3 億 3,600 万円となる。これに対して 2014 年度に支出された国からの補助金のうち事務諸費を除いた事業諸費は 1 億円であり、乳業メーカー全体で合わせて年間 2 億円以上負担していると推計される。

特殊ミルク供給事業による特殊ミルクの出荷量は毎年増加傾向にあるが、この事業に対する国からの助成は特殊ミルクの供給量の増加に対して不十分であり、乳業メーカーの負担は益々増えているのが現状であろう。乳業メーカーはこの事業を社会貢献という立場で協力してきたと思われるが、この状態を放置すれば、いずれ破綻することが憂慮され、抜本的改革が急務であると思われる。

2. 特殊ミルクの安定供給のための方策

特殊ミルクの安定供給を確保するための現時点で考え得る方策を検討した。

現在の特殊ミルク供給体制の充実を図る

現在の登録特殊ミルクの供給体制は患者家族

に負担はなく、医療機関を通して医師の指示の下に患者に供給される良い方法である。対象疾患の増加に見合った予算の増額だけでなく、817-B と 8806 に関しては難治性てんかん、慢性腎臓病という小児希少難病が対象であることに鑑み早急に登録品化すべきである。さらに難病対策として 20 歳以上も国庫補助事業の対象とし、継続的に供給できる仕組みを構築すべきである。その為にも、相応の予算の増額が求められる。

医療用食品として新たな枠組みを作る

特殊ミルク供給事業が発足した当時、登録特殊ミルクは医薬品化を目指していた。現在医薬品は 2 品目のみであるが、以前は低メチオニンミルクや糖原病用ミルクが医薬品として薬価収載されていた。しかし、2005 年の薬事法改正により GMP (Good Manufacturing Practice) など各種管理規制が強化されたため、特殊ミルクを医薬品の品質で製造することが極めて困難になり、一部のミルクで薬価収載の取り下げが行われた。

欧米先進国では特殊ミルクは医療用食品 (Medical Food) と位置づけられ、医師の処方箋により入手し、医療保険や償還制度の適応となっている¹⁾。多くの治療用特殊ミルクは患者にとって有害となる成分が除去されたミルクである。この中には特定の必須アミノ酸が除去されたミルクも多く、誤使用された場合は重大な栄養障害をもたらすことがある。

使用に当たっては医師、管理栄養士の指導の下、医薬品として処方箋で供給されるのが望ましい。一方特殊ミルクの規格は制度上、食品衛生法とそれに基づく「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」に位置付けられている。医薬品としての品質管理を求めるのではなく、現在の食品の規格のまま保険収載の医薬品として扱い、医師の処方箋で入手可能な新しい仕組みを構築することが求められている。

糖質・アミノ酸・有機酸・脂肪酸・尿素回路の各代謝異常症および腎・消化器・神経疾患の治療に対する特殊ミルクの有効性に関しては大浦らが既に報告している²⁾。また、本研究報告書(分

担研究者 大浦敏博、研究協力者 岡野善行、高橋幸利、濱崎祐子)でも詳細に検討されている。供給量が多く、特殊ミルクとして治療効果が明らかな品目を対象に、順次処方箋で供給できる新たな体制作りを進めるべきである。

特別用途食品化

先天代謝異常症の種類は多いが、個々の疾患の患者数は極めて少ない。その為、健康増進法に基づく特別用途食品における病者用食品の許可基準型として市販する場合は、販売価格を高く設定せざるを得ない。患者・家族の経済的負担を減らすためには、何らかの補償制度が必要となる。また、特殊ミルクは栄養学的には不完全な食品であり、市販品として患者・家族が直接購入した場合は誤使用の危険がある。医師、管理栄養士の指導下に使用できる制度を合わせて構築する必要がある。

特殊ミルクに対する基金の創設

心身障がい児への補償や療育・研究等への補助金としては、分娩に関連して発症した脳性まひ児を対象とする産科医療補償制度や一般からの献金による「おぎゃー献金」が知られている。特殊ミルクに対する基金とは生後特殊ミルクが必要になる児のために、分娩費用の中に「特殊ミルク基金(仮称)」として一律に掛金を徴収するものである。例えば生まれてくる児一人当たり 400 円とすると、100 万人出生した場合、年間 4 億円の基金が集まることになる。現在の特殊ミルク事務局による供給体制は残したまま、この基金を元に特殊ミルクの製造費用に充てる制度を構築できないか、検討する余地はあると思われる。実現のためには国民、分娩医療機関および関連学会の理解と協力が必要であることは言うまでもない。

E. 結論

先天代謝異常症に対する特殊ミルク供給事業が発足して 35 年が経過した。この間、医学の進歩に従い登録品対象疾患の拡大、治療継続を必要とする成人患者の増加、小児腎・神経・消化器疾患に対する特殊ミルクの開発など特殊ミ

ルク全体の出荷量は年々増加している。乳業メーカーの負担による現在の制度は安定供給上大きな問題であり、早急に新たな供給体制を構築する必要がある。最終的には特殊ミルクを医療用食品と位置づけ、医師の処方箋で入手できる新たな仕組みを構築するのが望ましい。

(参考文献)

- 1) 森臨太郎、大西香世．諸外国における特殊ミルクに関する経済的支援制度の比較研究．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(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 年度総括・分担報告書(研究代表者 山口清次): 104～108 頁、平成 27 年 3 月．
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳(特殊ミルク) の効果的使用に関する研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書(研究代表者 大浦敏博)、平成 25 年 3 月．

F．健康危険情報

該当なし。

G．研究発表

1．論文発表

- 1) 大浦敏博．シトリン欠損症．水口 雅、市橋光、崎山 弘 総編集 今日の小児治療指針第 16 版、210-211 頁 東京、医学書院、2015 年 9 月

2．学会発表

- 1) 大浦敏博．先天代謝異常症の栄養療法．第 118 回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム 先天代謝異常症の治療の進歩．平成 27 年 4 月 19 日
- 2) 大浦敏博．問題点の整理：誰が特殊ミルクの費用を負担するべきか。第 2 回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ．日本小児連絡協議会治療用ミルク安定供給委員会主催．平成 27 年 12 月 13 日、東京

図1. 登録・登録外特殊ミルクの出荷量(kg)の推移(2001-2014)

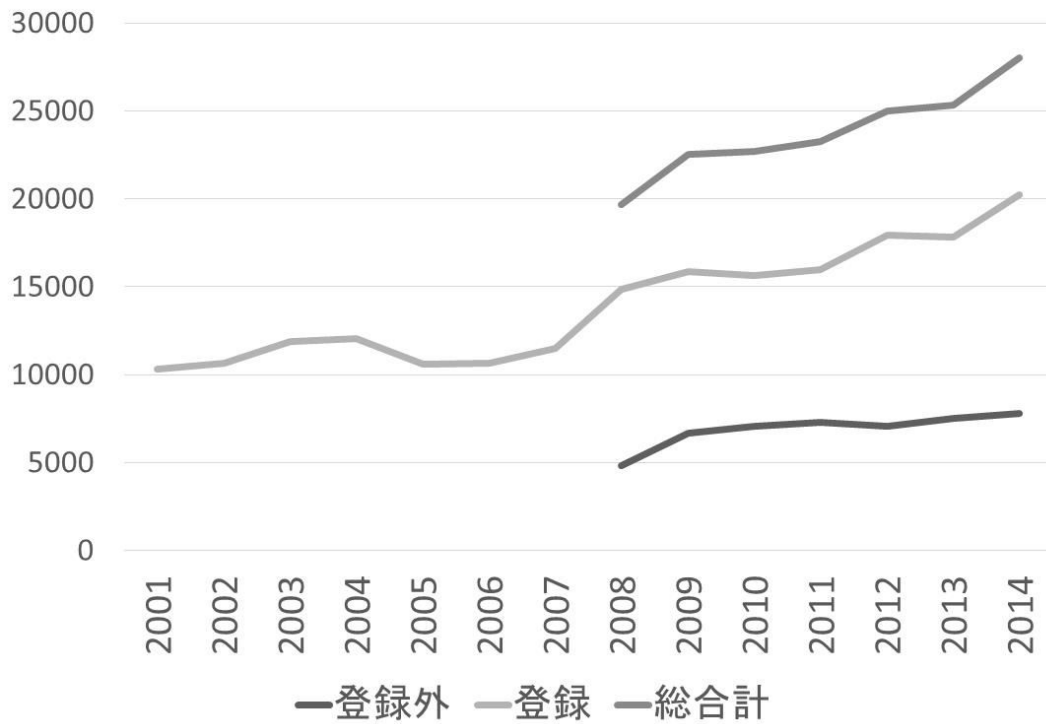


図2. 年度別登録外特殊ミルク出荷量(kg)

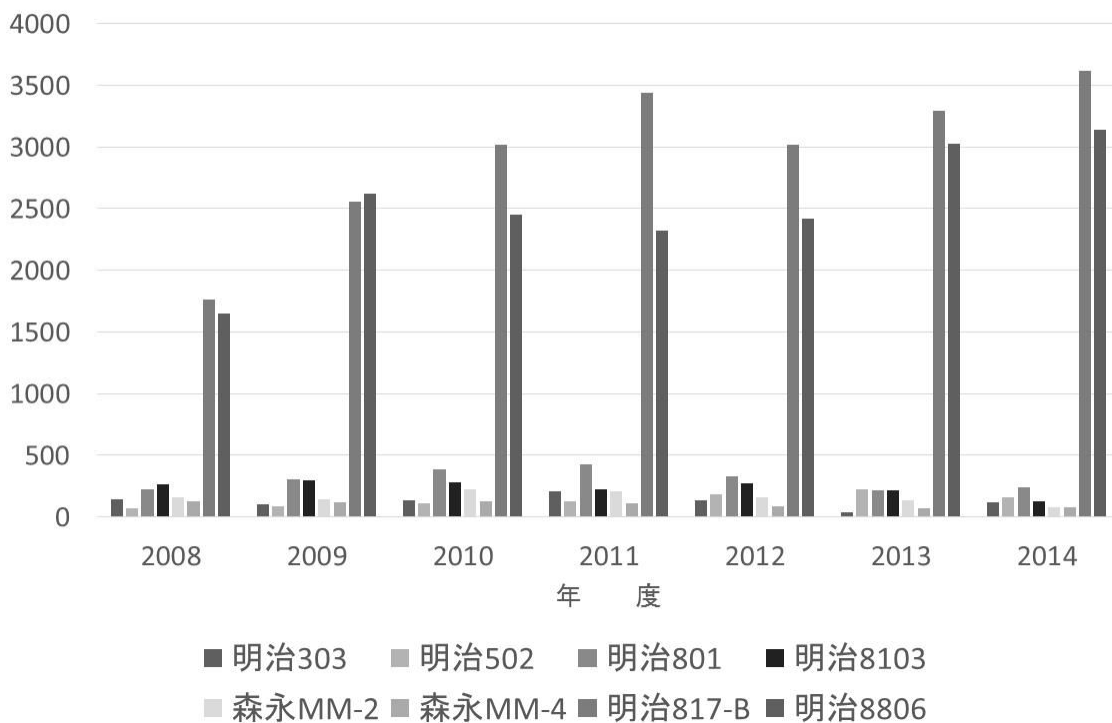


図3. 817-B の登録外品と登録品の供給量推移

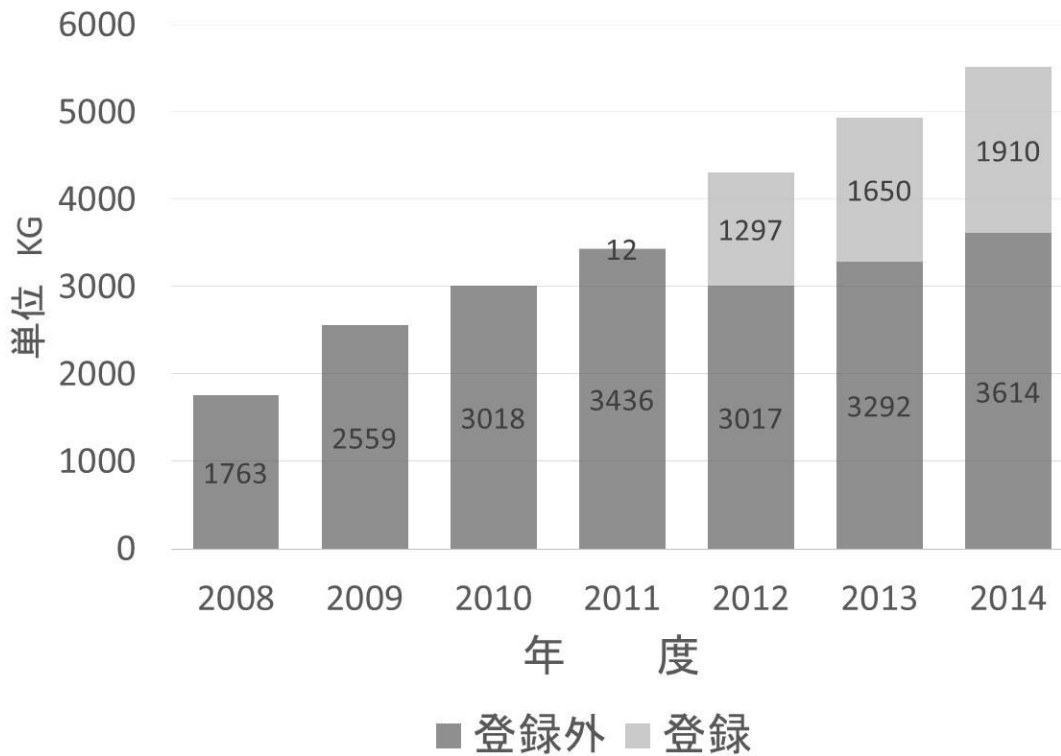


表1. スクリーニングによる PKU 発見数と 20歳以上の割合

| 年度 | | 発見数 | 累積数 | 20歳以上 | % |
|------|-------|-----|-----|-------|------|
| 1977 | 昭和52年 | 6 | — | 0 | 0 |
| 1990 | 平成2年 | 14 | 232 | 0 | 0 |
| 1997 | 平成9年 | 16 | 343 | 6 | 1.7 |
| 2000 | 平成12年 | 11 | 394 | 79 | 20 |
| 2010 | 平成22年 | 12 | 570 | 232 | 40.7 |
| 2013 | 平成25年 | 25 | 635 | 278 | 43.7 |

PKU, フェニルケトン尿症

表2. A-1 および MP-11 の年度別患者数と20歳以上の割合

| 品名 | 年度 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| A-1 | 全症例 | 54 | 53 | 54 | 54 | 57 | 65 | 63 |
| | 20歳以上 | 23 | 24 | 23 | 24 | 27 | 31 | 32 |
| | % | 42.6 | 45.2 | 42.6 | 44.4 | 47.3 | 47.7 | 50.8 |
| MP-11 | 全症例 | 45 | 50 | 52 | 57 | 63 | 59 | 68 |
| | 20歳以上 | 18 | 21 | 23 | 27 | 28 | 31 | 37 |
| | % | 40 | 42 | 44 | 47 | 44 | 52.5 | 54.4 |

A-1: フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末

MP-11: 低フェニルアラニンペプチド粉末

表3. 2014年度における 20歳以上の特殊ミルク出荷の割合(%)

| 品名 | 出荷量 (kg) | 全患者数 | 20歳以上の患者数 | % |
|------------------------------------|----------|------|-----------|-----|
| 糖原病用フォーミュラ-昼間用 | 1570 | 91 | 11 | 12 |
| 糖原病用フォーミュラ-夜間用 | 1961 | 116 | 15 | 13 |
| 必須脂肪酸強化MCT 721 | 3348 | 210 | 1 | 0.5 |
| 高アンモニア血症 7925-A | 294 | 15 | 3 | 20 |
| ケトンフォーミュラ 817-B | 5524 | 103 | 4 | 3.8 |
| フェニルアラニン・チロシン除去粉乳 S-1 | 228 | 12 | 3 | 25 |
| イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去 S-22 | 2504 | 102 | 8 | 8 |
| たんぱく除去粉乳 S-23 | 2272 | 123 | 12 | 10 |
| メチオニン除去粉乳 S-26 | 1460 | 44 | 17 | 38 |

表4. 年度別・疾患別 817-B 使用の症例数の推移

| 疾患名 | 2008年 | 2009年 | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| グルコーストランスポーター1異常症 | 0 | 1 | 20 | 43 | 56 | 62 | 62 |
| ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症 | 5 | 9 | 12 | 16 | 35 | 38 | 40 |
| てんかん・難治性痙攣 | 133 | 159 | 149 | 143 | 174 | 184 | 189 |
| ミトコンドリア異常症 | 1 | 3 | 16 | 16 | 6 | 12 | 17 |
| その他 | 8 | 8 | 10 | 6 | 11 | 11 | 11 |

817-Bはグルコーストランスポーター1異常症、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症に対しては登録品、その他の疾患に対しては登録外品として供給される。

表5. 低カリウム中リンフォーミュラ(8806)使用の症例数の推移

| 疾患名 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 |
|---------|-------|-------|-------|-------|
| 腎不全 | 71 | 73 | 90 | 91 |
| 先天性腎低形成 | 15 | 20 | 20 | 24 |
| その他の腎疾患 | 10 | 6 | 11 | 6 |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| その他 | 3 | 3 | 2 | 6 |
| 合計 | 99 | 102 | 125 | 133 |

表6. タンデムマス・スクリーニングにより発見された疾患と症例数

| 疾患名 | 2013年 | 2014年 | 2015年 |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| シトリン欠損症 | 5 | 8 | 8 |
| メチルマロン酸血症 | 4 | 5 | 13 |
| プロピオン酸血症 | 3 | 7 | 9 |
| メチルクロトニルグリシン尿症 | 1 | 4 | 6 |
| グルタル酸血症1型 | 6 | 9 | 8 |
| ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMG血症) | 2 | 1 | 1 |
| 極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症 | 4 | 10 | 12 |
| カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1欠損症 | 0 | 1 | 2 |
| カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症 | 5 | 5 | 7 |
| グルタル酸血症2型 | 1 | 0 | 2 |
| | 31名 | 50名 | 68名 |

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

20 歳以上でも特殊ミルクが必要である理由

研究協力者 岡野善行（兵庫医科大学遺伝学教室非常勤講師・おかのこどもクリニック）

研究要旨

成人フェニルケトン尿症(PKU)患者においても高フェニルアラニン(Phe)血症が精神神経症状を来すことから、良好な血中Phe値を維持することが求められている。そのため、成人患者にもたんぱく質の厳しい制限が必要とされている。この食事療法では、PKU患者は微量元素、ビタミンの多くをPhe除去ミルクから供給される状況となっている。しかしながら、Phe除去ミルクは新生児から乳児用が開発されており、幼児から成人では、セレン、ビオチンの著明な摂取不足とマグネシウム、亜鉛、ヨウ素、リンの摂取不足が認められている。幼児から成人に適したPhe除去総合代替物の開発が望まれる。

研究協力者

服部俊一（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）
藤本浩毅（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）
野井香梨（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）
岡本美紀（愛仁会高槻病院栄養管理科）

A．研究目的

フェニルケトン尿症(PKU)では治療の中断や不十分な治療により、高フェニルアラニン(Phe)血症による EEG、MRI の異常、神経伝達物質の低下、行動異常、神経症状を来すことが報告され、良好な血中 Phe 値を生涯維持することが求められている。PKU の食事療法では、たんぱく質の摂取を厳しく制限しながら、エネルギー量および三大栄養素、微量元素の摂取を健康成人とほぼ等しくすることが目標とされている。そのために、日本では Phe 除去ミルク、Phe 除去アミノ酸粉末(A-1)や低 Phe ペプチド粉末(MP-11)が使用されている。20 歳以上でも特殊ミルクが必要である理由を明らかにするために、PKU 患者の栄養状態、中でも、微量元素とビタミンについて検討した。

B．研究方法

今回、4～40 才の古典型 PKU 患者 14 人の患者を対象に食事療法とその栄養評価を行った。食事療法は日本人の食事摂取基準(2010 年版)をもとに、性別、年齢別のたんぱく質推奨量の 80%以上を Phe 除去代替物で補い、20%を自然食品由来のたんぱく質から摂取することを原則とした。患者及びその両親、介護者により記載された食事記録を栄養士が栄養評価を行った。2～4 日間の平均を 1 回の評価とした。複数回栄養評価を実施している患者では、1 年以上の期間をあけて評価を行った。各患者の栄養評価回数は Phe 除去ミルク単独群と Phe 除去ミルクと A-1 / MP-11 併用群の各群で 2 回までとした。食品中の三大栄養素、微量元素、ビタミン量を日本食品標準成分表 2010 にて評価した。

（倫理面への配慮）

本研究はフェニルケトン尿症の一般臨床で必要な栄養評価の分析によって得られた成果である。これらの結果の報告については、患者の名前などの個人情報については公表しない。本試験のデータは研究責任者が責任をもって管理し、患者

のプライバシーの保護を十分に配慮する。

C. 研究結果

たんぱく質の推奨量を満たすためには 10 才以降の PKU 患者では Phe 除去ミルクに加えて、A-1 もしくは MP-11 を必要とした。その結果、エネルギー摂取量は性別、年齢別の推定エネルギー必要量の $100.6 \pm 18.4\%$ 、たんぱく質摂取量は推奨量の $106.4 \pm 18.7\%$ 、Phe 摂取量は $9.8 \pm 2.2 \text{ mg/kg/day}$ で、血中 Phe をほぼ良好に維持することができた。たんぱく質・脂質・炭水化物 (PFC) 比率は 9.5 : 23.9 : 66.6% エネルギーであった。また、各栄養素の全摂取量に占める自然食品から得られた摂取量の割合はたんぱく質で 17.9%、脂質で 33.3%、炭水化物で 62.3% であった (図 1)。微量元素とビタミンでは、Phe 除去ミルクに添加されていないセレンの摂取量は推奨量の 25.0%、ビオチンの摂取量は目安量の 18.1% に低下していた。一方、ミルクに添加されているマグネシウム、亜鉛、ヨウ素の各摂取量は推奨量の 71.5%、79.5%、71.0%、リン摂取量は目安量の 79.7% と低下していた。幼児期以降では微量元素とビタミンの摂取は Phe 除去ミルクと A-1 / MP-11 におおきく依存していた (図 2)。通常、たんぱく質と共に摂取される微量元素、ビタミン類の摂取量の不足が認められた。

D. 考察

Phe 除去アミノ酸代替物と低たんぱく質食品の開発は自然食品からのタンパク質の摂取量を減少させ、より厳しい血中フェニルアラニンの目標値 (2-10 mg/dl) を達成することを可能としている。その一方で、微量元素やビタミンについては自然食品からの摂取量を低下させている。このように、PKU 患者の食生活環境は年齢そして時代と共に変化しており、決して恒常的なものではない。

今回の PKU 患者の栄養評価は単施設での解析結果であり、より一般的な結論を得るためには、多施設での解析結果を待たなければならない。しかしながら、セレン、ビオチン摂取量の不足は著し

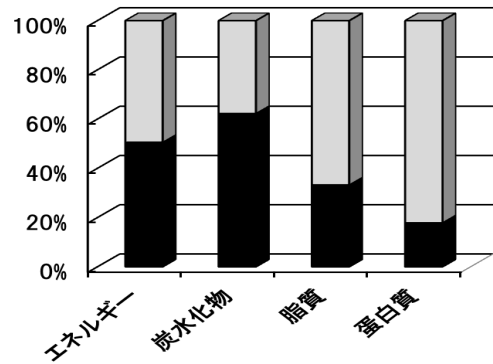


図 1. PKU 患者のエネルギーと三大栄養素の由来
PKU 患者の摂取量を 100% とし、自然食品からの摂取量 (黒色部分) とアミノ酸代替物からの摂取量 (灰色部分) の割合を示す。

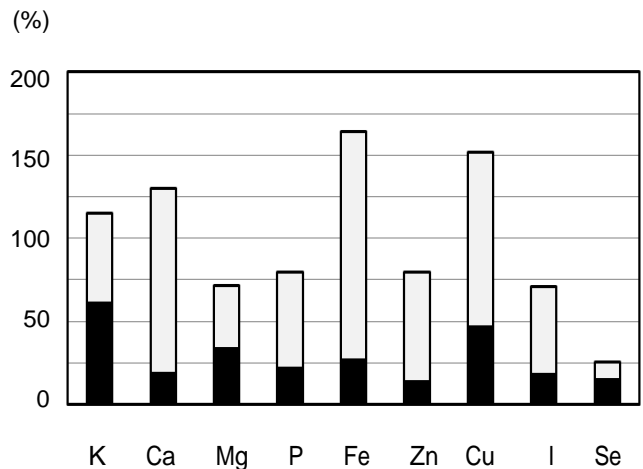


図 2. PKU 患者の微量元素の由来

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) の推奨量、目安量に対する PKU 患者の摂取量 (%) を示している。推奨量、目安量に対して、黒色部分は自然食品由来、灰色部分はアミノ酸代替物由来の摂取量 (%) を示す。

いものであり、早急に Phe 除去ミルクへのセレン、ビオチンの添加を必要としている。また、A-1、MP-11 の微量元素やビタミン類の組成についても満足のいく結果ではなく、マグネシウム、亜鉛、ヨウ素、リンについては再検討する必要性がある。

E. 結論

1. たんぱく質推奨量の 80%を Phe 除去ミルク、A-1、MP-11 から得ることで、良好なコントロールが得られた (80%ルール)。
2. Phe 除去ミルク、A-1、MP-11 は幼児から成人 PKU 患者のたんぱく質、脂質と微量栄養素の供給に必要不可欠である。
3. Phe 除去ミルクへのビオチン、セレンの追加が必要である。
4. A-1、MP-11 の微量栄養素の調整が必要である。幼児から成人 PKU 患者に適した Phe 除去総合代替物が必要である。
5. 食生活の変化、治療の変化にともない、医療用ミルク、医療用食品は適宜改良されなければならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 北川照男, 松田一郎, 大和田 操, 岡野善行,

大浦敏博, 山口清次, 青木菊麿;新しい視点からみた我が国の成人期 PKU の管理についての研究. 平成 26 年度特殊ミルク改良開発部会・第一部会共同研究報告. 特殊ミルク情報(先天性代謝異常症の治療) 50 号 Page50-59 (2014)

2. 学会発表

- 1) 岡野善行; 幼児から成人 PKU 患者に適したフェニルアラニン除去総合代替物の開発. 日本先天代謝異常学会. 仙台. 2014 年 11 月 13-15 日
- 2) 岡野善行, 徳原大介;成人 PKU 患者に適したフェニルアラニン除去総合代替物の必要性について. 日本小児科学会. 名古屋. 2014 年 4 月 11-13 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

ケトンフォーミュラ 817-B の難治性てんかんに対する有効性

研究協力者 高橋幸利（静岡てんかん・神経医療センター 副院長）

研究要旨

難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、重複障害併存例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

53例中6例(11.3%)で発作が抑制され、6例の内訳はGlut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、脳形成異常(1例)を病因とする症例であった。ケトン食療法前後で入院日数が 14.5 ± 27 日(/3か月間)減少し(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0017$)、救急受診が 1.1 ± 2.1 回(/3か月間)減少し($P=0.0006$)、救急搬送は 1.1 ± 2.1 回(/3か月間)減少した($P=0.0002$)。就園就学日数は 1.2 ± 1.9 日(/1週間)増加した($P=0.0195$)。

ケトン食療法は難治性てんかん症例の発作に対する医学的効果に優れ、入院日数などの短縮を可能にしており、経済社会的な貢献も大きい。

研究協力者：

今井克美（静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長）

太田晶子（臨床研究部）

岡村和彦、杉浦真季、名切佑花、山田志帆、竹浪千景（静岡てんかん・神経医療センター 栄養管理室）

ケトン食療法の歴史は古いが、発作抑制機序は最近になって明らかとなった。ケトン体はシナプス終末にあるグルタミン酸トランスポーターのCl⁻イオンと置換してグルタミン酸のシナプス小胞へのトランスポーターによる搬入を抑制でき、最終的にシナプスへのグルタミン酸放出を減少させることでてんかん発作を起こす興奮性伝達を抑制できると推定されている。ケトン食療法の発作抑制効果は、50%発作減少率では41%と報告があり(Kang 2005)、最近発売された新規抗てんかん薬と同等である。

ケトン食療法は乳幼児では特殊ミルクであるケトンフォーミュラ(817-B)主体で、年長児では高脂肪食材と817-Bの併用で行われており、817-Bはケトン食療法に不可欠な特殊ミルクである。

本研究では難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、重複障害併存例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

A. 研究目的

てんかんの病因・病態には様々なものがあり、てんかん治療で先ず行われる抗てんかん薬治療では37%が発作抑制に至らず、難治性てんかんとなる。難治性てんかん症例の発作予後改善のために種々の治療が試みられていて、MRI画像等にて限局した発作焦点が同定できる症例では、てんかん外科治療が行われる。乳児期発病で遺伝子変異等が原因となる頻回の部分発作を有する症例や、West症候群のような通常てんかん焦点が同定しにくいてんかん症候群では、てんかん外科治療は難しく、ケトン食療法などを検討することになる。

B. 研究方法

2009年8月～2015年3月の間に、静岡てんかん・神経医療センターにおいてケトン食療法を行った症例で、コホート調査に文章で同意された53例について、てんかん診断などの患者基本情報、発作頻度、発達レベル、医療状況、就学就園状況などを調査し、当センター初診前3か月間の状況(ケトン食療法前)と、ケトン食療法導入後当センター最終退院後3か月間の状況(ケトン食療法後)を統計的に比較した。

(倫理面への配慮)

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会に「患者コホート調査」を申請し、許可を得た方法で文書同意を取得し、研究を行った(2014-17)(2014年11月7日承認)。

C. 研究結果

1. 患者属性

53例の内訳は男25例、女28例で、発病月齢は 7.5 ± 10.8 か月(平均 \pm SD)であった。ケトン食療法開始月例は 50.2 ± 29.6 か月、てんかん診断の内訳はWest症候群(18例)、部分てんかん(15例)、Dravet症候群(10例)、症候性全般てんかん(6例)、Glut-1異常症(3例)、MPSI(Migrating partial seizures in infancy)(1例)であった。てんかん発作頻度は日単位の症例が大多数で、運動機能障害、知的発達障害も重度の症例が多かった。ケトン食療法の継続日数は 663.0 ± 717.3 日であった。

2. 発作予後

53例中6例(11.3%)は発作が抑制され、内訳は、Glut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、脳形成異常(1例)を病因とする症例であった(図1)。

ケトン食療法前とケトン食療法導入後の発作頻度を比較すると、前後ともに日単位が多く有意差はわずかに出なかった(χ^2 -square, $P=0.0787$)。

3. 医療経済効果

ケトン食療法前の入院日数は 21.8 ± 30.7 日/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の入院日数は

5.2 ± 12.4 日/3か月(36例)で、ケトン食療法前後35例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0017$) (図2)。

ケトン食療法前の救急受診回数は 1.2 ± 2.1 回/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の救急受診回数は 0.2 ± 0.9 回/3か月(36例)で、ケトン食療法前後33例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0006$)。

ケトン食療法前の救急搬送回数は 0.9 ± 1.7 回/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の救急搬送回数は 0.2 ± 0.8 回/3か月(36例)で、ケトン食療法前後33例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0002$)。

ケトン食療法前の就園就学出席日数は 2.6 ± 2.3 日/週(13例)で、ケトン食療法後の救就園就学出席日数は 4.2 ± 1.5 日/週(35例)で、ケトン食療法前後19例での比較では有意に増加した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0195$)。

D. 考察

難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、運動機能障害、知的発達障害も重度のものを併存する症例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

てんかん発作に対する効果は、発作抑制率(SFR)が11.3%と、当センターの6歳以下の局在関連性てんかん症例でのレベチラセタム、トピラマートのSFRが16%、17%であることを考えると、ケトン食療法のSFRは新規抗てんかん薬に匹敵するSFRと言える。今回の53例では重篤な副作用がなかったことも考えると、高脂血症、尿路結石、胃腸症状や成長に対する影響を注意深く観察しながら、難治性てんかん症例にケトン食療法試みることは有用で、検討すべき治療法であると言える。発作頻度を日単位、週単位、月単位、年単位、抑制に分類した場合のケトン食療法前後で

の発作頻度の変化に有意差はなかったが、日単位の発作頻度の症例が多く、1日の発作回数は減っても、日単位には変わらないためであったと推測している。

ケトン食療法を導入し退院後、入院日数、救急受診回数、救急搬送回数が減少しており、恐らくは群発発作や重積発作が減少して、緊急対応が必要な状況が緩和され、自宅でも対応が可能となったためと思われる。ケトン食療法はてんかん発作の属性も改善できると推測できた。

ケトン食療法で発作が減少し、35例では3か月間の入院日数が 14.5 ± 27 日 (平均 \pm SD) 減少したことから、入院医療費を4万円/日として推定すると患者一人当たり232.2万円/年の節減となる(表1)。特にWest症候群、症候性全般てんかん症例で節減効果が大きかった。3か月間の救急受診の減少は33例で 1.1 ± 2.1 回みられ、救急受診料を1万円/1回として推定すると患者一人当たり4.4万円/年の節減となる。特に局在関連性てんかん症例で節減効果が大きかった。3か月間の救急搬送の減少は33例で 1.1 ± 2.1 回みられ、救急搬送料をパリの価格である2万円/30分として推定すると患者一人当たり4.4万円/年の節減となる。特に局在関連性てんかん、Dravet症候群症例で節減効果が大きかった。

1週間の就園就学日数の増加は19例で 1.2 ± 1.9 日 (平均 \pm SD) みられ、就園就学でパートに母親が就けるとすると、自給1000円として推定すると患者一人当たり27.8万円/年の収入増となる。特に症候性全般てんかん症例で収入増効果が大きかった。

これらの医療社会経済的効果を合算すると、ケトン食療法を行うことで一人当たり平均年270万円の効果が推定できる。その他にも医薬品の節約効果、福祉予算の節約効果、特別支援教育の費用節減、救急医療対策経費の節減も可能となり、年間300万円程度の医療社会経済的効果があると推測する。817-Bは年間100例に供給されており、3億円の医療社会経済的効果を生んでいることになる。2014年度には5500kg供給されていて、基

準単価を19円/gとすると、1億円/年の費用となり、費用の3倍の効果があると推測できるので、ケトンフォーミュラ817-B供給のために税金を投入する意義は大きいと考える。

E. 結論

ケトン食療法は難治性てんかん症例のてんかん発作抑制、てんかん発作属性改善などの医学的効果に優れ、入院日数の短縮や救急受診の減少などを可能にしており、保護者の就労も可能にしている。以上より医療経済社会的な貢献は大きく、ケトンフォーミュラ817-Bの安定供給対策は国策として取り組んでいくべきである。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, et al., Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015; 86: 820-822.
- 2) Amiko Hakuta, Yukitoshi Takahashi, et al., Reduction of IL-10 production by B cells in intractable toxic epidermal necrolysis, *J Dermatology*, 2015; 42: 804-808.
- 3) Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2(5): e138.
- 4) Kaori Morimoto, Yukitoshi Takahashi, T et al., Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case

- report. *BMC Neurol.* 2015; 15: 130.
- 5) Daisuke Kurita, Yukitoshi Takahashi, et al., Deterioration of clinical features of a patient with autism spectrum disorder after anti-NMDA-receptor encephalitis, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69(8): 507.
 - 6) Ryohei Takahashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Determination of stiripentol in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences,* 2015; 41(9): 643-650.
 - 7) Matsumoto R, Takahashi Y, et al., Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti-NMDAR antibody. *Epileptic Disord.* 2015; 17(1): 89-94.
 - 8) Nahoko Kaniwa, Yukitoshi Takahashi, et al., Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Allergology International,* 2015; 64: 379-381.
 - 9) Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, et al., Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications, *Brain & Development,* 2015; 37: 874-879.
 - 10) Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of glutamine synthetase gene polymorphisms on the development of hyperammonemia during valproic acid-based therapy, *Seizure* 2015; 33: 76-80.
 - 11) Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome, *Epilepsy Res.* 2015; 113: 34-43.
 - 12) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes, *Therapeutic Drug Monitoring,* 2015; 37(2): 229-235.
 - 13) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy, *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015; 30(3): 214-220.
 - 14) Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, *Epilepsy Res.* 2015; 110: 139-45.
 - 15) Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, *Seizure.* 2015; 27: 1-5.
 - 16) Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, *J Infect Dis.* 2015; 212(7): 1014-21.
 - 17) Takashi Hosaka, Kiyotaka Nakamagoe, Yukitoshi Takahashi, Naomi Mamada, Akira Tamaoka, Opsoclonus associated with autoantibodies to glutamate receptors 2, *Neurol Sci.* 2015; 36(9): 1741-2.
 - 18) Tomoyuki Saito, Yukitoshi Takahashi, et al., Brain FDG-PET reflecting clinical course of depression induced by systemic lupus erythematosus: two case reports, *J Neurol Sci.* 2015; 358(1-2): 464-466.
 - 19) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: Expansion of new antiepileptic drugs

reduces the risk of hyperammonemia, Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71(12): 1517-1524.

- 20) Akiko Tamasaki, Yukitoshi Takahashi, et al., wn syndrome, Brain & Development, in press.
- 21) Keiko Maekawa, Yukitoshi Takahashi, et al., HLA-A*31:01-tagging SNPs in the extended HLA region: A simple screening method for prediction of carbamazepine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese, Pharmacogenomics, in press.
- 22) Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange, Brain & Development, in press.

2. 学会発表

- 1) 高橋幸利、プランルカストの難治てんかんへの臨床効果、シンポジウム：神経-グリア伝達の基礎：新たなバイオマーカーとしての炎症性反応物質の役割、第 49 回日本てんかん学会、2015 年 10 月 29 -11 月 1 日、長崎.
- 2) 高橋幸利、森達夫、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体の役割：基礎-臨床、モーニングセミナー：自己免疫性脳炎とてんかん、第 49 回日本てんかん学会、2015 年 10 月 29 -11 月 1 日、長崎.
- 3) 高橋 幸利、ケトンフォーミュラ 817-B の難治性てんかんに対する有効性、第 2 回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ、2015 年 12 月 13 日、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2015 年 8 月 28 日、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体による記憶障害モデルマウスの開発、発明者：高橋幸利 特願 2015-168646、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団.

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

A) 発作抑制: 6/53例(11.3%)

Glut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、
脳形成異常(1例)

B) 発作頻度

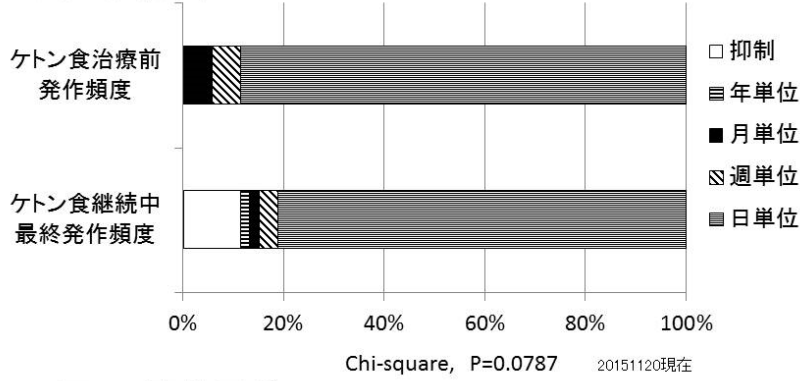


図1. 発作予後

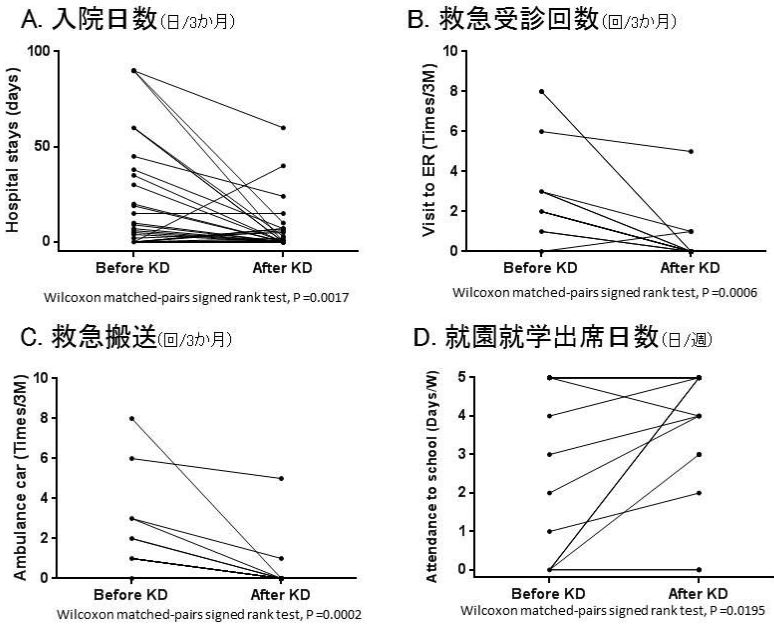


図2. 医療社会効果

表1. 医療経済効果

単位: 万円(1年間)

| | 症例数 | 入院医療費減少 | | 救急受診医療費 | | 救急搬送費 | | 就園就学効果 | |
|-----------|-----|------------------|--------|----------------|-------|----------------|-------|----------------|--------|
| | | 全症例 | 患者一人 | 全症例 | 患者一人 | 全症例 | 患者一人 | 全症例 | 患者一人 |
| 全症例 | 53 | ¥8,128.0 /35例 | ¥232.2 | ¥144.0 /33例 | ¥4.4 | ¥288.0 /33例 | ¥8.7 | ¥528.0 /19例 | ¥27.8 |
| Dravet症候群 | 10 | ¥2,240.0 /10例 | ¥224.0 | ¥60.0 /9例 | ¥6.7 | ¥88.0 /9例 | ¥9.8 | ¥48.0 /2例 | ¥24.0 |
| West症候群 | 18 | ¥2,832.0 /8例 | ¥354.0 | ¥8.0 /9例 | ¥0.9 | ¥16.0 /9例 | ¥1.8 | ¥48.0 /4例 | ¥12.0 |
| 局在関連性てんかん | 15 | ¥1,520.0 /8例 | ¥190.0 | ¥80.0 /8例 | ¥10.0 | ¥80.0 /8例 | ¥10.0 | ¥120.0 /6例 | ¥15.0 |
| 症候性全般てんかん | 6 | ¥1,536.0 /5例 | ¥307.2 | ¥-4.0 /3例 | ¥-1.3 | ¥0.0 /3例 | ¥0.0 | ¥240.0 /2例 | ¥120.0 |
| Glut-1異常症 | 3 | ¥-112.0 /3例 | ¥-37.3 | ¥0.0 /3例 | ¥0.0 | ¥8.0 /3例 | ¥2.7 | ¥0.0 /2例 | ¥0.0 |

+MPSI: 1例

2015/11/20現在

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

低カリウム・中リンフォーミュラ 8806 の小児慢性腎疾患に対する有効性

研究協力者 濱崎祐子（東邦大学医学部小児腎臓学講座 講師）

研究要旨

小児慢性腎臓病（CKD）に対する腎不全用特殊ミルク（低カリウム・中リンフォーミュラ：明治 8806 ミルク）の有用性について検討した。CKD に伴う電解質異常の補正薬は製剤の性質上内服困難で、多くは小児に保険適応がないという難点がある。それを補う 8806 ミルクは、長年にわたり本邦の乳幼児期 CKD 患者に広く安全に用いられてきた。

国内外のCKDガイドラインや論文において、腎不全に伴う電解質異常の是正や塩分補充の重要性が取り上げられており、これらに記載されている組成は8806ミルクとほぼ同等であったことより、本ミルクの有用性が示された。

A．研究目的

小児慢性腎臓病（CKD）に対する、腎不全用特殊ミルク（低カリウム・中リンフォーミュラ（明治 8806 ミルク））の有用性のエビデンスを評価する。

B．研究方法

文献的検索によりエビデンスを収集した。
（倫理面への配慮）
文献的解析であり、倫理面の問題はない。

C．研究結果

小児 CKD の原因疾患として最も多い低形成・異形成腎は尿細管障害により低張多尿を呈し、塩分喪失を伴う特徴がある。そのため水分や塩分投与が不十分であると、慢性脱水症にともなう成長障害および腎機能障害進行などの悪影響をおよぼす。小児 CKD に特有で重要な合併症である成長障害において、乳幼児期の成長には栄養が最も影響すると言われている。小児 CKD 患者の成長障害を防ぐためには、乳幼児期から十分な栄養を与える

必要があり、さらに腎不全に伴う高カリウム血症や高リン血症などに対応する必要があるため¹⁾ 特殊ミルクが必要になる。

CKD の治療は対症療法が主体である。食事療法や薬物療法による各種電解質の補正、低身長に対する成長ホルモン投与などが行われ、末期腎不全にいたった場合は腎代替療法（腹膜透析、血液透析、腎移植）を行う。本邦では透析技術が優れており、また移植の成績も良好なことから生命予後は良好である。

8806 ミルクはCKD患者用に開発されたミルクであり、高ナトリウム（Na=2.7mEq/100ml）、低カリウム（K=0.8mEq/100ml）、中リン（リン=24mg/100ml）の組成となっている。

腎不全用ミルクの有用性について、国内では小児腹膜透析治療マニュアル、CKD 診療ガイド 2012²⁾、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2103³⁾、慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014⁴⁾などに記載されている。一方で、8806 ミルク使用の有無によるランダム化比較試験などは存在しない。米国の KDOQI ガイドライン¹⁾では、乳児 CKD

患者には低リンフォーミュラを使用し、高カリウム血症の危険性があるときはカリウム摂取を制限すべきであるとしている。また多尿の小児では慢性的な血管内脱水を避け適正な成長を促すために水分およびナトリウムを補う必要があることが述べられている。オーストラリアのCARI CKDガイドライン⁵⁾でも、高ナトリウム腎臓病ミルクの使用が推奨されている。さらに多尿を呈する乳児CKD患者に対して十分な水分量とナトリウム補充ミルク (Na 2-4 mEq/100ml) を与えた結果、身長の SD 値はコントロール群に較べて有意に上昇したという報告がある⁶⁾。ここで使用されているミルクのナトリウム濃度は 8806 ミルクとほぼ同等であった。

小児CKD患者において電解質補正のための薬剤(塩化ナトリウム、カリウム交換樹脂製剤、リン吸着剤など)は製剤の性質上内服させることが難しく、また多くは小児に保険適応がないという難点がある。そのため、特殊ミルクで電解質調整を行えることは大変有意義なことである。以上のように、8806 ミルクは腎不全に伴う電解質異常に最適であり、乳幼児CKDの栄養管理上は欠かせない特殊ミルクである。

D. 考察

小児CKD患者に対する特殊ミルク 8806 ミルクの有用性について検討した。8806 ミルクに関するランダム化比較試験は行われていないが、本邦の腎不全医療は世界に誇れる良好な成績である。その一端を担う栄養管理に関して、8806 ミルクは重要な役割を果たしてきた。

国海外のガイドラインや論文においても、腎不全に伴う電解質異常(高カリウム・高リン血症)の是正や塩分補充の重要性が取り上げられている。これらに記載されている組成は 8806 ミルクとほぼ同等であったことから本特殊ミルクの有用性が示された。

E. 結論

小児CKD患者の栄養および電解質管理において

8806 ミルクは必要不可欠である。

参考文献

- 1) KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD. Am J Kidney Dis Vol 53, No 3, Suppl 2 (March), S61-S74, 2009
- 2) 濱崎祐子. 生活指導・食事指導: 小児. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社: p57-60, 2012
- 3) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2103. 日本腎臓学会編. 東京医学社: p187-188, 2013
- 4) 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014. 日本腎臓学会編. 東京医学社: p14-23, 2014
- 5) V Pollock C, Voss D, Hodson E et al. The CARI guidelines. Sodium chloride and water intake in children. Nephrology (Carlton) 10: S211-S212, 2005
- 6) Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE et al. Improved Growth in Young Children with Severe Chronic Renal Insufficiency Who Use Specified Nutritional Therapy. J Am Soc Nephrol 12: 2418-2426, 2001

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M.: Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 19: 1142-1148, 2015

2. 学会発表

- 1) Hamasaki Y, Shishido S, Inaba Y, Yoshida Y, Takahashi Y, Itabashi Y, Takeshi K, Aikawa A: Immunosuppression induction therapy of Everolimus in pediatric kidney transplantation. IPTA 8th Congress on

Pediatric Transplantation, Mar./2015, San Francisco, USA

- 2) Hamasaki Y, Shishido S, Inaba Y, Yoshida Y, Takahashi Y, Kawamura T, Aikawa A: THE COMBINATION IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY OF EVEROLIMUS WITH LOW DOSE TACROLIMUS IN DE NOVO KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILDREN. 52nd ERA-EDTA congress, May/2015, London, UK
- 3) Hamasaki Y, Yamaguchi T, Shishido S, Aikawa A, Tazaki M: The quality of life of parents of Pediatric Kidney Transplantation. Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov/2015, San Diego, USA
- 4) 濱崎祐子、高橋雄介、稲葉泰洋、吉田賢弘、

宍戸清一郎、板橋淑裕、河村毅、酒井謙、相川厚：完全寛解へ導入できた献腎移植後 FSGS 再発の 1 例．第 48 回日本臨床腎移植学会、名古屋、2015 年 2 月

- 5) 濱崎祐子、宍戸清一郎、稲葉泰洋、吉田賢弘、高橋雄介、板橋淑裕、河村毅、相川厚：リツキシマブによる小児腎移植前処置後の遅発性好中球減少症．第 50 回日本小児腎臓病学会、神戸、2015 年 6 月
- 6) 濱崎祐子、宍戸清一郎：小児腎移植における長期生着を目指して．第 37 回日本小児腎不全学会、金沢、2015 年 11 月

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|----------------|--|-------------------|--------------------|-----------|-----|------|---------|
| 山口清次 | グルタル酸血症型 (マルチプルアシル -CoA 脱水素酵素欠 損症) | 埜中征哉 | 骨格筋症候群 (第2版)下 | 日本臨床 社 | 大阪 | 2015 | 121-126 |
| 山口清次 | 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 | 埜中征哉 | 骨格筋症候群 (第2版)下 | 日本臨床 社 | 大阪 | 2015 | 89-94 |
| 山口清次 | ミトコンドリア三頭 酵素 (TFP)/長鎖 3- ヒドロキシシンアシル -CoA 脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症 | 埜中征哉 | 骨格筋症候群 (第2版)下 | 日本臨床 社 | 大阪 | 2015 | 95-100 |
| 山口清次 | ミトコンドリア脂肪 酸β酸化異常症: 概 論 | 埜中征哉 | 骨格筋症候群 (第2版)下 | 日本臨床 社 | 大阪 | 2015 | 66-73 |
| 畑 郁江, 重松 陽介 | カルニチン/アシル カルニチントランス ポカーゼ欠損症 | 埜中征哉 | 骨格筋症候群 (第2版)下 | 日本臨床 社 | 大阪市 | 2015 | 87-89 |
| 畑 郁江, 重松 陽介 | カルニチンパルミト イルトランスフェラ ーゼII 欠損症 | 埜中征哉 | 骨格筋症候群 (第2版)下 | 日本臨床 社 | 大阪市 | 2015 | 83-86 |
| 重松 陽介 | カルニチンパルミト イルトランスフェラ ーゼI 欠損症 | 埜中征哉 | 骨格筋症候群 (第2版)下 | 日本臨床 社 | 大阪市 | 2015 | 79-82 |
| 重松 陽介 | 全身性カルニチン欠 乏症 | 埜中征哉 | 骨格筋症候群 (第2版)下 | 日本臨床 社 | 大阪市 | 2015 | 75-78 |
| 重松陽介 | マススクリーニング で陽性となった新生 児への対応 | 水口雅, 市橋 光, 崎山弘 | 今日の小児治 療指針第16版 | 医学書院 | 東京 | 2015 | 229-230 |
| 大浦敏博 | シトリン欠損症 | 水口雅, 市橋 光, 崎山弘 | 今日の小児治 療指針 第16版 | 医学書院 | 東京 | 2015 | 210-211 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 | * 本誌掲載 |
|---|---|--|--------|---------|------|-----------|
| Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y | ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome | Human Mutation | 36(2) | 232-239 | 2015 | |
| Shimada T, Tomatsu S, Mason RW, Yasuda E, Mackenzie WG, Hossain J, Shibata Y, Montañó AM, Kubaski F, Giugliani R, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii KE, Fukao T, Orii T | Di-sulfated keratan sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis IVA and IVB | Journal of Inherited Metabolic Disease Reports | 21 | 1-13 | 2015 | |
| Bunai Y, Ishii A, Akaza K, Nagai A, Nishida N, Yamaguchi S | A case of sudden death after Japanese encephalitis vaccination | Legal Medicine | 17(4) | 279-282 | 2015 | |
| Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K | Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency | Journal of Obstetrics and Gynaecology Research | 41(5) | 799-802 | 2015 | * p |
| Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S | Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events | Pediatrics International | 57(3) | 348-353 | 2015 | * p |
| Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P | Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response | Brain and Development | 37(7) | 698-703 | 2015 | |
| Yamamoto K, Fukuda S, Mushimoto Y, Minami N, Kanai R, Tsukamoto K, Yamaguchi S | Acute myositis associated with concurrent infection of rotavirus and norovirus in a 2-year-old girl | Pediatric Reports | 7(3) | 51-53 | 2015 | |
| Yamada K, Aiba K, Kitaura Y, Kondo Y, Nomura N, Nakamura Y, Fukushi D, Murayama K, Shimomura Y, Pitt J, Yamaguchi S, Yokochi K, Wakamatsu N | Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion | Journal of Medical Genetics | 52(10) | 691-698 | 2015 | |
| Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S | Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children | Molecular Genetics and Metabolism | 116(3) | 192-194 | 2015 | * p |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 | * 本誌掲載 |
|---|--|---|---------------------|-----------|------|-----------|
| Yamada K, Kobayashi K, 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 | * p |
| Bo R, Hasegawa Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S | A fetus with mitochondrial trifunctional protein deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid functionally assured the genetic diagnosis | Molecular Genetics and Metabolism Reports | 6 | 1-4 | 2016 | * p |
| 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中島健二 | ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の1例 | 臨床神経学 | 55(1) | 23-28 | 2015 | * p |
| 原口康平, 里龍晴, 伊達木澄人, 時沢亜佐子, 白川利彦, 中富明子, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 森内浩幸 | 急性期にアシルカルニチン分析で異常を示さなかったグルタル酸血症1型の1例 | 日本小児科学会雑誌 | 119(3) | 595-599 | 2015 | |
| 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏宏, 元木崇裕, 中野威史, 林正俊, 山田健治, 小林弘典, 山口清次 | スクリーニング後に発症したカルニチンパルミトイルトランスファラーゼ-欠損症 | 日本小児科学会雑誌 | 119(6) | 1024-1028 | 2015 | * p |
| 花井潤師, 福士勝, 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 | * p |
| 山口清次 | タンデムマス法の導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制 | 小児保健研究 | 74(6) | 768-773 | 2015 | * p |
| 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) | 147-150 | 2015 | |
| 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. | Epub ahead of print | | 2015 | |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 | * 本誌掲載 |
|--|---|------------------------|---------|-----------|------|-----------|
| 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 | |
| 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 | 25(1) | 67-73 | 2015 | * p |
| 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 | 日本マス・スクリーニング学会誌 | 25(1) | 75-82 | 2015 | |
| Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E, Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, <u>Matsubara Y</u> , Baba T, Morohashi K, Igarashi A, Ogata T, Takada S, Fukami M. | Testicular dysgenesis/regression without campomelic dysplasia in patients carrying missense mutations and upstream deletion of SOX9 | Mol Genet Genomic Med. | 3(6) | 550-557 | 2015 | |
| Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kannno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita K, Kure S, <u>Matsubara Y</u> , Aoki Y. | Mutations in <i>PIGL</i> in a patient with Mabry syndrome. | Am J Med Genet A | 167A(4) | 777-785 | 2015 | |
| Moriya M, Inoue SI, Miyagawa-Tomita S, Nakashima Y, Oba D, Niihori T, Hashi M, Ohnishi H, Kure S, <u>Matsubara Y</u> , Aoki Y. | Adult mice expressing a Braf Q241R mutation on an ICR/CD-1 background exhibit a cardio-facio-cutaneous syndrome phenotype. | Hum Mol Genet. | 24(25) | 7349-7360 | 2015 | |
| Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, Sato A, Saito-Nanjo Y, Funayama R, Nagashima T, Inoue S, Nakayama K, Ozono K, Kure S, <u>Matsubara Y</u> , Imaizumi M, Aoki Y. | Mutations in <i>MECOM</i> , encoding oncoprotein <i>EVII1</i> , cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. | Am J Hum Genet. | 97(6) | 848-854 | 2015 | |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 | * 本誌掲載 |
|---|--|--------------|--------|---------|------|-----------|
| Komatsuzaki S, Ogawa E, Shimozawa N, Sakamoto O, Haginoya K, Uematsu M, Hasegawa Y, <u>Matsubara Y</u> , Ohura T. | First Japanese case of Zellweger syndrome with a mutation in PEX14. | Pediatr Int. | 57(6) | 1189-92 | 2015 | |
| Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, <u>Matsubara Y</u> , Kure S, Aoki Y. | Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. | Hum Genet. | 135(2) | 209-22 | 2016 | |
| 大浦敏博、岡野善行、坂本修 | シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症の臨床像・診断と治療・フォローアップの留意点 | 特殊ミルク情報 | 第 51 号 | 6-11 | 2015 | |