

厚生労働行政推進調査事業費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究

平成 29 年度 ～ 令和 元 年度 総合研究報告書

研究代表者 但馬 剛

令和 2（2020）年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究	-----	1
--------------------------------	-------	---

但馬剛（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）

研究要旨	-----	1
------	-------	---

A. 研究目的	-----	4
---------	-------	---

B. 研究方法と結果	-----	4
------------	-------	---

1. 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

1) 「新生児スクリーニング連絡協議会」を介した標準化促進	-----	4
-------------------------------	-------	---

a) 各都道府県の「連絡協議会」設置状況調査	-----	5
------------------------	-------	---

b) 使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査	-----	5
------------------------	-------	---

c) マススクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化	-----	5
-----------------------------	-------	---

2) タンデムマス法での指標と基準値設定の標準化	-----	5
--------------------------	-------	---

a) C P T 2 欠損症スクリーニング指標設定の標準化	-----	5
-------------------------------	-------	---

b) その他のタンデムマス法対象疾患の スクリーニング指標設定の標準化	-----	6
--	-------	---

3) タンデムマス法による分析の標準化	-----	7
---------------------	-------	---

4) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング： 指標設定の最適化に関する検討	-----	8
--	-------	---

5) 血液濾紙検体を用いる二次検査法の評価	-----	9
-----------------------	-------	---

6) 安定的な確定検査提供体制の整備	-----	9
--------------------	-------	---

2. 発見患者情報の集約と予後追跡

1) 成人期フェニルケトン尿症患者の予後調査	-----	9
------------------------	-------	---

2) タンデムマス法の試験研究期に発見された患者の予後調査	-----	10
-------------------------------	-------	----

3) 先行研究（山口班）の継続コホート調査	-----	10
-----------------------	-------	----

4) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約	-----	11
-----------------------	-------	----

a) 確定検査を契機とする患者情報の集約	-----	11
----------------------	-------	----

b) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査	-----	12
-------------------	-------	----

5) 各自治体の新生児マススクリーニング「連絡協議会」および 「中核医師」を介する発見患者登録・追跡体制の構築	-----	12
--	-------	----

a) 2017～2018年度の全国発見患者数の調査	-----	12
---------------------------	-------	----

b) 2016～2017年度発見患者の予後調査	-----	13
3. 新生児マススクリーニング対象疾患の疫学的評価と費用対効果分析	-----	13
1) ナショナルデータベースの診療レセプトデータ に基づく費用対効果の評価	-----	13
2) ナショナルデータベースの診療レセプトデータ に基づく対象疾患の疫学的評価	-----	14
3) マススクリーニング対象疾患患者QOL調査	-----	14
4. 患者・家族と医療者のための健康管理支援	-----	14
1) 診療ガイドライン改訂との連携	-----	14
2) CPT 2欠損症の医療者用および患者家族用資料リーフレット作成	---	14
5. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価	-----	15
1) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査	-----	15
2) 副腎白質ジストロフィー・ペルオキシゾーム病 のスクリーニングに関する調査研究	-----	16
a) 新規症例の診断・病型分類	-----	16
b) スクリーニング陽性例の迅速・正確な診断体制の構築	-----	16
C. 考察	-----	16
D. 結論	-----	18
E. 研究発表	-----	18
1. 論文発表	-----	18
2. 学会発表	-----	22
F. 知的財産権の出願・登録状況	-----	30
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	31

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

新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究

研究代表者：但馬 剛 (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・室長)

研究要旨

現行の新生児マススクリーニングは、20種類に及ぶ希少疾患を対象としながら、都道府県・政令市が実施主体であることから、その運用には地域間差が生じており、患者の発見数や経過などに関する情報集約は困難となっている。本研究では、新生児マススクリーニング運用上の様々な側面で標準化を図るとともに、現時点で入手可能な情報を基に費用対効果を評価しつつ、マススクリーニングの有用性検証に不可欠な、発見患者の追跡体制の構築を目指して、以下のような取り組みを行った。

1. 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

1) 「新生児スクリーニング連絡協議会」を介した標準化促進

- a) 各都道府県の「連絡協議会」設置状況調査
- b) 使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査
- c) マスクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化

行政・検査機関・産科・小児科の関係者で構成する連絡協議会の設置を繰り返し要請し、未設置は4自治体まで減少する見込みとなった。これを通じて共用説明・同意手続きの標準化や血液濾紙検体の保管と二次利用などに関する意向調査を実施。2019年度からは、年間出生数の約7割で共用説明同意文書の運用が開始となった。

2) タンデムマス法での検査指標と基準値設定の標準化

- a) CPT2 欠損症スクリーニング指標設定の標準化
- b) その他のタンデムマス法対象疾患のスクリーニング指標設定の標準化

3) タンデムマス法による分析の標準化

2018年度から全国実施となったCPT2欠損症のスクリーニングでは初めて、各自治体の検査施設での測定値分布に基づく99.9パーセンタイル値をカットオフに設定した。他のタンデムマス対象疾患の指標についても、パーセンタイルあるいは測定値の統計学的処理によるカットオフ設定を検討し、数疾患で有用性が示唆された。

カットオフ設定の前提となるタンデムマス分析の標準化には今後、トレーサビリティのある標準物質に基づくキャリブレーション血液濾紙の作成が必要と考えられる。

4) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング：指標設定の最適化に関する検討

先天性甲状腺機能低下症スクリーニングのfree T4 (低値が陽性) についても検討し、低出生体重児でのカットオフ引き下げが偽陽性率の大幅な低減に有効であった。

5) 血液濾紙検体を用いる二次検査法の評価

スクリーニング陽性の血液濾紙検体に追加実施することで、偽陽性例の再採血・精査を減少させつつ、真の罹患例の捕捉を確実にするための二次検査法を、複数の対象疾患用に確立。実際のマススクリーニングに応用して、正確な判定ができていることを確認した。

6) 安定的な確定検査提供体制の整備

スクリーニング陽性例の診断に必要な確定検査には「研究的検査」が少なからずあり、その維持が課題となっている。中でも国内での実施が1施設しかない「プレリジン分析」と「DHPR 活性測定」について、班員間の技術移転により2施設で実施可能な体制を整えた。

2. 発見患者情報の集約と予後追跡

1) 成人期フェニルケトン尿症患者の予後調査

2) タンデムマス法の試験研究期に発見された患者の予後調査

3) 先行研究(山口班)の継続コホート調査

4) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約

a) 確定検査を契機とする患者情報の集約 b) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

5) 各自治体の新生児マススクリーニング「連絡協議会」および「中核医師」を介する

発見患者登録・追跡体制の構築

a) 2017～2018 年度の全国発見患者数の調査 b) 2016～2017 年度発見患者の予後調査

新生児マススクリーニングの有用性評価に不可欠である、発見患者数と予後に関する情報を収集するため、上記のような複数の取り組みを行った。いずれも全般的には生命予後・知的予後とも良好例が多数を占める結果が得られた。

方法論として、1)2)4)は後方視的調査であり、1)では長期的な評価の重要性が確認された一方、2)では回収率が50%弱に留まり、単発的な調査の限界が明らかとなった。4)は特定の疾患の確定検査を契機とする患者情報集約の有用性が示された。2)5)は前向き研究として、悉皆性を目指して計画されたものだが、2)の対象患者を登録した先行研究では、各自治体に発見患者の病名と人数などを照会する方式を採ったが、3年間の研究期間中に協力が得られる自治体が減少していく形となった。それを受けて、5)では各地域で中心となる小児科医を介して情報を集める方式へ変更し、本研究の3年間で定着しつつある。今後これを長期継続的な仕組みとするために、何らかの形での事業化が望まれる。

3. 新生児マススクリーニング対象疾患の疫学的評価と費用対効果分析

1) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく費用対効果の評価

2) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく対象疾患の疫学的評価

3) マスクリーニング対象疾患患者 QOL 調査

本研究の課題名でもある、新生児マススクリーニングの「疫学的・医療経済学的」評価に当たって、前向き研究データが得られない現状での代替策として、ナショナルデータベースの診療レセプトデータを利用することとした。結論として「タンデムマス法はガスリー法よりも費用対効果に優れる」ことが数値で示されたが、非常に多くの仮定を組み込んだ分析の結果であることを踏まえておく必要がある。

分析上の重要性が特に高いパラメータである QALY については、世界的に見てもタンデムマ
ス法によるマススクリーニング対象疾患について調査した具体的な知見が見当たらないため、
国内患者から実際に QOL データを収集する研究を開始した(継続中)。

4. 患者・家族と医療者のための健康管理支援

1) 診療ガイドライン改訂との連携

2) CPT2 欠損症の医療者用および患者・家族用資料リーフレット作成

連携する厚生労働科学研究(代表:中村公俊)による診療ガイドライン改訂作業に本研究班員
も参画し、本研究で得られた CPT2 欠損症をはじめとする知見を反映させた「新生児マススク
リーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」が公開された。対象疾患の中でも CPT2 欠損症
は、わが国で乳幼児期の急死リスクが最も高いと考えられることから、改訂ガイドラインの記
載に準拠しつつ、より踏み込んだ記載で急性発症予防への注意を喚起するための資料リーフ
レットを、医療者用と患者・家族用に作成し、全国の主要医療機関等へ配布するとともに、PDF
版を国立成育医療研究センターのウェブサイトに掲載した。

5. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価

1) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

2) 副腎白質ジストロフィー・ペルオキシゾーム病のスクリーニングに関する調査研究

a) 新規症例の診断・病型分類

b) スクリーニング陽性例の迅速・正確な診断体制の構築

医療技術の進歩に伴い、新生児マススクリーニングによる発症予防・予後改善が期待される
疾患が増加する中、わが国では公的事業化のための明示された手順はなく、小規模なパイロ
ット研究や、限られた地域での有料オプション検査としてスクリーニングが行われている。本
研究では、国内での実態に関する調査を行った上、新生児マススクリーニングの新規対象拡充
に関する 2019 年度 AMED 研究開発(代表:但馬剛)に情報を提供して、提言の取りまとめに本
研究班の見解を反映させた。

新規候補疾患中、副腎白質ジストロフィーについては、岐阜大学医学部附属病院に難病検査
部門を設置し、保険診療による極長鎖脂肪酸検査が実施可能となった。これに同学内での研究
的検査を組み合わせる、マススクリーニング陽性例に対する確定検査体制のモデルケースを提
示した。

研究分担者

小林弘典（島根大学医学部小児科 助教）
沼倉周彦
（山形大学医学部附属病院小児科 講師）
西野善一（金沢医科大学公衆衛生学 教授）
福田敬（国立保健医療科学院保健医療経済
評価研究センター・センター長）
山口清次（島根大学医学部小児科 特任教授）
新宅治夫
（大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授）

研究協力者

重松陽介（福井大学医学部小児科 客員教授）
深尾敏幸（岐阜大学大学院小児病態学 教授）
下澤伸行（岐阜大学高等研究院
科学研究基盤センター 教授）
中村公俊（熊本大学大学院小児科学 教授）
長崎啓佑（新潟大学大学院小児科学 准教授）
花井潤師（北海道薬剤師会公衆衛生
検査センター 技術顧問）
稲岡一考（大阪母子医療センター
医療技術部 特任職員）
石毛信之（東京都予防医学協会 小児
スクリーニング科 科長補佐）
此村恵子（国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター 研究員）
山田健治（島根大学医学部小児科 助教）
坊 亮輔（神戸大学医学部小児科 特定助教）
原 圭一（国立病院機構呉医療センター・
中国がんセンター小児科 医長）
香川礼子（広島大学病院小児科 医科診療医）
宇都宮朱里
（広島大学大学院小児科学 大学院生）
佐倉文祥
（広島大学大学院小児科学 大学院生）

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニングは、

昭和52年度に始まり40年余が経過するが、新生児マススクリーニング事業は平成13年度から都道府県・指定都市へ移管され、その実施体制に地域差が生じることとなった。統一的な実態把握の仕組みは構築されておらず、小児の障害発生防止、国民の健康増進に効率よく貢献しているかどうかなど、事業としての評価は困難な状況にある。そこへ平成26年度からは「タンデムマス(TMS)法」が導入されて対象疾患が拡大し、対象疾患の自然歴・予後の解明や治療法向上への要請はさらに高まっている。個々の対象疾患は稀少疾患であるため、自治体の枠を超えた情報集積が不可欠であり、全国共通の事業基盤を再構築する必要がある。

本研究では、適切に計画された情報集積に基づいて新生児マススクリーニングの有用性を検証する体制を作り、患者家族・医療関係者等にフィードバックして、新生児マススクリーニング事業の行政サービス向上につなげることを目的として、取り組むべき諸課題を設定した。

B. 研究方法と結果

1. 新生児マススクリーニング実施体制の全国標準化

1) 「新生児スクリーニング連絡協議会」を介した標準化促進

各自治体でのマススクリーニング実施体制を標準化するには、自治体・産科・検査機関・小児科の関係者による情報共有が不可欠となる。これについては、本公衆衛生協会地域保健総合推進事業の補助事業として2015年度から継続している、新生児マススクリーニングの全国ネットワーク化によって質的向上・均

てん化と発見患者の長期追跡体制の実現などを旨とする研究（分担事業者：山口清次＝本研究分担者）にて、「新生児スクリーニング連絡協議会」未設置自治体の解消と、その中心となる「中核医師」選定の要請を続けている。本研究はこれと連携して、各種の標準化や患者登録・追跡体制の構築を図ることとした。

a) 各都道府県の「連絡協議会」設置状況調査

2017～2019年度にかけて実施した調査では、「あり」34→29→39、「代替会議あり」6→10→2、「なし」7→9→6と推移しており、未設置自治体の解消には至っていないが、2019年度未設置のうち2自治体は、2020年度に設置予定という回答が得られた。

b) 使用済み血液濾紙検体の利用に関する調査

国内出生児のほぼ全てから採取される血液濾紙検体は、医学・医療の発展につながる貴重な生体試料でもある。将来のバイオバンク化を考慮して、各自治体および中核医師に対して、スクリーニング検査後の保存に関するアンケート調査を行った。

保存期間は自治体によって1年～10年と様々だが、7割は「不明」という回答であった。使用済み検体を他の目的に活用することに関する説明書への記載があるのは全自治体の1/4に留まっていたが、利用の可否に関する中核医師への質問では、「条件付きで」「匿名なら」を合わせて95%が可と回答した。

c) マスクリーニング受検の説明・同意手続きの標準化

受検に先立つ説明・同意文書は現在、実施主体である各自治体が個別に作成している。記載内容・手続きを標準化することが望まれ、地域ごとの意向に関するアンケート調査を

2017年度に実施した。その結果、説明・同意文書の記載内容の統一について、中核医師の90%が賛成の意向を示した。また、全国統一の説明・同意文書があれば「利用したい」という回答が、全自治体の87%から得られた。

その後、本研究班員が関与している「一般財団法人健やか親子支援協会」が、新たな共用説明・同意書を全自治体に提供するスキームを2018年度中に構築したことから、本研究班員がその内容を監修して、2019年度から運用を開始した。採用自治体への提供部数は、年間出生数86.4万人の約70%に当たる約60万部となっている。使用済み血液濾紙検体の利用については、自治体間で意向の相違が大きく、記載は見合わせている。

2) タンデムマス法での指標と基準値設定の標準化

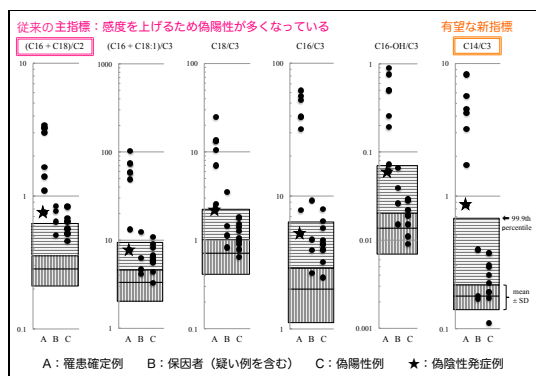
a) CPT2欠損症スクリーニング指標設定の標準化

<方法>

本研究班員は、タンデムマス法による新生児スクリーニングが試験研究期にあった2010年に、スクリーニングで異常を指摘されず、後に急性発症したCPT2欠損症の乳児例を経験した。以降、改訂指標(C16+C18:1)/C2 & C16による陽性者の確定診断事例を集積してきた。その結果、この指標で十分な感度は得られるが、それには高めの偽陽性率を許容する必要性が示唆された。一方、集積データの検討から、より高い感度・特異度を示す新たな指標としてC14/C3が見出された(図1)。これを(C16+C18:1)/C2と併用することで、感度・特異度の高いスクリーニングが可能となること見出し、2017年に論文として公表した。その結果、2018年度から全自治体で対象疾患に追加されることとなり、これをモデル

ケースとして、タンデムマス法によるスクリーニング検査の標準化を図った。すなわち、従来は日本マススクリーニング学会が提示した各指標の基準値を参考に、各検査機関が独自に調整を加えて運用していた。CPT2欠損症では、候補となる指標について、新生児血液濾紙検体での測定値分布データを検査機関ごとに収集し、それに基づくパーセンタイル値での基準値設定を検討した。

図1. CPT2欠損症スクリーニング指標の検討



<結果>

(C16+C18:1)/C2, C14/C3 双方について各検査機関の測定値分布を分析した結果、それぞれ 99.9 パーセンタイルを基準値とし、両者とともに満たす場合を陽性とする方針を策定し、2018 年度から全国で使用することとなった(表 1-3)。

表 1. CPT2 欠損症スクリーニング指標値の分布に基づくカットオフ設定 (全施設平均)

指標	従来 (全施設平均)		新カットオフ値		
	推奨	50%tile	平均	最小	最高
C16	3.785	2.254	2.030	2.616	
(C16+C18:1)/C2	0.574	0.441	0.337	0.654	
C14/C3	-	0.403	0.295	0.580	
総検体数	917,366				
施設数	34				

表2. CPT2欠損症スクリーニング指標の 2 × 2 分割表

① 従来のカットオフ値による判定 (従来指標)						
		C16		Total	率	両方陽性率
(C16+C18:1)/C2	>0.574	2	4	7	0.036%	0.013%
	<=0.574	4,747	22,544	27,291		
	Total	4,750	22,548	27,297		
		率		18.74%		

② 新カットオフ値による判定 (従来指標)						
		C16		Total	率	
(C16+C18:1)/C2	>0.442	19	9	28	0.117%	0.082%
	<=0.442	11,277	15,992	27,269		
	Total	11,296	16,001	27,297		
		率		42.03%		

(カットオフ値は、推奨%値をもとに各施設が個別に設定したもの)

③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2						
		C14/C3		Total	率	
(C16+C18:1)/C2	>0.403	2	25	27	0.098%	0.0064%
	<=0.403	26	27,245	27,270		
	Total	28	27,270	27,297		
		率		0.103%		

表3. 従来指標によるCPT2欠損症罹患児・偽陽性児への新指標の適用結果

患児				
③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2				
		C14/C3		Total
(C16+C18:1)/C2	>0.403	5	0	5
	<=0.403	0	0	0
	Total	5	0	5

偽陽性				
③ 新指標による判定 C14/C3 and (C16+C18:1)/C2				
		C14/C3		Total
(C16+C18:1)/C2	>0.403	0	4	4
	<=0.403	0	4	4
	Total	0	8	8

b) その他のタンデムマス法対象疾患のスクリーニング指標設定の標準化

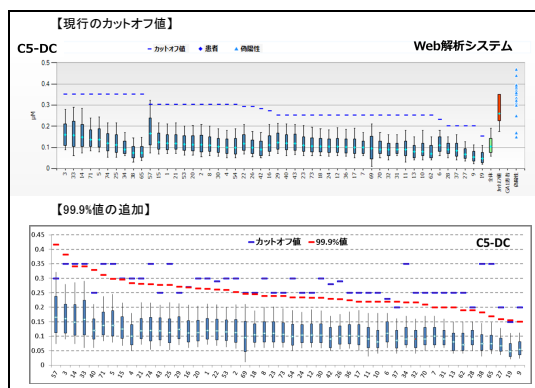
<方法1>

CPT2欠損症の指標設定を参考として、その他のタンデムマス・スクリーニング対象疾患の指標についても、パーセンタイル値による基準値設定の適否を検討した。

<結果1>

Leu+Ile, Val(メープルシロップ尿症), C3・C3/C2(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症), C5-DC(グルタル酸血症1型), C14:1/C2(VLCAD欠損症)の各指標について、感度・特異度の改善が期待できる結果が得られた(図2; C5-DCでの検討例)。

図2. 各検査施設の新生児 C5-DC 値の分布と現行カットオフおよび99.9パーセンタイル値との関係



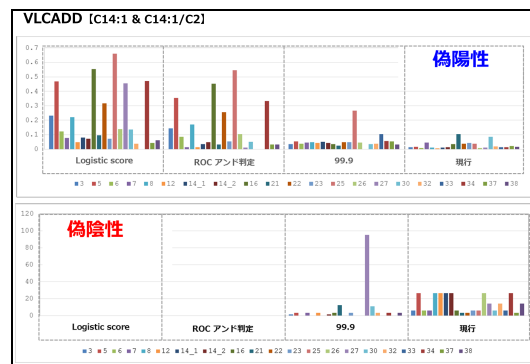
<方法2>

新生児マススクリーニング検査を実施している20施設の2017年度初回血液濾紙分析データについて、メープルシロップ尿症・メチルマロン酸/プロピオン酸血症・グルタル酸血症1型・VLCAD欠損症の現行カットオフと、99.9パーセンタイル・ROCスコア・多重ロジスティック回帰スコアをカットオフとした場合の偽陽性率と偽陰性率を比較し、その有用性を検証した。

<結果2>

現行カットオフと99.9パーセンタイル値では、偽陽性は少ないが偽陰性が増加する傾向となった。多重ロジスティック回帰スコアとROCスコアでは逆に、偽陰性は減少するが偽陽性が増大する傾向となった(図3; VLCAD指標での検討例)。全体的な評価としては、99.9パーセンタイル値が偽陽性・偽陰性率の施設間差を軽減できる可能性が示唆され、カットオフ値変更の候補として有用と考えられた。

図3. VLCAD欠損症スクリーニング指標の統計学的処理による偽陽性率・偽陰性率への影響



3) タンデムマス法による分析の標準化

<方法1>

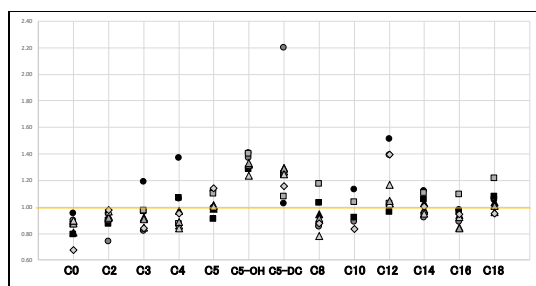
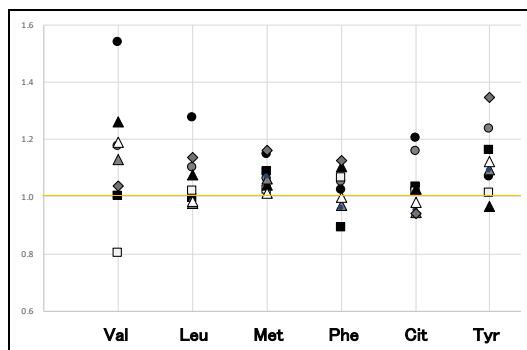
タンデムマス機器によるスクリーニング検査では、各指標について標品濃度に基づく「真値」を設定して分析精度を評価することは、技術的に確立していない現状にある。このような現状下、各検査機関の測定値を一定の基準で比較評価することを可能にするには、スクリーニング検査技術者と機器・試薬メーカー技術者の間で課題を共有する必要があり、2018年度にワーキンググループを設置した。ここでの議論に基づいて、主要なスクリーニング検査機関8施設に対して、ある試薬キットメーカーの内部精度管理用の標準非標識体含有バイアルを送付し、それを施設毎の内部標準溶液で溶解した調整サンプルを分析して測定値データを比較検証した。

<結果1>

内部標準キットの量的特徴と分析機器の物理的特性を判定できるデータが得られた。キットの内部標準標識体含有量は統計学的手法で補正可能であり、また機器の物理的特性も調整により補正できる可能性がある(図4)。

図4. native 体チェック液を用いた検査施設使用キットの内部標準体 (IS) 量測定による機器間差の検討 :

Y 軸は [IS イオン強度/IS 量]/[native 体イオン強度/native 体量] (想定値=1.0)



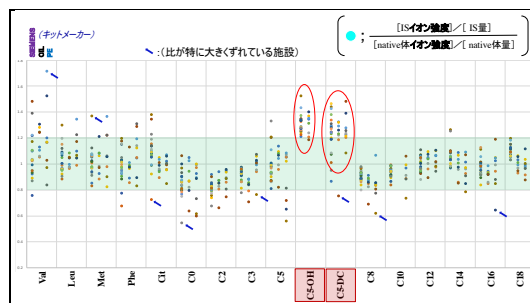
<方法 2>

結果 1 を基に、検査施設の分析機器条件の実態を評価するため、精度管理事業構成員より提供された native 体含有“溶液キャリブレータ”と、各施設で使用されている内部標準キット液（*国内では4社の製品が使用されている）を混和し、混和液を通常のスクリーニング検査と同じ「フローインジェクション法」で分析するよう全国の検査施設に依頼し、内部標準体/native 体比を求めて比較した。

<結果2>

4社の内部標準キット液のいずれについても、IS/native 体比は 1 ± 0.2 の範囲を超えて広く分布し、特定の施設のみが特に大きくずれるわけではなかった(図5)。このことから、フローインジェクション法を用いると、液体キャリブレータを使用したとしてもタンデムマス分析の標準化は困難と判断された。

図5. スクリーニング指標の内部標準体/native 体比



4) 中枢性甲状腺機能低下症スクリーニング：指標設定の最適化に関する検討

先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングでは、TSH 上昇を指標としているが、この方法で発見されるのは、甲状腺原発のものに限られる。視床下部～下垂体機能の異常に起因する中枢性先天性甲状腺機能低下症を発見するには、free T4 の同時測定が必要となるが、これを国内で実施しているは一部の自治体に限られている。本研究では、free T4 カットオフの最適化について検討した。

<方法>

山形県のマススクリーニングデータを出生体重別に層別化し、FT₄ カットオフ値を0.6～1.0 ng/dL に設定し、診断名の情報よりそれぞれ感度、特異度、偽陽性、偽陰性、陽性的中率、陰性的中率を算出した。

<結果>

データを解析した新生児 35,060 人（うち 8.6%が低出生体重児）に対する free T4 のカットオフは 1.0ng/dL で、これによって 3 例が中枢性甲状腺機能低下症と診断される一方、394 例の偽陽性が生じていた。

カットオフを出生体重 2,500g 以上で 0.8 ng/dL, 2,500g 未満で 0.7 ng/dL に設定すると、偽陽性が最も減少する(106 例=73%減)という結果が得られた。

5) 血液濾紙検体を用いる二次検査法の評価

マススクリーニング陽性判定の正確性を補い、偽陽性例の精査を低減する手段として、スクリーニング陽性の血液濾紙検体を用いて、より特異性の高い代謝物を、質量分析法(LC-MS/MS)で測定する二次検査法を、実際の陽性例に適用して有用性を検証した。

<方法>

東京都の2018年度タンデムマス法によるマススクリーニングで要精査と判定された13例中8例に濾紙血メチルマロン酸・総ホモシステイン(C3・メチオニン高値例)、アロイソロイシン(分枝鎖アミノ酸高値例)、メチルクロトニルグリシン(C5-OH高値例)、アルギニノコハク酸・セリン・スレオニン・オロト酸・ウラシル(シトルリン高値例など)の測定を適宜応用しつつ、最終判定との整合性を検証した。

<結果>

二次検査結果が重大な誤判定につながる事例はなく、マススクリーニングの正確性を高める上で有用と評価された(表4)。

表4. 2018年度のマススクリーニング陽性例に対する二次検査成績

No.	NBS要精査の異常項目	精査受診時*の ろ紙血二次検査、尿検査	検査結果	診断等
1-2	C3・C3/C2	DBS: MMA, tHcy 尿: ホモシステニン分析 (Case1のみ)、有機酸分析	1: MMA> 7 μ mol/L tHcy> 10 μ mol/L 尿ホモシステニン> 2 μ mol/L 尿中有機酸分析: MMA軽度増悪 2: MMA> 50 μ mol/L tHcy(-) 尿中有機酸分析: MMA 著明に増悪上昇	VB12欠乏症 メチルマロン酸血症
3-5**	Met	DBS: tHcy 尿: ホモシステニン分析	いずれも(-)	ホモシステニン測定否定、経過観察
6-7	C5-OH	DBS: 3MCG 尿: 有機酸分析	3MCG(-) 尿中有機酸分析: 3MCGの明らかな増悪増加を認めず	6: MCCC (遺伝子解析にて診断) 7: 経過観察
8	Cit	DBS: ASA, Thr/Ser, Cit/Ser	ASA(-) Thr/Ser, Cit/Ser高値	シトルリン欠損症 (カラクトース正常)

*:高Met血症1例はろ紙血のみの検査依頼であったため、本会では尿・血中アミノ酸分析を実施していない。
**:上記1例以外は全例、血中アミノ酸分析も行っている。

6) 安定的な確定検査提供体制の整備

大阪市立大学小児科が国内唯一の検査と

して実施している「プテリジン分析」と「DHPR 活性測定」について、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へ技術供与を行い、国内2施設で実施可能な体制を確立した(図6-1, 2)。

図6-1. 国立成育医療研究センターで設定したプテリジン分析系

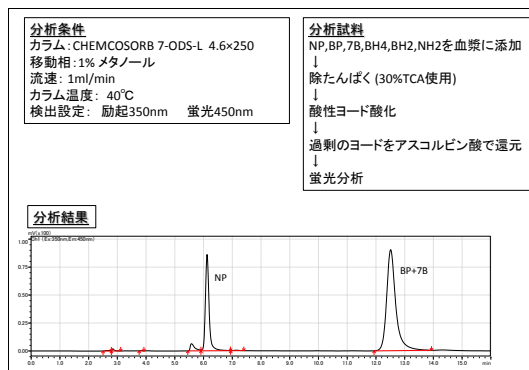
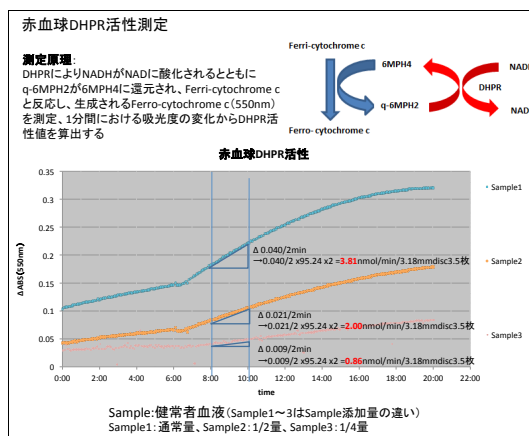


図6-2. 国立成育医療研究センターで設定したDHPR 活性測定系



2. 発見患者情報の集約と予後追跡

1) 成人期フェニルケトン尿症患者の予後調査

新生児マススクリーニングで発見された患者の長期追跡体制の在り方を考えるため、母子愛育会特殊ミルク事務局に治療用ミルクの注文があった20歳以上のPKU患者85名について、その担当医39名を対象に、神経予後・就学・就労・結婚状況について調

査した。

<結果>

マススクリーニング開始以前に出生した16名のうち知的正常は5名(31%)であった。開始以降出生の69名では60名(89%)が知的正常であったが、治療中断による精神症状の出現事例なども明らかとなり、自治体の協力下で小児科医を窓口とする長期追跡体制の実現が望ましいと考えられた。

2) タンデムマス法の試験研究期に発見された患者の予後調査

1997～2012年度にかけて行われた、タンデムマス法によるスクリーニング試験研究で発見された患者216例について、生死・障害発生の有無など基本的な予後情報のアンケート調査票を作成し、試験研究参加地域の精査医療機関50施設に配布して回答を求めた。

<結果>

50施設のうち17施設から回答を得、調査対象216例中104例(48.1%)の情報を収集した。疾患による死亡はメチルマロン酸血症3例、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、CPT2欠損症で各1例認められた。後遺障害は精神遅滞が多く、アミノ酸代謝異常症で4例、有機酸代謝異常症で8例、脂肪酸代謝異常症で6例の計18例に認められた(表5)。

表 5. 試験研究期に発見患者の予後調査結果

研究期間 受検新生児総数	1997～2012年度 1,949,987名			
	患者数	回答数	発達遅滞	死亡
アミノ酸代謝異常症	72	27	4	0
有機酸代謝異常症	87	41	8	3
脂肪酸代謝異常症	57	36	6	2
合計	216	104	18	5

3) 先行研究(山口班)の継続コホート調査

厚生労働科学研究費補助金健やか次世代育成総合研究事業「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」(平成26～28年度、代表研究者：山口清次)では、自治体から情報提供を受けた情報(一次調査)を元に、診断・治療を行っている主治医に向けた研究班が対応表を有さずに患者登録を行い、1年毎の追跡調査を行うデザインで研究を行った。この期間に登録された患者について、本研究班で追跡調査を行った。

<結果>

2017年度：182例の調査に対して170症例(93.4%)の回答が得られた(内訳：アミノ酸代謝異常症58例、有機酸代謝異常症62例、脂肪酸代謝異常症50例)。追跡4年間の死亡は、新生児期発症の最重症型2例を除くと、メチルマロン酸血症2例、CPT2欠損症1例の計3例で確認され、いずれも幼児期の急性感染症が引き金となっていた(表6)。

2018年度：当初の登録患者184例中、すでにフォロー途絶していたケースや死亡例を除く175例に調査票を送付し、151症例(86.3%)の回答が得られた(内訳：アミノ酸代謝異常症45例、有機酸代謝異常症61例、脂肪酸代謝異常症45例)。新たに三頭酵素欠損症1例の死亡が確認されたが、これは3歳9か月時に感染性胃腸炎から急性代謝不全と心筋症を発症したことが原因となっていた(表6)。

2019年度：対象148例中106例(71.6%)の回答が得られた。これまでの調査で、発達に何らかの問題を指摘された症例は、累計21例(内訳：アミノ酸代謝異常症5例、有機酸代謝異常症12例、脂肪酸代謝異常症4例)となった(表7)。新たな死亡例の報告はなく、これま

での累計6例のままであった(表6)。フォロー途絶は3例増えて累計16例となった。2例は受診途絶(MCAD欠損症・CPT1欠損症)、1例は主治医判断による終了(軽症型プロピオン酸血症)であった。

表6. コホート追跡調査で判明した死亡例

疾患名	性別	死亡年齢	備考
1 プロピオン酸血症	男	日齢11	新生児期発症。結果報告時すでに発症
2 TFP欠損症	女	日齢40	新生児期発症。心不全、腎不全で死亡
3 メチルマロン酸血症	女	1歳4か月	古典型。感染を契機に死亡
4 CPT2欠損症	男	2歳5か月	急性腎臓炎を契機に初回の代謝不全発作で死亡
5 メチルマロン酸血症	女	2歳9か月	インフルエンザ罹患を契機に代謝不全で死亡
6 TFP欠損症	男	3歳9か月	急性腎臓炎を契機に心筋炎、心不全で死亡

表7. コホート追跡での発達遅延例の経時変化

出生年度	2年目	3年目	4年目	5年目	6年目
フェニルケトン尿症(PKU)	正常	未評価	境界域	境界域	未評価
アルギニンコハク酸血症(ASA)	正常	境界域	軽度	境界域	境界域
シトルリン血症1型(CIT-1)	境界域	境界域	正常	未評価	未評価
メチルクロニルグリシン尿症(3-MCO)	中等度	重度	重度	重度	重度
グルタル酸血症1型(GA1)	正常	境界域	正常	未評価	正常
グルタル酸血症1型(GA1)	不明	中等度	中等度	境界域	正常
メチルマロン酸血症(MMA)	境界域	境界域	軽度	軽度	未評価
メチルマロン酸血症(MMA)	境界域	境界域	軽度	軽度	未評価
メチルマロン酸血症(MMA)	不明	中等度	中等度	中等度	中等度
メチルマロン酸血症(MMA)	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度
メチルマロン酸血症(MMA)	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度
MCAD欠損症(MCAD)	正常	境界域	フォロー途絶	フォロー途絶	フォロー途絶
シリン欠損症(CITRN)	境界域	正常	正常	未評価	※
メチルクロニルグリシン尿症(3-MCO)	境界域	軽度	重度	軽度	※
グルタル酸血症1型(GA1)	中等度	重度	重度	未評価	※
メチルマロン酸血症(MMA)	正常	軽度	境界域	境界域	※
プロピオン酸血症(PA)	正常	境界域	正常	正常	※
MCAD欠損症(MCAD)	未評価	軽度	軽度	軽度	※
CPT1欠損症(CPT1)	境界域	軽度	軽度	未評価	※
メーブルシロップ尿症(MSUD)	重度	未評価	未評価	※	※
グルタル酸血症II型(GA2)	重度	重度	重度	※	※
メチルマロン酸血症(MMA)	中等度	死亡	※	※	※

表. 発達遅延例の経時的変化
※は調査対象年次に達していないことを示す

4) 脂肪酸代謝異常症の発見患者情報の集約

a) 確定検査を契機とする患者情報の集約

本研究班員は、マススクリーニング対象疾患の確定診断のための検査(生化学分析・酵素機能測定・遺伝子解析)を提供しており、特に脂肪酸代謝異常症では発見患者の大半の診断に関与していると考えられる。成育医療研究センター・福井大学・広島大学・大阪市立大学・呉医療センターの5者による共同研究体制を構築し、診断症例情報の集約を進めた。特に、CPT2欠損症陽性例については、確定検査を本研究班に集めるよう、各自治体と検査機関へ書面で協力を要請した。

<結果>

2017~2019年度のマススクリーニングで発見され、本研究班員が診断に関わった患者数は、CPT2欠損症(2017:1→2018:5→2019:4)、VLCAD欠損症(13→10→16)、MCAD欠損症(9→6→6)となった(図7,8,9)。

図7. 確定診断患者数の推移: CPT2欠損症

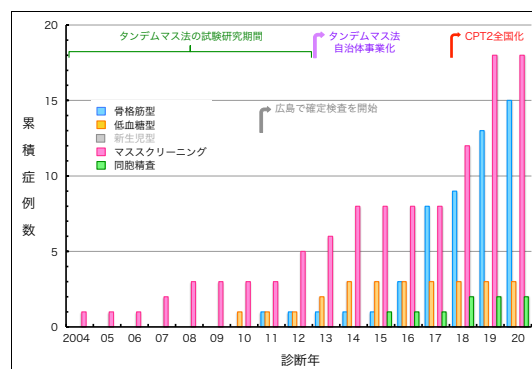


図8. 確定診断患者数の推移: VLCAD欠損症

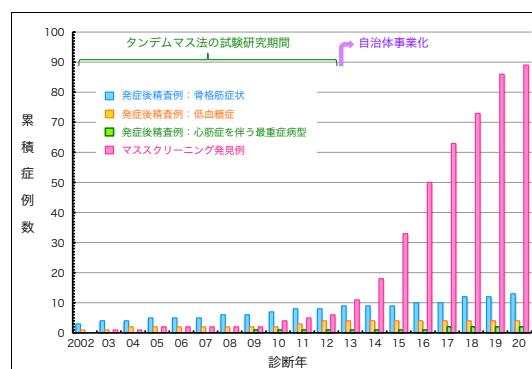
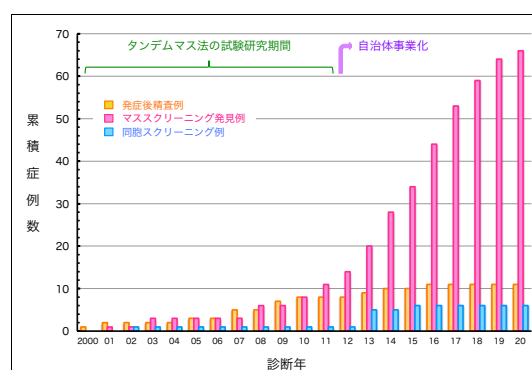


図9. 確定診断患者数の推移: MCAD欠損症



これに対して、2017~2018年度に全国で発見された患者数は、中核医師へのアンケート調査結果から、CPT2欠損症(2017:2

→2018 : 3)、VLCAD欠損症 (16→9)、MCAD欠損症 (18→2) という結果であった(後出表10, 11)。

試験研究期の発見例も含めると、本研究班員が診断したCPT2欠損症マススクリーニング発見18例中14例が、複数の日本人急死例で既報の変異 p.E174K, p.F383Y のいずれか(あるいは両方)を保有していた。両者以外の変異との組み合わせ例も含め、18例中10例は急死リスクが明らかな遺伝子型となっていた(表8)。

表8. マスクリーニングで発見された患者のCPT2遺伝子型

p.F383Y + p.F383Y	5	} 18例中10例 ↓ 急死しうる 遺伝子型	} 18例中13例 ↓ p.F383Y or p.E174K いずれかを保有
p.F383Y + p.E174K	3		
p.F383Y + ナンセンス変異	1		
p.E174K + フレームシフト変異	1		
p.F383Y + その他の変異	2		
p.E174K + その他の変異	2		
その他の遺伝子型	4		

b) 脂肪酸代謝異常症例の予後調査

1997年4月から2019年12月までの期間に新生児マススクリーニングを契機として診断したMCAD欠損症75例・VLCAD欠損症84例の臨床経過について、担当医への郵送によるアンケート調査を行なった。

<結果>

フォローアップ期間の中央値(範囲)は、MCAD 40.5ヵ月(0~135)、VLCAD 29.5ヵ月(0~168)であった。低血糖はMCAD 5例、VLCAD 1例、血清CK値上昇はMCAD 1例、VLCAD 6例で観察されていた。精神発達遅滞はMCAD 3例、VLCAD 1例で指摘されていたが、いずれも急性症状歴はなく、原疾患との因果関係は不明であった。死亡例の回答はない(表9: 回収は継続中)。

表9. MCAD/VLCAD欠損症の予後調査結果

	MCAD欠損症	VLCAD欠損症
対象症例数およびアンケート回収率 (63%)	47/75	50/84
フォローアップ期間中央値(範囲) (0~135ヵ月)	40.5ヵ月	29.5ヵ月
予防的医療介入	25 (53%)	28 (56%)
CK値上昇(低血糖は伴わない)	1 (2%)	6 (12%)
低血糖	5 (10%)	1 (2%)
精神発達遅滞	3 (6%)	1 (2%)
死亡例	0	0

5) 各自治体の新生児マススクリーニング「連絡協議会」および「中核医師」を介する発見患者登録・追跡体制の構築

各自治体の中核医師を対象に、タンデムマス法による新生児マススクリーニングで発見された患者数と予後に関するアンケート調査を行うとともに、情報共有のための全国会議を開催した。

a) 2017~2018年度の全国発見患者数の調査

<2017年度出生児(表10)>

未回答の3自治体を除く2017年度出生の876,068新生児中、患者総数123(アミノ酸代謝異常症49, 有機酸代謝異常症33, 脂肪酸代謝異常症41) 頻度1/7, 123

表10. 2017年度出生児の発見患者数

アミノ酸血症		有機酸血症		脂肪酸代謝異常	
PKU	22	メチルマロン酸血症	5	CPT1欠損症	1
HPA	7	プロピオン酸血症	19	CPT2欠損症	2
PTPS欠損症	2	MCC欠損症	4	VLCAD欠損症	16
シトルリン欠損症	12	イソ吉草酸血症	1	MCAD欠損症	18
シトルリン血症I型	1	グルタル酸血症I型	1	カルニチン欠乏症	4
MAT欠損症	2	複合カルボキシラゼ欠損	2		
ホモシスチン尿症	3				
計	48	計	32	計	41
総発見患者数* 122			全体の頻度 1:7, 123		

<2018年度出生児(表11)>

未回答の4自治体を除く2018年度出生の814,230新生児中、患者総数81(アミノ酸代謝異常症33, 有機酸代謝異常症32, 脂肪酸代謝異常症16) 頻度1:10, 052

表 11. 2018 年度出生児の発見患者数

アミノ酸血症+尿素回路異常症		有機酸代謝異常症		脂肪酸代謝異常症	
疾患	症例数	疾患	症例数	疾患	症例数
フェニルケトン尿症	12 (22)	メチルマロン酸血症	3 (5)	CPT1欠損症	(1)
高Phe血症	6 (7)	プロピオン酸血症	18 (19)	CPT2欠損症	3 (2)
MSUD	1	MCC欠損症	7 (4)	VLCAD欠損症	9 (16)
シトルリン血症 I 型	4 (1)	複合カルボ欠損症	1 (2)	MCAD欠損症	2 (18)
シトルリン欠損症	8 (12)	グルタル酸血症 I 型	1 (1)	CUD	1 (4)
ASA	1	βKT欠損症	2	CACT欠損症	1
OTC欠損症	1	イソ吉草酸血症	(1)		
PTFS欠損症	(2)				
ホモシスチン尿症	(3)				
MAT欠損症	(2)				
計	33 (49)	計	32 (32)	計	16 (41)
全体の患者数合計 81 (122)			全体の頻度 1:10,052		
未回答の自治体 4(4) : 未回答自治体を除いた出生数814,230が対象 (全国出生数918,400)					

b) 2016~2017年度発見患者の予後調査

<2016年度の発見患者(121例:表12)>

70例の情報が得られた。3歳時点の状況が判明した65例の内訳は、正常発達60例、軽度発達遅滞4例、死亡1例であった。15例はフォロー中断となっていた。

<2017年度の発見患者(123例)>

66例の情報が得られた。2歳時点の状況が判明した43例の内訳は、正常発達38例、軽度発達遅滞4例、死亡1例であった。15例はフォロー中断となっていた。

表12. 2016年度発見患者の予後調査結果

病名	2016年 ¹⁾ 症例数	回答数 ²⁾	判明している例数		
			生存確認	軽い障害	死亡
フェニルケトン尿症	32	13(5)	8	1	
高フェニルアラニン血症	9	9(5)	9		
シトルリン欠損症	9	6	6	1	
シトルリン血症 I 型	7	7(2)	5		
MAT欠損症	3	2	2		
ホモシスチン尿症	0	-	-		
メープルシロップ尿症	2	-	-		
メチルマロン酸血症	8	1(1)	-		
プロピオン酸血症	27	15	15	2	
MCC欠損症	1	1	1		
イソ吉草酸血症	0	-	-		
メチルクロトニルグリシン尿症	0	-	-		
グルタル酸血症 I 型	2	1	1		
複合カルボキシルーゼ欠損症	1	-	-		
CPT1欠損症	1	1	1		
CPT2欠損症	1	2(1)	2		
VLCAD欠損症	16	5	5		
MCAD欠損症	9	6(1)	5		
カルニチン欠乏症	2	1	-		1
計	121	70(15)	60	4	1

3. 新生児マススクリーニング対象疾患の疫学的評価と費用対効果分析

1) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく費用対効果の評価

本研究では、先天代謝異常症・新生児マススクリーニングを専門とする小児科医・検査技術者と、疫学・医療経済学の専門家との間で、それぞれの領域に関する相互理解を深めつつ、事業評価・費用対効果分析の前提となる国内外の先行研究と、中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドラインを参考として、日本の制度に適した方法を検討し、以下のような枠組みを取りまとめた。

- ・ 評価対象=タンデムマス法による新生児マススクリーニング
- ・ 比較対象技術=ガスリー法
- ・ 分析の立場=保険医療費支払い者
- ・ 対象集団=新生児, 分析期間=一生涯
- ・ 分析手法=費用効用分析
- ・ アウトカム指標=質調整生存年 (Quality adjusted life years: QALY)

(国内患者の具体的な QALY データはないため、先行研究の体系的レビューで取得)

- ・ 分析モデル
= 判断樹モデルおよびマルコフモデル
- ・ 医療費データ=ナショナルデータベースの診療レセプトデータ

<結果>

期待費用: タンデムマス法 8,327,347円

ガスリー法 8,324,602円

QALY: タンデムマス法 37.24880

ガスリー法 37.24792

→ 増分費用効果比(ICER)

=3,110,219円/QALY

費用対効果の改善を判断する目安は、ICER 500万～600万円/QALY 以下と報告されており、タンデムマス法はガスリー法に比較して費用対効果に優れると評価された。

2) ナショナルデータベースの診療レセプトデータに基づく対象疾患の疫学的評価

2010～2017 年度出生児の情報を用いて、各対象疾患の傷病名を 3 回以上有する児数を、人口動態統計による出生数で除して、各年度の罹患率を算出した。得られた罹患数・罹患率を、同期間における厚生労働省の先天性代謝異常等検査実施状況の発見患者数・罹患率と比較した。

<結果>

2010～2017 年度の全国における年平均罹患数(率)は、フェニルケトン尿症が最多で 47.6 (1/21,317)、次いでプロピオン酸血症 28.9 (1/35,160)、メチルマロン酸血症 21.8 (1/46,677)の順であった。その他の疾患の罹患率は年平均 10 例未満であり罹患率は 1:100,000 を下回った。厚生労働省が集計した「先天性代謝異常等検査実施状況」より算出された罹患率と今回の結果を比較すると、全般にナショナルデータベースから算出された罹患率が高くなる傾向が見られた(表 13)。

表 13. 各対象疾患の罹患数と罹患率

疾患名	2010-2017 罹患数合計 (年平均)	罹患率	先天性代謝異常等検査実施状況			罹患率比
			対象年度	数	罹患率	
フェニルケトン尿症	381 (47.6)	1:21,317	2010-2017	149	1:54,509	2.56
プロピオン酸血症	231 (28.9)	1:35,160	2011-2017	108	1:65,283	1.86
メチルマロン酸血症	174 (21.8)	1:46,677	2011-2017	52	1:135,588	2.90
VLCAD 欠損症	78 (9.8)	1:104,127	2011-2017	69	1:102,182	0.98
ホモシスチン尿症	61 (7.6)	1:133,146	2010-2017	19	1:427,467	3.21
MCAD 欠損症	58 (7.3)	1:140,032	2011-2017	46	1:153,273	1.09
メーブルシロップ尿症	58 (7.3)	1:140,032	2010-2017	16	1:507,617	3.63
メチルクロトニルグリシン尿症	45 (5.6)	1:180,486	2011-2017	21	1:335,742	1.86
グルタル酸血症 I 型	21 (2.6)	1:386,756	2011-2017	12	1:587,548	1.52
CPT-2 欠損症	19 (2.4)	1:427,467	2017	0	—	—
イソ吉草酸血症	16 (2.0)	1:507,617	2011-2017	5	1:1,410,115	2.78
アルギニコハク酸尿症	13 (1.6)	1:624,760	2011-2017	3	1:2,350,191	3.76
シトルリン血症 I 型	11 (1.4)	1:738,353	2011-2017	19	1:371,083	0.50
CPT-1 欠損症	11 (1.4)	1:738,353	2011-2017	7	1:1,007,225	1.36
複合カルボキシルラーゼ欠損症	10 (1.3)	1:812,188	2011-2017	5	1:1,410,115	1.74
三環酵素欠損症	10 未満	—	2011-2017	4	1:1,762,644	—
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	10 未満	—	2011-2017	0	—	—

3) マスクリーニング対象疾患患者 QOL 調査

疾患別の費用対効果についても検討するため、国内患者での QALY データを収集する方針を立て、課題名「先天性代謝異常症患者を対象とした健康関連 QOL 調査(略称: IEM-QOL)」として研究計画を策定した。

- ・ 目標症例数: 8 歳以上の小児 250 例および保護者/成人 50 例)
- ・ 調査に関する事務局業務: 公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター先端生命医学研究所ヘルスアウトカムリサーチ支援事業 (CSP-HOR) 事務局に委託

調査へ参加可能な医療機関を募集し、2020 年 4 月末時点で、37 施設から研究参加の回答が得られ、登録可能症例数は 244 例、登録数 44 組 (小児 20, 成人 24) となっている。今後、2021 年 3 月末まで調査票の回収を続けた上で、集計・分析を行う予定である。

4. 患者・家族と医療者のための健康管理支援

1) 診療ガイドライン改訂との連携

連携する厚生労働科学研究「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」(研究代表者: 中村公俊=本研究協力者)では、2017年度から新生児マスクリーニング対象疾患の診療ガイドラインの改訂作業が行われた。これには本研究班員も複数名が参画しており、本研究での知見を反映させた改訂版が2019年9月に刊行された(日本先天代謝異常学会(編)「新生児マスクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」診断と治療社)。

2) CPT2欠損症の医療者用および患者・家族用資料リーフレット作成

CPT2欠損症罹患者は、脂肪酸代謝異常症の中でも、乳幼児期に重篤な急性代謝不全を発症して、急死や後遺障害に至る危険性が特に高いと考えられ、改訂版診療ガイドラインには、体調不良時には極めて厳重な管理が必要であることを記載した（改訂案作成担当：山田健治・坊亮輔＝本研究協力者）。その上で、改訂ガイドラインとの整合性を考慮しながら、より踏み込んだ表現注意を喚起する資料リーフレットを作成した（図10, 11：表紙のみ）。担当医をはじめとする医療者用と、患者・家族用の2種類を用意し、後者には患者会の意見も反映させた。

全国の主な精査医療機関とスクリーニング検査機関へ配布するとともに、PDF版を国立成育医療研究センターのウェブサイトに掲載した。

(<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/reference.html>)

図 10. CPT2 欠損症医療者用資料（表紙）



図 11. CPT2 欠損症医患者・家族用資料（表紙）



5. 新たな候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性の評価

1) 新規対象候補疾患の試験的スクリーニングに関する現状調査

新たな検査法・治療法の実用化に伴って、新生児マススクリーニング対象への追加が期待される疾患が増加している。国内での試験的スクリーニング実施状況に関する実態調査を行ったところ、東京都・埼玉県・千葉県・愛知県・福岡県・熊本県にて、ライソゾーム病(ムコ多糖症・ポンペ病・ファブリー病・ゴーシェ病)・副腎白質ジストロフィー・重症複合免疫不全症(SCID)が様々な組み合わせでスクリーニングされていた。その多くは有料検査として実施されており、価格設定は 2,640 円～7,000 円に分布していた(表 14)。

得られた知見は、連携研究である 2019 年度 AMED 成育疾患克服等総合研究事業「新生児マ

スクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」(代表：但馬剛)に、参考情報として提供した。

(Zellweger 症候群 1, 二頭酵素欠損症 1, PEX 遺伝子異常非典型例 1)

b) スクリーニング陽性例の迅速・正確な診断体制の構築

岐阜大学医学部附属病院検査部に難病検査部門を設置し、検査部内での精度管理に基づく、保険診療による極長鎖脂肪酸検査を 2019 年 9 月から開始した。当初 3 か月間で、院内症例をはじめ全国医療機関の小児科・神経内科・遺伝子診療部等から、約 50 件の解析を受託した。

表 14. 新規候補疾患スクリーニング実施状況

実施地域	実施主体	対象疾患	実施方法	検査実施機関	検査料金	備考
熊本県	KMバイオロジクス株式会社 熊本大学小児科 (一社)稀少疾患早期診断ネットワーク)	ファブリー病 ボンベ病 ゴッジニ病	対象：県内の全産科医療機関で出生する赤ちゃんで保護者が希望する方 ら ら ら	KMバイオロジクス * 移行スクリーニング検査施設	3,000円	研究として実施 KMバイオロジクスへ移行予定
		MPS-1 MPS-2	ら ら ら ら	熊本大学小児科	無料	
福岡県	NPO法人IBUKI	ファブリー病 ボンベ病	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん ら ら ら	KMバイオロジクス * 移行スクリーニング検査施設	2,640円 3,140円	産科医療機関の説明・指導料で異なる
愛知県	公財)愛知県健康づくり実行委員会 名古屋国立大学小児科 豊田医療衛生大学	SCID ボンベ病	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん ら ら ら	SCID：愛知県健康づくり実行委員会 * 移行スクリーニング検査施設 ボンベ病： KMバイオロジクス	6,000円	2019年4月からボンベ病スクリーニングも愛知県健康づくり実行委員会にて実施予定
		ボンベ病	ら ら ら	KMバイオロジクス		
千葉県 埼玉県	(一社)稀少疾患の医療と研究を推進する会	ボンベ病 MPS-1 ファブリー病	対象：県内のスクリーニングに参加希望する産科医療機関出生する赤ちゃん ら ら ら			
東京都	東京平成大学 埼玉医科大学 千葉女子大病院 成育医療研究センター	拡大予定： MPS-2 ALD	ら ら ら ら ら	かずき研究所	7,000円	

2) 副腎白質ジストロフィー・ペルオキシゾーム病のスクリーニングに関する調査研究

新規候補疾患のうち副腎白質ジストロフィーは、現行タンドムマス法スクリーニングへ追加可能であり、大脳型症状発症直後の造血幹細胞移植が、救命・障害発生予防に有効な唯一の治療法であることから、新生児マススクリーニングの実現が期待されている。そのための条件整備等について、国内患者の診断拠点である岐阜大学を中心に検討した。

a) 新規症例の診断・病型分類

〈2018 年〉

副腎白質ジストロフィー：34 例 (大脳型 9, 副腎脊髄ニューロパチー 3, 小脳脳幹型 1, アジソン型 1, 女性保因者 15, 発症前患者 5)
その他のペルオキシゾーム病：3 例 (Zellweger 症候群 2, 二頭酵素欠損症 1)

〈2019 年〉

副腎白質ジストロフィー：30 例 (大脳型 8, 副腎脊髄ニューロパチー 6, 小脳脳幹型 1, アジソン型 1, 女性保因者 12, 発症前患者 2)
その他のペルオキシゾーム病：3 例

C. 考察

現行の新生児マススクリーニングを疫学的・医療経済学的に検討して、公的事業としての効果・有用性を評価するためには、高精度かつ均質な検査の提供と、陽性例の精査結果および罹患確定例の臨床経過などの情報集約が不可欠である。しかし、実施主体は都道府県+政令指定都市=計67自治体に細分化されており、運用実態は自治体・検査機関ごとにかかなりの相違がある。また、自治体単位では個々の対象疾患の発見数は極めて少数に留まるため、医療者・検査技術者・行政担当者いずれも経験を積むのが難しく、関心の深い専門家が不在の自治体では、情報が散逸する傾向にある。これに個人情報保護に関する規制の強化が加わり、正確な事業評価を実現するための基礎条件を整えるには、長期に亘る粘り強い取り組みが不可欠である。

このような制約下、本研究での取り組みは、(1)スクリーニング検査および付随する手続き等の標準化や、患者情報集約のための仕組みづくりなど、事業評価のための基礎条件整備に関するものと、(2)現状で収集可能な具体的データの提示に関するものに

大別できる。(1)としては、

- (a) タンデムマス分析/指標の基準値設定の標準化
- (b) 確定検査の安定的な提供体制確保
- (c) 説明同意手続きの標準化
- (d) 各自治体の連絡協議会と中核医師を介する発見患者情報の集約システム構築などが挙げられる。

- (a) タンデムマス分析/指標の基準値設定の標準化

タンデムマス法は高度な精密機器分析で、取り扱う技術者の熟練を要する上に、分析機器・内部標準試薬キットとも複数のメーカーの製品が、各自治体の検査施設ごとに様々な組み合わせで使用されている。国内全域で均質な検査の提供を担保するには、精度管理の方法論を確立した上で、個々の施設で異なる分析条件の影響を打ち消すことのできる指標・基準値を設定することが必要となる。これらは世界的にも未解決の課題であり、継続的な研究が不可欠である。

- (b) 確定検査の安定的な提供体制確保

新生児マススクリーニング対象疾患の確定検査には、本研究で技術移転を行ったブテリジン分析・DHPR 活性測定以外にも、特殊な生化学分析や各種の酵素活性測定など、健康保険収載外の検査が少なからず必要とされ、それらは少数の専門家による研究的検査として維持されている。最低限の担保として、同一検査を複数の施設で実施できる体制づくりを進めつつ、長期的には何らかの形での事業化を考える必要がある。

- (c) 説明同意手続きの標準化

- (d) 各自治体の連絡協議会と中核医師を介する発見患者情報の集約システム構築
発見患者情報を集約する上で、個人情報

保護のための規制方針には、自治体間でかなりの温度差がある。これを回避するため、精査以降の医療レベルで情報を収集するべく、各自治体の「中核医師」を対象に調査を行う仕組みづくりを進めてきた。中核医師が参集する「全国ネットワーク会議」も2017年度から毎年開催し、この仕組みが定着しつつある。これまでは連携研究である日本公衆衛生協会補助事業の研究費を財源としてきたが、今後の長期的継続には事業化が不可欠であり、マススクリーニングの精度管理事業に組み込むことを検討したい。

(2)現状で収集可能な具体的データの提示としては、以下の(e) (f)が主な取り組みである。

- (e) すでに集約されている患者の予後調査

本研究では、対象疾患全般に関する予後調査として、(1)タンデムマス法の試験研究期に発見された患者の予後調査、(2)先行研究(山口班)で登録した患者への継続調査、(3)中核医師を介して把握した2016~2017年度出生患者に関する調査を行った。これらとは別に、(4)本研究班員が国内症例の相当部分を診断していると考えられる脂肪酸代謝異常症3疾患について、確定検査を契機に集約した患者の予後調査も実施した。いずれの調査でも、生命予後・発達予後は共に全般的に良好であり、現行マススクリーニングの有用性を支持する結果が得られた。

- (f) ナショナルデータベースを利用した疫学的・医療経済学的評価

対象疾患に投入されている医療費について検討する方法として、本研究ではナショナルデータベースの診療レセプト情報を利用した。対象疾患全体を一括した評価として、タンデムマス法の採用がガスリー法と

の比較で費用対効果に優れるという結果が得られたが、

- ・ 保険病名が付されていても、真の患者のレセプトか否かは不明確
- ・ マスクリーニング実績に比べて「患者」の頻度が全般的に高い傾向

など、手法上の限界による課題も明らかとなった。

D. 結論

新生児マススクリーニングの正確な事業評価には、高精度かつ均質な検査の提供、正確な診断、患者情報の集約と予後追跡、医療費に関する情報収集などを、可能な限り連携させることが必要となるが、その実現には、自治体事業として細分化された運営と、個人情報保護のための規制が、大きなハードルとなっている。研究サイドで可能な技術面での向上を進めつつ、患者情報を集約する必要性・意義について、各自治体の理解を得るための働きかけを、粘り強く続ける必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Reiko Kagawa R, Satoshi Okada S, Nobuo Sakura N, Shinsuke Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Hideo Sasaio H, Toshiyuki Fukao T, Ryoji Fujiki R, Osamu Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagis M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II

deficiency using (C16 + C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab*, 122 (3) 67-75, 2017.

2) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab Rep*, 11: 69-71, 2017.

3) Takano C, Ishige M, Ogawa E, Usui H, Kagawa R, Tajima G, Fujiki R, Fukao T, Mizuta K, Fuchigami T, Takahashi S: A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*, 21 (5) e12948, 2017.

4) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. *J Hum Genet*, 62 (9) 809-814, 2017.

5) 花井潤師, 福士勝, 石毛信之, 田崎隆二, 重松陽介, 山口清次: タンデムマス検査データ Web 解析システムの有用性について. *日本マススクリーニング学会誌*, 27 (1) 35-42, 2017.

6) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニン

- グ:カルニチン補充を行った2例. 日本マスキリーニング学会誌, 27 (1) 51-58, 2017.
- 7) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子:マスキリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. 日本マスキリーニング学会誌, 27 (1) 63-67, 2017.
- 8) 間下充子, 長谷川智美, 石毛信之, 世良保美, 望月孝一, 大和田操:ボイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討. 日本マスキリーニング学会誌, 27 (1) 83-89, 2017.
- 9) 重松陽介, 但馬剛:CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて. 日本マスキリーニング学会誌, 27 (3) 245-250, 2017.
- 10) 伊東藍, 中尾寛, 石黒精, 石毛信之, 窪田満:C5-DC 値上昇が腎機能障害による偽陽性と考えられた2例. 日本マスキリーニング学会誌, 27 (3) 263-268, 2017.
- 11) 山口清次:タンデムマスによる新生児マスキリーニング. 腎臓内科・泌尿器科, 5 (4) 403-407, 2017.
- 12) 山口清次:タンデムマス・スキリーニングの新たな展開. 小児科, 58 (7) 687-694, 2017.
- 13) 山口清次, 上家和子, 鶴田憲一:各自治体を対象とした新生児マスキリーニング事業の現状の調査と体制立て直しに関する研究. 公衆衛生情報, 47 (2) 16-18, 2017.
- 14) Nakazaki K, Ogawa E, Ishige M, Ishige N, Fuchigami T, Takahashi S: Hypocarnitinemia observed in an infant treated with short term administration of antibiotic containing pivalic acid. *Tohoku J Exp Med*, 244 (4) 279-282, 2018.
- 15) Yamada K, Shiraishi H, I, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. *Mol Genet Metab Rep*, 15: 55-63, 2018.
- 16) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Mol Genet Metab Rep*, 15: 121-123, 2018.
- 17) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*, 16: 5-10, 2018.
- 18) Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, Narita A, Miwata S, Sekiya Y, Kawashima N, Suzuki K, Narita K, Doisaki S, Muramatsu H, Sakaguchi H,

- Matsumoto K, Koike Y, Onodera O, Kaga M, Shimozawa N, Yoshida N: Allogenic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep*, 18: 1-6, 2018.
- 19) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H: Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev*, 41 (1) 50-56, 2018.
- 20) 渡辺和宏, 長谷川智美, 石毛信之, 間下充子, 鈴木健, 大和田操: フェニルケトン尿症スクリーニング: 40年間の成績と今後の課題. *日本マススクリーニング学会誌*, 28 (1) 93-99, 2018.
- 21) 但馬剛, 後藤温子, 前田堂子, 相崎潤子, 志村明子, 小澤仁子, 中島英規: マスクリーニング検査の外部精度管理: 現状と改革の方向性. *日本マススクリーニング学会誌*, 28 (3) 287-292, 2018.
- 22) 重松陽介, 湯浅光織, 畑郁江, 磯崎由宇子, 杉原啓一: LC-MS/MS法による初回濾紙血を用いた二次検査法の改良と開発. *日本マススクリーニング学会誌*, 28 (3) 295-301, 2018.
- 23) 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西薫, 間下充子, 世良保美, 村山圭, 菅原秀典, 堀川玲子, 石毛美夏, 大和田操: LC/MS/MS法によるイソ吉草酸血症の2次検査法の有用性: ろ紙血 C5 アシルカルニチン異性体とイソバレリルグリシン同時分析法. *日本マススクリーニング学会誌*, 28 (3) 305-314, 2018.
- 24) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症と診断された幼児例. *日本マススクリーニング学会誌*, 28 (3) 331-338, 2018.
- 25) 井田博幸, 松田一郎, 大和田操, 岡野善行, 大浦敏博, 山口清次, 青木菊麿, 山田健治, 横山和紀: 追跡可能な20歳以上のホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査. *特殊ミルク情報*, 54: 45-51, 2018.
- 26) 小林弘典: 新生児マススクリーニングと臨床検査におけるMS/MSの役割: 研究から臨床検査にするための難しさ. *臨床病理*, 66 (4) 408-413, 2018.
- 27) 山口清次: タンデムマス・スクリーニングの効果と課題. *公衆衛生*, 82 (2) 1-7, 2018.
- 28) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断と治療の進歩. *小児科*, 59 (4) 417-425, 2018.
- 29) 山口清次, 青木菊麿, 鶴田憲二: 新生児マススクリーニングで発見された患者の長期追跡体制の必要性: フェニルケトン尿症の成人患者の生活実態調査を通して. *公衆衛生情報*, 48 (3) 10-12, 2018.
- 30) Yamada K, Taketani T: Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Hum Genet*, 64 (2) 73-85, 2019.
- 31) Tajima G, Hara K, Yuasa M: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: with a focus on newborn screening. *J Hum Genet*, 64 (2) 87-98, 2019.
- 32) Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N: Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic

- system in Japan. *J Hum Genet*, 64 (2) 145-152, 2019.
- 33) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids. *Dis Markers*, 2019 Feb 7. <https://doi.org/10.1155/2019/2984747>
- 34) 但馬剛: タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2 欠損症. *日本小児科学会雑誌*, 123 (4) 711-722, 2019.
- 35) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介: コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (1) 51-56, 2019.
- 36) 但馬剛: プロピオン酸血症. *日本医師会雑誌* 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019, 279 2019.
- 37) 原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫: 経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (3) 257-262, 2019.
- 38) 但馬剛: 新生児スクリーニングの疫学的評価. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (3) 298-300, 2019.
- 39) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. *JIMD Rep*, 49 (1) 17-20, 2019.
- 40) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I: Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *J Infect Chemother*, 25 (11) 913-916, 2019.
- 41) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. *Mol Genet Metab Rep*, 21: 100535, 2019.
- 42) 小林弘典. 新生児マススクリーニングの異常—精密検査をすすめるうえで知っておくべきこと—. *小児科臨床* 72, 1085-1089, 2019
- 43) 小林弘典, 大澤好充. 質量分析を用いた新生児マススクリーニング. *臨床検査* 64(3)280-285, 2020
- 44) Oguni T, Tomatsu S, Tanaka M, Orii K, Fukao T, Watanabe J, Fukuda S, Notsu Y, Vu DC, Can TBN, Nagai A, Yamaguchi S, Taketani T, Gelb MH, Kobayashi H. Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry-Based 5-Plex Assay for Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci*. 21(6), 2020
- 45) Langan TJ, Jalal K, Barczykowski AL, Carter RL, Stapleton M, Orii

- K, Fukao T, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tomatsu S: Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Rep.* 52(1)23-42, 2020.
- 46) 山口清次(編):よくわかる新生児マスキリーニングガイドブック. 診断と治療社, 東京, 2019年11月.
- 47) 山口清次:自治体事業として行われている「新生児マスキリーニング」の全国ネットワーク化. 公衆衛生情報, 49(6): 10-12, 2019.
- 48) Shigematsu Y, Yuasa M, Hata I, Nakajima H, Tajima G, Ishige N, Fukao T, Maeda Y: 2-Methylacetoacetylcarnitine in blood of beta-ketothiolase deficiency and HSD10 disease. *Med Mass Spectr*, 3(1): 43-47, 2019.
- 49) Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY: Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain Dev*, 41: 57-65, 2019.
- 50) Matsuo M., Akutsu T., Kanazawa N., Shimozawa N: Infantile Refsum disease associated with hypobetalipoproteinemia. *J Pediatr Neurol*, 17: 210-212, 2020.
- 51) Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H: Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet*, 16: e396, 2020.
- 52) Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, et al.: A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison's disease. *Endocr J*, EJ19-0576, 2020.
- 53) Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K: Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. *J Lipid Res*, 61: 523-536, 2020.
- 54) 下澤伸行:副腎白質ジストロフィーマスキリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案. *日本マスキリーニング学会誌*, 29: 245-248, 2019.
- 55) 下澤伸行:ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く). *日本医師会雑誌* 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019: 286, 2019.
- 56) Imanaka T, Shimozawa N (ed): *Peroxisomes: Biogenesis, Function, and Role in Human Disease*. Springer, Berlin, 2020.
- 57) 下澤伸行, 他(編):副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2019. 診断と治療社, 東京, 2019.
- 58) 下澤伸行:副腎白質ジストロフィー・ペルオキシソーム病と遺伝カウンセリング. 中村公俊, 佐村修(編), *遺伝子医学MOOK別冊「最新小児・周産期遺伝医学研究と遺伝カウンセリング」*, メディカルドゥ, 大阪, 195-200, 2019.
2. 学会発表
- 1) 但馬剛:ガイドラインからみた有機酸

- 代謝異常症. 第 120 回日本小児科学会
学術集会, 分野別シンポジウム「ガイ
ドラインから学ぶ新生児マススクリー
ニング対象疾患」, 東京都, 2017. 4. 14
- 2) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪
酸代謝異常症. 第 120 回日本小児科学
会学術集会, 分野別シンポジウム「ガ
イドラインから学ぶ新生児マススク
リーニング対象疾患」, 東京都,
2017. 4. 14
 - 3) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 中島葉
子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂
本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史,
小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本
邦での新生児マススクリーニング対象
先天代謝異常症の遺伝子パネル解析.
第 120 回日本小児科学会学術集会, 東
京都, 2017. 4. 14-16
 - 4) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量
分析の応用-尿中有機酸分析と血中ア
シルカルニチン分析. 日本臨床検査自
動化学会第 31 回春季セミナー, 出雲
市, 2017. 4. 22
 - 5) Yamaguchi S: Expanded Newborn
Screening in Asia and Japan. 20th
Anniversary Korean Meeting of Mass
Screening, Seoul, Korea, 2017. 4
 - 6) Yamaguchi S: How to biochemically
approach neuromuscular disorders
with biochemical and mass
spectrometric procedures.
Asia-Oceania Conference of Child
Neurology (AOCCN), Fukuoka,
2017. 5. 11
 - 7) 重松陽介: CPT2 欠損症の一次対象疾患
化に向けて. シンポジウム 2: タンデム
マススクリーニングの現状と課題. 第
44 回日本マススクリーニング学会, 秋
田市, 2017. 8. 18-19
 - 8) 花井潤師, 福士勝, 石毛信之, 田崎隆
二, 重松陽介, 山口清次: Web 解析シス
テムによる内部精度管理の構築. シンポ
ジウム 2: タンデムマススクリーニング
の現状と課題. 第 44 回日本マススク
リーニング学会, 秋田市,
2017. 8. 18-19
 - 9) 石毛信之: 鑑別診断のための 2 次検査・
特殊検査体制. シンポジウム 2: タンデ
ムマススクリーニングの現状と課題. 第
44 回日本マススクリーニング学会, 秋
田市, 2017. 8. 18-19
 - 10) 湯浅光織, 磯崎由宇子, 畑郁江, 大嶋
勇成, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛: 初回
濾紙血での重症度評価が困難であった
VLCAD 欠損症の一例. 第 44 回日本マス
スクリーニング学会, 秋田市,
2017. 8. 18-19
 - 11) 香川礼子, 但馬剛, 原圭一, 畑郁江,
重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉
井千代子: リンパ球 MCAD 活性測定では
非患者と判断された C8 高値遷延例の遺
伝子型と脂肪酸酸化能試験. 第 44 回日
本マススクリーニング学会, 秋田市,
2017. 8. 18-19
 - 12) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 香川礼子,
岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽
介: CPT-2 欠損症のマススクリーニン
グ: (C16+C18:1)/C2 の有用性の検討.
第 44 回日本マススクリーニング学会,
秋田市, 2017. 8. 18-19
 - 13) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現
状と今後の課題. 第 44 回日本マススク
リーニング学会, 秋田市, 2017. 8. 18-19
 - 14) 山田健治, 青木菊麿, 横山和之, 新宅
治夫, 上家和子, 山口清次: 成人フェニ
ルケトン尿症患者の生活状況調査: 新生
児マススクリーニングの効果の検討. 第
44 回日本マススクリーニング学会, 秋

- 田市, 2017. 8. 18-19
- 15) Yamada K, Aoki K, Yokoyama K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Tajima G, Shintaku H, Taketani T, Yamaguchi S: Neurological outcome of adult PKU patients detected by NBS in JAPAN. 10th ISNS-Asia Pacific Regional Meeting 2017, Ulaanbaatar, Mongolia, 2017. 8. 24-26
 - 16) 荒尾正人, 山崎太郎, 原嶋宏子, 高田綾, 齋藤一之, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 大竹明: 脂肪酸酸化異常症と乳幼児突然死: タンデムマスは予防に役立っているか. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 17) 渡辺和宏, 長谷川智美, 石毛信之, 小西薫, 間下充子, 世良保美, 石毛美夏, 長谷川行洋, 大和田操: 東京都における VLCAD 欠損症スクリーニングの現状と今後に向けた検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 18) 永松扶紗, 大竹明, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 長谷川行洋: 遺伝子パネル解析で PCCA 遺伝子上に 2 つの変異がシス型に検出された全身性カルニチン欠乏症の 1 例. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 19) 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵浩, 中村公俊, 窪田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者におけるろ紙血中オロト酸の後方視的検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 20) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 21) Tomatsu S, Kubaski F, Suzuki Y, Orii K, Mason RW, Dung VC, Yamaguchi S, Kobayashi H, Fukao T, Orii Tadao: Glycosaminoglycan levels in dried blood spots of patients of MPS and ML. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 22) Tomatsu S, Kubaski F, Nakatomi A, Shintaku H, Kobayashi H, Suzuki Y, Orii T, Fukao T, Montano AM: Glycosaminoglycan assay as a first-tier for MPS newborn screening. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 23) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 24) 長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本修, 小林弘典, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原收, 深尾敏幸: C5-OH 高値例の遺伝学的背景に関する検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越市, 2017. 10. 12-14
 - 25) Tajima G: Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, Thailand, 2017. 11. 8
 - 26) Yamaguchi S : Cerebral organic acidemia: simple screening for ECHS1 defect by GC/MS analysis. 12th Asia-Pacific Conference on Human

- Genetics (APCHG 2017), Bangkok, Thailand, 2017.11.10
- 27) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 突然死を予防するために頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損症の 3 歳女児例. 第 69 回中国四国小児科学会, 岡山市, 2017.11.25
- 28) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症の新生児マススクリーニング: 2018 年度からの全国実施を前に. 第 24 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 京都市, 2018.2.24
- 29) 山口清次: タンデムマス・スクリーニングの成果と今後のあり方. 第 121 回日本小児科学会学術集会(教育講演 3), 福岡市, 2018.4.20
- 30) 山口清次: タンデムマス・スクリーニングの臨床的意義と患者の全数登録・長期追跡の重要性. 第 65 回日本小児保健学会(特別講演 2), 米子市, 2018.6.16
- 31) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: CPT2 欠損症スクリーニング新指標の有用性: 最近の診断例を加えた検討. 第 45 回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018.8.17-18
- 32) 李知子, 起塚庸, 山田健治, 長谷川有紀, 重松陽介, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 45 回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018.8.17-18
- 33) 重松陽介, 湯浅光織, 畑郁江, 磯崎由宇子, 杉原啓一: LC-MS/MS 法による初回濾紙血を用いた二次検査法の改良と開発. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会, さいたま市, 2018.8.17-18
- 34) 花井潤師: WEB 解析システムを用いた内部精度管理: CPT2 スクリーニング新指標の有用性. 第 45 回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018.8.17-18
- 35) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかった CPT2 欠損症の一例. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会, さいたま市, 2018.8.17-18
- 36) 山口清次, 但馬剛, 青木菊麿, 森岡久尚, 鶴田憲一: 自治体と協力した新生児スクリーニング全国ネットワークによる患者登録・長期追跡体制の検討. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会, さいたま市, 2018.8.17-18
- 37) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases, China, 2018.8.23-26
- 38) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism

- (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018. 9. 4-7
- 39) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018. 9. 4-7
- 40) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018. 9. 4-7
- 41) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング. 第 43 回日本医用マススペクトル学会, 札幌市, 2018. 9. 6-7
- 42) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 全国実施が実現した CPT2 欠損症マススクリーニングの新指標に関する検討. 第 63 回日本人類遺伝学会, 横浜市, 2018. 10. 11-13
- 43) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 新指標 (C16+C18:1)/C2&C14/C3 による CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018. 11. 8-10
- 44) 麻田智子, 宇藤山麻衣子, 松山美静代, 盛武浩, 澤田浩武, 原圭一, 但馬剛: 横紋筋融解を契機に判明した CPT2 欠損症の兄弟例. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018. 11. 8-10
- 45) 橋本芽久美, 橋田一輝, 大津成之, 先崎秀明, 原圭一, 但馬剛: 乳幼児期発症重症型と思春期に発症した筋型の CPT2 欠損症同胞例. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018. 11. 8-10
- 46) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018. 11. 8-10
- 47) 湯浅光織, 畑郁江, 杉原啓一, 磯崎由宇子, 重松陽介, 大嶋勇成, 香川礼子, 岡田賢, 原圭一, 但馬剛: 酵素活性が正常であった MCAD 欠損症患者における末梢単核球を用いた β 酸化能の検討. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018. 11. 8-10
- 48) 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西薫, 世良保美, 石毛美夏: LC/MS/MS 法による新生児マススクリーニングの二次検査法の有用性. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 岐阜市, 2018. 11. 8-10
- 49) Iijima H, Ishige N, Kubota M: Liquid chromatography tandem-mass spectrometry as follow-up assessment for methylmalonic acidemia. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 岐阜市, 2018. 11. 8-10
- 50) 永松扶紗, 大竹 明, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 長谷川行洋: 新生児マススクリーニングで発見された乳児発症型グルタル酸血症 II 型の 1 例. 第 60 回日本

- 先天代謝異常学会総会，岐阜市，2018.11.8-10
- 51) 山田健治，伊藤道徳，小林弘典，長谷川有紀，山口清次，竹谷健：新生児マススクリーニングを契機に発見された FLAD1 変異によるグルタミン酸血症 2 型の一例．第 60 回日本先天代謝異常学会総会，岐阜市，2018.11.8-10
- 52) 長谷川有紀，山田健治，小林弘典，山口清次，竹谷健：新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景．第 60 回日本先天代謝異常学会総会，岐阜市，2018.11.8-10
- 53) 大國翼，小林弘典，田中美砂，折居健治，深尾敏幸，Dung Chi Vu5：LC-MS/MS を用いたムコ多糖症 5 疾患 (I, II, IIIB, IVA, VI) 同時スクリーニング法の確立．第 60 回日本先天代謝異常学会総会，岐阜市，2018.11.8-10
- 54) 沼倉周彦，但馬剛，小林弘典，坂本修，重松陽介，山口清次：タンデムマススクリーニング試験研究期に発見された症例の予後調査．第 60 回日本先天代謝異常学会総会，岐阜市，2018.11.8-10
- 55) 下澤伸行：副腎白質ジストロフィーの早期診断の重要性 第 60 回日本先天代謝異常学会 (ランチョンセミナー)，岐阜市，2018.11.8-10
- 56) 重松陽介：タンデムマススクリーニングの精度管理と標準化．日本マススクリーニング学会技術部会・第 37 回研修会，富山市，2019.3.2
- 57) Yamaguchi S: Newborn screening support system of Japan: role of the government and Japanese Society of Neonatal Screening (JSNS). 5th Korean Congress of Neonatal Screening, Seoul, Korea, 2019.4.5-6
- 58) 但馬剛：マススクリーニング対象疾患の診断・治療の最近の話題．第 122 回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー 1「はやくぼくをみつけて～早期スクリーニングの重要性」，金沢市，2019.4.20
- 59) 山口清次：早く見つけて生涯予防：マススクリーニングの拡大に向けて．第 122 回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー 1「はやくぼくをみつけて～早期スクリーニングの重要性」，金沢市，2019.4.20
- 60) 小林弘典，福士勝，山田健治，長谷川有紀，大澤好充，山口清次，竹谷健：オロト酸測定を追加した OTC 欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究．第 122 回日本小児科学会学術集会，金沢市，2019.4.19-21
- 61) 三浦真理子，福井香織，田代恭子，渡邊順子，山下裕史朗．当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討．第 122 回日本小児科学会学術集会，金沢市，2019.4.19-21
- 62) Yamaguchi S: Global trend of neonatal screening (NBS) for metabolic disorders. 1st Mongolian Congress of Neonatal Screening, Ulaanbaatar, Mongolia, 2019.5.10-11
- 63) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」、さらに先へ．第 10 回北海道先天代謝異常症研究会，札幌市，2019.7.6
- 64) Yamaguchi S: Fatty Acid Oxidation Disorder: Changes of clinical presentation with age. The Life Course of Inherited Metabolic Disease, Hong Kong, 2019.11.7-9
- 65) Yamaguchi S: Diversity in disease spectrum of organic acidemia and

- fatty acid oxidation defect in ASIA. Pediatric Scientific Conference of National Children's Hospital, Hanoi, Viet Nam, 2019. 7. 11-12
- 66) 重松陽介, 湯浅光織: 脂肪酸酸化異常症患者末梢単核細胞を用いた代謝トレーサー研究. 第44回日本医用マススペクトル学会年会, 名古屋市, 2019. 9. 12-13
- 67) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Utsunomiya A, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 68) Tajima G, Maeda Y, Fukao T: Clinical, biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 69) Hara K, Okada S, Aisaki J, Tajima G: Screening of MCAD deficiency in Japan: 18-years' experience of enzymatic and genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 70) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G: A simple diagnostic test for carnitine palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.]
- 71) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング: 「ガスリー」から「タンデムマス」、さらに先へ. 第14回香川先天代謝異常症研究会, 高松市, 2019. 10. 11
- 72) 宇都宮朱里, 香川礼子, 原圭一, 岡田賢, 西村裕, 吉井千代子, 前田堂子, 但馬剛: 広島県におけるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児マススクリーニング試験研究. 第61回日本先天代謝異常学会, 秋田市, 2019. 10. 26
- 73) 山田健治, 大澤好充, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: VLCAD欠損症の診断指標の検討: ろ紙血および血清のC14:1, C14:1/C2比, C14:1/C12:1比, C14:1/C16比の比較. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田市, 2019. 10. 24-26
- 74) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 福田誠司, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田市, 2019. 10. 24-26
- 75) 笹井英雄, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林弘典, 長谷川有紀, 小林正久, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の5年間のまとめ. 第61回日本先天代謝異常学

- 会総会, 秋田市, 2019.10.24-26
- 76) 大澤好充, 小林弘典, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会, 秋田市, 2019.10.24-26
- 77) 高島茂雄, 豊吉佳代子, 大場亜希子, 下澤伸行: 網羅的脂肪酸測定法を用いたペルオキシソーム病病因脂肪酸の探索. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会, 秋田市, 2019.10.24-26
- 78) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Ohsawa Y, Fukuda S, Taketani T: Diversity of disease spectrum of the MS/MS screening targets in Asia. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 (アジアセッション), 秋田市, 2019.10.25
- 79) Konomura K, et al. Cost-utility analysis of newborn screening program by tandem mass spectrometry in Japan. ISPOR Europe 2019, Copenhagen, Denmark, 2019.11.2-6
- 80) 但馬剛, 前田堂子, 吉井千代子, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 岡田賢, 西村裕: A pilot study on newborn screening for inborn errors of cobalamin metabolism in Hiroshima. 日本人類遺伝学会第 64 回大会, 長崎市, 2019.11.8
- 81) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 吉井千代子, 宇都宮朱里, 原圭一, 西村裕, 重松陽介: 広島県におけるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児マススクリーニング試験研究. 第 46 回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22
- 82) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸, 松本英樹, 吾郷 耕彦, 細川淳一, 藤木亮次, 小原收, 原圭一, 中島葉子, 小林正久, 市野井那津子, 坂本修, 城戸淳, 松本志郎, 小林弘典, 長谷川有紀: 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解析 5 年間のまとめ. 第 46 回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22
- 83) 小林弘典, 大澤好充, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している. 第 46 回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22-23
- 84) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討. 第 46 回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22-23
- 85) 小野貴子, 山本若葉, 松澤悠, 竹内浩一, 戸塚実, 福土勝, 但馬剛, 小林弘典: 長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロットスクリーニングの実施状況. 第 46 回日本マススクリーニング学会学術集会, 那覇市, 2019.11.22-23
- 86) 下澤伸行: 副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題、及び国内導入に向けての取り組み. 第 46 回日本マススクリーニング学会学術集会, ワークショップ「新規対象疾患のパイロット研究の現状と課題」, 那覇市, 2019.11.23

- 87) 山口清次: 新生児マススクリーニングのこれまでとこれから. 第 46 回日本マススクリーニング学会学術集会 (特別講演), 那覇市, 2019. 11. 21
- 88) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング: 「ガスリー」から「タンDEMマス」、さらにその先へ. 第 68 回広島新生児研究会, 広島市, 2019. 12. 14
- 89) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング: 「ガスリー」から「タンDEMマス」、さらにその先へ. 第 8 回山口県新生児研究会, 山口市, 2020. 2. 13

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当事項なし。

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, 但馬剛, 小林弘典, 沼倉周彦, 新宅治夫, 重松陽介, 深尾敏幸, 長崎啓佑, 山田健治, 花井潤師, 他	(分担執筆)	山口清次	よくわかる新生児マスク クリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	220p
但馬剛, 小林弘典, 沼倉周彦, 深尾敏幸, 中村公俊, 山田健治, 坊亮輔, 他	(分担執筆)	日本先天代謝異常学会	新生児マスククリーニング 対象疾患等診療ガイドライン 2019	診断と治療社	東京	2019	336p

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
Tajima G, Hara K, Tsumura M, Reiko Kagawa R, Satoshi Okada S, Nobuo Sakura N, Shinsuke Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Hideo Sasaio H, Toshiyuki Fukao T, Ryoji Fujiki R, Osamu Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagis M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M	Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16 + C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity	Mol Genet Met	122 (3)	67-75	2017
Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y	A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency	Mol Genet Metab Rep	11	69-71	2017
Takano C, Ishige M, Ogawa E, Usui H, Kagawa R, Tajima G, Fujiki R, Fukao T, Mizuta K, Fuchigami T, Takahashi S	A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation	Pediatr Transplant	21 (5)	e12948	2017
Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S	Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases	J Human Genet	62 (9)	809-814	2017
花井潤師, 福士勝, 石毛信之, 田崎隆二, 重松陽介, 山口清次	タンデムマス検査データWeb解析システムの有用性について	日本マススクリーニング学会誌	27 (1)	35-42	2017

原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子	カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング: カルニチン補充を行った2例	日本マススクリーニング学会誌	27 (1)	51-58	2017
香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子	マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミンB12欠乏症の乳児例	日本マススクリーニング学会誌	27 (1)	63-67	2017
間下充子, 長谷川智美, 石毛信之, 世良保美, 望月孝一, 大和田操	ボイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討	日本マススクリーニング学会誌	27 (1)	83-89	2017
重松陽介, 但馬剛	CPT2欠損症の一次対象疾患化に向けて	日本マススクリーニング学会誌	27 (3)	245-250	2017
伊東藍, 中尾寛, 石黒精, 石毛信之, 窪田満	C5-DC値上昇が腎機能障害による偽陽性と考えられた2例	日本マススクリーニング学会誌	27 (3)	263-268	2017
山口清次	タンデムマスによる新生児マススクリーニング	腎臓内科・泌尿器科	5 (4)	403-407	2017
山口清次	タンデムマス・スクリーニングの新たな展開	小児科	58 (7)	687-694	2017
山口清次, 上家和田子, 鶴田憲一	各自治体を対象とした新生児マススクリーニング事業の現状の調査と体制立て直しに関する研究	公衆衛生情報	47 (2)	16-18	2017
但馬剛, 後藤温子, 前田堂子, 相崎潤子, 志村明子, 小澤仁子, 中島英規	マススクリーニング検査の外部精度管理: 現状と改革の方向性	日本マススクリーニング学会誌	28 (3)	229-234	2018
李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘	新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症と診断された幼児例	日本マススクリーニング学会誌	28 (3)	253-260	2018
重松 陽介, 湯浅光織, 畑郁江, 磯崎由宇子, 杉原啓一	LC-MS/MS方による初回濾紙血を用いた二次検査法の改良と開発	日本マススクリーニング学会誌	28 (3)	295-301	2018

石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西薫, 間下充子, 世良保美, 村山圭, 菅原秀典, 堀川玲子, 石毛美夏, 大和田操	LC/MS/MS法によるイソ吉草酸血症の2次検査法の有用性—ろ紙血C5アシルカルニチン異性体とイソバレリルグリシン同時分析法—.	日本マススクリーニング学会誌	28 (3)	37-46	2018
Nakazaki K, Ogawa E, Ishige M, Ishige N, Fuchigami T, Takahashi S	Hypocarnitinemia observed in an infant treated with short term administration of antibiotic containing pivalic	The Tohoku Journal of Experimental Medicine	244 (4)	279-282	2018
渡辺和宏, 長谷川智美, 石毛信之, 間下充子, 鈴木健, 大和田 操	フェニルケトン尿症スクリーニング—40年間の成績と今後の課題—	日本マススクリーニング学会誌	28 (1)	93-99	2018
Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S	Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening	Molecular Genetics and Metabolism Report	16	5-10	2018
井田博幸, 山口清次, 山田健治, 他	追跡可能な20歳以上のホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査	特殊ミルク情報	54	45-51	2018
小林弘典	新生児マススクリーニングと臨床検査におけるMS/MSの役割～研究から臨床検査にするための難しさ～	臨床病理	66 (4)	408-413	2018
Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S	Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation	Molecular Genetics and Metabolism Report	15	121-123	2018

Yamada K, Shiraishi H, I, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N	Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan	Molecular Genetics and Metabolism Report	15	55-63	2018
山口清次	タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの効果と課題	公衆衛生	82 (2)	1-7	2018
山口清次	有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断と治療の進歩	小児科	59 (4)	417-425	2018
山口清次, 青木菊麿, 鶴田憲二	新生児マススクリーニングで発見された患者の長期追跡体制の必要性：フェニルケトン尿症の成人患者の生活実態調査を通して	公衆衛生情報	6	10-12	2018
Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, Narita A, Miwata S, Sekiya Y, Kawashima N, Suzuki K, Narita K, Doisaki S, Muramatsu H, Sakaguchi H, Matsumoto K, Koike Y, Onodera O, Kaga M, Shimozawa N, Yoshida N	Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy	Molecular Genetics and Metabolism Reports	18	1-6	2018
Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H	Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system	Brain and Development	41 (1)	50-56	2018

Yamada K, Taketani T.	Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Journal of Human Genetics	64(2)	73-85	2019
Tajima G, Hara K, Yuasa M	Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: with a focus on newborn screening	Journal of Human Genetics	64 (2)	87-98	2019
Takashima S, Saito H, Shimozawa N	Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan	Journal of Human Genetics	64(2)	145-152	2019
Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y	Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids	Disease Markers		Doi:10.1155/2019/2984747	2019
但馬剛	タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症	日本小児科学会雑誌	123 (4)	711-722	2019
香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介	コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討	日本マススクリーニング学会誌	29 (1)	51-56	2019
原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫	経過観察中にBH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例	日本マススクリーニング学会誌	29 (3)	257-262	2019
但馬剛	新生児スクリーニングの疫学的評価	日本マススクリーニング学会誌	29 (3)	298-300	2019
新宅治夫	フェニルケトン尿症	日本医師会雑誌	148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019	270	2019
但馬剛	プロピオン酸血症	日本医師会雑誌	148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019	279	2019

山田健治	グルタル酸血症2型	日本医師会雑誌	148, 特別号 (1) 指定難病ペディア 2019	282	2019
下澤伸行	ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを除く)	日本医師会雑誌	148, 特別号 (1) 指定難病ペディア 2019	286	2019
小林弘典	カルニチン回路異常症	日本医師会雑誌	148, 特別号 (1) 指定難病ペディア 2019	287	2019
山口清次	自治体事業として行われている「新生児マススクリーニング」の全国ネットワーク化	公衆衛生情報	49 (6)	10-12	2019
Tay Zar Kyaw, Yamaguchi S, Imai C, Uematsu M, Sato N	Association between birth weight-for-gestational age and HIF3A DNA methylation in archived dried blood spots of used neonatal screening cards	Journal of Human Genetics	64	795-801	2019
Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T	Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby	JIMD Reports		1-4	2019
Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I	Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis	Journal of Infection and Chemotherapy	25	913- 916	2019
Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T.	Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers.	Molecular Genetics and Metabolism Reports	21	100535	2019

小林弘典	新生児マススクリーニングの異常—精密検査をすすめるうえで知っておくべきこと—	小児科臨床	72	1085- 1089	2019
小林弘典, 大澤好充.	質量分析を用いた新生児マススクリーニング	臨床検査	64	280- 285	2019
Oguni T, Tomatsu S, Tanaka M, Orii K, Fukao T, Watanabe J, Fukuda S, Notsu Y, Vu DC, Can TBN, Nagai A, Yamaguchi S, Taketani T, Gelb MH, Kobayashi H	Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry-Based 5-Plex Assay for Mucopolysaccharidoses	International Journal of Molecular Sciences	21		2020
Langan TJ, Jalal K, Barczykowski AL, Carter RL, Stapleton M, Orii K, Fukao T, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tomatsu S.	Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms	JIMD Reports	52	23-42	2020
Shigematsu Y, Yuasa M, Hata I, Nakajima H, Tajima G, Ishigen N, Fukao T, Maeda Y	2-Methylacetoacetyl carnitine in blood of beta-ketothiolase deficiency and HSD10 disease	Medical Mass Spectrometry	3 (1)	43-47	2019
Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY	Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival	Brain and Development	41	57-65	2019
Matsuo M., Akutsu T., Kanazawa N., Shimozawa N	Infantile Refsum disease associated with hypobetalipoproteinemia	Journal of Pediatric Neurology	17	210-212	2020
Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozawa N, Maruyama H, Kawakami H	Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia	Neurology Genetics	6	E396	2020

Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, Kawai T	A 29-year-old patient with adrenoleukodys-trophy presenting with Addison' s disease	Endocrine Journal		EJ19-0576	2020
Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K	Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells	Journal of Lipid Research	61	P119000325	2020
下澤伸行	副腎白質ジストロフィーマススクリーニング国内導入に向けての現状と課題と提案	日本マススクリーニング学会誌	29	245-248	2019

平成29～31年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
(健やか次世代育成総合研究事業)

新生児マススクリーニング検査に関する 疫学的・医療経済学的研究

研究成果紹介資料



2020年3月

研究代表者 但馬 剛

(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・室長)

はじめに

本研究班は、タンデムマス法による新生児マススクリーニングの試験研究ならびに、自治体事業への採用が実現した2013年度以降、実施体制の均てん化や発見患者情報の集約体制の構築に取り組んできた、母子保健課指定研究（研究代表者：山口清次）の後を受けて、タンデムマス法導入によって得られた疫学的知見を基に費用対効果を再検証することを主な課題として発足しました。当初の分担課題設定は以下の通りです。

- 1) 新生児マススクリーニングの全国標準化に関する研究
- 2) 新生児マススクリーニング発見症例の登録・コホート体制の構築に関する研究
- 3) タンデムマスNBS試験研究で発見された患者の予後に関する研究
- 4) 新生児マススクリーニング発見患者の健康管理向上に関する研究
- 5) 各対象疾患に対する新生児マススクリーニングの有用性評価に関する研究
- 6) 今後の新生児マススクリーニングの在り方に関する研究

これを基に、軌道修正を図りながら取り組んだ研究成果の主な内容を取りまとめたのが本冊子となります。新生児マススクリーニングをよりよいものにしていくための資料として、ご関心の方々にお役立ていただければ幸いです。

目次

	ページ
1. 新生児マススクリーニング対象疾患の頻度に関する従来知見	1
2. 新生児マススクリーニング発見患者情報を集約するための取り組み	4
3. 新生児マススクリーニング発見患者のコホート追跡	5
4. 新生児マススクリーニング発見患者の予後に関する後方視的調査	6
5. CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング全国実施の実現	8
6. 新生児マススクリーニングの確定検査：安定提供の確保	11
7. 新生児マススクリーニング検査の標準化	12
8. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する検討	14
9. 新規候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性評価	15
付録：配布済みリーフレット再掲：	
「CPT2 欠損症患者の診療に関わっておられる方へ」	19
「お子さんが CPT2 欠損症と診断されたご家族の皆様へ」	23

1. 新生児マススクリーニング対象疾患の頻度に関する従来知見

(1) 新生児マススクリーニングの始まりと変遷

わが国の新生児マススクリーニングは、昭和52(1977)年度に開始されました。初期の対象疾患は、「ガスリー法」で検査するアミノ酸代謝異常症3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)と、ガラクトース血症・先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎皮質過形成の6疾患でした。1997年度からは「タンデムマス法」の試験研究が進められ、2013年度から尿素サイクル異常症2疾患・有機酸代謝異常症7疾患・脂肪酸代謝異常症4疾患が全国でスクリーニング対象に加わりました。その後、当研究班の取り組みのひとつとして、脂肪酸代謝異常症のひとつであるCPT2欠損症が、2018年度から対象疾患に追加されています。

(2) 当初の対象6疾患の国内頻度：特殊ミルク事務局による調査データ

1977年度のNBS開始から2002年度までは、恩賜財団母子愛育会特殊ミルク事務局によって、対象6疾患の発見患者数や、治療用ミルクが供給された患者の経過・予後に関する調査が行われていました(表1)が、2001年の自治体事業化と、2003年の個人情報保護法成立などを受け、その後は発見患者の系統立った情報収集は困難になっています。

表1. タンデムマス法導入以前の新生児マススクリーニング対象疾患の頻度

疾患名	患者数 ¹⁾	頻度 ¹⁾
フェニルケトン尿症/高フェニルアラニン血症	506	1/58,217
テトラヒドロビオプテリン欠乏症	17	1/1,732,820
メープルシロップ尿症	40	1/736,449
ホモシスチン尿症	37	1/796,161
ガラクトース血症Ⅰ型	33	1/892,665
ガラクトース血症Ⅰ型(診断再検証後) ²⁾	16	1/1,841,122
ガラクトース血症Ⅱ型	66	1/446,333
ガラクトース血症Ⅱ型(診断再検証後) ²⁾	33	1/892,665
ガラクトース血症Ⅲ型	216	1/136,379
ガラクトース血症Ⅲ型(診断再検証後) ²⁾	185	1/159,232
先天性甲状腺機能低下症(1979~2000年度)	7,869	1/3,800
先天性副腎皮質過形成(1988~2002年度)	1,098	1/15,800

1) 大和田操：小児内科, 2004;36:1956-1960 より一部改変

*先天代謝異常症は1977~2002年度の成績(受検総数29,457,949人)

2) 大和田操, 青木菊麿：ガラクトース代謝に関する先天性酵素障害症の新生児マス・スクリーニング成績：ガラクトース血症Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ型の発生頻度の検証. 特殊ミルク情報, 2012;48: 68-73

(3) 有機酸・脂肪酸代謝異常症の国内患者数：

タンデムマス法によるスクリーニング試験研究以前のアンケート調査

有機酸・脂肪酸代謝異常症については、タンデムマス法の試験研究が開始される以前の状況が記録されています(表2)。これは発症して診断された患者数ということになりますが、全国の医療機関を対象とするアンケート調査の結果であり、頻度は計算できません。

表2. タンデムマス法導入以前の主な有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者数

有機酸代謝異常症 ¹⁾	患者数	脂肪酸代謝異常症 ²⁾	患者数
メチルマロン酸血症	68	CPT2 欠損症	16
プロピオン酸血症	32	グルタル酸血症Ⅱ型	14
ホロカルボキシラーゼ 合成酵素欠損症	11	VLCAD 欠損症	7
イソ吉草酸血症	5	CPT1 欠損症	5
グルタル酸血症Ⅱ型	5	全身性カルニチン欠損症	5
グルタル酸血症Ⅰ型	3	β -ケトチオラーゼ欠損症	5
β -ケトチオラーゼ欠損症	2	MCAD 欠損症	0

1) 高柳正樹, 他: 先天性有機酸代謝異常症全国調査(1990-1999). 日本マススクリーニング学会誌, 2009;19:243-248 より一部改変

2) 山口清次: ミトコンドリア β 酸化異常症の生化学的評価・診断および病因解析に関する研究. 平成10-12年度科学研究報告書 より一部改変

(4) タンデムマス法による新生児マススクリーニング対象疾患の国内頻度：

厚生労働科学研究班のデータと事業化以降の厚生労働省による集計結果

1997～2012年度にかけて実施された試験研究での発見患者については、新生児約195万人中、対象疾患全体で216人が患者と診断され、約9,000出生に1例という頻度が報告されています。さらに自治体事業化当初3年間(2013～2015年度)に発見された患者の調査結果を加えた検討でも、ほぼ同等の頻度が得られています(表3；平成26～28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「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)による)。比較として、厚生労働省母子保健課の集計に基づく頻度も並記しましたが(表3)、疾患によっては著しい乖離が認められます。

表3. タンデムマス法による新生児マススクリーニング対象疾患の頻度
 (A)試験研究期, (B)試験研究期+自治体事業化後3年間, (C)自治体事業化後5年間

検討期間・受検新生児総数	(A)1997~2012年度 195万人 ¹⁾		(B)1997~2015年度 336万人 ²⁾		(C)2013~2017年度 厚労省集計 497万人 ⁴⁾	
	発見数	頻度	発見数	頻度	発見数	頻度
フェニルケトン尿症 高フェニルアラニン血症	37 ³⁾	1/52,702	73	1/46,027	97	1/51,240
メープルシロップ尿症	1 ³⁾	1/1,949,987	4	1/840,000	9	1/552,252
ホモシスチン尿症	3 ³⁾	1/649,996	3	1/1,120,000	11	1/451,842
シトルリン血症I型	6	1/324,998	11	1/305,454	16	1/310,642
アルギニノコハク酸尿症	2	1/974,994	3	1/1,120,000	2	1/2,485,133
アミノ酸代謝異常症 小計	49	1,39,796	94	1/35,745	135	1/36,817
プロピオン酸血症	43	1/45,349	82	1/40,976	97	1/51,240
メチルマロン酸血症	18	1/108,333	28	1/120,000	48	1/103,547
メチルクロトニル グリシン尿症	13	1/149,999	22	1/152,727	18	1/276,126
グルタル酸血症I型	7	1/278,570	12	1/280,000	11	1/451,842
イソ吉草酸血症	3	1/649,996	5	1/672,000	5	1/994,053
複合カルボキシラーゼ欠損症	3	1/649,996	3	1/1,120,000	4	1/1,242,566
HMG 血症	0	0	0	0	0	0
有機酸代謝異常症 小計	87	1/22,414	152	1/22,105	183	1/27,160
MCAD 欠損症	18	1/108,333	26	1/129,231	38	1/130,796
VLCAD 欠損症	12	1/162,499	36	1/93,333	68	1/73,092
CPT1 欠損症	5	1/389,997	8	1/420,000	7	1/710,038
TFP 欠損症	2	1/974,994	4	1/840,000	3	1/1,656,755
脂肪酸代謝異常症 小計	37	1/52,702	74	1/45,405	116	1/42,847
一次対象疾患* 計 (*試験研究開始当初)	173	1/11,272	320	1/10,500	434	1/11,452
シトリン欠損症	23	1/84,782	35	1/96,000	(no data)	
βケトチオラーゼ欠損症	0	0	0	0		
全身性カルニチン欠損症	7	1/278,570	17	1/197,647		
CPT2 欠損症	7	1/278,570	13	1/258,462		
グルタル酸血症II型	6	1/324,998	7	1/480,000		
試験研究全対象疾患 総計	216	1/9,028	392	1/8,571	(no data)	

- 1) 山口清次：タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究。平成24年度厚生労働科学研究報告書 より一部改変（受検総数 1,949,987人）
- 2) Shibata N, et al.: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. Mol Genet Metab Rep, 2018;16:5-10
- 3) 試験研究参加地域外で従来法の検査で発見された症例は含まない。
- 4) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課：先天性代謝異常等検査実施状況。特殊ミルク情報, 2018;54:67-70 より一部改変

略号：HMG=ヒドロキシメチルグルタル酸； MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素；
 VLCAD=極長鎖アシルCoA脱水素酵素； TFP=ミトコンドリア三頭酵素；
 CPT1=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I； CPT2=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II

2. 新生児マススクリーニング発見患者情報を集約するための取り組み

毎年度の発見患者数は、各自治体が1年分のスクリーニング結果をまとめて厚生労働省へ報告した数字を集計することで把握されています。一方、平成27年度から継続している厚生労働省地域保健総合推進事業（日本公衆衛生協会補助事業）「各自治体の新生児スクリーニング連絡協議会の全国ネットワーク化による事業の質向上に関する研究（*平成31年度の課題名）」（分担事業者：山口清次）では、連絡協議会の未設置自治体解消と、各自治体で中心的な役割を担う「中核医師」の選定を要請し、これを介して発見患者情報を集約する仕組みの構築を進めています。厚生労働省の集計と、中核医師へのアンケート調査で確認できた患者数・診断名との間には相違が認められ、前者が受ける里帰り分娩や出生後の転居、最終診断確定が年度をまたぐなどの制約を反映した結果と解されます（表4）。

表4. 2016～17年度出生児のマススクリーニング発見患者数（タンデムマス法16疾患）

疾患名	2016年度		2017年度	
	中核医師	厚労省 ¹⁾	中核医師	厚労省 ¹⁾
フェニルケトン尿症 高フェニルアラニン血症	33	23	31	20
ホモシスチン尿症	0	2	3	2
メープルシロップ尿症	2	5	0	0
シトルリン血症Ⅰ型	5	5	1	1
アルギニノコハク酸尿症	0	0	0	0
アミノ酸代謝異常症 小計	40	35	35	23
プロピオン酸血症	27	29	19	13
メチルマロン酸血症	8	13	5	7
メチルクロトニルグリシン尿症	1	0	5	4
複合カルボキシラーゼ欠損症	1	1	2	1
イソ吉草酸血症	0	0	1	1
グルタル酸血症Ⅰ型	2	2	1	0
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	0	0	0	0
有機酸代謝異常症 小計	39	45	33	26
MCAD 欠損症	9	10	18	9
VLCAD 欠損症	16	18	16	18
CPT1 欠損症	1	1	1	1
TFP 欠損症	0	0	0	0
脂肪酸代謝異常症 小計	26	29	35	28
全対象疾患 計	105	109	103	77

1) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課：先天性代謝異常等検査実施状況. 特殊ミルク情報, 2018;54:67-70 より一部改変

略号：MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素；VLCAD=極長鎖アシルCoA脱水素酵素；TFP=ミトコンドリア三頭酵素
CPT1=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-Ⅰ

3. 新生児マススクリーニング発見患者のコホート追跡

毎年度の発見患者数と診断名については、前項の方法による集約が図られていますが、個々の患者の臨床経過・予後に関する具体的な情報を集めて評価する仕組みはないのが現状です。本研究では、平成26～28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「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）にて把握された発見患者の臨床経過に関する追跡調査を続けました(表5)。

これは、発見患者に関する基礎的情報（生年月日・関連医療機関名など）の提供を自治体に求めた上で、その後の経過を診療担当医に尋ねるといった方式を採ったものですが、その後は自治体から情報を直接集めるのが困難となっており、2016年度以降の発見患者の追跡調査は、前出の中核医師から集めた情報(表4)に基づいて実施する方針です。

表5. 2013～15年度に発見された症例のコホート追跡調査結果（二次対象疾患*を含む）

疾患名	登録患者数	回答数	フォロー中断	発達遅延	死亡
フェニルケトン尿症	15	12	2	1	
高フェニルアラニン血症	20	15	1	1	
ホモシスチン尿症		0			
メープルシロップ尿症	3	2		1	
シトルリン血症Ⅰ型	6	4	1	1	
アルギニノコハク酸尿症	1	1		1	
シトリン欠損症*	12	11		1	
アミノ酸代謝異常症 小計	57	45	4	6	0
プロピオン酸血症	40	36	4	2	1
メチルマロン酸血症	12	9		5	2
メチルクロトニルグリシン尿症	9	9	1	2	
複合カルボキシラーゼ欠損症	0	0			
イソ吉草酸血症	2	2			
グルタル酸血症Ⅰ型	6	5		3	
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	0	0			
有機酸代謝異常症 小計	69	61	5	12	3
MCAD 欠損症	10	9	2	2	
VLCAD 欠損症	24	18			
CPT1 欠損症	3	3	1		
TFP 欠損症	2	1			2
CPT2 欠損症*	6	5		2	1
全身性カルニチン欠乏症*	10	8	3		
グルタル酸血症Ⅱ型*	2	2		1	
脂肪酸代謝異常症 小計	57	46	6	5	3
全対象疾患 計	183	152	15	23	6

略号：MCAD＝中鎖アシルCoA脱水素酵素；VLCAD＝極長鎖アシルCoA脱水素酵素；TFP＝ミトコンドリア三頭酵素
CPT1＝カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I；CPT＝カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II

4. 新生児マススクリーニング発見患者の予後に関する後方視的調査

(1) タンデムマス法試験研究（1997～2012年度）発見患者の予後調査

本研究では後方視的検討として、タンデムマス法の試験研究で発見された216例に関する予後調査を試みました。各疾患群の成績は表6の通りですが、このような調査方法では、ほぼ半数しか回答を得られないという限界が改めて明らかとなっています。

表6. タンデムマス法の試験研究で発見された患者の予後調査結果

疾患群	発見患者数	回答数	発達遅滞	死亡
アミノ酸代謝異常症	72	27	4	0
有機酸代謝異常症	87	41	8	3
脂肪酸代謝異常症	57	36	6	2
計	216	104 (48%)	18 (8.3%)	5 (2.3%)

(2) 確定検査を契機として集約された脂肪酸代謝異常症例の予後調査

本研究班員は、共同研究として MCAD欠損症・VLCAD欠損症の確定検査を実施してきました。両疾患は代表的な脂肪酸代謝異常症で、主として乳幼児期に低血糖症・急性脳症・急死などの形で発症しますが、長時間の空腹を避け、体調不良時にはブドウ糖輸液を行うことで予防できます。VLCAD欠損症では、低血糖を伴わない骨格筋症状（一過性の横紋筋融解症）で発症する病型もあり、これは主として年長児期から成年期にかけて症状を繰り返すことが知られています。

次ページのグラフは、本研究班員が酵素活性測定と遺伝子解析によって診断した累積患者数の年次推移を示したものです(図1, 2)。両疾患とも、タンデムマス法の全国導入以降、発症後に診断されるケースがほとんど増えなくなっています。本研究では、各患者の担当医へのアンケートによる予後調査を実施しました(表7)。

表7. MCAD欠損症・VLCAD欠損症：新生児マススクリーニング発見例の予後調査結果

	MCAD 欠損症	VLCAD 欠損症
調査対象患者数	75	84
回答数（*回収継続中）	46	48
フォロー期間 中央値 (範囲)	3年4か月 (0か月～11年)	2年6か月 (1か月～6年)
低血糖症	4	1
CK 上昇（低血糖を伴わない）	1	6
精神発達遅延	3 (いずれも急性症状歴なし)	1 (急性症状歴なし)
死亡	0	0

代謝不全発症による急死や重度障害発生は、両疾患とも生後6か月頃から2歳頃までに集中することが知られています。現行の新生児マススクリーニングの有用性が示唆される結果となっています。なお、精神発達遅延の回答が4例ありますが、両疾患とも急性代謝不全の後遺症がなければ中枢神経障害を生じないものであり、因果関係は不明です。

図1. 診断確定患者数の推移：MCAD 欠損症

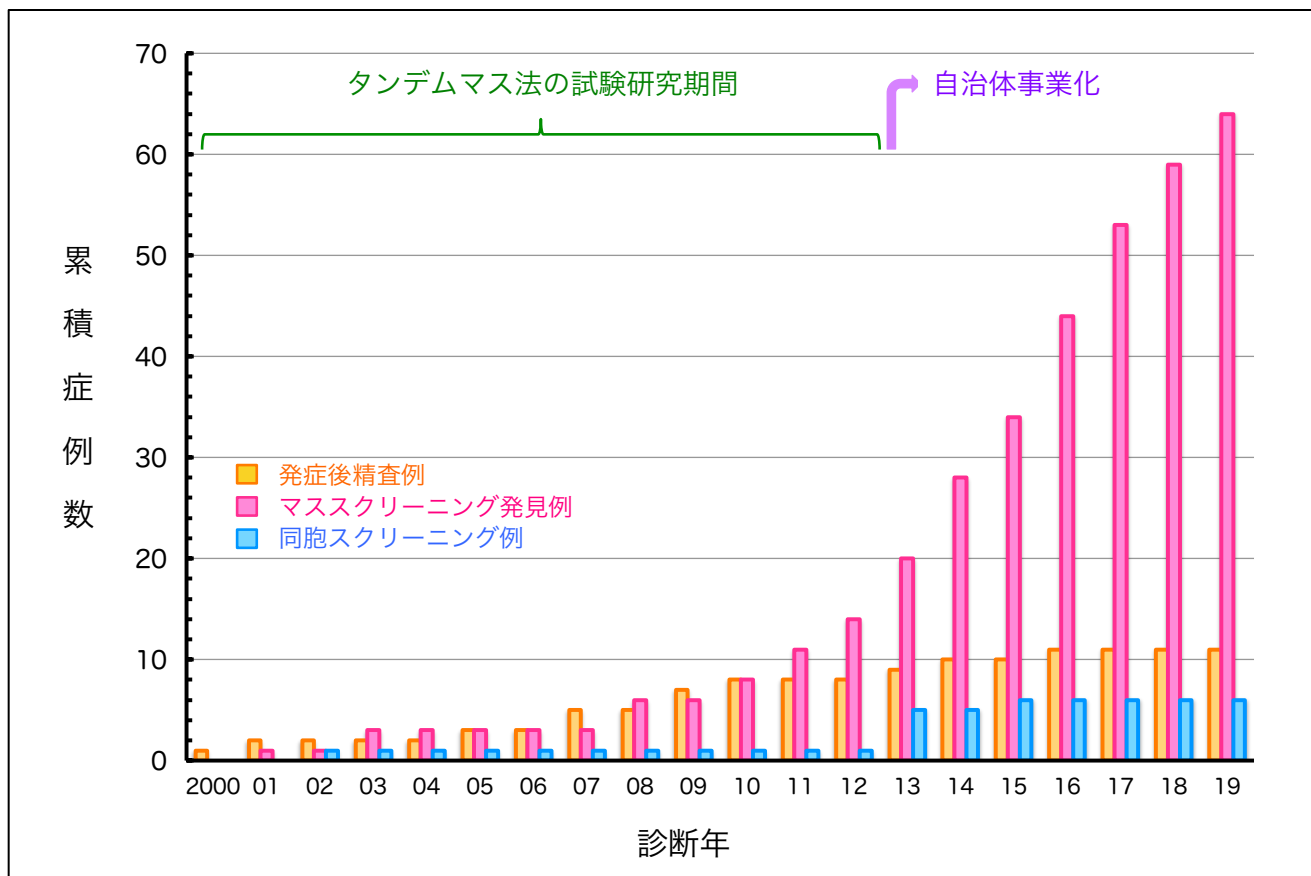
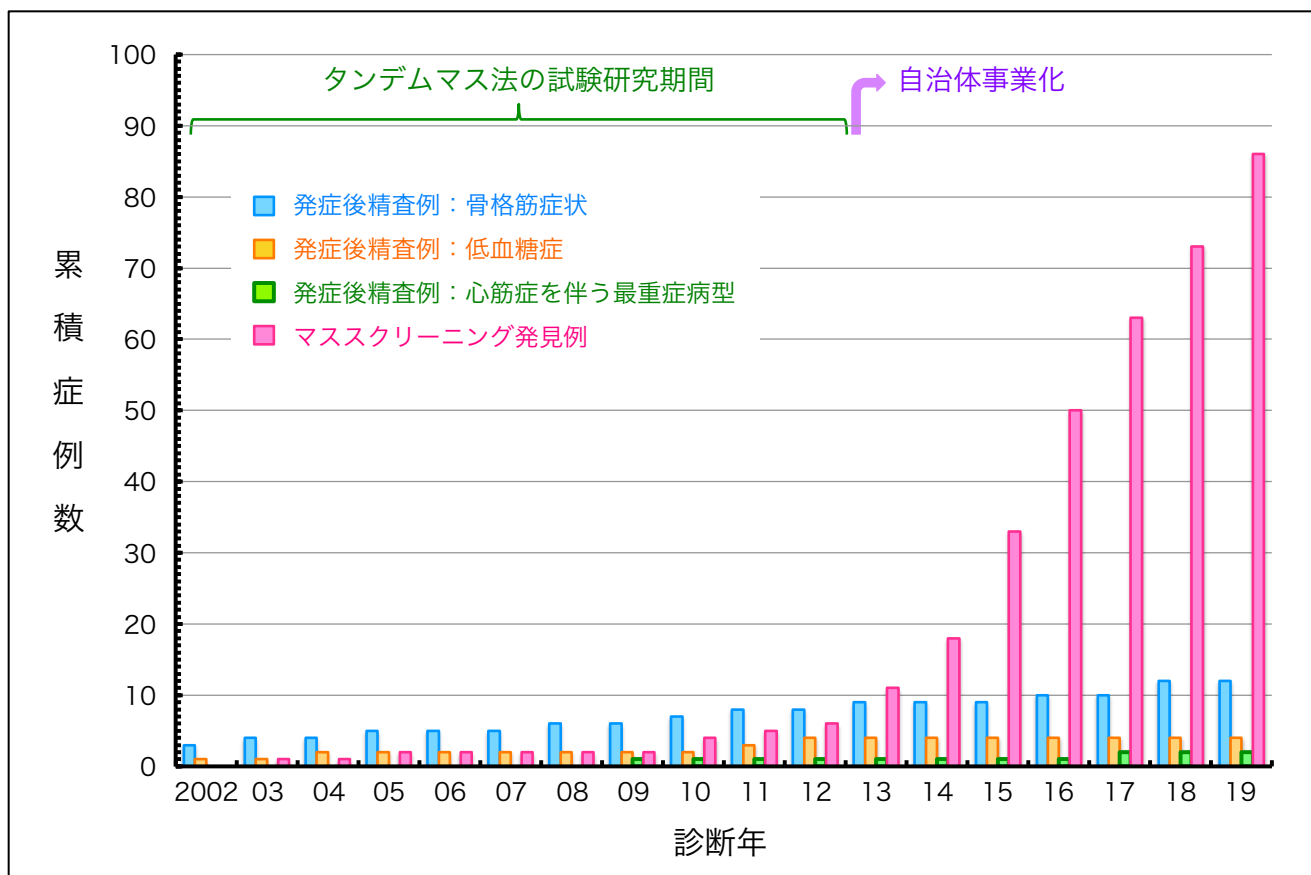


図2. 診断確定患者数の推移：VLCAD 欠損症



5. CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング全国実施の実現

(1) 死亡後に先天代謝異常症が判明した乳幼児急死報告事例の調査

CPT2欠損症は、MCAD欠損症・VLCAD欠損症と並ぶ代表的な脂肪酸代謝異常症で、タンデムマス法の試験研究では7例が発見されていましたが、スクリーニング正常判定の後に急性発症して重度障害を遺残した症例が生じたことから、それまでのC16濃度とC18:1濃度を指標とする方法から、(C16+C18:1)/C2 という比を用いる方法へ変更しました。しかし、2013年度にタンデムマス法が全国導入された時点では、対象疾患とすることが見送られました。その後、平成26～28年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「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）にて、急死後に先天代謝異常症が診断された乳幼児例の情報を集めたところ、CPT2欠損症が大多数を占めていました(表8)。

表8. 先天代謝異常症が判明した乳幼児急死例：18症例中13例がCPT2欠損症

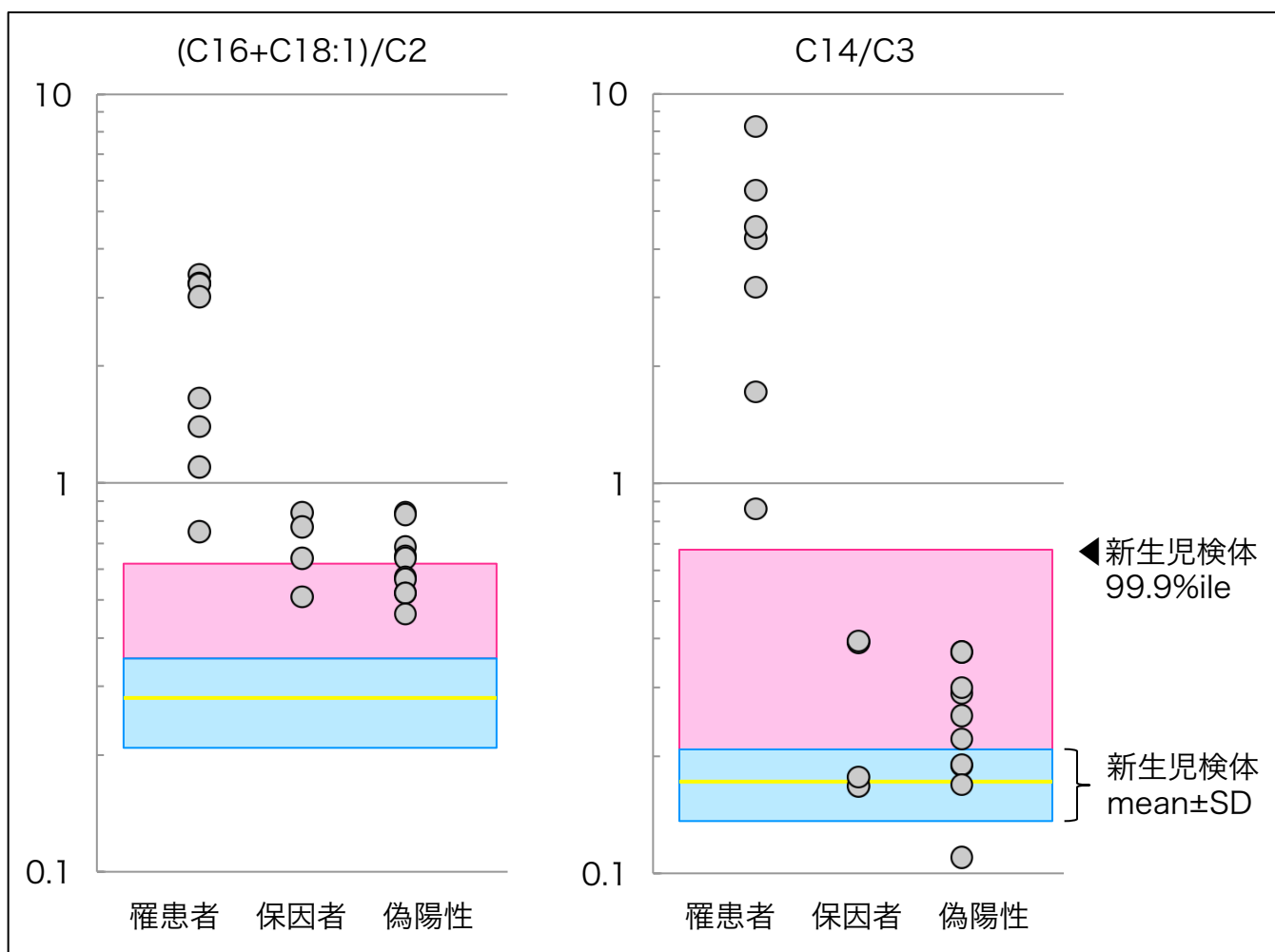
新生児マススクリーニング	発症年齢	発症形態 前駆症状	転帰	診断	備考
TFP 疑い	8m	インフルエンザ	急死 (当日)	CPT2	再採血正常 →精査せず
CPT2 疑い	8m	発熱	急死 (経過不詳)	CPT2	対象疾患外 →精査せず
未開始	3d	チアノーゼ 低体温	急死 (翌日)	CPT2	
未開始	1m	なし	睡眠中に死亡	VLCAD	
未開始	4m	感冒症状	急死 (数日後)	CPT2	
未開始	6m	感冒症状	急死 (数日後)	CPT2	
未開始	8m	不詳	急死 (経過不詳)	MCAD	
未開始	9m	発熱 下痢	急死 (翌日)	CPT2	
未開始	9m	不詳	急死 (経過不詳)	GA2	
未開始	11m	感冒症状	急死 (当日)	CPT2	
未開始	1y1m	発熱	急死 (経過不詳)	CPT2	
未開始	1y1m	低血糖 けいれん	急死 (6日後)	CPT2	
未開始	1y5m	意識障害 けいれん	急死 (経過不詳)	VLCAD	
未開始	1y8m	不詳	急死 (経過不詳)	MCAD	
未開始	不詳	Reye 様症状	急死 (経過不詳)	CPT2	
未開始	不詳	インフルエンザ	急死 (数日後)	CPT2	
未開始	不詳	不詳	急死 (経過不詳)	CPT2	双胎例
未開始	不詳	不詳	急死 (経過不詳)	CPT2	

(2) 新指標による CPT2 欠損症マススクリーニングの実現

本研究班員は、タンデムマス法の全国導入以降も、試験研究としてCPT2欠損症スクリーニング陽性例の確定検査を継続しました。その結果、2種類の指標 (C16+C18:1)/C2 と C14/C3 を組み合わせ、両指標とも99.9パーセンタイル以上を示した新生児を陽性判定することで、感度・特異度の高いスクリーニングが可能であることを見出しました(図3; Tajima G, et al.: Mol Genet Metab 2017;122:67-76 より一部改変)。

この知見を基に、2018年度からCPT2欠損症のスクリーニングが全国で開始されました。次ページのグラフは、本研究班員が酵素活性測定と遺伝子解析によって診断した累積患者数の年次推移を示したものです(図4)。MCAD欠損症・VLCAD欠損症に比べるとまだ少数ながら、やはりマススクリーニングによる患者発見ペースが増加傾向を示しています。

図3. CPT2 欠損症スクリーニング指標値の分布



(3) 発見患者の遺伝子型から示唆される乳幼児急死の予防効果

試験研究期の発見患者を含めた遺伝子型を検討したところ、p.F383Y, p.E174K という2種類の変異の保有率が高くなっていました(表9)。これらは日本人の低血糖性脳症発症例や急死例で繰り返し報告されている変異です。欧米患者の大半が、共通変異 p.S113L によって低血糖症を伴わない骨格筋症状に留まるのに対して、わが国に重症例が多いのは、このような遺伝学的特徴によるものと考えられます。

図4. 診断確定患者数の推移：CPT2 欠損症

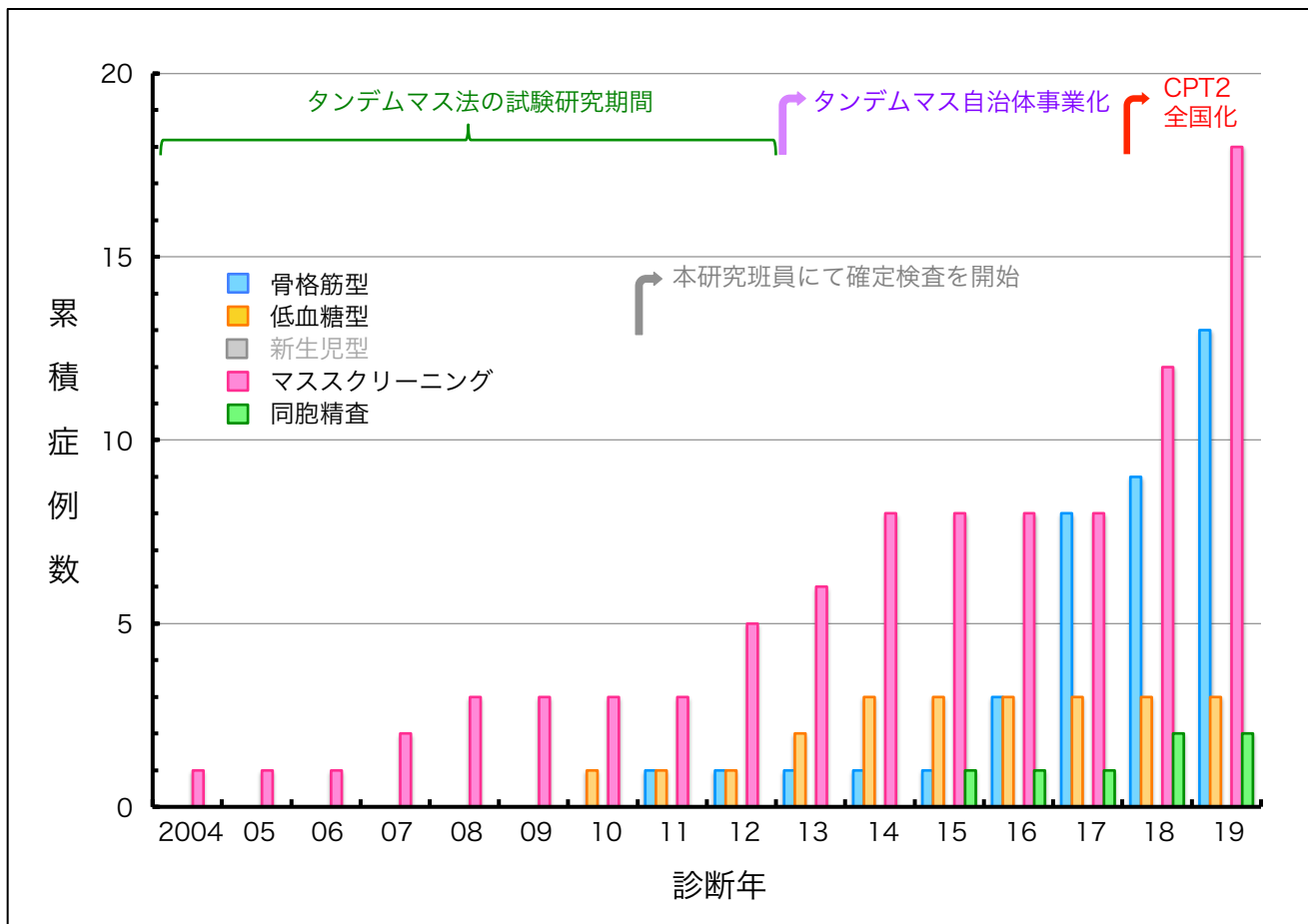


表9. 新生児マススクリーニングで発見された CPT2 欠損症患者の遺伝子型の特徴

p.F383Y + p.F383Y	4	18例中9例 ↓ 急死しうる 遺伝子型	18例中13例 ↓ p.F383Y or p.E174K いずれかを保有
p.F383Y + p.E174K	3		
p.F383Y + ナンセンス変異	1		
p.E174K + フレームシフト変異	1		
p.F383Y + その他の変異	2		
p.E174K + その他の変異	2		
そのほかの遺伝子型	3		
解析中	2		

(4) CPT2 欠損症による乳幼児の急死を無くすために

CPT2欠損症は、類似の臨床像を示す MCAD欠損症・VLCAD欠損症よりも急激に悪化して重篤な状態に陥りやすいことが経験されているため、注意喚起のためのリーフレット（医療者用と患者家族用）を作成しました。全国の主な医療機関へ配布するとともに、PDF 版を国立流成育医療研究センター・マススクリーニング研究室のウェブサイトに掲載しており、巻末に再掲します。

6. 新生児マススクリーニングの確定検査：安定提供の確保

先天代謝異常症の診断は、特異的代謝物測定・酵素機能測定・遺伝子解析を組み合わせで確定されます。新生児マススクリーニング対象の先天代謝異常症については、ガラクトース血症をのぞいて「遺伝学的検査料」が算定できるようになりましたが、研究的検査に依拠する項目も少なくないため、安定的な提供体制の維持が課題となっています。本研究班では、国内1施設（大阪市立大学）で実施されてきた「プテリジン分析」「DHPR活性測定」を、国立成育医療研究センターでも実施できる体制を構築しました。

表10. 新生児マススクリーニング対象疾患の確定検査項目と健康保険収載状況
(遺伝子解析は確定検査として各疾患に共通するため省略)

疾患	確定検査項目		
	健康保険収載	研究的検査	
アミノ酸代謝異常症・尿素サイクル異常症（遺伝学的検査料の算定対象）			
フェニルケトン尿症 高フェニルアラニン血症	アミノ酸分析（血漿）	プテリジン分析（血漿・尿） DHPR 活性測定（濾紙血）	
メーブルシロップ尿症	アミノ酸分析（血漿） アロイソロイシン（血漿） 有機酸分析（尿）		
ホモシスチン尿症	アミノ酸分析（血漿） 総ホモシステイン濃度（血漿）		
シトルリン血症1型	アミノ酸分析（血漿）		
アルギニノコハク酸尿症	アミノ酸分析（血漿）	アルギニノコハク酸（血漿・濾紙血）	
有機酸代謝異常症（遺伝学的検査料の算定対象）			
メチルマロン酸血症	有機酸分析（尿） アシルカルニチン分析（血清） ビタミン B ₁₂ 濃度（血清）	酵素活性測定	
プロピオン酸血症	有機酸分析（尿） アシルカルニチン分析（血清）	酵素活性測定	
複合カルボキシルーゼ欠損症			
イソ吉草酸血症		酵素活性測定	
メチルクロトニルグリシン尿症			
ヒドロキシメチル グルタル酸血症			
グルタル酸血症1型		酵素活性測定	
脂肪酸代謝異常症（遺伝学的検査料の算定対象）			
CPT1 欠損症	アシルカルニチン分析（濾紙血）	脂肪酸酸化能測定	
CPT2 欠損症	アシルカルニチン分析（血清）		酵素活性測定
VLCAD 欠損症			
TFP 欠損症			
MCAD 欠損症	アシルカルニチン分析（血清） 有機酸分析（尿）		酵素活性測定
タンデムマス法の「二次対象疾患」（遺伝学的検査料の算定対象となっていない）			
シトリン欠損症	アミノ酸分析（血漿）		
全身性カルニチン欠損症	アシルカルニチン分析（血清） カルニチン分画（血清）	尿細管カルニチン再吸収率	
β-ケトチオラーゼ欠損症	有機酸分析（尿）	酵素活性測定	
グルタル酸血症2型	アシルカルニチン分析（血清）	脂肪酸酸化能測定	
ガラクトース血症（遺伝学的検査料の算定対象となっていない）			
ガラクトース血症Ⅰ型	ガラクトース分画（濾紙血） ¹⁾ 酵素活性（ポイトラー法） ¹⁾	酵素活性測定	
ガラクトース血症Ⅱ型	ガラクトース分画（濾紙血） ¹⁾	酵素活性測定	
ガラクトース血症Ⅲ型		酵素活性測定	
ガラクトース血症Ⅳ型		酵素活性測定	

1) これらは新生児マススクリーニング検査そのもの（精査時に再度実施することになる）であり、保険診療としての検査は提供されていない。測定の費用負担は自治体によって異なる。

7. 新生児マススクリーニング検査の標準化

(1) タンデムマス分析の精度管理方法の改善

タンデムマス法による新生児マススクリーニングが多種類の先天代謝異常症を発見するのは明らかですが、タンデムマス分析の精度管理や標準化に関する方法論は確立されておらず、不断の取り組みが求められます。本研究班では、班員（小児科医・検査技術者）とタンデムマス分析機器・試薬キット等のメーカー技術者で構成するワーキンググループを設置し、検査標準化のための技術的検討を行いました。

各自治体から新生児マススクリーニング検査を受託している検査機関では、3社のタンデムマス機器と4種類の内部標準試薬キットが様々な組み合わせで使用されています。その分析精度を評価する外部精度管理試験には、各対象疾患の患者検体を模して人工的に作製した血液濾紙検体を使用していますが、これをマススクリーニング用の方法で分析すると、指標物質濃度の測定値に影響するファクターは多岐に亘ります。そこで、各指標物質を含む「キャリブレータ溶液」を各検査機関に配布し、それぞれが日常の業務で使用しているタンデムマス機器と内部標準試薬キットによる分析データを収集しました。これを基に外部精度管理試験の成績を再評価した結果、今後の改善に向けて以下のような方策を取りまとめました。

(a) 標準化された「血液濾紙キャリブレータ」の作製

内部標準物質の精度保証と「キャリブレータ」作成が国際的にも重視されていることから、わが国の外部精度管理試験用血液濾紙検体を、液体クロマトグラフィ質量分析法で値付けして「血液濾紙キャリブレータ」とすることを目指す。さらに進んで、内部標準試薬キットメーカーがユーザーに提供する内部精度管理用の血液濾紙検体に、キャリブレータの役割を持たせる方向で、メーカーに協力を求めることも検討する。

(b) 「血液濾紙キャリブレータ」による測定値の補正

スクリーニングに用いられるタンデムマス機器は、膨大なサンプルの分析に伴う機器汚染による性能劣化が避けられないことを踏まえ、検査機関には最低年1回の機器メーカーによる点検整備を求める。その上で、点検整備直後の機器で測定した「血液濾紙キャリブレータ」の測定値を用いて、新生児検体の測定値を「補正」することを要請する。

(2) タンデムマス法によるスクリーニングの基準値設定の標準化

タンデムマス法によるスクリーニング指標の基準値は、試験研究期に厚生労働科学研究班（山口班）が提示した値を参考として、各検査機関が設定していますが、新生児検体の測定値分布に応じて基準値を調整している検査機関がある一方、研究班の提示をそのまま用いている検査機関も少なくありません。そのような状況下、CPT2欠損症の対象疾患への追加は、すべての検査機関に対して、自施設での新生児検体測定値分布に基づく「パーセンタイル値」での基準値設定を求める、初めての機会となりました。

本研究班では、CPT2欠損症スクリーニングをモデルケースとして、その他のタンデムマス法スクリーニング対象疾患の指標についても、パーセンタイル値による基準値設定の適否を検討しました。その結果、以下の疾患・指標では、感度・特異度の改善が得られると判断されました(表11)。

表11. パーセンタイル値による基準値設定の有用性が見込まれる疾患と指標項目

疾患	指標
メープルシロップ尿症	ロイシン+イソロイシン
メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症	C3
グルタル酸血症Ⅰ型	C5-DC
VLCAD 欠損症	C14:1/C2

(3) 血液濾紙検体を用いる二次検査法の開発と応用

スクリーニング検査で陽性となった血液濾紙検体について、より特異的な代謝物を測定する二次検査は、一部の対象疾患の偽陽性低減や偽陰性防止に有用ですが、新生児マススクリーニング事業としての検査費用拠出が規定されていないため、実施できるのはごく少数の自治体・検査機関に限られているのが現状です(表12)。

表12. スクリーニング陽性の血液濾紙検体を用いる二次検査項目と実施状況

疾患	項目	常時実施	依頼対応	検討段階
メープルシロップ尿症	アロイソロイシン	1		1
ホモシスチン尿症	総ホモシステイン		2	
アルギニノコハク酸尿症	アルギニノコハク酸	1		
イソ吉草酸血症	C5-アシルカルニチン異性体	1		1
	イソバレリルグリシン		1	
メチルマロン酸血症	メチルマロン酸	1	1	1
プロピオン酸血症	3-OH-プロピオン酸	1		
先天性副腎皮質過形成	ステロイド分析 (5種)	5		1

8. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する検討

タンデムマス法を採用した現行の新生児マススクリーニングを医療経済学的に評価するため、その費用対効果を、ガスリー法によるスクリーニングとの比較する方法で検討しました。分析に当たっての枠組み設定を表13、結果を表14に示します。

表13. 新生児マススクリーニングの費用対効果に関する「分析の枠組み」設定

枠組みの項目	内容	
評価する技術	タンデムマス法によるスクリーニング	
対象集団	新生児	
比較対象	ガスリー法によるスクリーニング	
分析の立場	保険医療費支払者	
分析期間	生涯	
分析手法	費用効用分析	
アウトカム指標	質調整生存年 (QALY)	QOL 値：海外文献より取得 (システマティックレビューによる) 生存年：ナショナルデータベースから算出 (死亡割合を利用)
費用の範囲	スクリーニング検査費	タンデムマス法：単価=1,031 円 (26 自治体の調査結果) ガスリー法：単価=840 円 (平成 9 年 9 月 18 日 国庫補助通知)
	精密検査費	11,760 円 (先天性代謝異常症検査の診療報酬点数)
	疾患治療費	ナショナルデータベースより算出 例) フェニルケトン尿症の場合 1~ 9 歳：2,191,232 円 / 10~19 歳：2,345,156 円 20~64 歳：2,551,219 円 / 65 歳~ : 1,920,634 円
	合併症治療費	ナショナルデータベースより算出 (合併症を有する患者の医療費を年単位で集計した平均値を使用)
分析モデル	判断樹モデル + マルコフモデル	
割引率	年率 2%	
その他のパラメータ	罹患率	・ナショナルデータベースより算出 ・平成 29 年度 厚生労働省資料を参照
	早期発見の効果	疾患発見時期の違いは 合併症の発生率で反映

表14. 結果：ICER (Incremental cost-effectiveness ratio = 増分費用効果比) で評価

ICER = (タンデムマス法での費用-ガスリー法での費用) / (タンデムマス法での効果-ガスリー法での効果)

	タンデムマス法	ガスリー法
費用	8,327,647 円	8,324,602 円
QALY *小数点以下3桁未満省略	37.249	37.248
ICER	3,450,169 円	

わが国で費用対効果を評価する場合、ICER ≤ 500万円が「良好」の目安とされており、「タンデムマス法の採用による費用の増加に見合った効果が得られている」という評価となりました。但し、ICER 算出までには、実際のデータの不足を補うために多くの仮定が必要となっています。わが国の実情を反映した費用対効果をより正確に評価するには、特に対象疾患のQOLデータ収集が不可欠で、本研究班員にて調査に着手しています (研究期間：2021年3月末まで)。

9. 新規候補疾患の新生児マススクリーニングへの適合性評価

(1) 拡大しつつある新生児マススクリーニング対象疾患

タンデムマス法による新生児マススクリーニングの対象は現在17疾患ですが、この検査法では他にも追加費用なく発見しうる多数の疾患があります。そのいくつかは試験研究期には対象に挙げられていたもので、2013年度以降も引き続きスクリーニング対象としている自治体もあります。

一方、検査・治療技術の進歩に伴って、新たな候補疾患も増加しています。具体的には、各種のライソゾーム病・副腎白質ジストロフィー (ALD)・原発性免疫不全症 (PID)・先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症・脊髄性筋萎縮症(SMA)などが挙げられます(表15)。

主な国々での新規疾患スクリーニングへの取り組みを比較すると、「積極的な台湾・米豪」「慎重な欧州諸国」という傾向が見られます。わが国は中間的な状況と言えますが、試験研究として行われているスクリーニングは、個々の研究者による小規模なものに留まっているのが現状です(表16)。

表15. 検査・治療の実用化に伴う新生児マススクリーニングの新規候補疾患

疾患		スクリーニング検査法	治療法
ライソゾーム病	ゴーシェ病	濾紙血酵素活性測定	酵素補充療法, 基質合成抑制薬 化学シャペロン薬
	ファブリー病		酵素補充療法, 化学シャペロン薬
	ポンベ病		酵素補充療法
	ムコ多糖症Ⅰ型	濾紙血酵素活性測定	酵素補充療法, 造血幹細胞移植
	ムコ多糖症Ⅱ型	ムコ多糖体測定	
副腎白質ジストロフィー	C26-lyso-ホスファチジルコリン測定	大脳型: 造血幹細胞移植 (発症後直ちに)	
重症複合免疫不全症	T 細胞受容体遺伝子再構成に伴う環状 DNA 断片 (TREC) の定量 PCR	造血幹細胞移植 (初感染前に)	
B 細胞欠損症	免疫グロブリンκ鎖遺伝子再構成に伴う環状 DNA 断片 (KREC) の定量 PCR	ガンマグロブリン補充療法	
脊髄性筋萎縮症	SMN1, SMN2 遺伝子コピー数の定量 PCR	アンチセンス核酸薬 遺伝子治療	
先天性 CMV 感染症	濾紙尿中ウイルス DNA の定量 PCR	難聴・発達遅延への早期介入 抗ウイルス薬	

表16. 主な国々の新規候補疾患スクリーニング実施状況

疾患	日本	台湾	韓国	豪州	米国	伊	英国	独	スペイン	ブラジル
先天性副腎皮質過形成	●	●	●	▲	●	●	▲	●	●	●
先天性甲状腺機能低下症	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
タンデムマス対象疾患	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	▲
ガラクトース血症	●	●	●	●	●	▲	×	●	●	▲
原発性免疫不全症	P	●	P	●	●	P	P	×	P	P
ゴーシェ病	P	●	P	×	4	P	×	×	×	P
ファブリー病	P	●	P	▲	3	P	×	×	×	P
ポンペ病	P	●	P	▲	19	P	×	×	×	P
ムコ多糖症	P	●	P	●	17	P	×	×	×	P
副腎白質ジストロフィー	×	●	×	▲	14	?	?	?	?	?
脊髄性筋萎縮症	P	●	×	●	8	P	P	P	P	×
グルコース-6-リン酸 脱水素酵素欠損症	×	●	×	×	2	×	×	×	×	▲
嚢胞生線維症	×	×	×	●	●	●	●	●	●	▲
先天性難聴	●	●	●	●	●	▲	●	▲	●	?

● 全国実施 ▲ 一部地域で実施（米国の数字は州数） P 試験研究段階 × 未実施 ? 不詳

(2) AMED 研究班との連携

新規疾患スクリーニングについては、AMED 2019年度 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY の課題として、「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から評価・選定するためのエビデンスに関する調査研究」（研究開発代表者：但馬剛）でも検討が行われました。具体的には、米国で新生児マススクリーニング対象疾患の選定に使用されているスコアリング法を援用して、各疾患の専門家が採点を試みました。詳細は AMED への報告書に譲りますが、その結果も踏まえた本研究班としての提言を表17に示します。

表17. 新生児マススクリーニング対象への追加が急がれる疾患

新生児マススクリーニングを速やかに実施するのが適当と判断される疾患	
原発性免疫不全症	
・重症複合免疫不全症 (SCID)	TREC でスクリーニング → 感染前の造血幹細胞移植で根治
・B 細胞欠損症	KREC で SCID と同時スクリーニング → γ グロブリン補充
タンデムマス法の対象として追加できる疾患（＊一部の自治体ではスクリーニングされている）	
・全身性カルニチン欠損症	カルニチン製剤内服で急性発症（低血糖・脳症～急死）を予防
・ β -ケトチオラーゼ欠損症	長い空腹時間の回避で急性発症（代謝性アシドーシス）を予防
・グルタル酸血症Ⅱ型	長い空腹時間の回避で急性発症（低血糖・脳症～急死）を予防
新生児マススクリーニング実現に向けて課題の早急な解決が望まれる疾患	
・副腎白質ジストロフィー	大脳型男児：発症直後の造血幹細胞移植が救命に必須 ＊岐阜大学を中心に診断・治療の支援体制が構築されている(図 5) ・病型や発症時期の予測指標が未確立 ・X連鎖遺伝性 → 家系成員への影響範囲が広い ・ヘテロ女性も発症しうる → 女児スクリーニングの是非
・ポンペ病	酵素補充療法が有効： 不可逆的筋萎縮を防ぐには新生児期の診断・治療が必須 ・頻度が低い → 複数疾患の同時スクリーニングが望ましい
・脊髄性筋萎縮症	アンチセンス核酸薬や遺伝子治療が有効： 不可逆的筋萎縮を防ぐには新生児期の診断 → 治療が必須 ・発症時期の遅い病型への治療方針のコンセンサスづくり

図5. 副腎白質ジストロフィーのスクリーニング：岐阜大学病院による支援体制構築



「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班

班員名簿

但馬 剛	研究代表者	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
小林 弘典	研究分担者	島根大学 医学部 小児科
沼倉 周彦	研究分担者	山形大学 医学部附属病院 小児科
西野 善一	研究分担者	金沢医科大学 医学部 公衆衛生学
福田 敬	研究分担者	国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター
山口 清次	研究分担者	島根大学 医学部 小児科
新宅 治夫	研究分担者	大阪市立大学 大学院医学研究科 発達小児医学
重松 陽介	研究協力者	福井大学 医学部 小児科
深尾 敏幸	研究協力者	岐阜大学 大学院医学研究科 小児病態学
下澤 伸行	研究協力者	岐阜大学 研究推進・社会連携機構
中村 公俊	研究協力者	熊本大学 大学院生命科学研究部 小児科学講座
長崎 啓祐	研究協力者	新潟大学 大学院医歯学総合研究科 小児科学分野
花井 潤師	研究協力者	北海道薬剤師会公衆衛生検査センター 保健衛生課
石毛 信之	研究協力者	東京都予防医学協会 母子保健検査部 小児スクリーニング科
稲岡 一考	研究協力者	大阪母子医療センター 医療技術部 臨床検査部門
此村 恵子	研究協力者	国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター
山田 健治	研究協力者	島根大学 医学部 小児科
坊 亮輔	研究協力者	神戸大学 大学院医学研究科 小児科学
原 圭一	研究協力者	国立病院機構 呉医療センター 小児科
香川 礼子	研究協力者	広島大学病院 小児科
宇都宮 朱里	研究協力者	広島大学 大学院医系科学研究科 小児科学
佐倉 文祥	研究協力者	広島大学 大学院医系科学研究科 小児科学

発行： 2020年3月

編集者： 但馬 剛

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

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL. 03-5494-7133 FAX. 02-5494-7203

印刷所： 株式会社 共同印刷所

〒183-0056 東京都府中市寿町 3-13-8

TEL. 042-368-2001 FAX. 042-368-4070

CPT2 欠損症患者の 診療に関わっておられる方へ

危険な急性発症を防ぐために

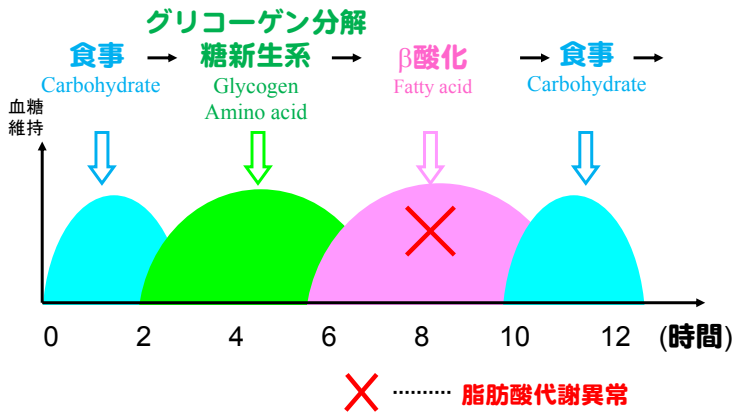


平成 30 年 9 月

厚生労働行政推進調査事業費補助金
「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班
(研究代表者:但馬 剛)

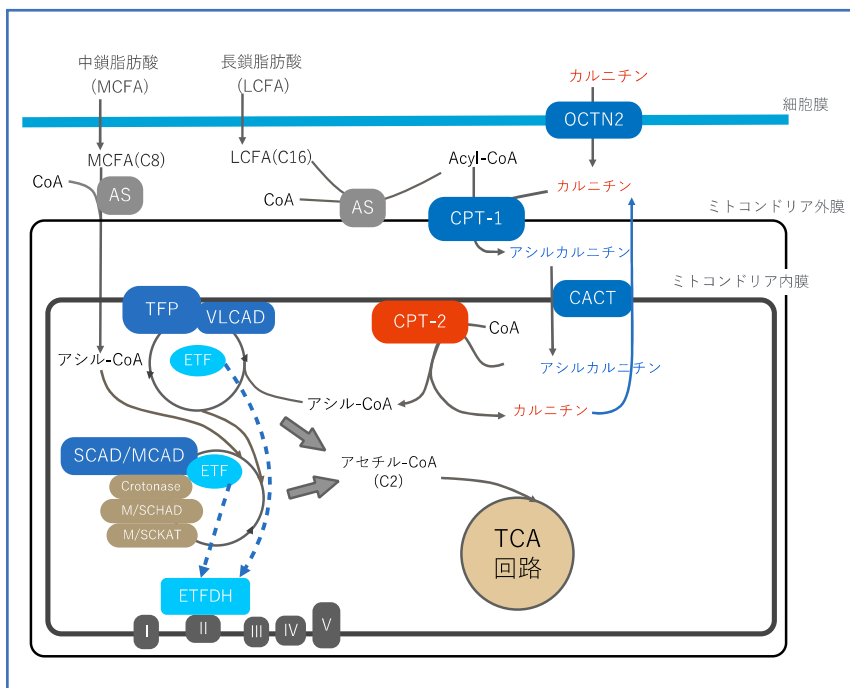
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ (CPT2) 欠損症ってどんな病気？

エネルギー供給と脂肪酸代謝異常症



CPT2 欠損症は希少な先天代謝異常症の中でも、脂肪からエネルギーをうまく産生することができない「脂肪酸代謝異常症」の一つです。発熱や過度な運動、長時間の飢餓、嘔吐・下痢といった状態では糖質やグリコーゲンからのエネルギーだけでは足りず、脂肪酸からのエネルギー需要が高まります。CPT2 欠損症ではこのような脂肪酸からエネルギーが作られるときに必要な酵素が先天性に障害されているため、エネルギー産生不全に陥り、重篤な低血糖や心筋障害、急性脳症、肝機能障害、横紋筋融解症等が起こります。時には突然死に至ることもあります。そのような重篤な症状を起こさないようにするためには、患者、患者家族、主治医が正しく本疾患の特徴を理解することと、急性発症の誘因となる体調不良時 (=sick day) への対応が必要です。「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015」にも詳しい病態や治療法について記載がありますが、本資料の作成メンバーは現行版ならびに改訂中の「診療ガイドライン」作成にも携わっており、内容についてはガイドラインの記載と矛盾がないように作られています。本資料はガイドラインの内容を補足するためのものであり、ガイドラインと合わせてご利用下さい。

脂肪酸代謝異常症？ エネルギー不足？



ヒトの体内では主に食事のグルコースや肝臓、筋肉に蓄えたグリコーゲンからエネルギーを供給しますが、それが枯渇してくると脂肪を燃焼させてエネルギーを補う必要があります。この脂肪が燃焼する生体内反応は脂肪酸β酸化と呼ばれ、ミトコンドリアを中心に行われます。左図のようにβ酸化に関わる酵素は CPT2 を含め複数存在し、これらが一つでも欠けると脂肪酸から十分なエネルギーが産生できません。これらの疾患群を「脂肪酸代謝異常症」と総称します。

と総称します。

糖質やグリコーゲンからのエネルギー供給が足りている状況では、β酸化は抑制されています。脂肪酸代謝異常症の患者さんは一般に、安定状態では特段の症状を示さないことが多いのはそのためです。β酸化への需要が高まる誘因（発熱・運動負荷などエネルギー必要量の増加や相対的な経口摂取の不足）が生じた際に、各種の症状が急激に出現する（=急性代謝不全）という発症形態をとります。エネルギー消費の多い脳や肝臓や横紋筋（骨格筋および心筋）などは、脂肪酸代謝異常症では特に障害を受けやすい臓器です。そのため急性発症時には肝逸脱酵素やクレアチンキナーゼ (CK) の上昇が見られ、時に致命的な不整脈や心筋症を呈

することもあります。また、通常血糖値が下がりそうになると、糖新生や脂肪酸 β 酸化によるエネルギー代償機構によって体内のグルコース消費は抑制されます。本疾患の場合は β 酸化障害のみならず、結果的にATP産生不全によって糖新生も抑制されるため、血糖の維持が出来ません。したがって、残りわずかな血中グルコースがまたたく間に消費され、**非常に急激かつ重篤な低血糖に陥ります**。その結果、低血糖性脳症や心停止による急死に至ることもあるのです。また、本疾患では通常低血糖時に中枢神経における非常用エネルギー源として利用されるケトン体が産生されません（ケトン体は脂肪酸が分解されることで作られるため）。この事も本疾患における低血糖が重篤な結果をきたす一因となっています。

CPT2 欠損症と突然死の報告

年齢	診断時	契機	臨床経過
2d	死亡後	哺乳不良	突然の徐脈、心停止
6m	死亡後	上気道炎	帰宅後、突然死
8m	死亡後	手足口病	低血糖、期外収縮、意識障害、徐脈から心停止
9m	死亡後	インフルエンザ	帰宅後、突然死
11m	死亡後	発熱 嘔吐	帰宅後翌日に突然死
1y1m	死亡後	上気道炎	詳細不明
1y1m	死亡後	胃腸炎	帰宅後、突然死
1y1m	死亡後	上気道炎、咽頭炎	詳細不明
1y3m	NBS	上気道炎	入院翌日退院後に突然死
1y5m	不明	嘔吐下痢	けいれん重積、多臓器不全
2y5m	NBS	胃腸炎	帰宅後、突然死
18y	不明	徹夜登山後	筋強直発作、腎不全

この表は過去に日本で報告されたCPT2欠損症による突然死症例の一覧です。なかには新生児マススクリーニングでCPT2欠損症と診断されながら、不幸にも突然死を来した症例も含まれています。つまり、CPT2欠損症は、他の脂肪酸代謝異常症と比較しても突然死のリスクが高い疾患と言えます。VLCAD欠損症やMCAD欠損症といった他の脂肪酸代謝異常症の診療経験がある医師であっても特別の注意が必要な疾患といえるでしょう。

CPT2 欠損症における突然死を予防するためには

CPT2欠損症では、いつ、どのような症状を呈するのか予想しにくいことが管理の難しさに繋がっています。CPT2欠損症患者の多くは、安定期には何の臨床症状も呈しません。そして、急変する直前まで元気にしていることもしばしば経験されます。しかし、上の表が示すとおり、**急性代謝不全の多くは感染症や嘔吐、下痢などが引き金となります**。低血糖などの症状は極めて急速に進行するため症状が出てからの対応は困難です。このような急性代謝不全に陥る可能性がある"sick day"にはできるだけ早く病院を受診させ、ブドウ糖含有輸液など適切な対応が望めます。なお、現時点では、sick dayにおいて患者の緊急性を正確に予測できる一般生化学検査は存在しません。つまり、CKや血液ガス、血糖値などに問題がなくてもsick dayの際は急変する可能性があるのです。そのため、予防的な入院の頻度が多くなることは避けられませんが、本疾患はひとたび急性増悪した場合の予後が極めて不良であることから、現時点ではこのような対応が最善であると考えています。

また、上の表の通り死亡例の多くは、生後半年～3歳までであることが分かります。診断から少し時間が経つと、両親や主治医も、児の順調な発育を確認して安心し、少しずつ厳格な対応が緩みはじめるかもしれません。一方、哺乳間隔が長くなり始める時期は、高熱を伴う感染症（インフルエンザや突発性発疹など）や急性胃腸炎に罹患することが多くなる時期です。「これくらいなら大丈夫だろう」と言うような、漫然とした理由で児の状態を過小評価しないよう、くれぐれも注意が必要です。

一方、本疾患には無治療でも成人に至るまで無症状な方もいます。このような患者さんには上述のような管理は過剰となる可能性はありますが、現時点ではどのような患者さんに突然死のリスクが高いのかを明確に判断することは出来ません。したがって、残存酵素活性や遺伝子解析の結果、臨床経過に関わらず、本疾患であれば全例で厳重に管理すべきと考えています。

CPT2 欠損症の具体的な対応例

急性発症時の対応といっても、低血糖や意識障害といった重篤な急性代謝不全発作時と、まだ代謝不全状態になっていない時 (=sick day の対応) では異なります。一旦、急性代謝不全に陥った場合、集学的な治療をおこなったとしても、神経学的な後遺症が残る、あるいは死亡することもあるため、何より予防、つまり sick day の対応が重要です。具体的には、発熱時、嘔吐時などの場合には、入院のうえブドウ糖含有輸液 (GIR 5-10mg/kg/min 程度を目標) を行う必要があります。MCT ミルク (オイル) を積極的に利用することも有用です。そして発熱、嘔吐下痢の症状がないこと、かつ食事が十分に摂取できることを確認したうえで退院を考慮すべきであると考えています。家族や主治医は、いつまでこのような危険を抱えて暮らすのかという不安もあるかもしれませんが、年齢とともに急性発作のリスクは減少します。一つの参考として、欧米で患者が非常に多い MCAD 欠損症という別の脂肪酸代謝異常症では、3 才を過ぎると突然死を起こすような重篤な発作は少なくなるといわれています。同じ考え方をそのまま適応することは出来ないとしても、一つの目安にはなると思われます。ただし、CPT2 欠損症では少なくとも突然死のリスクがあると思われる小学校入学頃までは、厳重な管理が必要であると、我々は考えています。

また、診断直後の患者家族には孤独感や金銭的な不安などもあるため、必要に応じてメディカルソーシャルワーカー、地域連携の看護師やスタッフと連携した診療が望まれます。授乳間隔や食事療法に不安のある患者さんには管理栄養士から話を聞いてもらうのも良いでしょう。

CPT2 欠損症の診断・治療や管理に迷ったら

本疾患のこと、本リーフレットの内容などについてご相談がありましたら、遠慮なく私達 (国立成育医療研究センター・但馬 剛 / 島根大学小児科・小林 弘典、山田 健治 / 神戸大学小児科・坊 亮輔) にご連絡下さい。

また、CPT2 欠損症に関わらず、脂肪酸代謝異常症の診療や新生児マススクリーニングに関わる内容であれば「タンデムマススクリーニング (TMS) コンサルテーションセンター (03-3376-2550) (<http://tandem-ms.or.jp/consultation-center>)」でもご相談できます。

更に、患者家族会 (ひだまりたんぽぽの会、<http://hidamari-tanpopo.main.jp/>) への参加や JaSMIn (<https://www.jasmin-mcбанк.com/>) などの患者登録システムを利用することで新規の治療薬や、疾患の理解を深める講演会などの情報を随時受け取ることが可能です。これは患者間の横のつながりを築くことにもつながります。CPT2 欠損症は、わが国の脂肪酸代謝異常症としては比較的頻度の高い重要疾患ですが、それでも年間の患者発生数は 4 ~ 5 人程度と考えられており、患者や家族をとりまく周囲の理解はまだ十分ではありません。主治医、患者家族だけで疾患と向き合うのではなく、患者家族の輪を深めることも診療の質向上に役立つと考えています。



連絡先・相談先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

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 室長 但馬 剛

E-mail: tajima-g@ncchd.go.jp 電話 03-5494-7133 FAX 03-5494-7203

シーピーティーツー けっ そん しょう

お子さんがCPT2欠損症と 診断されたご家族の皆様へ

2019年3月

厚生労働行政推進調査事業費補助金

「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班

(研究代表者：但馬 剛)





はじめに

元気に生まれたお子さんが、新生児マススクリーニング検査で「病気かもしれない」と言われた時からご心配の多い日々をお過ごしのこととお察しいたします。しかし、CPT2 欠損症であっても、適切に対応すれば順調に成長・発達していくことができます。

このパンフレットでは、実生活に沿った情報をお伝えしたいと思います。ぜひ、ご両親だけでなくご家族みなさんでご覧ください。このパンフレットを読んでみて、わからないことなどがあれば、遠慮なく主治医にお尋ねください。



① シーピーディーツー けっそんしやう CPT2 欠損症ってどんな病気？

CPT2 欠損症（カルニチン・パルミトイル・トランスフェラーゼ 2 欠損症）は、CPT2 という体の中にある成分（酵素）が十分に働かない病気の名前です。この病気のお子さんは、哺乳や食事からの糖分（エネルギー源）が足りなくなったときに、体内に蓄えられた脂肪から十分なエネルギーを作り出すことができずエネルギー不足になってしまいます。CPT2 欠損症のように脂肪が分解されにくい病気は他にもたくさんあり、これらをまとめて「**脂肪酸代謝異常症**」と呼んでいます。

なぜ脂肪から十分なエネルギーを作ることが難しいかというところ…

私たちは、まず初めに食事の糖分や体の中に蓄えた糖分を元にしてエネルギーを作ります。ところが、食事から十分な糖分を補えない場合には、糖分からのエネルギーだけでは徐々にエネルギーが足りなくなってきました。糖分がなくなると、次のエネルギー源として「脂肪」が使われます。その時に重要な役割を果たしている酵素が CPT 2 です。この酵素には、脂肪をエネルギーの製造工場（ミトコンドリア）へ運ぶ手助けをする働きがあります。CPT2 欠損症では、体に蓄えられた脂肪をミトコンドリアへ運ぶことができず、十分にエネルギーを作り出すことができません。

つまり…

赤ちゃんの時の血液検査（新生児マススクリーニング）でみつかる CPT2 欠損症のお子さんは、ミルクや母乳を飲んだり食事を摂ったりして、**糖分が十分である時には何の症状もみられないことがほとんどです。しかし、糖分がなくなると、心臓や肝臓、脳、筋肉に十分なエネルギーが届けられなくなってしまいます。**





2 これからの治療は？ どういうことに気をつけるといいの？

CPT2 欠損症の治療でもっとも大事なことは「**哺乳間隔をあけすぎないこと**」と「**熱が出たときや嘔吐・下痢のときには受診し、点滴を受けること**」の2点です。この2点に気をつけて生活することで、急な症状の出現を予防できます。しかし、これをしっかりと守ることは簡単ではありません。お母さんだけ、あるいはお父さんだけでは負担が大きいため、ご家族全員にご協力いただきたいです。

① 哺乳(食事)間隔をあけないこと

哺乳間隔の目安は表の通りです。生後1ヶ月までは、タイマーなどで工夫しながら、昼夜を問わず、哺乳開始から次の哺乳開始までの時間が**3時間以上あかないように**気を付けてください。赤ちゃんがまとまった睡眠をとるようになっても、**寝かせておくのではなく、哺乳間隔**

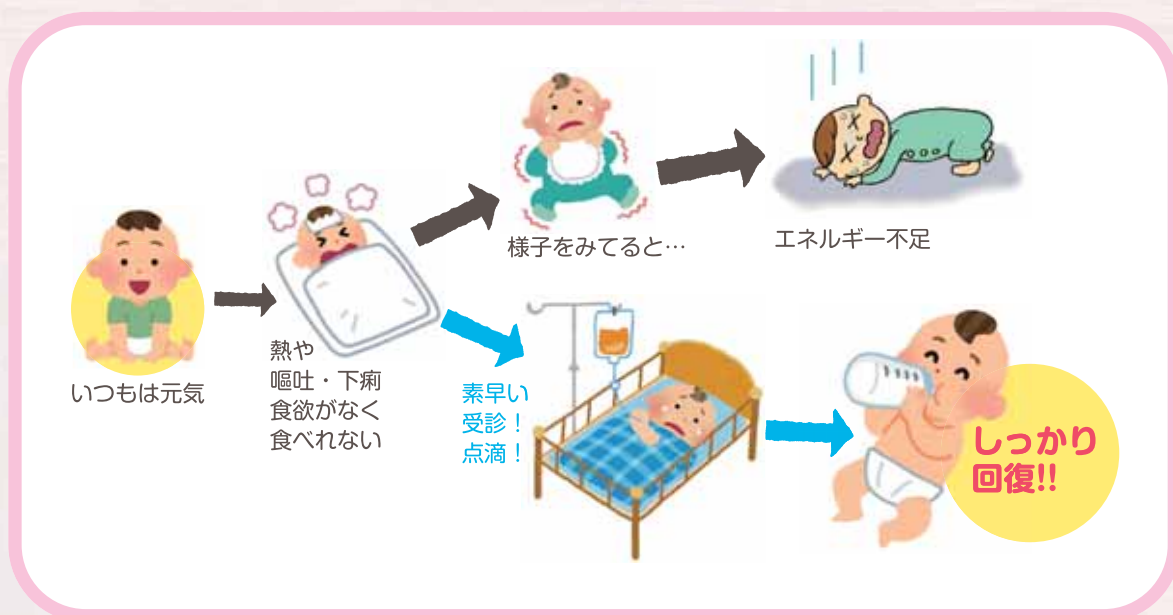
月齢と目安となる哺乳間隔

	日中	睡眠時
0~1ヶ月まで	3時間	3時間
1~5ヶ月まで	4時間	4時間
6ヶ月~1歳まで	4時間	6時間

があく場合には、起こしてでも哺乳をすることが重要です。ウトウトしたまま飲ませて構いません。なお、夜間やお母さんが不在の間の哺乳、災害時などへの備えとして、ミルクがあっても良いかもしれません。

② 熱が出たとき、嘔吐・下痢のとき、食べられないときには、すぐ受診(点滴)を！

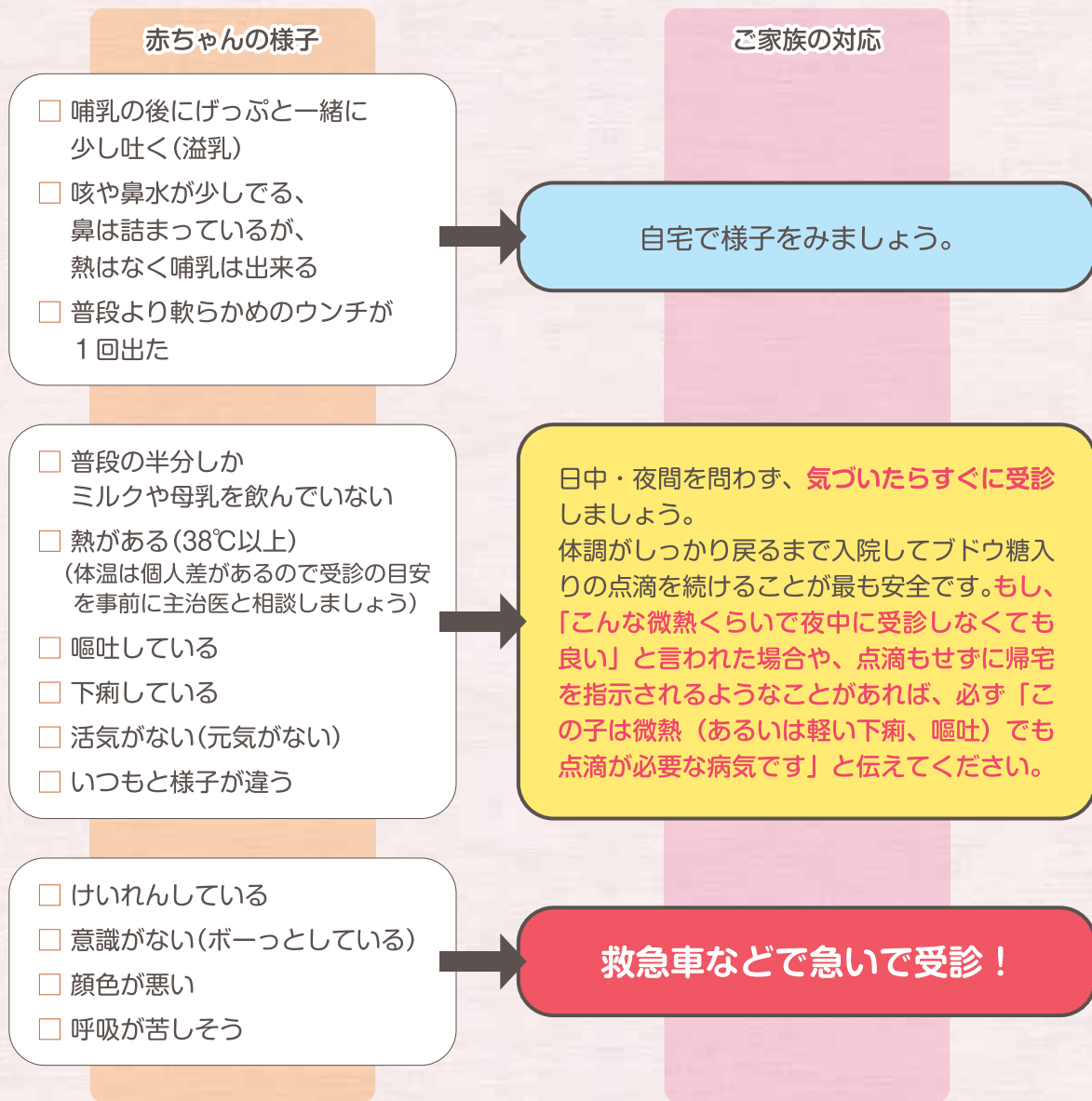
嘔吐や下痢のときは、口から食べたものが十分に消化吸収されず、体の中に糖分を取り込めません。そのため、食べていても「食べていない」と同じように糖分が足りず、エネルギー不足になります。また、熱が出た時もエネルギーを大量に使うため、普段よりも早くエネルギー不足になります。このような状態を「sick day (シックデイ)」といいます。「吐いているけど、普段どおり食べているから大丈夫」、「熱はあるけど朝まで様子をみよう」と思ってお家で様子をみずに、**できるだけ早く病院を受診し、できるだけ早くブドウ糖とよばれる糖分を含んだ点滴をしてもらいましょう。**症状が悪くなりやすい小学校入学までは、十分に体調を気にかけていただきたいです。



受診の目安

複数のチェック項目に該当した場合、その中でもっとも重症な対応が必要です。

(例えば、ウンチが柔らかく元気がなければ、「活気がない」の対応として「すぐに受診」となります)



CPT2 欠損症の症状は、低血糖症(活気がなく、ボーッとしたり、けいれんなど)、脳症(意識がなく、けいれんが止まらない)、心不全(心臓の働きが弱くなって息苦しい)、不整脈(ひどいと突然意識がなくなったり、心臓が止まったりします)、筋肉痛・筋力低下、肝機能障害(自覚症状はありませんが、血液検査などで分かります)などです。しかし、風邪などの体調不良でぐったりしているのか、病気の症状があらわれているのかを判断する必要はありません。とにかく、**お子さんの様子が普段と違っていれば、上記の表にそってご対応ください。**



③“シックデイ“になる前に準備しておくこと

子どもはどんなに気を付けていても風邪をひくものです。「風邪をひかせないこと」ではなく、「熱が出た時、嘔吐・下痢の時、食欲がなく食べられない時にはすぐに受診すること」が大切です。シックデイに落ち着いて対応するために、前もって準備しておきましょう。

● 紹介状を持ち歩く

帰省や外出のときなど、いつ、どこで体調を崩しても受診できるように、主治医に紹介状を書いてもらい、外出時は持ち歩くようにしましょう。

● 救急対応できる病院を知っておく

出来れば24時間対応で入院が可能な自宅に近い病院を紹介してもらい、予防接種などの機会を作って、救急対応が必要になる前に受診しておくことをお勧めします。病院の地域連携センターなどの窓口から紹介先の病院へ連絡し、受診の予約ができる場合もあります。また、旅行や帰省時には救急病院を調べておきましょう。

● 使用してはいけない薬を理解する

お薬手帳を準備し、「ピボキシル基を有する抗菌剤は使用できない」と明記しておき、受診のときとお薬を受け取るときに、医師・薬剤師に必ず伝えてください。セフトレン・ピボキシル、セフカペン・ピボキシル、セフテラム・ピボキシル、デビペナム・ピボキシルなどが該当します。

● すぐに受診できるような準備をしておきましょう

体調の悪い子どもの対応をしながら準備をするのは大変です。保険証、紹介状、お薬手帳、母子手帳、着替え、タオル、必要な方はミルクや哺乳瓶などをまとめておくと、すぐ受診できます。

患者の声 (中学2年 男子)

僕は今、中学2年生です。部活は、ジャズバンド部でトランペットを吹いています。激しい運動をするとしんどくなるので文化部にしました。学校生活は楽しんでいます。

小さい頃はインフルエンザなどにかかったとき、入院したりして大変でした。その時は、すぐ病院へ行って点滴をしていたのを覚えています。でも、体が大きくなっていくにつれて、かかりにくくなったりもしました。病気のことも周りの友達に話して理解してもらっています。

心配な事は定期検診で先生に話しています。病気のことは、個性の一つとして、前向きに考えています。





3 もっと知りたいご家族の方へ

♥ひだまりたんぽぽ

CPT2欠損症を含む脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症と診断されたお子さんやご家族の集まりです。同じ疾患で悩む患者、患者家族などと相談することができます。日常生活の困りごとや工夫を共有できる同じ疾患の友達ができることは何よりはげみになるかと思います。

➔ <http://hidamari-tanpopo.main.jp>

♥国立成育医療研究センター マスクリーニング研究室

病気に関する更に詳しい情報を掲載しています。例えば、離乳食や学童期になった際に注意する点や、この病気のFAQなどもご覧になれます。

➔ <https://www.ncchd.go.jp/scholar/research/section/screening/>



上記のアドレス（左記QRコード）のページ上部にある「オリジナルWebサイトはこちら」から「新生児マススクリーニングとは…」のページに行き、「新生児マススクリーニングと先天代謝異常症の参考資料&リンク集」からFAQが参照できます。

♥「JaSMIn (ジャスミン)」

先天代謝異常症患者登録制度です。患者さん、あるいはご家族が自ら登録して頂くもので、最新の治療内容や取り組みなどの情報や、患者会の情報などがメールマガジンで届きます。

➔ <https://www.jasmin-mcbank.com/>

♥タンデムマス・スクリーニング普及協会

新生児のスクリーニング検査とその検査でわかる病気の概要を知ることができます。「有機酸・脂肪酸代謝異常症って何？」という一般向けガイドブックも掲載しています。

➔ <https://tandem-ms.or.jp/>

♥小児慢性特定疾病情報センター

小児慢性特定疾病の患者さんの治療・療養生活の改善等に役立つさまざまな情報を提供しています。病気や治療の概要などの情報も掲載しています。

➔ https://www.shouman.jp/disease/details/08_03_042/