沖縄県のTMSスクリーニングの現状と課題

・新生児マス・スクリーニング連絡協議会
沖縄県医師会、沖縄県小児科医会、沖縄県産婦人科医会、助産師会会長、那覇市立病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、県立中部病院、沖縄県保健所長会代表、琉球大医学部附属病院
・沖縄県地域保健課母子保健班
・中部地区医師会（検査機関）

琉球大学小児科　知念安紹

沖縄県の新生児マス・スクリーニング検査報告

期間	検体数	要再検査(人)	(%)	即要精査
A. 2014年10月～2015年9月	17,085	43	0.30	5
B. 2015年10月～2016年9月	17,252	155	0.90	12
C. 2016年10月～2017年9月	16,167	116	0.72	25

要再検査率(%)について
　カットオフ値は要再検査率0.5-1.0%目標としており、A.2015-16年期間とB. 2016-17年期間ともに目標範囲内である。
TSH再検査率も例年通りである。

A.参考：沖縄県の新生児マススクリーニングのタンデムマス法導入準備と開始１年間（2014-2015 年）について（沖縄医学会雑誌　第55巻第2号　平成28年11月）

2. 診断について

期間	即要精査数	診断	
A.2014-15年	5	1	VLCAD欠損（軽症型）（1）
B.2015-16年	12	1	CPT2欠損(1)
C.2016-17年	31	5	プロピオン酸血症(2)、VLCAD欠損(1)、PTPS欠損(1)、 母：全身カルニチン欠乏症(1)

A.2015-16年期間よりB. 2016-17年期間に増加しているのはCPT2欠損症とGA2欠損症の関連カットオフ値領域も陽性者として取り扱ったためである。
CPT2欠損症の新たな基準の改正により偽陽性率は減少すると考えられる。

（追跡調査協力医）
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター新生児：大城達男
沖縄県立中部病院新生児科：真喜屋智子
那覇市立病院新生児：桃原由二
琉球大学医学部附属病院：知念安紹（集計担当）

要即精査について

A. 期間2015年10月～2016年９月

2015-16年	出生体重	在胎週数	異常値	診断	予備
1	1,860	32	2回目 C3, C5DC,C16高値	正常	低出生体重児
2	574	28	C5-OH高値	Silver Russel症候群	低出生体重児
3	3,000	37	多項目高値	新生児ヘモクロマトーシス	死亡
4	2,706	37	C16,(C16+C18:1)/C2高値	CPT2欠損症	治療にて経過良好
5	550	25	C3,C5:1高値	極型ファロー四徴症	低出生体重児
6	3,488	40	C10, C10/C2, C8高値	正常	
7	2,636	39	C0低値	正常	発達良好
8	3,446	38	C0低値	腸回転異常(術後)	栄養状態改善にて正常化
9	1,638	36	C5OH, C5:1高値	死亡　13トリソミー	壊死性腸炎、多臓器不全
10	3,062	39	C14:1, C14:1/C2, C16高値	正常	
11	896	26	C5-OH, C5:1高値	β ケト欠損軽症疑・正常	低出生体重児、精査中
12	1,034	28		正常	低出生体重児

要即精査について

B-1. 期間2016年10月～2017年９月　検体数16167名

2016-17年	出生体重	在胎週数	異常値	診断	予備
1	3,080	38	C14:1, C14:1/C2, C10, C10/C2高値	GA2軽症型疑い	経過観察中
2	2,884	40	C3,C3/C2,高値	プロピオン酸血症(軽症型)	治療にて経過良好
3	3,272	40	C14:1, C14:1/C2, C10, C10/C2高値	GA2軽症型疑い	経過観察中
4	1,124	28	C5OH高値	正常	正常発達
5	1,936	35	C5:1, C10/C2高値	正常	胎児貧血にて胎児輸血3回施行。甲状腺機能低下あり。正常発達。
6	3,462	39	C16,C5:1高値	一過性ビタミンB12欠乏	
7	766	30	C5OH, C5:1高値	18トリソミー	生後9か月死亡
8	2,906	37	C3,C3/C2高値	正常	
9	3,796	38	C3,C3/C2,高値	プロピオン酸血症(新生児型)	肝移植(1歳)
10	2,756	35	C3,C3/C2,高値	ビタミンB12欠乏	補充療法、母正常
11	3,078	39	C0低値	正常	母:全身性カルニチン欠乏症
12	1,562	32	多項目高値	敗血症による死亡	母GBS保菌者
13	3,420	40	C14:1, C14:1/C2高値	VLCAD欠損	食事療法中
14	3,478	37	C5:1, C10, C10/C2高値	GA2疑い	乳酸高値にてVitB2内服中。
15	3,208	40	C3,C5:1,C16高値	正常	

要即精査について

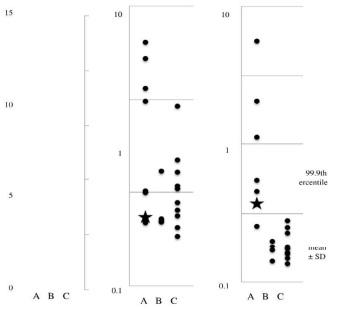
B-2. 期間2016年10月～2017年９月　検体数16167名

2016-17年	出生体重	在胎週数	異常値	診断	予備
16	3,428	38	C3,C5:1,C16高値	正常	
17	3,462	41	C3,C16高値	一過性ビタミンB12欠乏	
18	2,868	38	C3,C16高値	正常	
19	576	23	C0, C5:1高値	正常	低出生体重児、ヒルシュスプリング病疑。MCAD欠損・β ケト欠損軽症疑
20	3,342	40	C10,C10/C2高値	正常	
21	2,726	36	C0高値	正常	
22	2,902	39	C16, C10/C2, C14/C2高値	正常	
23	2,480	38	Phe, C5:1, C16高値	PTPS欠損症(BH4欠損)	早期治療にて順調
24	3,568	40	C3,C3/C2,高値	正常	
25	3,046	39	C10, C10/C2高値	正常	
26	2,880	40	C5:1, C16, C10, C10/C2高値	正常	
27	3,415	37	C14:1, C14:1/C2高値	VLCAD欠損保因者・軽症	検査中
28	2,626	38	C16, C5:1, (C16+C18:1)/C2高値	正常	
29	2,442	36	C3, C3/C2, C5:1高値	一過性ビタミンB12欠乏	
30	2,836	38	C16,(C16+C18:1)/C2高値	正常	
31	2,824	39	C14:1, C14:1/C2, C5:1, C10/C2, C12高値	一過性ビタミンB12欠乏	

CPT2欠損症の新基準

従来:
C16　>3.0(nmol/ml)
(C16+C18:1)/C2 >0.5

変更:
(C16+C18:1)/C2 >0.62
C14/C3　>0.68
99.9th percentile
(n=5914)



A:CPT2欠損症者
B:保因者・軽症型
C:偽陽性者

Tajima et al., 2017

NBS精度管理合同委員会委員長 重松陽介
日本マススクリーニング学会精度保証システム委員長 花井潤師

【結論1】 CPT2欠損症の判定指標はC14/C3比と(C16+C18:1)/C2比のアンド判定とする。
【結論2】 C14/C3比と(C16+C18:1)/C2比のカットオフ値は自施設の測定値分布の99.9%値前後とする。

沖縄県
2万人(H27-29)の解析結果

C14/C3比と(C16+C18:1)/C2比のカットオフ値99.9%値による判定

		C14/C3 >0.365	C14/C3 <=0.365	Total	率	両群陽性率
(C16+C18:1)/C2	>0.400	2	15	17	0.085%	0.010%
	<=0.400	19	19,964	19,983		
	Total	21	19,979	20,000		
	率	0.105%				

中部地区医師会検診センター　臨床検査課　山川聖樹ら

＊両群陽性者2名中、1名はCPT2欠損症で治療中、1名は元気であり、低出生体重児による再検査では正常範囲となっている。

NBS陽性１

GA37W, BW2706g, CPT2欠損症(B. 期間2015年10月～2016年９月診断)

濾紙血(nmol/ml)	アシルカルニチン分画	カットオフ値	5日目	14日目	26日目	33日目	42日目	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	7か月	8か月	9か月	11か月	12か月	12か月	12か月	13か月	14か月	16か月	17か月	19か月	21か月	23か月
旧カットオフ	C16	3.00	4.54	2.43	0.82	0.78	0.86	0.69	0.65	0.81	0.51	0.92	1.12	1.04	1.00	1.09	4.16	1.75	1.06	0.73	0.90	0.75	0.80	1.17	1.39	0.93
	(C16+C18:1)/C2	0.62	0.82	0.79	0.37	0.05	0.05	0.13	0.08	0.07	0.10	0.24	0.12	0.24	0.24	0.31	0.40	0.57	0.38	0.13	0.19	0.10	0.14	0.23	0.33	0.21
	C0	<10.0	10.77	10.64	14.57	40.31	33.72	18.39	27.42	20.32	25.22	26.53	22.98	21.87	29.61	17.9	16.82	25.17	23.52	21.83	28.94	21.89	22.01	21.66	30.23	26.91
新カットオフ	(C16+C18:1)/C2	0.4	0.82	0.79	0.37	0.05	0.05	0.13	0.08	0.07	0.10	0.24	0.12	0.24	0.24	0.31	0.40	0.57	0.38	0.13	0.19	0.10	0.14	0.23	0.33	0.21
	C14/C3	0.365	1.24	2.41	0.84	0.12	0.18	0.22	0.3	0.31	0.28	0.62	0.28	0.44	0.3	0.27	2.29	0.89	0.61	0.1	0.21	0.24	0.26	0.43	0.42	0.08

NBS陽性１

GA37W, BW2706g, CPT2欠損症(B. 期間2015年10月～2016年９月診断)

	アシルカルニチン 分画	カットオフ値	5日目	14日目	紹介	26日目	33日目	42日目	7か月目	8か月	11か月
濾紙血(nmol/ml)	C16	3.00	4.54	2.43		0.82	0.78	0.86	1.12	1.04	1.09
	(C16+C18:1)/C2	0.62	0.82	0.79		0.37	0.05	0.05	0.12	0.24	0.31
	C0	<10.0	10.77	10.64		14.57	40.31	33.72	22.98	21.87	17.9
血清(nmol/ml)	C16	0.25				0.72			0.58	0.72	0.78
	(C16+C18:1)/C2	0.022				0.21			0.04	0.07	0.13
	C0 (35.97±8.4)					30.56			40.3	35.77	36.33
	C14/C3	0.365							0.39	0.75	0.39

NBS陽性２　　未精査

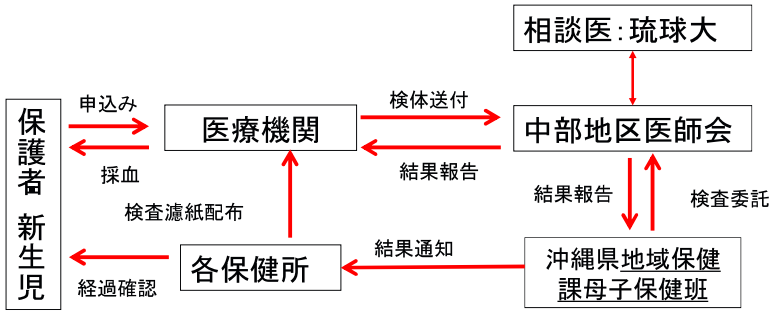
GA33W, BW1846g, (B. 期間2015年10月～2016年９月)

濾紙血(nmol/ml)	アシルカルニチン分画	カットオフ値	8日目	28日目
旧カットオフ	C16	3.00	2.03	0.37
	(C16+C18:1)/C2	0.62	0.44	0.1
	C0	<10.0	15.7	11.98
新カットオフ	(C16+C18:1)/C2	0.4	0.44	0.1
	C14/C3	0.365	0.5	0.18

H30.1月　主治医に連絡、経過中特に問題なし。
精査予定。

4. 今後への課題

A. 沖縄県の新生児マススクリーニング検査の体制



医療機関：県立北部病院、県立中部病院、県立中部病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、中頭病院、那覇市立病院、琉球大学医学部附属病院など

B. 沖縄県の新生児マススクリーニング検査陽性者の追跡調査
　およびフォローアップ体制

1. 要精査となったNBS陽性者は出生後3年間は各病院の新生児担当医に連絡する。
2. 診断された先天代謝異常症の児は琉球大学小児科に定期的に通院し、地域の小児科医と連携をとる。
3. 先天代謝異常症の専門医の養成

（沖縄県新生児マス・スクリーニング連絡協議会　H30.1.29）

お知らせ

第46回日本マススクリーニング学会学術集会
会期：2019年　11／22(金)-23(土)
場所：沖縄県市町村自治会館
　　〒900-0029 沖縄県那覇市旭町116-37
　　：http://okinawa-jichikaikan.com/

新生児スクリーニングネットワーク会議　2018.2.9（金）

新生児スクリーニング発見患者の登録・追跡体制の重要性：成人PKU患者の調査より

（分担事業者）
島根大学小児科特任教授
山口清次

Wilson & Jungnerの基準（WHO, 1968）

1. 放置すると重大な健康被害が発生する
2. 自然歴が明らかである
3. 無症状の潜伏期間がある
4. 確立した治療法がある
5. 診療可能な機関に容易にアクセス可
6. 簡便で精度の良い検査法がある
7. 検査が集団に対して受容（常識にかなう）
8. 治療対象者の政策合意（同意）
9. 費用対効果に妥当性がある
10. 発見後の継続的対応が可能（追跡システム確立）

新生児スクリーニング発見患者の長期追跡の意義

1. 正確な頻度（疫学）
2. 自然歴の把握
3. エビデンスに基づく診療
4. 診断治療法の向上
5. 患者家族へのフィードバック
6. 行政の事業評価
7. 行政サービスの向上
8. 新生児スクリーニングの社会啓発

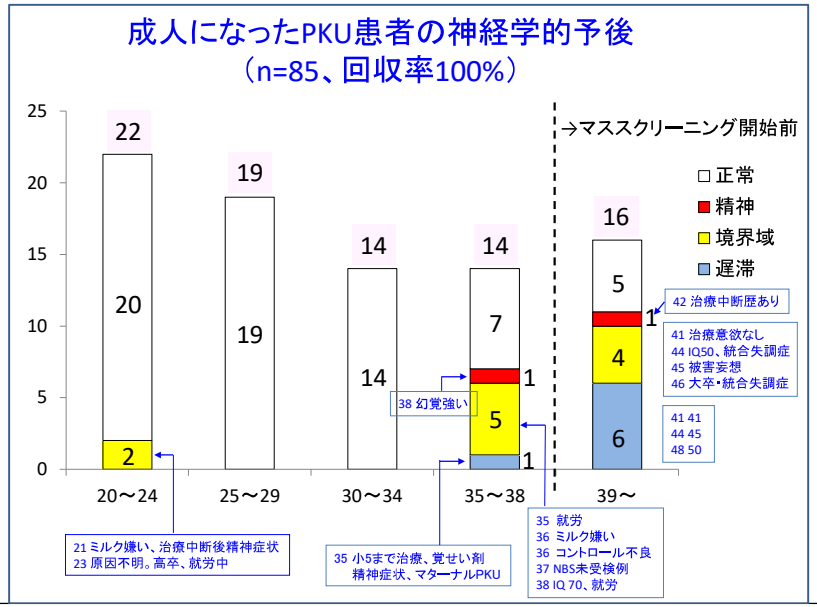
成人PKUの生活実態調査

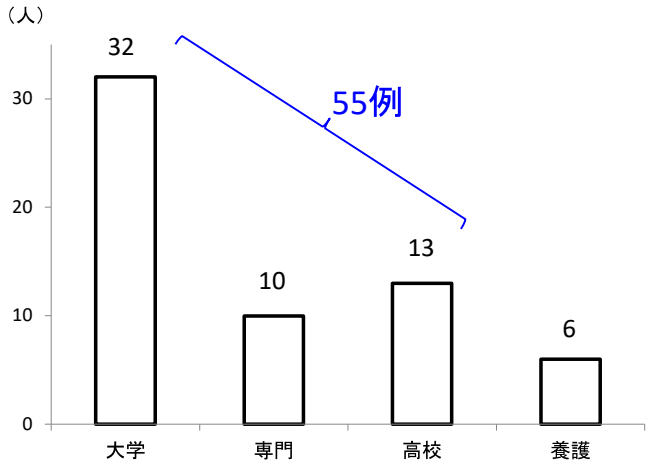
山口清次、山田健治（島根大学小児科）
青木菊麿、横山和紀（母子愛育会・特殊ミルク事務局）

（目的）
長期間にわたるNBSの貢献度の評価
新生児スクリーニング開始（1977年 開始）から39年目

（調査方法）
1. 20歳以上のPKU症例（38才以上と以下に分けて調査）
2. 主治医を対象にアンケート
3. 特殊ミルク事務局からA-1またはMP-11フォーミュラを提供した症例（85例）

（調査内容）
1. 発達状態（就学、就職状況）
2. 生活上の問題





成人 PKUの調査から考察（1）

1．NBS開始前後で、神経障害発生率に明らかな差がみられた
→障害発生予防の観点から、NBS事業は明らかに有効である

2．就学状況は、高卒以上が61例中55例、就労は77例中70例
→厳重に治療すれば、就学、就職、結婚なども普通とかわらず可能

3．小児期に正常でも、成人後に治療を中断すると障害発生
→PKUは生涯にわたる治療が必須

4．1980年代初旬（NBS開始後数年間）の患者の予後は良くなかった
→医師に対して、管理基準順守の重要性を示唆している。
→学童を過ぎれば治療が必要ないと考える医師が多かった。

5．NBS開始前は重度の知能障害が多く、成人期の中断例では精神症状が多い傾向あり
→未治療群（小児期）と治療中断群（成人例）は、神経障害の質が異なる

成人 PKUの調査から考察（2）

6．対象85例の性別は女性が2倍以上であった（男：女＝26：59）
→女性はマターナルPKUの心配あり。男性例は治療中断例が多い？

7．今回の対象者は：A1またはMP11を、成人後に注文した症例（85例）
→調査対象外の症例で治療中断例が相当数あると思われる
トランジションも重要な課題である

8．33名の医師（小児科医）を対象に85例を調査：回収率は100%
→小児科医（主治医）を対象に予後調査すると回収率がよい

9．難病指定されてから、通院を再開した症例あり
→公的支援は、治療効果を改善させる

10．調査対象となった85例は、成人後に特殊ミルクのオーダーがあった症例である（少なくとも成人後に病院を受診し、治療意欲がある例）
→調査対象となっていない症例には相当数の治療中断例がありうる。
→しかし現在の仕組みでは把握できない。追跡体制が望まれる

NBS発見症例の登録・追跡のいろいろな方法

登録の方法	長所	短所	参考
1. 学会が窓口	小児科医を中心とした連携	自治体との関係（個人情報関連）	がん登録のような形
2. 国が関与したNBS中央管理体制	自治体等を組織化しやすい	法的な問題	国が直接関与するのは現状では困難
3. 患者家族が自主的に登録（任意）	倫理的問題クリヤー 多数患者で情報交換	悉皆性に問題 重症患者の情報	先天代謝異常学会患者登録制度 JaSMinのような形
4. インセンティブによる登録	回収率は良好 情報正確	悉皆性に問題 （マル乳など他の医療補助制度）	小児慢性特定疾患、特殊ミルク提供のような形

おわりに：患者全数登録・追跡体制構築に向けた課題

1. 小児科医を中心とした患者登録が重要
2. 事前に（出産前から）患者家族の納得・同意（IC形式の検討）
3. 全数登録によるgenotyping（テーラーメード治療へ）
4. 2～3才をメドに、JasMINなどの任意登録への移行
5. 情報の扱い方、範囲、公表のしかたの取り決め
6. 患者家族、診療現場へのフィードバックの方法
7. 患者向け、医療者向けの情報、パンフレット作製、啓発
8. 患者登録体制の有用性を社会啓発
9. トランジションの在り方の検討
10. 全国NBSネットワーク会議（仮称）による情報交換（均てん化）

研究班で行ってきた患者登録・追跡の成果と問題点

島根大学小児科
小林弘典、山口清次

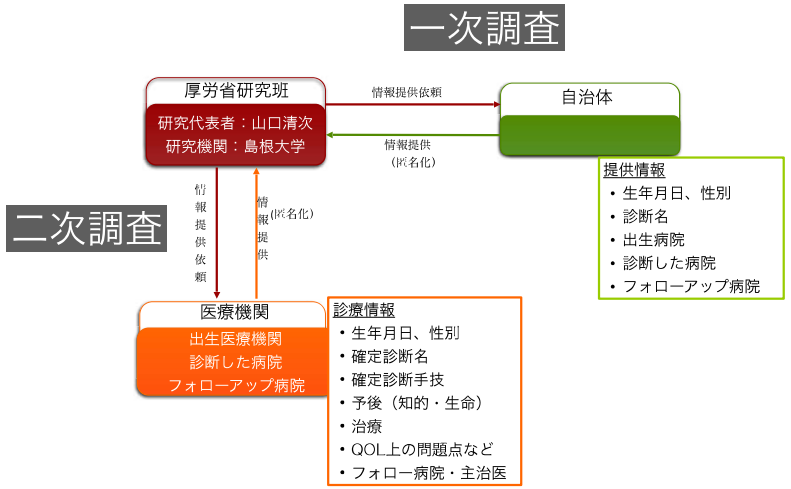
患者追跡体制の必要性

- 対象疾患の正確な疫学情報（頻度、自然歴）
- エビデンスに基づく診療
- 患者家族への情報提供
- 新規治療等の開発向上
- 事業の評価・行政サービスの向上
- マススクリーニング事業の社会啓発

現在の患者追跡体制

調査方法	該当するシステム	長所	短所
①自治体⇒研究班 ②研究班⇒主治医	山口班（H26-28）	悉皆性とデータの正確性	個人情報の収集が困難
主治医が協力	がん登録 PIDJ登録 深尾班、各研究室	データの正確性・信頼性	悉皆性の問題
国が各自治体に対し横断的調査	厚労省のNBSデータ調査	悉皆性がある	患者の追跡が困難 データの正確性
医療助成との連動	小児慢性特定疾病医療支援事業	データの正確性 データの回収率が高い	登録がすすまない （乳児医療など）
患者家族が自主的に登録	JaSMin (先天代謝異常学会)	登録者の情報を収集 治験等の情報提供	悉皆性の問題

山口班(H26-28)研究概要図



山口班での結果回収状況

	2014年	2015年	2016年
一次調査への回答率	87%	63%	55%
陽性者 （自治体から得た患者数）	**98例**	**73例**	**61例**
二次調査への回答率	99%	100%	84%
確定診断例	**80例**	**59例**	**39例**

患者(2年間)

	2013年度出生患者調査				2014年度出生患者調査				(1997-2012) パイロット研究
	山口班調査		厚労省調査		山口班調査		厚労省調査		
疾患名	患者数	頻度 (×1,000)	患者数	頻度 (×1,000)	患者数	頻度 (×1,000)	患者数	頻度 (×1,000)	頻度 (×1,000)
PKU	20*	1:47	25	1:41	9	1:66	9	1:120	1:53
MSUD	2	1:475	3	1:340	0	–	0		1:1,950
HCU	0	-	4	1:260	0	–	1	1:1076	1:650
CIT-1	2	1:475	2	1:515	0	–	4	1:269	1:330
ASA	1	1:950	1	1:103	0	–	1	1:1076	1:980
MMA	9	1:105	6	1:170	2	1:30	7	1:154	1:110
PA	16*	1:60	15	1:70	16	1:38	17	1:63	1:45
MCD	0	–	0	–	0	–	0	–	1:650
MCC	3	1:320	3	1:340	3	1:200	5	1:215	1:150
IVA	1	1:950	1	1:1,030	0	–	2	1:538	1:650
GA1	2	1:475	3	1:340	3	1:200	2	1:538	1:180
MCAD	3	1:320	4	1:260	2	1:30	3	1:359	1:100
VLCAD	6*	1:160	9	1:110	9	1:66	11	1:98	1:160
TFP	1	1:950	1	1:1,030	1	1:600	2	1:538	–
CPT-1	2	1:475	1	1:1,030	1	1:600	0	1:359	1:310
CTRN	5	1:190			6	1:100			1:80
BKT	0	1:950			0	–			–
CPT-2	2	1:475	37	1:28	1	1:600	75	1:14	1:260
OCTN-2	3*	1:320			0	–			1:260
GA2	0	–			1	1:600			1:310
CACT	0	–			0	–			–
合計	80	1:1.2万	115	1:0.9万					1:0.9万
（一次のみ）	72	1:1.4万	78	1:1.3万					1:1.1万

2013年度出生例の予後

調査症例数：80例

	登録1年目	2年目	3年目
死亡	**3**	**1**	**0**
	1：PA（新生児期） 1：MMA（日齢40） 1：TFP（1歳4ヶ月）	1：CPT-2(1歳)	
発達遅滞		**6**	**10**
		3:中等度 3:境界域	1:重度 3:中等度 1:軽度 5:境界域

成果と課題

1. 結果のまとめ

- 従来の自治体を介した情報は必ずしも正確ではない
- 合併症や予後は時間とともに変化する（自然歴の把握）
- MMAの予後に課題がある
- PAの軽症例が多い（無治療例）
- CPT-2欠損症は2年目でも死亡例がある

2. 追跡調査の課題（疫学研究の限界）

- 個人情報保護条例の問題をクリアする必要がある
- 全国共通の同意形式の検討する必要がある
- 長期追跡を可能にする根本的なデザインの整備