



タンデムマス通信

Vol.8

2018.5



みそらちゃん、しほちゃん、あきなりくん

4歳、1歳、5歳
3人仲良く糖尿病1b型



ふかわともやくん 3歳

メチルマロン酸血症



わたなべりくん 3歳7ヶ月

イン吉草酸血症



ありまかいくん 9歳

イン吉草酸血症



● 巻頭言

マススクリーニング発見後の治療の継続を願って

恩賜財団母子愛育会 特殊ミルク事務局
研究開発部長 青木 菊 麿



新生児マススクリーニングは、生まれつきの代謝異常を持って生まれる赤ちゃんを生後早期に発見して早く治療を開始し、障害の発生を防止することが目的です。わが国では1977年から2016年まで40年の歴史を辿って来ましたが、厚生労働省子ども家庭局母子保健課の発表によると、2016年までに5千万人以上の新生児がスクリーニングを受け、2万人の患者さんが発見されています。受検率はほぼ100%であり、世界に誇れる事業です。

生まれつきの代謝異常はしばらく治療すれば治るのではなく、生涯続けることが必要です。薬を飲んで治療できる病気もありますが、食事療法が基本になる場合もあります。その代表例がフェニルケトン尿症（PKU）ですが、この病気は食事の蛋白質に含まれるフェニルアラニンというアミノ酸の摂取量を制限するのですが、現在で最も確実な治療法です。その内容は極度の低蛋白質食と、必要な蛋白質を補充するためにフェニルアラニンを除いたアミノ酸混合物を蛋白源とした特殊ミルクを飲むことです。毎日食べているご飯、麺類などにも蛋白質が含まれており、伸び盛り子ども達は腹いっぱいのご飯を食べますが、PKUの患者さんはそれが出来ないのです。それに変わるものとして特別な処理を加えた低蛋白質の米や麺類などが市販されていますが、

コストも心配になります。このような食事療法を生涯続けていく苦労は並大抵ではありません。新たな治療法が発見されるまでは、このような食事療法を続けなければならないのです。

私は様々な代謝異常の治療に必要な特殊ミルクをご家族にお届けする業務に携わっています。特殊ミルク事務局からPKUの患者さんに特殊ミルクの供給を続けている20歳以上のPKUの患者さんが85例把握できましたので、ご担当医にアンケート調査をお願いしました。85例中、スクリーニング開始前の19人と開始後の66人を比較してみると、スクリーニングの効果は歴然としていましたが、1つ気になることがありました。それは2015年の時点でスクリーニングにより発見されたPKUの患者さんは300人近くになるはずですが、実際に治療を続けている患者さんは66人です。治療を中止した患者さんはどうなっているのでしょうか。高校生近くまで治療を続けても、中断すると様々な精神的問題などが生じると云われています。スクリーニングで病気が発見されても、必要な治療が中断されることがないように願っています。



目 次



1. 巻頭言 マスクリーニング発見後の治療の継続を願って・・・・・・・・・・	1
青木 菊麿/恩賜財団母子愛育会 特殊ミルク事務局 研究開発部長	
2. 特別寄稿	
①新生児期のスクリーニング（特に新生児聴覚検査）について・・・・・・・・	4
梅木 和宣/厚生労働省 子ども家庭局 母子保健課 課長補佐	
②東北メディカル・メガバンク事業・・・・・・・・・・	5
呉 繁夫/東北大学大学院医学系研究科 小児病態学分野 教授 東北メディカル・メガバンク機構 副機構長	
3. 精度管理の状況	
外部精度管理の実施状況・・・・・・・・・・	6
但馬 剛/国立成育医療研究センター研究所マスクリーニング研究室 室長	
4. TMS コンサルテーションセンターからの報告	
平成 29 年度のコンサルセンター活動を振り返って ・・・・・・・・・・	7
小林弘典/島根大学医学部小児科 助教	
5. マスクリーニング 最近の話題	
①CPT 2 欠損症スクリーニング・・・・・・・・・・	8
但馬 剛/国立成育医療研究センター研究所マスクリーニング研究室 室長	
②脊髄性筋萎縮症 ― 早期診断による治癒の時代へ・・・・・・・・・・	9
斎藤 加代子/東京女子医科大学 名誉教授 特任教授	
③多項目同時測定法による新生児スクリーニング ・・・・・・・・・・	10
福士 勝/札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー 所長	
6. マスクリーニング 現場の状況	
先天代謝異常症に関する検体の扱い方・・・・・・・・・・	11
安嶋 まさみ/千葉県こども病院 検査科	

7. 各地区の新生児マススクリーニングの状況	
山形県の新生児マススクリーニングの状況	12
沼倉 周彦/山形大学医学部附属病院 小児科 講師	
8. 治療・食事療法支援の現場から	
①MTHFR 欠損症に対するベタインの効果	13
大塚 敬太/市立奈良病院 小児科	
西久保 敏也/奈良県立医科大学附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児集中治療部門 教授	
②メチルマロン酸血症の食事療法	14
中島 葉子/藤田保健衛生大学病院 講師	
9. 患者・家族から～	
①PKU とともに	16
黒田 翼/PKU 親の会	
②中年から恐ろしく急速に悪化する赤小便、アルカプトン尿症に悩まされて	17
山本 常美	
③手探りの 20 年～病気があっても明るい未来があると信じて～	18
M.S.母	
④夢は特別支援学校の教員	18
M.S.娘	
☆TOPIX	
血中カルニチン二分画測定法が保険収載されました	19
高柳 正樹/帝京平成大学 健康医療スポーツ学部看護学科 教授	

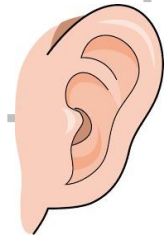
☆編集後記



● 特別寄稿-①

新生児期のスクリーニング（特に新生児聴覚検査）について

厚生労働省 子ども家庭局 母子保健課
課長補佐 梅 木 和 宣



新生児期に行われる疾病の早期発見を目的としたスクリーニングには、先天性代謝異常等検査と聴覚検査があります。

先天性代謝異常等検査は昭和 52 年、先天性代謝異常等検査事業として開始されたものであり、先天性代謝異常等検査の歴史的な経緯などについて、当課から寄稿としてこれまでご紹介しているところです。

今回、新生児期に行われているもう一つのスクリーニングである新生児聴覚検査について、少しご紹介したいと思います。

先天性難聴は 1000 人に 1～2 人とされており、極低出生体重児等の聴覚障害のリスク因子を持つ子どもだけでなく、出生時には何ら異常を示さない子どもにも聴覚障害がみられます。^{*1)}

かつて、聴覚障害は、1 歳 6 ヶ月児・3 歳児健診、保育所等で発見され、医療機関での診断後、旧難聴幼児通園施設（現在の児童発達支援センター）等での療育が開始されていました。

1990 年代後半に、生後 6 ヶ月までの早期に発見され適切な支援が行われた場合には聴覚障害による音声言語発達等への影響が最小限に抑えられることが明らかになり、また、新生児期に正確な聴覚検査が可能な

検査機器（自動 ABR、OAE

^{*2)}）が普及したことも踏まえ

て、平成 17 年度から全国的に新生児聴覚検査を実施しています（都道府県・政令市を実施主体とした国庫補助事業から平成 19 年度の一般財源化にあわせて現在の実施主体は市区町村）。

新生児聴覚検査から早期療育までの流れを説明すると、おおむね生後 3 日以内に初回の聴覚検査（自動 ABR 等）を行っておおむね生後 1 週間以内に確認検査（自動 ABR 等）を終え、遅くとも生後 3 か月頃までに耳鼻咽喉科精密検査機関等で精密検査を実施し、遅くとも生後 6 か月までに早期療育を開始します。なお、新生児聴覚検査は初回検査及び確認検査で行われるものを指しています。

平成 28 年度の新生児聴覚検査の実施状況は、受診の有無を把握し、かつ、受診人数を集計している市区町村（1,118 市区町村）における、出生児に対する初回検査の実施率ではありますが 82.8%となっています。

全ての新生児に新生児聴覚検査が実施できるよう、取組を進めていきます。

^{*1)}：18,204 例の新生児聴覚検査の結果、正常新生児からの両側聴覚障害は 0.05%（2,000 出生に 1 例）、片側聴覚障害は 0.09%。三科 潤：全出生児を対象とした新生児聴覚スクリーニングの有効な方法及びフォローアップ、家族支援に関する研究：平成 13 年度研究報告書：厚生科学研究費補助金 総合的プロジェクト研究分野子ども家庭総合研究事業

^{*2)}：自動 ABR(自動聴性脳幹反応：Automated Auditory Brainstem Response)・・・新生児聴覚検査用の聴性脳幹反応検査。自動判定機能を持たせたもので、判定基準は 35dB に設定され、「pass (パス)」あるいは「refer (リファー)」で結果が示される。
OAE (耳音響放射：Otoacoustic Emissions)・・・内耳から外耳道へ放射される微弱な音信号を集音して得られる反応で、内耳有毛細胞機能を評価する検査。
なお、新生児聴覚検査の初回検査及び確認検査は自動 ABR で実施することが望ましい。

● 特別寄稿-②

東北メディカル・メガバンク事業

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

東北メディカル・メガバンク機構 副機構長

呉 繁 夫



東北メディカル・メガバンクをご存じでしょうか? 「メガバンク」と名前がついていますが、お金を集めている銀行ではありません。集めているのは、住民の生活習慣などのデータや血液や尿などの検体です。先進国の多くは、このような生活習慣データや生体試料を集める「バイオバンク」という国家事業を行っています。住民の健康状態を長期間に渡り調査していくことを前向きコホート研究と呼び、病気に罹りやすくなる要因を解明する最も信頼できる方法です。

2011年に発生した東日本大震災後、被災地における医療の再生と医療機関の復興に併せ、被災地を中心とした大規模ゲノムコホート研究を行うことにより、地域医療の復興に貢献するとともに、次世代医療体制の構築を目指すことを目的として東北メディカル・メガバンク機構が東北大学に設置されました。

<http://www.megabank.tohoku.ac.jp>

東北メディカル・メガバンクでは、宮城県や岩手県の住民総計 15 万人にご協力頂き、長期間に渡りその方々の健康調査を実施しています。実施しているコホート研究には住民コホートと三世代コホートの2種類があります。

● 住民コホート研究

この研究は成人が対象で、調査期間中に罹患する認知症や生活習慣病などの病気の要因を調査します。既に現時点で 88,073 人の住民の方々に参加頂いており、生活習慣に関するデータ、血液検体とそこから抽出した DNA 検体、尿検体など膨大な情報と検体が収集されています。前向きコホート研究では、病気を発症する前の生活習慣、血液検体が分析できるため、病気発症のリスクを上げる要因とその予防する方法を明らかにする研究を実施しています。研究が始まり既に5年間が経過し、参加者の5年後の健康状態を調べる追跡調査が今年4月から始まっています。

● 三世代コホート研究

三世代コホート研究では、まず妊婦さんにコホ

ート研究にご参加頂きます。その後、妊婦さんのご家族（生まれてくる赤ちゃん、そのご兄弟、ご主人、祖父母）にもご参加頂き、三世代家系の健康調査を実施します。既に、2万3千家系（現時点で計 73,395 人を含む）の方々に参加して頂いています。この三世代コホート研究の解析対象疾患は、自閉症、ADHD やアレルギー疾患（アトピー性皮膚炎や喘息など）などの小児疾患で、病気の原因を妊娠中の要因を含めて分析することが可能です。また、三世代の家系内での遺伝子の伝わり方が分かるため、病気に関係する遺伝子の同定を容易にする研究デザインとなっています。

東北メディカル・メガバンクは、収集した生体試料を分析する分析センターが併設されているのが特徴で、DNA 配列情報を読みとる次世代シーケンサーや多くの種類の血中成分を分析する質量分析装置、これらの解析データをビックデータとして保存・解析するスーパー・コンピューターが設置されています。これまで日本人の遺伝子多型のデータやアミノ酸や脂質などの物質の血中濃度を数千人規模で分析し、その結果をデータベースという形で公開しています。

多数の一般人の DNA 配列情報や血中代謝物の情報は、遺伝病の診断や生活習慣病の診断に必要な参照データとして大変有用なものになっています。これらのデータはすべて一つのスーパー・コンピューターに保存されますので、分析した各データ間の関係を見ることも容易に行うことが出来ます。例えば、タンデムマス試験による新生児スクリーニングで測定している特定の血中アミノ酸濃度は、一般集団でも高い人と低い人が存在します。各アミノ酸濃度とその人の DNA 配列のデータを多くの人で比較する事により「特定の遺伝子のこの多型を持つ人は、この血中アミノ酸濃度が高くなる」などの分析結果が次々に明らかになっています。

今後、追跡健康調査で更に多くのデータが蓄積されることにより、病気の発症リスクの実態とその予防法が明らかになるものと期待されます。

● 精度管理の状況

外部精度管理の実施状況

国立成育医療研究センター研究所
マスキング研究室
室長 但 馬 剛



● 平成 29 年度外部精度管理試験実施状況

昨年度後半に実施した外部精度管理試験については、以下のような結果となりました。

精度試験 (Quality Control; QC)

11 月 27 日 37 施設へ試験検体を発送

平成 28 年度同様、主たる評価ポイントを、各指標のカットオフ上方域の濃度に設定した検体での「測定値のばらつき (CV%)」として、検討を行いました。平成 28 年度は全指標で CV10%以下の施設数が 5 施設だったのに対し、平成 29 年度は 19 施設に増えており、分析精度の全般的な向上が看取されました。7 施設については、複数項目に関する改善の必要性を指摘しています。

第 3 回技能試験 (Proficiency Test; PT)

1 月 15 日 37 施設へ試験検体を発送

1 施設・1 項目 (C5) について、陽性検体が「正常」と判定されていましたが、他には問題点を認めませんでした。

● 平成 30 年度外部精度管理の改革方針

今年度も引き続き、PT×3 回+QC×1 回を計画していますが、実施内容については以下のような改革を行います。

PT：従来は、「陽性検体」と正常検体を組み合わせて 10 枚一組を各検査機関へ送付して、1 週間以内に各検体の陽性判定結果の報告を求めています。今年度は、すべての対象疾患用の陽性検体を送付します。従来と同様の陽性判定結果に加えて、各検体に含まれている正常レベルの指標物質についても、すべて測定値を報告してもらうこととしました。これによって、正常新生児相当の濃度域で測定値のばらつきを評価し、今のところ年 1 回の実施となっている QC を補う試験にしたいと考えています。

QC：これまでは各指標を 4 段階の濃度に調整した試験検体について、連続 10 日間の二重測定を行うこととしてきましたが、これで評価できるのは主に日間変動で、日内変動は評価が困難でした。そこで今年度からは「5 回測定×5 日間」へ改め、日間変動・日内変動とも評価する方針です。

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、よりよい評価法を目指しながら取り組んでいるところです。関係各位には、引き続きご理解とご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。



TMS コンサルテーションセンターからの報告

平成 29 年度のコンサルセンター活動を振り返って

島根大学医学部 小児科
助教 小林 弘 典



TMS コンサルテーションセンター（以下、コンサルセンター）も稼働が始まってすでに4年が経過しました。平成29年度は91件の問い合わせがあり、厚生労働省からの通知を受けてのCPT2欠損症をタンデムマススクリーニングの対象疾患とする流れの加速を感じた一年でした。また、その他にも、我々コンサルセンターが活動をしている中で気が付いた点などについてご紹介したいと思います。

● CPT2 欠損症の一次対象化について

マススクリーニングにおけるCPT2欠損症の重要性はこれまでも認識されていましたが、タンデムマススクリーニングが全国導入された時点では、使用されていた指標の検出率が十分でなかったことから二次対象疾患としての検討が続いていました。その後の研究によって我が国ではCPT2欠損症は乳幼児期における突然死が他の脂肪酸代謝異常症と比べてもとりわけ多い事も明らかになってきました。また、問題であった検出感度についても新たな指標を使用することで検出率が大きく改善することが分かりました。そのような経緯を踏まえて、昨年度にCPT2欠損症の一次対象化が通知されましたが、実際にコンサルセンターとして皆様のご意見を伺っていると、それぞれのお立場からのニーズにお手伝いできた事が嬉しく思います。

自治体：一次対象化した事によるシステムの変化等に関するお問合せや、血清による精密検査の必要性が強調された事によって既存のシステムにどのように組み込むべきかというお問合せも多くいただきました。

検査施設：検査指標がこれまで使用していたものから、新しい指標への変更が推奨されたことから、各施設においてカットオフ値をどのようにすべきか等のご相談が多かったです。また、実際の血清による精密検査についてのオペレーションなどについても各自治体の実情を踏まえた対応に尽力されていたように感じました。

精密医療機関：実際の運用開始が平成30年度になることから、大きな変化はありませんが、今後は精密検査における判断や診断、治療に関するお問合せが増えるであろうと推測されます。

● 国際化の影響

平成29年度は、(考えてみれば当たり前ですが)新生児マススクリーニングが日本国内で日本人のみが受けるサービスではないと強く実感した一年でした。外国に在住する日本人の保護者や国内で出産する外国籍の保護者からの問い合わせが6件もありました。国際化が進む現代において若い日本人夫婦が赴任先の海外で出産する機会があることは最早珍しい事ではありません。また、彼らが出産に臨む場所は先進国でない場合も少なくありません。そこで生まれてくる我が子にも、日本で生まれたならば当然のように受けることが出来る新生児マススクリーニングを受けさせてあげたいという気持ちからご相談をいただきました。逆のケースもありました。外国籍の保護者が日本で出産される時です。新生児マススクリーニングは保護者に対して適切な説明を行い、同意が得られた時に行われるべきものです。外国籍の保護者にも彼等の母国語での説明文章や同意書を用意できている自治体は必ずしも多くないのが実情です。平成29年度はこうした問い合わせに対応し、調整等を行なっていく事で、これまで数が少ないために実感しにくかった課題に気が付くことができ、少しでもお役に立てた事は嬉しいことでした。

【表1 ジャンル別集計】

ジャンル	件数
数値データについて	2
検査・検査基準について	29
精密検査の相談・依頼	23
診断・治療方針	14
検体採取法に関して	3
再採血・再検査	2
検体輸送	2
検査費用	3
検体保存	0
その他	13
計	91

【表2 質問者別集計】

カテゴリー	件数
小児科医師等	50
産婦人科医師等	2
法医学医師等	0
検査機関	6
助産師	1
自治体	23
医療機関事務局等	9
計	91

(H29年4～H30年3月)

● マスクリーニング最近の話題-①

CPT2欠損症スクリーニング

国立成育医療研究センター研究所

マスクリーニング研究室

室長 但馬 剛



タンデムマス新生児スクリーニングで発見可能な先天代謝異常症には「脂肪酸代謝異常症」と呼ばれる疾患グループがあります。これは主に乳幼児期に低血糖発作・急性脳症・突然死などを起こすもので、哺乳・食事がきちんと摂れていれば発症せず、摂れない時はブドウ糖を輸液することで発症を防ぐことができる、マスクリーニングの効果が高い疾患群です。これまでの知見から、わが国では中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症・極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症・カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2)欠損症という3疾患が比較的頻度の高い主要疾患と考えられています。

しかしながら、タンデムマス法が試験研究期にあった 2010 年、広島県内で偽陰性発症例が診断され、当時のマスクリーニング指標「C16 & C18:1」の感度に疑問符が付されました。その結果、CPT2 欠損症は公式の対象疾患リストから外され、その扱いは自治体によって異なる状況が続いていました。この間、研究レベルでは、指標を「(C16 + C18:1)/C2 & C16」へ変更して確定診断事例の集積を進める一方、マスクリーニングで発見可能であった死亡例が多発していることも明らかとなりました。

これら一連の経緯を受けて昨年 7 月、厚生労働省母子保健課から、CPT2 欠損症のマスクリーニングを各自治体に促す通知が発出されました。ここまでの収集事例から、「(C16 + C18:1)/C2 & C16」で十分な感度を得られる基準値に設定すると、偽陽性が多くなることが経験されていましたが、他の指標候補についても再検討したところ、「C14/C3」が感度・特異度とも優れていることが示されました。以後、各

検査機関で測定値分布などの基礎的検討を経て、本年 4 月から「(C16 + C18:1)/C2 & C14/C3」を新たな指標として、全国でマスクリーニングが始まっています。これに先立って、厚生労働省母子保健課からは、

- 1) 見逃しのないスクリーニング検査の実現
 - 2) 発見患者の全例把握と予後追跡
 - 3) 発見後の死亡や障害発生の確実な予防
- などについて指導・要請を受けています。

第1項については、各検査機関の測定値分布に合わせて基準値を設定することが不可欠であり、両指標とも「99.9 パーセンタイル以上」としました。このような形式での基準値設定方針は初めての取り組みですが、これが有効に機能しているかどうか検証するには、実際の陽性例が生じた際に、診断を明確にしてフィードバックすることが不可欠です。また今後、他疾患の指標についても、統計学的データに基づく基準値設定への移行を検討していく方針です。

第2項に関して、CPT2 欠損症は「遺伝学的検査料」が適用となっていないことから、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」班が確定検査を提供することで、発見患者を一元的に把握する体制を構築しています。

第3項については上記研究班で、患者・家族と担当医向けに、実際的な注意点などを伝える手引き資料を作成し、各検査機関を通じて配布する仕組みを整えているところです。

関係各位には、引き続きご理解とご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

● マスクリーニング最近の話題-②

脊髄性筋萎縮症—早期診断による治療の時代へ

東京女子医科大学

名誉教授 特任教授 斎藤 加代子



● 脊髄性筋萎縮症とは？

運動神経系は、脳から脊髄につながる上位運動ニューロンと、脊髄から筋肉につながる下位運動ニューロンに大別されます。脊髄性筋萎縮症 (SMA) では、この脊髄の運動神経細胞が選択的に障害されることにより、下位運動ニューロンが障害され、その支配下にある筋肉が痩せ細って力がなくなる病気です。日本の有病率は10万人に1-2人とされ、指定難病および小児慢性特定疾患に指定されています。

発症年齢と最高到達運動機能により 0 型、I 型、II 型、III 型、IV 型に分類されます。0 型は胎児期発症最重症型、I 型は人工呼吸管理なしでは2歳までに大半の方が呼吸不全で死亡する重症型、II 型は顎定と独座を獲得するも生涯歩行不可能、III 型は歩行機能を獲得するが、次第に歩行困難、IV 型は成人発症と症状の程度は幅広いです。

SMAの病型分類			
型	発症年齢	最高到達運動機能	
0型	超重症	胎児期	
I 型 Werdnig-Hoffmann 病	重症	0-6ヵ月	座位の獲得なし
II型 Dubowitz 病	中間	<18ヵ月	立位の獲得なし
III型 Kugelberg-Welander 病	軽症	18ヵ月<	立つ・歩くこと可能
IV型	成人型	20歳<	

国際SMA協会. 1992, Zerres et al. 1995を改変

● 原因

脊髄や脳幹部に存在する運動神経を正常に保持するのに重要な SMN 蛋白は *SMN1* 遺伝子からその大部分が産生され、*SMN2* 遺伝子では、多くはエクソン7をスキップするため、機能性 SMN 蛋白はエクソン7をスキップしなかった少量のみの産生となります。

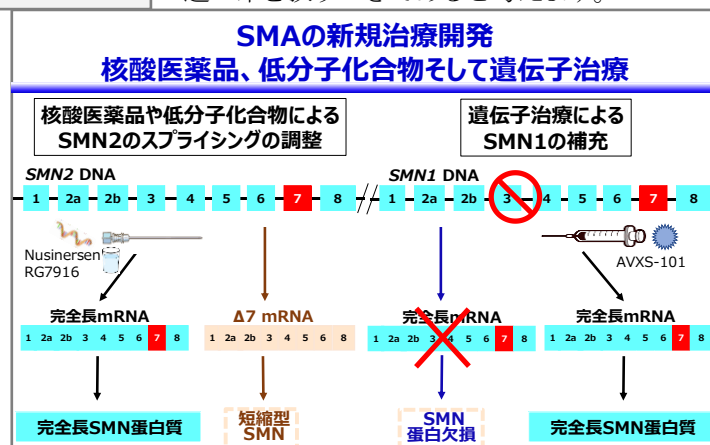
SMA では、*SMN1* 遺伝子欠失または変異のため、*SMN2* 遺伝子から産生される少量の SMN 蛋白しかありません。0 型から IV 型の重症度の幅は、*SMN2* 遺伝子のコピー数つまり *SMN2* 遺伝子がどの程度 SMN 蛋白を産生するかにより決まります。

● 新規治療

SMA をもつ方の *SMN2* 遺伝子においてエクソン7をスキップさせなくする治療がアンチセンス核酸医薬品の治療です。国際共同治験により、アンチセンス核酸医薬品の髄腔内投与の有効性と安全性が証明され、2017 年 7 月に日本でも承認、8 月、9 月にそれぞれ乳児型、非乳児型として薬価収載・販売となりました。同様の機序をもつ低分子化合物の経口医薬品が開発され、その有効性の確認の後に、現在、国際共同治験が実施されています。さらに AAV9 ウイルスベクターによる *SMN1* 遺伝子導入は高容量静脈投与群の I 型患者 12 例中 9 例が座位保持可能、2 例が自立歩行可能となりました。この治験も日本を含み国際規模で始まろうとしています。

● 新生児マスクリーニングへの期待

これまで治療法のなかった SMA が治せる病気になりつつあります。遺伝子診断の早期実施の価値が出てきています。さらに、生後すぐ、赤ちゃんの足底から血液を採取して診断をする新生児マスクリーニングの対象疾患として早期発見・早期治療をして、SMA をもつ子ども達の命を救うべきであると考えます。



● マスクリーニング最近の話題-③

多項目同時測定法による新生児スクリーニング

札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー
所長 福 士 勝



● Guthrie によるフェニルケトン尿症の新生児スクリーニング法の開発

1961年に米国のGuthrie先生が乾燥血液ろ紙(Dried blood specimen; DBS)を検体とする枯草菌を用いたフェニルアラニンの測定法(BIA法)を開発されました。フェニルケトン尿症の新生児スクリーニング法として簡便性、精度、コストなどの点でマスキングの検査法として画期的な方法であったことから全世界に急速に普及しました。その後1980年代までにDBSを検体とする新生児スクリーニング法として、ロイシン、メチオンのBIA法、ガラクトースのペイゲンフェージ法、甲状腺ホルモンや副腎皮質ホルモンの免疫化学的検査法、ガラクトース代謝酵素やビオチニダーゼ活性測定法などの検査法が次々と開発され、新生児スクリーニング対象疾患が拡大されました。

● タンデムマス法の開発

1990年代初頭に、Millington、Chace、Rashedらが報告したフローインジェクション-エレクトロスプレー-タンデム質量分析によるアミノ酸・アシルカルニチンの多項目同時測定法は新生児スクリーニング対象疾患の拡大のブレークスルーとなりました。この測定法の開発により従来の1測定/1項目/1疾患から1回の測定で数十項目のアミノ酸とアシルカルニチンの同時測定が可能になり、20疾患以上のアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸酸化代謝異常症のハイスループット-スクリーニングが可能になりました。

● 多項目同時測定法の新生児スクリーニングの有用性

欧米では2000年代以降、稀少疾患の治療法の開発が目覚ましく、新生児スクリーニング対象疾患の拡大が進行しています。アメリカでは

2017年には重症複合免疫不全症(SCID)のリアルタイム定量PCR法(RT-q-PCR)を用いるTREC測定によるスクリーニングが90%以上の州で実施されています。さらに、脊髄筋萎縮症(SMA)もRT-q-PCRにより同時測定が可能なことからスクリーニングの検討が始まっています。さらに、ライソゾーム病(LSD)のスクリーニング法として人工基質を用いる酵素活性測定法としてタンデム質量分析や蛍光測定による多項目同時測定が報告され、新生児スクリーニング対象疾患が拡大しています。

● 多項目同時測定免疫化学的検査法の開発

わが国の新生児スクリーニングの採血は直径10mmスポットが4個と限られており、3mmディスクを20個から24個しかパンチすることできません。新生児スクリーニング対象疾患の拡大とともにその確認検査や二次検査も増加するため、DBS使用量が増加します。このため、限られたDBS検体で対象疾患の拡大に対応するためには1回の検査で多項目の検査指標を測定できることが重要になります。そこで、著者らは1測定/1項目測定のELISA法によりスクリーニングが行われている先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症のTSH、17-OHP測定をx-MAP法による多項目同時測定系を利用して、TSH、17-OHPに加えて中枢性甲状腺機能低下症のスクリーニング可能なフリーT4測定も同時に可能なトリプレックス測定法を確立しました。この測定法は免疫化学的検査により定量可能なホルモンやペプチド、タンパク質を1パンチ/1測定で50項目の検査が同時に可能であり、現行のタンデムマスキングへの指標追加による対象疾患の拡大とともに、今後のスクリーニング対象疾患の拡大に寄与できるものと考えています。

● マスクリーニング現場の状況

先天代謝異常症に関する検体の扱い方

千葉県こども病院 検査科
安 嶋 ま さ み



● 検体の扱い方

採血管の種類、採血方法、搬送条件、保存条件、これらは検査データに大きく影響を与えます。私たち臨床検査技師は普段からあらゆる検体を処理し検査しています。検体を扱っていない方々からすると、どの検査でどのような検体が必要なのか、疑問に思うのではないのでしょうか。ここでは先天代謝異常症に関する検体の扱い方を簡単に述べさせていただきます。

先天代謝異常症に関する検査に必要な項目はアンモニア、乳酸、ピルビン酸、血糖、ケトン体、血ガス、アミノ酸、有機酸、タンデムマスなどです。では主な検査項目に対する検体の扱い方を述べていきたいと思います。

アンモニア：採血後直ちに氷冷し血漿を測定

乳酸：採血後直ちに氷冷し血漿又は上清を測定

ピルビン酸：採血後直ちに氷冷し血漿又は上清を測定

血糖：フッ化Na加採血管にて採血

アミノ酸：血漿で測定。検体保存はなるべく－80℃

有機酸：早朝尿または随時尿

タンデムマス：血液滴下後平らにして乾燥

主な扱い方はこのようになります。先天代謝異常症に関する検査では血漿で検査することが多いことにお気づきになられたでしょうか。ルーチンの検査であれば、生化学（血清）＋血算の組み合わせが多いかと思いますが、先天代謝異常症を疑った際には血漿もあると良いかと思います。全血を凍結した後は強溶血となり検査に不適となります。全血凍結後の検査はかなり稀です。基本的には全血凍結はせず、遠心分離してから保存をお願いします。

どの採血管だろう？氷冷はするの？など、検体の扱いに困った時は気軽に検査室へ問い合わせして下さい。そして、他施設へ検体を送る際にどの検体をどのように送ればよいのか送付先の施設へ問い合わせして下さい。

簡単ではございますが、検体の扱い方について述べさせていただきました。検体の扱い方で検査データが変動してしまうという事を気に留めていただければ幸いです。

	検体種別	検査室までの搬送条件	保存条件
アンモニア	血漿	氷冷	－30℃
乳酸	血漿・上清*	氷冷	－30℃
ピルビン酸	血漿・上清*	氷冷	－30℃
アミノ酸	血漿	氷冷	－80℃
有機酸	尿	常温	－30℃

*除蛋白法では除蛋白液と混和・遠心分離後の上清を測定

● 各地区の新生児マススクリーニングの状況

山形県の新児マススクリーニングの状況

山形大学医学部附属病院 小児科
講師 沼 倉 周 彦



● 山形県について

山形県の面積は全国 9 位で蔵王、山寺、出羽三山などの観光地や名湯に恵まれています。四季がはっきりしており、特産のサクランボやラ・フランスなどの果物、「つや姫」、「雪若丸」、「はえぬき」などの米、山菜、日本海の海の幸、様々なブランド肉など食材にも恵まれています。県内は4つの地域、日本海側の庄内地方（酒田市、鶴岡市など）、内陸南部の置賜地方（米沢市など）、内陸中部の村山地方（山形市など）、内陸北部の最上地方（新庄市など）に分けられます。日本海側と内陸部は険しい出羽山地で隔たれており（高速道路も分断されています）、公共交通機関の便が悪く、移動は自家用車が主体です。

● マススクリーニングについて

山形県の人口は 1,105,057 人（平成 29 年 4 月 1 日現在）で、本邦の人口の 0.87%を、出生数は 7,547 人（平成 28 年度）で本邦の 0.77%を占めています。同年度の新生児マススクリーニング対象者は 8,535 人と里帰り分娩の方がいるために出生数よりも多くなっています。

山形県のタンデムマススクリーニング（TMS）導入は平成 26 年 4 月で、TMS 導入を契機に検

査を宮城県公衆衛生協会に委託しております。

精査医療機関は山形大学医学部附属病院（山形市）で、TMS 陽性例はほぼ全例の精査とその後の診療を担当しています。TMS で検出した例を表に示します。

山形県のマススクリーニングの特徴は、TMS 二次対象疾患も対象としていること、TMS 陽性例は、検査機関から精査医療機関に直接連絡が入る体制であること、先天性中枢性甲状腺機能低下症の検出のために遊離サイロキシンによるスクリーニングを併用していることです。陽性例に速やかに対応することで、TMS の有用性を最大限に生かすことができると考えております。年に一度、先天性代謝異常等検査業務運営検討会を行い、行政、医師会、産婦人科医会、検査機関と情報を共有しています。

● 問題点

専門医の不足のため、遠方の患者さんに移動を強いることが問題で、特に冬期間は危険を伴います。シックデイの際に近隣の基幹病院で対応していただけるように情報を共有する、状態の落ち着いた患者さんは冬期間の診療を依頼するなど、連携を密にして対応しています。

年度	対象者数	患者数	低出生体重児 C5OH 陽性	C5OH 以外の偽陽性
26	9,367	PKU 1 例		
27	9,162	最軽症 PA 1 例	2	乳び胸に中鎖脂肪酸使用
28	8,535	PKU 1 例、最軽症 PA 1 例	2	
29		MCAD 欠損症 1 例	2	母体抗生剤 CFPN-PI 使用、 シトリン欠損症疑い例

※PKU：フェニルケトン尿症、PA：プロピオン酸血

● 治療・食事療法支援の現場から①

ホモシスチン尿症Ⅲ型（MTHFR 欠損症）に対するベタインの効果

市立奈良病院 小児科 大塚 敬太

奈良県立医科大学附属病院 総合周産期母子医療センター
新生児集中治療部門 教授 西久保 敏也



● ベタインとは

日本国内では最近までホモシスチン尿症に対する治療薬がなく、早期の開発が望まれていました。そして米国での承認からおよそ 20 年遅れとなる 2014 年に、ようやく本邦でもベタイン（商品名：サイスタダン）が承認されました。

ベタインは広く植物や魚介類に存在し、工業的にはサトウダイコンから分離精製されており、食品添加物としても広く使用されています。

図に示すように、ベタインはホモシステインをメチオニンへ再メチル化する反応の基質となり、血中ホモシステイン濃度を下げる効果があります。葉酸回路とメチオニン回路は密接に関わっていますが、ベタインはこの葉酸回路を介さないため、葉酸回路に異常をきたすホモシスチン尿症Ⅱ型（コバラミン代謝異常症）やⅢ型（5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素：MTHFR 欠損症）でもその効果が期待できます。

● MTHFR 欠損症に対するベタインの効果

MTHFR 欠損症は稀な葉酸代謝異常症で、高ホモシステイン血症と低メチオニン血症を示し、ホモシスチン尿症Ⅲ型に分類されています。

ベタインの投与により、障害されている葉酸回路を介さずにホモシステインをメチオニンへ再メチル化する反応が促進され、血中ホモシステイン濃度を下げて血中メチオニン濃度を上げる効果が期待できます。標準的なベタインの用法は 1 日 2 回の経口投与ですが、新生児期や乳児期は低メチオニン血症の改善のためには 1 日 4 回や 6 回など頻回の分割投与が有効という報告があります。

MTHFR 欠損症は現在の新生児マススクリーニングでは検出できませんが、低メチオニン血症が遷延すると中枢神経に重大な障害を残すため、早期に本症を診断し、早期からのベタイン投与とメチオニン補充を行うことが望まれます。

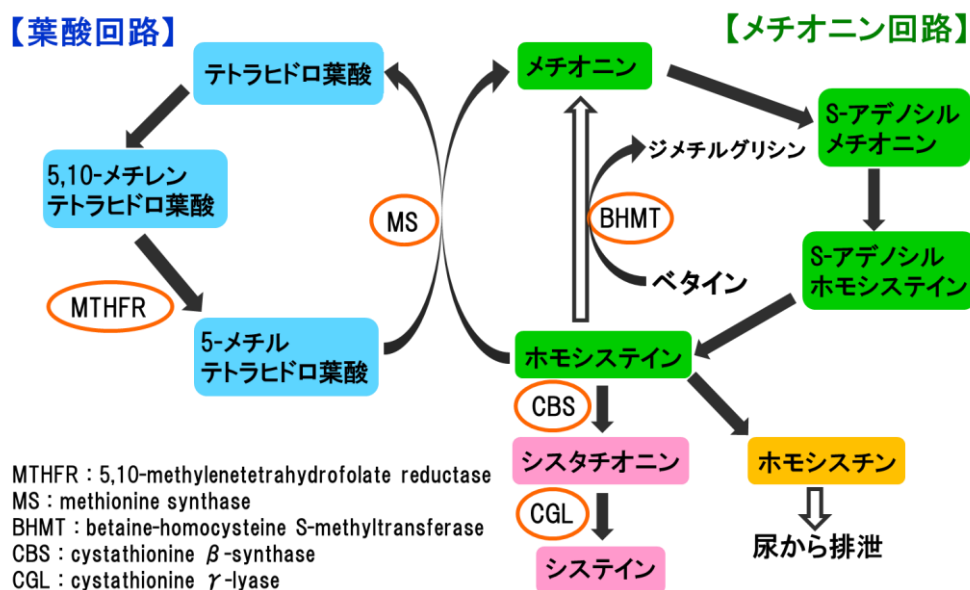


図. 葉酸とメチオニンの代謝経路

● 治療・食事療法支援の現場から②

メチルマロン酸血症の食事療法

藤田保健衛生大学病院
講師 中 島 葉 子



● メチルマロン酸血症ってどんな病気？

メチルマロン酸血症(MMA)は、生まれつき体内に存在する酵素の働きが弱いために、メチルマロニル CoA、メチルマロン酸が蓄積し、種々の臓器障害を引き起こす病気です。メチルマロン酸を発生させるもとになる物質は、バリン、イソロイシンなど4種のアミノ酸、コレステロール、奇数鎖脂肪酸および腸内細菌が産生する酸です。病気の原因はメチルマロニル CoA ムターゼ (MCM) という酵素の活性低下または MCM の補酵素であるアデノシルコバラミン (ビタミン B12) の異常です。今回は MCM 活性低下・欠損症における食事療法について述べたいと思います。

治療の基本は食事療法とエルカルチンというカルニチンの薬の投与です。MMA では2次性にカルニチン欠乏を来しますので、補充が必要です。また、カルニチンは体内に蓄積した異常なアシル CoA 成分と結合し、有害成分の一部を尿中排泄することができます。

● 食事療法

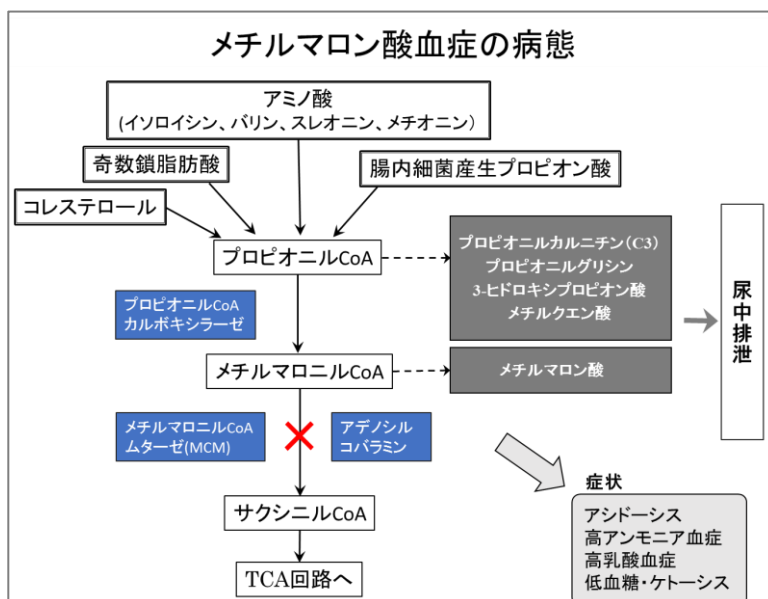
メチルマロニル CoA のもとになる前駆アミノ酸 (イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン) の摂取制限が中心となります。前駆アミノ酸は自然界に存在するタンパク質に必ず一定の割合で含まれています。前駆アミノ酸を制限するためには、食事のタンパク質を制限する必要があります。通常は、イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク (S-22) を使用しながら食事のタンパク制限を行います。S-22 の役割は前駆アミノ酸以外のアミノ酸、糖質、脂質の補充です。

タンパク制限以外に重要なことは、カロリー不足を防止することです。感冒や胃腸風邪をひいた時に元気がなくなり、食べたり飲んだりできなくなることがあります。このような時、MMA の患者さんはカロリー不足の状態にとっても弱く、あっという間に体の中の代謝状態が悪くなってしまいます。その結果、アシドーシス、高アンモニア、低血糖などを引き起こします。MMA の食事療法では、タンパク制限に加えて、

常に十分なカロリー摂取を維持することも重要となります。

● どれくらいのタンパク制限が必要か？

前駆アミノ酸の制限、すなわち自然タンパク制限の程度は、患者さんの重症度、すなわち MCM 活性がどれだけ残存しているかによって異なります。酵素活性が残っている場合は、食事から摂取したタンパク質に含まれる前駆アミノ酸の一部分は正常に代謝されるため、その分メチルマロニル CoA、



メチルマロン酸の蓄積量は少なくなります。重症の患者さんは前駆アミノ酸の制限が不十分の場合、アンモニアが上昇しやすく、感染などを契機とした急性増悪を起こしやすくなります。重症の方の中には、代謝動態を安定（アンモニア $60 \mu\text{mol/L}$ ($100 \mu\text{g/dL}$) 未満、代謝性アシドーシス $\text{BE-}5\text{mmol/l}$ 以上）させるために自然タンパクが $0.6\sim 0.9 \text{ g/kg/日}$ しか摂取できない患者さんもあります。一般的に乳児期に推奨されているタンパク摂取量は $1.3\sim 1.7 \text{ g/kg/日}$ ですので、引き算をすると重症な患者さんでは $0.7\sim 0.8 \text{ g/kg/日}$ のタンパク質が不足することになります。この不足分を S-22 に含まれている前駆アミノ酸以外のアミノ酸で補充するのです。S-22 を利用することで、各年齢における推奨量の総アミノ酸（タンパク）量を維持することが可能となります。

WHO の推奨する年齢に応じた 1 日あたりのタンパク摂取必要量とエネルギー摂取必要量を下記に示します。

年齢	蛋白摂取必要量(g/kg/日)	年齢	エネルギー摂取必要量(kcal/kg/日)	
1ヶ月	1.77		女性	男性
2ヶ月	1.5	6ヶ月	81	80
3ヶ月	1.36	2歳6ヶ月	80	83
6ヶ月	1.31	5歳	73	75
1歳	1.14	10歳	59	66
1.5～2歳	1.0	15歳	46	55
3～10歳	0.90-0.92	適度な運動量がある成人	43	51
11～15歳	0.87-0.9			
16歳～	0.8-0.84			

WHO の基準値を少し上回りますが、MMA の治療では、自然タンパクと S-22 を合わせた総アミノ酸（タンパク）摂取量は、乳児期 $1.5\sim 2.0\text{g/kg/日}$ 、幼児期 $1.2\sim 1.7\text{g/kg/日}$ 、学童期以降 $1.0\sim 1.5\text{g/kg/日}$ を目安にしています。

前駆アミノ酸は必須アミノ酸であり、特にイソロイシン、バリンは成長にとっても重要なアミノ酸です。食事療法において、前駆アミノ酸摂取が過剰の時はアンモニア上昇、アシドーシス

を来します。また、体重増加不良、低タンパク血症（低アルブミン血症）を認める時は、前駆アミノ酸（必須アミノ酸）摂取が不足している可能性があります。定期受診で定期血液検査を行い、成長を確認しながら各患者さんにとってベストな食事療法、すなわち自然タンパク制限の程度と S-22 の必要量を決定することになります。

● 当院での対応

当院では定期受診時に毎回食事療法の内容を確認し、成長に合わせて適宜、調節をしています。具体的には 1 日の自然タンパク摂取量の上限（乳児期は普通ミルク又は母乳量）、1 日の S-22 の必要量、幼児期以降で食事がメインの患者さんに対しては、これらに加えて 1 日のカロリー摂取量と水分量も指示しています。

当院では医師の指示どおりの食事療法ができるよう、定期受診の度にお母さんが栄養士に相談できる時間を設けています。お母さんには食

事内容をノートに記録していただき、そのノートをもとに栄養指導を行います。各ご家庭の状況を考慮し、決して不可能な食事療法とならないように具体的な指導を心がけています。

MMA の患者さんは調子が悪い時に尿ケトンが陽性となりやすいため、ケトスティックを用いて自宅で尿ケトンを測定していただいている患者さんもいます。尿ケトンが 1+ になっても、自宅で行える糖質や S-22 を用いたカロリー補充によって尿ケトンは正常（マイナス）化しますので、食事療法の指標となります。

また、発熱時には自然タンパク摂取量を普段の半分以下に減量し、S-22 やハイカロゼリーなどを用いてカロリーは普段と同じ摂取量を目指していただいています。半日以上経過しても経口摂取が改善しない時、エルカルチン内服ができない時は早めに受診していただき、入院加療でブドウ糖輸液によるカロリー補充やカルニチン静脈注射を行います。

● 患者・家族から～①

PKU とともに

PKU 親の会 黒 田 翼



● 娘の誕生

我が家には中学1年の長男と5年の長女と3年の次女の3人の子供がいます。5年の長女が先天性代謝異常のフェニルケトン尿症（PKU）です。

2008年3月、元気いっぱい生まれた娘は長男と違って肌が透けるように白く、茶髪に見えるのが少し気になっていました。退院して2週間後、大きい病院で念のため検査に行ってお下さいと言われ病院へ。検査、そのまま入院。主治医の先生から病名と病気の説明、これからの事など色々説明がありましたが全く耳に入りません。治りますか？の問いに、治りません、一生付き合っていくといけない病気ですとの告知。目の前が真っ暗で涙が止まりませんでした。毎日小さな手から何本も採血され泣き叫ぶ我が子にごめんね、ごめんねと泣く日々でした。

娘と過ごす入院生活のなかで、食事療法と特殊ミルクの摂取で普通の子供と同じ様に生活が出来るのだから、どんなに大変かもわからないけど娘と一緒に頑張っていこう！と心が決まりました。

● PKU 親の会との出会い

PKU 親の会に退院後すぐに電話しました。みんな元気に育っていますよ！一度集まりに参加されたら安心されますよ！との言葉にとても勇気づけられました。長女は特殊ミルクが嫌いなのかなかなか飲んでくれず、1回のミルクを飲むのに2時間は当たり前。長い時には6時間以上哺乳瓶をくわえているときも多々ありました。哺乳瓶の口をハサミで切り穴を大きくしたり、スプーンで一口ずつ口に入れて飲ませたり、せつかく全部飲んだのに最後の一口で全部吐いてしまったり、、、親子ともにとても辛い時間でしたが、親の会の方に相談にのってもらいながら乗

り越えられたなーと感謝でいっぱいです。

● 小学生になって

ついにミルクを早く飲めるようになりました！今では自分でお湯を沸かしミルクとMP11を入れシェイカーで作ってサッと飲みます。食べられない事を可哀想と思わないことと、これから社会に出て人と違う事が当たり前を受け入れられるように家族の食事を合わせないことを子育ての中心にしてきました。長女にも兄妹にも人は皆違って、みんなと同じものが食べられないのはあなたの個性なんだよ～と話してきました。給食は主食に低タンパク食品と食べられないメニューの時は代替りの物を持参します。牛乳のかわりに特殊ミルクも飲みます。辛い思いをすることもあったかと思いますが、文句一つ言わずいつも明るい娘を誇らしく思います。

ただ一度、ビックリした出来事がありました。3年生の頃数値が高いことが数ヶ月続き疑問に思っていたある日、トイレにミルクを捨てている現場を発見！！ミルクの大切さを理解してくれていると思っていた私はとてもショックでした。どんな時でも決められた量を飲ませるのに必死になりすぎていた自分を反省し、娘とゆっくり話す貴重な機会となりました。そして成長を感じ嬉しくも思えました。

こんなに元気で明るく過ごせているのはマスクリーニングでの早期発見、早期治療のお陰です。検査や治療に尽力して下さい先生方や治療用ミルクの供給、低タンパク食品の開発に携

わって下さるたくさんの方々に感謝の思いでいっぱいです。益々の発展によりたくさんの大切な命が早期発見、治療で守られますことを祈っています。



● 患者・家族から～②

中年から恐ろしく急速に悪化する赤小便、 アルカプトン尿症(*)に悩まされて

山 本 常 美



始めまして。私は、現在 69 歳のアルカプトン尿症患者です。正直、この病名にたどり着いたのは、51 歳の時でした。結婚前後、京都大学病院、大阪大学病院、三重大学病院といろんな病院に足を運びましたが、病名すら判りませんでした。51 歳のとき整形外科でオクロノーシスという病気ですが、治療法他何もわかりませんと告げられたのが、この病気治療への始めの第一歩でした。

その後、いろいろと症状が現れ、年齢が年齢だけに産婦人科を受診し、立派な更年期障害ですと、注射、薬の治療を次々受けさせられました。今考えると更年期での婦人科の病気ではなく、尿が変色するアルカプトン尿症が悪くなったの症状であった様で、誤診の結果投薬された薬注射他で、血圧も異常に上がり脳梗塞を引き起こす最悪の結末となりました。その後パソコンに首っ引きになり、米、独、ノルウェー等々での、オクロノーシスの治療方法検索の日々でした。そんな中で、自分の病名は、アルカプトン尿症とやっと正式な病名にたどり着きました。日本では、黒色尿症との病名ですが、自分の病名になかなかたどり着けなかった理由として、私たちの尿は、時間が少したつと徐々に葡萄酒色になり、黒色になります。空気に触れると黒色に変わります。ですから、病名が黒色尿症となっていることも、自分の病名にたどり着くのが遅くなる原因かとも思います。私など兄弟に、いつも赤小便、赤小便とよくからかわれたものでした。

その後日赤の腎臓内科の先生から、「あなたの右の腎臓は、生まれつき機能をしていません。もう一方の腎臓を大事にして下さいよ。」と教えて頂き、腎臓奇形がもたらす病気であることがわかった次第です。その後アメリカのマサチューセッツの研究所のアルカプトン尿症に対する治

療法、今後起こりえる病気等タインターネットにて教えて頂きました。米国では、ニチシノーンという薬が出ていてその薬の投薬を是非とも日赤の主治医より申し込んでもらうことを試みもしましたが、幼少期からの服用ですと効果あるのですが、当方のような年齢になるとすでに全身の間接空間に悪い物が溜まってしまっているからだめだとのこと。でも、私は 20 歳ごろから、この病気の症状として疲れやすかったので、絶えずりんご酢を水でうすめ疲れると多飲していたことでビタミン C を摂取していて、その結果、他の患者さんより症状が遅く出ているようです。日本では現在ビタミン C 多飲が唯一の薬ですが、かといって、去年は心筋梗塞をし、膝、臀部、脊髄、耳あらゆる空間という空間に石がたまり、血液中の赤血球、白血球、ヘモグロビンがどんどん少なくなり、鉄分を補っても補っても下がっていく症状は 60 歳ごろから今までの症状で日増しに悪化を辿っています。今のビタミン C の摂取量は、日本の医師法では禁止されている量で、3 時間ごとにシナール配合顆粒 12 錠です。でもその量は、年を重ねる度、増すそうです。でも、日本の医師法では、多量のビタミン C の投薬は不可との事。何とか、こんな病気の患者の存在もあることをご理解頂き、保険での多量の投薬可となる日を切望しています。また、当方のような希少難病認定からも漏れている病気の存在をご理解頂き、一日でも早く認定の救いの手を切望しています。



(*) 編集部註：「アルカプトン尿症」
有機酸代謝異常の一つですが、現在のところ
タンデムマス法では発見できません。GC/MS
による尿中有機酸分析で診断可能な病気です。

● 患者・家族から～③

手探りの20年～病気があっても明るい未来があると信じて～

M.S.母



私には今年二十歳になる娘と十六歳になる息子がいます。出産当時新生児マススクリーニングはなく、娘は二度の意識障害発作を経験し一歳七ヵ月の時、日本で初めてMCAD欠損症と診断されました。

娘は新生児期から呼吸状態が悪く常に苦しうでした。複数の医師から「お母さん心配しすぎです、この子は普通です。」と言われましたが娘には生命を脅かす何かがあるような気がして“ベビーセンス”という無呼吸アラームを付けて育てました。

一度目の発作は一歳三ヵ月の時でした。発熱・嘔吐をした翌朝意識がなく、蘇生にて一命を取りとめました。医師からは「脳が腫れていて痙攣が止まりません、自発呼吸もないので恐らく脳炎でしょう、このまま息を引き取るのを待つことになります。万が一回復したとしても重い障害が残ります。」と告知されました。しかし見た目は何の障害もないまでに回復し原因

不明のまま退院、その

四ヵ月後二度目の意識障害を起こしました。二人目の息子は元気な赤ちゃんでしたが、生後すぐに同病と診断されました。十歳くらいまでは体調不良時は度々低血糖発作を起こしましたが、大きな発作には至っていません。

二人は油脂の多い食事は受けつけなかったり、運動中具合が悪くなったり、毎食後菓を飲まなくてはなりません。体調が悪い時はすぐに病院受診し点滴をしなくてはなりません。制約や不安はありますが、二人はアメリカやオーストラリアにホームステイに行ったり、手探りで色々な事に挑戦しながら元気になっています。これも娘の診断をし、外来では忙しくてもいつも診察に時間を割いてくださっている主治医のおかげだと思っています。マススクリーニングでの早期診断、予防の大切さを身をもって経験し、今、二人が元気でいられることに感謝しています。

● 患者・家族から～④

夢は特別支援学校の教員

M.S.娘



私は4月から都内の国立大学教育学部に進学し、将来は特別支援学校の教員として働きたいと思っています。大学では吹奏楽サークルと週末に特別支援学校に通う子どもと遊ぶボランティアサークルに所属し、忙しくも充実した日々を送っています。

私の両親は小さい頃から病気によって将来生きる世界を狭めないように、そのために必要なのは教育であると様々な経験をさせてくれました。また患者会で同病の子どもたちと関わる中で、子どもの可能性を広げる教育という方面から成長に携わりたいと思い進学を決めました。

私は元々マイペースな性格であり病気によって「何で自分だけ？」と悩んだり親に当たったりすることはありませんでしたが、何をするにも人より遅い子でした。そんな私を病気があり日々の育児だけでも大変だったはずなのに、将

来のことまで考えずとそばで私ができるまで付き合ってくれた両親には感謝の気持ちでいっぱいです。

私は母からよく「あの時生き返ったのはあなたにはまだやるべきことが残っていたからだよ」と言われてきました。今までたくさんの人たちから恩を受けてきて、今度は私が社会に還元していく番だと思っています。今そのうちの一つはマススクリーニングによって発見された子どもや、その家族に病気があってもこんなに明るい未来があるんだよということを私自身が示していくことなのかなと思っています。

そして両親や医師をはじめたくさんの人たちに支えられて送れているこの日常に感謝し、同病の子どもたちの希望となれるようにこれからも頑張っていきたいと思います。

血中カルニチン二分画測定法が保険収載されました

新生児マスキングで発見される疾患の多くが、診断としてまた治療としてカルニチンの測定が必要とされています。

これまで、カルニチンの測定法としては、①アイソトープ法、②タンデムスペクトロメトリー法（タンデムマス法）、③酵素サイクリング法による二分画測定法が知られていました。

アイソトープ法は放射性物質を使用するので特殊な測定室、測定機器が必要でした。タンデムスペクトロメトリ法（タンデムマス法）は各種疾患の診断には必須ですが、治療の経過を見るには煩雑すぎ、さらには保険制度で測定できるにはいろいろな制限がありました。

今年2月に厚生労働省から酵素サイクリング法による二分画測定法が保険適応になったとの公示がなされました。これもいろいろな制約があるのですが、検査会社でも測定ができるようになりました。この検査試薬は病院などにある自動分析器に組み込むことが可能で、測定自体が全自動で行うことができるため非常に便利です。千葉県こども病院はすでに20年以上前から自動分析器に組み込んで測定しており、検査のオーダーから一時間あれば結果を得ることができていました。	腸栄養剤投与時)
	7. 肝不全 8. 腎不全、透析患者

【カルニチンが異常を示す疾患】

1. カルニチン輸送異常症（カルニチン
トランスポーター欠損症）
2. 脂肪酸代謝異常症
 - ① カルニチンサイクル
 - ② 脂肪酸β酸化異常症
3. 先天性有機酸血症
4. 薬物服用（バルブロン酸ナトリウム、
ピボキシル基をもつ抗生剤など）
5. 腎尿細管障害（ファンコニー症候群
など）
6. 栄養障害（低栄養、特殊ミルク、経
腸栄養剤投与時）
7. 肝不全
8. 腎不全、透析患者

【臨床検査の保険適用について（平成30年2月収載） 測定項目 測定方法 参考点数】

総カルニチン、遊離カルニチンそれぞれ酵素サイクリング法 95 点 両方で 190 点 (1900 円)

- ① 本検査は、酵素サイクリング法により測定した場合に算定する。
- ② 先天性代謝異常症の診断補助又は経過観察のために実施する場合は、月に1回を限度として算定する。
- ③ 静脈栄養管理若しくは経腸栄養管理を長期に受けている筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症若しくは小児の患者、人工乳若しくは特殊治療用ミルクを使用している小児患者、バルプロ酸ナトリウム製剤投与中の患者、**Fanconi** 症候群の患者又は慢性維持透析の患者におけるカルニチン欠乏症の診断補助若しくは経過観察のために実施する場合は、6月に1回を限度として算定する。
- ④ 同一検体について、本検査と **D010** 特殊分析の「8」先天性代謝異常症検査（1,176点）を併せて行った場合は、主たるもののみ算定する。
- ⑤ 本検査の実施に当たっては、関係学会の定める診療に関する指針を遵守する。

この縛りにより測定できないのは、20歳以上の重症心身障害などで経管栄養を行っている患者と肝臓疾患の患者などです。

カルニチン投与が必要か否かの診断のため、カルニチン投与での治療中のモニター検査のためなどに、この二分画測定法は非常に有効です。

カルニチンが必要な疾患の患者会や先天代謝異常症、小児神経疾患、重症心身障害児などを診療する医療者などの強い運動で、ようやく保険収載に至りました。

この測定法を皆様でうまく育てていくことが必要だと考えています。皆様のご協力をお願いいたします。

 TOPIX 執筆者

帝京平成大学 健康医療
スポーツ学部 看護学科
教授 高柳 正樹



編集後記

5月でも真夏日を観測する日もあり、だんだんと季節の節目が薄れていくように感じますが、いかがお過ごしですか？

寒暖差で体調管理が大変なところ、間もなく梅雨入りかと思われますので、お身体ご自愛下さい。

さて、本誌も皆さまのご協力により、今号で8号目の発刊となりました。
毎号、ご寄稿頂く原稿は大変勉強になり、様々な事を学ばせて頂いております。

先日、読者の方から、「患者さんの声にはとても説得力があると思いました。」とのご感想を頂きました。

私も毎号、編集作業をすすめていく中で、患者様・ご家族の皆様の文章には、大変勇気づけられ、元気とパワーを頂いております。

これからも、本誌を通じて、1人でも多くの方の希望になるように、また、マスキリーニングのフレッシュな情報を常にお伝えできる冊子であり続けるように、心がけてまいります。
引き続き、ご支援を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

次号のタンデムマス通信は、11月発刊を予定しております。どうぞ楽しみに。

(編集部 C.K.)

タンデムマス通信 Vol.8



発行日 2018年5月31日

発行者 NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会

URL : <http://tandem-ms.or.jp>

編集者 同協会 東京オフィス

〒151-0053 東京都渋谷区代々木 2-23-1-360

TEL : 03-3376-2551 FAX : 03-5358-8756

E-mail : TMS-Tokyo@tandem-ms.or.jp



第45回

日本マススクリーニング学会 学術集会

JAPANESE SOCIETY FOR MASS SCREENING

会期

2018 **8/17** (金)・**18** (土)

会場

ラフレさいたま

〒330-0081 埼玉県さいたま市中央区新都心3-2

会長

大竹 明

埼玉医科大学 小児科



ラフレさいたま



大宮益壽美術館

主催事務局

埼玉医科大学 小児科
〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38
TEL:049-276-1218 FAX:049-276-1790

運営事務局

株式会社コンベンション・ラボ内
〒252-0143 神奈川県相模原市緑区橋本6-4-12-4F
TEL:042-707-7275 FAX:042-707-7276
E-mail: jsms45@conventionlab.net





NPO法人 タンデムマス・スクリーニング普及協会
<http://tandem-ms.or.jp>